

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ A61K 9/14 A61K 9/22		(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2000년09월01일 10-0264024 2000년05월24일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국	10-1997-0704570 1997년07월02일 1997년07월02일 PCT/US 96/17991 1996년11월04일 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 EA EURASIAN특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기스 카자흐스탄 몰도바 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 포르투갈 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 아이슬란드 일본 북한 대한민국 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽골 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자	특 1998-0700853 1998년04월30일 WO 97/16172 1997년05월09일
(30) 우선권주장	8/553,008 1995년11월03일 미국(US)		
(73) 특허권자	에드워드 멘델 컴퍼니 인코포레이티드 존 브이. 텔리. 주니어		
(72) 발명자	미합중국 뉴욕주 12563 패터슨 루트 22-2981 바이첼 아난드 알 미합중국 뉴욕 12590 웨핑거 폴스 켄델 드라이브 5 맥콜 트로이 더블유 미합중국 코네티컷 06776 뉴 밀포드 설리반 팜 4		
(74) 대리인	홍병의		

심사관 : 윤경애

(54) 서방성 제형(알부테롤)

요약

본 발명에 의해 지속방출성 약제 제형 및 그의 제조방법 및 이용방법이 제공된다. 상기 지속방출성 약제 제형은 겔화제, 불활성 약제 희석제, 선택적으로 소수성 물질 및/또는 소수성 코팅체를 포함하는 지속방출성 부형제 및 지속방출성 경구 투여용 약물을 포함한다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

서방성 제형 (알부테롤)

[기술분야]

본 발명은 광범위한 치료활성 약물들과 혼합되고 경구 투여를 위해 서방성고형 용량 형태(solid dosage forms)로 만들어질 수 있는 서방성 제형에 관한 것이다.

[배경기술]

서방성 제품들의 이점은 제약학 분야에 잘 알려져 있는데, 투약 횟수를 줄임으로써 환자의 순응(compliance)을 향상시킴과 동시에 비교적 긴 기간 동안 약물의 바람직한 혈중 농도를 유지할 수 있는 능력을 포함한다. 이러한 이점들은 매우 다양한 방법들에 의해 달성되어 왔다. 예를 들어, 여러 가지 히드로겔(hydrogel)들이 서방성 약물 용도로 기술되어 왔는데, 이들 중 일부는 합성된 것이지만, 대부분은 반-합성(semi-synthetic)된 것이거나 또는 천연의 것이다. 소수는 합성 및 비-합성 물질을 모두 포함한다. 그러나, 일부의 시스템들은 특수한 공정 및 제조 설비를 필요로 하고, 더욱이 이들 시스템들 중 일부는 가변적인 약물 방출(variable drug release)을 일으키기 쉽다.

경구용 서방성 전달 시스템(oral controlled release delivery systems)들은 방출속도 및 거동을 생리적 및 시간치료적(chronotherapeutic)요구에 맞출 수 있도록 개량가능한 것(adaptable)이어야만 한다. 본원에 전문이 참고자료로 첨부된 미합중국특허 제 4,994,276호, 제 5,128,143호 및 제 5,135,757호에는, 서로 상승작용을 나타낼 수 있는 혼종분산 다당류(synergistic combination of heterodisperse polysaccharides)의 복합(예컨대, 크산탄 검과 같은 혼종다당류(heteropolysaccharide)와 로커스트 콩 검과 같은 수성 환경에서 혼종다당류를 가교시킬 수 있는 다당류 검)으로 구성된 서방성 부형제가 약물 및 운활제의 첨가후 직접압축(즉, 건식과립화), 습식과립화 또는 이 두가지의 결합에 의해 경구용 고형 용량 형태로 가공될 수 있다고 보고되어 있다. 여기서 제형으로 부터의 약물의 방출은 0-차(zero-order) 또는 1-차 메카니즘에 따라 진행된다.

미합중국특허 제 4,994,276호, 제 5,128,143호 및 제 5,135,757호에 개시된 서방성 부형제들은 본 발명의 양수인인 뉴욕 패터슨 소재의 에드워드 멘델 컴퍼니 리미티드로부터 TIMERx[®] 라는 상표명하에 구매할 수 있다.

유럽 특허 제 24670 B는 서방성 담체가 15-50 중량부의 디메틸실록산, 30-100 중량부의 규산, 30-100 중량부의 만난 또는 갈락탄 또는 이들의 혼합물, 50-150 중량부의 크산탄 및 5-75 중량부의 미분화된 해초의 혼합물을 포함하는 제형을 제외하고, 크산탄 검이 제형의 약 7.5 내지 약 28중량%를 구성하는 크산탄 검을 포함하는 서방성 약제 제형을 기술하고 있다.

그러나, 현재까지 활성 약물에 대해 향상된 서방성 특성을 제공할 만큼 적정 비율의 크산탄 검과 같은 동종다당류(homopolysaccharide), 로커스트 콩 검과 같은 혼종다당류와 불활성 희석제 및 제약학상 허용가능한 소수성 물질의 신규하고 예상치 못했던 화합(combination)을 제공하는 서방성 제형에 대한 교시는 없었다.

[발명의 목적 및 개요]

따라서 본 발명의 하나의 목적은 치료 활성 약물의 서방성 제형을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 치료 활성 약물의 서방성 제형의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 활성 약물의 일정한 방출속도를 제공하는, 치료 활성 약물의 지속방출성 경구용 고형 용량 형태의 제조에 이용될 수 있는 서방성 부형제를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 알부테롤과 같은 유효량의 기관지확장제와 결합될 때, 과량의 초기 방출 없이 예컨대, 12시간 또는 24시간 동안 약물의 치료상 유효한 혈중농도를 제공할 정도의 그 약물의 지속적인 방출을 제공하는데 적합하고, 방출 운동학(release kinetics)이 환자의 위장관내의 내용물에 의해 영향을 받지 않도록 하는 서방성 부형제를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 서방성 형태의 활성 약물로 환자를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

상술한 본 발명의 목적과 기타의 목적들은 본 발명에 의해 달성되는데, 본 발명은 부분적으로 치료유효량의 활성 약물과 겔화제(gelling agent) 및 동종다당류, 이질다당류와 같은 팽윤제(swelling agent), 불활성 희석제를 함유하는 서방성 부형제를 포함하는 서방성 제형에 관계한다.

본 발명의 특정한 바람직한 실시양태에 있어서, 혼종다당류 검 대 동종다당류 검의 비율은 약 1:3 부터 약 3:1까지이다. 더욱 바람직하게, 상기 비율은 약 1:1이다. 바람직하게, 혼종다당류 검은 크산탄 검을 포함하고 동종다당류 검은 로커스트 콩 검을 포함한다.

본 발명은 사람 환자에게 치료효과를 부여하는데 필요한 양의 알부테롤 또는 그의 염들 또는 유도체들의 지속방출성 경구용 고형 용량 형태(sustained release oral dosage form)에도 관계한다. 알부테롤은 예컨대, 전체 제형의 약 2 내지 약 50중량% 범위, 바람직하게는 약 1 내지 약 10중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 6중량%의 양으로 존재한다.

용량 형태는 불활성 희석제 대 겔화제의 비율이 약 1:8 내지 약 8:1이 되도록 불활성 약제 희석제를 포함한다. 바람직하게, 희석제는 제약학상 허용가능한 당류(saccharide), 다가 알콜, 예비-제조 직접압축 희석제(pre-manufactured direct compression diluent), 및 전술한 것들중의 임의의 것의 혼합물들로 구성되는 그룹으로 부터 선택된다. 희석제는 수크로오스, 맥스트로오스, 락토오스, 미결정성 셀룰로오스, 프럭토오스, 크실리톨, 소르비톨, 전분 및 이들의 혼합물과 같은 당류일 수도 있다.

용량 형태는 제약학상 허용가능한 소수성 물질(hydrophobic material)을 선택적으로 포함한다. 어떠한 제약학상 허용가능한 소수성 물질이라도 적절하게 이용될 수 있다. 적합한 소수성 물질은 카르복시메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 아크릴 및 메타크릴 산 에스테르의 공중합체, 왁스, 셀락, 제인, 수소화 식물성유(hydrogenated vegetable oils) 및 전술한 것들의 임의의 혼합물들을 포함한다. 바람직하게, 소수성 물질은 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르 및 에틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 알킬셀룰로오스로부터 선택된다. 소수성 물질은 환경 유체(environmental fluid)에 노출될 때 겔화제의 수화를 느리게 하는데 효과적인 양으로 용량 형태내에 포함될 수 있다.

소수성 물질은 바람직하게 고형 용량 형태의 약 1 내지 약 90중량% 범위의 양으로 존재하고, 고형 용량 형태의 약 25 내지 약 50중량% 범위의 양으로 존재할 수도 있다.

약물은 경구 투여용 서방성 형태가 바람직한 어떠한 약물이라도 가능하다. 바람직하게, 제형은 제약학상 유효한 양의 알부테롤 또는 그의 염들 또는 유도체들을 포함하도록 제조된다.

서방성 고형 용량 형태는 과립 형태 및 유효 도스의 함유된 치료 활성 약물을 제공하는 충분한 양의 과립들을 포함하는 젤라틴 캡슐내에 담지된 과립 형태와 같은 정제를 포함하는 임의의 종래의 경구 투여용 용량 형태로 제조될 수 있다. 정제 용량 형태(tablet dosage form)의 경우에, 정제의 표면의 적어도 일부는 소수성 물질에 의해 약 1 내지 약 20중량% 중량 증가되도록 선택적으로 코팅될 수 있다. 더욱이, 과립

용량 형태(*granular dosage form*)는 소수성 물질에 의해 약 1 내지 약 20중량% 중량 증가되도록 선택적으로 코팅될 수 있다. 소수성 물질은 예컨대, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르 및 알킬셀룰로오스로부터 선택될 수 있다. 소수성 물질은 정제화 공정 이전에, 정제화 공정 도중에 또는 그 다음에 선택적으로 적용될 수 있다. 또한, 활성 약물의 초기 방출이 필요한 경우에는, 코팅체는 활성 약물의 총량의 약 10 내지 약 40%를 속방성 외층(*quick release external layer*)내에 포함하도록 제형화될 수 있다.

본 발명은 환자의 치료에 유효한 양의 활성 약물을 12시간부터 약 24시간동안 제공하는 상술한 바와 같은 서방성 고품 용량 형태의 제조방법에도 관계한다. 상기 방법은 혼종다당류 검과 환경 유체에 노출될 때, 이러한 혼종다당류 검을 가교시킬 수 있는 동종다당류 검을 포함하되, 상기 혼종다당류 검 대 상기 동종다당류 검의 비율이 약 1:3부터 약 3:1까지인 약 10부터 약 99중량%의 겔화제 및 약 0중량%부터 약 89중량%까지의 불활성 약제 희석제 및 선택적으로 약 1중량%부터 약 90중량%까지의 제약학상 허용가능한 소수성 물질을 포함하는 지속방출성부형제를 제조하는 단계; 및 겔 매트릭스가 형성되도록 약물 대 겔화제의 비율이 약 1:3부터 약 1:8인 최종 제품을 제공하기 위해 유효량의 약물을 첨가하는 단계를 포함한다.

첨가되는 약물은 바람직하게 예컨대, 전체 제형의 약 2중량% 내지 약 50중량%, 바람직하게 약 1중량%부터 약 10중량%까지, 더욱 바람직하게는 약 1중량%부터 약 6중량%까지의 범위내의 양의 알부테를 또는 그의 염 또는 유도체들이다.

지속방출성 부형제의 겔과 혼합물은 약 10중량%부터 약 75중량%의 겔화제, 약 0중량%부터 약 90중량%의 소수성 물질 및 약 30중량%부터 약 75중량%의 불활성 희석제를 포함한다. 이어서, 용량 형태는 정제화되거나, 제약학상 허용가능한 소수성 물질과 함께 과립화되거나 또는 젤라틴 캡슐내에 담지된다. 선택적으로 정제는 약 1%부터 약 20%까지 중량 증가되도록 소수성 코팅체에 의해 코팅될 수 있다.

바람직하게, 약물은 적어도 24시간 동안 상기 약물의 치료상 유효한 혈중농도를 제공하는데 효과적인 양의 알부테를 또는 그의 염 또는 유도체이다.

본 발명은 지속방출성 알부테를 정제를 환자에게 경구 투여하여, 적어도 약 2시간동안 약물의 치료 유효 혈중농도를 제공하는 단계를 포함하는 환자의 치료방법에도 추가로 관계한다.

본 발명의 목적상 “지속방출성 (*sustained release*)” 이란 약물의 치료상 유효한 혈중농도(독성 농도 미만)가 예컨대, 24시간 용량 형태를 제공하는 것과 같이, 긴 기간에 걸쳐 유지되도록 하는 느린 속도로 치료활성 약물이 제형으로 부터 방출되는 것을 의미한다.

본 발명의 목적상 “환경 유체 (*environmental fluid*)” 는 예컨대 생체외 용해 시험에 이용되는 것과 같은 수용체 또는 위장관액을 포함한다.

하나의 양상에 있어서, 본 발명은 특수한 약력학 특성을 갖는 제형을 제공한다. 따라서, 간단히 예를 들어 설명하면, 본 발명은 환자에게 경구투여될 때, 약 89부터 약 150(*ng-hours/ml*) 또는 심지어 약 112부터 약 129(*ng-hours/ml*)까지 범위의 무한대 까지 측정된 곡선하부면적(*area under the curve-calculated to infinity; “AUC ∞ ”*)을 갖는 약물 혈장농도-시간 곡선을 제공하는, 경구 투여에 적합한 제형을 제공한다. 더욱이, 본 발명의 제형은 예컨대, 약 57부터 약 157(*ng-hours/ml*)(단식 환자) 또는 약 75부터 약 162(*ng-hours/ml*)까지 (급식 환자)의 범위의 *AUC ∞* 를 제공할 수 있다.

또한, 예를 들어, 약 7*ng/ml*까지 범위의 평균최고혈장농도(*C_{max}*)가 제공된다. 더욱이, 본 발명의 제형은 예컨대, 약 4.5*ng/ml*부터 약 19*ng/ml*까지 (단식 환자), 또는 약 6*ng/ml*부터 약 16*ng/ml*까지 (급식 환자) 범위의 평균최고혈장농도(*C_{max}*)를 제공할 수 있다.

다른 실시예에 있어서, 약 3시간 부터 약 10시간 까지 또는 약 3.5시간 부터 약 8시간 까지 범위의 평균 최고혈장농도까지의 시간(*T_{max}*)이 제공된다. 더욱이, 본 발명에 따른 제형은 예컨대, 약 3시간 부터 약 6시간 까지(단식 환자) 또는 약 3시간 부터 약 8시간 까지 (급식 환자) 범위의 *T_{max}*를 제공할 수 있다.

다른 실시예에 있어서, 본 발명에 따른 제형은 예컨대, 약 0.50부터 약 0.70까지 범위의 *AUC ∞* (단식 환자) 대 *AUC ∞* (급식 환자)의 비율을 제공한다.

추가로, 본 발명의 제형은 예를 들어, 약 0.90부터 약 1.10까지의 *C_{max}*(단식 환자)/*C_{max}*(급식 환자) 범위를 제공한다.

[도면의 간단한 설명]

제1도는 50rpm으로 교반하면서 위 통과를 모의하기 위하여 pH를 변화시키면서 행한 타입 II 용해시험에 의해 수득된, 표 14 및 표 15(실시예 10)에 따라 제형화된 정제를 포함하는 알부테를의 용해 거동을 도시한 도면이다.

제2도는 15rpm으로 교반하면서 위 통과를 모의하기 위하여 pH를 변화시키면서 행한 타입 III 용해시험에 의해 수득된, 표 14 및 표 15(실시예 10)에 따라 제형화된 정제를 포함하는 알부테를의 용해 거동을 도시한 도면이다.

제3도는 표 14 및 표 15(실시예 10)에 따라 제형화된 정제를 포함하는 알부테를의 섭취에 의해 제공되는 알부테를 혈장 거동을 도시한 것이다; ●는 급식된 개체에서의 혈장 거동의 곡선을 나타내고, ○는 단식된 개체에서의 혈장 거동 곡선을 도시한 것이다.

[발명의 상세한 설명]

본원에 참고자료로 전문이 첨부된 미합중국특허 제 4,994,276호, 동 5,128,143, 및 동 5,135,757호에 본도된 바와 같이, 혼종분산 부형제(*heterodisperse excipient*)는 예컨대, 각자 단독으로 있을 경우에 예상되는 것 보다 점성이 강하고 수화가 빨리 진행되어 그 결과 겔이 더 빨리 형성되고 (*faster-forming*) 더 단단하게 되는, 두 가지 이상의 다당류 검들의 복합과 같은 서로 상승작용을 나타내는 혼종- 및 동종-다

당류들의 겔화제를 포함한다.

본 발명에서는, 겔화제 (혼종분산 다당류, 예컨대, 크산탄 검 및 로커스트 콩 검)만을 포함하는 지속방출성 부형제가 제형이 수용액 또는 위장관액과 같은 이용환경에 노출될 때, 12시간 또는 24시간 제형을 제공하는 활성 약물의 적당한 지속방출성을 제공하는데 충분하지 않을 수 있다는 것이 밝혀졌다.

특정한 실시양태에 있어서, 본 발명은 지속방출성 부형제와 약물을 혼합하여 정제화하기 이전에 지속방출성 부형제를 제약학적 허용가능한 소수성 물질의 용액 또는 분산액으로 과립화함으로써 약물이 장기간, 예컨대 약 12시간 부터 약 24시간 까지의 장기간 동안 치료상 유효한 혈중농도를 제공할 수 있다는 놀라운 발견에 관계한다. 소수성 물질은 지속방출성 부형제의 약 0중량%부터 약 90중량%까지의 범위로 존재하고, 바람직한 실시양태에서는 지속방출성 부형제의 약 1중량%부터 약 20중량%까지의 범위로 존재하거나 또는 지속방출성 부형제의 약 25중량%부터 약 75중량%까지의 범위로 존재한다.

지속방출성 부형제는 알킬셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르와 같은 제약학적 허용가능한 소수성 물질과 함께 과립화될 수 있다. 특히, 소수성 물질은 카르복시메틸셀룰로오스("CMC"), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트("CAP"), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트("HPMCP"), 또는 폴리비닐아세테이트 프탈레이트("PVAP")와 같은 폴리비닐 아세테이트 중합체일 수 있다.

본 발명의 특정한 바람직한 실시양태에 있어서, 지속방출성 부형제는 겔화제와 불활성 희석제(inert diluent)를 혼합함으로써 제조된다. 겔화제는 바람직하게 지속방출성 부형제의 약 10중량% 부터 약 75중량% 까지의 범위로 존재한다. 이어서 혼합물은 친수성 매트릭스를 파괴하지 않으면서 겔화제의 수화를 느리게 하는데 유효한 양의 소수성 물질의 용액 또는 분산액에 의해 과립화된다. 그 다음으로, 약물이 첨가되고 그 결과 혼합물이 정제화된다.

본 발명의 다른 바람직한 실시양태에 있어서, 상술한 바와 같이 하여 제조된 정제들은 이어서 약 1중량% 부터 약 20중량% 까지 중량 증가되도록 소수성 물질에 의해 코팅된다. 소수성 물질은 예를 들어, 에틸셀룰로오스의 수분산액 (예컨대, FMC에 의해 시판되는 Aquacoat[®] 또는 Colorcon에 의해 시판되는 Surelease[®])과 같은 알킬셀룰로오스일 수 있다.

본원에서 이용될 때, "혼종다당류(heteropolysaccharides)" 라는 용어는 2가지 이상의 당 단위를 포함하는 수용성 다당류로서, 분지상 또는 나선형 배열을 가지며 탁월한 수-위킹(water-wicking) 특성 및 강한 점도증가 특성을 갖는 수용성 다당류로 정의된다.

특히 바람직한 혼종다당류는 고분자량($> 10^6$) 혼종다당류인 크산탄 검이다. 다른 바람직한 혼종다당류는 탈아실화 크산탄 검, 카르복시메틸 에테르, 및 프로필렌 글리콜 에스테르와 같은 크산탄 검의 유도체들을 포함한다.

혼종다당류를 가교시킬 수 있는 본 발명에서 이용된 동종다당류 검들은 갈락토만난, 즉, 만노오스 및 갈락토오스만으로 구성된 다당류를 포함한다. 높은 비율의 비치환 만노오스 부위(region)들을 포함하는 갈락토만난들은 혼종다당류와 더 많은 상호작용을 하는 것으로 밝혀졌다. 만노오스 대 갈락토오스의 비율이 높은 로커스트 콩 검은 구아(guar) 및 히드록시프로필 구아와 같은 다른 갈락토만난들에 비해 특히 바람직하다.

본 발명의 제형들의 서방성 특성은 혼종분산 다당류 물질의 약 20중량% 부터 약 80중량% 이상의 양의 혼종다당류 검이 허용가능한 서방성 제품을 제공하기는 하지만, 혼종다당류 검 대 동종다당류 물질의 비율이 약 1:1 내지일 때 최적화될 수 있다. 수용액에 노출될 때 상승작용을 나타내는 것으로 알려진 어떠한 동종다당류 검들이라도 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 본 발명의 검 복합(gum combination)과 관련하여 존재하는 상승작용의 유형은 두 가지 동종 또는 혼종 다당류들 사이에서도 일어날 수 있다. 본 발명에서 이용가능한 다른 허용가능한 겔화제들은 당업계에서 잘 알려져 있는 겔화제들을 포함한다. 예로는 알진산염, 카라게닌(carrageenan), 펙틴, 구아 검, 크산탄 검과 같은 식물성 검들, 변형 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 및 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 물질들을 포함한다. 이러한 리스트는 배타적인 의미를 갖는 것은 아니다.

다른 동종다당류 검들을 포함하거나 포함하지 않는 크산탄 검과 로커스트 콩 검의 복합은 특히 바람직한 겔화제이다. 크산탄 검과 같은 본 발명의 부형제들을 포함하는 특정 성분들의 화학은 부형제들이 약물의 용해도에 실질적으로 영향을 받지 않고 마찬가지로 위장관액의 길이에 따른 pH의 변화에도 영향을 받지 않는 자가-완충제(self-buffering agent)로 생각되는 것이다.

지속방출성 부형제의 불활성 약제 희석제 (즉, 충전제(filler))는 바람직하게 단당류, 이당류, 또는 다가 알코올을 포함하는 제약학적 허용가능한 당류, 예비-제조된 직접압축 희석제 및/또는 전술한 것들의 임의의 혼합물을 포함한다. 적합한 불활성 충전제들의 예들은 수크로오스, 덱스트로오스, 락토오스, 미결정성 셀룰로오스, 프락토오스, 크실리톨, 소르비톨, 전분, 이들의 혼합물 등을 포함한다. 그러나, 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스 또는 이들의 혼합물과 같은 가용성 약제 충전제(soluble pharmaceutical filler)가 이용되는 것이 바람직하다. 만약 혼합물이 습식과립화 단계를 거치지 않고 제조되고 최종 제품이 정제화되어야만 한다면, 불활성 희석제의 일부 또는 전부가 예비-제조된 직접압축 희석제를 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 직접압축 희석제들은 제약학 분야에서 광범위하게 이용되고 있으며, 다수의 판매원으로 부터 구매할 수 있다. 이러한 예비-제조된 직접압축 부형제들의 예로는 Emcoel[®] (미결정성 셀룰로오스, N.F.), Emdex[®] (덱스트레이트, N.F.), 및 Tab-Fine[®] (수크로오스, 프락토오스, 및 덱스트로오스를 포함하는 다수의 직접압축 당들)를 들 수 있는데, 이들은 모두 뉴욕, 패터슨 소재의 에드워드 멘델 컴퍼니 리미티드로 부터 구매할 수 있다. 다른 직접압축 희석제들은 뉴욕 07083, 유니온 소재의 셰필드 케미컬의 무수 락토오스 (락토오스, N.F., 무수직접 정제화); 독일 프랑크푸르트(마인) D-600 소재의 디구사(Degussa)의 Elcems[®] G-250 (분말상 셀룰로오스, N.F.); 아이오와 52761, 머스캐틴 소재의 그레인 프로세싱 코퍼레이션의 Maltrin[®] (응집된 말토덱스트린); NY 10022, 뉴욕 5번가 645소재의 로켓트 코퍼레이

션으로 부더의 Neosorb 60[®] (소르비톨, N.F. 직접 압축); NJ 08110, 펜사우켄 소재의, 인그레디언트 테크놀러지 인코퍼레이티드로 부더의 Nu-Tab[®] (압축가능한 당, N.F.); NY 10020, 뉴욕 소재의 GAF 코퍼레이션으로 부더의 Polyplasdne XL[®] (크로스포비돈, N.F., 가교 폴리비닐피롤리돈); NJ 07424, 리틀폴스 소재의 제네리켄 코퍼레이션으로 부더의 Primojel[®] (소듐 스타치 그릴콜레이트, N.F., 카르복시메틸 전분); NY 10512, 카멜 소재의 에드워드 멘델 컴퍼니로 부더의 Solika Flocc[®] (셀룰로오스 플록); 위스콘신 53913, 배러부 소재의 퍼모스트 웨이 프러덕츠 및 네덜란드, 페겔 소재의 DMV 코퍼레이션으로 부더의 Fast-Flo Lactose[®] (락토오스, N.F., 분무 건조); 펜실베이니아 19486, 웨스트 포인트 소재의 컬러콘 인코퍼레이티드로 부더의 Sta-Rx 1500[®] (전분 1500) (에비젤라틴화 전분, N.F., 압축가능)을 포함한다. 그러나, 락토오스, 수크로오스, 또는 이들의 혼합물과 같은 가용성 약제 충전제가 이용되는 것이 바람직하다.

본 발명의 특정한 실시양태에 있어서, 지속방출성 부형제는 약 10중량% 부터 99중량% 까지의 혼종다당류 검 및 동종다당류 검을 포함하는 겔화제와 약 0중량% 부터 약 89중량% 까지의 불활성 약제 희석제를 포함한다. 다른 실시양태에 있어서, 지속방출성 부형제는 약 10중량% 부터 약 75중량% 까지의 겔화제와 약 30중량% 부터 약 75중량% 까지의 불활성 희석제를 포함한다. 또 다른 실시양태에 있어서, 지속방출성 부형제는 약 30중량% 부터 약 75중량% 까지의 겔화제와 약 15중량% 부터 약 65중량% 까지의 불활성 희석제를 포함한다.

본 발명의 지속방출성 부형제는 소수성 매트릭스를 파괴하지 않으면서 검들의 수화를 느리게 하는 소수성 물질의 혼입에 의해 추가로 변형될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에 있어서 이것은 약물의 혼입 이전에 지속방출성 부형제를 소수성 물질의 용액 또는 분산액으로 과립화함으로써 달성될 수 있다. 소수성 물질은 카르복시메틸셀룰로오스 ("CMC")와 같은 에틸셀룰로오스와 같은 알킬셀룰로오스, 다른 소수성 셀룰로오스 물질, 아크릴 및/또는 메타크릴 에스테르 중합체, 아크릴 및 메타크릴 에스테르의 공중합체, 제인, 왁스, 기타의 소수성 셀룰로오스 물질, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 ("CAP"), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 ("HPMCP"), 또는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 ("PVAP")와 같은 폴리비닐 아세테이트 중합체, 수소첨가 식물성유 및 당업자들에게 공지되어 있는 임의의 다른 제약학상 허용가능한 소수성 물질들로부터 선택될 수 있다. 지속방출성 부형제에 혼입되는 소수성 물질의 양은 환경 유체에 노출시 형성된 친수성 매트릭스를 파괴하지 않으면서 검들의 수화를 느리게 하는데 효과적인 양이다.

본 발명의 특정한 바람직한 실시양태에 있어서, 소수성 물질은 약 1중량% 부터 약 20중량% 까지의 양으로 지속방출성 매트릭스내에 포함된다. 소수성 물질에 대한 용매는 수성 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합용매일 수 있다.

시판되는 알킬셀룰로오스의 예들은 Aquacoat[®] (FMC로부터 구매가능한 에틸셀룰로오스의 수분산액), Surelease[®] (Colorcon으로부터 구매가능한 에틸셀룰로오스의 수분산액)이다. 소수성 물질로 이용하기에 적합한 시판되는 아크릴 중합체의 예는 Eudragit[®] RS 및 RL (낮은 함량(예컨대, 1:20 또는 1:40)의 4급 암모늄 화합물들을 포함하는 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 공중합체).

일단 본 발명의 지속방출성 부형제가 제조되면, 이어서 제조된 부형제를 고전단 믹서(high shear mixer)와 같은 것에 의해 약물과 혼합할 수 있다. 하나의 실시양태에 있어서, 제형은 성분들, 예컨대, 혼종다당류, 동종다당류, 불활성 충전제, 및 소수성 물질을 건조 혼합(dry blending)함으로써 제조될 수 있고, 선택적으로 계속 혼합하면서 적당량의 물을 첨가하고나서 유동층 건조기(fluid bed dryer)로 건조 과립화(dry granulation)한 후 그 결과로서 수득된 과립 제품을 분쇄함으로써 제조될 수 있다.

매우 다양한 치료 활성제(therapeutically active agents)들이 본 발명과 함께 이용될 수 있다. 본 발명의 조성물에 이용될 수 있는 치료활성제들(예컨대, 약제)은 수용성인 것 부터 불수용성인 것 까지의 용해도가 상이한 여러 가지 약물들을 포함한다. 이러한 치료활성제의 예들은 항히스타민약(예컨대, 다이엔하이드리네이트, 다이펜하이드라민, 클로르페니라민, 및 덱스클로르페니라민 말레이트), 진통제(예컨대, 아스피린, 코데인, 모르핀, 디하이드로모르폰, 옥시코돈 등), 비-스테로이드 소염제(예컨대, 나프록신, 디클로페낙, 인도메타신, 이부프로펜, 숀린락), 진도제(예컨대, 메토클로프라미드), 항간질제(예컨대, 페니토인, 메프로바메이트, 및 니트라제팜), 혈관확장제(예컨대, 니페디핀, 파파베린, 딜티아젬 및 니카르디린), 진해거담제(예컨대, 코데인 포스페이트), 항천식제(예컨대, 테오필린), 제산제, 진경약(예컨대, 아트로핀, 스코폴라민), 당뇨병치료제(예컨대, 인슐린), 이뇨제(예컨대, 에타크린산, 벤드로플루아지드), 혈압상승제(예컨대, 프로프라놀롤, 클로니딘), 혈압강하제(예컨대, 클로니딘, 메틸도파), 기관지확장제(예컨대, 알부테롤), 스테로이드(예컨대, 하이드로코르티손, 트라이암시놀론, 프리드니손), 항생제(예컨대, 테트라사이클린), 항치질약, 최면제, 항정신약, 지사제, 점액용해제, 진정제, 충혈제거제, 완하제, 비타민, 흥분제(페닐프로판올아민과 같은 식욕억제제 포함)를 포함한다. 상기 리스트는 배타적인 의미를 지니는 것은 아니다.

바람직한 실시양태에 있어서, 치료활성제는 도부타민 히드로클로리드, 도파민 히드로클로리드, 에페드린 설페이트, 에피네프린, 펜플루라민 히드로클로리드, 이소에타린, 이소프로테레놀, 메펜데르민 설페이트, 메타프로테레놀 설페이트, 메타라미놀 비타르드레이트, 메톡사민 히드로클로리드, 노르에피네프린 비타르드레이트, 페닐에프린 히드로클로리드, 페닐프로판올아민 히드로클로리드, 슈도에페드린, 리도드린 히드로클로리드, 테르부탈린 설페이트, 테트라히드로졸린 히드로클로리드, 트리프롤리딘 및 슈도에페드린, 크실로메타졸린 히드로클로리드, 이소프로테레놀 및 도부타민은 물론 예를 들어, 테르부탈린, 알부테롤, 이소에타린 피르부테롤 및 비톨테롤(GOODMAN GILMAN'S, THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 8판, 본원에 전문 참고자료로 첨부)을 포함하는 베타2 선택적 아드레날린성 작용약이다.

일반적으로 Chemicals Used in Food Processing (pub 1274, National Academy of Sciences, pages 63-258, 전문이 본원에 참고자료로 첨부)에 기술된 바와 같은 임의의 식품 첨가제 또는 풍미제(flavoring agent)가 이용될 수 있다. 일반적으로 최종 제품은 약 0.1중량% 부터 약 5중량% 까지의 풍미제를 포함할

수 있다.

본 발명의 정제들은 유효량의 착색제 (예컨대, 이산화티탄, F.D. & C. D. & C. 염료; 본원에 전문이 첨부된 Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 5, pp. 857-884 참조), 안정제, 결합제, 향기 조절제, 및 보존제를 포함할 수도 있다.

대안으로, 본 발명의 제형은 제형이 압축되지 않는 다른 응용에 이용될 수 있다. 예를 들어, 과립들을 활성성분과 혼합한 후 수득된 혼합물을 캡슐내에 충전할 수 있다. 과립들은 추가로 일반적인 정제 형태 이외의 형태로 성형될 수 있다. 예를 들어, 과립들과 활성 성분들은 특수한 이용환경 (예컨대, 임플란트)내의 특수한 지역에 “맞도록” 성형될 수 있다. 이러한 모든 용도들은 당업자들에 의해 예상되는 것으로 첨부된 특허청구범위내에 포함되는 것으로 생각된다.

소수성 물질 (예컨대, 소수성 중합체)은 유기용매에 용해되거나 또는 수용액 중에 분산될 수 있다. 이어서, 소수성 물질은 약물/지속방출성 부형제의 과립들을 코팅하는데 이용될 수 있다. 과립은 소수성 코팅체에 의해 약 1% 부터 약 20% 까지 중량증가되도록 코팅될 수 있고, 바람직하게는 약 5% 부터 약 10% 까지 중량 증가되도록 코팅될 수 있다. 이어서 과립체는 바람직하게 건조된다. 그 다음으로, 과립들은 예를 들어, 결과 과립들을 적당한 크기의 정제로 압축하거나, 적당량의 과립들을 펠라틴 캡슐내에 충전하거나 (과립을 압출하거나 하지 않고) 당업자들에게 공지되어 있는 다른 경구용 용량 형태의 제조에 이용함으로써 적당한 경구용 용량 형태로 추가로 제형화될 수 있다. 이러한 실시양태는 제형이 이용환경 내의 유체 예컨대, 생체외(in vitro) 용해 또는 위장관액에 노출될 때, 용해의 초기 단계에서 방출되는 약물의 양을 감소시키는데 특히 유리하다.

칼슘 또는 마그네슘 소프를 포함하는 일반적으로 허용되는 유효량의 약제 운할제가 약물이 첨가될 때 또는 어떠한 경우라도 상기 용량 형태의 압축 이전에 첨가될 부형제의 상술한 성분들에 첨가될 수도 있다. 적당한 운할제의 일례는 고휘용량 형태의 약 0.5중량% 부터 약 3중량% 까지의 스테아르산 마그네슘이다. 특히 바람직한 운할제는 에드워드 멘델 컴퍼니 인코퍼레이티드로부터 Pruv[®] 라는 상표명하에 구매가능한 소듐 스테아릴 푸마레이트, NF이다.

본 발명의 지속방출성 부형제는 상이한 입도 분포의 범위에 대해서 균일한 패킹 특성 (packing characteristics)을 갖고 약물 및 운할제 분말의 첨가후의 직접 압축법에 의해 또는 종래의 습식 과립화에 의해 최종 용량 형태(예컨대, 정제)로 가공될 수 있다.

본 발명에 따라 제조되는 특수한 부형제 시스템의 성질 및 특성들은 동종 및 혼종 다당류 성분들의 혼합체 용해도, 유리전이온도 등의 측면에서의 개개의 특성은 물론 용해 유체-부형제 상호작용(dissolution fluid-excipient interactions)을 변경함에 있어서의 상이한 동종- 및 혼종 다당류들 사이 및 동종 및 혼종 다당류와 불활성 당 성분들 사이의 상승작용에 부분적으로 의존한다.

결합제(즉, 크산탄 검과 로커스트 콩 검의 혼합물)와 불활성 희석제의 복합은 제형화하는 사람이 목적 활성 약물과 선택적인 운할제를 부형제와 혼합하고나서 그 혼합물을 서방성 정제로 압축하지만 하면 되는 즉시 이용할 수 있는 (ready-to-use) 제품을 제공한다. 부형제는 검들을 플레인(즉, 결정성) 수크로오스, 락토오스, 덱스트로오스 등과 과립화하거나 또는 집괴(agglomeration)시켜 제조하는 것이 바람직하기는 하지만, 검들과 압축가능한 수크로오스, 락토오스, 덱스트로오스와 같은 가용성 부형제의 물리적인 혼합물(physical admix)을 포함할 수도 있다. 과립 형태는 그것이 유동 및 압축성 면에서 최적화될 수 있고; 정제화되고, 캡슐로 제형화되고 활성 약물과 펠렛을 형성하도록 압출 및 구상화(spheronized)될 수 있다는 사실을 포함하는 특수한 이점들을 갖는다.

본 발명에 따라 제조된 약제 부형제들은 허용가능한 부형제 제품을 수득하기 위하여 임의의 집괴 기술 (agglomeration technique)에 따라 제조될 수 있다. 건식 과립화 기술에서, 부형제들, 즉, 목적량의 혼종 다당류 검, 동종다당류 검, 및 불활성 희석제는 활성 약물과 혼합된다음 물 또는 다른 용매의 첨가 없이 압축에 의해 정제 등으로 제조된다.

습식과립화 기술에서, 목적량의 혼종다당류 검, 동종다당류 검, 및 불활성 희석제는 서로 혼합된 다음 함습 덩어리(moistened mass)를 만들기 위해 물, 프로필렌글리콜, 글리세롤, 알콜 등과 같은 습윤제가 첨가된다. 그 다음으로, 함습 덩어리는 건조된다. 이어서 건조된 덩어리는 종래의 장치에 의해 과립들로 분쇄된다. 그 결과로 부형제 제품은 즉시 사용할 수 있는 제품이 된다.

지속방출성 부형제는 자유-유동성 (free-flowing)이고 직접압축가능한 것이다. 따라서, 부형제는 치료활성 약물 및 선택적인 운할제 (건식 과립화)와 바람직한 비율로 혼합될 수 있다. 대안으로, 전부 또는 일부의 부형제는 활성약물과 습식 과립화되고나서 정제화된다. 제조될 최종 제품이 정제인 경우에, 균일한 배치의 정제를 만들기엔 충분한 양의 전체 혼합물은 이어서 보통 생산 규모 타정기에 의해 보통의 압축 압력, 즉, 2000-1600 lbs/sq in로 정제화된다. 그러나, 혼합물은 위장관액에 노출될 때 그의 수화가 곤란할 정도로 압축되어서는 안된다.

직접 압축법의 정제 제조 방법으로서의 취약점들 중 한가지는 정제의 크기이다. 활성성분(약물)의 양이 많을 경우, 약제는 더욱 컴팩트한 정제를 수득하기 위해 활성성분과 다른 부형제들을 습식과립화하는 방법을 선택할 수 있다. 습식과립화 공정이 어느 정도 정제의 목적 물리적 특성에 기여하기 때문에, 대개 습식과립화에서 필요로 하는 충전제/결합제 또는 부형제들의 양은 직접압축법에서 요구되는 양 보다 적다.

원형 정제의 평균 정제 크기는 바람직하게 약 300mg 내지 750mg이고 캡슐형 정제의 경우는 약 750mg 내지 1000mg이다.

본 발명의 과립화된 부형제의 평균입도는 약 50 마이크론 부터 약 400 마이크론 까지의 범위이고, 바람직하게는 약 185 마이크론 부터 약 265 마이크론 까지의 범위이다. 과립들의 입도는 엄밀하게 중요한 것은 아니고, 중요한 파라미터는 과립들의 평균입도가 제약학적 허용가능한 정제들을 형성하는 직접압축가능한 부형제를 형성시킬 수 있어야 한다는 것이다. 본 발명의 과립의 바람직한 탭(tap) 및 용적밀도는 보통 약

0.3g/ml부터 약 0.8g/ml이고, 평균밀도는 약 0.5g/ml 부터 약 0.7g/ml까지이다. 최선의 결과를 위해서는, 본 발명의 과립들에 의해 형성된 정제들은 약 6kg부터 약 8kg까지의 경도이다. 본 발명에 따라 제조된 과립들의 평균유량(average flow)은 약 25g/sec 부터 약 40g/sec까지이다. 회전 타정기에 의해 압축된 정제들은 불활성 당류 성분에 의존하지 않는 강도 거동을 구비하는 것으로 발견되었다. 정제 표면들의 주사전자현미경 사진은 정제 표면 및 분쇄 표면 양쪽에서 압축(compaction)시 광범위한 플라스틱 변형이 일어난다는 증거 및 표면구멍(surface pores)들을 통해서 초기 용매가 유입되고 용액이 유출될 수 있다는 증거도 제시해준다.

본 발명의 특정한 실시양태에 있어서, 정제는 소수성 중합체와 같은 충분한 양의 소수성 물질에 의해 코팅되어, 제형이 12시간 또는 24시간 제형이 수득되도록 하는 약물의 방출을 제공할 수 있게 한다. 정제 코팅체에 포함된 소수성 물질은 선택적으로 지속방출성 부형제와 함께 과립화된 소수성 물질과 동일 또는 상이한 물질일 수 있다.

본 발명의 다른 실시양태에 있어서, 정제 코팅체는 소수성 코팅체에 부가하여 또는 그 대신에 장용 코팅 물질(enteric coating material)을 포함할 수 있다. 적당한 장용 중합체들의 예들은 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 셀락, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 및 전술한 것들의 임의의 혼합물을 포함한다. 적합한 시판중인 장용물질의 일례는 Eudragit™ L 100-555라는 상표명하에 판매되는 것이다.

다른 실시양태에 있어서, 용량 형태는 상술한 코팅체들에 부가하여 또는 그 대신에 친수성 코팅체에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 친수성 코팅체로 이용될 수 있는 적당한 코팅 물질의 일례는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (예컨대, Opadry®), Colorcon, West Point, Pennsylvania로 부터 구매 가능)이다.

상기 코팅체들은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자들에게 알려져 있는 모든 약제학상 허용가능한 방법으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 하나의 실시양태에 있어서, 코팅체는 유동층(fluidized bed)을 통해서 또는 코팅 팬(coating pan)에 의해 적용된다. 예를 들어, 코팅된 정제들은, 예컨대, 약 60~70°C에서 약 3-4시간 동안 코팅 팬을 이용하여 건조될 수 있다. 소수성 물질 또는 장용 코팅체용 용매는 유기 용매, 수성 용매 또는 유기 용매와 수성 용매의 혼합물일 수 있다. 유기 용매는, 예를 들어, 수분을 포함하거나 포함하지 않는 이소프로필 알콜, 에탄올 등일 수 있다.

본 발명의 추가의 실시양태에 있어서, 지지 플랫폼(support platform)이 본 발명에 따라 제조된 정제에 적용된다. 적합한 지지 플랫폼은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자들에게 잘 알려져 있다. 적합한 지지 플랫폼의 일례는 전문이 본원에 참고자료로 첨부된 미합중국특허 제 4,839,177호에 기술되어 있다. 이 특허에서 지지 플랫폼은 부분적으로 정제를 코팅하고 수성 액체에 대해 불용성인 중합체 재료로 구성된다. 상기 플랫폼은, 예를 들어, 치료 활성 약물의 이송 중에 불투과 특성을 유지하도록 설계될 수 있다. 지지 플랫폼은, 예컨대, 정제 표면의 일부에 대해 압축코팅(compression coating)을 하거나, 정제 표면의 전부 또는 일부 상에 지지 플랫폼을 구성하는 폴리머 물질을 분무코팅하거나 또는 정제를 소수성 물질의 용액에 침지시킴으로써 정제에 적용될 수 있다.

지지 플랫폼은, 예컨대, 압축법(compression)에 의해 적용되는 경우에는 약 2mm의 두께를 가질 수 있고, 분무-코팅(spray-coating) 또는 침지-코팅(immersion-coating)을 통해서 적용되는 경우에는 약 10 μm의 두께를 가질 수 있다. 일반적으로, 정제에 소수성 물질 또는 장용 코팅체가 적용되는 본 발명의 실시양태에서, 정제는 약 1% 부터 약 20% 까지의 중량 증가(weight gain)되도록 코팅되고, 특정한 실시양태에서는 바람직하게 약 5% 부터 약 10% 까지의 중량 증가로 코팅된다.

본 발명의 소수성 코팅체 및 지지 플랫폼에 이용가능한 재료는 아크릴산의 유도체들(아크릴산, 메타크릴산, 및 이들의 공중합체의 에스테르와 같은) 셀룰로오스, 및 이들의 유도체들 (에틸셀룰로오스 등), 폴리비닐알콜 등을 포함한다.

본 발명의 특정한 실시양태에 있어서, 정제 코어(tablet core)는 소수성 코팅체 또는 장용 코팅체 중 하나에 또는 정제 코어의 외표면 상에 코팅되거나 (소수성 또는 장용 코팅체를 포함하지 않는) 또는 제2코팅층으로 소수성 또는 장용 코팅체 물질을 포함하는 베이스 코팅체의 표면에 코팅된 부가적인 오버코트내에 포함된 추가 도스의 약물을 포함한다. 이것은, 예를 들어, 치료활성제의 로딩 도스(loading dose)가 제형이 위액에 처음 노출 될 때 활성제의 치료상 유효한 혈중농도를 제공하는 것이 요구되는 경우에 바람직하다. 코팅층에 포함된 약물의 로딩 도스는, 예를 들어, 제형 내에 포함된 약물 총량의 약 10% 부터 약 40% 까지일 수 있다.

[알부테롤 서방성 제형]

더욱 바람직한 실시양태에 있어서, 치료 활성제는 알부테롤, 또는 그의 염 또는 유도체 (예컨대, 알부테롤 설페이트)이다. 알부테롤 설페이트는 베타2-선택성 아드레날린성 작용약(beta2-selective adrenergic agonist)으로 가역적인 폐색성기도 질병을 앓는 환자의 기관지경련 완화를 위해 적용된다. 환자 순응(patient compliance) 및 고르게 유지되는 활성 약물의 혈중농도는 이러한 환자에 있어서 기관지경련 증상을 효과적으로 억제하는데 중요하다. 인체에서 알부테롤 설페이트의 반감기는 단지 5시간뿐이다. 따라서, 알부테롤의 지속적인 전달을 위한 서방성 형태는 일당 투약 횟수를 줄임으로써 환자의 순응을 향상시키고 또한 이러한 치료를 필요로 하는 환자에 있어서 보다 일정한 알부테롤의 혈중농도를 제공한다. 알부테롤 서방성 제형은 상승작용을 나타내는 혼종분산 다당류들과 당 성분으로 구성된다. 동종- 및 혼종-다당류 성분들 사이의 상승작용은 여러가지 속도 조절 메카니즘의 조작을 가능하게 한다. 적절한 약물 방출을 달성하기 위해서, 당류는 상호작용의 정도 및 하나의 당 대 다른 당의 비율에 기초하여 최적화되었다.

[제조 (Preparation)]

본 발명의 알부테롤 함유 제형은 예를 들어, 성분들, 예컨대, 혼종다당류, 동종다당류, 불활성 충전제, 및 소수성 물질의 건식 혼합에 이어 계속 혼합하면서 적당량의 수분을 첨가하고, 유동층 건조기로 건식과립화하고나서 그 결과 과립 생성물을 분쇄함으로써 제조된다. 이어서 예컨대, 전체 제형의 약 2 내지 약

50중량%, 바람직하게 전체 제형의 약 1 내지 약 10중량%, 더욱 바람직하게 전체 제형의 약 1 내지 약 6중량% 범위의 양의 알부테를 설페이트는 과립화 제품과 혼합되어 환약, 캐플릿 또는 캡슐로 만들어진다. 어떠한 제형이든간에, 이러한 환약, 캐플릿 또는 캡슐이 각각 유효 치료량의 알부테를 또는 그의 유도체 또는 염을 포함하는 것이 바람직하다. 간단히 예를 들면, 환약, 캐플릿 또는 캡슐은 약 4 내지 약 16mg의 알부테를 유리염기(free base)/유리 염기의 용량 단위(dosage unit)와 동가량(equivalent)의 알부테를 설페이트를 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게, 환약, 캐플릿 또는 캡슐들은 약 8 내지 약 12mg의 유리 염기와 동가량의 알부테를 설페이트를 포함할 수 있다. 간단히 비교하면, 9.6mg의 알부테를 설페이트는 8mg의 유리 염기와 동가량이다. 유효량의 다른 제약학적 허용가능한 알부테를, 또는 그의 유도체 또는 염들이 알부테를 유리 염기에 대해 제공된 중량 범위에 비례하도록 조정된 양으로 이용될 수도 있다.

[용해 시험 (Dissolution Testing)]

pH, 매질, 교반 및 장치의 영향을 측정하기 위해서 시험 제형을 다양한 용매 조건하에서 평가하였다. 용해 시험은 USP 타입 III (VanKel Bio-Dis II) 장치를 이용하여 수행하였다. pH, 교반, 극성, 효소 및 담즙산염(bile salts)의 효과를 평가하였다.

[생체이용률 연구 (Bioavailability Study)]

무작위화, 평형된, 오픈 라벨, 단일 도스, 교차 설계 (randomized, balanced, open label, single dose, crossover design)를 이용하여 알부테를 설페이트 시험 제형의 생체이용률을 평가하기 위한 연구를 행하였다. 연구는 18세와 35세 사이의 12명의 건강한 남성 및 여성 지원자들을 대상으로 행하였다. 혈액 시료는 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 및 25 시간에 채취하였다. 대상들에게 표준적인 고지방 아침 식사를 제공한 “급식” 처리를 제외하고는, 1회 투여량을 투여 후 4시간 경과한 후 표준적인 점심을 제공할 때 까지 음식을 전혀 제공하지 않았다. 각 시점으로부터의 데이터를 이용하여 약물동력학 파라미터들을 도출하였다: AUC_{0-t} , AUC_{∞} 와 같은 혈장농도-시간 곡선 하부면적(area under plasma concentration-time curve; “AUC”), 평균최고혈장농도 (“ C_{max} ”) 및 평균최고혈장농도 까지의 시간 (“ T_{max} ”), 이러한 데이터는 본 발명에 따른 제형이 알부테를 설페이트의 서방성을 제공한다는 것을 입증해주었다.

이하에서 본 발명을 상술한 방법에 기초하여 실시예를 들어 더욱 상세히 설명하나, 하기 실시예들은 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 의미로 해석되어서는 안된다.

[실시예]

[실시예 1-2]

[카르복시메틸셀룰로오스를 포함하는 서방성 제형의 제조 및 그에 대한 용해 시험]

필수량의 크산탄 검, 로커스트 콩 검, 제약학적 허용가능한 소수성 중합체, 및 불활성 희석제를 고속 믹서/제립기(granulator)를 이용하여 2분간 건식혼합(dry blending)하여 지속방출성 부형제를 제조하였다. 초퍼/임펠러를 가동시키면서, 수분을 첨가하여 혼합물을 추가 2분간 과립화하였다. 이어서 과립을 건조중량(“LOD”)이 4%와 7% 사이가 되도록 유동층 건조기로 건조하였다. 이어서 과립을 20 메쉬 스크린을 이용하여 분쇄하였다. 실시예 1-2에서 이용된 지속방출성 부형제의 성분들은 하기 표 1에 나타내었다:

[표 1]

소수성 중합체는 카르복시메틸셀룰로오스(“CMC”)이다.

성분	실시예 1	실시예 2
1. 크산탄 검	10%	10%
2. 로커스트 콩 검	10	10
3. CMC	10	30
4. 맥스트로오스	70	50
5. 수분	23*	23*

* 처리과정 중에 제거됨

다음으로, 상기와 같이 하여 제조된 지속방출성 부형제를 목적량의 약물(이하의 실시예에서 약물은 알부테를 설페이트이다)과 V-혼합기를 이용하여 10분간 건식 혼합하였다. 이하의 실시예에서의 적당량의 정제화 윤활제 Pruv® (소듐 스테아릴 푸마레이트, NF, 에드워드 멘델 컴퍼니 리미티드로부터 구매가능)를 첨가하여 그 혼합물을 추가로 5분간 혼합하였다. 이러한 최종 혼합물을 정제로 압축하였는데, 각각의 정제는 각각 2.9중량% (실시예 1) 또는 4.7중량% (실시예 2)의 알부테를 설페이트를 포함하였다. 실시예 1 및 2에 의해 제조된 정제들은 중량이 각각 334.6mg 및 204.7mg이었다. 실시예 1 및 2의 정제들의 비율은 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

성분	실시에 1	실시에 2
1. SRE*	95.6%	93.8%
2. 알부테롤 설페이트	2.9	4.7
3. 소듐 스테아릴 푸마레이트	1.5	1.5

* 지속방출성 부형제 (sustained release excipient)

이어서 실시에 1 및 실시에 2의 정제들에 대하여 용해 시험을 행하였다. 용해시험은 자동 USP 용해시험 장치 (Paddle Type II, pH 7.5 완충액, 50rpm/500ml)를 이용하여 행하였다. 결과는 퍼센트 용해를 시간(시)의 함수로 표현한다.

[표 3]

시간 (시)	실시에 1	실시에 2
0 (% 방출)	0.0	0.0%
2	28.2	30.7
4	41.5	49.5
6	54.5	67.2
8	64.3	79.8
10	71.0	91.2
12	78.7	96.5
정제 중량 (mg)	334.6	204.7
직경 (인치)	3/8	3/8
경도 (Kp)	6.5	2.6

높은 퍼센트의 지속방출성 부형제를 함유하는 실시에 1의 정제는 용해시험에서 가장 긴 방출을 제공하였다.

[실시에 3-4]

[셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하는 서방성 제형의 제조 및 그에 대한 용해 시험]

소수성 폴리머로 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 ("CAP")를 이용한 것을 제외하고는, 상기 실시에 1-2와 동일하게, 필수량의 크산탄 겜, 로커스트 콩 겜, 제약학상 허용가능한 소수성 중합체, 및 불활성 희석제를 건식혼합(dry blending)하여 지속방출성 부형제를 제조하였다. 실시에 3-4에서 이용된 지속방출성 부형제의 성분들은 하기 표 4에 나타내었다.

[표 4]

성분	실시에 3	실시에 4
1. 크산탄 겜	15%	15%
2. 로커스트 콩 겜	15	15
3. CAP	10	30
4. 텍스트로오스	60	40
5. 수분	10*	17*

* 처리과정 중에 제거됨

다음으로, 상기와 같이 하여 제조된 지속방출성 부형제를 상기 실시에 1-2에 기술된 바와 같은 방법으로 목적량의 알부테롤 설페이트와 건식 혼합하였다. 이러한 최종 혼합물을 정제로 압축하였는데, 각각의 정제는 2.9중량의 알부테롤 설페이트를 포함하였다. 실시에 3 및 4에 의해 제조된 정제들은 중량이

334.6mg이었다. 실시예 3 및 4의 정제들의 비율은 하기 표 5에 나타내었다.

[표 5]

성분	실시예 3	실시예 4
1. SRE*	95.6%	95.6%
2. 알부테롤 설페이트	2.9	2.9
3. 소듐 스테아릴 푸마레이트	1.5	1.5

* 지속방출성 부형제 (sustained release excipient)

이어서 실시예 3 및 실시예 4의 정제들에 대하여 용해 시험을 행하였다. 용해시험은 자동 USP 용해시험 장치를 이용하여 위 (pH 1.5의 산성 완충액: 시간 0 내지 1시간 동안) 및 장 (pH 7.5의 알칼리성 완충액: 시간 1 내지 12시간 동안)내의 위장관을 통과하는 경로를 모의하는 방법으로 실시하였다 (Paddle Type II, 50rpm/500ml). 결과는 퍼센트 용해를 시간(시)의 함수로 하기 표 6에 나타내었다.

[표 6]

시간 (시)	실시예 3	실시예 4
0 (% 방출)	0.0	0.0%
1	36.0	36.2
2	50.2	49.4
4	65.1	61.4
6	73.5	70.7
8	83.1	77.0
10	86.3	81.6
12	91.0	86.1
정제 중량 (mg)	334.6	334.6
직경 (인치)	3/8	3/8
경도 (Kp)	5.8	5.8

실시예 4에서 시험된 정제는 용해시험에서 가장 긴 방출을 제공하였다.

[실시예 5-6]

[폴리비닐 아세테이트 프탈레이트를 포함하는 서방성 제형의 제조 및 그에 대한 용해 시험]

소수성 폴리머로 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 ("PVAP")를 이용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 1-2와 동일하게, 필수량의 크산탄 겜, 로커스트 콩 겜, 제약학상 허용가능한 소수성 중합체, 및 불활성 희석제를 건식 혼합하여 지속방출성 부형제를 제조하였다. 실시예 5-6에서 이용된 지속방출성 부형제의 성분들은 하기 표 7에 나타내었다.

[표 7]

성분	실시예 5	실시예 6
1. 크산탄 겜	15%	15%
2. 로커스트 콩 겜	15	15
3. PVAP	10	30
4. 벡스트로오스	60	40
5. 수분	18*	23*

* 처리과정 중에 제거됨

다음으로, 상기와 같이 하여 제조된 지속방출성 부형제를 상기 실시예 1-2에 기술된 바와 같은 방법으로 목적량의 알부테롤 설페이트와 건식 혼합하였다. 이러한 최종 혼합물을 정제로 압축하였는데, 각각의 정제는 2.9중량%의 알부테롤 설페이트를 포함하였다. 실시예 5 및 6에 의해 제조된 정제들은 중량이

334.6mg이었다. 실시예 5 및 6의 정제들의 비율은 하기 표 8에 나타내었다.

[표 8]

성분	실시예 5	실시예 6
1. SRE*	95.6%	95.6%
2. 알부테롤 설페이트	2.9	2.9
3. 소듐 스테아릴 푸마레이트	1.5	1.5

* 지속방출성 부형제 (sustained release excipient)

이어서 실시예 5 및 실시예 6의 정제들에 대하여 용해 시험을 행하였다. 용해시험은 자동 USP 용해시험 장치를 이용하여 위 (pH 1.5의 산성 완충액: 시간 0 내지 1시간 동안) 및 장 (pH 7.5의 알칼리성 완충액: 시간 1 내지 12시간 동안)내의 위장관을 통과하는 경로를 모의하는 방법으로 실시하였다 (Paddle Type II, 50rpm/500ml). 결과는 퍼센트 용해를 시간(시)의 함수로 하기 표 9에 나타내었다.

[표 9]

시간 (시)	실시예 5	실시예 6
0 (% 방출)	0.0	0.0%
1	36.4	36.5
2	51.3	47.4
4	66.2	57.6
6	71.8	66.0
8	79.9	70.4
10	84.2	77.2
12	86.4	77.7
정제 총량 (mg)	334.6	334.6
직경 (인치)	3/8	3/8
경도 (Kp)	5.9	8.6

실시예 6에서 시험된 정제는 용해시험에서 가장 긴 방출을 제공하였다.

[실시예 7-8]

[히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트를 포함하는 서방성 제형의 제조 및 그에 대한 용해 시험]

소수성 폴리머로 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 ("HPMCP")를 이용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 1-2와 동일하게, 필수량의 크산탄 겜, 로커스트 콩 겜, 제약학상 허용가능한 소수성 중합체, 및 불활성 희석제를 건식 혼합하여 지속방출성 부형제를 제조하였다. 실시예 7-8에서 이용된 지속방출성 부형제의 성분들은 하기 표 10에 나타내었다.

[표 10]

성분	실시예 7	실시예 8
1. 크산탄 겜	15%	15%
2. 로커스트 콩 겜	15	15
3. HPMCP	10	30
4. 맥스트로오스	60	40
5. 수분	13*	18*

* 처리과정 중에 제거됨

이전의 실시예에서와 마찬가지로, 상술한 바와 같이 하여 지속방출성 부형제를 제조하고나서 상기 실시예

1-2에 기술된 바와 같은 방법으로 목적량의 알부테롤 설페이트와 건식 혼합하였다. 이러한 최종 혼합물을 정제로 압축하였는데, 각각의 정제는 2.9중량의 알부테롤 설페이트를 포함하였다. 실시예 7 및 8에 의해 제조된 정제들은 중량이 334.6mg이었다. 실시예 7 및 8의 정제들의 비율은 하기 표 11에 나타내었다.

[표 11]

성분	실시예 7	실시예 8
1. SRE*	95.6%	95.6%
2. 알부테롤 설페이트	2.9	2.9
3. 소듐 스테아릴 푸마레이트	1.5	1.5

* 지속방출성 부형제 (sustained release excipient)

용해시험은 자동 USP 용해시험 장치를 이용하여 상기 실시예 5-6에서 기술한 바와 같이 위장관을 통과하는 경로를 모의하는 방법으로 실시하였다. 결과는 퍼센트 용해를 시간(시)의 함수로 하기 표 12에 나타내었다.

[표 12]

시간 (시)	실시예 7	실시예 8
0 (% 방출)	0.0	0.0%
1	33.7	32.7
2	48.2	42.8
4	63.9	60.3
6	74.8	71.2
8	79.6	74.6
10	85.6	82.3
12	87.0	87.2

정제 중량 (mg)	334.6	334.6
직경 (인치)	3/8	3/8
경도 (Kp)	6.5	3.8

표 12의 데이터는 실시예 7 및 8이 모두 용해시험에서 효과적인 가장 긴 방출을 제공하였다는 것을 나타낸다.

[실시예 9-12]

[에틸셀룰로오스 코팅체를 포함하는 서방성 제형의 제조 및 그에 대한 용해 시험]

소수성 폴리머로 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 ("PVAP")를 이용한 것을 제외하고는, 상기 실시예 1-2와 동일하게, 필수량의 크산탄 검, 로커스트 콩 검, 제약학상 허용가능한 소수성 중합체, 및 불활성 희석제를 건식 혼합하여 지속방출성 부형제를 제조하였다. 실시예 5-6에서 이용된 지속방출성 부형제의 성분들은 하기 표 7에 나타내었다.

[표 13]

성분 실시에 9-12의 부형제

1. 크산탄 검	12%
2. 로커스트 콩 검	18
3. 덱스트로오스	65
5. EAD*	5*

* EAD는 약 25중량의 고체를 포함하는 에틸셀룰로오스 수성 분산액이다. 제형에 첨가된 양 (즉, 5%)은 고체 뿐이다. 이러한 EAD는 Colorcon으로 부터 Surelease[®]로 구매할 수 있다.

크산탄 검과 로커스트 콩 검을 V-혼합기로 10분간 건식혼합하고, 덱스트로오스를 첨가하여 혼합물을 5분간 더 혼합하였다. 이어서 EAD를 첨가하고나서 5분간 더 혼합하였다. 그 결과 과립들은 정제 윤활제로 소듐 스테아릴 푸마레이트를 이용하여 정제로 압축하였다. 이어서 정제를 추가로 에틸셀룰로오스 수성 분산액으로 코팅하였다. 이것을 달성하기 위해서, 에틸셀룰로오스(Surelease[®], 400g)를 물(100g)과 혼합하여 수성 현탁액을 제조하였다. 그 다음으로 정제를 Keith Machinery 코팅 팬 (직경 350mm; 팬 속도 20rpm; 분무-건 노즐 0.8mm; 정제 배드 온도 40°C~50°C; 차지/배치 1kg; 건조 공기-Conair Prostyle 1250, 60°C~70°C)을 이용하여 코팅하였다. 정제는 약 5% 중량증가되도록 코팅하였다.

정제들의 중량은 각각 181.4mg이었다. 정제들의 조성은 하기 표 14에 나타내었다.

[표 14]

성분 퍼센트

1. SRE*	8.2%
2. 알부테롤 설페이트	5.3
3. 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트	5.0
4. 소듐 스테아릴 푸마레이트	1.5

* 지속방출성 부형제 (sustained release excipient)

용해시험은 자동 USP 용해시험 장치를 이용하여 상기 실시에 5-6에서 기술한 바와 같이 위장관을 통과하는 경로를 모의하는 방법으로 실시하였다. 결과는 퍼센트 용해를 시간(시)의 함수로 하기 표 15에 나타내었다. 각 열들은 “비코팅 (uncoated)” (실시에 9), 2중량% (실시에 10), 3중량% (실시에 11), 및 4중량% (실시에 12) 코팅으로 나타내었다.

[표 15]

시 간 (시)	실시에 9 비코팅	실시에 10 2%	실시에 11 3%	실시에 12 4%(코팅 %w/w)
0 (% 방출)	0.0	0.0	0.0	0.0
1	41.7	11.2	0.0	0.0
2	56.7	21.9	2.3	0.0
4	73.0	41.2	16.2	4.6
6	82.5	60.3	37.1	21.3
8	87.9	74.9	54.5	40.3
10	91.0	82.5	65.2	54.0
12	93.9	88.5	84.1	67.5

정제 중량 (mg)	181.4
직경 (인치)	3/8
경 도 (Kp)	7.9

상기 표는 방출의 연장이 소수성 코팅체의 퍼센트(중량)에 비례하여 수득된다는 것을 입증해 준다.

만약 있을 경우에, 상기 실시에 9-12에서 시험된 일군의 코팅된 정제들에 있어서 급식 상태와 단식 상태 사이의 용해 동역학(dissolution kinetics)상의 차이를 측정하기 위해서, 전형적인 식사 지방 로드(dietary fat load)를 포함하는 위장관을 모의하기 위하여 동일한 정제를 생체외(in vitro)에서 30% 피넛 오일 ("급식")을 함유하는 용액내에서의 용해속도에 대해 시험하였다. 대조표준은 지방 로드가 없는 용액("단식")내에서 용해속도를 측정하였다. pH-시간 프로토콜(소화 과정을 모의하기 위해서 산 부터 알칼리 까지 범위)은 하기 표 16에 나타내었다.

[표 16]

급식/단식 용해 프로토콜

	"단식"	"급식"
장 치 :	타입 III	타입 III
매 질 :	0-1 시간 pH 1.5 1-2 시간 pH 3.5 2-4 시간 pH 5.5 4-12 시간 pH 7.5	30% 피넛오일
교 반 :	15 cpm	15 cpm
용 적 :	250 mL	250 mL

[표 17]

급식/단식 용해 결과

시 간 (시)	"단식"	"단식"	"급식"	"급식"
	비코팅	2%	비코팅	2%
0 (% 방출)	0.0	0.0	0.0	0.0
1	48.8	15.5	28.8	18.4
2	68.5	28.8	49.8	39.9
4	87.2	49.5	91.9	78.9
6	96.1	65.9	100.0	97.3
8	100.0	80.7	100.0	100.0
12	100.0	100.0	100.0	100.0

상기 표 17을 통해서 확인할 수 있는 바와 같이, 30% 피넛오일의 존재하(“급식”)에서의 용해속도(생체 외)는 30% 피넛오일이 존재하지 않는 상태(“단식”)에서의 용해속도와 크게 차이나지 않았다. 따라서 이로써, 2% 에틸셀룰로오스 코팅에 의해 방출속도의 조절이 향상되고 본 발명의 제형은 “급식/단식” 효과에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 확인할 수 있다.

[결과 및 논의]

제1도 및 제2도는 표 14 및 표 15 (실시에 10)에 따라 제형화된 제품, 즉, 2% 에틸셀룰로오스 코팅체를 포함하는 표 14의 제형의 생체외 용해거동을 도시한 것이다. 시험 제품의 평균 생체내(in vivo) 혈장 거동은 제3도에 나타내었다. 제1도는 상술한 바와 같이, 표 14 및 표 15 (실시에 10)에 따라 제형화된 알부테를 함유 정제의 용해거동을 도시한 것이다. 제1도의 용해거동은 위 및 장 경로를 모의하기 위하여 pH를 변화시키고 50rpm으로 교반(pH 1.5의 산성 버퍼에서 0 내지 1시간 동안; 이어서 pH 7.5의 알칼리성 버퍼에서 1 내지 12시간 동안)하면서 타입 II 용해시험법에 의해 수득된 결과이다. 제2도는 상술한 바와 같이, 표 14 및 표 15에 따라 제형화된 알부테를 함유 정제의 용해거동을 도시한 것이고 제2도의 용해거동은 위 및 장 경로를 모의하기 위하여 pH를 변화시키고(상기 표 16에 기술한 바와 같은 pH 거동) 15rpm으로 교반하면서 타입 III 용해시험법에 의해 수득된 결과이다. 제3도는 표 14 및 표 15 (실시에 10)에 따라 제형화된 알부테를 함유 정제의 섭취에 의해 제공된 알부테를 혈장 거동을 도시한 것이다: ●는 급식상태의 개체에서의 혈장 거동 곡선을 나타내고; ○은 단식상태의 개체에서의 혈장 거동 곡선을 나타낸다.

약물동역학 파라미터 C_{max} , T_{max} , AUC_{∞} (표 18)의 분석 결과 시험 제형이 12시간 알부테를 제형으로 이상적이라는 사실을 확인하였다. 더욱이, 급식 상태 및 단식상태에서의 시험 제품의 비교를 통해 시험 제품이 음식에 의해 영향을 많이 받지 않는다는 것을 확인하였다. 급식 상태에서 예상되는, 위 공복(gastric emptying)의 지연은 최고혈장농도에 도달하는데 요구되는 시간을 연장시킨다.

[표 18]

[알부테를 약물동역학]

파라미터		TIMERx 단식	TIMERx 급식
C _{max}	평균	10.5	10.6
	%CV	39.0	31.0
T _{max}	평균	4.5	7.0
	%CV	29.0	23.0
AUC _{Inf}	평균	113.4	128.1
	%CV	30.4	20.0

비율	C _{max}	T _{max}	AUC Inf
TIMERx 단식: TIMERx 급식	0.98	0.64	0.89
TIMERx 급식: TIMERx 단식	1.02	1.57	1.13

신뢰성 한계	C _{max} LL	C _{max} UL	AUC _{Inf} LL	AUC _{Inf} UL
TIMERx 급식 대 TIMERx 단식	89	124	102	133

파라미터	TIMERx-단식	TIMERx-급식
AUC _∞	57.3-156.2	75.6-161.1
C _{max}	4.6-18.4	6.0-15.9
T _{max}	3.0-6.0	3.0-8.0
파라미터	TIMERx-급식	
AUC _∞	89.9-149.2	
C _{max}	7.0-11.9	
T _{max}	3.0-10.0	

[결론]

이상의 실시예에 의해 제공된 결과들로부터, 본 발명에 따른 제형이 위장관내의 음식물의 존재에 기인하는 “급식/단식” 효과에 의해 유도되는 현저한 차이 없이 알부테롤 설페이트와 같은 활성 약물의 느린 방출을 제공한다는 것을 확인할 수 있다. 따라서, 상기 결과들은 본 발명에 따른 정제들이 24시간 경구 기간 동안 경구용 고휘 용량 형태로 약물을 전달하는데 적합하다는 것을 증명해준다.

본 발명은 본원에 기술된 구체적인 실시예들에 의해 범위가 제한되어서는 안된다. 실제로, 본원에 기술된 것 이외의 본 발명에 대한 다수의 변형들이 전술한 기재내용으로부터 당업자들에게 자명할 것이다. 이러한 변형들도 본 발명의 범위에 속하는 것으로 정해진다. 그 전문 내용이 참고자료로 첨부된 다수의 문헌들이 본원에 언급되었다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고휘 약제제형으로서, 환자에게 투여될 제약학적 유효량의 활성 약물; 환경 유체에 노출시 상호 교차결합될 수 있는 혼종 다당류 검과 상기 동종 다당류 검을, 혼종 다당

류 검 대 동종 다당류 검의 비율이 1:3 내지 3:10이 되도록 함유하는 겔화제; 약제학상 허용가능한 당류, 다가 알코올, 예비-제조된 직접압축 희석제, 및 이것들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 불활성 약제 희석제를 포함하며, 상기 불활성 희석제 대 상기 겔화제의 비율이 1:8 내지 8:10이 되도록 포함하고, 제형이 환경 유체에 노출될 때 상기 약물의 지속적인 방출을 제공하도록 하는 지속방출성 부형제; 및 약제학상 허용가능한 소수성 물질을 포함하는, 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 희석제가 수크로오스, 덱스트로오스, 락토오스, 미결정성 셀룰로오스, 프럭토오스, 크실리톨, 소르비톨, 전분 및 이들의 혼합물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 혼종다당류 검이 크산탄 검이고 상기 동종다당류 검이 로커스트 콩 검인 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 크산탄 검 대 상기 로커스트 콩 검이 1:1의 중량비로 존재하는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 소수성 물질이 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 및 알킬셀룰로오스로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 소수성 물질이 에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 폴리비닐 아세테이트 중합체로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 소수성 물질이 상기 고형 제형의 1 내지 90중량% 범위의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 소수성 물질이 상기 고형 제형의 25 내지 50중량% 범위의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 약물이 제약학적 유효량의 알부테롤 또는 그의 염 또는 유도체인 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 정제 형태인 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, 과립 형태인 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 유효량의 상기 치료활성 약물을 제공할 수 있는 상기 과립들이 함유된 젤라틴 캡슐을 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 13

제9항에 있어서, 상기 소수성 물질이 카르복시메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 아크릴 및 메타크릴 산 에스테르의 공중합체, 왁스, 셀락, 제인, 및 이것들의 혼합물로 구성되는 그룹으로부터 선택되고, 상기 약물의 혼입 이전에, 상기 소수성 물질이 환경 유체에 노출될 때 상기 겔화제의 수화를 느리게 하는데 효과적인 양으로 상기 제형내에 포함되는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 14

제12항에 있어서, 정제 형태이고, 상기 정제의 표면의 일부 이상이 1 내지 20중량%의 소수성 물질로 코팅되어 있는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 제형이 1 내지 20중량%의 소수성 물질로 코팅되어 있는 과립들을 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 소수성 물질이 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르 및 알킬셀룰로오스로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 17

제16항에 있어서, 정제 형태이고, 상기 정제의 표면의 일부 이상이 1 내지 20중량%의 소수성 물질로 코팅되어 있는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 서방성 부형제와 약물의 혼합물이 정제화되기 전에 소수성 물질에 의해 코팅되어 있는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 19

제1항에 있어서, 정제 형태이고, 상기 정제가 상기 제형내에 포함된 상기 약물의 총량의 1 내지 40중량%를 구성하는 코팅제를 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 20

제9항에 있어서, 상기 알부테롤이 4mg 내지 16mg의 알부테롤 유리 염기와 등가량인 것을 특징으로 하는 서방성 고형 제형.

청구항 21

경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법으로서, 환경 유체에 노출될 때 서로 교차결합될 수 있는 혼중다당류 검과 동중다당류 검을, 혼중다당류 검 대 동중다당류 검의 비율이 1:3 내지 3:1이 되도록 함유하는 10 내지 99중량%의 겔화제; 및 0 내지 89중량%의 불활성 약제 희석제 및 1 내지 90중량%의 제약학상 허용되는 소수성 물질을 포함하는 지속방출성 부형제를 제조하는 단계; 및 유효량의 약물을 상기 지속방출성 부형제에 첨가하되, 최종 제품에서 상기 약물 대 상기 겔화제의 비율이 1:3 내지 1:8로 되어, 상기 제형이 환경 유체에 노출될 때 겔 매트릭스가 생성되고, 상기 제형이 12시간 이상 상기 약물의 치료적 유효 혈중농도를 유지하도록 첨가되는 단계를 포함하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 방법이 상기 지속방출성 부형제와 상기 약물의 상기 혼합물을 정제화하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 방법이 상기 정제를 1 내지 20중량%의 소수성 코팅제로 코팅하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 지속방출성 부형제를 소수성 물질과 함께 과립화하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 약물이 알부테롤 또는 그의 염 또는 유도체인 것을 특징으로 하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 26

제21항에 있어서, 상기 소수성 코팅체가 에틸셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 알부테롤의 양이 4mg 내지 16mg의 알부테롤 유리염기와 등가량인 것을 특징으로 하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 28

제21항에 있어서, 상기 지속방출성 부형제가 10 내지 75중량%의 겔화제, 10 내지 90중량%의 소수성 물질 및 30 내지 75중량%의 불활성 희석제를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 29

제21항에 있어서, 상기 제형이 24시간 이상 상기 약물의 치료 유효 혈중농도를 유지하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 30

제21항에 있어서, 상기 지속방출성 부형제와 상기 정제의 혼합물을 정제로 압축하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 31

제21항에 있어서, 상기 약물이 치료적 유효량의 알부테롤 또는 그의 염 또는 유도체들을 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 투여용 서방성 고형 약제제형의 제조방법.

청구항 32

제1항에 있어서, 경구 투여시, 약물의 혈장농도-시간 곡선 아래의 면적이 무한대까지 89 내지 150(ng-hours/ml) 범위 이내의 혈장농도-시간 곡선을 제공하는 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 33

제1항에 있어서, 단식 환자에게 경구 투여될 때, 약물의 혈장농도-시간 곡선 아래의 면적이 무한대까지 57 내지 157(ng-hours/ml)의 범위 이내인 혈장농도-시간 곡선을 제공하는 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 34

제1항에 있어서, 급식 환자에게 경구 투여될 때, 약물의 혈장농도-시간 곡선 아래의 면적이 무한대까지 75 내지 162(ng-hours/ml)의 범위 이내인 혈장농도-시간 곡선을 제공하는 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 35

제1항에 있어서, 환자에게 경구 투여될 때, 7 내지 12 ng/ml 의 평균 최고 혈장농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 36

제1항에 있어서, 단식 환자에게 경구 투여될 때, 4.5 내지 19 ng/ml 의 평균 최고 혈장농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 37

제1항에 있어서, 급식 환자에게 경구 투여될 때, 6 내지 16 ng/ml 범위의 평균 최고 혈장농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 38

제1항에 있어서, 환자에게 경구 투여될 때, 평균 최고 혈장농도에 도달할 때까지의 시간이 3 내지 10시간 인 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 39

제1항에 있어서, 단식 환자에게 경구 투여될 때, 평균 최고 혈장농도에 도달할 때까지의 시간이 3 내지 6 시간인 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 40

제1항에 있어서, 급식 환자에게 경구 투여될 때, 평균 최고 혈장농도에 도달할 때까지의 시간이 3 내지 8 시간인 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 41

제32항에 있어서, 무한대까지의 혈장농도 곡선 하부면적이 112 내지 129(ng-hours/ml) 범위인 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 42

제35항에 있어서, 평균 최고 혈장농도가 9.5 내지 12 ng 인 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 43

제39항에 있어서, 평균 최고 혈장농도까지의 시간이 3.5 내지 8시간인 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 44

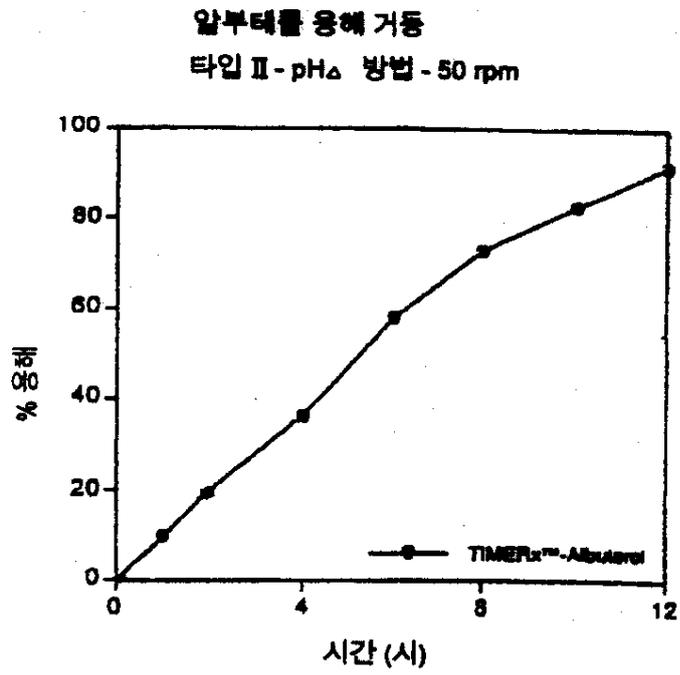
제1항에 있어서, 환자에게 경구 투여될 때, 단식 환자의 평균 최고 혈장농도까지의 시간을 급식 환자의 평균 최고 혈장농도까지의 시간으로 나눈 값이 0.50 내지 0.70인 약물 혈장농도-시간 곡선을 제공하는 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

청구항 45

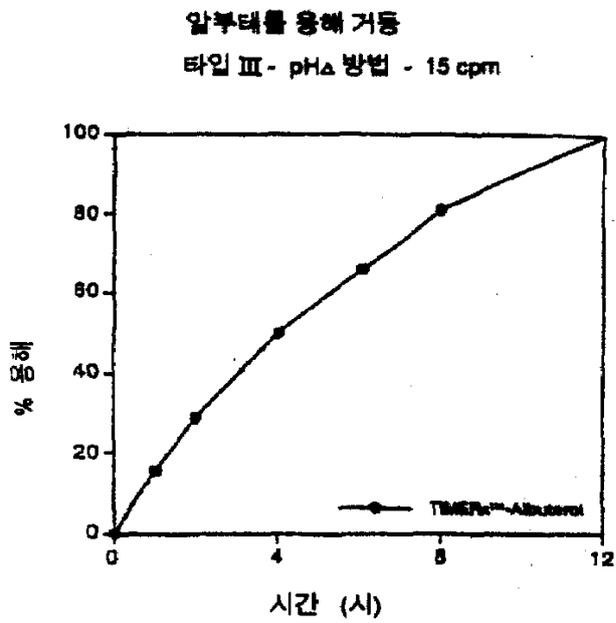
제1항에 있어서, 환자에게 경구 투여될 때, 단식 환자의 평균 최고 혈장농도까지의 시간을 급식 환자의 평균 최고 혈장농도까지의 시간으로 나눈 값이 0.90 내지 1.10인 약물 혈장농도-시간 곡선을 제공하는 것을 특징으로 하는 치료적 활성 약물의 경구투여용 서방성 고형 약제제형.

도면

도면1



도면2



도면3

