

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2010년 4월 22일 (22.04.2010)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2010/044597 A2

- (51) 국제특허분류: A61K 9/52 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/005891
- (22) 국제출원일: 2009년 10월 14일 (14.10.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 61/105,140 2008년 10월 14일 (14.10.2008) US
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **한올제약주식회사 (HANALL PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [KR/KR]; 대전 대덕구 상서동 400-1, 306-120 Daejeon (KR).
- (72) 발명자; 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **김성욱 (KIM, Sung Wuk)** [KR/KR]; 경기도 성남시 분당구 구미동 250 번지 삼환빌라 102 동 304 호, 463-802 Gyeonggi-do (KR). **전성수 (JUN, Sung Soo)** [KR/KR]; 경기도 성남시 분당구 서현동 현대아파트 426 동 701 호, 463-777 Gyeonggi-do (KR). **구자성 (KOO, Ja Seong)** [KR/KR]; 대전 유성구 송강동 한마을아파트 110 동 1407 호, 305-756 Daejeon (KR).
- (74) 대리인: **안소영 (AHN, So-Young)**; 서울 서초구 서초동 1676-1 신승빌딩 10층 안소영국제특허법률사무소, 137-881 Seoul (KR).

- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))



WO 2010/044597 A2

(54) Title: DRUG DELIVERY DEVICE

(54) 발명의 명칭 : 약물전달기구

(57) Abstract: The present invention provides a drug delivery device comprising a hard capsule and a micro-aperture penetrating through the wall of the hard capsule. The interior of the hard capsule contains an immediate-release compartment and an extended-release compartment. The drug delivery device of the present invention is greatly effective in releasing one or more drugs which require controlled release in the body.

(57) 요약서: 본 발명은 경질캡슐과 상기 경질캡슐의 벽을 관통하는 미세공을 포함하여, 상기 경질캡슐 내부에 약물전 방출성 구획과 약물지연방출성 구획을 포함하는 약물전달 기구를 제공한다. 본 발명의 약물전달기구는 방출제어가 필요한 하나 이상의 약물을 체내에서 효과적으로 방출되도록 하는 작용효과를 갖는다.

【명세서】**【발명의 명칭】**

약물전달기구

【기술분야】

<1> 본 발명은 방출성이 조절된 캡슐형 약물전달기구에 관한 것으로, 한가지 이상의 제어방출이 필요한 약물을 효율적으로 방출할 수 있는 약물전달기구에 관한 것이다.

【배경기술】

<2> 경구투여의 목적으로 통상적으로 제조되는 제형은 정제와 캡슐제가 대표적이었다. 최근에는 보다 효과적으로 질병을 치료하고 예방하기 위해 2가지 이상의 약물을 병용투여하거나, 약물의 방출양상을 조절한 제형을 투여하는 경우가 빈번해지고 있으며, 이러한 추세에 맞춰 정제와 캡슐제도 복합제나 제어방출제제의 목적에 맞게 많은 변형들이 이루어지고 있다. 이 중 캡슐제의 경우 연질캡슐제는 내부 충전 물질이 액상이어야 하므로 복합제나 제어방출제제로 체제화하는 것이 어려우며, 경질캡슐제의 경우도 단순한 캡과 바디로 이루어진 형태로는 약물의 제어방출이 용이하지 않다는 문제점이 있었다.

【발명의 상세한 설명】**【기술적 과제】**

<3> 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 약물의 제어방출이 용이하며, 약물의 상호작용을 억제할 수 있는 캡슐형 약물전달기구를 제공하는 것이다.

【기술적 해결방법】

<4> 본 발명은 경질캡슐과 상기 경질캡슐의 벽을 관통하는 미세공을 포함하며, 상기 경질캡슐 내부에 약물선방출성 구획과 약물지연방출성 구획을 포함하는 약물전달기구(drug delivery device)를 제공한다.

<5> 상기 경질캡슐은 수불용성 고분자로 이루어진 것일 수 있으며, 그로 인해 체액에 용해되기 어려울 수 있다. 이로써 제한 되는 것은 아니나, 상기 수불용성 고분자의 바람직한 예는 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상이다. 상기 수불용성 고분자는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 고분자를 지

칭하는 것으로, 물을 포함하는 체액에 용해되지 않고, 체액과 접촉시 녹지 않는 얇은 막을 형성하거나, 반투과성의 막을 형성하는 것을 특징으로 한다. 상기 경질캡슐은 체액에 용해되기 어려우므로, 체내투여 시 위장관 내에서 체액이 미세공을 통해 약물전달기구 내부에 들어와 내부의 약물을 용해시켜 외부로 유출되도록 하는 등의 방법으로, 약물의 방출 순서 및 방출 속도를 조절할 수 있다. 즉, 약물선방출성구획의 약물이 우선적으로 유출되고, 약물지연방출성 구획의 약물이 유출되도록 제어방출이 가능하다.

<6> 상기 체액은 경구와 위장관에서 분비되는 액으로, 바람직하게는 침, 위액, 및/또는 장액을 의미한다. 상기 미세공은 복수 개일 수 있고, 수용성고분자로 폐쇄된 상태일 수 있으며, 체내에서 상기 수용성 고분자는 체액에 용이하게 용해되어 체내에서 미세공이 개방될 수 있다. 이로써 제한되는 것은 아니나, 상기 수용성고분자의 바람직한 예는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필에틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상이다. 상기 수용성 고분자는 침식성 매트릭스를 형성하여 물을 포함하고 있는 체액과 접촉하였을 때, 쉽게 녹을 수 있는 물질을 의미한다. 상기 미세공을 수용성고분자로 폐쇄된 상태로 구성함으로써, 본 발명의 약물전달기구가 체내에 투여된 후 미세공이 개방되도록 할 수 있어, 인체 투여 후에 약물의 제어방출이 효과적으로 가능하도록 할 수 있다.

<7> 상기 미세공의 크기는 체액에 의해서 녹거나 현탁된 약물보다는 크고, 약물선방출성 구획의 크기 및 약물지연방출성 구획의 크기 보다는 작으며, 바람직하게는 상기 미세공의 공경이 그 최장 길이가 캡슐제 내부에 충전된 선방출성 구획의 최단길이 및 지연방출성 구획의 최단길이 보다 짧은 것이다.

<8> 구체적으로 상기 미세공의 공경은 0.1~0.4mm일 수 있다. 상기 공경범위에서 약물선방출성 구획의 약물이 체액에 녹은 액상 상태 또는 체액에 붕해되어 현탁된 상태의 약물이 빠져나올 수 있으며, 장용코팅정, 지연방출정, 또는 지연방출코팅정 등의 정제, 또는 과립 등의 제형으로 이루어진 지연방출성 구획이 용해 또는 붕해되기 이전에 통과하기 어렵다. 상기와 같이 약물지연방출성 구획은 내부에 존재한 상태에서, 약물선방출성 구획의 약물을 외부로 방출시킴으로써 약물의 제어방출이 가능하다.

<9> 상기 약물선방출성 구획은 약물 자체, 산제, 과립제, 펠렛, 및 정제 중에서 선택된 하나 이상으로 이루어진 것일 수 있으며, 상기 약물지연방출성 구획은 장용

코팅정, 지연방출정, 지연방출코팅정, 장용펠렛, 및 지연방출펠렛 중에서 선택된 하나 이상으로 이루어진 것일 수 있다.

<10> 상기 장용코팅정은 장용성고분자로 코팅된 정제를 의미하고, 상기 장용성고분자는 예를 들어 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀락, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트)공중합체 및 폴리(메타크릴산-에틸 아크릴레이트)공중합체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이다.

<11> 상기 지연방출정은 지연방출물질이 포함된 정제로, 상기 지연방출물질은 예를 들어, 메타크릴산 공중합체, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트)공중합체 또는 폴리(메타크릴산-에틸 아크릴레이트)공중합체로 이루어진 군에서 선택된 장용성 고분자; 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며, 바람직하게는 폴리비닐 아세테이트, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트, 또는 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체로 이루어진 군에서 선택된 수불용성 고분자; 지방산 및 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류, 왁스류, 무기물질, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 소수성물질; 당류, 셀룰로오스 유도체, 검류, 단백질류, 폴리비닐 유도체, 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 유도체, 카르복시비닐공중합체로 이루어진 군에서 선택된 친수성 고분자 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이다.

<12> 상기 지연방출코팅정은 상기 지연방출정에 포함되는 지연방출물질로 코팅된 정제를 의미하고, 상기 장용펠렛은 상기 장용코팅정을 코팅하는 장용성 고분자로 코팅된 펠렛을 의미하며, 상기 지연방출펠렛은 상기 지연방출정에 포함되는 지연방출물질로 코팅된 펠렛을 의미한다.

<13> 상기 약물선방출성 구획의 약물과 상기 약물지연방출성 구획의 약물은 동일하거나 상이한 것일 수 있다.

<14> 상기 캡슐의 내부에는 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

- <15> 본 발명의 약물전달기구는 상기 캡슐의 외측면을 둘러싸는 수용성 코팅층을 추가로 포함할 수 있다. 상기 수용성 코팅층은 수용성 고분자를 포함할 수 있으며, 필요에 따라 가소제, 색소 중에서 선택된 하나 이상이 추가될 수 있다. 상기 수용성 고분자는 바람직하게는 히프로멜로오스, 및 폴리비닐알코올 중에서 선택된 하나 이상일 수 있다.
- <16> 상기 약물선방출성 구획과 약물지연방출성 구획을 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.
- <17> 1. 약물선(先)방출성 구획
- <18> 약물선방출성 구획은 본 발명의 약물전달기구에 있어서 기구로부터 약물지연방출성 구획의 약물에 비해 먼저 약물이 방출되는 구획을 의미하며, 약물 외에 필요에 따라 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.
- <19> 약물선방출성 구획은 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위에서 약학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 안정화제, 착색제, 향료 등의 통상적으로 사용되는 첨가제를 약물의 방출을 방해하지 않는 범위 내에서 추가로 사용하여 제제화할 수 있다.
- <20> 상기 희석제는 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 유당, 자당, 슈가시드, 포도당, 만니톨, 알기네이트, 알칼리토류금속염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 및/또는 디칼슘 포스페이트 등이다. 상기 결합제는 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈, 및/또는 젤라틴 등이다. 상기 붕해제는 나트륨 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 감자 전분, 및/또는 예비 젤라틴화 전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 및/또는 비검(veegum) 등의 클레이; 미세결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 및/또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스; 알긴산 나트륨 및/또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카르멜로오스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류; 구아검, 및/또는 잔탄검 등의 검류; 크로스포비돈(crospovidone) 등의 가교 중합체; 중탄산 나트륨, 및/또는 시트르산 등의 비등성 제제 등을 혼합 사용할 수 있다. 상기 윤활제는 탈크, 스테아르산 마그네슘 및/또는 스테아르산 알칼리토류금속염류, 아연, 라우릴 설페이트, 수소화 식물성 오일, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및/또는 폴리에틸렌글리콜 3350, 4000, 6000 등이고, 상기 안정화제는 아스코르빈산, 구연산, 부틸레이티

드 히드록시 아니솔, 부틸히드록시 툴루엔, 프로필 갈레이트 및/또는 토코페롤 유도체 등이다. 이외에도 착색제, 향료 중에서 선택된 다양한 첨가제로서 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 선택 사용할 수 있다.

<21> 본 발명의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상기 첨가제는 당업자의 선택에 의하여 통상의 범위의 용량을 함유할 수 있다.

<22> 2. 약물지연방출성 구획

<23> 약물지연방출성 구획은 본 발명의 기구로부터 약물선방출성 구획 약물이 방출된 후 그 약물이 방출되는 구획을 의미한다. 약물지연방출성 구획은 약물 외에 (1-1)방출제어물질 또는 (1-2)삼투압 조절제 및 반투과성막 코팅기체를 포함하며, 필요에 따라, (2)약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

<24> (1-1) 방출제어물질

<25> 본 발명의 기구 중 약물지연방출성 구획은 방출제어물질을 포함하며, 상기 방출제어 물질은 예를 들어, 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 친수성 고분자, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상으로, 바람직하게는 수불용성 중합체 및 장용성 고분자 중에서 선택된 하나 이상이다. 상기 방출제어물질은 약물 1 중량부에 대하여, 0.1 ~ 50 중량부, 바람직하게는 0.3 ~ 30중량부를 포함한다. 방출제어물질이 상기 범위 미만이면 충분한 지연 시간을 갖기 어려울 염려가 있고, 상기 범위를 초과하면 약물방출이 지나치게 지연되어 유의성 있는 임상적 효과를 얻기 어려울 수 있다.

<26> 상기 장용성 고분자는 산성 조건하에서 불용성이거나 또는 안정한 것으로, pH5 이상인 특정 pH조건하에서 용해되거나 또는 분해되는 고분자를 말한다. 본 발명에서 사용가능한 장용성 고분자는 예를 들어, 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀락, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트)공중합체 및 폴리(메타크릴산-에틸 아크릴레이트)공중합체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이다. 상기 장용성 고분자로 바람직한 예는 메타크릴산 공중합체, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트)공중합체 또는 폴리(메타크릴산-에틸 아크릴레이트)공중합체이다.

<27> 상기 수불용성 중합체는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 고분자를 말한다. 본 발명에서 사용가능한 수불용성 중합체는

예를 들어, 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며, 바람직하게는 폴리비닐 아세테이트, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트, 또는 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체이다.

<28> 상기 소수성 화합물은 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 물질을 말한다. 본 발명에서 사용가능한 소수성 화합물은 예를 들어, 지방산 및 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류, 왁스류, 무기물질, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것이며, 상기 지방산 및 지방산 에스테르류는 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 모노 올레이트 및 스테아르산 중에서 선택된 하나 이상; 상기 지방산 알코올류는 세토스테아릴 알코올, 세틸알코올 및 스테아릴알코올 중에서 선택된 하나 이상; 상기 왁스류는 카르나우바왁스, 밀납, 및 미결정왁스 중에서 선택된 하나 이상; 또는 상기 무기물질은 탈크, 침강탄산칼슘, 인산일수소칼슘, 산화아연, 산화티탄, 카올린, 벤토나이트, 몬모릴로나이트 및 비검 중에서 선택된 하나 이상이다. 상기 소수성 화합물의 바람직한 예는 글리세릴 팔미토스테아레이트, 또는 글리세릴 스테아레이트이다.

<29> 상기 친수성 고분자는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되는 고분자 물질을 말한다. 본 발명에서 사용가능한 친수성 고분자의 예는 당류, 셀룰로오스 유도체, 검류, 단백질류, 폴리비닐 유도체, 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 유도체, 카르복시비닐공중합체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이다. 상기 당류는 덱스트린, 폴리덱스트린, 덱스트란, 펙틴 및 펙틴유도체, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스, 아밀로펙틴, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 상기 셀룰로오스 유도체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(또는 히프로멜로오스라 함), 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 상기 검류는 구아검, 로커스트콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검, 잔탄검, 및 이들

의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 상기 단백질류는 젤라틴, 카제인, 제인, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 폴리비닐 유도체는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체는 폴리(부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓 E, 에보닉, 독일), 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(메타크릴산-에틸아크릴레이트) 공중합체 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 상기 폴리에틸렌 유도체는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 카르복시비닐공중합체는 카보머이다. 상기 친수성 고분자의 바람직한 예는 폴리(부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 또는 폴리(메타크릴산-에틸아크릴레이트) 공중합체이다.

- <30> (1-2) 삼투압 조절제 및 반투과성막 코팅기제
- <31> 본 발명의 약물지연방출성 구획은 삼투압 조절제를 포함하며, 반투과성막 코팅기제로 코팅된 구획일 수 있다.
- <32> 상기 삼투압조절제는 예를 들어 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 황산리튬, 황산나트륨 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이다.
- <33> 상기 반투과성막 코팅기제는 일부 성분은 통과시키지만 다른 성분은 통과시키지 않는 막을 형성하는데 사용되는 물질을 말한다. 본 발명에서 반투과성막 코팅기제는 상기 언급된 수불용성 중합체를 사용할 수 있다.
- <34> 본 발명에서 반투과성막 코팅기제는 예컨대 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있다.
- <35> (2) 약제학적으로 허용가능한 첨가제
- <36> 상기 지연방출성 구획은 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적

으로 허용 가능한 (1-1) 방출제어물질과 (1-2) 삼투압 조절제 및 반투과성막 코팅 기제로 언급한 것 이외의 희석제, 결합제, 붕해제, 운활제, 안정화제, 착색제, 및/또는 향료 등의 통상적으로 사용되는 첨가제를 지연방출성의 성격을 벗어나지 않는 범위 내에서 추가로 사용하여 제제화할 수 있다.

<37> 상기 희석제는 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 유당, 탄산칼슘, 자당, 슈가시드, 아스코르빈산, 구연산, 포도당, 전호화전분, 디-만니톨, 알기네이트, 알칼리토류금속염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 포타슘 비카보네이트, 마그네슘 옥사이드 또는 무수인산칼슘 등이다. 상기 결합제는 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈, 또는 젤라틴 등이다. 상기 붕해제는 전분 글리콘산 나트륨, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 예비 젤라틴화 전분 등의 전분, 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이; 미세결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 알긴산 나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카멜로스(croscarmellose) 나트륨 등의 가교 셀룰로오스류; 구아검, 또는 잔탄검 등의 검류; 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체; 불용성 이온교환수지 중탄산나트륨, 또는 시트르산 등의 비등성 제제 등으로부터 선택된 하나 이상이다. 상기 운활제는 탈크, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 알칼리토류금속염류, 아연, 라우릴설페이트, 수소화 식물성 오일, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 스테아릴푸마레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 또는 폴리에틸렌글리콜류 등이다. 상기 안정화제는 부틸레이티드 히드록시 아니솔, 부틸히드록시 툴루엔, 프로필 갈레이트 또는 토코페롤 유도체 등이다. 이외에도 착색제, 향료 중에서 선택된 다양한 첨가제로서 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 선택 사용할 수 있다.

<38> 본 발명의 기구 중 약물선방출성 구획은 약물 외에 약제학적으로 허용되는 첨가제와 함께 혼합, 연합, 건조 및 제립 등의 경구투여제를 제조하기 위한 통상의 과정을 통하여 혼합물, 과립, 펠렛, 또는 정제 형태로 제조할 수 있다.

<39> 또한 본 발명의 기구 중 약물지연방출성 구획은 약물 외에 방출제어 물질, 및 필요에 따라 약제학적으로 허용되는 첨가제를 혼합, 연합, 건조, 제립하거나 코팅하는 등 경구투여제를 제조하기 위한 통상의 과정을 통하여 과립, 펠렛, 또는 정제 형태로 제조할 수 있으며, 바람직하게는 장용코팅정, 지연방출정, 지연방출코팅정, 장용펠렛, 지연방출펠렛 등의 형태로 제조할 수 있다.

- <40> 본 발명의 기구의 내부에는 각각의 제형으로 제조된 선방출성 구획과 지연방출성 구획 외에 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제 등의 첨가제를 사용하여 제제화 할 수 있다.
- <41> 상기 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제 등의 첨가제는 약물선방출성 구획, 또는 약물지연방출성 구획의 제제화시 사용되는 것을 목적에 따라 적당하게 사용할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <42> 본 발명의 약물전달기구는 경질캡슐과 상기 경질캡슐의 벽을 관통하는 미세공을 포함하며, 상기 경질캡슐 내부에 약물선방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제와 약물지연방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제를 포함하는 형태일 수 있다.
- <43> 상기 지연방출성 구획으로 이루어진 정제는 삼투압 조절제를 정제 내부에 포함하고, 정제의 표면에 반투과성막 코팅기제를 갖는 삼투성 코팅정일 수 있다.
- <44> 상기 지연방출성 구획 및/또는 선방출성 구획의 외부에 코팅층을 추가로 형성할 수 있다. 즉 지연방출성 구획 및/또는 선방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제 등의 표면에 방출제어 또는 제제 안정을 위한 목적으로 코팅을 할 수 있다.
- <45> 코팅층을 형성하는 방법은 구획 표면에 필름상의 코팅층을 형성할 수 있는 방법 중에서 당업자의 선택에 의하여 적절히 선택할 수 있으며, 유동층 코팅법, 팬 코팅법 등의 방법을 적용할 수 있으며, 바람직하게는 팬 코팅법을 적용할 수 있다.
- <46> 코팅층은 피막제, 피막 보조제 또는 이들의 혼합물을 사용하여 형성할 수 있으며, 예를 들어, 피막제는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 유도체, 당 유도체, 폴리비닐 유도체, 왁스류, 지방류, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있고, 피막 보조제는 폴리에틸렌글리콜, 에틸셀룰로오스, 글리세라이드류, 산화티탄, 탈크, 디에틸프탈레이트, 트리에틸 시트레이트 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.
- <47> 또한, 본 발명의 약물전달기구는 경질캡슐의 외측면을 둘러싸는 코팅층을 추가할 수 있다. 상기 코팅층은 피막제, 피막 보조제 또는 이들의 혼합물을 사용하여 형성할 수 있으며, 예를 들어, 피막제는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 유도체, 당 유도체, 폴리비닐 유도체, 왁스류, 지방류, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있고, 피막 보조제는 폴리에틸렌글리콜, 에틸셀룰로오스, 글리세라이드류, 산화티탄, 탈크, 디에틸프탈

레이트, 트리에틸 시트레이트 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다. 이러한 코팅층은 캡슐 또는 구획 총 중량에 대하여 0.5~ 15 중량퍼센트 (% w/w) 범위로 포함될 수 있다. 0.5중량% 미만인 경우 제품의 보호와 제형에 따라 안정성의 확보가 어려울 수 있으며, 15중량% 초과하는 경우에는 약물의 방출양상에 영향을 미칠 우려가 있다.

<48> 본 발명의 기구는 구체적으로 이하의 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

<49> (A) 벽을 관통하는 미세공이 형성된 경질캡슐의 제조

<50> 1) 물리적 방법에 의해 미세공이 형성된 경질캡슐

<51> 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 등의 수불용성 고분자 중에서 선택된 코팅기제를 에탄올, 메틸렌클로라이드, 이소프로판올, 아세톤 등의 용매에 녹인 후, 캡슐성형기에 넣고 성형핀에 열을 가하여 용매를 휘발시켜 경질캡슐을 제조한다. 이 후 경질캡슐제의 캡 및 바디에 레이저드릴 또는 니들로 미세공을 형성시켜 벽을 관통하는 미세공이 형성된 경질캡슐을 제조할 수 있다.

<52> 2) 화학적 방법에 의해 미세공이 형성된 경질캡슐

<53> 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 등의 수불용성고분자중에서 선택된 코팅기제와 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜 등의 수용성 고분자 중에서 선택된 캡슐기제를 메틸렌클로라이드, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤 등의 용매에 녹인 후, 캡슐성형기에 넣고 성형핀에 열을 가하여 용매를 휘발시켜 경질캡슐을 제조한다. 이 후 경질캡슐을 정제수에 넣어 수용성 고분자를 녹여낸 후, 건조하여 미세공을 갖는 경질캡슐제를 제조할 수 있다.

<54> 3) 미세공이 수용성 고분자로 폐쇄된 경질캡슐

<55> 미세공이 수용성 고분자로 폐쇄된 상태의 수불용성 고분자 경질캡슐은 하기와 같이 수불용성 고분자와 수용성 고분자를 함께 녹일 수 있는 용매에 용해한 후 캡슐로 성형함으로써 제조할 수 있다.

<56> 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 등의 수불용성 고분자 중에서 선택된 기제와 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜 등의 친수성 고분자 중에서 선택된 기제를 메틸렌클로라이드, 에탄올, 이소프로판올, 및/또는 아세톤 등의 용매에 녹인 후 캡슐성형기에 넣고 성형핀에 열을 가하여 용매를 휘발시켜 체액에 의해 미세공이 개방되는 경질캡슐을 제조한다.

<57> (B) 약물지연방출성 구획의 제조

<58> 약물지연방출성 구획의 약물을 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 친수성 고분자 중에서 선택된 방출제어물질 1종 또는 2종과 약제학적으로 사용되는 통상의 첨가제를 투여하여 혼합, 연합, 건조, 제립 또는 코팅, 및 타정을 통해 지연방출성 과립 또는 정제를 얻거나, 상기 활성성분을 삼투압조절제와 약제학적으로 사용되는 통상의 첨가제를 투여하여 혼합, 연합, 건조, 제립 또는 타정한 후 반투과성막 코팅기제로 코팅 하여 지연방출성 과립 또는 정제를 제조할 수 있다.

<59> 또한, 지연방출성 구획의 활성성분과 방출제어물질, 필요에 따라 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 물, 유기용매, 또는 혼합용매에 용해시키거나 현탁시켜 설탕 구형과립에 코팅, 건조 후 필요에 따라 방출제어물질 단독 또는 2종 이상을 사용하여 물, 유기용매, 또는 혼합용매에 용해시킨 후 코팅, 건조하여 펠렛을 제조할 수 있다.

<60> (C) 약물선방출성 구획의 제조

<61> 약물선방출성 구획의 약물과 약제학적으로 허용되는 통상의 첨가제를 투여하여 혼합, 연합, 건조, 제립 혹은 코팅, 및 타정을 통해 경구 고형제를 생산하기 위한 통상의 과정을 통하여 얻어진 선방출성 산제, 과립 또는 정제를 제조할 수 있다.

<62> 또한, 선방출성 구획의 활성성분과 제제학적으로 허용 가능한 첨가제를 물, 유기용매, 또는 혼합용매에 용해시키거나 현탁시켜 설탕 구형과립에 코팅, 건조하여 펠렛을 제조할 수 있다

<63> (D) 충전

<64> 상기 (B)와 (C)에서 얻은 각각의 제형들을 상기 (A)단계에서 제조한 경질캡슐 중 한 종을 선택하여 각 약물 유효량 해당 양만큼 충전하여 약물전달기구를 제조할 수 있다.

<65> (E) 코팅

<66> 상기 (D) 단계에서 제조된 약물전달기구에 히프로멜로오스, 폴리비닐알코올, 히드록시프로필셀룰로오스 중에서 선택된 하나 이상의 수용성 고분자와 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 트리에틸시트레이트 등의 가소제를 물, 에탄올, 이소프로판올, 메틸렌클로라이드 중에서 선택된 하나 이상의 용매에 용해시킨 액을 코팅액으로 하여 코팅할 수 있다.

【유리한 효과】

<67> 본 발명의 약물전달기구는 방출제어가 필요한 하나 이상의 약물을 체내에서 효과적으로 방출되도록 할 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

<68> 도 1은 본 발명 약물전달기구의 일 예를 나타낸다.

<69> 도 2는 본 발명 약물전달기구의 다른 예를 나타낸다.

<70> 도 3은 실시예 1 약물전달기구의 약물용출곡선을 나타낸다.

<71> 도 4는 실시예 2 약물전달기구의 약물용출곡선을 나타낸다.

<72> 도 5는 실시예 3 약물전달기구의 약물용출곡선을 나타낸다.

【발명의 실시를 위한 형태】

<73> 본 발명의 이해를 돕기 위하여 도면과 실시예를 참조하여 설명한다. 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

<74> 도 1은 본 발명 약물전달기구의 일 예로, 경질캡슐(11)과 상기 경질캡슐의 벽을 관통하는 미세공(12)을 포함하며, 상기 경질캡슐 내부에 약물선방출성 구획(13) 및 약물지연방출성 구획(14)을 포함하는 약물전달기구를 나타내며, 상기 경질캡슐의 외측면을 둘러싸는 수용성 코팅층(10)을 추가로 포함하는 예이다.

<75> 수용성 코팅층이 침, 위액 등의 체액에 의해 용해되면 미세공이 노출되며, 과립 등의 약물선방출성 구획이 미세공을 통해 내부로 들어 온 체액에 의해 봉해되어 약물이 액상 또는 분말상으로 먼저 배출된다. 그 이후 장용코팅정 등의 약물지연방출성 구획이 외부로 배출되지 못하고 장관에 이르면, 장액이 미세공을 통해 내부로 들어와 장용코팅막을 녹여 정제가 봉해되어 액상 또는 분말상으로 배출된다.

<76> 도 2는 본 발명 약물전달기구의 다른 예로, 경질캡슐(31)과 상기 경질캡슐의 벽을 관통하는 미세공(32)을 포함하며, 상기 경질캡슐 내부에 약물선방출성 구획(33) 및 약물지연방출성 구획(34)을 포함하는 약물전달기구를 나타내며, 상기 미세공이 수용성 고분자로 폐쇄된 상태의 예이다.

<77> 수용성 고분자가 침, 위액 등의 체액에 의해 용해되면 미세공이 노출되며, 도 1의 기구와 동일한 원리로 약물의 방출제어가 가능하게 된다.

<78> 도 1과 도 2의 약물전달기구는 내부에 각각 첨가제(15, 35)를 포함한다.

<79>

<80> <실시예 1> 화학적 방법에 의해 미세공이 형성된 경질캡슐을 포함하는 약물 전달기구의 제조

- <81> (a) 클래리스로마이신 과립 제조
- <82> 클래리스로마이신(동우신테크, 한국) 250g, 미결정셀룰로오스 PH101(Mingtai Chemical, 대만) 140g, 콜로이드성 실리콘디옥사이드(Daegussa, Germany) 20g을 35호 체로 체과한 후, 고속혼합기에 넣고 1분간 혼합한 뒤, 정제수 200g에 폴리비닐피롤리돈(BASF, Germany) 20g을 녹인액을 결합액으로 하여 5분간 연합하였다. 이 연합물을 60℃에서 건조시킨 뒤에 16호 체로 체과하여 클래리스로마이신 과립을 제조하였다.
- <83> (b) 라베프라졸 정제 제조
- <84> 라베프라졸 나트륨(엔지켐, 한국) 20g, 크로스포비돈(ISP, USA) 5g, 만니톨(Roquette, France) 75g를 35호 체로 체과한 후에, 고속혼합기에 넣고 1분간 혼합한 뒤, 물 30g에 히드록시프로필메틸셀룰로오스(Aqualon, USA) 3g을 녹인액을 결합액으로 하여 5분간 연합하였다. 이 연합물을 40℃에서 건조시킨 뒤에 20호 체로 체과하여 라베프라졸 과립을 얻었다. 이 과립물을 더블콘 혼합기에 35호 체로 체과한 스테아릴 푸마르산 나트륨(성우화학, 한국) 0.1g과 함께 넣고 3분간 혼합하였다. 이 혼합물을 타정기를 이용하여 타정하여 라베프라졸 20mg 정제를 얻었다. 이 정제를 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트(삼성정밀화학, 한국) 10g, 탈크(Nippon, Japan) 0.25g, 산화티탄(보락, 한국) 0.7g, 황색산화철(보락, 한국) 0.05g을 녹인 메틸렌클로라이드(대정화금, 한국)/에탄올(대정화금, 한국) (1:1) 용액을 코팅액으로 하여 코팅기에 넣고 코팅하여 라베프라졸 장용코팅정을 제조하였다.
- <85> (c) 미세공을 가지는 경질캡슐의 제조
- <86> 에틸셀룰로오스(Aqualon, USA) 43 g과 폴리비닐알콜(BASF, Germany) 27 g을 메틸렌클로라이드 500 g에 녹인후 0호 캡슐 성형기계에 넣고 성형핀의 온도를 67℃로 하여 용매를 휘발시켜 에틸셀룰로오스와 폴리비닐알콜로 구성된 0호 경질캡슐체를 제조하였다. 제조된 경질캡슐을 60℃의 정제수가 담긴 수욕조에 20분간 넣어서 폴리비닐알콜을 녹여내는 과정을 3회 반복한 뒤, 건조기에 넣고 60℃로 12시간 동안 건조시켜 약 0.4mm의 미세공을 갖는 에틸셀룰로오스 막으로 구성된 0호 경질캡슐체를 제조하였다.
- <87> (d) 클래리스로마이신 과립과 라베프라졸 정제를 포함하는 캡슐의 제조
- <88> (c)에서 제조된 경질캡슐을 정제와 과립의 동시 충전이 가능한 캡슐충진기를 이용하여 클래리스로마이신 과립(a)과 라베프라졸 정제(b)를 충전시켰다. 이 후 유동층 코팅기를 사용하여 캡슐을 오파드라이85G43091(히프로멜로오스 함유,

Colorcon, USA)를 물/에탄올(15:85) 혼합용매에 60분간 교반한 액을 코팅액으로 하여 코팅하였다.

<89> 이렇게 제조된 캡슐제는 클래리스로마이신 과립과 라베프라졸 정제가 빠져나올 수 없는 미세공을 갖는 형태인 것을 그 특징으로 한다. 이 캡슐제는 체내에 투여되면 미세공을 통해서 체액이 캡슐 내부로 침투하게 되고, 클래리스로마이신과립이 먼저 붕해되어, 클래리스로마이신이 액상 또는 분말상으로 먼저 방출된다. 장용정 형태인 라베프라졸은 방출되지 못하고 캡슐제 내부에 남아 있다가 캡슐이 소장에 이르러서 장용코팅막이 녹으면서 정제가 붕해되어 액상 또는 분말상으로 방출된다.

<90>

<91> <실시예 2> 체내에서 미세공이 개방되는 경질캡슐을 포함하는 약물전달기구의 제조

<92> (a) 글리메피리드 혼합물 제조

<93> 글리메피리드(에스텍파마, 한국) 2g, 유당(Meagle, France) 15g, 미결정셀룰로오스 50g을 35호 체로 체과한 후, 더블콘 혼합기에 넣고 15분 간 혼합한 뒤, 35호 체로 체과한 스테아린산 마그네슘(성우화학, 한국) 1g을 넣고 다시 2분 간 혼합하여 글리메피리드 혼합물을 제조하였다.

<94> (b) 메트포르민 정제 제조

<95> 메트포르민 염산염(HARMAN Finechem, India) 250g을, 35호 체로 체과한 후에, 고속혼합기에 넣고 1분 간 혼합 한 뒤, 이소프로필알콜(대정화금, 한국) 30g에 포비돈 3g을 녹인 액을 결합액으로 하여 5분간 연합하였다. 이 연합물을 60℃에서 건조시킨 뒤에 20호 체로 체과하여 메트포르민 염산염을 얻었다. 이 과립물을 더블콘 혼합기에 크로스카멜로로오스나트륨(JRS Pharam, Germany) 15g, 크로스포비돈 10g과 함께 넣고 15분간 혼합하였다. 여기에 35호 체로 체과한 스테아린산 마그네슘 2 g과 함께 넣고 3분간 혼합하였다. 이 혼합물을 타정기를 이용하여 타정하여 메트포르민 염산염 250mg 정제를 얻었다. 이 정제를 아크릴리즈(폴리(메타크릴산-에틸 아크릴레이트)공중합체 함유, Colorcon, USA) 25g을 물 300g에 현탁시킨 후 알긴산 나트륨(ISP, USA) 3g을 녹인 액을 코팅액으로 하여 코팅기에 넣고 코팅하여 메트포르민 염산염 지연방출코팅정을 제조하였다.

<96> (c) 체내에서 미세공이 개방되는 경질캡슐의 제조

<97> 셀룰로오스 아세테이트(Eastman Chemical, USA) 82 g과 폴리에틸렌글리콜 6000 (Sanyo Chemical, Japan) 18g 을 에탄올과 메칠렌클로라이드 1: 4 혼합액 500

g에 녹인 후 0호 캡슐 성형기계에 넣고 성형핀의 온도를 67°C로 하여 용매를 휘발 시켜 셀룰로오스 아세테이트와 폴리에틸렌글리콜로 구성된 0호 경질캡슐제를 제조하였다. 본 경질캡슐은 체내에 투여되면 캡슐의 구성 성분 중 폴리에틸렌글리콜 6000이 녹으면서 약 0.1 ~ 0.25 mm의 미세공(micro porous)를 형성한다.

<98> (d) 글리메피리드 혼합물과 메트포르민 정제를 포함하는 캡슐

<99> (c)에서 제조된 경질캡슐을 정제와 분말의 동시 충전이 가능한 캡슐충진기를 이용하여 위에서 제조한 글리메피리드 혼합물(a)과 메트포르민 염산염 정제(b)를 충전시켰다. 이렇게 제조된 캡슐제는 체내에 투여되어 폴리에틸렌 글리콜에 의해서 생성된 미세공을 통해 글리메피리드 분말이 액상 또는 분말상으로 방출되게 한다. 이 때, 미세공보다 크기가 큰 메트포르민 정제는 방출되지 못하고 캡슐제 내부에 존재하다가 생체 내의 pH 4.0 이상의 환경에서 지연방출코팅이 녹으면서 정제가 붕괴되고 난 뒤에야 액상 또는 분말상으로 방출되게 된다.

<100>

<101> <실시예 3> 체내에서 미세공이 개방되는 경질캡슐을 포함하는 약물전달기구의 제조

<102> (a) 졸피뎀 혼합물 제조

<103> 졸피뎀 주석산염(국전약품, 한국) 6.25g, 유당 15g, 미결정셀룰로오스 50g을 35호 체로 체과한 후, 더블콘 혼합기에 넣고 15분 간 혼합한 뒤, 35호 체로 체과한 스테아린산 마그네슘 1g을 넣고 다시 2분 간 혼합하여 졸피뎀 주석산염 혼합물을 제조하였다.

<104> (b) 졸피뎀 지연방출 정제 제조

<105> 졸피뎀 주석산염 6.25g, 유당 35g, 미결정셀룰로오스 18.75g, 주석산(대정화금, 한국) 7g을 35호 체로 체과한 후에, 고속혼합기에 넣고 1분 간 혼합한 뒤, 물 15g에 히프로멜로오스(Shinetzu, Japan) 1 g을 녹인 액을 결합액으로 하여 5분간 연합하였다. 이 연합물을 40°C에서 건조시킨 뒤에 20호 체로 체과하여 졸피뎀 주석산염 과립을 얻었다. 이 과립물을 더블콘 혼합기에 35호 체로 체과한 히프로멜로오스(Aqualon, USA) 20g과 스테아린산 마그네슘 1g과 함께 넣고 3분간 혼합하였다. 이 혼합물을 타정기를 이용하여 타정하여 졸피뎀 주석산염 6.25mg 지연방출 정제를 얻었다.

<106> (c) 체내에서 미세공을 형성하는 경질캡슐의 제조

<107> 에틸셀룰로오스 92 g과 히드록시프로필셀룰로오스 8g 을 에탄올 500 g에 녹인

후 2 호 캡슐 성형기계에 넣고 성형편의 온도를 75 °C로 하여 용매를 휘발 시켜 에틸셀룰로오스와 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 반투막성 2호 경질캡슐체를 제조하였다. 본 경질캡슐은 체내에 투여되면 캡슐의 구성 성분 중 폴리에틸렌글리콜 6000이 녹으면서 약 0.2 ~ 0.35 mm의 미세공(micro porous)를 형성한다.

<108> (d) 졸피뎴 과립과 졸피뎴 정제를 포함하는 캡슐 제조

<109> (c)에서 제조된 경질캡슐을 정제와 분말의 동시 충전이 가능한 캡슐충진기를 이용하여 위에서 제조한 졸피뎴 혼합물(a)과 졸피뎴 지연방출 정제(b)를 충전시켰다. 이렇게 제조된 캡슐체는 체내에서 히드록시프로필셀룰로오스가 팽윤되면서 용해되어 미세공이 형성되고 난 후 분말상의 졸피뎴이 액상 또는 분말상으로 신속하게 방출되어 빠른 약효를 나타내며, 이후, 지연방출형태의 정제에 있는 졸피뎴이 서서히 방출되어 약효를 지속시키는 효과를 가진다.

<110>

<111> <실시예 4> 물리적 방법에 의해 미세공이 형성된 경질캡슐을 포함하는 약물 전달기구의 제조

<112> (a) 아토르바스타틴 과립 제조

<113> 아토르바스타틴 칼슘(Dr. Reddy's, India) 10.89 g, 탄산칼슘(JRS Pharma, Germany) 10.89 g을 35호 체로 체과한 후, 고속혼합기에 넣고 1분간 혼합한 뒤, 물 60g에 히드록시프로필셀룰로오스 4g을 녹인액을 결합액으로 하여 5분간 연합하였다. 이 연합물을 60°C에서 건조시킨 뒤에 16 호 체로 체과하여 아토르바스타틴 과립을 제조하였다.

<114> (b) 올메사탄메독소밀 정제 제조

<115> 올메사탄메독소밀(MSN Lab, India) 20g, 크로스포비돈 5g, 만니톨 75g를 35호 체로 체과한 후에, 고속혼합기에 넣고 1분 간 혼합한 뒤, 물 30g에 히드록시프로필셀룰로오스 3g을 녹인 액을 결합액으로 하여 5분간 연합하였다. 이 연합물을 40에서 건조시킨 뒤에 20호 체로 체과하여 올메사탄메독소밀 과립을 얻었다. 이 과립물을 더블콘 혼합기에 35호 체로 체과한 스테아르산마그네슘 0.05g과 함께 넣고 3분간 혼합하였다. 이 혼합물을 타정기를 이용하여 타정하여 올메사탄메독소밀 20mg 정제를 얻었다. 이 정제를 히프로멜로오스 20g, 폴리비닐피롤리돈 5g, 탈크 0.25g, 산화티탄 0.75g 을 녹인 정제수에 녹인 용액을 코팅액으로 하여 코팅기에 넣고 코팅하여 올메사탄메독소밀 지연방출정을 제조하였다.

<116> (c) 미세공을 가지는 경질캡슐체의 제조

<117> 셀룰로오스 아세테이트 82 g과 폴리에틸렌글리콜6000 18g 을 에탄올과 메틸렌클로라이드 1: 4 혼합액 500 g에 녹인 후 0호 캡슐 성형기계에 넣고 성형편의 온도를 67℃로 하여 용매를 휘발시켜 셀룰로오스 아세테이트로 구성된 경질캡슐제를 제조하였다. 이렇게 제조된 경질캡슐제를 레이저드릴을 이용하여 캡슐의 캡 및 바디에 걸쳐 15개의 0.3mm 공경의 미세공을 형성시켰다.

<118> (d) 아토르바스타틴 과립과 올메사탄메독소밀 정제를 가지는 캡슐

<119> (c)에서 제조된 경질캡슐을 정제와 과립의 동시 충전이 가능한 캡슐충진기를 이용하여 위에서 제조한 아토르바스타틴 과립(a), 올메사탄메독소밀정제(b)를 충전시켰다. 이렇게 제조된 캡슐제는 아토르바스타틴과립과 올메사탄메독소밀 정제가 빠져나올 수 없는 미세공을 갖는 형태인 것을 그 특징으로 한다. 이 캡슐제는 체내에 투여되면 미세공을 통해서 체액이 캡슐 내부로 침투하게 되고, 아토르바스타틴과립이 먼저 붕해되어, 아토르바스타틴이 액상 또는 분말상으로 먼저 방출된다. 올메사탄메독소밀은 정제의 필름코팅막이 녹을 때까지 방출되지 못 하고 캡슐제 내부에 남아 있다가 코팅막이 녹으면서 정제가 붕해되어 액상 또는 분말상으로 방출된다.

<120>

<121> <실험예 1> 용출시험

<122> 실시예 1에서 제조된 약물전달기구에서 방출특성을 확인하기 위하여 용출 시험을 아래의 조건으로 실시하였다.

<123> 용출시험 근거: USP 32 <711> Dissolution 항

<124> 시험방법: Apparatus 1, 50 rpm

<125> 시험액: Acid stage(0.1N HCl solution, 2시간) -> Buffer Stage(pH 6.8 phosphate buffer solution 1시간)

<126> 분석방법: 액체크로마토그래프법(검출파장: 클래리스로마이신= 275 nm, 라베프라졸 = 288 nm)

<127> 그 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3의 X 축에는 시간이 나타나 있고, Y 축에는 각 약물의 방출율이 나타나 있다.

<128> 도 3에 나타난 바와 같이 실시예 1에서 제조된 약물전달기구는 클래리스로마이신이 산성조건에서 1차 방출되는 동안 라베프라졸은 방출되지 않고, 이후 pH 6.8 완충용액에서 1시간 이내에 방출이 완료됨을 알 수 있다.

<129>

- <130> <실험예 2> 용출시험
- <131> 실시예 2에서 제조된 약물전달기구에서 방출특성을 확인하기 위하여 용출 시험을 아래의 조건으로 실시하였다.
- <132> 용출시험 근거: USP 32 <711> Dissolution 항
- <133> 시험방법: Apparatus 1, 50 rpm
- <134> 시험액 Acid stage(0.1N HCl solution, 2시간) -> Buffer Stage(pH 4.0 acetate buffer solution 10 시간)
- <135> 분석방법: 액체크로마토그래프법(검출과장 : 글리메피리드=228nm, 메트포르민=233 nm)
- <136> 그 결과를 도 4에 나타내었다. 도 4의 X 축에는 시간이 나타나 있고, Y 축에는 각 약물의 방출율이 나타나 있다.
- <137> 도 4에서 나타난 바와 같이 실시예 2에서 제조된 약물전달기구는 글리메피리드가 0.1N 염산 용액의 산성 조건에서 용출이 완료된 후 메트포르민 염산염 서방정은 0.1N 염산 용액에서 용출되지 않고, pH 4.0에서 일정 시간의 지연 시간을 갖은 후에 서서히 방출됨을 알 수 있다.
- <138>
- <139> <실험예 3> 용출시험
- <140> 실시예 3에서 제조된 약물전달기구에 대하여 방출특성을 확인하기 위하여 용출 시험을 아래의 조건으로 실시하였다.
- <141> 용출시험 근거: USP 32 <711> Dissolution 항
- <142> 시험방법: Apparatus 2, Sinkers, 50 rpm
- <143> 시험액: pH 6.8 Phosphate buffer solution, 10 시간
- <144> 분석방법: 액체크로마토그래프법(검출과장 : 295 nm)
- <145> 그 결과를 도 5에 나타내었다. 도 5의 X 축에는 시간이 나타나 있고, Y 축에는 각 약물의 방출율이 나타나 있다.
- <146> 도 5에서 나타난 바와 같이 실시예 3에서 제조된 약물전달기구는 분말상의 졸피뎀 주석산염이 빠르게 용출된 후 지연방출졸피뎀 주석산염은 서서히 방출되는 특성을 보여준다.
- 【산업상 이용가능성】
- <147> 본 발명의 약물전달기구는 방출제어가 필요한 하나 이상의 약물을 체내에서 효과적으로 방출되도록 하는 작용효과를 가지므로, 산업상 이용가능성이 있다.

【청구의 범위】**【청구항 1】**

경질캡슐과 상기 경질캡슐의 벽을 관통하는 미세공을 포함하며, 상기 경질캡슐 내부에 약물선방출성 구획과 약물지연방출성 구획을 포함하는 약물 전달 기구.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 경질캡슐은 수불용성 고분자로 이루어진 것인 약물전달기구.

【청구항 3】

제2항에 있어서, 상기 수불용성 고분자는 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상인 약물전달기구.

【청구항 4】

제1항에 있어서, 상기 미세공은 수용성 고분자로 폐쇄된 상태인 약물전달기구.

【청구항 5】

제4항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필에틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상인 약물전달기구.

【청구항 6】

제1항에 있어서, 상기 미세공의 크기는 체액에 의해서 녹거나 현탁된 약물보다는 크고, 약물선방출성 구획의 크기 및 약물지연방출성 구획의 크기 보다는 작은 약물전달기구.

【청구항 7】

제6항에 있어서, 상기 미세공의 공경은 그 최장 길이가 캡슐제 내부에 충전된 선방출성 구획의 최단길이 및 지연방출성 구획의 최단길이 보다 짧은 것인 약물전달기구.

【청구항 8】

제1항에 있어서, 상기 미세공의 공경은 0.1~0.4mm인 약물전달기구.

【청구항 9】

제1항에 있어서, 상기 약물선방출성 구획은 약물 자체, 산제, 과립제, 펠렛, 및 정제 중에서 선택된 하나 이상으로 이루어진 것인 약물전달기구.

【청구항 10】

제1항에 있어서, 상기 약물지연방출성 구획은 약물 외에 방출제어물질 또는 삼투압 조절제 및 반투과성막 코팅기제를 포함하는 것인 약물전달기구.

【청구항 11】

제10항에 있어서, 상기 약물지연방출성 구획은 장용코팅정, 지연방출정, 지연방출코팅정, 장용펠렛, 및 지연방출펠렛 중에서 선택된 하나 이상으로 이루어진 것인 약물전달기구.

【청구항 12】

제1항에 있어서, 상기 약물선방출성 구획의 약물과 상기 약물지연방출성 구획의 약물은 동일하거나 상이한 것인 약물전달기구.

【청구항 13】

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 캡슐의 내부에는 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함하는 약물전달기구.

【청구항 14】

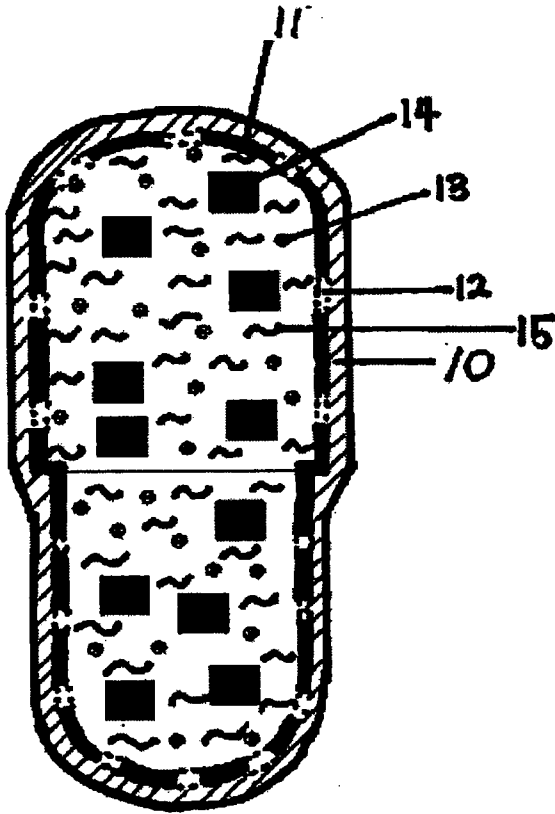
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물전달기구는 상기 캡슐의 외측면을 둘러싸는 수용성 코팅층을 추가로 포함하는 약물전달기구.

【청구항 15】

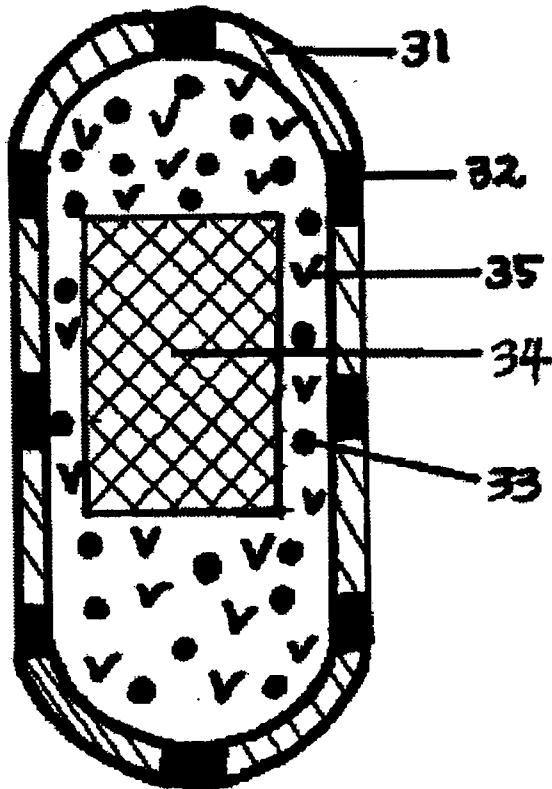
제14항에 있어서, 상기 수용성 코팅층은 수용성고분자를 포함하는 것인 약물전달기구.

【도면】

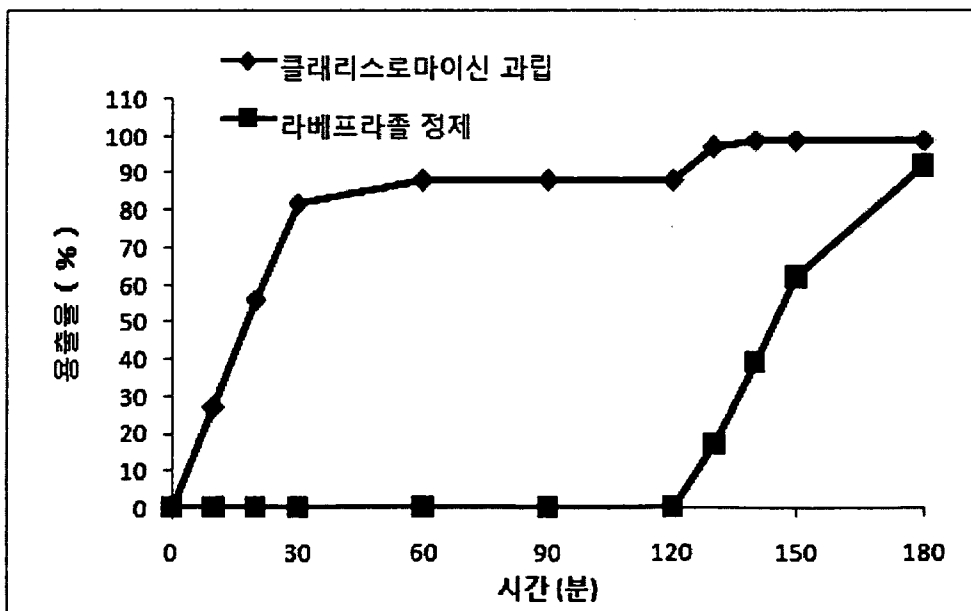
【도 1】



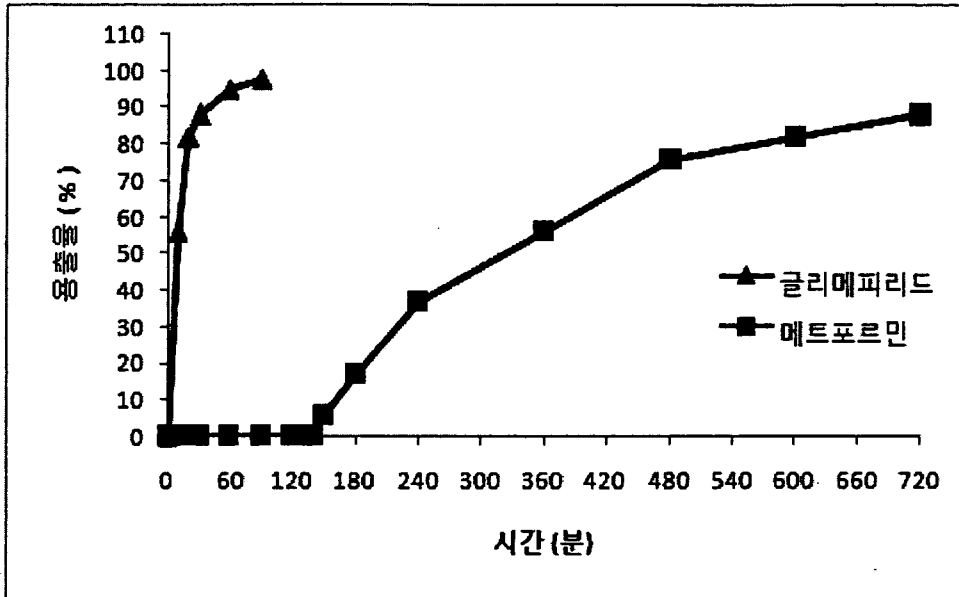
【도 2】



【도 3】



【도 4】



【도 5】

