



등록특허 10-2639753



(19) 대한민국특허청(KR)

(45) 공고일자 2024년02월22일

(12) 등록특허공보(B1)

(11) 등록번호 10-2639753

(24) 등록일자 2024년02월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01) A61K 47/32 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/146 (2013.01)
A61K 31/4365 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7005384(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년12월30일
심사청구일자 2022년03월15일
- (85) 번역문제출일자 2022년02월17일
- (65) 공개번호 10-2022-0027268
- (43) 공개일자 2022년03월07일
- (62) 원출원 특허 10-2016-7021048
원출원일자(국제) 2014년12월30일
심사청구일자 2019년12월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/072704
- (87) 국제공개번호 WO 2015/103230
국제공개일자 2015년07월09일
- (30) 우선권주장
61/922,180 2013년12월31일 미국(US)
14/585,700 2014년12월30일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02013040187 A1

- (73) 특허권자
아센디아 파마슈티컬스, 엘엘씨
미국 08902 뉴저지 노스 브런즈윅 슈트 비119 유
에스 하이웨이 원 675
- (72) 발명자
후양, 징권
미국 08902 뉴저지 노스 브런즈윅 슈트 비119 수
하이웨이 원 675
토미나가, 카오루
미국 08902 뉴저지 노스 브런즈윅 그린베리 크로
스 로드 732비
위, 후이
미국 18940 펜실베이니아 뉴타운 나단 카운티 14
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 7 항

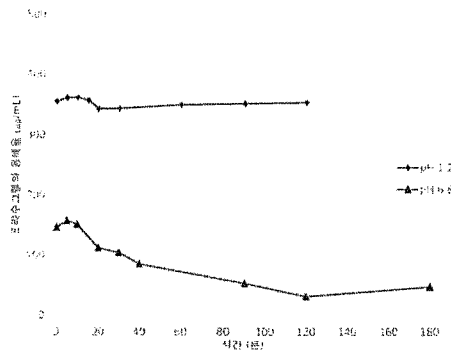
심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 난수용성 화합물용 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은, 난수용성 화합물(약염기성, 중성 및/또는 비-이온성, 또는 약산성 화합물), 수용성 중합체(들), pH-민감성 중합체(들)(위액에서 가용성이고 장 pH 범위에서 불용성인 장용성 중합체 또는 위-가용성 중합체, 예를 들면, Eudragit E), 및/또는 약제학적으로 허용되는 계면활성제(들)를 갖는 화합물로 구성되는 조성물을 제조하 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



기 위한 신규한 고체 분산 억제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 고체 분산 억제학적 조성물은 낮은 및 중성 pH 둘 다의 수성 매질 중에서 화합물의 용해도/용해도를 개선시키고 상대적인 pH-독립성 용해 프로파일을 제공할 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 9/145 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

고체 분산제로서, 상기 고체 분산제는 적어도 하나의 난수용성의 염기성 화합물(API)과 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체, 적어도 하나의 장용성 중합체, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하되;

상기 적어도 하나의 난수용성의 염기성 화합물(API)은 프라수그렐 또는 클로피도그렐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 고체 분산제의 부재하에, 상기 난수용성의 염기성 화합물은 0.0 내지 10.0 범위 내에 적어도 하나의 pKa (염기)를 가지며, pH 1.0 내지 8.0의 수성 환경에서 pH-의존적 용해도를 가지며, pH 6.0 내지 8.0에서의 <1.0 mg/mL의 최저 수용해도를 가지며;

상기 고체 분산제에서, 상기 장용성 중합체(들)는 고체 상태로 API, 수용성 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)와 함께 고체 분산제 매트릭스 중에 분산되며, 상기 장용성 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트이고;

상기 수용성 중합체는 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택되고;

상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소비탄 모노올레이트이며;

상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제는 수성 환경에서 비-침강(non-sink) 용해 시험 동안 90분 시점에서 또는 이후에, pH 1.0 내지 2.0 및 pH 6.0 내지 8.0 둘 다에서 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도가, 고체 분산제를 함유하지 않는 pH 6.0 내지 8.0의 수성 환경에서 API 단독의 용해도의 적어도 2배가 되도록 하는 양으로 존재하며;

상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 1.0 내지 2.0에서의 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도 대 pH 6.0 내지 8.0에서의 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도의 비가 2.0 미만인 되도록 하는 양으로 존재하는, 고체 분산제.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 수용성 중합체 및/또는 약제학적으로 허용되는 계면활성제 배합물 대 상기 장용성 중합체의 중량 비가 0.5:9.5 내지 9.5:0.5의 범위 내에 있는, 고체 분산제.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 중합체 및/또는 계면활성제가 비-침강 수성 환경에서 용해 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 1.0 내지 2.0에서의 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도 대 pH 6.0 내지 8.0에서의 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도의 비가 1.5 미만이 되도록 하는 양으로 존재하는, 고체 분산제.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 난수용성 화합물의 약물 부하가 용해 매질 중 0.1 mg/ml 내지 2 mg/ml의 범위 내인, 고체 분산제.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 계면활성제 대 수용성 중합체의 중량 비가 0.01:9.99 내지 9.99:0.01의 범위 내인, 고체 분산제.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 약제학적 조성물에서, 직경 10마이크론 미만의 상기 API와 고체 분산제로서 제조된 2개 이상의 상기 중합체 및/또는 상기 계면활성제의 블렌드와의 기계적 혼합에 의하여 제조될 수 있는, 고체 분산제.

청구항 7

삭제

청구항 8

청구항 1에 따르는 상기 고체 분산제를 사용하여 포유 동물에게 경구 투여하기 위한 약제학적 투여 형태를 제조하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명자: 징쥘 후양(Jingjun Huang); 카오루 토미나가(Kaoru Tominaga); 후이 위(Hui Yu)

[0002] 우선권 주장

[0003] 본원은 2014년 12월 30일자로 출원된 미국 출원 번호 제14/585,700호 및 2013년 12월 31일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제61/922,180호의 우선권을 주장하고 상기 우선권 둘 다의 내용은 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0004] 발명의 분야

[0005] 본 발명은 난수용성 활성 약제학적 성분(API)을 함유하는 약제학적 고체 분산제 조성물에 관한 것으로, 위장(GI)관 전반에 걸친 API 용해도를 개선시킴에 따라서 생물유용성을 개선시키고 흡수 가변성을 감소시키기 위한 것이다.

배경 기술

[0006] 난수용성 API는 약제학적 제형화에 문제가 된다. 생물학적 pH 범위에서 수용액 중 API를 용해시키는 것 없이 API의 흡수는 매우 가변성이고 불량하여 API의 치료학적 효과를 제한한다.

[0007] 고체 분산제는 약물 용해도 및 난수용성 약물의 생물유용성을 개선시키는데 유용한 것으로 입증되었다. 난수용성 API와 함께 다양한 형태의 고체 분산제를 제조하기 위한 다수의 조성물 및 방법이 있어왔다. 난수용성 API의 고체 분산제는 수용해도를 개선시키기 위해 API를 천연의 수용성 또는 pH 민감성 중합체의 중합체 매트릭스 중에 분산시킴에 의해 제조될 수 있다. 미국 특허 제5,456,923호에서, 나카미치 등(Nakamichi et. al.)은 고온 용융 기술에 의해 난용성 API와 수용성 중합체의 고체 분산제를 제조하기 위한 새로운 방법을 개시하였고; 미국 특허 제4,983,593호에서 미야지마 등(Miyajima et. al.)은 장용성 중합체, 즉, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)와 디하이드로피리딘의 용매화물의 약제학적 조성물을 개시하였다. 그러나, 단지 하나의 중합체로 제조된 고체 분산제는 API의 용해와 관련된 문제점을 접할 수 있다. 예를 들어, 수용성 중합체와 API의 고체 분산을 위해, 매트릭스로부터 수용성 중합체의 신속한 용해에 의해 유발되는 수성 매질내 API의 과포화는 용해 매질로부터 API의 재침전을 유발하여 생물유용성을 감소시킬 수 있다. 장용성 중합체와 API의 고체 분산을 위해, 낮은 pH 범위의 위액 중에서 매우 낮은 수준의 API 용해는 주로 장용성 중합체 성질에 인한 것이고 약물 흡수를 지연시켜 치료학적 농도를 유지하기 어렵게 할 수 있다. 게다가 식품에 의해 또는 환자 가변성에 의해 유발되는 GI 유체의 pH 변화 결과로서 GI 유체 중 가변성 API 용해는 또한 가변성의 약동학적 프로파일을 유발할 수 있다. 5 미만의 pH에서 가용성이고 5 초과인 pH에서 불용성인 위-가용성 중합체(예를 들어, Eudragit E)와 API의 고체 분산을 위해, 5 초과인 높은 pH의 장액 중 위-가용성 중합체의 침전은 약물 흡수/생물유용성 및 가변성 약동학적 프로파일에서의 변화를 유발할 것이다.

[0008] 약염기성 또는 약산성 특성을 갖는 난수용성 API는 pH-의존적 용해도 프로파일을 갖고 위장관에서 광범위한 용해도를 가질 수 있다. 예를 들어, 이트라코나졸은 3.7의 pKa(염기성)를 갖는 약염기성 화합물이고 위액에서 3.5 mg/mL의 용해도를 갖고 장액에서는 0.2µg/mL의 용해도를 가지며 디클로페낙은 4.0의 pKa(산성)를 갖는 약산성 화합물이고 위액에서 1 µg/mL의 용해도를 갖고 중성 pH의 장액에서 1113 µg/mL(나트륨 염으로서)의 용해도를 갖는다. 이들 API의 용해도를 증가시키기 위해, 난수용성 API는 수용성 중합체로 분산되어 수성 매질에서 높은 API 용해도를 성취하거나, 장용성 중합체와 같은 pH 민감성 중합체로 분산되어 보다 높은 pH 수준에서 약염기성

API의 용해도를 개선시키거나, 5 미만의 pH에서 가용성이고 5 초과인 pH에서 불용성인 위-가용성 중합체(예를 들어, Eudragit E, 키토산)로 분산되어 보다 낮은 pH 수준에서 약산성 API의 용해도를 개선시킨다.

- [0009] 수용성 중합체를 사용하는 저들의 경우를 위해, 수용성 중합체 중에 API의 분산에 의해 성취된 높은 API 농도는 위장액에서 API의 과포화를 유도할 수 있고 이는 위장관에서 흡수가 일어나기 전에 API 제침전을 유발할 수 있다(문헌참조: Kai, et al., Chem. Pharm. Bull. 44(3) 568-571 (1996)). 더욱이, 산성 및 염기성 화합물의 pH-의존적 용해 프로파일은 수용성 중합체를 사용함에 의해 극복될 수 없다.
- [0010] 약염기성 API에 대한 pH 민감성 장용성 중합체를 사용한 그들의 경우를 위해, 장용성 중합체가 장액에서 API 과포화의 유지를 도와줄 수 있지만 위액에서 약물 초기 용해는 위 pH에서 장용성 중합체의 불용성으로 인해 지연되거나 침체되어 이는 API 초기 용해가 치료학적 유효 농도 수준에 도달하기에 충분할 수 없기 때문에 약물 흡수에서의 지연을 유발할 수 있다. 게다가, 장용성 중합체 분산을 위한 약물 흡수는 환자 간에 및 환자내에서는 상이한 시점에서 또는 식후 또는 식전에 매우 상이한 GI pH 값을 가질 수 있기 때문에 고도로 가변성일 수 있다.
- [0011] 위 pH에서 가용성이고 장 pH에서는 불용성인 pH 민감성 위-가용성 중합체를 사용한 저들의 경우를 위해, 위액에서 초기 약산성 API 용해는 중합체에 의해 개선될 수 있다. 그러나, 장액에서 중합체의 불용성은 장액에서 중합체와 약물의 침전을 유발할 수 있고 장관에서 약산성 화합물의 흡수 및 생물이용성에 대해 음성 효과를 가질 수 있다. 게다가, 위 pH에서 중합체의 신속한 용해에 의해 유발된 높은 API 과포화는 또한 흡수가 장액에서 일어나기 전에 API 제침전을 유도할 수 있다.
- [0012] 잠재적인 약물-중합체 상호작용 또는 복합체 형성으로 인해, 일부 pH-민감성 중합체는 GI 유체에서 중성 또는 비-이온성 화합물의 과포화를 유지하기 위해 유용한 것으로 입증되었다. 그러나, 장용성 중합체 또는 위-가용성 중합체와 같은 pH 민감성 중합체의 활용은 중성/비-이온성 화합물의 pH-의존적 용해 프로파일을 유발할 수 있다. 이것은 환자마다 또는 동일 환자의 상이한 시점 또는 질환 상태 중에서 GI pH에서의 차이로 인해 고도의 가변성 약물 흡수 프로파일을 유도할 수 있다. 따라서, 난수용성 화합물에 대한 약제학적 조성물의 용해를 위한 필요성이 충족되지 않고 있다.

발명의 내용

- [0013] 본 발명의 게시내용의 약제학적 조성물은 종래 공지된 기술의 문제점에 대한 해결책을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 적어도 하나의 수용성 중합체 및 적어도 하나의 pH 민감성 중합체 및/또는 약제학적으로 허용되는 계면활성제가 약염기성 API, 약산 API 및 중성/비-이온성 API와 같은 난수용성 API와 고체 분산제의 매트릭스를 형성하기 위해 조합된다는 점에서 종래에 밝혀진 것과는 상이하고 상기 조성물에서 이의 용해도/용해는 상기 신규 제형의 방법에 의해 놀랍게도 증진되고 상대적으로 pH와 무관한 것으로 밝혀졌다. 결과로서, 생리학적 pH 범위가 1.0 내지 8.0인 GI 관 전반에 걸친 재생적이고 연속적인 약물 방출은 본 발명의 제형화에 의해 제공될 수 있다. 이들은 감소된 식품 효과와 함께 GI 관 및 재생적 PK 프로파일에서 API의 꾸준한 흡수를 보장하는 매우 중요한 용해 특성이다.
- [0014] 매트릭스에서 pH-민감성 중합체의 균일한 분산제를 형성하기 위한 적어도 하나의 수용성 및 적어도 하나의 pH 민감성 중합체 및 임의로 약제학적으로 허용되는 계면활성제의 배합은, 1) GI 유체에서 API 용해도의 pH 민감성을 최소화하고 API 가용화를 안정화시키고; 2) GI 유체에서 중합체 용해도의 pH 민감성을 감소시키는 수단에 의해, 단일 중합체를 사용하는 종래의 고체 분산제 제형의 단점을 해결한다. 특정 비율에서 수용성 중합체(들) 중 이들 pH 민감성 중합체를 분산시킴에 의해 GI 관 전반에 걸친 pH-민감성 중합체(들)(장용성 중합체 및 위-가용성 중합체)에서의 상기 독특한 특징은 pH 민감성 중합체가 분자 또는 콜로이드 수준에서 위 및 장 유체 둘 다에서 가용화되고/현탁된 상태로 유지되는 것을 도와주고, 이는 이어서 상이한 용해 조건에서 API에 대한 이들의 최대 가용화 효과를 보장할 것이다.
- [0015] 수용성 및 pH 민감성 중합체 및/또는 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 조합함에 의해, 고체 분산제 형태의 API의 용해 프로파일은 상기 수용성 중합체가 pH 민감성 중합체를 가용화시키고/현탁시키고 pH-민감성 중합체 및/또는 수용성 중합체가 GI 관에서 API의 가용성 상태를 유지함으로써 위액 및 장액 둘다에서 개선될 것이다. 양친매성 성질을 갖는 약제학적으로 허용되는 계면활성제는 보다 신속한 용해를 위해 API의 습윤화를 증가시킬 수 있고 또한 API 및 pH 민감성 중합체의 가용화/현탁을 개선시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 첨부된 도면에서:

도 1은 pH 1.2(0.1N 염산) 및 pH 6.8(인산염 완충액) 용액에서 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC)로 제조된 고체 분산제를 사용하여 수행된 프라스그렐의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 2는 pH 1.2(0.1N 염산) 및 pH 6.8(인산염 완충액) 용액에서 각각 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(Soluplus®)로 제조된 고체 분산제를 사용하여 수행된 프라스그렐의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 3은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS) 및 Soluplus®의 배합물로 제조된 고체 분산제로부터의 프라스그렐의 용해 시험 결과를 보여준다. 용합된 무정형 프라스그렐의 용해는 표준 샘플로서 사용된다.

도 4는 pH 1.2 및 pH 6.8에서 HPMC, HPMCAS 및 Soluplus®의 배합물로 제조된 고체 분산제로부터 프라스그렐의 용해 시험 결과를 보여준다. 용합된 무정형 프라스그렐의 용해는 표준 샘플로서 사용된다.

도 5는 pH 1.2(0.1N 염산) 및 pH 6.8(인산염 완충액) 용액에서 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC)로 제조된 고체 분산제로부터 클로피도그렐의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 6은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 HPMC, HPMCAS 및 Tween 80의 배합물로 제조된 고체 분산제로부터 클로피도그렐의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 7은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 제조원(Evonik)사의 Eudragit EPO®의 배합물로 제조된 고체 분산제로부터 클로피도그렐의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 8은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 제조원(Evonik)사의 Eudragit EPO® 및 Soluplus®의 배합물로 제조된 고체 분산제로부터 클로피도그렐의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 9는 pH 1.2 및 pH 6.8에서 위-가용성 아크릴 공중합체(제조원(Evonik)사의 Eudragit EPO®)로 제조된 고체 분산제로부터 디클로페낙의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 10은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(제조원(Evonik)사의 PVPVA 64 또는 Kollidon®VA 64)로 제조된 고체 분산제로부터 디클로페낙의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 11은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 위-가용성 아크릴 공중합체(제조원(Evonik)사의 EPO 및 Eudragit E®) 및 비닐 피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(제조원(Evonik)사의 PVPVA 64 또는 Kollidon® VA 64)로 제조된 고체 분산제로부터 디클로페낙의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 12는 pH 1.2 및 pH 6.8에서 장용성 중합체(HPMCAS) 및 HPMC 603으로 제조된 고체 분산제로부터 디클로페낙의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 13은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 위-가용성 아크릴 공중합체(제조원(Evonik)사의 EPO 또는 Eudragit E®)로 제조된 고체 분산제로부터 이부프로펜의 용해 시험 결과를 보여준다. pH 1.2에서 이부프로펜 단독의 용해는 또한 비교를 위해 나타낸다.

도 14는 pH 1.2 및 pH 6.8에서 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(제조원(BASF)사의 Soluplus®)로 제조된 고체 분산제로부터 이부프로펜의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 15는 pH 1.2 및 6.8에서 Eudragit E 및 Soluplus®로 제조된 고체 분산제로부터 이부프로펜의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 16은 pH 1.2 및 6.8에서 Eudragit E, HPMC, 및 Soluplus®로 제조된 고체 분산제로부터 이부프로펜의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 17은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 Eudragit E, Span 20, 및 Soluplus®로 제조된 고체 분산제로부터 이부프로펜의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 18은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 Eudragit E, 및 HPMC로 제조된 고체 분산제로부터 이부프로펜의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 19는 pH 1.2 및 6.8에서 HPMCAS 및 HPMC로 제조된 고체 분산제로부터 이부프로펜의 용해 시험 결과를 보여준다.

다.

도 20은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 HPMC 603으로 제조된 고체 분산제로부터 아픽사반의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 21은 pH 1.2 및 pH 6.8에서 HPMCAS로 제조된 고체 분산제로부터 아픽사반의 용해 시험 결과를 보여준다.

도 22는 pH 1.2 및 pH 6.8에서 HPMC 603 및 HPMCAS로 제조된 고체 분산제로부터 아픽사반의 용해 시험 결과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명의 약제학적 조성물은 GI 관 전반에 걸친 난수용성 활성 약제학적 성분(API) 또는 화합물의 pH-독립적 용해도 및 연속 용해 프로파일을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은, 수용성 중합체(들), pH 민감성 중합체(들) 및/또는 약제학적으로 허용되는 계면활성제(들)를 조합하여 API의 용해도/용해를 개선시키기 위해 제조된 고체 분산제를 제공하고, 여기서, 상기 API는 약염기성 화합물에 대해 pH 6.8에서 1 mg/mL 이하의 용해도, 약산성 화합물에 대해 pH 1.2에서 1 mg/mL 이하의 용해도 및 중성 또는 비-이온성 화합물에 대해 1.0 내지 8.0의 생리학적 pH 사이의 임의의 pH에서 1 mg/mL 이하의 용해도를 갖는 API를 포함한다.

[0019] 용어 "고체 분산제(solid dispersion)"는 전형적으로 직경이 10 μm 미만이고, 중합체 매트릭스에 분산되어 있는 성분, 소분자 또는 중합체를 언급하고/하거나 보다 특히, 전형적으로 직경이 10 μm 미만인 적어도 성분, 소분자 또는 중합체는 고체 상태로 적어도 하나의 중합체에 분산되어 있다.

[0020] 용어 "활성 약제학적 성분"(API; active pharmaceutical ingredient)은 용어 "신규한 화학 실체", "약물", "화합물", "치료학적 제제" 등과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0021] "난수용성(poorly water soluble) API"란, API가 25°C에서 생리학적 pH 범위에서 1 mg/mL 미만의 용해도를 가짐을 의미한다. API의 용해도는 GI 생리학적 조건을 포함하기 위해 pH 1 내지 7.4 범위의 수용액 250 mL에서 최고 용량 강도를 부가함에 의해 결정할 수 있다. 1 내지 7.4의 임의의 pH의 250 mL의 용액 중에 250 mg 미만의 API가 용해되는 경우, 상기 API는 난수용성인 것으로 간주된다.

[0022] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약염기성 화합물", 및 임의의 특이적 신규한 화학 실체, 약물 또는 활성 약제학적 성분에 대한 언급은 염기, 약제학적으로 허용되는 염, 다형태, 입체이성체, 용매화물, 에스테르 및 이의 혼합물을 포함하고 이는 수성 매질에서 양성자화가 불완전한 화학적 염기이다. 하나의 양태에서, 본 발명의 조성물의 약염기성 화합물은 14 미만의 범위에서 적어도 하나의 pKa를 갖는 화합물을 언급할 수 있고, 여기서 pKa는 측정되거나 계산될 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물의 약염기성 화합물은 14 미만의 적어도 하나의 pKa를 갖는 화합물을 언급할 수 있고 이는 보다 높은 pH에서 보다 낮은 용해도와 함께 생리학적 pH 사이에서 pH 의존적 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물의 약염기성 약물은 0.0 내지 10.0의 적어도 하나의 pKa를 갖는 화합물을 언급할 수 있고 이는 약 pH 6.0 내지 8.0에서 보다 낮은 용해도를 갖는 1.0 내지 8.0의 생리학적 pH 사이에서 pH 의존적 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 약염기성 화합물은 pH 6.8에서 약 1 mg/mL 이하의 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 약염기성 화합물은 적어도 하나의 염기성 질소 원자를 포함한다. 또 다른 양태에서, 약염기성 화합물은 14 미만의 pKa를 갖고 pH 6.8에서 약 1 mg/mL 이하의 용해도를 갖는다. 추가의 또 다른 양태에서, 약염기성 화합물은 적어도 하나의 염기성 질소 원자를 포함한다. 추가의 또 다른 양태에서, 약염기성 화합물은 14 미만의 pKa를 갖고 pH 6.8에서 1 mg/mL 이하의 용해도를 가지며 적어도 하나의 염기성 질소 원자를 포함한다. 적합한 활성 약제학적 성분 부류의 비제한적인 예는 진통제, 항고혈압제, 항불안제, 항응고제, 항경련제, 항당뇨제, 혈당 저하제, 충혈완화제, 항히스타민제, 소염제, 진해제, 항신생물제, 베타 차단제, 항류마티스 제제, 소염제, 항정신병제, 인식 증진제, 항-죽상동맥경화제, 항비만제, 항-무기력제, 항감염제, 항암제, 최면제, 항-파킨슨 제제, 항-알츠하이머 질환 제제, 항-우울제, 및 항바이러스제, 글리코겐 포스포릴라제 억제제, 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제, CNS(중추신경계) 자극제, 도파민 수용체 효능제, 항-구토제, 위장제, 정신치료학적 제제, 오피오이드 효능제, 오피오이드 길항제, 항-간질 약물, 히스타민 H₂ 길항제, 항-천식제, 평활근 이완제, 및 골격근 이완제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 진통제의 특정 예는 로페콕시브, 셀레콕시브, 모르핀, 코데인, 옥시코돈, 하이드로코돈, 디아모르핀, 페티딘, 트라마돌, 부프레노르펜을 포함하고; 항고혈압제는 프라조신, 니페디핀, 레르카니디핀, 아를로디핀 베실레이트, 트리마조신 및 독사조신을 포함하고; 항불안제의 특정 예는 하이드록시진 하이드로클로라이드, 로라제팜, 부스피론 하이드로클로라이드, 파제팜, 클로르디아제폭사이드, 메프로바메이트, 옥사제팜, 트리플루오페라진 하이드로클로라이드, 클로라제페이트 이칼륨, 디아제팜을 포함하고; 항응고제의 특정 예는 아브시식맙, 에프티피바티

드, 티로피반, 라미피반, 클로피도그렐, 티클로피딘, 디쿠마롤, 헤파린 및 와파린을 포함하고; 항경련제의 특정 예는 페노바르비탈, 메틸페노바르비탈, 클로바잠, 클로나제팜, 클로레제페이트, 디아제팜, 미다졸람, 로라제팜, 펠바메이트, 카바메제핀, 옥스카베제핀, 비가바트린, 프로그اب아이드, 티아가빈, 토피라메이트, 가바펜틴, 프레가발론, 에토토인, 페니토인, 메페니토인, 포스페니토인, 파라메타디온, 트리메타디온, 에타디온, 베클라미드, 프리미돈, 브리바라세탐, 레베티라세탐, 셀레트라세탐, 에토숙시미드, 펜숙시미드, 메숙시미드, 아세타졸라미드, 숄티아메, 메타졸 아미드, 조니사미드, 라모트리진, 페네투리드, 페나세미드, 발프로미드, 및 발녹타미드를 포함하고; 항당뇨제의 특정 예는 레파글리니드, 나테글리니드, 메트포르민, 펜포르민, 로시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존, 미글리톨, 아카보스, 엑사나티드, 빌다글립틴, 및 시타글립틴을 포함하고; 혈당 저하제의 특정 예는 톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 글리부리드, 글리메피리드, 글리클라지드, 글리피니드 및 클로르프로파미드를 포함하고; 충혈 완화제의 특정 예는 슈도에페드린, 페닐레프린, 및 옥시메타졸린을 포함하고; 항히스타민제의 특정 예는 메피라민, 안타졸린, 디펜하이드라민, 카비녹사민, 독실라민, 클레마스틴, 디멘하이드리네이트, 페니라민크, 클로(페니라민, 텍스클로르페니라민, 브롬페니라민, 트리폴리딘, 사이클리진, 클로르사이클리진, 하이드록시진, 메클리진, 프로메타진, 트리메프라진, 사이프로헵타딘, 아자타딘, 및 케토티펜을 포함하고; 진해제의 특정 예는 텍스트로메도르판, 노스카핀, 에틸 모르핀, 및 코데인을 포함하고; 항신생물제의 특정 예는 클로람부실, 로무스틴, 투볼라졸 및 에키노마이신을 포함하고; 소염제의 특정 예는 베타메타손, 프레드니솔론, 아스피린, 피록시캠, 발데콕시브, 카프로펜, 셀레콕시브, 플루로비프로펜 및 (+)-N-(4-[3-(4-플루오로페녹시)페녹시]-2-사이클로펜텐-1-일)-N-하이드록시우르카를 포함하고; 베타-차단제의 특정 예는 티몰롤 및 나돌롤을 포함하고; 진해제의 특정 예는 텍스트로메도르판, 노스카핀, 에틸 모르핀, 데오브로민, 및 코데인을 포함하고; 항-신생물제의 특정 예는 액티노마이신, 닥티노마이신, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루루비신, 블레오마이신, 폴리카마이신, 및 미토마이신을 포함하고; 베타-차단제의 특정 예는 알프레놀롤, 카테올롤, 레보부놀롤, 메핀돌롤, 메티프라놀롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 프로파놀롤, 소탈롤, 티몰롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 에스몰롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 카베딜롤, 셀리프롤롤, 라베탈롤, 및 부탁세민을 포함하고; 항류마티스 제제의 특정 예는 아달리무맙, 아자티오프린, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 사이클로스포린, D-페니실라민크, 에타너셉트, 나트륨 아우로티오말레이트, 아우라노핀, 인플릭시맙, 레플루노미드, 메토티렉세이트, 미노사이클린, 설파살라진을 포함하고; 소염제의 특정 예는 스테로이드성 및 비스테로이드성 소염 약물, 예를 들어, 하이드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 알도스테론, 아세트아미노펜, 아목시프린, 베노릴레이트, 디플루니살, 파이슬라민, 디클로페나, 아세클로프코낙, 아세메타진, 브롬페낙, 에토돌락, 인도메타진, 나뵘크톤, 설린달, 톨메틴, 카프로펜, 케토롤락, 메페남산, 페닐부타존, 아자안티-인플라마토리크스프로파존, 마타미졸, 옥시프코부타존, 설핀프라존, 피록시캠, 로르녹시캠, 멜록시캠, 트크녹시캠, 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미리콕시브, 파레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 및 누메솔리드를 포함하고; 항정신병제의 특정 예는 이로프크리돈, 지프라시돈, 올란제핀, 티오티센 하이드로클로라이드, 플루스피릴렌, 리스페리돈 및 펜플루리돌을 포함하고; 인식 증진제의 특정 예는 암파킨을 포함하고; 항-죽상동맥경화, 심혈관 및/또는 콜레스테롤 감소제의 특정 예는 아토르바스타틴 칼슘, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴을 포함하고; 항비만제의 특정 예는 텍사드린, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 펜테르민, 올리스타트, 아카보스, 및 리모나반트를 포함하고; 항-무기력제의 특정 예는 살데나필 및 실데나필 시트레이트를 포함하고; 항세균제, 항바이러스제, 항원생동물, 항기생충제 및 항진균제와 같은 항-감염제의 특정 예는 카메니실린 인다닐 나트륨, 바캄피실린 하이드로클로라이드, 트롤레안도마이신, 독시사이클린 하이클레이트, 암피실린, 페니실린 G, 아지트로마이신, 옥시테트라사이클린, 미노사이클린, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 스피라마이신, 아시클로비르, 벨피나비르, 비라졸, 벤잘코늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 에코나졸, 테르코나졸, 플루코나졸, 보리코나졸, 그리세오플루빈, 메트로니다졸, 티아벤다졸, 옥스펜다졸, 모란텔, 코트리목사졸을 포함하고; 최면제의 특정 예는 알파살론 및 에토미데이트를 포함하고; 항-파킨슨 제제의 특정 예는 레보도파, 브로모크립틴, 프라미펙솔, 로피니롤, 페르골리드 및 셀레길린; 트리헥사페니딜, 벤즈트로핀 메실레이트, 프로사이클리딘, 비페리덴, 안데토프로파진과 같은 항콜린제; 디펜하이드라민 및 도르페나드린과 같은 항히스타민제; 및 아만타딘을 포함하고; 항-알츠하이머 질환 제제의 특정 예는 도네페질 리바스티그민, 갈란타민, 타크린을 포함하고; 항생제의 특정 예는 미노사이클린, 리팜핀, 에리트로마이신, 나프실린, 세파졸린, 이미페넴, 아즈트레오남, 젠타미신, 설파메톡사졸, 바노마이신, 시프로플록사신, 트리메토프림, 메트로니다졸, 클린다마이신, 텔코플라닌, 무피로신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 오플록사신, 로메플록사신, 노르플록사신, 날리딕산, 스파플록사신, 페플록사신, 아미플록사신, 에녹사신, 플레톡사신, 테르나플록사신, 토설플록사신, 클리나플록사신, 설박탐, 클라불란산, 암포테리신 B, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 니스타틴을 포함하고; 항우울제의 특정 예는 이소카복사지드; 페닐진; 트라닐사이프롤민을 포함하고; 항바이러스 제

제의 특정 예는 아지도부딘(AZT), 디다노신(디테옥시이노신, ddI), d4T, 잘시타빈(디테옥시사이토신, ddC), 네비라핀, 라미부딘(에피비르, 3TC), 사퀴나비르(인비라세), 리토나비르(노르비르), 인디나비르(크릭시반), 델라비리딘(레스크립토르)을 포함하고; 글리코겐 포스포릴라제 억제제의 특정 예는 [R-(R*S*)]-5-클로로-N-[2-하이드록시-3-(메톡시메틸아미노)-3-옥소-1-(페닐메틸)프로필-1H-인돌-2-카복사미드 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-(2R)-하이드록시-3-((3R,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-3-옥시프로필] 아미드를 포함하고; 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제의 특정 예는 [2R,4S] 4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르, [2R,4S] 4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르, [2R, 4S]4-(3,5-비스리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르를 포함하고; CNS 자극제의 특정 예는 카페인 및 메틸페니데이트를 포함하고; 도파민 수용체 효능제의 특정 예는 카버골린 및 프라미펙살을 포함하고; 항구토제의 특정 예는 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론, 팔로노세트론, 돔페리돈, 드로페리돌, 디벤하이드리네이트, 할로페리돌, 클로르프로메진, 프로메타진, 프로클로르페리진, 메토클로프라미드, 및 알라자프리드를 포함하고; 위장제의 특정 예는 로페라미드 및 시사프리데를 포함하고; 정신치료학적 제제의 특정 예는 클로르프로마진, 티오리다진, 프로클로르페리진, 할로페리돌, 알프라졸람, 아미트리프틸린, 부프로피온, 부스피론, 클로르디아제폭사이드, 시탈로프람, 클로자핀, 디아제팜, 플루옥세틴, 플루페나진, 플루복사민, 하이드록시진, 로레자팜, 록사핀, 미르타제핀, 몰린돈, 네파조돈, 노르트립틸린, 올란제핀, 파록세틴, 페넬진, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 세르트랄린, 티오티센, 트라닐사이프로민, 트라조돈, 벤라팜신, 및 지프라스돈을 포함하고; 오피오이드 효능제의 특정 예는 하이드로모르폰, 펜타닐, 메타돈, 모르핀, 옥시코돈, 및 옥시모르폰을 포함하고; 오피오이드 길항제의 특정 예는 날트렉손을 포함하고; 항-간질 약물의 특정 예는 나트륨 발프로에이트, 니트라제팜, 페니토인을 포함하고; 히스타민 H₂ 길항제의 특정 예는 파모티딘, 니자티딘, 시메티딘, 라니티딘을 포함하고; 항-천식제의 특정 예는 알부테롤, 몬테루카스트 나트륨을 포함하고; 평활근 이완제의 특정 예는 니코란딜, 일로페리돈 및 클로나제팜을 포함하고; 골격근 이완제의 특정 예는 디아제팜, 로라제팜, 바클로펜, 카리소프로돌, 클로르족사존, 사이클로벤자프린, 단트롤렌, 니에탁살론, 오르페나드린, 판쿠로늄, 티자니딘, 디사이클로민, 클로니딘 및 가바펜틴을 포함한다. 각각 거론된 약물은 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 및 프로드럭 뿐만 아니라 유리 형태의 약물을 포함하는 것으로 이해되어야만 한다.

[0023] 임의의 특정 새로운 화학 실체, 약물 또는 활성 약제학적 성분 뿐만 아니라 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약산성 화합물"은 산, 약제학적으로 허용되는 염, 다형태, 입체이성체, 용매화물, 에스테르 및 이의 혼합물을 포함하고 이는 탈양성화가 수성 매질에서 불완전한 화학적 염기이다. 하나의 양태에서, 본 발명의 조성물의 약산성 약물은 14 미만의 적어도 하나의 pKa를 갖는 화합물을 언급할 수 있고, 여기서, pKa는 측정되거나 계산될 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물의 약산성 화합물은 14 미만의 적어도 하나의 pKa를 갖는 화합물을 언급할 수 있고 상기 화합물은 보다 낮은 pH에서 보다 낮은 용해도와 함께 생리학적 pH 사이에 pH 의존적 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물의 약산성 약물은 0.0 내지 10.0의 적어도 하나의 pKa를 갖는 화합물을 언급할 수 있고 상기 화합물은 pH 1.0 내지 2.0 주변에서 보다 낮은 용해도와 함께 1.0 내지 8.0의 생리학적 pH 사이에서 pH 의존적 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 약산성 화합물은 pH 1.0 내지 2.0에서 약 1 mg/mL 이하의 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 약산성 화합물은 적어도 하나의 산성 관능성기를 포함한다. 또 다른 양태에서, 약산성 화합물은 14 미만의 적어도 하나의 pKa를 갖고 pH 1.2에서 약 1 mg/mL 이하의 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 약산성 화합물은 14 미만의 pKa를 갖고 적어도 하나의 산성 관능성기를 포함한다. 또 다른 양태에서, 약산성 화합물은 14 미만의 pKa 및 pH 1.2에서 1 mg/mL 이하의 용해도를 갖고 적어도 하나의 산성 관능성기를 포함한다. 대표적 약산성 약제학적 약물은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 아세트아미노펜, 아세트아미노살롤, 아세타졸라미드, 아시트레틴, 아크리바스틴, 암피실린, 아르부틴, 아젤라산, 벤조일 퍼옥사이드, 카페산, 클로로티아지드, 클로르프로파미드, 시클로피록스, 시프로플록사신, 크로몰린, 에타크린산, 페룰산, 푸로세미드, 하이드로퀴논, 이부프로펜, 코직산, 메토티렉세이트, 페니실라민, 페니실린, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 페니토인, 페린도프릴, 프로필티오우라실, 라베프라졸, 레티노산, 리세드론산, 살리사이클산, 설파세타미드, 설파벤즈, 설파벤즈아미드, 설파브로모메타진, 설파클로르피리다진, 설파시딘, 설파디메톡신, 설파독신, 설파구아놀, 설팔렌, 설파메티줄, 설파메톡사줄, 설파피라진, 설파피리딘, 설파살라진, 설파소미줄, 설파티아줄, 테오필린, 티오크트산, 6,8-디머캅토옥탄산(디하이드롤리포산), 톨부타미드, 트리클로산, 우로칸산, 우르소디올, 및 와파린. 각각 거론된 약물은 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 및 프로드럭 뿐만 아니라 유리 형태의 약물을 포함하는 것으로 이해된다.

[0024] 임의의 특정 신규한 화학 실체, 약물 또는 활성 약제학적 성분 뿐만 아니라 용어 "중성 또는 비-이온성 화합물"은 다형태, 입체이성체, 용매화물, 에스테르 및 이의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 조성물의 중성 또는 비-이온성 API는 14 미만의 pH 범위에서 중성 형태를 갖거나 이온성의 관능성 기를 갖지 않는 화합물을 언급할 수 있다. 하나의 양태에서, 중성 또는 비-이온성 화합물은 -2 내지 14.0의 pH에서 pH-독립적 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 중성/비-이온성 화합물은 -1 내지 12.0의 pH에서 pH-독립적 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 중성/비-이온성 화합물은 0.0 내지 10.0의 pH에서 pH-독립적 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 중성 및/또는 비-이온성 화합물은 1.0 내지 8.0의 pH에서 pH-독립적 용해도를 갖는다. 또 다른 양태에서, 중성 또는 비-이온성 화합물은 1.0 내지 8.0의 pH에서 pH-독립적 용해도를 갖고 pH 1.0 내지 8.0에서 1 mg/mL 이하의 용해도를 갖는다.

[0025] 본 발명에 포함되는 "수용성 중합체"는 14 미만의 pH 범위를 갖는 수성 매질에서 가용성인 중합체를 언급한다. 극성 또는 하전된 관능성 기를 갖는 이온성 또는 중성 중합체일 수 있다. 이것은 가교결합된 폴리(아크릴산 (Carbopol®)과 같은 불용성이지만 팽윤성 중합체를 포함하지 않는다. 본 발명에 사용하기 위해 적합한 수용성 중합체는 예를 들어 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: N-비닐 락탐의 단독중합체 및 공중합체, 특히 N-비닐 피롤리돈의 단독중합체 및 공중합체, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈(PVP), N-비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트 또는 비닐 프로피오네이트의 공중합체, 라우로일 폴리옥시글리세라이드, 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(예를 들어, Soluplus®로서 시판됨), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 폴리프로필렌글리콜(플록사머), 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르; 특히 메틸셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스, 특히 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시알킬알킬셀룰로스, 특히 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 고분자 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 폴리(하이드록시알킬 아크릴레이트), 폴리(하이드록시알킬 메타크릴레이트), 폴리(아크릴레이트), 폴리(메틸아크릴레이트), 폴리(아크릴아미드), 비닐 아세테이트 중합체, 예를 들어, 비닐 아세테이트 및 크로톤산의 공중합체, 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트(부분적으로 비누화된 "폴리비닐 알콜"로도 언급됨), 폴리비닐 알콜, 올리고- 및 폴리사카라이드, 예를 들어, 카라기난, 갈락토만난 및 잔탄 검, 또는 이들의 하나 이상의 혼합물.

[0026] 용어 "pH 민감성 중합체"는 하기에 정의된 장용성 중합체 및 위-가용성 중합체를 포함한다.

[0027] 본 발명에 포함되는 용어 "장용성 중합체(enteric polymer)"는 위액에서(약 pH 1 내지 4에서) 용해도 내성을 갖는 위장관에서 pH 의존적 용해도를 갖지만 유체의 pH가 장관(pH 5 초과)에서와 같이 증가하는 경우 용해도를 갖는다. 본 발명에 유용한 장용성 중합체의 예는 셀룰로스 유도체, 예를 들어, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 하이드로프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트(HPMCP-50 또는 HPMCP-55), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 알칼리-가용성 공중합체(Eudragit® L 시리즈 및 Eudragit® S 시리즈), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 알기네이트, 카복시메틸 셀룰로스(CMC) 또는 이의 임의의 배합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0028] 본 발명에 포함되는 용어 "위-가용성 중합체(gastric-soluble polymer)"는 위액에서(약 pH 1 내지 4에서) 가용성인 위장관내 pH 의존적 용해도를 갖지만 유체의 pH가 장관(pH 5 초과)에서와 같이 증가하는 경우 용해도를 갖지 않을 것이다. 본 발명에 유용한 위-가용성 중합체 장용성 중합체의 예는 메타크릴산 공중합체(예를 들어, Eudragit E®, Eudragit E100®), Eudragit E100(또한 부틸메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)-메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트-공중합체(1:2:1)로서 언급되고, 이는 평균 분자량이 약 150,000인 (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트를 기본으로 하는 공중합체이다), 키토산 및 이의 유도체(무작위로 분포된 β-(1-4)-연결된 D-글루코사민(탈아세틸화된 단위) 및 N-아세틸-D-글루코사민(아세틸화된 단위)로 구성되는 선형 폴리사카라이드이고, 이는 새우 및 다른 갑각류 껍데기를 알칼리 수산화나트륨으로 처리함에 의해 제조된다), 또는 적어도 하나의 양이온성 관능성을 갖는 다른 고분자량의 중합체 또는 이의 임의의 배합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용되는 계면활성제"는 약제학적으로 허용되는 이온 또는 비이온 계면활성제를 언급한다. 본 발명에 포함되는 상기 계면활성제는 양친매성 성질을 가져 이의 사용은 용액 중에서 API를 가용화시키는데 일조한다. 본 발명에 포함되는 계면활성제는 함께 사용되는 경우 제형 중에 API의 습윤화 및 가용화를 증가시킨다. 본 발명에 포함되는 계면활성제의 예는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 라우로일 폴리옥실글리세라이드, 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(예를 들어, Soluplus®로서 시판됨), 나트륨 도큐세이트, 폴리에틸렌 글리콜-26 글리세린(Renex G26®로서 시판됨), 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(비타민 E TPGS),

폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에테르; 폴리옥시에틸렌 알킬아릴 에테르, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르, 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르; 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르, 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 예를 들어, PEG-200 모노라우레이트, PEG-200 디라우레이트, PEG-300 디라우레이트, PEG-400 디라우레이트, PEG-300 디스테아레이트, PEG-300 디올레이트; 알킬렌 글리콜 지방산 모노 에스테르, 예를 들어, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(Lauroglycol®); 수크로스 지방산 에스테르, 예를 들어, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 디스테아레이트, 수크로스 모노라우레이트, 수크로스 디라우레이트; 또는 소르비탄 지방산 모노 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노 라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 또는 소르비탄 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌글리세롤 트리리시놀레이트 또는 폴리옥실 35 피마자유(Cremophor® EL.) 또는 폴리옥시에틸렌글리세롤 옥시스테아레이트, 예를 들어, 폴리에틸렌글리콜 40 수소화된 피마자유(Cremophor® RH 40) 또는 폴리에틸렌글리콜 60 수소화된 피마자유(Cremophor® RH 60); 또는 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 폴리프로필렌글리콜로도 공지되어 있는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 예를 들면, Poloxamer 124, Poloxamer 188, Poloxamer 237, Poloxamer 388, Poloxamer 407; 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 모노 지방산 에스테르, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(Tween® 80), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트(Tween® 60), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트(Tween® 20), 또는 이들의 하나 이상의 혼합물.

[0030] 본원에 사용된 바와 같은 "수성 환경"은 생체내인 경우 위장액 및 시험관내인 경우 수성 시험 매질을 의미한다. 보다 구체적으로, "수성 환경"은 (1) 수성 환경이 생체내이고 1.0 내지 2.0의 pH 범위를 갖는 경우 위를 의미하고; (2) 수성 환경이 생체내이고 6.0 내지 8.0 범위의 pH를 갖는 경우 장을 의미한다. 본 발명에 따른 조성물은 이것이 본 발명의 범위 내에 있는지를 확실하게 하기 위해 하기에 추가로 기재되고 논의된 바와 같이 생체내 시험될 수 있거나, 보다 간편하게는 시험관내 시험될 수 있다.

[0031] "수성 환경 중 비-침강(non-sink) 용해"는 상기 기재된 수성 환경내 용해 시험을 위해 사용된 상기 조성물에 화합물의 총 표적 농도가 수성 매질내 상기 화합물의 용해도 보다 높음을 언급한다.

[0032] 본 발명의 하나의 양태에서, 수용성 및 장용성 중합체 배합물을 포함하는 약제학적 고체 분산제 조성물은 두어 형태로서 난수용성 약염기성 API와 함께 사용되는 경우 상대적으로 pH 독립적 API 용해도를 제공하기 위해 형성된다. 수용성 중합체 대 장용성 중합체 중량 비의 조성은 9.5:0.5 내지 0.5:9.5의 범위이다. 상기 양태하에, 난수용성의 염기성 API와 수용성 중합체 및 장용성 중합체의 고체 분산제는 공침전 기술, 직접 압착 기술, 전기 회전 기술, 압출 구형화 기술, 동결건조 기술, 분쇄 기술, 용융 압출 기술, 밀링 기술, 용매 증발 기술, 초임계적 유체 기술 및 습윤 과립화 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0033] 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 난수용성인 API(들)는 치료학적으로 유효하기에 충분한 양을 갖는다. 소정의 API에 대한 치료학적 유효량은 당업계와 관련된 분야에 종사하는 자들에게 공지되어 있다. 본 발명에서, API는 (0.001:99.99) 내지 (99:1) 범위의 수용성 중합체 및 장용성 중합체의 배합물에 대한 API의 중량 비로 존재할 수 있다.

[0034] 본 발명의 약제학적 조성물은 수용성 및 장용성 중합체 혼합물의 중합체 매트릭스에서 전형적으로 직경이 10 μm 미만인 결정성 API 또는 전형적으로 직경이 10 μm 미만인 무정형 API의 분산제로서 또는 수용성 및 장용성 중합체 혼합물의 중합체 매트릭스 중에 분자적으로 분산된 API로서 존재할 수 있다. API가 이의 무정형 형태로 있는 경우에, 무정형 내용물은 X-선 회절 분석(XRD), 푸리에-전환 적외선 분광기(FT-IR) 및 시차 주사 열량측정기(DSC)에 의해 특징분석된다.

[0035] 또 다른 양태에서, 수용성 중합체, 장용성 중합체 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 약제학적 고체 분산제 조성물은 난수용성 약기염성 API의 pH 독립적 API 용해도를 위해 발명되었다. 부형제의 조성물은 수용성 중합체 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함할 수 있고, 배합된 상태(수용성 중합체 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제) 내 장용성 중합체 중량 비 범위는 9.5:0.5 내지 0.5:9.5이고 수용성 중합체 대 약제학적으로 허용되는 계면활성제의 중량 비는 0.01:1 내지 1:0.01 범위이다.

[0036] 상기 양태하에, 난수용성 API와 수용성 중합체, 약제학적으로 허용되는 계면활성제 및 장용성 중합체의 고체 분산제는 블렌딩 기술, 공침전 기술, 직접 압착 기술, 전기 회전 기술, 압출 구형화 기술, 동결건조 기술, 용융 압출 기술, 밀링 기술, 용매 증발 기술 및 습윤 과립화 기술에 의해 제조될 수 있다.

- [0037] 상기 양태하에, API는 (0.001:99.99) 내지 (99:1) 범위의 수용성 중합체, 장용성 중합체 및 계면활성제/계면활성제 유형 중합체의 배합물에 대한 API의 중량 비로 존재할 수 있다.
- [0038] 본 발명하에서, 수용성 중합체, 장용성 및 계면활성제 및 난수용성 약염기 API를 포함하는 약제학적 조성물은 하기의 방식으로 제조될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다:
- [0039] 1) 직경 10마이크론 미만의 결정성 API와 고체 분산체로서 제조된 2개 이상의 중합체 및/또는 계면활성제의 중합체 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0040] 2) 직경 10마이크론 미만의 무정형 API와 고체 분산체로서 제조된 2개 이상의 중합체 및/또는 계면활성제의 중합체 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0041] 3) 2개 이상의 중합체 및/또는 계면활성제 혼합물의 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 결정성 또는 무정형 상태의 API의 고체 분산
- [0042] 4) 중합체 블렌드와 외부 블렌드로서 첨가된 계면활성제의 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 결정성 또는 무정형 상태의 API의 고체 분산.
- [0043] 본 발명의 또 다른 양태에서, 수용성 및 위-가용성 중합체 배합물을 포함하는 약제학적 고체 분산제 조성물은 투여 형태로서 난수용성 약산성 API와 함께 사용되는 경우 pH 독립적 API 용해도를 제공하기 위해 형성되고, 친수성 중합체 대 위-가용성 중합체 중량 비의 조성은 9.5:0.5 내지 0.5:9.5의 범위이다.
- [0044] 상기 양태하에, 난수용성 API와 수용성 중합체 및 위-가용성 중합체의 고체 분산제는 공침전 기술, 직접 압착 기술, 전기 회전 기술, 압출 구형화 기술, 동결건조 기술, 분쇄 기술, 용융 압출 기술, 밀링 기술, 용매 증발 기술, 초임계적 유체 기술 및 습윤 파립화 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0045] 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 난수용성인 API(들)는 치료학적으로 유효하기에 충분한 양을 갖는다. 소정의 API에 대한 치료학적 유효량은 당업계와 관련된 분야에 종사하는 자들에게 공지되어 있다. 본 발명에서, API는 (0.001:99.99) 내지 (99:1) 범위의 수용성 중합체 및 위-가용성 중합체의 배합물에 대한 API의 중량 비로 존재할 수 있다.
- [0046] 본 발명의 약제학적 조성물은 수용성 및 위-가용성 중합체 혼합물의 중합체 매트릭스에서 전형적으로 직경이 10 μm 미만인 결정성 API 또는 전형적으로 직경이 10 μm 미만인 무정형 API의 분산체로서 또는 수용성 및 위-가용성 중합체 혼합물 중에 분자적으로 분산된 API로서 존재할 수 있다. API가 이의 무정형 형태로 있는 경우에, 무정형 내용물은 X-선 회절 분석(XRD), 푸리어-전환 적외선 분광기(FT-IR) 및 시차 주사 열량측정기(DSC)에 의해 특징분석된다.
- [0047] 또 다른 양태에서, 수용성 중합체, 위-가용성 중합체 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 약제학적 조성물은 난수용성 약산성 API의 pH 독립적 API 용해도를 위해 발명되었다. 부형제의 조성물은 수용성 중합체 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함할 수 있고, 배합된 상태의 위-가용성 중합체(수용성 중합체 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제) 대 위-가용성 중합체 중량 비 범위는 9.5:0.5 내지 0.5:9.5이고 수용성 중합체 대 약제학적으로 허용되는 계면활성제의 중량 비는 0.01:1 내지 1:0.01 범위이다.
- [0048] 상기 양태하에, 난수용성 API와 수용성 중합체, 약제학적으로 허용되는 계면활성제 및 위-가용성 중합체의 고체 분산제는 블렌딩 기술, 공침전 기술, 직접 압착 기술, 전기 회전 기술, 압출 구형화 기술, 동결건조 기술, 용융 압출 기술, 밀링 기술, 용매 증발 기술 및 습윤 파립화 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0049] 상기 양태하에, API는 (0.001:99.99) 내지 (99:1) 범위의 수용성 중합체, 위-가용성 중합체 및 계면활성제/계면활성제 유형 중합체의 배합물에 대한 API의 중량 비로 존재할 수 있다.
- [0050] 본 발명하에서, 친수성, 위-가용성 중합체 및 계면활성제 및 난수용성 약산성 API로 이루어진 약제학적 조성물은 하기의 방식으로 제조될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다:
- [0051] 1) 직경 10마이크론 미만의 결정성 API와 고체 분산체로서 제조된 2개 이상의 중합체 및/또는 계면활성제의 중합체 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0052] 2) 직경 10마이크론 미만의 무정형 API와 고체 분산체로서 제조된 2개 이상의 중합체 및/또는 계면활성제의 중합체 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0053] 3) 중합체 및/또는 계면활성제 혼합물의 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 결정성 또는 무정형 상태의

API의 고체 분산 또는

- [0054] 4) 중합체 블렌드와 외부 블렌드로서 첨가된 계면활성제의 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 결정성 또는 무정형 상태의 API의 고체 분산.
- [0055] 본 발명의 하나의 양태에서, 수용성 및 pH 민감성 중합체 배합물을 포함하는 약제학적 고체 분산제 조성물은 투여 형태로서 난수용성 중성/비이온화성 API와 함께 사용되는 경우 pH 독립적 API 용해도를 제공하기 위해 형성되고, 수용성 중합체 대 pH 민감성 중합체 중량 비의 조성은 9.5:0.5 내지 9.5:0.5 범위이다.
- [0056] 상기 양태하에, 난수용성 API와 수용성 중합체 및 pH 민감성 중합체의 고체 분산제는 공침전 기술, 직접 압착 기술, 전기 회전 기술, 압출 구형화 기술, 동결 건조 기술, 분쇄 기술, 용융 압출 기술, 밀링 기술, 용매 증발 기술, 초임계적 유체 기술 및 습윤 과립화 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0057] 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 난수용성인 API(들)는 치료학적으로 유효하기에 충분한 양을 갖는다. 소정의 API에 대한 치료학적 유효량은 당업계와 관련된 분야에 종사하는 자들에게 공지되어 있다. 본 발명에서, API는 (0.001:99.99) 내지 (99:1) 범위의 수용성 중합체 및 pH 민감성 중합체의 배합물에 대한 API의 중량 비로 존재할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 약제학적 조성물은 수용성 및 pH 민감성 중합체 혼합물의 중합체 매트릭스에서 전형적으로 직경이 10 μm 미만인 결정성 API 또는 전형적으로 직경이 10 μm 미만인 무정형 API의 분산제로서 또는 수용성 및 pH 민감성 중합체 혼합물의 중합체 매트릭스 중에 분자적으로 분산된 API로서 존재할 수 있다. API가 이의 무정형 형태로 있는 경우에, 무정형 내용물은 X-선 회절 분석(XRD), 퓨리어-전환 적외선 분광기(FT-IR) 및 시차 주사 열량 측정기(DSC)에 의해 특정분석된다.
- [0059] 또 다른 양태에서, 수용성 중합체, pH 민감성 중합체 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 약제학적 조성물은 난수용성 API의 pH 독립적 API 용해도를 위해 발명되었다. 부형제의 조성물은 수용성 중합체 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제로 구성될 수 있고, 배합된 상태의 pH 민감성 중합체(수용성 중합체 및 약제학적으로 허용되는 계면활성제) 대 pH 민감성 중합체 중량 비 범위는 9.5:0.5 내지 0.5:9.5이고 수용성 중합체 대 약제학적으로 허용되는 계면활성제의 중량 비는 0.01:1 내지 1:0.01 범위이다.
- [0060] 상기 양태하에, 난수용성 API와 수용성 중합체, 약제학적으로 허용되는 계면활성제 및 pH 민감성 중합체의 고체 분산제는 블렌딩 기술, 공침전 기술, 직접 압착 기술, 전기 회전 기술, 압출 구형화 기술, 동결 건조 기술, 용융 압출 기술, 밀링 기술, 용매 증발 기술 및 습윤 과립화 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0061] 상기 양태하에, API는 (0.001:99.99) 내지 (99:1) 범위의 수용성 중합체, pH 민감성 중합체 및 계면활성제/계면활성제 유형 중합체의 배합물에 대한 API 중량 비로 존재할 수 있다.
- [0062] 본 발명하에서, 수용성 중합체, pH 민감성 중합체 및 계면활성제 및 난수용성 API를 포함하는 약제학적 조성물은 하기의 방식으로 제조될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다:
- [0063] 1) 직경 10마이크론 미만의 결정성 API와 고체 분산제로서 제조된 2개 이상의 중합체 및/또는 계면활성제의 중합체 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0064] 2) 직경 10마이크론 미만의 무정형 API와 고체 분산제로서 제조된 2개 이상의 중합체 및/또는 계면활성제의 중합체 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0065] 3) 중합체 및/또는 계면활성제 혼합물의 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 결정성 또는 무정형 상태의 API의 고체 분산 또는
- [0066] 4) 중합체 블렌드와 외부 블렌드로서 첨가된 계면활성제의 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 결정성 또는 무정형 상태의 API의 고체 분산.
- [0067] 본 발명의 하나의 목적은 하기를 제공하는 것이다:
- [0068] 1. 고체 분산제로서, 상기 고체 분산제는 적어도 하나의 난수용성의 염기성 화합물(API)과 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체, 적어도 하나의 장용성 중합체, 및/또는 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하되;
- [0069] 상기 고체 분산제의 부재하에, 상기 난수용성의 염기성 화합물은 0.0 내지 10.0 범위 내에 적어도 하나의 pKa(염기)를 가지며, pH 1.0 내지 8.0의 수성 환경에서 pH-의존적 용해도를 가지며, pH 6.0 내지 8.0에서 <1.0

mg/mL의 최저 수용해도 가지며;

- [0070] 상기 고체 분산제에서, 상기 장용성 중합체(들)는 고체 상태로 API, 수용성 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)와 함께 고체 분산제 매트릭스 중에 분산되며;
- [0071] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 동안 90분 시점에서 또는 이후에 pH 1.0 내지 2.0 및 pH 6.0 내지 8.0 둘 다에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도가 pH 6.0 내지 8.0에서 상기 고체 분산제를 함유하지 않는 수성 환경에서 상기 API 단독의 용해도의 적어도 2배가 되도록 하는 양으로 존재하며;
- [0072] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도 대 pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도의 비가 2.0 미만인 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0073] 본 발명의 개시내용의 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 난수용성 화합물의 약물 부하는 0 내지 95 % w/w의 범위이다.
- [0074] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수용성 중합체(들) 및/또는 약제학적으로 허용되는 계면활성제(들) 배합물 대 상기 장용성 중합체(들)의 중량 비는 0.5:9.5 내지 9.5:0.5의 범위; 대안적으로 1:9 내지 1:1의 범위; 대안적으로 1:1 내지 9:1의 범위; 및 추가로 대안적으로 1:2 내지 5:1의 범위이다.
- [0075] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 계면활성제 대 수용성 중합체의 상기 중량 비는 0.1:9.9 내지 9.9:0.1의 범위이다.
- [0076] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 위-장 유체이다.
- [0077] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 시험관내 시험 매질이다.
- [0078] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 여기서, 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 비-침강 수성 환경에서 용해 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도 대 pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도의 비가 1.5 미만; 및 대안적으로 1.25 미만이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0079] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수성 환경에서 고체 분산제의 비-침강 용해 시험은 pH 6.0 내지 8.0에서 수성 환경에서 API 단독의 상기 용해도보다 높은 총 API 표적 농도를 사용한다.
- [0080] 2. 본 발명의 개시내용의 또 다른 목적은 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 고체 분산제는 적어도 하나의 난수용성의 염기성 화합물(API)과 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체, 및 적어도 하나의 장용성 중합체를 포함하며;
- [0081] 상기 고체 분산제의 부재하에, 상기 난수용성의 염기성 화합물은 0.0 내지 10.0 범위 내에 적어도 하나의 pKa (염기)를 가지며, pH 1.0 내지 8.0의 수성 환경에서 pH-의존적 용해도를 가지며, pH 6.0 내지 8.0에서 <1.0 mg/mL의 최저 수용해도를 가지며;
- [0082] 상기 고체 분산제에서, 상기 장용성 중합체(들)는 API, 수용성 중합체(들)와 함께 상기 고체 분산제 매트릭스 중에 분산되며;
- [0083] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 동안 90분 시점에서 또는 이후에 pH 1.0 내지 2.0 및 pH 6.0 내지 8.0 둘 다에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도가 pH 6.0 내지 8.0에서 상기 고체 분산제를 함유하지 않는 수성 환경에서 상기 API 단독의 용해도의 적어도 2배가 되도록 하는 양으로 존재하며;
- [0084] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도 대 pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도의 비가 2.0 미만인 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0085] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 난수용성 화합물의 약물 부하는 0 내지 95 % w/w의 범위이다.
- [0086] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수용성 중합체(들) 대 상기 장용성 중합체(들)의 중량 비는 0.5:9.5 내지 9.5:0.5의 범위; 대안적으로 1:9 내지 1:1의 범위; 대안적으로 1:1 내지 9:1의 범위; 및 추가로

대안적으로 1:2 내지 5:1의 범위이다.

- [0087] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 위-장 유체이다.
- [0088] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 시험관내 시험 매질이다.
- [0090] *본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 중합체(들)은 비-침강 수성 환경에서 용해 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도 대 pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도의 비가 1.5 미만, 및 대안적으로 1.25 미만이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0091] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수성 환경에서 상기 고체 분산제의 상기 비-침강 용해 시험은 pH 6.0 내지 8.0에서 수성 환경에서 API 단독의 상기 용해도보다 높은 총 API 표적 농도를 사용한다.
- [0092] 3. 본 발명의 개시내용의 추가의 또 다른 목적은 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 고체 분산제는 적어도 하나의 난수용성의 염기성 화합물(API)과 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체, 적어도 하나의 장용성 중합체, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하되;
- [0093] 상기 고체 분산제의 부재하에, 상기 난수용성의 염기성 화합물은 0.0 내지 10.0 범위 내에 적어도 하나의 pKa(염기)를 가지며, pH 1.0 내지 8.0의 수성 환경에서 pH-의존적 용해도를 가지며, pH 6.0 내지 8.0에서 <1.0 mg/mL의 최저 수용해도를 가지며;
- [0095] 상기 고체 분산제에서, 상기 장용성 중합체(들)는 고체 상태로 API, 수용성 중합체(들) 및 계면활성제(들)와 함께 상기 고체 분산제 매트릭스 중에 분산되며;
- [0096] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 동안 90분 시점에서 또는 이후에 pH 1.0 내지 2.0 및 pH 6.0 내지 8.0 둘 다에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도가 pH 6.0 내지 8.0에서 상기 고체 분산제를 함유하지 않는 수성 환경에서 상기 API 단독의 용해도의 적어도 2배가 되도록 하는 양으로 존재하며;
- [0097] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도 대 pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도의 비가 2.0 미만이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0098] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 난수용성 화합물의 약물 부하는 0 내지 95 % w/w의 범위이다.
- [0099] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수용성 중합체(들) 및 약제학적 허용되는 계면활성제(들) 배합물 대 상기 장용성 중합체(들)의 중량 비는 0.5:9.5 내지 9.5:0.5의 범위; 대안적으로 1:9 내지 1:1의 범위; 대안적으로 1:1 내지 9:1의 범위; 및 추가로 대안적으로 1:2 내지 5:1의 범위이다.
- [0100] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 계면활성제 대 수용성 중합체의 상기 중량 비는 0.1:9.9 내지 9.9:0.1의 범위이다.
- [0101] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 위-장 유체이다.
- [0102] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 시험관내 시험 매질이다.
- [0103] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 조성물에서, 상기 중합체(들) 및 계면활성제(들)는 비-침강 수성 환경에서 용해 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도 대 pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 염기성 화합물의 농도의 비가 1.5 미만, 대안적으로 1.25 미만이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0104] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수성 환경에서 상기 고체 분산제의 비-침강 용해 시험은 pH 6.0 내지 8.0에서 수성 환경에서 API 단독의 상기 용해도보다 높은 총 API 표적 농도를 사용한다.
- [0105] 본 목적은 상기 사항 중 어느 하나의 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 약제학적 조성물은 하기 방식으로 제조될 수 있다:
- [0106] a) 직경 10마이크론 미만의 상기 결정성 API와 고체 분산제로서 제조된 2개 이상의 상기 중합체 및/또는 상기 계면활성제의 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)

- [0107] b) 직경 10마이크론 미만의 상기 무정형 API와 고체 분산제로서 제조된 2개 이상의 상기 중합체 및/또는 상기 계면활성제의 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0108] c) 상기 2개 이상의 중합체 및/또는 상기 계면활성제 혼합물의 고체 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 상기 결정성 또는 무정형 상태의 API의 분산
- [0109] d) 상기 2개 이상의 중합체와 외부 상으로서 첨가된 상기 계면활성제의 고체 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 상기 결정성 또는 무정형 상태의 API의 분산.
- [0110] 본 목적은 상기 사항 중 어느 하나의 고체 분산제를 제공하는 것으로, 장용성 중합체는 셀룰로스 유도체, 예를 들어, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 하이드로프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트(HPMCP-50 또는 HPMCP-55), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 알칼리-가용성 아크릴 공중합체(Eudragit® L 시리즈 및 Eudragit® S 시리즈), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 알기네이트, 카복시메틸 셀룰로스(CMC) 및 이들의 임의의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0111] 본 목적은 상기 사항 중 어느 하나의 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수용성 중합체는 N-비닐 락탐의 단독중합체 및 공중합체, 특히 N-비닐 피롤리돈의 단독중합체 및 공중합체, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈(PVP), N-비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트 또는 비닐 프로피오네이트의 공중합체, 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(예를 들어, Soluplus®로서 시판됨), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 폴리프로필렌글리콜로서도 공지되어 있는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 예를 들어, 폴록사머, 라우로일 폴리옥실글리세라이드 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르; 특히 메틸셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스, 특히 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시알킬알킬셀룰로스, 특히 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 고분자 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 비닐 아세테이트 중합체, 예를 들어, 비닐 아세테이트 및 크로톤산의 공중합체, 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트(부분적으로 비누화된 "폴리비닐 알콜"로도 언급됨), 폴리비닐 알콜, 올리고- 및 폴리사카라이드, 예를 들어, 카라기난, 갈락토만난 및 잔탄 검, 및 이들의 하나 이상의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0112] 본 목적은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 상기 사항 중 어느 하나의 고체 약제학적 분산제를 제공하는 것으로, 상기 약제학적으로 허용되는 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 알킬아릴 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 알킬렌 글리콜 지방산 모노 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 모노 에스테르 라우로일 폴리옥실글리세라이드, 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(예를 들어, Soluplus®로서 시판됨), 나트륨 도큐세이트, 폴리에틸렌 글리콜-26 글리세린(Renex G26®로서 시판됨), 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, d- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(비타민 E TPGS), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 알킬렌 글리콜 지방산 모노 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 모노 에스테르, 소르비탄 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 또는 폴리옥시에틸렌글리세롤 옥시스테아레이트 또는 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 폴리프로필렌글리콜로서도 공지되어 있는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 예를 들면, Poloxamer® 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 모노 지방산 에스테르, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(Tween® 80), 또는 이들의 하나 이상의 혼합물 및 이들의 하나 이상의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0113] 본 발명의 개시내용의 목적은 포유 동물에 경구 투여하기 위한 약제학적 투여 형태의 제조를 위한 기타 약제학적 허용되는 부형제와 함께 상기 사항 중 어느 하나에 따른 고체 분산제의 용도를 제공하는 것이다.
- [0114] 4. 본 발명의 개시내용의 추가의 또 다른 목적은 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 고체 분산제는 적어도 하나의 난수용성의 산성 화합물(API)과 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체, 적어도 하나의 위-가용성 중합체, 및/또는 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하되;
- [0115] 상기 고체 분산제의 부제하에, 상기 난수용성의 산성 화합물은 0.0 내지 10.0 범위 내에 적어도 하나의 pKa (산)를 가지며, pH 1.0 내지 8.0의 수성 환경에서 pH-의존적 용해도를 가지며, pH 1.0 내지 2.0에서 <1.0 mg/mL의 최저 수용해도를 가지며;
- [0116] 상기 고체 분산제에서, 상기 위-가용성 중합체(들)는 고체 상태로 API, 수용성 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)와 함께 상기 고체 분산제 매트릭스 중에 분산되며;

- [0117] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 동안 90분 시점에서 또는 이후에 pH 1.0 내지 2.0 및 pH 6.0 내지 8.0 둘 다에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도가 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 고체 분산제를 함유하지 않는 수성 환경에서 상기 API 단독의 용해도의 적어도 2배가 되도록 하는 양으로 존재하며;
- [0118] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도의 비가 2.0 미만이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0119] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 난수용성 화합물의 약물 부하는 0 내지 95 % w/w의 범위이다.
- [0120] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수용성 중합체(들) 및/또는 약제학적 허용되는 계면활성제(들) 배합물 대 상기 위-가용성 중합체(들)의 중량 비는 0.5:9.5 내지 9.5:0.5의 범위; 대안적으로 4:1 내지 9:1의 범위; 대안적으로 1:9 내지 7:3의 범위; 및 추가로 대안적으로 1:2 내지 5:1의 범위이다.
- [0121] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 계면활성제 대 수용성 중합체의 상기 중량 비는 0.1:9.9 내지 9.9:0.1의 범위이다.
- [0122] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 위-장 유체이다.
- [0123] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 시험관내 시험 매질이다.
- [0124] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 비-침강 수성 환경에서 용해 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도의 비가 1.5 미만, 대안적으로 2.5 미만이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0125] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수성 환경에서 상기 고체 분산제의 비-침강 용해 시험은 pH 1.0 내지 2.0에서 수성 환경에서 API 단독의 상기 용해도보다 높은 총 API 표적 농도를 사용한다.
- [0126] 5. 추가의 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 고체 분산제는 적어도 하나의 난수용성의 산성 화합물(API)과 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체, 및 적어도 하나의 위-가용성 중합체를 포함하되,
- [0127] 상기 고체 분산제의 부재하에, 상기 난수용성의 산성 화합물은 0.0 내지 10.0 범위 내에 적어도 하나의 pKa (산)를 가지며, pH 1.0 내지 8.0의 수성 환경에서 pH-의존적 용해도를 가지며, pH 1.0 내지 2.0에서 <1.0 mg/mL의 최저 수용해도를 가지며;
- [0128] 상기 고체 분산제에서, 상기 위-가용성 중합체(들)는 API, 수용성 중합체(들)와 함께 상기 고체 분산제 매트릭스 중에 분산되며;
- [0129] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 동안 90분 시점에서 또는 이후에 pH 1.0 내지 2.0 및 pH 6.0 내지 8.0 둘 다에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도가 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 고체 분산제를 함유하지 않는 수성 환경에서 상기 API 단독의 용해도의 적어도 2배가 되도록 하는 양으로 존재하며;
- [0130] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도의 비가 2.0 미만이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0131] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 난수용성 화합물의 약물 부하는 0 내지 95 % w/w의 범위이다.
- [0132] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수용성 중합체(들) 대 상기 위-가용성 중합체(들)의 중량 비는 0.5:9.5 내지 9.5:0.5의 범위, 대안적으로 4:1 내지 9:1의 범위, 대안적으로 1:9 내지 7:3의 범위, 및 추가로 대안적으로 1:2 내지 5:1의 범위이다.
- [0133] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 위-장 유체이다.

- [0134] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 시험관내 시험 매질이다.
- [0135] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 중합체(들)는 비-침강 수성 환경에서 용해 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도의 비가 1.5 미만, 대안적으로 1.25 미만이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0136] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수성 환경에서 상기 고체 분산제의 상기 비-침강 용해 시험은 pH 1.0 내지 2.0에서 수성 환경에서 API 단독의 상기 용해도보다 높은 총 API 표적 농도를 사용한다.
- [0137] 6. 추가의 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 고체 분산제는 적어도 하나의 난수용성의 산성 화합물(API)과 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체, 적어도 하나의 위-가용성 중합체, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하되,
- [0138] 상기 고체 분산제의 부재하에, 상기 난수용성의 산성 화합물은 0.0 내지 10.0 범위 내에 적어도 하나의 pKa (산)를 가지며, pH 1.0 내지 8.0의 수성 환경에서 pH-의존적 용해도를 가지며, pH 1.0 내지 2.0에서 <1.0 mg/mL의 최저 수용해도를 가지며;
- [0139] 상기 고체 분산제에서, 상기 장용성 중합체(들)는 고체 상태로 API, 수용성 중합체(들) 및 계면활성제(들)와 함께 상기 고체 분산제 매트릭스 중에 분산되며;
- [0140] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 동안 90분 시점에서 또는 이후에 pH 1.0 내지 2.0 및 pH 6.0 내지 8.0 둘 다에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도가 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 고체 분산제를 함유하지 않는 수성 환경에서 상기 API 단독의 용해도의 적어도 2 배가 되도록 하는 양으로 존재하며;
- [0141] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도의 비가 2.0 미만이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0142] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 난수용성 화합물의 약물 부하는 0 내지 95 % w/w의 범위이다.
- [0143] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수용성 중합체(들) 및 약제학적 허용되는 계면활성제(들) 배합물 대 상기 위-가용성 중합체(들)의 중량 비는 0.5:9.5 내지 9.5:0.5의 범위, 대안적으로 4:1 내지 9:1의 범위, 대안적으로 1:9 내지 7:3의 범위, 대안적으로 1:2 내지 5:1의 범위, 및 추가로 대안적으로 0.5:9.5 내지 9.9:0.1의 범위이다.
- [0144] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 위-장 유체이다.
- [0145] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 시험관내 시험 매질이다.
- [0146] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 조성물에서, 상기 중합체(들) 및 계면활성제(들)는 비-침강 수성 환경에서 용해 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성의 산성 화합물의 농도의 비가 1.5 미만, 대안적으로 1.25 미만이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0147] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수성 환경에서 상기 고체 분산제의 상기 비-침강 용해 시험은 pH 1.0 내지 2.0에서 수성 환경에서 API 단독의 상기 용해도보다 높은 총 API 표적 농도를 사용한다.
- [0148] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 약제학적 조성물은 하기 방식으로 제조될 수 있다:
- [0149] a) 직경 10마이크론 미만의 상기 결정성 API와 고체 분산제로서 제조된 2개 이상의 상기 중합체 및/또는 상기 계면활성제의 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0150] b) 직경 10마이크론 미만의 상기 무정형 API와 고체 분산제로서 제조된 2개 이상의 상기 중합체 및/또는 상기 계면활성제의 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0151] c) 상기 2개 이상의 중합체 및/또는 상기 계면활성제 혼합물의 고체 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 상기 결정성 또는 무정형 상태의 API의 분산 또는

- [0152] d) 상기 2개 이상의 중합체와 외부 상으로서 첨가된 상기 계면활성제의 고체 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 상기 결정성 또는 무정형 상태의 API의 분산.
- [0153] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 위-가용성은 메타크릴산 공중합체(예를 들어, Eudragit E®, Eudragit E100®), Eudragit E100(또한 부틸메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)-메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트-공중합체(1:2:1)로서 언급되고, 이는 평균 분자량이 약 150,000인 (2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트를 기본으로 하는 공중합체이다), 키토산 및 이의 유도체(무작위로 분포된 β-(1-4)-연결된 D-글루코사민(탈아세틸화된 단위) 및 N-아세틸-D-글루코사민(아세틸화된 단위)로 구성되는 선형 폴리사카라이드), 또는 양이온성 관능성기를 갖는 기타 고분자량 중합체, 또는 이들의 임의의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0154] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수용성 중합체는 N-비닐 락탐의 단독중합체 및 공중합체, 특히 N-비닐 피롤리돈의 단독중합체 및 공중합체, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈(PVP), N-비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트 또는 비닐 프로피오네이트의 공중합체, 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(예를 들어, Soluplus®로서 시판됨), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 폴리프로필렌글리콜로서도 공지되어 있는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 예를 들어, 폴록사머, 라우로일 폴리옥실글리세라이드 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르; 특히 메틸셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스, 특히 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스, 특히 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 고분자 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 비닐 아세테이트 중합체, 예를 들어, 비닐 아세테이트 및 크로톤산의 공중합체, 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트(부분적으로 비수화된 "폴리비닐 알콜"로도 언급됨), 폴리비닐 알콜, 올리고- 및 폴리사카라이드, 예를 들어, 카라기난, 갈락토만난 및 잔탄 검, 및 이들의 하나 이상의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0155] 본 목적은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 상기 고체 분산제를 제공하는 것이다. 여기서, 상기 약제학적으로 허용되는 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 알킬아릴 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 알킬렌 글리콜 지방산 모노 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 모노 에스테르 라우로일 폴리옥실글리세라이드, 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(예를 들어, Soluplus®로서 시판됨), 나트륨 도큐세이트, 폴리에틸렌 글리콜-26 글리세린(Renex G26®로서 시판됨), 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, d-α-토코페닐 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(비타민 E TPGS), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 알킬렌 글리콜 지방산 모노 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 모노 에스테르, 소르비탄 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 또는 폴리옥시에틸렌글리세롤 옥시스테아레이트 또는 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 폴리프로필렌글리콜로서도 공지되어 있는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 예를 들면, 폴록사머 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 모노 지방산 에스테르, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(Tween® 80), 및 이들의 하나 이상의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0156] 본 목적은 포유 동물에 경구 투여하기 위한 약제학적 투여 형태의 제조를 위한 기타 약제학적 허용되는 부형제와 함께 상기 고체 분산제의 용도를 제공하는 것이다.
- [0157] 7. 본 발명의 개시내용의 추가의 또 다른 목적은 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 고체 분산제는 적어도 하나의 난용성의 중성 또는 비-이온성 화합물(API)과 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체, 적어도 하나의 pH-민감성 중합체, 및/또는 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하되,
- [0158] 상기 고체 분산제의 부재하에, 상기 난용성의 중성 또는 비-이온성 화합물은 -1.0 내지 12.0 범위 내에 검출가능한 (또는 계산가능한) pKa를 갖지 않으며, pH 1.0 내지 8.0의 수성 환경에서 pH-독립적 용해도를 가지며, <1.0 mg/mL의 최저 수용해도를 가지며;
- [0159] 상기 고체 분산제에서, 상기 pH-민감성 중합체(들)는 고체 상태로 API, 수용성 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)와 함께 상기 고체 분산제 매트릭스 중에 분산되며;
- [0160] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 동안 90분 시점에서 또는 이후에 pH 1.0 내지 2.0 및 pH 6.0 내지 8.0 둘 다에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도가 pH 1.0 내지 8.0에서 상기 고체 분산제를 함유하지 않는 수성 환경에서 상기 API 단독의 용해도의 적어도 2배가

되도록 하는 양으로 존재하며;

- [0161] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도의 비가 0.5 내지 2.0이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0162] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 난수용성 화합물의 약물 부하는 0 내지 95 % w/w의 범위이다.
- [0163] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수용성 중합체(들) 및/또는 약제학적 허용되는 계면활성제(들) 배합물 대 상기 pH-민감성 중합체(들)의 중량 비는 0.5:9.5 내지 9.5:0.5의 범위, 대안적으로 1:9 내지 7:3의 범위, 대안적으로 4:1 내지 9:1, 추가로 대안적으로 1:2 내지 5:1의 범위이다.
- [0164] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 계면활성제 대 수용성 중합체의 상기 중량 비는 0.1:9.9 내지 9.9:0.1의 범위이다.
- [0165] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 위-장 유체이다.
- [0166] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 시험관내 시험 매질이다.
- [0167] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 비-침강 수성 환경에서 용해 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도의 비가 0.6 내지 1.5, 및 대안적으로 0.8 내지 1.25가 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0168] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수성 환경에서 상기 고체 분산제의 상기 비-침강 용해 시험은 pH 1.0 내지 8.0에서 수성 환경에서 API 단독의 상기 용해도보다 높은 총 API 표적 농도를 사용한다.
- [0169] 8. 추가의 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 고체 분산제는 적어도 하나의 난용성의 중성 또는 비-이온성 화합물(API)과 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체, 및 적어도 하나의 pH-민감성 중합체를 포함하되,
- [0170] 상기 고체 분산제의 부재하에, 상기 난용성의 중성 또는 비-이온성 화합물은 -1.0 내지 12.0 범위 내에 검출가능한 (또는 계산가능한) pKa를 갖지 않으며, pH 1.0 내지 8.0의 수성 환경에서 pH-독립적 용해도를 가지며, <1.0 mg/mL의 최저 수용해도를 가지며;
- [0171] 상기 고체 분산제에서, 상기 pH-민감성 중합체(들)는 고체 상태로 API, 수용성 중합체(들)와 함께 상기 고체 분산제 매트릭스 중에 분산되며;
- [0172] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 동안 90분 시점에서 또는 이후에 pH 1.0 내지 2.0 및 pH 6.0 내지 8.0 둘 다에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도가 pH 1.0 내지 8.0에서 상기 고체 분산제를 함유하지 않는 수성 환경에서 상기 API 단독의 용해도의 적어도 2배가 되도록 하는 양으로 존재하며;
- [0173] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및/또는 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도의 비가 0.5 내지 2.0이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0174] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 난수용성 화합물의 약물 부하는 0 내지 95 % w/w의 범위이다.
- [0175] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수용성 중합체(들) 대 상기 pH-민감성 중합체(들)의 중량 비는 0.5:9.5 내지 9.5:0.5의 범위, 대안적으로 1:9 내지 7:3의 범위, 대안적으로 4:1 내지 9:1의 범위, 및 추가로 대안적으로 1:2 내지 5:1의 범위이다.
- [0176] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 위-장 유체이다.
- [0177] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 시험관내 시험 매질이다.
- [0178] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 중합체(들)는 비-침강 수성 환경에서 용해 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기

용해된 난수용성 화합물의 농도의 비가 0.6 내지 1.5, 대안적으로 0.8 내지 1.25가 되도록 하는 양으로 존재한다.

- [0179] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수성 환경에서 상기 고체 분산제의 상기 비-침강 용해 시험은 pH 1.0 내지 8.0에서 수성 환경에서 API 단독의 상기 용해도보다 높은 총 API 표적 농도를 사용한다.
- [0180] 9. 추가의 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 고체 분산제는 적어도 하나의 난용성의 중성 또는 비-이온성 화합물(API)과 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체, 적어도 하나의 pH-민감성 중합체, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하되,
- [0181] 상기 고체 분산제의 부재하에, 상기 난용성의 중성 또는 비-이온성 화합물은 -1.0 내지 12.0 범위 내에 검출가능한 (또는 계산가능한) pKa를 갖지 않으며, pH 1.0 내지 8.0의 수성 환경에서 pH-독립적 용해도를 가지며, <1.0 mg/mL의 최저 수용해도를 가지며;
- [0182] 상기 고체 분산제에서, 상기 pH-민감성 중합체(들)는 고체 상태로 API, 수용성 중합체(들) 및 계면활성제(들)와 함께 상기 고체 분산제 매트릭스 중에 분산되며;
- [0183] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 동안 90분 시점에서 또는 이후에 pH 1.0 내지 2.0 및 pH 6.0 내지 8.0 둘 다에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도가 pH 1.0 내지 8.0에서 상기 고체 분산제를 함유하지 않는 수성 환경에서 상기 API 단독의 용해도의 적어도 2배가 되도록 하는 양으로 존재하며;
- [0184] 상기 고체 분산제에서, 상기 중합체(들) 및 계면활성제(들)는 수성 환경에서 비-침강 용해 시험 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도의 비가 0.5 내지 2.0이 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0185] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 난수용성 화합물의 약물 부하는 0 내지 95 % w/w의 범위이다.
- [0186] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수용성 중합체(들) 및 약제학적 허용되는 계면활성제(들) 배합물 대 상기 pH-민감성 중합체(들)의 중량 비는 0.5:9.5 내지 9.5:0.5의 범위, 대안적으로 1:9 내지 7:3의 범위, 대안적으로 4:1 내지 9:1의 범위, 대안적으로 1:2 내지 5:1의 범위, 및 추가로 대안적으로 0.5:9.5 내지 9.9:0.1의 범위이다.
- [0187] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 위-장 유체이다.
- [0188] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수성 환경은 시험관내 시험 매질이다.
- [0189] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 중합체(들) 및 계면활성제(들)는 비-침강 수성 환경에서 용해 후에 90분 시점에서 또는 이후에, pH 6.0 내지 8.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도 대 pH 1.0 내지 2.0에서 상기 용해된 난수용성 화합물의 농도의 비가 0.6 내지 1.5, 대안적으로 0.8 내지 1.25가 되도록 하는 양으로 존재한다.
- [0190] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 수성 환경에서 상기 고체 분산제의 상기 비-침강 용해 시험은 pH 1.0 내지 8.0에서 수성 환경에서 API 단독의 상기 용해도보다 높은 총 API 표적 농도를 사용한다.
- [0191] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 약제학적 조성물은 하기 방식으로 제조될 수 있다:
- [0192] 1) 직경 10마이크론 미만의 상기 결정성 API와 고체 분산제로서 제조된 2개 이상의 상기 중합체 및/또는 상기 계면활성제의 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0193] 2) 직경 10마이크론 미만의 상기 무정형 API와 고체 분산제로서 제조된 2개 이상의 상기 중합체 및/또는 상기 계면활성제의 블렌드와의 기계적 혼합(예를 들어, 분무 건조, 고온 용융 압출, 동결건조 등에 의해)
- [0194] 3) 상기 2개 이상의 중합체 및/또는 상기 계면활성제 혼합물의 고체 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 상기 결정성 또는 무정형 상태의 API의 분산 또는
- [0195] 4) 상기 2개 이상의 중합체와 외부 상으로서 첨가된 상기 계면활성제의 고체 매트릭스 내에서 직경 10마이크론 미만의 상기 결정성 또는 무정형 상태의 API의 분산.
- [0196] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 pH-민감성 중합체는 메타크릴산 공중합체(예를 들어,

Eudragit E®, Eudragit E100®), Eudragit E100(또한 부틸메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)-메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트-공중합체(1:2:1)로도 언급되고, 이는 평균 분자량이 약 150,000인 (2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트를 기본으로 하는 공중합체이다), 키토산 및 이의 유도체(무작위로 분포된 β-(1-4)-연결된 D-글루코사민(탈아세틸화된 단위) 및 N-아세틸-D-글루코사민(아세틸화된 단위)로 구성된 선형 폴리사카라이드), 또는 양이온성 관능성 기를 갖는 기타 고분자량 중합체, 셀룰로스 유도체, 예를 들어, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 하이드로프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트(HPMCP-50 또는 HPMCP-55), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 알칼리-가용성 아크릴 공중합체(Eudragit® L 시리즈 및 Eudragit® S 시리즈), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 알기네이트, 카복시메틸 셀룰로스(CMC), 또는 이들의 하나 이상의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0197] 본 목적은 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 수용성 중합체는 N-비닐 락탐의 단독중합체 및 공중합체, 특히 N-비닐 피롤리돈의 단독중합체 및 공중합체, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈(PVP), N-비닐 피롤리돈 및 비닐 아세테이트 또는 비닐 프로피오네이트의 공중합체, 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(예를 들어, Soluplus®로서 시판됨), 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 폴리프로필렌글리콜로서도 공지되어 있는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 예를 들어, 폴록사머, 라우로일 폴리옥실글리세라이드 셀룰로스 에스테르 및 셀룰로스 에테르; 특히 메틸셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스, 특히 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시알킬알킬셀룰로스, 특히 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 고분자 폴리알킬렌 옥사이드, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 비닐 아세테이트 중합체, 예를 들어, 비닐 아세테이트 및 크로톤산의 공중합체, 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트(부분적으로 비누화된 "폴리비닐 알콜"로도 언급됨), 폴리비닐 알콜, 올리고- 및 폴리사카라이드, 예를 들어, 카라기난, 갈락토만난 및 잔탄 검, 또는 이들의 하나 이상의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0198] 본 목적은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하는 상기 고체 분산제를 제공하는 것으로, 상기 약제학적으로 허용되는 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 알킬아릴 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 알킬렌 글리콜 지방산 모노 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 모노 에스테르 라우로일 폴리옥실글리세라이드, 폴리비닐 카프롤락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체(예를 들어, Soluplus®로서 시판됨), 나트륨 도큐세이트, 폴리에틸렌 글리콜-26 글리세린(Renex G26®로서 시판됨), 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(비타민 E TPGS), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 알킬렌 글리콜 지방산 모노 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 모노 에스테르, 소르비탄 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 또는 폴리옥시에틸렌글리세롤 옥시스테아레이트 또는 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 폴리프로필렌글리콜로서도 공지되어 있는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체, 예를 들면, 폴록사머 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 모노 지방산 에스테르, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(Tween® 80), 및 이들의 하나 이상의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0199] 본 목적은 포유 동물에 경구 투여하기 위한 약제학적 투여 형태의 제조를 위한 기타 약제학적 허용되는 부형제와 함께 상기 고체 분산제의 용도를 제공하는 것이다.

[0200] 본 발명의 상세한 설명에서, 실시예 및 비교를 위한 표준 실시예를 이하에 나타내지만, 본 발명은 여기에 제시된 예시된 설명에 제한되지 않는다.

[0201] 실시예 1(비교실시예)

[0202] 난수용성, 약염기성 API, 프라수그렐, 627.44 mg을 대략 6.25 mg/mL의 농도를 갖는 저장 용액(stock solution)을 구성하기 위해 100 mL의 메탄올에 용해시켰다. 제조된 프라수그렐 저장 용액으로부터, 비이커에서 교반하면서 20.8 mL를 메탄올 중의 10 g의 5 % w/w의 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC 603: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.에 의해 공급됨) 용액에 첨가하였다. 상기 용액을 페트리 접시로 옮기고, 용매가 증발될 때까지 70°C의 가열판(hot plate)에서 가열하고, 필름을 형성하였다. 상기 필름을 제거하고, 유리병에 수거하였다.

[0203] 실시예 2(비교실시예)

[0204] 프라수그렐, 625.14 mg을 대략 6.25 mg/mL의 저장 용액을 구성하기 위해 100 mL의 메탄올에 용해시켰다. 개별

적으로, 12.5 g의 Soluplus®(BASF에 의해 공급됨)를 100.14 g의 메탄올에 용해시켰다. 7.5 g의 Soluplus® 용액을 비이커에서 교반하면서, 37.5 mL의 프라스그렐 용액을 첨가하였다. 혼합물을 페트리 접시로 옮기고, 70 °C의 가열판 상에 위치시켜 용매를 제거하였다. 생성된 필름을 제거하고, 유리병에 수거하였다.

[0205] 실시예 3

[0206] 프라스그렐, 250.42 mg을 25 mL의 메탄올에 용해시켰다. 비이커에서, 메탄올 중의 5.336 g의 12.5 % w/w 하이 드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS-LF: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.에 의해 공급됨) 및 메탄올 중의 2.664 g의 12.5 % w/w Soluplus®를 함께 교반하였다. 프라스그렐 용액을 중합체 용액에 첨가 하고, 교반하였다. 상기 용액을 페트리 접시로 옮기고, 용매가 완전히 증발될 때까지 70°C의 가열판에서 가열 하고, 필름을 형성하였다. 필름을 제거하고, 유리병에 수거하였다.

[0207] 실시예 4

[0208] 프라스그렐, 156.25 mg/mL를 25 mL의 메탄올에 용해시켰다. 비이커에서, 메탄올 중의 3.14 g의 5 % w/w HPMC 603, 메탄올 중의 2.50 g의 12.5 % w/w HPMCAS-LF 및 메탄올 중의 1.25 g의 12.5 % w/w Soluplus®을 함께 교 반하였다. 프라스그렐 용액을 중합체 용액에 첨가하고, 혼합물을 페트리 접시로 옮기고, 용매가 완전히 증발 될 때까지 용매를 가열판에서 가열하였다. 상기 접시 위에 형성된 필름을 제거하고, 유리병에 수거하였다.

[0209] 실시예 5(비교실시예)

[0210] 프라스그렐(625.14 mg)을 100 mL의 메탄올에 용해시키고, 페트리 접시로 옮기고, 용매가 증발될 때까지 70°C의 가열판에서 가열하고, 필름을 형성하였다. 이것은 대조군으로서 참조 샘플이다.

[0211] 실시예 6(비교실시예)

[0212] 난수용성, 약염기성 API, 클로피도그렐 저장 용액(~ 1 mg/mL) 및 HPMC 603(~ 2mg/mL)를 시약 알콜 중에서 제조 하였다. 마이크로-원심분리관에서 클로피도그렐-HPMC의 고체 분산체의 제조를 위해, 클로피도그렐 및 HPMC 저 장 용액의 분취액을 2:8의 클로피도그렐:중합체 중량 비를 갖도록 피펫팅하고, 소용돌이시켰다. 최대 온도 60 °C로 설정된 저비점 혼합물을 설정하기 위해 개인 증발기 시스템, EZ-2 Plus(Genevac, Stone Ridge, NY)에서 이들의 뚜껑이 열린 마이크로원심분리관을 위치시킴으로써 용매를 제거하였다. 증발을 완료한 경우, 상기 마이 크로원심분리관을 증발기로부터 제거하고, 즉시 냉각시켰다.

[0213] 실시예 7

[0214] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 클로피도그렐-HPMC 603-HPMCAS-LF- Tween 80 필름은 시약 알콜 중에서 공 지된 농도의 클로피도그렐 및 중합체를 함유하는 용액(대략 2:4:4:0.5의 클로피도그렐:HPMC:HPMCAS:Tween 80 중 량 비)을 적용하고 건조시켜 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.

[0215] 실시예 8(비교실시예)

[0216] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 클로피도그렐-Eudragit EPO 필름은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 클로 피도그렐 및 중합체를 함유하는 용액(대략 2:8의 클로피도그렐:Eudragit EPO 중량 비)을 적용하고 건조시켜 얇 은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시 켜다.

[0217] 실시예 9(비교실시예)

[0218] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 클로피도그렐-Eudragit EPO-Soluplus 필름은 시약 알콜 중에서 공지된 농 도의 클로피도그렐 및 중합체를 함유하는 용액(대략 2:2:6의 클로피도그렐:Eudragit EPO:Soluplus 중량 비)을 적용하고 건조시켜 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의 해 진공 하에 건조시켰다.

[0219] 실시예 10(비교실시예)

[0220] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 난수용성의 산성 API, 디클로페낙-Eudragit E(Evonik에 의해) 중합체 필름 은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 디클로페낙 및 Eudragit E 중합체를 함유하는 용액(대략 2:8의 디클로페 낙:Eudragit E 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.

- [0221] 실시예 11(비교실시예)
- [0222] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 디클로페낙-PVPVA 64(BASF에 의한 Kollidon VA 64) 중합체 필름은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 디클로페낙 및 PVPVA 64 중합체를 함유하는 용액(대략 2:8의 디클로페낙:PVPVA 64 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.
- [0223] 실시예 12
- [0224] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 디클로페낙-Eudragit E-PVPVA 64(BASF에 의한 Kollidon VA 64) 중합체 필름은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 디클로페낙, Eudragit E, 및 PVPVA 64 중합체를 함유하는 용액(대략 2:4:4의 디클로페낙:Eudragit E:PVPVA 64 중량 비)을 적용하고 건조시켜 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.
- [0225] 실시예 13(비교실시예)
- [0226] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 디클로페낙-HPMCAS(LF)-HPMC603 중합체 필름은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 디클로페낙, HPMC, 및 HPMCAS 중합체를 함유하는 용액(대략 2:4:4의 디클로페낙:HPMC:HPMCAS 중량 비)을 적용하고 건조시켜 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.
- [0227] 실시예 14(비교실시예)
- [0228] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 난수용성의 산성 API, 이부프로펜-Eudragit E(Evonik에 의한) 중합체 필름은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 이부프로펜 및 Eudragit E 중합체를 함유하는 용액(대략 2:8의 디클로페낙:Eudragit E 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.
- [0229] 실시예 15(비교실시예)
- [0230] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 이부프로펜-Soluplus®(BASF에 의해 공급됨) 중합체 필름은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 이부프로펜 및 Soluplus® 중합체를 함유하는 용액(대략 2:8의 이부프로펜:Soluplus® 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.
- [0231] 실시예 16
- [0232] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 이부프로펜-Eudragit E-Soluplus® 중합체 필름은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 이부프로펜, Eudragit E, 및 Soluplus® 중합체를 함유하는 용액(대략 2:4:4의 이부프로펜:Eudragit E:Soluplus® 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.
- [0233] 실시예 17
- [0234] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 이부프로펜-Eudragit E-Soluplus® -HPMC 603 필름은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 이부프로펜, Eudragit E, HPMC 및 Soluplus® 중합체를 함유하는 용액(대략 2:4:2:2의 이부프로펜:Eudragit E:Soluplus®:HPMC 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.
- [0235] 실시예 18
- [0236] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 이부프로펜-Eudragit E-Soluplus® -Span 20 필름은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 이부프로펜, Eudragit E, Span 20 및 Soluplus® 중합체를 함유하는 용액(대략 2:4:4:1의 이부프로펜:Eudragit E:Soluplus®:Span 20 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.
- [0237] 실시예 19
- [0238] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 이부프로펜-Eudragit E-HPMC 603은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 이부프로펜, Eudragit E, HPMC 603 중합체를 함유하는 용액(대략 2:2:6의 이부프로펜:Eudragit E:HPMC 중량 비)을

적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.

[0239] 실시예 20(비교실시예)

[0240] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 이부프로펜-HPMCAS(LF)-HPMC 603은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 이부프로펜, HPMCAS, HPMC 603 중합체를 함유하는 용액(대략 2:4:4의 이부프로펜:HPMCAS:HPMC 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.

[0241] 실시예 21(비교실시예)

[0242] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 아픽사반-HPMCAS-LF는 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 아픽사반 및 HPMCAS-LF 중합체를 함유하는 용액(대략 2:8의 아픽사반:HPMCAS-LF 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.

[0243] 실시예 22(비교실시예)

[0244] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 중성 형태/비-이온성 API, 아픽사반-HPMC 603은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 아픽사반 및 HPMC 603 중합체를 함유하는 용액(대략 2:8의 아픽사반:HPMC 603 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.

[0245] 실시예 23

[0246] 실시예 6에 기재된 과정을 사용하여, 아픽사반-HPMCAS-LF-HPMC 603은 시약 알콜 중에서 공지된 농도의 아픽사반, HPMCAS-LF, 및 HPMC 603 중합체를 함유하는 용액(대략 2:1.3:6.5의 아픽사반:HPMCAS-LF:HPMC 603 중량 비)을 적용하여 얇은 필름을 발생시킴에 의해 제조하였다. 본 실시예에서, 필름을 Genevac 용매 증발기에 의해 진공 하에 건조시켰다.

[0247] 실시예 24

[0248] 실시예(실시예 1 내지 4) 및 표준 실시예(실시예 5)의 용해 시험은 문헌[참조: Cyratolo et. al.(Pharm. Res. 26(6) 1419-1431 2009)]에 의해 기재된 미세용해 방법(microdissolution method)에 의해 수행되었다. 각각의 샘플에 대해, 약 1.5 내지 3 mg을 칭량하고, 원심분리기관에 위치시킨다. 이어서, 1.5 mL의 용해 용액(pH 1.2 0.1N 염산 용액 또는 pH 6.8 인산염 완충 용액)을 상기 관에 첨가하고 1분 동안 소용돌이시켰다(약물 부하 농도를 언급하는 비-침강 조건은 용해 메질 내의 약물 단독의 용해도보다 높다). 상기 관을 원심분리기에 위치시키고, 6분 후에, 상기 용액을 1분 동안 원심분리하였다. 분취액(25 내지 50 μ l)을 제거하고, HPLC 유리병에 수거하였다. 각각의 시점에 대해(pH 1.2에서 0, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90 및 120분 동안 용해 시험을 수행하였고, pH 6.8에서 0, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 및 180분 동안 용해 시험을 수행하였다) 샘플을 수거하였다. 각각의 샘플을 아세트니트릴로 1:1로 희석시켰다. 샘플 수거 및 제조 이후에, 용해 용액 내의 프라수그렐 농도는 UV 분광광도계를 사용하여 254 nm에서 측정된 흡광도로 Zorbax SB-C8 컬럼을 갖춘 HPLC(Agilent 100 시리즈 HPLC, Agilent, Santa Clara, CA)로 측정하였다.

[0249] 실시예 25

[0250] 프레스그렐은 고도의 pH 의존적 용해도 프로파일을 갖는 난용성의 약염기성 화합물(pKa=5.48)이며; 수중 수용해도는 매우 낮다(0.00237 mg/mL)(공급원: Drugbank). 프라수그렐 용해 시험의 결과는 실시예 1 내지 5에 대해서도 1 내지 4에 나타난다. 도 1(실시예 1) 및 2(실시예 2)에 나타난 바와 같이, 1.2 및 6.8의 2개의 상이한 pH 용액에서 수용성 중합체(HPMC-도 1 및 Soluplus®-도 2)를 사용한 프라수그렐의 고체 분산제로부터의 프라수그렐의 용해는 크게 상이하다. 프라수그렐 용해 차이는 pH 1.2 내지 6.8에서 최대한 400배일 수 있다.

[0251] 제형이 수용성 중합체(Soluplus®) 및 장용성 중합체(HPMCAS-LF) 둘 다와 함께 동일한 API로 이루어지는 경우, pH 1.2 및 6.8에서의 용해 차이는 놀랍게도, 도 3(실시예 3)에 나타난 바와 같이, 용해 90분 후에 훨씬 적게 된다. 또한, pH 6.8에서 용해된 무정형 프라수그렐 용해도는 거의 20 내지 30배 개선된다.

[0252] 실시예 4(도 4)에 따라, 제형이 HPMC 603, Soluplus®, 및 장용성 중합체(HPMCAS-LF)와 함께 동일한 API로 이루어지는 경우, 90분 후에, pH 1.2 및 6.8에서 프라수그렐 용해 차이는 도 4에 나타난 바와 같이 극적으로 개선된다. 용해된 무정형 중합체에 대한 고체 분산제로부터의 프라수그렐 용해도의 비교는 개시 90분 후에 pH 6.8에

서 적어도 30배 개선을 나타낸다.

[0253] 실시예 26

[0254] 실시예(실시예 6 내지 7)의 용해 시험은 실시예 24에 기재된 미세용해 방법에 의해 수행되었다. 용해 매질 내의 총 약물 부하는 2 mg/mL(비-침강 조건)이다. 용해 용액 내의 클로피도그렐 농도는 UV 분광광도계를 사용하여 220 nm에서 측정된 흡광도로 Shinwa Ultron ES-OVM, 5 μm, 컬럼을 갖춘 HPLC(Agilent 100 시리즈 HPLC, Agilent, Santa Clara, CA)로 측정하였다. 비교 목적을 위해, 실시예(실시예 8 내지 9)의 용해 시험은 또한 실시예 20에 기재된 미세용해 방법에 의해 수행되었고 동일한 HPLC 방법에 의해 시험되었다. 용해 매질 내의 총 약물 부하는, 이들 비교 제형에 의해 달성된 매우 낮은 용해도로 인해, 0.1 mg/mL(비-침강 조건)이다.

[0255] 실시예 27

[0256] 클로피도그렐은 난용성의 약염기성 화합물(pKa=4.5)로서 고도의 pH 의존적 용해도 프로파일을 갖는다(공급원:FDA). pH 6.8에서 측정된 수용해도는 매우 낮은(0.014 mg/mL) 반면, pH 1.2에서의 이의 용해도는 5.2 mg/mL이다. 클로피도그렐 용해 시험의 결과를 실시예 6 내지 7에 대해 도 5 내지 6에 나타낸다.

[0257] 도 5(실시예 6)에 나타난 바와 같이, 2개의 상이한 pH 용액에서 1개의 수용성 중합체(HPMC)를 갖는 고체 분산제로부터의 클로피도그렐의 용해는 크게 상이하며, 90분 시점에서 pH 6.8에서 용해된 약물은 1.3 %(0.026 mg/mL) 이고 pH 1.2에서 용해된 약물은 93.6 %(1.87 mg/mL)이다. 약물 용해 차이는 상기 시점에서 최대한 72배일 수 있다. pH 6.8에서 약물 단독의 용해도에 비해 HPMC를 갖는 고체 분산제에 의한 단지 2배 미만의 용해도 개선이 관찰되었다.

[0258] 제형이 수용성 중합체(HPMC) 및 장용성 중합체(HPMCAS-LF) 둘 다 및 계면활성제(Tween 80)와 함께 동일한 API로 이루어지는 경우, 도 6(실시예 7)에 나타난 바와 같이, pH 1.2(89.2 %, 1.78 mg/mL, 용해됨) 및 pH 6.8(62.4 %, 1.24 mg/mL, 용해됨)에서의 용해 차이가 놀랍게도 90분에서 1.5배 미만으로 될 뿐만 아니라, 90분 시점에서도, HPMC를 갖는 클로피도그렐 고체 분산제에 비해 거의 48배 개선되며, pH 6.8에서 클로피도그렐 단독의 용해도에 비해 89배 개선된다.

[0259] 비교 목적을 위해(실시예 8 내지 9), 위-가용성 중합체-Eudragit EPO 및/또는 수용성 중합체, Soluplus®를 갖는 클로피도그렐(약염기성 화합물) 고체 분산제를 또한 제조하고 시험하였다. 본 조성물에서의 감소된 용해도로 인해, 총 표적 약물 농도는 실시예 8 내지 9에 대해 단지 0.1 mg/mL이며 실시예 6 내지 7에서 2 mg/mL이다. 도 7(클로피도그렐:EPO =2:8)(실시예 8) 및 도 8(클로피도그렐:EPO:Soluplus® =2:2:6)(실시예 9)에 나타난 바와 같이, pH 1.2 및 pH 6.8에서의 용해 차이가 둘 다의 제형에 대해 90분에서 크게 상이할 뿐만 아니라 90분 시점에서도, 실시예 8(0.0084 mg/mL)에 대해 용해도가 감소되며 pH 6.8(0.014 mg/mL)에서 클로피도그렐 단독의 용해도에 비해 실시예 9(0.03 mg/mL)에 대해 근본적으로 개선되지 않는다.

[0260] 실시예 28

[0261] 실시예(실시예 10 내지 13)의 용해 시험은 실시예 24에 기재된 미세용해 방법에 의해 수행되었다. 용해 매질 내의 약물 부하는 0.1 mg/mL(비-침강 조건)이다. 샘플 수거 및 제조 이후에, 용해 용액 내의 디클로페낙 농도는 UV 분광광도계를 사용하여 272 nm에서 측정된 흡광도로 Synergi Polar-RP 컬럼을 갖춘 HPLC(Agilent 100 시리즈 HPLC, Agilent, Santa Clara, CA)를 사용하여 측정하였다.

[0262] 실시예 29

[0263] 디클로페낙은 수중 수용해도가 2.37 μg/mL이고 고도의 pH 의존적 용해도 프로파일을 갖는 난수용성의 약산성 화합물(pKa=4.15)이다(공급원: Drugbank). 이의 용해도는 낮은 pH에서 모두 낮으며 pH 증가에 따라 증가한다. 디클로페낙 용해 시험의 결과는 실시예 10 내지 13에 대해 도 9 내지 12에 나타낸다.

[0264] 도 9(실시예 10) 및 10(실시예 11)에 나타난 바와 같이, 위-가용성 중합체(Eudragit E(EPO)-도 9) 또는 수용성 중합체(PVPVA 64-도 10)를 갖는 고체 분산제 둘 다는 디클로페낙의 pH-의존적 용해 프로파일을 변화시키지 않았으며, pH 6.8보다 pH 1.2에서 더 낮은 용해 수준을 나타낸다. pH 1.2에서 약간의 용해도 개선은 Eudragit E 고체 분산제에서 관찰되었지만, 이것은 20분 내에 pH 6.8의 수준 미만(~10 %(10 μg/mL)으로 떨어진다. 또한, pH 6.8에서의 이부프로펜의 용해는 pH 6.8에서 Eudragit E의 용해도로 인해 고체 분산제(도 10)에 의해 억제되었다.

[0265] PVPVA-64로 제조된 고체 분산제에 대해 도 10에 나타난 바와 같이, 1.2 및 6.8의 2개의 상이한 pH 용액에서 제

형으로부터의 디클로페낙의 용해는 여전히 크게 상이하다. 디클로페낙 용해 차이는 pH 6.8 및 pH 1.2에서 최대한 11배일 수 있다(도 10). pH 1.2에서 단일 중합체에 의한 용해의 향상은 수중에서 디클로페낙 단독의 용해도에 비해 단지 근소한 약 3 내지 4배이다.

[0266] 제형이 수용성 중합체(PVPVA-64) 및 위-가용성 중합체(Eudragit E) 둘 다와 함께 동일한 API로 이루어지는 경우, pH 1.2 및 6.8에서 용해 차이가 도 11(실시예 12)에 나타난 바와 같이 정상 상태에 가깝게 될 뿐만 아니라, pH 1.2에서 디클로페낙 단독의 용해도에 비해 거의 13배 개선된다.

[0267] 비교 목적을 위해, 장용성 중합체-HPMCAS_LF 및 수용성 중합체, HPMC 603을 갖는 디클로페낙(약산성 화합물) 고체 분산제를 또한 제조하고 시험하였다. 도 12(디클로페낙:HPMCAS:HPMC =2:4:4)(실시예 13)에 나타난 바와 같이, pH 1.2 및 pH 6.8에서 용해 차이가 60 내지 120분에서 크게 상이할 뿐만 아니라, pH 1.2에서 디클로페낙 단독의 용해도에 비해 용해도(6 µg/mL)가 향상되지 않는다.

[0268] 실시예 30

[0269] 실시예(실시예 14 내지 20)의 용해 시험은 실시예 24에 기재된 미세용해 방법에 의해 수행되었다. 용해 매질 내의 약물 부하는 2 mg/mL(비-침강 조건)이다. 샘플 수거 및 제조 이후에, 용해 용액 내의 이부프로펜 농도는 UV 분광광도계를 사용하여 254 nm에서 측정된 흡광도로 Synergi Polar-RP C18, 4µm 컬럼을 갖춘 HPLC(Agilent 100 시리즈 HPLC, Agilent, Santa Clara, CA)를 사용함에 의해 측정하였다.

[0270] 실시예 31

[0271] 이부프로펜은 수중 수용해도가 21 µg/mL이고 고도의 pH 의존적 용해도 프로파일을 갖는 난수용성의 약산성 화합물(pKa=4.85)이다(공급: Drugbank). 이의 용해도는 낮은 pH에서 모두 낮으며 pH 증가에 따라 증가한다. 이부프로펜 용해 시험의 결과는 실시예 14 내지 20에 대해 도 13 내지 19에 나타낸다.

[0272] 도 13(실시예 14)에 나타난 바와 같이, 1개의 위-가용성 중합체(Eudragit E-도 13)를 갖는 고체 분산제로부터의 pH 1.2에서의 이부프로펜의 용해가 상당히 향상되었지만, 2개의 상이한 pH 용액(pH 6.8 및 1.2)에서 이부프로펜의 용해는 여전히 크게 상이하다.

[0273] 도 14(실시예 15)에 나타난 바와 같이, 2개의 상이한 pH 용액(pH 1,2 및 6.8)에서 1개의 수용성 중합체(Soluplus-도 14)를 갖는 고체 분산제로부터의 이부프로펜의 용해는 또한 pH 1.2에서 상당한 용해 개선 없이 크게 상이하다. pH 1.2 및 6.8에서 이부프로펜 용해 차이는 90분 시점에서 Soluplus 고체 분산제(도 14)에 대해 최대한 18배일 수 있다.

[0274] 도 15(실시예 16)에서 나타난 바와 같이, 제형이 수용성 중합체(솔루플러스) 및 위-가용성 중합체(Eudragit E)(1:1 중합체 중량 비) 둘 다와 함께 동일한 API로 이루어지는 경우 pH 1.2 및 6.8에서의 용해 차이는 1.3배 미만인 된다. 또한, pH 1.2에서 이부프로펜 단독의 용해도에 비해 용해도가 거의 50배 개선된다.

[0275] 실시예 17(도 16) 및 실시예 18(도 17)에 나타난 바와 같이, 가용성 중합체(HPMC 603) 또는 계면활성제(Span 20)를 고체 분산제로 추가로 첨가하면, 이부프로펜 용해의 pH-독립성은 (pH 6.8 대 pH 1.2에서 용해된 양의 비 <1.5) (Eudragit E/Soluplus/HPMC(2:1:1 중량 비)-도 16, Eudragit E/솔루플러스/Span 20(1:1:0.25 - 도 17)으로 유지하였다.

[0276] 실시예 19(도 18)에 따라, 이부프로펜 용해의 pH-독립성의 유사한 관찰은, 제형이 수용성 중합체(HPMC) 및 위-가용성 중합체(Eudragit E)(Eudragit E:HPMC=1:3 중량 비) 둘 다와 함께 동일한 API로 구성되는 경우, 발견되었다. 또한, pH 1.2에서 이부프로펜 단독의 용해도에 비해 용해도가 거의 53배 개선된다.

[0277] 비교 목적을 위해, 장용성 중합체-HPMCAS_LF 및 수용성 중합체, HPMC 603을 갖는 이부프로펜(약산성 화합물) 고체 분산제를 또한 제조하고 시험하였다. 도 19(실시예 20) (이부프로펜:HPMCAS:HPMC =2:4:4)에 나타난 바와 같이, pH 1.2 및 pH 6.8에서 용해 차이가 제형 둘 다에 대해 90분에서 크게 상이할 뿐만 아니라, 90분 시점에서도, pH 1.2(0.021 mg/mL)에서 이부프로펜 단독의 용해도에 비해 근본적으로 개선(0.086 mg/mL)되지 않는다.

[0278] 실시예 32

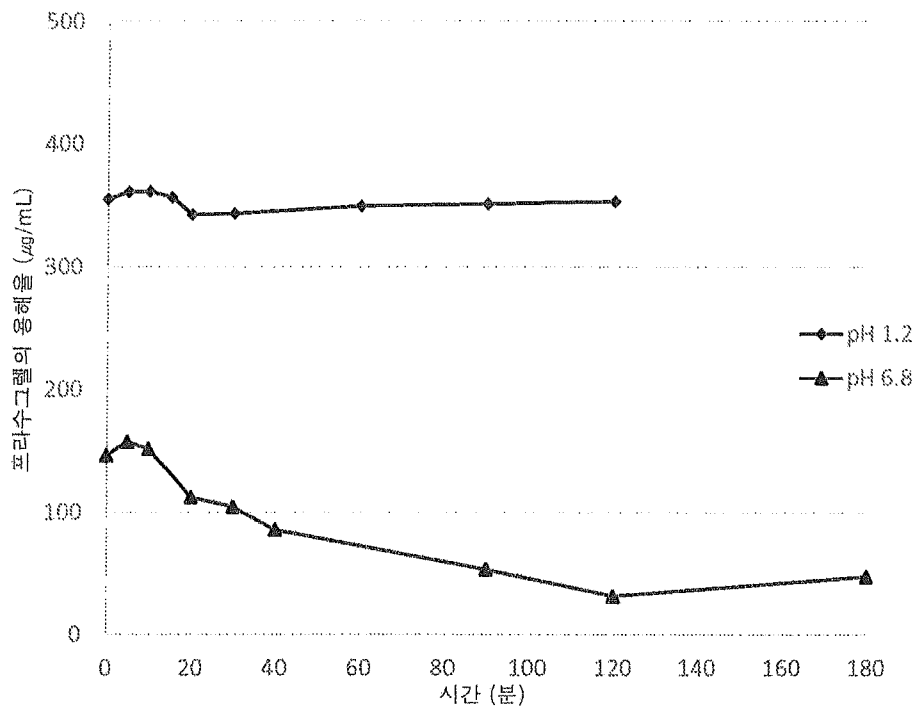
[0279] 실시예(실시예 21 내지 23)의 용해 시험은 실시예 24에 기재된 미세용해 방법에 의해 수행되었다. 용해 매질 내의 약물 부하는 0.1 mg/mL(비-침강 조건)이다. 샘플 수거 및 제조 이후에, 용해 용액 내의 아픽사반 농도는 UV 분광광도계를 사용하여 280 nm에서 측정된 흡광도로 SPhenomenex Synergi Polar-RP 컬럼을 갖춘

HPLC(Agilent 100 시리즈 HPLC, Agilent, Santa Clara, CA)를 사용함에 의해 측정하였다.

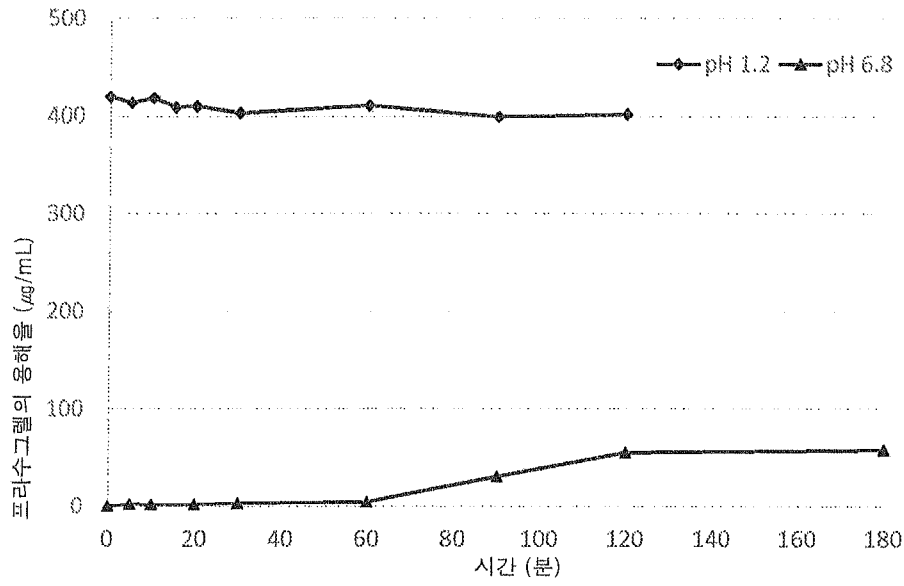
- [0280] 실시예 33
- [0281] 아픽사반은 0.0 내지 10.0의 pH 범위 내에 검출가능한 pKa(또는 비-이온성 관능성 기)를 갖지 않는 난수용성 화합물이다(공급원: Drugbank). 이는 수증 40 내지 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 낮은 수용해도를 가지며 pH-독립적 용해도 프로파일을 갖는다. 용해도는 1.0 내지 8.0의 생리학적 pH 범위에 걸쳐 모두 낮다. 아픽사반 용해 시험의 결과는 실시예 21 내지 23에 대해 도 20 내지 22에 나타낸다.
- [0282] 도 20(실시예 21)에 나타낸 바와 같이, pH 6.8에서 아픽사반의 용해는 장용성 중합체(HPMCAS-LF-도 20)를 갖는 고체 분산제로부터 향상되었음을 발견하였다. 그러나, 2개의 pH(pH 1.2 및 6.8)에서 아픽사반의 용해는, HPMCAS 중합체의 장용 성질로 인해, pH 1.2에서 90분째에 40% 미만이 용해된, 여전히 큰 차이가 있다.
- [0283] pH-독립적 용해도를 갖는 비이온성 화합물에 대해 예상되는, 도 21(실시예 22)에 나타낸 바와 같이, 2개의 상이한 pH 용액에서 1개의 수용성, pH 독립적 중합체(HPMC 603 -도 21)를 갖는 고체 분산제로부터 아픽사반의 용해는 유사한다. 그러나, 1.2 및 6.8의 pH 둘 다에서 고체 분산제로부터의 용해 정도는 상대적으로 낮았다(90분 시점에서 55% 미만).
- [0284] 도 22에 나타낸 바와 같이, 놀랍게도, 제형이 수용성 중합체(HPMC) 및 장용성 중합체(HPMCAS-LF) 둘 다와 함께 동일한 API로 구성되는 경우, 도 18(실시예 19)에 나타낸 바와 같이 pH 1.2 및 6.8에서의 용해 차이가 1.1배 미만이 될 뿐만 아니라, pH 둘 다에서 아픽사반의 거의 완전하고 신속하게 방출된다.

도면

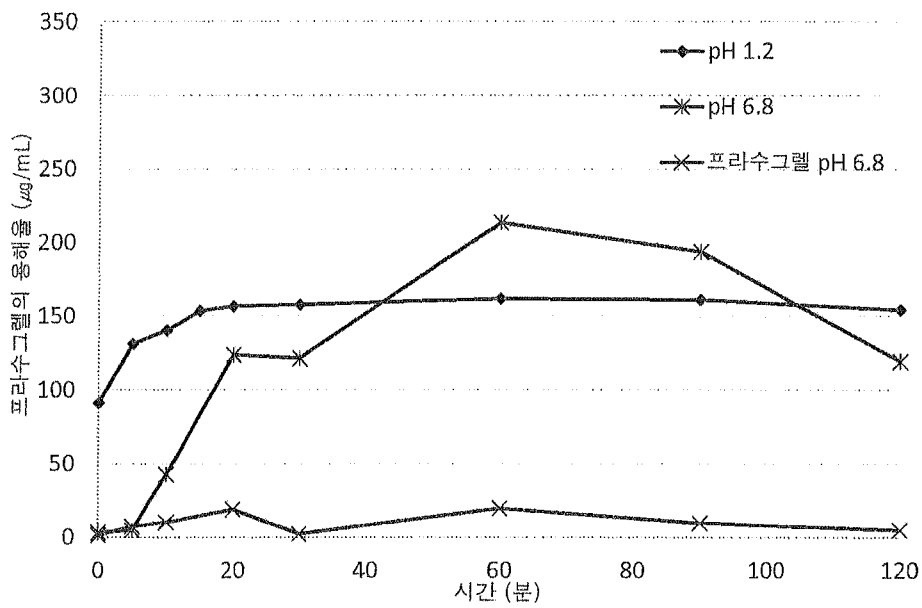
도면1



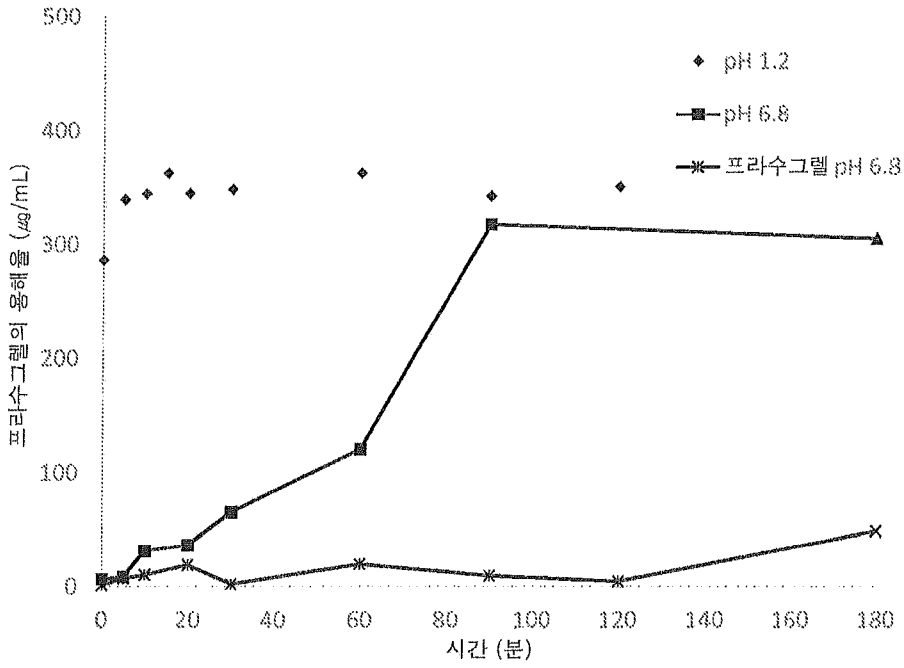
도면2



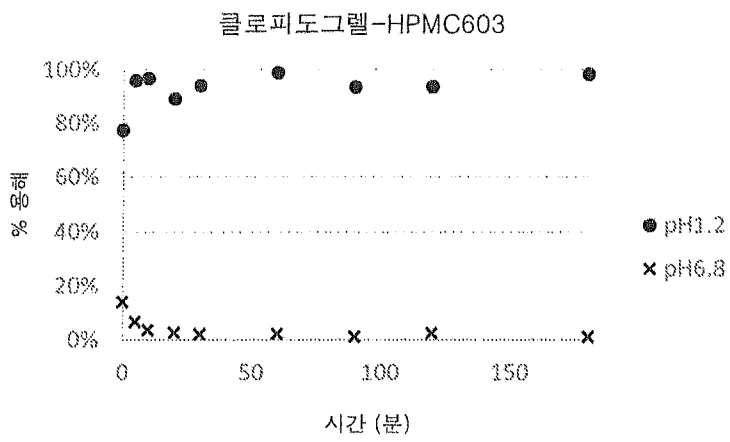
도면3



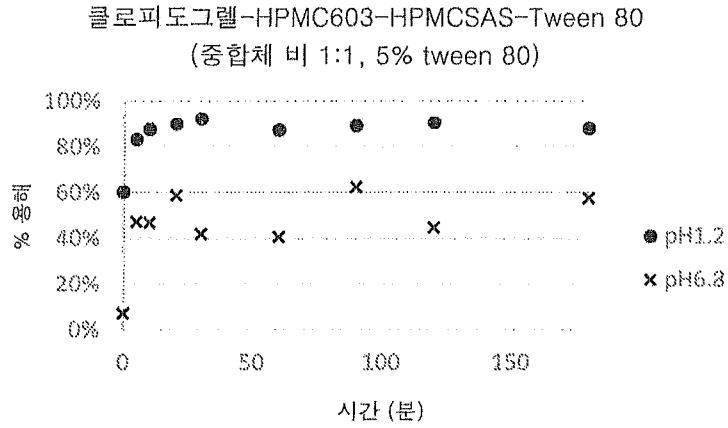
도면4



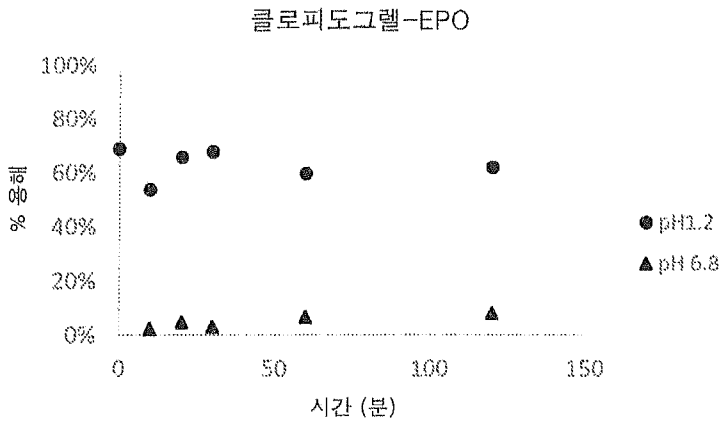
도면5



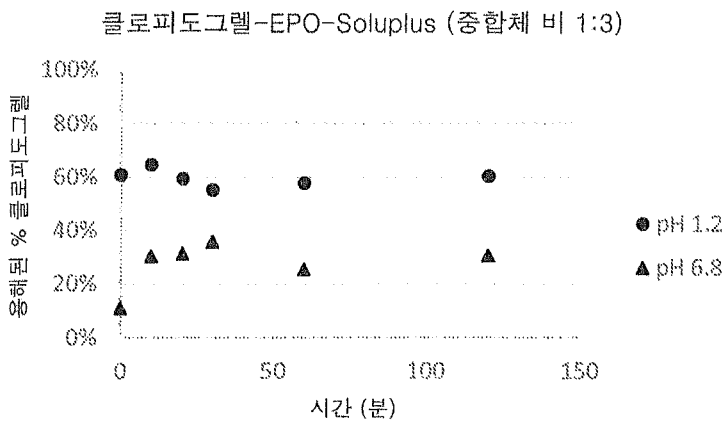
도면6



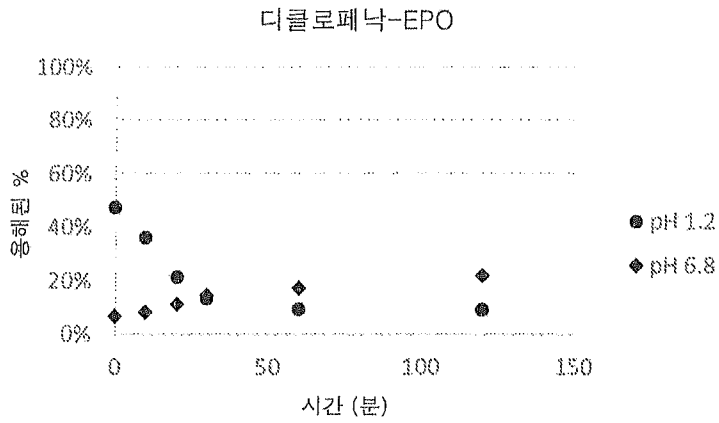
도면7



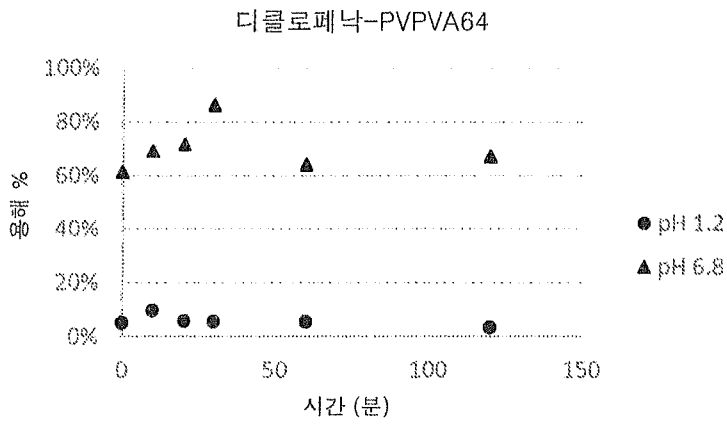
도면8



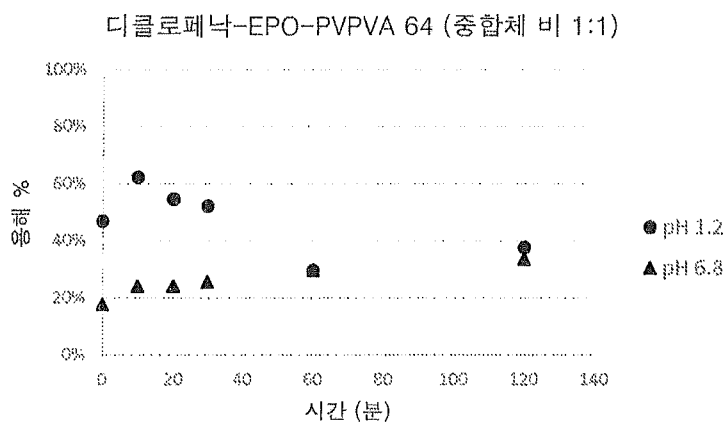
도면9



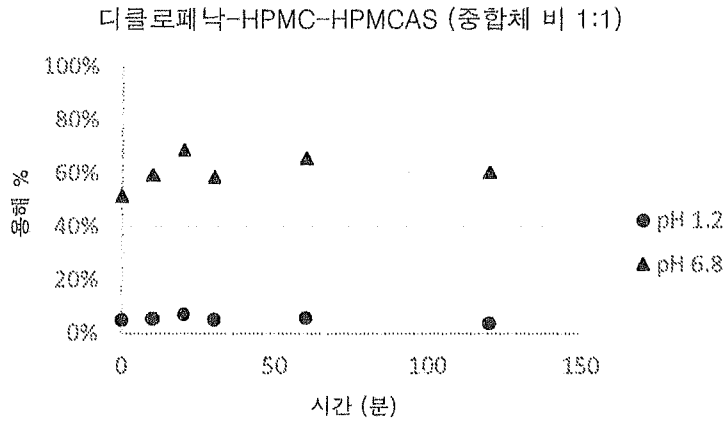
도면10



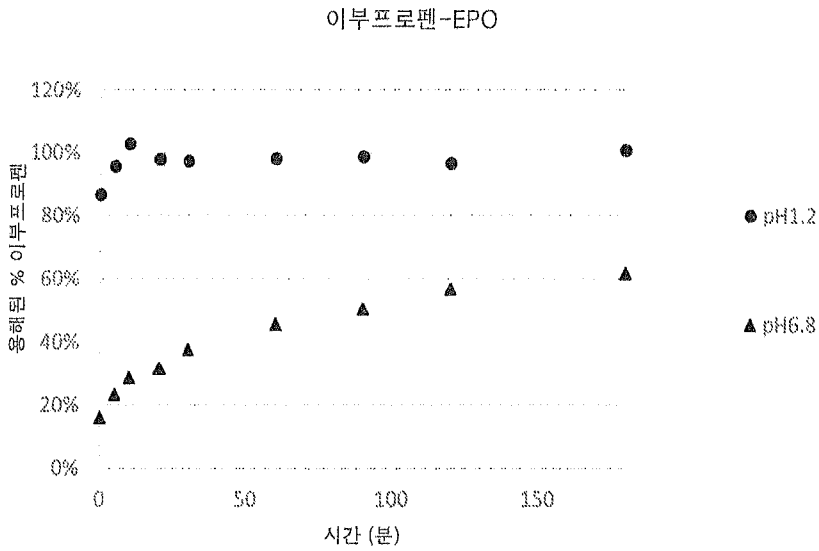
도면11



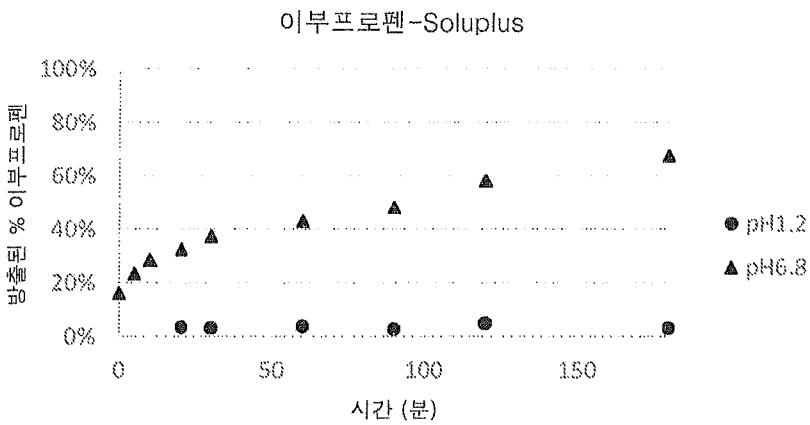
도면12



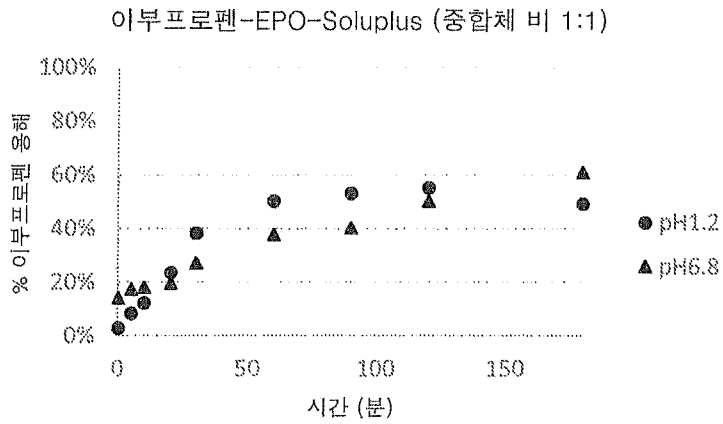
도면13



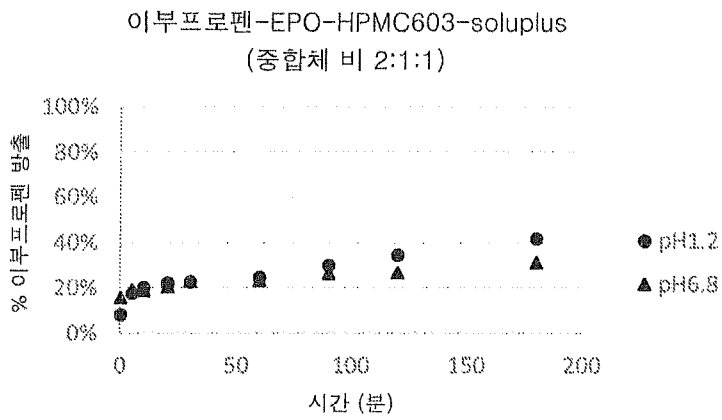
도면14



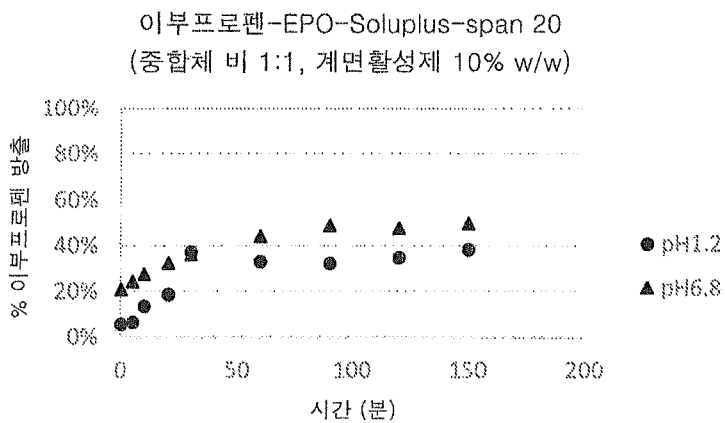
도면15



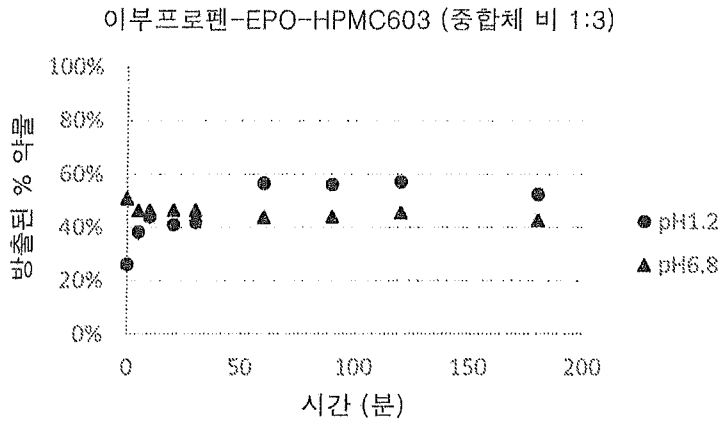
도면16



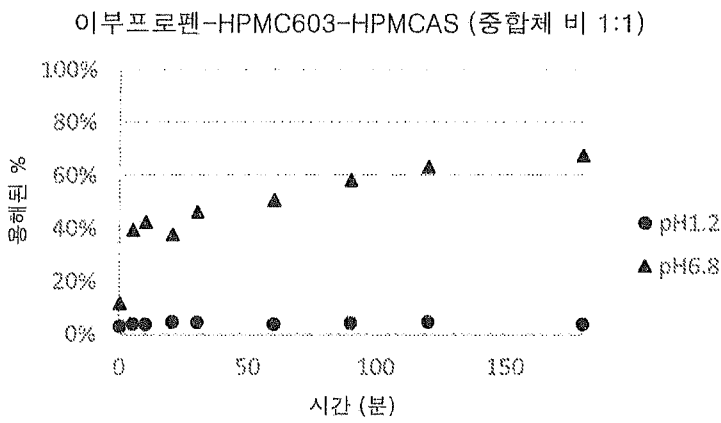
도면17



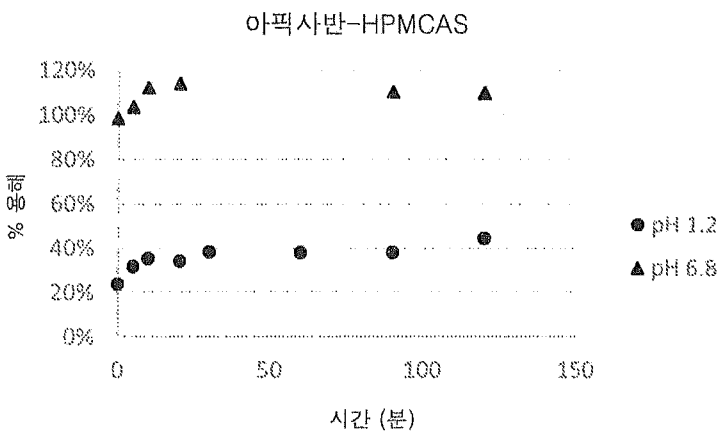
도면18



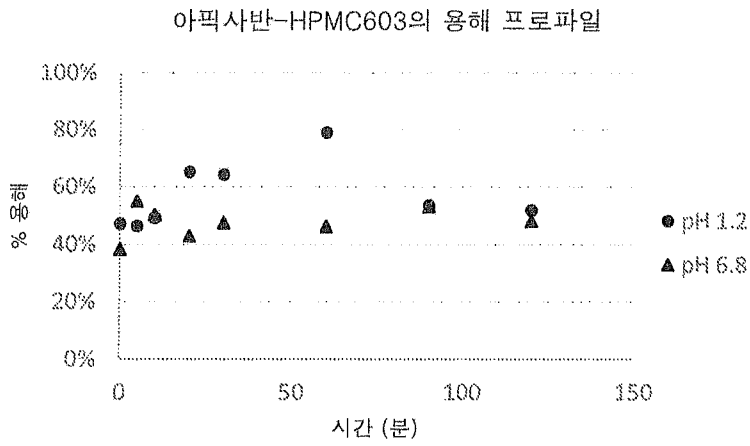
도면19



도면20



도면21



도면22

