



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0118452  
A61K 9/16 (2006.01) (43) 공개일자 2006년11월23일

(21) 출원번호	10-2006-7008414	(87) 국제공개번호	WO 2005/032513
(22) 출원일자	2006년04월28일	국제공개일자	2005년04월14일
심사청구일자	없음		
번역문 제출일자	2006년04월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2004/033058		
국제출원일자	2004년09월30일		

(30) 우선권주장 60/507,810 2003년10월01일 미국(US)

(71) 출원인 와이어쓰  
미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우편번호 07940-0874)

(72) 발명자 벤카타 라마나 라오 스리프리야  
미국 뉴 저지주 09930 이셀린 우드브릿지 커먼스 웨이 1006  
샤 세트 엠  
미국 뉴 저지주 07936 이스트 하노버 오리 코트 드라이브 1  
타타푸디 하누만타라오  
미국 뉴욕주 10901 서편 로너건 드라이브 69  
사운더스 리차드 윌리엄  
미국 뉴욕주 10964 팔리사데스 우즈 드라이브 4  
포지 마디  
미국 뉴 저지주 07960 모리스타운 듀크스 코트 드라이브 1  
나지 아윈더  
미국 뉴욕주 10984 티엘스 로커스트 드라이브 9  
신 샤일레쉬  
미국 뉴욕주 10954 바도니아 노즐린 코트 4  
햇산 수문 에이  
미국 뉴욕주 10950 몬로에 미드웨이 드라이브 20

(74) 대리인 김영관  
홍동오

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 판토프라졸 복합 미립자 제제

(57) 요약

비위관 및 위루관(gastromy tube)에 접촉되지 않는 판토프라졸 나트륨 복합 미립자(multiparticulate)가 개시된다. 판토프라졸 복합 미립자는 판토프라졸 또는 이의 에난티오머 또는 이의 염, 계면활성제 및 붕해제를 포함하는 구형 코어, 하이

드록시프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스) 및 물로 이루어진 하위 피복물(sub coat), 하위 피복물 위의 장용 피복물, 및 장용 피복물 위의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스) 및 물로 이루어진 최종 밀봉 피복물을 갖는다.

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

판토프라졸 또는 이의 에난티오머 또는 이의 염 또는 수화물, 1종 이상의 계면활성제, 1종 이상의 붕해제 및 약 1 내지 약 2%(w/w)의 물을 포함하는 구형 코어와, 구형 코어의 약 15 내지 약 45%(w/w) 범위의 메타크릴산 및 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 코어 위의 장용 피복물을 포함하고, 직경 약 1mm의 평균 크기를 갖는, 위장 조건하에서 서방출되고 중성 pH에서 신속히 방출되는 판토프라졸 복합 미립자(multiparticulate).

#### 청구항 2.

제1항에 있어서, 장용 피복물 위에 추가로 최종 밀봉 피복물을 포함하는 판토프라졸 복합 미립자.

#### 청구항 3.

제2항에 있어서, 최종 밀봉 피복물이 복합 미립자의 약 0.1 내지 10중량%로 포함되는 판토프라졸 복합 미립자.

#### 청구항 4.

제2항 또는 제3항에 있어서, 최종 밀봉 피복물이 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스)를 포함하는 판토프라졸 복합 미립자.

#### 청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 코어 위에 추가로 초기 밀봉 피복물을 포함하는 판토프라졸 복합 미립자.

#### 청구항 6.

제4항에 있어서, 초기 밀봉 피복물이 피복되지 않은 코어 복합 미립자의 약 2 내지 4%(w/w) 범위인 판토프라졸 복합 미립자.

#### 청구항 7.

제4항 또는 제5항에 있어서, 초기 밀봉 피복물이 하이프로멜로오스를 포함하는 판토프라졸 복합 미립자.

#### 청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 계면활성제가 피복되지 않은 코어의 약 2 내지 약 7중량%로 포함되는 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 9.**

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 계면활성제가 폴리소르베이트인 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 10.**

제9항에 있어서, 폴리소르베이트가 폴리소르베이트 80인 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 11.**

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 장용 피복물이 복합 미립자의 27.5 내지 32.5%(w/w)로 포함되는 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 12.**

제1항에 있어서, 장용 피복물이 복합 미립자의 중량을 기준으로 약 30%(w/w)의 유드라기트(Eudragit) L 30 D-55 피복물, 약 15%(w/w)의 탈크, 약 3%(w/w)의 트리에틸 시트레이트 및 pH 조절제를 포함하는 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 13.**

제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 판토프라졸 화합물이 구형 코어의 약 5 내지 50%(w/w) 범위로 존재하는 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 14.**

제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 코어가 판토프라졸 화합물을 피복되지 않은 복합 미립자 100mg당 판토프라졸 약 40mg에 상당하는 양으로 포함하는 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 15.**

제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 구형 코어가 pH 조절제 및 하이프로멜로오스를 추가로 포함하는 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 16.**

제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 봉해제가 미세결정성 셀룰로오스 및 크로스포비돈 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 17.**

제16항에 있어서, 미세결정성 셀룰로오스가 코어의 약 25 내지 약 30중량%로 포함되는 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 18.**

제16항 또는 제17항에 있어서, 크로스포비돈이 코어의 약 14 내지 약 16중량%로 포함되는 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 19.**

제1항에 있어서, 구형 코어가 본질적으로,

판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트 45%(w/w)

미세결정성 셀룰로오스 27%(w/w)

폴리소르베이트 80 5%(w/w)

크로스포비돈 15%(w/w)

하이프로멜로오스 2208 1%(w/w) 및

탄산나트륨 7%(w/w)

로 이루어지는 판토프라졸 복합 미립자.

**청구항 20.**

제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 따른 판토프라졸 복합 미립자 및 생리적으로 상용가능한 현탁 액체를 포함하는 현탁액을 포함하는 소아과 환자에 투여하기 위한 판토프라졸 제제.

**청구항 21.**

제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 따른 판토프라졸 복합 미립자를 포함한 캡슐.

**청구항 22.**

제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 따른 판토프라졸 복합 미립자를 포함한 호일 패킷(foil packet).

**청구항 23.**

제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 따른 판토프라졸 복합 미립자 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 판토프라졸을 필요로 하는 사람의 치료 방법.

**청구항 24.**

판토프라졸 또는 이의 에난티오머 또는 이의 염, 계면활성제 및 붕해제를 포함하고 약 1 내지 약 2%(w/w)의 물을 함유하는 구형 코어를 압출 및 구형화를 통해 제조하는 단계,

구형 코어 위에 초기 밀봉 피복물을 복합 미립자의 약 1 내지 약 20%(w/w)로 도포하는 단계,

초기 밀봉 피복물 위에 메타크릴산 및 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 장용 피복물을, 15 내지 45%(w/w)의 건조 장용 피복물 중합체를 갖는 복합 미립자를 제공하는 양으로 도포하는 단계, 및

임의로 장용 피복된 구형 코어 위에 최종 밀봉 피복물을 복합 미립자의 약 1중량%로 도포하는 단계를 포함하는, 직경 약 1 mm 이하의 평균 크기를 갖는 판토프라졸 복합 미립자 제제의 제조 방법.

### 청구항 25.

제24항에 있어서, 구형 코어가 성분들을 저전단 혼합기에서 약 25rpm 내지 35rpm 범위의 저전단 조건하에 혼합함으로써 제조되는 방법.

### 청구항 26.

제25항에 있어서, 저전단 조건이 32rpm인 방법.

### 청구항 27.

제25항 또는 제26항에 있어서, 구형 코어가 약 40°C 이하의 저온에서 8 내지 72시간 동안 3.4% 내지 4.3%의 건조 손실율 (LOD; loss-on-drying)(%)로 건조되는 방법.

### 청구항 28.

제24항에 있어서, 탈크 층을 복합 미립자의 0.05 내지 0.1%(w/w)의 양으로 도포하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

### 청구항 29.

제24항에 있어서, 장용 코팅이 구형 코어 위에 현탁액으로서 분무되는 방법.

### 청구항 30.

제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 따른 판토프라졸 복합 미립자의 용도.

## 명세서

### 배경기술

판토프라졸, 즉 5-(디플루오로메톡시)-2-[(3,4-디메톡시-2-피리딜)메틸설피닐]-1H-벤즈이미다졸은 위벽 세포 내에 존재하는 효소인 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-아데노신 트리포스페이트(ATP) 억제제이다[산 펌프 또는 양자 펌프 억제제(PPI)로도 알려져 있다]. 이들 약물은 위벽 세포 내에서 양자 펌프의 설프하이드릴 그룹을 불활성화시킴으로써 수소 이온 분비를 감소시키는 활성 설프엔아미드 대사 산물로 변환된다. PPI는 일반적으로 낮은 pH에서 수용해도가 불량한 친유성의 약염기이다. 다수의 PPI는 낮은 pH 용액에서 불안정하고 신속한 산-촉매 분해를 일으키며 중성 또는 높은 pH에서 비교적 안정하다.

현재 시판 중인 나트륨 판토프라졸의 경구 제제는 단일 단위의 피복 정제이다. 예로서 코어, 중간층 및 외층으로 구성된 판토프라졸의 경구 제형을 개시한 미국 특허 제5,997,903호를 참조한다. 현재의 피복물은 정제가 위장관에 접촉되는 바람직하지 못한 경향을 갖는다.

복합 미립자(multiparticulate) 제제는 위장관 내에 분산되는 성질 때문에 단일 유닛 정제에 비해 감소된 음식 효과 및 위 배출 시간의 변화를 나타내고 그로써 감소된 개체간 및 개체내 변동성(inter and intra subject variability)을 제공한다 (Intl. Journal of Pharmaceutics 140 [1996] 229-235).

종래에 판토프라졸의 복합 미립자 제제를 개발하려는 몇 가지 시도가 있었으나 성공하지 못했다. 이들 시도로 얻어진 복합 미립자는 정제에 대해 생물학적으로 동등하지 않고 상대적 생체 이용율이 70%에 지나지 않는다. 논퍼렐 시드 코팅(non-pareil seed coating) 및 압출/구형화의 상이한 기술들을 사용한 또 다른 시도로 얻어진 생성물은 산 조건에서 적합한 방출을 제공하지 못한다. 또한, 이들 시도로 얻어진 생성물은 실온에서 보관시 탈색이 관찰되는 바와 같이 불안정하다.

#### 발명의 요약

본 발명은 개체간 및 개체내 변동성이 감소된 안정한 복합 미립자 판토프라졸 제제를 제공한다.

한 양태에서, 본 발명의 판토프라졸 복합 미립자는 판토프라졸 또는 이의 에난티오머 또는 이의 염 또는 수화물, 1종 이상의 계면활성제, 1종 이상의 붕해제 및 약 1 내지 약 2%(w/w)의 물을 포함하는 구형 코어와, 구형 코어의 약 15 내지 약 45%(w/w) 범위의 메타크릴산 및 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 코어 위의 장용 피복물로 이루어지고, 직경 약 1 mm의 평균 크기를 갖는다.

유리하게, 본 발명의 복합 미립자 제제는 실온의 보관 조건하에서 12개월 이상 안정하다. 현재까지 유효한 12개월 실온 데이터 및 6개월 40°C/75% 상대 습도(RH) 데이터를 사용한 추세 분석을 근거로, 본 발명의 복합 미립자는 2년 이상의 저장 수명을 가질 것이다. 전형적으로, 본 발명의 복합 미립자 제제는 저장 중에 그의 효능의 90% 내지 110%를 유지하는 경우 안정하다고 간주된다.

본 발명의 판토프라졸 복합 미립자 제제는 장벽, 비위관 및 위루관(gastroly tube), 및 파우치 재료에 들러붙는 경향이 적고, 따라서 약물을 약물 방출 부위에 예측 가능하게 전달할 수 있다. 또한 위장 통증 완화를 위한 신속한 작용 발현을 제공하고 연장된 작용 기간을 갖는다. 이 제제는 소아과 환자 및 고형 음식을 삼키기 어려운 환자에게 투여될 수 있다. 이 제제는 비위관 및 위루관을 통한 약물 전달도 허용한다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 알칼리 pH 환경에서 판토프라졸 나트륨과 상용가능한 부형제 및 계면활성제(예: 폴리소르베이트 80)의 독특한 조합을 갖는 판토프라졸의 복합 미립자 제제를 제공한다. 또한, 본 발명은 과립화 중에 낮은 전단을 이용하고 건조 중에 낮은 온도를 이용하는 복합 미립자의 제조 방법을 제공한다. 이 방법은 본 발명의 복합 미립자의 코어의 안정성에 기여한다.

한 측면에서, 본 발명은 위장 조건하에서는 서방출되고 중성의 pH, 즉 저부 위장관에서는 빠른 방출을 갖는 복합 미립자 제제를 제공한다.

본 발명의 나트륨 판토프라졸의 복합 미립자 제제는 환자에게 향상된 판토프라졸 전달계를 제공한다. 현재 시판 중인 제제는 일체형의 단일 정제이다. 캡슐 또는 호일 패킷(foil packet)에 사용하기에 적합한 본 발명의 복합 미립자의 제제는 압출/구형화 및 피복 기술에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 복합 미립자의 조성물과 장용 피복물(예: 유드라기트(Eudragit))은 낮은 pH(~1)에서는 서방출되고 중성의 pH(~7)에서는 신속히 방출된다. 이것은 환자에서 더욱 신속한 혈중 약물 농도를 제공하고, 따라서 더욱 빠른 작용 개시를 제공한다. 개(dog)의 데이터로부터 얻은 결과를 근거로 일체형 단일 정제의  $T_{lag}$  값에 비해 복합 미립자 제제의  $T_{lag}$  값이 더 작다는 것은 복합 미립자 제제의 작용 개시가 더 빠르다는 것을 나타낸다.

복합 미립자 제제를 사용하면 투여 전에 현탁 액체에 구체를 분산시키거나 사과 소스와 같은 낮은 pH의 액체 중에 살포/분산시킴으로써 소아과 환자 및 삼킴에 문제가 있는 환자에의 투여가 용이해진다. 현탁 액체는 투여 전에 분말 재료의 배합물을 물과 혼합시켜서 제조할 수 있다. 캡슐 또는 파우치 또는 다른 용기 내의 더 작은 크기의 복합 미립자도 비위관 또는 위루관을 통해 투여될 수 있다.

이 제제는 현재 시판되는 정제에 비해서 GI 통증의 완화가 더욱 빠르고 작용 기간이 연장된다(서방출).

## I. 본 발명의 복합 미립자

적합하게, 복합 미립자는 약 0.1mm 내지 2mm, 또는 0.5mm 내지 1.5mm, 또는 0.7mm 내지 1.25mm, 또는 0.8mm 내지 1mm 범위이다. 한 양태에서, 본 발명의 조성물 중의 복합 미립자는 평균 약 1mm의 직경을 갖는다. 전형적으로, 본 발명의 복합 미립자는 비위관을 통한 통과가 용이하도록 크기가 약 1mm 이하이다.

본 발명의 복합 미립자는 적어도 구형 코어와 코어 위의 장용 피복물로 이루어진다. 코어와 장용 피복물 사이에 예를 들면 하이드록실프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스)의 피복물을 포함하는 초기 밀봉 피복물이 도포될 수 있다. 또한, 장용 피복물 위에 예컨대 하이드록실프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스)의 피복물인 최종 밀봉 피복물이 도포될 수 있다. 구형 코어는 적어도 판토프라졸 또는 이의 염 및 계면활성제로 이루어진다.

달리 언급이 없는 한 본 명세서에서 '판토프라졸'이란 5-(디플루오로메톡시)-2-[(3,4-디메톡시-2-피리딜)메틸설퍼닐]-1H-벤즈이미다졸 및 이의 에난티오머를 의미하며, '판토프라졸 화합물'은 판토프라졸 및 이의 에난티오머 및 염 및 수화물을 포함한다. 활성 화합물 판토프라졸은 그 제법이 유럽 특허 제166,287호에 설명되어 있으며 상표명 프로토닉스(Protonix<sup>®</sup>)로 상업적으로 구입가능하다. 약제학적으로 허용되는 판토프라졸의 염의 예로는 나트륨, 마그네슘 및 칼슘 등이 포함되고, 다른 것들은 본 명세서에 참조로서 기재하는 유럽 특허 제166,286호에 설명되어 있다. 적합한 염의 선택은 본 발명에서 제한되지 않는다. 한 양태에서 염은 나트륨이다. 전형적으로, 판토프라졸 화합물은 총 복합 미립자의 약 5 내지 50%(w/w), 더욱 바람직하게는 약 20 내지 45%(w/w)의 범위로 존재한다.

적합한 계면활성제는 당업자들에게 공지되어 있다. 그러나, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 80, 및 이들 성분의 혼합물이 특히 바람직하다. 전형적으로, 계면활성제는 코어의 약 2 내지 약 7%(w/w), 바람직하게는 약 5%(w/w)의 양으로 코어 내에 존재한다. 다른 양태에서, 계면활성제는 약 5:3의 약물:계면활성제 비율(예: 판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트 대 나트륨 라우릴 설페이트) 내지 약 10:1의 약물:계면활성제 비율(예: 판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트 대 폴리소르베이트 80)로 존재한다. 유리하게, 복합 미립자 제제 내의 계면활성제는 습윤성을 향상시킴으로써 본 발명의 복합 미립자 제제로부터의 나트륨 판토프라졸의 방출 및 흡수 속도와 정도를 향상시키는 것으로 밝혀졌다.

구형 코어는 붕해제, pH 조절제, 및 임의로 결합제 또는 하이드록실프로필 메틸셀룰로오스(예: 하이프로멜로오스 2208)와 같은 다른 부형제를 추가로 함유할 수 있다. 적합하게, 코어에 존재하는 붕해제(들)의 총량은 약 15 내지 약 80%(w/w), 또는 약 20 내지 약 70%(w/w), 또는 약 25 내지 약 45%(w/w), 또는 약 30 내지 약 42%(w/w)의 양이다. 한 양태에서, 결합제에 대한 약물의 총량은 약물:결합제의 중량비 약 50:1 내지 약 40:1의 비율로 표시된다. 제제 중의 pH 조절제의 총량은 복합 미립자의 약 0.1 내지 약 10%(w/w), 또는 약 1 내지 약 8%(w/w), 또는 약 3 내지 약 7%(w/w)이다. 그러나, 이들 백분율은 필요에 따라 또는 당업자의 의도에 따라 조절될 수 있다.

붕해제는 예컨대 셀룰로오스 및 크로스포비돈 등을 포함하는 다른 공지된 붕해제로부터 선택될 수 있다. 한 양태에서, 붕해제는 미세결정성 셀룰로오스 및 크로스포비돈 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 결합제는 예컨대 셀룰로오스 및 포비돈 등을 포함하는 공지된 결합제들로부터 선택될 수 있다. 한 양태에서 결합제는 하이드록실프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스)이다. 적합한 pH 조절제는 예컨대 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼슘, 탄산리튬 등을 포함한다. 또 다른 적합한 성분은 당업자에게 쉽게 이해될 것이다.

한 양태에서, 구형 코어는 피복되지 않은 건조 코어(w/w)를 기준으로 약 45중량%의 판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트(약 40%의 유리된 판토프라졸), 약 25 내지 30%, 바람직하게는 약 27중량%의 미세결정성 셀룰로오스, 약 4 내지 6%, 바람직하게는 약 5%의 폴리소르베이트 80, 약 14 내지 16%, 바람직하게는 약 15%의 크로스포비돈, 약 0.5 내지 2%, 바람직하게는 약 1%의 하이프로멜로오스 2208, 약 5 내지 8%, 바람직하게는 약 6.5%의 탄산나트륨을 함유한다. 한 양태에서, 구형 코어는 다음 성분들을 함유한다.

판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트 45.24%(w/w)

미세결정성 셀룰로오스 27.25%(w/w)

폴리소르베이트 80 5%(w/w)

크로스포비돈 15%(w/w)

하이프로멜로오스 2208 1%(w/w)

탄산나트륨 6.5%(w/w)

다른 양태에서, 구형 코어는 다음 성분들을 함유한다.

성분 양/캡슐 복합 미립자 총 중량 기준의 %(w/w)

판토프라졸 나트륨 45.11 21.911

세스퀴하이드레이트

미세결정성 셀룰로오스, 27.39 13.304

NF/EP (Avicel PH 101)

폴리소르베이트 80, NF 5.00 2.429

식물성 원료

크로스포비돈, NF 15.00 7.286

(Polyplasdone XL)

HPMC USP/EP (Methocel) K3 1.00 0.486

탄산나트륨, NF 6.50 3.157

정제수, USP/BP/EP 습윤 덩어리를 만들기 위해 충분한 양

합계 100.00mg 48.573

아래에 설명되는 건조 공정 중에 코어로부터 수분이 제거되지만, 코어는 바람직하게는 약 1중량% 내지 약 2%(w/w)의 물을 보유한다. 이론에 구애되지 않길 바라며 본 발명자들은 상기 물 함량이 복합 미립자 판토프라졸 제조에 있어서 실패한 종래 기술에 비해 복합 미립자의 안정성에 기여한다고 믿는다.

임의로, 장용 피복물을 피복하기 전에 초기 밀봉 피복물(또는 하부 피복물(sub coat))을 코어에 직접 도포할 수 있다. 이 밀봉 피복물의 성분들은 당업자에 의해 변경될 수 있으나, 특히 적합한 초기 밀봉 피복물은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스) 및 물로 이루어진다. 예를 들면, 적합한 초기 밀봉 피복물은 7.5%(w/w) 하이프로멜로오스 용액으로서 도포될 수 있다. 전형적으로, 이러한 밀봉 피복물은 피복되지 않은 코어의 약 2 내지 약 4%(w/w), 또는 피복된 복합 미립자의 약 1 내지 약 2%(w/w) 범위이다.

한 양태에서, 하부 피복물을 갖는 복합 미립자는 다음 성분들을 함유한다.

성분 양/캡슐 복합 미립자 총 중량 기준의 %(w/w)



하부 피복물 4.00mg 1.943

판토프라졸 나트륨 펠릿 100.00mg 48.573

(펠릿 100mg당 판토프라졸 40mg)

하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 4.00mg 1.943

2910, USP, 6cps

정제수, USP/BP/EP 9.33mg\*

\* 공정 중에 제거됨

합계 104.00mg 50.516

장용 피복물은 초기 밀봉 피복물(존재하는 경우) 위에 도포되거나, 피복되지 않은 구형 코어에 직접 도포된다. 적합하게, 장용 피복물은 복합 미립자의 약 15 내지 45%(w/w), 또는 약 20 내지 약 30%(w/w), 또는 약 25 내지 30%(w/w)의 양으로 코어를 피복하도록 도포된다. 한 양태에서, 장용 코팅은 복합 미립자의 약 27.5 내지 32.5%(w/w)이다. 적합하게, 장용 피복물은 상업적으로 구입가능한 유드라기트(Eudragit) L 30D-55와 같은 메타크릴산 및 메타크릴레이트의 공중합체인 생성물을 함유한다. 한 양태에서, 장용 피복물은 유드라기트 L 30D-55, 탈크, 트리에틸 시트레이트, 수산화나트륨 및 물로 이루어진다. 더욱 구체적으로, 장용 피복물은 복합 미립자의 약 30%(w/w)의 유드라기트 L 30D-55 피복물; 약 15%(w/w)의 탈크, 약 3%(w/w)의 트리에틸 시트레이트; 수산화나트륨과 같은 pH 조절제 및 물을 함유할 수 있다. 장용 피복물에 사용하기에 적합한 다른 재료는 예컨대 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 등으로부터 선택될 수 있다.

한 양태에서, 본 발명의 복합 미립자에는 다음과 같은 코어 위의 하부 피복물 및 장용 피복물이 제공된다.

성분 양/캡슐 복합 미립자 총 중량 기준의 %(w/w)

코어 + 하부 피복물 100.20mg 48.67

유드라기트 L 30D-55 208.00mg 30.309

62.40(고형분)

탈크, USP, Altalc 500V 31.20mg 15.155

수산화나트륨, NF 9.30mg 0.175

1N 용액 0.36(고형분)

트리에틸 시트레이트, PG/NF 6.24mg 3.031

정제수, USP/BP/EP 183.38mg\*

\* 공정 중에 제거됨

합계 204.20mg 99.186

한 양태에서, 장용 피복된 복합 미립자는 최종 밀봉 피복물로 추가로 피복될 수 있다. 적합하게, 이 최종 밀봉 피복물은 피복된 복합 미립자의 약 0.1 내지 10%(w/w), 또는 0.1 내지 약 5%(w/w), 또는 약 0.2 내지 약 4%(w/w)의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함한다.

한 양태에서, 물 중의 복합 미립자의 0.5 내지 1%(w/w)의 양인 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스의 최종 밀봉 피복물이 장용 피복물 위에 도포된다. 이후, 탈크의 피복물이 임의로 최종 밀봉 피복물 위에 약 0.05 내지 약 1%(w/w), 바람직하게는 0.1 내지 0.5%(w/w)의 양으로 도포될 수 있다.

한 양태에서, 본 발명의 복합 미립자 제제는 시험/대조의 기하학적 평균 AUC 비율 89 내지 94를 84 내지 100의 90% 신뢰 구간으로 달성하거나, 시험/대조의 기하학적 평균 C<sub>max</sub> 비율 62 내지 66을 56 내지 74의 90% 신뢰 구간으로 달성하거나, 다음과 같은 시험관내 용해 프로파일을 달성한다.

배질	시간	약물 방출률(%)			표적
		초기	6개월 @ 25C/60%RH	6개월 @ 40C/75%RH	
산 (pH 1.0)	2 시간	0.33	0.45	0.6	NMT 10%
후속의 완충액 (pH 6.8)	3분	-	0.91	0.85	-
	6분	-	3.61	1.83	-
	9분	-	52.25	16.45	-
	12분	-	89.65	75.15	-
	15분	101.58	97.15	91.92	-
	30분	105.29	100.67	98.96	-
	45분	105.29	100.57	99.14	NLT 75%
	60분	105.06	100.52	99.07	-

다른 양태에서, 본 발명의 복합 미립자 제제는 5451 내지 5629ng.h/ml의 평균 AUC 및 1865 내지 1929ng/ml의 평균 C<sub>max</sub> 또는 다음과 같은 시험관내 용해 프로파일을 달성한다. 그러나, 본 발명은 이들 대표적인 프로파일에 제한되지 않는다.

배치	산 2시간	약물 방출률(%) *		
		완충액(분)		
		15	30	45
초기	0.08	101.77	107.44	107.38
6개월 @40C/75%RH	0.73	95.44	101.12	101.21
12개월 @25C/60%RH	0.30	96.11	101.92	102.20

\*설명: 2시간에서의 산 - 10.0% 이하; 45분에서의 완충액 - 75% 이상

이론에 구애되지 않길 바라며 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스의 최종 밀봉 피복층은 점막 점착성의 유드라기트 층과 상부 위장관 사이의 접촉을 감소시키기 위한 물리적 장벽을 제공하여 위장관 내의 적절한 pH 환경에 복합 미립자를 확실하게 전달함으로써 약물의 효과적인 방출 및 흡수를 가능하게 한다고 믿어진다. 또한, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스의 최종 밀봉 피복층은 복합 미립자에 점착 방지 특성을 부여하고, 따라서 복합 미립자는 파우치 재료 및/또는 비위관에 점착되지 않는다. 본 발명의 복합 미립자는 비위관 및 음식 부형물, 특히 산성의 음식 부형물을 통해 투여하기에 유용하다.

## II. 본 발명의 복합 미립자 제제의 제조 방법

다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 복합 미립자 제제의 제조 방법을 제공한다.

전형적으로, 피복되지 않은 판토프라졸 화합물은 다음과 같이 제조된다. 1종 이상의 판토프라졸 화합물 및 결합제를 포함하는 건조 성분을 적합한 혼합기를 사용하여 저전단 조건하에 건조 배합한다. 적합한 저전단 조건은 예컨대 호바트(Hobart) 혼합기를 사용하여 약 25rpm 내지 35rpm, 가장 바람직하게는 32rpm으로 쉽게 달성될 수 있다. 그러나, 당업자

는 상이한 장치를 사용하여 선택된 장치에 적합한 저전단 설정값으로 rpm을 조절함으로써 유사한 저전단 조건을 달성할 수 있을 것이다. 임의로, 이 단계에서 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 크로스포비돈을 대체하거나 추가로 포함시킬 수 있다. 임의로, pH 조절제를 이 단계에서 포함시킬 수 있다.

이어서, 액체 성분, 예를 들면 계면활성제 및 물을 저전단 조건하에 혼합시킴으로써 과립화된 생성물을 수득한다. 적합한 저전단 조건은 예컨대 호바트 혼합기를 사용하여 약 25rpm 내지 35rpm, 가장 바람직하게는 32rpm으로 쉽게 달성될 수 있다. 그러나, 당업자는 상이한 장치를 사용하여 선택된 장치에 적합한 저전단 설정값으로 rpm을 조절함으로써 유사한 저전단 조건을 달성할 수 있을 것이다. 그런 후 과립을 적합한 장치(예: NICA 압출기/과립화기)를 통해 압출 및 구형화하고, 생성된 구체를 저장하기 전에 건조, 선별 및 임의로 배합한다.

본 발명자들은 본 발명의 복합 미립자를 저온에서 건조시킬 때 화합물의 안정성에 상당한 이점이 제공된다는 사실을 발견하였다. 바람직하게, 본 발명의 판토프라졸 복합 미립자의 구형 코어는 3.4% 내지 4.3%의 건조 손실율(LOD; loss-on-drying)로 건조된다. 본 명세서에서 저온 건조는 약 40°C를 넘지 않는 온도에서 10 내지 12시간 동안 의미를 의미한다. 건조 조건이 상기 온도 및 시간을 초과하면 불안정성을 초래하는 불순물이 관찰된다. 한 양태에서, 코어의 건조는 35°C 내지 40°C, 또는 약 37°C 내지 39°C 범위에서 약 8 내지 72시간 동안 수행한다. 다른 양태에서, 코어는 약 40°C에서 10 내지 12시간 동안 건조된다. 적합하게, 피복층이 상술한 바와 같이 도포된 경우 다수의 피복층에 대한 건조 온도도 상기 범위에 속한다.

임의로, 피복되지 않은 복합 미립자에 친수성 중합체의 초기 밀봉 피복물을 도포할 수 있다. 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 정제수로 이루어진 초기 밀봉 피복물을 유체층 피복기를 사용하여 예컨대 분무에 의해 도포할 수 있다.

장용 피복물은 피복되지 않은 구형 코어, 즉 피복되지 않은 복합 미립자에 직접 도포하거나 초기 밀봉 피복물 위에 도포할 수 있다. 상술한 바와 같은 장용 피복물은 전형적으로 유체층 워스터(wurster) 피복기를 사용하여 도포한다.

한 양태에서, 장용 피복물 위에 최종 밀봉 피복물을 도포하고, 임의로 복합 미립자를 적합한 포장 단위에 충전하기 전에 최종 단계에서 탈크를 사용한다.

본 발명의 복합 미립자는 목적하는 전달 경로에 따라서 예컨대 과립, 펠릿, 비드, 미니탭(minitabs), 소구체, 비드렛(beadlet), 마이크로캡슐, 밀리스피어(millispheres), 나노캡슐, 마이크로스피어, 작은 판, 정제 및 캡슐을 포함한 적합한 형태를 가질 수 있다.

### III. 제제, 키트 및 전달 방법

다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 판토프라졸 복합 미립자를 함유한 제품을 제공한다.

적합하게, 본 발명의 복합 미립자 조성물은 환자가 적합한 양의 판토프라졸, 예를 들면 5mg 내지 200mg, 약 10mg 내지 약 100mg, 또는 약 40mg(유리된 판토프라졸을 기준으로 측정)의 판토프라졸을 복용하도록 제형화된다. 바람직하게, 제제는 적합한 투여량이 단일 투여 단위로 전달되도록 제조된다. 이들 용량은 적합한 기간, 예를 들면 4주 내지 8주 동안 매일 투여될 수 있으며, 예컨대 3일 내지 3주와 같이 더 짧은 기간, 또는 1주 내지 3개월, 또는 6개월 이상과 같이 더 긴 기간 동안 투여될 수도 있다. 이들 조성물은 단독으로 전달되거나 산 중화물 또는 다른 적합한 성분과 함께 전달될 수 있다.

한 양태에서, 본 발명은 표 VI에 열거된 바와 같은 프로토닉스(Protonix<sup>R</sup>) 40mg 정제에 적어도 생물학적 동등성인 곡선하 면적(AUC) 및 C<sub>max</sub>를 달성하는 판토프라졸 복합 미립자의 유효량을 투여함으로써 사람을 치료하는 방법을 제공한다.

한 양태에서, 판토프라졸 복합 미립자는 환자 또는 그의 보호자가 사용하도록 포장된다. 예컨대, 복합 미립자는 호일 또는 다른 적합한 포장재 안에 포장될 수 있으며 환자가 소비하는 음식물(예: 사과 소스 및 다른 산성의 음식 부형물) 또는 음료 안에 혼합되기에 적합하다.

본 발명의 판토프라졸 복합 미립자 제제는 위식도 역류성 질환(GERD), 위 및 십이지장 궤양, 및 졸린거-엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군을 치료하는 데에 유용하다.

다른 양태에서, 판토프라졸 복합 미립자는 생리학적으로 사용가능한 현탁 액체에 현탁된다.

또 다른 양태에서, 판토프라졸 복합 미립자는 경구 전달을 위한 캡슐, 캡슐릿(caplets) 등에 충전된다.

다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 판토프라졸 복합 미립자 유효량을 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

하기 실시예는 본 발명의 특정 양태를 예시하는 것으로 본 발명을 제한하지 않는다.

## 실시예

### 실시예 1 - 판토프라졸 나트륨 복합 미립자 제제

NICA 압출기/구형화기를 사용하여, 초기 제제 개발 중에, 피복되지 않은 복합 미립자의 원형을 여러 개 제조하여 현재 프로토닉스(20mg 및 40mg) 정제로서 구입가능한 피복되지 않은 판토프라졸 나트륨 정제와 유사하거나 더 빠른 목적하는 즉각적 방출 프로파일을 수득한다. 5 내지 28.5%의 봉해제 크로스포비돈 및 0.5 내지 1%의 결합제 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스의 양을 4개의 배치에 대해 피복되지 않은 복합 미립자 제조 중에 평가한다.

#### A. 피복되지 않은 판토프라졸 나트륨 복합 미립자의 제조

더욱 구체적으로, 판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트, 미세 결정성 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스 2208), 크로스포비돈 및 탄산나트륨을 호바트 혼합기에서 건조 배합한다. 이어서, 폴리소르베이트 80, NF(식물성 원료) 및 정제수, USP를 호바트 혼합기에 첨가한다. 생성된 과립 생성물을 NICA<sup>R</sup> 압출기/구형화기에서 압출 및 구형화하고, 구체를 40°C 이하의 온도에서 트레이 건조시키고 체친 후 PK 배합기에 옮긴다. 최종 구체를 원통형 용기에 저장한다.

15% 봉해제 크로스포비돈 및 1% 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스 2208)를 갖는 1개의 배치(대략 200gm 배치)를 유사한 방출 프로파일을 갖는 원형으로서 선택한다. 이 배치로부터의 피복되지 않은 구체의 체 크기는 500 내지 1000미크론이다.

#### B. 원형 실험실 배치(배치 A)

상기 피복되지 않은 구체 약 100g을 유드라기트 L30D-55 및 하이프로멜로오스를 사용하여 3" 워스터 유체층 피복기로 피복하여 장용 피복된 복합 미립자를 수득한다.

이 배치를 위한 피복 중에, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) 초기 밀봉 피복물의 양은 피복되지 않은 복합 미립자의 4중량%이다. 사용되는 건조 중합체 유드라기트 L 30D-55의 %(w/w)는 22.16%이다. 피복물 배치에서, 탈크는 현탁액의 일부가 아닌 건조 분말로서 피복 챔버에 도입된다. 이것은 100g 배치를 피복하는 데에 사용되는 노즐 크기(0.5mm)가 작아서 막힘이 일어날 수 있기 때문이다. 실험실 배치에 사용되는 탈크 및 트리에틸 시트레이트의 양은 이어서 제조되는 임상적 배치에 비해 더 적다. 복합 미립자를 충전 중량 206mg으로 크기 #2 HPMC 캡슐 안에 수동으로 충전시킨다. 캡슐을 0.1N HCl 및 pH 6.8 인산염 완충액 중에서 시험관내 시험한다. 목적한 대로 2시간 내에 1% 미만이 산 매질 내로 방출되고 80% 이상이 45분 내에 염기성 매질 내로 방출된다.

이들 캡슐을 개에게 시험한다. C<sub>max</sub> 및 AUC를 현재 시판 중인 프로토닉스 20mg 정제에 비교한다(또한 값은 40mg 강도로 외삽한다). 이들 복합 미립자는 목적한 대로 pH 6.8 인산염 완충액 내에서 현재의 프로토닉스 정제에 비해 훨씬 더 빠른 속도로 약물을 방출한다. 최종 밀봉 피복물은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스) 및 물을 포함한다. 이 배치를 투명한 유리 바이알 내에 구체로서 포장하고 가속화 조건(30°C/65% 상대 습도(RH) 및 40°C/75% RH)에서 안정하게 보관한다. 안정성을 3개월 동안 관찰한다. 효능 및 용해 결과를 표 I에 기재한다. 복합 미립자는 3개월 동안 안정하며 각각의 안정성 시간점에서 캡슐 안에 충전된 복합 미립자의 40mg 등가 용량은 모든 용해 및 안정성 기준을 만족시킨다.

용해는 저장된 구체를 캡슐 셸 안에 충전시키고 0.1N HCl에 용해(2시간에서의 표적 방출: 10% 이하)시킨 후 pH 6.8 인산염 완충액에 용해(45분에서의 표적 방출: 75% 이상)시킴으로써 시험한다. 허용 기준은 추가로 라벨 클레임(label claim)의 90 내지 110%의 강도를 추가로 필요로 한다.

**[표 I]**

투명한 유리 바이알 내의 복합 미립자의 안정성

시험	시간	강도 % 라벨 (HPLC)	용해-방출 백분율 (평균)	
			0.1 N HCl	인산염 완충액에서의 2차 용해
초기		100.0%	0.9%	91.6%
주위 실온	1 개월	97.2%	0.8%	88.5%
	7 개월	108.5%	0.8%	94.1%
30 °C/60% RH	1 개월	99.3%	0.5%	83.4%
	2 개월	98.3%	NA	NA
	3 개월	104.4%	0.7%	82.2%
40 °C/75% RH	1 개월	95.4%	0.7%	86.1 <sup>1</sup>
	2 개월	97.3%	NA	NA
	3 개월	102.7%	0.7%	89.4%

<sup>1</sup> 1개의 캡슐-78% 방출됨.

실시에 2 - 피복된 판토프라졸 나트륨 복합 미립자 제제 (배치 B)

실험실 배치 A를 기준으로 하여, 추가로 1400g의 대용량 배치를 7" 워스터 유체층 피복기를 사용하여 제조한다. 이 배치를 위한 피복 중에, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 초기 밀봉 피복물의 양은 피복된 배치 A의 경우 4%인데 비해 피복되지 않은 복합 미립자의 2중량%이다. 사용되는 건조 중합체 유드라기트 L 30D-55의 %(w/w)는 22.16%(w/w)이다. 또한, 탈크는 더 큰 노즐 크기(1mm)를 사용하여 피복 현탁액에 직접 첨가한다.

0.1N 산 중의 피복된 복합 미립자의 초기 방출율은 높고(9.0%) 10%의 한계에 매우 근사하다. 이 배치(B)는 가속화 조건 (30°C/60% 상대 습도(RH) 및 40°C/75% RH)에서 시험시 안정성 및 용해 기준을 만족시키지 못한다. 이 배치로부터의 시험은 피복되지 않은 복합 미립자의 2%를 초과하는 초기 밀봉 피복물이 복합 미립자의 안정성을 향상시킨다는 사실을 나타낸다. 또한, 추가의 장용 중합체 부하는 공정이 대용량화될 때 산 매질 중의 방출을 조절하는 데에 유리할 수 있다.

실시에 3 - 판토프라졸 복합 미립자 대용량 배치의 제조

A. 기술적 배치

NICA 압출기/구형화기를 사용하여, 피복되지 않은 복합 미립자의 36kg 기술적 배치를 제조하고, 이 배치 20kg을 글라트 (Glatt) GPCG-15 장치로 장용 피복하여 피복된 복합 미립자 32kg 배치를 수득한다. 사용되는 건조 중합체 유드라기트 L 30D-55의 %(w/w)는 22.16%(w/w)이다. 이 배치를 충전 중량 156mg으로 크기 #3 HPMC 캡슐 안에 충전시킨다. 2시간에서의 0.1N HCl 중의 방출율은 목적인 10%보다 더 크다. 이것을 기준으로, 대규모 효과를 고려하여 임상적 배치를 위한 방식 및 공정에 최소의 조정을 수행한다.

B. 임상적 배치

습윤 과립 덩어리 12kg 하위(sub) 배치 2개를 NICA 압출기/구형화기를 사용하여 압출 및 구형화하여 습윤된 복합 미립자를 생성한다. 복합 미립자를 3.4% 내지 4.3%의 목적하는 LOD(%)로 10 내지 12시간 동안 40°C에서 트레이 건조시킨다. 배치를 선별하고, GPCG-15 장치내 피복의 균일성 및 완전성을 보장하기 위하여 피복되지 않은 복합 미립자 16kg만을 피복에 사용한다. 체질된 미피복 복합 미립자를 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 초기 밀봉 피복물로 피복한 후 유드라기트 L 30D-55 장용 피복물로 피복하고, 이어서 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 최종 피복물을 피복하여 33kg의 피복된 복합 미립자를 생성한다. 이 배치를 충전 중량 206mg으로 크기 #2 HPMC 캡슐 안에 충전시킨다.

2시간에서의 0.1N HCl 중의 방출율은 10% 한계보다 더 작고 45분에서의 pH 6.8 인산염 완충액 중의 값은 80% 한계보다 더 크다. 배치는 시험관내 방출 특성을 만족시킨다. 1개월 안정성 데이터는 복합 미립자가 40°C/75% RH에서 1개월 동안 안정하다는 사실을 보여준다. 현재, 이 배치는 실온에서 1년간, 40°C/75% RH에서 6개월간 안정하다. 1년 이상의 실온 조건에서의 안정성 연구가 진행 중이다. 이 배치의 1년 실온 안정성 결과를 하기 표 IIa 및 IIb에 기재한다.

구형 충전 캡슐은 pH 6.8 인산염 완충액 내에서 프로토닉스 40 mg 정제에 비해 더 빠른 시험관내 방출율(용해)을 갖는다.

[표 IIa]

판토프라솜 나트륨 구체-충진된 캡슐의 안정성, 40mg

시험	외관 및 설명	강도 (HPLC)	물 (KF)	순도		용해	
규격	백색 내지 회색 구체 또는 알콜성 용액 (마개 및 #2)	90.0-110.0% 라벨 클레임 (LC)	정보용	공지 또는 미지의 최대 단일 불순물 ≤0.5 (RRT)	공지 또는 미지의 총 불순물 ≤2.0	2시간 내에 0.1N HCl 중에 10% 이하로 용해. USP<724>에 따름	45분 내에 인산염 완충액 중에 75% 이상으로 용해. USP<724>에 따름
단위		%	%	%	%	%	%
초기	조건 충족	100.3	5.1	BRL	BRL	0	105
초기 (구체 단독) <sup>a</sup>						0	107
<b>25°C/60%RH</b>							
1개월	변화 없음	99.5	5.2	0.17 (1.39)	0.17	1	103
2개월	변화 없음	101.4	4.6	0.15 (1.38) <sup>b</sup>	0.23	0	101
3개월	변화 없음	101.2	4.5	0.17 (1.39)	0.17	0	100
6개월	변화 없음	101.3	4.5	0.18 (1.38) <sup>b</sup>	0.24	0	100
6개월 (구체 단독) <sup>a</sup>						0	112

[표 II b]

판토프라졸 나트륨 구체-충진된 캡슐의 안정성, 40mg

시험	외관 및 설명	강도 (HPLC)	물 (KF)	순도		용해	
				공지 또는 미지의 최대 단일 불순물 $\leq 0.5$ (RRT)	공지 또는 미지의 총 불순물 $\leq 2.0$	2시간 내에 0.1N HCl 중에 10% 이하로 용해. USP<724>에 따름	45분 내에 인산염 완충액 중에 75% 이상으로 용해. USP<724>에 따름
규격	백색 내지 회색 구유형 복합캡슐 (마복합캡슐 #2)	90.0-110.0% 라벨 클레임 (LC)	정보용	공지 또는 미지의 최대 단일 불순물 $\leq 0.5$ (RRT)	공지 또는 미지의 총 불순물 $\leq 2.0$	2시간 내에 0.1N HCl 중에 10% 이하로 용해. USP<724>에 따름	45분 내에 인산염 완충액 중에 75% 이상으로 용해. USP<724>에 따름
단위		%	%	%	%	%	%
9개월	변화없음	99.2	5.1	0.21 (1.40) <sup>b</sup>	0.33	0	101
9개월 (구체 단독) <sup>a</sup>						0	108
12개월	변화없음	99.1	5.1	0.08 (0.14)	0.23	0	102
12개월 (구체 단독) <sup>a</sup>						0	104

BRL - 기록 한계 이하(0.05%), RRT - 상대적 보유 시간  
 a: 초기 유효한 용해 결과는 판토프라졸 나트륨 구체 충전 캡슐, 40mg의 제조에 사용된 구체의 내부 배치인 판토프라졸 나트륨 구체, 40mg/206mg에 대해 제공된다.  
 b: RRT = 1.39에서의 불순물에 상응한다.

실시에 4 - 비글(beagle) 개에서의 배치 A 제제의 평가

나트륨 판토프라졸 복합 미립자 제제의 시험관내 방출 데이터는 현재 시판 중인 정제보다 더 빠른 방출을 나타낸다. 이것은 더욱 빠른 흡수 및 더욱 빠른 작용 개시를 제공한다. 개 데이터는 일체형 단일 정제에 비해 복합 미립자로부터의 나트륨 판토프라졸의 약물 농도가 더 빠르다는 사실을 명백하게 보여준다. 더욱 빠른 작용 개시는 위 통증 및 다른 위장(GI) 질환을 더욱 빨리 완화시켜준다.

판토프라졸 나트륨 제제를 비글 개에서 평가한다(n=5). 판토프라졸의 평균(SD) 약동학적 파라미터 및 상대적 생체 이용율을 하기 표 III에 기재한다.

예시된 바와 같이, 개에 투여된 나트륨 판토프라졸 복합 미립자 제제의 최적화되지 않은 실험실 배치는 현재 시판 중인 정제보다 더 적은 지연 시간을 나타낸다. 하기 표에서, AUC는 평균 농도를 프로토콜 시간에 대해 플로팅한 곡선 아래의 면적을 의미한다. C<sub>max</sub>는 투여 후 혈액 시료에서 관찰된 농도의 최대값을 의미한다. T<sub>max</sub>는 C<sub>max</sub>가 일어난 시간점을 의미한다. T<sub>lag</sub>는 투여 후 순환계에서 약물 유효량이 관찰되기 전까지의 시간을 의미한다. t<sub>1/2</sub>(hr)는 약물 소멸에 대한 반감기를 제공한다. 상대적 생체 이용율은 장으로부터 흡수된 생성물을 정맥내로 투여된 용량(100%로 가정)과 비교한 것이다.

[표 III]

판토프라졸의 평균(SD) 약동학적 파라미터 및 상대적 생체 이용률

파라미터	20mg 시판 정제 배치 A 판토프라졸 Na <sup>a</sup>	40mg 복합 미립자 캡슐 장용 피복물-판토프라졸 Na <sup>a</sup> 을 갖는 배치 A
AUC (µg*hr/mL)	16.3 (2.46)	17.3 (2.33)
Cmax (µg/mL)	11.7 (3.55)	7.10 (1.76)
Tmax (hr)	1.70 (0.84)	1.20 (0.27)
tlag (hr)	1.10 (0.91)	0.25 (0.18)
t <sub>1/2</sub> (hr)	0.62 (0.17)	0.77 (0.21)
상대적 생체 이용률	-	AUC: 106% <sup>b</sup> Cmax: 61% <sup>b</sup>

a: AUC 및 Cmax는 40mg 용량으로 표준화된다.  
b: 시판 정제에 대한 상대적 값

나트륨 판토프라졸 복합 미립자 제제의 개 데이터는 현재 시판 중인 정제와 유사한 AUC를 제공한다. 이론에 구애됨을 바라지 않으면서, 복합 미립자의 더욱 빠른 방출 및 유사한 AUC는 봉해제 크로스포비돈의 농도를 (정제 중의 농도에 비해) 더 낮추고 구제의 코어 내에 기능성 부형제 폴리소르베이트 80을 혼입시킴으로써 달성된다고 믿는다.

실시에 5 - 판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트:부형제 제제

이 연구는 판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트의 하이프로멜로오스 2208, 나트륨 라우릴 설페이트(SLS), 크로스포비돈 및 폴리소르베이트-80과의 상용성을 측정하기 위해 수행한다.

A. 연구 설계

연구는 2 세트의 시료로 이루어진다. 제1 세트는 약물과 부형제를 함유한다. 제2 세트는 약물, 부형제 및 약 2µl의 물을 함유한다. 약물 및 부형제와 함께 물을 함유시킨 이유는 추가로 존재하는 물이 상용불가능을 일으키는가를 보기 위함이다.

부형제를 하기 표에 지시된 비율로 약물과 혼합한다. 부형제와 약물을 유리 바이알에 계량한다. 이어서 바이알을 15초 동안 교반시킨다. 제2 세트의 시료도 마찬가지로 한다. 약 2µl의 물(실험실에서 피펫을 사용하여 첨가할 수 있는 최소량의 물)을 이 바이알에 첨가한다. 그런 후 바이알을 5초 동안 볼텍싱한다. 마지막으로, 제1 및 제2 세트의 바이알을 뚜껑을 덮고 안정성 챔버 안에 넣는다. 시험된 조건은 40°C/75% RH 및 51°C에서 3주간이다.

B. 결과

이 약물-부형제 상용성 시험의 결과를 하기 표 IV에 회수율(%)로서 기재한다. 상용가능 또는 상용불가능에 대한 선택 기준은 90 내지 110%의 회수율(%)을 기준으로 한다.



[표 IV]

약물:부형제 상용성 결과

부형제	약물:부형제 비율	회수율(%)			
		약물+부형제		약물+부형제+물	
		40°C/75%RH	51°C	40°C/75% RH	51°C
		3주	3주	3주	3주
대조군(약물 단독)	-	94.67	100.53	94.60	96.64
하이프로멜로오스 2208, USP, 3cps	10:1	99.209	93.248	93.811	97.421
나트륨 라우릴 설페이트 (SLS)	5:3	99.947	98.763	95.466	95.088
크로스포비돈, NF	10:1	100.080	98.908	97.201	105.716
폴리소르베이트 -80, NF BP/EP (식물 공급원)	10:1	98.301	90.961	99.908	81.405

표에 나타난 결과로부터 다음과 같은 결론을 얻을 수 있다. 하이프로멜로오스 2208, SLS, 크로스포비돈 및 폴리소르베이트-80은 40°C/75% RH에서 3주 동안 판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트와 상용가능하다. 하이프로멜로오스 2208, SLS 및 크로스포비돈은 40°C/75% RH 및 51°C에서 추가의 물의 존재 또는 부재하에 3주 동안 판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트와 상용가능하다.

이 연구에서 분해 화합물은 연구하지 않는다. 그러나, 소아과 임상 제제[판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트 45.24% (w/w), 미세결정성 셀룰로오스 27.25%(w/w), 폴리소르베이트 80 5%(w/w), 크로스포비돈 15%(w/w), 하이프로멜로오스 2208 1%(w/w), 탄산나트륨 6.5%(w/w), 정제수 충분량]를 40°C/75% RH의 가속화 조건하에 연구한 바 6개월간 안정하고 실온에서 2년의 저장 수명을 제공한다.

소아과 제제의 성분들을 하기 표 V에 제공한다.

[표 V]

제제:	복합 미립자	
코어		
성분	양/캡슐	% w/w
판토프라졸 나트륨 세스퀴하이드레이트	45.11	21.911
미세 결정성 셀룰로오스, NF/EP (Avicel PH 101)	27.39	13.304
폴리소크베이트 80, NF 식물성 공급원	5.00	2.429
크로스포비돈, NF (폴리플라스톤 XL)	15.00	7.286
HPMC USP/EP (메토셀 ) K3	1.00	0.486
탄산나트륨, NF	6.50	3.157
정제수, USP/BP/EP		습식 덩어리를 만들기에 충분한 양*
합계	100.00 mg	48.573
장용 피복물:	100.20 mg	48.67
유드라기트 L30D-55	208.00 mg 62.40 (고형분)	30.309
탈크, USP, 알탈크 500V	31.20 mg	15.155
수산화나트륨, NF 1 N 용액	9.30 mg 0.36 (고형분)	0.175
트리에틸 시트레이트, PG/NF	6.24 mg	3.031
정제수, USP/BP/EP	183.38 mg*	*공정 중에 제거됨
합계	204.20 mg	99.186
최종 밀봉 피복물:	1.54 mg	0.748
하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, USP 2910, 6cps	1.54 mg	0.748
정제수, USP/BP/EP	18.99 mg*	*공정 중에 제거됨
합계	205.74 mg	99.934
탈크, USP, 알탈크 500V	0.14 mg	0.068
합계	205.88 mg	100.002

실시에 6 - 성인 개체에서의 판토프라졸 나트륨 제제의 평가

이 연구에서, 상술한 바와 같이 제형화된 임상적 소아과 제제인 40mg 판토프라졸 나트륨을 사과 소스, 정제 제형, 또는 불활성 분말 배합물 및 물을 사용하여 제조한 수현탁액으로서 살포함으로써 건강한 성인(n=24)에 투여한다(각각의 그룹내 8).

하기 표 VI에서, 첫 번째 칼럼은 약동학적(PK) 파라미터, AUC(농도 곡선하 면적), AUC<sub>T</sub>(농도 시간 곡선하 면적), 및 C<sub>max</sub>(최대 농도)를 제공한다. 두 번째 칼럼은 시험/대조 기하학적 평균(GM) 비율을 제공한다. 세 번째 칼럼은 GM 비율에 대한 신뢰 구간을 제공한다. [FDA는 시험 및 대조군 사이에 AUC 및 C<sub>max</sub>의 기하학적 평균 비율의 90%의 신뢰 구간(CI)이 80 내지 125%에 속하는 경우 시험 제품이 대조 제품과 생물학적으로 동등하다고 간주한다]. 신뢰 구간은 WinNonlin 소프트웨어를 사용하여 산출한다.

[표 VI]

사람 PK 연구 결과

A. 사과 소스에 살포된 구체:

PK 파라미터	시험/대조 GM 비율	비율에 대한 90% CI <sup>a</sup>
AUC	90	84 내지 96
AUC <sub>T</sub>	89	84 내지 95
C <sub>max</sub>	62	56 내지 70

B. 현탁액 내의 구체:

PK 파라미터	시험/대조 GM 비율	비율에 대한 90% CI
AUC	94	88 내지 100
AUC <sub>T</sub>	94	88 내지 100
C <sub>max</sub>	66	60 내지 74

정제의 흡수에서 지연 시간이 살포 및 현탁 제제에 비해 더 높다. 정제 내의 총 약물은 작은 시간 간격에 걸쳐 방출되고 따라서 더 높은 C<sub>max</sub>가 얻어진다. 구형 제제의 경우 각각의 구체로부터 약물이 더 긴 시간 간격에 걸쳐 방출되고 따라서 C<sub>max</sub>가 정제보다 더 낮다. 그러나, 투여 후 판토프라졸이 순환계에 잔류하는 시간은 3개의 제제에 대해 유사하다.

본 명세서에 설명된 모든 문서들은 참조로서 기재된다. 당업자는 본 명세서에 설명된 특정한 양태에 기재된 조건 및 기술에 대해 본 발명으로부터 벗어나지 않고서 최소의 변형을 수행할 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 최소의 변형 및 변화는 하기 청구 범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 범위 내에 속한다.