



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년12월08일

(11) 등록번호 10-1575679

(24) 등록일자 2015년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/30 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7006438

(22) 출원일자(국제) 2007년08월29일

심사청구일자 2012년08월27일

(85) 번역문제출일자 2009년03월27일

(65) 공개번호 10-2009-0065520

(43) 공개일자 2009년06월22일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/007549

(87) 국제공개번호 WO 2008/025535

국제공개일자 2008년03월06일

(30) 우선권주장

60/824,043 2006년08월30일 미국(US)

60/824,054 2006년08월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US05626874 A

US06027748 A

(73) 특허권자

자고텍 아개

스위스, 체하-4132 뮤텐즈, 에피틴저스트라쎄 61

(72) 발명자

베르놀트 기

프랑스 애프-68680 캉베 뤼 데 메를레 9

그레니어 파스칼

프랑스 애프-68510 카펠렌 뤼 테 비네 라 5 클레

프 데 상프

나미아스 알랭

프랑스 애프-68870 바텐하임 뤼 데 블르에 10

(74) 대리인

최규팔, 이은선

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 윤동준

(54) 발명의 명칭 코어 및 하나 이상의 배리어 층을 포함하는 방출 제어형 경구 투여 제제

(57) 요 약

하나 이상의 활성 제제를 포함하는 방출 제어형 경구 투여 제제 및 이의 이용 방법이 하루 한번 치료를 위해 제공된다. 제제는 코어 또는 중심층 및 하나 이상의 배리어 층을 포함하는 3층 정제의 형태일 수 있다. 코어는 활성 제제의 방출을 조절하는 하나 이상의 장용 물질 또는 폴리머 물질을 포함할 수 있다.

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 하나 이상의 활성제, 하나 이상의 친수성 물질 및 하나 이상의 장용 물질을 포함하며, 친수성 물질 대 장용 물질의 중량비가 1.5:1 내지 10:1인 코어 매트릭스; 및

(b) 하나 이상의 팽창성, 침식성 또는 겔화성 폴리머를 포함하며, 하나는 상기 코어의 상부에, 하나는 상기 코어의 하부에 위치하는, 2개 이상의 배리어(barrier) 층을 포함하며,

대상에 투여 시, 투여 제제가 위장관을 내려가면서 pH 변화에 반응하여 상승하는 방출 속도로 활성제를 방출하는, 다층 방출 제어형 고형 경구 투여 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 활성제가 수면제, 진정제, 신경안정제, 항경련제, 근육이완제, 진통제, 항염증제, 마취제, 진경제, 항궤양제, 구충제, 항균제, 항진균제, 심혈관 제제, 이뇨제, 세포증식억제제, 항신생물제, 항바이러스제, 항녹내장제, 항우울제, 교감신경유사작용제, 혈당저하제, 진단용 제제, 항-기침약, 신체활력제, 항-파킨슨병 제제, 국소 마취제, 근육 수축제, 항-말라리아제, 호르몬제, 피임제, 식욕감퇴제, 항관절염제, 항당뇨병제, 항고혈압제, 해열제, 항콜린제, 기관지확장제, 중추 신경계 약물, 수축제, 혈관확장제, 혈관수축제, 중혈제거제, 조혈제, 전해질 보충제, 살균제, 부교감신경억제제(parasympathetic), 부교감신경홍분모방체, 항구토제, 정신자극제, 비타민, 베타-차단제, H-2 차단제, 베타-2 작용제, 반대 자극제, 응고 조절제, 홍분제, 항-호르몬제, 약물-길항제, 지질-조절제, 요산뇨증제, 심장 글리코사이드, 맥각병 및 이의 유도체, 거담제, 근육이완제, 항-히스타민제, 설사제, 조영 물질, 방사성의약품, 영상화 제제, 항알러지제 및 이들의 배합물로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 활성제의 농도가 제제의 0.1 내지 90 중량%, 제제의 0.5 내지 20 중량%, 또는 제제의 1 내지 10 중량%인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 하나 이상의 장용 물질이 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 알기네이트, 알칼리-가용성 아크릴 수지, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메타크릴레이트-메타크릴산 코폴리머, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 스티롤 말레산 코폴리머 및 이들의 배합물로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, 하나 이상의 장용 물질의 농도가 코어의 0.1 내지 20 중량%, 코어의 1 내지 15 중량%, 또는 코어의 5 내지 10 중량%인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 6

제1항에 있어서, 하나 이상의 친수성 물질이 폴리비닐파롤리돈, 가교된 폴리비닐파롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 가교된 하이드록시프로필셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 가교된 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 카복시메틸 전분, 폴리메타크릴레이트, 폴리에스테르, 폴리언하이드라이드(polyanhydride), 폴리메틸비닐에테르/무수물 코폴리머, 폴리에틸렌 글리콜, 포타슘 메타크릴레이트-디비닐 벤젠 코폴리머, 폴리비닐 알코올, 글루칸, 스클레로글루칸, 만난, 가용성 전분 및 이의 유도체, 알기네이트, 알부민, 젤라틴, 베타사이클로덱스트린, 선형 또는 분지형 폴리머 사슬을 함유하는 사이클로덱스트린 유도체, 및 이들의 배합물로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 하나 이상의 활성제의 방출을 조절하는 하나 이상의 친수성 물질이 코어의 1 내지 90 중량%,

또는 코어의 10 내지 45 중량%로 존재하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 친수성 물질 대 장용 물질의 중량비가 1.9:1 내지 5:1인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 활성제가 칼슘 채널 차단제인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 하나 이상의 팽창성, 침식성 또는 겔화성 폴리머가 하이드록시프로필메틸셀룰로오스; 카복시비닐 폴리머; 폴리비닐알코올; 글루칸, 스클레로글루칸; 만난; 잔탄; 알기네이트 및 이의 유도체; 폴리언하이드라이드; 폴리아미노산; 메틸비닐에테르/말레산 무수물 코폴리머; 카복시메틸셀룰로오스 및 이의 유도체; 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 유도체; 및 이들의 배합물로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 11

제1항에 있어서, 하나 이상의 팽창성, 침식성 또는 겔화성 폴리머의 농도가 배리어 층의 5 내지 90 중량%, 또는 배리어 층의 25 내지 75 중량%인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 폴리머가 하이드록시프로필메틸셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 13

제1항에 있어서, 코어, 또는 배리어 층, 또는 양자 모두가 가소제, 희석제, 바인더, 윤활제, 계면활성제, pH 조절제, 항-접착제, 봉해제, 필러, 안료, 착색제, 안정화제, 풍미제, 활택제 및 이들의 배합물로 구성된 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 14

제1항에 있어서, 제제가 정제 또는 캐플릿의 형태인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 15

제1항에 있어서, 코어, 또는 배리어 층, 또는 양자 모두가 글리세릴 모노스테아레이트, 트리글리세리드 유도체, 반-합성 글리세리드, 수소화 피마자유, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 세틸 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 글리세롤, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석, 소듐 벤조에이트, 봉산, 폴리옥시에틸렌글리콜, 콜로이드성 실리카 및 이들의 배합물로 구성된 그룹 중에서 선택되는, 활성제의 방출을 추가로 조절하는 하나 이상의 어쥬번트를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 16

제1항에 있어서, 활성제의 방출을 조절하는 하나 이상의 코팅 물질을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 17

제16항에 있어서, 하나 이상의 코팅 물질이 즉시 방출형 코팅, 맷 차폐 코팅, 지속 방출형 코팅, 장용 코팅, 지연 방출형 코팅 및 이들의 조합으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 18

제9항에 있어서, 심혈관 질환 치료용인 것을 특징으로 하는 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2006년 8월 30일자 출원된 미국 가 출원 제 60/824,043호 및 2006년 8월 30일자 출원된 미국 가 출원 제 60/824,054호를 우선권으로 주장한다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 약제학적으로 활성인 제제의 방출 제어형(controlled release) 또는 방출 변형(modified release) 제제의 분야에 속한다.

배경기술

[0003] 방출 제어형 제제는 일부 원하는 기간의 동안 원하는 약리학적 활성을 유지하도록, 투여 후 예정된 속도 및/또는 예정된 시간에 약물을 방출할 수 있는 약제학적 조성물이다. 이러한 제제는 예정된 기간의 동안 신체 또는 예정된 흡수 부위에 약물을 공급하여, 통상의, 예를 들어 즉시 방출형(immediate release) 제제보다 더 긴 기간의 시간 동안 치료 범위로 약물 수준을 유지시킨다.

[0004] 방출 제어형 물질에 분산된 약물을 함유하는 코어를 포함하는 제형은 방출 제어형 제제를 생산하기 위한 통상적인 수단이다. 통상적으로 이러한 목적으로 사용되는 대부분의 물질은 친수성 물질, 예를 들어, 생리학적 매질과 접촉 시에 팽창 및 겔화하는 친수성 폴리머이다. 제형이 생리학적 매질에 노출되면, 겔면이 수화되기 시작하며, 겔 매트릭스를 형성할 것이다. 매질이 제형에 계속 침투함에 따라, 겔 매트릭스의 두께가 증가한다. 매트릭스를 통한 확산 및/또는 매트릭스의 침식에 의하여 약물 방출이 발생한다. 제형 조성물의 직경 및 기하학 및 친수성 물질을 신중히 선택하여, 다양한 바람직한 방출 프로필을 생성할 수 있다. 그러나 시간이 지나면 겔 매트릭스의 두께가 증가함에 따라 제형 중의 약물 농도는 감소하고, 제형의 표면 면적이 감소하고 결과적으로 방출 속도가 감소한다.

[0005] 많은 활성 제제를 위하여, 제제가 GI관을 통해 통과함에 따른 흡수 속도 또는 범위는 선형이 아니다. 많은 활성 제제는 소위 흡수 창(absorption window)을 갖는다. 흡수 창은 약물이 GI 관의 다른 영역과 비교하여 더욱 효율적으로 또는 더욱 높은 속도로 흡수되는 GI 관의 구역 또는 영역에 제공되는 용어이다. 일부 활성 제제는 다른 것들보다 GI 관의 특정 영역에서 분해 또는 대사되기 더 쉽다. 이와 같이, 방출 제어형 제형이 주어진 활성 제제에 대한 특정 흡수 창에 거의 배타적으로 약물을 전달하거나, 또는 바람직하게 활성 제제의 분해 또는 대사가 많은 GI 관의 영역에서의 방출을 막거나 방출 속도를 감소시킨다면 유익할 것이다. 또한, 활성 제제를 흡수 창에 전달하는 능력은 약물 물질의 효능을 증가시키고/거나 유해한 부작용을 감소시키거나 없앨 수 있다.

[0006] 투여 시 처음에는 느린 속도로 활성 제제를 방출하나, 시간이 지남에 따라 속도가 증가하여, 약물이 제형으로부터 주로 GI 관의 하부 영역으로 방출되게 하는 방출 제어형 제형을 제공하는 것이 필요하다. 특히, 약 5.5 미만의 pH 수준에서 더 느린 약물 방출 속도를 제공하고, 더 높은 pH 수준에서 방출 속도를 증가시키는 제형을 제공하는 것이 필요하다.

[0007] 따라서, 본 발명의 목적은 제제가 흡수 창에 도달할 때까지 하나 이상의 활성 제제의 방출을 자연시키는 방출 제어형 제제 및 이의 제조 및 이용 방법을 제공하는 것이다.

[0008] 또한 본 발명의 목적은 투여 시에 처음에는 활성 제제가 낮은 속도로 방출되고 시간이 지나면서 증가하도록 하여 약물이 제형으로부터 주로 GI 관의 하부 영역으로 방출되도록 하는 방출 제어형 제형을 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

[발명의 요약]

활성 제제의 전달을 위한 방출 제어형 제제 및 이의 제조 및 이용 방법이 본원에 기술된다. 일 구체예에서, 제제는 활성 제제 및 장용 물질, 임의로 친수성 물질을 함유하는 코어 및 임의로 하나 이상의 배리(barrier) 층을 포함한다. 상기 제제는 정제 또는 카플릿과 같은 임의의 고형 경구 제형으로 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 방출 제어형 제제는 니솔디핀과 같은 디하이드로페리딘 칼슘 채널 차단제 및 장용 물질을 함유하는 코어 및 상기 중심층의 위 또는 아래에 하나 이상의 침식성, 팽창성 및/또는 겔화 가능한 폴리머 물질을 함유하는 적어도 하나의 배리어 층을 포함하는 정제이다. 코어 중에서 장용 물질의 농도는 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 20

중량%, 바람직하게 약 1 중량% 내지 15 중량%, 더욱 바람직하게 약 5 중량% 내지 10 중량%이다. 배리어 층(들) 중에서 하나 이상의 폴리머의 농도는 배리어 층의 약 5 중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게 약 50 중량% 내지 약 90 중량%이다. 바람직한 구체예에서, 정제는 코어 및 하나는 코어 위에 하나는 아래에 있는 2개의 배리어 층을 함유하는 3층 정제이다. 상기 배리어 층은 조성물 및 두께가 동일하거나 다를 수 있다. 상기 코어 및/또는 배리어 층은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제, 부형제 또는 담체를 함유할 수 있다.

[0011] 코어는 활성 제제의 방출을 조절하는 (예를 들어 늦추고/거나 가속시키는) 하나 이상의 폴리머 물질을 함유할 수 있다. 상기 폴리머 물질의 농도는 약 1 중량% 내지 약 95 중량%이다. 또한, 중심층 및/또는 배리어 층은 폴리머 물질과 배합된 하나 이상의 어쥬번트(adjuvant)를 함유할 수 있으며, 활성 제제의 방출을 추가로 조절한다. 어쥬번트(들)의 농도는 조성물의 약 1 중량% 내지 약 25 중량%, 바람직하게 조성물의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%이다.

[0012] 상기 제제는 하나 이상의 방출 변형(modified release) 코팅으로 코팅되어, 코어로부터 활성 제제의 방출을 추가로 조절할 수 있다. 적합한 코팅은 즉시 방출형(immediate release) 코팅, 맛 차폐 코팅(taste mask coating), 장용 코팅, 지속 방출형(sustained release) 또는 연장 방출형(extended release) 코팅 및 지연 방출형(delayed release) 코팅을 포함한다. 또한, 제형은 이를 테면 제형에 색상을 부여하기 위하여, 또는 제형의 표면 마감을 적용하기 위한 심미적인 이유로 코팅될 수 있다.

[0013] 제형은 대상에 투여 시에 제형이 GI 관을 내려감에 따른 pH 변화에 대한 반응으로 증가하는 방출 속도로 활성 제제를 방출한다.

[0014] [발명의 상세한 설명]

I. 정의

[0016] 본원에 사용되는 용어 "장용 코팅"은 장용 코팅에 전형적으로 사용되는 물질을 말한다. 장용 물질은 위에서 관찰되는 산성 pH 수준에서 불용성이나, 장의 관에서 관찰되는 더 높은 pH 수준에서 점점 더 많이 용해된다.

[0017] 본원에 사용되는 "맛 차폐 코팅"은 입에서 불용성이나 위의 산성 pH에서 용해되는 pH 의존성 코팅을 말한다.

[0018] 본원에 사용되는 "연장 방출형 코팅"은 약물이 이의 코어 복합체로부터 위장액으로 확산되는 것을 조절하기 위한 장벽으로서 활동하는 pH 독립적 물질을 말한다.

[0019] 본원에 사용되는 "지연 방출형 코팅"은 위의 산성 pH 및 소장 상부 내지 중부의 pH에서 불용성이나, 소장의 하부 또는 대장의 상부에서 용해되는 pH 의존성 코팅을 말한다.

[0020] 본원에 사용되는 " C_{max} "는 혈장에서의 피크 농도를 말한다. 달리 언급되지 않는 한, C_{max} 는 혈장에서 칼슘 채널 차단제의 피크 농도를 말한다.

[0021] 본원에 사용되는 " T_{max} "는 혈장에서의 피크 농도에 대한 시간을 말한다. 달리 언급되지 않는 한, T_{max} 는 혈장에서 칼슘 채널 차단제의 피크 농도에 대한 시간을 말한다.

[0022] 본원에 사용되는 " λ_z "는 제거 속도 상수를 말한다.

[0023] 본원에 사용되는 " $T_{1/2}$ "은 최종 반감기를 말한다.

[0024] 본원에 사용되는 " AUC_{last} "는 0-시간부터 마지막 정량 가능한 농도의 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적을 말한다.

[0025] 본원에 사용되는 " AUC_{inf} "는 0-시간부터 무한대까지의 혈장 농도 시간 곡선 아래 면적을 말한다.

[0026] 본원에 사용되는 "생체이용률"은 약물 산물로부터 활성 성분 또는 활성 제제를 취하는 비율을 말한다.

[0027] 본원에 사용되는 "생물학적 등가"는 둘 이상의 약물 산물 또는 제제로부터 같은 양의 동일한 약물 물질이 방출되는 것을 말한다. 이는 이들 제제로부터 등가의 흡수 비율 및 정도를 유발한다.

[0028] 본원에 사용되는 화학적 화합물의 "유사체"는 예를 들어, 구조가 서로 닮은 화합물이나, 꼭 이성체인 것은 아닌 화합물이다 (예를 들어, 5-플루오로우라실은 티민의 유사체이다).

[0029] 본원에 사용되는 화합물의 "유도체"는 유사한 구조의 또 다른 화합물로부터 하나 이상의 단계로 제조될 수 있는 화학적 화합물을 말한다. 유도체는 일반적으로 모 화합물에서 하나 이상의 작용기의 첨가 및/또는 변형을 수반 한다.

[0030] 본원에 사용되는 "방출 제어형 요소"는 제제로부터의 활성 제제의 방출을 조절하는 물질을 말한다. 방출 제어형 요소는 코어 및/또는 배리어 층(들)에 위치될 수 있다. 방출 제어형 요소는 폴리머 물질, 트리글리세리드, 트리글리세리드의 유도체, 지방산 및 지방산의 염, 활석, 유기 소분자 및 이의 염, 활석, 봉산 및 콜로이드성 실리카를 포함하나 이에 한정되지 않는 유기 또는 무기, 천연 발생 또는 합성 물질일 수 있다.

[0031] 약동학 및 용량의 비교 목적을 위해 본원에 사용되는 "코트-코어(coat-core) 니솔디핀 40 mg 정제"는 코어에 8 mg의 니솔디핀을 함유하고, 코트에 32 mg의 니솔디핀을 함유하는, SULAR®로 시판되는 약물의 변형체를 말한다.

II. 조성물

A. 코어

1. 활성 제제

[0032] 코어 또는 중심층은 수면제, 진정제, 신경안정제, 항경련제, 근육이완제, 진통제, 항염증제, 마취제, 진경제, 항궤양제, 구충제, 항균제, 항진균제, 심혈관 제제, 이뇨제, 세포증식억제제, 항신생물제, 항바이러스제, 항내장제, 항우울제, 교감신경유사작용제, 혈당저하제, 진단용 제제, 항-기침약, 신체활력제, 항-파킨슨병 제제, 국소 마취제, 근육 수축제, 항-말라리아제, 호르몬제, 피임제, 식욕감퇴제, 항관절염제, 항당뇨병제, 항고혈압제, 해열제, 항콜린제, 기관지확장제, 중추 신경계 약물, 수축제, 혈관확장제, 혈관수축제, 충혈제거제, 조혈제, 전해질 보충제, 살균제, 부교감신경억제제(parasympatheticolytic), 부교감신경흥분모방제, 항구토제, 정신자극제, 비타민, 베타-차단제, H-2 차단제, 베타-2 작용제, 반대 자극제, 응고 조절제, 흥분제, 항-호르몬제, 약물-길항제, 지질-조절제, 요산뇨증제, 심장 글리코사이드, 맥각병 및 이의 유도체, 거담제, 근육 이완제, 항히스타민제, 설사제, 조영 물질, 방사성의약품, 영상화 제제, 항알러지제 및 이들의 배합물을 포함하나 이에 한정되지 않는 군에서 선택된 하나 이상의 활성 제제를 함유한다.

[0033] 적합한 활성 제제는 코데인, 에틸모르핀, 텍스트로메토르판, 노스카핀, 펜톡시베린, 아세틸시스테인, 브롬헥신, 에피네프린, 이소프레날린, 오르시프레날린, 에페드린, 폐노테롤, 리미테롤, 이프라트로피움, 콜린테오필리네이트, 프록시필린, 베클로메타손, 부데소니드, 데슬라노시드, 디곡신, 디기톡신, 디소피라미드, 프로실라리딘, 키니딘, 프로카인아미드, 멕실레틴, 플레카이니드, 알프레놀롤, 프로프로아놀롤, 나돌롤, 핀돌롤, 옥스프레놀롤, 라베탈롤, 티몰롤, 아테놀롤, 펜타에리트리틸테트라니트레이트, 이소소르비드딘트레이트, 이소소르비드모노니트레이트, 니페디핀, 폐닐아민, 베라파밀, 사이클란델라르, 니코티닐알콜홀, 이노시톨니코티네이트, 알프로스타트딜, 에틸레프린, 프레날테롤, 도부타민, 도파민, 디하이드로에르고타민, 구아네티딘, 베타니딘, 메틸도파, 레세르핀, 구안파신, 트리메타판, 하이드랄라진, 디하이드랄라진, 프라조신, 디아족시드, 카프토프릴, 니페디핀, 니솔디핀, 에날라프릴, 니트로프루시드, 벤드로플루메티아지에드, 하이드로클로르티아지드, 메틸클로티아지드, 폴리티아지드, 클로르탈리돈, 시네타존, 클로파미드, 메프루시드, 메톨라존, 부메타니드, 에타크리나시드, 스피로놀락톤, 아밀로라이드, 클로피브레이트, 니코틴산, 니체리트롤, 브롬페니라민, 시나리진, 엑스클로르페니라민, 클레마스틴, 안타졸린, 사이프로헵타딘, 프로메타진, 시메티딘, 라니티딘, 수크랄파트, 과파베린, 목사베린, 아트로핀, 부틸스코폴라민, 에메프론, 글루코피론, 하이오스시아민, 메펜솔라, 메틸스코폴라민, 옥시펜사이클이민, 프로반텔린, 테로딜린, 세나글리코시드, 사그라다엑스트랙트, 단트론, 비사초딜, 소듐피코설파트, 에톨로스, 디페녹실레이트, 로페라미드, 살라조설파피리딘, 피르빈, 메벤다졸, 디메티콘, 페로푸마레이트, 페로숙시네이트, 페리테트라세미소듐, 시아노코발아민, 엽산 헤파린, 헤파린 공동-인자, 디콜마를, 와르파린, 스트렙토키나아제, 유로키나아제, 인자 VIII, 인자 IX, 비타민 K, 티오텐, 부술판, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 카르무스틴, 메르캅토푸린, 티오구아닌, 아자티오프린, 사이타라빈, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 빈데신, 프로카르바진, 다카르바진, 로무스틴, 에스트라무스틴, 테니포시드, 에토포시드, 시스플라틴, 암사크린, 아미노글루테티미드, 포스페스트롤, 메드록시프로그레스테론, 하이드록시프로그레스테론, 메게스테롤, 노르에티스테론, 마목시펜, 시클로스포린, 설피소미딘, 벤실페니실린, 폐녹시메틸페니실린, 디클록실린, 클록사실린, 플루클록사실린, 앰피실린, 아목시실린, 피밤피실린, 바캄피실린, 피페라실린, 메즐로실린, 메실리남, 피브메실리남, 세팔로틴, 세팔렉신, 세프라딘, 세파드록실, 세파클로르, 세푸록심, 세포탁심, 세프타지딘, 세폭시틴, 아즈트레오남, 이미페넴, 실라스타틴, 테트라사이클린, 리메사이클린, 데메클로사이클린, 메타

사이클린, 옥시테트라사이클린, 독시사이클린, 클로람페니콜, 스피라미신, 푸시딕 애시드, 린코마이신, 클린다 마이신, 스팩티노마이신, 리팜피신, 암포테리신 B, 글리세오플빈, 니스테린, 반코마이신, 메트로니다졸, 티니다졸, 트리메토프림, 노르플록사신, 살라조설파피리딘, 아미노살릴, 이소니아지드, 에탐부톨, 니트로푸란토인, 날리덕식 애시드, 메텐아민, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 티니다졸, 케토코나졸, 아시클로버, 인터페론 아이독 수리딘, 레티놀, 티아민, 엑스판테놀, 피리독신, 엽산, 아스코르브산, 토코페롤, 피토미나디온, 펜플루라민, 코르티코트로핀, 테트라코사티드, 티로트로핀, 소마토트로핀, 소마트렘, 바소프레신, 라이프레신, 데스모프레신, 옥시토신, 클로리온고나도트로핀, 코르티손, 하이드로코르티손, 플루드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 플루옥시메스테론, 메스테롤론, 난드롤론, 스타노졸론, 옥시메톨론, 사이프로테론, 레보티록신, 리오티로닌, 프로필티오우라실, 카르비마졸, 티아마졸, 디하이드로티스테롤, 알파칼시돌, 칼시티롤, 인슐린, 툴부타미드, 클로르프로파미드, 툴라자마이드, 글리피지드, 글리벤클라마이드, 페노바르비탈, 메티프릴론, 피리틸디온, 메프로바마트, 클로르디아제폭시드, 디아제팜, 니트라제팜, 옥사제팜, 디칼리움클로라제파트, 로라제팜, 플루니트라제팜, 알프라졸람, 미다졸람, 하이드록시진, 클로메티아졸, 프로피온마진, 알리메마진, 클로르프로마진, 레보메프로마진, 아세토페나진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 트리플루오페라진, 덕시라진, 티오리다진, 페리시아진, 클로프로티센, 주클로펜티졸, 플루펜티졸, 티티센, 할로페리돌, 트리미프라민, 오피프라몰, 클로미프라민, 데시프라민, 로페프라민, 아미트립틸린, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 매프트로틸린, 코페인, 시나리진, 사이클리진, 디멘하이더네이트, 메클로진, 프로메타진, 티에틸페라진, 메토클로프라미드, 스코폴라민, 페노바르비탈, 페니토인, 에토숙시미드, 피리미돈, 카르바마제핀, 클로나제팜, 오르펜아드린, 아트로핀, 벤사트로핀, 비페리덴, 멕티센, 프로사이클리딘, 레보도파, 브로모클립틴, 아만타딘, 암페논, 피리도스티그민, 실스티그민, 디술피람, 모르핀, 코데인, 웬타조신, 부프레노르핀, 페티딘, 페노페리딘 웬타닐, 메타돈, 피리트라미드, 렉스트로프로폭시펜, 케토베미돈, 아세틸살리실산, 페나존, 페닐부타존, 아자프로파존, 피록시캄, 에르고타민, 디하이드로에르고타민, 사이프로렙타딘, 피키티펜, 플루메드록손, 알로푸리놀, 프로베네시드, 소듐마우로티오말레이트, 아우로노핀, 페니실라민, 에스트라디올, 에스트라디올발레리아네이트, 에스트리올, 에티닐에스트라디올, 디하이드로게스테론, 라이네스트레놀, 메드록시프로그레스테론, 노르에티스테론, 사이클로페나일, 클로미펜, 레보노르게스트렐, 메스트라놀, 오르니다졸, 티니다졸, 에코나졸, 클로트리마졸, 나타마이신, 미코나졸, 술벤틴, 메틸에르고타민, 디노프로스트, 디노프로스톤, 게메프로스트, 브로모크립틴, 페닐프로판올아민, 소듐크로모글리케이트, 아제타졸아미드, 디클로펜아미드, 베타카로텐, 날록손, 칼슘폴리네이트, 특히 클로니딘, 테오필린, 디피라다몰, 하이드로클로로티아지드, 스코폴라민, 인도메타신, 푸로세미드, 염화 칼륨, 모르핀, 이부프로펜, 살부타몰, 테르부탈린 및 이의 배합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0037] 활성 제제(들)는 키랄성 또는 비키랄성일 수 있다. 키랄 분자는 단일의 거울상 이성체(enantiomer), 거울상 이성체 또는 부분 입체 이성체 (diastereomer)의 혼합물 또는 라세미 혼합물로 존재할 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "입체 이성체"는 동일한 결합 순서를 갖고 동일한 원자로 구성되나, 상호 호환할 수 없는 상이한 3-차원 원자 배열을 갖는 화합물을 말한다. 3-차원 구조는 배위로 언급된다. 본원에 사용되는 "거울상 이성체"는 서로 포갤 수 없는 거울 상인 2개의 입체 이성체를 말한다. 본원에 사용되는 용어 "광학 이성체"는 용어 "거울상 이성체"와 동가물이다. 본원에 사용되는 용어 "부분 입체 이성체"는 거울상이 아니며 포갤 수 없는 2개의 입체 이성체를 말한다. 용어 "라세미체", "라세미 혼합물" 또는 "라세미 변형체"는 같은 부분의 거울상 이성체의 혼합물을 말한다. 용어 "키랄 중심"은 4개의 다른 그룹이 부착된 탄소 원자를 말한다. 표준 기술을 사용하여 거울상 이성체의 쌍을 효율적으로 분리하기 위해 필요한 적절한 키랄 컬럼, 용리액 및 조건의 선별은 본 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다 (참조 예: Jacques, J. et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc. 1981).

[0038] 본원에 사용되는 "약제학적으로 허용가능한 염"은 상기 열거된 화합물의 유도체를 말하며, 여기에서 모 화합물은 이의 산 또는 염기 부가 염을 제조하여 변형된다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 아민과 같은 염기 잔기의 광산 또는 유기 산 염; 및 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 4급 암모늄 염 또는 통상의 비-독성 염을 포함한다. 이러한 통상의 비-독성 염은 무기산, 이를 테면 엽산, 브롬산, 황산, 셀팜산, 인산 및 질산으로부터 유래된 염; 및 유기산으로부터 제조된 염, 이를 테면 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모인산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 셀파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔설폰산, 나프탈렌설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산 및 이세티온산 염을 포함한다.

[0039] 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 모 화합물로부터 합성될 수 있으며, 이는 통상의 화학적 방법에 의하여 염기성 또는 산성 부분을 함유한다. 일반적으로, 이러한 염은 이를 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를

물 또는 유기 용매 또는 둘의 배합물 중의 적절한 염기 또는 산의 화학 당량과 반응시켜 제조될 수 있고; 일반적으로 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판을 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 리스트는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p. 704; and "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use," P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2002]에 기재되어 있다.

[0040] 본원에서 통상 사용되는 "약제학적으로 허용가능한"은 적당한 이익/위험의 비로, 과다한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제 또는 복합증 없이 안전한 의료적 판단의 범위 내에서 인간 및 동물의 조직에 접촉시키는 데 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 말한다.

[0041] 투여 형태 중의 활성 제제(들)의 양은 사용되는 활성 제제(들) 및 치료되는 증상의 성질 및 심각성에 따라 달라질 것이다. 활성 제제의 농도는 일반적으로 정제의 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량%이며, 바람직하게 정제의 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%이고, 더욱 바람직하게 정제의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%이다. 또는 활성 제제의 농도는 일반적으로 코어의 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량%이며, 바람직하게 정제의 코어의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%이다.

[0042] 바람직한 구체예에서, 활성 제제는 디하이드로페리딘 칼슘 채널 차단제, 이를 테면 니솔디핀 또는 이의 유도체, 유사체 또는 다행체이다. 니솔디핀은 황색 결정질 물질이며, 실제로 수 불용성이나 에탄올에는 용해된다. 니솔디핀의 유도체, 이를 테면, m-니솔디핀은 문헌[Wang et al, J. Chrom. B, 835, 71-76 (2006)]에 기술되어 있다.

B. 방출 제어형 요소

1. 장용 물질

[0043] 코어 또는 중심총은 제제가 흡수 창에 도달할 때까지 하나 이상의 활성 제제의 방출을 지연시키는 장용 물질을 함유할 수 있다. 적합한 장용 물질은 셀룰로오스 폴리머, 이를 테면 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트; 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 아크릴산 폴리머 및 코폴리머, 및 제품명 Eudragit® (Rohm Pharma)로 상업적으로 입수할 수 있는 메타크릴산 수지, 이를 테면 폴리(에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트-트리에틸암모니오에틸-메타릴레이트 클로라이트) (Eudragit® RS 및 Eudragit® RL) 및 폴리(에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트) (Eudragit® NE), 알기네이트, 알칼리-가용성 아크릴 수지, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메타크릴레이트-메타크릴산 코폴리머, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 스티롤 말레산 코폴리머 등 및 이의 배합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일 구체예에서, 장용 물질은 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트이다. 장용 물질의 농도는 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%, 바람직하게 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 더욱 바람직하게 약 5 중량% 내지 약 10 중량%이다.

2. 친수성 물질

[0044] 코어는 활성 제제(들)의 방출을 조절하는(예를 들어, 늦추고/거나 가속시키는) 하나 이상의 친수성 물질을 함유할 수 있다. 상기 친수성 물질은 매트릭스-형성 방출 제어형 제제와 같은 투여 형태에서 사용되는 본 분야에 알려진 임의의 물질일 수 있다. 이러한 물질의 예는 메틸 셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 소듐, 교차결합된 카복시메틸셀룰로오스 소듐, 교차결합된 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카복시메틸 전분, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 포타슘 메타크릴레이트-디비닐 벤젠 코폴리머, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 알부민, 젤라틴, 교차결합된 폴리비닐피롤리돈, 가용성 전분 및 이의 유도체, 폴리에스테르, 폴리언하이드라이드, 폴리메틸비닐에테르/무수물 코폴리머, 글루칸, 스클래로글루칸, 만난, 베타사이클로덱스트린 및 선형 및/또는 분지형 폴리머 사슬을 함유하는 사이클로덱스트린 유도체를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 언급된 다양한 형태의 물질은 상업적으로 입수할 수 있으며, 가용성 및 젤 형성과 같은 상이한 물리-화학적 특성을 특징으로 한다. 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 침식성, 젤화 가능성 및 팽창력은 폴리머의 분자량 및 치환의 정도에 기초하여 변할 수 있다. 따라서, 본 분야의 숙련자는 활성 제제의 원하는 방출 프로필을 기초로 하여, 동일한 분자 구조를 가지나 분자량 및/또는 점성이 다른 폴리머들 사이에서 이를 선택할 수 있다. 일 구체예에서, 코어는 19-24%의 메톡시함량, 7-12%의 하이드록시프로록시 함량 및 2% 수용액 중에서 회전으로 측정된 걸보기 점도 2308-3755 mPa을 갖

는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스인 Methocel® K4M를 함유한다 (Colorcon, West Point, PA). 또 다른 구체 예에서, 코어는 19-24%의 메톡시 함량, 7-12%의 하이드록시프로포실 함량 및 2% 수용액 중에서 회전으로 측정된 겉보기 점도 78-117 mPa을 갖는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스인 Methocel® K100LV를 함유한다 (Colorcon, West Point, PA).

[0048] 상기 친수성 물질의 농도는 조성물의 약 1 중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게 약 10 중량% 내지 약 50 중량%, 더욱 바람직하게 조성물의 약 10 중량% 내지 약 45 중량%이다.

[0049] 생리학적 매질과 접촉 시에, 활성 제제, 장용 물질 및 친수성 물질을 함유하는 코어는 젤 매트릭스를 형성한다. 상기 젤 매트릭스는 약물 방출 기간 동안 이의 구조적 통합성을 유지하도록 충분한 강도를 가져야 한다. 위의 낮은 pH 수준에서, 장용 물질은 녹지 않은 채 남아있다. 그러나 투여 형태가 GI 관을 따라 더 내려가면, 장용 물질은 점점 가용화되어, 매트릭스 중에 포어 및 채널이 더 많이 생성되고, 약물이 더 빠른 속도로 확산될 수 있다. 장용 물질은 수성 매질 중에서 팽창 및/또는 젤화 가능하지 않으며, 이에 따라, 젤 매트릭스의 기계적 강도에 기여하지 않는다. 방출 속도에서 장용 물질이 갖는 바람직한 효과가 미리 숙성되어 젤 매트릭스의 구조적 통합성을 파괴하는 의도치 않은 효과에 의해 차감되지 않는다는 것이 중요하다. 바람직한 방출 속도가 재현성 있게 수득될 수 있는 것을 확실히 하기 위하여, 사용되는 친수성 물질의 양에 비하여 장용 물질을 적은 양으로 사용하는 것이 바람직하다. 가장 바람직하게, 친수성 물질 대 장용 물질의 비는 약 1.5:1 내지 약 10:1, 더욱 특히 약 1.9:1 내지 약 5:1이다.

[0050]

C. 배리어 층(들)

[0051] 배리어 층(들)은 예정된 시간 동안 중심층 또는 코어에 함유된 약물의 방출을 방지한다. 정제는 하나 이상의 배리어 층을 함유할 수 있다. 2개의 배리어 층이 존재하는 경우, 배리어 층은 동일한 조성물 또는 상이한 조성물 및/또는 동일한 두께 또는 상이한 두께를 가질 수 있다.

[0052] 일 구체예에서, 배리어 층(들)은 하나 이상의 팽창성, 침식성 및/또는 젤화 가능한 폴리머를 함유한다. 일 구체예에서, 팽창성, 침식성 및/또는 젤화 가능한 폴리머는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스이다. 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 중량 평균 분자량은 약 1000 내지 약 4,000,000이며, 더욱 바람직하게 약 2000 내지 약 2,000,000이다. 일 구체예에서, 배리어 층(들)은 28-30%의 메톡시 함량, 7-12%의 하이드록시프로포실 함량 및 회전으로 측정된 겉보기 점도 4.2-6.1 mPa을 갖는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스인 Methocel® E5를 함유한다 (Colorcon, West Point, PA). 또 다른 구체예에서, 배리어 층(들)은 28-30%의 메톡시 함량, 7-12%의 하이드록시프로포실 함량 및 회전으로 측정된 겉보기 점도 39-59 mPa을 갖는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스인 Methocel® E50을 함유한다 (Colorcon, West Point, PA). 또 다른 구체예에서, 하나의 배리어 층은 Methocel® E5를 함유하며, 두번째 배리어 층은 Methocel® E50을 함유한다.

[0053] 다른 적합한 폴리머는 카복시비닐 폴리머; 폴리비닐알코올; 글루칸, 스클레로글루칸; 만난; 잔탄; 알긴산 및 이의 유도체; 폴리언하이드라이드; 폴리아미노산; 메틸비닐에테르/말레산 무수물 코폴리머; 카복시메틸셀룰로오스 및 이의 유도체; 에틸셀룰로오스; 메틸셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 폴리머를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0054] 폴리머는 배리어 층의 약 5 중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게 약 25 중량% 내지 약 75 중량%의 양으로 존재한다.

D. 다른 방출-변형제

[0055] 코어 층 및/또는 배리어 층(들)은 활성 제제의 원하는 방출 프로필을 기초로 하여, 활성 제제의 방출을 추가로 조절하는 폴리머 물질과 배합된 하나 이상의 어쥬번트를 함유할 수도 있다. 적합한 어쥬번트는 글리세릴 모노스테아레이트, 트리글리세리드 유도체, 반-합성 글리세리드, 수소화 피마자유, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 세틸 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 글리세롤, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 본분야의 숙련자에게 잘 알려진 다른 천연 또는 합성 물질 및 이들의 배합물을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 적합한 어쥬번트는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석, 소듐 벤조에이트, 봉산, 폴리옥시에틸렌글리콜 및 콜로이드성 실리카를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 어쥬번트(들)의 농도는 조성물의 약 1 중량% 내지 약 25 중량%이며, 바람직하게 조성물의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%이다.

[0058] **E. 첨가제, 부형제 및 담체**

[0059] 제제는 안전하고 효율적인 것으로 여겨지는 물질로 구성된 약제학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 바람직하지 않은 생물학적 부작용 또는 원치않는 상호작용의 유발 없이, 개체에 투여될 수 있다. 상기 담체는 활성 성분(들) 이외의 약제에 존재하는 모든 성분이다. 본원에 일반적으로 사용되는 "담체"는 가소제, 희석제, 바인더, 윤활제, 계면 활성제, pH 조절제, 향-접착제, 봉해제, 필러, 안료, 착색제, 안정화제, 풍미제, 활택제 (glidant) 및 이들의 배합물을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0060] 적합한 가소제는 수소화 피마자유, 세틸 알코올, 세토스테아릴 알코올, 지방산, 글리세리드 및 트리글리세리드 및 이의 유도체, 및 폴리옥시에틸렌글리콜 및 이의 유도체를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0061] "필러"로도 언급되는 희석제는 통상 고형 제형의 부피를 증가시켜, 정제의 압축 또는 비드 및 과립의 형성을 위해 사용할 수 있는 크기가 제공되도록 하는데 필요하다. 적합한 희석제는 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트, 칼슘 설페이트, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 카올린, 염화 나트륨, 무수 전분, 가수 분해 전분, 예비겔라틴화(pregelatinized) 전분, 이산화규소, 티타늄 옥사이드, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 및 분말상의 당을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 첫번째 투여 상에서 방출되는 활성 물질의 양은 가용성에 기초하여, 노출된 표면 및 층 (a) 매트릭스를 구성하는 성분을 조절하여 프로그램화할 수 있다.

[0062] 바인더는 고형 투여 제제에 결합성을 부여하기 위하여 사용되고, 이에 따라 정제 또는 비드 또는 과립이 제형의 제조 후에도 손상되지 않게 된다. 적합한 바인더 물질은 전분, 예비겔라틴화 전분, 젤라틴, 당(수크로오스, 글루코오스, 텍스트로오스, 락토오스 및 소르비톨 포함), 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 천연 및 합성 겸, 이를 테면, 아카시아, 트래거캔스, 소듐 알기네이트, 셀룰로오스, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 및 비검(veegum) 및 합성 폴리머, 이를 테면 아크릴산 및 메타크릴산 코폴리머, 메타크릴산 코폴리머, 메틸 메타크릴레이트 코폴리머, 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머, 폴리아크릴산/폴리메타크릴산 및 폴리비닐파리돈을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0063] 윤활제는 정제의 제조를 촉진하기 위하여 사용된다. 적합한 윤활제의 예는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 글리세롤 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 활석 및 광유를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0064] 봉해제는 투여 후 제형 봉해 또는 "분산"을 촉진하기 위하여 사용되며, 통상 전분, 전분 글리콜산 나트륨, 소듐 카복시메틸 전분, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 예비겔라틴화 전분, 점토, 셀룰로오스, 알기닌, 겸 또는 교차 결합된 폴리머, 이를 테면 교차-결합된 PVP (GAF Chemical Corp의 Polyplasdone XL)를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0065] 안정화제는 예를 들어 산화 반응을 포함하는 약물 분해 반응을 억제하거나 지연시키기 위하여 사용된다.

[0066] 계면 활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 계면 활성제일 수 있다. 적합한 음이온성 계면 활성제는 카복실레이트, 설포네이트 및 설페이트 이온을 함유하는 것을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 음이온성 계면 활성제의 예는 소듐, 포타슘, 암모늄의 장쇄 알킬 설포네이트 및 알킬 아릴 설포네이트, 이를 테면 소듐 도데실벤젠 설포네이트; 디알킬 소듐 설포숙시네이트, 이를 테면 소듐 도데실벤젠 설포네이트; 디알킬 소듐 설포숙시네이트, 이를 테면 소듐-비스-(2-에틸티옥실)-설포숙시네이트; 및 알킬 설페이트, 이를 테면 소듐 라우릴 설페이트를 포함한다. 양이온성 계면 활성제는 4급 암모늄 화합물, 이를 테면 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 세트리모늄 브로마이드, 스테아릴 디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 폴리옥시에틸렌 및 코코넛 아민을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 비이온성 계면 활성제의 예는 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 폴리글리세릴-4-올레이트, 소르비탄 아실레이트, 수크로오스 아실레이트, PEG-150 라우레이트, PEG-400 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트, 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐에테르, PEG-1000 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 트리데실 에테르, 폴리프로필렌 글리콜 부틸 에테르, Poloxamer[®] 401, 스테아로일 모노이소프로판올아미드 및 폴리옥시에틸렌 수소화 텔로(tallow) 아미드를 포함한다. 양쪽성 계면 활성제의 예는 소듐 N-도데실-β-알라닌, 소듐 N-라우릴-β-아미노디프로파오네이트, 미리스토암포아세테이트, 라우릴 베타인 및 라우릴 설포베타인을 포함한다.

[0067] 필요에 따라, 정제는 소량의 비독성 보조 물질, 이를 테면 습윤화제 또는 유화제, 염료, pH 완충제, 또는 보존제를 함유할 수도 있다.

F. 방출 변형 코팅

[0069] 고형 제형 형태의 본원에 기술된 조성물은 하나 이상의 방출 변형 코팅으로 코팅되며, 코어 또는 중심층으로부터의 활성 제제의 방출을 추가로 조절할 수 있다. 적합한 코팅은 위의 산성 매질 중에서 가용성이거나 침투성인 코팅(예를 들어, 맷 차페 코팅 및 즉시 방출형 코팅); 위의 산성 매질에서 불용성이나 소장의 중성 환경에서 용해되는 코팅(예를 들어, 장용 코팅); 위 및 소장의 중부 내지 상부의 환경에서 불용성이나 소장의 하부 또는 대장 상부에서는 용해되는 코팅(예를 들어, 지연 방출형 코팅); 이의 배합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 제형은 이를 테면 제형에 색상을 부여하기 위하여, 또는 제형의 표면 마감을 적용하기 위한 심미적인 이유로 코팅될 수 있다.

1. 즉시 방출형 코팅

[0071] 즉시 방출형 코팅은 침과의 접촉 시에 구강 내에서 용해되거나 구강의 중성 pH에서 불용성이며 위의 낮은 pH에서 용해되는 폴리머로 형성된다.

[0072] 입에서 용해되는 코팅은 점액점착성(mucoadhesion)과 같은 성질을 가져, 입자와 볼, 설하 또는 다른 구강 표면과의 접촉을 연장시켜 약물의 흡수를 높일 수 있다. 많은 점액점착성 폴리머가 알려져 있으며, 통상 높은 밀도의 카복실기를 특징으로 한다. Mathiowitz 등의 미국 특허 제 6,235,313호 및 미국 특허 제 5,955,096호를 참고한다.

[0073] 위에서 용해되는 코팅은 전형적으로 미각-차페와 같은 성질을 제공하기 위하여 사용된다. 양이온성 폴리머 Eudragit® E 100 (Rohm Pharma)은 아미노기를 가진다. 따라서, 이의 필름은 중성 매질인 침에서 불용성이나 위의 산성 환경에서 염 형성에 의하여 용해된다. 이러한 대략 100 마이크로미터의 두께를 갖는 필름 코팅으로, 쓰거나 불쾌한 맛을 지닌 약제가 섭취시에 또는 삼키는 동안 입에서 용해되는 것을 막을 수 있다. 상기 보호 필름은 위의 산성 조건 하에서 빨리 용해되어, 활성 성분이 방출되도록 한다. 상기 코팅 조성물은 통상의 첨가제, 이를 테면 가소제, 안료, 착색제, 안정화제, 활택제 등을 포함할 수 있다.

2. 지속 방출형 또는 연장 방출형 코팅

[0075] 활성 제제(들)의 지속 방출형 또는 연장 방출형은 약물-수지 복합체 입자 상에서 확산 배리어 코팅을 이용하여 가능하다. 적합한 코팅 물질은 셀룰로오스 폴리머, 이를 테면 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트; 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 아크릴산 폴리머 및 코폴리머, 및 제품명 Eudragit® (Rohm Pharma)로 상업적으로 입수할 수 있는 메타크릴산 수지, 알기네이트, 알칼리-가용성 아크릴 수지, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메타크릴레이트-메타크릴산 코폴리머, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 스티롤 말레산 코폴리머, 제품명 Eudragit® (Rohm Pharma)로 상업적으로 입수할 수 있는 코폴리머, 이를 테면 폴리(에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트-트리에틸암모니오에틸-메타릴레이트 클로라이트) (Eudragit® RS 및 Eudragit® RL) 및 폴리(에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트) (Eudragit® NE) 및 이의 배합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이러한 폴리머의 수성 분산물은 제품명 Eudragit® RS 30 D, Eudragit® RL 30 D 및 Eudragit® NE 30 D로 입수할 수 있다.

[0076] 이들 코폴리머는 단독으로, 서로 배합되어, 그리고 가소제(예를 들어, 트리에틸 시트레이트), 안료 및 코팅의 특성을 변경시키기 위한 다른 물질과 배합되어 사용될 수 있다. 일반적으로, 코팅의 주요 성분은 물에 불용성 및 침투성일 것이다. 그러나 코팅의 침투성을 변경하기 위하여, 수용성 물질, 이를 테면 메틸 셀룰로오스를 도입하는 것이 바람직할 수 있다.

[0077] 코팅 물질은 수성 유체 중의 혼탁액으로서 적용될 수 있다. 코팅 조성물은 통상의 첨가제, 이를 테면, 가소제, 안료, 착색제, 안정화제, 활택제 등을 포함할 수 있다. 가소제는 통상 코팅의 부서지기 쉬운 성질을 감소시키기 위하여 존재하며, 통상 폴리머의 건조 중량에 대하여 약 10 중량% 내지 50 중량%로 존재할 것이다. 전형적

인 가소제의 예는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 트리아세틴, 디메틸 프탈레이트, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 아세틸 시트레이트, 피마자유 및 아세틸화 모노글리세리드를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 안정화제는 분산물 중에 입자를 안정화시키기 위하여 사용될 수 있다. 전형적인 안정화제는 비이온성 유화제, 이를 테면 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 및 폴리비닐파롤리돈이다. 활택제는 필름 형성 및 건조 시에 끈적거리는 영향을 감소시키기 위하여 추천되며, 일반적으로 코팅 용액 중의 폴리머 중량의 대략 25 중량% 내지 100 중량%로 존재할 것이다. 하나의 효율적인 활택제는 활석이다. 다른 활택제, 이를 테면 마그네슘 스테아레이트 및 글리세롤 모노스테아레이트가 또한 사용될 수 있다. 안료, 이를 테면 티타늄 디옥사이드가 사용될 수 있다. 또한, 소량의 소포제, 이를 테면 실리콘 (예를 들어, 시메티콘)이 코팅 조성물에 첨가될 수 있다.

3. 장용 코팅

장용 코팅된 제형은 ["Pharmaceutical dosage form tablets", eds. Liberman et. al. (New York, Marcel Dekker, Inc., 1989), "Remington - The science and practice of pharmacy", 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, and "Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems", 6th Edition, Ansel et.al., (Media, PA: Williams and Wilkins, 1995)]와 같은 참고 문헌에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 적합한 코팅 물질의 예는 셀룰로오스 폴리머, 이를 테면 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트; 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 아크릴산 폴리머 및 코폴리머, 및 제품명 Eudragit ® (Rohm Pharma)로 상업적으로 입수할 수 있는 메타크릴산 수지를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또한, 코팅 물질은 통상의 담체, 이를 테면 가소제, 안료, 착색제, 활택제, 안정화제 및 계면 활성제를 함유할 수 있다.

III. 제조 방법

본원에 기술된 조성물은 본 분야에 잘 알려진 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 다층의 정체는 압축 몰딩에 의하여 제조될 수 있다. 압축 몰딩에서, 코어 및 하나 이상의 배리어 층은 따로 제조된 다음, 다층 정체 프레스 (press)를 사용하여 압축된다. 선택적으로, 코어는 배합물로 첨가되는 배리어 층과 따로 제조되고, 조성물을 압축하여 정체를 형성할 수 있다.

본원에 기술된 제형의 기하학적 형상은 바람직한 방출 프로필의 형태에 따라 달라질 수 있다. 이의 가장 간단한 형태로, 제형은 단일체(monolithic) 코어로 구성될 수 있다. 선택적으로, 상기 코어는 각 층에 하나 이상의 약제학적으로 활성인 물질을 포함하는 하나 이상의 층으로 구성될 수 있다. 이러한 형태의 제형은 Conte 등의 미국 특허 제 5,626,874호, 제 5,422,123호 및 제 6,027,748호에 기술되어 있다.

선택적으로, 하나 이상의 층은 활성 제제(들)을 함유하지 않을 수 있다. 각 층은 동일하거나 상이한 방출 제어 형 물질 및 부형제를 함유할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 제형은 다중 미립자(multiparticulate) 시스템일 수 있다. 각 입자는 동일하거나 상이한 약제학적으로 활성인 물질 및 동일하거나 상이한 방출 제어형 물질 및 다른 어쥬번트를 함유할 수 있다. 바람직한 제형에서, 코어는 예를 들어 2 또는 3 층을 갖는 다층이며, 이중 하나 이상은 활성 제제(들)을 함유하고, 다른 층은 활성 제제(들)을 함유하지 않는다. 특히 바람직한 구체예에서, 제형은 내층이 활성 제제(들)을 함유하고 2개의 외층이 활성 제제(들)을 함유하지 않는 3층으로 구성된 코어를 포함한다.

제제는 본 분야에 잘 알려진 기술을 사용하여 코어를 적어도 부분적으로 코팅하는 필름 코팅으로 코팅될 수 있다. 상기 코팅은 고체 또는 수성 혼탁액 또는 유기 용액으로 적용될 수 있다. 상기 코팅을 적용하는 데 적합한 기술은 스프레이 코팅, 팬 코팅, 유체 베드(fluid bed) 코팅 및 압축 코팅을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

IV. 투여 방법

다양한 질환 또는 질병을 치료하기 위하여 본원에 기술된 투여 형태가 투여될 수 있다. 바람직한 환자는 인간이지만, 통상적으로 개 및 고양이와 같은 가축을 포함한 임의의 포유동물도 치료될 수 있다. 투여 형태는 일반적으로 정제 또는 캐플릿의 형태로 경구 투여된다. 투여 형태는 단일 투여량, 단계적 확대 투여량으로 투여되

거나, 증가된 투여량으로 투여되며, 활성 제제(들)의 특정 순환 혈액 농도가 성취된 후, 더 낮은 투여량으로 감소시킬 수 있다. 본 분야의 숙련자는 투여되는 화합물의 생체이용률 및 반감기에 기초하여, 투여 프로토콜을 선택할 수 있고, 적절한 투여 용법을 결정할 수 있다. 물질의 적절한 투여량은 일상적인 실험법 및 현재 승인된 투여량을 사용하는 표준 기술을 사용하여 본 분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있다. 환자-내의 변동성은 정후의 심각성에 따라 달라지는 것으로 본 분야에 알려져 있으며, 투여량은 통상 특정 환자에서 특정 치료 효과를 거두도록 조정된다.

[0087] 많은 개시된 활성 제제(들)에 대하여, 화합물의 순환 농도를 최대화하고, 부작용을 최소화하도록 적절한 투여량 범위가 확립되어 있다. 일반적으로 활성 제제는 체중의 약 0.001 내지 100 mg/kg, 바람직하게 0.01 mg 내지 10 mg/kg, 더욱 바람직하게 0.1 내지 1.0 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 칼슘 채널 차단제의 특정 경우에, 이들은 환자의 체중의 약 0.01 내지 100 mg/kg, 바람직하게 0.01 내지 10 mg/kg, 더욱 바람직하게 0.1 내지 1.0 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다. 고혈압, 암기나 및 심장 부정맥과 같은 심혈관 질환을 치료하기 위한 칼슘 채널 차단제의 바람직한 매일 투여량은 대략 1-100 mg, 바람직하게 2.5 mg 내지 50 mg이다.

[0088] 방출 제어형 매트릭스를 형성하기 위하여 장용 물질(들) 및 친수성 물질(들)의 혼합물을 사용하여, 처음에는 약물 물질의 방출이 느리며, 시간이 지나면서 투여 형태가 GI 관을 내려감에 따른 pH 변화에 대한 반응으로 방출 속도를 증가시키는 것을 특징으로 하는 방출 프로필을 수득할 수 있다. 이러한 방출 프로필은 GI 관 하부에 활성 물질의 대부분의 용량을 방출하는 것이 필요한 경우, 매우 바람직할 수 있다. GI 관 하부는 회장 및 대장을 의미한다. 용어 "회장"은 십이지장 및 공장으로 이어지는 소장의 3번째 부위이다. 용어 "대장"은 맹장, 결장 및 직장으로 구성된 부위를 말한다. 용어 "맹장"은 대장으로부터 시작되는 가려진 낭을 말하며, 이의 한 말단에서 회장이 개방된다.

[0089] 본원에 기술된 투여 형태는 GI 관 하부의 특정 흡수 부위에 더 높은 방출 속도로의 활성 제제(들)의 방출할 목적으로 설계된 다양한 약동학적 방출 프로필을 제공하도록 제제화될 수 있다. 이와 같이, 이러한 투여 형태의 이용은 많은 활성 제제의 원치 않는 부작용을 줄이거나 제거할 수 있다. 이들은 또한 활성 물질의 공지된 제제와 비교하여 효율적이고, 투여량이 감소되는 활성 제제를 제공할 수 있다.

[0090] 본 분야의 숙련자는 통상적인 실험을 사용하여, 본원에 기술된 본 발명의 특정 구체예에 대한 많은 등가물을 인식하거나 알아낼 수 있다. 이러한 등가물은 하기 청구 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

A. 약동학적 변수

[0092] 일 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 서방형 코어 및 즉시 방출형 코팅(코트-코어)을 포함하는 참조 제제 중의 동일한 용량의 칼슘 채널 차단제, 이를 테면 니솔디핀과 비교하여 증가된 생체이용률을 제공한다(약물 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적 (AUC)으로 측정). 바람직한 구체예에서, 조성물은 SULAR® 중 동일한 용량의 약물과 비교하여 니솔디핀의 생체이용률의 증가를 제공한다. 또다른 구체예에서, 조성물은 감소된 용량의 니솔디핀을 함유하나, SULAR®와 유사한 약동학적 프로필을 보유한다.

[0093] 예를 들어, 40 mg 니솔디핀을 함유하는 3층 정제 (제제 A)는 SULAR® 40 mg과 비교하여 AUC_{last}에서 대략 16% 증가를 보유한다. 이는 3층 정제 중의 니솔디핀의 투여량이 대략 15-17% 또는 16% 까지(예를 들어 34 mg까지) 감소될 수 있으며, 이는 여전히 약물의 유효량을 제공하는 것을 나타낸다. 따라서, 10 mg, 20 mg, 30 mg 및 40 mg 투여 강도의 SULAR®이 감소된, 생물학적 등가의 투여 강도(예를 들어, 8.5 mg, 17 mg, 25.5 mg 및 34 mg)로 대체될 수 있다. 목적하는 치료 효과를 얻기 위하여 필요한 투여량이 더 낮기 때문에, 제조 원가가 더 감소될 수 있다.

[0094] 또다른 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 하나 이상의 방출 제어형 요소를 칼슘 채널 차단제의 방출 제어를 제공하기 위한 유효량으로 함유하며, 상기 조성물은 공복 조건 하에서 40 mg의 투여량에 기초하여, 약 9 내지 약 20 시간의 칼슘 채널 차단제의 T_{max} 및 약 48 시간*ng/ml 내지 약 63 시간*ng/ml의 칼슘 채널 차단제의 AUC_{last}를 제공한다.

[0095] 또다른 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 하나 이상의 방출 제어형 요소를 칼슘 채널 차단제의 방출 제어를 제공하기 위한 유효량으로 함유하며, 상기 조성물은 공복 조건 하에서 40 mg의 투여량에 기초하여, 약 9 내지 약 20 시간의 칼슘 채널 차단제의 T_{max} 및 약 2.75 내지 약 4 ng/ml의 칼슘 채널 차단제의 C_{max}를 제공한다.

[0096] 본 발명은 다음의 비-제한적 실시예를 참고하여 더 설명될 것이다.

[0097]

실시예

[0098] 실시예 1. 40 mg의 니솔디핀을 함유하는 3층 정제

[0099] 각각 40 mg의 니솔디핀을 함유하는 3개의 다른 제제를 제조하였다. 상기 제제는 제제 A, 제제 B 및 제제 C로 나타내었으며, 표 1-3에 기술하였다. 제제 C를 Eudragit® S100 (메타크릴산 코폴리머 B형) 및 Eudragit® L100 (메타크릴산 코폴리머 A형)의 배합물을 함유하는 장용 코팅 (5 중량% 증가)으로 코팅하였다. 제제 A 및 B를 Colorcon (West Point, PA)에서 입수할 수 있는 OPADRY® II 셀 코트로 코팅하였다.

표 1

표 1. 제제 A의 조성

성분	제1 배리어 총 (mg/정제)	코어 (mg/정제)	제2 배리어 총 (mg/정제)	총 총량 (mg)	(정제의) 중량%
니솔디핀		40.00		40.00	7.1
락토오스 모노하이드레이트, NF	76.5	32.35	57.375	166.23	29.5
제2 산화철, NF (황색)	0.20		0.15	0.35	0.1
하이프로멜로오스, USP, 2208형 (Methocel® K4M)		53.65		53.65	9.5
소듐 라우릴 셀레이트, NF		50.00		50.00	8.9
메타크릴산 코폴리머 B형, NF(S)		21.40		21.40	3.8
하이프로멜로오스 프탈레이트, NF	26.5		19.875	46.38	8.2
글리세릴 베헤네이트, NF	36.8		27.6	64.40	11.4
포비돈, USP(29/32)	7.00	10.70	5.25	22.95	4.1
하이프로멜로오스, USP, 2910형 (Methocel® E5)			37.5	37.50	6.7
하이프로멜로오스, USP, 2910형 (Methocel® E50LV)	50.0			50.0	8.9
마그네슘 스테아레이트, NF (식물성)	2.00	3.80	1.5	7.30	1.3
클로이드성 이산화규소, NF	1.00	1.10	0.75	2.85	0.5
총 계	200	213	150	563	100%

[0100]

표 2

표 2. 제제 B의 조성

성분	제1 배리어 총 (mg/정제)	코어 (mg/정제)	제2 배리어 총 (mg/정제)	총 중량 (mg)	(정제의) 총량%
니솔디핀		40.00		40.00	7.10
락토オス 모노하이드레이트, NF	76.50	32.35	57.375	166.23	29.52
제2 산화철, NF(황색)	0.20		0.15	0.35	0.06
하이프로멜로오스, USP, 2208형 (Methocel® K4M)		53.65		53.65	9.53
하이프로멜로오스, USP, 2910형 (Methocel® E4M)	76.50		57.375	133.88	23.78
소듐 라우릴 셀레이트, NF		50.00		50.00	8.88
메타크릴산 코폴리머, B형, NF(S)		21.40		21.40	3.80
글리세릴 베헤네이트, NF	36.80		27.60	64.40	11.44
포비돈, USP(29/32)	7.00	10.70	5.25	22.95	4.08
마그네슘 스테아레이트, NF (식물성)	2.00	3.80	1.50	7.30	1.30
클로이드성 이산화규소, NF	1.00	1.10	0.75	2.85	0.51
총 계	200.00	213.00	150.00	563.00	100%

[0101]

표 3

표 3. 제제 C의 조성

성분	제1 배리어 총 (mg/정제)	코어 (mg/정제)	제2 배리어 총 (mg/정제)	필름 코팅 (mg/정제)	총 중량 (mg)	(정제의) 총량%
니솔디핀		40.00			40.00	6.14
락토オス 모노하이드 레이트, NF	76.5	32.35	57.375		166.23	25.53
제2 산화철, NF (황색)	0.20		0.15		0.35	0.05
하이프로멜로오스, USP, 2208 형 (Methocel® K4M)		53.65			53.65	8.24
소듐 라우릴 셀레 이트, NF		50.00			50.00	7.68
메타크릴산 코폴 리머, B형, NF (S)		21.40		25.45	46.85	7.20
하이프로멜로오스 프탈레이트, NF	26.5		19.875		46.38	7.12
글리세릴 베헤네이 트, NF	36.8		27.6		64.40	9.89
포비돈, USP (29/32)	7.00	10.70	5.25		22.95	3.53
하이프로멜로오스, USP, 2910형 (Methocel® E5)			37.5		37.50	5.76
하이프로멜로오스, USP, 2910형 (Methocel® E50LV)	50.0				50.00	7.68
마그네슘 스테아레이 트, NF (식물성)	2.00	3.80	1.5		7.30	1.12
클로이드성 실리콘 디옥사이드, NF	1.00	1.10	0.75		2.85	0.44
메트아크릴산 코폴 리머, A형 NF				25.49	25.49	3.92
트리에틸 시트레이트, USP				35.86	35.86	5.51
수산화칼륨, NF				1.21	1.21	0.19
총 계	200.00	213.00	150.00	88.00	651.00	100%

[0102]

[0103] 상기 기술된 제제를 다음과 같이 제조하였다:

코어 또는 중심층

1. 니솔디핀 및 소듐 라우릴 설페이트를 고 전단 믹서에서 2분 동안 혼합하였다. 락토오스 모노하이드레이트, 포비돈, 메타크릴산 코폴리머 (B 형) 및 하이프로멜로오스 2208형 (Methocel K4M)을 믹서에 첨가하고 10 분 동안 혼합하였다.

2. 정제수 중에 포비돈을 용해시키고 소듐 라우릴 설페이트를 첨가하여 결합 용액을 제조하였다. 혼합물을 적합한 탱크에서 배합하고, 거품이 완전하게 없어질 때까지 정지하여 놔두었다.

3. 결합 용액을 단계 1의 혼합물을 함유하는 고 전단 믹서에 첨가하고, 2 분 동안 잠깐 혼합하였다. 생성된 과립을 반죽하고, 유체 베드 건조기로 옮기고 2.5% 미만의 LOD가 수득될 때까지 건조시켰다. 건조 후, 과립을 진동 밀로 밀링시켰다.

4. 밀링 후, 과립의 반을 디퓨전 블렌더로 옮겼다. 콜로이드성 이산화규소를 블렌더에 첨가한 다음, 나머지의 과립을 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 혼합하였다.

5. 마그네슘 스테아레이트를 단계 4의 혼합물의 5%와 수동으로 예비 혼합하였다. 예비 혼합물을 디퓨전 블렌더 중의 과립에 첨가하고, 10분 동안 혼합하였다.

배리어 층

1. 락토오스 모노하이드레이트, 글리세릴 베헤네이트, 제2 산화철(황색), 포비돈, 하이프로멜로오스 2910형 (Methocel E4M) 및 임의로 하이프로멜로오스 프탈레이트를 고 전단 믹서에 첨가하고 6분 동안 혼합하였다.

2. 정제수를 단계 1의 혼합물에 첨가하고, 약 2분 동안 반죽하였다.

3. 과립을 유체 베드 건조기로 옮기고, 2.5% 미만의 LOD가 수득될 때까지 건조시켰다. 건조 후, 과립을 진동 밀에서 밀링시켰다.

4. 밀링 후, 과립의 반을 디퓨전 블렌더로 옮겼다. 콜로이드성 이산화규소를 블렌더에 첨가한 다음, 나머지의 과립을 첨가하였다. 상기 혼합물을 20분 동안 혼합하였다.

5. 마그네슘 스테아레이트를 단계 4의 혼합물의 5%와 수동으로 예비 혼합하였다. 예비 혼합물을 디퓨전 블렌더 중의 과립에 첨가하고, 10분 동안 혼합하였다.

타결

중심층 및 배리어 층을 HATA 다층 정제 프레스에 올려놓고, 압축하여 3층 정제를 형성하였다.

필름 코팅

563 mg의 정제 상에 5 중량%가 증가되도록 필름 코팅을 적용하였다. Opadry® II 필름 코팅 조성물을 Colorcon, West Point, Pennsylvania로부터 수득하였다. 4개의 상이한 코팅 조성물을 사용하였다: 49B97383 베이지, 49B97382 베이지, 49B92439 엘로우 및 49B97379 베이지. 모든 필름 코팅 조성물은 폴리텍스트로오스 FCC, HPMC 2910/하이프로멜로오스 3cP, HPMC 2910/하이프로멜로오스 6cP, 티타늄 디옥사이드, HPMC 2910/하이프로멜로오스 15cP, 마크로골/PEG, 산화 철 황색 및 카나우바 왁스를 함유한다. 상기 조성물은 산화철 흑색, 산화철 적색 및 FD&C 황색 #5/타트라진 알루미늄 레이크(Tartrazine Aluminum Lake)의 존재 또는 부재가 다르다. 상기 정제를 제조자의 지시에 따라 코팅하였다.

장용 코팅 (제제 C)

1. 수산화칼륨을 정제수 중에 흔들면서 용해시켜, 1N 용액을 형성하였다.

2. 메타크릴산 코폴리머 B형 (Eudragit S100)을 와동 정제수에 천천히 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다.

- [0123] 3. 단계 1의 1N 수산화칼륨 용액을 단계 2의 용액에 첨가하고, 혼합물을 서서히 교반하였다.
- [0124] 4. 트리에틸 시트레이트를 단계 3의 용액에 첨가하고, 혼합물이 균일하게 될 때까지 교반하였다.
- [0125] 5. 메타크릴산 코폴리머 A형 (Eudragit L100)을 사용하여 단계 1-4를 반복하여 균일한 혼합물을 형성하였다.
- [0126] 6. 단계 4의 용액을 혼합관에 첨가하고, 천천히 교반하였다. 단계 5의 용액을 관에 첨가하고, 혼합물을 필요된 기간 동안 교반하였다.
- [0127] 7. 제제 C의 정제를 그래트 팬 코팅기(Glatt pan coater)를 사용하여 코팅층으로 코팅하였다.

실시예 2. 공복 조건 하에서 니솔디핀 40mg의 연장 방출형 정제의 상대 생체이용률 연구

실시예 1에 기술된 제제 A-C의 약동학적 변수를 참조 제제 (제제 D)의 것과 비교하였다. 참조 제제는 SULAR® 니솔디핀 연장 방출형 (40 mg)이다. SULAR®은 니솔디핀을 함유하는 코어로 구성된 코트-코어 제제이며, 니솔디핀을 함유하는 즉시 방출형 코팅으로 코팅된다. SULAR®의 성분 및 이의 농도를 표 4에 나타내었다.

이러한 단일-투여, 비맹검(open-label), 무작위 연구의 목적은 건강한 대상에 투여되었을 때 공복 조건 하에서, 상업적으로 입수 가능한 참조 산물, SULAR® 40 mg 연장 방출형 정제의 등가적인 경우 투여에 대한, 실시예 1에 기술된 니솔디핀 40 mg 연장 방출형 정제의 시험 제제의 경우 생체이용률 및 흡수의 비를 비교하기 위한 것이다.

표 4

표 4. SULAR®(제제 D)의 조성

성분	코팅 (mg/정제)	코어 (mg/정제)	필름 코팅 (mg/정제)	총 중량 (mg/정제)	(정제의) 중량%
니솔디핀	32.0	8.0		40.0	12.27
크로스포비돈, NF		5.0		5.0	1.53
락토오스 모노하이드 레이트, NF	87.5	4.0		91.5	28.07
마그네슘 스테아레이 트, NF	1.0	0.2		1.2	0.37
옥수수 전분, NF		10.0		10.0	3.07
미정질 셀룰로오스, NF		17.2		17.2	5.28
포비돈, USP		1.8		1.8	0.55
소듐 라우릴 스플레이트 , NF		0.8		0.8	0.25
하이드록시프로필-셀 룰로오스, 중간 점도, NF	84.5			84.5	25.92
하이드록시프로필-셀 룰로오스, 낮은 점도 , NF	63.0			63.0	19.33
하이프로멜로오스, USP			6.6	6.6	2.02
제2산화철, NF(적색)			0.11	0.11	0.03
제2산화철, NF(황색)			0.99	0.99	0.30
마크로골, NF			2.2	2.2	0.67
티타늄 디옥사이드, USP			1.1	1.1	0.34
총 계	268.0	47.0	11.0	326.00	100.00

[0131] 32명의 건강한 성인이 실시예 1에 기술된 니솔디핀 40mg 정제의 3가지 제제 대 SULAR®의 비교에 참여하였다. 31명의 대상이 연구를 마쳤다. 대상에 첫번째 기간 동안 무작위적 계획에 따라 할당된 처리를 하였고, 그 다음의 기간 동안 다른 처리를 하였다. 투여일은 적어도 7일의 세척 기간으로 분리시켰다. 동일한 수의 대상을 무작위로 각각의 가능한 처리 순서에 할당하였다. 약물 투여는 공복 조건 하에서 실시예 1에 기술된 제제 및 SULAR®의 경우 투여로 구성하였다.

[0133] 혈액 샘플을 투여하기에 앞서(투여전), 투여-후 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 7.5, 9, 10.5, 12, 14, 16, 18, 20, 21,

23, 24, 26, 28, 30, 36 및 48 시간에 빼냈다.

[0134] 니솔디핀에 대한 0.0150 ng/ml의 정량의 하한을 갖는, CEDRA Corporation에 의하여 인증된 LC-MS-MS 방법을 사용하여 혈장 샘플을 분석하였다. 데이터를 Watson LIMS System (Thermo Electron Corporation Version 6.4.0.02)에 저장하였다.

[0135] 연구를 마친 모든 대상에서의 데이터를 약동학적 및 통계적 분석에 포함시켰다. 농도-시간 데이터를 분석용 Custom Query Builder 옵션을 사용하여 Watson에서 WinNonlin (Enterprise Version 4.0, Pharsight, Cary, NC)로 직접 읽었다. 데이터를 WinNonlin에서의 비구획 방법으로 분석하였다. BLQ (< 0.0150 ng/ml)인 농도-시간 데이터를 데이터 요약화 (summarization) 및 기술통계학에서 0 (0.00 ng/ml)으로 처리하였다. 약동학적 분석에서, BLQ 농도를 0-시간에서부터 정량화 가능한 농도가 처음 관찰될 때까지 0으로 처리하고; 함몰(embedded) 및 최종 BLQ 농도를 "결측치(missing)"로 처리하였다. 전체 정밀 농도 데이터를 모든 약동학 및 통계적 분석에 대하여 사용하였다.

[0136] 혈장 중 피크 농도 (C_{\max}), 피크 농도에 대한 시간 (T_{\max}), 제거 속도 상수 (λ_z), 최종 반감기 ($T_{1/2}$), 0-시간부터 마지막 정량화 가능한 농도의 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적 (AUC_{last}) 및 0-시간부터 무한대까지의 혈장 농도 시간 곡선 아래 면적(AUC_{inf})과 같은 약동학적 변수를 각각의 대상 및 기간에 대해 계산하였으며, 표 5에 나타내었다. 제제 A를 추가의 시험을 위해 선택하였다.

[0137] 제제 A 및 참조 제제 (제제 D)의 약동학적 변수의 비교를 표 6에 나타내었다. 표 7은 제제 A 및 참조 산물 (제제 D) 후의 니솔디핀의 비-변환 약동학적 변수의 통계적 분석을 나타낸다.

[0138] 다양성 분석 (ANOVA) 및 Schuirmann two one-sided t-테스트 방법을 5%의 유의성 수준에서 로그-변환 약동학적 노출 변수, C_{\max} , AUC_{last} 및 AUC_{inf} 에 적용하였다. 시험 산물 및 참조 산물의 평균 차이에 대한 90% 신뢰성 구간을 계산하였다. 로그-변환 변수의 하위 또는 상위 신뢰성 구간이 80%-125% 내에 있다면 생물학적 등가를 나타내는 것이다.

표 5

표 5. 경구 투여 후 니솔디핀의 약동학적 변수

변수	처리 A: 시험 제제 A				처리 B: 시험 제제 B				처리 C: 시험 제제 C				처리 D: 참조 제제			
	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%
T_{\max} (hr)	31	9.42	5.57	59.16	31	16.44	9.49	57.71	31	20.57	9.47	46.05	32	8.12	7.34	90.47
$T_{1/2}$ (hr)	31	0.03	0.18	556.78	31	3.31	4.03	122.00	31	0.00	0.00	NC	32	0.13	0.71	565.69
C_{\max} (ng/mL)	31	4.03	2.51	62.22	31	2.83	1.13	39.96	31	2.75	1.47	53.54	32	3.49	1.52	43.42
AUC_{last} (hr*ng/mL)	31	62.61	24.53	39.18	31	48.92	24.65	50.39	31	51.86	30.68	59.16	32	53.46	23.26	43.51
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	29	72.84	30.97	42.52	26	61.28	34.27	55.93	25	56.11	36.51	65.07	30	68.21	43.33	63.52
AUC_{Extrap} (%)	29	12.17	11.27	92.55	26	12.64	13.45	106.43	25	11.94	14.26	119.38	30	14.00	15.84	113.11
λ_z (hr ⁻¹)	29	0.0600	0.0247	41.06	26	0.0691	0.0337	48.78	25	0.0739	0.0299	40.53	30	0.0580	0.0238	41.02
$T_{1/2}$ (hr)	29	14.23	8.83	62.01	26	12.92	8.89	68.83	25	12.78	11.20	87.63	30	17.57	18.77	106.82
T_{last} (hr)	31	48.07	0.26	0.54	31	48.04	0.06	0.12	31	47.09	3.84	8.16	32	48.03	0.08	0.17
C_{last} (ng/mL)	31	0.470	0.370	78.77	31	0.491	0.441	89.67	31	0.532	0.533	100.15	32	0.441	0.408	92.39
MRT (hr)	29	25.40	12.19	47.98	26	28.45	13.68	48.08	25	27.89	16.00	57.37	30	28.61	24.66	86.18

[0139]

표 6

표 6. 경구 투여 후 니솔디핀의 약동학적 변수

변수	처리 A: 시험 제제 #1				처리 D: 참조 산물			
	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%
T _{max} (hr)	31	9.42	5.57	59.16	32	8.12	7.34	90.47
T _{lag} (hr)	31	0.03	0.18	556.78	32	0.13	0.71	565.69
C _{max} (ng/mL)	31	4.03	2.51	62.22	32	3.49	1.52	43.42
AUC _{last} (hr*ng/mL)	31	62.61	24.53	39.18	32	53.46	23.26	43.51
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	29	72.84	30.97	42.52	30	68.21	43.33	63.52
AUC _{Extrap} (%)	29	12.17	11.27	92.55	30	14.00	15.84	113.11
λ _z (hr ⁻¹)	29	0.0600	0.0247	41.06	30	0.0580	0.0238	41.02
T _{1/2} (hr)	29	14.23	8.83	62.01	30	17.57	18.77	106.82
T _{last} (hr)	31	48.07	0.26	0.54	32	48.03	0.08	0.17
C _{last} (ng/mL)	31	0.470	0.370	78.77	32	0.441	0.408	92.39
MRT (hr)	29	25.40	12.19	47.98	30	28.61	24.66	86.18

[0140]

표 7

표 7. 제제 A 및 참조 산물 후 니솔디핀의 비-변환 약동학적 변수의 통계적 분석

의존성 변수	최소제곱평균		비율 (%) (시험/참조)	90% 신뢰성 구간		험
	시험	참조		하위	상위	
C _{max}	4.0176	3.4943	114.98	96.07	133.89	0.538 5
AUC _{last}	62.191 0	53.4555	116.34	102.23	130.46	0.755 0
AUC _{inf}	67.070 8	63.9262	104.92	80.56	129.28	0.384 7
T _{max}	9.3247	8.1156	114.90	77.51	152.29	0.227 0
T _{lag}	0.0252	0.1250	20.19	-659.85	700.23	0.100 4
λ _z	0.0651	0.0644	100.99	83.73	118.25	0.604 4
T _{1/2}	11.910 3	14.3679	82.90	55.16	110.63	0.324 1
MRT	22.585 7	24.0788	93.80	70.83	116.77	0.416 1

[0141]

표 8

표 8. 시험 제제 #1 및 참조 산물 후 니솔디핀의
로그-변환된 전신 노출 변수의 통계적 분석

의존성 변수	LS 평균 ^a		기하학적 평균 ^b		비율 (%) ^c (시험/참 조)	90% CI ^d		험	ANOVA
	시험	참조	시험	참조		하위	상위		
ln(C _{max})	1.2424	1.1624	3.4639	3.1975	108.33	90.47	129.72	0.6537	44.97
ln(AUC _{last})	4.0571	3.8763	57.8035	48.2441	119.81	100.89	142.29	0.6894	42.68
ln(AUC _{inf})	4.1247	3.9602	61.8507	52.4682	117.88	90.92	152.85	0.4087	54.05

[0142]

[0143] ^a 시험 제제 #1 (시험) 및 참조 산물 (참조)에 대한 최소 제곱 평균

[0144] ^b 로그-변환 변수 값의 LS 평균에 기초한 기하학적 평균

[0145] ^c 비율(%) = 기하학적 평균 (시험)/기하학적 평균 (참조)

[0146] ^d 90% 신뢰성 구간

[0147] 주의: C_{\max} , AUC_{last} 에 대한 통계적 분석은 $n=31$, AUC_{inf} 에 대한 것은 $n = 21$ 을 기초로 하였음.

0148] 실시예 3: 공복 조건 하에서 니솔디핀 40 mg 연장 방출형 정제의 상대 생체이용률 연구

[0149] 본 연구의 목적은 실시예에 기술된 제제 A의 음식물 효과 대 SULAR® 시판 제제의 음식물 효과를 비교하려는 것이다. 제제 A 및 SULAR®에 대한 음식물 효과를 결정하기 위하여, 실시예 2로부터의 공복 조건 하에서 이들 두 제제에 대한 약동학적 데이터를 참고로 사용하였다. 실시예 2로부터 동일한 32명의 대상을 음식물 효과 연구에 포함시켰다.

[0150] 26명의 대상이 연구를 마쳤다. 첫번째 기간에서, 대상에 무작위적 계획에 따라 할당된 처리를 하고 다음의 기간 동안 다른 치료를 하였다. 투여 일을 적어도 7일의 세척 기간으로 분리시켰다. 동일한 수의 대상을 각각의 가능한 순서의 처리에 무작위로 할당하였다. 혈액 샘플을 실시예 2에 기술된 바와 같이 취하고 분석하였다. 표 9는 공복 조건 하에서 제제 A (처리 E) 및 참조 제제(SULAR®, 40 mg 연장 방출형)에 대한 약동학적 데이터를 나타낸다. 표 10은 공복 조건 하에서 제제 A (처리 E) 및 참조 제제(처리 F) 후 니솔디핀의 비-변환 약동학적 변수의 분석을 나타낸다. 표 11은 공복 조건 하에서 제제 A (처리 E) 및 참조 제제(처리 F) 이후 니솔디핀의 로그-변환 전신 변수를 나타낸다.

표 9

표 9. 공복 조건 하에서 시험 제제 #1 (처리 E) 및 참조 산물 (처리 F) 후의 니솔디핀의 비-변환된 약동학적 변수의 통계적 분석

의존성	최소 제곱 평균		비율 (%) (시험/참조)	90% 신뢰도 구간		t
	시험	참조		하위	상위	
C_{\max}	9.0795	10.1485	89.47	63.66	115.27	0.3547
AUC_{last}	46.7358	49.9013	93.66	77.56	109.75	0.6596
AUC_{inf}	48.9166	52.8817	92.50	77.06	107.95	0.6910
T_{\max}	6.1372	6.2904	97.56	81.34	113.79	0.6534
T_{lag}	0.0769	0.1154	66.67	-65.04	198.37	0.1101
λ_z	0.0547	0.0539	101.32	91.40	111.25	0.9523
$T_{1/2}$	13.2983	14.6139	91.00	75.23	106.76	0.6754
MRT	13.6435	16.3926	83.23	67.60	98.85	0.6822

[0151]

표 10

표 10. 공복 조건 하에서 시험 제제 A (처리 E) 및 참조 산물 (처리 F) 이후
니솔디핀의 비-변환 약동학적 변수의 통계적 분석

의존성 변수	최소제곱평균		비율 (%)	90% 신뢰도 구간		험
	처리 E	처리 F	(E/F)	하위	상위	
C_{\max}	9.0795	10.1485	89.47	63.66	115.27	0.3547
AUC_{last}	46.7358	49.9013	93.66	77.56	109.75	0.6596
AUC_{inf}	48.9166	52.8817	92.50	77.06	107.95	0.6910
T_{\max}	6.1372	6.2904	97.56	81.34	113.79	0.6534
T_{lag}	0.0769	0.1154	66.67	-65.04	198.37	0.1101
λ_z	0.0547	0.0539	101.32	91.40	111.25	0.9523
$T_{1/2}$	13.2983	14.6139	91.00	75.23	106.76	0.6754
MRT	13.6435	16.3926	83.23	67.60	98.85	0.6822

[0152]

표 11

표 11. 공복 조건 하에서 시험 제제 #1 (처리 E) 및 참조 산물 (처리 F) 이후
니솔디핀의 로그-변환 전신 노출 변수의 통계적 분석

의존성 변수	LS 평균 ^a		기하학적 평균 ^b		비율 (%) ^c	90% CI ^d		험	ANOVA
	처리 E	처리 F	처리 E	처리 F		(E/F)	하위	상위	
$\ln(C_{\max})$	2.1192	2.0365	8.3246	7.6641	108.6 2	87.54	134.78	0.5239	47.94
$\ln(AUC_{last})$	3.7901	3.7689	44.2614	43.3308	102.1 5	90.67	115.08	0.9256	25.53
$\ln(AUC_{inf})$	3.8330	3.8390	46.2024	46.4782	99.41	88.59	111.55	0.9389	24.65

[0153]

실시예 4: 니솔디핀 코어 및 2개의 배리어 층을 함유하는 3층 정제

표 5는 제제 A에 대한 AUC_{last} 가 동일한 용량의 니솔디핀을 갖는 참조 제제에 대한 AUC_{last} 보다 대략 17% 더 높은 것을 나타낸다. 이로서, 제제 A 중의 니솔디핀의 용량을 대략 16%까지 낮출 수 있으며, 여전히 참조 제제와 유사한 약동학적 프로필을 갖는 것으로 제안된다.

코어 중에 8.5, 17, 25.5, 및 34 mg의 니솔디핀을 함유하는 제제를 실시예 1에 기술된 방법에 기초하여 제조하였다. 이들 용량은 각각 10 mg, 20 mg, 30 mg 및 40 mg보다 대략 16% 낮은 용량을 나타낸다. 각각의 제제의 성분 및 이의 농도를 표 10-13에 나타내었다.

표 12

표 12. 니솔디핀 다품 정제

04B4 배리어	8.5 mg		17 mg		25.5 mg		34 mg	
	프로토타입 B	프로토타입 A	mg/tabc	%	mg/tabc	%	mg/tabc	%
Methocel E5	17.50	25.00	25.00	25.00	37.50	25.00	37.50	25.00
HPMC 프탈레이트 HP50	9.28	13.25	13.25	13.25	19.88	13.25	19.88	13.25
락토오스 분말 H2O	26.85	38.35	38.35	38.35	57.53	38.35	57.53	38.35
Compritol 888 ATO	12.88	18.40	18.40	18.40	27.60	18.40	27.60	18.40
Plasdone K29- 32	2.45	3.50	3.50	3.50	5.25	3.50	5.25	3.50
Mg 스테아레이트	0.70	1.00	1.00	1.00	1.50	1.00	1.50	1.00
Aerosil 200	0.35	0.50	0.50	0.50	0.75	0.50	0.75	0.50
총계	70.00	100.00	100.00	100.00	150.00	100.00	150.00	100.00
코어(활성총)								
성분	mg/tabc	%	mg/tabc	%	mg/tabc	%	mg/tabc	%
니솔디핀	8.50	12.07	17.00	12.07	25.50	11.97	34.00	15.96
락토오스 H2O	14.44	20.51	52.44	37.24	76.02	35.69	48.00	22.54
Methocel K4M	27.18	38.61	30.80	21.88	42.60	20.00	51.50	24.18
Eudragit S100	5.35	7.60	10.70	7.60	21.40	10.05	21.40	10.05
Plasdone	2.68	3.80	5.35	3.80	10.70	5.02	10.70	5.02
소듐 라우릴 설페이트	10.63	15.09	21.25	15.09	31.88	14.97	42.50	19.95
마그네슘 스테아레이트	1.26	1.78	2.51	1.78	3.80	1.78	3.80	1.78
Aerosil 200	0.38	0.53	0.75	0.53	1.10	0.52	1.10	0.52
총 계	70.40	100.00	140.80	100.00	213.00	100.00	213.00	100.00
01B4 배리어								
성분	mg/tabc	%	mg/tabc	%	mg/tabc	%	mg/tabc	%
Methocel E50	22.50	25.00	25.00	25.00	50.00	25.00	50.00	25.00
HPMC 프탈레이트 HP50	11.93	13.25	13.25	13.25	26.50	13.25	26.50	13.25
락토오스 분말 H2O	34.52	38.35	38.35	38.35	76.70	38.35	76.70	38.35
Compritol 888 ATO	16.56	18.40	18.40	18.40	36.80	18.40	36.80	18.40
Plasdone K29- 32	3.15	3.50	3.50	3.50	7.00	3.50	7.00	3.50
Mg 스테아레이트	0.90	1.00	1.00	1.00	2.00	1.00	2.00	1.00
Aerosil 200	0.45	0.50	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00	0.50
총 계	90.00	100.00	100.00	100.00	200.00	100.00	200.00	100.00

비코팅된 총 정제 중량	230.40		340.80		563.00		563.00	
	mg/정제	총량% 증가	mg/정제	총량% 증가	mg/정제	총량% 증가	mg/정제	총량% 증가
Opadry II Beige, 49B97383	11.52	5.00	--	--	--	--	--	--
Opadry II Yellow, 49B92439	--	--	7.04	5.00	--	--	--	--
Opadry II Beige, 49B97382	--	--	--	--	28.15	5.00	--	--
Opadry II Beige, 49B97379	--	--	--	--	--	--	28.15	5.00
코팅된 총 정제 중량	241.92	--	347.84	--	591.15	--	591.15	--
	mg/정제		mg/정제		mg/정제		mg/정제	
Opacode Black (S-1- 27794)	0.20		0.20		0.33		0.33	
코팅, 인쇄된 총 정제 중량	242.12		348.04		591.48		591.48	

[0158]

실시예 5. 더 낮은 용량의 SULAR GEOMATRLX (34 mg 니솔디핀)과 SULAR (40 mg 니솔디핀)의 생물학적 등가

[0160]

34 mg 니솔디핀 SULAR® GEOMATRIX® (예를 들어, GEOMATRIX)과 40 mg 니솔디핀 SULAR®의 생물학적 등가를 단일-투여, 비맹검, 무작위화, 4-기간, 2-순서 복제 설계 교차 연구로 확인하였다. 상기 연구에서, 적어도 10 시간 동안 밤새 금식 후, 시험 제제, GEOMATRIX® 16-E, 34 mg 정제 (처리 E)의 흡수율 및 경구 생체 이용률 대 참조 산물, SULAR® 40 mg 정제 (처리 F)의 흡수율 및 경구 생체 이용률을 비교하였다.

연구 설계

[0161]

이는 52명의 건강한 성인 대상이 적어도 10시간 동안 밤새 금식 후 4개의 연구 기간 중 니솔디핀 연장 방출형 정제의 4번의 분리된 단일 투여를 받도록 계획된 중추의, 단일-투여, 비맹검, 무작위화, 4-기간, 2-순서, 2-복제 설계 교차 연구였다. 동일한 수의 남성 및 여성 대상이 참여하도록 하였다. 스크리닝 과정을 성공적으로 완료한 대상은 투여 전날 밤 연구 센터에 들어왔다. 연구 프로토콜에서 약술된 바와 같은 방법 및 스크리닝 과정을 성공적으로 완료한 순서를 기초로 하여, 아침의 투여 포함/배제 기준을 계속 만족시킨 대상을 대상수에 배속하였다. 투여 일은 적어도 7일의 세척 기간으로 분리시켰다.

[0163]

대상에 4개의 처리 기간 동안, 2회, 2-순서 무작위 방식으로 하기 열거된 각각의 처리를 하였다. 시험 산물 "처리 E"는 GEOMATRDC® 16-E 연장 방출형 정제를 하나의 34 mg 정제로 투여한 것이다. 참조 산물 "처리 F"는 SULAR® 연장 방출형 정제를 40 mg 정제로 투여한 것이다.

임상 과정 요약

[0165]

각 연구 기간 동안, 6 ml 혈액 샘플을 각 투여 전에 및 투여 후 36 시간에 걸쳐 선택된 시간에 얻었다. 2개의 6 ml 혈액 샘플을 투여 후 48, 60 및 72 시간에 얻었다. 총 96 PK 혈액 샘플을 각 대상으로부터 수집하였고, 4개의 분리된 연구 기간 중에 각각 24 샘플을 수집하였다.

[0166]

또한, 임상 실험실 시험(혈액 화학, 혈액학 및 요검사)을 위하여, 스크리닝, 기준선 (기간 1 체크-인) 및 연구

의 마지막(기간 4의 72-시간 과정)에 혈액을 채취하고, 소변을 수집하였다. 또한, 적혈구 용적률 및 혈액글로불린 평가를 위하여 각 기간 2, 3 및 4에서 투여 전 저녁에 체크-인할 때 혈액을 채취하고, 각 3개의 기간에서 투여 전 조사자가 조사하였다. 52명의 대상 중 49명이 연구의 적어도 2개 기간을 완료하였다.

[0167] 약동학적 분석을 위한 샘플 수집 방법

각 실험 기간 동안 투여 전 (0) 및 투여 후 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.5, 9.0, 10.5, 12.0, 14.0, 18.0, 24.0, 26.0, 28.0, 30.0, 36.0, 48.0, 60.0 및 72.0 시간에 혈액 샘플 ($1 \times 6 \text{ mL}$, $2 \times 6 \text{ mL}$)을 보존제로서 $\text{K}_2\text{-EDTA}$ 를 함유하는 진공체혈관에 수집하였다.

[0169] 생물학적 분석 요약

CEDRA Corporation에 의하여 인증된 LC-MS-MS 방법을 사용하여 니솔디핀에 대하여 혈장 샘플을 분석하였다. 상기 방법은 각각 혈장 0.250 mL 및 1.00 mL 의 분석에 기초하여, 0.0150 ng/mL 및 1.00 ng/mL 내지 100 pg/mL 의 범위에 대하여 입증되었다.

[0171] 약동학적 분석

프로토콜을 위반하지 않고, 적어도 두 연구 기간 (하나는 시험, 하나는 참조)을 성공적으로 완료한 49명의 대상에서의 데이터를 약동학적 및 통계적 분석에 포함시켰다. 3명의 대상은 연구를 완료하지 못했고; 이들 대상에서의 샘플을 분석하지 않았다. 2명의 대상은 연구 도중 구토를 경험하였고; 이들 대상은 연장 방출형 니솔디핀 제제의 이러한 비교 연구 도중 구토가 발생된 기간(들)에 대하여 평가가 가능하지 않은 것으로 결정하였다. 농도-시간 데이터를 습득하고, 데이터 리스트에 보유되었어도, 기간 2 (처리 E) 중의 하나의 대상 및 기간 4 (처리 E) 중의 하나의 대상에 대한 데이터를 약동학적 분석 세트로부터 배제시켰다.

농도-시간 데이터를 분석용 Custom Query Builder 옵션을 사용하여 Watson LIMS에서 WinNonlin Enterprise Edition (Version 4.0, Pharsight Corporation)으로 직접 읽었다. 데이터를 WinNonlin에서의 비구획 방법으로 분석하였다. 정량화 한계 미만(BLQ)인 농도-시간 데이터를 데이터 요약화 및 기술통계학에서 0으로 처리하였다. 약동학적 분석에서, BLQ 농도를 0-시간에서부터 정량화 가능한 농도가 처음 관찰될 때까지 0으로 처리하고; 함몰 및 최종 BLQ 농도를 "결측치"로 처리하였다. 전체 정밀 농도 데이터(3개의 주요 도면에 포함되지 않는) 및 실제 샘플 시간을 모든 약동학 및 통계적 분석에 대하여 사용하였다.

[0174] 다음의 약동학적 변수를 계산하였다: 혈장 중 피크 농도 (C_{\max}), 피크 농도에 대한 시간 (T_{\max}), 제거 속도 상수 (λ_z), 최종 반감기 ($T_{\frac{1}{2}}$), 0-시간부터 마지막 정량화 가능한 농도의 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적 (AUC_{last}) 및 0-시간부터 무한대까지의 혈장 농도 시간 곡선 아래 면적(AUC_{inf}).

[0175] 선형 혼합 효과의 분석 및 5%의 유의성 수준에서의 Schuirmann two one-sided t-테스트 방법을 로그-변환 약동학적 노출 변수, C_{\max} , AUC_{last} 및 AUC_{inf} 에 적용하였다. 기하학적 평균 (시험/참조)의 비율에 대한 90% 신뢰성 구간을 계산하였다. 로그-변환 변수의 하위 또는 상위 신뢰성 구간이 80% 내지 125% 내에 있다면 생물학적 등가를 나타내는 것이다.

[0176] 처리에 의한 혈장 농도-시간 데이터 및 약동학적 변수를 요약하였다. 대상이 두 가지 경우로 각각 처리되도록 계획되었기 때문에, 처리에 의한 기술통계학은 93 내지 95개의 관찰을 기초로 한다. 정량화 가능한 투여-전 농도가 일부 대상에 대하여 관찰되었다. 그러나 투여-전 농도가 주어진 처리 후 이들 대상에 대하여 5%의 C_{\max} 미만이므로, 투여-전 농도를 조정 없이 모든 약동학적 분석에 포함시켰다.

[0177] 약동학적 데이터 및 통계적 분석을 하기 표 13 및 표 14에 나타내었다. 일부 개별 프로필의 종말 상에서 2차 피크 및 변화성의 존재 때문에, WinNonlin에서 로그 농도 대 시간 데이터의 선형 회귀를 통하여 람다-z(λ_z)를 평가하였다. 계산에 포함된 데이터 점은 가장 큰 조정된 R^2 값을 갖는 회귀를 기초로 한다. 이러한 λ_z 의 디폴트(default) 평가를 모든 약동학적 분석을 위한 본 연구에서 이용하였다.

[0178]

$\ln(C_{\max})$ 에 기초하여 최대 노출을 비교하기 위한 90% 신뢰성 구간은 허용된 80% 내지 125% 제한 내에 있었다. $\ln(AUC_{last})$ 및 $\ln(AUC_{inf})$ 에 기초하여 총 전신 노출을 비교하기 위한 90% 신뢰성 구간은 허용된 80% 내지 125% 제한 내에 있었다. 따라서, GEOMATRIX® 16-E의 시험 제제, 34 mg 정제는 공복 조건 하에서 참조 산물, SULAR® 40 mg 정제와 생물학적 등가이다.

표 13

표 13: 시험 제제 16-E(GEOMATRIX, 처리 E) 및 참조 산물 (SULAR, 처리 F)의 투여 후 니솔디핀의 약동학적 변수

변수	처리 E: 시험 제제 16-E (GEOMATRIX)				처리 F: 참조 산물 (SULAR)			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
T _{max} (hr)	93	9.22	5.13	55.61	95	8.49	7.79	91.84
C _{max} (ng/mL)	93	3.79	3.56	93.97	95	3.58	3.05	85.08
AUC _{last} (hr*ng/mL)	93	62.35	69.30	111.15	95	60.10	31.52	52.45
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	93	65.24	74.67	114.46	95	65.45	36.41	55.63
AUC _{Extrap} (%)	93	3.84	3.41	88.68	95	6.43	8.77	136.33
λ_z (hr ⁻¹)	93	0.0554	0.0163	29.38	95	0.0527	0.0205	38.91
T _{1/2} (hr)	93	13.68	4.25	31.05	95	17.08	13.74	80.49
T _{last} (hr)	93	72.00	0.00	0.00	95	72.00	0.01	0.01
C _{last} (ng/mL)	93	0.126	0.239	190.21	95	0.148	0.166	111.91

[0179]

[0180]

주의: 전체 정밀 테이터를 약동학적 분석에 사용함.

표 14

표 14: 참조 산물 (SULAR, 처리 F)에 대하여 시험 제제 16-E (GEOMATRIX, 처리 E)를 비교한 니솔디핀의 로그-변환 전신 노출 변수의 통계적 분석

의존성	기하학적 평균 ^a		비율 (%) ^b	90% CI ^c		힘
	시험	참조		(시험/참조)	하위	
$\ln(C_{\max})$	3.0723	2.9941	102.61	93.61	112.47	0.9899
$\ln(AUC_{last})$	50.7356	54.6492	92.84	87.77	98.20	1.0000
$\ln(AUC_{inf})$	52.7416	58.7395	89.79	84.37	95.56	1.0000

[0181]

[0182]

^a 로그-변환 변수 값의 최소 제곱 평균에 기초한 시험 제제 (시험) 및 참조 산물 (참조)에 대한 기하학적 평균

[0183]

^c 비율(%) = 기하학적 평균 (시험)/기하학적 평균 (참조)

[0184]

^d 90% 신뢰성 구간

[0185]

도 2는 시험 제제 16-E (SULAR GEOMATRIX 제제 E, 34 mg 니솔디핀) 및 참조 산물 (SULAR, 제제 F, 40 mg 니솔디핀)의 투여 후 평균 니솔디핀 농도 시간 프로필을 나타낸다.

[0186]

실시예 6. 더 낮은 용량 SULAR GEOMATRLX (8.5 mg 니솔디핀) 및 SULAR (10 mg 니솔디핀)의 생물학적 등가

[0187]

8.5 mg 니솔디핀 SULAR® GEOMATRIX® 및 10 mg 니솔디핀 SULAR®의 생물학적 등가를 단일-투여, 비맹검, 무작위화, 4-기간, 2-처리, 2-순서 복제 설계 교차 연구로 확인하였다. 상기 연구에서, 적어도 10 시간 동안 밤새

금식 후, 시험 제제, GEOMATRIX® 16-E, 8.5 mg 니솔디핀 정제 (처리 G)의 흡수율 및 경구 생체 이용률 대 참조 산물, SULAR® 10 mg 니솔디핀 정제 (처리 H)의 흡수율 및 경구 생체 이용률을 비교하였다.

[0188] 이는 52명의 건강한 성인 대상이 적어도 10시간 동안 밤새 금식 후 4개의 연구 기간 중 니솔디핀 연장 방출형 정제의 4번의 분리된 단일 투여를 받도록 계획된 중추의, 단일-투여, 비맹검, 무작위화, 4-기간, 2-처리, 2-순서 복제 설계 교차 연구였다. 동일한 수의 남성 및 여성 대상이 참여하도록 하였다. 연구 프로토콜에서 약술된 바와 같은 방법 및 스크리닝 과정을 성공적으로 완료한 순서를 기초로 하여, 아침의 투여 포함/배제 기준을 계속 만족시킨 대상을 대상 수에 배속하였다. 투여 일은 적어도 7일의 세척 기간으로 분리시켰다.

[0189] 대상에 4개의 처리 기간 동안, 2회, 2-순서 무작위 방식으로 하기 열거된 각각의 처리를 하였다. 시험 산물 "처리 G"는 GEOMATRIX® 니솔디핀 연장 방출형 정제를 하나의 8.5 mg 정제로 투여하는 것이다. 참조 산물 "처리 H"는 SULAR® 연장 방출형 정제를 하나의 10 mg 정제로 투여하는 것이다.

[0190] 입상 과정 요약

[0191] 각 연구 기간 동안, 6 mL 혈액 샘플을 각 투여 전 60분 내에 및 투여 후 36 시간에 걸쳐 선택된 시간에 얻었다. 2개의 6 mL 혈액 샘플을 투여 후 48, 60 및 72 시간에 얻었다. 총 96 PK 혈액 샘플을 각 대상으로부터 수집하였고, 4개의 분리된 연구 기간 중에 각 24 샘플을 수집하였다. 52명의 대상 중 49명이 적어도 2개 기간의 연구를 완료하였다.

[0192] 약동학적 분석을 위한 샘플 수집 방법

[0193] 각 실험 기간 동안 투여 전 (0) 및 투여 후 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.5, 9.0, 10.5, 12.0, 14.0, 18.0, 24.0, 26.0, 28.0, 30.0, 36.0, 48.0, 60.0 및 72.0 시간에 혈액 샘플 (1 x 6 mL, 2 x 6 mL)을 보존제로서 K₂-EDTA를 함유하는 진공채혈관에 수집하였다.

[0194] 생물학적 분석 요약

[0195] CEDRA Corporation에 의하여 인증된 LC-MS-MS 방법을 사용하여 니솔디핀에 대하여 혈장 샘플을 분석하였다. 상기 방법은 각각 혈장 0.250 mL 및 1.00 mL의 분석에 기초하여, 0.0150 내지 10.0 ng/mL 및 1.00 내지 100 pg/mL의 범위에 대하여 입증되었다.

[0196] 약동학적 분석

[0197] 프로토콜을 위반하지 않고, 적어도 처음 2개 또는 적어도 마지막 2개 연구 기간 (하나는 시험, 하나는 참조)을 성공적으로 완료한 49명의 대상에서의 데이터를 약동학적 및 통계적 분석에 포함시켰다. 대상 501이 한 연구 기간 중에 구토를 경험하였다. 농도-시간 데이터를 습득하고, 데이터 리스트에 보유할지라도, 이러한 대상을 모든 연구 기간 동안 평가가능하지 않은 것으로 결정하고, 구토가 발생한 기간(들)에 대한 약동학적 데이터 세트로부터 배제시켰다.

[0198] 농도-시간 데이터를 분석용 Custom Query Builder 옵션을 사용하여 Watson LIMS에서 WinNonlin Enterprise Edition (Version 4.0, Pharsight Corporation)로 직접 읽었다. 데이터를 WinNonlin에서의 비구획 방법으로 분석하였다. 정량화 한계 미만(BLQ)인 농도-시간 데이터를 데이터 요약화 및 기술통계학에서 0으로 처리하였다. 약동학적 분석에서, BLQ 농도를 0-시간에서부터 정량화 가능한 농도가 처음 관찰될 때까지 0으로 처리하고; 함몰 및 최종 BLQ 농도를 "결측치"로 처리하였다. 전체 정밀 농도 데이터(3개의 주요 도면에 포함되지 않는)를 모든 약동학 및 통계적 분석에 대하여 사용하였다.

[0199] 다음의 약동학적 변수를 계산하였다: 혈장 중 피크 농도 (C_{max}), 피크 농도에 대한 시간 (T_{max}), 제거 속도 상수 (λ_z), 최종 반감기 ($T_{1/2}$), 0-시간부터 마지막 정량화 가능한 농도의 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적 (AUC_{last}) 및 0-시간부터 무한대까지로 추정된 혈장 농도 시간 곡선 아래 면적(AUC_{inf}).

[0200] 선형 혼합 효과의 분석 및 5%의 유의성 수준에서의 Schuirmann two one-sided t-테스트 방법을 로그-변환 약동학적 노출 변수, C_{\max} , AUC_{last} 및 AUC_{inf} 에 적용하였다. 기하학적 평균 (시험/참조)의 비율에 대한 90% 신뢰성 구간을 계산하였다. 로그-변환 변수의 하위 또는 상위 신뢰성 구간이 80% 내지 125% 내에 있다면 생물학적 등가를 나타내는 것이다.

[0201] 처리에 의한 혈장 농도-시간 데이터 및 약동학적 변수를 요약하였다. 대상이 두 가지 경우로 각각 처리되도록 계획되었기 때문에, 처리에 의한 기술통계학은 96 내지 94개의 관찰을 기초로 한다. 평균 농도-시간 데이터를 도 3에 나타내었다. 약동학적 데이터 및 통계적 분석의 결과를 하기 표 15 및 표 16에 나타내었다.

[0202] $\ln(C_{\max})$ 에 기초하여 최대 노출을 비교하기 위한 90% 신뢰성 구간은 허용된 80% 내지 125% 제한 내에 있었다. $\ln(AUC_{\text{last}})$ 및 $\ln(AUC_{\text{inf}})$ 에 기초하여 총 전신 노출을 비교하기 위한 90% 신뢰성 구간은 허용된 80% 내지 125% 제한 내에 있었다. 따라서, 시험 제제, GEOMATRIX 8.5 mg 정제는 공복 조건 하에서 참조 산물, SULAR 연장 방출형 10 mg 정제와 생물학적 등가이다.

표 15

표 15: 시험 제제 16-E (GEOMATRIX, 처리 A) 및 참조 산물 (SULAR, 처리 B)의 투여 후 니솔디핀의 약동학적 변수

변수	처리 G:			처리 H:				
	시험 제제 2B (GEOMATRIX)			참조 산물 (SULAR)				
	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%
T_{\max} (hr)	96	8.59	4.07	47.39	94	7.35	4.12	56.04
C_{\max} (ng/mL)	96	0.858	0.844	98.42	94	0.971	0.854	87.92
AUC_{last} (hr*ng/mL)	96	13.29	9.135	68.74	94	14.54	9.864	67.81
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	96	13.80	9.435	68.37	94	15.28	10.43	68.25
AUC_{Extrap} (%)	96	3.77	3.31	87.74	94	4.46	5.69	127.74
λ_z (hr ⁻¹)	96	0.0530	0.0162	30.60	94	0.0494	0.0171	34.68
$T_{1/2}$ (hr)	96	14.46	4.89	33.85	94	16.53	8.54	51.67
T_{last} (hr)	96	72.00	0.00	0.00	94	72.00	0.01	0.01
C_{last} (ng/mL)	96	0.0223	0.0209	93.78	94	0.0247	0.0246	99.66

[0203]

표 16

표 16: 참조 산물 (SULAR, 처리 B)에 대한 시험 제제 16-E (GEOMATRIX, 처리 A)를 비교하는 니솔디핀의 로그-변환 전신 노출 변수의 통계적 분석

의존성 변수	기하학적 평균 ^a		비율 (%) ^b (시험/참조)	90% CI ^c		험
	시험	참조		하위	상위	
$\ln(C_{\max})$	0.7013	0.7942	88.30	81.68	95.46	0.9985
$\ln(AUC_{\text{last}})$	11.5097	12.5263	91.88	86.66	97.42	1.0000
$\ln(AUC_{\text{inf}})$	11.9760	13.1365	91.17	85.93	96.72	1.0000

[0204]

[0205] 개시된 방법이 변환 수 있는 기술된 특정 방법, 프로토콜 및 시약에 한정되지 않는 것이 이해될 것이다. 본원에 사용된 명명법은 특정 구체예를 설명하려는 목적일 뿐, 본 발명의 범위를 한정하려는 것이 아니며, 첨부된 청구 범위에 의해서만 한정되는 것이 이해될 것이다.

[0206] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학적 용어는 개시된 발명이 속한 분야의 숙련자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.