



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0052641
(43) 공개일자 2011년05월18일

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7003868

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월17일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년02월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/051052

(87) 국제공개번호 WO 2010/009433

국제공개일자 2010년01월21일

(30) 우선권주장

61/082,162 2008년07월18일 미국(US)

(71) 출원인

베일런트 파마슈티컬스 인터내셔널

미국 캘리포니아 92656 알리소 비에조 원 엔터프라이즈

(72) 발명자

나드즈숨바티, 빌자나

미국, 캘리포니아 92612, 어바인, 4491 샌드버그웨이

(74) 대리인

특허법인필앤은지

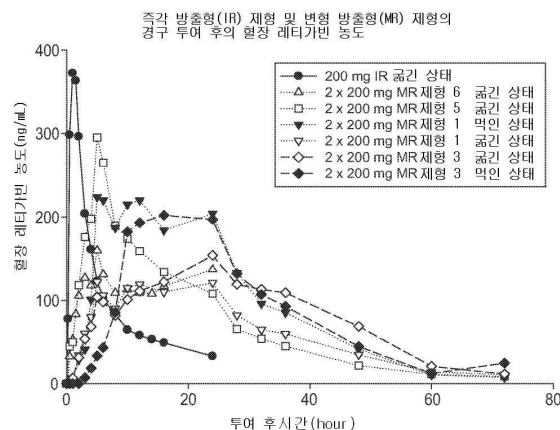
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 변형 방출형 제형 및 이의 이용 방법

(57) 요약

변형 방출형 약학 제형은 약 30 내지 70%의 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바미산 에틸 에스테르(레티가빈), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물; 약 5 내지 30%의 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 함유 약물 전달 매트릭스(matrix); 약 1.0 내지 10%의 음이온성 계면활성제 및 장용 폴리머를 포함한다. 약학 제형은 레티가빈의 80%의 생체막 방출에 요구되는 시간 보다 4 내지 20 시간 더 오랫동안, 개체에 투여된 후 레티가빈의 혈장 농도를 지속한다. 제형은 약 30 내지 70%의 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바미산 에틸 에스테르(레티가빈), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물; 약 5 내지 30%의 약물 전달 매트릭스(matrix); 및 위(gastric) 환경에서 방출을 지연시키는 성분을 포함한다. 상기 제형의 혈장 농도-시간 프로파일은 약 4 시간 내지 약 36 시간동안 지속되는 연장된 시간 동안 실질적으로 일정하다. 신경계의 과잉민감성에 의해 특징지어지는 장애를 치료하는 방법은 상기 약학 제형의 효과적인 양을 개체에 투여하는 것을 포함한다.

대표도 - 도3



특허청구의 범위

청구항 1

약 30 내지 70%의 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르(레티가빈), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물;

약 5 내지 30%의 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 함유 약물 전달 매트릭스(matrix);

약 1.0 내지 10%의 음이온성 계면활성제; 및

장용(enteric) 폴리머를 포함하며,

개체에 투여된 후 상기 레티가빈의 혈장 농도를 상기 레티가빈의 80%의 생체박 방출에 요구되는 시간보다 4 내지 20 시간 더 오랫동안 지속하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 음이온성 계면활성제는 소듐 도데실 설페이트 또는 소듐 라우릴 설페이트인 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 장용 폴리머는 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙신산염(HPMC-AS); 및 메틸 메타크릴레이트, 메타크릴산 및 메틸 아크릴레이트 중 2종 이상의 코폴리머로부터 선택된 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 변형 방출형 약학 제형은 약 5 내지 40%의 결합제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 결합제는 미정질 셀룰로오스를 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 결합제는 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 7

제 5항에 있어서, 상기 결합제는 코포비돈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 변형 방출형 약학 제형은 약 0.5 내지 10%의 붕해제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 붕해제는 크로스포비돈을 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 붕해제는 크로스카멜로오스 소듐을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형

(modified release) 약학 제형.

청구항 11

제 1항에 있어서, 상기 변형 방출형 약학 제형은 윤활제(lubricant)를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 윤활제는 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 변형 방출형 약학 제형은 활택제(glidant)를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 활택제는 실리콘 다이옥사이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 15

제 1항에 있어서, 상기 레티가빈은 약 5 mg 내지 약 500 mg의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 레티가빈은 약 100 mg 내지 약 500 mg의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형.

청구항 17

약 30 내지 70%의 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르(레티가빈), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물;

약 5 내지 30%의 약물 전달 매트릭스(matrix); 및

위(gastric) 환경에서 방출을 지연시키는 성분을 포함하고,

시간 대비 혈장 농도 프로파일은 약 4 시간 내지 약 36 시간 동안 지속되는 연장된 기간 동안 실질적으로 일정한(flat) 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 18

제 17항에 있어서, 상기 제형은 굵긴 상태에서, 200 mg의 투여량에 대하여, 약 100 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 또는 이의 90% 신뢰구간의 C_{max} 를 나타내는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 19

제 17항에 있어서, 상기 제형은 400 mg의 투여량에 대하여, 약 4000 내지 약 10,000 ng*hr/L, 또는 이의 90% 신뢰구간의 농도-시간 곡선 아래의 영역(AUC_{0-inf})을 나타내는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 20

제 19항에 있어서, 위(gastric) 환경에서 방출을 지연시키는 성분은 장용(enteric) 코팅을 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 위(gastric) 환경에서 방출을 지연시키는 성분은 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드

록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드; 및 폴리비닐아세테이트와 폴리비닐피롤리돈의 코폴리머로부터 선택된 전달 매트릭스(matrix)를 제공하는 것을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 22

제 1항 또는 제 17항의 약학 제형의 효과적인 양을, 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 신경계의 과잉민감성에 의해 특징지어지는 장애의 치료 방법.

청구항 23

제 22항에 있어서, 상기 신경계의 과잉민감성에 의해 특징지어지는 장애는 발작(seizure) 장애를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제 22항에 있어서, 상기 투여는 항-발작(anti-seizure), 근육 이완, 해열, 말초적으로 진통 효과 또는 항-경련 효과를 발생시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제 22항에 있어서, 상기 신경계의 과잉민감성에 의해 특징지어지는 장애는 전압 의존성(voltage-gated) 칼륨 채널의 활성화에 의해 특징지어지는 장애를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제 22항에 있어서, 상기 투여는 KCNQ2/3 채널의 채널 개방 확률 또는 뉴런의 M 전류의 상승을 일으키는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2008년 7월 18일에 출원된, 미국 가출원 제61/082,162호의 우선권 이익을 가지며, 상기 가출원의 모든 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 약학 조성물에 관한 것이며, 더욱 구체적으로 신경계의 과잉민감성(hyperexcitability)의 효율적 치료용 약학 제형에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 태블릿 또는 캡슐과 같은 많은 고체 경구 제제는 투여되자마자 즉시 활성 성분이 방출되도록 제형화된다. 일반적으로, 그러한 즉각 방출형(IR) 투여 형태는 처음에 매우 높은 혈중 농도를 보인 후에 급속하게 혈중 농도가 감소한다. 즉각 방출형 투여 형태의 한가지 잠재적 결과는, 혈중 농도의 변동 정도가 바뀌는 것을 환자가 경험하는 것이며, 이는 일시적인 치료 과다에 뒤이어는 치료적으로 과소한 투여(under-dosing) 기간을 유발할 수 있다. 이러한 혈중 농도 변동, 또는 최고치(peak) 및 최저치(trough)는 조절하기 어렵고 투여된 투여량의 전반적 치료 이점을 낮춘다.

[0004] 많은 즉각 방출형 경구 투여 형태들은 상기 혈중 농도의 변동 내에서 활성 성분의 치료적 농도를 유지하기 위하여 하루에 두 번을 초과하여 투여된다. 그러나, 이러한 여러 번의 투여는 상기 변동을 완화하지 못하고, 다만, 과다 투여(dose overload), 과소한 투여(under-dosing) 또는 과다 투여 및 과소한 투여의 정도를 감소시키거나 유지할 뿐이다. 더욱이, 하루에 두 번을 초과하는 투여는 또한 환자의 수용 상태(compliance)를 나쁘게 만들 수 있다.

[0005] 지연 방출형(delayed release) 제형 또는 조절 방출형(controlled release) 제형은 또한 수많은 활성 성분을 대상으로 개발되어 왔다. 그러나, 그러한 지연 방출형(delayed release) 제형은 특정 약물 또는 치료 대상에 대한 적합함에 악영향을 끼치는 단점을 나타낸다. 더욱이, 이러한 타입의 제형들은 과다 투여 및 과소한 투여의 정도를 낮추기 위한 노력에서, 일반적으로 활성 성분의 방출을 지연시키기 위하여 고안되었다. 그러나, 한번 방출된 활성 성분은 여전히 혈중 농도의 변동을 일으킬 수 있다.

[0006] 따라서, 지속되는 시간 동안 상대적으로 일정한 농도의 활성 성분을 전달하는 신뢰할 수 있는 제형이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 이러한 요구를 만족시키며 또한 이와 관련된 이점들을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0008] 발명의 요약

[0009] 몇몇 측면에서, 본 발명의 실시예는 약 30 내지 70%의 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르 (레티가빈), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물; 약 5 내지 30%의 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 함유 약물 전달 매트릭스(matrix); 약 1.0 내지 10%의 음이온성 계면활성제; 및 장용 폴리머(enteric polymer)를 포함하는 변형 방출형(modified release) 약학 제형에 관한 것이다. 상기 약학 제형은 개체에 투여된 후 레티가빈(retigabine)의 80%의 생체밖 방출에 요구되는 시간보다 4 내지 20시간 더 오랫동안 레티가빈의 혈장 농도를 지속한다.

[0010] 다른 측면에서, 본 발명의 실시예는 약 30 내지 70%의 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르 (레티가빈), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물; 약 5 내지 30%의 약물 전달 매트릭스(matrix); 및 위(gastic) 환경에서 방출을 지연시키는 성분을 포함하는 제형에 관한 것이다. 상기 제형의 시간 대비 혈장 농도 프로파일은 약 4 시간 내지 약 36 시간동안 지속되는 연장된 기간 동안 실질적으로 일정하다(flat).

[0011] 또다른 측면에서, 본 발명의 실시예는 상기 약학 제형들의 효과적인 양을 개체에 투여하는 것을 포함하는 신경계의 과잉민감성(hyperexcitability)에 의해 특징지어지는 장애의 치료 방법에 관한 것이다 .

[0012] 발명의 상세한 설명

[0013] 본 발명은 활성 약학 성분인 레티가빈의 변형 방출 물성을 갖는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 변형 방출형 조성물은 최대 20 시간 이상 동안 활성 약학 성분의 혈장 농도를 유지한다. 지속되거나(sustained) 연장된(prolonged) 혈장 농도는 더 오랜 기간 동안 약리작용을 하기 때문에 본 발명의 변형 방출형 조성물은 광범위한 신경-관련 장애를 치료하는데 특히 유용하다. 이러한 물성들에 기인된 것으로 인식될 수 있는 장점은 증강된 효율, 감소된 투여량 및 줄어든 투여를 포함한다. 여러 특성들은 또한 환자의 수용 상태(patient compliance)를 개선하고 약물의 부작용을 또한 감소시킬 수 있다.

[0014] 일 실시예에서, 본 발명은 활성 약학 성분인 *N*-(2-아미노-4-(4-플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르 또는 2-아미노-4-(4-플루오로벤질아미노)-1-에톡시카르보닐아미노벤젠을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 실시예의 예시적 제형의 성분은 약 10 내지 15%의 약물 전달 매트릭스(matrix), 약 20 - 30% 미정질 셀룰로오스 결합제, 약 1 내지 5%의 하이프로멜로오스(hypromellose) 2910 결합제, 약 3 내지 5%의 코포비돈 결합제, 약 1%의 크로스포비돈 붕해제, 약 2 내지 7%의 크로스카멜로오스 소듐 붕해제, 약 2 내지 6%의 소듐 도데실 설페이트(SDS) 계면활성제, 약 2 내지 6%의 기타 계면활성제들, 약 0.2 내지 1.0%의 마그네슘 스테아레이트 윤활제, 약 0.2 내지 1.0%의 실리콘 다이옥사이드 활택제(glidant), 및 장용 코팅(enteric coating)을 포함할 수 있다. 예시적인 혈장 농도는 투여 후 약 10 시간 이상 이후에 최대치에 도달할 수 있으며 약 10 내지 20 시간 이상 동안 지속된다. 유리한 혈장 농도는 또한 투여 후 30 내지 40 시간 동안 관찰될 수 있다. 2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-1-에톡시카르보닐아미노벤젠을 포함하는 변형 방출형 약학 조성물은, 간질과 같은 발작(seizure) 장애, 신경병증성 통증(neuropathic pain), 염증, 과민성 방광, 요실금, 기능성 창자 장애(functional bowel disorder), 장관(intestinal tract)의 계약 증상, 과잉활동 위 운동, 천식, 고혈압, 편두통 및 섭식 장애를 포함하는, 신경계의 과잉민감성(hyperexcitability) 및/또는 평활근의 과잉민감성(hyperexcitability)에 의해 특징지어지는 다양한 장애들을 치료하는데 유용하다. 일반적으로, 2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-1-에톡시카르보닐아미노벤젠을 포함하는 변형 방출형 약학 조성물은 근육의 긴장 및 경련을 효과적으로 감소시키는, 항-긴장이상제(antidystonics)로 유용하다. 또한, 이러한 변형 방출형 조성물은, 예를 들어, 뇌졸중 및 기타 허혈-관련 증상이 발생하는 동안과 같은, 감소된 뇌 혈류의 상태 하에서 신경보호작용 성분으로 유용하며, 레이노 증후군, 발기부전, 조루(premature ejaculation), 여성 성불감증(female anorgasmia),

음핵 발기부전(clitoral erectile insufficiency), 질 울혈(vaginal engorgement), 성교통(dyspareunia) 및 질 경련(vaginismus)과 같은 혈류에 영향을 주는 혈관 질환의 치료용 신경보호작용 성분으로 유용하다. 또한, 변형 방출형 조성물은 가역성 심장마비(reversible cardiac arrest)에 도달하고 관상 동맥 혈류를 회복시키는데 유용하다. 상기 변형 방출형 약학 조성물은 또한 신경퇴화(neurodegeneration)의 치료에 유용하다. 변형 방출형 조성물에 의해 효과적으로 치료되는 다른 장애들은 간헐성 파행증(intermittent claudication), 빈뇨증, 야간빈뇨(nocturia), 근반사항진(hyperreflexia), 야뇨증(enuresis), 탈모, 월경 불순, 전립선 비대증, 조산; 망막병증(retinopathy), 신경장애(neuropathy), 신장병, 말초 순환 장애 및 피부 궤양과 같은, 당뇨병 관련 장애를 포함한다. 상기 변형 조성물은 또한 니코틴 중독 금단증상, 조병(mania), 양극성 장애(bipolar disease) 및 불안 장애와 같은 행동 장애를 치료하는데 유용하다.

[0015] 본 발명의 변형 방출형 조성물은 종래의 느린 방출형(slow release) 제형 또는 지연 방출형(delayed release) 제형의 물성과 다른 물성을 나타낸다. 일반적으로, 느린 방출형(slow release) 제형 또는 지연 방출형(delayed release) 제형은 총 투여량 또는 그 일부의 전달을 지연하도록 활성 약학 성분(API)의 용해 또는 방출 속도의 지연에 기초한다. 따라서 API의 생체내 흡착 프로파일은 생체밖 용해 프로파일과 유사하다. 예를 들어, 느린 방출형(slow release) 제형이 10 시간 동안 API를 방출한다면, 유사하게 상기 제형의 흡수 프로파일은 10 시간 동안 혈장 농도를 증가시키거나 지속한 후에 투여량의 대부분을 방출한 후 점진적 감소를 보일 것이다.

[0016] 도 1은 2개의 물편 제형인 아빈자® 및 카편올®(카디안®)에 대한 느린 방출형(slow release) 제형 및/또는 지연 방출형(delayed release) 제형의 물성을 예시한다. 도 1a는 카디안®의 생체밖 용해가 인공 장액(예를 들어, pH 7.5)의 상태에서 약 7 시간째에 약 100% 이루어진다는 것을 보여준다. 이러한 상태에서 아빈자®의 생체밖 용해는 약 24 시간 후에 약 90% 이루어진다. 따라서, 생체내 흡착 프로파일은 이러한 지연 방출(delayed release) 속도와 유사하다. 카디안®의 혈장 농도는 투여 후 약 6 내지 7 시간째에 최고치에 도달한 후 두드러진 감소를 보인다. 아빈자®의 혈장 농도는 24 시간의 방출 시간 동안 비교적 일정한, 상당히 더 낮은 최대값을 가진 후에 감소되는 농도 프로파일을 보여준다.

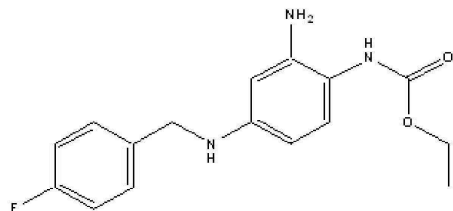
[0017] 몇몇 실시예에서, 본 발명의 변형 방출형 제형은 인공 장의 상태 하에서 생체밖 용해 프로파일에 기초하여 예상되는 것에 비교하여 매우 다른 생체내 흡수 특성을 나타낸다. 하기에서 더 설명하는 바와 같이, 변형 방출형 제형은 인공 장의 상태 하에서 약 4 내지 6 시간째에 약 80% 이상이 용해되는 레티가빈의 점진적 방출을 유발한다. 그러나, 레티가빈 혈장 농도에 의해 측정되는 것과 같은 생체내 흡수 프로파일은 용해 프로파일과 유사하지 않다. 오히려, 레티가빈의 최대 농도는 최대 방출 후에 잘 관찰되고, 예상보다 적어도 약 4 내지 8배 더 긴 시간 동안 상당한 혈장 농도로 유지된다.

[0018] 예상되는 레티가빈 혈장 농도와 관찰된 레티가빈 혈장 농도 사이의 상관관계의 부족은 도 2에 나타났다. 간단히, 도 2는 레티가빈의 75% 방출 및 흡수를 허용하는 시간 동안, 최대 약 27 시간 동안, 레티가빈 용해의 속도 변화를 모방한, 흡수 속도 상수(K_a)의 변화의 효과를 보여주는 모의실험을 제공한다. 이러한 모의실험은 본 발명의 변형 방출형 제형의 코팅의 일부로서 장용 폴리머의 포함을 설명하는 1 시간의 지연을 포함하였다. 따라서 K_a 가 0.2(점선)로 제공되는 바와 같이, 6.9 시간에 활성 성분의 75%의 방출은 개체에 투여된 후 총 7.9 시간을 나타낸다. 이러한 속도는 도 4 및 하기 실시예 V에 나타낸, 관찰된 생체밖 용해 결과와 매우 유사하다.

[0019] 상기 레티가빈 흡수의 모의의(simulated) 변화에 덧붙여, 본 발명의 예시적 변형 방출형 제형의 농도-시간 프로파일(원 표시 (●))에 나타낸 바와 같은 흡수가 관찰되었다. 관찰된 결과의 중첩(overlay)은 투여 후 약 24 시간 또는 생체밖 용해 후 18 시간을 초과하여 최대 농도에 이르는 지속된 흡수 프로파일을 보여준다. 이러한 결과는 본 발명의 변형 방출형 제형이 상대적으로 빠른 용해 물성에 기초하여, 비정형적으로 긴, 지속적 흡수를 한다는 것을 나타낸다. 이러한 변형 방출형 물성은 앞서 예시적으로 나타낸 것들뿐만 아니라 발작(seizure) 및 신경병증성 통증(neuropathic pain)을 포함하는 광범위한 신경병증성 장애의 치료를 위하여 레티가빈의 안전하고 효과있는 투여량을 전달하는데 특히 유용하다.

[0020] 활성 약학 성분, 또는 API 또는 활성 성분은 약학적으로 활성있는 약물의 화학물질 또는 기질(substance)을 나타낸다. 이러한 용어들은 본원에서 같은 뜻으로 사용되며 당업계에서 그러한 뜻으로 인식되는 의미들을 모두 포함한다. 본 발명의 활성 약학 성분들은 화학물질 또는 기질의 약학적으로 허용되는 형태들을 포함한다. 본 발명의 제형들에 유용한 활성 약학 성분의 특정 예는 *N*-(2-아미노-4-(4-플루오로벤질아미노)-페닐)카르바미산 에틸 에스테르 또는 2-아미노-4-(4-플루오로벤질아미노)-1-에톡시카르보닐아미노벤젠이다. 이러한 화합물은 또한 당업

계에서 레티가빈으로 알려져 있으며 하기의 구조를 갖는다:



[0021]

[0022] <N-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르복산 에틸 에스테르>

[0023]

2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-1 에톡시카르보닐아미노벤젠의 구조 및 합성은, 예를 들어, 미국특허등록 제 5,384,330호, 제5,914,425호 및 제6,538,151호 뿐만 아니라 Blackburn-Munro et al., CNS Drug Reviews, 11:1-20 (2005), 및 이들에 인용된 참고문헌에 제시되어 있다. 용어 "2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-1-에톡시카르보닐아미노벤젠", "N-(2-아미노-4-(4-플루오로벤질아미노)-페닐)카르복산 에틸 에스테르" 또는 "레티가빈(retigabine)"은 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 어떠한 형태도 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0024]

활성 성분의 약학적으로 허용되는 형태는, 예를 들어, 투여되어 약학적 활성을 유지하는 투여량에서 생리적으로 허용되는 상기 언급된 활성 약학 성분의 변이를 포함한다. 활성 약학 성분의 약학적으로 허용되는 형태는, 예를 들어, 용매화물, 수화물, 동형체(isomorph), 다형체(polymorph), 가상(pseudomorph), 중성 형태, 산 첨가 염 형태(acid addition salt form), 염기염, 에스테르 및 프로드러그(prodrug)를 포함한다.

[0025]

예를 들어, 용어 "약학적으로 허용되는 산 염"은 비독성(non-toxic) 음이온을 제공하는 산(acid)으로부터 형성된 산 첨가 염을 의미한다. 약학적으로 허용되는 음이온은, 수많은 예 중에서, 그러나 이에 제한되지 않는, 아세테이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 바이설페이트, 설페이트, 염소화물, 브롬화물, 벤젠 설포네이트, 메틸 설포네이트, 인산염, 산 인산염, 락트산염, 말레이트, 말산염, 말로네이트, 푸마레이트, 락트산염, 타르타르산염, 붕산염, 캄실산염(camsylate), 구연산염, 에디실레이트, 에실레이트, 포름산염, 푸마레이트, 글루세이트, 글루쿠론산염, 글루콘산 옥살레이트, 팔미트산염, 파코산염(pamoate), 당산염(saccharate), 스테아르산염(stearate), 숙신산염, 타르타르산염, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염을 포함한다. 이에 제한되지 않는, 헤미(hemi)-설페이트 염을 포함하는 헤미-염(hemi-salt)은, 마찬가지로 본 발명에 관련된다. 적절한 염에 관해 검토하기 위하여, Stahl과 Wermuth의 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use"(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)를 참고한다. 레티가빈의 화합물의 약학적으로 허용되는 산 첨가 염은 약 1 화학당량의 약학적으로 허용되는 산을 포함하는 유리 염기의 용액 또는 현탁액을 처리함으로써 당업계에서 잘 알려진 방법을 사용하여 제조된다. 종래의 농축 및 재결정 기법은 염을 분리하는데 사용한다.

[0026]

용어 "약학적으로 허용되는 용매화물"은 활성 약학 성분과, 그러나 이에 제한되지 않는 물 및 에탄올을 포함하는, 화학량적 또는 비-화학량적 양의 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자를 포함하는 분자 복합체(complex)를 의미한다. 따라서, 용어 용매화물은 하나의 예로서 수화물과 또다른 예로서 에탄올레이트(ethanolate)를 포함한다.

[0027]

본원에서 사용된 바와 같은, 활성 약학 성분의 혈장 농도에 대해 사용되는 용어 "지속되는(sustained)"은 상당 기간 동안의 최대 혈장 농도의 약 50% 내에서 혈장 API 농도의 유지를 의미한다. 지속되는 농도는 최대 혈장 농도의 약 48%, 45%, 43%, 40%, 35%, 33%, 30%, 28%, 25%, 23%, 20%, 18%, 15%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 내로 혈장 API 농도를 유지하는 것을 포함한다. 상기 용어는 연장된 기간 내에 소량의 농도 변이를 포함한다. 연장된 기간은 적어도 약 3 시간을 의미하며 30 시간 이상의 기간을 포함할 수 있다. 지속되는 API 혈장 농도에 대한 예시적 연장된 기간은, 예를 들어, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 24 시간, 25 시간, 26 시간, 27 시간, 28 시간, 29 시간 및 30 시간 이상을 포함하며, 또한 이러한 예시적인 시점 사이의 모든 시간을 포함한다. 또한, API 혈장 농도에서 인식할 수 있는 안정기가 존재하는 한, 연장된 기간은 3 시간 미만일 수 있다. 지속되는 농도의 예는 도 3(제형 3, 먹인 상태)에 나타난 바와 같이 투여 후 약 8 시간부터 투여 후 약 30 시간까지 레티가빈 혈장 농도를 약 200 ng/ml로 유지하는 것이다. 도 3은 또한 본 발명의 약학 제형들을 이용하여 추가적으로 3개의 지속되는 농도를 또한 보여

준다.

- [0028] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "약물 전달 매트릭스(matrix)"는 구조적 안정성을 제공하고 활성 약학 성분의 방출을 조절하는 불활성 기질을 의미한다. 본 발명의 제형에 사용된 약물 전달 매트릭스(matrix)는 투여되자마자 활성 약학 성분이 오래 지속되며, 느리고 비교적 정기적인 방출 증가에 의해 특징지어지는 매트릭스를 포함한다. 약물 전달 매트릭스의 예는 비-수크로오스 지방산 에스테르, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 또는 폴리카보필을 포함한다.
- [0029] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "첨가제(excipient)"는 약학적으로 불활성 물질을 의미한다. 첨가제(excipient)는 다양한 목적으로 본 발명의 제형에 포함될 수 있으며, 예를 들어, 약학적으로 허용되는 팽창제(bulking agent), 결합제, 봉해제, 윤활제(lubricant), 계면활성제, 약물 전달 매트릭스(matrix), 방출 조절제(release modifying agent), 활택제(glidant), 희석제(diluent), 비히클(vehicle), 완충제, 안정제, 삼투성 제제(tonicity agent), 감미료, 동결방지제(cryoprotectant), 동결건조보호제(lyoprotectant), 항산화제, 킬레이트제 및/또는 보존제를 포함한다. 첨가제(excipient)는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (예전에 Remington's Pharmaceutical Sciences라고 불림), Alfonso R. Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition (December 15, 2000)에서 찾을 수 있다.
- [0030] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "봉해제"는 투여 후에 태블릿이나 캡슐과 같은 고체 약학 제형의 용해 또는 붕괴를 촉진하는 첨가제(excipient) 또는 첨가제(excipient)의 혼합물을 의미한다. 따라서, 봉해제는 활성 약학 성분을 포함하는, 제형의 성분의 방출을 촉진하는 첨가제(excipient)이다. 본 발명의 약학 제형에 유용한 봉해제는, 예를 들어, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 소듐 및 소듐 스타치 글리콜레이트(sodium starch glycolate)와 같은 다양한 가교 셀룰로오스 조성물을 포함한다. 또한 업계에 잘 알려진 다른 봉해제는 본 발명의 제형에 사용될 수 있으며, 예를 들어, 옥수수 및 감자의 전분을 포함한다.
- [0031] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "계면활성제"는 계면활성제가 용해되는 액체의 표면 장력을 줄이는 기능을 하는 물질을 의미한다. 계면활성제는, 예를 들어, 유기 용매 및 수용액 모두에서 부분적 용해도를 나타내는 양친매성(amphiphatic) 유기 화합물을 포함한다. 계면활성제의 일반적 특성은 물의 표면 장력을 줄이는 능력, 오일 간의 계면 장력을 줄이는 능력과 또한 마이셀(micelle)을 형성하는 능력을 포함한다. 본 발명의 계면활성제는 비-이온성 계면활성제와 이온성 계면활성제를 포함한다. 계면활성제는 업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, Holmberg et al., Surfactants and Polymers in Aqueous Solution, 2d Ed., John Wiley & Sons Ltd. (2003); Surfactants: A Practical Handbook, K. Robert Lange, ed., Hanser Gardner Publications (1999); Vogel, A.I., Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Ed., Prentice Hall (1996)에서 찾을 수 있다.
- [0032] 간단히, 비-이온성 계면활성제는, 예를 들어, 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드); 옥틸 글루코시드와 데실 말토시드와 같은 알킬 폴리글루코시드; 세틸 알코올과 올레일 알코올과 같은 지방족 알코올; 코카마이드 MEA, 코카마이드 DEA, 및 코카마이드 TEA를 포함한다. 비-이온성 계면활성제의 특정예는, 예를 들어, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 28, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85 및 기타 등등을 포함하는 폴리소르베이트; 예를 들어, 폴록살콜(poloxalkol) 또는 폴리(에틸렌 옥사이드)-폴리(프로필렌 옥사이드)로도 알려진 폴록사머 188, 폴록사머 407 또는 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 및 기타 등등을 포함하는 폴록사머; 및 예를 들어, 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화, 선택적으로 모노히드록실레이티드(monohydroxylated) 또는 폴리히드록실레이티드(polyhydroxylated) 지방산을 포함하는 수크로오스 에스테르를 포함한다. 폴리소르베이트 20은 트윈 20, PEG(20) 소르비탄 모노라우레이트 및 폴리옥시 에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트와 동의어이다.
- [0033] 이온성 계면활성제는, 예를 들어, 음이온성, 양이온성 및 양성이온성(zwitterionic) 계면활성제를 포함한다. 음이온성 계면활성제는, 예를 들어, 비누와 같은 설포네이트계 또는 카르복실레이트계 계면활성제, 지방산 염, 소듐 도데실 설페이트(SDS), 암모늄 라우릴 설페이트 및 기타 알킬 설페이트 염을 포함한다. 양이온성 계면활성제는, 예를 들어, 세틸 트리메틸암모늄 브롬화물(CTAB)과 같은 4차 암모늄계 계면활성제, 기타 알킬트리메틸암모늄 염, 세틸 피리디늄 염소화물, 폴리에톡실레이티드 수지(tallow) 아민(POEA) 및 벤즈알코늄 염소화물을 포함한다. 양성이온성(zwitterionic) 또는 양쪽성(amphoteric) 계면활성제는, 예를 들어, 도데실 베타인, 도데실 디메틸아민 옥사이드, 코카미도프로필 베타인 및 코코 암포 글리시네이트(coco ampo glycinate)를 포함한다.
- [0034] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "결합제"는 응집성, 균일한 경도(consistency) 및/또는 타정된 후에 무손상을 유지하는 약학 제형을 보증하고 자유 유동성(free-flowing qualitie)을 증진시키는 고체 입자 또는 분말화된 물질에 대한 응결(solidification)을 부여하는 첨가제(excipient) 또는 첨가제(excipient)의 혼합물을 의미한다.

결합제들은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 포비돈, 코포비돈, 메틸셀룰로오스, 하이프로멜로오스(hypromellose) 2910; PEG 6000 및/또는 PEG 8000과 같은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 히드록시프로필셀룰로오스를 포함한다. 본 발명의 제형에 응용가능한 잘 알려진 기타 결합제들은 전분, 젤라틴; 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 당밀 및 락토스와 같은 당; 아카시아, 소듐 알지네이트, 판월 검(panwar gum), 가티 검 및 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 검을 포함한다.

[0035] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "윤활제(lubricant)"는 제조 기구에 제형 성분들의 응집을 줄이거나 예방하는 첨가제(excipient) 또는 첨가제(excipient)의 혼합물을 의미한다. 윤활제(lubricant)는 또한 입자 간 마찰을 줄이고 제조 기구를 통과하는 분말 물질의 흐름 속도를 개선할 수 있다. 본 발명의 제형들에 유용한 예시적인 윤활제(lubricant)는, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 당업계에 잘 알려진 기타 윤활제(lubricant)는 또한 본 발명의 제형들에 사용될 수 있으며, 예를 들어, 탈크, 칼슘 스테아르산염(stearate), 스테아르산, 수소화된 식물성 오일, 소듐 도데실 설페이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.

[0036] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "활택제(glidant)"는 분말 물질의 흐름성을 개선하는 물질을 의미한다. 본 발명의 제형에 사용될 수 있는 예시적인 활택제(glidant)는, 예를 들어, 콜로이드 실리콘 다이옥사이드를 포함한다.

[0037] 본원에서 사용된 바와 같은, 장애와 관련하여 사용되는 용어 "신경계 과잉민감성(hyperexcitability)"은 특이하거나 과도한 신경계 활동을 의미한다. 상기 활동은 일반적으로 중추 신경계(CNS)와 관련되어 있으나, 말초 신경계(PNS)의 과잉민감성(hyperexcitability)을 포함하는 용어를 또한 의미한다. 신경계의 과잉민감성(hyperexcitability)은 또한, 예를 들어, 포유동물의 KCNQ2, KCNQ3 및/또는 KCNQ5 칼륨 채널과 같은 전압 의존성(voltage-gated) 칼륨 채널을 포함하는 이상(aberrant) 칼륨 채널 활동에 의해 특징지어질 수 있다. 신경계의 과잉민감성(hyperexcitability)에 의해 특징지어지는 예시적인 장애는, 예를 들어, 발작(seizure), 간질, 경련, 신경병증성 통증(neuropathic pain), 신경통, 급성 및/또는 만성 감소된 뇌 혈액 공급(reduced cerebral blood supply), 신경병성(neurodegenerative) 장애, 약물 금단(medicament withdrawal), 중독(intoxication) 및 과민성 방광 뿐만 아니라 앞서 예시한 기타 장애를 포함한다. 발작(seizure) 장애의 특정 예는 간질이다. 신경병증성 통증(neuropathic pain)의 특정 예는 무해자극통증(allodynia) 및 통각과민(hyperalgesia)을 포함한다. 신경통의 특정 예는 삼차 신경통(TN), 비정형 삼차 신경통(ATN) 및 치료 후(post-therapeutic) 신경통을 포함한다. 감소된 혈액 공급은, 예를 들어, 뇌졸중과 같은 상태를 포함하며, 예시적인 신경병성(neurodegenerative) 장애는 알츠하이머병, 근위축성 측삭경화증 및 파킨슨병을 포함한다. 과민성 방광은 요실금, 과민성 방광 불안정, 야간빈뇨(nocturia), 과민성 방광 근반사항진(hyperreflexia) 및 야뇨증(enuresis)과 같은 방광 조절의 실패를 포함한다.

[0038] 장애 또는 질병과 관련하여 사용될 때, 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "치료하는", "치료" 또는 문법상 이들과 동등한 것은, 상기 언급한 장애 또는 질병의 임상적 증상 조짐의 심각성을 예방하거나, 완화하거나 감소시키는 것을 의미한다. 따라서, 상기 용어는 목표로 하는 장애 또는 증상을 억제하거나, 정지시키거나 완화하기 위한 투여뿐만 아니라 목표로 하는 장애 또는 증상의 진전을 예방하기 위한 예방 치료를 포함한다. 장애를 치료하는 특정 예는 발작(seizure)의 심각성 또는 발생 빈도를 줄이기 위한 본 발명의 제형의 2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-1-에톡시카르보닐아미노벤젠을 투여하는 것이다.

[0039] 본 발명의 약학 제형과 관련하여 사용될 때, 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "효과적인 양"은 목표로 하는 장애 또는 질병과 관련된 적어도 하나의 증상을 완화시키기 위한 활성 약학 성분의 양을 의미한다.

[0040] 몇몇 실시예에서, 본 발명은 약 30 내지 70%의 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르 (레티가빈), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물; 약 5 내지 30%의 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 함유 약물 전달 매트릭스(matrix); 약 1.0 내지 10%의 음이온성 계면활성제; 및 장용 폴리머를 포함하는 변형 방출형 약학 제형을 제공한다. 본 발명의 제형은 개체에 투여된 후에 레티가빈의 80%의 생체박 방출에 요구되는 시간보다 4 내지 20 시간 더 오랫동안 레티가빈의 혈장 농도를 지속시킨다.

[0041] 몇몇 관점에서, 본 발명은 활성 약학 성분을 사용하여 용도에 적합한 변형 방출형 약학 제형에 관한 것이다. 일 실시예에서, 변형 방출형 제형은 레티가빈의 지속적 혈장 농도를 전달하는데 유용하다. 레티가빈 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물은 원하는 용도 및 치료 요법에 따른 다양한 투여량 및 양으로 본 발명의 변형 방출형 약학 제형으로 제형화될 수 있다. 일반적으로, 레티가빈은 제형의 총 중량의 약 30 내지 70%로 제형에 포함될 수 있다. 특히, 레티가빈 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는, 약 40 내지 60% 및 약 49 내지 58%의 백분율로 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 레티가빈, 또는 이의 약학적으로 허용되는 형태는

또한, 예를 들어, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68 또는 69%, 상기 예시적인 백분율 사이의 모든 수치들을 포함하는 백분율로, 포함될 수 있다. 따라서 본 발명의 제형의 레티가빈의 양은 상기 백분율에 대응되는 모든 중량을 포함할 수 있다. 예시적인 레티가빈의 백분율은 하기 실시예에서 제시되었다. 레티가빈은 약 5 mg 내지 약 500 mg의 투여량, 또는 약 100 mg 내지 약 500 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 레티가빈의 투여량은 하루에 한번씩, 하루에 두번씩, 하루에 세번씩 또는 그 이상을 투여하는데 사용되는 양일 수 있다. 이러한 투여량은, 예를 들어, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg 및 상기 수치들 사이의 모든 수치들을 포함하는, 5 mg 내지 500 mg의 레티가빈의 모든 양을 포함할 수 있다.

[0042] 몇몇 실시예에서, 레티가빈(retigabine)은 알려진 다형체(polymorph)의 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 인 용에 의해 그 전체로서 본 발명에 통합되는 미국특허등록 제6,538,151호는, 3 개의 레티가빈 다형체(polymorph) A, B 및 C를 제시한다. 몇몇 실시예에서, 본 발명의 제형은 순수하고 단일한 다형체(polymorph)를 이용할 수 있다. 예를 들어, 순수한 형태의, 다형체(polymorph) A는, 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 제형은 순수한 다형체(polymorph) B 또는 순수한 다형체(polymorph) C를 포함할 수 있다. 또다른 실시예에서, 본 발명의 제형은, A 및 B; 또는 A 및 C; 또는 B 및 C; 또는 A, B 및 C와 같은, 2 이상의 다형체(polymorph) 형태의 조합을 제공할 수 있다. 더욱이, 다형체(polymorph)의 조합이 본 발명의 제형에 존재할 때, 다형체(polymorph)는 어떠한 비율로도 존재할 수 있다.

[0043] 본 발명의 변형 방출형 약학 제형은 또한 약물 전달 매트릭스(matrix)를 포함한다. 본 발명의 제형에 포함된 약물 전달 매트릭스(matrix)의 양은 중성 pH에서 레티가빈의 약 80%의 방출보다 약 4 내지 20 시간 이상 오랫동안 레티가빈 생체이용률의 연장을 도울 수 있다. 일반적으로, 약물 전달 매트릭스(matrix)는 제형의 총 중량의 약 7.5 내지 30%로 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 그러한 비율은, 인공 장 상태에서 레티가빈이 방출되는 것보다 더 오랫동안, 개체에 투여된 후 레티가빈 혈장 농도를 지속시킬 것이다. 약물 전달 매트릭스(matrix)는 또한, 약 10 내지 20%의 백분율, 예를 들어, 약 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29% 뿐만 아니라, 상기 예시적 백분율 사이의 모든 수치들을 포함하는 백분율로 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 따라서 본 발명의 제형의 약물 전달 매트릭스(matrix)의 실제 양은 상기 백분율에 대응되는 모든 중량을 포함할 수 있다. 약물 전달 매트릭스(matrix)의 예시적 백분율은 하기의 실시예에서 제시된다.

[0044] 본 발명의 약학 제형에 유용한 약물 전달 매트릭스(matrix)의 특정 예는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)이다. 히드록시프로필메틸셀룰로오스 약물 전달 매트릭스(matrix)의 예시적 타입은, 예를 들어, 메토셀(Methocel)TM K4M 및 메토셀TM K4M CR을 포함하는 하이프로멜로오스(hypromellose) 2208를 포함한다. 본 발명의 제형에 유용한 기타 약물 전달 매트릭스(matrix)는, 예를 들어 메토셀TM E 프리미엄, 메토셀TM K15M 프리미엄, 메토셀TM K100LV 프리미엄 및 에틸셀룰로오스를 포함한다. 그러한 약물 전달 매트릭스(matrix)는 단독으로 사용하거나 조합하여 사용할 수 있다. 디칼슘 인산염은 또한 약물 전달 매트릭스(matrix)와 함께 사용될 수 있다.

[0045] 본 발명의 변형 방출형 제형의 계면활성제는 총 조성물의 최대 약 10%의 비율로 사용될 수 있다. 따라서, 계면활성제는 제형의 약 1.0 내지 약 10%를 구성할 수 있으며 일반적으로 제형의 약 3 내지 약 6%, 약 3.5 내지 약 5.5% 또는 약 4 내지 약 4.5%를 구성할 수 있다. 계면활성제는 또한, 예를 들어, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25, 3.5, 3.75, 4.0, 4.25, 4.5, 4.75, 5.0, 5.25, 5.5, 5.75, 6.0, 6.25, 6.5, 6.75, 7.0, 7.25, 7.5, 7.75, 8.0, 8.25, 8.5 또는 8.75%, 상기 예시적 백분율 사이의 모든 수치들을 포함하는 백분율로 포함될 수 있다. 따라서 본 발명의 제형의 계면활성제의 양은 상기 백분율에 대응되는 모든 중량을 포함할 수 있다. 계면활성제의 예시적 백분율은 하기 및 다양한 총 중량을 갖는 제형의 실시예에 나타났다. 본 발명의 예시적 계면활성제는 음이온성 계면활성제인 소듐 도데실 설페이트(SDS) 및 비-이온성 계면활성제인 수크로에스테르(sucroester)를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 제형의 계면활성제는 약 2 내지 6%의 수크로에스테르(sucroester) 계면활성제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 수크로에스테르(sucroester) 계면활성제는 사용되지 않을 수 있다. 다른 실시예에서, 계면활성제들을 조합하여 사용할 수 있다. 그러한 조합은 수크로에스테르(sucroester) 계면활성제를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 제형의 계면활성제는 약 2 내지 6%의 SDS 계면활성제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, SDS 계면활성제는 사용되지 않을 수 있다. 계면활성제를 조합한 것을 포함한 제형의 경우, SDS는 포함되거나 포함되지 않을 수 있다. 본 발명에서 제공된 하기의 내용 및 지도(guidance)에서, 앞서 설명된 것과 같은 기타 계면활성제 또는 업계에서 잘 알

려진 기타 계면활성제들은 또한 본 발명의 약학 제형에 포함될 수 있다. 예를 들어, 음이온성 계면활성제인 소듐 라우릴 설페이트는 SDS 대신 사용될 수 있다.

[0046] 봉해제는 총 제형의 최대 약 4%, 3%, 2% 또는 1%의 백분율을 포함하여, 최대 약 5%를 구성하도록 제형에 포함될 수 있다. 1개의 봉해제 또는 2개 또는 3개 이상의 봉해제를 포함하는 다수의 봉해제들은, 총 제형의 최대 약 10%를 구성하도록 제형에 포함될 수 있다. 예를 들어, 1개 이상의 봉해제들은 총 제형의 약 0.5 내지 5.5%, 1 내지 5.0%, 2 내지 4.5%, 2.5 내지 4.0% 또는 3.0 내지 3.5%의 백분율 뿐만 아니라 상기 수치들 내지 총 제형의 최대 약 5% 사이의 모든 범위의 백분율로 제형에 포함될 수 있다. 본 발명의 제형에 적용가능한 예시적 봉해제는, 예를 들어, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 소듐 또는 이의 조합을 포함한다. 따라서, 본 발명의 약학 제형은, 예를 들어, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 또는 5.0%의 크로스포비돈 뿐만 아니라 상기 백분율 사이의 모든 수치의 크로스포비돈을 포함할 수 있다. 본 발명의 약학 제형은 또한, 예를 들어, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 또는 5.0% 크로스카멜로오스 소듐 뿐만 아니라 상기 백분율 사이의 모든 수치의 크로스카멜로오스 소듐을 포함할 수 있다. 상기 예시적 봉해제 뿐만 아니라 당업계에 알려진 기타 봉해제들은 각각 또는 조합하여 총 제형의 최대 약 10%로 포함될 수 있다. 본 발명의 제형의 봉해제의 양 및 이의 조합에 대한 특정 예는 0.5 내지 5.5%의 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 소듐을 포함하거나, 0.5 내지 2.5% 크로스포비돈, 2.0 내지 5.5% 크로스카멜로오스 소듐 또는 0.5 내지 2.5% 크로스포비돈 및 2.0 내지 5.5% 크로스카멜로오스 소듐을 포함하는 조합을 포함한다.

[0047] 본 발명의 변형 방출형 약학 제형은 다양한 첨가제(excipient)들을 더 포함할 수 있다. 첨가제(excipient)들은 업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 활성 약학 성분의 제조 공정, 투여량 및 전달을 촉진하는데 유용하다. 본 발명의 제형의 예시적 첨가제(excipient)들은 상기에서 언급하였고 또한 하기의 표 1에서 언급할 것이다. 그러한 첨가제(excipient)들은, 예를 들어, 결합제, 봉해제, 계면활성제, 윤활제(lubricant) 및 활택제(glidant)를 포함한다.

[0048] 본 발명의 제형에 포함될 수 있는 또다른 첨가제(excipient)는 결합제를 포함한다. 1개 이상의 결합제들은 최대 약 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5%의 백분율을 포함하여 총 제형의 최대 약 40%를 구성하도록 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 단일개의 결합제가 제형에 포함될 수 있거나, 선택적으로, 2개, 3개 또는 4개 이상의 다른 결합제들이 제형의 결합제의 총 백분율을 구성하도록 포함될 수 있다. 예를 들어, 1개 이상의 결합제들은 총 제형의 중량 대비 약 1 내지 6%, 1 내지 5%, 1 내지 4%, 2 내지 5% 또는 3 내지 5% 뿐만 아니라 약 5 내지 40%, 20 내지 35%, 25 내지 30%의 백분율 및 상기 수치들 내지 최대 약 40%의 백분율로 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 본 발명의 제형에 적용가능한 예시적인 결합제는, 예를 들어, 미정질 셀룰로오스, 하이프로멜로오스(hypromellose) 2910, 코포비돈, 포비돈, 전분 및 폴리에틸렌 글리콜 뿐만 아니라 총 제형의 중량 대비 최대 약 40%의 이들의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 제형에 적용가능한 예시적인 결합제의 양 및 이의 조합은, 예를 들어, 약 5 내지 40% 미정질 셀룰로오스, 0 내지 10%의 하이프로멜로오스(hypromellose) 2910, 0 내지 10%의 코포비돈, 0 내지 10%의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0049] 따라서, 본 발명의 약학 제형은, 예를 들어, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 또는 40%의 미정질 셀룰로오스 뿐만 아니라 상기 백분율 사이의 모든 수치의 미정질 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 본 발명의 제형은 또한, 예를 들어, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5 또는 10%의 하이프로멜로오스(hypromellose) 2910 뿐만 아니라 상기 백분율 사이의 모든 수치의 하이프로멜로오스(hypromellose) 2910을 포함할 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 제형은 또한, 예를 들어, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5 또는 10%의 코포비돈 뿐만 아니라 상기 백분율 사이의 모든 수치들의 코포비돈을 포함할 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜 기타 등등과 같은 결합제들은, 예를 들어, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5 또는 10%, 상기 백분율 사이의 모든 수치들을 포함하는 백분율로, 본 발명의 제형에 추가적으로 포함될 수 있다. 상기 예시적 결합제 뿐만 아니라 당업계에 알려진 기타 결합제들은 각각 또는 조합하여 총 제형의 최대 약 40%로 포함될 수 있다. 본 발명의 제형의 결합제의 양 및 이의 조합의 특정 예는 25 내지 30%의 미정질 셀룰로오스, 25 내지 30%의 미정질 셀룰로오스 및 3 내지 5%의 코포비돈; 25 내지 30%의 미정질 셀룰로오스 및 1 내지 4%의 하이프로멜로오스(hypromellose) 2910; 또는 25 내지 30%의 미정질 셀룰로오스, 1 내지 4%의 하이프로멜로오스(hypromellose) 및 3 내지 5%의 코포비돈이다. 결합제의 양 및 이의 조합의 수많은 특정 예는 하기 표 1 내지 3에 추가적으로 예시하였다.

[0050] 윤활제(lubricant) 및 활택제(glidant)는 또한 각각의 첨가제(excipient)에 대해 최대 약 2% 이상을 구성하도록 본 발명의 변형 방출형 약학 제형에 포함될 수 있다. 따라서, 윤활제(lubricant) 또는 활택제(glidant)에 대하

여 최대 약 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75 또는 2.0%의 백분율로 제형에 포함될 수 있다. 2개 또는 3개 이상의 서로 다른 윤활제(lubricant) 또는 2개 또는 3개 이상의 활택제(glidant)의 여러가지 조합은 또한 각각의 첨가제(excipient)에 대해 최대 약 2%로 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 본 발명의 제형에 유용한 예시적인 윤활제(lubricant)는, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 본 발명의 제형에 유용한 예시적 활택제(glidant)는 콜로이드 실리콘 다이옥사이드와 같은 실리콘 다이옥사이드를 포함한다. 본 발명의 제형의 윤활제(lubricant)의 양 및 활택제(glidant)의 양의 특정 예는 각각 0.5 내지 2.0%의 마그네슘 스테아레이트 및 0.25 내지 1.5%의 실리콘 다이옥사이드를 포함한다.

[0051] 몇몇 실시예에서, 본 발명의 제형은 30 내지 70%의 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바미산 에틸 에스테르 (레티가빈), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 약물 전달 매트릭스(matrix)의 약 5 내지 30%로 포함한다. 제형은 또한 위(gastric) 환경에서 방출을 지연시키는 성분을 포함한다. 결과물 제형은, 예를 들어, 도 3 및 하기 표 5 및 6에 나타난 바와 같이, 약 4 시간 내지 약 36 시간 동안 지속되는 연장된 시간 동안 실질적으로 일정한(flat) 시간 대비 혈장 농도 프로파일을 나타낸다. 위(gastric) 환경에서 방출을 지연시키는 성분은 또한 레티가빈의 용해도를 낮출 수 있다. 도 5에서 볼 수 있는 바와 같이, 레티가빈의 용해도는 pH 3을 초과하여 급격하게 떨어진다. 위(gastric) 환경을 우회함으로써, 예를 들어, 장용 폴리머를 사용에 의해, 레티가빈은 위(stomach)보다 더 높은 pH를 갖는 장의 아랫부분(lower intestine)의 환경에 먼저 노출된다. 게다가, 장의 아랫부분의 pH는 통상적으로 레티가빈이 우수한 용해도를 발휘하는 pH 보다 더 높은 범위에 있다.

[0052] 몇몇 실시예에서, 위(gastric) 환경으로의 방출을 늦추는 성분은 장용 폴리머를 포함한다. 대부분의 장용 폴리머들은 위(stomach)에서 보여지는 pH에서 안정한 표면을 드러냄으로써 작용한다. 그러나, 그러한 폴리머들은 장의 아랫부분에서 나타나는 바와 같은, 덜 산성인 pH에서 분해되는 경향이 있다. 장용 폴리머로서 사용될 수 있는 물질들은 지방산, 왁스 및 셸락(shellac) 뿐만 아니라 플라스틱을 포함한다. 몇몇 실시예에서, 장용 폴리머는 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙신산염(HPMC-AS); 및 메틸 메타크릴레이트, 메타크릴산 및 메틸 아크릴레이트 중 2종 이상의 코폴리머로부터 선택된다. 몇몇 실시예에서, 장용 폴리머는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙신산염, 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 에틸히드록시셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 폴리비닐부티라트(polyvinylbutyrate) 아세테이트, 비닐 아세테이트-말레산 무수물 코폴리머, 스티렌-말레산 모노-에스테르 코폴리머, 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 코폴리머 및 메타크릴레이트-메타크릴산-옥틸 아크릴레이트 코폴리머로부터 선택된다. 앞서 말한 장용 폴리머들은 단독으로 사용되거나 조합하여 사용되거나, 위(gastric) 환경으로의 방출을 지연시키는 성분으로서 역할을 할 수 있는 기타 폴리머와 함께 사용될 수 있다.

[0053] 장용 폴리머는, 에틸 셀룰로오스와 같은 알킬 셀룰로오스 유도체; 스티렌-디비닐벤젠 코폴리머와 같은 가교 폴리머; 텍스트린과 같은 다당류; 에피클로로히드린, 디클로로히드린, 1, 2-디에폭시부탄, 3, 4-디에폭시부탄과 같은 2작용기성 가교제로 처리된 셀룰로오스 유도체, 등등과 같은 제형의 방출 물성을 조절하는 다른 물질과 결합(conjunction)하여 사용될 수 있다. 장용 폴리머는 또한 전분 및/또는 텍스트린과 결합(conjunction)하여 사용될 수 있다. 위(gastric) 환경에서 방출을 지연시키는 성분은 상기에서 언급하거나, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리비닐아세테이트와 폴리비닐피롤리돈의 코폴리머로부터 선택된 전달 매트릭스(matrix)를 더 포함할 수 있다.

[0054] 몇몇 실시예에서, 장용 폴리머 물질들은 약학적으로 허용되는 메타크릴산 코폴리머 및 음이온성 특성을 갖는 기타 등등이다. 예시적 코폴리머들은, 예를 들어 유리 카르복실기; 메틸-에스테르화된 카르복실기를 1:3의 비율, 예를 들어 대략 1:1 또는 1:2의 비율로 가지고, 평균 분자량 135,000을 가지는, 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 계열이다. 그러한 폴리머들은 상품명 유드라짓(Eudragit)TM으로 판매되며, 예를 들어 유드라짓 L 12.5TM, 유드라짓 L 12.5PTM, 유드라짓 L100TM, 유드라짓 L 100-55TM, 유드라짓 L-30TM, 유드라짓 L-30 D-55TM와 같은 유드라짓 L 시리즈, 예를 들어 유드라짓 S 12.5, 유드라짓 S 12.5PTM, 유드라짓 S100TM과 같은 유드라짓 STM 시리즈, 예를 들어 유드라짓 NE 30DTM과 같은 유드라짓 NETM 시리즈, 예를 들어 유드라짓 RL 12.5TM, 유드라짓 RL 100TM, 유드라짓 RL PTM, 유드라짓 RL 30DTM과 같은 유드라짓 RLTM 시리즈 및 예를 들어 유드라짓 RS 12.5TM, 유드라짓 RS 100TM, 유드라짓 RS PTM 및 유드라짓 RS 30DTM와 같은 유드라짓 RSTM 시리즈이다. 이러한 장용 폴리머들의 편리한 수성 응용(aqueous application)은 Acryl-Eze[®](컬러콘사(社), Inc.; West Point, PA)를 사용하여 수행될

수 있다.

- [0055] 앞서 언급한 장용 폴리머들은 단독으로 사용되거나, 가소제와 결합(conjunction)하여 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 수성 가소제들은 프로필렌 글리콜; 또는 주로 트리에틸 구연산염 또는 아세틸 트리에틸 구연산염인 시트로플렉스(Citroflex)TM 또는 시트로플렉스 A2TM을 포함한다. 비-수성 가소제들은 또한 앞서 언급한 수성 가소제들 뿐만 아니라 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트 및 디부틸 세바케이트를 포함한다. 장용 폴리머는 또한 탈크, 실리카 또는 글리세릴 모노스테아르산염(stearate)과 같은 점착 방지제(anti-tack agent)와 결합(conjunction)하여 사용될 수 있다. 장용 폴리머는 총 코팅 중량 대비 약 10 내지 약 25 wt%의 가소제와; 예를 들어, 총 코팅 중량 대비 약 5 내지 20 wt%의 점착 방지제(anti-tack agent)를 포함하는 최대 약 50 wt%의 점착 방지제(anti-tack agent)를 결합(conjunction)하여 사용될 수 있다.
- [0056] 본 발명은 또한 30 내지 70%의 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르복산 에틸 에스테르 (레티가빈), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물; 7.5 내지 30%의 약물 전달 매트릭스(matrix); 0.5 내지 10%의 붕해제, 첨가제(excipient) 및 장용 코팅(enteric coating)을 포함하는 약학 제형을 제공하며, 상기 약학 제형은 개체에 투여된 후 레티가빈의 80%를 생체박으로 방출하는데 요구되는 시간보다 약 4 내지 20 시간 더 오랫동안 레티가빈의 혈장 농도를 지속시킨다.
- [0057] 본 발명에서 제공된 내용 및 지도(guidance)에서, 상기에서 예시적으로 언급되고 당업계에 알려진 것 외의 첨가제(excipient)는 또한 발명의 변형 방출형 약학 제형에 포함될 수 있다. 예를 들어, 약학 제형의 제조, 보관 및/또는 전달에서, 다양한 유용한 기능을 갖는 다양한 첨가제(excipient)가 존재한다. 첨가제(excipient)의 첨가 또는 치환이 인공적 생체내 상태 하에서 활성 성분(레티가빈)의 생체박 방출에 요구되는 시간보다 약 4 내지 20 시간 더 오랫동안 활성 약학 성분의 혈장 농도를 지속시키는 본 발명의 제형의 능력을 실질적으로 바꾸지 않는 한, 상기과 같은 첨가제들은 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 추가적으로, 보조 물질(auxiliary substance), 담체(carrier) 및/또는 희석제(diluent)를 포함하는, 약학적으로 허용되는 담체(carrier)와 같은 첨가제(excipient)는 또한 본 발명의 제형에 포함될 수 있다. 그러한 기타 첨가제(excipient)의 예는 디칼슘 인산염, 및 유드라짓TM 또는 Acryl-Eze[®](에보니크 인터스트리스사(社) 및 컬러콘사(社)을 통하여 구입 가능)과 같은 장용 코팅을 포함한다. 상기 성분들의 몇몇 또는 전부의 다양한 조합 및 조성을 포함하는 본 발명의 약학 제형은 추가적으로 하기의 실시예 및 표 1 내지 3에서 예시된다.
- [0058] 본원에서 예시된 성분들을 갖는 본 발명의 약학 제형은 활성 약학 성분의 변형된 방출을 유발하여 안정기(plateau) 또는 대략적인 최대치의(approximate peak)의 혈장 농도는 즉각 방출형 제형과 대조하거나 느린 방출형(slow release) 제형과 대조한 시간에 비해 연장된 시간동안 지속된다. 도 3은 먹인 상태와 굶긴 상태 모두에서 본 발명의 몇몇 예시적 제형에 대해 지속된 혈장 농도를 보여준다. 도 3에서 나타나는 바와 같이, 활성 성분은, 먹인 상태이거나 굶긴 상태의 개체와 무관하게, 특정 제형에 의존하여 약 2 내지 5 시간 이상 내에 대략 최대 농도로 상승한다. 대략 최대 농도에 근접하는 농도는 약 25 내지 30 시간까지 지속된다. 따라서, 본 발명의 변형 방출형 약학 제형은 약 3 내지 약 36 시간, 약 3 내지 약 28 시간, 약 4 내지 약 25 시간, 5 내지 약 20 시간, 6 내지 약 15 시간 또는 약 5 내지 약 10 시간 동안, 지속적 혈장 농도를 전달할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 제형은 개체에 투여된 후, 레티가빈의 80%의 생체박 방출에 요구되는 시간보다 4 내지 20 시간 더 오랫동안 레티가빈의 지속적 혈장 농도를 제공할 수 있다. 이러한 생체박 용해 프로파일은 심지어 인공적 생체내 상태 하에서도 유지된다. 인공적 생체내 상태 하에서 레티가빈의 생체박 방출은 위(gastric) 상태에 유사한 산 성도에 대해 레티가빈 제형을 일정시간 노출하는 것을 포함한다. 예를 들어, 도 4 및 하기의 실시예 V에서, 위(gastric) 상태는 레티가빈 제형을 1 시간 동안 0.1 N HCl에 최초 노출시킴으로써 유사해진다. 장용 폴리머와 결합한 본 발명의 제형은 도 4 및 하기의 실시예 V에 제시된 바와 같은 상태 하에서 레티가빈의 최소 방출을 나타내는 것으로 기대된다.
- [0059] 본 발명의 단일 투여 변형 방출형 제형으로부터 생성된 활성 약학 성분의 예시적 지속 혈장 농도는, 예를 들어, 먹인 상태이거나 굶긴 상태에서, 하루에 한번씩 약 400 mg의 투여량으로 투여한 후 적어도 약 20 ng/ml, 더욱 바람직하게 약 400 mg의 투여량에서 적어도 약 50, 100, 150, 200, 250, 300 또는 350 ng/ml 이상의 농도를 포함한다. 특히, 본 발명의 예시적 제형은, 굶긴 상태에서, 약 100 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 또는 이의 90% 신뢰 구간에서 C_{max}을 발생시킨다. 하기 실시예에서 더 설명하는 바와 같이, 굶긴 상태 또는 먹인 상태에서 투여한 후에 예시적인 시간 대비 혈장의 레티가빈의 농도 곡선 아래 영역(AUC)은 활성 성분의 지속적 농도를 평가하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 400 mg으로 하루에 한번씩 투여되는 제형에 있어서, 본 발명의 제형은 굶긴

상태에서 약 3000 ng-hr/L 내지 약 7000 ng-hr/L의 범위에서 AUC_{0-inf} 값을 제공한다. 다른 실시예에서 AUC_{0-inf} 는 약 4000 ng-hr/L 내지 약 6800 ng-hr/L, 및 4000 ng-hr/L 내지 약 10,000 ng-hr/L일 수 있다. 당업자는 결합(conjunction)의 빈도를 변화시키는 것과 함께 투여량을 변화시킴으로써 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 에 대해 유사한 결과를 얻을 수 있음을 인식할 것이다. 유사하게, 당업자는 또한, 본원에서 예시된 바와 같은 제형의 변형 방출 성능에 실질적으로 영향을 미치지 않는 상기 예시적 수치와 대조하여 다른 투여량 및 빈도를 사용하여, 관찰되는 C_{max} 및/또는 AUC_{0-inf} 수치가 바뀔 수 있음을 인식할 것이다. 투여량은, 예를 들어, 400 mg 투여량에 대해 보여진 C_{max} 및 AUC 결과를 실질적으로 바꾸지 않고, 2일에 한번씩, 1일에 2번씩, 1일에 3번씩, 및 1일에 4번씩 투여되는 것으로 제형화될 수 있다. 지속되는 혈장 농도에 추가하여, 본 발명의 변형 방출형 제형은 또한 즉각 방출형 제형에 대조하여 일정한 제거 속도를 나타낸다.

[0060] 본 발명의 변형 방출형 제형은 투여된 후에 약 0.5 내지 2 시간내에, 활성 약학 성분의 적어도 일부를 방출한다. 그러나, 변형 방출형 제형은 또한 약 4 내지 6 시간 동안 활성 약학 성분의 적어도 일부의 방출을 지연시킬 수 있는 장용 코팅과 결합(conjunction)하여 사용될 수 있다. 이것은 장에서 지속적 방출을 더 늦출 수 있게 하여 유리하다. 이것은 활성 성분의 연장된 생체이용률을 확보하는 반면, 효과적으로 C_{max} 을 낮춤으로써 부작용을 줄이는데 유용할 수 있다. 활성 약학 성분의 방출은 제형의 다른 성분들로부터 분리되거나 떨어져 나간 후, 실질적으로 용해되는, 유리(free) 화합물의 양 또는 백분율을 말한다. 대조적으로, 즉각 방출형 제형은 투여된 후에 최소 1시간 내에 활성 성분의 90%를 초과하여 방출한다. 특정 실시예에서, 변형 방출형 제형은 투여된 후에 최소 2시간 동안 제형으로부터 활성 약학 성분의 90% 이하를 방출한다. 다른 실시예에서, 본 발명의 제형은 투여된 후에 최소 2시간 동안 활성 약학 성분의 80% 이하, 70% 이하, 또는 60% 이하를 방출한다. 예를 들어, 활성 약학 성분의 적어도 약 80%가 방출하는데 걸리는 시간은, 예를 들어, 적어도 약 4시간일 수 있다. 본 발명의 예시적 제형의 방출 속도는 도 2 및 3에 제시되었다. 몇몇 실시예에서, 활성 성분 생체내의 방출은 생체 밖 방출 후에 약 3 내지 6 시간 내에 이루어진다.

[0061] 활성 성분이 제형으로부터 방출되는 양 또는 속도를 측정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예시적 방법들은, 예를 들어, EA 잔류 시험법(residual test) 및 직접법(direct test)을 포함한다. 간단히, 잔류 시험법(residual test)은 선택된 시간 후에 용액에 남아있는 활성 성분의 양을 측정하는 것이다. 각각의 시간 동안 최초에 존재하는 양으로부터 각각의 시간에서 방출된 양을 빼면, 방출 속도가 된다. 직접법(direct test)은 방출 속도 또는 방출 양을 계산하기 위하여 각각의 시간에서 용해 배지에 존재하는 활성 약학 성분의 농도를 측정하는 것이다. 본 발명의 제형으로부터 방출되는 활성 약학 성분의 예시적 방출 속도는 0.5 시간에 약 8 내지 100%, 1 시간에 18 내지 100%, 2 시간에 34 내지 100%, 3 시간에 53 내지 100% 및 4 시간에 66 내지 100%이나, 더욱 상세한 방출 속도에 대한 정보는 하기의 실시예에서 제공된다.

[0062] 본 발명의 제형들은 몇몇 실시예에서 약 4 내지 약 36시간, 다른 실시예에서 약 10 내지 20 시간 지속되는 실질적으로 일정한 부분을 갖는 혈장 농도 vs 시간 프로파일로 인해 특징지어질 수 있다. 특정 이론에 구애됨이 없이, 레티가빈의 혈장 농도가 C_{max} 일 때의 연장된 시간은 재순환과 같은 생물학적 메커니즘과 관련될 수 있다. 예를 들어, 수많은 약물들은 변형되지 않은 형태 또는 결합된(conjugated) 형태로 담즙을 통한 제거를 포함하는, 장 사이(enterohepatic)의 재순환을 겪는다. 담즙으로 분비되는 약물들은 쓸개로 들어가며, 이것은 주기적으로 소장으로 배출된다. 소장으로의 진입은 약물이 몸으로 재흡수되고 약물이 몸에서 제거되는데 요구되는 시간을 연장하는 수단을 제공한다.

[0063] 또한, 특정한 이론에 구애됨이 없이, 레티가빈의 혈장 농도가 C_{max} 일 때의 연장된 시간은 레티가빈과 전달 매트릭스(matrix) 간의 준-안정(quasi-stable) 복합체의 형성과 관련될 수 있다. 레티가빈의 혈장 농도가 C_{max} 일 때의 연장된 시간에 대한 또다른 이유는 장 사이의(enterohepatic) 재순환 및 복합체 형성의 조합과 관련될 수 있다. 그러나 연장된 시간에 대한 또다른 이유는 레티가빈의 용해도 프로파일과 관련될 수 있다. 장용 폴리머의 영향 하에서, 레티가빈 제형은 더욱 산성 환경인 위(stomach)를 우회하여 산성도가 약물 용해도와 전신성 방출에 상당한 영향을 주기에 충분한 정도인 장의 아랫부분으로 들어간다.

[0064] 본 발명의 변형 방출형 약학 제형은 당업계에 잘 알려진 다양한 고체 투여 형태를 포함하여 건조 분말 제제로 제조될 수 있다. 고체 투여 형태는 특정 부위, 통상적으로 경구로 정확한 투여량을 전달하는데 특히 유용하나, 또한 혀 밑으로(sublingually), 직장으로(rectally) 또는 질 내로(intravaginally) 투여될 수 있다. 고체 투여 형태는, 예를 들어, 태블릿, 알약, 씹을 수 있는 태블릿, 캡슐, 캐플릿, 환약 또는 과립 기타 등등을 포함한다.

- [0065] 본 발명의 변형 방출형 약학 제형은, 본원에서 제시한 성분 비율이 최종 투여 형태에서 유지되는 한, 활성 약학 성분의 원하는 고체 투여량을 포함하고 고체 투여 형태의 원하는 총 중량으로 포함되도록 제조될 수 있다. 활성 약학 성분은, *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르 또는 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르에 유사한 용해 특성을 갖는 화합물일 수 있다. 예를 들어, 고체 투여 형태는 투여 형태당 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375 또는 400 mg 이상의 활성 성분을 포함하도록 제조될 수 있다. 투여 형태의 예시적 총 중량은, 예를 들어, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750 또는 800 mg 이상을 포함할 수 있다. 상기 및 하기의 활성 성분 및 총 중량의 이러한 예시적 양과 이들 사이의 모든 중량은 또한 본원에서 제공된 내용 및 지시(guidance)에 따라 제조될 수 있다. 왜냐하면 본 발명의 변형 방출형 제형은, 하루에 세번씩(TID), 하루에 두번씩(BID), 하루에 한번씩(QD), 2일에 한번씩, 1주일에 3번씩, 1주일에 2번씩, 1주일에 1번씩 또는 더 오랜 투여 기간 동안에 투여되는 활성 약학 성분의 효과적인 양을 갖도록 제조된 투여 형태에 특히 유용한 지속적 혈장 농도를 유발하기 때문이다. 그러한 낮은 투여량 기법은 유사하게 환자의 수용 상태(compliance)를 더 증진시킨다. 그러한 고체 투여 형태는 포장되고 저장되어 당업계에 알려진 약학 분야에서 사용될 수 있다.
- [0066] 당업계에 잘 알려진 건조 분말 제제를 제조하는 방법은 본 발명의 변형 방출형 약학 제형의 제조에 사용될 수 있다. 그러한 방법들은, 예를 들어, 직접 타정법(direct compression), 혼합 및/또는 조립(granulation)을 포함한다. 잘 혼합될 수 있는 분말 제형들은, 예를 들어, 직접 타정법에 의해 태블릿 또는 다른 고체 투여 형태로 타정될 수 있다. 혼합은, 예를 들어, 대류 혼합(convective mixing), 전단 혼합(shear mixing) 및/또는 확산 혼합(diffusive mixing)을 포함한다. 예를 들어, 습식 조립, 건식 조립, 유동층 조립(fluidized bed granulation) 및 압출 조립(extrusion granulation)을 포함하는 조립(granulation) 방법은, 기타 분말 제형을 제조한 후 태블릿 또는 기타 고체 투여 형태로 타정되어 제조되는데 사용될 수 있다.
- [0067] 제형의 균질성은, 예를 들어, 입자 크기를 줄이는 습식 밀링 또는 건식 밀링 및/또는 예를 들어, 단계들에서 제형 성분을 결합하고 블렌딩함으로써 개선될 수 있다. 예를 들어, 활성 약학 성분은, 예를 들어, 건식 또는 습식 조립(granulation)에 의해 하나 이상의 성분과 조립된 후 잔존한 성분들과 혼합될 수 있다. 선택적으로, 활성 약학 성분은, 예를 들어, 하나 이상의 약물 전달 매트릭스(matrix)와 블렌드 된 후에, 윤활제(lubricant) 기타 등등과 같은 기타 첨가제(excipient)가 하나 이상의 블렌딩 작업에서 혼합될 수 있다. 원한다면, 블렌딩 하기 전에, 하나 이상의 성분들은 선별 또는 밀링 또는 둘 다에 의해 크기별로 분류될 수 있다. 최종 약물 제품을 제조하기 위하여, 타정된 투여 형태들은 코팅, 연마(polishing), 기타 등등과 같은 공정을 더 거칠 수 있다. 건식 블렌딩, 습식 및 건식 조립(granulation), 밀링, 선별, 타정(tableting), 코팅, 기타 등등, 뿐만 아니라 약학 조성물의 제조를 위한 당업계에 알려진 다른 방법에 대한 논의를 위하여, A.R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000); H.A. Lieberman et al.,(ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Rablates, Vol. 1-3 (2d ed., 1990); 및 D.K. Parikh & C.K.Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997)을 참고한다.
- [0068] 상기 방법을 사용하여 제조된 제형들은 하기의 실시예에서 더 예시한다. 따라서, 본 발명은 약학 제형을 제조하는 방법을 제공한다. 특정한 예시적 실시예에서, 상기 방법은 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르와 같은 제분된 활성 약학 성분을 약물 전달 매트릭스(matrix), 계면활성제 및 결합제, 예를 들어, 및/또는 상기에서 예시되거나 하기의 표 1 내지 3에 제시된 예시적 조성에서 본원에서 예시된 기타 성분들과 혼합하는 것을 포함한다. 혼합 공정 이후에 적절한 형태의 태블릿에 혼합물을 타정한다. 그 후 태블릿, 캡슐 또는 기타 투여 형태는 선택적으로 장용 코팅(enteric coating) 또는 기타 타입의 코팅을 가질 수 있다. 다른 특정한 실시예에서, 상기 방법은 하기 실시예 II에 예시된 방법과 같은 약학 제형을 제조하는 습식 조립(granulation) 방법을 포함한다. 조립(granulation)은 고전단 혼합기(high share mixer) 또는 유동층 건조기(fluid bed dryer)에서 실행될 수 있다. 이러한 예시적 제형은 또한 원하는 투여 형태를 만들기 위하여 매끄럽게 되고 타정될 수 있다. 투여 형태는 선택적으로 장용 코팅(enteric coating)을 가질 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 제조된 약학 제형은 보관 또는 즉각적 사용에 적합한 활성 성분의 장기간 안정성을 나타낸다.
- [0069] 본 발명의 약학 제형의 고체 투여 형태는 지속되는 시간 동안 활성 약학 성분의 조절된 양을 전달하는데 유용하다. 따라서, 본 발명은 활성 약학 성분의 방출을 조절하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 30 내지 70%의 활성 약학 성분, 1 내지 30%의 약물 전달 매트릭스(matrix), 최대 9%의 계면활성제 및 첨가제(excipient)를 갖는 약학 제형, 개체에 투여된 후 약 4 내지 20 시간 동안 활성 약학 성분의 지속적 혈장 농도를 제공하는 약학 제형, 활성 약학 성분 레티가빈 또는 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르, 또는 이의

약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 용해 특성과 실질적으로 유사한 용해 특성을 갖는 화합물을 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0070] 또한 본 발명은 신경계의 과잉민감성(hyperexcitability)에 의해 특징지어지는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 30 내지 70%의 활성 약학 성분, 1 내지 30%의 약물 전달 매트릭스(matrix), 최대 9%의 계면활성제 및 첨가제(excipient)를 갖는 약학 제형, 개체에 투여된 후 약 4 내지 20 시간 동안 활성 약학 성분의 지속적 혈장 농도를 생성하는 약학 제형, 레티가빈 또는 *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바미산 에틸 에스테르, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물의 용해 특성과 실질적으로 유사한 용해 특성을 갖는 화합물을 포함하는 활성 약학 성분의 효과적인 양을, 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0071] 레티가빈의 구조를 갖는 활성 성분 또는 유사한 구조 및/또는 용해도 프로파일을 갖는 화합물은 신경계의 과잉민감성(hyperexcitability)에 의해 특징지어지는 다양한 장애의 치료를 위한 본 발명의 약학 제형에 포함될 수 있다. 그러한 장애들은, 예를 들어, 발작; 간질, 경련 및 신경병증성 통증(neuropathic pain)과 같은 발작 장애 뿐만 아니라 하기에서 예시한 것들을 포함한다. 레티가빈과 관계있는 1,2,4-트리아미노벤젠 유도체를 포함하는 화합물은 상기의 장애 및 신경계의 과잉민감성(hyperexcitability)에 의해 특징지어지는 기타 장애 또는 질병을 치료하기 위하여 제시되어 왔다. 레티가빈(retigabine) 또는 관련 화합물과 결합(conjunction)된 변형 방출형 약학 제형의 사용은 오랫동안 지속되는 혈장 농도의 생성에 기인된 더 낮춰진 투여 및 더 커진 효율성을 제공하기 때문에 특히 유용하다.

[0072] 예를 들어, 레티가빈과 같은 화합물은 발작, 간질성 발작, 간질의 원래 형태인 양성가족성 신생아(benign familial neonatal) 경련, 복합 부분 발작, 경련 및/또는 기타 발작 장애의 심각성을 치료하거나 감소시키는데 효과적이다 (예를 들어, 미국특허등록 제5,384,330호; Bialer et al., Epilepsy Research 34:1-41 (1999); Blackburn-Munro and Jensen, Eur. J. Pharmacol. 460:109-116 (2003); Wickenden et al., Expert Opin. Ther. Patents 14:1-13 (2004); Porter et al., Neurotherapeutics 4:149-154 (2007); Rogawski, Trends in Neurosciences 23:393-398 (2000)를 참고한다).

[0073] 레티가빈과 플루피르틴과 같은 관련 화합물은 또한, 예를 들어, 무해자극통증(allodynia), 통각과민(hyperalgesia) 및 환지통(phantom limb pain)을 포함하는 신경병증성 통증(neuropathic pain)의 심각성을 치료하거나 감소시키는데 효과적이다 (예를 들어, 인용되는 문헌을 포함하는 미국특허등록 제6,117,990호 및 상기 Blackburn-Munro and Jensen를 참조한다). 무해자극통증(allodynia)은 접촉 또는 열/냉기와 같은, 그 자체로 고통스럽지 않은 자극을 통증으로 인지하는 것을 의미한다. 통각과민(hyperalgesia)은 고통스러운 자극을 보통 사람보다 더 강하게 느끼는 것을 말한다. 환상통(phantom pain)은 존재하지 않는 통증을 인지하는 것을 말한다. 게다가 용어, 반사성 교감신경 영양장애(RSD) 및 교감신경성 지속 동통(SMP)이 사용된다. 따라서, 본 발명의 변형 방출형 약학 제형에 포함된 레티가빈(retigabine) 또는 관련 화합물은 더 낮은 동통 역치에 의해 발현되는 장애 뿐만 아니라 더 높은 통증 감각에 의해 발현되는 장애를 치료하는데 유용하다. 신경병증성 통증(neuropathic pain)을 야기하는 다양한 장애 및 질병이 존재한다. 예시적 원인은, 예를 들어, 포진후 신경통(PHN)을 생성하는 대상 포진(Herpes Zoster)과 같은 바이러스 감염, 대상포진(shingles), 후천면역결핍증후군, 화상, 암, 암의 세포증식 억제 치료 또는 세포독성 치료, 신경 손상 및/또는 신경 압박의 고통스럽고 혼란 합병증을 포함한다.

[0074] 본 발명의 변형 방출형 제형의 레티가빈 또는 관련 화합물에 유용한 다른 효과의 증진은, 예를 들어, 근육 이완, 해열 및/또는 말초 무통증과 같은 통증의 치료에 유용한 것을 포함한다 (예를 들어, 미국특허등록 제5,384,330호; 제6,326,385호를 참고한다). 본 발명의 변형 방출형 약학 제형의 레티가빈 또는 관련 화합물은, 예를 들어, 신경병성(neurodegenerative) 장애 및/또는 뇌졸중 뿐만 아니라 신경병성(neurodegenerative) 장애 및 뇌졸중에 의해 야기된 것과 같은 급성 또는 만성적 감소된 뇌 혈액 공급의 부수 효과 또는 후유증을 치료하는데 유용한 신경보호성 효과를 증진시키는데 더욱 유용하다 (예를 들어, 미국특허등록 제5,852,053호를 참고한다). 본 발명의 변형 방출형 약학 제형의 활성 성분으로서 레티가빈 또는 관련 화합물을 사용한 치료에 적용가능한 예시적인 신경병성(neurodegenerative) 장애는, 예를 들어, 알츠하이머병, 헌팅턴 무도병, 다발경화증, 근위축성 측삭경화증, 파킨슨병, 인간 면역 결핍 바이러스, 풍진 바이러스, 허프스 바이러스 및 보렐리아로부터의 감염에 의해 매개된 뇌병(encephalopathy)을 포함하는 감염-관련 뇌병(encephalopathy), 크로이츠펠트-야콥병, 트라우마-유발성 신경퇴화(neurodegeneration) 또는 뉴런의 과도한 흥분 상태, 중독(intoxication)으로부터의 급단현상, 말초 신경계의 장애 및/또는 말초신경병증(polyneuropathy) 또는 다발성신경염(polyneuritis) 장애

를 포함한다.

- [0075] 레티가빈 또는 관련 화합물의 활성 성분을 갖는 본 발명의 변형 방출형 약학 제형에 유용한 기타 치료적 적용은, 예를 들어, 이상(aberrant) 또는 바람직하지 못한 평활근 수축에 의해 야기된 상태를 포함한다. 상기에 서 제시된 바와 같이, 레티가빈 또는 관련 화합물은 평활근수축을 저지하는데 유용하다. 바람직하지 못한 평활근 수축을 보이는 상태는, 예를 들어, 과민성 대장 증후군, 만성 폐쇄 폐병(COPD), 쓸개 장애, 고혈압 및 식도 과다활동(esophageal hyperactivity)을 포함한다.
- [0076] 게다가, 레티가빈 또는 플루피르틴과 같은 관련 화합물이 작용하는 하나의 분자 부위는, 칼륨 채널을 포함한다. 예를 들어, *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르는 전압 의존성(voltage-gated) 칼륨 채널을 활성화하거나 개방하는 칼륨 채널 조절자이다. 채널의 개방은, 예를 들어 감소된 뉴런의 흥분성 및/또는 칼륨 KCNQ2/3 채널의 더 낮은 신경전달물질의 방출을 일으킨다 (Delmas and Brown, Nat. Revs Neurosci. 6:850-62 (2005); Wickenden et al., Mol. Pharmacol. 58:591-600 (2000); Main et al., Mol. Pharmacol. 58:253-62 (2000); Wuttke et al., Mol Pharmacol. 67:1009-17 (2005)). 추가적으로, *N*-(2-아미노-4-(플루오로벤질아미노)-페닐)카르바산 에틸 에스테르와 같은 화합물은 뉴런의 M 전류를 증가시키고 KCNQ 2 및/또는 KCNQ 3 채널의 채널 개방 확률을 증가시키기 위하여 제시되어 왔다(총괄하여 "KCNQ2/3" 채널; Delmas and Brown, (앞서 언급함)). 따라서, 증가된 뉴런의 흥분성, 감소된 칼륨 채널 개방 및/또는 감소된 뉴런의 M 전류에 의해 야기되거나 악화된 장애들은 활성 성분으로서 화학식 I의 1,2,4-트리아미노벤젠 유도체를 갖는 본 발명의 변형 방출형 약학 제형을 사용하여 치료될 수 있다. 그러한 장애들은 하나 이상의 증상들의 발생 또는 심각성을 완화하기 위하여 본 발명의 변형 방출형 약학 제형에 의한 전압 의존성(voltage-gated) 칼륨 채널의 활성화에 의해 특징지어질 수 있다.
- [0077] 상기 장애 또는 질병의 치료는 활성 성분의 효과적인 양을 갖는 본 발명의 변형 방출형 약학 제형을 투여함으로써 수행될 수 있다. 효과적인 양은 적어도 하나의 증상을 완화하는데 충분한 양을 포함하며, 장애 및 원하는 치료 기법에 따라 달라질 수 있다. 효과적인 양은 하루에 약 5 내지 1,500 mg이거나 투여당 약 0.1 내지 5.0 mg/kg이 될 수 있다. 예를 들어, 개체에 대하여 하루에 약 10 내지 1,200 mg, 20 내지 1,000 mg, 약 30 내지 800 mg, 약 40 내지 600 mg, 약 50 내지 400 mg, 약 60 내지 200 mg 또는 약 70 내지 100 mg의 활성 성분의 효과적인 양을 갖는 본 발명의 변형 방출형 약학 제형의 효과적인 양을 갖는 본 발명의 변형 방출형 약학 제형을 투여할 수 있다. 본 발명의 변형 방출형 약학 제형의 활성 성분의 기타 효과적인 양은, 예를 들어, 하루에 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10, 12, 15, 18, 20, 22, 25, 28, 30, 32, 35, 38, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100 mg을 포함한다. 상기 예시적인 효과적 양 사이의 모든 양은 또한 본 발명의 변형 방출형 약학 제형의 활성 성분의 효과적인 양을 구성할 수 있다. 유사하게, 상기에서 예시한 양에 대하여 중량 당 대응되는 양은 또한 효과적인 양의 척도로 사용될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.
- [0078] 효과적인 양은 일반적으로 약 하루에 세번씩(TID), 하루에 두번씩(BID), 하루에 한번씩(QD), 1주일에 3번씩, 1주일에 2번씩의 투여 기간 또는 더 긴 투여 간격으로 전달될 것이다. 그러나, 투여 형태에 의존하여, 효과적인 양은 또한, 예를 들어, 하루에 2번 이상씩 또는 1주일에 4, 5 또는 6번씩을 포함하는 보다 잦은 투여 간격으로 전달될 수 있다.
- [0079] 유사하게, 본 발명의 변형 방출형 약학 제형은 또한 다양한 투여 형태에 응용될 수 있다. 변형 방출형 제형은, 예를 들어, 경구로 투여되는, 고체 투여 형태와 같이 본원에서 예시될 수 있다. 그러나, 그러한 고체 투여 형태가 또한 예를 들어, 다른 경로에 의해 투여되는, 약학적 캐리어(carrier), 액체 희석제(dilutant) 또는 시럽과 혼합될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 약학적으로 허용되는 액체 배지로의 희석은 투여하기 이전 또는 활성 성분의 실질적 방출 이전에 즉각적으로 이루어질 수 있다. 특히 유용한 배지는, 예를 들어, 활성 성분의 방출을 늦추거나 방지하는 pH를 갖는 완충 용액 또는 기타 용액을 포함한다. 본원에서 제공된 내용 및 지시(guidance)에 따라, 다양한 투여 간격 및 심지어 다양한 투여 형태가 본 발명의 변형 방출형 약학 제형을 사용한 용도에 응용될 수 있다는 것은 당업자가 이해할 것이다.
- [0080] 따라서, 본 발명은 신경계의 과잉민감성에 의해 특징지어지는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 장애는 발작 장애, 신경병증성 통증(neuropathic pain), 신경병성(neurodegenerative) 상태 또는 전압 의존성(voltage-gated) 칼륨 채널 또는 이상(aberrant) 평활근수축의 활성화에 의해 특징지어지는 장애를 포함한다. 본 발명의 변형 방출형 제형은 또한, 예를 들어, 항-경련, 근육 이완, 해열, 말초적으로 진통 효과 또는 항-경련 효과를 발생하도록 사용될 수 있다. 기타 효과는 KCNQ2/3 채널의 채널 개방 확률을 증가시키거나, 뉴런의 M 전류를 증가시키는 것을 포함한다.

[0081] 본 발명의 다양한 발현의 작용에 실질적으로 영향을 미치지 않는 변형 또한 본원에서 제공된 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해한다. 따라서, 하기의 실시예들은 본 발명을 설명하기 위한 의도일 뿐 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

발명의 효과

[0082] 본 발명의 변형 방출형 조성물은 광범위한 신경-관련 장애를 치료하는데 특히 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0083] 도 1은 아빈자[®] 및 카핀올[®](카디안[®])에 대한 지연 방출형(delayed release) 제형의 생체밖 용해 및 생체내 흡수를 비교한 것이다. 도 1a는 인공 장액(simulated intestinal fluid)에서의 아빈자[®] 및 카핀올[®]에 대한 용해 프로파일을 보여준다. 도 1b는 개체에 투여된 후의 아빈자[®] 및 카핀올[®]에 대한 혈장 농도를 보여준다.

도 2는 본 발명의 변형 방출형 제형을 투여한 후에 관찰된 레티가빈 농도-시간 프로파일과, 용해 결과에 기초한 모의의(simulated) 레티가빈 농도-시간 프로파일의 비교를 보여준다.

도 3은 즉각 방출형 제형 또는 대조군 제형과 비교한, 먹인 상태 및/또는 굶긴 상태의 건강한 개체에서의 예상적 제형의 약동학적 농도-시간 프로파일을 보여준다.

도 4는 제형 1 내지 9에 대한 레티가빈의 용해 시간 프로파일을 보여준다. 레티가빈(retigabine)의 용해 프로파일은, 1 시간 동안의 0.1N HCl 이후에 4 내지 5 시간 동안의 붕산염 완충 용액(pH 7.5)에서의 인공 생체내 상태에서 즉각 방출형(IR) 제형과 몇몇 제형들에 관한 것이다.

도 5는 pH의 함수로서 레티가빈의 용해도를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0084] 실시예 I

[0085] 변형 방출형 제형의 성분 및 비율

[0086] 본 실시예는 화학식 I의 화합물의 제형에 대한 성분 및 성분들의 비율을 제시한다.

[0087] 표 1은 변형 방출형 투여 형태로 되는 약학 조성물의 제형의 성분들 및 상기 성분들의 비율을 제공한다. 하기의 모든 실시예에 대하여, 사용된 활성 성분의 비율은 총 투여 형태의 35% 내지 65%이며, 그 나머지는 표 1에 나타난 범위의 결합제, 붕해제, 계면활성제, 방출 조절제(release modifying agent), 활택제(glidant) 또는 윤활제(lubricant)로 이루어진다. 제형의 일부의 직접 타정법 또는 습식 조립(granulation) 또는 제형 전체의 습식 조립(granulation)을 위한 건식 블렌드는 과립 및 태블릿을 제조하기 위하여 사용되었다.

표 1

[0088]

성분	범위 (최종 제형의 %)	역할
레티가빈	35-65	활성 약학 성분
하이프록셀로스 2208(메토셀 K4M)	1-30	약물 전달 매트릭스
디칼슘 인산염	0-10	약물 전달 매트릭스
미정질 셀룰로오스(아비셀 PH101)	5-40	결합제
하이프록셀로스 2910	0-10	결합제
코포비돈	0-10	결합제
폴리에틸렌 글리콜(PEG 6000, PEG 8000)	0-10	결합제, 방출 변형제
크로스포비돈	0-5	붕해제
크로스카멜로오스 소듐	0-5	붕해제
소듐 도데실 설페이트	0-7	계면활성제
수크로에스테르	0-5	계면활성제
마그네슘 스테아레이트	0-2	윤활제
콜로이드 실리콘 다이옥사이드	0-2	활택제

[0089] <표 1 : 예시적인 레티가빈 변형 방출형(MR) 제형들>

[0090] 실시예 II

[0091] 변형 방출형 제형들의 제조

[0092] 본 실시예는 본 발명의 변형 방출형 제형의 제조 방법을 제시하며 본 발명의 변형 방출형 제형의 제조에 사용된 성분 및 각각의 비율을 제공한다.

[0093] 많은 방법들이 당업계에 알려져 있으므로 본원에서 제시한 방법들은 당업자가 이해할 것이다. 표 2는 청구된 발명의 몇몇 실시예들을 제조하는데 사용된 성분 및 비율을 보여준다. 본 발명의 다양한 변형 방출형 제형을 제조하기 위하여, 성분 비율을 유지하면서, 표 1 및 2에 사용된 성분들의 양 및 비율은 더 적은 양 또는 더 많은 양으로 배분될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한 성분들의 그러한 배분은 청구항 및 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0094] 변형 방출형 제형들 A, B, C, D, F 및 H는 다음과 같이 제조되었다. 간단히, 레티가빈은 제분된 후 미정질 셀룰로오스, 하이프로멜로오스(hypromellose) 2208, 크로스포비돈 및 소듐 도데실 설페이트(SDS)와 표 2에 제시된 비율로 15 분 동안 블렌드 되었다. 캐플릿은 태블릿 타정에 의해 제조된 후 장용 코팅(enteric coating)으로 완성되었다.

[0095] 변형 방출형 제형 E는 다음과 같이 제조되었다. 레티가빈(retigabine)은 제분된 후 하이프로멜로오스(hypromellose) 2208, 코폴리비돈과 블렌드 된 후, 최대 온도인 50℃에서 유동층 건조기(fluid bed drier)에서 하이프로멜로오스(hypromellose) 2910의 수용액으로 조립(granulation)되었다. 조립(granulation)은 크로스카멜로오스 소듐과 블렌드된 후에 매끄럽게 처리되었다. 태블릿은 타정된 후 장용 코팅되었다.

[0096] 변형 방출형 제형 G는 다음과 같이 제조되었다. 제분된 레티가빈은 미정질 셀룰로오스, 하이프로멜로오스(hypromellose) 2208, 플라스돈 및 소듐 도데실 설페이트와 함께 Robot Coupe 고전단 혼합기(high shear mixer)에서 혼합되었다. 1500 rpm에서 혼합하면서 결합 용액(binding solution)을 첨가하였다. 습식 조립(granulation) 덩어리는 체를 통해 걸러졌다. 조립(granulation)은 45℃의 오븐에서 건조된 후 윤활제(lubricant) 및 크로스카멜로오스 소듐과 블렌딩 된 후 태블릿으로 타정되었다.

[0097] 변형 방출형 제형 I는 다음과 같이 제조되었다. 간단히, 제분된 레티가빈은 미정질 셀룰로오스 및 수크로에스테르(sucroester)의 일부와 혼합된 후 최대 온도인 50℃에서 유동층 건조기(fluid bed drier)에서 수용액 및 하이프로멜로오스(hypromellose) 2910과 함께 조립(granulation)되었다. 조립(granulation)은 하이프로멜로오스(hypromellose) 2208, 크로스포비돈 및 잔여량의 미정질 셀룰로오스와 혼합되고, 매끄럽게 된 후에 캐플릿 형상의 태블릿으로 타정되었다.

표 2

[0098]

	변형 방출형 제형								
재료(mg)	A	B	C	D	E	F	G	H	I
레티가빈	200.0 (58)	200.0 (52.6)	200.0 (50.0)	200.0 (49.1)	200.0 (51.0)	200.0 (49.3)	200.0	200.0 (52.5)	200.0 (53.0)
하이프로멜로오스 2208	17.5 (5.1)	38.0 (10.0)	48.0 (12.0)	48.0 (12.0)	48.0 (12.2)	48.0 (11.8)	48.0	38.0 (10.0)	49.0 (13.0)
미정질 셀룰로오스	103.0 (29.8)	99.6 (26.2)	107.6 (26.9)	107.6 (26.9)	103.0 (26.2)	103.0 (25.4)	103.0	103.0 (27.0)	98.0 (26.0)
하이프로멜로오스 2910					5.0 (1.3)	5.0 (1.2)	5.0	5.0 (1.3)	7.5 (2.0)
코폴리비돈		15.2 (4.0)	16.0 (4.0)	16.0 (4.0)	16.0 (4.1)	16.0 (3.9)	16.0	13.0 (3.4)	
크로스포비돈	7.0 (2.1)	3.8 (1.0)	4.0 (1.0)		4.0 (1.0)	4.0 (0.98)	4.0	4.0 (1.0)	3.8 (1.0)
크로스카멜로오스 소듐					16.0 (4.1)	12.0 (3.0)	12.0		

소듐 도데실 설페이트	17.5 (5.1)	17.5 (4.6)	17.6 (4.4)	17.6 (4.4)		18.0 (4.4)	18.0	18.0 (4.7)	
수크로에스테르									18.9 (5.0)
디칼슘 인산염				18.4 (4.6)					
총 태블릿 중 량	345	380	400	400	392	406	406	381	377
Acryl-eze®	29.3 (8.5)	32.3 (8.5)	34.0 (8.5)	34.0 (8.5)	33.3 (8.5)	34.5 (8.5)	34.0 (8.5)	32.4 (8.5)	

<표 2 : 본 발명의 몇몇 변형 방출형 제형의 제조에 사용된 성분 비율.>

표 2의 변형 방출형 제형에 대해, 위(stomach) 뿐만 아니라 위장관(GI관)에서의 기대되는 용해 정도를 측정하기 위하여, pH 7.5 및 pH 2.0에서 용해 특성을 시험하였다. 용액으로의 레티가빈 방출 속도는, USP 용해 기구를 이용하여, 표 2의 각각의 변형 방출형 제형에 대해 측정되었다. 생체밖 용해 연구는 USP 요약의(compendial) 용해 테스트에 사용된 과정과 유사하게, 완충된 배지를 사용하여 실시되었다. USP 타입 II 기구, pH 7.5 완충 용액 및 1.7%(w/v) SDS 또는 인공 위액(0.1N HCl)은 용해 및 제시된 시간 동안 방출된 약물의 백분율의 측정을 위하여 사용되었다(예를 들어, U.S. Pharmacopeia, 28th revision, Chapter 711, second supplement, (2005년 8월 1일 내지 2005년 12월 31일)를 참고). 결과는 시간의 함수로서 방출된 레티가빈의 %(w/w)로 나타냈다.

표 3은 변형 방출형 제형 A 내지 I에 대하여 4 시간 동안의 레티가빈의 방출 속도를 나타낸다. 모든 제형들은 SDS를 함유하는 pH 7.5의 붕산염 완충 용액에서 다양한 용해 특성을 나타냈다. "A"는 0.5 시간 내에 완전한 용해가 일어나는 급속한 용해를 보여주었다. "B"의 방출 속도는, 방출된 레티가빈이 46%에서 3 시간 후에 100%로 측정되었다. 변형 방출형 제형 "C"는 0.5 시간째에 23%의 방출 속도를 나타냈고 4 시간 후에 84%의 레티가빈 방출을 나타냈다. 변형 방출형 제형 "D"의 방출 속도는 0.5 시간째에 75%의 방출 속도 및 2 시간째에 100% 방출하여 비교적 빨랐다. 제형 "E"의 방출 속도는 측정되지 않았다. 제형 "F"의 방출 속도는 0.5 시간째에 40%였고 4 시간째에 94%였다. 제형 "G"의 방출 백분율은 0.5 시간째에 28%였고 4시간째에 90%였다. 제형 "H"는 0.5 시간째에 14%의 레티가빈 방출 및 4 시간째에 72%를 방출하여 비교적 낮은 방출 속도를 보였다. 변형 방출형 제형 "I"는 pH 7.5의 완충된 배지 및 0.1N HCl에서 테스트 되었다. 완충된 배지에서, 변형 방출형 제형 "I"는 0.5 시간째에 8%의 레티가빈 방출 및 4 시간내에 66%를 방출하여 비교적 낮은 방출 속도를 보였다. 0.1N HCl에서, 레티가빈의 방출 속도는 0.5 시간째에 11%였고 2시간째에 34%였다.

방출 속도가 가변적이므로 본 발명의 변형 방출형 제형은 또한 특이 치료가 필요한 환자에 대해 전신 노출의 정도를 다르게 할 수 있다.

표 3

변형 방출형 제형	용해 배지	방출 속도의 백분율(시간)				
		0.5	1	2	3	4
A	1.7% SDS를 포함한 pH 7.5의 완 충 용액	100.0				
B	"	46.0	70.0	95.0	100.0	
C	"	23.0	37.0	55.0	71.0	84.0
D	"	75.0	95.0	100.0		
E	"	측정불가	측정불가	측정불가	측정불가	측정불가
F	"	40.0	50.0	65.0	80.0	94.0
G	"	28.0	42.0	65.0	75.0	90.0
H	"	14.0	22.0	39.0	57.0	72.0
I	"	8.0	18.0	37.02	53.0	66.0
J	0.1N HCl	11.0	20.0	34.0		

[0104] <표 3 : 4시간 동안 본 발명의 몇몇의 변형 방출형 제형이 용해되는 동안의 방출 속도.>

[0105] 실시예 III

[0106] 성분들의 양을 다르게 하여 변형 방출형 제형을 제조

[0107] 본 실시예는 200 mg의 레티가빈을 포함하는 본 발명의 몇몇의 변형 방출형 제형의 조성물 및 비율을 제시한다.

[0108] 몇몇 변형 방출형 제형은 200 mg의 레티가빈을 사용하고 본 발명의 성분들의 비율을 다양하게 하여 제조되었다. 표 4는 200 mg의 레티가빈을 포함하는 몇몇 변형 방출형 제형을 제공한다. 태블릿 1 밀리그램 당 성분들의 비율은 괄호로 표시하였다. 제형 9에 대하여, 여분의 과립 모양의 SDS는 조성물을 제조하는데 사용되었다. 당업자는 비교할 수 있는 변형 방출형 제형을 제조하기 위하여 성분들의 비율을 유지하면서, 표 4에 제시된 바와 같이, 성분들의 더 많거나 더 적은 배분을 사용할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한 그러한 배분은 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 이해되어야 한다.

[0109] 변형 방출형 제형들은 상기 실시예 II에 설명된 바와 같이 제조되었다.

표 4

[0110]

성분	제형 ID								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
레티가빈	200.0 (57.1)	200.0 (52.6)	200.0 (50.1)	200.0 (52.6)	200.0 (57.1)	200.0 (52.6)	200.0 (51.4)	200.0 (49.1)	200 (50.5)
하이프로멜로오스 2208 (메토셀 K4M CR)	17.5 (5.0)	38.0 (10.0)	48.0 (12.0)	21.0 (5.5)		47.5 (12.5)	48.0 (12.3)	48.0 (11.8)	48.0 (12.1)
미정질 셀룰로오스 (아비셀 PH 101)	103.0 (29.4)	99.6 (26.2)	107.5 (26.9)	106.1 (27.9)	101.1 (28.9)	98.0 (25.8)	102.6 (26.3)	102.7 (25.2)	102.6 (25.9)
하이프로멜로오스 2910					10.4 (3.0)	10.4 (2.7)	5.0 (1.3)	5.0 (1.2)	5.0 (1.26)
코포비돈		15.2 (4.0)	16.0 (4.0)	11.4 (3.0)			16.0 (4.1)	16.0 (3.9)	16.0 (4.0)
크로스포비돈	7.0 (2.0)	3.8 (1.0)	4.0 (1.0)			3.8 (1.0)	4.0 (1.0)	4.0 (0.98)	4.0 (1.0)
크로스카멜로오스 소 듬					17.5 (5.0)	17.5 (5.0)	9.0 (2.3)	9.0 (2.2)	16.0 (4.0)
소듬 도데실 설페이 트	17.5 (5.0)	17.5 (4.6)	17.5 (4.4)					17.5 (4.3)	
수크로에스테르 (Ryoto-Sugar-Ester S-1670)				17.5 (4.6)	17.5 (5.0)	17.5 (4.6)			
디칼슘 인산염				17.5 (4.6)					
마그네슘 스테아레이 트	3.0 (0.9)	1.9 (0.5)	3.0 (0.7)	3.5 (0.9)	3.5 (1.0)	2.8 (0.75)	2.8 (0.7)	2.8 (0.7)	2.8 (0.7)
실리콘 다이옥사이드	2.0 (0.6)	4.0 (1.1)	4.0 (1.0)	3.0 (0.8)			2.0 (0.5)	2.0 (0.5)	2.0 (0.5)
코팅되지 않은 태블릿 중량(mg)	350.0	380.0	400.0	380.0	350.0	380.0	389.4	407.0	396.4
Acryl- Eze (8.5%)	29.8	32.3	34.0	32.3	29.8		33.1	34.6	33.7

[0111] <표 4 : 본 발명의 변형 방출형 제형들. 양은 mg/태블릿으로 제공됨. 괄호 안에 나타낸 숫자들은 제형에 포함된 각각의 성분들의 백분율을 나타냄.>

[0112] 실시예 IV

[0113] **몇몇 변형 방출형 제형의 약동학적 파라미터의 통계적 분석**

- [0114] 본 실시예는 400 mg의 레티가빈을 포함하는 변형 방출형 제형이 투여된 먹인 개체와 굶긴 개체의 혈장 레티가빈 약동학적 파라미터를 비교한다.
- [0115] 레티가빈을 포함하는 변형 방출형 제형에 대한 시간 대비 혈장 농도 프로파일을 보다 공식적으로 평가하기 위하여, PK 연구는 먹인 개체와 굶긴 개체에 대해 72 시간 동안 수행되었다. 총 14 개체들에 대해, 제형의 단일(single) 경구 투여량이 투여되었다.
- [0116] 하나의 연구에서, 400 mg의 레티가빈을 함유하는 제형 1, 3, 5 및 6은 먹인 개체 또는 굶긴 개체에 경구로 투여되었고, 그 결과는 하기의 표 5에 나타났다. 일반적으로, 개체들의 무게를 잰 후에 개체에 레티가빈-함유 변형 방출형 제형을 경구로 투여하였다. 먹인 개체들은 음식물과 함께 상기 제형이 투여되었다. 굶긴 개체들은 투여 후 4 시간동안 굶기고 투여하기 전에 밤새도록 굶겼다. 혈액이 정맥 천자(venipuncture)에 의해 수집된 후 혈장은 원심분리에 의해 분리되었다. 혈장은 분석될 때까지 -80℃에서 동결되었다. 레티가빈 농도는 입증된 방법에 의해 측정되었다. 샘플은 농도 범위 전반적으로 선형인 표준 농도 범위에서 분석되었다.
- [0117] 곡선 아래의 영역(AUC) 값(ng-hr/mL)은 표준 비-구획 방법(non-compartmental method) 및 최소 차승(LS) 수단을 이용하여 측정하였고, 평균 비율(즉각 방출형 테블릿의 200 mg 투여량 대비) 및 상기 평균 비율의 90% 신뢰 구간은 표 5에 제시되었다. 표 5는 테스트된 모든 변형 방출형 제형들이 유사한 LS-평균 AUC 값을 나타냈음을 보여준다. 400 mg의 MR 제형 투여량의 투여 및 200 mg의 IR 제형 투여량의 투여에 따라, 모든 변형 방출형 제형들에 대한 AUC 값의 평균 비율은 144.48 내지 235.7(MR 5, 2x200mg, 굶긴 상태)였다. 또한, 음식물 효과(food effect)는 굶긴 개체에 비해 먹인 개체에서 측정된, 상승된 AUC 값을 갖는 몇몇 제형들에서 관찰되었다. 그러나, 몇몇 제형들은 음식물 효과(food effect)를 나타내지 않았다.

표 5

기간		약동학적 파라미터	MM (90% CI)*
2	굵긴 상태의 200 mg IR 대비 굵긴 상태의 400 mg SR(제형 1)	C_{max}	53.24 (41.59, 68.15)
		C_{12h}	231.25 (185.25, 288.68)
		AUC_{0-24}	136.87 (114.92, 163.00)
		AUC_{0-t}	137.15 (116.63, 161.28)
		Ae_{0-24}	120.95 (97.94, 149.38)
3	굵긴 상태의 200 mg IR 대비 굵긴 상태의 400 mg SR(제형 6)	C_{max}	46.61 (36.41, 59.66)
		C_{12h}	181.54 (145.42, 226.62)
		AUC_{0-24}	121.75 (102.23, 144.99)
		AUC_{0-t}	121.93 (103.69, 143.38)
		Ae_{0-24}	94.17 (76.25, 116.30)
4	굵긴 상태의 200 mg IR 대비 굵긴 상태의 400 mg SR(제형 5)	C_{max}	74.71 (58.06, 96.12)
		C_{12h}	259.62 (206.98, 325.64)
		AUC_{0-24}	161.01 (134.70, 192.48)
		AUC_{0-t}	225.41 (191.04, 265.95)
		AUC_{0-inf}	179.44 (157.68, 204.19)
		Ae_{0-24}	170.08 (137.06, 211.05)
5	굵긴 상태의 200 mg IR 대비 먹인 상태의 400 mg SR(제형 1)	C_{max}	86.23 (67.02, 110.95)
		C_{12h}	363.49 (289.80, 455.93)
		AUC_{0-24}	178.55 (149.37, 213.44)
		AUC_{0-t}	299.83 (254.12, 353.76)
		AUC_{0-inf}	235.70 (207.13, 268.22)
		Ae_{0-24}	156.04 (125.75, 193.63)
6	굵긴 상태의 200 mg IR 대비 굵긴 상태의 400 mg SR(제형 1)	C_{max}	38.76 (30.12, 49.87)
		C_{12h}	198.30 (158.10, 248.73)
		AUC_{0-24}	103.28 (86.40, 123.46)
		AUC_{0-t}	180.89 (153.31, 213.43)
		AUC_{0-inf}	144.48 (126.96, 164.41)
		Ae_{0-24}	120.04 (96.73, 148.96)
7	굵긴 상태의 200 mg IR 대비 굵긴 상태의 400 mg SR(제형 3)	C_{max}	44.62 (34.25, 58.13)
		C_{12h}	177.79 (140.14, 225.54)
		AUC_{0-24}	106.78 (88.53, 128.78)
		AUC_{0-t}	235.02 (197.58, 279.55)
		AUC_{0-inf}	207.97 (180.84, 239.18)
		Ae_{0-24}	99.19 (79.05, 124.44)
8	굵긴 상태의 200 mg IR 대비 먹인 상태의 400 mg SR(제형 3)	C_{max}	60.30 (46.28, 78.55)
		C_{12h}	306.81 (241.85, 389.22)
		AUC_{0-24}	140.17 (116.22, 169.05)
		AUC_{0-t}	270.98 (227.81, 322.32)
		AUC_{0-inf}	213.74 (186.60, 244.82)
		Ae_{0-24}	105.65 (84.20, 132.55)
* = 90% CI 및 % 평균 비율(% MR)은 ln-변형된 파라미터에 기초하여 계산됨.			

[0118]

[0119]

<표 5 : 200 mg의 레티가빈 즉각 방출형(IR) 제형에 대비 400 mg의 레티가빈 SR 제형의 단일(single) 경구 투여량의 투여 후에 혈장 레티가빈에 대한 약동학적 파라미터의 통계적 분석.>

[0120]

도 3은 즉각 방출형 대조군 대비 굵긴 상태 또는 먹인 상태에서 개체에 경구로 투여된 제형 1, 3, 5 및 6의 약동학적 프로파일(PK; 평균값)의 비교를 보여준다.

[0121]

변형 방출형 제형 1, 3 및 6에 대한 흡수 및 제거 프로파일(72 시간 동안 측정된 평균값)은 대략 15 내지 20 시간 동안 유지된 안정기(plateau)-유사 농도 프로파일과 상대적으로 유사하였다. 음식물과 함께 투여되었을 때 제형 1 및 3에 대하여 농도가 더 높았지만, 안정기(plateau)-유사 농도 프로파일은 12 내지 20 시간 동안 여전히 유지되었다. 음식물과 함께 투여되거나 음식물 없이 투여되는 것에 관계없이 제형 3은 전체적으로 유사한 노

출(exposure)을 제공하였다. 전반적으로, 제형 1, 3 및 6은 생체막 용해 결과에 기초하여 예상되는 것보다 실질적으로 더 오랜, 12 내지 20 시간 동안 최대 농도 수준 가까이 유지된 농도를 유발한 안정기(plateau)-유사 농도 프로파일을 보여주었다.

[0122] 각각의 PK 연구는 하기 표 6에 요약된 바와 같은 제형 8 및 9를 사용하여 수행되었다.

표 6

	치료 T1	치료 T2	치료 R
파라미터	평균±SD	평균±SD	평균±SD
AUC(0-inf) (ng.hr/mL)	2840.68±1001.98 2631.93 (35.27)*	2385.47±914.29 2191.49 (38.33)*	3503.57±1002.84 3359.69 (28.62)*
C _{max} (ng/mL)	120.79±45.15 112.75 (37.38)*	93.71±31.81 88.78 (33.94)*	451.46±180.17 410.18 (39.91)*
T _{max} (hr)	10.00 (6.00, 24.05)**	11.02 (4.00, 36.00)**	1.00 (0.50, 4.00)**
T _{lag} (hr)	1.00 (0.00, 4.00)**	1.00 (0.00, 3.00)**	0.00 (0.00, 0.00)**

[0124] <표 6 : 치료 T1, T2 및 R의 200 mg의 단일 경구 투여량의 투여 후에 건강한 남성 및 여성 개체에서의 레티가빈의 약동학적 파라미터의 통계를 나타냄.>

[0125] 각각의 치료 기법에 대한 개체 수 = 34, * : 기하 평균(%CV), ** : 중간값 (범위), 치료 T1 : 레티가빈 1x200 mg MR 제형 8, 치료 T2 : 레티가빈 1x200 mg MR 제형 9, 치료 R : 레티가빈 2x100mg 즉각 방출형(IR).

[0126] 실시예 V

[0127] 변형 방출형 레티가빈 제형 1 내지 9의 용해 프로파일

[0128] 본 실시예는 제형 1 내지 9를 사용하여 제형화된 레티가빈의 용해 속도 및 프로파일을 제공한다.

[0129] 실시예 II에 제시된 방법을 사용하여, 제형 1 내지 9는 USP 요약의(compendial) 용해 과정을 사용하여 용해되었다. 1 시간 동안 0.1N HCl(위액에 대한 노출의 인공 생체내 상태) 후, 4 내지 5 시간 동안 pH 7.5의 붕산염 완충 용액에서의 레티가빈 방출 속도는 4 내지 6 시간 동안 측정되었다. 도 4는 방출 프로파일을 제공한다. 즉각 방출형(IR) 레티가빈 제형은 도 4에 나타난 바와 같이 1 시간 내에 상기 배지에서 완전히 용해된 반면, 제형 1 내지 5 및 7 내지 9는 0.1 N HCl(pH 2.0)에서 거의 용해되지 않았다.

[0130] 전반적으로, 상기 연구는 본 발명의 변형 방출형 제형이 위(stomach)에서 발생하는 바와 같은 낮은 pH 환경(pH 2.0)에서 투여 형태의 안정을 유지하게 한다는 것을 보여준다. 제형은 또한 GI관에서 발생하는 바와 같은 더 높은 pH 환경에서 레티가빈의 변형되고 조절된 용해를 허용한다.

[0131] 실시예 VII

[0132] 수용액에서의 레티가빈의 용해도

[0133] 본 실시예는 다양한 pH 값을 갖는 레티가빈의 용해 특성을 제공한다.

[0134] 다양한 pH 환경에서의 레티가빈의 용해도를 평가하기 위하여, 예시적 활성 성분으로서 레티가빈을 사용한 용해도 연구가 37℃에서 수용액에서 실시되었다. 레티가빈에 대한 대표적 용해도 곡선은 도 5에 나타났다. 상기 결과는 최대 용해도가 수용액에서 대략 16 mg/ml의 용해도를 pH 1.5에서 갖는 것으로 관찰되었음을 보여준다. pH 2.0로 상승하면 4 mg/ml보다 조금 낮은 용해도를 나타냈다. pH 3.0로 상승하면 수성 상태에서 거의 완전한 불용성을 나타냈다. 용해도는 pH 4.0 내지 pH 12.0에서 낮았다. 레티가빈의 용해는 장용 코팅(enteric coating)의 존재에 의해 방해될 것임에도 불구하고, 레티가빈이 산성(예를 들어 pH 2.0) 상태의 위(stomach)에서 용해되는 것으로 예측될 것으로 pH 프로파일은 나타낸다.

[0135] 이러한 적용에 전반적으로 다양한 문헌들이 참고되었다. 본 발명이 속하는 업계의 상태를 더욱 완전히 설명하기

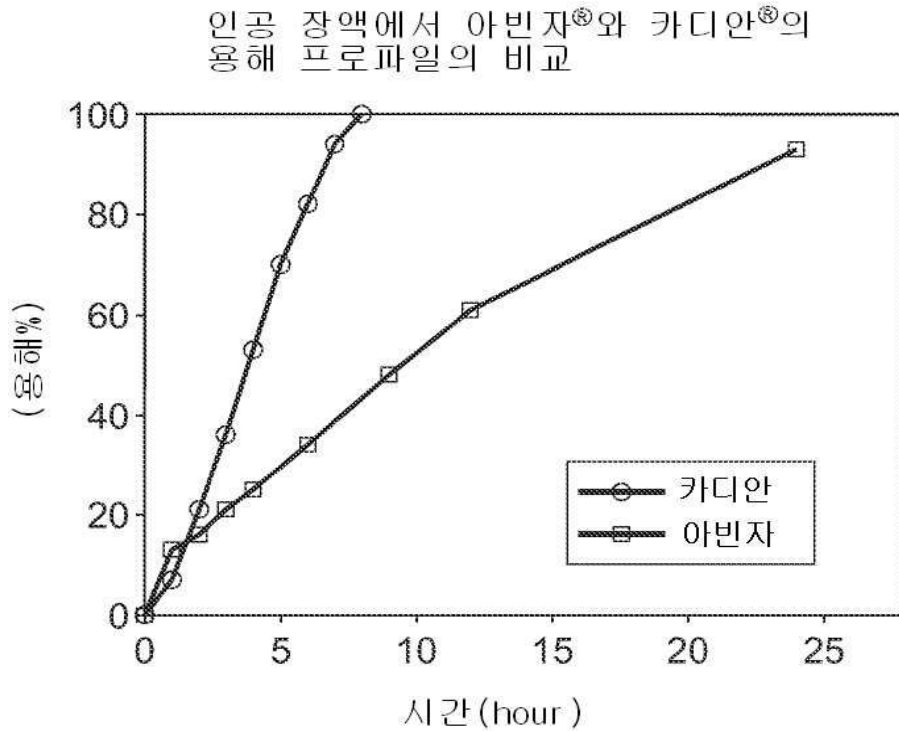
위하여, 이러한 문헌들의 내용은 전체적으로 인용에 의해 상기 적용에 통합된다.

[0136]

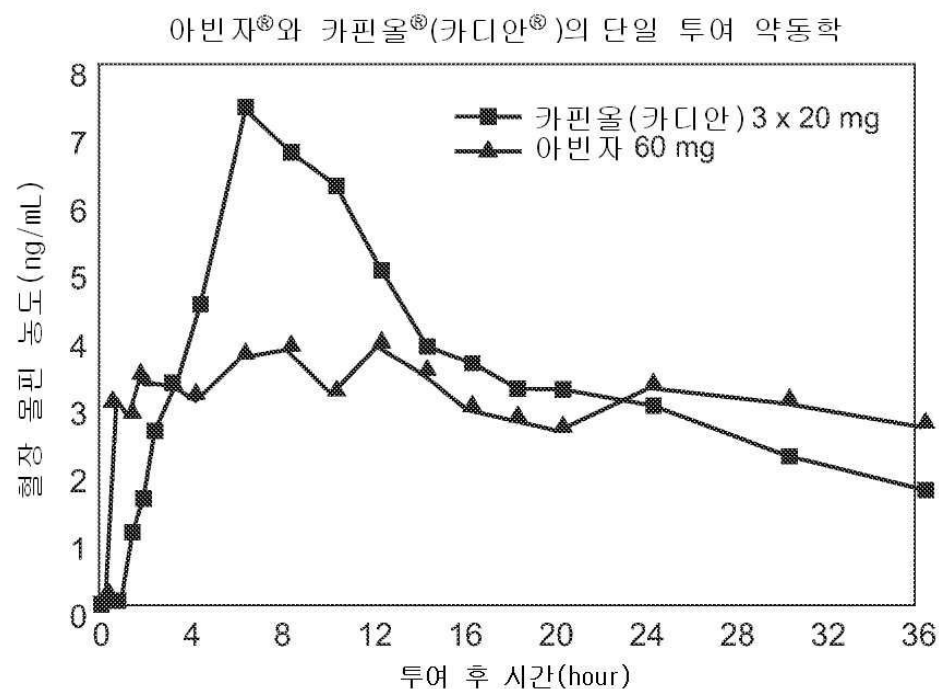
본 발명은 제시된 실시예와 관련하여 설명되었지만, 당업자는 상기에서 구체화된 특정 실시예 및 연구가 오로지 본 발명의 예시하기 위한 것으로 기꺼이 인식할 것이다. 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고 다양한 변형이 이루어질 수 있음을 이해하여야 한다. 따라서, 본 발명은 하기의 청구항에 의해서만 한정된다.

도면

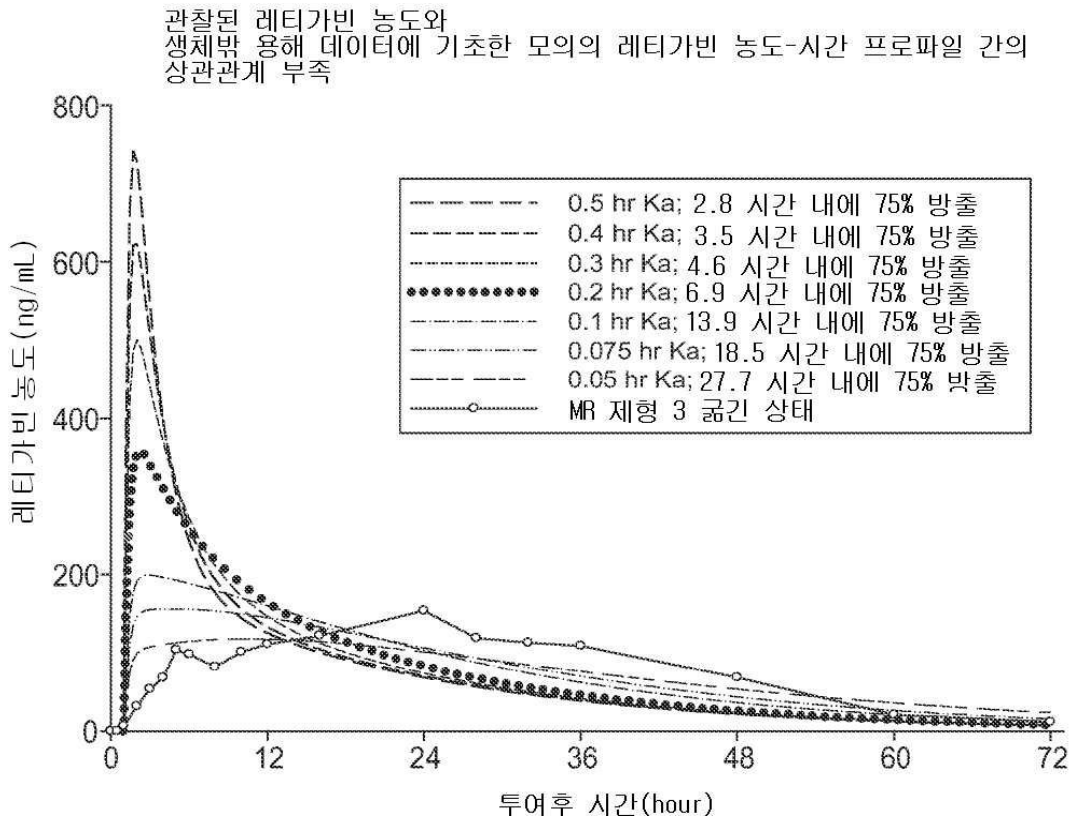
도면1a



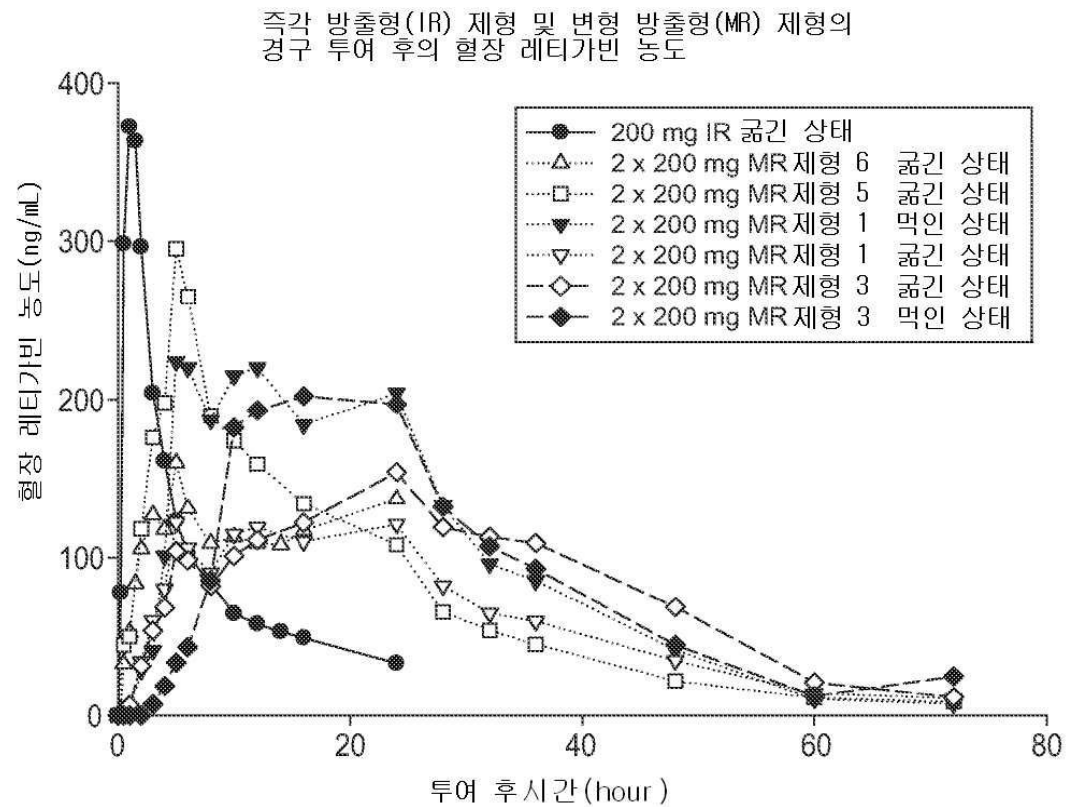
도면1b



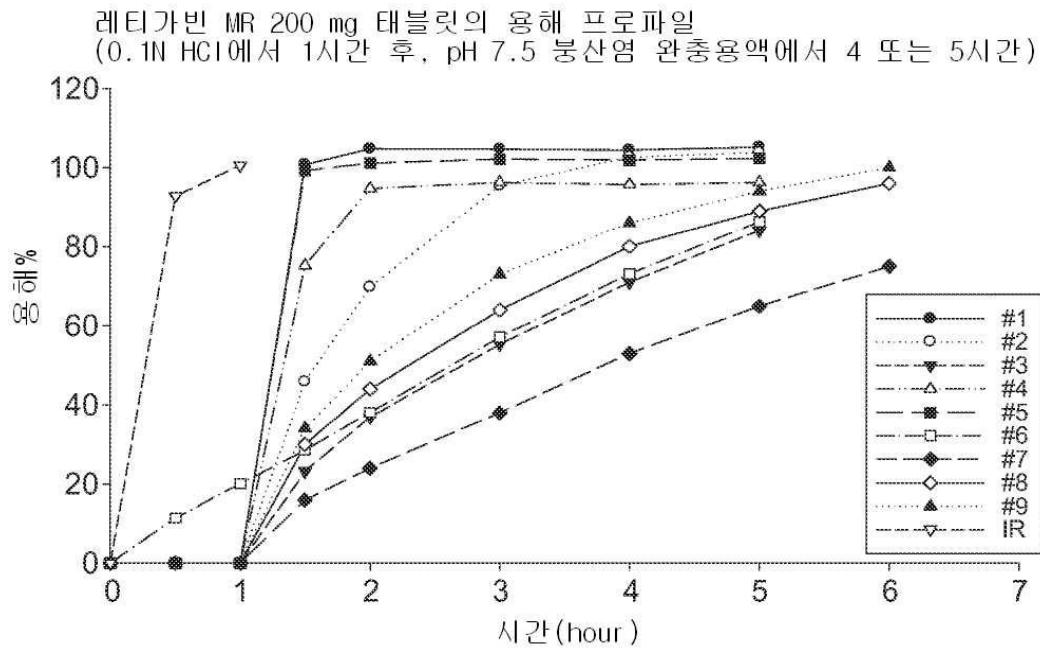
도면2



도면3



도면4



도면5

