



공개특허 10-2019-0122203



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0122203
(43) 공개일자 2019년10월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/315* (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/2045 (2013.01)
A61K 31/315 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7015742
- (22) 출원일자(국제) 2017년10월31일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년05월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/SG2017/050544
- (87) 국제공개번호 WO 2018/084805
국제공개일자 2018년05월11일
- (30) 우선권주장
10201609137P 2016년11월01일 싱가포르(SG)
- (71) 출원인
자일로닉스 아이피 홀딩스 퍼티이. 엘티디.
싱가포르 079906, 79 안슨 로드 07-03
- (72) 발명자
정 진혁 프레드
싱가포르, 싱가포르 437522, 풀 로드 31
- (74) 대리인
장명구

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **감마-폴리글루탐산 및 아연 조성물**

(57) 요 약

본 발명은, 요망하는 또는 필요로 하는 사람에게 아연을 제공하기 위한 식이 요법 보충제로서의 용도를 위한, γ-폴리글루탐산, 아연 염, 및 위장-내성 물질을 포함하는, 영양 보충제 조성물을 포함하는, 아연을 투여하기 위한 조성물, 및 고체 제형 가령 정제 및 캡슐로서, 및 액체 제형으로서 그러한 조성물을 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 33/30 (2013.01)

A61K 9/0095 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/2095 (2013.01)

A61K 9/2866 (2013.01)

A61K 9/5042 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

약 5 kDa 내지 약 300 kDa의 범위인 수 평균 분자량을 갖는 약 10 - 40 wt%의 γ -폴리글루탐산, 고체 제형 당 존재하는 아연의 양은 약 1 mg 내지 약 100 mg인 아연 염, 및 위장-내성 물질을 포함하는, 경구 투여를 위한 고체 제형으로서 제제화된, 아연을 투여하기 위한 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, γ -폴리글루탐산은 약 50 kDa 내지 약 100 kDa의 범위인 수 평균 분자량을 갖는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 아연은 고체 제형 당 약 1 mg 내지 약 50 mg의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항에 있어서, 상기 아연 염은 영양학적으로 수용 가능한 아연 염인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항에 있어서, 상기 아연 염은 아연 클로라이드, 아연 설페이트, 아연 시트레이트, 아연 아세테이트, 아연 피콜리네이트, 아연 글루코네이트, 아미노산-아연 칼레이트, 및 그의 조합으로부터 선택되는 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항에 있어서, 상기 고체 제형은 정제 또는 캡슐인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항에 있어서, 상기 위장-내성 물질은 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, (i) 아크릴레이트 에스테르, (ii) 메틸아크릴레이트 에스테르, 및 (iii) 메타크릴산, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 하이프로멜로스 프탈레이트, 소듐 알지네이트, 셀락, 제인, 및 그의 조합으로부터 선택된 둘 또는 그 이상의 단량체의 공중합체로부터 선택되고, 위장-내성 결합제로서 또는 위장-내성 외부 코팅으로서 상기 조성물 내에 포함되는 조성물.

청구항 8

γ -폴리글루탐산, 아연 염, 및 위장-내성 외부 코팅을 포함하는 고체 제형을 제조하기 위한, 다음을 포함하는 방법:

(a) 약 5 kDa 내지 약 300 kDa의 범위인 수 평균 분자량을 갖는 γ -폴리글루탐산, 아연 염의 양은 고체 제형 당 약 1 mg 내지 약 75 mg의 아연을 제공하는 아연 염, 하나 또는 그 이상의 충전제, 하나 또는 그 이상의 결합제, 및 임의로 하나 또는 그 이상의 봉해제를 함께 혼합시키는 것;

- (b) (a)에서 얻어진 혼합물을 과립화시켜 과립화된 혼합물을 얻는 것;
- (c) 단계 (b)에서 얻어진 과립화된 혼합물과 윤활제 및 임의로 활제를 혼합시키는 것;
- (d) 단계 (c)에서 얻어진 혼합물을 정제화하여 정제를 얻는 것;
- (e) 단계 (d)에서 얻어진 정제를 위장-내성 외부 코팅로 코팅하는 것, 이에 의하여 고체 제형은 얻어짐.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 과립화시키는 단계는 용매로서 수용성 에탄올을 사용하여 습윤 과립을 얻는 습윤 과립화 공정이고; 상기 방법은 습윤 과립을 건조시켜 약 10 wt% 미만 물 함량을 갖는 과립화된 혼합물을 얻는 것을 추가로 포함하는 고체 제형을 제조하기 위한 방법.

청구항 10

γ -폴리글루탐산, 아연 염, 및 위장-내성 결합제를 포함하는 고체 제형을 제조하기 위한, 다음을 포함하는 방법:

- (a) 약 5 kDa 내지 약 300 kDa의 범위인 수 평균 분자량을 갖는 γ -폴리글루탐산, 아연 염의 양은 고체 제형 당 약 1 mg 내지 약 75 mg의 아연을 제공하는 아연 염, 위장-내성 결합제, 하나 또는 그 이상의 충전제, 임의로 하나 또는 그 이상의 결합제 다른 보다 위장-내성 결합제, 및 임의로 하나 또는 그 이상의 봉해제를 함께 혼합시키는 것;
- (b) (a)에서 얻어진 혼합물을 과립화시켜 과립화된 혼합물을 얻는 것;
- (c) 단계 (b)에서 얻어진 과립화된 혼합물과 윤활제 및 임의로 활제를 혼합시키는 것;
- (d) 단계 (c)에서 얻어진 혼합물을 정제화하여 정제를 얻는 것;
- (e) 단계 (d)에서 얻어진 정제를 임의로 코팅하는 것, 이에 의하여 고체 제형은 얻어짐.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 과립화시키는 단계는 용매로서 수용성 에탄올을 사용하여 습윤 과립을 얻는 습윤 과립화 공정이고; 상기 방법은 습윤 과립을 건조시켜 약 10 wt% 미만 물 함량을 갖는 과립화된 혼합물을 얻는 것을 추가로 포함하는 고체 제형을 제조하기 위한 방법.

청구항 12

약 5 kDa 내지 약 300 kDa의 범위인 수 평균 분자량을 갖는 γ -폴리글루탐산, 고체 제형 당 존재하는 아연의 양은 약 1 mg 내지 약 75 mg인 아연 염, 및 장으로 상기 γ -폴리글루탐산 및 상기 아연 염을 전달하기 위한 수단을 포함하는, 경구 투여를 위한 고체 제형으로서 제제화된, 아연을 투여하기 위한 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 충전제 및/또는 결합제 및/또는 봉해제로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 14

제1항의 조성물의 하나 또는 그 이상의 고체 제형을 사용하는, 약 100 mg 까지의 아연을 요망하는 또는 필요로

하는 사람에 투여하는 것을 포함하는, 사람에게 아연을 제공하기 위한 방법.

청구항 15

약 5 kDa 내지 약 500 kDa의 범위인 수 평균 분자량을 갖는 약 0.01 - 10 wt%의 γ -폴리글루탐산, 존재하는 아연의 양은 약 0.001 wt% 내지 약 10 wt%인 아연 염, 및 위장-내성 결합제를 포함하는, 경구 투여를 위한 액체 혼탁액 제형으로서 제제화된, 아연을 투여하기 위한 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 약 50 kDa 내지 약 100 kDa의 범위인 γ -폴리글루탐산 수 평균 분자량을 갖는 조성물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 아연 염은 영양학적으로 수용 가능한 아연 염인 조성물.

청구항 18

제15항 내지 제17항에 있어서, 상기 위장-내성 결합제는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, (i) 아크릴레이트 에스테르, (ii) 메틸아크릴레이트 에스테르, 및 (iii) 메타크릴산, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 하이프로멜로스 프탈레이트, 소듐 알지네이트, 셀락, 제인, 및 그의 조합으로부터 선택된 둘 또는 그 이상의 단량체의 공중합체로부터 선택된 조성물.

청구항 19

γ -폴리글루탐산, 아연 염, 및 위장-내성 결합제를 포함하는 액체 혼탁액 제형을 제조하기 위한, 다음을 포함하는 방법:

- (a) 약 5 kDa 내지 약 500 kDa의 범위인 수 평균 분자량을 갖는 γ -폴리글루탐산, 아연 염의 양은 액체 혼탁액 내 약 0.001 wt% 내지 약 10 wt%의 아연을 제공하는 아연 염, 위장-내성 결합제, 임의로 하나 또는 그 이상의 충전제, 임의로 하나 또는 그 이상의 결합제, 및 임의로 하나 또는 그 이상의 봉해제를 함께 혼합시키는 것;
- (b) (a)에서 얻어진 혼합물을 과립화시켜 과립화된 혼합물을 얻는 것;
- (c) 단계 (b)에서 얻어진 과립화된 혼합물을 섭취에 적합한 및 약 6 미만 pH를 갖는 액체 내에서 혼탁시키는 것, 이에 의하여 액체 혼탁액 제형은 얻어짐.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 과립화시키는 단계는 용매로서 수용성 에탄올을 사용하여 습윤 과립을 얻는 습윤 과립화 공정이고; 상기 방법은 습윤 과립을 건조시켜 약 19 wt% 미만 물 함량을 갖는 과립화된 혼합물을 얻는 것을 추가로 포함하는 액체 혼탁액 제형을 제조하기 위한 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 액체 혼탁액 제형은 중점제 또는 점도 증진제를 추가로 포함하여 섭취를 용이하게 하기 위해 과립화된 혼합물을 충분하게 혼탁시키는 방법.

청구항 22

제15항의 조성물의 액체 혼탁액 제형을 사용하는, 약 100 mg 까지의 아연을 요망하는 또는 필요로 하는 사람에 투여하는 것을 포함하는, 사람에게 아연을 제공하기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 영양 보충제의 분야에 관한 것이고, 더욱 특히, 아연 결핍 또는 아연 불충분을 갖는 사람을 포함하는, 요망하는 또는 필요로 하는 사람에게 아연을 제공하기 위한 고체 또는 액체 경구 제형 보충제로서 사용하기 위한 감마-폴리글루탐산 및 아연 염을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아연은 미생물, 식물, 및, 사람을 포함하는 동물에게 필수적인 미네랄이다. 아연은 신체 내 많은 촉매, 구조, 및 조절 역할을 하는데 필수적이다. 거의 100 금속 효소는 촉매 활성을 위해 아연을 요구하고, 이들 금속 효소는 모든 6 개의 효소 종류 중 분포되어있다. 아연은 또한 단백질에 결합하여 단백질 구조에 영향을 미친다. 몇몇 경우에서 단백질은 특정 아미노산에 배위하는 아연의 결과로서 특정한 구조로 접하고, 접힌 단백질은 생물학적으로 활성이다. 다른 경우에서, 아연 배위는 효소의 구조를 변화시키는 것에 의해 금속 효소 내 또 다른 금속의 촉매 활성에 영향을 미친다. 아연은 유전자 발현의 조절제로서 또한 확인되었고, 예를 들어, 금속 반응 요소 전사 인자에 결합하는 것에 의해 작동한다.

[0003] 아연을 저장하기 위한 메커니즘이 없기 때문에, 아연의 규칙적인 섭취는 신체 내 미네랄의 적합한 수준을 유지하는데 필요하다. 아연은 일반적으로 식단을 통해 얻어진다. 아연에 대한 식품 공급원은 적색육, 가금류, 해산물 가령 게 및 랍스터, 콩, 견과류, 및 유제품을 포함한다. 하지만, 식품 가령 통곡물 빵, 시리얼, 및 콩류 내에 존재하는, 피테이트 (예를 들어, 미오-이노시톨 헥사포스페이트)은 아연과 결합하고 따라서 위장관 내 아연의 흡수를 감소시킨다. 식이 요법 불균형은 불충분한 아연 수준으로 이어질 수 있고, 특히, 피테이트가 풍부한 식단은 몇몇 인구에서 아연 결핍과 관련이 있다. 결핍은, 예를 들어, 스프루, 크론병, 단장 증후군, 또는 아연 담체 단백질 내 유전된 결함으로 인해 손상된 아연 흡수를 갖는 개인에게 또한 발생할 수 있다.

[0004] 25%의 세계 인구는 아연에 대한 결핍 위험에 처한 것으로 추정된다. Maret W, Sandstead HH, "Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation," *J. Trace Elem. Med. Biol.* 20 (1): 3-18 (2006). 아연 불충분 또는 결핍은 손상된 면역 기능, 식욕의 손실, 지연된 상처 수복, 저해된 성장, 발기 부전, 지연된 사춘기, 미각 이상, 및 거동 이상, 및 다른 상태와 관련이 있다.

[0005] 불충분한 또는 결핍된 아연 수준의 기회를 최소화하기 위해, 몇몇 식품, 가령 시리얼은 아연으로 강화되어있고, 아연은 증가된 아연 함량을 갖는 작물을 제조하기 위한 토양에 부가될 수 있다. 영양 (식이 요법) 보충제는 또한 이용 가능하다. 그러한 보충제는, 예를 들어, 아연 설페이트, 아연 아세테이트, 또는 킬레이트화 아연의 형태로 아연을 제공하고, 아연 옥사이드를 함유하는 국소 물질이 있다. 하지만, 현재 시장의 아연 보충제는 아연 염을 위로 직접 도입하기 때문에 현재 시장의 아연 보충제에 대한 단점이 있다. 위 내용은 도입된 아연 염은 위 염증 또는 심지어 위장 출혈을 초래하는 것으로 알려져 있다. Zn²⁺ 이온은, 위장관 내 흡수를 위해 다른 2가 금속 이온, 가령 칼슘, 마그네슘, 구리, 및 철과 경쟁한다. 가령 보충제로 발생할 수 있는 높은 아연 섭취는 구리 흡수를 억제하고 구리 결핍 또는 빈혈로 이어질 수 있다는 것이 보고되어있다. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, McKenna RW, Perkins WD, Levinson BS, et al. "Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination," *Am. J. Clin. Pathol.* 123:125-31 (2005). 보충제로부터 아연을 적절하게 섭취하기 위해, 아연과 결합한 식품을 포함하는 식사는, 천연 흡수 메커니즘에서 경쟁하거나 아연과 결합하는 다른 영양소, 가령 구리, 철, 또는 인을 위한 보충제로부터 2 시간 이상 떨어져 있다.

[0006] 그에 따라, 현재 이용 가능한 조성물에 관련된 문제를 회피하는 아연 보충제 조성물, 특히 소화 불량 및 위장 염증을 회피하고, 또한 위장관 내 생체 흡수를 위해 2가 금속 이온 중의 경쟁을 회피하는 조성물에 대한 필요가 남아 있다.

발명의 내용

- [0007] 본 업계에서 인식되는 문제 및 부작용을 극복하는 필요로 하는 사람에게 아연을 제공하기 위한 영양 보충제 조성물이 제공된다. 본 발명은, 고체 또는 액체 제형으로서 제제화된 감마-폴리글루탐산 (γ -PGA), 아연 염, 및 위장-내성 물질을 포함하는 아연을 투여하기 위한 조성물에 대한 것이다.
- [0008] 이론에 의해 제한되는 것 없이, 본 발명은, 제형의 내용물이, 제형이 위를 통과하고 장에 진입할 때까지 방출되지 않도록, 위장-내성 물질을 갖는 고체 또는 액체 제형을 제공하는 것을 고려한다. 장 내에서, 본 발명은, 아연이 대장 내 및 반드시 소장 내 2가 금속 이온 작동을 위한 수송 메커니즘을 통하여는 않는 γ -PGA와 관련되어 수송되는 것에 의해 흡수될 수 있도록, γ -PGA의 존재 하에 아연 염을 제시하는 것을 고려한다.
- [0009] 구체예에서, 조성물은, 약 1 kDa 내지 약 1000 kDa의 범위인 평균 분자량을 갖는 γ -PGA, 아연 염, 및 위장-내성 물질을 포함하는 제제를 포함한다.
- [0010] 구체예에서, 조성물은 고체 또는 액체 제형으로 함유된 γ -PGA 및 아연 염, 및 상기 γ -PGA 및 상기 아연 염을 장으로 전달하기 위한 수단을 포함한다. 상기 성분을 장으로 전달하는 기능을 수행하기 위한 해당하는 구조 또는 물질은, 각각, 고체 제형의 일부로서 또는 액체 제형 내 혼탁된 고체, 예를 들어, 과립, 입자 등의 일부로서 위장-내성 물질에 의해 제공된다.
- [0011] 고체 제형에 대한 임의의 상기 구체예와 조합하여, 조성물을 고체 제형, 가령 캡슐 또는 정제로서 제조하고, 충전제 및/또는 결합제 및/또는 과립화제 및/또는 압축 보조제 및/또는 봉해제로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 부형제를 또한 포함할 수 있고, 또한 윤활제 및/또는 활제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0012] 본 발명은 또한 본 명세서에서 공개된 영양 보충제 조성물의 고체 제형을 제조하기 위한 방법에 대한 것이다. 구체예에서, 고체 제형은 정제이다. 또 다른 구체예에서, 고체 제형은 캡슐이다.
- [0013] 하나의 구체예에서 방법은 γ -PGA 및 아연 염, 및 하나 또는 그 이상의 부형제를 혼합시키는 것, 혼합물을 과립화시키는 것, 및 윤활제 및 임의로, 부가적인 부형제(들)를 과립화된 혼합물과 혼합시키는 것, 얻어진 조성물을 정제로 정제화하는 것, 및 위장-내성 물질로 정제를 코팅하는 것을 포함한다. 하나의 구체예에서 방법은 γ -PGA 및 아연 염, 및 하나 또는 그 이상의 부형제를 혼합시키는 것, 혼합물을 과립화시키는 것, 및 임의로, 과립화된 혼합물과 부가적인 부형제(들)를 혼합시키는 것, 및 그 다음 캡슐 내에 얻어진 조성물을 밀봉하는 것을 포함하고, 캡슐은 위장-내성 코팅을 포함하거나 이와 함께 제공된다.
- [0014] 하나의 구체예에서, 방법은 γ -PGA 및 아연 염, 위장-내성 결합제 및 하나 또는 그 이상의 부형제를 혼합시키는 것, 혼합물을 과립화시키는 것, 및 윤활제 및 임의로, 부가적인 부형제(들)를 과립화된 혼합물과 혼합시키는 것, 얻어진 조성물을 정제로 정제화하는 것, 및 외형, 기계적 안정성 등의 이유를 위해 임의로 정제를 코팅하는 것을 포함한다. 하나의 구체예에서 방법은 γ -PGA 및 아연 염, 위장-내성 결합제, 및 하나 또는 그 이상의 부형제를 혼합시키는 것, 혼합물을 과립화시키는 것, 및 임의로, 과립화된 혼합물과 부가적인 부형제(들)를 혼합시키는 것, 및 그 다음 캡슐 내에 얻어진 조성물을 밀봉하는 것을 포함한다.
- [0015] 하나의 구체예에서 방법은, 고체 혼합물, 가령 분말을 형성하기 위한, γ -PGA 및 아연 염, 및 하나 또는 그 이상의 부형제를 혼합시키는 것을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 고체 혼합물 조성물은 적합한 제형, 가령 정제 또는 캡슐 등으로서 제제화된다.
- [0016] 본 발명은 또한, 액체 혼탁액으로서 본 명세서에서 공개된 영양 보충제 조성물의 액체 제형을 제조하기 위한 방법에 대한 것이다.
- [0017] 하나의 구체예에서, 방법은 γ -PGA 및 아연 염, 위장-내성 결합제 및 하나 또는 그 이상의 부형제를 혼합시키는 것, 혼합물을 과립화시키는 것, 및 그 다음 적합한 액체 내에 과립화된 고체를 혼탁시키는 것을 포함한다.
- [0018] 요망하는 또는 필요로 하는 사람에 아연을 제공하기 위한 방법이 또한 제공된다. 하나의 구체예에서, 방법은 아연의 영양 보충을 요망하는 또는 필요로 하는 사람에게 본 명세서에서 공개된 영양 보충제 조성물의 고체 또는 액체 제형을 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 방법은 투여되는 고체 제형(들) 내 100 mg 까지, 75 mg 까지, 50 mg 까지, 25 mg 까지, 또는 10 mg 까지의 아연을 제공한다.
- [0019] 본 발명의 이들 및 다른 목적 및 특징은 다음의 본 발명의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 청구범위로부터 본 업계의 숙련가에게 분명해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 본 명세서에서 기술된 조성물 및 제제에서 사용되는 성분은 영양 보충제 생성물에서의 사용을 위한 규제 당국에 의해 승인된 등급의 성분이고, 몇몇 사례에서 약제학적 등급 또는 의학 등급 화합물 또는 물질을 의미한다.
- [0021] 본 명세서에서 사용되는 약어의 의미는 다음과 같다: "kDa"는 킬로달톤을 의미한다; "wt%"는 중량 퍼센트를 의미한다.
- [0022] 활성 성분
- [0023] 아연은 아연(II) 염 (동등하게는, Zn^{2+} 염)으로서 제공되고, 여기서 반대 이온 (음이온)은 임의의 적합한 무기 또는 유기 음이온일 수 있다. 적합한 음이온은, 독성이 없는 것을 포함하는, 신체가 용인하는 것들이다. 일반적으로, X 및 Y가 적합한 음이온인 경우, 아연 염은 화학식 $Zn^{2+}X^{2-}$ 또는 $Zn^{2+}(X^-)_2$ 또는 심지어 $Zn^{2+}(X^-)(Y^-)$ 에 의해 나타낼 수 있다. 음이온은, 승인된 식품 첨가물 또는 영양 보충제의 성분인 음이온의 그룹으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 아연(II) 염은 영양학적으로 수용 가능한 아연 염이고, 여기서 상기 아연(II) 염은 식품 또는 영양 보충제에서의 사용을 위해 승인되어진 아연(II) 염의 그룹으로부터 선택된다. 음이온은 FDA-승인된 약제학적 생성물의 성분인 음이온의 그룹으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 아연(II) 염은 약제학적으로 수용 가능한 아연 염이다. 아연 염의 예시는 아연 클로라이드, 아연 세페이트, 아연 시트레이트, 아연 아세테이트, 아연 피콜리네이트, 아연 글루코네이트, 아미노산-아연 퀄레이트, 가령 아연 글리시네이트, 또는 본 업계에서 알려진 및 사용되는 다른 아미노산을 포함한다. 둘 또는 그 이상의 상이한 아연 염은 임의의 조성물 또는 제제 내 Zn(II)을 제공하기 위한 임의의 비율로 함께 사용될 수 있다.
- [0024] 단일 제형 내에 포함되는 아연의 양은 일반적으로 약 1 내지 약 100 mg의 아연 (아연(II) 이온)의 범위이다. 따라서, 제제화된 조성물에서 사용되는 아연 염(들)의 특정한 양은 염의 양은 반대 이온의 중량을 고려해야 하기 때문에 더 높을 것이다. 아연(II)만을 고려하면, 제형 내 제공되는 양은 약 100 mg 까지, 약 75 mg 까지, 약 50 mg 까지, 약 25 mg 까지, 약 10 mg 까지의 아연, 또는 약 5 mg 까지일 수 있다. 제공되는 아연(II)의 양은 일반적으로 적어도 약 1 mg이다. 흔히 이용 가능한 보충제는, 예를 들어, 20, 25, 30, 50, 75, 및 심지어 100 mg의 아연을 제공한다. 이 범위 내, 또는 심지어 더 높은 임의의 아연의 양은, 제공되는 양이 흡수될 아연의 과도한 수준을 초래하지 않는 한 수용 가능하다. 대부분의 성인에서 아연의 상한 섭취량은 약 40 mg/일 (및 아이들을 위해서는 더 낮다)이지만, 제형 내 모든 아연은 흡수되지 않고; 아연의 일부는 흡수되지 않고 신체를 통과한다는 것이 인식되어야 한다. 흡수된 아연의 양은 제제에 따라 또한 달라질 것이기 때문에, 특정한 제제 내 아연 함량에 대한 상한은, 제제에 의해 제공되는 흡수율의 수준을 알아내고 그에 따른 제형에 대한 상한을 조절하기 위해, 본 업계에서 알려진 방법에 의해 테스트될 수 있다.
- [0025] 감마-폴리글루탐산 (그렇지 않으면 γ -폴리글루탐산 또는 γ -PGA)은 글루탐산, 아미노산의 중합체이고, 여기서 중합체 골격이 아미노산 측쇄 (γ -탄소에서) 내 아미노 그룹 및 카르복실 그룹이 결합하는 웹터드 결합에 의해 형성된다. γ -PGA는 글루탐산의 L 이성질체, D 이성질체, 또는 DL 라세미체로부터 형성될 수 있다. 임의의 이들 형태가 사용될 수 있고, 둘 또는 그 이상의 상이한 형태는 임의의 비율로 함께 사용될 수 있다. γ -PGA의 다양한 이성질체 형태는 천연 공급원으로부터 합성 또는 유도될 수 있다. γ -PGA는, 예를 들어, 일본 낫토에서 및 해초에서 발견된다. 미생물은 대개 L 이성질체로부터 폴리(아미노산)만을 제조하는 반면, γ -PGA를 제조하는 특정 박테리아 효소는 성질체 또는 둘 모두 이성질체로부터 중합체를 제조할 수 있다.
- [0026] 다양한 크기 및 다양한 중합체 분산의 γ -PGA가 사용될 수 있다. γ -PGA의 중합체 분자량은 일반적으로 적어도 약 1 kDa 및 최대 1000 kDa이다. 몇몇 구체예에서, γ -PGA의 중합체 분자량은 적어도 약 1 kDa, 또는 적어도 약 5 kDa, 또는 적어도 약 10 kDa, 또는 적어도 약 20 kDa, 또는 적어도 약 30 kDa, 또는 적어도 약 35 kDa, 또는 적어도 약 40 kDa, 또는 적어도 약 50 kDa이다. 몇몇 구체예에서, γ -PGA의 중합체 분자량은 최대 700 kDa, 또는 최대 500 kDa, 또는 최대 300 kDa, 또는 최대 200 kDa, 또는 최대 100 kDa이다. 수용 가능한 중합체 분자량 범위는 임의의 상기 명시된 중합체 분자량 값으로부터 선택될 수 있다. 구체예에서, 중합체 분자량은 약 5 kDa 내지 약 500 kDa의 범위이다. 또 다른 구체예에서, 중합체 분자량은 약 5 kDa 내지 약 300 kDa의 범위이다. 구체예에서, 중합체 분자량은 약 50 kDa 내지 약 100 kDa의 범위이다. 하나의 구체예에서, 중합체 분자량은 약 100 kDa이다. 하나의 구체예에서, 중합체 분자량은 약 50 kDa이다.
- [0027] 중합체 분자량은 전형적으로, 예를 들어, 젤 투과 크로마토그래피 (GPC)에 의한 측정을 기초로 하여 수 평균 분자량 (M_n)으로서 주어진다. 상기 중합체 질량은 M_n 로서 언급되고; 다른 측정 기술은, 예를 들어, 질량 (중량) 평

균 분자량 (M_w)을 결정하기 위해 사용될 수 있고, 임의의 주어진 중합체에 대한 설명은 다양한 중합체 질량 표현 중 전환될 수 있다.

[0028] 고체 제형 내에 포함되는 γ -PGA의 양은 일반적으로 약 10 wt% 내지 약 40 wt%의 범위이다. 몇몇 구체예에서 양은 약 20 wt% 또는 약 30 wt%이다. 사용되는 양은 일반적으로 아연 및 폴리글루탐산 단량체 단위, 아연 염의 질량 (반대 이온의 중량을 고려함), 및 수용 가능한 제제화된 제형을 제공하기 위해 필요한 부형제의 양 사이의 요망되는 몰 비율을 기반으로 한다. 예를 들어, 사용되는 γ -PGA 및 아연 염의 양이 더 많을수록, 주어진 전체 제형 크기에 대해 부가될 수 있는 부형제의 양이 더 적다. 본 업계의 숙련가는 안정한 제형을 얻기 위해 필요한 활성 성분의 양 대 부형제의 양 및 유형의 균형을 용이하게 맞출 수 있다. 아연 및 γ -PGA 사이의 요망되는 비율은 아연의 밀리그램 대 제형 당 γ -PGA의 wt%의 비율로서 또한 표현될 수 있다. 예시적 비율은 5 mg:10 wt%; 5 mg: 20 wt%; 5 mg: 40 wt%; 30 mg:10 wt%; 30 mg: 20 wt%; 30 mg: 40 wt%; 또는 심지어 100 mg:10 wt%; 100 mg: 20 wt%; 100 mg: 40 wt%; 또는 이들 예시적 비율에 의해 설명되는 범위 이내 값의 또는 본 명세서 내 각각의 성분에 대해 언급된 값으로부터 분명한 임의의 다른 설정을 포함한다.

[0029] 액체 제형 내 포함되는 γ -PGA의 양은 일반적으로 약 0.01 wt% 내지 약 10 wt%의 범위이다. 몇몇 구체예에서 양은 약 0.1 wt% 또는 약 1 wt%이다. 사용되는 양은 일반적으로 아연 및 폴리글루탐산 단량체 단위 사이의 요망되는 몰 비율을 기초로 한다

[0030] 위장-내성 물질은 위장-내성 외부 코팅으로서 또는 그렇지 않으면 위장-내성 결합제로서 포함되고, 이 개시의 목적을 위한 조성물 내 활성 성분 및 제제화된 제형으로 간주된다. 위장-내성 외부 코팅 또는 결합제를 구성하는 물질은, 위를 통과하고 장으로 진입할 때까지 제형으로부터 아연 염 및 γ -PGA의 지연되는 방출의 기능 역할을 한다. 일반적으로, 위장-내성 물질은 매트릭스 또는 중합체 또는 다른 장벽 위의 산성 환경 (pH ~3) 내 눈에 띄게 용해되거나 팽창되지 않지만, 내용물은 장의 중성 내지 약 알칼리성 환경 (pH 7-9)으로 방출되도록 충분히 용해되거나 팽창될 것이다. 장용성 코팅 및 장용성 결합제는 위장-내성 물질의 예시이다.

[0031] 위장-내성 물질의 예시는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드로옥시프로필메틸셀룰로오스-프탈레이트, (i) 아크릴레이트 에스테르, (ii) 메틸아크릴레이트 에스테르, 및 (iii) 메타크릴산, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트, 하이프로멜로스 프탈레이트, 소듐 알지네이트, 셀락, 및 제인으로부터 선택된 둘 또는 그 이상의 단량체의 공중합체를 포함한다.

[0032] 많은 등급 및 약전 표준은 위장-내성 물질에 대해 존재하고, 그들은 장으로 아연 및 γ -PGA를 전달하는 기능을 제공하기 위해 적합한 물질을 선택하기 위한 유용한 지침을 제공한다. 코팅 두께 및 외부 코팅 내 중합체 조성물, 또는 결합제 및 중합체 조성물의 양을 제어하는 것에 의해, 방출 포인트는 더 빨리 또는 더 늦게, 또는 장의 특정 근처 이내에 발생하도록 조절될 수 있다. 달성될 수 있는 제어의 정도의 예시는, 다음의 다양한 약전 표준을 충족시키는 상표명 Acrycoat[®] 하에서 Corel Pharma Chem (India)로부터 이용 가능한 메타크릴산 공중합체의 라인에서 발견될 수 있다: USP/NF 메타크릴산 공중합체, 유형 A-NF는, 4-5%로 사용되고 공장에 제형 내용물을 전형적으로 전달하고; USP/NF 메타크릴산 공중합체, 유형 C-NF는, 4-5%로 사용되고 십이지장에 제형 내용물을 전형적으로 전달하고; 및 USP/NF 메타크릴산 공중합체, 유형 B-NF는, 10-20%로 사용되고 결장에 제형 내용물을 전형적으로 전달한다. 후자 (유형 B-NF)는 pH-의존성 중합체로의 전달을 달성하지만, pH-독립성 중합체가 또한 결장 또는 장으로의 전달을 위해 또한 사용될 수 있다.

[0033] 제제

[0034] 아연 염 및 γ -PGA 활성 성분은 경구 고체 제형 가령 정제, 캡슐, 또는 경구 투여를 위한 관련된 형태 가령 미니정제, 캐플릿 등으로 제제화될 수 있다. 제형은 위장-내성 결합제를 포함할 수 있거나, 위장-내성 외부 코팅을 갖도록 추가로 제제화될 수 있다.

[0035] 아연 염 및 γ -PGA 활성 성분은 경구 액체 제형 가령 혼탁액으로 제제화될 수 있다. 제제 성분 및 액체 제형의 구체예를 제조하기 위한 방법이 아래에 추가로 기술된다.

[0036] 아연 염 및 γ -PGA 활성 성분은 보충제 생성물에서의 사용에 적합한 및 특정한 고체 제형, 가령 정제 또는 캡슐 등을 제조하기에 적합한 부형제와 조합된다. 전형적인 부형제는 충전제, 결합제, 봉해제, 활제, 윤활제 뿐만 아니라 완충제, 보존제, 향-산화제, 향료제, 감미료, 착색제 등을 포함한다. 부가될 부형제의 양 및 유형은 다양한 목적, 가령 개선된 제형의 완전성, 개선된 생체 이용률, 안정성, 제조, 코팅, 외형, 및/또는 순응도를 위해

선택될 수 있다. 몇몇 부형제는 하나 이상의 목적의 역할을 할 수 있고 및/또는 하나 이상의 개선된 특성을 제공할 수 있다.

[0037] 충전제는 수용성 또는 수불용성일 수 있고, 하나 또는 그 이상의 각각의 유형은 조합될 수 있다. 수용성 충전제의 예시는, 제한 없이, 본 업계에서 알려진 것과 같은, 당 가령 글루코오스, 프룩토오스, 수크로오스, 만노오스, 텍스트로스, 갈락토오스 등, 및 당 알코올, 가령 만니톨, 소르비톨, 자일리톨 등을 포함한다. 수불용성 충전제의 예시는, 제한 없이, 본 업계에서 알려진 것과 같은, 왁스, 장쇄 지방산, 탤크, 카올린, 실리콘 디옥사이드, 티타늄 디옥사이드, 알루미나, 전분, 분말화된 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스 등을 포함한다.

[0038] 결합제는, 제한 없이, 본 업계에서 알려진 것과 같은, 셀룰로오스 유도체 가령 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 하이드로옥시에틸 셀룰로오스, 하이드로옥시에틸메틸 셀룰로오스, 하이드로옥시프로필 셀룰로오스, 하이드로옥시프로필 메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 뿐만 아니라 전분, 개질된 전분, 가령 부분적으로 가수분해된 전분, 예를 들어, 말토덱스트린, 당류, 젤라틴, 천연 또는 합성 검 등을 포함한다.

[0039] 상기 기술된 것과 같이, 몇몇 구체예에서, 위장-내성 결합제는, 장까지 아연(II) 염 및 γ -PGA의 방출을 지연시키는 역할을 하는 결합제로서 제제 내에 포함될 수 있다. 위장-내성 결합제가 사용될 때, 이는 다른 (비-위장-내성) 결합제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0040] 봉해제는, 제한 없이, 본 업계에서 알려진 것과 같은, 카멜로오스, 카멜로오스 소듐, 크로스카멜로오스 소듐, 크로스포비돈, 알지네이트, 저치환된 하이드로옥시프로필 셀룰로오스, 하이드로옥시프로필 전분, 부분적으로 예비젤라틴화된 전분 등을 포함한다.

[0041] 활제는, 제한 없이, 본 업계에서 알려진 것과 같은, 실리카, 실리케이트, 탤크, 칼슘 포스페이트 등을 포함한다.

[0042] 윤활제는, 제한 없이, 본 업계에서 알려진 것과 같은, 알칼리 금속 또는 알칼리성 토금속 스테아레이트, 올리에이트, 벤조에이트, 아세테이트, 클로라이드 등을 포함한다.

[0043] 다른 유형의 부형제, 가령 완충제, 보존제, 항-산화제, 향료제, 감미료, 착색제는 잘 알려져 있고, 본 업계의 숙련가는 제제화에 대한 그러한 성분을 용이하게 선택하고 적용할 수 있다.

[0044] 다른 유형의 활성 성분, 가령 비타민, 미네랄, 영양소, 및 장 내 잘 흡수될 수 있는 다른 영양 또는 식이 요법 보충제는, 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 본 명세서에서 기술된 고체 또는 액체 조성물 및 제제에 또한 부가될 수 있다.

[0045] 그렇지 않으면 본 명세서에서 기술된 고체 또는 액체 조성물 및 제제는, 명세서와 일치하는 한, 아연 염(들) 및 γ -PGA 및 위장-내성 외부 코팅 또는 위장-내성 결합제 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이를 필수로 하여 이루어질 수 있다. 고체 또는 액체 조성물 및 제제는, 선행 기술 조성물에서 발견되는 또는 공개된 본 발명에 달리 필요하지 않은 임의의 성분(들), 예를 들어 활성 성분 및/또는 부형제가 또한 결여되거나 실질적으로 없을 수 있다.

[0046] 고체 제형을 제조하기 위한 방법

[0047] 아연 염 및 γ -PGA, 및 선택된 부형제는 개별적으로 또는 조합으로 크기를 정하거나, 추출되거나 분말화될 수 있다. 다양한 성분은 건조 혼합에 의해 조합, 또는 습윤 또는 건조 과립화에 의해 과립화, 분무, 압출, 롤링, 또는 유동층 과립화될 수 있고, 그 후에 임의로 밀링될 수 있거나, 본 업계에서 알려진 것과 같은 다른 그러한 기술을 사용할 수 있다.

[0048] 고체 제형을 제조하기 위한 방법은 요망되는 양의 아연 염(들) 및 γ -PGA, 및, 하나 또는 그 이상의 충전제 및/또는 하나 또는 그 이상의 결합제 및/또는 하나 또는 그 이상의 봉해제 및/또는 하나 또는 그 이상의 윤활제 및/또는 하나 또는 그 이상의 활제를 포함하는 부형제를 함께 혼합시키는 것을 포함한다. 상기 기술된 것과 같이, 몇몇 구체예에서, 상기 하나 또는 그 이상의 결합제는 위장-내성 결합제일 수 있고, 다른 (비-위장-내성) 결합제와 조합하여 사용될 수 있다. 과립화시키는 단계가 포함될 때, 그 다음 임의의 부형제는, 전부 또는 부분적으로, 과립화시키는 단계 이전, 동안, 또는 이후 부가될 수 있다. 몇몇 구체예에서 윤활제의 일부 또는 전체는 과립화시키는 단계 이후에 혼합된다. 몇몇의 이들 구체예에서, 활제는 과립화시키는 단계 이후에 또한 혼합된다.

[0049] 과립화 단계는 과립화될 때 성분의 블렌드를 습윤시키는 용매, 가령 물, 또는 유기 용매, 또는 수용성 유기 용

액을 사용하는 것을 포함하는 경우, 결과로 얻은 생성물은 대개 건조되어 잔류 용매를 제거한다. 유기 용매의 예시는, 본 업계에서 알려진 것과 같은 에탄올 및 이소프로판을 등을 포함한다. 바람직하게는, 실질적으로 모든 유기 용매는 건조시키는 단계에서 제거된다. 물은 과립화 단계에서 사용되는 용매의 일부일 때, 건조시킨 이후 바람직하게는 10 wt% 이하, 또는 5 wt% 이하, 또는 2 wt% 이하의 물이 남고 다음 단계로 진행된다.

[0050] 혼합된 또는 과립화된 고체는 고체 압축, 압밀, 또는 성형을 사용하여 정제화하는 것에 의해 정제로 형성될 수 있다. 그 후에, 몇몇 구체예에서, 상기 기술된 것과 같이, 정제는 위장-내성 코팅으로 코팅된다. 일반적으로, 위장-내성 물질 및, 임의로, 다른 부형제 (예를 들어, 가소제, 유화제)는 수용성 또는 유기 용매 내로 용해되거나 분산되고 그 다음, 분무 코팅, 유동층 코팅, 팬 코팅 등을 포함하는 본 업계에서 알려진 임의의 많은 방법을 사용하여 적용된다. 몇몇 구체예에서, 정제는 외형, 기계적 안정성, 화학적 안정성 등의 목적을 위해, 하지만 코팅 내에 포함되는 위장-내성 물질 없이 코팅된다.

[0051] 그렇지 않으면, 혼합된 또는 과립화된 고체는 캡슐 또는 캡슐 내로 충전되거나, 내부에 밀봉될 수 있다. 용어 캡슐은 연질 캡슐, 경질 캡슐, 젤캡, 식물성 캡슐을 포함하고, 단일-피스 또는 2-피스 캡슐일 수 있다. 장용성-코팅된 캡슐은 이용 가능하거나 (예를 들어, 장용성 캡슐 약물 전달 기술), 또는 캡슐은 충전, 밀봉될 수 있고, 그 다음 임의로 다른 부형제를 갖는 물질의 용액 또는 분산액을 사용하는 상기 언급된 방법에 의해 위장-내성 코팅으로 코팅될 수 있다. 다른 구체예에서, 혼합된 또는 과립화된 고체는 위장-내성 결합제 물질을 포함하고, 그러한 고체는 장용성 코팅이 결여된 캡슐 내에 로딩될 수 있다.

[0052] 정제 또는 캡슐의 크기 및 형상은 특별히 제한되지 않는다. 요망되는 투여량의 아연 염 및 γ -PGA는 지나치게 크지 않은 정제 또는 캡슐로 제제화될 수 있다는 것이 예상된다.

[0053] 본 발명의 구체예에 따른 정제 제형을 제조하기 위한 예시적인 방법은 아래의 실시예 2 및 4에서 제공된다.

액체 제형을 제조하기 위한 방법

[0055] 하나의 액체 제형을 제조하기 위한 방법은, 적합한 부형제와 함께, 요망되는 양의 아연 염(들) 및 γ -PGA 및 위장-내성 결합제를 함께 혼합시켜 용액 내 혼탁액에 적합한 과립화된 고체 또는 다른 고체 형태를 제조하는 것을 포함한다.

[0056] 적합한 부형제는 충전제, 결합제, 봉해제, 뿐만 아니라 완충제, 보존제, 항-산화제 등을 포함한다 (고체 제형에 대하여 상기 기술된 것과 같이). 부가될 부형제의 양 및 유형은 다양한 목적, 가령 개선된 제형의 완전성, 개선된 생체 이용률, 안정성, 제조, 외형, 및/또는 순응도를 위해 선택될 수 있다. 몇몇 부형제는 하나 이상의 목적의 역할을 할 수 있고 및/또는 하나 이상의 개선된 특성을 제공할 수 있다.

[0057] 아연 염 및 γ -PGA 및 위장-내성 결합제, 및 선택된 부형제는 개별적으로 또는 조합으로 크기를 정하거나, 추출되거나 분말화될 수 있다. 다양한 성분은 습윤 또는 건조 과립화에 의해 과립화, 분무, 압출, 롤링, 또는 유동층 과립화될 수 있고, 그 후에 임의로 밀링될 수 있거나, 본 업계에서 알려진 것과 같은 다른 그러한 기술을 사용할 수 있다. 특히, 과립화 단계는 상기 기술된 것과 같이 고체 제형에 관해 수행될 수 있다. 따라서, Zn(II) 염 및 γ -PGA 활성 성분의 혼합물을 포함하는 과립화된 조성물은 과립화된 고체 내에 포함되는 위장-내성 결합제와 함께 제조된다. γ -PGA는 약 5 kDa 내지 약 500 kDa의 범위인 평균 분자량을 갖는다. 몇몇 구체예에서 평균 중합체 분자량은 약 5 kDa 내지 약 100 kDa, 및 다른 구체예에서 약 1 kDa 내지 약 100 kDa이다.

[0058] 과립화된 고체는 그 다음 섭취에 적합한 산성 액체 내에 혼탁된다. 그러한 액체는 산성 액체 식품 또는 액체 영양 보충제일 수 있다. pH의 용액은 약 pH 6 미만일 수 있고 그래서 과립화된 고체가 위장-내성 결합제의 결과로서 안정하게 남아 있다. 하나의 구체예에서, 과립화된 고체가 충분하게 혼탁된 채 남아 있을 수 있고 용기로부터 유효하게 섭취될 수 있도록, 액체 혼탁액 제제는 증점제 또는 점도 증진제를 또한 함유한다. 예를 들어, 구체예에서, 필요에 의해 진탕 또는 교반하는 것에 의해 고체를 혼탁한 이후, 고체는 약 5 초 이상, 또는 약 15 초 이상의 침전 시간을 가져야 한다. 다른 부형제, 가령 향료제, 완충제, 보존제, 항-산화제, 감미료 등은 액체 혼탁액 내 포함될 수 있다.

[0059] 액체 제형이 용도를 위해 구성될 때, γ -PGA는 일반적으로 약 0.01 wt% 내지 약 10 wt%의 농도로 존재하고, Zn(II) 염은 일반적으로 약 0.001 wt% 내지 약 10 wt%의 농도로 존재한다.

[0060] 또 다른 액체 제형을 제조하기 위한 방법은 입자, 가령 마이크로스피어, 미세입자, 과립, 또는 아연 염 및 γ -PGA 복합체의 다른 적합한 고체 형태를 형성하는 것, 및 왁스의 얇은 층으로 입자를 코팅하는 것을 포함한다. 바람직한 구체예에서 입자는 위장-내성 결합제를 추가로 포함한다. 코팅된 입자는 액체 혼탁액 제제로서 제제화

된다. 입자 상의 왁스 코팅은 입자의 물리 완전성을 촉진시키고 투과성을 감소시키지만, 그렇더라도 코팅은 장으로 아연 및 γ -PGA 복합체의 전달을 허용한다.

[0061] 코팅에 적합한 과립은 임의의 전술된 방법에 따라 제조될 수 있다. 마이크로스피어 또는 미세입자 의 아연 염, γ -PGA, 및 위장-내성 결합제는, 단일 유화 방법, 이중 유화 방법, 중합, 계면 중합, 상 분리 및 코아세르베이션, 분무 건조, 분무 응고, 용매 추출(extraction), 분산된 상의 동결 건조를 포함하는, 본 업계에서 알려진 임의의 많은 방법에 의해 제조될 수 있다. 그러한 마이크로스피어 또는 미세입자의 치수는 0.1 미크론 내지 수천 미크론 범위일 수 있다. 예시로서, 미세구형 입자를 제조하기 위한 하나의 방법은 혼탁액 매질 가령 파라핀 오일 내 아연 염 및 γ -PGA를 포함하는 잘게 나뉜 (예를 들어, 분말화된) 고체 혼합물을 교반하는 것, 및 교반된 혼탁액에 고분자 위장-내성 결합제의 용액을 부가하는 것을 포함한다. 마이크로스피어는 비-용매, 가령 클로로포름을 형성할 때, 마이크로스피어를 침전시키기 위해 부가되고, 이는 수집, 건조, 및 이어서 왁스로 코팅된다.

[0062] 왁스 코팅은 생체 적합 및 비-면역원성으로 인식되고, 약물의 포집 및 장관으로의 전달에 적합하다. 입자 (마이크로스피어, 미세입자, 과립 등)는, 본 업계에서 알려진 것과 같은 방법에 따라, 왁스, 가령 카나우바 왁스, 밀랍, 세토스테아릴 알코올, 경랍, 및 다른 왁스로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 입자는 백색 파라핀 오일 내 왁스를 용해시키는 것, 45° C 미만까지 용액을 냉각시키는 것, 및 그 다음 입자가 코팅될 때까지 기계적으로-교반된 왁스/파라핀 오일 용액에 입자를 부가하는 것에 의해 카나우바 왁스로 코팅될 수 있다. 교반하는 속도 및 시간, 및 왁스 용액의 온도는 왁스 코팅의 두께를 조정하도록 조절될 수 있다.

[0063] 왁스-코팅된 아연 염 및 γ -PGA 입자는 투여를 위한 액체 혼탁액으로서 제제화된다. 코팅된 아연/ γ -PGA 입자는 최종 제제화된 혼탁액 내 약 5 wt% 내지 30 wt%로 존재한다. 전형적으로, 액체 혼탁액 제제는 혼탁된 중합체, 점도 물질, 및 완충제를 포함한다. 제제는 하나 또는 그 이상의 감미료, 향료제, 및/또는 보존제를 또한 추가로 포함할 수 있다.

[0064] 혼탁된 중합체는, 단독으로 또는 임의의 조합으로 사용될 수 있는, 잔탄 검, 카르보머, 미세결정질 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 및 소듐 카르복시메틸셀룰로오스로부터 선택될 수 있다. 본 업계에서 알려진 것과 같은 다른 유사한 물질이 또한 사용될 수 있다. 전체적으로, 혼탁된 중합체 성분은 최종 제제 내 약 0.02 wt% 내지 약 5 wt%로 존재한다.

[0065] 점도 물질은, 단독으로 또는 임의의 조합으로 사용될 수 있는, 글리세린, 히드록실프로필 셀룰로오스, 하이드로옥시프로필 메틸셀룰로오스, 포비돈, 구아 검, 및 로커스트 콩 검으로부터 선택될 수 있다. 본 업계에서 알려진 것과 같은 다른 유사한 물질이 또한 사용될 수 있다. 전체적으로, 점도 물질 성분은 최종 제제 내 약 0.05 wt% 내지 약 50 wt%로 존재한다.

[0066] 완충제는 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제, 락테이트 완충제, 및 시트레이트 완충제, 또는 지정된 범위 내 완충 능력을 갖는 다른 영양학적으로 수용 가능한 완충제로부터 선택될 수 있다. 완충제는 약 6 또는 더 낮은 pH를 갖도록 조절된다. 몇몇 구체예에서, pH는 약 3 및 약 6 사이이다. 몇몇 구체예에서, pH는 4.5 및 5 사이이고, 다른 구체예에서 pH는 4 및 5 사이이고, 여전히 다른 구체예에서 pH는 3 및 5 사이이다.

[0067] 감미료는, 단독으로 또는 임의의 조합으로 사용될 수 있는, 수크로오스, 전화(invert) 수크로오스, 자일리톨, 소르비톨, 말티톨, 아스파탐, 사카린, 및 수크랄로스로부터 선택될 수 있다. 본 업계에서 알려진 것과 같은 다른 유사한 물질이 또한 사용될 수 있다. 전체적으로, 감미료 성분은 최종 제제 내 약 5 wt% 내지 40 wt% 존재할 수 있다.

[0068] 향료제는 임의의 약제학적으로 수용 가능한 향료제, 또는 본 업계에서 알려진 것과 같은 식품 또는 보충제에서 사용되는 임의의 물질로부터 선택될 수 있고, 산업 실행과 일치하는 최종 제제 내 양으로 부가될 수 있다.

[0069] 보존제는, 단독으로 또는 임의의 조합으로 사용될 수 있는, 소듐 벤조에이트, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤질 알코올, 포타슘 소르베이트, 및 시트르산으로부터 선택될 수 있고, 산업 실행과 일치하는 최종 제제 내 양으로 부가될 수 있다. 본 업계에서 알려진 것과 같은 다른 유사한 물질이 또한 사용될 수 있다.

[0070] 본 발명의 몇몇 구체예에 따른 예시적 제제 및 액체 제형을 제조하기 위한 방법은 아래의 실시예 5 및 6에서 각각 제공된다.

[0071] 투여량 및 투여

[0072] 본 명세서에서 기술된 경구 제형은 그들의 식단에 의해 섭취된 아연 보충에 대한 필요 또는 요망을 갖는 사람에게 효과적인 아연의 양을 제공하기 위해 투여될 수 있다. 효과적인 양은 사람에 의해 흡수되는 아연의 양은 아

연 불충분 또는 결핍을 완화하기에 충분한 것을 의미한다. 효과적인 양을 달성하는 것은 제제 특성에 의존할 것이고, 성별, 연령, 상태, 및 각각의 개인의 유전적 구성에 의해 달라질 것이다. 예를 들어, 유전적 원인 또는 흡수 장애 또는 심각한 식이 요법 제한 일반의 다른 원인으로 인해 불충분한 아연을 갖는 개인은, 더 높은 투여량 강도 제제 또는 더 낮은 강도의 다수의 제형을 사용하는 것에 의해 효과적인 양으로, 일반적으로 하루에 약 100 mg 아연 까지 투여된다. 아연이 결핍된 개인은 하루에 하나 또는 다수의 제형을 사용하는 것에 의해 효과적인 양으로, 예를 들어 하루에 약 25 mg, 또는 50 mg, 또는 75 mg 아연까지 투여될 수 있다. 다수의 제형은 하루에 함께 또는 개별적으로 섭취될 수 있다. 경구 제형은 식사 시간에 관계없이 투여될 수 있다.

[0073] 실시예

[0074] 실시예 1: γ -폴리글루탐산-아연 조성물

[0075] 본 발명의 예시적 구체예의 조성물은 표 1에서 나와있다. 제제는 정제 당 25 mg의 Zn (Zn^{2+} 이온)을 제공한다. 이 조성물은 그저 청구항의 범위 이내 많은 조성물 중 하나의 예시이다.

표 1

성분	정제 당 양	중량 %
아연 설페이트	110 mg	22%
γ -폴리글루탐산	110 mg	22%
미세결정질 셀룰로오스	100 mg	20%
전분	85 mg	17%
실리콘 디옥사이드	50 mg	10%
마그네슘 스테아레이트	25 mg	5%
셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트	20 mg	4%
총	500 mg	100%

[0076]

[0077] 실시예 2: γ -폴리글루탐산-아연 조성물을 제조하기 위한 방법

[0078] 습윤 과립화 기술을 사용하여 실시예 1에서 보여진 조성물로 코팅된 정제를 제조한다. 첫째로, 아연 설페이트 및 γ -폴리글루탐산을 함께 혼합하고 건조시킨다. 미세결정질 셀룰로오스, 전분, 및 실리콘 디옥사이드를 추가로 부가하고, 건조 성분을 모두 추가로 함께 혼합한다. 혼합된 성분을 과립기로 끓기고 적절한 양의 수용성 에탄올을 부가하고 과립화를 수행한다. 얻어진 과립화된 혼합물을 50~70°C에서 건조시켜 약 5% 미만의 물 함량을 갖는 과립화된 조성물을 수득한다. 마그네슘 스테아레이트를 과립화된 조성물에 부가하고 혼합한다. 얻어진 혼합물을 정제로 압축한다. 최종적으로, 본 업계의 숙련가에게 알려진 것과 같은, 표준 기술을 사용하여 정제를 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트로 코팅된다.

[0079] 실시예 3: γ -폴리글루탐산-아연 고체 조성물

[0080] 본 발명의 예시적 구체예의 조성물은 표 2에서 나와있다. 제제는 정제 당 30 mg의 Zn (Zn^{2+} 이온)을 제공한다. 이 조성물은 그저 청구항의 범위 이내 많은 조성물 중 하나의 예시이다.

표 2

성분 - 정제 중심	정제 당 양	중량 %
아연 설페이트 · 7H2O	132.3 mg	26.5%
γ-PGA (MW(M_n) 100 kDa)	132.3 mg	26.5%
미세결정질 셀룰로오스	102.5 mg	20.5%
HPMC-P	65.0 mg	13%
말토덱스트린	37.9 mg	7.6%
카르복시메틸셀룰로오스-Ca	5.0 mg	1.0%
Aerosil®	5.0 mg	1.0%
마그네슘 스테아레이트	5.0 mg	1.0%
70% 에탄올	q.s	NA*
정제된 물	q.s	NA*
소계	485 mg	
성분 - 정제 코팅	양	중량 %
HPMC-P	10.0 mg	2.0%
HPMC	5.0 mg	1.0%
이소프로필 알코올	0.16 mL	NA*
정제된 물	0.13 mL	NA*
총	500 mg	100%

[0081]

[0082] * 용매 (에탄올, 이소프로필 알코올, 및 물)는 제제화된 정제 내 미미한 양으로 존재한다는 것으로 여기서 가정된다.

[0083] 실시예 4: γ-폴리글루탐산-아연 고체 조성물을 제조하기 위한 방법

[0084] 실시예 3에서 보여진 조성물로 코팅된 정제를 다음과 같이 제조했다. 첫째로, 아연 설페이트, γ-폴리글루탐산, 미세결정질 셀룰로오스, HPMC-P (하이드로옥시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트), 말토덱스트린, 및 카르복시메틸셀룰로오스-칼슘을 함께 혼합했고 건조시켰다. 혼합된 성분을 과립기로 옮겼다 및 적절한 양의 70% 수용성 에탄올을 부가했고 습윤 과립화를 수행했다. 얻어진 과립화된 혼합물을 약 60°C까지로 건조시켰다 약 3% 미만의 LOD (건조 손실)를 갖는 과립화된 조성물을 수득했다. 실리카 (예를 들어, Aerosil®) 및 마그네슘 스테아레이트를 예 부가했고 과립화된 조성물과 혼합했다. 얻어진 혼합물을 정제로 압축했다. HPMC-P의 이소프로필 알코올 용액을 사용하여 정제를 제1 코팅했고, 그 다음, 본 업계의 숙련가에게 알려진 것과 같은, 표준 기술을 사용하여, HPMC의 수용성 용액을 사용하여 제2 단계에서 코팅했다.

[0085] 실시예 5: γ -폴리글루탐산-아연 액체 조성물

[0086] 본 발명의 예시적 구체예의 조성물은 표 3에서 나와있다. 제제는 100 g의 액체 제제 당 0.68 mg의 Zn (Zn^{2+} 이온)을 제공한다. 이 조성물은 그저 청구항의 범위 이내 많은 조성물 중 하나의 예시이다.

표 3

현탁된 고체 성분	양
아연 셀페이트 · 7H2O	3.011 mg
γ -PGA (MW(M_n) 100 kDa)	6.848 mg
수크로오스	9.5107 g
HPMC-P	0.3804 g
왁스	98.91 mg
소계	10 g
용액 성분	양
잔탄 검	0.3 g
구아 검	0.3 g
자일리톨	10 g
시트르산	0.5 g
리모넨	0.1 g
포타슘 소르베이트	0.025 g
물	78.7 mL
총	99.925 g

[0087]

[0088] 실시예 6: γ -폴리글루탐산-아연 액체 조성물을 제조하기 위한 방법

[0089] 1. 코팅된 ZnPGA 마이크로스피어 (cZPM)의 제조. 10 g 수크로오스 (5% w/v), 45 mg γ -PGA, 및 19.79 mg 아연 셀페이트 7수화물 (원소 Zn으로서 4.5 mg)을 함유하는 200 mL 물을 제조했고 동결-건조시켰다. 그 다음 결과로 얻은 분말을 1:4 비율로 5% 까지의 옥수수전분을 함유하는 잘게 나뉜 수크로오스로 연마했고 50 번 미국 표준 스테인리스 강 체 (48 메쉬)를 통해 가압했다. 그 다음 이 분말을 400 mL 비커에서 200 mL의 백색 파라핀 오일 내에 현탁했다. 혼합물을, 높은-토크 교반기 (유형 RXR1, Caframo, Wiarton, Ontario)에 장착된 44 mm 폴리에틸렌 3 개의-블레이드 패들을 이용하여 260 rpm에서 교반하는 것에 의해 분산시켰다. 현탁액에 20 mL의, 아세톤-95% 에탄올 (9:1) 내 10% (w/v) 하이드로옥시프로필메틸셀룰로오스-프탈레이트 (HPMC-P)를 부가했다. 교반을 5 분 동안 계속하여 마이크로스피어를 형성했고, 그 다음 75 mL의 클로로포름을 부가했다. 현탁된 매질을 따라냈고, 마이크로스피어를 75 mL의 클로로포름 내에서 간단히 재현탁했고, 상온에서 공기-건조시켰다. 건조 시, 마이크로스피어를 카나우바 왁스로 코팅했다. 구체적으로, 1 g의 카나우바 왁스를 70° C에서 200 mL의 백색 파라핀 오일 내에 용해시켰고, 45° C 미만까지 냉각시켰다. 이 냉각된 왁스-파라핀 용액에, 제조된 마이크로스피어를 부가했고 일정하게 교반하면서 15 분 동안 현탁시켰다. 왁스 용액을 그 다음 따라내었다, 및 마이크로스피어를 필터 종이 상에서 수집하여 과잉 왁스 용액을 흡수했고 코팅된 ZnPGA 마이크로스피어 (cZPM)를 얻었다.

[0090] 2. 코팅된 ZnPGA 마이크로스피어 (cZPM)의 액체 현탁액 용액의 제조. 다음의 성분: 0.3 g 잔탄 검 (예를 들어, 현탁된 중합체로서); 0.3 g 구아 검 (예를 들어, 점도 물질로서); 10 g 자일리톨 (예를 들어, 감미료로서); 0.5 g 시트르 완충제 (예를 들어, 완충제로서); 0.1 g 리모넨 (예를 들어, 향료제로서); 0.025 g 포타슘 소르베이트 (예를 들어, 보존제로서)를 78.7 mL 물 내에 용해시켰다. 수용성 용액의 pH를 pH 4.5로 조절했고, 그 다음 10 g

cZPM을 수용성 용액 내 혼탁시켜 cZPM 액체 혼탁액을 얻었다.

[0091] 앞서 밀한 발명은 상세히 및 예시(example) 및 예시(illustration)로서 기술되었고, 본 업계의 숙련가는 본 명세서에서 공개된 및 청구범위에 의해 포괄된 조성물 및 방법의 범위를 인식할 것이다.