



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0088730
(43) 공개일자 2023년06월20일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/48 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 9/4866 (2013.01)
A61K 9/4833 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7013939</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년10월14일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년04월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/054991</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/081848
국제공개일자 2022년04월21일</p> <p>(30) 우선권주장
63/092,679 2020년10월16일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
알.피.웨어 테크놀로지스 엘엘씨
미국 네바다 89703 카슨 시티 노스 커리 스트리트 112</p> <p>(72) 발명자
팡 치
미국 33716 플로리다 세인트피터즈버그 웨러 드라 이브 노스 2725 c/o 캐털란트 파마 솔루션
수쿠루 카루나카르
미국 33716 플로리다 세인트피터즈버그 웨러 드라 이브 노스 2725 c/o 캐털란트 파마 솔루션</p> <p>(74) 대리인
이준성</p> |
|--|---|

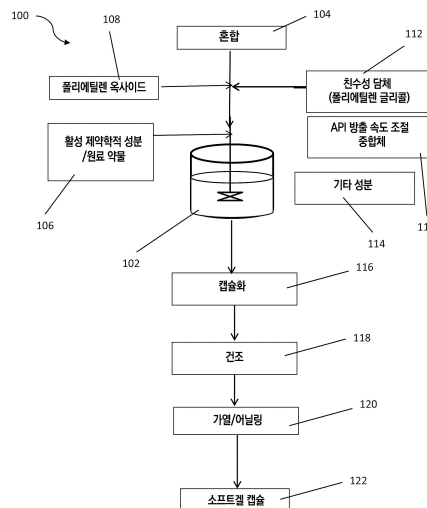
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 조절 방출 충전 조성물 및 이를 함유하는 캡슐

(57) 요약

연질 또는 경질 캡슐에 사용하기 위한 조절 방출 충전 조성물, 조절 방출 충전 조성물을 캡슐화하는 연질 또는 경질 외피 캡슐, 연질 겔 캡슐 외피에 캡슐화된 조절 방출 충전 조성물을 갖는 소프트겔 캡슐의 생산 방법. 조절 방출 충전 조성물은 활성 제약학적 성분; 0.05 M 달톤 내지 15 M 달톤의 수 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드; 및 물 또는 수 평균 분자량이 200 달톤 내지 5000 달톤인 친수성 담체 중 적어도 하나를 포함한다. 또한, 조절 방출 충전 조성물에서 폴리에틸렌 옥사이드는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 21.5 중량%의 양으로 존재하거나, 친수성 담체는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 최대 65 중량%의 양으로 존재한다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

(i) 활성 제약학적 성분;

(ii) 0.05 M 달톤 내지 15 M 달톤의 수 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드; 및

(iii) 물 또는 수 평균 분자량이 50 달톤 내지 5000 달톤인 친수성 담체 중 적어도 하나,

여기서:

(I) 폴리에틸렌 옥사이드는 조절 방출 캡슐 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 21.5 중량%의 양으로 존재하거나; 또는

(II) 친수성 담체는 조절 방출 캡슐 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 최대 65 중량%의 양으로 존재하는, 조절 방출 캡슐 충전 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 활성 제약학적 성분은 조절 방출 캡슐 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 5 내지 약 60 중량%를 포함하는, 조절 방출 캡슐 충전 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드는 조절 방출 캡슐 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 10 중량% 내지 65 중량%를 포함하는, 조절 방출 캡슐 충전 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나는 조절 방출 캡슐 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 30 중량% 내지 약 70 중량%를 포함하는, 조절 방출 캡슐 충전 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드의 수 평균 분자량은 약 500,000 달톤 내지 약 15,000,000 달톤인, 조절 방출 캡슐 충전 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나는 조절 방출 캡슐 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 40 내지 60 중량%를 포함하는, 조절 방출 캡슐 충전 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 담체는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 아세트산, 포름산, 다른 친수성 용매 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조절 방출 캡슐 충전 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드는 조절 방출 캡슐 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 25 내지 40 중량%를 포함하는, 조절 방출 캡슐 충전 조성물.

청구항 9

하기를 포함하는 캡슐:

(c) 소프트젤 캡슐 외피 또는 경질 캡슐 외피; 및

(d) 소프트겔 캡슐 외피 또는 경질 캡슐 외피에 캡슐화된 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조절 방출 충전 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 활성 제약학적 성분의 80% 미만은 500 ml의 0.1N HCl 또는 물에서 37℃에서 100 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 0.5시간 후에 방출되는, 캡슐.

청구항 11

하기 단계를 포함하는, 소프트겔 캡슐의 생산 방법:

(a) 하기를 포함하는 액체 충전 조성물을 혼합하는 단계로서,

(i) 활성 제약학적 성분;

(ii) 약 0.05 M 달톤 내지 약 15 M 달톤의 수 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드;

(iii) 선택적으로 하나 이상의 추가 방출 속도 조절 중합체, 및

(iv) 물 또는 수 평균 분자량이 200 달톤 내지 5000 달톤인 친수성 담체 중 적어도 하나 이상,

여기서:

(I) 폴리에틸렌 옥사이드는 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 21.5 중량%의 양으로 존재하거나; 또는

(II) 친수성 담체는 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 최대 65 중량%의 양으로 존재하는 단계;

(b) 단계 (a)의 혼합 액체 충전 조성물을 소프트겔 캡슐 외피에 캡슐화하여 소프트겔 캡슐을 제공하는 단계; 및

(c) 약 10분 내지 약 180분의 기간 동안 약 40℃ 내지 약 80℃의 온도로 소프트겔 캡슐을 어닐링하여 상기 소프트겔 캡슐 외피 내부에 고체 또는 반고체 용액 충전 조성물을 형성하는 단계.

청구항 12

제11항에 있어서, 활성 제약학적 성분은 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 5 중량% 내지 약 60 중량%를 포함하고 활성 제약학적 성분은 생물제약학 분류 시스템 클래스 I, II, III 및 IV 중 하나로 분류되는, 방법.

청구항 13

제11항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 충전 조성물은 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체를 포함하는, 방법.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드는 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 10 중량% 내지 65 중량%를 포함하는, 방법.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 담체는 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 30 중량% 내지 약 70 중량%를 포함하는, 방법.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드의 수 평균 분자량은 1,000,000 내지 8,000,000 달톤인, 방법.

청구항 17

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 담체는 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 40 내지 60 중량%를 포함하는, 방법.

청구항 18

제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드는 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 25 내지 40 중량%를 포함하는, 방법.

청구항 19

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c) 전에 소프트겔 캡슐을 건조시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 20

제11항 내지 제19항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 소프트겔 캡슐로서, 활성 제약학적 성분의 80% 미만은 500 ml의 0.1N HCl 또는 물에서 37°C에서 100 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 0.5시간 후에 방출되는, 소프트겔 캡슐.

청구항 21

외피 조성물; 및

조절 방출 충전 조성물을 포함하는 캡슐로서,

상기 조절 방출 충전 조성물은,

- (i) 활성 제약학적 성분,
 - (ii) 0.05 M 달톤 내지 15 M 달톤의 수 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드, 및
 - (iii) 물 또는 수 평균 분자량이 200 달톤 내지 5000 달톤인 친수성 담체 중 적어도 하나를 포함하고,
- 상기 캡슐에는 실질적으로 유동성 증강제가 들어 있지 않은, 캡슐.

청구항 22

제21항에 있어서, 유동성 증강제는 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노카프릴카프레이트, 글리세릴 모노리놀레이트, 올레산, 마그네슘 스테아레이트, 또는 이들의 조합을 포함하는, 캡슐.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 조절 방출 충전 조성물은 액체, 고체 또는 반고체인, 캡슐.

청구항 24

병태의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제10항 또는 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 캡슐 또는 제11항 내지 제19항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 캡슐을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

조절 방출 충전 조성물의 용해 프로파일을 조정하는 방법으로서,

- i) 내지 v) 중 적어도 하나를 조정하여 API의 표적 용해 프로파일을 얻는 단계를 포함하는 방법;
- i) 조절 방출 충전 조성물 내의 폴리에틸렌 옥사이드의 수 평균 분자량;
- ii) 조절 방출 충전 조성물 내의 폴리에틸렌 옥사이드의 농도;
- iii) 조절 방출 충전 조성물 내의 물 또는 친수성 담체 함량;
- iv) 어닐링 온도; 및
- v) 어닐링 지속기간.

청구항 26

하기를 포함하는 조절 방출 캡슐 충전 조성물:

- (i) 남용되기 쉽지 않은 활성 제약학적 성분;
- (ii) 폴리에틸렌 옥사이드; 및
- (iii) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나.

청구항 27

조절 방출 캡슐 충전 조성물로서,

- (i) 활성 제약학적 성분;
- (ii) 폴리에틸렌 옥사이드; 및
- (iii) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나를 포함하고,
- (ii) 대 (iii)의 중량 비는 약 10:1 내지 1:3 범위인, 조절 방출 캡슐 충전 조성물.

청구항 28

캡슐로서,

외피 조성물; 및

하기를 포함하는 조절 방출 충전 조성물을 포함하는, 캡슐:

- (i) 남용되기 쉽지 않은 활성 제약학적 성분;
- (ii) 폴리에틸렌 옥사이드; 및
- (iii) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나.

청구항 29

캡슐로서,

외피 조성물; 및

하기를 포함하는 조절 방출 충전 조성물로서,

- (i) 활성 제약학적 성분;
- (ii) 폴리에틸렌 옥사이드; 및
- (iii) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나를 포함하고,
- (ii) 대 (iii)의 중량 비는 약 10:1 내지 1:3 범위인, 캡슐.

청구항 30

캡슐로서,

젤라틴을 포함하는 외피 조성물; 및

하기를 포함하는 조절 방출 충전 조성물을 포함하는, 캡슐:

- (i) 활성 제약학적 성분;
- (ii) 폴리에틸렌 옥사이드; 및
- (iii) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나.

청구항 31

캡슐로서,

외피 조성물; 및

하기를 포함하는 조절 방출 충전 조성물:

(i) 활성 제약학적 성분;

(ii) 폴리에틸렌 옥사이드; 및

(iii) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나를 포함하고,

캡슐은 어닐링된 것인, 캡슐.

청구항 32

하기 단계를 포함하는, 캡슐의 생산 방법:

(a) 액체 충전 조성물을 혼합하는 단계로서,

(i) 남용되기 쉽지 않은 활성 제약학적 성분;

(ii) 폴리에틸렌 옥사이드;

(iii) 선택적으로 하나 이상의 추가 방출 속도 조절 중합체, 및

(iv) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나를 포함하는 단계; 및

(b) 단계 (a)의 혼합 액체 충전 조성물을 캡슐 외피 조성물에 캡슐화하여 캡슐을 제공하는 단계.

청구항 33

하기를 포함하는, 캡슐의 생산 방법:

(a) 액체 충전 조성물을 혼합하는 단계로서,

(i) 활성 제약학적 성분;

(ii) 폴리에틸렌 옥사이드;

(iii) 선택적으로 하나 이상의 추가 방출 속도 조절 중합체, 및

(iv) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나를 포함하는 단계를 포함하고,

(ii) 대 (iv)의 중량 비는 약 10:1 내지 1:3 범위인 단계; 및

(b) 단계 (a)의 혼합 액체 충전 조성물을 캡슐 외피 조성물에 캡슐화하여 캡슐을 제공하는 단계.

청구항 34

하기를 포함하는 소프트겔 캡슐의 생산 방법:

(a) 액체 충전 조성물을 혼합하는 단계로서,

(i) 활성 제약학적 성분;

(ii) 폴리에틸렌 옥사이드;

(iii) 선택적으로 하나 이상의 추가 방출 속도 조절 중합체, 및

(iii) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나를 포함하는 단계;

(b) 단계 (a)의 혼합 액체 충전 조성물을 소프트겔 캡슐 외피 조성물에 캡슐화하여 캡슐을 제공하는 단계로서, 소프트겔 캡슐 외피 조성물은 젤라틴을 포함하는 단계; 및

(c) 약 10분 내지 약 180분의 기간 동안 약 40℃ 내지 약 80℃의 온도로 소프트겔 캡슐을 어닐링하여 상기 소프트겔 캡슐 외피 내부에 고체 또는 반고체 용액 충전 조성물을 형성하는 단계.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 캡슐에 캡슐화하기 위한 조절 방출 충전 조성물에 관한 것으로, 충전 조성물은 약물 방출 속도를 조절하거나 변경하기 위해 다양한 유형 및 양의 조절 방출 물질(예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드)을 혼입한다. 본 개시는 또한 조절 방출 충전 조성물을 함유하는 캡슐, 및 캡슐 및 조절 방출 충전 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 캡슐은 일반적으로 하나 이상의 활성 제약학적 성분 또는 다른 부형제를 함유하는 충전 조성물로 채워진 외피(shell)를 포함하는 잘 알려진 복용 형태이다. 연질 젤라틴 캡슐(소프트겔 캡슐)은 오랫동안 제약 산업에서 중요한 의료 복용 형태로 사용되어 왔다. 소프트겔 캡슐은 활성 성분이 충전 조성물에 혼입된 액체 또는 반고체 내부 충전 조성물을 둘러싸는 고체 캡슐/외피를 지칭할 수 있다.

[0003] 다른 의료 복용 형태와 비교하여 소프트겔 캡슐은 쉽게 삼키는 것; 맛/악취 마스킹; 다양한 투여 경로 가능; 단위 용량의 편리함; 템퍼(temper) 방지; 다양한 색상, 형상 및 크기; 다양한 활성 성분을 수용하는 능력; 즉각적 또는 지연된 약물 전달을 위한 사용; 및 그 안에 혼입된 활성 성분의 생체이용률에 대한 잠재적으로 긍정적인 영향 등의 이점을 제공한다.

[0004] 일부 경우에 원료 약물을 장기간(전형적으로 8 내지 24시간) 전달하기 위해 조절 방출 소프트겔 캡슐이 필요하다. 현재 조절 방출형 소프트겔 제품은 왁스성 매트릭스 제형을 이용한다. 충전 물질은 캡슐화를 용이하게 할 수 있을 만큼 충분히 낮은 점도를 유지하기 위해 캡슐 캡슐화 동안 고온에서 유지되어야 한다. 고온은 열에 민감한 원료 약물에 영향을 미칠 수 있으며 뜨거운 충전물은 특히 캡슐화 온도가 35 내지 40℃를 초과할 때 캡슐 밀봉 및 형상 중 하나 또는 둘 모두에 잠재적으로 영향을 미치는 젤라틴 외피에 악영향을 미칠 수 있다.

[0005] 폴리에틸렌 옥사이드(PEO) 수지는 왁스성 매트릭스 제형 대신 변형 방출 및 남용 억제 조성물을 위한 제약 제품 개발에 사용되어 왔다. PEO 수지가 약 20 내지 35℃의 낮은 온도에서 캡슐화될 수 있기 때문에 폴리에틸렌 옥사이드 수지를 사용하면 왁스성 매트릭스 재료의 재료 제조 및 캡슐화에 필요한 고온이 필요하지 않다.

[0006] 예를 들어, 미국 특허 제9,861,629호는 남용 억제 조절 방출 경구 복용 형태 및 이를 제조하는 방법을 개시하고 있으며, 그 중 일부는 PEO 수지를 이용하였다. 그러나 PEO를 사용하여 방출 속도를 조절하려는 시도는 이 특허의 캡슐을 만드는 데 필요한 가공 단계의 어려움을 증가시키고 글리세릴 모노리놀레이트와 같은 유동성 증강제의 포함을 요구하는 조성물을 이끌어 내었다.

[0007] 미국 특허 제8,101,630호는 또한 약제의 연장된 방출을 제공하는 남용 억제 복용 형태를 개시하고 있다. 본 개시의 복용 형태는 복용 형태가 분쇄 또는 용해에 의해 변형되는 상황에서 용액의 점도를 증가시키기 위한 PEO 수지를 포함한다. 본 개시의 복용 형태는 또한 가공을 용이하게 하기 위해 스테아르산마그네슘의 포함을 필요로 한다.

[0008] 많은 활성 제약학적 성분의 경우, 캡슐 충전 조성물로부터 약물의 조절 방출이 바람직하다. 소프트겔 캡슐을 위한 기존의 조절 방출 충전 조성물은 가공을 용이하게 하는 부형제의 혼입에 의해 때때로 해결되는 가공 난제와 관련이 있다. 그러한 부형제는 바람직하지 않을 수 있고 그렇지 않으면 더 많은 용량의 활성 성분으로 인해 점유될 수 있는 충전 조성물 내의 부피를 차지할 수 있다. 대안적으로, 이러한 부형제를 모두 제거하여 삼키기 쉬운 단위 용량당 더 작은 캡슐을 생산할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 따라서, 가공을 용이하게 하는 부형제의 최소 사용으로 용이하게 캡슐화될 수 있는 조절 방출 캡슐 충전 조성물이 요구된다.

과제의 해결 수단

[0010] 제1 구현예에서, 본 개시는 하기를 포함하는 조절 방출 캡슐 충전 조성물에 관한 것이다:

- [0011] (i) 활성 제약학적 성분;
- [0012] (ii) 0.05 M 달톤 내지 15 M 달톤의 수 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드; 및
- [0013] (iii) 물 또는 수 평균 분자량이 200 달톤 내지 5000 달톤인 친수성 담체 중 적어도 하나 이상,
- [0014] 여기서:
- [0015] (I) 폴리에틸렌 옥사이드는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 조절 방출 충전 조성물의 적어도 21.5 중량%의 양으로 존재하거나; 또는
- [0016] (II) 물 및/또는 친수성 담체는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 조절 방출 충전 조성물의 최대 65 중량%의 양으로 존재한다.
- [0017] 활성 제약학적 성분은 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 조절 방출 캡슐 충전 조성물의 약 1 중량% 내지 약 60 중량%를 포함할 수 있다.
- [0018] 각각의 전술한 구현예의 조절 방출 캡슐 충전 조성물에서, 폴리에틸렌 옥사이드는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 조절 방출 충전 조성물의 10 중량% 내지 65 중량%를 포함할 수 있다.
- [0019] 각각의 전술한 구현예의 조절 방출 캡슐 충전 조성물에서, 물 및/또는 친수성 담체는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 조절 방출 충전 조성물의 약 30 중량% 내지 약 70 중량%를 포함할 수 있다.
- [0020] 각각의 전술한 구현예의 조절 방출 캡슐 충전 조성물에서, 폴리에틸렌 옥사이드의 수 평균 분자량은 900,000 내지 7,000,000 달톤이다.
- [0021] 각각의 전술한 구현예의 조절 방출 캡슐 충전 조성물에서, 친수성 담체는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 조절 방출 충전 조성물의 40-60 중량%를 포함할 수 있다.
- [0022] 각각의 전술한 구현예의 조절 방출 캡슐 충전 조성물에서, 친수성 담체는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 및 다른 친수성 용매로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0023] 각각의 전술한 구현예의 조절 방출 캡슐 충전 조성물에서, 폴리에틸렌 옥사이드는 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 충전 조성물의 25 내지 40 중량%를 포함할 수 있다.
- [0024] 구현예에서, 본 개시는 하기를 포함하는 조절 방출 캡슐 충전 조성물에 관한 것이다:
- [0025] (i) 남용되기 쉽지 않은 활성 제약학적 성분;
- [0026] (ii) 폴리에틸렌 옥사이드; 및
- [0027] (iii) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나.
- [0028] 구현예에서, 본 개시는 하기를 포함하는 조절 방출 캡슐 충전 조성물에 관한 것이다:
- [0029] (i) 활성 제약학적 성분;
- [0030] (ii) 폴리에틸렌 옥사이드; 및
- [0031] (iii) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나.
- [0032] 여기서 (ii) 대 (iii)의 중량 대 중량 비는 약 10:1 내지 1:3 범위이다.
- [0033] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기를 포함하는 캡슐을 포괄한다:
- [0034] (a) 소프트겔 캡슐 외피 또는 경질 캡슐 외피; 및
- [0035] (b) 소프트겔 캡슐 외피 또는 경질 캡슐 외피에 캡슐화된 임의의 전술한 구현예의 조절 방출 충전 조성물.
- [0036] 한 구현예에서, 본 발명은 하기를 포함하는 캡슐을 포괄한다:
- [0037] (a) 소프트겔 젤라틴 캡슐 외피; 및
- [0038] (b) 소프트겔 젤라틴 캡슐 외피에 캡슐화된 임의의 전술한 구현예의 조절 방출 충전 조성물.
- [0039] 일 구현예에서, 본 발명은 하기를 포함하는 어닐링된 캡슐을 포괄한다:

- [0040] (a) 소프트젤 캡슐 외피 또는 경질 캡슐 외피; 및
- [0041] (b) 소프트젤 젤라틴 캡슐 외피에 캡슐화된 임의의 전술한 구현예의 조절 방출 충전 조성물.
- [0042] 전술한 구현예의 캡슐에서, 활성 제약학적 성분의 80% 미만은 500 ml의 0.1N HCl 또는 물에서 37℃에서 100 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 0.5시간 후에 방출될 수 있다.
- [0043] 추가 구현예에서, 본 개시는 캡슐의 생산 방법에 관한 것이다. 방법은 (a) 하기를 포함하는 액체 충전 조성물을 혼합하는 단계를 포함한다:
- [0044] (i) 활성 제약학적 성분;
- [0045] (ii) 약 0.05 M 달톤 내지 약 15 M 달톤의 수 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드;
- [0046] (iii) 선택적으로 하나 이상의 추가 방출 속도 조절 중합체, 및
- [0047] (iv) 물 또는 수 평균 분자량이 200 달톤 내지 5000 달톤인 친수성 담체 중 적어도 하나 이상,
- [0048] 여기서:
- [0049] (I) 폴리에틸렌 옥사이드는 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 21.5 중량%의 양으로 존재하거나; 또는
- [0050] (II) 친수성 담체는 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 최대 65 중량%의 양으로 존재한다.
- [0051] (b) 혼합 액체 충전 조성물을 캡슐 외피에 캡슐화하여 캡슐을 생산하는 단계; 및
- [0052] (c) 약 10분 내지 약 180분 동안 약 40℃ 내지 약 80℃의 온도로 캡슐(특정 구현예에서 캡슐화 후 건조되었을 수 있음)을 가열하여 상기 캡슐 내에 고체 또는 반고체 충전 조성물을 형성하는 단계.
- [0053] 추가 구현예에서, 본 개시는 캡슐의 생산 방법에 관한 것이다. 방법은 (a) 하기를 포함하는 액체 충전 조성물을 혼합하는 단계를 포함한다:
- [0054] (i) 남용되기 쉽지 않은 활성 제약학적 성분;
- [0055] (ii) 폴리에틸렌 옥사이드;
- [0056] (iii) 선택적으로 하나 이상의 추가 방출 속도 조절 중합체, 및
- [0057] (iii) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나.
- [0058] (b) 혼합 액체 충전 조성물을 캡슐 외피에 캡슐화하여 캡슐을 생산하는 단계; 및
- [0059] (c) 약 10분 내지 약 180분 동안 약 40℃ 내지 약 80℃의 온도로 캡슐(특정 구현예에서 캡슐화 후 건조되었을 수 있음)을 가열하여 상기 캡슐 내에 고체 또는 반고체 충전 조성물을 형성하는 단계.
- [0060] 또 추가의 구현예에서, 본 개시는 캡슐의 생산 방법에 관한 것이다. 방법은 (a) 하기를 포함하는 액체 충전 조성물을 혼합하는 단계를 포함한다:
- [0061] (i) 활성 제약학적 성분;
- [0062] (ii) 폴리에틸렌 옥사이드;
- [0063] (iii) 선택적으로 하나 이상의 추가 방출 속도 조절 중합체, 및
- [0064] (iv) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나,
- [0065] 여기서 (ii) 대 (iv)의 중량 대 중량 비는 약 10:1 내지 1:3 범위이다.
- [0066] (b) 혼합 액체 충전 조성물을 캡슐 외피에 캡슐화하여 캡슐을 생산하는 단계; 및
- [0067] (c) 약 10분 내지 약 180분 동안 약 40℃ 내지 약 80℃의 온도로 캡슐(특정 구현예에서 캡슐화 후 건조되었을 수 있음)을 가열하여 상기 캡슐 내에 고체 또는 반고체 충전 조성물을 형성하는 단계.
- [0068] 또 추가의 구현예에서, 본 개시는 소프트젤 젤라틴 캡슐의 생산 방법에 관한 것이다. 방법은 (a) 하기를 포함하는 액체 충전 조성물을 혼합하는 단계를 포함한다:
- [0069] (i) 활성 제약학적 성분;

- [0070] (ii) 폴리에틸렌 옥사이드;
- [0071] (iii) 선택적으로 하나 이상의 추가 방출 속도 조절 중합체, 및
- [0072] (iv) 물 또는 친수성 담체 중 적어도 하나,
- [0073] (b) 혼합 액체 충전 조성물을 젤라틴 캡슐 외피에 캡슐화하여 소프트겔 젤라틴 캡슐을 생산하는 단계; 및
- [0074] (c) 약 10분 내지 약 180분 동안 약 40℃ 내지 약 80℃의 온도로 소프트겔 젤라틴 캡슐(특정 구현예에서 캡슐화 후 건조되었을 수 있음)을 가열하여 상기 소프트겔 젤라틴 캡슐 내에 고체 또는 반고체 충전 조성물을 형성하는 단계.
- [0075] 상기 방법의 전술한 구현예에서, 활성 제약학적 성분은 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 조절 방출 충전 조성물의 약 1 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 포함될 수 있다.
- [0076] 상기 방법의 각각의 전술한 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 조절 방출 충전 조성물의 10 중량% 내지 65 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 포함될 수 있다.
- [0077] 전술한 각각의 방법에서, 충전 조성물은 하나 이상의 방출 속도 조절 중합체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0078] 상기 방법의 각각의 전술한 구현예에서, 물 및/또는 친수성 담체는 폴리에틸렌 옥사이드는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 조절 방출 충전 조성물의 약 30 중량% 내지 약 70 중량%의 양, 또는 약 40 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 포함될 수 있다.
- [0079] 상기 방법의 각각의 전술한 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드는 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 충전 조성물의 약 25 중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 포함될 수 있다.
- [0080] 각각의 전술한 구현예에서, 활성 제약학적 성분은 생물제약학 분류 시스템 클래스 I, II, III 및 IV 중 하나로 분류되는 활성 제약학적 성분일 수 있다.
- [0081] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 임의의 전술한 방법에 의해 제조된 소프트겔 캡슐 또는 경질 캡슐에 관한 것이다. 소프트겔 캡슐 또는 경질 캡슐의 이러한 구현예에서, 활성 제약학적 성분의 80% 미만은 500 ml의 0.1N HCl 또는 물에서 37℃에서 100 rpm의 패들 속도로 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 0.5시간 후에 방출될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0082] 도 1은 본 개시에 따른 캡슐의 제조 방법의 단계를 보여주는 흐름 선도이다.
- 도 2는 100 RPM으로 흐르는 500 ml의 물에서 37℃에서 100 RPM의 패들 속도를 사용하는 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 얻은, 구현예에 따른 캡슐의 용해 프로파일을 도시한다.
- 도 3은 500 ml의 물에서 37℃에서 50 RPM의 패들 속도를 사용하는 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 얻은, 구현예에 따른 캡슐의 용해 프로파일을 도시한다.
- 도 4a 내지 도 4d, 도5, 및 도 6은 실시예 1-6의 용해 데이터의 통계 분석을 위한 시간 90%(시)에 대한 잔차도를 보여준다.
- 도 4a는 90% 방출까지의 시간(시)에 대한 일반 확률 플롯이다.
- 도 4b는 90% 방출까지의 시간(시)에 대한 대 적합 플롯(versus fits plot)이다.
- 도 4c는 90% 방출까지의 시간(시)에 대한 히스토그램이다.
- 도 4d는 90% 방출까지의 시간(시)에 대한 대 순서 플롯이다.
- 도 5는 90% 방출까지의 시간(시)에 대한 상호작용 플롯이다.
- 도 6은 90% 방출까지의 시간(시)에 대한 주효과 플롯이다.
- 도 7은 500 ml의 물에서 37℃에서 100 RPM의 패들 속도를 사용하는 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 얻은, 제형 13-15가 채워진 구현예에 따른 캡슐에 대한 용해 프로파일을 도시한다.
- 도 8은 500 ml의 물에서 37℃에서 100 RPM의 패들 속도를 사용하는 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서

서 얻은, 구현예에 따른 캡슐에 대한 용해 프로파일을 도시한다.

도 9는 500 ml의 물에서 37℃에서 50 RPM의 패들 속도를 사용하는 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 얻은, 구현예에 따른 캡슐에 대한 용해 프로파일을 도시한다.

도 10은 900,000 Da의 수 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드를 함유하는 캡슐 충전 조성물에 대한 열 흐름 대 온도의 DSC 곡선이다.

도 11은 MC18-30 충전 혼합물을 함유하는 캡슐 충전 조성물에 대한 열 흐름 대 온도의 DSC 곡선이다.

도 12는 5,000,000 Da의 수 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드를 함유하는 캡슐 충전 조성물에 대한 열 흐름 대 온도의 DSC 곡선이다.

도 13은 MC18-31 충전 혼합물을 함유하는 캡슐 충전 조성물에 대한 열 흐름 대 온도의 DSC 곡선이다.

도 14는 7,000,000 Da의 수 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥사이드를 함유하는 캡슐 충전 조성물에 대한 열 흐름 대 온도의 DSC 곡선이다.

도 15는 MC18-32 충전 혼합물을 함유하는 캡슐 충전 조성물에 대한 열 흐름 대 온도의 DSC 곡선이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

바람직한 구현예(들)의 상세한 설명

예시를 위해, 본 발명의 원리는 다양한 예시적인 구현예를 참조하여 설명된다. 본 발명의 특정 구현예가 본 명세서에 구체적으로 설명되어 있지만, 당업자는 동일한 원리가 다른 시스템 및 방법에 동일하게 적용 가능하고 채용될 수 있음을 쉽게 인식할 것이다. 본 발명의 개시된 구현예를 상세히 설명하기 전에, 본 발명은 도시된 임의의 구현예의 세부 사항에 대한 적용에 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본 명세서에서 사용한 전문용어는 설명을 위해 사용된 것으로 한정적이지 않다. 또한, 특정 방법이 특정 순서로 본 명세서에 제시된 단계를 참조하여 설명되지만, 많은 경우에, 이들 단계는 당업자에 의해 이해될 수 있는 임의의 순서로 수행될 수 있고; 따라서 신규 방법은 본 명세서에 개시된 단계의 특정 배열에 제한되지 않는다.

본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함함에 유의해야 한다. 또한, 용어 "a"(또는 "an"), "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "갖는" 및 "~로부터 구성되는"이라는 용어는 또한 상호교환적으로 사용될 수 있다.

달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용된 성분의 양, 특성, 예컨대 분자량, 퍼센트, 비, 반응 조건 등을 표현하는 모든 수는, 용어 "약"이 존재하든지 존재하지 않든지 간에, 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 표시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 제시된 수치 파라미터는 본 개시내용에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 최소한 청구 범위에 대한 등가 원칙의 적용을 제한하려는 시도가 아니라 각각의 수치 파라미터는 적어도 보고된 유효숫자의 관점에서 그리고 일반적인 반응법 기술을 적용하여 해석되어야 한다. 본 개시의 넓은 범위를 나타내는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 구현예에 제시된 수치 값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치 값은 본질적으로 각각의 테스트 측정에서 발견되는 표준 편차로부터 필연적으로 발생하는 특정 오차를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약"은 "약 10"이 9 내지 11을 포함하도록 $\pm 10\%$ 의 편차 내에 있는 임의의 값을 지칭한다.

본 명세서에 개시된 각각의 성분, 화합물, 치환체 또는 파라미터는 단독으로 또는 본원에 개시된 각각의 다른 모든 성분, 화합물, 치환체 또는 파라미터 중 하나 이상과 조합하여 사용하기 위해 개시된 것으로 해석되어야 함을 이해해야 한다.

또한, 본원에 개시된 각각의 성분, 화합물, 치환기 또는 파라미터에 대한 각각의 양/값 또는 양/값의 범위는 본원에 개시된 임의의 기타 성분(들), 화합물(들), 치환기(들) 또는 매개변수(들)에 대해 개시된 각각의 양/수치 또는 양/값의 범위의 조합과 함께 개시된 것으로 해석되어야 하며, 따라서 본원에 개시된 2개 이상의 성분(들), 화합물(들), 치환기(들) 또는 파라미터를 위한 양/값 또는 양/값의 범위의 임의의 조합은 본 설명의 목적을 위해 서로 조합되어 개시되는 것으로 이해된다.

본원에 개시된 각각의 범위의 각각의 하한은 동일한 성분, 화합물, 치환체 또는 파라미터에 대해 본원에 개시된

각각의 범위의 각각의 상한과 조합하여 개시된 것으로 해석되어야 한다는 것이 추가로 이해된다. 따라서 2개 범위의 개시는 각 범위의 하한과 각 범위의 상한을 합하여 4개의 범위를 개시하는 것으로 해석되어야 한다. 3개 범위의 개시는 각 범위의 하한과 각 범위의 상한을 합하여 5개의 범위를 개시하는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 상세한 설명 또는 실시예에 개시된 성분, 화합물, 치환기 또는 파라미터의 특정 양/값은 범위의 하한 또는 상한의 개시내용으로서 해석되어야 하며, 따라서 본원의 다른 곳에서 개시된 동일한 성분, 화합물의 치환기 또는 파라미터에 대한 범위 또는 특정 양/값의 임의의 다른 하한 또는 상한과 조합되어 그 성분, 화합물을 위한 치환기 또는 파라미터를 위한 범위를 형성할 수 있다.

- [0090] 본 명세서에서 "분자량"에 대한 모든 언급은 달리 명시되지 않는 한 수 평균 분자량을 지칭한다.
- [0091] 본 명세서에서 사용되는 "주위 온도"라는 용어는 약 20 내지 35℃의 온도를 지칭한다.
- [0092] 본 발명의 충전 조성물 및 방법은 활성 제약학적 성분의 조절 방출 및 남용 저항성을 제공하기 위해 경질 캡슐 및 소프트겔 캡슐 모두에 사용하도록 설계된다. 본 발명의 충전 조성물은 캡슐 충전 공정에서 충전 조성물의 취급을 용이하게 하기 위해 캡슐에 캡슐화될 때 액체이다. 적합한 액체는 물 및/또는 친수성 담체 중 성분의 용액, 현탁액 및 분산액을 포함한다.
- [0093] "소프트겔 캡슐"이라는 용어는 젤라틴 함유 연질 캡슐뿐만 아니라 젤라틴을 포함하지 않는 다른 유형의 연질 캡슐을 지칭한다. 특정 캡슐 제형에 필요한 제조 매개변수를 결정하기 위해 젤라틴을 함유하지 않는 캡슐에 대해 유사한 시험을 사용할 수 있다. 명세서 전반에 걸쳐 사용된 "연질 캡슐", "소프트겔 캡슐" 및 "연질 탄성 캡슐"은 명백한 가소제 예컨대 글리세린, PEG 400, 또는 고유 가소제 예컨대 물과 조합하여 젤라틴, 또는 다른 중합체(들)을 함유하는 캡슐을 지칭한다.
- [0094] "외피 조성물"이라는 용어는 명세서 전반에 걸쳐 "필름 조성물", "외피" 및 "필름"이라는 용어와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이러한 용어는 충전 물질을 캡슐화하는 캡슐의 외부 부분을 지칭한다.
- [0095] "충전 물질"이라는 용어는 명세서 전반에 걸쳐 "충전 조성물" 및 "충전"이라는 용어와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이러한 용어는 외피 조성물에 의해 캡슐화되는 캡슐의 내부 부분을 지칭한다.
- [0096] "조절 방출"이라는 용어는 "변형 방출", "지연 방출" 및 "연장 방출"을 지칭하고, 충전 조성물 또는 캡슐로부터의 활성 제약학적 성분의 방출은 충전 조성물 또는 캡슐로부터 활성 제약학적 성분의 방출을 지연, 변경 또는 연장하도록 조절된다. 한 구현예에서, "조절 방출"은, API의 80% 미만이 500 ml의 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 위액, 예컨대 0.1 N HCl 및/또는 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 장액, 예컨대 pH 6.8 인산염 완충액 및/또는 물에서 37℃에서 100RPM의 패들 속도를 사용하는 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 0.5 시간 후 방출되도록 조절 방출 충전 조성물 또는 캡슐로부터의 약물 방출 속도를 지칭한다. 한 구현예에서, "조절 방출"은 예를 들어 1일 1회 또는 1일 2회 복용 형태를 제공하기 위해 일정 기간, 예를 들어 약 2시간 내지 약 24시간에 걸쳐 점진적으로 방출되는 활성제를 지칭한다. 조절 방출은 강력한 저용량 약물 또는 간헐적 투여보다 시간이 지남에 따라 조절된 방식으로 투여할 때 더 잘 기능하는 약물에 중요할 수 있다.
- [0097] 한 양태에서, 본 발명은 캡슐(예를 들어, 소프트겔 캡슐)에 사용하기에 적합한 조절 방출 충전 조성물에 관한 것이고, 충전 조성물은 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO) 수지를 함유한다. 폴리에틸렌 옥사이드 중합체는 이러한 충전 조성물을 함유하는 캡슐로부터 활성 제약학적 성분(API)의 방출을 조절하기 위한 고체 또는 반고체 매트릭스를 형성하기 위해 충전 조성물에 사용된다. 물 및/또는 친수성 담체는 또한 이러한 충전 조성물에 포함될 수 있다. 충전 조성물 내의 PEO의 수 평균 분자량 및/또는 농도를 조합함으로써, 충전 조성물 내의 API(들)의 방출 속도를 조절할 수 있다.
- [0098] 캡슐(예를 들어, 소프트겔 캡슐)을 생산하는 데 사용되는 공정도 API 방출 프로파일에 영향을 미칠 수 있다. 주위 온도에서 고체 또는 반고체인 조절 방출 물질은 가공을 쉽게 하기 위해 가열이 필요하다. 그러나 젤라틴 기반 셀 재료는 열에 민감하다. 따라서 가공의 용이성을 위해 가열이 필요한 조절 방출 물질을 포함하는 것은 젤라틴 기반 외피 물질과 함께 사용하는 것이 바람직하지 않다. 대신에, 특정 구현예에서, 본 발명은 약 20-35℃의 주위 온도에서 액체 충전 조성물로 이러한 젤라틴계 캡슐을 충전하고, 후속적으로 충전된 캡슐을 가열하여 액체 충전 조성물을 고형화하여 열 민감성 젤라틴 기반 외피 물질의 무결성을 손상시키지 않으면서 고체 또는 반고체를 형성 (및 중합체 매트릭스를 형성)한다.
- [0099] 한 구현예에서, 충전 조성물은 API, 친수성 담체 및/또는 물, 및 PEO 중합체를 함유하는 혼합물로서 제공된다. 그 다음 이 혼합물은 약 20-35℃의 주위 온도에서 캡슐(예를 들어, 소프트겔 캡슐)에 캡슐화될 수 있으며, 이는

더 다양한 캡슐 외피 물질을 사용하는 유연성을 제공한다.

- [0100] 충전 조성물은 임의로 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드 및 셀룰로오스 유도체와 같은 기타 성분을 포함할 수 있다. 이러한 선택적 성분은 다양한 이유로 포함될 수 있으며 그 중 하나는 충전 조성물의 API 방출 프로파일을 변경하는 것일 수 있다. 충전 조성물은 또한 하나 이상의 추가 API, 방출 속도 조절 중합체, 비활성 성분(예를 들어, 제약학적으로 허용 가능한 부형제), 또는 당해 기술에 알려져 있는 캡슐용 충전 조성물(예를 들어, 소프트겔 캡슐)의 기타 성분을 포함하는 다른 추가 성분을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 충전 조성물은 유동성 강화 물질 예컨대 글리세릴 모노리놀레이트, 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노카프릴카프레이트, 글리세릴 모노리놀레이트, 올레산, 가공성 촉진 물질 예컨대 스테아르산마그네슘, 등이 없거나 실질적으로 없을 수 있다. 충전 조성물의 유동성 또는 가공성을 용이하게 하는 물질은, 충전 조성물이 가공 동안 액체이고, 원한다면 이미 캡슐의 외피 내에 캡슐화된 후에 고체 또는 반고체로 고형화될 수 있기 때문에 본 개시에서 선택 사항일 뿐이다.
- [0101] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 성분이 "없거나 실질적으로 없는"은 상기 성분의 약 1 중량% 미만, 약 0.5 중량% 미만, 약 0.25 중량% 미만, 약 0.1 중량% 미만, 약 0.05 중량% 미만, 약 0.01 중량% 미만, 또는 0 중량%를 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [0102] API는 치료용 제약학적 성분일 수 있다. API는 임의의 약물, 치료적으로 허용 가능한 약물 염, 약물 유도체, 약물 유사체, 약물 상동체, 또는 다형체를 비제한적으로 포함하는 당업계에서 공지된 단일 성분 또는 하나 이상의 활성 제약학적 성분의 혼합물일 수 있다. 바람직하게는, API는 생물제약학 분류 시스템 클래스 I, II, III 또는 IV 중 하나로 분류된다. API는 남용되기 쉽지 않은 API와 남용되기 쉽지 않은 API를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 충전 조성물 내의 API는 남용되기 쉽다. 한 구현예에서, 충전 조성물 내의 API는 남용되기 쉽지 않다.
- [0103] 수용성 성분 및 물에 난용성 성분 모두를 포함하는 임의의 약학적 활성 성분은 본 개시의 목적을 위해 사용될 수 있다. 적합한 제약학적으로 활성 성분은, 제한 없이, 진통제 및 항-염증제 (예를 들어, 이부프로펜, 나프록센 나트륨, 아스피린), 제산제, 구충제, 항부정맥제, 항박테리아제, 항-응고제, 항우울제, 항-당뇨제, 설사방지제, 항-간질약, 항진균제, 항-통풍 제제, 항-고혈압제, 항-말라리아제, 항-편두통 제제, 항-무스카린성 제제, 항-신생물 제제 및 면역억제제, 항-원생생물 제제, 항-류마티스제, 항-갑상선 제제, 항히스타민제 (예를 들어, 디펜히드라민), 항바이러스제, 항불안제, 진정제, 최면제 및 신경이완제, 베타-차단제, 심장 수축제, 코르티코스테로이드, 기침 억제제, 세포독성제, 충혈제거제, 이노제, 효소, 항-파킨슨 제제, 위-장 제제, 히스타민 수용체 길항제, 지질 조절 제제, 국소 마취제, 신경근육 제제, 니트레이트 및 항-협심증 제제, 영양제, 오피오이드 진통제, 항경련제 (예를 들어, 발프로산), 경구 백신, 단백질, 펩티드 및 재조합체 약물, 성 호르몬 및 피임약, 살정제, 자극제, 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0104] 일부 구현예에서, 활성 제약학적 성분은 제한 없이, 다비가트란, 드로네다론, 티카그렐라, 일로페리돈, 이바카프토, 미도스타우린, 아시마돌린, 베클로메타손, 아프레밀라스트, 사파시타빈, 린시티닙, 아비라테론, 비타민 D 유사체 (예를 들어, 칼시페디올, 칼시트리올, 파리칼시톨, 독세르칼시페롤), COX-2 억제제 (예를 들어, 셀레콕싯, 발데콕싯, 로페콕싯), 타크롤리무스, 테스토스테론, 루비프로스톤, 그의 제약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0105] 본 발명의 일 구현예에서, 활성 제약학적 성분은 이부프로펜 또는 오피오이드와 같은 진통제이다. 용어 "오피오이드"는 오피오이드 수용체에 결합하여 작용하는 향정신성 화합물을 지칭한다. 오피오이드는 일반적으로 진통 효과 때문에 의료 분야에서 사용된다. 오피오이드는 남용되기 쉽지 않은 API인 것으로 여겨진다. 오피오이드의 예는 코데인, 트라마돌, 아닐레리딘, 프로딘, 페티딘, 하이드로코돈, 모르핀, 옥시코돈, 메타돈, 디아모르핀, 하이드로모르폰, 옥시모르폰, 7-하이드록시미트라기닌, 부프레노르핀, 펜타닐, 서펜타닐, 레보르파놀, 메페리딘, 티라이딘, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 및 그의 제약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0106] 활성 제약학적 성분의 예는 N-{1-[2-(4-에틸-5-옥소-2-테트라졸린-1-일)에틸]-4-메톡시메틸-4-피페리딜}프로피온아닐라이드; 알펜타닐; 5,5-디알틸바르비투르산; 알로바르비탈; 알틸프로딘; 알파프로딘; 8-클로로-1-메틸-6-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]-벤조디아제핀; 알프라졸람; 2-디에틸아미노프로피오페논; 암페프라몬, (±)-α 메틸펜에틸아민; 암페타민; 2-(α-메틸펜에틸아미노)-2-페닐아세토니트릴; 알페타미닐; 5-에틸-5-이소펜틸바르비투르산; 아모바르비탈; 아닐레리딘; 아포코데인; 5,5-디에틸바르비투르산; 바르비탈; 벤질모르핀; 베지트라마이드; 7-브로모-5-(2-피리딜)-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 브로마제팜; 2-브로모-4-(2-클로로페닐)-9-메틸-1-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀; 브로티졸람, 17-사이클로프로필메틸-4,5a-에폭시-7a[(S)-1-하이드록시-1,2,2-트리메틸-프로필]-6-메톡시-6,14-엔도-에타노모르피난-3-올; 부프레노르핀; 5-

부틸-5-에틸바르비투르산; 부토바르비탈; 부토르파놀; (7-클로로-1,3-디하이드로-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2H-1,4-벤조디아제핀-3-일)디메틸카바메이트; 카마제팜; (1S,2S)-2-아미노-1-페닐-1-프로판올; 카틴; d-노르슈도에페드린; 7-클로로-N-메틸-5-페닐-3H-1,4-벤조디아제핀-2-일-아민 4-옥사이드; 클로르디아제폭시드, 7-클로로-1-메틸-5-페닐-1H-1,5-벤조디아제핀-2,4(3H,5H)-디온; 클로바잠, 5-(2-클로로페닐)-7-니트로-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 클로나제팜; 클로니타젠; 7-클로로-2,3-디하이드로-2-옥소-5-페닐-1H-1,4-벤조디아제핀-3-카복실산; 클로르아제페이트; 5-(2-클로로페닐)-7-에틸-1-메틸-1H-티에노[2,3-e][1,4]디아제핀-2(3H)-온; 클로티아제팜; 10-클로로-11b-(2-클로로페닐)-2,3,7,11b-테트라하이드로옥사졸-3,2-d[1,4]벤조디아제핀-6(5H)-온; 클록사졸람; (-)-메틸-[3β-벤조일옥시-2β(1aH,5aH)-트로판 카복실레이트]; 코카인; (5a,6a)-7,8-디데하이드로-4,5-에폭시-3-메톡시-17-메틸모르피난-6-올; 4,5a-에폭시-3-메톡시-17-메틸-7-모르피넨-6a-올; 코데인; 5-(1-사이클로헥세닐)-5-에틸 바르비투르산; 사이클로바르비탈; 사이클로르판; 사이프레노르핀; 7-클로로-5-(2-클로로페닐)-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 데로라제팜; 데소모르핀; 텍스트로모라마이드; (+)-(1-벤질-3-디메틸아미노-2-메틸-1-페닐프로필)프로피오네이트; 텍스트로프로폭시펜; 데조신; 디암프로마이드; 디아모르폰; 7-클로로-1-메틸-5-페닐-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 디아제팜; 4,5a-에폭시-3-메톡시-17-메틸-6a-모르피나놀; 디하이드로코데인; 4,5a-에폭시-17-메틸-3,6a-모르피난디올; 디하이드로모르핀; 디메녹사돌; 디메페타몰; 디메틸티암부텐; 디옥사페틸 부티레이트; 디피파논; (6aR,10aR)-6,6,9-트리메틸-3-헨틸-6a,7,8,10a-테트라하이드로-6H-벤조[c]크로텐-1-올; 드로나비롤; 엠타조신; 8-클로로-6-페닐-4H-[1,2,4]-트리아졸로[4,3-(a)][1,4]벤조디아제핀; 에스타졸람; 에토헤타진; 에틸메틸티암부텐; 에틸[7-클로로-5-(2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로-2-옥소-1H-1,4-벤조디아제핀-3-카복실레이트]; 에틸 로플라제페이트; 4,5a-에폭시-3-에톡시-17-메틸-7-모르피넨-6a-올; 에틸모르핀; 에토니타젠; 4,5a-에폭시-7a-(1-하이드록시-1-메틸부틸)-6-메톡시-17-메틸-6,14-엔도-에테노-모르피난-3-올; 에토르핀; N-에틸-3-페닐-8,9,10-트리노르보르난-2-일아민; 펜캄파민; 7-[2-(α-메틸헨에틸아미노)에틸]-테오필린; 페네틸린; 3-(α-메틸헨에틸아미노)프로피오니트릴; 펜프로포렉스; N-(1-헨에틸-4-피페리딜)프로피온아닐라이드; 펜타닐; 7-클로로-5-(2-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 플루디아제팜; 5-(2-플루오로페닐)-1-메틸-7-니트로-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 플루니트라제팜; 7-클로로-1-(2-디에틸아미노에틸)-5-(2-플루오로페닐)-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 플루라제팜; 7-클로로-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 할라제팜; 10-브로모-11b-(2-플루오로페닐)-2,3,7,11b-테트라하이드로[1,3]옥사졸릴[3,2-d][1,4]벤조디아제핀-6(5H)-온; 할록사졸람; 헤로인; 4,5a-에폭시-3-메톡시-17-메틸-6-모르피나논; 하이드로코돈; 4,5a-에폭시-3-하이드록시-17-메틸-6-모르피나논; 하이드로모르폰; 하이드록시페티딘; 이소메타돈; 하이드록시메틸모르피난; 11-클로로-8,12b-디하이드로-2,8-디메틸-12b-페닐-4H-[1,3]옥사지노[3,2d][1,4]벤조디아제핀-4,7(6H)-디온; 케타졸람; 1-[4-(3-하이드록시페닐)-1-메틸-4-피페리딜]-1-프로판올; 케토펜마이드; (3S,6S)-6-디메틸아미노-4,4-디페닐헵탄-3-일 아세테이트; 레바세틸메타돌; LAAM; (-)-6-디메틸아미노-4,4-디페놀-3-헵타논; 레보메타돈; (-)-17-메틸-3-모르피나놀; 레보르파놀; 레보페나실모르판; 로펜타닐; 6-(2-클로로페닐)-2-(4-메틸-1-피페라지닐메틸렌)-8-니트로-2H-이미다조[1,2-a][1,4]벤조디아제핀-1(4H)-온; 로프라졸람; 7-클로로-5-(2-클로로페닐)-3-하이드록시-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 로라제팜; 7-클로로-5-(2-클로로페닐)-3-하이드록시-1-메틸-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 로르메타제팜; 5-(4-클로로페닐)-2,5-디하이드로-3H-이미다조[2,1a]이소인돌-5-올; 마진돌; 7-클로로-2,3-디하이드로-1-메틸-5-페닐-1H-1,4-벤조디아제핀; 메다제팜; N-(3-클로로프로필)-α-메틸헨에틸아민; 메페노렉스; 메페리딘; 2-메틸-2-프로필트리메틸렌 디카바메이트; 메프로바메이트; 메프타지놀; 메타조신; 메틸모르핀; N,α-디메틸헨에틸아민; 메탐페타민; (±)-6-디메틸아미노-4,4-디페놀-3-헵타논; 메타돈; 2-메틸-3-ο-톨릴-4(3H)-퀴나졸리논; 메타쿠알론; 메틸 [2-페닐-2-(2-피페리딜)아세테이트]; 메틸페니데이트; 5-에틸-1-메틸-5-페닐바르비투르산; 메틸페노바르비탈; 3,3-디에틸-5-메틸-2,4-피페리딘디온; 메티프릴론; 메토펜; 8-클로로-6-(2-플루오로페닐)-1-메틸-4H-이미다조[1,5-a][1,4]벤조디아제핀; 미다졸람; 2-(벤즈하이드릴설퍼닐)아세트아미드; 모다피닐; (5a,6a)-7,8-디데하이드로-4,5-에폭시-17-메틸-7-메틸모르피난-3,6-디올; 모르핀; 마이로핀; (±)-트랜스-3-(1,1-디메틸헵틸)-7,8,10,10a-테트라하이드로-1-하이드록시-6,6-디메틸-6H-디벤조-[b,d]피란-9(6aH)온; 나빌론; 날부펜; 날로르핀; 나르세인; 니코모르핀; 1-메틸-7-니트로-5-페닐-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 니메타제팜; 7-니트로-5-페닐-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 니트라제팜; 7-클로로-5-페닐-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 노르다제팜; 노르레보르파놀; 6-디메틸아미노-4,4-디페닐-3-헥사논; 노르메타돈; 노르모르핀; 노르피파논; 아편; 7-클로로-3-하이드록시-5-페닐-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 옥사제팜; (시스-/트랜스-)-10-클로로-2,3,7,11b-테트라하이드로-2-메틸-11b-페닐옥사졸로[3,2-d][1,4]벤조디아제핀-6(5H)-온; 옥사졸람; 4,5a-에폭시-14-하이드록시-3-메톡시-17-메틸-6-모르피나논; 옥시코돈; 옥시모르폰; 파파베레툼; 2-이미노-5-페닐-4-옥사졸리디논; 페르놀린; 1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-6,11-디메틸-3-(3-메틸-2-부테닐)-2,6-메타노-3-벤즈아조신-8-올; 펜타조신; 5-에틸-5-(1-메틸부틸)-바르비투르산; 펜토바르비탈; 에틸-(1-메틸-4-페닐-4-피페리딘카복실레이트); 페티딘; 페

나독손; 페노모르판; 페나조신; 페노페리딘; 피미노딘; 폴코데인; 3-메틸-2-페닐모폴린; 펜메트라진; 5-에틸-5-페닐바르비투르산; 페노바르비탈; α , α -디메틸펜에틸아민; 펜테르민; (R)-3-[-1-하이드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀; 페닐에프린, 7-클로로-5-페닐-1-(2-프로피닐)-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 피나제팜; α -(2-피페리딜)벤즈하이드릴 알코올; 피프라드롤; 1'-(3-시아노-3,3-디페닐프로필)[1,4'-바이피페리딘]-4'-카복사미드; 피리트라마이드; 7-클로로-1-(사이클로프로필메틸)-5-페닐-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 파라제팜; 프로파돌; 프로헵타진; 프로메돌; 프로페리딘; 프로폭시펜; N-(1-메틸-2-피페리디노에틸)-N-(2-피리딜)프로피온아미드; 메틸{3-[4-메톡시카보닐-4-(N-페닐프로판아미도)피페리디노]프로파노에이트}; (S,S)-2-메틸아미노-1-페닐프로판-1-올; 슈도에페드린, 레미펜타닐; 5-sec-부틸-5-에틸바르비투르산; sec-부타바르비탈; 5-알릴-5-(1-메틸부틸)-바르비투르산; 세코바르비탈; N-{4-메톡시메틸-1-[2-(2-티에닐)에틸]-4-피페리딜}프로피온아닐라이드; 서펜타닐; 7-클로로-2-하이드록시메틸-5-페닐-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 테마제팜; 7-클로로-5-(1-사이클로헥세닐)-1-메틸-1H-1,4-벤조디아제핀-2(3H)-온; 테트라제팜; 에틸 (2-디메틸아미노-1-페닐-3-사이클로헥센-1-카복실레이트; 시스-/트랜스-틸라이딘; 트라마돌; 8-클로로-6-(2-클로로페닐)-1-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]벤조디아제핀; 트리아졸람; 5-(1-메틸부틸)-5-비닐바르비투르산; 비닐비탈; (1R*,2R*)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸프로필)페놀; (1R,2R,4S)-2-(디메틸아미노)메틸-4-(p-플루오로벤질옥시)-1-(m-메톡시페닐)사이클로헥산올을 포함할 수 있다.

[0107] 상기 화합물에 더하여, 활성 제약학적 성분은 이들 화합물의 임의의 것의 전구약물도 포함한다. 용어 "전구약물"은 활성 제약학적 성분에 대한 대사 전구체인 화합물을 의미한다. 이 전구체는 원하는 치료 효과를 갖는 활성 제약학적 성분을 제공하기 위해 생체 내에서 변환된다.

[0108] 활성 제약학적 성분은 또한 임의의 전술한 화합물의 제약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 화합물의 "제약학적으로 허용되는 염"이라는 어구는 제약학적으로 허용 가능하고 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 갖는 염을 의미한다. 이러한 염은, 예를 들어, 무기 산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 등으로 형성되거나; 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산, 등으로 형성된 산 부가 염; 및 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 유기 염기 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 등과 배위될 때 형성된 염을 포함한다. 대표적인 염은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 발레레이트, 올레에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토바이오네이트 및 라우틸설포네이트 염 등을 포함한다. 이들은 알칼리 및 알칼리 토류 금속, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘에 기초한 양이온 등뿐만 아니라 무독성 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라메틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민이 포함될 수 있다.

[0109] "제약학적으로 허용 가능한"이라는 어구는 일반적으로 안전하고 비독성이며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않고 인간의 제약학적 사용에 허용되는 제약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 것을 의미한다.

[0110] 또한, 상기 화합물에 더하여, 활성 제약학적 성분은 또한 전술한 임의의 화합물의 용매화물을 포함한다. 용어 "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 함께 활성 제약학적 성분의 하나 이상의 분자를 포함하는 집합체를 의미한다. 용매는 물일 수 있으며, 이 경우 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 한 구현예에서, "용매화물"은 용해되기 전 상태의 활성 제약학적 성분을 의미한다. 대안적으로, 현탁된 활성 제약학적 성분의 고체 입자는 공동-침전된 용매를 포함할 수 있다.

[0111] 특정 구현예에서, 충전 조성물은 또한 활성 제약학적 성분에 더하여 또는 활성 제약학적 성분 대신에 비타민, 미네랄 또는 보충제와 같은 영양제를 포함할 수 있다. 설명 전반에 걸쳐 API에 대한 모든 언급(예를 들어, 농도)는 영양제(즉, 비타민, 미네랄 및/또는 보충제)와 같은 다른 활성제에도 적합할 수 있음을 이해해야 한다.

[0112] 일부 구현예에서, 복용 형태의 지질은 제한 없이, 아몬드 오일, 아르간 오일, 아보카도 오일, 보리지 종자유, 카놀라 오일, 캐슈 오일, 피마자유, 수소화 피마자유, 코코아 버터, 코코넛 오일, 평지 오일, 옥수수 오일, 면

실유, 포도씨 오일, 헤이즐넛 오일, 대마유, 수산화 레시틴, 레시틴, 아마인 오일, 마카다미아 오일, 망고 버터, 마닐라 오일, 몬곤코 너트 오일, 올리브 오일, 야자 핵 오일, 팜유, 땅콩 오일, 페칸 오일, 들깨 오일, 잣 기름, 피스타치오 오일, 양귀비 종자유, 호박씨 오일, 박하 오일, 쌀겨 오일, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 시어버터 나무, 대두 오일, 해바라기 오일, 수소화 식물성 오일, 호두 오일, 및 수박 종자유로 이루어진 군으로부터 선택 될 수 있다. 다른 오일 및 지방은 어유 (오메가-3), 크릴 오일, 마늘 오일, 동물성 또는 식물성 지방 (예를 들어 그의 수소화 형태), 유리 지방산 및 C8-, C10-, C12-, C14-, C16-, C18-, C20- 및 C22-지방산을 갖는 모노-, 디-, 및 트리-글리세리드, 지방산 에스테르 예컨대 EPA 및 DHA 3 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0113] 특정 구현예에 따르면, 활성제는 스타틴 (예를 들어, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아 토바스타틴, 로수바스타틴, 및 피타바스타틴), 피브레이트 (예를 들어, 클로파이브레이트, 시프로피브레이트, 베자피브레이트, 페노파이브레이트, 및 젬피브로질), 니아신, 담즙산 격리제, 에제티마이브, 로미타파이드, 파 이토스테롤, 및 그의 제약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 및 전구약물, 임의의 전술한 것의 혼합물, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 지질 저하제를 포함할 수 있다.

[0114] 적합한 기능식품 활성제는 5-하이드록시트리프토판, 아세틸 L-카르니틴, 알파 리포산, 알파-케토글루타레이트, 꿀 벌 제품, 베타인 하이드로클로라이드, 소 연골, 카페인, 세틸 미리스톨레이트, 목탄, 키토산, 콜린, 콘드로이 틴 설페이트, 조효소 Q10, 콜라겐, 초유, 크레아틴, 시아노코발라민 (비타민 B12), 디메틸아미노에탄올, 푸마르 산, 게르마늄 세퀴옥사이드, 선상 제품, 글루코사민 HCl, 글루코사민 설페이트, 하이드록실 메틸 부티레이트, 면역글로불린, 락트산, L-카르니틴, 간 제품, 말산, 말토스-무수, 만노스 (d-만노스), 메틸 셀포닐 메탄, 파이 토스테롤, 피콜린산, 피루베이트, 적색 효모 추출물, S-아데노실메, 셀레늄 효모, 상어 연골, 테오브로민, 바나 딴 설페이트, 및 효모를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0115] 적합한 영양 보충 활성제는 비타민, 미네랄, 섬유질, 지방산, 아미노산, 허브 보충제 또는 이들의 조합을 포함 할 수 있다.

[0116] 적합한 비타민 활성제는 하기를 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다: 아스코르브산 (비타민 C), B 비타민, 바이오틴, 지용성 비타민, 엽산, 하이드록시시트르산, 이노시톨, 미네랄 아스코르베이트, 혼합된 토코 페롤, 니아신 (비타민 B3), 오로트산, 파라-아미노벤조산, 판토텐네이트, 판토텐산 (비타민 B5), 피리독신 하이 드로클로라이드 (비타민 B6), 리보플라빈 (비타민 B2), 합성 비타민, 티아민 (비타민 B1), 토코트리에놀, 비타 민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 F, 비타민 K, 비타민 오일 및 오일 용해성 비타민.

[0117] 적합한 허브 보충 활성제는 하기를 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다: 아르니카, 빌베리, 블랙 코호쉬, 캣츠 클로, 차모마일, 에키나세아, 달맞이꽃 오일, 호로파, 아마씨, 피버퓨, 마늘 오일, 생강 뿌리, 긴코 빌로 바, 인삼, 미역취, 산사나무, 카바카바, 라이코라이스, 큰영경귀, 사일룸, 라우오올피아, 센나, 대두, 세인트 존스 워트, 쏘우 팔메토, 강황, 발레리안.

[0118] 미네랄 활성제는 활성제는 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 붕소, 칼슘, 킬레이트화된 미네랄, 클로라 이드, 크로뮴, 코팅된 미네랄, 코발트, 구리, 백운석, 요오드, 철, 마그네슘, 망간, 미네랄 프리믹스, 미네랄 생성물, 폴리브테늄, 인, 갈륨, 셀레늄, 나트륨, 바나듐, 말산, 피루베이트, 아연 및 다른 미네랄.

[0119] 다른 가능한 활성제의 예는 항히스타민제 (예를 들어, 라니티딘, 디멘하이드리네이트, 디펜히드라민, 클로르페 니라민 및 텍스클로르페니라민 말레이트), 비-스테로이드성 항-염증제 (예를 들어, 아스피린, 셀레콕싯, Cox-2 억제제, 디클로페낙, 베크사프로펜, 플루르바이프로펜, 페노프로펜, 플루부펜, 인도프로펜, 피로프로펜, 카프 로펜, 옥사프로진, 프라모프로펜, 뮈로프로펜, 트리옥사프로펜, 수프로펜, 아미노프로펜, 플루프로펜, 부클록식 산, 인도메타신, 설린탁, 조메피락, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다낙, 옥스피낙, 메클로 페남산, 플루페남산, 니플롬산, 톨페남산, 디플루리살, 플루페니살, 피록시캄, 수독시캄, 이속시캄, 아세클로페 낙, 알록시프린, 아자프로파존, 베노릴레이트, 브롬페낙, 카프로펜, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 디플루니살, 에토돌락, 에토리콕싯, 파이슬라민, 펜부펜, 페노프로펜, 플루르바이프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로 펜, 케토롤락, 로르녹시캄, 록소프로펜, 멜록시캄, 메페남산, 메타미졸, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레 이트, 나부메톤, 나프록센, 니메실라이드, 옥시펜부타존, 파레콕싯, 페닐부타존, 살리실 살리실레이트, 설린탁, 설핀파이라존, 테녹시캄, 티아프로펜산, 톨메틴, 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 혼합물) 및 아세 트아미노펜, 구토방지 (예를 들어, 메토클로프라마이드, 메틸날트렉손), 항-간질약 (예를 들어, 페닐로인, 메프 로브메이트 및 니트라제팜), 혈관확장제 (예를 들어, 니페디핀, 파파베린, 딜티아젠프 및 니카르디핀), 항-기침 제제 및 거담제 (예를 들어 코데인 포스페이트), 항-천식제 (예를 들어 테오필린), 제산제, 항-경련제 (예를 들어

어 아트로핀, 스코폴라민), 항당뇨병성 (예를 들어, 인슐린), 이노제 (예를 들어, 에타크린산, 벤드로플루티아지드), 항-저혈압약 (예를 들어, 프로프라놀롤, 클로니딘), 혈압강화제 (예를 들어, 클로니딘, 메틸도파), 기관지확장제 (예를 들어, 알부테롤), 스테로이드 (예를 들어, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 프레드니손), 항생제 (예를 들어, 테트라사이클린), 항치질약, 최면제, 항정신약물, 지사제, 점질다당분해제, 진정제, 충혈제거제 (예를 들어 슈도에페드린), 완하제, 비타민, 자극제 (식욕 억제제 예컨대 페닐프로판올아민 포함) 및 칸나비노이드, 뿐만 아니라 그의 제약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 및 전구약물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0120] 활성제는 또한 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 자극제 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 용어 "벤조디아제핀"은 중추 신경계를 억제할 수 있는 벤조디아제핀 및 벤조디아제핀의 유도체인 약물을 의미한다. 벤조디아제핀은 알프라졸람, 브로마제팜, 클로르디아제폭시드, 클로르아제페이트, 디아제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 할라제팜, 케타졸람, 로라제팜, 니트라제팜, 옥사제팜, 파라제팜, 쿠아제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 뿐만 아니라 그의 제약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물 및 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 활성제로서 사용될 수 있는 벤조디아제핀 길항제는 플루마제닐 뿐만 아니라 그의 제약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 및 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0121] 용어 "바르비투레이트"는 바르비투르산(2,4,6,-트리옥소헥사하이드로피리미딘)에서 유래한 진정-최면 약물을 의미한다. 바르비투레이트는 아모바르비탈, 아프로바르보탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 메토헥시탈, 메포바르비탈, 메타르비탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 세코바르비탈 뿐만 아니라 제약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 활성제로서 사용될 수 있는 바르비투레이트 길항제는 암페타민 뿐만 아니라 그의 제약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 및 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0122] 용어 "자극제"는 암페타민 예컨대 텍스트로암페타민 수지 복합체, 텍스트로암페타민, 메트암페타민, 메틸페니데이트, 뿐만 아니라 제약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 및 용매화물 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 활성제로서 사용될 수 있는 자극제 길항제는 벤조디아제핀, 뿐만 아니라 그의 제약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 및 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0123] 본 발명은 충전 조성물이 예를 들어 충전 조성물로부터 활성 제약학적 성분을 분리 및 정제하는 것을 어렵게 함으로써 어느 정도의 남용 방식을 제공할 수 있기 때문에 남용-감수성 활성 제약학적 성분의 전달에 적합하다. 본 발명의 충전 조성물은 또한 바람직하게는 연장된 기간(예를 들어, 약 2시간 내지 약 24시간)에 걸쳐 상대적으로 소량으로 대상체에게 방출되는 API의 조절 방출 전달 및 고효능 API에 적합하다.

[0124] API는 바람직하게는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 5중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 존재한다. 보다 바람직하게는, API는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 존재한다.

[0125] 특정 구현예에서, API(또는 활성제)는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 1 중량%, 적어도 약 5 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 15 중량%, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 25 중량%, 또는 적어도 약 30 중량% 및 최대 약 35 중량%, 최대 약 40 중량%, 최대 약 45 중량%, 최대 약 50 중량%, 최대 약 55 중량%, 또는 최대 약 60 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 존재한다. 특정 구현예에서, API (또는 활성제)는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 12 중량% 내지 약 18 중량%, 약 19 중량% 내지 약 25 중량%, 약 24 중량% 내지 약 32 중량%, 약 4 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 25 중량% 내지 약 42 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 존재한다. 본 명세서에 기재된 활성제의 농도 범위는 단일 API의 농도(충전 조성물 내 API의 수에 관계 없이) 또는 충전 조성물 내 모든 API의 누적 농도(하나 초과 API가 충전 조성물에 존재하는 경우)를 의미할 수 있다. 유사하게, API(들)의 농도는 제약학적 성분은 아닌 활성제, 예를 들어 제한 없이, 영양제 및 상기 기재된 바와 같은 다른 활성제에 적용될 수 있다.

[0126] 조절 방출 충전 조성물 내의 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)는 약 0.05 백만 달톤 내지 약 15 백만 달톤, 더 바람직하게는 약 500,000 달톤 내지 약 10,000,000 달톤, 및 가장 바람직하게는 약 1,000,000 달톤 내지 약 8,000,000 달톤의 수 평균 분자량을 갖는다. 구현예에서, 이용될 수 있는 PEO는 약 0.05M, 약 0.5M 달톤, 약 1M 달톤, 약 2M 달톤, 약 3M 달톤, 또는 약 4M 달톤 중 임의의 것 내지 약 5M 약, 7M 달톤, 약 10M 달톤, 약 12M 달톤, 약 15M 달톤, 또는 약 20M 달톤 중 임의의 것, 또는 그 안의 임의의 하위 범위 또는 단일 값 범위의 수 평균 분자량을 갖는다. 한 구현예에서, 조절 방출 충전 조성물 내의 폴리에틸렌 옥사이드의 수 평균 분자량은 약 0.05M 달톤 내지 약 15M 달톤 범위이다. 한 구현예에서, 조절 방출 충전 조성물 내의 폴리에틸렌 옥사이드의

수 평균 분자량은 약 1M 달톤 내지 약 10M 달톤 범위이다. 한 구현예에서, 조절 방출 충전 조성물 내의 폴리에틸렌 옥사이드의 수 평균 분자량은 약 1M 달톤 내지 약 8M 달톤 범위이다. 한 구현예에서, 조절 방출 충전 조성물 내의 폴리에틸렌 옥사이드의 수 평균 분자량은 약 2M 달톤 내지 약 5M 달톤 범위이다.

[0127] PEO는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 21.5 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에서 이용된다. 대안적인 구현예에서, PEO는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 내지 약 65 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 존재한다. 가장 바람직하게는 PEO는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 25중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 존재한다.

[0128] 구현예에서, PEO는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 8 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 12 중량%, 적어도 약 14 중량%, 적어도 약 16 중량%, 적어도 약 18 중량%, 또는 적어도 약 20 중량% 최대 약 25 중량%, 최대 약 35 중량%, 최대 약 45 중량%, 최대 약 55 중량%, 또는 최대 약 65 중량%, 또는 그 안의 임의의 하위 범위의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 존재한다. 특정 구현예에서, 조절 방출 충전 조성물은 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 8 중량% 내지 약 15 중량%, 약 16 중량% 내지 약 20 중량%, 약 22 중량% 내지 약 28 중량%, 약 15 중량% 내지 약 30 중량%, 약 20 중량% 내지 약 42 중량%, 약 10 중량% 내지 약 35 중량%, 또는 약 11 중량% 내지 약 40.5 중량%의 PEO를 포함한다.

[0129] 대안적인 구현예에서, PEO는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 물 및/또는 친수성 담체가 최대 65 중량%의 양으로 존재할 때 조절 방출 충전 조성물에 임의의 적합한 양으로 존재할 수 있다. 이 구현예에서, 물 및/또는 친수성 담체의 최소량은 선택적으로 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 30 중량%, 또는 적어도 약 40 중량%, 또는 적어도 약 55 중량%일 수 있다. 이들 대안적인 구현예에서, 조절 방출 충전 조성물 내의 PEO의 양은 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 5 중량% 내지 약 35 중량%, 또는 약 20 중량%일 수 있다.

[0130] 특정 구현예에서, PEO 및 물 및/또는 친수성 담체는, PEO 대 물 및/또는 친수성 담체의 중량 비는 (개별적으로 또는 누적적으로) 약 10:1 내지 약 1:10, 약 8:1 내지 약 1:8, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 3:1 내지 약 1:3, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 10:1 최대 1:3, 약 8:1 최대 1:3, 약 5:1 최대 1:3, 약 3:1 최대 1:3, 약 2:1 최대 1:3, 약 1:1 최대 1:3, 약 10:1 내지 약 1:2, 약 8:1 내지 약 1:2, 약 5:1 내지 약 1:2, 약 3:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:2, 또는 그 안의 임의의 하위 범위 또는 단일 중량 비 값의 범위가 되도록 임의의 적합한 양으로 조절 방출 충전 조성물에 존재할 수 있다. 한 구현예에서, PEO 대 물 및/또는 친수성 담체의 중량 비는 (개별적으로 또는 누적적으로) 약 2:1 내지 약 1:2 범위이다. 한 구현예에서, PEO 대 물 및/또는 친수성 담체의 중량 비는 (개별적으로 또는 누적적으로) 약 3:1 내지 1:3 범위이다.

[0131] 적합한 폴리에틸렌 옥사이드는 전형적으로 비-이온성, 고분자량, 수용성 폴리에틸렌 옥사이드 수지이다. 이러한 유형의 예시적인 PEO 수지는 DuPont Pharma Solutions에서 구입할 수 있는 PolyoxTM 수용성 수지이다. 이러한 PEO 수지는 전형적으로 증점제 및 레올로지 조절제로 사용된다. 본 발명에서, 이들 수용성 PEO 수지는 소프트겔 캡슐 및/또는 경질 캡슐 및/또는 캡슐 충전 조성물로부터 API의 방출을 변경하거나 조절하기 위해 사용될 수 있다. PEO 수지는 또한 충전 조성물에 함유된 API의 남용을 방지하기 위해 충전 조성물에 이용될 수 있다.

[0132] PEO 대 충전 조성물의 기타 성분(예컨대 API 또는 존재하는 경우 다른 조절 방출 물질)의 비율은 API에 대한 표적 방출 프로파일을 얻기 위해 조정될 수 있다. 특정 구현예에서, PEO 대 API의 중량:중량 비는 약 10:1 내지 약 1:10, 약 8:1 내지 약 1:8, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 3:1 내지 약 1:3, 또는 약 1:1의 범위일 수 있다.

[0133] 특정 구현예에서, 충전 조성물 내의 친수성 담체는 약 50 달톤 내지 약 7000 달톤, 약 200 달톤 내지 5000 달톤의 수 평균 분자량을 갖고, 보다 바람직하게는 친수성 담체의 수 평균 분자량은 약 300 달톤 내지 약 3000 달톤이고, 가장 바람직하게는 친수성 담체의 수 평균 분자량은 약 400 달톤 내지 약 1500 달톤이다. 특정 구현예에서, 친수성 담체는 200 달톤 미만인 수 평균 분자량을 갖는 화합물을 포함할 수 있다.

[0134] 적합한 친수성 담체의 예는 소르비탄 에스테르의 폴리옥시에틸렌 유도체, 예컨대 소르비탄 모노라우레이트 (폴리소르베이트 20), 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 트리올레이트 (폴리소르베이트 85)를 포함하는 친수성 용매, 및 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 아세트산, 포름산을 포함하는 다른 친수성 담체, 다른 친수성 계면활성제 및 이들의 혼합물이다.

[0135] 친수성 담체는 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜로부터 선택된다. 추가로, 또는 이들 친수성 담체에 대한 대안으로서, 본 명세서에 기재된 충전 조성물에 물을 첨가할 수도 있다. 가장 바람직하게는 친수성 담체는 폴리에틸렌 글리콜이다. 폴리에틸렌 글리콜은 전형적으로 300 내지 7000 g/mol의 수 평균 분자량

을 가질 것이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "고분자량 폴리에틸렌 글리콜"은 1500 달톤 초과, 예를 들어 1500 달톤 내지 7000 달톤의 수 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 의미한다. 상이한 분자량을 갖는 둘 이상의 폴리에틸렌 글리콜의 조합이 또한 사용될 수 있다. 폴리프로필렌 글리콜은 액체 충전 조성물의 점도 감소가 필요한 경우 친수성 담체의 바람직한 추가 성분이다.

[0136] 한 구현예에서, 물 및/또는 친수성 담체는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 최대 65중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 포함된다. 다른 구현예에서, 물 및/또는 친수성 담체는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 내지 약 75 중량%, 또는 30 중량% 내지 약 70 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 포함된다. 바람직하게는, 물 및/또는 친수성 담체는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 포함된다.

[0137] 특정 구현예에서, 물 및/또는 친수성 담체는 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 0 중량% 초과, 적어도 약 15 중량%, 또는 적어도 약 30 중량% 최대 약 45 중량%, 최대 약 60 중량%, 최대 약 70 중량%, 또는 최대 약 80 중량%의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 포함된다. 특정 구현예에서, 조절 방출 충전 조성물은 조절 방출 충전 조성물은 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 약 15 중량% 내지 약 28 중량%, 약 20 중량% 내지 약 32 중량%, 약 20 중량% 내지 약 42 중량%, 약 22 중량% 내지 약 45 중량%, 약 40 중량% 내지 약 45 중량%, 약 40 중량% 내지 약 55 중량%, 약 35 중량% 내지 약 55 중량%, 약 56 중량% 내지 약 77 중량%, 약 40 중량% 내지 약 79 중량%, 또는 약 29 중량% 내지 약 66 중량%의 물 및/또는 친수성 담체를 포함한다. 본 명세서에 기재된 친수성 담체의 농도 범위는 단일 친수성 담체 물질의 농도(충전 조성물 내 친수성 담체 물질의 수에 관계없이) 또는 충전 조성물 내 모든 친수성 담체 물질의 누적 농도(하나 초과와 친수성 담체 물질이 충전 조성물에 존재하는 경우)를 지칭할 수 있다.

[0138] 다른 실시 형태에서, 친수성 담체는, 폴리에틸렌 옥사이드가 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 조절 방출 충전 조성물의 적어도 21.5 중량%의 양으로 존재하는 한 임의의 양으로 조절 방출 충전 조성물에 존재할 수 있다. 이 실시예에서, 친수성 담체는 전형적으로 조절 방출 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 최대 65 중량%, 또는 10 중량% 내지 65 중량%, 또는 30 중량% 내지 60 중량%, 또는 30 중량% 내지 55 중량%의 양으로 존재한다. 친수성 담체는 액체에 액체 충전 조성물의 기타 성분을 용해, 분산 및/또는 현탁시키는 데 사용되며 또한 액체 충전 조성물의 점도를 캡슐화 단계를 위한 원하는 점도로 조정하는 기능을 할 수 있다.

[0139] 액체 충전 조성물은 캡슐을 충전(또는 내부 캡슐화)할 때 1000 cP 내지 100,000 cP, 또는 5,000 cP 내지 80,000 cP, 또는 10,000 cP 내지 60,000 cP 범위의 점도를 가질 수 있다. 액체 충전 조성물의 점도는 40 mm 평판 형상이 장착된 HAAKE RheoStress 600 유량계를 사용하여 20°C에서 결정되었다. 형상은 2 mm 간격 설정으로 1 Hz에서 진동되었다.

[0140] 본 명세서에 기재된 충전 조성물은 복용 형태로부터 API의 방출을 조절하는 능력을 제공한다. PEO 양 및/또는 PEO 성분의 분자량을 조정하여 캡슐로부터 API의 방출 속도를 최적화할 수 있다.

[0141] 처리 동안 액체인 충전 조성물의 상당한 이점은 일반적으로 복용 형태를 만드는 전체 과정에 걸쳐 분말의 취급을 필요로 하는 정제 복용 형태와 대조적으로, 초기 혼합 단계를 제외하고 복용 형태를 제조하는 공정에서 분말을 취급할 필요성을 배제한다는 것이다. 추가로, 본 명세서에 기재된 액체 충전 조성물의 가공은 가공을 용이하게 하기 위해 유동성 증강제 또는 가공성 증강제를 포함할 필요성을 감소시키거나 제거할 수 있다. 유사하게, 충전 조성물이 주위 온도에서 액체인 경우, 캡슐화 전에 가열할 필요가 없으며, 이러한 가열은 특정 소프트겔 캡슐의 외피 조성물에 사용되는 것과 같은 열 민감성 물질에 해로울 수 있다. 캡슐화를 위한 액체 충전을 제공하는 능력은 조절 방출 복용 형태를 제공하기 위해 소프트겔 및 하드-셸 캡슐의 사용을 허용한다.

[0142] 또 다른 구현예는 전술한 충전 조성물을 함유하는 캡슐에 관한 것이다. 이러한 캡슐은 소프트겔 캡슐, 연질 캡슐 또는 경질 캡슐일 수 있다. 연질 캡슐의 경우 어떠한 크기의 캡슐이라도 사용할 수 있다. 한 구현예에서, 소프트겔 젤라틴 캡슐은 본 명세서에 기재된 임의의 충전 조성물을 캡슐화한다.

[0143] 건조 외피는 충전된 연질 캡슐 총 중량을 기준으로 약 30 중량% 내지 약 60 중량%를 차지한다. 이 경우에, 조절 방출 충전 조성물은 충전된 연질 캡슐 총 중량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 70 중량%를 차지한다.

[0144] 경질 캡슐의 경우, 캡슐 외피는 충전된 경질 캡슐의 총 중량을 기준으로 최대 약 10 중량%를 차지한다. 이 경우, 조절 방출 충전 조성물은 충전된 경질 캡슐의 총 중량을 기준으로 최대 약 90 중량%를 차지한다. 경질 캡슐은 캡슐화 동안 캡슐로부터 액체 충전 조성물의 누출을 방지하기 위해 당업계에 공지된 통상적인 경질 캡슐 밀봉 방법을 사용하여 밀봉될 것이다.

- [0145] 소프트겔 캡슐은 젤라틴을 포함할 수 있지만 젤라틴 기반 캡슐일 필요는 없다. 다른 적합한 통상적인 소프트겔 캡슐이 또한 사용될 수 있다. 비-젤라틴 연질 캡슐의 이점은, 최대 70℃의 더 높은 캡슐화 온도가 캡슐화 단계에서 사용될 수 있어 예를 들어, 고분자량 친수성 부형제를 함유하는 충전물과 같은 고점도 충전물의 사용을 가능하게 하는 충전 조성물이 충분히 유동성이 있는지 확인한다.
- [0146] 경질 외피 캡슐은 최대 70℃의 더 높은 캡슐화 온도를 사용할 수 있기 때문에 캡슐화 단계에서 유사한 유연성을 제공한다.
- [0147] PEO의 용점(약 50℃) 초과인 가열을 견딜 수 있는 비-젤라틴 연질 캡슐 또는 경질 캡슐의 경우, 액체 충전물은 PEO를 녹이기 위해 캡슐화 후 PEO의 용점점 초과로 가열될 수 있고, 용융 충전 조성물의 냉각 및 고화에 의해 원하는 실질적으로 균질한 조절 방출 충전 조성물을 형성한다. 이 용융 단계의 결과, 보다 균일한 충전 조성물이 캡슐 내에서 제자리에서 형성된다. 충전 조성물의 이러한 균일성은 이 용융 단계 동안 가소제로도 기능할 수 있는 친수성 담체의 존재에 의해 촉진된다.
- [0148] 액체 충전 조성물의 주요 속도 조절 성분으로서 폴리에틸렌 옥사이드를 사용하는 것의 중요한 이점은 다른 속도 조절 중합체만큼 고착성 또는 점착성이 없는 경향이 있어 캡슐화 공정을 용이하게 하고 보다 균일한 충전 조성물을 보장한다는 점이다. 다른 추가 속도 조절 중합체가 사용될 수 있지만, 이러한 속도 조절 중합체의 양은 이러한 고착성 또는 점착성이 캡슐화 공정 동안 열등한 제품으로 이어질 수 있는 문제를 일으키는 것을 방지하기 위해 신중하게 선택되어야 한다.
- [0149] 바람직하게는, 조절 방출 충전 조성물로부터의 API 방출 속도는, API의 80% 미만이 500 ml의 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 위액, 예컨대 0.1 N HCl 및/또는 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 장액, 예컨대 pH 6.8 인산염 완충액 및/또는 물에서 37℃에서 100RPM의 패들 속도를 사용하는 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 0.5시간 후 방출되도록 조절 방출 충전 조성물로부터의 약물 방출 속도를 지칭한다. 보다 바람직하게는, 조절 방출 캡슐로부터의 API 방출 속도는, API의 80% 미만이 500 ml의 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 위액, 예컨대 0.1 N HCl 및/또는 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 장액, 예컨대 pH 6.8 인산염 완충액 및/또는 물에서 37℃에서 100RPM의 패들 속도를 사용하는 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 1시간 후 방출되도록 조절 방출 충전 조성물로부터의 약물 방출 속도를 지칭한다. 충전 조성물은 소프트겔이든 하드이든 간에 캡슐 외피와는 독립적인 속도 조절 조성물이다. 특정 구현예에서, 조절 방출 충전 조성물은, 500 ml의 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 위액, 예컨대 0.1 N HCl 및/또는 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 장액, 예컨대 pH 6.8 인산염 완충액 및/또는 물에서 37℃에서 100RPM으로 USP 장치 II (패들)를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 각 경우에 1시간에 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 API, 2시간에 약 15 중량% 내지 약 50 중량%의 API, 4시간에 약 20 중량% 내지 약 80 중량%의 API, 8시간에 약 40 중량% 내지 약 95 중량%의 API, 12시간에 약 65 중량% 내지 약 100 중량%의 API, 및 24시간에 90 중량% 초과인 API를 방출한다.
- [0150] 충전 조성물은 계면활성제(들), 가소제(들), 및 PEO 이외의 하나 이상의 API 방출 속도 조절 중합체를 포함하는 하나 이상의 선택적 성분을 포함할 수 있다. 충전 조성물에 포함될 수 있는 선택적인 추가 API 방출 속도 조절 중합체는 바람직하게는 셀룰로스 유도체 (예를 들어, 미세결정성 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 또는 이들의 조합), 키토산, 카르나우바 왁스, 카보머, 다당류, 검 (예를 들어, 아카시아, 펙틴, 한천, 트라가칸쓰, 구아 검, 크산탄 검, 로커스트 빈 검, 타라 검, 카라야, 젤란 검, 웰란 검, 및 람산 검, 또는 이들의 조합), 또는 이들의 조합 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0151] 선택적 계면활성제의 예는 폴리옥실 40 수소화 피마자유, 카프틸로카프로일 매크로콜-8 글리세리드, 글리세롤, 매크로글리세롤 하이드록시스테아레이트, Cremophor[®] RH 40, 매크로글리세롤 라이시놀레이트, Cremophor[®] EL, 글리세롤모노올레에이트 40, Peceol[™], 매크로글리세롤 리놀레이트, 라브라필 M 2125 CS, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 FCC, Lauro글리콜 FCC, 폴리글리세롤-6-디올레에이트, 폴리글리세롤-3-디올레에이트, Plurol[®] Oleique, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, Capryol[®] 90, 소르비탄 모노라우레이트, Span[®] 20, 소르비탄 모노올레에이트, Span[®] 80, 비타민 E-폴리에틸렌글리콜-식시네이트, Labrasol[®], 매크로콜-32-글리세롤-라우레이트, 겔루시르 44/14, 글리세릴모노카프릴레이트/카프릴레이트, 카프릴 MCM 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0152] 선택적 추가 API 방출 조절 중합체는 셀룰로스 유도체 예컨대 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 및 카복시메틸 셀룰로스, 생물학적 검 및 다른 겔화제를 포함할 수

있다. 생물학적 검은 아카시아, 펙틴, 한천, 트라가칸쓰, 구아 검, 크산탄 검, 로커스트 빈 검, 타라 검, 카라야, 젤란 검, 웰란 검, 및 람산 검으로부터 선택될 수 있고, 다른 겔화제는 펙틴, 전분, 카보머, 나트륨 알기네이트, 젤라틴, 카세인, 카라기난, 콜라겐, 텍스트란, 석시노글루론 및 폴리비닐 알코올 점토를 포함할 수 있다.

[0153] 다른 구현에는 폴리에틸렌 옥사이드 수지를 함유하는 조절 방출 충전 조성물을 함유하는 조절 방출 소프트겔 캡슐의 제조 방법에 관한 것이다. 이 공정은 캡슐 외피 재료의 상대적으로 낮은 용점으로 인해 높은 캡슐화 온도와 호환되지 않는 소프트겔 캡슐을 수용하도록 설계되었다. 예를 들어, 젤라틴 기반 소프트겔은 캡슐화 시 캡슐 외피 재료의 수분 함량에 따라 어느 정도 33-45°C의 온도에서 녹기 시작할 수 있다. 이러한 더 낮은 용점의 캡슐 외피 재료를 위해, 더 낮은 온도에서 액체 충전 조성물로 캡슐을 채우는 방법이 고안되었다. 이 방법의 중요한 이점은 궁극적으로 캡슐화된 고점도 액체, 반고체 또는 고체 충전 조성물을 제공하는 데 사용될 수 있다는 것이다. 이 방법에서, 캡슐화 후에 수행되는 가열 단계의 결과로서 고용체 또는 반고체 충전물이 캡슐 내부에 제자리에서 형성된다.

[0154] 이 방법에서, 용액이 아닌 현탁액과 분산액을 사용할 수 있다. 소프트겔 캡슐 외피는 전형적으로 캡슐화 단계 완료 시 캡슐 외피의 총 중량을 기준으로 최대 20 중량%의 양으로 물을 함유할 것이다. 캡슐화 및 후속 건조 단계 동안, 캡슐 외피 내 수분의 상당한 부분, 즉 최대 약 70%가 충전 조성물로 이동하고 PEO와 같은 충전 조성물의 현탁액/분산액 내의 고체 성분을 가용화하여 제자리에서 원하는 용액을 형성한다. 이 방법을 사용하면 충전 조성물(예를 들어, PEO) 내의 고체 성분의 가용화가 제자리에서 발생한다. 캡슐화 이전에 충전 조성물 내 수분 함량은 캡슐화 및 건조 단계 이전에 충전 조성물(예를 들어, PEO)의 성분 중 적어도 일부의 가용화를 제한하거나 피할 수 있을 정도로 충분히 낮다. 충전 조성물 내의 특정 성분의 초기 가용화(즉, 캡슐화 및 건조 전)는 충전 조성물의 점도를 증가시키고 가공성을 방해할 수 있다. 전형적으로, 초기 충전 조성물은 캡슐화 전에 충전 조성물의 PEO 성분의 초기 가용화를 피하기 위해 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 2 중량% 내지 약 10 중량의 수분 함량을 가질 것이다. 충전 조성물의 캡슐화 후, 소프트겔 캡슐 외피로부터 수분의 일부가 충전 조성물로 이동하여, 전형적으로 충전 조성물의 수분 함량을 캡슐화된 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 15 중량% 내지 약 20 중량%로 증가시켜서, 캡슐화된 충전 조성물 내의 PEO의 가용화를 야기한다. 후속 건조 동안 수분은 캡슐화된 충전 조성물의 수분 함량이 캡슐화되고 건조된 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 10 중량% 미만으로 떨어질 때까지 점진적으로 제거된다. 최종 가열 단계(어닐링 단계라고도 함) 후, 최종 캡슐화된 충전 조성물의 수분 함량은 최종 캡슐화된 충전 조성물의 총 중량을 기준으로 약 5중량% 내지 약 8중량%로 더 감소된다. 최종 캡슐화된 충전 조성물은 친수성 담체에 PEO의 고용체를 형성한다.

[0155] 제자리에서 고용체를 형성하는 이 공정은 분말 충전 캡슐 또는 다른 고체 투여 형태와 달리 충전 조성물에서 API의 보다 균일한 분포를 제공하기 때문에 중요하다. API의 균일한 분포가 고효능 및/또는 저용량 API의 전달을 위한 중요한 특성인 것은, 그러한 API는 과다 또는 과소 투여를 피하기 위해 시간이 지남에 따라 상대적으로 일정한 속도로 전달되어야 하기 때문이다. 특정 구현예에서, 충전 조성물 내의 API의 균일한 분포는 조절 방출 충전 조성물로부터 API의 0차 방출을 가능하게 한다(여기서 API는 시간 경과에 따라, 예를 들어, 약 2 시간 내지 약 12 시간, 또는 약 2 시간 내지 약 24 시간 동안 비교적 일정한 속도로 동안 전달된다).

[0156] 도 1은 캡슐을 제조하기 위해 이 방법에서 사용되는 단계 및 재료의 흐름 선도(100)를 도시한다. 이 방법에서, 충전 조성물(102)은 충전 조성물(102)을 혼합할 수 있는 당업계에 공지된 임의의 적합한 장치를 사용하여 혼합 단계(104)에서 혼합된다. 충전 조성물(102)은 적어도 활성 제약학적 성분(API)(106), 폴리에틸렌 옥사이드(108), 및 선택적으로 하나 이상의 추가 API 방출 속도 조절 중합체(110), 및 물 및/또는 친수성 담체(112)를 포함한다. 충전 조성물(102)은 또한 불활성 성분과 같은 다른 추가 성분(114)(예를 들어, 제약학적으로 허용되는 부형제) 및 당업계에 공지된 충전 조성물에 사용하기 위한 계면활성제(들) 및 가스제(들)와 같은 다른 적합한 성분을 포함할 수 있다.

[0157] API(106)은 당업계에 공지된 바와 같이 단일 성분 또는 하나 이상의 API의 혼합물일 수 있는 제약학적 성분일 수 있다. 바람직하게는, API(106)은 생물제약학 분류 시스템 클래스 I, II, III, 또는 IV 중 하나로 분류된 API로부터 선택된다. 특정 구현예에서, API(106) 대신에 또는 API(106)에 추가하여 비타민, 미네랄 또는 보충제와 같은 기능식품이 포함된다. 한 구현예에서, API는 남용되기 쉽지 않은 약물이다. API(106)는 바람직하게는 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 약 5 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 충전 조성물(102)에 혼합된다. 더 바람직하게는, API(106)는 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 약 5 중량% 내지 약 40 중량%, 또는 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 충전 조성물(102)에 혼합된다.

- [0158] 폴리에틸렌 옥사이드(108)는 약 0.05 M 달톤 내지 약 15 M 달톤, 더 바람직하게는 약 0.5 M 달톤 내지 약 10 M 달톤 및 가장 바람직하게는 약 1,000,000 달톤 내지 약 8,000,000 달톤의 수 평균 분자량을 가질 수 있다. 방법의 일 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드(108)는 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 적어도 21.5 중량%의 양으로 충전 조성물(102)에 혼합된다. 다른 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드(108)는 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 내지 약 65 중량%의 양으로 충전 조성물(102)에 혼합되고, 가장 바람직하게는 폴리에틸렌 옥사이드(108)는 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 약 25 중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 충전 조성물(102)에 혼합된다.
- [0159] 방법의 또 다른 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드(108)는, 친수성 담체(112)가 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 최대 65 중량%의 양으로 존재하는 한 임의의 양으로 충전 조성물(102)에 혼합될 수 있다. 이 실시예에서, 친수성 담체(112)의 최소량은 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 선택적으로 적어도 55 중량%일 수 있다. 이 구현예에서, 친수성 담체(112)의 최소량은 선택적으로 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 적어도 약 30 중량%, 또는 적어도 약 40 중량%, 또는 적어도 약 55 중량%일 수 있다. 이 대안적인 구현예에서, PEO(108)의 양은 약 5 중량% 내지 약 35 중량%, 또는 약 20 중량%일 수 있다.
- [0160] 충전 조성물(102)에 혼합된 친수성 담체(112)는 50 달톤 내지 7000 달톤, 200 달톤 내지 5000 달톤의 수 평균 분자량을 가질 수 있으며, 보다 바람직하게는 친수성 담체(112)의 수 평균 분자량은 약 300 달톤 내지 약 3000 달톤이고, 가장 바람직하게는 친수성 담체(112)의 수 평균 분자량은 약 400 달톤 내지 약 1500 달톤이다. 특정 구현예에서, 친수성 담체(112)는 200 달톤 미만의 수 평균 분자량을 가질 수 있다.
- [0161] 친수성 담체(112)는 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 또는 다른 공지된 친수성 용매로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 물 및/또는 친수성 담체(112)는 폴리에틸렌 글리콜이다. 물 및/또는 친수성 담체(112)는 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 최대 65중량%의 양으로 충전 조성물(102)에 혼합된다. 대안적인 구현예에서, 물 및/또는 친수성 담체(112)는 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 약 30 중량% 내지 약 70 중량%의 양으로 충전 조성물(102)에 혼합된다. 바람직하게는, 물 및/또는 친수성 담체(112)는 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 충전 조성물(102)에 혼합된다.
- [0162] 또 다른 구현예에서, 물 및/또는 친수성 담체(112)는 폴리에틸렌 옥사이드(108)가 충전 조성물(102)의 총 중량을 기준으로 적어도 21.5 중량%의 양으로 존재할 때 임의의 양으로 충전 조성물(102)에 존재할 수 있다.
- [0163] 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 옥사이드(108) 및 물 및/또는 친수성 담체(112)는, PEO(108) 대 물 및/또는 친수성 담체(112)의 중량 비는 (개별적으로 또는 누적으로) 약 10:1 내지 약 1:10, 약 8:1 내지 약 1:8, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 3:1 내지 약 1:3, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 10:1 최대 1:3, 약 8:1 최대 1:3, 약 5:1 최대 1:3, 약 3:1 최대 1:3, 약 2:1 최대 1:3, 약 1:1 최대 1:3, 약 10:1 내지 약 1:2, 약 8:1 내지 약 1:2, 약 5:1 내지 약 1:2, 약 3:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:2, 또는 그 안의 임의의 하위 범위 또는 단일 중량 비 값의 범위가 되도록 임의의 적합한 양으로 충전 조성물(102)에 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 충전 조성물(102)에서 PEO(108) 대 물 및/또는 친수성 담체(112)의 중량 비는 (개별적으로 또는 누적으로) 약 2:1 내지 약 1:2 범위이다. 일 구현예에서, 충전 조성물(102)에서 PEO(108) 대 물 및/또는 친수성 담체(112)의 중량 비는 (개별적으로 또는 누적으로) 약 3:1 최대 1:3 범위이다.
- [0164] 충전 조성물(102)에 혼합될 수 있는 하나 이상의 추가 API 방출 속도 조절 중합체(110)는 다음의 중합체, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 키토산, 카르나우바 왁스, 카보머, 및 다당류, 또는 상기에 기재된 임의의 다른 방출 속도 조절 중합체, 또는 이들의 조합 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다. 충전 조성물(102)이 혼합된 후(단계 104), 충전 조성물(102)은 캡슐 외피에 캡슐화되어(단계 116) 캡슐을 생성한다. 캡슐화 단계(116) 후에, 소프트겔 캡슐은 바람직하게는 건조되지만(단계 118), 이 단계는 선택적이다. 특정 구현예에서, 건조 단계(118)는, 후속 가열 단계 동안 충전 조성물로 이동하는 캡슐 외피 내의 물이 충전 조성물을 제자리에서 가용화시키는 가용화제로서 기능하기 때문에 존재한다면 캡슐 외피로부터 너무 많은 물을 제거하지 않아야 한다.
- [0165] 그 다음 소프트겔 캡슐을 약 10분 내지 약 180분 동안 약 40℃ 내지 약 80℃의 온도로 가열한다(단계(120)). 보다 바람직하게는 소프트겔 캡슐을 약 45℃ 내지 약 70℃의 온도로 가열한다(단계(120)). 가장 바람직하게는, 소프트겔 캡슐을 약 50℃ 내지 약 60℃의 온도로 가열한다(단계(120)). 보다 바람직하게는, 소프트겔 캡슐을 약 20분 내지 120분 동안, 가장 바람직하게는 약 30분 내지 90분 동안 가열한다(단계(120)). 소프트겔 캡슐이 가열된 후(단계(120)), 최종 캡슐(122)이 형성된다. 이 가열 단계(어닐링 또는 경화라고도 함)의 목적은 가열 단계 동안 캡슐 외피에서 충전 조성물로 이동하는 물을 사용하여 현탁액 또는 분산형 액체 충전물 내 입자를 가용화

하는 것이다. 그 결과, 충전 조성물은 균질한 용액을 형성하고, 이는 냉각 시 고화되어 적어도 부분적으로 조절 방출 특성을 제공하는 충전 조성물에서 고체 또는 반고체 균질 용액을 형성한다. 전형적으로, 가열 단계의 시작 시 캡슐 외피(예를 들어, 소프트겔 캡슐 외피)에서 약 10 중량% 내지 15 중량%의 수분 함량은 충전 조성물 용액을 형성하기 위해 충전 조성물로 충분한 물 이동을 제공하기 위해 사용된다. 캡슐화 후 캡슐 외피의 수분 함량이 너무 높으면, 소프트겔 캡슐 외피에 원하는 수분 함량에 도달하기 위해 가열 (또는 어닐링) 단계 전에 선택적 건조 단계를 사용할 수 있다.

[0166] 이 방법에서, 캡슐은 충전 조성물을 함유하는 캡슐(122)을 가열하는 단계(단계(120))를 포함하는 공정에 의해 제조된다. 캡슐(122)에 의해 나타나는 API 방출 프로파일은 충전 조성물에서 PEO(108)의 분자량 및/또는 농도의 선택에 의해 맞춰질 수 있다. 일부 구현예에서, API 방출 속도는, API(106)의 10 내지 80%가 500 ml의 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 위액, 예컨대 0.1 N HCl 및/또는 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 장액, 예컨대 pH 6.8 인산염 완충액 및/또는 물에서 37°C에서 100RPM의 패들 속도를 사용하는 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 0.5시간 후 방출되도록 조절 방출 충전 조성물로부터의 약물 방출 속도를 지칭한다. 보다 바람직하게는, 500 ml의 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 위액, 예컨대 0.1 N HCl 및/또는 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 장액, 예컨대 pH 6.8 인산염 완충액 및/또는 물에서 37°C에서 100RPM의 패들 속도를 사용하는 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 모두 결정되는 바와 같이, 방출 속도는, API의 20-100% 미만 이 1시간 후에 방출되거나, API의 30-100%가 6시간 후에 방출되거나, API의 50-100%가 12시간 후에 방출되거나 API의 70-100%가 18시간 후에 방출되거나 API의 80-100%가 24시간 후에 방출되도록 하는 것이다.

[0167] 특정 구현예에서, 이 방법은 조절 방출 충전 조성물을 캡슐화하는 캡슐을 제공하고, 이 캡슐은 500 ml의 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 위액, 예컨대 0.1 N HCl 및/또는 생물학적, 인공, 또는 시뮬레이션된 장액, 예컨대 pH 6.8 인산염 완충액 및/또는 물에서 37°C에서 100RPM으로 USP 장치 II (패들)를 사용하는 광섬유 용해 시험에서 각 경우에 1시간에 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 API, 2시간에 약 15 중량% 내지 약 50 중량%의 API, 4시간에 약 20 중량% 내지 약 80 중량%의 API, 8시간에 약 40 중량% 내지 약 95 중량%의 API, 12시간에 약 65 중량% 내지 약 100 중량%의 API, 및 24시간에 90 중량% 초과 API를 방출한다.

[0168] 본 발명의 방법은 가열 단계(120) 전에 캡슐(122)을 건조시키는 선택적 단계(단계 118)를 포함할 수 있다. 건조 단계(118)는 온화한 온도 및 습도(20-35°C 및 10-50% 또는 20-40% 또는 30% 상대 습도) 조건 하에 24 내지 240 시간 동안 20 내지 30 °C의 온도에서 수행될 수 있다.

[0169] 특정 구현예에서, 본 발명은 또한 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 임의의 캡슐을 투여하는 것을 포함하는 병태의 치료 방법에 관한 것이다. 용어 "병태" 또는 "병태들"은 유효량의 활성 제약학적 성분을 대상체에게 투여함으로써 치료되거나 예방될 수 있는 의학적 병태를 지칭한다.

[0170] 특정 구현예에서, 본 개시는 조절 방출 충전 조성물의 용해 프로파일을 조정하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 API의 표적 용해 프로파일을 달성하기 위해 i) 내지 v) 중 적어도 하나를 조정하는 단계를 포함한다: i) 조절 방출 충전 조성물 내의 폴리에틸렌 옥사이드의 수 평균 분자량; ii) 조절 방출 충전 조성물 내의 폴리에틸렌 옥사이드의 농도; iii) 조절 방출 충전 조성물 내의 물 또는 친수성 담체 함량; iv) 어닐링 온도; v) 어닐링 기간.

[0171] 하기 실시예는 예시적이지만 본 개시를 제한하는 것은 아니다. 당해 분야에서 통상적으로 직면하고 당업자에게 명백한 다양한 조건 및 파라미터의 다른 적합한 변형 및 적합화는 본 개시내용의 범위 내에 있다. 다음의 실시예는 일부 바람직한 구현예에서 본 개시의 실행을 예시한다.

[0172] 실시예

[0173] 실시예 1-6 충전 조성물의 용해 프로파일

[0174] 하기 표 1에 제시된 바와 같이 샘플 1-12에 사용된 6개의 충전 조성물의 설계를 위해 복제물을 사용한 2x3 완전 요인 실험 설계를 이용하였다. 조성물 변동성을 평가할 수 있도록 각 조성물을 2회 제조하였다. 디펜히드라민 HCl은 충전 조성물 내의 활성 제약학적 성분에 대한 모델 약물로 사용되었다. "PEG 400"은 수 평균 분자량이 400인 폴리에틸렌글리콜의 약어이고, "PEO"는 폴리에틸렌옥사이드의 약어이고, "M"은 "백만"을 나타내고, "HCl"은 염화수소의 약어이고, "Mn"은 수 평균 분자량의 약어이다. 실시예 1-12에 사용된 모든 PEO는 비-이온성 및 수용성이며 DuPont Pharma Solutions에서 얻을 수 있는 PolyoxyTM 제품이었다.

표 1. 충전 조성물

샘플	PEG 400 (g)	PEO Polyox™ 등급	PEO (g)	물 (g)	디펜히드라민 HCl (g)
1	14.0	Mn 5M Da	4.0	2.0	2.0
2	14.0	Mn 0.9M Da	4.0	2.0	2.0
3	14.0	Mn 0.1M Da	4.0	2.0	2.0
4	14.0	Mn 5M Da	4.0	2.0	2.0
5	10.0	Mn 5M Da	8.0	2.0	2.0
6	10.0	Mn 0.1M Da	8.0	2.0	2.0
7	10.0	Mn 5M Da	8.0	2.0	2.0
8	14.0	Mn 0.9M Da	4.0	2.0	2.0
9	10.0	Mn 0.1M Da	8.0	2.0	2.0
10	10.0	Mn 0.9M Da	8.0	2.0	2.0
11	10.0	Mn 0.9M Da	8.0	2.0	2.0
12	14.0	Mn 0.1M Da	4.0	2.0	2.0

[0175]

[0176]

표 1에 제시된 충전 조성물을 사용한 샘플 1-12의 디펜히드라민 캡슐을 다음과 같이 제조하였다. 먼저, 2 ml의 물에 디펜히드라민 HCl(DHP)을 용해시키고 PEG 400을 PEO와 혼합하여 충전 조성물을 제조하여 두 가지 성분을 형성하였다. 그 다음 DPH 수용액을 PEG/PEO 혼합물에 첨가하였다. 각각의 크기 0 캡슐을 0.55 g의 충전 조성물로 충전하여 캡슐당 50 mg의 디펜히드라민 용량을 제공하였다. 그 다음 캡슐을 오븐에서 1시간 동안 60℃에서 어닐링하였다.

[0177]

용해 매질로서 500 ml 물에서 37℃에서 50 rpm 및 100 rpm의 패들 속도를 갖는 USP 장치 II를 사용하여 광섬유 용해에 의해 충전 조성물을 함유하는 사전충전된 크기 0 젤라틴 경질 외피 캡슐을 사용하여 용해 연구를 수행하였다. 용해 연구에 사용된 충전 조성물은 표 2에 나와 있다.

표 2. 용해 연구에 사용되는 충전 조성물

제형	PEG 400 (g)	PEO Polyox™ 등급	PEO (g)	디펜히드라민 (g)	물 (g)
1	10.0	Mn 5M Da	8.0	2.0	2.0
2	14.0	Mn 5M Da	4.0	2.0	2.0
3	10.0	Mn 0.9M Da	8.0	2.0	2.0
4	14.0	Mn 0.9M Da	4.0	2.0	2.0
5	10.0	Mn 0.1M Da	8.0	2.0	2.0
6	14.0	Mn 0.1M Da	4.0	2.0	2.0

[0178]

[0179]

100 RPM 패들 속도에서 표 2에 나열된 6개의 충전 조성물에 대한 용해 프로파일도 도 2에 나와 있다. 50 RPM 패들 속도에서 표 2에 나열된 6개의 충전 조성물에 대한 용해 프로파일도 도 3에 나와 있다.

[0180]

용해 프로파일은 각각의 충전 조성물에 대해 50 RPM 및 100 RPM 패들 속도에서 유사하였으며, 이는 약물 방출 메커니즘이 주로 확산에 의한 것임을 나타낸다. 용해 결과는 더 높은 분자량 PEO 및 더 높은 PEO 농도가 각각 더 느린 약물 방출을 초래한다는 것을 보여준다. 0.1M PEO로부터 제조된 충전 조성물 5 및 6은 즉시 방출 프로파일을 갖는 반면, 모든 다른 충전 조성물은 도 2-3에 나타난 바와 같이 다양한 약물 방출 속도를 나타내었다.

[0181]

Minitab 16 소프트웨어 패키지를 사용하여 수집된 용해 데이터 세트를 분석하였다. 약물 방출이 90%에 도달하는 시간을 종속 변수로 사용하였다. Minitab 16 소프트웨어 패키지의 일반 선형 모델 모듈을 사용하여 PEO 함량 및

PEO 분자량이 중속 변수에 미치는 영향을 분석하였다. 결과는 다음 표 3-4\에 요약되어 있다.

표 3. 일반적인 선형 모델: 90% DHP v. PEO %, PEO Mn(MDa) 방출까지의 시간

인자	유형	수준	값		
PEO %	고정된	2	18.182	36.364	
PEO Mn (MDa)	고정된	3	0.1	0.9	5.0

표 4. 시험에 대해 조정된 SS 를 사용하는 시간 90%(h)에 대한 분산 분석

공급원	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
PEO %	1	29.482	29.482	29.482	22.14	0.000
PEO Mn (MDa)	2	116.323	116.323	58.162	43.68	0.000
PEO %*PEO Mn (MDa)	2	22.703	22.703	11.352	8.52	0.002
오류	18	23.970	23.970	1.332		
총	23	192.478				
S=1.15398		R-Sq=87.55%		R-Sq(adj)=84.09%		

표 5. Tukey 방법 및 95.0% 신뢰도를 사용한 그룹화 정보

PEO%	N	평균	그룹화
36.364	12	4.1500	A
18.182	12	1.9333	B
문자를 공유하지 않는 평균은 상당히 상이하다.			

표 6. Tukey 방법 및 95.0% 신뢰도를 사용한 그룹화 정보

PEO Mn (MDa)	N	평균	그룹화
5.0	8	5.9500	A
0.9	8	2.5500	B
0.1	8	0.6250	C
문자 그룹화를 공유하지 않는 평균은 상당히 상이하다.			

앞의 표에서 다음 약어가 이용되었다:

DF - 자유도

Seq SS - 모델의 상이한 구성 요소에 대한 변동 측정값인 순차 제곱 합이다.

Adj SS - 항에 대한 조정 제곱 합은 다른 항만 있는 모형과 비교하여 회귀 제곱 합의 증가이다.

Adj MS - 조정된 평균 제곱은 항 또는 모델이 설명하는 변동의 정도를 측정한다.

F - F-값은 현재 모델의 예측 변수를 포함하는 고차 항이 모델에 누락되었는지 확인하는 데 사용되는 시험 통계이다.

[0192] P - 확률. $P < 0.05$ 는 결과가 유의함을 나타내고; 그렇지 않으면 유의하지 않다.

[0193] N - 데이터 포인트의 수

[0194] 도 4는 시간 90%(시)에 대한 잔차도를 보여준다. 도 4a는 일반 확률 플롯이고, 도 4b는 대 적합이고, 도 4c는 히스토그램이고, 도 4d는 대 순서이다. 도 5는 방출 90%까지의 시간(시)에 대한 상호 작용 플롯을 보여준다. 도 6은 방출 90%까지의 시간(시)에 대한 주효과 플롯을 보여주는 그래프이다.

[0195] 이러한 통계 분석을 기반으로, 방출까지의 시간과 PEO 분자량 및 농도 사이에는 상호 작용이 있다. PEO 분자량이 높을수록 PEO 농도가 높을수록, API 방출이 느려진다.

[0196] **실시예 7 - PEO 중합체, 고 Mn 폴리에틸렌 글리콜 및 HPMC 중합체 즉시 방출 조성물**

[0197] PEO 수지, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 저점도 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 기반으로 하는 즉시 방출 조성물은 남용 억제 소프트겔 캡슐에 잠재적으로 적용하기 위해 개발되었다. 하기 표 7에 나타낸 3가지 제형을 제조하였다. 제형 13은 수 평균 분자량이 100,000 Da인 PEO 및 PEG 3350을 함유하였다. 제형 14는 PEO 및 HPMC를 함유하였다. 제형 15는 PEO, PEG 3350 및 HPMC를 함유하였다.

표 7. PEG 3350 및 HPMC 를 함유하는 제형

	제형 13	%	제형 14	%	제형 15	%
	(g)		(g)		(g)	
PEO (Mn=100,000 Da)	6.0	30.0	6.0	30.0	4.0	20.0
PEG 400	10	50.0	10	50.0	10.0	50.0
PEG 3350	1.0	5.0	-	-	2.0	10.0
HPMC METHOCEL™ VLV	-	-	1.0	5	1.0	5.0
물	2.0	10.0	2.0	10.0	2.0	10.0
디펜히드라민	1.0	5.0	1.0	5.0	1.0	5.0
총 (g)	20.0	100.0	20.0	100.0	20.0	100.0

[0198]

[0199] PEG 400을 PEO 및 PEG 3350 및/또는 HPMC와 혼합하여 크기 0 디펜히드라민(DPH) 캡슐을 제조하였다. DPH를 물에 용해시키고 DPH 용액을 PEG/PEO 혼합물 또는 HPMC/PEO 혼합물 또는 PEO/PEG/HPMC 혼합물에 첨가하였다. 각 캡슐은 0.5 g의 충전 혼합물로 채워졌다(캡슐당 25 mg 디펜히드라민). 마지막으로, 캡슐을 오븐에서 1시간 동안 60°C에서 어닐링하였다.

[0200] 용해 연구를 위해, 용해 매질로서 500 ml 물에서 37°C에서 100 RPM의 패들 속도로 USP 장치 II를 사용하여 광섬유 용해를 수행하였다. 제형 13-15에 대한 용해 프로파일은 도 7에 제시되어 있다.

[0201] 제형 13-15는 즉시 방출 복용 형태인 것으로 나타났다. 디펜히드라민 방출은 약 1시간 내에 이러한 제형으로부터 100%에 도달하였다. 제형 15는 3개의 제형 중에서 가장 빠른 약물 방출 속도를 가졌다. 이론에 얽매는 것은 아니지만, 이는 제형 15에서 더 많은 양의 PEG 3350 때문인 것으로 여겨진다.

[0202] **실시예 8-10 조절 방출 PEO 소프트겔 캡슐**

[0203] 다양한 수 평균 분자량(900,000 Da, 5,000,000 Da 및 7,000,000 Da)을 갖는 PEO 수지로 만든 충전 조성물을 함유하는 소프트겔 캡슐의 3개 배치를 소프트겔 캡슐화 기계를 사용하여 제조하였다. 배치 제조에 사용되는 충전 조성물은 아래 표 8-10에 나와 있다.

표 8. 실시예 8에 대한 충전 공식 (18MC-30)

캡슐당 Mg	항목 설명
25.0	디펜히드라민 HCl, USP
300.0	폴리에틸렌 글리콜 400, NF
175.0	폴리에틸렌 옥사이드 – Mn 900,000 Da (Polyox™ WSR 1105)
총	
500.0	

표 9. 실시예 9에 대한 충전 공식 (18MC-31)

캡슐당 Mg	항목 설명
25.0	디펜히드라민 HCl, USP
300.0	폴리에틸렌 글리콜 400, NF
175.0	폴리에틸렌 옥사이드 – Mn 5,000,000 Da (Polyox™ WSR 응고제)
총	
500.0	

표 10. 실시예 10에 대한 충전 공식 (18MC-32)

캡슐당 Mg	항목 설명
25.0	디펜히드라민 HCl, USP
300.0	폴리에틸렌 글리콜 400, NF
175.0	폴리에틸렌 옥사이드 – Mn 7,000,000 Da (Polyox™ WSR-303)
총	
500.0	

캡슐화 후, 소프트겔 캡슐을 5일 동안 알루미늄 백에 밀봉하여 습성 캡슐 외피로부터 충전물로 수분이 이동할 수 있도록 하였다. 이 수분 이동을 활용하여 충전 조성물에 PEO를 용해시키고 겔을 형성하여 지속 방출 프로파일을 제공하였다. 5일 후, 각각의 캡슐의 충전 수분을 시험하고 그 결과를 하기 표 11에 나타내었다.

표 11. 소프트겔 캡슐 충전물 수분

실시에	충전 수분, %		
	샘플 1	샘플 2	평균
8 (18MC-30)	19.3	16.2	17.3
9 (18MC-31)	17.1	16.2	16.7
10 (18MC-32)	17.2	17.3	17.3

[0208]

[0209]

충전 수분이 충분히 높았지만, 그 결과 소프트겔 캡슐 내부의 PEO 수지 입자가 완전히 용해되지 않은 것으로 나타났다. 이론에 얽매이지 않고, PEG 400은 충전 수분을 결합하여 PEO 수지 입자를 완전히 가용화할 수 없게 만드는 것으로 보인다. 따라서, 소프트겔 캡슐을 오븐에서 1시간 동안 60℃에서 어닐링하여 PEO 수지 입자를 녹이고 용해시켰다. 어닐링된 소프트겔 캡슐은 이후 용해 시험을 거쳤다.

[0210]

500 ml 물 용해 매질에서 37℃에서 50 RPM 및 100 RPM의 패들 속도로 USP 장치 II를 사용하는 광섬유 용해를 이용하여 시험관 내에서 약물 방출 속도를 평가하였다. 다양한 수 평균 분자량의 3가지 PEO 수지로 제조된 캡슐에 대한 비교 용해 결과는 도 8-9에 나타난다.

[0211]

100 RPM 패들 속도에서, 900,000Da 수 평균 분자량을 갖는 PEO를 함유하는 캡슐은 5,000,000 Da 또는 7,000,000 Da 수 평균 분자량을 갖는 PEO로 제조된 캡슐과 비교하여 더 빠른 약물 방출 속도를 나타내었다. 5,000,000 및 7,000,000 Da의 수 평균 분자량을 갖는 PEO로 제조된 캡슐은 유사한 약물 방출 속도를 나타내었다. 50 RPM에서, 용해 프로파일은 실시에 8-10의 세 가지 캡슐 모두에 대해 유사하였다.

[0212]

도 10-15에 나타난 바와 같이 소프트겔 캡슐화에 사용된 충전 조성물 및 PEO 수지에 대해 시차 주사 비색계(DSC) 분석을 수행하였다. 파란색 곡선은 분당 10℃의 초기 가열을 나타낸다. 녹색 곡선은 분당 10℃의 냉각을 나타낸다. 빨간색 곡선은 분당 10℃의 제2 가열을 나타낸다. 세 가지 PEO 수지는 모두 초기 가열 사이클에서 60℃ 미만의 용융 온도를 가졌다. 이론에 얽매이지 않고, 충전 조성물의 이러한 낮은 용융 온도는 PEO 수지에 대한 PEG 400의 가소화 효과로 인한 것으로 여겨졌다. DSC 분석은 특정 충전 조성물에 대한 적절한 가공 온도 및 어닐링 온도를 선택하는 데 이용될 수 있다.

[0213]

폴리에틸렌 옥사이드 수지를 기반으로 하는 조절 방출 소프트겔 충전 조성물을 실험 설계에 따라 개발하였다. PEO 농도와 분자량이 약물 방출 속도에 미치는 영향을 연구하였다. 약물 방출 속도는 PEO의 분자량과 PEO 고분자 농도 모두에 의해 크게 영향을 받았다. PEO 분자량 또는 PEO 중합체 농도가 높을수록 약물 방출 속도가 느려진다. 용해 프로파일은 50 rpm 또는 100 rpm 패들 속도로 동일한 조성물에 대해 유사했으며, 이는 약물 방출 메커니즘이 주로 중합체 매트릭스를 통한 확산으로 인한 것임을 나타낸다.

[0214]

저분자량 PEO, PEG 3350 및 저점도 HPMC를 함유하는 조성물도 즉시 방출 소프트겔 캡슐용으로 개발되었다. 이들 조성물은 용해 연구를 받았을 때 즉시 방출 프로파일을 나타내었다.

[0215]

다양한 Mn PEO 수지를 함유하는 소프트겔 캡슐의 3개 배치를 제조하였다. 소프트겔 캡슐은 용해 시험을 거쳤다. 소프트겔 캡슐의 세 배치 모두 확장된 방출 프로파일을 보여준다. PEO 수지와 세 가지 조성물에 대해 DSC 분석을 수행하였다. 조성물 내의 PEG 400은 PEO 수지에 대한 가소제로 작용하여 PEO 수지의 용융 온도를 낮추고(< 60℃), 제품 제조에 유리하다.

[0216]

폴리에틸렌 옥사이드를 사용한 충전 조성물의 점도 조절

[0217]

폴리에틸렌 옥사이드(PolyoxTM) 및 폴리에틸렌 글리콜 400만을 포함하는 세 가지 조성물을 만들어 충전 조성물의 점도가 충전 조성물 내의 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리에틸렌 글리콜의 양을 변화시킴으로써 조절될 수 있는 방법을 입증하였다. 충전 조성물 및 그 점도는 하기 표 12에 나타난다.

표 12 점도 조정

PEO (중량%)	PEG 400 중량%	점도 (cP)
10	90	229
30	70	2374
40	60	18190

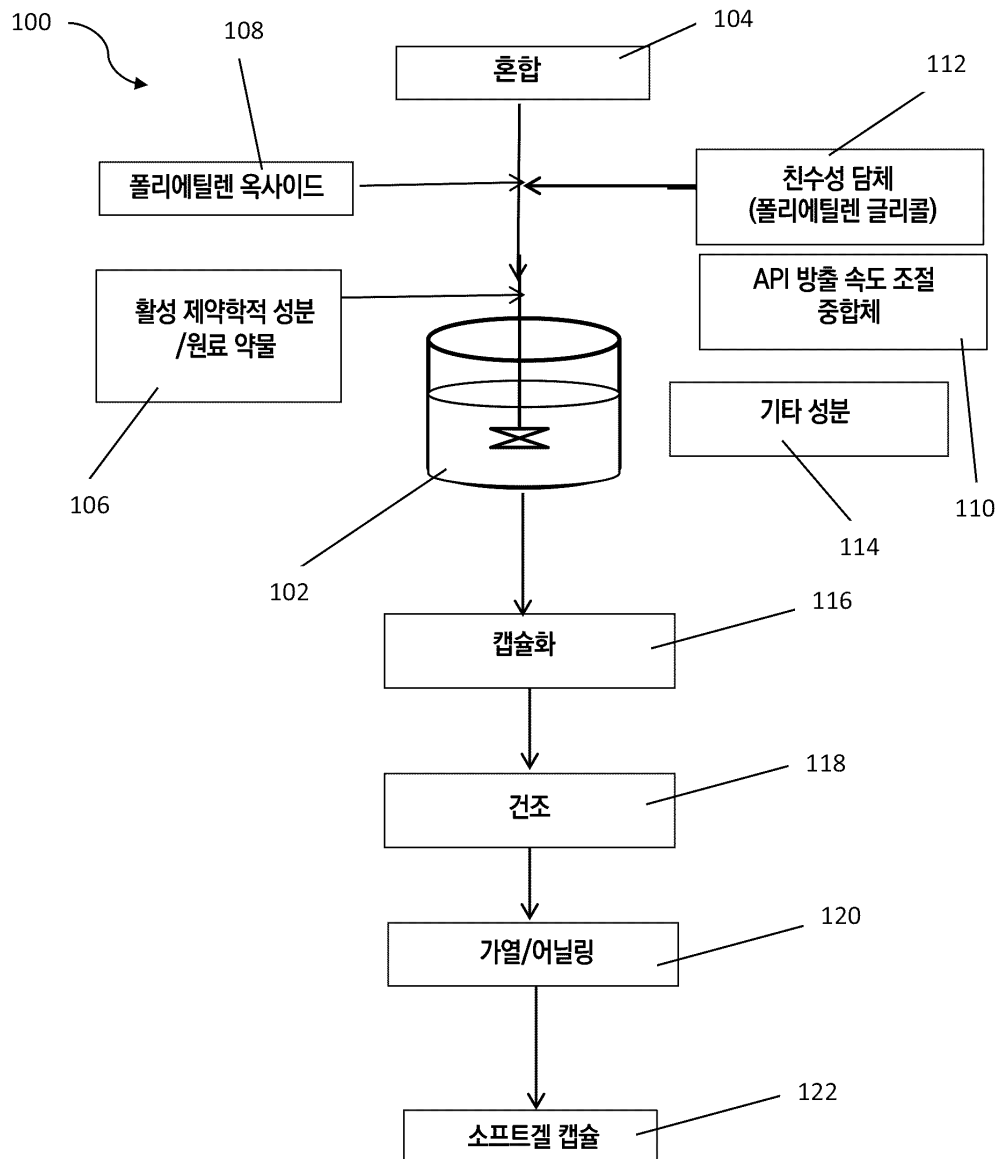
[0218]

[0219]

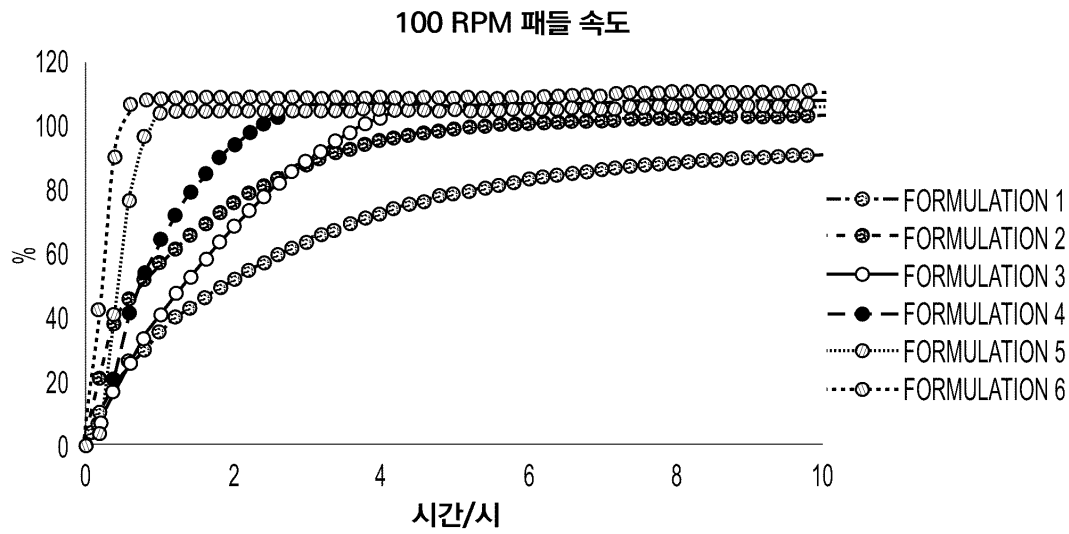
그러나, 본 개시의 구조 및 기능의 세부사항과 함께 상기 설명에서 본 개시의 많은 특징 및 이점이 제시되었고, 본 개시는 예시일 뿐이며, 특히 첨부된 청구범위가 포함된 용어의 광범위한 일반적인 의미에 의해 표시되는 전체 범위까지 개시의 원리 내에서 부품의 형상, 크기 및 배열 문제에 대해 세부적으로 변경이 이루어질 수 있음을 이해해야 한다.

도면

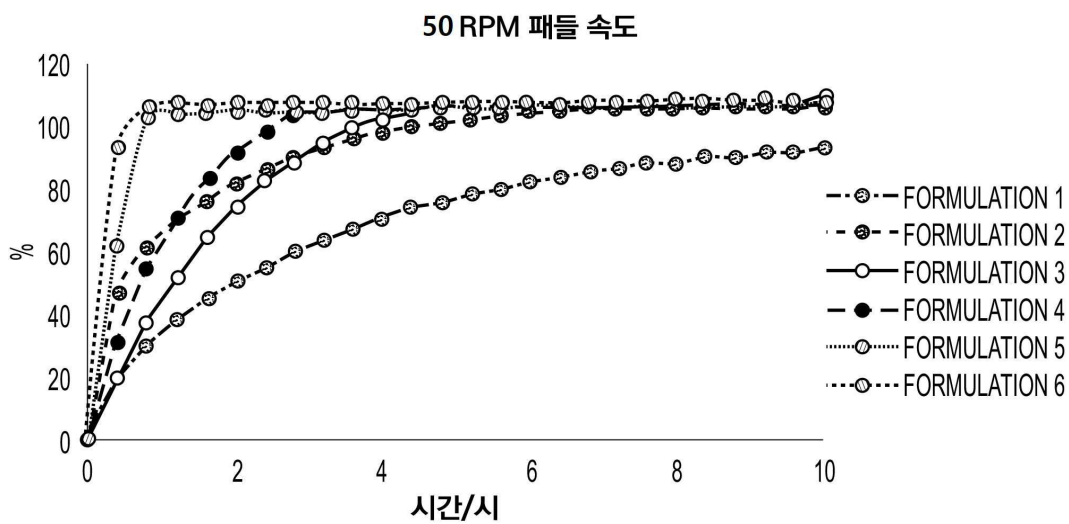
도면1



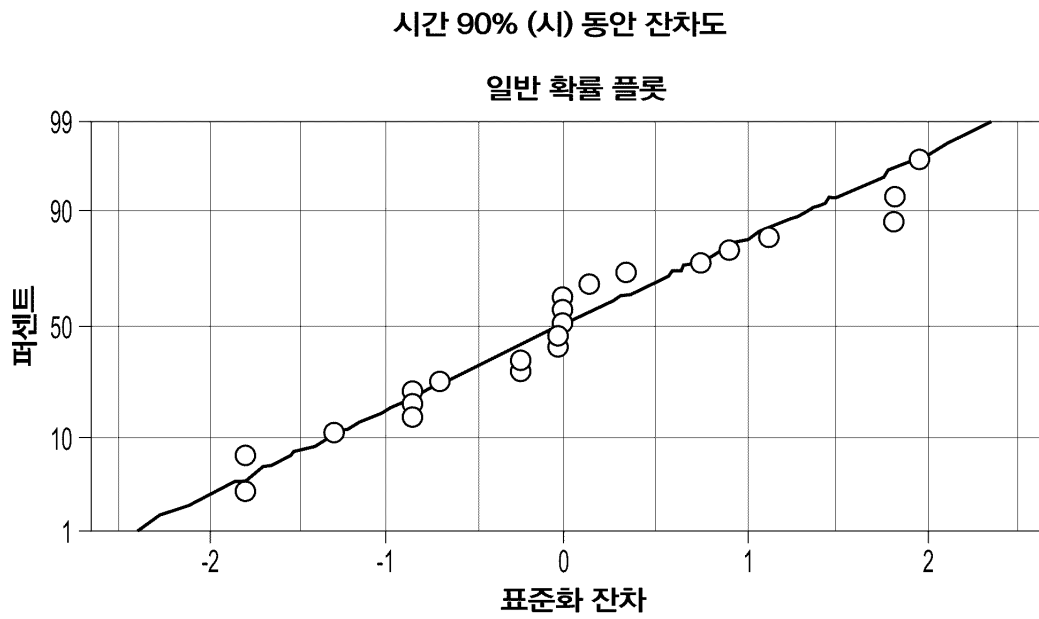
도면2



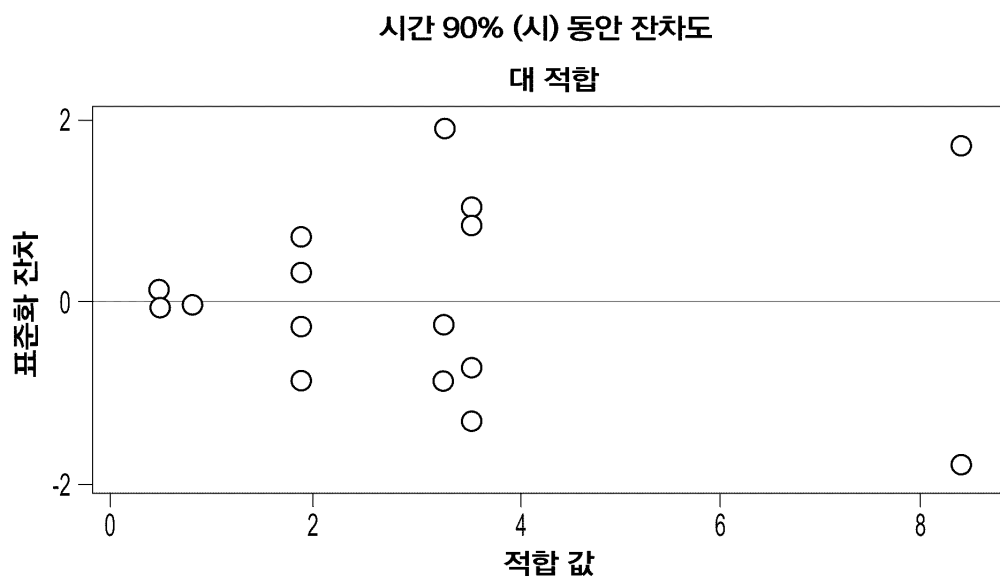
도면3



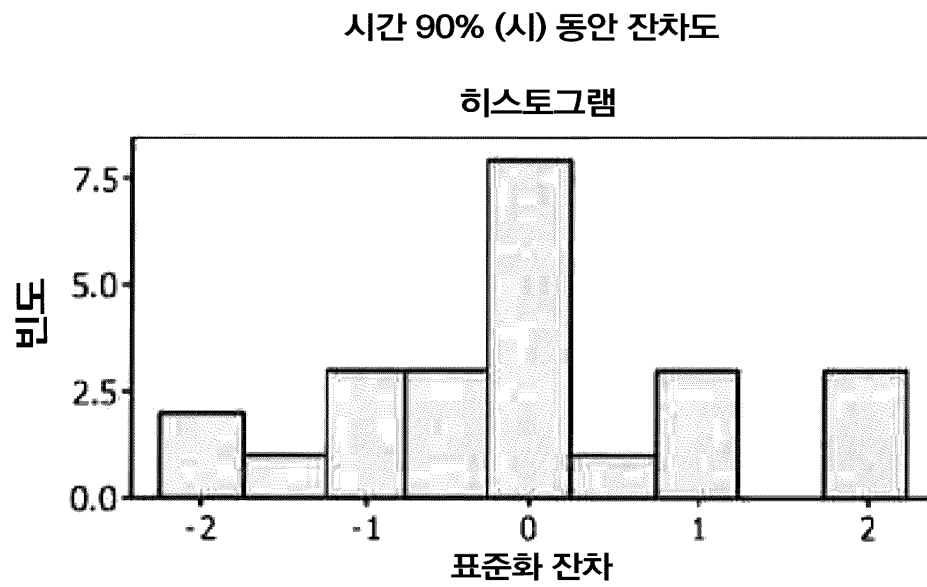
도면4a



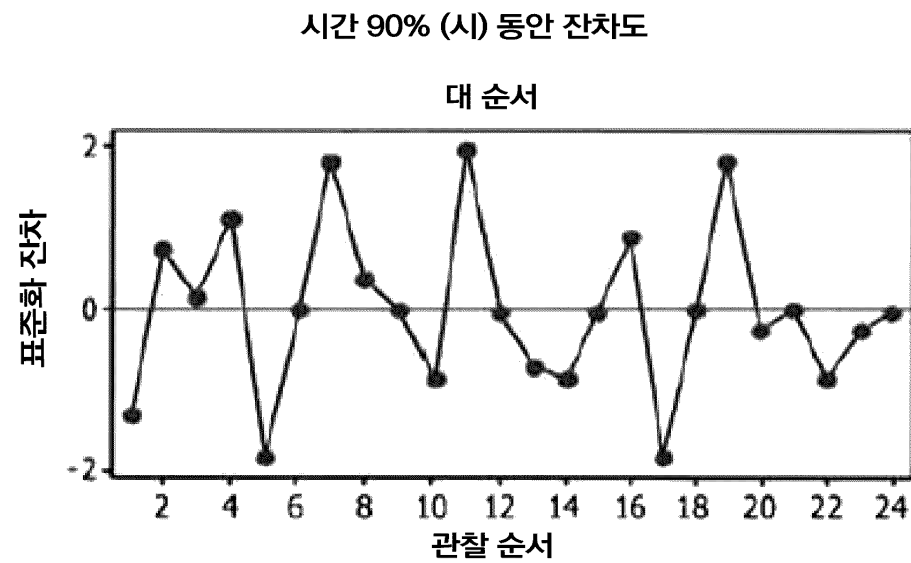
도면4b



도면4c

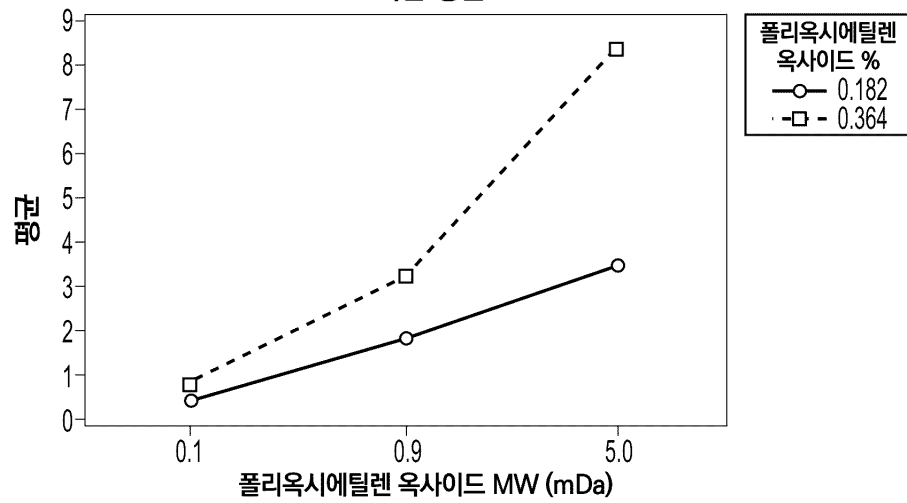


도면4d



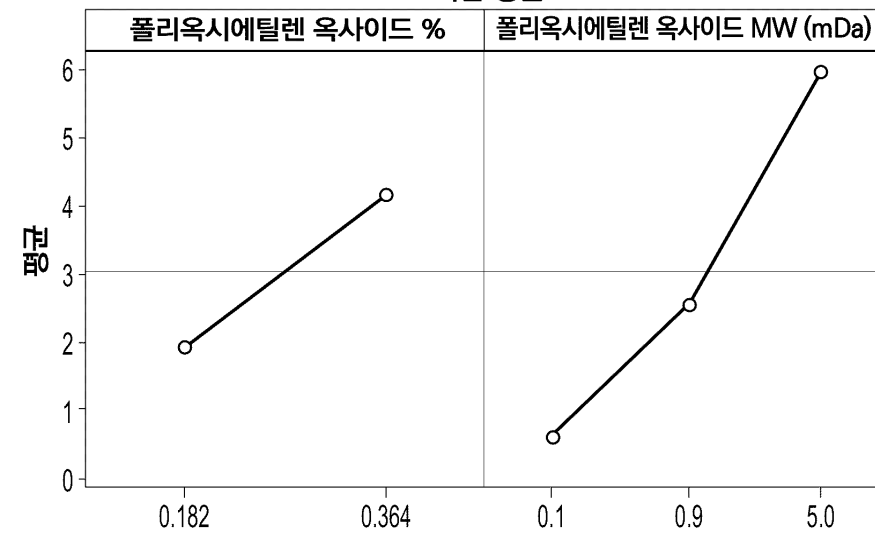
도면5

90% 방출까지의 시간(시) 동안 상호작용 플롯
적합 평균

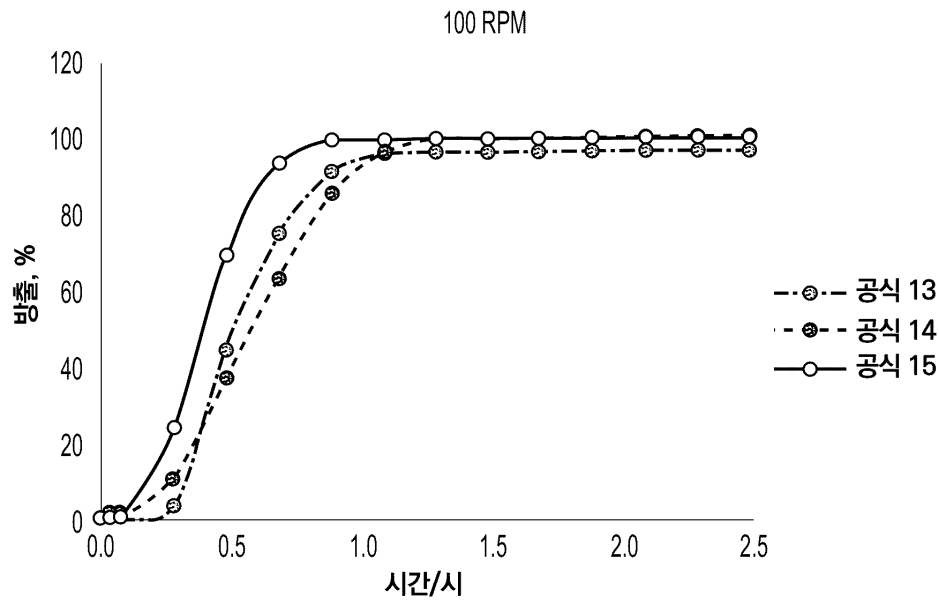


도면6

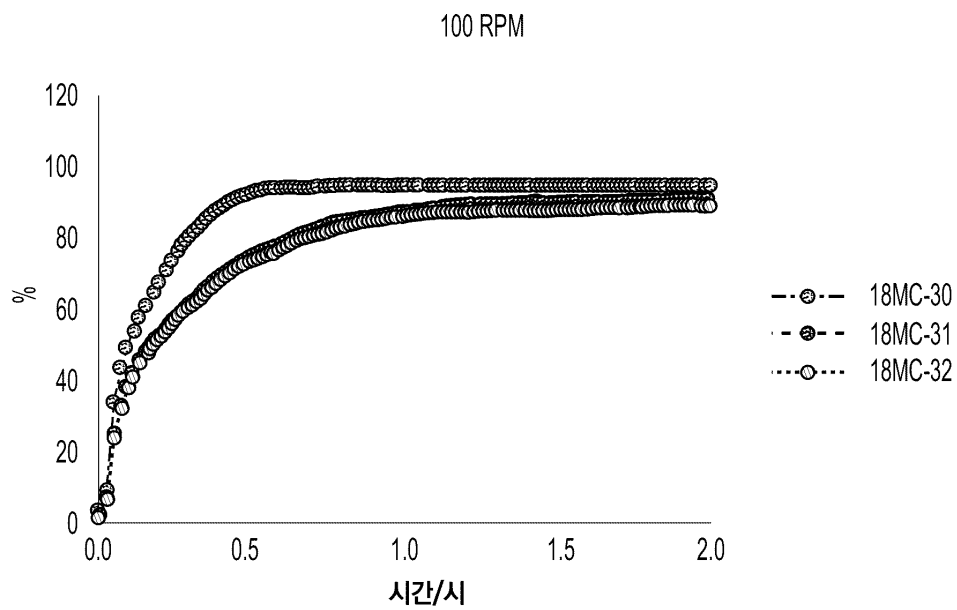
90% 방출까지의 시간(시)에 대한 주효과 플롯
적합 평균



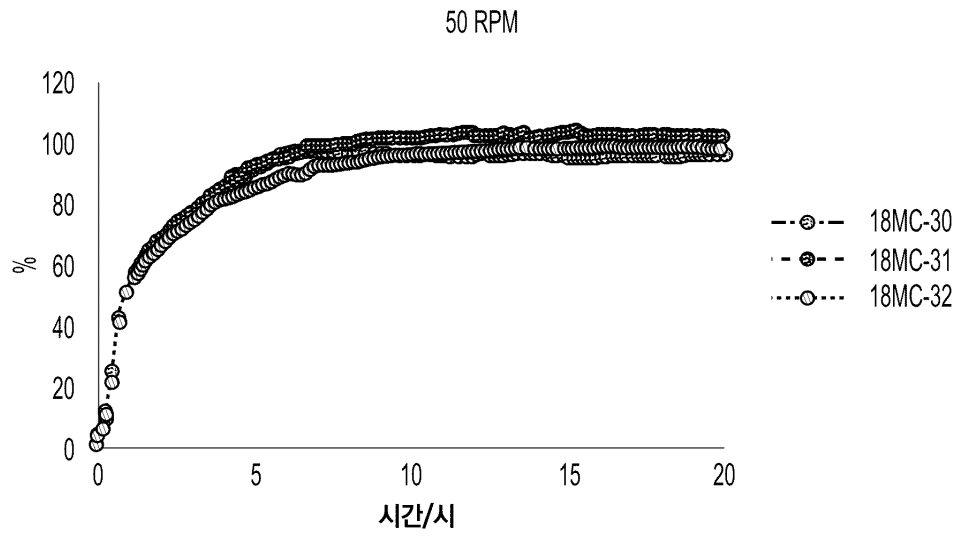
도면7



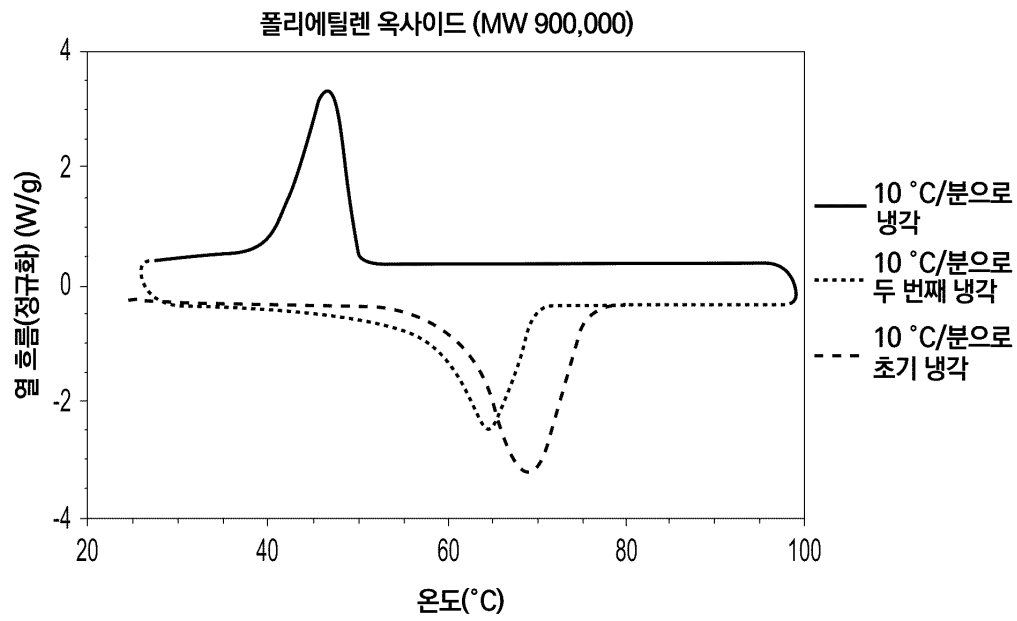
도면8



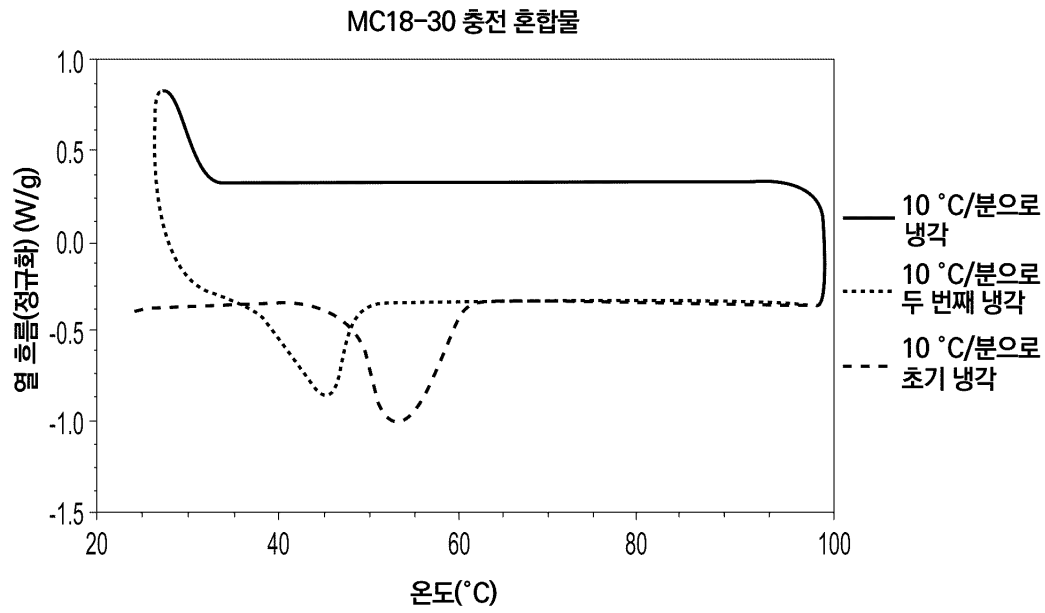
도면9



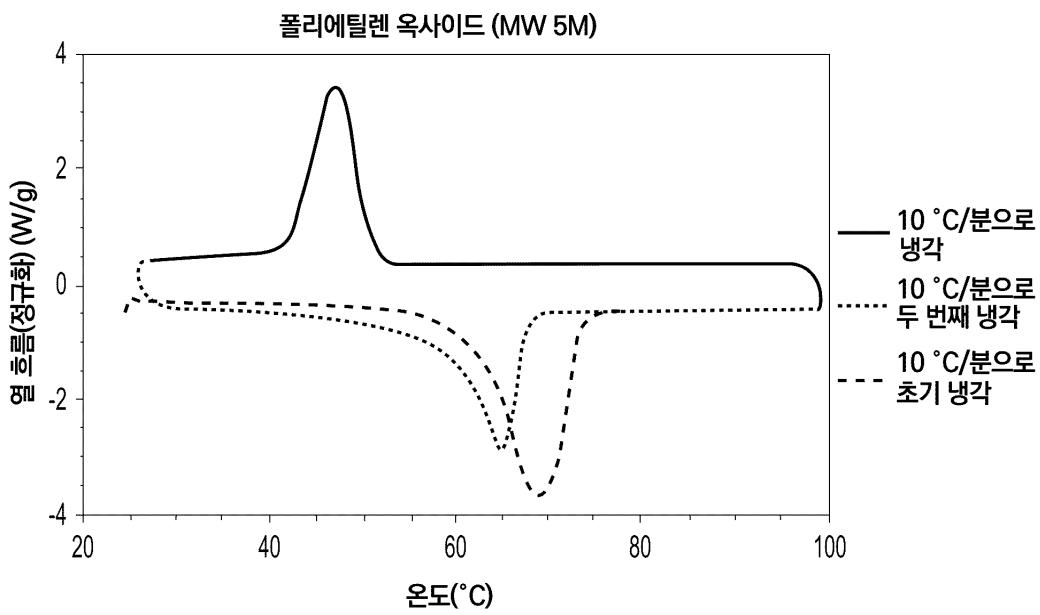
도면10



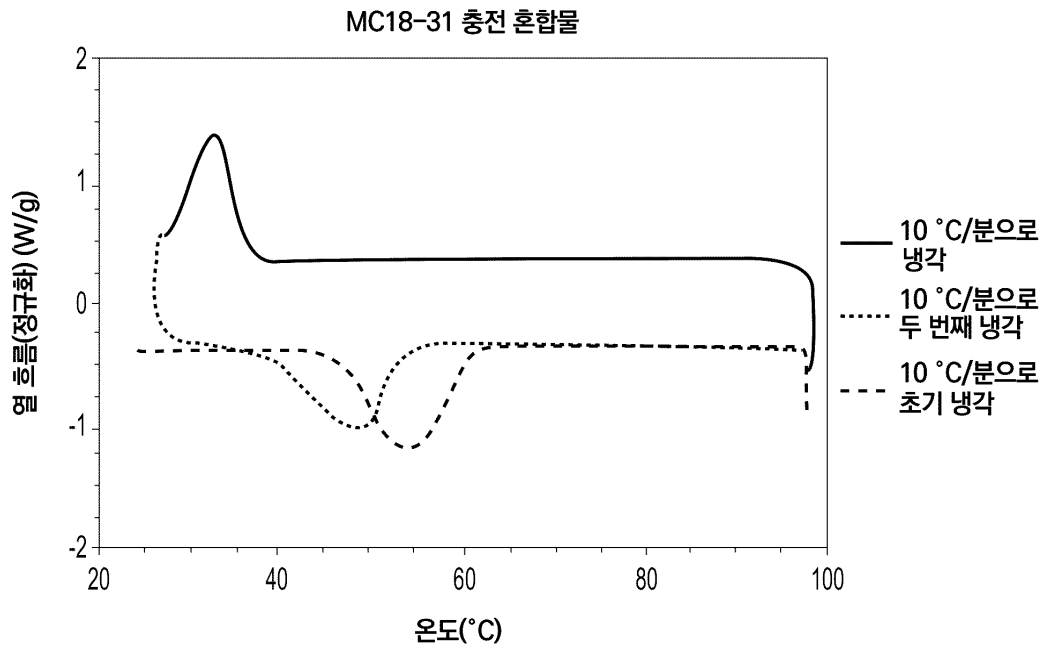
도면11



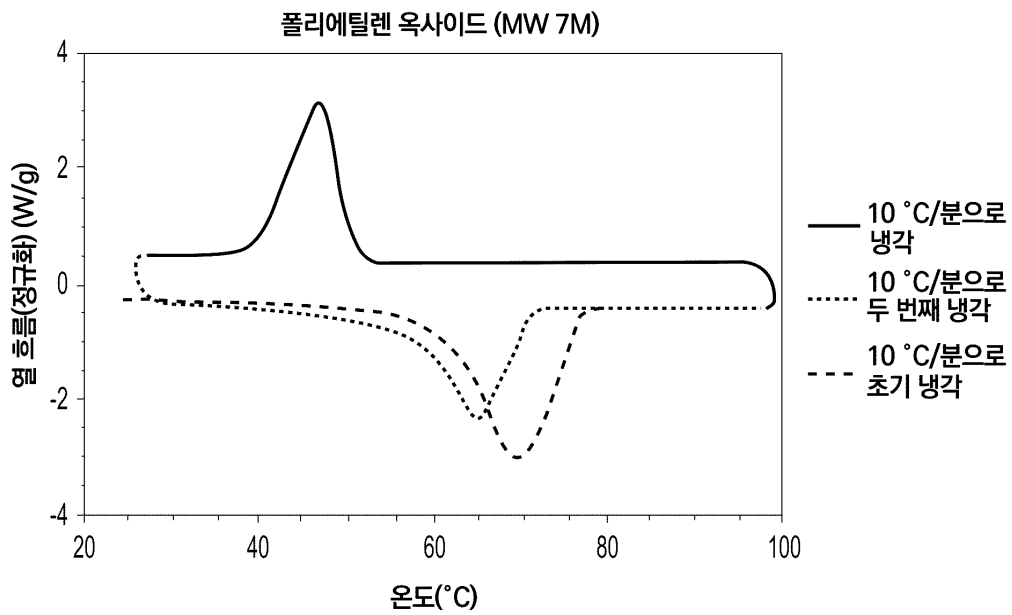
도면12



도면13



도면14



도면15

