



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/54 (2006.01)

A61K 9/62 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2007-0051953

(43) 공개일자

2007년05월18일

(21) 출원번호 10-2007-7010051(분할)

(22) 출원일자 2007년05월02일

심사청구일자 2007년05월02일

번역문 제출일자 2007년05월02일

(62) 원출원 특허10-2001-7005518

원출원일자 : 2001년05월02일

심사청구일자

2004년11월01일

(86) 국제출원번호 PCT/US1999/025632

(87) 국제공개번호

WO 2000/25752

국제출원일자 1999년11월01일

국제공개일자

2000년05월11일

(30) 우선권주장

60/106,726

1998년11월02일

미국(US)

(71) 출원인

엘란 코포레이션, 피엘씨

아일랜드 더블린 2 링컨 플레이스 링컨 하우스

(72) 발명자

드베인 존 지.

아일랜드 카운티 웨스트미쓰 애슬론 배리모어

패닝 나이얼 엠., 엠.

아일랜드 카운티 웨스트미쓰 애슬론 쿠산 쿨빈 파크 23

스타크 폴

아일랜드 카운티 웨스트미쓰 애슬론 오번 하이즈 37

거빈더 싱 레크히

미국 조지아주 30024 스와니 리버뷰 런 레인 1492

(74) 대리인

차윤근

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 다입자 변형 방출 조성물

(57) 요약

본 발명은 작동시 활성 성분을 맥동식 또는 2 모드식으로 전달하는 다입자 변형 방출 조성물에 관한 것이다. 다입자 변형 방출 조성물은 즉시 방출 성분과 변형 방출 성분을 포함하며; 즉시 방출 성분은 활성 성분 함유 입자의 제 1 집단을 포함하고 변형 방출 성분은 조절 방출 코팅으로 코팅된 활성 성분 함유 입자의 제 2 집단을 포함하며; 여기에서, 작동에 있어서 즉시 방출 및 변형 방출 성분의 조합은 활성 성분을 맥동식 또는 2 모드식으로 전달한다. 본 발명은 또한 이러한 다입자 변형 방출 조성물을 함유하는 고체 경구 투약형에 관한 것이다. 다입자 변형 방출 조성물에 의해 성취되는 혈장 프로파일은 활성 성분에 대한 환자 내약성의 감소 및 투약 회수 감소에 의한 환자의 순응성 증가에 유리하다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

활성 성분을 함유하는 즉시 방출 입자; 및

암모니오 메트아크릴레이트 공중합체, 메트아크릴산 공중합체, 가소제, 용매 및 충전제를 포함하는 코팅 용액으로 코팅된 즉시 방출 입자를 함유하는 변형 방출 입자

를 포함하는 다입자 변형 방출 조성물로서,

상기 조성물은 피험자에게 경구 투여 후, 저농도의 활성 성분 기간이 산포된 활성 성분의 고농도 펄스를 특징으로 하는 맥동성 방식에 의해 활성 성분이 전달되는 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 가소제가 트리에틸 시트레이트인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 용매가 이소프로필 알콜인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 충전제가 활석인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 코팅 용액 내에 함유된 암모니오 메트아크릴레이트 공중합체의 양이 25%(w/w) 내지 49.7%(w/w)인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 코팅 용액 내에 함유된 메트아크릴산 공중합체의 양이 25%(w/w)인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 암모니오 메트아크릴레이트 공중합체 대 메트아크릴산 공중합체의 비가 1:1인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 코팅 용액이 폴리비닐피롤리돈을 더 함유하는 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, 코팅 용액 내에 함유된 폴리비닐피롤리돈의 양이 0.3%(w/w) 내지 0.35%(w/w)인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, 코팅 용액이 디에틸프탈레이트를 더 함유하는 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 코팅 용액 내에 함유된 디에틸프탈레이트의 양이 0.5%(w/w) 내지 1.35%(w/w)인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 12.

제 1 항에 있어서, 코팅 용액 내에 함유된 가소제의 양이 1.25%(w/w)인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 13.

제 1 항에 있어서, 코팅 용액 내에 함유된 용매의 양이 30%(w/w) 내지 50%(w/w)인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 14.

제 1 항에 있어서, 코팅 용액 내에 함유된 용매의 양이 46.5%(w/w)인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서, 코팅 용액이 아세톤을 더 함유하는 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 16.

제 15 항에 있어서, 코팅 용액 내에 함유된 아세톤의 양이 8.3%(w/w) 내지 10.0%(w/w)인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 17.

제 1 항에 있어서, 변형 방출 입자 내의 충진제의 양이 2.25%(w/w) 내지 16.0%(w/w)인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 18.

제 1 항에 있어서, 변형 방출 입자 내의 충전제의 양이 2.25%(w/w)인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 19.

제 1 항에 있어서, 변형 방출 입자가 25.0%(w/w)의 암모니오 메트아크릴레이트 공중합체, 25.0%(w/w)의 메트아크릴산 공중합체, 1.25%(w/w)의 트리에틸 시트레이트, 46.5%(w/w)의 이소프로필 알콜 및 2.25%(w/w)의 활석을 포함하는 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 20.

제 1 항에 있어서, 가소제가 트리에틸 시트레이트이고, 용매가 이소프로필 알콜이며, 충전제가 활석인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 21.

제 1 항에 있어서, 즉시 방출 입자에 적용되는 코팅에 의해 입자의 중량이 5% 내지 30% 증가되는 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 22.

제 21 항에 있어서, 즉시 방출 입자에 적용되는 코팅에 의해 입자의 중량이 30% 증가되는 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 23.

제 1 항에 있어서, 즉시 방출 입자 대 변형 방출 입자의 비가 1:1인 다입자 변형 방출 조성물.

청구항 24.

주의력 결핍 장애 치료용 약제의 제조에 사용되는 제 1 항에 따른 다입자 변형 방출 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 다입자 변형 방출 조성물에 관한 것이다. 특히 본 발명은 작동시 활성 성분을 맥동식으로 전달하는 다입자 변형 방출 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이러한 다입자 조절 방출 조성물을 함유하는 고체 경구 투약형에 관한 것이다.

약제 화합물의 투여와 관련된 혈장 프로파일은 저농도의 트로프(trough)가 산포된(intersperse) 고농도의 활성 성분의 펄스가 관찰되는 "맥동성 프로파일"로서 기재될 수 있다. 두개의 피크를 함유하는 맥동성 프로파일은 "2 모드"로 기재될 수 있다. 마찬가지로, 투여시 이러한 프로파일을 만들어 내는 조성물 또는 투약형은 활성 성분의 "맥동성 방출"을 나타내는 것으로 말할 수 있다.

즉시 방출(IR) 투약형이 주기적 간격으로 투여되는 통상적인 반복 투여 방식은 전형적으로 맥동성 혈장 프로파일을 만들어 낸다. 이러한 경우에, 각 IR 투여분의 투여 후에 혈장 약제 농도에서 피크가 관찰되며 트로프(낮은 약제 농도영역)가 연속 투여 시점 사이에 발생한다. 이러한 투여법 (및 이로 인한 맥동성 혈장 프로파일)은 이와 관련된 특정 약리학적 및 치료적 효과를 가진다. 예를 들어, 피크들 사이의 활성 성분의 혈장 농도를 낮춤으로써 제공된 와시 아웃 시기가 환자에게서 각종 형태의 약제에 대한 내약성을 감소시키거나 예방하는데 기여하는 인자로 여겨져 왔다.

다수의 조절 방출 약제 제형은 약제 화합물의 0차 방출을 달성함이 목적이다. 실제로, 이들 제형의 특정 목적은 종종 통상적인 반복 투여법과 관련된 약제 혈장 수준에서 피크-트로프 변화를 감소시키는데 있다. 그러나, 맥동성 시스템에 고유한 몇몇 치료 및 약리 효과는 0차 방출 약제 전달 시스템에 의해 달성된 일정한 또는 거의 일정한 혈장 수준으로 인해 상실되거나 감소될 수 있다. 이에 따라, 반복 투여의 필요성을 감소시키면서 실질적으로 반복되는 IR 투여법의 방출과 유사한 변형 방출 조성물 또는 제형이 바람직하다.

환자에게 내약성을 일으킬 수 있는 전형적인 약물의 예는 메틸페니데이트이다. 메틸페니데이트, 또는 p-페닐-2-피페리딘 아세트산 메틸 에스테르는 중추 신경계 및 호흡계에 영향을 미치는 자극제이고 주로 주의력 결핍 장애를 치료하는데 사용된다. 위장(GIT)으로부터 흡수된 후, 약제 효과는 통상적인 IR 정제의 경구 투여 후 3-6시간 동안 지속되고 연장된 방출 제형의 경구 투여 후에는 약 8시간까지 지속된다. 총 투여량은 전형적으로 5-30 mg/일 범위이고, 예외적인 경우에는 60 mg/일에 이른다. 통상적인 투여 방식의 경우, 메틸페니데이트는 1일 2회 제공되며, 전형적으로 아침 식사 전에 1회 투여되고 점심 식사 전에 두번째 1회 투여된다. 마지막 1일 투여분은 바람직하게는 취침 수시간 전에 제공된다. 메틸페니데이트 치료에 수반된 부작용은 불면증과 환자 내약성 발생을 포함한다.

WO 98/14168(Alza Corp.)는 투약형 및 지속적이고 일정한 상승 속도로 메틸페니데이트를 투여하는 방법에 관해 교시하고 있다. 투약형은 다양한 양의 방출 속도 조절 물질로 코팅된 활성 성분의 양을 증가시키면서 히드로겔 매트릭스를 포함하는 복수 개의 비드를 포함한다. 활성 성분 투여분의 적절한 배합 및 코팅층의 수와 두께는 주어진 시간에 걸쳐 활성 성분의 혈장 농도가 연속적으로 증가하는 상승 방출 프로파일을 제공하도록 선택될 수 있다. 본 발명과는 대조적으로, WO 98/14168의 목적은 즉시 방출 투여 제형을 이용하는 통상적인 치료에 수반된 고르지 않은 혈액 수준(피크 및 트로프가 특징)을 피하도록 하는 제약형을 제공하는데 있다.

WO97/03672(Chiroscience Ltd.)은 메틸페니데이트가 라세미체 혼합물 형태 또는 단일 이성체 형태(예, RR d-트레오 에난티오머)로 투여될 때 치료 효과를 나타냄을 기재하고 있다. 추가로, WO 97/03763(Chiroscience Ltd.)은 dtmp를 함유한 지속된 방출 제형에 관해 기재하고 있다. 이러한 기재는 지속된 방출을 달성하고 최소 8시간에 걸쳐 적어도 50% c_{max} 의 (활성 성분의) 혈청 수준을 달성하도록 dtmp가 통과하는 코팅을 포함하는 조성물의 사용에 관해 교시하고 있다. 이에 따라, 이러한 제형은 맥동식으로 활성 성분을 전달하지 않는다.

Shah et al., J. Cont. Rel.(1989) 9:169-175는 치료제와 함께 고체 투약형으로 타정된 특정 형태의 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 에테르가 2 모드식 방출 프로파일을 제공할 수 있음을 기재하고 있다. 그러나, 일 공급자의 중합체가 2 모드식 프로파일을 생성하는 반면, 상이한 기원으로부터 얻어진 거의 동일한 산물 명세를 지닌 동일한 중합체는 비-2 모드식 방출 프로파일을 제공함이 주목된다.

Giunchedi et al., Int. J. Pharm(1991) 77:177-181은 케토프로펜의 맥동식 방출을 위한 친수성 매트릭스 다단위 제형의 사용에 관해 기재하고 있다. Giunchedi et al.은 케토프로펜이 투여 후 혈액으로부터 빠르게 제거되고(혈장 반감기 1-3시간) 약제의 연속 펄스가 몇몇 치료의 경우에 일정한 방출보다 좀더 유리할 수 있음을 교시하고 있다. 다단위 제형은 젤라틴 캡슐 형태로 놓인 4개의 동일한 친수성 매트릭스 정제를 포함한다. 생체내 연구가 혈장 프로파일에서 두개의 피크를 보이지만 명백히 규정된 와시 아웃 시기는 없고 피크와 트로프 혈장 수준간의 변화가 작다.

Conte et al., Drug Dev.Ind. Pharm, (1989) 15:2583-2596 및 EP 0 274 734(Pharmidea Srl)는 연속 펄스로 이부프로펜의 전달을 위한 삼층 정제의 사용에 관해 교시하고 있다. 삼층 정제는 활성 성분을 함유하고 있는 제 1 층, 제 1 층과 제 3 층 사이에 위치한 반투과성 물질의 차단층(제 2 층), 및 추가적인 양의 활성 성분을 함유한 제 3 층으로 이루어진다. 차단

층과 제 3 층은 불투과성 케이싱에 하우징된다. 제 1 층은 용해 유체와 접촉시 용해되지만 제 3 층은 차단층의 용해 또는 파괴 후에만이 이용가능하다. 이러한 정제에서 활성 성분의 제 1 부위는 즉시 방출되어야 한다. 이러한 접근법은 또한 두 활성 성분 부위의 전달의 상대적인 속도를 조절하기 위해 제 1 층과 제 3 층 사이의 반투과층의 제공을 요구한다. 부가적으로, 반-투과층의 파괴는 바람직하지 않을 수 있는 활성 성분의 제 2 부위의 조절되지 않은 덤핑을 야기한다.

US 5,158,777(E.R.Squibb & Sons Inc.)는 투여 후 즉시 방출을 위해 유용한 부가적인 캡토프릴과 함께 장용성 또는 지연된 방출 코팅된 pH 안정성 코어내에 캡토프릴을 포함하는 제형에 관해 기재하고 있다. pH 안정성 코어를 형성하기 위해, 디나트륨 에데테이트와 같은 킬레이팅제 또는 폴리솔베이트 80과 같은 계면활성제가 단독으로 또는 완충제와 함께 사용된다. 조성물은 경구투여 후 즉시 방출에 이용될 수 있는 캡토프릴과 결장에서의 방출에 이용될 수 있는 부가적인 양의 pH 안정화된 캡토프릴을 가진다.

US 4,728,512, US 4,794,001 및 US 4,904,476(American Home Products Corp.)는 세가지 개별 방출을 제공하는 제제물에 관한 것이다. 제제물은 활성 약물을 함유하는 세 그룹의 스페로이드를 함유하며; 제 1 스페로이드 그룹은 코팅되지 않고 섭취시 약물의 초기 투여분을 방출시키기 위해 빠르게 분해되며; 제 2 스페로이드 그룹은 제 2 투여분을 제공하기 위해 pH 민감성 코트로 코팅되며; 제 3 스페로이드 그룹은 제 3 투여분을 제공하기 위해 pH 독립 코트로 코팅된다. 제제물은 미리전신으로 광범위하게 대사되거나 비교적 짧은 제거 반감기를 가지는 약물의 반복 방출을 제공하도록 고안된다.

US 특허 5,837,284(Mehta et al)은 즉시 방출 및 지연된 방출 입자를 가진 메틸페니데이트 투약형에 관해 기재하고 있다. 지연된 방출은 특정 충진제와 함께 암모니오 메타크릴레이트 pH 독립 중합체의 사용에 의해 제공된다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 순차적으로 2 이상의 IR 투약형의 투여에 의해 제공된 혈장 프로파일과 실질적으로 유사한 혈장 프로파일을 만들어 내는 활성 성분을 함유한 다입자 변형 방출 조성물을 제공하는데 있다.

본 발명의 추가 목적은 작동시 활성 성분을 맥동식으로 전달하는 다입자 변형 방출 조성물을 제공하는데 있다.

본 발명의 또다른 목적은 2 이상의 IR 투약형을 순차적으로 투여하여 일어나는 약리학적 및 치료적 효과와 실질적으로 유사한 다입자 변형 방출 조성물을 제공하는데 있다.

본 발명의 또다른 목적은 조성물의 활성 성분에 대한 환자의 내약성을 실질적으로 감소시키거나 제거하는 다입자 변형 방출 조성물을 제공하는데 있다.

본 발명의 또다른 목적은 활성 성분의 제 1 부위가 투여시 즉시 방출되고 활성 성분의 제 2 부위가 2 모드로 초기 지연 기간 후 빠르게 방출되는 다입자 변형 방출 조성물을 제공하는데 있다.

본 발명의 또다른 목적은 활성 성분의 제 1 부위가 약제 방출 펄스를 제공하도록 지연 시간 즉시 또는 이후에 방출되고 활성 성분의 1 이상의 부가적인 부위가 약제 방출의 부가적인 펄스를 제공하도록 개개 래그 타임 후 방출되는 2 모드 또는 다중 모드로 활성 성분을 방출시킬 수 있는 다입자 변형 방출 조성물을 제공하는데 있다.

본 발명의 또다른 목적은 본 발명의 다입자 변형 방출 조성물을 포함하는 고체 경구 투약형을 제공하는데 있다.

본 발명의 기타 목적은 실제 두가지 즉시 방출 투약형의 순차적 투여에 의해 제공된 혈장 프로파일과 실질적으로 유사한 혈장 프로파일을 생성하는 메틸페니데이트의 1일 1회 투약형의 제공 및 이러한 투약형의 투여시 주의 결핍 장애의 치료방법을 포함한다.

발명의 간단한 설명

상기 목적들은 활성 성분-함유 입자의 제 1 집단을 포함하는 제 1 성분과 활성 성분-함유 입자의 제 2 집단을 포함하는 제 2 성분을 지닌 다입자 변형 방출 조성물에 의해 실현된다. 제 1 및 제 2 성분에 함유된 활성 성분은 동일하거나 상이할 수 있고 제 2 성분의 활성 성분-함유 입자는 변형 방출 코팅으로 코팅된다. 달리 또는 부가적으로, 활성 성분 함유 입자의 제 2 집단은 추가로 변형 방출 매트릭스 물질을 포함한다. 경구 전달 후, 조성물은 작동시 활성 성분 또는 활성 성분들을 맥동식으로 전달한다.

본 발명에 따른 다입자 변형 방출 조성물의 바람직한 양태에서 제 1 성분은 즉시 방출 성분이다.

활성 성분 함유 입자의 제 2 집단에 적용된 변형 방출 코팅은 활성 성분 함유 입자의 제 1 집단으로부터 활성 성분 방출과 활성 성분 함유 입자의 제 2 집단으로부터 활성 성분의 방출 사이에 래그 타임을 야기한다. 마찬가지로, 활성 성분 함유 입자의 제 2 집단에 변형 방출 매트릭스 물질의 존재는 활성 성분 함유 입자의 제 1 집단으로부터 활성 성분의 방출과 활성 성분 함유 입자의 제 2 집단으로부터 활성 성분의 방출 사이에 래그 타임을 야기한다. 래그 타임 기간은 변형 방출 코팅의 조성 및/또는 양을 변화시키고/변화시키거나 이용된 변형 방출 매트릭스 물질의 조성 및/또는 양을 변화시켜 달라질 수 있다. 이에 따라, 래그 타임의 지속 시간은 원하는 혈장 프로필에 유사하도록 디자인될 수 있다.

투여시 다입자 변형 방출 조성물에 의해 생성된 혈장 프로필이 2 이상의 IR 투약형의 순차적 투여에 의해 생성된 혈장 프로필과 실질적으로 유사하기 때문에, 본 발명의 다입자 조절 방출 조성물은 특히 환자 내약성이 문제될 수 있는 활성 성분을 투여하는데 특히 유용하다. 이러한 다입자 변형 방출 조성물은 조성물에서 활성 성분에 대한 환자의 내약성 발생을 감소시키거나 최소화하는데 유리하다.

본 발명의 바람직한 양태에서, 활성 성분은 메틸페니데이트이고 조성물은 작동시 활성 성분을 맥동식 또는 2 모드식으로 전달한다. 이러한 조성물은 예를 들어 전형적인 메틸페니데이트 처리법으로서 두 IR 투여분의 순차적 투여에 의해 얻어진 것과 실질적으로 유사한 혈장 프로필을 생성한다.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 고체 경구 투약형을 제공한다.

본 발명은 추가로 본 발명에 따른 치료 유효량의 조성물 또는 고체 경구 투약형을 투여하여 활성 성분을 맥동식 또는 2 모드식으로 투여하는 단계를 포함하는, 활성 성분을 이용하는 치료를 요하는 동물, 특히 인간의 치료방법을 제공한다.

본 발명의 이점은 맥동성 혈장 프로필에서 유도된 이점을 그대로 유지하면서 통상적인 복수 IR 투여법에 의해 빈번하게 요구되는 투여를 감소시키는 데 있다. 이러한 감소된 투여 빈도는 환자에게 파괴적이면서 기능 장애를 일으킬 수 있는 학창 시절 중반동안 투여의 필요성을 없애 준다는 점에서 아이들의 경우에 특히 유리하다. 이는 또한 환자의 수용 상태가 감소된 빈도로 투여될 수 있는 제형을 가지도록 한다는 점에서 유리하다. 본 발명을 이용하여 가능한 투여 빈도의 감소는 약제 투여시 환자 보호자가 소비하는 시간을 줄여줌으로써 건강 관리비를 감소시키는데 기여한다. 메틸페니데이트 및 기타 조절 물질의 경우에, (복수 IR 투여분 대신) 매일 1회식 제형의 사용은 학교 또는 기타 기업의 구내에 조절 물질의 보관 필요성을 줄여주거나 없애준다.

발명의 구성

본원에서 사용된 용어 "입상물"은 크기, 형상 또는 형태에 상관없이 개별 입자, 펠릿, 비드 또는 과립의 존재를 특징으로 하는 물질의 상태를 말한다. 본원에서 사용된 용어 "다입자"는 크기, 형상 또는 형태에 상관없이 복수개의 개별 또는 집합 입자, 펠릿, 비드, 과립 또는 이들의 혼합물을 의미한다.

본 발명에 따른 조성물 또는 코팅 또는 코팅 물질과 관련하여 본원에서 사용되거나, 임의 기타 문맥에서 사용된 용어 "변형 방출"은 즉시 방출이 아닌 방출을 의미하고 조절 방출, 지속 방출 및 지연 방출을 포함한다.

본원에서 사용된 용어 "시간 지연"은 조성물의 투여와 특정 성분으로부터 활성 성분의 방출 사이의 지속 시간을 말한다.

본원에서 사용된 용어 "래그 타임"은 일 성분으로부터 활성 성분의 전달과 또다른 성분으로부터 활성 성분의 후속 전달 사이의 시간을 말한다.

본 발명은 본 발명에 따른 다입자 변형 방출 조성물의 제형에 특히 적합한 활성 성분의 구체적인 예로서 메틸페니데이트의 측면에서 상세히 기재될 것이다.

본 발명의 다입자 변형 방출 조성물은 2 이상의 활성 성분-함유 성분을 가질 수 있다. 이러한 경우에 제 2 및 후속 성분으로부터 활성 성분의 방출은 제 1 성분과 각각의 후속 성분으로부터 활성 성분의 방출 사이의 래그 타임이도록 변형된다. 이러한 조성물에서 생긴 프로필에서 펄스의 수는 조성물에서 활성 성분 함유 성분의 수에 좌우될 것이다. 세가지 활성 성분-함유 성분들을 함유하는 조성물은 프로필에 세가지 펄스를 만들어 낼 것이다.

감소된 빈도 투여법과 맥동성 혈장 프로파일의 이점을 조합하는데 유용한 임의의 활성 성분이 본 발명의 실시예에 이용될 수 있다. 본 발명의 실시예에 특히 유리한 것은 혈장 농도 피크 사이에 와시-아웃 시기를 가짐으로서 유리한 약리학적 및/또는 치료적 효과를 갖는 활성 성분, 예를 들면 환자의 내약성 발생에 민감한 활성 성분들을 포함한다. 전형적인 활성 성분(제한이 없음)은 펩티드 또는 단백질, 호르몬, 진통제, 항-편두통제, 항-응고제, 마약 길항제, 킬레이팅제, 항-양기나제, 화학요법제, 진정제, 항-종양제, 프로스타글란딘 및 항이뇨제, 대뇌 자극제와 같은 중추 신경계에 작용하는 약제 화합물, 예를 들면 메틸페니데이트; 통증 조절 활성 성분; 마취제와 같은 알칼로이드, 예를 들면 모르핀; 심장혈관 약제, 예를 들면 나이트레이트; 및 류마티스성 질환 치료제를 포함한다. 또한 본 발명을 이용하여 펩티드, 단백질 또는 인슐린과 같은 호르몬, 칼시토닌, 칼시토닌 유전자 조절 단백질, 심방성 나트륨뇨 단백질, 콜로니 자극 인자, 베타세론, 에리트로포이에틴(EPO), α , β 또는 γ 인터페론과 같은 인터페론, 소마트로핀, 소마토트로핀, 소마토스타틴, 인슐린형 생장 인자(소마토메딘), 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH), 조직 플라스미노겐 활성제(TPA), 생장 호르몬 방출 호르몬(GHRH), 옥시토신, 에스트라디올, 생장 호르몬, 루프롤리드 아세테이트, 인자 VIII, 인터루킨-2와 같은 인터루킨 및 이의 유사체를 포함하는 다수의 약제; 진통제, 예를 들면 펜타닐, 수펜타닐, 부토르파놀, 부프레노르핀, 레보르파놀, 모르핀, 히드로모르폰, 히드로코돈, 옥시모르폰, 메타돈, 리도카인, 부피바카인, 디클로페낙, 나프록센, 파베린, 및 이의 유사체; 항-편두통제, 예를 들면 수마트립탄, 에르고 알칼로이드, 및 이의 유사체; 항-응고제, 예를 들면 헤파린, 히루딘, 및 이의 유사체; 항-최토제, 예를 들면 스크폴라민, 온단세트론, 돔페리돈, 메토클로프라미드, 및 이의 유사체; 심장혈관계, 항-고혈압제 및 혈관확장제, 예를 들면 딜티아젠, 클로니딘, 니페디핀, 베라파밀, 이소소르비드-5-모노나이트레이트, 유기 나이트레이트, 심장 이상 치료에 이용된 제제, 및 이의 유사체; 진정제, 예를 들면 벤조디아제핀, 페노티오진, 및 이의 유사체; 킬레이팅제, 예를 들면 데페록사민, 및 이의 유사체; 항-이뇨제, 예를 들면 데스모프레신, 바소프레신, 및 이의 유사체; 항-양기나제, 예를 들면 니트로글리세린, 및 이의 유사체; 항-종양제, 예를 들면 플루오로우라실, 블레오마이신, 및 이의 유사체; 프로스타글란딘 및 이의 유사체; 및 화학요법제, 예를 들면 빈크리스틴, 및 이의 유사체를 전달할 수 있다.

각 성분에서 활성 성분은 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 제 1 성분이 제 1 활성 성분을 함유하고 제 2 성분이 제 2 활성 성분을 포함하는 조성물은 병행요법에 바람직할 수 있다. 실제로, 2 이상의 활성 성분은 활성 성분이 서로 배합할 때 동일한 성분으로 섞일 수 있다. 조성물의 일 성분에 존재하는 약제 화합물은 또다른 조성물의 화합물에 예를 들어 증진제 화합물 또는 감각 화합물이 수반되어, 약제 화합물의 생체이용률 또는 치료 효과를 변형시킬 수 있다.

본원에 사용되는 것처럼, "증진제"라는 용어는 인간과 같은 동물에서 GIT를 가로지르는 네트 수송을 촉진함으로써 활성 성분의 흡수율 및/또는 생체이용률을 증진시킬 수 있는 화합물을 의미한다. 증진제는 중간쇄의 지방산; 글리세라이드 및 트리글리세라이드를 포함하는 염, 에스테르, 에테르 및 이들의 유도체; 에틸렌 옥사이드와 지방산, 지방 알콜, 알킬페놀 또는 소르비탄과 반응시킴으로써 제조될 수 있는 것들과 같은 비-이온 계면활성제 또는 글리세롤 지방산 에스테르; 시토크롬 P450 억제제, P-당단백질 억제제 등; 및 이러한 제제 중 두가지 이상의 혼합물을 포함하고, 이에 한정되지 않는다.

각 성분에 함유되어 있는 활성 성분의 비는 목적하는 투여법에 따라 동일하거나 상이할 수 있다. 활성 성분은 치료 반응을 도출하는 충분한량으로, 제 1 성분으로 개별적으로 또는 제 2 성분으로 활성 성분(또는 활성 성분들)과 배합되어 존재할 수 있다. 해당시, 활성 성분(또는 활성 성분들)은 하나의 실질적으로 광학적으로 순수한 에난티오머, 또는 에난티오머의 혼합물 또는 라세미체의 형태로 존재할 수 있다. 활성 성분은 바람직하게는 0.1-500 mg, 바람직하게는 1-100 mg의 양으로 조성물에 존재한다. 활성 성분이 메틸페니데이트이면, 이는 바람직하게는 제 1 성분으로 0.5-60 mg의 양으로 존재하고; 더 바람직하게는 활성 성분은 제 1 성분으로 2.5-30 mg의 양으로 존재한다. 활성 성분은 후속 성분으로 제 1 성분에 대해 설명한 것과 유사한 범위내의 양으로 존재한다.

각 성분으로부터 활성 성분 방출에 대한 시간 방출 특징은 존재할 수 있는 부형제 또는 코팅제의 변형을 포함하는, 각 성분의 조성물을 변형시킴으로써 다양해질 수 있다. 특히, 활성 성분의 방출은 조성물 및/또는 이러한 코팅제가 존재한다면 입자상의 변형 방출 코팅제의 양을 변화시킴으로써 조절될 수 있다. 하나 이상의 변형 방출 성분이 존재하면, 이러한 각 성분의 변형 방출 코팅제는 동일하거나 상이할 수 있다. 유사하게, 변형 방출이 변형 방출 매트릭스 물질의 함유에 의해 촉진되면, 활성 성분의 방출은 이용되는 변형 방출 매트릭스 물질의 선택 및 이의 양에 의해 조절될 수 있다. 변형 방출 코팅제는 각 특정 성분의 목적하는 지연 시간을 유도하는 충분한량으로, 각 성분에 존재할 수 있다. 변형 방출 코팅제는 성분 사이의 목적하는 시간 지연을 유도하는 충분한량으로, 각 성분에 존재할 수 있다.

각 성분으로부터 활성 성분 방출의 래그 타임 또는 지연 시간은 또한 존재할 수 있는 부형제 및 코팅제를 변형시킴을 포함하는, 각 성분의 조성을 변형시킴으로써 다양해질 수 있다. 예를 들면, 제 1 성분은 활성 성분이 투여되면 실질적으로 즉시 방출되는 즉시 방출 성분일 수 있다. 이와 달리, 제 1 성분은 예를 들면, 활성 성분이 시간 지연 후에 실질적으로 즉시 방출

되는 시간-지연된 즉시 방출 성분일 수 있다. 제 2 성분은 예를 들면, 막 설명한 것처럼 시간-지연된 즉시 방출 성분 또는 이와 달리 활성 성분이 연장된 시간에 걸쳐서 조절되는 방법으로 방출되는 시간-지연되어 유지되는 방출 또는 연장 방출 성분일 수 있다.

당분야의 숙련인에 의해 감지될 것처럼, 혈장 농도 곡선의 정밀한 특성은 막 설명한 모든 이러한 요인의 조합에 의해 영향 받을 것이다. 특히, 각 성분내 활성 성분 전달(또한 작용의 개시) 사이의 래그 타임은 각 성분의 조성 및 코팅제(존재한다면)를 다양하게 함으로써 조절될 수 있다. 따라서 각 성분(활성 성분(들)의 양 및 특성 포함)의 변화에 의해 및 래그 타임의 변화에 의해, 다양한 방출 및 혈장 프로필이 수득될 수 있다. 각 성분으로부터 활성 성분 방출 사이의 래그 타임 및 각 성분으로부터의 방출 특성(즉, 즉시 방출, 유지된 방출 등)에 따라서, 혈장 프로필내 펄스는 잘 분리될 수 있고 명백하게 한정되는 피크일 수 있거나(예를 들면, 래그 타임이 길 경우) 펄스가 어느 정도까지는 중복될 수 있다(예를 들면, 래그 타임이 짧은 경우).

바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 다입자 변형 방출 조성물은 즉시 방출 성분 및 적어도 하나의 변형 방출 성분을 가지고, 즉시 방출 성분은 활성 성분 함유 입자의 제 1 집단을 포함하며, 변형 방출 성분은 활성 성분 함유 입자의 제 2 및 후속 집단을 포함한다. 제 2 및 후속 변형 방출 성분은 조절 방출 코팅을 포함할 수 있다. 아울러 또는 이와 달리, 제 2 및 후속 변형 방출 성분은 변형 방출 매트릭스 물질을 포함할 수 있다. 실시 중에, 예를 들면, 단일 변형 방출 성분을 가지는 이러한 다입자 변형 방출 조성물의 투여는 조성물의 즉시 방출 성분이 혈장 프로필에서 첫번째 피크를 생성하고 변형 방출 성분은 혈장 프로필에서 두번째 피크를 생성하는 활성 성분의 특징적인 맥동성 혈장 농도 수준을 초래한다. 하나 이상의 변형 방출 성분을 포함하는 본 발명의 양태는 혈장 프로필에서 추가 피크를 생성한다.

단일 투여량 단위의 투여로부터 유도되는 이러한 혈장 프로필은 두(또는 그 이상) 투여량 단위의 투여를 요하지 않으면서 활성 성분의 두(또는 그 이상) 펄스를 이동시키는 것이 바람직할 때 유리하다. 아울러, 일부 장애의 경우에 이러한 2 모드 혈장 프로필을 가지는 것이 특히 유리하다. 예를 들면, 통상적인 메틸페니데이트 처리법은 4시간 간격으로 즉시 방출 투여 제형물의 2회 투여로 이루어진다. 이러한 유형의 처리법은 치료적으로 효과적임이 밝혀졌고 널리 사용되고 있다. 이러한 투여법에 의해 생성된 혈장 프로필은 도 1의 "대조" 곡선에 의해 설명된다. 이미 언급한 것처럼, 환자의 내약성의 전개는 때때로 메틸페니데이트 처리와 관련된 역효과이다. 혈장 프로필에서 혈장 농도의 두 피크 사이의 트로프는 활성 성분의 와시 아웃 시간을 제공함으로써 환자의 내약성의 전개를 감소시키는 데 유리하다고 생각된다. 활성 성분의 0차 또는 의사 0차 전달을 제공하는 약제 전달 시스템은 와시 아웃 과정을 촉진하지 않는다.

목적하는 방법으로 활성 성분의 방출을 변형시키는 코팅 물질이 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 실행에서 사용하기에 적당한 코팅 물질은 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리말레이트, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 상표 Eudragit[®] RS 및 RL로 시판되는 것과 같은 암모니오 메트아크릴레이트 공중합체, 폴리 아크릴산 및 폴리 아크릴레이트 및 상표 Eudragit[®] S 및 L로 시판되는 것들과 같은 메트아크릴레이트 공중합체, 폴리비닐 아세탈디에틸아미노 아세테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 아세테이트 석시네이트, 셀락과 같은 중합체 코팅 물질; 카복시비닐 중합체, 나트륨 알기네이트, 나트륨 카멜로오스, 칼슘 카멜로오스, 나트륨 카복시메틸 전분, 폴리 비닐 알콜, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 젤라틴, 전분 및 셀룰로오스계 가교결합 중합체(가교결합도는 물의 흡착 및 중합체 매트릭스의 팽창을 촉진하도록 낮다), 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 가교결합 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 키틴, 아미노아크릴-메트아크릴레이트 공중합체(Eudragit[®] RS-PM, Rohm & Haas), 폴루란, 콜라젠, 카세인, 아가, 아라비아 고무, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, (팽윤성 친수성 중합체) 폴리(하이드록시알킬 메트아크릴레이트)(m. wt. 약 5k-5,000k), 폴리비닐피롤리돈(m. wt. 약 10k-360k), 음이온 및 양이온 하이드로겔, 적은 아세테이트 잔사를 가지는 폴리비닐 알콜, 아가와 카복시메틸 셀룰로오스의 팽윤성 혼합물, 말레산 무수물과 스티렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 이소부틸렌의 공중합체, 펙틴(m. wt. 약 30k-300k), 아가, 아카시아, 카라야, 트라가칸트, 알긴 및 구아와 같은 다당류, 폴리아크릴아미드, Polyox[®] 폴리에틸렌 옥사이드(m. wt. 약 100k-5,000k), AquaKeep[®] 아크릴레이트 중합체, 폴리글루칸의 디에스테르, 가교결합 폴리비닐 알콜 및 폴리 N-비닐-2-피롤리돈, 나트륨 전분 글루콜레이트(예를 들면, Explotab[®]; Edward Mandell C. Ltd.)과 같은 하이드로겔 및 겔-형성 물질; 다당류, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 또는 칼슘 카복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 니트로 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 폴리에틸렌 옥사이드(예를 들면, Polyox[®], Union Carbide), 메틸 에틸 셀룰로오스, 에틸하이드록시 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 부티레이트, 셀룰로오스, 프로피오네이트, 젤라틴, 콜라젠, 전분, 말토덱스트린, 폴루란, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 메트아크릴산의 공중합체 또는 메트아크릴산(예를 들면, Eudragit[®], Rohm and Haas), 기타 아크릴산 유도체, 소

르비탄 에스테르, 천연 고무, 레시틴, 펙틴, 알기네이트, 암모니아 알기네이트, 나트륨, 칼슘, 칼륨 알기네이트, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 아가 및 아라비아 고무, 카라야 고무와 같은 고무, 로커스트 콩, 트라가칸트, 카라긴, 구아, 잔탄, 경질글루칸과 같은 친수성 중합체 및 이들의 혼합물 및 블렌드를 포함하고 이에 한정되지 않는다. 당분야의 숙련인에 의해 감지될 것처럼, 가소제, 윤활유, 용매 등과 같은 부형제가 코팅제에 첨가될 수 있다. 적당한 가소제는 예를 들면, 아세틸화 모노글리세라이드; 부틸 프탈릴 부틸 글리콜레이트; 디부틸 타르테이트; 디에틸 프탈레이트; 디메틸 프탈레이트; 에틸 프탈릴 에틸 글리콜레이트; 글리세린; 프로필렌 글리콜; 트리아세틴; 시트레이트; 트리프로피오닌; 디아세틴; 디부틸 프탈레이트; 아세틸 모노글리세라이드; 폴리에틸렌 글리콜; 카스터 오일; 트리에틸 시트레이트; 다가 알콜, 글리세롤, 아세테이트 에스테르, 글리세롤 트리아세테이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 디벤질 프탈레이트, 디헥실 프탈레이트, 부틸 옥틸 프탈레이트, 디이소노닐 프탈레이트, 부틸 옥틸 프탈레이트, 디옥틸 아젤레이트, 에폭사이드화 탈레이트, 트리아소옥틸 트리멜리테이트, 디에틸헥실 프탈레이트, 디-n-옥틸 프탈레이트, 디-i-옥틸 프탈레이트, 디-i-데실 프탈레이트, 디-n-운데실 프탈레이트, 디-n-트리데실 프탈레이트, 트리-2-에틸헥실 트리멜리테이트, 디-2-에틸헥실 아디페이트, 디-2-에틸헥실 세바케이트, 디-2-에틸헥실 아젤레이트, 디부틸 세바케이트를 포함한다.

변형 방출 성분이 변형 방출 매트릭스 물질을 포함하면, 적당한 변형 방출 매트릭스 물질 또는 변형 방출 매트릭스 물질의 적당한 배합물이 사용될 수 있다. 이러한 물질은 당분야의 숙련인에게 공지되어 있다. 본원에 사용되는 것처럼 "변형 방출 매트릭스 물질"은 친수성 중합체, 소수성 중합체 및 이들의 혼합물을 포함하고 이들은 시험관내 또는 생체내 분산된 활성 성분의 방출을 변형시킬 수 있다. 본 발명의 실행을 위해 적당한 변형 방출 매트릭스 물질은 미세결정성 셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시 프로필메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 하이드록시알킬셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 메틸셀룰로오스 및 에틸셀룰로오스와 같은 알킬셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 폴리알킬메타아크릴레이트, 폴리비닐 아세테이트 및 이들의 혼합물을 포함하고 이에 한정되지 않는다.

본 발명에 따른 다입자 변형 방출 조성물은 맥동성 방법으로 활성 성분의 방출을 촉진하는 적당한 투약형으로 도입될 수 있다. 통상적으로, 투약형은 즉시 방출 및 변형 방출 성분을 구성하는 활성 성분 함유 입자의 상이한 집단의 블렌드일 수 있고, 블렌드는 경질 또는 연화 젤라틴 캡슐과 같은 적당한 캡슐에 충전된다. 이와 달리, 활성 성분 함유 입자의 상이한 각 집단은 적당한 비율로 캡슐에 후속적으로 충전될 수 있는 미니-정제로 타정될 수 있다(임의로 부가의 부형제와 함께). 다른 적당한 투약형은 다층 정제의 형태이다. 이 예에서 다입자 변형 방출 조성물의 제 1 성분은 단층으로 타정될 수 있고, 제 2 성분이 다층 정제의 두번째 층으로 후속 첨가된다. 본 발명의 조성물을 구성하는 활성 성분 함유 입자의 집단은 비등성 투약형 또는 신속한 용융 투약형과 같은 신속하게 용해되는 투약형으로 추가로 포함될 수 있다.

본 발명에 따른 조성물은 상이한 시험관내 용해 프로필을 가지는 활성 성분 함유 입자의 적어도 두 집단을 포함한다.

바람직하게는, 실시 중에 본 발명의 조성물 및 실질적으로 모든 활성 성분이 제 1 성분에 함유되도록 하는 조성물 방출 활성 성분을 함유하는 고체 경구 투약형은 제 2 성분으로부터 활성 성분의 방출에 앞서 방출된다. 제 1 성분이 IR 성분을 포함하면, 예를 들어 제 2 성분으로부터 활성 성분의 방출은 IR 성분내의 실질적으로 모든 활성 성분이 방출될 때까지 지연되는 것이 바람직하다. 제 2 성분으로부터 활성 성분의 방출은 변형 방출 코팅제 및/또는 변형 방출 매트릭스 물질의 사용으로 전술한 바와 같이 지연될 수 있다.

더 바람직하게는, 환자의 시스템으로부터 활성 성분 제 1 투여물의 와시 아웃을 촉진하는 투여법을 제공함으로써 환자의 내약성을 최소화하는 것이 바람직하면, 제 2 성분으로부터 활성 성분의 방출은 제 1 성분에 함유된 실질적으로 모든 활성 성분이 방출될 때까지 지연되고, 제 1 성분으로부터 방출된 활성 성분의 적어도 일부가 환자의 시스템으로부터 제거될 때까지 더욱 지연된다. 바람직한 양태에서, 실시 중에 조성물의 제 2 성분으로부터 활성 성분의 방출은 실질적으로 완전하지는 않지만 조성물의 투여 후 적어도 약 2시간 동안 지연된다.

활성 성분이 메틸페니데이트이면, 실시 중에 조성물의 제 2 성분으로부터 활성 성분의 방출은 실질적으로 완전하지는 않지만, 조성물의 투여 후 적어도 약 4시간 동안, 바람직하게는 약 4시간 동안 지연된다.

실시예

하기 실시예에서 모든 %는 달리 언급하지 않는 한 중량을 기준으로 한 중량이다. 실시예를 통해 사용되는 것처럼 "정제수"라는 용어는 이를 물 여과 시스템을 통해 통과시킴으로써 정제된 물을 의미한다.

실시예 1. 메틸페니데이트를 함유하는 다입자 변형 방출 조성물

즉시 방출 성분 및 변형 방출 성분을 포함하고 활성 성분으로서 메틸페니데이트를 함유하는 본 발명에 따른 다입자 변형 방출 조성물은 하기와 같이 제조된다,

(a) 즉시 방출 성분.

메틸페니데이트 HCl(50:50 라세미 혼합물)의 용액은 표 1에 나타난 제형에 따라 제조된다. 이어서 메틸페니데이트 용액을 예를 들어, Glatt GPCG3(Glatt, Protech Ltd., Leicester, UK) 유체층 코팅 장치를 사용하여 대략 16.9 % 고형물 중량이 증가하는 수준까지 비-파레일(pareil) 시드상에 코팅하여 즉시 방출 성분의 IR 입자를 형성한다.

[표 1]
즉시 방출 성분 용액

성분	양, %(w/w)	
	(i)	(ii)
메틸페니데이트 HCl	13.0	13.0
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.5	0.5
폴리비닐피롤리돈	3.5	
정제수	83.5	86.5

(b) 변형 방출 성분

메틸페니데이트 함유 지연 방출 입자는 상기 실시예 1(a)에 따라 제조된 즉시 방출 성분을 표 2에 설명된 변형 방출 코팅 용액으로 코팅함으로써 제조된다. 즉시 방출 입자는 예를 들면, 유체층 장치를 사용하여 대략 30%까지 중량이 증가하도록 코팅한다.

[표 2]
변형 방출 성분 코팅 용액

성분	양, %(w/w)							
	(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(v)	(vi)	(vii)	(viii)
Eudragit [®] RS 12.5	49.7	42.0	47.1	53.2	40.6	-	-	25.0
Eudragit [®] S 12.5	-	-	-	-	-	54.35	46.5	-
Eudragit [®] L 12.5	-	-	-	-	-	-	-	25.0
폴리비닐피롤리돈	-	-	-	0.35	0.3	-	-	-
디에틸프탈레이트	0.5	0.5	0.6	1.35	0.6	1.3	1.1	-
트리에틸시트레이트	-	-	-	-	-	-	-	1.25
이소프로필 알콜	39.8	33.1	37.2	45.1	33.8	44.35	49.6	46.5
아세톤	10.0	8.3	9.3	-	8.4	-	-	-
활석 ¹	-	16.0	5.9	-	16.3	-	2.8	2.25

¹ 활석은 컬럼 (i), (iv) 및 (vi)의 제형을 위해 코팅 중에 동시에 적용된다

(c)용해시험

pH 독립성 코팅 성분(i 내지 v, 표 2)을 하기 프로토콜에 따라 USP형 1 장치(100 rpm)에서 시험관 시험한다: 샘플을 모든 샘플링 시점에 대해 0.01 N HCl(900 ml), pH 2.0, 37°C에 넣는다.

pH 의존성 코팅 성분(vi 내지 viii, 표 2)을 장 보호를 위한 미국 약전 방법의 변형 버전에 따라 USP형 1 장치(100 rpm)에서 시험한다: 샘플을 0.01 N HCl에 2시간 넣어둔 다음 나머지 샘플링 시점에 대해 포스페이트 완충액 pH 6.8에 옮긴다.

각각 0.5-0.6, 0.6-0.71 및 0.71-0.85 mm의 직경을 갖는 비-파레일 시드의 상이한 3가지 크기를 이용하여 IR 성분을 제형한다. 0.5-0.6, 0.6-0.71 및 0.71-0.85 mm 비-파레일 시드를 코팅하여 형성된 IR 입자는 수성 매질에서 20분 안에 활성 성분의 100%를 방출하는 것으로 판명되었다.

상기 실시예 1(b)에 따라 제조된 변형 방출 성분에 대한 용해 데이터를 표 3(a) 내지 3(c)에 나타내었다. 이 데이터는 변형 방출 성분의 방출 특징이 적용된 코팅의 조성과 두께를 변화시킴으로써 변하게 할 수 있음을 보여준다.

[표 3a]

표 2에 주어진 코팅 용액으로 제형된 변형 방출 성분에 대한 용해 데이터

코팅 제형	(i)	(i)	(i)	(ii)	(ii)	(ii)	(iii)	(iii)
코팅 수준 (% 중량 증가)	4%	6%	10%	4%	6%	8%	4%	6%
시간(hr)	방출된 % 활성 성분							
1	0	0	0	8.5	1.3	1.4	6.1	3.0
2	17.0	3.3	0	36.9	7.1	3.7	21.3	8.2
4	51.5	22.1	0	80.0	40.3	15.1	62.3	26.3
6	75.8	46.5	0	92.8	72.4	31.2	82.1	52.6
8	86.0	65.5	10.2	97.5	83.0	47.5	91.3	73.0
10	91.3	76.5	17.3	-	-	-	97.7	86.5
"- "는 측정되지 않았음을 표시								

[표 3b]

표 2에 주어진 코팅 용액으로 제형된 변형 방출 성분에 대한 용해 데이터

코팅 제형	(iv)	(iv)	(iv)	(v)	(v)
코팅 수준(% 중량 증가)	10%	15%	20%	10%	12.5%
시간(hr)	방출된 % 활성 성분				
1	3.5	0.9	1.1	1.3	1.0
2	13.4	5.4	2.9	6.1	2.9
4	47.1	22.5	13.8	42.4	21.2
6	80.0	52.0	36.9	77.5	54.4
8	94.8	70.3	61.0	92.4	79.7
10	103	81.5	76.1	-	-
"- "는 측정되지 않았음을 표시					

[표 3c]

표 2에 주어진 코팅 용액으로 제형된 변형 방출 성분에 대한 용해 데이터

코팅 제형	(vi)	(vi)	(vi)	(vi)*	(vii)	(vii)	(viii)	(viii)
코팅 수준 (% 중량 증가)	5%	10%	15%	15%	15%	20%	20%	30%
시간(hr)	방출된 % 활성 성분							
1	33.2	0.4	0	0	3.9	0.6	3.8	2.1
2	80.6	9.8	0	0.5	52.0	12.4	7.4	3.1
4	92.2	43.5	10.1	44.0	85.0	61.6	43.7	8.9
6	93.9	61.6	29.9	80.2	89.9	75.3	72.4	36.9
8	94.3	67.5	48.4	69.0	91.4	79.6	79.2	63.9
10	94.4	-	60.0	-	-	-	79.5	73.4
"- "는 측정되지 않았음을 표시; "* "는 포스페이트 완충액의 pH가 6.8 대신 7.4임을 표시								

(d) 즉시 및 지연 방출 입자의 캡슐화

상기 실시예 1(a) 및 (b)에 따라 제조된 즉시 및 지연 방출 입자를 예를 들면, Bosch GKF 4000S 캡슐화 장치를 사용하여 전체 20 mg 투약 강도로 사이즈 2 경질 젤라틴 캡슐에 캡슐화한다. 20 mg 메틸페니데이트의 전체 투약 강도는 즉시 방출 성분 10 mg 및 변형 방출 성분 10 mg으로 구성된다.

표 4는 표 1(ii)에 주어진 즉시 방출 코팅 용액 및 표 2(vii) 및 (viii)에 주어진 변형 방출 코팅 용액을 사용하여 제조된 두 다입자 변형 방출 조성물에 대한 용해 프로필을 보여준다. 이러한 결과는 메틸페니데이트 HCl 활성 성분의 대략 50%가 처음 30분 안에 방출되며 변형 방출 성분으로부터의 방출이 약 4시간 동안 지연됨을 표시한다.

[표 4]

IR 성분 및 변형 방출 성분을 함유하는 조성물에 대한 용해 데이터

MR 코팅 제형	(vii)	(viii)
코팅 수준(% 중량 증가)	30%	30%
0	0	0
0.5	49.7	50.2
1	49.7	50.5
2	49.8	51.1
4	56.1	54.1
6	65.2	68.0
8	72.2	81.8
10	76.6	87.0

표 4에 나타난 용액 프로필은 pH 의존성 코팅 성분을 함유하는 조성물이 맥동식으로 메틸페니데이트 활성 성분을 방출함을 표시한다. 제 1 펄스는 1시간 전에 발생하고 그 뒤에 추가량의 활성 성분의 방출이 억압되는 평탄 영역이 따른다. 평탄 영역 뒤에는 4시간 전방으로부터 약제 농도의 증가로 표시되듯이 활성 성분 방출의 제 2 펄스가 뒤따른다.

실시예 2

메틸페니데이트를 함유하는 다입자 변형 방출 조성물

즉시 방출 성분 및 변형 방출 매트릭스 물질을 갖는 변형 방출 성분을 지닌 본 발명에 따른 다입자 변형 방출 메틸페니데이트 조성물을 표 5(a) 및 (b)에 나타난 제형에 따라 제조한다.

[표 5a]

20 mg 투약 강도 산물을 생성하도록 IR 성분 100 mg을 변형 방출(MR) 성분 100 mg으로 캡슐화한다.

IR 성분	%(w/w)	MR 성분	%(w/w)
메틸페니데이트 HCl	10	메틸페니데이트 HCl	10
미세결정상 셀룰로스	40	미세결정상 셀룰로스	40
락토스	45	Eudragit [®] RS	45
포비돈	5	포비돈	5

[표 5b]

20 mg 투약 강도 산물을 생성하도록 IR 성분 50 mg을 변형 방출(MR) 성분 50 mg으로 캡슐화한다.

IR 성분	%(w/w)	MR 성분	%(w/w)
메틸페니데이트 HCl	20	메틸페니데이트 HCl	20
미세결정상 셀룰로스	50	미세결정상 셀룰로스	50
락토스	28	Eudragit [®] S	28
포비돈	2	포비돈	2

(e) 생체내 방출

인간 교차 생체연구에서, 절식한 건강한 지원자에 본 발명에 따른 20 mg 메틸페니데이트 HCl 조성물을 투약하여 Ritalin[®] (Novartis; 4시간 간격으로 2회 10 mg 투약)에 대해 이들 조성물내 메틸페니데이트 HCl의 생체이용율을 비교한다. 약력학 평가는 투여 48시간 후까지 정규적인 간격으로 혈액을 샘플링하여 측정된 메틸페니데이트의 혈장 수준에 기초한다. 혈액 샘플을 연구전 및 연구후 스크리닝을 위해서도 취한다.

도 1에서, "A"(변형 성분은 코팅 표 2(viii)로 30%로 코팅한 IR 입자를 포함한다) 및 "B"(코팅 표 2(vii)로 30%로 코팅한 IR 입자를 포함한다)로 표지한 혈장 프로파일은 실시예 1에 따라 제조한 다입자 변형 방출 조성물의 경구투여 후 인간 지원자에서 관찰된 메틸페니데이트의 혈장 농도에 대응한다. 두 경우 모두에서, 혈장 프로파일은 4시간 간격으로 순차적으로 IR 투여한 Ritalin[®] 2 용량으로 구성되는 선행기술 처리의 전형인(도 1에 "대조군"으로 표지) 대조군과 정량적으로 유사하다.

상기 실시예 1에 따라 제조한 본 발명에 따른 다입자 변형 방출 조성물에 대해, 즉시 방출 성분과 관련된 혈장 프로파일에서의 제 1 피크는 대조군 프로파일에서 Ritalin[®]의 제 1 용량과 연관된 피크와 C_{max} 및 피크 폭이 유사하다. 프로파일 A는 통상적인 1일 2회 투여(대조군에서 예시되는 바와 같이)의 트로프 특징이 본 발명에 따라 제조된 조성물과 유사함을 보여준다. 프로파일 B는 또한 혈장 농도의 초기 피크 후 현저한 저하를 보여준다. 두 다입자 변형 방출 조성물 모두에 대해, 변형 방출 성분의 효과는 투여 4시간 후 혈장 농도를 증가시켜 제 2 피크 수준이 생성된다. 이러한 관찰된 효과 역시 대조군을 보강한다.

도 1로부터, 본 발명에 따라 제조된 다입자 변형 방출 조성물이 투여시 달성되는 혈장 프로파일 면에서 전형적인 1일 2회 처리(대조군으로 나타낸 바와 같이)와 유사하다. 본 발명에 따른 조성물로부터 메틸페니데이트의 이러한 생체내 방출은 1일 2회 투약된 Ritalin[®]과 비교하여 어떠한 생체이용율의 손실 없이도 달성된다.

별도의 연구에서, ADHD에 걸린 34명의 아동에 본 발명에 따른 20 mg 메틸페니데이트 HCl 조성물을 투약된다. 시뮬레이션된 학급 디자인을 이용하여 제형 "A" 및 "B"(전술한 "A" 및 "B" 제형에 대응)를 플라시보와 비교한다. 약력학 평가는 SKAMP 스케일로 측정된 주의력과 거동 및 시도된 수학 문제수와 정확한 해답수로 측정된 기능적 결과 모두를 측정된 9 시간에 걸쳐서 수행하였다. 각각의 제형은 모든 효능 측정에서 플라시보와 통계학적 차이를 입증하였다. 개별 효능 평가는

"A" 및 "B" 제형이 거동에 있어 유사한 것으로 증명되었음을 보여준다. 주의력과 기능적 결과에 있어서, "A" 제형에 대한 아동은 "B" 제형을 복용한 아동보다 4 내지 6시간 사이에서 가까운 장래에 업무에 더욱 집중하고 더 많은 수학문제를 더 신속히 시도하는 것으로 보인다.

본 발명은 전술한 특정 양태에 의해 범위가 제한되지 않는다. 본원에 기재된 것들 외에도 전술한 설명과 청구의 범위로부터 본 발명의 다양한 변형이 당업자에게 자명하다.

발명의 효과

본원발명에 의해 2 이상의 IR 투약형을 순차적으로 투여하여 일어나는 약리학적 및 치료적 효과와 실질적으로 유사한 다 입자 변형 방출 조성물을 제공함으로써, 활성 성분에 대한 환자의 내약성을 실질적으로 감소시키거나 제거하게 된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 인간 지원자들에게 세가지 제형의 경구 투여에 이은 메틸페니데이트 혈장 프로필을 보여준다: A - 총 10 mg 메틸페니데이트를 함유한 입자를 포함하는 즉시 방출 성분(표 1(ii)) 및 총 10 mg 메틸페니데이트를 함유한 입자를 포함하는 변형 방출 성분(표 2(viii); 30% 중량 증가에 이르도록 코팅된 IR 입자)을 지닌 20 mg 메틸페니데이트 제형; B - 총 10 mg 메틸페니데이트를 함유한 입자를 포함하는 즉시 방출 성분(표 1(ii)) 및 총 10 mg 메틸페니데이트를 함유한 입자를 포함하는 변형 방출 성분(표 2(vii); 30% 중량 증가에 이르도록 코팅된 IR 입자)을 가진 20 mg 메틸페니데이트 제형; 및 대조군 - 0 및 4 시간째 투여된 10 mg Ritalin^R Hydrochloride(IR) 정제 2 투여분(투여되는 메틸페니데이트 총 20 mg).

도면

도면1

