



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월07일
 (11) 등록번호 10-1458466
 (24) 등록일자 2014년10월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 47/30* (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-0072640
 (22) 출원일자 2013년06월24일
 심사청구일자 2013년06월24일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR100525234 B1*
 KR1020010041657 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한국화학연구원
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
 (72) 발명자
조선행
 대전 유성구 가정로 43, 111동 404호 (신성동, 삼성한울아파트)
손여원
 대전 서구 도산로403번길 64, 204호 (탄방동, 금터빌)
신병철
 대전 유성구 엑스포로123번길 46-15, 501동 2204호 (도룡동, 스마트시티주상복합아파트)
 (74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 최영희

(54) 발명의 명칭 **면역억제제가 봉입된 마이셀을 함유하는 경구제**

(57) 요약

본 발명은 10 nm 미만의 입자크기를 갖는 마이셀에 봉입된 면역억제제를 함유한 경구제에 관한 것으로, 본 발명에 따른 경구제는 에탄올을 첨가하지 않음으로서 알루미늄 포장과 같은 특수포장이 필요없이 제조비용이 절감되고, 독성 물질로 안전상에 문제가 있는 피마자유와 같은 오일을 전혀 사용하지 않으며, 단순히 제조성분들을 혼합하는 제조방법만으로 10 nm 미만의 마이셀에 면역억제제를 봉입할 수 있어 0.22 μ m 필터로 멸균이 용이하고, 장기간 보관시에도 안정하며, 10 nm 미만의 마이셀에 면역억제제를 봉입하여 경구제를 제조함에 따라서 제조된 경구제를 대상에게 투여시 체내 약물의 흡수율 및 흡수속도가 향상되는 효과가 있으므로, 면역억제제 함유 경구제로 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도6



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 KK-1203-B0
부처명 산업기술연구회
연구관리전문기관 산업기술연구회
연구사업명 기관고유사업
연구과제명 대사증후군 치료제 개발 연구
기 여 율 1/1
주관기관 한국화학연구원
연구기간 2012.01.01 ~ 2012.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

면역억제제 1 중량부를 기준으로,

폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 및 테트라글리콜로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 글리콜류 용해제 1.5 - 10 중량부;

폴록사머184, 폴록사머185, 폴록사머188, 폴록사머124, 폴록사머237, 폴록사머338 및 폴록사머407으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PP0)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 1.5 - 10 중량부; 및

폴리옥실-4-라우릴에테르(brij30), 폴리옥실-23-라우릴에테르(brij35), 폴리옥실-2-세틸에테르(brij52), 폴리옥실-10-세틸에테르(brij56), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58), 폴리옥실-2-스테아릴에테르(brij72), 폴리옥실-10-스테아릴에테르(brij76), 폴리옥실-2-올레일에테르(brij93), 폴리옥실-10-올레일에테르(brij97) 및 폴리옥실-20-올레일에테르(brij98)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 폴리옥시에틸렌계 계면활성제 1.5 - 10 중량부;로 이루어지며,

상기 면역억제제는 사이클로스포린, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 데플라자코드, 타크로리무스, 마이코페놀릭애시드, 마이코페놀레이트, 아자티오프린, 미조리빈, 시롤리무스, 에베로리무스, 항흉선세포글로불린, 항림프구글로불린, 바실릭시맙, 다클리주맙, 울소클론 및 리톡시맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 면역억제제가 봉입된 0.001-10 nm 크기의 마이셀을 함유하는 경구제.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 경구제는 피마자유를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 경구제.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제의 HLB(Hydrophile-Lipophile Balance) 값은 5 - 17 범위인 것을 특징으로 하는 경구제.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 경구제는 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 락토스, 글루코스, 텍스트로스, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼륨, 카보머 및 페물렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 마이셀의 장력조정제를 더 포함하는

것을 특징으로 하는 경구제.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 경구제는 증진제 및 증량제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부형제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경구제.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 경구제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 연질캡셀제 또는 경질캡셀제인 것을 특징으로 하는 경구제.

청구항 10

면역억제제 1 중량부를 기본으로,

폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 및 테트라글리콜로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 글리콜류 용해제 1.5 - 10 중량부; 폴록사머184, 폴록사머185, 폴록사머188, 폴록사머124, 폴록사머237, 폴록사머338 및 폴록사머407으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 1.5 - 10 중량부; 및 폴리옥실-4-라우릴에테르(brij30), 폴리옥실-23-라우릴에테르(brij35), 폴리옥실-2-세틸에테르(brij52), 폴리옥실-10-세틸에테르(brij56), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58), 폴리옥실-2-스테아릴에테르(brij72), 폴리옥실-10-스테아릴에테르(brij76), 폴리옥실-2-올레일에테르(brij93), 폴리옥실-10-올레일에테르(brij97) 및 폴리옥실-20-올레일에테르(brij98)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 폴리옥시에틸렌계 계면활성제 1.5 - 10 중량부;에 면역억제제를 첨가하고, 초음파 처리 또는 가열하여 0.001-10 nm 크기의 마이셀에 면역억제제를 봉입하는 단계를 포함하되,

상기 면역억제제는 사이클로스포린, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 데플라자코드, 타크로리무스, 마이코페놀릭애시드, 마이코페놀레이트, 아자티오프린, 미조리빈, 시롤리무스, 에베로리무스, 항흉선세포글로불린, 항림프구글로불린, 바실릭시맙, 다클리주맙, 울소클론 및 리톡시맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 제1항의 경구제의 제조방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 10 nm 미만의 입자크기를 갖는 마이셀에 봉입된 면역억제제를 함유한 경구제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 의약에서 나노입자를 이용한 응용 연구가 활발히 진행되고 있는데 연구 분야로는 흡수율 증진을 위한 경구용 제제, 고투과 흡수를 위한 경피용 제제, 표적지향이나 수용액에서의 안정성 증진을 위한 주사용 제제, 폐 또는 점막 투과용 제제 등으로 다양한 분야에서 진행되고 있다.

[0003] 사이클로스포린은 약학적 유용성, 예를 들어 면역억제성, 항염증성, 항기생충성 활성, 항종양, 세포정지 약물요법 등에 대한 중양 내성을 저지하는 활성을 보유한 펩타이드 화합물의 대부분류(large class)이다. 사이클로스포린은 11개의 아미노산으로 이루어진 무리보솜성(non-ribosomal) 환형 폴리펩타이드 면역억제제로서 장기이식 또는 골수이식치료에 주로 사용되며, 염증병적인자나 대머리 치료의 광범위한 자가면역질환 치료와 류마티스질

병(류마티스 다발성 관절염), 혈액질환(재생불량성 빈혈, 원인불명의 혈소판감소증), 위장질환(궤양성 대장염, 만성질환), 피부질환(건선, 경피증), 안질환(포도막염) 등의 치료에도 적용된다.

- [0004] 사이클로스포린의 물에 대한 낮은 용해도로 인하여 이를 제제화 하기 위해서는 약물을 용해시킬 수 있는 용해 보조제가 필요하다. 현재 임상에 사용되어지고 있는 산디문 네오랄(Sandimmun Neoral™)은 용액 형태로 제조되어 주사 및 경구투여 약물, 또는 용액으로 채워진 소프트 캡셀로 사용되고 있다(특허문헌 1).
- [0005] 상기 산디문 네오랄(Sandimmun Neoral™)은 공계면활성제로서 에탄올을 사용하기 때문에 저장 안정성에 문제뿐만 아니라 에탄올의 함량변화에 의한 사이클로스포린의 침전과 생체이용률의 저하되는 등의 여러 가지 문제점이 있다.
- [0006] 특허문헌 2는 계면활성제, 오일 및 보조계면활성제로 구성되는 액상의 사이클로스포린 마이크로에멀전에 관한 것으로서, 사이클로스포린에 오일인 식물유와 천연 식물오일 트리글리세라이드의 트랜스에스테르화 생성물과 계면활성제로서 폴리알킬렌글리콜 및 보조계면활성제인 에탄올로 구성된 사이클로스포린 함유 조성물이 개시되어 있다.
- [0007] 이러한 형태로 제조된 주사제에 일반적으로 사용되는 비이온성 계면활성제인 크레모포 이엘 성분은 일부 환자에게서 과민성반응의 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다(비특허문헌 1).
- [0008] 경구용 제제의 개발에서 주성분이 마이크로에멀전 형태로 채워진 연질캡셀은 흡수과정에서 다소 결점을 가지고 있다. 용출된 오일성분이 구강액이나 위장액과 접촉되었을 때 약물의 조성물은 종종 고체상태로 분리되며, 이는 약물의 생체이용률을 30% 이하로까지 감소시킬 수 있다. 더욱이 장기간 보관시 사이클로스포린은 제제에 함유되어 있던 에탄올의 증발로 결정화되는 경향이 있으며, 환자들은 보관 중 에톡시화된 카스터 오일의 불쾌한 냄새를 감수하여야 한다.
- [0009] 비록 에탄올 함유량의 최소화를 통해 제제의 안정성을 성공적으로 향상시킨 여러 제제 형태들이 있으나, 이는 여전히 다른 결점들을 가지고 있다. 특허문헌 2에는 제제의 개발에 용이하거나 실질적으로 적합하지 않은 다소 복잡한 조성의 계면활성제를 사용하는 경우로서 리포솜의 경우 이는 모든 제조과정이 복잡하고 제조할 때마다 입자의 크기나 함유비율의 재현성이 낮아 조절하기가 어렵다는 단점을 가지고 있다.
- [0010] 이에, 본 발명에 따른 면역억제제의 일례인 사이클로스포린이 봉입된 마이셀 함유 경구제는 에탄올 및 독성 물질로 안전상에 문제가 있는 피마자유와 같은 오일을 전혀 사용하지 않고, 글리콜류 용해제, [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류 및 폴리옥시에틸렌계 계면활성제만을 사용함에 따라서, 단순 혼합만으로도 사이클로스포린이 봉입된 10 nm 미만의 마이셀을 형성하므로, 활성 성분인 사이클로스포린의 침전 문제를 해결하고, 0.22 μm 필터로 멸균이 가능해 독성 및 멸균의 문제없이 장기간 보관시에도 안정한 효과가 있는 것을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 특0131064호
- (특허문헌 0002) 미국특허공보 제4,388,307호
- (특허문헌 0003) 국제공개공보 WO 90-00389호

비특허문헌

[0012] (비특허문헌 0001) Lorence, W., et al, Agents and actions, 12, 64-80, 1982

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명의 목적은 면역억제제 함유 경구제를 제공하는 것이다.
 [0014] 본 발명의 다른 목적은 상기 경구제의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은
 [0016] 면역억제제 1 중량부를 기준으로,
 [0017] 글리콜류 용해제 1.5 - 10 중량부;
 [0018] [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 1.5 - 10 중량부; 및
 [0019] 폴리옥시에틸렌계 계면활성제 1.5 - 10 중량부;를 포함하는 면역억제제가 봉입된 0.001-10 nm 크기의 마이셀을 함유하는 경구제이되,
 [0020] 상기 면역억제제는 사이클로스포린, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 데플라자코드, 타크로리무스, 마이코페놀릭애시드, 마이코페놀레이트, 아자티오프린, 미조리빈, 시롤리무스, 에베로리무스, 항흉선세포글로불린, 항림프구글로불린, 바실릭시맙, 다클리주맙, 울소클론 및 리톡시맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 경구제를 제공한다.
 [0021] 또한, 본 발명은 글리콜류 용해제, [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 및 폴리옥시에틸렌계 계면활성제에 면역억제제를 첨가하고, 초음파 처리 또는 가열하여 0.001-10 nm 크기의 마이셀에 면역억제제를 봉입하는 단계를 포함하되,
 [0022] 상기 면역억제제는 사이클로스포린, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 데플라자코드, 타크로리무스, 마이코페놀릭애시드, 마이코페놀레이트, 아자티오프린, 미조리빈, 시롤리무스, 에베로리무스, 항흉선세포글로불린, 항림프구글로불린, 바실릭시맙, 다클리주맙, 울소클론 및 리톡시맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 상기 경구제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

[0023] 본 발명에 따른 경구제는 에탄올을 첨가하지 않음으로서 알루미늄 포장과 같은 특수포장이 필요없이 제조비용이 절감되고, 독성 물질로 안전상에 문제가 있는 피마자유와 같은 오일을 전혀 사용하지 않으며, 단순히 제조성분들을 혼합하는 제조방법만으로 10 nm 미만의 마이셀에 면역억제제를 봉입할 수 있어 0.22 μm 필터로 멸균이 용이하고, 장기간 보관시에도 안정하며, 10 nm 미만의 마이셀에 면역억제제를 봉입하여 경구제를 제조함에 따라서 제조된 경구제를 대상에게 투여시 체내 약물의 흡수율 및 흡수속도가 향상되는 효과가 있으므로, 면역억제제 함유 경구제로 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명의 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 시간 경과에 따른 침전 여부를

육안으로 확인하기 위하여 촬영한 사진이다.

도 2는 비교예 1에서 제조한 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 시간 경과에 따른 침전 여부를 육안으로 확인하기 위하여 촬영한 사진이다.

도 3은 비교예 1에서 제조한 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 마이셀 평균 입자크기에 대한 분포도이다.

도 4는 본 발명의 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 시간 경과에 따른 마이셀 평균 입자크기 변화를 나타낸 그래프이다.

도 5는 본 발명의 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물 내에서 시간 경과에 따른 사이클로스포린 함량의 변화 그래프이다.

도 6은 본 발명의 실시예 1에서 제조한 사이클로스포린 함유 경질캡셀제의 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.

- [0026] 본 발명은
- [0027] 면역억제제 1 중량부를 기준으로,
- [0028] 글리콜류 용해제 1.5 - 10 중량부;
- [0029] [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPG)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 1.5 - 10 중량부; 및
- [0030] 폴리옥시에틸렌계 계면활성제 1.5 - 10 중량부;를 포함하는 면역억제제가 봉입된 0.001-10 nm 크기의 마이셀을 함유하는 경구제이되,
- [0031] 상기 면역억제제는 사이클로스포린, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 테플라자코드, 타크로리무스, 마이코페놀릭에시드, 마이코페놀레이트, 아자티오프린, 미조리빈, 시롤리무스, 에베로리무스, 항흉선세포글로불린, 항림프구글로불린, 바실릭시맙, 다클리주맙, 울소클론 및 리툭시맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 경구제를 제공한다.

- [0032] 이하, 본 발명에 따른 상기 경구제에 대하여 상세히 설명한다.

- [0033] 본 발명에 따른 경구제에 있어서, 상기 면역억제제의 일례로 사이클로스포린은 11개의 아미노산으로 이루어진 무리보솜성(non-ribosomal) 환형 폴리펩타이드 면역억제제로서 장기이식 또는 골수이식치료에 주로 사용되며, 염증병적인자나 대머리 치료의 광범위한 자가면역질환 치료와 류마티스질환(류마티스 다발성 관절염), 혈액질환(재생불량성 빈혈, 원인불명의 혈소판감소증), 위장질환(궤양성 대장염, 만성질환), 피부질환(건선, 경피증), 안질환(포도막염) 등의 치료에도 적용된다.
- [0034] 상기 사이클로스포린으로는 사이클로스포린 A, 사이클로스포린 B, 사이클로스포린 C, 사이클로스포린 D, 사이클로스포린 E, 사이클로스포린 F, 사이클로스포린 G 등을 사용할 수 있고, 사이클로스포린 A를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0035] 본 발명에 따른 경구제에 있어서, 상기 글리콜류 용해제는 면역억제제를 용해시키는 역할을 한다. 상기 글리콜류 용해제는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 테트라글리콜 등을 사용할 수 있고, 폴리에틸렌글리콜을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 상기 글리콜류 용해제는 글리코푸롤, 폴리소르베이트, 크레모포어, 솔루톨 HS(Solutol HS 15) 등과 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0036] 또한, 상기 글리콜류 용해제는 면역억제제 1 중량부에 대하여 1.5 - 10 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 3 - 7 중량부로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0037] 상기 글리콜류 용해제가 면역억제제 1 중량부에 대하여 1.5 중량부 미만으로 함유되면 면역억제제의 분산이 불

완전한 문제가 발생하고, 10 중량부를 초과하여 함유되면 용해시 입자크기가 증가하는 문제가 있다.

- [0038] 본 발명에 따른 경구제에 있어서, 상기 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류는 마이셀 형성의 역할을 한다. 상기 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류로는 폴록사머184, 폴록사머185, 폴록사머188, 폴록사머124, 폴록사머237, 폴록사머338 및 폴록사머407 등을 사용할 수 있고, 폴록사머188를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0039] 또한, 상기 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류는 면역억제제 1 중량부에 대하여 1.5 - 10 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 3 - 7 중량부로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0040] 상기 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류가 면역억제제 1 중량부에 대하여 1.5 중량부 미만으로 함유되면 면역억제제가 빨리 침전되는 문제가 발생하고, 10 중량부를 초과하여 함유되면 입자크기가 증가하는 문제가 있다.
- [0041] 본 발명에 따른 경구제에 있어서, 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제는 수용액 상에서 용해도를 증가시키는 역할을 한다. 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제로는 폴리옥실-4-라우릴에테르(brij30), 폴리옥실-23-라우릴에테르(brij35), 폴리옥실-2-세틸에테르(brij52), 폴리옥실-10-세틸에테르(brij56), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58), 폴리옥실-2-스테아릴에테르(brij72), 폴리옥실-10-스테아릴에테르(brij76), 폴리옥실-2-올레일에테르(brij93), 폴리옥실-10-올레일에테르(brij97), 폴리옥실-20-올레일에테르(brij98) 등을 사용할 수 있고, 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0042] 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제의 HLB(Hydrophile-Lipophile Balance) 값은 5 - 17 범위인 것을 사용하는 것이 바람직하고, 10 -17 범위인 것을 사용하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0043] 또한, 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제는 면역억제제 1 중량부에 대하여 1.5 - 10 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 2 - 5 중량부로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0044] 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제가 면역억제제 1 중량부에 대하여 1.5 중량부 미만으로 함유되면 용해도 증가의 효과를 볼 수 없는 문제가 발생하고, 10 중량부를 초과하여 함유되면 계면활성제 특유의 독성이 나타나는 문제가 있다.
- [0045] 나아가, 상기 경구제는 마이셀의 안정성을 향상시키기 위한 장력조정제를 추가적으로 포함할 수 있고, 상기 장력조정제는 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 락토스, 글루코스, 텍스트로스, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼륨, 카보머, 페물렌 등을 사용할 수 있다.
- [0046] 또한, 장력조정제를 추가적으로 포함하는 경우에는 면역억제제 1 중량부에 대하여 1 - 20 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 7 - 12 중량부로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0047] 상기 장력조정제가 면역억제제 1 중량부에 대하여 1 중량부 미만으로 함유되면 충분한 장력 조정 효과를 기대할 수 없는 문제가 발생하고, 20 중량부를 초과하여 함유되면 최종 면역억제제의 농도가 저하되는 문제가 있다.
- [0048] 상기 경구제는 경구제로 사용하기에 적절한 산도로 조정하기 위한 pH 조절제를 추가적으로 포함할 수 있고, 상기 pH 조절제는 당분야에서 통상적으로 사용되는 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 염산 또는 수산화나트륨을 사용할 수 있다.
- [0049] 상기 경구제는 0.001-10 nm 크기의 마이셀(micelle)에 면역억제제를 봉입하는 준비단계를 거쳐 통상의 경구제

제조방법을 통해 제조될 수 있으며, 바람직하게는 0.001-1 nm 크기의 마이셀에 면역억제제를 봉입할 수 있다. 여기서, 0.001 nm 미만의 마이셀은 형성되기 어렵고, 10 nm를 초과할 경우 대상에게 투여시 체내 약물흡수율 및 흡수속도가 저하되는 문제가 있다.

- [0050] 상기 경구제를 제제화할 경우에는 통상 사용하는 충전제, 증량제 등의 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.
- [0051] 경구제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 연질캡셀제, 경질캡셀제 등이 포함되며, 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토오스 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다.
- [0052] 본 발명에 따른 경구제는 에탄올을 첨가하지 않음으로서 알루미늄 포장과 같은 특수포장이 필요없어 제조비용이 절감되고, 독성 물질로 안전상에 문제가 있는 피마자유와 같은 오일을 전혀 사용하지 않으며, 단순히 제조성분들을 혼합하는 제조방법만으로 10 nm 미만의 마이셀에 면역억제제를 봉입할 수 있어 0.22 μm 필터로 멸균이 용이하고, 장기간 보관시에도 안정하며, 10 nm 미만의 마이셀에 면역억제제를 봉입하여 경구제를 제조함에 따라서 제조된 경구제를 대상에게 투여시 체내 약물의 흡수율 및 흡수속도가 향상되는 효과가 있으므로, 면역억제제 함유 경구제로 유용하게 사용할 수 있다.
- [0053] 또한, 본 발명은
- [0054] 글리콜류 용해제, [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 및 폴리에틸렌계 계면활성제에 면역억제제를 첨가하고, 초음파 처리 또는 가열하여 0.001-10 nm 크기의 마이셀에 면역억제제를 봉입하는 단계를 포함하되,
- [0055] 상기 면역억제제는 사이클로스포린, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 데플라자코드, 타크로리무스, 마이코페놀릭애시드, 마이코페놀레이트, 아자티오프린, 미조리빈, 시롤리무스, 에베로리무스, 항흉선세포글로불린, 항립프구글로불린, 바실릭시맙, 다클리주맙, 올소클론 및 리톡시맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 상기 경구제의 제조방법을 제공한다.
- [0056] 이하, 본 발명에 따른 상기 제조방법에 대해 상세하게 설명한다.
- [0057] 본 발명에 따른 상기 경구제의 제조방법은 글리콜류 용해제, [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류 및 폴리에틸렌계 계면활성제에 면역억제제를 첨가하고, 초음파 처리 또는 가열하여 0.001-10 nm 크기의 마이셀에 면역억제제를 봉입하는 단계를 포함한다.
- [0058] 구체적으로, 마이셀에 면역억제제를 봉입하는 방법으로는 초음파 처리를 통해 용해시키거나, 가열하여 면역억제제를 용융시키는 방법을 사용할 수 있으나, 불수용성 면역억제제를 용해시킬 수 있는 방법이라면 제한하지 않는다.
- [0059] 여기서, 상기 면역억제제를 봉입하는 단계를 통해 얻은 액상 조성물을 통상의 여러 경구제의 제조방법을 이용하여 경구제를 제조할 수 있다.
- [0060] 본 발명에 따른 방법에 있어서, 상기 글리콜류 용해제는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 테트라글리콜 등을 사용할 수 있고, 폴리에틸렌글리콜을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 상기 글리콜류 용해제는 글리코푸롤, 폴리소르베이트, 크레모포어, 솔루톨 HS(Solutol HS 15) 등과 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0061] 또한, 상기 글리콜류 용해제는 면역억제제 1 중량부에 대하여 1.5 - 10 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 3 - 7 중량부로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.

- [0062] 본 발명에 따른 방법에 있어서, 상기 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류로는 폴록사머184, 폴록사머185, 폴록사머188, 폴록사머124, 폴록사머237, 폴록사머338, 폴록사머407 등을 사용할 수 있고, 폴록사머188을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0063] 또한, 상기 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류는 면역억제제 1 중량부에 대하여 1.5 - 10 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 3 - 7 중량부로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0064] 본 발명에 따른 방법에 있어서, 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제는 폴리옥실-4-라우릴에테르(brij30), 폴리옥실-23-라우릴에테르(brij35), 폴리옥실-2-세틸에테르(brij52), 폴리옥실-10-세틸에테르(brij56), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58), 폴리옥실-2-스테아릴에테르(brij72), 폴리옥실-10-스테아릴에테르(brij76), 폴리옥실-2-올레일에테르(brij93), 폴리옥실-10-올레일에테르(brij97), 폴리옥실-20-올레일에테르(brij98) 등을 사용할 수 있고, 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0065] 또한, 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제의 HLB(Hydrophile-Lipophile Balance) 값은 5 - 17 범위인 것을 사용하는 것이 바람직하고, 10 - 17 범위인 것을 사용하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0066] 나아가, 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제는 면역억제제 1 중량부에 대하여 1.5 - 10 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 2 - 5 중량부로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0067] 본 발명에 따른 방법은 마이셀의 안정성을 향상시키기 위한 장력조정제를 추가적으로 첨가할 수 있고, 상기 장력조정제는 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 락토스, 글루코스, 텍스트로스, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼륨, 카보머, 페물렌 등을 사용할 수 있다.
- [0068] 또한, 상기 장력조정제를 추가적으로 첨가하는 경우에는 면역억제제 1 중량부에 대하여 1 - 20 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 7 - 12 중량부로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0069] 본 발명에 따른 방법은 경구제로 사용하기에 적절한 산도로 조정하기 위한 pH 조절제를 추가적으로 첨가할 수도 있고, 상기 pH 조절제는 당분야에서 통상적으로 사용되는 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 염산 또는 수산화나트륨을 사용할 수 있다.
- [0070] 본 발명에 따른 방법에 있어서, 상기 경구제는 마이셀의 입자크기에 별다른 영향이 없으나, 220 nm 미만 크기의 마이셀에 면역억제제를 봉입하는 것이 바람직하다. 만약, 220 nm를 초과할 경우 멸균이 용이하지 않은 문제가 있다.
- [0071] 본 발명에 따른 경구제를 제조하는 과정에서 면역억제제로 사이클로스포린을 용해시킨 액상 조성물의 시간 경과에 따른 침전 형태를 살펴본 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 침전이 일어나지 않고 0 nm에 가까울 만큼 미세한 마이셀에 사이클로스포린을 봉입함에 따라서 투명한 액상의 형태를 보이므로, 수용액 상에서 안정적으로 잘 용해됐음을 알 수 있다(실험예 1 참조).
- [0072] 또한, 본 발명에 따른 경구제를 제조하는 과정에서 면역억제제로 사이클로스포린을 용해시킨 액상 조성물의 마이셀 입자크기 및 시간 경과에 따른 마이셀 입자크기를 측정된 결과, 0 nm에 가까울 만큼 미세한 마이셀의 입자크기를 형성하고, 장기간 동안 보관하여도 10 nm 미만의 마이셀의 안정성을 유지한다는 것을 알 수 있고, 시간 경과에 따른 사이클로스포린의 함유량을 측정된 결과, 장기간 보관하여도 사이클로스포린의 함유량이 일정하게 유지된다는 것을 알 수 있다(실험예 2 및 3).
- [0073] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.
- [0074] 단 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

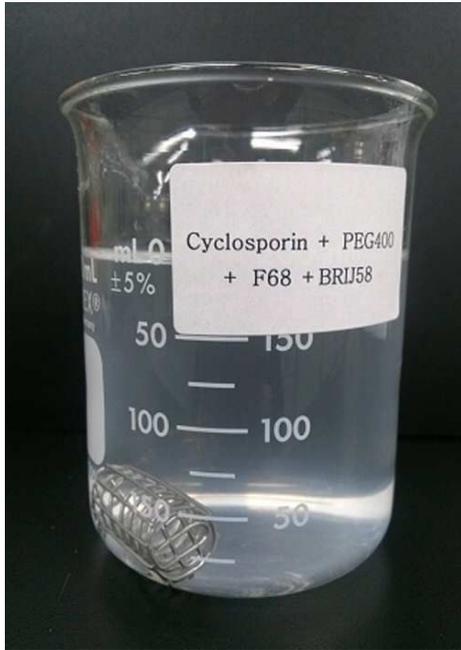
- [0075] <실시예 1> 사이클로스포린 함유 경질캡셀제 제조 1
- [0076] 액상 조성물 준비단계
- [0077] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(500 mg), 폴록사머188(500 mg) 및 폴리옥실-20-세틸에테르(250 mg)에 사이클로스포린A(100 mg)을 첨가하고 60 ℃까지 가열하여 마이셀에 사이클로스포린이 봉입된 액상 조성물을 제조하였다.
- [0078] 경질캡셀제 제조단계
- [0079] 상기 액상 조성물을 경질캡셀에 충전하고 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 50 mg의 사이클로스포린을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였고, 이를 촬영한 이미지를 도 6에 나타내었다.
- [0080] 도 6은 본 발명의 실시예 1에서 제조한 사이클로스포린 함유 경질캡셀제의 사진이다.
- [0081] <실시예 2> 사이클로스포린 함유 경질캡셀제 제조 2
- [0082] 액상 조성물 준비단계
- [0083] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(500 mg), 폴록사머188(125 mg) 및 폴리옥실-20-세틸에테르(250 mg)에 사이클로스포린A(100 mg)을 첨가하고 60 ℃까지 가열하여 마이셀에 사이클로스포린이 봉입된 액상 조성물을 제조하였다.
- [0084] 경질캡셀제 제조단계
- [0085] 상기 액상 조성물을 경질캡셀에 충전하고 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 50 mg의 사이클로스포린을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.
- [0086] <실시예 3> 사이클로스포린 함유 연질캡셀제 제조 1
- [0087] 액상 조성물 준비단계
- [0088] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(500 mg), 폴록사머188(500 mg) 및 폴리옥실-20-세틸에테르(250 mg)에 사이클로스포린A(100 mg)을 첨가하고 60 ℃까지 가열하여 마이셀에 사이클로스포린이 봉입된 액상 조성물을 제조하였다.
- [0089] 연질캡셀제 제조단계
- [0090] 상기 액상 조성물을 연질캡셀 제조기에 부어 통상의 방법에 따라 연질캡셀제를 제조하였다. 각 캡셀은 50 mg의 사이클로스포린을 함유하도록 하였다.
- [0091] <실시예 4> 사이클로스포린 함유 연질캡셀제 제조 2
- [0092] 액상 조성물 준비단계
- [0093] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400) 500 mg, 폴록사머188(125 mg) 및 폴리옥실-20-세틸에테르(250 mg)에 사이클로스포린A(100 mg)을 첨가하고 60 ℃까지 가열하여 마이셀에 사이클로스포린이 봉입된 액상 조성물을 제조하였다.
- [0094] 연질캡셀제 제조단계
- [0095] 연질캡셀제 제조단계
- [0096] 상기 액상 조성물을 연질캡셀 제조기에 부어 통상의 방법에 따라 연질캡셀제를 제조하였다. 각 캡셀은 50 mg의 사이클로스포린을 함유하도록 하였다.

- [0097] <비교예 1> 폴리옥시에틸렌계 계면활성제를 사용하지 않은 사이클로스포린 함유 액상 조성물
- [0098] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400) 500 mg, 폴록사머188(500 mg)에 사이클로스포린(100 mg)을 첨가하고 60 °C까지 가열하여 마이셀에 사이클로스포린이 봉입된 액상 조성물을 제조하였다.
- [0099] <실험예 1> 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 침전형태
- [0100] 상기 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물 및 상기 비교예 1에서 제조한 폴리옥시에틸렌계 계면활성제를 사용하지 않은 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 침전 여부를 알아보기 위하여 다음과 같이 실험하였다.
- [0101] 구체적으로, 두 개의 비커를 준비하고 상기 실시예 1 및 비교예 1에서 제조한 사이클로스포린 함유 액상 조성물을 pH 1.2인 용액이 든 각각의 비커에 넣은 후, 실온에서 30분이 경과한 후 사진을 촬영하였고, 그 결과를 도 1 및 도 2에 나타내었다.
- [0102] 도 1은 본 발명의 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 시간 경과에 따른 침전 여부를 육안으로 확인하기 위하여 촬영한 사진이다.
- [0103] 도 2는 비교예 1에서 제조한 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 시간 경과에 따른 침전 여부를 육안으로 확인하기 위하여 촬영한 사진이다.
- [0104] 도 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물은 침전이 일어나지 않고 0 nm에 가까운 만큼 미세한 마이셀에 사이클로스포린을 봉입함에 따라서 투명한 액상의 형태를 보이므로, 수용액 상에서 안정적으로 잘 용해됨을 알 수 있고, 상기 비교예 1에서 제조한 폴리옥시에틸렌계 계면활성제를 사용하지 않은 사이클로스포린을 함유한 액상 조성물은 용해와 동시에 침전이 일어나기 시작하여 불투명한 액상의 형태를 나타내는 것을 알 수 있었다. 상기의 결과로부터 글리콜류 용해제와 [PEO-PPO-PEO] 트리블록공중합체만으로는 완전히 사이클로스포린을 마이셀화 시키지 못하여 침전이 생성되는 것으로 사료된다.
- [0105] 따라서, 본 발명에 따른 에탄올 및 오일을 전혀 사용하지 않고 글리콜류 용해제, [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류 및 폴리옥시에틸렌계 계면활성제만을 사용한 사이클로스포린 함유 경구제의 제조과정 중에서 액상 조성물은 침전이 일어나지 않고 투명한 액상의 형태를 보이므로, 활성 성분인 사이클로스포린의 침전 문제를 개선하였으므로, 면역억제제 함유 경구제의 제조에 유용할 수 있다.
- [0106] <실험예 2> 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 마이셀 평균 입자크기의 안정성 평가
- [0107] 상기 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물 및 상기 비교예 1에서 제조한 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 마이셀 평균 입자크기 및 시간 경과에 따른 마이셀 평균 입자크기 변화를 측정하기 위하여, 동적광산란법(DLS; Dynamic light scattering)을 사용하는 10 nm 이상의 입자 크기부터 분석가능한 입도분석기(제조사: Photal Otsuka electronics, 모델명: ELS-Z)로 측정하였고, 그 결과를 도 3 및 도 4에 나타내었다.
- [0108] 도 3은 비교예 1에서 제조한 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 마이셀 평균 입자크기에 대한 분포도이다.
- [0109] 도 4는 본 발명의 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 시간 경과에 따른 마이셀 평균 입자크기 변화를 나타낸 그래프이다.

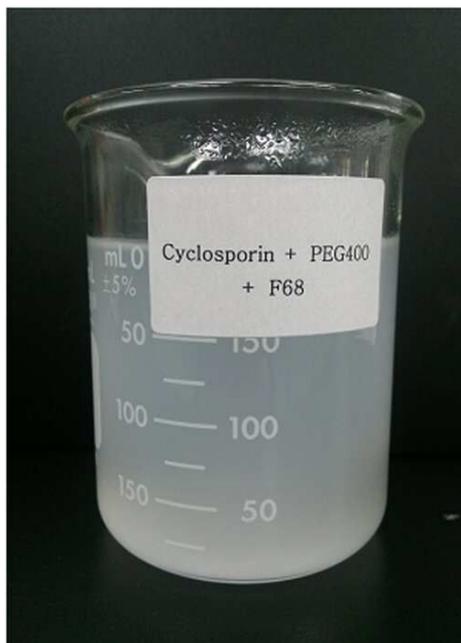
- [0110] 도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이, 비교예 1에서 제조한 폴리옥시에틸렌계 계면활성제를 사용하지 않은 액상 조성물의 마이셀 평균 입자크기는 약 800 nm 정도로 매우 큰 것으로 나타나는 반면에, 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물의 마이셀은 10 nm 이상의 입자 크기부터 분석가능한 입도분석기로도 분석이 불가능할 만큼 입자가 미세하게 형성되는 것을 알 수 있었다.
- [0111] 또한, 도 4에 나타난 바와 같이, 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물은 4 개월 경과 후에도 여전히 10 nm 이상의 입자 크기부터 분석가능한 입도분석기로도 분석이 불가능한 것으로 확인되어, 4개월 경과 후에도 여전히 10 nm 미만의 입자크기를 안정하게 유지하는 것을 알 수 있었다.
- [0112] 따라서, 본 발명에 따른 경구제는 평균 입자크기 10 nm 미만의 마이셀에 면역억제제가 봉입되고, 10 nm 미만의 입자크기를 오랫동안 유지하므로, 면역억제제 함유 경구제의 제조에 유용할 수 있다.
- [0113] <실험예 3> 액상 조성물 내의 사이클로스포린의 함량 안정성 평가
- [0114] 상기 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물 내에서 사이클로스포린의 함량에 대한 안정성을 평가하기 위하여, 시간 경과에 따른 사이클로스포린의 함량을 측정하였고, 그 결과를 도 5에 나타내었다.
- [0115] 도 5는 본 발명의 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물 내에서 시간 경과에 따른 사이클로스포린 함량의 변화 그래프이다.
- [0116] 도 5에 나타난 바와 같이, 실시예 1의 제조과정 중 사이클로스포린 함유 액상 조성물 내의 사이클로스포린의 함량이 4 개월이 지나도 98 % 이상 유지되어, 함량 안정성이 우수한 것을 알 수 있었다.
- [0117] 따라서, 본 발명에 따른 경구제는 장기간 동안 사이클로스포린의 함량이 안정적으로 유지되므로, 면역억제제 함유 경구제의 제조에 유용할 수 있다.

도면

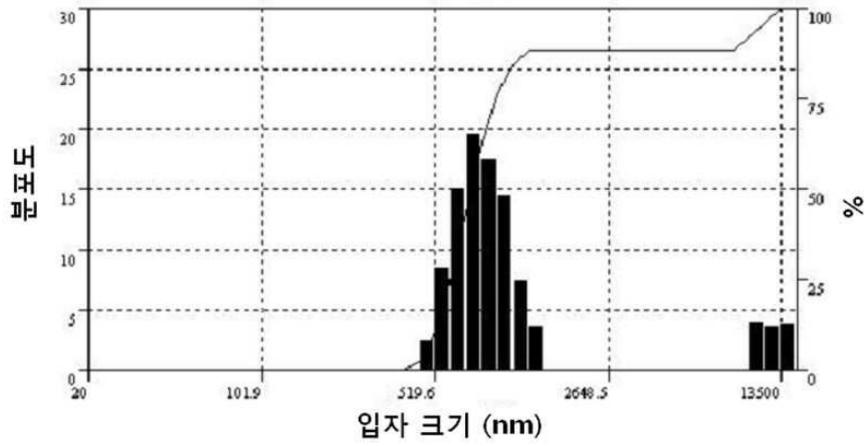
도면1



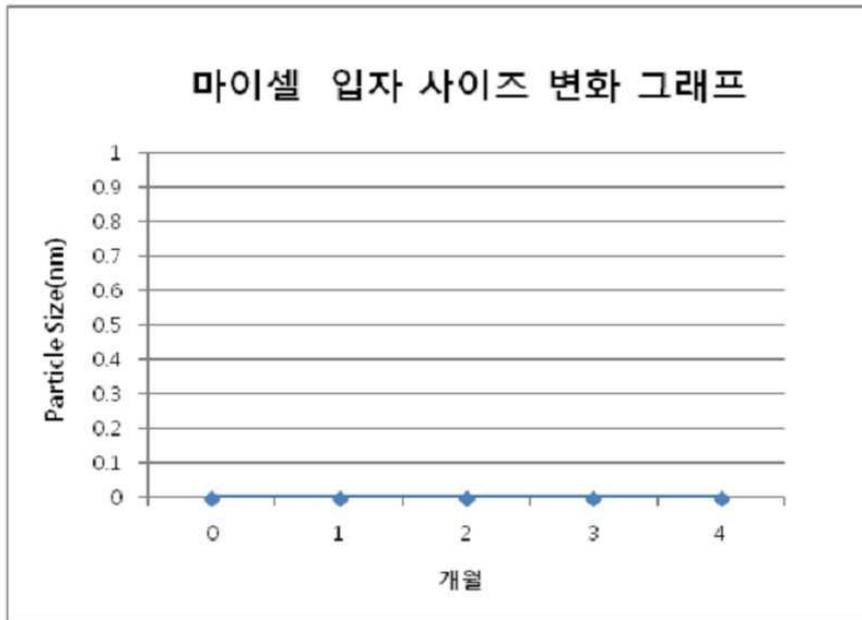
도면2



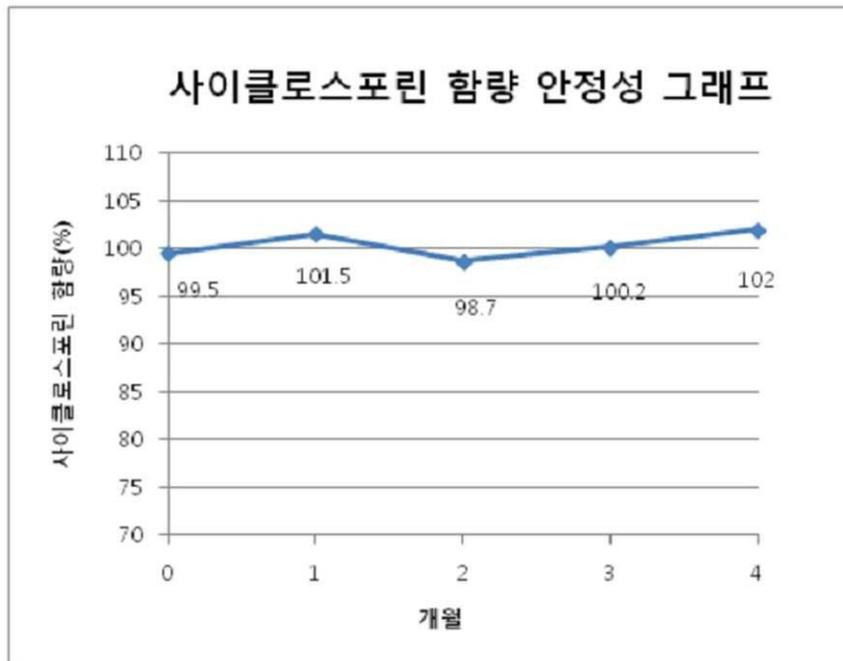
도면3



도면4



도면5



도면6

