



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년10월22일
 (11) 등록번호 10-1321641
 (24) 등록일자 2013년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 9/10* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7014098

(22) 출원일자(국제) 2005년12월20일
 심사청구일자 2010년12월20일

(85) 번역문제출일자 2007년06월21일

(65) 공개번호 10-2007-0094610

(43) 공개일자 2007년09월20일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2005/001972

(87) 국제공개번호 WO 2006/068596
 국제공개일자 2006년06월29일

(30) 우선권주장
 60/638,435 2004년12월22일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
 미국 식품의약국 DB, PREVACID®, 2004.07.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 31 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 양성자 펌프 억제제를 포함하는 고체 투여 형태 및 그의 제조된 혼탁액

(57) 요 약

본 발명에서는, 다수의 장용피 코팅된 펠렛에 분산된 활성 성분으로서의 산 민감성 양성자 펌프 억제제, 및 크산탄 고무류 중에서 선택된 젤화제, 산성 pH-조절제 및 결합제와 함께 과립화된 고속 용해 희석제를 포함하는 혼탁 개질 과립을 포함하는, 고체 고속 젤화 경구 제약 투여 형태 및 이들의 제조된 수성 혼탁액을 제공한다. 상기 혼탁액은 수성 매질에 혼탁시키는 경우에 고속 봉해 및 젤화되어 재현가능하고 안정한 점도를 갖는 균질하고 안정하고 강건한 혼탁액을 형성한다. 또한, 본 발명은 상기 제제의 제조를 위한 개선된 방법 및 인간에서의 위장관 장애의 예방을 비롯한 그의 의학적 치료에 있어 상기 제제의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

I) 다수의 장용피(enteric) 코팅을 갖는 펠렛에 분산된 활성 성분으로서의 오메프라졸, 또는 오메프라졸의 마그네슘 염, 또는 에소메프라졸, 또는 그의 알칼리성 염, 또는 이들 중 어느 하나의 수화된 형태; 및

II) a) 글루코스 및 수크로스 및 이들 중 어느 하나의 수화물로부터 선택되며 개별 과립 입자 내에 및 그 위에 무작위적으로 분포된 고속 용해 희석제, 크산탄 고무류 중에서 선택된 젤화제, 산성 pH-조절제, 및 결합제를 포함하고;

b) 중탄산염 및 탄산염을 함유하지 않으며;

c) 결합제와 젤화제의 비율이 1:2 내지 1:3 (중량/중량)인 것을 특징으로 하는 과립을 포함하는, 혼탁액 제조에 적합한 고체 고속 젤화 과립 혼합물인 경우 제약 투여 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 락토스를 함유하지 않는 투여 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 고속 용해 희석제 및 젤화제를 함께 혼합하여 과립화시켜, 수득된 과립 입자 내에 및 그 위에 고속 용해 희석제가 무작위적으로 분포되도록 한 것인 투여 형태.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 젤화제의 농도가 과립의 0.6 내지 12 %(중량/중량)인 투여 형태.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 젤화제의 농도가 과립의 1.8 내지 4.8 %(중량/중량)인 투여 형태.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 과립이 물에 혼탁되는 경우에 3.0 내지 6.0 범위의 pH를 갖는 혼탁액을 형성하는 것인 투여 형태.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 과립이 물에 혼탁되는 경우에 3.0 내지 5.0 범위의 pH를 갖는 혼탁액을 형성하는 것인 투여 형태.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 결합제가 중합체성 결합제인 투여 형태.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 결합제가 물 및 에탄올에 가용성인 중합체성 결합제인 투여 형태.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 장용피 코팅을 갖는 펠렛이 활성 성분을 포함하는 코어 물질, 서브코팅층 및 장용피 코팅층의 구조적 성분으로 구성되며, 이 때 장용피 코팅 상에는 추가의 코팅층이 없는 것인 투여 형태.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 장용피 코팅을 갖는 펠렛의 평균 직경이 0.2 내지 1.8 mm인 투여 형태.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 장용피 코팅을 갖는 펠렛의 평균 직경이 0.4 내지 1.0 mm인 투여 형태.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 따른 투여 형태를 포함하는 샤세(sachet).

청구항 14

제13항에 있어서, 활성 성분의 양이 1 mg 내지 100 mg인 샤세.

청구항 15

제13항에 있어서, 활성 성분의 양이 1 mg 내지 40 mg인 샤세.

청구항 16

수성 액체 및 제1항 또는 제2항에 따른 투여 형태를 포함하는, 즉석 사용을 위한 액체 제제.

청구항 17

제16항에 있어서, 수성 액체의 양이 과립의 양의 2.5 내지 7.5 배인 액체 제제.

청구항 18

제16항에 있어서, 과립이 수성 액체 중에 혼탁 및 교반되는 경우, 달성가능한 최대 점도의 75%를 초과하는 점도에 13 분내에 도달하는 혼탁액이 생성되는 것인 액체 제제.

청구항 19

제16항에 있어서, 과립이 수성 액체 중에 혼탁 및 교반되는 경우, 달성가능한 최대 점도의 75%를 초과하는 점도에 10 분내에 도달하는 혼탁액이 생성되는 것인 액체 제제.

청구항 20

제16항에 있어서, 과립이 수성 액체 중에 혼탁 및 교반되는 경우, 달성가능한 최대 점도의 90%를 초과하는 점도에 30 분내에 도달하는 혼탁액이 생성되는 것인 액체 제제.

청구항 21

제16항에 있어서, 과립이 수성 액체 중에 혼탁 및 교반되는 경우, 달성가능한 최대 점도의 90%를 초과하는 점도에 25 분내에 도달하는 혼탁액이 생성되는 것인 액체 제제.

청구항 22

제16항에 있어서, 수성 액체가 물인 액체 제제.

청구항 23

고속 용해 희석제 및 겔화제를 함께 혼합하여 과립화시킨 후에 건조시킴으로써, 수득된 개별 과립 입자 내에 및 그 위에 고속 용해 희석제가 무작위적으로 분포되도록 하는 단계를 포함하는, 제1항 또는 제2항에 따른 투여 형태에 사용되는 과립의 제조 방법.

청구항 24

- I) 겔화제를 pH-조절제 및 고속 용해 희석제와 혼합하는 단계;
- II) 결합제를 에탄올에 용해시키는 단계;
- III) 단계 I (별법으로, 순서가 뒤바뀐 경우에는 단계 II)에서 수득한 혼합물을 단계 II (별법으로, 순서가 뒤바뀐 경우에는 단계 I)에서 수득한 용액으로 습윤시키는 단계;
- IV) 겔화제의 각각의 입자가 대부분 상기 고속 용해 희석제와 인접/긴밀하게 접촉하도록, 단계 III에서 수득한 습윤 혼합물을 교반하는 단계;

V) 단계 IV로부터의 교반된 습윤 혼합물을, 건조시 손실량으로 측정되는 과립 중의 최종 수분 함량이 3 %(중량/중량) 미만이 될 때까지 건조시키는 단계; 및

VI) 단계 V에서 수득한 건조 과립을, 95 %(중량/중량) 초과의 과립이 1.0 mm 구멍을 갖는 체를 통과할 때까지 연마 또는 분쇄하는 단계

를 상기 순서대로 (별법으로, 단계 I 및 II의 순서가 뒤바뀔 수 있음) 포함하는, 제1항 또는 제2항에 따른 투여 형태에 사용되는 과립의 제조 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 단계 I) 및 II)를 역순으로 수행하는 것인 방법.

청구항 26

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에서 위산 관련 질환의 치료를 위해 사용되는 투여 형태.

청구항 27

제26항에 있어서, 환자가 아동 또는 중장년층인 투여 형태.

청구항 28

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에서 위장관 질환의 치료를 위해 사용되는 투여 형태.

청구항 29

제24항에 있어서, 건조시 손실량으로서 과립 중의 최종 수분 함량이 1 %(중량/중량) 미만인 방법.

청구항 30

제1항 또는 제2항에 있어서, 과립이 추가로 봉해제를 포함하는 것인 투여 형태.

청구항 31

제24항에 있어서, 과립이 봉해제를 추가로 포함하고,

단계 I이 겔화제를 pH-조절제, 고속 용해 희석제, 및 봉해제와 혼합하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 다수의 장용피 코팅된 펠렛에 분산된 활성 성분으로서의 산 민감성 양성자 펌프 억제제, 및 혼탁 개질 과립을 포함하는 고체 고속 겔화 경구 제약 투여 형태 및 그의 제조된 수성 혼탁액에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 제제의 제조를 위한 개선된 방법 및 인간에서의 위장관 장애의 예방을 비롯한 의학적 치료에 있어 상기 제제의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] H^+K^+ -ATPase 억제제로서의 효과를 갖는 양성자 펌프 억제제(이하, "PPI"로도 지칭됨) 화합물은, 예를 들어 일반 명 오메프라졸, 란조프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 테나토프라졸 및 에소메프라졸로 알려져 있는 화합물이다.

- [0003] 이들 활성 물질은 포유동물 및 인간에서 위산 분비를 억제하는데 유용하다. 보다 일반적인 상식에서, 이들은 포유동물 및 인간에서, 예를 들어 역류 식도염, 위염, 십이지장염, 위 궤양 및 십이지장 궤양을 비롯한 위산 관련 질환을 예방 및 치료하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 이들은 위산 억제 효과가 요망되는 다른 위장관 장애의 치료, 예를 들어 NSAID 요법을 받고 있는 환자, 비궤양성 소화불량 환자, 증후성 위식도 역류 질환 환자 및 가스트리노마 환자의 치료에 사용될 수 있다. 이들은 또한 집중 관리 대상 환자, 수술 전후에 급성 상부 위장관 출혈이 있는 환자에서 위산의 산 흡인을 예방하고, 스트레스성 궤양을 예방 및 치료하는데 사용될 수 있다. 또한, 이들은 과민성 장 증후군(IBS), 염증성 장 질환(IBD), 궤양성 대장염, 크론병, 천식, 후두염, 바렛(Barret) 증후군, 수면 무호흡증, 수면 장애, 건선의 예방 및 치료 뿐만 아니라, 헬리코박터(Helicobacter) 감염 및 이와 관련된 질환의 예방 및 치료에 유용할 수 있다.
- [0004] 그러나, 이들 활성 화합물은 산성 및 중성 매질에서 분해/변형되기 쉽다. 분해는 산성 화합물에 의해 촉매되며, 알칼리성 화합물과의 혼합물에서 안정화된다. 활성 물질의 안정성은 또한 수분, 열, 유기 용매의 함량에 의해 영향을 받으며, 어느 정도는 빛에 의해 영향을 받는다.
- [0005] 고체 투여 형태를 삼키지 못하거나 간신히 삼키는 환자들이 많기 때문에 다수의 환자의 경우에 경구 투여 형태가 심각한 문제로 남아있다. 이러한 문제는 주로 아동 및 중장년층에서 발생한다. 이는 환자 순응성에 영향이 미치기 때문에 치료시에 문제가 된다.
- [0006] 종래의 정제와 관련된 삼킴(swallowing) 곤란을 방지하는 경구 투여 형태에 대한 필요성이 수년간 인식되어 왔다. 시럽, 엘릭시르, 슬러리를 함유하는 미소캡슐, 및 다른 신규한 정제 또는 캡슐 투여 형태가 개발되었다. 악리학상 활성 물질의 경구 투여를 위한 다른 형태 중에서 수성 매질 중 활성 성분의 용액 또는 혼탁액이 사용된다.
- [0007] 소비가능한 혼탁액 (또는 용액)은 보다 큰 보관 용적 및 종종 한정된 보관 수명과 관련된 결점을 갖거나 냉장 보관을 필요로 할 뿐만 아니라, 때로는 수성 혼탁액을 사용하는 경우 일부 고체 입자가 투여에 사용되는 용기의 바닥에 가라앉는 경향이 강하게 나타나는 특정 문제가 제기된다. 이는 투여량의 일부가 용기에 잔류하여 투여량 전체가 경구 투여 경로에 들어가지 못하는 문제를 초래할 수 있다. 때때로 경험하게 되는 다른 문제는 비위관을 통해 투여하기 위해 액체 매질 중 입자의 혼탁액을 사용하는 경우에 상기 입자가 결집 또는 응집되는 경향이 있어 사용되는 관을 통해 통과하지 못할 수도 있다는 것이다. 또다른 문제는 액체 매질이 너무 높은 점성/점탄성을 갖는 경우에 실제 압력에서 비위관을 통해 투여할 수 없게 된다는 것이다.
- [0008] 특히, 양성자 펌프 억제제, 예를 들어 오메프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸 및 란조프라졸과 같은 산-불안정성 화합물을 투여하는 경우, 용이하고 신속하게 제조되며 용이하게 삼킬 수 있는 균질한 양성자 펌프 억제제 포함 혼탁액을 산성 환경 (예를 들어, 산성 위액)과의 접촉으로부터 자신을 보호하는 형태로 수득하는 것이 강력하게 요망된다. 또한, 혼탁액이 위관을 통한 투여 또는 삼킴을 허용하기에 적합한 점탄성 성질 및 점도를 갖는 것이 요망되고 있다. 또한, 액체 혼탁액 제제는 소정의 기간 동안 안정해지는 특정 점도를 필요로 한다.
- [0009] 수불용성 성분을 포함하는 건조 분말 혼합물로서 보관되며, 즉석 제조된 균질한 혼탁액으로 제공하기 위한 약물 제제와 관련하여, 다른 도전/문제가 발생한다.
- [0010] 종래의 몇몇 조성물의 경우, 최대 점도 수준이 오랜 시간이 지난 후에만 얻어진다는 것, 즉 혼탁액이 제조된 시점으로부터 이것이 통상적으로 환자에게 투여되기까지의 단기 프레임에 걸쳐 점도가 일정하지 않다는 문제가 존재한다. 또한, 건조 분말 혼합물로부터 제조된 혼탁액 중에서 안정한 최대 점도 수준을 얻기 위해 필요한 시간에 대한 배치-대-배치(batch-to-batch) 변화 관련 문제가 있을 수 있다.
- [0011] 락토스-함유 음식물에 대한 과민증은 흔히 나타나는 문제이다. 따라서, 락토스를 함유하는 의약은 이러한 사람들의 경우에 문제가 될 수 있다.
- [0012] 양성자 펌프 억제제를 포함하는 조성물이 당업계에 제안된 바 있으며, 제제를 신속하게 분산 및/또는 용해시키는 방법에 대한 다른 제안이 제시되었다.
- [0013] US 5,731,002는 동물에서 위산 관련 질환의 치료를 위한 고안된 페이스트-유사 젤 중에 양성자 펌프 억제제를 포함하는 안정한 경구 제약 조성물을 기재하고 있다.
- [0014] US 5,840,737은 오메프라졸 또는 란조프라졸을 중탄산염과 함께 포함하는 조성물을 사용하여 위산 장애를 치료하는 방법을 개시하고 있다. 중탄산염, 예컨대 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨을 인간에게 투여하는 것과 관련된 문제는 탄산염을 위 트림으로 중화시키는 경우에 발생할 수 있다. 위식도 역류 환자에서는 트림이 위산의

역류를 유발하여 이들의 질환을 심화 또는 악화시킬 수 있다 (문헌 [Brunton, Agents for the control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In: Goodman A G, et al. The pharmacologic basis of therapeutics, p. 907. (New York, 1990)]). 또한, 중탄산나트륨의 섭취가 대사성 알칼리증을 유발할 수 있는 가능성이 있다.

- [0015] 또한, US 2002/0045646 A1과 같이, 양성자 펌프 억제제 및 완충제를 포함하는 고체 비-장용피 코팅된 투여 형태를 개시하고 있는 동일한 특허 군의 특허출원이 추가로 공개되었다. US 2003/118669, US 2003/144306, US 2003/191159, US 2003/215527, US 2004/048896 및 US 2004/171646 군의 다른 특허출원은, 예를 들어 양성자 펌프 억제제 및 완충제를 포함하는 액체 경구 제약 조성물 및 양성자 펌프 억제제의 흡수 증가를 위한 방법을 개시하고 있다.
- [0016] US 2004/0005362 A1 (타네자; Taneja) 및 US 2004/0082618 A1 (타네자)은 장용피 코팅으로 코팅된 산-불안정성 약물 및 6.0 미만의 pH를 갖는 액체 비히클을 포함하는 제약 제제를 기재하고 있다. 동일한 발명자의 다른 공개 특허출원은, 예를 들어 PPI를 포함하는 미소과립을 혼탁시키기에 충분한 점도를 갖는 액체 비히클 또는 주로 액체 비히클의 pH가 6.5를 초과하는 동일한 배합을 기재하고 있다 [(US 2004/0081700 A1) 또는 (US 2004/0006109 A1 및 US 2004/0081671 A1)].
- [0017] WO 2004/004690 A1 (타네자)은 산-불안정성 약물, 및 6.0 미만의 pH 및 미세과립을 혼탁시키기에 충분한 점도를 갖는 액체 혼탁액을 포함하는 장용피 코팅된 미세과립을 갖는 액체 투여 형태를 개시하고 있다. 탄산염 또는 중탄산염이 투여 형태에 사용될 수 있다.
- [0018] US 2004/0022854 A1은 보조제가 장용성 층 (장용피 코팅)의 형성에는 적합하지 않은, 산-불안정성 활성 화합물에 사용하기 위한 경구 투여 형태를 개시하고 있다. 제조된 활성 화합물 유닛은, 예를 들어 락토스와 함께 샤세로 제제화되거나, 또는 부형제를 함유하는 탄산염과 함께 밸포성 조성물로 제제화될 수 있다.
- [0019] EP 1,232,746은 젤화제 또는 증점제를 포함하고, 특정 입자 크기 분포를 갖는 1종 이상의 크산탄 고무, 충전제, 습윤제 또는 계면활성제, 및 약리학상 활성 물질을 포함하는 용이하게 혼탁시킬 수 있는 건조 분말 혼합물 조성물을 기재하고 있다.
- [0020] US 4,886,669는 제약상 활성 제제, 1종 이상의 봉해제 및 삼킬 수 있는 물질을 포함하는 수분산성 정제를 기재하고 있다. 상기 문헌에는 정제가 물 중에서 고속 봉해되어 용이하게 삼킬 수 있는 높은 점도를 갖는 균질한 혼탁액을 형성한다고 언급되어 있다.
- [0021] US 5008117은 신속하게 분산 및 용해되는, 증점제 또는 혼탁화제와 다른 부형제의 제제의 제조를 위한 것으로, 여기서 약물 미소캡슐은 용이하게 분산가능한 것인 방법에 관한 것이다. 양성자 펌프 억제제는 언급되어 있지 않다.
- [0022] EP 0491910 B1은 물에 첨가하여 약물의 혼탁액을 제조하기 위한 고체 제약 조성물을 개시하고 있다. 상기 조성물은 증점제 또는 혼탁화제, 산, 및 탄산염 또는 중탄산염을 포함한다.
- [0023] US 6,261,602는 물 또는 수성 매질 중에서 고속 혼탁될 수 있는 제약 조성물의 제조에 사용될 수 있는, 제약 담체로서 유용한 과립 조성물을 기재하고 있다. 상기 조성물은 습윤제로서 수성 매질을 사용하는 습윤 과립화 또는 과립 생성물을 제조하기 위한 건식 과립화를 위해 증점제 및 봉해제의 혼합물을 사용하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0024] <발명의 개요>
- [0025] 본 발명은 종래의 조성물이 갖는 상기 논의된 불리한 점을 방지하고, 앞서 언급된 문제에 대한 해결책을 제시한다. 본 발명은 또한 수득한 비히클(혼탁액)의 양호한 점도 및 점탄성 성질 때문에 위관을 통해 투여하기 적합한 약물 비히클의 제조 수단을 제공한다. 예를 들면, 사용되는 물의 양이 미리 지정된 양의 50 내지 150% 범위에서 달라지더라도 상기 비히클이 대체로 동일한 점도를 제공하기에 충분한 정도로 강건함을 의미한다.
- [0026] 본 발명은 다수의 장용피 코팅된 펠렛에 분산된 활성 성분으로서의 산 민감성 양성자 펌프 억제제 화합물 및 혼탁 개질 과립을 포함하는 고체 고속 젤화 경구 제약 투여 형태에 관한 것이다.
- [0027] 또한, 놀랍게도 양성자 펌프 억제제를 포함하는 다수의 장용피 코팅된 펠렛과 혼합하기 위해 물에 혼탁시켰을 때 원하는 pH, 원하는 안정한 점도 수준 및 만족스러운 점탄성을 갖는 수성 비히클을 신속하고 재현가능하게 생성하는 특정 구성의 과립을 사용하는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 상기 과립은 이하에서 "혼탁 개질 과립"이

라고도 지칭된다. 또한, 상기 과립은 중탄산염 및 탄산염을 함유하지 않아야 한다. 본 발명의 한 실시양태에 있어서, 락토스를 함유하지 않은 과립, 즉 락토스에 대한 과민증을 가진 사람들에게 허용가능한 과립을 제조할 수 있다.

- [0028] 본 발명의 투여 형태는 안정한 점성 혼탁액의 신속한 형성을 가능하게 한다. 투여 전에, 고체 건조 혼탁 개질 과립 및 장용피 코팅된 펠렛을 수성 액체, 예컨대 담수에 용해/혼탁시키 경구 투여에 사용하기 위한 점성 액체 제제를 제공한다. 본 발명의 투여 형태를 환자에게 투여하는 경우, 제제를 가능한 빠르게 용해/혼탁시키고, 동시에 약리학상 활성 성분을 함유하는 고체 입자의 분산 측면에서 균질한 혼탁액을 제공하는 것이 중요하다. 따라서, 최종 액체 제제는 투여물질을 혼탁된 입자 형태에 포함시키더라도 실질적으로 모든 투여량이 경구 공동, 즉 경구 투여 경로의 입구에 안전하고 신뢰할 수 있으며 재현가능한 방식으로 전달되도록 안전해야 한다.
- [0029] 활성 성분이 장용피 코팅된 펠렛에 포함되는 경우, 혼탁 매질은 활성 성분을 포함하는 펠렛의 장용피 코팅층의 조기 용해를 유발하지 않는 pH를 가질 필요가 있다. 또한, 적합하고 안정한 점도, 점탄성 성질 및 혼탁된 입자의 응집 경향의 부재와 같은 측면에서는 최종 액체 제제를 비위관 주입을 통해 투여하는 것이 요구된다.
- [0030] 추가의 특징은 상기 혼탁액이 소아과 용도로 사용하기 위한 세관으로의 투여에 적합하다는 것이다. 용어 "위관"은 비위관 뿐만 아니라, 환자의 위에 혼탁액 또는 분산액을 공급하기 위한 다른 관 또는 주사기를 포함한다.
- [0031] 점탄성 및 점성 성질은 소아과 치료에 사용되는 관이 좁은 내경을 가져 부적합한 성질을 갖는 액체에 민감해짐으로써 투여시 높은 배압을 생성할 수 있기 때문에 특히 중요해진다. 이와 같이 내경이 좁은 관의 한 예는 "유아용 식이관, FT 1606/105(CWFG 6 - 외경 2.0 mm, 내경 1.4 mm), 페닌 헬쓰케어(Pennine Healthcare)"이다.
- [0032] 본 발명의 투여 형태는 종래의 제제보다 더 신속하게 실온의 물에 젤화되어 균질하고 안정한 분산액을 생성한다. 따라서, 이들은 종래의 제제보다 더 짧은 시간 내에 안정한 점도를 제공하며, 또한 수득한 점성 성질 측면에서 강간하다.
- [0033] 요컨대, 본 발명의 투여 형태는 2 가지 주요 성분, 즉 혼탁 개질 과립, 및 활성 성분을 포함하는 다수의 장용피 코팅된 펠렛을 포함한다.
- [0034] 혼탁 개질 과립은
- [0035] - 고속 용해 희석제,
 - [0036] - 젤화제,
 - [0037] - 산성 pH-조절제,
 - [0038] - 결합제, 및
 - [0039] - 임의로는, 붕해제
- [0040] 를 포함하며, 또한 과립은 중탄산염 및/또는 탄산염을 함유하지 않는다.
- [0041] 하나의 특징에 따라, 상기 기재된 혼탁 개질 과립은 락토스를 함유하지 않는다. 이러한 추가의 이점은 상기 혼탁 개질 과립이 락토스-과민증을 앓고 있는 사람들에게 적합하게 되도록 하며, 이들은 본 발명의 실시양태에 따라 처리될 수 있다.
- [0042] 본 발명의 특징 중 하나는 고속 용해 희석제를 젤화제와 인접/친밀하게 접촉시킨다는 것이다. 이는 젤화제만을 사용하는 경우에 비해 매우 빠른 젤화 시간을 제공할 뿐만 아니라 안정한 젤을 매우 신속하게 제공한다. 감미제로서 기능할 수도 있는 희석제의 정확한 선택이 본 발명의 한 실시양태이다.
- [0043] 본 발명의 한 특징에 따라, 안정하고 재현가능한 점도 수준으로의 고속 붕해 및 신속한 젤화는 혼탁 개질 과립을 물에 혼탁시키는 경우에 특정 제조 방법에 의해 달성된다. 이러한 특징에 따라, 상기 방법은 젤화제 및 희석제/감미제를 함께 혼합 및 과립화시킨 후에 건조시켜 낮은 수분 및/또는 용매 함량을 얻는 것을 포함한다.
- [0044] 장용피 코팅된 펠렛의 제조법은 "본 발명의 상세한 설명" 부분에 기재되어 있으나, 일반적으로는 특정한 바람직한 크기의 사용을 고려하여 WO 9601624 A1의 지시에 따라 제조될 수 있다. 또한, 장용피 코팅된 펠렛에 대해 임의의 "오버코트"가 요구되지 않는다.
- [0045] 본 발명은 수성 액체 매질 중에 분산된 산-불안정성 양성자 펌프 억제제, 예컨대 오메프라졸, 에소메프라졸, 판

토프라졸 및 란조프라졸을 포함하는 장용피 코팅된 펠렛을, 또한 위관을 통해 투여하기 위한 안전하고 신뢰할만한 투여 형태를 제공한다. 이는 특히 노인병학과 또는 소아과 치료에 적합하고 유리하다.

[0046] 또한, 본 발명의 조성물은 광범위한 투여 수준, 및 감미 마스킹(masking)/개선 제제 및 장성 제제와 같은 추가의 제제의 혼입을 허용한다.

발명의 상세한 설명

[0049] 본 발명의 한 측면은 다수의 장용피 코팅된 펠렛인 성분(I) 및 혼탁 개질 과립인 다른 성분(II)의 혼합물의 투여 형태이며, 상기 혼합물은 용기, 예를 들어 샤프에 분산된다. 상기 혼합물은 수성 매질, 예컨대 담수에 혼탁시킨 경우에 고속 봉해 및 결화되어 재현가능하고 안정한 점도를 갖는 균질하고 안정하고 강건한 혼탁액을 형성하며, 이 혼탁액은 환자가 용이하게 삼킬 수 있거나, 또는 예를 들어 비위관을 통해 환자에게 용이하게 투여될 수 있다. 본 발명의 한 측면으로서, 사용 준비된 액체 제제는 3 가지 성분, 즉 상기 언급된 2 가지 성분(I) 및 (II), 및 부가적으로 액체 매질(III)을 포함한다.

[0050] 본 발명의 고속 결화(즉, 짧은 결화 시간이 얻어짐)는 제조된 혼탁액 중의 장용피 코팅된 펠렛이 실질적으로 모두 액체 매질에 혼탁되어 제조에 사용된 용기(유리컵, 비커)의 바닥에 가라앉지 않은 상태로 남기 전에 필요한 시간에 대한 효과로 나타낼 수 있다. 본 발명의 실시양태에 요구되는 결화 시간은 일반적으로, 실시예 5에 기재된 바와 시험한 경우, 3 분 미만, 바람직하게는 2 분 미만이다.

[0051] 투여 형태는 중탄산염 및/또는 탄산염을 함유하지 않는다. 본 발명의 한 실시양태는 또한 락토스를 함유하지 않는다. "함유하지 않는다"는 상기 화합물이 제제에 첨가되지 않는다는 것을 의미한다. 조성물에 사용되는 다른 원료 물질에 존재하거나 이에 수반되는 미량의 상기 화합물은 상기 표현에서 고려하지 않는다.

장용피 코팅된 펠렛

[0053] 활성 성분을 포함하는 장용피 코팅된 펠렛은 장용피 코팅층이 되는 가장 바깥쪽 층으로 제조된다. 이러한 펠렛은 특정한 바람직한 크기의 펠렛의 사용을 채택한 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 WO 9601624 A1에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 또한, 제조된 장용피 코팅된 펠렛에 대해 임의의 "오버코트"가 요구되지 않는다.

[0054] 본 발명의 한 측면에 있어서, 장용피 코팅된 펠렛의 평균 직경은 0.2 내지 1.8 mm, 바람직하게는 0.4 내지 1.0 mm, 보다 바람직하게는 0.5 내지 0.8 mm의 범위이다.

[0055] 본 발명의 다른 측면에서, 장용피 코팅된 펠렛의 크기는 직경 1.0 내지 1.4 mm의 범위이다.

[0056] 장용피 코팅된 펠렛은 다음과 같은 구조적 성분으로 이루어진다:

[0057] - 활성 성분을 포함하는 코어 물질,

[0058] - 임의로는, 분리층 또는 서브코팅층, 및

[0059] - 장용피 코팅층

[0060] (단, 장용피 코팅층에는 추가의 코팅층이 없음).

코어 물질

[0062] 코어 물질은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 압출-구상화, 적층 기술, 예컨대 분말 적층 또는 용액/혼탁액 적층, 분사 건조, 블링, 응결 기술 또는 분사 응결 기술에 의해 제조된다. 코어 물질은 활성 성분을 포함하며, 또한 시드, 결합제, 계면활성제, 충전제, 봉해제, 알칼리성 첨가물질 또는 다른 제약상 허용되는 성분을 단독으로 또는 함께 포함할 수 있다.

활성 성분

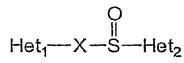
[0064] 본 발명의 제약 제제는 활성 성분으로서 산 민감성 양성자 펌프 억제제, 그의 알칼리성 염, 그의 단일 거울상이 성질체, 또는 그의 거울상이성질체의 알칼리성 염을 포함한다. 단일 거울상이성질체, 라세미체 혼합물(각각의 거울상이성질체 50%) 및 두 가지 거울상이성질체의 부동(unequal) 혼합물이 본 발명에 따른 제약 제제에 적합하다.

[0065] 활성 성분은 작은 장용피 코팅된 펠렛/비드 중에 임의로는 부형제와 함께 포함될 것이다.

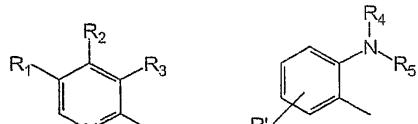
[0066] 본 발명에 따른 신규 제약 조성물에서 관심있는 화합물/활성 성분은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 알칼리성

염, 그의 단일 거울상이성질체 중 하나, 또는 상기 거울상이성질체 중 하나의 알칼리성 염이다.

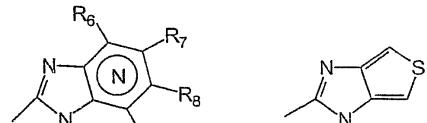
화학식 I



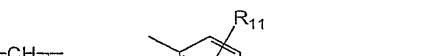
[0068] 상기 식에서,



[0069] Het₁은 또는 이고,



[0070] Het₂는 또는 이고,



[0071] X는 또는 이고,

[0072] 여기서,

[0073] 벤즈아미다졸 잔기 중 N은 R₆ 내지 R₉에 의해 치환된 고리 탄소 원자 중 하나가 임의의 치환 없이 질소 원자 대신 임의로 교환될 수 있음을 의미하고;

[0074] R₁, R₂ 및 R₃은 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, 플루오르에 의해 임의로 치환된 알콕시, 알킬티오, 알콕시알콕시, 디알킬아미노, 피페리디노, 모르폴리노, 할로겐, 페닐 및 페닐알콕시로부터 선택되고;

[0075] R₄ 및 R₅는 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고;

[0076] R₆는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 알킬 또는 알콕시이고;

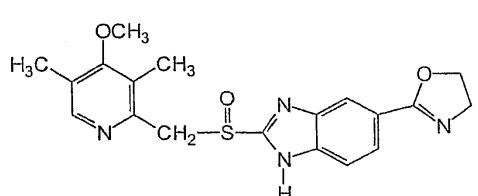
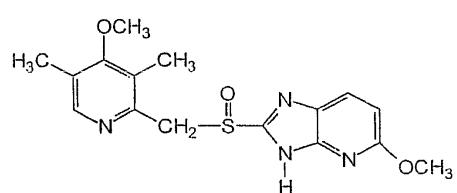
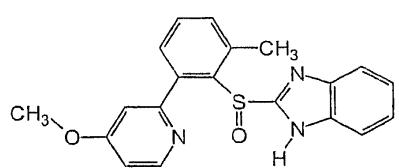
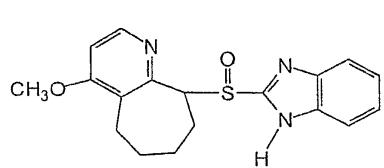
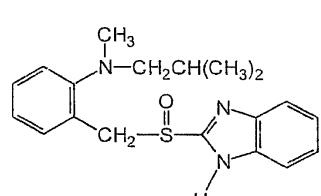
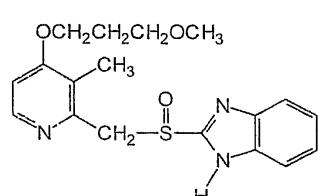
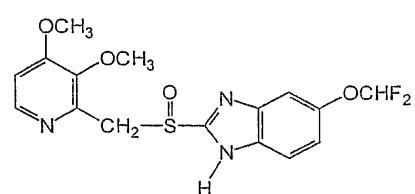
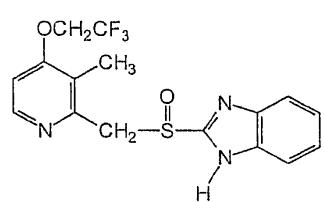
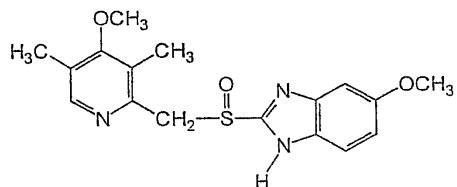
[0077] R₆ 내지 R₉는 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, 알콕시, 할로겐, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 옥사졸리닐, 피롤릴 및 트리플루오로알킬로부터 선택되거나, 또는 인접한 R₆ 내지 R₉ 기가 추가로 치환될 수 있는 고리 구조를 형성하고;

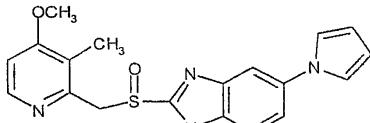
[0078] R₁₀은 수소이거나, 또는 R₃과 함께 알킬렌 쇄를 형성하고;

[0079] R₁₁ 및 R₁₂는 동일하거나 상이하며, 수소, 할로겐 및 알킬로부터 선택된다.

[0080] 상기 정의에서, 알킬기, 알콕시기 및 이들의 잔기는 분지형 또는 직쇄형 C₁-C₉-쇄일 수 있거나, 또는 시클릭 알킬기, 예를 들어 시클로알킬알킬을 포함할 수 있다.

[0081] 특히 관심있는 화학식 I에 따른 화합물의 예로는





[0091]

[0092] (이들의 호변이성질체 형태 포함)이 있다.

[0093] 본 발명에 따른 경구 제약 제제에 바람직한 화합물은 오메프라졸, 오메프라졸의 마그네슘 염 또는 오메프라졸의 (-)-거울상이성질체의 마그네슘 염이다. 후자는 일반명이 에소메프라졸인 화합물이다. 한 실시양태에 있어서, 활성 성분은 에소메프라졸 마그네슘 삼수화물이다. 본 발명의 다른 실시양태에서는, 테나토프라졸 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 이들 중 하나의 단일 거울상이성질체가 활성 약물이다.

[0094] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 화합물/활성 성분은 상기 언급된 화합물/활성 성분 중 어느 하나의 수화물 형태이다.

[0095] 본 발명의 한 측면에서, 제제 중 활성 성분의 양은 1 mg 내지 100 mg, 2 mg 내지 80 mg 또는 5 mg 내지 50 mg의 범위이다.

4. 시드

[0097] 활성 물질과 함께 적층되는 시드는 여러 산화물, 셀룰로스, 유기 중합체 및 다른 물질을 단독으로 또는 함께 포함하는 수불용성 시드이거나, 또는 여러 무기염, 당 (락토스 제외), 논파레일(nonpareil) 및 다른 물질을 단독으로 또는 함께 포함하는 수용성 시드일 수 있다. 또한, 시드는 응집형, 조밀형 등의 형태를 갖는 활성 물질을 포함할 수 있다.

5. 결합제

[0099] 결합제는 예를 들어 셀룰로스, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 및 카르복시메틸-셀룰로스 나트륨, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 당 (락토스 제외), 전분 및 점착성 성질을 갖는 다른 제약상 허용되는 물질이다.

6. 계면활성제

[0101] 계면활성제가 투여 형태에 사용될 수 있다. 적합한 계면활성제는 제약상 허용되는 비-이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80, 또는 이온성 계면활성제, 예를 들어 나트륨 라우릴 술페이트의 군에서 선택된다.

7. 충전재

[0103] 충전재가 투여 형태에 사용될 수 있다. 충전재의 예로는, 예를 들어 만니톨 및 2칼슘 포스페이트가 있다.

8. 봉해제

[0105] 봉해제가 투여 형태에 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 봉해제는 예를 들어 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 전호화된 전분, 미정질 셀룰로스 및 가교결합된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스이다.

9. 알칼리성 첨가물질

[0107] 본 발명의 한 실시양태에 있어서, 활성 물질은 또한 알칼리성 제약상 허용되는 물질(들)과 혼합될 수 있다. 이러한 물질은 인산, 시트르산 또는 다른 적합한 약한 무기산 또는 유기산의 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염과 같은 물질; 제산제에 통상적으로 사용되는 물질, 예컨대 수산화알루미늄, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘; 산화마그네슘; 유기 pH-완충 물질, 예컨대 트리히드록시메틸아미노 메탄, 염기성 아민 또는 아미노 산, 및 이들의 염 또는 다른 유사한 제약상 허용되는 pH-완충 물질 등 중에서 선택될 수 있다 (단, 중탄산염 또는 탄산염은 제외됨).

10. 분리층 또는 서브코팅층

[0109] 분리층 또는 서브코팅층(들)은 코팅 팬, 코팅 제립기와 같은 적합한 기기, 또는 코팅 방법에 물 및/또는 유기 용매를 사용하는 유체화 베드 장치 중에서 코팅 또는 적층 절차에 의해 코어 물질에 도포될 수 있다. 별법으로, 분리층(들)은 분말 코팅 기술을 이용하여 코어 물질에 도포될 수 있다. 분리층에 사용되는 물질은 제약상 허용되는 화합물, 예를 들어 당, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트, 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸

셀룰로스 나트륨 등이며, 이들은 단독으로 또는 함께 사용된다. 첨가물질, 예컨대 가소제, 착색제, 안료, 충전재, 접착방지제 및 정전기방지제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 이산화티탄, 건식 실리카, 활석 및 다른 첨가물질이 분리층(들)에 포함될 수도 있다.

[0110] 분리층(들)은 확산 장벽으로 기능할 수 있으며, pH-완충 영역으로서 작용할 수도 있다. 분리층(들)의 pH-완충 성질은 제산제에 통상적으로 사용되는 화합물 군, 예를 들어 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄 또는 수산화칼슘 또는 규산염; 합성 알루미늄/마그네슘 화합물, 예를 들어 $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$, 또는 다른 제약상 허용되는 pH-완충 화합물, 예를 들어 인산, 시트르산 또는 다른 적합한 약한 무기산 또는 유기산의 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염; 또는 염기성 아미노산 또는 아민, 및 이들의 염을 비롯한 적합한 유기 염기로부터 선택된 (단, 중탄산염 또는 탄산염은 제외됨) 물질을 층(들)에 도입하여 더 강화시킬 수 있다. 활석 또는 다른 화합물을 첨가하여 층(들)의 두께를 증가시킴으로써 확산 장벽을 강화시킬 수 있다.

[0111] 장용피 코팅층

[0112] 하나 이상의 장용피 코팅층은 적합한 코팅 기술을 이용하여 코어 물질 또는 분리층(들)로 덮인 코어 물질에 도포된다. 장용피 코팅층 물질은 물 또는 적합한 유기 용매에 분산 또는 용해될 수 있다. 장용피 코팅층 중합체로서, 예를 들어 메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 카르복시메틸 에틸셀룰로스, 셀락 또는 다른 적합한 장용피 코팅층 중합체(들)의 용액 또는 분산액 중 하나 이상을 개별적으로 또는 함께 사용할 수 있다.

[0113] 장용피 코팅층은 장용피 코팅층의 원하는 기계적 성질, 예컨대 가요성 및 경도를 얻기 위해 제약상 허용되는 가소제를 함유한다. 이러한 가소제는, 예를 들어 트리아세틴, 시트르산 에스테르, 프탈산 에스테르, 디부틸 세바케이트, 세틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리소르베이트 또는 다른 가소제 등이다.

[0114] 혼탁 개질 과립

[0115] 혼탁 개질 과립은

[0116] - 고속 용해 희석제,

[0117] - 겔화제,

[0118] - 산성 pH-조절제,

[0119] - 결합제, 및

[0120] - 임의로는 봉해제

[0121] 를 포함하며, 또한 이는 중탄산염 또는 탄산염, 특히 발포를 유발할 수 있는 성분을 함유하지 않는다.

[0122] 한 실시양태에 있어서, 혼탁 개질 과립은 고속 용해 희석제 및 겔화제를 함께 혼합하여 과립화시킨 후에 건조시키는 방법에 의해 제조된다. 건조시 손실량으로 측정된 혼탁 개질 과립 중의 최종 수분 함량은 3%(중량/중량) 미만, 바람직하게는 1%(중량/중량) 미만이다. 에탄올의 최종 함량은 0.2%(중량/중량) 미만, 바람직하게는 0.12%(중량/중량) 미만이다.

[0123] 혼탁 개질 과립을 담수에 혼탁시키는 경우, 단시간 내에 안정하고 최대 점도에 가까운 점도가 얻어진다. 또한, 수득된 혼탁액은 덩어리를 함유하지 않으며, 과립으로부터 혼탁액을 제조하는 경우에 환자가 너무 적거나 너무 많은 물을 첨가하더라도 점도 성질이 대체로 동일하다는 의미에서 강건하다. 따라서, 활성 성분의 1회 투여량, 및 미리 지정된 물의 양의 50 내지 150% 범위의 혼탁 개질 과립을 첨가하여도 여전히 제제의 원하는 성질을 수득할 수 있다.

[0124] 혼탁 개질 과립을 수성 매질, 예컨대 물에 첨가한 경우에 형성된 젤은 3.0 내지 6.0 로그 (mPa) = 10^3 내지 10^6 mPa , 바람직하게는 3.6 내지 4.7 로그 (mPa) = $10^{3.6}$ 내지 $10^{4.7}$ mPa 의 점도를 갖는다.

[0125] 상기 점도는, 20 °C에서 로그(회전 속도(rpm))에 대한 로그(점도) 플롯팅시, 점도축 선의 절편으로부터 평가하였다. 최소 자승 선형 회귀법을 이용하는 선형 보정에 의해 선을 제도하고, 보정된 선의 절편을 결정하였다. 점도 결정에 적합한 기기, 예컨대 3.0, 6.0, 30 및 100 rpm 의 회전 속도에서 작동하는 피지카(Physica) DV-1P 점도계 (측정 기하구조 - 2번 축, 직경 18.7 mm , 길이 6.9 mm)를 사용하여 안정한 값을 얻을 때까지 (약 1 분)

측정한다.

- [0126] 안정하고 재현가능한 점도 수준으로의 고속 봉해 및 신속한 겔화는 혼탁 개질 과립은 물에 혼탁시키는 경우에 달성되며, 본 발명의 한 측면에서는 혼탁 개질 과립의 제조를 위한 특정 방법이 이용되는 경우에 달성된다.
- [0127] 상기 제조 과정은
- [0128] I) 겔화제를 pH-조절제, 고속 용해 희석제, 및 임의로는 봉해제와 혼합하는 단계,
- [0129] II) 결합제를 에탄올에 용해시키는 단계,
- [0130] III) 단계 I (별법으로, 순서가 뒤바뀐 경우에는 단계 II)에서 수득한 혼합물을 단계 II (별법으로, 순서가 뒤바뀐 경우에는 단계 I)에서 수득한 용액으로 습윤시키는 단계,
- [0131] IV) 겔화제의 각각의 입자가 대부분 상기 언급된 고속 용해 희석제와 인접/친밀하게 접촉하도록 하기 위해 단계 III에서 수득한 습윤 혼합물을 교반하는 단계,
- [0132] V) 단계 IV로부터의 교반된 습윤 혼합물을 건조시 손실량으로 측정된 혼탁 개질 과립 중의 최종 수분 함량이 3 % (중량/중량) 미만, 바람직하게는 1 % (중량/중량) 미만이 될 때까지 건조시키는 단계, 및
- [0133] VI) 단계 V에서 수득한 건조 과립을 95 % (중량/중량)를 초과하는 과립이 1.0 mm 개구부를 갖는 체를 통과 할 때까지 연마 또는 분쇄하는 단계
- [0134] 를 상기 순서대로 (별법으로, 단계 I 및 II의 순서는 뒤바뀔 수 있음) 포함한다.
- [0135] 본 발명의 한 특징은 고속 용해 희석제를 겔화제와 인접/친밀하게 접촉시킴으로써 겔화제만을 사용하는 경우에 비해 매우 빠른 겔화 시간을 제공할 뿐만 아니라 안정한 겔을 매우 신속하게 제공하는 것이다. 본 발명의 한 실시양태는 감미제로서 기능할 수도 있는 적합한 고속 봉해 희석제의 선택이다.
- [0136] 건조 혼탁 개질 과립의 고속 겔화는 일반적으로, 물, 예컨대 담수에 첨가되는 경우, 겔화가 일반적으로 충분한 것으로 관찰되는데, 즉 이미 대략 10 분 이내에 수득가능한 최대 수준의 75%에 도달한다. 최대 점도의 90% 이상의 점도에는 일반적으로 15 분 이내에 도달한다. 비교를 위해, 실시예 2의 표를 참조한다.
- [0137] 특히, 본 발명에 따른 단일 혼탁 개질 과립을 물에 혼탁시켜 부드럽게 교반한 경우에는, 물 5 ml에 첨가된 혼탁 개질 과립 1 g으로 시험한 결과, 13 분, 바람직하게는 10 분 이내에 수득가능한 최대 점도의 75%를 초과하는 점도에 도달하는 혼탁액이 생성되었다. 물 5 ml에 첨가된 혼탁 개질 과립 1 g으로 시험한 결과, 30 분, 바람직하게는 25 분 이내에 수득가능한 최대 점도의 90%를 초과하는 점도에 도달하였다.
- [0138] 본 발명의 한 실시양태에 있어서, 혼탁 개질 과립 (및 펠렛을 포함하는 장용피 코팅된 PPI)은 락토스를 함유하지 않는다.
- [0139] **겔화제**
- [0140] 겔화제는 위 선드(sond)/비위관을 통해 투여하기 적합한 겔을 형성하기 위해 제공되며, 즉 수성 매질, 예컨대 물 중에 분산시킨 경우에 형성된 겔이 적절한 점탄성 및 적절한 점도를 갖도록 선택된다. 이것이 소아과 또는 노인병학과 요법에 바람직한 투여 경로이다. 용해 시간은 또한 겔화제의 선택에 영향을 미칠 것이다. 본 발명의 적합한 겔화제는 다양한 양질의 크산탄 고무류이다.
- [0141] 또한, 다른 겔화제도 고려될 수 있으나, 예를 들어 특정 전분 생성물의 경우에는 적합한 농도 범위가 제한된다 (예를 들어, 틱-잇(Thick-It; 상표명) 표준, 개질된 옥수수 전분 및 말토덱스트린 함유). 이러한 생성물은 최종 혼탁액의 약 6 내지 8%의 좁은 범위에서만 사용되어야 하며, 이는 혼탁 개질 과립 중 겔화제의 함량이 부적합하게 높은 비율인 조성물의 34 내지 48%인 것에 상응한다. 다른 예로는 옥수수 전분이 있으며, 이는 대다수의 경우 고속 팽창되지만 바람직하지 못한 점탄성 성질을 갖는다. Na 카르복시메틸셀룰로스(CMC) 및 카라기난과 같은 겔화제는 적합한 점탄성 성질이 결여되어 있거나 또는 위 선드를 통해 수득한 혼탁액을 투여하기에는 부적합한 성질을 갖기 때문에 본 발명에 사용될 수 없다.
- [0142] 따라서, 본 발명에서 겔화제는 크산탄 고무류 중에서 선택된다.
- [0143] 겔화제의 농도는 혼탁 개질 과립의 0.6 내지 12 % (중량/중량)이다. 바람직한 실시양태에서, 겔화제의 농도는 1.8 내지 4.8 % (중량/중량)이다. 환자에게 실제 처방되는 겔화제는 위와 같이 광범위한 농도를 갖는 것이 적합하며, 여전히 적합한 점탄성 겔 성질을 갖는다.

[0144] 본 발명의 한 실시양태에서, 평균 입자 크기가 150 μm 를 초과하는 겔화제를 사용하여 제조한다.

고속 용해 희석제

[0146] 희석제는 희석 기능을 가지며, 감미제로서 기능할 수도 있다. 희석제는 단당류 및 이당류, 및 이들 중 하나의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명이 한 측면에 있어서, 바람직한 희석제는 글루코스 또는 수크로스, 또는 이들 중 하나의 수화물이다. 본 발명에 있어서, 고속 용해란, 물질 2 g을 14 °C에서 서서히 계속 교반하면서 물 10 mL에 용해시키는 경우의 희석제의 용해 시간이 2 분 미만인 것을 의미한다. 이러한 요구를 만족시키지 않는 한 가지 희석제는 특히 만니톨이다.

[0147] 제조 방법의 결과물로서, 본 발명에 따른 혼탁 개질 과립은 수득한 개별 과립 입자 내에 및 그 위에 무작위적으로 분산된 고속 용해 희석제를 갖는다.

산성 pH-조절제

[0149] 혼탁 개질 과립은 물에 혼탁시키는 경우에 3.0 내지 6.0, 바람직하게는 3.0 내지 5.0, 보다 바람직하게는 3.5 내지 4.5 범위의 pH를 갖는 혼탁액을 형성한다. 이는 적합한 산성 pH-조절제를 첨가하여 달성될 수 있다. 이러한 제제는 단일 산성 화합물 또는 산성 및 알칼리성 화합물 중에서 선택된 화합물의 혼합물로 구성될 수 있으나, 단 임의의 탄산염은 제외된다. 이러한 pH 감응 화합물의 임의의 혼합물은 이 혼합물이 물에 용해/혼탁되는 경우에 상기한 바에 따라 원하는 (산성) 범위에 속하는 pH를 갖도록 하는 방식으로 선택된다.

[0150] 적합한 산성 화합물의 비-제한적 예로는 시트르산, 타르타르산 및 말산이 있다. 산성 및 알칼리성 화합물 중에서 선택된 화합물의 혼합물의 비-제한적 예로는 모노나트륨 포스페이트 및 디나트륨 포스페이트 (적절한 비로 원하는 범위의 pH를 달성함)가 있다.

붕해제

[0152] 건조 혼탁 개질 과립에 사용되는 임의의 붕해제는 단일 붕해제 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 붕해제의 비-제한적 예로는 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 가교결합된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 (Ac-Di-Sol(등록상표)) 및 전호화된 전분(Sta-Rx(등록상표) 1500)이 있다.

결합제

[0154] 본 발명에 따라 사용되는 적합한 결합제는 물 및 에탄올에 가용성인 중합체이다. 적합한 결합제는 양질의 히드록시프로필셀룰로스로부터 선택된다. 결합제로 히드록시프로필 셀룰로스 (이하, HPC로도 지칭됨)를 선택한 경우, 이는 5% 농도에서 시험시 50 내지 90%, 보다 바람직하게는 60 내지 81% 범위의 히드록시프로필 함량 및 450 mPa(cp) 미만의 점도를 갖는다. 이러한 중합체의 예로는 클루셀(Klucel; 등록상표) JF 및 클루셀(등록상표) LF (아쿠알론사; Aqualon)가 있다.

[0155] 본 발명의 상기 측면에서 결합제로 사용하기 위해 고려되는 히드록시프로필 셀룰로스는 저-치환된 히드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC로도 지칭됨)를 포함하지 않는다.

[0156] 본 발명의 혼탁 개질 과립 중 결합제와 겔화제 사이의 비는 바람직하게는 1:2 내지 1:3 (중량/중량)이다.

투여 형태 강도

[0158] 본 발명의 장용피 코팅된 양성자 펌프 억제제 펠렛 및 혼탁 개질 과립을 특정량으로 단위 크기의 샤세에 충전시켜 상이한 생성물 강도를 얻는다. 본 발명의 한 실시양태에 있어서, 에소메프라졸 마그네슘 삼수화물을 포함하는 장용피 코팅된 펠렛은 혼탁 개질 과립과 함께 단위 크기의 샤세에 충전된다.

[0159] 혼합물의 2 가지 성분, 즉 장용피 코팅된 펠렛을 포함하는 양성자 펌프 억제제 성분과 (건조) 혼탁 개질 과립 성분 사이의 비 (중량/중량)는 1:1000 내지 100:1000, 바람직하게는 4:1000 내지 80:1000, 가장 바람직하게는 8:1000 내지 60:1000 범위에서 달라질 수 있다.

하나의 샤세에 포함된 장용피 코팅된 펠렛의 양

[0161] 장용피 코팅된 펠렛을 포함하는 PPI는 장용피 코팅된 펠렛의 5 %(중량/중량) 내지 40 %(중량/중량) 범위의 약물 함량을 갖는다. 이는 1회 투여량에 대한 펠렛의 이론상 최고량이 펠렛에 포함된 약물의 최저 농도가 총 (100/0.05=) 2000 mg의 펠렛을 제공하는 약물의 최고 투여량 (본 발명에 있어서, 100 mg)에 가까운 경우의 상황을 고려하여 계산될 수 있음을 의미한다. 펠렛의 가능한 최저량은 반대 상황을 유사하게 추론하여 최고 농도로

부터 계산할 수 있으며, 최저 투여량 (본 발명에 있어서, 1 mg)은 ($1 / 0.4 =$) 2.5 mg의 펠렛의 최소량을 제공한다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 장용피 코팅된 펠렛의 약물 함량은 8 내지 30 % (중량/중량)이다.

- [0162] 본 발명에 있어서, 하나의 샤프에 포함된 장용피 코팅된 펠렛의 양은 2.5 내지 2000 mg 범위이며, 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 하나의 샤프에 포함된 장용피 코팅된 펠렛의 양은 3 내지 1250 mg 범위이다.

[0163] 본 발명의 다른 실시양태에서, 장용피 코팅된 펠렛의 약물 함량은, 하기 표에 따라 하나의 샤프에 포함되는 계획된 약물의 투여량으로 조정한다.

丑 1

하나의 색세에 포함된 계획된 투여량	장용피 코팅된 펠렛에 포함된 조정된 약물 함량	하나의 색세에 포함된 펠렛의 양
1 내지 40 mg	8 내지 12 %(중량/중량)	8 내지 500 mg
40 내지 70 mg 초과	15 내지 25 %(중량/중량)	160 내지 467 mg
70 내지 100 mg 초과	25 내지 40 %(중량/중량)	280 내지 400 mg

- [0165] 따라서, 본 발명의 한 실시양태에서, 하나의 샤프에 포함된 투여량은 1 내지 40 mg이고, 장용피 코팅된 펠렛에 포함된 약물 함량은 8 내지 12 %(중량/중량)이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 하나의 샤프에 포함된 투여량은 40 mg 내지 70 mg을 초과하며, 장용피 코팅된 펠렛에 포함된 약물 함량은 15 내지 25 %(중량/중량)이다. 본 발명의 추가의 실시양태에서, 하나의 샤프에 포함된 투여량은 70 mg 내지 100 mg을 초과하며, 장용피 코팅된 펠렛에 포함된 약물 함량은 25 내지 40 %(중량/중량)이다.

[0166] 사용 준비된 액체 제제

- [0167] 사용하기 전에, 샤세의 내용물을 미리 정해진 부피의 수성 액체에 넣는다. 교반한 후에, 점성 혼탁액이 형성된다. 이러한 액체 제제가 본 발명의 또 다른 측면이며, 이는 양성자 펌프 억제제, (건조) 혼탁 개질 과립 및 수성 액체를 포함하는 장용피 코팅된 펠렛의 3 가지 주요 성분을 포함한다.
 - [0168] 수성 액체의 양은 혼탁 개질 과립의 양의 5 배가 되어야 하지만, 이러한 액체의 양은 환자에 따라 미리 지정된 양의 50 내지 150% 범위에서 달라질 수 있다. 이는 사용 준비된 액체 제제 중 수성 액체의 양이 혼탁 개질 과립의 양의 2.5 내지 7.5 배임을 의미한다.
 - [0169] 본 발명의 한 측면에서, 수성 액체는 물이다.
 - [0170] 겔화제의 농도는 혼탁액의 0.1 내지 2 %(중량/중량) (20 배의 농도 범위), 바람직하게는 0.3 내지 0.8 %(중량/중량)이어야 한다. 환자에게 실제 처방되는 겔화제는 위와 같이 광범위한 농도를 갖는 것이 유리하며, 여전히 점탄성 겔의 관련 성질을 유지한다.

실시 예

- ### [0171] 실시예 1a.

- [0172] 본 발명에 따른 혼탁 개질 과립의 제조

[0173]	부형제	함량(%)
[0174]	크산탄 고무 11K	2.5
[0175]	가교결합된 폴리비닐피롤리돈	2.5
[0176]	무수 글루코스	93.8
[0177]	히드록시프로필 셀룰로스 JF	1.0
[0178]	시트르산 무수물	0.164
[0179]	황색 이산화철	0.06

[0180] 히드록시프로필 셀룰로스를 에탄올에 용해시켰다. 용액을 나머지 부형제의 건조 혼합물에 첨가하여 습윤 덩어리를 생성하였으며, 이 때 이 덩어리는 용액을 첨가하는 동안 과립화시켰다. 습윤 덩어리를 건조시키고, 연마하였다 (과립의 최대 5%가 1 mm를 초과함).

[0181] 상기 혼탁 개질 과립 3 g을 물 15 ml에 용해시키고, 액체 제제를 60 초 동안 교반하였다. 구경 pH 미터를 이용하여 유리 전극으로 pH를 측정한 결과, 4.0인 것으로 나타났다.

[0182] (비교) 실시예 1b.

[0183] 종래 기술에 따른 혼탁 개질 과립

[0184] 비교를 위해 비에트 레델(Wyeth Lederle) (배치 3ET032 (만기일 2006년 7월) 및 3ET010 (만기일 2006년 3월))로부터 시판되는 제품 "란조(Lanzo; 상표명) 30 mg, 과립"을 사용하였다.

[0185] 상기 제품에 사용되는 혼탁액 과립 조성물 (장용피 코팅된 펠렛 제외)은 SWEDIS에 따른다:

[0186]	<u>부형제</u>	<u>함량(%)</u>
[0187]	만니톨	45.8
[0188]	수크로스	45.8
[0189]	크산탄 고무	3.5
[0190]	가교결합된 폴리비닐피롤리돈	3.5
[0191]	디옥틸 술포숙시네이트	0.015
[0192]	마그네슘 스테아레이트	0.5
[0193]	이산화규소	0.1
[0194]	시트르산 무수물	0.4
[0195]	색소	0.05
[0196]	향료	0.4

[0197] 실시예 2. 점도 측정

[0198] - 실험 조건:

[0199] 본 발명에 따른 실시양태: 실시예 1a에 따라 수득한 혼탁 개질 과립 3 g을 물 15 ml에 용해시키고, 액체 제제를 60 초 동안 교반하였다.

[0200] 종래 기술의 샘플 (란조(상표명) 30 mg, 과립): 펠렛을 포함하는 란조프라졸을 실시예 1b에 기재된 생성물의 총 5.7 g의 고체로부터 제거하고, 나머지 분말/과립 (5.4 g)에 물 30 ml를 첨가한 후에, 액체 제제를 60 초 동안 교반하였다.

[0201] 두 가지 샘플에 대해, 1 분 더 후에 점도 측정을 시작하였다.

[0202] 기기: 레올로지카 스트레스테크(Reologica Stresstech)

[0203] 측정 원리: 플레이트/플레이트 P30 2 mm 슬릿을 사용한 진동

[0204] 측정 파라미터: 진동수 0.1 Hz; 압력 0.07146 Pa.

[0205]	최대 점도에 대해 소정 비율(%)의 점도에 도달하는데 소요된 시간		
	최대 점도의 비율	75% 초과	90% 초과
실시예 1a (본 발명) n=5	평균 = 9.7 분 최소 = 7.6 분 최대 = 12.6 분	평균 = 14.8 분 최소 = 9.5 분 최대 = 23.1 분	
실시예 1b (종래 기술) n=4	평균 = 16.8 분 최소 = 13.3 분 최대 = 21.2 분	평균 = 32.5 분 최소 = 29.0 분 최대 = 39.5 분	

[0206] 논의

[0207] 란조프라졸 (실시예 1b)의 경우, 혼탁액 과립 제제에 첨가되는 고속 용해 희석제 (수크로스)를 가지더라도, 제제는 본 발명에 따라 수득한 제제 (실시예 1a; 도 1 참조)에 비해 보다 짧은 원하는 시간 프레임 내에 안정한 겔을 형성하지 않을 것이며 (도 2 참조), 이러한 결과를 상기 표에 나타내었다.

[0208] 저속 용해 희석제를 사용한 결과, 합당하고 적절한 기간 내에 서서히 겔화되어 계속 점도가 증가하는 조성물이 생성될 것이다. 따라서, 삼킴 및 관을 통한 투여에 적합한 점도/점탄성 (예컨대, 시간 경과에 따라 일정한 점도를 나타냄)을 가지며 투여되는 최종 혼탁액에는 덩어리가 존재하지 않는, 고속 겔화 시간을 갖는 락토스-무함유 및 중탄산염/탄산염-무함유 조성물을 얻기 위해 본 발명에서는 여러 문제점을 해결하였다.

[0209] 실시예 3. 에소메프라졸-Mg-삼수화물을 포함하는 장용피 코팅된 펠렛의 제조

[0210] 코어 물질

[0211] 에소메프라졸-Mg 삼수화물 445 g

[0212] 구형 당 시드 300 g

[0213] 히드록시프로필 메틸셀룰로스 67 g

[0214] 폴리소르베이트 80 9 g

[0215] 정제수 2100 g

[0216] 서브코팅층

[0217] 히드록시프로필 셀룰로스 90 g

[0218] 활석 340 g

[0219] 마그네슘 스테아레이트 22 g

[0220] 정제수 3100 g

[0221] 장용피 코팅층

[0222] 메타크릴산 공중합체 C형 (30% 분산액) 1270 g

[0223] 트리에틸 시트레이트 38 g

[0224] 모노글리세리드 및 디글리세리드 19 g

[0225] 폴리소르베이트 80 2 g

[0226] 정제수 500 g

[0227] 혼탁액 적층은 바닥 분사 기술을 이용하여 유체 베드 장치 중에서 수행하였다. 에소메프라졸을 용해된 결합제 및 계면활성제를 함유하는 수혼탁액으로부터 구형 당 시드 상에 분사하였다. 구형 당 시드의 크기는 0.25 내지 0.35 mm 범위였다.

[0228] 제조된 코어 물질을 활석 및 마그네슘 스테아레이트를 함유하는 히드록시프로필 셀룰로스 용액을 사용하여 유체 베드 장치 중에서 서브코팅층으로 도포하였다. 유체 베드 장치 중에서 분리층으로 도포된 펠렛 상에 장용피 코팅층이 수혼탁액으로 분사되었다.

[0229] 실시예 4. 상이한 투여 강도의 최종 액체 제제 제조를 위한 성분비의 예

[0230]

	강도 (샤세 하나 당 활성 약물, 예를 들어 에소메프라졸의 양)		
	2.5 mg	10 mg	40 mg
(샤세에 포함된) 장용피 코팅된 펠렛*의 양 (mg)	10.6	42.6	170

(위와 동일한 샘플에 포함된) 혼탁 개질 과립**의 양 (mg)	1	3	3
물의 부피 (ml)	5	15	15

[0231] * 실시예 3에 따라 제조됨

[0232] ** 실시예 1a에 따라 제조됨

실시예 5. 본 발명의 고속 결화 시간에 대한 설명

[0234] 최종 제제를 함유하는 샘플을 실시예 4에 따른 40 mg의 투여 농도를 제공하는 양으로 명목상 미리 지정된 양 (15 ml)의 물을 함유하는 비커에 넣었다.

[0235] 이어서, 샘플을 15 초 동안 교반한 후에, 출발 시점으로부터 55 초가 될 때까지 정지시켰다. 그 후에, 활성 약물을 과립을 혼탁액에 고르게 분산시키기 위해 다시 5 초 동안 교반하였다.

[0236] 이어서, 혼탁액을 30 초 동안 조사하여 실질적으로 모든 장용피 코팅된 펠렛이 혼탁액에 분산되었는지 또는 이를 바닥에 응집되었는지 여부를 결정하였다.

[0237] 펠렛이 액체 매질에 분산되지 않고 비커의 바닥에 응집된 경우, 상기 방법을 반복하는데, 즉 25 초 더 기다리고 5 초 동안 교반한 후 (즉, 2 분까지)에 30 초 동안 남은 펠렛이 실질적으로 모두 액체 매질에 분산될 때까지 조사하였다. 펠렛을 액체 매질 중에 그대로 남아있도록 하는데 필요한 시간을 기록하였다.

[0238] 하기 표의 샘플을 기재된 방식으로 평가하여 하기 결과를 얻었다.

샘플	펠렛을 혼탁된 상태로 유지하는데 필요한 시간
1) 샘플 A, 40 mg 투여 강도 (실시예 4에 따름)	2분
2) 샘플 B, 40 mg 투여 강도 (실시예 4에 따름)	2분
3) 샘플 C, 10 mg 투여 강도 (실시예 4에 따름)	2분
I) 샘플 D, "란조(상표명) 30 mg"	5분
II) 샘플 E, "란조(상표명) 30 mg"	5분

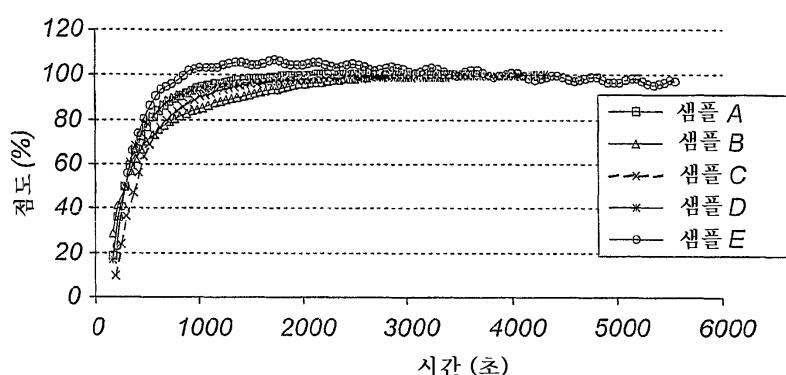
도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 본 발명의 실시양태 (5 가지 샘플)에 대해, 시간에 따른 점도를 보여준다.

[0048] 도 2는 종래 기술의 실시양태 (란조, 4 가지 샘플)에 대해, 시간에 따른 점도를 보여준다.

도면

도면1



도면2