



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월31일
(11) 등록번호 10-2258514
(24) 등록일자 2021년05월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/02 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/555 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/36 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/025 (2013.01)
A61K 31/513 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0116848
(22) 출원일자 2019년09월23일
심사청구일자 2019년09월23일
(65) 공개번호 10-2021-0034908
(43) 공개일자 2021년03월31일
(56) 선행기술조사문헌
JP09059183 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
황성주
서울특별시 강남구 자곡로 260, 419동 302호(자곡동, 강남한양수자인아파트)
백승혁
서울특별시 강남구 인주로63길 20, 미래의학연구센터 외과학교실 233호(역삼동)
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
특허법인추현

전체 청구항 수 : 총 12 항

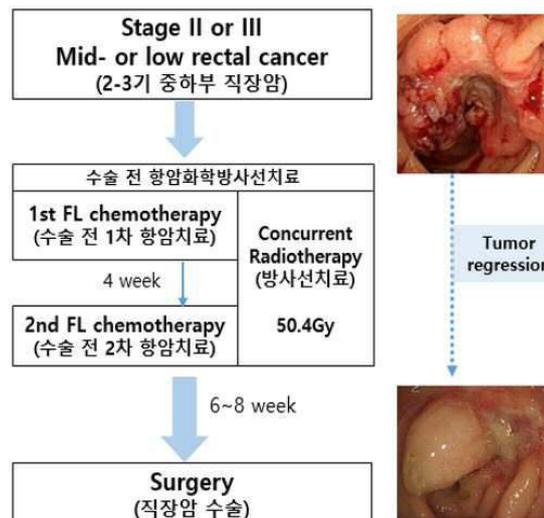
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 신규한 다층형 좌약 제제

(57) 요약

본 발명은 제1 약리성분을 포함하는 외층(outer layer) 및 제2 약리성분을 포함하는 내층(inner layer)을 포함하는 다층형(multilayer) 좌약 제제 및 이를 포함하는 대장암의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 순차적으로 병용 투여되는 복합약물, 예를 들어 폴폭스(FOLFOX)의 방출 순서 및 방출 간격을 동일하게 재현한다. 이에, 본 발명은 정맥주사를 통해 전신으로 병용 투여되는 복합 약물을 병변부 특이적으로 국소 작용시킴으로써 약리효과를 집중시키고 부작용을 감소시키며 환자 투약 편의성을 크게 향상시킨 효율적인 제형으로 유용하게 이용될 수 있다.

대표도 - 도1



- (52) CPC특허분류
 - A61K 31/519 (2013.01)
 - A61K 31/555 (2013.01)
 - A61K 47/10 (2013.01)
 - A61K 47/34 (2013.01)
 - A61K 47/36 (2013.01)
 - A61P 35/00 (2018.01)
 - A61K 2300/00 (2013.01)

신인택

인천광역시 미추홀구 석정로 385-7(주안동)

- (72) 발명자

박은정

서울특별시 강남구 언주로63길 20, 미래의학연구센터 외과학교실 221호(역삼동)

정세현

서울특별시 강남구 삼성로 150, 106동 607호(대치동, 한보미도맨션)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711094844
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기본연구
연구과제명	수 개월 지속가능한 자극 감응성 리포좀 하이드로젤 기반기술 개발
기 여 율	25/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2019.06.01 ~ 2020.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345295623
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기초연구역량강화사업
연구과제명	난치성 질환 치료를 위한 트랜스포름 제어 기술 개발
기 여 율	25/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2018.06.01 ~ 2027.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711069063
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구
연구과제명	대장암 복막전이 치료를 위한 '복강 내 항암화학요법'에 적합한 서방형 Oxaliplatin의 개발
기 여 율	50/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2017.03.01 ~ 2021.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

옥살리플라틴(Oxaliplatin), 폴린산(Folinic acid) 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 제1 약리성분을 포함하는 제1 층 및 플루오로우라실(5-FU), 테가푸르(Tegafur) 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 제2 약리성분을 포함하는 제2 층을 포함하는 다층형(multilayer) 좌약 제제로서, 상기 제1 층이 외층(outer layer)이고 상기 제2 층이 내층(inner layer)인 코어-셸(core-shell) 구조인 것을 특징으로 하는 좌약 제제.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 제1 약리성분을 포함하는 제1 층은 속방출 유도제인 폴리에틸렌글리콜을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 좌약 제제.

청구항 6

삭제

청구항 7

제 5 항에 있어서, 상기 폴리에틸렌글리콜은 PEG400, PEG4000 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 좌약 제제.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 제2 약리성분을 포함하는 제2 층은 폴록사머(poloxamer), 카보폴(Carbopol) 및 람다카라기난(λ -carrageenan)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 서방출 유도제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 좌약 제제.

청구항 9

삭제

청구항 10

제 8 항에 있어서, 상기 서방출 유도제는 폴록사머(poloxamer), 카보폴(Carbopol) 및 람다 카라기난(λ -carrageenan)인 것을 특징으로 하는 좌약 제제.

청구항 11

제 8 항에 있어서, 상기 제2 약리성분을 포함하는 제2 층은 가소제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 좌약 제제

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 가소제는 프로필렌글리콜(propylene glycol)인 것을 특징으로 하는 좌약 제제

청구항 13

제 1 항, 제 5 항, 제 7 항, 제 8 항 및 제 10 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항의 좌약 제제를 포함하는 대장암의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 대장암은 직장암인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 직장암은 중하부 직장암인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

다음의 단계를 포함하는 코어-셸(core-shell) 구조의 다층형(multilayer) 좌약 제제의 제조 방법:

- (a) 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 폴린산(Folinic acid) 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 이상의 약리성분을 포함하는 제1 성분을 용해하는 단계;
- (b) 상기 단계 (a)에서 용해된 제1 성분을 주형에 주입하는 단계;
- (c) 플루오로우라실(5-FU), 테가푸르(Tegafur) 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 성분을 용해한 뒤 응고시키는 단계;
- (d) 상기 단계 (b)에서 주입된 제1성분이 완전히 응고되기 전에, 상기 단계 (c)에서 응고된 제2 성분을 상기 제1 성분이 주입된 주형의 중심부에 주입하는 단계.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 좌약 제제는 중하부 직장암의 예방 또는 치료용 좌약 제제인 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 복수개의 약리성분을 포함하는 신규한 다층형 좌약 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

[0003] 대장암은 전체 암 중 약 33%를 차지하면서 위암에 이어 국내 2위의 유병률을 보이는 암으로, 연간 10만 명당 26,978명의 환자에서 발생한다. 대장암은 발생부위에 따라 결장암과 직장암으로 나뉘는데, 이 중 직장암은 항문에서 약 15cm까지의 거리에 생긴 암으로 정의되며 암의 위치에 따라 다양한 치료방법이 시행되고 있다. 특히, 중하부 직장암은 항문에서 매우 가까운 거리에 위치해 있고, 수술 시 좁은 골반강 내에서 암이 침범한 직장을 절제하고 문합해야하기 때문에 수술의 난이도가 매우 높다. 또한 병의 진행으로 직장암이 항문괄약근을 침범했을 경우 수술시 항문을 보존할 수 없어 평생 영구장루를 가지고 살아야하는 위험이 따르게 된다. 수술 후 환자의 삶의 질 저하 및 치료 효과 등을 고려해 현재 2, 3기에 해당하는 진행성 중하부 직장암 치료는 수술 전 항암화학방사선 치료(Preoperative concurrent chemoradiotherapy)를 통해 수술 전 종양의 조직침범 정도를 줄여 암의 병기를 낮춘(down-staging) 후 수술을 진행함으로써 최대한 항문을 보존하고 생존률을 향상시킬 수 있는 치료가 권고되고 있다.

[0004] 수술 전 항암화학방사선치료는 수술 전 약 5주 간 직장주변에 총 50.4 Gy의 방사선을 조사하면서 동시에 1주째와 5주째에 5-플루오로우라실(5-Fluorouracil, 5-FU)과 류코보린(Leucovorin) 전신 항암제를 병용투여한다. 이후 약 6-8주간 종양크기가 줄어들 수 있도록 휴지기를 가진 후 직장암 수술을 받는 과정을 따른다(도 1). 그러나 항암화학요법의 경우 암세포와 함께 분열 및 증식이 활발한 골수, 구강에서 항문까지의 점막, 모낭 뿐 아니라 심장, 신장, 폐 및 신경계 등의 정상 세포를 파괴하여 전신적인 부작용이 나타나므로, 이러한 부작용을 예방하거나 최소화하여 정상 세포를 최대한 보호하고 환자의 투약 편의성을 향상시키기 위해 투여 경로 및 제형 등을 개선하고 최적화하는 것이 중요하다.

[0006] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 미국 등록특허 제9,611,227호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명자들은 종래에 정맥주사를 통해 순차적 병용 투여되던 복합 약물을 병변부 특이적으로 국소 작용시킴으로써 약리효과를 보다 집중시키고 부작용을 감소시킬 수 있는 효율적인 제형을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 정맥주사 시 1차로 투여되는 제 1 약리성분 및 2차로 투여되는 제2 약리성분이 각각 외층 및 내층에 포함된 다층형 좌약 제제를 직장 투여할 경우, 제1 약리성분 및 제2 약리성분이 순차적으로 방출되면서 병변부인 직장에 집중적으로 치료 효과가 발휘될 뿐 아니라 전신 투여 시의 부작용 범위가 최소화될 수 있다는 사실을 발견함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0010] 따라서 본 발명의 목적은 제1 약리성분을 포함하는 외층(outer layer) 및 제2 약리성분을 포함하는 내층(inner layer)을 포함하는 다층형(multilayer) 좌약 제제를 제공하는 데 있다.

[0011] 본 발명의 다른 목적은 상기 좌약 제제를 포함하는 대장암의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 데 있다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 코어-셸(core-shell) 구조의 다층형 좌약 제제의 제조 방법을 제공하는 데 있다.

[0014] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 제1 약리성분을 포함하는 제1 층 및 제2 약리성분을 포함하는 제2 층을 포함하는 다층형(multilayer) 좌약 제제를 제공한다.

[0017] 본 발명자들은 종래에 정맥주사를 통해 순차적 병용 투여되던 복합 약물을 병변부 특이적으로 국소 작용시킴으로써 약리효과를 보다 집중시키고 부작용을 감소시킬 수 있는 효율적인 제형을 개발하기 위하여 예의 연구 노력

하였다. 그 결과, 정맥주사 시 먼저 투여되는 제1 약리성분 및 나중에 투여되는 제2 약리성분이 각각 외층 및 내층에 포함된 다층형 좌약 제제를 직장 투여(rectal injection)할 경우, 제1 약리성분 및 제2 약리성분이 순차적으로 방출되면서도 병변부인 직장에 집중적으로 치료 효과가 발휘될 뿐 아니라 전신 투여 시의 부작용 범위가 최소화될 수 있다는 사실을 발견하였다.

- [0018] 본 명세서에서 용어 “다층형(multilayer) 제제”란 상이한 성분으로 구성되면서 그 경계가 구분되는 복수의 층으로 이루어진 고형 제제(solid formulation)를 의미한다. 다층형 제제는 복수의 층으로 이루어졌다면 적층형 다층 구조(laminated multilayer), 코어-셸형 다층구조(core-shell multilayer) 및 이들이 조합된 형태를 제한 없이 포함한다.
- [0019] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 다층형 제제는 상기 제1 층이 외층(outer layer)이고 상기 제2 층이 내층(inner layer)인 코어-셸(core-shell) 구조이다.
- [0020] 본 명세서에서 용어 “외층(outer layer)”은 코어-셸 구조의 내층(inner layer)을 둘러싸면서 내층보다 중심(core)에서 먼 층을 의미하며, 용어 “내층(inner layer)”은 외층보다 중심(core)에 가까운 층을 의미한다.
- [0021] 본 발명에 따르면, 본 발명의 다층형 제제는 투약 후 체온 환경에 노출된 외층에 함유된 약물이 먼저 용출되고, 외층 용출 완료 후 내층이 노출되면 내층에 함유된 약물이 용출되어 복합 약물이 순차적으로 작용할 수 있도록 한다.
- [0022] 코어-셸 구조의 형성은 당업계에 알려진 다양한 공정에 의해 이루어질 수 있으며, 예를 들어 용융법을 통해 외층을 형성한 뒤 외층이 완전히 응고되기 전에 외층 기재의 내부로 용융상태의 내층 기재를 주입하거나, 또는 내층만으로 이루어진 제제에 외층을 코팅함으로써 수행될 수 있다.
- [0023] 본 명세서에서 용어 “코팅(coating)”은 대상표면 상에 특정 물질을 개질함으로써 일정한 두께의 새로운 층을 형성하는 것을 의미한다. 대상표면과 코팅 물질은 이온결합, 공유결합, 수소결합 등의 다양한 화학적 결합을 통해 개질될 수 있다. 본 발명에서 외층이 내층을 코팅하는 경우 외층은 내층 표면을 완전히 둘러싸면서 밀폐된 층을 형성할 수도 있고 부분적으로 밀폐된 층을 형성할 수도 있다.
- [0024] 본 명세서에서 용어 “제1 약리성분”은 외층에 포함되어 내층에 포함된 제2 약리성분보다 먼저 용출되는 약물을 의미한다. 따라서, 제1 약리성분은 반드시 가장 먼저 용출되는 약리성분일 필요는 없으며, 제1 약리성분보다 더 외각에 위치하여 제1 약리성분보다 먼저 용출되는 약물을 포함하는 최외각층이 추가적으로 존재할 수도 있다.
- [0025] 본 명세서에서 용어 “제2 약리성분”은 내층에 포함되어 외층에 포함된 제1 약리성분보다 나중에 용출되는 약물을 의미한다. 따라서, 제2 약리성분은 반드시 최후에 용출되는 약리성분일 필요는 없으며, 제2 약리성분보다 더 중심 쪽에 위치하여 제2 약리성분 이후에 용출되는 약물을 포함하는 코어(core) 층이 추가적으로 존재할 수도 있다.
- [0026] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 제1 약리성분은 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 폴린산(Folinic acid) 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상이다.
- [0027] 본 명세서에서 용어 “약제학적으로 허용되는 염”은 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 툴루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루로초산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 상기 제2 약리성분은 플루오로우라실(5-FU), 테가푸르(Tegafur) 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염이다.
- [0029] 본 발명의 구현예 중 제1 약리성분이 옥살리플라틴, 폴린산 또는 이들의 조합이고, 제2 약리성분이 5-FU 또는 테가푸르인 좌약 제제의 경우 대장암에 대한 복합 화학 항암제인 폴폭스(FOLFOX)와 동일한 약리성분 및 투약순서를 가진다.
- [0030] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 제1 약리성분을 포함하는 제1 층은 속방출 유도제를 추가적으로 포함한다.

- [0031] 본 발명의 다층형 제제는 외층과 내층의 용해 순서에 따른 순차적인 용출에 더하여, 각 층의 용출속도를 조절하여 외층의 속방출과 내층의 서방출 유도를 통해 각 약리성분이 직장 내에서 작용하는 시간 간격을 최적화할 수 있다.
- [0032] 본 명세서에서 용어 “속방출 유도제”는 제형 내의 약리성분이 빠르게 방출되어 신속한 약리효과가 발생할 수 있도록 보조하는 천연 또는 합성 중합체를 의미한다. 본 발명의 속방출 유도제는 약리성분의 빠른 방출을 유도한다고 당업계에 공지된 다양한 성분이 사용될 수 있으며, 예를 들어 외층에 제1 약리성분과 함께 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 혼합하여 봉입함으로써 속방출을 유도할 수 있다. PEG는 높은 녹는점을 가지지만(예를 들어 PEG400의 녹는점은 55℃임), 직장의 체액에 의해 용해되는 기전을 가지므로, 제1 약리성분의 빠른 방출을 유도할 수 있다. 구체적으로는 PEG4000, PEG400 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 PEG4000: PEG400=3:1-5:1(w/w)의 비율로, 가장 구체적으로는 PEG4000: PEG400= 4:1(w/w)의 비율로 혼합된 혼합물을 사용하여 속방출을 유도할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 제2 약리성분을 포함하는 제2 층은 서방출 유도제를 추가적으로 포함한다. 본 명세서에서 용어 “서방출 유도제”는 제형 내의 약리성분이 느리게 방출되어 원하는 시간만큼 약리효과가 지속될 수 있도록 보조하는 천연 또는 합성 중합체를 의미한다. 본 발명의 서방출 유도제는 약리성분의 방출을 지연시키는 활성을 가짐이 당업계에 공지된 다양한 성분이 사용될 수 있으며, 대표적으로 점막 점착제(mucoadhesive agent)가 이용될 수 있다. 따라서, 예를 들어 내층에 제2 약리성분과 함께 점막 점착제를 혼합하여 봉입함으로써 제2 약리성분의 서방출을 유도할 수 있다.
- [0034] 본 명세서에서 용어 “점막 점착제(mucoadhesive agent)”는 비강, 식도, 위, 소장, 직장 등의 점막성 조직에서 점막 상피 표면을 덮고 있는 점액층과 공유결합, 이온결합, 수소결합 등을 형성하는 합성 또는 천연 중합체를 의미한다.
- [0035] 본 발명에서 이용 가능한 서방출 유도제(또는 점막 점착제)는 폴록사머(poloxamer), 카보폴(Carbopol), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 알긴산나트륨, 키토산 또는 람다 카라기난(λ -carrageenan)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로는, 폴록사머, 람다 카라기난, 카보폴 또는 이들의 조합일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 폴록사머는 폴록사머 188이다.
- [0037] 본 발명에 따르면, 제1 약리성분(예를 들어 옥살리플라틴 및 폴린산)에 PEG 등을 혼합하여 속방출을 유도하고, 제2 약리성분(예를 들어 5-FU)에 점막 점착제를 혼합하여 서방출을 유도함으로써, 본 발명의 다층형 좌제는 폴폭스(FOLFOX)와 동일한 약리성분 및 동일한 투약순서 뿐 아니라, 각 약리성분이 작용하는 시간 간격까지 동일 또는 유사하게 재현할 수 있다.
- [0038] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 제2 약리성분을 포함하는 제2 층은 가소제를 추가적으로 포함한다. 본 발명의 구성 “가소제”는 제2 층에 포함된 서방출 유도제 또는 점막 점착제의 높은 녹는점으로 인해 체내에서의 방출 효율이 저하되는 것을 막기 위해 체온과 유사한 녹는점을 가지도록 용융점을 낮추어준다.
- [0039] 보다 구체적으로는, 본 발명에서 사용되는 가소제는 프로필렌글리콜(propylene glycol)이다. 예를 들어 55℃의 녹는점을 가지는 폴록사머 188를 점막 점착제로 사용할 경우 가소제로서 프로필렌글리콜(propylene glycol)을 6:4 - 4:6(w:w)으로 첨가함으로써 녹는점을 체온과 유사한 수준으로 조정할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 좌약 제제는 상기 외층을 둘러싸는 최외각층을 추가적으로 포함할 수 있으며, 상기 최외각층은 점막 점착제(mucoadhesive agent)를 포함한다.
- [0041] 본 명세서에서 용어 “최외각층(outermost layer)”은 한쪽 면만이 다층형 제제 내의 다른 층과 접하고 있고 나머지 면은 외부로 향하고 있는 층을 의미한다.
- [0042] 본 발명에서 사용될 수 있는 “점막 점착제(mucoadhesive agent)”에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재를 생략한다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 좌약 제제가 점막 점착제가 함유된 최외각층을 추가적으로 포함할 경우 직장 투여 후 직장 벽으로의 흡착을 촉진시켜 약리성분이 직장 주변에 발달된 혈관을 통해 조직과 림프절에 빠르게 흡수되도록 함으로써 국소치료 효과를 높일 수 있다.
- [0043] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 상기 좌약 제제는 상기 내층의 내부에 코어(core) 층을 추가적으로 포함하며, 상기 코어 층은 점막 보호제(mucosal protective agent)를 포함한다.
- [0044] 본 명세서에서 용어 “코어 층(core layer)”은 다층형 제제 내에서 다른 층과 접하고 있는 면이 하나뿐인 최내

각(innermost) 층을 의미한다.

- [0045] 본 명세서에서 용어 “점막 보호제(mucosal protective agent)”는 비강, 식도, 위, 소장, 직장 등 점막성 조직에 도포되어 산(acid), 부식 손상, 약물 자극 등의 주변 자극에 대한 물리, 화학적 장벽을 형성하는 물질을 의미한다. 본 발명의 점막 보호제는 본 발명의 좌약 제제가 투여된 후 약리성분이 모두 용출되고 나면 마지막으로 직장 벽에 도포됨으로써 보호막을 제공하게 된다.
- [0046] 본 발명의 점막 보호제는 점막 부착성을 가지는 합성 또는 천연 고분자라면 제한없이 사용될 수 있으며, 예를 들어 수크랄페이트(Sucralfate), 미소프로스톨(Misoprostol) 및 카보폴(Carbopol)로 구성되는 군으로부터 선택되며, 보다 구체적으로는 카보폴(Carbopol)이다.
- [0048] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 좌약 제제를 포함하는 대장암의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0049] 본 발명에서 이용되는 좌약 제제의 구성에 대해서는 이미 상술하였으므로 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재를 생략한다.
- [0050] 본 명세서에서, 용어 “예방”은 질환 또는 질병을 보유하고 있다고 진단된 적은 없으나, 이러한 질환 또는 질병에 걸릴 가능성이 있는 대상체에서 질환 또는 질병의 발생을 억제하는 것을 의미한다.
- [0051] 본 명세서에서 용어 “치료”는 (a)질환, 질병 또는 증상의 발전의 억제; (b)질환, 질병 또는 증상의 경감; 또는 (c)질환, 질병 또는 증상을 제거하는 것을 의미한다. 본 발명의 제제는 복수개의 약리성분이 시간 간격을 두고 순차적으로 직장에서 방출됨으로써 직장을 병변부위로 하거나, 또는 직장 투여를 통해 효율적으로 약리성분이 전달될 수 있는 질환의 증상 발전을 억제하거나, 이를 제거하거나 또는 경감시키는 역할을 한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 그 자체로 치료 조성물이 될 수도 있고, 혹은 다른 약리성분과 함께 투여되어 상기 질환에 대한 치료 보조제로 적용될 수도 있다. 이에, 본 명세서에서 용어 “치료” 또는 “치료제”는 “치료 보조” 또는 “치료 보조제”의 의미를 포함한다.
- [0052] 본 명세서에서 용어 “투여” 또는 “투여하다”는 본 발명의 제제의 치료적 유효량을 대상체에 직접적으로 투여함으로써 본 발명의 제제 내에 포함된 약리성분이 실질적으로 동일한 양으로 대상체의 체내에서 형성되도록 하는 것을 말한다.
- [0053] 제제의 “치료적 유효량”은 제제 내 약리성분 함량이 대상체에게 치료적 또는 예방적 효과를 제공하기에 충분한 함량이 되는 제제의 투여량을 의미하며, 이에 “예방적 유효량”을 포함하는 의미이다. 본 명세서에서 용어 “대상체”는 제한없이 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 비비 또는 붉은털 원숭이를 포함한다. 구체적으로는, 본 발명의 대상체는 인간이다.
- [0054] 본 발명의 제제는 약제학적 조성물로서 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘, 미네랄 오일, 식염수, PBS(phosphate buffered saline) 또는 배지 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0055] 본 발명의 제제는 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.
- [0056] 본 발명의 제제의 적합한 투여량은 제제화 방법, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다.
- [0057] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물로 치료되는 대장암은 직장암이고, 보다 구체적으로는 중하부 직장암이다.
- [0058] 본 명세서에서 용어 “직장암”은 대장암 중 항문으로부터 종양의 하연부까지 거리가 15cm 이내인 암을 의미한다. 본 명세서에서 용어 “중하부 직장암”은 직장암 중 항문으로부터 종양의 하연부까지 거리가 9cm 이내인 암을 의미한다.
- [0059] 중하부 직장암은 암의 위치를 손가락으로 촉지할 수 있을 만큼 항문 가까이에 병변이 위치하여 본 발명의 좌약

제제가 항문강으로 직접 투약될 경우 약리성분이 직장 주변에 발달된 혈관을 통해 주위 조직 및 림프절에 빠르게 흡수될 수 있어 국소치료 효과를 높일 수 있다.

- [0061] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 코어-셸(core-shell) 구조의 다층형(multilayer) 좌약 제제의 제조 방법을 제공한다:
- [0062] (a) 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 폴린산(Folinic acid) 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약리성분을 포함하는 제1 성분을 용해하는 단계;
- [0063] (b) 상기 단계 (a)에서 용해된 제1 성분을 주형에 주입하는 단계;
- [0064] (c) 플루오로우라실(5-FU), 테가푸르(Tegafur) 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제2 성분을 용해한 뒤 응고시키는 단계;
- [0065] (d) 상기 단계 (b)에서 주입된 제1성분이 완전히 응고되기 전에, 상기 단계 (c)에서 응고된 제2 성분을 상기 제1 성분이 주입된 주형의 중심부에 주입하는 단계.
- [0066] 본 발명에서 제조하고자 하는 다층형 제제 및 이를 통해 치료하고자 하는 대장암에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재를 생략한다.
- [0067] 본 발명에서 “용해”는 고상(solid)의 제1 성분 또는 제2 성분을 가열하여 액상(liquid) 또는 겔(gel) 형태로 만들어 유동성을 부여함으로써 몰딩기법 등을 통한 성형이 용이하도록 하는 것을 의미한다. 용해는 각 성분의 약리활성에 영향을 주지 않으면서 용융점에 도달함으로써 이루어질 수 있으며, 예를 들어 50-70℃, 구체적으로는 55-65℃의 물에서 증탕 가열을 함으로써 이루어질 수 있다.
- [0068] 이후 외층(outer layer)을 이루는 제 1성분을 좌제의 형태를 가지는 주형에 주입한 뒤, 완전히 응고되기 전에 내층(inner layer)을 이루는 제 2성분을 제 1 성분의 중심부에 주입한다. 이때 제2 성분은 제1 성분 주입 후 60 내지 180초 경과 뒤, 보다 구체적으로는 100 내지 140초 경과 뒤, 가장 구체적으로는 110초 내지 130초 경과 뒤에 주입한다.
- [0069] 본 발명의 단계 (c)와 단계 (a) 및 (b)는 순차적으로 수행될 수도 있고, 동시에 수행될 수도 있으며, 역순으로 수행될 수도 있다.

발명의 효과

- [0071] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:
- [0072] (a) 본 발명은 제1 약리성분을 포함하는 외층(outer layer) 및 제2 약리성분을 포함하는 내층(inner layer)을 포함하는 다층형(multilayer) 좌약 제제 및 이를 포함하는 대장암의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0073] (b) 본 발명은 순차적으로 병용 투여되는 복합약물, 예를 들어 폴폭스(FOLFOX)의 방출 순서 및 방출 간격을 동일하게 재현한다.
- [0074] (c) 본 발명은 정맥주사를 통해 전신으로 병용 투여되는 복합 약물을 병변부 특이적으로 국소 작용시킴으로써 약리효과를 집중시키고 부작용을 감소시키며 환자 투약 편의성을 크게 향상시킨 효율적인 제형으로 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0076] 도 1은 중하부직장암에 대한 수술 전 항암화학방사선치료 과정을 보여주는 그림이다.
- 도 2는 본 발명의 항암제 중 코어-셸(core-shell) 구조의 예시적인 모식도를 나타내는 그림으로, 최외각층에 점막 점착층이 추가적으로 코팅되고 최중심층에 점막 보호제가 추가적으로 삽입되는 예시적 구현예를 보여준다.
- 도 3은 본 발명에서 제조된 코어-셸 좌제 사진을 보여주는 그림이다.
- 도 4는 본 발명에서 제조된 코어-셸 좌제에서 옥살리플라틴과 5-FU의 시간에 따른 용출율을 보여주는 그림이다.
- 도 5는 본 발명에서 제조된 적층형 구조의 이중층(laminated double layer) 좌제 사진을 보여주는 그림이다.
- 도 6은 본 발명에서 제조 적층형 이중층 좌제에서 옥살리플라틴과 5-FU의 시간에 따른 용출율을 보여주는 그림

이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0077] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.
- [0079] **실시예**
- [0080] **실험방법**
- [0081] *코어-셸(core-shell) 좌제의 제작*
- [0082] 본 발명자들은 서로 다른 방출 특성을 가진 두가지 약리성분을 포함하는 좌제의 첫 번째 형태로서 내층-외층(inner-outer layer) 형태의 구조의 코어-셸(core-shell) 구조를 제작하였다. 본 발명은 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 폴린산(Folinic acid) 및 플루오로우라실(5-FU)이 조합된 복합 항암제인 FOLFOX가 좌약 형태로 구현되는 것을 목표로 하여, 외층은 옥살리플라틴과 폴린산(류코보린)의 혼합물로 구성되고 내층은 5-FU로 구성되어, 직장 투여 후 체온에 따른 온도변화에 의해 외층의 옥살리플라틴 + 폴린산이 노출되어 암조직에 흡수되고, 외층의 방출이 종료됨에 따라 내층이 노출되면 5-FU 제제가 방출되어 암과 주변 조직에 흡수되도록 하였다(도 2).
- [0083] 코어-셸 좌제 제작은 용융법을 사용하였다. 코어(내층)의 좌제는 5-FU 80mg(Tokyo Chemical Industry CO., Ltd, Tokyo, Japan)이 사용되었고 서방출 효과를 위하여 카보폴(Carbopol®ultrez 20, Lubrizol advanced materials, INC, Cleveland, USA) 및 람다카라기난(FMC, Philadelphia, USA)을 첨가하였으며, 충전틀은 1.5cm x 0.5cm 좌제용 실린더를 사용하였다. 코어 좌제의 제형은 플록사머188(Sigma-Aldrich, Saint louis, USA): 프로필렌글리콜(Daejung Chemical & METALS CO.,Ltd, Siheung, Korea) : 카보폴 : 람다카라기난 : 5-FU = 52.5 : 32.5 : 5 : 5 : 5의 질량비가 되도록 제작하였다. 코어 좌제의 제작에 사용되는 상기 혼합물을 60℃에서 10분 동안 물중탕하여 완전히 용융되면 좌제틀에 공기가 들어가지 않도록 충전하였다. 충전된 좌제틀을 4℃ 미만의 온도에 6시간 동안 냉장시킨 뒤, 입구를 제거하고 고형화된 좌제를 틀에서 배출하여 냉장고에 보관하였다.
- [0084] 코어 좌제가 완전히 굳은 후 셸(외층) 좌제를 제작하였다. 셸 좌제는 옥살리플라틴 30mg(Boryung Pharmaceutical, Jongno, Korea)을 첨가하였고, 충전틀은 3.1cm x 1cm 알루미늄 좌제틀을 사용하였다. 셸 좌제의 제형은 PEG4000(SAMCHUN Chemicals, Seoul, Korea) : PEG400(SAMCHUN Chemicals, Seoul, Korea) : 옥살리플라틴 = 79 : 19 : 2의 질량비가 되도록 제작하였다. 셸 좌제의 제작에 사용되는 상기 혼합물을 70℃의 온도에 10분 동안 물중탕하여 기체가 완전히 용융이 되면 좌제틀에 충전하였다. 좌제틀에 충전하고 2분 동안 실온에서 셸의 외곽을 살짝 응고시켰다. 2분 경과 후 코어 좌제를 셸의 중앙부분에 삽입하였다. 코어 좌제가 셸 좌제 안에 완전히 삽입이 되면 4℃ 미만의 온도에 6시간 동안 냉장시킨 뒤 좌제를 틀에서 배출하였다.
- [0086] *이층(double layer) 좌제의 제작*
- [0087] 본 발명자들은 서로 다른 방출 특성을 가진 두 가지 약리성분을 포함하는 좌제의 두 번째 형태로서 이층 좌제를 제작하였으며, 1층엔 5-FU 80mg를 첨가하고 2층은 옥살리플라틴 30mg을 첨가하였다. 이층 좌제의 1층은 플록사머188 : 프로필렌글리콜 : 카보폴 : 람다카라기난 : 5-FU = 52.5 : 32.5 : 5 : 5 : 5의 질량비로 제작하였고, 2층은 PEG4000 : PEG400 : 옥살리플라틴 = 79 : 19 : 2의 질량비로 제작하였다. 이층 좌제의 제작은 코어-셸 좌제의 제작과 동일한 방법으로 수행하였다. 요약하면, 1층 좌제 기체를 60℃에 10분간 물중탕하여 기체가 완전히 용융되면 카보폴, 람다카라기난 및 5-FU를 서서히 첨가하여 혼합하였다. 균일하게 혼합하여 좌제틀에 부은 뒤, 4℃ 미만의 온도에 6시간 동안 냉장시켜 좌제를 응고시켰다. 1층 좌제가 완전히 응고된 뒤 2층 좌제를 제작하였다. 2층 좌제 기체를 70℃에 10분간 물중탕하여 기체가 완전히 용융되면 옥살리플라틴을 서서히 첨가하여 혼합하였다. 균일하게 혼합한 뒤 1층 좌제가 있는 좌제틀에 2층 좌제를 부어서 충전하였다. 2층 좌제까지 좌제틀에 충전되면 4℃ 미만의 온도에서 6시간 동안 냉장시킨 뒤 좌제를 틀에서 배출하였다.
- [0088]
- [0089] *FOLFOX 좌제 용출시험*
- [0090] 코어-셸 좌제와 이층 좌제에 대해 동일한 방법으로 용출시험을 수행하였다. 요약하면, 좌제의 용출시험은 용해 테스터(DISTEK dissolution tester 2500, Montreal, Canada)를 통해 수행되었으며, 좌제의 부유를 방지하기 위

해 USP 제1법 바스켓 방법(basket method)로 진행되었다. 37°C에서 rpm 50으로 맞추고, 용출시험액으로 pH 4.4의 인산 완충액 500ml를 사용함으로써 직장암 조직 주변의 pH 환경과 유사하게 조정하였다. 샘플링 시점은 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 600 및 720분으로 지정하여 최대 12시간까지 실험을 진행하였다. 각 시점 별 샘플들은 0.45 μm 나일론 필터로 여과한 뒤, Agilent 1200 series system(Agilent Technologies, Santa Clara, Calif, USA)의 HPLC(high performance liquid chromatography)로 분석하였다. 옥살리플라틴 분석을 위해 이동상은 0.005M 소듐 1-헵탄설포네이트: MeOH [70:30]를 사용하였고, 컬럼은 5 μm 300mm x 3.9mm C18 컬럼(Waters)에 1ml/min의 유속으로 주입하였으며 머무름 시간(retention time)은 1.87분이었다. 254nm 파장의 자외선 검출기(Agilent Technologies)를 이용하여 옥살리플라틴을 탐지하였다. 5-FU 분석을 위해 정지상은 0.005M KH₂PO₄: MeOH [96:4]를 사용하였고, 컬럼은 5 μm 150mm x 4.6mm phenomenex에 1ml/min 유속으로 주입되었으며 머무름 시간은 6.20분 이었다. 5-FU도 역시 254nm 파장의 자외선 검출기(Agilent Technologies)를 이용하여 탐지하였다.

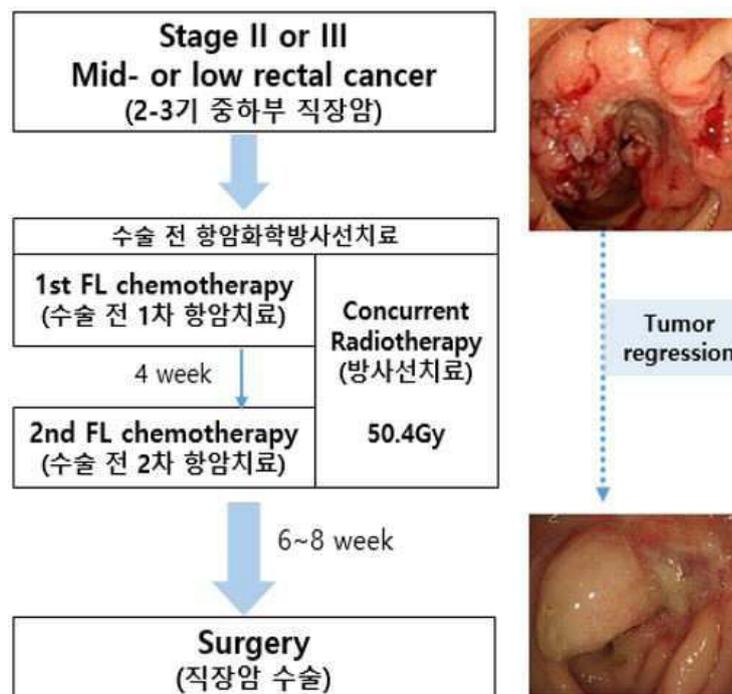
[0092] 실험결과

[0093] 코어-셸 좌제의 및 이층 좌제의 약리성분 용출 양상을 각각 도 4 및 도 6에 나타내었다. 코어-셸 좌제에 있어서, 내층(코어) 좌제를 이루는 5-FU는 10분이 경과할 때까지 0%가 용출 되었고, 2시간 경과 시점에 69%, 12시간 후에는 80%가 용출이 되었다. 내층(셸) 좌제를 이루는 옥살리플라틴은 5분, 10분에 각각 19%, 43%가 방출이 되었으며 30분 만에 100% 용출이 완료되었다. 이를 통해 셸 좌제가 용해되어 코어 좌제의 표면이 노출되는 순간이 10분임을 알 수 있었으며, 원하는 순서에 따라 각 약물이 순차적으로 방출되었음을 의미한다(도 4). 이층 좌제에 있어서, 2층의 옥살리플라틴은 30분 만에 100%가 용출되었고, 1층의 5-FU는 8시간에 100% 용출이 완료되었다. 이를 통해 서방출, 속방출로 구성된 1층, 2층 제형의 용출양상이 잘 구현됨을 알 수 있고, 원하는 순서대로 원하는 약물이 순차적으로 방출됨을 의미한다(도 6). 코어-셸 좌제의 코어 좌제는 이층 좌제의 1층보다 용출 표면적이 넓기 때문에 용출이 빠르게 진행되었다.

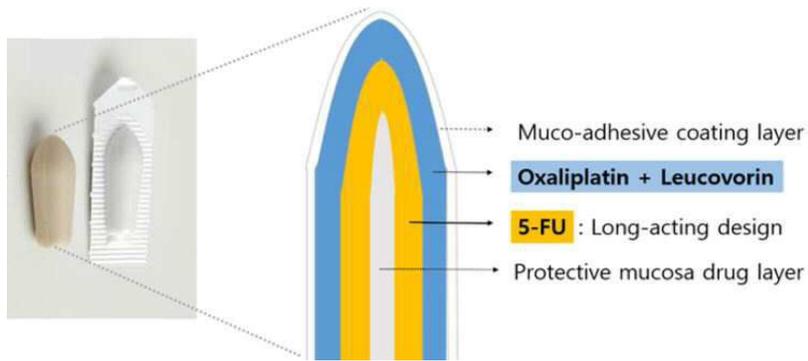
[0095] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



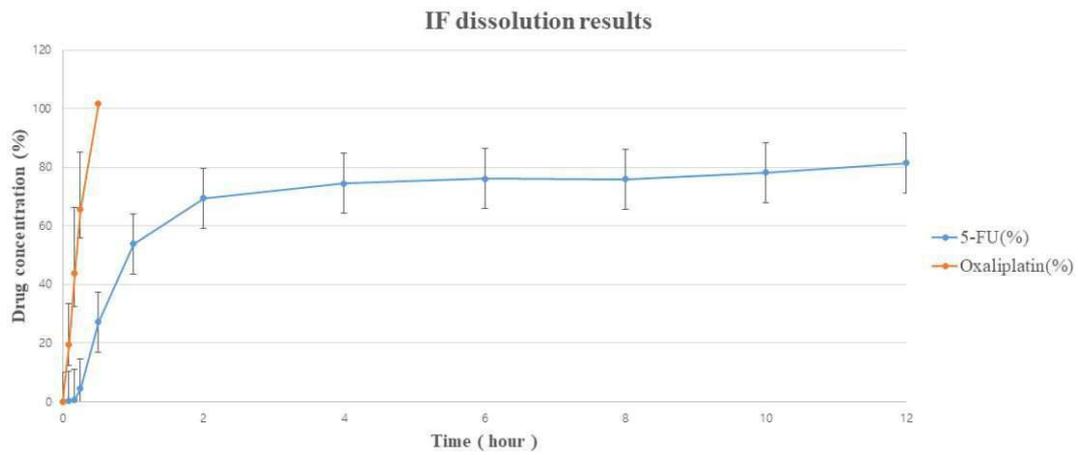
도면2



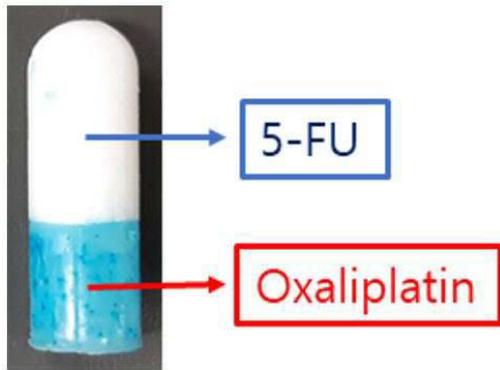
도면3



도면4



도면5



도면6

