



공개특허 10-2019-0127986



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0127986  
(43) 공개일자 2019년11월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/28* (2006.01) *A61K 31/606* (2006.01)  
*A61K 47/32* (2017.01)

(52) CPC특허분류  
*A61K 9/28* (2013.01)  
*A61K 31/606* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7032680(분할)

(22) 출원일자(국제) 2013년04월29일  
심사청구일자 2019년11월04일

(62) 원출원 특허 10-2014-7033589  
원출원일자(국제) 2013년04월29일  
심사청구일자 2018년02월12일

(85) 번역문제출일자 2019년11월04일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/058923

(87) 국제공개번호 WO 2013/164316  
국제공개일자 2013년11월07일

(30) 우선권주장  
12166110.2 2012년04월30일 유럽특허청(EPO)(EP)  
61/640,217 2012년04월30일 미국(US)

(71) 출원인  
필로츠 파마 아게  
스위스 씨에이치-4310 라인펠텐, 바즐레흐스트라  
쎄 15

(72) 발명자  
브라보 콘잘레스 로베르토 카를로스  
스위스 씨에이치-4102 빈닝엔 린덴쉬트라쎄 6  
부세르 토마스  
스위스 씨에이치-4412 누글라르 켐펜쉬트라쎄 19  
(뒷면에 계속)

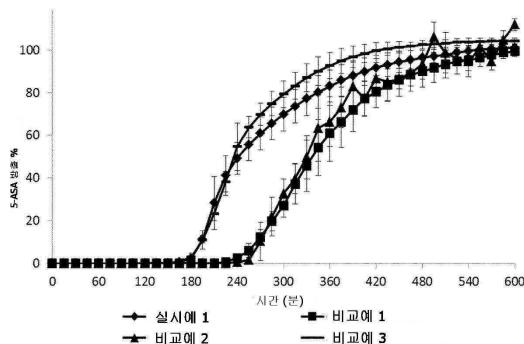
(74) 대리인  
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 지연 방출형 약물 제형

**(57) 요약**

약물의 결장으로의 지연된 방출이 코어 및 상기 코어에 대한 코팅을 포함하는 지연 방출 제형으로부터 달성된다. 상기 코어는 약물을 포함하고 상기 코팅은 내부층 및 외부층을 포함한다. 상기 외부층은 결장 박테리아에 의한 공격에 민감한 제1 폴리머 물질, 및 약 pH 5 이상에서 pH 역치를 갖는 제2 폴리머 물질의 혼합물을 포함한다. 상기 내부층은 장액 또는 위장액에 가용성인 제3 폴리머 물질을 포함하고, 상기 제3 폴리머 물질은 적어도 부분적으로 중화된 폴리카르복실산 폴리머, 및 비이온성 폴리머로 구성된 군으로부터 선택된다. 상기 제3 폴리머 물질이 비이온성 폴리머인 구체예에서, 상기 내부층은 완충제 및 염기 중 하나 이상을 포함한다. 본 발명에 따른 제형의 장점은 결장 조건에 노출되는 경우 약물의 가속화된 방출 및 투여 후 약물 방출에 대한 음식 효과 및/또는 식효의 감소 또는 제거를 포함한다.

**대 표 도**

(52) CPC특허분류

*A61K 47/32* (2013.01)

*Y10S 514/96* (2013.01)

(72) 발명자

**고트 프레데릭 장-클라우드**

프랑스 애프-68130 쇼번 뤼 뒤 리에드 4

**바식 아브델 와세**

영국 미들섹스 애이치에이3 8제이비 하로우 알리시

아 가든즈 55

**바룸 펠리페 요세 올리버리아**

스위스 씨에이치-4057 바젤 이프린저쉬트라쎄 86

**프레이레 애나 크리스티나**

영국 노쓰햄프턴 엔엔4 8비와이 리버사이드 워프  
웨스트 코튼 클로즈 92

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

약물을 개체의 결장에 전달하는 경구 투여용 지연 방출형 약물 제형으로서,

상기 제형은 코어 및 코어에 대한 코팅을 포함하고,

상기 코어는 약물을 포함하고, 상기 코팅은 외부층, 및 상기 코어와 상기 외부층 사이에, 분리층 및 내부층으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 층을 포함하고,

상기 외부층은 결장 박테리아(colonic bacteria)에 의한 공격에 민감한 제1 폴리머 물질과 pH 6 이상에서 pH 역치(threshold)를 갖는 제2 폴리머 물질의 혼합물을 포함하고,

상기 내부층은 장액 또는 위장액에 가용성인 비이온성 폴리머인 제3 폴리머 물질, 및 완충제 및 염기로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 포함하고,

상기 분리층은 장액 또는 위장액에 가용성인 비이온성 폴리머를 포함하고,

상기 외부층은 수성 매질(medium) 중 상기 제1 폴리머 물질을 유기 매질 중 상기 제2 폴리머 물질과 조합하여 형성된 코팅 제제를 사용하여, 상기 내부층 또는 상기 분리층에 직접적으로 적용되는 것인 지연 방출형 약물 제형.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 유기 매질은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알코올, 메틸 글리콜, 부틸 글리콜, 아세톤, 메틸 글리콜 아세테이트, 및 그의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 것인 지연 방출형 약물 제형.

#### 청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 유기 매질은 에탄올을 포함하는 것인 지연 방출형 약물 제형.

#### 청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 유기 매질은 85 내지 98% 에탄올인 것인 지연 방출형 약물 제형.

#### 청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 유기 매질은 2% 내지 10% 폴리머 고체를 포함하는 것인 지연 방출형 약물 제형.

#### 청구항 6

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 유기 매질은 6% 폴리머 고체를 포함하는 것인 지연 방출형 약물 제형.

#### 청구항 7

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 수성 매질은 물, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알코올, 및 그의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 것인 지연 방출형 약물 제형.

#### 청구항 8

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 수성 매질은 물과 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알코올의 혼합물인 것인 지연 방출형 약물 제형.

#### 청구항 9

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 수성 매질은 물과 부탄-1-올의 혼합물인 것인 지연 방출형 약물 제형.

**청구항 10**

청구항 8에 있어서, 상기 혼합물 중 물 대 알코올의 비율은 5:1 이상인 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 11**

청구항 8에 있어서, 상기 혼합물 중 물 대 알코올의 비율은 11:1인 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 12**

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 외부층은 총 폴리머 물질 기준으로  $2 \text{ mg/cm}^2$  내지  $10 \text{ mg/cm}^2$ 의 두께를 갖는 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 13**

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 외부층은 총 폴리머 물질 기준으로  $7 \text{ mg/cm}^2$ 의 두께를 갖는 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 14**

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 외부층은 3% 내지 8% 총 중량 증가(TWG)의 두께를 갖는 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 15**

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 외부층은 5%의 TWG의 두께를 갖는 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 16**

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 제1 폴리머 물질과 제2 폴리머 물질은 60:40 이하의 비율로 상기 외부층에 존재하는 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 17**

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 제1 폴리머 물질과 제2 폴리머 물질은 25:75 내지 35:65의 비율로 상기 외부층에 존재하는 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 18**

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 제1 폴리머 물질과 제2 폴리머 물질은 30:70의 비율로 상기 외부층에 존재하는 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 19**

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 제1 물질은 전분인 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 20**

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 제2 물질은 125,000 g/mol의 중량, 1:2의 산:에스테르 비율 및 pH 7의 pH 역치를 갖는 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 공중합체인 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 21**

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 내부층의 비이온성 폴리머 및 상기 분리층의 비이온성 폴리머는 메틸셀룰로스 (MC); 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC); 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC); 폴리(에틸렌옥시드)-용합-폴리비닐알코올(poly(ethyleneoxide)-graft-polyvinylalcohol); 폴리비닐피클리돈 (PVP); 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 및 폴리비닐알코올 (PVA)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인 자연 방출형 약물 제형.

**청구항 22**

청구항 1에 있어서, 상기 제형은 상기 분리층 및 상기 내부층을 포함하는 것인 지연 방출형 약물 제형.

### 청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 제3 폴리머 물질은 상기 분리층의 비이온성 폴리머와 동일한 비이온성 폴리머인 것인 지연 방출형 약물 제형.

### 청구항 24

청구항 1에 있어서, 상기 내부층은 하나 이상의 완충제 및 하나 이상의 염기를 포함하는 것인 지연 방출형 약물 제형.

### 청구항 25

청구항 1에 있어서, 상기 완충제는 1 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 카르복실산, 알칼리 금속 염, 알칼리 토금 속 염, 암모늄 염 및 가용성 금속 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 지연 방출형 약물 제형.

### 청구항 26

청구항 1에 있어서, 상기 완충제는 포스페이트 염인 것인 지연 방출형 약물 제형.

### 청구항 27

청구항 1에 있어서, 상기 완충제는 포타슘 디히드로겐 포스페이트인 것인 지연 방출형 약물 제형.

### 청구항 28

청구항 1에 있어서, 상기 완충제는 상기 제3 폴리머 물질의 건조 중량 기초로 0.1 wt% 내지 20 wt%의 양으로 상기 내부층에 존재하는 것인 지연 방출형 약물 제형.

### 청구항 29

청구항 1에 있어서, 상기 염기는 히드록시드 염기, 알칼리 금속 바이카르보네이트, 알칼리 금속 카르보네이트, 알칼리 금속 포스페이트, 알칼리 금속 시트레이트, 또는 생리적 내약성 아민(physiologically tolerated amine)으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 지연 방출형 약물 제형.

### 청구항 30

청구항 1에 있어서, 상기 염기는 히드록시드 염기인 것인 지연 방출형 약물 제형.

### 청구항 31

청구항 1에 있어서, 상기 염기는 소듐 히드록시드인 것인 지연 방출형 약물 제형.

### 청구항 32

청구항 1에 따른 약물을 결장에 전달하는 경구 투여용 지연 방출형 약물 제형을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은

약물을 포함하는 코어를 형성하는 단계;

용매 시스템 중, 장액 또는 위장액에 가용성인 비이온성 폴리머 물질을 포함하는 분리층 코팅 제제, 및 용매 시스템 중, 장액 또는 위장액에 가용성인 비이온성 폴리머인 제3 폴리머 물질을 포함하는 내부층 코팅 제제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 코팅 제제를 사용하여 상기 코어를 코팅하여 중간 코팅된 코어를 형성하는 단계;

결장 박테리아에 의한 공격에 민감한 제1 폴리머 물질의 수성 제제를 pH 6 이상의 pH 역치를 갖는 제2 폴리머 물질의 유기 제제와 조합하여 외부층 코팅 제제를 형성하는 단계; 및

상기 중간 코팅된 코어를 상기 외부층 코팅 제제로 코팅하여 외부층 코팅된 코어를 형성하는 단계를 포함하고, 상기 내부 코팅 제제는 완충제 및 염기로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 포함하는 것인 방법.

**청구항 33**

청구항 32에 있어서, 상기 코어는 상기 분리층 코팅 제제를 직접적으로 사용하여 코팅되어 상기 중간 코팅된 코어를 형성하는 것인 방법.

**청구항 34**

청구항 32에 있어서, 상기 코어는 상기 내부층 코팅 제제를 직접적으로 사용하여 코팅되어 상기 중간 코팅된 코어를 형성하는 것인 방법.

**청구항 35**

청구항 32에 있어서, 상기 코어는 상기 분리층 코팅 제제를 직접적으로 사용하여 코팅되어 분리층 코팅된 코어를 형성하고, 그 후 상기 내부층 코팅 제제를 직접적으로 사용하여 상기 중간 코팅된 코어를 형성하는 것인 방법.

**청구항 36**

청구항 32에 있어서, 상기 내부층 코팅 제제 또는 상기 외부층 코팅 제제의 용매 시스템은 수성인 것인 방법.

**청구항 37**

청구항 32에 있어서, 상기 내부 코팅 제제의 pH는 코팅 전에 상기 제2 폴리머 물질의 pH 역치보다 0.5 pH 단위 이상 더 높게 존재하도록 조정되는 것인 방법.

**청구항 38**

청구항 32에 있어서, 상기 내부 코팅 제제의 pH는 pH 7.5 내지 pH 10으로 조정되는 것인 방법.

**청구항 39**

청구항 32에 있어서, 상기 내부 코팅 제제의 pH는 pH 7.5 내지 pH 8.5로 조정되는 것인 방법.

**청구항 40**

청구항 32에 있어서, 상기 내부 코팅 제제의 pH는 pH 8로 조정되는 것인 방법.

**청구항 41**

청구항 32에 있어서, 상기 염기는 히드록시드 염기, 알칼리 금속 바이카르보네이트, 알칼리 금속 카르보네이트, 알칼리 금속 포스페이트, 알칼리 금속 시트레이트, 또는 생리적 내약성 아민으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

**청구항 42**

청구항 32에 있어서, 상기 염기는 히드록시드인 것인 방법.

**청구항 43**

청구항 32에 있어서, 상기 염기는 소듐 히드록시드인 것인 방법.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001] 본 발명은 약물 및 지연 방출형 코팅을 포함하는 코어를 갖는 지연 방출형 제형에 관한 것이다. 구체적으로, 이는 약물을 결장에 전달하기 위한 지연 방출형 제형에 관한 것이다. 약물의 장으로의 표적화는 잘 알려져 있고 수백년 넘게 알려져 있다. 보통, 약물의 표적은 소장이지만 결장이 국소 요법 또는 전신 치료를 달성하기 위한 수단으로서 활용될 수 있다. 약물 상에 코팅을 위한 요건은 표적 부위에 의존적으로 다르다. 결장에 도달하기 위해, 상기 약물이 소장을 통해 지나가는 것이 필요하기에, 따라서 상기 약물을 결장에 방출하고 상기 약물을

소장에 방출하지 않도록 의도된 지연 방출형 코팅이 요구된다.

## 배경기술

- [0002] 소장에서 방출용 코팅된 산물은 보통 pH 의존성 방식으로 용해 또는 봉해하는 폴리머 코팅을 사용한다. 위의 낮은 pH 환경에서, 상기 폴리머 코팅은 불용성이다. 그러나, 소장에 도달하면, pH가 5 이상으로 오르고 폴리머성 코팅이 용해 또는 봉해된다. 보통 사용되는 코팅은 이온화가능한 카르복실기를 포함하는 것이다. 더 높은 pH 수준에서, 상기 카르복실기는 이온화하고, 상기 폴리머 코팅이 봉해 또는 분해되게 한다. 사용되는 이러한 종류의 보통 폴리머는 Eudragit<sup>®</sup> L 및 Eudragit<sup>®</sup> S를 포함한다.
- [0003] 약물의 더 이른 방출을 보장하여 소장에서의 방출을 향상시키는 다양한 방법이 알려져 있다. 미국 제 2008/0200482호는 봉해가 일어나는 pH를 감소시키기 위해 부분적으로 중화한 카르복실기를 개시하는 다수의 참조문헌 중 하나이다. WO2008/135090는 부분적으로 중화된 물질의 내부 코팅(coat) 및 중화가 적거나 없는 외부 코팅을 갖는 정제를 개시한다. 이는 위로 이동되는 더 이른 시점에서의 봉해를 초래하는 것을 나타낸다.
- [0004] 결장에서의 약물은 방출은 대안적 접근을 일반적으로 필요로 한다. 상기 결장은 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome), 변비, 설사, 감염 및 암종을 포함한 많은 질병 상태에 민감하다. 이러한 조건에서, 상기 결장을 표적화하는 약물은 치료의 치료 효과를 최대화할 것이다. 또한 결장은 전신 순환으로 약물의 진입에 대한 입구(portal)로서 활용될 수 있다. 전구약물 및 제형화된 투여 형태(formulated dosage form)를 포함한 다양한 제형이 결장 약물 전달을 위해 개발되었고, 이러한 개념이 다른 약물에 적용될 수 있는 것으로 증명되어 상기 제형화된 투여 형태가 더 일반적이다.
- [0005] 결장 중 더 많은 박테리아 집단이 또한 잔여 결장 박테리아의 많은 효소에 대한 기질을 구성하는 천연 폴리사카라이드의 담체 물질로서 사용을 통해 개발하는 결장 약물 전달 투여 형태로 이용되었다. 이를 물질은 상부 위장 영역을 통해 지나갈 수 있지만 결장에서의 진입시 소화된다. 이제까지 연구된 것은 아밀로스, 펙틴, 키토산 및 갈락토만난을 포함한다.
- [0006] 아밀로스는 상부 위장관의 효소에 의한 소화에 내성이다. 그러나, 이는 결장에 존재하는 400개의 박테리아 종의 반 초과에 의해 제조된  $\alpha$ -아밀라제 효소에 의해 결장에서 발효된다.
- [0007] 결장 약물 전달로의 박테리아 효소 접근 중 폴리사카라이드의 사용의 일 주요한 매력은 사용되는 물질이 식용이고 그래서 인간에게 사용하기에 안전하다는 것이다. 이들은 보통 코팅으로 적용되거나 매트릭스 담체(matrix carrier)로서 코어 물질에 포함되고, 결장 박테리아 효소에 의한 결장으로의 진입시 이들의 소화는 약물 로딩(drug load)의 방출을 초래한다. 이러한 제형의 예는 아밀로스 코팅을 이용하고, EP0343993A (BTG International Limited)에 개시된다.
- [0008] 그러나, 이를 천연 물질의 주요 한계는 이들이 수성 매질에서 과도하게 팽창하여 상부 위장 영역에서의 약물 로딩의 침출(leaching)을 초래하는 것이다. 이러한 문제를 피하기 위해, 천연 물질은 다양한 불침투 물질과 함께 혼합물에서 활용되었다.
- [0009] EP0502032A (British Technology Group Ltd)는 활성 화합물을 포함하는 정제를 위해 막 형성 셀룰로스 또는 아크릴레이트 폴리머 물질 및 무정형 아밀로스를 포함하는 외부 코팅의 용도를 교시한다. 사용되는 이를 폴리머 물질은 pH 독립성 방출 폴리머 물질이다.
- [0010] Journal of Controlled Release (Milojevic et al; 38; (1996); 75-84) 중 글은 아밀로스 팽창을 제어하기 위해 다양한 불용성 폴리머를 아밀로스 코팅으로의 혼입에 관한 조사의 결사를 보고한다. 다양한 셀룰로스 및 아크릴레이트 기반 공중합체가 평가되고, 상업적으로 입수가능한 에틸 셀룰로스 (Ethocel<sup>®</sup>)이 가장 효과적으로 상기 팽창을 제어하는 것으로 확인된다. Eudragit<sup>®</sup> L100의 pH 의존성 가용성 코팅은 아밀로스의 내부 코팅으로 코팅된 생물활성을 포함하는 다수층 시스템(multi-layer system) 및 Eudragit<sup>®</sup> L100의 외부 코팅에 이용된다.
- [0011] 추가 아밀로스-기반 코팅 조성물(amylose-based coating composition)이 WO99/21536A (BTG International Limited)에 개시된다. 상기 코팅 조성물은 불용성 셀룰로스 또는 아크릴레이트 폴리머 물질로부터 형성되는, 불용성 pH 독립성 막-형성 폴리머와 아밀로스의 혼합물을 포함한다.
- [0012] 또한 WO99/25325A (BTG International Limited)는 아밀로스 및 (바람직하게) 에틸 셀룰로스 또는 대안적으로 불용성 아크릴레이트 폴리머를 포함하는 지연 방출형 코팅을 개시한다. 상기 코팅 조성물은 또한 가소제를 포함

하고 상기 방법은 60°C를 넘는 온도에서 불안정한 활성 물질을 포함하는 투여 형태의 제제에서의 특정 적용을 확인하는 동안에, 조성물은 이보다 더 낮은 온도에서 형성된다.

[0013] W003/068196A (Alizyme Therapeutics Ltd)는 유리질 아밀로스, 에틸 셀룰로스 및 디부틸 세바케이트를 포함하는 생리활성 프레드니솔론 소듐 메타술포벤조에이트를 위한 특이적 지연 방출형 코팅을 개시한다.

[0014] 지연 방출형 코팅 중 무정형 아밀로스 외에 폴리사카라이드의 사용은 GB2367002 (British Sugar PLC)에 개시된다. 예는 구아 검, 카라야 검, 검 트래거캔스 및 잔탄 검을 포함한다. 이들 폴리사카라이드의 미립자는 예를 들면 셀룰로스 유도체, 아크릴 폴리머 또는 리그닌으로부터 형성된 불용성 막-형성 폴리머 매트릭스에서 분산된다.

[0015] W001/76562A (Tampereen Patentitoimisto Oy)는 방출을 제어하기 위한 약물 및 키토산 (키틴으로부터 수득된 폴리사카라이드)을 포함하는 경구 약학적 제형을 개시한다. 약물 및 키토산은 과립화되는 동종성 물리적 분말 혼합물에서 혼합되고 그 후 선택적으로 정제된다. 과립법은 장용성 폴리머 (예를 들면 메타글릴산의 중합체)로 수행될 수 있거나 과립은 다공성 장용성 코팅으로 제공될 수 있다.

[0016] W02004/052339A (Salvona LLC)는 pH-민감성 미립구에 캡슐화된 약물을 포함하는 고체 소수성 나노구(nano-sphere)의 자유 유동성 분말(free-flowing powder)인 pH 의존성 약물 방출계를 개시한다. 상기 나노구는 왁스 물질과 조합되어 약물으로부터 형성되고, 상기 pH-민감성 미립구는 폴리사카라이드와 같은 물-민감성 물질과 조합되어 pH-민감성 폴리머 (예를 들면 Eudragit<sup>®</sup> 폴리머)로부터 형성하였다.

[0017] European Journal of Pharmaceutical Sciences 중 글(Akhgari et al; 28; March 2006; 307-314)은 그 중에서도 이눌린의 팽창을 제어하는 특정 폴리메타크릴레이트 폴리머의 용도로의 조사의 결과를 보고한다. 시험된 폴리메타크릴레이트 폴리머는 Eudragit<sup>®</sup> RS, Eudragit<sup>®</sup> RL, Eudragit<sup>®</sup> RS 및 Eudragit<sup>®</sup> RL의 1 : 1 혼합물, Eudragit<sup>®</sup> FS, Eudragit<sup>®</sup> RS 및 Eudragit<sup>®</sup> S의 1:1 혼합물이었다.

[0018] 미국 제5422121호 (Rohm GmbH)는 막-형성 폴리머의 혼합물로 결장에서 분해되는 폴리사카라이드를 포함하는 껍질(shell) 물질에 담긴 하나 이상의 활성성분을 포함한 코어를 갖는 경구 투여 형태를 개시한다. 폴리사카라이드 대 막 형성 폴리머의 중량비는 1 : 2 내지 5:1, 바람직하게 1 : 1 내지 4:1이다. 코어로부터의 활성성분의 이론 확산이 위내성 분리층을 사용해 억제될 수 있다. 그 참조문헌은 그 중에서도 Eudragit<sup>®</sup> L30D 및 구아 검을 포함한 외부층을 갖는 Eudragit<sup>®</sup> L30D의 내부 분리층을 갖는 정제를 예시한다 (실시예 2).

[0019] W096/36321 A는 비사코딜을 포함하는 코어, 및 상기 코어를 코팅하기 위한 장용성 폴리머 코팅을 포함하는 경구 투여 형태를 개시하고, 상기 코팅은 하나 이상의 내부 코팅층 및 외부 코팅층을 포함한다. 상기 내부코팅층 또는 각각의 내부코팅층은 약 5 내지 약 6.3의 pH에서 수성 매질에서 용해되기 시작하는 장용성 폴리머이고, 상기 외부 코팅층은 약 6.8 내지 약 7.2의 pH에서 수성 매질에서 용해되기 시작하는 장용성 폴리머이다. 상기 내부층 (들)을 위한 장용성 폴리머 코팅 물질은 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트; 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트; 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트; 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트; 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트; 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1 : 1 ; 폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트) 1 : 1 ; 및 그의 양립가능한 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0020] W02007/122374A는 pH 의존성 막 형성 폴리머 물질 및 전분과 같은 폴리사카라이드의 혼합물이 사용된 결장 약물 전달 제형을 개시한다. 이 제형이 지연된 방출 및 뒤이어 약물의 상대적으로 빠른 방출을 보이는 것으로 알려져 있지만, 약물 방출이 결장에서 더 빠른 것이 선호될 것이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

### 과제의 해결 수단

[0021] 본 발명의 제1 양태에 따라, 약물을 개체의 결장에 전달하는 경구 투여용 지연 방출형 약물 제형을 제공하고, 상기 제형은 코어 및 코어에 대한 코팅을 포함하고, 상기 코어는 약물을 포함하고, 및 상기 코팅은 외부층 및 내부층을 포함하고, 상기 외부층은 결장 박테리아(colonic bacteria)에 의한 공격에 민감한 제1 폴리머 물질과

약 pH 5 이상에서 pH 역치(pH threshold)를 갖는 제2 폴리머 물질의 혼합물을 포함하고, 및 상기 내부층은 장액 또는 위장액에 가용성인 제3 폴리머 물질을 포함하고, 상기 제3 폴리머 물질은 적어도 부분적으로 중화된 폴리카르복실산 폴리머, 및 비이온성 폴리머로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 제3 폴리머 물질이 비이온성 폴리머인 경우, 상기 내부층은 완충제 및 염기로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 포함한다.

[0022] 제1 양태에 따른 대안에서, 상기 코팅은 상기 외부층, 및 상기 코어와 상기 외부층 사이에, 분리층 및 내부층으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 층을 포함한다. 존재하는 경우, 상기 분리층은 장액 또는 위장액에 가용성인 비-이온성 폴리머를 포함한다. 상기 외부층은 수성 매질 중 제1 폴리머 물질을 유기 매질 중 제2 폴리머 물질과 조합하여 형성된 코팅 제제를 사용하여, 상기 내부층 또는, 내부층이 존재하지 않는 경우 상기 분리층에 직접적으로 적용된다.

[0023] 본 발명자는 장액 또는 위장액에서 가용성인 폴리머, 예를 들면, 부분적으로 또는 완전하게 중화된 폴리카르복실산 폴리머를 포함하는 내부층, 및 결장 박테리아에 의한 공격에 민감한 제1 폴리머 물질, 예를 들면, 폴리사카라이드, 및 약 pH 5 이상에서 pH 역치를 갖는 제2 폴리머 물질, 예를 들면, 상기 내부층의 폴리머와 동일한 종류의 폴리카르복실산 폴리머지만 상기 제3 폴리머 물질보다 더 낮은 정도로 비-중화되거나 부분적으로 중화된 제2 폴리머 물질의 혼합물의 외부층을 갖는 코팅이, 상기 결장에서 부위-특이적 방출을 위해 설계된 비교가능한 코팅보다 탁월한 결장-방출 특성을 갖는다는 것을 발견하였다. 이런 연관성으로, 본 발명에 따른 제형로부터의 약물 방출은 비교할만한 결장 방출 제형에 비하여 상기 결장에서 가속화될 것으로 여겨진다. 특정 이론에 의해 얹매일 것을 원하지 않고, 본 발명자는 장액 또는 위장액이 상기 외부층을 침투하면, 상기 내부층이 상기 외부층 전에 용해되기 시작해 상기 코어와 상기 외부층 사이에 유체 영역을 형성한다. 상기 유체 영역은 상기 내부로부터 외부층의 용해 및/또는 붕해(disintegration)를 용이하게 하고, 상기 코어를 부드럽게 하고 분해(break up)하기 시작해, 상기 외부층이 분해(degrade)되는 경우, 상기 약물이 상기 코어로부터 더 신속하게 방출된다.

[0024] 상기 제1 폴리머 물질은 아밀로스; 아밀로펙틴; 키토산; 콘드로이틴 슬레이트; 시클로덱스트린; 텍스트란; 플루란; 카라기난; 스클레로글루칸; 키틴; 쿠르룰란 및 레반으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 폴리사카라이드를 포함하는 것이 바람직하다. 상기 제1 폴리머이 전분(starch)인 것이 특히 바람직하다.

[0025] 바람직한 구체예에서, 상기 제2 폴리머 물질은 음이온 폴리머 물질이고, 더 바람직하게 (메트)아크릴산 및 (메트)아크릴산 알킬 에스테르의 음이온 중합체이다.

[0026] 상기 제3 폴리머 물질은 바람직하게 음이온 폴리머 물질이고 더 바람직하게 적어도 부분적으로 중화되거나, 바람직하게 완전하게 중화된, (메트)아크릴산 및 (메트)아크릴산 알킬 에스테르의 중합체이다.

[0027] 바람직한 구체예에서, 상기 제2 폴리머 물질은 중화 이전에 상기 제3 폴리머 물질과 (메트)아크릴산 및 (메트)아크릴산 알킬 에스테르의 중합체의 동일한 종류이다.

[0028] 특히 유리한 구체예에서, 본 발명은 코어 및 상기 코팅을 위한 코어를 포함하는 지연 방출형 약물 제형에 관한 것이고, 상기 코어는 약물을 포함하고; 상기 코팅은 외부층 및 내부층을 포함하고, 상기 외부층은 전분과 (메트)아크릴산 및 (메트)아크릴산 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르의 중합체의 혼합물을 포함하고; 상기 내부층은 (메트)아크릴산 및 (메트)아크릴산 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르의 완전하게 중화된 중합체를 포함한다.

[0029] 결장 박테리아에 의한 공격에 민감한 일부 물질, 예를 들면, 아밀로스는 수성 유체, 예를 들면, 위장액에 노출되는 경우 팽창한다. 이러한 팽창(swelling)은 일반적으로 상기 약물의 이론 방출을 초래하기 때문에 바람직하지 않다. 상기 팽창은 pH 5 이상의 pH 역치를 갖는 pH 의존성 물질의 혼입물(inclusion)에 의해 조절된다.

[0030] 본 발명의 (예를 들면, WO2007/122374A에 개시된 제형과 비교된) 추가적 기술적 장점은 실질적으로 약물이 연장된 기간 동안 방출되지 않고 (즉, 상기 코팅은 온전하고 용해/붕해됨), 그 후 상기 약물이 상대적으로 신속하게 방출된다. 이는 약물 방출 프로파일이 지연되고 그 후 박동성(delayed then pulsatile)이기 보다는 처음부터 점진적인 균일한 정제(homogeneous tablet)와 대조적이다.

[0031] WO2007/122374A에 비하여 본 발명의 또 다른 기술적 장점은 일단 상기 제형이 결장 환경의 조건에 노출되는 경우 상기 약물의 가속화된 방출이다.

[0032] 제1 폴리머 물질

[0033] 상기 제1 폴리머 물질은 일반적으로 바람직하게 복수의 글루코스 유닛(glucose unit)을 포함하는 폴리사카라이드, 예를 들면, 폴리글루코시드를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 상기 폴리사카라이드는 전분; 아밀로스; 아

밀로펙틴; 키토산; 콘드로이틴 슬레이트; 시클로텍스트린; 텍스트란; 플루란; 카라기난; 스클레로글루칸; 키틴; 쿠르둘란 및 레반으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 폴리사카라이드이다. 상기 폴리사카라이드가 전분, 아밀로스 또는 아밀로펙틴, 가장 바람직하게 전분인 것이 더 바람직하다.

[0034] 해당 기술분야에서의 통상의 기술자는 폴리머 물질이 보통 일반적 지식의 부분을 포함하는 기법을 사용하여 결장 박테리아에 의한 공격에 민감한지 여부를 결정할 수 있다. 예를 들면, 주어진 물질의 미리 결정된 양은 상기 결장에서 발견되는 박테리아로부터의 효소를 포함하는 분석에 노출되고 시간에 걸쳐 상기 물질의 중량의 변화가 측정될 수 있다.

[0035] 상기 폴리사카라이드는 바람직하게 전분이다. 전분은 곡류(cereal); 우류(pulses); 및 과경(tuber)와 같은 천연 공급원으로부터 보통 추출된다. 본 발명에 사용하기 위해 적합한 전분은 일반적으로 음식 등급 전분(food grade starch)이고 쌀 전분; 밀 전분; 콘(corn) (및 옥수수) 전분; 완두콩 전분; 감자 전분; 고구마 전분; 타피오카 전분; 수수 전분; 사고(sago) 전분; 및 칡(arrow root) 전분을 포함한다. 옥수수 전분의 사용이 하기 예를 들어 진다.

[0036] 전분은 일반적으로 두 개의 상이한 폴리사카라이드, 즉 아밀로스 및 아밀로펙틴의 혼합물이다. 상이한 전분은 이를 두 개의 폴리사카라이드의 상이한 비율을 가질 수 있다. 가장 천연 (변형되지 않은) 옥수수 전분은 적어도 실질적으로 아밀로펙틴으로 구성된 그 나머지와 함께, 약 20 wt% 내지 약 30 wt%의 아밀로스를 갖는다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 전분은 0.1 wt% 이상, 예를 들면, 10% 또는 15% 이상, 바람직하게 35 wt% 이상의 아밀로스를 갖는다.

[0037] "고 아밀로스(high amylose)" 전분, 즉, 50 wt% 이상 아밀로스를 갖는 전분이 적합하다. 구체적으로 적합한 전분은 약 55 wt% 내지 약 75 wt%, 예를 들면, 약 60 wt% 또는 약 70 wt% 아밀로스를 갖는다. 구체적으로, 약 50 wt% 내지 약 60 wt% 아밀로스를 갖는 전분이 또한 적합하다.

[0038] 본 발명에서 사용하기에 적합한 전분은 100 % 아밀로펙틴 이하, 더 일반적으로 약 0.1 wt% 내지 약 99.9 wt% 아밀로펙틴을 가질 수 있다. "저 아밀로스(low amylose)" 전분, 즉, 50 wt% 이하 아밀로스 및 50 wt% 이상 아밀로펙틴, 예를 들면, 75 wt% 이하의 아밀로펙틴 및 99 wt% 이하 정도까지 많은 아밀로펙틴을 갖는 전분이 또한 적합하다. 상기 전분은 예를 들면, 변형되지 않은 왁시 콘(waxy corn) 전분일 수 있다. 이는 일반적으로 약 100 % 아밀로펙틴을 포함한다.

[0039] 바람직한 전분은 50 wt% 이하 아밀로펙틴을 갖는다. 위에 표시된 바와 같이, 구체적으로 적합한 전분은 약 25 wt% 내지 약 45 wt% 아밀로펙틴, 예를 들면, 약 30 wt% 또는 약 40 wt% 아밀로펙틴을 갖는 "고 아밀로스" 전분이다. 구체적으로, 약 40 wt% 내지 약 50 wt% 아밀로펙틴을 갖는 전분이 또한 적합하다.

[0040] 해당 기술분야에서의 통상의 기술자는 임의의 주어진 전분 중 아밀로스 및 아밀로펙티의 상대적 비율을 결정할 수 있다. 예를 들면, 근적외선 ("NIR") 분광법이 이를 두 개의 성분의 알려진 양의 실험실-제조된(laboratory-produced) 혼합물을 사용하여 NIR에 의해 수득된 보정 곡선을 사용해 전분의 아밀로스 및 아밀로펙틴의 함량을 결정하는데 사용될 수 있다. 또한, 전분은 아밀로글루코시다제를 사용하여 글루코스로 가수분해될 수 있다. 효소에 의해 촉매되는 일련의 인산화 및 산화 반응은 환원된 니코티나미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트 ("NADPH")의 형성을 가져온다. 형성된 NADPH의 양은 원래 글루코스 함량과 화학량론이다. 이 과정을 위한 적합한 시험 키트가 이용가능하다 (예, R-Biopharm GmbH, 독일). 사용될 수 있는 또 다른 방법은 박테리아 효소, 예를 들면  $\alpha$ -아밀라제에 의해 상기 코팅이 소화를 받아, 모세관 칼럼을 사용하여 기체-액체 크로마토그래피에 의해 정량화될 수 있는 단쇄 지방산("SCFA")을 생산하는 것을 포함한다.

[0041] 바람직한 전분은 유리질 형태의 아밀로스를 갖지만, 또한 무정형 형태의 아밀로스도 본 발명과 함께 사용될 수 있다.

[0042] 바람직한 전분은 "기성품(off-the-shelf)" 전분, 즉 본 발명의 문맥에서 사용하기 이전에 가공을 요구하지 않는 전분이다. 구체적으로 적합한 "고 아밀로스" 전분의 예는 Hylon™ VII (National Starch, 독일), Eurylon™ 6 (또는 VI) 또는 Amylo NI-460 또는 Amylo N-400 (Roquette, Lestrem, 프랑스), 또는 Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, 미국)을 포함하고, 이를 모두는 약 50 wt% 내지 약 75 wt% 아밀로스를 갖는 옥수수 전분의 예이다.

[0043] 제2 폴리머 물질

[0044] 본 발명은 pH 의존성 방식으로 용해되는 제2 폴리머 물질의 용도를 포함한다. 상기 제2 물질은 pH 민감성인, 즉

수성 매질에서 불용성인 pH 미만이고, 수성 매질에서 가용성인 pH 이상인 "pH 역치"를 갖는 폴리머를 형성하는 막이다. 따라서, 주위 매질의 pH는 상기 제2 폴리머 물질의 용해를 촉발시키고 pH 역치 미만에서 상기 제2 폴리머 물질을 용해하지 않는다 (또는 실질적으로 하지 않는다). 일단 상기 주위 매질의 pH가 pH 역치에 도달하면 (또는 초과하면) 상기 제2 폴리머 물질은 가용성이 된다.

[0045] 명세서를 통하여, 용어 "불용성(insoluble)"은 1 g의 폴리머 물질이 주어진 pH에서 용해하기 위해 10,000 ml보다 많은 용매 또는 "주위 매질(surrounding medium)"를 요구하는 것을 의미하는데 사용된다. 또한, 용어 "가용성(soluble)"은 1 g의 폴리머 물질이 주어진 pH에서 용해하기 위해 10,000 ml 미만, 바람직하게 5,000 ml 미만, 더 바람직하게 1000 ml 미만, 훨씬 더 바람직하게 100 ml 미만 또는 10 ml의 용매 또는 주위 매질을 요구하는 것을 의미하는데 사용된다.

[0046] 본 발명자에 의해, "주위 매질"은 위액(gastric fluid) 및 장액, 또는 인 비트로에서 위액 또는 장액을 재현하기 위해 설계된 수용액을 의미한다.

[0047] 위액의 정상 pH는 pH 1 내지 3의 범위에 보통 존재한다. 상기 제2 폴리머 물질은 pH 5 미만에서 불용성이고 pH 5 이상에서 가용성이어서, 위액에서 보통 불용성이다. 이러한 물질은 위내성(gastro-resistant) 물질 또는 "장용성(enteric)" 물질로 지칭될 수 있다.

[0048] 상기 제2 폴리머 물질은 pH 5 이상, 예를 들면, 약 pH 5.5 이상, 바람직하게 약 pH 6 이상 및 더 바람직하게 약 pH 6.5 이상의 pH 역치를 갖는다. 상기 제2 폴리머 물질은 약 pH 8 이하, 예를 들면 약 pH 7.5 이하 및 바람직하게 약 pH 7.2 이하의 pH 역치를 일반적으로 갖는다. 바람직하게, 상기 제2 폴리머 물질은 장액에서 발견되는 pH의 범위 내에 pH 역치를 갖는다. 장액의 pH는 사람마다 다양할 수 있으나, 건강한 사람 중에서는 일반적으로 십이지장 중에서 약 pH 5 내지 6이고, 공장에서 약 6 내지 8이고, 회장에서 약 7 내지 8이고, 결장에서 약 6 내지 8이다. 상기 제2 폴리머 물질은 바람직하게 약 6.5의 pH 역치를 갖고, 즉 pH 6.5 미만에서 불용성이고 약 pH 6.5에서 가용성이고, 더 바람직하게 약 7의 pH를 갖고, 즉 pH 7 미만에서 불용성이고 약 pH 7 이상에서 가용성이다.

[0049] 물질이 가용성이 되는 상기 pH 역치는 해당 기술분야에서 통상의 기술자에게 보통 일반적 지식의 부분일 단순 적정 기법에 의해 결정될 수 있다.

[0050] 상기 제2 폴리머 물질은 일반적으로 폴리메타크릴레이트 폴리머, 셀룰로스 폴리머 또는 폴리비닐계 폴리머와 같은 막-형성 폴리머 물질이다. 적합한 셀룰로스 폴리머의 예는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP); 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT); 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS)를 포함한다. 적합한 폴리비닐-기반 폴리머의 예는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP)를 포함한다.

[0051] 제2 물질은 바람직하게 "음이온성(anionic)" 폴리머 물질, 즉, 음이온(하기 참조)을 형성하기 위해 수성 매질에서 이온화할 수 있는 기를 포함하는 폴리머 물질, 및 더 바람직하게 (메트)아크릴산 및 (메트)아크릴산 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르의 공중합체, 예를 들면, 메타크릴산 및 메타크릴산 메틸 에스테르의 공중합체이다. 이러한 폴리머는 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 공중합체로 알려져 있다. 이러한 공중합체의 적합한 예는 보통 음이온이고 서방성 폴리메타크릴레이트이 아니다. 이들 공중합체 중 메틸 에스테르기에 대한 카르복실산기의 비율(상기 "산:에스테르 비율(acid:ester ratio)"은 상기 공중합체가 가용성인 pH를 결정한다. 상기 산:에스테르 비율은 약 2:1 내지 약 1 :3, 예를 들면 약 1 :1 또는, 바람직하게, 약 1 :2 일 수 있다. 바람직한 음이온성 공중합체의 분자량 ("MW")은 보통 약 120,000 내지 150,000 g/mol, 바람직하게 약 125,000 g/mol 또는 약 135,000 g/mol이다.

[0052] 바람직한 음이온성 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 공중합체는 약 125,000 g/mol의 분자량을 갖는다. 이러한 폴리머의 적합한 예는 약 1 :1의 산:에스테르 비율 및 약 pH 6의 pH 역치를 갖고, 약 1 :2의 산:에스테르 비율 및 약 pH 7의 pH 역치를 갖는다.

[0053] 약 125,000 g/mol의 분자량, 약 1 :1의 산:에스테르 비율 및 약 pH 6의 pH 역치를 갖는 적합한 음이온성 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 중합체의 특정 예는 상표 Eudragit<sup>®</sup> L 하에서 판매된다. 이 폴리머는 파우더의 형태(Eudragit<sup>®</sup> L 100) 또는 유기 용액 (12.5%) (Eudragit<sup>®</sup> L 12.5)으로서 이용가능하다.

[0054] 약 125,000 g/mol의 분자량, 약 1 :2의 산:에스테르 비율 및 약 pH 7의 pH 역치를 갖는 적합한 음이온성 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 중합체의 특정 예는 상표 Eudragit<sup>®</sup> S 하에서 판매된다. 이 폴리머는 파우더

의 형태(Eudragit<sup>®</sup> S 100) 또는 유기 용액 (12.5%) (Eudragit<sup>®</sup> S 12.5)으로서 이용가능하다.

[0055] 상기 제2 폴리머 물질은 메타크릴산과 에틸 아크릴레이트의 공중합체일 수 있다. 바람직한 폴리(메타크릴산/에틸 아크릴레이트) 공중합체는 약 300,000 내지 350,000 g/mol, 예를 들면, 약 320,000 g/mol의 분자량을 갖는다. 이러한 공중합체의 적합한 예는 약 1 :1의 산:에스테르 비율 및 약 pH 5.5의 pH 역치를 갖는다.

[0056] 적합한 음이온성 폴리(메타크릴산/에틸 아크릴레이트) 공중합체의 특정 예는 분말의 형태로 이용가능하고 상표 Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 하에서 판매되고, 또는 수성 분산액의 형태 (30%)에서 이용가능하고 상표 Eudragit<sup>®</sup> L 30 D- 55 하에서 판매된다.

[0057] 상기 제2 폴리머 물질은 메틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트와 메타크릴산의 공중합체일 수 있다. 바람직한 폴리(메틸 아크릴레이트/메틸 메타크릴레이트/메타크릴산) 공중합체는 약 250,000 내지 약 300,000 g/mol, 예를 들면, 약 280,000 g/mol의 분자량을 갖는다. 이러한 중합체의 적합한 예는 약 7:3:1의 메틸 아크릴레이트:메틸 메타크릴레이트:메타크릴산 비율을 가져서 약 1 :10의 산:에스테르 비율 및 약 pH 7의 pH 역치를 제공한다.

[0058] 적합한 음이온성 폴리(메틸 아크릴레이트/메틸 메타크릴레이트/에틸 아크릴레이트) 공중합체의 특정 예는 수성 분산액 (30%)의 형태에서 이용가능하고 상표 Eudragit<sup>®</sup> FS 30 D 하에서 판매된다.

[0059] Eudragit<sup>®</sup> 공중합체는 Evonik GmbH, Darmstadt, 독일에 의해 제조되고 및/또는 분배된다.

[0060] 폴리머 물질을 형성하는 막의 혼합물이 적절한 바와 같이 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 제2 폴리머 물질은 약 pH 5 이상의 pH 역치를 갖는, 두 개의 상이한 폴리머의 블렌드일 수 있다. 바람직하게, 상기 블렌드 중 상기 폴리머는 상이한 폴리메타크릴레이트 폴리머이다. 상기 제2 폴리머 물질이 약 pH 5 이상의 pH 역치를 갖는 두 개의 상이한 폴리머의 블렌드인 구체예에서, 상기 폴리머는 약 1 :99 내지 약 99:1, 예를 들면, 약 10:90 내지 약 90:10, 또는 약 25:75 내지 약 75:25, 또는 약 40:60 내지 약 60:40, 예를 들면 약 50:50의 폴리머 중량 비율로 상기 블렌드에 존재할 수 있다.

[0061] 적합한 혼합물의 예는 Eudragit<sup>®</sup> L과 Eudragit<sup>®</sup> S의 혼합물, 예를 들면, 1 :1의 혼합물을 포함할 것이다. 추가적 예는 Eudragit S와 Eudragit FS의 블렌드, 예를 들면, 50:50의 블렌드를 포함할 것이다.

[0062] 의심의 방지를 위하여, 상기 제2 폴리머 물질을 형성하는 폴리머의 혼합물 또는 블렌드의 맥락에서 용어 "혼합물(mixture)" 및 "블렌드(blend)"는 본 명세서에서 호환적으로 사용된다.

[0063] 그러나, 폴리머 물질, 예를 들면 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 공중합체 단독을 형성하는 특정 막의 사용이 바람직하다. 상기 제2 폴리머 물질로서 Eudragit<sup>®</sup> S 단독의 사용이 특히 바람직하다.

#### 외부총

[0066] 제2 폴리머 물질에 대한 제1 폴리머 물질의 비율은 일반적으로 1 :99 이상, 예를 들면, 10:90 이상 및 바람직하게 25:75 이상이다. 상기 비율은 일반적으로 99:1 이하, 예를 들면, 75:25 이하 및 바람직하게 60:40 이하이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 35:65 이하일 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 비율은 10:90 내지 75:25, 예를 들면, 10:90 내지 60:40 및 바람직하게 25:75 내지 60:40이다. 일부 특히 바람직한 구체예에서, 상기 비율은 15:85 내지 35:65, 예를 들면, 25:75 내지 35:65 및 바람직하게 약 30:70이다. 다른 특히 바람직한 구체예에서, 상기 비율은 40:60 내지 약 60:40, 예를 들면 약 50:50이다.

[0067] 제1 폴리머와 제2 폴리머 물질의 혼합물은 바람직하게 실질적으로 균일하다(homogenous).

[0068] 선택적으로, 막 형성을 위한 가소제 (예를 들면, 트리에틸 시트레이트), 방착제 (예를 들면 글리세릴 모노스테아레이트 또는 GMS) 및 계면활성제 (예를 들면 폴리소르베이트 80)로부터 선택되는 이들 부형제와 같은 통상적인 부형제는 상기 외부 코팅 제제의 최종 조성물의 30 wt% 이하 양으로 포함될 수 있다.

[0069] 상기 코어의 외부 코팅의 두께는 일반적으로 약 10  $\mu$ m 내지 약 150  $\mu$ m이다. 그러나, 특정 코팅의 두께는 상기 코팅의 조성물에 의존할 것이다. 예를 들면, 코팅 두께는 상기 코팅의 폴리사카라이드의 양에 직접적으로 비례한다. 따라서, 상기 코팅이 약 30:70의 비율로 고 아밀로스 전분 및 Eudragit<sup>TM</sup> S를 포함하는 구체예에서, 상

기 코팅 두께는 약 70  $\mu\text{m}$  내지 약 130  $\mu\text{m}$ , 및 바람직하게 약 90  $\mu\text{m}$  내지 약 110  $\mu\text{m}$ 일 수 있다. 주어진 코팅 조성물에 대한 두께( $\mu\text{m}$ )는 코어 크기에 독립적이다.

[0070] 상기 외부 코팅의 상기 두께는 상기 코어의 크기와 관련되지 않지만 일반적으로 약  $5 \times 10^{-4}$   $\text{m}$  내지 약 25  $\text{mm}$ 의 직경을 갖는 코어에 대하여, 상기 총 폴리머 물질의 상기 건조 중량 기준으로, 약 2  $\text{mg}/\text{cm}^2$  내지 약 10  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , 바람직하게 약 2  $\text{mg}/\text{cm}^2$  내지 약 8  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , 및 가장 바람직하게 약 4  $\text{mg}/\text{cm}^2$  내지 약 8  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , 예를 들면 약 7  $\text{mg}/\text{cm}^2$ 와 동등하다.

#### 제3 폴리머 물질

[0072] 본 발명에 따른 상기 제형은 상기 코어와 상기 외부층 사이에 위치되는 내부층을 갖는다. 상기 내부층은 위액에서 불용성이고 장액에서 수용성일 수 있는 제3 폴리머 물질을 포함하지만, 바람직하게 위액 및 장액 모두(본 명세서에서 위장액으로 지칭됨)에 가용성이다.

[0073] 본 발명자에 의해 "위액(gastric fluid)"은 포유동물, 구체적으로 인간의 위 중 수성 유체를 의미한다. 상기 액은 약 0.1 이하 N 염산 및 포타슘 클로라이드 및 소듐 클로라이드의 실질적 양을 포함하고, 소화 효소 활성화 및 섭취된 단백질을 변성에 의한 소화에 핵심 역할을 한다. 위산은 상기 위액이 너무 산성이 되는 것을 방지하는 벼파로서 기능하는 바이카르보네이트를 생산하는 위 및 기타 세포에서 막을 형성하는 세포에 의해 생성된다.

[0074] 본 발명자에 의해, "장액(intestinal fluid)"은 포유동물, 구체적으로 인간의 장의 루멘 중 유체를 의미한다. 장액은 상기 장의 벽에서 막을 형성하는 선(gland)로부터 분비되는 열은 노랑 수성 유체이다. 장액은 소장에서 발견되는 유체, 즉 십이지장(또는 "십이지장액(duodenal fluid)", fluid found in the 공장에서 발견되는 유체(또는 "공장액(jejunal fluid)") 및 회장에서 발견되는 유체(또는 "회장액(ileal fluid)"), 대장에서 발견되는 유체, 예를 들면 "결장액(colonic fluid)"을 포함한다.

[0075] 통상의 기술자는 폴리머가 위액 및/또는 장액에서 가용성인지를 용이하게 결정할 수 있다. 폴리머가 물(또는 수용액, 예를 들면 벼파 용액)에서 가용성인 경우, 그 폴리머는 일반적으로 위액에서 가용성일 것이다. 유사하게 폴리머가 pH 5 내지 8에서의 물(또는 수용액, 예를 들면 벼파 용액)에서 가용성인 경우, 그 폴리머는 일반적으로 장액에서 가용성일 것이다. 대안적으로, 위액 및 장액의 조성물은 알려져 있고 인 비트로에서 복제될 수 있다. 폴리머가 인 비트로에서 인공 위액 또는 장액에서 가용성인 경우, 이는 인 비보에서 각각 위액 또는 장액에서 일반적으로 가용성일 것이다.

[0076] 임의의 약리학적으로 허용가능한 수용성 막 형성 폴리머는 원칙적으로 상기 제3 폴리머 물질로서 사용하기에 적합하다. 가용성 폴리머의 용해도는 pH에 의존성일 수 있고, 즉 상기 제3 폴리머 물질은 pH 역치를 갖는 pH 민감성 폴리머일 수 있다. 이러한 구체예에서, 상기 제3 폴리머 물질의 pH 역치는 일반적으로 상기 제2 폴리머 물질의 pH 역치보다 작고, 일반적으로 0.5 pH 단위 미만 및 바람직하게 0.5 내지 3.5 pH 단위 미만이다. 상기 제3 폴리머의 pH 역치는 일반적으로 약 pH 4.5 내지 약 pH 7.5이다.

[0077] 상기 제3 폴리머 물질은 위액, 십이지장액, 공장액 및 회장액으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 액에서 가용성일 수 있다. 그러나, 바람직한 구체예에서, 물 중 상기 제3 폴리머 물질의 용해도는 적어도 장에서 발견되는 pH에 의존적이지 않고, 적어도 장에서 발견되는 pH의 범위에서의 pH에 의존적이지 않다. 바람직한 구체예에서, 상기 제3 폴리머는 위 및 장 중 임의의 지점에서의 유체, 즉 위장액에서 가용성이다.

[0078] 상기 제3 폴리머 물질로서 사용하기 위한 적합한 폴리머는 바람직하게 음이온을 형성하기 위해 수성 매질에서 이온화할 수 있는 기를 포함한다. 이러한 폴리머는 해당 기술분야에서 "음이온성" 폴리머로 알려져 있다. 적합한 음이온성 폴리머는 폴리카르복실산 폴리머, 즉 장액과 같은 수성 매질에서 이온화하여 카르복실레이트 음이온을 형성하는, 복수의 카르복실산 관능기를 포함하는 폴리머 또는 공중합체를 포함한다.

[0079] 상기 제3 폴리머 물질이 폴리카르복실산 폴리머인 구체예에서, 상기 제3 폴리머 물질은 부분적으로 중화된, 즉 카르복실산기의 적어도 일부, 예를 들면 10% 이상, 바람직하게 25% 이상, 더 바람직하게 50% 이상, 및 가장 바람직하게 90% 이상이 카르복실레이트 음이온의 형태로 존재한다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 제3 폴리머 물질 중 카르복실산기 모두는 카르복실레이트 음이온의 형태로 존재한다. 이러한 폴리머는 "완전하게 중화된(fully neutralised)"으로 본 명세서에서 지칭된다.

[0080] 바람직한 구체예에서, 상기 제2 폴리머 물질 및 제3 폴리머 물질은 상기 제2 폴리머 물질 보다 더 높은 중화도를 갖는 제3 폴리머 물질과 동일한 폴리카르복실산 폴리머에 기반한다. 예를 들면, 특정 폴리카르복실산 폴리머

의 경우, 상기 제2 폴리머 물질은 부분적으로 또는 완전하게 중화된 형태의 제3 폴리머 물질과 함께 비-중화된 형태로 존재할 수 있다. 대안적으로, 상기 제2 폴리머 물질은 또한 부분적으로 중화된 형태 (그렇지만 더 많은 정도로 부분적으로 중화됨), 또는 완전하게 중화된 형태의 제3 폴리머 물질과 함께 부분적으로 중화된 형태로 존재할 수 있다.

[0081] 적합한 폴리카르복실산 폴리머의 예는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 (H PMCP), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC-AS), 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 잔탄 검, 알기네이트 및 셀락을 포함한다. 그러나, 상기 폴리카르복실산 폴리머는 바람직하게 (메트)아크릴산 및 (메트)아크릴산 알킬, 예를 들면 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르의 공중합체이고, 메타크릴산 및 메타크릴산 메틸 에스테르의 중합체가 구체적으로 적합하다. 이러한 폴리머는 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 공중합체 또는 "폴리메타크릴레이트"로 알려져 있다. 이들 중합체 중 메틸 에스테르기에 대한 카르복실산기의 비율 (상기 "산:에스테르 비율")은 상기 공중합체가 가용성인 pH를 결정한다. 상기 산:에스테르 비율은 약 2:1 내지 약 1:3, 예를 들면, 약 1:1 또는, 바람직하게, 약 1:2일 수 있다. 바람직한 음이온성 공중합체의 분자량 ("MW")는 보통 약 120,000 내지 150,000, 바람직하게 약 125,000 또는 약 135,000이다.

[0082] 상기 제3 폴리머 물질에 대하여 바람직한 공중합체는 상기 제2 폴리머 물질과 관련하여 앞에서의 섹션에서 상세하게 논의되고, Eudragit<sup>®</sup> L; Eudragit<sup>®</sup> S; Eudragit<sup>®</sup> FS 30 D; Eudragit<sup>®</sup> L30D-55; 및 Eudragit<sup>®</sup> L100-55를 포함한다.

[0083] 대표적인 폴리머는 비-중화된 형태(제공되는 상기 폴리머의 pH 역치가 상기 제2 폴리머 물질의 pH 역치 미만임)로 상기 제3 폴리머 물질로 사용될 수 있고 또는 적어도 부분적으로, 더 바람직하게 완전하게 중화된 형태로 사용될 수 있다.

[0084] 상기 제3 폴리머 물질로서 사용하기에 적합한 부분적으로 중화된 폴리머 및 그의 제조 방법은 해당 기술분야, 예를 들면 미국 제2008/0200482A호 및 WO2008/135090A에 알려져 있다. 이들 폴리머는 상기 코팅 용액에 추가적 염기의 첨가에 의해 완전하게 중화될 수 있다.

[0085] 바람직한 구체예에서, 상기 제3 폴리머 물질은 (메트)아크릴산 및 (메트)아크릴산 C<sub>1-4</sub> 알킬 에스테르의 적어도 부분적으로, 바람직하게 완전하게 중화된 공중합체이다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 제3 폴리머 물질은 (메트)아크릴산 및 (메트)아크릴산 메틸 에스테르의 완전하게 중화된 공중합체, 구체적으로 Eudragit<sup>®</sup> S이다.

[0086] 본 발명자는 완전하게 중화된 Eudragit<sup>®</sup> S가 막을 형성할 수 있고, 용이하게 및 완전하게 물에 상기 장에서 발견되는 pH의 범위, 예를 들면 약 pH 5 내지 약 pH 8에 적어도 독립적으로 가용성인 것을 관찰하였다. 완전하게 중화된 Eudragit<sup>®</sup> S는 본 발명에서 상기 제3 폴리머 물질로서 사용하기에 특히 바람직하다.

[0087] 상기 제3 폴리머 물질로서 사용하기에 적합한 기타 폴리머는 약리학적으로 허용가능한 비이온성 폴리머, 즉, 수성 매질에서 이온화되지 않는 약리학적으로 허용가능한 폴리머를 포함한다. 이들 구체예에서, 상기 내부층은 완충제 및 염기로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 추가적으로 포함한다. 구체적으로, 이들 구체예의 상기 내부층은 바람직하게 염기, 및 선택적으로 완충제를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 상기 내부층은 완충제 및 염기 모두를 포함한다. 완충제 및 염기의 적합한 예는 하기 논의된다.

[0088] 적합한 비이온성 폴리머의 예는 메틸셀룰로스 (MC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 폴리(에틸렌옥시드)-용합-폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 폴리비닐알코올 (PVA)을 포함한다.

[0089] 막을 형성하는 폴리머 물질의 혼합물이 적절하게 사용될 수 있다. 이들 혼합물 중 상기 폴리머 성분은 음이온성 폴리머, 비이온성 폴리머, 또는 음이온성 및 비이온성 폴리머의 혼합물일 수 있다. 적합한 혼합물의 예는 혼합물, 예를 들면 Eudragit<sup>®</sup> L 및 Eudragit<sup>®</sup> S의 1:1 혼합물, 및 혼합물, 예를 들면 Eudragit<sup>®</sup> S 및 HPMC의 1:1 혼합물을 포함할 것이다. 그러나, 특정 막을 형성하는 폴리머 물질 단독의 사용, 예를 들면 폴리(메타크릴산/메틸 메타크릴레이트) 공중합체 및 Eudragit<sup>®</sup> S가 구체적으로 바람직하다.

[0090] 염기

- [0091] 바람직한 구체예에서, 상기 내부층은 하나 이상의 염기를 포함한다. 상기 염기의 목적은 일단 장액이 상기 외부층을 침투하기 시작하면 상기 외부층의 밑면에 알칼린 환경을 제공하는 것이다. 특정 이론에 의해 염매일 것을 원하지 않고, 본 발명자는 알칼린 환경의 pH가 상기 제2 폴리머 물질의 pH 역치를 초과하므로 상기 알칼린 환경이 용해 및 또한 그래서 붕해를 용이하게 하여, 상기 외부 코팅이 용해 및/또는 붕해되면 상기 제형로부터 상기 약물의 방출을 가속화한다고 생각한다.
- [0092] 원칙적으로, 임의의 약리학적으로 허용가능한 염기가 사용될 수 있다. 상기 염기는 일반적으로 비폴리머성 화합물이다. 적합한 염기는 소듐 히드록시드, 포타슘 히드록시드 및 암모늄 히드록시드와 같은 무기 염기, 및 트리에탄올아민, 소듐 바이카르보네이트, 포타슘 카르보네이트, 트리소듐 포스페이트, 트리소듐 시트레이트와 같은 유기 염기 또는 트리에틸아민과 같은 생리적 내약성 아민을 포함한다. 일반적으로 히드록시드 염기, 및 구체적으로 소듐 히드록시드가 바람직하다.
- [0093] 상기 제3 폴리머 물질이 완전하게 중화된 폴리카르복실산 폴리머인 구체예에서, 상기 내부층에 포집(entrap)된 염기는 보통 상기 폴리머를 중화하고 상기 내부 코팅 제제의 pH를 약 pH 7.5 내지 약 pH 10으로 조정하는데 사용되었던 염기이다 (하기 참조).
- [0094] 상기 제3 폴리머 물질이 비이온성 폴리머인 구체예에서, 상기 내부층은 보통 염기, 또는 더 일반적으로 염기 및 완충제의 조합을 포함한다.
- [0095] 상기 내부층에 존재하는 염기의 양은 코어의 주어진 배치(batch)를 코팅하기 전에 상기 내부 코팅 제제의 최종 pH; 상기 배치에서 코팅될 코어의 수; 상기 배치의 코팅 프로세스에서 사용된 상기 내부 코팅 제제의 양; 및 버려진(wasted) 코팅 제제의 양에 관해서 상기 코팅 프로세스의 효율에 적어도 부분적으로 의존할 것이다.
- [0096] 완충제
- [0097] 상기 내부 코팅은 바람직하게 하나 이상의 완충제를 포함한다. 상기 완충제의 목적은 일단 장액이 상기 외부층을 침투하기 시작하면 상기 외부층의 밑면 상에 pH 버퍼 용량을 제공하거나 증가하는 것이다. 특정 이론에 의해 염매일 것을 원하지 않고, 본 발명자는 상기 완충제가 상기 용해하는 내부층 중 상기 버퍼 용량을 증가시키고 상기 외부층 중 상기 폴리머의 이온화 및 용해를 보조한다는 것으로 생각한다. 주어진 pH의 경우, 상기 버퍼 용량이 더 높을수록, 폴리머 용해의 비율이 더 빨라지는 것으로 생각된다. 상기 내부층 중 염기가 존재하는 구체예에서, 상기 완충제는 일단 장액이 상기 외부층을 침투하면 상기 알칼린 환경을 유지하는 것을 돋는다.
- [0098] 상기 완충제는 약리학적으로 허용가능한 비-폴리머성 카르복실산, 예를 들면, 1 내지 16개, 바람직하게 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 카르복실산과 같은 유기산일 수 있다. 적합한 카르복실산이 WO2008/135090A에 개시된다. 시트르산은 이러한 카르복실산의 예이다. 상기 카르복실산은 카르복실레이트 염 형태에서 사용될 수 있고, 카르복실산의 혼합물, 카르복실레이트 염 또는 모두가 또한 사용될 수 있다.
- [0099] 상기 완충제는 또한 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 암모늄염, 및 가용성 금속염과 같은 무기염일 수 있다. 가용성 금속염에 대한 금속으로서, 망간, 철, 구리, 아연 및 몰리브덴이 언급될 수 있다. 더 바람직하게, 상기 무기염은 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, 요오다이드, 포스페이트, 나이트레이트, 나이트라이트(nitrite), 술레이트 및 보레이트로부터 선택된다. 포타슘 디히드로겐 포스페이트와 같은 포스페이트는 상기 코팅 용액의 pH, 예를 들면 pH 8에서 더 우수한 버퍼 용량으로 인해 기타 무기 버퍼 염 및 유기산 버퍼에 비하여 바람직하다.
- [0100] 상기 버퍼(들)는 상기 내부층에 상기 제3 폴리머 물질의 상기 건조 중량 기준으로, 약 0.1 내지 약 20 wt%, 예를 들면 약 0.1 내지 약 4 wt%, 바람직하게 약 0.1 내지 약 3 wt%, 및 더 바람직하게 약 1 wt%의 양으로 보통 존재한다.
- [0101] 내부층
- [0102] 상기 완충제 및/또는 및 염기마다, 상기 내부층은 폴리머 막을 위한 통상적인 부형제를 포함할 수 있고, 이들 부형제는 가소제 (예, 트리에틸 시트레이트), 방착제(anti-tack agent) (예, GMS), 및 계면활성제 (예, 폴리소르베이트 80)로부터 선택된다.
- [0103] 상기 코어의 내부 코팅의 두께는 일반적으로 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 150  $\mu\text{m}$ 이다. 외부층과 마찬가지로, 상기 내부층의 두께는 상기 코어의 크기에 관련되지 않고, 약 0.2 mm 내지 약 30 mm의 직경을 갖는 코어에 대하여, 상기 제2 폴리머 물질의 건조 중량 기준으로 약 2  $\text{mg}/\text{cm}^2$  내지 약 10  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , 바람직하게 약 2  $\text{mg}/\text{cm}^2$  내지 약 8

mg/cm<sup>2</sup>, 및 가장 바람직하게 약 3 mg/cm<sup>2</sup> 내지 약 7 mg/cm<sup>2</sup>와 일반적으로 동등하다.

선택적 추가적 층

본 발명의 상기 제형은 상기 활성 코어 및 상기 내부층 및/또는 상기 외부층을 코팅하는 상부 코팅층 사이에 추가(분리) 층을 가질 수 있다.

상기 코어의 조성물이 상기 지연 방출 코팅과 공존할 수 없는 상기 코어의 조성물인 본 발명에 따른 제형이 존재할 수 있다. 이러한 경우, 상기 코팅으로부터 상기 코어를 분리하는 분리층을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 상기 내부층이 상기 외부층의 용해 및 봉해를 보조하는 것으로 생각되는 일칼린 환경을 제공하는 구체예들을 본 발명은 포함한다. 그러나, 상기 코어가 산기를 갖는 약물을 포함하는 경우, 상기 내부층은 상기 코어와 공존할 수 없다. 산기를 갖는 약물의 예는 5ASA일 것이다. 이러한 경우, 이는 분리층을 포함하는 것이 일반적으로 적절할 것이다.

상의 기술자에게 알려진 적합한 분리층이 사용될 수 있다. 일 바람직한 구체예에서, 상기 분리층은 비이온성 폴리머를 포함한다. 적합한 비이온성 폴리머는 메틸셀룰로스 (MC); 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC); 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC); 폴리(에틸렌옥시드)-융합-폴리비닐알코올; 폴리비닐피롤리돈 (PVP); 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 및 폴리비닐알코올 (PVA)을 포함한다. 비이온성 폴리머의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. HPMC 또는 PVA가 바람직하다. 상기 분리층은 추가적으로 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다.

상기 중간층이 상기 제형의 방출 특성에 불리하게 영향을 미치지 않는다면, 상기 제형은 또한 상기 외부층 및 내부층 사이에 중간층을 포함할 수 있다. 그러나, 상기 외부층은 보통 상기 내부층에 접촉하여 제공되고, 즉 상기 외부층은 보통 상기 내부층 상에 직접적으로 적용되고, 즉 상기 내부층과 외부층을 분리하는 중간층은 보통 없다.

코어

상기 "코어(core)"는 상기 내부층이 적용되는 고체 본체(solid body)이다. 상기 코어는 임의의 적합한 투여 형태, 예를 들면, 정제, 펠렛, 과립, 미립자, 경질 캡슐 또는 연질 캡슐, 또는 마이크로캡슐일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 상기 코어는 정제 또는 캡슐이다.

상기 코어는 약물(들)을 포함한다. 상기 약물(들)은 상기 코어의 상기 본체내에, 예를 들면 정제 또는 펠렛의 매트릭스(matrix) 내에, 또는 캡슐 내에 인캡슐화된 내용물 내에 포함될 수 있다. 대안적으로, 상기 약물은 예를 들면, 상기 코어가 당(sugar)과 같은 식용인 물질의 비드인 코어, 예를 들면 상기 코어가 논파레일 비드 (nonpareil bead) 또는 당제(dragee)의 형태인, 상기 코어에 적용된 코팅에 존재할 수 있다.

상기 코어는 약물(들) 단독으로 구성될 수 있거나, 또는 더 보통 약물(들) 및 하나 이상의 약리학적으로 허용가능한 부형제로 구성될 수 있다. 이런 연유로, 상기 코어는 일반적으로 정제 또는 펠렛이고 층전제 또는 희석제 물질, 예, 미결정 셀룰로스와 같은 젖당 또는 셀룰로스 물질; 결합제, 예, 폴리비닐피롤리돈 ("PVP") 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC); 봉해제, 예, 크로스카멜로스 소듐 (예, Ac-Di-Sol™) 및 소듐 전분 글리콜레이트 (예, Explotab™); 및/또는 윤활제, 예, 마그네슘 스테아레이트 및 헐석(talc)을 갖는 약물(들)의 혼합물로 구성된다. 상기 코어는 이들 물질의 적어도 일부를 포함하는 압축된 과립(compressed granulate)일 수 있다.

상기 코어는 코팅되지 않거나, 상기 표시된 바와 같이, 상기 코어 자체는 상기 내부층이 적용된 것인, 분리층과 같은 코팅을 포함할 수 있다.

각각의 코어의 최소 직경은 일반적으로 약 10<sup>-4</sup> m 이상, 보통 약 5 x 10<sup>-4</sup> m 이상 및, 바람직하게, 약 10<sup>-3</sup> m 이상이다. 최대 직경은 보통 30 mm 이하, 일반적으로 25 mm 이하, 바람직하게, 20 mm 이하이다. 바람직한 구체예에서, 상기 코어는 약 0.2 mm 내지 약 25 mm, 및 바람직하게 약 0.2 mm 내지 약 4 mm (예, 펠렛 또는 미니-정제 (mino-tablet)의 경우) 또는 약 15 mm 내지 약 25 mm (예, 특정 정제 또는 캡슐의 경우)의 직경을 갖는다. 용어 "직경(diameter)"은 상기 코어를 통하여 가장 큰 선형 길이(linear dimension)를 지칭한다.

상기 제형은 구체적으로 상기 코어가 "작은(small)", 예를 들면 5 mm 미만의 직경을 갖는 구체예에서, 단일 용량의 약물을 제공하기 위한, 복수의 코팅된 코어를 포함할 수 있다. 3 mm 미만의 직경을 갖는 코팅된 코어를 포함하는 다수기(multiunit) 투여 형태가 바람직할 수 있다.

본 발명은 동일한 투여 형태, 예를 들면 캡슐에서, 두 개 이상의 복수의 코팅된 코어, 예를 들면 코팅된 펠렛을

포함하는 다상(multiphasic) 약물 방출 제형에 적용을 갖고, 이는 하나의 복수(plurality) 중 코팅된 코어가 코팅에 의해 다른 복수와 또는 그의 코팅된 코어와 구별된다. 상기 코팅은 코팅 두께 또는 조성물, 예를 들면 성분의 비율 및/또는 정체와 관련하여 복수로부터 다음(from one plurality to the next)이 다를 수 있다. 다상 약물 방출 제형은 장을 따라 다른 영역에 발명하는 크론병에 시달리는 자에게 특히 적합할 것이다.

[0117] 본 발명에 따른 제형로부터의 방출은 적어도 회장 말단부 및 바람직하게, 결장까지 일반적으로 지연된다. 특정 제형로부터의 방출이 또한 지속될 수 있다. 그러나, 바람직하게 방출은 박동성(pulsatile)이다.

[0118] 약물 방출에 대하여 적합한 시간이 초기 노출 및 약물 배출의 개시 간의 시간은 "지체 시간(lag time)"으로 알려져 있다. 지체 시간은 코팅 두께 및 조성물을 포함한 다수의 요인에 의존하고 환자마다 다양할 수 있다. 본 발명에 따른 제형은 보통 10분 이상의 결장에서 지체시간을 보인다. 대부분의 구체예에서, 상기 지체시간은 약 10분 내지 약 8시간이다. 예를 들면, pH 6.8에서의 배설물 슬러리(faecal slurry) 중 상기 지체시간은 약 10분 내지 약 2시간, 예를 들면 약 30분 내지 약 1.5 시간일 수 있다. 약물의 완전한 방출은 이들 조건의 노출 후에, 5시간 이하, 예를 들면, 4시간 이하에서 달성될 수 있다.

[0119] 제형은 2 시간 후 산성 매질에서 10 wt% 미만의 약물 방출이 존재하는 경우 위 내성으로 보통 정의된다. 본 발명에 따른 제형은 산성 매질에서 10 wt% 훨씬 미만 약물 방출을 보이고 위 내성으로 간주될 수 있다. 상기 제형은 산성 매질에서 1 wt% 미만의 약물 방출을 보통 보이고, 일반적으로 산성 매질에서 약물 배출을 실질적으로 보이지 않는다. 전분이 아크릴레이트 막 형성 물질과 조합되어 상기 코어에 대한 코팅의 외부층을 형성하는 경우, 일반적으로 5% 미만의 약물 방출이 위 및 소장을 자극하는 조건에서 5시간에 걸쳐 일어난다.

[0120] 일 구체예에서, 상기 코어는 15-25 mm의 직경을 갖는 정체이다. 상기 외부층은 바람직하게 고 아밀로스 전분의 30:70 혼합물, 예를 들면, Eurylon<sup>TM</sup> VII 또는 VI, 및 폴리메타크릴레이트 폴리머, 예를 들면, Eudragit<sup>TM</sup> S을 포함하고, 상기 내부층은 바람직하게 완전하게 중화된 폴리메타크릴레이트 폴리머, 예를 들면, Eudragit<sup>TM</sup> S을 포함하고 약 8의 pH를 갖는 내부 코팅 제제로부터 적용된다. 상기 코어는 (폴리메타크릴레이트 폴리머의 건조 중량 기준으로) 약 3 내지 약 7 mg/cm<sup>2</sup>의 두께로 상기 내부층으로 바람직하게 코팅되어, 내부층이 코팅된 코어를 형성하고, 이는 그 후 (폴리메타크릴레이트 폴리머의 건조 중량 기준으로) 약 4 내지 약 8 mg/cm<sup>2</sup>의 두께로 상기 외부층으로 코팅된다.

#### 다른 양태

[0122] 본 발명의 제2 양태에 따르면, 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 의학적 치료의 방법에 사용하기 위한 상기 제1 양태에 따른 제형이 제공된다.

[0123] 상기 코어는 하나 이상의 약물을 포함한다. 상기 제형은 보통 단독 치료적으로 활성 성분으로서 단일 약물을 투여하기 위해 사용된다. 그러나, 하나보다 많은 약물이 단일 제형로 투여될 수 있다.

[0124] 본 발명의 제형은 광범위한 범위의 약물에 투여되도록 설계된다. 적합한 약물은 알려진 지연 방출형 경구 제형을 사용하여 장 투여를 위해 알려진 약물을 포함한다. 본 발명은 국소 또는 전신(systemic) 효과를 갖는 약물을 투여하기 위해 사용될 수 있다.

[0125] 본 발명의 제형은 카르복실산기와 같은 하나 이상의 산기를 포함하는 약물의 장 투여에서 특정 적용을 갖는다. 이러한 약물은 산성 약물 또는 양쪽성이온 약물일 수 있다. 이러한 약물의 예는 5-아미노살릴실산 (5ASA 또는 메살라진)이다.

[0126] 상기 제형 중 약물(들)의 정체는 치료될 조건에 명백하게 의존한다. 이런 연유로, 상기 제형은 IBD (크론병 및 궤양성 대장염 포함); IBS; 변비; 설사; 감염(infection); 및 암종(carcinoma), 구체적으로 결장 또는 대장암의 치료에 특정 적용을 갖는다.

[0127] IBD의 치료 또는 예방을 위해, 상기 제형은 항염증제 (예, 5ASA (그외 메살라진 또는 메살라민으로 알려짐), 4ASA, 슬파살라진 및 벨살라지드); 비스테로이드성 항염증제 (예, 이부프로펜 및 이클로페낙); 스테로이드 (예, 프레드니솔론; 부네소니드 또는 플루티카손); 면역억제제 (예, 아자티오프린; 시클로스포린; 및 메토트렉세이트); 항생제; 및 웨პ티드, 단백질 및 항체 단편을 포함한 생물학적 작용제(biological agent)로부터 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 약물을 포함할 수 있다. 생물학적 작용제의 적합한 예는 일칼린 포스파타제 및 항-TNF 항체, 예를 들면, 인플릭시맙, 아달리무맙, 세르툴리주맙 페골(certuzumab pegol), 글리무맙

(golimumab) 및 우스테키누맙(ustekinumab)을 포함한다.

- [0128] 암의 치료 또는 예방을 위해, 상기 제형은 하나 이상의 항신생물제를 포함할 수 있다. 적합한 항신생물제는 풀루오로우라실; 메토트렉세이트; 닥티노마이신; 블레오마이신; 에토포시드; 탁솔; 빙크리스틴; 독소루비신; 시스플라틴; 다우노루비신; VP-16; 랄티트렉세드; 옥살리플라틴; 및 그의 약리학적으로 허용가능한 유도체 및 염을 포함한다. 결장암 또는 대장암의 예방을 위해서, 주로 대장염을 겪는 환자에서, 상기 제형은 항염증제, 5ASA를 포함할 수 있다.
- [0129] IBS, 변비, 설사 또는 감염의 치료 또는 예방을 위해서, 상기 제형은 이를 조건의 치료 또는 예방을 위해 적합한 하나 이상의 활성제를 포함할 수 있다.
- [0130] 상기 약물의 약리학적으로 허용가능한 유도체 및/또는 염이 또한 상기 제형에 사용될 수 있다. 프레드니솔론의 적합한 염의 예는 메틸 프레드니솔론 소듐 숙시네이트이다. 추가적 예는 플루티카손 프로페오네이트이다.
- [0131] 본 발명은 5ASA를 사용한, IBD (구체적으로, 궤양성 대장염)의 치료, 또는 (주로 대장염 환자 중) 장암 또는 대장암의 예방에 특정 적용을 갖는다. 이는 또한 상기 결장을 통해 전신적 순환으로 약물의 진입구(portal of entry)로서 적용을 갖는다. 이는 상부위장관에서 불안정한 펩티드 및 단백질 약물을 위해 특히 유리하다. 또한 본 발명은 시간요법(chronotherapy)의 목적을 위해 활용될 수 있다.
- [0132] 본 발명의 제3 양태에서, 상기 정의된 제형을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 결장으로의 약물을 표적화하는 방법에 제공된다.
- [0133] 본 발명의 제4 양태에서, IBD (구체적으로 궤양성 대장염); IBS; 변비; 설사; 감염; 및 암의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조에 상기 정의된 제형의 용도가 제공된다.
- [0134] 또한 IBD의 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 제형을 포함하는 약제의 제조에 항염증제 및 스테로이드로부터 선택된 하나 이상의 약물의 용도가 제공된다. 또한, 암종의 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 제형을 포함하는 약제의 제조에서 하나 이상의 항신생물제의 용도가 제공된다. 또한, 결장암 또는 대장암의 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 제형을 포함하는 약제의 제조에서 5ASA의 용도가 또한 제공된다.
- [0135] 본 발명의 제5 양태에 따르면, 상기 정의된 제형의 치료적 양을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, IBD 또는 암종의 의학적 치료 또는 예방의 방법이 제공된다.
- [0136] 상기 제형은 일반적으로 상기 제형의 총 중량 기준으로, 약 0.01 wt% 내지 약 99 wt% 존재할 수 있는 각각의 약물 또는 치료적 유효양을 일반적으로 포함할 것이다. 실제 용량은 보통 일반적 지식을 사용해 통상의 기술자에 의해 결정될 것이다. 그러나, 예로서, "저(low)" 용량 제형은 상기 약물의 약 20 wt% 이하를 포함하고, 바람직하게 상기 약물의 약 1 wt% 내지 약 10 wt%, 예를 들면, 약 5 wt%를 포함한다. "고(high)" 용량 제형은 상기 약물의 40 wt% 이상, 바람직하게 약 45 wt% 내지 약 85 wt%, 예를 들면, 약 50 wt% 또는 약 80 wt%를 일반적으로 포함한다.
- [0137] 방법
- [0138] 본 발명의 제6 양태에 따르면, 제1 양태에 따른 약물을 상기 결장에 전달하는 경우 투여용 지연 방출형 약물 제형을 제조하는 방법이 제공된다.
- [0139] 상기 방법은
- [0140] 약물을 포함하는 코어를 형성하는 단계;
- [0141] 용매 시스템 중, 상기 정의된 제3 폴리머 물질을 포함하는 내부 코팅 제제를 사용하여 상기 코어를 코팅하여 내부 코팅된 코어를 형성하는 단계;
- [0142] 용매 시스템 중, 결장 박테리아에 의한 공격에 민감한 제1 폴리머 물질 및 약 pH 5 이상의 pH 역치를 갖는 제2 폴리머 물질을 포함하는, 외부 코팅 제제로 상기 내부 코팅된 코어를 코팅하여 외부 코팅된 코어를 형성하는 단계를 포함하고,
- [0143] 상기 제3 폴리머 물질은 비이온성 폴리머이고, 상기 내부 코팅 제제는 완충제 및 염기로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 포함한다.
- [0144] 상기 내부 코팅 제제의 용매 시스템은 바람직하게 수성이다.

- [0145] 상기 제3 폴리머 물질은 적어도 부분적으로 중화된 폴리카르복실산 폴리머인 구체예에서, 상기 방법은 선택적으로 완충제를 포함하는, 용매에 폴리카르복실산 폴리머를 분산시키는 단계, 및 염기를 첨가하여 상기 폴리카르복실산 폴리머를 적어도 부분적으로 중화시켜 내부 코팅 제제를 형성하는 단계를 일반적으로 포함한다. 바람직한 구체예에서, 첨가된 염기의 양은 상기 폴리카르복실산 폴리머를 완전하게 중화시키기에 적어도 충분한다.
- [0146] 상기 제2 폴리머 물질은 비-이온성 폴리머인 구체예에서, 상기 내부 코팅 제제의 pH는 코팅 전에 상기 제2 폴리머 물질의 pH 역치보다 0.5 pH 단위 이상 더 높도록 바람직하게 조정된다.
- [0147] 상기 내부 코팅 제제의 pH는 바람직하게 약 pH 7.5 내지 약 pH 10, 예를 들면, 약 pH 7.5 내지 약 pH 8.5, 바람직하게 약 pH 7.8 내지 약 pH 8.2, 및 더 바람직하게 약 pH 8이 되도록 바람직하게 조정된다.
- [0148] 상기 외부 코팅은 WO2007/122374A에 기재된 방법을 사용하여 적용될 수 있다.
- [0149] 본 발명의 제6 양태에 대한 대안에 따르면, 제1 양태에 따른 약물을 결장에 전달하는 경구 투여용 지연 방출형 약물을 제조하는 방법이 제공되고, 상기 방법은
- [0150] 약물을 포함하는 코어를 형성하는 단계;
- [0151] 용매 시스템 중, 장액 또는 위장액에 가용성인 비이온성 폴리머 물질을 포함하는 분리층 코팅 제제, 및 용매 시스템 중, 장액 또는 위장액에 가용성인 제3 폴리머 물질을 포함하는 내부층 코팅 제제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 코팅 제제를 사용하여 상기 코어를 코팅하여 중간 코팅된 코어를 형성하는 단계; 및
- [0152] 결장 박테리아에 의한 공격에 민감한 제1 폴리머 물질의 수성 제제를 약 pH 5 이상의 pH 역치를 갖는 제2 폴리머 물질의 유기 제제와 조합하여 외부층 코팅 제제를 형성하는 단계;
- [0153] 상기 중간 코팅된 코어를 상기 외부층 코팅 제제로 코팅하여 외부층 코팅된 코어를 형성하는 단계를 포함하고,
- [0154] 상기 제3 폴리머 물질은 적어도 부분적으로 중화된 폴리카르복실산, 및 비이온성 폴리머로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 제3 폴리머 물질이 비이온성 폴리머인 경우, 상기 내부 코팅 제제는 완충제 및 염기로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 포함한다.
- [0155] 본 대안적 양태에 따른 구체예에서, 상기 코어는 상기 분리층 코팅 제제 또는 상기 내부층 코팅 제제 중 하나를 직접적으로 사용하여 코팅되어, 상기 중간 코팅된 코어를 형성할 수 있다. 대안적으로, 상기 코어는 상기 분리층 코팅 제제를 직접적으로 사용하여 코팅되어 분리층 코팅된 코어를 형성하고, 그 후 상기 내부층 코팅 제제를 직접적으로 사용하여 상기 중간 코팅된 코어를 형성할 수 있다.
- [0156] 상기 내부층의 제3 폴리머 물질이 비이온성 폴리머인, 분리층 및 내부층을 모두 갖는 대안적 구체예에서, 상이한 비이온성 폴리머가 사용될 수 있다. 그러나, 이들 구체예 중 상기 분리층의 비이온성 폴리머와 동일한 비이온성 폴리머가 상기 제3 폴리머 물질에 대하여 사용된다.
- [0157] 상기 유기 매질은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>의 알코올, 메틸 글리콜, 부틸 글리콜, 아세톤, 메틸 글리콜 아세테이트, 및 그의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 그러나, 상기 유기 매질은 바람직하게 에탄올을 포함할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 상기 유기 매질은 85 내지 98%의 에탄올, 예를 들면 약 96%의 에탄올이다.
- [0158] 상기 유기 매질은 약 2% 내지 약 10%, 예를 들면 약 6%의 폴리머 고체를 포함할 수 있다.
- [0159] 상기 수성 매질은 물, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>의 알코올, 및 그의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 그러나, 상기 수성 매질은 바람직하게 물 및 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>의 알코올의 혼합물, 바람직하게 부탄-1-올이다. 이러한 혼합물 중 물 대 알코올의 비율은 5:1 이상, 바람직하게 약 11:1이다.
- [0160] 상기 외부층은 상기 총 폴리머 물질 기준으로 약 2 mg/cm<sup>2</sup>, 예를 들면 5 mg/cm<sup>2</sup> 내지 약 10 mg/cm<sup>2</sup>, 예를 들면 약 7 mg/cm<sup>2</sup>의 두께를 가질 수 있다.
- [0161] 상기 외부층은 약 3% 내지 약 8%, 예를 들면 약 5%의 총 중량 증가(TWG)의 두께를 가질 수 있다.
- [0162] 모든 방법이 상기 논의된 바람직한 제형 중 하나를 제조하기 위해 사용될 수 있다.
- [0163] 식효(food effect)
- [0164] 통상적인 지연방출형 투여 형태로부터 약물을 방출 프로파일은 위(stomach)의 상태, 즉 상기 위가 "공급(fed)" 상

태 또는 "공복(fasted)" 상태에 존재하는지에 종종 의존한다. 간단하게는, 상기 "공급 상태(fed state)"는  $t_{lag}$ , 즉, 상기 투여 형태로부터의 상기 약물의 초기 방출 전의 시간에 영향을 줄 수 있는 강화된(enhanced) 위 내성 시간을 초래한다. 또한, 상기 위를 떠난 후 인 비보 용해에서 단식은  $C_{max}$ , 또는 상기 약물에 대한 최고 혈장 농도 증가를 초래할 수 있다.

[0165] 약물 방출의 위의 상태에 대한 의존성은 구어로(colloquially) "식효(food effect)"로 알려져 있다. 상기 결장 중 약물의 부위 특이적 방출을 위해 의도된 경구 투여 형태로, 이러한 식효는 소장 중 상기 약물의 이른 방출을 초래할 수 있다. 이러한 방출은 환자 준수에 불리한 효과를 가질 수 있는 바람직하지 않은 전신 부작용의 증가를 초래할 수 있다. 분명하게, 유의성있는 식효는 자연 경구 방출 투여 형태에 대하여 바람직하지 않다.

[0166] 공복 및 공급 상태는 인 비트로에서 2시간 동안 0.1 N HCl에 또는 4시간 동안 pH 5에서 공급 상태 자극된 위액 (Fed State Simulated Gastric Fluid, FeSSGF)에 투여 형태가 초기에 노출됨으로써 자극될 수 있다. 자극된 공복 또는 공급 상태 후, 상기 정제는 소장에서 상기 조건을 자극하는 4시간 이상동안 pH 6.8에서 Hanks 벼페에 더 노출된다. 하기 논의된 실시예와 같이, 상기 정제를 4시간 초과 동안, 예를 들면 10 시간 동안 노출하는 것은 상기 정제의 "견고함(robustness)"의 표시(indication)를 제공할 수 있다.

[0167] FeSSGF의 예는 Jantratid et al (2008) "Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update." (Pharm. Res. 25(7): 1663-1676)에 기재된다. 간단하게는, FeSSGF의 예는 우유 및 아세트산/소듐 아세테이트 벼페 및 소듐 클로라이드의 혼합물(50:50)로 구성된다.

[0168] 예로서, 본 발명자는 코팅된 800 mg 5ASA 정제 (Eudragit S의 단일 코팅으로 코팅됨)가 자극된 공복 상태 조건에 비하여 이 자극된 공급 상태 조건에 인 비트로에서 노출되는 경우 더 짧은  $t_{lag}$ 를 보여준다는 것을 관찰하였다. 5ASA의 더 이른 초기 방출은 전신적 효과의 증가를 초래할 수 있는 소장에서의 약물의 흡수를 가져올 수 있다. 유사한 효과가 또한 Lialda®/Mezavant®, 5ASA의 부위 특이적 결장 방출을 위하여 의도된 Cosmo Pharmaceuticals/Shire로부터의 1200 mg 5ASA 정제 제형에 대한 인 비트로 및 인 비보에서 관찰된다.

[0169] 본 발명자는 상기 외부층이 "반 유기(semi organic)" 코팅 제제로부터 적용된 본 발명에 따른 상기 정의된 제형이 공복 및 공급 자극된 위 조건 후 유사한 방출 프로파일을 보인다는 것을 발견하였다. 공급 상태에서  $t_{lag}$ 의 증가는 바람직하지 않은 식효를 적어도 감소하고 가능하게는 제거하고, 이는 상기 투여 형태가 음식과 함께 또는 없이, 임의의 시간에 복용될 수 있기 때문에, 뒤이어 전신 부작용의 발생의 감소 및 가능성있게 환자 순응의 개선을 초래할 수 있다.

[0170] 대안적 방법과 관련하여 상기 논의된 바와 같이, "반 유기(semi organic)" 코팅 제제는 상기 제1 폴리머 물질의 수성 분산액 및 상기 제2 폴리머 물질의 유기 (일반적으로 에탄올) 용액으로부터 제조된다. 바람직한 제1 및 제2 폴리머 물질, 및 그들의 상대적 비율은 상기 정의된 바와 같다.

#### 알코올 영향(alcohol effect)

[0172] 알코올-유도된 이른 방출 (용량 덤플(dose dumping))이 코팅된 5ASA 투여 형태에 대하여 관찰되었다 (Fadda et al (2008) "Impairment of drug release from modified release formulations in the presence of alcohol" Int. J. Pharm. 360; 171 -176 참조). 예비 결과는 2시간 동안 0.1 N HCl 중 40% 에탄올에 노출되는 경우, 본 발명에 따른 제형은 상기 위에 알콜-유도된 분해에 더 내성이고 따라서 알코올 영향으로부터 유의성있게 어려움을 겪지 않는다. 추가적 연구가 예비 결과를 확인하기 위해 제안된다.

#### 도면의 간단한 설명

##### 실시예

본 발명의 바람직한 구체예는 도면에 대하여 참조와 함께 기재될 것이다:

도 1은 2시간 동안 0.1 N HCl 및 그 후 8시간 동안 Kreb's 벼페(pH 7.4)에 노출된 경우, (a) Eudragit® S 단독의 단일층 (비교예 1), (b) 전분 및 Eudragit® S의 30:70 혼합물의 단일층 (비교예 2), (c) 완전하게 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 Eudragit® S의 외부층 (비교예 3), 또는 (d) 완전하게 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 전분 및 Eudragit® S의 30:70 혼합물의 외부층 (실시예 1)로 코팅된 400 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수

로서의 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 2는 24시간 동안 pH 6.8에서 배설물 슬러리에 노출되는 경우, (a) 전분 및 Eudragit® S의 30:70 혼합물의 단일층 (비교예 2), (b) 완전하게 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 Eudragit® S의 외부층 (비교예 3), 또는 (c) 완전하게 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 전분 및 Eudragit® S의 30:70 혼합물의 외부층 (실시예 1)로 코팅된 400 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 3은 24시간 동안 pH 6.5에서 배설물 슬러리에 노출되는 경우, (a) 완전하게 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 Eudragit® S의 외부층 (비교예 3), 및 (b) 완전하게 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 전분 및 Eudragit® S의 30:70 혼합물의 외부층 (실시예 1)로 코팅된 400 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 4는 pH 6.8에서 Hanks 버퍼에 노출되는 경우, 완전하게 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 전분 및 Eudragit® S의 30:70 혼합물의 외부층 (실시예 1)로 코팅된 400 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 도시한 그래프이다.

도 5는 2시간 동안 0.1 N HCl 및 10시간 동안 Kreb's 버퍼 (pH 7)에 노출되는 경우, (a) 완전하게 중화된 Eudragit® L30D-55의 내부층 및 전분 및 Eudragit® S의 30:70 혼합물의 외부층 (실시예 2) 및 (b) Eudragit® L30D-55의 내부층 (중화되지 않음) 및 전분 및 Eudragit® S의 30:70 혼합물의 외부층 (비교예 4)로 코팅된 1200 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 6은 24시간 동안 pH 6.5에서 배설물 슬러리에 노출되는 경우, 실시예 2 및 비교예 4의 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 7은 2시간 동안 0.1 N HCl 및 10시간 동안 Krebs 버퍼 (pH 7.4)에 노출되는 경우, (a) 중화된 Eudragit® L30D-55의 내부층 및 구아 검 및 Eudragit® L30D-55의 3:1 혼합물의 외부층 (실시예 3) 및 (b) Eudragit® L30D-55의 내부층 (중화되지 않음) 및 구아 검 및 Eudragit® L30D-55의 3:1 혼합물의 외부층 (비교예 5)로 코팅된 1200 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 8은 2시간 동안 0.1 N HCl 및 10시간 동안 Hanks 버퍼 (pH 6.8)에 노출되는 경우, 실시예 3 및 비교예 5의 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 9는 24시간 동안 pH 6.5에서의 배설물 슬러리에 노출되는 경우 실시예 3 및 비교예 5의 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 10은 2시간 동안 0.1 N HCl 및 10시간 동안 Krebs 버퍼 (pH 7.4)에 노출되는 경우, (a) 폴리비닐 알코올 (Opadry II 85F)의 분리층, pH 8 및 20% 버퍼 염으로 조정된 폴리비닐 알코올 (Opadry II 85F)의 내부층, 및 전분을 갖는 70:30 혼합물 중 Eudragit® S/Eudragit® FS의 블렌드의 외부층 (실시예 4) 및 (b) 폴리비닐 알코올 (Opadry II 85F)로 제조된 분리층 및 전분을 갖는 70:30 혼합물 중 Eudragit® S/Eudragit® FS의 블렌드의 외부층 (비교예 6)으로 코팅된 1200 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 11은 4시간 동안 pH 5에서 FeSSGF (공급상태), 및 그 후 10시간 동안 pH 6.8에서 Hanks 버퍼 (Hanks 버퍼 단계만이 제공됨)에 노출되는 경우, "반 유기" 코팅 제제로부터 적용된 HPMC의 분리층, 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 30:70 전분: Eudragit® S의 외부층으로 코팅된 1200 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 12는 (a) 2시간 동안 0.1 N HCl (공복 상태) (b) 4시간 동안 pH 5에서 FeSSGF (공급상태), 및 그 후 10시간 동안 pH 6.8에서 Hanks 버퍼 (Hanks 버퍼 단계만이 제공됨)에 노출되는 경우, HPMC의 분리층 및 30:70 전분: Eudragit® S의 외부층으로 코팅된 1200 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 13은 (a) 2시간 동안 0.1 N HCl (공복 상태) (b) 4시간 동안 pH 5에서 FeSSGF (공급상태), 및 그 후 10시간 동안 pH 6.8에서 Hanks 버퍼 (Hanks 버퍼 단계만이 제공됨)에 노출되는 경우, 수성 코팅 제제(비교예 8)로부터

적용된, HPMC의 분리층 및 30:70 전분: Eudragit® S의 외부층으로 코팅된 1200 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 14는 (a) 2시간 동안 0.1 N HCl (공복 상태) (b) 4시간 동안 pH 5에서 FeSSGF (공급상태), 및 그 후 10시간 동안 pH 6.8에서 Hanks 버퍼 (Hanks 버퍼 단계만이 제공됨)에 노출되는 경우, "반 유기" 코팅 제제 (실시예 6)로부터 적용된 HPMC의 분리층, 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 50:50 전분: Eudragit® S의 외부층으로 코팅된 1200 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 15는 (a) 2시간 동안 0.1 N HCl (공복 상태) (b) 4시간 동안 pH 5에서 FeSSGF (공급상태), 및 그 후 10시간 동안 pH 6.8에서 Hanks 버퍼 (Hanks 버퍼 단계만이 제공됨)에 노출되는 경우, "반 유기" 코팅 제제 (실시예 7)로부터 적용된 HPMC의 분리층, 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 30:70 전분: Eudragit® S의 외부층으로 코팅된 400 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

도 16은 (a) 2시간 동안 0.1 N HCl (공복 상태) (b) 4시간 동안 pH 5에서 FeSSGF (공급상태), 및 그 후 10시간 동안 pH 6.8에서 Hanks 버퍼 (Hanks 버퍼 단계만이 제공됨)에 노출되는 경우, "반 유기" 코팅 제제 (실시예 1)로부터 적용된, 중화된 Eudragit® S의 내부층 및 30:70 전분: Eudragit® S의 외부층으로 코팅된 400 mg 5ASA 정제로부터의 시간의 함수로서 약물 방출을 비교한 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0174] 물질

5-아미노살릴실산 (메살라진 EP)을 Cambrex Karlskoga AB, Karlskoga, 스웨덴으로부터 구입하였다. 젖당 (Tablettose 80)을 Meggle, Hamburg, 독일로부터 구입하였다. 소듐 전분 글리콜레이트 (Explotab™)을 JRS Pharma, Rosenberg, 독일로부터 구입하였다. 활석(talc)을 Luzenac Deutschland GmbH, Dijsseldorf, 독일로부터 구입하였다. 폴리비닐파리돈(PVP)을 ISP Global Technologies, Koln, 독일로부터 구입하였다. 마그네슘 스테아레이트를 Peter Greven GmbH, Bad Miinstereifel, 독일로부터 구입하였다. Eudragit® S 100, Eudragit® L 30 D-55 및 Eudragit® FS 30 D를 Evonik GmbH, Darmstadt, 독일로부터 모두 구입하였다. 옥수수 전분 (NI-460 및 Eurylon VI 또는 6)을 Roquette, Lestrem, 프랑스로부터 구입하였다. 폴리소르베이트 80, 부탄-1-올 및 소듐 히드록시드를 Sigma-Aldrich, Buchs, 스위스로부터 모두 구입하였다. 포타슘 디히드로겐 포스페이트, 글릴 세릴 모노스테아레이트 (GMS), 트리에틸 시트레이트 (TEC) 및 암모니아 용액 (25%)을 VWR International LTD, Poole, 영국으로부터 모두 구입하였다.

#### [0175] 400 mg 5ASA 정제 코어의 제조

14.5 x 5.7 mm의 치수를 갖는 직사각형(oblong) 형상의 400 mg 5ASA 정제 코어를 유동층 과립법(fluid bed granulation) 및 뒤이어 블렌딩 및 압축에 의해 제조하였다. 각각의 정제는 76.9 wt% 5ASA (400 mg; 약물); 14.7 wt% 젖당 (충전제); 1.7 wt% PVP (결합제); 3.5 wt% 소듐 전분 글리콜레이트 (붕해제); 및 2 wt% 활석 및 1 .2 wt% 마그네슘 스테아레이트(윤활제)를 포함하였다.

[0176] 수득된 정제 코어를 하기 실시예 1, 8 및 9, 및 비교예 1 내지 3 및 9에 논의된 바와 같이 코팅하였다.

#### [0177] 1200 mg 5ASA 정제 코어의 제조

[0178] (21 x 10 mm 직격을 갖는) 직사각형 형상의 1200 mg 5ASA 정제 코어를 습식 과립법(wet granulation)에 의해 제조하였다. 각각의 정제는 85.7 wt% 5ASA (1200 mg), 9.2 wt% 미정질 셀룰로스, 1.7 wt% HPMC, 2.9 wt% 소듐 전분 글리콜레이트, 및 0.5 wt% 마그네슘 스테아레이트를 포함하였다.

[0179] 수득된 정제 코어를 하기 실시예 2 내지 7 및 10, 및 비교예 4 내지 7에 논의된 바와 같이 코팅하였다.

#### [0180] 실시예 1 (중화된 Eudragit® S의 내부층/Eudragit® S 및 전분의 70:30 혼합물의 외부층)

#### [0181] 내부층

[0182] pH가 pH 8fh 조정된 Eudragit® S 100의 수성 제제를 사용하여 내부 코팅층을 적용하였다. 상기 내부층의 조성물은 또한 50%의 트리에틸 시트레이트(건조 폴리머 중량에 기초됨), 10% 포타슘 디히드로겐 포스페이트 (건조 폴리머 중량에 기초됨), 10% 글리세릴 모노스테아레이트 (GMS; 건조 폴리머 중량에 기초됨) 및 40% 폴리소르베이

트 80 (GMS 중량에 기초됨)을 포함한다. 상기 pH를 1 M NaOH를 사용하여 pH 8이 수득될 때까지 조정하였다. 포타슘 디히드로겐 포스페이트 및 트리에틸 시트레이트를 중류수 및 뒤이어 기계적 교반 하에 Eudragit<sup>®</sup> S 100에 분산액에 용해시켰다. 상기 분산액의 pH를 그 후 1 M NaOH로 pH 8로 조정하고 1시간 동안 혼합하며 두었다.

[0186] GMS 분산액을 10% w/w의 농도에서 제조하였다. 폴리소르베이트 80 (GMS 중량 기준으로 40%)를 중류수 및 뒤이어 상기 GMSdml 분산액에 용해시켰다. 상기 분산액을 강력한 자성 교반 하에 15분 동안 75°C로 가열하여 에멀젼을 형성하였다. 상기 에멀젼을 교반 하에 상온에서 냉각시켰다.

[0187] 상기 GMS 분산액을 상기 중화된 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액에 첨가하고 그 최종 제형을 상기 코팅 양이 5 mg 폴리머 /cm<sup>2</sup>에 도달할 때까지 유동층 분무 코팅기(fluid bed spray coating machine)를 사용하여 상기 최종 제형을 400 mg 5ASA 정제 코어 상에 코팅하였다. 상기 코팅 용액의 총 고체 함량은 10%이다. 상기 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율(spraying rate) 20 ml/min/kg 정제, 무화 압력(atomizing pressure) 0.2 bar 및 유입 공기 온도(inlet air temperature) 40°C.

#### [0189] 외부총

[0190] 상기 외부 코팅총을 수성 전분 분산액 및 유기 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액의 혼합물로부터 적용하였다.

[0191] 옥수수 전분을 자성 교반 하에 부탄-1-올, 및 뒤이어 물에 분산시켜 수성 전분 분산액을 제조하였다. 옥수수 전분:부탄-1-올:물의 비율은 1:2:22이었다. 결과적으로 수득된 분산액을 비등까지 끓이고 그 후 밤새 교반하에 냉각하였다. 냉각된 제형의 % 고체 함량을 상기 분산액의 최종 중량 기준으로 계산하였다(가열 동안의 증발 고려).

[0192] 유기 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액을 고속 교반 하에 96% 에탄올 중 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액에 용해시켜 제조하였다. 최종 용액은 약 6% 폴리머 고체를 포함하였다. 전분 분산액을 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액에 적가하여 30:70의 전분:Eudragit<sup>®</sup> S의 비율을 수득하였다. 그 혼합물을 2시간 동안 혼합하고 20% 트리에틸 시트레이트 (총 폴리머 중량에 기초됨) 및 5% 글리세릴 모노스테아레이트 (GMS, 총 폴리머 중량에 기초됨)를 첨가하고 추가 2시간 동안 혼합하였다.

[0193] 상기 GMS를 5% w/w의 농도에서 제조된 분산액의 형태에 첨가하였다. 폴리소르베이트 80 (GMS 중량 기준으로 40%)을 중류수 및 뒤이어 상기 GMS의 분산액에 용해시켰다. 상기 분산액을 강력한 자성 교반 하에 15분 동안 75°C로 가열하여 에멀젼을 형성하였다. 상기 에멀젼을 상온 및 교반하에 냉각시켰다.

[0194] 이전에 상기 내부 코팅총으로 코팅된 5ASA 정제 코어 상에 유동층 분무 코팅기를 사용하여 7 mg 총 폴리머/cm<sup>2</sup>를 갖는 코팅이 수득될 때까지 최종 제형을 코팅하였다. 상기 분무 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 14 ml/min/kg 정제, 무화 압력 0.2 bar 및 유입 공기 온도 40°C.

[0196] 실시예 2 [또는 비교예 9] (중화된 Eudragit<sup>®</sup> L30D-55의 분리총/내부총 /Eudragit<sup>®</sup> S 및 전분의 70:30 혼합물의 외부총)

#### [0197] 분리총

[0198] 건조 폴리머 중량 기준으로, HPMC 및 20% 폴리에틸렌 글리콜 6000 (PEG 6000)의 혼합물을 포함하는 분리총을 사용하였다.

[0199] HPMC를 자성 교반 하에 물에서 용해시키고 그 후 PEG 6000를 코팅 제제를 형성하기 위해 첨가하였다. 상기 코팅 제제를 3 mg 폴리머/cm<sup>2</sup>의 코팅 양을 달성하기 위해 팬-코팅기(pan-coating machine)를 사용하여 1200 mg 5ASA 코어상에 분무하여, 분리총 코팅된 정제를 형성하였다.

[0200] 상기 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 3.1 g/min 폐(per) kg 정제 코어; 무화 압력 0.7 bar; 유입 공기 부피 19 m<sup>3</sup>/h per kg 정제 코어; 및 산물 온도 35°C.

## [0201] 내부층

pH가 pH 8로 조정되었던 Eudragit<sup>®</sup> L30D-55의 수성 코팅 제제로부터 내부층을 적용하였다. 또한 상기 내부층의 조성물은 20% TEC (건조 폴리머 중량에 기초됨), 1 % 포타슘 디히드로겐 포스페이트 (건조 폴리머 중량에 기초됨) 및 50% 활석 (건조 폴리머 중량에 기초됨)을 포함하였다. pH를 1 M NaOH을 사용하여 pH 8이 수득될 때까지 조정하였다.

Eudragit<sup>®</sup> L30D-55 분산액을 기계 교반하에 첨가하고 15분 동안 혼합한 후, 포타슘 디히드로겐 포스페이트 및 TEC를 15분 동안 중류수에서 용해시켰다. 그 후 pH를 1 M NaOH으로 pH 8로 조정하고 상기 용액을 1시간 동안 교반하며 두었다. 그 후 활석을 상기 용액에 첨가하고 혼합을 추가 30분 동안 계속하여 상기 내부 코팅 제제를 형성하였다. 상기 내부 코팅 제제를 상기 코팅이 5 mg 폴리머/cm<sup>2</sup>에 도달할 때까지 팬-코팅기를 사용하여 분리층이 코팅된 정제 상에 코팅하였다. 상기 내부 코팅 제제의 총 고체 함량은 10%이었다 (중량 기준).

본 명세서에 사용된, 혼탁액, 분산액 또는 기타 제형의 "총 고체 함량(total solids content)"은 상기 제형(고체 및 용매)의 총 중량의 비율로서 상기 제형로부터 사용되는 고체의 총 중량이다. 숙련된 리더(reader)는 상기 용매로의 고체의 부분의 용해가 상기 제형의 총 고체 함량에 영향을 주지 않을 것으로 이해할 것이다.

상기 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 6.75 g/min 페 kg 정제 코어; 무화 압력 0.6 bar; 흡입 공기 부피 75 m<sup>3</sup>/h 페 kg 정제 코어; 및 산물 온도 31°C.

## 외부층

외부층을 수성 전분 분산액 및 수성 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액의 혼합물로부터 적용하였다.

자성 교반 하에 옥수수 전분을 부탄-1-올, 및 뒤이어 물에 분산시켜 상기 수성 전분 분산액을 제조하였다. 옥수수 전분:부탄-1-올:물의 비율은 1:2:22이었다. 결과적으로 수득된 분산액을 환류(reflux) 하에 비등까지 끓이고 그 후 밤새 교반하에 냉각하였다.

수성 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액을 고속 교반 하에 물 중 Eudragit<sup>®</sup> S 100에 분산시키고 뒤이어 1 N 암모니아 용액 (25% 암모니아 용액의 희석에 의해 수득됨)으로 부분 (15-20%) 중화시켜 제조하였다.

상기 수성 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액을 상기 전분 분산액에 첨가하여 30:70의 전분: Eudragit<sup>®</sup> S의 비율을 수득하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하고 60% TEC (Eudragit<sup>®</sup> S 폴리머 중량에 기초됨), 50% 활석 (Eudragit<sup>®</sup> S 폴리머 중량에 기초됨), 13.18% 산화철 레드(iron oxide red) (Eudragit<sup>®</sup> S 폴리머 중량에 기초됨) 및 2.27% 산화철 옐로우(iron oxide yellow) (Eudragit<sup>®</sup> S 폴리머 중량에 기초됨)를 첨가하고 추가 30분 동안 혼합하였다.

7.14 mg 총 폴리머/cm<sup>2</sup>가 수득되어 실시예 2의 코팅된 정제를 생산할 때까지 팬-코팅기에서 내부층 코팅된 정제 상에 최종 제형을 분무하였다.

상기 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 6.175 g/min 페 kg 정제 코어; 무화 압력 0.4 bar; 흡입 공기 부피 100 m<sup>3</sup>/h 페 kg 정제 코어; 및 산물 온도 35°C.

실시예 3 (중화된 Eudragit<sup>®</sup> L30D-55의 분리층/내부층/ Eudragit<sup>®</sup> L30D-55 및 구아 검의 1 :3 혼합물의 외부층)

## 분리층

분리층을 건조 폴리머 중량 기준으로, HPMC 및 20% 폴리에틸렌 글리콜 6000 (PEG 6000)의 혼합물에 의해 형성한다.

상기 HPMC 폴리머를 자성 교반 하에 물에서 용해시키고 그 후 PEG 6000를 분리층 코팅 제제를 형성하기 위해 첨

가하였다. 상기 코팅 제제를 3 mg 폴리머/cm<sup>2</sup>의 코팅 양을 달성하기 위해 팬-코팅기를 사용하여 1200 mg 5ASA 코어상에 분무하여, 분리층 코팅된 정제를 형성하였다.

[0219] 상기 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 2.7 g/min 폐 kg 정제 코어; 무화 압력 0.7 bar; 유입 공기 부피 16 m<sup>3</sup>/h 폐 kg 정제 코어; 및 산물 온도 35°C.

#### [0221] 내부층

[0222] pH가 pH 8로 조정되었던 Eudragit L30D-55의 수성 제제로부터 내부층을 적용하였다. 또한 상기 내부층의 조성물은 20% TEC (건조 폴리머 중량에 기초됨), 1 % 포타슘 디히드로겐 포스페이트 (건조 폴리머 중량에 기초됨), 및 50% 활석 (건조 폴리머 중량에 기초됨)을 포함하였다. pH를 1 M NaOH을 사용하여 pH 8이 수득될 때까지 조정하였다.

[0223] Eudragit L30D-55 분산액을 기계 교반하에 첨가하고 15분 동안 혼합한 후, 포타슘 디히드로겐 포스페이트 및 TEC를 15분 동안 교반과 함께 중류수에서 용해시켰다. 그 후 pH를 1 M NaOH으로 pH 8로 조정하고 상기 용액을 1시간 동안 혼합하여 두었다. 그 후 활석을 상기 용액에 첨가하고 혼합을 추가 30분 동안 계속하여 상기 내부 코팅 제제를 형성하였다. 상기 내부 코팅 제제를 상기 코팅 양이 5 mg 폴리머/cm<sup>2</sup>에 도달할 때까지 팬-코팅기를 사용하여 분리층이 코팅된 정제 상에 코팅하여 내부층이 코팅된 정제를 형성하였다. 상기 최종 제형의 총 고체 함량은 10%이었다.

[0224] 상기 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 2.7 g/min 폐 kg 정제 코어; 무화 압력 0.6 bar; 유입 공기 부피 30 m<sup>3</sup>/h 폐 kg 정제 코어; 및 산물 온도 31°C.

#### [0226] 외부층

[0227] 외부층을 Eudragit<sup>®</sup> L30D-55 및 구아 검의 혼합물로부터 적용하였다.

[0228] Eudragit L30D-55을 이소프로판올에 용해시켰다. 구아 검을 15분 동안 물 및 이소프로판올 (50:50)의 혼합물에 활석으로 분산시키고 뒤이어 5분 동안 균질화하였다. 상기 Eudragit L30D-55 용액을 그 후 상기 구아 검 분산액에 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 20분 동안 교반하여 외부층 코팅 제제를 형성하였다. 상기 코팅 제제를 팬-코팅기에서 코팅 양이 9.71 총 폴리머/cm<sup>2</sup> (건조 물질의 1 :3의 중량 비율)에 도달할 때까지 내부층 코팅된 정제 상에 분무하였다. 코팅된 정제를 2시간 동안 40°C에서 건조시켜 실시예 3의 정제를 형성하였다.

[0229] 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 8.0 g/min 폐 kg 정제 코어; 무화 압력 0.6 bar; 유입 공기 부피 75 m<sup>3</sup>/h 폐 kg 정제 코어; 및 산물 온도 29°C.

[0231] 실시예 4 [또는 비교예 10] (벼페를 갖는 PVA의 분리층/내부층 및 Eudragit<sup>®</sup> S & FS 블렌드 (50:50) 및 전분의 70:30의 혼합물의 기저(base)/외부층)

#### [0232] 분리층

[0233] 분리층은 폴리비닐 알코올 또는 PVA (Opadry 85F)로 구성된다.

[0234] 상기 분산액의 최종 중량의 10% 고체의 농도에 달성하기 위해 자성 교반 하에 물에서 폴리머를 혼탁시켜 분리층 코팅 제제를 형성하였다. 코팅되지 않은 정제의 중량 기준으로, 2%의 코팅 양을 달성하기 위해 팬-코팅기를 사용하여 상기 코팅 제제를 1200 mg 5ASA 정제 코어 상에 분무하여 분리층 코팅된 정제를 형성하였다.

[0235] 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 6.45 g/min 폐 kg 정제; 무화 압력 0.6 bar; 유입 공기 부피 62.5 m<sup>3</sup>/h 폐 kg 정제 코어; 및 산물 온도 40°C.

## [0237] 내부층

[0238] 내부층은 폴리비닐 알코올 (Opadry 85F) 및 20% 포타슘 디히드로겐 포스페이트 (Opadry 85F에 기초됨)로 구성된다.

[0239] 포타슘 디히드로겐 포스페이트를 자성 교반 하에 물에서 용해시키고 그 후 상기 폴리비닐 알코올 (Opadry 85F)을 첨가하여 혼탁액을 형성하였다. 상기 혼탁액의 pH는 그 후 1 M NaOH으로 pH 8로 조정되고 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하여 두어 내부층 코팅 제제를 형성하였다. 코팅되지 않은 정제의 중량 기준으로, 상기 코팅 양이 2%에 도달할 때까지 팬-코팅기를 사용하여 상기 코팅 제제를 분리층 코팅된 정제 상에 분무하여 내부층 코팅된 정제를 형성하였다.

[0240] 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 8.2 g/min 퍼 kg 정제 코어; 무화 압력 0.7 bar; 유입 공기 부피 62.5  $m^3/h$  퍼 kg 정제 코어; 및 산물 온도 40°C.

## 외부층

[0242] [0243] 외부층 제형을 Eudragit® S 100 및 Eudragit® FS 30D의 (건조 폴리머에 기초한) 50:50 블렌드의 수성 분산액 및 수성 전분 분산액의 혼합물로부터 적용한다.

[0244] [0245] 상기 수성 전분 분산액을 자성 교반 하에 옥수수 전분(Eurylon 6)을 부탄-1-올에 분산하여 제조하였다. 물을 교반하여 계속되는 동안 첨가하였다. 옥수수 전분:부탄-1-올:물의 비율은 1 :2:22이었다. 결과적으로 수득된 분산액을 환류(reflux) 하에 비등까지 끓이고 그 후 밤새 교반하에 냉각하였다.

수성 Eudragit® S 100의 수성 분산액을 고속 교반 하에 물 중 Eudragit® S 100에 분산시키고 뒤이어 1 N 암모니아 용액(25% 암모니아 용액의 희석에 의해 형성됨)으로 부분 (15-20%) 중화시켜 제조하였다. TEC를 상기 분산액에 첨가하고 30분 동안 혼합하였다. Eudragit® FS 30D를 첨가하여 Eudragit® S 100을 갖는 50:50 블렌드를 형성하고 혼합을 추가 30분 동안 계속하였다.

[0246] [0247] 상기 전분 분산액을 Eudragit® S 100/Eudragit® FS 30D 블렌드의 분산액에 첨가하고 상기 혼합물을 추가 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 30:70의 전분:Eudragit S 100/Eudragit FS 30D 블렌드의 비율을 포함하였다.

물 중 50% 활석 (Eudragit® 폴리머 중량에 기초됨), 13.18% 산화철 레드 (Eudragit® 폴리머 중량에 기초됨) 및 2.27% 산화철 엘로우 (Eudragit® 폴리머 중량에 기초됨)의 혼탁액을 상기 전분/ Eudragit® 블렌드 혼합물에 첨가하고, 혼합을 추가 30분 동안 계속하여 외부층 코팅 제제를 형성하였다.

[0248] [0249] 상기 코팅 제제를 5.2 mg Eudragit® 폴리머 블렌드/ $cm^2$ 이 수득될 때까지 팬-코팅기에서 내부층 코팅된 정제 상에 분무하여 실시예 4의 정제를 형성하였다.

코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 8.5 g/min 퍼 kg 정제 코어; 무화 압력 0.7 bar; 유입 공기 부피 62.5  $m^3/h$  퍼 kg 정제 코어; 및 산물 온도 41°C.

[0251] 실시예 5 (중화된 Eudragit® S의 분리층/내부층/ Eudragit® S 및 전분의 70:30 혼합물의 외부층)

## 분리층

[0253] [0252] 분리층을 실시예 3에서와 같이 형성하였지만 코팅 파라미터는 다음과 같았다: 분무 비율 2.33 g/min 퍼 kg 정제 코어; 무화 압력 0.7 bar; 유입 공기 부피 16.3  $m^3/h$  퍼 kg 정제 코어; 및 산물 온도 33°C.

## 내부층

[0255] [0254] 내부 코팅층을 상기 내부층의 조성물은 트리에틸 시트레이트의 70% (50%가 아님) (건조 폴리머 중량에 기초됨) 및 1 % (10%가 아님) 포타슘 디히드로겐 포스페이트 (건조 폴리머 중량에 기초됨)를 포함하였던 것을 제외하고 실시예 1에서와 같이 형성하였고, 상기 코팅 제제를 구명난 팬 코터 기기(perforated pan coater machine)를 사용하여 상기 분리층 코팅된 1200 mg 정제 상에 코팅하였고, 상기 코팅 파라미터는 다음과 같았다: 분무 비율

2.9 g/min/kg 정제, 무화 압력 0.6 bar, 유입 공기 부피는  $16.3 \text{ m}^3/\text{h/kg}$  정제이고 산물 온도는  $33^\circ\text{C}$ 이었다.

[0256] 외부층

[0257] 외부코팅층을 13.18% 산화철 레드 (Eudragit 폴리머 중량에 기초) 및 2.27% 산화철 엘로우 (Eudragit 폴리머 중량에 기초)를 고전단 균질화 하에 에탄올에서 혼탁시키고 이 혼탁액을 전분 및 Eudragit 혼합물에 첨가하고 결과물을 추가 30분 동안 혼합하고 GMS를 첨가한 것을 제외하고 실시예 1에서와 같이 형성하였고, 상기 코팅 제제를 구멍난 팬 코터 기기를 사용하여 상기 내부층 코팅된 1200 mg 정제 상에 적용하였고, 상기 분무 코팅 파라미터는 다음과 같았다: 분무 비율 3.1 g/min/kg 정제, 무화 압력 0.4 bar, 유입 공기 부피  $21.7 \text{ m}^3/\text{h/kg}$  정제 및 산물 온도  $34^\circ\text{C}$ .

[0259] 실시예 6 (중화된 Eudragit<sup>®</sup> S의 분리층/내부층/ Eudragit<sup>®</sup> S 및 전분의 50:50 혼합물의 외부층)

[0260] 분리층

[0261] 분리층을 실시예 3에서 기재된 바와 같이 1200 mg 5ASA 정제 코어 상에 형성하였다.

[0262] 내부층

[0263] 내부층을 실시예 5에서 기재된 바와 같이 1200 mg 5ASA 정제 코어가 코팅된 분리층에 형성하였다.

[0264] 외부층

[0265] 외부 코팅층을 옥수수 전분:부탄-1-올:물의 비율이 1:1:~9.5인 것을 제외하고 실시예 5에 기재된 바와 같이 5ASA 정제 코어가 코팅된 내부층 상에 형성하였고, 상기 분무 파라미터는 다음과 같았다: 분무 비율 7.4 g/min/kg 정제, 무화 압력 0.4 bar, 유입 공기 부피  $40 \text{ m}^3/\text{h/kg}$  정제 및 산물 온도  $34^\circ\text{C}$ .

[0267] 실시예 7 (중화된 Eudragit<sup>®</sup> S의 분리층/내부층/Eudragit<sup>®</sup> S 및 전분의 70:30 혼합물의 외부층)

[0269] 분리층

[0270] 분리층을 유동상 분무 코터를 사용한 것을 제외하고 실시예 3에 기재된 과정을 사용하여 400 mg 5ASA 정제 코어에 적용하였고 코팅 파라미터는 다음과 같았다: 분무 비율 3.1 g/min/kg 정제, 무화 압력 0.2 bar, 및 유입 공기 온도  $40^\circ\text{C}$ .

[0271] 내부층

[0272] 내부 코팅층을 상기 내부층의 조성물이 트리에틸 시트레이트의 70% (50%가 아님) (건조 폴리머 중량에 기초) 및 1% (10%가 아님) 포타슘 디히드로겐 포스페이트 (건조 폴리머 중량에 기초)를 포함한 것을 제외하고 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방식으로 적용하였다. 또한, 상기 내부 코팅층 제형을 400 mg 5ASA 정제 코어가 코팅된 분리층 상에 코팅하였다.

[0273] 외부층

[0274] 외부 코팅층을 13.18% 산화철 레드 (Eudragit 폴리머 중량에 기초) 및 2.27% 산화철 엘로우 (Eudragit 폴리머 중량에 기초)를 고전단 균질화 하에서 에탄올에 혼탁시키고 이 혼탁액을 전분 및 Eudragit 혼합물에 첨가하고 결과물을 추가 30분 동안 혼합하고 GMS를 첨가한 것을 제외하고 실시예 1에서와 같이 형성하였고, 상기 외부 코팅 제제를 400 mg 5ASA 정제 코어가 코팅된 내부층 상에 코팅하였다. 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 11 ml/min/kg 정제, 무화 압력 0.2 bar, 및 유입 공기 온도  $40^\circ\text{C}$ .

[0276] 비교예 1 (Eudragit<sup>®</sup> S의 단일 층 코팅)

[0277] Eudragit<sup>®</sup> S 100를 포함한 코팅을 유기 코팅 조성물로 적용하였다. 상기 코팅 조성물은 20% 트리에틸 시트레이

트 (건조 폴리머 중량에 기초), 10% 글리세릴 모노스테아레이트 (건조 폴리머 중량에 기초) 및 40% 폴리소르베이트 80 (GMS 중량에 기초)을 포함하였다. 간단하게, 트리에틸 시트레이트를 기계 교반 하에 96% 에탄올 및 Eudragit<sup>®</sup> S 100에 용해하고 1시간 동안 혼합을 계속하였다.

[0278] 상기 GMS를 10% w/w의 농도에 제조된 분산액의 형태로 첨가하였다. 폴리소르베이트 80 (GMS 중량 기준으로 40%)을 중류수 및 뒤이어 GMS의 분산액에 용해하였다. 그 후 이 제형을 강력한 자성 교반 하에 15분 동안 75°C까지 가열하여 에멀젼을 형성하였다. 이 에멀젼을 교반 하에 상온에서 냉각하였다.

[0279] 상기 GMS 분산액을 유기 Eudragit<sup>®</sup> S 용액에 첨가하고 최종 코팅 용액을 유동층 분무 코팅기를 사용하여 5ASA 정제 코어 상에 코팅하여 5 mg 폴리머/cm<sup>2</sup>의 코팅 양을 달성하였다. 코팅 파라미터는 다음과 같았다: 분무 비율 16 ml/min/kg 정제, 무화 압력 0.2 bar 및 유입 공기 온도 40°C.

[0281] 비교예 2 (Eudragit<sup>®</sup> S 및 전분의 70:30 혼합물의 단일층 코팅)

[0282] 코팅층 조성물은 수성 전분 분산액 및 유기 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액의 혼합물을 포함한다. 상기 수성 전분 분산액을 옥수수 전분을 자성 교반 하에 부탄-1-올, 및 뒤이어 물에 분산시켜 제조하였다. 옥수수 전분:부탄-1-올:물의 비율은 1:2:22이었다. 결과적으로 수득된 분산액을 비등까지 끓이고 그 후 밤새 교반하에 냉각하였다. 냉각된 제형의 % 고체 함량을 상기 분산액의 최종 중량 기준으로 계산하였다(가열 동안의 증발 고려).

[0283] 유기 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액을 고속 교반 하에 96% 에탄올 중 Eudragit<sup>®</sup> S 100의 용해에 의해 제조하였다. 최종 용액은 약 6% 폴리머 고체를 포함하였다. 전분 분산액을 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액에 적가하여 30:70의 전분:Eudragit S의 비율을 수득하였다. 그 혼합물을 2시간 동안 혼합하고 20% 트리에틸 시트레이트 (총 폴리머 중량에 기초됨) 및 5% 글리세릴 모노스테아레이트 (총 폴리머 중량에 기초됨)를 첨가하고 그 혼합물을 추가 2시간 동안 혼합하였다.

[0284] 상기 GMS를 5% w/w의 농도에서 제조된 분산액의 형태에 첨가하였다. 폴리소르베이트 80 (GMS 중량 기준으로 40%)을 중류수 및 뒤이어 상기 GMS의 분산액에 용해시켰다. 그 후 상기 제형을 강력한 자성 교반 하에 15분 동안 75°C로 가열하여 에멀젼을 형성하였다. 상기 에멀젼을 상온 및 교반하에 냉각시켰다.

[0285] 유동층 분무 코팅기에서 5ASA 정제 코어 상에 7 mg 총 폴리머/cm<sup>2</sup>이 수득될 때까지 최종 제형을 코팅하였다. 상기 분무 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 14 ml/min/kg 정제, 무화 압력 0.2 bar 및 유입 공기 온도 40°C.

[0287] 비교예 3 (중화된 Eudragit<sup>®</sup> S의 내부층/Eudragit<sup>®</sup> S의 외부층)

[0288] 내부층

[0289] 내부 코팅층은 Eudragit<sup>®</sup> S 100의 수성 제제에 의해 구성되고, pH는 pH 8로 조정되었다. 상기 내부층은 조성물은 또한 50%의 트리에틸 시트레이트 (건조 폴리머 중량에 기초), 10% 포타슘 디히드로겐 포스페이트 (건조 폴리머 중량에 기초), 10% 글리세릴 모노스테아레이트 (건조 폴리머 중량에 기초) 및 40% 폴리소르베이트 80 (GMS 중량에 기초)을 포함한다. pH를 1 M NaOH을 사용하여 pH 8이 수득될 때까지 조정하였다. 포타슘 디히드로겐 포스페이트 및 트리에틸 시트레이트를 기계적 교반 하에 중류수 및 뒤이어 Eudragit<sup>®</sup> S 100에 분산액에 용해시켰다. 상기 pH를 그 후 1 M NaOH로 pH 8로 조정하고 1시간 동안 혼합하여 두었다.

[0290] GMS 분산액을 10% w/w의 농도에서 제조하였다. 폴리소르베이트 80 (GMS 중량 기준으로 40%)를 중류수 및 뒤이어 GMS의 분산액에 용해시켰다. 상기 제형을 강력한 자성 교반 하에 15분 동안 75°C로 가열하여 에멀젼을 형성하였다. 상기 에멀젼을 교반 하에 상온에서 냉각시켰다.

[0291] 상기 GMS 분산액을 상기 중화된 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액에 첨가하고 그 최종 제형을 상기 코팅 양이 5 mg 폴리머 /cm<sup>2</sup>에 도달할 때까지 유동층 분무 코팅기를 사용하여 상기 최종 제형을 400 mg 5ASA 정제 코어 상에 코팅하였다. 상기 코팅 용액의 총 고체 함량은 10%이다. 상기 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 20 ml/min/kg 정

제, 무화 압력 0.2 bar 및 유입 공기 온도 40°C.

[0292] **외부층**

[0293] 상기 외부 코팅층은 Eudragit® S 100으로 구성되고, 유기 용액으로 적용된다. 상기 코팅 용액은 20% 트리에틸 시트레이트 (건조 폴리머 중량에 기초), 10% 글리세릴 모노스테아레이트 (건조 폴리머 중량에 기초) 및 40% 폴리소르베이트 80 (GMS 중량에 기초)을 포함한다. 간단하게, 트리에틸 시트레이트를 기계 교반 하에 96% 에탄올 및 뒤이어 Eudragit® S 100에 용해하고 1시간 동안 혼합을 계속하였다.

[0294] GMS 분산액을 10% w/w의 농도에서 제조하였다. 폴리소르베이트 80 (GMS 중량 기준으로 40%)를 중류수 및 뒤이어 GMS의 분산액에 용해시켰다. 이 분산액을 강력한 자성 교반 하에 15분 동안 75°C로 가열하여 에멀젼을 형성하였다. 상기 에멀젼을 교반 하에 상온에서 냉각시켰다.

[0295] 상기 GMS 제형을 상기 Eudragit® S 100 용액에 첨가하고, 최종 제형을 이전에 상기 내부 코팅층으로 코팅된 5ASA 정제 코어 상에 유동층 분무 코팅기를 사용하여 코팅하여, 5 mg Eudragit® S 폴리머/cm<sup>2</sup>의 코팅 양을 달성하였다. 상기 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 16 ml/min/kg 정제, 무화 압력 0.2 bar 및 유입 공기 온도 40°C.

[0297] 비교예 4 (Eudragit® L30D-55의 분리층/내부층/Eudragit® S/전분의 70:30 혼합물의 외부층)

[0298] **분리층**

[0299] 분리층을 건조 폴리머 중량 기준으로, HPMC 및 20% 폴리에틸렌 글리콜 6000 (PEG6000)의 혼합물로부터 형성한다.

[0300] 상기 폴리머를 자성 교반 하에 물에 용해하고 그 후 PEG6000를 첨가하여 상기 분리층 코팅 제제를 형성하였다. 상기 코팅 제제를 팬-코팅기를 사용하여 1200 mg 5ASA 정제 코어 상에 분무하여 3 mg 폴리머/cm<sup>2</sup>의 코팅 양을 달성하여 분리층 코팅된 정제를 형성하였다.

[0301] 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 2.7 g/min per kg 정제 코어; 무화 압력 0.7 bar; 유입 공기 부피 16 m<sup>3</sup>/h per kg 정제 코어; 및 산물 온도 35°C.

[0302] **내부층**

[0303] 내부층은 Eudragit L30D-55의 표준 (비-중화된) 수성 제제로부터 제조된다. 상기 내부층의 조성물은 20% TEC (건조 폴리머 중량에 기초) 및 50% 활석 (건조 폴리머 중량에 기초)을 포함한다.

[0304] Eudragit L30D-55을 중류수에 희석하고 그 후 TEC 및 활석 혼탁액을 첨가하고 1시간 동안 혼합하여 상기 내부층 코팅 제제를 형성하였다. 상기 코팅 제제를 팬-코팅기를 사용하여 상기 코팅 양이 5 mg 폴리머/cm<sup>2</sup>에 도달할 때 까지 분리층 코팅된 정제 상에 코팅하여 내부층 코팅된 정제를 형성하였다. 상기 최종 제형의 총 고체 함량은 10%이다.

[0305] 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 6.125 g/min per kg 정제 코어; 무화 압력 0.6 bar; 유입 공기 부피 100 m<sup>3</sup>/h per kg 정제 코어; 및 산물 온도 33°C.

[0306] **외부층**

[0307] 외부층은 수성 전분 분산액 및 수성 Eudragit® S 100 재-분산액의 혼합물로부터 제조된다.

[0308] 상기 수성 전분 분산액을 옥수수 전분을 부탄-1-올 및 뒤이어 물에 분산하여 자성 교반 하에 제조하였다. 상기 옥수수 전분:부탄-1-올:물의 비율의 1:2:22이었다. 결과적으로 수득된 분산액을 환류 하에 비등까지 끓이고 그 후 밤새 교반하에 냉각하였다.

[0309] 수성 Eudragit® S 100 재-분산액(re-dispersion)을 고속 교반 하에 물 중 Eudragit® S 100에 분산시키고 뒤이어 1 N 암모니아(25% 암모니아 용액의 희석에 의해 수득됨)으로 부분 (15-20%) 중화시켜 제조하였다.

- [0310] 상기 수성 Eudragit<sup>®</sup> S 재분산액을 상기 전분 분산액에 첨가하여 30:70의 전분: Eudragit S의 비율을 수득하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하고 60% TEC (Eudragit<sup>®</sup> S 폴리머 중량에 기초), 50% 활석 (Eudragit<sup>®</sup> S 폴리머 중량에 기초), 13.18% 산화철 레드 (Eudragit<sup>®</sup> S 폴리머 중량에 기초) 및 2.27% 산화철 엘로우 (Eudragit<sup>®</sup> S 폴리머 중량에 기초)를 첨가하고 그 혼합물을 추가 30분 동안 교반하고 외부층 코팅 제제를 형성하였다. 상기 외부층 코팅 제제를 내부층 코팅된 정제 상에 팬-코팅기에서 7.14 mg 총 폴리머/cm<sup>2</sup>이 수득될 때 까지 분무하여 비교예 4의 정제를 생산하였다.
- [0311] 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 10.0 g/min; 무화 압력 0.4 bar; 유입 공기 부피 100 m<sup>3</sup>/h per kg 정제 코어; 및 산물 온도 35°C.
- [0313] 비)교예 5 (Eudragit L30D-55의 분리층/내부층/Eudragit L30D-55/구아 검의 1 : 3 혼합물의 외부층)
- [0315] **분리층**
- [0316] 분리층을 건조 폴리머 중량 기준으로, HPMC 및 20% 폴리에틸렌 글리콜 6000 (PEG 6000)의 혼합물로부터 적용한다.
- [0317] 상기 HPMC 폴리머를 자성 교반 하에 물에 용해시키고 그 후 PEG 6000를 첨가하여 분리층 코팅 제제를 형성하였다. 상기 코팅 제제는 팬-코팅기를 사용하여 1200 mg 5ASA 정제 코어 상에 분무하여 3 mg 폴리머/cm<sup>2</sup>의 코팅 양을 달성하여 분리층 코팅된 정제를 형성하였다.
- [0318] 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 2.7 g/min 페 kg 정제 코어; 무화 압력 0.7 bar; 유입 공기 부피 16 m<sup>3</sup>/h 페 kg 정제 코어; 및 산물 온도 35°C.
- [0319] **내부층**
- [0320] 내부층을 Eudragit L30D-55의 표준 (비-중화된) 수성 제제로부터 적용한다. 또한 상기 내부층의 조성물은 20% TEC (건조 폴리머 중량에 기초) 및 50% 활석 (건조 폴리머 중량에 기초)을 포함한다.
- [0321] Eudragit L30D-55을 증류수에 희석하고 그 후 TEC 및 활석 혼탁액을 첨가하여 혼합물을 형성하고, 이를 1시간 동안 교반하여 내부층 코팅 제제를 형성하였다. 상기 코팅 제제를 팬-코팅기를 사용하여 상기 코팅 양이 5 mg 폴리머/cm<sup>2</sup>에 도달할 때까지 분리층 코팅된 정제 상에 코팅하여 내부층 코팅된 정제를 형성하였다. 상기 최종 제형의 총 고체 함량은 상기 혼탁액의 최종 중량 기준으로 10%이다.
- [0322] 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 2.45 g/min 페 kg 정제 코어; 무화 압력 0.6 bar; 유입 공기 부피 25 m<sup>3</sup>/h 페 kg 정제 코어; 및 산물 온도 33°C.
- [0323] **외부층**
- [0324] 외부층은 Eudragit L30D-55 및 구아 검의 혼합물을 포함한다.
- [0325] Eudragit L30D-55을 이소프로판올에서 용해시키고, 구아검을 15분 동안 물 및 이소프로판올 (50:50)의 혼합물에서 활석으로 분산시키고 뒤이어 5분 동안 균질화하였다. 상기 Eudragit L30D-55 용액을 그 후 상기 구아 검 분산액에 첨가하고 20분 동안 교반하여 20분 동안 교반하여 외부층 코팅 제제를 형성하였다. 상기 코팅 제제를 팬-코팅기에서 9.71 총 폴리머/cm<sup>2</sup> (건조 물질의 1 : 3의 중량 비율)이 수득할 때까지 내부층 코팅된 정제 상에 분무하였다. 코팅된 정제를 2시간 동안 40°C에서 건조시켜 비교예 5의 정제를 형성하였다.
- [0326] 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 8.0 g/min 페 kg 정제 코어; 무화 압력 0.6 bar; 유입 공기 부피 75 m<sup>3</sup>/h 페 kg 정제 코어; 및 산물 온도 29°C.

- [0328] 비교예 6 (Eudragit<sup>®</sup> S & FS 블렌드 (50:50) 및 전분의 70:30 혼합물의 분리층/외부층)
- [0329] 분리층
- [0330] 분리층은 폴리비닐 알코올 (Opadry 85F)로 구성되었다.
- [0331] 상기 폴리비닐 알코올 (Opadry 85F)을 자성 교반 하에 물에서 혼탁시켜 상기 혼탁액의 최종 중량 기준으로 10% 고체의 농도를 달성하여 분리층 코팅 제제를 형성하였다.
- [0332] 상기 코팅 제제를 팬-코팅기를 사용하여 1200 mg 5ASA 정제 코어 상에 분무하여 코팅되지 않은 정제의 중량 기준으로 2%의 코팅 양을 달성하여, 분리층 코팅된 정제를 형성하였다.
- [0333] 코팅 파라미터는 다음과 같았다: 분무 비율 6.45 g/min 퍼 kg 정제; 무화 압력 0.6 bar; 유입 공기 부피 62.5  $m^3/h$  퍼 kg 정제 코어; 및 산물 온도 40°C.
- [0334] 외부층
- [0335] 외부층 제형을 수성 전분 분산액 및 Eudragit<sup>®</sup> S 100 및 Eudragit<sup>®</sup> FS 30D의 50:50 블렌드 (건조 폴리머에 기초)의 수성 분산액의 혼합물로부터 적용된다.
- [0336] 상기 수성 전분 분산액을 자성 교반 하에 옥수수 전분(Eurylon 6)을 부탄-1-올에 분산하여 제조하였다. 물을 교반하여 계속되는 동안 첨가하였다. 옥수수 전분:부탄-1-올:물의 비율은 1 :2:22이었다. 결과적으로 수득된 분산액을 환류 하에 비등까지 끓이고 그 후 밤새 교반하에 냉각하였다.
- [0337] Eudragit<sup>®</sup> S 100의 수성 분산액을 고속 교반 하에 물 중 Eudragit<sup>®</sup> S 100에 분산시키고 뒤이어 1 N 암모니아 (25% 암모니아 용액의 희석에 의해 형성됨)으로 부분 (15-20%) 중화시켜 제조하였다. TEC를 상기 분산액에 첨가하고 30분 동안 혼합하였다. Eudragit<sup>®</sup> FS 30D를 첨가하여 Eudragit<sup>®</sup> S 100을 갖는 50:50 블렌드를 형성하고 혼합을 추가 30분 동안 계속하였다.
- [0338] 상기 전분 분산액을 Eudragit<sup>®</sup> S 100/Eudragit<sup>®</sup> FS 30D 블렌드의 분산액에 첨가하고 상기 혼합물을 추가 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 30:70의 전분:Eudragit S 100/Eudragit FS 30D 블렌드의 비율을 포함하였다.
- [0339] 물 중 50% 활석 (Eudragit<sup>®</sup> 폴리머 중량에 기초), 13.18% 산화철 레드 (Eudragit<sup>®</sup> 폴리머 중량에 기초됨) 및 2.27% 산화철 엘로우 (Eudragit<sup>®</sup> 폴리머 중량에 기초됨)의 혼탁액을 고전단 균질화 하에 형성하고 이 혼탁액을 상기 전분/ Eudragit<sup>®</sup> 블렌드 혼합물에 첨가하고, 혼합을 추가 30분 동안 계속하여 외부층 코팅 제제를 형성하였다.
- [0340] 상기 코팅 제제를 5.2 mg Eudragit<sup>®</sup> 폴리머 블렌드/ $cm^2$ 이 수득될 때까지 팬-코팅기에서 분리층 코팅된 정제 상에 분무하여 실시예 4의 정제를 형성하였다.
- [0341] 코팅 파라미터는 다음과 같다: 분무 비율 8.5 g/min 퍼 kg 정제 코어; 무화 압력 0.7 bar; 유입 공기 부피 62.5  $m^3/h$  퍼 kg 정제 코어; 및 산물 온도 41°C.
- [0343] 비교예 7 [또는 실시예 8] (30:70 전분:Eudragit S의 분리층/외부층)
- [0344] 분리층
- [0345] 1200 mg 5ASA 정제 코어를 코팅하는 분리층을 비교예 4에서와 같이 제조하였다.
- [0346] 외부층
- [0347] 외부층을 수성 전분 분산액 및 유기 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액의 혼합물로부터의 내부 코팅된 정제 코어에 적용하였다.
- [0348] 상기 수성 전분 분산액은 옥수수 전분을 자성 교반 하에 부탄-1-올, 및 뒤이어 물에 분산시켜 제조하였다. 옥수수 전분:부탄-1-올:물의 비율은 1:2:22이었다. 결과적으로 수득된 분산액을 비등까지 끓이고 그 후 밤새 교반하에 냉각하였다. 냉각된 제형의 % 고체 함량을 상기 분산액의 최종 중량 기준으로 계산하였다(가열 동안의 증발

고려).

[0349] 유기 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액을 고속 교반 하에 96% 에탄올 중 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액에 용해시켜 제조하였다. 최종 용액은 약 6% 폴리머 고체를 포함하였다. 전분 분산액을 Eudragit<sup>®</sup> S 100 용액에 적가하여 30:70의 전분:Eudragit<sup>®</sup> S의 비율을 수득하였다. 그 혼합물을 2시간 동안 혼합하고 20% 트리에틸 시트레이트 (총 폴리머 중량에 기초) 및 5% 글리세릴 모노스테아레이트 (GMS, 총 폴리머 중량에 기초)를 첨가하고 추가 2시간 동안 혼합하였다. 13.18% 산화철 레드 (Eudragit S 폴리머 중량에 기초) 및 2.27% 산화철 엘로우 (Eudragit S 폴리머 중량에 기초)를 고전단 균질 하에 에탄올에서 혼탁하고 이 혼탁액을 상기 전분 및 Eudragit 혼합물에 첨가하고 추가 30분 동안 혼합하였다.

[0350] 상기 GMS을 5% w/w의 농도에서 제조된 에멀젼의 형태로 첨가하였다. 폴리소르베이트 80 (GMS 중량 기준으로 40%)을 중류수 및 뒤이어 GMS의 분산액에 용해하였다. 그 후 이 분산액을 강력한 자성 교반 하에 15분 동안 75°C까지 가열하여 에멀젼을 형성하였다. 상기 에멀젼을 교반 하에 상온에서 냉각하였다. 상기 최종 제형을 구멍난 팬 코터 기기를 사용하여 5 mg Eudragit<sup>®</sup> S 폴리머/cm<sup>2</sup>를 갖는 코팅이 수득될 때까지 상기 분리층 코팅된 정제 코어 상에 코팅하였다. 분무 코팅 파라미터는 다음과 같았다: 분무 비율 3.1 g/min/kg 정제, 무화 압력 0.4 bar, 유입 공기 부피 21.7 m<sup>3</sup>/h/kg 정제 및 산물 온도 34°C.

[0352] 비교예 8 (30:70 전분:Eudragit S의 분리층/외부층)

[0353] 분리층

[0354] 1200 mg 5ASA 정제 코어를 코팅하는 분리층을 비교예 4에서와 같이 제조하였다.

[0355] 외부층

[0356] 외부층은 수성 전분 분산액 및 수성 Eudragit S 100 재-분산액의 혼합물로부터 적용된다.

[0357] 상기 수성 전분 분산액을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0358] 상기 수성 Eudragit S 재-분산액을 고속 교반 하에 물 중 Eudragit<sup>®</sup> S 100에 분산시키고 뒤이어 25% 암모니아의 희석에 의해 수득된 1 N NH<sub>3</sub>으로 부분 중화시켜 제조하였다.

[0359] 상기 수성 Eudragit S 재-분산액을 상기 전분 분산액에 첨가하여 30:70의 전분 대 Eudragit S의 비율을 수득하였다. 이를 1시간 동안 교반하고 60% TEC (Eudragit S 폴리머 중량에 기초), 50% 활석 (Eudragit S 폴리머 중량에 기초), 13.18% 산화철 레드 (Eudragit S 폴리머 중량에 기초) 및 2.27% 산화철 엘로우 (Eudragit S 폴리머 중량에 기초)를 첨가하고 추가 30분 동안 혼합하여 상기 외부층 코팅 제제를 형성하였다.

[0360] 상기 외부층 코팅 제제를 7.14 mg 총 폴리머/cm<sup>2</sup>가 수득될 때까지 팬-코팅기에서 내부층 코팅된 1200 mg 5ASA 정제 코어 상에 분무하였다. 상기 코팅 파라미터는 다음과 같았다: 분무 비율 6.175 g/min 퍼 kg 정제 코어; 무화 압력 0.4 bar; 흡입 공기 부피 100 m<sup>3</sup>/h 퍼 kg 정제 코어; 및 산물 온도 35°C.

[0362] 약물 방출 시험 #1 - pH 단독의 효과

[0363] 인 비트로 용해 연구를 50 rpm의 패들 속도 및 37 ± 0.5°C의 매질 온도를 사용하여 USP 종류 II에 수행하였다. 정제를 2시간 동안 0.1 M HCl 및 뒤이어 Krebs 버퍼 (pH 7.4)에서 8 또는 10시간 처음 시험하였다. 상기 버퍼의 pH는 5% CO<sub>2</sub> / 95% O<sub>2</sub>로 연속적으로 스파징(sparging)하여 7.4 ± 0.05에서 안정화되었다. 흡광도 측정을 HCl에서 301 nm 및 Krebs 버퍼에서 330 nm의 흡광도로, 5분 간격으로 수행하였다. Krebs 버퍼의 리터 당 상기 조성물은 0.16 g의 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 6.9 g의 NaCl, 0.35 g KCl, 0.29 g MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, 0.376 g CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 및 2.1 g NaHCO<sub>3</sub>이다. 15분 간격으로 수행된 측정값만이 도 1에 도시된다.

[0365] 약물 방출 시험 #2 - pH 6.8에서의 배설물 슬러리

[0366] 상기 제형을 검사하기 위해 사용된 발효 분석을 Hughes et al에 의해 개시된 방법에 기초한다. ("In vitro fermentation of oat and barley derived beta-glucans by human faecal microbiota" FEMS Microbiol. Ecol.; 2008; 64(3); pp 482 내지 493).

[0368] \*박테리아 성장을 허용하게 하기 위해 사용된 기초 매질을 Hughes et al에 따라 제조하였고 배설물 슬러리와 1:1의 비율로 혼합하고, 이를 40% w/w의 농도에서 포스페이트 인산완충식염수 (pH 6.8)에서 신선한(fresh) 인간 배설물(3개의 상이한 공여체)을 균질화하여 제조하였다. (기초 매질로 희석된) 제조된 배설물 슬러리의 최종 농도는 20% w/w이었다. 상기 공여체는 상기 슬러리를 사용한 연구를 수행하기 전에, 3달 이상 동안 항생제 치료를 받지 않았다.

[0369] 정제를 요구되는 pH로 조정되는 210 ml의 배설물 슬러리에서 연속적 교반하에서 시험하였다. 상기 시험을 협기 챔버에서 수행하였다(37°C 및 70% RH). UV 검출기로 HPLC에 의해 5ASA 함량에 대하여 샘플을 분석하였다.

[0371] 약물 방출 시험 #3 - pH 6.5에서 배설물 슬러리

[0372] 배설물 슬러리의 pH를 pH 6에서 유지한 것 외에 약물 방출 시험 #2에 대하여 유지하였다.

[0374] 약물 방출 시험 #4 - Hanks 버퍼 pH 6.8 중 용해

[0375] 인 비트로 용해 연구를 50 rpm의 패들 속도 및 37 ± 0.5°C의 매질 온도를 사용하여 USP 종류 II에 수행하였다. 정제를 2시간 동안 0.1 M HCl 및 뒤이어 Hanks 버퍼 (pH 6.8)에서 8 또는 10시간 처음 시험하였다. 상기 버퍼의 pH는 5% CO<sub>2</sub> / 95% O<sub>2</sub>로 연속적으로 스파징(sparking)하여 6.8 ± 0.05에서 안정화되었다. 흡광도 측정을 HCl에서 301 nm 및 Hanks 버퍼 pH 6.8에서 330 nm의 흡광도로, 5분 간격으로 수행하였다. Hanks 버퍼의 리터 당 상기 조성물은 0.06 g의 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.06g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O, 8.0 g NaCl, 0.4 g KCl, 0.2 g MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O, 0.139 g CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O 및 0.350 g NaHCO<sub>3</sub>이다.

[0377] 약물 방출 시험 #5 - 자극된 공급/공복 상태 후 Hanks 버퍼 pH 6.8

[0378] 인 비트로 용해 연구를 50 rpm의 패들 속도 및 37 ± 0.5°C의 매질 온도를 사용하여 USP 종류 II에 수행하였다. "공복(fasted)" 상태를 자극하는 경우, 본 연구를 약물 방출 시험 #4에 대하여 기재된 방식으로 수행하였다.

[0379] "공급(fed)" 상태를 자극하는 경우, 상기 정제를 4시간 동안 pH 5.0에서 공급 상태 자극된 위액 (FeSSGF)에서 처음, 및 뒤이어 Hanks 버퍼 (pH 6.8)에서 10시간 검사하였다. 상기 FeSSGF는 Jantrid et al (2008) *supra*에 기재되어 있는 바와 같다.

[0381] 약물 방출 시험 #5 - 0.1 N HCl 중 40% 에탄올 (v/v)

[0382] 코팅된 정제를 2시간 동안 0.1 N HCl의 히드로-알코올 용액 (40% 에탄올)을 사용하여 봉해 기기에서 시험하였다. 2시간의 종료에서, 상기 정제의 형태를 균열 및/또는 팽창(swelling)의 존재에 대하여 시작적으로 평가하였다.

[0384] 결과

[0385] 도 1 내지 4에 제시된 결과는 본 발명에 따라 코팅된 정제가 비교예의 정제 보다 유의성있게 탁월하다는 것을 보여준다. 이런 연유로, 약물 방출의 가속화는 비교(comparator) 정제에 비하여, 상기 제2 폴리머 물질의 pH 역치 (pH 7) 보다 더 높은 pH (pH 7.4), 및 상기 pH 역치보다 더 낮은 pH (pH 6.8 또는 pH 6.5)에서 본 발명에 따른 정제에 대하여 관찰된다.

[0386] pH 7.4의 수용액에서 (약물 방출 시험 #1; 도 1), 정제가 자극된 위 조건(stimulated gastric condition)에 노

출된 2시간 내에, 시험된 어떤 정제로부터 5ASA의 방출이 존재하지 않았다. 그러나, 상기 정제가 pH 7.4에 노출되면, 실시예 1 정제로부터의 5ASA의 초기 방출은 비교예 1(통상적인 부위-특이적 결장 방출 제형) 및 비교예 2(WO2007/122374에 기재된 부위-특이적 결장 방출 제형) 보다 유의성있게 더 빨리 발생한다. 실시예 1로부터의 5ASA의 방출의 프로파일은 비교예 3의 것과 근접하게 따랐다. 유사한 방출 프로파일은 상기 제형 자체 (실시예 1은 외부 코팅 중 전분의 존재에서만 상이) 및 전분을 소화하는 주위 매질 중 결장 효소의 부재의 유사성에 의해 설명될 수 있다.

[0387] pH 6.8의 배설물 슬러리에서(약물 방출 시험 #2; 도 2), 실시예 1의 정제로부터의 5ASA의 초기 방출은 약 1시간 후 발생하고, 초기 방출 후 약 3시간 후에 완전한 방출이 발생하였다. 그에 반해서, 비교예 2 및 3의 정제로부터의 초기 방출은 6시간 후에만 발생하는 비교예 3의 정제로부터의 유의성있는 방출과 함께, 약 2시간 후에 발생하였다. 또한, 비교예 2의 정제는 약 5시간 후 완전한 방출을 제공하는 반면, 비교예 3의 정제는 24시간에 걸쳐 40% 미만의 방출을 제공하였다. 그 결과는 상기 내부 가용성 층의 존재가 결장 조건 하에 전분 및 Eudragit S의 혼합물을 포함하는 외부층을 갖는 정제에 비하여 약물 방출을 가속화한다는 것을 나타낸다. 또한 결과는 외부층 중 폴리사카라이드 없이 (비교예 3), 결장 조건 하의 방출은 완전하지 않다는 것을 나타낸다.

[0388] pH 6.5의 배설물 슬러리에서(약물 방출 시험 #3; 도 3), 실시예 1의 정제로부터의 5ASA의 초기 방출은 약 2시간 후 발생하는 반면, 비교 정제로부터의 초기 방출은 약 8시간 후에만 발생하였다. 또한, 주위 매질의 pH가 Eudragit S의 pH 역치보다 유의성 있게 미만이지만, 실시예 1에 따른 정제는 약 8시간 후 약 40%의 5ASA 방출을 가졌다. 그에 반해서, 비교예 3의 정제는 24시간 후 10% 미만의 5ASA를 방출하였다. 이를 결과는 상기 외부층 중 전분의 존재가 주위 매질의 pH가, 제2 폴리머 물질의 pH 역치 상당히 미만임에도 불구하고 결장 효소에 노출되는 경우, 활성의 유의성있는 양의 방출을 가능케한다는 것을 나타낸다.

[0389] 숙련된 리더는 실시예 1 중 코팅의 보전성(integrity)이 저하되지(compromise) 않음에도, 모든 활성이 8시간 후 방출되지 않는다는 것을 이해할 것이다. 본 발명자는 상기 시험이 인 비트로이기 때문이라고 생각한다. 인 비보에서, 상기 정제는 결장의 운동성으로 인해 적용되는 물리적 압력(mechanical pressure)을 받게 될 것이고 이는 상기 정제의 완전한 붕해를 제공한다.

[0390] 또한 본 발명자는 24시간 동안 pH 6.8의 수용액에 노출되는 경우 10% 미만의 5ASA가 실시예 1의 정제로부터 방출되는 것을 관찰하였다 (약물 방출 시험 #4; 도 4 참고). 이 결과는 이를 약물 방출을 효과적으로 방지하는, 본 발명에 따른 정제로부터 활성의 유의성있는 방출을 달성하기 위한 주위 매질 중 결장 효소의 존재 및 소장의 조건에 대한 내성의 요건을 보여준다.

[0391] 또한 결장 조건 하 가속화된 약물 방출이 상기 내부층이 중화되지 않은 동등한 제형에 비하여, 상기 외부층은 중화된 Eudragit<sup>®</sup> L30D-55을 포함하고 상기 외부층은 전분/Eudragit<sup>®</sup> S 100의 30:70 혼합물을 포함하는 것인 본 발명의 제형에 대하여 관찰된다. 도 5에 나타낸 바와 같이, 2시간 동안 0.1 M HCl에 노출되는 경우 어떤 제형로부터 방출이 관찰되지 않는다. 그러나, pH 7.4의 Krebs 벼피에 노출되는 경우, 본 발명에 따른 제형(실시예 2)로부터의 초기 방출이 30분 후 관찰되는 반면, 비교 제형 (비교 제형 4)로부터의 초기 방출은 약 150분까지 일어나지 않는다. 중화되지 않은 내부층을 갖는 정제에 대한 약 4시간에 비하여(비교예 4), 중화된 내부층 (실시예 2)을 갖는 정제로부터의 초기 방출을 약 2시간 후에 발생과 함께, 이를 제형이 pH 6.5의 배설물 슬러리에 노출되는 경우 초기 방출의 유사한 가속화가 관찰된다 (도 6).

[0392] 또한 본 발명에 따른 제형은 미국 제5422121호에 예를 들어진 상기 제형에 대하여 명백한 장점을 보여준다. 이와 관련하여, 본 발명자는 정제 코어가 처음 Eudragit<sup>®</sup> L30D의 내부층 및 그 후 Eudragit<sup>®</sup> L30D 및 구아 검의 1:3 혼합물의 외부층(비교예 5)으로 코팅된 미국 제5422121호의 실시예 2의 제형을 가능한 근접하게 재생산하였고, 본 발명의 일 구체예(실시예 3)에 따라 완전하게 내부층의 Eudragit<sup>®</sup> L30D이 완전하게 중화된 것과 동등한 제형을 갖는 이 제형로부터 상이한 조건에서의 시간에 걸쳐 약물 방출을 비교하였다. 검사된 모든 결장 조건 하에서, 초기 약물 방출은 중화된 내부층을 갖는 제형에 대하여 가속화되었다 (도 7 내지 9 참고).

[0393] 비이온성 폴리머, 염기 및 완충제를 포함하는 내부층을 갖는 제형은 또한 내부층이 염기 또는 완충제를 포함하지 않는 동등한 제형에 비하여 가속화된 초기 약물 방출을 보여준다. 이와 관련하여, 본 발명자는 상기 내부층이 염기 및 완충제를 포함한다면, 내부 PVA 폴리머층 및 Eudragit<sup>®</sup> S/ Eudragit<sup>®</sup> FS (50:50) 블렌드 및 전분의 70:30 혼합물을 포함하는 외부층을 갖는 구체예 중 Krebs 벼피에 노출되는 경우, 초기 방출이 4시간 내지 3시간 감소될 수 있는 것을 보여주었다 (도 10).

[0394] 불완전한 약물 방출이 결장 조건에서 10시간 후 일부의 시험 실시에서 관찰되었다 (구체적으로 도 8 및 9 참고). 본 발명자는 이러한 관찰이 고 용량 (1200 mg) 정제를 이들 실시에서 시험하였고 싱크 조건(sink condition)이 사용된 저용량(low capacity) 버퍼 (Krebs 및 Hanks 버퍼) 또는 사용된 배설물 슬러리의 제한된 부피(210 ml)으로 달성될 수 없다는 것을 주목하였다.

[0395] 그에 반해서, 실시예 5 내지 7의 정제는 시험의 기간에 걸쳐 자극된 공급 상태 조건에 노출되는 경우 이르게 유의성있는 방출을 보이지 않는다 (도 11, 14 및 15). 또한, 실시예 7의 정제는 시험의 기간에 걸쳐 자극된 공급 및 공복 상태에 노출되는 경우 유의성있는 "식효(food effect)"를 보이지 않는다 (도 15). 즉, 이들 정제는 시험의 종료까지 10% 미만 약물 방출을 보이고, 자극된 공급 및 공복 상태 모두 중 방출 프로파일을 매우 유사하거나(실시예 7; 도 15) 거의 같다(실시예 6; 도 14)는 것을 보인다.

[0396] 결과는 코팅된 5ASA 정제와 관련된 식효는 본 발명에 따른 코팅을 갖는 정제를 제공하여 감소 또는 제거될 수 있다는 결론을 뒷받침한다. 구체적으로, 결과는 수성 코팅 제제보다는 "반 유기(semi organic)" 코팅 제제를 사용한 외부 코팅을 적용하는 것이 상기 식효를 제거할 수 있다는 것을 나타내는 것으로 여겨진다 (실시예 1; 도 16).

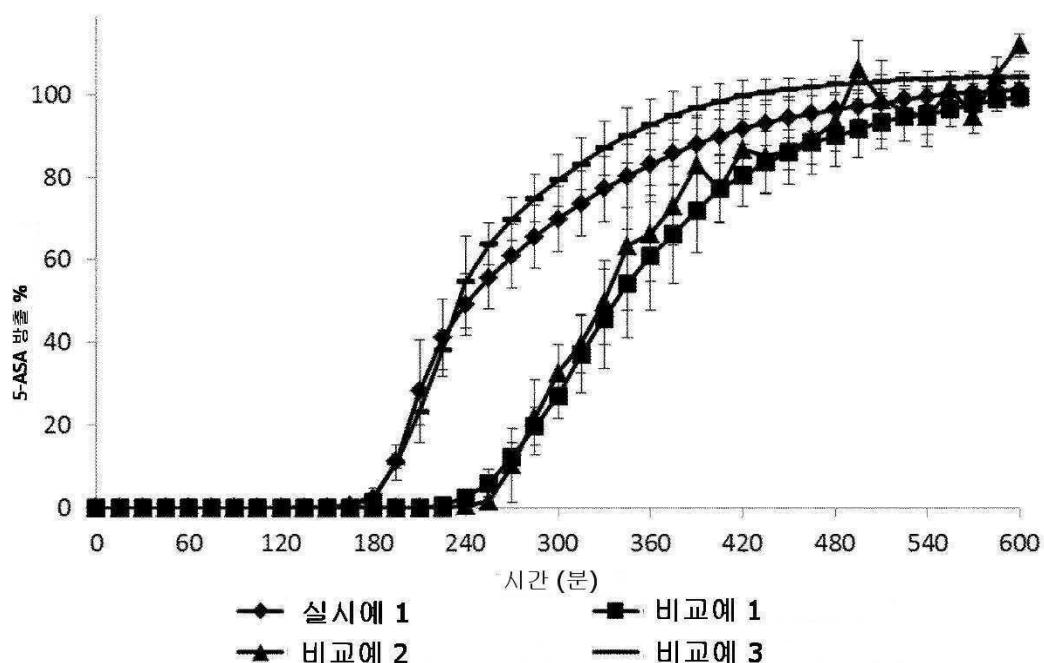
[0397] 이는 따라서 본 발명에 따른 지연 방출형 제형이 비교 제형보다 유의성있게 탁월하다는 것을 보여줄 수 있다.

[0398] 본 발명은 바람직한 구체예를 참조로하여 기재되었고, 하기 청구항에서 정의된 바와 같이 본 발명의 취지 또는 범위 내에서 다양한 변형이 가능한 것으로 이해될 것이다.

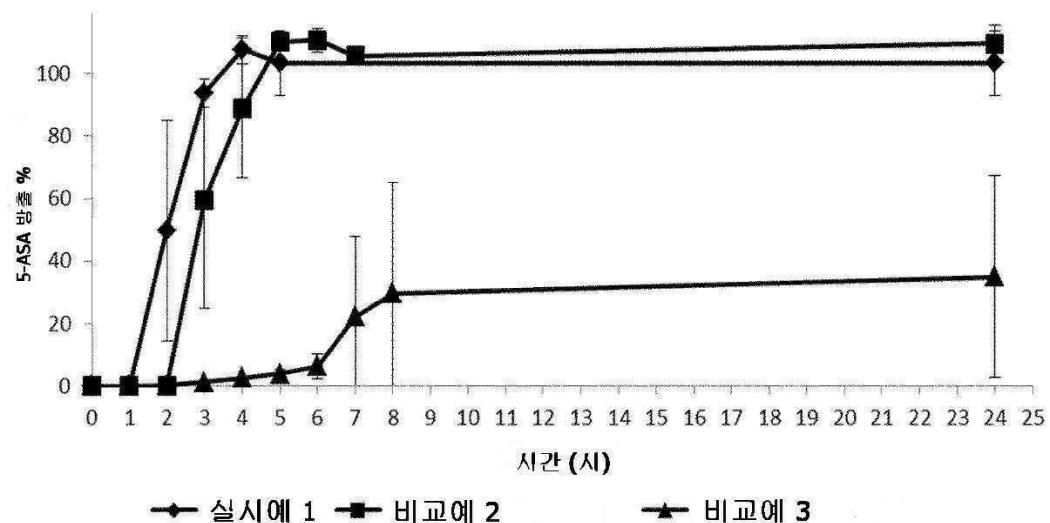
[0399] 본 명세서에서, 달리 분명히 표시되지 않는 한, 단어 '또는(or)'은 기재된 조건 중 하나 또는 모두가 충족되는 경우 참값으로 돌아오는 작동자(operator)의 의미로 사용되고, 오직 상기 조건의 하나만 충족될 때 요구되는 작동자 '배타적인 또는(exclusive or)'에 반대된다. 단어 '포함하는(comprising)'은 '구성되는(consisting of)'을 의미하기보다 '포함하는(including)'의 의미로 사용된다. 앞에서 인정된 모든 선행 교시가 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 본 명세서에 공개된 선행기술의 인정은 그의 교시가 호주 또는 다른 곳에서 본 명세서의 일자에 보통 일반적 지식이라는 시인 또는 표시로 된다.

## 도면

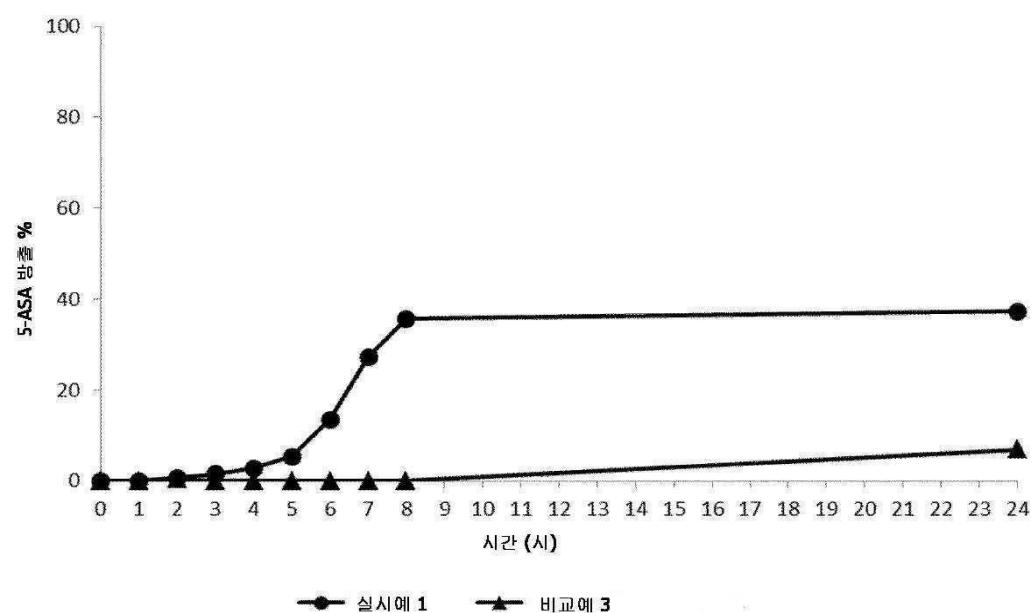
### 도면1



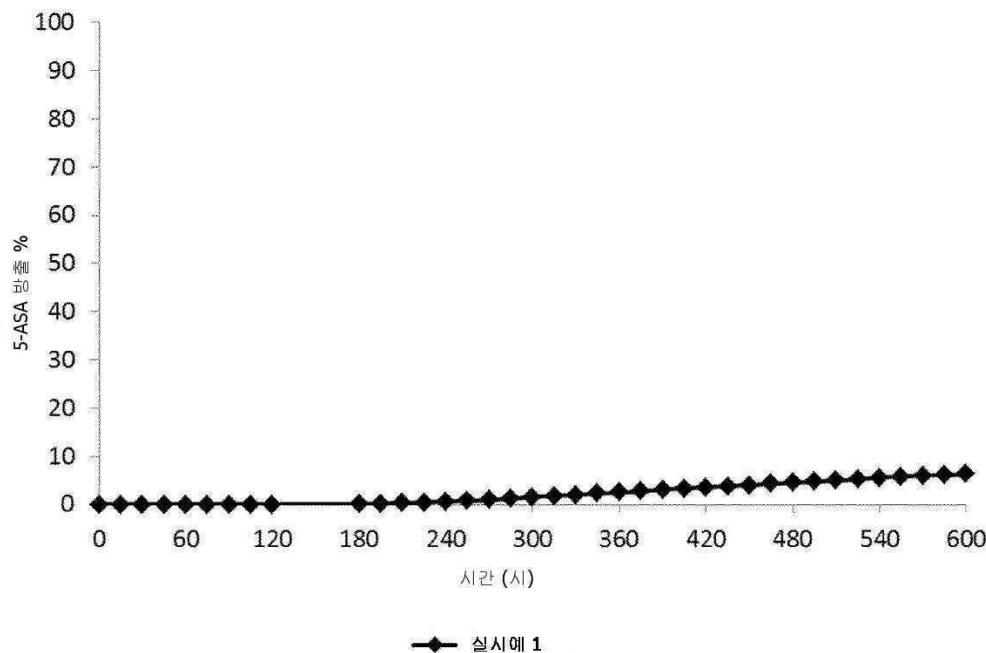
도면2



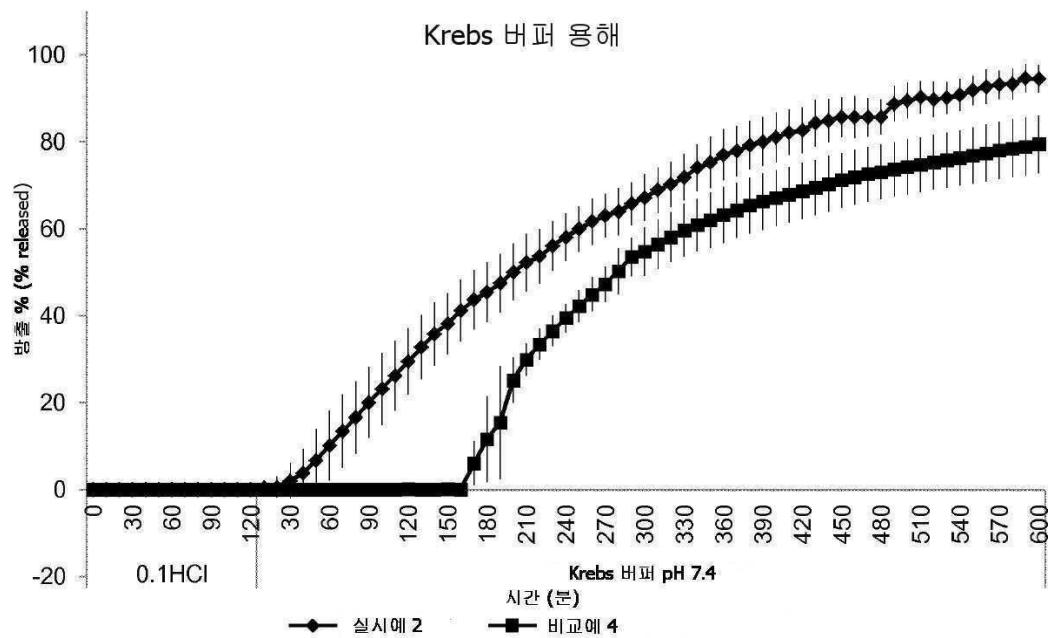
도면3



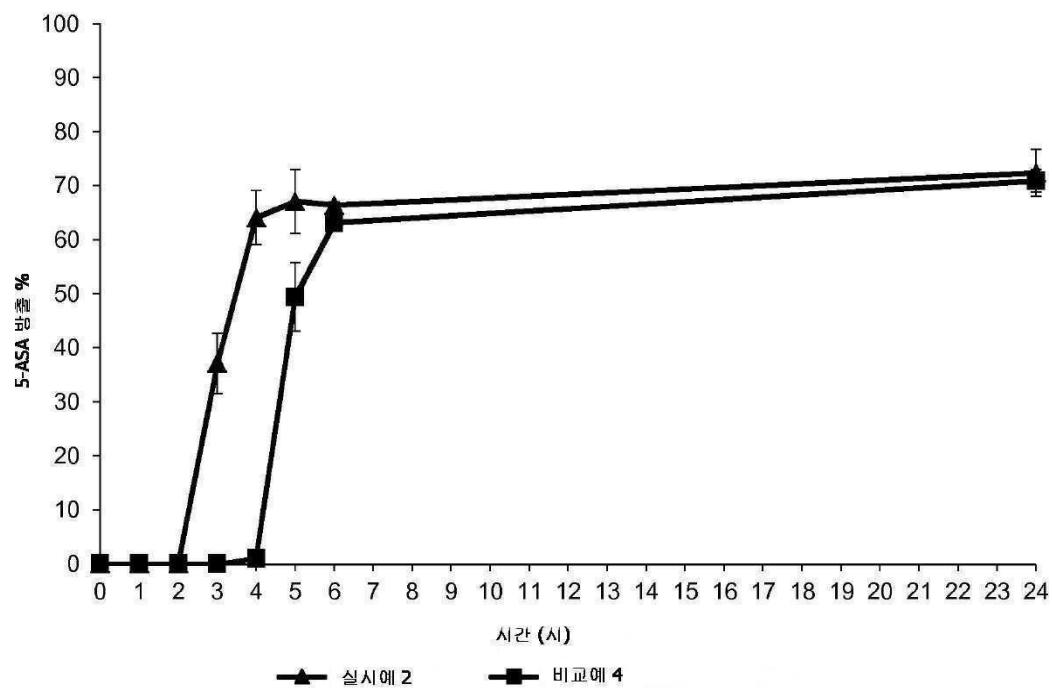
## 도면4



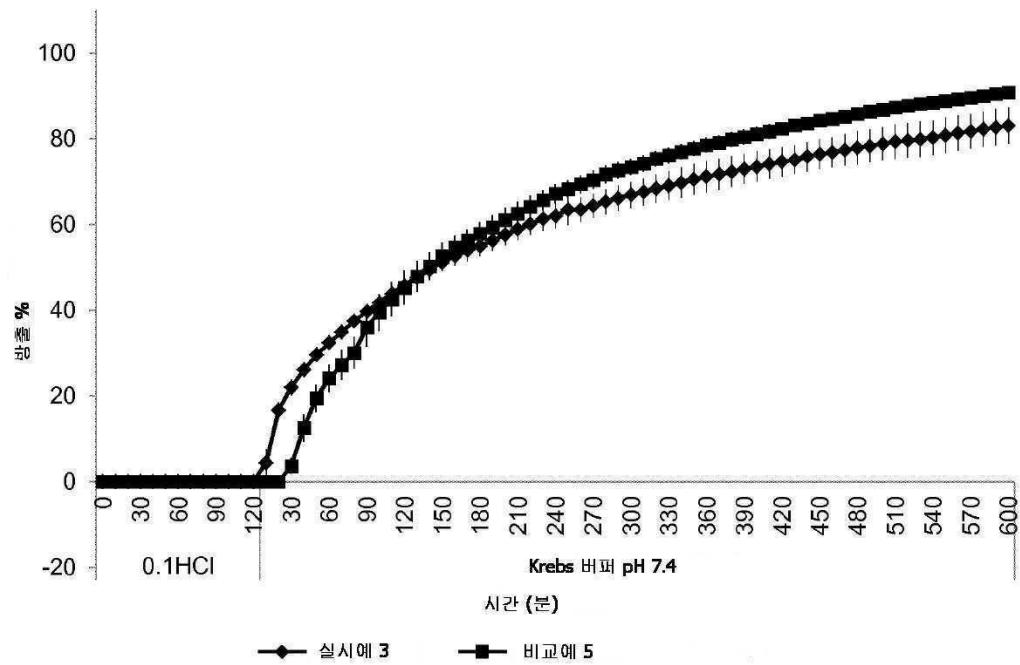
## 도면5



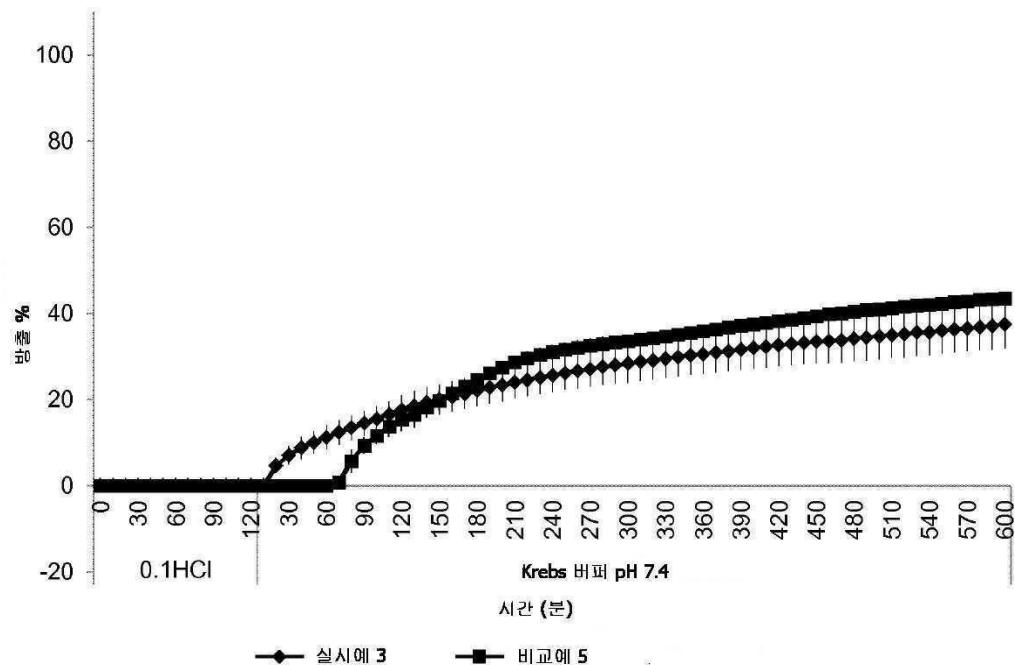
도면6



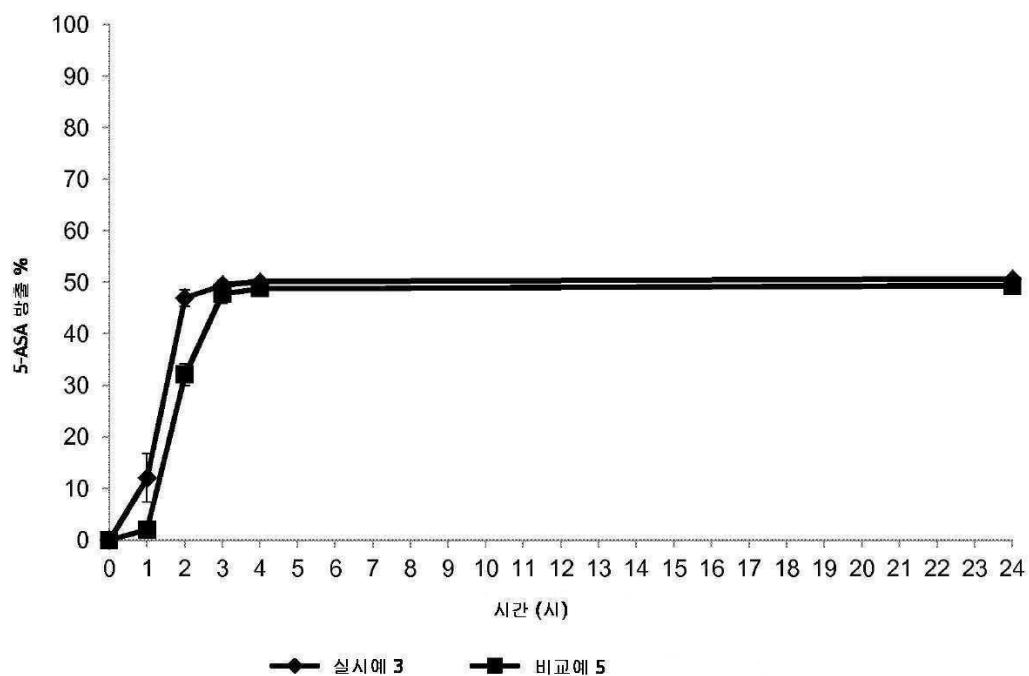
도면7



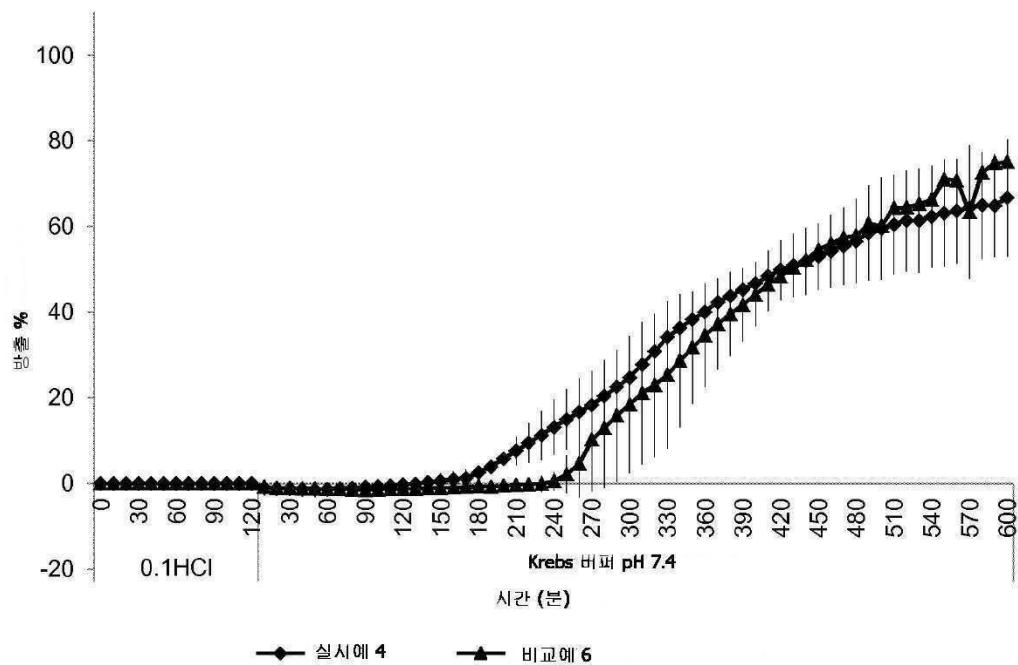
도면8



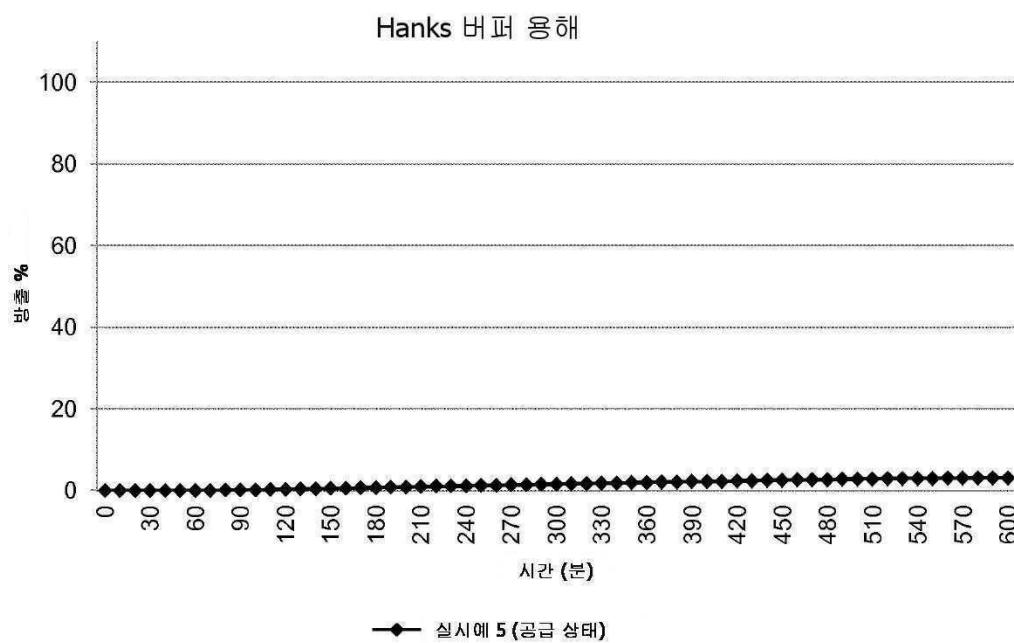
도면9



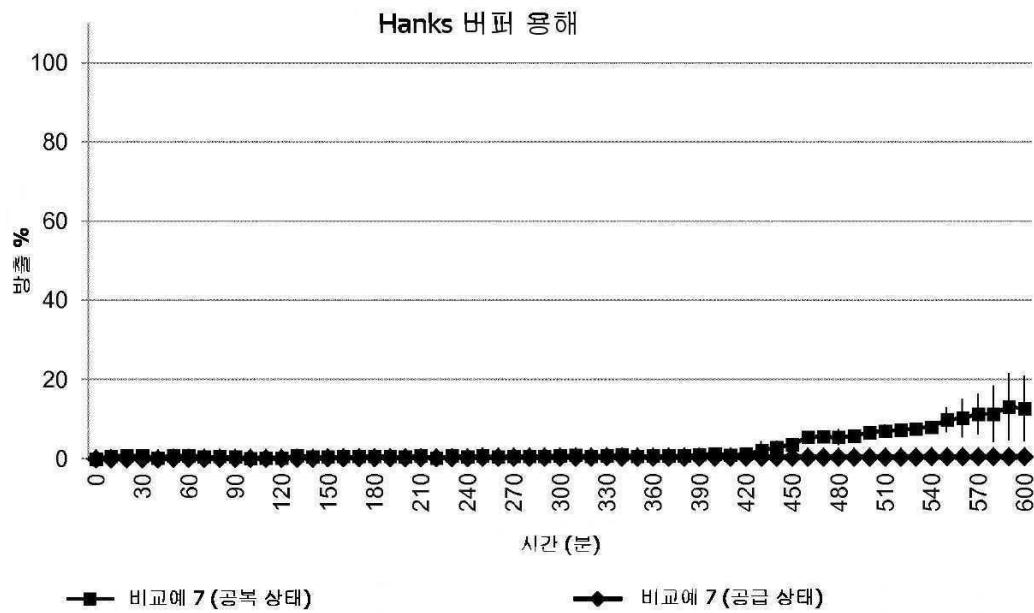
도면10



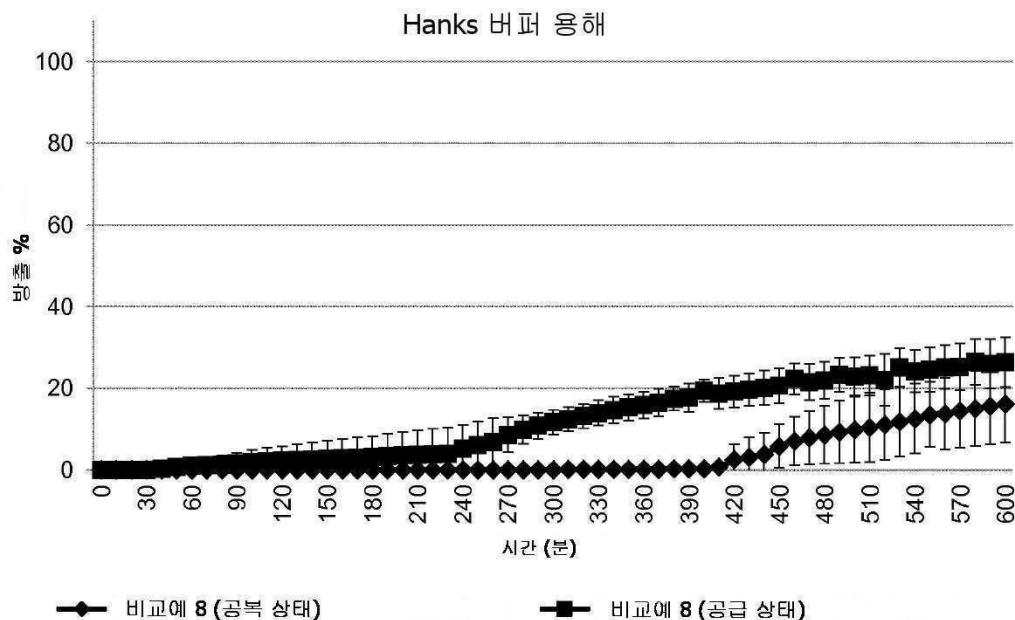
도면11



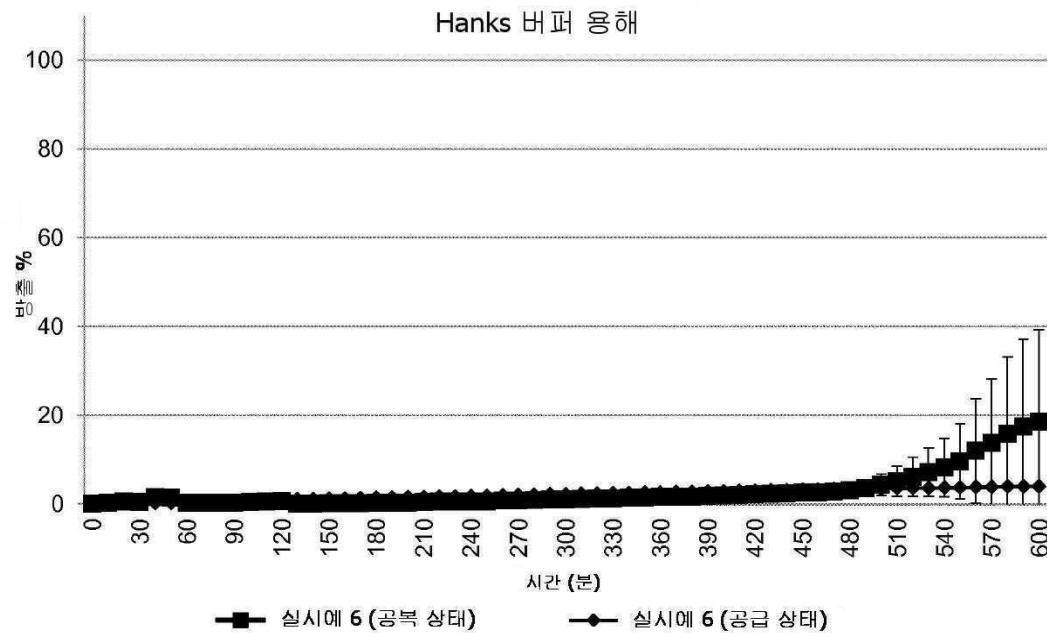
도면12



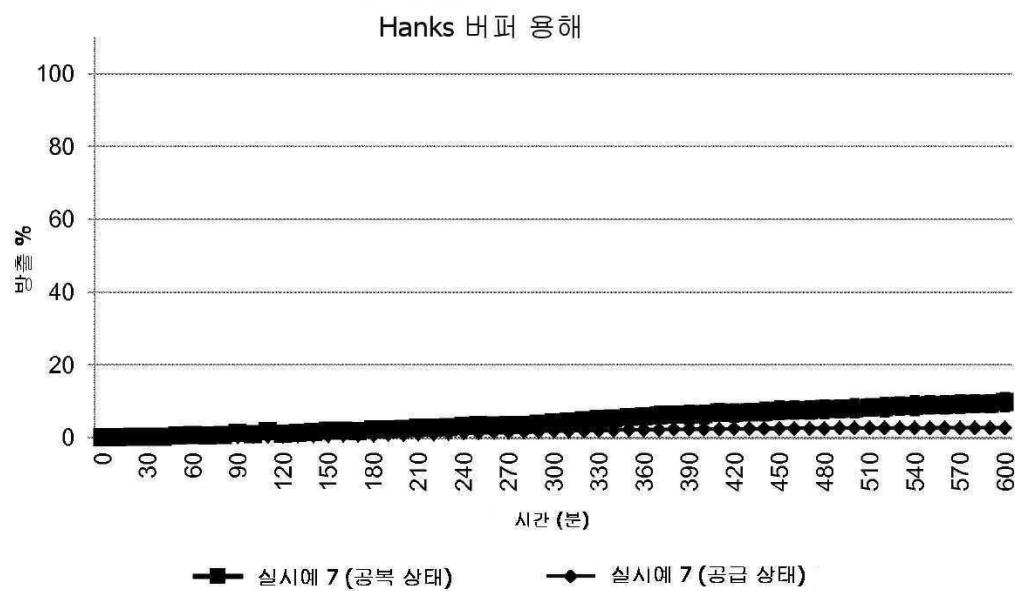
도면13



도면14



도면15



도면16

