

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
A61K 9/16

(45) 공고일자 2005년04월20일
(11) 등록번호 10-0484299
(24) 등록일자 2005년04월11일

(21) 출원번호	10-2000-7013073	(65) 공개번호	10-2001-0043736
(22) 출원일자	2000년11월21일	(43) 공개일자	2001년05월25일
번역문 제출일자	2000년11월21일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/016128	(87) 국제공개번호	WO 1999/61002
국제출원일자	1998년08월04일	국제공개일자	1999년12월02일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 09/083,597 1998년05월22일 미국(US)

(73) 특허권자 브리스톨-마이어즈 스쿼브 컴퍼니
미국 뉴저지 08543-4000 프린스턴 피.오. 박스 4000

(72) 발명자 올라흐이스마트
미국뉴저지08512크랜버리목킹버드코트2

월리그레이제이.
미국뉴저지08527잭슨투스카니드라이브72

(74) 대리인 박장원

심사관 : 신영신

(54) 장용 피복된 약학 조성물 및 이의 제조방법

요약

ddl와 같이 pH3이상의 낮은 pH환경에서 산에 민감한 약물을 포함하는 코어를 포함하는 약물 고부화 장용피복된 약학 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 바람직하게는 메타크릴산 공중합체, 가소제 및, 항-점착제를 포함하는 추가적인 피복으로 형성된 장용피복을 가지는 비드렛형태이다. 상기 비드렛은 pH 3이하에서 봉해에 훌륭한 저항성을 가지나 pH 4.5이상에서 훌륭한 약물특성을 가진다. 상기 약학 조성물의 제조방법도 또한 개시되어 있다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

본발명은 pH 3 이하와 같은 낮은 pH 환경에 민감한 산불안정성 약물의 고부화 약제, 예컨대 ddl를 포함하는, 장용 피복된 (enteric-coating) 약학 조성물에 관한 것이며, 상기 조성물은 또한 Euragit L-30-D 55과 같은 장용 피복과 가소제를 포함하나 하위피복(subcoating)을 필요로 하지 않는 비드렛(beadlet) 또는 정제형태일 수 있다; 또한 상기 비드렛은 또한 항-점착성(anti-adherent) 피복을 가질 수도 있다. 상기 비드렛은 pH 3 이하에서 봉해에 대한 높은 저항성을 가지고, 4.5 이상의 pH에서 약물 방출특성이 우수하다. 상기 약물 조성물을 제조하는 새로운 방법도 또한 기재되어 있다.

배경기술

장용피복은 경구섭취 제형의 약물의 방출을 저지하기 위해서 수년간 사용되어 왔다. 약학 조성물 및/또는 두께에 따라서, 장용피복이 봉해되기 시작하여 소장 하부 위 또는 소장 상부에서 약물을 서서히 방출을 시작하기 전에, 장용피복은 필요시 간동안 위산에 대한 저항성을 가진다. 몇몇 장용 피복의 예가 본명세서에 참고문헌으로 병합된 미국특허 제 5,225,202호에 기재되어 있다. 미국특허 제 5,225,202호에 기재되어 있는 바와 같이, 이전에 사용된 몇몇 피복은 밀랍 및 글리세릴 모노스테아레이트; 밀납, 셀락 및 셀룰로스; 및 세틸알콜, 유황수지(mastic) 및 셀락, 그이외에도 셀락과 스테아르산(미국특허 제2,809,918); 폴리비닐아세테이트 및 에틸 셀룰로스(미국특허 제 3,835,221); 및 폴리메타크릴산 에스테르의 중성 공중합체(Edragit L30D)(F.W. Goodhart et al., Pharm. Tech., pp.64-71, April 1984); 메타크릴산 및 메타크릴산 메틸에스테르의 공중합체(Eudragits), 또는 메탈릭 스트아레이트를 포함하는 폴리메타크릴산 에스테르(Mehta et al., 미국특허 제 4,728,512 및 4,794,001)가 있다.

대부분의 장용피복 폴리머는 pH 5.5 이상에서 용해되기 시작하여 6.5이상의 pH에서 최대용해속도를 가진다.

다수 장용피복 및/또는 확대 방출 약학조성물 및 이들 조성물의 제조방법이 본 기술분야에서 알려져 있다. 이전에 개시된 조성물중 몇몇은 비드렛 또는 펠렛형태로 제조되었을 지라도, 약물이외에 다양한 가외 성분, 예컨대 충전제, 완충제, 결합제 및 습윤제를 종종 포함하며, 이들은 모두 다량의 조성물에 첨가되어 조성물에 포함될 수 있는 활성약제의 양을 감소시킨다. 상기 약학 조성물의 제조에는 하위 피복 및 외부 피복 단계를 포함하는 시간을 많이 소비하는 단계를 필요로 한다. 게다가, 이들 많은 약학 조성물은 상부 소장 즉 십이지장과 반대되는, 하부 위장관 즉 결장에서 약물 전달을 위한 것이다.

미국 특허 제 5,225,202는 중성화된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 폴리머(HPMCP)피복을 사용하는 장용 피복된 약학 조성물을 개시하고 있다. 상기 약학 조성물은 장용피복과 가소제 뿐만 아니라, 산불안정성 약제 코어, 봉해제, 장용피복에 더하여 추가된 위보호를 제공하기 위한 완충제를 포함한다. 상기 약학 조성물은 또한 하나 이상의 락토스, 당, 또는 전분 충전제를 포함할 수도 있다. 상기 문헌에 기재된 발명에 따르면, 장용 피복층과 양립될 수 없는 약물이 코어에 포함된 경우에는, 코어와 장용 피복층사이에 물리적 장벽으로 작용하는 추가적인 하위코팅층을 사용하여 산불안정성 약물 및 산성 장용피복간의 상호작용을 막는다. HPMCP 장용 코팅은 pH 5.0에서 용해되기 시작한다. 이 약학 조성물의 제조방법에는 하위피복 및 장용코팅을 적용하기 위한 다수의 피복단계를 필요로 한다.

미국특허 제 5,026,560은 옥수수 전분으로 당을 피복하고 수용액상의 수용성 결합제를 코어에 분사하고, 저 치환된 히드록시프로필셀룰로스와 약물을 함유하는 분사분말을 코어에 분사한 후에, 장용코팅을 하여 제조된 논파레일(Nonpareil) 종자 코어를 포함하는 약학 조성물과, 그 제조방법을 개시하고 있다.

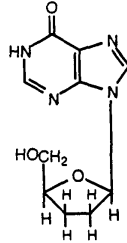
미국특허 제 4,524,060은 고혈압 환자를 치환하기 위한 지속 방출형 조성물을 제공하기 위한 느린 방출 약학 조성물을 개시하고 있는데, 상기 약학 조성물은 미분세한 인도르아민(indoramin) 또는 이의 약리적으로 허용된 염, 수분통로제, 습윤제, 봉해제의 혼합물을 포함하며, 이 혼합물은 비압축 펠렛형내이고 위장액이 통과가능한 장용피복 또는 지속방출 피복을 가진다.

미국특허 제 5,536,507호는 지연 방출 피복 또는 장용 피복을 갖는 약학 조성물에 관한 것이며, 상기 조성물의 유효성분은 대장 내부 또는 입구근처 지점에서 약 pH 6.4-7.0에서 우세한 양으로 약물을 방출하도록 한 것이다.

위와 같은 산성조건에서 불안정하고 적절하게 완충되지 않는 약제를 포함하는 약학 조성물은 장에 도달하기 전에 약물이 방출되는 것을 방지하기 위해서 장용 보호 피복을 필요로 할 것이다.

ddl, (또한 디다노신 또는 2,'3'-디데옥시이노신으로 알려져 있고, 브리스톨-마이어즈 스кви브사가 상표명 Vindex로 시판함)은 다음의 화학식 1을 갖는 산 불안정성 약물이며, AIDS를 유발하는 HIV를 갖는 환자의 치료에 유용한 것으로 알려져 있다.

화학식 1



상기 조성물 및 2',3'-디도옥시이노신으로 HIV복제를 저해하는 방법이 보고되어 있다. 본명세서의 참고문헌으로 병합된 미국특허 제 4,861,759, 5,254,539, 및 5,616,566을 참조하라. 더욱 최근에는, Videx(등록상표)는 AIDS의 새로운 치료 혼합제의 성분으로 널리 사용되고 있다. 또한 이 약물은 낮은 pH 환경에 민감한, 산에 불안정한 약제이며 위에서 분해될 것이다.

Videx(등록상표)는 25, 50, 100 또는 150 mg의 디다노신 강도로 씹을수있고/분산될수 있는 완충된 정제(Chewable/Dispersible Buffered Tablet)를 포함하는 다양한 경구제형으로 일반적으로 이용할 수 있다. 칼슘 카보네이트 및 마그네슘 히드록시드로 각 정제는 완충되어 있다. Videx(등록상표) 정제는 또한 아스파탐, 솔비톨, 마이크로크리스탈린 셀룰로오스, 폴리플라스톤(등록상표), 만다린-오렌지 향, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 100, 167, 또는 250 mg의 디다노신을 포함하는 단일-투여량 팩의 경구투여용으로 경구 용액용 Videx(등록상표) 완충된 분말이 제공된다. 각 산물 강도의 팩(packet)은 또한 시트레이트-포스페이트 완충액(2가 염기성 소듐 포스페이트, 소듐 시트레이트, 및 시트르산으로 이루어짐) 및 수크로스를 포함한다. 경구 용액용 Videx(등록상표) 소아 분말도 또한 이용 가능한데 이는 2 또는 4 그램의 디다노신을 각각 포함하는 4- 또는 8- 온스 유리병 형태로 경구 투여하기 위해 제공되며, 경구섭취전에 시판되는 제산제와 혼합될 수 있다.

상기 정제에 대해 특별히 강조하면, 단독 또는 병용("칵테일")치료요법의 일부로서 섭취하든지 간에, 현재 씹을 수 있고/분산될 수 있는 완충된 정제는 환자의 사용 용이성 견지에서 도움이 되지 않는다. AIDS 치료 칵테일의 일부인 다른 제품은 캡슐 또는 정제이고 용이하게 삼킬 수 있는 반면에, Videx(등록상표)(여기서, "ddI"로 칭함) 씹을 수 있고/분산될 수 있는 완충된 정제는 투여전에 완전히 씹거나, 손으로 부수거나, 물에 일정하게 분산시켜야만 한다. ddI는 산성 pH에서 급속도로 분해되기 때문에, 씹을 수 있고/분산될 수 있는 형태 및 경구 용액을 위한 완충된 분말형태에서, ddI는 완충액을 포함하고 소아용 분말형태에서 제산제와 함께 투여한다. 그러나, 제제에 포함된 다량의 제산제로 인해 심각한 설사에서 알 수 있는 바와 같이 심각한 위장관 불균형을 초래할 수 있다. 또한 많은 환자들은 다량의 ddI 정제(용량-2 정제의 2.1 g)를 씹어야 한다는 점, ddI의 맛 또는 정제를 분산시키는데 필요한 시간 및 용량에 필요한 유액의 부피(4 oz)에 대해서 불평한다. 다른 제시 뉴클레오시드 동족체 약물이 더 편리한 투여량 형태로 시판된다는 점과 더불어, 상기 인자들로 인해서 삼키기 쉽고 다른 불편한 부작용을 야기하지 않는 혁신적인 ddI 제형의 개발을 필요로 한다.

현재 성인 용량, 하루에 2회 200mg 또는 하루에 400mg은 00mg 투여량은 단일 캡슐에 캡슐화하기 위해서는 높은 약물 부하 비드나 입자를 필요로 한다. 낮은 약물부하 제제는 환자의 투여관점에서 불편한 다수의 캡슐/제형을 필요로 할 것이다.

따라서, 위에서 약물 방출을 방지하고 소장에서 약물을 방출하도록 함으로써 장기간 사용의 경우에 위장관 불균형을 초래할 수 있는 제산제의 필요성을 없애는 피복을 제공한다. 따라서, 위와 같은 산성조건에서 불안정한 약제를 포함하는 약학 조성물은 장에 도달하기전에 상기 약제의 방출을 방지하기 위한 보호 피복을 필요로 할 것이다.

발명의 상세한 설명

본발명에 따라, 장용피복된 약물 고부하 약학 조성물 및 이의 제조방법은 제공하며, 이는 낮은 pH환경에서 분해될 수 있으나 장용피복으로 이를 방지할 수 있는 약물을 포함한다.

본발명의 약학 조성물은 비드렛, 펠렛 또는 정제형태로 하는 것이 유리하며, 낮은 pH 환경에 민감한 약제, 예컨대 ddI와, 임의로 결합제, 붕해제 또는 팽창제 및 충전제를 포함하는 코어를 포함한다. 상기 코어는 추가로 메타크릴산 공중합체 및 가소제를 포함하는 코어를 둘러싼 장용피복을 포함한다. 약학 조성물은 추가로 향-점착제 피복을 포함할수도 있다.

본발명의 신규한 장용피복 조성물은 pH 3이하에서(예컨대 위의 산도) ddI와 같은 약제 또는 치료적 활성제의 보호를 제공하나, pH 4.5이상(상부 소장)에서 약물의 방출을 가능하게 할 것이다.

따라서, 본발명의 약학 조성물은 통상 산성 환경에서 화학적으로 불안정한 약제를 포함할 것이다. 본발명의 약학 조성물은 상부소장 또는 십이지장이든지 pH 4이상인 영역에서 신속한 방출을 지연시키지 않으면서 매우 산성인 환경(pH <3)에서 우수한 보호를 제공할 것이다.

본 기술분야에서 알려진 대부분의 장용 피복 물질은 천연에서 산성이므로 산불안정성 성분과 접촉시 화학적 불안정성을 초래할 수 있다. 특히 이러한 사실은 수용성 피복과정에서 경험되는 고온 및 고습도 조건하에서 그러하다. 이러한 산야기 불안정성을 최소화하기 위해서, 입자, 비드렛, 펠렛등과 장용피복 사이에 보호피복 또는 하위 피복을 하는 것이 일반적이다. 이 보호 피복은 산성 장용피복으로부터 산불안정성 약물을 물리적으로 분리시키므로 제제의 안정성을 향상시킨다.

따라서, 산 불안정성 약물을 포함하는 정제, 비드렛, 펠렛 및/또는 입자가 보호피복 또는 하위피복의 적용없이도 수용성 장용피복이 성공적으로 달성됨으로써 제조공정이 설명된다. 폴리머의 장관 특성을 잃을 수 있는 수치 이하로 상기 피복 현탁액의 pH를 올려야 한다. 또한 상기 제조방법은 소디움 카르복시메틸셀룰로스와 같은 결합제, 마이크로크리스탈린 셀룰로스와 같은 충전제, 소디움 전분 글리콜레이트와 같은 붕해제 및 마그네슘 옥시드와 같은 다른 부형제를 포함할 수 있으며, 이들은 장용피복용 제제에서 상대적으로 염기성이다. 이들 단계는 코어에 있는 산 불안정성 약물에 더욱 안정한 조성물을 제공한다. 결과적으로, 산불안정성 약물과 산성 장용피복간에서는 비병립성 및 보호 하위피복의 필요성이 없다. 이러한 제조방법으로 인해 비용이 드는 추가적인 하위 피복단계가 없어지고, 추가적인 하위피복층이 약물의 방출을 지연시키므로 약물을 더욱 빨리 방출시킬 수 있다.

일반적으로, 습윤물을 실 또는 누들로 사출성형하여 약물 비드를 제조한다. 고속도 회전판의 회전에 의해서 이들을 작은 조각으로 절단하고 구형화(spheronization)과 같이 알려진 공정에 의해서 말단을 둥글게 하여 구형입자로 만든다. 이러한 구형화는 원심력을 생성한다. 이러한 원심력 하에서, 입자가 충분한 수분흡수제를 포함하고 있지 않는 경우에, 수분이 입자에서 빠져나가(표면으로 유출), 과립화를 야기할 것이다. 마이크로크리스탈린 셀룰로스는 좋은 수분흡수제이므로 훌륭한 구형화 보조제이다. 좋은 구형화 특성을 얻기 위해서는 종종 15% 이상, 및 종종 30% 이상이 필요하다.

구형화 과정에서 수분이 표면으로 유출되는 경우에, 수분을 제거하여 과립화를 방지하기 위해서 건조분말을 입자위로 분사하게 할 수 있는 것이 관찰되었다. 이러한 과정을 사용하여 약물 고부하 비드를 제조하기 위해서 제제에서 수분흡수제의 사용을 완전히 제거할 수 있다고 본발명자는 생각한다. 추가로 본발명자들은 필요하면 건조결합제 및 임의의 붕해제를 포함하는 약물을 혼합할 수도 있다고 생각한다. 이러한 건조 혼합물(blend)의 대부분은 습하게 멎치고, 사출성형하고, 나머지 혼합물은 구형화동안 표면에 있는 수분을 제거하기 위해서 사용될 수 있었다. 이러한 기술로 인해 약물을 매우 높게 부하할 수 있으며, 가루화에 사용되는 건조 혼합물의 양에 관계없이 비드의 조성을 변화시키지 않을 것이다.

본발명의 제조방법으로 인해 약물의 고부하(최대 100%)를 갖는 비드를 제조할 수 있고, 일반적으로 매우 소량의 적합한 결합제 및 임의적 붕해제의 존재 유무에서 분말화 약물의 건조혼합물을 제조하는 것을 포함한다. 약물자체, 약물/건조 결합제 혼합물, 또는 약물/건조 결합제/붕해제 혼합물은 수분이 있는 경우에 점착성이 될 수 있다. 이러한 혼합물의 대부분(70-95%)을 비드형성 분야의 통상의 방법대로 습윤 응집하고, 사출성형하고 구형화한다. 상기 혼합물의 소부분은(5-30%) 가루분사를 위해서 남겨둔다. 구형화공정이 진행함에 따라, 사출성형된 실을 자르고 입자는 둥글어진다. 이 공정동안에, 이들 입자로부터 수분이 빠져나간다. 표면수분을 제거하기 위해서 수분입자위로 이전에 남겨두었던 건조 혼합물 가루를 분사한다. 따라서, 종래의 로프 제조방법에 비해 상기 입자는 상대적으로 건조하고 자유로이 움직인다. 그러므로, 과립화없이 비드 구형화가 이루어진다.

종종 경구 약물전달을 위해서 장용피복 또는 변형된 방출 비드 또는 입자를 캡슐형태로 제조한다. 경구 섭취의 경우에, 캡슐이 용해되어 캡슐의 내용물이 위내용물에 노출된다. 위액으로 인해 노출된 입자는 수분화된다. 축축한 입자가 서로 접촉되지 않는다면, 이들 입자는 위내용물속에 분산될 것이고 크기 분배 및 위전달시간을 결정하는 다른 인자에 기초하여 십이지장으로 들어가게 된다. 그러나, 수분으로 인해 입자가 점착력을 가진다면, 서로 달라붙어 덩어리가 생성된다. 이러한 경우에, 큰 입자처럼 행동할 수 있어 이들의 위이탈시간이 크거나 형성된 덩어리의 강도에 따라서 다양하게 된다. 이러한 경우에, 그러한 제형은 진정한 다입자 시스템처럼 행동하지 않을 것이다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서, 본발명의 방법에 따라 장용 피복 비드렛, 펠렛, 입자 또는 정제를 캡슐화하기 전에 소수성 물질로 피복한다. 캡슐의 용해후에 입자간의 점착력 방지하기에 충분한 양이나 용해를 지연시키지 않을 정도의 수준으로 소수성 피복의 양을 유지한다. 이러한 단순한 공정에 의해서, 입자들은 개개로 움직이고 위전달시간은 제형이 의도한 입자크기에서 예상되는 시간에 근접하게 되므로, 더욱 예측가능하고도 덜 다양한 제형이 된다.

본발명의 공정은 ddI와 같은 산불안정성 약물에 대해서 수용성 공정을 이용한 높은 효율(최대 100%) (비피복) 비드렛의 제조를 예시하고 있다. 특별한 장치를 필요로 하지 않으며, 종래의 사출성형 및 구형화 장치가 비드렛 형성에 적합하다. 소디움 카르복시메틸셀룰로스와 같은 염기성 결합제의 사용, 및 구형화 단계에서 약제 및 임의의 결합제 및 붕해제를 포함하는 건조 혼합물의 가루날리기로 인해, 약제의 화학적 안정성과 최대 약물부하를 이룩하였다. 본발명의 공정으로 작은 입자 크기 절단의 비드의 다량생산(>90%)을 얻게되었다.

본발명은 특히 ddI와 같은 약제를 포함하는 비드렛, 펠렛 또는 정제, 바람직하게는 작은 비드와같은 약학 조성물에 적용된다. ddI는 피복 비드렛중에 존재하는 조성물의 약 100%까지 존재할 것이다.

피복된 비드렛은 먼저 위를 통과할 것이다. 위통과시간은 약 2시간이고 pH는 약 1 내지 3이다. 장용 피복성분으로 인해 약제 코어는 여전히 완전한 상태로 존재하므로 위에서 약리적 활성물질의 방출 또는 산의 비드통과를 방지한다. 그런후에 비드렛은 소장을 거치며 여기서 대부분의 장용 피복성분은 용해되어 약리적 활성물질을 방출하게 될 것이다. 소장에서 정상적인 흐름방향에서, 소장은 십이지장, 공장, 및 회장으로 이루어져 있다. 소장의 통과시간은 약 2-4시간이고 pH는 약 7.5 내지 7.2이다.

본명세서에서 사용된 "장용피복(enteric coating)"은 약제 코어를 감싸는 폴리머 물질 또는 물질군이다. 본발명에서 상기 폴리머 장용 피복 물질은 본발명의 어떠한 치료적 활성성분과 같은 어떠한 활성성분을 포함하지 않는다. 바람직하게는, 장용 폴리머 피복물질의 실질적인 양 또는 모두가 용해된 후에 약제 또는 치료학적 활성제가 제형으로부터 방출되어 약제코어의 지연방출을 달성할 수 있다. 적합한 pH-민감성 폴리머는 소장내와 같이 높은 pH 수준(pH 4.5이상)에서 장액으로 용해되는 것이기 때문에, 약리학적 활성제는 위와 같은 위장관 상부부분이 아니라 소장영역에서 방출된다.

코팅 폴리머 물질은 제형이 소장 또는 pH 4.5이상 영역에 이르렀을 때 치료학적 활성제가 방출됨으로써, 위의 낮은 pH 환경에서 완전하나 환자의 소장에서 흔히 발견되는 pH에서 붕해되거나 용해되는 것에서 선택된다. 장용피복 폴리머물질은 약 pH 4.5 내지 5.5범위에서 수용성 용액에서 용해되기 시작한다. 본발명의 장용 피복 폴리머의 pH-용해도 양상은, 제형이 위에서 배출될 때까지는 장용피복 폴리머의 상당한 용해가 일어나지 않는다는 것이다. 소장의 pH는 점점 증가하여 십이지장 벌브(bulb)에서 약 4.5 내지 6.5이고 소장의 말단부분(회장)에서 약 7.2이다. 약 3시간의 소장통과시간에 대응되는

예측가능한 용해과 소장에서 재현가능한 방출을 제공하기 위해서, 십이지장 pH범위내에서 피복이 용해되기 시작하여 소장내에서 pH범위에서 계속 용해된다. 따라서, 장용 피복 폴리머의 양은 소장내에서 약 3시간의 통과시간동안에 실질적으로 용해될 수 있는 양이다.

코어에 사용된 약제는 ddI, 프라스타틴, 에리쓰로마이신, 디곡신, 판크레아틴, ddA, ddC 기타등등과 같은 산불안정성 약물일 것이다. 본발명은 이들약물에 한정되지 않으며 다른 약물도 또한 사용될 수 있다.

하나 이상의 결합제가 조성물의 중량으로 약 0 내지 약 10% 범위, 바람직하게는 약 1%범위의 양으로 코어에 존재할 수 있다. 소듐 키르복시메틸셀룰로스는 본명세서에 사용에 가장 적합한 결합제이다. 사용가능한 다른 결합제의 예로는 Avicel(상표명) PH 101, Avicel(상표명) RC 591, Avicel(상표명) CL-611, (FMC corp), Methocel(상표명) e-5(Dow corp.), Starch 1500(Colorcon, Ltd), 히드록시 프로필 메틸셀룰로스(HPMC)(SHin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 폴리비닐 피롤리돈, 포타슘 알기네이트 및 소듐 알기네이트를 포함한다.

본발명에 따른 조성물의 코어는 또한 조성물의 중량으로 약 1-약 4%의 범위로, 상표명 EXPLOTAB(Edward Mendell Co.)로 시판되는 소듐 전분 글리콜레이트, Ac-Di-Sol(교차결합된 소듐 카르복시메틸셀룰로스)(FMC 사), 크로스카르멜로스 소듐, 옥수수 전분, 또는 교차결합 폴리비닐피롤리돈과 같은 하나이상의 붕해제 또는 습윤제를 포함할 수 있다.

본발명에 따른 약학 조성물에 사용된 코어는 직경이 약 0.5-약 5mm, 바람직하게는 약 12mm 크기를 갖는 비드렛 또는 펠렛 형태일 수 있다. 코어는 바람직하게는 비드렛 또는 펠렛일 것이다.

본발명에 따른 장용피복 약학 조성물을 제조함에 있어서, Eudragit L-30-D 55의 장용 피복액을 사용할 것이다. Eudragit L-30-D 55는 수용성 아크릴 레진 분산액이며, 에스테르에 대한 자유 카르복시기의 비율이 1:1이고 평균분자량이 약 250,000인 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트로부터 유래된 음이온 공중합체를 건조 락톤물질 30% w/w를 포함하는 수용성 분산액으로 제공하고, Rohm-Pharma Co, 독일사에 의해서 시판된다. 수용성-기재 피복으로서, 위험하거나 환경에 유해한 유기용매를 사용하지 않는다.

Eudragit가 바람직한 피복 폴리머이기는 하지만, 본발명은 이에 한정되지 않으며, 본기술분야에 알려진 다른 장용피복 폴리머, 예컨대 Etsu chemical사로 부터 이용가능한 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 HP50(HPMCP-HP50)(USP/NF 220824), HP55(HPMCP-HP55)(USP/NF 유형 200731) 및 HP 55S, Coateric (상표명)(폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(Colorcon Ltd.), Sureteric (상표명)(폴리비닐 아세테이트 프탈라이트)(Colorcon, Ltd.), 또는 Aquateric (상표명)(셀룰로스 아세테이트 프탈라이트)(FMC사), 기타 등등이 사용될 수 있다.

바람직하게는 장용 피복은 디에틸 프탈라이트가 바람직한 가소제를 포함할 수 있으나, 본발명은 이에 한정되지 않으며 다른 가소제, 예컨대 트리에틸 시트레이트(Citronflex-2), 트리아세틴, 트리부틸 세베케이트, 또는 폴리에틸렌 글리콜을 사용할 수 있다. 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 또는 훈증 실리카, 특히 바람직하게는 탈크와 같은 소수성 물질이 유리한, 임의의 항-접착제(항-과립화제)를 비드렛 또는 펠렛을 피복한 후에 적용할 수 있다.

사용된 장용피복은 이전에 보고된 피복체계보다 더 쉬우며, 최소의 가공문제(과립화)이고 유기용매의 필요성이 없는 최소 작은 피복직경, 작은 질량의 입자(비드렛)의 경우에 장점이 있다.

상기 장용피복은 메타크릴산 공중합체를 장용피복 고체함량에 기초하여 중량으로 약 5-30%, 바람직하게는 10-20%, 약 1-6%, 바람직하게는 2-3 중량%로 가소제를 포함할 것이다.

상기 모든 질량은 장용 피복 용액/현탁액에 전체 고체농도에 기초한 것이다.

따라서, 장용피복은 고체중량으로 약 5-35%, 및 물 중량으로 약 65-95%를 포함할 것이다.

일반적으로, 코어가 장용피복층과 병립할 수 없는 약물을 포함하는 경우에, 하나이상의 필름-형성제 또는 가소제를 포함할 수 있으며 코어와 외부 장용피복사이에 물리적 장벽으로 작용할 수 있는 하위 피복층을 적용할 수 있다. 그러나, 미국특허 제 5,225,202에 기재된 것과 같이 이전에 보고된 피복과 달리, 본발명에 따른 새로운 약학 조성물은 본발명에 따른 약학 조성물의 제조방법상 이용된 새로운 공정 및 피복의 pH 조절의 결과로, 알칼리화제로 비드렛을 안정화시킴으로써 그리고 pH 5에서 수용성 피복을 행함으로써 상기 차단층이 필요하지 않게되므로 하위피복은 필요하지 않다. pH 5.5에서 피복이 분해되도록 고안되었기 때문에, 단지 소량의 추가적인 염기만이 pH 5.5를 만들기 위해서 필요하기 때문에 pH 5에 적용된 장용피복은 소장에서 상대적으로 빠르게 분해된다.

소장에서 방출을 위해, 장용피복은 코어 대한 중량 비로 약 5-30% 범위내이나, 결장에서 방출을 위해 약 60% 까지 증가시킬 수도 있다.

바람직한 장용피복 비드렛 제제는 다음과 같다.

표 1.

물질	가능한 범위(%)	바람직한 조성물(전체%)
코어		
약물(디다노신)	50-100.0	95.00
NaCMC	0-10.0	1.00
Na 전분 글리콜레이트	0-10.0	4.00
피복		

Eudragit L-30-D 55	5.0-30.0	10-20
디에틸 프탈레이트	0.5-6.0	1.5-3.0
항-점착제		
탈크	0.1-4.0	0.2-0.5

텀블링 유형 블렌더, 플랜네티리(planetary) 믹서, 또는 고응단력 믹서를 이용하여 산불안정성 약제, NaCMC와 같은 결합제 및 소듐 전분 글리콜레이트와 같은 봉해제로 이루어진 건조 혼합물을 제조함으로써 먼저 피복되지 않은 비드렛를 제조하는 단계를 포함하는 공정으로 비드렛 또는 펠렛 형태의 장용피복된 약학 조성물을 제조할 수 있다. 구형화동안 나중에는 사용하기 위해서, 약 5-30% 및 바람직하게는 10-20%의 건조된 혼합물의 일부를 제거한다. 젖은 것은 예컨대 Nica 또는 다른 유형의 사출성형기를 이용하여 젖은 덩어리를 사출성형하여 사출성형물을 형성하고, Caleva, Nica 또는 다른 유형의 구형화기기를 사용하여 습윤 비드렛를 형성하고, 구형화동안 이전에 따로 준비해 놓은 5-30%의 건조 혼합물로 가루를 날렸다. 그런 후에 메쉬망을 이용하여 비드렛를 절단하여 원하는 크기의 비드렛를 얻는다. 트레이 건조 또는 유동상 건조로 비드렛를 건조할 수도 있다. 산불안정성 약제로 ddl를 이용한 본발명의 일반적인 공정을 도 1에 예시적으로 나타냈다.

건조된 비드렛 또는 펠렛을 Eudragit L-30-D 및 가소제(디에틸 프탈레이트)를 포함하는 장용 필름 피복 현탁액으로 Wurster 분사 피복시스템 또는 다른 적합한 피복시스템을 이용하여 유동상 피복기로 피복하고 건조하였다. 필름 피복현탁액의 제조중에, pH가 5.0 ± 0.1이 될때까지 NaOH를 첨가하였다. 결합제로 비드렛를 안정화하고 pH5 로 장용 필름 피복 현탁액을 조절함으로써 하위피복 또는 차단층의 필요가 없어졌다. pH5에서 장용피복을 함으로써 pH를 5.5로 조절하기 위해서 필요한 염기의 양이 적게 필요함으로 소장에서 상대적으로 빠르게 분해된다는 것이 장점이다.

필름피복된 비드의 덩어리화를 방지하기 위해서, 필름피복된 비드에 소수성 항-점착제(탈크)를 첨가하여 혼합한다.

딱딱한 고체 캡슐 예컨대 원하는 약제양에 따라 다양한 크기의 젤라틴 캡슐에 형성된 비드렛 또는 펠렛을 충전할 수 있다.

다음의 실시예는 본발명의 바람직한 구체예를 제공한다. 다음의 실시예는 본발명의 실시예에 사용된 물질 및 방법을 추가로 설명하며 단지 예시적인 목적으로 제공되며 본발명의 보호범위 및 청구범위를 이에 한정하려는 의도는 아니다. 모든 온도는 반대로 지시하지 않는한 섭씨온도이고 모든 메쉬크기는 미국 표준 ASTM이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본발명의 장용 피복 약학 조성물의 제조방법을 일반적으로 예시하는 도표이다.

실시예

실시예 1

다음 조성을 갖는 장용피복된 비드렛형태로 ddl제제를 다음과 같이 제조하였다.

표 2.

조성	성분의 중량%	최종제제의 중량%
A:펠렛 코어		
ddl	95	77.744
Na CMC	1	0.818
Na 전분 글리콜레이트	4	3.273
B:피복		
Eudragit L-30-D 55 (건조에 기초)	87	15.621
디에틸 프탈레이트	13	2.343
(5.5 ± 1.0으로 pH 조정)		
C:항-점착제		
탈크	100	0.200
D:캡슐		
크기 0 깨끗한 몸체 및 캡		

ddl, 소듐 전분 글리콜레이트 및 소듐 카르복시메틸셀룰로스의 혼합물을 혼합하고 체로 거르면서 ddl비드렛의 제조를 시작하였다. 얻어진 혼합물을 다시 체로 치고 재혼합하였다. 두번째 혼합물의 약 10-20%를 취하여 구형화과정중 가루처리 를 위해서 따로 두었다. 플랜네티리 믹서 또는 고응단력 믹서를 사용하여 나머지 혼합물을 과립화하여 적합한 습윤 덩어 리 말단으로 하였다. 사출성형에 적합한 습윤 덩어리가 얻어질 때까지 혼합하면서 건조 혼합물 1Kg당 약 200-360g 물을 첨가하였다. 구형화로 약 10/18 메쉬 비드를 형성할 수 있는 사출성형기(Nica 모델 E140, 주입속도 1, 교반속도 1)를 사용하여 적합한 체를 통과시켜 사출성형시켰다. 적합한 구형기(Caleva Model 15 500 rpm, 또는 Q-400 Marumerizer (상 표명) 700 rpm)으로 사출성형품을 이동시켜 중간 교차-송강구관 또는 방사 디자인판을 사용하여 약 1-5분간 중간속도로 구형화하였다. 이전에 제조하여 따로 둔 건조 혼합물의 10-20%를 비드에 가루로 뿌려 과립화를 방지하였다. 적절한 구형 화시간이 지난 후에, 제품을 적합한 용기로 배출하였다.

구형화된 습윤 비드를 천천히 # 10 및 #18 크기 메쉬 체를 통과시켜 10/18 메쉬 제품을 얻었다. 10이상 및 18이하 크기 메쉬를 재사출성형 및 구형화를 위해서 다시 사출성형기로 이동시켰다. 제품의 90% 이상이 얻어질 때까지 상기 과정을 계속 한다. 열풍 트레이 건조기 또는 유동층 유형 건조기를 사용하여 미리 정해진 구체적 수분함량이 되도록 10/18 메쉬제품을

건조하였다. 건조된 비드를 #10 및 #20 메쉬 체를 통과시켜 걸러 덩어리나 원하는 크기이하의 비드를 제거한다. 건조된 10/20 메쉬 제품 비드를 두개의 폴리에틸렌 백을 장착한 적합한 용기라인으로 이동시켰다. 순수 중량을 결정하고, % 수율 및 비드의 제조공정의 책임성을 계산하였다.

피드 배치를 피복하기 위한 필름 피복현탁액의 적합한 양을 제조하기 위해서, 덩어리를 제거하기 위해서 #60메쉬체로 Eudragit L-30-D 55를 여과하였다. 여과된 Eudragit의 무게를 재고 필요한 물량의 1/2을 포함하는 타르가 칠해진 용기에 저으면서 첨가하였다. 5분간 또는 일정한 혼합물이 얻어진 것이 육안으로 명백할 때까지 계속 혼합물을 짓는다. 계속 저으면서, 디에틸 프탈레이트를 상기 용기에 첨가하고 20분간 또는 균일한 혼합물이 형성될 때까지 계속 짓는다. pH 4 및 7 완충액으로 pH를 표준화하였다. 계속 저으면서, pH가 5.0 ± 0.1 이 될때까지 NaOH용액을 상기 용기에 첨가하였다. 피복 현탁액의 제제 중량을 물을 이용하여 조정하고, 10분간 더 저었다.

비드 피복과정에서, 유동상 가공기를 Wurster 분사 피복시스템 또는 다른 적합한 피복 시스템에 대해서 맞추었다. 상기 분사 피복시스템에 대한 이상적인 인자는 Aeromatic STREA-1, 300g 전하, 0.8 mm 팁, 8g/분 분사속도, 분사압력 1.0 바, 입구온도 64°C, 출구온도 42°C; Wurster 칼럼을 갖는 Glatt, 1500g, 1.2 mm 팁, 20g/분 분사속도, 분사압력 1.0 bar, 입구온도 64°C, 제품온도 48°C, 출구온도 42°C를 포함한다.

필름 피복 현탁액의 적용을 시작하기 전에, 상기 비드를 임의로 약 25 ± 10 분간 약 50°C로 미리 가열할 수 있다. 이전에 기술된 피복 인자를 사용하여 16-20% w/w 필름 피복을 적용하였다. 필름피복을 완료한 후에, 입구온도를 감소시켜 약 50°C로 제품온도를 유지하였고, 5 분간 비드를 건조하였다. 필름 피복된 비드의 순중량은 재었다. 비드에 대한 필름 피복의 퍼센트를 결정하였다. 필름피복으로 인한 실제 산출%는 피복조작의 효율성에 의존적이다. 피복에 따른 표적중량산출을 달성하기 위해서 적용된 피복의 양을 조정할 수 있다. 결정된 탈크 중량을 달아서 분배하였다. 탈크가 있는 적합한 텀블링 유형 블렌더위에 필름피복된 비드를 두고 15 ± 5 분간 혼합하였다. 그런후에 두개의 폴리에틸렌 백이 장착된 적합한 용기라인으로 비드를 이동시키고 순수중량을 재었다.

삼키기 용이하도록, 형성된 비드렛을 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐이나 껍질로 충전할 수도 있다.

상기에 제조된 장용피복 ddI 제품은 위액(pH 3)에서 훌륭한 보호능을 나타냈고 pH5이상에서 ddI를 잘 방출하였다.

실시예 2

장용피복된 비드렛 형태로 바람직한 ddI제제를 다음과 같이 제조하였다. 적합한 블렌더/믹서에 ddI(0.777Kg), 소듐 전분 글리콜레이트(0.0327Kg) 및 NaCMC(0.0082 Kg)를 넣었다. 텀블링형 블렌더를 사용하는 경우에, 10=°C 2분간 혼합물을 혼합하였다. Planetary 믹서를 사용하는 경우에, 혼합물을 10 ± 2 분간 혼합하였다. 고응단력 믹서를 사용하는 경우에, 혼합물을 5 ± 2 분간 혼합하였다. 텀블링 유형 블렌더 또는 Planetary 유형 믹서를 사용하는 경우에, 정방향 망치가 장착된 Fitzmill에 중간속도로 혼합물을 통과시켜 제분하였다. 제분된 물질을 텀블링 유형 블렌더 또는 planetary 믹서에 넣고 10 ± 2 분간 갈았다. 갈기전에, 덩어리화를 방지하기 위한 성분이 있다면 이를 #20 메쉬 스테인레스스틸 체를 통과시켰다.

두번째 혼합물의 약 10-20%를 취하여 구형화과정중 가루처리를 위해서 따로 두었다. 플래니터리 믹서 또는 고응단력 믹서를 사용하여 나머지 혼합물을 과립화하여 적합한 습윤 덩어리 말단으로 하였다. 사출성형에 적합한 습윤 덩어리가 얻어질 때까지 혼합하면서 건조 혼합물 1Kg당 약 200-360g 물을 첨가하였다. 구형화로 약 10/18 메쉬 비드를 형성할 수 있는 사출성형기(Nica 모델 E140, 주입속도 1, 교반속도 1)를 사용하여 적합한 체를 통과시켜 사출성형시켰다. 적합한 구형기(Calvera Model 15 500 rpm, 또는 Q-400 Marumerizer (상표명) 700 rpm)으로 사출성형품을 이동시켜 중간 교차-승강 구관 또는 방사 디자인판을 사용하여 약 1-3분간 중간속도로 구형화하였다. 이전에 제조하여 따로 둔 건조 혼합물의 10-20%를 비드에 가루로 뿌려 과립화를 방지하였다. 적절한 구형화시간이 지난 후에, 제품을 적합한 용기로 배출하였다.

구형화된 습윤 비드를 천천히 # 10 및 #18 크기 메쉬 체를 통과시켜 10/18 메쉬 제품을 얻었다. 10이상 및 18이하 크기 메쉬를 재사출성형 및 구형화를 위해서 다시 사출성형기로 이동시켰다. 제품의 90% 이상이 얻어질 때까지 상기 과정을 계속 한다. 열풍 트레이에 건조기 또는 유동층 유형 건조기를 사용하여 미리 정해진 구체적 수분함량이 되도록 10/18 메쉬 제품을 건조하였다. 건조된 비드를 #10 및 #20 메쉬 체를 통과시켜 걸러 덩어리나 원하는 크기이하의 비드를 제거한다. 건조된 10/20 메쉬 제품 비드를 두개의 폴리에틸렌 백을 장착한 적합한 용기라인으로 이동시켰다. 순수 중량을 결정하고, % 수율 및 비드의 제조공정의 책임성을 계산하였다.

피드 배치를 피복하기 위한 필름 피복현탁액의 적합한 양을 제조하기 위해서, 덩어리를 제거하기 위해서 #60메쉬체로 Eudragit L-30-D 55를 여과하였다. 여과된 Eudragit의 무게를 재고 필요한 물량의 1/2을 포함하는 타르가 칠해진 용기에 저으면서 첨가하였다. 5분간 또는 일정한 혼합물이 얻어진 것이 육안으로 명백할 때까지 계속 혼합물을 짓는다. 계속 저으면서, 디에틸 프탈레이트를 상기 용기에 첨가하고 20분간 또는 균일한 혼합물이 형성될 때까지 계속 짓는다. pH 4 및 7 완충액으로 pH를 표준화하였다. 계속 저으면서, pH가 5.0 ± 0.1 이 될때까지 NaOH용액을 상기 용기에 첨가하였다. 피복 현탁액의 제제 중량을 물을 이용하여 조정고, 10분간 더 저었다.

비드 피복과정에서, 유동상 가공기를 Wurster 분사 피복시스템 또는 다른 적합한 피복 시스템에 대해서 맞추었다. 상기 분사 피복시스템에 대한 이상적인 인자는 Aeromatic STREA-1, 300g 전하, 0.8 mm 팁, 8g/분 분사속도, 분사압력 1.0 바, 입구온도 64°C, 출구온도 42°C; Wurster 칼럼을 갖는 Glatt, 1500g, 1.2 mm 팁, 20g/분 분사속도, 분사압력 1.0 bar, 입구온도 64°C, 제품온도 48°C, 출구온도 42°C를 포함한다.

필름 피복 현탁액의 적용을 시작하기 전에, 상기 비드를 임의로 약 25 ± 10 분간 약 50°C로 미리 가열할 수 있다. 이전에 기술된 피복 인자를 사용하여 16-20% w/w 필름 피복을 적용하였다. 필름피복을 완료한 후에, 입구온도를 감소시켜 약 50°C로 제품온도를 유지하였고, 25 ± 10 분간 비드를 건조하였다. 필름 피복된 비드의 순중량은 재었다. 비드에 대한 필름 피복의 퍼센트를 결정하였다. 필름피복으로 인한 실제 산출%는 피복조작의 효율성에 의존적이다. 피복에 따른 표적중량산출을 달성하기 위해서 적용된 피복의 양을 조정할 수 있다.

비드의 순중량에 기초하여 첨가될 탈크의 중량(0.2%)을 결정하였다. 결정된 탈크 중량을 달아서 분배하였다. 탈크가 있는 적합한 텀블링 유형 블렌더 위에 필름피복된 비드를 두고 15 ± 5분간 혼합하였다. 그런후에 두개의 폴리에틸렌 백이 장착된 적합한 용기라인으로 비드를 이동시키고 순수중량을 재었다.

삼키기 용이하도록, 형성된 비드렛을 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐이나 껍질로 충전할 수도 있다.

상기에 제조된 장용피복 ddi 제품은 위액(pH 3)에서 훌륭한 보호능을 나타냈고 pH 4.5이상에서 ddi를 잘 방출하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
삭제

청구항 2.
삭제

청구항 3.
삭제

청구항 4.
삭제

청구항 5.
삭제

청구항 6.
삭제

청구항 7.
삭제

청구항 8.
삭제

청구항 9.
삭제

청구항 10.
삭제

청구항 11.
삭제

청구항 12.
삭제

청구항 13.
삭제

청구항 14.
삭제

청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.
삭제

- 청구항 18.
삭제
- 청구항 19.
삭제
- 청구항 20.
삭제
- 청구항 21.
삭제
- 청구항 22.
삭제
- 청구항 23.
삭제
- 청구항 24.
삭제
- 청구항 25.
삭제
- 청구항 26.
삭제
- 청구항 27.
삭제
- 청구항 28.
삭제
- 청구항 29.
삭제
- 청구항 30.
삭제
- 청구항 31.
삭제
- 청구항 32.
삭제
- 청구항 33.
삭제
- 청구항 34.
삭제
- 청구항 35.
삭제
- 청구항 36.
삭제
- 청구항 37.
삭제
- 청구항 38.
삭제

청구항 39.
삭제

청구항 40.
삭제

청구항 41.
삭제

청구항 42.
삭제

청구항 43.
삭제

청구항 44.
삭제

청구항 45.
삭제

청구항 46.
삭제

청구항 47.
삭제

청구항 48.
삭제

청구항 49.
삭제

청구항 50.
삭제

청구항 51.
삭제

청구항 52.
삭제

청구항 53.
삭제

청구항 54.
삭제

청구항 55.

2',3'-디데옥시이노신인 산불안정성 약물 80 내지 100 중량%(100 중량%는 제외한다), 소디움 전분 글리콜레이트, 교차결합된 소디움 카르복시메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스 소디움, 옥수수 전분 및 교차결합된 폴리비닐피롤리돈으로 구성된 군에서 선택되는 붕해제 10 중량% 이하(0 중량%는 제외한다), 및 소디움 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포타슘 알기네이트, 소디움 알기네이트 및 부분적으로 미리 젤리틴화된 옥수수 전분 중에서 선택되는 결합제 10 중량% 이하(0 중량%는 제외한다)를 포함하는 코어와,

메타크릴산 공중합체를 포함하고 pH 4.5 내지 5.5 범위에서 수용성 용액에서 용해되기 시작하는, 상기 코어를 위한 장용 피복을 포함하며,

상기 코어와 장용 피복 사이에는 보호 피복 또는 하위 피복이 존재하지 않는 것인 약학 조성물.

청구항 56.

제 55 항에 있어서, 상기 장용 피복의 외부에 위치하며, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 훈증 실리카(fumed silica)로 구성된 군에서 선택되는 소수성 물질인 항-점착제로 이루어진 항-점착성 피복을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 57.

제 55 항에 있어서, 상기 코어는 비드렛 형태인 약학 조성물.

청구항 58.

삭제

청구항 59.

삭제

청구항 60.

제 55 항에 있어서, 상기 장용 피복은 코어에 대한 중량비로 0.05:1 내지 0.6:1로 존재하는 약학 조성물.

청구항 61.

삭제

청구항 62.

제 55 항에 있어서, 상기 장용 피복이 조성물의 총 중량에 대하여 5 내지 30 중량% 범위의 메타크릴산 공중합체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 63.

제 62 항에 있어서, 상기 메타크릴산 공중합체가 메타크릴산 공중합체, 타입 C(Eudragit L-30-D 55)인 약학 조성물.

청구항 64.

삭제

청구항 65.

삭제

청구항 66.

제 55 항에 있어서, 상기 장용 피복이 메타크릴산 공중합체와 디에틸 프탈레이트를 포함하는 약학 조성물.

청구항 67.

삭제

청구항 68.

삭제

청구항 69.

제 56 항에 있어서, 상기 항-점착제가 탈크인 약학 조성물.

청구항 70.

제 56 항에 있어서, 상기 항-점착제가 총 조성물 중량의 0.1 내지 4.0 중량%의 범위로 존재하는 약학 조성물.

청구항 71.

제 69 항에 있어서, 상기 항-점착제가 총 조성물 중량의 0.1 내지 4.0 중량%의 범위로 존재하는 약학 조성물.

청구항 72.

삭제

청구항 73.

제 55 항에 있어서, 상기 봉해제가 소듐 전분 글리콜레이트인 약학 조성물.

청구항 74.

제 55 항에 있어서, 상기 결합제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스인 약학 조성물.

청구항 75.

삭제

청구항 76.

삭제

청구항 77.

삭제

청구항 78.

삭제

청구항 79.

삭제

청구항 80.

삭제

청구항 81.

삭제

청구항 82.

제 55 항에 있어서, 상기 코어는 95 중량%의 2',3'-디데옥시이노신, 1 중량%의 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및 4 중량%의 소듐 전분 글리콜레이트를 포함하는 약학 조성물.

청구항 83.

- (a) 젤라틴 캡슐; 및
- (b) 젤라틴 캡슐 내에 캡슐화된 제 55 항 또는 제 56 항의 약학 조성물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 84.

삭제

청구항 85.
삭제

청구항 86.
삭제

청구항 87.

- (a) 과립화 용매인 물과 산불안정성 약물 2',3'-디데옥시이노신의 혼합물로부터 습윤 덩어리를 제조하고,
- (b) 습윤 덩어리를 사출성형하여 사출성형물을 제조하고,
- (c) 사출성형물을 구형화하여 비드렛을 제조하고,
- (d) 구형화하는 동안, 습윤 덩어리에 함유된 것과 동일한 양의 상기 산불안정성 약물을 포함하는 건조 분말을 비드렛에 살포하여 비-집적성 비드렛을 제조하는, 비-집적성 구형 비드렛의 제조 방법.

청구항 88.

- (a) 과립화 용매인 물과 산불안정성 약물 2',3'-디데옥시이노신의 혼합물로부터 습윤 덩어리를 제조하고,
- (b) 습윤 덩어리를 사출성형하여 사출성형물을 제조하고,
- (c) 사출성형물을 구형화하여 비드렛을 제조하고,
- (d) 구형화하는 동안, 습윤 덩어리에 함유된 것과 동일한 양의 상기 산불안정성 약물을 포함하는 건조 분말을 비드렛에 살포하여 비-집적성 비드렛을 제조하고,
- (e) 비-집적성 비드렛을 건조시켜 건조 비드렛을 제조하고,
- (f) 건조 비드렛상에, 메타크릴산 공중합체를 포함하고 pH 4.5 내지 5.5 범위에서 수용성 용액에서 용해되기 시작하는 장용 피복을 형성함으로써 장용 피복된 비드렛인 약학 조성물을 제조하는 것인, 장용 피복된 비드렛인 약학 조성물의 제조방법.

청구항 89.

제 87 항 또는 제 88 항에 있어서, 상기 단계 (a)의 혼합물이 추가로 교차결합된 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 옥수수 전분 및 교차결합된 폴리비닐피롤리돈로 구성된 군에서 선택되는 붕해제와 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포타슘 알기네이트, 소듐 알기네이트 및 부분적으로 미리 젤리틴화된 옥수수 전분으로 구성된 군에서 선택되는 결합제를 포함하고, 상기 단계 (d)의 건조 분말이 단계 (a)의 습윤 덩어리에 함유된 것과 동일한 비율의 산불안정성 약물, 붕해제 및 결합제를 포함하는 것인 제조방법.

청구항 90.

제 89 항에 있어서, 습윤 덩어리 내 성분비가 80 내지 100 중량%의 산불안정성 약물, 0 내지 10 중량%의 붕해제 및 0 내지 10 중량%의 결합제로 이루어진 것인 제조 방법.

청구항 91.
삭제

청구항 92.
삭제

청구항 93.
삭제

청구항 94.
삭제

청구항 95.
삭제

청구항 96.
삭제

청구항 97.
삭제

청구항 98.
삭제

청구항 99.
삭제

청구항 100.
삭제

청구항 101.

제 89 항에 있어서, 상기 봉해제는 소디움 전분 글리콜레이트인 제조 방법.

청구항 102.
삭제

청구항 103.

제 89 항에 있어서, 상기 결합제가 소디움 카르복시메틸셀룰로스인 제조 방법.

청구항 104.
삭제

청구항 105.
삭제

청구항 106.
삭제

청구항 107.
삭제

청구항 108.
삭제

청구항 109.

제 88 항에 있어서, 상기 장용 피복이 메타크릴산 공중합체 및 디에틸 프탈레이트를 포함하는 제조 방법.

청구항 110.

제 109 항에 있어서, 상기 메타크릴산 폴리머는 메타크릴산 공중합체, 타입 C(Eudragit L-30-D55)인 제조 방법.

청구항 111.

제 88 항에 있어서, 장용 피복된 비드렛을 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 혼증된 실리카로 구성된 균에서 선택되는 항-점착제로 코팅시켜 항-점착성 피복된 비드렛을 제조하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 112.
삭제

청구항 113.

제 111 항에 있어서, 상기 항-점착제가 탈크인 제조 방법.

청구항 114.

제 88 항에 있어서, 상기 피복된 비드렛을 캡슐내에 캡슐화하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 115.

제 111 항에 있어서, 상기 피복된 비드렛을 캡슐내에 캡슐화하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 116.

제 87 항에 있어서, (a) 봉해제가 소듐 전분 글리콜레이트이고 (b) 결합제가 소듐 카르복시메틸셀룰로스인 제조 방법.

청구항 117.

제 88 항에 있어서, (a) 봉해제가 소듐 전분 글리콜레이트이고 (b) 결합제가 소듐 카르복시메틸셀룰로스인 제조 방법.

청구항 118.

제 55 항에 있어서, 상기 다수의 비드렛이 경구투여를 위해 캡슐에 캡슐화되는 약학 조성물.

청구항 119.

제 82 항에 있어서, 상기 다수의 비드렛이 경구투여를 위해 캡슐에 캡슐화되는 약학 조성물.

청구항 120.

제 118 항에 있어서, 상기 캡슐에 하루에 2회 투여하는 경우에 필요한 2'3'-디데옥시이노신의 투여량을 얻는 것과 동등한 양으로 다수의 비드렛을 충전시킨 약학 조성물.

청구항 121.

제 119 항에 있어서, 상기 캡슐에 하루에 2회 투여하는 경우에 필요한 2'3'-디데옥시이노신의 투여량을 얻는 것과 동등한 양으로 다수의 비드렛을 충전시킨 약학 조성물.

청구항 122.

제 118 항에 있어서, 상기 캡슐에 하루에 1회 투여하는 경우에 필요한 2'3'-디데옥시이노신의 투여량을 얻는 것과 동등한 양으로 다수의 비드렛을 충전시킨 약학 조성물.

청구항 123.

제 119 항에 있어서, 상기 캡슐에 하루에 1회 투여하는 경우에 필요한 2'3'-디데옥시이노신의 투여량을 얻는 것과 동등한 양으로 다수의 비드렛을 충전시킨 약학 조성물.

도면

도면1

