



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2014-0088230  
(43) 공개일자 2014년07월09일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 9/22 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)<br/>A61K 47/30 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7016956(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2007년01월29일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2008-7021035<br/>원출원일자(국제) 2007년01월29일<br/>심사청구일자 2012년01월27일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년06월20일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2007/061237</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/090091<br/>국제공개일자 2007년08월09일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>60/762,766 2006년01월27일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>애플리스 파마테크, 인코포레이티드<br/>미국 오하이오주 45377 밴덜리아 센터 드라이브 845</p> <p>(72) 발명자<br/>벤카테쉬 고포 엠<br/>미국 오하이오 45377 밴덜리아 780 왈드스미스 웨이</p> <p>(74) 대리인<br/>김용인, 석혜선</p> |
|--|---|

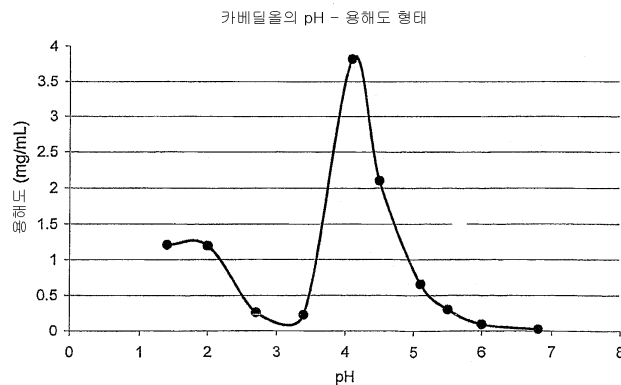
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **약 염기성 약물과 유기산을 포함하는 약물 전달 시스템**

**(57) 요약**

본 발명은 일일 2회 또는 1회 복용 요법에 적합하도록 서방형 방식으로 약 5 내지 14의 pKa를 갖는 질소(N)-함유 치료제를 신체 속에 전달할 수 있는 캡슐, 통상적인 또는 구강붕해정과 같은 제형은 적대적인 장 환경 속에 방출하기 전에 치료제를 용해시키는 적어도 하나의 유기산을 포함하고 상기 약 염기성 약물은 실질적으로 불용성이다. 단위 제형은 다수의 다중 코팅된 입자(즉, 즉시-방출 비드, 서방형 비드 및/또는 하나 이상의 지연된, 맥동성-방출 비드 집단)로 이루어지고 상기 약 염기성 약물과 상기 유기산은 산 첨가 화합물의 제자리 형성을 위해 가공 및/또는 저장하는 동안 가깝게 접촉하지 않도록 설계되며 산이 약물 방출이 종결되지 전에 고갈되지 않는 것을 보장한다.

**대표도** - 도1b



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

적어도 하나의 약염기성 약물의 지연된 맥동성 방출(TPR; timed, pulsatile release) 비드의 하나 이상의 집단을 포함하며;

약염기성 약물은 5 내지 14의 pKa와 pH 6.8에서 200 $\mu$ g/mL 이하의 용해도를 가진 약학적으로 허용가능한 질소(N)-함유 치료제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고;

TPR 비드는 지연 시간 코팅제로 코팅된 유기산 코어 입자를 포함하며;

유기산 코어 입자는 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 유기산 및 약염기성 약물을 포함하고;

약염기성 약물은 유기산 위에 배치되며;

수용성 폴리머 또는 장용성 폴리머와 선택적으로 조합한 수-불용성 폴리머를 포함하는 서방형 막이 약염기성 약물 및 유기산 사이에 배치되고;

서방형 막이 유기산의 방출을 조절하며; 및

고체 상태에서 제조 또는 보관 동안 약염기성 약물 및 유기산은 제형에서 서로 접촉하지 않는 것인 약학적 다중미립자 제형.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

pH 6.8에서 약염기성 약물을 위한 최적의 최대 복용량 대 약염기성 약물의 용해도의 비율이 적어도 100이고; 상기 약염기성 약물은 불용성인 약학적 다중미립자 제형.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 TPR 비드는 서방형(SR) 비드 위에 배치된 장용성 폴리머와 조합한 수-불용성 폴리머를 포함하는 외부 지연 시간 코팅제를 포함하며,

상기 장용성 폴리머는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, pH-민감성 메타크릴산-메타크릴레이트 코폴리머, 셀락, 이의 유도체 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

상기 수-불용성 폴리머는 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 폴리비닐 아세테이트, 중성 메타크릴산-메타크릴레이트 코폴리머 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

a) 상기 외부 지연 시간 코팅제는 약염기성 약물의 방출의 개시 전에 2 내지 7시간의 지연 시간을 제공하며; 및

b) 상기 SR 비드는 상기 유기산 코어 입자 위에 배치된 SR(장벽) 코팅제를 포함하며, 상기 SR 코팅제는 수용성 폴리머와 선택적으로 조합한 수-불용성 폴리머를 포함하는 것인 약학적 다중미립자 제형.

### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

구강붕해정(ODT; orally disintegrating tablet)의 형태인 약학적 다중미립자 제형.

### 청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 TPR 비드는 상기 유기산 코어 입자 위에 배치된 장용성 폴리머와 조합한 수-불용성 폴리머를 포함하는 외

부 지연 시간 코팅제를 포함하며, 상기 외부 지연 시간 코팅제는 약염기성 약물의 방출의 개시 전에 2 내지 7시간의 지연 시간을 제공하는 것인 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 6**

제 1 항에 있어서,

IR(immediate-release) 비드 집단, 및 제 1 TPR 비드 집단; 또는 IR 비드 집단, 제 1 TPR 비드 집단, 및 제 2 TPR 비드 집단을 더 포함하고; IR 비드 집단 대 제 1 TPR 비드 집단 대 제 2 TPR 비드 집단의 중량비는 10:90:0 내지 40:10:50 범위인 약학적 미립자 제형.

**청구항 7**

제 1 항에 있어서,

상기 약염기성 약물은 진통제, 항경련제, 항당뇨제, 항감염제, 항종양제, 항과킨슨제, 항류마티스제, 심혈관계, CNS(중추신경계) 자극제, 도파민 수용체 효현제, 항구토제, 위장관계, 항정신성제, 오피오이드 효현제, 오피오이드 길항제, 항경련제, 히스타민 H<sub>2</sub> 길항제, 항천식제 및 뼈 근육 이완제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 8**

제 7 항에 있어서,

상기 약염기성 약물은 올란자핀, 온단세트론, 염산 온단세트론, 다이파이리다몰, 케베딜올, 라모트리진, 퀴티아핀, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 9**

제 1 항에 있어서,

상기 유기산은 시트르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 숙신산, 옥살산, 아스파르트산, 글루탐산 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 10**

제 1 항에 있어서,

약염기성 약물 대 유기산의 비율은 중량비로 5:1 내지 1:10인 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 11**

제 3 항에 있어서,

상기 유기산은:

- i. 유기산 결정;
- ii. 유기산과 폴리머 접합제로 코팅된 불활성 입자; 또는
- iii. 유기산, 폴리머 접합제 및 희석제/충진제를 포함하는 펠렛 또는 미세-정제의 형태인 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 12**

제 3 항에 있어서,

서방형 막은 수-불용성 폴리머 단독, 또는 9:1 내지 5:5의 수-불용성 폴리머:수용성 폴리머 중량비로 수용성 폴리머와 조합한 수-불용성 폴리머를 포함하며; 상기 서방형 막은 서방형 막-코팅된 유기산 코어 입자의 중량을 기초로 1.5중량% 내지 20중량%의 중량 증가를 위해 도포되는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 13**

제 12 항에 있어서,

상기 수용성 폴리머는 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴리바이닐 피롤리돈 및 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 14**

제 3 항에 있어서,

상기 지연 시간 코팅제는 TPR 비드의 건조량을 기초로 10중량% 내지 60중량%의 중량 증가를 위해 각각 9:1 내지 1:3의 중량비로 수-불용성 폴리머:장용성 폴리머의 조합을 포함하는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 15**

제 3 항에 있어서,

서방형 막, SR(장벽) 코팅제, 및 외부 지연 시간 코팅제 중 적어도 하나는 트리아세틴, 트라이부틸 시트레이트, 트리아에틸 시트레이트, 아세틸 트라이-n-부틸 시트레이트, 다이에틸 프탈레이트, 캐스터 오일, 다이부틸 세박세이트, 모노 및 다이아세틸레이트 글리세라이드 및 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 가소제를 더 포함하는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 16**

제 3 항에 있어서,

제형의 경구 투여 1시간 내에 상기 IR 비드에 함유된 약염기성 약물의 적어도 50%를 방출하는 IR 비드를 더 포함하는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 17**

제 3 항에 있어서,

상기 약염기성 약물과 불활성 코어 상에 적층된 폴리머 접합제를 포함하는 IR 비드를 더 포함하는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 18**

제 3 항에 있어서,

TPR 비드의 하나 이상의 집단을 포함하고, 상기 약염기성 약물은 카베딜올 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 포함하고, 유기산은 타르타르산이며; 각 TPR 비드 집단은 SR 비드 위에 배치된 지연 시간 코팅제를 포함하고; 지연 시간 코팅제는 50%의 중량 증가를 위해 9:1 내지 1:3의 중량비로 에틸셀룰로오스:하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트를 포함하며, 및 TPR 비드의 각 집단은 제형을 경구투여하자마자 소정의 지연 시간을 나타내고 방출 특성이 다른 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 19**

제 3 항에 있어서,

TPR 비드의 하나 이상의 집단을 포함하고, 상기 약염기성 약물은 온단세트론 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 포함하고, 유기산은 푸마르산이며; 각 TPR 비드 집단은 SR 비드 위에 배치된 지연 시간 코팅제를 포함하고; 지연 시간 코팅제는 5% 내지 60%의 중량 증가를 위해 9:1 내지 1:3의 중량비로 에틸셀룰로오스:하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트를 포함하며, 및 TPR 비드의 각 집단은 제형을 경구투여하자마자 소정의 지연 시간을 나타내고 다른 방출 특성을 나타내는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 20**

제 1 항에 있어서,

하나 또는 둘의 TPR 비드 집단을 포함하는 구강붕해정의 형태이고;

각 TPR 비드 집단은 약염기성 약물로 추가 코팅된 서방형 막이 코팅된 푸마르산 코어를 포함하는 유기산 코어 입자 위에 배치된 TPR 코팅제를 포함하는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 21**

- a. 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하는 입자를 함유하는 유기산을 제조하는 단계;
- b. 20%까지의 중량 증가를 위해 수-불용성 폴리머 단독 또는 95:5 내지 50:50의 중량비로 수-불용성 폴리머:수용성 폴리머 또는 수-불용성 폴리머:장용성 폴리머를 포함하는 서방형 막으로 입자를 함유하는 유기산을 코팅함으로써 입자를 함유하는 서방형 막이 코팅된 유기산을 제조하는 단계;
- c. 약염기성 약물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 폴리머 집합체를 포함하는 용액을 코팅하고 선택적으로 입자를 함유하는 서방형 막이 코팅된 유기산 상에 수용성 폴리머를 포함하는 보호 실코트를 도포하여 유기산 코어 입자를 제조하는 단계;
- d. 코팅된 SR 비드의 전체 건중량의 1.5% 내지 20%의 중량 증가를 위해 유기산 코어 입자 위에 수-불용성 폴리머 단독 또는 95:5 내지 50:50의 중량비로 수-불용성 폴리머:수용성 폴리머를 포함하는 서방형(SR) 장벽 코팅제를 도포하여 SR 비드를 제조하는 단계;
- e. TPR 비드의 전체 건중량의 10% 내지 60%의 중량 증가를 위해 SR 비드에 9:1 내지 1:3의 중량비로 수-불용성 폴리머:장용성 폴리머의 조합을 포함하는 외부 지연 시간 코팅제를 도포하여 TPR 비드를 제조하는 단계; 및
- f. 하나 이상의 TPR 비드 집단을 캡슐 속에 충전하거나 정제 또는 구강붕해정 속에 압축하는 단계를 포함하는 것인 제 1 항의 다중미립자 제형의 제조 방법.

**청구항 22**

제 21 항에 있어서,

각각의 코팅 단계 또는 도포 단계는 약학적으로 허용가능한 용매 시스템에서 용액 또는 수성 분산제에 의한 코팅 또는 도포를 포함하는 다중미립자 제형의 제조 방법.

**청구항 23**

제 21 항에 있어서,

상기 단계(f)는 구강붕해정으로 압축하는 것인 다중미립자 제형의 제조 방법.

**청구항 24**

제 21 항에 있어서,

구강붕해정으로 압축하는 단계는 압축하기 전에 다이스와 펀치를 윤활하기 위해 외부 윤활 시스템이 장착된 정제 프레스 상에서 압축하는 것을 포함하는 다중미립자 제형의 제조 방법.

**청구항 25**

제 21 항에 있어서,

상기 약학적 다중미립자 제형은 치료적으로 유효량의 하나 이상의 TPR 비드 집단을 포함하고, 하나 이상의 TPR 비드 집단의 각각은 다른 방출 특성을 나타내고 소정의 지연 시간을 나타내는 다중미립자 제형의 제조 방법.

**청구항 26**

제 1 항에 있어서,

2 단계 용해 매질(먼저 0.1N HCl에서 2 시간 후 pH 6.8에서 버퍼에서 검사)을 사용하는 미국 약전(USP) 용해 방법에 의해 용해도를 검사할 때 약학적으로 허용가능한 유기산은 약염기성 약물의 방출이 완료될 때까지 상기 제형으로부터 고갈되지 않는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 27**

제 1 항에 있어서,  
 즉시 방출(IR) 비드를 더 포함하는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 28**

제 2 항에 있어서,  
 상기 제형은 약물 치료가 필요한 환자를 위한 일일 1회 복용 요법에 의한 복용후 24시간에서 약동학적 형태를 나타내는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 29**

제 4 항에 있어서,  
 상기 ODT는 빠르게 분산하는 미세과립을 포함하고, 상기 빠르게 분산하는 미세과립은 분해제 및 당 알콜 또는 사카라이드 또는 이의 조합을 포함하고, 분해제 및 당 알콜 또는 사카라이드의 각각은 30 $\mu$ m 이하의 평균 입자 크기를 갖는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 30**

제 29 항에 있어서,  
 상기 빠르게 분산하는 미세과립은 400 $\mu$ m 이하의 평균 입자 크기를 갖는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 31**

제 29 항에 있어서,  
 상기 ODT는 1중량% 미만의 마손도(friability)와 타액과 접촉하자마자 60초 이하의 분해 시간을 가진 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 32**

제 3 항에 있어서,  
 지연 시간 코팅제는 에틸 셀룰로오스 및 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트를 포함하는 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 33**

제 23 항에 있어서,  
 h. 상기 하나 이상의 TPR 비드 집단 상에 압축가능한 코팅제를 제공하는 단계를 더 포함하며, 상기 압축가능한 코팅제는 가소화된 폴리머를 포함하고 이로 인해 압축하는 동안 코팅제 파괴는 제거되고/최소화되는 약학적 다중미립자 제형의 제조 방법.

**청구항 34**

제 23 항에 있어서,  
 h. 당 알콜 또는 사카라이드 또는 이의 조합 및 분해제를 과립화하는 단계, 각각은 빠르게 분산하는 미세과립을 생산하기 위해 30 $\mu$ m 이하의 평균 입자 크기를 가진다;  
 i. 하나 이상의 TPR 비드 집단을 빠르게 분산하는 미세과립과 혼합하는 단계; 및  
 j. 단계(i)의 혼합물을 구강붕해정으로 압축하는 단계를 더 포함하는 약학적 다중미립자 제형의 제조 방법.

**청구항 35**

제 34 항에 있어서,

하나 이상의 TPR 비드 집단 대 빠르게 분산하는 미세과립의 중량비는 1:6 내지 1:2인 약학적 다중미립자 제형의 제조 방법.

**청구항 36**

제 20 항에 있어서,

상기 제형은 테스트-마스킹된 IR 비드 집단을 더 포함하는 것인 약학적 다중미립자 제형.

**청구항 37**

제 21 항에 있어서,

하나 이상의 TPR 비드 집단이 약물 치료가 필요한 환자에서 일일 1회 복용 요법을 위한 약동학적 형태를 제공하는데 충분한 양으로 존재하는 것인 다중미립자 제형의 제조 방법.

**청구항 38**

- a. 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하는 입자를 함유하는 유기산을 제조하는 단계;
- b. 20%까지의 중량 증가를 위해 수-불용성 폴리머 단독 또는 95:5 내지 50:50의 중량비로 수-불용성 폴리머:수용성 폴리머 또는 수-불용성 폴리머:장용성 폴리머를 포함하는 서방형 막으로 입자를 함유하는 유기산을 코팅함으로써 입자를 함유하는 서방형 막이 코팅된 유기산을 제조하는 단계;
- c. 약염기성 약물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 폴리머 집합체를 포함하는 용액을 코팅하고 선택적으로 입자를 함유하는 서방형 막이 코팅된 유기산 상에 수용성 폴리머를 포함하는 보호 실코트를 도포하여 유기산 코어 입자를 제조하는 단계;
- d. TPR 비드의 전체 건중량의 10% 내지 60%의 중량 증가를 위해 유기산 코어 입자 상에 9:1 내지 1:3의 중량비로 수-불용성 폴리머:장용성 폴리머의 조합을 포함하는 외부 지연 시간 코팅제를 도포하여 TPR 비드를 제조하는 단계; 및
- e. 하나 이상의 TPR 비드 집단을 캡슐 속에 충전하거나 정제 또는 구강붕해정 속에 압축하는 단계를 포함하는 것인 제 1 항의 다중미립자 제형의 제조 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 약 5 내지 14의 pKa와 pH 6.8에서 많아야 200µg/mL의 용해도를 가진 약 염기성, 질소(N)-함유 치료제의 하나 이상의 지연된, 맥동성-방출 비드 집단 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하는 변형-방출 제형의 개발에 관한 것이다. 상기 제형은 2 단계 용해 매질(먼저 0.1N HCl에서 2 시간 후 pH 6.8에서 버퍼에서 검사)을 사용하는 미국 약전(USP) 용해 방법에 의해 용해도를 검사할 때 소정의 지연(지연 시간) 후 활성 물질과 유기산의 필적할만한 방출 형태를 나타낸다. 본 발명의 다른 태양에 따라, 약물 치료가 필요한 환자에서 일일 1회 또는 2회 복용에 적합한 PK(약동학, 즉, 혈장 농도-시간) 형태(pharmacokinetic profile)를 목적으로 하는 경구 약물 전달 시스템이 개시된다.

**배경기술**

[0002] 여러 치료들은 흡수 부위 또는 근처에서 일정한 속도로 사용할 수 있을 때 가장 효과적이다. 따라서 이용할 수 있는 치료제의 흡수는 일반적으로 최대 효과 및 최소 독성 부작용을 유도하는 바람직한 혈장 농도를 얻게 한다. 경구용으로 삼투 장치와 같은 정교한 약물 전달 시스템을 개발하는데 많은 노력이 이루어지고 있다. 그러나, 약물의 일정한 혈액량을 유지하는 것이 바람직하지 않은 경우가 있다. 예를 들어, 심장질환을 위한 생체리듬치료의 주요 목적은 가장 필요한 시간 동안, 예를 들어, 이른 아침 시간 동안 더 높은 농도의 약물을 전달하고 덜 필요한 때, 예를 들어, 늦은 저녁과 이른 취침 시간 동안 더 낮은 농도의 약물을 전달하는 것이다. 적절하게 설계된 약물 전달 시스템 이외에, 투여 시간은 동일하게 중요하다. 필요한 독특한 약동학적 형태는 약동학적 변수, 용해도, 위장관 중에서의 흡수도 및 제거 반감기의 지식을 기초로 컴퓨터 시뮬레이션과 모델링 기술을 사용하여 계산할 수 있다.

[0003] 경구 투여된 제형은 사람 소화관을 통과하는 중에, 약물은 제형으로부터 방출되어야 하며 발생하는 위장관(GI)으로부터 흡수 부위 또는 근처에서 용액 형태로 사용할 수 있어야 한다. 약물이 용액 속으로 들어가고 제형으로부터 방출되는 속도는 약물 흡수의 동역학에 중요하다. 제형과 활성 성분은 통과하는 동안 변하는 pH, 즉, 약 1.2(금식하는 동안 위 pH 그러나 음식을 섭취하면 1.2 내지 4.0으로 변할 수 있다)로부터 약 7.4(담즙 pH: 7.0 - 7.4 및 장 pH: 5 내지 7)로 변하는 pH에 영향을 받는다. 또한, 소화관의 각 부분에서 제형의 통과 시간은 이의 크기와 지배적인 국소 상태에 따라 현저하게 변할 수 있다. 약물 흡수에 영향을 미치는 다른 인자들은 pKa, 용해도, 결정 에너지 및 비표면적과 같은 약물 물리화학적 특성을 포함한다. 중요한 역할을 하는 지배적인 국소 상태는 관 내용물의 특성(pH, 표면 장력, 부피, 교반 및 버퍼 용량)을 포함하며 음식의 섭취를 변화시킨다. 결과적으로, 일정한 속도로 약물 방출을 성취하는 것이 종종 어렵다.

[0004] 염기성 및 산성 약물은 생리 pH 범위에서 크기의 2등급 이상을 변화시킴으로써 pH-의존성 용해도 형태를 나타낸다. 작업하기 가장 어려운 후보들은 약 염기성의 약학적으로 활성이며, 실질적으로 pH>6에서 불용성이고 치료 효과를 나타내기 위해 높은 복용량을 필요로 한다. 장 영역에 들어가자마자, 제형으로부터 방출된 약물의 일부는 흡수 속도가 약물 방출 속도보다 빠르지 않으면 적대적인 pH 환경에서 침전될 수 있다. 선택적으로, 약물은 장에 담즙 염과 레시틴의 존재에 의해 조성된 과포화 용액 상태로 존재할 수 있다. 수성 용해도보다 높은 크기의 정도를 넘는 과포화는 종래 기술에서 분명하다. 침전의 경우에, 더 느린 상에서 흡수를 위한 재용해의 증가가 있다.

[0005] 수용성(예를 들어, 포비돈), 수-불용성(예를 들어, 생리적 pH에서 불용성인 에틸 셀룰로오스), 위용성(예를 들어, Eudragit EPO) 또는 장용성(예를 들어, 위-저항성 하이드로멜로스 프탈레이트산염) 폴리머와 같은 합성 폴리머의 적절한 조합을 포함하는 기능성 폴리머 막이 제한된 성공으로 일정한 속도로 약물 방출을 성취하기 하기 위해 활성 물질과 하나 이상의 용해제를 포함하는 정제 또는 펠렛 코어에 사용되었다. 실질적으로 일정한 속도로 약물 방출을 제공하기 위해서, 약학적으로 허용가능한 버퍼산, 버퍼산 염 및 이의 혼합물을 사용하는 산 또는 염기 pH에서 매우 수용성인 활성 약학적 조성물의 개발을 개시하였다. 유기산들은 환기간 및 환기내 변형성을 감소시키고 약 염기성 약학적 활성 물질에서 사료 효과(food effect)를 최소화하기 위해 사용되었다. 또한 연장된 방출 형태를 제공하는 약 염기성 약물을 포함하는 다중미립자 제형도 문헌에 개시된다. 이런 제형은 통상적으로 약물을 하나 이상의 유기산으로 과립화 또는 다층화하고 불-수용성 및 수용성 또는 장용성 폴리머의 조합으로 코팅함으로써 얻어진다.

[0006] 비록 이런 문헌에서 약물 방출은 적절하게 연장될 수 있으나, 2개의 단점, 즉, 일일 1회 복용을 성취하기 위한 적절한 혈장 형태(plasma profile)를 유지하는 것의 실패 및 염 형태의 제자리 형성을 일부 완결하여 새로운 화학 물질을 생성하는 것을 겪고 있다. 심지어 코어를 함유하는 유기산이 서방형 폴리머 막으로 코팅된 경우에도, 전달 시스템은 연속된 용해와 경구 주입 후 24시간에서 적절한 혈장량을 제공하기 위해 활성 물질의 최종 흡수를 위한 산의 방출을 연장하는 데 실패하였다. 게다가, 약 염기성 약물은 유기산, 특히 약물 적층화 또는 과립화 동안 일반적인 용매에서 용해될 때, 염을 생성하는 것으로 알려져 있다. 유기산과 약물 층이 서방형 물질(SR) 막에 의해 분리된 제형에서도, 약물 적층 제제는 유기산을 함유한다. 결과적으로, 최종 제형에서 활성 물질은 부분적으로 또는 완전히 중성화된 염 형태로 존재한다. 이것은 제어 관점에서 허용가능한 상황이 아니다. 따라서 약 5 내지 14의 범위의 pKa를 가진 약 염기성 약물을 포함하고 일일 1회 복용 요법에 적합하도록 하기 위해 C<sub>max</sub>와 C<sub>min</sub>의 목표 혈장 농도를 유지하도록 활성 물질을 방출하기 위해 변형되지 않은 형태로 높은 복용량과 유기산을 필요로 하는 약물 전달 시스템을 개발하는 충족되지 않은 요구가 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0007] 본 발명은 상기 과제를 해결하는 것을 그 목적으로 한다.

**과제의 해결 수단**

[0008] 광범위한 연구 후에, 이 충족되지 않은 요구는 유기산과 약 염기성 활성 물질이 가공하는 동안 및/또는 저장하는 동안 제형에서, 생체 밖 용해 매질 속에 적하하기 전 또는 경구 투여 전에 염을 형성하기 위해 서로 접촉하는 것을 방지함으로써 충족될 수 있다는 것을 놀랍게 발견하였다. 이것은 두 성분의 분리를 막기 위해 불활성 코어와 산-함유 코어 상에 도포된 약물 층 사이에 용해 속도-제어 SR 막과 산 방출이 약물의 방출과 동시에 일어나도록 하기 위해 IR 비드 상에 SR 및/또는 TPR(지연-시간 코팅) 막을 도포함으로써 성취될 수 있다.



- [0009] 본 발명은 맥동성 전달 시스템을 만들기 위한 약학적 조성물과 방법을 제공하며, 약 5 내지 14(통상적으로 산성 pH에서 가용성이나 중성 및 알칼리성 pH에서 실제로 불용성)의 pKa와 약 2 시간 이상의 제거 반감기를 가진 약 염기성 질소(N)-함유 치료제 및 약학적으로 허용가능한 유기산이 산 첨가 화합물을 형성하기 위해 접촉하는 것을 막는 것을 포함한다. 또한, 본 발명에 개시된 제형은 적대적인 장 환경 속으로 방출되기 전에 약물을 용해함으로써 목표 약물-방출 형태를 제공하며 여기서 약물은 실질적으로 불용성이고, 따라서 일일 2회 또는 1회 복용 요법에 적합할 수 있도록 복용 후 12-24 시간까지 허용가능한 혈장 농도를 얻을 가능성을 증가시킨다.
- [0010] 본 발명의 다른 실시예는 약 5 내지 14의 pKa, pH 6.8에서 많아야 약 200 $\mu$ g/mL의 용해도, pH 6.8에서 적어도 약 100의 용해도 대 최적의 최고 복용량의 비율을 가진 하나 이상의 약 염기성의 질소(N)-함유 치료제를 함유하는 하나 이상의 코팅된 비드 집단을 포함하는 다중미립자 약학적 조성물에 관한 것이다. 예를 들어, pH 6.8에서 0.05mg/mL의 용해도를 가진 약물의 즉시-방출(IR) 제형에 대한 복용 요법이 일일 2회 5mg이라면, 최적의 최고 복용량은 일일 1회 10mg이고 pH 6.8에서 용해도(mg/mL) 대 최적의 최고 복용량(mg)의 비율은 200일 것이다. 본 발명의 한 태양에 따라 제조된 다중미립자 조성물은 장벽 막(예를 들어, SR(서방형))으로 코팅된 유기산-함유 코어를 포함할 것이고, 장벽 막 상에 약 5 내지 14의 pKa를 가진 약 염기성 치료제가 적층되며 SR 막 및/또는 지연-시간 막으로 추가로 코팅되어 유기산과 약 염기성 치료제는 유사한 약물-방출 형태를 나타낸다.
- [0011] 본 발명의 한 태양에 따라 제조된 다중미립자 조성물은 미국 약전 장치 1(바스켓@ 100rpm) 또는 장치 2(패들@ 50rpm) 및 2-단계 용해 방법(먼저 2 시간 동안 700mL의 0.1N HCl(염산)에서 검사하고 그 후에 200mL의 pH 변형제를 첨가하여 얻은 pH 6.8에서 900mL에서 검사)을 사용하여 용해에 대해 검사할 때 유기산과 약 염기성 질소(N)-함유 치료제의 유사한 복합 방출 형태를 나타내는 하나 이상의 비드 집단을 포함한다. 본 발명의 다른 실시예는 용해되지 않은 활성 물질이 코팅된 비드 내부에 남게 되는 것을 피하기 위해서 약 염기성 활성 물질의 방출 형태와 비교해서 특히 더 느린 산-방출 형태를 나타내는 하나 이상의 코팅된 비드 집단을 포함하는 다중미립자 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0012] 본 발명의 한 태양에 따른 다중미립자 약학적 조성물은 다음을 포함하는 약 5 내지 14의 pKa를 가진 약 염기성 약학적 활성 물질의 코팅된 비드 집단을 포함한다:
- [0013] a) 유기산-함유 코어 입자(유기산 결정, 펠렛, 비드 등);
- [0014] b) 수-불용성 폴리머 또는 구멍-형성 수용성 또는 장용성 폴리머와 조합한 수-불용성 폴리머를 포함하는 산-함유 코어 입자상의 장벽 또는 서방형 막;
- [0015] c) 장벽-코팅된 산-함유 코어 입자상에 적층되고 선택적으로 즉시-방출(IR) 비드를 형성하는 보호 밀봉-코팅제가 제공된 약 염기성 약물;
- [0016] d) SR 비드를 제공하는 경우, 수-불용성 폴리머 또는 SR 비드를 형성하는 수-불용성 폴리머와 조합한 수-불용성 폴리머를 포함하는 IR 비드 상의 SR 코팅막; 및/또는
- [0017] e) 지연된 맥동성-방출(TPR) 비드를 제공하는 경우, SR-코팅된 비드 또는 TPR 비드를 형성하기 위해 수-불용성 및 장용성 폴리머의 조합을 포함하는 IR 비드 바로 위의 지연-시간 코팅막.
- [0018] 본 발명의 특정 태양에 따른 조성물은 통상적으로 상기한 2 단계 용해 방법을 사용하여 약물 및/또는 유기산 방출에 대해 검사할 때 적어도 2시간의 소정의 지연-시간 이후 활성 물질과 유기산의 바람직한 또는 목표 방출 형태를 나타낸다.
- [0019] 약 5 내지 14의 pKa, pH 6.8에서 많아야 약 200 $\mu$ g/mL의 용해도, pH 6.8에서 적어도 약 100의 용해도 대 최적의 최고 복용량의 비율을 가진 하나 이상의 약 염기성의 질소(N)-함유 치료제의 약학적 조성물은 상응하는 비드 집단을 경질 젤라틴 캡슐 속에 충전하거나 본 발명의 소정 실시예에 따라 통상적인 정제 또는 ODT(경구분해 정제)로 압축함으로써 제조될 수 있다.
- [0020] 본 발명의 다른 실시예에 따라 제조된 ODT 형태에서 약 염기성 치료제의 약학적 조성물은 약 60초 내에서 구강의 타액과 접촉되어 분해되어 부드럽고, 삼키기 쉬운 현탁액(땀맛이 곱곱하거나 덩덩하지 않음)을 형성한다. ODT 형태의 약 염기성 활성 물질의 약학적 조성물은 약물-함유 코어를 포함하는 테이스트-마스킹(taste-masking) 미세캡슐(결정, 과립, 펠렛, 비드 등), SR 코팅된 산-함유 코어를 포함하는 SR 비드 및 지연된, 맥동성-방출(TPR) 비드 집단과 같은 많아야 약 400 $\mu$ m의 평균 입자 크기를 가진 하나 이상의 코팅된 비드 집단을 포함할 수 있다. 테이스트-마스킹은 주지된 종래 기술 중 임의의 것에 의해 성취될 수 있다. ODT는 분해제(예를 들어, 크로스포비돈, 가교 폴리비닐피롤리돈) 및 당 알콜(예를 들어, 만니톨), 사카라이드(예를 들어, 락토

오스) 또는 이의 조합을 포함하고 각각이 많아야 약 30 $\mu$ m의 평균 입자 크기를 갖는, 많아야 약 400 $\mu$ m의 평균 입자 크기 또는 일부 실시예에서 많아야 약 300 $\mu$ m의 평균 입자 크기를 가진 빠르게 분산하는 미세과립 및 선택적으로 ODT 제제에서 통상적으로 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제, 즉, 향료, 스위트너, 착색제, 및 추가 분해제를 포함할 수 있다.

- [0021] 한 실시예에 따른 ODT는 다음 특성을 나타낸다:
- [0022] 1) 구강에서 타액과 접촉해서 약 60초 후 분해되어, 테이스트-마스킹 및/또는 코팅된 입자(SR 및/또는 TPR 비드)를 포함하는 부드럽고, 쉽게 삼킬 수 있는 현탁액을 형성한다;
- [0023] 2) 존재하면, 테이스트-마스킹 입자는 위에 들어가자마자 복용량의 빠르고, 실질적으로-완전한 방출(예를 들어, 통상적으로 약 60분 후 약 75% 이상)을 제공한다;
- [0024] 3) 코팅된 입자(SR 및/또는 TPR 비드)는 GI관을 따라 연속된 흡수를 위해 활성 물질의 연장된 방출을 제공한다.
- [0025] 한 실시예에 따른 ODT는 모방된 타액(pH ~6.8)에서 용해를 검사할 때 약 3분 후(구강에서 ODT에 대해 예상되는 최장의 통상적인 잔류 시간) 많아야 10%를 방출하는 반면 0.1N HCl에서 용해를 검사할 때 약 30분 후 복용량의 적어도 약 50%를 방출함으로써 효과적인 테이스트-마스킹을 나타낸다.
- [0026] 소정의 실시예에 따라, 빠르게-분산하는 미세과립 및 하나 이상의 약 염기성 활성 물질의 코팅된 비드(테이스트-마스킹 IR, SR 및/또는 TPR 비드)는 부드러운 입 느낌을 얻기 위해서, 약 6:1 내지 1:1, 더욱 구체적으로 약 4:1 내지 2:1의 중량비로 존재할 수 있다. 소정의 다른 실시예에 따라, 하나 이상의 약 염기성 활성 물질의 코팅된 비드(테이스트-마스킹 IR, SR 및/또는 TPR 비드)는 빠르게 분산하는 미세과립으로 압축하는 동안 막 파괴를 최소화하기 위해서 압축성 코팅제(예를 들어, 에틸 셀룰로오스의 가스화된 수성 분산제를 가진 유동층 코팅제)로 코팅될 수 있다.
- [0027] 본 발명의 다른 실시예에 따른 통상적인 정제 형태의 약 염기성 약학적 활성 물질의 약학적 조성물은 IR 비드(결정, 과립, 펠렛, 비드 등), 및 SR 비드 및/또는 SR 코팅된 산-함유 코어를 포함하는 TPR 비드와 같은 하나 이상의 비드 집단을 포함할 수 있다. 통상적인 정제 형태의 약 염기성 약학적 활성 물질은 경구 주입 약 10분 후 성분 비드(테이스트-마스킹 입자, 코팅된 SR 비드 및/또는 TPR 비드)로 분해된다. 통상적인 정제는 압축성 희석제, 충전제, 착색제 및 선택적으로 윤활제와 같은 분해성 정제에 통상적으로 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다.
- [0028] 한 실시예에 따라 제조된 통상적인 정제는 다음 특성을 가진다.
- [0029] 1) 경구 주입 약 10분 후 IR 입자 및/또는 코팅된 입자(SR 및/또는 TPR 비드)로 분해된다;
- [0030] 2) 존재하면, IR 입자는 위에 들어가자마자 약 60분 내, 더욱 구체적으로 약 30분 내에 복용량의 빠르고, 실질적으로 완전한 방출(예를 들어, 약 95% 이상)을 제공한다;
- [0031] 3) SR 및/또는 TPR 비드는 위장(GI)관을 따라 연속적인 흡수를 위한 활성 물질의 연장된 방출을 제공한다.
- [0032] 본 발명의 다른 실시예는 약 2시간 이상의 제거 반감기를 가진 하나 이상의 약 염기성 치료제를 포함하는 하나 이상의 코팅된 비드 집단을 포함하는 다중미립자 약학적 조성물에 관한 것이고, 여기서 활성 물질은 SR 코팅된 유기산-함유 코어 상에 적층된다. 본 발명의 이런 태양에 따라 개발된 맥동성 전달 시스템은 IR 비드, SR 비드 및 지연된 맥동성-방출(TPR) 비드 집단을 포함할 수 있다. SR 코팅된 유기산-함유 코어는 통상적으로 폴리머 접합제 용액에 의해 불활성 입자(예를 들어, 당 구) 상에 유기산(예를 들어, 푸마르산)을 적층하여 제조되며 수-불용성 폴리머(예를 들어, 에틸 셀룰로오스, 약 10cps의 점성을 가짐) 단독 또는 수용성 폴리머(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 포비론 K-25 또는 폴리에틸렌 글리콜, PEG 400) 또는 장용성 폴리머(하이드로멜로스 프탈산염, HPMCP 또는 HP-55)와의 조합으로 코팅된다. SR 코팅된 산-함유 코어를 포함하는 IR 비드 집단은 폴리머 접합제 용액에 의해 SR 코팅된 산-함유 코어 상에 약물을 적층하고 오파드리 클리어 또는 Pharmacoat™ 603의 보호 실코트(seal coat)를 제공하여 제조된다. SR 및 TPR 비드 집단은 수-불용성 폴리머(예를 들어, 에틸 셀룰로오스, 약 10cps의 점성을 가짐) 단독 또는 수용성 폴리머(예를 들어, PVP K-25 또는 PEG 400) 또는 장용성 폴리머(하이드로멜로스 프탈산염, HPMCP 또는 HP-55)와의 조합으로 IR 비드를 코팅함으로써 제조된다. SR 코팅된 산-함유 코어를 포함하는 IR 비드 집단은 폴리머 접합제 용액에 의해 SR 코팅된 산-함유 코어 상에 약물을 적층하고 오파드리 클리어의 보호 실코트를 제공함으로써 제조된다. SR 및 TPR 비드 집단은 수-불용성 폴리머(예를 들어, 에틸 셀룰로오스) 단독 또는 수용성 폴리머(예를 들어, PVP K-25 또는 PEG 400)와의 조합으로 IR 비드를 코

팅함으로써 제조된다. 본 발명의 한 태양에 따라, 경구 투여 후 소정의 지연 시간(예를 들어, 10시간의 지연 시간) 후 빠른-방출 또는 서방형 형태로서, 각 SR 또는 TPR 비드 집단은 필적할만한 속도로 약물과 산을 방출한다. 제형(캡슐 또는 통상적인 정제 또는 구강붕해정)에 포함되는 경우, IR 비드는 불활성 코어 바로 위에 적층된 약물을 포함하고 전체 복용량의 일부가 되는 보호 실코트 또는 테이스트-마스킹 막으로 코팅되고 경구 투여되자마자 빠른 흡수(환약 복용량)를 제공한다.

[0033] 본 발명의 소정의 실시예에 따라 개발된 전달 시스템이 치료 효과를 제공하기 위해 처방된 일일 2회 또는 1회 복용 요법으로 환자에게 경구로 투여되는 충분한 양의 하나 이상의 약 염기성 활성 약학적 성분을 포함하는 다중미립자 약학적 조성물을 제조하는 방법이 제공된다.

[0034] 본 발명에 따라 다중미립자 약학적 조성물을 제조하는 방법은 당 구 및 셀룰로오스 구로 이루어진 그룹으로부터 선택된 불활성 입자들 상에 폴리머 접합제 용액에 의해 푸마르산과 같은 약학적으로 허용가능한 유기산을 적층하는 것을 포함한다. 유동층 또는 팬(pan) 코팅제는 유기산과 폴리머 접합제 용액을 도포하는데 사용될 수 있다. 다른 실시예에 따라, 코어 입자는 바람직한 입자 크기 분포를 가진 결정, 하나 이상의 유기산(들)을 함유하는 미세과립, 펠렛 또는 비드일 수 있다. 소정 실시예에 따라, 미세과립, 성형되고-구형화된 펠렛 또는 압축된 미세정제는 하나 이상의 유기산, 건조된 미세과립에 탄성을 부여하는 폴리머 접합제, 친수성 충전제/희석제 및 선택적으로 향료, 스위트너, 및/또는 분해제를 포함한다. 이런 유기산-함유 입자들은 수-불용성 폴리머(예를 들어, 에틸 셀룰로오스, 약 10cps의 점성을 가짐) 단독 또는 수용성 폴리머(예를 들어, 폴리바이닐 피롤리돈 또는 폴리에틸렌 글리콜) 또는 장용성 폴리머(하이드로멜로스 프탈산염 (HPMCP 또는 HP-55))와의 조합을 포함하는 SR(서방형) 폴리머 막으로 코팅된 장벽이다. 수-불용성 및 수용성 또는 장용성 폴리머는 약 95:5 내지 약 50:50, 더욱 구체적으로 약 90:10 내지 60:40의 중량비로 존재할 수 있고 막 두께는 특정 실시예에 따라 약 3중량% 내지 50중량%, 더욱 구체적으로 약 5중량% 내지 30중량%로 변할 수 있다.

[0035] 특정 실시예에 따라, 하나 이상의 약 염기성 약물(들)은 폴리머 접합제 용액에 의해 장벽-코팅된 산-함유 입자 상에 도포되며 친수성 폴리머(예를 들어, Pharmacoat™ 603 또는 Opadry® Clear)를 가진 보호 실코트는 IR 비드를 생산하기 위해 약물-다층 비드 상에 도포된다. 유기산 또는 약물 복용량은 개발을 위해 선택한 약 염기성 활성 물질의 약리학적 특성뿐만 아니라 물리화학적 특성에 의존하고 약물과 유기산은 유기산 결정 또는 유기산-함유 코어가 소정 실시예에 따라 사용되는 지에 따라 약 5:1 내지 1:10 또는 더욱 구체적으로 약 3:1 내지 1:3의 중량비로 존재할 수 있다.

[0036] 본 발명의 소정의 실시예에 따라, 장벽-코팅된 산-함유 코어를 포함하는 IR 비드는 수-불용성 폴리머(예를 들어, 에틸 셀룰로오스, 약 10cps의 점성을 가짐) 단독 또는 수용성 폴리머(예를 들어, 폴리바이닐 피롤리돈 또는 폴리에틸렌 글리콜)와의 조합을 포함하는 SR 폴리머로 코팅된 장벽이다. 수-불용성 및 수용성 폴리머는 약 95:5 내지 약 50:50, 더욱 구체적으로 약 90:10 내지 60:40의 중량비로 존재할 수 있고 막 두께는 특정 실시예에 따라 약 3중량% 내지 50중량%, 더욱 구체적으로 약 5중량% 내지 30중량%로 변할 수 있다.

[0037] 본 발명의 소정 실시예에 따라, 장벽-코팅된 산-함유 코어를 포함하는 SR 비드는 TPR 비드를 생산하기 위해 수-불용성 폴리머(예를 들어, 에틸 셀룰로오스, 약 10cps의 점성을 가짐) 단독 또는 수용성 폴리머(예를 들어, 폴리바이닐 피롤리돈 또는 폴리에틸렌 글리콜) 또는 장용성 폴리머(하이드로멜로스 프탈산염 (HPMCP 또는 HP-55))와의 조합을 포함하는 지연-시간 막으로 코팅된다. 다른 실시예에 따라, 수-불용성 및 장용성 폴리머는 약 9:1 내지 약 1:4, 더욱 구체적으로 약 3:1 내지 1:1의 중량비로 존재할 수 있고 막 두께는 특정 실시예에 따라 약 5중량% 내지 60중량%, 더욱 구체적으로 약 15중량% 내지 50중량%로 변할 수 있다.

[0038] \*수용성 또는 용매-계 조성물에 의해 도포되는 기능성 폴리머 시스템은 적절한 농도로 가소제를 함유한다. 마무리 처리된 제형은 일일 1회 복용 요법에 적합한 목표 혈장 농도를 제공하기 위해 활성 물질 단독 또는 둘 이상의 코팅된 비드 집단을 함유하는 코팅된 구형 비드 집단을 포함하는 변형-방출(MR) 캡슐, 표준(통상적인) 정제 또는 구강붕해정(ODT)일 수 있다. 예를 들어, 약 7시간의 제거 반감기를 가진 활성 물질의 일일 1회 제형은 즉시 방출을 허용하는 IR 비드 집단을 지연되고, 빠른-방출을 허용하는 짧은 지연 시간(약 3-4시간)을 가진 제 2 TPR 비드 집단 및 12-24시간에서 허용가능한 혈장 농도를 유지하기 위해, 약 8-12시간 동안 통상적으로 지연되고, 서방형 형태를 허용하는 더 긴 지연 시간(약 7-8시간)을 가진 제 3 TPR 비드 집단의 혼합물을 함유할 수 있어서, 안정성, 치료 효과 및 환자 수용을 증가시키는 반면 치료 비용을 감소시킨다. 선택적으로, 마무리처리된 제형은 약 7-8시간의 지연 시간을 가지며 이후 10-12시간 동안 서방형 형태를 가진 IR 비드 집단과 제 2 TPR 비드 집단을 포함할 수 있다. 얻을 수 있는 지연 시간은 지연 시간 코팅의 조성물과 두께뿐만 아니라 장벽 코팅제의 조성물과 두께에 의존한다. 최적의 일일 2회 또는 1회 제형을 얻을 수 있는 구체적인 인자는 치료제의 pKa

(및 pH 6.0 이상의 용해도), 제거 반감기 및 아스파르트산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 옥살산, 숙신산, 타르타르산 등으로부터 선택된 유기산의 수용액에서 용해도 증가를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0039] 본 발명의 소정 실시예에 따라, 약 5 내지 14의 pKa 및 pH 6.8에서 많아야 200 $\mu$ g/mL의 용해도를 가진 약 염기성 질소(N)-함유 치료제를 포함하는 다중미립자 조성물을 제조하는 방법에 제공된다. 이 방법은 다음 단계를 포함할 수 있다:
- [0040] a) 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 유기산의 코어 입자(20-500 $\mu$ m, 더욱 구체적으로 100-300 $\mu$ m의 입자 크기 분포를 가진 결정, 비드 또는 펠렛)를 제조하는 단계;
- [0041] b) 약 3% 내지 50%의 중량 증가를 위한 산의 방출을 계획하기 위해 수-불용성 폴리머 또는 수용성 또는 장용성 폴리머와 조합한 수-불용성 폴리머로 산-함유 코어를 코팅하는 단계;
- [0042] c) 폴리머 접합제 용액에 의해 상기 약 염기성 질소(N)-함유 치료제를 적층하고 IR 비드를 생산하기 위해 약물-다층 비드 상에 보호 실코트를 도포하는 단계;
- [0043] d) SR 비드를 생산하기 위해 약 3% 내지 30%의 중량 증가를 위해서 수-불용성 폴리머 또는 수용성 폴리머와의 조합한 수-불용성의 장벽 코팅제(서방형)를 도포하는 단계;
- [0044] e) TPR 비드를 생산하기 위해 코팅된 비드의 약 10중량% 내지 60중량%의 중량 증가를 위해 약 10:1 내지 1:4의 중량비로 수-불용성과 장용성 폴리머의 조합의 지연 시간(시간-지연) 코팅제를 도포하는 단계; 및
- [0045] f) 약학적으로 허용가능한 부형제 및 하나 이상의 비드 집단(예를 들어, 소정의 비율로 IR 비드, SR 비드 및/또는 TPR 비드의 조합)과 혼합한 후 경질 젤라틴 캡슐 속에 충전하거나 통상적인 정제/구강붕해정(ODTs)으로 압축하는 단계.
- [0046] 하나 이상의 비드 집단(예를 들어, IR 및 TPR 비드 집단의 조합)을 포함하는 조성물은 다음 특성을 나타낼 수 있다:
- [0047] a) 조성물은 구강에 타액과 접촉하자마자 분해되어, 부드럽고, 쉽게 삼킬 수 있는 현탁액을 형성하거나(ODT 형인 경우) 경구 주입하자마자 약 10분 내에 분해된다(통상적인 정제 또는 캡슐 형태인 경우);
- [0048] b) 테스트-마스킹 되거나 되지 않았던 IR 비드는 위 속에 들어가자마자 복용량을 빠르게 배출한다(예를 들어, 약 60분 후 통상적으로 약 50% 이상, 더욱 구체적으로 약 75% 이상);
- [0049] c) SR 또는 TPR 비드는 경구 투여 이후 소정의 지연(예를 들어, 약 10시간 정도) 후 유기산의 기간과 동시에 약 4 내지 20시간의 기간 동안 약물을 방출한다;
- [0050] d) 조성물의 복합 약물-방출 형태는 일일 2회 또는 1회 복용 요법에 적합하도록 하기 위해 목표 생체 밖 약물-방출/생체 내 혈장 농도 형태와 유사하다.
- [0051] 본 발명의 이런 실시예 및 다른 실시예, 장점 및 특징은 상세한 설명과 실시예가 이하에서 제공될 때 명백해 질 것이다.
- [0052] 인용된 모든 문헌은 관련이 있는 부분으로 참조로 상세한 설명에 포함된다; 임의의 문헌의 인용은 본 발명에 대한 종래 기술이라는 것을 허용하는 것으로 해석되지 않는다.
- [0053] 특정한 실시예 뿐만 아니라 상세한 설명에서 사용된 대로, "약 염기성 약학적 활성 물질"이란 용어는 염기성, 약학적으로 허용가능한 염, 이의 다형체, 입체이성질체 및 이의 혼합물을 포함한다. 이하에서 더욱 상세하게 정의된 이런 용어는 약 5 내지 14의 pKa를 가진 질소(N)-함유 치료제, 더욱 구체적으로 pH 6.8의 많아야 200 $\mu$ g/mL의 용해도를 가진 물질을 의미한다.
- [0054] 본 발명에서 사용된 대로, "즉시 방출"이란 용어는 특히 구강붕해정 제형 속에 주입하기 위해 테스트-마스킹된 경우 제형의 투여 후 약 2시간 내, 더욱 구체적으로 약 1시간 내 활성 물질의 50% 이상 또는 50%, 바람직하게는 약 75% 이상, 더욱 바람직하게는 약 90% 이상 및 소정의 실시예에 따라, 약 95%의 방출을 의미한다. 또한 이 용어는 설계된 지연 시간 후 즉시 방출 펄스를 특징으로 하는 지연된 맥동성 방출 제형으로부터 활성 물질의 방출을 의미한다. "지연 시간"이란 용어는 복용량(약물)의 약 10% 미만 방출되고, 더욱 구체적으로 실질적으로 거의 방출되지 않는 기간을 의미하며 적어도 약 2 내지 10시간의 지연 시간은 통상적으로 수-불용성 및 장용성 폴리머(예를 들어, 에틸 셀룰로오스 및 하이드로멜로스 프탈산염)의 조합으로 코팅하여 얻을 수 있다.

- [0055] 달리 나타내지 않으면, 모든 백분율과 비율은 총 조성물을 기초로 한 중량으로 계산한다.
- [0056] 수성 또는 약학적으로 허용가능한 용매 매질은 약물을 적층하기 위한 유기산-함유 코어 입자, 즉, 불활성 코어 (예를 들어, 당 구) 상에 산 적층에 의한 산-함유 비드 또는 산-함유 코어 상에 약물을 적층하거나 유동층 장비에서 적절한 폴리머 접합제 용액에 의해 당 구 바로 위에 약물을 적층하여 IR 비드를 제조하는데 사용될 수 있다. 또한, 분산제로서 사용할 수 있는 기능성 폴리머의 수성 분산제 또는 용매 시스템은 산-함유 비드, IR 비드 또는 SR 비드를 코팅하기 위한 기능성 폴리머를 용해하기 위해 사용될 수 있다.
- [0057] 많은 활성 약리학적 성분(API)은 이런 활성 물질은 산성 pH에서 자유롭게 적절하게 용해되나 중성 및 알칼리성 pH에서 실질적으로 불용성이라는 점에서 약 염기성이다. 이들의 pH 값은 약 5 내지 14의 범위에 있다. 통상적으로 약 염기성 활성 물질에 대한 pH-의존성 용해도 데이터는 도 1에 제공된다. 예를 들어, 0.1N HCl(염산)에서 다이피리리다몰의 용해도는 약 1mg/mL인 반면에, pH 6.8에서 용해도는 단지 30 $\mu$ g/mL이다. 비록 카베딜올의 용해도는 유사하게 pH-의존성이고 변하지만, 시트르산, 아세트산 및 염산과 같은 버퍼 용액과 제자리 염 형성을 빠르게 진행하여, 결과적으로 관찰된 용해도 제자리에서 형성된 염의 용해도이기 때문에, 도 1로부터 명백하지 않다.
- [0058] 표 1은 유기산 버퍼에서 약 염기성 활성 물질의 용해도 증가를 나열한다. 3개의 구별된 그룹은 확인될 수 있다. 염산 온단세트론에 의해 제공된 대로, 그룹 A 활성 물질은 소량의 푸마르산에 의해 약 염기성 활성 물질의 용해도에 급격한 증가를 보여준다. 예를 들어, 단지 0.05mg/mL의 푸마르산을 함유하는 버퍼에서 약 26mg/mL의 온단세트론의 용해도는 버퍼에서 5mg/mL까지 푸마르산의 농도를 증가시킬 때 변하지 않고 유지된다. 다이피리리다몰, 카베딜올 및 라모트리진으로 나타낸 그룹 B에서, 약 염기성 약물의 용해도는 산 농도의 증가와 함께 증가한다. 클로나제팜으로 나타낸 그룹 C에서, 유기산은 매우 제한된 충격을 갖는데, 즉, 용해도 증가는 통상적으로 약 3배 미만에 해당한다. 예를 들어, 클로나제팜의 용해도는 각각 높은 농도 및 낮은 농도의 푸마르산을 함유하는 pH 2.3 및 6.8에서 버퍼에서 약 11.6 및 6.9 $\mu$ g/mL이다.
- [0059] 본 발명의 구체적인 실시예는 첨부된 도 2 및 3을 참조하여 더욱 상세하게 기술될 것이다. 도 2에서, SR-코팅된 코어(10)는 불활성 입자 코어(16)에 코팅된 접합제(14)에 약학적으로 허용가능한 유기산의 층을 포함하는 유기산-함유 코어에 도포된 SR 코팅제(12)를 포함한다. 불활성 입자 코어(16), 유기산-코팅층(14) 및 용해 속도 제어 SR층(12)은 SR-코팅된 유기산-함유 코어(10)를 구성한다. 도 3에, 대목표인 TPR 비드가 도시된다. TPR 비드(20)는 주요 SR 층(24) 상에 도포된 지연 시간 코팅제(22), SR-코팅된 산-함유 코어(10) 상에 도포된 보호 실코트(26)와 약 염기성 약물층(28)을 포함한다. 약 염기성 약물은 통상적으로 폴리머 접합제 용액에 의해 도포된다. SR 코팅제는 약물 방출을 유지하는 반면 지연 시간 코팅제는 지연 시간(방출된 복용량의 약 10% 방출, 더욱 구체적으로 실질적으로 방출하지 않는 기간)을 제공한다. 따라서 지연 시간 코팅제(22), IR 비드(24) 상의 외부 SR 코팅제 및 산-함유 코어 상의 내부 SR 코팅제(12)는 함께 TPR 비드로부터 약물과 산의 방출 특성을 제어한다.

**표 1**

유기산에서 약 염기성 약물의 용해도

[0060]

푸마르산의 농도(mg/mL)	출발 pH	종료 pH	염산 온단세트론의 용해도(mg/mL)	출발 pH	다이피리리다몰의 용해도(mg/mL)		
5	2.13	2.01	26.9	2.98	6.24		
2.5	2.26	2.14	27.0	3.42	1.80		
1	2.48	2.40	26.1	3.68	0.93		
0.25	2.79	2.75	26.2	3.88	0.65		
0.05	3.19	3.49	26.0	4.33	0.27		
0.01	3.64	4.05	26.1	4.71	0.13		
0.0025	4.15	4.33	26.1	6.28	0.006		
타르타르산에서 카베딜올의 용해도(mg/mL)		타르타르산에서 라모트리진의 용해도(mg/mL)		푸마르산에서 클로나제팜의 용해도(mg/mL)			
버퍼의 pH	(mg/mL)	버퍼의 pH	(mg/mL)	버퍼의 pH	(mg/mL)		
2.12	2.51	2.43	4.48	2.3	0.0116		
2.28	1.36	3.33	1.77	2.8	0.0103		
2.54	0.731	4.36	1.61	3.2	0.0096		
2.94	0.508	4.97	0.488	3.7	0.0098		
3.64	0.121	5.66	0.226	4.8	0.0095		

5.46	0.105	5.85	0.197	5.5	0.0093
5.90	0.028	6.50	0.161	6.2	0.0072
				6.8	0.0069

[0061] 본 발명의 소정의 실시예에 따라 개발된 제제의 신규성/용도는 약 5 내지 14의 pKa와 pH 6.8에서 많아야 200 $\mu$ g/mL의 용해도를 가진 약 염기성, 질소(N)-함유 치료제의 예로서 염산 온단세트론, 라모트리진, 다이파이리다몰 및 카베딜올을 사용하여 개시된다. 세로토닌 5-HT<sub>3</sub> 수용체의 선택적 차단제인 염산 온단세트론은 항 최토제 및 항-구토제이다. 이것은 산성 pH에서는 상당히 용해되나 pH 6.8에서는 실질적으로 용해되지 않는다. 항혈소판제인 다이파이리다몰은 화학적인 다이파이퍼리딘 유도체이다. 이것은 희석된 산에서 용해되고 물, 중성 및 알칼리성 버퍼에서는 실질적으로 용해되지 않는다.

[0062] 혈관확장성, 항증식성을 가진 베타-블록커(beta-blocker)인 카베딜올은 고혈압(HF), 관상동맥 질환 및 울혈성심장기능상실의 치료에 필요하다. 카베딜올의 현재 상업용 제제는 즉시 방출되고 일일 2회 투여된다. 즉시 제형은 경구 투여하자마자 빠르고 광범위하게 흡수되고, 7 내지 10시간의 최종 제거 반감기를 가진다. 일일 1회 복용의 카베딜올 제제는 상업적으로 바람직하고 복용 요법을 간단하게 하고 환자 수용을 증가시킬 수 있다. 카베딜올은 라세미체로 존재하며 pKa 7.8을 가진  $\alpha$ -하이드록실 2차 아민을 함유한다. 이것은 예상가능한 수성 용해도를 나타내는데, 즉, pH 9 이상에서, 용해도는 <1 $\mu$ g/mL이고 이의 용해도는 pH가 증가함에 따라 증가하고 pH 5 근처에서 안정한 수준에 도달한다; 이의 용해도는 pH 7에서 약 23 $\mu$ g/mL이고 pH 5에서 약 100 $\mu$ g/mL이다. 더 낮은 pH(1 내지 4의 pH)에서, 용해도는 카베딜올의 수소첨가된 형태 또는 이의 제자리 형성된 염 형태의 용해도에 의해 제한된다. HCl 염 형태는 수소첨가된 형태 자체보다 덜 용해된다. 카베딜올은 세포관통 수송에 의해 GI관으로부터 흡수된다. 생체 내 흡수는 다음 순서: 공장>회장>결장의 순서로 장내에서 감소하였다. 최고 흡수는 중성 pH에서 공장에서 얻었다. 약물 용해는 잠재적으로 용해도의 감소 때문에 GI관의 말초 부분에서 카베딜올 흡수에 대한 속도 제한 인자이기 때문에, 한 실시예에 따른 일일 1회 제형은 적어도 2개의 비드 집단 - 하나는 IR 비드 집단 및 다른 하나는 SR 코팅된 유기산 코어를 포함하는 TPR 비드 집단을 포함할 수 있다. 일로페리돈은 항정신성 약품이고 항간질제는 간질 치료에 필요하다.

[0063] 본 발명의 소정 실시예에 따라, 유기산 버퍼의 용해도 증가 특성이 이용되며 동시에 산 첨가 화합물의 제자리 형성은 내부 유기산 층과 약 염기성 약물 층 사이의 SR 코팅 막을 가짐으로써 예방된다. 따라서 도포된 SR 코팅 막은 TPR 비드에서 용해제의 부족 때문에 제형에 약물이 남지 않는 것을 확실히 하기 위해 유기산의 방출을 정확하게 제어한다. 한 실시예에서, 본 발명의 제형의 활성 코어는 유기산으로 코팅된 불활성 입자, SR 코팅제, 약물-적층 (IR 비드), 추가로 장벽 또는 SR 코팅 및/또는 지연 시간 코팅을 포함할 수 있다. 유기산과 코어에서 약물-적층의 양은 약물, 복용량, 이의 pH-의존 용해도, 용해도 증가, 및 제거 반감기에 의존할 것이다. 당업자는 바람직한 BID(일일 2회) 또는 OD(일일 1회) 복용 요법을 성취하기 위해 코어 상에 코팅하기 위한 적절한 양의 약물/산을 선택할 수 있다. 한 실시예에서, 불활성 입자는 당 구, 셀룰로오스 구, 이산화 실리콘 구 등일 수 있다. 선택적으로, 바람직한 입자 크기 분포를 가진 유기산 결정은 특히 그룹 C 약물을 위한 코어로 작용할 수 있고, 이런 경우, 이런 결정은 산 방출을 계획하기 위해 코팅된 막이고, 소정 실시예에 따라, 산의 고갈 전에 약물의 완전한 방출을 확보하기 위해 약물의 방출과 동시에 일어난다.

[0064] 본 발명의 한 태양에 따라, 제형의 코어는 바람직한 평균 입자 크기를 가진 유기산(예를 들어, 푸마르산) 결정 또는 폴리머 접합제 용액에 의해 유기산으로 적층된 당 구와 같은 불활성 입자를 포함할 수 있다. 유기산 결정 또는 산-함유 코어는 수-불용성 폴리머 단독 또는 수용성 또는 장용성 폴리머의 조합으로 코팅되고, SR 막의 조성물과 두께는 최적화되어 산 방출은 비드로부터 약물 용해/방출보다 느리거나 동시에 일어나서, 산 방출이 약물 방출의 고갈 전에 완결되지 않게 한다. 본 발명의 소정 태양에서, 산-함유 코어는 유기산, 폴리머 접합제 및 선택적으로 충전제/희석제의 회전과립화 및 성형-구형화 또는 압축(약 1 - 1.5mm 지름의 미세 정제)에 의해 제조될 수 있는 미세과립 또는 펠렛의 형태일 수 있다.

[0065] 카베딜올과 같은 약 염기성 활성제는 IR 비드를 형성하기 위해 폴리머 접합제(예를 들어, 포비돈) 용액 및 Opadry<sup>®</sup> Clear 또는 Pharmacoat<sup>™</sup> 603(하이프로멜로스 2910; 3 cps)과 같은 친수성 폴리머를 포함하는 보호 실코트에 의해 SR 코팅된 푸마르산-함유 비드 상에 적층된다. 한 실시예에서, 약물-함유 IR 비드는 경구 투여되자마자 대략 1 내지 10시간의 지연 시간(지연된-개시를 가진 방출)을 가진 TPR 비드를 생산하기 위해 2회 코팅될 수 있다 - 수-불용성 폴리머(예를 들어, 에틸 셀룰로오스) 단독 또는 수용성 폴리머와의 조합을 가진 내부 장벽 코팅 막 및 장용성 폴리머와 조합한 수-불용성 폴리머의 지연 시간 코팅 막. 수-불용성 폴리머와 장용성 폴리머는

약 9:1 내지 약 1:4의 중량비, 바람직하게는 약 2:1 내지 1:1의 중량비로 존재할 수 있다. 막 코팅제는 통상적으로 코팅된 비드의 약 5중량% 내지 약 60중량%, 바람직하게는 약 10중량% 내지 약 50중량%를 포함한다. 또 다른 실시예에 따라, IR 비드는 상기 양으로 수-불용성 폴리머 및 장용성 폴리머의 조합으로 간단히 코팅될 수 있다.

[0066] 본 발명에 따른 단위 캡슐 또는 통상적인 정제 제형은 TPR 비드 단독 또는 IR 비드와의 조합을 포함할 수 있는 반면 단위 ODT는 TPR 비드 단독 또는 테이스트-마스킹 즉시 방출(IR) 비드와의 조합을 포함할 수 있다. 테이스트-마스킹 막이 없는 IR 비드는 경구 투여 후 대략 60분 내, 바람직하게는 30분 내 위장관에서 약 염기성 약물의 빠른 방출을 제공할 것이다. 테이스트-마스킹된 경우, 이런 비드는 구강에서 테이스트-마스킹과 경구 투여 후 대략 2시간 내, 바람직하게는 1시간 내에 위장관에 약 염기성의 실질적으로 완전한 방출을 나타낸다. TPR 비드는 경구 투여 후 약 1-10시간의 지연 시간 후 위장관에서 대략 4-20시간에 달하는 기간에 걸쳐 약 염기성 약물을 방출할 것이다.

[0067] 또한 본 발명은 SR-코팅된 유기산-함유 코어를 포함하는 하나 이상의 약 염기성 활성 물질의 하나 이상의 지연된, 맥동성 방출 비드 집단, 즉, 시간 제어가 잘 된, 일련의 펄스를 가진 약학적으로 좋은 다중미립자 제형을 제조하는 방법을 제공하여 제형이 경구 주입 후 용해 매질 또는 체액과 접촉할 때까지 산-염기 화합물을 형성하기 위해 서로 접촉하지 않는다. 따라서 생산된 제형은 서로 필적할 수 있는 활성 물질과 산의 복합 방출 형태를 나타내고, 더욱 구체적으로, 산-방출 형태는 약물 방출 형태보다 느려서 용해되지 않은 약물이 용해 유기산의 부족에 의한 제형에 남지 않는다.

[0068] 본 발명의 한 실시예에 따라, 본 방법은 다음 단계를 포함할 수 있다:

[0069] a. 유기산-함유 코어 입자를 제공하는 단계(예를 들어, 바람직한 입자 크기 분포를 가진 유기산 결정 또는 폴리머 접합제 용액에 의해 유기산으로 적층된 불활성 입자(예를 들어, 당 구, 셀룰로오스 구, 이산화 실리콘 구)를 포함하는 입자);

[0070] b. EC-10과 같은 수-불용성 폴리머(10cps의 평균 점도를 가진 에틸 셀룰로오스) 단독 또는 수용성 폴리머(예를 들어, 포비돈 또는 PEG 400) 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈산염(예를 들어, HP-55)과 같은 장용성 폴리머와 조합으로 이루어진 SR 코팅 막으로 산-함유 코어 입자를 코팅하는 단계;

[0071] c. IR 비드를 형성하기 위해 SR 코팅된 유기산-함유 코어 입자상에 약 염기성 약물의 층을 도포하는 단계;

[0072] d. 수-불용성 폴리머 단독 또는 수용성 폴리머와 조합한 용액으로 IR 비드 상에 장벽 코팅 막을 도포하는 단계;

[0073] e. 지연된 맥동성-방출 약물 입자(TPR 비드)를 생산하기 위해 약 9:1 내지 1:4의 비율로 장용성 폴리머와 조합한 수-불용성의 용액으로 SR 비드 상에 지연 시간 코팅 막을 도포하는 단계.

[0074] 본 발명의 소정 실시예에 따라, 본 방법은 다음 단계를 포함할 수 있다:

[0075] i. 2005년 8월 26일 출원된 공동 출원 US 특허 출원 일련 번호#11/213,266(2006년 5월 18일에 공개된 공개번호 U.S.2006/0105038)의 명세서에 따라 수-불용성 폴리머(예를 들어, 100cps의 평균 점도를 가진 에틸 셀룰로오스) 단독 또는 위용성 구멍-형성제(예를 들어, 탄산 칼슘)와 조합으로 용매 코아세르베이션 또는 2005년 19월 12일 출원된 공동 출원 US 특허 출원 일련 번호 #11/248,596(2006년 4월13일에 발행된 공개 번호 U.S.2006/0078614)의 명세서에 따라 수-불용성 폴리머(예를 들어, 10cps의 평균 점도를 가진 에틸 셀룰로오스) 단독 또는 위용성 폴리머(예를 들어, Eudragit E 100 또는 EPO)와 조합 또는 2005년 10월21일 출원된 공동 출원 미국 특허 일련 번호 #11/256,653의 명세서에 따라 위용성 구멍-형성제에 의한 유동층 코팅에 의해 IR 비드를 테이스트-마스킹하는 단계, 본 문단에 나타난 출원의 내용은 참조로 본 발명에 포함된다;

[0076] ii. 예를 들어, 2004년 4월19일 출원된 공동 출원 US 특허 출원 일련 번호#10/827,106(2005년 10월20일에 공개된 공개번호 U.S.2005/0232988)의 명세서를 사용하여, 만니톨과 같은 당 알콜 또는 락토오스와 크로스포비돈과 같은 사카라이드의 분말 혼합물을 과립화하는 단계, 상기 출원의 내용은 빠르게 분산하는 미세과립을 생산하기 위해 참조로 본 발명에 포함된다;

[0077] iii. 단계(ii)로부터의 바람직한 일일 1회 혈장 형태의 빠르게 분산하는 미세 과립을 제공하기 위해 소정의 비율로 단계(e)로부터의 하나 이상의 TPR 비드 집단 또는 단계(i)로부터의 테이스트-마스킹 IR 비드와 조합 및/또는 단계(d)로부터의 SR 비드 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 혼합하는 단계; 및

[0078] iv. 단계(iii)로부터의 혼합물을 타액과 접촉해서 빠르게 분해되어 부드럽고 쉽게 삼킬 수 있는 현탁액을 형성

하고 불수용을 포함하는 부작용의 발생이 감소한 일일 1회 또는 일일 2회 복용 요법에 적합한 혈장 형태를 나타내는 필요한 하나 이상의 약 염기성 약물을 포함하는 경구 분해성 정제로 압축하는 단계.

[0079] 수성 또는 약학적으로 허용가능한 용매 매질은 코팅된 불활성 입자를 기초로 한 코어 입자를 제조하는데 사용될 수 있다. 수용성 유기산 또는 약 염기성 약물을 불활성 입자 또는 SR 코팅된 산-함유 코어에 결합하는데 사용되는 불활성 접합제는 중요하지 않으나 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 주로 수용성 또는 알콜 용해성 접합제가 사용될 수 있다. 접합제는 불활성 입자에 도포될 수 있는 임의의 농도로 사용될 수 있다. 통상적으로, 접합제는 약 0.5중량% 내지 10중량%의 농도로 사용된다. 유기산 또는 약 염기성 약물은 용액 또는 현탁액 형태의 코팅 제제에 존재하는 것이 바람직하다. 약물-적층 조성물의 고체 함량은 용도에 따라 변할 수 있으나 통상적으로 코팅 제제의 점도 및/또는 약물의 용해도에 따라 약 5중량% 내지 30중량%로 변할 것이다.

[0080] 다른 실시예에 따라, 유기산-함유 코어는 회전과립화 또는 과립화 후 성형-구형화 또는 미세-정제로 정제화에 의해 제조될 수 있다. 유기산, 접합제 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 부형제(예를 들어, 희석제/충진제)는 높은-전단력 과립기, 또는 Glatt GPCG 과립기와 같은 유동층 과립기에서 함께 혼합되거나 덩어리를 형성하기 위해 과립화될 수 있다. 습식 질량은 구형 입자(펠렛)를 생산하기 위해 성형되고 구형화될 수 있다. 산 입자, 접합제 및 선택적으로 충전제/희석제 또는 약물-함유 과립을 포함하는 혼합물은 유기산-함유 펠렛을 생산하기 위해 미세 정제(약 1-1.5mm 지름)로 압축될 수 있다. 이런 실시예에서, 산 함량은 과립화되고, 성형되거나 압축된 코어의 총 중량을 기초로 95중량% 정도로 높을 수 있다. 이런 산-함유 코어는 약물-적층 및 이후 기능성 폴리머에 의한 코팅 이전에 SR 막으로 코팅된다.

[0081] 산-함유 코어 및 IR 비드에 개개의 폴리머 코팅제는 활성 물질에 대한 유기산의 상대 용해도, 활성 물질의 성질, 장벽 코트의 조성물 및 필요한 지연 시간에 따라 약 5중량% 내지 50중량%로 변할 것이다. 한 실시예에서, 산 코어는 약 5-20시간 동안 산 방출을 유지하기 위해서 약 5-50중량%로 에틸 셀룰로오스(EC-10)와 같은 가소화된 수-불용성 폴리머의 장벽-코트가 제공될 수 있다. 소정의 다른 실시예에서, 산 코어는 약 10-50중량%로 가소화된 에틸 셀룰로오스와 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(하이프로멜로스) 프탈산레이트(HP-55)의 장벽-코트가 제공될 수 있는 반면에 IR 비드는 산의 방출과 동시에 일어나는 약물-방출을 얻기 위해 5-20중량%로 에틸 셀룰로오스(EC-10)로 코팅된다. 본 발명의 또 다른 실시예에서, IR 비드는 임의의 장벽 코팅제가 제공되지 않을 수 있으며, 약 30-50중량%의 중량 증가를 위해 약 45.5/40/14.5에서 EC-10/HP-55/가소제의 외부 지연 시간 코팅제는 지연 시간 이후 약물 방출을 제어한다. 막 층의 조성물과 폴리머들의 개별 중량은 상당한 약물 방출 이전에 바람직한 약물/산-방출 형태 및 지연 시간을 얻기 위해 고려될 중요한 인자이다.

[0082] IR 비드, 장벽/SR-코팅된 비드 및 TPR 비드로부터의 약물/비드-방출 형태는 다음 순서에 따라 결정할 수 있다:

[0083] 테스트-매스크되거나 되지 않은 IR 비드의 용해 검사는 37°C에서 900mL의 0.1N HCl에서 USP 장치 1(100rpm에서 바스켓) 또는 장치 2(50rpm에서 패들)로 수행하는 반면 SR 및 TPR 비드는 두 단계 용해 매질을 사용하는 USP에서 수행된다(먼저 37°C에서 700mL의 0.1N HCl에서 2시간 이후 200mL의 pH 조절제의 첨가에 의해 얻은 pH 6.8에서 용해 검사)(먼저 37°C에서 700mL의 0.1N HCl에서 2시간 이후 200mL의 pH 조절제의 첨가에 의해 얻은 pH 6.8에서 용해 검사).

[0084] 약물 방출의 개시는 활성 물질의 제거 반감기에 따라, 일일 2회 또는 일일 1회 복용 요법에 적합하도록 적절한 혈장 농도를 제공하기 위해 경구 투여 후 수 시간 후 시작되어야 하는 경우가 있다. 본 발명의 특정 태양에 따라, 약물 방출은 경구 투여 후 약 8-10시간 정도 지연될 수 있다.

[0085] 즉시 방출 펄스에 의하거나 이에 의하지 않은 경구 투여 후 수 시간 동안 단일 목표화된 서방형 형태는 본 발명의 소정 실시예에 따라 제공된다.

[0086] \*수성 또는 약학적으로 허용가능한 용매 매질은 당 구와 같은 불활성 코어 상에 또는 SR-코팅된 산-함유 코어 상에 약물을 적층함으로써 유기산-함유 코어 입자 또는 약물-함유 IR 비드를 제조하는데 사용될 수 있다. 수용성 유기산을 불활성 입자에 결합하는데 사용되는 불활성 접합제 또는 SR-코팅된 산 코어 상의 약 염기성 약물의 형태는 중요하지 않으나 주로 수용성 또는 알콜 및/또는 아세톤-용해성 접합제가 사용된다. 접합제의 대목표 예는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로오스, 카복시알킬셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 물, 알콜, 아세톤 또는 이의 혼합물에 용해되거나 분산될 수 있는 텍스트란, 옥수수 전분과 같은 폴리사카라이드를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 접합제는 통상적으로 약 0.5중량% 내지 10중량%의 농도로 사용된다.



- [0087] 산 또는 약학적 활성 물질을 적층하는데 사용된 대목표인 불활성 입자는 적절한 입자 크기 분포(예를 들어, 캡슐 제제 속에 혼합하기 위해 코팅된 비드를 제조하기 위한 20-25 메쉬 당 구 및 ODT 제제 속에 혼합하기 위해 코팅된 비드를 제조하기 위한 60-80 메쉬 당 구)를 가진 당 구, 셀룰로오스 구 및 이산화 실리콘 구를 포함한다.
- [0088] 약 5 내지 14의 pKa를 가진 약 염기성, 질소(N)-함유 치료제의 예는 진통제, 항경련제, 항당뇨제, 항감염제, 항종양제, 항과킨슨제, 항류마티스제, 심혈관계, CNS(중추신경계) 자극제, 도파민 수용체 효현제, 항구토제, 위장관계, 항정신성제, 오피오이드 효현제, 오피오이드 길항제, 항경련제, 히스타민 H<sub>2</sub> 길항제, 항천식제 및 뼈 근육 이완제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0089] 약학적 활성 물질의 용해도를 증가시키는 대목표인 약학적으로 허용가능한 유기산은 시트르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 숙신산, 옥살산, 아스파르트산, 글루탐산 등을 포함한다. 유기산 대 약학적 활성 물질의 비율은 본 발명의 일부 실시예에서 통상적으로 중량으로 약 5:1 내지 1:10, 더욱 구체적으로 약 3:1 내지 1:3로 변한다.
- [0090] 본 발명에서 유용한 수-불용성 폴리머의 대목표 예는 에틸 셀룰로오스, 폴리바이닐 아세테이트(예를 들어, BASF의 콜리코트 SR#30D), 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 부틸레이트, 에틸 아크릴레이트와 메틸메타크릴레이트를 기초로 한 중성 코폴리머, Eudragit NE, RS 및 RS30D, RL30D 등과 같은 4차 암모늄 그룹을 가진 아크릴산과 메타크릴산 에스터의 코폴리머를 포함한다. 본 발명에 유용한 수용성 폴리머의 대목표인 예는 폴리바이닐피롤리돈(PVP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다.
- [0091] 본 발명에서 유용한 장용성 폴리머의 대목표인 예는 셀룰로오스 및 이의 유도체(셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트)의 에스터, 폴리바이닐 아세테이트 프탈레이트, pH-민감성 메타크릴산-메타크릴레이트 코폴리머 및 셀락을 포함한다. 이런 폴리머는 마른 분말 또는 수성 분산제로 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 일부 상업적으로 허용가능한 물질은 롬 파마에 의해 제조된 상표 유드라짓(L100, S100, L30D), 이스트만 케미컬사의 셀아세이트(셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트), FMC사의 아쿠아테릭(셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 수성 분산제) 및 신에투 K.K.의 아쿠아트(하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 수성 분산제)이다.
- [0092] 막을 형성하는데 사용된 장용성, 수-불용성 및 수용성 폴리머는 주로 가소화된다. 막을 가소화하는데 사용될 수 있는 가소제들의 대목표인 예는 트리아세틴, 트라이부틸 시트레이트, 트라이에틸 시트레이트, 아세틸 트라이-n-부틸 시트레이트, 다이에틸 프탈레이트, 캐스터 오일, 다이부틸 세박세이트, 모노 및 다이아세틸레이트 글리세라이드(Myvacet 9-45로 상업적으로 구입할 수 있음) 등 또는 이의 혼합물을 포함한다. 사용될 때, 가소제는 폴리머를 기초로 약 3 내지 30중량% 및 더욱 통상적으로 약 10 내지 25중량%를 포함할 수 있다. 가소제 및 이의 함량의 형태는 코팅 시스템의 폴리머 또는 폴리머들 및 특성에 의존한다(예를 들어, 수성 또는 용매-기초, 용액 또는 분산제-기초 및 전체 고체).
- [0093] 일반적으로, 장벽-막 코팅제를 도포하기 전 약물-적층된 입자의 표면을 준비하거나 얇은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)(예를 들어, Pharmacoat<sup>®</sup> 603 또는 Opadry<sup>®</sup> Clear) 피막을 도포하여 다른 막을 분리하는 것이 바람직하다. HPMC가 통상적으로 사용되나, 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC) 또는 낮은 점정도 에틸셀룰로오스와 같은 다른 프라이머가 사용될 수 있다.
- [0094] 이런 지연-제어 맥동성 방출 시스템 속에 혼합하는데 적절한 활성 약학적 성분은 약 염기성 활성 약학적 성분, 유도체, 또는 이의 염을 포함하고, 약 5 내지 14의 pK, pH 6.8에서 많아야 200µg/mL의 용해도 및 최적의 최고 복용량 대 pH 6.8에서 적어도 약 100의 용해도의 비율을 가진 질소-함유 생체 활성 모이어티(moieties)이다. 약물 물질은 인간에서 증명된 약리학적 활성을 가진 약학적으로 허용가능한 화학 물질의 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0095] 약 염기성, 질소(N)-함유 치료제의 구체적인 예는 제한 없이 다음을 포함한다: 정신분열증에 필요한 올란자핀, 파이프라지닐 유도체, 화학요법 또는 수술 후 수술(post-operative surgery)에 관련된 구역질과 구토의 예방에 필요한 온단세트론 또는 염산 온단세트론, 선택성 세로토닌 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제, 심장 혈관 교체의 수술후 혈전색전증의 예방에 필요한 다이피리리다몰, 다이피리리미딘 유도체, 허혈성 또는 심장근육성 원인의 심장 마비의 치료에 필요한 카베딜올, 베타-아드레날린 블러킹제, 성인 및 소아 환자의 간질 치료에 필요한 라모트리진, 트리아진 유도체, 정신분열증의 치료에 필요한 올란자핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 항정신성제, 양극

성 장애의 치료에 필요한 퀴에티아핀, 파이프라지닐 유도체.

[0096] 막 코팅제는 의약 산업에서 통상적으로 사용된 코팅 기술들 중 임의의 것을 사용하는 코어에 도포될 수 있으나, 유동층 코팅제가 특히 유용하다. 본 발명은 다중 제형, 즉, 치료가 필요한 환자에게 목표 PK 형태를 제공하기 위해 경구 투여를 위한 하나 이상의 비드 집단을 포함하는, 경질 젤라틴 캡슐과 같은 다중미립자 제형의 약물 제품 또는 회전 정제 프레스를 사용하여 압축된 통상적인 및 경구 분해성 정제에 관한 것이다. 통상적인 정제는 위에 들어가자마자 빠르게 분산되나 ODT는 구강에서 타액과 접촉하자마자 빠르게 분해되어 삼키기 쉬운 코팅된 비드의 부드러운 현탁액을 형성한다. 하나 이상의 코팅된 비드 집단은 적절한 부형제(예를 들어, 통상적인 정제를 위한 접합제, 희석제/충전제, 및 분해제인 반면 빠르게 분산하는 과립화는 ODTs에서 접합제-희석제/충전제 조합을 대체할 수 있다)와 함께 정제로 압축될 수 있다. 게다가, ODTs로의 압축은 압축하기 전에 편지와 다이스에 기름을 치는 외부 윤활 시스템이 장착된 정제를 사용하여 성취될 수 있다.

[0097] 다음 비 제한적인 예는 하나 이상의 펄스를 포함하는 캡슐 제형을 예시하며, 각각은 소정의 지연된 개시를 하며 제형의 경구 투여되자마자 생체밖 약물 방출 형태 또는 잇따른 생체내 혈장 농도 형태의 전체는 환자의 수용과 삶의 질을 향상시키기 위해서 최대 치료 효과를 얻기 위한 바람직한 형태를 모방해야 한다. 이런 제형은, '정확한 시간'에 또는 의사가 권고한 대로 투여될 때,  $C_{max}$  또는  $C_{min}$ 와 관련된 부작용의 발생을 최소화하는데 효과적인 수준에서 약물 혈장 농도를 유지할 수 있다.

**발명의 효과**

[0098] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0099] 도 1은 (b) 카베딜올, (c) 다이파이리다몰, 및 (d) 클로나제팜에 대한 pH 용해도 도표를 도시한다.
- 도 2는 본 발명의 한 태양에 따른 SR 코팅된 유기산-함유 코어의 단면도를 도시한다.
- 도 3은 본 발명의 특정 태양에 따른 SR 코팅된 유기산-함유 코어를 포함하는 TPR 비드의 단면도를 도시한다.
- 도 4는 실시예 1의 EC-10/PEG의 다른 비로 코팅된 SR-코팅된 산 결정으로부터 푸마르산의 방출을 도시한다.
- 도 5는 실시예 2e의 TPR 비드로부터 다이파이리다몰의 방출 형태를 도시한다.
- 도 6은 실시예 5의 카베딜올 TPR 비드 대 비교예 7b의 SR 비드의 방출 형태를 도시한다.
- 도 7은 안정성에 대한 TPR 비드로부터 염산 온단세트론의 방출 형태를 도시한다(실시예 6).
- 도 8은 실시예 8의 50중량%에서 EC-10/HP-55/TEC의 다른 비로 코팅된 TPR 비드로부터 염산 온단세트론의 방출 형태를 도시한다.
- 도 9는 실시예 9의 염산 온단세트론 검사 제제(QD) 및 조프란 8mg의 혈장 농도-시간 도표를 도시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0100] 실시예 1:

[0101] A. 푸마르산의 SR 비드

[0102] 40-80 메쉬 푸마르산 결정(3750g)을 9" 바닥 스프레이 워스터 인서트, 10" 컬럼 길이와 16mm 배관을 가진 유동층 코터, Glatt GPCG 5 속에 채웠다. 이런 산 결정을 10중량%의 중량 증가를 위해 98/2 아세톤/물(6528.2g)에 용해된 60/40 비율로 250g의 에틸셀룰로오스(에토셀 프림움 10cps, 이하에서 EC-10로 부름)과 166.7g의 폴리 에틸렌 글리콜(PEG 400)의 용액(6% 고체)으로 코팅하였다. 가공 조건은 다음과 같다: 원자화 공기 압력: 2.0bar; 노즐 지름: 1.00mm; 바닥 분배판: B; 분사/흔들기 간격: 20s/3s; 35±1°C에서 유지된 생성물 온도; 입구 공기 부피: 145-175 분당 입방 피트 및 약 8부터 30g/min으로 증가된 분사 속도.

[0103] 푸마르산 결정은 다른 비율의 에틸셀룰로오스 및 PEG를 사용하여 상기한 대로 코팅하였다. 더욱 구체적으로, 산 결정은 각각의 경우에 10중량%의 중량 증가를 위해 72/25 또는 67.5/32.5의 비율로 EC-10(에토셀 프리미엄 10cps)/PEG 400으로 코팅하였다. 도 4는 다른 비율의 EC-10/PEG로 코팅된 푸마르산 결정으로부터의 푸마르산의 방출 형태를 도시한다.

- [0104] B. 장벽-코팅된 타르타르산 결정
- [0105] 60-100 메시 타르타르산 결정(900g)을 6'' 바닥 스프레이 워스터 인서트, 6'' 컬럼 길이를 가지며 바닥으로 1cm 인 유동층 코터, Glatt GPCG 1 속에 채웠다. 이런 산 결정을 20중량%의 중량 증가를 위해 202.5g의 에틸셀룰로오스(에토셀 프림옵 10cps)과 22.5g의 시트르산 트라이에틸(TEC)의 용액으로 코팅하였다. 가공 조건은 다음과 같다: 원자화 공기 압력: 1.5bar; 노즐 지름: 1.00mm; 바닥 분배판: B; 33±1℃에서 유지된 생성물 온도; 입구 공기 속도: 4-5m/s 및 약 5부터 8g/min으로 증가된 분사 속도. 코팅 후, 비드를 10분 동안 장치에서 건조하여 과량의 잔여 용매를 제거하였다. 20% SR 코팅된 결정은 0.1N HCl에서 용해 검사할 때 1 시간 후 67%의 타르타르산을 방출하였다. 이런 코팅된 결정은 20%의 중량 이득을 위해 95/5 아세톤/물에 용해된 60/25/15의 비율로 EC-10/HP-55/TEC로 코팅하였다. 2 및 4-hr 시간점에서 방출한 타르타르산은 2단계 용해 방법으로 검사할 때 각각 66% 및 93%이었다.
- [0106] **실시예 2:**
- [0107] A. 푸마르산-함유 코어
- [0108] 하이드록시프로필 셀룰로오스(클루셀 LF, 33.3g)를 90/10 변형 SD 3C 190 프로프(proof) 4% 고체의 알콜/물에 첨가하여 격렬히 교반하여 용해하고 그런 후 푸마르산(300g)을 천천히 첨가하여 용해하였다. 6'' 바닥 스프레이 워스터 인서트, 8'' 파티션 컬럼이 장착된 Glatt GPCG 3에 866.7g의 25-30 메시 당 구로 채웠다. 당 구를 푸마르산 용액으로 적층하면서 생성물 온도를 약 33-34℃로 입구 공기 속도를 약 3.5-4.5m/s로 유지하였다. 산 코어를 10분 동안 장치에서 건조시켜 잔여 용매/물을 제거하고 20-30메시 스크린을 통해 체질하였다.
- [0109] B. SR-코팅된 푸마르산 코어
- [0110] 상기의 산 코어(1080g)를 10중량%의 중량 증가를 위해 95/5 아세톤/물에 용해된 90/10의 비율로 108g의 에틸셀룰로오스(EC-10)와 12g의 시트르산 트라이에틸 (TEC)의 용액(7.5% 고체)으로 코팅하였다.
- [0111] C. SR-코팅된 산 코어를 포함하는 다이파이리다몰 IR 비드
- [0112] 다이파이리다몰(225g)을 폴리바이닐파이롤리돈 포비돈 K-29/32(25g)의 수용액에 천천히 첨가하여 약물을 용해하였다. SR-코팅된 산 코어를 Glatt GPCG3에서 약물 용액으로 코팅하고, 약물-적층 비드에 Opadry Clear(약 2중량% 증가)의 보호 실-코트에 제공하여 17.29중량%의 약물량을 가진 IR 비드를 형성하였다.
- [0113] D. 다이파이리다몰 SR 비드
- [0114] 상기의 다이파이리다몰 IR 비드(1080g)를 5-10중량%로 90/10 EC-10/TEC(시트르산 트라이에틸)의 용액(7.5% 고체)을 분사하여 장벽-코팅(SR 코팅)하고 10분 동안 Glatt에서 건조시켜 과량의 잔여 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여 형성된 모든 주름을 제거하였다.
- [0115] E. 다이파이리다몰 TPR 비드
- [0116] 실시예 2D의 7% 코팅제를 가진 다이파이리다몰 SR 비드(1080g)를 약 20%의 중량 증가를 위해 50/35/15의 비율로 EC-10/HP-55(하이프로멜로스 프탈산염)/TEC(시트르산 트라이에틸)의 지연 시간 코팅막으로 추가로 코팅하였다.
- [0117] TPR 비드를 동일한 온도에서 Glatt에서 건조하여 잔여 용매를 제거하고 체질하였다. 도 5는 다이파이리다몰 TPR 비드로부터의 다이파이리다몰의 방출 형태를 도시한다.
- [0118] **실시예 3:**
- [0119] A. 푸마르산-함유 코어
- [0120] 하이드록시프로필 셀룰로오스(클루셀 LF, 20g)를 90/10 변형 SD 3C 190 검사 4% 고체의 알콜/물에 첨가하면서 격렬히 교반하여 용해하고 그런 후 푸마르산(200g)을 천천히 첨가하여 용해하였다. 6'' 바닥 스프레이 워스터 인서트, 8'' 파티션 컬럼이 장착된 Glatt GPCG 3에 780g의 25-30 메시 당 구로 채웠다. 당 구를 실시예 1에서 개시된 대로 푸마르산 용액으로 적층하였다. 산 코어를 10분 동안 장치에서 건조시켜 잔여 용매/수분을 제거하고 20-30메시 스크린을 통해 체질하였다.
- [0121] B. SR-코팅된 푸마르산 코어
- [0122] 상기의 산 코어(900g)를 10중량%의 중량 증가를 위해 95/5 아세톤/물에 용해된 90/10의 비율로 90g의 에틸셀룰로오스(EC-10)와 10g의 시트르산 트라이에틸 (TEC)의 용액(7.5% 고체)으로 코팅하였다.

- [0123] C. 라모트리진 IR 비드
- [0124] 라모트리진(162g)을 클루셀 LF(13g)의 수용액에 천천히 첨가하여 약물을 용해하였다. 상기의 SR-코팅된 산 코어(900g)를 Glatt GPCG 3에서 약물 용액으로 코팅하고 약물-적층 비드를 OPadry Clear(약 2중량% 증가)의 보호 실-코트에 제공하고 Glatt에서 건조시켜 IR 비드를 형성하였다.
- [0125] D. 라모트리진 SR 비드
- [0126] 라모트리진 IR 비드를 3-5중량%로 70/30 EC-10/TEC의 용액(7.5% 고체)을 분사하여 장벽-코팅하고 10분 동안 동일한 온도에서 Glatt GPCG 3에서 건조시켜 과량의 잔여 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여 형성된 모든 주름을 제거하였다.
- [0127] \*E. 라모트리진 TPR 비드
- [0128] 5% 코팅제를 가진 라모트리진 SR 비드를 약 10-15%의 중량 증가를 위해 42.5/42.5/15의 비율로 EC-10/HP-55/TEC의 지연 시간 코팅막으로 추가로 코팅하였다. TPR 비드를 Glatt에서 건조하여 잔여 용매를 제거하고 20메시 체를 통해 체질하였다.
- [0129] F. 라모트리진 MR 캡슐, 50mg:
- [0130] 경질 젤라틴 캡슐을 35/40/25의 비율로 IR 비드, SR 비드(30% 코팅) 및 TPR 비드(10% 코팅)를 채웠다.
- [0131] **실시예 4:**
- [0132] A. 장벽-코팅된 타르타르산 결정
- [0133] 60-100메시 타르타르산 결정(900g)을 변형 SD 3C 190 프로프(proof) 4% 고체의 알콜/물에 용해된 90/10의 비율로 푸마르산(90g)과 10g의 클루셀 LF의 용액으로 Glatt GPCG 3에서 코팅하였고 상기 실시예에서 개시한 대로 30중량%의 증가를 위해 7.5% 고체로 95/5 아세톤/물에 용해된 65/20/15의 비율로 EC-10/HP-55/TEC로 추가 코팅하였다.
- [0134] B. 라모트리진 IR 비드
- [0135] 라모트리진(540g)을 클루셀 LF(60g)의 수용액에 천천히 첨가하여 약물을 균질하게 분산하였다. 상기의 SR-코팅된 산 코어(900g)를 Glatt GPCG3에서 약물 현탁액으로 코팅하고 약물-적층 비드를 OPadry Clear(약 2중량% 증가)의 보호 실-코트에 제공하고 Glatt에서 건조시켜 IR 비드를 형성하였다.
- [0136] C. 라모트리진 SR 비드
- [0137] 라모트리진 IR 비드(800g)를 5-10중량%의 중량 증가를 위해 85/15 EC-10/TEC의 용액(7.5% 고체)을 분사하여 SR 코팅하였다. SR 비드를 10분 동안 동일한 온도에서 Glatt에서 건조시켜 과량의 잔여 용매를 제거하고 건조된 비드를 체질하여 형성된 모든 주름을 제거하였다.
- [0138] D. 라모트리진 TPR 비드
- [0139] 라모트리진 SR 비드를 약 10-20%의 중량 증가를 위해 45/40/15의 비율로 EC-10/HP-55/TEC의 지연 시간 코팅막으로 추가로 코팅하였다.
- [0140] F. 라모트리진 MR 캡슐, 50mg:
- [0141] 경질 젤라틴 캡슐을 35/40/25의 비율로 IR 비드, SR 비드(5% 또는 10% 코팅) 및 TPR 비드(10% 또는 20% 코팅)를 채웠다
- [0142] **실시예 5:**
- [0143] A. 푸마르산-함유 코어
- [0144] 하이드록시프로필 셀룰로오스(클루셀 LF, 33.3g)를 90/10 190 프로프(proof) 4% 고체의 알콜/물에 첨가하면서 격렬히 교반하여 용해하고 그런 후 푸마르산(300g)을 천천히 첨가하여 용해하였다. 6" 바닥 스프레이 워스터 인서트, 8" 파티션 컬럼이 장착된 Glatt GPCG 3에 866.7g의 60-80 메시 당 구로 채웠다. 당 구를 푸마르산 용액으로 적층하면서 생성물 온도를 약 33-34℃로 입구 공기 속도를 약 3.5-4.5m/s로 유지하였다. 산 코어를 10분 동안 장치에서 건조시켜 잔여 용매/물을 제거하고 40-80메시 스크린을 통해 체질하였다.

- [0145] B. SR-코팅된 푸마르산 코어
- [0146] 상기의 산 코어(800g)를 10% 내지 20%의 중량 증가를 위해 95/5 아세톤/물에 용해된 90/10의 비율로 108g의 에틸셀룰로오스(EC-10)와 20g의 시트르산 트라이에틸 (TEC)의 용액(7.5% 고체)으로 코팅하였다.
- [0147] C. 카베딜올 IR 비드
- [0148] 하이드록시프로필 셀룰로오스(클루셀 LF, 77.8g)를 정제수(6% 고체)에 천천히 첨가하면서 강하게 교반하여 용해하고 카베딜올(700g)을 천천히 첨가하면서 분산하여 약물을 균질하게 분산하였다. 상기 SR-코팅된 산 코어(900g)를 Glatt GPCG3에서 약물 분산액으로 코팅하고, 약물-적층 비드에 Opadry Clear(약 2중량% 증가를 위해 34.2g)의 보호 실-코트에 제공하여 IR 비드를 형성하였다.
- [0149] D. 카베딜올 SR 비드
- [0150] 상기의 카베딜올 IR 비드(1080g)를 5중량%로 90/10 EC-10/TEC의 용액(7.5% 고체)을 분사하여 장벽-코팅(SR 코팅)하고 10분 동안 Glatt에서 건조시켜 과량의 잔여 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여 형성된 모든 주름을 제거하였다.
- [0151] E. 카베딜올 TPR 비드
- [0152] 카베딜올 SR 비드를 약 10-20%의 중량 증가를 위해 50/35/15의 비율로 EC-10/HP-55/TEC의 지연 시간 코팅막으로 추가로 코팅하였다. TPR 비드를 Glatt에서 건조하여 잔여 용매를 제거하고 20메시 체를 통해 체질하였다. 도 6은 카베딜올 TPR 비드의 방출 형태를 도시한다.
- [0153] F. 테스트-마스킹 IR 비드
- [0154] 상기에서 얻은 IR 비드를 약 10-20중량%의 중량 증가를 위해 48.5/24/27.5 아세톤/IPA/물에 용해된 50/50 EC-10/Eudragit E 100으로 코팅하였다.
- [0155] G. 빠르게-분산가능한 미세과립
- [0156] 만니톨과 같은 당 알콜 및 크로포비돈과 같은 분해제를 포함하는 빠르게 분산가능한 미세과립은 2005년 10월20일 발행된 공동 출원된 미국특허출원 제 U.S. 2005/0232988에 개시된 방법에 따라 제조하였고, 이의 내용은 참조로 본 발명에 포함된다. 대략 20 $\mu$ m이하의 평균 입자 크기를 가진 D-만니톨(152kg)을 높은 전단력의 과립기(벡터로부터 GMX 600)에서 8kg의 가교된 포비돈(크로스포)과 혼합하고 정제수(대략 32kg)로 과립화하고 쿠아드로의 코밀(Comil)을 사용하여 약 0.8% 미만의 LOD(건조시 손상)를 위해 트레이 건조하였다. 건조된 과립을 체질하고 거대 물질을 밀삭하여 대략 175-300 $\mu$ m의 평균 입자 크기를 가진 빠르게 분산가능한 미세과립을 생산하였다.
- [0157] H. 카베딜올 CR ODT
- [0158] 빠르게 분산가능한 미세과립을 TPR 비드, SR 비드, 테스트-마스킹 IR 비드 및 향료, 스위트너와 같은 다른 약학적으로 허용가능한 성분 및 2:1의 빠르게 분산가능한 미세과립 대 다중코팅 카베딜올 비드의 비율로 추가 분해제를 압축을 위한 균질하게 분산된 혼합물을 얻기 위해 충분한 시간 동안 트윈 쉘 V-블렌더에서 혼합하였다. 카베딜올로서 35/40/25의 비율로 테스트-마스킹 비드, SR 비드 및 TPR 비드를 포함하는 정제는 약 5-7kP의 평균 경도로 외부 윤활 시스템이 장착된 생산 스케일 정제 프레스를 사용하여 압축하였다. 이렇게 생산된 50mg의 카베딜올 MR ODT는 코팅된 카베딜올 비드를 포함하는 구강에서 빠르게 분해되어 부드럽고, 쉽게 삼키기 쉬운 현탁액을 생산하며 일일 1회 복용 요법에 적절한 목표 형태(target profile)를 제공하였다.
- [0159] **실시예 6:**
- [0160] A. 푸마르산-함유 코어
- [0161] 하이드록시프로필 셀룰로오스(클루셀 LF, 53.6g)를 90/10 190 프로프(proof) 4% 고체의 알콜/물에 첨가하면서 격렬히 교반하여 용해하고 그런 후 푸마르산(482.1g)을 천천히 첨가하여 용해하였다. 9" 바닥 스프레이 워스터 인서트, 10" 파티션 컬럼이 장착된 Glatt GPCG 5에 3750g의 25-30 메시 당 구로 채웠다. 당 구를 푸마르산 용액으로 적층하면서 생성물 온도를 약 33-35 $^{\circ}$ C 및 분사 속도를 8-60mL/min으로 유지하였다. 산 코어를 10분 동안 장치에서 건조시켜 잔여 용매/물을 제거하고 40-80메시 스크린을 통해 체질하였다.
- [0162] B. SR-코팅된 푸마르산 코어
- [0163] 상기의 산 코어(3750g)를 5중량%의 중량 증가를 위해 95/5 아세톤/물에 용해된 90/10의 비율로 177.6g의 에틸셀

를로오스(EC-10)와 19.7g의 시트르산 트라이에틸 (TEC)의 용액(7.5% 고체)으로 코팅하였다.

[0164] C. 염산 온단세트론 이수화물 IR 비드

[0165] 하이드록시프로필 셀룰로오스(클루셀 LF, 77.8g)를 50/50 190 프로프 알콜/물(5% 고체로 4247.4g 알콜 + 4247.4g 물)에 천천히 첨가하면서 강하게 교반하여 용해하고 온단세트론 HCl(402.8g)을 천천히 첨가하면서 분산하여 약물을 용해하였다. 상기 SR-코팅된 산 코어(3500g)를 Glatt GPCG 5에서 약물 용액으로 코팅하고, 약물-적층 비드에 Pharmacoat 603의 보호 실-코트(약 2% 중량 증가를 위해 80.5g)를 제공하고 Glatt에서 건조하여 IR 비드(배치 크기: 4028g)를 형성하였다.

[0166] D. 염산 온단세트론 SR 비드

[0167] \*염산 온단세트론 IR 비드(3500g)를 5중량%로 90/10 EC-10/TEC의 용액(7.5% 고체)을 분사하여 장벽-코팅(SR 코팅)하고 10분 동안 동일한 온도로 Glatt에서 건조시켜 과량의 잔여 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여 형성된 모든 주름을 제거하였다.

[0168] E. 염산 온단세트론 TPR 비드

[0169] 염산 온단세트론 TPR 비드를 약 20 내지 45중량%의 중량 증가를 위해 60.5/25/14.5의 비율로 EC-10/HP-55/TEC의 지연 시간 코팅막으로 추가로 코팅하였다. TPR 비드를 Glatt에서 건조하여 잔여 용매를 제거하고 30메시 체를 통해 체질하였다. 유도 밀봉 HDPE 병에 포장된 TPR 비드를 ICH 가이드라인을 통해 안정성에 대해 평가하였다. 도 7은 6달 동안 증가된 안정성(즉, 40°C/75%RH에서)에 대해 TPR 비드에 대해 발생한 약물 방출 형태를 나타낸다. 표 2는 본 발명의 제제는 물리적 및 화학적으로 안정하다는 것을 증명한다.

**표 2**

[0170] 유도-밀봉 HDPE 병에서 다중코팅 TPR 비드의 용해도(로트#1117-NHV-0009)

시간-점 (달)	설명	평균 측정 (레이블 클레임의 %)	수분 (%)	총 불순도 (%)
최초	화이트 내지 오프-화이트, 구형, 자유 유동 비드	100.6	1.25	0.09
ACC에서 1달	상기와 같음	100.6	1.02	0.14
ACC에서 2달	상기와 같음	98.3	0.89	0.00
ACC에서 3달	상기와 같음	97.5	1.04	0.115
ACC에서 6달	상기와 같음	96.9	1.4	0.109

[0171] 실시예 7(비교예):

[0172] A. 당 구상에 적층된 카베딜을 IR 비드

[0173] 하이드록시프로필 셀룰로오스(클루셀 LF, 77.8g)를 90/10 190 프로프 알콜/물(6% 고체에서 11667g 알콜 + 1296g 물)에 천천히 첨가하면서 강하게 교반하여 용해하고 카베딜(700g)을 천천히 첨가하면서 분산하여 약물을 용해하였다. 25-30 메시 당 구(900g)를 Glatt GPCG 3에서 약물 용액으로 코팅하고 약물-적층 비드에 Opadry Clear(약 2중량% 증가를 위해 34.2g)의 보호 실-코트에 제공하여 IR 비드를 형성하였다(배치 크기:1712g).

[0174] B. 카베딜을 SR 비드

[0175] 상기의 카베딜을 IR 비드(800g)를 15중량%로 80/10 EC-10/TEC의 용액(6% 고체)을 분사하여 장벽-코팅(SR 코팅)하고 10분 동안 Glatt에서 건조시켜 과량의 잔여 용매를 제거하였다. 5%, 7.5% 및 10% 코팅 샘플을 모았다. 건조된 비드를 체질하여 형성된 모든 주름을 제거하였다. 5% 및 10% 코팅된 SR 비드의 용해 검사는 유기산 코어를 혼합하는 효과를 증명한다.

[0176] C. 분말 X-레이 회절

[0177] 분말 X-레이 회절 패턴은 실시예 6의 푸마르산, 카베딜을, SR 코팅된 푸마르산 비드, 카베딜을 IR 비드, SR 비드 및 TPR 비드에 대해 발생시켰다. 이런 X-레이 패턴의 분석은 카베딜이 IR에 존재하고 포름산염이 아닌 최초 결정 상태로 TPR 비드에 존재한다는 것을 증명하였다.

- [0178] **실시예 8:**
- [0179] A. 푸마르산-함유 코어
- [0180] 푸마르산-함유 코어(5.4중량%의 푸마르산 양)를 상기한 방법에 의해 제조하였다.
- [0181] B. SR-코팅된 푸마르산-함유 코어
- [0182] 상기 푸마르산 코어(3750g)를 10%의 중량 증가를 위해 98/2 아세톤/물(6% 고체)에 용해된 60/40의 비율로 EC-10 및 PEG 400(B.1) 또는 가소제로서 90/10의 비율로 TEC(B.2)의 용액으로 코팅하였다.
- [0183] C. 염산 온단세트론 IR 비드
- [0184] 상기 B.1 및 B.2로부터의 염산 온단세트론 IR 비드를 실시예 3C에 개시된 대로 제조하였다. 약물-적층 비드에 2%의 중량 증가를 위해 Pharmacoat 603(하이프로멜로스 2910; 3cps)를 제공하였다.
- [0185] D. 염산 온단세트론 SR 비드
- [0186] 염산 온단세트론 IR 비드(1080g)를 10%의 중량 증가를 위해 98/2 아세톤/물(7.5% 고체)에 용해된 60/40의 비율로 EC-10 및 PEG 400(D.1) 또는 가소제로서 90/10의 비율로 TEC(D.2)의 용액으로 장벽 코팅(SR 코팅)하고 10분 동안 동일한 온도로 Glatt에서 건조하여 과량의 잔류 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여 형성된 모든 주름을 제거하였다.
- [0187] E. 염산 온단세트론 TPR 비드
- [0188] 상기 D.1 및 D.2로부터의 염산 온단세트론 TPR 비드를 50중량%의 중량 증가를 위해 90/10 아세톤/물(7.5% 고체)에 용해된 45.5/40/14.5(E.1 - 로트#1084 - 066), 50.5/35/14/5(E.2 - 로트#1117 - 025) 및 60.5/25/14.5의 3가지 비율로 EC-10/HP-55/TEC의 지연 시간 코팅막으로 추가로 코팅하였다. TPR 비드를 Glatt에서 건조하여 잔여 용매를 제거하고 18메시 체를 통해 체질하였다. 도 8은 3가지 다른 비율(E.1, E.2 및 E.3)로 EC-10/HP-55/TEC로 코팅된 TPR 비드로부터의 염산 온단세트론에 대한 방출 형태를 도시한다. 더욱 구체적으로, 도 8은 다음 제제에 대한 방출 형태를 도시한다:
- [0189] (1) TPR 비드 로트#1084-066 - EC-10.HP-55/TEC의 코팅제는 50중량%로 45.5/40/14.5의 비율로 10중량%로 60/40 EC-10/PEG 400으로 코팅된 IR 비드 상에 도포되고 IR 비드(90/10 온단세트론/PVP로 적층한 5% 약물)는 10%로 60/40 EC-10/PEG 400로 코팅된 푸마르산 코어(산/클루셀에 의해 당 구에 4% 적층)를 포함한다.
- [0190] (2) TPR 비드 로트#1117-025 - EC-10.HP-55/TEC의 코팅제는 50중량%로 50.5/35/14.5의 비율로 10중량%로 90/10 EC-10/TEC로 코팅된 IR 비드 상에 도포되고 IR 비드(90/10 온단세트론/클루셀 LF로 적층한 6% 약물)는 10%로 90/10 EC-10/TEC로 코팅된 푸마르산 코어(산/PVP에 의해 당 구에 적층)를 포함한다.
- [0191] (3) TPR 비드 로트#1117-044 - EC-10.HP-55/TEC의 코팅제는 50중량%로 60.5/25/14.5의 비율로 10중량%로 90/10 EC-10/TEC으로 코팅된 IR 비드 상에 도포되고 IR 비드(90/10 온단세트론/클루셀 LF로 적층한 6% 약물)는 10%로 90/10 EC-10/TEC로 코팅된 푸마르산 코어(산/PVP에 의해 당 구에 적층)를 포함한다.
- [0192] **실시예 9:**
- [0193] A. 개념 증명 검사 제제
- [0194] 염산 온단세트론 IR 비드(PE364EA0001) 및 TPR 비드(30%의 지연 시간 코팅제를 가진 로트#PE366EA0001, 45%의 지연 시간 코팅제를 가진 로트#PE367EA0001, 및 50%의 지연 시간 코팅제를 가진 로트#PE368EA0001)를 35%/65%의 비율로 경질 젤라틴 캡슐로 보호하여, bid(일일 2회) 복용된 시판되는 Zofran<sup>®</sup> 8mg(온단세트론)와 비교하여 인간에서 실험적인 생체이용도 연구를 위한 16mg의 MR(변형-방출) 캡슐을 생산하였다.
- [0195] B. 개념 증명 인간 PK 연구
- [0196] 7일의 장 세척 18 내지 55세의 건강한 지원자인 한 12명의 코카서스인 남자, 4-암 크로스오버 실험적 POC(개념 증명) 연구를 수행하였다. 각 지원자는 하루 금식(적어도 12시간) 후 8AM에 250mL의 증류 미네랄 수인 1회 검사 제제(16mg) A(PF380EA0001), B(PF381EA0001), 또는 C(실시예 4의 PF382EA0001)를 복용하고 8AM 및 4:30PM에서 2회 Zofran<sup>®</sup> (8mg) 복용하고 점심은 11AM에 제공하였다. 0(선-복용), 20분, 40분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8.5시간(2회 복용전), 9시간 10분, 9.5시간, 10시간, 10.5시간, 11.5시간, 12.5시간, 14.5

시간, 17시간, 20시간, 22시간, 24시간 및 36시간에 혈액 샘플을 채취하였다. 도 9는 평균 혈장 농도-시간 를 성취되었다는 것을 증명한다. 도면은 검사 제제 A(PE280EA001), B(PF381EA0001), 및 C(PF382EA0001)의 혈장 형태는 서방형 제제의 특징을 나타내는 나타내는데, 즉, 뚜렷한 반감기가 조프란보다 현저하게 길다. 검사 제제의 AUC 또는  $C_{max}$ 는 조프란(즉, 조프란의  $\pm 25\%$  내의 AUC 및  $C_{max}$  대략 70%)의 것으로부터 실질적으로 벗어나지 않는다. 조프란 8mg에 대한 실제  $C_{max}$ 는 예상된 24ng/mL와 비교해서 30ng/mL인 반면 IR 성분에 대한 실제  $C_{max}$ 는 정상일 때 약 24ng/mL이었다. 대략 조프란 8mg 시도(2회 복용)의 대략 70%가 24시간 후에 흡수되었다. 검사 제제 A 내지 C는 약 15-16시간에 교차점까지 예상되는 트렌드 포스트-복용을 나타내었다; 그런 후에, 제제 C는 예상 행동과 반대로 낮은 혈장 농도-시간 도표를 나타내었다.

**실시예 10:**

A. SR-코팅된 타르타르산 결정

60-100메시 타르타르산 결정을 실시예 2B에 개시된 대로 장벽 코팅하였다.

B. 카베딜올 IR 비드(약물량: 40.9% w/w)

IR 비드는 실시예 5에 개시된 대로 제조하였다.

C. 카베딜올 SR 비드

상기에서 얻은 IR 비드는 5-10%의 중량 증가를 위해 90/10 EC-10/TEC로 SR 코팅하였다.

D. 카베딜올 TPR 비드

5% 코팅제를 가진 코팅된 카베딜올 SR 비드는 약 30중량%의 중량 증가를 위해 50/35/15의 비율로 EC-10/HP-55/TEC의 지연 시간 코팅제로 코팅하였다.

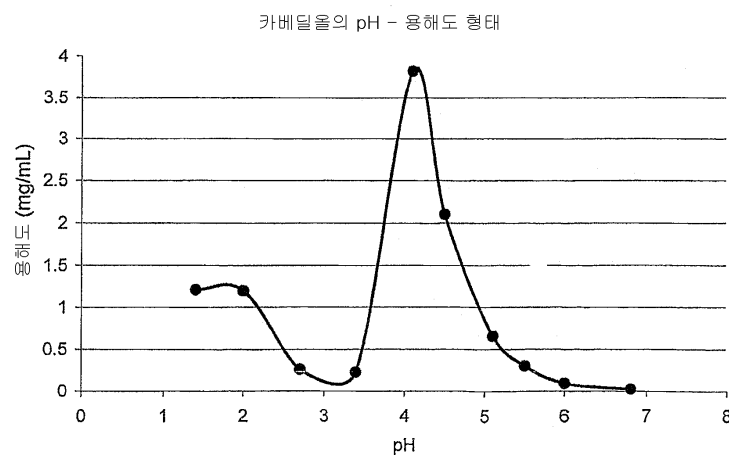
E. 카베딜올 CR 캡슐, 50mg

경질 젤라틴 캡슐은 35/40/25의 비율로 IR 비드, SR 비드(5% 또는 10% 코팅제) 및 TPR 비드(30% 코팅제)로 충전하였다.

이런 증거들에 의해, 활성 약학적 성분의 도포 전에 pH-의존성 용해도 형태(즉, GI 유체에서 최대 용해도와 비교해서 약 2등급 정도 장 pH 6.8에서 용해도의 감소를 나타냄)를 나타내는 약 염기성 약물을 위한 용해제와 같은 유기산 및 산의 기능성 코팅제의 혼합은 버퍼의 고갈 전에 지연 시간의 바람직하나 완전한 약물 방출 형태에 대한 상당한 효과를 가지는 것이 명백하다. 게다가, 활성 약학적 성분은 GI관에서 흡수를 위해 방출되기 전까지 고체 제형에 변하지 않은 형태로 존재한다.

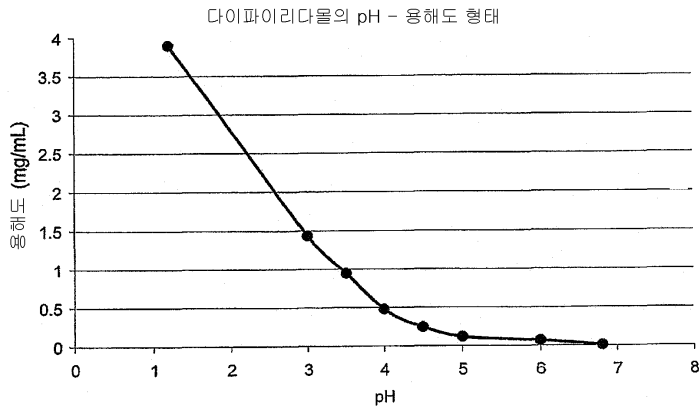
**도면**

**도면1b**

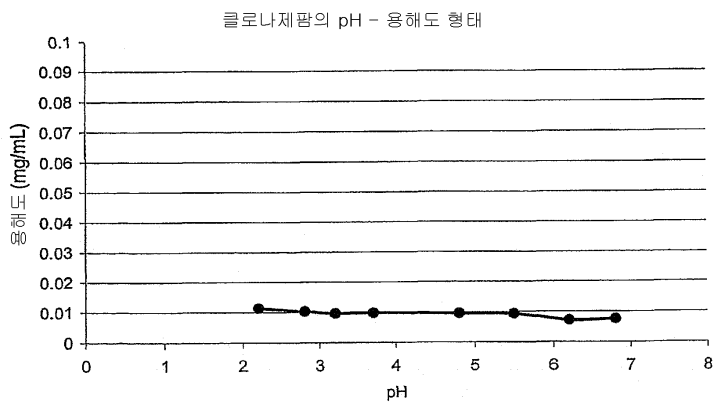




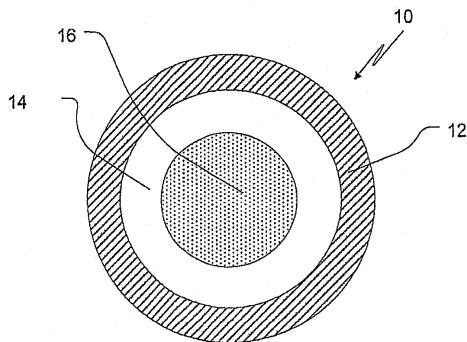
도면1c



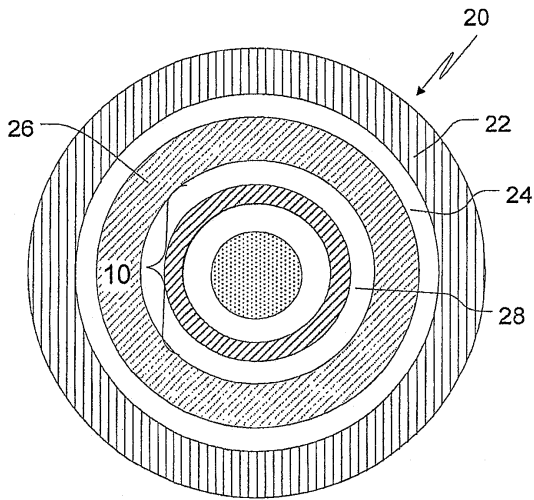
도면1d



도면2

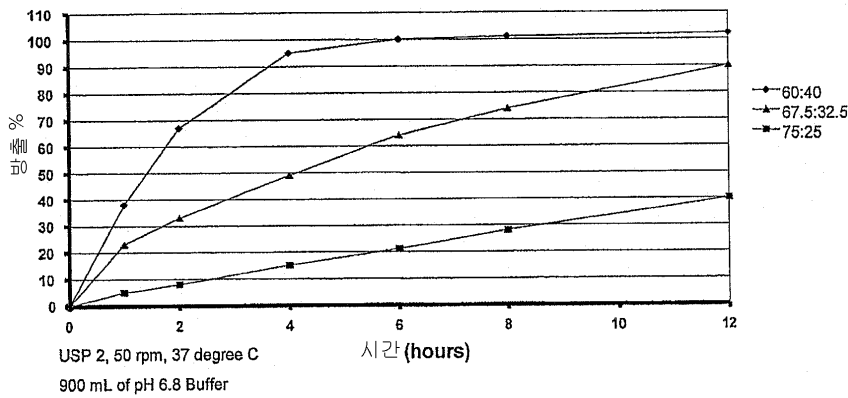


도면3



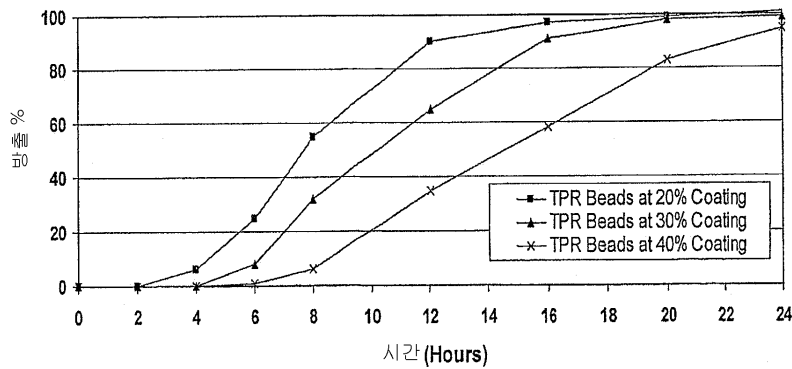
도면4

다른 비율로 10%EC10:PEG400으로 코팅된 40-80 메시 푸마르산 결정의 용해 형태



도면5

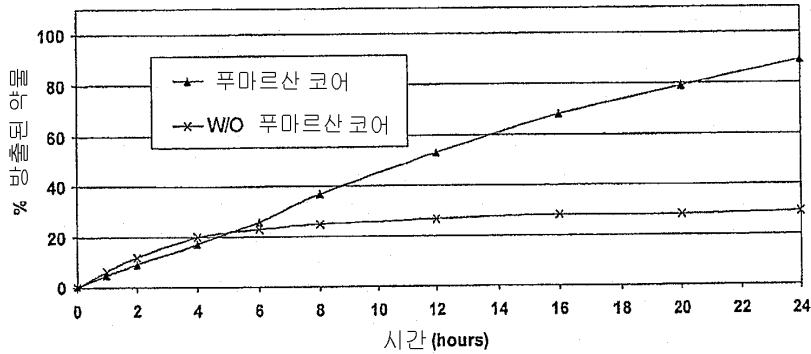
다이파이리다올 TPR 비드로부터의 다이파이리다올의 방출 형태



USP Apparatus 2 (Paddles @ 50 rpm, 37°C,  
700 mL of 0.1N HCl (first 2 hrs) followed by  
testing in 900 mL of pH 6.8

도면6

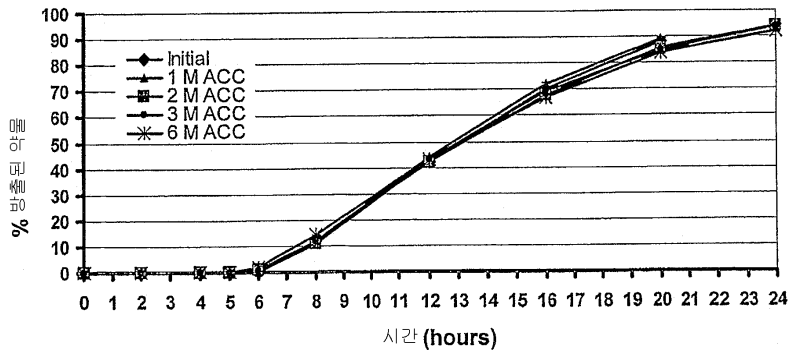
푸마르산 코어를 갖는 TPR 비드 및 푸마르산 코어를 갖지 않는 SR 비드로부터의 카베딜올의 방출 형태



USP Apparatus 2 (Paddles @ 50 rpm, 37°C, 900 mL pH 6.8)

도면7

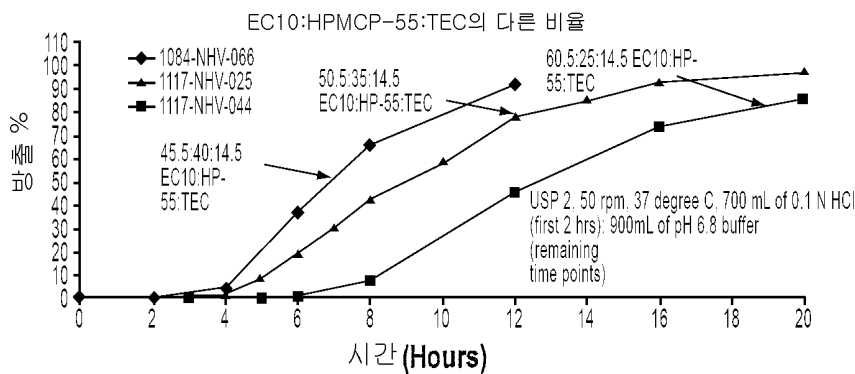
온단세트론 HCl TPR 비드의 약물 방출 형태  
(유도-밀봉된 HDPE 병에 저장된 배치 1117-NHV-099)



USP 2, 50 rpm, 37°C, 700 mL of 0.1 N HCl (first 2 hrs);  
add 200 mL of modifier to pH 6.8 buffer (remaining time-)

도면8

50% 코팅제 두께에서 온단세트론 HCl TPR 비드의 용해 형태



도면9

참조 대 3개 유란드 검사 제제의 24시간의 혈장 형태

