(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년01월24일
(11) 등록번호 10-1699581
(24) 등록일자 2017년01월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/215* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7015579
(22) 출원일자(국제) 2011년11월18일
심사청구일자 2016년02월05일
(85) 번역문제출일자 2013년06월17일
(65) 공개번호 10-2013-0119450
(43) 공개일자 2013년10월31일
(86) 국제출원번호 PCT/FR2011/052697
(87) 국제공개번호 WO 2012/066257
국제공개일자 2012년05월24일
(30) 우선권주장
1059474 2010년11월18일 프랑스(FR)
(56) 선행기술조사문헌
EP1970066 A
Goldfarb, DS, Urinary Alkalization, Cystinuria support network, 2008.9.27.

(73) 특허권자
아드비센
프랑스 에프-30000 님 르 브리쇼네 2
(72) 발명자
귀떼, 카트린
프랑스 에프-13200 아를 슈망 드 리스티바쥐 115
그라니어, 뢱-앙드레
프랑스 에프-30490 몽프랑 1424 루트 드 종기에헤즈 마 데 오그니어
루셀-므페티, 카롤린
프랑스 에프-38330 생-이즈미에르 슈망 드 시베 155
(74) 대리인
양영준, 양영환

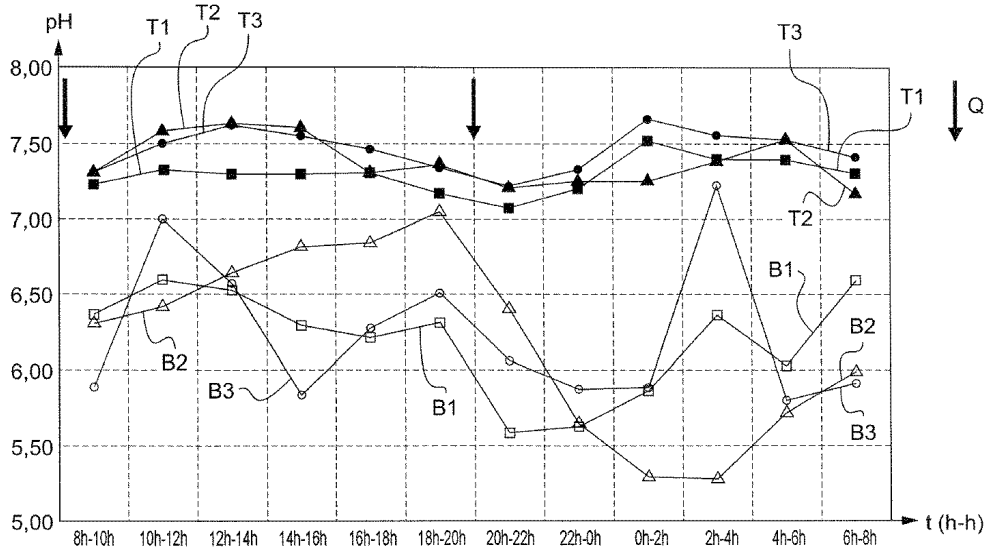
전체 청구항 수 : 총 32 항 심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **시트르산염 및 중탄산염을 포함하는 제약 조성물 및 시스틴뇨증을 치료하기 위한 그것의 용도**

(57) 요 약

정제 형태의 고체 경구용 제약 조성물은 - 하나 이상의 미세 정제 형태의 제1 고체 경구용 제약 제제 (미세 정제는 유효 성분으로서 하나 이상의 크렙스 회로 전구체염을 포함하는 코어 및 하나 이상의 코팅제를 포함하는 코팅으로 구성됨), 및 - 하나 이상의 소형 정제 형태의 제2 경구용 제약 제제 (소형 정제는 유효 성분으로서 하나 이상의 중탄산염과 하나 이상의 지속 방출형 매트릭스를 포함하는 코어 및 하나 이상의 코팅제를 포함하는 코팅으로 구성됨)를 포함한다. 이들은 특히 시스틴뇨증의 치료 및/또는 예방에서 약제로서의 용도를 가진다.

대 표 도



명 세 서

청구범위

청구항 1

- 미세 정제가 2 내지 4 ㎜ 범위 내에 포함되는 크기를 갖고, 미세정제가 유효 성분으로서 하나 이상의 크렙스 회로 전구체염을 포함하는 코어와 알기네이트, 카르복시비닐 중합체, 카르복시메틸 셀룰로스의 나트륨염, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 크산탄 검, 및 산화 폴리에틸렌, 파라핀 왁스, 밀랍, 카르나우바 왁스, 유럽 약전에 기술된 바와 같이 유형 A 및 B의 메타크릴산 암모늄 공중합체, 및 유럽 약전에 기술된 바와 같이 약 30 % 분산의 폴리아크릴레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 코팅제를 포함하는 코팅으로 구성되고, 크렙스 회로 전구체염이 푸마르산염, 말산염, 시트르산염, 알파-케토글루타르산염, 숙시닐-보조효소 A, 숙신산염 및 옥살로아세트산염으로부터 선택되는 것인, 하나 이상의 미세 정제 형태의 경구용 제1 고체 제약 제제; 및

- 소형 정제가 2 내지 25 ㎜ 범위 내에 포함되는 크기를 갖고, 소형 정제가 유효 성분으로서 하나 이상의 중탄산염과 알기네이트, 카르복시비닐 중합체, 카르복시메틸 셀룰로스의 나트륨염, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 유럽 약전에 기술된 바와 같이 약 30 % 분산의 폴리아크릴레이트로이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 친수성 지속 방출형 매트릭스를 포함하는 코어와 알기네이트, 카르복시비닐 중합체, 카르복시메틸 셀룰로스의 나트륨염, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 크산탄 검 및 산화 폴리에틸렌, 파라핀 왁스, 밀랍, 카르나우바 왁스, 유럽 약전에 기술된 바와 같이 유형 A 및 B의 메타크릴산 암모늄 공중합체, 및 유럽 약전에 기술된 바와 같이 약 30 % 분산의 폴리아크릴레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 코팅제를 포함하는 코팅으로 구성되고, 문헌[European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.3 "*Dissolution test for solid dosage forms*"]에 따라 유형 2의 용해 장치로 pH 1.3 내지 7 범위 내의 주어진 pH에서의 완충 용해 매질에서의 제2 제제의 시험관 내 용해가 pH-독립적 속도론에 따라 일어나는 것인, 하나 이상의 소형 정제 형태의 경구용 제2 제약 제제

를 포함하는 정제 형태의 경구용 고체 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물의 총 중량에 대하여 제1 제제 30 내지 70 중량% 및 제2 제제 70 내지 30 중량%를 포함하는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1 제제가 제1 제제의 총 중량에 기초하여 크렙스 회로 전구체염을 40 중량% 내지 80 중량% 포함하고 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 기초하여 중탄산염을 40 중량% 내지 80 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 크렙스 회로 전구체염이 시트르산칼륨, 시트르산나트륨 및 시트르산마그네슘으로부터 선택된 시트르산염인 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1 제제가 제1 제제의 총 중량에 대하여 제1 제제의 미세 정제의 코팅제를 0.01 중량% 내지 5 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 중탄산염이 중탄산칼륨, 중탄산나트륨 및 중탄산마그네슘으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 대하여 제2 제제 소형 정제의 코팅제를 1 중량% 내지 20 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 대하여 제2 제제 소형 정제의 지속 방출형 매트릭스를 10 중량% 내지 30 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 제2 제제가 문헌[European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.3 "*Dissolution test for solid dosage forms*"]에 따라 유형 2의 용해 장치로 pH 1.3의 완충 용액 용해 매질에서 4 시간에 50 % 이하, 6 시간에 75 % 이하, 그리고 8 시간에 90 % 이하의 속도로 중탄산염을 시험관 내 방출할 수 있는 것인 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1 제제가 제1 제제의 총 중량에 대하여 55 % 내지 70 %의 시트르산칼륨, 20 내지 30 %의 미세결정성 셀룰로스, 0.02 % 내지 2 %의 스테아르산마그네슘, 0.01 % 내지 1 %의 베헨산글리세릴 및 1 내지 3 %의 에틸 셀룰로스를 포함하는 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 대하여 60 % 내지 70 %의 중탄산칼륨, 15 내지 25 %의 하이프로멜로스, 7 내지 17 %의 미세결정성 셀룰로스, 1 내지 3 %의 베헨산글리세릴, 0.01 % 내지 1 %의 스테아르산마그네슘 및 1.5 내지 3 %의 에틸 셀룰로스를 포함하는 것인 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 약제로서의 용도를 가지는 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 시스틴뇨증의 치료 또는 예방, 또는 치료 및 예방을 위한 약제로서의 용도를 가지는 조성물.

청구항 14

제4항에 있어서, 제1 제제가 제1 제제의 총 중량에 기초하여 크렙스 회로 전구체염을 40 중량% 내지 80 중량% 포함하고 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 기초하여 중탄산염을 40 중량% 내지 80 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 15

제4항에 있어서, 제1 제제가 제1 제제의 총 중량에 대하여 제1 제제의 미세 정제의 코팅제를 0.01 중량% 내지 5 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 16

제4항에 있어서, 중탄산염이 중탄산칼륨, 중탄산나트륨 및 중탄산마그네슘으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 17

제4항에 있어서, 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 대하여 제2 제제 소형 정제의 코팅제를 1 중량% 내지 20 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 18

제4항에 있어서, 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 대하여 제2 제제 소형 정제의 지속 방출형 매트릭스를 10 중

량% 내지 30 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 19

제4항에 있어서, 제2 제제가 문헌[European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.3 "*Dissolution test for solid dosage forms*"]에 따라 유형 2의 용해 장치로 pH 1.3의 완충 용액 용해 매질에서 4 시간에 50 % 이하, 6 시간에 75 % 이하, 그리고 8 시간에 90 % 이하의 속도로 중탄산염을 시험관 내 방출할 수 있는 것인 조성물.

청구항 20

제4항에 있어서, 제1 제제가 제1 제제의 총 중량에 대하여 55 % 내지 70 %의 시트르산칼륨, 20 내지 30 %의 미세결정성 셀룰로스, 0.02 % 내지 2 %의 스테아르산마그네슘, 0.01 % 내지 1 %의 베헨산글리세릴 및 1 내지 3 %의 에틸 셀룰로스를 포함하는 것인 조성물.

청구항 21

제4항에 있어서, 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 대하여 60 % 내지 70 %의 중탄산칼륨, 15 내지 25 %의 하이프로멜로스, 7 내지 17 %의 미세결정성 셀룰로스, 1 내지 3 %의 베헨산글리세릴, 0.01 % 내지 1 %의 스테아르산마그네슘 및 1.5 내지 3 %의 에틸 셀룰로스를 포함하는 것인 조성물.

청구항 22

제4항에 있어서, 약제로서의 용도를 가지는 조성물.

청구항 23

제4항에 있어서, 시스틴뇨증의 치료 또는 예방, 또는 치료 및 예방을 위한 약제로서의 용도를 가지는 조성물.

청구항 24

제6항에 있어서, 제1 제제가 제1 제제의 총 중량에 기초하여 크렙스 회로 전구체염을 40 중량% 내지 80 중량% 포함하고 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 기초하여 중탄산염을 40 중량% 내지 80 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 25

제6항에 있어서, 제1 제제가 제1 제제의 총 중량에 대하여 제1 제제의 미세 정제의 코팅제를 0.01 중량% 내지 5 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 26

제6항에 있어서, 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 대하여 제2 제제 소형 정제의 코팅제를 1 중량% 내지 20 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 27

제6항에 있어서, 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 대하여 제2 제제 소형 정제의 지속 방출형 매트릭스를 10 중량% 내지 30 중량% 포함하는 것인 조성물.

청구항 28

제6항에 있어서, 제2 제제가 문헌[European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.3 "*Dissolution test for solid dosage forms*"]에 따라 유형 2의 용해 장치로 pH 1.3의 완충 용액 용해 매질에서 4 시간에 50 % 이하, 6 시간에 75 % 이하, 그리고 8 시간에 90 % 이하의 속도로 중탄산염을 시험관 내 방출할 수 있는 것인 조성물.

청구항 29

제6항에 있어서, 제1 제제가 제1 제제의 총 중량에 대하여 55 % 내지 70 %의 시트르산칼륨, 20 내지 30 %의 미세결정성 셀룰로스, 0.02 % 내지 2 %의 스테아르산마그네슘, 0.01 % 내지 1 %의 베헨산글리세릴 및 1 내지 3 %의 에틸 셀룰로스를 포함하는 것인 조성물.

청구항 30

제6항에 있어서, 제2 제제가 제2 제제의 총 중량에 대하여 60 % 내지 70 %의 중탄산칼륨, 15 내지 25 %의 하이프로멜로스, 7 내지 17 %의 미세결정성 셀룰로스, 1 내지 3 %의 베헨산글리세릴, 0.01 % 내지 1 %의 스테아르산마그네슘 및 1.5 내지 3 %의 에틸 셀룰로스를 포함하는 것인 조성물.

청구항 31

제6항에 있어서, 약제로서의 용도를 가지는 조성물.

청구항 32

제6항에 있어서, 시스틴뇨증의 치료 또는 예방, 또는 치료 및 예방을 위한 약제로서의 용도를 가지는 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 시트르산염과 중탄산염을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며, 이는 특히 시스틴뇨증의 치료를 위한 약제로서 사용될 수 있다.

배 경 기 술

[0002] 전세계적으로 인구 7000명 중 한 명이 걸리는 시스틴뇨증은 이염기성 아미노산 시스틴, 오르니틴, 리신 및 아르기닌의 수송을 수반하는 유전성 장애이다. 이 수송 장애는 보통 과도한 뇨 배출 및 시스틴의 장 흡수 장애로 나타난다.

[0003] 시스틴 결석증은 시스틴뇨증의 유일한 임상적 징후이다. 이는 성인에서의 결석증의 1 내지 3 % 및 어린이에서의 결석증의 6 내지 8 %에 해당한다.

[0004] 이러한 아미노산의 소화 흡수 부족은 임상적 결과가 없기 때문에 시스틴이 뇨에서 매우 낮은 용해도를 가진다는 사실에 질환의 심각성이 있다. 뇨가 시스틴으로 과포화되는 것은 결정의 형성을 초래하며, 시스틴 결석이 만들어진다. 시스틴 결정화 억제제로 알려진 것은 없다.

[0005] 시스틴의 용해도는 뇨 pH에 의존한다. pH가 더 높고 더욱 알칼리성일수록, 시스틴은 더욱 가용성의 형태이다.

[0006] 시스틴뇨증의 의학적 치료의 목적은 뇨가 시스틴으로 포화되지 않은 상태가 되도록 유지하는 것이다. 이는 보통 하나 이상의 다음의 조치로 이루어진다:

[0007] - 저메티오닌 및 저나트륨 식단으로, 그리고 뇨의 희석에 의해 뇨의 시스틴 농도를 낮춤: 시스틴 전부를 용해하기 위해 하루에 3 리터 이상 부피의 뇨가 요구된다. 이 치료는 24시간에 걸쳐, 특히 밤에 음료의 일정한 분배가 요구된다.

[0008] - 뇨 pH를 일정하게 알칼리값으로(7.0보다 크거나 같게) 유지하도록 뇨를 알칼리화함으로써 시스틴의 용해도를 높임.

[0009] 다양한 조치들 중 어느 것도 단독으로는 완전하게 효과적이지 않다. 실패한 경우, 이러한 조치들은 메르캅토화합물, 바람직하게 티오프로닌을 처방함으로써 보충된다.

[0010] 다양한 시트르산염계 또는 중탄산염계 조성물이 시스틴뇨증을 앓는 환자의 뇨를 알칼리화하기 위해 사용된다:

[0011] - 중탄산나트륨을 포함하나 불소증에의 노출을 야기할 수 있는 비시수(Vichy water);

[0012] - 나트륨뇨의 증가 없이 중탄산염과 동일한 알칼리화를 제공하는 시트르산 칼륨. 이것은 1.5 내지 2 리터의 물에 희석되어 6 내지 8 g/일의 투여량으로 처방되어야 한다. 시트르산칼륨은 위내성(gastric tolerance)이 보통 정도 밖에 되지 않고 제약 형태의 기호성이 좋지 않다.

[0013] 현재 시행되는 알칼리화는 그 짧은 효능 때문에 수회, 밤낮으로 시트르산염의 용량 또는 중탄산염의 용량을 흡수하는 것으로 이루어진다.

[0014] 따라서, 성인에게 하루에 8 내지 16 그램 (g/d) 투여량으로 중탄산나트륨을 24시간에 걸쳐 2 내지 3 리터의 물에 잘 분포하여 알칼리화하는 것이 한 번의 실행을 나타낸다. 더 높은 투여량 (30 내지 40 g/d)의 중탄산나트륨은 이론적으로 뇨 pH를 일정하게 7.0 초과로 유지하거나 심지어 특정 경우에서 pH 7.5에 이르게 하는 것이 가능하나 그 위내성이 보통 정도 밖에 되지 않는다.

[0015] 존재하는 제약 형태는 치료에 순응도가 좋을 때조차도 최적의 알칼리화를 제공하지 못한다. 현재, 뇨 pH를 7이 넘도록 계속 유지하는 것은 불가능하다. 사실상, 시판되는 제약 형태는 밤을 포함하여 매 2 시간마다 투여하는 것을 가정한다. 이는 주요한 한계로 나타나며, 이것을 환자는 중기 또는 장기적으로 받아들이기 어려워한다.

[0016] 게다가, 이러한 각각의 염의 조성물은 낮은 위내성을 가지고, 이것이 이를 사용하는 데 있어 또 다른 단점이며, 매 투여마다 용량을 제한한다.

[0017] 현재, 단일 제형에서 이러한 두 염을 조합한 유일한 예는 칼륨 하우스만 에퍼베트®(Kalium Hausmann Effervettes®)라는 이름 아래 발포정 형태로 판매되는 약제이며, 각 정제는 1700 mg의 시트르산칼륨과 1440 mg의 중탄산칼륨을 포함한다. 그러나 이 제형은 두 유효 성분이 동시에, 그리고 즉시 방출되기 때문에 상기의 문제를 해결하지 못한다. 특히, 이러한 정제의 위내성은 매우 좋지 않다. 또한, 칼륨 하우스만 에퍼베트®는 시스틴뇨증에 대해 명시하지 않고 칼륨 결핍증에 대해서는 명시한다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) EP 1970066 A1

(특허문헌 0002) US 3,903,255

비특허문헌

(비특허문헌 0001) 문헌 [Breitkreutz et al., "Enteric coated solid Dosage forms containing sodium bicarbonate as a drug substance: an exception from the rule?", JPP 2007, 59: 59 - 65]

(비특허문헌 0002) 문헌 [David S. Godfarb, "Urine Alkalinization", published on the site www.cystinuria.com on 27 September 2008]

(비특허문헌 0003) 문헌 [Biyanic. S. et al., "Cystinuria - Diagnosis and management", EAU-EBU update series, Vol. 4, No. 5, October 1, 2006 pp. 175-183]

발명의 내용

[0018] 따라서 본 발명의 목적은 종래기술의 조성물의 많은 문제점을 해결하는 조성물을 제시하고 특히 매일 적당한 횟수, 예를 들어 2번의 투여로 환자의 뇨 pH를 7보다 크거나 같은 알칼리 값으로 유지하는 것을 가능하게 하는 것이다.

[0019] 따라서, 출원인은 다음을 포함하는 정제 형태의 경구용 고체 제약 조성물을 개발하였다:

[0020] - 하나 이상의 미세 정제 형태의 경구용 제1 고체 제약 제제 (미세 정제가 유효 성분으로서, 바람직하게는 유일한 유효 성분으로서, 하나 이상의 크렙스 회로 전구체염을 포함하는 코어와 하나 이상의 코팅제를 포함하는 코팅으로 구성됨)

[0021] 및

[0022] - 하나 이상의 소형 정제 형태의 경구용 제2 제약 제제 (소형 정제가 유효 성분으로서, 바람직하게는 유일한 유효 성분으로서, 하나 이상의 중탄산염 및 하나 이상의 지속 방출형 매트릭스를 포함하는 코어와 하나 이상의 코팅제를 포함하는 코팅으로 구성됨).

[0023] 바람직하게, 제1 제약 제제의 미세 정제가 코어와 코팅으로 이루어진다.

[0024] 바람직하게, 제2 제약 제제의 소형 정제가 코어와 코팅으로 이루어진다.

[0025] 두 제약 제제는 서로 다르다. 본 발명에 따른 조성물은 알칼리화 제약 조성물이며 이는 경구로 투여될 수 있고, 크렙스 회로 전구체염, 바람직하게 시트르산염, 그리고 중탄산염을 포함하며 이것이 종래기술로부터 알려진 조성물에 비하여 현저한 개선점을 나타낸다. 제1 및 제2 제제는 환자에게 동시에 투여되나, 그 약물동력학적 및 약리학적 효과는 상보적이며, 독립적으로 및 일시적으로 지연된다.

[0026] 본 발명의 조성물의 이점 중 하나는 이것이 장시간 작용한다는 점이다. 사실상, 뇨 pH가 몇 시간에 걸쳐, 그리고 이상적으로는 밤 전체를 포함하기 위해 8 시간 동안, 권장값 (7.0과 8.0 사이의 pH)으로 유지되는 것이 세 명의 피검자에게서 나타났다. 이는 유리하게 환자가 그의 뇨를 계속 알칼리화하기 위해 밤에 일어나서 알칼리화 용액을 마셔야 하는 불편을 덜어준다.

[0027] 본 발명에 따른 조성물의 다른 이점은 더 좋은 위내성과 더 쉬운 용량 조절이다.

[0028] 또한, 본 발명에 따른 조성물은 삼키기 쉽고 먹을만한 맛이 난다.

[0029] 마지막으로, 본 발명에 따른 조성물은 모든 장을 따라 점차적으로 그 로딩을 분포함으로써 유효 성분의 갑작스러운 근위 알칼리 오버로드로의 체내 축적을 피하는 것을 가능하게 한다. 따라서 24 시간에 걸친 본 발명에 따른 조성물의 효능은 종래 기술에 따른 조성물의 효과보다 더 좋다.

[0030] 바람직한 실시태양에서, 본 조성물은 제1 제제 및 제2 제제로 이루어지며, 즉, 이것은 이러한 두 제제 이외의 다른 요소를 포함하지 않는다.

[0031] 바람직하게, 본 조성물은 조성물의 총 중량에 대하여 30 내지 70 중량%의 제1 제제와 70 내지 30 중량%의 제2 제제를 포함한다. 예로써, 본 조성물은 조성물의 총 중량에 대하여 33 중량%의 제1 제제와 67 중량%의 제2 제제를 포함한다.

[0032] 제1 제제 미세 정제와 제2 제제 소형 정제의 혼합은 보통 이러한 두 제제의 조성물 전체에 걸친 균일한 분포를 보장하도록 하는 이러한 방식으로 수행된다. 따라서, 본 조성물은 바람직하게 그 안에 균일한 분포의, 즉, 예를 들어 제1 제제 50 %와 제2 제제 50 %의 조성물의 두 제제를 포함하며, 무작위로 선택된 정제는 제1 제제 정제일 확률과 제2 제제 정제일 확률이 같다.

[0033] 본 발명에 따른 각각의 미세 및 소형 정제는 코팅되어 있다. 유럽 약전 (Ph. Eur.)의 정의에 따르면, 코팅 정제는 천연 또는 합성 수지, 검, 젤라틴, 불용성 비활성 충전재, 당, 가소제, 폴리올, 왁스, 관할 기관의 허가를 받은 색소 및 때때로 향미제 및 유효 성분과 같은 다양한 물질 혼합물의 하나 또는 그 이상의 층으로 덮인 정제이다. 그러나, 본 발명에 따라, 크렙스 회로 전구체염이든 중탄산염이든 코팅이 유효 성분을 포함하는 것은 제외된다.

[0034] 코팅이 매우 얇은 고분자 필름으로 이루어질 때, 정제가 필름 코팅되었다고 한다 (Ph. Eur.참고).

[0035] 유리하게는, 코팅이 맛을 차폐하고 코팅된 정제에 함유된 유효 성분의 방출 속도론을 조절하는 것 모두를 가능하게 한다.

[0036] 본 발명에 따른 "정제 코어"는 코팅을 제외한 정제 전체이다.

[0037] 본 발명에 따른 "제약 조성물"이 의미하는 것은 그 요소가 제약학적 관점에서 허용가능한 조성물이다. 특히, 조성물은 경구의 제약 투여에 적합하고 허용가능한 요소로 이루어진다. 결과적으로, 각각의 두 제약 제제 역시 경구의 제약 투여에 적합하고 허용가능한 요소로 이루어진다.

[0038] "원소로부터 선택된 요소"가 의미하는 것은 요소가 원소 중 하나 또는 이러한 원소의 혼합물이라는 것이다.

[0039] 제1 제제 및 제2 제제 모두에 대하여 (별도로) 시험관 내에서 관찰되는 이러한 제어 방출은 체내에서의 이러한 두 제제의, 그리고 이에 따른 그 조성물의, 제어 방출을 나타낸다. 상기 방출은 그것이 한 시간에 이르거나 또는 한시간을 초과하기 때문에 "지속성"으로 기술된다.

[0040] 시험관 내에서 관찰되는 이러한 제어 방출은 체내에서의 제어 방출을 나타내며, 이는 이 조성물로 치료된 피검자의 뇨 pH를 대개 일정한 간격으로, 예를 들어 매 2 시간마다 측정함으로써 확인할 수 있다.

[0041] **제1 제약 제제**

[0042] 본 발명에 따른 "크렙스 회로 전구체염"이 의미하는 것은 푸마르산염, 말산염, 시트르산염, 알파-케토글루타르산염, 숙시닐 CoA (또는 숙시닐 보조효소 A), 숙신산염 및 옥살로아세트산염으로부터 선택된 하나 이상의 염이다. 이러한 염은 모두 크렙스 회로에서 역할을 한다.

[0043] 특히 크렙스 회로 전구체염은 바람직하게는 시트르산염이다.

[0044] 시트르산염은 바람직하게 시트르산칼륨, 시트르산나트륨 및 시트르산마그네슘으로부터 선택되며 훨씬 더 바람직하게는 시트르산염은 시트르산칼륨이다.

[0045] 본 발명에 따른 제1 제약 제제는 매우 유리하게 단일 투여 이후에 생체 내에서 보통 최대 4 시간 동안 크렙스 회로 전구체염의 연속형 제어 방출을 허용한다. 본 발명에 따른 연속형 방출은 조성물의 단일 투여로부터 생체 내에서 끊임없이 최대 약 4 시간까지 일어나는 방출을 의미한다.

[0046] 바람직하게, 본 발명에 따른 제1 제약 제제는 조성물의 단일 투여 이후에 약 4 시간의 최대 시간에 걸쳐 실제로 모든 크렙스 회로 전구체염 (즉, 상기 염의 95 % 이상)을 방출하는 것이다.

[0047] 바람직한 변형물에 있어서, 본 발명에 따른 제1 제제는 크렙스 회로 전구체염을 문헌[European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.3 "*Dissolution test for solid dosage forms*"]에 따라 유형 2의 용해 장치로 pH 7의 정제수의 용해 매질에서 15 분에 2 % 내지 15 %, 30 분에 15 % 내지 25 %, 그리고 한 시간에 30 % 내지 50 %의 속도로 시험관 내 방출 (또는 용해)을 수행할 수 있다.

[0048] 이러한 pH 7은 정제수의 pH 이기 때문에 실험실에서 쉽게 실시되는 측정치이다. 따라서 이 측정치는 단순히 정제수에 용해하는 것으로 수행한다.

[0049] 바람직한 변형물에 있어서, 본 발명에 따른 제1 제제는 크렙스 회로 전구체염을 문헌[European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.3 "*Dissolution test for solid dosage forms*"]에 따라 유형 2의 용해 장치로 pH 1.3의 완충 용액의 용해 매질에서 15 분에 2 % 내지 15 %, 30 분에 15 % 내지 25 %, 그리고 한 시간에 30 % 내지 50 %의 속도로 시험관 내 방출 (또는 용해)을 수행할 수 있다.

[0050] 이러한 pH 1.3은 위의 산성 매질을 나타낸다.

[0051] 이러한 측정치에 대하여, 단위 용량에 해당하는 제1 제약 제제 1 그램이 파마테스트 타입 (Pharmatest type), 모델 PTW S3C의 용해 장치에 놓여지고 그 온도 조건은 37 ℃±0.5 ℃이며, 회전 속도는 100 rpm (분당 회전수)이다. 용해 용기의 부피는 1 L이고 사용되는 용해 매질은 pH 7의 정제수 또는 pH 1.3의 완충 용액이다.

[0052] 크렙스 회로 전구체염, 그리고 특히 시트르산염은 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 바와 같이 분석된다. 예를 들어, 방출되는 시트르산칼륨은 ICH 권고 CPMP/ICH/381/95 - ICH Q2 (R1)에 따라 인증된 분석법인 불꽃 광도계로 정량화된다.

[0053] 바람직하게, 크렙스 회로 전구체염은 pH가 7이든 1.3이든 약 4 시간 안에 완전히 (100 %의 용해도) 용해된다.

[0054] 본 발명에 따른 제1 제제는 일반적으로 제1 제제의 총 중량에 기초하여 크렙스 회로 전구체염을 40 중량% 내지 80 중량%, 바람직하게 50 내지 70 중량% 포함한다.

[0055] 따라서 크렙스 회로 전구체염은 생리적으로 효과적이거나 또는 표준 환자에게 효과적인 용량의 배수 또는 약수로 나타나는 용량으로 존재한다.

[0056] 제1 제제 미세 정제의 코팅제는 보통 알기네이트, 카르복시비닐 중합체, 카르복시메틸 셀룰로스의 나트륨염, 중합체 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 크산탄 검과 같은 셀룰로스 유도체 및 산화폴리에틸렌, 파라핀 왁스, 밀랍 또는 카르나우바 왁스와 같은 왁스, 유럽 약전에 기술된 바와 같이 유형 A 및 B의 메타크릴산 암모늄 공중합체, 및 유럽 약전에 기술된 바와 같이 약 30 % 분산의 폴리아크릴레이트로부터 선택된다. 바람직하게, 본 발명에 따른 코팅제는 에틸셀룰로스 중합체이다.

[0057] 본 발명의 한 실시태양에 따라, 코팅은 상기 목록으로부터 선택된 것과 같은 코팅제 뿐만 아니라 향미제, 및/또는 착색제를 포함한다.

[0058] 코팅의 두께 및 균일성은, 그것이 코팅을 통한 크렙스 회로 전구체염의 확산 및 이에 따라 상기 염의 용해 속도론에 영향을 주기 때문에 본 발명의 중요한 파라미터이다. 천연의 선택 및 사용되는 코팅제 양의 선택 역시 본 발명의 중요한 파라미터이다.

[0059] 본 발명에 따른 제1 제약 제제는 보통 제1 제제의 총 중량에 대하여 제1 제제 미세 정제의 코팅제를 0.01 중량% 내지 5 중량%, 바람직하게 0.01 중량% 내지 2 중량%, 훨씬 더 바람직하게 1.4 내지 2.5 중량% 포함한다.

[0060] 본 발명에 따른 제1 제약 제제는 다음을 추가로 포함할 수 있다 :

[0061] - 제1 제제 총 중량에 대하여 미세결정성 셀룰로스, 포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 셀락, 젤라틴, 폴리메타크릴레이트, 합성수지, 아크릴레이트, 말토덱스트린 및 전분으로부터 선택된 결합제 10 중량% 내지 40 중량%, 바람직하게 25 중량% 내지 35 중량% (바람직하게 결합제는 하나 이상의 미세결정성 셀룰로스를 포함함);

[0062] - 제1 제제의 총 중량에 대하여 스테아르산, 폴리에틸렌 글리콜, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 탈크, 실리카, 수소화 피마자유, 베헨산글리세릴 및 팔미토스테아르산글리세릴로부터 선택된 유동제 (또는 윤활제) 0.01 중량% 내지 5 중량%, 바람직하게 0.02 중량% 내지 3 중량% (바람직하게 유동제는 스테아르산마그네슘 및 베헨산글리세릴로부터 선택됨); 및/또는

[0063] - 논의되는 분야에서 통상적으로 사용되는 양, 예를 들어 조성물 총 중량의 0.0001 % 내지 20 %의 임의의 적절한 제약 부형제.

[0064] 제1 제제 제약 부형제는 보통 비활성 (inert), 즉, 불활성 (inactive) 및 무독성이며, 제약학적 관점에서 허용가능하다. 그러한 부형제는 가장 흔하게 희석제, 결합제, 붕해제, 유동제, 윤활제, 관할 기관의 허가를 받은 색소, 분산제, 가용화제, 안정화제, 방부제, 가소제 및 향미제로부터 선택된다. 그러한 부형제는 또한 예를 들어, 히드록시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스, 시클로덱스트린, 폴리소르베이트 80, 만니톨, 젤라틴, 락토오스, 식물성 오일, 동물성 오일, 카르보네이트, 녹말 및 아카시아를 포함하는 그룹에서 선택된 지지체일 수 있다.

[0065] 또한, 본 발명에 따른 제1 제제는 미세 정제의 코어 안에 존재하는 하나 이상의 매트릭스제를 조성물의 총 중량에 대하여 바람직하게 10 중량% 내지 30 중량%, 훨씬 더 바람직하게는 15 중량% 내지 25 중량%의 범위 내에 포함된 양으로, 보통 지속 방출형 매트릭스로서 포함할 수 있다. 상기 매트릭스제는 바람직하게 위에 언급한 코팅제로부터 선택된다.

[0066] 유럽 약전 (Ph. Eur.)은 변형 방출형 정제, 지속 방출형 정제, 지연 방출형 정제 및 순차적 방출형 정제 간에 정의를 내린다. 변형 방출형 정제는 특별한 부형제로, 또는 특별한 방법에 의해, 또는 양쪽 모두에 의해 유효 성분(들)의 방출의 속도, 위치 및 시기를 변형할 목적으로 만들어지는 코팅되거나 코팅되지 않은 정제이다.

[0067] 보통, 지속 방출형 정제는 시간에 걸쳐, 그리고 정해진 속도론에 따라 지속되는 유효 성분의 방출을 가능하게 하는 정제이다. 이는 바람직하게 유효 성분(들)을 함유하는 지속 방출형 매트릭스를 이용하여 정제 코어 또는 나정 (즉, 코팅되지 않은 것)을 만들어서 얻을 수 있다. 지속 방출형 매트릭스는 친수성이든 친유성이든 보통 매트릭스계이며 가장 흔하게 망상 고분자이다. 이러한 망상 구조 내 유효 성분(들)의 확산은 보통 이 (또는 이

러한) 유효 성분(들)의 본질적인 물리 화학적 성질 (예를 들어, 용해도, 분자량 등) 뿐만 아니라 매트릭스 망상 구조를 특징짓는 것들 (예를 들어 : 친수성, 중합도, 겔화 속도, 부식)에 의해서도 영향 받는다.

[0068] 유럽 약전 (Ph. Eur.)은 정제를 하나 또는 그 이상의 활성 물질의 단위 용량을 함유하는 고체 제제로 정의한다. 정제는 압력에 의하거나 또는 압출, 성형 또는 동결건조(freeze-drying) (동결건조(lyophilization))와 같은 일부 다른 적절한 제조방법에 의해 일정한 부피의 입자를 응집함으로써 얻어진다. 정제는 경구 투여되는 것으로 의도된다. 정제는 보통 그 하부면과 상부면이 평평하거나 또는 요철이고 모서리가 비스듬한 직원기둥의 형태이다. 따라서 정제의 크기 또는 평균 치수는 이 원기둥의 직경 또는 이에 일치하는 값이다. 그러나, 만일 원기둥의 높이가 상당하고, 원기둥의 직경보다 크면 정제의 크기는 이 원기둥의 높이다.

[0069] 본 발명에 따른 "미세 정제"가 의미하는 것은 2 내지 4 ㎜ 범위 내에 포함되는 크기의 (보통 ±10 %로 정확한 크기를 가지는) 정제이다. 바람직하게, 제1 제제의 모든 미세 정제는 실질적으로 동일한 조성물을 가지고 유사한 용해 속도를 가지며, 이는 본 발명의 제1 제약 제제를 특징지을 수 있는 용해 속도다. 이 용해 속도는 통상적으로 제제의 한 단위 또는 본 발명의 경우에, 미세 정제 1 그램에 근거하여 설정된다.

[0070] 본 발명에 따른 제1 제제 미세 정제는 코팅되어 있으며 이것이 맛을 차폐하는 것을 가능하게 한다.

[0071] 본 발명의 한 실시태양에 따르면, 제1 제제는 제1 제제의 총 중량에 대하여 55 % 내지 70 %의 시트르산칼륨, 20 내지 30 %의 미세결정성 셀룰로스, 0.02 % 내지 2 %의 스테아르산마그네슘, 0.01 % 내지 1 %의 베헨산글리세릴 및 1 내지 3 %의 에틸 셀룰로스를 포함한다.

[0072] **제2 제약 제제**

[0073] 중탄산염은 바람직하게 중탄산칼륨, 중탄산나트륨 및 중탄산마그네슘으로부터 선택되며 훨씬 더 바람직하게는 중탄산염은 중탄산칼륨이다.

[0074] 제2 제약 제제는 유리하게 중탄산염이 2 시간 이상에 걸쳐, 바람직하게는 6 이상 내지 8 시간에 걸쳐, 훨씬 더 바람직하게는 8 시간에 걸쳐 지속되는 장관을 통한 제어된 통과를 가능하게 한다.

[0075] 본 발명에 따른 제2 제약 제제는 매우 유리하게는 보통 15 분 후 및 12 시간까지 긴 시간에 걸쳐 단일 용량 복용, 즉, 단일 투여 이후 지속되고 연속적인 중탄산염의 생체 내 지속적 방식으로 방출을 가능하게 한다. 방출은 투여 직후에 시작할 수 있으나 방출은 보통 이러한 단일 투여 후 금세 시작하며 가장 흔하게는 이러한 투여 15 분 후부터 시작한다. 본 발명에 따른 연속형 방출은 조성물 복용 시점으로부터 약 12 시간까지 생체 내에서 일정하게 일어나는 방출을 의미한다. 상기 방출의 속도론은 보통 0차 속도론에 근접한다. 그러한 방출은 그것이 한 시간의 지속 시간에 이르거나 혹은 초과하기 때문에 "지속성"으로 기술된다.

[0076] 바람직하게, 본 발명에 따른 제2 제약 제제는 조성물의 단일 투여 후 8 과 12 시간 사이의 시간에 걸쳐 대다수의 중탄산염 (즉, 상기 염의 50 % 이상)을 생체 내에서 방출하는 것이다.

[0077] 어떠한 가설에도 얽매이지 않길 바라며 본 출원인은 작용 기전이 제2 제제를 피검자에게 경구 투여했을 때 유효 성분의 방출이 조절되고 지속되는 것이라고 생각한다 : 중탄산염이 전체 소화관을 따라 흡수된다.

[0078] 유리하게는, 종래 기술로부터 알려진 조성물에 비해 제2 제제의 위내성이 개선된다. 사실상, 중탄산염의 방출이 보통 8 시간이 넘는 시간에 걸쳐 일어나기 때문에 용량의 투여시 칼륨에 대한 불내성 또는 알칼리증이 없다. 따라서 대사성 알칼리증 또는 설사와 같은 소화성 장애와 관련된 부작용이 없다.

[0079] 바람직한 변형물에 있어서, 본 발명에 따른 제2 제제는 문헌[European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.3 "*Dissolution test for solid dosage forms*"]에 따라 유형 2의 용해 장치로 pH 7의 정제수 용해 매질에서 4 시간에 50 % 이하, 6 시간에 75 % 이하, 그리고 8 시간에 90 % 이하의 속도로 중탄산염을 시험관 내 방출 (또는 용해)할 수 있다.

[0080] 더 바람직하게 본 발명에 따라, 전술의 변형물에 무관하게든 아니든, 본 발명에 따른 제2 제제는 문헌[European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.3 "*Dissolution test for solid dosage forms*"]에 따라 유형 2의 용해 장치로 pH 7의 정제수 용해 매질에서 1 시간에 5 % 내지 15 % 범위 내에 포함되는 속도로, 5 시간에 35 % 내지 55 % 범위의 속도로, 그리고 10 시간에 70 % 내지 90 % 의 범위 내에 포함되는 속도로 중탄산염을 시험관 내 방출 (또는 용해)할 수 있다.

[0081] 이러한 pH 7은 정제수의 pH 이기 때문에 실험실에서 쉽게 실시되는 측정치이다. 따라서 이 측정치는 단순히 정제수에 용해하는 것으로 수행한다.

[0082] 바람직한 변형물에 있어서, 본 발명에 따른 제2 제제는 문헌[European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.3 "*Dissolution test for solid dosage forms*"]에 따라 유형 2의 용해 장치로 pH 1.3의 완충 용액 용해 매질에서 4 시간에 50 % 이하, 6 시간에 75 % 이하, 그리고 8 시간에 90 % 이하의 속도로 중탄산염을 시험관 내 방출 (또는 용해)할 수 있다.

[0083] 특히 바람직하게 본 발명에 따라 전술의 변형물에 무관하게든 아니든, 본 발명에 따른 제2 제제는 문헌[European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 2.9.3 "*Dissolution test for solid dosage forms*"]에 따라 유형 2의 용해 장치로 pH 1.3의 완충 용액 용해 매질에서 1 시간에 5 % 내지 15 % 범위 내에 포함되는 속도로, 5 시간에 35 % 내지 55 % 범위의 속도로, 그리고 10 시간에 70 % 내지 90 % 의 범위 내에 포함되는 속도로 중탄산염을 시험관 내 방출 (또는 용해)할 수 있다.

[0084] 보통, 본 발명에 따른 제2 제제의 주어진 용해 매질에서의 상기된 조건에 따른 시험관 내 용해는 pH 독립적이다. 이는 1.3 과 7 사이의 범위 내에서 용해 매질의 pH가 어떤 값이든, 동일한 속도론에 따라 용해가 일어난다는 것을 의미한다. 이 경우에서 출원인은 시험관 내에서 쉽게 재현할 수 있는 시험에 따라 특유의 방식으로 이러한 프로파일을 정의하기 위해 두 개의 다른 용해 매질을 선택하였으며 각각은 자기 자신의 pH, 즉 pH 1.3과 pH 7을 특징으로 한다.

[0085] 중탄산염의 용해 시험은 크렙스 회로 전구체염의 용해 시험과 같은 조건 하에서 수행된다.

[0086] 중탄산염은 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 바와 같이 정량화된다. 예를 들어, 방출되는 중탄산칼륨은 ICH 권고 CPMP/ICH/381/95 - ICH Q2 (R1)에 따라 인증된 분석법인 전기 전도도법으로 정량화된다.

[0087] 본 발명에 따른 조성물에서 중탄산염은 바람직하게 15 분 후까지 용해를 시작하지 않고(보통 약 0 %에 근접하는 용해 속도), 이 때, 용해 동력학은 거의 0차이다.

[0088] 본 발명에 따른 제2 제제는 가장 흔하게 제2 제제의 총 중량에 기초하여 중탄산염을 40 중량% 내지 80 중량%, 바람직하게 50 내지 80 중량%, 예를 들어 50 내지 70 중량% 포함한다.

[0089] 제2 제제 소형 정제의 코팅제는 보통 알기네이트, 카르복시비닐 중합체, 카르복시메틸 셀룰로스의 나트륨염, 중합체 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 크산탄 검과 같은 셀룰로스 유도체 및 산화폴리에틸렌, 파라핀 왁스, 밀랍 또는 카르나우바 왁스와 같은 왁스, 유럽 약전에 기술된 바와 같이 유형 A 및 B의 메타크릴산 암모늄 공중합체, 및 유럽 약전에 기술된 바와 같이 약 30 % 분산의 폴리아크릴레이트로부터 선택된다. 바람직하게, 본 발명에 따라 코팅제는 에틸셀룰로스 중합체이다.

[0090] 본 발명에 따라, 코팅은 바람직하게 상기 목록으로부터 선택된 것과 같은 코팅제 뿐만 아니라, 향미제 및 착색제를 포함한다.

[0091] 코팅의 두께 및 균일성은 코팅을 통한 중탄산염의 확산 및 이에 따라 이 염의 용해 속도론에 영향을 미치기 때문에 본 발명의 필수적인 파라미터 중 하나이다. 천연의 선택 및 사용되는 코팅제의 양의 선택 역시 본 발명의 중요한 파라미터이다.

[0092] 본 발명에 따른 제2 제약 제제는 보통 제2 제제의 총 중량에 대하여 제2 제제 소형 정제의 코팅제를 1 중량% 내지 20 중량%, 바람직하게 1.5 중량% 내지 3 중량% 포함한다.

[0093] 제2 제제의 지속 방출형 매트릭스는 보통 친수성 매트릭스, 즉, 겔화가 일어날 수 있고 수성 매질을 흡수할 수 있는 물질로부터 만들어지는 것 또는 비활성 매트릭스, 즉, 본질적으로 열가소성 중합체의 분류에 속하는 부형제를 포함하는 매트릭스이고; 이러한 중합체는 보통 생물학적 조직, 제제 내의 다른 부형제 및 유효 성분에 대하여 비활성이며 이는 위장관 액에서 불용성이고 비소화성이다. 더욱 바람직하게, 제2 제제의 상기 지속 방출형 매트릭스는 알기네이트, 카르복시비닐 중합체, 카르복시메틸 셀룰로스의 나트륨염, 중합체 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스를 포함하는 셀룰로스 유도체 및 유럽 약전에 기술된 바와 같이 약 30 % 분산의 폴리아크릴레이트로부터 선택되고, 훨씬 더 바람직하게 이러한 지속 방출형 매트릭스는 히드록시프로필 메틸셀룰로스이다.

[0094] 본 발명에 따른 제2 제약 제제는 보통 제2 제제의 총 중량에 대하여 제2 제제 소형 정제의 지속 방출형 매트릭스를 10 중량% 내지 30 중량%, 바람직하게 15 내지 25 중량% 포함한다.

[0095] 본 발명에 따른 제2 제약 제제는 다음을 추가로 포함할 수 있다 :

[0096] - 제2 제제의 총 중량에 대하여 미세결정성 셀룰로스, 포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 셀락, 젤라틴, 폴리메타크릴레이트, 합성수지, 아크릴레이트, 말토덱스트린 및 전분으로부터 선택된 결합제 5 중량% 내지 20 중량%, 바람직하게 5 중량% 내지 10 중량% (바람직하게 결합제는 하나 이상의 미세결정성 셀룰로스를 포함함);

[0097] - 제2 제제의 총 중량에 대하여 스테아르산, 폴리에틸렌 글리콜, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 탈크, 실리카, 수소화 피마자유, 베헨산글리세릴 및 팔미토스테아르산글리세릴로부터 선택된 유동제 0.01 중량% 내지 5 중량%, 바람직하게 0.01 중량% 내지 3 중량% (바람직하게 유동제는 스테아르산마그네슘임); 및/또는

[0098] - 논의되는 분야에서 통상적으로 사용되는 양, 예를 들어 제2 제제의 총 중량의 0.0001 % 내지 20 %의 임의의 적절한 제약 부형제.

[0099] 제2 제제 제약 부형제는 제1 제제의 제약 부형제와 관계없이, 제1 제제 부형제와 같은 방식으로 선택된다.

[0100] 바람직하게, 모든 소형 정제는 동일한 조성을 가지고 유사한 용해 속도를 가지며, 이는 본 발명의 제2 제약 제제를 특징지을 수 있는 용해 속도다.

[0101] 제2 제약 제제는 소형 정제의 형태이다.

[0102] 본 발명에 따른 "소형 정제"가 의미하는 것은 2 ㎜ 이상의 크기, 예를 들어 2 내지 25 ㎜ 내에 포함되는 크기의 (보통 ±10 %로 정확한 크기를 가지는) 정제이다. 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자는 정제 크기를 선택할 수 있다. 이러한 정제는 미세 정제 또는 더 큰 크기의, 예를 들어 4 내지 25 ㎜ 범위 내에 포함되는 정제일 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시태양에 따라, 제2 제제 소형 정제는 바람직하게 "미세 정제"이다.

[0103] 바람직하게, 제2 제제의 모든 소형 정제는 동일한 조성물을 가지고 유사한 용해 속도를 가지며, 이는 본 발명의 제2 제약 제제를 특징지을 수 있는 용해 속도다. 이 용해 속도는 통상적으로 제제의 한 단위 또는 본 발명의 경우에, 미세 정제 1 그램에 근거하여 설정된다.

[0104] 본 발명에 따른 제2 제제의 소형 정제는 코팅되어 있으며 이것이 맛을 차폐하는 것을 가능하게 한다.

[0105] 본 발명의 한 실시태양에 따르면, 제2 제제는 제2 제제의 총 중량에 대하여 60 % 내지 70 %의 중탄산칼륨, 15 내지 25 %의 하이프로멜로스, 7 내지 17 %의 미세결정성 셀룰로스, 1 내지 3 %의 베헨산글리세릴, 0.01 % 내지 1 %의 스테아르산마그네슘, 및 1.5 내지 3 %의 에틸 셀룰로스를 포함한다.

[0106] 하이프로멜로스는 히드록시프로필 메틸셀룰로스이다.

[0107] **본 발명에 따른 조성물**

[0108] 본 발명에 따른 조성물은 유리하게는 상기된 바와 같은 제1 제약 제제의 바람직한 실시태양 및 상기된 바와 같은 제2 제약 제제의 바람직한 실시태양을 조합한다. 이와 관련하여, 본 발명의 경우에 청구항에 나타난 바와 같이 모든 가능한 조합이 고안된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 조성물은 바람직하게 크렙스 회로 전구체염이 시트르산염, 훨씬 더 바람직하게 시트르산칼륨이고 중탄산염이 중탄산칼륨이도록 하는 것이다.

[0109] 본 발명에 따라, 환자는 보통 각 투여시에 환자에게 적절한 치료 용량 (하루 당 투여 횟수로 일일 용량을 나눔)에 따라 수개의 정제를 복용한다.

[0110] 모든 경우에서, 약제의 한 번의 투여는 수개의 미세 정제 및 수개의 소형 정제, 즉, 일련의 미세 정제 및 소형 정제에 해당한다.

[0111] 따라서 본 발명은 또한 치료 용량에 상응하여 일련의 미세 정제 및 소형 정제를 포함한다. 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자는 하루 당 투여 횟수뿐만 아니라, 미세 정제 당 크렙스 회로 전구체염 및 소형 정제 당 중탄산염의 양의 함수에 따라 그 사람의 필요, 그들의 나이, 그들의 무게와 관련하여 치료 용량에 상응하는 미세 정제 및 소형 정제의 수를 평가할 수 있다.

[0112] 본 발명에 따른 제약 조성물은 제1 제제 미세 정제 및 제2 제제 소형 정제, 즉, 두 가지 다른 유형의 일련의 정제의 형태이다.

[0113] 그러나, 본 발명에 따른 바람직한 실시태양은 제2 제제 정제가 미세 정제일 때, 즉, 조성물의 정제가 모두 미세 정제일 때이다. 이는 제1 제제 미세 정제의 크기가 제2 제제 미세 정제의 크기와 같든 다르든 적용된다.

물론, 바람직한 경우는 제1 제제 미세 정제의 크기가 제2 제제 미세 정제의 크기와 같은 경우이다. 모든 경우에서, 유효성분 -크렙스 회로 전구체염 및 중탄산염- 은 생리적으로 효과적인 용량으로 조성물에 존재하거나 표준 환자에게 효과적인 투여량의 배수 또는 약수로 나타난다.

[0114] 이것은 알려진 것에 비해 상당한 유효 성분의 레벨을 조성물의 총 중량에 대한 중량으로 나타낸다. 이것은 유리하게는 제약 조성물의 부피, 그리고 이에 따라 일일 복용 부피를 최소화하는 것을 가능하게 한다. 결과적으로 이것은 환자가 복용하기 더 좋게 한다.

[0115] 이것은 특히 높은 투여량의 조성물 복용 및/또는 소아 요법 치료에 유리하다.

[0116] 미세 정제의 작은 크기 때문에, 각각의 두 가지 제제의 단일 미세 정제는 보통 한 용량에 충분하지 않으며 각 용량에 대해 각각의 두 제제의 수개의 미세 정제가 투여된다. 수개의 미세 정제로서의 형태의 이점 중 하나는 더 큰 부피의 단일 정제를 복용하는 것에 비해 환자가 더 복용하기 쉽다고 여기는 것이다. 이것은 특히 환자가 어린이일 때 유리하다.

[0117] 본 발명에 따른 조성물은 포유동물, 더 구체적으로 인간, 그리고 바람직하게는 어린이에게 사용될 수 있다.

[0118] 본 발명에 따른 조성물은 소화관을 따라 내내 크렙스 회로 전구체염 및 중탄산염의 연속적, 순차적 방출의 특별한 특징을 가진다. 따라서, 첫째로, 크렙스 회로 전구체염이 위에서 방출되고 십이지장에서 주로 흡수되며 뇨로 배출되는데, 여기서 이것이 시트르산염일 때, 이것은 부분적으로 뇨 내의 칼슘과 복합체를 형성하여 인산칼슘과 옥살산칼슘의 결석 형성을 막는다. 중탄산염이 주로 소화관의 나머지: 공장, 회장 및 결장에서 주로 흡수되고 뇨로 배출됨에 따라 이를 인계하고 알칼리화 효과를 연장시킨다. 이것은 시간이 흐름에 따라 알칼리화 유효 성분의 느리고 계속적인 뇨로의 방출을 일으키며 염이 복용 후 8 시간 이상에 걸쳐 완전히 방출되기 때문에 8 시간 이상 동안 7 이 넘는 값으로 뇨 pH를 유지하게 한다. 따라서 이러한 조성물은 자기 전 (단일 투여에 상응하는) 단일 용량으로 밤 전체에 걸쳐 환자에게 알칼리화를 제공할 수 있다.

[0119] 각각의 두 제제에 대해 시험관 내 관찰되는 지속 방출은 체내에서의 제어 방출을 반영하며 이는 이러한 조성물로 치료된 환자의 뇨 pH를 측정함으로써 입증할 수 있다.

[0120] 본 출원인이 발명한 조성물은 놀랍게도 우리가 본 조성물에 존재하는 두 염 사이에서 길항작용은 관찰하지 않고 동반 상승효과를 관찰하게 된다는 유리한 점을 가지고 있다. 이는 이러한 두 염의 최적화된, 순차적 방출과 상보적이게 되는 두 작용 기전 때문이다. 이는 종래 기술의 조성물에 비해 진정한 진보이다.

[0121] 본 발명에 따른 조성물로 종래 기술의 제제에 비하여 위내성이 개선되며 알칼리의 방출이 느려 생리적 기전이 혈액 pH를 매끄럽게 조절하게 하고 고통스러운 위경련의 결과를 낳지 않으면서 과도하게 갑작스러운 혈액의 알칼리증을 피하게 된다.

[0122] 본 발명에 따른 조성물은 이것이 종래의 제제보다 더욱 효과적으로 뇨 pH가 권장값으로 유지되게 해서 특히 시스틴뇨증의 예방 및 치료에 적합하다. 이것은 결석증 및 장기적 합병증의 발생을 감소시키고 외과 수술을 감소시키는 것을 가능하게 한다.

[0123] 따라서 본 발명에 따른 조성물은 약제로서, 특히 시스틴뇨증의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 이것은 시스틴뇨증과 관계된 합병증의 예방 및/또는 치료를 포함한다.

[0124] 본 발명에 따른 미세 정제 및 소형 정제는 그 최적의 방출 프로파일 때문에 시스틴뇨증의 치료 및/또는 예방에 특히 적합하다.

[0125] 제조 방법은 4 단계를 포함한다 :

[0126] 첫 번째 단계는 각각의 제제에 대해 분리하여 유효 성분, 바람직하게 단일 유효 성분을 정제 코어를 구성하는 다른 성분과 혼합하는 단계이다. 각각의 혼합은 스튜어트 STR4 타입 (Stuart STR4 type)의 중력 이용 공급 혼합기에서 수행되나, 임의의 다른 유형의 산업용 혼합기에서 수행될 수 있다.

[0127] 두 번째 단계는 각각의 제제에 대해 분리하여 첫 번째 단계의 두 혼합물로 출발하여 두 가지 유형의 정제를 제조하는 단계이다. 이 두 번째 단계는 보통 예를 들어, 각각이 2 ㎜의 6 개 펀치가 있는 헤드를 가지는 6 개의 지지체를 이용하여 (PR12 타입의) 2 ㎜ 크기 미세 정제를 제조하기 위해 회전식 타정기에서 직접 타정의 제1 작업으로 수행된다. 이 때 이 두 번째 단계는 가장 흔하게 첫 번째 작업에서 제조된 정제의 제진 (dedust)의 제2 작업을 포함한다.

[0128] 세 번째 단계는 각각의 제제에 대해 분리하여 두 번째 단계로부터 나오는 정제를 코팅제로 코팅하는 단계이다. 코팅제는 보통 용매의 증발을 촉진하는 조건 하에서 용액 또는 현탁액의 형태로 도포된다.

[0129] 네 번째 단계는 병, 사셰, 캡슐, 앰플 등일 수 있는 용기에 각각의 두 제제를 균일하게 충진하는 단계이다. 이 단계는 각 제제에 대한 각기 백분율에 따라 예를 들어, 제1 제제의 미세 정제 33 %와 제2 제제의 소형 정제 67 % 같이 제2 제제에 대한 제1 제제의 선택된 비율을 얻도록 수행된다.

도면의 간단한 설명

[0130] 본 발명은 첨부된 도면 1 내지 4에서 도시되며, 여기서:

- 도 1은 A로 표시된 제1 제제에 대한 시간 D (h:min)의 함수로서의 용해 속도 T (유효성분 - 시트르산칼륨의 백분율)로서 용해 프로파일을 보여주고;

- 도 2는 I로 표시된 조성물에 대한 시간 D (h:min)의 함수로서의 용해 속도 T (유효 성분 - 중탄산칼륨의 백분율)로서 용해 프로파일을 보여주고;

- 도 3은 한 피검자에 대해 하루에 걸쳐 시간 (h-h)의 함수로서의 뇨 pH의 변동을 보여주며; 그리고

- 도 4는 다른 세 피검자에 대해 하루에 걸쳐 시간 (h-h)의 함수로서의 뇨 pH의 변동을 보여준다.

도 1, 2, 3 및 4는 이하의 실시예 1, 2, 3 및 4에서 각각 언급된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0131] 다음의 실시예는 어떤 제한도 하지 않고 본 발명을 도시한다.

[0132] **실시예 1:**

[0133] 상기된 방법 즉, 분말 혼합 단계 이후 타정 단계 그리고 코팅 단계에 따라 2 mm 크기의 한 배치 (batch)의 미세 정제를 생산한다. 이 배치가 배치 A이며 200 g의 미세 정제를 포함한다. 이러한 미세 정제는 다음의 조성을 가진다:

[0134] 시트르산칼륨 (유효 성분, 공급원 닥터 폴 로만 (Dr Paul Lohmann)): 66.9 %

[0135] 미세결정성 셀룰로스 (결합제, 아사히 (Asahi)사의 세올루스®(Ceolus®) KG-802): 19.7 %

[0136] 미세결정성 셀룰로스 (결합제, 아사히 사의 세올루스® UF-711): 9.8 %

[0137] 스테아르산마그네슘 (유동제): 2.0 %

[0138] 베헨산글리세릴 (윤활제, 가테포세 (GATTEFOSSE)사의 상품명 컴프리톨®(Compritol®) ATO 888): 0.01 %;

[0139] 에틸 셀룰로스 중합체 (코팅제, 다우 (Dow)사의 상품명 에토셀® 20 스탠다드 프리미엄(Ethocel® 20 standard premium)): 1.66 %.

[0140] 이러한 미세 정제는 환자가 더 잘 복용하고 견딘다. 또한, 이것은 맛을 가지지 않고 삼키기 쉽다.

[0141] 도 1은 이하에 기술된 조건 하에서, 2 시간에 걸친 물에서의 이러한 미세 정제 1 그램의 시험관 내 용해 프로파일을 보여준다. 미세 정제 A를 파마테스트 용해 장치, 모델 PTW S3C에 넣었으며, 그 온도 조건은 37 ℃±0.5 ℃이고, 회전 속도는 100 rpm이다. 용해 매질은 pH 7의 정제수이다. 곡선 A를 얻었으며, 이는 점진적이고 고르게 일어나는 시트르산칼륨의 방출을 도시한다. 도 1에 나타난 것과 같이 미세 정제는 pH 7의 정제수 용해 매질에서 시트르산염을 15 분에 4.5 %, 30 분에 20.6 %, 및 1 시간에 48.6 %의 속도로 시험관 내 방출할 수 있다.

[0142] **실시예 2:**

[0143] 상기된 방법, 즉, 분말 혼합 단계 이후 타정 단계 그리고 코팅 단계에 따라 2 mm 크기 (평균 직경)를 가진 미세 정제의 배치 I를 각 배치당 미세 정제 200 g의 속도로 생산하였다. 이러한 정제는 이하의 조성을 가진다:

[0144] 중탄산칼륨 (유효 성분, 공급원 닥터 폴 로만): 66.4 %

[0145] 하이프로멜로스 (매트릭스, HPMC 100 000 90SH): 19.5 %

[0146] 미세결정성 셀룰로스 (결합제, 아사히 카세이(Asahi-Kasei)사의 상품명 세올루스® UF-711): 9.8 %

[0147] 스테아르산마그네슘 (유동제): 0.01 %

[0148] 베헨산글리세릴 (윤활제, 가테포세사의 상품명 컴프리톨® ATO 888): 2 %

[0149] 에틸 셀룰로스 (중합체) (코팅제, 다우 케미컬(Dow Chemical)사의 에토셀® 20 스탠다드 프리미엄): 2.3 %.

[0150] 도 2의 곡선 I는 pH 7의 정제수에서 이러한 미세 정제의 시험관 내 용해 프로파일을 보여준다.

[0151] 소형 정제를 온도 37 ℃±0.5 ℃에서 1 L의 용해 용기 부피 및 100 rpm의 회전속도로, 파마테스트 용해 장치, 모델 PTW S3C에 넣음으로써 이러한 프로파일을 얻었다.

[0152] 중탄산칼륨은 ICH 권고 CPMP/ICH/381/95 - ICH Q2 (R1)에 따라 인증된 분석법에 따라 전기 전도도법에 의해 정량화한다.

[0153] 미세 정제 I 는 환자가 더 잘 복용하고 견딘다. 또한, 이것은 맛을 가지지 않고 삼키기 쉽다.

[0154] 도 2의 곡선 I는 4 시간에 50 % 이하, 6 시간에 75 % 이하, 그리고 8 시간에 90 % 이하의 속도 기준을 충족하며 점진적이고 고르게 일어나는 중탄산칼륨의 방출을 도시한다.

[0155] 또한, 곡선 I는 12 내지 15 시간 후에 거의 완전한 용해에 이르는 중탄산칼륨의 방출을 도시한다.

[0156] **실시예 3:**

[0157] 본 발명에 따른 조성물을 실시예 1로부터 제1 제제 (중량%로) 3 분의 1 및 실시예 2로부터 제2 제제 (중량%로) 3 분의 2 에 기초하여 만들었다.

[0158] 건강한 피검자는 치료없이 하루 동안 도 3에서 곡선 1로 나타나는 뇨 pH 기준선을 보인다.

[0159] 피검자는 알코올 음료가 없고, 탄산음료가 없고, 시트르산 함유 음식을 줄인 (즉, 오렌지 쥬스 타입의 음료나 시트르산 함유 통조림이 없는) 식단을 따랐다. 또한, 붉은 고기와 치즈도 금하였다.

[0160] 각각 다른 세 시험을 이 피검자에게 수행하였다 (곡선 2, 3 및 4). 배뇨 몇 초 후 갓 나온 뇨에 대해 전극식 pH 미터로 뇨 pH를 측정한다.

[0161] 곡선 2는 즉시 방출 약전 공식으로 시트르산염 9 번 투여 (각각은 화살표 P로 나타남)에서 일일 용량 18 그램에 대해 24 시간에 걸친 일정 간격 환자의 뇨 pH 측정을 나타낸다.

[0162] 곡선 3은 즉시 방출 약전 공식으로 중탄산칼륨 9 번 투여 (각각은 화살표 P로 나타남)에서 일일 용량 18 그램에 대해 24 시간에 걸친 일정 간격 환자의 뇨 pH 측정을 나타낸다.

[0163] 곡선 4는 본 발명에 따른 조성물의 단 2 번의 투여 (각각은 화살표 Q로 나타남)에서 일일 용량 18 그램에 대해 24 시간에 걸친 일정 간격 환자의 뇨 pH 측정을 나타낸다.

[0164] 도 3에서 본 발명에 따른 조성물만이 환자의 뇨 pH가 하루 종일 동안 7 과 7.6 사이 값으로 유지되도록 한다는 것을 볼 수 있다. 하루에 단지 두 번의 투여로 이러한 결과를 얻는 것이 가능하기 때문에 이는 더욱 더 놀라운 것이다.

[0165] **실시예 4:**

[0166] 실시예 3의 조성물을 세 명의 다른 건강한 피검자에게 시험하였다 (1 및 3으로 부호를 단 두 명의 남성과 2로 부호를 단 한 명의 여성).

[0167] 도 4는 하루 과정에 걸쳐 시간의 함수로서의 뇨 pH 변동을 보여준다.

[0168] 각각의 이러한 환자 i (i = 1, 2 또는 3)에 대하여 치료없이 하루 과정에 걸쳐 뇨 pH에 대한 기준 곡선 Bi를 얻는다.

[0169] 그 후 이러한 건강한 피검자에게 본 발명에 따른 조성물을, 각각의 두 남성 피검자에게 9 g과 여성 피검자에게 6 g의 1회 용량으로 하루에 2회 투여하였다. 배뇨 몇 초 후 갓 나온 뇨에 대해 전극식 pH 미터로 뇨 pH를 측정한다. 피검자 모두는 실시예 3에 기술된 피검자와 똑같은 식단을 따랐다.

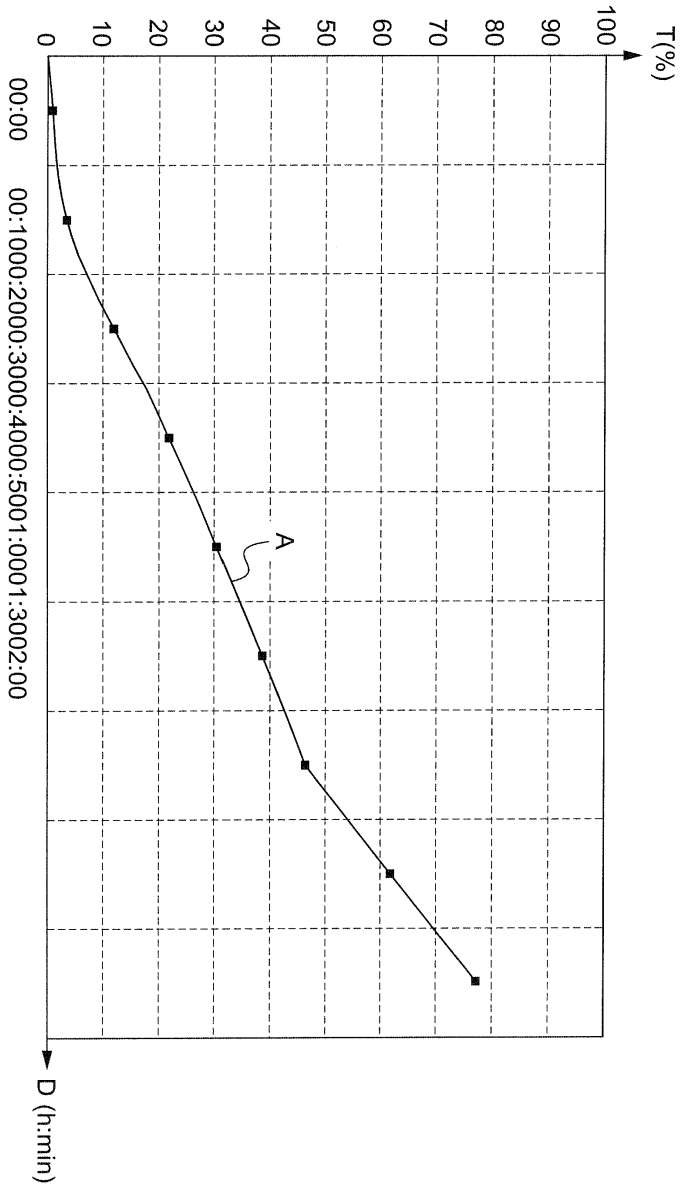
[0170] 피검자 1 과 2에 대해 나타난 곡선 T1과 T2는 동일한 조건 하에서 한달 간격으로 수행된 두 실험의 평균값을 나타낸다.

[0171] 약을 먹지 않았을 때의 기준 (곡선 B1, B2 및 B3)에 대한 본 발명에 따른 조성물을 복용하는 동안의 뇨 pH 측정

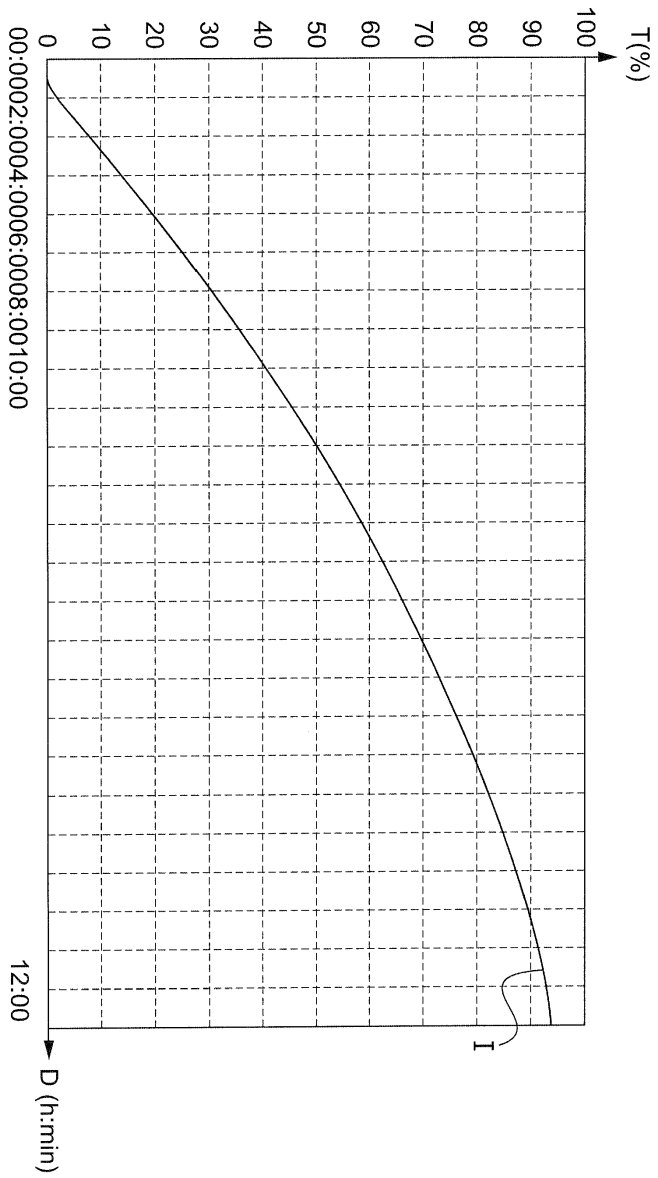
(곡선 T1, T2 및 T3)을 통해, 이 pH가 절대 7 아래의 값으로 떨어지지 않는다는 면에서 본 발명의 조성물은 뇨 pH의 만족스러운 조절 달성을 가능하게 한다는 것을 볼 수 있다.

도면

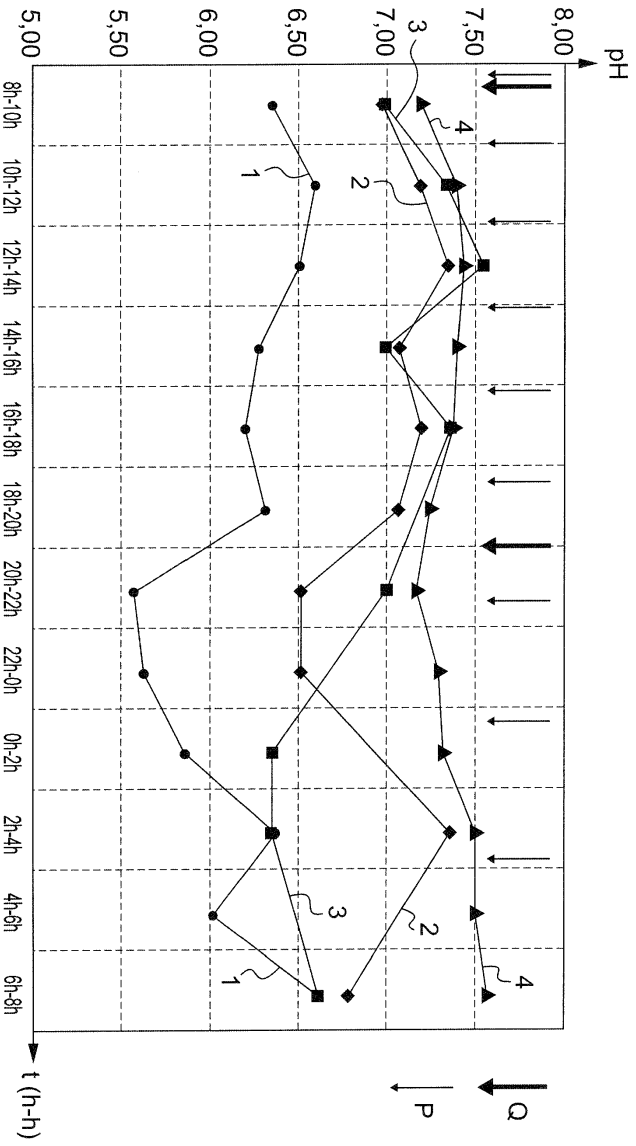
도면1



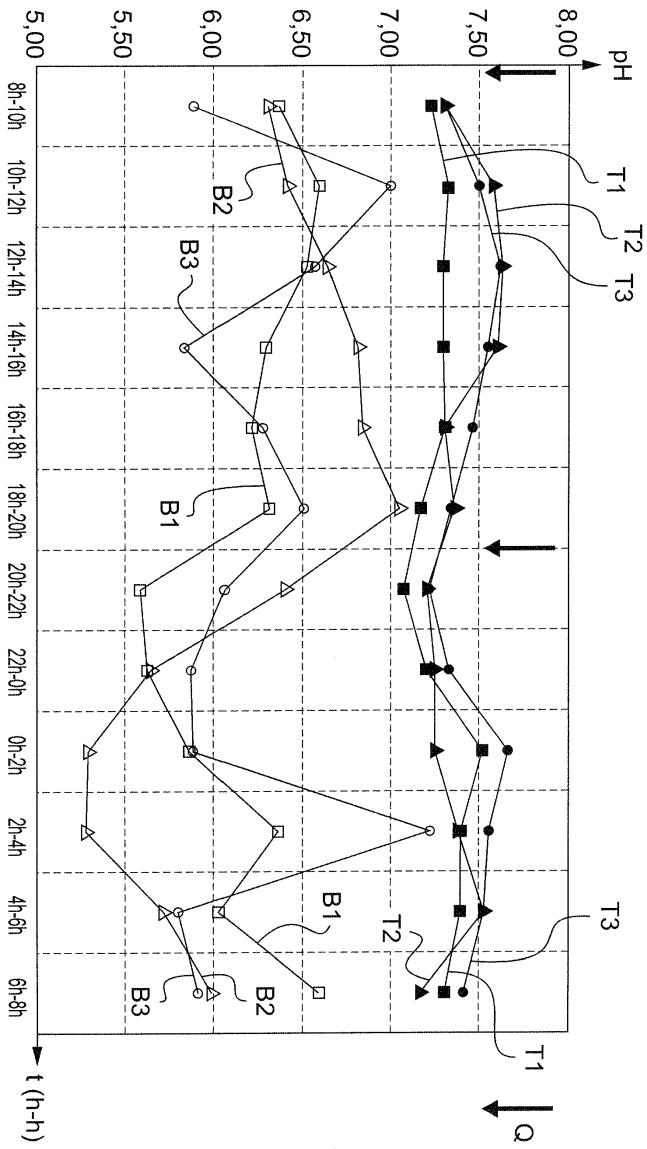
도면2


T(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
00:00
02:00
04:00
06:00
08:00
10:00
12:00
D (h:min)
I

도면3


pH
8,00
7,50
7,00
6,50
6,00
5,50
5,00
t (h-h)
8h-10h
10h-12h
12h-14h
14h-16h
16h-18h
18h-20h
20h-22h
22h-0h
0h-2h
2h-4h
4h-6h
6h-8h
Q
P
1
2
3
4

도면4


pH
5,00
5,50
6,00
6,50
7,00
7,50
8,00
t (h-h)
8h-10h
10h-12h
12h-14h
14h-16h
16h-18h
18h-20h
20h-22h
22h-0h
0h-2h
2h-4h
4h-6h
6h-8h
T1
T2
T3
B1
B2
B3
Q