 <b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2011-0089184 <b>(43) 공개일자</b> 2011년08월04일
<p>(51) Int. Cl.  <i>A61K 9/22</i> (2006.01) <i>A61K 31/4015</i> (2006.01)  <i>A61K 31/40</i> (2006.01) <i>A61K 9/50</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7014019</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년11월17일          심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년06월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/065270</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/057869          국제공개일자 2010년05월27일</p> <p>(30) 우선권주장          08105817.4 2008년11월18일          유럽특허청(EPO)(EP)          09100311.1 2009년06월02일          유럽특허청(EPO)(EP)</p>	<p>(71) 출원인          유씨비 파마, 에스.에이.          벨기에 브뤼셀 알리 드 라 르쉴르쉴 60 (우:1070)</p> <p>(72) 발명자          파나라, 도미니코          벨기에 비-1070 브뤼셀 알레 드 라 르쉴르쉴 60          유씨비 파마, 에스.에이. (내)          엑크만, 프레데릭          벨기에 비-1070 브뤼셀 알레 드 라 르쉴르쉴 60          유씨비 파마, 에스.에이. (내)          버웨어, 모니크          벨기에 비-1070 브뤼셀 알레 드 라 르쉴르쉴 60          유씨비 파마, 에스.에이. (내)</p> <p>(74) 대리인          남상선</p>

전체 청구항 수 : 총 11 항

**(54) 2-옥소-1-피롤리딘 유도체를 포함하는 연장 방출 제형**

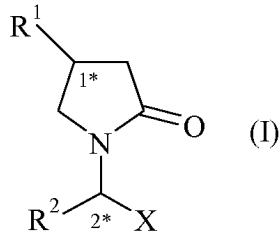
**(57) 요약**

본 발명은 활성 성분으로서 브리바라세탐(Brivaracetam) 또는 셀레트라세탐(Seletracetam)을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이며, 본 발명은 특히 내부 코어에 활성 성분을 함유하는 과립으로 제조된 연장 방출 제형에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 (I)의 2-옥소-1-피롤리딘 유도체를 활성 성분으로 함유하고, 방출 제어층으로 코팅된, 과립(granulate)을 포함하는 약제 조성물:



상기 식에서,

$R^1$ 은  $C_{1-10}$  알킬 또는  $C_{2-6}$  알케닐이고;

$R^2$ 는  $C_{1-10}$  알킬 또는  $C_{2-6}$  알케닐이고;

X는  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOR}^3$  또는  $-\text{CN}$ 이고;

$R^3$ 는  $C_{1-10}$  알킬이고;

$R^4$ 는 수소 또는  $C_{1-10}$  알킬이고;

$R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-10}$  알킬이다.

### 청구항 2

제 1항에 있어서,  $R^1$ 이 n-프로필 또는 2,2-디플루오로비닐이고,  $R^2$ 가 에틸이고, X가  $-\text{CONH}_2$ 인 약제 조성물.

### 청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 방출 제어층의 중량%가 약제 조성물의 중량을 기준으로 1.0 중량% 내지 60 중량%인 약제 조성물.

### 청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방출 제어층이 암모니오알킬 메타크릴레이트 에틸 아크릴레이트 공중합체로 구성되거나, 에틸아크릴레이트 메틸 메타크릴레이트 공중합체로 구성되거나, 에틸셀룰로오스로 구성되거나, 32% 내지 44%의 아세틸기의 수준을 갖는 셀룰로오스 아세테이트로 구성되거나, 이들의 혼합물로 구성되는 적어도 하나의 중합체를 함유하는 약제 조성물.

### 청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 방출 제어층이 75,000 내지 200,000 Da의 평균 분자량, 및 6% 내지 14%의 암모니오알킬 메타크릴레이트 모이어티(moiety)의 수준을 갖는 암모니오알킬 메타크릴레이트 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 또는 2:1의 두 단량체의 몰비, 및 500,000 내지 1,000,000의 평균 분자량을 갖는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체에서 선택되는 약제 조성물.

### 청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 방출 제어층이 적어도 하나의 부형제, 예를 들어, 공동-결합제(co-binder), 항점착제

(anti-sticking agent), 소포제(antifoam), 착향제, 색소, 가공 보조제(processing aid agent), 기타 가소제, 유화제 또는 안정화제를 함유하는 약제 조성물.

#### 청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립이 활성 성분 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 활성 코어인 약제 조성물.

#### 청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 활성 코어가 0.5 내지 1.0의 구형도(sphericity degree)를 갖고, 상기 활성 코어의 평균 입자 크기가 75 내지 1400  $\mu\text{m}$ 인 약제 조성물.

#### 청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과립이 중간층으로 코팅된 약제 조성물.

#### 청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방출 제어층으로 코팅된 상기 과립이 최종층(final layer)으로 추가로 코팅된 약제 조성물.

#### 청구항 11

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, 외부상(external phase)이 부가된 약제 조성물.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 2-옥소-1-피롤리딘 유도체의 경구용 약제 조성물, 이의 제조 방법 및 이의 치료 용도에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 국제 특허 출원 공개 번호 WO 01/62726호에는 2-옥소-1-피롤리딘 유도체 및 이의 제조 방법이 기재되어 있다. 여기에는 특히 브리바라세탐(Brivaracetam)의 국제 일반명으로 공지된 화합물 (2S)-2-[(4R)-2-옥소-4-프로필-피롤리딘-1-일]부탄아미드가 기재되어 있다.

[0003] 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2005/121082호에는 2-옥소-1-피롤리딘 유도체의 제조 방법, 특히, 셀레트라세탐(Seletacetam)의 국제 일반명으로 공지된 (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-디플루오로비닐)-2-옥소-피롤리딘-1-일]부탄아미드의 제조 방법이 기재되어 있다.

[0004] 따라서, 2-옥소-1-피롤리딘 유도체는 약학 산업에서 특히 유용하다.

[0005] 브리바라세탐은 간질의 치료에 효과적이다. 2차성 전신발작(secondary generalization)을 갖거나 갖지 않는 난치성 국소 발작(refractory partial onset seizure)을 가진 성인 환자의 보조 치료에서 브리바라세탐(하루당 5, 20 및 50 mg)의 효능 및 안전성이 임상 시험으로 평가되었다. 브리바라세탐은 또한 포진후 신경통을 가진 환자의 치료에 효과적이다.

[0006] 셀레트라세탐은 간질의 치료에 효과적이다. 일반적으로, 3개 이하의 동반 항-간질 약물을 투여받는 매우 난치성인 성인 환자에서 국소 발작의 보조 치료에서의 셀레트라세탐의 효능 및 안전성을 평가하는, 간질에서의 셀레트라세탐을 이용한 두 연구가 수행되었다.

[0007] 일부 환자에서의 투여를 위해 연장 방출 제형이 특히 요망될 것이다. 혈장(plasmatic)  $C_{\max}$  및  $C_{\min}$  사이의 차이를 감소시키고, 이후 부작용을 감소시키기 위해 유리하게는 연장 방출 제형이 사용될 수 있다. 또한, 연장 방출 제형은 투여 빈도가 감소될 수 있으므로 환자 순응도를 개선시킨다.

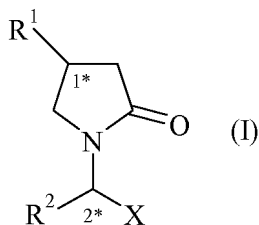
[0008] 활성 성분의 다양한 투여량에 대해 용이하게 적합될 수 있는 동일 제형이 또한 요망될 것이다.

[0009] 또한, 아동 및 일부 노인 환자에서의 투여를 위해 용이하게 섭취될 수 있는 제형이 특히 요망될 것이다.

- [0010] 하루에 1회 제공되는 연장 방출 제형이 특히 요망될 것이다.
- [0011] 국제 특허 출원 번호 WO 2006/088864호 및 미국 특허 출원 US 2007/298098호에는 제 1 집단의 레벤티라세탐 입자를 포함하는 제 1 성분 및 후속 집단의 변형된 방출 코팅으로 코팅된 레벤티라세탐 입자를 포함하는 제 2 성분을 포함하는, 박동 방식의 레벤티라세탐, (S)-(-)-알파-에틸-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 전달하는 방출 제어 조성물이 기재되어 있다.
- [0012] 놀랍게도, 지속 방출 특성이 충분히 작은 입자의 펠렛으로부터 수득될 수 있고, 방출의 정확한 제어가 방출 제어 코팅의 사용으로 인해 수득될 수 있음이 이제 밝혀졌다.
- [0013] 본 발명의 목적 중 하나는 약제 활성 물질의 방출을 제어하여 소수의 일일 용량, 이상적으로는 1회의 일일 용량으로 투여될 수 있어, 환자에게 투여되는 경우 16시간 이상 동안 치료 효과를 제공하는, 경구 투여될 수 있는 약제 조성물이다.
- [0014] 브리바라세탐 및 셀레트라세탐이 BCS I으로 분류되는 것을 고려할 때, 연장된 치료 혈장 약물 수준을 달성하기 위해서는, 완충 수성 매질에서 발생하는 시험관내 용해(USP <711> 장치 n° 2)가 용해 1시간 후에 40% 이하, 용해 4시간 후에 25% 내지 80%, 및 용해 16시간 후에 80% 이상의 약물 방출을 나타내야 한다. 용해 1시간 후에 35% 이하, 용해 4시간 후에 35% 내지 75%, 및 용해 16시간 후에 80% 이상의 프로파일이 바람직하다. 용해 1시간 후에 30% 이하, 용해 4시간 후에 45% 내지 70%, 및 용해 16시간 후에 80% 이상의 프로파일이 더욱 바람직하다.
- [0015] 그러나, 브리바라세탐 및 셀레트라세탐은 매우 높은 수 용해도(용해도가 500 mg/ml를 초과함)를 가짐에 따라, 상기 모든 비-모놀리식(non-monolithic) 형태가 사용되는 경우에 전체 표면적이 결과적으로 극적으로 증가함에 따라 방출을 요망되는 정도로 늦추는지 명백하지 않다. 브리바라세탐 및 셀레트라세탐은 목표 혈장 농도를 유지하기 위해 높은 용량을 필요로 하지 않는다.

### 발명의 내용

- [0016] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 2-옥소-1-피롤리딘 유도체를 활성 성분으로 함유하고, 방출 제어층으로 코팅된 과립(granulate)을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다:



- [0017]
- [0018] 상기 식에서,
- [0019] R¹은 C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 C<sub>2-6</sub> 알케닐이고;
- [0020] R²는 C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 C<sub>2-6</sub> 알케닐이고;
- [0021] X는 -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -COOH, -COOR<sup>3</sup> 또는 -CN이고;
- [0022] R³는 C<sub>1-10</sub> 알킬이고;
- [0023] R⁴는 수소 또는 C<sub>1-10</sub> 알킬이고;
- [0024] R⁵는 수소 또는 C<sub>1-10</sub> 알킬이다.
- [0025] 본원에서 사용되는 용어 "활성 성분"은 치료 효과를 갖는 물질 또는 약물로 정의된다. 이는 또한 치료 효과를 갖는 물질의 혼합물일 수 있다.

- [0026] 본 발명의 약제 조성물에 존재하는 활성 성분의 양은 조성물이 투여되는 환자 및 치료되는 질병에 따라 다양할 수 있다.
- [0027] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 선형(비분지), 분지형 또는 고리형 모이어티(moiety)를 갖는 포화된 1가 탄화수소 라디칼 또는 이들의 조합물인 기이다. 바람직한 알킬은 1 내지 10개의 탄소를 포함한다. 더욱 바람직한 알킬은 1 내지 4개의 탄소를 갖는다. 임의로, 알킬기는 할로젠, 히드록시, 알콕시, 에스테르, 아실, 시아노, 아실옥시, 산, 아마이드 또는 아미노기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직한 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로에틸이다.
- [0028] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중결합을 갖는 비치환되거나 치환된 분지형, 비분지형 또는 고리형 탄화수소 라디칼 또는 이들의 조합물이다. 바람직한 알케닐은 2 내지 6개의 탄소를 포함한다. 더욱 바람직한 알케닐은 2 내지 4개의 탄소를 포함한다. "알케닐" 모이어티는 할로젠, 히드록시, 알콕시, 에스테르, 아실, 시아노, 아실옥시, 카르복실산, 아마이드 또는 아미노기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0029] 본원에서 사용되는 용어 "할로젠"은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원소이다.
- [0030] 본원에서 사용되는 용어 "히드록시"는 화학식 -OH의 기이다.
- [0031] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는  $R^a$ 가 상기 정의된 바와 같은  $C_{1-4}$  알킬인 화학식  $-OR^a$ 의 기이다.
- [0032] 본원에서 사용되는 용어 "아실"은  $R^b$ 가 상기 정의된 바와 같은  $C_{1-4}$  알킬인 화학식  $RCO^b$ 의 기이다.
- [0033] 본원에서 사용되는 용어 "에스테르"는  $R^c$ 가 상기 정의된 바와 같은  $C_{1-4}$  알킬인 화학식  $-COOR^c$ 의 기이다.
- [0034] 본원에서 사용되는 용어 "시아노"는 화학식  $-CN$ 의 기이다.
- [0035] 본원에서 사용되는 용어 "아실옥시"는  $R^d$ 가 상기 정의된 바와 같은  $C_{1-4}$  알킬 또는 아릴 기인 화학식  $-OCOR^d$ 의 기이다.
- [0036] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 하나의 수소의 제거에 의해 방향족 탄화수소로부터 유도되는 유기 라디칼, 예를 들어, 페닐이다.
- [0037] 본원에서 사용되는 용어 "카르복실산"은 화학식  $-COOH$ 의 기이다.
- [0038] 본원에서 사용되는 용어 "아미노기"는  $R^e$  및  $R^f$ 가 본 명세서에서 상기 정의된 바와 같은 화학식  $-NH_2$ ,  $NHR^e$  또는  $NR^fR^e$ 의 기이다.
- [0039] 본원에서 사용되는 용어 "아미드"는  $R^g$  및  $R^h$ 가 본 명세서에서 상기 정의된 바와 같은 화학식  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-NHR^g$ , 또는  $-CO-NR^gR^h$ 의 기이다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "술포네이트기"는  $R^i$ 가 본 명세서에서 상기 정의된 바와 같은 알킬 또는 아릴인 화학식  $-O-SO_2-R^i$ 의 기이다. 바람직한 술포네이트기는 메탄술포네이트, *p*-톨루엔술포네이트기 또는 트리플루오로메탄술포네이트이다.
- [0041] 화학식 (I)의 화합물은 이의 구조에서 (1<sup>\*</sup>) 및 (2<sup>\*</sup>)로 표시되는 적어도 2개의 입체 중심을 갖는다. 이러한 입체 중심은 R 또는 S 형태로 존재할 수 있고, 상기 R 및 S 표기법은 문헌[Pure. Appl. Chem., 45 (1976) 11-30]에 기재된 규칙에 따라 사용된다.
- [0042] 한 구체예에서, 본 발명의 제 1 양태에 따르면,  $R^1$ 은  $C_{1-4}$  알킬 또는  $C_{2-4}$  알케닐이다. 본 발명의 제 1 양태에 따른 한 추가 구체예에서,  $R^1$ 은 n-프로필 또는 2,2-디플루오로비닐이다.
- [0043] 본 발명의 제 1 양태에 따른 한 구체예에서,  $R^2$ 는  $C_{1-4}$  알킬이다. 본 발명의 제 1 양태에 따른 또 다른 구체예

에서,  $R^2$ 는 에틸이다.

[0044] 본 발명의 제 1 양태에 따른 한 구체예에서, X는  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{COOH}$  또는  $-\text{COOR}^3$ 이고, 여기서  $R^3$ 는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 본 발명의 제 1 양태에 따른 또 다른 구체예에서, X는  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 이다.

[0045] 본 발명의 제 1 양태에 따른 한 구체예에서, X는  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  또는  $-\text{COOR}^3$ 이고, 여기서  $R^3$ 는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 본 발명의 제 1 양태에 따른 또 다른 구체예에서, X는  $\text{COOR}^3$ 이고, 여기서  $R^3$ 는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다.

[0046] 본 발명의 제 1 양태에 따른 한 구체예에서, X는  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  또는  $-\text{COOR}^3$ 이고, 여기서  $R^3$ 는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 본 발명의 제 1 양태에 따른 또 다른 구체예에서, X는  $\text{COOR}^3$ 이고, 여기서  $R^3$ 는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다.

[0047] 한 특정 구체예에서,  $R^3$ 는 메틸이다.

[0048] 본 발명의 제 1 양태에 따른 한 구체예에서,  $R^4$ 는 수소 또는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 본 발명의 제 1 양태에 따른 또 다른 구체예에서,  $R^4$ 는 수소이다.

[0049] 본 발명의 제 1 양태에 따른 한 구체예에서,  $R^5$ 는 수소 또는  $\text{C}_{1-4}$  알킬이다. 본 발명의 제 1 양태에 따른 또 다른 구체예에서,  $R^5$ 는 수소이다.

[0050] 바람직하게는,  $R^1$ 은 n-프로필 또는 2,2-디플루오로비닐이고,  $R^2$ 는 에틸이고, X는  $-\text{CONH}_2$ 이다.

[0051] 브리바라세탐 및 셀레트라세탐으로 최적의 결과가 획득되었다.

[0052] 따라서, 본 발명은 활성 성분을 함유하고, 방출 제어층으로 코팅된 과립을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다. 보통, 방출 제어층의 중량%는 약제 조성물의 중량을 기준으로 1.0 중량% 내지 60 중량%이다. 바람직하게는, 방출 제어층의 중량%는 2.0 중량% 내지 50 중량%이다. 더욱 바람직하게는, 방출 제어층의 중량%는 약제 조성물의 중량을 기준으로 5.0 중량% 내지 40 중량%이다.

[0053] 본 발명에 따르면, 방출 제어층은 적어도 방출 제어 중합체를 포함한다. 방출 제어 중합체는 수성 환경에서 가용성/투과성 특성으로 인해 활성 성분의 방출 속도를 조절할 수 있는 중합체를 의미한다.

[0054] 일반적으로, 방출 제어 중합체는 암모니오알킬 메타크릴레이트 에틸 아크릴레이트 공중합체로 구성되거나, 에틸 아크릴레이트 메틸 메타크릴레이트 공중합체로 구성되거나, 에틸셀룰로오스로 구성되거나, 32% 내지 44%의 아세틸기 수준을 갖는 셀룰로오스 아세테이트로 구성되거나, 이들의 혼합물로 구성된다. 바람직하게는, 방출 제어 중합체는 75,000 내지 200,000 Da의 평균 분자량, 및 6% 내지 14%의 암모니오알킬 메타크릴레이트 모이어티(moiety)의 수준을 갖는 암모니오알킬 메타크릴레이트 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 또는 2:1의 두 단량체의 몰비, 및 500,000 내지 1,000,000의 평균 분자량을 갖는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체에서 선택된다. 에보닉 인더스트리즈 아게(Evonik Industries AG)사에서 시판되고, 유드라지트® RS(Eudragit® RS) 또는 유드라지트® RL의 제품명으로 시판되는 암모니오알킬 메타크릴레이트 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체, 및 30% 수성 현탁액으로서 에보닉 인더스트리즈 아게사에서 시판되고, 유드라지트® NE 30 D의 제품명으로 시판되는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체로 최적의 결과가 획득되었다.

[0055] 보통, 방출 제어층은 적어도 하나의 부형제, 예를 들어, 공동-결합제(co-binder), 항점착제(anti-sticking agent), 소포제(antifoam), 착향제, 색소, 가공 보조제(processing aid agent), 기타 가소제, 유화제 또는 안정화제를 함유한다.

[0056] 일반적으로, 방출 제어층은 공동-결합제를 포함한다. 일반적으로, 공동-결합제는 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐 알코올 또는 폴리비닐피롤리돈 또는 이들의 혼합물에서 선택된다. 바람직하게는, 공동-결합제는 셀룰로오스 유도체이다. 더욱 바람직하게는, 이는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)이다. 공동-결합제로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스 USP 28 지정 타입 2910으로 최적의 결과가 획득되었다.



- [0057] 일반적으로, 방출 제어층은 항점착제를 포함한다. 일반적으로, 항점착제는 활석, 콜로이드성 이산화규소, 마그네슘 트리실리케이트, 전분, 삼인산칼슘(tribasic calcium phosphate), 또는 이의 혼합물에서 선택된다. 바람직하게는, 이는 활석이다.
- [0058] 보통, 본 발명에 따른 약제 조성물은 방출 제어층의 총 건조 질량을 기준으로 30 내지 100 중량%의 방출 제어 중합체를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 방출 제어층의 총 건조 질량을 기준으로 40 내지 90 중량%의 방출 제어 중합체, 더욱 바람직하게는 60 내지 75 중량%의 방출 제어 중합체를 포함한다.
- [0059] 보통, 본 발명에 따른 약제 조성물은 방출 제어층의 총 건조 질량을 기준으로 0 내지 15 중량%의 공동-결합제를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 방출 제어층의 총 건조 질량을 기준으로 1 내지 10 중량%의 공동-결합제, 더욱 바람직하게는 3 내지 5 중량%의 공동-결합제를 포함한다.
- [0060] 보통, 본 발명에 따른 약제 조성물은 방출 제어층의 총 건조 질량을 기준으로 0 내지 50 중량%의 항점착제를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 방출 제어층의 총 건조 질량을 기준으로 10 내지 45 중량%의 항점착제, 더욱 바람직하게는 25 내지 35 중량%의 항점착제를 포함한다.
- [0061] 본 발명에 따르면, 과립은 활성 성분 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 활성 코어이다.
- [0062] 일반적으로, 활성 코어는 0.5 내지 1.0, 바람직하게는 0.6 내지 1.0의 구형도(sphericity degree)를 갖는다. 일반적으로, 활성 코어의 평균 입자 크기는 75 내지 1400  $\mu\text{m}$ 이다. 바람직하게는, 활성 코어의 평균 입자 크기는 400 내지 1100  $\mu\text{m}$ 이다. 더욱 바람직하게는, 활성 코어의 평균 입자 크기는 500 내지 1000  $\mu\text{m}$ 이다.
- [0063] 보통, 활성 코어는 부형제로서 하나 또는 여러개의 결합제를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "결합제"는 과립의 점착을 증가시키는데 사용되거나, 과립화 과정 동안 가공 보조제로 작용하는데 사용되는 작용제로 정의된다. 결합제는 단일 화합물의 형태 또는 화합물의 혼합물 형태로 약제 조성물에 존재할 수 있다. 결합제의 예는 전분, 호화(pregelatinized) 전분, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 당류 모이어티, 예를 들어, 수소처리된 팔라티노오스, 수소처리된 말토오스, 폴리텍스트로오스, 또는 수크로오스, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐옥소아졸리돈, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트이나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 결합제는 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 미정질 셀룰로오스이다.
- [0064] 보통, 활성 코어는 부형제로서 하나 또는 여러개의 희석제를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "희석제"는 요망되는 부피 또는 중량을 달성하기 위해 충전제로 사용되는 작용제로 정의된다. 희석제는 단일 화합물의 형태 또는 화합물의 혼합물 형태로 약제 조성물에 존재할 수 있다. 희석제는 또한 결합제 또는 방출 속도 조절제의 역할을 할 수 있다. 희석제의 예는 락토오스, 전분, 호화 전분, 미정질 셀룰로오스, 규화 미정질 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 텍스트로오스, 만니톨, 인산나트륨, 인산칼슘, 인산칼슘, 프록토오스, 말토오스, 소르비톨, 또는 수크로오스이나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 희석제는 미정질 셀룰로오스, 락토오스 및 전분이다.
- [0065] 임의로, 활성 코어는 보존제를 포함한다. 보존제의 예는 디소듐 에데테이트, 소듐 메타비술파이트, 아스코르브산, 시트르산 또는 이들의 혼합물이나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0066] 임의로, 활성 코어는 방출 조절제로서 유기 또는 무기 염을 포함한다. 방출 조절제는 방출 제어 중합체 특성에 대한 특정 작용으로 인해 활성 성분의 방출 속도를 조절할 수 있는 성분을 의미한다. 염의 예는 아세테이트, 시트레이트, 숙시네이트 또는 클로라이드의 염이나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0067] 임의로, 활성 코어는 항점착제를 포함한다. 항점착제의 예는 활석, 콜로이드성 이산화규소, 마그네슘 트리실리케이트, 전분, 삼인산칼슘, 또는 이의 혼합물이나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0068] 보통, 본 발명에 따른 약제 조성물은 활성 코어의 건조 질량의 총 중량을 기준으로 0 내지 98 중량%의 결합제를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 활성 코어의 건조 질량을 기준으로 0.5 내지 80 중량%의 결합제를 포함한다.
- [0069] 보통, 본 발명에 따른 약제 조성물은 활성 코어의 건조 질량을 기준으로 0 내지 98 중량%의 희석제를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 활성 코어의 건조 질량을 기준으로 0.5 내지 80 중량%의 희석제, 더욱 바람직하게는 1 내지 60 중량%의 희석제를 포함한다.
- [0070] 임의로, 본 발명에 따른 약제 조성물은 활성 코어의 건조 질량을 기준으로 0 내지 40 중량%의 항점착제를 포함

한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 활성 코어의 건조 질량을 기준으로 5 내지 30 중량%의 항점착제, 더욱 바람직하게는 10 내지 20 중량%의 항점착제를 포함한다.

- [0071] 임의로, 본 발명에 따른 약제 조성물은 활성 코어의 건조 질량을 기준으로 0 내지 5 중량%의 보존제를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 활성 코어의 건조 질량을 기준으로 0 내지 3 중량%의 보존제, 더욱 바람직하게는 0 내지 2 중량%의 보존제를 포함한다.
- [0072] 임의로, 본 발명에 따른 약제 조성물은 활성 코어의 건조 질량을 기준으로 0 내지 80 중량%의 방출 조절제를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 활성 코어의 건조 질량을 기준으로 0 내지 60 중량%의 방출 조절제, 더욱 바람직하게는 0 내지 40 중량%의 방출 조절제를 포함한다.
- [0073] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 방출 제어층으로의 활성 성분의 임의의 확산을 방지하거나, 외부 화학물질의 침범에 대해 활성 성분을 보다 낮게 보호하기 위해 방출 제어층 전에 중간층이 첨가된다. 파립이 중간층으로 코팅된다. 일반적으로, 중간층은 결합제, 항점착제, 색소 및/또는 가공 보조제, 예를 들어, 가소제를 포함한다.
- [0074] 보통, 중간층의 중량%는 코어 및 제 1 층의 총 중량을 기준으로 1.0 중량% 내지 30 중량%이다.
- [0075] 바람직하게는, 중간층의 중량%는 코어 및 제 1 층의 총 중량을 기준으로 2.5 중량% 내지 20 중량%이다. 더욱 바람직하게는, 중간층의 중량%는 코어 및 제 1 층의 총 중량을 기준으로 5 중량% 내지 15 중량%이다.
- [0076] 보통, 중간 코팅층은 결합제를 포함한다. 일반적으로, 결합제는 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 또는 이들의 혼합물에서 선택된다. 바람직하게는, 결합제는 셀룰로오스 유도체이다. 더욱 바람직하게는, 이는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)이다. 히드록시프로필메틸셀룰로오스 USP 28 지정 타입 2910으로 최적의 결과가 수득되었다.
- [0077] 보통, 중간층은 항점착제를 포함한다. 일반적으로, 항점착제는 활석, 콜로이드성 이산화규소, 마그네슘 트리실리케이트, 전분, 삼인산칼슘, 또는 이들의 혼합물에서 선택된다. 바람직하게는, 이는 활석이다.
- [0078] 임의로, 중간층은 가소제를 포함한다. 일반적으로, 가소제는 글리세롤, 지방산, 프탈레이트, 저분자량 폴리에틸렌 글리콜, 시트레이트 또는 이들의 혼합물에서 선택된다. 바람직하게는, 이는 폴리에틸렌 글리콜이다.
- [0079] 저분자량 폴리에틸렌 글리콜은 12,000 Da 보다 적은 분자량을 갖는 중합체를 의미한다.
- [0080] 보통, 본 발명에 따른 약제 조성물은 중간층의 건조 질량을 기준으로 30 내지 95 중량%의 결합제를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 중간층의 건조 질량을 기준으로 40 내지 90 중량%의 결합제, 더욱 바람직하게는 60 내지 80 중량%의 결합제를 포함한다.
- [0081] 보통, 본 발명에 따른 약제 조성물은 중간층의 건조 질량을 기준으로 0 내지 40 중량%의 항점착제를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 중간층의 건조 질량을 기준으로 5 내지 35 중량%의 항점착제, 더욱 바람직하게는 15 내지 25 중량%의 항점착제를 포함한다.
- [0082] 보통, 본 발명에 따른 약제 조성물은 중간층의 건조 질량을 기준으로 0 내지 30 중량%의 가소제를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 중간층의 건조 질량을 기준으로 2 내지 25 중량%의 가소제, 더욱 바람직하게는 5 내지 15 중량%의 가소제를 포함한다.
- [0083] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 방출 제어층 후에 최종층이 첨가된다. 방출 제어층으로 코팅된 파립이 최종층으로 추가로 코팅된다. 최종층은 결합제, 항점착제, 색소 및/또는 가공 보조제를 포함한다.
- [0084] 보통, 최종층의 중량%는 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 1.0 중량% 내지 30 중량%이다. 바람직하게는, 최종층의 중량%는 2.5 중량% 내지 20 중량%이다. 더욱 바람직하게는, 최종층의 중량%는 약제 조성물의 총 중량의 5 중량% 내지 15 중량%이다.
- [0085] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 코팅된 펠렛에 외부상이 부가된다. 외부 상 성분으로서 여러 약학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어, 색소, 보존제 또는 가공 보조제가 조성물에 첨가될 수 있다.
- [0086] 가공 보조제의 예는 활석, 전분, 스테아르산 및 무수 콜로이드 실리카이다. 본 발명에 따른 바람직한 가공 보조제는 무수 콜로이드 실리카, 예를 들어, AEROSIL 200®이다.
- [0087] 보통, 본 발명에 따른 약제 조성물은 0.0 내지 3.0 중량%의 가공 보조제를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.0 내지 2.0 중량%의 가공 보조제, 더욱 바람직하게는 0.25



내지 1.0 중량%의 가공 보조제를 포함한다.

[0088] 본 발명에 따르면, 임의로 조성물은 또한 감미제, 착향제, 감칠맛(palatability) 작용제를 함유한다.

[0089] 본 발명의 한 구체예에서, 약제 조성물은,

[0090] - 75  $\mu\text{m}$  내지 1400  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 갖는 브리바라세탐 또는 셀레트라세탐을 함유하는 활성 코어;

[0091] - 방출 제어층의 총 중량을 기준으로 30 내지 100 중량%의 방출 제어 공중합체, 1 내지 15 중량%의 결합제, 0 내지 50 중량%의 항점착제를 함유하고, 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 1.0 내지 60 중량%로 존재하는 방출 제어층; 및

[0092] - 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 0.0 내지 3.0 중량% 수준의 가공 보조제를 함유하는 외부상을 포함한다.

[0093] 특히, 본 발명은,

[0094] - 400  $\mu\text{m}$  내지 1100  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 갖는 브리바라세탐 또는 셀레트라세탐을 함유하는 활성 코어;

[0095] - 방출 제어층의 총 중량을 기준으로 40 내지 90 중량%의 방출 제어 공중합체, 1 내지 10 중량%의 결합제, 10 내지 45 중량%의 항점착제를 함유하고, 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 2.0 내지 50 중량%로 존재하는 방출 제어층; 및

[0096] - 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 0.0 내지 2.0 중량% 수준의 가공 보조제를 함유하는 외부상을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

[0097] 더욱 특히, 본 발명은,

[0098] - 500  $\mu\text{m}$  내지 1000  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 갖는 브리바라세탐 또는 셀레트라세탐을 함유하는 활성 코어;

[0099] - 방출 제어층의 총 중량을 기준으로 60 내지 75 중량%의 방출 제어 공중합체, 3 내지 5 중량%의 결합제, 25 내지 35 중량%의 항점착제를 함유하고, 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 5.0 내지 40 중량%로 존재하는 방출 제어층; 및

[0100] - 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 0.25 내지 1.0 중량% 수준의 가공 보조제를 함유하는 외부상을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

[0101] 한 특정 구체예에서, 본 발명은,

[0102] - 75  $\mu\text{m}$  내지 1400  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 갖는 브리바라세탐 또는 셀레트라세탐을 함유하는 활성 코어;

[0103] - 방출 제어층의 총 중량을 기준으로 30 내지 100 중량%의 에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체, 1 내지 15 중량%의 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 0 내지 50 중량%의 활석을 함유하고, 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 1.0 내지 60 중량%로 존재하는 방출 제어층; 및

[0104] - 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 0.0 내지 3.0 중량% 수준의 콜로이드성 무수 실리카를 함유하는 외부상을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

[0105] 또 다른 특정 구체예에서, 본 발명은,

[0106] - 400  $\mu\text{m}$  내지 1100  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 갖는 브리바라세탐 또는 셀레트라세탐을 함유하는 활성 코어;

[0107] - 방출 제어층의 총 중량을 기준으로 40 내지 90 중량%의 에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체, 1 내지 10 중량%의 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 및 10 내지 45 중량%의 활석을 함유하고, 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 2.0 내지 50 중량%로 존재하는 방출 제어층; 및

[0108] - 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 0.0 내지 2.0 중량% 수준의 콜로이드성 무수 실리카를 함유하는 외부상을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

[0109] 더욱 특히, 본 발명은,

[0110] - 500  $\mu\text{m}$  내지 1000  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 갖는 브리바라세탐 또는 셀레트라세탐을 함유하는 활성 코어;

[0111] - 방출 제어층의 총 중량을 기준으로 60 내지 75 중량%의 에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체, 3 내지 5 중량%의 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 25 내지 35 중량%의 활석을 함유하고, 약제 조성물의 총 중량을

기준으로 5.0 내지 40 중량%로 존재하는 방출 제어층; 및

- [0112] - 약제 조성물의 총 중량을 기준으로 0.25 내지 1.0 중량% 수준의 콜로이드성 무수 실리카를 함유하는 외부상을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0113] 본 발명의 약제 조성물은 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 따른 임의의 공정, 예를 들어, 압축, 사출, 습식 또는 건식 과립화, 분말의 결합, 분무 공정 수단, 회전 과립화 또는 유체화 베드(fluidized bed) 과립화에 의해 제조될 수 있다.
- [0114] 임의로, 방출 제어층은 1시간 내지 5일의 기간 동안 20℃ 내지 75℃의 온도에서 경화되는 것을 필요로 할 수 있다. 바람직하게는, 방출 제어층은 2시간 내지 3일의 기간 동안 30℃ 내지 70℃의 온도에서 경화되는 것을 필요로 할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 방출 제어층은 8시간 내지 1일의 기간 동안 40℃ 내지 65℃의 온도에서 경화되는 것을 필요로 할 수 있다.
- [0115] 한 추가의 특정 구체예에서, 본 발명은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.20 내지 70 중량%의 브리바라세탐을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0116] 보통, 이러한 추가 특정 구체예에서, 본 발명은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.40 내지 60 중량%의 브리바라세탐을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0117] 특히, 이러한 추가 특정 구체예에서, 본 발명은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.60 내지 50 중량%의 브리바라세탐을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0118] 본 발명에 따른 약제 조성물은 바람직하게는 경구 투여된다.
- [0119] 본 발명에 따른 약제 조성물은 바람직하게는 캡슐, 사세(sachet) 또는 정제의 형태로 투여된다.
- [0120] 임의로, 본 발명에 따른 약제 조성물은 외부 회석제 또는 가공 보조제, 예를 들어(비제한적으로), 전분, 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 활석을 함유할 수 있다.
- [0121] 임의로, 본 발명에 따른 약제 조성물은 감미제, 예를 들어, 수크로오스 또는 사카린, 착색제 또는 착향제를 함유할 수 있다.
- [0122] 임의로, 본 발명에 따른 약제 조성물은 맛-차폐(taste-masking) 작용제를 포함할 수 있다.
- [0123] 또 다른 추가 특정 구체예에서, 본 발명은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.20 내지 70 중량%의 셀레트라세탐을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0124] 보통, 이러한 추가 특정 구체예에서, 본 발명은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.40 내지 60 중량%의 셀레트라세탐을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0125] 특히, 이러한 추가 특정 구체예에서, 본 발명은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.60 내지 50 중량%의 셀레트라세탐을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0126] 본 발명에 따른 약제 조성물은 바람직하게는 경구 투여된다.
- [0127] 본 발명에 따른 약제 조성물은 바람직하게는 캡슐, 사세 또는 정제의 형태로 투여된다.
- [0128] 임의로, 본 발명에 따른 약제 조성물은 회석제 또는 가공 보조제, 예를 들어(비제한적으로), 전분, 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 활석을 함유한다.
- [0129] 임의로, 본 발명에 따른 약제 조성물은 감미제, 예를 들어, 수크로오스 또는 사카린, 착색제 또는 착향제를 함유한다.
- [0130] 임의로, 본 발명에 따른 약제 조성물은 맛-차폐 작용제를 포함한다.
- [0131] 본 발명은 또한 질병의 치료를 위한 약제 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0132] 또 다른 양태에서, 본 발명은 질병의 치료 또는 예방에 유용한 활성 성분을 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0133] 용어 "질병"은, 본원에서는 간질발생(epileptogenesis), 발작 장애, 경련, 파킨슨병, 도파민 대체 요법에 의해 유발된 운동이상증, 신경이완제 약물의 투여에 의해 유발된 지연운동이상증, 헌팅턴 무도병, 및 다른 신경학적 장애, 예를 들어, 양극성 장애, 조증, 우울증, 불안, 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD), 편두통, 삼차신경통 및

다른 신경통, 만성 동통, 신경병변성 동통, 대뇌허혈, 심장부정맥, 근긴장증, 코카인 남용, 뇌졸중, 간대성근경련증, 진전, 본태성 진전, 단순 틱(simple tic) 또는 복합 틱(complex tic), 뚜렛증후군, 하지불안증후군 및 다른 운동성 장애, 신생아 두개내 출혈, 근위축측삭경화증, 강직 및 퇴행병으로 구성된 군으로부터 선택된 질병으로 이해한다.

[0134] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 치료적 치료 및 예방적 치료를 포함한다.

[0135] "치료적"은 장애 또는 질환의 현재 징후적 에피소드의 치료에서의 효능을 의미한다.

[0136] "예방적"은 장애 또는 질환의 발생 또는 재발의 예방을 의미한다.

[0137] 본 발명은 또한 약제 조성물을 이용하는 인간 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

[0138] 본 발명은 또한 상기 질병의 치료를 위한 약제로 사용하기 위한 약제 조성물에 관한 것이다.

[0139] 본 발명은 또한 상기 질병의 치료적 적용을 위한 약제의 제조를 위한 약제 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0140] 바람직하게는, 상기 질병은 본질적으로 간질, 파킨슨병, 운동이상증, 편두통, 진전, 본태성 진전, 양극성 장애, 만성 동통, 신경병변성 동통으로 구성된 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 상기 질병은 간질이다.

[0141] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 약제 조성물이 사용됨을 특징으로 하는, 상기 질병에서 치료적 적용을 위한 약제의 제조 방법에 관한 것이다.

[0142] 본 발명의 약제 조성물의 양 및 활성 성분 적하(load)를 다양하게 함으로써 넓은 용량 범위가 포함될 수 있다. 즉시 방출(IR) 또는 연장 방출(PR) 특성이 달성될 수 있으며, IR 조성물이 PR 조성물에 선행한다. 최종적으로, PR 코팅의 두께를 다양하게 함으로써 용해 프로파일이 용이하게 조절될 수 있다. 또한, 연장 방출 다중미립자 형태는 일반적으로 향상된 강건성(robustness) 및 활성 성분의 방출 프로파일에 대한 신뢰성을 제공한다.

[0143] 본 발명의 약제 조성물은 생체내에서 허용가능한 약물 흡수를 달성하기 위해 8시간 미만에서 50% 이상의 활성 성분을 방출한다.

[0144] 하기 실시예는 본 발명을 예시하나, 본 발명의 범위를 제한하지는 않는다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0145] 실시예 1. 셀레트라세탐 지속 방출 제형

[0146] 표 1에 제공된 조성에 따라 셀레트라세탐 펠렛을 제조하였다.

[0147] 표 1. 셀레트라세탐 펠렛의 코어 조성물

단계		재료	양
단계 1	활성 코어	셀레트라세탐	20%
		미정질 셀룰로오스	79%
		파르마코트(Pharmacoat) 606	1%
단계 2	방출 제어 코팅	단계 1로부터의 펠렛	70%
		유드라지트(Eudragit) NE 30D	20.0%
		활석	8.6%
		파르마코트 606	1.2%
단계 3	외부 가공 보조제	시메티콘	0.1%
		콜로이드성 무수 실리카	최종 펠렛 중량을 기준으로 0.50%
단계 4	경화	단계 3으로부터의 펠렛을 24시간 동안 60℃에 배치시킴	

[0148]

[0149] 수득된 활성 코어는 770  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 가졌다. 제품명 파르마코트® 606(Pharmacoat® 606)으로 시판되는 하이드로프로필 메틸셀룰로오스를 결합제로 사용하였다. 등급 606이 바람직하다.

[0150] 미정질 셀룰로오스를 희석제로 사용하였다.

[0151] 활석은 항점착제였다.

[0152] 에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체는 제품명 유드라지트® NE 30D(Eudragit® NE 30D)로 시판된다.

이를 방출 제어 중합체로 사용하였다.

[0153] 제품명 시메티콘(Simethicone)으로 시판되는 데메틸폴리실록산(demethylpolysiloxane)을 소포제로 사용하였다.

[0154] 무수 콜로이드성 실리카는 제품명 에어로실® 200(Aerosil® 200)로 시판된다. 이를 항점착제 및 활택제로 사용하였다.

[0155] 수득된 펠렛은 시험관내 용해 필요조건과 부합하는 셀레트라세탐에 대한 지속 방출 프로파일을 나타내었다.

[0156] 표 10: 결과 %

시간 시	1.00.00	4.00.00	16.00.00
셀레트라세탐 펠렛	3%	45%	90%

[0157]

[0158] 물에서의 시험관내 용해 프로파일을 16시간의 기간에 걸쳐 USP <711> (장치 n° 2, 50 rpm, 수성 매질 900 ml)에 따라 결정하였다. 용해를 pH 6.4 포스페이트 완충액에서 수행하였다.

[0159] 실시예 2: 모든 실험을 동물 실험에 관한 지역 윤리 위원회의 지침에 따라 수행하였다.

[0160] 해마 박편에서의 간질양(Epileptiform) 반응: 레베티라세탐은 관류 유체에서의 높은-K<sup>+</sup>/낮은-Ca<sup>2+</sup> 농도에 의해 래트 해마 박편에서 유발되고, 비쿠쿨린(bicuculline)에 의해 유발된, 간질양 반응을 감소시켰다. 높은-K<sup>+</sup>/낮은-Ca<sup>2+</sup> 농도 또는 비쿠쿨린에 의해 유발된 간질양 반응에 대한 브리바라세탐의 효과를 기존에 보고된 표준 절차에 따라 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트로부터 제조된 가로축 해마 박편에서 시험하였다. 인공 뇌척수액(ACSF)의 정상 관류(K<sup>+</sup> 3 mM; Ca<sup>2+</sup> 2.4 mM)로부터 높은-K<sup>+</sup>/낮은-Ca<sup>2+</sup> 유체(HKLCF) (K<sup>+</sup> 7.5 mM; Ca<sup>2+</sup> 0.5 mM) 또는 5M 비쿠쿨린 메티오다이드(BMI)-함유 ACSF로 변화시킴으로써 간질양 반응을 유발시켰다.

[0161] 2M NaCl-충진 유리 마이크로전극을 이용하여 박편의 CA3 영역에서 세포외 활동 전위(extracellular field potential, FP)를 기록하였다. 박편이 ACSF에 존재하는 경우에 50-75%의 최대 폭의 단일 집단 스파이크(population spike, PS)를 발생시키는 일정 전류 직각 펄스(constant current rectangular pulse)를 이용한 섬모 자극에 반응하여 발생된 FP를 10분 간격으로 기록하였다. HKLCF 모델에서, 발생된 반응의 기록 사이에 각각 10분 간격의 중간에서 2분의 자발 활성을 또한 기록하였다.

[0162] 브리바라세탐 또는 레베티라세탐을 ACSF로부터 HKLCF 또는 5M BMI-함유 ACSF로의 전환 20분 전에 박편의 배성(bathing) 유체에 첨가하고, 실험 전체에 걸쳐 관류 유체에서 유지시켰다.

[0163] 마우스에서의 청각성 발작: 청각 자극에 대해 급작스런 움직임, 간대성 경련 및 강직성 경련으로 반응하는 유전적으로 음향에 민감한 수컷 마우스(16-28 g; 그룹당 n=10)를 사용하였다. 30초 동안 적용된 청각 자극(90 dB, 10-20 kHz)에 의해 청각성 발작을 유발시켰다. 마우스를 염수, 브리바라세탐(i.p., 30분) 또는 레베티라세탐(i.p., 60분)으로 전처리하고, 간대성 경련에 대해 보호된 마우스 부분을 항경련 활성을 평가하기 위한 중점으로 사용하였다.

[0164] 마우스에서 화학적으로 유발된 발작: 펜틸렌테트라졸, 83 mg kg<sup>-1</sup> s.c.를 브리바라세탐의 항경련 특성을 평가하기 위해 사용하였다. 동물의 97%에서 4개 모두의 사지의 간대성 경련을 유발시키는 경련 용량으로서, 염수 처리된 동물에서의 용량-효과 곡선을 기초로 하여 용량을 선택하였다. 화학경련제(chemoconvulsant)의 투여 직후, 마우스를 작은 플라스틱 우리(25 13 8 cm)에 개별적으로 두고, 60분 동안 4개 모두의 사지에서 간대성 경련의 존재에 대해 관찰하였다. 긴장성 경련(뒷다리 신장) 및 사망의 발생을 또한 상기 기간 동안 기록하였다. 간대성 경련에 대해 보호된 마우스의 비율을 계산하고, 항경련 활성에 대한 중점으로 이용하였다.

[0165] 결과

[0166] 해마 박편에서의 간질양 반응: 정상 ACSF로부터 HKLCF로 래트 해마 박편의 관류를 변경시키는 것은 일정-전류 섬모 자극에 대한 반응으로 CA3 영역에서 간질양 FP를 점차 발생시켰다. HKLCF 단독에 노출된 대조군 박편에서, PS1 폭은 점진적으로 증가하여, 20분 이내에 안정기 값(4.250.77 mV)에 도달하였고, 이는 ACSF 관류 하에서 기록된 것(2.180.15 mV; n=10 박편에 대한 means.d.)보다 거의 두배 높았다. 또한, 반복 PS(즉, PS2, PS3 등)의 일정-전류 단일 자극에 의해 발생된 버스트(burst)는 단일 PS1으로부터의 HKLCF 관류의 처음 30분에서의 수를 발생된 버스트 당 7.62.3 PS의 평균으로 현저히 증가시켰고, 이는 기록 말단까지 지속적으로 약간 증가시켜, HKLCF의 80분의 관류 후에 발생된 버스트 당 8.81.6 PS의 평균에 도달하였다. 브리바라세탐 및 레베티

라세탐 둘 모두는 상기 간질양 반응을 감소시켰다. HKLCF의 15분의 관류 후, HKLCF 단독에 노출된 10개의 대조군 박편 중 4개에서 자발적 필드 버스트(field burst)가 발생하였고, HKLCF에서의 25분에서부터 기록 말단까지 모든 대조군 박편은 규칙적인 필드 버스트를 나타내었다. 브리바라세탐(3.2 M)은 상기 자발적 버스트 비율을 감소시켰으나, 레벤티라세탐(32 M)은 감소시키지 않았다.

[0167] 생체내 연구: 완전히 편도 점화된(amygdala-kindled) 래트에서, 브리바라세탐은 21.2 mg kg<sup>-1</sup>의 용량으로부터 운동-발작 중증도에서의 유의한 억제를 유발시킨 반면, 레벤티라세탐은 170 mg kg<sup>-1</sup>의 용량으로부터 유사한 효과를 유발시켰다. 브리바라세탐은 또한 시험된 가장 많은 용량(212.3 mg kg<sup>-1</sup>)에서 후-방출 기간(after-discharge duration)을 유의하게 감소시킨 반면, 레벤티라세탐은 1700 mg kg<sup>-1</sup>까지 상기 파라미터에 대해 비활성이었다.

[0168] 청각 발작 민감성 마우스는 브리바라세탐 및 레벤티라세탐에 의해 간대성 경련의 발현에 대해 보호되었고, ED50 값이 표 2에 제시되어 있다. 마우스에서 발작 유발 30분 전에 i.p. 투여된 브리바라세탐은 또한 비록 높은 ED50 값을 가졌지만, 펜틸렌테트라졸에 의해 유발된 간대성 경련 및 마우스에서의 최대 전기 쇼크에 의해 유발된 긴장성 뒷다리 신장에 대해 보호하였다.

[0169] 브리바라세탐은 2.1 mg kg<sup>-1</sup>의 용량으로부터 GAERS 래트에서의 자발 SWD를 유의하게 억제하였고, 시험된 가장 많은 용량(67.9 mg kg<sup>-1</sup>)에서 완전한 억제를 나타내었다. 한편, 레벤티라세탐은 5.4 mg kg<sup>-1</sup>의 용량으로부터 SWD의 유의한 억제를 유발시켰다.

[0170] 마우스의 각막 점화(corneal kindling) 동안의 브리바라세탐의 전처리는 전신 운동 발작의 발생률을 유의하게 감소시켰고, 보다 높은 용량에서 레벤티라세탐을 이용하여 유사한 발생률 감소가 관찰되었다. 처리 종료 후의 지속된 각막 자극은 가장 많은 용량의 브리바라세탐으로 이전에 처리된 군에서 전신 운동 발작의 발생률의 지속적 감소를 나타내었다.