

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 9/00
A61K 9/16
A61K 9/50

(45) 공고일자 1999년09월01일
(11) 등록번호 10-0217165
(24) 등록일자 1999년06월03일

(21) 출원번호	10-1992-0006554	(65) 공개번호	특1992-0019336
(22) 출원일자	1992년04월18일	(43) 공개일자	1992년11월19일
(30) 우선권주장	91-116745 1991년04월19일 일본(JP) 91-225155 1991년08월09일 일본(JP)		
(73) 특허권자	다케다 야쿠힌 고교 가부시기가이샤 모리따 가쓰라 일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1		
(72) 발명자	아끼야마 요코 일본국 오오사까 567 이바라끼 16 가스가 1쵸메 7-403 나가하라 나오끼 일본국 효오고 661 아мага사키 무코쵸 4쵸메 1-4 히라이 신 이찌로 일본국 교오또 600 시모교꾸 아부로꼬지 쇼멘사가르 다마모또쵸 201		
(74) 대리인	박해선, 이준구, 조영원		

심사관 : 이미정

(54) 소화관 점막 부착성 매트릭스, 약제제 및 코우팅 조성물

요약

폴리글리세롤 지방산 에스테르 또는 지질 및 약효성분을 포함하는 매트릭스 입자의 적어도 표면층 근방에서 물과의 접촉으로 점성을 생성할 수 있는 아크릴산 중합체 등의 점성 물질이 분산되는 것을 함유하는 상온에서 고체인 고체 매트릭스 조성물.

매트릭스는 폴리글리세롤 지방산 에스테르 또는 지질 및 약효성분을 포함하는 매트릭스 입자가 적어도 하나의 점성물질을 포함하는 코우팅 조성물로 피복된 것일 수도 있다. 상기 조성물은 소화관에 부착되어 체류시간을 연장하므로, 약효성분의 생화학적 활성을 증가시킨다. 세립제 및 과립제 등의 고형제제는 상기 매트릭스 조성물을 포함한다.

명세서

[발명의 명칭]

소화관 점막 부착성 매트릭스, 약제제 및 코우팅 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 지속적인 약물을 방출시키기 위해 소화관 내에서 오랫동안 체류하는 소화관 점막 부착성 매트릭스, 매트릭스 기재 약제제 및 점막에 부착성을 형성하는 약물이 되게하는 코우팅 조성물에 관한 것이다.

약효성분의 방출제어성(controlled-release drug delivery system), 특히 지속-방출제제는 약물의 효과를 줄이지 않고 약물의 투여 횟수를 감소시키며, 약물의 혈액 농도를 갑자기 증가시키는 것을 방지하여 부효과를 감소시키며 장시간 동안 치료학적으로 효과적인 혈액 농도를 유지시킬 수 있는 장점이 있다. 그러므로, 약효 약품, 제제 및 투여형태의 측면으로 방출 제어성의 영역을 광범위하게 연구했다. 설명할 목적으로 약효 성분을 포함하는 핵이 껍질에 싸여져 있는 캡슐화 제제, 약효 성분이 방출 제어성 층에 분산되어 있는 매트릭스 제제가 공지되어 있다. 상기 제제는, 정제, 캡슐, 과립제와 같은 투여 형태로 일반적으로 제공된다.

그러는동안, 많은 약품이 대부분 소장 에 흡수되고, 소량이 대장에 흡수된다. 더우기, 인체에 경구투여시 대장에 도달할때까지 약5~6시간이 걸린다는 것이 보고되었다.

그러나, 경구투여시 정교한 방출 제어성계로 약의 방출이 엄하게 조절될지라도 소화관에서 약의 체류시간은 제한되므로, 약이 효과적으로 흡수되지 않으면 체내에서 완전히 이용되지 않고 분비된다. 더우기 기대하는 효과를 생성하기 위해 직접 그리고 국부적으로 작용하는 약품의 경우는 지속시간이 짧으면 이용되지 않고 배출된다. 특히 약품이 난용성인 경우에 약리학적 효과는 효과적으로 이용되지 않는다. 그러므로, 통상적인 약물운반계에서, 제한된 체류 시간을 초과하는 약효성분의 흡수를 확인하는 것은 어렵다.

유럽 특허출원 제0368247A3호에는 상온에서 고체인 폴리글리세롤 지방산 에스테르 기재 매트릭스에 약효 성분이 분산되어 있는 것과 같은 매트릭스 제제를 기재하고 있다. 더우기 유럽 특허 공보 제0406856A2호

에는 폴리글리세롤 지방산 에스테르를 사용한 과립화물인 FGF단백질 조성물을 기재하고 있다. 더우기 유럽 특허출원 제0455391호에는 융점 $40\sim 80^{\circ}\text{C}$ 의 과립 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및 약효성분을 포함하는 특정 조성물의 가열 유동에 의해 제조한 과립화물을 기재하고 있다.

그러나, 선행 기술 문헌중의 어느 하나도 소화관 점막 부착성을 갖는 약학제제를 기재하고 있지는 않다.

본 발명의 목적은 개선된 생리학적 유용성을 위하여 소화관 점막에 부착하여 소화관에 장시간 체류하고 약효 성분의 흡수를 증가시키는 소화관 점막 부착성 매트릭스를 제공하는 것이다.

또한 본 발명의 다른 목적은 소화관내에 특정한 부위에 부착하여 약효 성분이 생체에 직접 작용할 수 있는 소화관 점막-부착성 매트릭스를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 물에 난용성인 약효 성분일지라도 체내에 효과적으로 이용될 수 있는 소화관 점막 부착성 매트릭스를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 상술한 장점을 갖는 약학 제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 소화관 점막에 부착한 약물 또는 투여형태를 주는 코우팅 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 발명가는 여러 약효 성분의 작용 기간이 약학 조성물에서 물과 접촉했을때 점성이 생기는 성질을 갖는 어떤 물질(이후 점성물질이라 함)과 혼합하거나 또는 약학 조성물을 점성물질(viscogenic agent)등과 같은 것으로 피복 하여 연장될 수 있다는 것을 알아냈다. 본 발명은 상기 발견을 기초로 하여 완성했다.

그러므로, 본 발명은 상온에서 고체인 소화관 점막-부착성 매트릭스를 제공하는 것으로, 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질 및 약효 성분을 포함하는 매트릭스 입자의 표면층의 이웃에 적어도 점성 물질이 분산된 것을 포함한다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/또는 지질과 약효성분을 함유하는 각 매트릭스 입자인 매트릭스를 포함하는 상온에서 고체인 상기 소화관 점막 부착성 매트릭스는 코우팅층을 함유하거나 또는 점성물질을 포함한다.

본 발명은 또한 매트릭스 상에 기재한 고체 약학 제제를 제공하는 것이며, 상기 약학 제제는 세립제 또는 과립제의 형태일 수 있다.

본 발명은 또한 적어도 점성 물질을 함유하는 코우팅 조성물을 제공하는 것이다. 코우팅 조성물은 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 지질, 장용성 중 합체(enteric polymer) 및 수불용성 중합체로 이루어진 군으로부터 적어도 하나를 선택하는 것으로 이루어진 코우팅 조성물일 수 있다.

본 명세서에서 사용되는 것으로서, 소화관 점막 부착성은 소화관 점막에 부착성이 존재하거나 점성물질에 의해 부여되는 모든 경우를 말하며, 점성물질을 포함하지 않는 장 또는 코우팅 층을 추가로 갖는 매트릭스인 경우도 포함된다. 표층근방(the neighborhood of the surface layer)은 매트릭스 입자의 표면만을 말하는 것이 아니라 상술한 코우팅 층을 함유하는 표면과 인접한 영역도 포함한다.

이하 사용되는 코우팅은 매트릭스 입자의 전체 표면이 점성물질을 포함하는 코우팅 조성물로 피복되는 것 뿐만 아니라 매트릭스 입자의 표면을 부분적으로 코우팅 조성물로 피복하는 것도 의미한다.

매트릭스 및/또는 폴리글리세롤 지방산 에스테르 등이 혼합물이라면, 조성물은 뚜렷한 융점은 나타나지 않지만 특정 온도에서 연화된다는 것을 이해하고 있어야 한다. 본 명세서에서 사용되는 융점은 혼합물 등에 의해 나타나는 연화점을 포함한다.

본 발명에서 사용되는 점성 물질은 물의 존재하에서 충분한 점성도가 생성되어 소화관 점막에 부착되고 약학적으로 허용될 수 있는 물질은 무엇이든지 가능하다. 점성 물질의 바람직한 종은 물에 접촉했을 때 상당한 정도로 점성도가 증가되거나 팽윤된다. 상기 점성 물질의 예는 카르복실기 또는 그의 염을 함유하는 중합체, 셀룰로스 에테르류, 200,000미만의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜류 및 천연 점성 물질이다.

바람직한 점성체는 20°C 에서 2중량% 수용액일때 $3\sim 50,000\text{cps}$, 바람직하게는 $10\sim 30,000\text{cps}$, 및 더 바람직하게는 $15\sim 30,000\text{cps}$ 의 범위에 있는 점성도를 갖는다. 중합체가 중화로 점성을 가질때, 점성물질 수용액의 0.2중량% 점성도는 예를 들어 20°C 에서 $100\sim 500,000\text{cps}$, 바람직하게는 $100\sim 200,000\text{cps}$ 및 더 바람직하게는 $1,500\sim 100,000\text{cps}$ 이다. 본 발명에서는, 하나 이상의 점성 물질을 사용하며, 두말할 것도 없이, 상기 점성 물질 둘 이상을 혼합하여 사용하여도 된다.

예를 들어 카르복실기 또는 그의 염을 함유하는 중합체는 단량체 성분으로서 아크릴산 및 그의 염을 포함하는 단량체의 중합에 의해 수득할 수 있는 아크릴산 중합체를 포함한다. 염은 나트륨, 칼륨 등과 같은 1가 금속 및 마그네슘, 칼슘 등과 같은 2가 금속의 염에 대응된다. 이러한 아크릴산 중합체 및 염은 바람직하게는 카르복실기의 $58.0\sim 63.0$ 중량%를 포함하며 $200,000\sim 6,000,000$ 및 바람직하게는 $1,000,000\sim 5,000,000$ 의 분자량을 갖는다. 바람직한 아크릴산 중합체는 아크릴산 호모중합체 또는 그의 염을 포함한다. 상기 중합체는 문헌[Formulary on Non-official Drugs(October, 1986)]에 카르복시비닐 중합체로서 기재하고 있다.

본 범주에서 중합체의 특징에는, 카르보머[상품명:Carbopol(이후 카르보폴로 명함), The B.F.Goodrich 회사제] 910, 934, 934P, 940, 941, 1342(NFXVII), 등, HIVISWAKO 103, 104, 105(Wako Pure Chemical Industries의 상품명, 일본), NOVEON AA1(The B.F. Goodrich Company의 상품명), Calcium

Polycarbophil(USP XXIX)등이다.

상술한 셀룰로스 에테르류는 예를들어, 카르복시메틸셀룰로스 소동(때때로 간단히 CMC-소동 이라함)[The Pharmacopoeia of Japan(이후 J.P로서 명함)XI], 히드록시프로필메틸셀룰로스 2208, 2906[예, HPMC-65SH50, HPMC-65SH4000(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.,의 상품명, 일본)], 2910[예, TC-5(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.,의 상품명, 일본)](J, P, X), 메틸셀룰로스, 결정성 셀룰로스 카르복시메틸셀룰로스 소동(예. Avicel RC)(the Formulary of Non-official Drugs)등을 포함한다.

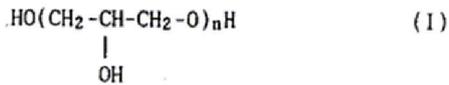
천연 점성 물질은, 예를 들어 점액질(mucin), 한편, 젤라틴, 펙틴, 카라기난(carrageenan), 알긴산 나트륨, 로커스트 빔 검(locust beam gum), 크산탄검, 트라가칸트검, 알긴산 나트륨, 로커스트 빔 검(locust beam gum), 크산탄검, 트라가칸트검, 아리비아검, 키토산(chitosan), 플루란(pullulan), 약시스타치 등을 포함한다.

바람직한 점성물질은 적어도 하나의 아크릴산 중합체 및 그의 염을 포함한다. 특히 바람직한 점성물질은 아크릴산 중합체 및 그의 염이다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르류는 지방산과 폴리글리세롤의 에스테르류이고 모노에스테르, 디에스테르 또는 폴리에스테르일수도 있다. 폴리글리세롤 지방산 에스테르류는 결정성 다형성이 나타나지 않으며 약리학적 약효 성분과 거의 반응하지 않는다는 특성이 있다. 그러므로, 폴리글리세롤 지방산 에스테르 중에 있는 성분은 약간 비활성화 되며 장시간 안정하게 유지된다.

폴리글리세롤은 각 분자에 n(고리형)~n+2(직쇄 또는 측쇄형) 히드록시기 및 n-1(직쇄 또는 측쇄형)~n(고리형)에테르 결합을 포함하는 다가 알콜[Polyglycerin Ester, Sakamoto Yakuin Kogyo Co., Ltd., 편집, Japan, 1986년 3월 2일 발행, P12]이고 예를 들어 하기 일반식(1)의 화합물을 사용할 수 있다.

화학식 1



[식중 n은 20이상의 정수인 중합도를 나타낸다.]

상기 식에서, n은 일반적으로 2~50 바람직하게는 2~20, 더 바람직하게는 2~100이다. 폴리글리세롤은 직쇄일 필요는 없으며 측쇄일 수 있다.

상기 폴리글리세롤의 전형적인 예는 디글리세롤, 트리글리세롤, 테트라글리세롤, 펜타글리세롤, 헥사글리세롤, 헵타글리세롤, 옥타글리세롤, 노난글리세롤, 데카글리세롤, 펜타데카글리세롤, 에이코사글리세롤, 트리아콘타글리세롤 등이다. 상기 중에서 폴리글리세롤, 테트라글리세롤, 헥사글리세롤 및 데카글리세롤을 가장 빈번히 사용한다.

지방산은 예를 들어 8~40탄소수 바람직하게는 12~22탄소수를 포함하는 포화 또는 불포화 고급 지방산을 포함한다. 그러므로, 예를 들어 팔미트산, 스테아릴, 올레인산, 리놀산, 리놀렌산, 미리스텐산, 라우린산, 리시놀산, 카프릴산, 카프린산, 베헨산 등을 언급할 수 있다. 예를 들어 상기 지방산 중에서 스테아린산, 올레인산, 라우린산, 리시놀산 및 베헨산이 바람직하다.

이러한 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 구체적인 예로는 베헤닐 헥사(테트라)글리세리드, 카프릴일 모노(데카)글리세리드, 카프릴일 디(트리)글리세리드, 카프릴 디(트리)글리세리드, 라우릴 모노(테트라)글리세리드, 라우릴 모노(헥사)글리세리드, 라우릴 모노(데카)글리세리드, 올레일 모노(테트라)글리세리드, 올레일모노(헥사)글리세리드, 올레일 모노(데카)글리세리드, 올레일 디(트리)글리세리드, 올레일 디(테트라)글리세리드, 올레일 세스퀴(데카)글리세리드, 올레일 펜타(테트라)글리세리드, 올레일 펜타(헥사)글리세리드, 올레일 데카(데카)글리세리드, 리노일 모노(헵타)글리세리드, 리노일 디(트리)글리세리드, 리노일 디(테트라)글리세리드, 리노일 디(헥사)글리세리드, 스테아릴 모노(디)글리세리드, 스테아릴 모노(테트라)글리세리드, 스테아릴 모노(헥사)글리세리드, 스테아릴 모노(데카)글리세리드, 스테아릴 트리(테트라)글리세리드, 스테아릴 트리(헥사)글리세리드, 스테아릴 세스퀴(헥사)글리세리드, 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 스테아릴 펜타(헥사)글리세리드, 스테아릴 데카(데카)글리세리드, 팔미틸 모노(테트라)글리세리드, 팔미틸 모노(헥사)글리세리드, 팔미틸 모노(데카)글리세리드, 팔미틸 트리(테트라)글리세리드, 팔미틸 트리(헥사)글리세리드, 팔미틸 세스퀴(헥사)글리세리드, 팔미틸 펜타(테트라)글리세리드, 팔미틸 펜타(헥사)글리세리드, 팔미탈 데카(데카)글리세리드 등을 언급할 수 있다.

바람직한 폴리글리세롤 지방산 에스테르는 예를 들어, 베헤닐 헥사(테트라)글리세리드(예를 들어, Riken Vitamin Co.,Ltd., 일본; Poem J-46B, 등)스테아릴 펜타(테트라)글리세리드(예를 들어, Sakamoto Yakuin Kogyo Co., Ltd., 일본; PS-310), 스테아릴 모노(테트라)글리세리드(예를 들어, Sakamoto Yakuin Kogyo Co. Ltd., 일본; MS-310), 스테아릴 펜타(헥사)글리세리드(예. Sakamoto Yakuin Kogyo Co., Ltd., 일본; PS-500), 스테아릴 세스퀴(헥사)글리세리드(예. Sakamoto Yakuin Kogyo Co., Ltd, 일본; SS-500) 및 스테아릴 모노(데카)글리세리드 뿐만 아니라 그들의 혼합물을 포함한다.

상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르는 단독으로 또는 결합해서 사용할 수 있다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르의 분자량은 일반적으로 200~5000, 바람직하게는 300~2000 및 더 바람직

하계는 500~2000이다. 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 HLB(천수성-친유성 밸런스)수는 일반적으로 1~22, 바람직하게는 1~15 더 바람직하게는 2~9이다. HLB수는 다른 HLB수를 갖는 둘 이상의 폴리글리세롤 지방산 에스테르를 조합하여 사용함으로써 조절된다. 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 HLB수를 변화시키므로써, 약효 성분의 방출 및 용해속도를 원하는 대로 조절할 수 있다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르는 약효 성분, 점성물질 및 선택된 매트릭스 형태에 따라 선택적으로 사용할 수 있으며, 상온에서 (약 15°C) 고체인 것을 사용한다. 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 융점은 15~80°C, 바람직하게는 30~75°C이고 더 바람직하게는 45~75°C이다.

둘 이상의 폴리글리세롤 지방산 에스테르가 혼합물로서 사용될때, 매트릭스가 상온에서 고체라면 하나 이상의 에스테르는 액체일 수 있다.

매트릭스의 구성물로서 액체는 40~120°C, 바람직하게는 40~90°C의 융점을 갖는다.

지질의 전형적인 예는 예를 들어 14~22탄소수를 포함하는 포화 지방산(예를 들어, 미리스틴산, 팔미트산, 스테아릴, 베헨산 등)및 그의 염(예를 들어, 대응하는 나트륨 및 칼륨염), 16~22탄소수를 포함하는 고급 알콜류(예를 들어, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜 등), 상기 지방산의 모노 글리세리드, 디글리세리드 및 트리글리세리드 등과 같은 글리세롤 지방산 에스테르류(예를 들어, 1-모노스테아린, 1-모노팔미틴 등, 오일류(예를 들어, 카테르 오일, 면실유, 두유, 평지씨 유, 쇠기름 및 다른 경화유), 밀랍류(예를 들어 밀랍(bees wax), 카르나우바밀랍, 스펀(sperm)밀랍), 탄화수소류(예를 들어, 파라핀, 미세결정 밀랍(microcrystalline wax)), 인지질류(예를 들어, 수소화 레시틴 등)등을 포함한다. 상기 지질 중에서 바람직한 것은, 수소화한 면실유, 수소화한 카스토르유, 수소화한 두유, 카르나우바 밀랍, 스테아린산, 스테아릴 알콜 및 미세결정 밀랍이다.

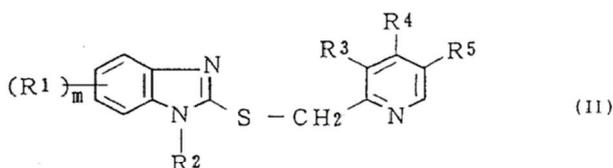
약효 성분의 종류에 대해서는 특별한 제한은 없다. 본 발명에서 약효 성분은 인체용 약물뿐만 아니라 가축용 약도 포함된다. 그러므로, 예를 들어, 해열 진통소염제, 최면 진정제, 항 간질병제, 안티베르티고제(antivertigo agents), 정신 신경용제 등의 중추신경용약; 골격 근육 이완제, 자율 신경제, 진경제 등의 말초 신경용약; 강심제, 부정맥용제, 이노제, 혈압 강하제, 혈관 확장제, 혈관 수축제 등의 순환기용약; 기관지 확장제, 진행제 등의 호흡기관용약; 소화성 궤양용제, 소화제, 정장제, 제산제 등의 소화기 관용약; 호르몬제; 항히스타민제; 비타민제 등의 대사성 의약; 항궤양제; 항생물질; 화학 요법제 등을 언급할 수 있다.

본 발명의 매트릭스 조성물이 소화관 점막 부착성이 있으므로, 물에 난용성인 약효 성분을 유효하게 사용할 수 있다.

약효 성분의 구체적인 예로는, 인도메탄신, 살리실산, 트레피부톤, 아우사녹스, 아스피린, 발프로산, 케토프로펜, 이부프로펜(ibuprofen), 프로베네시드, 3,4-디히드로-2, 8-디이소프로필-3-티옥소-2H-1, 4-벤즈옥사진-4-아세트산(이후, AD-5467이라 함), 이소소르비드 디니트레이트, 빈포세틴, 에스타조람(estazolam), 아세타졸아미드, 파파베린, 툴부타미드, 아세토헥사미드, 베라파민(verapamil), 퀴나딘, 모르핀, 부프레노르핀(buprenorphine)히드로클로라이드, 디히드로 코데인 포스페이트, 에프헤드린(ephedrine) 스코폴아민, 클로로프로마진(chloropromazine), 마나디핀 히드로클로라이드, 페닐프로판올아민 히드로클로라이드, 클로로페니르아민 말레이트, 페닐에프린 히드로클로라이드, 프로카인아미드 히드로클로라이드, 술파닐아미드, 몰시도민, 술파디아진, 디아지팜, 퀴니딘, N-에틸-N-디메틸-8, 9-안히드로에리트로미신 A 6, 9-헤미케탈, 에피네프린, 라세트핀(reserpine), 아세트아미노펜, 테오필린(theophylline), 카페인, 카파렉신, 암피실린, 솔피속사졸, 델라프릴 히드로클로라이드, 이프리플라본, 2,2'-[(2-아미노에틸)아미노]디에탄올 비스(부틸 카르바메이트)디히드로클로라이드, 세포티암헥세틸 히드로클로라이드, 시클란디레이트(cylandelate), 이데벤온(idebenone)[즉, 2-(10-히드록시데실)-2, 3-디메톡시-5-메틸-1, 4-벤조퀴논], 프로판올롤, 할로페리돌(haloperidol), 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 스크랄페이트(sucralfate), 리보플라빈, 아스코르빈산 등의 비타민류, 광물류, 아미노산 등이다.

본 발명에서 사용되는 약효 성분의 바람직한 예는 위염을 위한 항 궤양제 및 치료제를 포함한다. 상기 항 궤양제의 전형적인 예는 2-[(2-피리딜)메틸티오]벤즈이미다졸 및 그의 유도체(이후 간단히 벤즈이미다졸 화합물이라함) 및 그의 염을 포함한다. 상기 벤즈이미다졸 화합물은 미합중국 특허 제4628098호에 대응하는 일본국 특허 공보 제44473/1990, 일본국 특허 공보 제38247/1991 및 미합중국 특허 제5013743호에 대응되는 일본국 특허 공개 제173817/1991에서 기재하고 있다. 구체적으로 하기 일반식2의 화합물 및 생리학적으로 허용되는 그의 염이 특히 바람직하다.

화학식 2



[식중, R¹은 수소, 알킬, 할로겐, 시아노, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알콕시 카르보닐알킬, 카르바모일,

카르바모일알킬, 히드록시, 알콕시, 히드록시알킬, 트리플루오로메틸, 아실, 카르바모일옥시, 시트로, 아실옥시, 아릴, 아릴옥시, 알킬티오 또는 알킬술폰피닐을 나타내고, R²는 수소, 알킬, 아실, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 알킬카르보닐메틸, 알콕시카르보닐메틸 또는 알킬술폰피닐을 나타내고, R³ 및 R⁵는 동일하거나 상이하며 수소, 알킬, 알콕시 또는 알콕시알콕시이고; R⁴는 수소, 알킬, 불소화되어 있어도 좋은 알케닐옥시 또는 불소화되어 있어도 좋은 알키닐 옥시 일 수 있으며 m은 0~4의 정수를 나타낸다.]

일반식2 화합물은 상기 특허 문헌에서 기재한 방법 또는 유사한 다른 방법으로 제조할 수 있다.

일반식2의 화합물에 대한 치환체를 지금부터 간단히 기재하겠다.

상기 식중 R¹에 관해서는, 상기 알킬에 탄소수 1~7의 알킬기를 포함하며; 상기 알콕시카르보닐의 알콕시는 탄소수 1~4의 알콕시기를 포함하고; 상기 알콕시카르보닐알킬의 알콕시는 탄소수1~4의 알콕시기를 포함하며 그의 알킬은 탄소수 1~4의 알킬기를 포함하며; 상기 카르보모일알킬의 알킬은 탄소수 1~4의 알킬기를 포함하며; 상기 알콕시는 탄소수 1~5의 알콕시기를 포함하며, 상기 히드록시알킬의 알킬은 탄소수 1~7의 알킬기를 포함하며; 상기 아실은 탄소수 1~4의 아실기를 포함하며; 상기 아실옥시의 아실은 탄소수 1~4의 아실기를 포함하며; 상기 아실은 페닐을 포함하며; 상기 아릴옥시의 아릴은 페닐을 포함하며; 상기 알킬티오의 알킬은 탄소수 1~6의 알킬기를 포함하며; 상기 알킬술폰피닐의 알킬은 탄소수 1~6의 알킬기를 포함한다.

R²에 관해서는, 상기 알킬은 탄소수 1~5의 알킬기를 포함하며; 상기 아실은 탄소수 1~4의 아실기를 포함하며; 상기 알콕시카르보닐의 알콕시는 탄소수 1~4의 알콕시기를 포함하며; 상기 알킬카르바모일의 알킬은 탄소수 1~4의 알킬기를 포함하며; 상기 디알킬카르바모일의 알킬은 탄소수 1~4의 알킬기를 포함하며; 상기 알킬카르보닐메틸의 알킬은 탄소수 1~4의 알킬기를 포함하며; 상기 알콕시카르보닐메틸의 알콕시는 탄소수 1~4의 알콕시기를 포함하며; 상기 알킬술폰피닐의 알킬은 탄소수 1~4의 알킬기를 포함한다.

R³, R⁴ 및 R⁵에 대한 알킬기는 탄소수 1~4의 알킬기를 포함하며; 알콕시는 탄소수 1~8의 알콕시기를 포함하며; 상기 알콕시알콕시의 알콕시는 탄소수 1~4의 알콕시기를 포함한다.

R⁴에 관해서는, 불소화할 수 있는 상기 알콕시의 알콕시는 탄소수1~8의 알콕시기를 포함하며, 불소화할 수 있는 상기 알케닐옥시의 알케닐은 탄소수 2~6의 알케닐기를 포함하며; 불소화 할 수 있는 상기 알키닐옥시의 알키닐은 탄소수 2~6의 알키닐기를 포함한다. 알콕시, 알케닐 또는 알키닐기가 불소화한 것을 포함한다면 바람직한 치환체의 수는 1~9이다.

화합물(11)의 약리학적으로 허용가능한 염은 대응하는 염화수소, 브롬화 수소, 요오드화 수소, 인산염, 질산염, 황산염, 아세트산염, 시트로산염 등을 포함한다. 상기 염은 일반적인 방법으로 제2식의 화합물로부터 제조할 수 있다.

일반식2의 화합물에 대한 바람직한 치환체를 하기에 나타낸다. R¹은 수소원자, 불소원자, 메톡시기 또는 트리플루오로메틸기 이고 m=1이다. 치환체 R²는 수소원자, R³은 수소원자 또는 메틸기이고, R⁴는 C1~4알콕시기, 2-프로페닐옥시기 또는 알릴기이고, 불소화 할 수 있으며, R⁵는 수소원자 또는 메틸기이다. R¹에 대한 치환체의 바람직한 위치는 위치-4또는 위치-5이고 바람직하게 위치-5이다.

제2식의 화합물중에서 R¹=R²=R⁵=H 및 R³=H 또는 CH₃가 바람직하다. 구체적으로 바람직한 화합물은 R⁴가 불소화한 C₁~₄알콕시기인 화합물이다. R⁴가 불소화한 C₁~₄알콕시기를 갖는 R¹=R²=R⁵=H이고 R³=CH₃인 화합물은 그중에서도 특히 R⁴가 2, 2, 2-트리플루오로에톡시기인 화합물(이후 본화합물을 간단히 AG1777이라 명함), R⁴가 2, 2, 3, 3-테트라플루오로프로폭시기인 화합물(이후 본화합물을 간단히 AG1789라 명함), R⁴가 2, 2, 3, 3, 3-펜타플루오로프로폭시기인 화합물(이후 본화합물을 간단히 AG1776이라 명함), R⁴가 2, 2, 3, 3, 4, 4-헥사플루오로부톡시기인 화합물, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-헵타플루오로부톡시기인 화합물 등을 포함한다.

제2식의 벤즈이미다졸 화합물은 (그의 약리학적 허용 가능한 염 포함)주 약리학적 효과로서 위산 분비 억제 작용을 갖으며 동시에 위 점막 방어 작용을 갖는 위궤양 치료 작용을 갖는 의약이다. 본 발명의 매트릭스 내에 또는 고체 제제에서 벤즈이미다졸 화합물 또는 염을 사용하여 위궤양 치료 작용에 더 효과적인 약제를 수득할 수 있다.

약효 성분은 펩티드 또는 단백질을 함유할 수 있다. 상기 펩티드 및 단백질의 예로는 인슐린, 바소프레신, 인터페론, IL-2, 우로키나제, 세라티오펙티다제, 슈퍼옥사이드 디스무타제(SOD), 티로트로핀 방출 호르몬(TRH), 루테이니징 호르몬 방출 호르몬(luteinizing hormone releasing hormone LH-RH), 코티코트로핀 방출 호르몬(corticotropin releasing hormone, CRE), 성장 호르몬 방출 호르몬(GHRH), 소마토스타틴(somatostatin), 옥시토신(oxytosin), 성장 호르몬 등의 약리학적으로 활성인 펩티드 및 호르몬; 표피 성장 인자(EGF), 신경 성장 인자(NGF), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 결합 조직형 성장

인자(FGF)(예. aFGF, bFGF, 등), 에리트로포이에틴(erythropoietin, EPO)등의 성장 인자; 칼시토닌(calcitonin), 콜로니 자극 인자(CSF) 등을 포함한다. bFGF는 CS23(이후 TGP580이라 명함; 유럽 특허 공보 제281822호) 등의 rhbFGF 유테인을 포함한다.

그들의 성질 때문에, 상기 약효 성분은 용해도 및 소화관 안에서의 흡수 위치를 변화시킬 수 있다. 일반적으로 말하면, 염기성 약품의 용해도는 산성 측에서 높고 염기성 측에서 낮다. 그러므로, 매트릭스 또는 제제중에 염기성 약효 성분의 방출 속도는 약효 성분이 첫번째로 통과하고 주의가 산성인 위에서 빠른 반면 주위가 중성~약한 알칼리성인 장에서는 느리다. 반대로 산성 약품은 염기성 측에서 높으나 산성 측에서는 낮다. 그러므로, 매트릭스 또는 제제중에 산성 약효 성분의 방출속도는 중성~약 염기성 조건하에 있는 장에서는 빠르고 첫번째로 통과하는 장소인 위에서는 느리다.

그러므로, 약효 성분이 pH에 상관없이 위 및 장에서 일정한 속도로 방출되기 위해서는, 지질 또는 폴리글리세롤 지방산 에스테르를 포함하는 상온에서 고체인 매트릭스가 물에 불용성 또는 물에 난용성인 고체 염기와 함께 산성 약효 성분을 포함 하거나 또는 장용성 중합체와 함께 염기성 약효 성분을 함유하는 것일 수 있다.

산성 약효 성분은 수용액(염의 형태가 아님)이 산성(예. pH 1.5~7.0, 바람직하게는 2.0~6.8)인 여러가지 물질들을 포함할 수 있다. 상기 물질 중 약효 성분은, 예를 들어, 인도메타신(indomethacin), 살리실산, AD-5467, 트레피부톤, 아목산옥스, 아스피린, 발프로산, 케토프로펜, 이부프로펜, 아스코르빈산, 프로벤네시스 등이다. 상기 산성 약품중, 트레피부톤 및 인도메타신이 자주 사용된다.

물중에서 고체염기의 용해도는, 예를 들어, 37°C에서 0.1g/mol이하이며, 바람직하게는 0.001g/mol이다. 작은 용해도를 갖는 고체 염기는 만족스런 결과를 제공한다. 고체 염기로서는 예를 들어 산화 마그네슘, 수산화 마그네슘, 규산 마그네슘, 탄산 마그네슘, 규산 알루미늄, 수산화 알루미늄, 규산(Syloid, Aerosil), 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄네이트(Neusilin), 스테아릴 마그네슘, 스테아릴 칼슘, 스테아릴 알루미늄, 스테아릴 나트륨 등과 같은 주기율표 제 I, II 또는 III족 금속의 산화물, 수산화물, 무기산염 또는 유기산 염을 언급할 수 있다. 상기 고체 염기는 단독으로 또는 조합해서 사용할 수 있다.

상기 고체 염기의 입자크기는 일반적으로 50µm이하이고 바람직하게는 약 0.05~20µm이다. 고체 염기와 전체 제제의 비율은 일반적으로 약 1~80중량%, 바람직하게는 1~50중량%이고 더 바람직하게는 10~30중량%이다.

염기성 약효성분은 염의 형태뿐만 아니라 유리 형태에서 수용액이 염기성(예를 들어 pH7.0~13.0, 바람직하게는 pH7.0~10.5)인 여러성분을 포함한다. 염기성 약효 성분으로는 빈포세틴(vinpocetine), 에스타조람(estazoram), 아세트아졸아미드, 파파베린(papaverine), 톨부타미드, 아세트헥사미드, 베라파밀, 퀴나딘, 모르핀, 에피드린, 스코폴아민, 클로로프로마진(chloropromazine), 마니디핀 등을 언급할 수 있다. 상기 염기성 약효 성분 중에서, 빈포세틴 및 아세트아졸아미드가 자주 이용된다.

장용성 중합체(enteric polymer)는 위에서는 소량 용해하나 장에서는 용해하는 중합체이다. 상기 장용성 중합체는 바람직하게는 약 30,000~500,000, 더 바람직하게는 약 70,000~400,000인 분자량을 갖는 산성 중합체이다. 장용성 중합체의 예로는, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로스(CMEC AQ., Kohjin Co., Ltd. 의 상품명, 일본국), 메타크릴산메틸 메타크릴레이트 공중합체(Eudragit L100-55, L100 및 S100, Rohm Pharma GmbH의 상품명, 독일) 등을 언급할 수 있다. 이러한 장용성 중합체는 단독으로 또는 조합해서 사용할 수 있다. 장용성 중합체 중에서 Eudragit L100-55는 자주 사용되는 중합체중의 하나이다.

장용성 중합체는 바람직하게는 미분말상으로 사용된다. 상기 장용성 중합체의 입자크기는 일반적으로 약 50µm이하이고 바람직하게는 약 0.50~10µm이다. 전체 조성물을 기준으로 한 장용성 중합체의 함량은 일반적으로 약 1~80중량%, 바람직하게는 약 1~50중량%, 더 바람직하게는 약 10~30중량%이다.

약효 성분의 함유량은 매트릭스 전체에 대하여 약 0.0001~95중량%이고 바람직하게는 약 0.1~90중량%이다.

본 발명에 따른 매트릭스는 (A)정성물질이 약효 성분 및 폴리글리세롤 지방산 에스테르를 포함하는 매트릭스 입자가 적어도 표면층 근방에서 분산된 매트릭스 조성물, (B)정성 물질이 약효 성분 및 지질을 포함하는 매트릭스 입자의 표면층 근방에 분산된 매트릭스 조성물, 및 (C)매트릭스 입자가 정성 물질을 포함하거나 함유하는 코우팅 조성물로 피막된 매트릭스 조성물로 분리할 수 있다. 각 매트릭스 입자중 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/ 또는 혼합할 지질의 비율은 약효 성분의 중량부에 대하여 약 0.001~10,000 중량부 및 바람직하게는 약 0.001~50중량부이다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르를 각기 포함하는 매트릭스(A) 및 (C)의 매트릭스 입자는 지질이 추가로 혼합되면 더 유리한 효과를 수득할 수 있다. 상기 목적을 위한 지질은 약효 성분의 분해 속도를 조절할 수 있는 약리학적으로 허용되는 수불용성 물질이다. 이러한 지질은 상술한 화합물이다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르와 결합해서 사용할때, 지질은 매트릭스의 소화관 점막 부착성이 감소되지 않는 비율로 사용할 수 있다. 보통 지질은 약효 성분의 중량부에 대하여 약 0.01~100중량부 및 바람직하게는 약 1~20중량부의 비율로 사용된다.

본 발명의 목적에 상반되지 않는한, 통상적으로 고형 약학 제제의 제조에 사용되는 여러가지 첨가제, 특히 세립제 또는 과립제를 매트릭스 (A), (B)및 (C)의 입자에 가할 수 있다. 전술한 첨가제는 락토오스, 옥수수 전분, 활석, 결정 셀룰로스(Avicel 등), 분말 슈가, 스테아린산 마그네슘, 만니톨, 경질 무수 규

산, 탄산 마그네슘, 탄산 칼슘, L-시스테인 등의 부형제; 전분, 케인 슈가(cane sugar), 젤라틴, 분말 아라비아검, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 플루란, 덱스트란 등의 결합제; 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 저치환 히드록시프로필셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 등의 붕괴제; 알킬 황산 나트륨 등의 음이온성 계면 활성제 및 폴리옥시에틸렌-호르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌-지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌-카스토르 오일 유도체 등의 비이온성 계면 활성제를 포함하는 계면 활성제; 수산화 마그네슘, 산화 마그네슘, 수산화 알루미늄, 황산 알루미늄, 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄이트, 마그네슘 실리케이트 알루미늄이트, 스크론페이트(sucralfate) 등의 점막 보호제 및 위 제산제; 착색제; 교정제(corrigent); 흡착제; 방부제; 습윤제; 대전 방지제; 붕괴 연장제 등을 포함한다. 상기 첨가제의 양은 최종 제제의 점막 부착성에 역 효과가 되지 않는 범위에서 선택하는 것이 바람직하다.

본 발명의 소화관 점막 부착성 매트릭스 (A), (B), (C)는 상온에서 고체이다. 상기 매트릭스의 바람직한 융점은 예를 들어 약 30~120℃ 및 바람직하게는 약 40~120℃이다.

매트릭스 (A) 및 (B)에 관하여는, 점성 물질이 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및 /또는 지질 및 약효 성분을 포함한 각 매트릭스 입자를 통해 분산될 수 있거나 또는 매트릭스 입자를 피복한 피막층에 분산할 수 있다. 매트릭스 중에 점성 물질은 물과 접촉하여 점성을 갖게 되며 아마도 매트릭스 입자의 표면으로 새어나오기 때문일 것이다. 그러므로, 본 발명의 매트릭스는 약효 성분이 점차로 소화관에서 용해되고 흡수되는 오랜시간 동안 소화관에 체류한다. 더욱이, 본 매트릭스는 소화관 점막의 특정 부위에 효과적으로 부착한다. 그러므로, 약효 성분의 효능이 직접적인 노출에 의존되면, 약효 성분의 약리학적 약효를 충분한 시간에 걸쳐서 완전하게 이용할 수 있도록 약효 성분이 원하는 부위에서 접촉하는 시간은 연장된다. 더욱이, 물에 난용성인 약효 성분은 소화관에 있는 선택된 부위에서 점차로 방출될 수 있으며 그의 효율은 연장된 시간에 걸쳐서 유용하게 할 수 있다.

매트릭스(A) 또는 매트릭스(B)의 매트릭스 입자 중에서, 점성 물질의 비율은 전체 매트릭스 조성물의 중량을 기준으로 약 0.005~95중량%, 바람직하게는 0.5~30중량%, 및 더 바람직하게는 약 1~10중량%이다.

매트릭스(A) 조성물은 점성물질, 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및 약효 성분을 분산하여 제조할 수 있으며 매트릭스(B) 조성물은 점성물질, 지질 및 약효 성분을 분산하여 제조할 수 있다. 설명을 하자면, 폴리글리세롤 지방산 에스테르 또는 지질을 포함하는 고체 매트릭스(상온에서 고체)는 그의 융점 이상의 온도에서 가열하여 용융한 후, 점성 물질 및 약효 성분을 가하고 분산시킨 후 혼합물을 냉각하여 매트릭스 조성물을 수득한다. 예를 들어, 매트릭스에 대한 가열 온도는 약 40~150℃, 바람직하게는 약 50~90℃이다.

약효 성분이 산성 약제일때, 전술한 고체 염기를 유리하게 가할 수 있다. 염기성 약제일 때 전술한 장용성 중합체를 가할 수 있다. 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/ 또는 지질 용융시에는, 상술한 첨가제를 같이 용융시키거나 상기 물질을 각자 용융시키고 그후 결합시킬 수 있다. 또한 특정한 형태의 점성 물질 및 첨가제와 함께 약효 성분을 가하는 것이 가능하다.

상기 매트릭스를 포함하는 세립제 또는 과립제는 통상적인 과립화기로 제조할 수 있다. 상기 세립제 및 과립제는 냉각하에 바람직하게 제조할 수 있다. 예를 들어, 분무 안개 냉각, 구체적으로 분무-냉각(spray-chilling)으로 구형 세립제를 제조하는 것이 바람직한 실체이다. 분무 냉각은 10~6,000rpm, 바람직하게는 900~6,000rpm, 및 더 바람직하게는 1,000~3,000rpm 으로 유도되는 고속 회전 디스크에서 일정한 유속으로 용융 매트릭스를 적가하여 효과를 줄 수 있다. 상기 목적을 위한 회전 디스크는 원판 디스크, 평할 원판일 수 있으며(알루미늄 또는 유사 물질로 만들어짐), 예를 들어, 5~100cm, 바람직하게는 10~20cm의 직경을 갖는다. 용융 매트릭스의 적가 속도는 세립제의 원하는 입자 크기에 따라 선택할 수 있으며 일반적으로 약 2~200g/분 및 바람직하게는 약 5~100g/분이다. 생성된 과립제는 실제 구형에 더 가까와 졌으며 더 균일한 피막층을 코우팅 조성물을 사용하여 효과적으로 형성할 수 있다.

매트릭스(A) 또는 (B)는 상술한 성분과 용매로 반죽하고 생성된 매스를 과립화 한다. 이 경우, 유효 성분에 대한 가열의 비바람직한 효과를 피할 수 있다. 그러므로, 약효 성분이 펩티드, 단백질 등일지라도 효과적인 매트릭스 조성물은 약제의 비약효를 최소화 하면서 쉽게 수득할 수 있다.

매트릭스(C)의 매트릭스 입자는 최소한 상기 점성 물질을 포함하는 코우팅 조성물로 피복하여야만 한다. 코우팅 조성물은 점성 물질 이외에, 상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 상기 지질, 상기 장용성 중합체 및 상기 수불용성 중합체의 하나 이상을 포함한다. 이 경우, 점성 물질이 상술한 성분과 불량하게 용화되거나 또는 상술한 성분과 배합되지 않는 물질이면, 이와같이 피복된 매트릭스 입자는 상기 점성 물질이 잘 분산된 표면 필름을 갖는다. 코우팅 조성물은 상기 약효 성분 및/ 또는 상기 첨가제를 더 포함할 수 있다.

상술한 수 불용성 중합체는 예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트(J.P.XI), 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., 일본국), 카르복시메틸메틸셀룰로스(Freund Industrial Co., Ltd.; CMEC, the Formulary of Non-official Drugs (1986)), 셀룰로스아세테이트 트리멜리테이트(Eastman Co., Ltd.), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(J.P.XI), 메틸셀룰로스(Asshi Chemical Industry Co., Ltd., 일본국; FMC), 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체(Rohm Pharma; Eudragit E100, RS, RN100L, RSPML, RN100, RSPM), 메타크릴산 공중합체 L(Rohm Pharma, Eudragit L100), 메타크릴산 공중합체L-D(Rohm Pharma, Eudragit L-30-D-55), 메타크릴산 공중합체S(Rohm Pharma; Eudragit S-100), 폴리비닐아세테이트 프탈레이트(COLORCON), Eudragit NE30-D(Rohm Pharma의 상품명)등을 포함한다. 상기 수 불용성 중합체는 단독으로 또는 조합하여 사용할 수도

있다.

코우팅 조성물의 전체 비휘발성 물질을 기준으로 점성 물질의 비율은 약 0.005~100중량%, 바람직하게는 약 0.05~95중량%, 더 바람직하게는 약 0.5~30중량% 및 특히 바람직하게는 약 1~10중량%이다.

점성 물질이 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 지질, 장용성 중합체 및 수 불용성 중합체 중의 하나와 결합하여 사용할때, 점성 물질의 비율은 약 0.005~95중량%, 바람직하게는 약 0.5~30중량%, 및 더 바람직하게는 약 1~10중량%이다.

코우팅 조성물은 상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 지질, 장용성 중합체 및 수 불용성 중합체 중에서 선택한 둘 이상의 성분을 혼합할 수 있다. 상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/ 또는 지질이 상기 장용성 중합체 및 수 불용성 중합체로부터 선택한 다른 성분과 결합하여 사용될때, 상기 다른 성분 대 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/ 또는 지질의 각 중량부의 바람직한 비율은 약 0.0001~1,000중량부, 바람직하게는 약 0.01~100중량부, 및 더 바람직하게는 약 0.01~10중량부이다.

코우팅 조성물의 코우팅 양은 고체 제제 및 원하는 점막 부착성의 세기에 따라 선택할 수 있다. 고형 제제에 대한 코우팅 약은 정제에 대해 약 0.1~30중량%이고 더 바람직하게는 약 0.5~10중량%이며, 과립제 및 환제에 대해 약 0.1~50중량%이고 바람직하게는 약 1~20중량%이고 세립제에 대하여 약 0.1~100중량% 및 바람직하게는 1~50중량%이다.

코우팅 방법에 있어서, 상술한 통상적인 첨가제는 코우팅 조성물에 혼합할 수 있거나 코우팅 조성물에 독립적으로 이용할 수 있다. 첨가할 상기 첨가제의 비율은 비휘발성 물질의 코우팅 조성물을 기준으로 예를 들어 약 0.1~70중량%, 바람직하게는 약 1~50중량%, 더 바람직하게는 20~50중량%이다.

코우팅은 일반적인 방법 즉 팬(pan) 코우팅, 공기-현탁(air-suspension) 또는 유동층 코우팅, 원심 코우팅 등의 통상적인 방법으로 수행될 수 있다. 코우팅 조성물이 용액 또는 물 또는 유기 용매를 포함하는 분산액일때, 분산 코우팅 방법을 또한 이용할 수 있다. 물 또는 유기 용매 등의 비율은 예를 들어 약 25~99중량%이다. 유기 용매의 형태는 그렇게 중요한 것은 아니다. 그러므로, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 등의 알콜류; 아세톤 등의 케톤류; 클로로포름, 디클로로메탄, 트리클로로에탄 등의 할로겐화 탄산수소류를 사용할 수 있다.

폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/ 또는 지질이 본 발명의 코우팅 조성물에서 혼합될때, 피복한 아리학적 생성물은 승온에서 다른 첨가제를 가하거나 가하지 않고 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/ 또는 지질을 용융, 용융 매스를 물로 유화하고, 생성된 에멀션의 기체(substrate)제제 표면에 분무하고 피복된 제제를 건조하여 제조할 수 있다. 다른 방법은 고형 기체 제제를 코우팅 팬등과 같은 뜨거운 공기의 흐름으로 예열하고 기체 제제상에 용융 및 퍼질 수 있도록 팬에 코우팅 조성물을 넣는다.

상기 고체 제제의 코우팅은 25~60°C의 온도이고 바람직하게는 25~40°C의 온도에서 수행한다.

코우팅 시간은 코우팅 방법, 다른것중에는 코우팅 조성물의 특성 및 양과 기체(substrate)제제의 특성에 따라 선택할 수 있다.

세립제, 과립제, 환제, 정제 및 다른 투여 형태는 본 발명의 코우팅 조성물을 사용한 점막 부착성을 부여할 수 있다. 코우팅 조성물은 약품에 광범위하게 이용할 수 있다. 예를 들어, 승온에서 폴리글리세롤 지방산 에스테르 또는 지질 등을 용해하고 약효 성분을 상기에 가하여 제조되는 매트릭스 입자 뿐만 아니라 가열로 쉽게 비약효화할 수 있는 약리학적 약효 펩티드 또는 단백질을 포함하는 매트릭스 입자에 이용할 수 있다. 내열성이 없는 약효성분등을 포함하는 매트릭스 입자는 약효 성분의 비약효화가 되지 않는 낮은 온도에서 폴리글리세롤 지방산 에스테르를 사용하지 않고 결합제, 부형제, 붕괴제 등의 첨가제와 필요하다면 상기 고체 지질과 함께, 약효 성분을 과립화 하여 제조할 수 있다. 또한 매트릭스 입자는 반죽하는 기계 또는 유사한 기계로 물 또는 유기 용매중에 있는 상기 성분을 분산시키고 반죽한 매스를 과립화 하여 제조할 수 있다.

매트릭스 (A), (B) 및 (C) 모두에 대해서 지금까지 점성 물질로서 소화관 내에서 점막 부착성을 갖게 하였으며, 매트릭스는 필요하다면 장 또는 위 등에 코우팅을 할 수 있다. 예를 들어, 매트릭스가 흡수 부위 근처에서 용해할 수 있는 장 코우팅층을 갖을때, 매트릭스는 목표-지향 약물 운반체로서 작용하여 흡수 부위에 부착될 것이다.

본 발명에 따른 고체 제제는 세립제, 과립제, 환제, 세립제 또는 과립제를 압축성형하여 수득될 수 있는 정제, 및 세립제 또는 과립제로 캡슐을 충전하여 수득될 수 있는 캡슐 등과 같은 여러가지 종류의 투여 형태로 제공될 수 있다. 바람직한 투약 형태는 세립제 및 과립제이다. 지질 함유 매트릭스(A) 및 (C)는 세립제에 적합하다. 세립제의 입자크기 분포는, 예를 들어, 전체 중량의 75% 이상에 대해서 10~500 μm, 5중량% 이하에 대해서는 500 μm 초과이고 75중량% 이하에 대해서는 10 μm 미만이다. 세립제의 바람직한 입자 크기 분포는 75중량% 이상에 대해서는 105~500 μm, 5중량% 이하에 대해서는 500 μm 보다 크고, 10중량% 이하에 대해서는 74 μm 이하이다. 과립의 입자 크기 분포는, 예를 들어, 90중량% 이상에 대해서는 500~1410 μm이고 5중량% 이하에 대해서는 177 μm 이하이다.

하기 실시예 및 비교예는 본 발명을 더 상세히 설명하기 위한 것이고 본 발명의 범주를 제한하는 것으로서는 생각하지 말아야 할 것이다.

[실시예]

[실시예 1]

10g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드(Sakamoto Yakuin Kogyo Co., Ltd. 일본국; PS-310)를 85℃에서 가열하여 용융한다. 6g의 이데벤 및 2g의 아크릴산 중합체(The B.F. Goodrich Company; Carbopol 934p)를 용융액에 가하고 생성된 혼합물을 80℃에서 15분 동안 교반하여 분산액을 수득한다. 용융 혼합물은 그후 1분당 10g의 속도로 1,500rpm에서 회전하는 알루미늄 디스크(직경 15cm)상에 적가한 후, 30메쉬 시브를 통해 통과하지 못하는 (이후 간단히 30/80메쉬라함)구형 세립제를 수득한다.

[실시예 2]

실시예 1에서 사용한 것과 동일한 11.5g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 6.0g의 이데벤 및 0.5g의 동일한 아크릴산 중합체를 사용하여 실시예 1의 방법에 따라 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시예 3]

실시예 1에서 사용한 것과 동일한 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드를 85℃에서 가열하여 용융시키고, 60g의 이데벤을 가한후 혼합물을 15분 동안 교반한다. 이와같이하여 수득한 용융 혼합물을 1분당 10g의 속도로 1,500rpm에서 회전하는 알루미늄 디스크(직경 15cm) 상에 적가하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

실시예 1에서 사용한 것과 동일한 아크릴산 중합체(4g)을 에탄올 200ml중에 분산시켜 코우팅 용액을 수득한다.

원심 과립화기(Freund Industries, model CF)를 상기 세립제 50g으로 충전한다. 코우팅은 600rpm의 회전 속도에서 46℃의 뜨거운 공기 온도 및 32℃의 과립제 온도를 유지하면서 1분당 1ml속도로 상기 코우팅 용액을 가하여 수행한다. 이와같이하여 피복 세립제를 수득한다.

[비교예 1]

실시예 1에서 사용한 것과 동일한 50g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드 및 100g의 이데벤을 사용하나 아크릴산 중합체를 코우팅하는 것은 생략하여 실시예 3의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실험예 1]

실시예 3 및 비교예 1에서 수득한 세립제를 각기 24시간 동안 절식시킨 쥐(체중450g, 생후12주)에게 0.2 ml의 물과 함께 100mg/kg의 투여양으로 경구 투여한다. 3시간 후, 쥐를 개복 수술하고 위의 내부를 조사한다. 비교예 1에서 수득한 세립제는 위에 없었지만 실시예 3에서 수득한 세립제는 위벽에 부착되어 있는 것이 발견되었다.

[실시예 4]

실시예 1에서 사용한 것과 동일한 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드 100g, 이데벤 80g 및 옥수수 녹말 20g을 사용하여 실시예 3의 방법을 수행한 후 피막된 세립제를 수득한다.

[실시예 5]

실시예 1에서 사용한 것과 동일한 아크릴산 중합체 2g, 리보플라빈 2g, 동일한 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드 12g, 스테아릴 모노(테트라)글리세리드 4g(Sakamoto Yakuin Kogyo Co., Ltd., 일본국; MS-310)을 사용하여 실시예 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시예 6 및 7]

하기에 구체화한 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 리보플라빈 및 하기에 구체화한 아크릴산 중합체 각각의 양(g)으로 하기에 나타낸 것에 따라 실시예 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

	실시예 6	실시예 7
스테아릴 펜타(테트라)글리세리드	12.75	13.125
스테아릴 모노(테트라)글리세리드	4.25	4.375
리보플라빈	2	2
아크릴산 중합체		
(실시예 1 에서 사용한 것과 동일)	1	0.5

[실시예 8~10]

하기 구체화한 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 아세트아미노펜 및 아크릴산 중합체를 하기에 양(g)으로

구체화하여 실시예 1의 방법에 따라 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

	실시예 8	실시예 9	실시예 10
스테아릴 펜타(테트라)글리세리드	13.5	13	12
아세트아미노펜	6	6	6
아크릴산 중합체 (실시예 1 에서 사용한 것과 동일)	0.5	1	2

[실시예 11]

실시예 1에서 사용한 것과 동일한 아크릴산 중합체 27.6g, 147.0g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 13.4g의 스테아릴 모노(테트라)글리세리드, 15.0g의 빈포세틴을 사용하여 실시예 1의 방법을 수행하여 30/60메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시예 12]

79.1g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 8.4g의 스테아릴 모노(테트라)글리세리드, 62.0g의 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체[Rohm Pharama(독일); Eudragit L100-55] 및 7.5g의 빈포세틴을 사용하여 실시예 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

실시예 3에서 사용한 것과 동일한 코우팅 용액을 사용하여 실시예 3에서와 동일한 방법으로 상기에서 수득한 세립제를 피복하여, 피복된 세립제를 수득한다.

[실시예 13]

스테아릴 펜타(테트라)글리세리드 18g, 페닐프로판올아민 염화 수소화물 1g 및 아크릴산 중합체(Wako Pure Chemical Industries; HIVISWAKO 104)1G을 실시예 1의 방법에 따라 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시예 14]

실시예 1에서 사용한 것과 동일한 10g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 8g의 AD-5467 및 2g의 아크릴산 중합체를 실시예 1의 방법에 따라 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[비교예 2]

스테아릴 펜타(테트라)글리세리드 10g 및 AD-5467 10g을 실시예 1의 방법에 따라 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실험예 2]

실시예 14 및 비교예 2에서 수득한 세립제를 실험예 1과 동일한 방법으로 쥐에게 각각 경구 투여한다. 세 시간 후, 쥐를 개복 수술하고 위의 내부를 조사한다. 비교예 2에서 수득한 세립제는 위에서는 없었지만 실시예 14에서 수득한 세립제는 위벽에 부착되어 있는 것을 발견했다.

[실험예 3]

실시예 14 및 비교예 2에서 수득한 세립제로부터 분류한 것으로서 백개의 30/40메쉬 세립제를 각기 24시간 절식시킨 쥐(체중 300~400g, 생후 10~12주)에게 물 0.5ml와 경구투여한다. 투여 1, 3, 5, 8시간 후 쥐를 개복 수술하고 위 및 소장의 상부, 중부 및 하부에 남아있는 세립제를 각기 산출하고 평균값을 계산한다. 결과는 표 1에 기재한다.

[표 1]

점성물질	부착성
카르보폴 934P	우 수
히비스와코 103	우 수
히비스와코 104	우 수
HPMC-65SH50	보 통
HPMC-65SH4000	보 통
TC-5	보 통
CMC - 나트륨	보 통
펙틴	양 호
트라가칸트 검	양 호
크산탄 검	보 통
젤라틴	보 통
한천	양 호
대조 (점성물질 함유하지 않음)	불 량

[실시에 15]

10g의 경화 면실유, 8g의 AD-5467 및 실시예 13에서 사용한 것과 동일한 아크릴산 중합체 2g을 실시예 1의 방법에 따라 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시에 16]

16g의 스테아릴, 2g의 리보플라빈 및 실시예 13에서 사용한 것과 동일한 아크릴산 중합체 2g을 사용하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시에 17]

27g스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 3g의 미셀결 밀랍(Nippon Seiro Co., Ltd., 일본국; Hi-Mic1080), 2g의 빈포세틴 및 실시예 13에서 사용한 것과 동일한 아크릴산 중합체 8g을 실시예 1의 방법에 따라 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실험예 4]

16g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드 및 0.5g의 스테아릴 모노(테트라)글리세리드의 혼합물을 85°C에서 가열하여 용융한다. 그후, 하기에 언급한 12종의 물질중에서 선택한 4g의 점성 물질을 가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 15분 동안 교반하여 효과적으로 분산 되게 한다.

아크릴산 폴리머; 카르보폴 934P(Carbopol 934P), 히비스와코 103(HIVISWAK0103), 히비스와코 104.

셀룰로스 에스테르; HPMC-65SH50, HPMC-65SH4000(히드록시프로필메틸 셀룰로스 2906), TC-5(히드록시프로필메틸셀룰로스 2910), CMC-나트륨.

천연에서 산출되는 점성 물질; 펙틴, 트라가칸트 검(tragacanth gum), 크산탄 검, 젤라틴, 한천

용융 혼합물을 1분당 10g의 속도로 1,500rpm에서 회전하는 알루미늄 디스크(직경 15cm)상에 적가하여 30/42메쉬 구형 세립제를 취득한다.

대조군의 실험으로, 16g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드 및 0.5g의 스테아릴 모노(테트라)글리세리드를 85°C에서 가열하여 용해시키고 용융 혼합물을 1분당 10g의 속도로 1,500rpm에서 회전하는 알루미늄 디스크(직경 15cm)상에 적가하여 30/42메쉬 구형 세립제를 수득한다. 상술한 방법으로 수득한 세립제는 하기 방법에 의한 점막 부착성을 생체내 및 생체외에서 조사한다.

[시험관내 측정]

쥐(체중400~500g, 생후12주)의 소장을 독립시켜 생리 식염수로 여러번 세척한다. 독립된 소장을 4cm의 길이로 절단하고 생성된 조각을 세로로 절단한다. 그후 그의 점막쪽 위와 함께 장 조각을 플라스틱 고정상에 올리고 식염수로 다시 여러번 세척한다. 시험 세립제를 소장의 점막상에 균일하게 위치하게 하고 과립제와 함께 소장의 조직을 데시케이터(93% RH, 실온)안에 20분 동안 방치한다. 그 후 조각을 꺼내어 페리스탈 펌프(peristaltic pump)를 사용한 식염수로 세척하고 (유속 22ml/분)부착된 세립제를 관측한

다.

세립제의 부착성을 하기 기준에 따라 측정한다. 결과를 표 2에 나타낸다.

우수 : 매우 많은 세립제가 부착됨.

양호 : 많은 세립제가 부착됨.

보통 : 약간의 세립제가 부착됨.

불량 : 세립제가 부착되지 않음.

[표 2]

점성물질	부착성
카르보폴 934P	우수
히비스와코 103	우수
히비스와코 104	우수
HPMC-65SH50	보통
HPMC-65SH4000	보통
TC-5	보통
CMC - 나트륨	보통
펙틴	양호
트라가칸트 겔	양호
크산탄 겔	보통
젤라틴	보통
한천	양호
대조 (점성물질 함유하지 않음)	불량

시험관내 관측에서, 대조 세립제는 장 점막에 부착되지 않았다. 반대로, 점성 물질을 포함하는 세립제는 장 점막에 부착된 것으로 관측되었다. 특히 우수한 점착은 카르폴 934P, 히비스와코 130 및 히비스와코 104를 각기 포함한다.

[생체내 관측]

시험 세립제를 24시간 동안 절식시킨 쥐(체중 400~500g, 생후 12주)에게 0.5ml의 물과 함께 100mg/kg의 투여량으로 투여한다. 3시간후, 개복수술을 수행하고 세립제의 부착에 대하여 위 점막을 조사한다. 부착성은 상기 기준과 동일하게 측정한다. 결과를 표 3에 기재한다.

[표 3]

점성물질	부착성
카르보폴 934P	우수
히비스와코 103	우수
히비스와코 104	우수
HPMC-65SH50	양호
HPMC-65SH4000	양호
TC-5	보통
CMC - 나트륨	보통
펙틴	보통
트라가칸트 겔	보통
크산탄 겔	보통
젤라틴	보통
한천	양호
대조 (점성물질 함유하지 않음)	불량

생체내 관측에서, 대조 세립제는 위에서 검출되지 않았으나 점성 물질을 포함하는 세립제는 위에서 발견할 수 있었다. 특히 카르보폴 934P, 히비스와코 103 및 히비스와코 104를 포함하는 세립제는 각기 위벽에 많은 수가 부착된 것을 발견했다.

[실시예 18]

50g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드(Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd. ; PS-310), 40g의 인도메타신 및 10g의 아크릴산 중합체(Wako Pure Chemical Industries; 히비스와코 104)를 실시예 1의 방법에 따라 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실험예 5]

실시예 18에서 수득한 세립제를 24시간 절식시킨 쥐(체중 300g, 생후 9주)에게 실험예 1과 동일한 방법으로 1kg당 5mg(인도메타신으로서)의 약물을 투여한다.

대조군에 상술한 것과 동일한 쥐를 1kg당 5mg(인도메타신으로서)의 투여량에 인도메타신 5중량%를 포함하는 아라비아 검 현탁액을 경구 투여한다.

쥐 꼬리 정맥으로부터 혈액을 샘플링 하여 인도메타신의 혈장 농도($\mu\text{g/ml}$)를 시간 추이로 조사한다. 이와같이하여 수득한 결과를 표 4에 기재한다.

[표 4]

시 간 (hr)	혈중농도 ($\mu\text{g/ml}$)						
	1	2	3	5	8	11	24
실시예 21	2.5	6.5	8.9	10.1	9.2	9.2	1.1
대 조	17.9	17.5	14.6	11.3	7.5	4.1	0.3

[실시예 19]

101.25g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드(Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd. ; PS-310), 3.75g의 스테아릴 모노(테트라)글리세리드(Sakamoto Yakuhin Kogyo Co., Ltd. ; MS-310), 7.5g의 빈포세틴, 15g의 수산화 마그네슘 및 22.5g의 아크릴산 중합체(Wako Pure Chemical Industries; 히비스와코 104)를 실시예 1의 방법에 따라 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시예 20]

40g의 베헤닐 헥사(테트라)글리세리드(Riken Vitamin Co., Ltd. ; Poem J-46B) 및 10g의 아세트아미노펜

을 비교예 2의 방법에 따라 수행하여 60/100메쉬 구형 세립제를 수득한다.

수득한 세립제의 1중량부를 용융 혼합물[스테아릴 펜타(테트라)글리세리드(Sakamoto Yakuin Kogyo Co., Ltd. ; PS-310) ; 아크릴산 중합체(Wako Pure Chemical Industries ; 히비스와코 104); 락토스=16:3:1(중량으로)]1중량부와 혼합한다. 생성된 용융 혼합물을 1분당 10g의 속도로 1,500rpm에서 회전하는 알루미늄 디스크(직경 15cm)상에 적가하여, 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실험예 6]

실시에 20에서 수득한 세립제를 실험예 1에서와 동일한 방법으로 쥐에게 경구 투여한다. 3시간후, 쥐를 개복수술하고 위의 내부를 조사한다. 위벽에 부착한 세립제를 수득한다.

[실험예 21]

10g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 8g의 클로로티아지드 및 실시에 1에서 사용한 것과 동일한 아크릴산 중합체2g을 사용하였다는 것만 제외하고 실시에 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[비교예 3]

10.6g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 5.4g의 스테아릴 모노(테트라)글리세리드 및 4g의 클로로티아지드를 사용했다는 것만 제외하고 실시에 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실험예 7]

실시에 21및 비교예 3에서 제조한 세립제를 각기 쥐에게 경구 투여하고 3시간 후 실험예 1과 같이 동물을 개복수술하여 위의 내부를 조사한다. 비교예 3에서 수득한 세립제는 위에 없었고, 실시에 21에서 수득한 세립제는 위벽에 남아 있었다.

[실험예 8]

실시에 21에서 제조한 세립제를 24시간 동안 절식시킨 쥐(체중 250g, 생후 8주)를 0.2ml의 물과 함께 10mg/쥐의 투여량으로 경구투여한다.

대조군에게는, 5%(w/v)의 아라비아 검을 포함하는 증류수 중에 있는 클로로티아지드의 현탁액을 10mg(클로로티아지드로서)/쥐의 양으로 경구 투여한다.

혈액을 쥐의 꼬리 정맥으로부터 연속해서 취하여 혈장중의 클로로티아지드의 농도($\mu\text{g/ml}$)를 시간 추이에 따라 측정한다. 결과를 표 5에 기재한다.

[표 5]

시 간 (hr)	혈중농도 ($\mu\text{g/ml}$)						
	0.5	1	2	3	5	8	10
실시에 21	0.39	0.37	0.38	0.52	1.17	0.93	0.78
대 조	0.63	0.50	0.71	0.58	0.42	0.34	0.21

실시에 21의 세립제로 처리한 쥐는 장 시간에 걸쳐 클로로티아지드에 대한 혈장농도가 높았다.

[실시에 22]

12g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 6g의 부프레노르핀 염화수소 및 실시에 13에서 사용한 것과 동일한 2g의 아크릴산 중합체를 사용했다는 것만 제외하고 실시에 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시에 23]

9.5g의 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 0.5g의 스테아릴 모노(테트라)글리세리드, 2g의 수크랄페이트(Nippon Synthetic Chemical Industry, 일본국 ; Sulcose) 및 실시에 13에서 사용한 것과 동일한 2g의 아크릴산 중합체를 사용한 것만 제외하고 실시에 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시에 24]

13.5g의 베헤닐 헥사(테트라)글리세리드(Riken Vitamin Co., Ltd ; Poem J-46B), 0.5g의 스테아릴 모노(테트라)글리세리드, 1g의 디히드로코데인 포스페이트, 2g의 수산화 마그네슘 및 실시에 13에서 사용한 것과 동일한 2g의 아크릴산 중합체를 사용했다는 것만 제외하고 실시에 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시에 25]

13.5g의 베헤닐 헥사(테트라)글리세리드, 0.5g의 스테아릴 모노(테트라)글리세리드, 1g의 디히드로코데인 포스페이트, 3g의 탄산칼슘 및 실시에 13에서 사용한 것과 동일한 2g의 아크릴산 중합체를 사용한 것

만 제외하고 실시예 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시예 26]

실시예 5에서 수득한 세립제(25g)을 하기의 방법으로 피복하여 피복된 세립제를 수득한다. 이와 같이하여, 세립제 25g을 소형 CF장치(CF Granulator, Freund Industries)에 충전하고 550rpm에서의 회전속도로 하고, 에탄올 중에 있는 Eudragit L100-55(Rohm Pharma의 상품명)의 5%(w/v)용액을 0.7mol/분의 속도로 분무하여 24/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시예 27]

실시예 5에서 수득한 세립제 25g을 사용했다는 것만 제외하고 실시예 26의 방법을 사용하여 에탄올 중에 있는 히드록시프로필셀로스의 5%(W/v)용액으로 분무-피막하여 24/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시예 28]

10g의 스테아릴 펜탄(테트라)글리세리드, 4g의 클로로티아지드 및 2g의 NOVEON AA1(The B.F.Goodrich Company의 상품명)을 사용했다는 것만 제외하고 실시예 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시예 29]

실시예 5에서 수득한 세립제 50g을 45g의 결정 셀룰로스, 5g의 크로스 카르멜로스 나트륨(Ac-Di-Sol; FMC Corporation의 상품명) 및 0.3g의 스테아릴 마그네슘과 혼합하고 혼합물은 직경 100mm인 편평한 표면을 갖는 펀치로 0.5톤/cm²에서 압축 성형하여 정체를 수득한다.

[실시예 30]

15g의 베헤닐 헥사(테트라)글리세리드, 2g의 AG1789 및 실시예 13에서 사용한 3g의 아크릴산 중합체를 사용했다는 것만 제외하고 실시예 1의 방법을 수행하여 30/80메쉬 구형 세립제를 수득한다.

[실시예 9]

실시예 30에서 수득한 세립제를 지에게 경구 투여하고 3시간후 실시예 1과 같이 동물을 개복 수술하여 위의 내부를 관측한다. 위벽에 부착한 세립제를 수득한다.

[실시예 31]

스테아릴 펜탄(테트라)글리세리드 500g에 스테아릴 모노(테트라)글리세리드 500g을 가하고 혼합물을 90^oC에서 가열하여 용융시키고, 20g/분의 속도에서 2,000rpm으로 회전하는 직경 15cm의 알루미늄 디스크상에 적가하여 42/60메쉬 구형 폴리글리세롤 지방산 에스테르 과립제를 수득한다.

유동층 과립화기(Fuji Sangyo Co., Ltd., 일본국 ; FD-35)에 100g의 42/60메쉬 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 실시예 13에서 사용한 것과 동일한 50g의 아크릴산 중합체 및 40g의 리보플라빈을 충전하고 충전물을 54^oC의 대기 온도에서 유동시킨다. 유동층 내에 부유하는 아크릴산 중합체 및 리보플라빈 입자가 더 이상 관측되지 않으면, 열원을 정지시킨다. 냉각하여 과립제를 수득한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

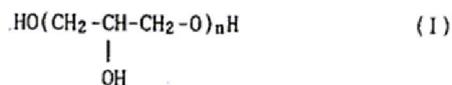
폴리글리세롤 지방산 에스테르 또는 지질 및 약효성분을 함유하는 매트릭스 입자의 적어도 표층 근방에서 물과 접촉하여 점성을 생성할 수 있는 점성물질이 분산되어 있는, 상온에서 고체인 소화관 점막 부착성 매트릭스에 있어서, 상기 점성물질은 아크릴산 중합체 또는 그의 염, 및 분자량 200,000이상의 폴리 에틸렌글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아크릴산 중합체 또는 그의 염은 각각 58.0~63.0중량%의 카르복실기를 포함하며 200,000~6,000,000의 분자량을 갖는 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 점성물질의 함유량이 상기 매트릭스 입자의 전중량에 대하여 0.005~95중량%인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르가 하기 하기식 1로 표시되는 폴리글리세롤과 포화 또는 불포화 고급 지방산의 에스테르인 소화관 점막 부착성 매트릭스.



[식중 n은 중합도를 나타내며, 2이상의 정수이다.]

청구항 4

제3항에 있어서, n이 2~50인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 지방산이 탄소수 8~40의 포화 또는 불포화 고급 지방산인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르가 베헤닐 헥사(테트라)글리세리드, 스테아릴 펜타(테트라)글리세리드, 스테아릴 모노(테트라)글리세리드, 스테아릴 펜타(헥사)글리세리드, 스테아릴 세스퀴(헥사)글리세리드, 스테아릴 모노(데카)글리세리드 또는 그들의 혼합물인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르가 1~22의 HLB(hydrophile-lipophile balance)를 갖는 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르의 용점이 15~80℃인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 지질의 용점이 40~120℃인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 10

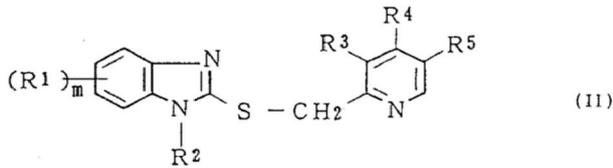
제1항에 있어서, 상기 지질이 C₁₄-22의 포화 지방산 또는 그의 염, C₁₆-22의 고급 알콜, 지방산 글리세롤 에스테르, 오일류, 밀랍, 탄화수소 또는 인지질인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 11

제1항에 있어서, 약효성분이 항궤양제 또는 위염 치료제인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 약효성분이 하기식 2로 표시되는 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 그의 염인 소화관 점막 부착성 매트릭스.



[식중, R¹은 수소원자, 알킬기, 할로겐원자, 시아노기, 카르복시기, 알콕시카르보닐기, 알콕시카르보닐알킬기, 카르바모일기, 카르바모일알킬기, 히드록시기, 알콕시기, 히드록시알킬기, 트리플루오로메틸기, 아실기, 카르바모일옥시기, 니트로기, 아실옥시기, 아릴기, 아릴옥시기, 알킬티오기 또는 알킬술피닐기를 나타내고 ; R²는 수소원자, 알킬기, 아실기, 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 알킬카르바모일기, 디알킬카르바모일기, 알킬카르보닐메틸기, 알콕시카르보닐메틸기 또는 알킬술포닐기를 나타내고 ; R³ 및 R⁵는 동일 또는 상이하며, 각기 수소원자, 알킬기, 알콕시기 또는 알콕시알콕시기를 나타내고 ; R⁴는 수소원자, 알킬기, 불소화되어 있어도 좋은 알콕시기, 알콕시알콕시기, 불소화되어 있어도 좋은 알케닐옥시기 또는 불소화 되어 있어도 좋은 알키닐옥시기를 나타내고, m은 0내지 4의 정수를 나타낸다.]

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 하기식 2로 표시되는 화합물에서 R¹, R² 및 R⁵가 수소원자이고, R³이 수소원자 또는 메틸기인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 하기식 2로 표시되는 화합물에서, R⁴가 불소화된 C₁₋₄의 알콕시기인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 제2식으로 표시되는 화합물에서, R¹이 5-위치에서 치환된 수소원자, 불소원자, 메톡시기 또는 트리플루오로메틸기이고 ; R²가 수소원자이고 ; R³이 수소원자 또는 메틸기이고 ; R⁴가 불소화되어 있어도 좋은 C₁₋₄ 알콕시기, 2-프로페닐옥시기 또는 알릴기이고 ; R⁵가 수소원자 또는 메틸기이고, m=1인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 16

제1항에 있어서, 산성 약효 성분과 함께 물에 대하여 불용 또는 난용의 고체 염기를 함유하는 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 17

제1항에 있어서, 염기성 약효성분과 함께 장용성 중합체를 함유하는 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 18

제1항에 있어서, 매트릭스 입자에 있어서의 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/ 또는 상기 지질의 함유량이 상기 약효성분의 1중량부에 대하여 0.001~10,000중량부인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 제1식의 폴리글리세롤(식중, n은 2~50)을 함유하는 매트릭스 입자에서, 및 탄소수 8~40의 포화 또는 불포화 고급 지방산의 에스테르 및/ 또는 상기 지질과, 상기 약효성분과, 상기 점성물질을 함유하는 매트릭스 입자중에서, 상기 폴리글리세롤 지방산 에스테르 및/ 또는 지질의 함유량이 약효성분량 1중량부에 대하여 0.001~10,000 중량부이고, 상기 점성물질이 전술한 아크릴산 중합체 및/ 또는 그의 염을 함유하는 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 매트릭스의 용점이 30~120℃인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 21

폴리글리세롤 지방산 에스테르 또는 지질 및 약효 성분을 포함하는 매트릭스 입자로, 상기 입자는 물과의 접촉으로 점성을 생성하는 점성물질을 포함하는 코우팅 조성물로부터 형성되는 코우팅층을 갖는, 상온에서 고체인 소화관 점막 부착성 매트릭스에 있어서, 상기 점성물질은 아크릴산 중합체 또는 그의 염, 및 분자량 200,000이상의 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 아크릴산 중합체 또는 그의 염은 각각 58.0~63.0중량%의 카르복실기를 포함하며 200,000~6,000,000의 분자량을 갖는 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 코우팅층이 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 지질, 장용성 중합체, 및 수불용성 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 함유하는 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 코우팅층 중의 점성물질의 함유량이 피복층 전량을 기준으로 0.005~100중량%인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 매트릭스 입자의 중량을 기준으로 상기 코우팅 조성물의 코우팅량이 0.1~100중량%인 소화관 점막 부착성 매트릭스.

청구항 25

하기(1)또는 (2)를 포함하는 고휘약제: 1)폴리글리세롤 지방산 에스테르 또는 지질과 약효성분을 함유하는 매트릭스 입자의 적어도 표층 근방에서 물과 접촉하여 점성을 생성시킬 수 있는 점성물질이 분산되어 있는 상온에서 고체인 소화관 점막 부착성 매트릭스; 또는 (2)폴리글리세롤 지방산 에스테르 또는 지질과 약효성분을 함유하는 매트릭스 입자가 물과의 접촉으로 점성을 생성시키는 점성물질을 함유하는 코우팅 조성물로 피복되어 있는 상온에서 고체인 소화관 점막 부착성 매트릭스; 여기서, 상기 점성물질은 아크릴산 중합체 또는 그의 염, 및 분자량 200,000 이상의 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 아크릴산 중합체 또는 그의 염은 각각 58.0~63.0중량%의 카르복실기를 포함하며 200,000~6,000,000의 분자량을 가짐.

청구항 26

제25항에 있어서, 고휘 약제의 투약형태가 세립제, 과립제, 환제, 상기 세립제 또는 과립제를 압축 성형한 정제 및 상기 세립제 또는 과립제를 캡슐에 충전하여 수득될 수 있는 캡슐제로 이루어진 군으로부터 선택한 고휘약제.

청구항 27

적어도 물과 접촉하여 점성을 생성시키는 점성물질을 함유하는 코우팅 조성물에 있어서, 상기 점성물질은 아크릴산 중합체 또는 그의 염 및 분자량 200,000 이상의 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 아크릴산 중합체 또는 그의 염은 각각 58.0~63.0중량%의 카르복실기를 포함하며 200,000~6,000,000의 분자량을 가지는, 코우팅 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 지질, 장용성 중합체 및 수불용성 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 함유하는 코우팅 조성물.

청구항 29

제27항에 있어서 비휘발 물질을 기준으로, 상기 점성물질을 0.005~100중량%를 함유하는 코우팅 조성물.