



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년09월28일
 (11) 등록번호 10-1660927
 (24) 등록일자 2016년09월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/185 (2006.01)
 A61K 9/30 (2006.01) A61P 1/08 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7022295
 (22) 출원일자(국제) 2009년03월11일
 심사청구일자 2014년02월28일
 (85) 번역문제출일자 2010년10월06일
 (65) 공개번호 10-2010-0129756
 (43) 공개일자 2010년12월09일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/036787
 (87) 국제공개번호 WO 2009/114606
 국제공개일자 2009년09월17일
 (30) 우선권주장
 12/209,285 2008년09월12일 미국(US)
 61/035,840 2008년03월12일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020070087678 A*
 US4367217 A*
 US6663888 B2*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아테어 파마슈티컬스 인코포레이티드
 미국 뉴저지 08648 로렌스빌 레녹스 드라이브 1200
 (72) 발명자
벤카테쉬 고포
 미국 오하이오 45377 밴덜리아 780 윌스미스 웨이
레이 진왕
 미국 오하이오 45066 스프링보로 149 하버 드라이브
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
석혜선, 김용인

전체 청구항 수 : 총 33 항

심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 **약염기성 약물 및 유기산을 포함하는 약물 전달 시스템**

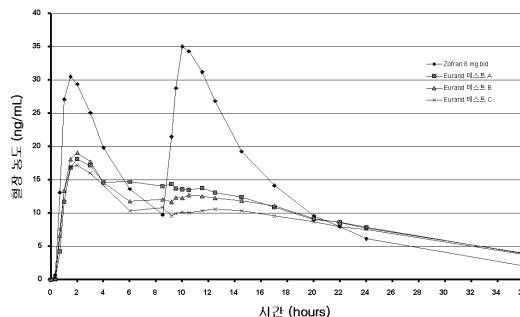
(57) 요약

본 발명은 약학적 조성물 및 그러한 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 조성물은 다수의 TPR 및 RR 입자를 포함하는데; 상기 TPR 입자 각각은 TPR층으로 코팅된 코어를 포함하며; 상기 코어는 SR층에 의하여 서로 분리된 약염기성 난용성 약물 및 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하며; 상기 RR 입자 각각은 약염기성 난용성 약물을 포함하고, 미국 약전(USP) 용해 방법(기구 2 - 패들 @ 50 RPM 및 37°C에서 2단계 용해 매질(처음 2 시간 동안 0.1N HCl에서, 이어서 pH 6.8의 버퍼에서 테스트함))을 이용한 용해 테스트 시에 약 5분 안에 상기 약염기성 난용성 약물의 적어도 약 80wt.%를 방출한다.

대표도 - 도6

파일럿 PK 연구

원조 대 세 개의 유관드 테스트 제제의 알장 프로파일



(72) 발명자

비야스 네할 에이치

미국 오하이오 45424 후버 하이츠 5404 레이든 레
인

푸로히트 비백

미국 코네티컷 06333 이스트 라임 48 헤리티지 로
드

명세서

청구범위

청구항 1

다수의 시한 맥동성 방출(TPR, timed pulsatile release) 입자 및 급속 방출(RR, rapid release) 입자를 포함하는 약물 전달 제제로서,

상기 시한 맥동성 방출 입자 각각은 시한 맥동성 방출층으로 코팅된 코어를 포함하며;

상기 코어는 지속 방출(SR, sustained release)층에 의하여 서로 분리된 약염기성 난용성 약물 및 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하며;

상기 급속 방출 입자 각각은 약염기성 난용성 약물을 포함하고, 미국 약전(USP)의 기구 2(Apparatus 2)의 용해 방법(37℃에서, 처음 2 시간 동안 0.1N HCl에서 용해가 수행되고, 이어서 pH 6.8의 버퍼에서 용해되는 2단계 용해 매질에서, 50 RPM으로 패들(paddle)을 사용하는 방법)을 이용한 용해 테스트 시에 5분 안에 상기 약염기성 난용성 약물의 적어도 80wt.%를 방출하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 코어는 제 1 불활성 비드, 유기산층, 상기 지속 방출층 및 약물층을 포함하고;

상기 유기산층은 약학적으로 허용가능한 유기산 및 제 1 약학적으로 허용가능한 폴리머성 바인더를 포함하며;

상기 지속 방출층은 제 1 약학적으로 허용가능한 수불용성 폴리머를 포함하며; 및

상기 약물층은 약염기성 난용성 약물 및 제 2 약학적으로 허용가능한 폴리머성 바인더를 포함하는 것인, 약물 전달 제제.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 시한 맥동성 방출층은 약학적으로 허용가능한 수불용성 폴리머 및 장용성 폴리머를 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 급속 방출 입자 각각은 불활성 비드, 및 약염기성 난용성 약물 및 약학적으로 허용가능한 폴리머성 바인더를 포함하는 약물층을 포함하거나; 또는 상기 급속 방출 입자 각각은 약염기성 난용성 약물, 약학적으로 허용가능한 폴리머성 바인더, 적어도 하나의 부형제 및 적어도 하나의 붕해제를 포함하는 과립을 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 5

제 2 항에 있어서,

상기 급속 방출 입자 각각은 제 2 불활성 비드, 및 약염기성 난용성 약물 및 약학적으로 허용가능한 폴리머성 바인더를 포함하는 약물층을 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 6

제 2 항에 있어서,

상기 급속 방출 입자 각각은 약염기성 난용성 약물, 약학적으로 허용가능한 유기산, 약학적으로 허용가능한 폴

리머성 바인더 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 과립을 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 7

제 2 항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 유기산은 시트르산, 락트산, 푸말산, 말산, 말레산, 타르타르산, 숙신산, 옥살산, 아스파르트산 및 글루탐산으로 구성되는 그룹에서 선택되는 것인 약물 전달 제제.

청구항 8

제 2 항에 있어서,

상기 제 1 및 제 2 약학적으로 허용가능한 폴리머성 바인더 각각은, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 알코올의 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 클로라이드의 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 부티레이트의 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 라우레이트의 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 스테아레이트의 코폴리머, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 카르복시알킬셀룰로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 텍스트란, 아카시아, 전분 및 젤라틴으로 구성되는 그룹에서 독립적으로 선택되는 것인 약물 전달 제제.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 약염기성 난용성 약물은 세로토닌 5-HT₃ 수용체 길항제를 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 세로토닌 5-HT₃ 수용체 길항제는 온단세트론, 트로피세트론, 그라니세트론, 돌라세트론 및 팔로노세트론으로 구성되는 그룹에서 선택되는 것인 약물 전달 제제.

청구항 11

제 2 항에 있어서,

상기 약염기성 난용성 약물은 세로토닌 5-HT₃ 수용체 길항제를 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 세로토닌 5-HT₃ 수용체 길항제는 온단세트론, 트로피세트론, 그라니세트론, 돌라세트론 및 팔로노세트론으로 구성되는 그룹에서 선택되는 것인 약물 전달 제제.

청구항 13

제 2 항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 수불용성 폴리머는, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 에틸 아크릴레이트와 메틸메타크릴레이트의 중성 코폴리머, 아크릴 에스테르와 4차 암모늄기를 함유하는 메타크릴 에스테르의 코폴리머, 및 왁스로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것인 약물 전달 제제.

청구항 14

제 3 항에 있어서,

상기 장용성 폴리머는, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산과 메틸메타크릴레이트의 pH-감응성 코폴리머, 및 셀락으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것인 약물 전달 제제.

청구항 15

제 5 항에 있어서,

상기 제 1 불활성 비드는 25~30 mesh의 평균 입자 크기를 가지며, 상기 제 2 불활성 비드는 45~60 mesh, 60~80 mesh, 및 80~200 mesh로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 평균 입자 크기를 가지는 것인 약물 전달 제제.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 제 1 및 제 2 불활성 비드는 당 또는 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 17

제 6 항에 있어서,

상기 시한 맥동성 방출 입자 각각은 유기산층, 제 1 지속 방출층으로 연속해서 코팅되어 있는 25~30 mesh 당 비드; 상기 약물층; 선택적 실링층; 및 선택적 제 2 지속 방출층을 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 유기산층은 푸말산 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 19

제 17 항에 있어서,

상기 제 1 지속 방출층은 에틸셀룰로스 및 약학적으로 허용가능한 가소제를 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 20

제 17 항에 있어서,

상기 제 2 지속 방출층은 존재하며, 에틸셀룰로스 및 약학적으로 허용가능한 가소제를 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 제 1 및 제 2 지속 방출층은 에틸셀룰로스 및 약학적으로 허용가능한 가소제를 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 22

제 17 항에 있어서,

상기 제 1 지속 방출층은 에틸셀룰로스 및 약학적으로 허용가능한 가소제를 포함하고, 상기 제 2 지속 방출층은 존재하지 않는 것인 약물 전달 제제.

청구항 23

제 17 항에 있어서,

상기 선택적인 실링층은 존재하며 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 24

제 17 항에 있어서,

상기 시한 맥동성 방출 및 급속 방출 비드 내의 상기 약염기성 난용성 약물은 온단세트론, 이의 약학적으로 허

용가능한 염, 용매, 에스테르, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 약물 전달 제제.

청구항 25

제 17 항에 있어서,

상기 시한 맥동성 방출 입자 각각에서,

상기 유기산층은 푸말산 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하며;

상기 제 1 지속 방출층은 에틸셀룰로스 및 제 1 약학적으로 허용가능한 가소제를 포함하며;

상기 약물층은 하이드록시프로필 셀룰로스; 및 온단세트론, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 에스테르 또는 이들의 조합을 포함하며;

상기 선택적인 실링층은 존재하고 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 포함하며;

상기 시한 맥동성 방출층은 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 및 제 2 약학적으로 허용가능한 가소제를 포함하며;

상기 급속 방출 입자 각각은, 온단세트론, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 에스테르 또는 이들의 조합; 푸말산; 락토스; 미세결정질 셀룰로스; 및 크로스포비돈을 포함하는 과립을 포함하는 것인, 약물 전달 제제.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 제 1 및 제 2 약학적으로 허용가능한 가소제는 트리아세틴, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 피마자유, 아세틸화 모노- 및 디- 글리세리드 및 이들의 혼합물로 구성되는 그룹에서 독립적으로 선택되는 것인 약물 전달 제제.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

상기 제 1 및 제 2 약학적으로 허용가능한 가소제 둘 다는 트리에틸 시트레이트이고, 상기 제 2 지속 방출층은 존재하지 않는 것인 약물 전달 제제.

청구항 28

제 1 항의 약물 전달 제제를 포함하는 캡슐.

청구항 29

제 27 항의 약물 전달 제제를 포함하는 캡슐.

청구항 30

제 1 항에 있어서,

1일 1회 투여되는 것인 약물 전달 제제.

청구항 31

제 27 항에 있어서,

1일 1회 투여되는 것인 약물 전달 제제.

청구항 32

제 24 항에 있어서,

상기 시한 맥동성 방출 비드 내의 약염기성 난용성 약물은 온단세트론 하이드로클로라이드를 포함하는 것인 약

물 전달 제제.

청구항 33

제 25 항에 있어서,

상기 급속 방출 입자 각각은,

온단세트론 하이드로클로라이드; 푸말산; 락토스; 미세결정질 셀룰로즈; 및 크로스포비돈을 포함하는 과립을 포함하는 것인, 약물 전달 제제.

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2008년 3월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/035,840호 및 2008년 9월 12일에 출원된 미국 특허 번호 제 12/209,285호의 우선권을 주장하며, 이것들은 모든 목적을 위하여 그 전체 내용이 참고로서 본 명세서에 병합되어 있다.

[0003] 본 발명은 약학적 조성물 및 그러한 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 조성물은 다수의 TPR(timed pulsatile release, 시한 맥동성 방출) 및 RR(rapid release, 급속 방출) 입자를 포함하는데; 상기 TPR 입자 각각은 TPR층으로 코팅된 코어를 포함하며; 상기 코어는 SR(sustained release)층에 의하여 서로 분리된 약염기성 난용성 약물 및 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하며; 상기 RR 입자 각각은 약염기성 난용성 약물을 포함하고, 미국 약전(USP, US Pharmacopoeia) 용해 방법(기구 2 - 패들 @ 50 RPM 및 37°C에서 2단계 용해 매질 (처음 2 시간 동안 0.1N HCl에서, 이어서 pH 6.8의 버퍼에서 테스트함))을 이용한 용해 테스트 시에 약 5분 안에 상기 약염기성 난용성 약물의 적어도 약 80wt.%를 방출한다.

배경 기술

[0004] 원하는 약물 효과를 내기 위하여, 약물은 체내의 작용 부위에서 적절한 농도로 이용할 수 있게 만들어져야 한다. 이러한 이용률은 투여된 약물의 양, 약물 흡수 속도, 조직 내에서의 분포(결합 또는 국소화 (localization)), 약물 대사 및 신체에서의 제거를 포함하는 많은 인자에 의하여 영향을 받는다.

[0005] 경구적으로 투여된 약물 제형에서, 약물 흡수는 위장관 내에서 일어난다. 위장관을 통과하는 동안, 약물은 제형으로부터 방출되어야 하고 원하는 흡수 부위 또는 근처의 용액 내에서 이용될 수 있어야 한다. 약물이 제형으로부터 방출되어 용액으로 들어가는 속도는 약물 흡수의 동력학에 있어서 중요하다. 제형 및 그로 인한 약물은, 수송 동안 변화하는 pH, 예컨대, 약 pH 1.2(단식 동안- 그러나 위 pH는 음식 소비 후에 4.0 만큼 높이 올라감) 부터 소화관의 다른 부분에서 약 7.4(담즙 pH: 7.0~7.4 및 위장 pH: 5 내지 7)까지 변화하는 pH에 영향을 받는다. 더욱이, 소화관의 상이한 부분에서의 제형의 수송 시간은 제형의 크기 및 지배적인 국부 조건에 따라 현저히 변할 수 있다. 약물 흡수에 영향을 주는 다른 인자는 pKa, 용해도, 결정질 에너지 및 비표면적과 같은 약물 물질 그 자체의 물리화학적 성질은 물론이고, 관강 내용(luminal contents)의 성질(pH, 표면 장력, 부피, 교반 및 버퍼 용량) 및 음식의 섭취 후에 일어나는 변화와 같은, 위장관 그 자체의 특성을 포함한다.

[0006] 종래의 경구 제형은 본질적으로 약물의 전체 용량이 투여 후에 매우 짧은 시간 내에, 예컨대, 수 분내에 제형으로부터 방출되는 "즉시-방출(immediate-release)" 제형으로서 종종 제조된다. 따라서, 약물의 혈장 농도는 일반적으로 피크 농도로 급하게 상승하며, 연속해서 약물이 조직 내에서 흡수되어, 대사되고 및/또는 분비되면 약물의 혈장 농도는 감소한다. 혈장 농도는 일반적으로 약물의 특정 물리적 및 대사적 성질로 인하여 특정 약물의 특징이 된다. 일반적으로, 혈장 약물 농도가 상승하고, 피크를 이루고 감소하는 기간의 일부 동안에, 즉 약물의 혈장 농도가 임상적 효능에 필요한 농도에 도달하거나 이를 초과할 때, 약물은 그의 치료적 효과를 제공한다.

혈장 농도가 너무 높으면, 원하지 않는 부작용이 일어날 수 있으며, 약물의 혈장 농도가 임상적으로 유효한 수준 이하로 떨어질 때, 치료 효과는 사라진다.

[0007] 그러므로, 부작용을 최소화하면서 임상 효능을 제공하기 위해서는, 과도한 혈장 수준으로 인한 부작용을 최소화 하면서, 임상적으로 유효한 혈장 수준을 요구된 시간 이상으로 유지하도록 다중 용량의 즉시-방출 제형을 투여 하는 것이 필요할 수 있다.

[0008] 지속(sustained) 또는 연장(extended) 방출 제형은 특정 이상을 치료하기 위하여 투여된 용량의 수를 최소화하도록 개발되어 왔다. 지속 방출 제형은 일반적으로 즉시-방출 제형에 비하여 연장된 시간 동안 약물을 방출한다. 저장 장치(reservoir device) 및 매트릭스 장치(matrix device)와 같은 확산 시스템, 캡슐화된 용해 시스템(예를 들어, "소형 타임 알약(tiny time pills)"을 포함함) 및 매트릭스 용해 시스템과 같은 용해 시스템, 결합형 확산/용해 시스템, 삼투압 시스템 및 Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990년 판, pp. 1682-1685에서 설명된 이온-교환 수지 시스템을 포함하여, 개발되어 왔던 많은 수의 상이한 타입의 경구 제형이 있다.

[0009] 염기성 및 산성 약물은 생리적인 pH 범위에서 2 자릿수(orders of magnitude)보다 큰 크기로 변하는 pH 의존성 용해도 프로파일을 나타낸다. 예를 들어, 약염기성 세로토닌 5-HT₃ 수용체 길항제 온단세트론 하이드로클로라이드(ondansetron hydrochloride)는 낮은 pH 위액에서 잘 녹으나, pH > 6에서는 실제로 불용성이다. 따라서, 하나 이상의 용해 속도 제어 폴리머 또는 소수성 왁스, 막 코팅성 단일 또는 다중미립자 제형을 함유하는 매트릭스 타블렛 제제와 같은 종래의 1일 1회 약물 전달 시스템은 장관(intestinal tract)의 상대적으로 높은 pH 환경에서 온단세트론을 방출하지 못하며, 따라서 1일 1회 복용에 부적절하다.

[0010] 유기산은 약염기성 약물에서 생체이용률을 향상시키고, 피검체 간 및 피검체 내 가변성을 감소시키며, 식이 효과를 최소화하는데 사용되어 왔다. 약염기성 약물을 포함하여 지연-방출 프로파일을 제공하는 다중-미립자 제형은 문헌에 또한 기재되어 있다. 이러한 제형은 일반적으로, 하나 이상의 유기산과 함께 약물을 과립화(granulating)하거나 적층화(layering)한 다음 결과의 입자를 연장 방출 코팅으로 코팅함으로써 얻는다. 그러나 그러한 제형은 1일 1회 복용에 적절하지 않은데, 이는 유기산의 방출이 충분히 연장되어 약염기성 약물의 강화된 용해를 제공하지 않는다는 적어도 부분적인 이유로, 그것들이 충분히 높은 약물의 혈장 농도를 유지하지 못하기 때문이다. 또한, 이러한 조성물에서 약염기성 약물은 가공 및 저장 동안에 유기산과 함께 가변하는 수준의 염을 형성할 수 있는데, 이것은 약물 방출 성질에 영향을 줄 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 1일 1회 복용에 적절한 약물 방출 성질을 가지는 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 약학적 조성물은, 1일 1회 복용에 적절한, 약염기성 난용성 약물의 개선된 약물 방출 프로파일을 제공한다. 본 발명의 약학적 조성물은, 1일 1회 복용에 적절한, 연장된 기간을 넘어서 약물의 임상적으로 유효한 혈장 수준을 제공하는 시한 맥동성 방출(timed pulsatile release, TPR) 입자의 집단과 결합하여, 위장관 내에서 약물을 빠르게 방출하는 급속 방출(rapid release, RR) 입자의 집단을 제공한다.

[0013] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 다수의 TPR 및 RR 입자를 포함하는데, 여기에서 TPR 입자 각각은 TPR층으로 코팅된 코어를 포함하며; 상기 코어는 SR층에 의하여 각각 분리된 약염기성 난용성 약물과 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하고; RR 입자 각각은 약염기성 난용성 약물을 포함하며, 미국약전(United States Pharmacopoeia, USP) 용해 방법(기구 2- 패들@ 50 RPM 및 37°C에서 2단계 용해 매질(처음 2 시간 동안 0.1N HCl에서 이후 pH 6.8의 버퍼에서 테스트함))을 이용하는 용해 테스트 시에, 약 5분 내에 상기 약염기성 난용성 약물의 적어도 약 80wt.%를 방출한다.

[0014] 다른 구체예에서, TPR 입자는 약학적으로 허용가능한 유기산 및 약학적으로 허용가능한 바인더(binder)로 순차적으로 코팅되어 있는 불활성 코어(inert core)(예, 당 비드(sugar bead)); 지속 방출(sustained release, SR)층(예, 약학적으로 허용가능한 가소제(plasticizer)로 선택적으로 가소화된, 약학적으로 허용가능한 수불용성 폴리머를 포함함); 약염기성 난용성 약물 및 약학적으로 허용가능한 바인더를 포함하는 약물층; 선택적 실링층(sealing layer)(예, 수용성 폴리머를 포함함); 선택적 2차 SR층; 및 TPR층(예, 수불용성 폴리머, 장용성 폴리

머(enteric polymer) 및 선택적 약학적으로 허용가능한 가소제를 포함함)을 포함한다.

[0015] 또 다른 구체예에서, RR 입자는 약염기성 난용성 약물 및 약학적으로 허용가능한 바인더로 코팅된, 불활성 코어 (예, 선택적으로 더 작은 평균 직경의, 그리고 TPR 입자의 불활성 코어의 당 비드)를 포함한다.

[0016] 또 다른 구체예에서, RR 입자는 약학적으로 허용가능한 폴리머성 바인더, 약학적으로 허용가능한 유기산, 및 적어도 하나의 부형제가 있을 때에 과립화된, 약염기성 난용성 약물을 포함한다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 따르면, 1일 1회 복용에 적절한, 약염기성 난용성 약물의 개선된 약물 방출 프로파일을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1a는 SR 코팅된 유기산 함유 입자의 구체예의 단면을 보여 준다.

도 1b는 SR 코팅된 유기산 함유 코어를 포함하는 TPR 입자의 구체예의 단면을 보여 준다.

도 2는 SR 입자(Lot# 1084-060 - 실시예 1의, 10wt.%, 60/40 EC-10/PEG 400으로 코팅된 푸말산 함유 코어 상에 적층된 IR 비드 약물)로부터, 및 실시예 6의, 15wt.%, 63/22/15의 비율로 EC-10/HP-55/TEC로 코팅된 TPR 비드 (Lot# 1292-034 - 5wt.%, 75/25 EC-10/PEG 400으로 코팅된 푸말산 함유 코어 상에 적층된 IR 비드 약물)로부터 푸말산 및 온단세트론 하이드로클로라이드 둘 다의 방출 프로파일을 보여 준다.

도 3은 실시예 2의 TPR 입자로부터 온단세트론 하이드로클로라이드의 방출 프로파일을 보여 준다.

도 4는 실시예 3의, 35/65 중량 비율로 IR 및 TPR 비드를 포함하는 MR 캡슐로부터의 방출 프로파일을 보여 준다.

도 5는 실시예 3의 MR 캡슐의 시뮬레이션된(simulated) 온단세트론 혈장 프로파일을 실시예 4의 파일럿(pilot) PK 연구에서 관찰된 실제 혈장 프로파일에 비교한 것이다.

도 6은 실시예 4의 파일럿 PK 연구에서 관찰된 실제 혈장 프로파일들을 비교한 것이다.

도 7은 실시예 4의 파일럿 PK 연구에서 관찰된, MR 캡슐들의 IR 부분 대 Zofran® 제 1 용량에 해당하는 온단세트론 혈장 프로파일을 보여 준다.

도 8은 상이한 온도에서 0.1N HCl에서 용해 테스트할 때 실시예 4의 MR 캡슐(PF EA0001) 대 Zofran®의 IR 부분의 시험관내 방출 프로파일을 보여 준다.

도 9는 Zofran® 대 실시예 3의 IR 비드(PE364EA0004), pH 6.8에서 용해 테스트할 때 RR(급속 방출) 약물 입자 (약물 적층된 비드, 실시예 5.B의 Lot #1117-126) 또는 과립(실시예 5.C의 Lot# 1117-185)의 시험관내 방출 프로파일을 보여 준다.

도 10은 실시예 3의 MR 캡슐 제제(PF380EA0001, PF381EA0001, 및 PF382EA0001) 대 실시예 6의 MR 캡슐 제제 (PF391EA0001, PF392EA0001, 및 PF379EA0001)로부터의 약물 방출 프로파일을 보여 준다.

도 11은 실시예 7의 RR 과립(급속 방출 과립) 및 TPR 비드를 포함하는 MR 캡슐 제제(PF391EA0001, PF392EA0001, 및 PF379EA0001)의 온단세트론 혈장 농도-시간 프로파일을 보여 준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 2006년 1월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 제 60/762,750호, 2006년 1월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 제 60/762,766호, 2007년 1월 29일에 출원된 미국 출원 일련 번호 제 11/668,167호 및 2007년 1월 29일에 출원된 미국 출원 일련 번호 제 11/668,408호 각각은, 모든 목적을 위하여 그 전체 내용이 참고로서 본 명세서에 병합되어 있다.

[0020] 상기 출원들 및 본 명세서에서 언급된 기타 모든 문헌들은 모든 목적을 위하여 그 전체 내용이 참고로서 병합되어 있다. 임의의 문헌의 인용이 본 발명에 대한 종래의 기술인 것으로 해석되어서는 안된다.

[0021] 용어 "약염기성 난용성 약물"은 염기성 약물, 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 용매화물, 에스테르, 스테레오이소머 및 이들의 혼합물을 지칭한다. "약염기성"은 산성 pH에 중간 정도로 잘 녹으나, 중성 및 알칼리성 pH에 실질적으로 잘 녹지 않으며, 약 5 내지 14의 범위의 pKa 값을 가지는 약물을 지칭한다. 예를 들어 온단세트

론 하이드로클로라이드는 pKa가 7.4인 α -하이드록실 2차 아민(α -hydroxyl secondary amine)을 함유한다. 예시적인 약염기성 약물에서 pH-의존성 용해도 데이터가 하기 표 1에 제시되어 있다. 예를 들어, 온단세트론 하이드로클로라이드는 2 미만의 pH에 잘 녹으나, 6.8 이상의 pH에서 50 μ m/mL 미만의 용해도를 가진다. 일로페리돈(Iloperidone)은 0.1N HCl(염산)에서 약 3mg/mL의 용해도를 가지나, pH 6.8에서는 겨우 약 30 μ g/mL의 용해도를 가진다. 클로나제팜(Clonazepam)은 생리적인 pH에서 실질적으로는 불용성이다.

[0022]

표 1은 유기산 버퍼에서 약염기성 약물의 용해도 향상을 나타낸다. 세 개의 상이한 그룹이 정의될 수 있다. 온단세트론 하이드로클로라이드로 대표되는 A 약물 그룹은 미량의 푸말산이 있는 버퍼 내에서 약염기성 약물의 용해도가 극적으로 증가함을 보여 준다. 예를 들어, 겨우 0.05mg/mL의 푸말산을 함유하는 버퍼에서의 약 26mg/mL의 온단세트론의 용해도는 버퍼 내의 푸말산의 농도가 5mg/mL까지 증가하여도 변하지 않는다. 일로페리돈(iloperidone), 카르베딜롤(carvedilol) 및 라모트리진(lamotrigine)으로 대표되는 B 약물 그룹에서, 약염기성 약물의 용해도는 유기산의 농도가 증가함에 따라 증가한다. 또한, 유기산의 가용성 능력은 크게 변화한다. 클로나제팜으로 대표되는 C 약물 그룹에서, 유기산의 첨가는 매우 제한된 영향을 주는데, 즉, 용해도 향상이 일반적으로 3배 미만의 양이다. 예를 들면, 클로제팜의 용해도는, 각각 높은 농도 및 낮은 농도의 푸말산을 함유하는 pH 2.3 및 6.8의 버퍼에서 각각 약 11.6 및 6.9 μ g/mL 이다.

[0023] 표 1

약 염기성 약물의 용해도 프로파일

수성 버퍼에서의 온단세트론 HCl의 용해도		수성 버퍼에서의 일로페리돈의 용해도		수성 버퍼에서의 클로나제팜의 용해도	
pH	mg/mL	pH	mg/mL	pH	mg/mL
1.0	>	1.2	3.90	2.2	0.0114
2.20	23.3	3.01	1.437	2.8	0.0102
3.20	25.7	3.06	0.917	3.2	0.0096
4.20	10.9	4.08	0.681	3.8	0.0092
5.00	3.6	4.46	0.586	4.2	0.0091
5.60	1.7	5.09	0.341	4.8	0.0086
6.20	0.4	6.11	0.117	5.4	0.0084
6.80	0.036	7.02	0.011	6.2	0.008
7.00	0.025				

푸말산의 농도		푸말산에서의 온단세트론 HCl의 용해도		푸말산에서의 클로나제팜의 용해도	
mg/mL	pH	mg/mL	pH	mg/mL	
5.0	2.01	26.9	2.3	0.0116	
2.5	2.14	27.0	2.8	0.0103	
1.0	2.40	26.1	3.2	0.0096	
0.25	2.75	26.2	3.7	0.0098	
0.05	3.49	26.0	5.50	0.29	
0.01	4.05	26.1			
0.0025	4.33				

푸말산		아스파르트산		글루탐산	
pH	mg/mL	pH	mg/mL	pH	mg/mL
2.4	1.15	2.85	9.30	3.07	5.95
2.8	0.72	3.40	5.52	3.41	5.16
3.2	0.46	3.89	3.79	3.80	3.26
4.0	0.19	4.52	1.37	4.40	1.70
5.0	0.19	5.57	0.15	5.50	0.29
6.1	0.03				

[0024]

[0025] 한 구체예에서, "약염기성 난용성 약물"은 pKa가 약 5 내지 14의 범위이고, pH 6.8에서의 용해도가 200µg/mL 이하이고, pH 6.8에서의 용해도에 대한 최적의 최고 용량이 약 100 이상인, 질소(N) 함유 선택적 세로토닌 5-HT₃ 길항제(nitrogen(N)-containing selective serotonin 5-HT₃ antagonist)를 지칭한다. 다른 구체예에서, 선택적 세로토닌 5-HT₃ 길항제는 온단세트론, 트로피세트론(tropisetron), 그라니세트론(granisetron), 돌라세트론(dolasetron) 및 팔로노세트론(palonosetron)으로 구성되는 그룹으로부터 선택되며, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 에스테르, 스테레오이소머 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0026] 온단세트론은 방사선요법 및/또는 화학요법과 관련된 구역질 및 구토를 예방하고, 수술 후 구역질 및/또는 구토를 예방하는 것으로 보여진다. Zofran® 타블렛(온단세트론 HCl 디하이드레이트, 4, 8, 및 24mg 염기 당량)은 상업적으로 구입할 수 있다. 온단세트론은 화학요법의 경우 8mg "bid" 및 방사선요법의 경우 8mg "tid" 투여된다. 온단세트론 하이드로클로라이드의 1일 1회 복용은 상업적으로 바람직하며, 복용 요법을 단순화하고 환자 순응성을 향상시킬 것이다. 온단세트론은 라세메이트로서 존재하며, 7.4의 pKa를 가지고, α-하이드록실 2차 아민을 함유한다. 온단세트론 HCl은 pH-의존성 용해도 프로파일(pH 증가에 따라 용해도가 2~3 자릿수로 감소함)을 나타낸다. 온단세트론은 위장관에서 잘 흡수되어 일부 일차 통과 대사(first-pass metabolism)를 겪는다. 제거

반감기(elimination half-life)는 평균 대략 3.8 ± 1 시간이다. 약물 용해는 용해도의 감소 때문에 잠재적으로는 GI관의 말단 부분에서 흡수에 대한 속도 제한 인자이고, 한 구체예에 따른 1일 1회 복용량은 적어도 2개 비드 집단을 포함할 것인데, 하나는 IR 또는 RR 입자 집단이고 다른 하나는 TPR 입자 집단이다.

- [0027] 용어 "TPR 입자" 또는 "TPR 비드"는 약물 함유 입자, 예컨대, TPR(timed pulsatile release) 코팅으로 코팅된 약물 적층 비드, 약물 함유 과립, 또는 약물 입자를 지칭한다. TPR 코팅은 약물의 즉시 방출 펄스(immediate release pulse) 또는 예정된 지연 시간(lag time) 후의 지속 약물 방출 프로파일을 제공한다. 용어 "지연 시간(lag time)"은 약물 함유 입자의 투여 직후의 시간 기간, 여기서는 약물의 약 10% 미만이 입자에서 방출되는, 특히, 실질적으로는 약물이 입자에서 전혀 방출되지 않는 시간을 지칭한다. 일부 구체예에서, 적어도 약 2 내지 10 시간의 지연 시간은, 예컨대 적어도 하나의 수불용성 폴리머 및 적어도 하나의 장용성 폴리머의 조합(예, 에틸셀룰로스와 하이프로멜로스 프탈레이트의 조합)으로 입자를 코팅함으로써 성취할 수 있다. TPR층은 선택적으로는 가소제를 포함할 수 있다.
- [0028] 용어 "SR 층"은 지속 방출 성질을 제공하는 층, 예컨대, 약물 함유 입자로부터 약물의 방출을 둔화시키거나 뚜렷한 "지연 시간"을 제공하지는 않는 층을 지칭한다. SR층 또는 코팅은 예컨대, 에틸셀룰로스와 같은 수불용성 폴리머를 포함한다.
- [0029] 본 명세서에 사용되는 용어 "즉시 방출" 또는 IR은, 약 2시간 내에, 예를 들면 제형의 투여 후 약 1 시간 이내에 활성 성분의, 약 50% 이상(특히, 경구적으로 봉쇄하는 타블렛 제형으로의 혼입을 위하여 맛 차폐되는 경우), 일부 구체예에서는 약 75% 초과, 다른 구체예에서는 약 90% 초과, 소정 구체예에 따르면 약 95% 초과를 방출을 지칭한다. 이 용어는 또한 예정된 지연 시간 후 즉시 방출 펄스가 특징인 시한 맥동성 방출 제형으로부터의 활성 성분의 방출을 지칭한다. 본 명세서는 물론이고 그의 특정 실시예에서 사용되는, 용어 "RR(rapid release) 약물 입자"는 약물 적층된 45~60 mesh, 다른 구체예에서는 60~80 mesh 당 구형체, 및 참조 약물 제품의 것과 유사한 용해 프로파일을 제공하도록 설계된 상기 약물(예를 들어, 유사한 용해 프로파일을 가지는 온단세트론 HCl, RR 약물 입자 및 Zofran®의 경우)을 포함하는, 수용성 락토스와 푸말산을 함유하는 미세과립을 포함한다.
- [0030] 임상 용어, '혈장 농도 - 시간 프로파일, C_{max} , AUC, T_{max} , 제거 반감기'는 그것들의 일반적으로 받아들여지는 의미를 가지며, 따라서 재정의하지 않는다. 달리 지시되어 있지 않다면, 모든 퍼센트 및 비율은 총 조성물에 대한 중량으로 계산된다.
- [0031] IR 비드의 용해 테스트는, 맛 차폐되거나 또는 그렇지 않거나, 37°C에서 900mL의 0.1N HCl에서 USP 기구 1(100rpm 바스켓) 또는 기구 2(50rpm 패들)를 사용하여 행하고, 반면에, SR 및 TPR 비드의 용해 테스트는 2단계 용해 매질을 이용하여 USP 기구(처음 2 시간 동안 37°C에서 700mL의 0.1N HCl에서 용해 테스트를 하고 이어서 200mL의 pH 조절제를 첨가하여 얻은 pH = 6.8에서 용해 테스트를 실시함)에서 행한다. 시간에 따른 약물/산 방출은 선택된 간격으로 뽑은 샘플에 대한 HPLC에 의하여 결정한다.
- [0032] 활성 성분의 제거 반감기에 따라, 1일 1회 복용 요법에 알맞은 적절한 혈장 농도를 제공하기 위하여 경구 투여 후 약물 방출의 시작을 몇 시간 후에 시작해야 하는 경우가 있다. 본 발명의 특정 양태에 따르면, 약물 방출은 경구 투여 후에 약 8~10 시간에까지 지연될 수 있다.
- [0033] 본 발명의 특정 구체예는 첨부된 도면 1a 및 1b를 참조하여 더 상세히 서술될 것이다. 도 1a에서, SR 코팅된 코어(10)는 불활성 입자 코어(16) 상에 코팅된 바인더(14) 내의 약학적으로 허용가능한 유기산의 층을 포함하는 유기산 함유 입자 상에 적용된 SR 코팅제(12)를 포함한다. 불활성 입자 코어(16), 유기산 코팅층(14) 및 용해 속도 조절 SR층(12)은 SR 코팅된 유기산 함유 입자(10)를 구성한다. 도 1b에, 대표적인 TPR 입자가 설명되어 있다. TPR 비드(20)는 1차 SR층(24) 상에 적용된 지연 시간 코팅(22), 보호성 실-코트(26) 및 SR 코팅된 산 함유 입자(10) 상에 적용된 약염기성 약물층(28)을 포함한다. 본 발명의 소정 구체예에서, 중간 SR 장벽층은 적용되지 않는데, 즉, TPR층은 실 코팅된 IR 입자 상부에 직접 적용된다.
- [0034] 약염기성 약물은 일반적으로 폴리머성 바인더 용액으로부터 적용된다. SR 코팅은 약물 방출을 지속시키고 반면에 지연 시간 코팅은 지연 시간(방출된 용량의 약 10% 미만을 나타내는, 특히 실질적으로는 전혀 나타내지 않는 시간)을 제공한다. 따라서 시간 지연 코팅(22), IR 비드 상의 외부 SR 코팅(24)(만일 존재한다면), 및 산 함유 코어 상의 내부 SR 코팅제(12)는 모두 함께 TPR 비드로부터의 약물 및 산 둘 다의 방출 성질을 제어한다.
- [0035] 약염기성 난용성 약물은 약물 결정, 비정질 약물 입자, 과립(예, 하나 이상의 부형제와 함께 과립화된 약물), 또는 이들의 조합물의 형태일 수 있다. 대안적으로, 약물은 불활성 코어 상에, 또는 조성물, 예컨대, 또는 약학적으로 허용가능한 유기산 및/또는 하나 이상의 실란트 또는 본 명세서에서 정의되는 SR층의 다른 성분으로 코

팅된 불활성 코어 상에 적층될 수 있다. 한 구체예에서, 약물은 약학적으로 허용가능한 유기산으로 첫번째로 코팅되고(예, 본 명세서에서 설명됨) 이어서 SR층으로 코팅된(예, 본 명세서에서 설명됨) 불활성 코어 상에 적층된다. 다른 구체예에서, 약물은 불활성 코어 상에 첫 번째로 코팅되고 이어서 연속해서 SR층 및 약학적으로 허용가능한 산 층으로 코팅된다. 또 다른 구체예에서, 약물 그 자체의 입자(예, 결정질 및/또는 비정질)는 연속해서 SR층 및 약학적으로 허용가능한 산 층으로 코팅된다.

[0036] 한 구체예에서, 불활성 코어는 적절한 입자 크기 분포를 가지는 당 구형체, 셀룰로스 구형체, 이산화 실리콘 구형체, 만니톨-미세결정질 셀룰로스 구형체, 등등(예를 들면, RR 입자로서 20~25 mesh 당 구형체 및 60~80 mesh 당 구형체 또는 100~200 μ m 셀룰로스 구형체)일 수 있다.

[0037] 약물이 불활성 코어 또는 코팅된 불활성 코어 상에 적층되는 경우, 약물은 적절한 용매에서 용해되어 다양한 방법, 예를 들면, 유동층 코팅 공정(fluid bed coating process)을 이용하여 코팅될 수 있다. 대안적으로, 약물은 약학적으로 허용가능한 바인더와 조합하여 상기 코어 상에 적층될 수 있다. 수성 또는 약학적으로 허용가능한 용매 매질은 코팅된 불활성 입자를 기반으로 하는 코어 입자를 제조하는데 이용될 수 있다. 수용성 유기산 또는 약염기성 약물을 불활성 입자 또는 SR 코팅된 산 함유 코어에 결합시키는데 사용되는 불활성 바인더의 타입은 중요하지 않으나, 보통은 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈), 폴리비닐피롤리돈과 비닐 알코올의 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 클로라이드의 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 부티레이트의 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 라우레이트의 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈과 비닐 스테아레이트의 코폴리머, 하이드록시프로필셀룰로스, 또는 하이프로멜로스(hypromellose, HPMC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스, 카르복시알킬셀룰로스, 폴리에틸렌 산화물, 텍스트란과 같은 다당류, 옥수수 전분과 같은 전분, 아카시아, 카르복시메틸셀룰로스, 젤라틴, 등등과 같은 수용성 또는 알코올 가용성 바인더를 포함하는데, 이것들은 물, 알코올, 아세톤 또는 이들의 혼합물에 용해되거나 분산될 수 있다. 바인더는 불활성 입자에 적용될 수 있는 임의의 농도에서 사용될 수 있다. 일반적으로, 바인더는 약 0.5 내지 10중량%의 농도에서 사용된다. 유기산 또는 약염기성 약물은 바람직하게는 용액 형태로 이 코팅 제제에 존재할 수 있다. 약물 농도는 적용예에 따라 변할 수 있으나 일반적으로 코팅 제제의 점성에 따라 약 5 내지 30중량%의 농도에서 사용될 것이다.

[0038] 다른 구체예에서, 입자는 원하는 평균 입자 크기를 가지는 유기산(예, 푸말산) 결정을 포함할 수 있는데, 수불용성 폴리머(또는 수불용성 폴리머 및 수용성 또는 장용성 폴리머의 조합)로 코팅되고 이어서 약물층으로 코팅되어 있어서 산 방출이 입자로부터 약물 용해/방출보다 더 느리거나 이와 동시에 발생하게 하고, 그렇게 함으로써 산 방출이 약물의 고갈 전에 완료하지 않게 하도록 한다.

[0039] 다른 구체예에 따르면, 약물 함유 코어는 전동조립(rotogranulation)에 의하여, 또는 과립화에 의하여, 이어서 압출-구형화 또는 미세 타블렛으로의 타블렛화에 의하여 제조될 수 있다. 유기산, 바인더 및 선택적으로는 다른 약학적으로 허용가능한 부형제(예, 희석제/필러)는 함께 고 전단 과립화기, 또는 Glatt GPCG 과립화기 같은 유동층 과립화기에서 혼합되고 과립화되어 응집체를 형성할 수 있다. 젖은 물질은 압출되고 구형화되어 구형 입자(펠렛)를 생산할 수 있다. 산 입자, 바인더 및 선택적으로는 필러/희석제 또는 약물 함유 과립을 포함하는 배합물은 또한 미세타블렛으로 압착되어(약 1~1.5mm 직경) 유기산 함유 펠렛을 생산할 수 있다. 이들 구체예에서, 산 함량은 과립화되거나, 압출되거나 압착된 코어의 총 중량에 대하여 95중량% 만큼 높을 수 있다. 이들 산 함유 코어는 약물 적층 및 기능성 폴리머에 의한 연속 코팅 이전에 SR 막으로 코팅된다.

[0040] 본 발명의 TPR 입자는, SR층에 의하여 약물 함유층으로부터 분리되어 있는, 약학적으로 허용가능한 산을 포함하는 층을 포함한다. SR층은 수불용성 폴리머를 포함한다.

[0041] 약물의 용해도를 향상시키는 대표적인 약학적으로 허용가능한 유기산은 시트르산, 푸말산, 말산, 말레산, 타르타르산, 숙신산, 옥살산, 아스파르트산, 글루탐산 등등을 포함한다. 약물에 대한 유기산의 비율은 중량당 약 5:1 내지 1:10에서 변하는데, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 및 1:10을 포함한다.

[0042] 유기산 버퍼의 용해도 향상 성질을 이용하며, 이와 동시에 내부 유기산층과 약염기성 약물층 사이에 SR층을 가짐으로써 산 부가 화합물의 인시튜 형성을 막는다. TPR 입자에 가용화 산의 부족으로 제형 내에 약물을 남겨 두지 않게 하기 위하여, SR층은 유기산의 방출을 정밀하게 제어한다.

[0043] SR층에 유용한 수불용성 폴리머의 대표적인 예는 에틸셀룰로스, 폴리비닐 아세테이트(예를 들면, BASF의 Kollicoat SR#30D), 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 에틸 아크릴레이트 및 메틸메타크

릴레이트에 기반한 중성 코폴리머, Eudragit® NE, RS 및 RS30D, RL 또는 RL30D와 같은 4차 암모늄기를 가지는 아크릴 및 메타크릴 산 에스테르의 코폴리머 등등을 포함한다.

- [0044] SR층의 수불용성 폴리머는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 가스제를 이용하여 추가로 가스화할 수 있다. 가스제의 대표적인 예는 트리아세틴(triacetin), 트리부틸 시트레이트(tributyl citrate), 트리에틸 시트레이트(triethyl citrate), 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트 디에틸 프탈레이트(acetyl tri-n-butyl citrate diethyl phthalate), 피마자유, 디부틸 세바케이트(dibutyl sebacate), 아세틸화 모노글리세리드(acetylated monoglyceride) 등등 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 가스제는, 사용 시에, 폴리머를 기준으로 약 3 내지 30wt.%, 더 일반적으로는 약 10 내지 25wt.%를 포함할 수 있다. 가스제의 타입 및 그 함량은 폴리머 또는 폴리머들 및 코팅 시스템의 성질(예, 수성계 또는 용매계, 용액계 또는 분산계 및 총 고체)에 의존한다.
- [0045] 이어서 약학적으로 허용가능한 산 함유 층은, 하나 이상의 수용성 또는 장용성 폴리머와 조합하여, 선택적인 2차 SR 코팅, 실 코팅(예, 하이프로멜로스), 및/또는 약학적으로 허용가능한 수불용성 폴리머(예, 본 명세서에 설명됨)를 포함하는 TPR층으로 코팅되어 있다.
- [0046] 본 발명에 유용한 수용성 폴리머의 대표적인 예는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 폴리에틸렌 글리콜, 등등을 포함한다.
- [0047] 본 발명에 유용한 장용성 폴리머의 대표적인 예는 셀룰로스의 에스테르 및 그의 유도체(셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, pH 민감성 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 코폴리머 및 셀락을 포함한다. 이러한 폴리머는 건조 분말 또는 수성 분산체로서 이용될 수 있다. 사용될 수 있는 일부 상업적으로 구입가능한 물질은 Rohm Pharma에서 제조되어 상표 Eudragit®하에 판매되는 메타크릴산 코폴리머(L100, S100, L30D), Eastman Chemical사의 Cellacefate®(셀룰로스 아세테이트 프탈레이트), FMC사의 Aquateric®(셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 수성 분산제) 및 Shin Etsu K.K의 Acoat 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 수성 분산제)이다.
- [0048] 수성 또는 약학적으로 허용가능한 용매 매질은, 약물 적층을 위한 유기산 함유 코어 입자, 즉, 불활성 코어 상에 산을 적층하는 것에 의한 산 함유 비드, 유동 층 장치에서 적절한 폴리머 바인더 용액으로부터 산 함유 코어 상에 또는 당 구형체 상에 직접 약물을 적층하는 것에 의하여 IR 비드를 제조하는데 사용될 수 있다. 또한, 분산 또는 용매 시스템으로서 사용할 수 있는 기능성 폴리머의 수성 분산액은 산 함유 비드, IR 비드 또는 SR 비드를 코팅하기 위한 기능성 폴리머를 용해하는데 사용될 수 있다.
- [0049] 일반적으로, 장벽-막 코팅제(barrier-membrane coating)를 적용하기 전에 약물 적층된 입자의 표면을 프라이밍(prime)하거나 얇은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)(예, Pharmacoat 603 또는 Opadry® Clear) 필름을 적용함으로써 상이한 막 층들을 분리하는 것이 바람직하다. HPMC가 일반적으로 사용되지만, 하이드록시프로필셀룰로스(HPC) 또는 저점성 에틸셀룰로스와 같은 다른 프라이머(primers)가 또한 사용될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 임의의 코팅제를 약학 산업에서 통상적으로 이용되는 임의의 코팅 기술들을 사용하여 적용할 수 있으나, 유동층 코팅제가 특히 유용하다.
- [0050] 산 함유 코어 및 IR 비드 상의 개별 코팅제는, 약물에 대한 유기산의 상대적 용해도, 약물의 성질, 코팅의 조성물 및 요구된 지연 시간에 따라서, 약 5 내지 50중량%에서 변할 것이다. 한 구체예에서, 산 및 약물 함유 TPR 입자에 약 5~50중량%로 에틸셀룰로스(EC-10)와 같은 가스화된 수불용성 폴리머의 SR 코팅제가 제공되어 약 5~20시간 넘게 산 방출을 지속할 수 있다. 소정의 다른 구체예에서, 산 및 약물 함유 입자에 약 10~50중량%로, 가스화된 에틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스) 프탈레이트(HP-55)의 TPR 코팅제가 제공되고, 반면에 IR 비드가 5~20중량%의 에틸셀룰로스(EC-10)로 코팅되어 산의 방출과 동시에 약물 방출을 진행할 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, IR 비드에 임의의 장벽 코팅제가 제공되지 않을 수 있으며, 약 30~50중량%의 중량 증가를 위한 약 45.5/40/14.5의 EC-10/HP-55/가스제의 외부 TPR 코팅제는 지연 시간 후의 약물 방출을 제어한다. 코팅층의 조성물 및 폴리머의 개별 중량은 원하는 약물/산 방출 프로파일 및 적절한 약물 방출 전의 지연 시간을 얻는데 고려될 중요한 인자들이다.
- [0051] 다른 구체예에서, 본 발명의 제형의 활성 코어는 유기산으로 코팅된 불활성 입자, SR 코팅제, 약물 적층(IR 비드), 추가 장벽 또는 SR 코팅 및/또는 지연 시간 코팅을 포함할 수 있다. 상기 코어 내의 유기산의 양 및 약물 로드(drug-load)는 약물, 용량, 그의 pH-의존성 용해도, 용해도 향상, 및 제거 반감기에 의존할 것이다. 당해 분야의 기술자들은 코어 상으로의 코팅을 위한 약물/산의 적절한 양을 선택할 수 있을 것이며 약물 적층 전에

적절한 두께의 SR 코팅제 및 추가로 기능성 폴리머 코팅제를 적용하여 산 방출을 프로그래밍할 수 있을 것이고, 이것은 소정 구체예에 따르면, 약물의 방출과 동시에 행하여, 산의 고갈 전에 TPR 비드로부터 약물을 완전하게 방출하도록 한다.

- [0052] 특정 구체예에서, 약물은 SR 코팅된 푸말산 함유 비드(예, 푸말산 함유 층으로 코팅된 당 비드) 상에 적층된다. 약물(예, 온단세트론) 및 폴리머성 바인더(예, 포비돈) 용액은 SR 코팅된 푸말산 함유 비드 상에 코팅되며, 연속해서 Pharmacoat 603(하이프로멜로스 2910 3 cps) 또는 Opadry® Clear와 같은 친수성 폴리머를 포함하는 보호성 실-코트로 코팅되어, IR 비드를 형성한다. 한 구체예에서, 약물 함유 IR 비드는 두 번 코팅될 수 있는데, 수불용성 폴리머(예, 에틸셀룰로스) 단독으로 또는 수용성 폴리머와 조합하여, 그리고 장용성 폴리머와 조합하여 수불용성 폴리머의 지연 시간 코팅제로 내부 장벽 코팅 막을 코팅하여 경구 투여 시에 대략 1 내지 10 시간의 지연 시간(지연된 시작(delayed-onset)으로 방출)을 가지는 TPR 비드를 생산한다. 수불용성 폴리머 및 장용성 폴리머는 약 9:1 내지 약 1:4의 중량 비율, 예를 들면, 약 3:1 내지 1:1의 중량 비율로 존재할 수 있다. 코팅제는 일반적으로 코팅된 비드의 약 5중량% 내지 약 60중량%, 예를 들면, 약 10중량% 내지 약 50중량%를 포함한다. 또 다른 구체예에 따르면, IR 비드는 수불용성 폴리머 및 장용성 폴리머와 조합하여 진술한 양으로 간단히 코팅될 수 있다.
- [0053] 약물의 초기 급속 방출을 원한다면, 본 발명의 제형은 TPR과 IR 및/또는 RR 입자들의 조합을 포함할 수 있는데, 여기에서 IR 및/또는 RR 입자들은 약물의 초기 급속 방출을 제공하며, 지속 방출은 TPR 입자에 의하여 제공된다. 일부 구체예에서, 본 발명의 제형은 TPR과 IR 비드의 조합을 포함하며, 다른 구체예에서, 본 발명의 제형은 TPR 및 RR 입자들의 조합, 또는 TPR, IR, 및 RR 입자들의 조합을 포함한다.
- [0054] 본 명세서에서 설명된 바와 같이, IR 입자들은 복용 후 약 2시간 내에 약물의 약 50% 초과를 방출한다. RR 입자들은 IR 입자들에 비하여 상당히 더 높은 비율의 약물 방출을 가지는, 예를 들어, 미국 약전(USP) 용해 방법(기구 2- 패들@ 50 RPM 및 37°C에서 2단계 용해 매질(처음 2 시간 동안 0.1N HCl에서 이후 pH 6.8의 버퍼에서 테스트함))을 이용하여 용해 테스트할 때 약 15분 내에 약물의 적어도 약 80%를 방출하는, 즉시 방출 입자의 특정 타입이다. 한 구체예에서, RR 입자는, 60~80 mesh 당 구형체와 같은, 소형 입자 크기 불활성 코어 상에 적층된 약염기성 난용성 약물을 포함한다. 다른 구체예에서, RR 입자는 락토스와 같은 적어도 하나의 수용성 부형제 및 푸말산과 같은 적어도 하나의 유기산으로 과립화된 약물을 포함한다. 상기에서 설명된 온단세트론-함유 RR 입자의 두 타입은, pH 6.8, 500mL 버퍼에서 USP 기구 2를 사용하는 구별된 시험관내 용해 방법 하에서, 참조 약물 제품, Zofran® IR 타블렛, 8mg의 것과 유사한 급속 용해를 보여 준다.
- [0055] 따라서, 한 구체예에서, 본 발명의 다중입자 약학적 조성물은 급속 방출 약물 입자(예, 60~80 mesh 당 구형체 또는 과립을 포함하는 약물 적층 비드) 및 하나 이상의 TPR 입자 집단을 포함한다. 일부 구체예에서, RR 및 TPR 입자 집단을 함유하는, 본 발명의 다중입자 약학적 조성물은 유사한 속도로 약물 및 산을 방출한다. 다른 구체예에서, 그러한 조성물은 약물보다 더 천천히 산을 방출하여 TPR 입자 내부에 용해되지 않은 약물이 남겨지는 것을 방지한다.
- [0056] 특정 구체예에서, 본 발명의 다중입자 약학적 조성물은 급속 방출 약물 입자, 및 선택적 세로토닌 5-HT₃ 차단제의 하나 이상의 TPR 코팅 비드 집단을 포함하는데, 여기에서 TPR 비드는 다음을 포함한다:
- [0057] a) 유기산 함유 코어 입자(유기산 결정, 펠렛, 비드, 등등);
- [0058] b) 수불용성 폴리머 또는, 수용성 또는 장용성 폴리머와 조합한 수불용성 폴리머를 포함하는 산 함유 코어 입자 상의 장벽 또는 지속 방출 막;
- [0059] c) 장벽-코팅된 산-함유 코어 입자 상에 적층되고 선택적으로는 보호성 실-코트가 제공되어 급속 방출(IR) 비드를 형성하는 약염기성 약물;
- [0060] d) SR 비드를 제공한다면, 수불용성 폴리머 또는 SR 비드를 형성하는 수용성 폴리머와 조합한 수불용성 폴리머를 포함하는 IR 비드 상의 SR 코팅 막; 및/또는
- [0061] e) TPR 비드를 제공한다면, 수불용성 및 장용성 폴리머의 조합을 포함하여 시한 맥동성 방출(TPR) 비드를 형성하는, d 단계의 SR 코팅된 비드 상의, 또는 c 단계의 IR 비드 바로 위의 지연-시간 코팅 막.
- [0062] 본 발명의 특정 양태에 따른 TPR 비드 집단의 조성물은, 일반적으로 본 명세서에서 설명된 2단계 용해 방법을 이용하여 약물 및/또는 유기산 방출을 테스트할 때 적어도 2 시간의 미리 예정된 지연 시간 후의 약물과 유기산 둘 다의 원하는 또는 타겟 방출 프로파일을 보여 준다.

- [0063] 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트와 같이, pH 6.8에서 용해도가 약 200 μ g/mL 이하이고 pH 6.8에서의 용해도에 대한 최적의 최고 용량의 비율이 약 100 이상인, 선택적 세로토닌 5-HT₃ 차단제의 약학적 조성물은, TPR 및 RR 비드 집단을 경질 젤라틴 캡슐에 충전함으로써 또는 종래의 타블릿으로 압착함으로써, 제조할 수 있다.
- [0064] 본 발명의 특정 양태에 따르면, 약학적 다중입자 제형은 RR 약물 입자, 제 1 TPR 비드 집단 및 SR 비드 집단 또는 제 2 TPR 비드 집단을 포함할 수 있다. 소정 구체예에서, RR 약물 입자 대 제 1 TPR 입자 비드 집단 대 SR 비드 또는 제 2 TPR 비드 집단의 비율은 약 10:90:0 내지 약 40:10:50에서 변할 수 있다.
- [0065] 또한 본 발명은 급속 방출 약물 입자 및 하나 이상의 시한 맥동성 방출 비드 집단 또는, SR 코팅된 유기산 함유 코어 즉, 양호하게 시간 제어되는 일련의 펄스를 포함하는 하나 이상의 약염기성 활성 성분을 포함하는 다중입자 제형을 제조하는 방법을 제공하며, 그렇게 함으로써 제형이 경구 소화 후 용해 매질 또는 체액에 접촉될 때까지, TPR 비드의 잘 분리된/격리된 층들 내에 침전되어 있는 활성제 및 산이 서로 접촉하지 않게 되어 산 부가 화합물을 형성한다. 이렇게 해서 생산된 제형은, 비교가능한 약물 및 산의 합성물 방출 프로파일을 보여 주는데, 특히, 산 방출 프로파일은 약물의 그것보다 더 느려서 가용화 유기산의 부족으로 용해되지 않은 약물이 제형 내에 남아 있지 않게 된다.
- [0066] 본 발명의 한 구체예에 따르면, TPR 비드를 포함하는 1일 1회 제형을 제조하는 방법은 다음의 단계를 포함할 수 있다:
- [0067] a. 유기산 함유 코어 입자(예, 원하는 입자 크기 분포를 가지는 유기산 결정 또는, 폴리머성 바인더 용액의 유기산으로 적층된 불활성 입자를 포함하는 입자(예, 당 구형체, 셀룰로스 구형체, 만니톨-미세결정질 셀룰로스 구형체, 또는 이산화 실리콘 구형체))를 제공하는 단계;
- [0068] b. EC-10(10 cps의 평균 점성을 가지는 에틸셀룰로스)과 같은 수불용성 폴리머 단독으로 또는 수용성 폴리머(예, 포비돈 또는 PEG 400) 또는, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트(예, HP-55)와 같은 장용성 폴리머와 조합하여 구성되는 SR 코팅 막으로, 유기산 함유 코어 입자를 코팅하는 단계;
- [0069] c. 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트와 같은 약염기성 약물의 층을 SR 코팅된 유기산 함유 코어 입자 상에 적용하고 Pharmacoat 603 또는 Opadry® Clear의 보호성 실-코트를 추가적으로 적용하여 IR 비드를 형성하는 단계;
- [0070] d. 선택적으로는 수불용성 폴리머(예, 에틸셀룰로스) 단독 또는 수용성 폴리머(예, 폴리에틸렌 글리콜, PEG 400)와 조합한 용액을 사용하여 IR 비드 상에 장벽 코팅 막을 적용하여 SR 비드를 생산하는 단계; 및
- [0071] e. 약 10:1 내지 1:4의 비율로 장용성 폴리머(예, 에틸셀룰로스 및 하이프로멜로스 프탈레이트)와 조합한 수불용성 폴리머의 용액을 이용하여, 지연 시간 코팅 막을 d 단계의 SR 비드 상에, 또는 c 단계의 IR 비드 상에 직접 적용하여, 시한 맥동성 방출 약물 입자(TPR) 비드를 형성하는 단계(이것은, 공동-계류중인 2005년 5월 2일에 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제 11/120,139호, 2006년 1월 27일의 우선일을 가지는 미국 특허 출원 일련 번호 제 11/668,167호; 2006년 1월 27일의 우선일을 가지는 미국 특허 출원 일련 번호 제 11/668,408호, 2006년 8월 31일의 우선일을 가지는 미국 특허 출원 일련 번호 제 11/847,219호; 미국 특허 제 6,500,454호, 미국 특허 제 6,627,223호, 미국 특허 제 6,663,888호, 및 미국 특허 제 7,048,945호에서의 공개 내용에 따른 것이며, 이들 각각은 모든 목적을 위하여 그 전체 내용이 참고로서 본 명세서에 병합되어 있음);.
- [0072] f. RR 약물 입자(본 명세서에서 설명됨) 및 하나 이상의 TPR 비드 집단을 경질 젤라틴 캡슐 내에 충전하거나 종래의 타블릿으로 압착하여, 1일 1회 복용 요법에 적절한 합성물 혈장 프로파일을 나타내고 비-순응성을 포함하는 부작용 발생을 감소시키는 단계.
- [0073] 또한 본 발명은, 다중 용량 형태, 즉, 경구 투여를 위하여 하나 이상의 비드 집단을 포함하는 다중 입자 제형의 형태의 약물 제품(예, 회전식 타블릿 프레스기를 이용하여 제조된 경질 젤라틴 캡슐 또는 종래의 타블릿)에 관한 것으로, 치료가 필요한 환자에 있어서 타겟 PK 프로파일을 제공한다. 종래의 타블릿은 위 내에 들어가면서 급속히 분산한다. 하나 이상의 코팅 비드 집단은 적절한 부형제와 함께 타블릿(예를 들면, 바인더, 희석제/필러, 및 종래 타블릿에서의 붕해제)으로 압착될 수 있다.
- [0074] 일부 구체예에서, 마감된 제형으로의 혼입을 위한 IR 및 RR(즉시 및 급속 방출) 비드는, 각각 SR 및/또는 TPR 비드를 제조하는데 사용된 매질 크기 불활성 코어, 및 45~60 mesh와 같은 소형 입자 크기 불활성 코어, 또는 특히 60~80 mesh 불활성 코어 상에, 폴리머 바인더 용액에서 상기 약물을 적층함으로써 제조한다. 대안적으로,

400 μ m 이하의 평균 입자 크기를 가지는 RR 입자는 상기 약물, 락토스와 같은 수용성 부형제, 및 유기산을 과립 화합으로써 제조될 수 있다.

[0075] 다음의 비제한적 실시예는 캡슐 또는 종래의 타블렛과 같은 약물 전달 제형을 설명하는데, 참조 제품의 것과 유사한 급속 방출 펄스를 포함한다. 그러한 조성물은 약물 혈장 농도를 허용가능한 임상적 이익을 제공하는 수준으로 유지하고, C_{max} 또는 C_{min} 와 관련되어 부작용의 발생을 최소화한다.

[0076] 실시예 1:

[0077] 1.A 푸말산 함유 코어: 하이드록시프로필 셀룰로스(Klucel LF, 23.9g)를 변성 SD 3C 190 프루프 알코올(proof alcohol)에 천천히 첨가하면서 격렬하게 교반하여 용해한 다음, 푸말산(215.4g)을 천천히 첨가하여 용해하였다. 9" 바닥 스프레이 워스터 인서트(Wurster insert), 10" 분할 컬럼 및 16 mm 배관이 장착된 Glatt GPCG 5를 3750g의 25~30 mesh 당 구형체로 채웠다. 약 33~34 $^{\circ}$ C의 생성물 온도 및 38%의 플랩 입구(flap opening)에서의 주입 공기 속도를 유지하면서 푸말산 용액으로 당 구형체에 적층하였다. 산 코어를 10분 동안 유닛으로 건조하여 잔여 용매/수분을 제거하고 20~30 mesh 스크린을 통하여 체질하였다.

[0078] 1.B SR 코팅된 푸말산 코어: 10중량%의 중량 증가를 위해 두 비율, 즉 (B.1) 60/40 및 (B.2) 75/25의 비율로 98/2 아세톤/물(6% 고체)에 용해된 EC-10 및 PEG 400의 용액으로 상기에서의 푸말산 코어(3750g)를 코팅하고 SR 및 TPR 비드로부터의 약물 방출에 대한 그의 효과를 검사하였다. 공정 조건은 다음과 같다: 분무 공기 압력: 2.0 bar; 노즐 직경: 1.0 mm; 바닥 공기 분포 플레이트: 15 게이지 100 mesh 스크린을 가지는 'B'; 분사/진동 간격: 30s/3s; 생성물 온도는 35 \pm 1 $^{\circ}$ C에서 유지; 주입 공기 부피: 155~175cfm(초당 제곱미터), 및 분무 속도는 8g/분에서 30g/분으로 증가시켰음.

[0079] 1.C 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드: 포비돈(PVP K-29/32, 19.5g)을 50/50 물/변성 알코올 3C, 190 프루프(3699.4g)에 천천히 첨가하면서 혼합하여 용해하였다. 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트(175.2g)를 바인더 용액에 천천히 첨가하여 약물을 용해하였다. 생성물 온도를 36 \pm 1 $^{\circ}$ C에서, 주입 공기 부피를 60 ~ 65 cfm에서 유지하며 분사 속도를 약 20 ~ 25g/min에서 증가시키면서, 상기 B.1 및 B.2에서 얻은 SR 코팅된 산 코어(3700g)를 Glatt GPCG 5에서 약물 용액(5% 고체)으로 코팅하였다. 약물 적층 비드에 Pharmacoat[®] 603(하이프로멜로스 2910; 3 cps)의 보호성 실-코트를 제공하여(2% 중량 증가), IR 비드를 형성하였다.

[0080] 1.D 온단세트론 하이드로클로라이드 SR 비드: 90/10 EC-10/TEC(트리에틸 시트레이트)의 용액(7.5% 고체)을 5중량% 및 10중량%로 분사함으로써, 상기에서의 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드(3700g)를 장벽 코팅하고(SR 코팅), Glatt에서 10분 동안 건조하여 여분의 잔여 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여 형성될 수 있는 입자의 겹쳐진 것(doubles)을 버렸다.

[0081] 1.E 온단세트론 하이드로클로라이드 TPR 비드: 실시예 1D에서의 온단세트론 하이드로클로라이드 SR 비드(3500g)를, 약 30%, 40% 및 50%의 중량 증가를 위하여, 45.5/40.0/14.5의 비율의 EC-10/HP-55/TEC(트리에틸 시트레이트)의 지연 시간 코팅 막으로 추가적으로 코팅하였다. 동일한 온도에서 TPR 비드를 Glatt에서 건조하여 잔여 용매를 제거하고 체질하였다.

[0082] 도 2는 SR 비드(Lot# 1084-060 - 10%에서 75/25 EC-10/PEG 400으로 코팅된 푸말산 함유 코어 상의 10중량%으로 60/40 EC-10/PEG 400로 코팅된 IR 비드)로부터 및 15중량%의 중량 증가를 위하여 63/22/15의 비율의 EC-10/HP-55/TEC로 코팅된 TPR 비드(Lot# 1292-034 - 10%에서 75/25 EC-10/PEG 400으로 코팅된 푸말산 함유 코어 상에 적층된 IR 비드)(하기, 실시예 6에서 설명한 바와 같이 제조됨)로부터의 푸말산 및 온단세트론에서 얻은, 동기화된(synchronized) 방출 프로파일을 보여 준다. 푸말산 방출은 온단세트론의 것보다 상당히 더 느리며, 따라서 푸말산의 고갈로 인하여 코팅된 비드의 내부에 온단세트론이 전혀 남지 않는다.

[0083] 실시예 2:

[0084] 2.A 푸말산 함유 코어: 알코올 단독 대신에 90/10 변성 알코올(SD 3C, 190 프루프)/물을 사용하였다는 것을 제외하고 실시예 1.A에 설명된 과정에 의하여 푸말산 함유 코어를 제조하였다.

[0085] 2.B SR 코팅된 푸말산 함유 코어: 10% 중량 증가를 위하여, 98/2 아세톤/물(6% 고체)에 용해된, 가소제로서의 60/40 비율의 EC-10 및 PEG 400(B.1)의 용액 또는 90/10 비율의 EC-10 및 TEC(B.2)의 용액을 사용하여 상기 푸말산 코어(3750g)를 코팅하였다.

- [0086] 2.C 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드: 상기 B.1 및 B.2에서의 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드를 실시예 1.C에서 개시된 바와 같이 제조하였다. 2%의 중량 증가를 위하여 보호성 실-코트 Pharmacoat® 603(하이프로멜로스 2910; 3 cps)을 약물 적층 비드에 제공하였다.
- [0087] 2.D 온단세트론 하이드로클로라이드 SR 비드: 10%의 중량 증가를 위하여, 98/2 아세톤/물(7.5% 고체)에 용해된, 가소제로서의 60/40 비율의 EC-10 및 PEG 400(D.1)의 용액 또는 90/10 비율의 EC-10 및 TEC(D.2)의 용액을 분사함으로써 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드(1080g)를 장벽 코팅하고(SR-코팅), 10분 동안 동일한 온도에서 Glatt에서 건조하여, 여분의 잔여 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여 형성될 수 있는 임의의 겹쳐진 것들을 버렸다.
- [0088] 2.E 온단세트론 하이드로클로라이드 TPR 비드: 50중량%에 이르기까지의 중량 증가를 위하여, 90/10 아세톤/물(7.5% 고체)에 용해된 45.5/40/14.5(E.1 - Lot# 1084-066), 50.5/35/14.5(E.2 - Lot# 1117-025) 및 60.5/25/14.5(E.3 - Lot# 1117-044)의 세 개의 비율의 EC-10/HP-55/TEC의 시간 지연 코팅 막을 사용하여, 상기 D.1 및 D.2에서 온단세트론 하이드로클로라이드 SR 비드를 추가로 코팅하였다. TPR 비드를 Glatt에 건조하여 잔여 용매를 제거하고, 18 mesh 체를 이용하여 체질하였다. 도 3은 세 개의 상이한 비율(E.1, E.2 및 E.3)로 EC-10/HP-55/TEC으로 코팅된 TPR 비드로부터의 온단세트론 하이드로클로라이드의 방출 프로파일을 보여 준다. 특히, 도 3은 다음 제제의 방출 프로파일을 보여 준다:
- [0089] (1) TPR 비드 Lot# 1084-066 - 10%에서 60/40의 EC-10/PEG 400(7.5% 고체)으로 코팅된 IR 비드 상에 적용된 50중량%로 45.5/40/14.5의 비율의 EC-10/HP-55/TEC의 코팅제, 반면에 IR 비드(90/10 온단세트론/PVP로부터 적층된 5% 약물)는 10%에서 60/40의 EC-10/PEG 400으로 코팅된 푸말산 코어(산/Klucel로부터 당 구형체 상에 적층된 4%)를 포함한다.
- [0090] (2) TPR 비드 Lot# 1117-025 - 10%에서 90/10 EC-10/TEC(7.5% 고체)으로 코팅된 IR 비드 상에 적용된 50중량%으로 50.5/35/14.5의 비율의 EC-10/HP-55/TEC(7.5% 고체)의 코팅제, 반면에 IR 비드(5% 고체에서 90/10 온단세트론/Klucel LF로부터 적층된 6% 약물)는 10중량%의 약물 로드를 위하여 7.5% 고체에서 90/10 EC-10/TEC으로 코팅된 푸말산 코어(산/PVP로부터 당 구형체 상에 적층됨)를 포함한다.
- [0091] (3) TPR 비드 Lot# 1117-044 - 10%에서 90/10 EC-10/TEC으로 코팅된 IR 비드 상에 적용된 50중량%에서 60.5/25/14.5의 비율의 EC-10/HP-55/TEC의 코팅제, 반면에 IR 비드(90/10 온단세트론/ Klucel LF로부터 적층된 6% 약물)는 10%에서 90/10 EC-10/TEC으로 코팅된 푸말산 코어(산/PVP로부터 당 구형체 상에 적층됨)를 포함한다.
- [0092] **실시예 3:**
- [0093] 3.A 푸말산 함유 코어: 하이드록시프로필 셀룰로스(Klucel LF, 53.6g)를 90/10 190 프루프 알코올/물에 4% 고체에서 천천히 첨가하면서 용해될 때까지 격렬하게 교반한 다음, 푸말산(482.1g)을 용해할 때까지 천천히 첨가하였다. 9" 바닥 스프레이 워스터 인서트, 10" 분할 컬럼이 장착된 Glatt GPCG 5를 3750g의 25~30 mesh 당 구형체로 채웠다. 약 33~35°C의 생성물 온도 및 8~60mL/min의 분사 속도를 유지하면서 푸말산 용액으로 당 구형체를 적층하였다. 산 코어를 10분 동안 유닛으로 건조하여 잔여 용매/수분을 제거하고 40~80 mesh 체를 통하여 체질하였다.
- [0094] 3.B SR 코팅된 푸말산 함유 코어: 상기에 개시된 과정 후, 5중량%의 중량 증가를 위해, 95/5 아세톤/물에 용해된 90/10의 비율의 177.6g의 에틸셀룰로스(EC-10) 및 19.7g의 트리에틸 시트레이트(TEC)의 용액(7.5% 고체에서)을 사용하여, 상기에서의 산 코어(3750g)를 코팅하였다.
- [0095] 3.C 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드: 하이드록시프로필 셀룰로스(Klucel LF, 44.3g)를 50/50 190 프루프 알코올/물(5% 고체에서, 4247.4g 알코올 + 4247.4g 물)에 천천히 첨가하면서 격렬하게 교반하여 용해하고, 온단세트론 HCl(402.8g)을 천천히 첨가하면서 교반하여 약물을 용해하였다. SR 코팅된 산 코어(3500g)를 약물 용액으로 Glatt GPCG 5에서 코팅하고, 약물 적층 비드에 Pharmacoat 603의 보호성 실-코트(약 2% 중량 증가를 위하여 80.5g)를 제공하고, Glatt에서 건조하여, IR 비드를 생산하였다(배치 크기: 4028g).
- [0096] 3.D 온단세트론 하이드로클로라이드 SR 비드: 5중량%에서 90/10 EC-10/TEC의 용액(7.5% 고체)을 분사함으로써, 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드(3500g)를 장벽 코팅하고(SR 코팅), Glatt에서 10분 동안 동일 온도에서 건조하여, 여분의 잔여 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여 형성될 수 있는 임의의 겹쳐진 것들(doubles)을 버렸다.

[0097] 3.E 온단세트론 하이드로클로라이드 TPR 비드: 30%, 45% 및 50%의 중량 증가를 위하여, 90/10 아세톤/물(7.5% 고체)에 용해된 60.5/25/14.5의 비율의 EC-10/HP-55/TEC의 지연 시간 코팅 막을 사용하여, 상기에서의 온단세트론 하이드로클로라이드 SR 비드(2600g)를 추가로 코팅하였다. 코팅된 비드를 60°C에서 30분 동안 동일한 유닛으로 경화하고, 주위 온도로 냉각 한 후에 18 mesh 체를 이용하여 체질하였다.

[0098] 3.F 온단세트론 하이드로클로라이드 MR 캡슐: 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드(PE364EA0001) 및 TPR 비드(30%의 지연 시간 코팅을 가지는 Lot# PE366EA0001, 45%의 지연 시간 코팅을 가지는 Lot# PE367EA0001, 및 50%의 지연 시간 코팅을 가지는 Lot# PE368EA0001)를 경질의 젤라틴 캡슐에 35%/65%의 비율로 캡슐화하여, 인간 내의 파일럿 생체이용률 연구에서 시판되는 bid(1일 2회) 투여의 Zofran® 8mg(온단세트론)과 비교되는, MR(변경 방출) 캡슐, 16mg(lots# PF380EA0001, lots# PF381EA0001, 및 lots# PF382EA0001) QD(1일 1회 투여됨)를 생산하였다. 도 4는 IR 및 TPR 비드를 포함하는 세 개의 MR 캡슐로부터의 약물 방출 프로파일을 보여 준다. 도 4에서 제시된 시험관내 약물 방출 프로파일을 이용하여, 계산된 온단세트론 혈장 농도-시간 프로파일이 도 5에 제시되어 있다.

[0099] **실시예 4:**

[0100] 7일의 세척 기간(wash-out period)을 가진 18세 내지 55세의 건강한 지원자인 12명의 코카서스인 남자를 포함하는 4-암 크로스오버(arm crossover) 파일럿 POC(proof of concept) 연구를 행하였다. 각 지원자는 밤새 금식(적어도 12시간) 후 오전 8시에 250mL의 광천수, 1 회 용량의 16mg의 테스트 제제(실시예 3의 A(PF380EA0001), B(PF381EA0001), 또는 C(PF382EA0001) 중의 하나) 또는 2회의 8mg Zofran®(즉, 한 번은 오전 8시에 다른 한 번은 오후 4시 30분에)를 복용하였으며, 점심은 오전 11시에 제공하였다. 혈액 샘플을 0(복용전), 20분, 40분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8.5시간(두 번째 복용전), 9시간 10분, 9.5시간, 10시간, 10.5시간, 11.5시간, 12.5시간, 14.5시간, 17시간, 20시간, 22시간, 24시간 및 36시간에 채취하였다. PK(약동학) 프로파일은 도 6에 제시되어 있다. 파일럿 PK 연구는, 테스트 제제 A(PE380EA001), B(PE381EA0001), 및 C(PE382EA0001)의 혈장 프로파일이 지속 방출 제제의 특징적인 것이라는 것, 즉 뚜렷한 반감기가 Zofran®보다 현저하게 길다는 것을 입증한다. 테스트 제제의 AUC 또는 C_{max} 는 Zofran®의 것(즉, Zofran®의 $\pm 25\%$ 내의 AUC 및 C_{max} 대략 70%)으로부터 실질적으로 벗어나지 않는다. Zofran® 8mg에 대한 실제 C_{max} 는 예상된 24ng/mL와 비교하여 30ng/mL인 반면 IR 성분에 대한 실제 C_{max} 는 정상일 때 약 24ng/mL이었다. 대략 Zofran® 8mg 비드(bid)(2회 복용)의 대략 70%가 24시간 내에 흡수되었다. 테스트 제제 A 내지 C는 약 15-16시간에 교차점에까지 투여-후 예상된 경향을 나타내었다. 그런 후에, 제제 C는 예상 거동과 반대로 낮은 혈장 농도-시간 프로파일을 계속해서 나타내었다.

[0101] 삭제

[0102] 활성 성분을 적용하기 전에 pH-의존성 용해도 프로파일(즉, GI 유체에서 최대 용해도와 비교해서 약 2 자릿수로 장 pH 6.8에서 용해도의 감소를 나타냄)을 나타내는 약염기성 약물을 위한 용해제로서의 유기산과, 산의 기능성 코팅제의 혼합은, 지연 시간, 버퍼의 고갈 전의 바람직하나 완전한 약물 방출 프로파일에 상당한 영향을 주며, 그래서 약물이 실질적으로 불용성인 GI관의 말단 부분에서 흡수를 완전하게 한다는 것이, 도 6으로부터 명백하다.

[0103] 방출 및 테스트 제형의 즉시 방출 부분의 흡수는 참조 제품 Zofran의 단일 용량의 그것에 비교하여 현저하게 더 느리거나 불완전하다는 것은 도 7로부터 명백하다.

[0104] 테스트 제제와 참조 제제 사이의 성능 상의 차이점을 이해하고 테스트 제품의 것과 유사한 용해 프로파일을 가지는 테스트 제제의 IR 부분을 다시 제조하기 위한 시도에서 차별적인 용해 방법을 개발하기 위한 연구를 실행하였다. 도 8은 상이한 온도에서 용해 테스트할 때, 테스트 캡슐 제제 대 Zofran® 혼입되는 IR 비드의 용해 프로파일을 보여 준다. 0.1N HCl 내의 IR 비드로부터의 용해가 저온에서 더 느릴지라도, 온도 단독으로 관찰된 차이를 설명하는 것 같지는 않았다. pH 1.2에서 pH 6.8으로의 변화에 따라 약 2 자릿수로 약물의 용해도가 감소하며, 예를 들어, 위 배출(gastric emptying)에서의 지연이 C_{max} 의 지연을 야기할 것이라는 가설을 세웠다.

[0105] **실시예 5**

[0106] 5.A 5%의 약물 로드에서 온단세트론 하이드로클로라이드 RR 비드: 하이드록시프로필셀룰로스(Aqualon의 Klucel

LF, 16.5g)를 50/50 물/변성 알코올 3C, 190 프루프(각각 1500g)에 천천히 첨가하면서 혼합하여 용해하였다. 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트(150g)를 바인더 용액에 천천히 첨가하여 약물을 용해하였다. 60~80 mesh 당 구형체(2773.5g)를 Glatt GPCG 5에서 약물 용액(5% 고체)으로 코팅하여 다음의 조건 하에서 5중량%의 약물 로드를 성취하였다(공기 분포 플레이트: 100 mesh 스크린을 가지는 B; 노즐 직경: 1mm; 분할 높이: 10":9" 바닥 스프레이 워스터 인서트; 생성물 온도 36 ~ 37°C; 주입 공기 부피 60 ~ 65cfm 그리고 분사 속도는 약 20 ~ 25g/min에서 증가시켰음). Pharmacoat 603(하이프로멜로스 2910; 3cps)의 보호성 실-코트를 약물 적층 비드에 제공하여(2% 중량 증가) RR 비드를 형성하였다. RR 비드를 10분 동안 유닛으로 건조하여 잔여 용매/수분을 제거하고 40~80 mesh 스크린을 통하여 체질하였다. 90% 초과 IR 비드는 <50 ~ 100> mesh의 입자 크기 범위에 있다.

[0107] 5.B 10%의 약물 로드에서 온단세트론 하이드로클로라이드 RR 비드: 하이드록시프로필셀룰로스(33.0g)를 50/50 물/변성 알코올 3C, 190 프루프(각각 2500g)에 천천히 첨가하면서 혼합하여 용해하였다. 온단세트론 하이드로클로라이드(300g)를 바인더 용액에 천천히 첨가하여 약물을 용해하였다. 60~80 mesh 당 구형체(2607g)를 Glatt GPCG 5에서 약물 용액(5% 고체)으로 코팅하여 상기 조건 하에서 10중량%의 약물 로드를 성취하였다. 90% 초과 IR 비드는 <50 ~ 100> mesh의 입자 크기 범위에 있다.

[0108] 5.C 10%의 약물 로드에서 온단세트론 하이드로클로라이드 RR 과립: 푸말산(270g)에 이어서 Klucel LF(120g) 및 온단세트론 HCl(600g)을 스테인레스 스틸 탱크 내의 50/50의 변성 190 프루프 에틸 알코올과 물(각각 5000g)의 혼합물에 천천히 첨가하여 교반하면서 용해하였다. 탑 스프레이 워스터 인스터가 장착된 Glatt GPCG 5를 30분 이상 동안 예열하고, 분사 건조 락토스(Fast Flo Lactose; 2130g), 미세결정질 셀룰로스(MCC, Avicel PH102; 2400g); 크로스포비돈(XL-10; 480g)으로 채우고, 다음의 조건 하에서 25~100g/min 으로 분사하면서 과립화하였다: 과립화 볼(bowl): 탑 스프레이를 갖춘 GPCG 5; 노즐 팁: 1.2mm; 주입 공기 온도: 55°C; 유량 타겟: 80cfm; 분무 공기 압력: 2.0bar; 생성물 온도 타겟: 50°C. 건조시 <2%의 값의 손실을 위하여 과립화물을 55°C에서 건조하였다. 과립을 20 mesh 체를 통하여 체질하고, 21rpm으로 회전하는 0.5cu.ft V 배합기에서 마그네슘 스테아레이트(과립 5000g 당 10g)와 배합하였다.

[0109] 실시예 5.A, 5.B 및 5.C의 급속 방출 약물 입자(60~80 mesh 당 구형체 상에 적층된 약물, 수용성 락토스와 푸말산을 함유하는 과립)의 용해 프로파일은 pH 6.8에서 용해 테스트할 때 Zofran® 8mg IR 타블렛의 것과 유사한 것으로 보여 진다(실시예 3.C 의 25~30 mesh 당 구형체 상에 적층된 IR 비드(실시예 4의 POC 연구에 사용된 MR 캡슐을 채우는데 사용된 Lot# PE364EA0004), 실시예 5.B의 RR 비드(Lot# 1117-126), 실시예 5.C의 RR 과립(Lot# 1117-185) 및 Zofran의 용해 프로파일을 보여 주는 도 9를 참조).

[0110] **실시예 6**

[0111] 6.A 푸말산 함유 코어: 실시예 3에 개시된 바와 같이 25~30 mesh 당 구형체(3750g)에 Klucel LF(53.6g)의 용액(4% 고체)에서의 푸말산(482.1g)으로 적층하여 11.25중량%의 산 로드를 달성하였다. 산 코어를 10분 동안 유닛으로 건조하여 잔여 용매/수분을 제거하고 20 ~ 30 mesh 스크린을 통하여 체질하였다.

[0112] 6.B SR 코팅된 푸말산 코어: 5%의 중량 증가를 위하여, 95/5 아세톤/물에 용해된 90/10의 비율로 177.6g의 에틸셀룰로스(EC-10) 및 19.7g의 트리에틸 시트레이트(TEC)의 용액(7.5% 고체)으로, 상기에서의 산 코어(3750g)를 코팅하였다.

[0113] 6.C 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드: 다음의 조건 하에서, Glatt GPCG 5에서, 푸말산 SR 비드(3500g) 상으로 50/50 에탄올/물 혼합물(각각 4247.4g) 내의 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트(402.8g)와 Klucel LF(44.3g)의 용액(5% 고체)을 분사함으로써, 10중량%의 약물 로드를 가진 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트의 IR 비드를 생산하였다: 공기 분포 플레이트: 15 게이지 100 mesh 스크린을 가진 B; 노즐 직경: 1mm; 분할 높이: 10":9" 바닥 스프레이 워스터 인서트; 생성물 온도 34±1°C; 주입 공기 부피 150 cfm; 분무 공기 압력 - 1.5bar; 및 분사 속도는 8mL/min에서 30mL/min로 증가시켰음. Pharmacoat 603(하이프로멜로스 2910; 3 cps)의 보호성 실-코트를 약물 적층 비드에 제공하여(2% 중량 증가), IR 비드를 형성하였다. IR 비드를 10분 동안 유닛으로 건조하여 잔여 용매/수분을 제거하고 과대 및 과소 입자를 버렸다.

[0114] 6.D 15% 코팅제에서 온단세트론 하이드로클로라이드 TPR 비드: 90/10 아세톤/물 내의 에틸셀룰로스(389.1g), HP-55(하이프로멜로스 프탈레이트, 135.9g) 및 TEC(트리에틸 시트레이트, 92.6g)의 지연 시간 코팅제(비율: 63:22:15)를, 15중량%로 용액(18% 고체)을 분사함으로써 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드(3500g)에 적용하고, Glatt에서 10분 동안 동일한 온도에서 건조하여 여분의 잔여 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여

형성될 수 있는 임의의 겹쳐진 것들을 버렸다.

[0115] 6.E 10% 코팅제에서 온단세트론 하이드로클로라이드 TPR 비드: 90/10 아세톤/물 내의 에틸셀룰로스(245.0g), HP-55(하이프로셀로스 프탈레이트, 85.6g) 및 TEC(트리에틸 시트레이트, 58.3g)의 지연 시간 코팅제(비율: 63:22:15)를, 10중량%로 용액(18% 고체)을 분사함으로써 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드(3500g)에 적용하고, Glatt에서 10분 동안 동일한 온도에서 건조하여 여분의 잔여 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여 형성될 수 있는 임의의 겹쳐진 것들을 버렸다.

[0116] **실시예 7**

[0117] 7.A 온단세트론 하이드로클로라이드 MR 캡슐 PF391EA0001: 5.C에 개시된 바와 같이 제조된 적절한 양의 금속 방출 과립(100.0mg의 Lot# PE391EA0001의 RR 과립) 및 6.E에 개시된 바와 같이 제조된 TPR 비드(166.2mg의 Lot# PE392EA0001의 TPR 비드)를 크기 '0' 경질 젤라틴 캡슐 내로 충전하여 테스트 제제 A를 생산하였다: MR 캡슐, 20mg(8mg RR + 12mg TPR($T_{80\%}$ 약 8 시간)).

[0118] 7.B 온단세트론 하이드로클로라이드 MR 캡슐 PF392EA0001: 5.C에 개시된 바와 같이 제조된 적절한 양의 금속 방출 과립(100.0mg의 Lot# PE391EA0001의 RR 과립) 및 6.E에 개시된 바와 같이 제조된 TPR 비드(221.6mg의 Lot# PE292EA0001의 TPR 비드)를 크기 '0' 경질 젤라틴 캡슐 내로 충전하여 테스트 제제 B를 생산하였다: MR 캡슐, 24mg(8mg RR + 16mg TPR($T_{80\%}$ 약 8 시간)).

[0119] 7.C 온단세트론 하이드로클로라이드 MR 캡슐 PF379EA0001: 5.C에 개시된 바와 같이 제조된 적절한 양의 금속 방출 과립(100.0mg의 Lot# PE391EA0001의 RR 과립) 및 6.D에 개시된 바와 같이 제조된 TPR 비드(234.6mg의 Lot# PE393EA0001의 TPR 비드)를 크기 '0' 경질 젤라틴 캡슐 내로 충전하여 테스트 제제 C를 생산하였다: MR 캡슐, 24mg(8mg RR + 16mg TPR($T_{80\%}$ 약 12 시간)).

[0120] 도 10은 30%, 45% 및 50%의 중량 증가를 위하여 장벽 코팅제 및 60.5/25/14.5 비율의 EC-10/HP-55/TEC로 지연 시간 코팅제로 코팅되어 있는 실시예 4의 POC 연구에서 사용된 MR 캡슐 제제(PF380EA0001, PF381EA0001, 및 PF382EA0001, 모두 8mg IR 비드 + 8mg TPR 비드를 포함함), 및 MR 캡슐 제제, PF391EA0001(8mg RR 과립 + 12mg TPR 비드), PF392EA0001(8mg RR 과립 + 16mg 의 TPR 비드), 및 PF379EA0001(8mg RR 과립 + 16mg의 TPR 비드)의 방출 프로파일을 보여준다. 모든 MR 캡슐 제제를 용량 조정하였다(IR/RR 성분은 8mg으로 그리고 TPR 성분은 12mg 또는 16mg으로). 실시예 7의 MR 캡슐 제제(PF391EA0001, PF392EA0001, 및 PF379EA0001)는, GI 관의 말단 부분에서 온단세트론 방출 및 이에 수반되는 흡수를 최대화하기 위하여, 더 짧은 지연 시간은 물론 더 빠른 방출 프로파일을 가진다.

[0121] 7.D 온단세트론 하이드로클로라이드 MR 캡슐 대 Zofran에 대한 파일럿 PK 연구: 7일의 세척 기간을 가진 18세 내지 55세의 건강한 지원자인 12명의 코카서스인 남자를 포함하는 4-암 크로스오버 파일럿 PK(약동학) 연구를 행하였다. 각 지원자는 밤새 금식(적어도 12시간 그리고 점심은 오전 11시에 공급하였음) 후 오전 8시에, 250mL의 광천수, 실시예 7의 단일 테스트 1(20mg; PF391EA0001), 테스트 2(24mg; PF391EA0001), 또는 테스트 3(24mg; PF379EA0001), 또는 오전 8시 및 오후 4시 30분에 2회의 Zofran® 8mg)을 복용하였다. 혈액 샘플을 0 (복용전), 20분, 40분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8.5시간(두 번째 복용전), 9시간 10분, 9.5시간, 10시간, 10.5시간, 11.5시간, 12.5시간, 14.5시간, 17시간, 20시간, 22시간, 24시간 및 36시간에 채취하였다. 도 11은 얻은 평균 혈장 농도-시간 프로파일을 보여 준다. PK 파라미터(정상화된 용량 뿐만 아니라 실제 용량)가 표 2에 제시되어 있다. 8mg IR *bid* 참조에 비교되는 상대적인 생물학적 이용률은 24시간이 지났을 때 모든 테스트 제제(테스트 제제 A, B 및 C)에서 대략 0.85이었다.

[0122] 표 2

파일럿 PK 연구에서의 PK 파라미터

평균 PK 파라미터 (90% C.I.)	테스트-A (온단세트론 20mg PF391EA0001)	테스트-B (온단세트론 24mg PF392EA0001)	테스트-C (온단세트론 24mg PF379EA0001)
C _{max}	89% (84 ~ 95%)	107% (100 ~ 114%)	104% (97 ~ 111%)
AUC _t	109% (102 ~ 117%)	132% (132 ~ 152%)	137% (128 ~ 146%)
AUC _{inf}	113% (105 ~ 122%)	150% (139 ~ 161%)	145% (135 ~ 146%)
용량 정규화된 파라미터(Dose Normalized PK Parameters)			
상대적인 생물학적이용률 (90% 신뢰 구간)	92% (86 ~ 98%)	98% (92 ~ 104%)	95% (89 ~ 101%)

[0123]

[0124] 실시예 8

[0125] 8.A 푸말산 함유 코어: 실시예 3에 개시된 바와 같이 미세결정질 셀룰로스 구형체(Glatt에서 약 100 μ m의 평균 입자 크기를 가지는 Cellets 100; 933.3g)에 Klucel LF(26.7g)의 용액(4% 고체)으로부터의 푸말산(240g)을 사용하여 적층하여 10중량%의 산 로드를 성취한다. 산 코어를 10분 동안 유닛으로 건조하여 잔여 용매/수분을 제거하고 40~150 mesh 스크린을 이용하여 체질한다.

[0126] 8.B 푸말산 SR 비드: 25%의 중량 증가를 위하여, 95/5 아세톤/물 내에 용해된 90/10의 비율의 270g의 에틸셀룰로스(EC-10) 및 30g의 트리에틸 시트레이트(TEC)의 용액(7.5% 고체)으로 상기에서의 산 코어(900g)를 코팅한다.

[0127] 8.C 13%의 약물 로드에서 온단세트론 IR 비드: Glatt GPCG 3에서, SR 코팅된 산 비드(900g) 상에 50/50 에탄올/물 혼합물(각각 1560g) 내의 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트(140.4g) 및 Klucel LF의 용액(15.6g)을 분사함으로써, 13중량%의 약물 로드를 가지는 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트의 IR 비드를 생산한다. Pharmacoat® 603(하이프로멜로스 2910; 3 cps)의 보호성 실-코트를 약물 적층 비드를 제공하여(2% 중량 증가), IR 비드를 형성한다. IR 비드를 10분 동안 유닛으로 건조하여 잔여 용매/수분을 제거하고 체질하여 과대 및 과소 입자를 버린다.

[0128] 8.D 온단세트론 TPR 비드: 30%, 35% 및 40%의 중량 증가를 위하여, 90/10 아세톤/물 내의 EC-10/HP-55/TEC(비율: 68:22:10)의 지연 시간 코팅제를, 용액(7.5% 고체)을 분사함으로써, 온단세트론 하이드로클로라이드 IR 비드에 적용하고, Glatt에서 10분 동안 동일 온도에서 건조하여 여분의 잔여 용매를 제거하였다. 건조된 비드를 체질하여 형성될 수 있는 임의의 겹쳐진 것들을 버린다.

[0129] 8.E 맛 차단된 IR 비드: 20%의 중량 증가를 위하여, 공동-계류 중인 2005년 10월 12일에 출원된 특허 출원 일련 번호 제 11/248,596호의 공개 내용에 따라 유동층 코터기(예, Glatt GPCG 3)에서 50:50 비율의 Ethocel 10 cps 및 Eudragit® EPO의 용액으로 코팅함으로써, 실시예 8.C의 공개 내용에 따라 제조된 온단세트론 IR 비드를 맛 차단시킨다. 맛 차단된 비드를 10분 동안 유닛으로 건조하여 잔여 용매/수분을 제거하고, 40~80 mesh 스크린을 통하여 체질한다.

[0130] 8.F 급속 분산성 미세과립: 2005년 10월 20일에 공개된, 공동-계류 중인 미국 특허 출원 공개 번호 제 U.S. 2005/0232988호(그의 내용이 참고로서 본 명세서에 병합됨)에 개시된 과정을 따라서 만니톨과 같은 당 알코올 및 크로스포비돈과 같은 붕해제를 포함하는 급속 분산하는 미세과립을 제조한다. 고전단 과립기(Vector의 GMX 600)에서 대략 20 μ m 이하의 평균 입자 크기를 가진 D-만니톨(152 kg)(Roquette의 Pearlitol 25, 프랑스)을 8kg의 교차-연결된 포비돈(ISP의 Crospovidone XL-10)과 배합하고, 정제된 물(대략 32 kg)을 사용하여 과립화하고, Quadro의 회전 분쇄기를 이용하여 습식-분쇄하고, Greunburg 오븐에서 건조시킨다. 그렇게 해서 얻은 급속 분산하는 미세 과립은 대략 20~300 μ m 범위의 평균 입자 크기를 가질 것이다.

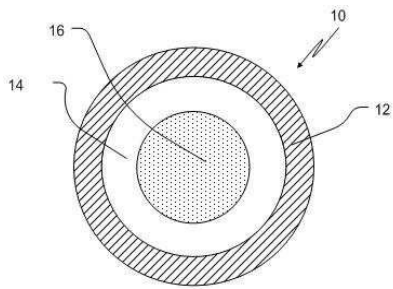
[0131] 8.G 온단세트론 하이드로클로라이드 ODT MR, 24mg: 트윈 셸(twin shell) V- 배합기에서 15분 동안, 급속 분산하는 미세과립(5600g)을 맛 차단된 IR 비드(769g), 40% 코팅제의 TPR 비드(2051g), 및 향미제, 감미제 및 추가

붕해제의 미리 배합된 부형제 혼합물(1580g)과 함께 배합하여 압착을 위하여 균질하게 분포된 배합물을 얻는다. 외부 윤활 시스템이 장착된 생산 크기 규모 타블렛 프레스기를 이용하여, 약 40~50N 범위의 평균 경도 및 약 <0.5중량%의 과쇄성으로, 대략 1000mg의 중량을 가지는 타블렛을 압착한다. 이렇게 해서 생산된 온단세트론 하이드로클로라이드 디하이드레이트 MR ODT, 24mg은 구강 내에서 급속히 붕해하여, 코팅된 온단세트론 하이드로클로라이드 비드를 포함하는 부드러운, 삼키기 쉬운 현탁액을 만들어내는데, 이것은 1일 1회 복용 요법에 적절한 타겟 프로파일을 제공할 것이다.

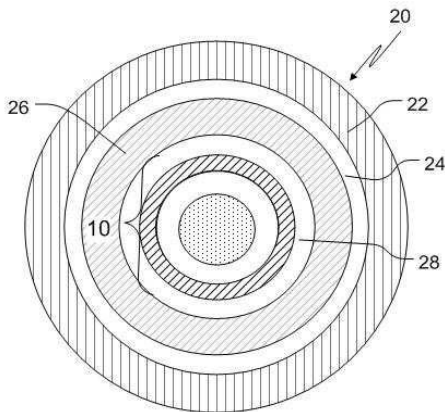
[0132] 활성적인 약학적 성분을 적용하기 전에, pH-의존성 용해도 프로파일(즉, 위액에서 최대 용해도와 비교해서 장 pH 6.8에서 약 2 자릿수로 용해도의 감소를 나타냄)을 나타내는 약염기성 선택적 세로토닌 5-HT₃ 차단제를 포함하는 TPR 비드 내의 가용화제로서의 유기산과, 산의 기능성 코팅제의 혼합은, 지연 시간, 버퍼의 고갈 전의 바람직하나 완전한 약물 방출 프로파일에 상당한 영향을 준다는 것이, 이러한 입증들로부터 명백하다. 또한, 활성적인 약학적 성분은, 그것이 GI 관에서 흡수를 위하여 방출될 때까지 고체 제형에서 변경되지 않은 형태로 남아 있다. 또한, 급속 방출 약물 입자를 포함하는 볼루스(bolus) 용량은 참조 약물 제품의 것과 유사한 더 빠른 용해를 제공하도록 설계되어 있다.

도면

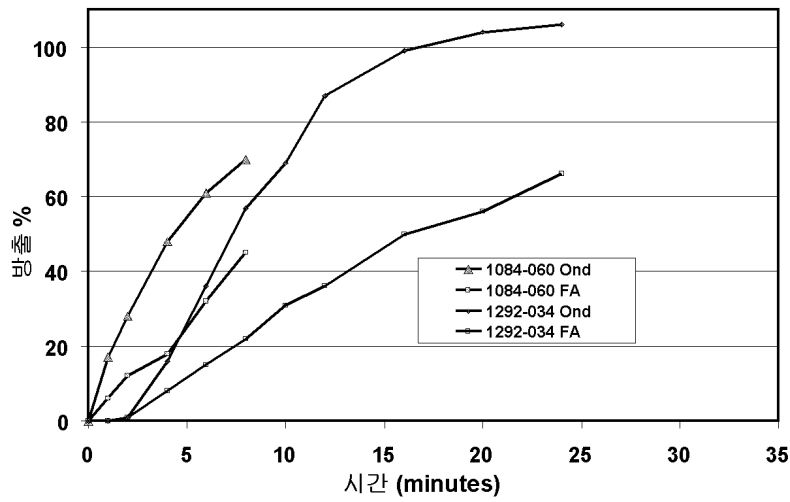
도면1a



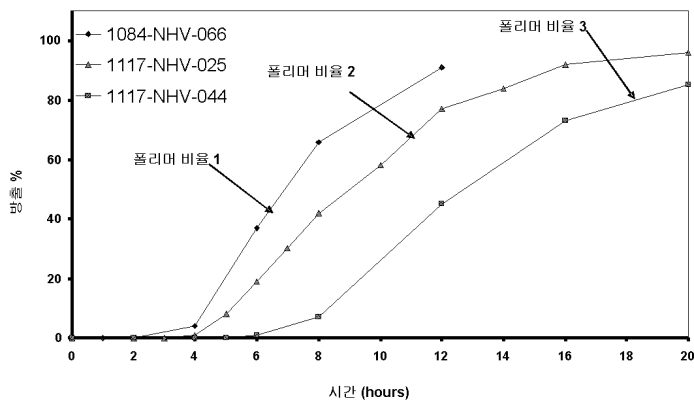
도면1b



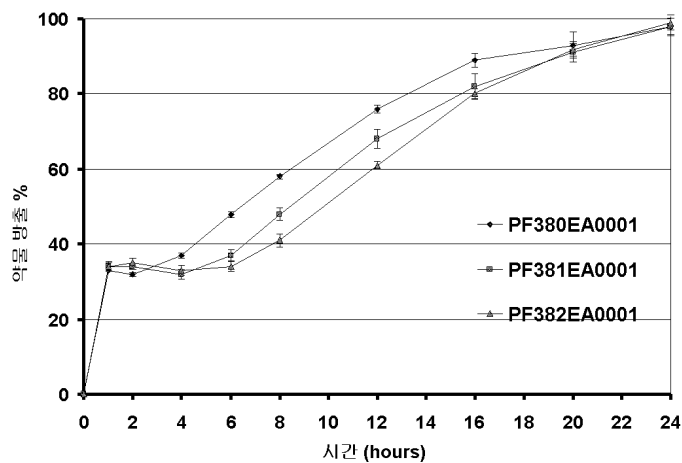
도면2



도면3



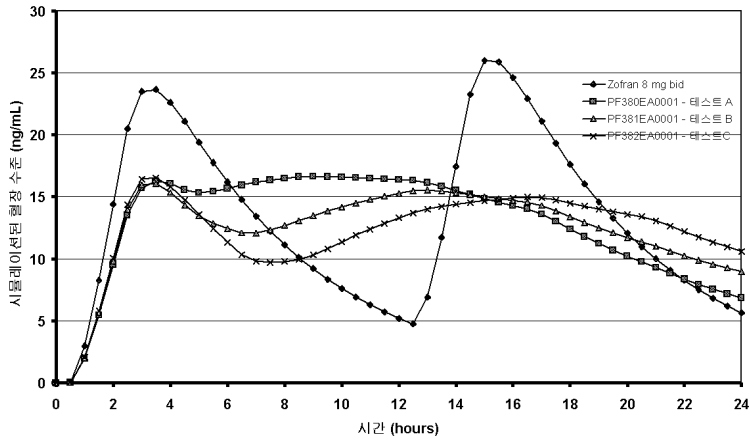
도면4



도면5

파일럿 PK 연구

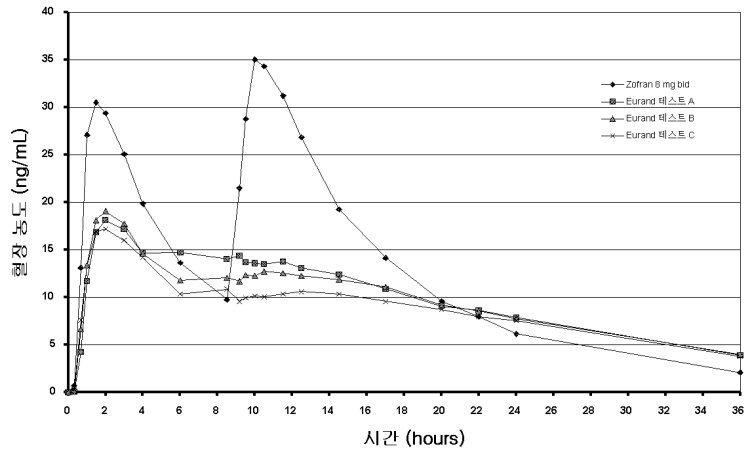
참조(reference) 대 세 개의 유란드(Eurand) 테스트 제제의
혈장 프로파일의 시뮬레이션 및 비교



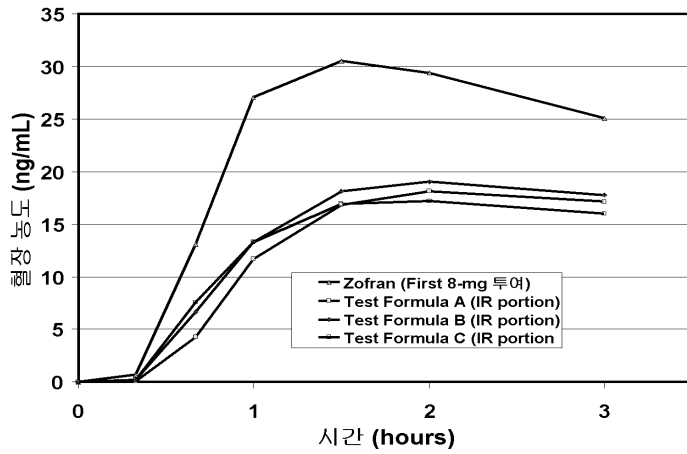
도면6

파일럿 PK 연구

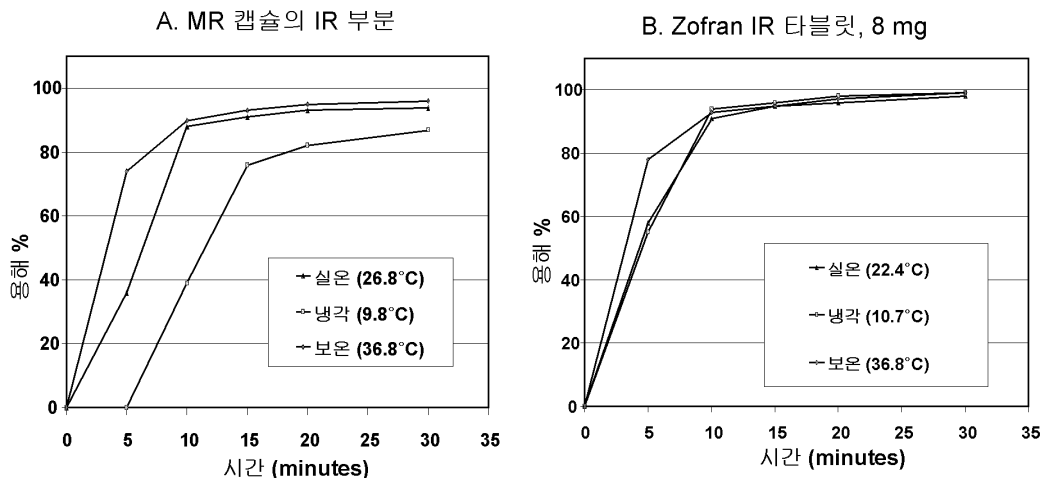
참조 대 세 개의 유란드 테스트 제제의 혈장 프로파일



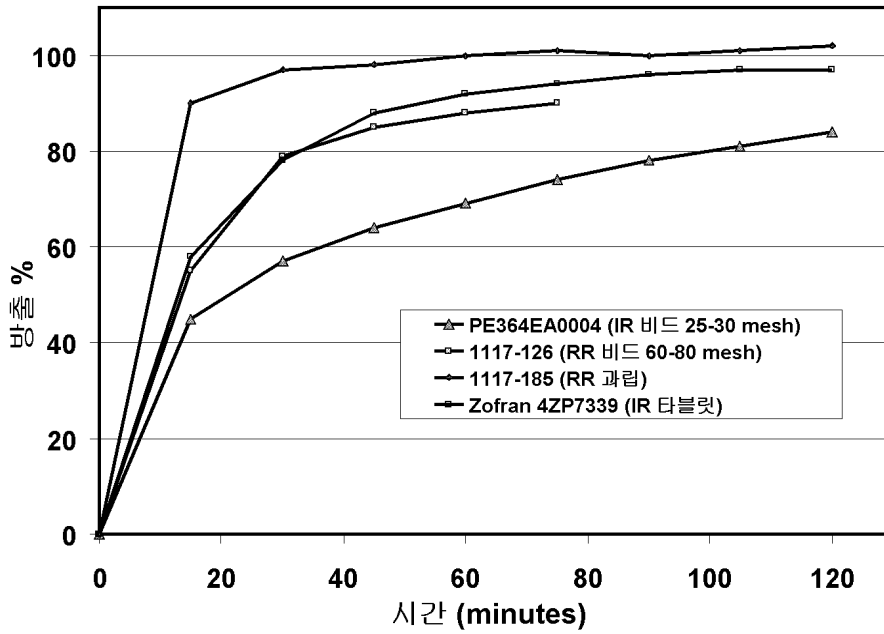
도면7



도면8

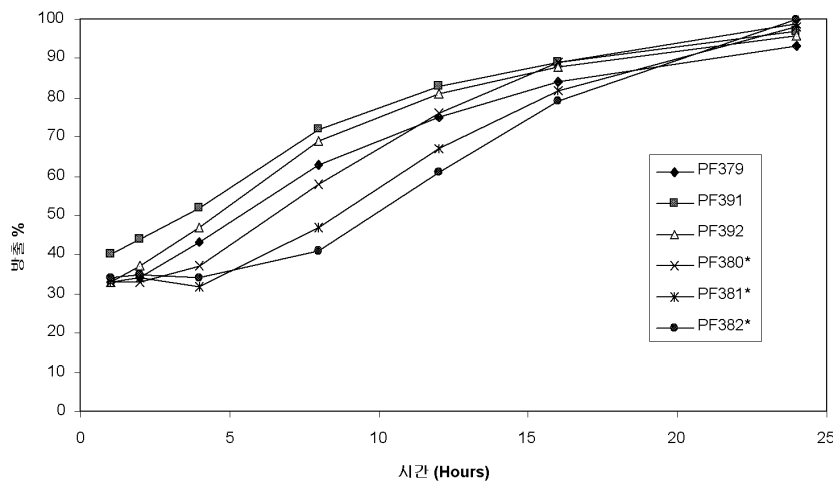


도면9



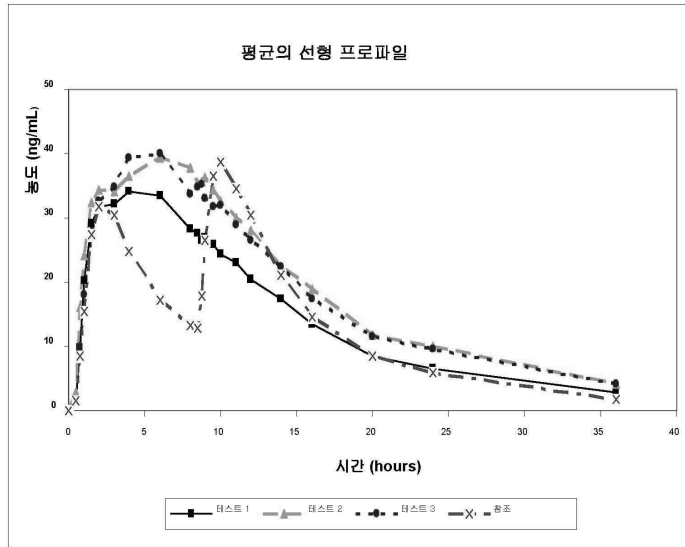
도면10

CTM 캡슐의 2-단계 용해



용해: USP 기구 2 (50 RPM에서 패들 (처음 2시간 동안 700 mL의 0.1N HCl, 이후 200mL의 개질 버퍼를 첨가하여 pH 6.8에서 테스트를 실시함))

도면11



T1: PF391EA001 (8mg RR+12mg TPR, 8hr의 T_{90} 으로)
 T2: PF392EA001 (8mg RR+16mg TPR, 8hr의 T_{90} 으로)
 T3: PF379EA001 (8mg RR+16mg TPR, 12hr의 T_{90} 으로)
 참조: Zofran 8mg (BID 8hr 지나서)