(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0067573
(43) 공개일자 2018년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 38/29* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/40 (2006.01) *A61K 9/70* (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0021 (2013.01)
A61K 38/29 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7012690
(22) 출원일자(국제) 2016년10월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/056196
(87) 국제공개번호 WO 2017/062922
국제공개일자 2017년04월13일
(30) 우선권주장
62/239,774 2015년10월09일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
라디우스 헬쓰, 인코포레이티드
미국 메사추세츠 왈탐 윈터 스트리트 950 (우: 02451)
쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니
미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스 33427 쓰리엠 센터
(72) 발명자
해터슬리, 개리
미국 01775 매사추세츠 스토우 우드맨 드라이브 14
해리스, 알란
미국 10028 뉴욕 뉴욕 시티 이스트 85 스트리트 205 아파트먼트 4씨
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

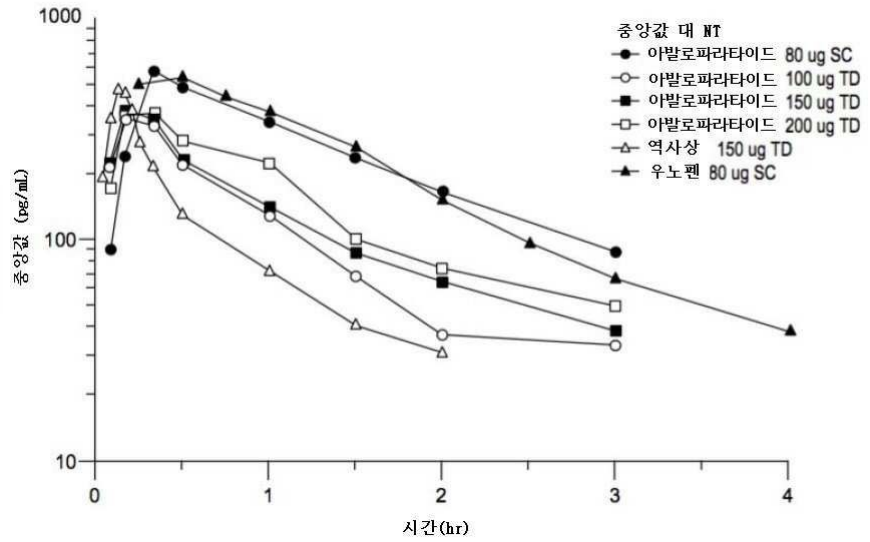
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **PTHrP 유사체의 제형, 이의 경피 패취, 및 이의 용도**

(57) 요 약

치료적 유효량의 PTHrP 유사체의 경피 전달을 위한 PTHrP 유사체 제형뿐만 아니라, 이러한 제형을 사용해서 제조된 경피 패취, 개시된 제형 및 패취를 제조하는 방법, 및 골다공증, 골연화증, 골관절염, 및/또는 골절의 치료, 골 무기질 밀도(BMD)의 개선, 해면골 점수(TBS)의 개선, 및 골절의 치료, 예방 및/또는 감소를 위해 이러한 제형 및 패취를 사용하는 방법이 개시된다.

대 표 도 - 도3



(52) CPC특허분류
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 9/703 (2013.01)
A61M 37/0015 (2013.01)
A61P 19/00 (2018.01)
(72) 발명자
사에, 자말
미국 02478 매사추세츠 벨몬트 왓슨 로드 72
하메드, 에햅
미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 실비아 스트리트 15

(30) 우선권주장
62/239,773 2015년10월09일 미국(US)
62/239,801 2015년10월09일 미국(US)
62/324,336 2016년04월18일 미국(US)
62/353,249 2016년06월22일 미국(US)
62/396,196 2016년09월18일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

경피 패취를 코팅하는데 적합한 조제 제형으로서, 치료적 활성 물질, 물, 및 Zn^{2+} 염, Mg^{2+} 염, Ca^{2+} 염, 폴리에틸렌 글리콜 및 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 부형제를 포함하는, 조제 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 생체활성(bioactive) 펩타이드 또는 단백질을 더 포함하는, 조제 제형.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항체를 포함하는, 조제 제형.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 생체활성 펩타이드를 포함하는, 조제 제형.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 생체활성 펩타이드는 적어도 10개의 아미노산을 함유하는, 조제 제형.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 생체활성 펩타이드는 서열번호 1에 기재된 바와 같은 아발로파라타이드(abaloparatide)인, 조제 제형.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제는 $ZnCl_2$, $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, Zn시트레이트, Zn옥살레이트, MgO, Mg시트레이트, $MgSO_4$, Mg오로테이트, Mg락테이트, $MgCO_3$, Ca솔베이트, Ca시트레이트, Ca아스코르베이트, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, 및 $Ca(OAc)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조제 제형.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 부형제는 $ZnCl_2$ 및 $Zn(OAc)_2$ 및 이들의 조합물로부터 선택되는, 조제 제형.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제 또는 부형제들 대 상기 치료적 활성 물질의 몰비가 0.1 대 2.0인, 조제 제형.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제 또는 부형제들 대 상기 치료적 활성 물질의 몰비가 0.2 대 1.5인, 조제 제형.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제 또는 부형제들 대 상기 치료적 활성 물질의 몰비가 0.25 대 1.0인, 조제 제형.

청구항 12

복수의 미세투사물(microprojection)을 포함하는 경피 패취로서, 어레이 내 적어도 하나의 미세투사물은 코팅에 의해 적어도 부분적으로 피복되고, 상기 코팅은 치료적 활성 물질, 및 Zn^{2+} 염, Mg^{2+} 염, Ca^{2+} 염, 폴리에틸렌 글리콜 및 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부형제를 포함하는, 경피 패취.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 미세투사물은 미세바늘인, 경피 패취.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 치료적 활성 물질은 생체활성 펩타이드 또는 단백질을 포함하는, 경피 패취.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 활성 물질은 항체를 포함하는, 경피 패취.

청구항 16

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 생체활성 펩타이드를 포함하는, 경피 패취.

청구항 17

제17항에 있어서, 상기 생체활성 펩타이드는 적어도 10개의 아미노산을 함유하는, 경피 패취.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 생체활성 생체활성 펩타이드는 서열번호 1에 기재된 바와 같은 아발로파라타이드인, 경피 패취.

청구항 19

제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제는 $ZnCl_2$, $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, Zn시트레이트, Zn옥살레이트, MgO, Mg시트레이트, $MgSO_4$, Mg오로테이트, Mg락테이트, $MgCO_3$ Ca솔베이트, Ca시트레이트, Ca아스코르베이트, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, 및 $Ca(OAc)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 경피 패취.

청구항 20

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제는 $ZnCl_2$ 및 $Zn(OAc)_2$ 및 이들의 조합물로부터 선택되는, 경피 패취.

청구항 21

제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제 또는 부형제들 대 상기 치료적 활성 물질의 몰비가 0.1 대 2.0인, 경피 패취.

청구항 22

제12항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제 또는 부형제들 대 상기 치료적 활성 물질의 몰비가 0.2 대 1.5인, 경피 패취.

청구항 23

제12항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제 또는 부형제들 대 상기 치료적 활성 물질의 상기 몰비는 0.25 대 1.0인, 경피 패취.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아발로파라타이드는 90 내지 110㎍, 140 내지 160㎍, 185 내

지 220㎍, 225 내지 275㎍ 또는 약 100㎍, 약 150㎍, 약 200㎍ 또는 약 250㎍의 양으로 상기 미세투사물 어레이 상에 존재하는, 경피 패취.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 경피 패취를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 골다공증, 골연화증, 골관절염 및 골절로 이루어진 군으로부터 선택된 병태의 치료 방법.

청구항 26

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 경피 패취를 투여하는 단계를 포함하는, 척추, 무척추, 임상적 및 주요 골다공증성 골절의 예방 방법.

청구항 27

대상체에서 골 무기질 밀도(bone mineral density: BMD)의 개선, 해면골 점수(trabecular bone score: TBS)의 개선, 및/또는 골절의 감소 방법으로서, 제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 경피 패취를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 패취는 300 내지 750개의 미세투사물을 포함하는, 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 상기 환자의 각질층을 통해 상기 미세투사물 중 1개 이상을 관통시키는데 충분한 힘을 상기 경피 패취에 인가하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여의 부위가 복부 또는 대퇴인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 2015년 10월 9일자로 출원된 미국 가출원 제62/239,773호, 2015년 10월 9일자로 출원된 미국 가출원 제62/239,774호, 2015년 10월 9일자로 출원된 미국 가출원 제62/239,801호, 2016년 4월 18일자로 출원된 미국 가출원 제62/324,336호, 2016년 6월 22일자로 출원된 미국 가출원 제62/353,249호, 및 2016년 9월 18일자로 출원된 미국 가출원 제62/396,196호에 대해 우선권을 주장하며, 이들 모두는 도면을 포함하여, 그들 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.

배 경 기 술

[0003] 도입

[0004] 종래, 골다공증은 골 재흡수를 억제하기 위한 항흡수제의 투여에 의해 치료된다. 가장 일반적인 이들 치료는 비스포스포네이트의 경구 또는 정맥내 투여이다. 그러나, 비스포스포네이트의 바람직하지 않은 부작용은 저하된 골 형성이다(MacLean 2008). 동화작용제는 항흡수제에 대한 대안을 제공한다. 골다공증의 치료를 위해 현재 이용할 수 있는 유일한 동화작용제는 (재흡수와 함께) 신규 골 형성의 자극 및 내부 골 미세구조의 재구성에 관여하는 기전(Recker 2009; Dempster 2012; Ma 2011)에 의해 작용하는 부갑상선 호르몬(PTH)의 재조합 형태인 테리파라타이드(PTH(1-34), 포르테오(Forteo)(등록상표))이다. 골 무기질 밀도(bone mineral density: BMD)에 대한 테리파라타이드의 효과는 척추에서 항흡수제보다 우수하지만, 둔부에서 이의 효과는 보다 크지 않고 종종 요법의 2년 과정의 두 번째 해까지 지연되었다(Leder 2014; Neer 2001).

[0005] 부갑상선 호르몬 관련 단백질(PTHrP; 유니플롯(UniProt) 등록 번호 P12272)은 그들의 N 말단에서 갑상선 호르몬(PTH)과 일부 상동성을 고유하고, 양쪽 단백질은 동일한 G-단백질 커플링된 수용체, 1형 PTH 수용체(PTH1R)에 결합한다. 공통 수용체에도 불구하고, PTH는 주로 칼슘 항상성의 내분비 조절인자로서 작용하는 반면 PTHrP는

연골내 골 발생의 매개에서 기본적인 측분비 역할을 수행한다(Kronenberg 2006). 이들 단백질의 차등적인 효과는 차등적인 조직 발현뿐만 아니라, 상이한 수용체 결합 특성과 관련될 수 있다(Pioszak 2009; Okazaki 2008; Dean 2008). 지난 수년간, PTHrP 및 이의 분비 형태(PTHrP(1-36), PTHrP(38-94), 및 오스테오스타틴)를 비롯하여, 이의 유사체는 골다공증을 위한 강력한 치료제로서 연구되었다. PTHrP 및 이의 유도체 및 유사체의 피하 주사는 골다공증의 치료 및/또는 골 치유의 개선에 효과적인 것으로 보고되었다(Horwitz 2010; Horwitz 2006; Bostrom 2000; Augustine 2013).

[0006] 그러므로, 환자의 만족도 및 순응도를 개선시키기 위해 투여 용이성 및 치료둘 모두에 효과적인 대안적인 전달 경로(예를 들어, PTHrP 및/또는 이의 유도체 및 유사체의 피하 전달과 실질적인 생물학적동등성)를 갖는 것이 바람직하다.

발명의 내용

[0007] 일정 실시형태에서 본 발명은 PTHrP 유사체(예를 들어, 아발로파라타이드(abaloparatide)) 및 Zn^{2+} 염(예를 들어, $ZnCl_2$, $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, Zn시트레이트, Zn옥살레이트 등 또는 이들의 조합물), Mg^{2+} 염(예를 들어, MgO, Mg시트레이트, $MgSO_4$, Mg오로테이트, Mg락테이트, $MgCO_3$, $MgCl_2$, $Mg(OAc)_2$ 등, 또는 이들의 조합물), Ca^{2+} 염(예를 들어, Ca솔베이트, Ca시트레이트, Ca아스코르베이트, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, $Ca(OAc)_2$ 등, 또는 이들의 조합물), PEG(폴리에틸렌 글리콜), PVP(폴리비닐피롤리돈), 사이클로덱스트린(CD, 예를 들어 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD)), 지방산을 포함한 카복실산의 염, NaCl 및 히스티딘 및 이의 다양한 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부형제를 포함하는 PTHrP 유사체 예컨대 아발로파라타이드의 경피 전달에서 사용을 위한 조제 제형을 제공한다. 일정 실시형태에서, 조제 제형은 주사용 물, 염수 또는 포스페이트 완충 염수(PBS)를 더 포함한다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체는 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열을 갖는 아발로파라타이드([$Glu^{22,25}$, $Leu^{23,28,31}$, Aib^{29}, $Lys^{26,30}$]hPTHrP(1-34)NH_2)를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체는 조제 제형을 사용하여 제조된 적어도 1개의 미세투사물(예를 들어, 미세바늘)을 포함하는 경피 패취에 의해 전달된다.

[0008] 일정 실시형태에서 본 발명은 본 명세서에 개시된 바와 같은 조제 제형을 사용하여 제조된 1개 이상의 미세투사물을 포함하는 PTHrP 유사체의 경피 투여를 위한 패취를 제공한다.

[0009] 일정 실시형태에서 본 발명은 본 명세서에 개시된 조제 제형으로 블랭크 경피 패취 상에서 적어도 미세투사물을 제조하는 단계를 포함하는 PTHrP 유사체의 투여를 위한 경피 패취를 제조하는 방법을 제공한다. 일정 실시형태에서, 미세투사물은 미세바늘이다.

[0010] 일정 실시형태에서 본 발명은 본 명세서에서 개시하는 바와 같은 PTHrP 유사체 조제 제형을 사용해서 제조된 적어도 1개의 미세투사물을 포함하는 경피 패취를 통해 PTHrP 유사체의 치료적 유효량을 경피로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 골다공증의 치료, 골연화증의 치료, 골관절염의 치료, 골 무기질 밀도(BMD)의 개선, 해면골 점수(trabecular bone score: TBS)의 개선, 및 골절의 치료, 예방 및 감소를 위한 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 치료하려는 골다공증은 폐경후 골다공증. 일부 실시형태에서, 치료하려는 골다공증은 글루코코르티코이드 유도성 골다공증이다. 이들 실시형태의 일부에서, 조제 제형은 본 명세서에 개시된 바와 같은 경피 패취를 통해 투여된다. 치료, 예방, 또는 감소시키려는 골절 및 BMD 또는 TBS가 개선된 골은 척추일 수 있거나 또는 무척추일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1a 내지 도 1c: 피하 경로 대피 경피에 의해 투여된 아발로파라타이드의 다양한 제형의 약동학적 프로파일. 도 1a: 아발로파라타이드-SC 치료의 1가지 가능한 생물학적 동등성 "창", 수직축 상의 % 눈금은 이후에 "정규화 혈장 농도"라고 하는, 이 자체 최대치(C_{max}), 즉, 100 = C_{max}의 %로 표시되는 혈장 아발로파라타이드를 의미한다. 도 1b: $ZnCl_2$를 포함하는 아발로파라타이드의 조제 제형을 사용한 원숭이에서 경피 전달, 수직축은 정규화된 펩타이드 혈장 농도를 의미한다. 도 1c: PEG를 포함하는 아발로파라타이드의 조제 제형을 사용한 경피 전달.

도 2: 피하 경로(SC) 대비 경피를 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일. 경피 전달을 위한 아발로파라타이드의 아발로파라타이드 조제 제형은 $ZnCl_2$ 또는 PEG를 포함하지 않으며, 증가된 전달의 박동식

성질 및 SC와 비교한 경피 전달의 매우 신속한 C_{max}를 주목한다. 네모: 경피 전달(TD); 및 다이아몬드: 아발로파라타이드-SC 치료. 건강한 폐경후 여성에서의 투여. 수직축의 % 눈금은 각 그룹에 대한 C_{max}의 %로 표시된 아발로파라타이드의 정규화된 혈장 농도를 나타낸다.

도 3: 피하(SC) 경로 대비 경피(TD)에 의해 투여된 $ZnCl_2$를 함유하는 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일, 건강한 폐경후 여성에서 투여 후 시간에 따른 중앙 혈장 아발로파라타이드 농도의 세로. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ 실험을 나타낸다. $ZnCl_2$ 추가에 의해 영향받은 보다 장기간의 방출을 주목한다.

도 4: 피하 경로 대비 경피에 의해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일, 건강한 폐경후 여성에서 투여 후 시간에 따른 중앙 혈장 아발로파라타이드 농도. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사적 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 5: 피하 경로 대비 경피를 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일, 건강한 폐경후 여성에서 투여 후 시간에 따른 평균 혈장 아발로파라타이드 농도의 세로. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 6: 피하 경로 대비 경피로 투여된 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일, 건강한 폐경후 여성에서 투여 후 시간에 따른 평균 혈장 아발로파라타이드 농도. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 7: 피하 경로 대비 경피로 투여된 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일, 건강한 폐경후 여성에서 투여 후 시간에 따른 용량 정규화된 혈장 아발로파라타이드 농도의 중앙값의 세로. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 8: 피하 경로 대비 경피로 투여된 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일, 건강한 폐경후 여성에서 투여 후 시간에 따른 용량 정규화된 혈장 아발로파라타이드 농도의 평균값. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 9: 피하 경로 대비 경피로 투여되는 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일, 투여 후 시간에 따른 용량 정규화된 혈장 아발로파라타이드 농도의 평균의 세로. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 10: 피하 경로 대비 경피로 투여된 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일, 건강한 폐경후 여성에서 투여 후 시간에 따른 용량 정규화된 혈장 아발로파라타이드 농도의 평균. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 11: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피에 의해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 C_{max}의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 12: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피로 투여된 아발로파라타이드의 제형의 C_{max}의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제

형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 13: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피에 의해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 AUC_{last}의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$) 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 14: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피를 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 AUC_{last}의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드를 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 15: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피를 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 AUC_{inf}의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 16: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피를 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 AUC_{inf}의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 17: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피를 통해 투여되는 아발로파라타이드의 제형의 C_{max}/D(용량당 C_{max})의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD를 나타낸다.

도 18: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피를 통해 투여되는 아발로파라타이드의 제형의 C_{max}/D(용량당 C_{max})의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 19: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대피 경피를 통해 투여되는 아발로파라타이드의 제형의 CL/F의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 20: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피를 통해 투여되는 아발로파라타이드의 제형의 CL/F의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 21: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피를 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 HL_람다_z의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 22: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피를 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 HL_람다_z의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 23: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피를 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 T_{max}의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 24: 건강한 폐경후 여성에서 피하 경로 대비 경피(복부)를 통해 투여되는 아발로파라타이드의 제형의 T_{max}의 비교. 경피 투여는 $ZnCl_2$를 포함하는 제형으로 복부에 하였다. 역사상 TD는 PBS 완충액($ZnCl_2$ 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였고 모두 조합된 150㎍ TD 실험을 나타낸다.

도 25: 건강한 폐경후 여성에서 역사적인 피하 데이터 대비 선택된 환자에서 경피 경로(복부)를 통해 투여되는 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일. TD는 Zn 염이 첨가되지 않는 PBS 완충액 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였다.

도 26: 골다공증을 갖는 폐경후 여성에서 경피 전달 또는 SC 주사를 통해 아발로파라타이드로 치료된 대상체의 요추에서 기준치로부터의 BMD의 변화율. 경피 전달은 PBS 완충액(Zn 염 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였다.

도 27: 골다공증을 갖는 폐경후 여성에서 경피 전달 또는 SC 주사를 통해 아발로파라타이드로 치료된 대상체의 전고관절의 기준치로부터 BMD 변화율. 경피 전달은 PBS 완충액(Zn 염 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였다.

도 28: 골다공증을 갖는 폐경후 여성에서 경피 전달을 통해 아발로파라타이드로 치료된 대상체의 국소 내성 데이터. 경피 전달은 PBS 완충액(Zn 염 무함유) 중 아발로파라타이드 제형을 사용하였다.

도 29: 피하(네모) 경로 대비 건강한 폐경후 여성(다이아몬드)에서 PBS 단독의 아발로파라타이드 제형을 사용한 경피 전달을 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 약동학적 프로파일. SC 투여와 비교하여 경피 전달에서 매우 신속한 박동식 방출을 주목한다.

도 30A 내지 도 30B: 골다공증이 있는 폐경후 여성에서 경피 및 피하 경로 모두를 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형의 PK/PD 관련성. 도 30A: 경피 및 피하 경로를 통해 투여된 아발로파라타이드의 제형에 대한 C_{max} 대 BMD 개선율(%). 도 30B: 경피 및 피하 경로를 통해 투여된 제형에 대한 AUC 대 BMD 개선율(%).

도 31: sc 조합 코호트(80㎍), 1세대 경피(200㎍ 아발로파라타이드 + PBS 완충액 단독) 및 2세대 경피(200㎍ 아발로파라타이드 + $ZnCl_2$)로부터의 pK 곡선의 비교. 값은 기하 평균이다.

도 32: 2세대 경피(200㎍ 아발로파라타이드 + $ZnCl_2$)로 치료되고 sc 치료된 환자의 기준 세트와 비교한 선택된 개별 환자의 pK 곡선의 비교. 값은 기하 평균이다.

도 33: 건강한 폐경후 여성(N=12)의 복부에 PEG 3350 NF 및 100㎍의 아발로파라타이드로 제형화된 패취의 투여 후 농도-시간 그래프로서, 혈장 농도 시점은 산술 평균이다.

도 34: 건강한 폐경후 여성(N=13)의 복부에 PEG 3350 NF 및 150㎍의 아발로파라타이드로 제형화된 패취의 투여 후 농도-시간 그래프로서, 혈장 농도 시점은 산술 평균이다.

도 35: 건강한 폐경후 여성(N=14)의 복부에 PEG 3350 NF 및 200㎍의 아발로파라타이드로 제형화된 패취의 투여 후 농도-시간 그래프로서, 혈장 농도 시점은 산술 평균이다.

도 36: 건강한 폐경후 여성(N=8)의 복부에 PEG 3350 NF 및 $ZnCl_2$ 및 100㎍의 아발로파라타이드로 제형화된 패취의 투여 후 농도-시간 그래프로서, 혈장 농도 시점은 산술 평균이다.

도 37: 건강한 폐경후 여성(N=7)의 복부에 PEG 3350 NF 및 $ZnCl_2$ 및 150㎍의 아발로파라타이드로 제형화된 패취의 투여 후 농도-시간 그래프로서, 혈장 농도 시점은 산술 평균이다.

도 38: 건강한 폐경후 여성(N=8)의 복부에 PEG 3350 NF 및 $ZnCl_2$ 및 200㎍의 아발로파라타이드로 제형화된 패취의 투여 후 농도-시간 그래프로서, 혈장 농도 시점은 산술 평균이다.

도 39: 원숭이에서 아발로파라타이드 제형(Zn 무함유)의 상이한 미세바늘 길이를 갖는 패취를 이용한 경피 투여. 네모: 피하 전달; 삼각형: 경피 전달(단형 미세바늘 - 250㎛); 다이아몬드: 경피 전달(일반 미세바늘 - 500㎛); 및 별표: 경피 전달(장형 미세바늘 - 700㎛).

도 40: 원숭이에서 서열번호 1의 PTHrP 유사체의 다양한 제형의 Cmax(최고 혈장 농도(pg/㎖))의 비교.

도 41: 피하 경로 대비 경피를 통해 투여된 서열번호 1의 PTHrP 유사체의 다양한 제형의 AUC(곡선하 영역)의 비교.

도 42: 피하 경로(SC) 또는 경피 투여(TD)를 통해 투여된 아발로파라타이드(ABL, 서열번호 1)의 제형의 혈장 농도(pg/㎖)의 비교, 경피 투여는 원숭이에서 상이한 경피 제형을 사용해서 코팅된 경피 패취를 이용하였다.

표 1. 아발로파라타이드-SC 처리에 대한 생물학적 동등성에 관한 TD-A32 데이터의 모델링.

표 2. 아발로파라타이드 100㎍ TD, 아발로파라타이드 150㎍ TD, 아발로파라타이드 200㎍ TD, 아발로파라타이드 80㎍ SC, 및 역사적 150㎍ TD의 PK 결과.

표 3. 우노펜(UnoPen) 80㎍ SC에 대한 각각 아발로파라타이드 100㎍ TD, 아발로파라타이드 150㎍ TD, 아발로파라타이드 200㎍ TD, 아발로파라타이드 80㎍ SC, 및 역사적 150㎍ TD의 비교.

표 4. 역사적 150㎍ TD에 대한 각각 아발로파라타이드 100㎍ TD, 아발로파라타이드 150㎍ TD, 아발로파라타이드 200㎍ TD, 및 아발로파라타이드 80㎍ SC의 비교.

표 5. 제1 일반 아발로파라타이드 제형(PBS 포함)으로 제조된 경피 패취를 사용한 아발로파라타이드의 경피 전달의 2기 실험에 대한 디자인.

표 6. 제1 일반 아발로파라타이드 제형(PBS 포함)으로 제조된 경피 패취를 사용한 아발로파라타이드의 경피 전달(TD-50 mcg, TD-100 mcg, 및 TD-150 mcg), 및 아발로파라타이드의 피하 전달(SC-80 mcg)의 2기 실험의 C_{max}, AUC, 및 BMD 개선.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 아발로파라타이드는 서열번호 1로 기재되는 서열을 갖는 합성 PTHrP 유사체이다. 아발로파라타이드는 골 재흡수가 감소되고, 칼슘 이동 전위가 낮고, 실온 안정성이 개선된 강력한 동화작용 활성이 확인되었다(Obaidi 2010). 동물에서 수행된 실험은 난소적출술 유도된 골감소증 래트 및 원숭이에서 골 감소의 완전한 반전과 함께, 아발로파라타이드의 투여 후 두드러진 골 동화작용 활성이 입증되었다(Doyle 2013a; Doyle 2013b; Hattersley 2013). 아발로파라타이드는 골연화증(예를 들어, 글루코코르티코이드-유도된 골연화증), 골다공증(예를 들어, 글루코코르티코이드-유도된 골다공증), 및/또는 골관절염의 치료를 위한 유망한 동화작용제로서 개발되었다.

[0013] 80㎍ 아발로파라타이드의 피하 투여(이후 "아발로파라타이드-SC 치료")는 위약 대비 신규한 척추, 무척추, 주요 골다공증성 및 임상적 골절의 발생률을 상당하게 감소시키는 것으로 확인되었다. 피하 아발로파라타이드 투여는 요추, 전고관절, 및 대퇴 경부에서 치료된 대상체의 골 무기질 밀도(BMD) 및/또는 해면골 점수(TBS)를 개선시키는 것으로도 확인되었다. 일정 실시형태에서, 아발로파라타이드-SC 치료는 pH가 약 4.5 내지 약 5.6, 또는 약 5.1인 아세테이트 완충액 중 아발로파라타이드(약 2 mg/㎖)를 포함하는 수성 제형의 피하 투여를 포함한다. 경우에 따라서, 수성 제형은 페놀(약 5 mg/㎖)을 더 포함한다. 이들 실시형태의 일부 예에서, 아세테이트 완충액은 아세트산으로 조정된 pH(예를 들어, 약 4.5 내지 약 5.6, 또는 약 5.1)의 삼수화물 아세트산나트륨(약 5 mg/㎖)을 포함한다.

[0014] 아발로파라타이드의 경피 투여는 이의 적은 침윤성으로 인해 피하 투여의 매력적인 대안이다. 그러나, 경피 투여는 피하 투여와 비교하여 상이한 PK 프로파일을 가질 수 있다. 경피 아발로파라타이드 투여 및 피하 아발로파라타이드 투여의 AUC(80㎍)는 6개월의 치료 후 기준치로부터 획득된 BMD 변화와 선형 관련성을 갖는다는 것이 확인되었다(도 30B). 따라서 경피 투여의 편리성 및 피하 아발로파라타이드 투여의 바람직한 골동화성 프로파일 둘 모두로부터의 이득을 얻도록 피하 아발로파라타이드 투여와 실질적으로 생물학적 동등성의 경피 아발로파라타이드 투여를 개발하는 것이 바람직하다.

[0015] 본 명세서에 개시된 바와 같이, $ZnCl_2$, PEG, 및 히스티딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 부형제를 포함하는 조제 제형으로 제조된 패취를 사용한 경피 아발로파라타이드 투여가 원숭이 모델에서 피하 투여와 실질적 생물학적 동등성을 생성시키는 것을 예상치 않게 발견하였다. 또한, 예비 임상 실험은 경피 제형 중 $ZnCl_2$이 $ZnCl_2$ 무함유 제형과 비교하여 박동식 성질을 둔화시키고 sc 곡선과 닮은 곡선이 되게 한다는 것을 보여주었다. 아발로파라타이드의 sc 용량과 생물학적 동등성 획득은 80㎍ sc 투여에 대해 보고된 바와 같은 예외적인 골절 예방 효과를 의미한다는 점에서 주목할만한 성취이다.

[0016] 이들 발견을 기반으로, 본 발명은 PTHrP 유사체 조제 제형, 이들 조제 제형으로 제조된 경피 패취, 이들 조제 제형을 포함하는 경피 패취, 이들 패취의 제조 방법, 및 개시된 조제 제형을 사용하는 방법, 및 대상체에서 경피 방식으로 PTHrP 유사체를 투여하고, 골다공증, 골연화증, 및 골관절염을 치료하고, BMD를 개선하고, TBS를 개선하고, 골절을 치료, 예방 및 감소시키기 위한 패취를 제공한다. 본 발명에서 제공되는 조제 제형, 경피 패취, 및 방법의 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체는 서열번호 1에 기재된 아미노산으로 이루얼진 아발로파라타이드, 또는 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 아발로파라타이드 유도체이다. 본 발명에서 제공되는 조제 제형, 경피 패취, 및 방법의 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 약 20㎍ 내지 약 200㎍, 약 40㎍ 내지 약 120㎍, 약 60㎍ 내지 약 100㎍, 약 70㎍ 내지 약 90㎍, 또는 약 80㎍의 용량에서 아발로파라타이드의 피하 전달과 실질적인 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성을 생성시

킨다. 본 발명에서 제공되는 조제 제형, 경피 패취, 및 방법의 일정 실시형태에서, PTHrP의 경피 전달은 아발로파라타이드-SC 치료와 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성이다.

[0017] 본 명세서에서 사용하는 바와 같이, 활성제의 2종의 치료는 곡선하 영역(AUC) 및/또는 활성제의 최고 혈청 농도(C_{max})의 비율의 90% 신뢰 구간이 80 내지 125% 범위 이내로 완전하게 떨어지면 서로 생물학적 동등성이다. 예를 들어, 중국 시아노몰거스 원숭이에서 아발로파라타이드-SC 치료의 생물학적동등성 창을 도시한 도 1a를 참조한다. 혈청 아발로파라타이드 농도는 C_{max}의 백분율로서 나타낸다.

[0018] 본 명세서에서 사용 시, 용어 "실질적으로", 실질적인", 또는 "본질적으로"는 거의 완전하게 또는 완전하게를 의미한다. 구체적으로, 정상 생물학적 동등성 범위는 기준 제형 중 기준 화합물의 AUC($_{0-t}$, $_{0-inf}$) 및 C_{max} 의 80% 내지 125%(90% 신뢰 구간(CI)에서의 평균의 경우) 이내인 경피 전달용 특정 제형 중 화합물을 의미한다. 일정 실시형태에서, 기준 제형은 본 명세서에 기술된 바와 같이 제형화된 80㎍ 아발로파라타이드의 SC 전달이다. 일정 실시형태에서, 화합물 또는 보다 구체적으로 아발로파라타이드의 경피 전달은 실질적으로 생물학적 동등성 범위 내에 속하고, 상기 범위는 기준 제형 중 기준 화합물의 AUC($_{0-t}$, $_{0-inf}$) 및 C_{max}의 70% 내지 136%, 또는 65% 내지 141%, 또는 60% 내지 147%, 또는 50% 내지 158%(90% 신뢰 구간(CI)의 평균의 경우)이다.

[0019] 본 명세서에서 사용 시, 용어 "약, "대략"은 이 용어 이후 수치의 ±0 내지 10%, 또는 ±0 내지 5% 범위를 의미한다.

[0020] 본 명세서에서 사용 시, 용어 "경피 전달"은 투과 시 상당한 통증 없이 피내 공간과 접촉하도록 각질층을 통한 활성제의 전달을 의미한다. 각질층은 신경이 없기 때문에, 신경 자극없이 관통할 수 있다. 용어 "경피" 및 "피내"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 각질층은 죽은 피부 세포의 몇몇 층으로 주로 구성되고 혈관이 발달되지 않는다. 따라서, 각질층은 흔히 활성제, 특히 하전된 거대분자 예컨대 펩타이드의 경피 전달을 위한 강력한 장벽을 제기한다. 대부분 혈류로 완벽한 진입성을 제공하는, 피하 주사를 통해 전달되는 활성제와 달리, 많은 인자들(및 장벽들)이 경피 경로를 통해 전달되는 약물의 약동학에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 도포 부위, 피부의 두께, 무결성, 및 수화 상태, 도포 부위 피부 아래 지방 조직의 두께 및 밀도, 약물 분자의 크기, 경피 장비의 막의 투과성 및 pH 상태 등, 모두가 경피적으로 전달되는 약물의 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다. 일정 실시형태에서, 경피 전달은 약 700㎛ 이하, 또는 약 600㎛ 이하, 또는 약 500㎛ 이하, 또는 약 400㎛ 이하, 또는 약 300㎛ 이하, 또는 약 250㎛ 이하, 또는 약 150㎛ 이하의 깊이까지 각질층을 통해서 진피로 피부 투과를 포함한다. 일정 실시형태에서, 투과의 평균 바늘 깊이는 대략 800㎛, 또는 약 700㎛, 또는 약 600㎛, 또는 약 500㎛, 또는 약 400㎛, 또는 약 300㎛, 또는 약 250㎛, 또는 약 150㎛이다.

[0021] ***I. 경피 전달을 위한 조제 제형***

[0022] 일정 실시형태에서, 본 발명은 치료적 활성 물질, 예를 들어 생체활성(bioactive) 펩타이드의 경피 전달을 위한 조제 제형을 제공하고, 생체활성 펩타이드는 적어도 10개 아미노산, 예를 들어 PTHrP 유사체(예를 들어, 아발로파라타이드를 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이루어짐)를 함유한다. 일정 실시형태에서, 경피 전달은 PTHrP 유사체의 피하 전달(예를 들어, 80㎍)과 실질적 생물학적동등성 또는 생물학적 동등성을 생성시킨다. 이들 제형은 Zn^{2+}의 염, Mg^{2+}의 염, Ca^{2+}의 염, 히스티딘의 염, 카르복실산의 염(예를 들어, 지방산), NaCl, PEG, PVP, 사이클로덱스트린(CD, 예를 들어, 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD) 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부형제를 포함한다. 일정 실시형태에서, Zn^{2+}의 염은 $Zn(OAc)_2$, $ZnCl_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, 아연 시트레이트(Zn시트레이트), 아연 옥살레이트(Zn옥살레이트), 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, Ca^{2+}의 염은 칼슘 솔베이트(Ca솔베이트), 칼슘 시트레이트(Ca시트레이트), 칼슘 아스코르베이트(Ca아스코르베이트), $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, $Ca(OAc)_2$ 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, Mg^{2+}의 염은 MgO, 마그네슘 시트레이트(Mg시트레이트), $MgSO_4$, 마그네슘 오로테이트(Mg오로테이트), 마그네슘 락테이트(Mg락테이트), $MgCO_3$, $MgCl_2$, $Mg(OAc)_2$, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 Mg^{2+}, Zn^{2+} 및/또는 Ca^{2+}의 2종 이상의 염은 경피 제형의 목적을 위해 함께 조합된다. 일정 실시형태에서, 조제 제형은 주사용 물, 염수 또는 PBS를 더 포함한다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체는 아발로파라타이드를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 약 20㎍ 내지 약 200㎍, 약 40㎍ 내지 약

120㎍, 약 60㎍ 내지 약 100㎍, 약 70㎍ 내지 약 90㎍, 또는 약 80㎍의 용량에서 아발로파라타이드의 피하 전달과 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성을 생성시킨다. 일정 실시형태에서, PTHrP의 경피 전달은 아발로파라타이드-SC 치료의 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성이다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체는 조제 제형을 사용해서 제조된 적어도 1개의 미세투사물(예를 들어, 미세바늘)을 포함하는 경피 패취에 의해 전달된다.

[0023] 일정 실시형태에서, 조제 제형은 약 3,000 내지 약 3,700, 약 2,000 내지 약 5,000, 약 3,00 내지 약 3,500, 또는 약 1,000 내지 약 6,000의 분자량을 갖는 PEG를 포함한다. 조제 제형의 총량에 대한 PEG의 중량 기준 농도는 약 0.01% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 45%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 45%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 35%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 45%, 약 15% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 35%, 약 15% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 20%, 약 13% 내지 약 17%, 약 14% 내지 약 16%, 또는 약 14.9%이다.

[0024] 일정 실시형태에서, 조제 제형은 물 및 Zn^{2+} 염(또한 Zn 염, Zn의 염, 또는 Zn^{2+}의 염이라고도 함)을 포함하고, 일부 실시형태에서, 상기 코팅 제형은 $ZnCl_2$, 또는 $Zn(OAc)_2$, 또는 $Zn_3(PO_4)_2$, 또는 Zn시트레이트 또는 Zn옥살레이트 또는 이들의 조합물을 포함한다. 예를 들어, 조제 제형의 총량에 대해 중량 기준으로, 조제 제형 중 Zn^{2+} 염(예를 들어, $ZnCl_2$)의 농도는 약 0.01% 내지 약 30%, 0.1% 내지 약 30%, 0.3% 내지 약 30%, 약 0.5% 내지 약 30%, 약 0.8% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1.5% 내지 약 30%, 약 2% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 30%, 10% 내지 약 30%, 15% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 30%, 약 25% 내지 약 30%, 약 0.01% 내지 약 20%, 0. 1% 내지 약 20%, 0.3% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 20%, 약 0.8% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1.5% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 20%, 10% 내지 약 20%, 15% 내지 약 20%, 약 0.01% 내지 약 10%, 0.1% 내지 약 10%, 0.3% 내지 약 10%, 약 0.5% 내지 약 10%, 약 0.8% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1.5% 내지 약 10%, 약 2% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 10%, 약 0.01% 내지 약 5%, 0.1% 내지 약 5%, 0.3% 내지 약 5%, 약 0.5% 내지 약 5%, 약 0.8% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 5%, 약 1.5% 내지 약 5%, 약 2% 내지 약 5%, 약 0.01% 내지 약 3%, 0.1% 내지 약 3%, 0.3% 내지 약 3%, 약 0.5% 내지 약 3%, 약 0.8% 내지 약 3%, 약 1% 내지 약 3%, 약 1.5% 내지 약 3%, 약 2% 내지 약 3%, 약 0.01% 내지 약 30%, 0.1% 내지 약 30%, 0.3% 내지 약 30%, 약 0.5% 내지 약 30%, 약 0.8% 내지 약 2%, 약 1% 내지 약 2%, 약 1.5% 내지 약 2%, 약 0.01% 내지 약 1%, 0.1% 내지 약 1%, 0.3% 내지 약 1%, 약 0.5% 내지 약 1%, 약 0.8% 내지 약 1%, 또는 약 0.8%이다. 일정 실시형태에서, 기술된 범위에 대한 코팅 제형은 Ca^{2+} 염을 포함하고, 상기 Ca^{2+} 염은 Ca솔베이트, Ca시트레이트, Ca아스코르베이트, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, $Ca(OAc)_2$ 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. Ca^{2+} 염은 또한 Ca 염, Ca의 염, 또는 Ca^{2+}의 염이라고도 한다. 일정 실시형태에서, 코팅 용액은 Mg^{2+} 염을 포함하고, 상기 Mg^{2}+ 염은 MgO, Mg시트레이트, $MgSO_4$, Mg오로테이트, Mg락테이트, $MgCO_3$, $MgCl_2$, $Mg(OAc)_2$, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. Mg^{2+} 염은 또한 Mg 염, Mg의 염, 또는 Mg^{2+}의 염이라고도 한다.

[0025] 본 발명의 일부 실시형태에서, 포장 및 사용에 준비된 제형화된 패취(물 제거를 위해 건조된 초기 코팅 용액)가 제공되고 상기 제형화된 패취는 Zn^{2+} 염을 포함한다. 일정 실시형태에서 Zn^{2+} 염은 $Zn(OAc)_2$이고, 일부 실시형태에서 Zn^{2+} 염은 $ZnCl_2$이며, 일정 실시형태에서는 $Zn_3(PO_4)_2$이고, 일부 실시형태에서는 Zn시트레이트이며, 일정 실시형태에서는 Zn옥살레이트 또는 이들의 조합물이다. 일정 실시형태에서, 제형화된 패취는 1회 또는 다수회 코팅 반복으로 코팅 용액으로 코팅시킨 후 상기 패취를 건소시키거나 또는 상기 패취가 상당히 일정량으로 건조될 수 있게 한 후 염, 이의 반대이온을 포함하는 금속의 중량%로서 상기 패취를 특징규명하여 제조된다. 일정 실시형태에서, 건조하여 사용 준비된, 코팅된 패취는 1.0 내지 20 중량%의 Zn 염을 포함한다. 일정 실시형태에서, 상기 코팅된 패취는 1.5 중량% 내지 15 중량%의 Zn 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코팅되고 건조된 패취는 1.5 중량% 내지 10 중량%의 Zn 염, 또는 1.8 중량% 내지 8.5 중량%, 또는 1.9 중량% 내지 5.9 중량%, 또는 약 1.9 중량% 내지 8.5 중량%, 또는 약 2.0 중량% 내지 약 8 중량%, 또는 5 중량% 내지 8 중량%를 포함하거나, 또는 1.7 중량% 내지 2.25 중량%, 또는 5 내지 7 중량%, 또는 약 5.8 중량%, 또는 약 1.9 중량%이다.

[0026] 본 발명의 일부 실시형태에서, 포장 및 사용이 준비된 제형화된 패취(물을 제거하기 위해 건조된 초기 코팅 용액)가 제공되며, 상기 제형화된 패취는 Ca^{2+} 염을 포함한다. 일부 실시형태에서 Ca^{2+} 염은 Ca솔베이트, Ca시트레이트, Ca아스코르베이트, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, $Ca(OAc)_2$ 또는 이들의 조합물이다. 일정 실시형태에서, 제형화된 패취는 1회 또는 다수회 코팅 반복으로 코팅 용액으로 코팅한 후 상기 패취를 건조시키거나 또는 상당히 일정한 중량으로 상기 패취가 건조될 수 있게 한 후 염, 이의 반대이온을 포함하는 금속의 중량%로서 상기 패취를 특징규명하여 제조된다. 일정 실시형태에서, 건조되어 사용을 위해 준비된 코팅 패취는 1.0 내지 20 중량%의 Ca 염을 포함한다. 일정 실시형태에서, 상기 코팅된 패취는 1.5 중량% 내지 15 중량%의 Ca 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코팅되고 건조된 패취는 1.5 중량% 내지 10 중량%의 Ca 염, 또는 1.8 중량% 내지 8.5 중량%, 또는 1.9 중량% 내지 5.9 중량%, 또는 약 1.9 중량% 내지 8.5 중량%, 또는 약 2.0 중량% 내지 약 8 중량%, 또는 5 중량% 내지 8 중량%의 Ca 염을 포함한다.

[0027] 본 발명의 일부 실시형태에서, 포장 및 사용이 준비된 제형화된 패취(물을 제거하기 위해 건조된 초기 코팅 용액)가 제공되고 상기 제형화된 패취는 Mg^{2+} 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, Mg^{2+} 염은 MgO, Mg시트레이트, $MgSO_4$, Mg오로테이트, Mg락테이트, $MgCO_3$, $MgCl_2$, $Mg(OAc)_2$, 또는 이들의 조합물이다. 일정 실시형태에서, 제형화된 패취는 1회 또는 다수회 코팅 반복으로 코팅 용액으로 코팅한 후 상기 패취를 건조시키거나 또는 상기 패취가 상당히 일정한 중량으로 건조될 수 있게 한 후, 염, 이의 반대이온을 포함하는 금속의 중량%로서 상기 패취를 특징규명하여 제조된다. 일정 실시형태에서, 건조되고 사용을 위해 준비된 코팅된 패취는 0.5 내지 15 중량%의 Mg 염을 포함한다. 일정 실시형태에서, 상기 코팅된 패취는 1.0 중량% 내지 10 중량%의 Mg 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코팅되고 건조된 패취는 1.5 중량% 내지 10 중량%의 Mg 염, 또는 1.8 중량% 내지 8.5 중량%, 또는 1.9 중량% 내지 5.9 중량%, 또는 약 1.9 중량% 내지 8.5 중량%, 또는 약 2.0 중량% 내지 약 8 중량%, 또는 5 중량% 내지 8 중량%의 Mg 염을 포함한다.

[0028] 일정 실시형태에서, 제형화된 패취는 상기 바로 앞에 기술된 Zn^{2+}, Ca^{2+} 및/또는 Mg^{2+} 염 중 2종 이상을 포함한다.

[0029]

코팅 용액의 예

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	35.78
염화아연, USP($ZnCl_2$)	착화제	2.22
주사용 멸균수, USP	용매*	62.00
합계		100

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	94.16
염화아연, USP($ZnCl_2$)	착화제	5.84
합계		100

[0030]

코팅 용액의 예

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	45.11
염화아연, USP($ZnCl_2$)	착화제	0.89
주사용 멸균수, USP	용매*	54.00
합계		100

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	98.07
염화아연, USP($ZnCl_2$)	착화제	1.93
합계		100

코팅 용액의 예

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	30%-65%
염화아연, USP($ZnCl_2$)	착화제	0.5%-8.5%
주사용 멸균수, USP	용매*	30%-65%
합계		100

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	85%-99%
염화아연, USP($ZnCl_2$)	착화제	0.5%-10%
합계		100

[0031]

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	85%-99%
염화아연, USP($ZnCl_2$)	착화제	4.5%-8.5%
합계		100

[0032]

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	85%-99%
염화아연, USP($ZnCl_2$)	착화제	5%-8%
합계		100

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	85%-99%
아세트산아연 USP $Zn(OAc)_2$	착화제	0.5%-10%
합계		100

[0033]

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	85%-99%
아세트산아연 USP $Zn(OAc)_2$	착화제	1.5%-7.5%
합계		100

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	85%-99%
인산아연 USP $Zn_3(PO_4)_2$	착화제	0.5%-10%
합계		100

[0034]

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	85%-99%
Ca^{2+} 염	착화제	0.5%-10%
합계		100

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	85%-99%
Ca^{2+} 염	착화제	0.5%-10%
합계		100

코팅 용액의 예

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	40.5%
폴리에틸렌 글리콜 3350 NF	착화제	14.5%
주사용 멸균수, USP	용매*	45.00
합계		100

[0035]

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	73.64%
폴리에틸렌 글리콜 3350 NF	착화제	26.36%
합계		100

코팅 용액의 예

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	34.84%
폴리에틸렌 글리콜 3350 NF	착화제	12.47%
염화아연, USP	착화제	0.69%
주사용 멸균수, USP	용매	52%
합계		100

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

성분	기능	중량%
아발로파라타이드	API	72.58%
폴리에틸렌 글리콜 3350 NF	착화제	25.98%
염화아연, USP	착화제	1.44%
합계		100

[0036]

PEG, PVP, CD 및 히스티딘에 대한 코팅 제형의 예

번호	부형제	MW	코팅용 경피 제형 중 농도	몰비 부형제/PTHrP 유사체
1.	PEG	3,000-3,700	약 2.8 - 약 15% (중량 기준)	0.09 - 0.52
2.	PVP	7,000-11,000	약 600 mg/mℓ	결정안됨
4.	CD	대략 1410	약 1.3 - 약 13.3% (중량 기준)	약 0.08 - 약 1.1
6.	히스티딘(예컨대, 모노하이드로클로라이드 1수화물)	209.6	약 2 - 약 5 % (중량 기준)	약 1.4 - 약 3.4

[0037]

사용 준비된 패취 상의 제형의 예(건조 후)

번호	부형제	MW	코팅용 경피 제형 중 농도	최종 사용 준비된 패취 중 중량%
1.	PEG	3,000-3,700	약 2.8 - 약 15% (중량 기준)	약 6% - 약 30%
2.	PVP	7,000-11,000	약 600 mg/mℓ	결정안됨
4.	CD	대략 1410	약 1.3 - 약 13.3% (중량 기준)	약 3%- 약 30%
6.	히스티딘(예컨대, 모노하이드로클로라이드 1수화물)	209.6	약 2 - 약 5 % (중량 기준)	약 5% - 약 13%

[0038]

임상 및 계획 임상 실험을 위한 코팅 용액, 용량 및 투여 부위

코호트	제형	용량	해부학적 부위
1	$ZnCl_2$	100 150 200	복부
2	PEG	100 150 200	복부
3	$ZnCl_2$/PEG	100 150 200	복부
4기 1	$ZnCl_2$	200	대퇴
4기 2	$ZnCl_2$/PEG	200	대퇴
4기 3	$ZnCl_2$	2 X 150	복부
5기 1	$ZnCl_2$	200	대퇴
5기 2	$Zn(OAc)_2$	200	대퇴
5기 3	$ZnCl_2$	200	대퇴

[0039]

[0040] 일정 실시형태에서, 조제 제형은 히스티딘(예를 들어, 모노하이드로클로라이드 1수화물)을 포함한다. 히스티딘의 농도(조제 제형의 총량에 대한 중량)는 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 5%, 약 3% 내지 약 15%, 약 3% 내지 약 10%, 약 3% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10%, 약 3%, 약 5%, 또는 약 10%이다.

[0041] 일정 실시형태에서, 조제 제형은 PEG, $ZnCl_2$, 및 히스티딘로 이루어진 군으로부터 선택되는 2종 또는 3종의 부형제를 포함하고, 각 부형제의 농도는 본 명세서에 개시된 바와 같다.

[0042] 일정 실시형태에서, 조제 제형은 PEG, $ZnCl_2$, 및 히스티딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 2종의 부형제, 예를 들어 PEG 및 $ZnCl_2$의 조합, 히스티딘 및 PEG의 조합, 및 히스티딘 및 $ZnCl_2$의 조합을 포함한다.

[0043] 일정 실시형태에서, 조제 제형은 PEG, $ZnCl_2$, 및 히스티딘의 조합을 포함한다.

[0044] 일정 실시형태에서, 조제 제형은 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 약 12.5 중량% 내지 약 20 중량%, 약 15 중량% 내지 약 60 중량%, 약 40 중량% 내지 약 48 중량%, 약 43 중량% 내지 약 48 중량%, 약 40 중량% 내지 약 46 중량%, 약 40 중량% 내지 약 52 중량%, 약 46 중량% 내지 약 48 중량%, 약 46 중량% 내지 약 52 중량%, 약 50 중량% 내지 약 62 중량%, 약 52 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 약 54 중량% 내지 약 58 중량%의 농도로 PTHrP를 포함한다.

[0045] 일정 실시형태에서, 조제 제형은 25℃에서 약 500 센티푸아즈 이상, 약 550 센티푸아즈 이상, 약 600 센티푸아즈 이상, 약 700 센티푸아즈 이상, 약 800 센티푸아즈 이상, 약 900 센티푸아즈 이상, 약 1,000 센티푸아즈 이상, 약 1,500 센티푸아즈 이상, 약 2,000 센티푸아즈 이상, 약 10,000 센티푸아즈 이상, 약 500 내지 약 5,000 센티푸아즈, 약 500 내지 약 2,000 센티푸아즈, 또는 약 500 내지 약 1,000 센티푸아즈, 약 550 내지 약 5,000 센티푸아즈, 약 550 내지 약 2,000 센티푸아즈, 또는 약 550 내지 약 1,000 센티푸아즈의 점도를 갖는다.

[0046] 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조제 제형은 생체활성 펩타이드 또는 단백질을 더 포함한다. 일정 실시

형태에서, 본 명세서에 개시된 조제 제형은 항체를 포함한다.

[0047] 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조제 제형은 $ZnCl_2$, $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, Zn시트레이트, Zn옥살레이트, MgO, Mg시트레이트, $MgSO_4$, Mg오로테이트, Mg락테이트, $MgCO_3$ Ca솔베이트, Ca시트레이트, Ca아스코르베이트, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, 및 $Ca(OAc)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되는 부형제를 더 포함한다. 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조제 제형은 $ZnCl_2$, $Zn(OAc)_2$ 및 이들의 조합물로부터 선택되는 부형제를 포함한다. 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조제 제형은 약 0.1 내지 약 2.0, 약 0.2 내지 약 1.5, 또는 약 0.25 내지 약 1.0 범위에서 선택된 부형제 또는 부형제들 대 치료적 활성 물질의 몰비를 갖는다.

[0048] ***II. 경피 패취***

[0049] 본 명세서는 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 PTHrP 유사체의 조제 제형을 사용해서 제조된 1개 이상의 미세투사물을 포함하는 PTHrP 유사체의 투여를 위한 경피 패취를 제공하고, 패취를 사용한 PTHrP 유사체의 경피 전달은 PTHrP의 피하 전달과 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성을 생성시킨다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체는 아발로파라타이드를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 약 20㎍ 내지 약 250㎍, 약 20㎍ 내지 약 200㎍, 약 40㎍ 내지 약 120㎍, 약 60㎍ 내지 약 100㎍, 약 70㎍ 내지 약 90㎍, 약 80㎍, 약 100㎍, 약 150㎍, 또는 약 200㎍의 용량에서 아발로파라타이드의 피하 전달에 대해 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성을 생성시킨다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 아발로파라타이드-SC 치료에 대해 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성을 생성시킨다.

[0050] 일정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공하는 경피 패취는 본 명세서에서 제공하는 바와 같은 PTHrP 유사체의 수동 확산을 위해 디자인된다. 다른 실시형태에서, 경피 패취는 외부 에너지원을 사용하는 PTHrP 유사체의 능동 전달을 위해 디자인된다.

[0051] 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 조제 제형은 경피 패취 상의 1개 이상의 미세투사물을 제조하는데 사용되어, PTHrP 유사체를 포함하는 경피 패취가 생성된다. 예를 들어, 경피 패취 상의 1개 이상의 미세투사물의 적어도 일부분은 PTHrP 유사체를 포함한다. 일정 실시형태에서, 경피 패취 상의 1개 이상의 미세투사물의 적어도 일부분은 PEG, $ZnCl_2$ 및 히스티딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 더 포함한다.

[0052] 일정 실시형태에서, 패취 당 각 부형제의 양은 약 1㎍ 내지 약 300㎍, 약 10㎍ 내지 약 300㎍, 약 100㎍ 내지 약 300㎍, 약 200㎍ 내지 약 300㎍, 약 1㎍ 내지 약 200㎍, 약 10㎍ 내지 약 200㎍, 약 100㎍ 내지 약 200㎍, 약 150㎍ 내지 약 200㎍, 약 1㎍ 내지 약 150㎍, 약 10㎍ 내지 약 150㎍, 약 100㎍ 내지 약 150㎍, 약 1㎍ 내지 약 100㎍, 약 10㎍ 내지 약 100㎍, 약 50㎍ 내지 약 100㎍, 약 1㎍ 내지 약 50㎍, 약 10㎍ 내지 약 50㎍, 약 20㎍ 내지 약 50㎍, 약 1㎍ 내지 약 20㎍, 약 10㎍ 내지 약 20㎍, 약 15㎍ 내지 약 20㎍, 약 1㎍, 약 5㎍, 약 10㎍, 약 20㎍, 약 30㎍, 약 40㎍, 약 50㎍, 약 60㎍, 약 70㎍, 약 80㎍, 약 90㎍, 약 100㎍, 약 110㎍, 약 120㎍, 약 130㎍, 약 140㎍, 약 150㎍, 약 160㎍, 약 170㎍, 약 180㎍, 약 190㎍, 약 200㎍, 약 210㎍, 약 220㎍, 약 230㎍, 약 240㎍, 약 250㎍, 약 260㎍, 약 270㎍, 약 280㎍, 약 290㎍, 또는 약 300㎍이다.

[0053] 일정 실시형태에서, 패취 당 PTHrP 유사체(예를 들어, 아발로파라타이드)의 양은 1㎍ 내지 약 300㎍, 약 10㎍ 내지 약 300㎍, 약 100㎍ 내지 약 300㎍, 약 200㎍ 내지 약 300㎍, 약 1㎍ 내지 약 200㎍, 약 10㎍ 내지 약 200㎍, 약 50㎍ 내지 약 200㎍, 약 80㎍ 내지 약 200㎍, 약 100㎍ 내지 약 200㎍, 약 150㎍ 내지 약 200㎍, 약 1㎍ 내지 약 150㎍, 약 10㎍ 내지 약 150㎍, 약 50㎍ 내지 약 150㎍, 약 80㎍ 내지 약 150㎍, 약 100㎍ 내지 약 150㎍, 약 1㎍ 내지 약 100㎍, 약 10㎍ 내지 약 100㎍, 약 50㎍ 내지 약 100㎍, 약 1㎍ 내지 약 50㎍, 약 10㎍ 내지 약 50㎍, 약 20㎍ 내지 약 50㎍, 약 1㎍ 내지 약 20㎍, 약 10㎍ 내지 약 20㎍, 약 15㎍ 내지 약 20㎍, 약 1㎍, 약 5㎍, 약 10㎍, 약 20㎍, 약 30㎍, 약 40㎍, 약 50㎍, 약 60㎍, 약 70㎍, 약 80㎍, 약 90㎍, 약 100㎍, 약 110㎍, 약 120㎍, 약 130㎍, 약 140㎍, 약 150㎍, 약 160㎍, 약 170㎍, 약 180㎍, 약 190㎍, 약 200㎍, 약 210㎍, 약 220㎍, 약 230㎍, 약 240㎍, 약 250㎍, 약 260㎍, 약 270㎍, 약 280㎍, 약 290㎍, 또는 약 300㎍이다.

[0054] 일정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공하는 경피 패취는 복수의 이들 미세투사물을 포함한다. 본 명세서에서 사용시 용어 "미세투사물"은 피부의 각질층을 관통할 수 있는 경피 패취 상의 임의 형상 또는 크기의 관통 성분을 의미한다. 이들 소형 관통 성분은 다양한 재료, 형상 및 치수를 가질 수 있다. 일정 실시형태에서, 개시된 경피 패취 상의 미세투사물 중 하나 이상은 미세바늘이다. 본 명세서에서 사용시 용어 "미세바늘"은 베이스 및

팁을 포함하는 미세투사물을 의미하고, 팁은 베이스보다 더 작은 직경, 너비, 주변 또는 원주를 갖는다. 하나 이상의 미세바늘을 포함하는 경피 패취를 또한 "경피 미세바늘 패취" 또는 "미세바늘 경피 패취"라고도 할 수 있다.

[0055] 본 명세서에서 제공하는 경피 패취의 미세바늘은 당분야에서 통용되는 임의 크기, 형상 또는 디자인을 가질 수 있다. 일정 실시형태에서, 미세바늘은 베이스에서 그들의 최고 직경, 너비, 주변, 또는 원주를 갖는다. 일정 실시형태에서, 미세바늘은 베이스에서 팁으로의 미세바늘이 비교적 일정하게 길이에 따라 좁아짐을 반영함을 의미하는, 테이퍼형 디자인을 갖는다. 일정 실시형태에서, 미세바늘의 베이스에서 직경, 너비, 주변, 또는 원주 대 미세바늘의 팁에서 직경, 너비, 주변, 또는 원주의 비율은 2보다 크다. 다른 실시형태에서, 비율은 4 이상이거나 또는 6 이상이다. 일정 실시형태에서, 미세바늘은 일반적으로 팁에서 보다 베이스에서 광범위한 축에 대한 원형 주변을 갖는다. 일정 실시형태에서, 미세바늘은 정점쪽으로 점점 얇아지는 대략 직사각형 베이스를 갖는 피라미드 형상이고, 상기 정점은 대략 직사각형이다. 일정 실시형태에서, 미세바늘은 정점쪽으로 점점 얇아지는 네모 베이스를 갖는 피라미드 형상이고, 상기 정점은 대략 네모이다. 일정 실시형태에서, 미세바늘은 직사각형 또는 네모 베이스를 갖는 피라미드 형상이고 꼭대기에서 직사각형 또는 네모로 쉽게 특징지워지지 않는 형상이다.

[0056] 미세투사물은 다양한 길이, 예를 들어 약 30㎛ 내지 약 1,500㎛, 약 50㎛ 내지 약 1,500㎛, 약 100㎛ 내지 약 1,500㎛, 약 250㎛ 내지 약 1,500㎛, 약 500㎛ 내지 약 1,500㎛, 약 600㎛ 내지 약 1,500㎛, 약 750㎛ 내지 약 1,500㎛, 약 800㎛ 내지 약 1,500㎛, 약 1,000㎛ 내지 약 1,500㎛, 약 30㎛ 내지 약 1,00㎛, 약 50㎛ 내지 약 1,500㎛, 약 30㎛ 내지 약 1,000㎛, 약 50㎛ 내지 약 1,000㎛, 약 750㎛ 내지 약 1,200㎛, 약 800㎛ 내지 약 1,200㎛, 약 100㎛ 내지 약 1,000㎛, 약 250㎛ 내지 약 1,000㎛, 약 500㎛ 내지 약 1,000㎛, 약 600㎛ 내지 약 1,000㎛, 약 750㎛ 내지 약 1,000㎛, 약 800㎛ 내지 약 1,000㎛, 약 30㎛ 내지 약 750㎛, 약 50㎛ 내지 약 750㎛, 약 100㎛ 내지 약 750㎛, 약 250㎛ 내지 약 750㎛, 약 500㎛ 내지 약 750㎛, 약 600㎛ 내지 약 750㎛, 약 600㎛ 내지 약 800㎛, 약 30㎛ 내지 약 600㎛, 약 50㎛ 내지 약 600㎛, 약 100㎛ 내지 약 600㎛, 약 250㎛ 내지 약 600㎛, 약 500㎛ 내지 약 600㎛, 약 30㎛ 내지 약 500㎛, 약 50㎛ 내지 약 500㎛, 약 100㎛ 내지 약 500㎛, 약 250㎛ 내지 약 500㎛, 약 30㎛ 내지 약 250㎛, 약 50㎛ 내지 약 250㎛, 약 100㎛ 내지 약 250㎛, 약 30㎛, 약 50㎛, 약 100㎛, 약 150㎛, 약 200㎛, 약 250㎛, 약 300㎛, 약 500㎛, 약 750㎛, 또는 약 1,500㎛를 가질 수 있다.

[0057] 본 명세서에서 제공되는 경피 패취 상의 미세투사물은 바람직한 굴곡 탄성률을 획득하도록, 예를 들어 탄소, 중합체, 금속, 또는 이들의 조합물을 포함하는, 임의의 적합한 재료로 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 미세투사물은 1,000MPa 이상, 2,000MPa 이상, 3,000MPa 이상, 또는 3,000MPa 내지 15,000MPa의 굴곡탄성률을 갖는다. 본 명세서에서 사용 시, "ISO 178"은 플라스틱의 굴곡 특성의 결정을 위한 ISO 시험 표준을 의미한다.

[0058] 일정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 경피 패취는 미세투사물이 배열된 제1 후면층을 포함한다. 이들 실시형태에서, 미세투사물은 제1 후면층과 통합되거나 또는 그에 고정될 수 있다. 일정 실시형태에서, 미세투사물은 제1 후면층과 동일한 재료로 제조된다. 예를 들어, 미세투사물은 제1 후면층으로부터 엣칭 또는 펀칭을 통해 형성될 수 있다. 일정 실시형태에서, 미세투사물은 사출 성형 공정으로 제조된다. 다른 실시형태에서, 미세투사물은 제1 후면층과 상이한 재료로 제조될 수 있다. 이들 실시형태의 일부에서, 미세투사물은 접착제를 통해 제1 후면층에 고정된다. 이들 실시형태의 일부에서, 미세투사물은 제1 후면층 및/또는 제2 후면층으로부터 탈착 가능하다.

[0059] 일정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공하는 경피 패취는 제1 후면층이 고정된 제2 후면층을 더 포함한다. 제2 후면층은 탄성이거나 또는 비탄성일 수 있다.

[0060] 일정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 경피 패취는 PTHrP 유사체의 경피 투여 이전 및/또는 그 동안 대상체의 피부 상의 위치에 패취 유지를 촉진시키기 위한 접착 재료를 포함한다. 이들 실시형태의 일부에서, 접착 재료가 제1 및/또는 제2 후면층(들) 상에 포함된다.

[0061] 본 명세서에서 제공되는 경피 패취의 일정 실시형태에서, 1개 이상의 미세투사물의 수직축은 제1 및/또는 제2 후면층(들)로부터 적어도 45도 또는 적어도 60도의 각으로 연장된다. 일부 실시형태에서, 미세투사물은 제1 및/또는 제2 후면층(들)에 수직이다.

[0062] 본 명세서에서 제공하는 경피 패취의 일정 실시형태에서, 패취는 ㎠당 약 20 내지 약 2,000개의 미세투사물, ㎠당 약 50 내지 약 2,000개의 미세투사물, ㎠당 약 100 내지 약 2,000개의 미세투사물, ㎠당 약 250 내지 약

2,000개의 미세투사물, ㎠당 약 500 내지 약 2,000개의 미세투사물, ㎠당 약 750 내지 약 2,000개의 미세투사물, ㎠당 약 1,000 내지 약 2,000개의 미세투사물, ㎠당 약 1,500 내지 약 2,000개의 미세투사물, ㎠당 약 300 내지 약 500개의 미세투사물의 미세투사물 밀도를 갖는다. 일정 실시형태에서, 패취는 약 50 내지 약 4,000개의 미세투사물, 약 100 내지 약 4,000개의 미세투사물, 약 250 내지 약 4,000개의 미세투사물을 포함하고, 패취는 약 1,400 내지 약 4,000개의 미세투사물, 약 1,600 내지 약 4,000개의 미세투사물, 약 2,000 내지 약 4,000개의 미세투사물, 약 3,000 내지 약 4,000개의 미세투사물, 약 3,500 내지 약 4,000개의 미세투사물을 포함하고, 패취는 약 50 내지 약 3,500개의 미세투사물, 약 100 내지 약 3,500개의 미세투사물, 약 250 내지 약 3,500개의 미세투사물, 약 1,400 내지 약 3,500개의 미세투사물, 약 1,600 내지 약 3,500개의 미세투사물, 약 2,000 내지 약 3,500개의 미세투사물, 약 3,000 내지 약 3,500개의 미세투사물, 약 50 내지 약 3,000개의 미세투사물, 약 100 내지 약 3,000개의 미세투사물, 약 250 내지 약 3,000개의 미세투사물, 약 1,400 내지 약 3,000개의 미세투사물, 약 1,600 내지 약 3,000개의 미세투사물, 약 2,000 내지 약 3,000개의 미세투사물, 약 50 내지 약 600개의 미세투사물, 약 100 내지 약 500개의 미세투사물, 약 250 내지 약 400개의 미세투사물, 약 300 내지 약 375개의 미세투사물, 약 300 내지 약 750개의 미세투사물, 약 366개의 미세투사물, 약 316개의 미세투사물, 또는 약 320개의 미세투사물을 포함한다.

[0063] 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 패취는 PTHrP 유사체로 적어도 부분적으로 코팅된 적어도 하나의 미세투사물(이후 "코팅된 미세투사물")을 포함한다.

[0064] 개별 미세투사물과 관련하여 사용시 용어 "코팅된"은 미세투사물이 이의 표면의 적어도 일부분 상에 PTHrP 유사체를 포함한다는 것을 의미한다. 일정 실시형태에서, 미세투사물은 이의 전체 표면적의 약 1% 내지 약 100%, 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 50%, 약 2% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 35%, 10% 내지 약 30%, 15% 내지 약 20%, 또는 약 30% 내지 약 50%로 PTHrP 유사체 조성물을 포함한다. 일정 실시형태에서, 미세투사물은 미세투사물의 상부의 약 30% 내지 약 50% 상에 PTHrP 유사체 조성물을 포함한다(본 명세서에서 사용 시, "상부"는 피부와 접촉하는 미세투사물의 말단을 의미함).

[0065] 복수의 미세투사물과 관련하여 사용시 용어 "코팅된"은 복수의 미세투사물 중 2개 이상이 개별 미세투사물과 관련하여 상기에 사용되는 용어처럼 코팅된 것을 의미한다. 일정 실시형태에서, 복수의 미세투사물 중 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상이 코팅된다. 일정 실시형태에서, 복수의 미세투사물의 전체 미세투사물 표면적의 약 1% 내지 약 100%, 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 50%, 약 2% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 35%, 10% 내지 약 30%, 15% 내지 약 20%, 또는 약 30% 내지 약 50%가 코팅된다. 본 명세서에서 사용시 "미세투사물 표면적"은 단일 경피 패취 상의 모든 미세투사물의 조합된 표면적을 의미한다.

[0066] 일정 실시형태에서, 하나 이상의 코팅된 미세투사물을 포함하는 경피 패취는 제1 후면층의 이의 표면의 적어도 일부분 상에 PTHrP 유사체 조성물을 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 패취는 제1 후면층의 이의 전체 표면적의 약 1% 내지 약 100%, 1% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 50%, 약 2% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 35%, 10% 내지 약 30%, 15% 내지 약 20%, 또는 약 30% 내지 약 50%가 넘게 PTHrP 유사체를 포함한다.

[0067] 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 패취는 제1 후면층과 대략 평행(예를 들어, 적어도 약 80% 평행, 적어도 약 90% 평행, 또는 적어도 약 95% 평행)하게 배열된 다수 층을 포함하는 적어도 하나의 미세투사물을 포함하고, 다수 층의 적어도 한 층은 PTHrP 유사체를 포함한다(이하 활성제층)(이하 "층화된 미세투사물").

[0068] 일정 실시형태에서, 적어도 하나의 층화된 미세투사물을 포함하는 경피 패취의 제1 후면층은 활성제층을 더 포함한다. 일정 실시형태에서, 활성제층은 경피 전달을 위해 각질층을 통해 투과할 수 있는 미세투사물의 팁을 형성한다. 미세투사물의 팁은 미세투사물 형상(예를 들어, 피라미드, 네모, 직사각형 등)에 대해 상기에 개시된 바와 같은 임의 형상을 채택할 수 있다.

[0069] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 미세투사물은 대상체에게 적용시 피부와 유체 연통하는 저장부를 포함한다. 저장부는 투여하려는 PTHrP 유사체가 적재된다. 저장부는 예를 들어, 중공부를 포함하는 미세투사물을 적용시 피부와 유체 연통하는 미세투사물의 내부 공간일 수 있다. 일정 실시형태에서, 중공부는 측면-개방부를 가질 수 있다.

[0070] 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 경피 패취는 복수의 미세투사물을 포함하고, 어레이 내 적어도 하나의 미세투사물(예를 들어, 미세바늘)은 코팅에 의해 적어도 부분적으로 피복되고, 상기 코팅은 치료적 활성 물질, 및 Zn^{2+} 염, Mg^{2+} 염, Ca^{2+} 염, 폴리에틸렌 글리콜 및 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린으로 이루어진 군

으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 일정 실시형태에서, 치료적 활성 물질은 생체활성 펩타이드 또는 단백질을 포함한다. 일정 실시형태에서, 치료적 활성 물질은 항체를 포함한다. 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 경피 패취는 생체활성 펩타이드 또는 단백질, 예를 들어, 적어도 10개의 아미노산을 함유하는 생체활성 펩타이드, 예컨대 서열번호 1에 기재된 바와 같은 아발로파라타이드를 포함한다. 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 경피 패취가 갖는 하나 이상의 부형제는 $ZnCl_2$, $Zn(OAc)_2$, $Zn_3(PO_4)_2$, Zn시트레이트, Zn옥살레이트, MgO, Mg시트레이트, $MgSO_4$, Mg오로테이트, Mg락테이트, $MgCO_3$ Ca솔베이트, Ca시트레이트, Ca아스코르베이트, $Ca_3(PO_4)_2$, $CaCl_2$, $CaCO_3$, $CaSO_4$, 및 $Ca(OAc)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 경피 패취가 갖는 하나 이상의 부형제는 $ZnCl_2$ 및 $Zn(OAc)_2$ 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 경피 패취는 약 0.1 대 약 2.0, 약 0.2 대 약 1.5, 또는 약 0.25 대 약 1.0의 범위에서 선택되는 부형제 또는 부형제들 대 치료적 활성 물질의 몰비를 갖는다. 일정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 경피 패취는 90 내지 110㎍, 140 내지 160㎍, 185 내지 220㎍, 225 내지 275㎍ 또는 약 100㎍, 약 150㎍, 약 200㎍ 또는 약 250㎍의 양으로 아발로파라타이드를 갖는다.

[0071] 경피 패취는 또한 도면을 포함하여 그들 전체로 참조로 본 명세서에 편입되는, 미국 특허 출원 제14/361,787호, 제14/361,802호, 제13/452,412호, 제13/791,170호, 제13/791,360호에 개시되어 있다.

[0072] ***III. 경피 패취의 제조 방법***

[0073] 일정 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 조제 제형으로 경피 패취 상의 적어도 하나의 미세투사물을 제조하는 단계를 포함하는, 본 명세서에 개시된 바와 같은 PTHrP 유사체의 투여를 위한 경피 패취의 제조 방법을 제공한다. 일정 실시형태에서 미세투사물은 미세바늘이다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체는 아발로파라타이드를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 약 20㎍ 내지 약 200㎍, 약 40㎍ 내지 약 120㎍, 약 60㎍ 내지 약 100㎍, 약 70㎍ 내지 약 90㎍, 또는 약 80㎍의 용량에서 아발로파라타이드의 피하 전달과 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성을 생성시킨다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 아발로파라타이드-SC 치료와 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성을 생성시킨다.

[0074] 일정 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 제조 방법은 본 명세서에 제공되는 조제 제형과 블랭크(즉, PTHrP 유사체가 이전에 없음) 경피 패취 상의 1개 이상의 미세투사물을 접촉시키는 단계를 포함한다. 이들 실시형태의 일부에서, 미세투사물은 블랭크 경피 패취를 조제 제형에 함침시킨 후, 패취를 제거하여 건조시켜서 조제 제형으로 코팅된다.

[0075] 이들 실시형태의 일부에서, 미세투사물은 층화된 미세투사물이고 제1 및/또는 제2 후면층 상에 층들을 캐스팅 또는 침착시킨 후, 패취를 제거하고 건조되게 하여 제조된다.

[0076] 일정 실시형태에서, 예를 들어 순환 기류, 건조제, 진공, 및/또는 가열을 포함하여, 가속화된 건조 조건이 경피 패취에 적용된다.

[0077] 일정 실시형태에서, 대상체에게 경피 패취를 도포하여 PTHrP 유사체의 경피 전달은 PTHrP 유사체의 피하 전달에 대해 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성을 생성시킨다.

[0078] ***IV. 치료 방법***

[0079] 본 발명은 일정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공하는 조제 제형에 구성된 PTHrP 유사체의 치료적 유효량을 경피적으로 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 골다공증, 골연화증, 및 골관절염의 치료, 골 무기질 밀도(BMD)의 개선, 해면골 점수(TBS)의 개선, 및/또는 골절의 치료, 예방 및/또는 감소 방법을 제공한다. 일정 실시형태에서, 경피 투여는 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 경피 패취를 사용하여 수행되고, 패취는 본 명세서에 제공되는 조제 제형을 사용해서 제조된 적어도 하나의 미세투사물을 포함한다. 치료, 예방 또는 감소시키려는 골절 및/또는 개선된 BMD 및/또는 TBS를 갖는 골는 척추 또는 무척추, 임상 및 주요 골다공증성 골절일 수 있다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체를 아발로파라타이드를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 약 20㎍ 내지 약 200㎍, 약 40㎍ 내지 약 120㎍, 약 60㎍ 내지 약 100㎍, 약 70㎍ 내지 약 90㎍, 또는 약 80㎍의 용량에서 아발로파라타이드의 피하 전달에 대해 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학덕 동등성을 생성시킨다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 아발로파라타이드-SC 치료에 대해 실질적 생물학적 동등성 또는 생물학적 동등성을 생성시킨다.

[0080] 본 명세서에서 사용시 용어 "대상체"는 포유동물 대상체를 의미한다. 적합한 대상체의 예는 제한없이,

골연화증, 글루코코르티코이드 유도된 골연화증, 골다공증, 글루코코르티코이드 유도된 골다공증, 골관절염, 골절, 및 높은 외피 공극률(당뇨병, 특히 II형 당뇨병을 갖는 대상체)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 병태를 갖는 대상체, 여성 포유동물, 남성 포유동물, 개, 고양이, 인간, 남성, 여성, 골다공증을 갖는 여성, 폐경후 여성, 골다공증을 갖는 폐경후 여성, 높은 외피 공극률을 갖는 포유동물, 높은 외피 공극률을 갖는 남성 및 여성을 포함한다.

[0081] 본 명세서에서 사용 시, 용어 "외피 공극률"은 골이 채워지지 않은 외피 골 부피의 분율을 의미한다. 외피 공극률은 디지탈 X선 방사선촬영법(DXR) 또는 외부 영역으로부터 출발하는 반복적(클라이밍) 알고리즘을 사용해서 외피 골 영역 내 국소 최소 강도("홀")의 추정치를 제공하는 다른 방법(Dhainaut 2013)에 의해 측정될 수 있다. 조합된 공극률 측정은 관여된 골 상에서 평균내고 투사된 영역보다는 부피 비율을 반영하도록 조정하여, 전체 외피 영역에 대한 외부 일부분에 존재하는 홀의 영역 비율로부터 유도된다. "높은 외피 공극률"은 대조군으로서 동일한 연령군의 건강한 대상체보다 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 50% 이상, 약 100% 이상, 또는 약 150% 이상의 공극률을 의미한다. 예를 들어, 대상체는 약 0.01256의 외피 공극률을 가질 수 있고, 대조군은 약 0.01093의 외피 공극률을 갖는다(Dhainaut 2013). II형 당뇨병을 갖는 대상체는 대조군보다 2배 이하의 외피 공극률을 가질 수 있다(Oei 2013). 대상체는 정상 BMD 또는 약간 낮은 BMD를 가질 수 있는데 반해 높은 외피 공극률을 갖는다.

[0082] 본 명세서에서 사용시 용어 "치료적 유효량"은 구체적인 치료 상황이 요구될 수 있으므로, 필요하거나 또는 바람직한 치료적 및/또는 예방적 반응을 유도하는데 충분한 본 명세서에 제공된 바와 같은 PTHrP 제형의 양을 의미한다. PTHrP 유사체의 치료적 유효량의 예는 제한없이, 20㎍, 40㎍, 60㎍, 80㎍, 100㎍, 120㎍, 140㎍, 160㎍, 180㎍, 200㎍, 220㎍, 240㎍, 260㎍, 280㎍, 또는 300㎍을 포함한다. PTHrP 유사체의 치료적 유효량의 다른 예는 또한 제한없이, 대상체의 체중 기준으로 1㎍/kg 내지 50㎍/kg, 5㎍/kg 내지 50㎍/kg, 1㎍/kg 내지 40㎍/kg, 1㎍/kg 내지 30㎍/kg, 1㎍/kg 내지 20㎍/kg, 1㎍/kg 내지 10㎍/kg, 1㎍/kg 내지 5㎍/kg, 5㎍/kg 내지 40㎍/kg, 5㎍/kg 내지 30㎍/kg, 5㎍/kg 내지 20㎍/kg, 5㎍/kg 내지 10㎍/kg, 10㎍/kg 내지 50㎍/kg, 10㎍/kg 내지 40㎍/kg, 10㎍/kg 내지 30㎍/kg, 10㎍/kg 내지 20㎍/kg, 10㎍/kg 내지 15㎍/kg, 20㎍/kg 내지 50㎍/kg, 20㎍/kg 내지 40㎍/kg, 또는 20㎍/kg 내지 30㎍/kg을 포함한다.

[0083] PTHrP 유사체의 경피 전달 후 개선된 BMD 및/또는 TBS를 나타낼 수 있는 골의 예는 제한없이, 대상체의 요추, 전고관절, 손목, 대퇴골, 대퇴골의 피질골(대퇴부 골간), 및/또는 대퇴 경부를 포함한다.

[0084] PTHrP 유사체의 경피 전달은 치료적 효능에 필요한 임의의 치료 간격으로 투여될 수 있다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 1일 기반으로 투여된다. 다른 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 격일, 3일마다, 4일마다, 5일 마다, 1주에 1회, 또는 1개월에 1회 또는 2회로 투여될 수 있다. 당업자는 치료 간격이 치료 과정 동안 가변적일 수 있다는 것을 인식하게 될 것이다. 예를 들어, PTHrP 유사체의 경피 전달은 치료 시작시에 보다 빈번하게 투여될 수 있고, 이후 하나 이상의 치료적 기준을 획득하면 시간 경과에 따라 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 대안적으로, PTHrP 유사체의 경피 전달은 치료 시작 시에 덜 빈번하게 투여될 수 있고, 치료 간격이 시간 경과에 따라 감소될 수 있다.

[0085] 본 명세서에서 제공되는 방법의 이들 실시형태에서, PTHrP 유사체의 경피 전달은 본 명세서에서 제공되는 경피 패취를 사용해서 투여된다. 경피 패취는 만족할만한 유사체 전달을 획득하는데 필요한 임의의 시간 동안 피부와 접촉되어 위치될 수 있다. 일정 실시형태에서, 경피 패취는 약 1초 내지 약 30초, 약 1초 내지 약 1분, 약 15초 내지 약 30초, 약 15초 내지 약 1분, 약 30초 내지 약 1분, 약 1분 내지 약 5분, 약 5분 내지 약 10분, 약 10분 내지 약 15분, 약 15분 내지 약 20분, 약 20분 내지 약 25분, 약 25분 내지 약 30분, 적어도 5분, 적어도 10분, 적어도 15분, 적어도 20분, 적어도 25분, 적어도 30분, 적어도 35분, 적어도 40분, 적어도 45분, 적어도 50분, 적어도 55분, 적어도 60분, 적어도 75분, 적어도 90분, 또는 적어도 120분 동안 피부와 접촉한 채로 남아있을 수 있다. 일정 실시형태에서, 둘 이상의 경피 패취는 바람직한 접촉 기간을 획득하기 위해 순차적인 방식으로 피부와 접촉되어 위치될 수 있다. 일정 실시형태에서, 하나 이상의 경피 패취가 동시에 도포될 수 있다.

[0086] 본 명세서에서 제공되는 방법의 일정 실시형태에서, 치료는 앞서 결정된 설정 기간 동안 수행된다. 다른 실시형태에서, 치료는 하나 이상의 치료적 기준에 도달할 때까지 수행된다. 치료에 적합한 시간의 예는 제한 없이, 6주, 12주, 3개월, 24주, 6개월, 48주, 12개월, 18개월, 및 24개월을 포함한다. 일정 실시형태에서, 치료는 18개월 동안 경피 패취의 1일 1회 투여를 통해 수행된다.

[0087] 일정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공하는 바와 같은 경피 전달을 통한 PTHrP 유사체가 투여되는 대상체는 동일 활성제의 피하 투여가 획득하는 C_{max}의 약 80% 내지 약 125%인 C_{max}를 획득한다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유

사체는 아발로파라타이드를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어지고, PTHrP 유사체의 경피 전달은 아발로파라타이드-SC 치료로 획득되는 C_{max}의 약 80% 내지 약 125%의 C_{max}를 획득한다.

[0088] 일정 실시형태에서, 본 명세서에서 제공하는 바와 같은 경피 전달을 통한 PTHrP 유사체를 투여하는 대상체는 상응하는 제형의 피하 투여로 획득되는 AUC의 약 80% 내지 약 125%인 AUC를 획득한다. 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체는 아발로파라타이드로 구성되거나, 그로 이루어지거나, 또는 본질적으로 그로 이루어지고, PTHrP 유사체의 경피 전달은 아발로파라타이드-SC 치료로 획득되는 AUC의 약 80% 내지 약 125%인 AUC를 획득한다.

[0089] 일정 실시형태에서, PTHrP 유사체 제형은 예를 들어, 알렌드로네이트 요법을 포함한 하나 이상의 추가적인 골다공증 요법과 병용하여 투여된다. 이들 실시형태에서, 추가의 골다공증 요법은 PTHrP 유사체 제형에 의한 치료 이전, 그 동안, 또는 이후에 투여될 수 있다.

[0090] 본 명세서에 개시된 방법의 일정 실시형태에서, 상기 투여는 환자의 각질층을 통해 미세투사물의 하나 이상을 관통시키는데 충분한 경피 패취에 대한 힘의 적용을 포함한다. 본 명세서에 개시된 방법의 일정 실시형태에서, 투여 부위는 복부 또는 대퇴이다.

[0091] 다음의 실시예는 청구된 발명을 보다 잘 예시하기 위해 제공되며 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특정한 재료가 언급된 정도까지, 단지 예시의 목적이며 본 발명을 제한하려는 의도가 아니다. 당업자는 독창적인 능력의 실행없이 본 발명의 범주를 벗어나지 않고 균등한 수단 또는 반응물을 개발할 수 있다. 많은 변동을 기술된 본 발명의 절차에 만들 수 있지만 여전히 본 발명의 경계 내에 남아있다는 것을 이해하게 될 것이다. 이러한 변동을 본 발명의 범주 내에 포함시키는 것이 본 발명자의 의도이다.

[0092] 실시예

[0093] 실시예 1: 인간 이외 영장류에서 PEG 또는 $ZnCl_2$를 포함하는 조제 제형을 사용해서 제조된 경피 패취를 통해 전달된 아발로파라타이드의 약동학:

[0094] 아발로파라타이드의 다양한 제형으로 코팅된 미세바늘 경피 패취가 사용준비되어 제공되었고 2-8℃에 냉장되어 저장되었다. 사용전 적어도 1시간에, 개별 파우치의 경피 패취를 실온에 위치시켰다.

[0095] 8마리의 암컷 경험있는 중국 사이노몰거스 원숭이(투약 시 2 내지 4 kg)를 실험에 포함시켰다. 동일한 8마리 동물을 각 제형에 사용하였고, 시험 사이에 3일의 휴약기를 가졌다. 각 동물은 체중에 대한 보정없이 고정량의 아발로파라타이드를 받았다.

[0096] 피부는 각 경피 패취 도포 이전 24시간에 준비하였다. 옆구리의 작은 영역(5 x 5 cm)을 소형 동물 클리퍼로 털을 밀폐 클리핑하여 준비하였다. 피부 찰과상을 피하도록 클리핑 동안 주의하였다. 옆구리(대퇴)의 양쪽 측면은 각 투여를 위해 준비하여 피부 자극 없는 측면이 용량 투여에 사용되도록 보장하였다. 패취 도포 전 15분에 알콜 면봉으로 피부를 닦아주었다. 도포 전에 도포기에 패취의 깃이 단단히 부착되도록 보장하고 경피 패취가 투여를 위해 다리 상에 위치되도록 추가로 주의하였다.

[0097] 동물의 체중은 1일 전에 기록하였다. 말초 혈관으로부터 1.5㎖의 전혈을 (2.5㎎ 단백질/㎖/아프로티닌 용액 중) 15㎕를 함유하는 K_3EDTA/아프로티닌 튜브에 1일 투약 전에 채혈하였다.

[0098] 경피 패취는 배치 후 15분 간 위치에 남겨두었다. 투약 후 관찰할 수 있도록 투약 부위 주변에 선을 그렸다. 각 투약 부위는 투약 전 1일 및 투약 후 1시간 및 24시간에 드레이즈(Draize) 점수 체계를 사용해서 점수매겼다. 패취 제거 후, 경피 패취는 잔류 함량에 대해 분석하였다.

[0099] 말초 혈관으로부터 1.5㎖의 전혈은 전혈 ㎖ 당 (2.5㎎ 단백질/㎖/아프로티닌 용액 중) 15㎕를 함유하는 K_3EDTA/아프로티닌 튜브에 패취 도포 후 5, 10, 20, 30, 60 및 90분에 채혈하였다. 전혈 샘플은 실제 채혈 시간을 기록하면서, 계획된 채혈 시간의 ±5% 이내에 채혈하였다. 샘플은 처리까지 습윤 얼음에 유지시켰다. 동물은 각각의 실험 혈액 채취 시점에 관찰하였다. 임의의 이상은 예외로 기록하였고 즉시 보고하였다.

[0100] 전혈 샘플은 혈장으로 처리하였다. 혈액을 냉장된 원심분리기에서 10 ±2분간 원심분리하였다. 혈장 샘플을 대략 2개의 균등한 분취액(분취액 1 및 분취액 2)으로 옮겼다. 샘플을 -70℃±10℃에서 냉동시켰다.

[0101] 아발로파라타이드 농도는 LC-MS/MS로 분석하였다. 아발로파라타이드 혈청 농도는 도 1a 내지 도 1b 및 도 2에 C_{max}에 대한 백분율로서 도시하였다.

[0102] 아발로파라타이드-SC 치료에 대한 생물학적 동등성 "창"은 아발로파라타이드-SC 치료 후 시간에 따른 아발로파라타이드의 80% 내지 125% 혈청 농도를 동정하여 확립되었다(도 1a). 아발로파라타이드-SC 치료는 80㎍ 아발로파라타이드의 용량과 페놀(5 ㎎/㎖)을 더 포함하는 아세테이트 완충액(5 ㎎/㎖ 3수화물 아세트산나트륨, 아세트산으로 조정된 pH 5.1) 중 아발로파라타이드(2 ㎎/㎖)의 수성 제형의 단일 피하 투여를 통해 수행하였다.

[0103] 물 중 0.8% $ZnCl_2$ 및 50 내지 60% 아발로파라타이드를 포함하는 아발로파라타이드 조제 제형(조제 제형 A32, 도 1b)으로 미세바늘 어레이를 코팅하여 제조된 경피 패취(이하, "TD-A32")의 도포는 도 1a의 생물학적 동등성 창과 상당히 중복되는 약동학적 프로파일을 생성시켰다. 패취("패취-A32")는 79㎍의 아발로파라타이드가 적재되었다.

[0104] 물 중 14.9% PEG, 및 50 내지 60% 아발로파라타이드를 포함하는 아발로파라타이드 조제 제형(조제 제형 A31, 도 1c)으로 미세바늘 어레이를 코팅하여 제조된 경피 패취의 도포는 도 1a의 생물학적 동등성과 상당히 중복되는 약동학적 프로파일을 생성시켰다. 패취는 125㎍의 아발로파라타이드가 적재되었다.

[0105] 또한, 상기 기술된 바와 같이 획득된 TD-A32의 약동학적 프로파일에 대해 고정 증분을 사용한 모델링을 수행하였다. 아발로파라타이드-SC 치료 데이터 및 79㎍의 용량의 TD-A32 데이터를 상기 기술된 실험으로 획득하였다(표 1). 118.5㎍, 146.95㎍, 158㎍, 및 177.75㎍ 용량의 TD-A32 데이터(표 1)는 다음의 식으로, 79㎍ 용량의 TD-A32의 실험 데이터의 모델링에 의해 획득하였다:

[0106] A㎍ 용량의 TD-A32의 C_{max} = A

[0107] 79㎍ 용량의 TD-A32의 C_{max}79

[0108] A㎍ 용량의 TD-A32의 AUC = A

[0109] 79㎍ 용량의 TD-A32의 AUC 79

[0110] 80 내지 125% 범위 내의 C_{max} 90% CI 및 AUC 90% CI 둘 모두의 TD-A32 모델링 데이터는 아발로파라타이드-SC 치료와 생물학적으로 동등하였다(예를 들어, 표 1, 약 177.75㎍ 용량의 TD-A32). 따라서, 표는 경피 투여의 아발로파라타이드의 용량 조정이 아발로파라타이드-SC 치료의 생물학적 동등성 또는 실질적 생물학적 동등성을 획득하도록 PK 프로파일을 조정할 수 있음을 보여준다.

[0111] 실시예 2: 인간에서 PEG 또는 $ZnCl_2$를 포함하는 조제 제형을 사용해서 제조된 경피 패취를 통해 전달된 아발로파라타이드의 약동학:

[0112] 아발로파라타이드 및 아발로파라타이드-SC 치료의 경피 투여의 약동학적 프로파일은 50세 내지 80세 연령을 포함한, 건강한 폐경후 여성에서 평가하였다. 대상체는 1x PBS 중 54% 아발로파라타이드를 포함하는 아발로파라타이드 제형으로 코팅하여 제조된 경피 패취(100㎍ 아발로파라타이드)의 단일 도포(도 2, 네모), 또는 아세테이트 완충액(5 ㎎/㎖ 3수화물 아세트산나트륨, 아세트산으로 조정된 pH 5.1), 5 ㎎/㎖ 페놀, 및 2 ㎎/㎖ 아발로파라타이드를 포함하는 수성 제형 중 80㎍의 아발로파라타이드의 SC 주사(도 2, 다이아몬드)를 받았다. 혈액 샘플은 기준치 및 투약후 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90 및 120분에 채혈하였다. 아발로파라타이드 농도는 LC-MS/MS 방법으로 분석하였다.

[0113] PEG 또는 $ZnCl_2$가 없는 아발로파라타이드 제형을 사용해서 제조된 경피 패취를 사용한 아발로파라타이드의 경피 전달은 아발로파라타이드-SC 치료보다 아발로파라타이드의 훨씬 더 빠른 방출을 제공하였다. 본 명세서에서처럼 부형제로서 $ZnCl_2$ 또는 PEG를 갖는 아발로파라타이드 제형을 사용해서 제조된 경피 패취를 사용한 경피 전달은 아발로파라타이드-SC 치료와 훨씬 더 유사한 PK 프로파일을 생성시켰다.

[0114] 실시예 3: 인간에서 $ZnCl_2$를 포함하는 조제 제형(제형 A)을 사용해서 제조된 경피 패취를 통해 전달된 아발로파라타이드의 약동학:

[0115] 아발로파라타이드의 경피 투여 및 아발로파라타이드-SC 치료의 약동학 프로파일은 건강한 폐경후 여성에서 평가하였다.

[0116] 대상체는 100㎍, 150㎍, 또는 200㎍ 아발로파라타이드가 적제된 경피 패취의 단일 도포(500 마이크로미터 길이의 미세투사물이 구비된 500x550 패취 구성), 또는 80㎍ 아발로파라타이드의 SC 주사를 받았다.

[0117] 일정 경피 패취는 0.7% $ZnCl_2$, 39.2% 아발로파라타이드, 60.1% WFI(주사용 물)를 포함하는 아발로파라타이드 제형(제형 A)(개별적으로 아발로파라타이드 100㎍ TD, 아발로파라타이드 150㎍ TD, 및 아발로파라타이드 200㎍ TD)으로 코팅하여 제조하였다. 일정 경피 패취는 PBS 완충액 중 아발로파라타이드를 포함하는 제1 일반 아발로파라타이드 제형을 사용해서 150㎍ 아발로파라타이드가 적재되었다(역사상 150㎍ TD).

[0118] 80㎍의 아발로파라타이드의 일정 SC 주사는 주사 펜(우노펜(UnoPen) 80㎍ SC)을 사용하여 아세테이트 완충액(5 mg/㎖ 3수화물 아세트산나트륨, 아세트산으로 조정된 pH 5.1), 5 mg/㎖ 페놀, 및 2 mg/㎖ 아발로파라타이드를 포함하는 수성 제형의 주사 펜을 통해 투여되었다. 80㎍의 아발로파라타이드의 일정 SC 주사는 제형 A(아발로파라타이드 80㎍ SC)의 주사에 의해 투여되었다.

[0119] 혈액 샘플은 기준점 및 투약 후 4시간 이하의 다양한 시점에서 채혈되었다. 아발로파라타이드 농도는 LC-MS/MS 방법으로 분석되었다. NCA(Non-Compartmental Analyses)는 혈관외 모델을 사용해서 수행하였다. 상대적 실제 시간은 가능하면 사용하였고, 그렇지 않으면, 상대적 공칭 시간을 사용하였다. 공칭 용량은 분석에 사용하였다. BQL을 0으로 설정하였고, 대상체 또는 샘플 배제는 적용하지 않았다. 달리 명시하지 않으면, 도 11 내지 24에서, 박스는 관찰의 25번째 내지 75번째 백분위수를 의미하고, 파선은 관찰의 중간값을 의미하며, 실선은 관찰의 평균을 의미하며, 세선은 극단적 관찰을 의미한다.

[0120] PK 결과를 개별적으로 표 2, 도 3(투여 후 시간 대비 중앙 혈장 아발로파라타이드 농도의 세로), 도 4(투여 후 시간 대비 중앙 혈장 아발로파라타이드 농도), 도 5(투여 후 시간 대비 평균 혈장 아발로파라타이드 농도의 세로), 도 6(투여 후 시간 대비 평균 혈장 아발로파라타이드 농도), 도 7(투여 후 시간 대비 용량 정규화된 혈장 아발로파라타이드 농도의 중앙값의 세로), 도 8(투여 후 시간 대비 용량 정규화된 혈장 아발로파라타이드 농도의 중앙값), 도 9(투여 후 시간 대비 용량 정규화된 혈장 아발로파라타이드 농도의 평균의 세로), 및 도 10(투여 후 시간 대비 용량 정규화된 혈장 아발로파라타이드 농도의 평균)에 요약하였다.

[0121] 아발로파라타이드 100㎍ TD, 아발로파라타이드 150㎍ TD, 아발로파라타이드 200㎍ TD, 아발로파라타이드 80㎍ SC, 및 역사상 150㎍ TD의 치료의 PK 결과를 우노펜 80㎍ SC와 비교하였고(표 3), 개별적으로, C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max}/D(용량 당 C_{max}), CL/F, HL_람다_z, 및 T_{max}에 대해 도 11, 도 13, 도 15, 도 17, 도 19, 도 21, 및 도 23에 도시하였다. 아발로파라타이드 100㎍ TD, 아발로파라타이드 150㎍ TD, 및 아발로파라타이드 200㎍ TD 치료는 유사한 노출을 야기하였고, 아발로파라타이드 200㎍ TD는 가장 유망한 결과를 나타내었다.

[0122] 아발로파라타이드 100㎍ TD, 아발로파라타이드 150㎍ TD, 아발로파라타이드 200㎍ TD, 아발로파라타이드 80㎍ SC, 및 우노펜 80㎍ SC의 치료의 PK 결과는 역사상 150㎍ TD와 비교하였다(표 4). 역사상 150㎍ TD와 비교한 아발로파라타이드 200㎍ TD, 및 아발로파라타이드 80㎍ SC의 치료의 PK 결과는 개별적으로 C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max}/D(용량 당 C_{max}), CL/F, HL_람다_z, 및 T_{max}에 대해 도 12, 14, 16, 18, 20, 22, 및 24에 도시하였다. 아발로파라타이드 100㎍ TD, 아발로파라타이드 150㎍ TD, 및 아발로파라타이드 200㎍ TD 치료는 모두 유의하게 아발로파라타이드 전달을 향상시켰고(약 AUC의 약 2배), 역사상 TD 제형과 비교하여 C_{max}는 낮고(약 60% 내지 약 70%), $t_{1/2}$는 길고(약 2배), T_{max}는 더 늦었다. 범위(최대-최소)가 TD 투여에 대해 더 낮은 것으로 보이지만, 가변성은 2가지 투여 경로(SC 및 TD) 간에 유사하였다(도 16). 제형 A의 TD 및 SC 전달의 C_{max}의 비교는 소량 증분식 용량 상승이 더 비슷하게 필요할 수 있다는 것을 시사하였다(도 12). 도 25는 제형 A를 사용해서 제조된 경피 패취로 치료된 대상체의 PK 프로파일이 우노펜 80㎍ SC 치료의 비슷한 범위 내였음을 보여준다.

[0123] 실시예 4: 인간에서 1세대 아발로파라타이드 제형을 사용해서 제조된 경피 패취의 2기 실험

[0124] 무작위 추출, 유사군, 위약-대조, 비교기-대조, 2기 실험을 아발로파라타이드 및 PBS를 포함하는 1세대 아발로파라타이드 제형을 사용해서 제조된 경피 패취를 사용해서 수행하였다. 6개월 동안, 대상체는 50㎍, 100㎍, 또는 150㎍ 아발로파라타이드(개별적으로, TD ABL 50 mcg, TD ABL 100 mcg, 및 TD ABL 150 mcg)가 적재된 경피 패취(500 마이크로미터 길이의 미세투사물 구비)의 일일 TD 도포, 80㎍의 아발로파라타이드(SC ABL 80 mcg)의 일일 SC-주사, 또는 위약(TD 위약)을 받았다(표 5).

[0125] 대상체의 기준치로부터 BMD 변화율은 요추(도 26), 및 전고관절(도 27)에서 개별적으로 결정하였고, N은 총 231명이었다. 국소 내성 데이터는 팽윤 또는 피부 반응을 보이는 대상체의 %로 도 28에 요약하였다.

[0126] 아발로파라타이드 경피 패취(TD-50 mcg, TD-100 mcg 및 TD-150 mcg) 및 아발로파라타이드 SC-주사(SC-80 mcg)

로 치료된 대상체의 기준치로부터 C_{max}, AUC 및 BMD 변화율의 요약을 표 6에 더욱 요약하였다.

[0127] PK/PD 관련성의 분석(C_{max} 대 BMD 및 AUC 대 BMD)은 AUC와의 선형 관련성 및 용량 의존성을 밝혀주어서, C_{max} 보다는 AUC가 효능의 핵심 동인임을 시사하였다(도 30A-30B). 아발로파라타이드 경피 패취로 치료된 대상체(녹색 다이아몬드) 및 아발로파라타이드 SC-주사로 치료된 대상체(오렌지색 다이아몬드)의 AUD는 대상체의 기 준치로부터 BMD 변화율 대비 선형 관련성을 보여주는 한편(도 30B), 이들 대상체의 C_{max}는 그렇지 않았다(도 30A). 이러한 데이터는 AUC가 아발로파라타이드 치료 효능의 핵심 동인이었음을 시사한다.

[0128] 도 28에 도시된 바와 같이, TD 패취는 충분히 내성이었다. 아발로파라타이드의 TD 전달에 대한 POC가 도시되었지만, SC 전달과 비교하여 더 낮은 BMD 획득이 달성되었다.

[0129] 1세대 아발로파라타이드 제형을 사용해서 제조된 TD 패취의 PK 프로파일은 비슷한 C_{max} 및 낮은 AUC(SC의 약 25-30%)로 SC 전달보다 더욱 박동식 전달을 보여주었다(도 29). 예비 사용자는 조사를 경험하였고 US 처방자 연구는 의사 및 환자 둘 모두 거의 3:1로 SC 주사보다는 TD 패취를 선호한다는 것을 시사하였다.

[0130] 실시예 5: 인간에서 아연을 포함하는 조제 제형(제형 B)을 사용해서 제조된 경피 패취를 통해 전달된 아발로파라타이드의 약동학

[0131] 아발로파라타이드의 경피 투여 및 아발로파라타이드-SC 치료의 약동학적 프로파일을 건강한 폐경후 여성에서 평가하였다.

[0132] 80㎍의 아발로파라타이드의 SC 주사의 단일 도포, 또는 하기에 기술된 조제 제형 B로부터 제조된 200㎍ 아발로파라타이드가 적재된 경피 패취(길이가 500 마이크로미터인 미세투사물을 구비한 500x550 패취 구성)의 대퇴에 단일 도포를 받았고, PBS 중 150㎍ (역사상 td)을 함유하는 1세대 조제 제형으로부터 생성된 이전 데이터와 비교하였다.

[0133] 일정 경피 패취는 멸균수, 예를 들어 WFI(주사용물) 중 아발로파라타이드 및 2% $ZnCl_2$ 를 포함하는 아발로파라타이드 제형(제형 B)(제형 B TD, 건조된 패취 제형 중 5 내지 6% 염화아연 포함)으로 코팅하여 제조하였다. 일정 경피 패취는 제1 일반 아발로파라타이드 제형(1세대 TD, $ZnCl_2$가 없는 PBS 중 아발로파라타이드)를 사용해서 제조하였다.

[0134] 80㎍의 아발로파라타이드의 SC 주사는 주사 펜(SC-주사)을 사용해서 아세테이트 완충액(5 ㎎/㎖ 3수화물 아세트산나트륨, 아세트산으로 조정된 pH 5.1), 5 ㎎/㎖ 페놀, 및 2 ㎎/㎖ 아발로파라타이드를 포함하는 수성 제형의 주사 펜을 통해 투여하였다.

[0135] 혈액 샘플은 기준점 및 투약 후 3시간 이하의 다양한 시점에서 채혈하였다. 아발로파라타이드 농도는 LC-MS/MS 방법으로 분석하였다. 도 31의 막대는 관찰의 25번째 내지 75번째 백분위수를 나타낸다.

[0136] PK 결과는 도 31 및 도 32에 요약되어 있는데, 투여 후 시간에 따른 혈장 아발로파라타이드 농도를 도시한다.

[0137] 제형 B TD의 전달은 1세대 TD보다 SC와 훨씬 더 비슷한 PK를 제공하였다(도 31 및 32). 도 31은 SC 주사(SC, n = 60, sc 실험 대비 다수 비교자 경피로부터의 sc 투약 실험의 평균), 기하 평균으로서 제형 B TD(TD 제형, n = 19), 및 1세대 TD(TD 1세대, n = 12)로 치료된 대상체의 기하 평균 PK 프로파일을 도시한다.

[0138] 실시예 6: PEG를 함유하는 경피 제형의 약동학

[0139] 건강한 폐경후 지원자는 앞서 기술된 바와 같이 80㎍ sc 주사 또는 100, 150 또는 200㎍ 아발로파라타이드를 함유하도록 제형화된 경피 패취로 치료되었다. 경피 제형은 대략 40% 아발로파라타이드, 15% PEG 3350 NF 및 45% 멸균수(모두 중량% 기준)로 이루어진 코팅 제형과 PEG 3350 NF로 코팅되었다. 건조 시 PEG 패취는 74% 아발로파라타이드 및 26% PEG 33550 NF로 본질적으로 이루어졌다. 투여 부위는 복부이고 pK 매개변수는 도 33 내지 도 35에 도시하였다.

[0140] 실시예 7: PEG/$ZnCl_2$를 함유하는 경피 제형의 약동학

[0141] 건강한 폐경후 지원자는 이전에 기술된 바와 같은 80㎍ sc 주사 또는 100, 150 또는 200㎍ 아발로파라타이드를 함유하도록 제형화된 경피 패취로 치료되었다. 경피 제형은 대략 35% 아발로파라타이드, 12.5% PEG3350NF, 0.7% $ZnCl_2$ 및 52% 물로 이루어진 코팅 용액과 PEG 3350 NF/$ZnCl_2$로 코팅되었다. 건조 시 PEG/$ZnCl_2$ 패취는 73% 아발

로파라타이드 및 26% PEG 33550 NF, 1.5% $ZnCl_2$로 본질적으로 이루어진다. 투여 부위는 복부였고 pK 매개변수는 도 36 내지 도 38에 도시하였다.

[0142] 상기에 명시된 바와 같이, 전술한 것들은 본 발명의 다양한 실시형태를 단지 예시하려는 의도이다. 다양한 균등물, 변화, 및 변형이 본 발명의 범주를 벗어나지 않고 만들어질 수 있다는 것은 당업자에게 자명해질 것이고, 그러한 균등한 실시형태는 본 명세서에 포함된다는 것을 이해한다. 본 명세서의 모든 참조 문헌은 그들 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0143] 실시예 8: 경피 패취를 통한 아발로파라타이드의 투여 후 인간 이외의 암컷 영장류로부터 혈액 샘플 채혈

[0144] 서열번호 1의 PTHrP 유사체의 다양한 제형으로 코팅된 미세바늘 경피 패취는 사용 준비되어 제공되었고 2 내지 8℃에 냉장 저장되었다. 사용 전 적어도 1시간에, 개별 파우치의 경피 패취를 실온에 위치시켰다. 8마리의 암컷 유경험의 중국 사이노몰거스 원숭이(투약 시 2 내지 4 kg)를 실험에 포함시켰다. 동일한 8마리 동물은 각 제형을 시험하는데 사용하였고, 시험 사이에 3일의 휴약기를 가졌다.

[0145] 시점은 투약 후 5분, 10분, 20분, 30분, 1시간, 및 1.5시간에 패취 도포의 시간으로부터 계산하였다. 투약 전의 시점은 1일로 하였다. 1.5㎖의 전혈은 각 시점에 채혈하였다. K_3EDTA/아프로티닌은 항응고제로서 사용하였다.

[0146] 각 동물은 체중 보정없이 서열번호 1의 고정 용량을 받았다. 용량 투여는 다음과 같이 수행하였다.

[0147] 1일: 시험 재료는 경피 패취의 도포를 통해 전달하였다. 피부는 다음과 같이 각각의 경피 패취 도포 전 24시간에 제조하였다: 옆구리의 작은 영역(5 x 5 cm)을 소형 동물 클리퍼로 모발의 밀폐 클립핑을 통해 준비하였다. 클립핑 과정 동안 피부의 찰과상을 피하도록 주의하였다. 옆구리(대퇴)의 양쪽 측면이 각 투여를 위해 준비되어 피부 자극없이 측면을 용량 투여에 사용되도록 보정하였다. 패취 도포 전 십오(15)분에 피부를 알콜 면봉으로 닦아주었다. 도포 전에 도포기에 패취의 깃이 단단히 부착되고 경피 패취가 투여를 위한 다리 상에 단단히 위치되도록 추가의 주의를 기울였다.

[0148] 4일, 7일, 및 10일: 시험 재료는 경피 패취의 도포를 통해 전달되었다. 피부는 상기 기술된 대로 각각의 경피 패취 도포 전 24시간에 준비하였다. 도포 전에 도포기에 패취의 깃이 단단히 부착되고 투여를 위한 다리 상에 단단히 위치되도록 추가의 주의를 기울였다.

[0149] 1일, 4일, 7일, 및 10일: 경피 패취는 배치 후 15분간 위치에 놓아두었다. 투약 후 관찰을 할 수 있도록 투여 부위 주변에 선을 그렸다. 패취 제거 후, 경피 패취는 잔류 함량에 대해 분석되었다.

[0150] 동물은 각각의 실험 혈액 채혈 시점에 관찰하였다. 임의의 비정상은 예외로 기록하고 즉시 보고하였다. 투약 전 각 투약 부위, 투약 후 1시간 및 24시간은 드레이즈 점수 체계를 사용해서 점수 매겼다. 동물의 체중은 1일 전에 기록하였다.

[0151] 모든 혈액 샘플은 말초 혈관에서 채혈하였다. 1일에, 1.5㎖의 전혈을 투약 전에 전혈 ㎖ 당 (2.5㎎ 단백질/㎖/아프로티닌 용액 중) 15㎕를 함유하는 K_3EDTA/아프로티닌 튜브에 채혈하였다. 1일, 4일, 7일, 및 10일에, 1.5㎖의 전혈을 각 시점(패취 도포 후 5분, 10분, 20분, 30분, 60분 및 90분)에 전혈 ㎖ 당 (2.5㎎ 단백질/㎖/아프로티닌 용액 중) 15㎕를 함유하는 K_3EDTA/아프로티닌 튜브에 채혈하였다. 전혈 샘플은 실제 채혈 시간은 기록하고, 계획된 채혈 시간의 ±5% 이내에 채혈하였다. 샘플은 처리 전까지 습윤 얼음에 유지시켰다.

[0152] 전혈 샘플을 혈장으로 처리하였다. 혈액을 냉장 원심분리에서 10±2분간 원심분리하였다. 혈장 샘플은 대략 균등한 2개 분취액(분취액 1 및 분취액 2)으로 옮겼다. 샘플을 -70℃±10℃에서 냉동하였다.

[0153] A): 미세바늘 길이가 상이한 경피 패취를 통해 전달된 아발로파라타이드 제형의 약동학

[0154] 도 39에 도시된 바와 같이, 임의 부형제가 없는 아발로파라타이드(서열번호 1)는 단형, 일반형 및 장형의 상이한 길이의 미세바늘을 포함하는 경피 패취 및 피하 투여로 전달되었다.

[0155] B): 경피 패취를 통해 전달된 다양한 아발로파라타이드 제형의 약동학

[0156] 도 40 및 도 41은 피하로 투여된 아발로파라타이드의 것과 비교하여 본 명세서에 개시된 다양한 코팅 제형으로 코팅된 경피 패취로 투여 시 아발로파라타이드(서열번호 1)의 Cmax 및 AUC를 보여준다.

[0157] 도 42는 서열번호 1의 피하(SC) 전달(ABL), 및 코팅을 위한 다양한 경피 제형으로 제조된 패취를 사용한 서열번호 1의 경피 전달(TD)의 PK 프로파일을 도시한다. 채워진 다이아몬드: SC 투여된 ABL; 미충전 삼각형: TD로 투

여된 부형제 없는 ABL 제형; 채워진 원형: TD로 투여된 PVP 포함 ABL 제형; 채워진 네모: TD로 투여된 PLGA 포함 ABL 제형; 채워진 삼각형: TD로 투여된 PLGA 포함 ABL 제형; X: TD로 투여된 HPβCD 포함 ABL 제형; 별표: TD 투여된 PLGA 포함 ABL 제형; 미충전 원형: TD 투여된 PEG 포함 ABL 제형; +: TD 투여된 HPβCD 포함 ABL 제형; 미충전 네모: TD 투여된 $ZnCl_2$ 포함 ABL 제형. 각 투여 후 다양한 시간에 ABL 혈장 농도는 하기 표에 요약하였다.

투여 경로	SC	TD	TD	TD	TD	TD	TD	TD	TD	TD
제형		ABL 단독	ABL + PVP C17	ABL + PLGA	ABL + PLGA	ABL + HPbCD*	ABL + PLGA	ABL + PEG 3350	ABL + HPbCD*	ABL + $ZnCl_2$
% 제형 또는 농도								15%	4.90%	2.60%
용량/패취, mcg		145	120	96	88	113	253	188	84	119.00
시간(분)	평균 ABL 혈장 농도(pg/mℓ)									
0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
5	1900	3903	1432	2605	2309	17283	7731	16690	5591	4448
10	880	2422	1608	1959	2385	18503	7651	16799	6496	10651
20	542	1789	1953	2250	2648	19764	7290	13830	6260	18404
30	222	698	893	1287	2675	20134	6390	12469	5391	20460
60	120	186	538	465	2539	15212	4634	8846	5082	17271
90	224	68	108	335	1927	13082	5042	7564	4913	14879
Cmax	3341	3800	2758	3237	3439	22261	8757	17640	7096	22090
Tmax	7	9	20	9	14	17	13	8	25	26
T1/2	14	15	19	22	57	142	54	63	94	148
AUC	131610	74391	74371	94925	204233	1433788	474246	975961	444580	1436678

*: HPbCD는 HPβ임.

[0158]

[0159] 참조문헌

1. Augustine et al., "Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs as therapies for osteoporosis," Curr Osteoporos Rep 11:400-406 (2013).

2. Bostrom et al., "Parathyroid hormone-related protein analog RS-66271 is an effective therapy for impaired bone healing in rabbits on corticosteroid therapy," Bone 26:437-442 (2000).

3. Dean et al., "Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor," Mol Endocrinol 22:156-166 (2008).

4. Dempster et al., "Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial," J Clin Endocrinol Metab 97:2799-2808 (2012).

5. Dhainaut et al., "Cortical hand bone porosity and its association with distal radius fracture in middle aged and elderly women," PLoS One 8:e68405 (2013).

6. Doyle et al., "BA058, a novel human PTHrP analog: reverses ovariectomy-induced bone loss and strength at the lumbar spine in aged cynomolgus monkeys," J Bone Miner Res 28 (Suppl 1) (2013a).

7. Doyle et al., "Long term effect of BA058, a hovel human PTHrP analog, restores bone mass in the aged osteopenic ovariectomized cynomolgus monkey," J Bone Miner Res 28 (Suppl 1) (2013a).

8. Hattersley G, Lesage E, Varela A, Mith SY. BA058, a Novel Human PTHrP Analog, Restores Bone Density and Increases Bone Strength At the Spine and Femur in Osteopenic Rats. Endocr Rev. 2013;34(abstract).

9. Horwitz et al., "Safety and tolerability of subcutaneous PTHrP(1-36) in healthy human volunteers: a dose escalation study," Osteoporos Int 17:225-230 (2006).

10. Horwitz et al., "Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: defining the maximal tolerable dose," J Clin Endocrinol Metab 95:1279-1287 (2010).

11. Kronenberg, "PTHrP and skeletal development," Ann N Y Acad Sci 1068:1-13 (2006).

[0160]

12. Leder et al., "Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial," J Clin Endocrinol Metab 99:1694-1700 (2014).

13. Ma et al., "Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate in the periosteum of iliac crest biopsies in postmenopausal women with osteoporosis," Bone 48:972-978 (2011).

14. MacLean et al., "Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis," Ann Intern Med 148:197-213 (2008).

15. Neer et al., "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis," N Engl J Med 344:1434-1441 (2001)

16. Obaidi et al., "Pharmacokinetics and Pharmacokinetics and pharmacodynamic of subcutaneously (SC) administered doses of BA058, a bone mass density restoring agent in healthy postmenopausal women," AAPS Abstract W5385 (2010)

17. Oei et al., "High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study," Diabetes Care 36:1619-1628 (2013).

18. Okazaki et al., "Prolonged signaling at the parathyroid hormone receptor by peptide ligands targeted to a specific receptor conformation," Proc Natl Acad Sci USA 105:16525-16530 (2008)

19. Pioszak et al., "Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides," J Biol Chem 284:28382-28391 (2009).

20. Recker et al., "Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis," J Bone Miner Res 24:1338-1368 (2009).

[0161]

표 1

아발로파라타이드-SC 치료(SC)에 대한 생물학적 동등성에 관한 TD-A32 데이터의 모델링

	SC	TD-A32	SC	TD-A32	SC	TD-A32	SC	TD-A32	SC	TD-A32
용량(μg)		79		118.5		146.95		158		177.75
n	34	16	34	34	34	34	34	34	34	34
C_{max}(pg/mℓ)	6342	3381	6342	5072	6342	6289	6342	6763	6342	7608
C_{max} SD	3171	1690.5	3171	2536.0	3171	3144.5	3171	3381.5	3171	3804.0
C_{max} SC/TD-A32		1.876		1.250		1.008		0.938		0.834
C_{max} 90% CI	145%	259%	107%	147%	86%	118%	80%	110%	71%	98%
AUC	375862	172271	375862	258407	375862	320425	375862	344542	375862	387611
AUC SD	187931	86135.5	187931	129203.5	187931	160212.5	187931	172271	187931	193805.5
AUC SC/TD-A32		2.182		1.455		1.173		1.091		0.970
AUC 90% CI	164%	318%	123%	173%	100%	138%	93%	128%	83%	113%

[0162]

표 2

아발로파라타이드 100 ㎍ TD, 아발로파라타이드 150 ㎍ TD, 아발로파라타이드 200 ㎍ TD, 아발로파라타이드 80 ㎍ SC, 및 역사상 150 ㎍ TD 의 PK 결과 - 투여 부위는 복부임

TRT		T1/2 (h)	Tlag (h)	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	Cmax/D (pg/mL/ug)	AUClast (h*pg/mL)	AUCINF (h*pg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
아발로파라타이드80 ug SC	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	평균	0.92	0.00926	0.526	566	7.07	793	919	131	102
	최소	0.657	0	0.167	300	3.75	421	464	77.3	51.7
	중앙	0.875	0	0.5	608	7.6	654	791	132	101
	최대	1.25	0.0833	1	768	9.6	1304	1549	207	172
	CV%	19.7	300	56	28.6	28.6	39.2	42.1	37	40.5
	기하평균	0.905		0.457	542	6.78	741	849	123	94.2
	CV%기하평균	19.9		62	33	33	40.7	44.1	39.8	44.1
아발로파라타이드100 ug TD	N	4	8	8	8	8	8	4	4	4
	평균	1.34	0.0104	0.252	354	3.54	414	545	380	195
	최소	0.913	0	0.167	148	1.48	150	399	221	135
	중앙	1.45	0	0.167	364	3.64	406	519	371	197
	최대	1.54	0.0833	0.5	554	5.54	736	743	556	250
	CV%	21.8	283	50.7	35.9	35.9	49.4	28.8	39.7	27.3
	기하평균	1.31		0.229	330	3.3	363	529	357	189
	CV%기하평균	24.9		47.7	44.4	44.4	64.1	29	43.3	29
아발로파라타이드150 ug TD	N	7	8	8	8	8	8	7	7	7
	평균	1.29	0	0.292	387	2.58	487	445	694	370
	최소	1.09	0	0.167	202	1.35	235	280	345	219
	중앙	1.3	0	0.333	427	2.85	389	412	626	364
	최대	1.57	0	0.5	530	3.53	1250	683	1030	535
	CV%	14.9		40.4	30.1	30.1	68.2	33.3	36.3	31.6
	기하평균	1.28		0.27	368	2.45	420	424	653	353
	CV%기하평균	15		44.3	36.5	36.5	58.4	33.8	39.7	33.8
아발로파라타이드200 ug TD	N	8	9	9	9	9	9	8	8	8
	평균	1.26	0	0.281	435	2.17	494	635	676	373
	최소	0.904	0	0.167	234	1.17	160	271	272	191
	중앙	1.17	0	0.2	394	1.97	459	611	702	327
	최대	1.94	0	0.5	752	3.76	914	1045	1280	737
	CV%	25.9		50.3	41	41	50.5	40.8	49	47.9
	기하평균	1.22		0.253	405	2.02	434	586	602	341
	CV%기하평균	24.2		50.7	41.5	41.5	61.1	46.8	57.1	46.8

[0163]

TRT		T1/2 (h)	Tlag (h)	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	Cmax/D (pg/mL/ug)	AUClast (h*pg/mL)	AUCINF (h*pg/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
역사상 150 µg TD	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	평균	0.676	0	0.135	536	3.57	225	262	549	698
	최소	0.185	0	0.0833	238	1.59	62.8	75.3	251	389
	중앙	0.61	0	0.125	504	3.36	236	293	534	512
	최대	1.81	0	0.208	860	5.73	368	386	1090	1990
	CV%	63.2		35	31.8	31.8	35.8	35.4	39.9	63
	기하평균	0.572		0.128	509	3.39	208	242	513	621
	CV%기하평균	67		37.1	35.4	35.4	48.2	48.4	40.1	48.4

[0164]

표 3

우노펜 80 ㎍ SC 와 개별적으로 아발로파라타이드 100 ㎍ TD, 아발로파라타이드 150 ㎍ TD, 아발로파라타이드 200 ㎍ TD, 아발로파라타이드 80 ㎍ SC, 및 역사상 150 ㎍ TD 의 비교 - 투여 부위는 복부임

시험	의존성	기하평균 기준	기하평균 시험	비율%	90% CI	
아발로파라타이드 80ug SC	AUCinf	913	849	92.9	71	122
	AUClast	861	741	86.1	63.3	117
	CL/F	87.6	94.2	108	82.1	141
	Cmax	602	542	90	72.1	112
	Cmax/D	7.53	6.78	90	72.1	112
	T1/2	1.01	0.905	89.9	71.1	114
아발로파라타이드 100 ug TD	AUCinf	913	529	57.9	39.7	84.4
	AUClast	861	363	42.1	30.5	58.1
	CL/F	87.6	189	216	148	315
	Cmax	602	330	54.8	43.5	69.1
	Cmax/D	7.53	3.3	43.8	34.8	55.3
	T1/2	1.01	1.31	130	93.7	181
아발로파라타이드 150 ug TD	AUCinf	913	424	46.5	34.5	62.6
	AUClast	861	420	48.7	35.3	67.2
	CL/F	87.6	353	404	300	544
	Cmax	602	368	61.1	48.5	77.1
	Cmax/D	7.53	2.45	32.6	25.8	41.1
	T1/2	1.01	1.28	127	98.3	165
아발로파라타이드200 역사상 150 µg TD	AUCinf	913	586	64.2	48.4	85.1
	AUClast	861	434	50.4	37.1	68.6
	CL/F	87.6	341	390	294	517
	Cmax	602	405	67.2	53.8	83.9
	Cmax/D	7.53	2.02	26.9	21.5	33.6
	T1/2	1.01	1.22	122	95.1	156
역사상 150 µg TD	AUCinf	913	242	26.5	20.8	33.7
	AUClast	861	208	24.1	18.3	31.8
	CL/F	87.6	621	709	556	904
	Cmax	602	509	84.6	69.3	103
	Cmax/D	7.53	3.39	45.1	36.9	55.1
	T1/2	1.01	0.572	56.9	46.1	70.4

[0165]

표 4

역사상 150 ㎍ TD 와 개별적으로 아발로파라타이드 100 ㎍ TD, 아발로파라타이드 150 ㎍ TD, 아발로파라타이드 200 ㎍ TD, 아발로파라타이드 80 ㎍ SC 의 비교 - 투여 부위는 복부임

시험	의존성	기하평균 기준	기하평균 시험	비율%	90% CI	
아발로파라타이드 80 ug SC	AUCinf	242	849	351	257	479
	AUClast	208	741	357	251	508
	CL/F	621	94.2	15.2	11.1	20.7
	Cmax	509	542	106	82.5	137
	Cmax/D	3.39	6.78	200	155	258
	T1/2	0.572	0.905	158	121	207
아발로파라타이드 100 ug TD	AUCinf	242	529	219	146	329
	AUClast	208	363	175	121	252
	CL/F	621	189	30.5	20.3	45.8
	Cmax	509	330	64.8	49.8	84.4
	Cmax/D	3.39	3.3	97.2	74.6	127
	T1/2	0.572	1.31	229	160	326
아발로파라타이드 150 ug TD	AUCinf	242	424	176	126	245
	AUClast	208	420	202	140	292
	CL/F	621	353	57	40.7	79.6
	Cmax	509	368	72.3	55.5	94.1
	Cmax/D	3.39	2.45	72.3	55.5	94.1
	T1/2	0.572	1.28	224	167	300
아발로파라타이드 200 ug TD	AUCinf	242	586	242	176	334
	AUClast	208	434	209	147	298
	CL/F	621	341	55	39.9	75.9
	Cmax	509	405	79.5	61.6	103
	Cmax/D	3.39	2.02	59.6	46.2	76.9
	T1/2	0.572	1.22	214	161	283

[0166]

표 5

1 세대(PBS) 아발로파라타이드 제형에 의해 제조된 경피 패취를 사용한 아발로파라타이드의 경피 전달의 2 기 실험에 관한 디자인

치료	1 일 용량	환자 수
ABL-TD	50 ㎍	50
ABL-TD	100 ㎍	50
ABL-TD	150 ㎍	50
ABL-SC	80 ㎍	50
위약	-	50
	합계	250

[0167]

표 6

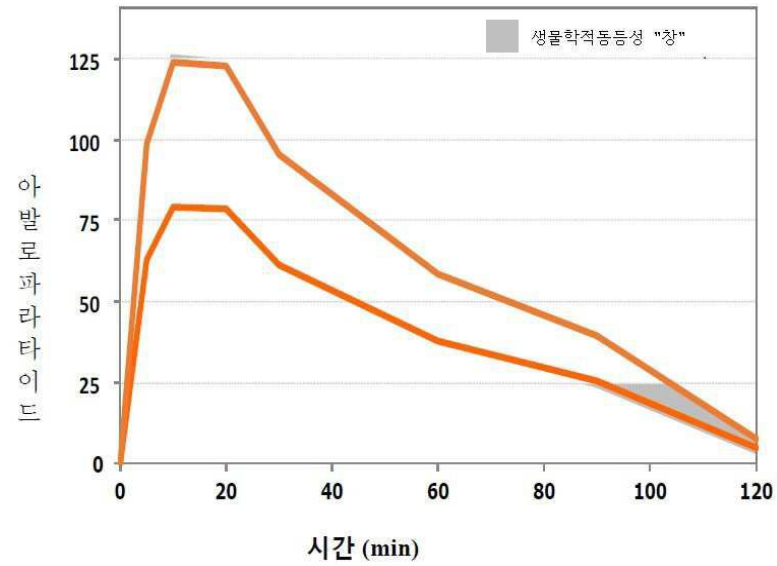
1 세대(PBS 완충액) 아발로파라타이드 제형에 의해 제조된 경피 패취를 사용한 아발로파라타이드의 경피 전달의 2 기 실험의 C_{max}, AUC, 및 BMD 개선

투여 방법 - 용량	C_{max}(pg/㎖)	AUC(pg/㎖.hr)	6 개월경 BMD 요추(기준치로부터 변화율%(n=231))
TD-50 mcg	275	4,499	1.87
TD-100 mcg	468	7,953	2.33
TD-150 mcg	656	13,557	2.95
SC-80 mcg	592	49,270	5.8

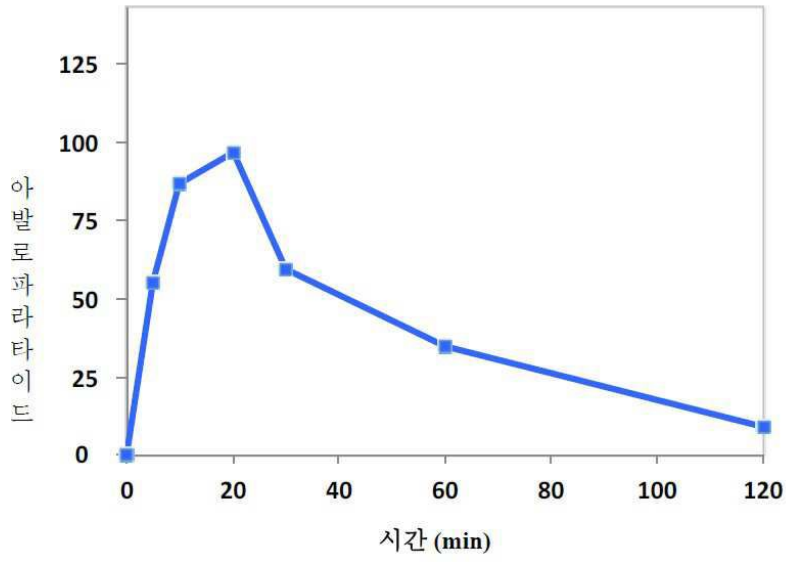
[0168]

도면

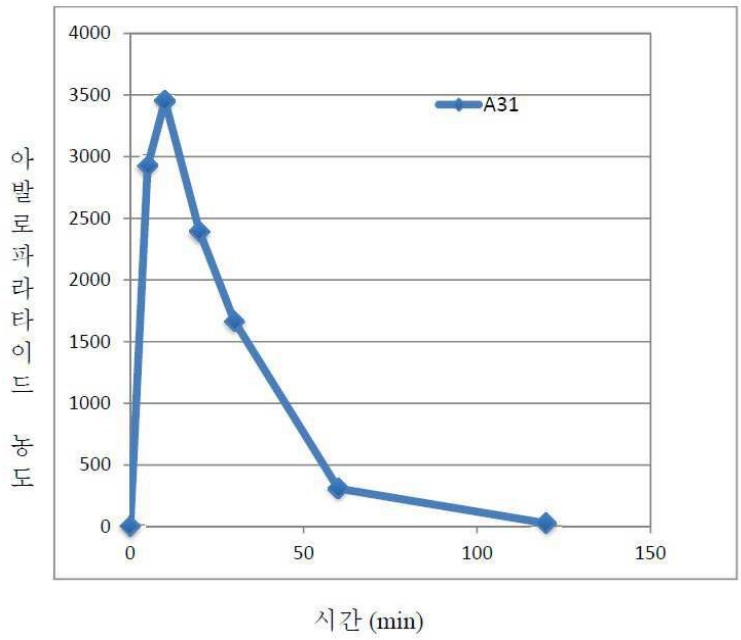
도면1a


생물학적동등성 "창"
125
100
75
50
25
0
아발로파라타이드
0
20
40
60
80
100
120
시간 (min)

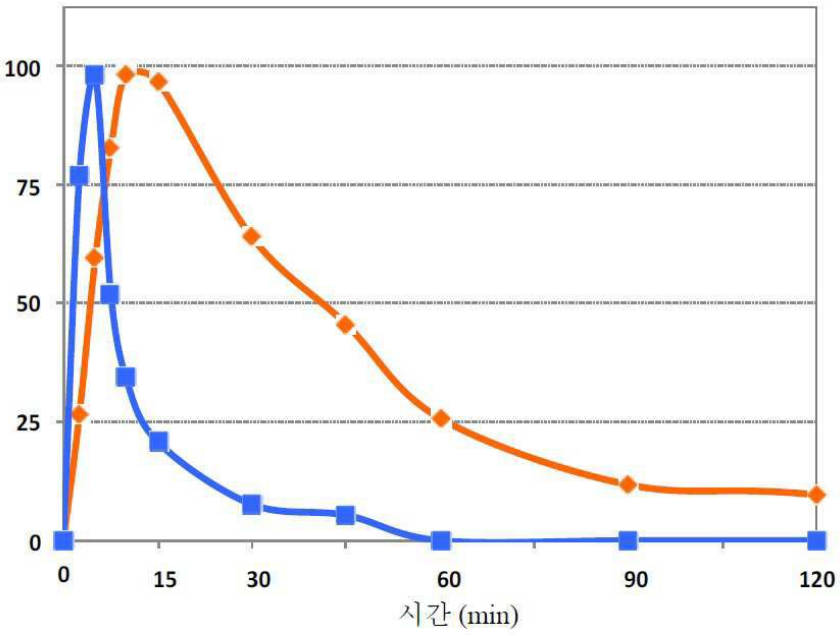
도면1b


125
100
75
50
25
0
아발로파라타이드
0
20
40
60
80
100
120
시간 (min)

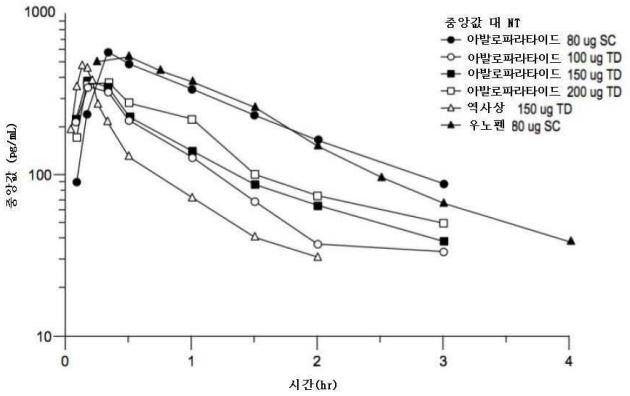
도면1c


4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
A31
0
50
100
150
아발로파라타이드 농도
시간 (min)

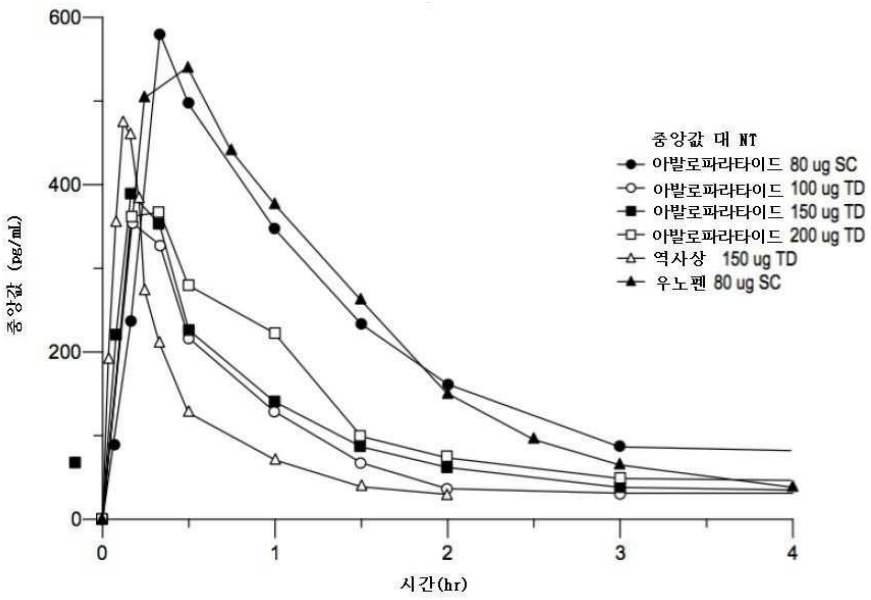
도면2


100
75
50
25
0
0
15
30
60
90
120
시간 (min)

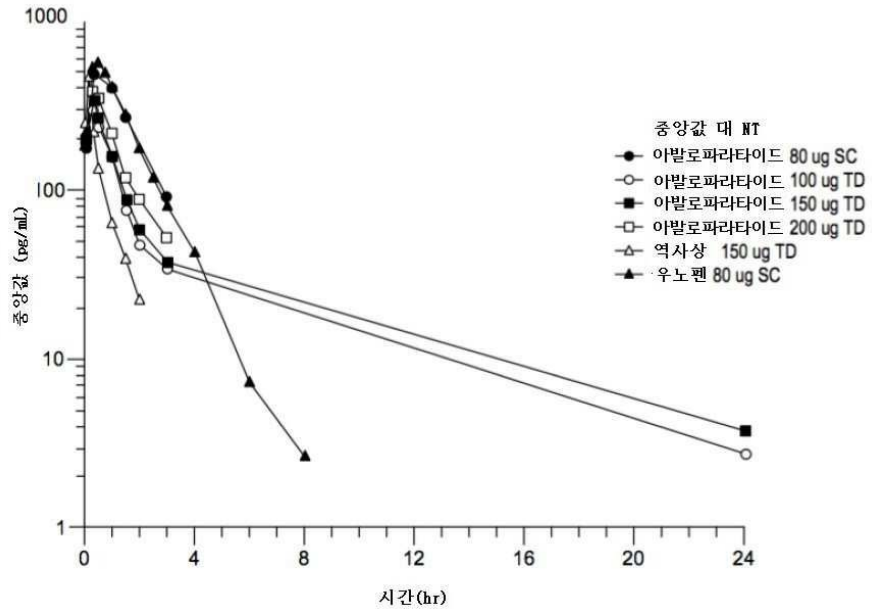
도면3


중앙값 대 NT
아발로파라타이드 80 ug SC
아발로파라타이드 100 ug TD
아발로파라타이드 150 ug TD
아발로파라타이드 200 ug TD
역사상 150 ug TD
우노펜 80 ug SC
중앙값 (pg/ml)
1000
100
10
0
1
2
3
4
시간(hr)

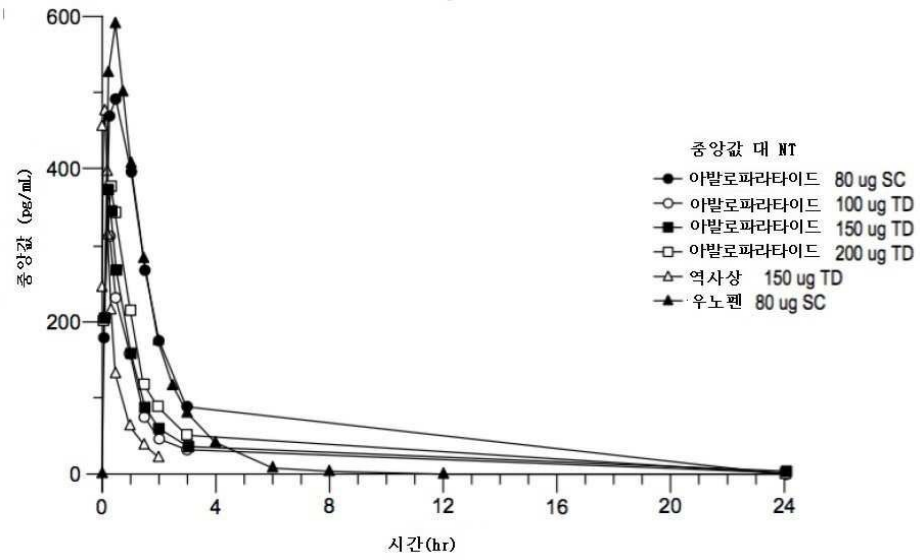
도면4


중앙값 대 NT
아발로파라타이드 80 ug SC
아발로파라타이드 100 ug TD
아발로파라타이드 150 ug TD
아발로파라타이드 200 ug TD
역사상 150 ug TD
우노펜 80 ug SC
중앙값 (pg/ml)
600
400
200
0
0
1
2
3
4
시간(hr)

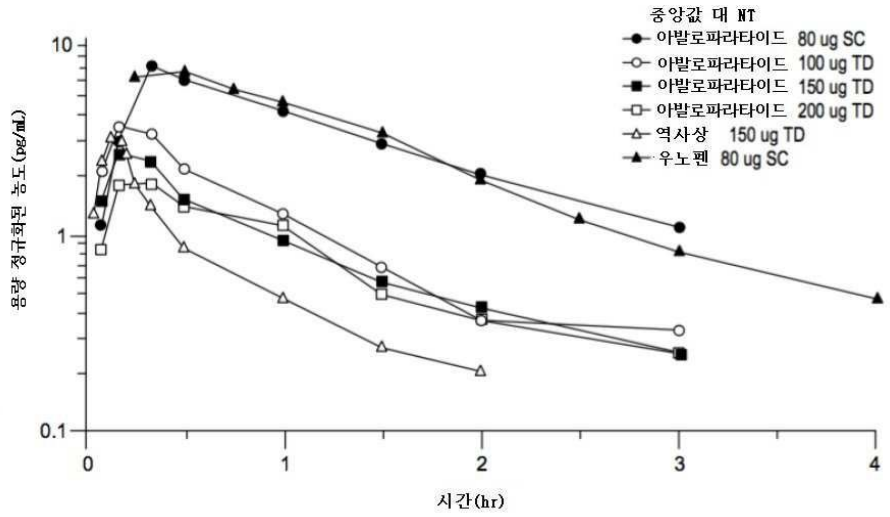
도면5


1000
100
10
1
중앙값 (pg/mL)
0
4
8
12
16
20
24
시간(hr)
중앙값 대 NT
아발로파라타이드 80 ug SC
아발로파라타이드 100 ug TD
아발로파라타이드 150 ug TD
아발로파라타이드 200 ug TD
역사상 150 ug TD
우노펜 80 ug SC

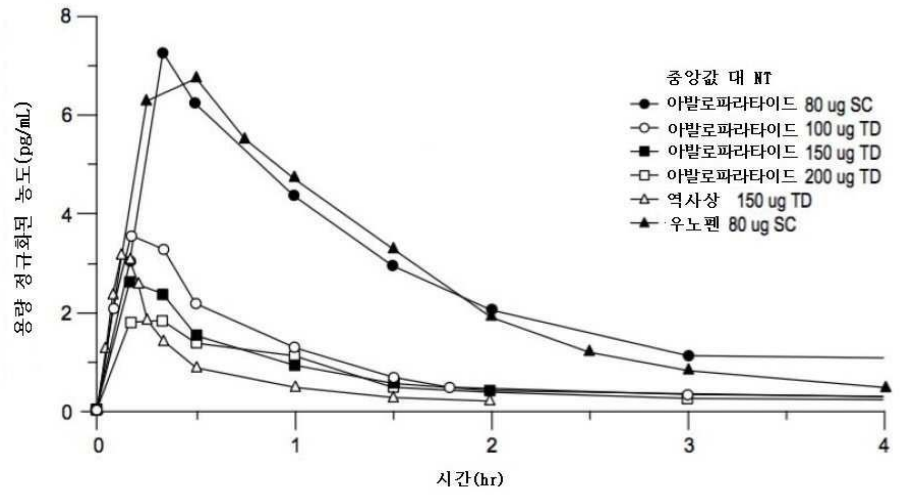
도면6


600
400
200
0
중앙값 (pg/mL)
0
4
8
12
16
20
24
시간(hr)
중앙값 대 NT
아발로파라타이드 80 ug SC
아발로파라타이드 100 ug TD
아발로파라타이드 150 ug TD
아발로파라타이드 200 ug TD
역사상 150 ug TD
우노펜 80 ug SC

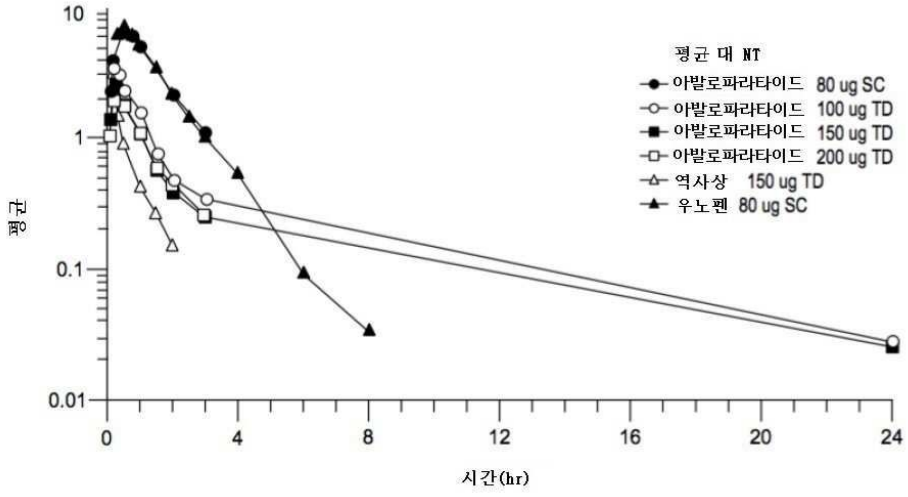
도면7


중앙값 대 NT
아발로파라타이드 80 ug SC
아발로파라타이드 100 ug TD
아발로파라타이드 150 ug TD
아발로파라타이드 200 ug TD
역사상 150 ug TD
우노펜 80 ug SC
용량 정규화된 농도(pg/mL)
10
1
0.1
0
1
2
3
4
시간(hr)

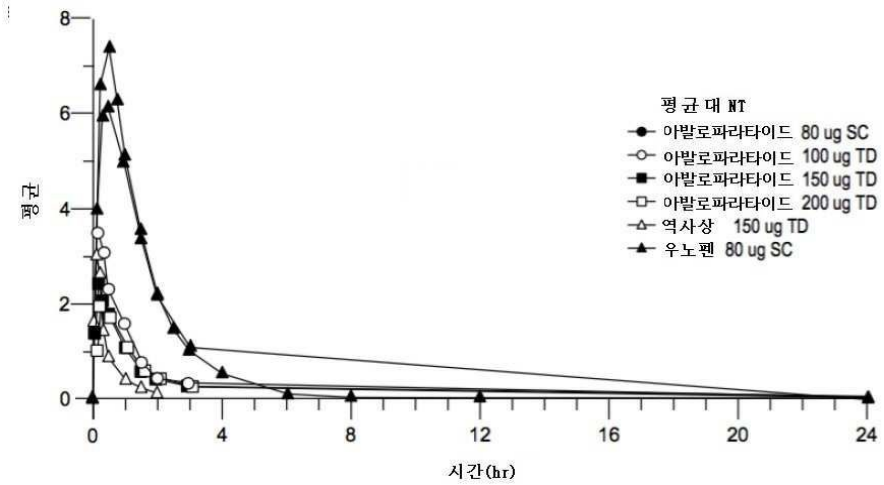
도면8


중앙값 대 NT
아발로파라타이드 80 ug SC
아발로파라타이드 100 ug TD
아발로파라타이드 150 ug TD
아발로파라타이드 200 ug TD
역사상 150 ug TD
우노펜 80 ug SC
용량 정규화된 농도(pg/mL)
8
6
4
2
0
0
1
2
3
4
시간(hr)

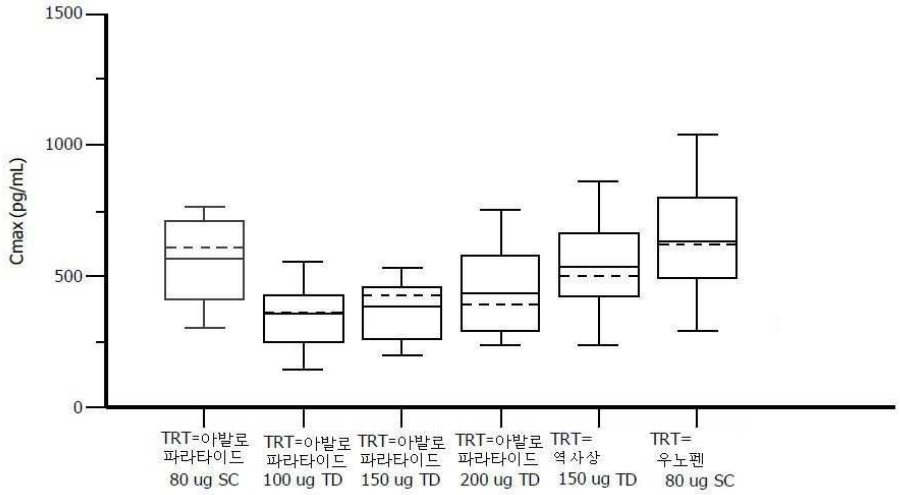
도면9


평균 대 NT
아발로파라타이드 80 ug SC
아발로파라타이드 100 ug TD
아발로파라타이드 150 ug TD
아발로파라타이드 200 ug TD
역사상 150 ug TD
우노펜 80 ug SC
평균
10
1
0.1
0.01
0
4
8
12
16
20
24
시간(hr)

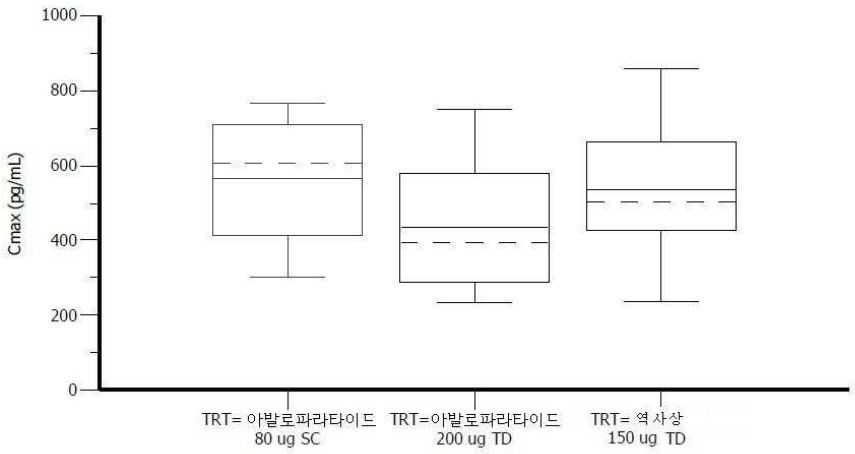
도면10



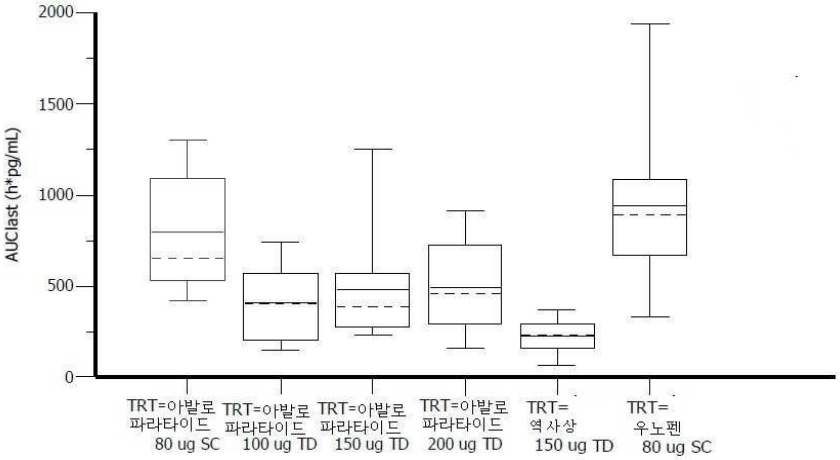
도면11



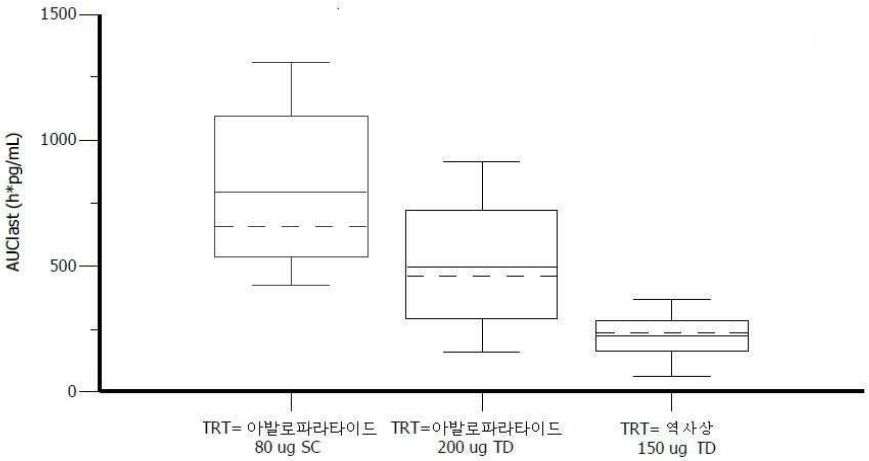
도면12



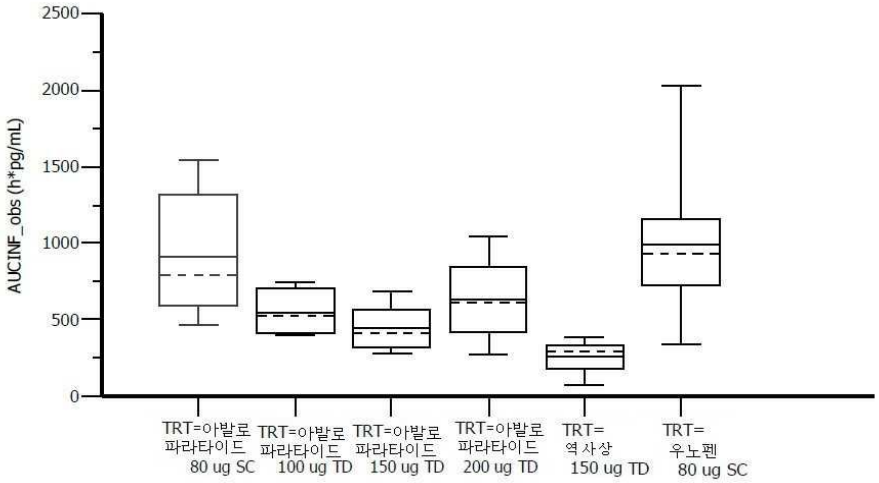
도면13



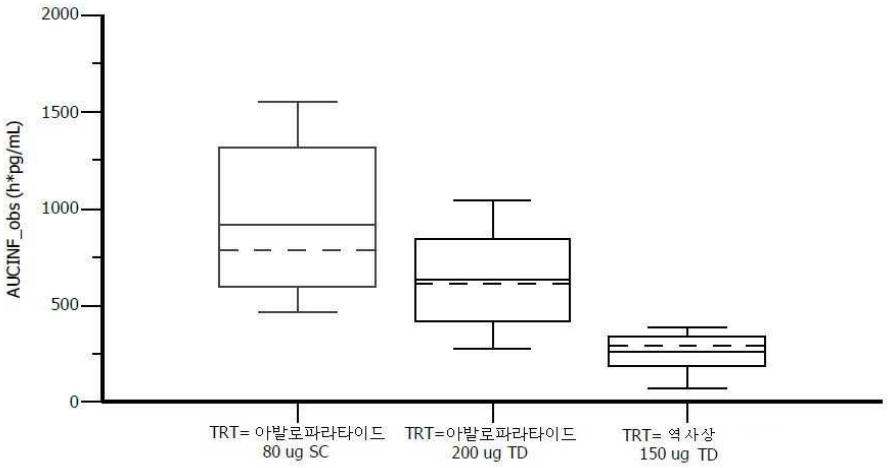
도면14



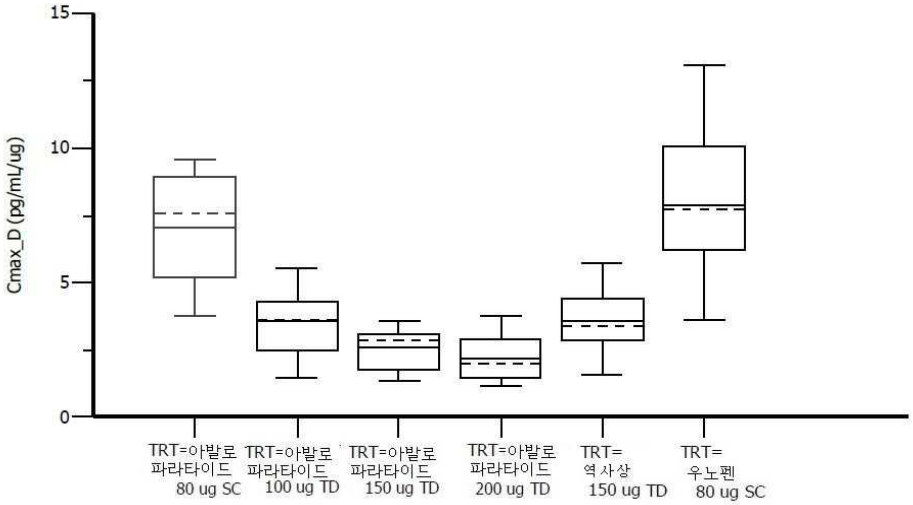
도면15



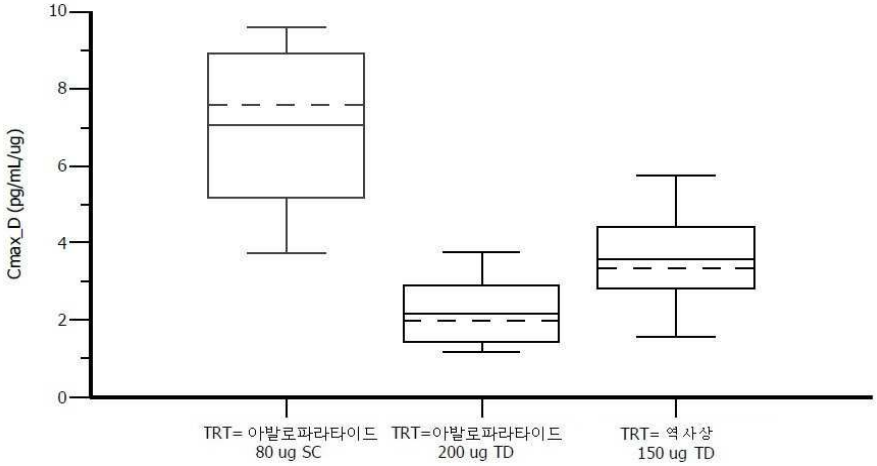
도면16



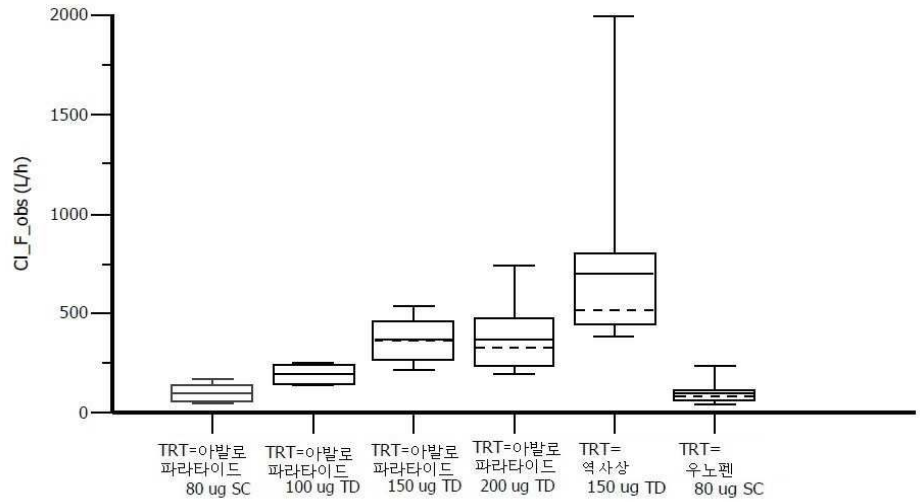
도면17



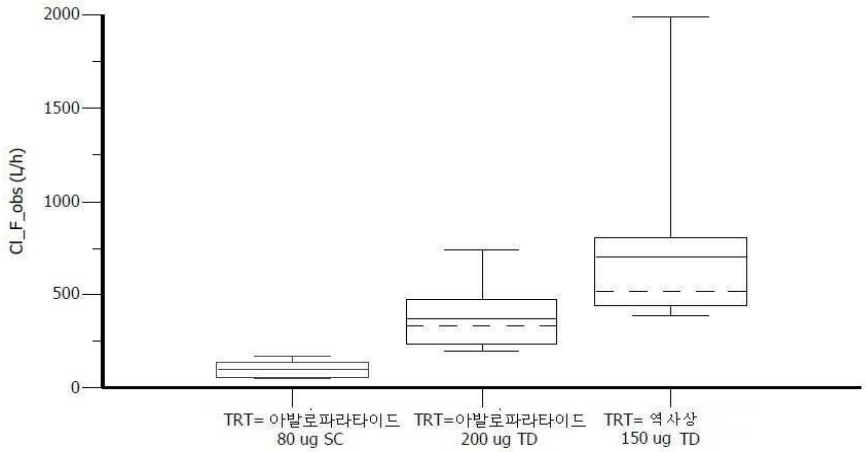
도면18



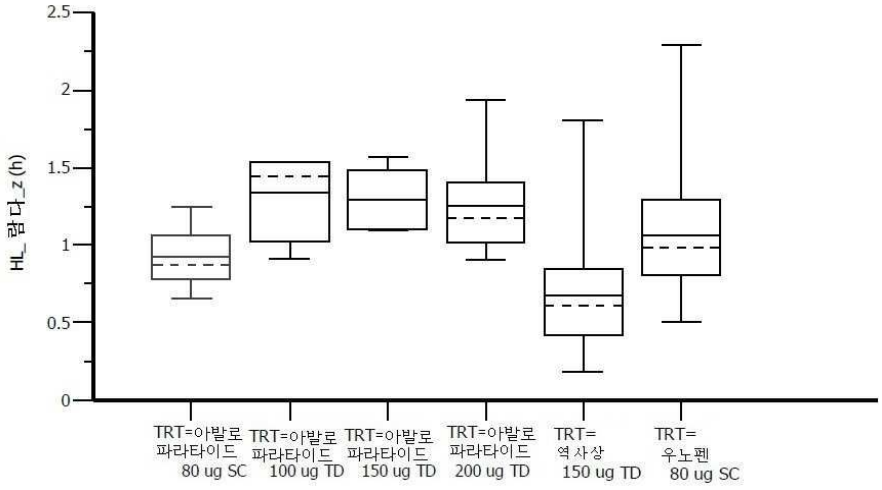
도면19



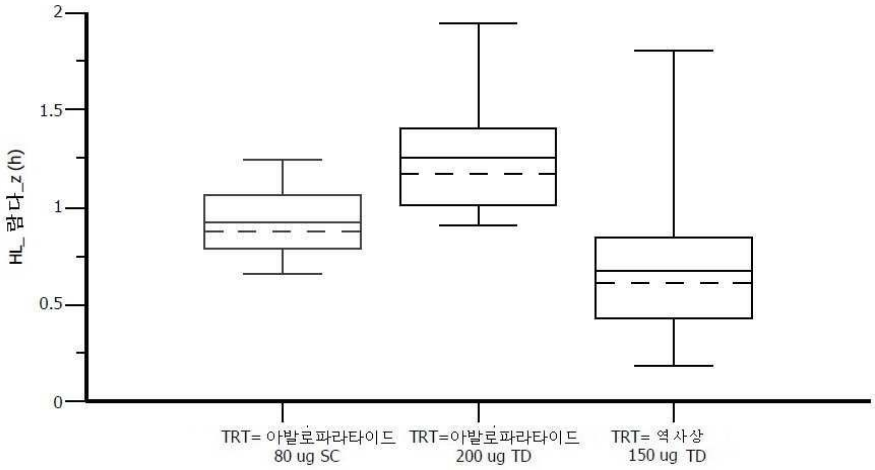
도면20



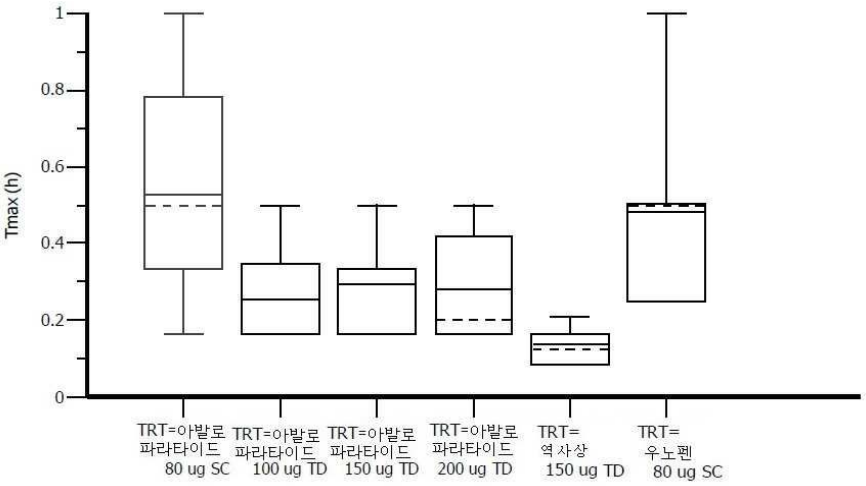
도면21



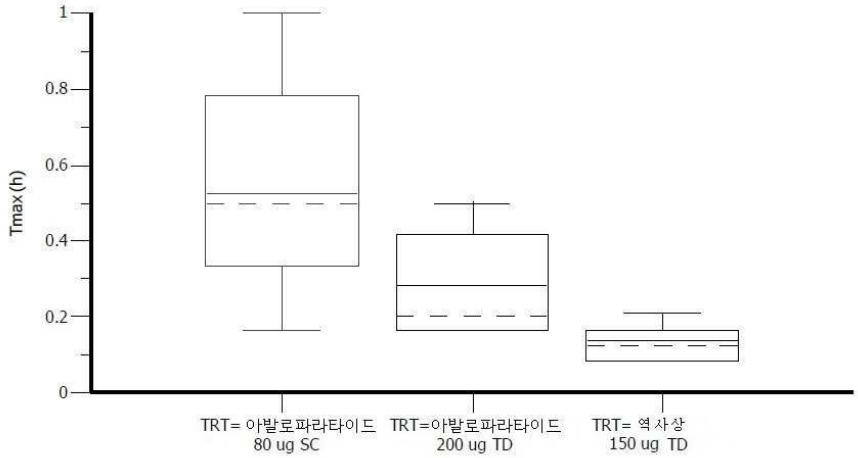
도면22



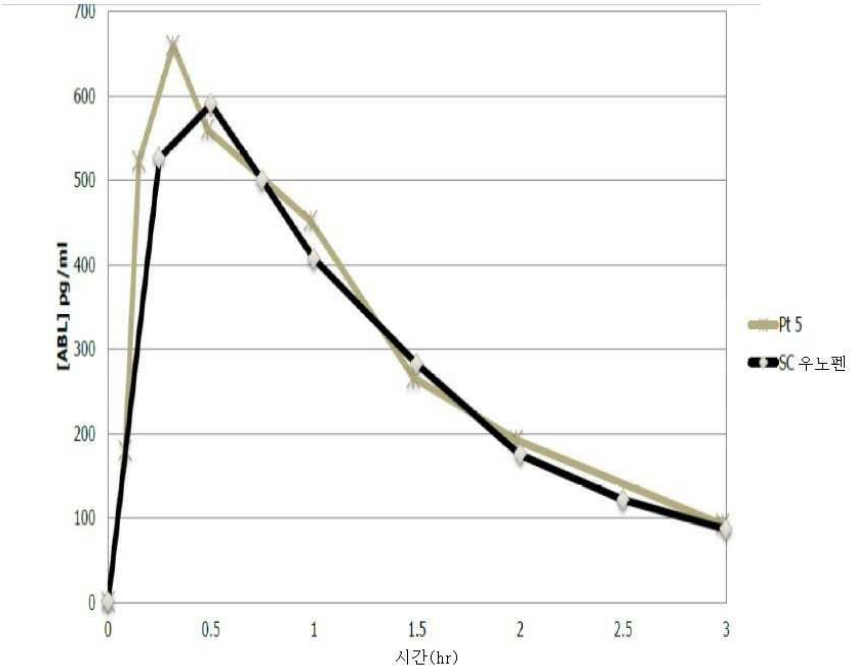
도면23



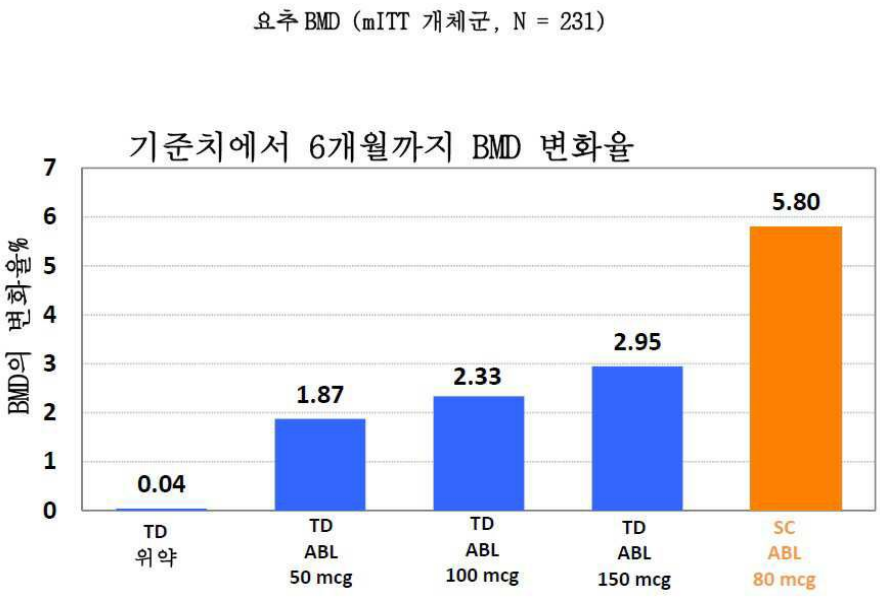
도면24



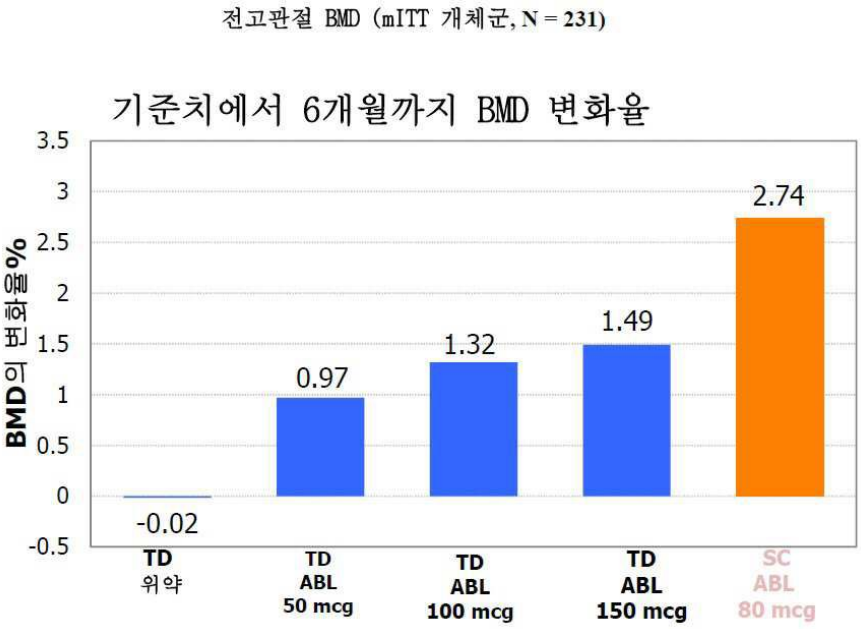
도면25


700
600
500
400
300
200
100
0
[ABL] pg/ml
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
시간(hr)
Pt 5
SC 우노펜

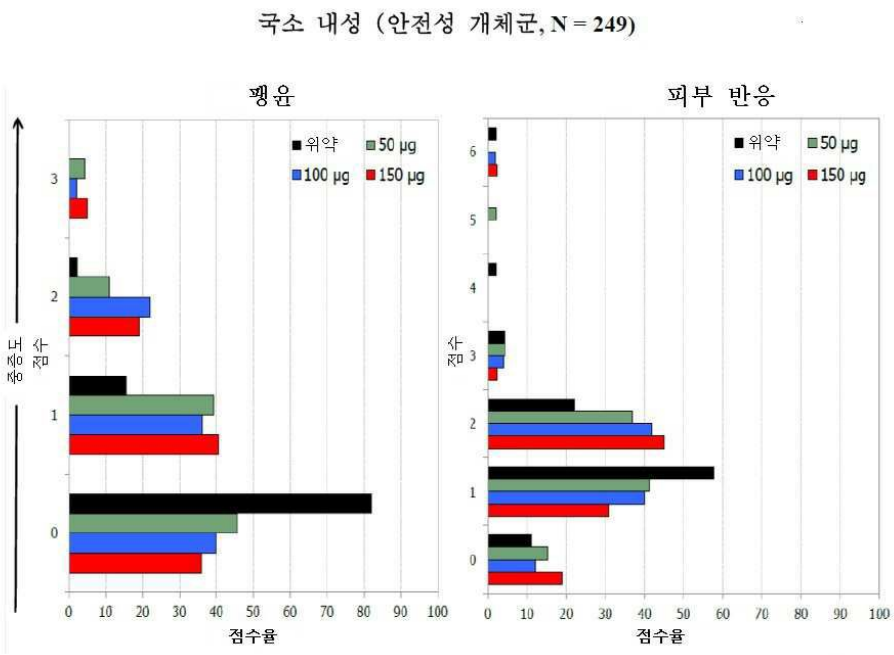
도면26


요추 BMD (mITT 개체군, N = 231)
기준치에서 6개월까지 BMD 변화율
BMD의 변화율%
7
6
5
4
3
2
1
0
0.04
1.87
2.33
2.95
5.80
TD 위약
TD ABL 50 mcg
TD ABL 100 mcg
TD ABL 150 mcg
SC ABL 80 mcg

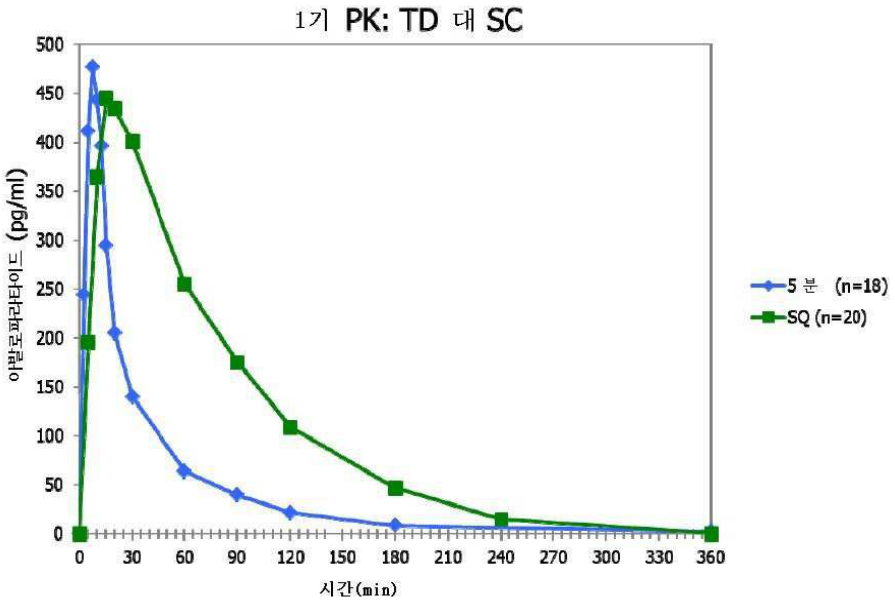
도면27


전고관절 BMD (mITT 개체군, N = 231)
기준치에서 6개월까지 BMD 변화율
BMD의 변화율%
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
-0.02
0.97
1.32
1.49
2.74
TD 위약
TD ABL 50 mcg
TD ABL 100 mcg
TD ABL 150 mcg
SC ABL 80 mcg

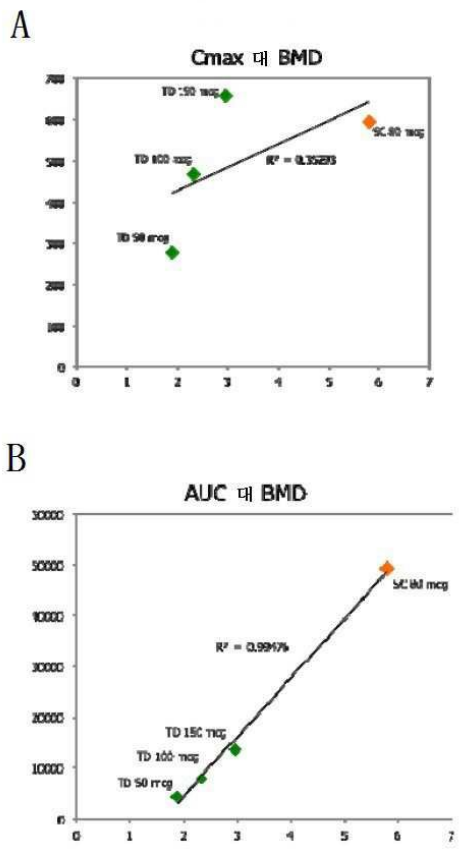
도면28


국소 내성 (안전성 개체군, N = 249)
뻣윤
피부 반응
위약
50 μg
100 μg
150 μg
중증도 점수
점수
점수율

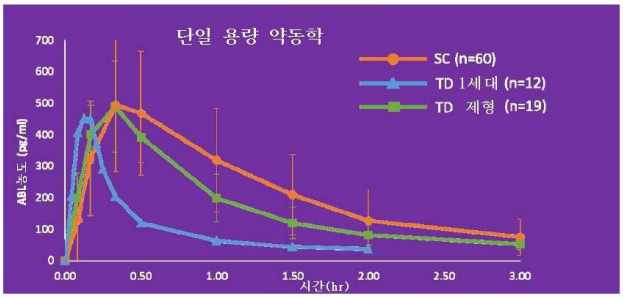
도면29


1기 PK: TD 대 SC
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
아발로파라타이드 (pg/ml)
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
시간(min)
5 분 (n=18)
SQ (n=20)

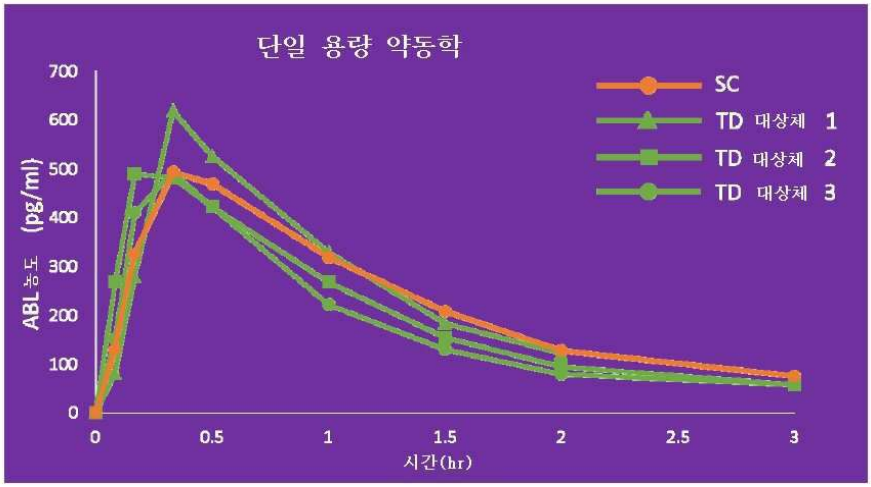
도면30


A
Cmax 대 BMD
B
AUC 대 BMD

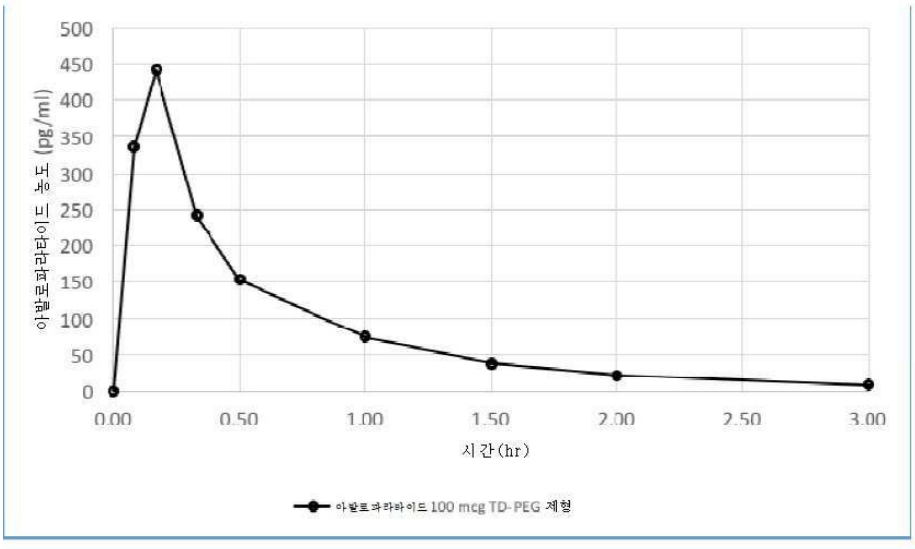
도면31



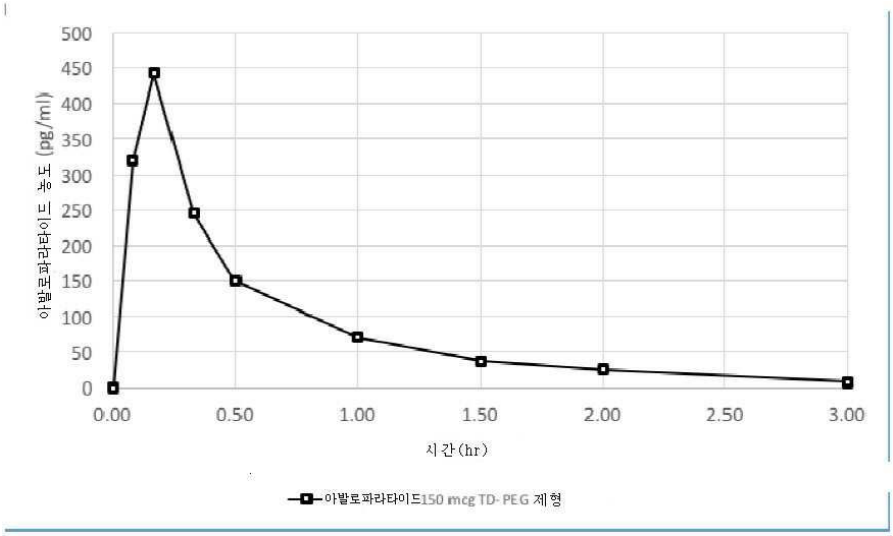
도면32



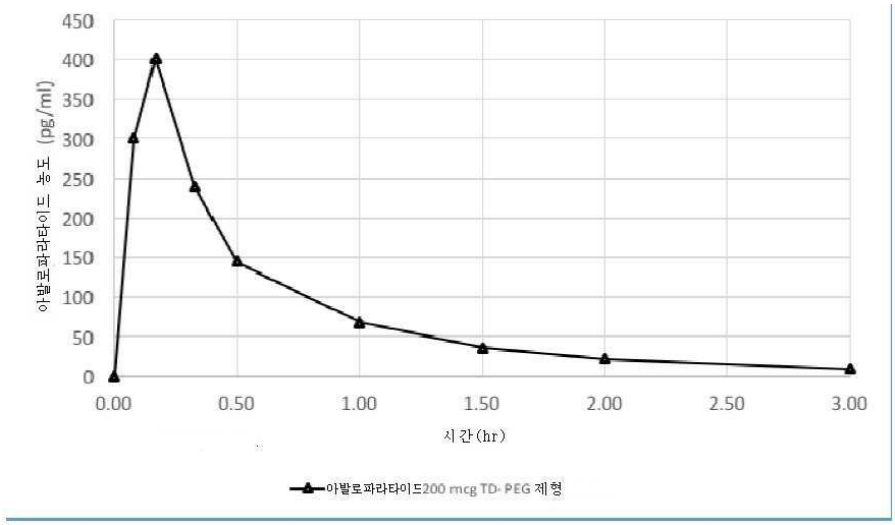
도면33



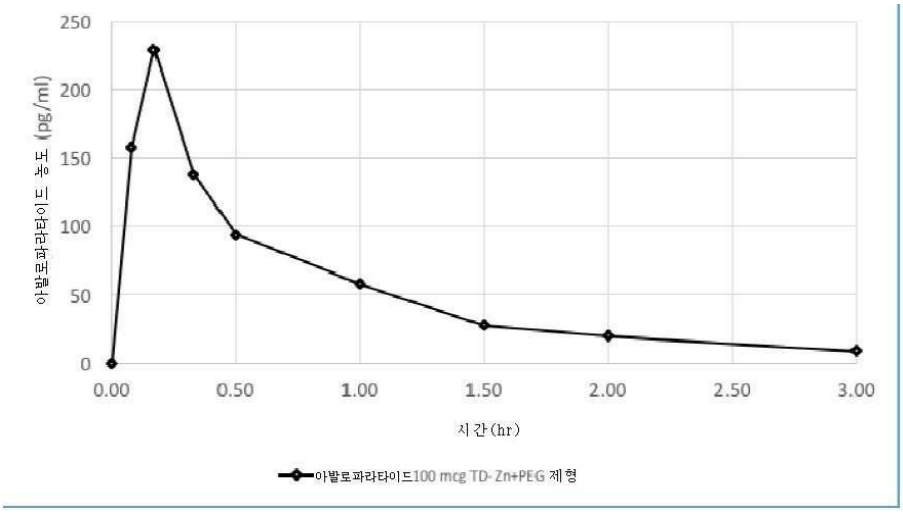
도면34



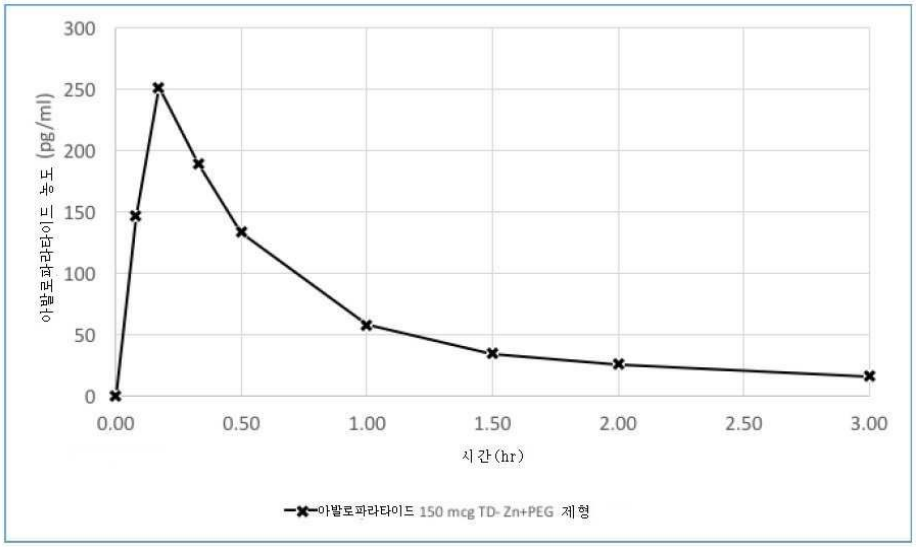
도면35



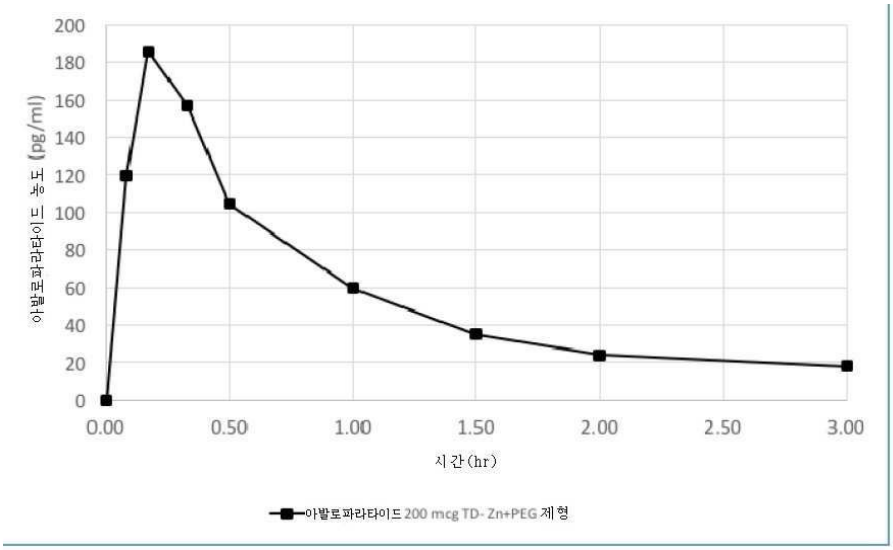
도면36



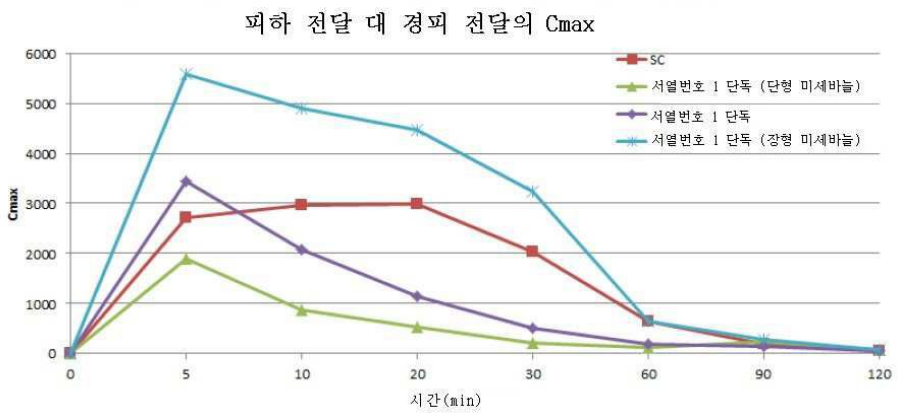
도면37



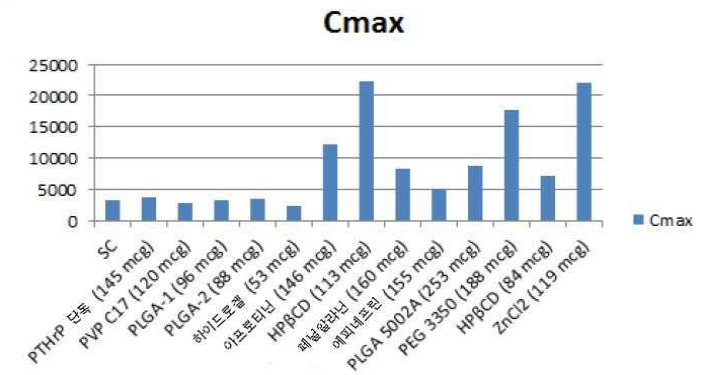
도면38



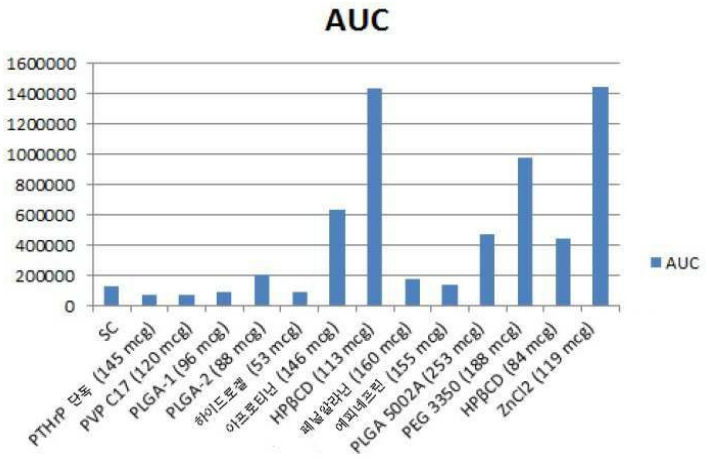
도면39



도면40



도면41



도면42

