



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0037851
 (43) 공개일자 2009년04월16일

(51) Int. Cl.
A61K 31/675 (2006.01) *A61K 31/663* (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) *A61P 19/10* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7027154
 (22) 출원일자 2008년11월05일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2008년11월05일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/008935
 국제출원일자 2007년04월09일
 (87) 국제공개번호 WO 2007/117706
 국제공개일자 2007년10월18일
 (30) 우선권주장
 60/791,231 2006년04월07일 미국(US)

(71) 출원인
메리온 리서치 III 리미티드
 아일랜드 더블린 2 시티웨스트 네셔널 디지털 파
 크 유닛 3015 레이크 드라이브
 (72) 발명자
레오나르드 토마스 더블유.
 미국 노스 캐롤라이나 28403 월밍턴 사우쓰 라이
 브 오크 파크웨이2201
 (74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 100 항

(54) 증진제를 함유하는 고품 경구용 투여 제형

(57) 요약

본 발명은 비스포스포네이트와 조합된 근거 순환계에 비스포스포네이트의 장내 전달을 증진시키기 위한 증진제를 포함하는 약제학적 조성물 및 경구용 투여 제형에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 증진제는 6 내지 20 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산 또는 중간 사슬 지방산 유도체이고, 상기 고체 경구용 투여 제형은 지연 방출 투여 제형과 같은 조절 방출 투여 제형이다.

특허청구의 범위

청구항 1

각각 하기와 같이 정의된 치료적으로 유효한 양의 약물과 증진제를 장으로 전달하는 데 효과적인 약제학적 조성물에 있어서, 상기 조성물은 비스포스포네이트와 증진제를 포함하며, 상기 증진제는 6 내지 20 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 가지며, 실온에서 고체인 중간 사슬 지방산 또는 중간 사슬 지방산 유도체를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 탄소 사슬 길이는 8 내지 14 탄소 원자인 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 증진제는 중간 사슬 지방산의 나트륨 염인 것인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 증진제는 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 및 라우린산 나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 약물과 증진제는 1:100,000 내지 10:1의 비율(약물:증진제)로 존재하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 하나 이상의 보조 부형제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 알렌드로네이트, 클로드로네이트, 에티드로네이트, 인카드로네이트, 이반드로네이트, 미노드로네이트, 네리드로네이트, 올파드로네이트, 파미드로네이트, 리세드로네이트, 탈루드로네이트, 및 졸레드로네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 8

제1항의 조성물을 포함하는 고휘 경구용 투여 제형으로서, 상기 투여 제형 내의 상기 비스포스포네이트와 상기 증진제가 각각 치료적으로 유효한 양으로 존재하는 것인 투여 제형.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 투여 제형은 정제, 캡슐, 또는 다중입자(multiparticulate)인 것인 투여 제형.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 투여 제형은 지연 방출식 투여 제형인 것인 투여 제형.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 투여 제형은 정제인 것인 투여 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 정제는 다중층 정제인 것인 투여 제형.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 투여 제형은 속도 조절 중합 물질을 더 포함하는 것인 투여 제형.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 속도 조절 중합 물질은 HPMC인 것인 투여 제형.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 속도 조절 중합 물질은 아크릴산 또는 메타크릴산 및 각각의 에스테르로부터 유래된 중합체이거나, 또는 아크릴산 또는 메타크릴산 및 각각의 에스테르로부터 유래된 공중합체인 것인 투여 제형.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 조성물은 속도 조절 중합 물질로 코팅되기 전에 정제 제형으로 압축되는 것인 투여 제형.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 정제는 다중층 정제인 것인 투여 제형.

청구항 18

제8항에 있어서, 상기 투여 제형은 다중입자(multiparticulate)인 것인 투여 제형.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 다중입자는 구별된 입자, 펠렛, 소정제(minitablets), 또는 그의 조합을 포함하는 것인 투여 제형.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 다중입자는, 각 군이 서로 다른 시험관내 또는 생체내의 방출 특성을 갖는 두 군 이상의 입자, 펠렛, 소정제, 또는 그의 조합의 혼합물을 포함하는 것인 투여 제형.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 다중입자는 젤라틴 캡슐 내로 캡슐화되는 것인 투여 제형.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 캡슐은 속도 조절 중합 물질로 코팅되는 것인 투여 제형.

청구항 23

제18항에 있어서, 상기 다중입자는 소낭(sachet)에 통합되어 있는 것인 투여 제형.

청구항 24

제19항에 있어서, 상기 구별된 입자, 펠렛, 소정제 또는 그의 조합은 정제로 압축되는 것인 투여 제형.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 정제는 속도 조절 중합 물질로 코팅되는 것인 투여 제형.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 정제는 다중층 정제인 것인 투여 제형.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 정제는 다중층 정제인 것인 투여 제형.

청구항 28

제8항에 있어서, 상기 비스포스포네이트 및 상기 증진제는 투여 제형에 1:100,000 내지 10:1 (약물:증진제)의 비율로 존재하는 것인 고품 경구용 투여 제형.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 비율은 1:1,000 내지 10:1 (약물:증진제)인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 30

제8항에 있어서, 약 0.5 μ g 내지 약 1,000mg의 비스포스포네이트를 포함하는 고형 경구용 투여 제형.

청구항 31

제8항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 알렌드로네이트인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 32

제8항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 리세드로네이트(risedronate)인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 33

제8항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 졸레드론산(zoledronic acid)인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 34

제8항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 이반드로네이트인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 35

제8항에 있어서, 상기 조성물은 지연 방출 장내 코팅 정제의 제형으로 되어 있는 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 비스포스포네이트 및 증진제는 상기 투여 제형 내에 1:1,000 내지 10:1 (약물:증진제)의 비율로 존재하는 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 증진제는 카프르산 나트륨(sodium caprate)인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 38

제29항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 알렌드로네이트인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 39

제30항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 알렌드로네이트인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 40

제29항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 리세드로네이트인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 41

제30항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 리세드로네이트인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 42

제29항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 졸레드론산인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 43

제30항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 졸레드론산인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 44

제29항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 이반드로네이트인 것인 고형 경구용 투여 제형.

청구항 45

제30항에 있어서, 상기 비스포스포네이트는 이반드로네이트인 것인 고품 경구용 투여 제형.

청구항 46

장으로 치료적으로 유효한 양의 비스포스포네이트와 증진제를 전달하는 데 효과적인 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 비스포스포네이트 및 증진제를 포함하고, 상기 증진제는:

- (i) 6 내지 20 탄소원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산의 염;
- (ii) 중간 사슬 지방산 할로겐화물 유도체, 중간 사슬 지방산 무수물 유도체, 또는 중간 사슬 지방산 글리세리드 유도체로서, 상기 유도체 각각은 6 내지 20 탄소원자의 탄소 사슬 길이를 가진 것인 유도체;
- (iii) 상기 지방산염의 반대편 끝에 산 할로겐화물, 산 무수물 또는 글리세리드 모이어티를 갖는 상기 (i)의 지방산 염;
- (iv) 할로겐화물 부분의 반대편 끝에, 산 할로겐화물, 산 무수물, 또는 글리세리드 모이어티를 갖는 상기 (ii)의 산 할로겐화물 유도체;
- (v) 무수물의 반대편 끝에, 산 무수화물, 산 할로겐화물, 또는 글리세리드 모이어티를 갖는 상기 (ii)의 무수물 유도체; 또는
- (vi) 글리세리드 부분의 반대편 끝에, 글리세리드, 산 할로겐화물, 또는 산 무수물 모이어티를 갖는 상기 (ii)의 글리세리드 유도체를 포함하고;

상기 증진제는 실온에서 고품인 것인 약제학적 조성물.

청구항 47

장으로 치료적으로 유효한 양의 비스포스포네이트와 증진제를 전달하는 데 효과적인 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 비스포스포네이트 및 증진제를 포함하고, 상기 증진제는: (1) 6 내지 20개의 탄소원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산 또는 중간 사슬 지방산 유도체를 포함하고; (2) 상기 조성물에 존재하는 유일한 증진제이며; 및 (3) 근저 순환계 (underlying circulation)에 비스포스포네이트의 장내 전달을 증진시키는 것인 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 증진제는 8 내지 14 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 지방산의 염인 것인 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 지방산 염은 나트륨 염인 것인 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 지방산 염은 카프릴산(caprylate) 나트륨, 카프르산(caprate) 나트륨, 및 라우린산 나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 51

제47항에 있어서, 상기 약물 및 상기 증진제는 1:100000 내지 10:1 (약물: 증진제)의 중량비로 존재하는 것인 조성물.

청구항 52

제47항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 캡슐, 또는 다중입자의 제형으로 되어 있는 것인 조성물.

청구항 53

제47항에 있어서, 상기 증진제는

- (a) 6 내지 20 탄소원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 산염, 산 할로겐화물, 산 무수물, 또는 지방산의 글리세리드;

및

(b) 상기 (a)의 유도체로서 탄소 사슬의 상기 산업 작용기의 반대편 끝에 산 할로겐화물, 산 무수물 또는 글리세리드 모이어티를 갖는 이관능성 물질로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 54

제47항에 있어서, 상기 조성물은 실온에서 고형인 것인 조성물.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 조성물은 실온에서 고형인 것인 조성물.

청구항 56

(a) 비스포스포네이트 및 실온에서 고형이고 근저 순환계로 비스포스포네이트의 장내 전달을 증진시키는 증진제를 포함하는 혼합물을 제공하는 단계로서, 상기 증진제는:

- (i) 6 내지 20개의 탄소원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산의 염;
- (ii) 유도체 각각이 6 내지 20 탄소원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산 할로겐화물 유도체, 중간 사슬 지방산 무수화물 유도체, 또는 중간 사슬 지방산 글리세리드 유도체;
- (iii) 상기 지방산염의 반대편 끝에 산 할로겐화물, 산 무수물 또는 글리세리드 모이어티를 갖는 상기 (i)의 지방산 염;
- (iv) 할로겐화물 부분의 반대편 끝에, 산 할로겐화물, 산 무수물, 또는 글리세리드 모이어티를 갖는 상기 (ii)의 산 할로겐화물 유도체;
- (v) 무수물의 반대편 끝에, 산 무수화물, 산 할로겐화물, 또는 글리세리드 모이어티를 갖는 상기 (ii)의 무수물 유도체; 또는
- (vi) 글리세리드 부분의 반대편 끝에, 글리세리드, 산 할로겐화물, 또는 산 무수물 모이어티를 갖는 상기 (ii)의 글리세리드 유도체를 포함하는 것인 단계; 및

(b) 상기 혼합물로부터 고형 경구용 투여 제형을 형성하는 단계를 포함하는, 투여 제형의 제조를 위한 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 형성 단계는 상기 혼합물을 정제로 직접 압축하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 상기 형성 단계는 상기 혼합물을 과립화하여 상기 고형 경구용 투여 제형으로의 통합을 위해 과립을 형성하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 59

제56항에 있어서, 상기 형성 단계는 상기 혼합물을 캡슐화하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제56항에 있어서, 상기 약물 및 상기 증진제는 1:100,000 내지 10:1 (약물:증진제)의 비율로 혼합되는 것인 단계.

청구항 61

제56항에 있어서, 상기 고형 경구용 투여 제형을 장내 코팅 (enteric coating)으로 코팅하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 62

치료적으로 유효한 양의 제1항의 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 의학적 상태의 치료 또

는 예방을 위한 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 의학적 상태는 골다공증인 것인 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 상기 의학적 상태는 전이적 골암인 것인 방법.

청구항 65

제62항에 있어서, 상기 의학적 상태는 류마티스성 관절염인 것인 방법.

청구항 66

제62항에 있어서, 상기 의학적 상태는 골절인 것인 방법.

청구항 67

제62항에 있어서, 상기 투여 단계는 환자가 음식, 의약, 또는 물 이외의 음료를 섭취하기 30분 전 이내에 수행되는 것인 방법.

청구항 68

제62항에 있어서, 상기 투여 단계는 아침 이외의 시간에 수행되는 것인 방법.

청구항 69

제62항에 있어서, 상기 투여 단계는 저녁에 수행되는 것인 방법.

청구항 70

제62항에 있어서, 상기 투여는 환자가 누워있기 30분 전 이내에 수행되는 것인 방법.

청구항 71

치료적으로 유효한 양의 제47항의 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 의학적 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 투여 단계는 환자가 음식, 의약, 또는 물 이외의 음료를 섭취하기 30분 전 이내에 수행되는 것인 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 투여 단계는 환자가 음식, 의약, 또는 물 이외의 음료를 섭취하기 30분 전 이내에 수행되는 것인 방법.

청구항 74

제71항에 있어서, 상기 투여 단계는 아침 이외의 시간에 수행되는 것인 방법.

청구항 75

제71항에 있어서, 상기 투여는 환자가 누워있기 30분 전 이내에 수행되는 것인 방법.

청구항 76

비스포스포네이트 및 증진제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 증진제는 근저 순환계로 비스포스포네이트의 장내 전달을 증진시키고, 상기 조성물은 환자가 음식, 의약, 또는 물 이외의 음료를 섭취하기 30분 전 이내에 상기 환자에게 투여시 치료적으로 유효한 양의 비스포스포네이트를 전달하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 77

제76항의 조성물을 포함하는 경구용 투여 제형.

청구항 78

치료적으로 유효한 양의 제76항의 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는, 의학적 상태의 치료 및 예방을 위한 방법.

청구항 79

비스포스포네이트 및 증진제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 증진제는 근저 순환계로의 비스포스포네이트의 장내 전달을 증진시키고, 상기 조성물은 아침 이외의 시각에 상기 환자에게 투여시 치료적으로 유효한 양의 비스포스포네이트를 전달하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 80

제79항의 조성물을 포함하는 경구용 투여 제형.

청구항 81

치료적으로 유효한 양의 제79항의 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 의학적 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법.

청구항 82

비스포스포네이트 및 증진제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 증진제는 근저 순환계로 비스포스포네이트의 장내 전달을 증진시키고, 상기 조성물은 환자가 누워있기 30분 전 이내 투여시 상기 환자에게 치료적으로 유효한 양의 비스포스포네이트를 전달하는 것인 조성물.

청구항 83

제82항의 조성물을 포함하는 경구용 투여 제형.

청구항 84

치료적으로 유효한 양의 제82항의 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 의학적 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법.

청구항 85

비스포스포네이트 및 증진제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 증진제는 근저 순환계로 비스포스포네이트의 장내 전달을 증진시키고, 상기 조성물은 음식, 의약 또는 물 이외의 음료를 섭취한 후 6시간 이내에 환자에게 투여될 때 치료적으로 유효한 양의 비스포스포네이트를 전달하는 것인 방법.

청구항 86

제85항의 조성물을 포함하는 경구용 투여 제형.

청구항 87

치료적으로 유효한 양의 제85항의 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 의학적 상태의 치료 또는 예방을 위한 방법.

청구항 88

치료적으로 유효한 양의 제1항의 조성물을 환자에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 골다공증의 예방 또는 치료를 위한 방법으로서, 상기 투여 단계는 주마다(weekly) 수행되는 것인 방법.

청구항 89

제62항에 있어서, 약 1mg 내지 약 20mg의 비스포스포네이트가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 90

제62항에 있어서, 약 2mg 내지 약 7mg 비스포스포네이트가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 91

제87항에 있어서, 약 1mg 내지 약 100mg의 비스포스포네이트가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 92

제87항에 있어서, 약 1mg 내지 50mg의 비스포스포네이트가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 93

장으로 치료적으로 유효한 양의 약물 및 증진제를 전달하는 데 효과적인 경구용 투여를 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 알렌드로네이트 및 증진제를 포함하고, 상기 조성물은 취침시간에 환자에게 투여시 치료적으로 유효한 양의 알렌드로네이트를 전달하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 94

장으로 치료적으로 유효한 양의 약물 및 증진제를 전달하는 데 효과적인 경구용 투여를 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 알렌드로네이트 및 증진제를 포함하고, 상기 조성물은 약 1 내지 약 10mg의 일주일 용량, 약 0.1 내지 약 2mg의 일일 용량, 또는 약 3 내지 약 45mg의 일개월 용량으로 골다공증을 예방하는 데 효과적인 것인 약제학적 조성물.

청구항 95

장으로 치료적으로 유효한 양의 약물 및 증진제를 전달하는 데 효과적인 경구용 투여를 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 알렌드로네이트 및 증진제를 포함하고, 상기 조성물은 음식, 의약 또는 물 이외의 음료를 섭취한 후 6시간 이내에 환자에게 투여될 때 치료적으로 유효한 양의 알렌드로네이트를 전달하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 96

장으로 치료적으로 유효한 양의 약물 및 증진제를 전달하는 데 효과적인 경구용 투여를 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 알렌드로네이트 및 증진제를 포함하고, 상기 조성물은 약 2 내지 20mg의 일주일 용량, 약 0.2 내지 약 4mg의 일일 용량, 또는 약 6 내지 약 90mg의 일개월 용량으로 골다공증을 치료하는 데 효과적인 것인 약제학적 조성물.

청구항 97

장으로 치료적으로 유효한 양의 약물 및 증진제를 전달하는 데 효과적인 경구용 투여를 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 졸레드론산 및 증진제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 98

제95항에 있어서, 상기 조성물은 골암의 치료에 있어서 효과적인 것인 조성물.

청구항 99

제95항에 있어서, 상기 조성물은 골다공증의 치료 또는 예방에 있어서 효과적인 것인 조성물.

청구항 100

제95항의 조성물을 포함하는 경구용 투여 제형으로서, 상기 투여 제형은 약 1 내지 약 25mg의 졸레드론산을 포함하는 것인 경구용 투여 제형.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 증진제를 함유하는 조성물 및 고형 경구용 투여 제형에 관한 것이다. 보다 상세하게는 본 발명은 생체이용률(bioavailability) 및/또는 유효 성분의 흡수를 증진시키는 증진제와 조합된 약제학적 유효 성분을 포함하는 조성물 및 고형 경구용 투여 제형에 관한 것이다.

배경기술

<2> 위장관 (gastrointestinal tract:GIT)의 관내강에 층을 이루는 상피 세포들은 경구 투여를 통한 약물 전달에서 주요 장벽(barrier)이 될 수 있다. 그러나 약물 전달 및 수송을 촉진시키기 위해 이용될 수 있는 네 가지 인지된 수송 경로가 있다: 세포횡단, 세포주변, 운송체-매개 및 트랜스시토시스적(transcytotic) 수송 경로이다. 통상의 약물, 펩티드, 단백질, 거대분자 또는 나노 또는 미세입자 시스템과 같은 약물의, 이러한 하나 이상의 수송 경로와 상호작용할 수 있는 능력은 그 약물의 GIT로부터 그의 근저 순환계 (underlying circulation)로의 전달의 증가를 가져올 수 있다.

<3> 몇몇 약물은 정단세포막에 위치한, 영양소를 위한 수송 시스템을 활용한다(운반체 매개 경로). 거대분자들은 세포를 또한 세포내이입된 소포 (endocytosed vesicle) 내에서 통과 수송될 수도 있다 (트랜스시토시스 경로). 그러나, 많은 약물은 세포를 통과하여 (세포횡단 경로) 또는 세포 사이로(세포주위(paracellular) 경로)의 소극적 확산에 의해 장내 상피를 통과하여 수송된다. 경구로 투여되는 약물의 대부분은 소극적 수송에 의해 흡수된다. 친지성(lipophilic) 약물은 세포횡단 경로를 통해 상피를 투과하는 반면 친수성 약물은 세포주위 경로에 제한된다.

<4> 세포주위 경로는 장 상피의 총 표면적의 0.1% 미만을 차지한다. 또한, 세포의 정단 부분 주변으로 연속적인 벨트를 형성하는 융합막 (tight junction)은, 이웃세포간에 봉쇄를 형성함으로써 세포사이의 투과를 제한한다. 따라서, 펩티드와 같은 친수성 약물의 경구 흡수는 매우 제한될 수 있다. 약물의 흡수에 대한 또 다른 장벽은 관내강 솔가장자리(lumen brush border) 내 또는 장 상피세포 내의 가수분해 효소, 추가적인 확산 장벽을 제공할 수 있는 상기 상피막의 표면상의 수성 경계층의 존재, 상기 수성 경계층과 관련된 점막층 및 정단막에 양성자의 기울기를 형성하는 산성 미세기후(acid microclimate)를 포함할 수 있다.

<5> 약물의 흡수, 또한 궁극적으로 생체이용률은 약물의 장 관내강(gut lumen)으로의 P-당단백질 조절된 수송 및 사이토크롬 P450 대사와 같은 다른 공정을 통해서도 감소될 수 있다. 음식 및/또는 음료의 존재 또한 흡수와 생체이용률을 간섭할 수 있다.

<6> 비스포스포네이트는 골절, 골다공증, 파제트병, 신진대사성 골암 및 다른 골재흡수가 높은 골질환의 예방 및 치료에 사용되는 약물의 패밀리이다. 비스포스포네이트는 골 수산화인회석(hydroxyapatite)에 결합하고 파골세포로 알려져 있는 골침식 세포를 감속시킨다. 이 작용은 조골세포로 알려진 골형성 세포가 더 효과적으로 작용하도록 한다.

<7> 통상적인 비스포스포네이트의 제약 중 일부는 식도성 궤양과 같은 GIT 상부의 자극과 낮은 생체이용률을 포함한다. 그 결과, 통상적인 비스포스포네이트는 환자가 약물의 일부를 적절하게 흡수하고 부작용을 면할 수 있도록 특정한 투약 요법(dosing regimen)을 요구한다. 음식, 음료, 의약 및 칼슘은 흡수에 방해가 되기 때문에, 통상적인 비스포스포네이트는 공복에 투여되어야 하며, 특정 비스포스포네이트에 따라, 음식, (물 이외의) 음료, 의약 또는 칼슘 보충제를 섭취하기 전 30분 내지 2시간까지 기다려야 한다. 식도 궤양은 알려진 부작용이므로, 통상적인 비스포스포네이트의 투약 요법은 환자들이 투여 제형과 함께 물 한잔을 다 마시고, 투여 후에 30 내지 60분 내에 눕거나 하여 수평적인 상태를 취하는 것을 피해야 한다고 명시한다.

<8> 알렌드로네이트의 특이적 특징은 비스포스포네이트 부류의 구성원들 및 이들과 관련된 문제점들을 예시하기 위한 역할을 하였다. 알렌드로네이트는 화학적 합성을 통해 제조된 백색, 결정성, 무취, 비흡습성 비스포스포네이트이다. 알렌드로네이트 일나트륨 삼수화물은 분자량이 325.1이다. 알렌드로네이트는 남성 및 폐경기후 여성의 골다공증의 예방 및 치료, 및 남녀 모두의 골의 파제트병 및 글루코코르티코이드-유도성 골다공증의 치료를 위해 미국에서 허가되었다. 다른 비스포스포네이트와 마찬가지로, 알렌드로네이트는 뼈 수산화인회석에 결합하고 파골세포의 활성을 특이적으로 억제한다. 알렌드로네이트는 사람 및 동물 모델에서 골 회전을 저하시키며 활성 빈도를 감소시켜, 피질 및 소주상(trabecular) 골 모두에서 골 재흡수를 감소시키고 궁극적으로 뼈의 밀도 및 강도를 증가시킨다.

<9> 알렌드로네이트의 경구 생체이용률은 매우 낮고 용량(5-80mg)에 독립적이며, 여성에서 0.76% 및 남성에서 0.59%

의 평균값을 갖는다. 전전신적(presystemic) 대사는 발생하지 않는다. 통상적 형태의 알렌드로네이트의 경구 투여 후, 흡수된 용량의 40%는 8시간 이내에 소변으로 배출되고, 추가적 5%는 그 후 64시간에 걸쳐 배설된다. 흡수량의 60 내지 70%는 투여 후 1시간 이내에 발생한다. 생체이용률은 동시적 음식 섭취에 의해 현저하게 감소하며(85-90%), 커피 또는 오렌지주스의 섭취까지도 60% 또는 그 이상만큼으로 흡수를 저해할 것이다. 동시적 의약 복용 또한, 칼슘 함유 화합물 및 다가 양이온이 비스포스포네이트에 결합하므로, 흡수를 감소시킨다. 위장 pH의 6 초과로의 상승은 알렌드로네이트 흡수의 두배 증가와 관련된다. 알렌드로네이트는 대사되지 않고, 사구체 여과 속도와 동등한 신장내 제거 (renal clearance)로 변화되지 않은 상태로 배출된다.

<10> 통상적 비스포스포네이트의 투약 제한에 해당되지 않는, 향상된 전신 생체이용률을 갖는 비스포스포네이트 조성물 및 경구 투여 제형은 환자들에게 상당한 유익을 나타낼 것이다. 그 결과, GIT 세포층을 가로질러 약물, 특히 비스포스포네이트를 전달하기 위한 새로운 전략이 필요하다.

<11> 다수의 잠재적 흡수 증진제가 확인되었다. 예를 들어, 중간 사슬 글리세리드는 장내 점막을 가로질러 친수성 약물의 흡수를 증진시키는 능력을 입증하였다 (Pharm. Res. (1994), 11, 1148-54). 그러나 사슬 길이 및/또는 조성물의 중요성은 명확하지 않으며 따라서 이들의 작용 기전은 대부분 미지 상태이다. 카프르산 나트륨 (sodium caprate)은 세포주위 경로에 의해 장 및 결장의 약물 흡수를 증진시키는 것으로 보고되었다 (Pharm. Res. (1993) 10, 857-864; Pharm. Res. (1998), 5, 341-346). 미국 특허 제4,656,161호(BASF AG)는 지방산, 지방알코올, 알킬페놀 또는 소르비탄 또는 글리세롤 지방산 에스테르와 에틸렌 옥사이드를 반응시킴으로써 제조될 수 있는 것들과 같은 비이온성 계면활성제의 첨가를 통한 장내 헤파린 및 헤파리노이드의 흡수를 증가시키기 위한 방법을 개시한다.

<12> 미국 특허 제6,229,130호(Cygnus Therapeutics Systems)는 하나 이상의 식물성 오일을 피부 투과 증진제로 제제화된 피부의 경피 투여된 약리적 활성제에 대한 피부의 투과성을 증가시키는 조성물을 개시한다. 피부 투과는 또한 일 범위의 카르복실산 나트륨에 의해 향상되는 것으로 알려져 있다 [Int. J. of Pharmaceutics(1994), 108,141-148]. 추가적으로, 생체이용률을 증진시키기 위한 정유(essential oil)의 용도가 알려져 있다 (미국 특허 제5,66,386 AvMax Inc. 등). 상기 정유는 시토크롬 P450 대사 또는 약물의 혈관으로부터 장내로의 P-당단백질 조절된 수송 또는 상기 둘 모두를 감소시키도록 작용하는 것으로 보고된다.

<13> 그러나 종종, 약물 흡수의 증진은 내장 벽에 손상과 연계된다. 결과적으로, GIT 증진제의 폭넓은 사용에 대한 제약은 흔히 이들의 잠재적 독성 및 부작용에 의해 결정된다. 추가적으로 및 특히 펩티드, 단백질, 또는 거대분자 약물에 대하여, 상기 GIT 증진제의 수송 경로 중 하나와의 "상호작용"은, 세포주위 경로를 통한 수송을 증진시키기 위한 융합막 (tight junction)의 개방 또는 그와의 과도적 상호작용과 같이 과도적(transient) 이거나 또는 가역적이다.

<14> 상기 언급된 바와 같이, 다수의 잠재적 증진제가 공지되어 있다. 그러나, 증진제를 포함하는 해당 개수의 제품으로는 이어지지 않았다. 현재 스웨덴과 일본에서 사용이 허가된 이러한 약제 중 하나는 Doktacillin™ 좌약이다[Lindmark et.al. Pharmaceutical Research (1997), 14, 930-935]. 상기 좌약은 암피실린 및 중간 사슬 지방산, 카프르산 나트륨(C10)을 포함한다.

<15> 증진제와 함께 약물의 투여를 원활히 할 고휘형 경구용 투여 제형의 제공이 바람직하다. 고휘형 경구용 투여 제형의 다른 투여 제형에 대한 이점은 제조의 용이, 다양한 제어 방출 및 지속 방출 제제를 제제화하는 능력 및 투여의 용이를 포함한다. 용액 제형으로 약물을 투여하는 것은 혈관 내에서 약물 농도의 프로필의 제어를 원활히 촉진하지 않는다. 반면에 고휘형 경구용 투여 제형은 다재다능하며, 예를 들어 약물 방출의 정도 및 기간을 최대화하고 치료적으로 바람직한 방출 프로필에 따라 약물을 방출하도록 변형될 수 있다. 또한 환자 순응을 증가시키는 투여의 편의성 및 고휘형 경구용 투여 제형과 관련된 제조 비용과 관련하여 이점이 있을 수 있다.

발명의 상세한 설명

<16> 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명의 조성물 및 이로부터 제조된 투여 제형은 약물 및 GIT 세포 피막 (lining)에서 비스포스포네이트의 흡수를 촉진시키기 위한 증진제를 포함하며, 상기 증진제는 6 내지 20 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산 또는 중간 사슬 지방산 유도체이고; (i) 상기 증진제가 중간 사슬 지방산의 에스테르인 경우, 6 내지 20개 탄소 원자의 상기 사슬 길이는 카르복실레이트 모이어티의 상기 사슬 길이에 관한 것이고, 및 (ii) 상기 증진제가 중간 사슬 지방산의 에테르인 경우, 하나 이상의 알콕시기가 6 내지 20개 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖고, 상기 증진제 및 조성물은 실온에서 고휘형이라는 조건을 갖는다.

- <17> 본 발명의 다른 일 양태에 따르면, 상기 조성물 및 이로부터 제조된 투여 제형은 약물 및 GIT 세포 피막 (lining)에서 비스포스포네이트의 흡수를 촉진시키기 위한 증진제를 포함하며, 상기 조성물에 존재하는 유일한 증진제는 6 내지 20 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산 또는 중간 사슬 지방산 유도체이다.
- <18> 상기 약물이 비스포스포네이트를 포함하는 구현예에서, 상기 약물은 알렌드로네이트, 클로드로네이트, 에티드로네이트, 인카드로네이트, 이반드로네이트, 미노드로네이트, 네리드로네이트, 올파드로네이트, 파미드로네이트, 리세드로네이트, 틸루드로네이트, 졸레드로네이트 및 그의 유도체의 유리산 형태 및 생물학적으로 허용가능한 염을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 비스포스포네이트 투여 제형은 향상된 경구 생체이용률을 제공하고 GIT 상부의 국소적 자극의 위험을 최소화하는 장용 코팅된 즉시 방출 고행 경구용 투여 제형일 수 있다.
- <19> 상기 투여 제형은 정제, 다중입자 또는 캡슐일 수 있다. 상기 다중입자는 정제의 형태이거나 또는 캡슐에 함유될 수 있다. 상기 정제는 한 층, 또는 모든 층에 압축된 다중입자를 갖거나, 또는 어떠한 층에도 압축된 다중입자를 갖지 않는 단일 또는 다중층 정제일 수 있다. 바람직하게는, 상기 투여 제형은 제어 방출투여 제형이며, 더욱 바람직하게는, 지연 방출 투여 제형이다. 상기 투여 제형은 중합체, 바람직하게는 속도 조절하는 또는 지연 방출 중합체로 코팅될 수 있다. 상기 중합체는 증진제 및 약물과 압축되어, 조절 방출 매트릭스 투여 제형과 같은 매트릭스 투여 제형을 형성할 수도 있다. 그런 다음 중합체 코팅은 상기 매트릭스 투여 제형에 적용될 수 있다.
- <20> 본 발명의 다른 구현예로서 투여 제형 제조 방법 및 상기 투여 제형을 환자에게 투여함으로써 의학적 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.
- <21>
- <22> 본 명세서 및 하기 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 해당 내용이 명백하게 다르게 명시되지 않는 한, 복수형 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "일 증진제(an enhancer)"에 대한 참조는 둘 이상의 증진제의 혼합물을 포함하며, "일 약물"(a drug)"에 대한 참조는 둘 이상의 약물의 혼합물을 포함한다.
- <23> 본 명세서에서 사용된 용어 "약물(drug)"은 사람을 포함한 동물에게 경구를 통한 투여에 적절한 통상적인 약물 및 그의 유사체를 포함하는 임의의 약물을 포함한다. 용어 "약물"은 또한 펩티드, 단백질, 올리고당, 다당류 또는, 인슐린, 칼시토닌, 칼시토닌 유전자조절 단백질, 심방나트륨이뇨펩티드 (atrial natriuretic protein), 콜로니자극인자, 베타세론, 적혈구생성인자(EPO), 인터페론, 소마트로핀, 성장호르몬 (somatotropin), 성장호르몬 억제인자 (somatostatin), 인슐린유사 성장인자(소마토메딘), 루틴화 호르몬방출 호르몬(LHRH), 조직 플라스미노겐 활성화인자(TPA), 티로트로핀(thyrotropin) 방출 호르몬(TRH), 성장호르몬 방출 호르몬(GHRH), 항이노호르몬 (ADH) 또는 바소프레신 및 예를 들어 테스모프레신과 같은 그의 유사체, 부갑상선 호르몬(PTH), 옥시토신, 에스트라디올, 성장 호르몬류, 류프롤리드 아세테이트, 고세렐린 아세테이트, 나페렐린, 부세렐린, 인자 VIII, 인터류킨-2와 같은 인터류킨, 및 그의 유사체 및 헤파린, 헤파리노이드, 저분자량 헤파린, 히루딘 및 그의 유사체와 같은 항응고제, 알렌드로네이트, 클로드로네이트, 에티드로네이트, 인카드로네이트, 이반드로네이트, 미노드로네이트, 네리드로네이트, 올파드로네이트, 파미드로네이트, 리세드로네이트, 틸루드로네이트 및 졸레드로네이트를 포함하는 비스포스포네이트, 항응고 펜타당을 포함한 펜타당, 항원, 보조제 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 펩티드, 단백질, 올리고당, 다당류 또는 호르몬과 같은 친수성 또는 거대분자 약물을 포함하는, 경구를 통해 잘 흡수되지 않는 물질을 명백히 포함한다. 상기 약물이 비스포스포네이트인 이러한 구현예에서, 상기 약물은 알렌드로네이트, 클로드로네이트, 에티드로네이트, 인카드로네이트, 이반드로네이트, 미노드로네이트, 네리드로네이트, 올파드로네이트, 파미드로네이트, 리세드로네이트, 틸루드로네이트, 및 졸레드로네이트로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 본 명세서에서 사용된 용어 "약물(drug)" 및 "비스포스포네이트(bisphosphonate)"는, 광학적으로 순수한 거울상체 또는, 예를 들어, 거울상체뿐만 아니라, 염, 산, 에스테르 등과 같은 유도체 형태의 혼합물, 및 라세미체 등을 포함하는 그의 모든 형태를 포함한다. 상기 약물은 고체, 액체, 용액, 현탁액 등을 포함하여 임의의 적절한 상태로 제공될 수 있다. 고행 입자 제형으로 제공될 경우, 상기 입자들은 임의의 적절한 크기 또는 모양일 수 있으며, 하나 이상의 결정, 반결정 및/또는 비정형 형태를 취할 수 있다.
- <24> 상기 약물은 상기 약물이 나노 또는 미세입자이거나, 또는 그에 포집된, 피막된, 부착된, 또는 다르게 연관되어 있는 나노- 또는 미세입자 약물 전달 시스템으로 포함될 수 있다.
- <25> 본 명세서에서 사용되는 "치료적으로 유효한 양의 약물(therapeutically effective amount of a drug)"은 동물, 바람직하게는 포유류, 가장 바람직하게는 사람에서 기존의 의학적 상태를 치료 및/또는 의학적 상태가 발

생되는 것을 방지 또는 지연하는데 치료적으로 유용한 반응을 유도하는 양의 약물을 가리킨다.

- <26> 본 명세서에서 사용되는 용어 "증진제(enhancer)"는 사람과 같은 동물에서, 약물, 특히 친수성 및/또는 거대분자 약물의 GIT를 가로지른 수송을 증진시킬 수 있는 화합물 (또는 화합물의 혼합물)을 가리키고, 상기 증진제는 6 내지 20 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산 또는 중간 사슬 지방산 유도체이며; (i) 상기 증진제가 중간 사슬 지방산의 에스테르인 경우, 6 내지 20개 탄소 원자의 상기 사슬 길이는 카르복실레이트 모이어티의 사슬 길이에 관한 것이고, 및 (ii) 상기 증진제가 중간 사슬 지방산의 에테르인 경우, 하나 이상의 알콕시기가 6 내지 20개 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는다는 조건을 갖는다. 바람직하게는, 상기 증진제는 중간 사슬 지방산의 나트륨 염이다. 가장 바람직하게는, 상기 증진제는 카프르산 나트륨 (sodium caprate)이다. 일 구현예에서, 상기 증진제는 실온에서 고형이다.
- <27> 본 명세서에서 사용된 용어 "중간 사슬 지방산 유도체(medium chain fatty acid derivative)"는 지방산 염, 에스테르, 에테르, 산 할로겐화물, 아마이드, 무수물, 카르복실레이트 에스테르, 니트릴 뿐 아니라 모노-, 디- 또는 트리-글리세리드를 포함한다. 상기 탄소 사슬은 다양한 포화 정도에 의해 특징지어질 수 있다. 다시 말해서, 상기 탄소 사슬은 예를 들어, 완전 포화되거나 또는 부분 불포화되어 있을 수 있다 (즉, 하나 이상의 탄소-탄소 복수 결합). 용어 "중간 사슬 지방산 유도체"는 탄소 사슬의 산기 (또는 유도체)의 반대편 끝이 또한 상기 언급된 모이어티 (즉, 에스테르, 에테르, 산 할로겐화, 아마이드, 무수물, 카르복실레이트 에스테르, 니트릴, 또는 글리세리드 모이어티) 중 하나로 관능화되는 중간 사슬 지방산도 포괄하도록 의도된다. 따라서 이러한 이관능성 지방산 유도체는 예를 들어, 이산(diacids) 및 이에스테르(diesters)(동일한 종류의 관능성 모이어티) 및 또한 아미노산 및 아미노산 유도체, 예를 들어 중간 사슬 지방산의 산 또는 에스테르 또는 그의 염 반대편 끝에 아마이드 모이어티를 포함하는 중간 사슬 지방산 또는 에스테르 또는 그의 염과 같은 서로 다른 관능적 모이어티를 포함하는 이관능성 화합물을 포함한다.
- <28> 본 명세서에 사용된 "치료적으로 유효적인 양의 증진제"는 근저 순환계(underlying circulation)로 약물의 장내 전달을 증진시키고 치료적으로 유효한 양의 약물을 경구 투여를 통한 섭취를 가능하게 하는 증진제의 양이다. 투과력이 낮은 약물의 위장내(gastrointestinal) 전달을 증진시키는 데 증진제의 효과는 투여 부위(실시예 6,7, 및 12 참조)에 의존하며, 최적 전달 부위는 약물 및 증진제에 의해 달라진다.
- <29> 본 발명의 증진제는 GIT 세포 피막 (lining)과 과도적으로 및 가역적 방식으로 상호작용하여 다른 경우 투과도가 매우 낮은 분자들의 투과도를 높이고 흡수를 촉진한다. 바람직한 증진제는 (i) 중간 사슬 지방산 및 그의 염, (ii) 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 중간 사슬 지방산 에스테르, 및 (iii) 담즙산염을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 증진제는 중간 사슬 지방산 염, 에스테르, 에테르, 또는 중간 사슬 지방산의 다른 유도체이며, 바람직하게 실온에서 고형이며, 8 내지 14 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 것이고; 단, (i) 상기 증진제가 중간 사슬 지방산의 에스테르일 경우, 8 내지 14 탄소 원자의 사슬 길이는 카르복실레이트 모이어티의 사슬 길이와 관련이 있고, 및 (ii) 상기 증진제가 중간 사슬 지방산의 에테르인 경우, 하나 이상의 알콕시기가 8 내지 14 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 상기 증진제는 중간 사슬 지방산이 8 내지 14 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산의 나트륨 염이며; 상기 나트륨 염은 실온에서 고형이다. 또 다른 구현예에서, 상기 증진제는 카프릴산 나트륨 (sodium caprylate), 카프르산 나트륨 또는 라우린산 나트륨이다. 상기 약물 및 증진제는 1:100000 내지 10:1 (약물:증진제), 바람직하게는, 1:1000 내지 10:1의 비율로 존재할 수 있다.
- <30> 본 명세서에서, 용어 "속도 조절 중합 물질(rate-controlling polymer material)"은 본 발명의 고형 경구용 투여 제형으로부터 약물 화합물의 방출을 조절 또는 지연시키는 능력이 있는 친수성 중합체, 소수성 중합체 및 친수성 및/또는 소수성 중합체의 혼합물을 포함한다. 적절한 속도 조절 중합 물질은 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로스와 같은 히드록시알킬 셀룰로스; 폴리(에틸렌 옥사이드); 에틸 셀룰로스 및 메틸 셀룰로스와 같은 알킬 셀룰로스; 카르복시메틸 셀룰로스, 친수성 셀룰로스 유도체; 폴리(에틸렌 글리콜); 폴리비닐피롤리돈; 셀룰로스 아세테이트; 셀룰로스 아세테이트 부티레이트; 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트; 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트; 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트; 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트; 히드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트; 폴리비닐 아세탈디에틸아미노 아세테이트; 폴리(알킬메타크릴레이트) 및 폴리(비닐 아세테이트)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다. 다른 적절한 소수성 중합체는 아크릴산 또는 메타크릴산 및 그 각각의 에스테르로부터 유도된 중합체 및/또는 공중합체, 제인(zein), 왁스, 셀락 및 수소화된 식물유를 포함한다.
- <31> Eudragit[®] (Rohm GmbH, Darmstadt, Germany) 상호명, 구체적으로 Eudragit[®] L, Eudragit[®] S, Eudragit[®] RL,

Eudragit[®] RS 코팅 물질 및 그의 혼합물로 판매되고 있는 것과 같은, 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트 폴리메타크릴산 및 폴리메타크릴레이트 중합체는 본 발명의 실시에서 특히 유용하다. 이들 중합체들의 일부는 약물이 방출되는 부위를 조절하기 위해 지연 방출 중합체로서 사용될 수 있다. 이들은 Eudragit[®] (Rohm GmbH, Darmstadt, Germany) 상호명, 구체적으로 Eudragit[®] L, Eudragit[®] S, Eudragit[®] RL, Eudragit[®] RS 코팅 물질 및 그의 혼합물로 판매되고 있는 폴리메타크릴레이트 중합체를 포함한다.

- <32> 본 발명에 따른 고행 경구용 투여 제형은 정제, 다중입자 또는 캡슐일 수 있다. 바람직한 고행 경구용 투여 제형은 위에서의 약물 및 증진제의 방출, 따라서 그 안의 국소적 증진제 농도의 회석을 최소화하여, 장내에 약물 및 증진제를 방출하는 지연 방출 투여 제형이다. 특히 바람직한 고행 경구용 투여 제형은 지연 방출 고속 개시 투여 제형이다. 그러한 투여 제형은 위내에서 약물 및 증진제의 방출을 최소화하고, 그에 따라 그 안의 국소적 증진제 농도의 회석을 최소화하나, 일단 장내의 적절한 부위에 도달하면 상기 약물과 증진제를 급속도로 방출하여, 흡수 부위에서 약물과 증진제의 국소적 농도를 극대화함으로써 투과율이 낮은 약물의 전달을 극대화한다.
- <33> 본 명세서에서 사용된 용어 "정제(tablet)"는, 즉시 방출(immediate release:IR) 정제, 지속 방출(sustained release: SR) 정제, 매트릭스 정제, 다중층 정제, 다중층 매트릭스 정제, 연장 방출 (extended release) 정제, 지연 방출 정제 및 박동 방출 (pulsed release) 정제를 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이 중 어떠한 것도 선택적으로 장용 코팅, 속도조절 코팅, 반투과성 코팅 등과 같은 중합체 코팅 물질을 포함한 하나 이상의 코팅 물질로 코팅될 수 있다. 용어 "정제 (tablet)"는 또한 약물 화합물이 삼투제(osmagent)(및 선택적으로 다른 부형제)와 조합되어 반투과막으로 코팅되는 삼투 전달 시스템을 포함하며, 상기 반투과막은 상기 약물 화합물이 방출될 수 있는 구멍(orifice)을 정의한다. 본 발명의 실시에 있어서 특히 유용한 정제 고행 경구용 투여 제형은 IR 정제, SR 정제, 코팅된 IR정제, 매트릭스 정제, 코팅된 매트릭스 정제, 다중층 정제, 다중층 매트릭스 정제 및 코팅된 다중층 매트릭스 정제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것들을 포함한다. 바람직한 정제 투여 제형은 장용 코팅된 정제 투여 제형이다. 특히 바람직한 정제 투여 제형은 장내 코팅된 고속 개시(onset) 정제 투여 제형이다.
- <34> 본 명세서에서 사용된 용어 "캡슐(capsule)"은 순간 방출 캡슐, 지속 방출 캡슐, 코팅된 순간 방출 캡슐, 코팅된 지속 방출 캡슐, 지연 방출 캡슐 및 코팅된 지연 방출 캡슐을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 캡슐 투여 제형은 장내 코팅된 캡슐 투여 제형이다. 또 다른 투여 제형에서, 상기 캡슐 투여 제형은 장용 코팅된 고속 개시 캡슐 투여 제형이다.
- <35> 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "다중입자(multiparticulate)"는 복수개의 개별적 입자, 펠렛, 소형정제 및 그의 혼합물 또는 조합물을 의미한다. 상기 경구 제형이 다중입자 캡슐이면, 상기 다중입자를 수용하기 위해 경질(hard) 또는 연질(soft) 젤라틴 캡슐이 적절하게 사용될 수 있다. 대안적으로 상기 다중입자를 수용하기 위해 포낭(sachet)이 적절하게 사용될 수 있다. 상기 다중입자는 속도 조절 중합 물질을 함유하는 층으로 코팅될 수 있다. 상기 다중입자 경구용 투여 제형은 서로 다른 시험관내(in vitro) 및 또는 생체내(in vivo) 특징을 갖는 입자, 펠렛, 또는 소형정제의 둘 이상의 집단의 혼합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 다중입자 경구용 투여 제형은 적절한 캡슐에 수용된 순간 방출 성분과 지연 방출 성분의 혼합물을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 다중입자 투여 제형은 지연 방출 고속 개시 소형정제를 함유하는 캡슐을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 다중입자 투여 제형은 순간 방출 소형정제를 포함하는 지연 방출 캡슐을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 다중입자 투여 제형은 지연 방출 과립을 포함하는 캡슐을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 다중입자 투여 제형은 순간 방출 과립을 포함하는 지연 방출 캡슐을 포함한다.
- <36> 또 다른 구현예에서, 상기 미립자와 함께 하나 이상의 보조 부형 물질이 단일층 또는 다중층 정제와 같은 정제 제형으로 압축될 수 있다. 일반적으로, 다중층 정제는 동일한 또는 상이한 방출 특성을 갖는 동일한 또는 상이한 수준의 동일 활성 성분을 함유하는 두 층을 포함할 수 있다. 대안적으로, 다중층 정제는 각 층에 상이한 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 각 정제는, 단일층 또는 다중층이든, 선택적으로 조절 방출 중합체로 코팅되어 추가로 조절 방출 특성을 제공할 수 있다.
- <37> 이하 본 발명의 여러 구현예들을 설명한다. 각 경우에서 상기 약물은 치료적 효과를 도출하기에 충분한 임의의 양으로 존재할 수 있다. 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 사용되는 약물 화합물의 실제 양은, 다른 무엇보다도, 약물의 역가, 환자의 상세정보, 및 상기 약물이 사용되는 치료적 목적에 의존한다. 약물 화합물의 양은 적절하게 약 0.5 μ g 내지 약 1000mg의 범위 내에 있을 수 있다. 상기 증진제는 경구용 투여를 통한 치료적으로 유효한 양의 약물의 섭취를 가능하게 하는 데 충분한 임의의 양으로 적절하게 존재한다. 일 구현예에서, 상기 약

물 및 상기 증진제는 1:100000 내지 10:1 (약물:증진제)의 비율로 존재한다. 또 다른 구현예에서, 약물 대비 증진제의 비율은 1:1000 내지 10:1이다. 사용되는 약물 대 증진제의 실제 비율은, 다른 무엇보다도, 특정 약물의 역가 및 특정 증진제의 증진 활성에 의존할 것이다.

- <38> 일 구현예에서는, 비스포스포네이트 및, GIT 세포 피막에서 비스포스포네이트의 흡수를 촉진시키기 위한 증진제로서, 6 내지 20 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산 또는 중간 사슬 지방산 유도체를 포함하는 약제학적 조성물 및 그로부터 제조된 고휘형 경구용 투여 제형이 제공되며, 상기 증진제 및 조성물은 실온에서 고휘형이다.
- <39> 다른 일 구현예에서, 비스포스포네이트 및 GIT 세포 피막에서 비스포스포네이트의 흡수를 촉진시키기 위한 증진제를 포함하는 약제학적 조성물 및 그로부터 제조된 경구 투여 제형에 있어서, 상기 조성물에 존재하는 유일한 증진제는 6 내지 20 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 중간 사슬 지방산 또는 중간 사슬 지방산 유도체인 것이 제공된다.
- <40> 또 다른 일 구현예에서, 본 발명의 조성물을 포함하는 다중층 정제가 제공된다. 일반적으로 그러한 다중층 정제는 순간 방출 제형의 약물 및 증진제를 함유한 제1층 및 변형된 방출 제형의 약물 및 증진제를 함유하는 제2층을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "변형된 방출(modified release)"은 환자에게 투여시 약물의 지속, 지연, 또는 다르게 조절된 방출을 포함한다. 대안적인 일 구현예에서, 다중층 정제는 약물을 함유하는 제1층 및 증진제를 함유하는 제2층을 포함할 수 있다. 각 층은 상기 약물 또는 상기 증진제의 방출을 변형하도록 선택된 추가적인 부형제를 독립적으로 포함할 수 있다. 따라서, 상기 약물 및 상기 증진제는 순서대로 제1층 및 제2층으로부터 동일한 또는 상이한 속도로 방출될 수 있다. 대안적으로, 상기 다중층 정제의 각 층은 약물 및 증진제 모두를 동일 또는 상이한 양으로 포함할 수 있다.
- <41> 또 다른 구현예에 있어서는, 본 발명의 조성물을 포함하는 다중입자가 제공된다. 상기 다중입자는 입자, 펠렛, 소형정제 또는 그의 조합을 포함할 수 있으며, 상기 약물 및 상기 증진제는 상기 다중입자를 구성하는 입자, 펠렛, 또는 소형정제의 동일 또는 상이한 집단에 수용될 수 있다. 다중입자 구현예들에서, 포낭(sachets) 및 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐이 상기 다중입자를 수용하기 위해 적절하게 사용될 수 있다. 다중입자 투여 제형은 상이한 시험관내 및/또는 생체내 방출 특성을 갖는 입자, 펠렛, 또는 소형정제의 둘 이상의 집단의 혼합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 다중입자 투여 제형은 적절한 캡슐 내에 수용된 즉시 방출 성분 및 지연 방출 성분의 혼합(blend)을 포함할 수 있다.
- <42> 상기 언급된 구현예들 중 임의의 한 경우에, 조절 방출 코팅은 최종 투여 제형 (캡슐, 정제, 다중층 정제 등)에 적용될 수 있다. 상기 조절 방출 코팅은 일반적으로 상기 정의된 바와 같은 속도 조절 중합 물질을 포함할 수 있다. 그러한 코팅 물질의 용해 특성은 pH 의존적 또는 pH 독립적일 수 있다.
- <43> 본 발명의 고휘형 경구용 투여 제형의 다양한 구현예들은, 예를 들어 희석제, 유허제, 붕괴제, 가소제, 내접착제 (anti-tack agent), 불투명화제, 안료, 착향제 등과 같은 보조 부형 물질을 더 포함할 수 있다. 당업자에게 인식되는 바와 같이, 부형제 및 그의 상대적 함량의 선택은 최종 투여 제형에 어느 정도 의존할 것이다.
- <44> 적절한 희석제는 예를 들어 미세결정 셀룰로스, 락토스, 2염기성 인산 칼슘, 당류, 및/또는 상기의 것들의 혼합물과 같은 약제학적으로 허용가능한 불활성 충전제를 포함한다. 희석제의 예는 Avicel™ (FMC Corp., Philadelphia, Pa) 상표 하에 판매되는 것들, 예를 들어 Avicel™ pH101, Avicel™ pH102 및 Avicel™ pH112과 같은 미세결정 셀룰로스; 락토스 일수화물, 락토스 무수물 및 Pharmatose DCL21과 같은 락토스; Emcompress® (JRS Pharma, Patterson, N.Y)와 같은 2염기성 인산칼슘; 만니톨; 전분; 소르비톨; 수크로스; 및 글루코스를 포함한다.
- <45> 압축될 분말의 유동성에 작용하는 작용제를 포함하는 적절한 유허제는, 예를 들어, Aerosil™ 200과 같은 콜로이드 이산화 실리콘; 활석(talc); 스테아르산; 마그네슘 스테아레이트; 및 칼슘 스테아레이트이다.
- <46> 적절한 붕괴제는, 예를 들어 가볍게 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 옥수수(corn) 전분, 감자 전분, 옥수수(maize) 전분 및 변형된 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 가교-포비돈, 전분 나트륨 글리콜레이트 및 그의 조합물 및 혼합물을 포함한다.

실시예

- <65> 실시예 1 - TRH 함유 정제

<66> (a) Caco-2 단일층

<67> 세포 배양: Caco-2 세포들을 1% (v/v) 비필수 아미노산; 10% 우태아혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신으로 보충된 4.5g/L 글루코스 Dulbecco의 변형 이글 배지 (DMEM) 에서 배양하였다. 상기 세포들을 37°C 및 5% CO₂ 및 95% 습도에서 배양하였다. 상기 세포들을 표준 조직 배양 플라스크에 증식 및 확장시키고 100% 포화(confluent)시 한번 계대배양 하였다. 상기 Caco-2 세포들은 그런 다음 폴리카보네이트 여과기 삽입구(insert)(Costar; 12 mm 직경, 0.4 μm 공극 크기)에 5 x 10⁵ 세포/cm²의 밀도로 파종하고 6-웰 배양 플레이트에서 매 2일마다 배지를 교환하면서 배양하였다. 여과기에서 20일 및 30일 사이에 파종 및 30-40계대(passage)에서의 포화된 단일층을 이들 연구 전체에 사용하였다.

<68> 경상피(trans epithelial) 수송 연구: 다양한 MCFA의 나트륨 염의 3H-TRH(정단부터 기저측으로의 이동)의 수송에 대한 영향을 다음과 같이 조사하였다: TRH 이동 실험을 위해 15.0 μCi/ml(0.2 μM) ³H-TRH를 근첨 (apically)으로 0시간에 첨가하였다. 수송 실험을 25mM N-[2-히드록시에틸]-피페라진-N'-[2-에탄설포산](HEPES) 완충액, pH 7.4를 함유하는 Hank's 평형 염용액(HBSS)으로 37°C에서 수행하였다. 용해도의 변이로 인해, 다양한 농도의 상이한 MCFA 나트륨염 및 다양한 근첨 완충액 (apical buffer)을 표 1에 나타낸 바와 같이 사용하였다. 모든 경우에서 상기 기저측 챔버 (basolateral chamber)는 일반적 HBSS+HEPES를 함유하였다.

<69> 표 1: 다양한 MCFA 나트륨 염에 사용된 농도 및 완충액

MCFA 염*	농도(mM)	완충액
NaC ₈ : 0	0.32	HBSS + HEPES
NaC ₁₀ : 0	0.40	Ca ²⁺ 비함유 HBSS
NaC ₁₂ : 0	3.77	PBS**
NaC ₁₄ : 0	1.44	PBS**
NaC ₁₈ : 0	0.16	HBSS + HEPES
NaC ₁₈ : 2	0.16	HBSS + HEPES

<71> * 화학명칭법에서 MCFA 염에 대한 CX:Y, X는 탄소 사슬의 길이를 나타내며 Y는 존재하는 경우 불포화의 위치를 나타낸다.

<72> ** PBS- 인산염 완충 용액.

<73> 세포 배양 배지를 제거한 후, 상기 단일층을 예열된, 1ml 근첨으로 및 2ml 기저측으로 HBSS (37°C)가 담긴 웰에 첨가하였다. 그런 다음 시간 0에서, 근첨 HBSS를 증진 화합물을 갖는 또는 없는 방사선표지된 화합물을 함유하는 해당 근첨 시험 용액으로 교체하였다. 상기 단일층의 경상피 전기 저항(trans epithelial electrical resistance:TEER)을 시간 0에서 30분 간격으로 120분까지 Evom과 함께 Millicell ERS chopstix 기기 (Millipore(U.K.) Ltd., Hertfordshire, UK)를 이용하여 측정하여 상기 단일층의 보전성을 관찰하였다. 플레이트들을 인큐베이터 내(37°C)에 타원 진탕기에 올려놓았다. 단일층을 가로지른 수송을 30분 구간으로 120분까지 기저측 샘플링(1ml)을 통해 추적하였다. 각 30분 구간에서 각 삽입구를 2ml의 새로운 예열된 HBSS를 함유하는 새로운 웰로 이전시켰다. 10μl 시료를 t=0 및 t=120분에서 취함으로써 근첨 원액(stock)의 방사능을 결정하였다. 섬광방출액(10ml)을 각 시료에 첨가하고 각 시료의 분당 붕괴를 Wallac System 1409 섬광계수기로 결정하였다. 3H-TRH 농도의 평균값을 근첨 및 기저측 용액에 대하여 각 시점에서 계산하였다. 가시적인 투과도 계수를 Artursson(Artursson P., J. Pharm. Sci. 79:476-482 (1990))에 의해 기술된 방법을 이용하여 계산하였다.

<74> 도 1은 2시간에 걸쳐 Caco-2 단일층에서의 TEER(Ωcm²)에 대한 ³H-TRH를 갖는 C8, C10, C12, C14, C18 및 C18:2의 나트륨염의 효과를 나타낸 것이다. C8, C10, C14, 및 C18의 데이터는 대조군과 비교하여 TEER에서 극소의 감소를 나타낸다. C12에 대한 데이터는 일부 세포 손상(TEER의 감소)을 나타내지만, 이 감소는 아마도 더 높은 농도의 증진제가 사용된 결과이다.

<75> 도 2는 Caco-2 단일층을 가로지른 ³H-TRH 수송을 위한 P_{app}에 대한 C8, C10, C12, C14, C18 및 C18:2의 나트륨염의 효과를 나타낸 것이다. 대조군과 비교하여, C8, C10, C12, 및 C14의 나트륨염은 사용된 농도에서 투과도 상

수, P_{app} 에 상당한 증가를 보였다. C12 염에 대한 높은 P_{app} 값은 이러한 높은 증진제의 농도에서의 세포 손상을 나타내는 것일 수 있다는 것이 인지된다.

<76> 미토콘드리아 독성 검사: 미토콘드리아 디히드로게나제(MDH) 활성을 세포 활성도의 표지로서 MDH의 존재 하에 테트라졸륨염의 색변화를 기반으로 한 방법을 이용하여 평가하였다. 세포들을 수확하고, 계수하고 약 10^6 세포/ml의 밀도(웰당 $100\mu\text{l}$ 의 세포 현탁액)로 96웰 플레이트에 파종하였다. 그런 다음 상기 세포들을 37°C , 5% CO_2 의 습한 분위기에서 24시간 동안 배양하였다. 몇몇 웰들을 각각 MCFA 나트륨 염 용액으로 표 1에 나타난 농도로 처리하고 상기 플레이트를 2시간 동안 인큐베이션하였다. 배양 후 $10\mu\text{l}$ 의 MTT 표지 시약을 각 웰에 첨가하고 4시간 동안 두었다. 용해 완충액 ($100\mu\text{l}$; 표 1 참조)을 각 웰에 첨가하고 플레이트를 24시간 동안 더 배양하였다. 각 시료의 570nm에서의 흡광도를 분광광도계(Dynatech MR7000)를 이용하여 측정하였다.

<77> (b) 생체내 투여 (폐쇄루프 랫트 모델)

<78> 생체내 랫트 폐쇄루프(In vivo rat closed loop) 연구는 Doluisio 등 (Doluisio J. T., et al: Journal of Pharmaceutical Science (1969), 58, 1196-1200)과 Brayden 등(Brayden D.: Drug Delivery Pharmaceutical News (1997) 4(1))의 방법으로부터 변형되었다. 수컷 위스타 랫트(체중 범위 250g-350g)를 케타민 염산화물/아세프로마진으로 마취하였다. 복부의 중간선을 절개하고 십이지장의 단편(7-9cm의 조직)을 날문부 조임근로부터 약 5cm 원위(distal)에서, 주변의 혈관을 손상시키지 않도록 주의하면서 분리하였다. 37°C 로 가열된 상기 시료 용액 (C8 또는 C10(35mg) 및 TRH ($500\mu\text{g}$ 및 $1000\mu\text{g}$))를 함유하는 PBS와 대조군(TRH ($500\mu\text{g}$ 및 $1000\mu\text{g}$))만을 함유하는 PBS)을 26G 바늘을 이용하여 십이지장 구역의 관내강으로 바로 투여하였다. 모든 십이지장내 투여 부피는 (시료 및 대조군에 대하여) $1\text{ml}/\text{kg}$ 이었다. 상기 구역의 근위 말단을 접합하고 루프를 등장 염수(37°C)로 분무하여 습기를 제공한 다음, 팽창을 피하면서 복강 내로 재위치시켰다. 기준물로 동물의 일 군에 PBS 중의 TRH(0.2ml 내 $100\mu\text{g}$)를 피하주사로 투여하였다.

<79> 도 3은 폐쇄루프(closed loop) 랫트 모델에 따라, 존재하는 NaC8 또는 NaC10(35mg) 증진제와 $500\mu\text{g}$ TRH의 십이지장간 일시 투여량 (bolus dose) 후의 혈청 TRH 농도-시간 분포상을 나타낸 것이다. 도 4는 폐쇄루프 랫트 모델에 따라, 존재하는 NaC8 또는 NaC10(35mg) 증진제와 $1000\mu\text{g}$ TRH의 십이지장간 일시 투여량 후의 혈청 TRH 농도-시간 분포상을 나타낸 것이다. 도 3 및 도 4로부터, 각 경우에서의 증진제의 존재는 상당히 대조군 TRH 용액에 비해 TRH의 혈청 농도를 크게 증가시킨다는 것을 볼 수 있으며, 상기 증진제의 존재에서 약물의 흡수가 증가된 것을 나타낸다.

<80> (c) 정제화(Tableting)

<81> 용액 내의 TRH에 대한 NaC8과 NaC10의 증진 효과를 확립함에 따라, 즉시 방출(IR)과 지속 방출(SR) TRH 정제 등이 제조될 수 있다. IR과 SR 제제는 하기 표 2 및 3에 상세하게 나타나 있다.

<82> 표 2: TRH IR 정제 제제 세부사항 (모든 양은 wt%)

<83>

TRH	NaC8	NaC10	이산화 실리카	Mg 스테아레이트	락토스	붕괴제	미세셀룰로스	PVP
0.64	70.36	-	0.5	0.5	20	8	-	-
1.27	69.73	-	0.5	0.5	20	8	-	-
1.23	-	67.64	0.5	0.5	20	8	-	2.13
2.42	-	66.45	0.5	0.5	-	8	20	2.13
2.42	-	66.45	0.5	0.5	20	8	-	2.13

<84> 표 3: TRH SR 정제 제제 세부사항 (모든 양은 wt%)

<85>

TRH	NaC10	이산화 실리카	Mg 스테아레이트	HPMC ^(a)	미세셀룰로스	PVP
1.41	77.59	0.5	0.5	20	-	-
1.05	57.95	0.5	0.5	20	20	-
2.68	73.94	0.5	0.5	20	-	2.37

<86> 실시예 2

<87> hepatin 함유 정제

<88> (a) 폐쇄루프 랫트 구역(segment).

<89> 상기 실시예 1(a)에서 수행한 절차를 TRH를 대신하여 미국약전 hepatin을 이용하고 십이지장내 대신 공장내로 투여함으로써 반복하였다. 복부에 중간선 절개를 하고 회장의 원위 말단(distal end)을 위치확인하였다 (돌막창자 연결부로부터 약 10cm 근위). 7-9cm의 조직을 분리시키고, 주변 혈관에 손상을 피하도록 주의하여 원위 말단을 접합하였다. 활성화 전트롬빈 시간(activated prothrombin time:APTT) 반응에 의해 나타난 바와 같은 hepatin 흡수는 Biotrack 512 응고 모니터의 검사 카트리지에 (꼬리 동맥으로부터 갖 채취된) 전혈 한방울을 떨어뜨림으로써 측정되었다. APTT 측정은 다양한 시점에서 수행되었다. 도 5는 폐쇄루프 랫트 모델에 따른 다양한 카프르산 나트륨(C10) 수준(10mg 및 35mg)에서 미국약전 hepatin (1000IU)의 APTT 반응을 나타낸 것이다. APTT 반응을 혈류로의 hepatin 흡수의 지표로 이용하여, 카프르산 나트륨의 존재가 증진제를 함유하지 않는 대조군 hepatin 용액과 비교하여 흡수도의 상당한 증가가 명백하다.

<90> 구연산화 (citrate) 혈액 시료를 3000rpm에서 15분동안 원심분리하여 항인자 X_a 분석을 위한 혈장을 얻었다. 도 6은 폐쇄루프 (closed loop) 랫트 모델에 따른 다양한 카프르산 나트륨의 수준(10mg 및 35mg)과 함께 미국약전 hepatin (1000IU)의 투여 후 5시간의 기간에 걸친 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다. 도 7은 폐쇄루프 (closed loop) 랫트 모델에 따른 다양한 카프르산 나트륨의 수준(C10, 10mg 및 35mg)과 함께 미국약전 hepatin (1000IU)의 투여 후 5시간의 기간에 걸친 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다. 각 경우에서의 대조군은 증진제를 함유하지 않는 동일한 hepatin 농도의 용액이다. NaC8 (35mg의 용량)과 NaC10 (10mg 및 35mg에서 모두)에서 관찰된 항인자 X_a 활성의 상당한 증가는, 대조군 hepatin 용액에 상대적으로 hepatin 흡수의 증가를 표지한다.

<91> (b) 정제화.

<92> (i) IR 정제.

<93> 미국약전 hepatin 나트륨 (197.25 IU/mg, Scientific Protein Labs., Waunakee, Wis에 의해 공급됨) 및 증진제 (카프릴산 나트륨, NaC8; 카프르산 나트륨, NaC10, Napp Technologies, New Jersey에 의해 공급됨)를 함유하는 순간 방출(IR) 정제를, Manesty(E) 단일 정제 압축기를 사용하여 혼합물의 직접 압축에 의해 표 4에 상세설명된 배합(formulae)에 따라 제조하였다. 상기 혼합물은 다음과 같이 제조하였다: hepatin, 증진제 및 정제 부형제 (해당 경우에 콜로이드성 이산화 실리카와 마그네슘 스테아레이트를 제외하고)를 정량하여 용기에 담았다. 콜로이드성 이산화 실리카를, 존재할 경우, 용기로 425µm의 체로 친 다음, 상기 혼합물을 마그네슘 스테아레이트를 첨가하기 전에 4분 동안 혼합하고, 그 다음 1분간 더 혼합하였다.

<94> 표 4: hepatin과 증진제를 함유하는 IR 정제에 대한 배합 데이터(모든 양은 wt%)

<95>

배치번호	NaC ₈	NaC ₁₀	hepatin	이산화 실리카	마그네슘 스테아레이트	만니톨	붕괴제 ^(a)	PVP ^(b)
1	65.7		13.3	0.5	0.5	20.0		
2	62.2		16.8	0.5	0.5	20.0		
3	57.49		21.91	0.1	0.5	20.0		
4	75.66		15.34	0.5	0.5		8.0	
5		62.0	37.5	0.5				
6		49.43	30.07	0.5		20.0		
7		31.29	25.94	0.5	0.5	40.0		1.77

<96> "-"는 "해당사항 없음"을 나타낸다.

<97> (a) 사용된 붕괴제는 나트륨 전분 글리콜레이트였다;

<98> (b) PVP= 폴리비닐 피롤리돈

<99> 상기 제조된 정제의 역가를 하늘빛(azure) 염료를 이용한 hepatin의 검사에 기초한 hepatin 정량법을 이용하여 시험하였다. 정량되는 시료를 Azure A 염료 용액에 첨가하고 626nm에서의 상기 시료 용액의 흡광도로부터 hepatin 함량을 계산하였다. 표 4에서 선택된 배치(batch)에 대한 정제 데이터와 역가는 표 5에 제공된다.

<100> 본 실시예에 따른 pH 7.4에서의 인산염 완충액에서의 IR 정제에 대한 용해 분포상을 hepatin 정량법에 의해 다양

한 시점에서 채취하여 결정하였다.

<101> 헤파린/카프릴산 나트륨: 배치 1 및 2로부터의 정제들은 고속 방출을 제공하여 15분에서 약물 화합물의 100%를 수득하였다. 배치 4로부터의 정제 또한 고속 방출을 제공하여 30분에서 100% 방출을 수득하였다.

<102> 헤파린/카프르산 나트륨: 배치 5 및 6으로부터의 정제들은 15분에서 약물 화합물의 100% 고속 방출을 제공하였다.

<103> 표 5: IR 헤파린 정제에 대한 정제 데이터 및 역가 값

배치 번호	증진제	정제 중량 (mg)	경도(N)	붕괴 시간(s)	실제 헤파린 역가(mg/g)	표지의 %로서의 역가
1	NaC ₈	431 ±5	85 ±4		145.675	109
2	NaC ₈	414 ±14	82 ±9		175.79	105
3	NaC ₈	650 ±4	71 ±12	552	166.4	119
4	NaC ₈	377 ±2	58 ±10		168.04	110
5	NaC ₁₀	408 ±21	79 ±7		394.47	105
6	NaC ₁₀	490 ±6	124 ±10		323.33	108
7	NaC ₁₀	584 ±12	69 ±22	485	143.0	102

<105> (ii) SR 정제.

<106> 상기 (i)에서 사용된 것과 동일한 절차를 사용하여, 표 6에 나타난 배합에 따라 지속 방출(SR) 정제를 제조하였다. 조절 방출 정제의 역가는 상기 (i)에서와 동일한 절차를 이용하여 결정하였다. 선택된 배치에 대한 정제 상세내용과 역가는 표 7에 나타나 있다. 본 실시예에 따른 SR 정제에 대한 용해도 분포상을 pH 7.4에서 헤파린 정량법에 의해, 다양한 시점에서 채취하여 결정하였다.

<107> 헤파린/카프릴산 나트륨: 배치 8, 9, 및 11에 대한 용해도 데이터가 표 8에 나타나 있다. 이 데이터로부터 5% 나트륨 전분 글리콜레이트와 함께 또는 없이 15% Methocel K100LV를 포함하는 헤파린/카프릴산 나트륨 SR 정제 (배치 8 & 9)는 100% 방출이 3 내지 4시간 사이에 발생하는 지속 방출이 일어난다는 것을 알 수 있다. 10% 만니톨을 지속하는 배치 11는 더 빠른 방출을 나타냈다.

<108> 헤파린/카프르산 나트륨: 배치 13 및 14에 대한 용해도 데이터는 표 8에 나타나 있다. 이 데이터로부터 20% Methocel K100LV를 포함하는 헤파린/카프르산 나트륨 SR 정제(배치 13)는 6시간의 기간에 걸쳐 약물 화합물의 지속적 방출이 일어났다는 것을 알 수 있다. Methocel K100LV 대신에 Methocel K15M (배치 14)이 사용되는 경우 약물 화합물의 방출이 8시간 후에 미완성이었다.

<109> 표 6: 헤파린 및 증진제를 함유하는 SR 정제에 대한 제제 데이터

<110> (모든 양은 wt%)

배치 번호	NaC ₈	NaC ₁₀	헤파린	이산화 실리카	Mg 스테아레이트	HPMC ^(a)	붕괴제 ^(b)	만니톨	셀룰로스	PVP
8	69.84		14.16	0.5	0.5	15				
9	65.68		13.32	0.5	0.5	15	5.0			
10	65.68		13.32	0.5	0.5	12	8.0			
11	65.68		13.32	0.5	0.5	10.0		10.0		
12	53.77		20.48		1.0	14.85			9.9	
13		56.2	23.3	0.5		20.0				
14		56.2	23.3	0.5		20.0*				
15		41.63	34.52	0.5	1.0	20.0				2.35

<112> "-"는 "해당 사항 없음"을 나타낸다; (a) Methocel K15M이 사용된 "*"를 제외하고 각 경우에 히드록시프로필메틸 셀룰로스:Methocel K100LV; (b) 사용된 붕괴제는 나트륨 전분 글리콜레이트였다; (c) PVP= 폴리비닐 피롤리돈.

표 7: SR 헤파린 정제에 대한 정제 데이터 및 역가값

배치 번호	증진제	정제 중량(mg)	경도(N)	시간(s)	실제 헤파린 역가(mg/g)
8	NaC ₈	397 ±5	52 ±11		
9	NaC ₈	436 ±11	40 ±10		140.08
10	NaC ₈	384 ±4	42 ±12		
11	NaC ₈	400 ±8	72 ±16		129.79
12	NaC ₈	683 ±9	84 ±17	3318	147.10
13	NaC ₁₀	491 ±14	69 ±7		
14	NaC ₁₀	456 ±13	47 ±4		
15	NaC ₁₀	470 ±29		2982	148.20

표 8: SR 정제의 선택된 배치에 대한 용해도 데이터

시간(분)	% 방출(표지 기준)				
	배치 8 (NaC ₈)	배치 9 (NaC ₈)	배치 11 (NaC ₈)	배치 13 (NaC ₁₀)	배치 14 (NaC ₁₀)
0	0	0	0	0	0
15	22.9	21.2	45.3	18.8	5.7
30	37.3	30.8	72.3	45.0	11.6
60	57.8	54.5	101.9	44.8	11.2
120	92.2	90.8	109.4	65.2	20.0
240	109.5	105.8	96.4	83.1	33.9
360				90.3	66.0
480				102.7	82.8

(iii) 장용 코팅된 정제.

배치 7과 15로부터의 정제는 표 9에서 상술된 바와 같이 코팅 용액으로 장용 코팅하였다(enterically coated). 정제들은 측면 통기 코팅 팬(Freund Hi-Coater)를 이용하여 5% w/w 코팅 용액으로 코팅하였다. 붕괴 시험은 VanKel 붕괴도 검사기 VK100E4635에서 실시하였다. 붕괴 매체는 초기에 1시간동안 모방적 위액 pH 1.2인 다음 인산염 완충액 pH 7이었다. 기록된 붕괴 시간은 인산염 완충액 pH 7.4로의 도입으로부터 완전 붕괴까지의 시간이었다. 배치 7의 장용 코팅된 정제의 붕괴 시간은 34분 24초인 한편, 배치 15의 장용 코팅된 정제는 붕괴 시간이 93분 40초였다.

표 9: 장용 코팅 용액

성분	함량 (wt%)
Eudragit® 12.5	49.86
디에틸프탈레이트	1.26
이소프로필 알코올	43.33
활석	2.46
물	3.06

(c) 개 연구

단일 용량 교차 연구에서 상기 표 5 및 6에서의 배치 3, 7, 및 15로부터의 정제를 군당 다섯마리의 개들에게 경구로 투여하였다. 각 군은 (1) 90000IU 헤파린과 550mg NaC10 증진제를 함유하는 경구 투여되는 비코팅 IR 정제(배치 7); (2) 90000IU 헤파린 및 550mg NaC8 증진제(배치 3)를 함유하는 경구 투여되는 비코팅 IR 정제(배치 3); (3) 90000IU 헤파린 및 550mg NaC10 증진제를 함유하는 경구 투여되는 비코팅 SR 정제(배치 15); 및 (4) 피하 투여되는 헤파린 용액(5000IU, 대조군)으로 투여하였다. 항인자 X_a 분석에 대한 혈액 시료를 경정맥으로부터

터 다양한 시점에서 채취하였다. 처리 전과 처리 후의 모든 동물의 임상 평가 결과 실험 대상에게서 부작용이 나타나지 않았다. 도 8은 피하(SC) 헤파린 용액 기준과 함께, 각 처리군에 대한 평균 항인자 X_a 반응을 나타낸다. 도 8의 데이터는 본 발명에 따른 모든 제제에 대하여 증가된 혈장 항인자 X_a 활성을 나타낸다. 이러한 결과는 NaC8과 NaC10 증진제를 이용한 생활성 헤파린의 성공적인 전달을 표시한다. IR 제제와 동등 용량의 헤파린을 사용하여, 투여된 NaC8에 비해 NaC10의 용량이 더 낮음에도 불구하고 (NaC10 용량은 NaC8의 절반이었다) NaC10 증진제에서 보다 큰 항인자 X_a 반응이 관찰되었다. 상기 항인자 X_a 반응은 SR 정제의 사용에 의해 IR 제제에 비하여 보다 연장된 시간 분포상에 걸쳐 지속될 수 있다.

<123> 실시예 3

<124> 랫트에서 십이지장내 투여 후 저분자량 헤파린(LMWH)의 전신 이용률에 대한 증진제의 효과

<125> 수컷 위스타 랫트(250g-350g)들을 케타민 염산화물(80mg/kg)과 아세프로마진 말리에이트(3mg/kg)의 혼합물을 근육내 주사를 통해 투여함으로써 마취시켰다. 상기 동물들에게 또한 필요량만큼의 할로탄 가스를 투여하였다. 복부에 중간선 절개를 수행하고 십이지장을 분리하였다.

<126> 인산염 완충 염수(pH7.4)에 재구성된 증진제와 함께 또는 없이 파르나파린 나트륨(LMWH)을 (Opocrin SB, Modeny, Italy) 포함하는 시험 용액을, 유문(pylorus)으로부터 약 10-12cm 떨어진 장내로 삽입된 캐놀러를 통해 투여하였다(1ml/kg). 이 과정 중에서 상기 장은 염수로 습기를 유지시켰다. 약물 투여 후에, 장 구역을 복부 내로 복귀시키고 수술용 클립을 이용하여 절개부위를 봉입하였다. 비경구용 기준 용액(0.2ml)을 목 뒤 주름으로 피하로 투여하였다.

<127> 꼬리 동맥으로부터 혈액 시료를 다양한 구간에서 채취하고 혈장 항인자 X_a 활성을 결정하였다. 도 9는 개방루프(open loop) 모델의 랫트에서(n=8), 카프릴산 나트륨(C8), 노나노산 나트륨(C9), 카프르산 나트륨(C10), 운데카노산 나트륨(C11), 라우린산 나트륨(C12) 및 증진제의 서로 다른 50:50 이원성 혼합물과 같은 다양한 증진제 35mg의 존재하에서, 파르나파린 나트륨 (LMWH)(1000IU)의 인산 완충 식염수를 랫트에게 십이지장내로 투여후 3시간의 기간에 걸친 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다. 기준 산물은 피하로 파르나파린 나트륨 250IU를 투여하는 것을 포함하였다. 대조군 용액은 십이지장내로 증진제 없이 파르나파린 나트륨 1000IU를 함유하는 용액을 투여하는 것을 포함하였다.

<128> 도 9는 증진제 부재하에서 LMWH의 전신 전달은 랫트에게 십이지장내로 투여 후 상대적으로 열등하다는 것을 나타낸다; 그러나, 중간 사슬 지방산의 나트륨 염의 공동투여는 랫트 장으로부터 LMWH의 전신 전달을 유의적으로 향상시켰다.

<129> 실시예 4

<130> 개들에서 류프롤리드의 십이지장내 투여 후의 전신 이용률에 미치는 증진제의 영향.

<131> 비글(Beagle) 개들(10-15kg)을 메데토미딘(80µg/kg)으로 진정시키고 내시경을 입, 식도, 및 위로 삽입하여 십이지장 내에 도달하였다. 탈이온수에 재구성된 증진제 또는 없이 류프롤리드 아세테이트(Mallinckrodt Inc, St. Louis, Mo)를 포함하는 시험 용액(10ml)을, 내시경을 통해 십이지장내로 투여하였다. 상기 내시경을 제거한 후, 아티파메졸(400µg/kg)을 이용하여 진정을 역행하였다. 0.5ml 멸균수에 재구성된 1mg 류프롤리드를 포함하는 비경구용 기준 용액을 정맥내 및 피하로 각각 투여하였다.

<132> 혈액 시료를 경정맥으로부터 다양한 구간에서 채취하고, 혈장내 류프롤리드 수준을 결정하였다. 결과적인 평균 혈장 류프롤리드 수준은 도 10에 나타나 있다. 결과는, 증진제 없이 십이지장내로 투여될 때 류프롤리드의 전신 전달이 미미하나, 증진제와의 공동투여는 류프롤리드의 전신 전달에 있어서 증진제에 용량 의존적인 상당한 향상을 가져온다는 것을 보여준다; 증진제의 상부 용량에서 평균 상대적 생체이용률 %로 8%가 관찰되었다.

<133> 실시예 5

<134> 개들에서 LMWH의 경구용 투여 후 전신 이용률에 미치는 증진제의 영향

<135> (a) 과립 제조

<136> 파르나파린 나트륨(47.1%), 카프르산 나트륨(26.2%), 만니톨(16.7%) 및 Explotab™ (Roquette Freres, Lestrem, France)(10.0%)를 포함하는 200g 혼합물을 Kenwood Chef 믹서에서 과립화 용매로서 물을 사용하여 과립화하였다. 얻어지는 과립을 67-68°C에서 오븐에 쟁반 건조시키고 진동 과립기(oscillating granulator)에서

각각 1.25mm, 0.8mm, 및 0.5mm 스크린을 통해 크기를 감소시켰다. 얻어진 과립의 실제 역가는 표시 주장의 101.1%으로 결정되었다.

<137> (b) 30,000IU LMWH/183mg 카프르산 나트륨 순간 방출 정제 제조

<138> 상기 기술된 과립을 0.5% 마그네슘 스테아레이트와 5분 동안 봉지 혼화(bag blended)하였다. 얻어진 혼화물을 Riva Piccalo 정제 압축기에 13mm 원형 오목 공구를 이용하여 정제화하여, 목표 정제 함량이 30,000IU 파르나파린 나트륨 및 183mg 카프르산 나트륨이 되도록 하였다. 상기 정제들은 108N의 평균 정제 경도 및 675mg의 평균 정제 중량을 가졌다. 정제의 실제 LMWH 함량은 표시 주장의 95.6%으로 결정되었다.

<139> 붕괴 검사를 정제에 대하여 수행하였다. 붕괴 바구니의 여섯 시험관 각각에 정제 하나를 넣었다. 상기 붕괴 기기를 37°C에서 탈이온수를 이용하여 분당 29-30 사이클에서 가동시켰다. 정제 붕괴는 550초에서 완료되었다.

<140> (c) 90,000IU LMWH/0.55g 카프르산 나트륨 용액 제조

<141> 90,000IU 파르나파린 나트륨과 0.55g 카프르산 나트륨을 개별적으로 정량하여 유리병에 넣고, 얻어지는 분말 혼합물을 10ml의 물에 재구성하였다.

<142> (d) 개 생체연구 평가

<143> 단일 용량, 비무작위적, 군당 여섯 마리의 암컷 비글 개(9.5-14.4kg) 교차 연구에서, 90,000IU 파르나파린 나트륨과 0.55g 카프르산 나트륨을 용액 투여 제형(상기 용액 조성물의 10ml의 상당량) 및 고속 붕괴 정제 투여 제형(상기 정제 조성물의 3개의 정제의 당량)으로 투여하고, 각 처리 사이에 7일간의 약효세척 단계를 포함하였다. 5000IU 파르나파린 나트륨을 함유하는 피하 주사를 기준으로 사용하였다.

<144> 경정맥으로부터 다양한 구간에서 혈액 시료를 채취하고 항인자 X_a 활성을 결정하였다. 데이터를 기준선 항인자 X_a 활성에 대해 조정하였다. 얻어진 평균 혈장 항인자 X_a 수준은 도 11에 요약되어 있다. 상기 정제 및 상기 투여 제형 모두 피하 기준 레그(leg)와 비교하였을 때 우수한 반응을 보였다. 혈장 항인자 X_a 수준에 의해 결정된 바와 같은 상기 고휘 투여 제형으로부터의 파르나파린 나트륨의 평균 전달은, 그에 대응하는 용액 투여 제형으로부터의 그것보다 상당히 더 컸다.

<145> **실시예 6**

<146> 인간에 LMWH의 경구 투여 후 전신 이용률에 미치는 증진제의 영향.

<147> (a) 과립 제조

<148> 파르나파린 나트륨 (61.05%), 카프르산 나트륨(33.95%) 및 폴리비닐 피롤리돈(Kollidon 30, BASF AG, Ludwigshafen, Germany)(5.0%)를 물의 첨가 전에 Gral 10에서 5분동안 혼합하고, 그런 다음, 모든 물질이 과립화되는 것으로 보일 때까지 연동 펌프를 이용하여 혼합하면서 서서히 첨가하였다.

<149> 얻어진 과립을 24시간동안 50°C에서 오븐에서 쟁반 건조시켰다. 건조된 과립을 Fitzmill M5A를 사용하여 30 메쉬 스크린을 통하여 분쇄하였다.

<150> (b) 45,000IU LMWH/275mg 카프르산 나트륨 순간 방출 정제 제조

<151> 파르나파린 나트륨/카프르산 나트륨/폴리비닐 피롤리돈 과립(78.3%)을 만니톨(16.6%), Explotab (5.0%) 및 마그네슘 스테아레이트(1.0%)와 함께 10리터 V Cone 혼화기에서 5분간 혼화하였다. 얻어진 혼화물(480.41mg/g)의 역가는 표시한 주장 (label claim)의 100.5%였다. 상기 혼화물을 자동 모드로 Piccola 10 스테이션 압축기에서 13mm 원형 정규 오목 공구를 이용하여 목표 함량인 LMWH 45,000 IU 및 카프르산 나트륨 275mg으로 정제화시켰다. 얻어진 순간 방출 정제는 1027mg의 평균 정제 중량을 가졌고, 108N의 평균 정제의 경도 및 표시 주장의 97%의 역가를 가졌다. 상기 정제들은 850초까지의 붕괴 시간과 30분 내의 pH 1.2 완충액으로의 100% 용해도를 보였다.

<152> (c) 90,000 IU LMWH/550mg 카프르산 나트륨 용액 제조

<153> 각각 45,000IU LMWH와 275mg 카프르산 나트륨을 함유하는 두 개의 순간 정제를 30ml 물에 재구성하였다.

<154> (d) 인간 생체연구 평가

<155> 개방 표지, 3회 처리, 3회의 기간 연구에서 90,000 IU LMWH와 550mg 카프르산 나트륨을 12명의 건강한 사람 지

원자들에게 용액 투여 제형 (상기 용액 투여 제형의 30ml에 상당)으로서 및 고휘 투여 제형(상기 조성물의 정제 두 개에 상당)으로서 각 용량 사이에 7일 약효 세척 단계와 함께, 경구로 투여하였고; 처리 A(순간 방출 정제)와 B(경구용액)를 무작위로 교차한 한편 처리 C (6,500 IU Fluxum™ SC(Hoechst Marion Roussel), 상업적으로 이용가능한 주사가능한 LMWH 제형)을 동일 대상에게 단일 블록(block)으로 투여하였다.

<156> 다양한 구간에서 혈액 시료를 채취하고 항인자 X_a 활성을 결정하였다. 얻어진 평균 항인자 X_a 수준은 도 12에 나타나 있다. 처리 A 및 B는 피하 기준 처리와 비교하였을 때 예상 외로 저조한 반응을 나타내었다. 그러나 LMWH의 평균 전달은, 혈장 항인자 X_a 수준에 의해 측정된 바와 같이, 고휘 투여 제형에서 0.9%의 평균 % 생체이용률만이 관찰된 해당 용액 투여 제형에서보다 더 상당히 높았다는 것이 인식되어야 할 것이다.

<157> **실시예 7**

<158> 인간에서 LMWH의 공장내 투여 후 전신 이용률에 미치는 증진제의 영향

<159> (a) 용액 제조

<160> 하기의 LMWH/카프르산 나트륨 조합을 15ml 탈이온수로 제조하였다:

<161> (i) 20,000IU LMWH, 0.55g 카프르산 나트륨;

<162> (ii) 20,000IU LMWH, 1.1g 카프르산 나트륨;

<163> (iii) 45,000IU LMWH, 0.55g 카프르산 나트륨;

<164> (iv) 45,000IU LMWH, 1.1g 카프르산 나트륨;

<165> (v) 45,000IU LMWH, 1.65g 카프르산 나트륨.

<166> (b) 인간 생체연구 평가

<167> 최고 11명까지의 건강한 인간 자원자에서 개방형 표시, 6회 처리 기간의 교차 연구에서, 각각의 상기 용액 15ml를 공장내로 비강공장 삽관법을 통해 투여하였다. 3,200IU Fluxum™ SC를 피하 기준물로 본 연구에 포함시켰다. 혈액 시료를 다양한 구간에서 채취하고 항인자 X_a 활성을 결정하였다. 얻어진 평균 항인자 X_a 수준은 도 13에 나타나 있다.

<168> 본 연구에서의 각각의 처리에 대한 % 상대 생체이용률은 실시예 6에서의 용액 투여 제형에 대하여 관찰된 평균 % 생체이용률보다 상당히 더 높았다는 것을 인식해야 할 것이며; 5% 내지 9%의 범위의 평균 % 생체이용률이 본 연구의 처리군에서 관찰되어, 카프르산 나트륨을 함유하는 바람직한 LMWH 경구투여 제형은 위내에서 약물 및 증진제의 방출을 최소화하고 소장에서의 약물 및 증진제의 방출을 최대화하도록 설계되어야 함을 암시한다.

<169> **실시예 8**

<170> LMWH 및 증진제를 함유하는 지연 방출 정제 투여 제형의 제조

<171> (a) LMWH/카프르산 나트륨 과립 제조

<172> 파르나파린 나트륨:카프르산 나트륨(0.92:1)의 500g 배치물, Kollidon 30의 50% 수용액을 과립화 용매로 사용하여 Gral 10에서 과립화하였다. 얻어진 과립을 최종 산물 온도 25°C에서 Niro Aeromatic 유동화 베드 건조기에서 60분 동안 건조시켰다. 상기 건조된 과립을 Fitzmill M5A에서 30 메쉬 스크린을 통해 분쇄하였다. 얻어진 건조 과립의 역가는 표시 주장의 114.8%인 것으로 결정되었다.

<173> (b) 22,500IU LMWH/275mg 카프르산 나트륨 순간 방출 정제 제조

<174> 상기 과립(77.5%)을 만니톨(16%), Polyplasdone™ XL (ISP, Wayne, N.J.)(5%) 및 Aerosil™(1%)(Degussa, Rheinfelden, Germany)에 첨가하고 10 IV 원뿔형 블렌더에서 10분 동안 혼합하였다. 상기 얻어진 혼합물에 마그네슘 스테아레이트(0.5%)를 첨가하고 3분 동안 더 혼화를 계속하였다. 얻어진 혼합물을 Piccola 정제 압축기에서 13mm 원형 정상 오목 공구를 이용하여, 772mg의 평균 정제 중량 및 140N의 평균 정제 경도가 되도록 정제화하였다.

<175> 상기 얻어진 정제의 실제 역가는 정제당 24,017IU LMWH로 결정되었다.

<176> (c) 22,500IU LMWH/275mg 카프르산 나트륨 지연 방출 정제 제조

- <177> 상기 정제들을 Eudragit L 12.5(50%), 이소프로필 알코올(44.45%), 디부틸 세베케이트(3%), 활석(1.3%), 물(1.25%)을 함유하는 코팅 용액으로 Hi-Coater에서 5.66%의 최종 % 중량 증가가 되도록 코팅하였다.
- <178> 얻어진 장용 코팅된 정제는 pH 1.2 용액에서의 1시간 붕괴 시험 후 원형으로 유지되었다; 완전 붕괴는 pH 6.2 매질에서 32-33분 후에 관찰되었다.
- <179> **실시예 9**
- <180> LMWH 및 증진제를 함유하는 순간 방출 캡슐 투여 제형의 제조
- <181> (a) 22,500IU LMWH/275mg 카프르산 나트륨 순간 방출 캡슐 제조
- <182> 이전 실시예의 (a)부분으로부터의 과립을 사이즈 00 경질(hard) 젤라틴 캡슐로 수충진(hand fill)하여 이전 실시예의 정제의 과립 함량과 동등한 목표 충전 중량이 되도록 하였다.
- <183> **실시예 10**
- <184> 증진제를 함유하지 않는 LMWH 함유 순간 방출 캡슐 투여 제형의 제조
- <185> (a) LMWH 과립 제조
- <186> 500g 배치의 파르나파린 나트륨: Avicel™ pH 101 (0.92:1) (FMC, Little Island, Co. Cork, Ireland)를 Gal 10에서 Kollidon 30의 50% 수용액을 과립화 용매로 이용하여 과립화하였다. 얻어진 과립을 Niro Aeromatic 유동화 베드 건조기에서 38℃의 배출 온도에서 60분 동안 건조시켰다. 상기 건조된 과립을 Fitzmill M5A에서 30 메쉬 스크린을 통해 분쇄하였다. 얻어진 건조 과립의 역가는 표시 주장의 106.5%인 것으로 결정되었다.
- <187> (b) 22,500IU LMWH 순간 방출 정제 제조
- <188> 상기의 과립(77.5%)을 만니톨(21%) 및 Aerosil™(1%)에 첨가하고 12 L V 원뿔형 블렌더에서 10분 동안 혼합하였다. 상기 얻어진 혼합물에 마그네슘 스테아레이트(0.5%)를 첨가하고 1분 동안 더 혼합을 계속하였다. 얻어진 혼합물을 Piccola 정제 압축기에서 13mm 원형 정상 오목 공구를 이용하여, 671mg의 평균 정제 중량 및 144N의 평균 정제 경도가 되도록 정제화하였다.
- <189> 상기 얻어진 정제의 실제 역가는 정제당 21,651IU LMWH로 결정되었다.
- <190> (c) 22,500IU LMWH 지연 방출 정제 제조
- <191> 상기 정제들을 Eudragit L 12.5(50%), 이소프로필 알코올(44.45%), 디부틸 세베케이트(3%), 활석(1.3%), 및 물(1.25%)을 함유하는 코팅 용액으로 Hi-Coater에서 4.26%의 최종 % 중량 증가가 되도록 코팅하였다.
- <192> 얻어진 장용 코팅된 정제는 pH 1.2 용액에서의 1시간 붕괴 시험 후 원형으로 유지되었다; 완전 붕괴는 pH 6.2 매질에서 22분 후에 관찰되었다.
- <193> **실시예 11**
- <194> 개에서 경구 투여 후에 LMWH의 전신 이용률에 미치는 증진제를 포함하는 조절 방출 투여 제형의 영향
- <195> (a) 개 연구 평가
- <196> 개방형 표시, 비무작위적 교차 블럭 계획에서, 45,000IU LMWH를 8마리의 비글 개(10.5-13.6kg)들에게, (a) 550mg 카프르산 나트륨(실시예 9에 따라 제조된 2개의 캡슐 상당)을 함유하는 순간 방출 캡슐 투여 제형으로, (b) 550mg 카프르산 나트륨(실시예 8에 따라 제조된 2개의 정제 상당)을 함유하는 지연 방출 정제 투여량 및 (c)증진제를 전혀 포함하지 않는 지연 방출 정제 투여량(실시예 10에 따라 제조된 2개의 정제 상당)으로 투여하였다. 3,200IU Fluxum™ SC를 본 연구에 피하 기준물로서 포함시켰다.
- <197> 경정맥으로부터 다양한 구간에서 혈액 시료를 채취하고 항인자 X_a 활성을 결정하였다. 얻어진 평균 혈장 항인자 X_a 수준은 도 14에 요약되어 있다.
- <198> 카프르산 나트륨의 부재하에서는, 증진제 없는 지연 방출 고형 투여 제형으로부터의 LMWH의 전신 전달이 극소적이었다는 것이 인식되어야 할 것이다. 이와 대조적으로, 카프르산 나트륨을 함유하는 지연 방출 LMWH 고형 투여 제형의 투여 후에는 우수한 항인자 X_a 반응이 관찰되었다. 카프르산 나트륨을 함유하는 지연 방출 투여 제형으로부터의 평균 항인자 X_a 반응은 동수준의 약물 및 증진제를 함유하는 순간 방출 투여 제형으로부터보다 상당히 더

높았다.

<199> **실시예 12**

<200> 개에서 증진제와 공동투여 후 LMWH의 전신 이용률에 투여 부위가 미치는 영향

<201> 네 마리의 비글 개(10-15kg)들을 수술을 통해 공장 및 결장에 각각 도관을 설치하였다. 탈이온수에 재구성된 LMWH와 카프르산 나트륨을 포함하는 시험 용액(10ml)을 상기 개들에게 경구로 또는 장도관내로 투여하였다. 3,200IU Fluxum™ SC를 본 연구에 피하 기준물로서 포함시켰다.

<202> 상완정맥으로부터 다양한 구간에서 혈액 시료를 채취하고 항인자 X_a 활성을 결정하였다. 얻어진 평균 혈장 항인자 X_a 수준은 도 15에 요약되어 있다. 상기 결과는 증진제의 존재 하에서의 LMWH의 장내 흡수가 위에서의 흡수보다 상당히 더 높다는 것을 보여준다.

<203> **실시예 13**

<204> 류프롤리드 함유 정제

<205> 실시예 1 및 2에서와 같은 방식의 접근을 따라, 류프롤리드 함유 IR 정제는 표 10에서 상세설명된 배합에 따라 제조될 수 있다.

<206> 표 10: 류프롤리드 함유 IR 배합 (모든 양은 wt%)

류프롤리드	NaClO	이산화실리카	마그네슘 스테아레이트	락토스	붕괴제	미세결정 롤로스
0.05	68.82	0.5	0.5	20	8	-
0.13	70.87	0.5	0.5	20	8	20
0.13	68.75	0.5	0.5	20	8	-

<208> **실시예 14**

<209> 알렌드로네이트의 공장내 투여

<210> 개방 표지형 (open labeled), 무작위, 7 처리군, 6 기간 연구로서 연구가, IJ 또는 PO 투여로 각 용량 사이에 48시간 약물세척 기간(washout period)을 포함하여 수행되었다. 19명의 건강한 남성 피험자를 상기 연구에 등록시키고 1회 이상 투약된 15명의 피험자들을 약리역학 분석에 포함시켰다. 약리역학 분석은 알렌드로네이트의 소변 배출에 기초한 것이다. 표 11은 상기 연구에서의 처리, 누적량, 및 (상기 누적량에 기초한) 소변으로 배출된 투여 용량의 백분율%을 나타낸다.

<211> 표 11: 평균 PK 매개변수 (평균±SD-CV%)

치료군	소변으로 배출된 투여 용량(%)	누적 용량(mg)
10mg Fosamax® (CV%)	0.61±1.11 181.3	0.06±0.11 181.3
10mg알렌드로네이트+0.25g C10(IJ) (CV%)	3.77±3.16 83.9	0.38±0.32 83.9
10mg 알렌드로네이트 + 0.50 C10(IJ) (CV%)	6.64±4.97 74.9	0.66±0.50 74.9
10mg 알렌드로네이트 +0.75g C10(IJ) (CV%)	7.66±3.72 48.6	0.77±0.37 48.6
70mg 알렌드로네이트 +0.75C10(IJ) (CV%)	10.47±3.63 34.7	7.33±2.54 34.7

<213> 상기 데이터에 나타난 바와 같이, 알렌드로네이트의 위장내 흡수는 카프르산 나트륨으로 공장내 일회 용량으로 투여될 때, 현재 상업적으로 이용가능한 순간 방출 Fosamax® 기준 정제와 비교하여 유의적으로 향상되었다.

<214> **실시예 15**

<215> 알렌드로네이트의 공장내 및 경구 투여

<216> 개방 표지형, 부분 무작위, 3 처리군, 3 기간 연구에서, 각 투여 사이에 48시간 이상의 약물세척을 포함하여, 12명의 남성 피험자들에게 상기 연구의 전 과정에 걸쳐 1회 이상 투약하고 약리역학 분석에 포함시켰다. 본 연구에서 하기의 처리군을 투여하였다:

<217> 표 12 -평균 PK 매개변수 (평균±SD-CV%)

PK 매개변수	처리군		
	처리군 A 17.5mg 알렌드로네이트 + 0.5g C10 (25분에 걸친 IJ 주입) n12	처리군 B 17.5mg 알렌드로네이트 + 1.1g C10 (25분에 걸친 IJ 주입) n12	처리군 C 35mg Fosamax® (PO) n12
상대 생체이용률 (%)	3376.78 ±5362.54	2664.30 ±2183.57	
(CV%)	158.8	82.0	
누적량 (mg)	0.89 ±0.71	1.20 ±0.74	0.21 ±0.31
(CV%)	80.0	61.5	149.4
소변으로 배출된 투여 용량	5.08 ±4.07	6.88 ±4.23	0.59 ±0.88
(CV%)	80.0	61.5	149.4

<219> 상기 데이터에서 나타난 바와 같이, 알렌드로네이트의 전신 흡수는 카프르산 나트륨과 함께, (25분동안의) 수성 공장내(IJ) 주입으로서, 공동 투여 후에 상당히 향상되었다. 이러한 발견은, 향상된 경구 흡수의 알렌드로네이트를 갖는 장용 코팅된 순간 방출 경구용 투여 제형의 알렌드로네이트 및 카프르산 나트륨(C10)은, 현재 상업적으로 이용가능한 투여 제형과 비교하여 유리할 것이라는 것을 나타낸다.

<220> 실시예 16

<221> 알렌드로네이트의 경구 투여

<222> 흡수 증진제를 함유하는 고휘 경구용 투여 제형으로서 투여된 알렌드로네이트의 상대적 생체이용률을, 상업적으로 이용가능한 기준 투여 제형 Fosamax®의 경구 용량과 비교하기 위해 연구를 수행하였다. 본 연구는 개방 표지형, 부분 무작위, 단일 용량, 5 처리군, 5 기간의 연구로, 각 투여 사이에 48시간 이상의 약물세척 기간을 포함하여 수행하였다. 16명의 건강한 지원자 (20세 및 34세 사이 및 64.1kg 및 81.5kg 사이 체중의 13명 남성 및 3명 여성)들을 등록시키고 5 처리군 모두를 하기 표 13에 명시된 바와 같이 완료하였다.

처리군	n	경로	처리 방식
처리군 A	16	PO	250ml 수돗물과 함께 1정제로 투여된 35mg Fosamax -단식
처리군 B	16	PO	250ml 수돗물과 함께 2정제로 투여된 17.5mg 알렌드로네이트 및 0.5g C10 - 단식 (정제당 8.75mg 알렌드로네이트 및 0.25g C10) HPMC P-55/Opadry 코팅된 알렌드로네이트/C10 정제
처리군 C	16	PO	250ml 수돗물과 함께 2정제로 투여된 17.5mg 알렌드로네이트 및 0.5g C10 - 섭식(고지방) (정제당 8.75mg 알렌드로네이트 및 0.25g C10) HPMC P-55/Opadry 코팅된 알렌드로네이트/C10 정제
처리군 D	16	PO	250ml 수돗물과 함께 2정제로 투여된 17.5mg 알렌드로네이트 및 0.25g C10 - 단식 (정제당 8.75mg 알렌드로네이트 및 0.125g C10) HPMC P-55/Opadry 코팅된 알렌드로네이트/C10 정제
처리군 E	16	PO	250ml 수돗물과 함께 2정제로 투여된 17.5mg 알렌드로네이트 및 0.25g C10 - 단식 (정제당 17.5mg 알렌드로네이트 및 0.25g C10) HPMC P-55/Opadry 코팅된 알렌드로네이트/C10 정제

<224> 사람 소변 시료를 36시간의 시료 채취 기간에 걸쳐 수집하고 형광 검출 (검사 범위: 2 내지 2000ng/ml)을 갖는 HPLC를 통해 분석하였다. 시험 처리군에 대한(누적량에 기초한) 소변으로 배출된 투여된 용량의 평균 %은 다음과 같다:

<225> 표 14

<226>

처리군 ID	소변으로 배출된 투여 용량의 % (CV%)
처리군 A	0.3 ±0.1 (33.6)
처리군 B	1.5 ±0.6 (40.5)
처리군 C	0.2 ±0.2 (109.8)
처리군 D	1.6 ±1.7 (106.8)
처리군 E	1.2 ±0.9 (79.0)

<227> 상결합된 t-테스트 분석을 수행하여 시험 원형의 배출된 용량 % 대비 Fosamax®에 대한 배출 용량 %을 비교하였다.

<228> 표 15

<229>

처리군	처리군 A	유의성	P-값
처리군 B	S	더 높음 0.1% 미만의 유의성 수준	<0.001
처리군 C	S	더 낮음 유의성 수준 5%	0.037
처리군 D	S	더 낮음 유의성 수준 1%	0.006
처리군 E	S	더 낮음 유의성 수준 1%	0.001

<230> S = 통계적으로 유의적

<231> 기준 제품인 Fosamax®에 대하여 관찰된 것과 비교하여, (1 또는 2정제 투여량) 투여하고 단식한 시험 원형에 대해서, 소변으로 배출된 알렌드로네이트의 투여된 용량의 %의 통계적으로 유의적 증가가 관찰되었다.

<232> Fosamax®에 대하여 관찰된 것과 비교한 바와 같이, 섭식한 (처리군 C- 5%에서 유의적) 시험 원형이 투여된 군에서, 배출된 알렌드로네이트의 투여 용량의 백분율에 대한 통계적으로 유의적 감소가 관찰되었다. 본 시험 투여에 대한, 소변에서 회수된 투여 용량의 누적량은 Fosamax®에 대해서 관찰된 것보다 4.6- 6.5배 더 많았다.

<233> 알렌드로네이트와 공동투여된 C10의 양을 0.25g에서 0.5g으로 증가시키는 것은 소변에서 회수된 투여 용량의 %에 변화를 가져오지 않았다(각각 1.6±1.7% 및 1.5±0.6%). 2개의 정제로의 0.25g의 C10 및 17.5mg의 알렌드로네이트의 투여(처리군 D)는 처리군 E에 따라 1개의 정제로 투여하였을 때(1.2±0.9%)보다, 더 높은 %의 회수된 알렌드로네이트의 투여 용량의 결과(1.6±1.7%)를 가져왔다. 17.5mg 알렌드로네이트와 0.5g C10를 2개 정제로 섭식 상태에서 투여하였을 때(처리군 C), 0.2±0.2%의 알렌드로네이트가 소변에서 검출되었다.

<234> 인식되어야할 점은 발행된 문헌은 알렌드로네이트가 표준 조식과 함께 또는 조식 후 2시간 이내 투여되었을 때, Fosamax®의 생체이용률이 미미하다고 명시한다는 것이다.

<235> **실시예 17**

<236> 졸레드론산의 경구 투여 제형의 생체이용률 연구

<237> 본 발명의 경구 투여 제형의 졸레드론산의 생체이용률과, 노바티스의 Zometa®란 명칭 하의 정맥내 주입을 위한 농축액으로서 제공되는 졸레드론산의 현재 시판되는 제형의 생체이용률을 비교하기 위해, 단일 용량, 교차 연구를 수행하였다. 상기 고려되는 경구 투여 제형은, 실시예 6, 8, 및 13의 방법에 따라 형성된, 장용으로 코팅된 카프르산 나트륨 및 10mg 또는 20mg의 졸레드론산 함유 정제였다. 상기 농축액은 1mg 졸레드론산을 함유하는 정맥내 주입으로 투여하였다.

<238> 상기 연구를 완수한 12명의 피험자들로부터의 모든 이용가능한 데이터를 약리역학 분석에 사용하였다 (기준 제품으로서의 피험자 1번에 대한 데이터는 존재하지 않았다). 모든 약리역학적 계산은 SAS (PC 버전 6.12)를 사용하여 수행하였다. 각 기간에서 각 피험자에 대한 각 소변 채취물에 대한 졸레드론산 수준은 농도 (ng/ml)뿐 아니라 배출된 총 양(ng)에 대해서 분석 실험실로부터 보고되었다. 정량 검사 한계 미만의 농도 값이 보고된 시료는 약리역학 분석에서의 사용을 위해 배출된 양을 0으로 설정하였다.

- <239> 나노그램의 단위($g \times 10^{-9}$)로 배출된 졸레드론산의 보고된 양은 약리학 분석 이전에 각 보고된 값을 10^{-6} 으로 곱함으로써 밀리그램 단위($g \times 10^{-3}$)로 변환하였다. 이것은 통계적 결과를 간소화하고 투여된 용량과 동일한 단위(mg)로 총 배출량을 표현하기 위해 수행된 것이다. 각 기간에서 각 피험자에 대한 시간별 구간 0-12, 12-24, 24-36, 및 36-48에 걸쳐 배출된 양을 증분적으로 총계하여 시간별 구간 0-12, 0-24, 0-36 및 0-48에 걸쳐 배출된 누적량을 얻었다.
- <240> 통계적 분석을 SAS 통계 프로그램(PC 버전 6.12)의 General Linear Models(GLM) 절차를 사용하여 수행하였다. 배출된 졸레드론산의 누적량 및 자연로그 변환된 (ln-변환) 배출된 졸레드론산의 누적량을, 분산의 분석을 통해 평가하였다. 상기 분석에서 치료 효과에 대한 가설 시험은 $\alpha=0.05$ 에서 수행하였다.
- <241> 쌍별 (pair-wise) 관심대상의 비교를 10mg 정제와 주사 사이, 20mg 정제와 주사 사이, 및 10mg 및 20mg 정제 사이에서 수행하였다. 상기 분석에서 사용된 통계적 모델은 상기 피험자 및 치료 효과에 관한 항들을 포함하였다. 치료 효과의 동등성을 시험하기 위한 F-비율은, 상기 효과의 평균 제곱 오차 항을 분자로 하고, 분산의 분석으로부터의 평균 제곱 오차 항을 분모로서 사용하여 수립하였다.
- <242> 상기 가설 시험에 더하여, 상기 쌍별 처리군 비교에 대한 신뢰 구간(90%)을 t-테스트 접근법을 통해 (2, 1단면) 총 $\alpha=0.10$, 각 한편에 $\alpha=0.05$ 에서 계산하였다.
- <243> 구간 하한점 = $(X_T - X_R) - Se * t_{\alpha/2}$
- <244> 구간 상한점 = $(X_T - X_R) + Se * t_{\alpha/2}$
- <245> 여기서,
- <246> X_T 는 시험 처리군에 대한 최소 제곱 평균(least-squares mean)이며 X_R 은 기준 처리군에 대한 최소 제곱 평균이다. 본 발명의 두 정제 사이의 비교에서, X_T 는 본 발명의 20mg 정제에 대한 최소 제곱 평균이고, X_R 은 본 발명의 10mg 정제에 대한 최소 제곱 평균이다.
- <247> Se 는 SAS 추정 진술로부터의 평균 사이의 추정된 차이의 표준 오차이다.
- <248> $t_{\alpha/2}$ 는 $\alpha = 0.10$ 수준에서의 통계적 분석에서의 오차 항의 자유도를 갖는 t-분포로부터의 임계값이다.
- <249> ln-변환된 데이터를 위해서는 상기 구간은 변환된 값에 대한 결과로부터 계산한 다음 누승(exponentiate)하여 비변환 스케일로 변환하였다:
- <250> 구간 한계 = $e^{(ln\text{-변환된 구간 한계})}$
- <251> 상기 신뢰 구간은, 기준 평균(비변환 결과)의 백분율로 표현된 "참" 평균 처리 차이에 대해, 및 진 기하학적 평균 비율(ln-변환 결과)에 대하여 산정하였다. 마찬가지로, 누승된 시험 및 ln-변환된 결과로부터의 기준 최소 제곱 평균은 이들 처리군의 기하학적 평균의 추정치를 제공한다.
- <252> 10mg 정제, 20mg 정제, 및 1mg Zometa® 주사가 각각 밤새 단식한 후 투여되었을 때의 이들을 비교하기 위해, 결과에 대한 통계적 분석을 수행하였다. 하기 표 16-18은 졸레드론산의 소변 배출의 쌍별 처리 비교의 결과를 요약한다. 도 17은 세 처리군에 대한 평균 누적 배출을 나타낸다. 평균 누적 소변 배출에 대한 통계적으로 유의적인 차이는 검출되지 않았다. 상기 10mg 및 20mg 정제는 약 0.5mg과 동일한 평균 48시간 소변 배출을 가졌다. 상기 1mg Zometa® 주사 처리는 이러한 시간에 걸쳐 배출된 유사한 평균 양을 갖는다. 투여 제형 세가지 모두에 대해, 졸레드론산 배출의 대부분(85% 내지 87%)은 투여 후 첫 12시간 내에 발생하였다.
- <253> 단일 10mg 정제 용량과 1mg 주사를 12명의 단식한 폐경기 후 여성들에게 투여한 후의 졸레드론산의 소변 배출의 통계적 비교의 요약은 하기 표 16에 나타나 있다.
- <254> 표 16
- <255>

배출 구간 (시간)	최소 제곱 평균 (mg) ¹		비율 ²	CV% ³	90% 신뢰 구간 ⁴	
	10 mg	Zometa			하한	상한
0-2	0.459	0.465	0.987		0.669	1.306

0-4	0.492	0.499	0.984		0.662	1.307
0-6	0.511	0.521	0.982		0.658	1.305
0-8	0.525	0.538	0.976		0.653	1.299
Ln-변환 결과:						
0-2	0.429	0.408	1.052	50.8	0.743	1.490
0-4	0.462	0.439	1.052	50.9	0.742	1.490
0-6	0.480	0.458	1.049	51.2	0.739	1.489
0-8	0.492	0.473	1.041	51.6	0.731	1.481

- <256> 1. ln-변환 데이터에 대한 최소 제곱 기하학 평균.
- <257> 2. 10mg 최소 제곱 평균을 Zometa 최소 제곱 평균으로 나누어 계산된 비율. ANOVA에 의해 통계적으로 유의한 것으로 검사된 비교들이 없었다 ($\alpha=0.05$).
- <258> 3. 피험자내 분산 지수 추정치. $CV\% = 100 * \sqrt{e^{MSE} - 1}$ 이고, MSE는 ANOVA에서의 평균 제곱 오차 항이다(mean square error).
- <259> 4. 비율의 신뢰 구간.
- <260> 20mg 정제 및 Zometa[®] 주사 1mg와의 비교.
- <261> 단일 20mg 정제 용량과 1mg 주사를 12명의 단식한 폐경기 후 여성들에게 투여한 후의 졸레드론산의 소변 배출의 통계적 비교의 요약은 하기 표 17에 나타나 있다.
- <262> 표 17

배출 구간 (시간)	최소 제곱 평균 (mg)		비율 ²	CV% ³	90% 신뢰 구간 ⁴	
	20 mg	Zometa			하한	상한
0-12	0.378	0.465	0.813		0.495	1.132
0-24	0.411	0.499	0.824		0.501	1.146
0-36	0.431	0.521	0.827		0.504	1.151
0-48	0.446	0.538	0.830		0.507	1.153
Ln-변환 결과:						
0-12	0.349	0.408	0.856	50.8	0.604	1.212
0-24	0.378	0.439	0.861	50.9	0.608	1.220
0-36	0.395	0.458	0.863	51.2	0.608	1.225
0-48	0.408	0.473	0.865	51.6	0.608	1.230

- <264> 1. ln-변환 데이터에 대한 최소 제곱 기하학 평균.
- <265> 2. 20mg 최소 제곱 평균을 Zometa 최소 제곱 평균으로 나누어 계산된 비율. ANOVA에 의해 통계적으로 유의한 것으로 검사된 비교들이 없었다 ($\alpha=0.05$).
- <266> 3. 피험자내 분산 지수 추정치. $CV\% = 100 * \sqrt{e^{MSE} - 1}$ 이고, MSE는 ANOVA에서의 평균 제곱 오차 항이다(mean square error).
- <267> 4. 비율의 신뢰 구간.
- <268> 20mg 및 10mg 정제 사이의 비교.
- <269> 단일 10mg 및 20mg 정제 용량을 12명의 단식한 폐경기 후 여성들에게 투여한 후의 졸레드론산의 소변 배출의 통계적 비교의 요약은 하기 표 18에 나타나 있다.
- <270> 표 18

배출 구간 (시간)	최소 제곱 평균 (mg) ¹		비율 ²	CV% ³	90% 신뢰 구간 ⁴	
	20 mg	10mg			하한	상한

0-12	0.378	0.459	0.824		0.512	1.136
0-24	0.411	0.492	0.837		0.520	1.153
0-36	0.431	0.511	0.843		0.524	1.162
0-48	0.446	0.525	0.851		0.530	1.171
Ln-변환 결과:						
0-12	0.349	0.429	0.813	50.8	0.581	1.139
0-24	0.378	0.462	0.819	50.9	0.584	1.147
0-36	0.395	0.480	0.822	51.2	0.586	1.154
0-48	0.408	0.492	0.831	51.6	0.591	1.169

- <272> 1. ln-변환 데이터에 대한 최소 제곱 기하학 평균.
- <273> 2. 20mg 최소 제곱 평균을 10mg 최소 제곱 평균으로 나누어 계산된 비율. ANOVA에 의해 통계적으로 유의한 것으로 검사된 비교들이 없었다 ($\alpha=0.05$).
- <274> 3. 피험자내 분산 지수 추정치. $CV\% = 100 * \sqrt{(e^{\frac{MSE}{\bar{y}}}-1)}$ 이고, MSE는 ANOVA에서의 평균 제곱 오차 항이다(mean square error).
- <275> 4. 비율의 신뢰 구간.

<276> **실시예 18**

<277> 알렌드로네이트의 경구용 투여 제형의 생체이용률 연구

<278> 본 연구는 개방 표지형, 4 처리군, 4 기간의, 각 투여 사이에 7일 이상의 약물세척 기간을 포함한 무작위 교차 연구였다. 본 연구의 목적은, 섭식 및 단식한 폐경기 후 여성들에게 단일 용량의 투여 후 본 발명에 따른 알렌드로네이트 나트륨의 투여 제형의 약리역학 및 생체이용률을 결정하여, 골다공증 용도를 위한 적절한 용량 및 그러한 투여 제형이 Merck & Co., Inc에 의해 시판되는 Fosamax® 정제와 관련된 아침 투약 의식을 극복하는 정도를 결정하는 것에 있다.

<279> 총 17명의 피험자가 등록되고 1회 이상 투약되고 16명의 피험자가 연구를 완수하여 3 가지의 처리를 받았다. 상기 투여된 처리는 다음과 같았다:

<280> 처리군 A 포장 삽입물에 따른(밤새 금식 후, 피험자는 투여 후 4시간 동안수직 자세를 유지한다) Fosamax® 35mg 정제 투약.

<281> 처리군 B Fosamax® 투여 요법(밤새 금식 후, 피험자는 투여 후 4시간 동안수직 자세를 유지한다)에 따른 6mg 정제 투약.

<282> 처리군 C 6PM에 섭식 후 10:30PM에 6mg 정제 투약 (6:30PM 부터 조식까지 금식; 피험자는 투약 후 2시간 이상 동안 누워 있다).

<283> 처리군 D 표준 FDA 고지방 조식과 함께 오전에 6mg 정제 투약 (피험자는 투약 후 4시간 동안 수직 자세를 유지한다)

<284> 알렌드로네이트는 소변 시료에서 검증된 HPLC에 의해 형광 검출법으로 측정하였다. 알렌드로네이트의 소변 검사의 정량 한계는 2ng/ml(검사 범위 2-500ng/ml)였다. 소변 시료들은 투약 전, 및 투약 후 0-12, 12-24, 24-36, 및 36-48시간에 수집하였다.

<285> 결정적인(definitive) 데이터 분석에 기초하여, 4시간 금식 후 PM에 투약 (처리군 C)또는 10시간 금식 후 AM에 투약된(처리군 B) 6mg의 투여는 기준 정제인 35mg Fosamax®(처리군 A)와 비교하여, 알렌드로네이트의 생체이용률에 있어서 각각 15.4배 및 11.8배 증가를 초래하였다. 섭식 상태에서 AM 투약된 6mg의 투여(처리군 D)는 기준 정제인 35mg Fosamax®(처리군 A)와 비교하여, 알렌드로네이트의 생체이용률에 있어서 2.8배의 증가를 초래하였다. 10시간 금식 후, AM에 투약된 6mg의 투여(처리군 B)와 비교하여, 알렌드로네이트의 최고 상대적 생체이용률은 처리군 C(4시간 금식 후 PM 투약) $127 \pm 104\%$, 처리군 D (섭식 후 AM 투약) $20 \pm 35\%$, 그 다음 처리군 A (10시간 금식 후 AM에 투약된 Fosamax®) $10 \pm 5\%$ 이었다.

<286> 이전의 데이터에 기초하여, 5.65mg 알렌드로네이트를 함유하는 증진제 함유 정제는, Fosamax® 정제 35mg과 동

등하고, 본 연구의 목적을 위해, 6mg으로 반올림하였다. 본 연구의 목적은, 16명의 폐경기 후 여성들에서의 단일 투여, 4방향 교차 생체이용률 연구에서 증진제-함유 알렌드로네이트 정제와 Fosamax®를 비교하기 위한 것이었다. 각 처리 기간 사이에 7일 이상의 약물세척 기간이 있었다.

- <287> 사용된 방법은, 상기 시험 방법에 따른 형광 검출을 동반한 HPLC였다. 상기 방법은 알렌드로네이트와 인산 칼슘의 공동침전에 기초한 것이다. 상기 분자의 일차 아미노기는 2,3-나프탈렌 디카르복시알데히드와 (NDA)-N-아세틸-D-페니실라민(NAP)으로 먼저 유도화하여 형광 유도체를 형성한다. 그런 다음 기올기 HPLC를 상기 유도화된 분자에 대하여 수행하고, 검출은 λ 여기: 420nm, 방사: 490nm에서이다. 상기 알렌드로네이트 소변 검사의 정량 한계는 2ng/ml(검사 범위 2-500ng/ml)이었다.
- <288> 약리역학 매개변수를 WinNonlin™, 버전 4.0.1(Pharsight Corporation, 미국)을 이용하여 계산하였다. 하기 매개변수를 비구획(non-compartmental) 방법을 사용하여 알렌드로네이트에 대한 소변 농도 데이터로부터 유도하였다:
- <289> 각 시점에서 배출된 누적량(Aet) 및 총 배출량(AeT).
- <290> 각 시점에서의 배출 속도 (Aet/t), 총 배출속도(AeT/T), 관찰된 최대 배출 속도 (최대 속도) 및 측정가능한 최후 속도(최후 속도).
- <291> 기준 처리군과 비교한 시험 처리군의 상대적 생체이용률을 각개 피험자를 기준으로 계산하였다(각개 피험자에 의해 시험군에서 배출된 알렌드로네이트의 용량 조정된 양 나누기 동일 피험자에 의해 기준군에서 배출된 알렌드로네이트의 용량 조정된 양),
- <292> = (용량 조정된 배출 누적량 (시험군)/용량 조정된 배출 누적량) (기준군) X 100%
- <293> 상대적 생체이용률을 처리군 A(10시간 금식 후 AM에 투약된 35mg Fosamax®) 또는 처리군 B(10시간 금식 후 AM에 투약된 6mg)를 기준 처리군으로 사용하여 계산하였다. 피험자 08은 기준군의 투여(처리군 A)를 받지 않았으므로, 처리군 A 집단에서 배출된 평균 누적량을 기준값으로 사용하여 이 개인에 대한 상대적 생체이용률을 계산하였다. 이들 계산된 값의 평균을 평균 상대 생체이용률로 나타내었다.
- <294> 형식적 분석 전에, 상기 약리역학 데이터에 대해 데이터 검토를 수행하였다. 이것은 누락된 데이터 및 이상점에 대한 점검을 포함하였다. 피험자 12번은 자의적으로 동의를 철회하였기 때문에 연구를 완수하지 않았으며, 피험자 17번으로 교체되었다; 결과적으로 피험자 12번은 약리역학 분석에 포함시키지 않았다. 피험자 8은 제2처리 기간 도중에 투약되지 않았으나(처리군 A), 약리역학 분석에는 포함시켰으며, 처리군 A 집단에서 배출된 평균 누적량 기준값으로 사용하여 이 개인에 대한 상대적 생체이용률을 계산하였다.
- <295> 총 17명의 여성 피험자를 본 연구에 등록하고 연구 과정 중에서 1회 이상 투약하였다. 15명의 피험자가 연구를 완수하였으며, 4군의 처리를 모두 투여받았다. 한명의 피험자(피험자 12번)는 제1 처리기간 후(처리군 A)에 본 연구에 대한 동의를 철회하였으며 한명의 피험자는 (피험자 8번) 가족 비상사태로 인해 제2처리기간 중에 투약받지 못했으나, 후원자로부터 허가를 받아 복귀하여 상기 연구의 다른 기간들을 완수하도록 하였다. 한 명의 지원자, 피험자 6은, Fosamax® 정제를 복용하였을 때 충분한 양의 알렌드로네이트를 흡수하지 않았다. 그는 Fosamax® 정제로부터 알렌드로네이트를 흡수하는 능력이 부족함으로 인해 환자로서 치료를 받지 못하게 되어 무반응자로 분류하였다. 인식되어야 할 것은 그가 동일한 방식으로 상기 증진된 정제를 투여받을 때, 정상적인 양의 알렌드로네이트를 흡수하였다는 것이다. 따라서, 본 발명의 증진된 정제는 이러한 무반응자들을 치료하는데 적절할 수 있다.
- <296> 기술통계를 완전한 데이터 세트 및 피험자 S06가(Fosamax® 무반응자) 생략된 데이터 세트에 기초하여 계산하였다. 하기 결과는 결정적인 데이터 세트에 기초한 것, 즉 기술통계에서 피험자 S06(기준 처리 무반응자)이 생략된 것이다.
- <297> 기준 정제 Fosamax® (처리군 A)와 비교한, 증진제 함유 알렌드로네이트 정제 제제로부터의 알렌드로네이트의 생체이용률의 순위는 다음과 같다: 처리군 C (4시간 금식 후 PM 투약) 1536±1554%, 처리군 B (10시간 금식 후, AM 투약) 1180±536%, 그 다음 처리군 D (섭식, AM 투약) 283±559%.
- <298> 10시간 금식 후 AM에 투약된 증진제 함유 알렌드로네이트 정제 제제(처리군 B)와 비교한 알렌드로네이트의 최고 상대적 생체이용률은 처리군 C (4시간 금식 후 PM 투약) 127±104%, 처리군 D (섭식, AM 투약), 20±35%, 및 처리군 A (10시간 금식 후 AM에 Fosamax® 투약) 10±5%이었다.

- <299> 투여 후 소변으로 배출된 알렌드로네이트의 최대 총 누적량은, 기준 정제인 Fosamax® 113±55 μ g와 비교하여, 처리군 C(4시간 금식 후 PM 투약) 220±163 μ g, 처리군 B (10시간 금식 후 AM에 투약) 203±87 μ g, 그 다음 처리군 D (섭식, AM 투약) 33±54 μ g이었다.
- <300> 투여 후 결정된 가장 빠른 총 알렌드로네이트 배출 속도는, 기준 정제인 Fosamax® 2.7±1.3 μ g/시와 비교하여, 처리군 C (4시간 금식 후 PM 투약) 5.2±3.9 μ g/시, 처리군 B (10시간 금식 후 AM에 투약) 4.8±2.1 μ g/시, 그 다음 처리군 D (섭식, AM 투약) 0.8±1.3 μ g/시였다.
- <301> 각 정렬된 투여로부터 회수된 알렌드로네이트의 총 백분율은, 기준 정제인 Fosamax® 0.3±0.2%와 비교하여, 처리군 C (4시간 금식 후 PM 투약) 3.7±2.7%, 처리군 B (10시간 금식 후 AM에 투약) 3.4±1.5%, 그 다음 처리군 D (섭식, AM 투약) 0.6±0.9% 의 투여 후에 가장 높았다.
- <302> 이러한 결과는 기존의 알렌드로네이트의 투여 제형과 비교하여, 본 발명의 알렌드로네이트 정제 제제의 우수한 생체이용률을 입증할 뿐만 아니라, 생체이용률의 손실 없이 알렌드로네이트의 투여가 수행될 수 있는 조건 하에서 보다 큰 용통성을 나타낸다. 통상적인 비스포스포네이트 제제를 위한 투여 요법은: (1) 아침 투여; (2) 금식 상태; 및 (3) 투여 후 2시간까지 식품, 음료 및 다른 의약의 기피를 요구한다. 이에 반해, 본 발명에 따른 증진 함유 알렌드로네이트 정제 제제는 통상의 비스포스포네이트 제제의 투여 요법에 따라서뿐만 아니라, 아침이 이외의 시간에, 밤새 금식 시간보다 적은 시간 후에, 식품 및/또는 음료의 섭취의 후속적 지연에 관계없이도 투여가 가능하게 한다. 본 발명에 따른 증진제 함유 알렌드로네이트 정제 제제는 또한 기존의 투여 제형에서의 상당히 더 높은 용량의 알렌드로네이트에 동등한 수준의 생체이용률을 제공한다. 본 발명의 투여 제형에 의해 나타난 이러한 생체이용률의 향상은 동등한 생체이용률을 실현하는 데 더 낮은 용량, 또는 더 높은 생체이용률을 실현하는 데 동등한 용량의 비스포스포네이트의 사용을 가능하게 한다.
- <303> 본 발명의 조성물 및 투여 제형은 또한 전술된 중간 사슬 지방산 및 중간 사슬 지방산 유도체 이외의 증진제의 사용을 포함한다. 중간 사슬 지방산 이외의 지방산; 이온, 비이온 및 친지성 계면활성제; 지방성 알코올; 담즙 산염 및 담즙산; 마이셀; 킬레이트제 등과 같은 흡수 증진제가 생체이용률을 증가시키고 기상 때 아침 또는 식품, (물 이외의) 음료, 칼슘 보충제 및/또는 의약을 섭취한 후 두시간 이내 이외의 시간에 투여를 가능하게 하기 위해 사용될 수 있다.
- <304> 본 발명의 범위 내에 고려되는 비이온성 계면활성제는 알킬글루코시드; 알킬말토시드; 알킬티오글루코시드; 라우릴 마크로글리세리드; 폴리옥시알킬렌 에테르; 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 글리세리드, 식물유, 수소화 식물유, 지방산, 및 스테롤로 이루어진 군의 하나 이상의 구성원을 갖는 폴리올의 친수성 에스테르교환 산물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 그의 유도체 및 유사체; 폴리옥시에틸화 비타민 및 그의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블럭 공중합체, PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 디라우레이트, PEG-12 올리에이트, PEG-15 올리에이트, PEG-20 올리에이트, PEG-20 디올리에이트, PEG-32 올리에이트, PEG-200 올리에이트, PEG-400 올리에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 디스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 디라우레이트, PEG-25 글리세릴 트리올리에이트, PEG-32 디올리에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올리에이트, PEG-30 글리세릴 올리에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 야자인유(palm kernel oil), PEG-50 수소화 피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 수소화 피마자유, PEG-60 수소화 피마자유, PEG-60 옥수수유, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 피토스테롤, PEG-30 대두 스테롤, PEG-20 트리올리에이트, PEG-40 소르비탄 올리에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 85 를 포함한 폴리소르베이트, POE-23 라우릴 에테르, POE-10 올레일 에테르, POE-20 스테아릴 에테르, 토코페릴 PEG-100 숙시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10 올리에이트, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 노닐 페놀 계열, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈, 및 폴록사머를 포함한다.
- <305> 본 발명의 범위 내에서 고려되는 이온성 계면활성제는 알킬암모늄염; 푸시드산염; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 글리세리드 유도체; 레시틴 및 수소화 레시틴; 리솔레시틴 및 수소화 리솔레시틴; 인지질 및 그의 유도체; 리소인지질 및 그의 유도체; 카르니틴 지방

산 에스테르염; 알킬설페이트의 염; 지방산염; 도큐산 나트륨; 아실 락틸레이트; 모노- 및 디-글리세리드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙신산화 모노- 및 디-글리세리드; 모노- 및 디-글리세리드의 구연산 에스테르; 라우릴 설페이트 나트륨; 및 4차 암모늄 화합물을 포함한다.

<306> 본 발명의 범위 내에서 고려되는 친지성 계면활성제는 지방알코올; 글리세롤 지방산 에스테르; 아세틸화 글리세롤 지방산 에스테르; 저급알코올 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 당 에스테르; 당 에테르; 모노- 및 디-글리세리드의 젯산 유도체; 글리세리드, 식물유, 수소화 식물유, 지방산, 및 스테롤로 이루어진 군의 하나 이상의 구성원을 갖는 폴리올의 소수성 에스테르교환 산물; 지용성 비타민/비타민 유도체; 및 그의 혼합물을 포함한다. 이 군 내에서, 바람직한 친지성 계면활성제는 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르 및 그의 혼합물, 또는 식물유, 수소화 식물유, 및 트리글리세리드로 이루어진 군의 하나 이상의 구성원을 갖는 폴리올의 소수성 에스테르 교환 산물을 포함한다.

<307> 본 발명의 범위 내에서 고려되는 담즙염 및 산은 디옥시콜린산 나트륨과 같은 디히드록시 담즙염, 콜린산 나트륨과 같은 트리히드록시 담즙염, 콜린산, 디옥시콜린산, 리토폴린산, 케노디옥시콜린산 ("케노디올(chenodiol)" 또는 "첸산(chenic acid)"으로도 불림), 우르소디옥시콜린산, 타우로콜린산, 타우로디옥시콜린산, 타우로리토폴린산, 타우로케노디옥시콜린산, 타우로우르소디옥시콜린산, 글리코콜린산, 글리코디옥시콜린산, 글리코리토폴린산, 글리코케노디옥시콜린산, 및 글리코우르소디옥시콜린산을 포함한다.

<308> 본 발명의 범위 내에서 고려되는 용해제는 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질 알코올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄디올 및 그의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨, 디메틸 이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체와 같은 알코올 및 폴리올, 중간 사슬 지방산의 모노-, 디-, 및 트리글리세리드 및 그의 유도체; 글리세리드 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체; 테트라히드로푸르푸릴 알코올 PEG 에테르 또는 메톡시 PEG와 같은 약 200 내지 약 6000의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌글리콜의 에테르; 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ε-카프로락탐, N-알킬피롤리돈, N-히드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 디메틸아세타미드 및 폴리비닐피롤리돈과 같은 아미드 및 다른 질소함유 화합물; 에틸 프로피오네이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, ε-카프로락톤 및 그의 이성질체, δ-발레로락톤 및 그의 이성질체, β-부티로락톤 및 그의 이성질체; 및 디메틸 아세타미드, 디메틸 이소소르비드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 물과 같은 다른 공지된 용해제를 포함한다.

<309> 또 다른 적절한 계면활성제는 당업자에게 보여질 것이며 및/또는 관련 본문 또는 문헌에 기재되어 있다.

<310> 본 발명은 본 명세서에 기술된 구체적인 구현예에 그 범위가 한정되어서는 안된다. 실제로, 본 명세서에 기재된 것들 이외에 본 발명의 다양한 변형들이 이하의 설명 및 첨부 도면으로부터 당업자에게 보여질 것이다. 이러한 변형들은 첨부되는 청구항의 범위 내에 포함되도록 의도되었다.

도면의 간단한 설명

<47> 도 1은 실시예 1에서 기술된 바와 같이 0시간에서 및 30분 간격으로 2시간까지 Caco-2 단일층에서의 TEER($\Omega \text{ cm}^2$)에 대한 $^3\text{H-TRH}$ 를 갖는 C8, C10, C12, C14, C18 및 C18:2의 나트륨염의 효과를 나타낸 것이다.

<48> 도 2는 실시예 1에서 기술된 바와 같이 Caco-2 단일층에서의 $^3\text{H-TRH}$ 수송을 위한 P_{app} 에 대한 C8, C10, C12, C14, C18 및 C18:2의 나트륨염의 효과를 나타낸 것이다.

<49> 도 3은 실시예 1에서 기술된 폐쇄루프(closed loop) 랫트 모델에 따라 존재하는 NaC8 또는 NaC10(35mg) 증진제와 500 μg TRH의 십이지장간 일시 투여량 (bolus dose) 후의 혈청 TRH 농도-시간 분포상(profile)을 나타낸 것이다.

<50> 도 4는 실시예 1에서 기술된 폐쇄루프 랫트 모델에 따라 존재하는 NaC8 또는 NaC10(35mg) 증진제와 1000 μg TRH의 십이지장간 일시 투여량 후의 혈청 TRH 농도-시간 분포상을 나타낸 것이다.

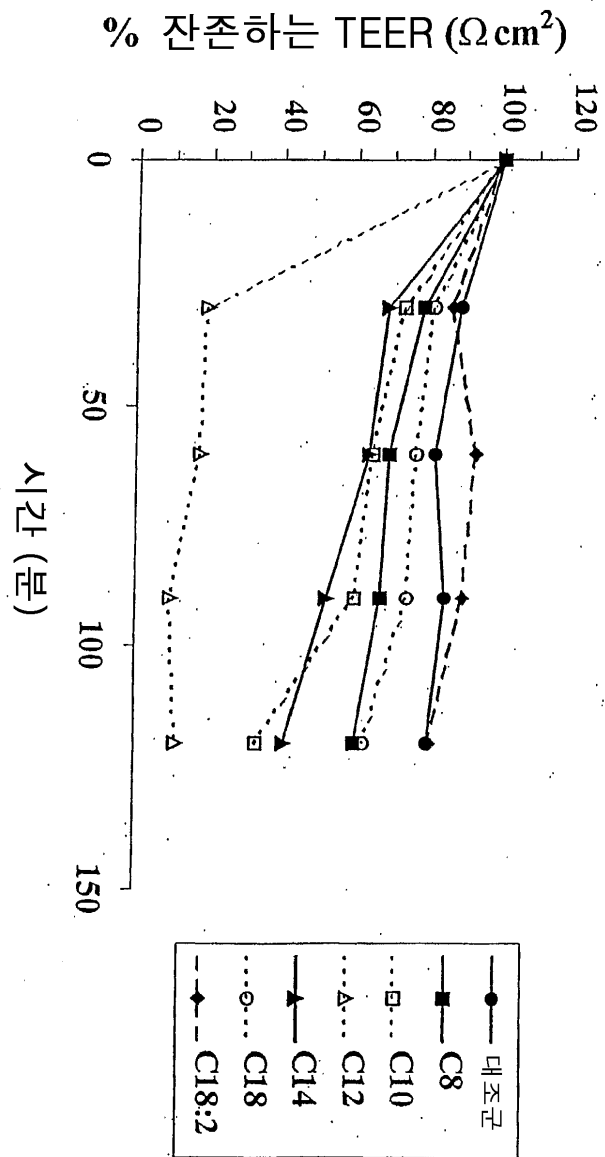
<51> 도 5는 실시예 2에서 기술된 폐쇄루프 랫트 모델에 따른 다양한 카프르산 나트륨(C10) 수준(10mg 및 35mg)과 함

계 미국약전(USP) 헤파린 (1000IU)의 투여 후 4시간의 기간에 걸친 APTT(활성 전트롬빈 시간) 반응을 나타낸 것이다.

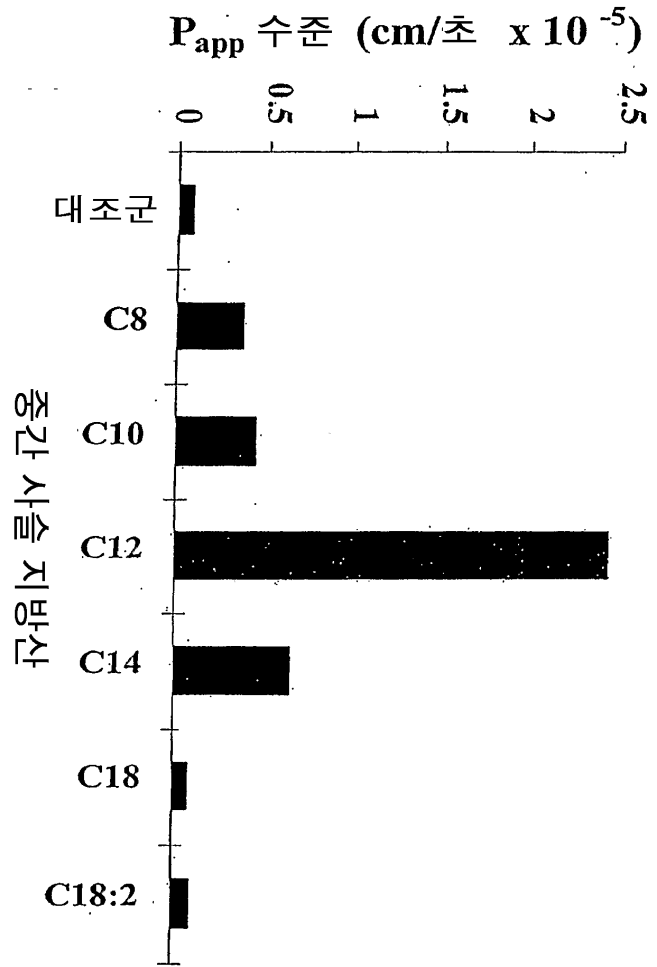
- <52> 도 6은 실시예 2에서 기술된 폐쇄루프 랫트 모델에 따른 다양한 카프릴산 나트륨(C8) 수준(10mg 및 35mg)과 함께 미국약전 헤파린 (1000IU)의 투여 후 5시간의 기간에 걸친 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다.
- <53> 도 7은 실시예 2에서 기술된 폐쇄루프 (closed loop) 랫트 모델에 따른 다양한 카프르산 나트륨의 수준(10mg 및 35mg)과 함께 미국약전 헤파린 (1000IU)의 투여 후 5시간의 기간에 걸친 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다.
- <54> 도 8은 실시예 2에 기술된 바와 같은 본 발명에 따른 제조된, a) 피하 미국약전 헤파린 용액 (5000IU); b) 미국약전 헤파린(90000IU) 및 NaClO를 함유하는 경구용 비코팅 즉시 방출 정제 제제; c) 미국약전 헤파린(90000IU) 및 NaClO를 함유하는 경구용 비코팅 즉시 방출 정제 제제; 및 d) 미국약전 헤파린(90000IU) 및 카프르산 나트륨을 함유하는 경구용 비코팅 지속 방출 정제 제제의 투여 후 8시간까지의 기간에 걸친, 개에서의 평균 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다.
- <55> 도 9는 개방루프(open loop) 모델의 랫트에서(n=8), 카프릴산 나트륨(C8), 노나노산 나트륨(C9), 카프르산 나트륨(C10), 운데카노산 나트륨(C11), 라우린산 나트륨(C12) 및 증진제의 서로 다른 50:50 이원성 혼합물과 같은 다양한 증진제 35mg의 존재하에서, 파르나파린 나트륨(저분자량 헤파린(low molecular weight heparin:LMWH))(1000IU)의 인산 완충 식염수를 랫트에게 십이지장내로 투여후 3시간의 기간에 걸친 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다. 기준 산물은 피하로 파르나파린 나트륨 250IU를 투여하는 것을 포함하였다. 대조군 용액은 십이지장내로 증진제 없이 파르나파린 나트륨 1000IU를 함유하는 용액을 투여하는 것을 포함하였다.
- <56> 도 10은 개에 서로 다른 수준의 카프르산 나트륨을 함유하는 (0.0g(대조군), 0.55g, 1.1g) 류프롤리드(20mg)의 용액의 십이지장내 투여 후 8시간의 기간에 걸친 류프롤리드의 평균 혈장 수준을 나타낸 것이다.
- <57> 도 11은 용액 (10ml)으로서 및 즉시 방출 정제 투여 제형으로서 550mg 카프르산 나트륨의 존재에서 파르나파린 나트륨 (90,000 IU)의 경구 투여 후 8시간의 기간에 걸친 개에서의 평균 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다.
- <58> 도 12는 용액 (240ml)으로서 또는 즉시 방출 정제 투여 제형으로서, 카프르산 나트륨의 존재에서 파르나파린 나트륨 (90,000 IU)의 경구 투여 후 24시간의 기간에 걸친 사람에서의 평균 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다.
- <59> 도 13은 서로 다른 용량의 카프르산 나트륨 (0.55g, 1.1g, 1.65g)의 존재에서 서로 다른 용량의 파르나파린 나트륨 (20,000IU, 45,000IU, 90,000IU)을 함유하는 15ml 용액의 공장내(intrajejunally) 투여 후 24시간의 기간에 걸친 사람에서의 평균 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다.
- <60> 도 14는 (a) 0.55g 카프르산 나트륨을 함유하는 즉시 방출 캡슐, (b) 0.55g 카프르산 나트륨을 함유하는 Eudragit L로 코팅된 고속 분해 정제 및 (c) 증진제 없는 Eudragit L로 코팅된 고속 분해 정제: 45,000IU 파르나파린 나트륨의 경구 투여 후 8시간의 기간에 걸친 개에서의 평균 항인자 X_a 반응을 나타낸 것이다.
- <61> 도 15는 45,000IU LMWH 및 0.55g 카프르산 나트륨을 경구, 공장내, 결장내로 공동 투여한 후 8시간의 기간에 걸친 개에서의 평균 항인자 X_a 반응을 피하 투여와 비교하여 나타낸 것이다.
- <62> 도 16은 단식 및 섭식한 상태에서 서로 다른 양의 카프르산 나트륨 (0.5g 및 0.25g)에서 알렌드로네이트 (17.5mg)의 경구 투여 후 36시간의 기간에 걸쳐 소변으로 배출된 알렌드로네이트의 비용량 정규화된 (non-dose normalized) 양을 금식된 상태의 Fosamax[®] (35mg)의 평균 혈장 수준과 비교하여 나타낸 것이다.
- <63> 도 17은 10mg 및 20mg 정제 중의 졸렌드론산의 경구 투여 후 48시간의 기간에 걸친 소변으로 배출된 졸렌드론산의 평균 누적량을 Zometa[®] 농축액으로부터 제조된 졸렌드론산(1mg)의 정맥내 주사 후 배출된 양과 비교하여 나타낸다.
- <64> 도 18은 세 개의 서로 다른 투여 요법에 따른 6mg 알렌드로네이트 및 카프르산 나트륨의 경구 투여 후 12, 24, 36, 및 48시간에서 소변으로 배출된 알렌드로네이트의 평균 누적량을 단식 상태에서 Fosamax[®] (35mg)의 조건 (morning) 투여 후 배출된 양과 비교하여 나타낸 것이다.

도면

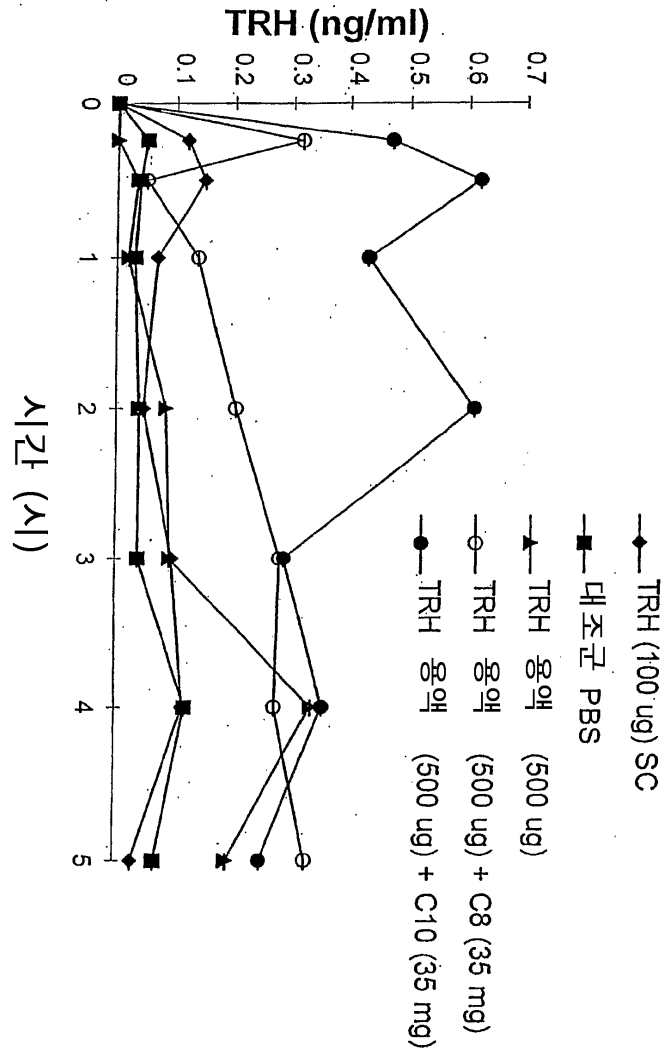
도면1



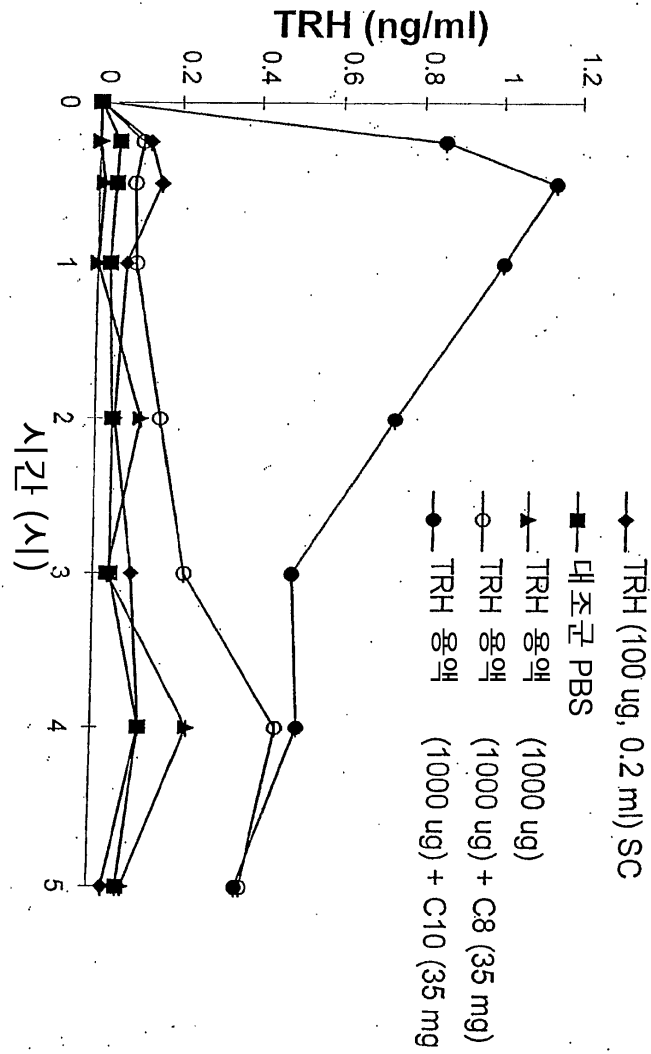
도면2



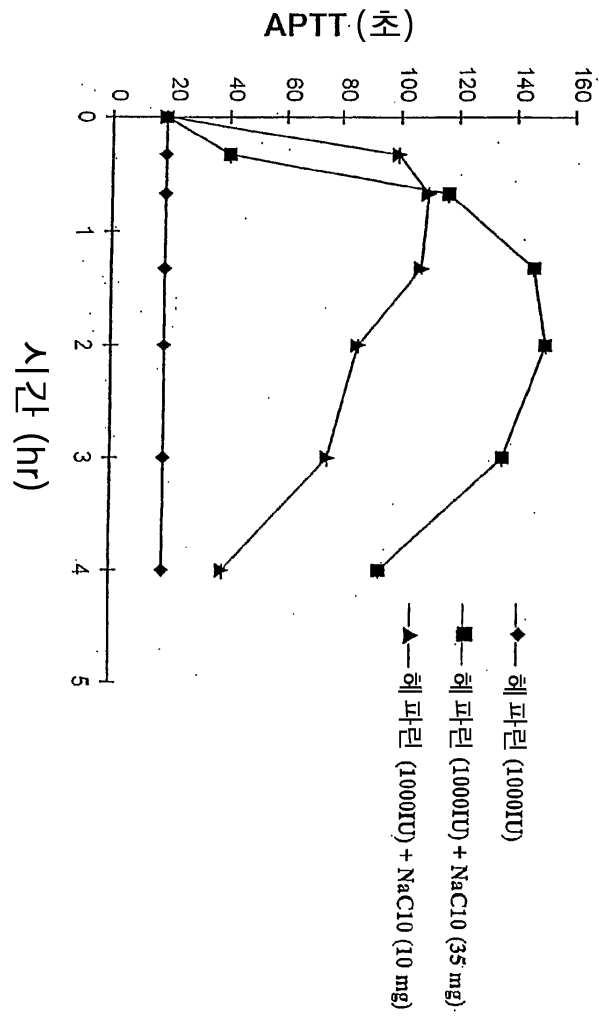
도면3



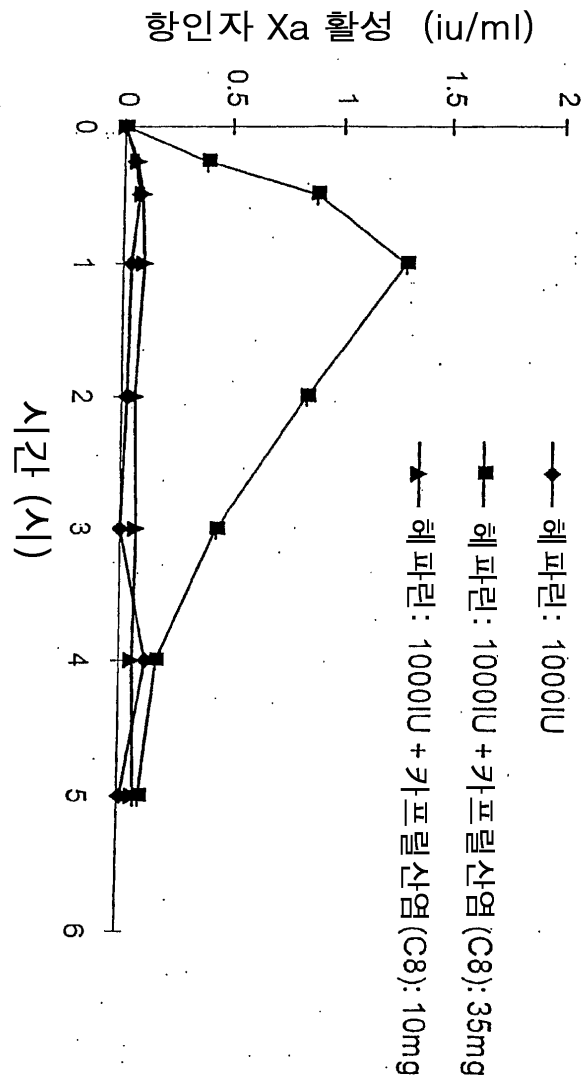
도면4



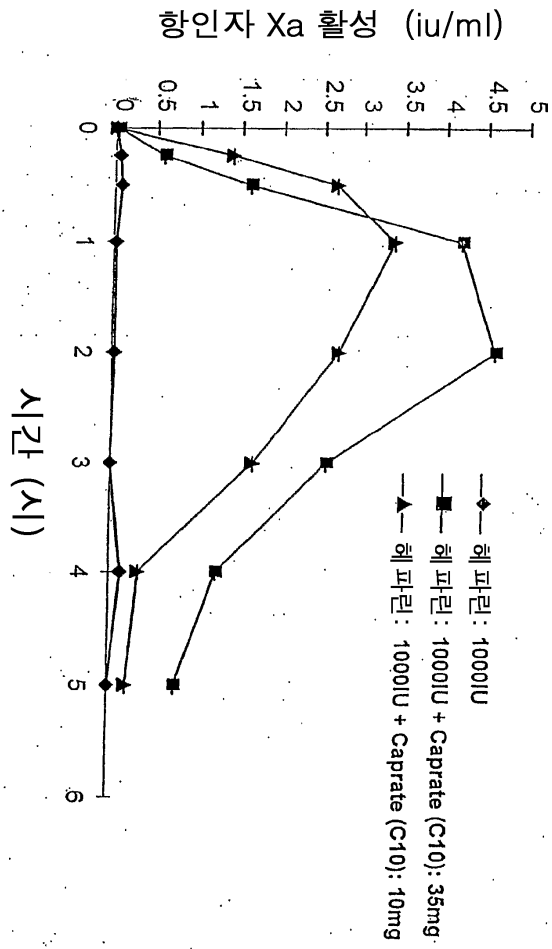
도면5



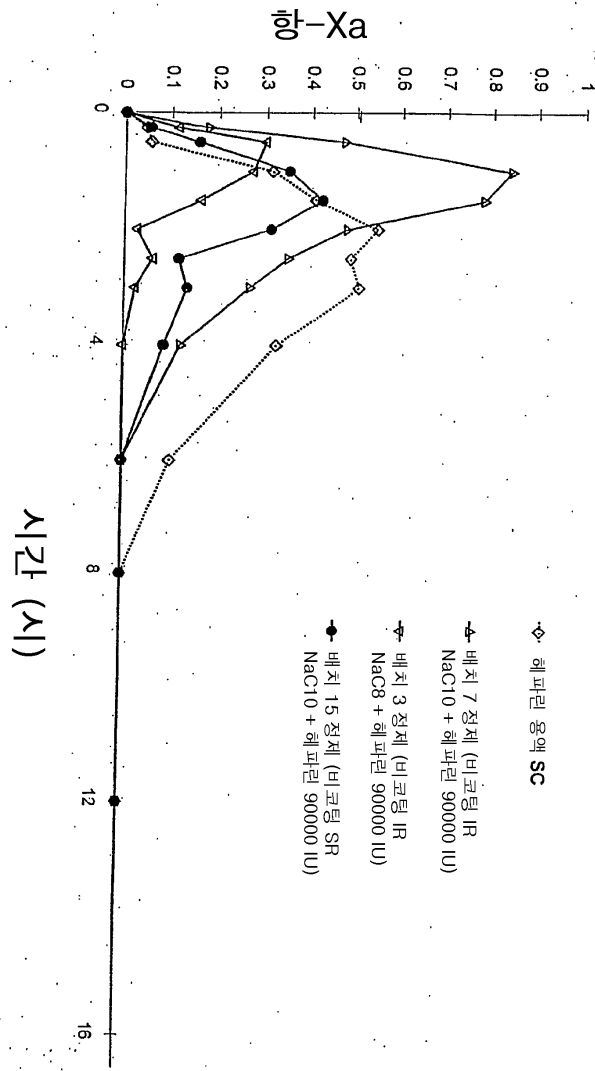
도면6



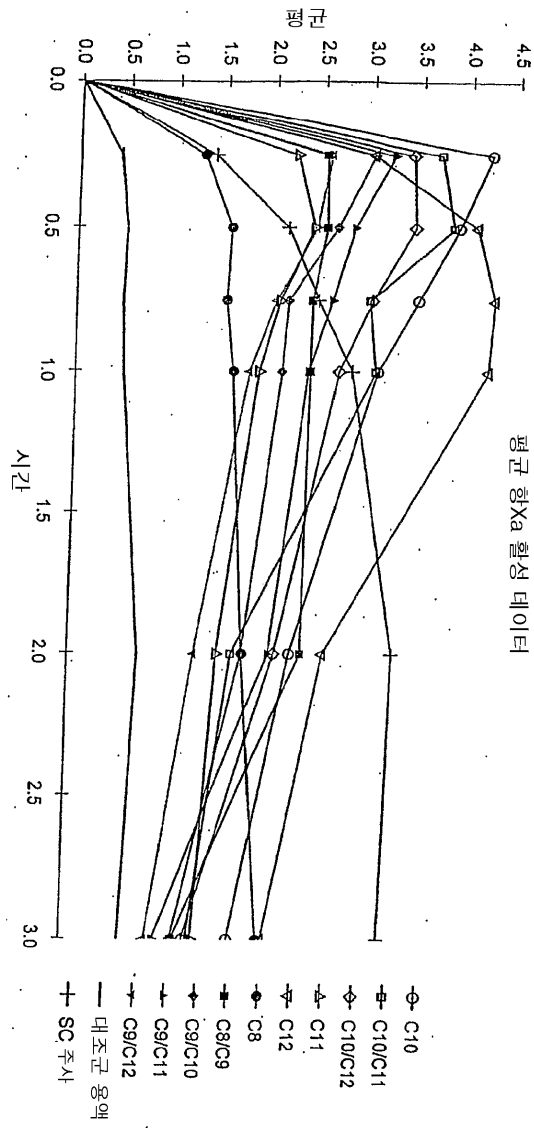
도면7



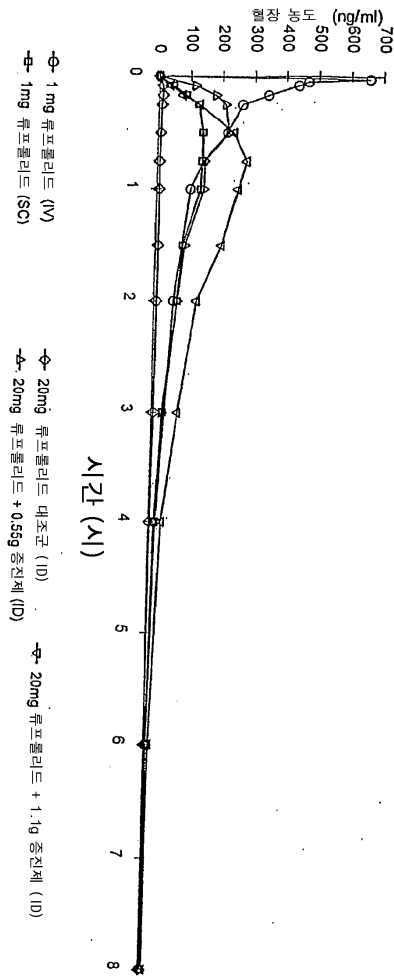
도면8



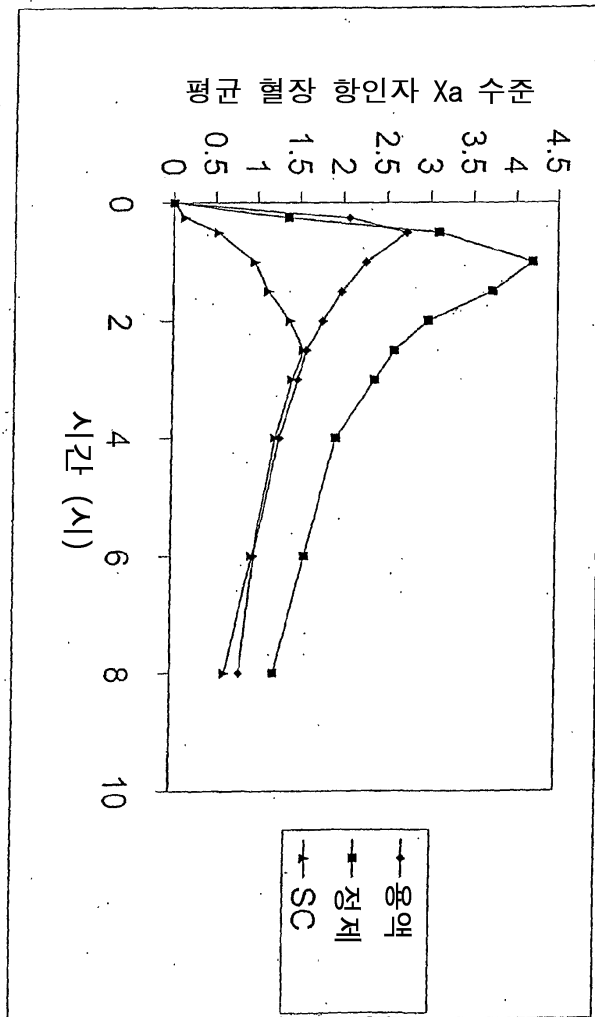
도면9



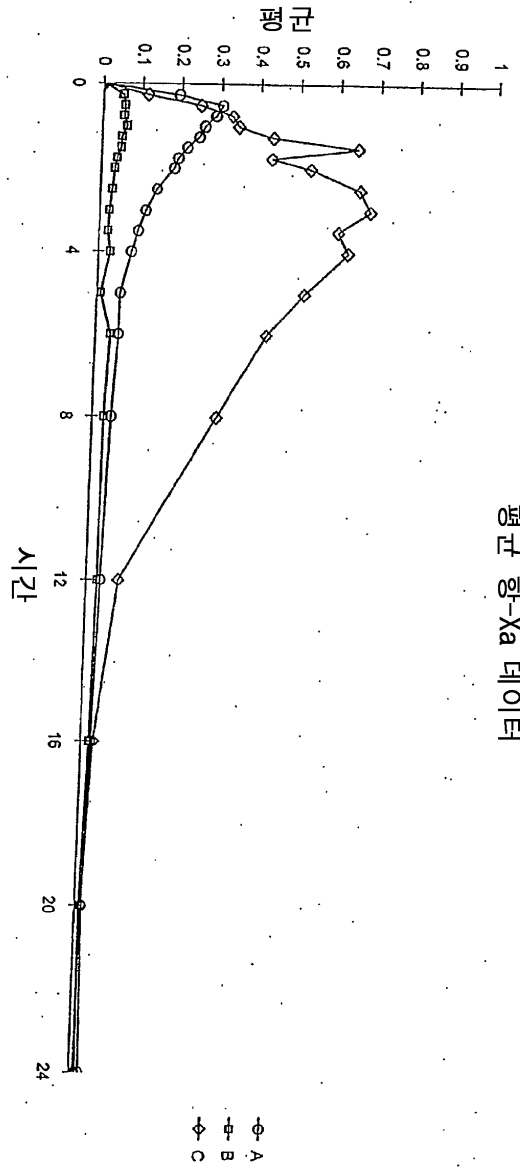
도면10



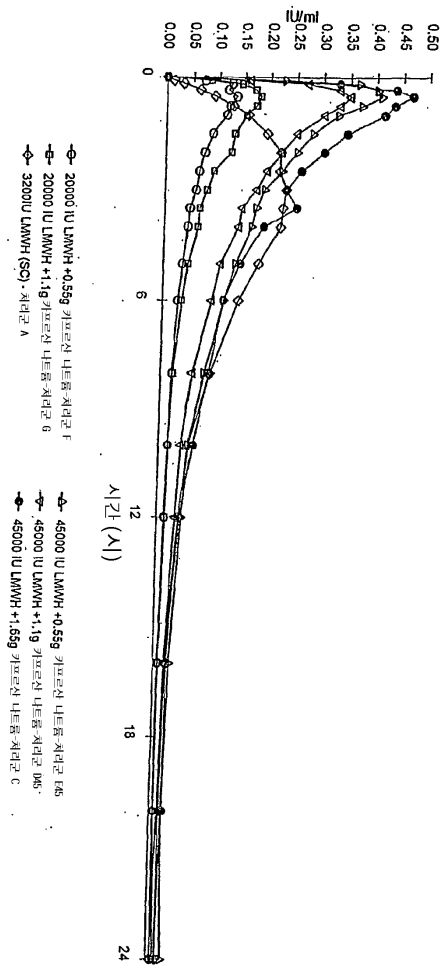
도면11



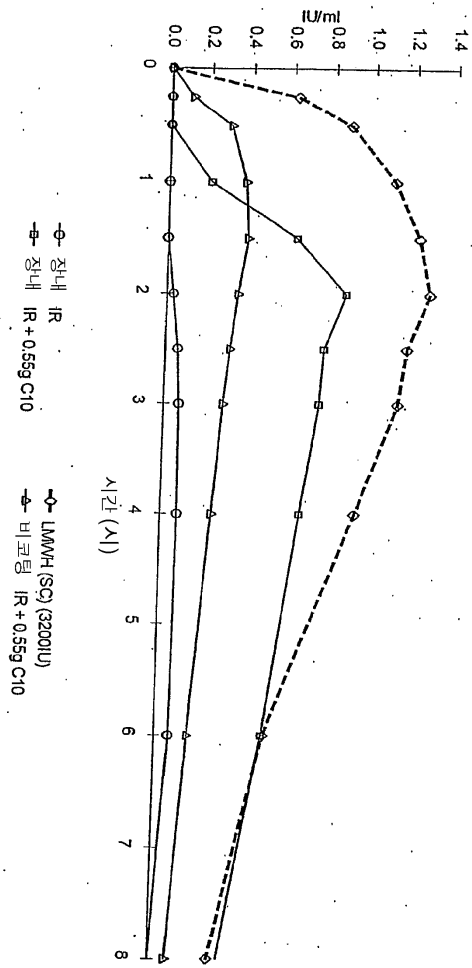
도면12



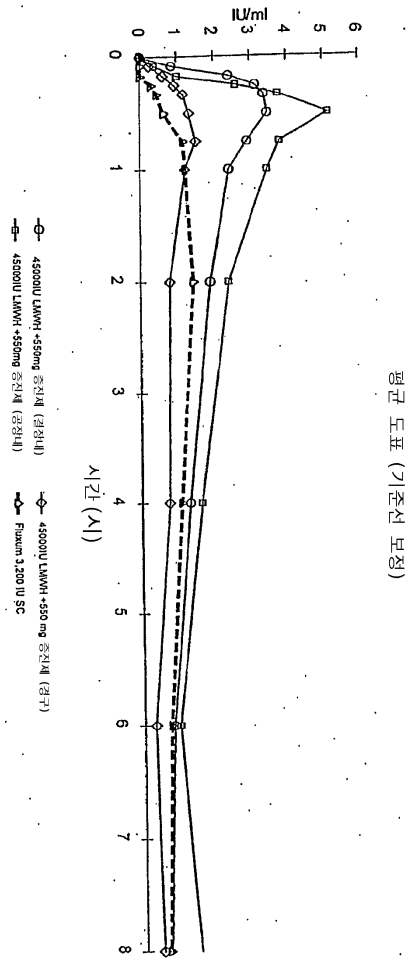
도면13



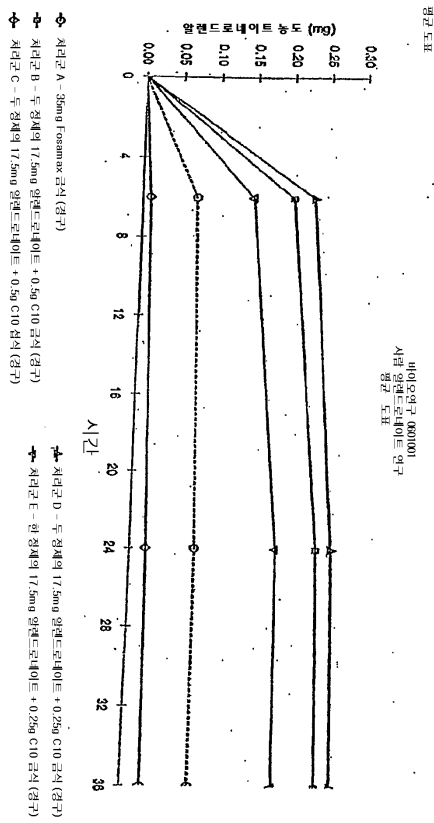
도면14



도면15



도면16



도면17

