



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0065524
(43) 공개일자 2009년06월22일

(51) Int. Cl.

A61K 9/24 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)*A61K 47/34* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7006969

(22) 출원일자 2009년04월03일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년04월03일

(86) 국제출원번호 PCT/IN2007/000392

국제출원일자 2007년09월03일

(87) 국제공개번호 WO 2008/062440

국제공개일자 2008년05월29일

(30) 우선권주장

1411/MUM/2006 2006년09월04일 인도(IN)

(71) 출원인

파나세아 바이오테크 리미티드

인도 뉴델리 110 044 마두라 로드 모한 코오퍼레이
이티브 인더스트리얼 에스테이트 비-1 익스텐션/
에이-27

(72) 발명자

성, 아말지트

인도 마하라쉬트라 룸바이 400099, 안드헤리 (이
스트), 차카라, 뉴링크 로드, 사마르판 콤프렉스
201

성, 사라브지트

인도 마하라쉬트라 룸바이 400099, 안드헤리 (이
스트), 차카라, 뉴링크 로드, 사마르판 콤프렉스
201

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이선우

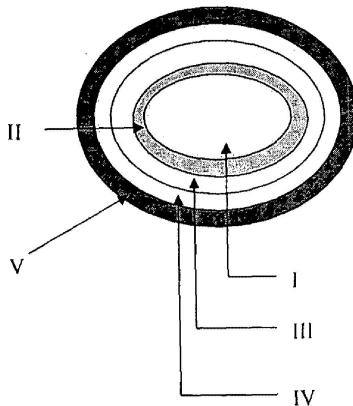
전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 프로그래머블 부력전달기술

(57) 요 약

본 발명은 활성제를 시공간적으로 프로그래머블하게 전달하기 위한 시스템에 관한 것이다. 구강투여시, 상기 시스템은 오랜기간 동안 위(胃) 부위에 머무를 수 있다. 또한, 상기 시스템은 코어, 상기 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 층 및 미리형성된 중공의 공간으로 구성된다. 본 발명은 상기 조직의 조제과정 및 필요로 하는 대상에게 투여함으로써 병을 치료/예방하기 위한 방법, 그리고 상기 조직과 관련된 것이다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

푸쓰리, 쉬바난드

인도 마하라쉬트라 룸바이 400099, 안드헤리 (이스트), 차카라, 뉴링크 로드, 사마르판 콤프렉스 201

탄다레, 라존드라

인도 마하라쉬트라 룸바이 400099, 안드헤리 (이스트), 차카라, 뉴링크 로드, 사마르판 콤프렉스 201

특허청구의 범위

청구항 1

활성제를 시공간적으로 프로그래머블하게 전달하기 위한 시스템에 있어서, 코어, 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 층, 및 미리형성된 빈 공간을 포함하고; 이때, 상기 활성제는 상기 시스템의 층 중 어떤 층이든, 또는 코어내에 존재하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 2

1 항에 있어서, 상기 미리형성된 빈 공간은 두 개 또는 그 이상의 층 사이 또는 코어와 상기 시스템의 하나 또는 그 이상의 층 사이에 존재하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 3

2 항에 있어서, 상기 시스템은 코어, 중합층, 중합층 상에 코팅된 활성제 함유층, 및 미리형성된 빈 공간을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 4

3 항에 있어서, 상기 코어상에 코팅된 추가적인 중합층을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 5

3 항에 있어서, 활성제가 코어에도 존재하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 6

5 항에 있어서, 활성제 함유층 및 코어에 존재하는 상기 활성제는 동일하거나 서로 다른 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 7

3 항에 있어서, 상기 시스템은:

활성제를 선택적으로 포함하는 코어;

친수성물질을 포함하는 제 1중합층;

위의 체액에서 실질적으로 불용성인 중합체를 포함하는 제 2중합층;

상기 제 2중합층 상에 코팅된 활성제 함유층;

상기 제 1중합층 및 제 2중합층 사이에 실질적으로 존재하는 미리형성된 빈 공간을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 8

7 항에 있어서, 활성제 함유층에 코팅된 추가층을 더 포함하고, 이때 상기 추가층은 친수성물질로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 9

7 항에 있어서, 코어 또는 제 2중합층에 코팅된 추가층을 더 포함하고, 이때 상기 추가층은 친수성물질로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 10

7항에 있어서, 상기 코어는 압축 또는 몰딩에 의해 생성된 정제인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 11

7 항에 있어서, 상기 코어는 약 10% 내지 약 99.5% w/w의 희석제, 약 0% 내지 약 50% w/w의 결합제, 및 약

0.05% 내지 약 10% w/w의 윤활제로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 12

7항에 있어서, 상기 코어는 활성제 및 흡수강화제로 구성되고, 이때 상기 흡수강화제는 세포외막 장애성 화합물, 용매, 스테로이드성 세정제, 담즙염, 킬레이터, 계면활성제, 비계면활성제, 지방산 등에 속한다. 이들의 예로써, 킬레이터, 즉 EDTA, 시트르산, 나트륨 살리실산; 계면활성제, 즉 SLS(Sodium Lauryl Sulphate), 벤잘코늄 클로라이드, 폴리옥시에틸렌, 23-라우릴 에테르; 담즙염, 즉 나트륨 디옥시콜레이트, 나트륨 글리코콜레이트, 나트륨 타우로콜레이트; 지방산, 즉 올레산, 카프르산, 라우르산; 비계면활성제, 즉 사이클릭 유리(cyclic urea), 시클로덱스트린(cyclodextrin); 및 그 밖의 다른 것들, 즉 폴리소르베이트, 아프로티닌, 아존, 알킬 글리코사이드, 키토산, 멘톨, 텍스트란 황산염 등의 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 13

7항에 있어서, 제 1중합층의 상기 친수성물질은 셀룰로오스, 알킬셀룰로오스, 카르복시알킬셀룰로오스의 알칼리성 금속염, 다당류, 폴리아크릴산 및 이의 염제, 폴리메타크릴산 및 이의 염제, 메타크릴레이트 공중합체, 비닐 공중합체 및 공중합체, 폴리알킬렌 옥사이드의 중합체 및 공중합체 및 겸습성 또는 조해성 물질 등의 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 14

13항에 있어서, 제 1중합층의 상기 친수성물질은 약 10% 내지 약 100% w/w 층의 범위에서 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체 및 히드록시알킬셀룰로오스 등의 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 15

7항에 있어서, 상기 친수성물질은 약 2% 내지 약 50% w/w 시스템 범위에서 코팅되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 16

7항에 있어서, 제 2중합층의 상기 중합체는 장(腸)의 셀룰로오스 유도체, 장의 아크릴산기반의 중합체 및 공중합체, 장의 말레산기반의 중합체 및 공중합체, 장의 폴리비닐 유도체, 제인, 셀락, 셀룰로오스 에스테르, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 및 효소분해가능한 중합체 등의 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 17

7항에 있어서, 제 2중합층의 상기 중합체는 아크릴 및 메타크릴산기반의 중합체 및 공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 등의 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 18

7항에 있어서, 상기 제 2중합층은 중합체의 전조한 중량인 약 50% w/w 까지의 가소제로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 19

7항에 있어서, 상기 제 2중합층은 약 10% 내지 약 100% w/w 중합체, 약 0% 내지 약 40% w/w 가소제, 및 약 0% 내지 약 50% w/w 항태킹제로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 20

7항에 있어서, 제 2중합층의 상기 중합체는 약 5% 내지 약 50% w/w 의 시스템 범위에서 코팅되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 21

7항에 있어서, 상기 활성제 함유층은 활성제 및 매트릭스물질의 혼합물로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 22

21항에 있어서, 상기 매트릭스물질은 천연 및 합성 중합체, 식물, 동물, 광물 또는 합성기원 검, 대체 또는 비대체형 탄화수소, 지방산, 지방성 알코올, 지방산의 글리세릴 에스테르, 미네랄, 식물성 유지 및 왁스 등의 그룹으로부터 선택된 비율제어물질인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 23

7항에 있어서, 상기 활성제 함유층은 활성제 및 비율제어물질의 코팅물로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 24

23항에 있어서, 상기 비율제어물질은 천연 및 합성 중합체, 식물, 동물, 광물 또는 합성기원 검, 대체 또는 비대체형 탄화수소, 지방산, 지방성 알코올, 지방산의 글리세릴 에스테르, 미네랄, 식물성 유지 및 왁스 등의 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 25

22항 및 24항에 있어서, 상기 비율제어물질은 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 에틸 셀룰로오스 및 폴리(메타크릴레이트) 공중합체 등의 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 26

7항에 있어서, 상기 활성제 함유층은 점막점착성 물질로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 27

2항에 있어서, 활성제는 알츠하이머 병에 사용되는 활성제, 항생제, 항궤양제, 항무스카린제, 항바이러스제, 마취제, 말단비대증제, 스테로이드성 및 비스테로이드성 항염증제, 진통제, 항천식제, 항암제, 혈액응고방지제 및 항혈전제, 경련방지제, 항당뇨병제, 구토억제제, 알코올남용 조제약, 항녹내장제, 항알레르기제, 항히스타민제, 항감염제, 항파킨슨제, 항혈소판제, 항류마티즘제, 진경제 및 항콜린제, 진해제, 탄산탈수효소 억제제, 심장혈관제, 콜린에스테라아제 억제제, CNS 장애치료제, CNS 자극제, 피임약, 낭성 섬유종 관리, 도파민 수용체 작용약, 자궁내막증 관리, 발기부전치료, 요로살균제, 가임제, 위장제, 면역조절제 및 면역억제제, 비타민, 영양제, 기억강화제, 편두통 조제약, 근육이완제, 뉴클레오사이드 유사제, 골다공증 관리, 호흡기관용 활성제, 부교감신경 흥분제, 프로스타글란딘, P-gp 억제제, 정신심리치료제, 진정제, 죄면제 및 정신안정제, 이른아침 병리에 사용되는 제제, 매크로분자로써 단백질, 폴리펩티드, 다당류, 백신, 항원, 항체, 피부병에 사용되는 활성제, 스테로이드 및 호르몬 및 이들의 결합체 등의 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 28

2항에 있어서, 상기 활성제는 니메슬리드, 카르베딜롤, 폐노피브레이트, 타크롤리무스, 바클로펜, 메트포르민, 로라티딘, 슈도에페드린 황산염, 비카루타미드, 트라마돌, 루프롤리드, 애날라프릴, 카프토프릴, 베나제프릴, 리시노프릴, 라니티딘, 과모티딘, 딜티아젭, 프로프라놀롤, 베라파밀, 니페디핀, 아시클로버, 시프로플록사신, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 다사티니브, 프라바스타틴, 로바스타틴, 셀레길린, 미다졸람, 글리페피리드, 글리피지도 및 네파조돈 등의 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 29

2항에 있어서, 상기 활성제는 위의 pH에서 개선된 용해도를 구비하는 활성제 계열로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 30

2항에 있어서, 상기 활성제는 위장관의 근접부위를 통해 우선적으로 흡수되는 활성제 계열로부터 선택되는 것

을 특징으로 하는 시스템.

청구항 31

2항에 있어서, 상기 활성제는 위장관의 근접부위에서 국소적으로 작용하는 활성제 계열로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 32

2항에 있어서, 상기 활성제는 장내 pH 및/또는 효소로 인해 분해되는 활성제 계열로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 33

2항에 있어서, 상기 활성제는 약 0.5% 내지 약 85% w/w의 시스템 범위에서 존재하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 34

2항에 있어서, 구강투여시 약 1 시간 내지 약 18 시간의 기간동안 위부위에서 체류하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 35

2항에 있어서, 상기 시스템은 즉각적인 방출시스템인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 36

2항에 있어서, 상기 시스템은 변형방출시스템인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 37

5항에 있어서, 시스템의 구강투여시, 활성제 함유층에 존재하는 상기 활성제는 위 및/또는 상부 장기부위에서 전달되고 코어에 존재하는 활성제는 하부 장기 및/또는 결장영역에서 전달되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 38

37항에 있어서, 상기 시스템은 맥동형 방출방식, 즉 투여시 즉시 방출된 하나의 펄스에서 소정의 지연 후 다른 펄스로 수행되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 39

38항에 있어서, 하나의 펄스는 변형방출펄스인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 40

38항에 있어서, 이들 두 개의 펄스는 변형방출펄스인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 41

2항에 있어서, 상기 시스템은 코어, 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 중합층, 및 미리형성된 빈 공간을 포함하고, 이때 활성제가 코어내에 존재하며 상기 활성제는 시스템의 구강투여시 하부 장기 및/또는 결장영역에서 전달되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 42

41항에 있어서, 상기 활성제는 즉각적인 방출로써 전달되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 43

41항에 있어서, 상기 활성제는 변형방출로써 전달되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 44

2항에 있어서, 활성제를 구비하는 코어, 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 층, 및 미리형성된 빈 공간을 포함하고; 이때, 상기 코어는 매트릭스 또는 코팅형태로 비율제어물질을 구성하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 45

2항에 있어서, 상기 시스템은:

친수성물질을 포함하는 코어;

위의 체액에서 실질적으로 불용성인 중합체를 구비하는 중합층;

활성제 함유층; 및

미리형성된 빈 공간을 포함하고, 상기 빈 공간은 상기 코어 및 중합층 사이에 실질적으로 존재하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 46

2항에 있어서, 상기 시스템은 정제, 캡슐, 비즈 또는 펠럿의 형태로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 47

2항에 있어서, 정제형태에서, 상기 정제는 원형, 타원형, 캡슐형, 구형, 원통형, 삼각형, 사각형, 직사각형 또는 다각형의 모양으로 형성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 48

3항에 있어서, 상기 시스템은:

활성제를 선택적으로 포함하는 코어;

소수성물질을 구비하는 제 1중합층;

위의 체액에서 실질적으로 불용성인 중합체를 구비하는 제 2중합층;

제 2중합층상에 코팅된 활성제 함유층; 및

상기 제 1중합층 및 제 2중합층 사이에 실질적으로 존재하는 미리형성된 빈 공간을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 49

활성제를 시공간적으로 프로그래머블하게 전달하기 위한 시스템의 조제방법에 있어서, 상기 시스템은 코어, 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 층, 및 미리형성된 빈 공간으로 구성되고, 상기 방법에 있어서:

i. 활성제를 선택적으로 사용하여, 코어 또는 미리형성된 코어를 조제하는 단계;

ii. 친수성물질을 사용하여 코어를 선택적으로 코팅하여 제 1중합층을 형성하는 단계;

iii. 위의 체액에서 실질적으로 불용성인 중합체를 사용하여 시스템을 다시 한번 코팅하여 제 2중합층을 형성하는 단계;

iv. 약 몇 초 내지 약 5 시간의 기간동안 에너지 및/또는 전공을 공급하여 제 2중합층을 팽창시키고 빈 공간을 형성하는 단계; 및

v. 활성제를 사용하여 iv) 단계에서 조제된 시스템을 선택적으로 코팅하여 활성제 함유층을 형성하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 50

49항에 있어서, 상기 방법은:

i. 활성제를 선택적으로 사용하여 정제형태의 코어를 조제하는 단계;

- ii. 친수성물질로 코어를 코팅하여 제 1중합층을 형성하는 단계;
- iii. 위의 체액에서 실질적으로 불용성인 중합체를 이용하여 ii) 단계에서 조제된 시스템을 코팅하여 제 2중합층을 형성하는 단계;
- iv. iii) 단계 후에 약 40°C 내지 약 150°C 의 범위에서 열을 가하여 제 2중합층을 팽창시키고 후속되는 냉각 과정을 통해 빈 공간을 형성하는 단계; 및
- v. 활성제로 iv) 단계에서 조제된 시스템을 코팅하여 활성제 함유층을 형성하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 51

49항에 있어서, 활성제 함유층에 추가층을 코팅하는 단계를 더 포함하고, 이때 상기 추가층은 친수성물질로 구성되는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 52

49항에 있어서, 코어 또는 제 2중합층 상에 추가층을 코팅하는 단계를 더 포함하고, 이때 상기 추가층은 친수성물질로 구성되는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 53

49항에 있어서, iv) 단계가 진행되는 동안 제 1중합층 또한 팽창하는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 54

49항에 있어서, 상기 빈 공간은 공기, 증기, 가스, 가스 혼합물 또는 부분적인 진공으로 구성되는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 55

49항에 있어서, 활성제 함유층은 활성제 및 첨가제의 용액 또는 분산액으로써 코팅되는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 56

49항에 있어서, 상기 활성제 함유층은 활성제 층을 코팅한 후 비율제어물질의 층을 코팅함으로써 조제되는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 57

오랜시간 동안 위 부위에 체류하는 시스템에 있어서, 코어, 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 층, 및 미리 형성된 빈 공간을 포함하고; 이때 활성제가 상기 코어내 또는 상기 시스템의 층 중 어느 층에서든 존재하고 상기 미리형성된 빈 공간은 두 개 또는 그 이상의 층 사이 또는 코어 및 하나 또는 그 이상의 층 사이에 실질적으로 존재하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 58

위의 체액보다 낮은 밀도를 구비하는 시스템의 조제방법에 있어서, 하나 또는 그 이상의 구획이 팽창함으로써 시스템내 빈 공간을 형성하는 단계를 포함하고, 상기 팽창은 시스템내 양성 또는 음성압력의 발생에 의해 야기되는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 59

58항에 있어서, 상기 양성압력은 에너지 공급으로 인해 발생되는 증기압력인 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 60

58항에 있어서, 상기 음성압력은 진공의 공급으로 인해 발생하는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 61

58항에 있어서, 상기 팽창은 에너지 및 진공이 결합된 형태로 공급됨으로써 야기되는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 62

58항에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 구획의 팽창은 가소성 팽창이며, 이로써 압력을 제거한 후 상기 빈 공간이 완전한 형태로 유지되는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 63

59항에 있어서, 상기 에너지는 약 40°C 내지 약 150°C 의 범위에서 공급되는 열인 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 64

59항에 있어서, 상기 에너지는 약 몇 초 내지 약 5 시간의 시간범위에서 공급되는 것을 특징으로 하는 조제방법.

청구항 65

58항의 방법에 의해 조제되는 시스템에 있어서, 상기 시스템은 코어, 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 층, 및 미리형성된 빈 공간을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 66

병의 치료 및/또는 예방방법에 있어서, 필요로 하는 대상에게 효과적인 양의 활성제로 구성되는 1항에 따른 시스템을 투여하는 단계로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서**기술분야**

<1> 본 발명은 약학과학분야로서, 활성제를 시공간적으로 프로그래머블하게 전달하기 위한 시스템에 관한 것이다. 구강투여시, 상기 시스템은 오랜기간 동안 위(胃) 부위에 머무를 수 있다.

배경기술

<2> 위장관의 상부에서 활성제를 전달하기 위한 위장체류(gastric retention) 시스템은 잘 알려져 있다. 일부 활성제들은 위장관의 인접부위나 위에서 우수한 용해성 및/또는 흡수성을 보여준다. 이 경우, 위장체류시스템은 흡수되길 원하는 부위에서 활성제를 전달할 수 있기 때문에 생체 이용률을 향상시키고 낭비를 줄인다. 또한, 상기 시스템은 위장 및 인접한 장 부위에서 국소적으로 작용하는 활성제들, 예를 들어 산중화물, 항궤양제 등의 제제를 전달하기 위해 적용될 수 있다. 그 밖의 다른 적용사례들로, 좁은 흡수창을 나타내고 결장에서 분해되며, 알칼리성 pH에서 불완전하게 용해되는 활성제를 전달하는 경우가 포함된다.

<3> 장기간 위장에서 체류할 수 있는 시스템을 형성하기 위해 다양한 접근방식이 사용되어 왔다. 이를 접근방식들로는 생물흡착(bioadhesion) (Jackson et al, Comparative scintigraphic assessment of the intragastric distribution and residence of cholestyramine, Carbopol 934P and sucralfate, Int J Pharm, 212, 2001: 미국등록특허 6207197; 미국특허출원 20050064027), 팽창(Chavanpatil M. et al, Development of sustained release gastroretentive drug delivery system for ofloxacin; in vitro and in vivo evaluation, Int J Pharm, 304(1-2), 2005), 부상(floating) (Arora S. et al, Floating drug delivery systems; A review, AAPS PharmSciTech 6, (3), Art. 47, 2005), 침전, 래프트(raft) 및 전개시스템(Hampson F. et al, Alginate rafts and their characterization, Int J Pharm, 294(1-2), 2005) 및 위 활성제의 동시투여와 같은 메커니즘의 사용 등이 있다.

<4> 위장내 체류시간을 증가시키기 위한 하나의 접근방법은 부유시스템을 생성하는 것이다. 이들 시스템은 위의 체액보다 밀도가 낮기 때문에 부유성을 띠며 위에서 부유하는 경향이 있다. 장으로 가는 출입구인 유문의 경우 위

의 하부에 위치하고 있기 때문에 이들은 오랜시간 동안 장속으로 배출되지 않는다.

- <5> 부상(floating)을 생성하기 위한 메커니즘은 비등성 시스템(Dave et al, Gastroretentive Drug Delivery System of Ranitidine Hydrochloride; Formulation and In Vitro Evaluation, AAPS PharmSciTech, 5,2, Article 34, 2004; Ichikawa M. et al, A new multiple unit oral floating dosage system. I: Preparation and invitro evaluation of floating and sustained-release kinetics, J Pharm Sci, 80, 1991; Ozdemir Net al, Studies of floating dosage forms of furosemide; in vitro and in vivo evaluation of bilayer tablet formulation, Drug Dev Ind Pharm. 26, 2000)을 생성하는 것이다. 이들 시스템들은 탄산염과 같은 가스생성물질을 사용한다. 위산에 작용하여 상기 물질들은 이산화탄소를 생성하는데, 이것은 상기 시스템을 팽창시켜 이들이 부유하도록 한다. 그러나, 상기 시스템들은 성공적인 기능을 수행하기 위해 산성도와 같은 위장내 상황에 많이 의존하고 있다. 위산에 의존하지 않도록 하기 위한 접근방법으로 약학적으로 용인되는 산성물질을 기본물질과 함께 형성물속으로 통합시켜서, 상기 시스템이 위의 체액과 같은 유체와 접촉할 시 통합된 형성물로 하여금 이에 반응하도록 하는 방법이 있다. 그러나, 이러한 시스템은 일반적으로 습도에 민감하게 되고 기계적이고 화학적인 안정성의 문제들을 나타내기 때문에 이들을 조제하고 폐기징하는 것이 성가시게 된다.
- <6> 또 다른 접근방법으로 부유물질을 시스템 속에 통합시켜서 부유하도록 하는 방법이 있다. 이러한 목적을 위해 지질, 오일 및 왁스와 같은 소수성 물질들이 사용된다(Sriamornsak P. et al, Morphology and Buoyancy of Oil-entrapped Calcium Pectinate Gel Beads, The AAPS Journal, 6, 3, 2004; Shimpi S, et al, Preparation and evaluation of diltiazem hydrochloride-Gelucire 43/01 floating granules prepared by melt granulation, AAPS PharmSciTech, 5, E43, 2004).
- <7> 매트릭스형 및 이종층 시스템은 중합체, 하이드로콜로이드성 물질 등과 같은 팽창형 물질을 사용하는 것으로 알려져 있다(미국등록특허 5232704). 알긴산, 중합체, 겹과 같은 이들 팽창형 물질들은 유체와 접촉하면서 팽창되어 시스템의 밀도를 낮추고 시스템이 부유하도록 만든다. 또한, 시스템의 크기가 늘어나면서 유문을 통해 기계적인 장벽방지 출입구가 나타날 수 있다. 그러나, 실제적인 사용시, 이들 시스템들은 종종 부적절한 성능과 재생문제를 일으키거나 정교한 처리조건을 필요로 한다. 게다가, 사용된 기능성 물질들이 종종 생물분해되지 않는다. 결과적으로, 시스템의 잔해가 남게 되어 변하지 않은 채 장속을 통과하여 용인할 수 없는 저해현상을 일으킨다.
- <8> 대부분의 상기 메커니즘은 부유특성을 활성화시키기 위한 유체를 필요로 하며, 효과적으로 기능하기 위해 위장내 상황에 의존하는 경향이 있다. 그러나, 위장내 상황은 본래 아주 가변적인 특성이 있다. 즉, 위장상황은 다이어트, 유체섭취, 나이, 성별, 스트레스 및 질병과 같은 많은 생리적인 요소들에 의존하며 이들에 따라 가변한다. 따라서, 성공적인 생체외 조건에도 불구하고 상기의 많은 시스템들이 인체생리속에서 효과적으로 작용하는데 실패하고 있다.
- <9> 위에서 언급한 문제들 중 일부를 해결하기 위해, 중공 또는 경량형 마이크로캡슐 및 비즈(beads)와 같은 제형(dosage form)이 형성되었다(Kawashima et al, Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach, J Pharm Sci, 81, (2), 1992; Patel et al, In vitro Evaluation and Optimization of Controlled Release Floating Drug Delivery System of Metformin Hydrochloride, DARU, 14, 2, 2006; Talukder R et al, Gastroretentive Delivery Systems; Hollow Beads, Drug Development and Industrial Pharmacy, 30, 4, 2004; Streubel A et al, Floating microparticles based on low density foam powder, Int J Pharm, 241, 2002; 미국등록특허 6207197). 이들 시스템이 위장내 상황에 덜 의존적이긴 하지만 이들은 종종 비용이 많이 드는 특수한 원료를 사용하여 정교하고 복잡하면서 가변적인 시간소모형 과정을 포함하고 있는데, 이 과정은 수행하는데 많은 돈이 들고 그다지 스케일이 대단하지도 않다.
- <10> 부유시스템을 형성하기 위해 에어로젤 및 포말물질이 사용되었다. 중공의 공간속에 갇혀 있는 공기와 가스로 인해 이들 물질들은 원래 밀도가 낮기 때문에 위의 체액속에서 부유한다. 미국특허 No. 5626876은 부유성의 경구형 치료시스템을 기술하고 있는데, 이것은 낮은 비중을 얻기 위해 높은 보이드(void) 비율을 구비하는 미세다공성 물질을 사용한다. 사용된 상기 물질들은 열가소성 중합체, 천연중합체, 및 유리 및 세라믹물질과 같은 무기화합물이다. 상기 기술은 과립제조, 핫 멜팅, 압착 또는 몰딩과 같은 과정에 의해 미세다공성 물질을 조제하는 것과 관련되어 있다. 미국특허 No. 3976764는 위액에서 부유하는 고형의 치료용 조제물을 기술하고 있는데, 여기서 활성성분은 빈 구형의 껌질몸체 또는 높은 부유성을 구비하는 물질의 작은 과립형 덩어리 속으로 주입된다. 상기 기술의 빈 껌질은 활성성분들로 코팅된 젤라틴 캡슐이다. 또한, 상기 기술은 활성성분으로 코팅된 물질의 팝 라이스(pop-rice)형 또는 팝콘형에 관한 것이다. 미세다공성 물질을 사용하면 시스템의 부피를 증

가시킬 수 있다. 또한, 제형을 디자인하고 활성성분을 통합시키는데 있어 유연성이 부족하다. 게다가, 이들 시스템들은 복잡하고 덜 재생될 수도 있다.

<11> 따라서, 상기 언급한 대부분의 단점은 극복하면서 조제하기가 간편하고, 안전하며 수월하고 기능적으로 재생 가능한 시스템을 형성할 필요성이 존재한다. 특히, 적절한 기능을 위해 위장내 상황에 의존하지 않는 시스템이 필요하다.

발명의 상세한 설명

<12> 본 발명의 목적은 상기에 언급한 대부분의 필요성을 충족시킬 수 있는 시스템을 제공하는 것이다.

<13> 또한, 본 발명의 목적은 다음을 수행하는 시스템을 제공하는 것이다:

<14> i. 어떠한 유형의 원하는 활성제도 전달하도록 조제된다.

<15> ii. 구강적용시, 장기간의 위장내 체류시간을 제공함으로써 위장관내에서 오랜시간동안 머무른다.

<16> iii. 구강적용시, 적절한 기능을 위해 위장내 상황에 실질적으로 덜 의존한다.

<17> iv. 조제가 수월하고, 대규모의 생성에도 적용가능하며, 정교한 장비를 필요치 아니하고, 생물분해성을 띠는 비독성의 생체호환형의 일반적인 원료를 사용한다.

<18> 또한, 본 발명의 목적은 통합되는 활성성분의 유형과 관련하여 융통성이 있는 시스템을 제공하는 것으로써, 이 때 상기 성분들은 수용성 또는 불용성, 저복용량 또는 고복용량의 형태로 제공될 수 있다.

<19> 본 발명은 시공간적으로 프로그래머블한, 활성제를 전달하기 위해 제공되는 시스템에 관한 것이다. 상기 시스템은 코어, 상기 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 층, 및 미리형성된 중공의 공간으로 구성되며, 이때 상기 활성제는 상기 시스템의 상기 어떠한 층이나 상기 코어내에 존재한다. 상기 시스템이 조제되는 동안 미리형성되는 상기 빈 공간은 두 개 또는 그 이상의 층 사이 또는 상기 코어 및 상기 시스템의 하나 또는 그 이상의 층 사이에 존재한다.

<20> 상기 시스템은 구강투여시, 약 1 시간 내지 약 18 시간까지 오랜시간 동안 위 부위에 머무를 수 있다.

<21> 일부 실시예에서, 상기 시스템은 코어, 중합층, 상기 중합층상에 코팅된 활성제 함유층, 및 미리형성된 빈 공간으로 구성된다.

<22> 바람직한 실시예에서, 상기 시스템은:

<23> 선택적으로 활성제를 포함하는 코어;

<24> 친수성물질을 포함하는 제 1중합층;

<25> 위의 체액에서 실질적으로 녹지 않는 중합체를 포함하는 제 2중합층;

<26> 상기 제 2중합층상에 코팅된 활성제 함유층; 및

<27> 상기 제 1중합층 및 상기 제 2중합층 사이에 실질적으로 존재하는 미리형성된(preformed) 빈 공간으로 구성된다.

<28> 일부 실시예에서, 상기 시스템은 코어, 상기 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 중합층, 및 미리형성된 빈 공간으로 구성되고, 이때 활성제는 상기 코어내에 존재하고, 상기 활성제는 시스템이 구강투여될 때 하부 창자 및/또는 결장부위에서 전달된다.

<29> 일부 대안적인 실시예에서, 상기 시스템은:

<30> 친수성물질을 포함하는 코어;

<31> 위의 체액에서 실질적으로 녹지 않는 중합체를 포함하는 중합층;

<32> 활성제 함유층; 및

<33> 미리형성된 빈 공간을 포함하고, 이때 상기 미리형성된 빈 공간은 상기 코어와 상기 중합층 사이에서 실질적으로 존재한다.

<34> 일실시예에서, 본 발명은 오랜시간 동안 위의 영역에서 머무르는 시스템에 관한 것으로써, 코어, 상기 코어상에

코팅된 하나 또는 그 이상의 층, 및 미리형성된 빈 공간으로 구성된다. 활성체는 상기 코어 또는 상기 시스템의 어떠한 층에 상관없이 존재하며, 상기 미리형성된 빈 공간은 두 개 또는 그 이상의 층 사이 또는 상기 코어와 상기 시스템의 하나 또는 그 이상의 층 사이에 실질적으로 존재한다.

- <35> 또한, 본 발명은 상기 시스템을 조제하기 위한 방법에 관한 것으로서:
- <36> 선택적으로 활성체를 사용하여 코어를 조제하거나, 미리형성된 코어를 사용하는 단계;
- <37> 친수성물질로 상기 코어를 선택적으로 코팅하여 제 1중합층을 형성하는 단계;
- <38> 위의 체액에서 실질적으로 녹지 않는 중합체로 상기 시스템을 더 코팅하여 제 2중합층을 형성하는 단계;
- <39> 약 몇 초 내지 약 5시간 까지의 기간 동안 에너지 및/또는 전공을 제공하여, 상기 제 2중합층을 팽창시키고 빈 공간을 생성하는 단계; 및
- <40> 활성체로 상기 시스템을 선택적으로 코팅하여 활성체 함유층을 형성하는 단계로 이루어진다.
- <41> 본 발명의 상기 과정은 위장내 체액보다 낮은 밀도를 구비하는 시스템을 조제하기 위한 과정으로서, 하나 또는 그 이상의 구획이 팽창함으로써 상기 시스템 내에서 빈 공간을 형성하기 위한 단계를 포함한다. 상기 팽창은 상기 시스템내 양성 또는 음성압력이 발생하면서 이루어진다. 양성압력은 에너지, 바람직하게는 열의 공급으로 인해 생성되는 증기압력을 일컫는다. 음성압력은 전공의 공급으로 인해 생성될 수 있다. 상기 하나 또는 그 이상의 구획의 팽창은 바람직하게 가소성 팽창으로써, 이로써 상기 빈 공간이 압력을 제거한 후에 본래의 모습으로 유지된다.
- <42> 또한, 본 발명은 병을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법에 관한 것으로서, 필요로 하는 대상에게 본 발명의 시스템과 효과적인 양의 활성체를 투여하는 과정을 포함한다.

실시예

- <53> 본 발명의 조성물 및 과정을 설명하고 기술하기 전에, 본 발명은 특정한 시스템, 과정 및 단계에 제한되지 않으며, 변형물로 여기에 기술된 물질들은 당업자에게 알려진 것이라는 점을 이해해야 한다. 또한, 여기에 사용된 용어는 특정한 실시예만을 기술하기 위해 사용된 것에 불과하며 본 발명의 범주는 첨가된 청구항 및 이의 균등한 것들에 의해서만 제한되기 때문에 본 발명의 기술한 실시예에 국한되어 정해져서는 안된다.
- <54> 또한, 본 명세서와 첨부된 청구항에서 사용되었듯이, 단수형태의 명사의 경우 그렇지 않은 경우를 명백하게 명시하지 않는 한 복수형의 대상물을 포함한다. 따라서, 예를 들어, '활성체'라는 용어의 사용은 하나 또는 그 이상의 활성체를 포함한다.
- <55> 여기에 사용된 것처럼 '활성체'라는 것은 동물, 특히 인간에게 투여 시 유익하고 생리적이며, 예방, 약리, 진단 및/또는 치료특성을 구비하는 제제, 활성성분, 물질 또는 화합물을 의미한다. 또한, '활성체'라는 용어에는 용매화합물, 수화물, 활성 대사산물, 프로드리그, 유도물 및 모든 약학적으로 용인되는 복합체 및 이의 염체가 포함된다.
- <56> 여기에 사용된 것처럼 '활성체를 시공간적으로(spatially and temporally) 프로그래머블하게 전달한다'라는 것은 본 발명의 시스템이 일정한 기간 동안(시간제어) 위장관(공간제어)의 특수영역으로부터 활성체를 효과적으로 전달하도록 구성된 것을 의미한다. 상기 시스템은 시공간적으로 프로그래머블하게 동시에 전달되거나, 공간적인 전달 또는 시간적인 전달 중 어느 하나를 통해 구성될 수도 있다.
- <57> 본 발명의 상기 시스템에서 상기 미리형성된 '빈 공간'은 상기 시스템을 조제하는 과정에서 발생된다. 상기 공간은 원래의 모습대로 유지되며 안정적이고, 증기 또는 공기 또는 기체상태의 물질 또는 부분적인 전공으로 채워질 수 있다. 상기 공간은 상기 시스템내 양성 또는 음성압력의 생성과, 이에 후속하는 시스템의 특정한 구획의 팽창에 의해 형성된다.
- <58> 여기에 사용된 '부유성'이란 의미는 본 발명의 시스템이 위의 체액보다 낮은 밀도를 구비함으로써 시스템이 유체상에서 떠다니는 것을 의미한다.
- <59> 여기에 사용된 '오랜 위장체류' 또는 '오랜시간 동안의 위장체류'란 것은 몇 시간 내지 약 24 시간, 예를 들어, 약 1시간 내지 약 24 시간, 대개는 약 1시간 내지 약 18 시간, 보다 일반적이게는 약 3 내지 8 시간 동안 지속되는 일정기간 동안 위에서 머무르는 것을 의미한다.

- <60> 여기에 사용된 '변형방출'이라는 것은 즉각적인 방출이 아닌 방출을 의미하며, 제어형 방출, 지지형 방출, 연장된 방출, 시간에 따른 방출, 지체된 방출, 확장된 방출, 맥동형 방출 및 지연된 방출 등을 포함한다.
- <61> 여기에 사용된 '시스템'은 대상물에 바람직하게는 구강으로 투여될 수 있으며, 상기 대상물의 신체내에서 활성제를 전달하도록 사용될 수 있는 조성물, 형성물, 장치 또는 조립체를 포함한다.
- <62> 본 발명은 활성제를 전달하도록 제공되는 시스템에 관한 것으로서, 이것은 시공간적으로 프로그래머블하게 조제되며 이의 조제과정이 제공된다. 상기 시스템은 코어, 상기 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 층, 및 미리형성된 빈 공간을 포함하고, 이때 활성제는 상기 코어내 또는 상기 시스템의 어느 층이건 관계없이 존재한다. 상기 시스템을 조제하는 동안 미리형성되는 상기 빈 공간은 두 개 또는 그 이상의 층 사이 또는 상기 코어 및 상기 시스템의 하나 또는 그 이상의 층 사이에 존재한다.
- <63> 바람직하게, 상기 시스템은 구강투여되며, 약 1시간 내지 약 18시간과 같이 오랜시간 동안 위 부위에서 머무를 수 있다. 상기 시스템은 정제, 캡슐, 비즈 또는 펠렛(pellet) 등 어느 형태로도 구성될 수 있다.
- <64> 상기 시스템의 구조 및 기능은 본 발명의 하기 기술 및 이의 실시예를 통해 분명해진다. 도 1은 본 발명의 예시적인 설계도 및 실시예를 도시하며, 다음과 같은 구획을 기술한다: 코어(I), 선택형 제 1중합층(II), 빈 공간(III), 제 2중합층(IV), 및 활성제 함유층(V).
- <65> 상기 시스템에 일반적으로 존재하는 각각의 구획은 하기와 같이 상세히 기술된다.
- <66> 코어:
- <67> 상기 시스템의 최내부 영역은 코어(I)이다. 상기 코어는 고형의 단위제형(예, 정제)의 경우에서와 같이 압축형 또는 몰드형 시스템이거나, 불황성 입자(non-pareil seed), 또는 복합미립자 제형의 경우에서처럼 압축된 시스템 또는 미리형성된 펠렛으로 구성될 수 있다. 일실시예에서, 상기 코어는 과립이나 압출 및 구형화(spheronization)에 의해 복합미립자 시스템으로 조제될 수 있다. 대안적으로, 불황성 입자와 같이 미리형성된 코어를 사용할 수도 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 코어는 압축 또는 몰딩에 의해 단일의 정제형태로 조제될 수 있다. 이러한 형성물 및 이의 조제과정은 당업자에게 잘 알려져 있으며 여기서는 참고용으로 포함된다.
- <68> 상기 코어는 당업자에게 일반적으로 알려진 하나 또는 그 이상의 첨가제, 예를 들어, 필러, 희석제, 결합제, 봉해제, 안정제, 계면활성제, 습윤제, 베퍼팅 제제, 방부제, 흡수강화제, 흡상제(wicking agent), 활제(glidant), 윤활제 등으로 구성된다.
- <69> 필러(filler)로도 알려져 있는 희석제는 일반적으로 매개체로 작용하며 시스템의 부피를 증가시켜 실제적인 크기가 조제시 제공되도록 하는데, 예를 들어 정제 및 비즈 또는 과립형성물의 압축형을 포함한다. 적절한 희석제로써 락토오스, 자당, 매니톨, 소르비톨, 미정질 셀룰로오스, 분말형 셀룰로오스, 건조한 전분, 가수분해된 전분, 미리겔라틴화된 전분, 제2 인산칼슘, 황산칼슘 및 이산화티타늄 등이 있다.
- <70> 결합제는 점착성 성질을 시스템에 덧붙이도록 사용되어 이것이 손상되지 않도록 보장한다. 이의 적절한 예로써, 전분, 미리겔라틴화된 전분, 폴리비닐파리돈, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 유도체합성 셀룰로오스, 예를 들어 카르복시메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 천연 및 합성검, 예를 들어 아카시아, 트래거캔스, 나트륨 알긴산 및 비검 등이 있다.
- <71> 봉해제는 투여후 시스템의 분해를 촉진하도록 사용된다. 적절한 예로써, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 카르보풀, 다양한 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 점토, 검, 예를 들어 한천, 아라빅, 구아, 로커스트 빈 및 가교성 중합체, 예를 들어 가교성 PVP 및 가교성 카르복시메틸 셀룰로오스 등이 있다.
- <72> 윤활제는 달라붙는 것을 방지하고 시스템의 원활한 조제를 촉진한다. 적절한 예로써, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 이의 약학적으로 용인되는 알칼리성 금속염, 칼슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 카보실(Cab-O-Si1), 시로이드(Syloid), 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 라우릴 황산염, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 식물성 유지 및 텔크 등이 있다.
- <73> 단백질, 웨티드 및 그 밖의 다른 매크로분자와 같이 낮은 생체이용률을 나타내는 활성제의 범주의 경우, 흡수강화제가 코어속에 포함될 수 있다. 이들 강화제들은 위장점막을 통한 활성제분자의 흡수가 증가되고 이들의 생체이용률이 향상되도록 돋는다. 사용되는 흡수강화제는 다음과 같은 카타고리에 속하는데, 예를 들어 세포외막 장애성 화합물, 용매, 스테로이드성 세정제, 담즙염, 퀼레이터, 계면활성제, 비계면활성제, 지방산 등에 속한다.

이들의 예로써, 퀼레이터, 즉 EDTA, 시트르산, 나트륨 살리실산; 계면활성제, 즉 소듐 라우릴 설레이트(SLS, Sodium Lauryl Sulphate), 벤잘코늄 클로라이드, 폴리옥시에틸렌, 23-라우릴 에테르; 담즙염, 즉 나트륨 디옥시콜레이트, 나트륨 글리코콜레이트, 나트륨 타우로콜레이트; 지방산, 즉 올레산, 카프르산, 라우르산; 비계면활성제, 즉 사이크릭 우레아(cyclic urea), 사이클로덱스트린(cyclodextrin); 및 그 밖의 다른 것들, 즉 폴리소르베이트, 아프로티닌, 아존, 알킬 글리코사이드, 키토산, 멘톨, 텍스트란 황산염 등이 있다.

<74> 일실시예에서, 상기 코어를 감싸고 있는 상기 제 1중합층이 존재하지 않으면, 상기 코어는 친수성 물질, 예를 들어 세룰로오스, 알킬세룰로오스, 카르복시알킬세룰로오스, 천연, 반합성 또는 합성 다당류, 아크릴산 및 이의 염제, 폴리메타크릴산 및 이의 염제, 메타크릴레이트 공중합체, 폴리비닐 알코올, 비닐 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 비닐 아세테이트를 구비한 폴리비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리알킬렌 옥사이드 및 이의 결합체를 추가로 구성할 수 있다.

<75> 상세히 기술된 이러한 첨가제들의 완전한 리스트는 약학보도지(Pharmaceutical Press, 2000) 및 미국약학회(American Pharmaceutical Association)의 'Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, A.H. Kibbe, Editor' 편에 나와 있다.

<76> 바람직한 실시예에서, 상기 코어는 약 10% 내지 약 99.5% w/w의 희석제, 약 0% 내지 약 50% w/w의 결합체 및 약 0.05% 내지 약 10% w/w의 유행제로 구성된다. 상기 코어는 당업자에게 일반적으로 알려진 압축장비를 사용하여 압축에 의해 조제된다. 원하는 모든 모양으로 압축시킬 수 있다. 다만, 바람직하게 원형, 타원형, 캡슐형, 구형, 원통형, 삼각형, 사각형, 직사각형 또는 다각형의 모양으로 형성한다.

<77> 또한, 상기 코어는 하나 또는 그 이상의 활성제를 선택적으로 포함할 수 있다. 있다면, 상기 활성제는 시스템이 위장관의 하부영역, 예를 들어 하부 창자 및/또는 결장부위에 도달할 때 전달된다. 대안적으로, 코어내 상기 활성제는 특정한 지연현상이 발생된 후 위장부위에서 전달될 수도 있다. 상기 시스템은 상기 활성제모두를 즉시 방출시키거나 변형된 방출형태로 방출시키도록 구성된다. 이러한 변형표를 획득하기 위한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 즉각적인 방출을 위해, 상기 코어는 시스템의 빠른 분해와 활성제의 전달을 돋는 붕해제를 구성한다. 변형방출을 위해, 이를 위해 알려진 비율제어형 중합체나 그 밖의 다른 비율제어형 첨가제가 사용된다. 비율제어형 중합체나 첨가제에는 다양한 천연 및 합성 중합체, 식물, 동물, 광물 또는 합성기원 검, 대체 또는 비대체형 탄화수소, 예를 들어 지방산, 지방성 알코올, 지방산의 글리세릴 에스테르, 미네랄 및 식물성 유지 및 왁스가 포함된다.

<78> 예를 들어, 다양한 천연 및 합성중합체에는 당업자에게 알려진 친수성 및 소수성 중합체가 포함된다.

<79> 따라서, 일실시예에서, 본 발명의 상기 시스템은 활성제와, 매트릭스 또는 코팅 형태(coating form)의 비율제어형 물질로 구성된다.

<80> 상기 활성제는 상기 코어의 매트릭스 속에 통합되어 이들 매트릭스의 침식이나 확산에 의해 방출된다. 대안적으로, 상기 활성제는 적절한 결합제 및 용매시스템을 사용하여 정제, 복합미립자 비즈 또는 불황성 입자 상에 레이어드(layered)된다. 이러한 활성제의 로딩 및 통합을 위한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다.

<81> 제 1중합층:

<82> 코어에 균접하여 선택형 제 1중합층(II)이 배치된다. 상기 제 1중합층은 코어를 실질적으로 인캡슐레이트하며, 하나 또는 그 이상의 친수성물질로 구성된다. 이러한 물질들의 예로써, 세룰로오스 및 알킬세룰로오스인 중합체, 즉 메틸 세룰로오스; 히드록시알킬세룰로오스, 즉 히드록시메틸 세룰로오스, 히드록시에틸 세룰로오스, 히드록시프로필 세룰로오스 및 히드록시부틸 세룰로오스; 히드록시알킬 알킬세룰로오스, 즉 히드록시에틸 메틸 세룰로오스 및 히드록시프로필 메틸 세룰로오스; 카르복시알킬세룰로오스, 즉 카르복시메틸세룰로오스; 카르복시알킬세룰로오스의 알칼리 금속염, 즉 나트륨 카르복시메틸세룰로오스; 카르복시알킬알킬세룰로오스, 즉 카르복시메틸 에틸 세룰로오스; 카르복시알킬세룰로오스 에스테르; 그 밖의 다른 천연, 반합성, 또는 합성 다당류, 즉 알긴산, 이의 알칼리 금속 및 암모늄염, 카라기난, 갈락토만단, 트래거캔스, 아가-아가, 검 아라비검, 구아검, 산탄검, 전분, 페틴, 즉 나트륨 카르복시메틸아밀로페틴, 키틴 유도체, 즉 키토산, 폴리프럭탄, 인눌린; 폴리아크릴산 및 이의 염제, 폴리메타크릴산 및 이의 염제, 메타크릴레이트 공중합체; 비닐 중합체 및 공중합체, 즉 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 비닐 아세테이트를 구비하는 폴리비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리비닐 알코올 및 폴리비닐피롤리돈의 결합체; 폴리알킬렌 옥사이드, 즉 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 공중합체 등이 있다.

<83> 또한, 상기 제 1중합층은 검습성(hygroscopic) 또는 조해성(deliquescent) 물질, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜,

프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 나트륨 클로라이드 및 그 밖의 다른 무기염, 또는 다른 적절한 물질들을 포함한다.

- <84> 친수성물질이 상기 층에 특별히 바람직하긴 하지만, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 및 일정한 아크릴레이트와 같은 소수성물질 또한 본 발명에 포함시키는 것을 당업자들은 이해할 것이다. 따라서, 이러한 변형은 본 발명의 범주내에 포함되어 식별가능하다.
- <85> 상기 층은 가소제, 안료, 계면활성제, 필러, 기공형성제, 항포말, 항태킹제(anti-tacking agent) 등과 같은 코팅조성물내 유용하게 사용되는 부가적인 제제를 포함할 수도 있다.
- <86> 바람직한 실시예에서, 상기 층은 친수성물질, 예를 들어 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체 및 히드록시알킬셀룰로오스, 즉 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스를 약 10% 내지 약 100% w/w의 상기 층 범위에서 포함한다. 상기 친수성물질은 적절한 수용성 용매시스템내에서 분해 또는 확산되며, 약 2% 내지 약 50% w/w의 중량이 달성될 때까지 상기 코어의 표면상에 레이어드된다. 상기 레이어링은 유체 베드(bed) 코팅제(coater) 및 팬 코팅제와 같은 분사형(spray) 코팅장비에 의해 수행된다. 선택적으로, 가소제, 항태킹제와 같은 부가제제는 상기 중합층내에 포함되어 원활한 처리 및 조제를 조장할 수 있다.
- <87> 제 2중합층:
- <88> 상기 제 2중합층(IV)은 상기 제 1중합층 상에 코팅되어 이것을 실질적으로 인캡슐레이트한다. 이것은 위의 체액에서 실질적으로 녹지 않는 중합체를 주로 포함한다. 이와 같은 중합체의 용해도는 pH-의존형 또는 pH-독립형이다.
- <89> pH-의존형 중합체의 예로써, 장(腸)의 셀룰로오스 유도체, 장의 아크릴산기반의 공중합체, 장의 말레산기반의 공중합체, 장의 폴리비닐 유도체, 제인(zein), 웰락, 효소분해가능 중합체 등이 포함된다. 당업자에게 인정되는 장(腸) 중합체들은 낮은 pH를 구비하는 위의 체액에서 덜 용해되며 높은 pH 환경의 하부 위장관에서는 더 잘 용해가 되거나, 시스템이 상기 관을 통과할 때 천천히 침식하는 것이다. 효소분해가능 중합체들은 하부 위장관, 특히 결장에 존재하는 미생물 효소에 의해 분해된다. 이러한 중합체들의 예로써, 펙틴, 아밀라아제, 키토산 및 구아검이 포함된다.
- <90> 장(腸) 셀룰로오스 유도체의 특정한 예로써, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 말레이트, 셀룰로오스 벤조에이트 프탈레이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스 프탈레이트 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- <91> 장(腸) 아크릴산기반의 공중합체의 특정한 예로써, 스티렌-아크릴산 공중합체, 메틸 아크릴레이트-아크릴산 공중합체, 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 부틸 아크릴레이트-스티렌-아크릴산 공중합체, 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체(예, 제품명: Eudragit L100®, Eudragit S® 등), 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체(예, 제품명: Eudragit L100-55® 등), 메틸 아크릴레이트-메타크릴산-옥틸 아크릴레이트 공중합체 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- <92> 장(腸) 말레산기반의 공중합체의 특정한 예로써, 비닐 아세테이트-말레산 무수물 공중합체, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 스티렌-말레산 모노에스테르 공중합체, 비닐 메틸 에테르-말레산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레산 무수물 공중합체, 비닐 부틸 에테르-말레산 무수물 공중합체, 아크릴로나이트릴-메틸 아크릴레이트-말레산 무수물 공중합체, 부틸 아크릴레이트-스티렌-말레산 무수물 공중합체 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- <93> 장(腸) 폴리비닐 유도체의 특정한 예로써, 폴리비닐 알코올 프탈레이트, 폴리비닐 아세틸 프탈레이트, 폴리비닐 부티레이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세트아세탈 프탈레이트 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- <94> 상기에 언급한 위 또는 장의 pH-의존성 중합체들은 단독으로 사용되거나 두 개 또는 그 이상의 코팅중합체들의 결합체로 사용될 수 있다.
- <95> pH 독립형 위내 불용성 중합체들의 비제한적인 예로써, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 일정한 아크릴레이트 및 비슷한 중합체가 포함된다.
- <96> 또한, 상기 층은 코팅조성물, 예를 들어 가소제, 안료, 계면활성제, 필러, 기공형성제, 항포말, 항태킹제 등과

같은 조성물에 유용하게 사용되는 부가제제를 포함한다. 대안적으로, 상기 층은 하나 또는 그 이상의 활성제를 포함할 수도 있다.

<97> 바람직한 실시예에서, 상기 층은 중합체, 예를 들어 아크릴산 및 메타크릴산기반의 중합체 및 공중합체, 예를 들어 Eudragit®의 상표명으로 이용가능한 것들, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 구성한다. 상기 중합체들은 약 10% 내지 약 99.9% w/w 층의 범위에서 존재한다. 가소제는 일반적으로 코팅제의 부서지기 쉬운 특성을 줄이도록 사용되며, 건조한 중합체 중량에 대해 대개 약 1% 내지 약 50%의 양으로 구성된다. 사용되는 전형적인 가소제의 예로써, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 아세틸 시트레이트, 트리아세틴, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트 및 디부틸 세바케이트 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 선택적으로, 안정제, 버퍼제, 착색제, 필러, 활제 및 항포말제와 같은 부가제가 사용될 수도 있다. 이들 모든 성분들은 적절한 용매시스템내에 용해/분산되며, 본 발명의 시스템상에 코팅된다. 당업자가 인정하듯이, 복용시스템의 중합체코팅을 위해 사용가능한 많은 방법들이 있는데, 예를 들면 종래의 코팅팬(pan), 공기없는 분사기법, 유체 베드(bed) 코팅 등의 방법들이 사용가능하다. 달성할 중량증가분 및 성분들의 바람직한 비율은 원하는 공간 및/또는 시간적 제어 및 필요한 전달표(delivery profile)를 평가함으로써 당업자에 의해 수월하게 결정될 수 있다. 바람직하게, 상기 중합체는 약 5% 내지 약 50% w/w의 시스템 범위에서 코팅가능하다.

<98> 바람직한 실시예에서, 상기 제 2중합층은 약 10% 내지 약 100% w/w의 중합체, 약 0% 내지 약 40% w/w의 가소제 및 약 0% 내지 약 50% w/w의 항태킹제로 구성된다.

<99> 활성제 함유층:

<100> 상기 활성제 함유층(V)(이하, '활성층'으로 표기)은 상기 제 2중합층 상에 코팅된다. 상기 층은 시스템상에 활성제 용액이나 부유물을 분사시켜 적용한다. 이를 위해 사용된 용매는 수용성 용매, 유기용매 또는 이의 혼합물을 포함한다. 상기 시스템에 포함되는 하나 또는 그 이상의 활성제 후보들은 단일층으로 적용된다. 대안적으로, 상기 층은 다중 레이어링에 의해 형성되는데, 이때 다른 층으로 다른 활성제가 적용되거나 다른 첨가제를 구비하는 층들이 서로 교체된다.

<101> 활성층은 시공간적으로 프로그래머블되는, 원하는 어떠한 유형의 활성제 전달표의 형태로도 제공될 수 있다. 상기 시스템은 즉각적인 방출전달표 또는 변형방출전달표를 제공한다.

<102> 실시예에서, 상기 층은 매트릭스형태의 시스템으로 형성되는데, 이때 상기 활성제가 매트릭스물질의 혼합물속에 존재한다. 사용된 첨가제는 일반적으로 당업자에게 알려져 있으며 대개 희석제, 결합제, 안정제 등을 포함한다. 비율제어물질은 바람직하게는 변형방출표가 필요할 시 사용된다. 예를 들어, 비율제어물질에는 다양한 천연 및 합성중합체, 식물, 동물, 광물 또는 합성기원 검, 대체 또는 비대체형 탄화수소, 예를 들어 지방산, 지방성 알코올, 지방산의 글리세릴 에스테르, 미네랄 및 식물성 유지 및 왁스가 포함된다. 사용된 물질의 유형 및 양은 원하는 변형방출특성에 의존하며, 당업자에 의해 수월하게 결정된다. 예를 들어, 사용가능한 전형적인 비율제어물질은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 파롤리돈, 에틸셀룰로오스 및 폴리(메타크릴레이트) 공중합체 등을 포함한다.

<103> 즉각적인 방출이 필요한 실시예에서, SLS와 같은 계면활성제와 크로스카르멜로오스 나트륨 등과 같은 봉해제 등의 첨가제가 사용된다.

<104> 조제시, 시스템상의 하나 또는 그 이상의 첨가제 및 활성제를 코팅하기 위해 수용성 또는 약학적으로 용인되는 용매매체가 사용된다. 상기 코팅과정은 업계에서 일반적으로 사용되는 코팅기법을 이용한 코어에 적용되는데, 유체 베드(bed) 코팅이 특히 유용하게 사용된다.

<105> 실시예에서, 변형방출의 경우 활성제방출표를 변형시키는 비율제어물질의 기능성 코팅물로 활성제의 층을 코팅함으로써 달성된다. 이 경우, 비율제어물질의 상기 기능성 코팅물은 활성층의 일부분으로 고려된다는 점을 이해해야 한다.

<106> 활성층은 위장점막 표면에 고착하려는 특성에 의해 위 부분에서 시스템이 체류하는 것을 도와주는 점막점착물질을 포함하는데, 특히 위에서의 유체레벨이 낮은 경우에 적용된다. 포함가능한 점막점착제의 비제한적인 예로써, 카보폴(다양한 등급), 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리카보필(NOVEON AA-1), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 나트륨 알긴산, 나트륨 히알루론산, 및 이들의 결합체가 있다.

- <107> 일실시예에서, 부가층이 상기 활성층 상에 코팅된다. 이것은 친수성물질로 구성된다. 이러한 층은 처리특성을 개선시키려는 목적을 충족시키며, 보다 나은 물리 및 화학적 안정성, 장벽특성, 미적인 감각 등을 제공해준다. 실시예에서, 친수성물질로 구성되는 이러한 부가층은 코어 또는 제 2중합층 상에도 코팅된다. 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)(예, Opadry Clear®)와 같은 중합체의 박막이 상기 목적을 위해 사용될 수 있다. 일반적으로 HPMC가 바람직하지만 히드록시프로필셀룰로오스(HPC)와 같은 그 밖의 다른 중합체들도 사용가능하다. 선택적으로, 상기 층은 점막점착성 중합체를 포함할 수 있다.
- <108> 활성제:
- <109> 본 발명에 의해 포함되는 활성제로는 상기 시스템 속으로 통합됨으로써 이점을 얻는 어떠한 종류의 활성성분도 포함한다. 이러한 제제들의 예로써, 알츠하이머 병에 사용되는 활성제, 항생제, 항궤양제, 항무스카린제, 항바이러스제, 마취제, 말단비대증제, 스테로이드성 및 비스테로이드성 항염증제, 진통제, 항천식제, 항암제, 혈액응고방지제 및 항혈전제, 경련방지제, 항당뇨병제, 구토억제제, 알코올 남용 조제약, 항녹내장제, 항알레르기제, 항히스타민제, 항감염제, 항파킨슨제, 항혈소판제, 항류마티즘제, 진경제 및 항콜린제, 진해제, 탄산탈수효소 억제제, 심장혈관제, 콜린에스테라아제 억제제, CNS 장애치료제, CNS 자극제, 피임약, 낭성 섬유종 관리, 도파민 수용체 작용약, 자궁내막증 관리, 발기부전치료, 요로살균제, 가임제, 위장제, 면역조절제 및 면역억제제, 비타민, 영양제, 기억강화제, 편두통 조제약, 근육이완제, 뉴클레오사이드 유사제, 골다공증 관리, 호흡기관용 활성제, 부교감신경 흥분제, 프로스타글란딘, P-qp 억제제, 정신심리치료제, 진정제, 최면제 및 정신안정제, 이른아침 병리에 사용되는 제제, 매크로분자로써 단백질, 폴리펩티드, 다당류, 백신, 항원, 항체, 피부병에 사용되는 활성제, 스테로이드 및 호르몬 및 이들의 결합체가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- <110> 활성층에 통합되는 활성제에는 위 및 근접 장기부위로 바람직하게 전달되는 것으로부터 이점을 얻는 것들이 포함된다. 이러한 제제들은 위의 pH에서 강화된 용해성을 구비하는 제제, 위장관의 근접부위를 통해 바람직하게 흡수되는 제제, 위장관의 근접부위에서 흡수장을 구비하는 제제, 국소적용부위로써 위장관의 근접부위를 구비하는 제제, 및 장의 pH 및/또는 효소에 의해 분해되는 제제들이다.
- <111> 코어구획 속으로 통합되는 활성제는 위장관의 말초부위 속으로 바람직하게 전달되는 것으로부터 이점을 얻는 제제들이다. 이러한 제제들은 위의 산성 pH에서 분해되는 제제, 위장관의 말초부위에서 흡수장을 구비하는 제제, 장기의 후반부에서 국소적으로 작용하고 작은 장기에서 확장된 Cytochrome P450 신진대사 분해를 경험하는 제제의 결장전달을 위한 제제 등이다.
- <112> 단백질, 펩티드, 매크로분자 활성제는 코어구획 속으로 통합되어 전달될 수 있기 때문에 결장내 방출용으로 사용된다. 이 경우, 흡수강화제가 상기 시스템에 포함되어 이들 분자들의 생체이용률을 높일 수 있다.
- <113> 또한, 상기 시스템은 코어 및 활성층에서 개별적으로 또는 함께 포함될 수 있는 활성제들의 결합체를 전달하도록 제공된다. 예를 들어, 일실시예는 이리노테칸과 로페라마이드의 결합체에 관한 것이다. 로페라마이드는 활성층에 포함되고 즉시 방출되어, 코어로부터 방출될 시 이리노테칸에 의해 야기되는 메스꺼움을 경험한다.
- <114> 본 발명의 상기 시스템은 폴리필(polypill)에 사용되는 활성제를 투여할 때 사용가능하다. 예를 들어, 일실시예에서, 스타틴, 폴산 및 히드로클로르치아지드와 같은 제제들은 활성층에 포함되고, 아스피린, 베타-차단제 및 ACE 억제제 등은 코어구획 속에 포함된다.
- <115> 본 발명의 상기 시스템은 모든 유형의 활성제를 전달한다. 이들은 수용성 또는 불용성, 고복용량 또는 저복용량의 형태가 될 수 있다. 본 발명의 상기 시스템에 포함될 수 있는 활성제의 완벽한 리스트는 Merck Index., 14th ed., 2006 편에 나와 있다. 일반적으로, 활성제는 약 0.5% 내지 약 85% w/w 의 시스템 범위에서 존재한다.
- <116> 실시예에 포함되는 활성제들로, 니메술리드, 카르베딜롤, 페노피브레이트, 타크롤리무스, 바클로펜, 메트포르민, 로라티딘, 슈도에페드린 황산염, 비카루타미드, 트라마돌, 루프롤리드, 에날라프릴, 카프토프릴, 베나제프릴, 리시노프릴, 라니티딘, 파모티딘, 딜티아젬, 프로프라놀롤, 베라파밀, 니페디핀, 아시클로버, 시프로플록사신, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 다사티니브, 프라바스타틴, 로바스타틴, 셀레길린, 미다졸람, 글리메피리드, 글리피지도 및 네파조돈 등이 있다.
- <117> 본 발명의 시스템 조제방법은 고형의 제형을 조제할 시 일반적으로 사용되는 장비와 과정을 이용하여 수행된다. 상기 시스템의 코어는 적절한 성분을 혼합하고, 선택적으로 활성제를 포함하며, 습식파립 또는 건식파립에 의한 파립조제 후 파립을 압축하는 과정에 의해 조제된다. 대안적으로, 상기 코어는 직접적인 압축 또는 물당에 의해 구성된다. 복합미립자 시스템의 경우, 상기 코어는 작은 펠릿형태나 미리형성된 물질, 예를 들어 불황성 입자와

같이 조제될 수 있다. 다양한 변형을 포함한 이들 모든 과정은 당업자에게 잘 알려져 있으며 여기서는 참고용으로 포함된다.

<118> 바람직한 실시예에서, 상기와 같이 형성된 코어는 제 1중합층으로 코팅된다. 상기 제 1중합층은 사실상(in nature) 친수성의 특성을 가지고 있다. 친수성물질이 수용성 용매에서 용해되고, 약 2% 내지 약 50% w/w의 시스템 중량증가율을 달성할 때까지 적절한 코팅 장비 속에서 미리 데운 코어 상에 분사된다. 상기 층은 그 후 위의 체액에서 실질적으로 불용성이거나 수용성이 덜한 중합체를 함유하는 제 2중합층으로 코팅된다. 상기 중합체의 가소된 용액 또는 분산액은 약 5% 내지 약 50% w/w 의 시스템 중량증가율을 달성할 때까지 상기와 같이 코팅된 코어 상에 분사된다.

<119> 이 단계에서 상기 시스템내에서 양성 또는 음성압력을 생성함으로써 하나 또는 그 이상의 구획팽창, 예를 들어 제 2중합층의 팽창이 야기되어 시스템내 빈 공간이 형성된다. 양성압력은 에너지의 공급으로 인해 생성되는 증기압력일 수 있으며, 음성압력은 진공의 공급으로 인해 발생될 수 있다.

<120> 바람직한 실시예에서, 사용된 중합체에 따라 약 40°C 내지 약 150°C의 범위에서 에너지, 바람직하게는 열이 공급된다. 이로 인해 증발할 친수성의 제 1중합층내에서 습기가 발생하여 충분한 양의 증기압력이 생김으로써 제 2중합층의 내벽상에 힘을 가한다. 제 2중합층내 가소제의 존재로 인해, 보다 낮은 유리전이온도가 구현되고 감소된 형태의 탄성계수가 달성된다. 이로써, 제 2중합층이 팽창되어 빈 공간을 형성하는 것이다. 상기의 에너지 공급은 약 몇 초 내지 약 5 시간의 시간범위에 따라 수행된다.

<121> 실시예에서, 상기 제 2층의 팽창은 진공의 공급에 의해 음성압력이 생성되면서 일어난다. 또한, 상기 팽창은 에너지 및 진공을 함께 공급함으로써 발생할 수도 있다. 열이 바람직하긴 하지만, 마이크로파 에너지와 같은 그밖의 다른 에너지 유형을 사용하여도 본 발명의 범주에 포함된다.

<122> 상기 시스템 구획(들)의 팽창현상은 바람직하게는 가소성 팽창이다. 따라서, 제 2중합층이 붕괴하지 않거나 깨지지 않는 단계에서 압력을 제거하면, 상기 중합층이 단단하게 만들어져서 양호한 구조적인 강도를 구비하는 빈 공간이 제공된다. 상기 제 2중합층의 팽창 및 후속적인 경화과정이 진행되는 동안, 상기 제 1중합층은 부분적으로 또는 완벽하게 팽창 및/또는 이동함으로써 평형상태 후에 상기 층은 상기 코어나 제 2중합층에 고착하거나 독립적으로 남아 있게 된다. 결과적으로, 상기 빈 공간은 이들 세 개의 층 사이 중 어느 곳이든지 분배될 수 있다. 즉, 상기 제 1중합층 및 제 2중합층 사이, 코어 및 제 1중합층 사이, 또는 이들 모든 세가지 층 사이에서 존재할 수 있다. 상기 공간은 공기, 증기, 가스, 가스혼합물 또는 부분적인 진공을 함유한다. 또한, 상기 공간은 연속적이거나 불연속적일 수 있는데, 예를 들어 상기 빈 공간 내부의 시스템 층들은 단일 또는 다중 포인트로 상기 빈 공간 외부에 있는 층들에 고착될 수 있다.

<123> 상기 제 2중합층은 경화된 후 활성층으로 코팅된다. 적절한 첨가제를 구비한 활성제의 용액이나 분산액은 상기 시스템상에서 분사된다. 상기 활성층은 포함된 활성제나 활성제들 및 원하는 방출표마다 형성 및 조제된다.

<124> 상기 모든 코팅과정은 팬 코팅기, 유체 베드(bed) 코팅기, 회전 증발기, 진공드라이어 또는 동결 드라이어(freeze drier)와 같이 일반적으로 사용되는 장비를 사용하여 수행된다. 당업자는 이들 장비들의 기능과 작동을 잘 알고 있으며 원하는 결과를 수월하게 얻을 수 있다.

<125> 이렇게 해서 획득된 본 발명의 상기 시스템은 조제과정이 진행되는 동안 원위치에서 생성된 빈 공간을 구비한다. 이것은 낮은 밀도로 시스템에 첨가되어 섭취시, 부유성에 의해 상기 시스템이 위의 체액상에서 떠다니게 된다. 자신의 형성물에 따라, 상기 시스템은 24 시간까지, 예를 들어 약 1 시간 내지 약 24 시간, 대개 약 1 시간 내지 약 18 시간, 보다 일반적으로는 약 3 시간 내지 약 8 시간동안의 위장내 체류시간을 나타낼 수 있다. 이들 기간은 가변적이며, 시스템의 모양과 사이즈 및 첨가제를 변화시킴으로써 조정가능하다. 이 기간동안, 활성층내 활성제는 위장관의 위(胃) 및/또는 상부 장기 부위에서 전달된다. 위의 체액에서 실질적으로 불용성인 중합체로 만들어진 상기 제 2중합층은 위에서 용해되지 않으며 시스템의 강도를 유지한다. 시스템이 위장관의 하부에 도달하고 pH 가 증가하면 상기 제 2중합층은 침식 또는 용해되기 시작하여 내부 친수층 및 코어를 위장환경속에 노출시킨다. 그러면, 최내부 코어에 존재하는 활성제가 원하는 방출표마다 하부 장기 및/또는 결장부 위에서 전달된다. 선택적으로, 상기 코어는 어떠한 유형의 활성제도 포함하지 않을 수 있다.

<126> 위장체류시스템의 사이즈 및 모양은 자신의 위장체류시간에 영향을 끼친다. 본 발명의 상기 시스템은 원하는 특성에 따라 적절한 크기 및 모양으로 조정가능하다. 바람직하게, 본 발명의 시스템은 원형, 타원형, 캡슐형, 구형, 원통형, 삼각형, 사각형, 직사각형 또는 다각형의 형태로 형성가능하다. 복합미립자 시스템은 위의 공동속으로 방출되기 위한 캡슐로 채워지거나, 단위 체형속으로 압축 또는 물딩된다. 또한 상기 시스템의 크기는 중요

한 형성변수가 된다. 일반적으로, 약 7 내지 8mm의 지름을 구비하는 중간크기의 시스템의 경우 이보다 큰 정제에 비해 더 나은 위체류현상을 보여주는 것으로 나타나고 있다. 본 발명의 상기 시스템은 적절하게 사이즈를 조정할 수 있다.

<127> 또한, 본 발명에 따른 상기 시스템은 원하는 모든 유형의 활성제 전달표를 제공하도록 조제된다. 상기 시스템은 시공간적으로 제어된 활성제방출을 제공하도록 만들어지며, 즉각적 또는 변형방출시스템이 될 수 있다.

<128> 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 시스템은 어떠한 활성제도 함유하지 않는 위약(placebo)으로 코어를 형성한다. 상기 시스템은 활성제 함유층으로부터 위(胃) 및/또는 상부 장기부위로 활성제를 전달한다.

<129> 일실시예에서, 상기에 언급된 시스템으로부터 활성제를 전달하는 것은 실질적으로 즉시 이루어진다.

<130> 또 다른 실시예에서, 상기에 언급된 시스템으로부터 활성제를 전달하는 것은 변형방출에 의해 행해진다.

<131> 또 다른 실시예로써, 상기에 언급된 시스템으로부터 발생한 상기 변형방출은 매트릭스의 침식이나 이를 통한 확산에 의해 제어된다.

<132> 대안적인 실시예로써, 상기에 언급된 시스템으로부터 발생한 상기 변형방출은 기능성 코팅물을 적용함으로써 제어된다.

<133> 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 시스템은 활성층 이외에도 코어내에 활성제를 함유하도록 형성된다. 이와 같은 시스템은 활성층로부터 위 및/또는 상부 장기부위로 활성제를 전달하고, 코어구획내 활성제를 위장관의 하부 장기 및/또는 결장부위로 전달한다.

<134> 따라서, 상기 전달과정은 맥동형 방식, 즉 투여시 즉시 방출된 하나의 펄스에서 소정의 지연 후 다른 펄스로 수행된다. 서로 다른 실시예에서, 하나 또는 두 개의 펄스가 변형방출펄스가 될 수 있다.

<135> 일부 실시예에서, 동일한 활성제가 코어 및 활성층 모두에 포함된다.

<136> 또 다른 실시예에서, 서로 다른 활성제가 코어 및 활성층에 포함된다.

<137> 본 발명의 실시예에서, 상기 시스템은 중합층 상에 코팅된 활성제 함유층이 존재하지 않도록 형성된다. 따라서, 상기 시스템은 코어, 코어상에 코팅된 하나 또는 그 이상의 중합층, 및 미리형성된 빈 공간으로 구성된다. 활성제는 코어에 존재하고, 시스템의 구강투여시 하부 장기 및/또는 결장부위에서 전달된다. 이때, 방출은 즉각적인 방출 또는 변형 방출이다.

<138> 대안적인 실시예에서, 제 1중합층이 부재하고, 여기에 함유된 친수성물질이 코어내에 통합된다. 그러면, 상기 코어가 높은 퍼센트의 습기를 함유하여 조제되고 이의 표면이 오버레이된 중합층상에서 낮은 고착률을 구비한다. 따라서, 상기 시스템은 친수성물질을 구비하는 코어, 위의 체액에서 실질적으로 불용성인 중합체를 구비하는 중합층, 활성제 함유층, 및 코어와 중합층 사이에서 실질적으로 존재하는 미리형성된 빈 공간으로 구성된다.

<139> 상기 명세서를 기반으로 당업자에게 명백하게 알려져 있으며 본 발명의 범주내에 속하는 상기 변형 및 그 밖의 다른 변형들 또한 본 발명내에 포함되는 것으로 고려된다.

<140> 상기의 기술로부터 명시되어 있듯이, 본 발명의 시스템은 다음과 같은 이점을 구현한다:

<141>

<142> 본 발명에 따른 시스템은 미리형성된 빈 공간을 구비하고 있으며, 위의 체액이 자신의 부유메커니즘을 활성화할 필요가 없다. 따라서, 적절한 기능을 위해 위(胃)속 상황에 실질적으로 독립적인 특성이 있다. 상기 시스템은 정교하면서도 간단하고 기능적으로 재생가능하며, 스케일업이 가능하다. 이것은 조제하기가 쉽고, 더 큰 규모로 조정가능하며, 복잡한 장비가 필요치 않고, 생물분해가능한 비독성의 생체호환적인 일반적인 원료를 사용한다.

<143> 또한, 상기 시스템은 형성물에 관해 유연하여 시공간적으로 프로그램가능하여 원하는 유형의 어떠한 활성제 방출표도 나타낼 수 있다. 또한, 단일 시스템을 통해 서로 다른 지역선택형 흡수창을 구비하는 두 개의 서로 다른 활성제 후보를 전달하도록 제공된다. 내부에 통합되는 활성제의 유형에 따라 가변적이며; 이때, 상기 활성제는 수용성 또는 불용성, 저복용량 또는 고복용량으로 구성된다.

<144> 또한, 상기 시스템은 위 부위에서 활성제를 지속적으로 제공함으로써 좁은 범위에서 혈장농도표(plasma concentration profile)를 나타내고 혈장레벨에서 변동이 적은데, 이는 좁은 치료지수제(therapeutic index

agent)를 위해 특별히 중요한 사항이다.

<145> 본 발명의 정신이나 범위에서 벗어나지 않는 범주내에서 본 발명에 따른 시스템의 다양한 변형이 가능하다. 하기의 비제한적인 예시들은 본 발명의 다양한 실시예를 도시하며 본 발명의 범위를 제한하도록 구성될 수 없다.

<146> 예 1 내지 8:

표 1

	1	2	3	4	5	6	7	8
성분	양(%)							
코어								
락토오스 모노하드레이트	-	50.0	40.0	-	-	78.0	80.0	79.0
셀룰로오스 미정질	59.0	20.0	43.5	83.5	59.0	-	19	-
전분	30.0	29.5	-	-	30.0	-	-	
폴리비닐 피롤리돈	-	-	-	15.0	-	20.0	-	20.0
산탄검	10.0	-	15.0	-	10.0	-	-	-
순수	충분한 양	-	충분한 양					
콜로이드성 이산화규소	-	-	0.5	0.5	-	-	0.5	-
마그네슘 스테아레이트	1.0	0.5	-	1.0	1.0	-	0.5	1.0
글리세릴 베헤네이트	-	-	1.0	-	-	2.0	-	-
제 1중합체								
폴리비닐 피롤리돈 (포비돈)	-	10.0	-	-	-	15.0	15.0	-
히드록시프로필메틸셀룰로오스	-	-	20.0	-	15.0	-	-	15.0
비닐 아세테이트/비닐 피롤리돈 공중합체 60/40	-	-	-	15.0	-	-	-	-
폴리(메틸 비닐 에테르/말레산 무수물)	15.0	-	-	-	-	-	-	-
이소프로필 알코올	-	충분한 양	-	-	-	-	충분한 양	-
에탄올	충분한 양	-	-	-	-	-	-	-
순수	-	-	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양	-	충분한 양
제 2중합체								
폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2	-	24.0	-	-	24.0	-	16.34	24.0
폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1	-	-	-	28.0	-	-	7.0	-
트리에틸 시트레이트	-	7.0	-	8.0	7.0	-	7.0	7.0
폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트) 1:1	-	-	-	-	-	22.5	-	-
에틸 셀룰로오스	-	-	35.0	-	-	-	-	-
셀룰로오스 아세테이트	25.67	-	-	-	-	-	-	-

히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트	-	-	-	-	-	-	-	-
아세틸 트리부틸 시트레이트	-	-	7.0	-	-	-	-	-
폴리에틸렌 글리콜	7.7							
아세톤	충분한 양	-	충분한 양	충분한 양				
이소프로필 알코올	-	충분한 양	-	-	충분한 양	-	충분한 양	충분한 양
순수	-	충분한 양	-	-	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
탈크	-	11.67	-	11.67	11.67	-	11.67	11.67

<148>

예 9 내지 15:

표 2

<149>

	9	10	11	12	13	14	15
성분	양(%)						
코어							
락토오스 모노하드레이트	-	-	82.5	54.0	-	-	51.0
셀룰로오스 미정질	81.5	95.5	-	25.0	81.5	96.0	30.0
전분	-	-	-	-	-	-	-
폴리비닐 피롤리돈	15.0	-	-	20.0	15.0	-	15.0
산탄검	-	-	15.0	-	-	-	-
순수	충분한 양	-	충분한 양	충분한 양	충분한 양	-	충분한 양
콜로이드성 이산화규소	1.0	2.0	-	-	1.0	2.0	1.0
마그네슘 스테아레이트	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5	-	1.0
글리세릴 베헤네이트	2.0	1.5	1.5	-	2.0	2.0	2.0
제 1중합층							
폴리비닐 피롤리돈(포비돈)	-	-	15.0	-	-	10.0	-
히드록시프로필 메틸 셀룰로오스	-	15.0	-	20.0	-	-	20.0
비닐 아세테이트/비닐 피롤리돈 공중합체 60/40	15.0	-	-	-	15.0	-	-
폴리(메틸 비닐 에테르/말레산 무수물)	-	-	-	-	-	-	-
이소프로필 알코올	-	-	충분한 양	-	-	충분한 양	-
에탄올	-	-	-	-	-	-	-
순수	충분한 양	충분한 양	-	충분한 양	충분한 양	-	충분한 양
제 2중합층							

폴리(메타크릴산, 메틸메타크릴레이트) 1:2	-	-	-	-	24.0	-	-
폴리(메타크릴산, 메틸메타크릴레이트) 1:1	-	-	28.0	-	-	-	-
트리에틸 시트레이트	-	-	8.0	-	7.0	-	-
폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1	-	35.2	-	-	-	-	-
에틸 셀룰로오스	-	-	-	-	-	35.0	
셀룰로오스 아세테이트	-	-	-	-	-	-	38.25
히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트	27.8	-	-	27.8	-	-	-
아세틸 트리부틸 시트레이트	-	-	-	-	-	7.0	-
폴리에틸렌 글리콜							9.56
아세톤	-	-	충분한 양	-	충분한 양	충분한 양	충분한 양
이소프로필 알코올	-	-	-	-	충분한 양	-	-
순수	충분한 양	충분한 양	-	충분한 양	충분한 양	-	-
탈크	-	-	11.67	-	11.67	-	-

<150> 예 1 내지 15는 본 발명에 따른 시스템의 코어, 제 1중합층, 및 제 2중합층의 서로 다른 조성물을 도시한다. 상기 코어의 성분들은 체에 걸려진 후 혼합된다. 습식과립의 경우, 결합제인 폴리비닐 피롤리돈 또는 산탄검은 순수속에 용해되고, 과립과정이 끝날 때까지 첨가되어 혼합된다. 과립이 건조되어 활제/윤활제와 혼합된 후 회전 정제압축 기계에서 코어정제로 압축된다. 예 7, 10 및 14의 경우, 상기 성분들은 체에 걸려진 후 혼합되고 코어 정제로 직접 압축된다.

<151> 각각의 경우마다 획득된 코어정제는 적절한 코팅장비속에서 미리 데워진다. 용매속 중합체 용액은 정제상에서 분사되고, 원하는 중량증가량이 달성될 때까지 코팅이 수행되는데, 최대 약 50% w/w의 중량증가율로 제 1중합층을 형성한다. 제 2중합층의 경우, 중합체, 가소제 및 항활제 (표 1 및 2에서 제공된 예시에 언급한 대로)와 같은 성분들의 용액/분산액은 원하는 중량증가량, 최대 약 50% w/w가 달성될 때까지 미리가열된 정제상에서 코팅된다.

<152> 약 2 시간이 될 때까지 코팅된 정제에 열 (약 40°C 내지 약 150°C)을 가함으로써 중합층을 팽창시키고 경화시킨다. 후속되는 냉각과정으로 인해 시스템내 완전한 형태의 빈 공간이 형성되고 시스템의 밀도를 낮춘다.

<153>

예 16:

표 3

<154>

성분	양(mg/정제) A	양(mg/정제) B	양(mg/정제) C	양(mg/정제) D
카르베딜롤	6.25	6.25	6.25	6.25
폴리비닐 피롤리돈	15.0	25.0	20.83	30.0
폴리에틸렌 글리콜	3.125	6.25	3.125	6.25
에틸 셀룰로오스	12.45	6.35	6.21	12.45

디부틸 세바케이트	6.22	3.17	3.102	6.22
폴리비닐 피롤리돈	6.51	7.0	6.51	8.5
순수#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양

<155> # 최종제품에 나타나지 않음

<156> 카르베딜롤이 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리에틸렌 글리콜의 수용성 용액속에 부유하고, 적절한 코팅장비에서 예 1 내지 15에서 언급한 미리형성된 빈 시스템 중 어떤 곳에서든 로딩된다. 에틸 셀룰로오스가 디부틸 세바케이트 및 폴리비닐 피롤리돈과 혼합되고, 활성제가 로딩된 시스템상에 코팅된다. 상기 시스템은 다시 건조과정을 겪는다.

<157> 상기 시스템은 USP 기구 Type II, 50 rpm의 속도로 37°C에서 시뮬레이션된 900 ml의 위의 체액속에서 용해연구를 위해 테스트되었다. 도 2에 나타나 있듯이, 실험제품은 약 12시간의 기간 동안 연장된 방출효과를 보여주었다.

<158> 예 17:

표 4

성분	양(mg/정제) A	양(mg/정제) B	양(mg/정제) C	양(mg/정제) D	양(mg/정제) E
메트포르민 히드로클로라이드	500.0	500.0	500.0	500.0	500.0
에틸 셀룰로오스	150.0	175.0	200.0	250.0	300.0
디부틸 세바케이트	34.5	40.25	47.94	62.5	75.0
순수#	충분한 양				

<160> # 최종제품에 나타나지 않음

<161> 디부틸 세바케이트를 에틸 셀룰로오스 분산액과 혼합시켰다. 메트포르민 히드로클로라이드는 순수속에 용해되어 상기 분산액에 첨가된 후, 적절한 코팅장비에서 예 1 내지 15에서 언급한 미리형성된 빈 시스템상에 로딩되었다.

<162> 상기 시스템은 예 16에서 언급한 비슷한 상황에서 용해연구용으로 테스트되었다. 용해표를 Reference Glumetza® 500mg과 비교하였다. 도 3에 나타나 있듯이, 실험제품이 기준제품에 필적하는 방출효과를 보여주었다.

<163> 예 18

표 5

성분	양(mg/정제) A	양(mg/정제) B	양(mg/정제) C	양(mg/정제) D	양(mg/정제) E
페노피브레이트	145.0	145.0	145.0	145.0	145.0
나트륨 라우릴 황산염	2.9	3.0	4.0	3.5	4.5
폴리비닐 피롤리돈	145.0	145.0	145.0	72.5	72.5
폴리에틸렌 글리콜	29.0	30.0	40.0	35.0	45.0
순수#	충분한 양				

<165> # 최종제품에 나타나지 않음

<166> 나트륨 라우릴 황산염, 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리에틸렌 글리콜이 물속에서 용해되었다. 페노피브레이트를 상기 용액속에 첨가하여 혼합시켰다. 그 결과로 생긴 혼합물을 적절한 코팅장비에서 예 1 내지 15에서 언급한 미

리형성된 빈 시스템 중 어느 곳이든지 로딩시켰다.

<167> 상기 시스템은 USP 기구 Type II, 75rpm의 속도로 37°C에서 900ml의 0.05M 나트륨 라우릴 황산염에서 용해연구 용으로 테스트되었다. 소수성 폐노피브레이트의 완전한 용해도는 도 4에 나타나 있듯이 1시간 내에 관찰할 수 있었다.

<168> 예 19:

표 6

성분	양(mg/정제) A	양(mg/정제) B	양(mg/정제) C	양(mg/정제) D
내부총				
슈도에페드린 황산염	240.0	240.0	240.0	240.0
에틸 셀룰로오스	90.0	80.0	70.0	60.0
아세틸 트리부틸 시트레이트	22.5	20.0	21.0	18.0
포비돈	15.0	16.0	17.5	18.0
순수#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
외부총				
로라티딘	10.0	10.0	10.0	10.0
폴리비닐 피롤리돈	5.0	5.0	10.0	15.0
폴리에틸렌 글리콜	1.5	1.5	3.0	4.5
순수#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양

<170> # 최종제품에 나타나지 않음

<171> **내부총:** 에틸 셀룰로오스 분산액을 아세틸 트리부틸 시트레이트 및 포비돈과 물속에서 혼합시켰다. 슈도에페드린 황산염을 상기 용액과 혼합시킨 후 적절한 코팅장비에서 예 1 내지 15에서 언급한 미리형성된 빈 시스템상에 로딩시켰다.

<172> **외부총:** 폴리비닐 피롤리돈을 물속에서 용해시킨 후 폴리에틸렌 글리콜을 첨가하였다. 로라티딘을 그 후 첨가한 후 혼합시켰다. 그 후, 상기 용액을 적절한 코팅장비에서 슈도에페드린이 로딩된 시스템상에서 분사시켜서 이중 층 제품을 획득하였다.

<173> 이들 두 가지 활성제의 용해표는 도 5 및 6에 기술되어 있다. 도면에 나타나 있듯이, 로라티딘은 2시간 내에 나타난 즉각적인 방출을 보여주고 슈도에페드린은 24시간 이상 변형된 방식으로 방출된다.

<174> 예 20:

표 7

성분	양(mg/정제) A	양(mg/정제) B	양(mg/정제) C	양(mg/정제) D	양(mg/정제) E
바클로펜	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
포비돈	5.0	2.5	7.0	10.0	2.0
폴리에틸렌 글리콜	1.0	0.5	1.4	2.0	2.0
나트륨 라우릴 황산염	0.08	0.1	0.4	0.2	0.2
순수#	충분한 양				
폴리(메타크릴레이트) 공중합체	25.5	30.0	20.5	35.2	40.0
순수#	충분한 양				

<176> # 최종제품에 나타나지 않음

<177> 바클로펜을 순수속에서 포비돈, 나트륨 라우릴 황산염 및 폴리에틸렌 글리콜 용액에 용해시켰다. 상기 용액을 적절한 코팅장비에서 예 1 내지 15 에서 언급한 미리형성된 빈 시스템상에 로딩시켰다. 바클로펜이 로딩된 코어를 적절한 코팅장비에서 폴리 메타크릴레이트 공중합체 분산액에 다시 한번 코팅시켰다. 상기 코팅된 정제를 2 시간 동안 적절한 온도에서 건조시켰다.

<178> 상기 시스템은 USP 기구 Type II, 50rpm의 속도로 37°C에서 900ml의 시뮬레이션된 위의 체액에서 용해연구용으로 테스트되었다. 도 7에 나타나 있듯이, 상기 시스템은 약 24 시간 이상 연장된 방출효과를 보여주었다.

<179> 예 21:

표 8

성분	양(mg/정제) A	양(mg/정제) B	양(mg/정제) C	양(mg/정제) D
코어				
루프롤리드 아세테이트	1.0	1.0	1.0.	1.0
미정질 셀룰로오스	93.0	94.0	94.5	93.5
크로스카르멜로오스 나트륨	4.0	3.0	3.0	3.5
마그네슘 스테아레이트	2.0	2.0	1.5	2.0
제 1중합층				
폴리비닐 피롤리돈	15.0	15.0	20.0	25.0
이소프로필 알코올	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
제 2중합층				
폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트)	25.5	35.0	40.0	45.0
아세톤#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
이소프로필 알코올#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
순수#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
트리에틸 시트레이트	8.92	12.25	14.0	15.75
탈크	10.25	17.5	20.0	22.5
활성제 함유층				
비카루타마이드	50.0	50.0	50.0	50.0
폴리비닐 피롤리돈	5.0	3.0	4.0	4.5
폴리에틸렌 글리콜	1.0	0.6	0.8	0.9
순수#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양

<181> # 최종제품에 나타나지 않음

<182> 루프롤리드 아세테이트를 미정질 셀룰로오스와 혼합시킨 후 크로스카르멜로오스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트와 다시 한 번 혼합시켰다. 상기 혼합물을 회전정제 압축기계에서 정제로 압축시켜 코어를 형성하였다. 이렇게 해서 획득된 코어를 미리가열시키고 적절한 코팅장비에서 폴리비닐 피롤리돈 용액과 코팅시켜, 제 1중합층을 형성하였다. 상기 시스템을 코팅장비에서 아세톤 및 이소프로필 알코올에 아크릴산 공중합체가 가소된 용액으로 다시 한 번 코팅시켜 제 2중합층을 형성하였다.

<183> 약 1.5 시간 동안 코팅된 정제속에 열(약 40°C 내지 150°C)을 가하여 중합층을 팽창 및 경화시켰다. 후속된 냉

각과정을 통해 시스템내에 빈 공간을 형성하였다.

<184> 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리에틸렌 글리콜 용액속 비카루타마이드를 코팅장비에서 상기 시스템상에 로딩시켜 활성층을 형성하였다.

<185> 상기 시스템을 다음과 같은 pH 변화방법을 사용하여 용해연구용으로 테스트하였다: USP 기구 Type II, 75rpm의 속도로 37°C에서 나트륨 라우릴 황산염(1000ml)에서 pH 7.4 벼파, pH 6.8-3 시간, pH 4.5-1 시간, pH 1.2(750ml)-2 시간 동안 수행됨. 도 8에 나타나 있듯이, 비카루타마이드는 4 시간(실험 1)내에 방출되었고, 코어에 포함되는 루프롤리드의 방출은 6 시간 후에 시작되어 10 시간까지 방출되었다(실험 II).

<186> 예 22:

표 9

성분	양(mg/정제) A	양(mg/정제) B	양(mg/정제) C	양(mg/정제) D
코어				
타크롤리무스	2.5	2.5	2.5	2.5
히드록시프로필 메틸 셀룰로오스	2.6	3.0	2.5	3.0
디클로로메탄#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
에탄올#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
락토오스	89.9	89.9	90.5	89.0
크로스카르멜로오스 나트륨	3.0	3.5	3.0	4.0
마그네슘 스테아레이트	2.0	2.0	1.5	1.5
제 1중합층				
폴리비닐 피롤리돈	15.0	15.0	20.0	25.0
순수	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
제 2중합층				
폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트)	25.5	35.0	40.0	45.0
아세톤#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
이소프로필 알코올#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
순수#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
트리에틸 시트레이트	8.92	12.25	14.0	15.7
탈크	10.25	17.5	20.0	22.5
활성제 함유층				
타크롤리무스	2.5	2.5	2.5	2.5
히드록시프로필 메틸 셀룰로오스	2.6	3.0	2.5	3.0
디클로로메탄#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
에탄올#	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양

<188> # 최종제품에 나타나지 않음

<189> 타크롤리무스를 디클로로메탄 및 에탄올에서 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 용액속에 용해시켰다. 상기 혼합물을 락토오스 분말의 일부분에 로딩시킨 후 건조시켜 용매를 제거하였다. 그 후, 상기 혼합물을 남아 있는 락토오스, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합시켰다. 상기 혼합물을 회전정제 압축기계에서 정제로 압축시켜 코어를 형성하였다.

- <190> 이렇게 해서 획득한 코어를 미리가열시킨 후 적절한 코팅장비에서 폴리비닐 피롤리돈 용액과 코팅시켜 제 1중합층을 형성하였다. 상기 시스템을 코팅장비에서 아세톤 및 이소프로필 알코올에 아크릴산 공중합체가 가소된 용액과 다시 한번 코팅시켜 제 2중합층을 형성하였다.
- <191> 약 4 시간 동안 코팅된 정제에 열(40°C 내지 150°C)을 가하여 중합층의 팽창 및 경화를 야기시켰다. 후속되는 냉각과정을 통해 상기 시스템내 빈 공간을 형성시켰다.
- <192> 디클로로메탄 및 에탄올내 타크롤리무스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 용액을 적절한 코팅장비에서 상기 정제상에 로딩시켜 활성층을 형성하였다.
- <193> 상기 시스템을 다음과 같은 pH 변화방법을 사용하여 용해연구용으로 테스트하였다: USP 기구 Type II, 75rpm의 속도로 37°C에서 pH 7.4 버퍼, pH 6.8 - 1 시간, pH 4.5-1 시간, pH 1.2-2 시간 동안 수행됨. 도 9에 나타나 있듯이, 타크롤리무스는 12 시간 이상 방출되었다.
- <194> 예 23

표 10

성분	양(mg/정제)
코어	
락토오스 모노히드레이트	80.0
미정질 셀룰로오스	19.0
마그네슘 스테아레이트	1.0
활성제 함유층	
바클로펜	10.0
폴리비닐 피롤리돈	3.0
총	13.0

- <196> 락토오스 모노히드레이트 및 미정질 셀룰로오스를 적절한 혼합기에서 상호 혼합시켰다. 마그네슘 스테아레이트를 상기 분말혼합물과 다시 한번 혼합시켰다. 상기 혼합물을 회전정제 압축기계에서 압축시켜 100mg 중량의 코어정제를 형성하였다. 상기 정제를 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체의 수용성/불용성 용액으로 코팅시켰다. 상기 코팅과정을 아세톤/이소프로필 알코올 혼합물에서 가소제로써 트리에틸 시트레이트와 함께 아크릴레이트 중합체/공중합체(유드래지트 (Eudragit) L-100 + 유드래지트 (Eudragit) S-100)로 더 진행시켰다. 상기 코팅된 정제를 40°C 내지 150°C의 온도범위에서 가열하였다. 코팅층이 팽창할 시, 열을 제거하고 정제를 바클로펜 및 폴리비닐 피롤리돈의 수용성 용액으로 분사시켰다.

<197> 예 24

<198> 실험 1

표 11

No.	성분	양(mg/정제) A	양(mg/정제) B	양(mg/정제) C	양(mg/정제) D	양(mg/정제) E
1	니메슬리드	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
2	히드록시프로필 메틸 셀룰로오스	30.0	22.62	33.25	20.55	42.5
3	폴리에틸렌 글리콜	4.5	3.39	6.65	4.11	6.37
4	순수#	충분한 양				

<200> # 최종제품에 나타나지 않음

<201> 표 12: 실험 2

표 12

No.	성분	양(mg/정제) A	양(mg/정제) B	양(mg/정제) C	양(mg/정제) D	양(mg/정제) E
1	니메술리드	200.00	200.00	200.00	200.00	200.00
2	히드록시프로필 메틸 셀룰로오스	33.25	20.55	29.99	35.52	40.25
3	폴리에틸렌 글리콜	4.98	4.11	4.49	5.32	8.05
4	순수#	충분한 양				

<203> # 최종제품에 나타나지 않음

<204> 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 및 니메술리드를 순수속에 용해시켰다. 상기 용액을 적절한 코팅장비에서 예 1 내지 15에서 언급한 미리형성된 빈 시스템상에 로딩시켰다.

<205> 상기 시스템을 USP 기구 Type II, 75rpm의 속도로 37°C에서 1%의 SLS의 0.001N HCl에서 용해연구용으로 테스트하였다. 상기 테스트 시스템의 용해도를 기준 Aulin® 정제 200mg과 비교하였다. 다음의 표 13에서 나타나 있듯이, 기준제품은 15 분내에 완벽한 용해성을 보여주었고, 이들 두 테스트 시스템(실험 1B 및 실험 2C)은 약 6시간 이상 연장된 방출효과를 나타냈다.

표 13

시간(시)	측적된 방출%		
	실험 1B	실험 2C	기준
0	0.0	0.0	0
1	17.0	15.3	102
2	38.6	23.8	
3	60.1	37.0	
4	79.2	51.8	
5	90.9	71.7	
6	99.1	94.3	
7	101.5	97.7	
8		100.1	

<207> 인간 지원자를 대상으로 한 생체실험:

<208> **타이틀:** 실험을 공개하여(open label) 무작위로, 균형식의 크로스오버 생물학적 등가성(bioequivalence) 연구(세 가지 치료법, 세 종류의 기간, 세 가지 시퀀스, 단일 복용식)를 150mg의 니메술리드 정제(실험 1B), 200mg의 니메술리드 정제(실험 2C), 스위스 Helsinn Healthcare SA의 Aulin®(니메술리드 100mg) 정제 2개(기준제품)과 함께 건강한 6명의 성인 남자를 대상으로 음식물을 공급한 상태에서 실시하였다.<209> **혈액샘플링:** 각 기간마다, 총 12개의 혈액샘플(각 5ml)을 채집하였다. 제 1샘플의 경우 약물투여 전(0.0 시간) 1 시간 내에 채집하였고 그 다음 샘플들은 약물투여 후 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 16.0, 20.0 및 24.0 시간에 수집하였다.<210> **약물동태학적(pharmacokinetic) 변수:** Pharsight USA의 WinNonLin® Enterprise 버전 5.0.1.의 비구분적 유형을 사용한 니메술리드의 시간데이터 및 혈장농도에 관해 약물동태학적 분석을 실시하였다. 하기의 약물동태학적 변수는 C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , $Ke1$ 및 $t_{1/2}$ 로 계산되었다.<211> **분석평가:** LC-MS/MS를 사용한 입증된 분석방법에 의해 니메술리드의 혈장농도를 측정하였다.<212> **통계분석:** SAS® 통계소프트웨어(버전: 9.1; SAS Institute Inc., USA)를 사용하여 약물동태학적 변수에 관한 통계분석을 실시하였다.<213> **결과:**

<214> 도 10은 실험(Test) 및 기준(Reference)제품이 구비한, 복용량이 표준화된 혈장농도시간표를 그래프로 비교한 것이다.

<215> 약물동태학적 변수(통계분석):

<216> 표 14: 실험-1B, 실험 2C 및 기준에 대한 복용량이 표준화된 니메술리드 결과의 통계비교 요약표

표 14

변수	최소제곱평균 ¹		비율 ²	실험-2	비율 ²	
	실험-1	기준			기준	기준
Tmax (시)	9.67	2.83	3.412*	8.56	2.83	3.022*
Ke (1/시)	0.1863	0.1959	0.951	0.2039	0.1959	1.041
T1/2 (시)	3.97	4.10	0.967	5.30	4.10	1.291
Ln-변형:						
AUC 0-t (ng·시)/m1)	120	130	0.917	109	130	0.839
AUCinf (ng·시)/m1)	127	134	0.947	128	134	0.953
Cmax (ng/m1)	12.5	17.2	0.726*	12.4	17.2	0.717*

<218> 1. ln-변형 데이터에 대한 최소제곱 기하학적 평균

<219> 2. 기준 최소제곱평균에 의해 나누어진 실험(Test) 최소제곱평균으로 계산된 비율.

<220> * ANOVA($\alpha=0.05$)에 의해 통계학적으로 중요하게 비교과정을 진행하였다.

<221> **요약:** 2-3 시간의 Tmax 값을 사용한 니메술리드의 즉각적인 방출형성물에 비해, 실험 형성물(8-10 시간)의 Tmax 값이 증가하였다. 기준제품에 비해 실험제품의 Cmax 값은 감소하였다. 실험 및 기준제품의 AUC는 필적할 만한 것으로 판명되었다.

도면의 간단한 설명

<43> 도 1은 본 발명의 예시적인 설계도 및 실시예를 도시하며, 다음과 같은 구획을 기술한다: 코어(I), 선택형 제 1 중합층(II), 미리형성된 빙 공간(III), 제 2중합층(IV), 활성체 함유층(V).

<44> 도 2는 예 16C 의 카베디롤(Carvedilol)(“테스트”)의 용해표를 나타낸다.

<45> 도 3은 Glumetza® 500mg(“기준”)의 용해표와 비교한 예 17C 의 메타포민(Metformin)(“테스트”)의 용해표를 나타낸다.

<46> 도 4는 예 18C 의 페노리브라테(Fenofibrate)(“테스트”)의 용해표를 나타낸다.

<47> 도 5는 예 19B 의 로라티디네(Loratadine)(“테스트”)의 용해표를 나타낸다.

<48> 도 6은 예 19B 의 슈도우페드린(Pseudoephedrine)(“테스트”)의 용해표를 나타낸다.

<49> 도 7은 예 20C 의 바크로펜(Baclofen)(“테스트”)의 용해표를 나타낸다.

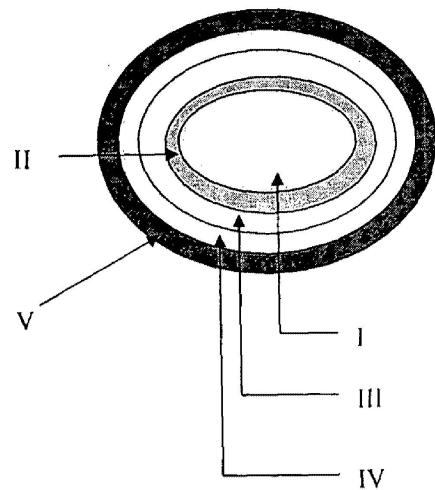
<50> 도 8은 예 21A 의 비카루타미드(Bicalutamide)(“테스트 I”) 및 뤼프로리데 (Leuprolide)(“테스트 II”)의 용해표를 나타낸다.

<51> 도 9는 예 22B 의 타크로리무스(Tacrolimus)(“테스트”)의 용해표를 나타낸다.

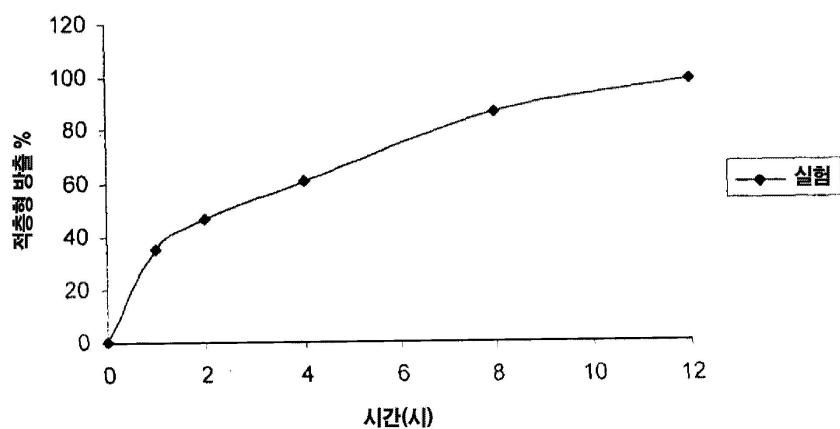
<52> 도 10은 예 24 의 니메술리드의 기준 생성물(Aulin® 100mg 정제 2개) 및 테스트 1B 및 2C의 복용량이 표준화된 혈장농도시간표를 그래프로 비교한 것을 나타낸다.

도면

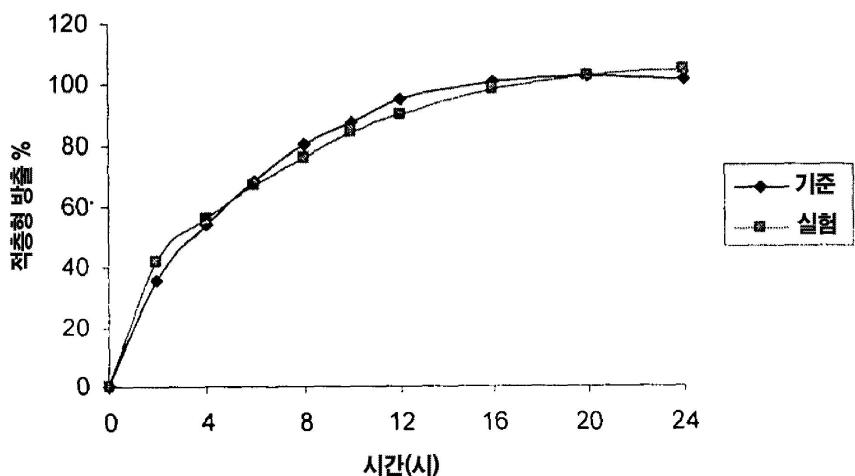
도면1



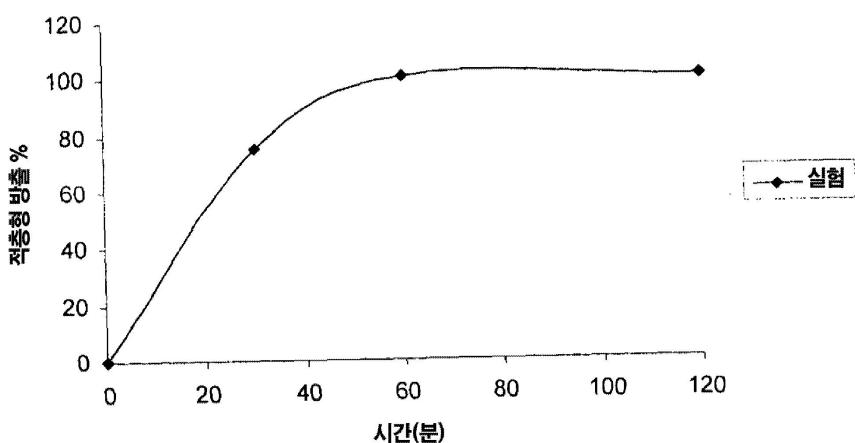
도면2



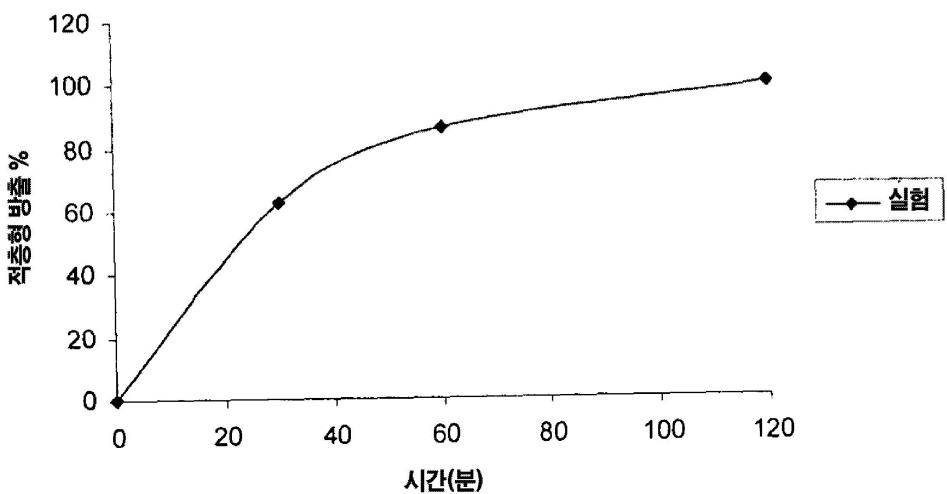
도면3



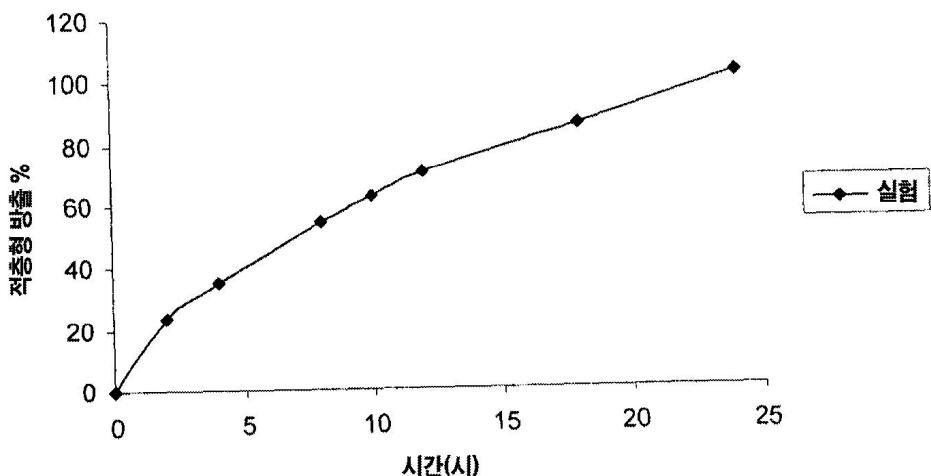
도면4



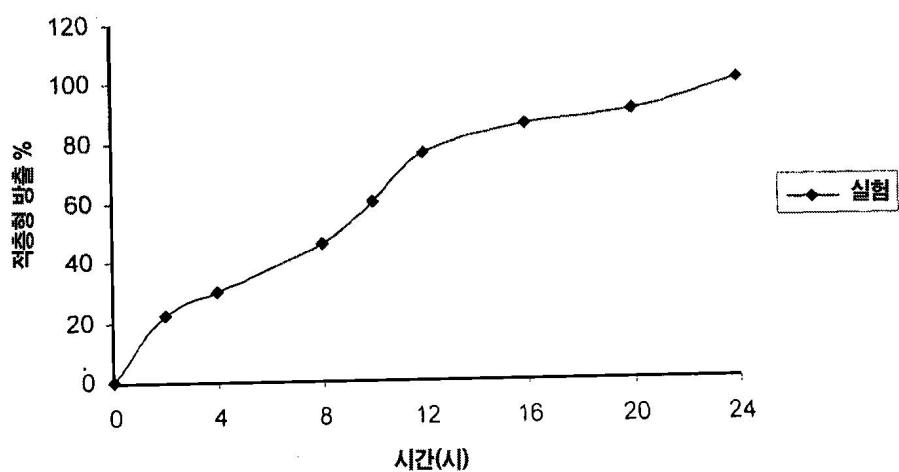
도면5



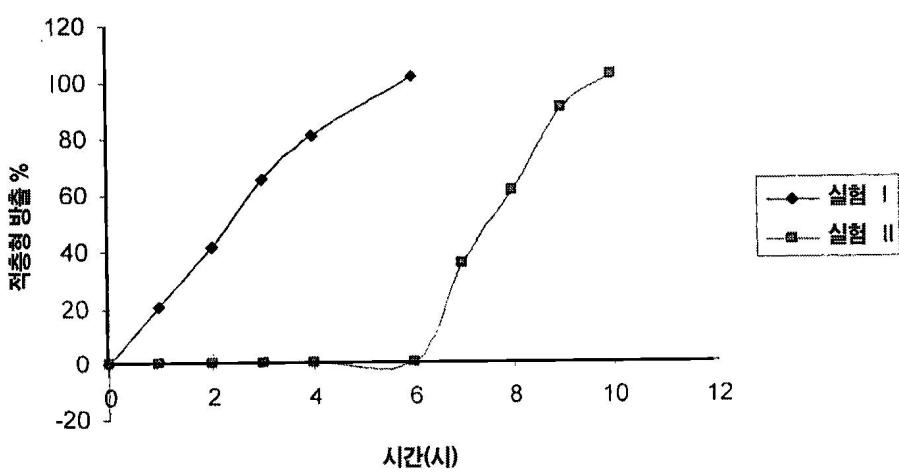
도면6



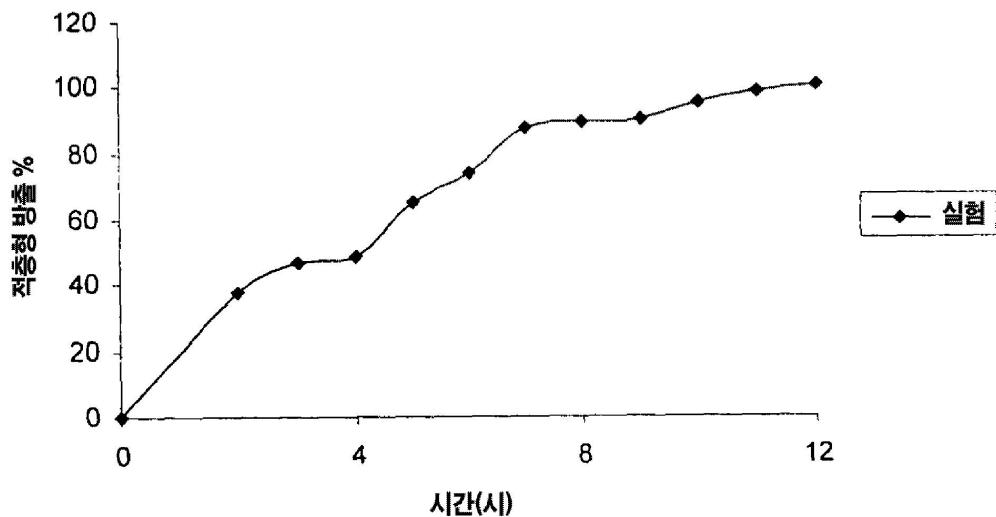
도면7



도면8



도면9



도면10

