



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0150485
(43) 공개일자 2024년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/209 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7030975
(22) 출원일자(국제) 2023년02월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/013139
(87) 국제공개번호 WO 2023/158694
국제공개일자 2023년08월24일
(30) 우선권주장
63/310,677 2022년02월16일 미국(US)

(71) 출원인
싱글레이트 테라퓨틱스 엘엘씨
미국 66205 캔자스 캔자스 시티 웨스트 47쓰 플레
이스 1901
(72) 발명자
브람스, 매튜
미국 66205 캔자스 캔자스 시티 웨스트 47쓰 플레
이스 1901 싱글레이트 테라퓨틱스 엘엘씨 내
스트라우언, 아서
미국 66205 캔자스 캔자스 시티 웨스트 47쓰 플레
이스 1901 싱글레이트 테라퓨틱스 엘엘씨 내
세퍼, 세인
미국 66205 캔자스 캔자스 시티 웨스트 47쓰 플레
이스 1901 싱글레이트 테라퓨틱스 엘엘씨 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

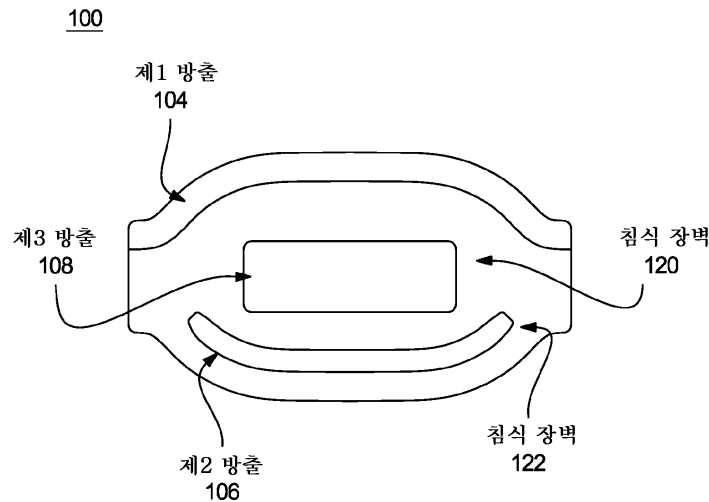
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 삼봉, 정밀-시한 방출 정제

(57) 요약

삼봉 방출 프로파일을 전달하는 삼봉, 정밀-시한 방출 정제를 제공한다. 정제는 부스피론의 즉시 방출 구성성분을 적어도 3개 포함하며, 여기서 방출 시간은 침식 장벽 층에 의해 제어된다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61P 25/22 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) (i) 정제 중 전체 부스피론의 약 10% 내지 약 50%가 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 0 시점에 방출되는 제1 정밀-시한 방출로서의 약 15% w/w 내지 약 25% w/w의 부스피론, (ii) 약 1% w/w 내지 약 4% w/w의 크로스 카멜로스 나트륨, (iii) 약 65% w/w 내지 약 78% w/w의 미세결정질 셀룰로스, (iv) 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘, (v) 약 2.0% w/w 내지 약 6% w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및 (vi) 약 0.25% w/w 내지 약 0.75% w/w의 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 제1 방출 구성성분;

(b) (i) 정제 중 전체 부스피론의 약 30% 내지 약 40%가 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 3 내지 약 5시간에 방출되는 제2 펄스로서의 약 15% w/w 내지 약 25% w/w의 부스피론, (ii) 약 1% w/w 내지 약 4% w/w의 크로스 카멜로스 나트륨, (iii) 약 65% w/w 내지 약 78% w/w의 미세결정질 셀룰로스, (iv) 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘, (v) 약 2.0% w/w 내지 약 6% w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및 (vi) 약 0.25% w/w 내지 약 0.75% w/w의 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 제2 방출 구성성분; 및

(c) (i) 정제 중 전체 부스피론의 약 10% 내지 약 40%가 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 6 내지 약 12시간에 방출되는 제3 정밀-시한 방출로서의 약 15% w/w 내지 약 25% w/w의 부스피론, (ii) 약 1% w/w 내지 약 4% w/w의 크로스 카멜로스 나트륨, (iii) 약 70% w/w 내지 약 80% w/w의 미세결정질 셀룰로스, (iv) 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘, (v) 약 2.0% w/w 내지 약 6% w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및 (vi) 약 0.25% w/w 내지 약 0.75% w/w의 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 제3 방출 구성성분

을 포함하는, 부스피론 또는 그의 제약상 허용되는 염의 경구 투여를 위한 삼봉, 정밀-시한 방출 정제로서,

제1 방출 구성성분이 정제의 표면으로서 및 외부 침식 장벽 층 상에 배치되고, 제2 방출 구성성분이 외부 및 내부 침식 장벽 층에 의해 둘러싸이도록 외부 침식 장벽 층과 내부 침식 장벽 층 사이에 배치되고, 제3 방출 구성성분이 정제의 중앙에 배치되고 내부 침식 장벽 층에 의해 둘러싸이도록 구조화된 정제.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 방출 구성성분이 정제 중 전체 부스피론의 약 33%를 방출하는 것인 정제.

청구항 3

제1항에 있어서, 제2 방출 구성성분이 정제 중 전체 부스피론의 약 33%를 방출하는 것인 정제.

청구항 4

제1항에 있어서, 제3 방출 구성성분이 정제 중 전체 부스피론의 약 33%를 방출하는 것인 정제.

청구항 5

제1항에 있어서, 제2 정밀-시한 방출의 방출이 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 3 내지 약 5시간에 시작되는 것인 정제.

청구항 6

제1항에 있어서, 제3 정밀-시한 방출의 방출이 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 7 내지 약 9시간에 시작되는 것인 정제.

청구항 7

제1항에 있어서, 외부 및 내부 침식 장벽 층이 각각 약 35중량% 내지 약 45중량%의 글리세릴 베헤네이트, 약 15중량% 내지 약 25중량%의 LH-21, 약 25중량% 내지 약 35중량%의 LH-32 및 약 4중량% 내지 약 8중량%의 히드록시프로필 셀룰로스를 포함하는 것인 정제.

청구항 8

제1항에 있어서, 외부 및 내부 침식 장벽 층이 각각 약 37.5% 내지 약 42.5%의 글리세릴 베헤네이트, 약 20중량% 내지 약 23중량%의 LH-21, 약 27.5중량% 내지 약 32.5중량%의 LH-32, 및 약 5중량% 내지 약 7중량%의 히드록시프로필 셀룰로스를 포함하는 것인 정제.

청구항 9

제7항에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로스가 히드록시프로필 셀룰로스 타입 L인 정제.

청구항 10

제7항에 있어서, 외부 및 내부 침식 장벽 층이 각각 약 1중량% 이하의 콜로이드성 이산화규소를 추가로 포함하는 것인 정제.

청구항 11

제1항에 있어서, 제1 방출 구성성분이 두께가 약 600 μm 이고, 제2 방출 구성성분이 두께가 약 750 μm 이고, 제3 방출 구성성분이 두께가 약 2.03 mm이고, 편평-대면 반경 가장자리를 갖는 것인 정제.

청구항 12

제1항에 있어서, 제3 방출 구성성분이 제1 방출 구성성분과 제2 방출 구성성분 사이에 배치된 것인 정제.

청구항 13

제1항에 있어서,

정제의 전체 부스피론 용량이 30 mg이고;

제1 방출 구성성분이 17.5% w/w 내지 23.0% w/w의 부스피론 및 누적적으로 77.0% w/w 내지 82.5% w/w의 크로스 카멜로스 나트륨, 미세결정질 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 콜로이드성 이산화규소를 포함하고;

제2 방출 구성성분이 17.5% w/w 내지 23.0% w/w의 부스피론 및 누적적으로 77.0% w/w 내지 82.5% w/w의 크로스 카멜로스 나트륨, 미세결정질 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 콜로이드성 이산화규소를 포함하고;

제3 방출 구성성분이 17.5% w/w 내지 23.0% w/w의 부스피론 및 누적적으로 77.0% w/w 내지 82.5% w/w의 크로스 카멜로스 나트륨, 미세결정질 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 것인 정제.

청구항 14

부스피론의 치료 지속시간 연장을 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 정제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 부스피론의 치료 지속시간은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 적어도 14시간 동안 효과적인 것인 방법.

청구항 15

일반적으로 부스피론의 적응증인 장애, 병태 또는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 정제를 투여하는 단계를 포함하는, 일반적으로 부스피론의 적응증인 장애, 병태 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 16

제16항에 있어서, 장애, 병태 또는 질환이 범불안 장애 또는 불안 관련 장애인 방법.

발명의 설명

배경 기술

- [0001] 부스피론은 범불안 장애 (GAD) 치료를 위해 하루에 최대 3회 투여되는 즉시 방출 투여 형태이다. 효능 및 환자 순응도 개선을 달성하기 위한 단일 일일 투여 형태가 여전히 유의하게 요구되고 있다. 부스피론의 다중 방출 단일 투여 형태를 달성하려는 과거의 노력은 실패하였다. 부스피론, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 선택적 비세로토닌 재흡수 억제제 (SNRI)는 GAD 치료를 위한 유일한 제1선의 요법이다. 오늘날 부스피론은 4, 6, 8 또는 12시간 간격으로 하루에 2 내지 3회 투여되어 환자에게 상당한 어려움을 주고 있으며, 이러한 요법을 준수하지 않으면 최적의 아닌 결과를 얻게 된다.
- [0002] 환자가 일상을 지속하는 동안 안전하고, 효과적인 치료 반응을 제공하는 방식으로 부스피론의 다중 방출을 전달하는 단일 일일 1회 경구 투여 형태가 여전히 요구되고 있다.

발명의 내용

- [0003] 본원에서는 3개의 방출 프로파일을 전달하는 삼봉, 정밀-시한 방출 정제를 제공한다. 한 실시양태에 따라, 정제는 최종 정제 내부에 3개의 방출 구성성분을 포함한다. 다중 방출 구성성분을 갖는 단일 정제를 제공함으로써, 투약 빈도는 감소되고, 환자 순응도는 증가하며, 활성 제약 성분 (API; 예컨대 항불안 약물 또는 불안 완화제)의 정밀한 혈액 수준이 연장된 기간에 걸쳐 정밀하게 달성된다. 추가 이익으로는 효능 개선을 포함한다.
- [0004] 본원에 개시된 삼봉, 정밀-시한 방출 정제는 초기에 환자에게 제약상 정밀한 양의 부스피론을 제공하여 제1 방출 구성성분을 통해 원하는 약리학적 반응을 달성하고, 제2 및 제3 방출 구성성분을 통해 나머지 미리 결정된 양의 부스피론을 전달하여 단일 즉시-방출 약물 제제로부터 예상되는 시간을 초과하는 기간 동안 효과적인 치료적 약리학적 활성을 유지한다.
- [0005] 한 실시양태에 따라, 정제는 3개의 방출 구성성분을 포함하는 부스피론 또는 그의 제약상 허용되는 염의 경구 투여를 위한 삼봉, 정밀-시한 방출 정제를 제공한다.
- [0006] 한 실시양태에서, 제1 방출 구성성분은 (i) 정제 중 전체 부스피론의 약 10% 내지 약 50%가 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 0 시점에 방출되는 제1 정밀-시한 방출로서의 약 15% w/w 내지 약 25% w/w의 부스피론, (ii) 약 1% w/w 내지 약 5% w/w의 크로스카멜로스 나트륨, (iii) 약 65% w/w 내지 약 78% w/w의 미세결정질 셀룰로스, (iv) 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘, (v) 약 2.0% w/w 내지 약 6% w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및 (vi) 약 0.25% w/w 내지 약 0.75% w/w의 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.
- [0007] 한 실시양태에서, 제2 방출 구성성분은 (i) 정제 중 전체 부스피론의 약 30% 내지 약 40%가 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 3 내지 약 5시간에 방출되는 제2 정밀-시한 방출로서의 약 15% w/w 내지 약 25% w/w의 부스피론, (ii) 약 1% w/w 내지 약 4% w/w의 크로스카멜로스 나트륨, (iii) 약 65% w/w 내지 약 78% w/w의 미세결정질 셀룰로스, (iv) 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘, (v) 약 2.0% w/w 내지 약 6% w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및 (vi) 약 0.25% w/w 내지 약 0.75% w/w의 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.
- [0008] 한 실시양태에서, 제3 방출 구성성분은 (i) 정제 중 전체 부스피론의 약 10% 내지 약 40%는 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 6 내지 약 12시간에 방출되는 제3 정밀-시한 방출로서의 약 15% w/w 내지 약 25% w/w의 부스피론, (ii) 약 1% w/w 내지 약 4% w/w의 크로스카멜로스 나트륨, (iii) 약 65% w/w 내지 약 78% w/w의 미세결정질 셀룰로스, (iv) 약 0.5% w/w 내지 약 1.5% w/w의 스테아르산마그네슘, (v) 약 2.0% w/w 내지 약 6% w/w의 나트륨 전분 글리콜레이트; 및 (vi) 약 0.25% 내지 약 0.75% of 콜로이드성 이산화규소를 포함한다.
- [0009] 한 실시양태에 따라, 정제는 정제 중 전체 부스피론의 약 10% 내지 약 50%의 부스피론의 제1 정밀-시한 방출을 갖는 제1 방출 구성성분; 정제 중 전체 부스피론의 약 30% 내지 약 40%의 부스피론의 제2 정밀-시한 방출을 갖는 제2 방출 구성성분; 및 정제 중 부스피론의 전체 양의 약 10% 내지 약 40%의 부스피론의 제3 정밀-시한 방출을 갖는 제3 방출 구성성분을 포함하여, 이에 의해 최종 정제 중 부스피론의 총 용량 또는 라벨 클레임은 100%가 된다.
- [0010] 한 실시양태에 따라, 정제는 제1 방출 구성성분이 정제의 외부 상에 및 외부 침식 장벽 층 상에 배치되고; 제2 방출 구성성분이 외부 및 내부 침식 장벽 층에 의해 둘러싸이도록 외부 침식 장벽 층과 내부 침식 장벽 층 사이에 배치되고; 제3 방출 구성성분이 정제의 중앙에 배치되고 내부 침식 장벽 층에 의해 둘러싸이도록 구조화된다. 실시양태에서, 방출 구성성분은 도 2와 실질적으로 유사하게 배치된다.
- [0011] 제1 방출 구성성분을 정제의 외부 상에 배치함으로써, 부스피론의 제1 정밀-시한 방출은 환자에 대한 투여 후

약 5분 내지 약 45분 이내에 방출될 수 있다. 실시양태에서, 제1 정밀-시한 방출은 30분 이내에 90% 완료될 것이다. 제2 및 제3 방출 구성성분을 침식 장벽 층으로 둘러싸으로써, 부스피론의 제2 및 제3 정밀-시한 방출은 지연 방출일 수 있다. 부스피론의 제2 정밀-시한 방출의 전달은 환자에 대한 정제 투여 후 약 3 내지 약 5시간 까지 지연될 수 있다. 부스피론의 제3 정밀-시한 방출의 전달은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 6 내지 약 12시간까지 지연될 수 있다.

[0012] 외부 및 내부 침식 장벽 층은 각각 약 30중량% 내지 약 50중량%의 글리세릴 베헤네이트, 약 40중량% 내지 약 60중량%의 2개 이상의 등급의 저치환도 히드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC), 및 약 4중량% 내지 약 8중량%의 히드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 2개 이상의 등급의 L-HPC는 LH-21 및 LH-32일 수 있다.

[0013] 본원에 기술된 정제는 다양한 장애, 병태, 및 질환을 치료 또는 예방하기 위해 환자에게 1일 1회 제약상 유효량으로 경구로 투여될 수 있다. 한 실시양태에 따라, 현재 또는 미래에 일반적으로 불안 완화제의 적응증인 임의의 장애, 병태 또는 질환을 치료하기 위해 적어도 하나의 불안 완화제 투여가 수행될 수 있다. 상기 장애, 병태 및 질환은 예를 들어 범불안 장애를 포함한다.

[0014] 본원에 기술된 정제는 하루 종일 동안의 부스피론의 치료 지속시간을 제공하고, 안전성과 내약성에 대한 강력한 이점을 제공하는 효과적인 방법이 될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1a는 본원에 개시된 삼봉, 정밀-시한 방출 방출 정제의 한 실시양태의 평면도이다.

도 1b는 본원에 개시된 삼봉, 정밀-시한 방출 방출 정제의 한 실시양태의 사시도이다.

도 2는 본원에 개시된 삼봉, 정밀-시한 방출 방출 정제의 한 실시양태의 단면도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는, "하나"라는 단수 형태는 문맥상 명백하게 달리 명시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다.

[0017] "활성 성분" 및 "약리학적 활성 성분"은 본원에서 원하는 약리학적 효과를 유도하는 화학 물질 또는 화합물을 지칭하는 데 사용된다.

[0018] 본원에서 사용되는, "불안 완화제"는 불안을 줄이기 위해 투여되는 임의의 활성 제약 성분을 지칭한다. 불안 완화제는 또한 불안 관련 장애 및 관련 심리적 및 신체적 증상을 치료하는 "항불안제"를 지칭할 수 있다. 실시양태에서, 항불안제는 벤조디아제핀, 부스피론, 메프로바메이트 및 히록시진을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0019] 본원에서 사용되는, "부스피론"은 8-[4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온을 지칭한다. 부스피론은 또한 그의 모든 제약상 허용되는 염, 대사산물 및 프로드럭, 예컨대, 부스피론 히드로클로라이드를 포함한다. 히드로클로라이드 염은 백색 결정질, 수용성 화합물이다. 부스피론은 상표명 부스파(BUSPAR)® 및 나만스핀(NAMANSPIN)® 하에 판매된다.

[0020] 본원에서 사용되는, "하루"는 16 내지 24시간을 지칭한다. 실시양태에서, 하루는 18 내지 24시간일 수 있다. 실시양태에서, 하루는 24시간일 수 있다.

[0021] 본원에서 제공되는, 작용제의 "유효량" 또는 "제약상 유효량"은 원하는 치료 효과를 제공하기에 충분한 활성 성분의 양을 지칭하는 것을 의미한다.

[0022] 본원에서 사용되는, "정밀-시한"은 즉시 방출 또는 지연된 즉시 방출로서 구성성분을 방출하는 것을 지칭한다. 실시양태에서, 용어 "방출"은 환자에게 경구 투여하는 것과 관련되며, 여기서, 경구 투여는 시점 0이 된다.

[0023] 본원에서 사용되는, "방출 구성성분" 또는 "구성성분"은 API, 예컨대, 부스피론, 및 비-활성 부형제를 함유하는 정제의 요소를 지칭한다. 각각의 방출 구성성분은 침식 장벽에 의해 분리되어 있다. 실시양태에서, 제1 및 제2 방출 구성성분은 층이다. 실시양태에서, 제3 방출 구성성분은 내부 침식 장벽과 접촉하는 하나의 "외부" 표면을 갖는 코어이다.

[0024] 예컨대, "제1," "제2," "제3," "상단," "하단," "상부," "하부"와 같은 용어는 주로 하나의 요소 또는 객체를 또 다른 요소 또는 객체와 구별하기 위해 명확성을 위해 적용된다는 점에 유의해야 한다. 상기 용어, 특히 "상

단, "하단," "상부" 및 "하부"는 본원에 제공된 도면에 제공된 동일한 객체의 방향과 동일하거나 상이할 수 있는 객체 (예컨대, 정제)의 방향에 상대적이고 의존적이다.

[0025] 도 1a 및 1b는 정제 (100)의 실시양태의 평면도 및 사시도를 각각 제공한다. 도 1a는 등근 양면 볼록 정제를 보여준다. 도 1b에 제시된 바와 같이, 정제 (100)는 정제 (100)의 중앙 주위에 원통형 중앙 밴드 섹션 (102) 또는 "벨리 밴드"를 포함한다. 정제 (100)의 상단 (101) 및 하단 (103) (도 1b에서 각각 왼쪽 및 오른쪽으로 배향됨)은 다중 반경 볼록 섹션으로 제시되며, 이는 대칭적인 외관을 갖는 정제 (100)를 제공한다. 각 볼록 섹션은 동일한 특징을 가지므로, 달리 명시되지 않는 한, 하나의 볼록 섹션의 구조에 대한 임의의 참조는 다른 볼록 섹션에 대한 참조로 간주될 수 있다. 볼록 섹션의 각 끝은 밴드 섹션 (102)으로부터 볼록 섹션의 편평 표면으로 곡선을 이룬다. 도 1b에 제시된 바와 같이, "블랜드 랜드"로 식별된 제1 방출 구성성분 (104)의 부분은 컵과 벨리 밴드 사이의 편평 섹션이다. 블랜드 랜드의 크기는 정제의 구조적 완전성에 도움이 된다. 적절한 크기의 "랜드" 없이, 침식 장벽 층에 걸친 압축력은 균일하지 않을 것이며, 압축 후 이완력은 박리/분할을 야기하고, 방출 타이밍에 영향을 미칠 수 있다.

[0026] 정제 (100)의 직경은 약 9.00 mm 내지 약 13.00 mm, 또는 약 10.00 mm 내지 약 12.00 mm일 수 있다. 한 실시양태에서, 도 1a 및 1b에 제시된 바와 같이, 직경은 11.00 mm이다.

[0027] 정제 (100)의 전체 두께를 정의하는 각 볼록 섹션의 중앙 (즉, 정제의 상단 (101) 및 하단 (103) 상의 피크 지점 A 및 B) 사이의 거리는 약 5.00 mm 내지 약 8.00 mm, 또는 약 6.00 mm 내지 약 7.00 mm이다. 한 실시양태에서, 도 1b에 제시된 바와 같이, 피크 지점 A와 B 사이의 거리는 약 6.30 mm이다. 중앙 밴드 (102)의 폭은 피크 지점 A와 B 사이의 거리의 약 40% 내지 약 60%, 또는 약 45% 내지 약 55%, 또는 약 50%일 수 있다. 한 실시양태에서, 도 1b에 제시된 바와 같이, 중앙 밴드 (102)의 폭은 피크 지점 A와 B 사이의 거리의 50%, 또는 3.15 mm이다.

[0028] 도 2에 예시된 바와 같이, 정제 (100)는 각각 침식 장벽 층 (외부 침식 장벽 층 (120) 및 내부 침식 장벽 층 (122))에 의해 분리된 3개의 방출 구성성분 (104), (106) 및 (108)을 포함할 수 있다. 3개의 방출 구성성분은 정제 (100) 내에서 서로 분리되어 떨어져 배치되고; 예컨대, 정제 내의 특정하고 제어된 위치에 배치된다. 도 2에 제시된 바와 같이, 부스피론의 제1 정밀-시한 방출을 함유하는 제1 방출 구성성분 (104)은 정제 (100)의 외부 또는 상단 (101) 상에 배치된다. 제1 방출 구성성분 (104) 바로 아래에 있는 유닛은 외부 침식 장벽 층 (120)이다. 부스피론의 제2 정밀-시한 방출을 함유하는 제2 방출 구성성분 (106)은 외부 침식 장벽 층 (120)과 내부 침식 장벽 층 (122) 사이에 배치되어, 이에 의해 제2 방출 구성성분 (106)이 외부 및 내부 침식 장벽 층에 의해 완전히 둘러싸여진다. 부스피론의 제3 정밀-시한 방출을 함유하는 제3 방출 구성성분 (108)은 정제의 중앙 또는 코어에 배치된다. 내부 침식 장벽 층 (122)은 제3 방출 구성성분 (108)을 완전히 둘러싼다. 도 2에 제시된 바와 같이, 방출 구성성분은 제1 및 제3 방출 구성성분 사이에 배치된다.

[0029] 제1 방출 구성성분 (104)은 환자에게 정제 (100)의 경구 투여 직후에 부스피론의 제1 정밀-시한 방출의 방출 (즉, 즉시 방출 또는 IR)을 위해 설계된다. IR은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 5분 내지 약 45분 이내에 또는 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 20분 내지 약 30분 이내에 실질적으로 완료될 수 있다. 한 실시양태에서, IR은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 30분 이내에 실질적으로 완료된다. 이러한 맥락에서, "실질적으로 완료"는 제1 정밀-시한 방출의 90% 이상의 방출을 의미할 수 있다.

[0030] 제2 및 제3 방출 구성성분 (106) 및 (108)은 각각 부스피론의 제2 및 제3 정밀-시한 방출의 지연 방출을 위해 설계된다. 제2 및 제3 방출은 제1 방출 구성성분 대비 지연되지만, 각 층은 전체적으로 30분 이내에 완전히 방출될 것이다. 지연 방출은 침식 장벽 층 및 정제 내의 제2 및 제3 방출 구성성분의 위치 지정에 의해 달성된다.

[0031] 제1 방출 구성성분 (104)은 부스피론의 제1 정밀-시한 방출의 즉시 방출을 위해 설계되었으므로, 제1 방출 구성성분 (104)은 정제 (100)의 외부, 예컨대, 상단 (101) 상에 배치된다. 결과적으로, 제1 방출 구성성분 (104)은 환자에게 투여 직후 용해를 위해 쉽게 이용가능하며, 이에 의해 부스피론의 제1 정밀-시한 방출을 방출한다. 제1 방출 구성성분의 하단 표면은 외부 침식 장벽 층 (120)에 의해 경계를 이룬다.

[0032] 제1 방출 구성성분은 대략 549-600 μm 두께이고, 외부 정제 표면 (101)의 윤곽을 따라 정제 (100)의 전체 상단 표면을 커버한다.

[0033] 한 실시양태에 따라, 제1 방출 구성성분 (104)은 정제 중 전체 부스피론의 약 10% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 40%, 또는 약 33%를 방출한다.

- [0034] 제2 방출 구성성분 (106)은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 3시간 내지 약 6시간에 시작되는 부스피론의 제2 정밀-시한 방출의 방출을 위해 설계된, 지연된 즉시 방출이다. 한 실시양태에서, 부스피론의 제2 정밀-시한 방출의 방출은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 3 내지 약 5시간에 시작된다. 한 실시양태에서, 부스피론의 제2 정밀-시한 방출의 방출은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 3.5 내지 약 4.5시간에 시작된다. 한 실시양태에서, 부스피론의 제2 정밀-시한 방출의 방출은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 4시간에 시작된다. 제2 방출 구성성분의 두께는 대략 549 - 750 μm 일 수 있다.
- [0035] 특정 실시양태에 따라, 제2 정밀-시한 방출은 정제 중 전체 부스피론의 약 25% 내지 약 45%, 또는 약 30% 내지 약 40%이다. 한 실시양태에서, 제2 정밀-시한 방출은 정제 중 전체 부스피론의 약 33%이다.
- [0036] 제3 방출 구성성분 (108)은 정제의 중앙에 배치될 수 있는 부스피론의 제3 정밀-시한 방출을 함유하는, 지연된 즉시 방출이다. 제3 방출 구성성분은 대략 1.97 - 2.03 mm 두께 x 4.95 - 5.05 mm 직경이고, 편평-대면 반경 가장자리를 갖는다.
- [0037] 한 실시양태에 따라, 제3 방출 구성성분 (108)은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 6시간 내지 약 12시간까지 방출이 지연되는 부스피론의 제3 정밀-시한 방출을 포함한다. 또 다른 실시양태에 따라, 부스피론의 제3 정밀-시한 방출의 방출은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 6시간 내지 약 9시간에 시작된다. 또 다른 실시양태에 따라, 부스피론의 제3 정밀-시한 방출의 방출은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 7시간 내지 약 8시간에 시작된다. 또 다른 실시양태에 따라, 부스피론의 제3 정밀-시한 방출의 방출은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 약 8시간까지 지연된다. 부스피론의 제3 정밀-시한 방출은 지연된 즉시 방출 정밀-시한 방출일 수 있다.
- [0038] 한 실시양태에 따라, 제3 정밀-시한 방출은 정제 (100) 중 전체 부스피론의 약 10% 내지 약 40%, 또는 약 25% 내지 약 35%, 또는 약 30% 내지 약 35%이다. 또 다른 실시양태에 따라, 부스피론의 제3 정밀-시한 방출은 정제 중 전체 부스피론의 약 33%일 수 있다.
- [0039] 집합적으로 "침식 장벽 층"으로 지칭되는 외부 및 내부 침식 장벽 층 (120) 및 (122)은 동일한 조성을 가질 수 있다. 외부 침식 장벽 층 (120) 및 내부 침식 장벽 층 (122)은 도 2에서 별도의 구조로서 제시되어 있지만, 침식 장벽 층이 동일한 조성을 갖는 실시양태에서, 완성된 정제 내 침식 장벽 층 사이에 명확한 물리적 경계 또는 구별이 없을 수 있다.
- [0040] 외부 및 내부 침식 장벽 층은 각각 저치환도 히드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC) 및 히드록시프로필 셀룰로스의 블렌드인 글리세릴 베헤네이트를 포함할 수 있다. L-HPC는 물에 불용성이고, 히드록시프로필 기에 의해 최소 정도로 치환된 글루코스 백본을 포함한다. 이 화학은 L-HPC의 용해를 방지하지만, 물의 존재하에 팽윤한다. 특정 실시양태에서, 침식 장벽 층은 2개 이상의 등급의 L-HPC, 예컨대, LH-21 및 LH-32를 포함할 수 있다. LH-21은 중간 정도의 섬유질을 갖고 있으며, 45 μm 의 평균 입자 크기를 갖는다. LH-21은 약 120,000의 분자량 및 약 11%의 히드록시프로필 함량을 갖는다. LH-32는 20 μm 의 평균 입자 직경을 갖는 미분화된 것이다. LH-32는 115,000의 분자량 및 8%의 히드록시프로필 셀룰로스 함량을 갖는다.
- [0041] 한 실시양태에서, 외부 및 내부 침식 장벽 층은 각각 약 30중량% 내지 약 50중량%의 글리세릴 베헤네이트, 35% 내지 약 45%의 글리세릴 베헤네이트 또는 약 37.5% 내지 약 42.5%의 글리세릴 베헤네이트를 포함한다. 한 실시양태에서, 글리세릴 베헤네이트는 콤프리트(Compritol)® ATO 888일 수 있다.
- [0042] 외부 및 내부 침식 장벽 층은 각각 총 중량을 기준으로 약 40% 내지 약 60%, 또는 약 45% 내지 약 55%, 또는 약 47.5% 내지 약 52.5%의 2개 이상의 등급의 L-HPC를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 외부 및 내부 침식 장벽 층은 각각 약 15중량% 내지 약 25중량%의 제1 등급의 L-HPC, 예컨대, LH-21, 및 약 25중량% 내지 약 35중량%의 제2 등급의 L-HPC, 예컨대, LH-32; 약 20중량% 내지 약 23중량%의 LH-21 및 약 27.5중량% 내지 약 32.5중량%의 LH-32를 포함한다.
- [0043] 외부 및 내부 침식 장벽 층은 각각 약 4중량% 내지 약 8중량%의 히드록시프로필 셀룰로스를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 외부 및 내부 침식 장벽 층은 각각 약 5중량% 내지 약 7중량%의 히드록시프로필 셀룰로스를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 외부 및 내부 침식 장벽 층의 히드록시프로필 셀룰로스는 히드록시프로필 셀룰로스 타입 L일 수 있다.
- [0044] 침식 장벽 층은 이산화규소, 예를 들어, 콜로이드성 이산화규소, 예컨대, 에어로실® 200 파마(AEROSIL® 200 Pharma)를 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 외부 및 내부 침식 장벽 층은 각각 약 1중량% 이하의 콜로이드성 이산화규소, 약 0.2중량% - 0.8중량%의 콜로이드성 이산화규소 또는 약 0.2중량% 내지 0.6중량%의

콜로이드성 이산화규소를 포함한다.

- [0045] 기술된 정제의 정밀-시한 방출 프로파일은 부분적으로 외부 및 내부 침식 장벽 층의 조성으로부터 발생한다. 침식 장벽 층 (EBL)은 왁스성 부형제, 글리세릴 디베헤네이트, 및 저치환도 히드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC)의 상이한 반복인 3개의 봉해제의 블렌드의 조합으로 구성된다. 글리세릴 디베헤네이트는 물에 불용성이고, 물과 최소한의 화학적 상호작용을 갖는 불활성 화합물이다. 반면, L-HPC는 수용성이고, 물과 접촉하면 빠르게 팽윤하게 된다. 제조 압축 공정으로 인해 EBL의 입자는 기밀하게 패키징되어 EBL 매트릭스로의 액체 투과가 제한된다. 표면 입자가 액체 매질과 접촉하면, 팽윤하고, 표면이 약해지며, 입자가 정제에서 방출된다. "새로운" 입자 층이 노출되고, 그 과정은 하부 API 층이 노출되어 방출될 때까지 반복된다.
- [0046] 특정 실시양태에서, 삼봉, 정밀-시한 방출 정제는 약 200-300 mg, 약 225-275 mg, 약 230-260 mg, 또는 약 235-245 mg의 외부 침식 장벽 층을 포함한다. 특정 실시양태에서, 정밀-시한 방출 정제는 약 100-150 mg, 약 115-135 mg 또는 약 120-130 mg의 내부 침식 장벽 층을 포함한다.
- [0047] 특정 실시양태에서, 외부 침식 장벽 층의 두께는 약 574 - 888 μm 이다.
- [0048] 특정 실시양태에서, 내부 침식 장벽 층의 두께는 약 862 - 1071 μm 이다.
- [0049] 제1 및 제3 방출 구성성분 (104, 108) 사이의 거리는 약 1,436 - 1,906 μm 이다. 도 2에 제시된 바와 같이, 제1 및 제3 방출 구성성분 (104, 108) 사이의 거리는 약 1,567 - 1,932 μm 이다.
- [0050] 유사하게, 제2 및 제3 방출 구성성분 (106, 108) 사이의 거리는 약 862-1071 μm 이다. 도 2에 제시된 바와 같이, 제2 및 제3 방출 구성성분 (106, 108) 사이의 거리는 약 862 - 1071 μm 이다.
- [0051] 특정 실시양태에서, 각 방출 구성성분은 투여 물질 이외에 부형제 및 희석제를 함유한다. 각 방출 구성성분 중 부형제 및 희석제의 양은 정제 중 부스피론의 총량에 따라 달라진다. 예시적인 부형제로는 크로스카멜로스 나트륨, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0052] 특정 실시양태에서, 제1 방출 구성성분은 약 15% w/w 내지 약 25% w/w의 부스피론을 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 제1 방출 구성성분은 약 75% w/w 내지 약 85% w/w의, 크로스카멜로스 나트륨, 미세결정질 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 콜로이드성 이산화규소를 비롯한 부형제를 함유할 수 있다.
- [0053] 특정 실시양태에서, 제2 방출 구성성분은 약 15% w/w 내지 약 25% w/w의 부스피론을 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 제2 방출 구성성분은 약 75% w/w 내지 약 85% w/w의, 크로스카멜로스 나트륨, 미세결정질 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 콜로이드성 이산화규소를 비롯한 부형제를 함유할 수 있다.
- [0054] 특정 실시양태에서, 제3 방출 구성성분은 약 15% w/w 내지 약 25% w/w의 부스피론을 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 제3 방출 구성성분은 약 75% w/w 내지 약 85% w/w의, 크로스카멜로스 나트륨, 미세결정질 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 및 콜로이드성 이산화규소를 비롯한 부형제를 함유할 수 있다.
- [0055] 본원에 개시된 정제는 유효량의 적어도 하나의 불안 완화제 및 그의 염의 전달에 적합하다. 적어도 하나의 다른 활성 성분은 정제 내의 단일 방출 구성성분의 불안 완화제와 조합될 수 있거나, 또는 정제 내의 하나 이상의 방출 구성성분은 추가 활성 성분을 포함할 수 있다. 본 정제와 함께 사용되는 활성 성분의 염은 상업적으로 수득될 수 있거나, 또는 합성 유기 화학 분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 제공된 불안 완화제는 제약상 허용되는 염, 프로드럭, 또는 다른 유도체 또는 활성 대사물질의 형태일 수 있다. 특정 실시양태에 따라, 불안 완화제는 부스피론 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 또 다른 실시양태에 따라, 불안 완화제는 부스피론 히드로클로라이드이다.
- [0056] 삼봉, 정밀-시한 방출 정제에 존재하는 임의적 구성성분은 추가 결합제, 윤활제, 봉해제, 안정화제, 계면활성제, 착색제, 코팅제 및 희석제를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 적합한 희석제는 인산이칼슘 이수화물, 락토스, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분, 가수분해된 전분, 이산화규소, 산화티타늄, 알루미늄, 활석, 미세결정질 셀룰로스 및 분말형 설탕을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적합한 결합제 물질은 전분 (옥수수 전분 및 전호화 전분 포함), 젤라틴, 당 (수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 락토스 및 소르비톨 포함), 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 천연 및 합성 검 (예컨대, 아카시아, 트라가칸트, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스 및 비검(Veegum)), 및 합성 중합체, 예컨대, 폴리메타크릴레이트 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적합한 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적합한 봉해제는 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴, 검 또는 가교 중합체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적합한 계면활성제는 양이온, 예컨대, 나트륨, 칼륨 및 암모

늄 이온과 회합된 카르복실레이트, 술포네이트 및 술페이트 이온을 함유하는 것; 장쇄 알킬 술포네이트 및 알킬 아릴 술포네이트, 예컨대, 나트륨 도데실벤젠 술포네이트; 디알킬 나트륨 술포숙시네이트, 예컨대, 나트륨 비스-(2-에틸헥실)-술포숙시네이트; 및 알킬 술페이트, 예컨대, 나트륨 라우릴 술페이트를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 비독성 보조 성분, 예컨대, 습윤화제 또는 유화제, pH 완충화제 및 보존제 또한 정제 또는 개별 약물-함유 방출 구성성분에 포함될 수 있다.

[0057] 한 실시양태에서, 삼봉, 정밀-시한 방출 정제는 필름-코팅 정제이다. 적합한 필름 코팅제는 수성 필름 코팅제, 예컨대, 오파드라이(OPADRY)® II (컬러컨, 인크.(Colorcon, Inc.: 미국 펜실베이니아주 할리스빌))를 포함한다.

[0058] 본원에 기술된 삼봉, 정밀-시한 정밀-시한 방출 정제는 불안 완화제의 적응증인 장애, 병태 또는 질환 치료를 필요로 하는 환자에게 삼봉, 정밀-시한 방출 정제를 투여함으로써 일반적으로 불안 완화제의 적응증인 장애, 병태 또는 질환 치료 방법에 유용할 수 있다. 한 실시양태에서, 장애, 병태 또는 질환은 불안 또는 불안 관련 장애이다.

[0059] 본원에 기술된 삼봉, 정밀-시한 방출 정제는 부스피론의 치료 지속시간 연장을 필요로 하는 환자에게 정제를 투여함으로써 부스피론의 치료 지속시간을 연장시키는 방법에 유용할 수 있다. 부스피론의 비례적인 삼봉 방출 결과로, 부스피론의 치료 지속시간은 환자에 대한 정제의 경구 투여 후 12시간 이상, 적어도 14시간, 및 최대 하루 종일 효과적이다.

[0060] 본원에 기술된 삼봉, 정밀-시한 방출 정제는 일련의 정제-내-정제 압축 작업을 통해 제조될 수 있다. 예를 들어, 제3 방출 구성성분은 압축된 후, 이어서, 내부 침식 장벽 층에 의해 둘러싸이거나, 또는 커버된다. 이어서, 제2 방출 구성성분은 내부 침식 장벽 층의 상단 상에 압축된 후, 이어서, 외부 침식 장벽 층에 의해 둘러싸이거나, 또는 커버된다. 그 후, 제1 방출 구성성분은 외부 침식 장벽 층의 상단 상에 압축된다. 또 다른 실시양태에서, 제2 방출 구성성분은 내부 침식 장벽 층의 하단 상에 압축되어, 제3 방출 구성성분이 제1 방출 구성성분과 제2 방출 구성성분 사이에 배치된다.

[0061] 실시예 1

[0062] 삼봉, 정밀-시한 방출 정제, 예컨대, 도 1a, 1b 및 2에 예시된 것은 본원에 제공된 바와 같은 장치 및 단계를 사용하여 제조될 수 있다. 정밀-시한 방출 정제는 총 30 mg의 부스피론을 포함할 수 있다. 삼봉, 정밀-시한 방출 정제의 3개의 방출 구성성분은 하기 조성을 가질 수 있다:

방출 층	성분	% (w/w)
제1 방출 층	부스피론	15%-25%
	크로스카멜로스 나트륨	1%-4%
	미세결정질 셀룰로스	65%-78%
	스테아르산마그네슘	0.5%-1.5%
	나트륨 진분	2.0% - 6%
	글리콜레이트	
	콜로이드성 이산화규소	0.25%-0.75%
제2 방출 층	부스피론	15%-25%
	크로스카멜로스 나트륨	1%-4%
	미세결정질 셀룰로스	65%-78%
	스테아르산마그네슘	0.5%-1.5%
	나트륨 진분	2.0% - 6%
	글리콜레이트	
	콜로이드성 이산화규소	0.25%-0.75%
제3 방출 층	부스피론	15%-25%
	크로스카멜로스 나트륨	1%-4%
	미세결정질 셀룰로스	65%-78%
	스테아르산마그네슘	0.5%-1.5%
	나트륨 진분	2.0% - 6%
	글리콜레이트	
	콜로이드성 이산화규소	0.25%-0.75%

[0063]

[0064] 제1 방출 구성성분은 정제 중 전체 부스피론 용량의 약 33%인 부스피론의 제1 정밀-시한 방출을 함유한다. 제2 방출 구성성분은 정제 중 전체 부스피론 용량의 약 33%인 부스피론의 제2 정밀-시한 방출을 함유한다. 제3 방

출 구성성분은 정제 중 전체 부스피론 용량의 약 33%인 부스피론의 제3 정밀-시한 방출을 함유한다.

한 실시양태에서, 삼봉, 정밀-시한 방출 정제의 3개의 방출 구성성분은 각각 하기 조성을 가질 수 있다:

IR 층 성분	기능	% (w/w)	mg/IR 층
부스피론	활성 성분	20.000	10.000
크로스카멜로스 나트륨	충전제	2.000	1.000
미세결정질 셀룰로스	충전제	72.500	36.250
스테아르산마그네슘	유량 조절제	1.000	0.500
나트륨 전분 클리콜레이트	붕해제	4.000	2.000
콜로이드성 이산화규소	활택제	0.500	0.250

전체 50.000

외부 및 내부 침식 장벽 층은 하기 조성을 갖는다:

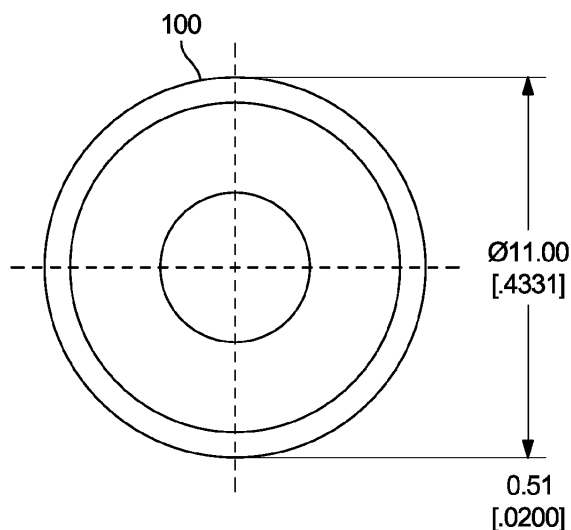
성분	백분율 (중량%)
클리세릴 베헤네이트 (콤프리볼® 888)	35%-45%
L-HPC LH-21	15%-25%
L-HPC LH-32	25%-35%
HPC 타입 L	4%-8%
콜로이드성 이산화규소 (에어로실® 200 파마)	≤1%

삼봉, 정밀-시한 방출 정제는 일반적으로 도 2에 제시된 바와 같이 구조화된다. 3개의 방출 구성성분이 정제 내의 특정하고, 제어된 위치에 혼입된다. 제1 방출 구성성분은 정제의 표면으로서 외부 침식 장벽 층 상에 배치된다. 제2 방출 구성성분은 외부 침식 장벽 층과 내부 침식 장벽 층 사이에 배치된다. 제3 및 최종 방출 구성성분은 정제의 중앙에 배치되고 내부 침식 장벽 층에 의해 둘러싸여 있다. 정제는 240 mg의 외부 침식 장벽 층 및 125 mg의 내부 침식 장벽 층을 포함한다.

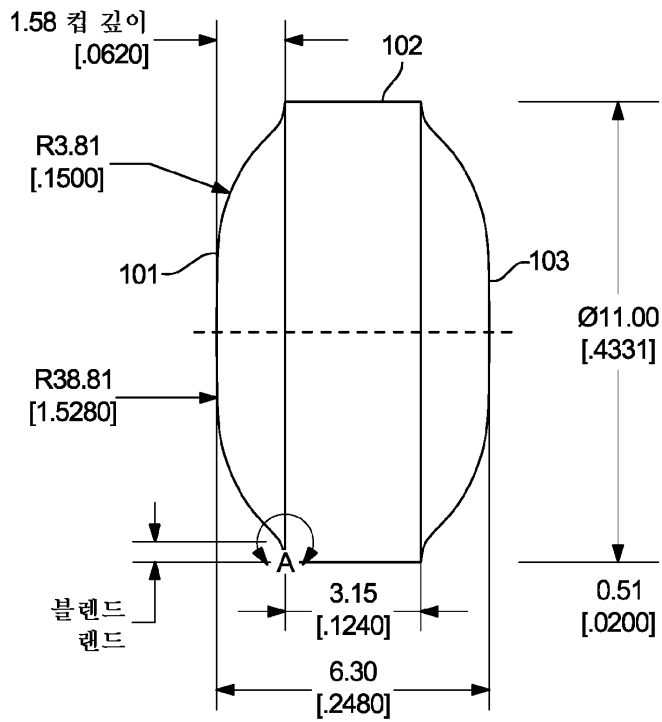
본 발명을 상세하게 설명하였지만, 본 발명은 상기 기술된 전술한 실시양태에 제한되지 않는다. 본 발명의 개념을 벗어나지 않는 범위 내에서 변형이 이루어질 수 있다.

도면

도면1a



도면1b



도면2

