

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 9/22

(11) 공개번호 특1999-0077278
(43) 공개일자 1999년10월25일

(21) 출원번호	10-1998-0705424	(87) 국제공개번호	WO 1997/25980
(22) 출원일자	1998년07월 15일	(87) 국제공개일자	1997년07월24일
번역문제출일자	1998년07월 15일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1996/00512		
(86) 국제출원출원일자	1996년01월 16일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 캐나다 일본		
(71) 출원인	어드밴스드 폴리머 시스템즈 인크. 마이클 오코넬 미국 캘리포니아주 94063 레드우드 시티 헤븐 애비뉴 3696		
(72) 발명자	버얼리너, 데이빗, 엘. 미국 94025 캘리포니아주 애셔튼 셀바이 레인 380 네이치, 서지오 미국 94061 캘리포니아주 레드우드 시티 웹블리 코트 409		
(74) 대리인	김영, 주성민		

심사청구 : 없음

(54) 약물의 하부 위장관으로의 국소적 전달

요약

본 발명은 각각이 실질적으로 붕괴되지 않는 내부 공극 네트워크를 한정하는 다수의 경질 가교결합 중합체 비드 및 상기 공극 네트워크 내의 치료 유효량의 활성제 또는 활성 약물을 함유하는 조성물을 갖는 적합한 제형의 경구 섭취에 의한 특정의 결장 질병의 치료를 기재한다. 제형은 특히 결장 박테리아에 의해 공격받는 펙틴과 같은 다당류에 의해 처리되어, 약물이 결장에서 방출되도록 허용한다.

명세서

본원은 1995년 7월 29일자로 출원된 미국 특허원 제08/282,836호의 부분 연속 출원이다.

기술분야

본 발명은 염증성 장 질병과 같은 결장 질병의 치료에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 활성제를 위한 제형 및 상기 제형을 결장 질병을 국소적으로 치료하는 데에 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

다수의 상태는 관강(lumen) 또는 조직 중간체에서 위장(G.I.) 관의 관강으로 시작하거나 나타낸다. 본 발명에 관한 그러한 상태 중 한 군은 궤양 대장염 및 크론병과 같은 염증성 장 질병이다. 염증성 장 질병을 위한 최근의 치료 방법은 통상적으로, 바람직한 작용 부위가 흡수 부위에 존재할 수 있거나 그 부근에 존재할 수 있더라도, 약물이 전신적으로 흡수되는 제형을 사용한다. 국소적 약물 농도의 효능을 보장하기 위해서는 비교적 높은 전신 농도가 필수적이다. 이 방법의 일례는 염증성 장 질병용 프레드니솔론을 투여하는 것이다. 스테로이드는 국소적 작용을 유도하기 위해 제공되지만 전신 흡수되고, 이로써 노출이 계속 연장되는 경우, 부신이 위축될 수 있거나 기타 부작용이 전신적으로 초래될 수 있다.

전신 흡수를 방지하기 위해서 프로그래그 기술을 이용해 왔다. 이 방법은 흡수되지 않고 변형되어, 활성 종류를 위한 위장관 흡수 윈도우 또는 지대를 통과한 후 활성 종류를 제공하는 프로드러그를 필요로 한다. 이 방법의 일례는 염증성 장 질병용 술파 술라진을 사용하는 것이다.

프로드러그 접근법이 다수의 약물에 대해 수행되어 온 반면, 그 방법의 범위는 약물, 프로드러그 및 위장관 환경의 화학기술에 의존하기 때문에 제한받았다. 신규한 프로드러그는 가능한 경우, 각 활성 종류에 대해 개발되어야 한다.

발명의 개요

본 발명은

(a) 각각이 실질적으로 붕괴되지 않는 내부 공극 네트워크를 한정하는 다수의 경질 가교결합 중합체 비드, 및 염증성 장 질병 치료용 코르티코스테로이드 및 비 스테로이드성 소염제, 결장 악성종양 치료용 항종양제, 기생충 구제용 구충제 및 감염 치료용 항생제로 이루어지는 군으로부터 선택된, 상기 공극 네

트위크 내의 치료 유효량의 활성제를 함유하고, 초기에는 위장관에서 손상되지 않고 잔존하도록 처리하여 대장에서 또는 대장 부근에서 분해됨으로써 활성제가 대장에서 또는 대장 부근에서 느리게 조절된 속도로 방출되는 제형을 제공하고;

(b) 상기 제형을 경구 섭취하는 것

을 포함하여, 특정의 결장 질병을 치료하는 방법을 제공함으로써 상기의 문제를 회피시킨다.

본 발명의 방법에서 사용한 조성물은 외부 국소적 피부 투여용 방출계로서 사용해 왔고, 그러한 환경에서는 활성 물질이 조절된 속도로 방출될 수 있다는 것을 나타내었다. 이제, 본원에 기술한 특별 활성제를 사용하는 상기의 방출계가 위장관 내부에서 안전하고 효과적으로 사용될 수 있고, 질병에 걸린 조직이 존재하는 목적하는 위치로 방출될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 방출계가 활성 물질을 느리게 조절된 속도로 방출하기 때문에, 전신 흡수가 느려지거나 필수적으로 방지되는 동시에, 충분히 높은 국부적 농도의 약물이 질병 치료시 효과적인 것으로 제공된다. 코르티코스테로이드에 의해 전신 흡수가 다소 발생하는 정도까지, 전신 흡수의 속도가 느리기도 하지만, 본 발명에서 사용한 특별 코르티코스테로이드가 신체에서 역반응성이지도 않고, 신체에서 신속하게 대사하여 유의한 역충격을 갖지 않도록 하지 않기 때문에, 실질적인 역 부작용은 없다.

바람직한 한 양태에서 제형은 선택된 활성제를 이들의 공극 네트워크 내에 갖는 중합체 비드를 함유하는 제약적 캡슐제 또는 정제이다. 코르티코스테로이드와 같은 활성제는 통상적으로, 각 제약적 캡슐제 또는 정제 내에 1 내지 100 mg, 종종 약 5 내지 20 mg의 양으로 존재할 것이다.

바람직한 중합체 비드는 스티렌-디비닐벤젠 및 메틸 메타크릴레이트-에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트로부터 선택된 공중합체로부터 형성되고, 직경은 약 5 내지 200 μ , 바람직하게는 약 10 내지 40 μ 이다.

바람직한 양태는 또한, 활성 성분의 목적하는 작용 위치에서의 방출 지대의 조절을 제공한다. 예를 들면, 대장(일부 또는 이의 전체 길이)만이 궤양성 대장염에서 영향받는 반면, 크론병에서는 말단 회장과 상행 결장이 둘다 영향받는다. 바람직한 양태에서는 선택된 제형을 그것이 위장관의 예비 단계를 통해 통과시켜 활성제가 영향받은 위치에서 방출되도록 처리한다. 궤양성 대장염의 경우, 초기에는 위장관에서 손상되지 않고 잔존시켜 대장에서 또는 대장 부근에서 분해되도록 제형을 처리한다. 유사하게는, 크론병에서 제형이 회장과 결장의 교차점에 도달할 때까지, 초기에는 위장관에서 손상되지 않고 잔존시킨 다음, 분해되어 그 위치에서 활성제가 방출되도록 제형을 처리한다. 이는 중합체 비드 또는 제형을 처리하거나 또는 둘다를 함께 처리함으로써 수행된다. 예를 들면, 크론병 치료를 위해 바람직한 양태의 한 국면에서는 제형 중의 중합체 비드를 펙틴으로 코팅시킨다. 결장에 통상적으로 존재하는 효소가 펙틴과 반응하여 펙틴을 제거시킨 다음, 포획된 코르티코스테로이드를 방출시킬 때까지 코르티코스테로이드는 방출되지 않는다.

도면의 간단한 설명

도 1은 시험관내 히드로코르티손의 중합체성 공극 입자로부터의 방출의 플롯.

도 2는 실시예 4의 실험에서 사용한 3군의 래트군에서의 매일 건조 분(糞)의 중량.

도 3은 실시예 4의 실험에서 관찰한 래트의 분 중의 방사능 측정치.

<바람직한 양태의 설명>

본 발명과 관련하여 사용한 비드 또는 중합체(microsphere)는 당업계에 공지되어 있고, 어드밴스드 폴리머 시스템스(Advanced Polymer Systems)에 양도된 미국 특허 제5,145,675호(Won)에 상세히 기술되어 있다. 상기 특허의 기재는 본원에서 참조로서 인용한다. 특히, 본 발명은 그의 합성이 상기 참조의 특허 제'675호의 실시예 1.1에 기재되어 있는 스티렌 및 디비닐벤젠의 공중합체의 사용을 고려한다. 동일한 실시예에는 또한, 스테로이드를 중합체성 비드의 공극 네트워크 내에 포획시키는 방법을 설명한다. 유사하게는, 본 발명의 바람직한 양태에서 메틸 메타크릴레이트 및 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트의 공중합체의 사용을 고려한다. 그러한 공중합체 입자의 제조는 상기 참조의 특허 제'675호의 실시예 6.2에 기술되어 있다. 상기에 언급한 형태의 입자는 어드밴스드 폴리머 시스템스(미국 캘리포니아주 레드우드 시티에 소재함)가 빈(空) 입자 형태로 또는 본 발명에서 사용한 활성제가 로딩된 입자로서 시판하고 있다.

상기에 언급한 바와 같이, 선택된 코르티코스테로이드 또는 기타 활성제를 함유하는 중합체성 입자를 활성제 방출이 개시되는 위장관 지점을 조절하도록 처리할 수 있다. 이와 관련하여, 위에 대해 내성을 갖는 위에서는 손상되지 않고 잔존하지만 장에서는 분해되어 장 가용성(enterosoluble)인 장 차단제로 입자 및(또는) 제형을 코팅시킬 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 차단제는 미국 특허 제5,316,774호('Blocked Polymeric Particles Having Internal Pore Networks for Delivering Active Substances to Selected Environments')에 기재되어 있다.

장 차단제로서 적합한 상기 물질 중 1종은 위 환경에서는 손상되지 않고 잔존하지만 보다 높은 장 pH에서는 용해되는 것들이다. 이러한 유형의 물질은 이들을 고체 코어 약물 제형용 코팅으로서 사용해온 당업계에 공지되어 있다. 가장 효과적인 장용 물질은 pKa가 약 3 내지 5인 폴리산(polyacid)이다. 예시적 물질로는 지방-지방산 혼합물, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 등이 포함된다.

또한 장용피로서 적합한 것은 물질의 수성 분산액을 반응계내 중합시키거나 또는 흡수시킴으로써 중합체성 담체 입자 또는 제형으로 도입시킬 수 있는 다양한 폴리(메트)아크릴레이트이다. 적합한 폴리(메트)아크릴레이트는 pH 약 5 내지 7에서 카르복실레이트기로 변형되는 카르복실기를 함유하는 메타크릴산을 갖는, 에스테르 성분으로서의 메틸메타크릴레이트 및 에틸아크릴레이트의 공중합체를 포함한다. 따라서, 이들은 위액 내성인 수 불용성 물질 및 장내 생리적 pH 범위에 걸쳐 불용성인 메타크릴레이트 에스테르 공중합체를 형성시킬 수 있다. 장용 물질로서 유용한 특이 공중합체는 하기와 같다:

장용 물질	분자량	바람직한 단량 체 몰비
폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 공중합체	250 kD	1:1
폴리(메타크릴산, 메틸메타크릴레이트) 공중합체	135 kD	1:2 내지 1:2
폴리(에틸아크릴레이트, 메타크릴레이트)트리메틸암모니아에틸 메타크릴레이트 염화물	150 kD	1:2:0:2
폴리(에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)트리메틸암모니아 에틸메타크릴레이트 염화물	150 kD	1:2:0:2

본 발명은 경구 약물의 방출을 위해 사용할 수 있는 임의의 적합한 제형을 사용한다. 이와 관련하여, 약물을 이동시키는 중합체성 입자를, 예를 들면 이의 기재를 본원에서 참조로서 인용하는 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 16th Ed., 1982]에 기술된 바와 같이 다양한 공지의 제형으로 혼입시킬 수 있다. 투여하려는 조성물 또는 제형은 내부에 분산되는 중합체성 입자 내에 함유된 미리 선택된 양의 활성 물질(들)을 함유할 것이다. 통상적으로, 제약적으로 허용가능한 무독성 제형은 제약 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 활석, 셀룰로스, 포도당, 자당, 마그네슘, 탄산염 등과 같은 통상의 부형제를 사용하여 제조한다. 그러한 조성물은 액제, 현탁액제, 정제, 필제, 캡슐제, 산제 등의 형태일 수 있다.

상기에 주지한 바와 같이, 본 발명은 4가지 유형의 상이한 결장 질병의 치료에 관한 것이다. 바람직한 양태에서는 제형 및 방법이 염증성 장 질병의 치료에 특히 적합하다. 염증성 장 질병의 치료용 제형에서 사용한 바람직한 약물로는 히드로코르티손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 텍소코르톨 피발레이트, 부데소니드, 덱사메타손, 프레드니손, 프레드니솔론 및 트리암시놀론 아세토니드가 포함된다. 바람직한 코르티코스테로이드에 더하여, 아미노 살리실레이트 및 술파살라지온과 같은 비 스테로이드성 소염제가 역시 고려된다. 또한, 장 질병을 유리하게 치료하는 것으로 밝혀져온 기타 소염 성분은 본 발명의 조성물 및 방법에 의해 방출될 수 있다. 예를 들면, 최근의 임상 연구 결과, 궤양성 대장염은 이식 환자에게 통상적으로 제공되어온 약물인 시클로스포린에 의해 유리하게 치료될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 고려되는 또다른 종류의 약물은, 이미 언급한 바람직한 약물과 동일한 방식으로 중합체성 입자 내에 포획되는 프로드러그로서 언급된다. 프로드러그의 예는 덱사메타손-숙시네이트-덱스트란(Gastroenterology, 1994, 106:2 405-413), 부데소니드-β-D-글루쿠로니드(Gut, 1994, 35: 1439-1446) 및 덱사메타손-β-D-글루쿠로니드(Pharm Res, 1993, 10: 1553-1562)이다.

결장 악성종양 치료에 대해서는, 국부적 악성종양 치료에 대해 당업계에 공지된 적합한 항종양제를 제형으로 혼입시킬 것이다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 항종양제의 예는 메토크렉세이트, 5-플루오로우라실, 및 타목시펜, 시클로포스파미드, 메르캅토프린 에토포시드, 인도메타신, 세무스틴, 플루오로우라실, 플록수리딘 및 미토마이신과 같은 유사하게 기능하는 항종양제이다. 결장 감염의 치료를 위해 본 발명에서 사용하기에 적합한 항생제(항균제를 포함함)로는 술파닐아미드 및 이들의 유도체, 및 식품 섭취와 관련된 특별한 박테리아 감염을 치료하기 위해 구체적으로 고안된 기타 항생제가 포함된다. 추가의 예로는 술파아미드, 노르플록사신, 클로르팜페니콜, 테트라시클린 및 반코마이신이 포함된다.

기생충 구제를 위해 적합한 구충제로는 딜록사니드 푸로에이트, 메트로니다졸, 퀴나크린, 테트라시클린, 요오도퀸올, 데히드로에메틴, 암포테리신 B, 메벤다졸 및 티아벤다졸이 포함된다.

주지한 바와 같이, 약물을 제형으로부터 결장에서 또는 결장 부근에서 방출시키기 위한 비결은, 결장에 대해 특이하고 통상적으로는 결장 내에 한정된 박테리아가 존재하여 코팅을 공격하고 용해시키거나, 또는 코팅을 제형으로부터 제거하여 약물 방출을 허용하는 결장에 도달할 때까지 파괴되지 않거나 유의하게 제거되지 않는 코팅의 사용에 있다. 통상적으로, 코팅은 그것이 제약적 캡슐제 또는 정제이거나 무관하게, 중합체성 비드 또는 입자 상에 존재할 수 있거나 또는 제형의 외부 상에 존재할 수 있거나, 또는 중합체성 비드 및 제형 둘다의 위에 존재할 수 있다. 제형이 정제인 경우, 중합체성 비드 또는 입자의 '코팅'은 입자와 코팅 물질과의 혼합물을 압축시킴으로써 수득할 수 있다. 따라서, 용어 '코팅'이란 비드 또는 제형이 '코팅' 물질에 의해 실질적으로 둘러싸인 것으로서, 본원에서 광범위한 의미로 사용된다.

코팅 용으로 사용한 물질은 탄수화물, 전형적으로는 다당류이다. 바람직한 양태에서 다당류는 펙틴이다. 코팅으로서 유용한 다당류는 선택적으로 분해되거나, 또는 임의의 소화관에서가 아닌 결장에서만 용해된다. 예는 펙틴 염, 콘드로이틴, 셀룰로스, 헤미셀룰로스, 및 결장에 도달하기 전에는 소화 효소에 의해 분해되지 않거나 또는 흡수되는 기타 당이다.

중합체 비드 또는 제형 상의 다당류 코팅 양은 선택된 특별 다당류에 의존할 것이지만, 임의의 경우에는 결장에 도달할 때까지 손상되지 않고 잔존하기에 충분한 두께의 것일 것이다. 따라서, 바람직한 다당류 펙틴의 경우, 용해 및 방출이 선택된 특별 펙틴 및 주로, 그의 메톡시 함량에 의존할 것임이 밝혀졌다. 따라서, 메톡실화 정도가 큰 펙틴은 제형에 대한 보호 정도가 메톡실화 정도가 보다 적은 상기 펙틴보다 큼을 나타낸다. 메톡실화 정도가 70%인 펙틴 USP는 볼머 펙틴(Bulmer Pectin)(영국에 소재함)이 시판하는 바람직한 물질의 일례이다. 코팅 두께는 제형 내에 두는 경우에 의존할 것이다. 중합체 입자 자체를 코팅하는 경우, 두께는 보다 얇은 범위의 단부에 존재할 것이지만, 전체 제형 상의 코팅은 보다 두꺼운 범위의 단부에 존재할 수 있다. 유용한 두께 범위는 약 0.1 내지 약 1.0 mm이다.

실시예

하기 실시예 1 및 2는 본 발명에서 사용할 수 있는 정제 제형(실시예 1) 및 캡슐제 제형(실시예 2)을 설명한다.

<실시예 1>

<정제 형태>

미크로스폰지(MICROSPONGE)^{R1}(¹ 내부 공극 네트워크를 갖는 그의 가교결합 중심체 중합체 비드에 도포된, 어드밴스드 폴리머 시스템스, 인코포레이티드(미국 캘리포니아주 레드우드 시티에 소재함)의 등록상표명임) 시스템에 포획된 적합량의 코르티코스테로이드를 함유하는 정제를 하기 조성으로 제조할 수 있었다:

정제 성분	중량
코르티코스테로이드를 갖는 미크로스폰지 ^R 시스템	250 mg
펙틴	200 mg
이염기성 인산칼슘	100 mg
유드라짓 100S ²	100 mg
마그네슘 스테아레이트	10 mg

²유드라짓(Eudragit) 100S: 뢰 파르마 게엠베하(Roehm Pharma GmbH)(독일 다름슈타트에 소재함)의 제품인 폴리(메틸메타크릴레이트-코-메타크릴산) 장용피용 차단제.

포획 제제

코르티코스테로이드를 갖는 시스템은 하기 A, B 및 C이다:

A) 아크릴레이트 공중합체 중의 10% 히드로코르티손

아크릴레이트 공중합체 중의 10% 히드로코르티손	포획물 g당 조성
히드로코르티손	100 mg
아크릴레이트 공중합체(APS형 E 101 ³)	900 mg

³APS형 E 101, E 140 및 E 104: 메틸 메타크릴레이트-에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트 공중합체로부터 형성된 중합체 비드. 어드밴스드 폴리머 시스템스, 인코포레이티드(미국 캘리포니아주 레드우드 시티에 소재함)의 제품임. 중합체는 입도 및 공극이 상이하고, 모두의 직경은 약 8 내지 25 μ 이다.

이 포획물은 미국 특허 제5,145,675호에 기술한 바와 같이 제조할 수 있다. 즉, 5% w/w의 히드로코르티손 용액은 600 mg의 히드로코르티손을 12 g의 에탄올에 첨가한 다음 65°C까지 가열함으로써 제조한다. 이어서, 이 용액의 작은 용적(1 mL 미만)을 호박색 병 내의 4.5 g의 블랭크 중합체형 E 101에 첨가한 다음, 압설기를 수초 동안 사용하여 서서히 교반한다. 이 공정은 총 5 g의 용액이 첨가될 때까지 반복한다. 병의 뚜껑을 덮은 다음, 로울러 분쇄기 상에 1시간 동안 두어 내용물을 혼합한다. 이어서, 중합체를 65°C 오븐에서 2.5시간 동안 건조시킨다. 포획물을 제조하기 위해 사용한 유기 용매 중의 히드로코르티손 용해성이 낮기 때문에, 중합체 중의 적절한 약물 수준을 달성하여 치료에 적합한 약물을 제조하기 위해서는 이 공정을 포획된 중합체를 50°C 오븐에서 밤새 건조시키는 것을 포함하는 제2포획 단계 동안 반복한다.

B) 아크릴레이트 공중합체 중의 5% 베클로메타손

아크릴레이트 공중합체 중의 5% 베클로메타손	포획물 g당 조성
베클로메타손 디프로피오네이트	50 mg
아크릴레이트 공중합체(APS형 E 140)	950 mg

2.5% w/w의 베클로메타손 용액은 300 mg의 베클로메타손을 12 g의 에탄올에 첨가한 다음, 65°C까지 가열함으로써 제조한다. 이어서, 이 용액의 작은 용적(1 mL 미만)을 호박색 병 내의 4.75 g의 블랭크 중합체에 첨가한 다음, 압설기를 수초 동안 사용하여 서서히 교반한다. 이 공정은 총 5 g의 용액이 첨가될 때까지 반복한다. 병 뚜껑을 덮은 다음, 로울러 분쇄기 상에 1시간 동안 두어 내용물을 혼합한다. 이어서, 중합체를 65°C 오븐에서 2.5시간 동안 건조시킨다. 이 공정은 포획된 중심체 중합체를 50°C 오븐에서 밤새 건조시키는 것을 포함하는 제2포획 단계 동안 반복한다.

C) 아크릴레이트 공중합체 중의 5% 부데소니드

아크릴레이트 공중합체 중의 5% 부데소니드	포획물 g당 조성
부데소니드	50 mg
아크릴레이트 공중합체(APS형 E 104)	950 mg

2.5% w/w의 부데소니드 용액은 300 mg의 부데소니드를 12 g의 테트라히드로푸란에 첨가한 다음, 65°C까지 가열함으로써 제조한다. 이어서, 이 용액의 작은 용적(1 mL 미만)을 호박색 병 내의 4.75 g의 블랭크 중합체에 첨가한 다음, 압설기를 수초 동안 사용하여 서서히 교반한다. 이 공정은 총 5 g의 용액이 첨가될 때까지 반복한다. 병 뚜껑을 덮은 다음, 로울러 분쇄기 상에 1시간 동안 두어 내용물을 혼합한다. 이어서, 중합체를 65°C 오븐에서 밤새 건조시킨다. 이 공정은 제2포획 단계 동안 반복하여 목적하는 페이로드(payload)를 수득한다.

정제 제제

정제는 유드라짓을 제외하고는, 약물을 함유하는 지시량의 중합체 포획물 및 조성물 중에 기재된 나머지

성분들을 혼합함으로써 제조한다. 정제는 스테인리스강 주형 및 적합한 수압 프레스를 사용하여 압축 압밀시켜 제조한다.

이어서, 이들 정제를 유드라짓 100S로 팬코팅(pan-coating)시켜 장용피를 제공함으로써, 정제가 약물의 분해 또는 조급한 약물 방출없이 위를 통해 횡단하도록 허용할 것이다. 정제를 코팅하기 위해서는 정제를 약 40 내지 45°C에서 적합하게 가열된 회전 드럼 내에 두고, 회전하에, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세톤 중의 적절량의 유드라짓 용액을 회전하는 정제에 서서히 첨가하여, 용매를 증발시켜 균일한 코팅을 수득한다.

<실시예 2>

<캡슐 형태>

캡슐 형태	캡슐당 조성
코르티코스테로이드를 갖는 마이크로스포지 ^R 시스템	250 mg
펙틴 (또는 기타 적합한 다당류)	150 mg

포획된 코르티코스테로이드를 함유하는 중합체는 상기 실시예 1 A), B) 또는 C)에 기술한 바와 같이 제조한다. 펙틴 용액은 1.5 g의 펙틴(용해를 촉진시키기 위해 0.5 mL의 에탄올로 습윤화시킴)을 약 50°C까지 가열한 30 mL의 물 중에 용해시킴으로써 제조한다. 현탁액은 투명한 점성 용액이 수득될 때까지 이 온도에서 온화하게 교반하면서 유지시킨다. 이어서, 코르티코스테로이드를 함유하는 2.5 g의 중합체를 적합한 유리 또는 금속 용기 내에 두어, 그것을 가열하는 공간 회전시킬 수 있어 교반된 그 내용물이 응집되지 않도록 방지할 수 있다. 이어서, 펙틴 용액을 소 분획으로 중합체에 서서히 첨가하는 동안, 용기를 회전시키고 계속 가열한다. 혼합물이 건조될 때, 완결될 때까지 보다 다량의 펙틴 용액을 첨가한다. 입경이 약 0.6 내지 1.0 mm인 입자 물질을 수득한다. 보다 큰 덩어리는 유리 막대 또는 기타 적합한 용구로 보다 작은 입자로 용이하게 분쇄시킨다.

이렇게 하여 수득한 건조 재료를 400 mg의 분획으로 분할하고, 각각을 젤라틴 캡슐에 둔다. 별법으로, 보다 작은 캡슐을 목적하는 경우, 200 mg의 분획을 사용할 수 있다.

이어서, 적절하게 밀봉된 이들 캡슐을 온화하게 가열된 코팅 팬(약 40°C)에 두고, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세톤 중의 유드라짓 100S 용액을 회전하에 텀블링 캡슐에 서서히 첨가하여, 용매가 증발할 때 균일한 코팅을 수득한다.

유사한 예의 정제 또는 캡슐 형태는 항종양제, 항균제 등과 같은 기타 약물의 중합체성 포획물을 미국 특허 제5,145,675호에 기술된 바와 같은 상이한 중합체 조성물, 입도 및 공극의 마이크로스포지^R 시스템에서 사용함으로써 고안될 수 있다.

하기 실시예는 본 발명의 제형 및 방법의 안전성을 설명할 것이다.

<실시예 3>

<히드로코르티손의 시험관내 방출>

방사는 동위 원소로 표지된 히드로코르티손을 입경 약 25 μ m의 메틸 메타크릴레이트-에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트의 공극 중합체성 입자 중의 로딩 10 중량%로 포획시켰다. 방사능 표지된 히드로코르티손은 5% 에탄올성 용액을 각 단계에서 사용하는 2단계로 포획시켰다. pH 7.5에서 포획된 히드로코르티손의 방출은 5 μ m 메시의 바구니가 구비된 개질된 USP 용해 장치를 사용하여 150 rpm의 교반 속도로 측정하였다. 60%의 포획된 히드로코르티손은 처음의 2시간 내에 방출되고, 이때 다음의 6시간에 걸쳐 추가의 15%가 방출된다. 유리 방사능 표지된 히드로코르티손의 용해율도 역시 측정하였다. 유리 히드로코르티손의 용해율은 처음의 2시간 동안 포획된 약물과 유사하였지만 또다른 6시간 내에 모두 용해되었다. 이 비교 연구의 결과를 도 1에 도시한다.

<실시예 4>

이 실시예는 본 발명의 제형을 동물체 위장관 내부에서 사용할 때 이의 안전성을 나타낸다. 연구를 래트에서 수행하여, 마이크로스포지 중합체성 비드의 총 제거 시간, 및 단일 경구 투여후 래트 내의 비드로부터의 임의의 추출가능성 물질의 흡수를 측정하였다.

3마리 처리군을 구성하였다. 12마리의 래트를 측량하였고 4군으로 분할하였다. 각 처리군은 4군 각각으로부터인 1마리의 래트에게 무작위로 배당하였다. 제1처리군(제1군)은 2 mL의 염수가 위관에 의해 제공된 대조군이었다. 제2군 래트에게 2.6 x 10⁶ dpm의 ¹⁴C 방사능 동위 원소로 표지한 200 mg의 메틸 메타크릴레이트-에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트 공중합체 비드(어드밴스드 폴리머 시스템스의 제품임)를 함유하는 2 mL의 염수 슬러리를 제공하였다. 제3군 래트에게 2.6 x 10⁶ dpm의 ¹⁴C 방사능 동위 원소로 표지한 200 mg의 스티렌-디비닐 벤젠 공중합체 비드(어드밴스드 폴리머 시스템스의 제품임)를 함유하는 2 mL의 염수 슬러리를 제공하였다.

뇨 및 분을 연속 7일 동안 매일 각 동물로부터 수집하였다.

7일 후, 모든 동물에 대해 검사를 수행하여 해부학적으로 육안 관찰하였고 방사능을 측정하였다. 중합체 비드가 늑막 공간에서 관찰된 제3군의 동물 1마리에서만 육안으로 발견되었다. 방사능은 이 재료(154,299 dpm/0.048)에서 뿐만 아니라, 폐(155 dpm/0.099)에서도 발견되었다. 방사능이 육안 실험시 나타나지 않았지만, 제2군의 동물 1마리의 폐(3,299 dpm/0.066 g) 및 식도(1,388 dpm/0.58 g)에서는 발견되었다. 이들 2마리 동물은 중합체 비드를 위로 투여함에 있어서의 기술적 오차를 나타낸다. 따라서, 이들 동물은 시험 결과의 그래프에서 배제시켰다.

방사능을 각 동물에 대해 하기 조직 및 유체에서 측정하였다: 뇌; 고환; 신장; 간; 췌장; 심장; 폐; 식도; 위; 십이지장; 공장; 회장; 맹장; 하행 결장; 혈액; 뇨; 및 위, 십이지장, 공장, 회장, 맹장 및 하행 결장으로부터의 분의 세척액. 상기에 기술한 2마리의 동물을 제외하고는, 상기 대조군의 어떠한 조직 또는 유체에서도 방사능이 없었다.

도 2의 그래프는 3군의 래트 각 군에서의 매일 분의 건조 중량을 도시한다. 편차 분석은 제3군의 분 중량이 나머지 2군과 상이하다는 것을 나타내기 위해 충분히 민감하다.

기대하였던 바와 같이, 방사능은 나머지 래트의 매일 분 시료에서 발견되었다. 도 3은 제1일째 분에서 나타난 대부분의 방사능을 도시한다. 계산된 총 분 회수율은 110%, 100%, 95%(제2군) 및 93%, 92%, 2%(제3군)이었다.

분의 방사능 측정에서 2가지가 기이하였다. 대조군 래트중 1마리는 하나의 분 시료에서 많이 계수되었고, 제3군 래트중 1마리는 투여된 방사능 중 2%만이 배설되었다. 이 동물의 기관 또는 장에서는 방사능이 없었다. 따라서, 분을 보유하기 때문에 조사연구결과가 없었다. 이들 시료를 거부하는 독립적인 이유는 없으며, 이들 시료는 보고된 결과에 남게 된다.

결론적으로, 데이터는 방사능 동위 원소로 표지된 미크로스폰지를 수용하는 양군에 대해 분 중의 중합체성 비드가 신속하고 완전하게 제거되었음을 나타낸다.

<실시예 5>

또다른 연구를 수행하여, 상기 제 '675호 특허의 실시예 6.2에 따라 제조된 메틸메타크릴레이트 및 디메틸 디메타크릴레이트로부터 형성된 공극 중합체성 입자를 사용하는 28일 동안 래트에서 경구 투여의 잠재적 독성을 측정하였다. 빈(空) 입자를 래트에게 자발 공급하였고, 입자가 공극 내에 광유를 함유한 동일한 입자를 비교하기 위해 공급하였다. 2가지 형태(광유가 존재함 및 부재함)의 중합체성 입자를 공급한 연구 결과, 중량 증량, 식품 섭취 또는 분 배설에 대해 유해한 효과를 전혀 나타내지 않았다.

<실시예 6>

<인간에서의 중합체성 비드의 경구 투여 연구>

5명의 피실험자에서 연구하였다. 요약하면, 각 피실험자는 어드밴스드 폴리머 시스템스, 인코포레이티드의 제품인 ^{14}C -방사능 동위 원소로 표지된 중합체성 중심체의 투여량을 섭취하기 전 1일 동안 및 상기 섭취 후 7일 또는 9일중 하루 동안에 자신의 모든 분을 수집하였다. 정확한 제공된 투여량은 $10\ \mu\text{Ci}$ 의 ^{14}C 를 함유하는 약 1 g이었다.

매일의 분 각각을 60°C 에서 1주일 이상 동안 건조시킨 후, 800°C 에서 N_2 및 O_2 스트림에서 분을 생물학적 산화제를 사용하여 소각시켜 각 분의 ^{14}C 를 측정하였다. 생성된 $^{14}\text{CO}_2$ 를 섬광 각테일 중에서 트래핑(trapping)시켰고, 표준 액체 섬광 계수 기술을 이용하여 ^{14}C 를 측정하였다. 각 분 중의 정확한 ^{14}C 양은 산화된 시료의 중량, 매일의 총 분 중량 및 산화된 시료 중에 측정된 ^{14}C 를 이용하여 계산하였다.

각 분 중의 ^{14}C 값은 섭취된 투여량의 %로서 나타내었다.

하기 요약은 배설 시간 조절의 변화성을 나타낸다. 그러나, 그것은 피실험자 C.R.을 제외한 모든 피실험자가 연구 6일째(또는 투여량 섭취 후 5일째)까지 투여량을 배설하였음을 나타내었다. C.R.은 피실험자가 투여량 섭취 후 4일까지 실질적으로 배설하지 않았다는 점에서 진기하였다. 피실험자는 8일째까지 자신의 투여량 모두를 배설하지 않았다. 이는 느린 배설을 나타내며, 피실험자가 자신의 투여량의 91.97% (나머지 피실험자 모두보다 적은 값) 만을 배설한 이유 때문에 8일째 후 피실험자의 분을 수집하지 않았다는 사실을 나타낸다.

표 중의 결과는 98.76 ± 1.99 의 섭취된 투여량이 5명의 피실험자에서 배설되었다는 것을 나타낸다. 실험 값은 이들 값이 통계적으로 100%와는 유의하게 상이하지 않다는 것을 나타낸다. 임의의 피실험자 시험에서 뇨에서 측정된 방사능은 없었다.

요약하자면, 결과는 경구 섭취후 분 중의 ^{14}C 표지된 중합체성 중심체가 완전히 제거되었다는 것을 나타내었다. 또한, 분 중의 방사능 피크는 투여후 48 내지 72시간에 나타났으며, 이때 위장관을 통한 느린 통과를 나타내었다.

하기 표 1은 연구 결과의 요약이다.

[표 1]

섭취된 중심체의 1일 배설률 %의 요약

피실험자	H.J.	C.R.	B.K.	L.N.	D.H.	평균값 $\pm$ 표준 편차
1	0	0	0	0	0	0
2	15.24	0	56.34	4.02	0.04	23.87 ± 9.57
3	74.55	0.09	-	67.95	2.51	29.02 ± 15.50
4	13.91	6.53	32.31	25.6	86.18	32.91 ± 12.60
5	0.84	70.28	10.60	0.015	7.53	20.43 ± 13.04

6	0.03	8.78	3.03	0.02	0.87	2.55 ± 1.48
7	0.12	2.74	-0.02	-0.01	0.08	0.58 ± 0.48
8	0.08	3.55	0.03	0.01	-0.01	0.73 ± 63
9				-0.02	-0.01	-0.015
10				0.01	-0.04	-0.015
합계	104.77	91.97	102.29	97.58	97.21	98.76 ± 1.99

<실시예 7>

회장루 조성술(ileostomy)한 피실험자의 위장관을 수반하여 연구하였다. 환자 모두에게 중심체에 ^{14}C -히드로코르티손을 로딩시킨 실시예 2에 기술한 것과 유사한 캡슐을 제공하였다.

이 연구에서는, 뇨 및 회장 유출물 둘다에서 시험 물질을 함유하는 캡슐의 섭취 후 3 내지 5일 동안 ^{14}C -히드로코르티손을 측정하였다. 피실험자 3에서, 뇨 및 회장 유출물을 자주 수집하여, ^{14}C 제거 시간을 지정할 수 있게 되었다. 1명의 피실험자로부터의 회장 유출물은 건조 공정 동안 뜻하지 않게 파괴되었다. 따라서, 4명의 피실험자로부터의 데이터만을 평가할 수 있다.

하기는 평가가능한 피실험자 각각에 대한 회장 유출물 및 뇨 중의 ^{14}C 회수율 %이다. 표 II는 전체 수집에 대한 회수율을 나타내는 반면, 표 III은 회장 유출물 또는 뇨 중의 배설 시간 조절을 나타낸다.

[표 II]

전체 수집			
	회수율(%)		
	회장 유출물(%)	뇨(%)	
피실험자 1	53.8	46.2	
피실험자 2	98.0	2.0	
피실험자 3	(평가 불능)		
피실험자 4	93.3	6.7	
피실험자 5	96.3	3.7	
평균값	85.4	14.6	

[표 III]

시간 조절된 배설					
회수율(%)					
	회장 유출물(%)		뇨(%)		
피실험자 1	0 내지 24시간	49.3	0 내지 24시간	35.0	
	24 내지 48	4.3	24 내지 48	10.9	
	48 내지 72	0.3	48 내지 72	0.4	
피실험자 2	0 내지 14시간	0.0	0 내지 22시간	0.1	
	14 내지 22	4.3	22 내지 24	0.5	
	22 내지 25	85.8	24 내지 29	0.9	
	25 내지 31	0.8	29 내지 32	0.2	
	31 내지 38	3.4	32 내지 36	0.1	
	38 내지 120	0.0	36 내지 120	0.0	
피실험자 3	(평가 불능)		(평가 불능)		
피실험자 4	0 내지 3시간	0.0	0 내지 3시간	0.1	
	3 내지 9	20.5	3 내지 9	3.1	
	9 내지 16	71.5	9 내지 16	2.4	
	16 내지 25	1.2	16 내지 25	0.9	
	25 내지 96	0.0	25 내지 32	0.2	
			32 내지 96	0.0	
피실험자 5	0 내지 5시간	0.5	0 내지 6시간	0.0	
	5 내지 16	93.5	6 내지 10	0.3	
			10 내지 12	0.8	
			12 내지 22	1.4	
	16 내지 24	0.7	22 내지 24	0.6	
	24 내지 28	0.3	24 내지 30	0.2	

	28 내지 34	0.2	30 내지 96	0.0	
	34 내지 48	0.3			
	48 내지 72	0.6			
	72 내지 96	0.3			

전체 수집물의 실험 결과, 3명의 피실험자에서는 회장 유출물에서의 ^{14}C 배설이 거의 완전하였다는 것을 나타낸다. 1명의 피실험자에서는 53.8%의 ^{14}C 를 회장 유출물에 의해 배설하였다. 나머지 3명과 비교한 상기 1명의 피실험자의 결과들 사이의 차이에 대한 이유는 공지되지 않는다.

회장 유출물에 대해 시간 조절된 배설 데이터의 실험 결과, 캡슐 섭취 후 24시간 내에 거의 모두 배설되었다는 것을 나타낸다. 상기 24시간 내의 정확한 시간 조절은 그러한 시간 조절을 평가할 수 있었던 3명의 피실험자들 사이에서 약간 변화하였다. 1명에서는 섭취 후 22 내지 25시간에서 회장 배설이 가장 많았고; 또다른 피실험자에서는 3 내지 16시간에서 회장 배설이 가장 많았고; 세번째 피실험자에서는 5 내지 16시간에서 회장 배설이 가장 많았다. 이 변화성은 위에서의 캡슐의 체류 시간 차이 때문일 수 있다. 큰 입자의 위로부터 소장으로의 이동은 다수의 인자에 의존한다. 하나의 중요한 인자는 식사와의 관계이다. 본 연구에서 사용한 것과 같은 캡슐은 식사로부터의 모든 영양물이 위 및 소장에 남겨질 때까지 위를 떠나지 않을 수 있다.

이들 결과는, 정상인 개체(회장루 조성술하지 않음)에서는 활성 성분이 우선적으로 결장에서 방출될 것이어서, 약물의 치료적 잇점을 최대화시키고 전신 흡수를 최소화시키는 것을 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

각각이 실질적으로 붕괴되지 않는 내부 공극 네트워크를 한정하는 다수의 경질 가교결합 중합체 비드, 및 염증성 장 질병 치료용 코르티코스테로이드 및 비 스테로이드성 소염제, 결장 악성종양 치료용 항종양제, 기생충 구제용 구충제 및 감염 치료용 항생제로 이루어지는 군으로부터 선택된, 상기 공극 네트워크 내의 치료 유효량의 활성제를 함유하는 제약 조성물을 포함하고, 초기에는 위장관에서 손상되지 않고 잔존하여 대장에서 또는 대장 부근에서 분해되는 다당류를 함유함으로써 활성제가 느리게 조절된 속도로 방출되는, 결장 질병을 치료하기 위한 경구 섭취용 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제형이 위에서의 산성 조건에 의한 분해를 보호하기 위한 장 차단제를 함유하는 것인 결장 질병을 치료하기 위한 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제형을 초기에는 손상되지 않고 잔존하도록 처리하지만 그러한 처리에 의해 중합체 성 비드는 결장 박테리아에 의해 분해될 때까지 손상되지 않고 잔존하는 다당류에 의해 둘러싸여 대장에서 또는 대장 부근에서 분해됨으로써 상기 활성제가 결장에서 방출되는 것인 결장 질병을 치료하기 위한 제형.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 다당류가 펙틴인 결장 질병을 치료하기 위한 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 활성제가 제형 중에 약 1 내지 100 mg의 양으로 존재하는 것인 결장 질병을 치료하기 위한 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제형이 염증성 장 질병의 치료 용으로 제형화되고, 상기 활성제가 히드로코르티손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 텍소코르톨 피발레이트, 맥사메타손, 프레드니손, 부데소니드 및 프레드니솔론 및 트리암시놀론 아세토니드로 이루어지는 군으로부터 선택된 코르티코스테로이드인 결장 질병을 치료하기 위한 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 제형이 정제이고, 정제의 처리가 결장 박테리아에 의해 분해될 때까지 손상되지 않고 잔존하고 정제로 압축되거나 정제 상에 코팅되는 다당류의 첨가를 포함하는 것인 결장 질병을 치료하기 위한 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 제형이 내부에 상기 중합체 비드를 함유하는 제약적 캡슐이고, 제형이 결장 박테리아에 의해 분해될 때까지 손상되지 않고 잔존하고 상기 중합체 비드 또는 상기 제약적 캡슐 상에 코팅되는 다당류에 의해 처리되는 것인 결장 질병을 치료하기 위한 제형.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 정제 상에 코팅된 장 차단제를 외부층으로서 포함하는 결장 질병을 치료하기 위한

제형.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 제약적 캡슐 상에 코팅된 장 차단제를 외부층으로서 포함하는 결장 질병을 치료하기 위한 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 중합체 비드가 스티렌-디비닐벤젠 및 메틸 메타크릴레이트-에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트로 이루어지는 군으로부터 선택된 공중합체로부터 형성되고, 선택된 중합체 비드는 직경이 약 5 내지 200 μ 인 결장 질병을 치료하기 위한 제형.

청구항 12

(a) 각각이 실질적으로 붕괴되지 않는 내부 공극 네트워크를 한정하는 다수의 경질 가교결합 중합체 비드, 및 염증성 장 질병 치료용 코르티코스테로이드 및 비 스테로이드성 소염제, 결장 악성종양 치료용 항종양제, 기생충 구제용 구충제 및 감염 치료용 항생제로 이루어지는 군으로부터 선택된, 상기 공극 네트워크 내의 치료 유효량의 활성제를 함유하는 제약 조성물을 포함하고, 초기에는 위장관에서 손상되지 않고 잔존하도록 처리하여 대장에서 또는 대장 부근에서 분해되는 제형을 제공하고;

(b) 상기 제형을 경구 섭취하는 것

을 포함하는 결장 질병의 치료 방법.

청구항 13

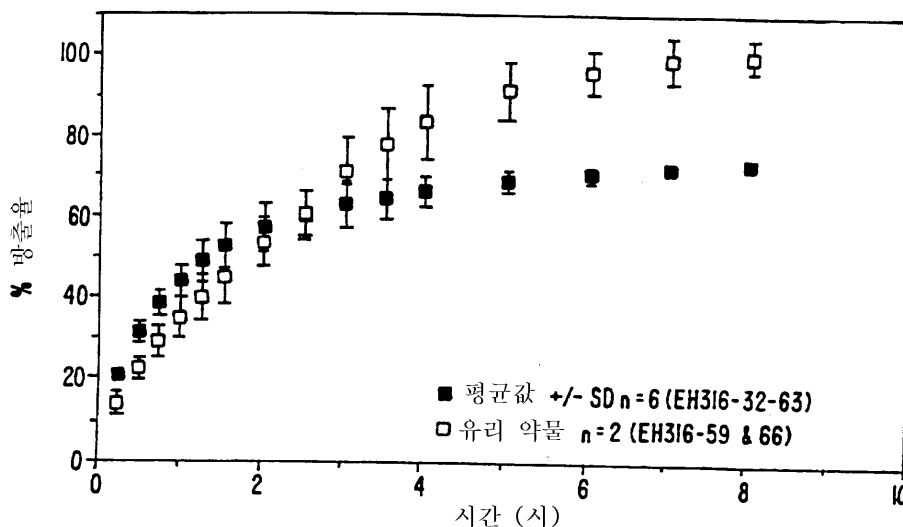
제12항에 있어서, 상기 결장 질병이 염증성 장 질병이고, 상기 제형이 상기 중합체성 비드를 함유하는 제약적 캡슐인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 활성제가 히드로코르티손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 텍소코르톨 피발레이트, 부데소니드 및 트리암시놀론 아세토니드로 이루어지는 군으로부터 선택된 코르티코스테로이드이고, 제형 중에 약 1 내지 100 mg의 양으로 존재하는 방법.

도면

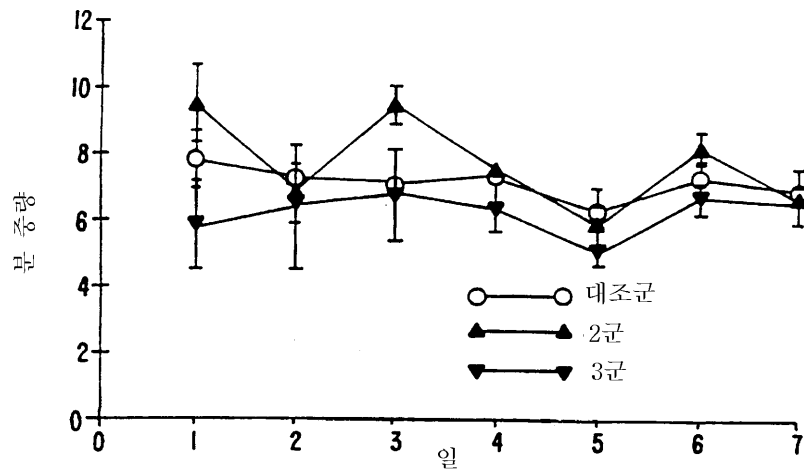
도면1



실험 명세:

장치:	개질된 용해 장치
용해 매질:	50mM KH ₂ PO ₄ pH 7.5
D.M. 온도:	37°C
교반 속도:	150 RPM
시료 분석:	삼중수소 기준 신탈레이션 계수
중합체 비드	
시료 크기:	~110 mg
시료 로딩:	[1, 2- ³ H] 히드로코르티손을 갖는 9.5% 히드로코르티손
입경:	25 μ m
유리 약물 시료 크기:	[1, 2- ³ H] 히드로코르티손을 갖는 10mg 이하의 히드로코르티손

도면2



도면3

