

기술분야

본 발명은 아세트아미드 유도체 모다피닐에 관한 것이다. 모다피닐 ($C_{15}H_{15}NO_2S$)은 2-(벤즈히드릴술피닐)아세트아미드이고, 또한 2-[(디페닐메틸)술피닐]아세트아미드로서 공지되어 있다.

배경기술

1. 모다피닐

모다피닐은, "활동향진 및 운동기능향진에 의한 흥분이 존재하고; 상동증(고 투여량에서 제외) 및 아포모르핀과 암페타민 효과의 잠재화가 부재함을 특징으로 하는 신경정신병약리학적 스펙트럼"을 나타내는 것으로 기재되어 있다 (미국 특허 4,177,290호; 이하 "290 특허"라 표기, 본 발명에서 참고문헌으로 인용됨). 모다피닐의 단독 투여는 생쥐에서 이동 활성을 증가시키고 원숭이에서 야행성 활성을 증가시킨다 [Duteil et al., Eur. J. Pharmacol. 180:49 (1990)]. 모다피닐의 신경정신병약리학적 프로파일은 암페타민의 것과 구별되었다 [Saletu et al., Int. J. Clin. Pharm. Res. 9:183 (1989)]. 모다피닐은, 도파민작용성 시스템의 참여 없이도, 중추 시냅스후 알파-아드레날린작용성 수용체를 변조시키는 것으로 생각된다 [Duteil et al., 상동]. 모다피닐은 특발성 과다수면 및 기면증의 치료를 위해 인간에서 성공적으로 시험되었다 [Bastuji et al., Prog.Neuro-Psych. Biol. Psych. 12:695 (1988)].

모다피닐은 기면증, 졸음, 과도한 졸음 (예, 수면 장애 및 불면과 관련된 졸음), 기면증과 관련된 과도한 주간 졸음, 파킨슨병, 요실금, 다발성 경화증 피로, ADHD, 알츠하이머병, 수면 무호흡증, 폐색성 수면 무호흡증, 우울증 및 허혈을 치료하는데 있어서 효과적인 것으로 밝혀졌다.

기면증은 간헐적인 수면 발작, 계속적이고 과도한 주간 졸음, 및 비정상적인 빠른 눈 운동("REM") 수면 증상발현, 예컨대 수면-개시 REM 기간, 탈력발작, 수면 마비, 졸음 환상, 또는 양쪽 모두를 특징으로 하는 만성 장애이다 [수면 장애 센터 협회, Sleep 2:1 (1979)]. 기면증을 갖는 대부분의 환자들은 야간 수면을 방해받는다 [Montplaisir, in Guilleminault et al., eds., Narcolepsy, Spectrum Pub., New York, pp. 43-56]. 기면증에 기인하든지 다른 원인에 의한 것이든지, 병리학적인 졸음은 무능하게 만들고 잠재적으로 위험하다. 기면증 이외의 병리학적인 졸음의 원인은 만성 수면 감소 (Carskadon et al., Sleep, 5:S73 (1982); Carskadon et al., Psychophysiology, 18: 107 (1981)); 수면 무호흡증 (Kryger et al., Principles and Practice of Sleep Medicine, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pa. (1989)); 및 기타 수면 장애 (International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, American Sleep Disorder Association, Rochester, Minn (1990))를 포함한다. 기면증에 기인하든지 또는 다른 원인에 의한 것이든지, 병리학적인 졸음은 의도하지 않은 수면, 집중력 감소 및 동작 실수의 증상발현을 일으킨다. 그 결과, 다양한 교통 및 산업상의 사고에 관련된다 (Mitler et al., Sleep 11:100 (1988)). 병리학적인 졸음을 감소시키거나 없애는 치료제는 개개인 환자를 위해서 뿐만 아니라 공중 건강 및 안전을 위해 중요한 관계를 갖는다.

모다피닐의 다른 용도가 제시되어 있다. 미국 특허 5,180,745호는 인간에서 신경보호 효과를 제공하기 위한 모다피닐의 용도, 특히 파킨슨병을 치료하기 위한 용도를 개시하고 있다. 모다피닐, 즉 좌선성 형태의 (-) 벤즈히드릴술피닐-아세트아미드는 우울증, 과다수면 및 알츠하이머병의 치료를 위해 잠재적인 장점을 가질 수도 있다 (미국 특허 4,927,855호). 공고된 유럽 출원 547952호 (1993년 1월 23일 공고)는 항-허혈제로서 모다피닐의 용도를 개시하고 있다. 공고된 유럽 출원 594507호 (1994년 4월 27일 공고)는 요실금을 치료하기 위한 모다피닐의 용도를 개시하고 있다.

미국 특허 RE37,516호는, 한정된 입자 크기를 갖는 제약 조성물, 특히 조성물 중에서 모다피닐 입자의 전체 유효량 누적의 95%가 약 200 마이크론 미만의 직경을 갖는다는 것을 개시하고 있다.

모다피닐의 입자들은 침전, 과립화 및 분쇄를 통해 또는 압출/구상화를 통해 형성될 수 있다.

2. 선택적 투여 형태: 일반적

통상적인 경구 또는 주사 제형을 사용할 수 없을 때, 전달의 제어가 중요할 수 있다. 제어 방출의 특징은 이에 한정되지 않지만 다음을 포함할 수 있다:

a. 수용성 약물의 느린 방출;

- b. 저-용해도 약물의 급속 방출;
- c. 특정한 부위로의 전달;
- d. 동일한 제형에서 2 이상의 활성제의 전달; 및
- e. 용해 또는 분해될 수 있고 쉽게 제거될 수 있는 담체를 기재로 한 시스템.

제어 약물 방출은 다음의 장점을 제공할 수 있다:

- a. 과다 또는 과소 투여를 없앤다;
- b. 약물 수준을 원하는 범위로 유지한다;
- c. 반복 투여 필요성을 감소시킨다;
- d. 환자 순응성을 증가시킨다;
- e. 부작용의 재발 또는 예방을 돕는다.

약물이 단위 시간 당 실질적으로 일정한 방출 속도로 방출되는, 0차 또는 1차 방출을 제공하는 경구 투여 형태가 공지되어 있다. 이러한 투여 형태는 많은 약물의 제약상 투여 형태를 투여하기 위해 만족스럽다. 이러한 투여 형태는, 약물이 대사되거나 또는 달리 분비될 때, 피크에 도달한 다음 떨어지기 시작하는 약물의 혈액 수준 증가를 제공한다.

그러나, 특정한 상황에서, 약물의 더욱 일정한 혈액 수준 또는 다수의 피크가 바람직하다. 이러한 효과를 제공할 수 있는 이러한 투여 형태는 일반적으로 "연장 방출 투여 형태"라 언급된다. 본원에서 사용될 때, 장시간에 걸쳐 일반적으로 약물의 일정한 혈액 수준을 제공하는 연장 방출 투여 형태는 "지속 방출 형태"라고 일컬어지고, 장시간에 걸쳐 약물의 뚜렷한 혈액 수준 피크를 제공하는 투여 형태는 "맥동성 방출 형태"라고 일컬어진다. 이러한 형태의 양쪽 모두는 일반적으로 하기에서 설명된다.

A. 지속 방출 형태

지속 방출 약물 제형은 약물의 즉시 방출을 제공할 수 있지만, 약물의 혈액 수준이 장시간에 걸쳐 비교적 좁은 범위 내에서 유지되도록 약물의 방출을 연장시킬 수 있다.

지속 방출 약물 제형은 예를 들어 히드로겔 정제 기술에 의해 압축된 정제로서 편리하게 제조될 수 있다. 다른 대안 중에서, 지속 방출 성질을 제공하는 캡슐화 약물 제형을 제조하는 것이 약물 산업에서 통상적이다. 이러한 상황에서, 약물을 하나 이상의 결합제와 혼합하여 균일한 혼합물을 형성한 다음, 물 또는 에탄올과 같은 용매로 수분화하여 압출가능한 가소성 매스를 형성하고, 이로부터 전형적으로 약물/기질의 1mm의 소 직경 원통형을 압출하고 적합한 길이로 절단하고 표준 구상화 장치를 사용하여 회전타원체로 변형시킴으로써 지속 방출 캡슐 투여 형태가 제형될 수도 있다. 이어서, 용해를 지연시키기 위하여, 건조 후에 회전타원체를 필름-코팅할 수도 있다. 이어서, 필름-코팅된 회전타원체를, 원하는 치료 효과를 얻기에 필요한 양으로, 제약상 허용가능한 캡슐, 예컨대 전분 또는 젤라틴 캡슐에 넣을 수 있다. 상이한 속도로 약물을 방출하는 회전타원체를 캡슐에서 조합하여 원하는 방출 속도 및 혈액 수준을 얻을 수 있다. 미국 특허 4,138,475호는, 미세 결정성 셀룰로스와 혼합된 프로판올로 이루어진 필름-코팅된 회전타원체로 충전되어진 경질 젤라틴 캡슐로 구성된 연장 방출 제약 조성물을 개시하고 있으며, 여기서 필름 코팅은 임의로 히드록시프로필메틸셀룰로스 및/또는 가소화제와 함께 에틸 셀룰로스로 이루어진다.

B. 맥동성 방출 형태

상기 기재된 바와 같이, 단위 시간 당 실질적으로 일정한 방출 속도로 약물이 방출되는, 0차 또는 1차 방출을 제공하는 경구 투여 형태가, 환자의 요구에 의존하여 특정한 상황에서 약물을 투여하기 위해 만족스러울 수 있다.

그러나, 일부 경우에, 2회 이상의 경구 투여 필요 없이도, 전형적으로 각 투여 사이에서 소정의 기간을 갖거나 또는 위장관을 따른 특정한 부위에 2회 이상의 약물 투여를 제공하기 위하여 맥동성 방출 형태가 사용될 수 있다. 그러나, 투여 형태를 위해 사용되는 크기 또는 물질의 가능한 제약으로 인하여, 단지 몇 가지의 경구 적용가능한 맥동성 방출 시스템 만이 존재한다.

용어 "맥동성 방출 형태" (이하 때때로 "맥동성 형태"라 일컬어짐)는 용어 "변조된 전달 시스템"과 동의어이고, 페파스 (Peppas) [N. A. Peppas, Preface in R.Gurny; H. E. Junginger; N. A. Peppas (Eds.) Pulsatile Drug Delivery, Current Applications and Future Trends, 제1판, 5-5면, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1993]에 따라서, 처방된 간격으로 함유된 약제를 전달할 수 있는 의약 전달 시스템을 명명한다.

지금까지, 의약의 맥동성 형태를 적용하는 바람직한 분야는 허혈성 심장병, 천식, 관절염과 같은 질환, 질환, 항생물질 및 스테로이드성 피임제에 대한 관용성 발생의 회피, (흡수 윈도우가 존재하는 경우), HIV/AIDS, 및 통증 상태였다 (H. E. Junginger, Oral Applications of Pulsatile Drug Delivery in R.Gurny; H. E. Junginger; N. A. Peppas (Eds.) Pulsatile Drug Delivery, Current Applications and Future Trends, 제1판, 113-134면, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1993). 이러한 질환 또는 통증 상태는 시간에 따라 변동되고, 그 결과 질환 또는 통증 발병의 에피소드의 발현에 대해 의약이 간헐적 (맥동성)으로 방출되는데 적합한 의약 형태를 사용하여 최선으로 처리될 수 있다. 명백하게, 이러한 경우에, "시간-제어" 맥동성 약물 전달 시스템이 더욱 유리할 수도 있다. 또한, "위치-제어" 약물 전달 시스템 (예, 결장 질병의 치료, 또는 펩티드 및 단백질 기초 생성물을 위한 흡수 부위로서 결장의 사용)이 더욱 효능이 있는 것으로 입증된 경우도 존재한다.

전형적인 약물의 맥동성 형태는 함유된 약제를 1 단계 (1 맥동 시스템), 2 단계 (바이모달, 이중 맥동 시스템)로 전달한다. 그러나, 추가로, 여러 단계에서 약물 물질을 전달할 수 있는 더욱 복잡한 시스템 및 혼합 시스템이 기재되어 있다.

준깡거 (Junginger) [H. E. Junginger, Oral Applications of Pulsatile Drug Delivery in R. Gurny; H.E.Junginger; N. A. Peppas (Eds.) Pulsatile Drug Delivery, Current Applications and Future Trends, 제1판, 113-134면, Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1993]는 맥동성 약물 형태의 예를 제공하며, 특히 코팅정, 펠릿 또는 마이크로볼, 삼투 시스템, 특수 캡슐, 시간-제어 폭발 시스템 및 특수 층 정제를 열거하고 있다.

3. 모다피닐의 투여

전형적으로, 모다피닐에 의한 치료에 반응성인 상태를 갖는 인간에게 모다피닐을 100 mg 및/또는 200mg 투여량으로 1일 1회 또는 2회로 투여한다. 바람직하게는, 유효량의 모다피닐을 갖는 단일 투여량을 깨어날 때 인간에게 투여한다. 그러나, 일부 경우에, 모다피닐에 반응성인 상태 또는 상태들을 계속 치료하기에 충분한 수준으로 모다피닐의 혈액 수준을 증가시키기 위하여, 유효량의 모다피닐을 갖는 제2 투여량을 제1 투여 후 약 6 내지 12시간에 투여할 수 있다.

통상적인 투여에서, 독성 수준을 나타낼 수 있는 최대 혈액 수준과 약물이 더 이상 효과가 없는 최소 값 사이에서 약물의 혈액 수준을 유지하는 것이 바람직하다. 그러나, 혈액 수준의 유지는 어려울 수 있다. 예를 들어, 통상적인 투여 형태는 일정하지 않은 혈액 농도 프로파일을 제공할 수 있다. 제1 투여량의 투여 후에, 혈액 수준이 증가하고 최대 바람직한 수준을 초과한 다음 제2 또는 그 이후의 투여량이 투여되기 전에 최소 유효 수준 미만의 수준으로 떨어질 수 있다. 모다피닐의 연속 투여에 의해 동일한 주기가 원치않게 반복될 수 있다.

발명의 요약

본 발명의 하나의 실시양태에서, 장 기간에 걸쳐서, 약물의 혈액 수준 프로파일을 최소 유효 수준 이상 및 최대 바람직한 수준 미만으로 유지할 수 있다. 따라서, 하나의 실시양태에서, 본 발명은 약 6 내지 12시간의 기간에 걸쳐 지속적인 효과를 제공할 수 있는, 모다피닐을 함유하는 투여 형태를 제공한다.

본 발명의 다른 실시양태에서, 이에 한정되지 않지만, 프로비길® (Provigil®) (모다피닐)의 방출 메카니즘과 상이한 방출 메카니즘을 갖고 피험자의 기면 상태 뿐만 아니라 모다피닐에 의해 치료될 수 있는 다른 신경병적 상태, 예컨대 ADHD를 개선시키는데 효과적인 구성물을 제공하는 모다피닐의 제약 조성물이 기재되어 있다.

하나의 실시양태에서, 본 발명은, 투여시에 단위 투여 형태가 2 이상의 유효량의 모다피닐을 방출하고, 이때 1 이상의 유효량의 모다피닐의 방출이 투여 형태로부터 실질적으로 약물이 방출되지 않는 동안의 시간 간격보다 먼저 일어나는, 단위 투여 형태의 제약 조성물을 포함한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은, 투여시에 단위 투여 형태가 제1 유효량의 모다피닐을 방출한 다음, 투여 형태로부터 실질적으로 약물이 방출되지 않는 동안의 시간 간격이 있고, 그 후에 제2 유효량의 모다피닐이 제약 조성물로부터 방출되는, 단위 투여 형태의 제약 조성물을 포함한다.

다른 실시양태에서, 본 발명은, 투여시에 단위 투여 형태가 유효량의 모다피닐을 즉시 방출할 수 있고 또한 더욱 느리게 방출되는 제2 양의 모다피닐을 제공하며, 이때 제2 양의 모다피닐의 방출이 주어진 시간 간격에 걸쳐 일어나고, 이 기간 동안 모다피닐의 혈액 수준이 일반적으로 일정한 수준, 전형적으로 모다피닐에 반응성인 질병 또는 상태를 치료하기에 효과적이 되는데 필요한 최소 수준 또는 그 이상으로 유지되도록 하는, 단위 투여 형태의 제약 조성물을 포함한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 연장 방출 투여 형태에서 유효량의 모다피닐을 포유동물에 투여함으로써 포유동물, 예컨대 인간의 기면 상태를 개선시키는 방법을 포함한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 조성물의 유효량을 포유동물에게 투여함으로써 포유동물, 예컨대 인간의 기면 상태를 개선시키는 방법을 포함한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 지연 연장 방출 투여 형태의 하나의 실시양태의 모다피닐 방출 프로파일을 나타낸다.

도 2는 본 발명의 지연 연장 방출 투여 형태의 하나의 실시양태의 예측된 모다피닐 혈장 농도 프로파일을 나타낸다.

도 3은 모다피닐의 6개의 예시적인 제형의 용해도 프로파일을 나타낸다.

도 4는 모다피닐의 3개의 예시적인 제형의 용해도 프로파일을 나타낸다.

도 5는 본 발명에 따라 제조된 띠모양을 갖는 정제를 나타낸다.

도 6은 표 1로부터의 모다피닐 제형의 띠모양을 갖는 정제에 비하여, 표 1로부터의 예시적인 모다피닐 제형의 용해도 프로파일을 나타낸다.

도 7은 산 매질에서의 모다피닐의 예시적인 지속 방출 제형의 용해도 프로파일을 나타낸다.

도 8은 산 매질에서의 모다피닐의 예시적인 지속 방출 제형의 용해도 프로파일을 나타낸다.

도 9는 "정제 캡슐", "과립화 캡슐" 및 "층상 정제" 및 단일층 지속 방출 정제의 용해도 프로파일을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

여기에 개시되고 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용된 바와 같이, 모다피닐 화합물은 라세미 혼합물을 포함할 수 있고 임의로 산 형태, 예컨대 모다피닐의 대사 산 또는 벤즈히드릴술피닐아세트산, 술폰 형태, 히드록실화 형태, 접합 형태, 예컨대 단백질에 접합된 모다피닐 화합물, 다당류, 글루쿠로니드 또는 설페이트, 또는 다형성 형태(이것은 모다피닐의 페닐기의 등입체성 치환을 함유하는 화합물을 포함할 수도 있다), 및 모다피닐의 다형성 종 또는 유사체, 거울상이성질체, 또는 동족체 및 전구약물의 유도체를 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 모다피닐 화합물은 프로비길®(모다피닐)에 함유된 모다피닐 화합물이다. 그러나, 모다피닐의 다른 형태, 예를 들어 프로비길®(모다피닐)에 생체균등한 모다피닐의 안정화된 다형태가 본 발명에서 사용하기 위해 적합할 수 있음을 주목해야 한다. 전구약물은, 피험자의 신체에서 활성제(모다피닐)로 전환되는 화합물로서 당 기술분야에 공지되어 있다.

본 발명에 따르면, 이하에서 더욱 상세히 설명된 바와 같이, 맥동성 방출 투여 형태 및/또는 지속 방출 투여 형태와 같은 변형 방출 투여 형태로 모다피닐이 제공될 수 있다.

모다피닐의 맥동성 방출 투여 형태

하나의 실시양태에서, 본 발명의 모다피닐의 맥동성 방출 형태는 그 위에 하나 이상의 코팅을 갖는 모다피닐의 활성 코어("모다피닐의 코팅된 코어"로 언급됨)를 포함할 수 있다. 모다피닐의 코팅된 코어는, 이에 한정되지 않지만 하기 기재된 바와 같이 프로비길®(모다피닐)을 포함하여 즉시 방출을 위해 적합한 모다피닐의 양과 조합하여 사용될 수 있다.

다른 실시양태에서, 본 발명은, 모다피닐의 제2 양이 방출 개시 전에 지연되고, 모다피닐의 제2 분량의 방출이 시간에 걸쳐 연장될 수 있도록 제형된, 모다피닐의 적어도 제2 양과 조합된 즉시 방출을 위해 적합한 모다피닐의 양을 포함할 수 있다. 이러한 실시양태는 본원에서 "모다피닐의 지연 연장 방출"이라 일컬어진다. 각각의 맥동성 방출 투여 형태를 이하에 설명한다.

A. 모다피닐의 코팅된 코어

하나의 실시양태에서, 본 발명의 투여 형태의 활성 코어는 통상적으로 입수가 가능한 불균일 당 구상체와 같은 불활성 입자를 포함할 수 있다. 코어에서 모다피닐의 양은 목적하는 투여량에 의존할 것이다. 일반적으로, 코어는 코어의 총 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 90중량%, 더욱 전형적으로 5 내지 60중량%의 약물을 함유할 것이다. 당업자라면, 목적하는 투여 형태를 달성하기 위해 코어 내에 혼입되거나 코팅하기 위한 적합한 양의 모다피닐을 선택할 수 있을 것이다. 전형적으로, 코팅된 코어는 약 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 또는 약 400mg의 모다피닐을 포함할 수 있다.

코어 입자를 제조하기 위해 수성 또는 제약상 허용가능한 용매 매질을 사용할 수도 있다. 불활성 입자에 수용성 약물을 결합하기 위해 사용되는 불활성 결합제의 유형은 중요하지 않지만, 수용성 또는 알콜 가용성 결합체가 전형적으로 사용된다. 약 0.5 내지 5중량%의 농도로 물에 분산시킴으로써 폴리비닐피롤리돈(PVP), 카르복시알킬셀룰로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 다당류, 예컨대 텍스트란, 옥수수 전분, 히드록시프로필 메틸셀룰로스(구 전문용어 명명법 하에서 "HPMC"; 신 전문용어는 "히프로멜로스"이다), 히드록시프로필셀룰로스가 사용될 수 있다. 모다피닐은 용액 형태로 코팅 제형에 존재할 수도 있거나 현탁될 수도 있다. 약물 농도는 코팅 제형의 점도에 의존하여 약 10 내지 30중량%로 변할 수도 있다.

하나의 실시양태에서, 활성 코어는 과립화에 의해 또는 압출 및 구상화에 의해 제조될 수도 있다. 모다피닐, 결합제, 예컨대 PVP, 임의의 용해 속도 제어 중합체, 예컨대 고점도 HPMC(또는 "히프로멜로스") 및 임의로 기타 제약상 허용가능한 부형제(하기 기재됨)를 필더®(Fielder®) 과립화기와 같은 고 전단 과립화기 또는 글라트(Glatt) GPCG 과립화기와 같은 유동층 과립화기에서 함께 배합하고, 과립화 유체, 예컨대 물 또는 알콜을 첨가/분무함으로써 과립화하여 응집물을 형성하고, 건조할 수 있다. 압출기를 사용하여 습윤 매스를 압출하고 구상화하여 구상체 입자(비드)를 생성할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 약물 부하량은 압출되거나 과립화된 코어의 전체 중량을 기준으로 하여 90중량% 정도로 높을 수 있다.

약물 함유 입자 상의 막 코팅 층의 하나는 가소화된 장용성 중합체를 포함할 수 있는 반면, 다른 층은 수불용성 중합체 및 가소화된 수 분산성/장용성 중합체의 혼합물을 포함할 수도 있고, 수불용성 중합체 및 수 분산성 중합체는 10:1 내지 1:1, 전형적으로 약 4:1 내지 1:1의 중량비로 존재할 수도 있고, 코팅의 전체 중량은 다중입자 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여 약 15 내지 80중량%, 더욱 전형적으로 약 20 내지 60중량%이다.

임의의 중간체 산 함유 막은 유기 산, 예컨대 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 타르타르산, 말산 및 말레산; 및 결합제, 예컨대 PVP를 포함할 수도 있다. 수 또는 알콜 가용성 중합체가 보통 사용된다는 것을 주목해야 한다. 이러한 산 코팅의 중량은 코팅된 비드의 총 중량을 기준으로 하여 약 5 내지 20%이다. 이러한 막에서의 산은 내부 층에서 장용성 중합체의 용해를 지연시키고, 이에 의해 지체 시간을 증가시킬 뿐만 아니라 코팅된 비드로부터 활성 성분의 방출 속도를 감소시킨다. 중합체 막의 외부 층의 조성물 뿐만 아니라 내부, 중간 및 외부 막 층의 각각의 중량을 더욱 최적화하여, 예측된 시험관내/생체내 상관관계를 기초로 하여 모다피닐에 대한 맥동성 방출 프로파일을 완성한다. 따라서, 투여 형태가 투여되는 인간의 소화관에서 소정의 시간 후에 및/또는 특정한 지점에서, 모다피닐의 양, 바람직하게는 모다피닐의 유효량을 방출하기 위해 본 발명의 맥동성 방출 투여 형태를 최적화할 수 있다.

본 발명에서 유용한 장용성 중합체의 대표 예는 셀룰로스의 에스테르 및 그의 유도체(셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, pH-민감성 메타크릴산-메타메타크릴레이트 공중합체 및 셀락을 포함한다. 이러한 중합체는 건조 분말로서 또는 수성 분산액으로서 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 일부 통상적으로 입수가 가능한 물질은 상표명 유드라지트(Eudragit)(L100, S100, L30D)(롬 파르마(Rhom Pharma)로부터 제조됨), 셀라세페이트(Cellulose) (셀룰로스 아세

테이트 프탈레이트) (이스트만 케미칼 컴퍼니로부터 제조됨), 아쿠아테릭(Aquateric) (셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 수성 분산액) (FMC 코포레이션으로부터 제조됨) 및 아코아트(Acoat) (히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 수성 분산액) (신 에스 가부시키가이샤로부터 제조됨)이다.

본 발명에서 유용한 수불용성 중합체의 대표적인 예는 셀룰로스 유도체(예, 에틸셀룰로스), 폴리비닐 아세테이트 (BASF로부터의 콜리코트(Kollicoat) SR30D), 에틸 아크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트 기재의 중성 공중합체, 4급 암모늄기를 갖는 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 공중합체, 예컨대 유드라지트 NE, RS 또는 RS30D, RL 또는 RL30D 등을 포함한다.

막을 형성하는데 사용되는 장용성 및 수불용성 중합체는 양쪽 모두 보통 가소화된다. 막을 가소화하기 위해 사용될 수 있는 가소화제의 대표적인 예는 트리아세틴, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트 디에틸 프탈레이트, 피마자유, 디부틸 세바케이트, 아세틸화 모노글리세리드 등 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 가소화제는 중합체를 기초로 하여 약 3 내지 30중량%, 더욱 전형적으로 약 10 내지 25중량%일 수도 있다. 가소화제의 유형 및 그의 함량은 중합체 또는 중합체들, 및/또는 코팅 시스템의 성질에 의존된다(예, 수성 또는 용매 기재, 용액 또는 분산액 기재 및 전체 고형물).

일반적으로, 맥동성 방출 막 코팅을 적용하기 전에 입자의 표면을 하도하거나, 또는 얇은 히드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC 또는 히프로멜로스) (오파드라이 클리어®) 필름을 적용함으로써 상이한 막 층을 분리하는 것이 바람직하다. HPMC (또는 히프로멜로스)가 전형적으로 사용되는 반면 히드록시프로필셀룰로스(HPC)와 같은 다른 프라이머가 또한 사용될 수 있다.

제약 산업에서 보통 사용되는 코팅 기술을 사용하여 막 코팅이 코어에 적용될 수 있지만, 유체 층 코팅이 특히 유용하다.

본 발명은 하기 단계를 포함한 시간-제어 맥동성 방출 투여 형태를 제조하는 방법을 제공한다:

- 1) 불균일 시드(seed) (당 구상체)과 같은 불활성 입자를 약물 및 중합체성 결합제로 코팅하거나, 또는 활성 약물 입자를 형성하기 위해 과립화 및/또는 압출/구상화에 의하여 약물 함유 입자를 제조하고;
- 2) 상기 활성 약물 입자를, 가소화된 장용성 코팅 약물 입자를 형성하는 가소화 장용성 코팅으로 코팅하고;
- 3) 상기 가소화 장용성 코팅 약물 입자를 수불용성 중합체와 장용성 중합체의 혼합물로 코팅한다.

본 발명에서, 제2 및 제3 작업을 서로 바꿀 수 있고, 이러한 특징은 약물 입자로부터의 방출 프로파일을 변조하는데 추가의 융통성을 부여한다. 본 발명의 또 다른 융통성은, 지체 시간과 약물 입자로부터의 방출 프로파일을 더욱 변조하기 위하여, 제2 및 제3 코팅 작업 사이에서 유기 산(예컨대 푸마르 또는 숙신산) 함유 막을 임의로 적용하는 것이다. 본 발명에 따른 다중 코팅 약물 함유 입자를 포함하는 투여 형태는 다양한 형태를 취할 수도 있다.

하나의 실시양태에서, 경구 투여 후에 수 시간 동안 약물의 시간-제어 맥동성 방출을 제공하거나 특정한 흡수 부위로 표적화하기 위하여, 제형은 입자의 단일 형태를 사용할 수도 있다. 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 다중코팅 약물 함유 입자를 포함하는 투여 형태를 복합 투여 형태에서 즉시 방출을 위해 적합한 모다피닐의 양과 조합할 수 있고(예, 젤라틴 캡슐에서), 이에 의해 모다피닐의 즉시 방출 부분과 시간-제어 맥동성 방출 부분 양쪽 모두를 갖는 복합 투여 형태를 제공한다.

임의의 즉시 방출 부위 및 코팅된 코어의 모다피닐이 각각 약 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 또는 약 400mg의 모다피닐을 포함할 수 있기 때문에, 본 발명의 코팅된 코어 투여 형태는 약 10 내지 800mg의 모다피닐을 함유할 수 있다.

B. 모다피닐의 지연 연장 방출 형태

또 다른 실시양태에서, 모다피닐의 적어도 바이모달 혈액 프로파일(예, 도 2에 나타낸 프로파일)을 제공할 수 있는 모다피닐의 투여 형태가 제공될 수 있다. 특히, 본 발명은 투여 형태를 포함할 수 있고, 여기서 투여 형태는 즉시 방출을 위해 적합한 모다피닐의 적어도 일부 및 지연 연장 방출을 위해 적합한 모다피닐의 제2 양을 함유한다.

이러한 실시양태에서, 도 1에 나타낸 것과 같이, 모다피닐의 제1 부분이 도 1에서 시간 1에서 수직 막대로 나타낸 것과 같이 즉시 방출된다. 구체적으로, 투여 후 1시간 동안에, 모다피닐(예, 도 1에 나타낸 것과 같이 100mg)의 일부가 본 발명의 투여 형태로부터 방출될 수 있다. 또한, 도 1에 나타낸 것과 같이, 도 1에서 시간 2 및 3에서 용해 막대의 부재로 나타나는 바와 같이, 실질적으로 모다피닐이 1) 방출되지 않거나, 및/또는 2) 환자 혈류에 들어갈 수 없거나 및/또는 3) 투여된 모다피닐의 제2 부분으로부터 생체이용할 수 없는, 경과된 기간이 존재한다. 그러나, 약 0 내지 3시간 후에, 더욱 바람직하게는 약 4시간 후에, 본 발명의 투여 형태로부터 추가의 모다피닐이 방출될 수 있고, 제2 부분의 방출이 초기 투여 후에 약 3 내지 12시간 동안, 또는 더욱 오랫동안 지속될 수 있다.

모다피닐의 제2 부분의 방출은 도 1에서 4 내지 10 시간 동안에 수직 막대로 나타낸 것과 같이 연장된 기간에 걸쳐 일어나고, 전형적으로 모다피닐이 방출되지 않는 동안인 지체 시간 후에 일어난다. 따라서, 모다피닐의 양, 바람직하게는 모다피닐의 유효량의 방출이 개시되기 전에 지연을 나타낼 수 있는 이러한 투여 형태는 "지연 연장 방출" 투여 형태 또는 조성물이라 일컬어진다. 이러한 투여 형태는 단독으로 또는 다른 투여 형태와 조합하여 투여될 수 있다.

혈액 수준에 대한 본 발명의 투여 형태 또는 조성물의 효과를 도 1 및 도 2를 참조하여 설명할 수 있다. 모다피닐에 관하여, 모다피닐의 혈액 수준을 적어도 약 2 μ g/ml까지 증가시키는 것이 전형적으로 바람직하다. 이러한 혈액 농도는 도 1에 나타내고 상기 설명된 바와 같이, 투여 후 제1 시간에 모다피닐의 즉시 방출 후에 생체-이용가능한 모다피닐의 농도에 상응할 수 있다. 그러나, 약 2 내지 4시간 후에, 모다피닐의 혈액 수준이 감소할 수 있고, 일부 경우에 도 2에 나타낸 것과 같이 바람직한 수준 미만으로 감소할 수 있다. 본 발명은, 전형적으로 모다피닐의 즉시 방출 부분이 방출된 후에, 일부 바람직한 실시양태에서 모다피닐의 혈액 수준이 감소되기 시작한 후에, 모다피닐의 제2 부분이 혈류 안으로 들어갈 수 있도록 설계되며, 이에 의해 모다피닐의 제2 투여량을 투여할 필요 없이도 바람직하게는 혈액 수준을 약 2 μ g/ml 또는 그 이상으로 증가 및/또는 유지할 수 있다.

따라서, 본 발명의 하나의 실시양태에서, 모다피닐의 제1 부분이 실질적으로 모다피닐, 특히 프로비길®(모다피닐)의 통상적으로 입수가 가능한 형태의 프로파일에 상응하는 초기 약물동력학적 프로파일을 가질 수 있다. 즉, 본 발명은 약 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 또는 약 400mg의 즉시 방출 프로파일을 갖는 모다피닐을 포함할 수 있다.

즉시 방출 부분은 모다피닐을 전형적으로 즉시 방출 부분의 약 60 내지 90중량%로 함유할 수 있다. 최종 중량 퍼센트를 얻기 위해 충전제 및 기타 부형제를 사용할 수 있다. 본 발명의 지연 연장 방출 형태와 함께 사용하기 위해 특히 바람직한 실시양태에서, 즉시 방출 부분은 약 79.9중량% 모다피닐, 9.9중량% 락토스 일수화물, 5중량% 폴리비닐피롤리돈 90, 5중량% Ac-Di-Sol® (가교된 카르복시메틸셀룰로스 소듐) 및 0.5중량% 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

일부 실시양태에서, 즉시 방출 모다피닐은 미국 특허 RE37,516호에 기재된 모다피닐일 수 있고, 이것의 내용은 참고문헌으로 포함된다. 즉시 방출 제형을 하기 기재된 모다피닐의 지연 연장 방출 제형의 양과 조합한 다음, 젤라틴 캡슐, 바람직하게는 경질 젤라틴 캡슐과 같은 투여 형태에 조합하여, 이에 의해 복합 투여 형태를 형성한다.

환자에게 투여하기 위해 적합한 투여 형태에서 사용하기 위한 모다피닐의 지연 연장 방출 조성물을 이하에 설명한다.

B1. 지연 연장 방출을 위해 적합한 제형

지연 연장 방출을 나타낼 수 있는 모다피닐의 특정한 제형을 표 1에 기재한다.

표 1에 나타낸 것과 같이, 모다피닐을 만니톨과 같은 폴리알콜, 폴리옥스 (Polyox)® 응고제와 같은 응고제 및 스테아르산과 같은 윤활제와 조합하여 과립제를 얻을 수 있고, 이것은 지연 및 연장 방출 모다피닐 조성물을 제공할 수 있다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 본 발명의 투여 형태의 지연 연장 방출 부분은 약 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 또는 약 400mg의 모다피닐을 포함할 수 있다. 하기 표 1에 기재된 특정한 실시양태에서, 모다피닐의 100mg을 사용할 수 있고, 이에 의해 약 150mg의 전체 지연 연장 방출 제형 중량에 이른다.

[표 1]

지연 연장 제형	제형1	제형2	제형3	제형4	제형5	제형6	제형8	제형9
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

모다피닐	66.7%	66.7%	66.7%	66.7%	66.7%	66.7%	66.7%	72.0%
만니톨	18.3%	20.3%	22.3%	24.3%	26.3%	28.3%	13.0%	13.0%
폴리옥스® 응고제	13.0%	11.0%	9.0%	7.0%	5.0%	3.0%	13.0%	13.0%
스테아르산	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%
아비셀® PH200	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5.3%	0%
합	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

상기 기재된 제형을 사용하여, 이에 한정되지 않지만 캡슐화 절차를 포함한 표준 절차를 사용하여 지연 방출 제형의 캡슐릿, 정제 또는 기타 투여 형태를 생성할 수 있다. 그러나, 도 3 및 도 4에 나타난 것과 같이, 이러한 투여 형태는 전형적으로 "지속 방출" 혈액 프로파일을 나타내고, 즉 투여 형태는 전형적으로 섭취 후 모다피닐을 즉시 방출하고 계속해서 시간 경과에 따라 모다피닐을 방출한다는 것을 주목해야 한다. 이러한 조성물을 투여 형태로 제형할 수 있고, 섭취 후 3 내지 12시간, 전형적으로 4 내지 12시간, 더욱 전형적으로 6 내지 12시간의 기간 동안 모다피닐을 방출하는 연장 방출 프로파일을 나타낼 수 있다.

이후의 처리를 위해 정제를 씰링하기 위하여, 표 1에 기재된 조성물로부터 형성된 투여 형태를 임의로 하도 코팅할 수 있다. 적합한 씰링제는 이에 한정되지 않지만 HPMC (또는 히프로멜로스), HPC, PEG 및 이들의 조합을 포함한다.

따라서, 상기 표 1에 기재된 설명에 따라 제조된 조성물로부터 만들어진 투여 형태가, 전형적으로 "지속 방출" 프로파일을 나타내고, 이에 한정되지 않지만 "정제 캡슐", "과립화 캡슐릿" 및 "층상 정제" 지속 방출 투여 형태를 포함하는 기타 투여 형태를 포함하여 모다피닐의 다른 변형 방출 투여 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있으며 이에 관해서는 하기에 더욱 설명된다. 그러나, 본 발명의 목적을 위하여, 지연 연장 방출을 나타내는 모다피닐의 조성물을 상기 상세한 설명 및 표 1에 따라 제조해야 하는 것이 바람직하다.

하기 표 1에 기재된 설명에 따라 제조된 조성물의 용해도 (용해도를 0.1N HCl에서 시험하였다)를 비교함으로써 증명된 바와 같이 (시간 경과에 따른 조성물의 용해도를 도 3 및 도 4에 나타낸다), 폴리올의 중량 퍼센트가 증가하고 응고제의 중량 퍼센트가 증가함에 따라, 모다피닐 방출의 초기 개시 전에 시간의 지연이 증가된다. 도 4에 나타난 것과 같이, 모다피닐의 양이 증가하고 및/또는 셀룰로즈(즉, 아비셀 PH200)의 양이 증가함에 따라, 표 1에 나타내고 기재된 바와 같이, 모다피닐의 방출에 미치는 효과는 제형 F1에 비해 최소일 수 있다.

따라서, 모다피닐의 방출을 더욱 느리게 하기 위하여, 일부 실시양태에서 전형적으로 투여 후 0.5 내지 4 시간의 기간 동안 모다피닐의 방출을 방해하고, 모다피닐의 투여 형태, 바람직하게는 표 1에 기재된 조성을 갖는 투여 형태를 이하 더욱 상세히 설명된 바와 같이 하나 이상의 중합체 물질의 하나 이상의 띠로 띠모양을 만들 수 있다.

B2. 중합체 물질의 띠

모다피닐의 투여 형태에 띠모양을 만들고, 바람직하게는 둘레에 띠모양을 만드는 본 발명의 실시양태에서, 중합체 물질의 띠는 임의의 중합체 물질, 바람직하게는 비교적 불용성 중합체 물질, 더욱 바람직하게는 분배 기간 동안 부식되거나 분해되지 않는 물질로 만들어질 수 있다. 전형적인 불용성 중합체는 상기 기재된 수불용성 중합체를 포함한다.

이러한 실시양태에서, 띠의 수, 띠의 위치 및 띠의 두께는 모다피닐의 방출 속도를 제어할 수 있다. 본 발명에서, 다수의 띠가 사용된다면 띠들 사이에서 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 또는 3.0mm의 간격이 존재할 수 있다. 각각의 띠는 0.5, 1.0, 1.5 또는 2.0mm 폭일 수 있고, 약 0.1 내지 100 μ m, 더욱 전형적으로 0.1 내지 50 μ m, 일부 더욱 바람직한 실시양태에서 0.1 내지 20 μ m의 두께를 가질 수 있다.

도 5에 나타난 것과 같이, 본 발명의 하나의 실시양태에서, 상기 기재된 제형 F1로부터 형성된 캡슐릿은 그 위에 2개의 띠 중합체 띠를 갖는다. 각각의 띠(20) 및 (30)은 약 1mm의 폭 및 그 사이에 약 2mm의 간격(40)을 갖는다.

상기 기재된 것과 동일한 방식으로 띠모양을 갖는 캡슐릿의 용해를 수행하였다 (즉, 0.1N HCl 중에서). 중합체 띠를 갖지 않은 제형 F1의 캡슐릿에 비하여, 제형 F1의 띠모양을 갖는 캡슐릿의 용해도를 도 6에 나타낸다. 도 6에 나타난 것과 같이, 띠모양을 갖는 제형은 모다피닐의 방출을 더욱 느리게 하고 모다피닐이 방출될 수 있고/있거나 혈류로 들어가고/가거나 생체이용가능한 기간을 연장시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 띠가 모다피닐의 방출 개시를 지연시킬 수 있고, 따라서

모다피닐이 방출되지 않는 동안의 지체 시간 (또한 "개시 지연" 또는 "지연 방출"이라 일컬어진다)이 존재한다. 전형적으로, 모다피닐의 개시 지연은 투여 후 0 내지 4시간, 더욱 전형적으로 0 내지 3시간, 더욱 전형적으로 0.5 내지 4시간, 일부 실시양태에서 1 내지 2시간일 수 있다.

띠모양을 갖는 투여 형태로부터 모다피닐의 방출 개시를 더욱 지연시키기 위하여, 띠모양을 갖는 투여 형태를 적합한 장용성 코팅으로 임의로 코팅할 수 있다. 적합한 장용성 코팅은 당 업자에게 쉽게 이용될 수 있고, 이에 한정되지 않지만 유드라지트 L30D-55 및 PEG, 상기 모다피닐의 코팅된 코어에 대해 상기 기재된 적합한 코팅, 뿐만 아니라 하기 표 2에 기재된 하나 이상의 중합체를 포함한다. 장용성 코팅은 탈크와 같은 기타 부형제를 포함할 수도 있다. 띠모양을 갖는 투여 형태를 약 2 내지 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 전형적으로 약 7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 수준으로 코팅할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 장용성 코팅은 모다피닐의 개시를 지연시키고, 그 결과 투여 형태의 투여 후에 모다피닐이 방출되지 않는 시간이 존재한다. 전형적으로, 적합한 장용성 코팅으로 코팅한 후에, 코팅된 띠모양을 갖는 투여 형태로부터의 모다피닐의 개시 지연은 0.5 내지 4시간, 더욱 전형적으로 1 내지 2시간일 수 있다 (예, 장용성 코팅된 띠모양을 갖는 캐플릿).

그 후에, 본 발명의 일부 실시양태에서, 통상적인 절차를 사용하여, 상기 기재된 모다피닐의 즉시 방출 투여 및 장용성 코팅된 띠모양을 갖는 캐플릿을 단일 복합 투여 형태로 (예를 들어 단일 젤라틴 캡슐로) 조합할 수 있다. 즉시 방출 부분 및 지연 연장 방출 부분은 각각 약 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 또는 약 400mg의 모다피닐을 포함할 수 있기 때문에, 본 발명의 지연 연장 방출 복합 투여 형태는 약 10 내지 800mg의 모다피닐을 함유할 수 있다. 이러한 투여 형태는 도 2에 기재된 프로파일과 유사한 모다피닐의 혈액 프로파일을 생기게 할 수 있다.

모다피닐의 지속 방출 투여 형태

지속 방출 제형의 유형을 포함할 수 있는, 상기 기재된 지연 연장 방출 제형에 추가로, 모다피닐의 지속 방출 제형의 다른 적합한 실시양태를 이하에 설명한다. 하기 기재된 복합 조성물의 각각은 적어도 즉시 방출 제형 및 지속 방출 제형을 포함한다 (이하 기재됨). 따라서, 본 발명에서, "지속 방출"이라 일컬어지는 투여 형태 실시양태는 전형적으로 모다피닐의 개시 지연을 나타내지 않으며, 이러한 투여 형태는 투여 후 투여 형태로부터 약물을 생체이용할 수 없는 상당한 기간을 나타내지도 않는다.

하나의 실시양태에서, 본 발명의 "정제 캡슐"은, 즉시 방출을 위해 제형되는 정제 형태에 있는 모다피닐의 제1 부분 및 지속 방출을 위해 제형된 정제 형태에 있는 적어도 제2 부분을 함유하는 캡슐을 포함할 수 있다.

다른 실시양태에서, 본 발명의 "과립화 캐플릿"은 즉시 방출을 위해 제형된 모다피닐의 과립제의 제1 부분 및 지속 방출을 위해 제형된 정제 형태일 수 있는 적어도 제2 부분을 함유하는 캡슐 또는 캐플릿을 포함할 수 있다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명의 "층상 정제"는 2 이상의 층을 갖는 정제를 포함할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 정제는 즉시 방출을 위해 제형된 모다피닐을 함유할 수 있다. 이러한 실시양태는 지속 방출을 위해 제형된 모다피닐의 제2 층을 포함할 수 있다.

상기 기재된 실시양태의 각각을 하기 C1 내지 C3에서 더욱 상세히 설명한다. 또한, 상기 기재된 실시양태의 각각은 제1 부분(즉시 방출 부분)에 전체 모다피닐의 약 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 또는 400mg 이상 및 제2 부분에서 모다피닐의 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 또는 400mg의 추가량을 함유할 수 있다. 따라서, 본 발명의 복합 지속 방출 투여 형태는 모다피닐의 약 10 내지 약 800mg, 또는 그 이상을 포함할 수 있다.

C1. 정제 캡슐

본 발명의 "정제 캡슐" 실시양태에서, 정제 캡슐은 섭취 시에 즉시 방출을 위해 적합한 모다피닐의 양 및 정제 캡슐의 섭취 후 6 내지 12시간 이하 동안 모다피닐의 양을 계속 방출할 수 있는 모다피닐의 적어도 제2 부분을 함유한다.

본 발명의 실시양태에서, 모다피닐의 적어도 50 내지 95%는 즉시 방출 제형이고, 정제 형태로 존재하고 프로비길® (모다피닐)일 수 있다. 바람직하게는, 정제 캡슐의 적어도 약 80%가 즉시 방출을 위해 적합한 모다피닐의 조성물을 포함한다. 정제 캡슐 실시양태의 나머지(중량 기준)가 "맥동성 방출" 제형에 관해 표 1에 상세히 기재된 모다피닐의 지속 방출 제형을 포함할 수 있긴 하지만, 바람직하게는 정제 캡슐은 하기 C4에 기재된 모다피닐의 지속 방출 제형의 부분을 포함한다.

모다피닐의 즉시 방출 제형을 함유하는 정제 및 지속 방출 제형의 정제는 통상적인 방식으로 단일 투여 형태, 예를 들어 젤라틴 캡슐에 조합될 수 있다.

C2. 과립화 캡슐

본 발명의 하나의 실시양태는, 모다피닐의 적어도 50 내지 95%가 즉시 방출 제형이고 프로비길®(모다피닐)의 과립제(정제와 구별됨)일 수 있는 과립화 캡슐을 포함한다. 바람직하게는, 과립제 캡슐의 적어도 약 80%가 전형적으로 별개의 캡슐에 함유된 과립제 형태에서 즉시 방출을 위해 적합한 모다피닐의 조성을 포함한다. 과립화 캡슐 실시양태의 나머지(중량 기준)가 "맥동성 방출" 제형에 관해 표 1에 상세히 나타낸 모다피닐의 지속 방출 제형을 포함할 수 있긴 하지만, 바람직하게는 과립화 캡슐은 하기 C4에 기재된 모다피닐의 지속 방출 제형 부분을 포함한다.

모다피닐의 즉시 방출 제형 및 지속 방출 제형을 함유하는 캡슐을, 통상적인 방식으로 단일 투여 형태, 예를 들어 젤라틴 캡슐로 조합할 수 있다.

C3. 층상 정제

본 발명의 "층상 정제" 실시양태에서, 층상 정제는 섭취 시에 즉시 방출을 위해 적합한 모다피닐의 양 및 정제 캡슐의 섭취 후 6 내지 12시간 이하 동안 모다피닐의 양을 즉시 제공할 수 있는 모다피닐의 적어도 제2 부분을 함유한다.

본 발명의 실시양태에서, 모다피닐의 적어도 50 내지 95%는 즉시 방출 제형이고, 프로비길®(모다피닐)일 수 있다. 바람직하게는, 층상 정제의 적어도 약 80%가 즉시 방출을 위해 적합한 모다피닐의 조성을 포함한다. 층상 정제 실시양태의 나머지(중량 기준)가 "맥동성 방출" 제형에 관해 표 1에서 상기 기재된 모다피닐의 지속 방출 제형을 포함할 수 있긴 하지만, 바람직하게는 층상 정제는 하기 C4에 기재된 모다피닐의 지속 방출 제형의 일부를 포함한다.

2개의 제형을 통상적인 방식으로, 예를 들어 정제 프레스에서 조합할 수 있고, 그 결과 가공 후에 최종 정제화 투여 형태는 2 이상의 층을 가지며, 적어도 제1 층은 모다피닐의 즉시 방출 제형을 함유하고, 제2 층은 지속 방출 제형을 함유한다.

C4. 지속 방출 제형

상기 기재된 바와 같이, 지속 방출 조성물의 각각은 4 내지 12시간, 더욱 전형적으로 6 내지 12시간에 걸쳐 모다피닐을 방출하기에 적합한 방식으로 제형된 모다피닐의 양을 포함한다. 지속 방출에 관해 기재된 제형이 상기 기재된 지연 연장 방출 제형, 특히 표 1에 기재된 제형을 대신할 수 있고 그 역도 성립하긴 하지만, 본 발명의 지속 방출 투여 형태의 제조를 위해 하기 단락에서 기재된 제형을 사용하는 것이 바람직하다.

상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 지속 방출 제형은 전형적으로 약 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 300 또는 400mg의 모다피닐의 양을 포함할 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 지속 방출 제형은 이에 한정되지 않지만 하기 표 2에 기재된 하나 이상의 중합체를 포함하여 적어도 하나의 적합한 중합체를 추가로 포함하며, 여기서 중량 퍼센트를 표 2에서 제일 오른쪽 열에 기재한다.

[표 2]

중합체	유형	수준(%)
유드라지트	아크릴레이트-메타크릴레이트 중합체	
RSP0	불용성, 고 침투성	10
RLP0	불용성, 저 침투성	10, 15, 30
NE300-현탁액*	불용성, 침투성	20
카르보폴	가교된 폴리아크릴산 중합체	
971P	낮은 가교, SGF 중에서 느린 방출	10, 15
934P	높은 가교, GIT를 통한 방출	10
974P	경질 가교, SIF 중에서 빠른 약물 방출	10, 20
	수불용성 HPMC, 점도: 4000	

	밀리파스칼-초	
메토셀:아비셀 K4M K100M K15M K4M*	수용성: 불용성 MCC K4M 정도: 4000 밀리파스칼-초 K100M 정도: 100000 밀리파스칼-초 K15M 정도: 15000 밀리파스칼-초	10, 14, 14.5, 15, 16.5, 18, 30 5 10 7, 10, 12
폴리옥스 응고제 WSRN301 WSRN60K	수용성, 폴리(에틸렌 옥사이드)중합체 MW:5,000,000 MW:4,000,000 MW:2,000,000	5, 8, 9, 9.5, 10, 20 10, 12.5, 15, 20 20, 30, 40
켈톤 HVCr	알기네이트 염 고점도	10
에틸 셀룰로스 메토셀 100EP	수불용성 에틸셀룰로스 입자 크기 40 마이크로	5-15
콜리돈 SR	80% 폴리비닐아세테이트 및 19% 포비돈, 물에서 부분 가용성	20

*"로 명명된 중합체는 습식 과립화를 통해 첨가될 수 있다는 것을 주목해야 한다.

제한없이 락토스 및 디칼슘 포스페이트를 비롯한 충전제 및 제한없이 마그네슘 스테아레이트를 비롯한 윤활제.

일부 실시양태에서, 모다피닐은 지속 방출 조성물의 적어도 20중량% 내지 30중량%, 30중량% 내지 60중량%, 또는 70중량%일 수 있다. 조성물의 중량의 나머지는 상기 기재된 충전제, 윤활제 및 중합체일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 중합체는 지속 방출 조성물의 5 내지 20중량%, 더욱 바람직하게는 7 내지 10% 또는 10 내지 16.5%로 존재할 수 있다. 매우 바람직한 실시양태에서, 중합체는 셀룰로스 중합체, 예를 들어 메토셀 K4M이고 약 10중량%로 존재한다. 직접적인 압축 또는 습식 과립화를 통해 지속 방출 제형을 제조할 수 있다.

도 7 및 도 8은 각종 지속 방출 정제 단독의 용해도 프로파일을 나타낸다. 100mg의 모다피닐의 총 중량 및 250mg의 총 정제 중량을 갖는 지속 방출 제형으로부터 지속 방출 정제를 제조할 수 있다. 도 7은 직접 압축으로부터 제조된 정제의 용해도를 나타내고, 도 8은 습식 과립화로부터 제조된 정제의 용해도를 나타낸다. 양쪽 제형 모두 여기에 기재된 교시내용에 따라 제조되었다.

사용되어진 정제 캡슐, 과립 정제, 층상 정제 및 지속 방출 제형의 용해도 프로파일을 도 9에 나타낸다. 투여 형태는 즉시 방출 부분 및 지속 방출 부분을 포함하였다. 지속 방출 부분은 중합체로서의 메토셀 K4M을 지속 방출 부분의 7 내지 16.5 중량%로 함유한다. 도 9에 나타낸 것과 같이, 정제 캡슐 실시양태가 나타낸 기간 내에 더욱 빨리 용해되는 반면, 지속 방출 제형 단독은 가장 느리게 용해된다.

부형제 및 기타 성분

여기에 개시된 조성물 및 방법을 특정한 실시양태의 관점에서 설명하였으나, 여기에 기재된 모다피닐 투여 형태는 예를 들어 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체와 함께 경구 투여될 수도 있는 것으로 이해된다. 조성물은 경질 또는 연질 셀룰라틴 캡슐 내에 밀폐되거나, 정제로 압축되거나, 또는 식품에 직접 혼입될 수도 있다. 이러한 조성물 및 제형은 적어도 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 물론, 조성물 및 제형의 퍼센트가 변할 수도 있고, 편리하게는 단위의 약 2 내지 약 60중량%일 수도 있다.

정제, 환제, 캡슐 등은 다음 중의 어느 것을 함유할 수도 있다: 결합제, 예컨대 고무 트라가칸트, 아라비아고무, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 디칼슘 포스페이트; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예컨대 슈크로스, 락토스 또는 사카린, 또는 향미제, 예컨대 후추, 윈터그린 오일, 또는 체리향미. 투여 형태가 캡슐일 때, 이것은 또한 상기 유형의 물질에 추가로 액체 담체를 함유할 수 있다. 다양한 기타 물질이 코팅으로서 존재할 수도 있거나 그렇지 않으면 투여 형태의 물리적 형태를 변형시킬 수도 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐을 셀락, 당 또는 양쪽 모두로 코팅할 수도 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 감미제로서의 활성 화합물 슈크로스 및 보존제

로서의 메틸 및 프로필과라벤, 염료 및 향료, 예컨대 체리 또는 오렌지 향미를 함유할 수도 있다. 물론, 투여 형태를 제조하는데 사용되는 물질은 제약상 순수해야 하고, 사용되는 양에서 실질적으로 비-독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 지속-방출 제형 및 제형 내에 혼입될 수도 있다.

일부 실시양태에서, 소비 후에 투여 형태의 전부 또는 일부가 봉해되는 것을 돕기 위해 봉해제를 제형에 첨가하고, 이에 의해 활성 성분의 적어도 일부를 방출한다. 일부 일반적인 봉해제는 몇몇 개질 셀룰로스 유도체, 예컨대 크로스카르멜로스 소듐 및 기타 개질 전분 유도체, 예컨대 소듐 전분 글리콜레이트를 포함한다. 당업자라면, 다른 성분, 결합제 및 윤활제가 투여 형태의 용해도 프로파일에 더욱 영향을 미칠 수 있다는 것을 이해할 것이다.

또한, 계면활성제, 예컨대 이온성, 비-이온성 및/또는 담즙 염 계면활성제가 본 발명에 포함될 수 있다. 음이온성 계면활성제는 이에 한정되지 않지만 소듐 알킬 술페이트(소듐 라우릴 술페이트)® 뿐만 아니라 술포숙시네이트 유도체, 예컨대 도쿠세이트 소듐을 포함한다. 비-이온성 계면활성제는 이에 한정되지 않지만 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(폴리소르베이트), 예컨대 트윈 (Tween) 20®, 트윈 80®, 트윈 40®, 스패 (Span) 20®, 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르, 예컨대 겔루시르 (Gelucire) 44/14®, 겔루시르 50/13®, 포화 폴리글리콜화 (모노, 디 또는 트리 포함) 글리세리드, 중사슬 모노글리세리드 (6 내지 10개 탄소 원자 길이), 예컨대 글리세릴 모노카프릴레이트 (임위터 (Imwitor) 308®), 글리세릴 모노카프로에이트 (카프멀 (Capmul) MCM C-8®), 글리세릴 카프릴레이트카프레이트 (카프멀 MCM®), 폴리옥시에틸렌 글리세릴 카프릴레이트 및 폴리옥시에틸렌 글리세릴 카프로에이트 (라브라졸® (Labrasol)), 중사슬 지방산 에스테르, 예컨대 글리세릴 트리 카프레이트 및 글리세릴트리카프릴레이트(미글리올 (Miglyol) 612®), 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥실 프로필렌 블록 공중합체, 예컨대 폴록사머 188(플루로닉 (Fluronic) F-68®), 폴록사머 237 (플루로닉 F-87®), 폴록사머 338 (플루로닉 F-108®), 폴록사머 407 (플루로닉 F-127®), 폴록사머 124 (플루로닉 L-44®), 폴리옥실 스테아레이트-폴리에톡시화(40) 스테아르산 (Myrj 52®), 에톡시화 피마자유-폴리에톡시화(60) 수소화 피마자유 (크레모포르 (Cremophor) EL®), 에톡시화 히드로스테아르산 폴리에틸렌 글리콜 660 히드록시스테아레이트(솔루톨® (Solutol®) HS 15), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(12 내지 18개 탄소 원자 길이), 예컨대 폴리옥실 20 세트스테아릴 에테르 (아탈라스 (Atals) G-3713®), 폴리옥실 10 올레일 에테르 (브리즈 (Brij) 96®, 브리즈 97®, 올레스 10®), 폴리에틸렌 글리콜 에테르 (트리톤 (Triton) X-100®, 트리톤 X-114®, 트리톤 X-405®, 트리톤 N-101®) 및 레시틴, 예컨대 인지질 (디미리스토일 DL-알파-포스파티딜콜린)을 포함한다. 담즙 염 계면활성제는 이에 한정되지 않지만 데옥시콜산, 소듐 데옥시콜레이트, 콜산, 소듐 타우로콜레이트를 포함한다.

본 발명의 조성물 및 방법은 이에 한정되지 않지만 신경학적 장애를 치료하기 위해 유용한 제약 성분을 포함하는 다른 제약 성분의 유효량과 조합될 수 있다. 적합한 제약 성분은 항우울제를 포함한다. 유용한 항우울제는 이에 한정되지 않지만 삼고리형 항우울제("TCA"), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제("SSRI"), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제("SNRI"), 도파민 재흡수 억제제("DRI"), 노르아드레날린 재흡수 억제제 ("NRU"), 도파민, 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제 ("DSNRIs"), 모노아민 산화효소 유형 A의 가역적 억제제(RIMA)를 포함하는 모노아민 산화효소 억제제("MAOI")를 포함한다.

특정한 실시양태에서, 적합한 항우울제는 이에 한정되지 않지만 하기 항우울제의 하나 이상을 포함할 수 있다: 아다탄세린 히드로클로라이드; 아디나졸람; 아디나졸람 메실레이트; 알라프로클레이트; 알레타민 히드로클로라이드; 아메달린 히드로클로라이드; 아미트립틸린 히드로클로라이드; 아목사핀; 아프타자핀 말레에이트; 아잘록산 푸마레이트; 아제핀돌; 아지프라민 히드로클로라이드; 비페나르놀 히드로클로라이드; 부프로피온 히드로클로라이드; 부타세틴; 부트립틸린 히드로클로라이드; 카복사존; 카르타졸레이트; 시클라진돌; 시독세핀 히드로클로라이드; 실로부타민 메실레이트; 시탈리프람; 클로다존 히드로클로라이드; 클로미프라민 히드로클로라이드; 코티닌 푸마레이트; 시클린돌; 시페나민 히드로클로라이드; 시프롤리돌 히드로클로라이드; 시프록시미드; 달레달린 토실레이트; 다폭세틴 히드로클로라이드; 다자드롤 말레에이트; 다제피닐 히드로클로라이드; 데시프라민 히드로클로라이드; 텍사미줄; 텍시마펜; 디벤제핀 히드로클로라이드; 디옥사드롤 히드로클로라이드; 도티에핀 히드로클로라이드; 독세핀 히드로클로라이드; 둘록세틴 히드로클로라이드; 에클라나민 말레에이트; 엔시프레이트; 에토펜돈 히드로클로라이드; 판트리돈 히드로클로라이드; 페호메토줄 히드로클로라이드; 펜메트라미드; 페졸라민 푸마레이트; 플루오트라센 히드로클로라이드; 플루옥세틴; 플루옥세틴 히드로클로라이드; 플루과록산 히드로클로라이드; 감펍신; 구아녹시펜 술페이트; 이마펜 히드로클로라이드; 이밀록산 히드로클로라이드; 이미프라민 히드로클로라이드; 인텔록사진 히드로클로라이드; 인트리프틸린 히드로클로라이드; 이프린돌; 이소카르복사지드; 케티프라민 푸마레이트; 로페프라민 히드로클로라이드; 로탈라민; 마프로틸린; 마프로틸린 히드로클로라이드; 멜티트라센 히드로클로라이드; 밀라세미드 히드로클로라이드; 미나프린 히드로클로라이드; 미르타자핀; 모클로페미드; 모달린 술페이트; 나팍타딘 히드로클로라이드; 나파메졸 히드로클로라이드; 네파조돈 히드로클로라이드; 니속세틴; 니트라푸담 히드로클로라이드; 노미펜신 말레에이트; 노르트립틸린 히드로클로라이드; 옥트리프틸린 포스페이트; 오피프라몰 히드로클로라이드; 옥사프로틸린 히드로클로라이드; 옥시페르틴; 파록세핀; 페넨진 술페이트; 피란다민 히드로클로라이드; 피조틸린; 프리데핀 히드로클로라이드; 프로린테인 히드로클로라이드; 프로트립틸린 히드로클로라이드; 퀴파진 말레에이트; 롤리시프린; 세프록세

틴 히드로클로라이드; 세르트랄린 히드로클로라이드; 시부트라민 히드로클로라이드; 술폰리드; 수리토졸; 타메트랄린 히드로클로라이드; 탐프라민 푸마레이트; 탄다민 히드로클로라이드; 티아제심 히드로클로라이드; 토잘리논; 토목세틴 히드로클로라이드; 트라조돈 히드로클로라이드; 트레벤조민 히드로클로라이드; 트리미프라민; 트리미프라민 말레에이트; 벤라파신 히드로클로라이드; 빌옥사진 히드로클로라이드; 지멜딘 히드로클로라이드; 조메타핀.

특정한 실시양태에서, 항우울제는 시탈리프람, 플루옥세핀, 플루옥세핀 히드로클로라이드, 파록세틴, 파록세틴 히드로클로라이드 및/또는 클로미프라민 히드로클로라이드를 포함하고, 시탈리프람, 파록세틴, 플루옥세틴 및 플루옥세틴 히드로클로라이드가 바람직하고, 시탈리프람이 가장 바람직하다.

우울증 장애를 치료하는데 유용한 다른 약물, 예를 들어 티아가빈이 본 발명과 함께 사용될 수 있다.

제형 및 투여

모다피닐을 위해 적합한 투여량은 약 10mg 내지 약 1000mg의 모다피닐, 더욱 전형적으로 약 15mg 내지 800mg의 모다피닐이다. 특히 유용한 투여량은, 이에 한정되지 않지만 100 내지 200mg의 모다피닐을 포함한다. 바람직하게는, 모다피닐은 한정된 입자 크기를 갖고, 입자의 95%가 약 200마이크론 이하이다.

여기에 기재된 제약 조성물은 가장 바람직하게는 정제, 캡슐, 분말제, 환제, 액제/현탁액 또는 에멀전과 같은 비히클의 형태로 경구 투여된다. 투여 비히클은 제약상 허용가능한 담체를 포함할 수도 있다. 담체는 비히클 또는 그의 내용물의 용해도, 흡수성, 향미, 색 또는 조직에 도움이 되는 약제를 포함할 수도 있다.

본 발명의 비히클은 비히클 제조 관용성 및 모다피닐의 기대 저장 수명과 같은 인자에 기인하여 모다피닐 입자의 + 또는 - 10 내지 15%를 포함할 수 있다. 예를 들어, 50mg를 함유하는 것으로 표지된 비히클을 예를 들어 55 내지 58mg의 모다피닐과 함께 먼저 제조할 수 있고, 1개월 내지 2년의 보관 후에, 모다피닐의 활성량이 저하되는 것으로 예측된다. 약물의 예측된 분해를 보충하기 위하여 이러한 제어로 제조된 비히클은 본 발명의 범위에 속한다.

본 발명의 투여 형태에서 모다피닐의 총량은 약 15mg 내지 약 600mg이고, 다른 실시양태에서 투여 형태에서 모다피닐의 총량은 적어도 약 50mg 내지 약 600mg일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 투여 형태는 100mg 내지 200mg의 모다피닐을 함유한다.

하나의 실시양태에서, 시간-제어 맥동성 방출 약물 전달 시스템을 형성하기 위하여, 제형은 상이한 방출 특징을 갖는 2 이상의 약물 입자, 예컨대 뚜렷히 상이한 지체 시간 및 방출 속도를 갖는 하나 이상의 변형 방출 비드의 조합을 즉시 방출 비드와 함께 또는 비드 없이 함유할 수 있다. 대안적으로, 지속 방출 투여 형태를 맥동성 방출 투여 형태와 조합할 수 있다.

상승 효능 및 증가된 환자 순응성을 얻기 위하여, 2 이상의 약물의 다중코팅 입자를 조합할 수 있다.

처리 방법

여기에 제시된 특정한 실시예는 정의된 입자 크기의 모다피닐에 관한 것이지만, 모다피닐의 다른 용도 (예를 들어, 파킨슨병, 요실금, 알츠하이머병, ADHD 등의 치료)가 당 기술분야에 나타나 있고, 이러한 용도는 여기에 개시된 본 발명에서 적합하다.

따라서, 본 발명은 본 발명의 조성물에서 모다피닐의 유효량을 포유동물에 투여함으로써 포유동물, 예컨대 인간의 기면 상태의 개선 방법을 포함한다.

또한, 본 발명은 본 발명의 조성물에서 유효량의 모다피닐을 투여함으로써 각성도를 향상시키고 수면 리듬의 규칙성을 증가시키는 방법을 포함한다.

본 발명은 또한, 본 발명의 조성물에서 모다피닐의 유효량을 함유하는 하나 이상의 경구 단위 투여로서 소정량의 모다피닐을 투여함으로써, 비제한적으로 기면증, 졸음, 과도한 졸음(예, 수면 장애 및 불면과 관련된 졸음), 기면증과 연관된 과도한 주간 졸음, 파킨슨병, 요실금, 다발성 경화증 피로, ADHD, 알츠하이머병, 수면 무호흡증, 폐색성 수면 무호흡증, 우울증 및 허혈을 비롯한 모다피닐-반응성 질병 또는 상태로 진단된 포유동물의 치료 방법을 포함한다.

용해도 시험

본원에서 언급된 바와 같이, 1분당 20dip에서 밴켈(Vankel) 유형 III 장치를 사용하여 각각의 제형으로부터의 정제에 대해 용해도 시험을 수행하고, 싱크 상태를 유지하였다. 0.5시간 간격으로 샘플을 취하고, UV 스펙트로포토메트릭스를 사용하여 분석을 수행하였다. 도 7 및 도 8은 시간에 걸쳐 각각의 제형으로부터 방출된 모다피닐의 누적 퍼센트를 나타낸다.

실시예 1:

저 전단 에탄올 과립화 방법을 사용하여 손으로 표 1에 기재된 각각의 제형의 100g 회분을 제조하였다. 16메쉬 핸드 스크린을 통해 과립을 습식 분쇄한 다음, 주변 온도에서 밤새 트레이 건조시켰다. 건조된 과립을 16메쉬 핸드 스크린을 통해 건조 분쇄한 다음, 스테아르산과 함께 손으로 건식 배합하였다. 100mg의 모다피닐에 상응하는 150mg의 최종 배합물을, 1000lb 압축력을 사용하여 글로브 파르마(Globe Pharma) 수동 정제 프레스로 4 × 12mm 캡슐-형태 정제로 수동 압축하였다. 모든 정제를 하도 코팅하여 정제를 쉘링하고, 이후의 띠형성을 위해 적합한 표면을 제공하였다. 벡터 LDCS 20/30 코팅 장치를 사용하여 HPMC/PEG 8000 (50:50중량비)로 정제를 하도 코팅하였다.

실시예 2:

실시예 1의 코어 정제의 표면에 띠를 둘레에 적용하였다. 2mm 간격으로 떨어진 2개의 1mm 폭 띠를, 8중량% 트리아세틴을 가소제로서 함유하는 유드라지트® NE30D의 용액을 사용하여, 단일 스테이션 정제 띠형성 기계 상에서 적용하였다. 띠를 육안 관찰하기 위하여 띠형성 용액은 소량의 FD&C 레드 40를 함유하였다. 띠를 각각의 코어 기질 정제의 표면에 적용하고, 주변 온도에서 밤새 건조시켰다.

건조 후에, 띠모양을 갖는 정제를 상층 코팅하여 표면을 쉘링하고 띠의 점착성을 감소시켰다. 정제를 HPMC/PEG 8000 (50:50중량비)로 상층 코팅하였다.

실시예 3:

띠모양을 갖는 정제를 장용성 중합체로 코팅하여 방출 개시에서 적합한 지연을 제공하였다 (대략 2 시간). 띠모양을 갖는 정제를 벡터 LDCS 20/30 코팅 장치를 사용하여 유드라지트® L30-55/PEG 8000/탈크 (84:8:8 중량비)로 코팅하였다.

실시예 4:

모다피닐의 즉시 방출 부분에 대한 제형을 세팔론 인코포레이티드(Cephalon, Inc.)로부터 상표명 프로비길®(모다피닐)으로 취득할 수 있다. 띠모양을 갖는 정제와 함께 사용하기 위해, 호바트(Hobart) 유성기어 혼합기를 사용하여 저 전단 수성 과립화에 의해 즉시 방출 부분을 제조하였다. 50°C의 강제 통풍식 오븐에서 과립을 2% 미만의 수분 함량까지 트레이 건조시켰다. 건조된 과립을 에르웨카(Erweka) 진동 분쇄기를 사용하여 40메쉬 스크린을 통해 분쇄한 다음, 패터슨-켈리 V-배합기를 사용하여 마그네슘 스테아레이트로 건식 배합하였다.

실시예 5:

실시예 4의 즉시 방출 제형의 양을 사이즈 #1 젤라틴 캡슐에서 실시예 3의 장용성 코팅된 띠모양을 갖는 정제와 조합하여, 즉시 방출 부분이 투여 형태로부터 방출되고 생체이용가능하며, 이어서 실질적으로 추가의 모다피닐이 방출되지 않고 생체이용될 수 없는 기간이 존재하는 바이모달 방출 프로파일을 나타내는 복합 투여 형태를 제공한다. 약 2시간의 기간 후에, 추가의 모다피닐이 방출되고 생체이용가능하다.

실시예 6:

직접적인 압축에 의해 제조된 지속 방출 제형을 위하여, 모다피닐, 중합체 및 충전제를 튜블라 믹서에 10 내지 20분동안 첨가하였다. 윤활제를 첨가하고 추가로 5분동안 혼합하였다. 혼합물을 9.5mm의 둥근 압형을 갖는 메인스티 베타 프레스(Manesty Beta Press) 상에서 압축하여, 총 250mg 중량을 갖는 정제를 형성하였으며, 총 정제 중량의 100mg이 모다피닐이었다.

실시예 7:

습식 과립화에 의해 제조된 지속 방출 제형을 위하여, 모다피닐, 중합체, 충전제를 에르웨카 믹서에 5 내지 20분동안 첨가하였다. 과립 유체를 혼합기에 첨가하고 추가로 5분동안 혼합하였다. 수분 수준이 1.5% 이하가 될 때까지 혼합물을 블루 M 전기 오븐에서 40°C에서 건조시켰다. 건조된 혼합물을 16메쉬 스크린이 장착된 에르웨카 혼합기를 통해 통과시켰다. 건조된 혼합물 및 마그네슘 스테아레이트를 투블라 믹서에서 조합하고 5분동안 혼합하였다. 혼합물을 9.5mm의 둥근 압형을 갖는 메인스티 베타 프레스 상에서 압축하여, 총 250mg 중량을 갖는 정제를 형성하였으며, 총 정제 중량의 100mg이 모다피닐이었다.

정의

본원에서 사용된 "입자"란 아세트아미드 화합물의 응집된 물리적 단위, 즉 아세트아미드의 조각 또는 알갱이를 가리킨다.

본원에서 사용된 "약"은 지시된 값의 + 또는 - 10%를 의미하고, 따라서 "약 20mg"은 18 내지 22mg을 나타낸다.

본원에서 사용된 "필수적으로 구성된"은 분해 또는 기타의 원인이 되는 부형제 및 활성 성분의 추가량을 포함하는 것 이외에는 다른 활성 성분을 제외하는 것을 가리킨다.

본원에서 사용된 "유효량"은 기면 또는 최면 상태를 치료하기 위해 효과적인 모다피닐의 양, 즉 최면 상태의 증상을 감소시키거나 제거할 수 있는 모다피닐의 양이다. 본 발명의 제약 조성물의 유효량은 각성도를 높이거나 수면 리듬의 규칙성을 증가시키고 여기에 기재된 다른 장애를 치료하기 위해 유용하다.

본원에서 사용된 "제약 조성물"은, 포유동물에게 투여하기 위해 적합한 방식으로 제조된 모다피닐을 포함하는, 포유동물을 치료하는데 사용하기 위한 약제를 의미한다. 본 발명에 따른 제약 조성물은, 필수적인 것은 아니지만, 비-독성의 제약상 허용가능한 담체를 포함할 수도 있다. 제약 조성물은 투여 형태를 제조함에 있어서 사용하기 위한 벌크 활성 모다피닐을 포함할 수 있다.

"제어 약물 전달"은 벌크 물질의 미리 설계된 방출을 가리킨다.

"1차 방출"은, 속도 상수 및 농도에 의존하여 변화하는 약물 방출, 즉 주어진 시간에 방출되는 약물의 양이, 얼마나 많은 약물이 투여 형태로 존재하는지에 의존됨을 가리킨다.

"0차 방출"은, 얼마나 많은 약물이 존재하는지와는 무관하게, 투여 형태 중의 약물의 양이 고갈될 때까지, 즉 약물의 동일한 양이 주어진 시간 동안 소실될 때까지 일정한 속도로 진행되는 약물 방출을 가리킨다.

본 발명을 특정한 실시양태를 참조하여 개시하였으나, 본 발명의 의도 및 범위에서 벗어나지 않는 한 당 기술분야의 다른 숙련가에 의해 본 발명의 다른 실시양태 및 변형이 고안될 수 있음이 명백하다. 첨부된 청구 범위는 이러한 모든 실시양태 및 그의 균등한 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 여기에 인용된 모든 참고문헌의 내용은 본원에서 참고문헌으로 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

환자에게 투여시에 조성물이 2 이상의 유효량의 모다피닐 화합물을 방출하는, 단위 투여 형태의 제약 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 환자에게 투여시에, 단위 투여 형태가 모다피닐 화합물의 제1 유효량을 방출한 다음, 투여 형태로부터 실질적으로 모다피닐 화합물이 방출되지 않는 시간 간격이 있고, 그 시간 간격 후에 제2 양의 모다피닐 화합물이 투여 형태로부터 방출되는 것인 제약 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서,

- a) 모다피닐 화합물의 유효량을 포함하는 코어 입자;
- b) 장용성 중합체를 포함하는 제1 막;
- c) 수불용성 중합체 및 장용성 중합체를 포함하는 제2 막

을 포함하며, 상기 수불용성 중합체 및 제2 막의 장용성 중합체가 약 10:1 내지 1:1의 중량비로 제2 막에 존재하고; 코어 입자가 임의의 순서로 제1 및 제2 막으로 코팅되어 활성 약물 입자를 형성하고, 제1 및 제2 막의 총 중량이 활성 약물 입자의 총 중량의 약 15 내지 80중량%인 제약 조성물.

청구항 4.

제3항에 있어서, 유기 산을 포함한 중간 막을 추가로 포함하고, 중간 막이 코어 입자를 코팅하며, 제1 및 제2 막 사이에 존재하는 것인, 제약 조성물.

청구항 5.

제3항에 있어서, 코어 입자가 모다피닐 화합물 및 중합체성 결합제로 코팅된 불균일 당 시드 (sugar seed)인 제약 조성물.

청구항 6.

제3항에 있어서, 코어 입자가 침전, 과립화 및 분쇄, 또는 압출/구상화에 의해 제조되는 것인 제약 조성물.

청구항 7.

제3항에 있어서, 장용성 중합체가 각각 독립적으로 셀룰로스의 에스테르, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, pH 민감성 메타크릴-메틸메타크릴레이트 공중합체 및 셀락으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 8.

제3항에 있어서, 수불용성 중합체가 에틸셀룰로스; 폴리비닐 아세테이트; 에틸 아크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트를 기체로 한 중성 공중합체; 및 4급 암모늄기를 갖는 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 9.

제3항에 있어서, 하나 이상의 막이 가소제를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 10.

제9항에 있어서, 가소제가 트리아세틴, 트리-부틸 시트레이트, 트리-에틸 시트레이트, 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트, 피마자유, 디부틸 세바케이트, 아세틸화 모노글리세리드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 11.

제3항에 있어서, 제2 막이 환자에게 경구 투여 후 3 내지 6시간 동안 모다피닐 화합물의 실질적인 방출을 막기에 충분한 두께를 갖는 것인 제약 조성물.

청구항 12.

제4항에 있어서, 유기 산이 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 시트르산, 말산 및 말레산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 13.

제3항에 있어서, 제약 조성물이 캡슐인 제약 조성물.

청구항 14.

제13항에 있어서, 캡슐이 경질 젤라틴 캡슐인 제약 조성물.

청구항 15.

제13항에 있어서, 캡슐이, 환자에게 경구 투여될 때 조성물이 모다피닐 화합물의 시간-제어 맥동성 방출을 제공하도록 하는, 활성 약물 입자의 단일 형태를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 16.

제15항에 있어서, 모다피닐 화합물이 환자에게 경구 투여 후 3 내지 6시간에 걸쳐 방출되는 것인 제약 조성물.

청구항 17.

제13항에 있어서, 캡슐이 상이한 방출 시간을 갖는 2 이상의 활성 약물 입자를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 18.

제13항에 있어서, 캡슐이 2 이상의 약물의 다중코팅 입자를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 19.

a) 모다피닐 화합물 및 중합체성 결합제를 포함하는 코어 입자를 제조하는 단계;

청구항 26.

제21항에 있어서, 즉시 방출 제형 내의 모다피닐 화합물의 양이 즉시 방출 제형의 60 내지 90중량%이고, 지연 연장 방출 제형이 중합체로 락톤성되고 장용성 코팅된 투여 형태인 제약 조성물.

청구항 27.

제1항에 있어서, 조성물이 투여되는 환자의 혈액 프로파일이 도 2에 나타낸 프로파일에 실질적으로 상응하는 것인 제약 조성물.

청구항 28.

제1항에 있어서, 즉시 방출 모다피닐 화합물의 제형 및 2개의 상이한 지연 지속 방출 제형을 포함하는 제약 조성물.

청구항 29.

환자에게 투여시에, 단위 투여 형태가 2 이상의 유효량의 모다피닐 화합물을 방출하고, 여기서 모다피닐 화합물의 제1 유효량이 즉시 방출 제형이고 모다피닐 화합물의 제2 유효량이 지속 방출 제형인, 단위 투여 형태의 제약 조성물.

청구항 30.

제29항에 있어서, 지속 방출 제형이 환자에게 투여 후 4 내지 12시간에 걸쳐 모다피닐 화합물의 유효량을 방출하는 것인 제약 조성물.

청구항 31.

제29항에 있어서, 지속 방출 제형이 하나 이상의 적합한 중합체를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 32.

제31항에 있어서, 적합한 중합체가 지속 방출 제형의 총 중량의 7 내지 16.5중량%의 히프로멜로스인 제약 조성물.

청구항 33.

제29항에 있어서, 즉시 방출 제형이 과립제 또는 정제인 제약 조성물.

청구항 34.

제29항에 있어서, 단위 투여 형태가 캡슐인 제약 조성물.

청구항 35.

모다피닐 화합물을 포함하며, 환자에게 투여 후에 3 내지 12시간에 걸쳐 모다피닐 화합물이 방출되는, 단위 투여 형태의 제약 조성물.

청구항 36.

제35항에 있어서, 모다피닐 화합물이 4 내지 12시간에 걸쳐 방출되는 것인 조성물.

청구항 37.

제35항에 있어서, 모다피닐 화합물이 6 내지 12시간에 걸쳐 방출되는 것인 조성물.

청구항 38.

모다피닐 화합물의 맥동성 방출 투여 형태를 환자에게 투여함으로써, 모다피닐 치료에 반응성인 상태를 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 39.

모다피닐 화합물의 지연 연장 방출 투여 형태를 환자에게 투여함으로써, 모다피닐 치료에 반응성인 상태를 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 40.

제39항 또는 제39항에 있어서, 상태가 기면증, 졸음, 과도한 졸음, 기면증과 연관된 과도한 주간 졸음, 파킨슨병, 요실금, 다발성 경화증 피로, ADHD, 알츠하이머병, 수면 무호흡증, 폐색성 수면 무호흡증, 우울증 또는 허혈인 방법.

청구항 41.

제38항 또는 제39항에 있어서, 모다피닐에 반응성인 상태가 ADHD인 방법.

청구항 42.

모다피닐의 지속 방출 투여 형태를 환자에게 투여함으로써, 모다피닐 치료에 반응성인 상태를 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 43.

제42항에 있어서, 모다피닐 화합물이 투여 후 3 내지 12시간에 걸쳐 방출되는 방법.

청구항 44.

제42항에 있어서, 상태가 기면증, 졸음, 과도한 졸음, 기면증과 연관된 과도한 주간 졸음, 파킨슨병, 요실금, 다발성 경화증 피로, ADHD, 알츠하이머병, 수면 무호흡증, 폐색성 수면 무호흡증, 우울증 또는 허혈인 방법.

청구항 45.

제1항에 있어서, 유효량의 항우울제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 46.

유효량의 모다피닐 화합물의 지속 방출 제형을 포함하는 단위 투여 형태의 제약 조성물.

청구항 47.

모다피닐 화합물의 지연 연장 방출 제형의 유효량을 포함하는 단위 투여 형태의 제약 조성물.

청구항 48.

제1항, 제3항, 제15항, 제21항, 제29항, 제35항, 제46항 및 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 모다피닐 화합물이 라세미 모다피닐인 제약 조성물.

청구항 49.

제1항, 제3항, 제15항, 제21항, 제29항, 제35항, 제46항 및 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 모다피닐 화합물이 좌선성 형태의 모다피닐인 제약 조성물.

청구항 50.

제1항, 제3항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태 내에 함유된 모다피닐 화합물의 전체 양이 10 내지 800mg의 라세미 모다피닐을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 51.

제19항 또는 제20항에 있어서, 모다피닐 화합물이 라세미 모다피닐인 방법.

청구항 52.

제19항 또는 제20항에 있어서, 모다피닐 화합물이 좌선성 형태의 모다피닐인 방법.

청구항 53.

제40항에 있어서, 모다피닐 화합물이 라세미 모다피닐인 방법.

청구항 54.

제40항에 있어서, 모다피닐 화합물이 좌선성 형태의 모다피닐인 방법.

청구항 55.

제44항에 있어서, 모다피닐 화합물이 라세미 모다피닐인 방법.

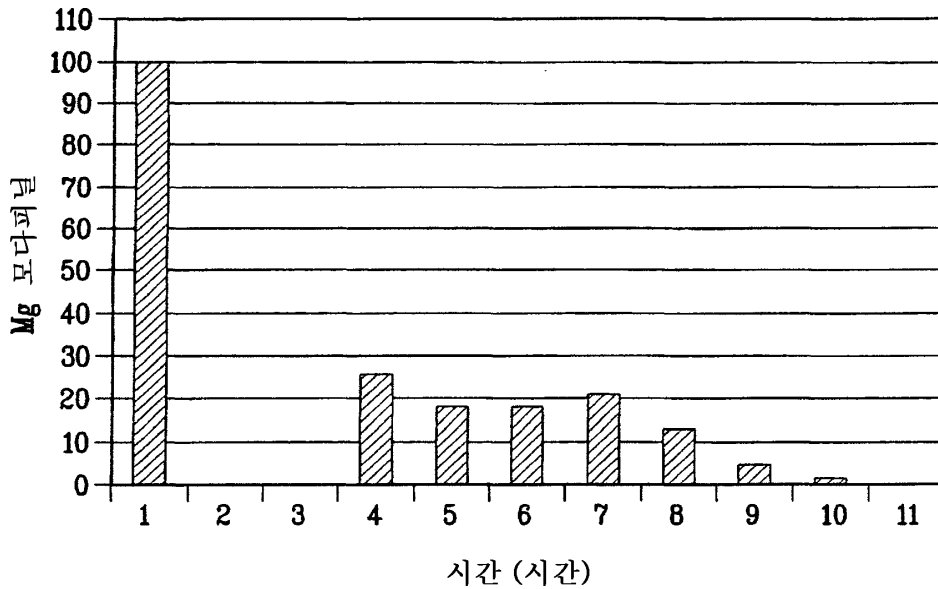
청구항 56.

제44항에 있어서, 모다피닐 화합물이 좌선성 형태의 모다피닐인 방법.

도면

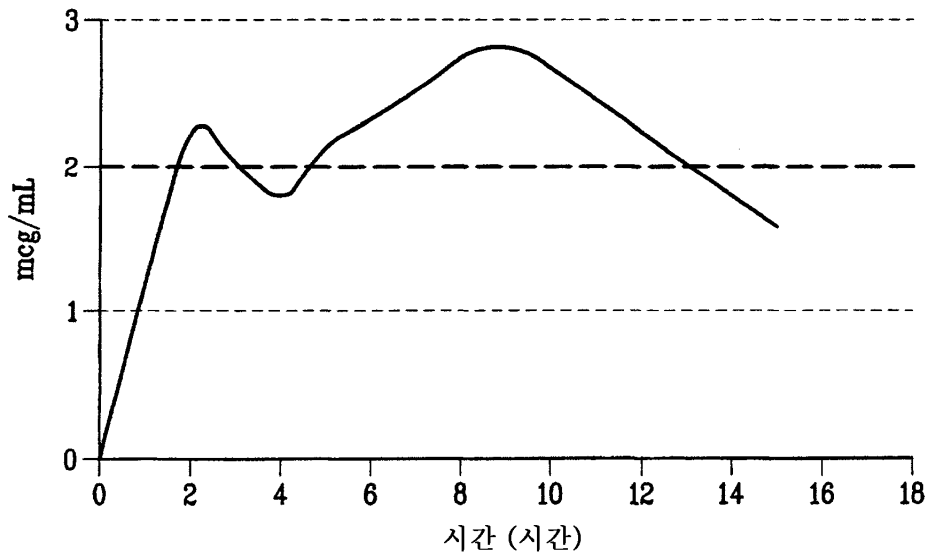
도면1

모델-예측된 모다피닐 방출 프로파일



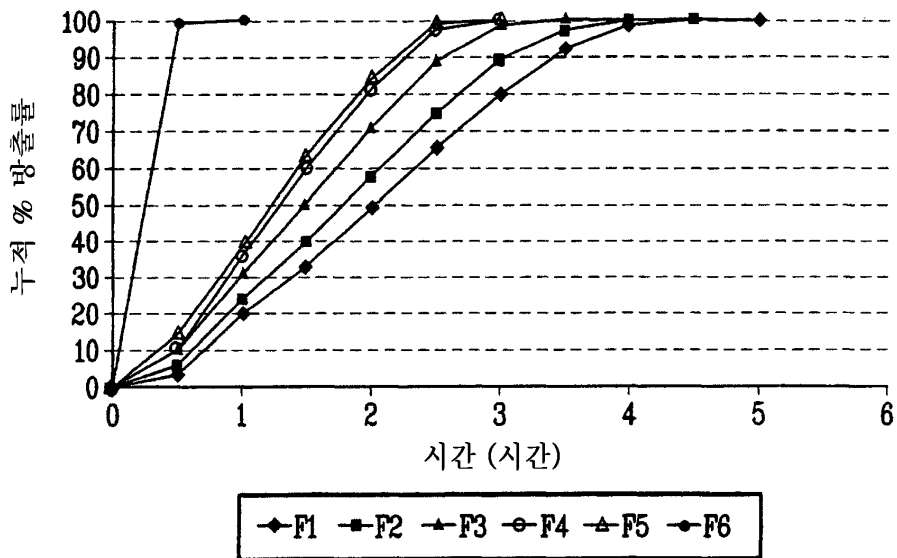
도면2

모델-예측된 모다피닐 혈장 농도

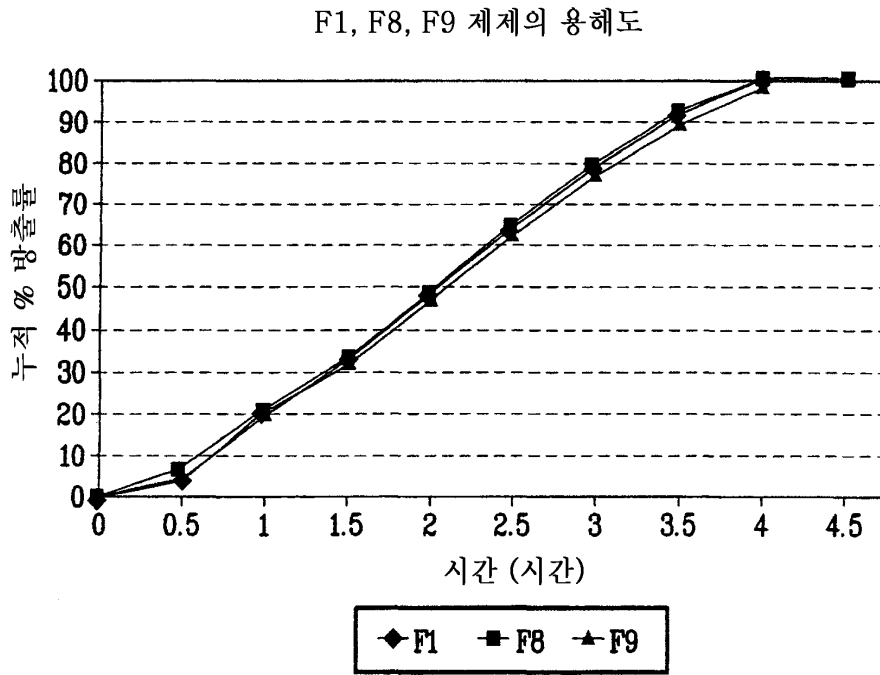


도면3

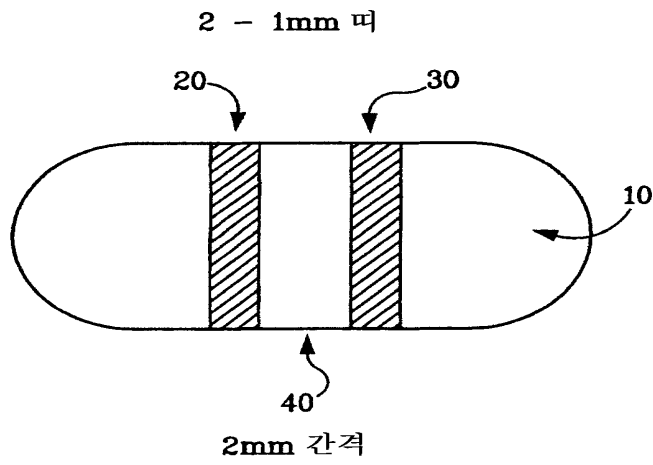
모다피닐 코어 정제 제제의 용해도



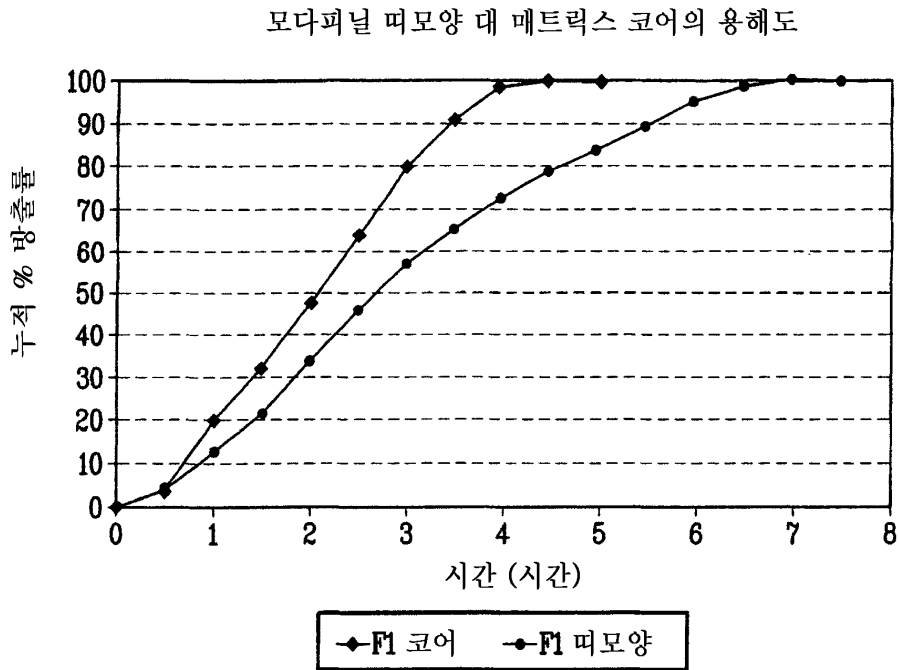
도면4



도면5

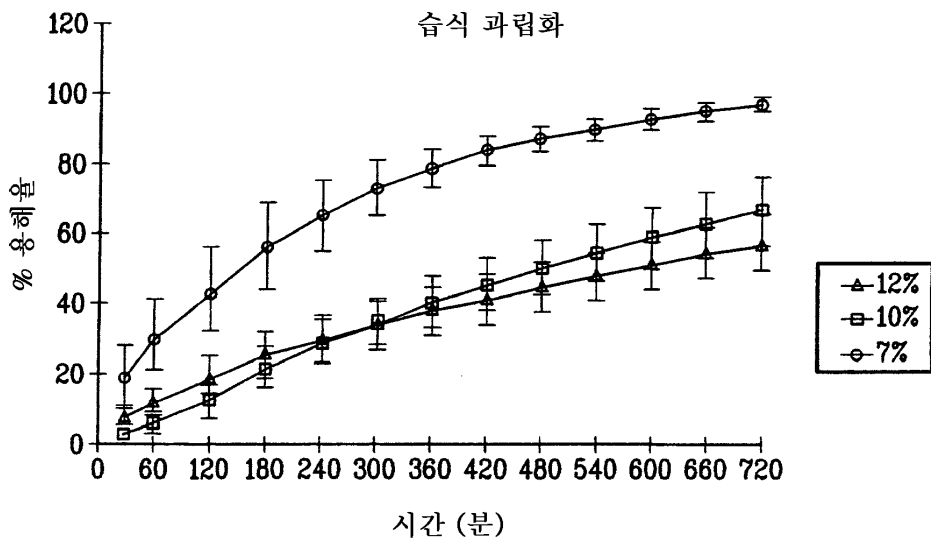


도면6



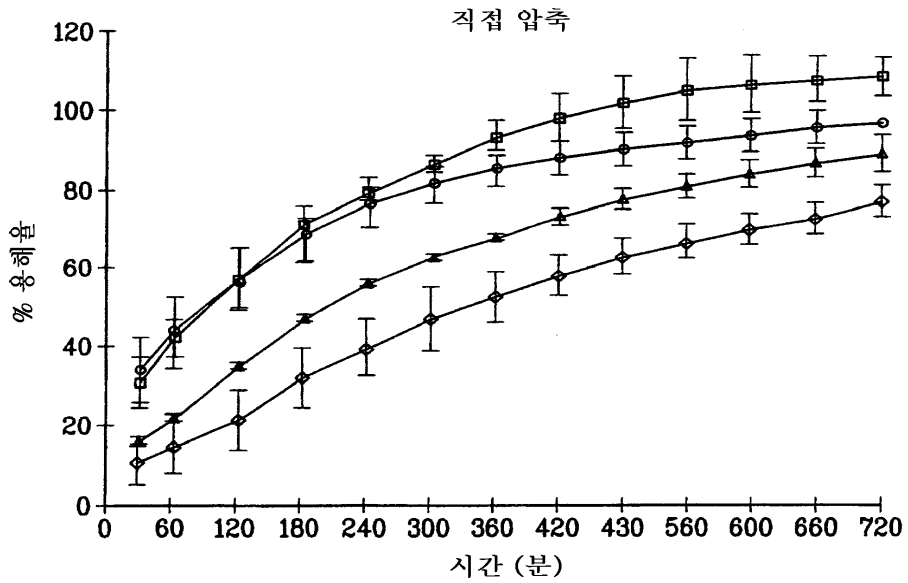
도면7

산 염기 매질에서의 메토셀 K4M 중합체를 사용한 100mg 모다피닐 지속 방출 정제의 용해도 프로파일



도면8

산 염기 매질에서의 메토셀 K4M 중합체를 사용한
100mg 모다피닐 지속 방출 정제의 용해도 프로파일



도면9

- 1IR 정제 (80%) + 1SR 정제 (10% 메토셀)
- ◇ IR 과립제 (100mg 투여량) + 1SR 정제 (10% 메토셀)
- ▲ 이중층 정제 - IR + SR (10% 메토셀)
- 단일층 200mg SR 정제 (10% 메토셀)

산 염기 매질에서의 200mg 모다피닐 제제의 용해도

