

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 9/36

A61K 9/30

A61K 9/24

(11) 공개번호 10-2005-0088311

(43) 공개일자 2005년09월05일

(21) 출원번호 10-2005-7010547

(22) 출원일자 2005년06월10일

번역문 제출일자 2005년06월10일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2003/005629

(87) 국제공개번호 WO 2004/052343

국제출원일자 2003년11월28일

국제공개일자 2004년06월24일

(30) 우선권주장 60/432,860 2002년12월11일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 키드로, 마크, 브라이언
미국 97701 오레곤주 밴드 체로키 레인 63274
프리에슨, 드웨인, 토마스
미국 97702 오레곤주 밴드 커런트 웨이 60779
헤르빅, 스콧, 맥스
미국 06340 코넥티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
나이팅게일, 제임스, 알랜, 슈라이버
미국 97701 오레곤주 밴드 산타 크루즈 62900
옥사넨, 신시아, 앤
미국 06340 코넥티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
웨스트, 제임스, 블레이어
미국 97701 오레곤주 밴드 엔.더블유. 잭슨빌 애비뉴 1511

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 있음

(54) 고지방 환경 내로의 활성 물질의 조절-방출

요약

본 발명은 고지방 식사 후의 인간 위장관과 같은 고지방 사용 환경에 투여될 수 있는 조절 방출 전달 조성물을 제공한다. 전달 조성물은 비대칭성 폴리머 막에 의해 둘러싸인 코어로 구체화된다. 바람직한 구체예에서, 비대칭성 폴리머 막은 셀룰로즈 아세테이트이다.

색인어

조절 방출, 고지방 환경, 식이성 지방, 비대칭성 코팅, 활성 물질-함유 코어, 삼투성 투약형, 하이드로겔-구동된 장치, 확산 장치

명세서

기술분야

본 발명은 고-지방 식사의 소비에 의해서 제공된 것과 같은 고지방 환경 내로의 활성 물질의 조절-방출, 및 더욱 특히 이러한 조절-방출을 위해서 본 발명에서 사용된 조성물 및 전달 장치에 관한 것이다.

배경기술

약제학적 문헌들은 유익한 물질들을 투여하기 위한 전달 시스템으로 가득 차 있다. 이러한 전달 시스템의 변화된 디자인들은 예를 들어, 원하는 흡수, 생체이용률, 및 유익한 물질 (본 명세서에서는 또한, "약제학적" 또는 "활성" 물질 또는 간단하게 "약물"로서 언급된다)이 투여되는 경로에 있어서의 차이뿐만 아니라, 환자의 수용성을 증가시키고, 그의 작용 부위에 전달되는 활성 물질의 유효성을 증진시키고, 예를 들어 최고 혈중 농도를 제한함으로써 부작용을 최소화시키고자 하는 시도를 반영하는 것이다.

약제학적 및 의학적 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 인식되고 있는 바와 같이, 경구 투여는 종종, 예를 들어 정맥 내, 피하 및 근육내와 같은 투여의 다른 경로보다 환자에 대해서 더욱 편리하고 비용이 저렴한 경향이 있다면 투여의 바람직한 방식이다. 더구나, 삼키는 일은 주사하는 것에 비해서 대부분의 환자에게 훨씬 더 어필하는 경향이 있으며, 따라서 투약 레지멘 (dosing regimen)에 대한 순응성을 더 보장할 수 있을 것으로 보인다.

지속적-, 연장- 또는 장기간-방출이 가능한 투약형 또는 경구적 약물-전달 시스템은 종종 즉시-방출 제제에 비해서 유익한 물질을 더 다량 함유하며, 일반적으로 그들로부터 전달되는 유익한 물질의 더욱 균일한 흡수를 제공하도록 디자인된다. 이러한 투약형은 본 발명에서 총괄적으로 "조절 방출" 투약형이라 부른다.

이러한 조절-방출 투약형은 본 기술분야에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, 유익한 물질을 코어 입자, 비드 또는 정제에 혼합시키고, 이것을 약물 방출의 속도를 조절하는 폴리머로 코팅한다. 방출 메카니즘은 비-다공성 코팅을 통한 약물의 확산, 다공성 코팅을 통한 약물의 확산, 코팅을 통한 물의 유입에 의해서 조절된 약물의 삼투성 팽창, 코어 부형제의 팽윤에 의하여 코팅 내의 전달 포트를 통한 코어 내용물의 배출, 매트릭스를 통한 침식 또는 이들 메카니즘의 조합을 포함한다. 막 코팅은 다공성이거나 비-다공성일 수 있거나, 코팅 과정 중이나 코팅 과정 후에 형성된 전달 포트를 함유할 수 있거나, 또는 사용 환경에서 형성될 수도 있다. 조절 방출 전달 시스템의 예는 다음의 특허들에 기술되어 있다: US 5,616,345, US 5,505,962, US 5,354,556, US 5,567,441, US 5,728,402, US 5,458,887, US 5,736,159, US 4,801,461, US 5,718,700, US 5,540,912, US 5,612,059, US 5,698,220, US 4,285,987, US 4,203,439, US 4,116,241, US 4,783,337, US 4,765,989, US 5,413,572, US 5,324,280, US 4,851,228, US 4,968,507 및 US 5,366,738.

속도-조절막에 의해서 둘러싸인 약물-함유 코어로 구성된 조절 방출 투약형은 두개의 광범한 카테고리로 분류될 수 있다: 확산 전달 장치 및 삼투성 전달 장치. 확산 전달 장치의 경우에, 활성 물질은 코어로부터 폴리머 막을 통해서 주변 매질 내로 투과함으로써 장치로부터 방출되며, 여기에서 투과를 위한 일차 구동력은 투약형의 내부와 외부 사이의 약물 농도 차이이다. 방출 속도는 막 두께, 막 면적, 막 투과성, 투약형 내부에서의 약물 농도 및 용해도, 및 장치 기하학에 따라 좌우된다. 막은 치밀하거나 다공성일 수도 있다. 삼투성 전달 장치의 경우에는, 삼투제 (수-팽윤성 친수성 폴리머 또는 오스모젠 (osmogen) 또는 오스마젠트 (osmagent))가 장치 코어 내에 포함되고, 코어는 반투과성 막으로 코팅된다. 막은 막 형성 중에, 코팅 공정 이후에, 또는 동일계 내에서 형성된 하나 또는 그 이상의 전달 포트를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 전달 포트는 직경이 0.1 내지 3 mm인 단일의 큰 포트로부터 코팅 내의 포어로 구성될 수 있는 다수의 작은 전달 포트까지의 범위일 수 있다. 코어 내부의 삼투제는 물을 반투과성 코팅을 통해서 코어 내로 끌어들이고, 수-팽윤성 친수성 폴리머를 함유하는 코어의 경우에, 코어는 코팅을 통해서 물을 흡수하여 수-팽윤성 조성물을 팽윤시키고 코어 내부의 압력을 증가시키고, 약물-함유 조성물을 유동화시킨다. 코팅은 그대로 유지되기 때문에, 약물-함유 조성물은 코팅 내의 하나 또는 그 이상의 전달 포트 또는 공극을 통해서 사용 환경 내로 배출된다. 오스모젠을 함유하는 코어의 경우에는, 물이 삼투압에 의해서 장치 내로 끌어들이어진다. 물의 흡수에 의해서 야기된 용적의 증가는 코어 내부의 정수압 (hydrostatic pressure)을 상승시킨다. 이 압력은 약물-함유 용액 또는 현탁액이 막 공극 또는 전달 포트를 통해서 장치 외부로 유동함으로써 이완된

다. 따라서, 수-팽윤성 폴리머 또는 오스모젠을 함유하는 장치로부터의 용적-유량 (volume-flow rate)은 막을 통한 코어의 물 유입의 속도에 따라 좌우된다. 다공성, 비대칭성, 대칭성 또는 상 반전 막을 사용하여 물 유입의 속도, 다음에는 삼투성 조절 방출 장치를 위한 약물 방출의 속도를 조절할 수 있다.

이러한 경구용 약물-전달 조성물은 필수적으로 적어도 몇 시간 동안은 위장관액 내에 존재하며, 이러한 체액 내에서의 이러한 장기간의 체류의 결과로 조성물은 적합하게 디자인되지 않는 한은 이러한 체액 및 그의 성분들에 의해서 영향을 받을 수 있다.

사용 환경에서, 즉 위장관액 및 이러한 체액의 성분들에 의한 조절-방출 경구-투약형의 조기 분해, 용해 또는 분해는 유익한 물질의 조절되지 않은 (목적하는 것에 비해서 더 빠르거나 더 느린) 방출을 야기시킬 수 있다. 따라서, 위장관액과 같은 환경에 장기간 액침됨에도 불구하고, 그들의 성능을 실질적으로 유지하는 이러한 조절-방출 조성물을 포함하는 물질을 개발하고자 하는 노력이 계속되었다. 이상적으로는, 약물 방출은 GI액의 조성에서의 변화와는 무관할 것이다.

선행기술은 코어로부터의 활성 물질의 방출을 조절하는 코팅을 형성시키기 위해서 사용될 수 있는 다양한 폴리머를 열거하고 있다 (참조예: US 5,616,345, US 5,637,320, US 5,505,962, US 5,354,556, US 5,567,441, US 5,728,402, US 5,458,887, US 5,736,159, US 4,801,461, US 5,718,700, US 5,540,912, US 5,612,059 및 US 5,698,220). 한가지 통상적으로 사용되는 코팅 물질은 상품명 에토셀 (ETHOCEL™; Dow Chemical Co.)로 시판품으로 공급되는 에틸 셀룰로즈이다. 에틸 셀룰로즈의 사용은 예를 들어 문헌 (US 2,853,420; Isaac Ghebre-Sellassie, Uma Iyer, "Sustained-Release Pharmaceutical Micropellets Coated with Ethyl Cellulose," *Neth. Appl.*, 10 pp (1991); D.S. Sheorey, Sessa M. Sai, A.K. Dorle, "A New Technique for the Encapsulation of Water-Insoluble Drugs Using Ethyl Cellulose," *J. Microencapsulation*, 8 (3), 359-68 (1991); A. Kristi, M. Bogataj, A. Mrhar, F. Kozjek, "Preparation and Evaluation of Ethyl Cellulose Microcapsules with Bacampicillin," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17 (8), 1109-30 (1991); Shun Por Li, Guntant N. Mehta, John D. Buehler, Wayne M. Grim, Richard J. Harwood, "The Effect of Film-Coating Additives on the In Vitro Dissolution Release Rate of Ethyl Cellulose-Coated Theophylline Granules," *Pharm. Technol.*, 14 (3), 20, 22-4 (1990); Pollock, D.K. and P.J. Sheskey, "Micronized ethylcellulose: Opportunities in Direct-Compression Controlled-Release Tablets," *Pharm. Technol. Eur.* 9(1), 26-36 (1997))에 기술되어 있다.

현재는, 조절-방출 조성물로부터 유익한 물질의 바람직하지 않은 비조절된 방출은 상당 부분에서, GI관에 존재하는 지방성 음식의 소화의 의해서 형성된 화합물이 이러한 전달 시스템으로부터의 약물 방출을 조절하기 위한 코팅을 구성하는 물질에 대한 용매 또는 가스제로서 작용할 수 있다는 사실로부터 유래하는 것으로 결론지어졌다. 특히, 이러한 물질은 에틸 셀룰로즈와 같은 통상적으로 사용되는 코팅 물질을 팽윤시키거나 용해시킬 수 있으며, 이렇게 함으로써 코팅의 일체성 (integrity)을 손상시키고 투약형으로부터 약물의 허용할 수 없게 느린 방출 또는 약물의 허용할 수 없게 빠른 방출을 유도할 수 있다. 일부의 경우에는, 사용 환경의 내용물이 약물 방출의 실질적으로 감소된 속도를 유도할 수 있어서 생체이용률을 유의적이면서 바람직하지 않게 감소시킬 수 있다. 또 다른 경우에는, 약물 방출의 속도가 실질적으로 증가하여 잠재적으로 환자에 의한 약물의 용량-덤핑 (dose-dumping) 및 신속한 흡수를 유도하거나, 원치 않게 높은 최고 혈중 농도를 유도할 수 있다. 이러한 높은 약물 농도는 잠재적으로 바람직하지 않은 부작용 또는 그밖의 다른 합병증을 야기시킬 수 있다.

선행기술은 식사 후에 증가되거나, 감소되거나, 또는 변화하지 않는 약물 전달을 제공하는 투약형을 기술하였다. 윌리엄스 (Williams) 등은 에틸 셀룰로즈 코팅된 투약형에 대한 낙화생유의 효과를 검사하였으며 ("An *In Vitro* Method to Investigate Food Effects on Drug Release from Film-Coated Beads", Williams, Sriwongjanya, and Liu, *Pharmaceutical Development and Technology* (1997)), 투약형을 시험관내 용해 시험하기 전에 낙화생유에 침지시키는 것은 더 얇은 코팅의 경우에는 더 빠른 약물 방출을 야기시키며, 더 두꺼운 코팅의 경우에는 약물 방출의 변화가 없었다. 시험관내 시험을 하기 전에 낙화생유에 투약형을 침지시키는 동일한 기술은 엘-아리니 (El-Arini) 등 ("Theophylline Controlled Release Preparation and Fatty Food: An *In Vitro* Study Using the Rotating Dialysis Cell Method", El-Arini, Shiu, and Skelly, *Pharmaceutical Research* (1990))에 의해서 사용되었으며, 여기에서는 오일은 코팅된 비드 상에 흡수되어 코어의 습윤을 방지함으로써 약물 방출을 중지시킬 수 있다고 결론을 내렸다. 그러나, 이러한 영향을 피하기 위해서 어떻게 폴리머를 선택해야 하는지에 대한 지침은 제시되지 않았으며, 코팅 물질에 대한 오일 분해생성물의 잠재적으로 큰 영향에 대한 언급도 제시되지 않았다.

즉, 선행기술이 활성 물질의 조절된 방출을 위한 다수의 투약형 및 코팅 물질을 기술하고 있지만, 어떤 것도 시스템이 고지방식 후의 위장관액의 환경과 같은 고지방 환경에 체류한 상태에서 유익한 물질의 방출을 조절하는데 특히 유용한 조절-방출 또는 전달 시스템의 사용 방법은 교시하지 않았다. 이들 필요성, 및 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 명백해지는 그밖의 것들은 이하에 상세히 기술하는 본 발명에 의해서 충족된다.

발명의 간단한 요약

이하에 언급하는 것을 제외하고 본 발명의 다양한 관점은 각각 상당량 (적어도 약 0.5 wt%)의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법을 제공한다.

첫번째 관점에서, 본 발명은 (a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 비대칭성 폴리머 코팅을 형성시키기 위해서 사용된 폴리머는 0.5 wt% 식이성 지방을 포함하는 수용액 중에 적어도 16시간 동안 침지시켜 시험한 경우에 약 15 wt% 미만으로 증가하는 것이다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고, (b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법을 제공한다.

고지방 환경에서 시험한 폴리머와 관련하여 상기에서 사용된 "wt%"는 침지시키기 전의 폴리머의 중량을 기준으로 하는 중량 퍼센트를 의미한다. 사용 환경 내의 식이성 지방의 양과 관련하여 사용된 "wt%"는 환경을 구성하는 성분의 중량을 기준으로 하는 중량 퍼센트를 의미한다.

본 발명에서 사용된 것으로 "약 (about)"은 일반적으로 수 또는 숫자의 $\pm 20\%$ 가 변화하는 것을 의미한다.

"비대칭성 폴리머 코팅"에 대한 언급은 본 발명에 참고로 포함된 미국 특허 제 5,612,059 호에 기술된 타입의 비대칭성 막에 대한 언급과 동의어이다. 이러한 타입의 막 또는 코팅은 부분적으로 피복되거나 전부 피복될 수 있는 것이다.

"전달 조성물"은 본질적으로 "투약형"과 동의어이다. 전달 조성물에 의해서 사용된 특정의 방출 메카니즘, 즉 삼투압, 확산 또는 하이드로겔-구동에 따라서 전달 조성물은 비드, 정제 또는 캡셀로 구체화될 수 있다. 비드가 통상적으로 0.05 내지 3 mm 사이로 충분히 작다면, 이들은 본 기술분야에서 공지된 바와 같이 캡셀 충진을 위한 다중미립자 (multiparticulate)로서 사용될 수 있거나, 경구용 현탁액을 위한 분말로서 구체화될 수 있다. 일반적으로, 전달 조성물은 비대칭성 막으로 둘러싸인 즉시 방출 코어 (또는 분말의 경우에는 다중 코어)로 이루어지며, 상기의 막을 통해서 활성 물질은 상기 언급하고 이하에 더 상세히 설명되고 기술된 바와 같은 몇가지 메카니즘 중의 하나 또는 그 이상에 의해서 조절된 방식으로 방출된다. 특정의 전달 조성물 및 투약형은 본 발명, 및 또한 미국 특허 제 5,612,059 호, 동 제 5,698,220 호 및 동 제 6,068,859 호, 및 WO 01/47500으로 공개된 국제출원 PCT/IB00/01920에 기술되어 있으며, 상기의 문헌은 모두 본 발명에 참고로 포함된다.

두번째 관점에서, 본 발명은 (a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 조성물로부터 사용 환경 내로 50%의 활성 물질을 방출시키는 시간은 조성물이 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경 내로 50%의 활성 물질을 방출하는데 필요한 시간의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만이다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고, (b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법을 제공한다.

세번째 관점에서, 본 발명은 (a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 조성물을 사용 환경에 도입시킨 후 2시간제와 10시간제 사이의 어떤 시간에서 조성물로부터 방출된 약물의 양은 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경 내로 조성물에 의해서 2시간제와 10시간제 사이의 동일한 시간에 방출된 약물의 양의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만이다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고, (b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법을 제공한다.

네번째 관점에서, 본 발명은 (a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 사용 환경에 도입시킨 후 2시간제와 10시간제 사이에서 조성물로부터의 약물 방출의 평균 속도는 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해 제공되는 약물 방출의 평균 속도의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만이다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고, (b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법을 제공한다.

다섯번째 관점에서, 본 발명은 (a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 조성물은 사용 환경에서, 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해 제공되는 최고 농도의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 활성 물질의 최고 농도를 제공한다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고, (b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법을 제공한다.

여섯번째 관점에서, 본 발명은 (a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 조성물은 사용 환경에 대한 도입 시기와 사용 환경에 도입시킨 후 약 270분 사이의 적어도 90분의 기간 동안에 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해서 제공되는 활성 물질 농도 대 시간 곡선 아래의 면적 (AUC)의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 AUC를 제공한다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고, (b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법을 제공한다.

일곱번째 관점에서, 본 발명은 (a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 조성물은 사용 환경에서, 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해 제공되는 상대적 생체이용률의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 상대적 생체이용률을 제공한다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고, (b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법을 제공한다.

상술한 7개의 관점 각각에서 본 발명의 바람직한 구체예는 사용 환경이 적어도 2 wt%의 식이성 지방을 함유하는 경우에 나타난다.

여덟번째 관점에서, 본 발명은 용기, 상술한 7가지 관점 중의 어떤 것에서라도 (a) 항목에 기술되고 기재된 바와 같이 활성 물질을 조절 방출하기 위한 조절-방출 전달 조성물, 및 패키지와 관련된 것으로 투약형이 식품, 특히 고지방 식품과 함께 투여할 수 있는지 없는지에 관한 (이들로 제한되지는 않음) 기록물 (written matter)을 포함하는 치료 패키지를 제공한다. 이 관점에서, 기록물이 규제상의 것이든지, 비규제상의 정보를 제공 (홍보)하는 것이든지, 또는 패키지와 관련된 다른 언어의 것이든지, 본 발명의 조절 방출 전달 조성물을 저장, 수송 및/또는 판매하기 의해서 사용된 패키지와 관련된 기록물은 본 발명의 범위 내에서는 그 패키지 안의 투약형을 식품과 함께 섭취되지 않음을 지시할 수는 없다. 따라서, 상술한 패키지는 예를 들어, "식사하기 1시간 이상 이전에서 식사후 2시간 까지는 투여하지 않는다"와 같은 규제상-필요한 경고, 또는 동일한 경고를 전달하는 유사한 언어를 함유하는 패키지 인서트 (insert)을 함유하는 치료 패키지는 배제한다.

본 발명에서 사용된 것으로, 용어 "조절-방출 전달 조성물"은 본질적으로 "조절-방출 투약형"과 동의어이다.

"대조" 또는 "대조 사용 환경"에 대한 상기의 언급은 생체내이든지, 시험관내이든지 상당량의 식이성 지방을 함유하지 않는 경우의 GI관이거나, 실질적으로 GI관을 모방한 환경을 의미한다. "상당량의 식이성 지방을 함유하지 않는"은 대조 사용 환경이 본질적으로 식이성 지방을 함유하지 않는 것을 의미한다. 일반적으로, 이것은 대조 사용 환경이 0.1 wt% 미만의 식이성 지방을 함유하는 것을 의미한다.

상기의 어디에서라도 (즉, 처음의 7가지 관점의 (a) 항목 각각에서) 표현된 범위 "0.5 내지 2.0배"에 관하여 바람직한 부분범위는 0.75배 내지 1.5배이다. 더욱 바람직한 범위는 0.8배 내지 1.25배이다.

"약물", "치료제", "활성 물질", "활성 약제학적 성분" 및 "유익한 성분"과 같은 용어들은 본 발명에서 상호교환적으로 사용된다.

본 발명의 다양한 관점 각각은 다음의 잇점들 중의 하나 또는 그 이상을 제공한다. 본 발명의 방법은 환자의 급식/공복 상태 또는 활성 물질의 치료가 필요한 환자에 의해서 섭취된 식품의 성질과는 무관한 사용 환경에 활성 물질의 신뢰성이 있으며 안전한 조절-방출을 제공한다. 본 발명은 또한, 폴리머 코팅의 용해 또는 가수화로 인한 용량 덩어리 또는 불완전한 약물 전달의 가능성을 최소화시킴으로써 높은 혈중 농도 및 이로 인한 부작용의 가능성을 최소화시킨다.

상술한 바와 같이 본 발명에서 개시된 조절 방출 투약형은 전체 투약형에게 목적하는 조절 방출 특성을 부여하는 비대칭성 폴리머 속도-제한 막으로 둘러싸인 약물-함유 코어를 포함한다. 즉, 폴리머 속도-제한 코팅의 부재 하에서 코어는 비대칭성 코팅으로 코팅된 경우보다 활성 물질의 더 빠른 방출을 일으킬 수 있다. 투약형은 본 기술분야에서 공지된 추가의 성분들을 함유할 수 있으며, 이들 성분은 본 발명의 일부를 형성하는 구체예를 제공한다. 예를 들어, 투약형은 추가로 속도-제한 막을 둘러싸는 필름 코팅 또는 미각-차폐 코팅을 포함할 수도 있다. 달리, 일부의 경우에는 즉시 방출 약물의 코팅이 속도-제한 막을 둘러싸고 형성되어 조절 방출 방식으로 방출된 약물 이외에도 약물의 직접적인 볼루스 (bolus)를 공급할 수도 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 활성 물질을 사용 환경 내로 조절-방출하는 방법을 제공하며, 여기에서 사용 환경은 상당 부분의 방출 중에 상당량의 식이성 지방을 포함하고, 활성 물질은 조절-방출 조성물로 전달된다. 배경기술에서 상술한 바와 같이, 본 발명자들은 지방 식품 및 특히, 사용 환경에 존재하는 식이성 지방의 소화 생성물은 이러한 조절-방출 조성물의 속도-조절 코팅을 포함하는 물질에 대하여 용매 또는 가스제로 작용할 수 있음을 밝혀내었다. 따라서, 본 발명의 방법은 조절-방출 조성물을 제조한 다음에, 조성물로부터의 활성 물질의 방출 속도가 상당량의 식이성 지방을 함유하지 않는 (즉, 0.1 wt% 또는 그 미만) 대조 사용 환경에서의 조성물의 방출 속도와 대략 동일하도록 이러한 조성물을 상당량 (적어도 약 0.5 wt%)의 식이성 지방을 함유하는 사용 환경에 투여하는 단계를 포함한다.

사용 환경

본 발명에서 사용된 것으로 약물의 "방출"에 대한 언급은 약물이 사용 환경의 체액과 접촉하도록 전달 조성물의 내부로부터 그의 외부로 약물을 수송하는 것을 의미한다. "사용 환경"에 대한 언급은 생체내 GI액이거나 시험관내 시험 매질일 수 있다. 사용 환경에 대한 "투여"는 사용 환경이 생체내인 경우에는 섭취하거나 삼키는 것, 또는 사용 환경이 시험관내인 경우에는 시험 매질 내에 배치시키는 것을 포함한다.

wt%로 제시되는 약물 방출은 방출된 약물의 매스 (mass)를 조성물 내의 최초의 약물의 총매스로 나누고 100을 곱한 것을 의미한다. 본 명세서 및 특허청구범위에서 사용된 것으로서, 기간 동안의 시간당, 약물 방출의 평균 속도는 기간의 지속 시간 (시간 단위)으로 나눈 기간 동안에 방출된 약물 wt%로 정의된다.

용어 "지방"은 본 발명에서 그의 통상적이며 본 기술분야에서 인지되는 것으로, 주로 트리글리세라이드로 이루어지지만 소량의 디- 및 모노-글리세라이드로 마찬가지로 함유할 수 있는 생물학적 물질의 의미를 갖는 것으로 사용된다.

본 발명의 방법에서, 활성 물질은 조절-방출 전달 조성물이 사용 환경에 잔류하는 시간의 상당 부분 동안에 상당량의 식이성 지방을 함유하는 사용 환경에 방출된다. 본 발명에서 사용된 것으로 "식이성 지방"은 문맥에 따라서, 즉 "식이성 지방"에 대한 언급이 위장관 (생체내) 내의 식이성 지방을 언급한 것인지, 또는 본 발명의 목적에 따라 인간의 GI관의 특징 및 방출 거동을 모방한 인공적인 고지방 환경 (시험관내) 또는 저지방 대조 환경 (시험관내)을 만들 목적으로 생성된 인공적인 식이성 지방을 언급한 것인지에 따라서 생체내 또는 시험관내의 의미를 가질 수 있다. 따라서, "식이성 지방"은 지방 소화 생성물, 즉 인간 GI관에서 효소에 의한 지방 대사의 생성물을 포함하는 지방을 의미할 수 있다. "식이성 지방"은 또한, 본 발명을 정의하는 것을 돕는데 사용하기 위한 본 발명에 기술된 시험관내 시험에서 사용하기 위해 인공적으로 생산된 (즉, 시험관내 지방 및 지방 소화 생성물을 모방한) 지방 및 지방 가수분해 생성물을 포함한다.

생체내 시험에서, 사용 환경은 일반적으로 인간의 위장관을 포함한 동물의 위장관을 의미한다. 상당량의 식이성 지방을 함유하는 생체내 사용 환경은 피검자의 위장관에 전달 조성물을 투여하기 약 4시간 전 또는 그 미만, 투여하는 중, 또는 투여한지 2시간 후 또는 그 미만에 식이성 지방을 함유하는 식사를 섭취한 피검자를 가짐으로써 제공된다. 식이성 지방을 함유하는 적절한 식사는 표준 "FDA 고-지방 조반 (high-fat breakfast)"이다. 표준 "FDA 고-지방 조반"은 버터에 프라이한 계란 2개, 베이컨 2 스트립 (strip), 버터를 바른 토스트 2 조각, 해쉬 브라운 감자 (hash brown potato) 4 온스, 전유 (whole milk) 8 온스 (즉, 약 150 단백질 칼로리, 250 탄수화물 칼로리, 500-600 지방 칼로리)로 구성된다. 동등한 영양 성분을 갖는 대용 식사가 사용될 수도 있다. 고-지방 식사는 약 50 내지 60 gm의 지방을 함유한다. 따라서, 일단 섭취되면 사용 환경에서 지방의 농도는 어디에서든지 조반 또는 식사 총중량 및 GI관 내의 체액의 중량을 기준으로 하여 약 0.5 wt% 또는 그 이상의 범위이다. 따라서, "상당량"의 식이성 지방은 사용 환경이 조반 또는 식사 총중량을 기준으로 하여 약 0.5 wt% 이상의 식이성 지방을 함유하는 것을 의미한다.

본 발명에서 사용 환경으로서 GI관에서의 생체내 측정에 대하여 언급하는 경우에, 이러한 측정은 특히 혈장 또는 혈액의 단위 용적당, 활성 물질의 농도를 분석함으로써 이루어진다. 혈액 또는 혈장 내의 활성 물질의 농도는 GI관 내의 농도에 대해 비례하는 것으로 생각된다. 실제의 생체내 데이터로는 적어도 하나, 통상적으로는 몇개 또는 다수까지의 데이터 포인트가 수집되며, 각각은 투약형을 삼키는 시간과 혈액 또는 혈장이 환자로부터 채혈되는 시간 사이에서 경과한 특정의 시간 간격에 상응하여 이에 따라 혈액 또는 혈장 내에서 측정된 활성 물질의 농도를 반영하는 것이다. 이러한 데이터 포인트는 개별적으로 사용될 수 있다 (참조예: 단지 하나의 측정만을 필요로 하는 특허청구범위 3항). 달리, 이러한 데이터 포인트를 사용하여 본 기술분야에서 통상적으로 공지된 것으로서 AUC를 작제할 수 있거나 (참조예: 특허청구범위 6항), 또는 평균을 계산할 수 있다 (참조예: 특허청구범위 4항). 따라서, 본 발명의 조성물은 사용 환경 내로 방출된 활성 물질의 양을 측정하거나, 혈장 또는 혈액 내의 활성 물질의 농도를 측정함으로써 결정될 수 있다.

시험관내 시험에서, 사용 환경은 생체내 시험에서 존재하는 부분적으로-소화된 식이성 지방 (지방 및 지방 가수분해 생성물)을 모방한 것이 바람직하다. 한가지 이러한 생체내 사용 환경은 "효소를 함유하는 모의 장액과 혼합된 표준 블렌딩된 조반" ("SBB/SIF") 시험액체이다. SBB/SIF 용액은 다음과 같이 제조된다. 우선, 6.8 g의 일염기성 인산칼륨을 250 ml의 물에 용해시킨다. 그 다음에, 190 ml의 0.2 N 수산화나트륨을 400 ml의 물과 혼합시키고, 인산칼륨 용액과 배합시킨다. 다음에, 10 g의 판크레아틴을 첨가하고, 생성된 용액의 pH를 0.2 N 수산화나트륨을 사용하여 7.5 ± 0.1 로 조정한다. 그후, 최종 용적이 1000 ml가 되도록 물을 첨가한다. 그후, 이 용액 250 ml에 상기 정의한 표준 "FDA 고-지방 조반"을 첨가한다. 그후, 용액을 고속으로 블렌딩하여 입자 크기를 감소시킴으로써 SBB/SIF 시험액체를 형성시킨다. 그후, SBB/SIF 용액은 시험관내 시험에서 사용하기 전에 적어도 10분 동안이지만 60분을 초과하지 않게 37°C에서 유지시킨다. 생성된 SBB/SIF 용액은 용액의 중량을 기준으로 하여 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 함유한다.

달리, 상당량의 식이성 지방 (즉, 적어도 약 0.5 wt%)을 함유하는 시험관내 사용 환경은 부분적으로-소화된 식이성 지방을 모방하도록 디자인된 오일 및 그밖의 화합물의 혼합물을 함유하는 수성 현탁액 또는 에멀전을 형성시킴으로써 형성될 수 있다. 오일의 이러한 혼합물 한가지는 "50% 가수분해된 모델 오일 (model oil)"이다. "50% 가수분해된 모델 오일"은 38 wt% 올리브유 (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO), 15 wt% 글리세릴 모노올리에이트 (Myverol™ 18-99, Eastman Chemical Co., Kingsport, TN), 23 wt% 올레산 (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), 9 wt% 트리팔미틴 (Sigma, St. Louis, MO), 4 wt% 글리세릴 모노스테아레이트 (Imwitor™, HULS America Inc., Piscataway, NJ), 5 wt% 팔미트산 (Sigma), 3 wt% 트리부티린 (Sigma), 2 wt% 부티르산 (Aldrich Chemical Co.), 및 1 wt% 레시틴 (Sigma)을 함유하는 오일 혼합물을 의미한다. 50% 가수분해된 모델 오일을 적절한 수용액에 첨가하여 상당량의 식이성 지방을 함유하는 사용 환경을 형성시킬 수 있다. 한가지 적합한 수용액은 0.01 M HCl을 함유하는 모의 위액 완충액이다. 또 다른 적합한 수용액은 20 mM 인산나트륨 (Na_2HPO_4), 47 mM 인산칼륨 (KH_2PO_4), 87 mM NaCl 및 0.2 mM KCl을 함유하고, NaOH에 의해서 pH 6.5로 조정된 포스페이트 완충된 식염수 ("PBS") 용액이다. 또 다른 적합한 수용액은 7.3 mM 나트륨 타우로콜린산 및 1.4 mM 1-팔미토일-2-올레일-sn-글리세로-3-포스포콜린이 첨가되고, pH 6.5로 조정된 상기의 PBS 용액을 포함하는 "MFD" (Model Fasted Duodenal) 용액이다.

50% 가수분해된 모델 오일은 생체내 시험에서의 식이성 지방의 농도를 모방한 농도로 적절한 수용액에 첨가되어야 한다. 따라서, 한가지 적합한 시험관내 사용 환경은 0.01 M HCl을 함유하는 모의 위액 완충액 내의 0.5 wt% 50% 가수분해된 모델 오일로 구성된다.

이하의 시험관내 시험은 적어도 0.5 wt% 식이성 지방을 포함하는 고지방 조반을 막 흡수한 인간에서 관찰될 수 있는 폴리머 거동의 전조가 되는 것으로 기술된다.

시험관내 시험을 사용하여 본 발명의 투약형을 평가할 수 있다. 바람직한 방법에서는, 시험할 투약형을 100 ml의 수용체 용액 (즉, MFD, SSB/SIF 또는 50% 가수분해된 모델 오일을 함유하는 수용액과 같은 모의 사용 환경)을 함유하는 환저 플라스크에 첨가한다. 적합한 수용체 용액은 시험관내 시험에 대해서 상술한 사용 환경이다. 환저 플라스크를 37°C에서 유지되는 회전 휠 (rotating wheel)에 부착된 홀더 (holder)로 고정시킨다. 샘플은 바람직하게는 6시간 동안, 37°C에서 회전시킨 다음에, 코어의 시각적 검사에 의해서 분석한다. 잔류물 분석 (residual analysis)을 수행하여 코어 내에 잔류하는 약물의 양을 결정하고, 약물 방출은 차이에 의해서 계산한다.

대용 시험관내 시험은 직접 시험이며, 여기에서는 투약형의 샘플을 수용체 용액을 함유하는 교반된 USP 타입 II 용해 플라스크 내에 넣는다. 정제를 와이어 지지체 내에 배치시키고, 패들 높이를 조정하고, 디소에테 (dissoette) 플라스크를 37°C에서 50 rpm으로 교반한다. 샘플은 자동 수용체 용액 치환과 함께 반켈 (Vankel) VK8000 자동샘플링 디소에테를 사용하여 주기적인 간격으로 채취한다. 자동샘플러 디소에테 장치는 수용체 용액의 샘플을 주기적으로 분리시키도록 프로그래밍되며, 약물 농도는 HPLC에 의해서 분석된다.

상이한 투약형들 사이와 같은 방출 특징의 비교를 수행할 목적이라면, 동일한 시험관내 지방-함유 용해 시험 매질이 사용되어야 함을 알아야 한다. 달리 말하여, 첫번째 투약형 또는 조성물의 시험이 SBB/SIF 용액에서 수행된다면, 두번째 및 또 다른 비교시험 투약형의 시험은 같거나 동일한 시험관내 지방-함유 용액 내에서 수행되어야 한다. 대조 사용 환경 (즉, 지방을 함유하지 않음)에서 이러한 비교, 즉 상이한 투약형의 조절 부분을 처리하는 경우에는, (비-지방 함유) 시험 매질 중의 어떤 것이라도 본 발명의 목적에 따라 작용할 것이다. 조절 용해 프로필을 평가하기 위해서는, 대조 매질이 지방을 함유하지 않는 것을 제외하고는 일관성을 위해서 단순히 지방-함유 용해 시험 매질로 사용한 것과 동일한 용해 매질을 사용하는 것이 바람직하다.

달리, 생체내 시험을 사용하여 본 발명의 투약형을 평가할 수 있다. 그러나, 생체내 과정의 상대적 복잡성 및 경비로 인하여, 궁극적인 사용 환경은 통상적으로 인간의 GI관이지만 시험관내 과정을 사용하여 투약형을 평가하는 것이 바람직하다. 생체내 시험에서, 약물 투약형은 인간 또는 개와 같은 동물의 그룹에게 투약되며, 약물 방출 및 약물 흡수는 (1) 주기적으로 혈액을 빼내서 약물의 혈청 또는 혈장 농도를 측정하거나, 소변에서 약물 농도를 주기적으로 측정하거나, (2) 항문으로부터 투약형이 배출된 후에 투약형 내에 잔류하는 약물의 양 (잔류 약물)을 측정하거나, 또는 (1) 및 (2)를 둘다 수행함으로써 모니터된다. 두번째 방법에서, 잔류 약물은 시험 피검자의 항문으로부터 배출되는 정체를 회수하고, 시험관내 잔류시험에 대하여 기술된 것과 동일한 절차를 사용하여 투약형 내에 잔류하는 약물의 양을 측정함으로써 측정된다. 원래의 투약형 내의 약물의 양과 잔류 약물의 양 사이의 차이는 입에서 항문까지의 통과시간 동안에 방출된 약물의 양의 측정치이다. 대조군은 바람직하게는 교차되는데, 즉 이것은 적어도 8시간 동안 공복시킨 후에 투약하고 투약한 후에 적어도 4시간 동안 공복을 지속시킨 동물의 동일한 그룹이다. 이 시험은 단일의 약물 방출시간 포인트 만을 제공하고, 시험관내 및 생체내 방출 사이의 상관관계를 입증하는데 유용하기 때문에 제한된 유용성을 갖는다. 진술한 데이터를 사용하여 생체내 사용 환경내로 방출된 활성 물질을 측정한다.

약물 방출 및 흡수를 모니터하는 한가지 생체내 방법에서, 혈청 또는 혈장 약물 농도는 가로좌표 (x-축)을 따르는 혈액 샘플 시간에 대비하여 세로좌표 (y-축)를 따라서 도시된다. 그후, 와그너-넬슨 (Wagner-Nelson) 또는 루-리겔만 (Loo-Riegelman) 분석과 같은 통상적인 분석을 사용해서 데이터를 분석하여 약물 방출율을 결정한다 (참조: Welling, "Pharmacokinetics: Processes and Mathematics" (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Washington, D.C., 1986)). 이러한 방식으로 데이터를 처리하여 겔보기 생체내 약물 방출 프로필을 수득한다.

상술한 생체내 또는 시험관내 시험 중의 어떤 것에서도, 시험의 하나 또는 그 이상에 합격한 (즉, 적어도 실험적 오차 내에서 청구범위에서 요구된 결과를 산출하는) 투약형은 본 특허청구범위의 범주 내에 있는 것으로 간주된다.

약물

약물은 실질적으로 어떤 유익한 치료제라도 될 수 있으며, 코어의 0.1 내지 90 wt%를 차지할 수 있다. 약물은 결정성 또는 무정형의 어떠한 형태라도 될 수 있다. 약물은 또한, 고체 분산액의 형태일 수도 있다. 약물은 그의 중성 (예를 들어, 유리 산 또는 유리 염기) 형태로, 또는 그의 약물학적으로 허용되는 염의 형태로, 및 무수물, 수화물 또는 용매화물 형태 및 프로드럭으로 사용될 수 있다.

바람직한 부류의 약물에는 항고혈압제, 항불안제, 항응고제, 항경련제, 혈당-저하제, 충혈제거제, 항히스타민제, 진해제, 항신생물제, 베타 차단제, 항-염증제, 항정신병제, 인식증진제, 항-죽상동맥경화제, 콜레스테롤 저하제, 항비만제, 자가면역 질환제, 항-발기부진제, 항균제 및 항진균제, 최면제, 항-과민성제, 항-알츠하이머병제, 항생제, 항-우울제, 항바이러스제, 글리코젠 포스포릴라제 억제제, 및 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 억제제가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

각각의 지정된 약물은 약물의 중성 또는 이온화된 형태, 약제학적으로 허용되는 염, 및 프로드럭을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 항고혈압제의 구체적인 예로는 프라조신, 니페디핀, 암로디핀 베실레이트, 트리마조신 및 독사조신이 포함되며; 혈당-저하제의 구체적인 예는 글리피자이드 및 클로르프로파마이드이고; 항-발기부진제의 구체적인 예는 실데나필 및 실데나필 시트레이트이며; 항신생물제의 구체적인 예로는 클로람부실, 로무스틴 및 에치노마이신이 포함되고; 이미다졸-타입 항신생물제의 구체적인 예는 투블라졸이며; 항콜레스테롤혈증제의 구체적인 예는 아토르바스타틴 칼슘이고; 불안해소제의 구체적인 예로는 하이드록시진 하이드로클로라이드 및 독세핀 하이드로클로라이드가 포함되며; 항-염증제의 구체적인 예로는 베타메타존, 프레드니솔론, 아스피린, 피록시캄, 발데콕시브, 카프로펜, 셀레콕시브, 플루비프로펜 및 (+)-N-{4-[3-(4-플루오로페녹시)페녹시]-2-사이클로펜텐-1-일}-N-하이드록시우레아가 포함되고; 바르비투레이트의 구체적인 예는 페노바르비탈이며; 항바이러스제의 구체적인 예로는 아사이클로비르, 벨피나비르 및 비라졸이 포함되고; 비타민/영양제의 구체적인 예로는 레티놀 및 비타민 E가 포함되며; 베타 차단제의 구체적인 예로는 티모롤 및 나도롤이 포함되고; 최면제의 구체적인 예는 아포모르핀이며; 이뇨제의 구체적인 예로는 클로르탈리돈 및 스피로노락톤이 포함되고; 항응혈제의 구체적인 예는 디쿠마롤이며; 강심제의 구체적인 예로는 디곡신 및 디지톡신이 포함되고; 안드로겐의 구체적인 예로는 17-메틸테스토스테론 및 테스토스테론이 포함되며; 무기 코르티코이드의 구체적인 예는 데스옥시코르티코스테론이고; 스테로이드성 최면/마취제의 구체적인 예는 알파크살론이며; 동화제의 구체적인 예로는 플루옥시메스테론 및 메탄스테놀론이 포함되고; 항우울제의 구체적인 예로는 설피라이드, [3,6-디메틸-2-(2,4,6-트리메틸-페녹시)-피리딘-4-일]-(1-에틸프로필)-아민, 3,5-디메틸-4-(3'-펜톡시)-2-(2',4',6'-트리메틸페녹시)피리딘, 피록시딘, 플루옥세틴, 과록세틴, 벤라팍신 및 세르트랄린이 포함되며; 항생제의 구체적인 예로는 카르베니실린 인다닐나트륨, 바캄피실린 하이드로클로라이드, 트롤레안도마이신, 독시사이클린 하이클레이트, 암피실린 및 페니실린 G가 포함되고; 항-감염제의 구

체적인 예로는 벤잘코늄 클로라이드 및 클로르헥시딘이 포함되며; 관상 혈관확장제의 구체적인 예로는 니트로글리세린 및 미오플라진이 포함되고; 최면제의 구체적인 예는 에토미데이트이며; 카보닉 안하이드라제 억제제의 구체적인 예로는 아세타졸라마이드 및 클로르졸라마이드가 포함되고; 항진균제의 구체적인 예로는 에코나졸, 테르코나졸, 플루코나졸, 보리코나졸 및 그리세오폴빈이 포함되며; 항원생동물제의 구체적인 예는 메트로니다졸이고; 구충제의 구체적인 예로는 티아벤다졸, 옥스펜다졸 및 모란텔이 포함되며; 항히스타민제의 구체적인 예로는 아스테미졸, 레보카바스틴, 세티리진, 로라타딘, 데카보에톡시로라타딘 및 신나리진이 포함되고; 항정신병제의 구체적인 예로는 지프라시돈, 올란제핀, 티오티센 하이드로클로라이드, 플루스피릴렌, 리스페리돈 및 펜플루리돌이 포함되며; 위장약의 구체적인 예로는 로페라마이드 및 시사프라이드가 포함되고; 세로토닌 길항제의 구체적인 예로는 케탄세린 및 미안세린이 포함되며; 마취제의 구체적인 예는 리도카인이고; 저혈당제의 구체적인 예는 아세토헥사마이드이며; 진토제의 구체적인 예는 디멘히드리네이트이고; 항균제의 구체적인 예는 코트리목사졸이며; 도파민작용제의 구체적인 예는 L-DOPA이고; 항-알츠하이머병제의 구체적인 예는 THA 및 도네페질이며; 항궤양제/H2 길항제의 구체적인 예는 파모티딘이고; 진정/최면제의 구체적인 예로는 클로르디아제폭사이드 및 트리아졸람이 포함되며; 혈관확장제의 구체적인 예는 알프로스타딜이고; 혈소판 억제제의 구체적인 예는 프로스타사이클린이며; ACE 억제제/항고혈압제의 구체적인 예로는 에날라프릴산 및 리시노프릴이 포함되고; 테트라사이클릭 항생제의 구체적인 예로는 옥시테트라사이클린 및 미노사이클린이 포함되며; 마크롤라이드 항생제의 구체적인 예로는 에리트로마이신, 클라리트로마이신 및 스피라마이신이 포함되고; 아잘라이드 항생제의 구체적인 예는 아지트로마이신이며; 글리코겐 포스포릴라제 억제제의 구체적인 예로는 [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)-디하이드록시피롤리딘-1-일)-3-옥시프로필]아미드가 포함되고; 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 억제제의 구체적인 예로는 [2R,4S]-4-[3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 에틸 에스테르 및 [2R,4S]-4-[아세틸-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카복실산 이소프로필 에스테르가 포함된다.

약물은 고체, 무정형 분산액의 형태로 존재할 수 있다. 고체, 무정형 분산액은 약물의 대부분이 실질적으로 무정형이거나 비-결정성 상태로 존재하도록 약물이 폴리머 내에 분산된 것을 의미하며, 그의 비-결정성 성질은 x-선 회절분석에 의해서, 또는 시차주사열량분석에 의해서 입증될 수 있다. 분산액은 약 5 내지 90 wt%, 바람직하게는 10 내지 70 wt% 약물을 함유할 수 있다. 폴리머는 수성 매질 내에서 가용성이며, 불활성이다. 적합한 폴리머 및 고체 무정형 분산액을 제조하는 방법은 2000년 1월 31일에 출원된 통상적으로 양도된 특허출원 제 09/495,061 호 (1999년 2월 10일에 출원된 가특허출원 제 60/119,406 호의 우선일을 주장함)에 기술되어 있으며, 그의 해당 기술내용은 참고로 포함되어 있다. 적합한 분산액 폴리머에는 셀룰로즈 에스테르, 셀룰로즈 에테르 및 셀룰로즈 에스테르/에테르와 같은 이온화가능 및 비-이온화가능 셀룰로즈성 폴리머; 및 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈과 폴리비닐 아세테이트의 코폴리머와 같이 하이드록실, 알킬아실옥시 및 사이클릭아미드로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체를 갖는 비닐 폴리머 및 코폴리머가 포함된다. 특히 바람직한 폴리머에는 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트 (HPMCAS), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 (HPMC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트 (HPMCP), 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT) 및 폴리비닐 피롤리돈 (PVP)이 포함된다. 가장 바람직한 것은 HPMCAS, HPMCP, CAP 및 CAT이다.

코어

본 발명에서 사용된 조절-방출 전달 조성물은 속도-제한 코팅으로 코팅된 즉시 방출 코어 입자, 비드 또는 정제 내에 혼합된 약물을 포함한다. 투약형은 방출 메카니즘이 비대칭성 코팅을 통한 약물 확산, 비대칭성 코팅을 통한 물의 유입에 의해서 조절된 약물의 삼투성 팽창, 코어 부형제의 팽윤에 의하여 코팅 내의 전달 포트를 통한 코어 내용물의 배출, 코어 내로 물의 유입에 기인한 코팅의 삼투성 과열 (bursting), 또는 이들 메카니즘의 조합을 포함하도록 조작될 수 있다. 전술하고, 이하에 더 상세히 설명된 바와 같이, 본 발명에서 사용된 코팅은 어떠한 것이라도 비대칭성이다. 비대칭성 막 코팅은 다공성이거나 비-다공성일 수 있거나, 코팅 과정 중이나 코팅 과정 후에 형성된 전달 포트를 함유할 수 있거나, 또는 사용 환경에서 형성될 수도 있다. 약물, 코어 및 코팅의 상세한 사항은 이하에 거론된다.

코어는 일반적으로 약물 및 목적하는 전달 메카니즘의 타입에 필요한 그밖의 부형제를 포함한다. 본 발명은 이하에 상세히 기술하는 삼투성 장치, 하이드로겔-구동된 장치 및 확산 장치에 의해서 사용하기에 적합하다.

삼투성 장치

한가지 구체예에서, 조절-방출 투약형은 두가지 성분, 즉 (a) 약물을 함유하는 코어; 및 (b) 코어를 둘러싸는 비-용해성 및 비-침식성 비대칭성 코팅을 가지며, 비대칭성 코팅은 사용하는 환경에 대해서 코어의 전부 또는 일부를 배출시킴으로써 약물 방출을 야기시키도록 사용하는 수성 환경으로부터 코어로의 물의 유입을 조절한다. 삼투성 약물-전달 장치는 미국 특허 제 5,612,059 호, 동 제 5,698,220 호, 동 제 5,728,402 호, 동 제 5,458,887 호, 동 제 5,736,159 호, 동 제 5,654,005 호, 동 제 5,558,879 호, 동 제 4,801,461 호, 동 제 4,285,987 호, 동 제 4,203,439 호, 동 제 4,116,241 호, WO 01/47500으로 공개된 국제출원 PCT/IB00/01920, 및 2000년 1월 31일에 출원된 특허출원 제 09/495,061 호 (1999년 2월 10일에 출원된 가특허출원 제 60/119,406 호의 우선일을 주장함)에 기술되어 있으며, 그의 해당 기술내용은 참고로 포함되어 있다.

약물 전달 메커니즘에 관한 것으로서의 용어 "배출"은 적어도 하나의 전달 포트를 통한 코어의 일부 또는 전부의 만출물 또는 강제 배출물을 운반하고자 하는 것이다. "적어도 하나의 전달 포트"는 투약형으로부터 약물의 방출을 허용하는 직경이 0.1 내지 3000 μm 를 초과하는 크기의 범위일 수 있는 하나 또는 그 이상의 홀 (hole), 슬릿 (slit), 통로 (passageway), 채널 (channel) 또는 공극 (pore)을 의미한다. 약물은 코어 내에서 용해가 일어나는 정도까지 물 중의 고체의 현탁액의 형태로, 또는 주로 약물의 용액으로서 배출시킴으로써 전달될 수 있다.

약물 이외에, 코어는 "삼투제"를 포함한다. "삼투제"는 사용 환경으로부터 장치의 코어 내로 물을 수송하기 위한 구동력을 발생시키는 성분을 의미한다. 삼투제의 예는 수-팽윤성 친수성 폴리머 및 삼투적으로-유효한 용질이다. 따라서, 코어는 종종 "오스모폴리머 (osmopolymer)" 및 "하이드로겔"이라고 불리는 이온성 및 비이온성 둘다인 수-팽윤성 친수성 폴리머를 포함할 수 있다. 코어 내의 수-팽윤성 친수성 폴리머의 양은 약 5 내지 약 80 wt%, 바람직하게는 10 내지 50 wt% 범위일 수 있다. 이 물질의 예로는 친수성 비닐 및 아크릴 폴리머, 칼슘 알기네이트와 같은 폴리사카라이드, PEO, PEG, PPG, 폴리(2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리(아크릴)산, 폴리(메타크릴)산, PVP 및 교차결합된 PVP, PVA, PVA/PVP 코폴리머 및 메틸 메타크릴레이트, 비닐 아세테이트 등과 같은 소수성 모노머를 갖는 PVA/PVP 코폴리머, 큰 PEO 블록을 함유하는 친수성 폴리우레탄, 나트륨 크로스카멜로즈, 카라게난, HEC, HPC, HPMC, CMC 및 CEC, 나트륨 알기네이트, 폴리카보필, 젤라틴, 크산탄 고무 및 나트륨 전분 글리콜레이트가 포함된다. 그밖의 물질로는 부가에 의해서 또는 축중합에 의해서 형성될 수 있는 폴리머의 침투성 네트워크를 포함하는 하이드로겔을 포함하며, 그의 성분들은 방금 언급한 것과 같은 친수성 및 소수성 모노머를 포함할 수 있다. 수-팽윤성 친수성 폴리머로 사용하기에 바람직한 폴리머로는 PEO, PEG, PVP, 나트륨 크로스카멜로즈, HPMC, 나트륨 전분 글리콜레이트, 폴리아크릴산 및 그의 교차결합된 변형체 또는 혼합물이 포함된다.

"삼투적으로 유효한 용질"은 약제학적 기술분야에서 통상적으로 "오스모젠" 또는 "오스마젠트"라고 불리는 수용성 화합물을 의미한다. 코어 내에 존재하는 오스모젠의 양은 약 2 내지 약 70 wt%, 바람직하게는 10 내지 50 wt%의 범위일 수 있다. 적합한 오스모젠의 대표적인 부류는 물을 흡수함으로써 둘러싼 코팅의 장벽을 가로질러서 삼투압 구배를 일으킬 수 있는 수용성 유기산, 염 및 당이다. 대표적인 유용한 오스모젠에는 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼슘, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨, 황산나트륨, 만니톨, 자일리톨, 우레아, 소르비톨, 이노시톨, 라피노즈, 슈크로즈, 글루코즈, 프럭토즈, 락토즈, 시트르산, 석신산, 타르타르산, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 특히 바람직한 오스모젠은 글루코즈, 락토즈, 슈크로즈, 만니톨, 자일리톨 및 염화나트륨이다. 약물이 충분한 수용성을 갖는다면, 약물 그 자체가 오스모젠으로 작용할 수도 있다.

마지막으로, 코어는 약물 용해도를 증진시키거나, 분산액의 안정성, 정제화 또는 가공을 촉진시키는 광범한 종류의 첨가제 및 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제로는 정제화 보조제, 계면활성제, 수용성 폴리머, pH 변형제, 충전제, 결합제, 안료, 붕해제, 항산화제, 윤활제 및 방향제가 포함된다. 이러한 성분들의 예는 미세결정성 셀룰로즈; 알루미늄 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 및 아연 스테아레이트와 같은 산의 금속염; 스테아르산, 팔미트산, 액체 파라핀, 스테아릴 알콜, 및 팔미톨과 같은 지방산, 탄화수소 및 지방 알콜; 글리세릴 (모노- 및 디-) 스테아레이트, 트리글리세라이드, 글리세릴(팔미트스테아릭) 에스테르, 소르비탄 모노스테아레이트, 사카로즈 모노스테아레이트, 사카로즈 모노팔미테이트 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 같은 지방산 에스테르; 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 라우릴 설페이트와 같은 알킬 설페이트; 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 글리콜 및 폴리테트라플루오로에틸렌과 같은 폴리머; 및 탈크, 제2인산칼슘, 및 이산화규소와 같은 무기물질; 락토즈 및 자일리톨과 같은 당; 및 나트륨 전분 글리콜레이트이다.

코어는 또한, 약물의 수용성을 증진시키며, 약 5 내지 약 50 wt% 범위의 양으로 존재하는 용해도-증진제를 포함할 수 있다. 적합한 용해도-증진제의 예로는 계면활성제; 완충제, 유기산 및 유기산 염 및 유기 및 무기 염기와 같은 pH 조절제; 글

리세라이드; 부분 글리세라이드; 글리세라이드 유도체; 폴리옥시에틸렌 및 폴리옥시프로필렌 에테르 및 그들의 코폴리머; 소르비탄 에스테르; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르; 카보네이트 염; 알킬 설포네이트; 및 사이클로텍스트린이 포함된다.

특정의 삼투성 구체예인 "균질의 코어 장치"에서, 코어는 하나 또는 그 이상의 약제학적 활성제, 삼투현상을 유도하기 위한 수용성 화합물, 비-팽윤성 가용화제, 비-팽윤성 (수용성 또는 수불용성) 흡상제, 팽윤성 친수성 폴리머, 결합제 및 윤활제로 구성될 수 있다. 이러한 장치는 본 발명에 참고로 포함된 미국 특허 제 5,516,527 호 및 동 제 5,792,471 호에 기술되어 있다.

삼투적 활성제 (수용성)는 일반적으로 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당 알콜, 또는 텍스트로즈 및 말토즈와 같은 폴리사카라이드와 배합된 당, 또는 염화나트륨 또는 칼륨과 같은 다른 성분들과 상화성이 있는 생리적으로 허용되는 이온성 염, 또는 우레아이다. 삼투현상을 유도하기 위한 수용성 화합물의 예는 염화마그네슘 또는 황산마그네슘, 염화리튬, 나트륨 또는 칼륨, 인산수소 또는 인산이수소 나트륨 또는 칼륨과 같은 무기 염류, 나트륨 또는 칼륨 아세테이트, 마그네슘 석시네이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 시트레이트 또는 나트륨 아스코르베이트와 같은 유기산의 염류; 소르비톨 또는 만니톨 (헥사이트), 아라비노즈, 텍스트로즈, 리보즈 또는 자일로즈 (펜토젠), 글루코즈, 프럭토즈, 갈락토즈 또는 만노즈 (헥소젠), 슈크로즈, 말토즈 또는 락토즈 (디사카라이드) 또는 라피노즈 (트리사카라이드)와 같은 탄수화물; 글리신, 로이신, 알라닌 또는 메티오닌과 같은 수용성 아미노산, 우레아 등, 및 이들의 혼합물이다. 이들 수용성 부형제는 코어 내에 투약형의 총중량을 기준으로 하여 약 0.01 내지 45 wt%의 양으로 존재할 수 있다.

비-팽윤성 가용화제에는 (a) 약제의 결정 형성을 억제하거나, 다른 식으로는 그와의 킴플렉스 형성에 의해서 작용하는 성분; (b) 고 HLB (친수성-친유성 평형) 미셀-형성 계면활성제, 특히 비-이온성 및/또는 음이온성 계면활성제; (c) 시트레이트 에스테르 및 이들의 배합물, 특히 킴플렉스 형성제와 음이온성 계면활성제의 배합물이 포함된다. 약제의 결정 형성을 억제하거나, 다른 식으로는 그와의 킴플렉스 형성에 의해서 작용하는 성분의 예로는 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜 (특히 PEG 8000), 사이클로텍스트린 및 변형된 사이클로텍스트린이 포함된다. 고 HLB 미셀-형성 계면활성제의 예로는 트윈 (Tween) 20, 트윈 60, 트윈 80, 폴리옥시에틸렌 또는 폴리에틸렌-함유 계면활성제, 또는 그밖의 장쇄 음이온성 계면활성제, 특히 나트륨 라우릴 설페이트가 포함된다. 바람직한 시트레이트 에스테르 유도체의 예는 알킬 에스테르, 특히 트리에틸 시트레이트이다. 특히 바람직한 이들의 배합물은 폴리비닐피롤리돈과 나트륨 라우릴 설페이트, 및 폴리에틸렌글리콜과 나트륨 라우릴 설페이트이다.

비-팽윤성 흡상제 (습윤제)를 사용하여 정제의 코어 내에 채널 또는 공극을 발생시킨다. 이것은 물리흡착에 의해서 코어를 통한 물의 채널 형성을 촉진시킨다. 바람직한 흡상제는 어떤 감지할 수 있는 정도로도 팽윤하지 않는다. 이들 물질은 수용성 또는 수불용성 물질일 수 있다. 흡상제 (습윤제)로 작용하기에 적합한 수용성 물질에는 표면-활성 화합물, 즉 계면활성제, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘 라우릴 설페이트, n-테트라데실설페이트, n-헥사데실설페이트 또는 n-옥타데실설페이트와 같은 알킬설페이트 타입; 또는 알킬 에테르 설페이트 타입, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘 n-도데실옥시에틸 설페이트, n-테트라데실옥시에틸 설페이트, n-헥사데실옥시에틸 설페이트 또는 n-옥타데실옥시에틸 설페이트; 또는 알킬설포네이트 타입, 예를 들어 나트륨 칼륨 또는 마그네슘 n-도데칸설포네이트, n-테트라데칸설포네이트, n-헥사데칸설포네이트 또는 n-옥타데칸설포네이트의 음이온성 계면활성제가 포함된다. 추가의 적합한 계면활성제는 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 트리스테아레이트 또는 트리올리에이트와 같은 지방산 폴리하이드록시 알콜 에스테르 타입, 폴리옥시에틸 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 400 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 2000 스테아레이트와 같은 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 바람직하게는 플루로닉스 (Pluronic) (BWC) 또는 신페리오닉 (Synperionic) (ICI) 타입의 에틸렌 옥사이드/프로필렌 옥사이드 블럭 코폴리머, 폴리글리세롤-지방산 에스테르 또는 글리세릴-지방산 에스테르의 비이온성 계면활성제이다. 특히 적합한 것은 나트륨 라우릴 설페이트이다. 이들 계면활성제는 존재하는 경우에, 바람직하게는 총 코어 중량을 기준으로 하여 약 0.2 내지 2%로 존재하여야 한다. 그밖의 가용성 흡상제 (습윤제)에는 저분자량 폴리비닐 피롤리돈 및 n-피롤이 포함된다.

흡상제 (습윤제)로 작용하기에 적합한 불용성 물질에는 콜로이드성 이산화규소, 카올린, 이산화티탄, 혼중 이산화규소, 알루미나, 나이아신아미드, 벤토나이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴리에스테르, 폴리에틸렌이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 특히 적합한 불용성 흡상제에는 콜로이드성 이산화규소가 포함된다.

추가의 특정한 삼투성 구체예인 "과열성 삼투성 코어 장치"에서, 활성 치료제는 이 치료제 및 하나 또는 그 이상의 오스마젠트를 함유하는 정제 코어 또는 비드 코어 내에 통합된다. 이러한 타입의 장치는 일반적으로, 본 발명에 참고로 포함된 베이커 (Baker)의 미국 특허 제 3,952,741 호에 기술되어 있다. 오스마젠트의 예는 글루코즈, 슈크로즈, 만니톨, 락토즈 등

과 같은 당류; 및 염화나트륨, 염화칼륨, 탄산나트륨 등과 같은 염류; 타르타르산, 푸마르산 등과 같은 수용성 산이다. 장치 코어는 반투과성 막, 즉 물에 대해 투과성이지만, 치료제에 대해서는 실질적으로 불투과성인 막을 형성하는 폴리머에 의해 코팅된다. 반투과성 막을 제공하는 바람직한 폴리머의 예는 셀룰로즈 아세테이트이다.

상술한 "과열성 삼투성 코어" 구체예의 코팅된 정제 또는 비드가 사용하는 수성 환경 내에 배치되는 경우에, 물은 반투과성 막을 통해서 코어 내로 통과하여 치료제 및 오스마젠트의 일부분을 용해시키고, 정수압을 발생시키며, 이 정수압은 반투과성 막의 과열 및 수성 환경 내로 치료제의 방출을 야기시킨다. 비드 또는 정제 코어 크기 및 기하학, 오스마젠트의 종류 및 양, 및 반투과성 막의 두께를 선택함으로써 사용하는 수성 환경 내에 투약형의 배치와 봉입된 약제의 방출 사이의 지체시간이 선택될 수 있다. 투약형의 표면적-대-용적 비를 증가시키고, 오스마젠트의 삼투활성을 증가시키는 것은 지체시간을 감소시키는 작용을 하는 반면에, 코팅의 두께를 증가시키는 것은 지체시간을 증가시킬 수 있다는 것은 본 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 인식될 수 있을 것이다. 과열성 삼투성 코어 정제 또는 비드는 약 25-95%의 치료제, 약 0-60%의 상술한 바와 같은 오스마젠트, 및 약 5-20%의 충전제, 결합제 및 윤활제와 같은 그밖의 약제학적 보조제를 포함할 수 있는 정제 또는 비드 코어를 갖는다. 정제 상의 반투과성 막, 바람직하게는 셀룰로즈 아세테이트 코팅은 정제 코어 중량의 약 2% 내지 약 30%, 바람직하게는 약 3% 내지 약 10%에 해당하는 중량으로 존재한다. 비드 상의 반투과성 막 코팅, 바람직하게는 셀룰로즈 아세테이트 코팅은 비드 코어 중량의 약 2% 내지 약 80%, 바람직하게는 3% 내지 30%에 해당하는 중량으로 존재한다.

추가 구체예인 "과열성 코팅된 팽윤성 코어"에서는, 오스마젠트 이외에도 본 발명에 참고로 포함된 밀로소비치 (Milosovich)의 미국 특허 제 3,247,066 호에 기술된 것으로서 팽윤성 콜로이드 (예를 들어, 젤라틴)와 같은 15-70%의 팽윤성 물질을 또한 포함하는 치료제-함유 정제 또는 비드가 제조된다. 바람직한 팽윤성 코어물질은 하이드로겔, 즉 폴리에틸렌 옥사이드와 같이 물을 흡수하고 팽윤하는 친수성 폴리머, 폴리메틸 메타크릴레이트와 같은 폴리아크릴산 유도체, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐 알콜, 폴리-N-비닐-2-피롤리돈, 카복시메틸셀룰로즈, 전분 등이다. 이러한 구체예를 위한 바람직한 팽윤성 하이드로겔은 폴리에틸렌 옥사이드 및 카복시메틸셀룰로즈이다. 콜로이드/하이드로겔-함유, 치료제-함유 코어 정제 또는 비드는 적어도 부분적으로 반투과성 막에 의해서 코팅된다.

과열성 코팅된 팽윤성 코어를 갖는 코팅된 정제 또는 비드가 사용되는 수성 환경 내에 배치되는 경우에, 물은 반투과성 막을 통해 코어 내로 통과하여 코어를 팽윤시키고, 반투과성 막의 과열 및 수성 환경 내로 치료제의 방출을 야기시킨다.

하이드로겔-구동 장치

또 다른 구체예에서, 약물-함유 코어는 두가지 조성물, 약물-함유 조성물 및 수-팽윤성 조성물을 포함한다. 하이드로겔 구동 장치는 삼투성 장치와 유사하게 작동하는데, 주된 차이점은 하이드로겔-구동 장치 내의 약물-함유 조성물과 수-팽윤성 조성물이 코어 내의 별개의 부분들을 점유한다는 것이다. "별개의 부분"은 두개의 조성물이 실질적으로 함께 혼합되지 않도록 두가지가 별도의 용적을 차지하는 것을 의미한다. 비대칭성 코팅은 코어를 둘러싸며, 수-투과성, 수-불용성이고, 그것을 통해서 하나 또는 그 이상의 전달 포트를 갖는다. 사용시에, 코어는 위장 ("GI")관과 같은 사용 환경으로부터 코팅을 통해서 물을 흡수한다. 흡수된 물은 수-팽윤성 조성물이 팽윤하도록 함으로써 코어 내부의 압력을 증가시킨다. 흡수된 물은 또한, 약물-함유 조성물의 유동성을 증가시킨다. 코어와 사용 환경 사이의 압력 차이는 유동화된 약물-함유 조성물의 방출을 구동시킨다. 코팅은 완전하게 유지되기 때문에, 약물-함유 조성물은 전달 포트(들)를 통해서 코어로부터 사용 환경 내로 배출된다. 수-팽윤성 조성물은 약물을 함유하지 않기 때문에, 거의 모든 약물은 전달 포트(들)를 통해서 배출되어 매우 미량의 잔류 약물만이 남게 된다. 이러한 하이드로겔-구동 장치는 전체적인 기술내용이 본 발명에 참고로 포함된 미국 특허 제 5,718,700 호, 동 제 4,783,337 호, 동 제 4,765,989 호, 동 제 4,865,598 호, 동 제 5,273,752 호 및 2000년 12월 20일에 출원된 미국 특허출원 제 09/745,095 호에 기술되어 있다.

약물-함유 조성물은 약물 이외에 삼투성 장치에 대해서 상술한 바와 같이 삼투제, 정제화 보조제, 계면활성제, 수용성 폴리머, pH 변형제, 충전제, 결합제, 안료, 붕해제, 항산화제, 윤활제, 방향제 및 용해도-증진제를 포함할 수 있다. 또한, 약물-함유 조성물은 추가로 연행제 (entraining agent) 및/또는 유동화제를 포함할 수 있다. 연행제는 특히 저용해도 약물의 전달에 바람직하다. 이들은 전달 포트(들)를 통해 사용 환경에 대한 약물의 전달을 돕도록 약물을 현탁시키거나, 비말동반시킨다. 약물-함유 조성물 내에 존재하는 연행제의 양은 약물-함유 조성물의 약 20 wt% 내지 약 98 wt% 범위일 수 있다. 연행제는 단일 물질이거나 물질들의 혼합물일 수 있다. 이러한 물질의 예로는 폴리올, 및 에틸렌 글리콜 올리고머 또는 프로필렌 글리콜 올리고머와 같은 폴리에테르의 올리고머가 포함된다. 또한, 아미노산 또는 갈슘 염과 같은 다가 염과 같은 다작용성 유기산 및 양이온성 물질의 혼합물이 사용될 수도 있다. 특히 유용한 것은 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO)와 같은 폴리머, 폴리비닐 알콜, PVP, 하이드록시에틸 셀룰로즈 (HEC), 하이드록시프로필셀룰로즈 (HPC), HPMC, 메틸 셀룰로즈

(MC), 카복시 메틸 셀룰로즈 (CMC), 카복시에틸셀룰로즈 (CEC)와 같은 셀룰로즈, 젤라틴, 크산탄 고무, 또는 상기 열거한 폴리머의 경우와 유사한 점도를 갖는 수용액을 형성하는 그밖의 다른 수용성 폴리머이다. 특히 바람직한 연행제는 비-교차결합된 PEO 또는 PEO와 상기 열거한 다른 물질과의 혼합물이다.

약물-함유 조성물은 추가로 유동화제를 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용된 것으로, "유동화제"는 투약형이 사용 환경 내에 도입되는 경우에 약물-함유 조성물이 물을 흡수하여 빠르게 유체가 되도록 만드는 수용성 화합물이다. 유동화제는 본질적으로, 물이 코어 내로 흡수되는 경우에 약물-함유 조성물의 유동성을 빠르게 증가시키는 어떤 수용성 화합물이라도 될 수 있다. 유동화제의 예는 당류, 유기산, 아미노산, 폴리올, 염류, 및 수용성 폴리머의 저분자량 올리고머이다. 당류의 예는 글루코즈, 슈크로즈, 자일리톨, 프럭토즈, 락토즈, 만니톨, 소르비톨, 말티톨 등이다. 유기산의 예는 시트르산, 락트산, 아스코르브산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 및 석신산이다. 아미노산의 예는 알라닌 및 글리신이다. 폴리올의 예는 프로필렌 글리콜 및 소르비톨이다. 저분자량 폴리머의 올리고머의 예는 10,000 달톤 또는 그 미만의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이다. 특히 바람직한 유동화제는 당류 및 유기산이다. 이러한 유동화제는 이들이 종종 무기 염류 또는 저분자량 폴리머와 같은 다른 유동화제에 비해서 약물-함유 조성물의 정제화 및 압축 특성을 개선시키기 때문에 바람직하다.

코어는 추가로 수-팽윤성 조성물을 포함한다. 수-팽윤성 조성물은 코팅을 통해서 사용 환경으로부터 물을 흡수함에 따라서 크게 팽창한다. 이것이 팽창함에 따라서 수-팽윤성 조성물은 코어 내의 압력을 증가시킴으로써 포트(들)를 통해 사용 환경 내로의 유동화된 약물-함유 조성물의 배출을 야기시킨다. 수-팽윤성 조성물은 수-팽윤성 조성물의 약 30 내지 100 wt% 범위의 양으로 팽윤제를 포함한다. 팽윤제는 일반적으로 물의 존재 하에서 크게 팽창하는 수-팽윤성 폴리머이다.

수-팽윤성 조성물에 적합한 팽윤제는 일반적으로 친수성 폴리머이다. 친수성 폴리머의 예로는 PEO와 같은 폴리옥소머, HPMC 및 HEC와 같은 셀룰로즈, 및 이온성 폴리머가 포함된다. 일반적으로, 팽윤제를 위해 선택된 수-팽윤성 폴리머의 분자량은, 약물 방출 중의 소정의 시간에서 물을 흡수한 후의 수-팽윤성 조성물이 약물-함유 조성물에 비해서 더 점성이고, 덜 유체성이며, 더 탄성이 되는 경향이 있도록, 연행제로 사용된 유사한 폴리머 (상기한 바와 같음)의 분자량 보다 더 크다. 일부의 경우에, 운전 중에 부분적으로 수-팽윤되는 경우에 이것이 수-팽윤된 탄성 입자를 구성할 수 있도록 팽윤제는 더 실질적으로 또는 거의 완전히 수-불용성일 수 있다. 일반적으로, 팽윤제는 운전 중에 수-팽윤성 조성물이 일반적으로, 적어도 대부분의 약물-함유 조성물이 압출되기 전에는 약물-함유 조성물과 실질적으로 서로 섞이지 않도록 선택된다.

수-팽윤성 조성물은 임의로 삼투적으로-유효한 용질, 정제화 보조제, 용해도-증진제, 또는 상기 언급된 동일한 타입의 투약형의 가공 또는 안정성을 촉진시키는 부형제를 포함할 수도 있다.

확산 장치

또 다른 구체예에서, 조절-방출 투약형은 두가지 성분, 즉 (a) 약물을 함유하는 코어; 및 (b) 코어를 둘러싸는 비대칭성 비-용해성 및 비-침식성 코팅을 가지며, 이 코팅은 약물이 코어로부터 사용 환경 내로 확산되는 속도를 조절한다. 더 두꺼운 코팅 또는 더 낮은 다공성을 갖는 코팅은 일반적으로 더 느린 방출율을 갖는다. 또한, 더 낮은 약물 투과성을 갖는 코팅은 일반적으로 더 느린 방출율, 특히 비-다공성 코팅을 갖는다. 확산 장치는 미국 특허인 US 4,186,184 및 US 5,505,962에 기술되어 있다.

코어는 약물, 및 상술한 바와 같은 정제화 보조제, 계면활성제, 수용성 폴리머, pH 변형제, 충전제, 결합제, 안료, 봉해제, 향산화제, 윤활제, 방향제 및 용해도-증진제와 같은 그밖의 부형제를 포함한다.

코팅

상술한 조절-방출 투약형은 모두 약물-함유 코어 및 비대칭성 코팅을 포함한다. 비대칭성 코팅은 사용 환경으로부터 코어로의 물의 수송을 조절하거나, 코어로부터 사용 환경으로의 약물의 확산을 조절함으로써 약물이 사용 환경에 방출되는 속도를 조절한다. 본 발명자들은 상당량의 식이성 지방을 함유하지 않는 사용 환경에서의 약물 방출 속도에 대비해서 상당량의 식이성 지방 (또는 식이성 지방 소화 생성물)을 함유하는 사용 환경에서의 약물 방출 속도가 동일하게 되도록, 비대칭성 코팅을 만들기 위해서 사용되는 물질을 주의해서 선택하여야 한다는 것을 발견하였다.

비대칭성 코팅은 예를 들어 카르디날 (Cardinal) 등의 US 5,612,059에 기술된 바와 같이 본 기술분야에서 공지되어 있다. 이러한 코팅은 더 두꺼운 다공성 하부구조 (substructure) 층에 의해서 지지된 매우 얇고 조밀한 표피층으로 구성된 막이다. 비대칭성 막으로 만들어 질 수 있는 전달 장치에는 정제, 캡셀제 및 비드가 포함된다. 이러한 막은 상기 언급한 특허

에 기술된 바와 같은 상 반전 방법에 의해서 만들어 질 수 있다. 유리하게는, 그리고 본 발명에 또한 기술된 바와 같이, 막의 다공성은 다공성 및 따라서 방출 속도가 맞추어서 조정될 수 있도록 조절된 방식으로 충족될 수 있다. 방출 속도를 맞추어서 조정함으로써 생성된 전달 조성물의 방출 프로파일도 마찬가지로 조절되고 맞추어질 수 있다.

본 발명자들은 비대칭성 폴리머 막 코팅을 갖는 투약형으로부터의 약물 방출은, 고지방 식사 이후에 투여된다면 코팅 폴리머의 전부가 아닌 일부가 공복상태에서 투여되는 경우에 바람직한 방출 특성을 성공적으로 나타내면서 약물 방출의 유의적인 감소를 나타낼 수 있음을 증명하는 것을 발견하였다.

투약형의 성능에 있어서의 이러한 변화는 고-지방 사용 환경에 존재하는 지방 및 지방 소화 생성물에 의한 비대칭성 막 폴리머의 팽윤에 기인할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 특징은 또한, 일부의 투약형에서 빠른 방출 또는 용량 덩핑을 야기시킬 수도 있다.

이러한 영향을 피하기 위해서, 코어 주위의 코팅을 형성시키는데 사용된 비대칭성 막 폴리머는 0.5 wt% 가수분해된 식이성 지방 혼합물의 수용액 내에서 적어도 16시간 동안 침지시킨 경우에 약 15 wt% 미만, 바람직하게는 약 5 wt% 미만으로 팽윤하여야 한다는 것이 밝혀졌다. 적합한 가수분해된 식이성 지방 혼합물의 예는 전술한 50% 가수분해된 모델 오일이다. 일반적으로, 이것보다 더 팽윤하는 물질의 수-투과성은 상당량의 식이성 지방 (또는 식이성 지방 소화 생성물)을 함유하는 사용 환경에 배치시킨 경우에 현저하게 변화하여 코어로부터 약물의 조절된 방출 속도의 변화를 유도한다.

이하의 방법을 사용하여 투약형을 위한 비대칭성 막을 제조하는데 사용하는 폴리머를 선별할 수 있다. 폴리머의 조밀한 필름 (예를 들어, 두께 10 μm 내지 200 μm)은 예를 들어, 후보 폴리머를 적절한 용매에 용해시키고, 이 폴리머 용액을 예를 들어 가드너 주조 나이프 (Gardner casting knife; Gardner Labs, Inc., Bethesda, MD)를 사용하여 적절한 표면 (예를 들어, 유리 플레이트) 상에서 주조함으로써 제조될 수 있다. 선별될 폴리머에 대해서는 어떠한 휘발성 용매라도 사용될 수 있으며, 마찬가지로 조밀한 필름을 생산하는 어떤 주조기술이라도 사용될 수 있다. 필름을 공기-건조시켜 용매를 증발시키고, 생성된 필름을 주조 표면으로부터 분리시킨다. 조밀한 필름의 작은 조각 (예를 들어, 건조 중량 10 내지 20 mg)을 우선, 적어도 3시간 동안 37°C에서 50 rpm으로 교반된 0.01 M HCl 용액 내에 배치시킨다. 그후, 조밀한 필름의 각각의 조각을 용액으로부터 꺼내고, 흡수지를 사용하여 두드려서 건조시켜 표면의 물을 제거하고 평량한다. 그후, 조밀한 필름의 조각을 37°C에서 0.01 M HCl을 포함하는 모의 위액 완충액 내의 0.5 wt%의 50% 가수분해된 모델 오일로 구성된 사용 환경 내에 배치시키고, 21 내지 48시간 동안 50 rpm으로 교반한다. 그후, 필름을 분리하고 흡수지로 두드려서 건조시켜 표면의 물을 제거하고 평량한다. 그후, 조밀한 필름 내에 흡수된 물질의 양은 다음의 수학적식에 의해서 계산된다:

$$\text{흡수된 양(wt\%)} = \left(\frac{\text{사용 환경에 침지시킨 후의 중량}}{0.01M HCl \text{ 용액에 침지시킨 후의 중량}} \right) * 100$$

적합한 코팅 물질에는 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 폴리메타크릴레이트, 및 이들의 혼합물 및 블렌드가 포함된다. 바람직한 코팅 물질은 셀룰로즈 아세테이트이다. "셀룰로즈 아세테이트"는 에스테르 결합을 통해서 셀룰로즈성 폴리머의 하이드록실 그룹의 부분에 부착된 아세테이트 그룹을 갖는 셀룰로즈성 폴리머의 부류를 의미한다. 셀룰로즈성 폴리머 상에서 아세테이트의 치환도는 0.1 내지 3의 범위일 수 있다. "치환도"는 치환된 셀룰로즈 쇄 상에서 사카라이드 반복단위 당, 3개의 하이드록실의 평균 수를 의미한다. 폴리머의 성능을 실질적으로 변화시키지 않는 비교적 소량으로 첨가된 추가의 치환체를 갖는 셀룰로즈 아세테이트도 또한 포함된다. 셀룰로즈 아세테이트의 분자량은 고-강도 코팅을 제공하는데 충분하게 높아야 하지만, 코팅 공정 중에 물질을 용이하게 가공하는데 충분히 낮아야 한다. 바람직하게는, 셀룰로즈 아세테이트는 약 10,000 달톤 보다 크지만 약 100,000 달톤 보다는 작은 평균 분자량을 갖는다. 더욱 바람직하게는, 셀룰로즈 아세테이트는 25,000 달톤 보다 크지만, 약 75,000 달톤 보다는 작은 평균 분자량을 갖는다. 바람직한 폴리머는 39.8%의 아세틸 함량을 갖는 셀룰로즈 아세테이트, 및 구체적으로 약 40,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 CA 398-10 (Eastman of Kingsport, Tennessee에 의해서 제조됨)이다. 39.8%의 아세틸 함량을 갖는 또 다른 바람직한 폴리머는 50,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 것으로 보고된 CA-398-30 (Eastman)이다.

코팅은 예를 들어, 우선 코팅 용액을 형성시키고, 이것을 침지시키거나, 유동화 상 코팅하거나, 또는 팬 코팅함으로써 코어 상에 코팅하고, 이어서 용액이 특정의 방식으로 상 분리를 일으키도록 유도하여 구조화된 연속적 폴리머 상을 생성시킴으로써 통상적이지만, 이것을 비대칭성으로 만드는 방식으로 코어에 적용될 수 있다. 이것을 수행하기 위해서는 코팅 폴리머 또는 폴리머들 및 용매를 포함하는 코팅 용액이 형성된다. 대표적인 용매에는 아세톤, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, n-부틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 프로필 케톤, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 프로필렌 디클로라이드, 니트로에탄, 니트로

프로판, 테트라클로로에탄, 1,4-디옥산, 테트라하이드로푸란, 디글림 및 이들의 혼합물이 포함된다. 특히 바람직한 용매는 아세톤이다. 코팅 용액은 일반적으로 3 내지 15 wt%, 바람직하게는 5 내지 12 wt%, 가장 바람직하게는 7 내지 12 wt%의 폴리머를 함유할 수 있다. 코팅 용액은 정제 코어와 같은 전달 장치의 코어 상에 코팅된 다음에 건조시켜 코어 상에 구조화된 막을 형성시킨다.

일반적으로, 비대칭성 코팅의 외부 표면은 코어에 가장 가까운 코팅 보다 더 높은 밀도를 갖는 표피이다. 상술한 바와 같이, 비대칭성 코팅은 코팅이 건조함에 따라서 적용된 코팅 용액에서 상 반전이 일어나서 얇고 조밀한 외부 부분을 갖는 다공성 고체를 형성시키도록 선택된 용매와 비용매의 혼합물에 코팅 폴리머를 용해시키는 상 반전 방법에 의해서 형성될 수 있다. 역-삼투작용 산업분야에서 사용된 것과 유사한 이러한 타입의 막은 일반적으로, 조밀한 막에 의해서 수득될 수 있는 것보다 더 큰 삼투성 유입을 가능하도록 한다.

코팅 용액은 또한, 폴리머가 코팅을 형성시키기 위해서 사용된 조건에서 실질적으로 가용성인 채로 유지되는 한, 또한 코팅 막이 투과성 및 비대칭성으로 유지되며 고농도의 식이성 지방을 함유하는 사용 환경에 배치시키는 경우에 투과성을 유의적으로 변화시키지 않는 한에 있어서는, 어떤 양으로도 공극-형성제, 비-용매, 그밖의 폴리머 또는 폴리머의 혼합물 (이하에 더욱 상세히 기술됨), 또는 가소제를 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용된 것으로 용어 "공극 형성제"는 이것이 코팅 공정 이후에 코팅의 일부로 잔류하도록 용매에 비해서 휘발성이 낮거나 없지만, 수성 사용 환경에서 이것이 수-충진되거나 수-팽윤된 채널 또는 "공극"을 제공하여 물이 통과하도록 함으로써 코팅의 수투과성을 증진시키도록 충분히 수팽윤성이거나 수용성인 것으로, 코팅 용액에 첨가된 물질을 의미한다. 적합한 공극-형성제에는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), PVP, PEO, HEC, HPMC 및 그밖의 다른 수용성 셀룰로즈, 수용성 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트 에스테르, 폴리아크릴산 및 다양한 코폴리머 및 이들 수용성 또는 수팽윤성 폴리머의 혼합물이 포함된다. 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 (CAP) 및 HPMCAS와 같은 장용성 폴리머도 이러한 클래스의 폴리머에 포함된다. 공극 형성제는 또한 당류, 유기산 또는 염일 수도 있다. 적합한 당류의 예로는 슈크로즈 및 락토스가 포함되고; 유기산의 예로는 시트르산 및 석신산이 포함되며; 염류의 예로는 염화나트륨 및 나트륨 아세테이트가 포함된다. 이러한 화합물의 혼합물이 사용될 수도 있다.

다공성 코팅의 형성을 위해서는 비-용매를 코팅 용액에 첨가할 수 있다. "비-용매"는 실질적으로 코팅 용액에 용해하며, 용매 내에서 코팅 폴리머 또는 폴리머들의 용해도를 감소시키는 것으로 코팅 용액에 첨가된 모든 물질을 의미한다. 일반적으로, 비-용매의 기능은 생성된 코팅에 다공성을 부여하는 것이다. 바람직한 비-용매는 선택된 용매 및 코팅 폴리머에 따라 좌우된다. 아세톤 또는 메틸 에틸 케톤과 같은 휘발성 극성 코팅용매를 사용하는 경우에 적합한 비-용매에는 물, 글리세롤, 에틸렌 글리콜 및 그의 저분자량 올리고머 (예를 들어, 약 1,000 달톤 미만), 프로필렌 글리콜 및 그의 저분자량 올리고머 (예를 들어, 약 1,000 달톤 미만), 메탄올 또는 에탄올과 같은 C₁ 내지 C₄ 알콜, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴 등이 포함된다.

코팅은 임의로 가소제를 포함할 수 있다. 가소제는 일반적으로 코팅 폴리머를 팽윤시킴으로써 폴리머의 유리 전이 온도를 저하되고, 그의 유연성 및 인성은 상승하고, 그의 투과성이 변화하도록 한다. 가소제가 폴리에틸렌 글리콜과 같이 친수성인 경우에, 코팅의 수-투과성은 일반적으로 감소된다.

코팅은 임의로 다른 폴리머를 포함할 수 있다. 예를 들어, 수용성 폴리머가 공극-형성제로서 포함될 수 있다. 달리, 고강도 폴리머를 포함시켜 코팅의 내구성을 증가시킬 수도 있다.

주로 배출에 의해서 약물을 방출시키는 전달 장치 코어의 경우에, 비대칭성 코팅은 또한 투약형의 외부에 대한 약물-함유 조성물의 방출이 가능하도록 코팅의 내부와 외부를 연결하는 적어도 하나의 전달 포트를 함유하여야 한다. 전달 포트는 크기가 대략 약물 입자의 크기로부터의 범위일 수 있으며, 따라서 직경이 1 내지 100 마이크로 정도로 작을 수 있으며, 직경이 약 5000 마이크로까지인 것은 공극으로 불릴 수 있다. 포트의 형상은 실질적으로 원형이거나, 슬릿의 형태이거나, 또는 제조 및 가공이 용이한 그밖의 다른 편리한 형상일 수 있다. 포트(들)은 기계적 또는 열적 수단에 의해서, 또는 광선의 빔 (예를 들어, 레이저), 입자의 빔, 또는 그밖의 고-에너지원 (참조예: 미국 특허 제 5,783,793 호, 동 제 5,658,474 호, 동 제 5,399,828 호, 동 제 5,376,771 호 및 동 제 5,294,770 호)을 사용하여 형성될 수 있거나, 또는 코팅의 작은 부분을 파열 시킴으로써 동일계 내에서 형성될 수도 있다 (참조예: 미국 특허 제 5,736,159 호, 동 제 5,558,879 호, 및 동 제 4,016,880 호). 이러한 파열은 코팅 내에 비교적 작은 약한 부분을 의도적으로 포함시킴으로써 조절될 수 있다. 전달 포트는 또한 수용성 물질의 플러그의 침식에 의해, 또는 코어 내의 함유부 상에서 코팅의 더 얇은 부분의 파열에 의해 동일계 내에서 형성될 수도 있다. 전달 포트는 하나 또는 그 이상의 작은 부위들이 코팅되지 않고 남아 있도록 코어를 코팅함으로써 형성될 수도 있다. 또한, 전달 포트는 미국 특허 제 5,612,059 호 및 동 제 5,698,220 호에 기술된 타입의 다공성 막 코팅의 경우에서와 같이 코팅 중에 형성될 수 있는 다수의 홀 또는 공극일 수도 있다. 전달 경로가 공극인 경우에는 여기에 1 μm 내지 100 μm를 초과하는 크기 범위의 이러한 공극이 다수 있을 수 있다. GI관을 통과하는 중에, 하나 또는 그 이상의 이

러한 공극은 작동 중에 발생된 정수압의 영향으로 확대될 수 있다. 전달 포트의 수는 1 내지 10 또는 그 이상으로 달라질 수 있다. 별도의 약물 및 팽윤제 층들로 구성되는 전달 장치 코어의 경우에, 약물-함유 조성물이 수-팽윤성 조성물의 팽윤 작용에 의해서 전달 포트로부터 배출될 수 있도록 적어도 하나의 전달 포트는 약물-함유 조성물에 인접한 코팅의 면 상에서 형성되어야 한다. 전달 포트를 형성시키는 몇가지 방법은 또한 수-팽윤성 조성물에 인접한 코팅 내에서 홀 또는 공극을 형성시킬 수 있는 것으로 인식된다. 응집체에서 전달 포트에 의해서 노출된 코어의 총 표면적은 5% 미만, 더욱 일반적으로는 1% 미만이다.

일단 조절-방출 조성물 (예를 들어, 비대칭성 속도-제한 막에 의해서 둘러싸인 코어)가 형성되면, 하나 또는 그 이상의 추가의 코팅이 통상적으로 속도-제한 막의 상부 및 통상적으로는 속도-제한 막을 둘러싸고 추가의 외부 코팅으로 적용될 수 있다. 추가의 코팅은 일반적으로 사용 환경에 가용성인 물질로 이루어지며, 이 물질은 전술한 바와 같이 사용 환경 내의 지방의 존재에 의해서 영향을 받지 않아야 한다. 조성물에 적용하는 경우에, 추가의 코팅(들)은 속도-제한 막의 수-투과성 또는 형태학 (예를 들어, 다공성, 공극 크기)에 영향을 미치지 않아야 한다.

이러한 코팅은 (1) 조성물의 맛 또는 냄새를 차폐시키고, (2) 조성물에 대한 물리적 및 화학적 보호를 제공하며, (3) 예를 들어, 특별한 색상 또는 대비 인쇄 (contrasting printing)를 사용하는 것을 통하여, 조성물의 외관을 개선시키는 것을 포함하여, 본 기술분야에서 잘 알려져 있는 다양한 목적으로 사용될 수 있다 (참조예: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, by Lachmanm Lieberman, and Kanig (3rd Edition, Lee & Febiger, Philadelphia).

추가의 코팅은 또한, 코어 내에 존재하는 활성 물질의 즉시 방출, 또는 제 2의 활성 물질의 즉시 방출을 제공하는 조성물을 제공할 수도 있다. 사용되는 수성 환경에 투여되는 경우에, 즉시-방출 코팅은 조성물의 코어로부터 조절된 방출 방식으로 방출된 약물 이외에 약물의 즉시 방출을 제공한다.

전술한 바와 같이, 본 발명의 조성물은 고지방 식사를 흡수하고, 이렇게 하여 본질적으로 그들의 위장관이 생체내 고지방 사용 환경으로 전환된 인간 환자 또는 피검자에게 투여될 수 있다. 이것 때문에, 그리고 본 발명의 추가의 특징으로서 본 발명은 용기, 그 안에 함유된, 본 발명에 따르는 코어/비대칭성 막 조절 방출 전달 조성물 내의 치료제의 투약형, 및 패키지와 관련된 것으로 투약형이 어떤 타입의 식품, 특히 생체내 고지방 환경을 야기시키는 식품과 함께 투여할 수 있는지 없는지에 관한 (이들로 제한되지는 않음) 기록물 (즉, 인쇄물)을 포함하는 치료 패키지를 제공한다. 본 출원인이 기록물의 성질을 제한하기를 원하는 것은 아니지만, 기록물은 일반적으로 라벨링 (labelling), 즉 규제청 (예를 들어, 미국 식품의약품국 (US Food and Drug Administration))이 패키지 라벨링 또는 인서트를 함유하도록 지시하거나 허용한다는 타입의 언어를 포함하여 의사, 약사 또는 환자를 위한 정보 및/또는 지침을 함유하는 타입의 것임을 알아야 한다. 기록물은 투약형을 고지방 또는 다른 식의 식품과 함께 또는 그러한 식품이 없이 섭취할 수 있는지 없는지에 관한 언급을 포함하지 않음으로 인해서, 즉 침묵함으로 인해서 비-제한적일 수 있다. 달리, 기록물은 사용자 (즉, 환자, 약사 및/또는 의사)에게, 환자가 고지방 식품을 먹거나 흡수했는지 여부와는 무관하게 투약형이 환자에 의해서 섭취되거나 환자에게 투여될 수 있는지에 관하여 단정적으로 알려주는 하나 또는 그 이상의 비-제한적인 언급, 또는 "식품의 타입 또는 양에 상관없이 섭취할 수 있음"과 같은 언급 또는 "식품 내의 지방의 양과는 상관없이 섭취할 수 있음"과 같은 유사한 것을 함유할 수 있다. 기록물은 "이 투약형은 고지방 식사와 함께 섭취될 수 없다" 또는 "이 투약형은 식사하기 적어도 한시간 전 또는 식사하지 적어도 2시간 후에 투여하여야 한다"와 같은 제한적인 언어, 또는 동일하거나 유사한 메시지를 주는 유사한 언어를 함유할 수는 없다.

용기는 본 기술분야에서 공지된 것으로 약제학적으로 허용되는 물질로 만들어진 어떤 통상적인 형상 또는 형태, 예를 들어 종이 또는 판지 상자, 유리 또는 플라스틱 병 또는 항아리, 재-밀봉가능한 백 (예를 들어, 상이한 용기 내로 배치시키기 위한 정제의 "보충물 (refill)"을 보유하기 위한 것), 또는 치료 스케줄에 따라서 팩에서 밀어내기 위한 개별적인 투약형을 갖는 블리스터 팩 (blister pack)일 수 있다. 사용된 용기는 수반되는 정확한 투약형에 따라서 좌우될 수 있으며, 예를 들어 통상적인 판지 상자는 일반적으로 액체 현탁액을 보유하는데 사용될 수 없다. 하나보다 많은 용기를 단일 패키지 내에 함께 사용하여 단일의 투약형을 판매할 수 있다는 것도 가능하다. 예를 들어, 정제는 병 안에 함유될 수 있으며, 이 병은 다시 상자 안에 함유된다.

인쇄물 또는 달리 기록물은 치료 투약형이 판매되는 패키지와 연합된다. 용어 "연합된"은 상술한 지침서 또는 정보자료와 같은 기록물, 즉 라벨링이 본 기술분야에서 통상적으로 공지된 바와 같이 의약과 연합될 수 있는 모든 방식을 포함하는 것을 나타낸다. 따라서, 기록물은 예를 들어, 일정량의 치료 투약형을 함유하는 병에 부착방식으로 고정된 라벨 (예를 들어, 처방 라벨 또는 별도의 라벨) 상에 기록되거나; 기록된 패키지 인서트로서 상자 또는 병과 같은 용기 내부, 예를 들어 정제의 병을 함유하는 상자 내부에 포함시키거나; 상자의 벽에 인쇄하는 것과 같이 용기에 직접 적용하거나; 또는 예를 들어 스트링 (string), 코드 (cord) 또는 그밖의 라인 (line), 랜야드 (lanyard) 또는 테터 (tether) 타입의 장치를 통해서 병의 목에

고정된 지킴카드로서 묶거나 테이프로 붙임으로써 부착시킴으로써 용기와 연합될 수 있다. 기록물은 상자 또는 블리스터 팩 또는 블리스터 카드 상에 직접적으로 인쇄될 수도 있다. 기록물은 포함된 경우에, 투약형이 고지방 식품과 함께 섭취될 수 있음을 알려주는 언급 이외에 그밖의 다른 정보 (통상적으로, 규제 정보)를 함유할 수 있다 (통상적으로 함유할 것이다).

본 발명의 그밖의 다른 특징 및 구체에는 본 발명의 목적하는 범위를 제한하기 보다는 본 발명을 설명하기 위해서 제시된 이하의 실시예로부터 명백해 질 수 있다. 실시예에서는 다음의 정의가 사용된다: mgA - 염 형태와는 무관하게 유리 산 또는 염기로 측정된 분자량을 갖는 활성약물의 밀리그램; CFM - 분당, 입방 피트; RPM - 분당 회전수; AUC - 혈액 또는 혈장에서 측정된 농도 대 시간 곡선 아래의 면적; CA - 셀룰로즈 아세테이트; CAB - 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트; CAP - 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트.

실시예

실시예 1

본 발명의 광범한 종류의 투약형을 위한 비대칭성 막 코팅 물질로서의 그들의 적합성을 측정하기 위해서 시험하려고 의도된 몇가지 폴리머를 고-지방 환경에서 사용하기 위한 그들의 적합성에 대하여 시험하였다. 고-지방 식사를 섭취한 후의 GI액은 0.01 M HCl 수용액 내에 혼합된 0.5 wt%의 "50% 가수분해된 모델 오일"의 혼합물에 의해서 모방되었다. 폴리머는 시판 필름으로 수득되거나, 폴리머 용액을 가드너 나이프 (Gardner Labs, Inc., Bethesda, MD)를 사용하여 유리 플레이트 상에서 주조함으로써 조밀한 필름으로 형성되었다. 표 I에는 시험한 폴리머, 필름을 주조하기 위해서 사용된 폴리머 용액 조성물, 및 각각의 타입의 필름의 최종 두께를 열거하였다. 주조한 후에, 용매는 밤새 주위온도 (22°C)에서 증발하도록 하였다. 그후, 필름을 30초 내지 5분 동안 물에 침지시키고, 유리 플레이트로부터 분리시킨 다음에, 평가하기 전에 37°C 오븐 중에서 적어도 16시간 동안 건조시켜 코팅용매를 모두 제거하였다.

5 내지 30 cm² 크기 및 20 내지 70 mg 중량의 범위인 폴리머 필름의 각각의 조각을 우선 평량한 다음에, 유리 바이알 내에서 37°C에서 교반된 19.9 ml의 0.01 M HCl에 적어도 3시간 동안 배치시켜 수용액으로 평형화시켰다. 그후, 각각의 필름을 분리하여 흡수지로 두드려서 건조시키고, 평량하였다. 다음에, 0.1 그램의 "50% 가수분해된 모델 오일"을 각각의 바이알 내의 0.01 M HCl 용액에 첨가하고, 필름을 재배치시켰다. 필름을 용액 내에 유지시키고, 37°C에서 21 내지 48시간 동안 교반한 다음에 분리하여 흡수지로 닦아서 건조시키고 평량하였다. 건조조건과 0.01 M HCl에 침지시킨 후 사이, 및 0.01 M HCl과 0.5 wt% "50% 가수분해된 모델 오일" 사이에서 각각의 필름 타입에 대한 3회의 반복시험에 따른 평균 중량 증가는 표 II에 제시하였다. 이들 결과는, 1번부터 11번까지의 폴리머로 구성된 필름이 "50% 가수분해된 모델 오일"과의 접촉으로부터 15 wt% 또는 그 미만의 중량 증가를 나타냈으며, 따라서 본 발명에서 사용하기에 적합한 폴리머임을 나타낸다. 12번부터 14번까지의 폴리머는 "50% 가수분해된 모델 오일"과의 접촉으로부터 34 wt%를 초과하는 중량 증가를 나타냈으며, 따라서 본 발명에서 사용하기에 부적합하다.

표 I.

No.	폴리머			필름 제조		
	상품명	폴리머 타입	제조사	용매	폴리머 농도 (wt%)	필름 두께 (μm)
1	CA-398-10 NF	셀룰로즈 아세테이트, 아세테이트 함량 = 39.8%	Eastman Chemical Co.	아세톤	10%	109
2	CA-435-75S	셀룰로즈 아세테이트, 아세테이트 함량 = 43.3-43.9%	FMC Corp. Food and Pharmaceutical Products Div.	MeCl ₂	10%	97
3	CA320S	셀룰로즈 아세테이트, 아세테이트 함량 = 39.8%	Eastman Chemical Co.	90:10 MeCl ₂ /MeOH	8.20%	102
4	셀룰로즈, PVUT 214	재생된 셀룰로즈 필름	BCL Canada Inc.	시판용 필름		30
5	CAB-551-0.2	셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 아세테이트 함량 = 2.0%	Eastman Chemical Co.	아세톤	23%	130

6	CAB-381-20	셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 아세테이트 함량 = 13.5%	Eastman Chemical Co.	아세톤	15%	102
7	CAB-171-15	셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 아세테이트 함량 = 29.8%	Eastman Chemical Co.	아세톤	14%	91
8	CAP 482-20	셀룰로즈 아세테이트 프로피오네이트, 아세테이트 함량 = 1.5%	Eastman Chemical Co.	아세톤	19%	107
9	C-A-P	셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 NF	Eastman Chemical Co.	아세톤	21%	94
10	HPMCAS AS-HF	하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.	아세톤	17%	102
11	유드라짓 (Eudragit) RS100	폴리메타크릴레이트	Rohm & Haas	아세톤	33%	178
12	EVAL EF-F	에틸렌/비닐 알콜 코폴리머	EVAL Company of America	시판용 필름		13
13	셀락 고무 (Shellac Gum), 정련됨	셀락 고무	Spectrum Quality Products, Inc.	아세톤	41%	135
14	에토셀 (Ethocel) S100	에틸셀룰로즈 NF 프리미엄	The Dow Chemical Co.	아세톤	11%	89

표 II.

폴리머 번호	폴리머 타입	중량 증가 평균% (건조 대 0.01 M HCl)**	중량 증가 평균% (0.01 M HCl 대 0.5 wt% "50% 가수분해된 모델 오일)
1	셀룰로즈 아세테이트, 아세테이트 함량 = 39.8%	9.7	2.7
2	셀룰로즈 아세테이트, 아세테이트 함량 = 43.3-43.9%	8.7	1.0
3	셀룰로즈 아세테이트, 아세테이트 함량 = 39.8%	27.3	-0.7
4	재생된 셀룰로즈 필름	93.3	0.3
5	셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 아세테이트 함량 = 2.0%	2.0	5.0
6	셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 아세테이트 함량 = 13.5%	2.3	2.3
7	셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 아세테이트 함량 = 29.9%	5.3	1.0
8	셀룰로즈 아세테이트 프로피오네이트, 아세테이트 함량 = 1.5%	4.0	2.7
9	셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 NF	9.7	-0.3
10	하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트	12.3	1.3
11	폴리메타크릴레이트	15.3	14.3
12	에틸렌/비닐 알콜 코폴리머	9.7	34.0
13	셀락 고무	4.7	36.0
14	에틸셀룰로즈 NF 프리미엄	4.0	43.0

** 3가지 필름의 평균. 중량 증가 평균% = [(최종 중량 - 초기 중량)/초기 중량] × 100

실시예 2

본 발명의 광범한 종류의 투약형에서 비대칭성 막을 제조하기 위하여 코팅 물질로 사용된 폴리머는 실시예 1에 기술된 바와 같이 필름으로 구조되었다. 필름을 식이성 지방 혼합물 및 상당량의 식이성 지방 및/또는 식이성 지방 소화 생성물을 함유하는 사용 환경을 모방한 모델 혼합물의 개개 성분들에 노출시켰다. 물질들의 조밀한 필름은 아세톤 용액으로부터 구조되었다. 3가지 등급의 에틸셀룰로즈 (에토셀 (Erthocel™) S100, 에토셀 M70 및 에토셀 M50) 및 한가지 등급의 셀룰로즈 아세테이트 (CA398-10)를 시험하였다. 폴리머 블렌드 (에토셀 S100 및 CA398-10)의 필름도 또한 사용되었다. 생성된 필름의 작은 조각 (건조 중량 10-20 mg)을 3 wt%의 시험할 지방 성분을 함유하는 0.05% MFD에 넣었다. 용액을 37°C에서 적어도 20시간 동안 진탕하였다. 필름 조각을 회수하고, 깨끗하게 닦아서 평량하였다.

결과는 이하의 표 III 및 IV에 요약하였으며, 혼합물에 사용된 제제는 표 V에 제시하였다. 표 III에서 나타낸 바와 같이, 에토셀의 3가지 등급 모두는 카복실산에 의해서, 다수의 모노글리세라이드에 의해서, 및 트리글리세라이드 (예를 들어, 트리부티린)에 의해서 팽윤되었다. 에토셀 물질은 또한, 이들 화합물의 혼합물 내에서도 유의적인 팽윤을 나타내었다. 이들 물질은 팽윤된 경우에 일반적으로 20 wt%를 초과하는 중량 증가를 초래하였다.

표 III에서의 데이터는 셀룰로즈 아세테이트 물질이 시험한 모든 화합물에서 작은 중량 증가 또는 팽윤을 나타내었음을 보여주며, 이것은 셀룰로즈 아세테이트가 상당량의 식이성 지방 또는 식이성 지방 소화 생성물의 존재 하에서 변화하지 않는 코팅 물질로 사용하기 위한 탁월한 선택일 수 있음을 시사하는 것이다.

표 IV에서의 데이터는 폴리머 블렌드도 또한 평가된 지방 성분에 노출시키는 경우에 상당히 팽윤하였음을 보여준다.

이들 데이터는 에토셀을 기본으로 하는 물질의 팽윤이 주로 지방의 가수분해에 의해서 생성된 화합물인 지방산 및 모노글리세라이드에 의해서 야기됨을 시사한다.

표 III.

부류	시험 용액 물질	중량 증가 (wt%)			
		에토셀 S100	에토셀 M70	에토셀 M50	CA398-10
카복실산	부티르산	28	ND*	25	16
	데카노산	140	ND	ND	ND
	올레산	77	410	190	10
모노글리세라이드	임비토르 (Imwitor) 375	10	10	ND	ND
	모노올레인	12	ND	ND	ND
	임비토르 312	13	13	ND	ND
	모노리네올린	24	ND	ND	ND
	캡멀 (Capmul) MCM	96	ND	ND	ND
	모노카프릴린	110	120	85	18
	모노부티린	130	ND	55	22
	임비토르742	230	230	220	15
트리글리세라이드	트리아세틴	11	ND	ND	ND
	트리카프릴린	71	ND	67	18
	트리부티린	340	ND	260	17
혼합물**	모델 오일	50	8.3	100	6.1
	모델 오일 생성물 A	> 500	ND	ND	8
	모델 오일 생성물 C	530	ND	ND	7
	50% 가수분해된 모델 오일	600	47	360	4.3
	모델 오일 생성물 B	800	ND	ND	7

* ND = 측정되지 않음.

** 표 V 참조.

표 IV.

시험 용액		중량 증가 (wt%)*				
부류	물질	95/5 블렌드	90/10 블렌드	80/20 블렌드	60/40 블렌드	30/70 블렌드
카복실산	부티르산	47	29	33	30	22
	카프릴산	91	150	용해됨	96	210
	올레산	280	190	260	170	12
모노글리세라이드	모노카프릴린	80	77	70	86	39
	모노부티린	50	48	42	42	58
	임비토르 742	200	210	230	88	33
트리글리세라이드	트리카프릴린	75	160	110	78	26
	트리부티린	120	190	250	190	58
혼합물**	모델 오일	15	30	23	31	15
	50% 가수분해된 모델 오일	270	220	180	150	20

* 블렌드 내의 에토셀 S100/CA398-10의 중량비
 ** 표 V 참조.

표 V.

오일	성분
모델 오일	75% 올리브유, 18% 트리팔미틴, 6% 트리부티린, 1% 레시틴
50% 가수분해된 모델 오일	37% 올리브유, 15% 미베롤 (Myverol) 18-99, 23% 올레산, 9% 트리팔미틴, 4% 임비토르 191, 5% 팔미트산, 3% 트리부티린, 2% 부티르산, 1% 모노부티린, 1% 레시틴
모델 오일 생성물 A	42% 올레산, 20% 미베롤 18-99, 8% 미베롤 18-92, 7% im191, 9% 팔미트산, 6% 트리부티린, 4% 부티르산, 2% 모노부티린, 2% 레시틴
모델 오일 생성물 B	51% 올레산, 20% 미베롤 18-99, 15% 미베롤 18-92, 6% 트리부티린, 4% 부티르산, 2% 모노부티린, 2% 레시틴
모델 오일 생성물 C	51% 올레산, 20% 미베롤 18-99, 15% 미베롤 18-92, 6% 트리부티린, 5% 부티르산, 3% 모노부티린

실시예 3

슈도에페드린을 함유하고, 에틸셀룰로스로 코팅된 조절 방출 정제는 다음과 같이 제조되었다. 우선, 75.4 wt% 슈도에페드린 HCl, 3.4 wt% 하이드록시프로필 셀룰로스 및 21.2 wt% 미세결정성 셀룰로스를 함유하는 블렌드를 제조하였다. 블렌드를 P-K 가공기에서 과립화시키고, 건조시켰다. 건조된 과립을 피츠패트릭 밀 (Fitzpatrick mill)을 사용하여 분쇄한 다음에 V-블렌드에서 혼합시킨다. 건조된 과립 (59.8 wt%)을 미세결정성 셀룰로스 (40.2 wt%)와 블렌딩하고, 피츠패트릭 밀을 사용하여 분쇄하여, 다시 블렌딩하였다. 최종 블렌드는 0.5 wt% 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고 혼합시킴으로써 제조되었다. 240 mg의 슈도에페드린 HCl을 함유하는 정제는 이 블렌드로부터 7/16" 툴링 (tooling) 및 537 mg의 표적 정제 중량을 사용하여 회전 정제 타정기 상에서 제조하였다.

그후, 코어를 다음과 같이 미국 특허 제 5,612,059 호 및 동 제 5,698,220 호에 기술된 상-반전방법에 의해서 형성된 비대칭성 에틸셀룰로스 막으로 코팅하였다. 82.3 wt% 아세톤, 7.7 wt% 물, 3.4 wt% 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 6.6 wt%의 에틸셀룰로스 (에토셀 표준품 100 프리미엄)를 함유하는 용액은 이들 성분들을 용액 조성 탱크 (solution make-up tank) 내에서 혼합시킴으로써 제조되었다. 코팅 용액은 하나의 스프레이 건 (spray gun), 210 ml/분의 스프레이 속도, 48°C의 유입 공기 온도, 300 CFM의 유입 공기 용적, 및 15 RPM의 팬 속도를 사용하여 다공성 코팅팬 (perforated coating pan; HCT-60, Vector Corporation) 내에서 정제 코어에 적용하여 정제 코어 상에 비대칭성 코팅을 생성시켰다. 코팅 과정 중에 99 mg의 표적 중량 증가가 얻어졌다. 코팅된 정제는 트레이 건조기 (tray dryer) 내에서 건조시켰다.

그후, 이들 비대칭성 에틸셀룰로스-코팅된 정제를 두번째 약물인 세티리진의 즉시-방출 층으로 코팅하였다. 세티리진 코팅을 위해서는, 2 wt% 세티리진 HCl 및 3.9 wt% 투명한 오파드라이 (Opadry™) YS-5-19010 클리어 (Clear) (주성분은 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다)(Colorcon, West Point, PA)의 수용액을 제조하여 2시간 동안 혼합시켰다. 세티리진-함유 층은 두개의 스프레이 건, 40 g/분의 용액 스프레이 속도, 74°C의 유

입 공기 온도, 280 CFM의 유입 공기 용적 및 16 RPM의 팬 속도를 사용하여 다공성 코팅팬 (HCT-60, Vector Corporation) 내에서 에틸셀룰로즈 코팅된 정제에 적용하였다. 각각의 정제에 10 mgA의 약물이 적용될 때까지 충분한 용액을 스프레이하였다.

그후, 즉시-방출 세티리진 층은 미각-차폐 코팅으로 코팅하였다. 미각-차폐 코팅을 위해서는, 10 wt% 화이트 오파드라이 (White Opadry™) YS-5-18011 화이트 (주성분은 하이드록시프로필 셀룰로즈 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈를 포함한다)(Colorcon, West Point, PA)를 물에 첨가하고, 2시간 동안 혼합시켰다. 이 코팅 용액은 하나의 스프레이 건, 84°C의 유입 공기 온도, 300 CFM의 유입 공기 용적, 60 g/분의 용액 스프레이 속도, 및 16 RPM의 팬 속도를 사용하여 다공성 코팅팬 (HCT-60, Vector Corporation) 내에서 정제에 적용하였다. 각각의 정제에 20 mg의 코팅이 적용될 때까지 충분한 용액을 스프레이하였다.

실시예 4

슈도에페드린을 함유하고, 비대칭성 셀룰로즈 아세테이트 코팅으로 코팅된 조절 방출 정제는 다음과 같이 제조되었다. 우선, 75.4 wt% 슈도에페드린 HCl, 3.4 wt% 하이드록시프로필 셀룰로즈 및 21.2 wt% 미세결정성 셀룰로즈를 함유하는 블렌드를 제조하고, 실시예 3에 기술된 바와 같이 가공하였다. 240 mg의 슈도에페드린 HCl을 함유하는 정제는 이 블렌드로부터 7/16" 툴링 및 543 mg의 표적 정제 중량을 사용하여 회전 정제 타정기 상에서 제조하였다.

그후, 코어를 다음과 같이 미국 특허 제 5,612,059 호 및 동 제 5,698,220 호에 기술된 바와 같이 제조된 다공성 비대칭성 셀룰로즈 아세테이트 막으로 코팅하였다. 70.2 wt% 아세톤, 18 wt% 물, 2.6 wt% 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 9.2 wt%의 셀룰로즈 아세테이트 398-10을 함유하는 용액은 이들 성분들을 용액 조성 탱크 내에서 혼합시킴으로써 제조되었다. 코팅 용액은 하나의 스프레이 건, 135 ml/분의 스프레이 속도, 45°C의 유입 공기 온도, 300 CFM의 유입 공기 용적, 및 14 RPM의 팬 속도를 사용하여 다공성 코팅팬 (HCT-60, Vector Corporation) 내에서 정제 코어에 적용하여 정제 코어 상에서 비대칭성 코팅의 형성을 야기시켰다. 코팅 과정 중에 92 mg의 표적 중량 증가가 얻어졌다. 코팅된 정제는 트레이 건조기 내에서 건조시켰다.

실시예 5

에틸셀룰로즈로 코팅된 수네피트론 (sunepitron) 정제는 다음과 같이 제조되었다. 우선, 고전단 믹서 내에서 3.7 wt% 수네피트론, 8.3 wt% 푸마르산 및 87.5 wt% 무수 락토스를 함유하는 블렌드를 제조하였다. 그후, 0.25 wt% 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 롤러 압축기로 건조 과립을 생산하였다. 진동 과립화기를 통해서 리본을 분쇄하고, V-블렌더 내에서 블렌딩하였다. 최종 블렌드는 0.25 wt% 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고 혼합시킴으로써 제조되었다. 10 mg의 수네피트론을 함유하는 정제는 이 블렌드로부터 11/32" 표준 환형 요면 툴링 (standard round concave tooling)을 사용하여 회전 정제 타정기 상에서 300 mg의 표적 정제 중량으로 제조하였다.

그후, 코어를 다음과 같이 다공성 비대칭성 에틸셀룰로즈 막으로 코팅하였다. 53.2 wt% 아세톤, 10.9 wt% 이소프로판올, 22.4 wt% 에탄올, 3.0 wt% 물, 4.5 wt% 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 6.0 wt%의 에틸셀룰로즈 (에토셀 표준품 100 프리미엄)를 함유하는 용액은 이들 성분들을 스테인레스 스틸 용기 내에서 혼합시킴으로써 제조되었다. 코팅 용액은 하나의 스프레이 건, 32 g/분의 용액 스프레이 속도, 25°C의 유출 공기 온도, 40 CFM의 유입 공기 용적, 및 25 RPM의 팬 속도를 사용하여 다공성 코팅팬 (HCT-30, Vector Corporation) 내에서 정제 코어에 적용하여 정제 코어 상에 비대칭성 코팅의 형성을 야기시켰다. 코팅 과정 중에 60 mg의 표적 중량 증가가 얻어졌다. 코팅된 정제는 트레이 건조기 내에서 건조시켰다.

실시예 6

비대칭성 셀룰로즈 아세테이트 막으로 코팅된 수네피트론 정제는 다음과 같이 제조되었다. 우선, 실시예 5에 개략적으로 설명한 방법을 사용하여 3.7 wt% 수네피트론, 8.3 wt% 푸마르산 및 86.0 wt% 무수 락토스를 함유하는 블렌드를 제조하였다. 그후, 1.0 wt% 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 롤러 압축기로 건조 과립을 생산하였다. 리본을 분쇄하고 (Fitzpatrick JT 밀), V-블렌더 내에서 블렌딩하였다. 최종 블렌드는 1.0 wt% 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고 혼합시킴으로써 제조되었다. 10 mg의 약물 성분을 함유하는 정제는 이 블렌드로부터 11/32" 극대 깊이 환형 요면 툴링을 사용하여 회전 정제 타정기 상에서 300 mg의 표적 정제 중량으로 제조하였다.

그후, 코어를 다음과 같이 다공성 비대칭성 셀룰로즈 아세테이트 막으로 코팅하였다. 52.9 wt% 아세톤, 10.5 wt% 이소프로판올, 22.0 wt% 에탄올, 2.6 wt% 물, 4.0 wt% 글리세롤 및 8.0 wt%의 셀룰로즈 아세테이트 (398-10)를 함유하는

용액은 이들 성분들을 스테인레스 스틸 용기 내에서 혼합시킴으로써 제조되었다. 코팅 용액은 하나의 스프레이 건, 32 g/분의 용액 스프레이 속도, 25°C의 유출 공기 온도, 40 CFM의 유입 공기 용적, 및 25 RPM의 팬 속도를 사용하여 다공성 코팅팬 (HCT-30, Vector Corporation) 내에서 정제 코어에 적용하여 정제 코어 상에 비대칭성 코팅의 형성을 야기시켰다. 코팅 과정 중에 45 mg의 표적 중량 증가가 얻어졌다. 코팅된 정제는 트레이 건조기 내에서 건조시켰다.

실시예 7

실시예 3 및 4의 슈도에페드린-함유 정제는 다음과 같이 용해 시험하였다. 정제는 1000 ml의 탈이온수 (대조 시험 매질) 중에서, 또는 모방된 효소 함유 장액과 혼합된 500 ml의 표준 블렌딩된 조반 (SBB/SIF) 중에서 시험하였다. SIF는 다음과 같이 제조되었다. 우선, 6.8 g의 일염기성 인산칼륨을 250 ml의 물에 용해시켰다. 그 다음에, 190 ml의 0.2 N 수산화나트륨을 400 ml의 물과 혼합시키고, 인산칼륨 용액과 배합시켰다. 다음에, 10 g의 판크레아틴을 첨가하고, 생성된 용액의 pH를 0.2 N 수산화나트륨을 사용하여 7.5±0.1로 조정하였다. 물은 최종 용적이 1000 ml가 되도록 첨가하였다.

SBB/SIF는 다음과 같이 제조되었다. 250 ml의 SIF에 버터를 바른 화이트 토스트 2 조각, 베이컨 2 스트립, 해쉬 브라운 6 oz, 버터에 스크램블한 계란 2개, 전유 8 oz 또는 약 250 ml, 8 g의 여분의 버터를 첨가하였다. 이 용액은 산업용 단일 속도 와링 블렌더 (industrial single speed Waring Blender) 내에서 혼합시켰다.

탈이온수를 사용한 용해 시험을 위해서, 슈도에페드린 방출은 시간의 함수로서 1000 ml의 탈이온수 수용체 용액 중에서의 그의 농도를 직접적으로 분석함으로써 측정되었다. 표준 패들 (paddle)이 장착된 용해 장치 (Hanson Dissoette™ Autosampler, Hanson Research Corporation, Chatsworth, California) 내의 수용체 용액을 75 rpm에서 교반하고, 37°C에서 유지시켰다. SBB/SIF를 사용한 용해 시험을 위해서, 슈도에페드린 방출은 명시된 시간 동안 수용체 용액 내에 존재한 정제의 잔류량 분석에 의해서 측정되었다. 표준 패들이 장착된 표준 용해 장치 (USP Type II, VanKel, Cary, North Carolina) 내의 수용체 용액을 75 rpm에서 교반하고, 37°C에서 유지시켰다. 두가지 경우 모두에서 슈도에페드린 농도는 50% 0.1 M KH₂PO₄, pH 6.5/1 g/L 나트륨 옥탄설포네이트를 함유하는 50% 메탄올을 이동상으로 하고 214 nm에서 UV 검출을 수행하는 조르박스 스테이블본드 (Zorbax Stablebond™) 칼럼을 사용한 HPLC 방법을 사용하여 측정되었다.

표 VI에 요약된 시험의 결과는, 고-지방 사용 환경 (SBB/SIF 용액) 내에서 시험한 셀룰로즈 아세테이트로 코팅된 정제로부터 방출된 슈도에페드린의 양이 사용 환경에 도입시킨지 2 내지 6시간 후에 상당량의 식이성 지방을 함유하지 않는 사용 환경 (증류수) 내에서 평가된 동일한 정제의 경우에 비해서 1.0배 내지 1.6배의 범위였음을 나타낸다. 그러나, 에토셀로 코팅된 정제는, 고-지방 사용 환경 (SBB/SIF 용액) 내에서 시험한 에토셀로 코팅된 정제로부터 방출된 슈도에페드린의 양이 사용 환경에 도입시킨지 2 내지 6시간 후에 상당량의 식이성 지방을 함유하지 않는 사용 환경 (증류수) 내에서 평가된 동일한 정제의 경우에 비해서 0.3배 내지 0.04배 범위로 매우 느린 방출을 나타내었다.

표 VI.

실시예	경과된 시간 (hr)	방출된 슈도에페드린 %		"SBB/SIF"/증류수 비
		증류수	SBB/SIF	
CA 코팅된 정제	0	0	0	NA*
	1	0	2	NA
	2	3	3	1.0
	4	15	22	1.5
	6	29	46	1.6
에토셀 코팅된 정제	0	0	0	NA
	1	1	2	NA
	2	7	2	0.3
	4	27	2	0.07
	6	46	2	0.04

* NA = 적용할 수 없음.

상기 시험으로부터 몇개의 정제는 SBB/SIF에 노출시킨 후에 시각적으로 시험하였다. 에틸셀룰로즈 코팅을 갖는 정제는 표면 상에 흡수된 지방 또는 지방 소화 생성물을 갖는 것으로 나타났으며, 코어는 완전히 건조하거나 내부에서 단지 부분적으로 습기를 가졌다. 반대로, 셀룰로즈 아세테이트 코팅을 갖는 정제의 코어는 중심에서 습기가 있는 것으로 나타났으며, 코팅은 실험의 과정에 걸쳐서 불변한 상태로 유지되었다.

실시예 8

실시예 3의 에틸셀룰로즈 코팅된 슈도에페드린 정제는 투약 사이에 적어도 7일의 세척 기간 (wash-out period)을 갖는 개방식의 단일 용량, 무작위 2-경로 교차시험을 사용하여 36명의 피검자 (남자 18명 및 여자 18명)에게 투약하였다. 정제는 공복조건 및 급식조건 하에서 투여하였다. 공복상태의 피검자는 투약하기 전의 10시간 동안 및 투약한 후의 4시간 동안 공복으로 하였다. 급식 피검자는 버터를 바른 화이트 토스트 2 조각, 버터에 프라이한 계란 2개, 베이컨 2 스트립, 해쉬 브라운 감자 6 oz, 및 전유 8 oz로 구성된 또는 약 250 ml, 8 g의 여분의 버터로 구성된 고지방 조반을 먹은지 5분 후에 투약하였다.

각각의 투약한지 72시간까지 주기적으로 혈액을 채혈하였다. 샘플은 클린업 공정의 일부로서 혈장 샘플을 수산화나트륨으로 처리하고, 내부 표준물질인 페닐프로판올아민을 첨가하는 HPLC 방법을 사용하여 분석하였다. 이렇게 처리된 샘플을 에틸 에테르로 추출한 다음에, 슈도에페드린 및 내부 표준물질을 0.0085% 수성 인산 내로 역추출하였다. 그후, 샘플은 208 nm에서 UV 검출 (Kratos 783 자외선 검출기)하면서 25% 아세토니트릴 및 75% 0.0025 M 일염기성 인산칼륨으로 구성된 이소크레틱 이동상을 가지고 CN-상 분석용 칼럼 (Zorbax™ CN, DuPont Chromatography Products)을 사용하여 정량분석하였다. 지속적인 슈도에페드린 농도는 공복 피검자에게서 나타난 반면에, 낮은 슈도에페드린 농도는 이하의 표 VII에 나타난 바와 같이 급식 피검자에게서 나타났다. 데이터는 섭취한 후 3 내지 24시간 중의 어떤 시점에서라도 급식한 피검자에게서 혈액 내의 슈도에페드린의 농도는 공복 환자의 경우에 비해서 약 0.11 배 더 낮았다.

결과는 표 VIII에 더 요약하였으며, 이것은 48-시간 시험 중의 혈중 최고 농도 (C_{max}), 혈중 최고 농도에 도달하는 시간 (T_{max}), 및 혈중 농도 대 시간 곡선 하 면적 (AUC)을 나타낸다. 데이터는 급식한 피검자에 대한 C_{max} 및 AUC가 급식한 피검자의 경우의 단지 0.06 및 0.09배인 반면에 T_{max} 는 급식한 피검자의 경우의 2.96배였음을 보여준다.

표 VII.
비대칭성 에틸셀룰로즈 코팅을 갖는 조절 방출 정제에 대한 평균 혈장 슈도에페드린 농도

시간 (hr)	공복 (ng/ml)	급식 (ng/ml)	급식/공복 비
0	< 5	< 5	NA
1.5	< 5	< 5	NA
2	6.5	< 5	< 0.76
3	44.6	< 5	< 0.11
4	104	6.7	0.06
5	199	11.3	0.06
6	234	11.4	0.05
8	299	12.8	0.04
10	335	12.6	0.04
12	332	14.4	0.04
16	334	16.4	0.05
20	279	15.3	0.05
24	227	19.9	0.09
36	83.5	21.8	0.26
48	26.9	6.5	0.24
60	9.3	< 5	< 0.53
72	< 5	< 5	NA

표 VIII.
비대칭성 에틸셀룰로즈 코팅을 갖는 조절 방출 정제에 대하여 급식시 대비 공복시의 슈도에페드린 전달의 요약

항목	공복시	급식시	급식/공복 비
C_{max} (ng/ml)	364 ± 75.2	21.8	0.06
T_{max} (hr)	12.2 ± 3.3	36	2.95

AUC (ng-hr/ml)	8760 ± 1950	795	0.09
----------------	-------------	-----	------

실시예 9

실시예 4에 기술된 바와 같이 제조된 CA-코팅된 슈도에페드린 정제는 투약 사이에 7일의 세척 기간을 갖는 개방식의 단일 용량, 무작위 3-경로 교차시험으로 생체내에서 시험하였다. 피검자는 두 그룹 중의 하나로 무작위로 결정하였으며, 공복 조건하 및 급식 조건하인 2회의 별도의 기회에 슈도에페드린 (240 mg 용량)을 투여하였다. 혈장 내의 슈도에페드린을 측정하기 위해서 각각의 투약 후에 72시간까지 연속적인 혈액 샘플을 수집하였다.

혈장 내의 슈도에페드린은 실시예 8에 기술된 것으로서 인정된 HPLC/UV 흡광도 방법을 사용하여 분석하였다. 시험은 5.00 내지 500 ng/ml의 범위에 걸쳐서 선형이다. 정량의 하한선 (5.00 ng/ml) 이하의 농도는 모든 농도 테이블에서 0.0 ng/ml로 보고되며, 모든 데이터 분석에 대해서 0.0 ng/ml로 채택된다.

최고 혈장 슈도에페드린 농도 (C_{max}) 및 각각의 피검자의 C_{max} 의 첫번째 출현시간 (T_{max})은 데이터의 직접적인 관찰을 기초로 하였다. 반감기 ($T_{1/2}$)는 혈장으로부터의 약물의 제거에 대한 속도상수 (K_{el})로 나눈 2의 자연대수 (0.6931)로 계산되었다. 시간 0으로부터 최종 측정가능한 농도의 시간까지의 혈장 슈도에페드린 농도-시간 곡선 아래의 면적 (AUC_{0-t})은 선형 부등사변형 방법 (linear trapezoidal method)을 사용하여 평가하였다. AUC_{0-t} 는 C_{est}/K_{el} 의 부가에 의해서 무한대 ($AUC_{0-\infty}$)까지 외삽되었으며, 여기에서 C_{est} 는 말단 로그-선형상 (terminal log-linear phase)의 회귀분석을 기초로 시간 t에서의 추정 혈장 농도이다. 모든 계산을 위해서 공칭 시간 (nominal time)이 사용되었다.

각각의 처리에 대한 슈도에페드린의 약력학적 파라미터는 표 XI에 제시하였다. 평균 (\pm SD) C_{max} 값은 공복시 및 급식시의 약물 방출에 대하여 각각 329 \pm 59 및 299 \pm 58 ng/ml였다. 상응하는 평균 T_{max} 값은 11.2 \pm 1.7 및 11.2 \pm 3.2 h였다. 평균 $AUC_{0-\infty}$ 값은 공복시 및 급식시의 약물 방출에 대한 각각의 평균 말단 $T_{1/2}$ 값인 8.4 \pm 2.1 및 7.6 \pm 1.7 h와 같이 7120 \pm 915 및 6780 \pm 1030 ng-h/ml로 유사하였다. 급식 대비 공복 조건 하에서의 약물 방출을 비교한 슈도에페드린의 상대적 생체이용률 값은 표 XII에 제시하였다. 슈도에페드린의 평균 상대적 생체이용률은 공복 조건에 대비하여 급식 조건 하에서 투여된 정제의 경우에 95 \pm 10%였다. 각각의 혈장 슈도에페드린 농도는 표 XIII 및 XIV에 제시되었다. 식품과 함께 셀룰로즈 아세테이트 코팅된 정제를 투여하는 경우에 슈도에페드린의 C_{max} , T_{max} , 또는 $AUC_{0-\infty}$ 에 유의적인 영향을 미치지 않았다.

표 XI.

공복 및 급식 조건 둘다에서 셀룰로즈 아세테이트 코팅된 정제의 단일 용량을 투여한 후에 12명의 건강한 남성에서 슈도에페드린의 약력학적 파라미터

피검자	C_{max} (ng/ml)			T_{max} (h)			$T_{1/2}$ (h)			$AUC_{0-\infty}$ (ng-h/ml)		
	공복	급식	급식/공복 비	공복	급식	급식/공복 비	공복	급식	급식/공복 비	공복	급식	급식/공복 비
1	323	276	0.85	12	12	1.00	5.9	5.7	0.97	6670	5820	0.87
2	284	361	1.27	12	12	1.00	7.9	7	0.89	7250	7690	1.06
4	450	294	0.65	12	16	1.33	7.5	6.5	0.87	7870	7070	0.90
5	301	294	0.98	8	8	1.00	10.4	11.5	1.11	6590	6070	0.92
6	392	358	0.91	12	8	0.67	7.5	7.2	0.96	7300	7360	1.01
7	254	215	0.85	12	8	0.67	10.9	6.7	0.61	6320	5110	0.81
9	361	384	1.06	12	8	0.67	11.1	7.5	0.68	8570	8200	0.96
10	365	314	0.86	12	12	1.00	6.5	6.8	1.05	8380	7890	0.94
11	267	214	0.80	8	12	1.50	10.6	7.7	0.73	6410	5900	0.92
12	296	283	0.96	12	16	1.33	6.2	9.4	1.52	5860	6680	1.14
평균	329	299	0.92	11.2	11.2	1.02	8.4	7.6	0.94	7120	6780	0.95
SD	59	58	0.16	1.7	3.2	0.28	2.1	1.7	0.25	915	1030	0.09
%CV	18	19	17	15	29	28	25	22	26	13	15	10

표 XII.

급식 대비 공복 조건 하에서 12명의 건강한 남성에서 셀룰로즈 아세테이트로 코팅된 240 mg 슈도에페드린의 단일 용량 생체이용률 (%)

피검자	CA (급식) 대비 CA (공복)
1	87
2	106
4	90
5	92
6	101
7	81
9	96
10	94
11	92
12	114
평균	95
SD	10
% CV	11

표 XIII.

240 mg의 슈도에페드린 하이드로클로라이드를 함유하는 셀룰로즈 아세테이트 코팅된 정제를 공복 조건 하에서 단일 용량 투여한 후에 12명의 건강한 남성에서 혈장 슈도에페드린 농도 (ng/ml)

피검자	일	시간에서 혈장 슈도에페드린 농도 (ng/ml) ¹											
		0	0.5	1	1.5	2	4	8	12	16	24	48	72
1	8	0.01	0	0	10.3	26.3	72.3	276	323	284	136	6.9	0
2	8	0	0	0	7.5	14	145	273	284	242	171	16.3	0
3	1	0	0	6.8	18.6	40.7	219	289	337	283	120	24.5	88.1
4	1	0	0	0	19.4	26.5	218	349	450	300	147	0	0
5	15	0	0	0	9.6	20	218	301	274	212	123	0	0
6	15	0	0	5.7	12	38.5	187	318	392	312	133	0	0
7	15	0	0	6.3	19.6	34.8	147	238	254	237	123	0	0
8	1	6.18	0	0	11.7	38.6	124	393	319	283	147	6	0
9	8	0	0	8.3	23.6	36.6	173	356	361	287	145	38.4	0
10	8	0	0	0	14.7	30.4	182	299	365	316	187	11.4	0
11	15	0	0	0	12.1	28.6	138	267	229	203	128	25.7	0
12	1	0	0	0	11.9	28	146	285	296	220	101	5.6	0
평균		--	--	--	14.2	30.3	164	304	324	265	138	16.9	--
SD		--	--	--	4.9	8.1	44.2	43.6	62.2	39.9	23.3	11.8	--
% CV		--	--	--	35	27	27	14	19	15	17	70	--

1 농도 < 5.0 ng/ml은 0으로 보고되었다.

표 IV.

240 mg의 슈도에페드린 하이드로클로라이드를 함유하는 셀룰로즈 아세테이트 코팅된 정제를 급식 조건 하에서 단일 용량 투여한 후에 12명의 건강한 남성에서 혈장 슈도에페드린 농도 (ng/ml)

피검자	일	시간에서 혈장 슈도에페드린 농도 (ng/ml) ¹											
		0	0.5	1	1.5	2	4	8	12	16	24	48	72
1	15	0.01	0	0	0	0	55.8	243	276	268	116	5.5	0
2	1	0	0	0	0	0	85.1	299	361	278	177	13.1	0
4	8	0	0	0	0	0	39.3	278	274	294	172	10.6	0
5	8	0	0	0	0	0	129	294	239	212	111	0	0
6	1	0	0	0	5.6	27.1	151	358	322	261	144	12.7	0
7	8	0	0	0	21	44.5	82.3	215	215	182	114	7.4	0

8	8	0	0	0	0	0	95.1	338	265	295	141	9.2	0
9	1	0	6.1	8	12.5	41.7	191	384	350	305	152	15.9	0
10	15	0	0	0	0	5.9	153	241	314	298	196	12.9	0
11	1	0	0	0	0	17.2	121	187	214	206	148	13.1	0
12	15	0	0	0	0	8.9	68.4	201	281	283	150	12.4	5.3
평균		--	--	--	--	24.2	106	276	283	262	147	11.3	--
SD		--	--	--	--	16.4	46.6	65.3	49.8	42.5	27.1	3.1	--
% CV		--	--	--	--	68	44	24	18	16	18	27	--
1 농도 < 5.0 ng/ml는 0으로 보고되었다.													

실시예 10

용해 시험은 USP II 용해 장치를 사용하여 실시예 5의 에틸셀룰로즈-코팅된 수네피트론 정제에 대하여 37°C 및 100 RPM 패들 속도에서 400 ml의 고지방 (참조 표 XV) 용해 매질에 의해 수행하였다. 패들 높이는 더 작은 용해용적으로 더 잘 교반하기 위해서 표준 USP 간격으로부터 0.5 cm 아래로 조정하였다. 각각의 시점에서 방출된 수네피트론의 양은 정제 내의 약물의 잔류량의 HPLC 시험에 의해서 결정되었다. 이들 방법 둘다를 위해서 사용된 HPLC 시스템은 휴렛 팩커드 (Hewlett Packard; HP) HP 1050 (현재는 Agilent Technologies, Wilmington, DE에 의해서 소유됨)이었다. 칼럼은 5 마이크로 입자, 칼럼 크기 150×3.9 mm, 파트 번호 WAT 044345 (또는 등가물)을 갖는 워터스 퓨레실 (Waters Puresil) C18 역상이었다. 이동상은 pH 4.6 완충액 (0.05 M 암모늄 아세테이트)/메탄올/아세트니트릴 (91/3/6 v/v)이었다. 시험은 2 ml/분의 유속으로 238 nm에서 UV 검출기 세트를 사용하여 이소크레틱으로 수행되었다.

표 XVI는 고지방 매질 및 증류수 둘다에서 에틸셀룰로즈 코팅된 정제의 용해 프로필을 나타낸다 (50 RPM 패들 속도 및 900 ml). 데이터는 고지방 매질에서 시험한 정제로부터의 약물 방출의 속도는 증류수 내에서 시험한 정제의 경우에 비해서 훨씬 더 느렸음을 나타낸다. 시험관내 용해 시험을 위한 HPLC 시험은 워터스 노바팩 (Waters Novapak) C18 역상 (7.5 cm×3.9 mm) 파트 번호 11670 칼럼을 사용하였다. 이동상은 pH 5 완충액 (0.1% v/v 트리에틸아민 (TEA) 및 0.2% v/v 빙초산으로 구성됨)/메탄올 (75/25 v/v)이었다. 시험은 1 ml/분의 유속으로 238 nm에서 UV 검출기 세트를 사용하여 이소크레틱으로 수행되었다.

**표 XV.
고지방 용해 매질**

버터를 바른 화이트 토스트 2 조각
베이컨 2 스트립
해쉬 브라운 6 oz.
버터에 스크램블한 계란 2 개
전유 6 oz. 또는 약 250 ml
여분의 버터 8 g
효소 (판크레아틴)를 갖는 SIF* 250 ml
* USP SIF (모방된 장액)는 다음과 같이 제조되었다: 6.8 g의 일염기성 인산칼륨을 250 ml의 물에 용해시키고; 190 ml의 0.2 N 수산화나트륨을 400 ml의 물과 혼합시키고, 인산칼륨 용액과 배합시켜; 10 g의 판크레아틴을 첨가하고, 생성된 용액의 pH를 0.2 N 수산화나트륨으로 7.5±0.1로 조정하였다. 최종 용적이 1000 ml가 되도록 물을 첨가하였다. 고지방 용해 매질은 산업용 단일 속도 와링 블렌더 내에서 혼합시키고, 400 ml의 매질을 갖는 2개의 용해용기를 충전하도록 충분한 매질을 만들었다.

**표 XVI.
고지방 및 저지방 매질 내에서 에틸셀룰로즈 코팅된 정제로부터 방출된 수네피트론**

시간 (hr)	전달된 수네피트론 % (범위)	
	물 (n=6)	고지방 (n=3)

0	0	0
1	6.1 (3.5-8.8)	
2		
4	34.6 (30.4-40.1)	
6		25.9 (16.0-33.3)
8	70.6 (66.3-77.8)	
12	91.8 (88.7-96.4)	
16	98.6 (95.9-100)	
24	103.0 (99.7-104)	42.3 (27.5-66.2)

실시에 5의 에틸셀룰로즈 코팅된 정제는 또한, 위장 전이와 비슷하도록 상술한 고지방 용해 매질에 전이시키기 전에 1, 2 또는 4시간 동안 펩신을 함유하는 모방된 위액 (SGF)에 노출시켰다 (900 ml, 50 rpm, 37°C). 용해 데이터는 표 XVII에 제시하였다. 데이터는 투약형이 증류수 내에서의 초기 방출 프로필과 동등한 속도로 SGF에서 수네피트론을 전달하였음을 보여준다 (참조 표 XVI). 고지방 매질에 전이시킨 후에, 약물 방출은 감소하여, 궁극적으로 모든 약물이 전달되기 전에 중지된다.

표 XVII.

SGF 내에서, 및 이어서 고지방 매질 (HFM)로 전이시킨 후의 수네피트론 에틸셀룰로즈 코팅된 정제의 용해

정제 #	SGF 내에서의 시간	SGF 내에서 용해된 수네피트론 %	HFM 내에서의 시간	HFM 내에서 용해된 수네피트론 %	용해된 수네피트론의 총%
1	0	0	4	14.87	14.87
2	0	0	8	13.27	13.27
3	1	7.17	4	20.37	27.54
4	1	8.49	5	16.12	24.61
5	2	16.19	6	10.45	26.64
6	2	19.56	8	11.31	30.86
7	4	36.70	4	23.54	60.23
8	4	38.88	8	25.72	64.60

에틸셀룰로즈 (실시에 5의 정제) 또는 셀룰로즈 아세테이트 (실시에 6의 정제)로 코팅된 정제로부터 고지방 매질 내로의 수네피트론의 방출을 비교하였다. 데이터는 표 XVIII에 제시하였다. 고지방 용해 매질 내에서의 수네피트론의 방출 속도는 에틸셀룰로즈 코팅된 정제에 비해서 셀룰로즈 아세테이트 코팅된 정제의 경우에 훨씬 더 빠르다.

표 XVIII.

고지방 용해 매질 내에서 에틸셀룰로즈 및 셀룰로즈 아세테이트 코팅된 정제의 수네피트론 방출의 비교

코팅 타입	매질	8시간에서의 방출 %	24시간에서의 방출 %
에틸셀룰로즈	고지방	4.0	42.3
셀룰로즈 아세테이트	고지방	64.6	94.3

실시에 11

실시에 5의 에틸셀룰로즈-코팅된 정제는 처리 사이가 적어도 3일인 개방식의 단일 용량, 무작위 4-경로 교차시험을 사용하여 12명의 피검자에게 투약하였다. 정제는 다음의 4가지 조건 하에서 투약하였다: (1) 피검자는 투약하기 전 적어도 8시간 동안 및 투약한 후의 4시간 동안 공복상태로 하였다 (실시에 11A); (2) 투약은 조반을 먹기 1시간 전에 수행하였다 (실시에 11B); (3) 투약은 조반 직후 (조반이 제공된 후 20분)에 수행하였다 (실시에 11C); 및 (4) 투약은 조반을 소진시킨 지 2시간 후에 수행하였다 (실시에 11D). 급식한 피검자들은 버터를 바른 화이트 토스트 2 조각, 버터로 프라이한 계란 2 개, 베이컨 2 스트립, 해쉬 브라운 감자 6 oz 및 전유 8 oz로 구성된 고지방 조반을 먹었다.

혈액은 각각을 투약한 후에 24시간까지 주기적으로 수집하였다. 샘플은 미리 인증된 HPLC 방법을 사용하여 분석하였다. 각각의 투약 그룹의 평균 C_{max} 및 AUC 값은 대조군에 대해서 수득된 값으로 나누었다 (실시에 11A). 이들 결과는 이하의 표 XIX에 요약하였으며, 고지방 조반 1시간 전에 투약한 피검자에 대한 C_{max}는 대조그룹의 경우에 비해서 0.93배인

것을 나타낸다 (실시에 11A). 그러나, 고지방 조반을 먹은지 20분 또는 2시간 후에 투약한 경우에, 급식한 피검자의 C_{max} 는 공복 피검자의 경우에 비해서 단지 0.57- 내지 0.29배였다 (실시에 11A). 모든 경우에 급식한 피검자에 대한 AUC는 공복 피검자의 경우에 비해서 0.59배 더 작았다.

표 XIX.
에틸셀룰로즈 코팅을 갖는 조절 방출 정제에 대한 급식 대비 공복 수네피트론 전달의 요약

실시에	투약방법	$C_{max}/(\text{실시에 11A의 } C_{max})$	AUC/(실시에 11A의 AUC)
11B	고지방 조반 1시간 전	0.93	0.59
11C	고지방 조반 20분 후	0.57	0.16
11D	고지방 조반 2시간 후	0.29	0.11

실시에 12

30 mg 또는 60 mg의 용량을 제공하는 실시에 6의 다수의 10 mg 셀룰로즈 아세테이트-코팅된 조절-방출 수네피트론 정제는 투약 사이에 1주일의 세척 기간을 두고 무작위화된 이중-맹검, 위약-대조 2-경로 교차시험을 사용하여 12명의 남성 피검자에게 투약하였다. 정제는 공복 및 급식 조건 하에서 투여하였다. 공복 피검자는 투약하기 전 8시간 동안 및 투약한 후의 4시간 동안 공복상태로 하였다. 급식 피검자는 버터 및 젤리를 바른 화이트 토스트 2 조각, 계란 2개, 베이컨 및 햄, 전유 8 oz로 구성된 고지방 조반을 먹은지 10분 후에 투약하였다.

혈액은 각각을 투약한 후에 48시간까지 주기적으로 수집하였다. 샘플은 미리 인증된 HPLC 방법을 사용하여 분석하였다. 각각의 투약 그룹의 평균 C_{max} 및 AUC는 이하의 표 XX에 요약하였으며, 30-mg 및 60-mg 용량 둘다의 경우에 급식한 피검자의 C_{max} 및 AUC가 공복 피검자의 경우의 0.97- 내지 1.08배였음을 나타낸다.

표 XX.
비대칭성 셀룰로즈 아세테이트 코팅을 갖는 조절 방출 정제의 경우의 급식 대비 공복 수네피트론 전달의 요약

용량	파라메터	공복	급식	급식/공복 비
30 mg	C_{max} (ng/ml)	2.73	2.96	1.08
30 mg	AUC (ng-h/ml)	31	30	0.97
60 mg	C_{max} (ng/ml)	3.51	3.79	1.08
60 mg	AUC (ng-h/ml)	39	41	1.05

실시에 3의 슈도에페드린-함유 정제는 다음과 같이 용해 시험하였다. 효소를 함유하지 않는 모방된 장 완충액 (SIN, 0.2 N NaOH로 pH 6.8로 조정된 0.05 M KH_2PO_4) 내의 5 wt%의 50% 가수분해된 모델 오일 (37 wt% 올리브유, 15 wt% 미베롤 (Myverol™) 18-99, 23 wt% 올레산, 9 wt% 트리팔리미틴, 4 wt% 임비토르 (Imwitor™) 191™, 5 wt% 팔미트산, 3 wt% 트리부티린, 2 wt% 부티르산, 1 wt% 모노부티린 및 1 wt% 레시틴)의 100 ml 샘플을 37°C 온도-조절된 챔버 내의 수직 회전 휠에 고정된 스크류-탑 날젠 (screw-top Nalgene™) 용기 내에 넣었다. 실시에 3의 정제 2개를 용기에 첨가하고, 휠을 6시간 동안 회전시켰다.

6시간 후에, 정제를 용기로부터 꺼내어 절단하여 개방시켰다. 용해 매질로 습윤된 코어의 분획을 평가하였다. 6시간 후에 정제 내에 잔류하는 슈도에페드린의 양은 실시에 7에 기술된 기술을 사용한 잔류물 분석에 의해서 결정하였다. 6시간 후에 방출된 슈도에페드린의 양은 정제 내에 최초에 존재한 슈도에페드린의 양으로부터 정제 내에 잔류하는 슈도에페드린의 양을 빼어줌으로써 계산되었다. 50% 가수분해된 모델 오일을 함유하지 않는 SIN의 용해용액을 사용하여 유사한 시험을 수행하였다. 이들 시험의 결과는 표 XXI에 나타내었다.

표 XXI.
슈도에페드린 정제의 외관 및 약물 방출

용해 매질	코팅 외관*	코어 흡윤 (6시간에서의 흡 윤 %)	6시간에 방출된 슈도에페드린 (%)
SIN (50% 가수분해된 모델 오일을 함유하지 않 음)	외관에 변화없음, 완전 함	60	32 및 40
SIN (50% 가수분해된 모델 오일 함유)	점성	0	7 및 10

* 관찰의 요점. 점성: 만지면 매끄럽고 용해하기 시작한 코팅.

표 XXI에서의 데이터는, 50% 가수분해된 오일을 함유하지 않는 SIN 내에서 시험한 경우에 실시예 3의 정제의 코어의 약 60%는 6시간 이내에 흡윤되는 것을 나타낸다. 또한, 슈도에페드린의 32% 및 40%가 시험한 두개의 정제로부터 방출되었다. 그러나, 50% 가수분해된 오일을 갖는 SIN 내에서 6시간 후에는 정제 코팅이 만지면 매끄럽고 용해를 시작한 것으로 나타났다. 또한, 정제 코어는 흡윤되지 않았으며, 단지 7% 및 10%의 슈도에페드린만이 시험한 두개의 정제로부터 방출되었다. 이들 데이터는 실시예 3의 정제에서 사용된 에틸 셀룰로즈 코팅이 본 발명에서 사용하기에 적합하지 않음을 입증한다. 또한, 본 실시예는 50% 가수분해된 오일이 생체 내에서 지방 및 지방의 소화 생성물에 기인한 성능에서의 변화에 민감한 코팅을 동정하기 위한 시험관내 시험에서 사용될 수 있음을 입증하는 것이다.

진술한 명세서에서 사용된 용어 및 표현은 제한이 아닌 설명을 목적으로 사용된 것이며, 여기에서는 이러한 용어 및 표현을 사용함에 있어서 제시되고 기술된 특징의 등가물 또는 그의 일부를 배제시킬 목적은 없으며, 본 발명의 범위는 이하의 특허청구범위에 의해서 규정되고 제한된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 비대칭성 폴리머 코팅을 형성시키기 위해서 사용된 폴리머는 0.5 wt% 식이성 지방을 포함하는 수용액 중에 적어도 16시간 동안 침지시켜 시험한 경우에 약 15 wt% 미만으로 증가하는 것이다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고;

(b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법.

청구항 2.

(a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 조성물로부터 사용 환경 내로 50%의 활성 물질을 방출시키는 시간은 조성물이 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경 내로 50%의 활성 물질을 방출시키는 데 필요한 시간의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만이다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고;

(b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법.

청구항 3.

(a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 조성물을 사용 환경에 도입시킨 후 2시간째와 10시간째 사이의 어떤 시간에서 조성물로부터 방출된 약물의 양은 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경 내로 조성물에 의해서 2시간째와 10시간째 사이의 동일한 시간에 방출된 약물의 양의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만이다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고;

(b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법.

청구항 4.

(a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 사용 환경에 도입시킨 후 2시간제와 10시간제 사이에서 조성물로부터의 약물 방출의 평균 속도는 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해 제공되는 약물 방출의 평균 속도의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만이다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고;

(b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법.

청구항 5.

(a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 조성물은 사용 환경에서, 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해 제공되는 최고 농도의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 활성 물질의 최고 농도를 제공한다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고;

(b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법.

청구항 6.

(a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 조성물은 사용 환경에 대한 도입 시기와 사용 환경에 도입시킨 후 약 270분 사이의 적어도 90분의 기간 동안에 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해서 제공되는 활성 물질 농도 대 시간 곡선 아래의 면적 (AUC)의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 AUC를 제공한다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고;

(b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법.

청구항 7.

(a) 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅 (여기에서, 조성물은 사용 환경에서, 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해 제공되는 상대적 생체이용률의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 상대적 생체이용률을 제공한다)을 포함하는 조절-방출 전달 조성물을 제조하고;

(b) 이 조성물을 적어도 약 0.5 wt%의 식이성 지방을 포함하는 사용 환경에 투여하는 것을 포함하여, 사용 환경에 활성 물질을 조절-방출하는 방법.

청구항 8.

용기,

(i) 비대칭성 폴리머 코팅을 형성시키기 위해서 사용된 폴리머가 0.5 wt% 식이성 지방을 포함하는 수용액 중에 적어도 16시간 동안 침지시켜 시험한 경우에 약 15 wt% 미만으로 증가하는 조건;

(ii) 조성물로부터 사용 환경 내로 50%의 활성 물질을 방출시키는 시간이 조성물이 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경 내로 50%의 활성 물질을 방출시키는데 필요한 시간의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 조건;

(iii) 조성물을 사용 환경에 도입시킨 후 2시간제와 10시간제 사이의 어떤 시간에서 조성물로부터 방출된 약물의 양이 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경 내로 조성물에 의해서 2시간제와 10시간제 사이의 동일한 시간에 방출된 약물의 양의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 조건;

(iv) 사용 환경에 도입시킨 후 2시간제와 10시간제 사이에서 조성물로부터의 약물 방출의 평균 속도가 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해 제공되는 약물 방출의 평균 속도의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 조건;

(v) 조성물이 사용 환경에서, 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해 제공되는 최고 농도의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 활성 물질의 최고 농도를 제공하는 조건;

(vi) 조성물이 사용 환경에 대한 도입 시기와 사용 환경에 도입시킨 후 약 270분 사이의 적어도 90분의 기간 동안에 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해서 제공되는 활성 물질 농도 대 시간 곡선 아래의 면적 (AUC)의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 AUC를 제공하는 조건;

(vii) 조성물이 사용 환경에서, 약 0.1% 미만의 식이성 지방을 포함하는 대조 사용 환경에서 조성물에 의해 제공되는 상대적 생체이용률의 적어도 0.5배이며 2.0배 미만인 상대적 생체이용률을 제공하는 조건

중 하나 이상의 조건을 만족시키며, 활성 물질-함유 코어 및 그위의 비대칭성 폴리머 코팅을 포함하는, 활성 물질을 사용 환경 내로 조절 방출하기 위한 조절-방출 전달 조성물, 및

패키지와 관련된 것으로 투약형이 식품과 함께 투여할 수 있는지 없는지에 관한 비-제한적인 기록물 (written matter)

을 포함하는 치료 패키지.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조절-방출 전달 조성물이 삼투성 투약형으로 구체화된 방법 또는 치료 패키지.

청구항 10.

제9항에 있어서, 삼투성 투약형이 균질한 코어, 과열성 삼투성 코어, 또는 과열성 코팅된 팽윤성 코어를 포함하는 방법 또는 치료 패키지.

청구항 11.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조절-방출 전달 조성물이 하이드로겔-구동 장치로 구체화된 방법 또는 치료 패키지.

청구항 12.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조절-방출 전달 조성물이 확산 장치로 구체화된 방법 또는 치료 패키지.

청구항 13.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 사용 환경이 시험관내인 방법 또는 치료 패키지.

청구항 14.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 사용 환경이 생체내인 방법 또는 치료 패키지.

청구항 15.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 비대칭성 폴리머 코팅이 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 폴리메타크릴레이트 및 이들의 혼합물 및 블렌드를 포함하는 방법 또는 치료 패키지.