



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0042967
(43) 공개일자 2009년05월04일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7005345</p> <p>(22) 출원일자 2009년03월13일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2009년03월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/058301
국제출원일자 2007년08월10일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/019996
국제공개일자 2008년02월21일</p> <p>(30) 우선권주장
06017754.0 2006년08월25일
유럽특허청(EPO)(EP)
06118896.7 2006년08월14일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173</p> <p>(72) 발명자
아이젠라이히 볼프람
독일 89081 울름 키르히슈트라쎄 16 / 1
프리들 토마스
독일 88416 오희젠하우젠 한스-리브헤르-슈트라쎄 48 / 4
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
장훈</p> |
|--|--|

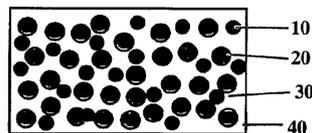
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 폴리반세린 제형 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타냄을 특징으로 하는, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약제학적 방출 시스템을 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

쑤머 플로리안

독일 88353 키슬레크 질체르백 12

페아른초브 난타라트

독일 88400 비베라흐 그리스주에벨가쎄 6

마그너 카를 게르하르트

독일 88400 비베라흐 모짜르트슈트라쎄 1

특허청구의 범위

청구항 1

단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타냄을 특징으로 하는, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 방출 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출(systemic exposure)이 500 내지 5,000ng·h/mL임을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

- a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;
- b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;
- c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;
- d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및
- e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어지는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 4

- a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;
- b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;
- c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;
- d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및
- e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어지는, 특히 수용성 활성 물질을 경구 투여하기 위한 약제학적 방출 시스템.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 pH-의존성 중합체(들)가 아크릴산 폴리머리제이트(polymerisate), 메타크릴산 공중합체, 알기네이트, 카라기난, 아카시아, 크산탄 검, 키틴 유도체(예를 들면, 키토산), 카멜로즈 나트륨, 카멜로즈 칼슘, 프탈레이트(예를 들면, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트), 트리멜리테이트(예를 들면, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트), 셀락 및 이들의 유도체 및 혼합물, 바람직하게는 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55), 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100), 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S)와 같은 메타크릴산 공중합체, 및 알기네이트(예를 들면, Protanal®), 및 이들의 유도체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 pH-의존성 중합체(들)가 0.25 내지 25중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 20중량%, 가장 바람직하게는 2 내지 15중량%, 특히 3 내지 10중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 7

제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 pH-독립성 중합체가 알킬셀룰로즈(예를 들면, 메틸셀룰로즈,

에틸셀룰로즈); 하이드록시알킬 셀룰로즈(예를 들면, 하이드록시메틸 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈 및 하이드록시부틸 셀룰로즈); 하이드록시알킬 알킬셀룰로즈(예를 들면, 하이드록시에틸 메틸셀룰로즈 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈); 카복시알킬셀룰로즈 에스테르; 기타 천연, 반합성 또는 합성이당류, 올리고당 및 다당류(예를 들면, 갈락토만난, 트라가칸트, 한천, 구아 검, 및 폴리프럭탄); 암모니오 메타크릴레이트 공중합체; 폴리비닐알콜; 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트와의 공중합체; 폴리비닐알콜과 폴리비닐피롤리돈의 조합물; 폴리알킬렌 옥사이드(예를 들면, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드); 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체 및 이들의 유도체 및 혼합물, 바람직하게는 셀룰로즈 에테르 유도체(예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 하이드록시프로필 셀룰로즈, 가장 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 예를 들면 메토셀 에테르, 및 이들의 유도체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 8

제3항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 pH-독립성 중합체(들)가 0.5 내지 75중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 70중량%, 보다 더 바람직하게는 2 내지 65중량%, 특히 5 내지 50중량%, 가장 바람직하게는 15 내지 30중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 9

제3항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 산이 아세트산, 1-알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 벤젠설포산(베실레이트), 벤조산, p-브로모페닐설포산, 캄포르설포산, 카본산, 감마-카복시글루탐산, 시트르산, 시스테인, 에탄설포산, 푸마르산, 특히 시스-푸마르산 및/또는 트랜스-푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 글루타르산, 1-글루타민, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, 이소류신, 락트산, 1-류신, 라이신, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설포산(메실레이트), 메티오닌, 뮤신산, 질산, 오미틴, 옥살산, 과모산, 판토텐산, 인산, 세린, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설포산, 티로신 글루탐산, 발린, 및 이들의 유도체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 10

제3항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 산이 석신산, 푸마르산, 말산, 타르타르산 및 글루타르산으로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 11

제3항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 산(들)이 0.25 내지 40중량%, 보다 바람직하게는 0.5 내지 35중량%, 가장 바람직하게는 1 내지 30중량%, 특히 5 내지 30중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 12

제3항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서,

플리반세린 5 내지 50중량%

pH-의존성 중합체(들) 0.25 내지 25중량%

pH-독립성 중합체(들) 0.5 내지 75중량%

유기 산(들) 0.25 내지 40중량%

윤활제(들) 0.1 내지 4중량% 및

추가적 첨가제 총 합 100중량%가 되게 하는 양으로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 13

습식 과립화 공정, 직접 압축 공정 또는 롤러 압착 공정, 바람직하게는 롤러 압착 공정으로부터 선택되는, 플리반세린 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 유도체를 함유하는 특히 경구 투여를 위한 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따르는 약제학적 방출 시스템의 제조방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서,

- a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 포함하는 코어 물질;
- b) 임의의 분리층(insulating layer),
- c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체를 포함하는 제1층,
- d) 폴리반세린을 포함하는 제2층;
- e) 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 제3층 및
- f) 임의의 제4층을 포함하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 pH 개질제(들)가 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 유기 산, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 염기, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 완충제 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 코어에 함유된 유기 산 및/또는 염기가 아세트산, 아디프산, 아스코르브산, L-알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 벤젠설폰산(베실레이트), 벤조산, p-브로모페닐설폰산, 캄포르설폰산, 카본산, 감마-카복시글루탐산, 시트르산, 시스테인, 에탄설폰산, 푸마르산, 특히 시스-푸마르산 및/또는 트랜스-푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 글루타르산, L-글루타민, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, 이소류신, 락트산, L-류신, 라이신, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산(메실레이트), 메티오닌, 뮤신산, 질산, 오미틴, 옥살산, 과모산, 판토텐산, 인산, 세린, 소르브산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산, 티로신, 글루탐산, 발린, 및 이들의 유도체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1층에 함유된 수 불용성 중합체(들)가 4급 암모늄 그룹을 함유할 수 있는 아크릴성 및/또는 메타크릴성 (공)중합체, 알킬셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈), 셀룰로즈 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 및 이들의 유도체 및 혼합물로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 제3층이 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 중합체, 하나 이상의 가소제 및 임의로 하나 이상의 분리제 및/또는 기타 부형제를 포함함을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 19

제14항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 제3층에 함유된 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 중합체가 Eudragit® NE, 에틸셀룰로즈, Kollicoat® EMM 30D; 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S); 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 20

제14항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 제3층이 추가로 공극 형성제를 포함함을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 21

제14항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 조절된 방출 시스템이 제4층을 포함함을 특징으로 하는, 약제학적 방출 시스템.

청구항 22

제14항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서,

- (a) 임의로 하나 이상의 결합제 및/또는 기타 부형제를 첨가하면서, 펠릿화 플레이트 상에서 팬 방법(pan method)에 의해, 또는 압출/구형화에 의해, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제로부터 코어 물질을 제조하는 단계,
- (b) 임의로, 하나 이상의 가소제, 하나 이상의 분리제 및/또는 하나 이상의 안료 및/또는 기타 부형제를 임의로 부가하면서 하나 이상의 수용성 약제학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 분리층을 적용하는 단계,
- (c) 하나 이상의 가소제 및/또는 하나 이상의 분리제 및/또는 하나 이상의 안료 및/또는 기타 부형제를 임의로 부가하면서 하나 이상의 수 불용성 약제학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 제1층을 적용하는 단계,
- (d) 하나 이상의 결합제 및/또는 하나 이상의 분리제 및/또는 기타 부형제를 임의로 함유하는 용액 또는 분산액 으로부터 하나 이상의 활성 물질을 포함하는 제2층을 적용하고, 이와 동시에 또는 후속적으로 건조시켜 상기 용 매 또는 분산제를 제거하는 단계,
- (e) 임의로, 하나 이상의 가소제 및/또는 하나 이상의 분리제 및/또는 하나 이상의 안료 및/또는 기타 부형제를 임의로 부가하면서 하나 이상의 수용성 약제학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 분리층을 적용하는 단계,
- (f) 하나 이상의 가소제, 하나 이상의 분리제 및/또는 하나 이상의 안료 및/또는 기타 부형제를 임의로 부가하 면서 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 제3층을 적용 하는 단계,
- (g) 임의로, 하나 이상의 가소제 및/또는 하나 이상의 안료 및/또는 기타 부형제가 임의로 부가하면서 제4층을 적용하는 단계 및
- (h) 임의로, 이에 따라 수득된 활성 물질을 함유하는 조절된 방출 시스템을 캡슐 속에 충전하는 단계를 포함하 는, 특히 경구 투여를 위한 제14항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 약제학적 조절된 방출 시스템의 제조 방법.

청구항 23

중추 신경계 장애, 정동 장애, 불안증, 수면 및 성 장애(예를 들면, 성욕 감퇴 장애; 월경전 불쾌감, 월경전 증 후군, 월경전 불쾌 장애와 같은 월경전 장애; 성 혐오 장애, 성 흥분 장애, 절정감 장애; 성교 불쾌증, 질경련, 비성교 통증 장애와 같은 성교 통증 장애; 일반적인 의학적 상태로 인한 성기능 장애 및 물질-유도된 성기능 장애), 정신병, 정신분열증, 인격 장애, 기질성 정신 장애, 유년기 정신 장애, 공격 성향, 노인성 기억 손상, 신경 보호; 신경 변성 질환; 다양한 원인의 뇌 허혈; 섭식 장애, 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD), 비만, 요실금, 만성 통증, 심 판막 질환의 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제21항 중의 어느 한 항에 따르는 약제학적 방출 시스템의 용도.

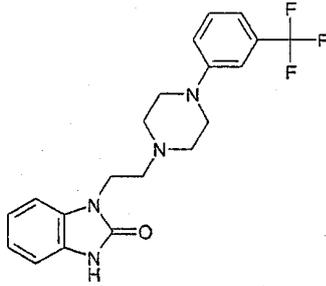
명세서

기술분야

<1> 본 발명은 약제학적 방출 시스템, 특히 폴리반세린의 경구 투여용 약제학적 방출 시스템, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 본 발명은 폴리반세린과 같은 pH-의존 수용성을 갖는 염기성 약물을 위한 신규한 약제학적 방출 시스템에 관한 것이다. 폴리반세린은 화학명 1,3-디하이드로-1-[2-[4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1-피페라지닐]에틸]-2H-벤즈이미다졸-2-온으로 나타낸 화학식 C₂₀H₂₁F₃N₄O를 갖는 공지된 벤즈이미다졸론 유도체이며, 이는 EP-A-526 434에서 하이드로클로라이드 형태로 1992년에 이미 공개되었으며, 하기 화학식을 갖는다:



- <3>
- <4> 플리반세린은 공지된 시냅스 후전위 완전 세로토닌 (5-HT_{1A}) 효능제 및 5-HT_{2A} 길항제이다. 따라서, 이는 다양한 질환, 예를 들면, 우울증, 정신분열증 및 불안증을 치료하기 위한 유망한 치료제이다.
- <5> 플리반세린을 함유하는 즉시 방출성 정제(예를 들면, WO 03/097058에 기재된 것)가 널리 허용되지만, 1일 1회 처방이 가능한 경우와 부작용이 추가로 감소될 수 있는 경우 환자의 순응성이 훨씬 더 개선될 것이다. 플리반세린의 이러한 약제학적 방출 시스템은 환자의 순응성이 더 높아지는 이점을 가질 뿐만 아니라, 평균 최대 플리반세린 혈장 농도 C_{max}를 감소시킴으로써 바람직하지 않은 부작용을 유발할 가능성을 감소시킨다는 점에서도 유리할 것이다.
- <6> 산성 환경에서, 플리반세린과 같은 화합물들은 통상적으로 수용성이 매우 높은 반면, 중성 또는 염기성 환경에서 이들 약물은 실제적으로 불용성일 수 있다. 예를 들면, 플리반세린은 0.1 N HCl에서 용해도가 6.2mg/ml이고 0.05M 포스페이트 완충제 pH 6.8에서 용해도가 0.002mg/ml이다. 염기성 화합물의 물리화학적 특성으로 인해 연장 방출성 용량형을 개발하기 어렵다. 생리학적 유체의 pH가 통상적으로 약 1 내지 2인 위의 산성에서부터 약 산성 십이지장을 통해 pH가 5 내지 8의 범위인 소장의 실질적으로 중성인 환경까지 자연적인 pH 구배가 있다.
- <7> pH-독립성인 팽윤 중합체만을 함유하는 통상적인 시스템으로부터의 플리반세린의 약물 방출이 소장 및 결장에서 보다 느리거나 심지어 불완전한 약물 방출을 나타내는 것에 비해 위에서 훨씬 더 빠를 것이다. pH-의존성인 지연 중합체만을 함유하는 제형은 이들 중합체가 특정한 pH 이상에서 지연 효과를 상실하기 때문에 연장된 기간 동안 약물의 방출이 허용되지 않을 수 있다. 예를 들면, Eudragit® L 100-55는 pH 5.5 미만에서 불용성 또는 불침투성 필름을 형성하지만, 상기 pH 이상에서는 용해되고, 카보머는 위에서 불용성 차단층을 형성하지만 장에서 보다 침투성인 겔 층을 형성하고, 알긴산은 산성 환경에서 불용성 겔 층을 형성하지만, 보다 높은 pH에서 가용성 알긴산나트륨으로 전환된다. 결과적으로, pH 의존 수용성을 갖는 염기성 약물에 대해 전체 위장관에 걸쳐서 개선된 생물학적 이용가능성을 제공할 수 있는 기능성 부형제를 발견하는 것도 어렵다.
- <8> 선행 기술에서, 방출 시스템을 제공하는 다수의 접근법이 기술되어 있다:
- <9> 예를 들면, 미국 특허 제4,792,452호는 환경의 pH와 상관 없이 조절된 속도로 염기성 특성의 약제를 방출하는 조절 방출성 약제학적 조성물을 기술하며, 이는 필수적으로 염기성 특성의 약제; 25°C에서 1% 용액에서 약 4 내지 약 500센티포이즈 범위의 점도를 갖고 제형의 약 15 내지 약 45중량%의 양으로 존재하는 알긴산의 염인 pH-의존성 중합체; 20°C에서 2% 용액 중에서 약 50 내지 약 100,000 범위의 점도를 갖고 제형의 약 3 내지 약 35중량% 범위의 양으로 존재하는 pH-의존성 하이드로콜로이드 겔화제; 및 결합제로 이루어지고, 이에 따라 당해 제형은 칼슘 이온을 함유하지 않는다. 사용된 약물은 바람직하게는 통상적으로 하이드로콜로이드 형태로 제형화된 베라파밀과 같은 칼슘 채널 차단제이다.
- <10> 이미 설명한 바와 같이, 경구 투여후, 조절 방출성 약제학적 제형에 존재하는 알기네이트는 위에서 알긴산으로 전환되고 특히 칼슘 이온의 존재하에 정제 주변에 불용성 겔 층을 형성한다. 따라서, 칼슘 이온이 명시적으로 배제되는데, 이는 상기 제안된 제형의 유용성을 매우 제한한다.
- <11> 또한, 미국 특허 제4,968,508호는, 세파클로르 약 0.1중량% 내지 약 90중량%, 친수성 중합체 약 5중량% 내지 약 29중량%, 및 pH 약 5.0 내지 약 7.4 범위의 pH에서 용해되는 아크릴성 중합체 약 0.5중량% 내지 약 25중량%를 포함하는 정제 단위 용량형의 서방형 매트릭스 제형(단, 친수성 중합체와 아크릴성 중합체의 총 중량은 상기 제형의 30중량% 미만이다)에 관한 것이다. 상기 활성 물질은 항균제, 즉 세파클로르이다. 즉, 상기 제안된 제형은 매우 특정한 요건을 갖는 산성 및 염기성 관능기를 둘 다 갖는 쯔비터 이온에 특별히 맞추어 설계된다.
- <12> 따라서, 본 발명의 목적은, 선행 기술의 단점을 예방하고, 플리반세린의 생물학적 이용가능성의 개선을 위해

pH-독립적 방출 프로필을 제공하며, (예를 들면, 1일 1회 용량 처방을 허용하고/하거나 부작용을 감소시킴으로써) 목적하는 약동학적 프로필을 나타내는, 개선된 약제학적 방출 시스템을 제공하는 것이다. 추가로, 이의 제조방법이 제공되어야 한다.

발명의 상세한 설명

- <13> 본 발명은 1일 1회 투여에 적합하며 즉시 방출 제형에 비해 최대 혈장 농도가 감소되면서 활성 성분의 치료학적으로 적합한 노출을 그대로 유지시키는, 바람직하게는 경구 투여를 위한 약제학적 방출 시스템에 관한 것이다.
- <14> 놀랍게도, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 방출 시스템이 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내며 1일 1회 용량 처방을 허용하고 부작용을 감소시킴을 특징으로 하는 것이 밝혀졌다.
- <15> 따라서, 본 발명은, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타냄을 특징으로 하는, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 바람직하게는 경구 전달 가능한 약제학적 방출 시스템을 제공한다.
- <16> 또다른 양태에서, 본 발명은 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출(systemic exposure)이 500 내지 5,000ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타냄을 특징으로 하는, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 바람직하게는 경구 전달 가능한 약제학적 방출 시스템을 제공한다.
- <17> 또다른 양태에서, 본 발명은 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,300 내지 3,000ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타냄을 특징으로 하는, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 바람직하게는 경구 전달 가능한 약제학적 방출 시스템을 제공한다.
- <18> 또다른 양태에서, 본 발명은 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,500 내지 2,500ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타냄을 특징으로 하는, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 바람직하게는 경구 전달 가능한 약제학적 방출 시스템을 제공한다.
- <19> 또한, 본 발명의 방출 제형은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필(실시예 3)을 가짐을 특징으로 한다.
- <20> 바람직한 양태에서, 본 발명의 방출 제형은 상기 단락에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 50중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 60중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 35중량% 이상 최대 95중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필을 가짐을 특징으로 한다.
- <21> 위에 주어진 약동학적 프로필 및 용해도 프로필은 명시적으로 특정 범위 내의 정수 및 분수를 포함하는 모든 수치를 포함한다.
- <22> 시험관내 용해도 프로필에서 상기 언급된 바에 상응하는 약제학적 제형은 본 발명에 따르는 약동학적 프로필을 제공한다.
- <23> 따라서, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필을 가짐을 특징으로 하는, 치료학적

유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 바람직하게는 경구 전달 가능한 약제학적 방출 시스템을 제공한다.

<24> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필을 가짐을 특징으로 하며, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타냄을 특징으로 하는, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 바람직하게는 경구 전달 가능한 약제학적 방출 시스템을 제공한다.

<25> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필을 가짐을 특징으로 하며, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 500 내지 5,000ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타냄을 특징으로 하는, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 바람직하게는 경구 전달 가능한 약제학적 방출 시스템을 제공한다.

<26> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필을 가짐을 특징으로 하며, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,300 내지 3,000ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타냄을 특징으로 하는, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 바람직하게는 경구 전달 가능한 약제학적 방출 시스템을 제공한다.

<27> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필을 가짐을 특징으로 하며, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,500 내지 2,500ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타냄을 특징으로 하는, 치료학적 유효량의 폴리반세린 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 바람직하게는 경구 전달 가능한 약제학적 방출 시스템을 제공한다.

<28> 또한, 본 발명은 피험자에게 상술한 방출 시스템 및 후술한 방출 시스템 중의 하나를 1일 1회 투여, 바람직하게는 경구 투여함을 포함하여, 폴리반세린이 요구되는 상태 또는 질환을 갖는 피험자의 치료방법을 제공한다.

<29> 또한, 본 발명은 폴리반세린이 요구되는 상태 또는 질환을 갖는 피험자를 치료하기 위한 약물을 제조하기 위해 상기 정의된 약제학적 방출 시스템 및 하기 정의된 약제학적 방출 시스템 중의 하나의 용도에 관한 것이다.

<30> 본 발명의 의미 내에 치료학적 유효량 또는 약제학적 유효량의 폴리반세린은 폴리반세린이 요구되는 상태 또는 질환의 치료시 치료학적 이점을 제공하는 1일 용량이다.

<31> 본 발명에서 용어 "평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} "는 혈장 농도 시간 프로필로부터 측정된 개별 최대 혈장 농도로부터 계산된 폴리반세린의 기하학적 평균 최대 혈장 농도로서 정의된다.

<32> 본 발명에서 용어 "평균 총 전신 노출"은 하기 수학식에 따라 수득된 개별 수치로부터 계산된 폴리반세린 혈장 농도 시간 프로필($AUC_{0-\infty}$)하에 기하학적 평균 총 면적으로서 정의된다:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-tz} + \frac{C'_{tz}}{\lambda_z}$$

<33>

<34> 위의 수학식에서,

- <35> C'_{t_2} 는 시간 t_2 에서의 예측 농도(정량화 한계를 초과한 혈장 농도를 갖는 최종 시점)이고,
- <36> λ_z 는 농도-시간 프로필의 최종 log-선형 약물 배치 분획에 걸쳐서 $\ln(C)$ 대 시간의 회귀로부터 측정된 겉보기 최종 속도 상수이고,
- <37> AUC_{0-t_2} 는 시점 0으로부터 선형 상승/log 하락 방법(linear up/log down method)에 의해 계산되는 바와 같은 최종 정량화 가능한 약물 혈장 농도가 될 때까지의 농도-시간 곡선하의 면적이다.
- <38> 플리반세린에 대해 선택된 특정 약제학적 방출 시스템은 본원에 정의된 약동학적 프로필을 달성하는 한 중요하지 않다. 플리반세린은 경구, 설하, 국부 또는 직장과 같은 임의의 경로로 투여될 수 있다. 그러나, 경구 투여가 바람직하다. 플리반세린을 투여하기 위한 적합한 약제학적 방출 시스템은, 예를 들면, 패치, 정제, 캡슐, 알약, 펠릿, 당제, 분말, 트로키, 좌제 등을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 방출 시스템은 정제, 보다 바람직하게는 매트릭스 정제, 이중층 정제 및 펠릿이다.
- <39> 그러나, 이미 상술한 바와 같이, 플리반세린과 같은 염기성 화합물의 물리화학적 특성은 위 및 장에서 상이한 pH-값에 의해 체내에서 강력하게 영향을 받는 화합물들의 용해도로서 상술한 약동학적 항목을 달성하는 연장 방출성 용량형을 개발하는 것을 어렵게 한다.
- <40> 놀랍게도, 3가지 기능성 부형제의 특정한 조합이 약제학적 플리반세린 제형에 대한 pH-독립적 방출 프로필을 갖는 연장 방출 시스템을 제공하는 것으로 밝혀졌다.
- <41> 따라서, 본 발명은,
- <42> a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 플리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;
- <43> b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;
- <44> c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;
- <45> d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및
- <46> e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어지는, pH-의존 수용성 활성 물질을 특히 경구 투여하기 위한 약제학적 연장 방출 시스템을 제공한다.
- <47> 따라서, 활성 물질의 주로 pH-독립성인 생물학적 이용가능성을 보장하는 플리반세린의 특히 경구 투여용 연장 방출 시스템이 제공된다. 따라서, 본 발명의 플리반세린의 연장 방출성 제형은 특히 pH 1 내지 5의 범위에서 pH-독립성 약물 방출 거동을 제공한다. 이들 제형은 유기 산(들), 및 기능성 부형제로서 pH-독립성 지연 중합체들 뿐만 아니라 pH-의존성 지연 중합체들의 조합물을 함유한다.
- <48> 본 발명의 발명자들은 pH-의존성 중합체와 pH-독립성 중합체의 적절한 조합물이 위장관으로의 하부에서 약물, 특히 플리반세린의 용해도 감소 효과의 균형을 맞추면서 위에서 충분히 느린 방출을 유지할 수 있음을 발견하였다. 결과적으로, 상이한 pH 환경에서 위장관으로의 상이한 부분 사이에서 적합한 균형을 이루어야 하는 어려움이 놀랍게 조절되었다.
- <49> 추가로, 상승된 pH의 방출 매질에서 플리반세린과 같은 약물 방출의 증진은 연장 방출 시스템 내의 미세환경에서 산성 pH를 생성시켜 약물의 용해도를 개선시키는 유기 산(들)의 첨가에 의해 달성될 수 있다.
- <50> 따라서, 본 발명은, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 플리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내며,
- <51> a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 플리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;
- <52> b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;
- <53> c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;
- <54> d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및
- <55> e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 연장 방출 시스템을 제공한다.
- <56> 추가로, 본 발명은 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 플리반세린

혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 500 내지 5,000ng · h/mL 임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내며,

<57> a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;

<58> b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;

<59> c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;

<60> d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및

<61> e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 연장 방출 시스템을 제공한다.

<62> 또한, 본 발명은 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,300 내지 3,000ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내며,

<63> a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;

<64> b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;

<65> c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;

<66> d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및

<67> e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 연장 방출 시스템을 제공한다.

<68> 또한, 본 발명은 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,500 내지 2,500ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내며,

<69> a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;

<70> b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;

<71> c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;

<72> d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및

<73> e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 연장 방출 시스템을 제공한다.

<74> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필을 나타내고,

<75> a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;

<76> b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;

<77> c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;

<78> d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및

<79> e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 연장 방출 시스템을 제공한다.

<80> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필과, 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내고,

- <81> a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;
- <82> b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;
- <83> c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;
- <84> d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및
- <85> e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 연장 방출 시스템을 제공한다.
- <86> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로파일과, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 500 내지 5,000ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내고,
- <87> a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;
- <88> b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;
- <89> c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;
- <90> d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및
- <91> e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 연장 방출 시스템을 제공한다.
- <92> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로파일과, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,300 내지 3,000ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내고,
- <93> a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;
- <94> b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;
- <95> c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;
- <96> d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및
- <97> e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 연장 방출 시스템을 제공한다.
- <98> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로파일과, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,500 내지 2,500ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내고,
- <99> a) 활성 물질로서의 치료학적 유효량의 폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체;
- <100> b) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-의존성 중합체;
- <101> c) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH-독립성 중합체;
- <102> d) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 산; 및
- <103> e) 임의로 하나 이상의 첨가제를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 연장 방출 시스템을 제공한다.
- <104> 상술한 바와 같은 세 가지 기능성 부형제를 갖는 "연장 방출 시스템"이란 표현에서 사용되는 용어 "시스템"은

경구 투여에 특히 적합한 모든 형태의 제형, 제제 또는 약제학적 용량형을 포함하는 가장 광범위한 의미로 이해되어야 한다. 상기 연장 방출 시스템은 펠릿, 정제, 매트릭스 정제, 이중층 정제 또는 미니 정제의 형태일 수 있다. 상기 시스템은, 예를 들면, 정제 형태로 직접 투여되거나 캡슐과 같은 또다른 용량형으로 충전될 수 있다. 본 발명에 따르는 연장 방출 시스템은 정제 또는 이중층 정제 형태로 제공되는 것이 바람직하다.

- <105> 본 발명의 맥락상, 용어 "연장 방출"은 "즉시 방출"에 대비되는 것으로 이해되어야 한다. 상기 활성 성분은 시간 경과에 따라 서서히, 연속적으로, 때로는 다소 느리거나 빠르게 방출되지만, 실질적으로 pH 수치로부터 독립적이다. 특히, 상기 용어는 상기 시스템이 경구 투여 직후 상기 활성 성분의 전체 용량을 방출하지 않는다는 것과 상기 제형이 투여 빈도의 감소를 허용한다는 것을 나타낸다.
- <106> 이후, 본 발명의 연장 방출 시스템이 보다 상세하게 기술된다.
- <107> 연장 방출 시스템의 유기 산은 본 발명의 범주에 따라 제한되지 않지만, 약제에 사용 가능한 임의의 산이 사용될 수 있다. 유기 산은 반드시 고체 또는 고체의 혼합물의 형태로 사용될 필요는 없으며, 예를 들면, 담체 또는 담체 입자 위에 유기 산을 우선 접촉시키거나 피복함으로써 액체 또는 액체의 혼합물의 형태로 사용될 수도 있다. 예를 들면, 부착 또는 피복은 유동 층 피복, 팬 피복 등과 같은 약제학적 제제의 제조시 일반적으로 사용되는 통상적인 피복방법에 의해 사용될 수 있다. 상기 불활성 담체는 수크로즈, 락토즈, 전분, 결정질 셀룰로즈, 콜로이드성 이산화규소 등과 같은 담체 물질의 입자들을 포함할 수 있다.
- <108> 약제학적으로 허용되는 유기 산은 바람직하게는 아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 벤젠설포산(베실레이트), 벤조산, p-브로모페닐설포산, 캄포르설포산, 카본산, 감마-카복시글루탐산, 시트르산, 시스테인, 에탄설포산, 푸마르산, 특히 시스-푸마르산 및/또는 트랜스-푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 글루타르산, 1-글루타민, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, 이소류신, 락트산, 1-류신, 라이신, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설포산(메실레이트), 메티오닌, 뮤신산, 질산, 오미틴, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 세린, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설포산, 티로신 글루탐산, 발린 및 이들의 유도체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 상기 항목으로 제한시키고자 하는 의도는 없으며, 당업자는 추가의 예에 익숙하다. 특히 바람직한 것은 아디프산, 아스코르브산, 아스파르트산, 시트르산, 푸마르산, 락트산, 말산, 석신산 및 타르타르산, 바람직하게는 석신산, 타르타르산 및 푸마르산이다.
- <109> 유기 산(들)은 바람직하게는 0.25 내지 40중량%, 보다 바람직하게는 0.5 내지 35중량%, 가장 바람직하게는 1 내지 30중량%, 특히 5 내지 30중량%의 양으로 존재한다.
- <110> 본원에 주어진 수치 범위는 명시적으로 특정 범위 내의 정수 및 분수를 모두 포함하는 모든 수치를 포함한다.
- <111> 상기 연장 방출 시스템의 pH-독립성 중합체는 본 발명에서 제한되지 않으며, 환경의 pH 수치로부터 독립적인 용해도 특성을 갖는 임의의 약제학적으로 허용되는 중합체를 사용할 수 있다.
- <112> 본 발명의 하나 이상의 pH-독립성 중합체는 알킬셀룰로즈(예를 들면, 메틸셀룰로즈, 에틸셀룰로즈); 하이드록시알킬 셀룰로즈(예를 들면, 하이드록시메틸 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈 및 하이드록시부틸 셀룰로즈); 하이드록시알킬 알킬셀룰로즈(예를 들면, 하이드록시에틸 메틸셀룰로즈 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈); 카복시알킬셀룰로즈 에스테르; 기타 천연, 반합성 또는 합성 이당류, 올리고당 및 다당류(예를 들면, 갈락토만난, 트라가칸트, 한천, 구아 검, 및 폴리프럭탄); 암모니오 메타크릴레이트 공중합체; 폴리비닐알콜; 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트와의 공중합체; 폴리비닐알콜과 폴리비닐피롤리돈의 조합물; 폴리알킬렌 옥사이드(예를 들면, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드); 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체 및 이들의 유도체 및 혼합물을 포함하며, 바람직하게는 셀룰로즈 에테르 유도체(예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 하이드록시프로필 셀룰로즈)이고, 가장 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 예를 들면 메토셀 에테르이다.
- <113> 본 발명에 따르는 용어 "유도체"는, 예를 들면, 하나 이상의 관능기로 치환시킴으로써 염기성 시스템으로서 상술한 화합물로부터 유도된 임의의 화합물을 포함함을 의미한다. 이는 당업자의 일반적인 지식에 속한다.
- <114> 상기 pH-독립성 중합체는 단독으로 또는 둘 이상의 pH-독립성 중합체를 조합하여 사용될 수 있다. 상기 pH-독립성 중합체(들)은 0.5 내지 75중량%, 바람직하게는 1 내지 70중량%, 보다 바람직하게는 2 내지 65중량%, 특히 5 내지 50중량%, 가장 바람직하게는 15 내지 30중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- <115> 또한, 연장 방출 시스템의 pH-독립성 중합체는 본 발명에서 제한되지 않는다. pH-의존성 용해도를 갖는 임의의 약제학적으로 허용되는 중합체, 바람직하게는 상기 중합체의 용해도가 바람직하게는 pH가 낮은 매질(pH 약 1 내

지 2)에 비해 pH가 높은 매질(pH 약 4 이상)에서 더 우수하다는 의미에서 pH가 높은 매질에서 용해도가 높고 pH가 낮은 매질에서 용해도가 낮은 중합체가 사용될 수 있다.

- <116> 본 발명의 pH-의존성 중합체(들)는 아크릴산 폴리머리제이트(polymerisate), 메타크릴산 공중합체, 알기네이트, 카라기난, 아카시아, 크산탄 검, 키틴 유도체(예를 들면, 키토산), 카멜로즈 나트륨, 카멜로즈 칼슘, 프탈레이트(예를 들면, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트), 트리멜리테이트(예를 들면, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트), 셀락 및 이들의 유도체 및 혼합물을 포함하며, 바람직하게는 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55), 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100), 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S)와 같은 메타크릴산 공중합체, 및 알기네이트[예를 들면, Protanal®], 가장 바람직하게는 Eudragit® L 및 Protanal®이 사용된다.
- <117> 상기 pH-의존성 중합체는 단독으로 또는 둘 이상의 pH-의존성 중합체를 조합해서 사용될 수 있다. 상기 pH-의존성 중합체(들)는 0.25 내지 25중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 20중량%, 가장 바람직하게는 2 내지 15중량%, 특히 3 내지 10중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- <118> 본 발명에서 사용되는 용어 "하나 이상"은 또는 "적어도 하나"는 화합물 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상을 나타낸다. 바람직한 양태들은 이러한 화합물 1개, 2개 또는 3개를 포함한다. 보다 바람직한 양태는 이러한 화합물 1개 또는 2개를 포함하고, 이러한 화합물을 1개 포함하는 양태들이 보다 더 바람직하다.
- <119> 본 발명의 연장 방출 시스템에 함유된 약제학적 활성 물질은 폴리반세린이다. 폴리반세린은 유리 염기 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가 염과 같은 이의 임의의 공지된 약리학적으로 허용되는 유도체 형태 및/또는 임의로 이의 수화물 및/또는 용매화물 형태로 사용될 수 있다. 적합한 산 부가 염은, 예를 들면, 석신산, 브롬화수소산, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 메탄설폰산, 락트산, 인산, 염산, 황산, 타르타르산 및 시트르산으로부터 선택된 산의 부가염을 포함한다. 상기 산 부가 염의 혼합물이 또한 사용된다. 상술한 산 부가 염으로부터, 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드, 특히 하이드로클로라이드가 바람직하다.
- <120> 폴리반세린이 유리 염기 형태로 사용되는 경우, 이는 특정한 다형태의 폴리반세린의 유리 염기를 나타내는 폴리반세린 다형태 A의 형태로 바람직하게 사용된다. 다형태 A 및 이의 제조방법은 본 명세서에 전문이 참조로 인용되어 있는 WO 03/014079 A1에 기술되어 있다.
- <121> 폴리반세린은 각각의 약제의 목적하는 약리학적 활성을 나타내기에 적합한 양으로 함유되며, 이는 공지되어 있으며 약제 형태에 따라 가변적이다. 폴리반세린은 바람직하게는 약제학적 유효량(0.01 내지 200mg, 바람직하게는 0.1 내지 100mg 또는 0.1 내지 50mg)으로 존재하지만, 예를 들면, 환자의 연령 및 체중과 질환의 특성 및 단계와 같은 다수의 인자에 따라 좌우될 수 있다. 이는, 숙련가의 역량에 속할 것이고, 최적 용량에 도달하기 위해 상기 성분들에 대한 기존 문헌이 고찰될 수 있다. 1일 사용 가능한 용량 범위는 0.1 내지 400mg, 바람직하게는 1.0 내지 300mg, 보다 바람직하게는 2 내지 200mg이다.
- <122> 본 발명의 약제학적 방출 시스템은 환자에게 바람직하게는 1일 1회 투여된다. 그러나, 필요한 경우, 본 발명의 제형은 일정 시간에 걸쳐서 연속적으로 1일 2회 이상 투여될 수 있다.
- <123> 예를 들면, 상기 용량은 일정 시간에 걸쳐서 연속적으로 아침 및 저녁에, 보다 바람직하게는 아침에 1회(25mg 또는 50mg의 폴리반세린) 및 저녁에 1회(25mg 또는 50mg의 폴리반세린), 가장 바람직하게는 저녁에만 1회(50mg 또는 100mg의 폴리반세린) 투여될 수 있다.
- <124> 본 발명의 연장 방출 시스템에서, 폴리반세린 함량은 바람직하게는 50중량% 이하, 보다 바람직하게는 45중량% 이하, 가장 바람직하게는 40중량% 이하의 양이 바람직하다. 상기 범위는 바람직하게는 2.5 내지 50중량%, 바람직하게는 5 내지 45중량%, 보다 바람직하게는 10 내지 40중량%, 가장 바람직하게는 15 내지 30중량%이다.
- <125> 상기 주어진 용량은 명시적으로 지정된 범위 내의 정수 및 분수 모두를 포함하는 모든 수치를 포함한다.
- <126> "폴리반세린이 요구되는 상태 또는 질환"이라는 용어는, 바람직하게는 중추 신경계 장애, 특히 정동 장애(예를 들면, 주요 우울 장애, 유년기 우울증, 감정 부전, 계절적 정동 장애, 감정 부전 장애 및 경우울장애와 같은 우울증; 양극성 장애), 불안증(광장 공포증을 갖거나 갖지 않는 공황 장애, 공황 장애 이력이 없는 광장 공포증, 특정 공포증(단순 공포증), 사회적 공포증(사회적 불안 장애), 강박신경증(OCD), 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 일반화 불안 장애 및 달리 특정하지 않은 불안 장애 포함), 수면 및 성 장애(예를

들면, 성욕 감퇴 장애; 월경전 불쾌감, 월경전 증후군, 월경전 불쾌 장애와 같은 월경전 장애; 성 혐오 장애, 성 흥분 장애, 절정감 장애, 성교 불쾌증, 질경련, 비성교 통증 장애와 같은 성교 통증 장애; 일반적인 의학적 상태로 인한 성기능 장애 및 물질-유도된 성기능 장애), 정신병, 정신분열증(파괴형, 긴장형, 망상형, 미분화형 및 잔류형 정신분열증, 분열 정동 장애, 정신분열형 장애, 망상 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애, 일반적인 의학적 상태로 인한 정신병적 장애, 물질-유도된 정신병적 장애, 및 달리 특정하지 않은 정신병적 장애 포함), 인격 장애, 기질성 정신 장애, 유년기 정신 장애, 공격 성향, 신경 보호에 대한 노인성 기억 손상을 겪는 환자의 치료; 신경 변성 질환 뿐만 아니라 다양한 원인의 뇌 허혈[예를 들면, 간질, 저혈당, 저산소증, 무산소증, 뇌 외상, 대뇌 부종, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴 질환, 알츠하이머 질환, 저혈압, 심 경색, 대뇌 압력 상승(상승된 두개강내 압력), 허혈성 및 출혈성 뇌졸중(뇌졸중), 심 정지 동안 구상 뇌 허혈, 당뇨병적 다발신경병, 이명, 주산기 가사, 심 비대(심근이 두꺼워지는 증상) 및 심 부전(심근 약화)]; 섭식 장애(마구 먹기/폭식형 섭식 장애 및 제한형 섭식 장애 포함), 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD)(ADHD 주 혼합형, ADHD 주 부주의형, 및 ADHD 주 과다행동-충동형 포함), 비만(외인성 비만, 과인슐린혈성 비만, 혈장중성 지방, 과다골단 지방과다, 저혈장 비만, 갑상선 기능저하성 비만, 시상하부 비만, 대증 비만, 소아 비만, 상체형 비만, 소화기관 비만, 성기능부전성 비만 및 중심성 비만 포함), 요실금(과민성 방광 증후군, 급뇨, 절박성 요실금, 스트레스성 요실금, 혼합형 요실금 포함), 만성 통증[신경병적 통증, 당뇨병성 신경병, 포진후 신경통(PHN), 손저림 증후군(CTS), HIV 신경병, 환상지 통증, 복합 부위 통증 증후군(CPRS), 삼차신경통(trigeminal neuralgia)/삼차신경통(trigeminal neuralgia)/안면 경련, 수술 시행(예를 들면, 수술후 진통), 당뇨병성 혈관병증, 인슐린염과 관련된 모세관 내성 또는 당뇨병성 증후군, 협심증과 관련된 통증, 월경과 관련된 통증, 암과 관련된 통증, 치통, 두통, 편두통, 삼차 신경통, 측두하악 관절 증후군, 근막 통증 근 손상, 섬유근통 증후군, 골 및 관절 통증(골관절염), 류마티스성 관절염, 화상과 관련된 외상에 기인하는 부종, 골관절염, 골다공증, 골전이 또는 미지의 원인으로 인한 염좌 또는 골절 뼈 통증, 통풍, 섬유조직염, 근막통, 흉곽출구 증후군, 상부 또는 하부 요통(상기 요통은 전신, 국부 또는 1차 척추 질환(신경근병증)으로부터 유발된다), 골반통, 심장성 흉통, 비심장성 흉통, 척수 손상(SCI)-관련 통증, 중추성 다형태후 통증, 암 신경병, AIDS 통증, 겸상 적혈구 통증 및 노인성 통증 포함], 판막 질환(판막 협착, 판막 역류, 판막 들 중 하나의 폐색, 승모판 탈출증 포함), 바람직하게는 성욕 감퇴 장애 (HSDD)의 치료 및/또는 예방에서 이의 모든 공지된 징후를 포함한다.

<127> 본 발명의 연장 방출 시스템을 위해 하나 이상의 pH 의존성 중합체 및 하나 이상의 pH 독립성 중합체의 선택은 목적하는 방출 프로필을 수립하기 위해 폴리반세린의 방출에 영향을 미친다. 존재하는 상기 활성 물질이 pH-의존성 용해도를 가짐에도 불구하고, 본 발명에 따르는 연장 방출 시스템의 방출 프로필은 pH 수치에 거의 독립적 이므로 생물학적 이용가능성이 개선된다. 사실상, 상이한 지연 중합체들의 조합과 유기 산(들)의 첨가는 pH-의존 수용성 폴리반세린의 광범위한 pH-독립성 약물 방출(pH 1 내지 5 범위)을 유도한다.

<128> 따라서, 본 발명의 상술한 연장 방출 시스템은 폴리반세린, pH-의존성 지연 중합체, pH-독립성 지연 중합체 및 유기 산(들)을 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어지며, 임의로 부형제, 담체, 기술적 보조제 등과 같이 약제학적 제형에서 적합한 첨가제들이 조합된다. 바람직한 첨가제는, 예를 들면, 충전제, 윤활제, 활주제, 가용화제, 염료, 결합제 등이다.

<129> 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 연장 방출 시스템은 다음과 같이 이루어진다:

<130>

폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염	5 내지 50중량%
pH-의존성 중합체(들)	0.25 내지 25중량%
pH-독립성 중합체(들)	0.5 내지 75중량%
유기 산(들)	0.25 내지 40중량%
윤활제(들)	0.1 내지 4중량%
추가 첨가제	총 합이 100중량%가 되게 하는 양

<131> 보다 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 연장 방출 시스템은 다음과 같이 이루어진다:

<132>

폴리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염	5 내지 50중량%
pH-의존성 중합체(들)	1 내지 20중량%
pH-독립성 중합체(들)	1 내지 70중량%

유기 산(들)	0.5 내지 35중량%
윤활제(들)	0.2 내지 3.5중량%
추가제 첨가제	총 합이 100중량%가 되게 하는 양

<133> 보다 더 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 연장 방출 시스템은 다음과 같이 이루어진다:

<134>

플리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염	5 내지 50중량%
pH-의존성 중합체(들)	2 내지 15중량%
pH-독립성 중합체(들)	2 내지 65중량%
유기 산(들)	1 내지 30중량%
윤활제(들)	0.25 내지 3중량%
추가제 첨가제	총 합이 100중량%가 되게 하는 양

<135> 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 연장 방출 시스템은 다음과 같이 이루어진다:

<136>

플리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염	5 내지 50중량%
pH-의존성 중합체(들)	3 내지 10중량%
pH-독립성 중합체(들)	5 내지 50중량%
유기 산(들)	5 내지 30중량%
윤활제(들)	1 내지 3중량%
추가제 첨가제	총 합이 100중량%가 되게 하는 양

<137> 특히 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 연장 방출 시스템은 다음과 같이 이루어진다:

<138>

플리반세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염	5 내지 50중량%
pH-의존성 중합체(들)	3 내지 10중량%
pH-독립성 중합체(들)	15 내지 30중량%
유기 산(들)	5 내지 30중량%
윤활제(들)	1 내지 3중량%
추가제 첨가제	총 합이 100중량%가 되게 하는 양

<139> 별다른 언급이 없는 한, %는 항상 중량%이다.

<140> 따라서, 첨가제, 예를 들면, 부형제, 담체, 기술적 보조제(예를 들면, 윤활제, 활주제, 과립화제, 케이킹 방지제, 응집 억제제, 부착방지제, 점착방지제, 정전기방지제, 향료, 방향제, 염료 또는 착색제, 방부제, 가소제, 습윤제, 감미제, 킬레이팅제, 안정제, 가용화제, 산화방지제, 충전제, 희석제 등)가 상기 연장 방출 시스템에 존재할 수 있다. 이들 약제학적으로 허용되는 제형화제는, 예를 들면, 상기 제제의 제조, 압축성, 외관 및/또는 맛을 증진시키기 위해 존재한다. 당분야에 공지된 기타 통상적인 첨가제가 또한 포함될 수 있다. 상기 열거한 바로 제한되지는 않으며, 당업자는 추가 예에 익숙하다.

<141> 윤활제 또는 응집 억제제를 사용하여, 예를 들면, 상부 편치("픽킹(picking)") 또는 하부 편치("스틱킹(sticking)")의 장치 표면에 대한 접촉을 방지함으로써, 장치로부터 용량형의 방출을 개선시킬 수 있다. 이들 물질은 또한 부착 방지 또는 활주 특성을 가질 수도 있다. 바람직한 윤활제는, 예를 들면, 나트륨 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 특히 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 스테아르산 및 이들의 염; 폴리에틸렌 글리콜(분자량이 상이한 모든 형태의 PEG); 푸마르산; 글리세릴 베헤네이트[Compritol® 888], Dynasan® 118 또는 Boeson® VP와 같은 글리세라이드이다.

<142> 점착방지제, 정전기방지제 또는 활주제, 또는 유동성 개선제를 사용하여 제조과정 전과 제조과정 도중 분말 유동 특성을 개선시키고 케이킹을 감소시킨다. 이러한 부형제 그룹 중에 이산화규소, 특히 콜로이드성 이산화규소(예를 들면, Aerosil®, Cab-O-Sil®), 스테아르산 및 이의 염(나트륨 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아

연 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 마그네슘 실리케이트, 칼슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트 및 활석 포함)이 예시적으로 언급될 수 있다. 바람직하게는, 활주제는 콜로이드성 이산화규소 및 활석이다.

- <143> 결합제로서, 약제에서 일반적으로 사용되는 임의의 결합제를 사용할 수 있다. 아카시아, 한천, 알긴산, 카보머, 카멜로즈 나트륨, 카라기난, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 세라토니아, 키토산, 콘펙서너 (confectionar) 당, 코포비돈, 포비돈, 면실유, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로즈, 폴리텍스트로즈, 말토택스트린, 말토즈; 셀룰로즈 및 이들의 유도체, 예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시에틸 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 카복시메틸셀룰로즈, 하이프로멜로즈(셀룰로즈 하이드록시프로필 메틸 에테르); 전분 및 이들의 유도체, 예를 들면, 예비젤라틴화 전분, 하이드록시프로필전분, 옥수수 전분, 젤라틴, 글리세릴 베헤네이트, 트라가칸트, 구아 검, 수소화 식물유, 이눌린, 락토즈, 글루코즈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴록사머, 폴리카보필, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐피롤리돈, N-비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리에틸렌 글리콜; 알기네이트(예를 들면, 나트륨 알기네이트), 젤라틴, 수크로즈, 해바라기유, 제인 뿐만 아니라 이들의 유도체 및 혼합물로부터 선택된 천연 중합체, 부분적으로 합성인 중합체 또는 전체적으로 합성인 중합체가 예시적으로 언급된다.
- <144> 특히 바람직한 결합제는 아카시아, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 카복시메틸셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, N-비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체, 또는 이들 중합체의 조합물이다. 상기 열거한 바로 제한되지는 않으며, 당업자는 추가 예에 익숙하다.
- <145> 존재할 수 있는 추가 첨가제로서, 다음 비제한적 그룹들이 주어진다:
- <146> - 방부제, 바람직하게는 항균 방부제, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 메틸 파라하이드록시벤조에이트, 프로필 파라하이드록시벤조에이트, 나트륨 벤조에이트 및 소르브산;
- <147> - 감미제, 예를 들면, 아세실팜 칼륨, 알리탐, 아스파르탐, 압축성 당, 콘펙서너 당, 텍스트로즈, 에리트리톨, 프럭토즈, 글리세린, 이눌린, 이소말트, 락티톨, 액체 글루코즈, 말티톨, 말티톨 용액, 말토즈, 만니톨, 네오스페리딘 디하이드로칼콘, 폴리텍스트로즈, 사카린, 사카린 나트륨, 나트륨 사이클라메이트, 소르비톨, 수크랄로즈, 수크로즈, 타우마틴, 트레할로즈, 크실리톨;
- <148> - 가용화제, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 세틸피리디늄 클로라이드, 사이클로텍스트린, 레시틴, 메글루민, 폴록사머, 폴리에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 포비돈, 2-피롤리돈, 중탄산나트륨, 소르비탄 에스테르, 스테아르산, 설포부틸에테르 β -사이클로텍스트린, 나트륨 도데실 설페이트(SDS) 및 비타민 E-TPGS;
- <149> - 분리제, 예를 들면, 활석, 마그네슘 스테아레이트 또는 규산은 제조과정 동안 입자들의 응집을 방지하는 작용을 한다;
- <150> - 가소제는 통상적으로 가소제를 함유하지 않는 연장 방출 시스템에는 존재하는 않는 것이 바람직하다; 그러나, 일부 드문 경우, 상기 가소제는, 예를 들면, 시트레이트(예를 들면, 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트), 벤질 벤조에이트, 피마자유, 프탈레이트(예를 들면, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 하이프로멜로즈 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트), Dimeticon, 분별된 코코넛유, 클로르부탄올, 텍스트린, 세바케이트(예를 들면, 디부틸 세바케이트), 글리세린, 글리세린 유도체(예를 들면, 글리세롤 모노스테아레이트, 글리세롤 트리아세테이트(트리아세틴), 아세틸화 모노글리세라이드), 만니톨, 광유, 라놀린 알콜, 팔미트산, 2-피롤리돈, 소르비톨, 스테아르산, 트리에탄올아민 폴리에틸렌글리콜(분자량이 상이한 모든 형태의 PEG), 및 프로필렌 글리콜, 및 이들의 유도체 및 혼합물로부터 선택될 수 있다;
- <151> - 특히 유용한 안료는 이산화티탄, 인디고 카르민, 산화철 안료(예를 들면, 산화철 레드 및 옐로우), 알루미늄레이크의 일부 뿐만 아니라 피그먼트 블랙, 피그먼트 화이트, 피그먼트 옐로우, 선셋 옐로우, 선셋 옐로우 레이크, 퀴놀린 옐로우 레이크 등이다.
- <152> 본 발명의 연장 방출 시스템은 희석 또는 충전 특성을 갖는 하나 이상의 부형제(들)(충전제 또는 희석제)을 추가로 포함한다. 충전제 또는 희석제는, 약물 용량 자체가 벌크를 제조하기에 불충분한 경우 용량형에 필요한 벌크를 구성하도록 설계된 불활성 화합물이다.

- <153> 적합한 충전제 또는 희석제는, 예를 들면, 락토즈, 특히 락토즈 일수화물, 활석, 전분 및 유도체(예를 들면, 예비젤라틴화 전분, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 멸균 가능한 옥수수), 염화나트륨, 탄산칼슘, 인산칼슘, 특히 2염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 인산이칼슘 또는 인산삼칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 셀룰로오스 및 유도체(예를 들면, 분말상 셀룰로오스, 미세결정질 또는 규화 미세결정질 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트), 당 및 유도체(예를 들면, 콘펙서너 당, 프럭토스, 수크로스, 텍스트레이트, 텍스트린, D-소르비톨 설포부틸에테르 β -사이클로덱스트린, 텍스트로즈, 폴리텍스트로즈, 트레할로즈, 말토즈, 말티톨, 만니톨, 말토크스트린, 소르비톨, 이눌린, 크실리톨, 에리트리톨, 이소말트, 카올린 및 락티톨)로부터 선택될 수 있다.
- <154> 첨가될 수 있는 가능한 킬레이팅제는 에데트산, 에데트산이칼륨, 에데트산이나트륨, 에데트산칼슘이나트륨, 에데트산삼나트륨, 말톨 등이다.
- <155> 물론, 첨가제는 하나 이상의 관능성을 가질 수 있으므로, 이들은 한 형태 이상의 첨가제 중에서 분류될 수 있다. 예를 들면, 옥수수 전분 또는 예비젤라틴화 전분은 동시에 팽윤 중합체, 충전제, 활주제 등과 같은 몇 가지 기능을 부여할 수 있다. 그러나, 당업자는 몇 가지 기능을 알고 있으며, 이의 의도된 용도에 따라 첨가제를 선택할 수 있다.
- <156> 생성된 연장 방출 시스템은 최종적으로, 바람직하게는 약제학적으로 통상적인 필름 형성제 및 임의의 첨가제로 이루어진 피막으로 피복될 수 있다. 이는 통상적인 방법에 의해 수행될 수 있다. 피막은 약물의 맛을 차폐하고/하거나, 예를 들면, 정제를 보다 용이하게 삼키고/삼키거나, 예를 들면, 캡슐 속에 채우는 동안 마모 증가를 감소시키고/감소시키거나, 저장 수명을 증가시키고/시키거나, 추가의 확산 차단층으로서 작용하며, 일부 경우, 용량형의 외관을 개선시킬 수 있다.
- <157> 상기 연장 방출 시스템은 당분야에 익히 공지된 과정에 따라 당으로 피복되거나 제형 화학자에 의해 빈번하게 사용되는 다수의 중합체성 필름 형성제 중의 임의의 하나로 피복될 수 있다. 적합한 필름 형성제는, 예를 들면 암모늄 알기네이트, 키토산, 클로르페니라민 말레에이트, 코포비돈, 프탈레이트(예를 들면, 디부틸 프탈레이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트), 디부틸 세바케이트, 에틸 락테이트, 알킬셀룰로오스 및 이들의 유도체(예를 들면, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스), 젤라틴, 하이드록시알킬 셀룰로오스 및 이들의 유도체(예를 들면, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스), 하이드록시알킬 알킬셀룰로오스 및 이들의 유도체(예를 들면, 하이프로멜로즈(하이드록시프로필 메틸셀룰로오스), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 말토크스트린, 탄산칼슘, 폴리텍스트로즈, 폴리에틸렌 글리콜(분자량이 상이한 모든 형태의 PEG), 폴리에틸렌 옥사이드, 아크릴산 및 메타크릴산과 이들의 에스테르의 중합체 및 공중합체, 또는 이들 중합체의 조합물(예를 들면, 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸비닐 에테르/말레산 무수물), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 바닐린, 셀락) 뿐만 아니라 이들의 유도체 및 혼합물을 포함한다.
- <158> 특히 바람직한 필름 형성제는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 아크릴산 및 메타크릴산과 이들의 에스테르의 중합체 및 공중합체, 또는 이들 중합체들의 조합물이다. 바람직하게는, 중합체는 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S); 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트[Aquacoat® CPD], 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트[Sureteric®], 및 셀락이다.
- <159> 추가로 적합한 첨가제, 부형제, 희석제, 담체, 기술적 보조제가, 필요한 경우, 존재할 수 있다.
- <160> 본 발명의 연장 방출 시스템은 당업자에게 익히 공지된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 예를 들면, 습식 과립화, 직접 압축 또는 롤러 압착 방법이 상기 연장 방출 시스템의 제조에 적용될 수 있다. 롤러 압착 방법이 특히 바람직하다.
- <161> 본 발명의 연장 방출 시스템에 사용된 pH-의존성 중합체는 공정 중의 상이한 단계에서 제형 내로 혼입될 수 있다. 상기 pH-독립성 중합체는, 예를 들면, 활성 물질, pH-의존성 중합체의 일부 또는 전부에 필요한 경우 적합한 부형제 또는 첨가제와 함께 미분된 분말 형태로 첨가될 수 있다. 이어서, 상기 성분들을 균질하게 혼합하여 예비 혼합물을 수득하고, 후속적으로 이를 적합한 장치에서 압착시킨다. 이후, 추가의 분말상 첨가제가 첨가되어 체질되어 최종 혼합물을 수득할 수 있으며, 이로부터, 예를 들면, 정제가 압착될 수 있다.

- <162> 대안적으로, 상기 예비 혼합물이 수득된 후 및/또는 압축이 완료된 후, pH-의존성 중합체의 전부 또는 일부가 첨가될 수도 있다. 당업자는 지나친 수고 없이 제형을 용이하게 생성할 수 있다.
- <163> 또한, 이중층 정제는 폴리반세린의 즉시 방출 층 하나와 연장 방출 층 하나를 가질 수도 있다.
- <164> 따라서, 본 발명의 대상은 약제학적 연장 방출 시스템을 경구 섭취하기 위한 제제, 특히 정제, 예를 들면, 삼킬 수 있는 정제, 이중층 정제, 당의정, 피복정, 저작용 정제, 매트릭스 정제, 알약 또는 캡슐이다. 이들 중에서 정제가 본 발명에 따라 가장 바람직하다. 후자의 정제 중에서도 피복정 및/또는 삼킬 수 있는 정제가 바람직하다.
- <165> 본 발명의 연장 방출 시스템은 임의의 적합한 크기 및 형태일 수 있으며, 예를 들면, 등근 형태, 타원형, 다각형 또는 베개형이고, 임의로 비관능성 표면 마킹을 가질 수 있다.
- <166> 본 발명의 대상인 연장 방출 시스템이 정제인 경우, 바람직하게는 등근 형태 또는 타원형이어야 한다. 이의 크기는 바람직하게는 등근 형태의 경우 직경이 5 내지 12mm이어야 하며, 타원형의 경우 6×12mm 내지 10×20mm이어야 한다. 이의 중량은 바람직하게는 50 내지 1000mg이어야 한다.
- <167> 본 발명의 대상인 연장 방출 시스템이 캡슐인 경우, 바람직하게는 이는 캡슐 크기 5 내지 0이어야 한다. 상기 캡슐은 정제 코어의 화학적 및 물리적 조성에 상응하지만 크기가 더 작은 과립 형태의 약제학적 연장 방출 시스템을 포함한다
- <168> 상기 연장 방출 시스템은 당분야에 익히 공지된 병 또는 블리스터에 충전될 수 있다. 이러한 블리스터 중에서 폴리비닐클로라이드 또는 폴리비닐리덴 클로라이드로 이루어진 것이 있다. 알루미늄-블리스터가 또한 가능하다. 병은, 예를 들면, 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌으로 이루어질 수 있다. 실리카 겔 또는 분자 체와 같은 임의의 건조제가 병 내에서 사용될 수 있다. 기타 통상적인 충전 물질 또한 가능하다.
- <169> 본 발명의 연장 방출 시스템은 콘테이너에 충전된 다음, 예를 들면, 용량 및 투여 정보, 금기 사항, 주의 사항, 약물 상호작용 및 유해반응과 같은 관련 정보를 제공하는 팩키지 삽입물이 수반될 수 있다.
- <170> 본 발명의 연장 방출 시스템의 이점은 명백하다:
- <171> 본 발명에 따르는 연장 방출 시스템은 산성 환경에서 활성 물질의 즉각적인 용해 및 방출을 억제할 수 있는 반면, 장액에서 상기 활성 물질의 연장 방출이 신뢰성있게 달성될 수 있다. 상기 활성 물질의 바람직한 혈중 농도는 장시간 동안 실현될 수 있으며, 이로써 바람직하지 않은 부작용을 야기할 가능성을 감소시킨다.
- <172> 본 발명의 연장 방출 시스템은 저장되는 경우 충분히 안정하게 유지된다. 상기 제형 시스템의 투여후에만, pH 개질제가 용해되고, 활성 물질이 용해될 수 있는 미기후(micro climate)를 생성시킨다.
- <173> 본 발명에 따라, 약염기성이고 pH 1 내지 7.5의 범위에서 pH-의존성 용해도 특성을 나타내는 활성 물질 폴리반세린에 대해 실질적으로 pH-독립성 방출이 제공된다. 즉, 폴리반세린은 통상적으로 산성 조건하에 용해도가 더 커지고 중성 및 염기성 조건하에 용해도가 더 작아진다. 결과적으로, 본 발명은 폴리반세린의 방출 특성을 변화시켜, 경구 투여시 위장관에서 pH에 독립적으로 생물학적 이용가능성을 현저하게 개선시킨다.
- <174> 상술한 바와 같은 연장 방출 시스템 뿐만 아니라 후술되는 약제학적 조절된 방출 시스템도 본 발명에 따라 정의된 약동학적 프로필을 달성할 수 있다.
- <175> 본 발명에 따르는 추가 예로서, 조절된 방출 시스템의 특정한 구성은 목적하는 방출 프로필을 용이하게 조절 및 조정할 수 있게 하며, 상기 제형 구조는 pH 값에 독립적인 방출 프로필을 허용한다.
- <176> 따라서, 본 발명은,
- <177> a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 함유하거나 이로 이루어진 코어 물질;
- <178> b) 임의의 분리층(insulating layer),
- <179> c) 특히 하부의 층(들)을 보호하고/하거나 상기 pH 개질제의 방출을 추가로 조절하기 위한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제1층,
- <180> d) 폴리반세린을 함유하거나 이로 이루어진 제2층;
- <181> e) 바람직하게는 추가의 조절된 방출 층을 나타내는, 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학

적으로 허용되는 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제3층 및

- <182> f) 임의로, 바람직하게는 위에서의 방출을 조절하기 위한 제2 조절된 방출 외부 피막 또는 비관능성 피막 형태의 제4층을 포함하는, 폴리반세린을 투여, 특히 경구 투여하기 위한 약제학적 조절된 방출 시스템을 제공한다.
- <183> 따라서, 본 발명은, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내며,
- <184> a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 함유하거나 이로 이루어진 코어 물질;
- <185> b) 임의의 분리층,
- <186> c) 특히 하부의 층(들)을 보호하고/하거나 상기 pH 개질제의 방출을 추가로 조절하기 위한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제1층,
- <187> d) 폴리반세린을 함유하거나 이로 이루어진 제2층;
- <188> e) 바람직하게는 추가의 조절된 방출 층을 나타내는, 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제3층 및
- <189> f) 임의로, 바람직하게는 위에서의 방출을 조절하기 위한 제2 조절된 방출 외부 피막 또는 비관능성 피막 형태의 제4층을 포함하거나 이들로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 조절된 방출 시스템을 제공한다.
- <190> 추가로, 본 발명은 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 500 내지 5,000ng · h/mL 임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내며,
- <191> a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 함유하거나 이로 이루어진 코어 물질;
- <192> b) 임의의 분리층,
- <193> c) 특히 하부의 층(들)을 보호하고/하거나 상기 pH 개질제의 방출을 추가로 조절하기 위한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제1층,
- <194> d) 폴리반세린을 함유하거나 이로 이루어진 제2층;
- <195> e) 바람직하게는 추가의 조절된 방출 층을 나타내는, 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제3층 및
- <196> f) 임의로, 바람직하게는 위에서의 방출을 조절하기 위한 제2 조절된 방출 외부 피막 또는 비관능성 피막 형태의 제4층을 포함하거나 이들로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 조절된 방출 시스템을 제공한다.
- <197> 또한, 본 발명은 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,300 내지 3,000ng · h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내며,
- <198> a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 함유하거나 이로 이루어진 코어 물질;
- <199> b) 임의의 분리층,
- <200> c) 특히 하부의 층(들)을 보호하고/하거나 상기 pH 개질제의 방출을 추가로 조절하기 위한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제1층,
- <201> d) 폴리반세린을 함유하거나 이로 이루어진 제2층;
- <202> e) 바람직하게는 추가의 조절된 방출 층을 나타내는, 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제3층 및
- <203> f) 임의로, 바람직하게는 위에서의 방출을 조절하기 위한 제2 조절된 방출 외부 피막 또는 비관능성 피막 형태의 제4층을 포함하거나 이들로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 조절된 방출 시스템을 제공한다.
- <204> 또한, 본 발명은 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,500 내지 2,500ng ·

h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내며,

- <205> a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 함유하거나 이로 이루어진 코어 물질;
- <206> b) 임의의 분리층,
- <207> c) 특히 하부의 층(들)을 보호하고/하거나 상기 pH 개질제의 방출을 추가로 조절하기 위한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제1층,
- <208> d) 폴리반세린을 함유하거나 이로 이루어진 제2층;
- <209> e) 바람직하게는 추가의 조절된 방출 층을 나타내는, 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제3층 및
- <210> f) 임의로, 바람직하게는 위에서의 방출을 조절하기 위한 제2 조절된 방출 외부 피막 또는 비관능성 피막 형태의 제4층을 포함하거나 이들로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 조절된 방출 시스템을 제공한다.
- <211> 또한, 본 발명의 방출 제형은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필을 나타내고,
- <212> a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 함유하거나 이로 이루어진 코어 물질;
- <213> b) 임의의 분리층,
- <214> c) 특히 하부의 층(들)을 보호하고/하거나 상기 pH 개질제의 방출을 추가로 조절하기 위한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제1층,
- <215> d) 폴리반세린을 함유하거나 이로 이루어진 제2층;
- <216> e) 바람직하게는 추가의 조절된 방출 층을 나타내는, 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제3층 및
- <217> f) 임의로, 바람직하게는 위에서의 방출을 조절하기 위한 제2 조절된 방출 외부 피막 또는 비관능성 피막 형태의 제4층을 포함하거나 이들로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 조절된 방출 시스템을 제공한다.
- <218> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필과, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자 원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내고,
- <219> a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 함유하거나 이로 이루어진 코어 물질;
- <220> b) 임의의 분리층,
- <221> c) 특히 하부의 층(들)을 보호하고/하거나 상기 pH 개질제의 방출을 추가로 조절하기 위한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제1층,
- <222> d) 폴리반세린을 함유하거나 이로 이루어진 제2층;
- <223> e) 바람직하게는 추가의 조절된 방출 층을 나타내는, 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제3층 및
- <224> f) 임의로, 바람직하게는 위에서의 방출을 조절하기 위한 제2 조절된 방출 외부 피막 또는 비관능성 피막 형태의 제4층을 포함하거나 이들로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 조절된 방출 시스템을 제공한다.
- <225> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필과, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자 원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 500 내지 5,000ng·h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내고,

- <226> a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 함유하거나 이로 이루어진 코어 물질;
- <227> b) 임의의 분리층,
- <228> c) 특히 하부의 층(들)을 보호하고/하거나 상기 pH 개질제의 방출을 추가로 조절하기 위한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제1층,
- <229> d) 폴리반세린을 함유하거나 이로 이루어진 제2층;
- <230> e) 바람직하게는 추가의 조절된 방출 층을 나타내는, 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제3층 및
- <231> f) 임의로, 바람직하게는 위에서의 방출을 조절하기 위한 제2 조절된 방출 외부 피막 또는 비관능성 피막 형태의 제4층을 포함하거나 이들로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 조절된 방출 시스템을 제공한다.
- <232> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필과, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,300 내지 3,000ng·h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내고,
- <233> a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 함유하거나 이로 이루어진 코어 물질;
- <234> b) 임의의 분리층,
- <235> c) 특히 하부의 층(들)을 보호하고/하거나 상기 pH 개질제의 방출을 추가로 조절하기 위한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제1층,
- <236> d) 폴리반세린을 함유하거나 이로 이루어진 제2층;
- <237> e) 바람직하게는 추가의 조절된 방출 층을 나타내는, 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제3층 및
- <238> f) 임의로, 바람직하게는 위에서의 방출을 조절하기 위한 제2 조절된 방출 외부 피막 또는 비관능성 피막 형태의 제4층을 포함하거나 이들로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 조절된 방출 시스템을 제공한다.
- <239> 또한, 본 발명은, 실시예 3에 기술된 방법에 의해 용해도가 측정되는 경우, 1중량% 이상 60중량% 이하의 폴리반세린이 1시간째에 방출되고; 5중량% 이상 최대 70중량%의 폴리반세린이 4시간째에 방출되며; 30중량% 이상 최대 100중량%의 폴리반세린이 12시간째에 방출되는 시험관내 용해도 프로필과, 단식 상태 또는 식사 직후 건강한 자원자에게 단일 용량을 투여한 후 평균 최대 폴리반세린 혈장 농도 C_{max} 가 300ng/mL 미만, 바람직하게는 200ng/mL 미만이고 평균 총 전신 노출이 1,500 내지 2,500ng·h/mL임을 특징으로 하는 약동학적 프로필을 나타내고,
- <240> a) 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 pH 개질제를 함유하거나 이로 이루어진 코어 물질;
- <241> b) 임의의 분리층,
- <242> c) 특히 하부의 층(들)을 보호하고/하거나 상기 pH 개질제의 방출을 추가로 조절하기 위한, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체 함유하거나 이로 이루어진 제1층,
- <243> d) 폴리반세린을 함유하거나 이로 이루어진 제2층;
- <244> e) 바람직하게는 추가의 조절된 방출 층을 나타내는, 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체를 함유하거나 이로 이루어진 제3층 및
- <245> f) 임의로, 바람직하게는 위에서의 방출을 조절하기 위한 제2 조절된 방출 외부 피막 또는 비관능성 피막 형태의 제4층을 포함하거나 이들로 이루어짐을 특징으로 하는, 약제학적 조절된 방출 시스템을 제공한다.
- <246> 따라서, 폴리반세린의 대체로 pH-독립적인 생물학적 이용가능성을 보장하고 (예를 들면, 1일 1회 용량 처방을 허용하고/하거나 부작용을 감소시킴으로써) 바람직한 약동학적 프로필을 나타내는, 폴리반세린을 투여, 특히 경구 투여하기 위한 조절된 방출 시스템이 제공된다.
- <247> 본 발명의 구성에서, 용어 "조절 방출"은 즉시 방출에 대비되는 것으로 이해되어야 하며, 활성 성분이 시간 경

과에 따라 서서히 연속적으로 방출되고, 때때로 다소간 느리거나 빠르지만, pH 값으로부터 독립적이다. 특히, 상기 용어는, 상기 시스템이 경구 투여 직후 활성 성분의 용량 전체를 방출하지는 않는다는 것과 상기 제형이 최대 혈장 농도 및/또는 투여 빈도를 감소시킨다는 것을 지시한다. 상기 조절 방출은 흡수하는 쪽의 pH 및/또는 코어의 pH 개질제 중에서 어느 것이던지 먼저 적용되는 것에 의해 촉발되는 pH 조절된 방출이다.

- <248> "조절된 방출 시스템"이라는 표면에 사용되는 용어 "시스템"은 본 발명에 따라 요구되는 다수의 층들을 제공하는 임의 형태의 제형, 제제 또는 약제학적 용량형을 포함하는 광범위한 의미로 이해되어야 한다. 상기 조절된 방출 시스템은 펠릿, 정제, 매트릭스 정제, 미니 정제, 마이크로 캡슐 또는 과립 형태일 수 있다. 상기 시스템은 직접 투여되거나 캡슐과 같은 또다른 형태 속에 충전되거나 적합한 충전제와 함께 정제로 압축될 수 있다.
- <249> 상기 조절된 방출 시스템의 조합물의 구조, 조성 및 구성은 선행 기술의 단점을 피하면서 방출 시스템의 조절을 개선시킬 수 있다.
- <250> 상기 pH 개질제가 본 발명의 조절된 방출 시스템의 제형에서 플리반세린으로부터 공간적으로 분리되므로, 이는 저장시 안정하게 유지되며, pH 개질제 및 플리반세린 사이의 바람직하지 않은 상호작용을 방지한다. 본 발명의 조절된 방출 시스템의 경구 투여 직후, 상기 pH 개질제는 플리반세린이 용해될 수 있는 국지 기후를 생성한다.
- <251> 이하, 상기 조절된 방출 시스템의 임의 및 필수 층들을 상세하게 기술할 것이다.
- <252> a) 코어 물질
- <253> 상기 코어 물질은 하나 이상의 pH 개질제를 함유한다. 상기 pH 개질제는 본 발명에서 제한되지 않지만, 개질된 pH 값을 제공할 수 있는 임의의 공지된 화학 물질을 사용할 수 있다. 통상, 상기 pH 개질제는 하나 이상의 유기 산 및/또는 유기 염기 및/또는 이들의 완충제 또는 혼합물로부터 선택될 수 있다. 상기 pH 개질제는 플리반세린의 용해도를 조절하도록 선택된다. 즉, 선택된 pH 개질제의 형태(들) 및 조절된 pH 개질제의 양은 플리반세린의 방출에 영향을 미치거나 이를 촉발시킨다. 따라서, pH 개질제의 선택은 사용되는 활성 물질(들)로부터 강하게 의존한다. pH 개질제는 플리반세린에 대해 조절될 pH를 조절하며, 선행 기술에 반해, 본 발명의 pH 개질제는 어떠한 외부층의 침투성에 대해서도 전혀 영향을 미치지 않는다.
- <254> 상기 유기 산, 염기 또는 완충제는 본 발명의 구성에 따라 제한되지 않지만, 약제에서 사용 가능한 임의의 산, 염기 또는 완충제가 사용될 수 있다. 따라서, 상기 pH 개질제는 하나 이상의 약리학적으로 허용되는 유기 산, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 염기, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 완충제, 및 이들의 유도체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <255> 본 발명에서 사용되는 용어 "하나 이상"은 화합물 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상을 나타낸다. 바람직한 양태들은 이러한 화합물 1개, 2개 또는 3개를 포함한다. 보다 바람직한 양태는 이러한 화합물 1개 또는 2개를 포함하고, 이러한 화합물을 1개 포함하는 양태들이 보다 더 바람직하다.
- <256> 상기 pH 개질제는 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 상기 pH 개질제는 반드시 고체 또는 고체의 혼합물의 형태로 사용될 필요는 없으며, 예를 들면, 담체 또는 담체 입자 위에 상기 pH 개질제를 우선 접촉시키거나 피복함으로써 액체 또는 액체의 혼합물의 형태로 사용한 다음, 상기 pH 개질제를 함유하는 코어를 형성할 수도 있다. 예를 들면, 부착 또는 피복은 유동 층 피복, 팬 피복 등과 같은 약제학적 제제의 제조시 일반적으로 사용되는 통상적인 피복방법에 의해 수행될 수 있다. 상기 불활성 담체는 수크로즈, 락토즈, 전분, 결정질 셀룰로즈, 인산칼슘 및 이들의 유도체 등과 같은 담체 물질의 입자들을 포함할 수 있다.
- <257> 코어에 함유되는 약제학적으로 허용되는 유기 산 및/또는 염기는 바람직하게는 아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 1-알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 벤젠설폰산(베실레이트), 벤조산, p-브로모페닐설폰산, 캄포르설폰산, 카본산, 감마-카복시글루탐산, 시트르산, 시스테인, 에탄설폰산, 푸마르산, 특히 시스-푸마르산 및/또는 트랜스-푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 글루타르산, 1-글루타민, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, 이소슈린, 락트산, 1-류신, 라이신, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산(메실레이트), 메티오닌, 뮤신산, 질산, 오미틴, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 세린, 소르브산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산, 티로신 글루탐산, 발린 및 이들의 유도체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 상기 항목으로 제한시키고자 하는 의도는 없으며, 당업자는 추가의 예에 익숙하다.
- <258> 특히 바람직한 유기 산은 아세트산, 아스코르브산, 타르타르산, 글루타르산, 말산, 푸마르산, 시트르산, 락트산, 아디프산 및 석신산 또는 이들의 조합물이다.
- <259> 유도체로서, 예를 들면, 상기 산의 수화물 또는 염(예를 들면, 알칼리금속 염, 알칼리토금속 염 또는 암모늄

염)이 사용될 수 있다. 바람직한 형태는 상기 조절된 방출 시스템의 의도하는 용도에 따라 좌우된다. 석신산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 글루타르산, 시트르산, 포름산, 아세트산, 아디프산, 아스코르브산, 말레산, 또는 락트산과 같은 유기 약산의 염이 특히 바람직하다. 특히 적합한 염은 나트륨 석시네이트, 나트륨 시트레이트, 및 나트륨 아세테이트이다.

<260> 상기 완충제는, 하나 이상의 약제학적으로 허용되거나 혼화성인 완충제 또는 완충 제제, 예를 들면, 맥일바인 (McIlvaine) 완충제(예를 들면, 시트르산 포스페이트 완충제, pH 2.2-7.0), 암모니아 용액, 탄산칼슘, 3염기성 인산칼슘, 시트르산 일수화물, 2염기성 인산나트륨 또는 인산칼륨(예를 들면, pH 5.0-8.0), 디에탄올아민, 말산, 1염기성 인산나트륨, 모노에탄올아민, 모노나트륨 글루타메이트, 인산, 칼륨 시트레이트, 나트륨 아세테이트, 중탄산나트륨, 나트륨 보레이트, 나트륨 시트레이트 2수화물, 수산화나트륨, 나트륨 락테이트, 트리에탄올아민 및 이들의 유도체 및 혼합물로부터 선택되는 것이 바람직하다.

<261> 사용되는 코어 물질은 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 pH 개질제이며, 여기에 0 내지 50중량%, 바람직하게는 0.1 내지 25중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 10중량%, 보다 더 바람직하게는 2 내지 8중량%, 가장 바람직하게는 3 내지 6중량%의 적합한 결합제가 임의로 첨가된다.

<262> 약제학적으로 허용되는 pH 개질제(들)의 함량은 코어 물질에서 통상적으로 30 내지 100%이다. 그러나, 출발 물질로서 순수한 (100%) pH 개질제를 사용할 수 있는데, 이 경우 입자 크기 범위가 충분히 좁은 것을 사용하는 것이 유리할 수 있다.

<263> 본원에 주어진 수치 범위는 명시적으로 특정 범위 내의 정수 및 분수를 포함하는 모든 수치를 포함한다. 주어진 수치는 항상 중량% 값이다. 중량% 값은 코어 또는 피복층과 같은 용량형의 개별적인 부분에 대한 %를 의미한다.

<264> 결합제로서, 약제에서 통상적으로 사용되는 임의의 결합제를 사용할 수 있다. 아카시아, 한천, 아라비아 고무, 알긴산, 카보머, 카라기난, 세라토니아, 키토산, 콘펙서너 당, 코포비돈, 포비돈, 면실유, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로즈, 폴리텍스트로즈, 말토텍스트린, 말토즈, 셀룰로즈 및 이들의 유도체[예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 카복시메틸셀룰로즈, 카멜로즈 나트륨, 하이프로멜로즈(셀룰로즈 하이드록시프로필 메틸에테르), 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트], 전분 및 이들의 유도체(예를 들면, 예비젤라틴화 전분, 하이드록시프로필전분, 옥수수 전분), 젤라틴, 글리세릴 베헤네이트, 구아 검, 수소화 식물성 유, 이눌린, 락토즈, 글루코즈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴록사머, 폴리카포필, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐피롤리돈, N-비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 알기네이트(예를 들면, 나트륨 알기네이트), 스테아르산, 수크로즈, 해바라기유, 제인, 및 이들의 유도체 및 혼합물로부터 선택된 천연, 부분 합성 또는 완전 합성 중합체가 예시적으로 언급된다.

<265> 본 발명에 따르는 용어 "유도체"는, 예를 들면, 하나 이상의 관능기로 치환시킴으로써 염기성 시스템으로서 상술한 화합물로부터 유도된 임의의 화합물을 포함함을 의미한다. 이는 당업자의 통상적인 지식에 속한다.

<266> 특히 바람직한 결합제는 아라비아 고무, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 카복시메틸셀룰로즈, 카멜로즈 나트륨, 포비돈, 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈, N-비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체, 또는 이들 중합체의 조합물이다. 상기 항목으로 제한시키 고자 하는 의도는 없으며, 당업자는 추가의 예에 익숙하다.

<267> 물론, 약제학적 제형에서 적합한 기타 첨가제, 부형제, 담체, 기술적 보조제(예를 들면, 윤활제, 활주제, 유동성 개선제, 과립화제, 케이킹 방지제, 응집 억제제, 공극 형성제, 부착방지제, 점착방지제, 정전기방지제, 향료, 방향제, 염료 또는 착색제, 방부제, 가소제, 희석제, 습윤제, 감미제, 봉해제, 등장제, 킬레이팅제, 안정제, 가용화제, 산화방지제, 충전제, 안료 등)가 존재할 수 있다. 이들 약제학적으로 허용되는 제형제는, 예를 들면, 상기 제제의 제조, 압축성, 외관 및/또는 맛을 증진시키기 위해 존재한다. 당분야에 공지된 기타 통상적인 첨가제가 또한 포함될 수 있다. 상기 열거한 바로 제한되지는 않으며, 당업자는 추가 예에 익숙하다.

<268> 구형일 수 있는 코어 물질은 바람직하게는 평균 직경이 0.1 내지 5mm, 보다 바람직하게는 0.2 내지 2mm, 가장 바람직하게는 0.4 내지 1.5mm이다. 실제로, 피복될 코어는 결정, 미세 입자, 비드, 정제, 캡슐, 알약, 펠릿, 과립 또는 미립자와 같은 임의의 적합한 형태일 수 있다.

<269> 상기 코어는 직접 압착, 압출에 이어, 바람직하게는 둥근 형태로 성형하고, 습식 또는 건식 과립하거나, 예를 들면, 플레이트 또는 로터 펠릿화기 상에서 직접 펠릿화하거나 소구체(nonpareils) 위에 층상화한 분말과 같이

분말들을 결합시킴으로써 당분야에 통상적으로 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 폴리반세린을 함유하지 않은 코어는 균질하거나 당업자에 의해 공지된 층상 구조 또는 기타 구성을 가질 수 있다.

<270> b) 임의의 분리/이동성 감소층

<271> 추가의 층(들)의 적용 전 코어 물질을 수용성 약제학적으로 허용되는 중합체기계의 분리/이동성 감소층으로 피복하는 것은 다음 두 가지 이유로 유리할 수 있다:

<272> I) 가공된 코어 생성물의 내구성을 증가시키기 위함.

<273> II) pH 개질제의 이동성을 감소시키고 pH 개질제와 후속층(제1층) 사이의 상호작용을 조절하기 위함(특히, 제1층이 Eudragit® RS를 함유하는 경우).

<274> 이러한 수용성 중합체의 예는 아라비아 고무, 또는 알킬 셀룰로즈 및 이들의 유도체(예를 들면, 메틸셀룰로즈), 하이드록시알킬 셀룰로즈 및 이들의 유도체(예를 들면, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈), 하이드록시알킬 알킬셀룰로즈 및 이들의 유도체(예를 들면, 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈), 카복시알킬셀룰로즈(예를 들면, 카복시메틸셀룰로즈), 폴리비닐피롤리돈, N-비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체 또는 이들 중합체의 조합물, 또는 이들의 유도체 및 혼합물로부터 선택된 부분 또는 완전 합성 중합체를 포함한다. 아라비아 고무 또는 하이드록시알킬 알킬셀룰로즈(예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈)가 바람직하게 사용된다. 필요한 경우, 수용성 약제학적으로 허용되는 중합체로의 피복은 부형제, 바람직하게는 하나 이상의 적합한 가소제, 하나 이상의 분리제 및/또는 하나 이상의 안료의 첨가로 수행될 수 있다.

<275> 예시적으로 언급된 가소제는 시트레이트(예를 들면, 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트), 벤질 벤조에이트, 피마자유, 프탈레이트(예를 들면, 디부틸 프탈레이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트), Dimeticon, 분별된 코코넛유, 클로르부탄올, 텍스트린, 세바케이트(예를 들면, 디부틸 세바케이트), 글리세린, 글리세린 유도체(예를 들면, 글리세린 모노스테아레이트), 글리세롤 트리아세테이트(트리아세틴), 아세틸화 모노글리세라이드, 만니톨, 광유, 라놀린 알콜, 팔리미트산, 2-피롤리돈, 소르비톨, 스테아르산, 트리에탄올아민, 폴리에틸렌글리콜(분자량이 상이한 모든 형태의 PEG), 및 프로필렌 글리콜, 및 이들의 유도체 및 혼합물이다. 사용될 수 있는 바람직한 가소제는 아세틸화 모노글리세라이드, 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜(분자량이 상이한 모든 형태의 PEG), 및 프로필렌 글리콜이다. 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 폴리에틸렌글리콜(분자량이 상이한 모든 형태의 PEG), 및 프로필렌 글리콜이 특히 바람직하다.

<276> 예시적으로 언급되는 분리제는 활석, 규산 및 글리세롤 모노스테아레이트이다.

<277> 특히 유용한 안료의 예는 이산화티탄, 산화철 안료, 및 알루미늄 레이크의 일부, 및 피그먼트 블랙, 피그먼트 화이트, 피그먼트 옐로우, 선셋 옐로우, 선셋 옐로우 레이크, 퀴놀린 옐로우 레이크 등이다.

<278> 필요한 경우, 기타 첨가제, 부형제, 담체, 기술용 보조제가 존재할 수 있다.

<279> 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하는 임의의 (제1) 분리층의 적용량은 상기 I)의 경우 0.05 내지 5.0mg/cm², 바람직하게는 0.1 내지 3.0mg/cm², 보다 바람직하게는 0.15 내지 2.5mg/cm², 특히 0.2 내지 2.0mg/cm², 보다 특히 0.2 내지 1.5mg/cm²의 범위이고, 상기 II)의 경우 0.1 내지 30.0mg/cm², 바람직하게는 0.2 내지 20mg/cm², 보다 바람직하게는 0.5 내지 15mg/cm², 특히 0.7 내지 12mg/cm², 보다 특히 1 내지 10 mg/cm²의 범위이다.

<280> c) 제1층

<281> 제1층은 코어 또는 임의의 분리층 위에 직접 제공되거나 또다른 중간층이 코어 또는 분리층 위에 적용되며, 바람직하게는 목적하는 조절 방출을 지지하기 위한 조절층으로서 작용한다. 또한, 제1층은 하부 층(들), 특히 코어 물질의 보호층으로서 작용할 수 있다. 제1층은 수 불용성 중합체를 기재로 한다. 상기 수 불용성 중합체는 본 발명에서 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체의 임의 형태가 사용될 수 있다. 용어 "수 불용성"은 화합물의 수용화도가 실온에서 0.1mg/ml 미만인 것으로 이해될 수 있다.

<282> 바람직하게는, 제1층에 함유된 수 불용성 중합체는 알킬 잔기 중에 소량의 4급 암모늄 그룹(예를 들면, 트리메틸암모늄 그룹), 알킬셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈), 셀룰로즈 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 및 이들의 유도체 및 혼합물을 함유할 수 있는 아크릴성 및/또는 메타크릴성 중합체로 이루어진 그룹으

로부터 선택된다.

- <283> 바람직하게는, 상기 수 불용성 중합체는 4급 암모늄 그룹을 함유할 수 있는 아크릴산, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트 등의 중합체 또는 공중합체(예를 들면, 암모니오 (메트)아크릴레이트 공중합체)를 포함할 수 있다. 바람직한 예는 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드의 공중합체이다. 이러한 아크릴성 중합체는 Eudragit® RS의 명칭하에 입수할 수 있으며, 이는, 예를 들면, Eudragit® RS 30D을 피복하는 데 사용될 수 있는 유기체 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액 형태의 수 불용성 공중합체[폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드) 1:2:0.1, 제조원: Rhom Pharma, Germany]이다. 또다른 아크릴성 중합체는 Eudragit® RS와 동일한 성분들로 이루어지지만 몰 비가 상이한 Eudragit® RL(Eudragit® RL: 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드; 1:2:0.2)일 수 있으며, 이는 예를 들면, 이의 유기체 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액(예를 들면, Eudragit® RL 30D)의 형태이다. 4급 암모늄 그룹의 존재는 폴리반세린의 방출을 위한 이온성 상호작용을 이용하는 것으로 보인다. 이러한 상호작용은 클로라이드에 비해 4급 암모늄 그룹을 향해 구인력이 더 높은 음이온에 대해 Eudragit® RS 또는 RL의 원래 카운터이온(클로라이드)을 교환하는 유리한 방식으로 추가로 변경될 수 있다[참조: R. Grutzmann, Thesis 2005, University of Tübingen, Germany, "Zum Mechanismus der Anionenwirkung auf die Permeabilität kationischer Polymethacrylatüberzüge"]. 이러한 효과는 임의의 단계에서 유리한 방식으로 사용될 수 있다. 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드)가 본 발명에서 사용되며, 제차 언급되지는 않는다. 이론에 결부시키려고 하지는 않으나, 코어로부터 방출된 용해된 음이온과 제1층의 양이온성 4급 암모늄 이온 사이의 이온 상호작용이 발생하여 이온 유도된 수송이 발생할 수 있는 것으로 추정된다. 상기 방출 속도는 무엇보다도 음이온 종과 존재하는 음이온/양이온의 비에 좌우된다.
- <284> 또한, 예를 들면, 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2:1 (Eudragit® NE), 예를 들면, 이의 수계 중합체성 분산액(예를 들면, Eudragit® NE 30D, Kollicoat® EMM 30D) 형태; 및 에틸셀룰로즈, 예를 들면, 이의 유기체 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액[예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10, N20 또는 N45, Aquacoat® ECD, 및 Surelease®]가 바람직하게 사용된다.
- <285> 셀룰로즈 아세테이트, 예를 들면, 이의 유기체 중합체성 용액 형태 및/또는 폴리비닐 아세테이트, 예를 들면, 이의 수계 중합체성 분산액[예를 들면, Kollicoat® SR 30D]가 보다 바람직하게 언급된다.
- <286> 상기 언급된 중합체는 단독으로 또는 둘 이상의 중합체와 혼합하여 사용될 수 있다. 수 불용성 (공)중합체 또는 (공)중합체 혼합물의 선택은 목적하는 방출 프로필을 수립하기 위한 폴리반세린의 방출에 영향을 미친다. 폴리반세린이 pH 의존성 용해도를 가짐에도 불구하고, pH 값으로부터 독립적인 방출 프로필을 조절하여 생물학적 이용가능성을 개선시킬 수 있다. 상기 방출 시스템의 추가 구조에 따라, 상기 프로필이 추가로 조절될 수 있다. 예를 들면, 사용된 수 불용성 중합체의 점도가 증가되는 경우, 폴리반세린의 방출 지연이 증가될 수 있다(예를 들면, 상기 점도는 에틸셀룰로즈 N10 → N20 → N40의 순으로 증가된다).
- <287> 가소제, 활주제, 점착방지제, 계면활성제, 안료 및 기타 착색제 및/또는 공극 형성제를 포함하지만 이로 제한되지는 않는 기타 첨가제가 사용되는 중합체에 따라 전체 층의 70% 이하의 양으로 존재할 수 있으며, 이는 당업자의 일반적인 지식에 속한다. 바람직하게는, 하나 이상의 가소제, 특히 이미 언급된 바와 같은 가소제가 존재한다. 바람직하게 사용되는 가소제는 아세틸화 모노글리세라이드, 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 피마자유, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 분별된 코코넛유, 글리세린, 글리세린 트리아세테이트(트리아세틴), 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 폴리 에틸렌 글리콜(분자량이 상이한 모든 형태의 PEG), 및 프로필렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <288> 따라서, 제1층은 출발 물질 코어 위에 분무되는 유기체 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 용액을 사용하여 수득될 수 있으며, 이는 바람직하게는 상술한 바와 같은 하나 이상의 수 불용성 중합체 및 바람직하게는 부형제를 함유하거나 이로 이루어지며, 예를 들면, 가소제(들)가 존재하거나 부재하고, 점착방지제(들)가 존재하거나 부재하며, 공극 형성제(들) 및/또는 용매(들) 및/또는 비이클(들)이 존재하거나 부재한다.
- <289> 점착방지제, 정전기방지제 또는 활주제, 또는 유동성 개선제를 사용하여 제조과정 전과 제조과정 도중 분말 유동 특성을 개선시키고 케이킹을 감소시킨다. 윤활제 또는 응집 억제제를 사용하여, 예를 들면, 상부 편치("픽킹") 또는 하부 편치("스틱킹")의 표면에 대한 점착을 방지함으로써, 용량형이 형성되어 있는 장치로부터 상기 용량형의 방출을 개선시킬 수 있다. 이러한 부형제 그룹 중에 봉산, 규산칼슘, 셀룰로즈, 특히 분말상 셀룰로

즈, 콜로이드성 이산화규소(예를 들면, Aerosil®, Cab-O-Sil®), DL-류신, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 활석, 이산화규소, 전분, 3염기성 인산칼슘, 글리세릴 베헤네이트(예를 들면, Compritol® 888), 산화마그네슘, 광유, 폴록사머, 폴리비닐 알콜, 수소화 오일[예를 들면, 수소화 식물성유(예를 들면, Sterotex®), 수소화 피마자유, 카올린, (경질) 광유, 카놀라유, 트리글리세라이드(예를 들면, 중쇄 트리글리세라이드), 미리스트산, 팔미트산, 폴리에틸렌 글리콜(분자량이 상이한 모든 형태의 PEG), 벤조에이트(예를 들면, 나트륨 또는 칼륨 벤조에이트), 염화나트륨, 나트륨 라우릴 설페이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 푸마레이트, 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 활석, 스테아르산 및 이의 염(마그네슘, 칼슘, 나트륨 및 아연 스테아레이트 포함), 글리세롤 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 마크로골(예를 들면, 마크로골 400 또는 6000), 폴리옥실-40-스테아레이트, 왁스 등이 예시적으로 언급될 수 있다.

<290> 가능한 계면활성제는 레시틴, 폴리소르베이트 80, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 수크로즈 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌, 경화된 피마자유, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 알킬벤젠 설포네이트, 설포석시네이트 에스테르 염, 하이드록시프로필셀룰로즈, 암모늄 라우릴 설페이트, 및 기타 알킬 설페이트 염, 나트륨 라우레트 설페이트, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드(CTAB), 헥사데실 트리메틸 암모늄 브로마이드, 및 기타 알킬트리메틸암모늄 염, 세틸 피리디늄 클로라이드, 폴리에톡실화 우지 아민(POEA) 벤즈알코올 클로라이드, 도데실 베타인, 도데실 디메틸아민 옥사이드, 코카미도프로필 베타인, 코코 아포글리시네이트, 알킬 폴리글루코사이드(옥틸 글루코사이드 포함) 및 데실 말토사이드, 세틸 알콜, 올레일 알콜 및 코카미드 또는 이들의 혼합물이다.

<291> 제1층의 총량을 기준으로 하는, 상기 계면활성제의 적용량은 0 내지 10중량%, 바람직하게는 0.5 내지 5.0중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 3중량%의 범위이다.

<292> 가능한 공극 형성제는 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시 에틸 셀룰로즈, 포비돈(예를 들면, Kollidon 17), Eudragit® E (폴리(부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 1:2:1), 알긴산 및 이의 염(칼슘, 칼륨, 프로필렌 글리콜, 및 나트륨 알기네이트 포함), 젤라틴, 포비돈, 및 폴리비닐 알콜이다.

<293> 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하는, 제1층의 적용량은 0.1 내지 15mg/cm², 바람직하게는 0.5 내지 12mg/cm², 보다 바람직하게는 1.0 내지 10mg/cm², 특히 1.5 내지 8.0mg/cm², 보다 특히 2.0 내지 6.0mg/cm²의 범위이다.

<294> 본 발명의 바람직한 양태에서, 제1층은 Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® NE, 에틸셀룰로즈(N10, N20 또는 N45) 및/또는 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체 2.0 내지 4.5mg/cm²(중합체 또는 중합체 혼합물의 무수물로서 계산됨); 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 글리세린 트리아세테이트 (트리아세틴), 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 가소제 10 내지 30%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함); 및 글리세롤 모노스테아레이트, 활석 또는 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 점착방지제, 정전기방지제 또는 활주제 0 내지 20%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함)을 포함한다.

<295> 적용된 층의 함량을 기준으로 하여 폴리반세린 방출을 조절할 수도 있다. 예를 들면, 적용량이 증가하면, 지연 효과가 증가할 것이다. 그러나, 층 두께가 증가하면 비용이 증가하고 적용 제형의 중량이 증가하기 때문에 바람직하지 않다. 추가로, 상기 폴리반세린/부형제의 비는 환자의 순응성을 불량하게 하기 때문에 바람직하지 않을 것이다. 결과적으로, 사용된 층의 조성 및 구조에 의해 방출을 조절하는 것이 보다 좋은 방법이다.

<296> d) 제2층

<297> 제2층은 폴리반세린을 함유한다. 폴리반세린을 함유하는 조절된 방출 시스템은 연장 방출 시스템에 대해 이미 기술한 바와 동일한 질환의 치료에 사용될 수 있다.

<298> 연장 방출 시스템의 경우, 폴리반세린은 목적하는 약리학적 활성을 나타내기에 적합한 양으로 함유된다. 또한, 1일 적용 가능한 용량 범위와 용량 처방도 연장 방출 시스템의 경우와 동일하다.

- <299> 바람직한 폴리반세린 함량은 전체 조절된 방출 시스템의 60% 이하, 바람직하게는 50% 이하이다.
- <300> 달리 언급하지 않는 한, 지정된 %는 항상 중량%이다.
- <301> 상기 활성 층은 폴리반세린 뿐만 아니라 바람직하게는 하나 이상의 결합제 및/또는 임의의 하나 이상의 분리제 및/또는 기타 부형제를 함유한다. 상기 조절된 방출 시스템에 대해 이해되는 용어 "부형제" 또는 "첨가제" 또는 "보조제"는 본 발명에 따르는 조절된 방출 시스템에 하나 이상의 관능성을 제공하기 위해 약제에 사용될 수 있는 임의의 공지된 적합한 보조 화합물을 의미해야 한다.
- <302> 예를 들면, 적합한 결합제는 코어 물질과 관련하여 기술된 것들일 수 있다. 셀룰로즈 및 이들의 유도체[예를 들면, 하이드록시프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF), 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 카복시메틸셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트], 폴리비닐피롤리돈 (PVP), N-비닐피롤리돈의 공중합체, 젤라틴, 셀락, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트(예를 들면, HP 55® 또는 HP 50®), 아크릴산 및 메타크릴산과 이들의 에스테르의 중합체 및 공중합체, 또는 이들 중합체의 조합물(예를 들면, 폴리메타크릴레이트), 전분 및 이들의 유도체, 당, 비닐 아세테이트 또는 이들 중합체의 조합물, 및 이들의 유도체가 바람직하게 사용된다. 하이드록시프로필 셀룰로즈, 또는 N-비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체가 가장 바람직하게 사용된다.
- <303> 예를 들면, 활석, 마그네슘 스테아레이트 또는 규산과 같은 적합한 분리제를 첨가하면 제조 공정 동안 입자들이 응집되지 않도록 작용한다.
- <304> 결합제 및 분리제 이외에, 제2층은 다양한 기타 통상적인 첨가제, 부형제, 담체, 기술적 보조제(예를 들면, 충전제, 희석제, 윤활제, 활주제, 유동성 개선제, 공극 형성제, 부착방지제, 점착방지제, 향료, 방부제, 감미제, 봉해제, 염료 등)도 혼입시킬 수 있다. 상기 항목으로 제한시키고자 하는 의도는 없으며, 당분야에 공지된 기타 통상적인 첨가제도 포함될 수 있다.
- <305> 존재할 수 있는 추가의 부형제로서, 하기 비제한적 그룹이 주어진다:
- <306> - 방부제, 바람직하게는 항균 방부제, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 메틸 파라하이드록시벤조에이트, 프로필 파라하이드록시벤조에이트, 나트륨 벤조에이트, 및 소르브산;
- <307> - 감미제, 예를 들면, 아세살팜 칼륨, 알리담, 아스파르탐, 압축성 당, 콘펙서너 당, 텍스트로즈, 에리트리톨, 프럭토즈, 글리세린, 이눌린, 이소말트, 락티톨, 액체 글루코즈, 말티톨, 말토즈, 만니톨, 네오스페리딘, 디하이드로칼콘, 폴리텍스트로즈, 사카린, 사카린 나트륨, 나트륨 사이클라메이트, 소르비톨, 수크랄로즈, 수크로즈, 타우마틴, 트리할로즈, 크실리톨; 및
- <308> - 봉해제, 예를 들면, 알긴산 및 이의 염(칼슘, 나트륨, 마그네슘 염 포함), 카복시메틸셀룰로즈 칼슘, 카복시메틸셀룰로즈 나트륨, 분말상 셀룰로즈, 키토산, 콜로이드성 이산화규소, 크로스포비돈, 크로스카멜로즈 나트륨, 도쿠세이트 나트륨, 구아 검, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 특히 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 전분, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸셀룰로즈, 미세결정질 셀룰로즈, 폴라크릴린 칼륨, 포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 전분, 특히 예비젤라틴화 전분, 및 옥수수 전분.
- <309> 적합한 충전제는, 예를 들면, 락토즈, 특히 락토즈 일수화물, 활석, 해바라기유, 트라가칸트, 전분 및 이들의 유도체(예를 들면, 예비젤라틴화 전분 또는 멸균 가능한 옥수수), 알기네이트(예를 들면, 암모늄 알기네이트, 나트륨 알기네이트), 염화나트륨, 탄산칼슘, 2염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 인산이칼슘 또는 인산삼칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 셀룰로즈 및 유도체(예를 들면, 미세결정질 또는 규화 미세결정질 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트, 에틸셀룰로즈), 당 및 유도체, 예를 들면, 콘펙서너 당, 프럭토즈, 수크로즈, 텍스트레이트, 텍스트린, 설포부틸에테르 β -사이클로덱스트린, 텍스트로즈, 폴리텍스트로즈, 트레할로즈, 말토즈, 말티톨, 만니톨, 말토덱스트린, 소르비톨, 이눌린, 크실리톨, 에리트리톨, 푸마르산, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 타블레토즈, 수소화 식물성유, 이소말트, 카올린, 락티톨, 트리글리세라이드, 특히 중쇄 트리글리세라이드, 폴리메타크릴레이트, 시메티콘, 및 이들의 유도체 및 혼합물로부터 선택될 수 있다.
- <310> 물론, 첨가제는 하나 이상의 관능성을 가져서 한가지 형태 이상의 첨가제로 분류될 수 있다. 예를 들면, 옥수수 전분 또는 예비젤라틴화 전분은 팽윤 중합체, 충전제, 활주제 등과 같이 동시에 몇 가지 기능을 부여할 수 있다. 그러나, 당업자는 상기 몇 가지 기능을 알고 있으며 이의 의도하는 용도에 따라 첨가제를 선택할 수 있다. 첨가제의 선택은 목적하는 적용 분야, 용량형과 같은 다양한 인자에 의존한다. 이러한 요건은 당업자에 의해 공지되어 있다.

- <311> 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하는 제2층의 적용량은 0.1 내지 20mg/cm², 바람직하게는 1.0 내지 18mg/cm², 보다 바람직하게는 5.0 내지 15mg/cm², 특히 7.0 내지 13mg/cm², 보다 특히 8.0 내지 12.0mg/cm²의 범위이다.
- <312> 본 발명의 조절된 방출 시스템의 또다른 양태에 따라, 폴리반세린을 함유하는 제2층 위에 적용되는 임의의 분리층을 제공할 수도 있다. 상기 분리층은 상술한 제1 분리층 b)에 추가해서 또는 대체해서 제공될 수 있다. 제2 분리층은 제1 분리층에 대해 위에서 이미 기술한 바와 동일한 구조 및 조성을 가질 수 있다.
- <313> 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하는 임의의 (제2) 분리층의 적용량은 0.05 내지 5.0mg/cm², 바람직하게는 0.1 내지 3.0mg/cm², 보다 바람직하게는 0.15 내지 2.5mg/cm², 특히 0.2 내지 2.0mg/cm², 보다 특히 0.2 내지 1.5mg/cm²의 범위이다.
- <314>
- <315> e) 제3층
- <316> 조절된 방출 외부 피복층일 수 있는 제3층은 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 하나 이상의 중합체를 포함하거나 이로 이루어진다. 상기 중합체는 본 발명에서 제외되지 않는다. 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 임의 형태의 약제학적으로 허용되는 중합체가 사용될 수 있다.
- <317> 제3층에 함유하는 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 중합체는, 아크릴산 및/또는 메타크릴산 또는 이들의 유도체를 포함하는(4급 암모늄 그룹과 같은 양이온성 그룹을 함유하지 않는, 특히 트리메틸암모늄-에틸 그룹을 함유하지 않는) 중합체 및/또는 공중합체; 알킬셀룰로즈 및 이들의 유도체(예를 들면, 에틸셀룰로즈), 하이드록시알킬 셀룰로즈 및 이들의 유도체, 하이드록시알킬 알킬셀룰로즈[예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, 하이프로멜로즈 E5)] 및 이들의 유도체[예를 들면, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈 프탈레이트(예를 들면, HP 55® 또는 HP 50®), 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트], 셀룰로즈 아세테이트 및 이들의 유도체(예를 들면, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 폴리비닐 아세테이트) 및 이들의 유도체(예를 들면, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트), 셀락, 이들의 유도체 및 혼합물로부터 선택될 수 있다. 특히 바람직한 중합체는 에톡실 함량 및 분자량이 변화하는 상이한 등급의 에틸셀룰로즈이며, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액, 예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10, N20 또는 N45, Aquacoat® ECD, Surelease®, 키토산, 셀락, 및 제인이다.
- <318> 또한, 예를 들면, 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 2:1 (Eudragit® NE), 예를 들면, 이의 수계 중합체성 분산액 형태(예를 들면, Eudragit® NE 30D, Kollicoat® EMM 30D); 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S); 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액; 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액; 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액; 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 예를 들면, HP 55® 또는 HP 50®, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액(예를 들면, Aquacoat® CPD); 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 예를 들면, 이의 수계 중합체성 분산액(예를 들면, Sureteric®) 및 셀락, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액이 바람직하게 사용된다.
- <319> 추가로 보다 바람직하게는, 셀룰로즈 아세테이트 및 이들의 유도체(예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액) 및/또는 폴리비닐 아세테이트 및 이들의 유도체(예를 들면, 이의 수계 중합체성 분산액(예를 들면, Kollicoat® SR 30D)이 언급된다.
- <320> 상술한 중합체는 단독으로 또는 둘 이상의 중합체의 조합물로 사용될 수 있다.
- <321> 양이온성 그룹을 갖는 Eudragit® RS, 또는 Eudragit RL®은 제3층에 존재하지 않는다.
- <322> 바람직한 양태에 따라, 제3층에 존재하는 중합체(들)은 제1층에 존재하는 중합체(들)과 동일하거나 상이하다. 예를 들면, 제1층 및 제2층의 중합체(들)은 동일할 수 있다.
- <323> 바람직하게는, 하나 이상의 가소제가 제3층에 존재한다. 상기 가소제는 임의의 분리층과 관련하여 이미 기술된

가소제로부터 선택될 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 가소제는 아세틸화 모노글리세라이드, 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜(분자량이 상이한 모든 형태의 PEG), 및 프로필렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<324> 바람직하게는, 하나 이상의 공극 형성제가 제3층에 존재한다. 가능한 공극 형성제는 메틸셀룰로즈, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, 하이프로멜로즈 E5), 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, Eudragit® E (폴리(부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 1:2:1), 알긴산 및 이의 염(갈슘, 칼륨, 프로필렌 글리콜, 및 나트륨 알기네이트 포함), 젤라틴, 포비돈(예를 들면, Kollidon 17), 및 폴리비닐 알콜이다.

<325> 윤활제, 부착방지제, 케이킹 방지제, 충전제 등과 같은 기타 첨가제가 사용될 수 있다.

<326> 본 발명의 조절된 방출 시스템의 바람직한 양태에서, 제3층은 Eudragit® NE, 에틸셀룰로즈(N10, N20 또는 N45), Kollicoat® EMM 30D; 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S); 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체 0.2 내지 3.0mg/cm²(중합체 또는 중합체 혼합물의 무수물로서 계산됨); 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 포비돈(예를 들면, Kollidon 17) 및 Eudragit® E (폴리(부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 1:2:1)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 공극 형성제 30 내지 300%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함); 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 글리세린 트리아세테이트(트리아세틴), 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 가소제 10 내지 30%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함); 및 글리세롤 모노스테아레이트, 활석 또는 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의의 점착방지제, 정전기방지제 또는 활주제 0 내지 20%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함)를 포함한다.

<327> 본 발명의 추가의 바람직한 양태에서, 제3층은 Eudragit® NE, 에틸셀룰로즈(N10, N20 또는 N45), Kollicoat® EMM 30D; 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S); 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체 0.2 내지 3.0mg/cm²(중합체 또는 중합체 혼합물의 무수물로서 계산됨); 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 글리세린 트리아세테이트(트리아세틴), 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 가소제 10 내지 30%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함); 및 글리세롤 모노스테아레이트, 활석 또는 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의의 점착방지제, 정전기방지제 또는 활주제 0 내지 20%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함)를 포함한다.

<328> 바람직하게는, 제3층에 사용된 중합체는 에틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 및 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 및/또는 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 보다 바람직하게는 에틸셀룰로즈 및 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 및/또는 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<329> 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하는, 제3층의 적용량은 0.1 내지 15mg/cm², 바람직하게는 0.2 내지 12mg/cm², 보다 바람직하게는 0.5 내지 10mg/cm², 특히 0.7 내지 8.0mg/cm², 보다 특히 0.8 내지 5.0mg/cm²의 범위이다.

<330> f) 임의의 제4층

<331> 임의의 제4층은 바람직하게는 외부 피복층일 수 있다. 예를 들면, 캡슐 속으로 충전하는 동안의 임의의 증가된 마모를 감소시키고/시키거나 저장 수명을 증가시키고/시키거나 추가의 확산 차단층으로서 작용할 수 있는 임의의 최외곽층은 하나 이상의 약제학적으로 통상적인 필름 형성제 및 임의로 부형제를 포함하거나 이로 이루어지며, 가소제 및 안료가 특히 바람직하다.

- <332> 마모 증가를 감소시키고/시키거나 추가의 확산 차단층으로서 작용할 수 있는 적합한 필름 형성제는, 예를 들면, 암모늄 알기네이트, 키토산, 클로르페니라민 말레에이트, 코포비돈, 프탈레이트(예를 들면, 디부틸 프탈레이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트), 디부틸 세바케이트, 에틸 락테이트, 알킬셀룰로즈 및 이들의 유도체(예를 들면, 에틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈), 젤라틴, 하이드록시알킬 셀룰로즈 및 이들의 유도체(예를 들면, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈), 하이드록시알킬 알킬셀룰로즈 및 이들의 유도체(예를 들면, 하이프로멜로즈(하이드록시프로필 메틸셀룰로즈), 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트), 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 말토덱스트린, 탄산칼슘, 폴리덱스트로즈, 폴리에틸렌 글리콜(분자량이 상이한 모든 형태의 PEG), 폴리에틸렌 옥사이드, 아크릴산 및 메타크릴산과 이들의 에스테르의 중합체 및 공중합체, 또는 이들 중합체의 조합물(예를 들면, 폴리메타크릴레이트), 폴리(메틸비닐 에테르/말레산 무수물), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 바닐린, 셀락, 제인, 및 이들의 유도체 및 혼합물을 포함한다.
- <333> 특히 바람직한 필름 형성제는 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 아크릴산 및 메타크릴산과 이들의 에스테르의 중합체 및 공중합체, 또는 이들 중합체의 조합물(예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액의 형태로 사용됨)이다. 또한, 바람직한 중합체는 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S); 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액; 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액; 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액; 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액(예를 들면, Aquacoat® CPD); 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 예를 들면, 이의 수계 중합체성 분산액(예를 들면, Sureteric®) 및 셀락, 예를 들면, 이의 유기계 중합체성 용액 또는 수계 중합체성 분산액이다.
- <334> 상기 화합물은 유기계 용액 또는 분산액이나 수계 용액 또는 분산액 형태로 부분적으로 시판 중이다. 또한, 이러한 용액 또는 분산액을 제조할 수 있다. "유기계" 및 "수계" 시스템이라는 표현은 사용될 액체 시스템에 주로 존재하는 용매 또는 분산체에 관한 것으로 이해되어야 한다. 또한, 용매 및/또는 분산체의 혼합물이 포함될 수 있다.
- <335> 적합한 가소제는 이미 기술되어 있으며, 특히 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 트리아세틴 또는 폴리에틸렌글리콜이 바람직하게 사용된다. 사용되는 바람직한 안료는, 예를 들면, 이산화티탄 또는 산화철 안료일 수 있다. 또한, 충전제도 포함될 수 있으며, 가능한 충전제는 위에 기술되어 있다. 필요한 경우, 기타 공지된 첨가제가 존재할 수 있다.
- <336> 임의의 제4층이 본 발명에 따르는 조절된 방출 시스템에서 생략된다면 특히 바람직하다. 그러나, 본 발명의 조절된 방출 시스템은 마모 보호층으로 의도한 경우에는 비기능성 피막의 형태로서, 확산 차단층으로서 의도한 경우에는 기능성 피막의 형태로서 상기 제4층을 포함할 수 있다. 본 발명의 맥락상 "비기능성"이라는 용어는 조절된 방출 시스템의 방출 특성에 실질적인 영향을 미치지 않는 것을 의미하며, 상기 피막은 또다른 유용한 용도로 작용한다. 예를 들면, 이러한 피막은 용량형에 눈에 띄는 외관을 부여하고/하거나 팩키징 및 수송에 대한 마모에 대해 보호하고/하거나 용이하게 삼키도록 개선하고/하거나 기타 이점을 가질 수 있다. 비기능성 피막은 조절된 방출 시스템을 완전히 덮기에 충분한 양으로 적용되어야 한다. 전체로서, 전형적으로 상기 조절된 방출 시스템의 약 1 내지 약 10중량%, 보다 전형적으로 약 2% 내지 약 5%의 양이 적합하다.
- <337> 제4층이 약물 생성물이 마모되지 않도록 보호할 것을 의도하는 본 발명의 바람직한 양태에서, 상기 층은, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, Eudragit® E (폴리(부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 1:2:1); 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체 0.2 내지 1.5mg/cm²(중합체 또는 중합체 혼합물의 무수물로서 계산됨); 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 글리세린 트리아세테이트(트리아세틴), 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 가소제 10 내지 30%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함); 및 글리세롤 모노스테아레이트, 활석 또는 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 첨착방지제, 정전기방지제 또는 활주제 0 내지 20%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함)을 포함한다.

다.

- <338> 제4층을 추가의 확산 차단층으로서 의도하는 본 발명의 또다른 바람직한 양태에서, 상기 층은 Eudragit® NE, 에틸셀룰로즈(N10, N20 또는 N45), Kollicoat® EMM 30D; 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S); 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체 0.5 내지 2.5mg/cm²(중합체 또는 중합체 혼합물의 무수물로서 계산됨)를 포함한다. 추가로, 상기 제4층은 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 글리세린 트리아세테이트(트리아세틴), 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 가소제 10 내지 30%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함); 및 글리세롤 모노스테아레이트, 활석 또는 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의의 점착방지제, 정전기방지제 또는 활주제 0 내지 20%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함)를 포함한다.
- <339> 제4층을 추가의 확산 차단층으로서 의도하는 본 발명의 추가의 바람직한 양태에서, 상기 층은 Eudragit® NE, 에틸셀룰로즈(N10, N20 또는 N45), Kollicoat® EMM 30D; 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100); 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2 (Eudragit® S); 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체 1.0 내지 5.0mg/cm²(중합체 또는 중합체 혼합물의 무수물로서 계산됨); 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈, 포비돈(예를 들면, Kollidon 17) 및 Eudragit® E (폴리(부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 1:2:1)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 공극 형성제 30 내지 300%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함); 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 글리세린 트리아세테이트(트리아세틴), 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 가소제 10 내지 30%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함); 및 글리세롤 모노스테아레이트, 활석 또는 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의의 점착방지제, 정전기방지제 또는 활주제 0 내지 20%(w/w, 상기 층의 무수 중합체/중합체-혼합물을 기준으로 함)를 포함한다.
- <340> 바람직하게는, 제4층을 추가의 확산 차단층으로서 의도하는 경우, 상기 층은 에틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 및 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 및/또는 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체, 보다 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 및 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55); 및/또는 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체를 포함하며, 가장 바람직하게는 상기 중합체는 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1 (Eudragit® L 100-55 또는 Eudragit® L 30D-55)이다.
- <341> 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하는, 제4층의 적용량은 0.1 내지 15mg/cm², 바람직하게는 0.2 내지 12mg/cm², 보다 바람직하게는 0.5 내지 10mg/cm², 특히 0.7 내지 8.0mg/cm², 보다 특히 0.8 내지 5.0mg/cm²의 범위이다.
- <342> 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 조절된 방출 시스템은, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 존재하는 층들에 대한 적용량이 다음과 같음을 특징으로 한다:
- <343> - 임의의 (제1) 분리층:
- <344> 0.05 내지 5.0mg/cm²의 범위;
- <345> - 제1층:
- <346> 0.1 내지 15mg/cm²의 범위;
- <347> - 제2층:
- <348> 0.1 내지 20mg/cm²의 범위;

- <349> - 제3층
- <350> 0.1 내지 $15\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위; 및
- <351> - 임의의 제4층:
- <352> 0.1 내지 $15\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위.
- <353> 보다 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 조절된 방출 시스템은, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 존재하는 층들에 대한 적용량이 다음과 같음을 특징으로 한다:
- <354> - 임의의 (제1) 분리층:
- <355> 0.1 내지 $3.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위;
- <356> - 제1층:
- <357> 0.5 내지 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위;
- <358> - 제2층:
- <359> 1 내지 $18\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위;
- <360> - 제3층
- <361> 0.2 내지 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위, 및
- <362> - 임의의 제4층:
- <363> 0.2 내지 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위.
- <364> 보다 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 조절된 방출 시스템은, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 존재하는 층들에 대한 적용량이 다음과 같음을 특징으로 한다:
- <365> - 임의의 (제1) 분리층:
- <366> 0.15 내지 $2.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위;
- <367> - 제1층:
- <368> 1 내지 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위;
- <369> - 제2층:
- <370> 5 내지 $15\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위;
- <371> - 제3층
- <372> 0.5 내지 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위; 및
- <373> - 임의의 제4층:
- <374> 0.5 내지 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위.
- <375> 보다 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 조절된 방출 시스템은, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 존재하는 층들에 대한 적용량이 다음과 같음을 특징으로 한다:
- <376> - 임의의 (제1) 분리층:
- <377> 0.2 내지 $2.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위;
- <378> - 제1층:

- <379> 1.5 내지 8mg/cm²의 범위;
- <380> - 제2층:
- <381> 7 내지 13mg/cm²의 범위;
- <382> - 제3층
- <383> 0.7 내지 8mg/cm²의 범위; 및
- <384> - 임의의 제4층:
- <385> 0.7 내지 8mg/cm²의 범위.
- <386> 보다 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 조절된 방출 시스템은, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 존재하는 층들에 대한 적용량이 다음과 같음을 특징으로 한다:
- <387> - 임의의 (제1) 분리층:
- <388> 0.2 내지 1.5mg/cm²의 범위;
- <389> - 제1층:
- <390> 2 내지 6mg/cm²의 범위;
- <391> - 제2층:
- <392> 8 내지 12mg/cm²의 범위;
- <393> - 제3층
- <394> 0.8 내지 5mg/cm²의 범위; 및
- <395> - 임의의 제4층:
- <396> 0.8 내지 5mg/cm²의 범위.
- <397> 보다 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 조절된 방출 시스템은, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 존재하는 층들에 대한 적용량이 다음과 같음을 특징으로 한다:
- <398> - 임의의 (제1) 분리층:
- <399> 0.05 내지 30.0mg/cm²의 범위;
- <400> - 제1층:
- <401> 0.1 내지 15mg/cm²의 범위;
- <402> - 제2층:
- <403> 0.1 내지 20mg/cm²의 범위;
- <404> - 제3층:
- <405> 0.1 내지 15mg/cm²의 범위; 및
- <406> - 임의의 제4층:
- <407> 0.1 내지 15mg/cm²의 범위.
- <408> 보다 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 조절된 방출 시스템은, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 존재하는 층들에 대한 적용량이 다음과 같음을 특징으로 한다:

- <409> - 임의의 (제1) 분리층:
- <410> 0.1 내지 20.0mg/cm²의 범위;
- <411> - 제1층:
- <412> 0.5 내지 12mg/cm²의 범위;
- <413> - 제2층:
- <414> 1 내지 18mg/cm²의 범위;
- <415> - 제3층
- <416> 0.2 내지 12mg/cm²의 범위; 및
- <417> - 임의의 제4층:
- <418> 0.2 내지 12mg/cm²의 범위.
- <419> 보다 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 조절된 방출 시스템은, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 존재하는 층들에 대한 적용량이 다음과 같음을 특징으로 한다:
- <420> - 임의의 (제1) 분리층:
- <421> 0.15 내지 15mg/cm²의 범위;
- <422> - 제1층:
- <423> 1 내지 10mg/cm²의 범위;
- <424> - 제2층:
- <425> 5 내지 15mg/cm²의 범위;
- <426> - 제3층
- <427> 0.5 내지 10mg/cm²의 범위; 및
- <428> - 임의의 제4층:
- <429> 0.5 내지 10mg/cm²의 범위.
- <430> 보다 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 조절된 방출 시스템은, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 존재하는 층들에 대한 적용량이 다음과 같음을 특징으로 한다:
- <431> - 임의의 (제1) 분리층:
- <432> 0.2 내지 12mg/cm²의 범위;
- <433> - 제1층:
- <434> 1.5 내지 8mg/cm²의 범위;
- <435> - 제2층:
- <436> 7 내지 13mg/cm²의 범위;
- <437> - 제3층
- <438> 0.7 내지 8mg/cm²의 범위; 및
- <439> - 임의의 제4층:

- <440> 0.7 내지 8mg/cm²의 범위.
- <441> 보다 바람직한 양태에 따라, 본 발명의 조절된 방출 시스템은, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 존재하는 층들에 대한 적용량이 다음과 같음을 특징으로 한다:
- <442> - 임의의 (제1) 분리층:
- <443> 0.2 내지 10mg/cm²의 범위;
- <444> - 제1층:
- <445> 2 내지 6mg/cm²의 범위;
- <446> - 제2층:
- <447> 8 내지 12mg/cm²의 범위;
- <448> - 제3층
- <449> 0.8 내지 5mg/cm²의 범위; 및
- <450> - 임의의 제4층:
- <451> 0.8 내지 5mg/cm²의 범위.
- <452> 추가의 바람직한 양태에서, 상술한 적용량을 갖는 조절된 방출 시스템의 층들은 바람직하게는 하기 층들로 이루어진다:
- <453> -임의의 (제1) 분리층: 48 내지 50%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, Pharmacoat 603), 48 내지 50%(w/w) 활석 및 0.1 내지 1.5%의 발포방지제(예를 들면, Dimeticon 350), 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.2 내지 1.5mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <454> -제1층: 82 내지 84%(w/w) 에틸셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10) 및 16 내지 18%(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 2 내지 6mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <455> -제2층: 13.5 내지 15.5%(w/w) 하이드록실프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF), 72 내지 75%(w/w) 폴리반세린 및 11 내지 13%(w/w) 활석, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 8 내지 12g/cm²의 범위로 적용됨;
- <456> -제3층: 46 내지 48.5%(w/w) 에틸셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10), 46 내지 48.5%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, 하이프로멜로즈 E5) 및 3 내지 5.5%(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.8 내지 1.5mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <457> -제4층: 86 내지 88%(w/w) Eudragit® L 100-55, 8 내지 10%(w/w) 활석 및 3 내지 5%(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.8 내지 5mg/cm²의 범위로 적용됨.
- <458> 추가의 바람직한 양태에서, 상술한 적용량을 갖는 조절된 방출 시스템의 층들은 바람직하게는 하기 층들로 이루어진다:
- <459> -임의의 (제1) 분리층: 48 내지 50%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, Pharmacoat 603), 48 내지 50%(w/w) 활석 및 0.1 내지 1.5%의 발포방지제(예를 들면, Dimeticon 350), 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.2 내지 1.5mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <460> -제1층: 82 내지 84%(w/w) 에틸셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10) 및 16 내지 18%(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 2 내지 6mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <461> -제2층: 13.5 내지 15.5%(w/w) 하이드록시프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF), 72 내지 75%(w/w) 폴리반세린 및 11 내지 13%(w/w) 활석, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 8 내지 12mg/cm²의 범위로 적용됨;

- <462> -제2 분리층: 100%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, 하이프로멜로즈 E5), 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.2 내지 1.5mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <463> -제3층: 86 내지 88%(w/w) Eudragit® L 100-55, 8 내지 10%(w/w) 활석 및 3 내지 5%(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.8 내지 5.0mg/cm²의 범위로 적용됨.
- <464> 추가의 바람직한 양태에서, 상술한 적용량을 갖는 조절된 방출 시스템의 층들은 바람직하게는 하기 층들로 이루어진다:
- <465> -임의의 (제1) 분리층: 48 내지 50%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, Pharmacoat 603), 48 내지 50%(w/w) 활석 및 0.1 내지 1.5%의 발포방지제(예를 들면, Dimeticon 350), 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.2 내지 1.5mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <466> -제1층: 82 내지 84%(w/w) 에틸셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10) 및 16 내지 18%(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 2 내지 6mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <467> -제2층: 13.5 내지 15.5%(w/w) 하이드록시프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF), 72 내지 75%(w/w) 폴리반세린 및 11 내지 13%(w/w) 활석, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 8 내지 12mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <468> -제3층: 46 내지 48.5%(w/w) 에틸셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10), 46 내지 48.5%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, 하이프로멜로즈 E5) 및 3 내지 5.5%(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.8 내지 1.5mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <469> -제4층: 70 내지 72%(w/w) Eudragit® L 100-55, 15 내지 20%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, 하이프로멜로즈 E5), 8 내지 10%(w/w) 활석 및 3 내지 5%(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.8 내지 5mg/cm²의 범위로 적용됨.
- <470> 추가의 바람직한 양태에서, 상술한 적용량을 갖는 조절된 방출 시스템의 층들은 바람직하게는 하기 층들로 이루어진다:
- <471> -임의의 (제1) 분리층: 48 내지 50%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, Pharmacoat 603), 48 내지 50%(w/w) 활석 및 0.1 내지 1.5%의 발포방지제(예를 들면, Dimeticon 350), 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.2 내지 1.5mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <472> -제1층: 82 내지 84%(w/w) 에틸셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10) 및 16 내지 18%(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 2 내지 6mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <473> -제2층: 13.5 내지 15.5%(w/w) 하이드록시프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF), 72 내지 75%(w/w) 폴리반세린 및 11 내지 13%(w/w) 활석, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 8 내지 12mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <474> -제2 분리층: 100%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, 하이프로멜로즈 E5), 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.2 내지 1.5mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <475> -제3층: 70 내지 72%(w/w) Eudragit® L 100-55, 15 내지 20%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, 하이프로멜로즈 E5), 8 내지 10%(w/w) 활석 및 3 내지 5%(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.8 내지 5mg/cm²의 범위로 적용됨.
- <476> 추가의 바람직한 양태에서, 상술한 적용량을 갖는 조절된 방출 시스템의 층들은 바람직하게는 하기 층들로 이루어진다:
- <477> -임의의 (제1) 분리층: 48 내지 50%(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, Pharmacoat 603), 48 내지 50%(w/w) 활석 및 0.1 내지 1.5%의 발포방지제(예를 들면, Dimeticon 350), 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.2 내지 1.5mg/cm²의 범위로 적용됨;
- <478> -제1층: 82 내지 84%(w/w) 에틸셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10) 및 16 내지 18%(w/w) 트리에틸 시트레이트

트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 2 내지 $6\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨;

- <479> -제2층: 13.5 내지 15.5(w/w) 하이드록시프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF), 72 내지 75(w/w) 폴리반세린 및 11 내지 13(w/w) 활석, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 8 내지 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨;
- <480> -제3층: 46 내지 48.5(w/w) 에틸셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10), 46 내지 48.5(w/w) 하이드록시프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF) 및 3 내지 5.5(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.8 내지 $1.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨;
- <481> -제4층: 70 내지 72(w/w) Eudragit® L 100-55, 15 내지 20(w/w) 하이드록시프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF), 8 내지 10(w/w) 활석 및 3 내지 5(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.8 내지 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨
- <482> 추가의 바람직한 양태에서, 상술한 적용량을 갖는 조절된 방출 시스템의 층들은 바람직하게는 하기 층들로 이루어진다:
- <483> -임의의 (제1) 분리층: 48 내지 50(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, Pharmacoat 603), 48 내지 50(w/w) 활석 및 0.1 내지 1.5%의 발포방지제(예를 들면, Dimeticon 350), 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.2 내지 $1.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨;
- <484> -제1층: 82 내지 84(w/w) 에틸셀룰로즈(예를 들면, 에틸셀룰로즈 N10) 및 16 내지 18(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 2 내지 $6\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨;
- <485> -제2층: 13.5 내지 15.5(w/w) 하이드록시프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF), 72 내지 75(w/w) 폴리반세린 및 11 내지 13(w/w) 활석, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 8 내지 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨;
- <486> -제2 분리층: 100(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, 하이프로멜로즈 E5), 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.2 내지 $1.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨;
- <487> -제3층: 70 내지 72(w/w) Eudragit® L 100-55, 15 내지 20(w/w) 하이드록시프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF), 8 내지 10(w/w) 활석 및 3 내지 5(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.8 내지 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨.
- <488> 추가의 바람직한 양태에서, 상술한 적용량을 갖는 조절된 방출 시스템의 층들은 바람직하게는 하기 층들로 이루어진다:
- <489> -임의의 (제1) 분리층: 95 내지 100(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, 하이프로멜로즈 E5) 및 0 내지 5(w/w), 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.2 내지 $10.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨;
- <490> -제1층: 62 내지 86(w/w) Eudragit RS, 5 내지 20(w/w) 트리에틸 시트레이트, 5 내지 10 % 글리세롤 모노스테아레이트 및 4 내지 8% 황산나트륨, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 2 내지 $6\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨;
- <491> -제2층: 13.5 내지 15.5(w/w) 하이드록시프로필 셀룰로즈(예를 들면, Klucel EF), 72 내지 75(w/w) 폴리반세린 및 11 내지 13(w/w) 활석, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 8 내지 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨;
- <492> -제3층: 63 내지 72(w/w) 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트(예를 들면, HP 50®), 20 내지 25(w/w) 포비돈(예를 들면, Kollidon 17), 4 내지 6% 글리세롤 모노스테아레이트 및 4 내지 6(w/w) 트리에틸 시트레이트, 출발 코어의 비표면적을 기준으로 하여, 0.8 내지 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위로 적용됨.
- <493> 본 발명의 조절된 방출 시스템은 기존에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 상기 조절된 방출 시스템은 이후 기술되는 하기 방법에 의해 제조될 수 있다:
- <494> pH 개질제를 함유하는 코어 물질은, 예를 들면, 사용되는 특정한 pH 개질제(들)의 결정, 또는 보다 유리하게는 소정량의 pH 개질제(들)을 함유하는 목적하는 크기의 거친 구형 입자들을 포함하며, 이는 약제학적 기술 분야에

공지되고 정립되어 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 코어 물질은 펠릿화 플레이트 상에서 팬 방법(pan method)에 의해 또는 압출/구형화에 의해 제조될 수 있다. 이어서, 이와 같이 수득한 코어 물질을 스크리닝에 의해 목적하는 직경의 분획으로 나눌 수 있다. 적합한 코어 물질은 바람직하게는 평균 직경이 0.4 내지 1.5mm, 바람직하게는 0.6 내지 0.8mm이다.

- <495> 후속적으로, 상기 임의의 분리층을 코어 물질에 적용할 수 있다. 이는 통상적인 방법에 의해, 예를 들면, 임의로 가소제, 분리제 및/또는 안료 및/또는 기타 적합한 첨가제를 첨가하면서 약제학적으로 허용되는 수용성 중합체(들)의 수용액 또는 수성 분산액을 유동상에서, 피복 팬에서 또는 통상적인 층 피복 장치에서 적용시킴으로써 수행할 수 있다. 필요한 경우, 상기 생성물을 후속적으로 다시 스크리닝할 수 있다.
- <496> 이어서, 제1층이 적용될 수 있다. 이는 통상적인 방법에 의해, 예를 들면, 임의로 적합한 첨가제를 첨가하면서 약제학적으로 허용되는 수 불용성 중합체(들)의 용액 또는 분산액(수계 또는 유기계)을 유동상에서, 피복 팬에서 또는 통상적인 층 피복 장치에서 적용시킴으로써 수행할 수 있다. 필요한 경우, 상기 생성물을 후속적으로 다시 스크리닝할 수 있다.
- <497> 이어서, 폴리반세린은 바람직하게는 결합제 및 임의로 분리제 및/또는 기타 첨가제를 함유하는 용액 또는 분산액으로부터 적용될 수 있다. 휘발성 용매 또는 분산제는 건조에 의해 상기 공정 동안 또는 후에 제거된다. 본 발명에 따르는 방법에서 사용되는 용매 또는 분산제는, 예를 들면, 물, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 또는 이들 용매 상호간의 혼합물일 수 있다. 세틸 알콜, 노옥시놀(Nonoxinol) 100, 올레산, 폴리소르베이트(폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르), 수산화나트륨, 나트륨 라우릴 설페이트, 소르브산 등과 같은 유화제 또는 안정제가 존재할 수 있다.
- <498> 상기 코어 물질에 대한 폴리반세린의 피복은 약제학적 기술 분야에 공지되어 있는 정립된 방법에 의해, 예를 들면, 피복 팬에서, 통상적인 층 피복 장치에서, 또는 유동 층 방법에 의해 수행될 수 있다. 이어서, 추가의 스크리닝 방법이 수행될 수 있다.
- <499> 후속적으로, 추가의 임의의 (제2) 분리층이 제2층 위에 제공될 수 있다. 상기 분리층은 이미 기술된 바와 같이 구성된다. 이러한 분리층은 제1 분리층에 추가해서 또는 대체해서 존재할 수 있다.
- <500> 이후, 제3층이 약제학적 기술 분야에 공지되어 있는 정립된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이는, 통상적인 방법에 의해, 예를 들면, 임의로 가소제 및/또는 기타 적합한 첨가제를 첨가하면서 음이온성 또는 비이온성 그룹을 갖는 약제학적으로 허용되는 중합체(들)의 분산액을 유동상에서, 피복 팬에서 또는 통상적인 층 피복 장치에서 적용시킴으로써 수행할 수 있다. 필요한 경우, 상기 생성물을 후속적으로 다시 스크리닝할 수 있다.
- <501> 캡슐 속으로의 전달 동안 임의의 증가된 마모를 감소시키고/시키거나 저장 수명을 증가시키거나 추가의 확산 차단층을 부가하기 위해, 상기 조절된 방출 시스템은 최종적으로, 바람직하게는 통상적인 약제학적 필름 형성제, 가소제 및 임의의 안료로 이루어진 피복물(즉, 임의의 제4층)로 피복될 수 있다. 이는 통상적인 방법에 의해 수행될 수 있다.
- <502> 본 발명의 조절된 방출 시스템은 임의의 적합한 크기 및 형태(예를 들면, 둥근 형태, 타원형, 다각형 또는 베개 형태)일 수 있으며, 임의로 비관능성 표면 마킹을 가질 수 있다.
- <503> 평균 직경이 0.4 내지 1.5mm인 코어 물질이 사용되는 경우, 상술한 공정은, 예를 들면, 폴리반세린을 함유하는 펠릿을 생성시키며, 이후 이는 캡슐 속으로 충전될 수 있다. 이를 위해, 필요한 용량에 상응하는 다수의 이들 단위를 표준 캡슐 충전 기계에서 캡슐 속으로 충전시킬 수 있다. 적합한 경질 캡슐은, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)의 경질 펠라틴 캡슐 또는 경질 캡슐을 포함한다. 대안적으로, 이들 단위는 적합한 결합제와 함께 정제로 압착될 수 있으며, 이는 위 속에서 분해되어 피복된 펠릿을 방출한다.
- <504> 정제 또는 캡슐이 제공되는 경우, 이들은 당분야에 익히 공지된 병 또는 블리스터에 충전될 수 있다. 이러한 블리스터 중에서 폴리비닐클로라이드 또는 폴리비닐리덴 클로라이드로 이루어진 것이 있다. 알루미늄-블리스터 또한 가능하다. 병은, 예를 들면, 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌으로 이루어질 수 있다. 기타 통상적인 충전 물질 또한 가능하다.
- <505> 예를 들면, 캡슐 또는 또다른 적합한 용량형에 존재하는 본 발명의 조절된 방출 시스템은 컨테이너에 충전된 다 음, 예를 들면, 용량 또는 투여 정보, 금기 사항, 주의 사항, 약물 상호작용 및 유해반응과 같은 관련 정보를 제공하는 팩키지 삽입물이 수반될 수 있다.

실시예

- <525> 이제, 본 발명은 하기 실시예에 의해 설명될 것이다. 그러나, 실시예 및 설명은 단지 예시용으로 주어진 것이 지 본 발명을 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다는 점을 명시적으로 지적하는 바이다.
- <526> 실시예 1(본 발명에 따르는 연장 방출 시스템)
- <527> 이하, 본 발명의 연장 방출 시스템을 제조하기 위한 바람직한 방법이 예시적으로 기술된다. 그러나, 공정 단계를 제한하려는 의도는 없다.
- <528> 하기 공정 단계들은 도 3에 나타낸 흐름도에서 설명하였다.
- <529> 하기 실시예에서 본 발명의 연장 방출 시스템의 제조방법은 통상적으로 7 단계에 걸쳐서 수행된다:
- <530> 단계 1): 예비 혼합물의 제조;
- <531> 단계 2): 압착용 혼합물의 제조;
- <532> 단계 3): 롤러 압착의 수행;
- <533> 단계 4): 혼합물의 제조;
- <534> 단계 5): 주요 혼합물의 제조;
- <535> 단계 6): 최종 혼합물의 제조; 및
- <536> 단계 7): 정제의 제조.
- <537> 상기 단계들은 이하에서 상세하게 기술될 것이다:
- <538> 1. 예비혼합물
- <539> 활성 물질에, 예비 체질(체 크기 0.5mm)된 폴리반세린(200.00g), 석신산(100.00g), 하이프로멜로즈(200.00g) 및 미세결정질 셀룰로즈(215.00g)를 첨가하고 통상적인 블렌더 또는 혼합기에서 5분 동안 혼합한다.
- <540> 2. 압착용 혼합물
- <541> 예비 체질(체 크기 0.5mm)된 상기 단계 1에서 수득한 예비혼합물에, 초분성 마그네슘 스테아레이트(5.00g)를 첨가하고 통상적인 블렌더 또는 혼합기에서 3분 동안 혼합한다.
- <542> 3. 롤러 압착
- <543> 상기 단계 2에서 수득한 혼합물을 당업자에게 공지된 롤러 압착 공정 단계로 처리한다.
- <544> 4. 혼합물
- <545> 단계 3에서 수득한 압착된 혼합물에, 미세결정질 셀룰로즈(215.00g), Eudragit® L 100-55(50.00g) 및 고분산 이산화규소(예비 체질됨, 체 크기 0.5mm; 5.00g)를 첨가하고 5분 동안 혼합한다. 이어서, 수득한 혼합물을 체질한다(체 크기 0.8mm).
- <546> 5. 주요 혼합물
- <547> 단계 4에서 수득한 상기 혼합물을 다시 추가로 5분 동안 블렌딩한다.
- <548> 6. 최종 혼합물
- <549> 예비 체질(체 크기 0.5mm)된 단계 5에서 수득한 주요 혼합물에, 본초성 마그네슘 스테아레이트(10.00g)를 첨가하고 3분 동안 블렌딩한다.
- <550> 7. 정제
- <551> 적합한 정제 압착 장치에서, 단계 6에서 상기 수득한 최종 혼합물을 압착시켜 목적하는 정제를 수득한다. 공정 제어(IPC)가 통상적으로 사용된다.
- <552> 상술한 공정에 따라, 하기 정제가 제조될 수 있다:

<553> 실시예 1a:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이드록시프로필 셀룰로즈	100.000
미세결정질 셀룰로즈	215.000
석신산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	25.000
콜로이드성 무수 실리카	2.500
마그네슘 스테아레이트	7.500
총 합	500.000

<554>

<555> 실시예 1b:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이프로멜로즈 2208	100.000
미세결정질 셀룰로즈	215.000
석신산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	25.000
콜로이드성 무수 실리카	2.500
마그네슘 스테아레이트	7.500
총 합	500.000

<556>

<557> 실시예 1c:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이프로멜로즈 2208	100.000
미세결정질 셀룰로즈	115.000
타르타르산	100.000
푸마르산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	25.000
콜로이드성 무수 실리카	2.500
마그네슘 스테아레이트	7.500
총 합	500.000

<558>

<559> 실시예 1d:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이드록시프로필 셀룰로즈	100.000
미세결정질 셀룰로즈	115.000
타르타르산	100.000
푸마르산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	25.000
콜로이드성 무수 실리카	2.500
마그네슘 스테아레이트	7.500
총 합	500.000

<560>

<561> 실시예 1e:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이드록시프로필 셀룰로즈	100.000
하이프로멜로즈 2208	50.000
미세결정질 셀룰로즈	165.000
석신산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	25.000
콜로이드성 무수 실리카	2.500
마그네슘 스테아레이트	7.500
총 합	500.000

<562>

<563> 실시예 1f:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이프로멜로즈 2208	100.000
미세결정질 셀룰로즈	115.000
락토즈 1 수화물	100.000
석신산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	25.000
콜로이드성 무수 실리카	2.500
마그네슘 스테아레이트	7.500
총 합	500.000

<564>

<565> 실시예 1g:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이프로멜로즈 2910	200.000
미세결정질 셀룰로즈	90.000
석신산	50.000
카보머 941	50.000
콜로이드성 무수 실리카	2.500
마그네슘 스테아레이트	7.500
총 합	500.000

<566>

<567> 실시예 1h:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이드록시프로필 셀룰로즈	200.000
미세결정질 셀룰로즈	90.000
석신산	50.000
카보머 941	50.000
콜로이드성 무수 실리카	2.500
마그네슘 스테아레이트	7.500
총 합	500.000

<568>

<569> 실시예 1i:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이프로멜로즈 2910	100.000
하이드록시프로필 셀룰로즈	100.000
미세결정질 셀룰로즈	90.000
석신산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	50.000
콜로이드성 무수 실리카	2.500
마그네슘 스테아레이트	7.500
총 합	500.000

<570>

<571> 실시예 1j:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이프로멜로즈 2208	100.000
미세결정질 셀룰로즈	215.000
석신산	50.000
나트륨 알기네이트	25.000
콜로이드성 무수 실리카	2.500
마그네슘 스테아레이트	7.500
총 합	500.000

<572>

<573> 실시예 1k:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이드록시프로필 셀룰로즈	85.000
하이프로멜로즈 2208	42.500
미세결정질 셀룰로즈	117.750
석신산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	21.250
콜로이드성 무수 실리카	2.125
마그네슘 스테아레이트	6.375
총 합	425.000

<574>

<575> 실시예 1l:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이드록시프로필 셀룰로즈	85.000
메틸 셀룰로즈	42.500
미세결정질 셀룰로즈	117.750
석신산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	21.250
콜로이드성 무수 실리카	2.125
마그네슘 스테아레이트	6.375
총 합	425.000

<576>

<577> 실시예 1m:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이드록시프로필 셀룰로즈	85.000
메틸 셀룰로즈	42.500
미세결정질 셀룰로즈	117.750
타르타르산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	21.250
콜로이드성 무수 실리카	2.125
마그네슘 스테아레이트	6.375
총 합	425.000

<578>

<579> 실시예 1n:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	100.000
하이드록시프로필 셀룰로즈	85.000
하이프로멜로즈 2208	42.500
미세결정질 셀룰로즈	117.750
타르타르산	50.000
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	21.250
콜로이드성 무수 실리카	2.125
마그네슘 스테아레이트	6.375
총 합	425.000

<580>

<581> 실시예 1o:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	75.000
하이프로멜로즈 2208	75.000
미세결정질 셀룰로즈	161.250
석신산	37.500
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	18.750
콜로이드성 무수 실리카	1.875
마그네슘 스테아레이트	5.625
제 1 층	375.000
마이크로미터 크기의 폴리반세린	25.000
미세 체질된 락토즈	71.720
미세결정질 셀룰로즈	23.905
하이프로멜로즈 2910	1.250
크로스카르멜로즈 나트륨	2.500
마그네슘 스테아레이트	0.625
제 2 층	125.000
총 합	500.000

<582>

<583> 실시예 1p:

성분	[mg/정제]
마이크로미터 크기의 폴리반세린	75.000
하이드록시프로필 셀룰로즈	75.000
하이프로멜로즈 2208	37.500
미세결정질 셀룰로즈	123.750
석신산	37.500
메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1)	18.750
콜로이드성 무수 실리카	1.875
마그네슘 스테아레이트	5.625
제 1 층	375.000
마이크로미터 크기의 폴리반세린	25.000
미세 체질된 락토즈	71.720
미세결정질 셀룰로즈	23.905
하이프로멜로즈 2910	1.250
크로스카르멜로즈 나트륨	2.500
마그네슘 스테아레이트	0.625
제 2 층	125.000
총 합	500.000

<584>

실시예 2(본 발명에 따르는 조절된 방출 시스템)

<585>

실시예 2.1

<586>

이하, 본 발명의 조절된 방출 시스템을 제조하기 위한 바람직한 방법이 예시적으로 기술된다. 그러나, 공정 단계를 제한하려는 의도는 없다.

<587>

하기 실시예에서 본 발명의 조절된 방출 시스템의 제조방법은 통상적으로 6 단계에 걸쳐서 수행된다:

<588>

단계 a): pH 개질제를 함유하는 코어 물질의 제조;

<589>

단계 b): 제1층의 제조;

<590>

단계 c): 활성 물질을 함유하는 제2층의 제조;

<591>

단계 d): 제3층의 제조;

<592>

단계 e): 제4층의 제조;

<593>

단계 f): 캡슐 속으로 충전.

<594>

상기 단계들은 이하에서 상세하게 기술될 것이다:

<595>

단계 a)

<596>

pH 개질제를 함유하는 코어 물질의 제조

<597>

a1) 1중량부의 아라비아 고무를 50℃에서 4중량부의 정제수 속에서 교반하면서 용해시킨 다음, 5중량부의 타르타르산을 상기 용액 속에서 교반하면서 용해시킨다.

<598>

8.3중량부의 평균 입자 크기가 0.4 내지 0.6mm인 타르타르산 결정을 공기 유입구 및 배출구가 구비된 적합한 피복 장치 속에 배치하고, 상기 콘테이너를 회전시킨다. 60 내지 80℃의 공기 유입 온도에서, 상기 타르타르산 결정에 간헐식 공정으로 타르타르산-아라비아 고무의 용액을 분무하고 총 6.7중량부의 분말상 타르타르산을 뿌려, 거친 구형 입자를 생성시킨다.

<599>

이어서, 구상 타르타르산 코어 물질을 60 내지 80℃의 공기 유입 온도에서 회전 콘테이너 속에서 건조시킨다.

<600>

- <601> 코어 물질은 공칭 메쉬 크기가 0.6 내지 0.8mm인 천공판을 갖는 텀블러 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다. 0.6 내지 0.8mm의 생성물 분획을 후속 가공에서 사용한다.
- <602> a2) 타르타르산을 함유하는 코어 물질의 분리
- <603> 0.5부의 하이프로멜로즈를 10.1부의 96% 에탄올 속에 용해시킨다. 추가로, 0.01부의 폴리디메틸실록산과 함께 0.5부의 활석을 하이프로멜로즈/에탄올 용액 속으로 교반하면서 분산시킨다. 이러한 분리 분산액을 유동상 가공 설비 속에서 상기 타르타르산 코어(a1) 위에 분무하고, 21중량부의 타르타르산-함유 코어 물질에 하부-층 (under-bed) 분무 방법에 의해 35 내지 40℃의 공기 유입 온도에서 하이프로멜로즈/활석 분산액을 분무한다. 이어서, 분리된 타르타르산-함유 코어 물질을 순환 공기 건조기 속에서 40℃에서 8시간 동안 건조시킨다. 덩어리를 제거하기 위해, 상기 건조된 분리된 타르타르산-함유 코어 물질을 공칭 메쉬 크기가 1.0mm인 스크린을 통해 스크리닝한다. 물질의 분획물(입자 크기 1mm 미만)을 추가로 가공한다.
- <604> 기타 단계 b) 내지 f)는 도 7 내지 11에 나타낸 흐름도에 도시하였다.
- <605> 단계 b)
- <606> 제1층의 제조
- <607> 도 7에 도시된 바와 같이, 상술한 바와 같이 제조한 코어 물질, 예를 들면, 타르타르산을 함유하는 코어 물질을 사용하여 출발할 수 있으며, 제1층은 후속적으로 다음과 같이 제조한다:
- <608> 1. 레이크 용액의 제조
- <609> 이소프로필 알콜(4730.00g)을 적합한 반응 용기 속에 충전한 다음, 트리에틸 시트레이트(45.00g) 및 에틸셀룰로즈 타입 N10(225.00g)을 수분획으로 나누어 첨가하고 이 용액 속에 교반하면서 분산시킨다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 레이크 용액이 수득된다.
- <610> 2. 수득된 레이크 용액의 분무
- <611> 이어서, 수득된 레이크 용액이 1500g의 타르타르 개시제 펠릿(분리됨) 위에 분무된다. 이러한 목적을 위해, 상기 펠릿을 공기 유입구와 배출구가 구비된 적합한 피복 장치에 배치한다. 약 45℃의 공기 유입 온도에서, 상기 타르타르 펠릿에 연속식 공정으로 상기 레이크 용액을 분무하여, 거친 구형 입자를 생성시킨다. 다음 반응 조건들을 사용한다:
- <612> 유입 공기 함량 100m³/h
- <613> 분무 속도 2 내지 18g/min
- <614> 분무 압력 0.6bar,
- <615> 미기후 0.2bar
- <616> 노즐 직경 1.2mm
- <617> 분무 시간 약 7시간
- <618> 생성물 온도 30 내지 40℃
- <619> 이어서, 수득된 사실상 구형인 생성물을 40℃에서 적합한 건조 장치에서 12시간 동안 건조시킨다. 상기 생성물은 공칭 메쉬 크기가 1.0mm인 천공판을 갖는 적합한 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다.
- <620> 단계 c)
- <621> 활성 물질을 함유하는 제2층의 제조
- <622> 1. 레이크 용액의 제조
- <623> 도 8에 도시한 바와 같이, 이소프로필 알콜(1360.00g)을 적합한 반응 용기 속에 충전한 다음, Klucel(Klucel) EF(결합제; 50.00g), 및 폴리반세린(250.00g)을 수분획으로 나누어 첨가하고, 활석(40.00g)을 교반하면서 상기 용액 속에 분산시킨다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 레이크 용액이 수득된다.
- <624> 2. 수득된 레이크 용액의 분무

- <625> 이어서, 상기 레이크 용액을 단계 b)에서 수득한 생성물 778g 위에 분무한다. 이러한 목적을 위해, 상기 생성물을 공기 유입구와 배출구가 구비된 적합한 피복 장치에 배치한다. 약 25℃의 공기 유입 온도에서, 상기 생성물에 연속식 공정으로 상기 레이크 용액을 분무하고 뿌려, 거친 구형 입자를 생성시킨다. 다음 반응 조건들을 사용한다:
- <626> 유입 공기 함량 100m³/h
- <627> 분무 속도 1 내지 10g/min
- <628> 분무 압력 0.6bar,
- <629> 미기후 0.2bar
- <630> 노즐 직경 1.2mm
- <631> 분무 시간 약 5시간
- <632> 생성물 온도 20 내지 25℃
- <633> 이어서, 수득된 사실상 구형인 생성물을 40℃에서 적합한 건조 장치에서 12시간 동안 건조시킨다. 상기 생성물은 공칭 메쉬 크기가 1.25mm인 천공판을 갖는 적합한 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다.
- <634> 단계 d)
- <635> 제3층의 제조
- <636> 1. 레이크 용액의 제조
- <637> 도 9에 도시한 바와 같이, 이소프로필 알콜(421.70g)을 적합한 반응 용기에 충전한 다음, 정제수(74.42g), 트리에틸 시트레이트(1.65g), 에틸셀룰로즈 타입 N10(16.50g) 및 하이프로멜로즈(메토셀 E5, 16.50g)를 수분획으로 나누어 첨가하고, 교반하면서 상기 용액 속에 분산시킨다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 레이크 용액이 수득된다.
- <638> 2. 수득된 레이크 용액의 분무
- <639> 이어서, 상기 레이크 용액을 단계 c)에서 수득한 생성물 1100g 위에 분무한다. 이러한 목적을 위해, 상기 펠릿을 공기 유입구와 배출구가 구비된 적합한 피복 장치에 배치한다. 약 35℃의 공기 유입 온도에서, 상기 생성물에 연속식 공정으로 상기 레이크 용액을 분무하고 뿌려, 거친 구형 입자를 생성시킨다. 다음 반응 조건들을 사용한다:
- <640> 유입 공기 함량 70m³/h
- <641> 분무 속도 2 내지 6g/min
- <642> 분무 압력 0.6bar,
- <643> 미기후 0.2bar
- <644> 노즐 직경 1.2mm
- <645> 분무 시간 약 4시간
- <646> 생성물 온도 30 내지 35℃
- <647> 이어서, 수득된 사실상 구형인 생성물을 40℃에서 적합한 건조 장치에서 12시간 동안 건조시킨다. 상기 생성물은 공칭 메쉬 크기가 1.25mm인 천공판을 갖는 적합한 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다.
- <648> 단계 e)
- <649> 제4층의 제조
- <650> 1. 레이크 용액의 제조
- <651> 도 10에 도시된 바와 같이, 이소프로필 알콜(341.36g)을 적합한 반응 용기에 충전한 다음, 트리에틸 시트레이트(1.25g), Eudragit® L 100-55(25.00g) 및 정제수(46.550g)를 수분획으로 나누어 첨가하고, 교반하면서 상기

용액 속에 분산시킨다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 레이크 용액이 수득된다.

<652> 2. 수득된 레이크 용액의 분무

<653> 이어서, 활석(2.50g)을 상기 레이크 용액 속으로 현탁시킨 다음, 단계 d)에서 수득한 생성물 1000.0g 위에 분무한다. 이러한 목적을 위해, 상기 펠릿을 공기 유입구와 배출구가 구비된 적합한 피복 장치에 배치한다. 약 35℃의 공기 유입 온도에서, 상기 생성물에 연속식 공정으로 상기 레이크 용액을 분무하고 뿌려, 거친 구형 입자를 생성시킨다. 다음 반응 조건들을 사용한다:

<654> 유입 공기 함량 70m³/h

<655> 분무 속도 2 내지 6g/min

<656> 분무 압력 0.6bar,

<657> 미기후 0.2bar

<658> 노즐 직경 1.2mm

<659> 분무 시간 약 3시간

<660> 생성물 온도 30 내지 35℃

<661> 이어서, 수득된 사실상 구형인 생성물을 25℃에서 적합한 건조 장치에서 12시간 동안 건조시킨다. 상기 생성물은 공칭 메쉬 크기가 1.25mm인 천공판을 갖는 적합한 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다.

<662> 단계 f)

<663> 캡슐 속으로 충전

<664> 도 11에 도시된 바와 같이, 활성 물질을 함유하는 소정량의 펠릿을 활석과 혼합하여 최종 혼합물을 수득한 다음, 캡슐 충전 기계를 사용하여 경질 젤라틴 캡슐 크기 0과 같은 크기의 캡슐 속에 충전시킨다. 임의의 단계 동안 또는 임의의 단계 후에 통상적인 공정 제어(IPC)를 사용한다.

<665> 실시예 2.2

<666> 하기 실시예에서 본 발명의 조절된 방출 시스템의 제조방법은 통상적으로 6 단계에 걸쳐서 수행된다:

<667> 단계 a): pH 개질제를 함유하는 코어 물질의 제조;

<668> 단계 b): 제1층의 제조;

<669> 단계 c): 활성 물질을 함유하는 제2층의 제조;

<670> 단계 d): 분리층의 제조;

<671> 단계 e): 제3층의 제조;

<672> 단계 f): 캡슐 속으로 충전.

<673> 동일한 공정 단계 a), b) 및 c)는 실시예 1에서 상술한 바와 같이 수행된다. 이어서, 다음과 같은 공정들을 계속하였다:

<674> 단계 d)

<675> 분리층

<676> 1. 레이크 용액의 제조

<677> 도 12에 도시된 바와 같이, 정제수(466.88g)를 적합한 반응 용기에 충전한 다음, 하이프로멜로즈(메토셀 E5)(22.00g)을 70 내지 75℃의 온도에서 수분획으로 나누어 첨가하고, 교반하면서 상기 용액 속에 분산시킨다. 상기 용액을 냉각시키고 실온에서 밤새 교반한다. 레이크 용액이 수득된다.

<678> 2. 수득된 레이크 용액의 분무

<679> 이어서, 레이크 용액을 단계 c)에서 수득한 생성물 1100.0g 위에 분무한다. 이러한 목적을 위해, 상기 펠릿을 공기 유입구와 배출구가 구비된 적합한 피복 장치에 배치한다. 약 40℃의 공기 유입 온도에서, 상기 생성물에

연속식 공정으로 상기 레이크 용액을 분무하고 뿌려, 거친 구형 입자를 생성시킨다. 다음 반응 조건들을 사용한다:

- <680> 유입 공기 함량 70m³/h
- <681> 분무 속도 1 내지 6g/min
- <682> 분무 압력 0.6bar,
- <683> 미기후 0.2bar
- <684> 노즐 직경 1.2mm
- <685> 분무 시간 약 3시간
- <686> 생성물 온도 30 내지 35℃
- <687> 이어서, 수득된 사실상 구형인 생성물을 40℃에서 적합한 건조 장치에서 12시간 동안 건조시킨다. 상기 생성물은 공칭 메쉬 크기가 1.25mm인 천공판을 갖는 적합한 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다.
- <688> 단계 e)
- <689> 제3층의 제조
- <690> 1. 레이크 용액의 제조
- <691> 도 13에 도시된 바와 같이, 이소프로필 알콜(341.36g)을 적합한 반응 용기에 충전한 다음, 트리에틸 시트레이트 (1.25g), Eudragit® L 100-55 (25.00g) 및 정제수(46.55g)를 수분획으로 나누어 첨가하고, 교반하면서 상기 용액 속에 분산시킨다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 레이크 용액이 수득된다.
- <692> 2. 수득된 레이크 용액의 분무
- <693> 이어서, 활석(2.50g)을 상기 레이크 용액 속으로 현탁시킨 다음, 단계 d)에서 수득한 생성물 1000.0g 위에 분무한다. 이러한 목적을 위해, 상기 펠릿을 공기 유입구와 배출구가 구비된 적합한 피복 장치에 배치한다. 약 35℃의 공기 유입 온도에서, 상기 생성물에 연속식 공정으로 상기 레이크 용액을 분무하고 뿌려, 거친 구형 입자를 생성시킨다. 다음 반응 조건들을 사용한다:
- <694> 유입 공기 함량 70m³/h
- <695> 분무 속도 2 내지 6g/min
- <696> 분무 압력 0.6bar,
- <697> 미기후 0.2bar
- <698> 노즐 직경 1.2mm
- <699> 분무 시간 약 3시간
- <700> 생성물 온도 30 내지 35℃
- <701> 이어서, 수득된 사실상 구형인 생성물을 25℃에서 적합한 건조 장치에서 12시간 동안 건조시킨다. 상기 생성물은 공칭 메쉬 크기가 1.25mm인 천공판을 갖는 적합한 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다.
- <702> 단계 f)
- <703> 캡슐 속으로 충전
- <704> 도 14에 도시된 바와 같이, 활성 물질을 함유하는 소정량의 펠릿을 활석과 혼합하여 최종 혼합물을 수득한 다음, 캡슐 충전 기계를 사용하여 경질 젤라틴 캡슐 크기 0과 같은 크기의 캡슐 속에 충전시킨다.
- <705> 임의의 단계 동안 또는 임의의 단계 후에 통상적인 공정 제어(IPC)를 사용한다.
- <706> 실시예 2.3
- <707> 이하, 본 발명의 조절된 방출 시스템을 제조하기 위한 바람직한 방법이 예시적으로 기술된다. 그러나, 공정 단

계를 제한하려는 의도는 없다.

<708> 하기 실시예에서 본 발명의 조절된 방출 시스템의 제조방법은 통상적으로 6 단계에 걸쳐서 수행된다:

<709> 단계 a): pH 개질제를 함유하는 코어 물질의 제조;

<710> 단계 b): 제1층의 제조;

<711> 단계 c): 활성 물질을 함유하는 제2층의 제조;

<712> 단계 d): 제3층의 제조;

<713> 단계 e): 캡슐 속으로 충전.

<714> 상기 단계들은 이하에서 상세하게 기술될 것이다:

<715> 단계 a)

<716> pH 개질제를 함유하는 코어 물질의 제조

<717> a1) 1중량부의 아라비아 고무를 50℃에서 4중량부의 정제수 속에서 교반하면서 용해시킨 다음, 5중량부의 타르타르산을 상기 용액 속에서 교반하면서 용해시킨다.

<718> 8.3중량부의 평균 입자 크기가 0.4 내지 0.6mm인 타르타르산 결정을 공기 유입구 및 배출구가 구비된 적합한 피복 장치 속에 배치하고, 상기 콘테이너를 회전시킨다. 60 내지 80℃의 공기 유입 온도에서, 상기 타르타르산 결정에 간헐식 공정으로 타르타르산-아라비아 고무의 용액을 분무하고 총 6.7중량부의 분말상 타르타르산을 뿌려, 거친 구형 입자를 생성시킨다.

<719> 이어서, 구상 타르타르산 코어 물질을 60 내지 80℃의 공기 유입 온도에서 회전 콘테이너 속에서 건조시킨다.

<720> 코어 물질은 공칭 메쉬 크기가 0.6 내지 0.8mm인 천공판을 갖는 텀블러 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다. 0.6 내지 0.8mm의 생성물 분획을 후속 가공에서 사용한다.

<721> a2) 타르타르산을 함유하는 코어 물질의 분리

<722> 1부의 하이프로멜로즈를 90℃에서 9부의 물 속에 분산시키고, 추가로 상기 분산액을 교반시키면서 용해시키고 20℃로 냉각시킨다. 이러한 분리 용액을 유동층 가공 설비 속에서 상기 타르타르산 코어(a1) 위에 분무하고, 1중량부의 타르타르산-함유 코어 물질에 위스터(Wurster) 분무 방법에 의해 45 내지 49℃의 공기 유입 온도에서 하이프로멜로즈 용액을 분무한다. 이어서, 분리된 타르타르산-함유 코어 물질을 순환 공기 건조기 속에서 40℃에서 12시간 동안 건조시킨다. 덩어리를 제거하기 위해, 상기 건조 분리된 타르타르산-함유 코어 물질을 공칭 메쉬 크기가 1.0mm인 스크린을 통해 스크리닝한다. 물질의 분획물(입자 크기 1mm 미만)을 추가로 가공한다.

<723> 기타 단계 b) 내지 e)는 도 15 내지 19에 나타난 흐름도에 도시하였다.

<724> 단계 b)

<725> 제1층의 제조

<726> 도 15에 도시된 바와 같이, 상술한 바와 같이 제조한 코어 물질, 예를 들면, 타르타르산을 함유하는 코어 물질을 사용하여 출발할 수 있으며, 제1층은 후속적으로 다음과 같이 제조한다:

<727> 1. 레이크 용액의 제조

<728> 정제수(1385.71g)를 적합한 반응 용기에 충전한 다음, 트리에틸 시트레이트(10.00g), 글리세롤 모노스테아레이트(10.00g), 황산나트륨(8.83) 및 Eudragit RS 30 D(666.67g)을 수분획으로 나누어 첨가하고 이 용액 속에 교반하면서 분산시킨다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 레이크 용액이 수득된다.

<729> 2. 수득된 레이크 용액의 분무

<730> 이어서, 수득된 레이크 용액이 1000g의 타르타르 개시제 펠릿(분리됨) 위에 분무된다. 이러한 목적을 위해, 상기 펠릿을 공기 유입구와 배출구가 구비된 적합한 피복 장치에 배치한다. 약 40 내지 48℃의 공기 유입 온도에서, 상기 타르타르 펠릿에 연속식 공정으로 상기 레이크 용액을 분무하여, 거친 구형 입자를 생성시킨다. 다음 반응 조건들을 사용한다:

- <731> 유입 공기 함량 90m³/h
- <732> 분무 속도 2 내지 10g/min
- <733> 분무 압력 1.2bar,
- <734> 노즐 직경 1.0mm
- <735> 분무 시간 약 7시간
- <736> 생성물 온도 30 내지 35℃
- <737> 이어서, 수득된 사실상 구형인 생성물을 40℃에서 적합한 건조 장치에서 24시간 동안 건조시킨다. 상기 생성물은 공칭 메쉬 크기가 1.0mm인 천공판을 갖는 적합한 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다.
- <738> 단계 c)
- <739> 활성 물질을 함유하는 제2층의 제조
- <740> 1. 레이크 용액의 제조
- <741> 도 12에 도시한 바와 같이, 이소프로필 알콜(1360.00g)을 적합한 반응 용기 속에 충전한 다음, Klucel EF(결합제; 50.00g), 및 폴리반세린(250.00g)을 수분획으로 나누어 첨가하고, 활석(40.00g)을 교반하면서 상기 용액 속에 분산시킨다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 레이크 용액이 수득된다.
- <742> 2. 수득된 레이크 용액의 분무
- <743> 이어서, 상기 레이크 용액을 단계 b)에서 수득한 생성물 778g 위에 분무한다. 이러한 목적을 위해, 상기 생성물을 공기 유입구와 배출구가 구비된 적합한 피복 장치에 배치한다. 약 25℃의 공기 유입 온도에서, 상기 생성물에 연속식 공정으로 상기 레이크 용액을 분무하고 뿌려, 거친 구형 입자를 생성시킨다. 다음 반응 조건들을 사용한다:
- <744> 유입 공기 함량 100m³/h
- <745> 분무 속도 1 내지 10g/min
- <746> 분무 압력 0.6bar,
- <747> 미기후 0.2bar
- <748> 노즐 직경 1.2mm
- <749> 분무 시간 약 5시간
- <750> 생성물 온도 20 내지 25℃
- <751> 이어서, 수득된 사실상 구형인 생성물을 40℃에서 적합한 건조 장치에서 12시간 동안 건조시킨다. 상기 생성물은 공칭 메쉬 크기가 1.25mm인 천공판을 갖는 적합한 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다.
- <752> 단계 d)
- <753> 제3층의 제조
- <754> 1. 레이크 용액의 제조
- <755> 도 17에 도시한 바와 같이, 이소프로필 알콜(33.09g)을 적합한 반응 용기에 충전한 다음, 정제수(7.79g), 트리 에틸 시트레이트(0.12g), 글리세롤 모노스테아레이트(0.12g), HP 50®(1.80g) 및 Kollidon 17®(0.60g)을 수분획으로 나누어 첨가하고, 교반하면서 상기 용액 속에 분산시킨다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 레이크 용액이 수득된다.
- <756> 2. 수득된 레이크 용액의 분무
- <757> 이어서, 상기 레이크 용액을 단계 c)에서 수득한 생성물 30g 위에 분무한다. 이러한 목적을 위해, 상기 펠릿을 공기 유입구와 배출구가 구비된 적합한 피복 장치에 배치한다. 약 35℃의 공기 유입 온도에서, 상기 생성물에 연속식 공정으로 상기 레이크 용액을 분무하고 뿌려, 거친 구형 입자를 생성시킨다. 다음 반응 조건들을 사용

한다:

- <758> 유입 공기 함량 500m³/h
- <759> 분무 속도 0.3 내지 0.5g/min
- <760> 분무 압력 0.8bar,
- <761> 노즐 직경 0.3mm
- <762> 분무 시간 약 2시간
- <763> 생성물 온도 22 내지 28℃
- <764> 이어서, 수득된 사실상 구형인 생성물을 40℃에서 적합한 건조 장치에서 12시간 동안 건조시킨다. 상기 생성물은 공칭 메쉬 크기가 1.25mm인 천공판을 갖는 적합한 스크리닝 기계를 사용하여 분별된다.
- <765> 단계 e)
- <766> 캡슐 속으로 충전
- <767> 도 11에 도시된 바와 같이, 활성 물질을 함유하는 소정량의 펠릿을 활석과 혼합하여 최종 혼합물을 수득한 다음, 캡슐 충전 기계를 사용하여 경질 젤라틴 캡슐 크기 0과 같은 크기의 캡슐 속에 충전시킨다.
- <768> 임의의 단계 동안 또는 임의의 단계 후에 통상적인 공정 제어(IPC)를 사용한다.
- <769> 실시예 3
- <770> 실시예 1a, 1k, 2.1, 2.2, 2.3 각각의 개질된 방출 제형의 용해도 프로필을 평가하고, 예를 들면, WO 03/097058 (실시예 3)에 기술된 바와 같은 즉시 방출성 제형과 비교한다.
- <771> 용해도 시험은 pH-감지기 및 적정 장치가 구비된 장치 2(USP 30) 상에서 수행한다. 상기 약물 생성물을 550ml의 하부 포스페이스트 완충된 수성 상 위에 용해도 시험을 통해 친지성 상에서 싱크(sink) 조건을 촉진시키는 100ml n-옥탄올의 상부 친지성 상을 갖는 2상 용해 매질 중에 배치된다. 상기 시험 장치에서 약물 방출은 장치 2 용해도 용기 속에서 24시간 동안 37℃ 및 50rpm에서 수행한다. 약물 방출의 정량화는 각각의 상에 대한 UV-DAD 분광계를 사용하여 온라인으로 수행하였다. 상기 용해도 시험 동안, pH 값을 적합한 적정 시스템을 사용하여 3개의 단계로 조절하였다: 단계 1 pH 2 (1시간), 단계 2 pH 5.5 (2 + 2시간), 단계 3 pH 6.8 (19시간). pH 조절은 5M 수산화나트륨 용액을 사용하여 수행한다. 혼입된 pH 개질제와 조합하여 pH 5.5에서 약물 생성물의 활성 성분 방출력을 시험하기 위해, 단계 2에서의 감소된 pH 값(pH < 5.5)을 2시간 후 초기 값으로 재조절한다. 모든 용해도 프로필은 수성 상과 유기 상이 함께 용해된 전체 약물을 나타낸다.
- <772> 데이터는 도 19에 나타내었다. 활성 성분이 우수한 용해도를 나타내는 pH 2에서의 처음 1시간 동안, 모든 실시예는 용량 덤프(dumping)를 방지하는 것으로 입증되었다. 반면, 상기 IR 정제는 pH 2의 1시간 동안의 제1 단계에서 20분 내에 전체 용량을 방출한다. 제2 단계(pH 5.5) 초기에, pH 2(단계 1)에서 수성 상에 용해된 활성 성분의 옥탄올 상으로의 흡수가 종결되지 않으며, 상기 수성 상에서의 활성 성분의 용해된 분획은 pH 2 내지 5.5의 pH 변화에서 침전되기 쉽다. 이러한 현상은 용해/흡수가 조합된 시험에서 IR 정제의 경우 매우 명백하지만, IR 정제의 AUC가 위에서의 낮은 pH에서 약물을 조기 방출함으로써 측정되기 때문에 IR 정제에 대한 체내 관련성이 없다. 반면, 유리하게 개질된 방출 제형은 활성 성분의 수용성이 불량한 경우, 특히 pH 5.5 내지 6.8에서의 프로토타입에 의해 조절되는 다양한 약물 방출 속도를 보여준다.
- <773> 실시예 4
- <774> 건강한 사람 자원자에 대해 단식 상태에서 실시예 1b, 2.1 및 2.2 및 고지방/고칼로리 식사후 실시예 1b 및 2.1의 조절 또는 연장 방출 시스템으로서 제형화된 플리반세린의 생물학적 이용가능성을, WO 03/097058(실시예 3)에 기술된 바와 같은 즉시 방출성 플리반세린 정제(플리반세린 IR 정제 100mg)를 사용한 치료에 대해 비교함으로써 평가하기 위해 체내 연구가 수행되었다.
- <775> 상기 연구는 개방, 6-방식, 무작위 교차 시험으로 설계되었으며, 연령이 21세 내지 50세 범위인 건강한 남성 및 여성 대상자에 대해 수행되었다.
- <776> 상기 대상자들은 하나의 센터에서 수행되는 상기 연구 동안 각각 6회 치료를 받았다. 총 24명의 대상자가 등록

하였다. 상기 대상자들은 밤새 단식한 다음 플리반세린 100mg을 경구 투여받거나 고지방/고칼로리 표준 아침 식사의 섭취 직후 플리반세린 100mg을 단일 경구 투여받았다. 일련의 혈액 샘플을 조절된 방출 프로필을 기술하기 위해 72시간 동안 취했다. 동일한 72시간 동안 부작용을 기록하였다.

<777> 혈장 플리반세린 농도는 HPLC-MS/MS 방법에 의해 정량화되며, 1 내지 1000ng/ml의 검정 범위에 걸쳐서 유효화되었다. 모든 실험 수행은 표준 및 품질 대조용을 측정하기 위한 생물학적 분석 허용도를 충족시킨다.

<778> 플리반세린의 약동학적 파라미터는 비선형 회귀 프로그램 윈놀린(WinNonlin)TM(Professional, version 5.0.1, Pharsight Corporation, Mountain View, California)을 사용하여 비구획적 방법에 의해 측정하였다. 각각의 대상자로부터의 개별 혈장 농도 데이터 및 실제 혈액 샘플링 시점을 상기 분석에 사용하였다. 이른 시점에서의 정량화 하한 미만의 혈장 농도는 0으로 설정하면서, 최종 상의 혈장 농도는 상기 분석에서 배제하였다.

<779> 결과:

<780> 단식 상태(N=24) 및 식사 직후(N=24) 건강한 남성 및 여성 자원자에게 실시예 1b의 과정으로 플리반세린 100mg을 단일 투여한 후, 최대 플리반세린 혈장 농도 70ng/mL 및 189ng/mL에 도달하였다. 단식 상태에서의 투여 및 식사후 투여 후 상응하는 전신 노출은 각각 1540 ng·h/mL 및 2380 ng·h/mL이다. 보고되는 진정성 부작용은 즉시 방출성 정제로 플리반세린 100mg을 단식 상태에서 투여한 것에 비해 현저하게 감소되며, 최대 혈장 농도가 425ng/mL이고 총 전신 노출이 2130ng·h/mL이다. 유사한 결과가 단식 상태에서 건강한 남성 및 여성 자원자(N=23)에게 실시예 2.2에 따라 플리반세린 100mg을 단일 투여한 후 수득되며, 이때 최대 플리반세린 혈장 농도는 121ng/mL에 도달하였다. 상응하는 전신 노출은 1670ng·h/mL이다. 역시, 보고되는 진정성 부작용은 플리반세린 100mg을 단식 상태에서 투여한 것에 비해 현저하게 감소된다. 또한, 단식 상태(N=24) 및 식사 직후(N=24) 건강한 남성 및 여성 자원자에게 실시예 2.1에 따라 플리반세린 100mg을 단일 투여한 후, 최대 플리반세린 혈장 농도 53ng/mL에 도달하였다. 단식 상태에서 투여 및 식사후 투여 후 상응하는 전신 노출은 546ng·h/mL 및 629ng·h/mL이며, 이는 즉시 방출성 정제로 플리반세린 100mg을 단식 상태에서 투여한 것에 비해 보고되는 진정성 부작용을 현저하게 감소시킨다.

도면의 간단한 설명

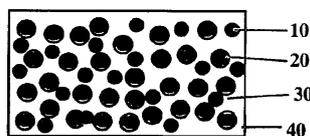
- <506> 도 1은 본 발명에 따르는 연장 방출 시스템의 바람직한 양태의 도식도를 나타낸다.
- <507> 도 2a 및 도 2b는 도식 형태에서 본 발명에 따르는 연장 방출 시스템의 바람직한 양태의 기능을 나타낸다.
- <508> 도 3은 본 발명에 따르는 연장 방출 시스템의 바람직한 양태를 제조하기 위한 바람직한 방법을 도시한 흐름도를 나타낸다.
- <509> 도 4 및 도 5는 본 발명에 따르는 연장 방출성 제형의 시험관내 용해도 프로필을 나타낸다.
- <510> 도 6은 본 발명에 따르는 조절된 방출 시스템의 바람직한 양태의 부분 확대 도식도를 나타낸다.
- <511> 도 7 내지 18은 본 발명에 따르는 조절된 방출 시스템을 제조하기 위한 바람직한 방법을 도시하는 흐름도를 나타낸다.
- <512> 도 19는 실시예 2.4에 보다 완전하게 기술한 바와 같이 개질되지 않은 방출 제형에 비해 본 발명에 따르는 세 가지 상이한 개질된 방출 제형의 시험관내 용해도 프로필의 결과를 나타낸다.
- <513> 도 1은 본 발명의 연장 방출 시스템의 바람직한 양태의 도식도를 나타내며, 여기서 용량형은 플리반세린 형태의 활성 물질(20), 하나 이상의 pH-의존성 중합체(10), 하나 이상의 유기 산 형태의 하나 이상의 pH 개질제(30), 및 하나 이상의 pH-독립성 중합체(40)을 포함하거나 필수적으로 이들로 이루어진다. 명확하게 하고자, 첨가제들은 도 1에서 생략하였다. 본 발명에 따르는 연장 방출 시스템은 성분들이 잘 혼합되어 있는 복합체를 바람직하게는 타정에 의해 목적하는 형태로 고정시키는 것으로 정의될 수 있는 매트릭스형 시스템으로 간주될 수 있다. 성분들이 밀접한 상기 혼합물은 환경의 pH 수치가 투여 후에 변함에도 불구하고 그 속에 함유된 활성제 플리반세린(20)의 연장 방출을 제공한다
- <514> 도 2a 및 도 2b는 경구 투여 후 도식 형태의 본 발명의 연장 방출 시스템의 바람직한 양태의 기능을 나타낸다. 도 2a는 위속 환경(pH 약 1.2)과 같은 낮은 pH 매질을 도시하고, 도 2b는 소장(pH 5-8), 십이지장(pH 4-6.4), 공장(pH 4-6.5), 회장(pH 6.5-8) 및 결장(pH 6-7.5)과 같은 pH가 더 높은 매질을 도시한다.
- <515> "D"는 확산층을 나타내며, "DS"는 약물 물질, 본 발명의 경우, 플리반세린을 나타낸다. 통상, 2개의 일반적인

유동 방향이 존재하며, 한 방향은 본 발명의 연장 방출 시스템 내로 확산하는 수성 매질, 즉 위장액의 유동 방향이고 다른 방향은 상기 연장 방출 시스템 밖으로 확산하는 약물 물질의 유동 방향이다. 상기 약물 물질의 용해도는 통상적으로 매트릭스 다공도(ϵ)와 약물 물질 용해도(L)의 함수이다. 매트릭스 다공도와 약물 물질의 용해도가 상승하는 경우, 약물 물질의 용해도가 증가할 것이다.

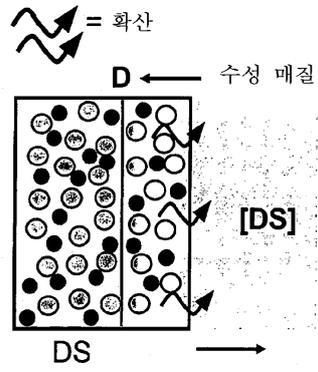
- <516> 도 2a에 도시한 바와 같은 pH가 낮거나 산성인 매질에서(예를 들면, 위), 존재하는 약물 물질의 용해도가 높아져서, 낮은 다공도가 바람직하다. 상기 pH-의존성 중합체는 낮은 pH에서 불용성이며, 수성 매질 및 약물 물질에 대한 확산 차단층을 나타낸다. 존재하는 상기 pH 개질제는 산성 pH 매질에서 효율이 더 낮다.
- <517> 도 2b에서 나타낸 바와 같이 pH가 더 높은 매질(예를 들면, 장)은 약물 물질 폴리비닐피롤리돈의 용해도가 낮다. 따라서, pH가 더 높은 매질에서 가용성인 pH-의존성 중합체는 매트릭스 시스템의 다공도가 높으므로, 약물 물질의 방출이 증가될 것이다. 추가로, 존재하는 산은 약물 물질의 용해도를 지지한다.
- <518> 따라서, 상술한 연장 방출성 매트릭스 시스템의 통상적인 방출 용량은 pH 의존성 가용성 약물 물질의 실제적으로 독립적인 pH 방출에 도달하도록 변화된다.
- <519> 도 3은 실시예에서 상세하게 기술될 것이다.
- <520> 도 4는 용해 매질의 조성 및 pH(pH 1 내지 4의 범위)를 제외하고는 동일한 조건 및 설정을 사용하여 미국 약전 (USP) 28, 챕터 711에 따라 수행하는 실시예 1b의 시험관내 용해도 시험을 나타낸다. 샘플은 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15 및 18시간 후 수집한다. 결과적으로, 방출된 약물의 평균 양은 모든 시점에서 용해 매질 둘 다에 필적한다.
- <521> 도 5는 용해 매질의 조성 및 pH(pH 1 내지 4의 범위)를 제외하고는 동일한 조건 및 설정을 사용하여 미국 약전 (USP) 28, 챕터 711에 따라 수행하는 실시예 1e의 시험관내 용해도 시험을 나타낸다. 샘플은 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15 및 18시간 후 수집한다. 결과적으로, 방출된 약물의 평균 양은 모든 시점에서 용해 매질 둘 다에 필적한다.
- <522> 도 6은 본 발명에 따르는 조절된 방출 시스템의 바람직한 양태의 부분 확대 도식도를 나타낸다. 바람직하게는 비드형/구형 코어부(10)는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 유기 산 및/또는 염기 및/또는 완충제 및 임의의 적합한 부형제를 함유하거나 이들로 이루어진다. 이어서, 코어(10)를 후속 층들과 분리시키는 임의의 층, 일명 분리층(20)이 배치된다. 분리층(20), 또는 분리층(20) 부재하의 코어 물질(10)은 하나 이상의 수 불용성 중합체 및 임의의 부형제를 함유하거나 이들로 이루어진 제1층(30)으로 둘러싸이며, 그 위에 활성 물질층(40)이 적용되며, 이는 둘 다 바람직하게는 역시 구형이고, 그 자체는 분자 및 임의의 부형제에서 양이온 그룹을 갖지 않는 하나 이상의 중합체를 함유하거나 이들로 이루어진 제3층(50)으로 둘러싸이며, 그 위에 하나 이상의 피복물(60)이 제공되어 본 발명의 조절된 방출 시스템의 내마모성 및 저장 수명이 증가되거나 낮은 pH 값(예를 들면, pH 1)에서 활성 성분의 방출을 조절할 수 있다.
- <523> 추가로, 본 발명의 조절된 방출 시스템의 방출은 위액(pH 약 1)에 의해 도 6에서 도식적으로 나타내었으며, 예를 들면, 상기 유체는 제형(a) 속으로 침투하여, 예를 들면, 약염기일 수 있는 활성 물질을 용해한다. 이어서, 활성 물질의 방출 속도가 제4층(60)에 의해 조절된다. 소장으로 이동하면, pH가 6으로 상승하므로, 이러한 예에서, 제4층은 용해될 것이다. 장용 액체는 코어에 침투하여, 용해된 pH 개질제가 제1층(30)에 침투하여, 조절된 pH(B)에서 활성 물질의 용해도를 증진시켜, 최종적으로 제3층이 약물 방출을 조절한다.
- <524> 도 7 내지 19는 실시예에서 상세하게 기술할 것이다.

도면

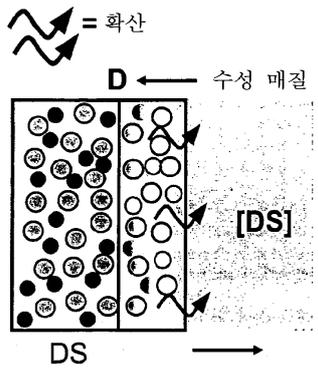
도면1



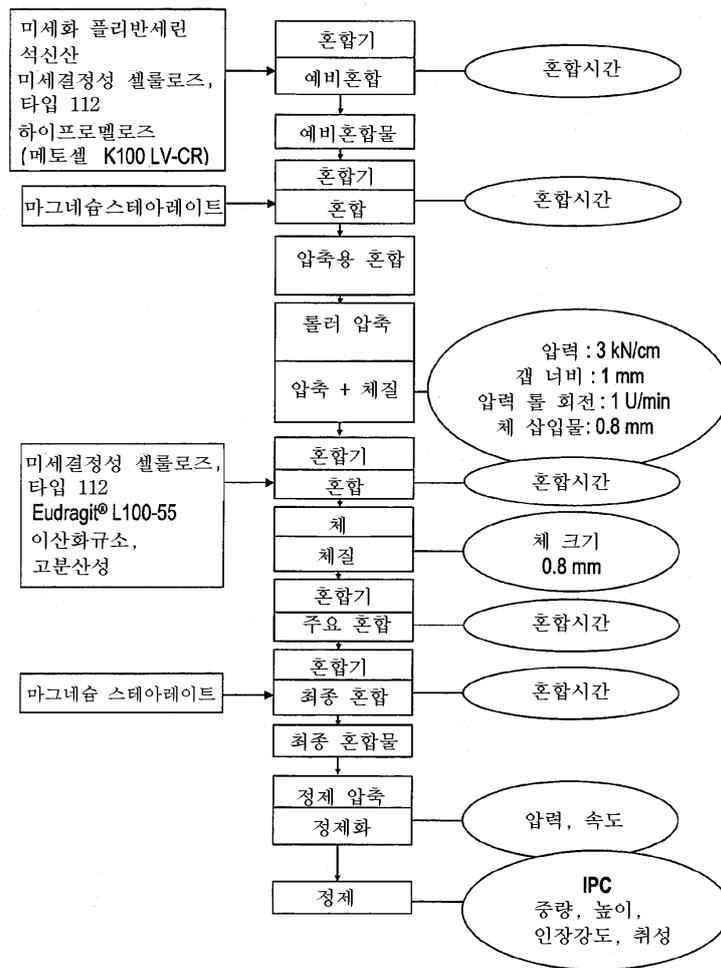
도면2a



도면2b



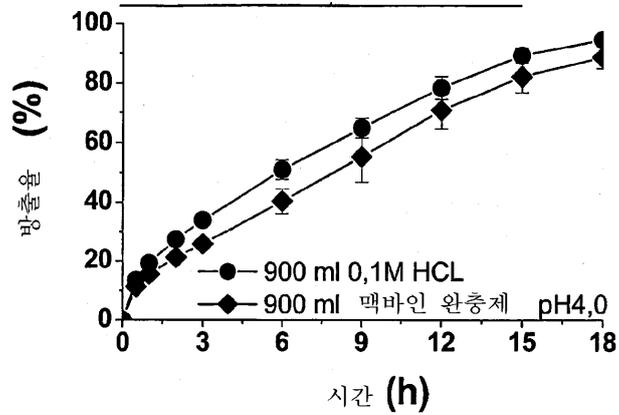
도면3



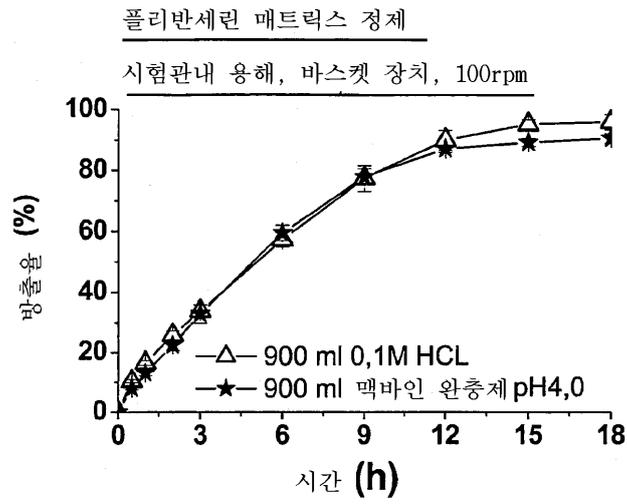
도면4

폴리비닐세린 매트릭스 정제

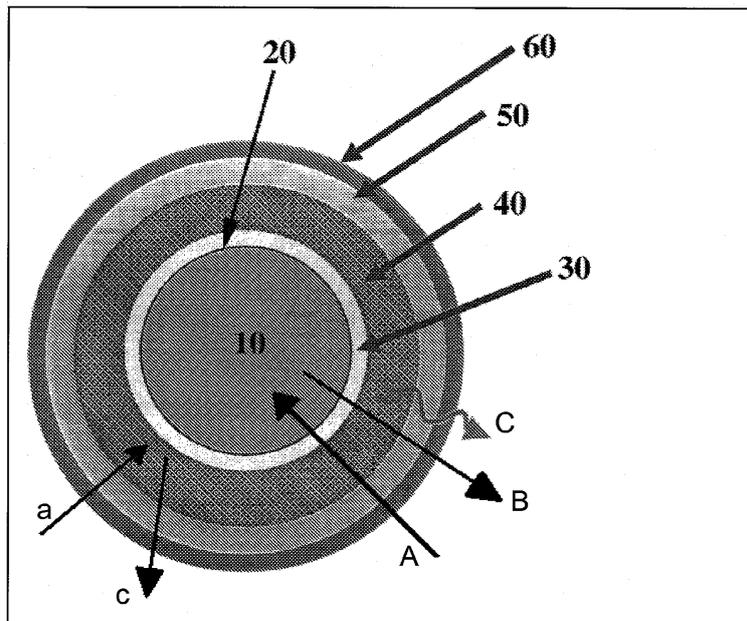
시험관내 용해, 바스켓 장치, 100rpm



도면5

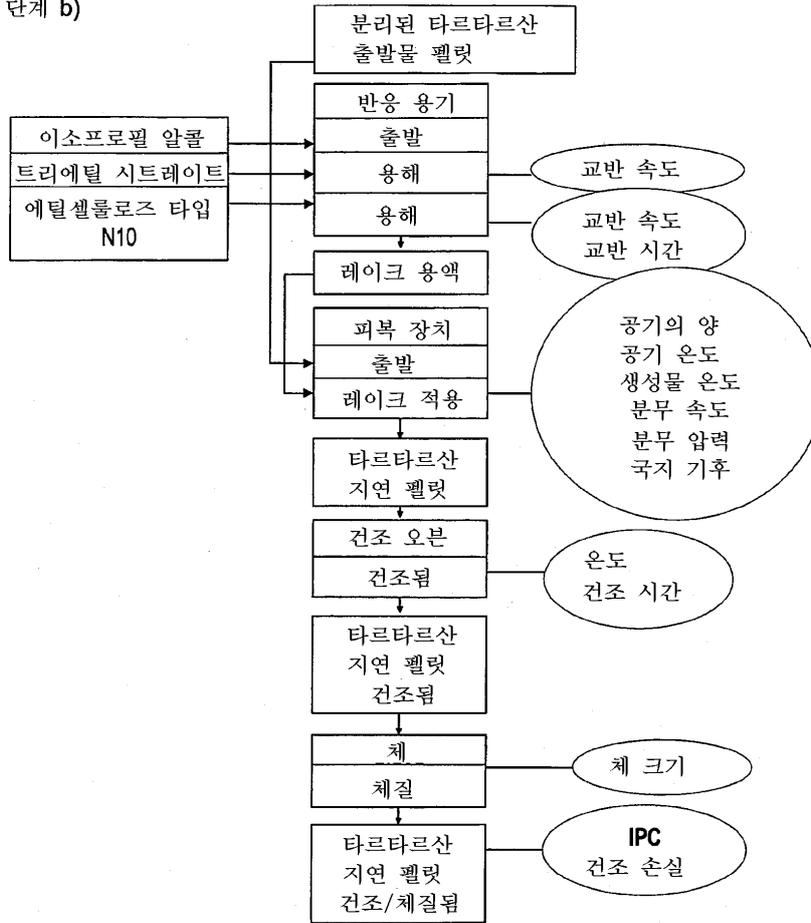


도면6



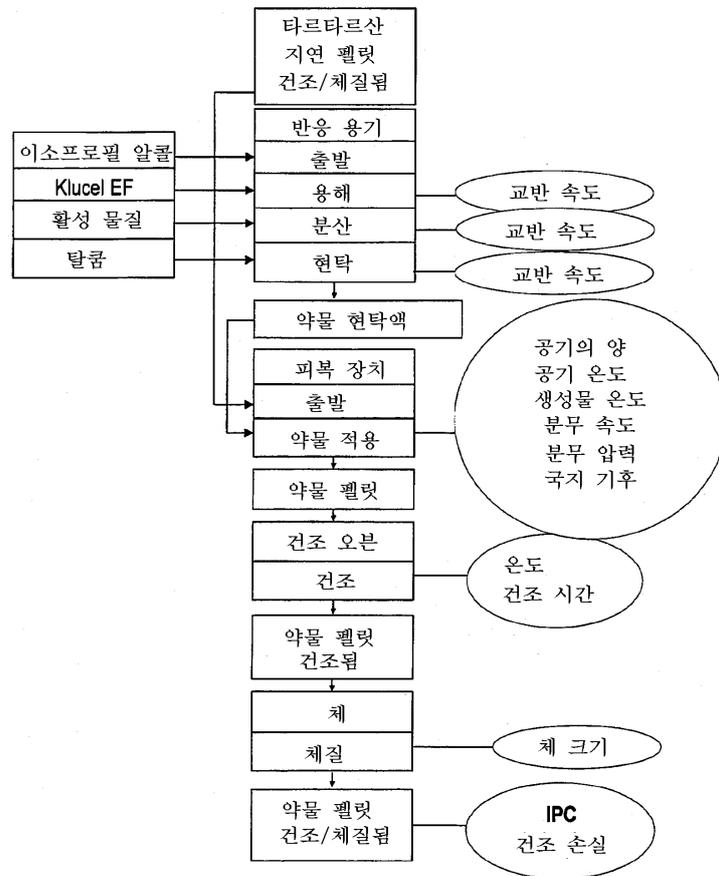
도면7

단계 b)



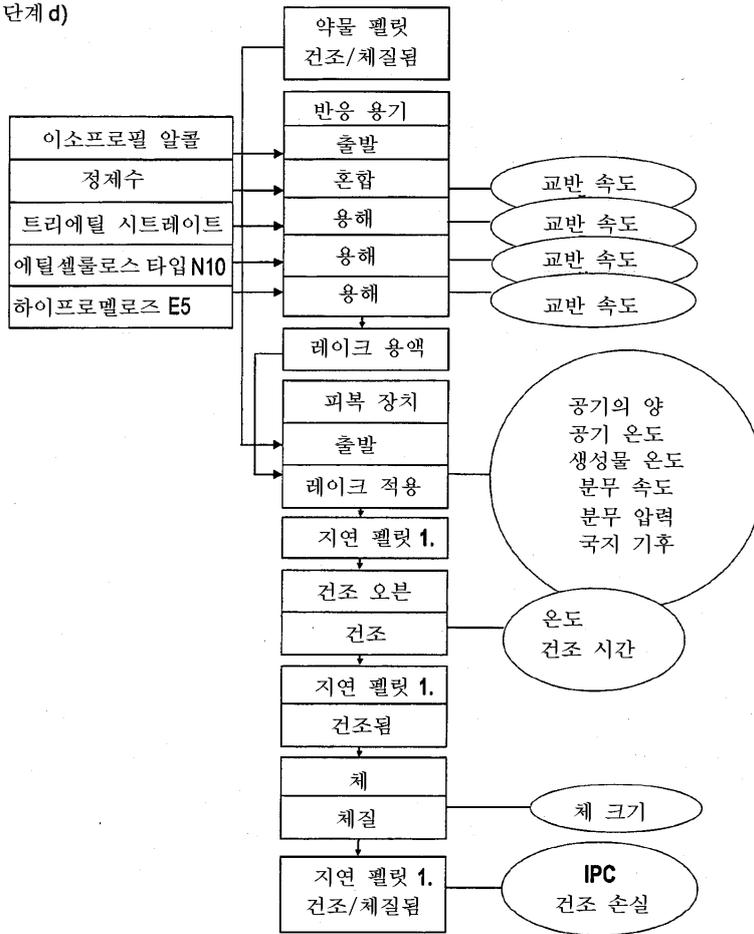
도면8

단계 c)

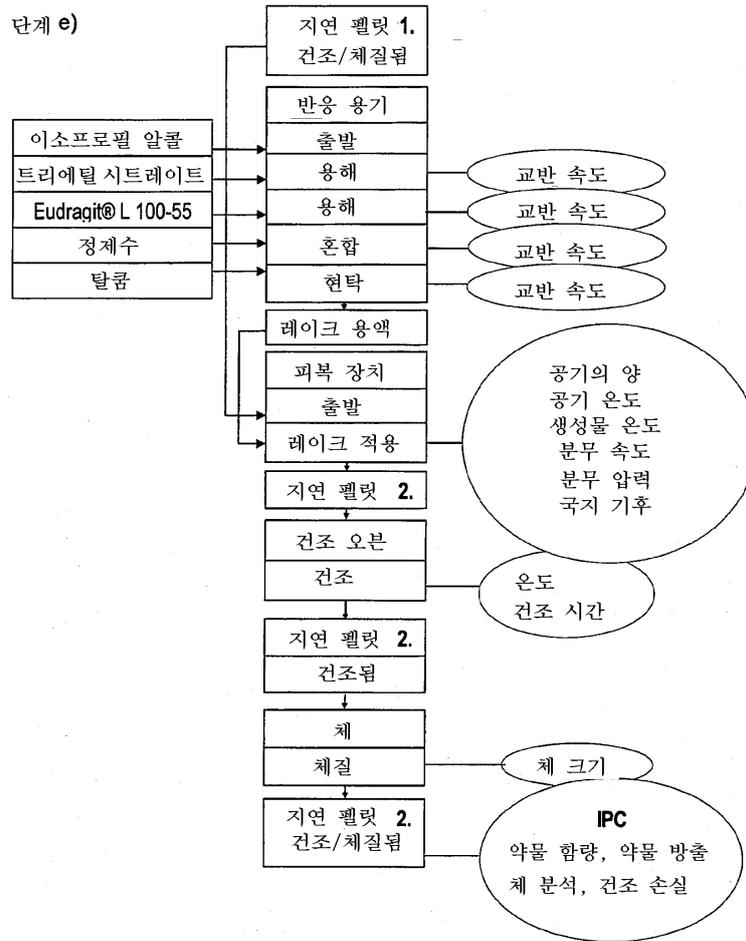


도면9

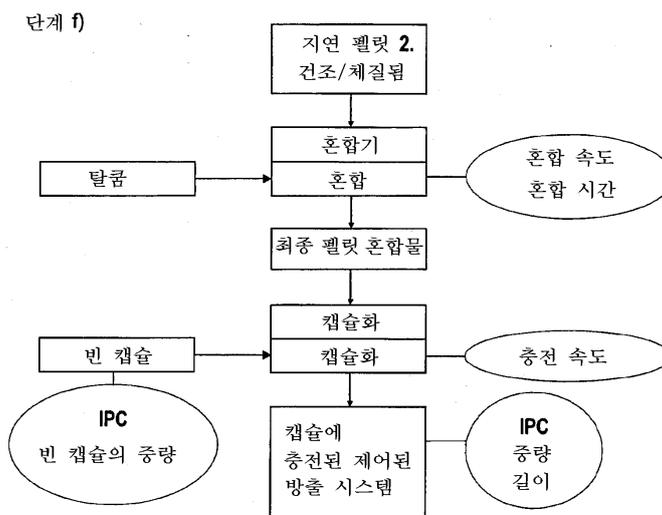
단계 d)



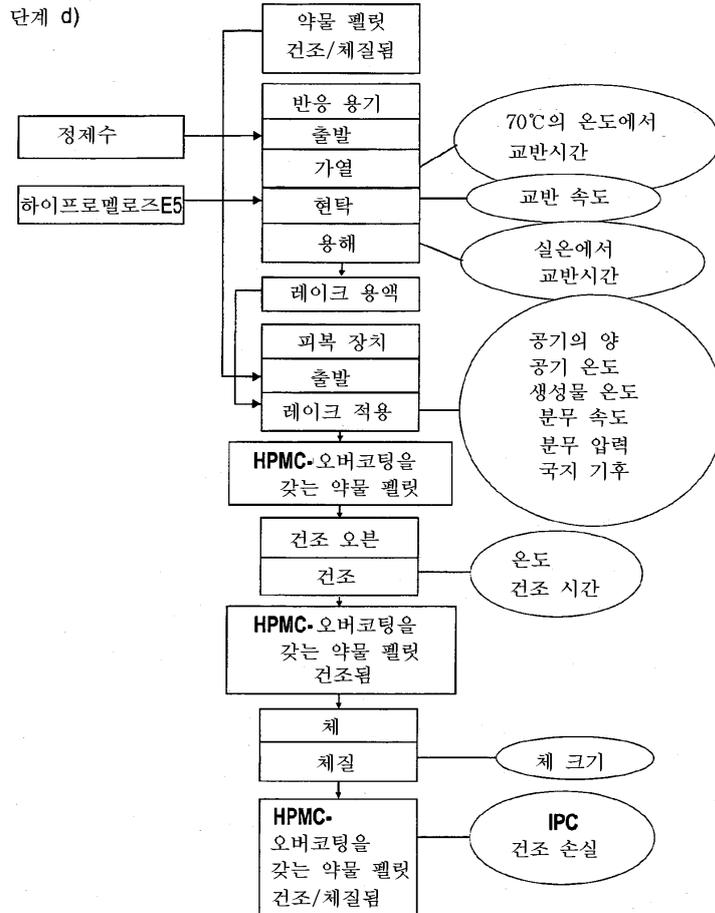
도면10



도면11

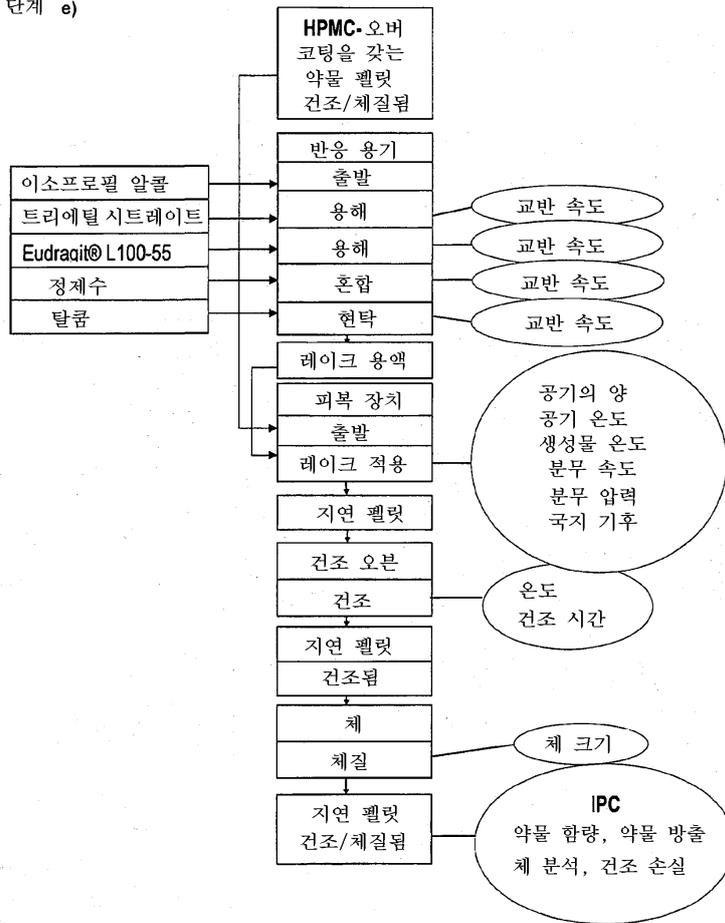


도면12



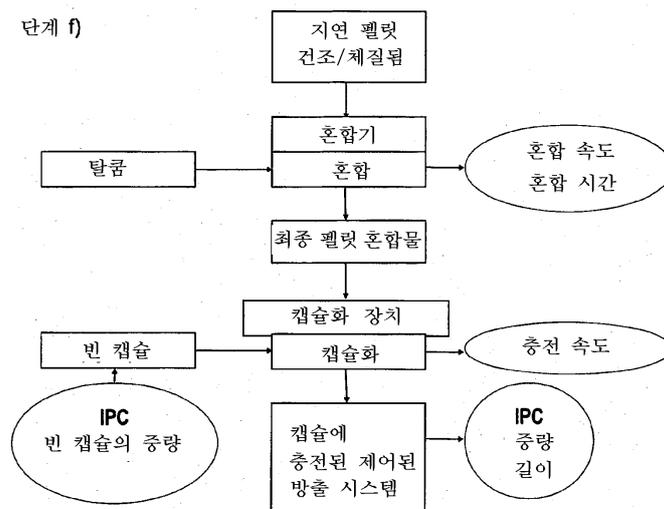
도면13

단계 e)

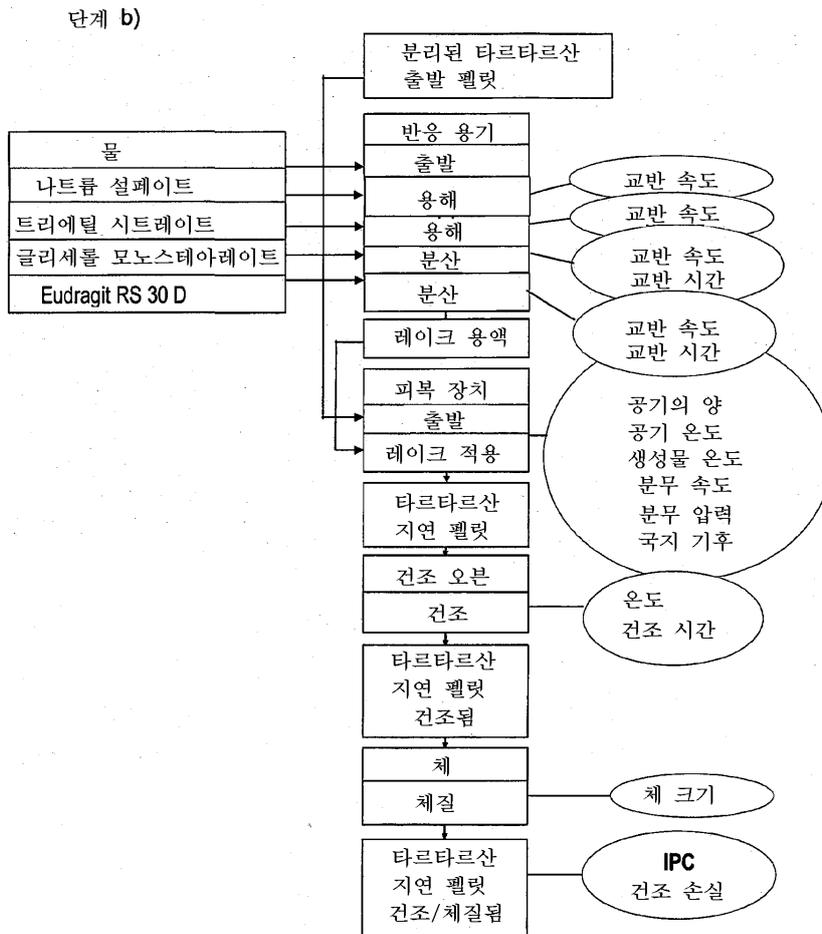


도면14

단계 f)

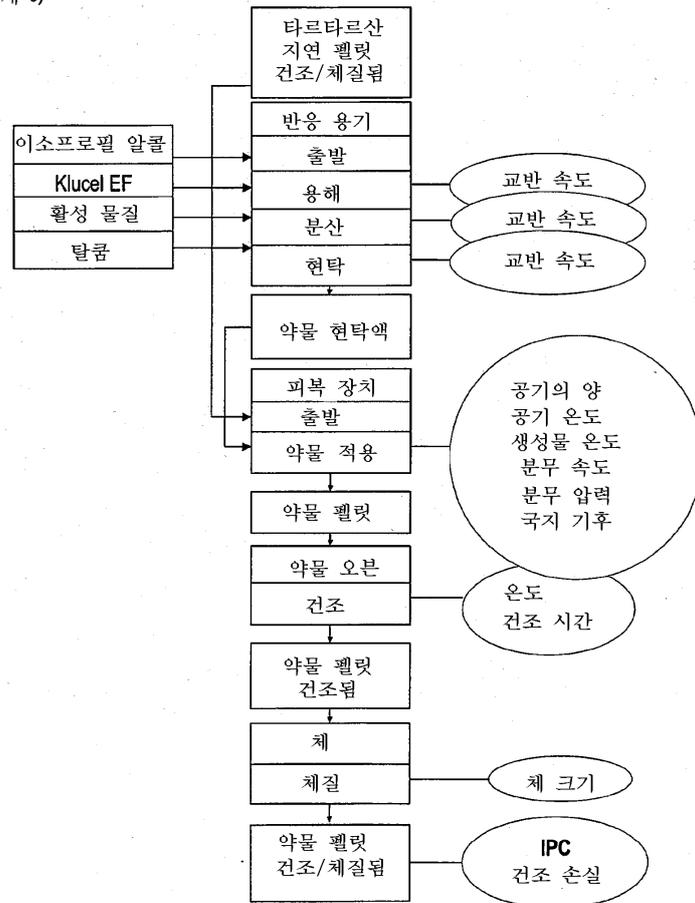


도면15

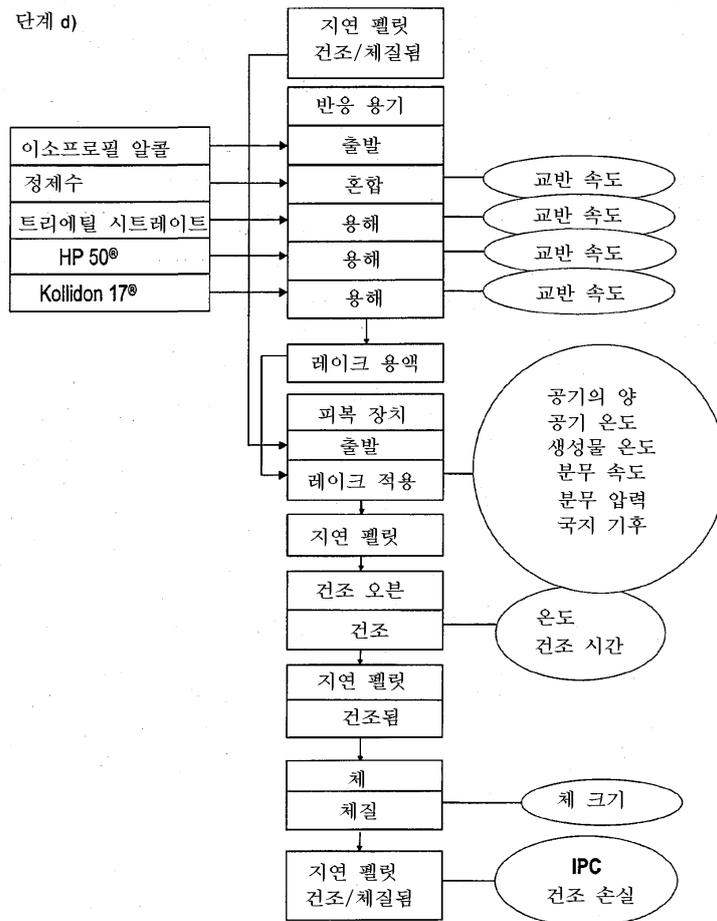


도면16

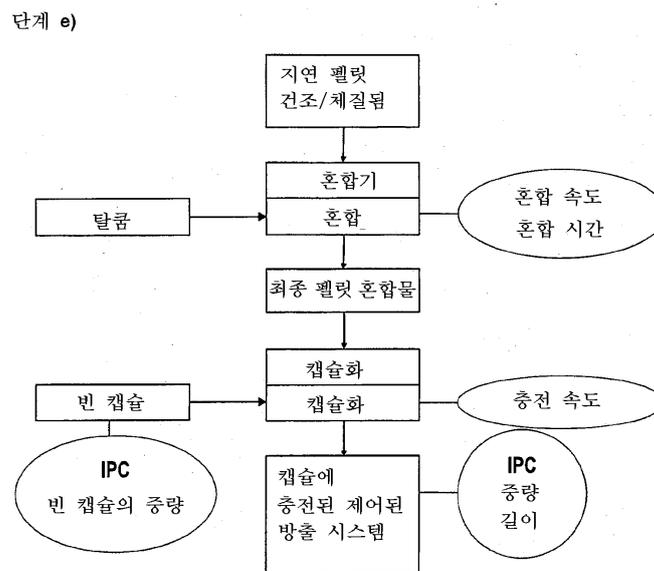
단계 c)



도면17



도면18



도면19

