



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월13일

(11) 등록번호 10-1834033

(24) 등록일자 2018년02월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/4458 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7027522

(22) 출원일자(국제) 2012년03월23일

심사청구일자 2015년11월13일

(85) 번역문제출일자 2013년10월18일

(65) 공개번호 10-2014-0030158

(43) 공개일자 2014년03월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/030472

(87) 국제공개번호 WO 2012/129551

국제공개일자 2012년09월27일

(30) 우선권주장

61/466,684 2011년03월23일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

JP2009536945 A\*

(뒷면에 계속)

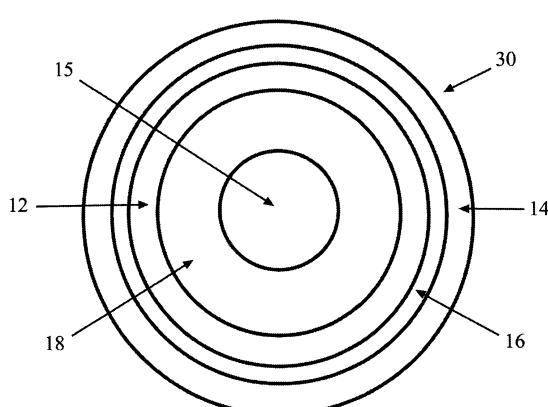
전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 허명숙

(54) 발명의 명칭 주의력 결핍 장애 치료용 고체 경구 제약 조성물

**(57) 요 약**

주의력 결핍 장애 (ADD) 또는 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD)의 치료를 위한 치료학적 조성물 및 방법은 지연 방출형 및 제어 방출형 제제 중 치료량의 활성 약물을 전달하는 투여 형태를 포함한다. 투여 형태는 밤에 투여 될 수 있고, 약물 방출은 3시간 내지 8시간 동안 지연된 후, 방출 속도가 상승한다.

**대 표 도** - 도3

(56) 선행기술조사문현

US20090220611 A1\*

US20070264323 A1

US20040059002 A1

WO2000023055 A1

US5837284 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(30) 우선권주장

61/561,763 2011년11월18일 미국(US)

61/591,129 2012년01월26일 미국(US)

---

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 과다 주간 졸립증, 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 정신분열증에서의 음성 증상, 만성 피로, 화학 요법과 관련된 피로 또는 폭식 장애로부터 선택된, 중추 신경계 자극제의 투여에 반응하는 장애 또는 병증을 앓는 대상체에서 병증을 치료하기 위한 단일 투여량의 경구 투여용 고체 경구 제약 조성물로서,

상기 조성물은 다수의 입자를 포함하고,

각각의 입자가, 치료량의 텍스트로암페타민 또는 그의 제약 염, 또는 메틸페니데이트 또는 그의 이성질체 또는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 구형인 코어, 코어를 둘러싸고 있으며 에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 디부틸 세바케이트 및 25-50 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하는 지속 방출형 층, 및 지속 방출형 층을 둘러싸고 있으며 메타크릴산 공중합체 B, 모노- 및 디-글리세리드 및 폴리소르베이트 80을 포함하는 지연 방출형 층을 포함하며,

상기 조성물은 인간에게 투여되었을 때, 활성 성분의 5% 이하가 방출되는 6시간 이상의 지체 기간을 제공함으로써, 취침 전에 중추 신경 자극제의 투여에 적합한 것인, 고체 경구 제약 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 지속 방출형 층이 비드 상에 15% 내지 35% 중량 가중을 달성하도록 코팅되고, 지연 방출형 층이 지속 방출형 층 코팅된 비드 상에 추가 15% 내지 35% 중량 가중을 달성하도록 코팅되는 것인, 고체 경구 제약 조성물.

**청구항 43**

제41항에 있어서, 입자가, 조성물을  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 에서 700 ml의 0.1 N HCl 수용액 (pH 1.1) 중에 2시간 동안, 이어서 인산나트륨 완충제 (pH 6.0) 중에 4시간 동안, 이어서 인산나트륨 완충제 (pH 7.2) 중에 6-20시간 동안 위치시키고 USP 기구 I에 의해 측정하였을 때, 0시간에서 6시간까지 총 암페타민 또는 그의 제약 염의 5% 이하를 방출하고, 0시간에서 8시간까지 총 암페타민 또는 그의 제약 염의 10% 이하를 방출하고, 이후 10시간에 걸쳐 지속 방출을 나타내는 것인, 고체 경구 제약 조성물.

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

삭제

**발명의 설명****기술 분야****[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조**

본 출원은 2012년 1월 26일 출원된 미국 가출원 번호 제61/591,129호, 2011년 11월 18일 출원된 미국 가출원 번호 제61/561,763호, 및 2011년 3월 23일 출원된 미국 가출원 번호 제61/466,684호를 우선권 주장하며, 이를 가출원의 모든 내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

**배경 기술****[0003] 본 발명의 배경**

주의력 장애-과잉행동 장애 (ADHD)는 증상, 예컨대, 충동성, 과잉행동 및/또는 주의력 결핍을 특징으로 하는 발달 장애이다. 과잉행동은 ADHD 아동에게 흔히 나타나지만, 성년기 동안에는 사라지는 경향이 있다. 그러나, ADHD 아동 중 반 이상은 그의 일생을 걸쳐 계속적으로 주의력 결핍의 일부 증상을 앓게 된다.

[0005] 자극제 약물치료가 ADHD를 치료하기 위한 약리학적 치료법으로서 널리 사용된다. 단기적으로 자극제는 적절하게 선택된 환자에서 안전한 것으로 밝혀졌으며, 5년간의 치료 기간 동안에 걸쳐 우수한 내성을 보인다. 현재 미국에서 ADHD 또는 ADD 치료용으로 승인받은 활성 제약 제제는 주로 도파민 또는 노르에피네프린 신경 경로의 작용제이다. 승인받은 제제는 암페타민 및 메틸페니데이트, 텍스트로암페타민 전구약물, 리스텍스암페타민 디메실레이트, 및 아토목세틴의 염 및 이성질체를 포함한다.

[0006] ADHD 및 다른 CNS 자극제 반응 병증을 치료하기 도전 과제 중 하나는 하루 종일, 및 특히, 학업 또는 업무를 위해 인지 능력 및 집중력이 필요한 시간인 아침, 및 학생들이 대개 숙제를 하는 시간인 늦은 오후 또는 저녁에 환자에서 효과적인 집중력을 전달하고 유지시키는 것이다. 초창기의 제제는 즉시 방출형 제제를 1일 2회에 투여하는 것에 의존하였는데, 이는 순응도와 관련한 문제를 유발하였다. 각종의 장기간 작용성 제제가 개발되었

고, 현재는 임상 시험에서 8-14시간 동안 효과적인 것으로 밝혀진 것이 이용가능하다 (문헌 [Brams et al., *Current Medical Research and Opinion*, vol. 26 no. 8, pgs 1809-1825, August 2010]).

## 발명의 내용

[0007]

개요

[0008]

본 개시내용의 조성물 및 방법은 중추 신경계 자극제에 반응하는 질환 또는 병증을 치료하기 위한 신규한 제제 및 방법을 제공한다. 그러한 병증으로는 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 기면증, 과다 주간 졸림증, 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 정신분열증에서의 음성 증상, 만성 피로, 화학 요법과 관련된 피로 또는 폭식 장애를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 조성물 및 방법은 그러한 치료를 필요로 하는 성인, 소아 및 청소년 집단을 치료하는 데 효과적이다.

[0009]

개시된 조성물 및 방법은 단일 용량을 전형적으로 취침하기 전 저녁때, 또는 장시간의 수면을 위해 잠자리에 들 때 어느 때나 복용할 수 있고, 일부 예에서는 약물 방출이 4 내지 12시간 동안 지연된 후, 제어형 또는 지속형 방식으로 방출된다는 점에서 편리한 투여 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 예컨대, 비드 또는 미니 정제와 같이, 코팅된 입자를 함유하는 수용성 캡슐이다. 상기 입자는 약물 함유 코어 상에 외부 지연 방출형 코팅 및 내부 지속 방출형 코팅으로 코팅되어 있다. 지연 방출을 통해 대상체는 취침할 수 있으며, 조성물의 외부층이 용해되고, 지속 방출형 층은 그의 무결성을 잃어가기 시작함에 따라, 약물은 천천히 방출되기 시작한다. 이로써 환자가 정상적으로 잠에서 깨어나 하루를 준비하게 될 때, 환자의 혈청내 약물 수준은 낮지만, 치료학적인 수준에 달하게 된다. 상기와 같이 저속으로 방출된 후, 약물의 방출 속도는 약 8 내지 10시간 이상의 시간 동안에 걸쳐 증가하게 되고, 하루 중 전형적으로 활동 시간 동안에 계속해서 치료량을 제공한다. 따라서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 취침 전에 편리하게 복용할 수 있고, 대상체가 일반적으로 깨어있는 시간에서부터 하루 중 생산적인 시간 동안 내내 치료학적인 효과를 제공하는 단일 용량을 제공한다.

[0010]

비록 본 조성물은 1일 1회 투여량이 효과적인 것으로서 기술되었지만, 의사의 지시대로 필요에 따라 추가 용량이 투여될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 본원의 설명은 주로 약 저녁 9시에서 대략 자정에 잠을 자고, 예를 들어, 수면 시간이 6 내지 9시간인 전형적인 스케줄을 가지는 사람을 치료하는 것에 관한 것이다. 그러나, 조성물 및 방법의 용도 및 효능은 상기와 같은 스케줄로 제한되지 않으며, 일과가 다른 경우, 예컨대, 야간 근무자, 또는 장기간, 단기간, 또는 보다 다양한 수면 패턴을 가진 사람에 대해 그에 맞는 용도로 적합화될 수 있음을 이해하여야 한다.

[0011]

특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 수용성 캡슐에 함유되어 있는 정제, 미니 정제 또는 비드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 미니 정제 또는 비드는 약물 함유 코어 또는 약물 코팅된 불활성 비드 코어를 포함할 수 있는데, 여기서 약물 코어 또는 약물층 또한 임의적인 봉해제, 삼투제(osmagent) 또는 세공 형성제를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 봉해제는 초봉해제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약물층 또는 코어는 수분의 흡수 속도와 약물의 방출 속도를 조절하는 수불용성 및 수투과성 중합체 층을 포함할 수 있는 지속 방출형 층으로 둘러싸여 있다. 외부 지연 방출형 층은 지속 방출형 층 상에 코팅된다. 지연 방출형 층은 가소제를 함유할 수 있거나, 가용성은 pH에 의존성이다. 따라서, 지연 방출형 층은 pH 5.0 미만인 수용액 중에서는 불용성이고, 회장 또는 결장의 보다 높은 pH에서는 가용성인 pH 의존성 층일 수 있거나, 또는 pH 비의존성 층일 수 있다. 특정 실시양태에서, 외부 pH 의존성 층은 회장 또는 결장의 보다 높은 pH에서는 용해된다. 이어서, 지속 방출형 층이 무결성을 잃어감에 따라, 지속 방출형 층은 파열되고, 코어에 남아있는 약물을 방출한다.

[0012]

활성 성분은 ADD 및 ADHD, 또는 도파민 또는 노르에피네프린 신경 경로와 관련이 있는 다른 병증을 치료하는 데 효과적인 중추 신경계 자극제를 포함한다. 활성 성분으로는 암페타민의 활성 이성질체 및 텍스트로암페타민의 염을 비롯한 암페타민 염, 및 메틸페니데이트 및 그의 활성 염을 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 이들은 모두 라세미 혼합물 또는 순수한 이성질체, 예컨대, d-트레오 메틸페니데이트로서 사용될 수 있다. 개시된 조성물은 또한 아미노산 컨쥬레이트된 활성 성분, 예컨대, L-리신-d-암페타민을 포함하나, 이에 한정되지 않는 중추 신경계 자극제의 하나 이상의 전구약물을 포함할 수 있다.

[0013]

특정 실시양태에서, 그러므로, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 치료량의 중추 신경계 자극제, 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제 및 임의로 봉해제, 삼투제 또는 세공 형성제를 포함하는 코어; 코어를 코팅하는 지속 방출형 층; 및 지속 방출형 층을 둘러싸는 지연 방출형 층을 포함하는 경구용 고체 제약 조성물로서, 여기서 지속 방출형 층 및 지연 방출형 층의 조합을 통해 3시간 내지 8시간, 10시간 또는 심지어 12시간 내지 13시간 지연되며, 그 기간 동안 조성물이 모의 위 환경에 위치할 때, 자극제는 10% 이하로 방출되는 것인 경구용 고체 제약

조성물로서 기술될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 모의 위 환경이라는 용어는 당업계에서 이해되는 것과 같은 그의 일반적인 의미를 전달하는 것으로 하며, 광범위한 의미로는 예컨대, pH 6.8과 같은 보다 높은 pH의 수성 환경에서의 최대 약 2시간까지의 침지 기간 이후, 예를 들어, pH 1-5와 같은 낮은 pH의 수성 환경을 의미하거나, 또는 낮은 pH 이후, 약 pH 6의 중간 pH로 이어지며, 여기서 환경은 약 37.0°C로 유지되는 3단계 환경을 의미하는 것으로 이해된다. 별법으로, 특정 실시양태의 경우, 모의 위 환경은 조성물을 700 ml의 0.1 N HCl 수용액 (pH 1.1) 중에서 최대 2시간 동안, 이어서 인산나트륨 완충제 (pH 6.0) 중에서 2-6시간 동안, 이어서 NaOH를 첨가하면서 pH 7.2가 될 때까지 조정해가면서 인산나트륨 완충제 (pH 7.2) 중에서 6-20시간 동안 놓고 교반시키는 USP 기구 I(USP Apparatus I) (바스켓츠(Baskets))로서 기술된다.

[0014] 본원에 개시된 임의의 경구용 고체 제약 조성물은 코팅된 비드 형태일 수 있거나, 또는 정제 또는 미니 정제 형태로 압착될 수 있다. 이어서, 비드 또는 미니 정제를 단일 용량의 양으로 투여를 위한 수용성 젤라틴 캡슐로, 또는 액체 또는 젤 혼탁제로 배분할 수 있다.

[0015] 본 개시내용의 조성물 및 방법의 한 측면은 또한 치료량의 중추 신경계 자극제 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코어로서, 여기서 코어는 실질적으로는 봉해제, 삼투제 또는 세공 형성제를 함유하지 않는 것인 코어; 코어를 코팅하는 지속 방출형 층; 및 지속 방출형 층을 둘러싸는 지역 방출형 층을 포함하는 경구용 고체 제약 조성물로서, 여기서 지속 방출형 층 및 지역 방출형 층의 조합을 통해 3시간 내지 12시간 지역되며, 그 기간 동안 조성물이 모의 위 환경에 위치할 때, 자극제는 10% 이하로 방출되는 것인 경구용 고체 제약 조성물로서 기술될 수 있다.

[0016] 본 개시내용의 경구용 고체 제약 조성물은 조성물을 37°C ± 0.5°C에서 700 ml의 0.1 N HCl 수용액 (pH 1.1) 중에서 최대 2시간 동안, 이어서 인산나트륨 완충제 (pH 6.0) 중에서 2-6시간 동안, 이어서 NaOH를 첨가하면서 pH 7.2가 될 때까지 조정해가면서 인산나트륨 완충제 (pH 7.2) 중에서 6-20시간 동안 놓고 교반시키는 USP 기구 I (바스켓츠)에 의해 측정하였을 때, 투여 형태의 시험관내 용해율이 8시간 후 0 내지 약 20% 약물 방출, 10시간 후 약 2 내지 약 30% 방출, 12시간 후 약 10 내지 약 65% 방출, 및 15시간 후 45% 내지 95% 방출되는 것이고, 여기서 각 시간당 방출되는 활성 성분의 양은 상기 기간으로부터 20% 방출 내지 65% 방출 증가하는 것인 제제로서 기술될 수 있다. 본 개시내용의 조성물 및 방법은 또한 조성물을 37°C ± 0.5°C에서 700 ml의 0.1 N HCl 수용액 (pH 1.1) 중에서 최대 2시간 동안, 이어서 인산나트륨 완충제 (pH 6.0) 중에서 2-6시간 동안, 이어서 NaOH를 첨가하면서 pH 7.2가 될 때까지 조정해가면서 인산나트륨 완충제 (pH 7.2) 중에서 6-20시간 동안 놓고 교반시키는 USP 기구 I (바스켓츠)에 의해 측정하였을 때, 투여 형태의 시험관내 용해율이 6시간 후 0 내지 약 10% 약물 방출, 10시간 후 약 15 내지 약 28% 방출, 12시간 후 약 40 내지 약 60% 방출, 및 15시간 후 약 80% 내지 약 95% 방출되는 것이고, 여기서 각 시간당 방출되는 활성 성분의 양은 상기 기간으로부터 20% 방출 내지 65% 방출 증가하는 것인 경구용 고체 제약 조성물로서, 또는 조성물을 37°C ± 0.5°C에서 700 ml의 0.1 N HCl 수용액 (pH 1.1) 중에서 최대 2시간 동안, 이어서 인산나트륨 완충제 (pH 6.0) 중에서 2-6시간 동안, 이어서 NaOH를 첨가하면서 pH 7.2가 될 때까지 조정해가면서 인산나트륨 완충제 (pH 7.2) 중에서 6-20시간 동안 놓고 교반시키는 USP 기구 I (바스켓츠)에 의해 측정하였을 때, 6시간 이내에는 상기 작용제는 약 10% 이하로 방출되고, 12시간 이내에는 상기 작용제 중 약 50% 이하가 방출되며, 여기서 조성물이 인간에게 투여되었을 때, 혈장 농도 대 투여 후 경과 시간의 플롯이 투여 후 12 내지 20시간 사이에 단일의 최대값을 보이는 것인, 경구용 고체 제약 조성물로서 기술될 수 있다.

[0017] 본 개시내용의 경구용 고체 제약 조성물은 특정 실시양태에서 대체로 구형 비드인 다수의 코어 펠릿을 포함할 수 있다. 코어는 본질적으로 중추 신경계 자극제 및 하나 이상의 부형제로 구성될 수 있거나, 또는 코어는 불활성 논-파레일(non-pareil) 비드 상에 코팅된 하나 이상의 부형제 및 자극제로 구성될 수 있다. 이어서, 이러한 코어는 2개 이상의 제어 방출형 층으로 코팅됨으로써 약물 전달을 위한 입자 집단이 제조된다. 그러나, 본 개시내용의 조성물 및 방법의 한 측면은 입자 집단으로부터 더욱 일관된 코팅과 활성 성분의 재현 가능한 방출 프로파일을 수득하고자 하는 것이 가능할 정도로 평활의 구형 코어를 제공하는 데 유리하다는 점이다.

[0018] 본 개시내용의 경구용 고체 제약 조성물은 또한 일반적으로 도파민 또는 노르에피네프린 신경 경로에 영향을 주는 화학 엔티티(chemical entity)로서 정의될 수 있는 중추 신경계 자극제를 포함한다. 바람직한 제약 활성인 성분으로는 암페타민, 텍스트로암페타민, 암페타민의 활성 이성질체 및 텍스트로암페타민의 염을 비롯한 암페타민 염, 메틸페니데이트 및 그의 활성 염, 또는 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 이들은 모두 라세미 혼합물 또는 순수한 이성질체, 예컨대, d-트레오 메틸페니데이트, 또는 전구약물 또는 제약 염, 또는 단독으로 또는 조합되어 그의 임의의 것의 혼합된 제약 염으로서 사용될 수 있다. 개시된 조성물은 또한 아미노산 콘쥬게이트된 활성 성분, 예컨대, 1-리신-d-암페타민을 포함하나, 이에 한정되지 않는 전구약물을 포함할 수 있

다. 제약 조성물의 코어 중의 적합한 부형제는 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 락토스, 수크로스, 미결정질 셀룰로스 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0019] 개시된 조성물의 한 측면은 지연 방출형 층이 pH 5.5 미만인 수성 매질 중에서 불용성인 pH 의존성 중합체 또는 공중합체를 포함할 수 있다는 점이다. 상기와 같은 지연 방출형 층은 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리말레이트, 히드록실 프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 아크릴 중합체, 폴리비닐 아세탈디에틸아미노 아세테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 셀락, 메타크릴산 공중합체, 유드라짓(Eudragit) L30D, 유드라짓 L100, 유드라짓 FS30D, 유드라짓 S100 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 지연 방출형 층은 또한 가소제를 포함할 수 있거나, 또는 특정 실시양태에서, 지연 방출형 층은 메타크릴산 공중합체 B형, 모노- 및 디글리세리드, 디부틸 세바케이트 및 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다.

[0020] 개시된 경구용 고체 제약 조성물의 특정 실시양태에서, 지속 방출형 층은 수불용성 및 수투파성 중합체를 포함하고, 이는 추가로 수용성 중합체를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 지속 방출형 층은 셀룰로스 에테르 유도체, 아크릴 수지, 4급 암모늄 기를 갖는 아크릴산과 메타크릴산 에스테르의 공중합체, 아크릴산과 메타크릴산 에스테르의 공중합체, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않거나, 또는 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 디부틸 세바케이트 및 스테아르산마그네슘을 포함할 수 있다.

[0021] 특정 실시양태에서, 코어는 봉해제를 포함할 수 있고, 옥수수 전분, 감자 전분, 전호화 전분, 개질된 전분, 감미제, 점토, 벤토나이트, 미결정질 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 크로스카르멜로스 나트륨, 알긴산, 알긴산나트륨, 셀룰로스 폴리아크릴린 칼륨, 알기네이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 견, 아가, 구아, 로커스트빈, 카라야, 페틴, 트라가칸트, 크로스포비돈 또는 저치환 히드록시프로필 셀룰로스를 포함할 수 있다. 조성물은 또한 봉해제, 삼투제 또는 세공 형성제를 포함할 수 있으며, 이는 염, 산, 염기, 칼레이팅제, 염화나트륨, 염화리튬, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 황산리튬, 폴리올, 만니톨, 술파톨, 크실리톨, 탄수화물, 카르보네이트, 비카르보네이트, 전해질, 염화칼륨, 아황산나트륨, 중탄산칼슘, 황산나트륨, 황산칼슘, 락트산칼슘, d-만니톨, 우레아, 타르타르산, 라피노스, 수크로스, 알파-d-락토스 일수화물, 글루코스, 알파-히드록시산, 시트르산, 아스코르브산, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 추가 측면은 개시된 제제가 비강용 자극물, 예컨대, 캡사이시노이드 또는 나트륨 라우릴 술페이트일 수 있는 남용 방지제를 포함할 수 있다는 점이다.

[0022] 특정 실시양태에서, 임의적인 봉해제, 삼투제 또는 세공 형성제는 코어의 0 내지 약 75 중량%를 구성한다. 조성물은 또한 코어와 지속 방출형 층 사이에 배치된 팽윤성 층 또는 밀봉층을 포함할 수 있다. 팽윤성 층은 초봉해제, 삼투성 작용제, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있고, 특정 실시양태에서, 친수성 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 옥시드 및 결합제를 포함하고, 추가로 팽윤성 층과 지속 방출형 층 사이에 약물 함유 층을 포함할 수 있고, 팽윤성 층과 약물 함유 층 사이에 실(seal)을 포함할 수 있다.

[0023] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 개시된 경구용 고체 제약 조성물을 경구 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 자극제 투여에 대하여 반응하는 장애 또는 병증을 앓는 대상체에서 병증을 치료하는 방법으로서 기술될 수 있다. 치료 방법은 특정 환자의 필요에 따라 투여 형태를 단일로 또는 1일 2회로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 조성물 및 방법의 한 측면은 1일 1회 기준으로 투여된 투여 형태를 통해 약 4시간 내지 약 12시간 동안 방출이 지연된 후, 혈장 농도 프로파일이 증가하고, 이로써 투여 형태의 투여를 시작으로 24시간인 기간 동안, 투여 후 12시간 이상, 14시간 이상, 또는 15시간 이상이 되는 시점에 단일의 최대 혈장 농도 ( $C_{최대}$ )가 나타난다는 점이다.

[0024] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 또한 치료량의 중추 신경계 자극제를 포함하는 경구용 고체 제약 조성물로서, 여기서 조성물은 인간에게 경구 투여되었을 때, 4시간 내지 12시간 동안 방출이 지연되고, 7 내지 12시간인 기간 동안 중추 신경계 자극제의 혈청 농도는 상승하고, 투여 후 10 내지 16시간이 되는 시점에 최대 혈청 농도 ( $C_{최대}$ )에 이르게 되는 경구용 고체 제약 조성물로서 기술될 수 있다. 특정 실시양태에서, 혈청 농도는 단일의 최대값을 나타낸다.

[0025] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 또한 치료량의 중추 신경계 자극제 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코어로서, 여기서 코어는 실질적으로는 봉해제, 삼투제 또는 세공 형성제를 함유하지 않는 것인 코어; 코어를 코팅하는 지속 방출형 층; 및 지속 방출형 층을 둘러싸는 지연 방출형 층을 포함하는 경구용 고체 제약 조성물로서, 여기서 조성물이 모의 위 환경에 위치할 때, 지속 방출형 층 및 지연 방출형

충의 조합을 통해 평균적으로 3시간 내지 12시간 지연되며, 그 기간 동안 조성물이 모의 위 환경에 위치할 때, 중추 신경계 자극제는 10% 이하로 방출되고, 모의 위 환경에 위치한 후 8 내지 16시간 동안 평균적으로 중추 신경계 작용제의 방출이 상승하는 것인 경구용 고체 제약 조성물로서 기술될 수 있다.

[0026] 치료될 수 있는 병증 또는 장애로는 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 과다 주간 졸립증, 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 정신분열증에서의 음성 증상, 만성 피로, 화학 요법과 관련된 피로 또는 폭식 장애를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 주의력 결핍 장애는 사회적, 학업적 또는 직업적 기능을 손상시키고, 대개는 2곳 이상의 환경에서, 예를 들어, 학교 (또는 직장) 및 집에 존재하는 과잉행동, 충동성 또는 주의력 결핍 증상을 특징으로 한다. 주의력 결핍 유형인 경우, 하기 증상 중 6가지 이상이 6개월 이상 동안 지속된다: 세세한 일에 대한 주의 부족/부주의한 실수; 지속적인 주의 부족; 잘 경청하지 못하는 사람; 임무 완수 불능; 체계화 부족; 지속적인 정신적 노력을 요하는 임무 회피; 물건 분실; 쉽게 산만해짐; 및 전망증. 과잉행동-충동성이 경우, 하기 증상 중 6가지 이상이 6개월 이상 동안 지속된다: 꿈지락대기/몸을 꿈틀대기; 자리 이탈; 부적절한 달리기/등산; 조용한 활동이 어려움; "끊임없이 활동함;" 과도한 수다; 불쑥 대답함; 차례를 기다리지 못함, 및 침투적. 복합 유형은 주의력 결핍 및 과잉행동-충동성 행동, 둘 모두를 포함한다.

[0027] 본원에서 사용되는 치료라는 용어는 임의의 병증 또는 장애 치유 또는 제거로 제한하는 것이 아니며, 상기 용어는 특정 대상체에서 개선 기준 또는 특정의 중대한 사건 달성을 제한하는 것도 아니며, 인지 또는 행동 기능과 관련된 긍정적인 효과, 증상 또는 부작용 감소를 달성하기 위한 목적으로 작용을 투여하는 것을 포함한다는 것으로 이해하여야 한다. 그러한 활동은 모두 임의의 개선이 즉시 관찰가능한지 또는 측정가능한지 여부와는 상관없이 치료법인 것으로 간주된다.

[0028] 예를 들어, 특정의 부작용은 CNS 자극제 투여와 함께 발생할 수 있다는 것은 주지되어 있다. 이러한 부작용으로는 두통, 오심, 어지럼증, 안면홍조, 식욕 감퇴, 불면증, 복부 불편감 (복통), 구강 건조증, 빠른 심장박동, 신경과민, 감정 기복, 과민성, 체중 감소, 또는 불만족에 대한 호소를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 개시된 제제를 이용하여 치료하면, 활성체가 위에서 신속하게 방출되는 치료에 비하여 부작용 발생률 또는 그 중증도는 감소된다는 것이 주시된다. 따라서, 치료는 증상 또는 장애의 증상 감소 뿐만 아니라, 부작용의 감소 또한 포함할 것이다.

[0029] 본 개시내용의 조성물 및 활성체는 "유효량," "유효 용량," 또는 "치료학상 유효량 또는 치료학상 유효 용량"으로 투여된다. "유효"량 또는 "치료학상 유효량" 또는 약물 또는 약리학상 활성인 작용제의 용량은 비독성인지만, 원하는 효과를 가져오는 데 충분한 약물 또는 작용제의 양을 의미하는 것이다. 본 개시내용에서, "유효량"은 치료되는 병증의 하나 이상의 증상을 개선, 호전, 또는 예방하는 데 효과적인 조성물 또는 활성체의 양이다. "유효"량은 개체의 연령 및 일반적인 상태, 또는 특정 활성체에 따라 대상체별로 달라질 것이다. 치료 용량 또는 치료량, 또는 유효 용량 또는 유효량은 의사에 의해 결정되며, 이는 대개 이득 대 부작용이 최상의 균형을 이를 때까지 용량을 증가시켜 가면서 투여함으로써 얻은 실험 데이터를 기초로 한다.

[0030] 본 개시내용의 조성물 중 유효 용량은, 특히 ADHD 치료를 위한 것은 경구 투여에 의해 상기 병증을 치료하는 에 효과적인 것으로 나타난 용량을 포함하며, 이는 1일 1회 또는 2회로 5, 9, 10, 15, 18, 20, 25, 27, 30, 35, 36, 45 또는 54 mg인 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. ADHD 이외의 다른 병증 또는 증상에 대해서는 다른 투여량 범위가 유효할 수 있고, 따라서, 개시된 조성물 중 치료학상 유효한 약물 농도는 0.1 내지 1,000 mg이며, 상기 범위 내의 임의의 특정 농도도 포함할 수 있다는 것 또한 이해하여야 한다.

[0031] 본원에서 사용되는 바, "제약상 허용되는 염"이라는 용어는 문헌 ([International J. Pharm., 1986, 33, 201-217]; [J. Pharm. Sci., 1997 (January), 86, 1, 1] 참조)에 기술된 바와 같은 비독성인 제약상 허용되는 염을 의미하는 것이다. 그러나, 당업자에게 주지되어 있는 다른 염이 본 개시내용의 조성물을 제조하는 데 유용할 수 있으며, 그러한 염으로는 염산, 브롬산, 아이오딘산, 과염소산, 황산, 질산, 인산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄솔폰산, 히드록시에탄솔폰산, 벤젠솔폰산, 옥살산, 팜산, 2-나프탈렌솔폰산, p-톨루엔솔폰산, 시클로헥산솔팜산, 살리실산, 사카린산 또는 트리플루오로아세트산의 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 유기 또는 무기 염기로는 염기성 또는 양이온성 염, 예컨대, 벤자린, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0032] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 또한 치료량의 중추 신경계 자극제를 포함하는 경구용 고체 제약 조성물로서, 여기서 조성물은 인간에게 경구 투여되었을 때, 3시간 내지 8시간 동안 방출이 지연되고,

7 내지 12시간인 기간 동안 중추 신경계 자극제의 방출 속도는 상승하고, 투여 후 10 내지 16시간이 되는 시점에 혈청 농도 C<sub>최대</sub>에 이르게 되며, 여기서 혈청 농도 대 방출 후 경과 시간의 플롯은 단일의 최대값을 보이는 것인, 경구용 고체 제약 조성물로서 기술될 수 있다. 경구용 고체 제약은 추가로 투여 후 6시간 이내에는 중추 신경계 자극제가 10% 이하로 방출되는 것으로서 정의될 수 있다.

[0033] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 치료량의 중추 신경계 자극제 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코어; 코어를 코팅하는 지속 방출형 층; 및 지속 방출형 층을 둘러싸는 지연 방출형 층을 포함하는 경구용 고체 제약 조성물로서, 여기서 코어는 실질적으로는 붕해제, 삼투제 또는 세공 형성제를 함유하지 않고; 여기서 조성물은 인간에게 투여되었을 때, 지속 방출형 층 및 지연 방출형 층의 조합을 통해 평균적으로 3시간 내지 8시간 지연되며, 그 기간 동안 중추 신경계 자극제는 10% 이하로 방출되고; 흡수 개시점으로부터 투여 후 12시간 내지 16시간째인 기간까지 평균 중추 신경계 작용제의 혈청 농도는 상승하고, 혈청 농도는 단일의 최대값을 나타내는 것인, 경구용 고체 제약 조성물로서 정의될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0034] 하기 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고, 본 발명의 특정 측면을 추가로 입증하기 위해 포함된다. 본 개시내용은 본원에 제시된 구체적인 실시양태에 관한 상세한 설명과 함께 하나 이상의 본 도면을 참고함으로써 보다 잘 이해될 수 있다.

도 1a는 지속 방출형 층 및 지연 방출형 층으로 둘러싸여 있는 약물 함유 코어를 포함하는 비드 제약 조성물을 개략도로 나타낸 것이다. 도 1b는 지속 방출형 층과 지연 방출형 층 사이에 배치된 팽윤성 층을 추가로 포함하는 1a의 조성물이다.

도 2a는 지속 방출형 층 및 지연 방출형 층으로 둘러싸여 있는 약물 함유 코어를 포함하는 미니 정제 제약 조성물을 개략도로 나타낸 것이다. 도 2b는 지속 방출형 층과 지연 방출형 층 사이에 배치된 팽윤성 층을 추가로 포함하는 2a의 조성물이다.

도 3은 불활성 내부 코어, 팽윤 중합체, 약물층, 지속 방출형 층 및 장용 층인 4개의 층으로 둘러싸여 있는 코어를 포함하는 비드 제약 조성물을 개략도로 나타낸 것이다.

도 4는 DOE 1-8의 용해 프로파일의 그래프이다.

도 5는 DOE 9, 10, 11, 3, 4의 용해 프로파일의 그래프이다.

도 6은 DOE 4의 안정성 용해 프로파일의 그래프이다.

도 7은 DOE 3의 안정성 용해 프로파일의 그래프이다.

도 8은 장용 코팅의 DOE 3 (3-단계) 용해 프로파일 그래프이다.

도 9는 DOE 3 코팅의 용해 그래프이다.

도 10은 로트 2009-138-45 (30% 중량 가중)의 용해 프로파일 그래프이다.

도 11은 2주간의 안정성 용해 프로파일 그래프이다.

도 12는 50°C에서 경화된 DOE 3 (로트 2009-138-45)의 용해 프로파일 그래프이다.

도 13은 55°C에서 경화된 DOE 3 (로트 2009-138-45)의 용해 프로파일 그래프이다.

도 14는 55°C에서 경화된 DOE 3 (로트 2009-138-45)의 안정성에 관한 용해 프로파일 그래프이다.

도 15는 DOE 3 (로트 2009-138-45)의 8개월간의 안정성에 관한 용해 프로파일 그래프이다.

도 16은 실시예 14-18에 기술된 제제의 용해 프로파일 그래프이다.

도 17은 실시예 14-18에 기술된 제제 섭취 이후의 건강한 지원자의 혈청 농도에 관한 그래프이다.

도 18은 도 17의 데이터와, 상업적으로 이용가능한 제제의 비교에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 본 발명의 상세한 설명

- [0036] 본 개시내용은 하루 중 활동 시간 동안에 계속해서 치료량의 약물을 유지시키기 위해 지연 및 제어 방출형 패턴으로 치료량의 활성 약물을 전달하는 투여 형태를 제공함으로써 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 또는 중추 신경계 자극제에 반응하는 다른 병증 또는 장애 치료를 위한 치료학적 조성물 및 방법을 제공한다. 청소년을 비롯한 소아 환자와 또한 성인의 경우, 치료량은 아침에 일어났을 때부터 오전 시간 내내 뿐만 아니라, 업무 또는 숙제를 수행해야 하는 오후 시간까지의 것이 바람직할 수 있다.
- [0037] 개시된 제제는 단일 투여로 장시간의 하루 동안 치료량의 약물을 제공할 수 있다. 투여 형태는 편리하게 환자가 취침하기 전에 투여 형태를 투여할 수 있도록 방출이 지연된다. 소량의 약물은 투여 후 처음 6시간 내지 8시간 동안 방출될 수 있고, 이로써 환자는 보통 잠에서 깨어나는 시간에 최소한의 치료학적 용량을 이미 받은 상태가 된다. 따라서, 환자는 잠에서 깨어나 환제를 복용한 후, 치료학적 효과를 경험하기 전에 아침 식사를 하고 그의 하루를 준비해야 할 필요는 없다.
- [0038] 본원에 개시된 제제는 또한 지연 기간 이후 다음 8시간 내지 16시간 이상인 기간 동안에 걸쳐, 또는 투여 형태의 투여 후 최대 16시간까지 약물 방출이 상승된다. 따라서, 투여 형태는 첨부된 도면의 도 3 및 5에 제시되어 있는 바와 같이, 방출이 지연된 후 S자형 방출 곡선을 이룬다.
- [0039] 중추 신경계 자극제
- [0040] 자극제 약물치료 (예컨대, 메틸페니데이트 및 암페타민 및 전구약물)는 대개 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 진단을 받은 개체를 치료하기 위한 것으로 처방된다. 미국 국립 보건원(National Institute of Health)에 따르면, 모든 자극제는 뇌 중의 도파민 수준을 증가시킴으로써 작용한다. 도파민은 쾌감, 움직임, 및 주의력과 관련된 뇌 화학 물질 (또는 신경전달물질)이다. 자극제의 치료학적 효과는 도파민의 저속의 꾸준한 증가에 의해 달성되는데, 이는 뇌에 의한 천연적인 생산과 유사한 것이다. 의사가 처방한 용량은 낮은 용량에서 출발하여, 치료학적 효과에 도달할 때까지 점진적으로 증가하게 된다.
- [0041] 대개는 심리 요법과 함께 진행되는, 자극제를 이용한 ADHD 치료는 ADHD의 증상 뿐만 아니라, 자준감, 인지, 및 환자와 사회 및 가족간의 상호작용을 개선시키는 데 도움을 준다. 가장 보편적으로 처방되는 약물치료는 암페타민 및 메틸페니데이트를 포함한다. 이러한 약물치료는 ADHD를 앓는 개체에 대해 역설적으로 진정 및 "집중" 효과를 나타낸다. 연구원들은 메틸페니데이트가 도파민의 방출을 증폭시키기 때문에, 이것이 도파민 신호가 약한 개체에서 주의력 및 집중을 개선시킬 수 있을 것이라고 추측하였다.
- [0042] 개시된 제제 및 방법에서 유용한 암페타민으로는 암페타민 및 그의 이성질체, 예컨대, 텍스트로암페타민, d,l 암페타민 및 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대, 슬레이트, 사카레이트, 및 아스파르테이트 염를 포함한다. 암페타민은 비-카테콜아민, CNS 자극제 활성을 가지는 교감신경흥분성 아민이다. 말초 작용으로는 수축기 및 확장기 혈압 상승, 및 약한 기관지확장제 및 호흡기 자극제 작용을 포함한다.
- [0043] 텍스트로암페타민은 화합물 d,l-암페타민 슬레이트의 텍스트로 이성질체인 암페타민 군 중 교감신경흥분성 아민이다. 화학적으로, 텍스트로암페타민은 d-알파-메틸페네틸아민이다. 텍스트로암페타민이 본 개시내용 실시에 사용될 수 있거나, 또는 텍스트로암페타민의 다양한 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다.
- [0044] 메틸페니데이트
- [0045] 메틸페니데이트는 1960년대부터 ADD, ADHD, 피로, 및 기면증 치료에 사용되어 왔던 또 다른 중추 신경계 (CNS) 자극제이다. 메틸페니데이트는 텍스트로 및 좌선성 입체형태의 라세미 믹스로, 또는 순수한 텍스트로 이성질체로 처방될 수 있다. 메틸페니데이트는 상기 분자에 2개의 키랄 중심을 가지며, 따라서, 또한 추가로 정제됨으로써 d 트레오 이성질체가 강화될 수 있다. 메틸페니데이트의 제약상 허용되는 염, 예컨대, 메틸페니데이트 히드로클로로라이드를 사용하는 것 또한 본 개시내용에 의해 주시된다.
- [0046] 본 개시내용의 활성 제약 성분이 사용자의 체내에서 활성화되는 전구약물로서 존재할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 한 전구약물 형태는 활성 성분에 컨쥬게이트된 아미노산을 가진다. 아미노산이 효소적으로 절단되며, 활성 약물이 방출된다. 리실, 이소류실, 또는 아스파르til 컨쥬게이트를 포함하는 전구약물이 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 것으로 주시된다.
- [0047] 제제
- [0048] 본 개시내용의 제제는 처음 지체기에 이어, S자형 방출기를 포함하는 신규한 방출 및 혈청 프로파일을 제공하도록 디자인된다. 상기와 같은 프로파일을 제공함으로써, 투여 형태는 1일 1회 복용시 시한적인 장기간에 걸친 치료학적 효과를 제공한다. 방출 특징에 기초하여, 투여 형태가 방출 이전에 위를 통과하는 경우, 본원에 개시

된 제제는 적어도 하기와 같은 추가의 이점: 위 배출의 가변성이 낮고, 영양 상태 (섭취 또는 공복)에 대한 의존도가 낮고, 갑작스러운 용량 덤팅의 위험이 낮고, 개체내 및 개체간 가변성이 낮다는 이점을 제공할 것으로 예상된다.

[0049] 투여 형태의 첫번째 일례는 비드를 함유하는 캡슐 또는 액체 또는 젤 혼탁제로 투여될 수 있는 단일 비드 집단이다. 일례의 비드 구조체 (10)은 도 1a-b에 개략적인 형태로 제시되어 있다. 도 1a에서, 내부 원은 활성 성분 또는 전구약물, 적절한 부형제 및 임의로 초봉해제 또는 삼투제를 포함하는 약물 함유 코어를 나타낸다. 코어는 예를 들어, 활성제, 봉해제, 삼투제 또는 세공 형성제, 및 결합제를 포함할 수 있다. 예시적인 코어는 약 20-25%의 활성제, 약 45-60%의 미결정질 셀룰로스, 약 10-30%의 염화갈륨 및 약 3-5%의 결합제, 예컨대, 폴리비닐 피롤리돈 또는 히드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 약물 함유 코어는 습식 과립화, 압출, 및 구형화를 비롯한, 당업계에 공지되어 있는 다양한 공정에 의해 제조될 수 있다. 본 실시양태에서, 2개의 층이 코어를 피복 한다. 제1층은 지속 방출형 층이고, 외부 층은 임의로 pH 의존성인 자연 방출형 층이다. 특정 실시양태에서, 도 1a에 제시된 것과 같은 코어는 불활성 논-파레일 비드일 수 있다. 내부 코어는 당 및 전분으로 된 비드이거나, 미결정질 셀룰로스로 구성될 수 있다. 코어 비드를 형성하는 데 적합하고, 제약상 허용되는 것인 임의의 구형 비드가 사용될 수 있다. 상기 실시양태에서, 코어의 약물 및 부형제는 코어 비드 상에 적층되고, 이로써 3층으로 된 제제가 형성된다.

[0050] 최외각층 (14)는 자연 방출형 또는 장용 코팅층이다. 특정 실시양태에서, 상기 층은 수용성 중합체, 수불용성 중합체, 가소제 및 윤활제를 포함한다. 약물 방출의 자연 시간은 수용성 대 불용성 중합체의 비, 가소제 농도, 윤활제 농도, 및 코팅 중량 가중 (이는 최대 35-45%일 수 있다)에 의해 조절된다. 별법으로, 상기 층은 pH 5.0 보다 높은 pH에서 용해되는 pH 의존성 중합체이다.

[0051] 지속 방출형 층 (16)은 초기에 보다 저속인 방출 속도를 제공하고, 층이 수성 환경에 노출된 이후, 최대 8-10시간까지인 기간 동안에 걸쳐 상기 방출 속도가 증가되도록 디자인된다. 약물 프로파일 증가는 시간이 경과함에 따라 투과성이 점점 커지는 막에 의해 달성될 수 있다. 일례의 지속 방출형 층은 수용성 중합체, 수불용성 중합체, 가소제 및 윤활제를 포함한다. 약물 방출 속도는 수용성 대 수불용성 중합체의 비를 달리하거나, 코팅의 두께를 최대 15-45% 중량 가중까지로 달리함으로써 조절되거나, 지속될 수 있다.

[0052] 대체 실시양태는 도 1b에 제시되어 있다. 상기 도면에서, 초봉해제 또는 삼투성 작용제를 포함하는 팽윤성 층 (18)은 코어와 지속 방출형 층 사이에 배치되어 있다.

[0053] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 도 3에 제시된 것과 같은 4층 (30)으로 된 제제를 포함한다. 상기 제제는 논-파레일 비드인 내부 코어 (15) 및 내부에서부터 외부 방향으로 순서대로 팽윤 중합체 층 (18), 약물층 (12), 지속 방출형 층 (16) 및 pH 의존성 자연 방출형 층 (14) (이는 pH 의존성 층일 수 있다)으로 기술되는 4층으로 된 동심층을 포함할 수 있다.

[0054] 특정 실시양태에서, 4층으로 된 조성물은 단계적인 방식으로 제조될 수 있다. 제1 단계에서, 결합제와 함께 에탄올 중에 혼탁된 친수성 중합체를 논-파레일 비드 상에 30-50% 중량 가중이 될 때까지 코팅한다. 특정 실시양태에서, 다우 케미컬 컴퍼니(Dow Chemical Company)에 의해 시판되는 폴리옥스 응집제 SFP(PolyOx Coagulant SFP) (PEO)는 친수성 중합체이고, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC LF)는 결합제로서 첨가된다. 이어서, 폴리옥스 층을 10% 중량 가중이 될 때까지 히드록시프로필 셀룰로스, 예컨대, 클루셀(Klucel)<sup>®</sup> EF로 밀봉한다. 이어서, API를 결합제와 함께 에탄올 중에 혼탁시키고, 적층된 비드 상에 코팅하고, 지속 방출형 및 자연 방출형 코팅을 본원에 기술된 바와 같이 적용시킨다.

[0055] 도 2a-b는 코어가 비드 대신 미니 정제 (20)인 것인 실시양태를 나타내는 것이다. 도 2a 및 b에서 코어 및 층은 도 1a-b의 비드 상의 유사 번호층과 기능상 동일하되, 단, 임의적인 불활성 코어는 존재하지 않는다.

[0056] 다양한 수용성 중합체가 개시된 제제에 사용될 수 있다. 그러한 중합체로는 폴리에틸렌 옥시드 (PEO), 에틸렌 옥시드-프로필렌 옥시드 공중합체, 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 (예컨대, 폴록사머), 카르보머, 폴리카르보필, 키토산, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 폴리비닐 알콜 (PVA), 히드록시알킬 셀룰로스, 예컨대, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 예컨대, 카르보머, 폴리아크릴아미드, 폴리메타크릴아미드, 폴리포스파진, 폴리옥사졸리딘, 폴리히드록시알킬카르복실산, 알긴산 및 그의 유도체, 예컨대, 카라기난 알기네이트, 알긴산암모늄 및 알긴산나트륨, 전분 및 전분 유도체, 다당류, 카르복시폴리메틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 검, 예컨대, 구아 검, 아카시아 검, 트라

가칸트 겸, 카라야 겸 및 크산탄 겸, 포비돈, 젤라틴 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0057] 특정 실시양태에서, 적어도 자연 방출형 층은 하나 이상의 중합체, 예컨대, 아크릴 중합체, 아크릴 공중합체, 메타크릴 중합체 또는 메타크릴 공중합체 (유드라짓<sup>®</sup> L100, 유드라짓<sup>®</sup> L100-55, 유드라짓<sup>®</sup> L30D-55, 유드라짓<sup>®</sup> S100, 유드라짓<sup>®</sup> 4135F, 유드라짓<sup>®</sup> RS을 포함하나, 이에 한정되지 않는다), 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산, 메타크릴산 알킬아민 공중합체, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴산 무수물, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아이드, 폴리메타크릴산 무수물 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체, 알킬셀룰로스, 예컨대, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 칼슘 카르복시메틸 세룰로스, 특정 치환된 세룰로스 중합체, 예컨대, 히드록시프로필 메틸세룰로스 프탈레이트, 및 히드록시프로필 메틸세룰로스 아세테이트 속시네이트, 세룰로스 아세테이트 부티레이트, 세룰로스 아세테이트 프탈레이트, 및 세룰로스 아세테이트 트리말레이이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 폴리에스테르, 왁스, 세락, 제인 등을 포함한다.

[0058] 유드라짓은 제어 방출형 적용에 유용한 주지된 중합체 및 공중합체이다. 장용 코팅에 대한 유드라짓<sup>®</sup> 등급은 음이온성 메타크릴산 및 메타크릴레이트 중합체에 기초한다. 이는 작용기로서 -COOH를 함유한다. 이는 pH 5.5 내지 pH 7 범위에서 용해된다. 유드라짓<sup>®</sup> FS 30D는 메틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 메타크릴산에 기초한 음이온성 공중합체의 수성 분산액이다. 이는 산성 배지 중에서는 불용성이나, pH 7.0보다 높을 경우 염 형성에 의해 용해된다. 유드라짓 L100-55 및 L30-55는 pH 5.5보다 높은 pH에서 용해된다. 유드라짓 L100 및 S100은 pH 6.0보다 높은 pH에서 용해된다.

[0059] 지속 방출형 유드라짓<sup>®</sup> 제제는 활성 성분이 시간 제어식으로 방출될 수 있도록 하기 위해 다수의 경구용 투여 형태에 사용된다. 약물 전달은 치료학적 효과와 환자 순응도를 증가시키기 위해 전체 위장관 전역에 걸쳐 조절될 수 있다. (쉽게 투과될 수 있는) 유드라짓<sup>®</sup> RL 및 (투과되기 어려운) 유드라짓<sup>®</sup> RS 등급의 상이한 중합체 조합물을 통해 맞춤형 방출 프로파일을 얻을 수 있고, 매우 다양한 대체물이 원하는 약물 전달을 수행할 수 있다. 유드라짓<sup>®</sup> NE 중합체는 가소제가 필요없는 중성 에스테르 분산액이며, 이는 특히 매트릭스 정제 및 지속 방출형 코팅 제조에서 과립화 공정에 적합하다.

[0060] 예시적인 삼투제 또는 삼투성 작용제로는 유기 및 무기 화합물, 예컨대, 염, 산, 염기, 킬레이팅제, 염화나트륨, 염화리튬, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 황산리튬, 염화칼륨, 아황산나트륨, 중탄산칼슘, 황산나트륨, 황산칼슘, 락트산칼슘, d-만니톨, 우레아, 타르타르산, 라피노스, 수크로스, 알파-d-락토스 일수화물, 글루코스, 이들의 조합 및 당업계에 널리 알려져 있는 다른 유사 또는 등가 물질을 포함한다.

[0061] 본원에서 사용되는 바, "봉해제"라는 용어는 고체 매스 (층)가 보다 쉽게 분산 또는 용해되는 보다 작은 입자로 파괴되는 것을 촉진시켜 주는, 고체 투여 형태에서 사용되는 화합물을 의미하는 것으로 한다. 예시적인 봉해제로는 일례로 제한 없이, 전분, 예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분, 그의 전호화 및 개질된 전분, 감미제, 점토, 벤토나이트, 미결정질 세룰로스 (예컨대, 아비셀(Avigel)<sup>TM</sup>), 카르복시메틸세룰로스 칼슘, 크로스카르멜로스 나트륨, 알긴산, 알긴산나트륨, 세룰로스 폴리아크릴린 칼륨 (예컨대, 엔버라이트(Amberlite)<sup>TM</sup>), 알기네이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 겸, 아가, 구아, 로커스트 빙, 카라야, 펙틴, 트라가칸트, 크로스포비돈 및 당업계의 숙련가에서 공지된 다른 물질을 포함한다. 초봉해제는 빠르게 작용하는 봉해제이다. 예시적인 초봉해제로는 크로스포비돈 및 저치환 HPC를 포함한다.

[0062] 바람직한 실시양태에서, 가소제는 또한 경구용 투여 형태에 포함된다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 가소제로는 저분자량 중합체, 올리고머, 공중합체, 오일, 소형 유기 분자, 지방족 히드록실을 가지는 저분자량 폴리올, 에스테르 유형 가소제, 글리콜 에테르, 폴리(프로필렌 글리콜), 다중 블록 중합체, 단일 블록 중합체, 저분자량 폴리(에틸렌 글리콜), 시트레이트 에스테르 유형 가소제, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 및 글리세린을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 그러한 가소제로는 또한 에틸렌 글리콜, 1,2-부틸렌 글리콜, 2,3-부틸렌 글리콜, 스티렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 테트라에틸렌 글리콜 및 다른 폴리(에틸렌 글리콜) 화합물, 모노프로필렌 글리콜 모노이소프로필 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 소르비톨 락테이트, 에틸 락테이트, 부틸 락테이트, 에틸 글리콜레이트, 디부틸 세바케이트, 아세틸트리부틸시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트

리부틸 시트레이트 및 알릴 글리콜레이트를 포함할 수 있다.

[0063] 제제 또는 투여 형태는 또한 분말 형태의 제제를 과쇄시키고 흡입함으로써 활성 성분의 남용을 차단 또는 방해하는 하나 이상의 성분을 혼입할 수 있다는 것이 본 개시내용의 조성물 및 방법의 한 측면이다. 따라서, 비강용 자극물은 별개의 층으로서 포함될 수 있거나, 또는 투여 형태의 외부 층, 지속 방출형 층 또는 코어 내로 혼입될 수 있다. 예시적인 자극물로는 나트륨 도데실 술페이트로도 불리는 나트륨 라우릴 술페이트, 또는 캡사이신 및 합성 캡사이신을 비롯한 캡사이시노이드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 투여 형태는 1 내지 10%의 나트륨 라우릴 술페이트를 포함한다.

[0064] 본 개시내용의 조성물은 하나 이상의 기능성 부형제, 예컨대, 윤활제, 열성 윤활제, 항산화제, 완충화제, 알칼리화제, 결합제, 희석제, 감미제, 퀼레이팅제, 착색제, 향미제, 계면활성제, 가용화제, 습윤화제, 안정화제, 친수성 중합체, 소수성 중합체, 왁스, 친유성 물질, 흡수 증진제, 보존제, 흡착제, 가교제, 생체접착성 중합체, 지연제, 세공 형성제, 및 향료를 포함할 수 있다.

[0065] 본 발명에서 유용한 윤활제 또는 열성 윤활제로는 지방 에스테르, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 왁스, 카르나우바 왁스, 밀랍, 비타민 E 숙시네이트, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0066] 본원에서 사용되는 바, "항산화제"라는 용어는 산화를 억제시키며, 따라서, 조성물 중의 산소 자유 라디칼 또는 자유 금속의 존재에 기인하는 산소에 의한 제제의 변성을 막는 데 사용되는 작용제를 의미하는 것으로 한다. 그러한 화합물로는 일례로 제한 없이 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔 (BHT), 히포아인산, 모노티오글리세롤, 아스코르브산나트륨, 나트륨 포름알데히드 술폭실페이지 및 나트륨 메타비술파이트 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 것을 포함한다. 다른 적합한 항산화제로는 예를 들어, 비타민 C, 나트륨 비술파이트, 비타민 E 및 그의 유도체, 프로필 갈레이트 또는 술파이트 유도체를 포함한다.

[0067] 본 발명에서 사용하기에 적합한 결합제로는 밀랍, 카르나우바 왁스, 세틸 팔미테이트, 글리세롤 베헤네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 수소화 피마자유, 미결정질 왁스, 파라핀 왁스, 스테아르산, 스테아린 알콜, 스테아레이트 6000 WL1644, 젤루시르 50/13, 폴록사머 188, 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 2000, 3000, 6000, 8000, 10000 또는 20000을 포함한다.

[0068] 희석시에 또는 산 또는 알칼리 첨가시에 pH 변화에 견디도록 하기 위해 완충화제가 사용된다. 그러한 화합물로는 일례로 제한 없이 칼륨 메타포스페이트, 인산칼륨, 일염기성 아세트산나트륨 및 시트르산나트륨 무수물 및 이수화물, 무기 또는 유기산의 염, 무기 또는 유기 염기의 염, 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 것을 포함한다.

[0069] 본원에서 사용되는 바, "알칼리화제"라는 용어는 생성물의 안정성을 위해 알칼리성 매질을 제공하는 데 사용되는 화합물을 의미하는 것으로 한다. 그러한 화합물로는 일례로 제한 없이, 암모니아 용액, 탄산암모늄, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 수산화칼륨, 봉산나트륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 및 트롤아민 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 것을 포함한다.

[0070] 예시적인 결합제로는 폴리에틸렌 옥시드; 폴리프로필렌 옥시드; 폴리비닐피롤리돈: 폴리비닐피롤리돈-코-비닐아세테이트: 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체: 폴리에틸렌; 폴리카프로락톤: 폴리에틸렌-코-폴리프로필렌: 알킬셀룰로스 및 셀룰로스 유도체, 예컨대, 저치환 HPC (L-HPC), 메틸셀룰로스; 히드록시알킬셀룰로스, 예컨대, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 및 히드록시부틸셀룰로스; 히드록시알킬 알킬셀룰로스, 예컨대, 히드록시에틸 메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 전분, 페틴; PLA 및 PLGA, 폴리에스테르 (셀락), 왁스, 예컨대, 카르나우바 왁스, 밀랍; 다당류, 예컨대, 셀룰로스, 트라가칸트, 아라비아 검, 구아 검, 및 크산탄 검을 포함한다.

[0071] 예시적인 퀼레이팅제로는 EDTA 및 그의 염, 알파히드록시산, 예컨대, 시트르산, 폴리카르복실산, 폴리아민, 그의 유도체, 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 것을 포함한다.

[0072] 본원에서 사용되는 바, "착색제"라는 용어는 고체 (예컨대, 정제) 제약 제제에 색상을 부여하는 데 사용되는 화합물을 의미하는 것으로 한다. 그러한 화합물로는 일례로 제한 없이, FD&C 레드 넘버 3, FD&C 레드 넘버 20, FD&C 엘로우 넘버 6, FD&C 블루 넘버 2, D&C 그린 넘버 5, D&C 오렌지 넘버 5, D&C 레드 넘버 8, 연갈색, 및 산화 제2철, 적색, 다른 F.D. & C. 염료 및 천연 착색제, 예컨대, 포도 과피 추출 색소, 비트 레드 분말, 베타 카로틴, 아나토, 카르민, 강황, 파프리카, 및 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 물질을 포함한다.

착색제의 사용량은 원하는 바에 따라 달라질 것이다.

[0073]

본원에서 사용되는 바, "향미제"라는 용어는 기분 좋은 풍미 및 대개는 향기를 제약 제제를 주는 데 사용되는 화합물을 의미하는 것으로 한다. 예시적인 방향제 또는 향미제로는 합성 향미 오일 및 방향 향료 및/또는 천연 오일, 식물, 잎, 꽃, 과실 추출물 등 및 이들의 조합을 포함한다. 이는 또한 시나몬 오일, 윈터그린 오일, 페퍼민트 오일, 클로브유, 베이유, 아니스유, 유칼립투스, 타임 오일, 삼목엽유, 육두구유, 세이지 오일, 고편도 기름 및 계피유를 포함할 수 있다. 다른 유용한 향료로는 바닐라, 시트러스 오일 (레몬, 오렌지, 포도, 라임 및 자몽 포함), 및 과실 에센스 (사과, 배, 복숭아, 딸기, 라스베리, 체리, 자두, 파인애플, 살구 등 포함)를 포함한다. 특히 유용한 것으로 밝혀진 향료로는 상업적으로 이용가능한 오렌지, 포도, 체리 및 풍선껌 향료 및 이들의 혼합물을 포함한다. 방향제의 양은 원하는 관능 효과를 비롯한 다수의 인자에 따라 달라질 수 있다. 향료는 당업계의 숙련가가 원하는 임의의 양대로 존재할 것이다. 특정 향료는 포도 및 체리 향료 및 시트러스 향료, 예컨대, 오렌지 향료이다.

[0074]

적합한 계면활성제로는 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시머, 나트륨 라우릴 숤페이트 또는 당업계에 공지되어 있는 다른 것을 포함한다. 비누 및 합성 세제가 계면활성제로서 사용될 수 있다. 적합한 비누로는 지방산 알칼리 금속, 암모늄, 및 트리에탄올아민 염을 포함한다. 적합한 세제로는 양이온성 세제, 예를 들어, 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드, 알킬 피리디늄 할라이드, 및 알킬아민 아세테이트; 음이온성 세제, 예를 들어, 알킬, 아릴 및 올레핀 숤포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르 및 모노글리세리드 숤페이트, 및 숤포숙시네이트; 비이온성 세제, 예를 들어, 지방 아민 옥시드, 지방산 알카놀아미드, 및 폴리(옥시에틸렌)-블록-폴리(옥시프로필렌) 공중합체; 및 양쪽성 세제, 예를 들어, 알킬  $\beta$ -아미노프로파오네이트 및 2-알킬이미다졸린 4급 암모늄염; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0075]

습윤화제는 액체의 표면 장력을 감소시키는 작용제이다. 습윤화제로는 알콜, 글리세린, 단백질, 캡티드 수흔화성 용매, 예컨대, 글리콜, 친수성 중합체 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노올레이트, 나트륨 라우릴 숤페이트, 지방산 알칼리 금속, 암모늄, 및 트리에탄올아민 염, 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드, 알킬 피리디늄 할라이드, 및 알킬아민 아세테이트; 음이온성 세제, 예를 들어, 알킬, 아릴 및 올레핀 숤포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르 및 모노글리세리드 숤페이트, 및 숤포숙시네이트; 비이온성 세제, 예를 들어, 지방 아민 옥시드, 지방산 알카놀아미드, 및 폴리(옥시에틸렌)-블록-폴리(옥시프로필렌) 공중합체; 및 양쪽성 세제, 예를 들어, 알킬  $\beta$ -아미노프로파오네이트 및 2-알킬이미다졸린 4급 암모늄염; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0076]

가용화제로는 시클로텍스트린, 포비돈, 이들의 조합, 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 것을 포함한다.

[0077]

예시적인 왁스로는 카르나우바 왁스, 밀랍, 미결정질 왁스 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 것을 포함한다.

[0078]

예시적인 흡수 증진제로는 디메틸 술폭시드, 비타민 E PGS, 나트륨 콜레이트 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 것을 포함한다.

[0079]

보존제로는 미생물 성장을 방해하는 데 사용되는 화합물을 포함한다. 적합한 보존제로는 일례로 제한 없이, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알콜, 페닐질산제2수은 및 티메로살 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 것을 포함한다.

[0080]

흡착제의 예로는 나트륨 전분 글리콜레이트 (익스플로탭(Explotab)<sup>TM</sup>, 프리모젤(Primojel)<sup>TM</sup>) 및 크로스카르멜로스 나트륨 (Ac-Di-Sol<sup>TM</sup>), 가교된 PVP (폴리플라스돈(Polyplasdone)<sup>TM</sup> XL 10), 비검, 점토, 알기네이트, PVP, 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 미결정질 셀룰로스 (예컨대, 아비셀<sup>TM</sup>), 폴라크릴린 칼륨 (예컨대, 엠버라이트<sup>TM</sup>), 알긴산나트륨, 옥수수 전분, 감자 전분, 전호화 전분, 개질된 전분, 셀룰로스제, 몬모릴로나이트 점토 (예컨대, 벤토나이트), 검, 아가, 로커스트 빙 검, 검 카라야, 페틴, 트라가칸트, 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 봉해제를 포함한다.

[0081]

가교제란 중합체의 모이어티 사이에 가교 결합을 형성하는 임의의 화합물로서 정의된다. 가교제로는 일례로 제한 없이, 유기산, 알파-히드록시산, 베타-히드록시산을 포함할 수 있다. 적합한 가교제로는 타르타르산, 시트르산, 푸마르산, 숙신산 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 것을 포함한다.

[0082]

생체접착성 중합체로는 폴리에틸렌 옥시드, 클루셀 (히드록시프로필셀룰로스), 카르보폴(CARBOPOL), 폴리카르보필, 간트레즈(GANTREZ), 폴록사며, 및 이들의 조합, 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 것을

포함한다.

- [0083] 자연제는 프로세싱되어야 하는 다른 종합체 및 다른 부형제를 비롯한, 제제 중의 다른 작용제에 의해 가소화되기 전, 유리 전이 온도 ( $T_g$ )가  $45^{\circ}\text{C}$  초과 또는  $50^{\circ}\text{C}$  초과이 불용성 또는 난용성 종합체인 작용제이다. 부형제로는 왁스, 아크릴, 셀룰로스, 지질, 단백질, 글리콜 등을 포함한다.
- [0084] 예시적인 세공 형성제로는 수용성 종합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴라사며 및 포비돈; 결합제, 예컨대, 락토스, 황산칼슘, 인산칼슘 등; 염, 예컨대, 염화나트륨, 염화마그네슘 등; 이들의 조합 및 당업계에 널리 알려져 있는 다른 유사 또는 등가 물질을 포함한다.
- [0085] 본원에서 사용되는 바, "감미제"라는 용어는 제제에 감미를 부여하는 데 사용되는 화합물을 의미하는 것으로 한다. 그러한 화합물로는 일례로 제한 없이, 아스파탐, 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 사카린 나트륨, 소르비톨, 수크로스, 프릭토스 및 당업계의 숙련가에게 공지되어 있는 다른 물질을 포함한다.
- [0086] 제약 제제 분야에서 사용되는 화합물들은 일반적으로 다양한 기능 또는 목적을 제공한다는 것을 이해하여야 한다. 따라서, 본원에서 지정된 화합물이 단 한번만 언급될 경우, 또는 본원에서 1개 초과의 용어를 정의하는 데 사용될 경우, 그의 목적 또는 기능은 지정된 목적(들) 또는 기능(들)으로만 제한하는 것으로서 해석되서는 안 된다.
- [0087] 본 개시내용의 조성물 및 방법의 한 측면은 개시된 제약 제제가 생체내에서 및 인간에게 경구 투여되었을 때, 신규한 방출 프로파일을 제공한다는 점이다. 특정 실시양태에서, 제제는 4-12시간의 지체기에 이어서, 다음 9시간 동안에 걸쳐 상승된 용량으로 약물의 85%를 방출한다.
- [0088] 용해 프로파일은 위 환경, 또는 인간이 삼킨 경구용 조성물이 만나게 되는 환경을 모사하도록 디자인된 조건하에서 실행된다. 비록 위에 체류하는 시간은 다르지만, 전형적인 시험에서는 위산 중의 체류 시간을 모사하기 위해 2시간 동안 0.1 N HCl의 낮은 pH 용액 중에 조성물을 놓는다. 이어서, 회장 및 결장의 환경을 모사하기 위해 2-6시간 동안 보다 높은 pH 수용액인 약 pH 6의 수용액에 이어서, 전형적으로는 pH 6.8의 수용액 중에 조성물을 놓는다. 본원에서 사용되는 바, 모의 위 조건은 정상적인 인간 위장관의 산성을 띠는 제1 단계, 및 이후의 보다 높은 pH 단계 둘 모두를 포함한다.
- [0089] 자연 기간 이후, 혈청 농도는 대략 9시간 내지 10시간 동안에 걸쳐 증가하여 최대 혈청 농도 ( $C_{\text{최대}}$ )에 도달하게 된다. 이러한 방출 프로파일에 기초하여, 저녁 9시에 복용되고, 6시간이 지연되는 용량은 약 오전 3시경에 약물을 방출하기 시작하고, 그 후 약 16시간이 경과하였을 때 최대 혈청 농도에 도달하게 된다. 상기 시점에서 약물은 본질적으로는 그가 흡수된 것과 동일한 속도로 시스템으로부터 제거된다.
- [0090] 본 개시내용의 조성물 및 방법의 추가 측면은 약물이 지체 기간 동안 천천히 방출되기 시작할 수 있다는 점이다. 이러한 방출은 본원에 기술된 바와 같이 자연 방출형 층의 조성에 의해 결정된다. 지체 기간 동안의 소량의 방출에 대한 일부 예로는 3시간 내지 12시간의 지체 기간 동안 약물이 약 10% 이하로 방출되는 것이 있다. 자연 방출형 층의 투과성이 점점 더 커짐에 따라, 상기 비율보다 더 큰 비율로, 12%, 15%, 18% 또는 심지어 20%로 방출될 수 있다는 점 또한 이해하여야 한다.
- [0091] 따라서, 본원에서는 중추 신경계 자극제 약물에 반응하는 병증, 예컨대, ADD, ADHD, 양극성 우울증, 기면증, 수면 장애, 및 피로 치료를 위해 중추 신경계 자극제를 1일 1회에 걸쳐 투여하기 위한 제약 제제를 개시한다. 투여량은 취침하기 전 복용하도록 제제화되고, 이는 수시간의 지체 후 방출되기 시작함으로써 환자는 충분한 양의 약물을 흡수하게 되고, 깨어나 출근 또는 학교갈 준비를 하는 동안 치료학적 효과를 얻게 된다. 본 제제의 추가의 측면은 약물이 하로 동안에 걸쳐 용량이 상승되면서 방출되는 바, 임의의 급성 내성 효과를 극복할 수 있고, 약물의 치료학적 수준을 유지할 수 있다는 점이다.
- [0092] 본 개시내용의 조성물 및 방법의 한 실시양태는 코어, 및 코어를 둘러싸는 2개 이상의 코팅을 포함하는 단일의 비드 또는 미니 정제 집단을 둘러싸는 캡슐을 포함하는 투여 형태이다. 내부 코어는 활성 제약 성분 (API) 및 하나 이상의 부형제를 함유하는 비드 또는 미니 정제이다. 코어는 지속 방출형 층, 및 외부 자연 방출형 층에 둘러싸여 있다.
- [0093] 특정 실시양태에서, 지속 방출형 층은 수용성 종합체 및 수불용성 종합체의 조합을 포함한다. 지속 방출형 코팅은 폴리에틸렌 옥시드 및 에틸셀룰로스의 조합, 예를 들어, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 에틸셀룰로스의 조합을 함유할 수 있다. 개시된 투여 형태에서 사용될 수 있는 에틸셀룰로스 제품으로는 다우 케미컬 컴퍼니의 에토셀™이라는 상표하에 판매되는 것이 있다. 지속 방출형 층의 용해율은 코팅 또는 층 중의 수용성 종합체

대 수불용성 중합체의 비를 조정함으로써 조절될 수 있다. 수불용성 대 수용성 중합체의 중량비는 예를 들어, 90:10 내지 10:90, 80:20 내지 20:80, 75:25 내지 25:75, 70:30 내지 30:70, 67.5:33.5 내지 33.5:67.5, 60:40 내지 40:60, 56:44 내지 44:56, 또는 내지 50:50으로 조정될 수 있다.

[0094] 지속 방출형 코팅은 중합체의 조합 중량의 3% 내지 50% 수준으로 가소제, 예컨대, 트리에틸 시트레이트 (TEC)를 함유할 수 있다. 코팅에 첨가되는 다른 첨가제로는 이산화티타늄, 활석, 콜로이드성 이산화규소 또는 시트르산을 포함한다.

[0095] 지속 방출형 총의 일부 예는 하기 표에 제시되어 있다. 각종 제제는 수불용성 대 수용성 중합체의 비가 다양한 것들, 및 그 비가 역전되어 있는 것을 포함한다. 시트르산을 제제에 첨가하여 필름 중의 미세 환경의 pH를 낮은 상태 그대로 유지시켜,  $\geq$  pH 5.5에서는 용해되는 것인 HPMCAS-LF가 용해되지 못하도록 억제시킴으로써 용해곡선 개시 시점에 지체가 일어나도록 한다. 특정 실시양태에서, 활성 성분 또는 API를 지속 방출형 총에 포함시킬 수 있다. 초기 검사에서 모델 약물인 메트로니다졸을 마이크로화시키고, 이를 혼탁제로서의 제제에 첨가하였다. 그러나, 개시된 적절한 API 중 임의의 것을 지속 방출형 총에 첨가할 수 있다.

## 표 1

예시적인 지속 방출형 총

성분	A (% w/w)	B (% w/w)	C (% w/w)	D (% w/w)	E (% w/w)	F (%w/w)
에토셀	51.0	34.9	34.5	34.4	60.2	36.1
API				47.2		
PEO					36.1	60.2
HPMC E5 P	17.0	13.1				
HPMCAS-LF			27.6	11.5		
활석	3.6	2.8	3.6	2.4		
이산화티타늄	24.0	18.5	24.0			
시트르산			6.9			
콜로이드성 이산화규소	0.4					
TEC	4.0	26.2	3.4	4.6	3.6	3.6
총합	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	

[0096]

하기 표 2에 제시되어 있는 바와 같이 예시적인 코어를 합성하였다. 본 일례에서, 삼투성 작용제가 코어에 첨가된다.

## 표 2

성분	펜릿 코어 (% w/w)
API	20.0
아비셀 PH101	47.0
염화칼륨	30.0
클루셀 EF	3.0
총합	100.0

[0098]

표 1의 우측 칸 (F)에 제시된 제법을 가지는 지속 방출형 총은 API 함유 비드 상에서 합성하였다. 지속 방출형 총이 25% wt 가중을 제공할 경우, 상기 제법을 2009-043-10A로, 및 지속 방출형 총이 35% 가중을 제공할 경우, 2009-043-10이라고 지정하였다. 표 1의 A 및 B칸에 제시된 바와 같이 추가의 총을 합성하였다. B칸에서, 콜로

이드성 이산화규소를 제거하고, 가소제를 중합체 수준의 50%w/w까지 증가시켜 A칸의 제법을 변형시켰다. A칸에 제시된 바와 같은 다른 비들은 모두 그대로 유지시켰다.

[0100] A칸의 제법 또한 변형시켜 표 1의 C칸의 지속 방출형 층을 제조하였다. 상기 제법에서는 콜로이드성 이산화규소를 제거하고, 시트르산을 첨가하였다. 에토셀:HPMCAS의 비를 75:25에서 56:44로 감소시켰다. 이러한 제법을 통해 미세환경의 pH는 강하되어, 이로써 지체 기간은 증가될 것으로 예상되었다. 샘플을 적층하여 25% wt 가중을 얻고, 45% wt 가중을 얻은 또 다른 샘플을 이용하여 용해 시험을 수행하였다.

[0101] 약물 또는 API가 지속 방출형 층에 포함되어 있는 지속 방출형 층의 또 다른 실시양태를 제조하였다. 상기 층은 표 1의 D칸에 기술되어 있다. 상기 제법에서, 에토셀 대 HPMCAS의 비는 75:25였다. 마이크로화된 약물을 혼탁제로서의 제제 중에 첨가하였다. 25% wt 가중을 얻은 샘플을 이용하여 용해 시험을 수행하였다.

[0102] 하기 표 2에 기술되어 있는 것과 같은 코어 정제를 표 1의 A칸에 기술되어 있는 바와 같이 제제화된 지속 방출형 층으로 코팅하였다. 상기 제제는 초기에 즈린 약물 방출 (처음 3시간 동안 3%)을 보였다.

[0103] 폴리에틸렌옥시드 (PEO) 대 에틸 셀룰로스의 비가 37.5:62.5인 지속 방출형 코팅의 또 다른 실시양태를 디자인하였다. 활석 또한 10%로 샘플에 첨가하여 코팅 공정을 개선시켰다. 활성의 존재 여부가 약물 방출에는 영향을 주지 않았다. 25% wt 가중 및 40% wt 가중을 얻은 것으로 프로세싱된 상기 제제에 대한 방출 프로파일 또한 측정하였다. 제제는 1시간의 지체 기간을 보였고, 약물은 실질적으로 9시간 이내에 완전하게 방출되었다.

[0104] 본원에서는 지속 방출형 층 및 외부 지연 방출형 층을 포함하는 단일의 비드 또는 미니 정제 집단을 함유하는 개시된 캡슐 조성물이 인간에게 투여되었을 때, 신규한 방출 특징과, 흡수에 있어서 놀랍게도 낮은 가변성을 보이는 효과적인 전달 시스템인 것으로 밝혀졌지만, 본 개시내용에 비추어 대체 조성물도 사용될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

[0105] 특정 실시양태에서, 약물 함유 코어 비드 또는 미니 정제는 본 개시내용에서와 같이 방출되기 이전에 원하는 지연 또는 지체 기간을 달성하기 위해 하나 이상의 수불용성 중합체, 하나 이상의 수용성 중합체 및 실리콘 오일을 포함하는 지연 방출형 층으로 코팅된다. 지체 및 방출은 2가지 유형의 중합체의 비율 및 층의 두께에 의해 조절된다. 상기 실시양태에서, 지연 방출형 층은 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리말레이트, 히드록실 프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 아크릴 중합체, 폴리비닐 아세탈디에틸아미노 아세테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 셀락, 메타크릴산 공중합체, 유드라짓 L30D, 유드라짓 L100, 유드라짓 FS30D, 유드라짓 S100 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 지연 방출형 층은 가소제를 포함할 수 있거나, 또는 특정 실시양태에서, 지연 방출형 층은 메타크릴산 공중합체 B형, 모노- 및 디글리세리드, 디부틸 세바케이트 및 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다. 지연 방출형 층은 또한 셀룰로스 에테르 유도체, 아크릴 수지, 4급 암모늄 기를 갖는 아크릴산과 메타크릴산 에스테르의 공중합체, 아크릴산과 메타크릴산 에스테르의 공중합체 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 상기 층은 실리콘 오일에 대한 담체로서 활성과 같은 분말 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0106] 본 발명의 특정 실시양태에서, 중추 신경계 자극제는 지연 및/또는 제어 방출형 캡슐 중에 함유되어 있을 수 있다. 상기 실시양태에서, 수불용성 캡슐은 약물 또는 활성제를 수용하는 하나 이상의 구획을 함유한다. 추가로, 하나 이상의 흡착제, 초흡착제 또는 삼투제는 약물 함유 구획에 포함되어 있다. 캡슐은 또한 하나 이상이 전체 캡슐을 둘러싸고 있는 지연 방출형 층 및 각 구획과 유체 소통하는 것인, 수용성 중합체로 플러깅된 하나 이상의 개구부를 포함한다.

[0107] 상기 실시양태에서, 초기의 지연 기간은 외부 지연 방출형 층의 조성 및 두께에 의해 조절될 수 있다. 상기 층은 본원에 개시된 바와 같이 pH 의존성 층 또는 pH 비의존성 층일 수 있다. 캡슐이 인간에게 투여되었을 때, 지연 방출형 층은 캡슐이 GI 관을 통과함에 따라 무결성을 잃어가기 시작한다. 수용성 플러그가 노출되고 용해되면, 수성 체액은 약물 함유 구획(들) 안으로 유입되고, 흡착제 또는 삼투제에 의해 흡수되어, 캡슐로부터 개구부를 통과하도록 활성제를 유도한다. 방출 프로파일은 원하는 프로파일을 얻기 위해 흡착제 또는 삼투제의 흡수 특징 및 농도에 의해 조절될 수 있다.

[0108] 덱스트로암페타민 술페이트 펠릿 상의 지속 방출형 코팅

[0109] 본 개시내용의 제제는 소수성 부형제를 도입함으로써 약물 방출을 추가로 지연시킬 수 있도록 제조된다. 가소제 수준은 에토셀™ 수준 7.26%로 유지된다. 제제는 하기 표 3에 기술되어 있다.

표 3

## 지속 방출형 제제

제제 번호	% W/W								
	2009-066-51	2009-066-53	2009-066-59	2009-066-64	2009-066-67	2009-066-69	2009-066-72	2009-066-75	2009-066-78
<b>성분</b>									
에토셀™ 스판다드 10	35.8	35.8	38.5	43.0	45.4	55.9	53.2	50.7	45.4
클루셀™ (EF)	8.9	8.9	6.1	1.3	11.3		2.9	5.6	11.3
트리에틸 시트레이트	2.6	2.6	2.8	3.1	3.3				
임페리얼(Imperial) 활석 500	52.6								
디부틸 세바케이트						4.1	3.9	3.7	3.3
스테아르산마그네슘		52.6	52.6	52.6	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0

[0110]

[0111] 가중 수준이 30 중량%가 될 때까지 상기 제제를 코팅하고, 10 mg의 유리 염기 캡슐 용량을 시험하기 위해 샘플을 제출하였다. 용해 시험은 패들 속도 75 rpm하에 pH 7.0 완충제 중에서 수행하였다.

[0112]

로트 2009-066-51의 수불용성 대 수용성의 비는 80:20이다. 이로써 유의적으로 더 빠른 방출 프로파일을 가진다. API는 처음 1시간 동안 25%가 방출된다. 추가의 제제에서, 활석을 제거하고, 스테아르산마그네슘으로 대체하였다.

[0113]

스테아르산마그네슘을 함유하는 로트 2009-066-53에서, 초기 방출은 유의적으로 더 느린 속도로 진행되었다. 추가의 변화로는 로트-59 및 -64에서 에토셀™ 수준은 증가시킨 반면, 클루셀® 수준은 감소시킨 것을 포함하였다. 로트-59 및 -64에서 에토셀™ 대 클루셀®의 비는 86:14 및 97:3이다. 이러한 변화를 통해 로트 53으로부터는 느리게 방출될 것으로 예상되었지만, 실제 용해 방출 시간은 증가하였다. 로트-67은 스테아르산마그네슘의 감소, 및 에토셀™ 대 클루셀®의 비 (다시 80:20으로)는 감소한 것을 포함하였다. 이로써 모델 프로파일보다 더 빠르게 방출되었다.

[0114]

친수성 가소제 TEC를 소수성 가소제인 디부틸 세바케이트 (DBS)로 대체시킨 결과, 초기 방출이 현저히 더 긴 장시간 동안 지연되어 일어났다. 로트 2009-066-69는 가소제로서 DBS를 이용한 최초의 로트였다. DBS를 첨가하고, 클루셀®을 제거한 결과, 초기 약물 방출은 8시간 동안에 걸쳐 2% 미만이었다.

[0115]

로트 2009-066-72에서 클루셀®을 다시 제제 내로 첨가하였다. 에토셀™ 대 클루셀®의 비는 95:5였다. 용해 프로파일은 로트 2009-066-69와 유사하였다. 로트 2009-066-75에서, 에토셀™ 대 클루셀®의 비를 95:5에서 90:10으로 감소시켰다. 이러한 변화로 이전의 두 제제와 비교하였을 때 상이한 방출 프로파일을 얻지는 못했다.

[0116]

로트 2009-066-78의 경우, 더 높은 수준의 수용성 중합체를 위해 에토셀™ 대 클루셀®의 비를 80:20으로 감소시켰다. 제제 2009-066-78은 4시간 동안에 걸쳐 20%의 약물 방출을 나타내고, 이어서 80% 초과의 것이 방출될 때 까지 방출은 증가하였다.

[0117]

DOE 지속 방출형 코팅

[0118]

3가지 에토셀™ 대 클루셀®의 비: 70:30, 75:25, 및 80:20을 사용하여 실험 디자인 (DOE)을 설정하였다. 1.0 mm 분무 노즐을 이용하여 GPCG2로 코팅을 적용시켰다. DOE 코팅 런을 위해, 650.0 g의 펠릿을 사용하였다. 펠릿은 80%w/w 위약 펠릿 및 20% 텍스트로암페타민 술페이트 펠릿으로 구성되었다. 펠릿을 희석시켜 D-암페타민 술페이트 펠릿을 보존시켰다. DOE 제제는 하기 표 4에 제시되어 있다. 각각의 코팅 제제는 12%w/w 고체를 함유하였다. 용매는 95:5 비의 에탄올 대 DI 워터로 구성되었다.

표 4

번호 회 보	DOE 제제										
	2009-104-13	2009-104-17	2009-104-44	2009-104-48	2009-104-52	2009-104-55	2009-104-58	2009-104-61	2009-104-81	2009-138-12	2009-138-29
DOE 번	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
% W/W											
에토셀™ 스탠다드 10	41. 18	36.6 4	49.1 5	39.2 9	34.8 4	43.3 0	41.5 9	46.4 3	41.8 6	57.5 8	44.0 8
클루셀® (EF)	17. 65	15.7 0	12.2 9	9.82 3	14.9 6	18.5 0	10.4 1	11.6 5	13.9 9	14.3 2	11.0
디부틸 세바케이트	6.1 8	2.66	3.56	5.89	5.23	3.14	3.02	6.96	4.19	3.03	4.91
스테아르산 마그네슘	35. 00	45.0 0	35.0 0	45.0 0	45.0 0	35.0 0	45.0 0	35.0 0	40.0 0	25.0 0	40.0 0

[0119]

[0120] 가중이 30 중량%가 될 때까지 각각의 DOE 제제를 코팅한 후, (유리 염기 용량 10.0 mg에 등가인) 13.6 mg 용량으로 캡슐에 샘플을 로딩하고, 75 rpm의 패들 속도 (이는 모든 용해 시험에 대한 패들 속도였다) 하에 pH 7.2 포스페이트 완충제 중에서의 용해 시험을 위해 제출하였다.

[0121]

하기와 같은, 지속 방출형 코팅 제조를 위한 표준 혼합 방법이 개발되었다. 에탄올을 적절한 크기의 비커에 채운다. 코우레스 브레이드(Cowles blade)가 부착되어 있는 실험실용 믹서 하에 상기 비커를 놓는다. 혼합 속도를 증가시켜 와동시키고, 에탄올에 에토셀™, 클루셀®, 및 DBS를 채운다. 와동이 일어나지 않도록 하기 위해 혼합기 속도를 낮추고, 용해될 때까지 부형제를 혼합한다. 일단 부형제가 용해되고 나며, 스테아르산마그네슘을 첨가하기 위해 와동시킬 수 있다. 최소 30분 동안, 또는 어떤 응집체도 존재하지 않을 때까지 스테아르산마그네슘을 혼합한다. 혼합 분산액에 DI 워터를 첨가하는 것이 상기 공정의 마지막 단계이다. 처음 8개의 DOE 용해 프로파일이 도 4에 제시되어 있다.

[0122]

도 5에 제시되어 있는 바와 같이, DOE 9의 에토셀™ 대 클루셀®의 비는 75:25이었고, 이를 통해 더 빠른 용해 방출을 얻었다. DOE 10에서, 에토셀™ 대 클루셀®의 비는 80:20이었고, 스테아르산마그네슘 수준은 40%w/w에서 25%w/w로 감소시켰다. 이렇게 변화시킴으로써, 용해 프로파일은 모델 프로파일을 훨씬 넘어서 우측으로 이동하였다. DOE 11 제제는 로트 2009-066-78과 유사하였다 (제제에 대해서는 표 3 및 표 4 참조). DOE 11, 3, 및 4는 모델 프로파일과 유사한 방출 프로파일을 가졌다. 3가지 모두 에토셀™ 대 클루셀®의 비는 80:20이었지만, 소수성 부형제의 %w/w에서는 차이를 보였다. DOE 3 코팅이 모델과 가장 유사한 프로파일을 보였다.

[0123]

#### DOE 3 및 DOE 4의 안정성

[0124]

안정성 연구를 위해, (10.0 mg의 유리 염기 용량에 등가인) 13.6 mg 용량의 캡슐을 HDPE 병에 로딩하고, 연구를 위한 하기 안정성 챔버에 로딩하였다: 40°C/75% RH, 25°C/60% RH, 및 30°C/65% RH. 펠럿 또한 HDPE 병에 로딩하였는데, 단, 개방 용기 연구를 위해 40°C/75% RH에는 어떤 캡슐도 로딩하지 않았다. 2 및 4주 경과 후, 40°C/75% RH에서의 개방 용기 연구를 위해 펠럿의 용해 시험을 pH 7.2 포스페이트 완충제 중에서 수행하였다. 용해 결과는 도 6 및 도 7에 제시되어 있다.

[0125]

다른 안정 시점으로부터의 용해 프로파일 모두 유사한 약물 방출 프로파일을 가졌는데, 이는 지속 방출형 코팅이 안정성을 떤다는 것을 입증하는 것이다. 개발에서 다음 단계는 pH 의존성 코팅을 지속 방출형 코팅 상부 상에 첨가하는 것이었다.

[0126]

#### pH 의존성 코팅

[0127]

pH 의존성 코팅 연구를 위해, DOE 3 펠럿을 사용하였다. 13.6 mg 용량 (10.0 mg 유리 염기 용량)의 샘플을 캡슐에 로딩하였다. 0.1 N HCl 중에서 2시간 (T=0-2시간) 동안, 이어서 pH 6.0 포스페이트 완충제 중에서 4시간 (T=2-6시간) 동안, 및 마지막으로 남은 시간 동안 pH 7.0 포스페이트 완충제 중에서 용해 시험을 수행하였다. 제제는 하기 표 5에 제시되어 있다.

표 5

## pH 의존성 제제

로트 번호	2009-104-76	2009-104-78	2009-104-92 <sup>1</sup>	2009-138-22	2009-138-25
성분	% W/W				
유드라짓® S100	60.6		60.0	76.9	80.6
유드라짓® FS 30D		64.5			
트리에틸 시트레이트	9.1	3.2	9.1		
디부틸 세바케이트				7.7	8.1
스테아르산마그네슘				15.4	
임페리얼 활석 500	30.3	32.3	30.3		
임위토르(Imwitor)® 900K					8.1
트원® 80					3.2

<sup>1</sup>로트 2009-104-76과 동일한 제제이지만, 4°C보다 높은 제품 온도에서 코팅됨.

[0128]

[0129] S100 코팅은 용매로서 94.4%w/w 대 5.6%w/w의 알콜/DI 워터를 이용하여 제조된 것이고, FS 30D 코팅은 오직 수성이다. 용해 프로파일은 도 8에 제시되어 있다.

[0130]

로트 2009-104-78은 6시간의 지연 이후에 빠르게 방출되었다. 이어서, 10%w/w로 GMS (임위토르 900 K)를 포함하는 S100 제제를 DOE 3 펠릿 상에 코팅시켰다. 로트 2009-138-25B는 약물 방출 출발시 지연된 후, 모델 프로파일과 유사한 방출 곡선을 보였다.

[0131]

pH 의존성/SR 코팅된 DOE 3 펠릿

[0132]

DOE 3 SR 코팅 상의 pH 의존성 코팅에 관한 연구는 100% 활성 코어 펠릿 배치 (위약 펠릿 무함유)를 이용하여 반복하였다. 코팅 파라미터는 하기 표 6에 제시되어 있다.

표 6

## 로트 2009-138-32 코팅 파라미터

파라미터	범위
제품 온도	32.0-33.0°C
유입 온도	48.4-54.1°C
배출 온도	29.3-30°C
프로세스 공기	40-53 m <sup>3</sup> /h
분무화 공기	2.0 Bar
분무 시간	126.75 min
분무 속도	12.8 g/min

[0133]

[0134] DOE 3 코팅의 활성제 및 위약 희석된 펠릿에 관한 용해 프로파일은 도 9에 제시되어 있다.

[0135]

이어서, GMS를 함유하는 pH 의존성 코팅 (로트 2009-138-45)을 지속 방출형 DOE 3 코팅 상에 코팅하였다. 25% 중량 가중을 얻은 샘플로 중량 가중이 30%가 될 때까지 펠릿을 코팅하였다. 펠릿을 13.6 mg 캡슐 (10.0 mg 유리 염기)로 투여하고, 3단계 용해 연구에서 시험하였다. 코팅 파라미터는 하기 표 7에 제시되어 있고, 용해 프로파일은 도 10에 제시되어 있다.

표 7

## 로트 2009-138-45 코팅 파라미터

파라미터	범위
제품 온도	32.0-33.0°C
유입 온도	48.4-54.1°C
배출 온도	29.3-30°C
프로세스 공기	40-53 m <sup>3</sup> /h
분무화 공기	2.0 Bar
분무 시간	126.75 min
분무 속도	12.8 g/min

[0136]

[0137] 10시간째 되는 시점에 DOE 3은 약물을 20% 방출하였는데, 이는 표적 프로파일과 가깝게 매칭되는 것이었다. DOE 3 (로트 2009-138-45)으로부터 펠릿 중 일부는 (10 mg의 유리 염기 용량에 등가인) 13.6 mg 용량으로 젤라틴 캡슐로 캡슐화하고, 안정하게 놓았다. 병을 16개의 캡슐로 채우고, 하기 조건하에 놓았다: 병 4개는 40°C

/75% 상대 습도, 병 4개는 30°C/65% 상대 습도, 병 1개는 25°C/60% 상대 습도. 개방형 디쉬 가속화 연구를 위해 16개의 캡슐에 등가인 펠릿만을 함유하는 병 2개를 40°C/75% 상대 습도에 놓았다. 2주 동안 안정한 상태로 방치한 후, 샘플을 개방 용기, 30°C/65% 상대 습도, 및 40°C/75% 상대 습도로부터 꺼냈다. 상기 샘플에 대한 용해 프로파일은 도 11에 제시되어 있다.

[0138] 2주 동안 개방 용기에 있었던 펠릿은 4시간째 되는 시점에 약물을 방출하기 시작하였다. 초기 펠릿 및 그 나머지 다른 밀폐형 용기의 샘플은 6시간째 되는 시점 이후까지 약물 방출을 개시하지 않았다. 두 밀폐형 용기의 샘플은 초기 방출보다 더 느린 속도로 약물을 방출하였다. 개방형 용기 연구에서 펠릿은 수분을 흡수하여 GMS(임위토르<sup>®</sup>)를 불안정하게 만들고, 약물이 보다 신속하게 방출될 수 있도록 하는 것으로 가정하였다. GMS를 안정화시키기 위해, 로트 2009-138-45로부터의 샘플을 오븐에 넣고, 50°C에서 12시간, 24시간, 및 48시간 동안 경화시켰다. 용해 결과는 도 12에 위치해 있다.

[0139] 50°C에서 경화 시간은 약물 방출에 영향을 미치지 않았다. 오븐을 55°C로 설정하여 또 다른 경화 연구를 설정하였다. 로트 2009-138-45 (DOE 3)로부터의 샘플을 24, 48, 및 108시간 (4.5일) 동안 경화시켰다. 용해 프로파일은 도 13에 제시되어 있다.

[0140] 55°C에서 펠릿을 경화시킨 이후의 약물의 방출은 직접적으로 시간에 의존하지는 않았다. 55°C에서 경화된 샘플의 경우, 펠릿을 (13.6 mg/10.0 mg 유리 염기 용량) 젤라틴 및 HPMC 캡슐 내로 정량화하였다. HPMC 캡슐은 임의의 과량의 수분을 흡수하기 위해 각 병에 1 g의 건조제를 함유하였다. 각 병에 1 g의 건조제를 함유하고, 유일하게 HPMC 캡슐에만 정량화된 샘플을 50°C에서 경화시켰다. 16개의 캡슐을 각각의 병에 로딩하였다. 안정성 조건은 하기 표 8에 제시되어 있다.

### 표 8

경화된 펠릿에 대한 안정성 조건

조 건 방 법	조건당 병의 개수			
	40°C/75% 상대 습도	30°C/65% 상대 습도	25°C/60% 상대 습도	40°C/75% 상대 습도 (오븐 경화 증기 통의 펠릿)
캡슐 유형				
55°C에서 HPMC	4	4	1	2
55°C에서 젤라틴	4	4	1	
50°C에서 HPMC	4	4	1	2

[0141]

[0142] 2주 및 4주 경과 후, 55°C에서 경화된 샘플을 꺼내, 그에 대한 용해 시험을 수행하였다. 안정한 샘플에 대한 용해 결과는 도 14에 제시되어 있다.

[0143]

HPMC 캡슐에 로딩된 55°C에서 경화된 펠릿의 경우, 초기, 2주째, 및 4주째 용해 프로파일은 결과가 유사하였다. 이는 상기 조건하에서 생성물이 안정하다는 것을 입증한다. 젤라틴에 로딩된 캡슐은 2주 및 4주째 샘플에서 초기 방출보다 약간 더 느린 용해 프로파일을 보였다.

[0144]

건조제와 함께 로트 2009-138-45 (DOE 3, SR 및 pH 코팅)를 함유하는 HPMC 캡슐을 8개월 동안 안정한 40°C/75% RH (밀폐형 용기)에 방치하였다. 용해 시험을 위해 샘플을 2, 3, 및 8개월째에 꺼냈다. D-암페타민 슬레이트 펠릿을 함유하는 HPMC 캡슐에 대한 용해 프로파일은 도 15에 제시되어 있다.

[0145]

가속화된 안정한 상태로 8개월 경과 후, D-암페타민 슬레이트는 초기 방출 프로파일 ( $T=0$ )과 유사한 프로파일을 가졌다. 유일한 차이는 7-10시간 사이에 방출이 저속화되었다는 점이다.

[0146]

실시예 1

[0147]

본원에 기술된 바와 같은 일례의 코어 펠릿은 5 kg 배치에서 제조된 것과 같은 하기 성분을 함유하였다.

[0148]

배치 크기 5,000 g

[0149] 과립화 매질 고체 6%

성분	펠릿 1 mg당 mg	% w/w	g/배치
엑스트로암페타민 술페이트, USP	22.0	22.0	1100.0
아비셀 PH-101	65.0	65.0	3250.0
전분 1500	10.0	10.0	500.0
메토셀 E5 PLV <sup>†</sup>	3.0	3.0	150.0
총합	10.0	100.0	5000.0
DI 워터	프로세싱 동안 제거됨		2356.0

[0150]

프로세싱에서 여분의 물을 과립화 매질에 첨가하였다. 물은 건식 블랜드 배치 크기의 47.12%였다. 과립화 매질은 2,506.0 g이고, 분무 속도는 418 ± 20 g/min이었다.

[0152] 실시예 2

[0153] 코어 펠릿에 적용시키고자 하는 일례의 지속 방출형 코팅은 하기 성분을 이용하여 제조하였다.

[0154] 코어 배치 크기 - 1,100.0 g

[0155] 코팅 wt. 가중 - 30%

[0156] 고체 - 12.0%

성분	펠릿 1 g당 mg	용매비	%w/w	g/배치
에토셀 S 10	14.75		49.15	162.2
클루셀 EF	3.69		12.29	40.6
디부틸 세바케이트	1.07		3.56	11.7
스테아르산마그네슘 2257	10.50		35.00	115.5
			100.00	330.0
에탄올		95		2299.0
DI 워터		5		121.0
코팅된 펠릿량(이론치) (g)	1430			

[0157]

[0158] 실시예 3

[0159] 30% 중량 가중을 위해 제제화되는 S100 pH 의존성 코팅은 하기 성분을 이용하여 제제화되었다.

[0160] 코팅 wt 가중 - 30%

[0161] 고체 - 10.0%

[0162] 배치 크기 - 715 g

[0163] 코어 펠릿량 - 550 g

성분	펠릿 1 g당 mg	용매비	%w/w	g/배치
유드라짓 S100	24.18		80.6	133.0
임위토르 900K	2.43		8.1	13.4
디부틸 세바케이트	2.43		8.1	13.4
트원 80	0.96		3.2	5.3
에탄올		94.4		1402.5
DI 워터		5.6		82.5
코팅된 펠릿량(이론치) (g)	880.0		100.0	1650.0

[0164]

[0165] 실시예 4

[0166] 50% 중량 가중을 위해 제제화되는 S100 pH 의존성 코팅은 하기 성분을 이용하여 제제화되었다.

[0167] 코팅 wt 가중 - 50.0%

[0168] 고체 - 10.0%

[0169] 배치 크기 - 715 g

[0170] 코어 펠릿량 - 550 g

성분	펠릿 1 g당 mg	용매비	%w/w	g/배치
유드라짓 S100	40.30		80.6	221.7
임위토르 900K	4.05		8.1	22.3
디부틸 세바케이트	4.05		8.1	22.3
트윈 80	1.60		3.2	8.8
에탄올		94.4		2337.5
DI 워터		5.6		137.5
			100.0	2750.0
코팅된 펠릿량(이론치) (g)	990.0			

[0171]

[0172] 실시예 5

[0173] 실시예 1에서와 같은 펠릿 코어, 실시예 2에서와 같은 지속 방출형 코팅, 및 실시예 3에서와 같은 30% 중량 가중을 얻은 pH 의존성 코팅을 이용하여 제제를 제조하였다.

성분	펠릿 1 g당 mg	%w/w
헥스트로암페타민 슬레이트 USP	22.00	13.75
아비셀 PH-101	65.00	40.63
전분 1500	10.00	6.25
메토셀 E5 PLV <sup>1</sup>	3.00	1.88
에토셀 스탠다드 10	14.75	9.22
클루셀 EF	3.69	2.30
디부틸 세바케이트	1.07	0.67
스테아르산마그네슘 2257	10.50	6.56
유드라짓 S100	24.18	15.11
임위토르 900K	2.43	1.52
디부틸 세바케이트	2.43	1.52
트윈 80	0.96	0.60
	160.00	100.00

[0174]

[0175] 실시예 6

[0176] 실시예 1에서와 같은 펠릿 코어, 실시예 2에서와 같은 지속 방출형 코팅, 및 실시예 3에서와 같은 50% 중량 가중을 얻은 pH 의존성 코팅을 이용하여 제제를 제조하였다.

성분	펠릿 1 g당 mg	%w/w
비스트로암페타민 슬레이트 USP	22.00	12.22
아비셀 PH-101	65.00	36.11
전분 1500	10.00	5.56
메토셀 E5 PLV <sup>1</sup>	3.00	1.67
에토셀 스텠다드 10	14.75	8.19
클루셀 EF	3.69	2.05
디부틸 세바케이트	1.07	0.59
스테아르산마그네슘 2257	10.50	5.83
유드라짓 S100	40.30	22.39
임위토르 900K	4.05	2.25
디부틸 세바케이트	4.05	2.25
트원 80	1.60	0.89
	180.00	100.00

[0177]

실시예 7

[0179]

하기 성분을 사용하여 수용성 (클루셀) 대 수불용성 중합체 (에토셀)의 비가 대안적인 것인 일례의 지속 방출형 코팅을 제조함으로써 보다 빠른 방출 프로파일을 얻었다.

[0180]

코어 배치 크기 - 1,100.0 g

[0181]

코팅 wt. 가중 - 30%

[0182]

고체 - 12.0%

성분	펠릿 1 g당 mg	용매비	%w/w	g/배치
에토셀 스텠다드 10	12.48		41.59	137.2
클루셀 EF	3.12		10.40	34.3
디부틸 세바케이트	0.90		3.01	9.9
스테아르산마그네슘 2257	13.50		45.00	148.5
				330.0
에탄올		95		2299.0
DI 워터		5		121.0
			100.00	2750.0
코팅 된 펠릿량(이론치) (g)	1430			

[0183]

실시예 8

[0185]

실시예 1에서와 같은 펠릿 코어, 실시예 7에서와 같은 지속 방출형 코팅, 및 실시예 3에서와 같은 30% 중량 가중을 얻은 pH 의존성 코팅을 이용하여 제제를 제조하였다.

성분	펠릿 1 g당 mg	%w/w
엑스트로암페타민 슬레이트 USP	22.00	13.75
아비셀 PH-101	65.00	40.63
전분 1500	10.00	6.25
메토셀 E5 PLV <sup>1</sup>	3.00	1.88
에토센 스텐다드 10	12.48	7.80
클루센 EF	3.12	1.95
디부틸 세바케이트	0.90	0.56
스테아르산마그네슘 2257	13.50	8.44
유드라짓 S100	24.18	15.11
임위토르 900K	2.43	1.52
디부틸 세바케이트	2.43	1.52
트윈 80	0.96	0.60
	160.00	100.00

[0186]

실시예 9

[0188]

실시예 1에서와 같은 펠릿 코어, 실시예 7에서와 같은 지속 방출형 코팅, 및 실시예 4에서와 같은 50% 중량 가중을 얻은 pH 의존성 코팅을 이용하여 제제를 제조하였다.

성분	펠릿 1 g당 mg	%w/w
엑스트로암페타민 슬레이트 USP	22.00	12.22
아비셀 PH-101	65.00	36.11
전분 1500	10.00	5.56
메토셀 E5 PLV <sup>1</sup>	3.00	1.67
에토센 스텐다드 10	12.48	6.93
클루센 EF	3.12	1.73
디부틸 세바케이트	0.90	0.50
스테아르산마그네슘 2257	13.50	7.50
유드라짓 S100	40.30	22.39
임위토르 900K	4.05	2.25
디부틸 세바케이트	4.05	2.25
트윈 80	1.60	0.89
	180.00	100.00

[0189]

실시예 10

[0191]

하기 성분을 이용하여 본 개시내용에 따른 또 다른 일례의 지속 방출형 코팅을 제조하였다.

[0192]

코어 배치 크기 - 1,100.0 g

[0193]

코팅 wt. 가중 - 30%

[0194]

고체 - 12.0%

성분	펠릿 1 g당 mg	용매비	%w/w	g/배치
에토센 스텐다드 10	13.22		44.08	145.5
클루셀 EF	3.1		11.02	36.4
디부틸 세바케이트	1.47		4.90	16.2
스테아르산마그네슘 2257	12.00		40.00	132.0
에탄올		95		2299.0
DI 워터		5		121.0
			100.00	2750.0
코팅된 펠릿량(이론치) (g)	1430			

[0195]

실시예 11

[0197]

실시예 1에서와 같은 펠릿 코어, 실시예 10에서와 같은 지속 방출형 코팅, 및 실시예 3에서와 같은 30% 중량 가중을 얻은 pH 의존성 코팅을 이용하여 제제를 제조하였다.

성분	펠릿 1 g당 mg	%w/w
엑스트로암페타민 술페이트 USP	22.00	13.75
아비센 PH-101	65.00	40.63
전분 1500	10.00	6.25
메토센 E5 PLV <sup>†</sup>	3.00	1.88
에토센 스텐다드 10	13.22	8.27
클루셀 EF	3.31	2.07
디부틸 세바케이트	1.47	0.92
스테아르산마그네슘 2257	12.00	7.50
유드라짓 S100	24.18	15.11
임워토르 900K	2.43	1.52
디부틸 세바케이트	2.43	1.52
트원 80	0.96	0.60
	160.00	100.00

[0198]

실시예 12

[0200]

본원에 기술된 바와 같이 전분 또는 삼투제를 함유하지 않는 일례의 코어 펠릿은 2 kg 배치에서 제조된 하기 성분을 함유하였다. 이러한 코어 펠릿은 실시예 17-21에서 사용되었다.

성분	펠릿 1 g당 mg	% w/w	g/배치
엑스트로암페타민 술페이트 USP	220	22.0	440
미결정질 셀룰로스, NF	780	78.0	1560
총합	1000	100.0	2000
DI 워터			1440

[0201]

실시예 13

[0203]

저속 방출형 제제 (1 및 2) 25% SR + 20% 또는 30% pH 코팅에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 저속 지속 방출형 코팅의 일례.

[0204]

SR 코팅 저속 방출 (1 및 2)

[0205]

코팅 wt 가중: 25.0

[0206]

고체%: 12.0

성분	mg/g	용매비	%w/w	g/배치
에틸 셀룰로스, NF	81.5		8.15	123
히드록시프로필 셀룰로스, NF	20.4		2.04	31
디부틸 세바케이트, NF	5.9		0.59	9
스테아르산마그네슘, NF	58.0		5.80	88
에탄올(변성)		95		1742
DI 워터		5		92
코팅된 펠릿량(이론치) (g)	1250			

[0207]

실시예 14

[0209]

저속 방출 제제 (1 및 2) 25% SR + 20% 또는 30% pH 코팅에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 저속 장용 코팅의 일례.

[0210]

S100 pH 의존성 코팅 저속 방출 (1)

[0211]

코팅 wt 가중: 20%

[0212]

고체%: 10%

[0213]

배치 크기 (g) 1,500

[0214]

코어 펠릿량 (g) 1,250

성분	mg/g	용매비	%w/w	g/배치
메타크릴산 공중합체 B형	133.7		13.37	202
모노- 및 디-글리세리드, NF	13.4		1.34	20
디부틸 세바케이트, NF	13.4		1.34	20
폴리소르베이트 80, NF	5.3		0.53	8
에탄올(변성)		94.4		2138
DI 워터		5.6		113
코팅된 펠릿량(이론치) (g)	1500			

[0215]

S100 pH 의존성 코팅 저속 방출 (2)

[0216]

코팅 wt 가중: 30%

[0217]

고체%: 10%

[0218]

배치 크기 (g) 1,625

[0219]

코어 펠릿량 (g) 1,250

성분	mg/g	용매비	%w/w	g/배치
메타크릴산 공중합체 B형	185.1		18.51	302
모노- 및 디-글리세리드, NF	18.6		1.86	30
디부틸 세바케이트, NF	18.6		1.86	30
폴리소르베이트 80, NF	7.4		0.74	12
에탄올(변성)		94.4		3206
DI 워터		5.6		169
코팅된 펠릿량(이론치) (g)	1625			

[0220]

실시예 15

[0221]

중간 방출 제제 (1 및 2) 20% SR + 20% 또는 30% pH 코팅에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 중간 지속 방출형 코팅의 일례.

[0224] SR 코팅 중간 방출 (1 및 2)

코팅 wt 가중: 20%

고체%: 12%

성분	mg/g	용매비	%w/w	g/배치
에틸셀룰로스, NF	134.0		13.40	98
히드록시프로필 셀룰로스, NF	33.5		3.35	25
디부틸 세바케이트, NF	9.7		0.97	7
스테아르산마그네슘, NF	95.5		9.55	70
에탄올(변성)		95		1393
DI 워터		5		73

코팅된 펠릿량 (g)	1200
-------------	------

[0227]

S100 pH 의존성 코팅 중간 방출 (1)

[0229]

코팅 wt 가중: 20.0

[0230]

고체%: 10.0

[0231]

배치 크기 (g) 1,440

[0232]

코어 펠릿량 (g) 1,000

성분	mg/g	용매비	%w/w	g/배치
메타크릴산				
공중합체 B형	120.3		12.03	193
모노- 및 디-글리세리드, NF	13.6		1.36	19
디부틸 세바케이트, NF	13.6		1.36	19
폴리소르베이트 80, NF	5.4		0.54	8
에탄올(변성)		94.4		2077
DI 워터		5.6		123

코팅된 펠릿량 (g)	1440
-------------	------

[0233]

S100 pH 의존성 코팅 중간 방출 (2)

[0235]

코팅 wt 가중: 30%

[0236]

고체%: 10%

[0237]

배치 크기 (g) 1,560

[0238]

코어 펠릿량 (g) 1,200

성분	mg/g	용매비	%w/w	g/배치
메타크릴산				
공중합체 B형	185.1		18.51	290
모노- 및 디-글리세리드, NF	18.6		1.86	29
디부틸 세바케이트, NF	18.6		1.86	29
폴리소르베이트 80, NF	7.3		0.73	12
에탄올(변성)		94.4		3210
DI 워터		5.6		190

코팅된 펠릿량(g)	1560
------------	------

[0239]

실시예 16

[0241] 고속 방출 제제 20% SR + 20% pH 코팅을 위한 고속 방출 코팅의 일례.

[0242] SR 코팅 고속 방출

코팅 wt 가중: 20.0

고체%: 12

성분	mg/g	용매비	%w/w	g/배치
에틸셀룰로스, NF	57.5		5.75	83
히드록시프로필 셀룰로스, NF	14.4		1.44	21
디부틸 세바케이트, NF	4.2		0.42	6
스테아르산마그네슘, NF	6.22		6.22	90
에탄올(변성)		95		1393
DI 워터		5		73
코팅된 펠릿량(g)		1200		

[0245]

S100 pH 의존성 코팅 고속 방출

코팅 wt 가중: 20%

고체%: 10%

배치 크기 (g) 1,440

코어 펠릿량 (g) 1,200

성분	mg/g	용매비	%w/w	g/배치
메타크릴산 공중합체 B형	133.7		13.37	193
모노- 및 디-글리세리드, NF	13.4		1.34	19
디부틸 세바케이트, NF	13.4		1.34	19
폴리소르베이트 80, NF	5.3		0.53	8
에탄올(변성)		94.4		2077
DI 워터		5.6		123
코팅된 펠릿량(g)		1440		

[0251]

실시예 17

[0253]

실시예 12에 기술된 바와 같은 코어, 25% 지속 방출형 코팅 중량 가중, +20% 자연 방출형 (장용) 코팅 중량 가중을 가지는, 엑스트로암페타민 솔레이트 조성물의 일례, 30 mg 캡슐 (저속 방출 제제 1).

성분 및 품질 기준 (및 등급, 적용 가능한 경우)	기능	강도 (라벨 클레임)	
		30 mg	%
		1단위당 정량 (mg)	%
엑스트로암페타민 솔레이트, USP	활성 성분	30.00	14.59
미질정질 셀룰로스, NF (아비셀 PH-101)	결합제	106.36	51.74
에틸 셀룰로스, NF (에토셀 스텐다드 10 프리미엄)	필름 형성제	16.76	8.15
히드록시프로필 셀룰로스, NF (클루셀 EF 팜)	필름 형성제	4.19	2.04
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	1.21	0.59
스테아르산마그네슘, NF	소수성 필름 성분	11.93	5.80
메타크릴산 공중합체 B형(유드라짓 S100)	필름 형성제	27.48	13.37
모노- 및 디글리세리드, NF (임워토르 900K)	필름 가소제	2.76	1.34
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	2.76	1.34
폴리소르베이트 80, NF	가용화제	1.09	0.53
황색 USP, EP		1.02	0.50
총합		205.56	100.0

[0254]

[0255]

실시예 18

[0256]

실시예 12에 기술된 바와 같은 코어, 25% 지속 방출형 코팅 중량 가중, +30% 지연 방출형 (장용) 코팅 중량 가중을 가지는, 텍스트로암페타민 술페이트 조성물의 일례, 30 mg 캡슐 (저속 방출 제제 2).

성분 및 품질 기준 (및 등급, 적용가능한 경우)	기능	강도 (라벨 클레임)	
		30 mg	
		1단위당 정량 (mg)	%
텍스트로암페타민 술페이트, USP	활성 성분	30.00	13.47
미결정질 셀룰로스, NF (아비셀 PH-101)	결합제	106.36	47.76
에틸 셀룰로스, NF (에토셀 스텐다드 10 프리미엄)	필름 형성제	16.76	7.53
히드록시프로필 셀룰로스, NF (클루셀 EF 팜)	필름 형성제	4.19	1.88
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	1.21	0.54
스테아르산마그네슘, NF	소수성 필름 성분	11.93	5.36
메타크릴산 공중합체 B형(유드라ჯ S100)	필름 형성제	41.22	18.51
모노- 및 디글리세리드, NF (임워토르 900K)	필름 가소제	4.14	1.86
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	4.14	1.86
폴리소르베이트 80, NF	가용화제	1.64	0.74
황석 USP, EP		1.11	0.50
총합		222.7	100.0

[0257]

[0258]

실시예 19

[0259]

실시예 12에 기술된 바와 같은 코어, 20% 지속 방출형 코팅 중량 가중, +20% 지연 방출형 (장용) 코팅 중량 가중을 가지는, 텍스트로암페타민 술페이트 조성물의 일례, 30 mg 캡슐 (중간 방출 제제 1).

성분 및 품질 기준 (및 등급, 적용가능한 경우)	기능	강도 (라벨 클레임)	
		30 mg	
		1단위당 정량 (mg)	%
텍스트로암페타민 술페이트, USP	활성 성분	30.00	15.44
미결정질 셀룰로스, NF (아비셀 PH-101)	결합제	106.36	54.73
에틸 셀룰로스, NF (에토셀 스텐다드 10 프리미엄)	필름 형성제	13.40	6.90
히드록시프로필 셀룰로스, NF (클루셀 EF 팜)	필름 형성제	3.35	1.72
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	0.97	0.50
스테아르산마그네슘, NF	소수성 필름 성분	9.55	4.91
메타크릴산 공중합체 B형(유드라ჯ S100)	필름 형성제	26.38	12.03
모노- 및 디글리세리드, NF (임워토르 900K)	필름 가소제	2.65	1.36
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	2.65	1.36
폴리소르베이트 80, NF	가용화제	1.05	0.54
황석 USP, EP		0.98	0.50
총합		194.34	100.0

[0260]

[0261]

실시예 20

[0262]

실시예 12에 기술된 바와 같은 코어, 20% 지속 방출형 코팅 중량 가중, +30% 지연 방출형 (장용) 코팅 중량 가중을 가지는, 텍스트로암페타민 술페이트 조성물의 일례, 30 mg 캡슐 (중간 방출 제제 2).

성분 및 품질 기준 (및 등급, 적용 가능한 경우)	기능	강도 (라벨 클레이밍)	
		30 mg	
		1단위당 정량 (mg)	%
넥스트로암페타민 슬레이트, USP	활성 성분	30.00	14.03
미결정질 셀룰로스, NF (아비셀 PH-101)	결합제	106.36	49.75
에틸 셀룰로스, NF (에토셀 스텐다드 10 프리미엄)	필름 형성제	13.40	6.27
히드록시프로필 셀룰로스, NF (클루셀 EF 팜)	필름 형성제	3.35	1.57
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	0.97	0.45
스테아르산마그네슘, NF	소수성 필름 성분	9.55	4.47
메타크릴산 공중합체 B형(유드라짓 S100)	필름 형성제	39.57	18.51
모노- 및 디글리세리드, NF (임워토르 900K)	필름 가소제	3.98	1.86
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	3.98	1.86
폴리소르베이트 80, NF	가용화제	1.57	0.73
활석 USP, EP		1.06	0.50
총합		213.79	100.0

[0263]

실시예 21

[0265]

실시예 12에 기술된 바와 같은 코어, 20% 지속 방출형 코팅 중량 가중, +20% 자연 방출형 (장용) 코팅 중량 가중을 가지는, 넥스트로암페타민 슬레이트 조성물의 일례, 30 mg 캡슐 (고속 방출 제제).

성분 및 품질 기준 (및 등급, 적용 가능한 경우)	기능	강도 (라벨 클레이밍)	
		30 mg	
		1단위당 정량 (mg)	%
넥스트로암페타민 슬레이트, USP	활성 성분	30.00	15.20
미결정질 셀룰로스, NF (아비셀 PH-101)	결합제	106.36	53.90
에틸 셀룰로스, NF (에토셀 스텐다드 10 프리미엄)	필름 형성제	11.34	5.75
히드록시프로필 셀룰로스, NF (클루셀 EF 팜)	필름 형성제	2.84	1.44
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	0.82	0.42
스테아르산마그네슘, NF	소수성 필름 성분	12.27	6.22
메타크릴산 공중합체 B형(유드라짓 S100)	필름 형성제	26.38	13.37
모노- 및 디글리세리드, NF (임워토르 900K)	필름 가소제	2.65	1.34
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	2.65	1.34
폴리소르베이트 80, NF	가용화제	1.05	0.53
활석 USP, EP		0.98	0.50
총합		197.34	100.0

[0266]

실시예 22

[0268]

실시예 17-21에 기술된 5가지의 제제에 대해 기술된 바와 용해 시험을 실시하였다. 용해 데이터는 하기 표에 제시되어 있다.

시간 (시간)	고속 (446604) 20%SR, 20%EC	중간 (446603) 20%SR, 30%EC	중간 (446605) 20%SR; 20%EC	저속 (446602) 25% SR; 20%EC	지속 (446606) 25%SR; 30% EC
0.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2.	1.6	2.9	0.2	0.0	0.5
4.	2.4	5.7	0.6	0.0	1.3
6.	4.0	9.9	1.4	0.0	2.1
7.	6.6	13.1	2.5	1.1	2.7
8.	9.7	16.3	5.0	3.0	3.1
9.	15.0	19.6	11.9	7.9	3.3
10.	25.8	23.0	25.7	18.0	4.4
12.	57.7	39.1	60.6	47.6	14.4
14.	81.5	64.0	81.4	71.9	41.7
16.	91.7	79.7	90.5	85.1	66.4
20.	97.7	89.8	96.2	94.8	85.7

[0269]

용해 데이터 그래프는 도 16에 제시되어 있다. 그레프에서 알 수 있는 바와 같이, 제제는 6-10시간 동안 방출이 지연된 후, 다음 10시간 동안에 걸쳐 방출은 지속적으로 증가하였다.

[0271]

실시예 23

[0272]

각 시험 동안 18세부터 45세까지의 건강한 남성 지원자 56명에게 실시예 13-17에 기술된 5개의 제제를 투여함으로써 비흡연자인 건강한 남성에서 텍스트로암페타민 30 mg 캡슐에 대한 평행, 5군(five-arm), 개방 표지, 단일 용량, 공복 연구를 수행하였다.

[0273]

시험 동안 5개의 제제를 경구 투여하였다.

[0274]

치료법 A: 1 텍스트로암페타민 슬레이트 캡슐, 30 mg, CII (20% SR, 30% ER 코팅, 중간 방출);

[0275]

치료법 B: 1 텍스트로암페타민 슬레이트 캡슐, 30 mg, CII (25% SR, 20% ER 코팅, 저속 방출);

[0276]

치료법 C: 1 텍스트로암페타민 슬레이트 캡슐, 30 mg, CII (20% SR, 20% ER 코팅, 고속 방출),

[0277]

치료법 D: 1 텍스트로암페타민 슬레이트 캡슐, 30 mg, CII (25% SR, 30% ER 코팅, 저속 방출);

[0278]

치료법 E: 1 텍스트로암페타민 슬레이트 캡슐, 30 mg, CII (20% SR, 20% ER 코팅, 중간 방출).

[0279]

제약을 매일 아침 8시에 투여하였고, 혈청 암페타민 농도를 20시간 동안 매 시간마다 측정하였다. 유효 방법 (D24 버전 00)을 사용하여, 액체-액체 추출, 질소하 증발, 및 200.0  $\mu\text{L}$ 의 이동상 (0.05% 트리플루오로아세트산: 아세토니트릴, 80:20, v/v) 중 재구성에 의해 항응고제로서 칼륨 에틸렌디아민테트라아세트산 ( $\text{K}_2\text{EDTA}$ )을 이용하여 텍스트로암페타민 및 내부 표준인 암페타민-d5를 인간 혈장 (200.0  $\mu\text{L}$ )으로부터 추출하였다. 분취량의 상기 추출물을 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 시스템 내로 주입하고, HSID 텐덤 질량 분석기가 장착된 API 3000을 이용하여 검출하고, 피크 면적비 방법을 이용하여 정량화하였다.

[0280]

방법 역상 크로마토그래피 조건하의 정의된 체류 시간에 텍스트로암페타민 (136.2→119.1) 및 내부 표준인 암페타민-d5 (141.2→124.1)에 대한 생성물 이온 질량 전이로의 별개의 전구체를 검출함으로써 감도 및 선별을 달성하였다.

[0281]

인간 혈장 중 텍스트로암페타민에 대하여 0.200 ng/mL 내지 51.200 ng/mL 범위를 포함하는 여덟개 (8) 지점으로 된 검정 곡선 (농도=0 제외)을 작성함으로써 정의된 승인 기준을 사용하여 검정 평가를 수행하였다. 검정 곡선의 기울기 및 절편은 가중 선형 회귀 분석 ( $1/\text{농도}^2$ )을 통해 측정하였다. 연구 샘플의 각 배치와 함께 2개의 검정 곡선 및 이중 QC 샘플 (3가지 농도 수준의 것)을 분석하였다. 피크 면적비를 사용하여 검정 곡선으로부터 표준, 품질 관리 샘플, 및 미지의 연구 샘플의 농도를 측정하였다.

[0282]

혈청 농도는 도 17에 제시되어 있는데, 여기서 하루의 시작 시점은 저녁 9시로 설정되어 있다. 3가지 시판 제제, 텍세드린(Dexedrine), 애더럴 XR(Adderall XR) 및 바이반스(Vyvanse)의 약동학적 성질에 관한 데이터의 오버레이는 도 18에서도 17의 데이터와 오버레이된다.

[0283]

하기 표에 제시되어 있는 바와 같이, 치료법 A의 경우, 0-6 hr 및 0-10 hr의 조기 노출이 가장 높았고, 이는 상기 제제에 대해 관찰되는 조기 용해와 상관관계가 있었다. 0부터  $T_{최대}$ 까지의 노출은 다른 치료법에서보다 치료법 A의 경우에 아주 조금 더 높았지만, 치료법 B 및 C보다 가변성은 더 커다. 치료법 C가 B보다는 더 높았지만, 가변성은 더 커다. 치료법 D의 경우, 0부터  $T_{최대}$ 까지의 노출은 (전체  $AUC_0-\text{무한대}$ 를 고려할 때) 상대적으로 높았지만, 치료법 D의  $T_{최대}$ 값은 다른 치료법보다 더 늦게 일어났다.

치료법	AUC <sub>0-6</sub> (ng·hr/mL)		AUC <sub>0-10</sub> (ng·hr/mL)		AUC <sub>0-T최대</sub> (ng·hr/mL)		AUC <sub>0-무한대</sub> (ng/mL)	
	평균 (N)	CV (%)	평균 (N)	CV (%)	평균 (N)	CV (%)	평균 (N)	CV (%)
A	16.7 (10)	29.9	63.8	23.9	286.0	60.2	991.5	42.6
B	2.1 (12)	78.8	32.9	41.2	234.6	20.6	1142.4	16.7
C	6.5 (10)	38.1	30.7	40.5	278.5	37.4	1250.3	20.7
D	1.6 (12)	44.7	7.3	41.3	266.0	50.7	869.9	27.7
E	2.1 (12)	33.3	27.3	34.0	264.2	60.2	1069.5	35.8

[0284]

[0285] 치료법 A, B, C, D 및 E에 대한 평균 T<sub>최대</sub> 값은 각각 17.9, 16.4, 17.7, 22.6 및 17.8시간이었다.

[0286]

상기 제제에 의해 제공되는 조기 노출 (0-6 및 0-10)은 AUC<sub>0-무한대</sub>에 비하여 상대적으로 매우 낮았고, 이는 하기 표에 5가지 치료법 각각의 AUC<sub>0-무한대</sub>의 평균값에 대해 상대적인 이를 부분 노출 매트릭스의 평균값의 백분율로서 표시된 AUC<sub>0-T최대</sub>와 함께 제시되어 있다.

치료법	AUC <sub>0-6</sub>	AUC <sub>0-10</sub>	AUC <sub>0-T최대</sub>
A	1.7	6.4	28.8
B	0.1	2.9	20.5
C	0.5	2.5	22.3
D	0.2	0.8	30.6
E	0.2	2.6	24.7

[0287]

[0288] (0-6시간의) 노출은 모든 치료법에서 2% 미만이었고, AUC(0-10시간)의 경우는 치료법 A (6.4%)를 제외하면 5% 미만이었다.

[0289]

17명의 대상체들은 연구 기간 동안 총 25가지의 유해 사례 ("AE")를 경험하였다. 가장 빈번한 AE를 각 치료 이후 경험한 AE의 총 개수에 대한 상대적인 값으로서 분수로 표시하였다.

[0290]

치료법 A [렉스트로암페타민 슬레이트 캡슐, 30 mg, CII (20% SR, 30% pH 코팅, 중간 방출)], 치료법 C [렉스트로암페타민 슬레이트 캡슐, 30 mg, CII (20% SR, 20% pH 코팅, 고속 방출)] 및 치료법 D [렉스트로암페타민 슬레이트 캡슐, 30 mg, CII (25% SR, 30% pH 코팅, 저속 방출)] 수행 후 1회 초과로 보고된 AE는 없었다.

[0291]

치료법 B (렉스트로암페타민 슬레이트 캡슐, 30 mg, CII (25% SR, 20% pH 코팅, 저속 방출) 수행 후, 가장 빈번한 AE는 두통 (2/7) 및 기면 (2/7)이었다.

[0292]

치료법 E [(렉스트로암페타민 슬레이트 캡슐, 30 mg, CII (20% SR, 20% pH 코팅, 중간 방출)] 수행 후, 가장 빈번한 AE는 구강 건조증 (2/8)이었다.

[0293]

연구 검사 종결 후에는 어떤 AE도 보고되지 않았다.

[0294]

5가지의 AE가 "아마도" 연구 약물과 관련이 있을 가능성이 있었고, 12가지의 AE는 "가능하게" 연구 약물과 관련이 있을 가능성이 있었다. 본 연구 동안 AE를 경험한 대상체들 모두 완전하게 회복되었다.

[0295]

어떤 심각한 유해 사례 (SAE)도 보고되지 않았다.

[0296]

실시예 24

[0297]

메틸페니테이트 조성물, 54 mg 캡슐 (저속 방출 제제, 25%SR 중량 가중 + 30% pH 의존성 중량 가중)

성분 및 품질 기준 (및 등급, 적용가능한 경우)	기능	강도 (라벨 클레임)	
		54 mg	
		1단위당 정량 (mg)	%
메틸페니테이트 히드로클로라이드, USP, CII	활성 성분	54.00	13.54
미결정질 셀룰로스, NF (아비셀 PH-101)	결합제	191.45	48.00
에틸 셀룰로스, NF (에토셀 스텐다드 10 프리미엄)	필름 형성제	30.16	7.56
히드록시프로필 셀룰로스, NF (클루셀 EF 팜)	필름 형성제	7.54	1.89
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	2.18	0.55
스테아르산마그네슘, NF	소수성 필름 성분	21.48	5.39
메타크릴산 공중합체 B형(유드라ჯ S100)	필름 형성제	74.19	18.60
모노- 및 디글리세리드, NF (임워토르 900K)	필름 가소제	7.46	1.87
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	7.46	1.87
폴리소르베이트 80, NF	가용화제	2.95	0.74
	총합	398.87	100.0

[0298]

실시 예 25

[0300]

메틸페니테이트 조성물, 54 mg 캡슐 (저속 방출 제제, 20%SR 중량 가중 + 20% pH 의존성 중량 가중)

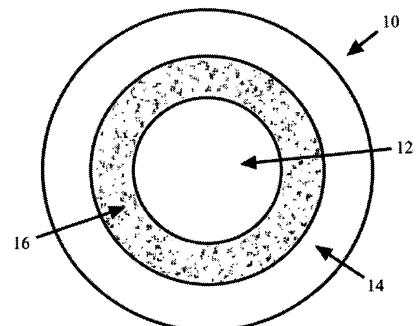
성분 및 품질 기준 (및 등급, 적용가능한 경우)	기능	강도 (라벨 클레임)	
		54 mg	
		1단위당 정량 (mg)	%
메틸페니테이트 히드로클로라이드, USP, CII	활성 성분	54.00	15.28
미결정질 셀룰로스, NF (아비셀 PH-101)	결합제	191.45	54.16
에틸 셀룰로스, NF (에토셀 스텐다드 10 프리미엄)	필름 형성제	20.42	5.78
히드록시프로필 셀룰로스, NF (클루셀 EF 팜)	필름 형성제	5.11	1.45
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	1.48	0.42
스테아르산마그네슘, NF	소수성 필름 성분	22.09	6.25
메타크릴산 공중합체 B형(유드라ჯ S100)	필름 형성제	47.48	13.43
모노- 및 디글리세리드, NF (임워토르 900K)	필름 가소제	4.77	1.35
디부틸 세바케이트, NF	필름 가소제	4.77	1.35
폴리소르베이트 80, NF	가용화제	1.89	0.53
	총합	353.46	100.0

[0301]

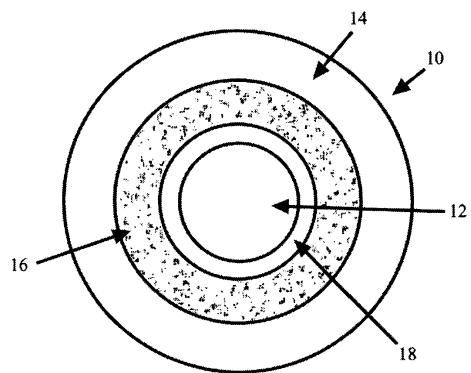
본원에서 개시되고, 주장하는 조성물 및 방법들은 모두 본 개시내용에 비추어 과도한 실험 없이도 제조되고 수행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법이 바람직한 실시양태와 관련하여 기술되었지만, 본 발명의 개념, 정신 및 범주를 벗어나지 않으면서 조성물 및/또는 방법에 대해, 및 본원에 기술된 방법의 단계에서 또는 단계의 순서에서 변형이 적용될 수 있다는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 더욱 구체적으로, 화학적으로 또는 생리학적으로 관련이 있는 특정의 작용제가 본원에 기술된 작용제를 대신하여 치환될 수 있고, 동일하거나 유사한 결과를 달성할 수 있다는 것은 자명할 것이다. 당업자에게 자명한 상기와 같은 유사한 치환 및 변형들 모두 첨부된 특허청구범위에서 정의되는 것과 같은 본 발명이 정신, 범주 및 개념 내에 포함되는 것으로 간주된다.

도면

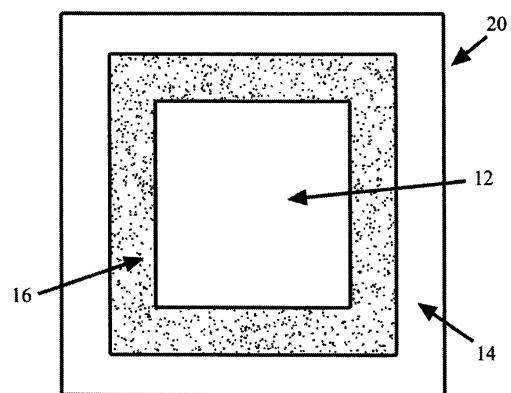
도면1a



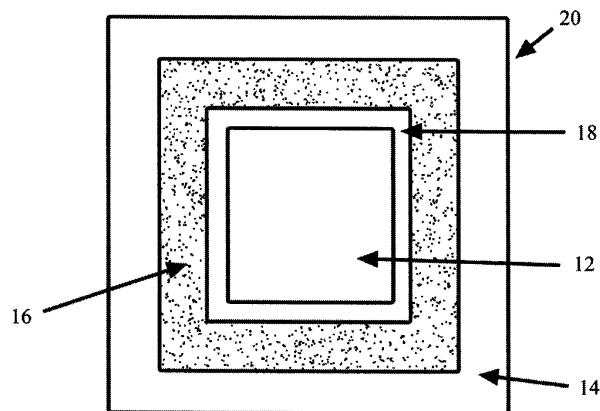
도면1b



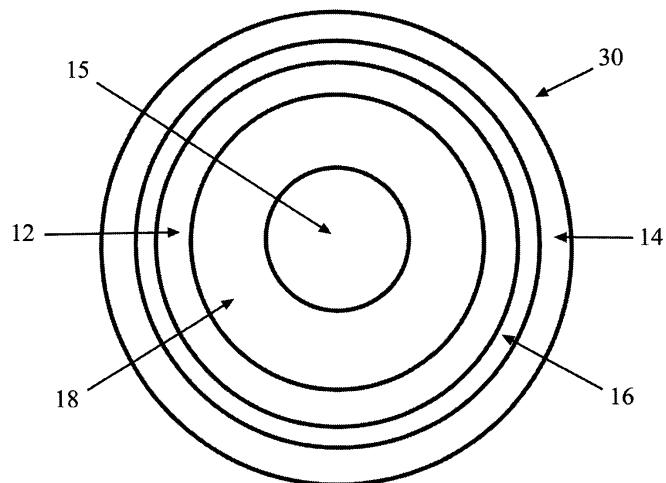
도면2a



## 도면2b

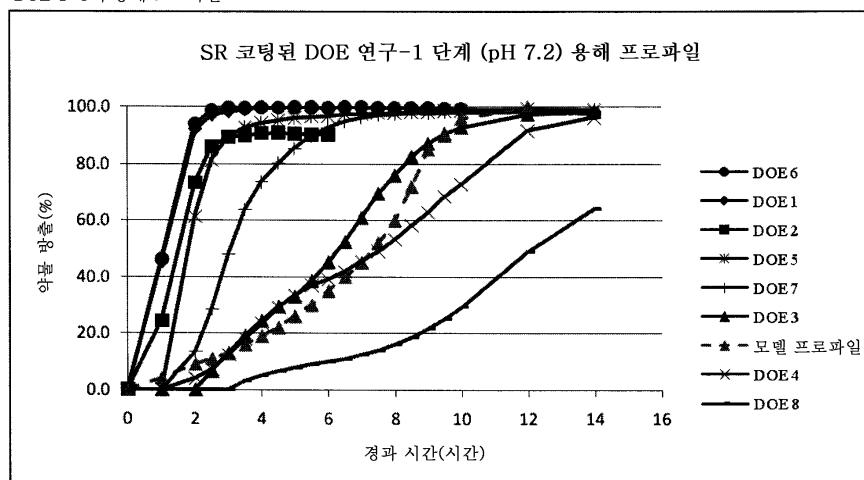


## 도면3



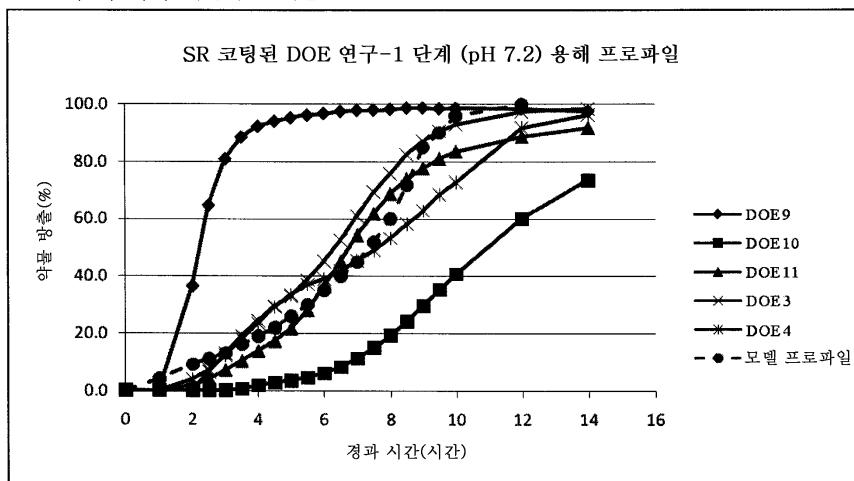
## 도면4

DOE 1-8의 용해 프로파일



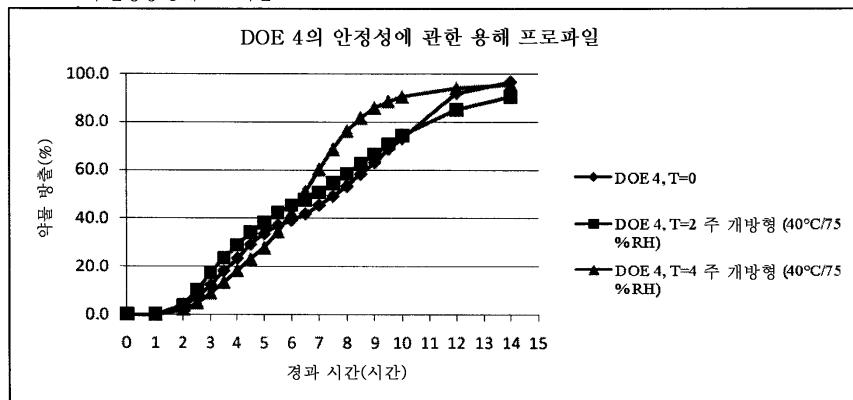
## 도면5

DOE 9, 10, 11, 3, 4의 용해 프로파일



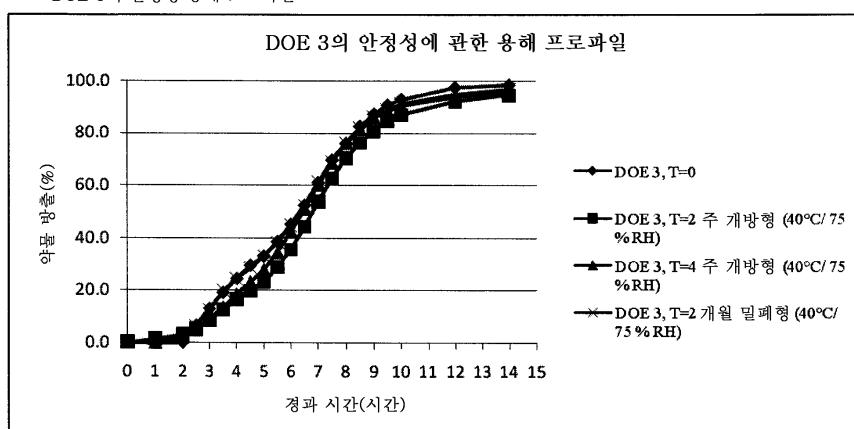
## 도면6

DOE 4의 안정성 용해 프로파일

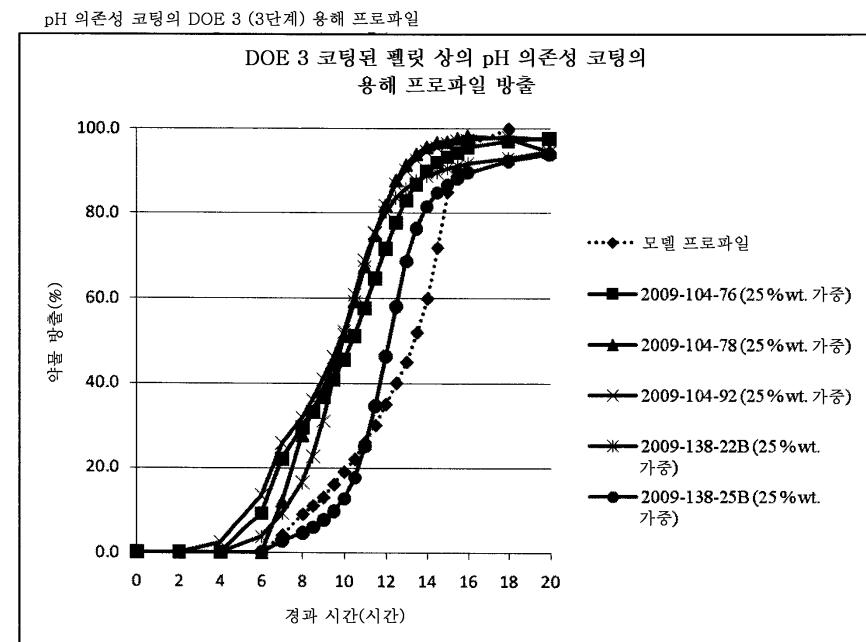


## 도면7

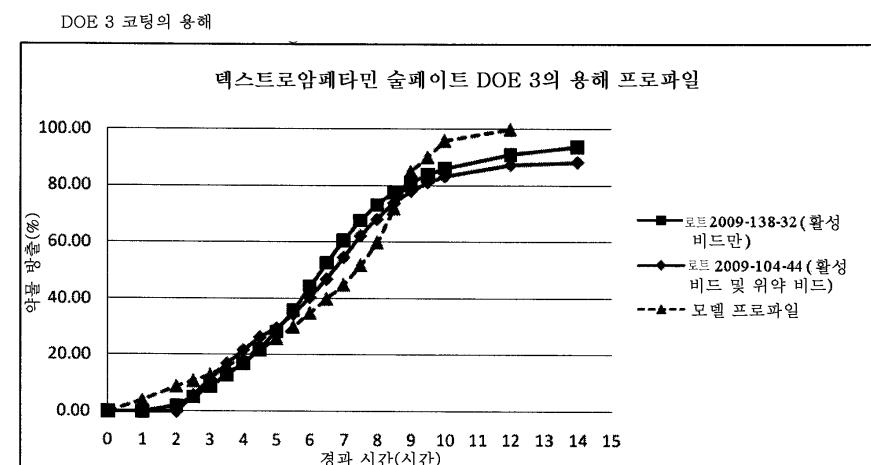
DOE 3의 안정성 용해 프로파일



## 도면8

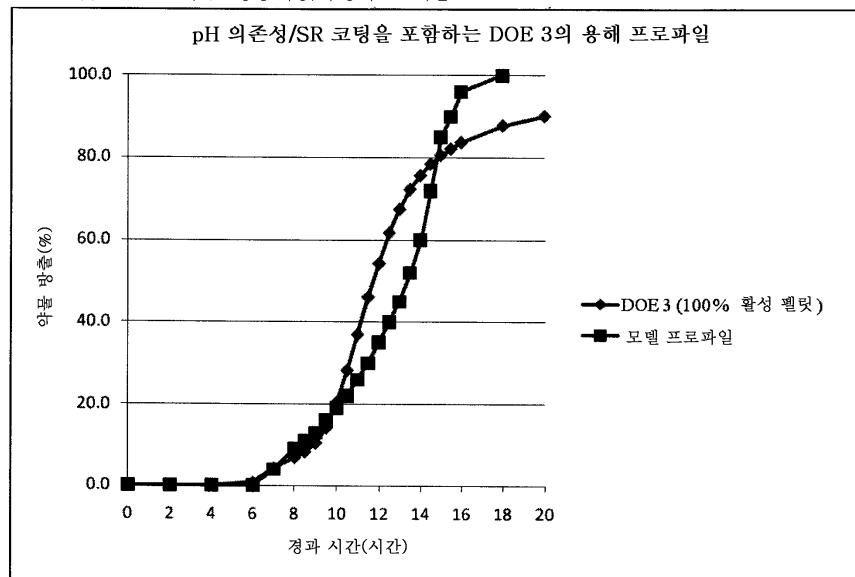


## 도면9



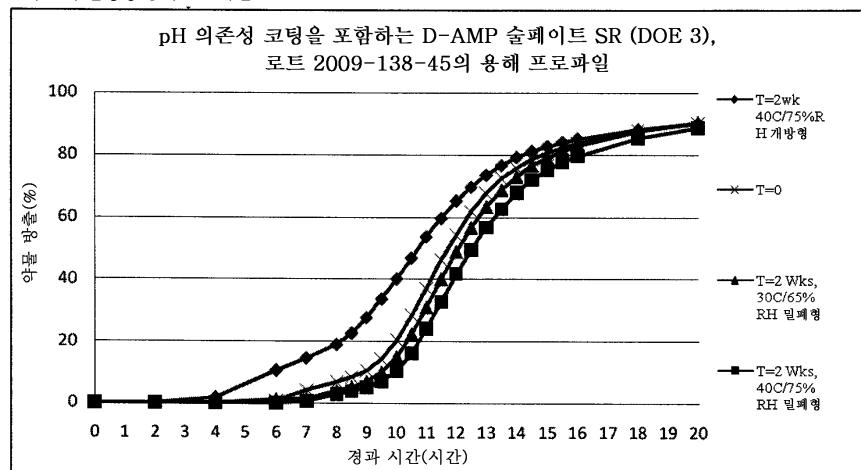
### 도면10

로트 2009-138-45 (30% 중량 가중)의 용해 프로파일



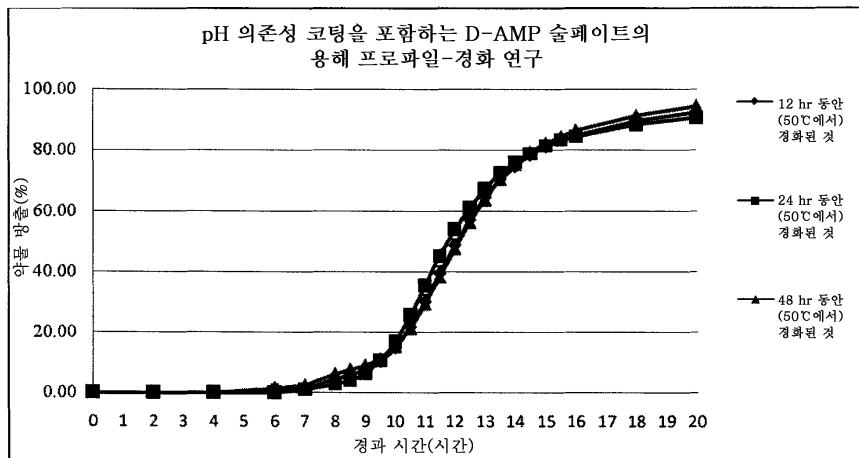
### 도면11

2주간의 안정성 용해 프로파일



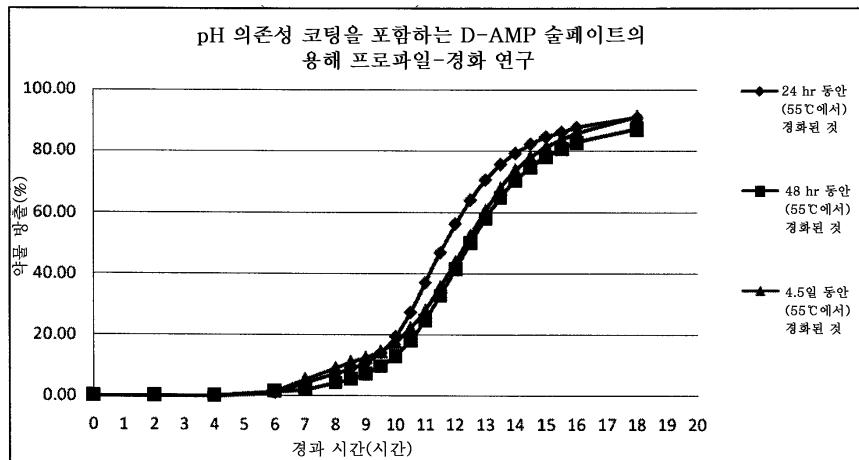
## 도면12

50°C에서 경화된 DOE 3 (로트 2009-138-45)의 용해 프로파일



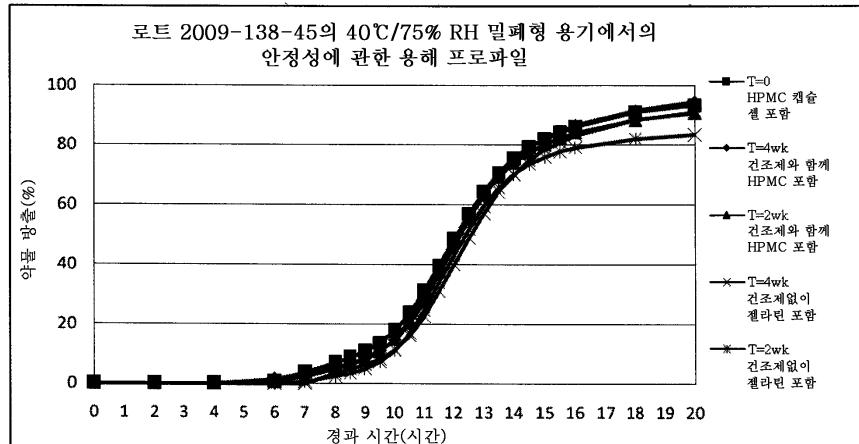
## 도면13

55°C에서 경화된 DOE 3 (로트 2009-138-45)의 용해 프로파일



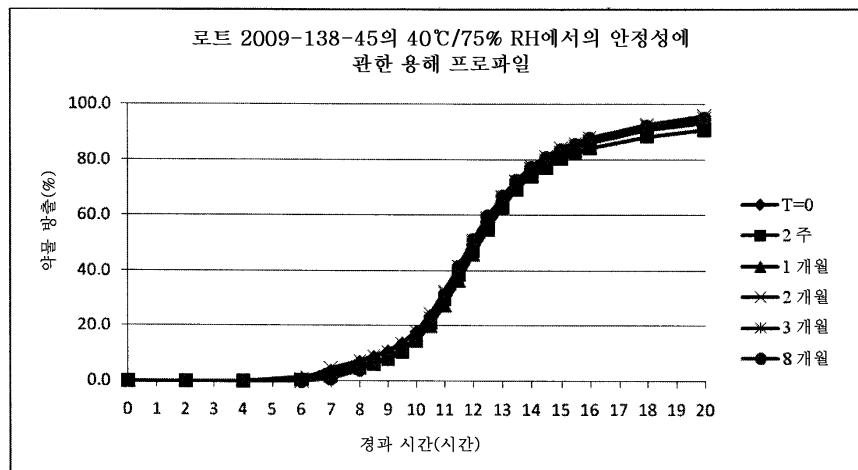
## 도면14

55°C에서 경화된 DOE 3 (로트 2009-138-45)의 안정성에 관한 용해 프로파일

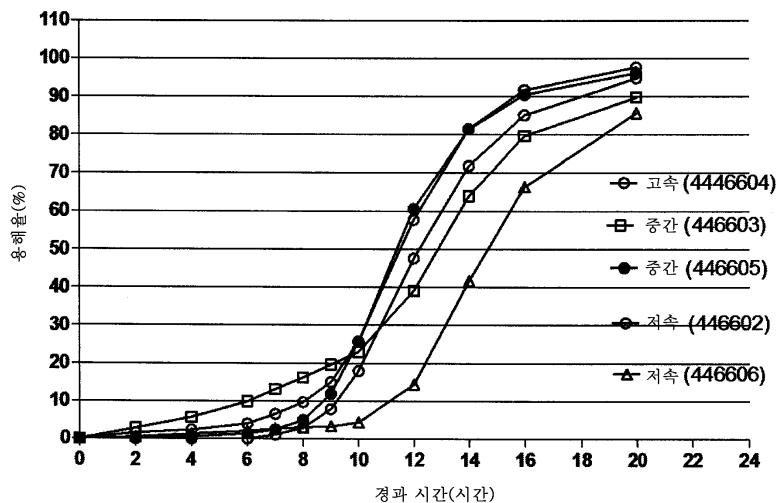


### 도면15

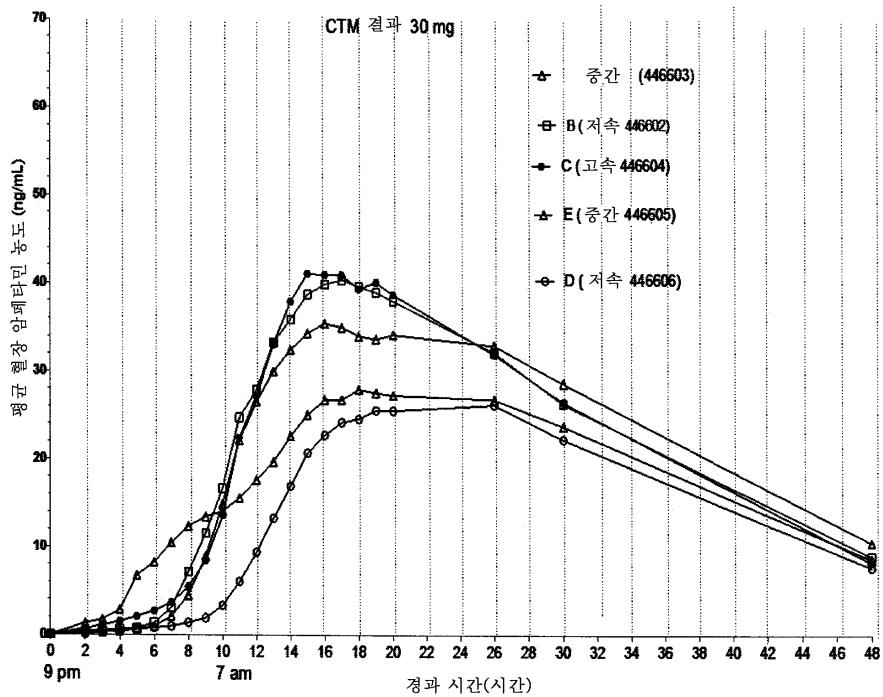
DOE 3 (로트 2009-138-45)의 8개월간의 안정성에 관한 용해 프로파일



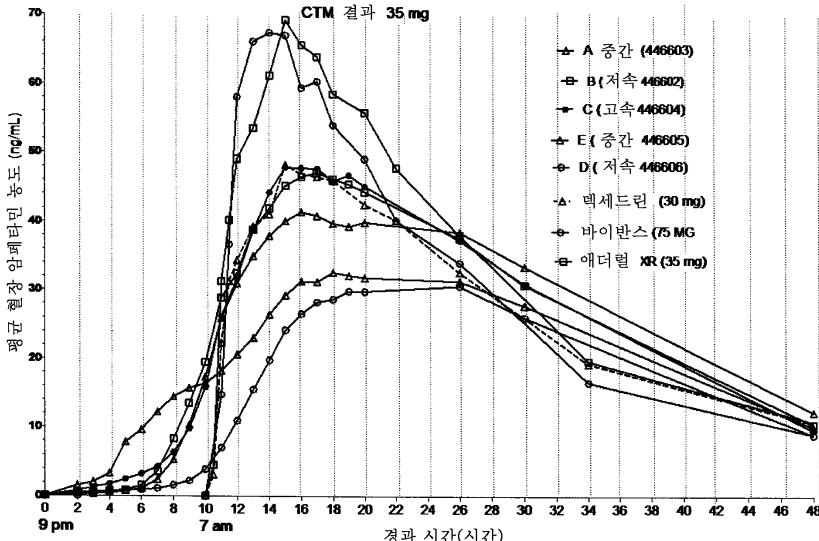
### 도면16



## 도면17



## 도면18



## 【심사관 직권보정사항】

## 【직권보정 1】

【보정항목】 발명(고안)의 설명

【보정세부항목】 발명의 명칭 (영문)

## 【변경전】

METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT DISORDER

## 【변경후】

A SOLID, ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT DISORDER

## 【직권보정 2】

【보정항목】 발명(고안)의 설명

【보정세부항목】 발명의 명칭

【변경전】

주의력 결핍 장애의 치료를 위한 방법 및 조성물

【변경후】

주의력 결핍 장애 치료용 고체 경구 제약 조성물