



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월31일
(11) 등록번호 10-2747348
(24) 등록일자 2024년12월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/395 (2020.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 31/395 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2020-7014333
(22) 출원일자(국제) 2018년11월07일
심사청구일자 2021년10월06일
(85) 번역문제출일자 2020년05월19일
(65) 공개번호 10-2020-0086285
(43) 공개일자 2020년07월16일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/058748
(87) 국제공개번호 WO 2019/092614
국제공개일자 2019년05월16일
(30) 우선권주장
62/584,226 2017년11월10일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020070028441 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
코스모 테크놀로지스 리미티드
아일랜드 더블린 2 서 존 로저슨'스 키 리버사이드 II
(72) 발명자
모로 루이기
이탈리아 아이-20020 라이나테 (엠아이) 1 비아
썬. 콜롬보 코스모 에스피에이 내
룽고 루이기 마리아
이탈리아 아이-20020 라이나테 (엠아이) 1 비아
썬. 콜롬보 코스모 에스피에이 내
(74) 대리인
김태현

전체 청구항 수 : 총 18 항

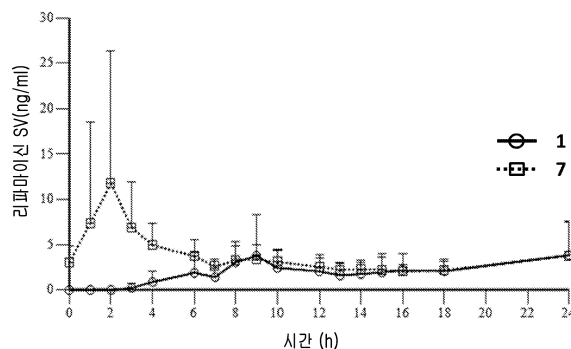
심사관 : 조원담

(54) 발명의 명칭 경구 리파마이신 SV 조성물

(57) 요약

리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 경구 약제학적 조성물로서, 이들은 장의 근위 부분에서, 즉, 소장 (십이지장, 공장 및 회장)에서 보다 높은 강도 (약 600 mg/정제)로 그리고 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 변형된 프로파일을 수득하기 위한 그러한 방식으로 제형화됨을 특징으로 하는, 경구 약제학적 조성물. 하나의 구현예에서, 개시된 경구 약제학적 조성물은 대상체에서 소장 세균 과성장 (SIBO) 및/또는 과민성 장 증후군 (IBS)의 예방 및/또는 치료 및/또는 콜레라의 치료에 사용된다. 하나의 구현예에서, 개시된 경구 약제학적 조성물은 대상체에서 간성 뇌병증, 간 경변, 낭염 및/또는 자발적 세균성 복막염의 예방 및/또는 치료에 사용된다. 하나의 구현예에서, 개시된 경구 약제학적 조성물은 대상체에서 비-알콜성 지방간 질환, 비-알콜성 지방간 또는 비-알콜성 지방 간염의 예방 및/또는 치료에 사용된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 9/2846 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 31/12 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

600 mg \pm 10% 의 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 고체 투여형의 경구 약제학적 조성물로서,

스테아르산(stearic acid) 및/또는 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate) 중에서 선택된 적어도 하나의 친유성 화합물;

나트륨 카복시메틸셀룰로스(sodium carboxymethylcellulose) 및/또는 만니톨(mannitol) 중에서 선택된 적어도 하나의 친수성 화합물;

렉시틴(lecithin)인, 적어도 하나의 양친매성 화합물; 및

pH 5 내지 pH 6.5 범위의 수성 매질에 노출되면 용해 및/또는 분해되는 위-내성 코팅;

을 포함하고,

상기 고체 투여형이 pH 5 내지 pH 6.5 범위의 pH를 갖는 수성 매질에 위치되는 경우, 상기 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 상기 고체 투여형으로부터 방출되며, 상기 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 소장에서 방출되도록 상기 경구 약제학적 조성물이 MR(modified release), DR(delayed release) 및/또는 ER(extended release)을 위해 제형화된, 경구 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 경구 약제학적 조성물이 장의 근위 부분에서 고체 투여형의 유문 통로로의 통과 후 상기 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 방출하도록 제형화된, 경구 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 고체 투여형이 코어 및 상기 코어를 덮는 위-내성 코팅을 포함하는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하나 이상의 상기 고체 투여형의 대상체로의 투여가 9.50시간의 대상체의 혈장에서 상기 리파마이신 SV의 $t_{\max,0-24}$ 를 나타내는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

3개 이상의 상기 고체 투여형의 대상체로의 투여가,

2.30 \pm 2.14 ng/mL의 대상체의 혈장에서의 상기 리파마이신 SV의 $C_{\max,0-6}$;

6.23 \pm 4.52 ng/mL의 대상체의 혈장에서의 상기 리파마이신 SV의 $C_{\max,0-24}$;

3.34 \pm 2.96 (ng)(h)/mL의 대상체의 혈장에서의 상기 리파마이신 SV의 AUC_{0-6} ; 및/또는

3개의 경구 약제학적 조성물의 사람으로의 투여 후 947.92 \pm 20.24 (ng)(h)/mL의 대상체의 혈장에서의 상기 리파마이신 SV의 AUC_{0-24} ;

를 나타내는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 경구 약제학적 조성물이 투여되는 대상체에서, 상기 대상체에 투여되는 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 총량의 1% 이하의 리파마이신 SV의 뇨 제거율(urine elimination rate)을 제공하는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 2시간 동안 USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II에 위치되는 경우 상기 약제학적 조성물은 상기 약제학적 조성물을 구성하는 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양의 10% 이하를 방출하고, 여기서, 상기 용해 장치가 pH 1 및 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 온도에서 0.1 M 염산 및 0.4% 마크로글 세토스테아릴 에테르를 포함하는 1000 mL의 수용액을 포함하고, 상기 수용액이 50 rpm의 속도로 교반되는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 1시간 동안 USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II에 위치되는 경우 상기 약제학적 조성물이 상기 약제학적 조성물을 구성하는 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양의 20% 이하를 방출하고, 여기서, 상기 용해 장치가 pH 6.4 및 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 온도에서 900 mL의 수성 완충액을 포함하고, 상기 수용액이 100 rpm의 속도로 교반되는, 경구 약제학적 조성물

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 6시간 동안 USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II에 위치되는 경우 상기 약제학적 조성물이 상기 약제학적 조성물을 구성하는 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양의 50% 이상을 방출하고, 여기서, 상기 용해 장치가 pH 6.4 및 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 온도에서 900 mL의 수성 완충액을 포함하고, 상기 수용액이 100 rpm의 속도로 교반되는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 2 wt% 이하의 리파마이신 S 또는 1 wt% 이하의 리파마이신 B를 함유하는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 10,000 ppm 이하의 에탄올을 함유하는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 고체 투여형이

3개월 동안 25°C 및 60% 상대 습도에서 상기 고체 투여형의 저장 후 2 wt% 미만의 리파마이신 S를 함유하거나,

3개월 동안 25°C 및 60% 상대 습도에서 상기 고체 투여형의 저장 후 1 wt% 미만의 리파마이신 B를 함유하거나,

1개월 동안 40°C 및 75% 상대 습도에서 상기 고체 투여형의 저장 후 2 wt% 미만의 리파마이신 S를 함유하거나,

1개월 동안 40°C 및 75% 상대 습도에서 상기 고체 투여형의 저장 후 1 wt% 미만의 리파마이신 B를 함유하거나,

1개월 동안 30°C 및 65% 상대 습도에서 상기 고체 투여형의 저장 후 2 wt% 미만의 리파마이신 S를 함유하거나, 또는

1개월 동안 30°C 및 65% 상대 습도에서 상기 고체 투여형의 저장 후 1 wt% 미만의 리파마이신 B를 함유하는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 고체 투여형이 패키지에 함유되고, 상기 패키지가 고체 투여형을 열 및 빛으로부터 보호하기 위한 물질을 포함하는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 고체 투여형이 정제 형태로 있는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 정제가 정제 코어 및 상기 정제 코어를 덮는 위-내성 코팅을 포함하는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서,

소장 세균 과성장 (SIBO), 과민성 장 증후군 (IBS), 설사 우세형 과민성 장 증후군 (IBS-D), 교대성 설사 및 변 비 우세형 장 증후군 (IBS-M), 콜레라, 간성 뇌병증, 간 경변, 낭염, 자발적 세균성 복막염, 비-알콜성 지방간 질환, 비-알콜성 지방간 또는 비-알콜성 지방 간염의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 용도의, 경구 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 따른 용도를 위한, 제1항에 따른 경구 약제학적 조성물로서, 상기 경구 약제학적 조성물이 600 mg, 1200 mg 또는 1800 mg의 1일 용량으로 투여되는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 18

제16항에 따른 용도를 위한, 제1항에 따른 경구 약제학적 조성물로서, 상기 조성물이 1일 1회, 2회 또는 3회 투여되는, 경구 약제학적 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

발명의 설명

배경 기술

- [0001] 장 감염은 다양한 기원의 외래 병원체에 의한 장의 군집화에 의해 유발되거나, 정상적으로 존재하고 독성이 되는 장 미생물에 의해 유발되는 통상적인 질환이다.
- [0002] 사람 장은 2개의 별개의 부분으로 나누어져 있는 것으로 알려져 있다:
- [0003] - 종축 방향 (craniocaudally direction)으로 십이지장, 공장 및 회장의 명칭으로 알려진 3개의 구역에 의해 형

성되고 2개의 생물학적 판막 (valve), 즉, 유문과 회장-맹장 판막 사이에 포함되는 "소장 (small intestine)" 또는 "소장 (small bowel)"으로 불리는 근위 부분;

- [0004] - 결장 및 직장-항문에 의해 형성되는 "대장 (large intestine)" 또는 "대장 (large bowel)"으로 불리는 원위 부분 (참조: Faller A, Scevola G. *Anatomia e Fisiologia del Corpo Umano (Anatomy and Physiology of the Human Body)*. Vol I. Edizioni Minerva Medica, Turin, 1973, pp. 235-254). 장의 이 부분은 따라서 상행 결장, 횡행 결장, 하행 결장, S상 결장 및 직장으로 알려진 여러 구역을 포함한다.
- [0005] 소장과 대장 두 부분은 소장으로부터 대장으로 장 내용물의 통과를 허용하지만 정상적인 조건에서는 그 반대의 경우는 허용하지 않는 해부학적으로 회맹판(ileocecal valve)에 의해 기능적으로 분리되어 있다. 게다가, 해부학적 구조적 관점으로부터, 소장은 대장과는 매우 상이한데, 무엇보다도 기능적 관점에서 매우 상이하며 (참조: Braga P C. Enteric microflora and its regulation. In *Drugs in Gastroenterology*. Raven Press, New York, 1991, pp. 501-508), 소장에는 특정 근륜(muscular ring)에 의해 지지되는 큰 흡수 표면 및 강한 연동 운동이 존재하고 대장에는 페네스트라툼 (fenestratum) 상피 및 명확하고 규칙적인 소낭선 (crypt)이 존재한다.
- [0006] 각각의 해부학적 영역에 대한 pH 조건, 영양물 및 효소 존재 및 차별화된 체류 시간과 같은 국소 환경 인자는 어떤 미생물 종이 우세한지를 결정할 뿐만 아니라 특정 영역에서 세균 농도를 결정한다. 소장에서 세균의 농도는 일반적으로 대장에서 보다 큰 정도로 낮는데, 이는 상기 영역들 간의 미세환경과 해부학적 차이 때문이다.
- [0007] 소장과 대장의 물리-해부학적 특징 간의 이러한 많은 차이는 소장의 희생으로 발생하는 일부 병리학의 독특한 성질을 설명한다.
- [0008] 소화계 질환은 병인-병리가 다르며 진단할 수 있는 다양한 증상을 나타냄을 주지해야 한다. 표현 "염증성 장 질환 (inflammatory bowel disease)" 또는 IBD는 주로 궤양성 대장염 및 크론병을 포함하는 일련의 만성 염증성 장 병리를 나타내며 이는 "과민성 장 증후군 (irritable bowel syndrome)" 또는 IBS와 혼동되어서는 안된다. IBS는 IBS-C (변비 우세형) 또는 IBS-D (설사 우세형)를 나타내는 것으로 분류될 수 있지만, 복합 증상 또는 두 증상이 있는 교대 기간이 IBS-M (복합 유형) 제시로 동일한 개체에서 존재할 수 있고 4번째 카테고리 IBS-U (비분류됨)도 제안되었지만 서브-카테고리는 시간 경과에 따라 개체마다 다양할 수 있다.
- [0009] IBD와 달리, IBS는 점막의 명백한 해부학적 손상을 나타내지 않아서, 대부분은 기능성 질환으로 간주된다. 전적으로 임상적 관점에서, IBS는 복통, 복부팽만 및 변화된 장 기능 (설사, 변비 또는 둘 다)을 갖는 장 기능의 손상을 특징으로 한다. IBS의 병인 및 병리는 알려져 있지 않지만, 다양한 인자가 이의 발병을 유발하는데 기여할 수 있다. 이들 인자는 흔히 장벽의 평활근계(smooth musculature)의 탄력 및 활성 조절의 이상, 세균성 자극 물질의 영향 및 심리적 및 정서적 영향을 포함한다. IBS의 병리생리학과 원인이 불충분하게 이해되기 때문에, 지금까지 치료 접근법은 주로 환자의 일상적인 기능을 유지하고 삶의 질을 개선시키기 위한 증상 관리에 중점을 두었다. 지금까지 주된 중재는 질병의 기능적 증상을 완화시키는 것을 목표로 위장관 운동-치료를 정상화하기 위해 설사에 대한 진경제(antispasmodics) 및 지사제, 변비에 대한 위장운동 촉진제 및 고섬유 식이, 및 저용량 항우울제를 사용한 지원 치료요법으로 약리학적 치료를 해왔다. 위장 운동을 정상화시키기 위한 약리학적 치료-병의 기능적 증상을 완화시키는 것을 겨냥한 치료였다. 생활 방식 및 식이 변화에 대한 조언 및 심리 상담을 포함한 다른 중재도 사용된다. 그러나, IBS는 흔히 식이 및 생활 방식 조언, 상담, 섬유 보충, 심리 치료 및/또는 약리치료를 포함하는 현재의 치료 선택사항에 응답하지 않는다.
- [0010] 최근에, 장 미생물 대사물을 포함하여 다양한 화학적 자극을 감지하고 이에 응답하는 리간드-활성화된 핵 수용체인 프레그난 X 수용체 (pregnane X receptor, PXR)는 장 상피에서 중용한 역할을 하며, 상처 치유를 증진시키는 염증 반응을 조절하고 염증 병태 하에서 장벽 기능을 유지하는 것으로 보고되었다 (참조: Garg A et al in *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 359:91-101, October 2016). 사람에서, PXR은 대부분 소장, 결장, 간 및 담낭에서 가장 풍부하게 발견되고 위에서 더 적은 정도로 발견된다. PXR의 활성화는 대사 효소 (예를 들어, CYP3A4)를 유도하는데, 이는 생체이물 (xenobiotics)과 내생 생물 (endobiotics)의 약동학에 영향을 줄 수 있다. 추가로, PXR을 활성화시키는 것은 염증 촉진 사이토카인 및 케모카인의 유전자 발현을 조절하는 주요 전사 인자인 핵 인자- κ B (NF- κ B)의 신호 전달을 약화시키는 것으로 나타났다. GI 관에서 PXR의 분포 및 기능은 PXR 기능이 점막 항상성을 유지하는데 역할을 할 수 있음을 시사한다. 따라서, PXR의 활성화는 IBS를 가진 환자에서 치료학적 효과에 잠재적으로 기여할 수 있다.
- [0011] 염증 및 면역 조절불능은 염증성 장 질환 (IBD), 과민성 장 증후군 (IBS), 및 계실 질환과 같은 여러 위장 (GI) 질환의 병리생리학에 기여한다. 염증의 2개의 주요 조절제인 PXR과 NF κ B 간의 역 크로스토크에서의 변화는

IBD 및 IBS에서 염증 기전의 조절불능에서의 역할을 할 수 있다.

- [0012] 생체이물로의 일정한 노출은 장 염증 및 손상을 생성할 수 있을 뿐만 아니라 또한 면역 기능을 손상시킬 수 있다. 해독작용 기전에서의 이의 역할에 추가로, PXR은 NFκB 활성의 억제를 통한 염증을 간접적으로 억제하는 것으로 나타났다. NFκB는 염증 촉진 사이토카인 및 케모카인의 유전자 발현을 조절하는 1차 전사 인자이다. IBD를 가진 환자는 비-IBD 환자와 비교하여 상당히 보다 높은 NFκB의 발현을 갖는다. NFκB의 비정상적 활성화는 IBS의 유도 기전으로서 장에서 만성 염증을 유발하는 염증 촉진 사이토카인의 과도한 생성을 유도한다.
- [0013] 소장 세균 과성장 (Small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)은 정상 GI 플로라의 교란이다. SIBO에서, 말단 공장 및 회장에서 세균 유기체의 농도가 증가하고 세균의 정상 분포는 교란된다. SIBO에서는 소장에서 증가된 수 및/또는 유형의 세균이 있다. 근위 공장 흡인물 ml 당 $\geq 10^5$ CFU의 세균의 발견은 전형적이고, 여기서, 정상 조건하에서 소장에서 세균 농도는 10^2 CFU 보다 높지 않다.
- [0014] 당뇨병에 의한 현재 견해에 따르면, SIBO는 췌장 기능부전, 면역결핍 증후군, 게실, 이진 수술, 경피증, 당뇨병에서 자율 신경병증, 방사선 후 장 병증 또는 이들 인자들의 조합과 같은 기저 병태의 결과로서 일어날 수 있다. SIBO를 가진 환자에 대한 예후는 일반적으로 심각하고 기저 병태와 관련된다. 초래된 영양물 흡수 장애는 다양한 증상을 유도할 수 있다. 예를 들어, SIBO에서 정상 GI 플로라의 분포 및 농도에서의 이러한 변화는 발효 반응의 일부로서 초기에 단쇄의 지방산 (SCFA), 이산화탄소 (CO₂) 및 수소 (H₂)로 분해되는 당 분자의 대사를 변화시킨다. CO₂의 대부분은 장에 잔류하고 복부팽만의 증상을 유도한다. SCFA는 삼투 구배를 생성하고 이로써 물을 장 루멘으로 흡수하여 IBS에서 설사 증상을 유도한다.
- [0015] 그 결과, IBS에 대한 보다 효과적인 치료를 위한 의학적 요구가 상당히 충족되지 않고 있다. 직접적인 공장 흡인물 측정 및 SIBO의 진단은 원위 소장의 다른 덜 접근가능한 부분에서 세균 과성장의 평가를 포함하지 않기 때문에 가음성 (false negative) 결과를 유도할 수 있다. 덜 침습적인 수소 호흡 시험은 SIBO의 정도에 대한 추가 정보를 제공할 수 있다. 천연 GI 플로라를 복구하는 것을 목적으로 하는 프리바이오틱 및 프로바이오틱 치료요법이 IBS 환자에 의해 수년 동안 경험적으로 사용되어 왔지만, 항생제를 사용한 세균 과성장의 근절이 IBS의 증상을 감소시키는 것으로 나타났다. 테트라사이클린, 아목시실린/클라불라네이트, 메트로니다졸 및 다양한 플루오로퀴놀론을 포함한 광범위한 스펙트럼의 항생제가 세균 과성장을 감소시키고 IBS를 치료하기 위해 사용되어 왔다. 그러나, 이들 화합물은 흔히 전신 부작용을 갖는다. 더욱이, 특히 자주 사용되는 경우, 이들은 또한 세균 중/균주에서 항생제에 대한 일반 내성에 기여할 수 있다.
- [0016] 결과적으로, SIBO 및/또는 IBS에 대해 보다 효과적이고 국소적으로 제한된 치료를 위한 의학적 요구가 상당히 충족되지 않고 있다.
- [0017] 콜레라는 세균 비브리오 콜레라로 오염된 음식물 또는 물 섭취에 의해 유발된 급성 설사 감염이다. 콜레라는 특히 제3 세계 국가 또는 개발도상국에서 공중 보건에 대한 전세계적 위협으로 남아 있다: 연구자들은 매년 전 세계적으로 대략 130만 내지 400만 사례와 21000 내지 143000명이 사망한 것으로 추정하였다 (참조: M. Ali et al. Updated Burden of Cholera in Endemic Countries. Negl. Trop. Dis 2015, 9(6)). 콜레라는 풍토병 또는 전염병일 수 있다.
- [0018] 콜레라는 배설물-경구 경로에 의해 전염된다. 병원성 미생물은 산에 민감적이고 대부분은 위에서 죽는다; 생존한 것들은 소장에 부착하고 소장에 군집할 수 있고, 여기서, 이들은 강력한 콜레라 장독소 (CT, "콜레라겐"으로도 불림)를 분비한다. 콜레라는 극도로 치명적인 질환으로, 어린이와 성인 둘 다에게 영향을 미치는 심각한 급성 수양성 설사 (watery diarrhea)를 유발할 수 있으며 치료하지 않으면 수 시간 내에 사망할 수 있다.
- [0019] 콜레라에 대한 백신이 있지만, 비브리오 콜레라로부터 이들의 보호는 수개월로 제한된다 (참조: Cholera vaccines: WHO position paper-August 2017. Weekly epidemiological record. 92: 477-500. 25 August 2017). 따라서, 백신은 풍토 지역에서 콜레라 발생에 대해 완전히 예방할 수 없다. 콜레라의 현재 치료는 수양성 설사로 인해 손실된 체액 및 전해질을 대체하기 위한 (경구 또는 정맥내 투여에 의한) 신속한 재수화를 포함한다. 추가로, 항생제를 사용한 치료는 특히 심하게 또는 적당히 탈수되어 재수화 처리 동안에 대량의 대변을 계속 배설하는 환자들에게 추천된다. 항생제 선택은 국소 항생제 민감성 패턴에 의해 알려져야 한다. 대부분의 국가에서, 독시사이클린은 성인에 대해 1차 치료제로 추천되는 반면, 아지트로마이신은 어린이와 임산부에 대해 1차 치료제로 추천된다. 또한, 암피실린, 에리트로마이신, 및 플루오로퀴놀론은 콜레라의 치료를 위해 효과적인 항생제로서 보고되었다. 그러나, 지난 몇년간, 비브리오 콜레라의 다중-약물 내성 균주에 대한 여러 보고서가 전

문 과학 문헌에서 발표되었다 (참조: T. Shrestha et al. BMC Infectious Diseases (2015) 15: 104; J Health Popul. Nutr. (2007), 25(2):241-243; M. Kitaoka et al. Journal of Medical Microbiology (2011), 60, 397-407).

- [0020] 따라서, 아마도 비브리오 콜레라가 숙주에 군집하는 GI 관에 표적화된 콜레라에 대한 새로운 항생제 치료요법이 필요하다; 이는 병원성 세균의 빠른 근절 및 증상의 빠른 해결과 함께 작용해야 하는 항생제의 국소 최대 농도를 허용할 것이다.
- [0021] 현재, 장 감염의 경구 치료요법은 다음과 같은 특정 특징을 가져야만 하는 항균 활성을 갖는 물질을 사용한다: 예컨대 그람+ 및 그람- 세균에 대한 광범위한 스펙트럼 활성, 강산성 환경, 예컨대, 위 환경에 대한 내성, 장 바이오매스의 존재와는 무관한 항-감염 활성, 적절한 기간 동안 장내 체류, 감염 숙주 세포로의 양호한 침투성 및 양호한 내약성 (참조: Braga P C. Interaction of antibiotics on enteric microflora. In: *Drugs in Gastroenterology*. Raven Press, New York, 1991, pp. 509-517).
- [0022] 오늘날 사용되는 경구 제제로 투여되는 항균제를 사용한 치료요법은 적어도 2개의 한계를 갖는다. 우선, 항균제는 적합하게 보호되지 않는 경우, 위를 통과하는 동안에 일어나는 효소 또는 분해 불활성화로 인해 이들의 효능을 상실할 수 있다.
- [0023] 추가로, 오늘날 사용되는 약제학적 형태는, 이들이 별개의 용량으로 활성 성분의 투여를 허용하지만, 소화관을 통과하는데 걸리는 시간에 상대적으로 이를 매우 신속하게 방출시켜 활성 성분이 전체 위장관을 따라 무분별한 방식으로 이의 항감염 활성을 수행한다.
- [0024] 추가로, 소화관의 소독을 위해 사용되는 항균제는 대사율이 높지 않지만, 흔히 항미생물제를 함유하는 통상의 형태의 투여와 연관된 치료학적 가능성을 변경없이 유지하기 위해, 항미생물제의 존재와 연관된 어떠한 치료학적 효능이 약화되는 것을 피하기 위해서는 어떠한 대사 분해 현상도 일어나지 말아야 한다.
- [0025] 따라서, 이러한 경우에, SIBO, IBS 또는 콜레라에서 항-감염 치료요법의 실제 효능을 보장하기 위해서는, 소화관 내부에서 볼루스의 통과에 따라 대장에서 가능한 체류와 함께 소장으로의 연장되고 부위-특이적 투여 형태가 필요하다.
- [0026] 간성 뇌병증 (Hepatic Encephalopathy, HE)은 간 질환을 갖는 일부 개체에서 발병하는 뇌 장애이다. HE는 외형적 징후나 증상이 없는 감지하기 힘든 상태에서 심각한 생명을 위협하는 합병증을 유발할 수 있는 중증 형태에 이르는 스펙트럼 또는 연속성 질환을 포함하는 복합 장애이다. 증상은 뇌의 점진적인 기능장애와 관련이 있으며 성격 변화, 지적 장애, 손상된 기억력 및 의식 상실 (코마)을 포함할 수 있다. HE는 급성 또는 만성 간 (liver) (간 (hepatic)) 질환을 가진 개체 또는 (간 질환이 존재하지 않는) 간문맥전신 셉트 (portosystemic shunt)에 의해 간을 우회하는 개체에서 발생할 수 있다. 간문맥전신 셉트는 위장관으로부터 혈액이 간을 우회하도록 하는 비정상적인 통로이다. 이들은 출생시에 (선천적으로) 존재하거나 일생 동안에 획득될 수 있다. HE는 간에 의해 정상적으로 몸에서 제거된 독소가 혈액에 축적되어 궁극적으로 뇌로 이동하는 경우에 유발된다. 간성 뇌병증의 많은 증상은 즉시 발견되고 치료될 경우 되돌릴 수 있다. HE의 정확한 병인은 완전히 이해되지 않고 있다. 암모니아 및 망간을 포함한 신경 독성 물질이 간 부전증의 환경에서 뇌로 진입할 수 있다고 이론화되었다. 특히, 암모니아는 세균 미세플로라가 아민, 아미노산, 퓨린 및 우레아를 분해하여 위장관에서 생성된다. 일반적으로, 생성된 암모니아는 크렙스-헨셀라이트 (Krebs-Henseleit) 사이클에 의해 우레아로 전환됨으로써 간에서 해독된다. 암모니아는 또한 글루타민 신테타제의 활성에 의존하는 반응인 글루타메이트의 글루타민으로의 전환시 소비된다. 2개의 인자는 간경변 환자에서 HE에서 나타나는 고암모니아혈증에 기여한다. 첫째, 기능하는 간세포의 매스가 감소하여 상기 프로세스에 의해 암모니아가 해독될 기회가 적어진다. 둘째, 간문맥전신 셉트는 암모니아-함유 혈액을 간으로부터 전신 순환으로 우회시킬 수 있다.
- [0027] 초기 치료요법은 유발 사건, 예컨대 감염, 위장 출혈, 특정 약물 또는 신부전증을 동정하고 제거하는 것을 목적으로 할 수 있다. 그러한 치료요법은 감염을 치료하기 위한 약물 (medication), 출혈을 완화 또는 제어하기 위한 약물 또는 절차, 에피소드를 유발할 수 있는 약물 사용 중지 및 신장 문제에 대한 임의의 적절한 치료요법을 포함할 수 있다.
- [0028] 간성 뇌병증은 간 경변의 만성 쇠약성 합병증이다. 간 경변의 또 다른 합병증은 일반 집단에서 보다 간경변을 가진 환자들에서 보다 흔한 세균 감염이고, 비대상성 (decompensated) 간경변을 가진 환자들은 대상성 (compensated) 병변을 가진 환자들 보다 감염에 더 취약하다. 항생제는 그러한 감염에 대한 하나의 치료 과정이다. 추가로, 항생제 예방은 위장 출혈이 있는 간경변을 가진 환자들에서 필요하다.

- [0029] 가용한 의학적 치료요법이 실패했거나 심각한 생명을 위협하는 합병증이 계속되는 IBD, 특히 궤양성 대장염 (UC)을 가진 환자들은 이들의 질환을 해결하기 위해 결장 및 직장을 제거하기 위한 수술 (대장절제술)을 받아야 한다. 환자가 전체 대장절제술을 받은 후, 회장낭 항문 문합술 (ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)로 불리는 절차를 수행한다. IPAA에서, 회장 또는 소장의 가장 낮은 부분은 항문에 연결되어 대변을 저장하고 제거할 수 있는 구조 (낭 (pouch))를 생성한다. IPAA는 직장이 있던 회음부에 대변을 위한 저장소를 만들고 환자의 자발적 통제하에서 전달된 대변으로 항문의 기능을 복구한다. 낭염 (pouchitis)은 낭이 자극을 받거나 염증이 생길 때 발생하는 낭의 염증 (부종)이다. 염증은 대변 빈도 증가, 복부 경련 또는 팽만감, 하복부 통증, 또는 때로는 대변내 혈액을 유발할 수 있다. 낭염의 원인은 완전히 명확하지 않지만 이것은 거의 항상 궤양성 대장염 또는 또 다른 형태의 대장염을 가진 환자에서 발생하며 때로는 결장에 많은 폴립이 형성되는 유전학적 (유전된) 병태인 가족성 선종성 용종증 (familial adenomatous polyposis, FAP)을 가진 환자에서 발생한다. 낭염은 일반적으로 항생제의 14일 과정으로 치료된다. 급성 낭염 (낭염의 단리된 에피소드)은 일반적으로, 흔히 소염 약물과 연관된 메트로니다졸, 리팍시민 또는 시프로플록사신과 같은 항생제로 치료된다.
- [0030] 자발적 세균성 복막염 (Spontaneous bacterial peritonitis, SBP)은 명백한 복강내 외과적으로 치료 가능한 공급원이 없는 복수액 감염(ascitic fluid infection)으로서 정의된다. 간경변 및 복수를 가진 환자에서 거의 항상 발생하는 SBP의 존재는 암시적 징후 및 증상, 예컨대 열, 복통 또는 변화된 정신 상태 때문에 의심되지만, 일부 환자들은 무증상이고 이들이 또 다른 이유 때문에 병원에 입원한 후 복수천자(paracentesis)를 진행한 경우 발견된다. SBP를 앓는 환자들은 지독한 예후를 나타내고 1년 사망률이 50% 내지 90% 범위이다. SBP는 항생제, 예컨대 베타락탐 항생제 또는 키놀론으로 치료되고 예방될 수 있다.
- [0031] 장 플로라와 만성 간 질환이 밀접하게 상호관련되어 있다는 것이 현재 잘 확립되어 있다. 이러한 연관성은 질환의 후기 단계에서 가장 명백하다: 간경변 및 손상된 간 기능은 장 세균 과성장, 소장 운동불능, 장 투과성 증가 및 면역학적 방어 감소와 관련이 있고 이들 모두는 장으로부터 전신 순환으로의 세균 전위를 촉진시켜 감염을 유발하고 이는 이어서 악순환으로 간 기능부전을 악화시킨다. 장내 세균 불균형 (즉, 정상적인 부생 장내 미생플로라의 변화)은 만성 대사 장애, 예컨대 비만, 대사 증후군, 당뇨병 및 심혈관 질환과 연루되어 있다. 비알콜성 지방간 질환 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 대사 증후군의 간 증상이고 따라서 이들 대사 질환과 동일한 맥락에서 전개된다. 따라서, 최근 문헌이 NAFLD의 병리생리학에서 장내 세균 불균형에 대한 잠재적 역할을 강조한다는 것은 놀랍지 않다. 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)은 대사 증후군의 유행률 증가를 나타내는 만성 간 질환의 흔한 원인이다. NAFLD를 가진 대부분의 환자들은 비-진행성의 단순 지방 간, 즉, 비-알콜성 지방 간 (NAFL)을 나타낸다. 비-알콜성 지방 간염 (NASH)은 궁극적으로 간경변 및 간세포 암종 (hepatocellular carcinoma, HCC)을 유도하는 염증 및 진행성 섬유증과 함께 지방증의 존재에 의해 광범위하게 정의되는 보다 중증 형태의 NAFLD이다. NAFLD를 가진 환자의 아형은 불량하게 이해되는 기전을 통해 NASH를 발병한다. 증거가 증가함에 따라 장 미생물총, 세균 전좌 및 NAFLD 발생 간에 상호관계가 존재함을 시사하였다. 고지방 식이로부터 비롯된 장 미생물총에서의 변화는 NASH 및 관련된 HCC의 악화를 유도할 수 있다. 간성 뇌병증, 간 경변, 낭염, 자발적 세균성 복막염, NAFLD, NAFL 및 NASH에 대한 현재 치료요법은 여러 단점 (낮거나 제한된 효과, 합병증 또는 부작용의 급등, 재발)이 있기 때문에, 새로운 치료법이 개발될 필요가 있다. 특히, 세균 감염은 이들 질환의 병인에 중요한 역할을 수행하기 때문에, 감염을 근절하고 항생제 약물에 대한 전신 노출을 제한하는데 효과적인 새로운 항생제 치료법이 상당히 요구되고 있다.
- [0032] US 8,263,120 B2는 대장, 특히 이들의 특이적 멸균 작용이 요구되는 결장의 감염 치료를 위해 리파마이신 SV 및/또는 메트로니다졸과 같은 항미생물 및/또는 항-감염 활성을 갖는 적어도 하나의 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는, 방출이 제어되고/되거나 프로그램화된, 경구 약제학적 조성물을 기재한다. 특히, US 8,263,120 B2의 경구 약제학적 조성물은 소장 부분에 존재하는 세균 플로라가 변화되지 않도록 하고, 결장에서만 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 방출시킴에 따라 국소화되고 제한된 항-감염 효능을 제공한다.
- [0033] 리파마이신 SV는 현재, 여행자 설사 (TD) 및 감염성 대장염의 치료를 위해 개발 중에 있으며: 이것은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 위 환경에 노출되는 것을 피하기 위해 위-보호된 정제로 제형화되었으며, 여기서, 산 pH는 약물의 완전성을 손상시켜 투여된 용량의 항생제 효과를 감소시킬 수 있다. TD 및 감염성 대장염이 주로 위장관의 마지막 부분, 특히 결장에 주로 국한되어 있음을 고려하여, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조기 방출은 소장 또는 위에 존재하는 효소의 대사 작용에 대한 임의의 가능한 노출을 피하기 위해 바람직하지 않으며, 또한 소장의 수성 유체 중 약물의 희석은 능히 피해야 한다.

발명의 내용

- [0034] 요약
- [0035] 본 발명은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 ER 프로파일(extended release profile)을 수득하기 위해 제형화된, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 경구 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물의 ER 프로파일은 장의 근위 부분, 즉 소장 (십이지장, 공장 및 회장)에서 개시하여 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 방출(release)을 나타내고, 임의로 대장 전반에 걸쳐 계속될 수 있다.
- [0036] 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 콜레라 또는 소장 세균 과성장 (SIBO) 및/또는 과민성 장 증후군 (IBS)과 같은 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 유용하다.
- [0037] 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 또한 간성 뇌병증, 간 경변, 낭염, 자발적 세균성 복막염, NAFLD, NAFL 및/또는 NASH와 같은 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 유용하다.
- [0038] 하나의 양상에서, 약 600 mg의 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 고체 투여형의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 MR(modified release)을 위해 제형화된다.
- [0039] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 ER(extended release)을 위해 제형화된다.
- [0040] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 DR(delayed release)을 위해 제형화된다.
- [0041] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 지연 및 연장 방출(delayed and extended release)을 위해 제형화된다.
- [0042] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 실질적으로 소장에서 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 방출하도록 제형화된다.
- [0043] 하나의 양상에서, 소장 세균 과성장 (SIBO)의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0044] 하나의 양상에서, 과민성 장 증후군 (IBS)의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0045] 하나의 양상에서, 설사 우세형 과민성 장 증후군 (IBS-D)의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0046] 하나의 양상에서, 교대성 설사 및 변비 우세형 장 (intestinal bowel) 증후군 (IBS-M)의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0047] 하나의 양상에서, 콜레라의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0048] 하나의 양상에서, 간성 뇌병증의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0049] 하나의 양상에서, 간 경변의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0050] 하나의 양상에서, 낭염의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0051] 하나의 양상에서, 자발적 세균성 복막염의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0052] 하나의 양상에서, NAFLD의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.

- [0053] 하나의 양상에서, NAFL의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0054] 하나의 양상에서, NASH의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0055] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 소장 세균 과성장 (SIBO)을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0056] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 과민성 장 증후군 (IBS)을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0057] 하나의 양상에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 과민성 장 증후군 (IBS)을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공되고, 여기서, 상기 IBS는 설사 우세형 (IBS-D)을 갖는다.
- [0058] 하나의 양상에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 과민성 장 증후군 (IBS)을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공되고, 여기서, 상기 IBS는 교대성 설사 또는 변비 우세형 (IBS-M)을 갖는다.
- [0059] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 콜레라를 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0060] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 간성 뇌병증을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0061] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 간 경변을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0062] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 낭염을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0063] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 자발적 세균성 복막염을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0064] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 NAFLD를 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0065] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 NAFL을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0066] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 NASH를 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0067] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어, 표기법 및 다른 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖도록 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확성을 위해 및/또는 준비된 참조를 위해 본원에서 정의되며; 따라서, 본원에서의 그러한 정의를 포함한다고 해서 당업계에서 일반적으로 이해되는 것과 실질적인 차이를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0068] 본원에서 사용된 용어 "양친매성"은 지질에 대한 친화성 및 물에 대한 친화성을 지칭한다.
- [0069] 본원에 사용된 용어 "대략적으로" 및 "약"은 측정시 발생할 수 있는 실험 오차 범위, 예를 들어, 10%, 5%, 2.5%, 2% 또는 1% 오차 범위를 지칭한다.
- [0070] 용어 "생물학적 등가성"은 21 C.F.R. 섹션 314.3에서 정의된 의미를 가지며 동일한 몰 용량으로 그리고 유사한 조건하에서 투여되는 경우 약물 작용 부위에서 리파마이신이 가용해지는 비율 및 정도에서 상당한 차이의 부재를 지칭한다. 2개의 생성물은 소정의 조성물이 대상체에게 투여되는 경우 대상체에서 관찰되는 리파마이신의 관련된 약동학 값의 90% 신뢰 구간이 참조 생성물에 대해 관찰된 값의 약 80% 내지 약 125% 내에 있는 경우 생물학적 등가성인 것으로 고려될 수 있다.
- [0071] 본원에 사용된 용어 "콜레라"는 미생물 비브리오 콜레라에 의한 감염에 의해 유발되는 것으로서 당업자에게 공지된 병리학적인 병태를 지칭한다.

- [0072] 본원에 사용된 용어 "포함하는 (comprising)", "갖는 (having)", "포함하는 (including)" 및 "함유하는 (containing)"은 상호교환적으로 사용될 수 있고 개방형 용어 (open-ended term) (즉, "포함하지만 이에 제한되지 않는"을 의미함)로서 해석되어야 하고 또한 "본질적으로 이루어진다", "본질적으로 이루어진", "이루어진다" 또는 "이루어진"으로서 용어에 대해 지지를 제공하는 것으로 간주되어야 한다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 "본질적으로 이루어진다", "본질적으로 이루어진"은 상호교환적으로 사용될 수 있고 반-폐쇄형 용어로 해석되어야 하며, 이는 본 발명의 기본 및 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치는 다른 성분이 포함되지 않음을 (따라서 부형제가 포함될 수 있음) 의미한다.
- [0074] 본원에 사용된 용어 "이루어진다", "이루어진"은 상호교환적으로 사용될 수 있고 폐쇄형 용어로서 해석되어야 한다.
- [0075] 용어 "코어"는 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 적어도 하나의 친유성 화합물, 적어도 하나의 친수성 화합물 및 임의로 적어도 하나의 양친매성 화합물 및 임의로 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 부형제의 매트릭스, 혼합물, 압착된 블렌드 또는 분산액을 지칭한다.
- [0076] 투여형과 관련하여 본원에 사용된 용어 "DR(delayed release)"은 투여형의 대상체로의 경구 투여 직후가 아닌 시점에서 약물 (또는 약물들)을 방출하는 투여형을 설명한다.
- [0077] 투여형과 관련하여 본원에 사용된 용어 "ER(extended release)"은 투여형의 대상체로의 경구 투여 후 연장된 기간에 걸쳐 약물이 가용하도록 제형화된 투여형을 설명한다.
- [0078] 본원에 사용된 용어 "위-내성 코팅"은 조성물, 예컨대 고체 경구 투여형, 예컨대 정제가 위관, 예컨대 위를 손상 또는 부식 없이 통과하고 이어서 용해되거나 부식되도록 하는 코팅을 지칭하고 상기 코팅은 실질적으로 또는 완전히 용해되거나 부식되어 결과적으로 환경 조건이 변화하는 경우, 예를 들어, 위장관의 pH가 변화하는 경우와 같이 투여형을 포함하는 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 방출시킨다. 상기 코팅은 코어에 직접 적용될 수 있다.
- [0079] 본원에 사용된 용어 "친수성"은 물에 대한 친화성을 지칭한다.
- [0080] 이후 본원에 사용된 용어 "IBS" 및 "과민성 장 증후군"은 복통, 팽만감 및 변화된 장 기능 (설사, 변비 또는 둘다)을 유도할 수 있는 기능성 장 장애로서 당업자에게 공지된 병태를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "IBS"는 IBS-C (변비 우세형), IBS-D (설사 우세형), IBS-M (혼합형) 및 IBS-U (카테고리화되지 않음)를 포함한다.
- [0081] 본원에 사용된 용어 "대장"은 위장관 또는 소화계의 마지막 부분을 지칭한다. 대장은 맹장, 결장, 직장 및 항문관을 포함한다.
- [0082] 본원에서 사용된 용어 "친유성"은 지질에 대한 친화성 및 수성 유체에 대한 불량한 친화성을 지칭한다.
- [0083] 본원에 사용된 용어 "매트릭스"는 이의 모든 축에서 또는 모든 이의 용적에서 이상적으로 절단되는 경우 거시적으로 균일한 구조체를 지칭한다. 용어 "균일한"은 코어 내 부형제가 균일하게 분산되거나 균일하게 혼합되는 것을 요구하지 않지만 코어 구조에 별개의 층의 부재를 설명하는 것을 의미한다.
- [0084] 본원에 사용된 용어 "혼합물"은 2개 이상의 물질을 혼합함에 의해 형성되거나 생성되는 조성물을 언급하고, 여기서, 상기 물질은 함께 혼합되지만 새로운 물질로 화학적으로 통합되지 않는다.
- [0085] 투여와 관련하여 본원에 사용된 용어 "MR(modified release)"은 시간 경과 및/또는 위치의 약물-방출 특징이 통상의 투여형, 예컨대 용액 또는 속방출(immediate release) 투여형에 의해 제공되지 않는 치료학적 또는 편의 목적을 달성하기 위해 선택된 투여형을 설명한다. MR 고체 경구 투여형(Modified release solid oral dosage form)은 지연 및 연장 방출(delayed and extended release) 약물 제품 둘 다를 포함한다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 염화된 화합물의 생물학적 효과 및 성질을 소유하고 포유동물, 바람직하게 사람에게 투여되는 경우 부작용을 생성하지 않는 것들을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 무기 또는 유기염일 수 있다; 약제학적으로 허용되는 염의 예는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 카보네이트, 염화탄화수소, 브로마이드, 설페이트, 황산수소, 시트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 트리플루오로아세테이트, 2-나프탈렌설포네이트, 및 파라-톨루엔설포네이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하나의 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 염은 나트륨이다. 약제학적으로 허용되는 염에 대한 추가의 정보는 문헌 (참조: *Handbook of pharmaceutical salts*, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008)에서 찾을 수 있고 이는 본원에

참조로 포함된다.

- [0087] 본원에 사용된 용어 "생리학적으로 허용되는 부형제"는 그 자체의 임의의 약리학적 효과가 없고 포유동물, 바람직하게 사람에게 투여되는 경우 부작용을 생성하지 않는 물질을 지칭한다. 생리학적으로 허용되는 부형제는 당 업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌 (참조: Handbook of Pharmaceutical Excipients, sixth edition 2009, 이는 본원에 참조로 포함됨)에 개시되어 있다.
- [0088] 본원에 사용된 용어 "리파마이신 B"는 화학 초록 번호 13929-35-6 및 화학명 4-0-(카복시메틸)리파마이신; [(1,2-디하이드로-5,6,17,19,21-펜타하이드록시-23-메톡시-2,4,12,16,18,20,22-헵타메틸-1,11-디옥소-2,7-(에폭시펜타데카[1,11,13]트리엔이미노)나프토[2,1-b]푸란-9-일)옥시]아세트산 21-아세테이트를 갖는 화학적 화합물을 지칭한다.
- [0089] 본원에 사용된 용어 "리파마이신 S"는 화학 초록 번호 13553-79-2 및 화학명 5,17,19,21-테트라하이드록시-23-메톡시-2,4,12,16,18,20,22-헵타메틸-2,7-(에폭시펜타데카[1,11,13]트리엔이미노)나프토[2,1-b]푸란-1,6,9,11(2H)-테트론 21-아세테이트를 갖는 화학적 화합물을 지칭한다.
- [0090] 본원에 사용된 용어 "리파마이신 SV" 및 "리파마이신"은 상호교환될 수 있고 화학 초록 번호 6998-60-3 및 화학명 (2S,12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-21-(아세틸옥시)-6,9,17,19-테트라하이드록시-23-메톡시-2,4,12,16,18,20,22-헵타메틸-1,11-디옥소-1,2-디하이드로-2,7-(에폭시펜타데카[1,11,13]트리엔이미노) 나프토 [2,1-b]푸란-5-올 및 (2S, 12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-5,6,9,17,19-펜타하이드록시-23-메톡시-2,4,12,16,18,20,22-헵타메틸-1,11-디옥소-1,2-디하이드로-2,7-(에폭시펜타데카[1,11,13]트리엔이미노)나프토[2,1-b]푸란-21-일 아세테이트를 갖는 화학적 화합물을 지칭한다.
- [0091] 본원에 사용된 용어 "리파마이신 나트륨", "리파마이신 나트륨 염", "나트륨 리파마이신", "리파마이신 SV 나트륨", "리파마이신 SV 나트륨 염" 및 "나트륨 리파마이신 SV"는 상호교환될 수 있고 화학 초록 번호 14897-39-3을 갖는 리파마이신 SV의 나트륨 염을 지칭한다.
- [0092] 본원에서 표현 "600 mg의 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염"은 건조 물질 (무수)로서 600 mg의 리파마이신 SV의 양 또는 건조 물질로서 600 mg의 리파마이신 SV의 약제학적 염을 지칭하고, 이는 600 mg의 리파마이신 SV의 나트륨 염의 양 또는 건조 물질 (무수)로서 600 mg의 리파마이신 SV와 동등한 리파마이신 SV의 약제학적으로 허용되는 염의 양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하나의 양상에서, 건조 물질로서 600 mg의 리파마이신 SV의 나트륨 염은 건조 물질로서 582 mg의 리파마이신 SV와 동등하다. 하나의 양상에서, 600 mg의 리파마이신 SV의 나트륨 염은 582 mg의 리파마이신 SV 및 18 mg의 나트륨 이온과 동등하다.
- [0093] 본원에 사용된 용어 "예방한다", "예방" 및 "예방하는"은 소정의 병태를 획득하거나 발병하는 위험에서 감소 또는 억제력을 지칭하거나, 또는 아프지 않지만 질환 또는 장애를 가진 사람이거나 거의 그런 사람일 수 있는 대상체에서 재발 또는 상기 병태의 감소 또는 억제를 지칭한다.
- [0094] 이후 본원에 사용된 용어 "SIBO" 및 "소장 세균 과성장"은 소장 세균 과성장으로 당업자에게 공지된 병태를 지칭하며 정상적인 GI 플로라의 교란이다. SIBO에서, 말단 공장 및 회장에서 세균 유기체의 농도는 증가하고, 세균의 정상 분포는 교란된다. SIBO에서, 소장에서 증가된 수 및/또는 유형의 세균이 있다. 근위 공장 흡인물 ml 당 $\geq 10^5$ CFU의 세균의 발견은 전형적이고, 여기서, 정상 조건하에서 소장에서 세균 농도는 10^2 이하이다.
- [0095] 본원에 사용된 용어 "소장"은 위와 대장 사이의 위장관 영역인 장의 근위 부분을 지칭하고 음식물의 마지막 흡수 대부분이 일어나는 곳이다. 소장은 3개의 별개의 영역 - 십이지장, 공장 및 회장을 갖는다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "치료한다", "치료" 및 "치료하는"은 치료학적 치료를 지칭한다. 예를 들어, 치료학적 치료는 하나 이상의 치료요법 (예를 들어, 본 발명의 조성물과 같은 하나 이상의 치료학적 제제)의 투여로부터 비롯되는, 질환 또는 장애 매개된 병태의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 개선, 또는 질환 또는 장애 매개된 병태의 하나 이상의 증상 (구체적으로, 하나 이상의 식별될 수 있는 증상)의 개선을 포함한다. 구체적 구현예에서, 치료학적 치료는 질환 또는 장애 매개된 병태의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터의 개선을 포함한다. 다른 구현예에서, 치료학적 치료는 물리적으로, 예를 들어, 식별 가능한 증상의 안정화, 물리적으로, 예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화 또는 둘 다에 의해 질환 또는 장애 매개된 병태의 진행의 억제를 포함한다. 다른 구현예에서, 치료학적 치료는 질환 또는 장애 매개된 증상의 감소 또는 안정화를 포함한다.
- [0097] " $C_{max,0-6}$ ": 선택된 구간 (0-6시간)에서 달성된 최대 혈장 농도.

- [0098] " $C_{max,0-24}$ ": 선택된 구간 (0-24시간)에서 달성된 최대 혈장 농도.
- [0099] " $t_{max,0-6}$ ": $C_{max,0-6}$ 을 달성하기 위한 시간
- [0100] " $t_{max,0-24}$ ": $C_{max,0-24}$ 를 달성하기 위한 시간
- [0101] " λ_z ": 실행 가능하다면 적어도 3 포인트를 사용한 로그-선형 회귀에 의해 제1 투여 후 계산된, 최종 제거율 상수.
- [0102] " $t_{1/2}$ ": 실행 가능하다면 $\ln 2 / \lambda_z$ 로서 제1 투여 후 계산된 반감기
- [0103] "AUC₀₋₆": 사다리꼴 방법을 사용하여 계산된 선택된 구간 (0-6시간) 동안 농도/시간 곡선 이하 면적.
- [0104] "AUC₀₋₂₄": 사다리꼴 방법을 사용하여 계산된 선택된 구간 (0-24시간) 동안 농도/시간 곡선 이하 면적.
- [0105] "AUC_{0-∞}": 실행 가능하다면, $AUC_{0-6} + C_{1t} / \lambda_z$ 로서 제1 투여 후 계산된, 무한대로 외삽된 농도-시간 곡선 이하 면적, 여기서, C_t 는 마지막 측정 가능한 약물 농도이다.
- [0106] " C_{1t}/F ": 실행 가능하다면, 용량/AUC_{0-∞}로서, 제1 투여 후 계산된 전신 제거율.
- [0107] " C_{1r} ": Ae_{0-6} / AUC_{0-6} 으로서 제1 투여 후 계산된, 신장 제거율.
- [0108] " V_z/F ": 실행 가능하다면, 용량/ $\lambda_z \times AUC_{0-∞}$ 으로서 제1 용량 후 계산된, 겉보기 최종 분포 용적.
- [0109] " $C_{max,ss,12-18}$ ": 정상 상태에서 달성된 선택된 구간 (12-18시간)에서 최대 혈장 농도.
- [0110] " $C_{min,ss,12-18}$ ": 정상 상태에 달성된 선택된 구간 (12-18시간)에서 최소 혈장 농도.
- [0111] "AUC_{SS,12-18}": 사다리꼴 방법을 사용하여 계산된 정상 상태에서 선택된 구간 (12-18시간) 동안 농도/시간 곡선 이하 면적.
- [0112] "AUC_{SS,0-24}": 사다리꼴 방법을 사용하여 계산된 정상 상태에서 선택된 구간 (0-24시간) 동안 농도/시간 곡선 이하 면적.
- [0113] " $t_{max,ss,12-18}$ ": $C_{max,ss,12-18}$ 을 달성하기 위한 시간.
- [0114] " $C_{ave,12-18}$ ": $AUC_{ss,12-18} / \tau$ 로서 계산된 선택된 구간 (12-18시간)에서 평균 혈장 농도, 여기서 τ 는 투약 구간 (dosing interval) (6시간)이다.

[0115] " $PTF\%_{12-18}$ ":
$$\frac{C_{max,ss,12-18} - C_{min,ss,12-18}}{C_{ave,12-18}} \times 100$$
 으로 선택된 구간 (12-18시간)에서 계산된 피크-트로프 변동 (peak-trough fluctuation).

- [0116] " Ae_{0-24} ": 선택된 구간 (24h) 동안 뇨에서 배출되는 분석물의 총량.
- [0117] "% Ae_{0-24} ": 뇨에서 배출되는 분석물의 백분율 양으로, $(Ae_{0-24} / \text{용량} \times 3) \times 100$ 으로서 계산됨.
- [0118] EC₅₀: 절반 최대 유효 농도: 이것은 기준선과 최대 반응 사이의 중간 반응을 유도하는, 시험된 화합물의 농도를 지칭한다.
- [0119] IC₅₀: 절반 최대 억제 농도: 이것은 기준선과 최대 반응 사이의 중간 반응을 억제하는, 시험된 화합물의 농도를 지칭한다.

도면의 간단한 설명

[0120] 도 1: 실험 섹션에서 보고된 본 발명에 따른 시험 리파마이신 SV 600 mg 코팅된 정제를 사용한 건강한 지원자의 연구 치료 동안에 1일 및 7일 째에 평균 (± 표준 편차 (SD)) 리파마이신 SV 농도 (ng/mL) 대 시간 프로파일을

보여준다. 1: 1일째에 리파마이신 SV 농도 대 시간 (●); 7: 7일 째에 리파마이신 SV 농도 대 시간 (□).

도 2: PXR 전사 활성의 리파마이신 SV 자극을 보여준다. 리파마이신 SV (■) 활성은 이 시험에서 리팍시민 (▼) 및 리팜피신 (●) (대조군으로서 사용됨)과 비교된다. 데이터는 3개의 독립적 실험으로부터 계산하였다.

도 3: 리파마이신 SV 억제 NFκB 활성 (TNF α에 의해 유도됨)을 보여준다. 상기 시험에서, 리파마이신 SV (■) 활성은 IBS-D에 대해 FDA로부터 승인을 받은 약물인 리팍시민 (▼)과 비교된다. 데이터는 2개의 독립적 실험으로부터 계산하였다.

도 4a-4c: NFκB 리포터 세포주에서 PMA (4a), TNF α (4b) 또는 LPS (4c)에 의해 유도된 NFκB 전사 활성의 리파마이신 SV (■), 리팍시민 (▼) 또는 리팜피신 (●) 억제를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0121] 하나의 양상에서, 약 600 mg의 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 고체 투여형 형태의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 MR(modified release)을 위해 제형화된다. 하나의 양상에서, 건조 물질로서 600 mg의 리파마이신 SV의 나트륨 염은 건조 물질로서 582 mg의 리파마이신 SV와 동등하다.
- [0122] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 ER(extended release)을 위해 제형화된다.
- [0123] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 DR(delayed release)을 위해 제형화된다.
- [0124] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 지연 및 연장 방출(delayed and extended release)을 위해 제형화된다.
- [0125] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 실질적으로 소장에서 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 방출하도록 제형화된다.
- [0126] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 경구 약제학적 조성물은 실질적으로 장의 근위 부분에서 고체 투여형의 유문 통로로의 통과 후 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 방출하도록 제형화된다.
- [0127] 하나의 양상에서 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 친유성 화합물, 친수성 화합물 및 양친매성 화합물 중 하나 이상을 추가로 포함한다.
- [0128] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 하나 이상의 친유성 화합물을 추가로 포함한다.
- [0129] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 하나 이상의 친수성 화합물을 추가로 포함한다.
- [0130] 하나의 양상에서 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 하나 이상의 양친매성 화합물을 추가로 포함한다.
- [0131] 하나의 양상에서 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 하나 이상의 친유성 화합물 및 하나 이상의 친수성 화합물을 추가로 포함한다.
- [0132] 하나의 양상에서 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 하나 이상의 친유성 화합물 및 하나 이상의 양친매성 화합물을 추가로 포함한다.
- [0133] 하나의 양상에서 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 하나 이상의 친수성 화합물 및 하나 이상의 양친매성 화합물을 추가로 포함한다.
- [0134] 하나의 양상에서 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 위-내성 코팅을 추가로 포함한다.
- [0135] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 고체 투여형이 약 pH 5 내지 약 pH 7.5 범위의 pH를 갖는 수성 배지에 위치되는 경

우 고체 투여형으로부터 방출된다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 고체 투여형이 약 pH 5 내지 약 pH 7, 또는 약 pH 5 내지 약 pH 6.5 또는 약 pH 5 내지 약 pH 6 범위의 pH를 갖는 수성 배지에 위치되는 경우 고체 투여형으로부터 방출된다.

- [0136] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 고체 투여형은 코어 및 상기 코어를 덮는 위-내성 코팅을 포함한다. 하나의 양상에서, 코어는 코어에서 발견되는 성분들의 매트릭스, 압착된 블렌드 또는 분산액이다. 하나의 양상에서, 코팅은 코어 상에 직접 도포된다. 하나의 구현예에서, 코어는 또한 미세결정질 셀룰로스, 락토스 (예컨대 락토스 일수화물), 콜로이드성 이산화규소, 포비돈 및/또는 코-포비돈, 및 미세결정질 셀룰로스 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0137] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 하나 이상의 고체 투여형의 대상체로의 투여는 약 9.50시간의 대상체의 혈장에서 리파마이신 SV의 $t_{max,0-24}$ 를 나타낸다.
- [0138] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 3개 이상의 고체 투여형의 대상체로의 투여는 약 2.19 ± 1.94 ng/mL의 대상체의 혈장에서 리파마이신 SV의 $C_{max,0-6}$ 을 나타낸다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 3개 이상의 고체 투여형의 대상체로의 투여는 약 2.19 ng/mL 초과인 대상체의 혈장에서 리파마이신 SV의 $C_{max,0-6}$ 을 나타낸다.
- [0139] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 3개 이상의 고체 투여형의 대상체로의 투여는 약 5.79 ± 4.24 ng/mL의 대상체의 혈장에서 리파마이신 SV의 $C_{max,0-24}$ 를 나타낸다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 3개 이상의 고체 투여형의 대상체로의 투여는 약 5.79 ng/mL 초과인 대상체의 혈장에서 리파마이신 SV의 $C_{max,0-24}$ 를 나타낸다.
- [0140] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 3개 이상의 고체 투여형의 대상체로의 투여는 약 3.26 ± 2.85 (ng)(h)/mL의 대상체의 혈장에서 리파마이신 SV의 AUC_{0-6} 을 나타낸다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 3개 이상의 고체 투여형의 대상체로의 투여는 약 3.26 (ng)(h)/mL 초과인 대상체의 혈장에서 리파마이신 SV의 AUC_{0-6} 을 나타낸다.
- [0141] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 3개 이상의 고체 투여형의 대상체로의 투여는 약 43.67 ± 20.15 (ng)(h)/mL의 대상체의 혈장에서 리파마이신 SV의 AUC_{0-24} 를 나타낸다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 3개 이상의 고체 투여형의 대상체로의 투여는 약 43.67 (ng)(h)/mL 초과인 대상체의 혈장에서 리파마이신 SV의 AUC_{0-24} 를 나타낸다.
- [0142] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 경구 약제학적 조성물의 대상체로의 투여는 본원에 개시된 값의 약 80% 내지 125% 내에 있는 대상체의 혈장에서 리파마이신 SV의 AUC 및/또는 C_{max} 를 나타낸다.
- [0143] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물에 생물학적 등가성인 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0144] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 이것은 경구 약제학적 조성물이 대상체에게 투여되는 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 총량의 약 1% 이하로 투여된 대상체에서 리파마이신 SV의 뇨 제거율을 제공한다.
- [0145] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양의 약 10% 이하를 방출하고, 약제학적 조성물이 2시간 동안 USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II에 위치되는 경우의 약제학적 조성물을 포함하고, 여기서, 상기 용해 장치는 pH 1 및 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 0.1 M 염산 및 0.4% 마크로골 세토스테아릴 에테르를 포함하는 1000 mL의 수용액을 포함하고, 상기 수용액은 50 rpm의 속도로 교반시킨다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양의 약 5% 이하, 약 2.5% 이하, 약 2% 이하 또는 약 1% 이하를 방출하고, 약제학적 조성물이 2시간 동안 USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II에 위치되는 경우의 약제학적 조성물을 포함하고, 여기서, 상기 용해 장치는 pH 1 및 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 0.1 M 염산 및 0.4% 마크로골 세토스테아릴 에테르를 포함하는 1000

mL의 수용액을 포함하고, 상기 수용액은 50 rpm의 속도로 교반시킨다.

- [0146] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양의 약 20% 이하를 방출하고, 약제학적 조성물이 1시간 동안 USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II에 위치되는 경우의 약제학적 조성물을 포함하고, 여기서, 상기 용해 장치는 pH 6.4 및 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 900 mL의 수성 완충액을 포함하고, 상기 수용액은 100 rpm의 속도로 교반시킨다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양의 약 15% 이하, 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 2.5% 이하, 약 2% 이하 또는 약 1% 이하를 방출하고, 약제학적 조성물이 1시간 동안 USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II에 위치되는 경우의 약제학적 조성물을 포함하고, 여기서, 상기 용해 장치는 pH 6.4 및 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 900 mL의 수성 완충액을 포함하고, 상기 수용액은 100 rpm의 속도로 교반시킨다.
- [0147] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양의 약 20% 내지 약 60%를 방출하고, 약제학적 조성물이 3시간 동안 USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II에 위치되는 경우의 약제학적 조성물을 포함하고, 여기서, 상기 용해 장치는 pH 6.4 및 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 온도에서 900 mL의 수성 완충액을 포함하고, 상기 수용액은 100 rpm의 속도로 교반시킨다.
- [0148] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양의 약 50% 이상을 방출하고, 약제학적 조성물이 6시간 동안 USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II에 위치되는 경우의 약제학적 조성물을 포함하고, 여기서, 상기 용해 장치는 pH 6.4 및 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 900 mL의 수성 완충액을 포함하고, 상기 수용액은 100 rpm의 속도로 교반시킨다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양의 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상 또는 약 95% 이상을 방출하고, 약제학적 조성물이 6시간 동안 USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II에 위치되는 경우의 약제학적 조성물을 포함하고, 여기서, 상기 용해 장치는 pH 6.4 및 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 900 mL의 수성 완충액을 포함하고, 상기 수용액은 100 rpm의 속도로 교반시킨다.
- [0149] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 약 2wt% 이하의 리파마이신 S를 함유한다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 조성물은 약 1.5 wt% 이하, 약 1.25 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 약 0.75 wt% 이하, 약 0.5 wt% 이하, 약 0.25 wt% 이하, 약 0.2 wt% 이하, 약 0.1 wt% 이하, 또는 약 0.05 wt% 이하의 리파마이신 S를 함유한다.
- [0150] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 약 1 wt% 이하의 리파마이신 B를 함유한다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 약 0.75 wt% 이하, 약 0.5 wt% 이하, 약 0.25wt% 이하, 약 0.2 wt% 이하, 약 0.15 wt% 이하, 또는 약 0.1 wt% 이하의 리파마이신 B를 함유한다.
- [0151] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 10,000 ppm(parts per million) 이하의 에탄올을 함유한다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 7,500 ppm 이하, 7,000 ppm 이하, 6,000 ppm 이하, 5,500 ppm 이하, 5,000 ppm 이하, 또는 4,500 ppm 이하의 에탄올을 함유한다.
- [0152] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 3개월 동안 25°C 및 60% 상대 습도에서 고체 투여형의 저장 후 약 2 wt% 미만의 리파마이신 S를 함유한다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 3개월 동안 25°C 및 60% 상대 습도에서 약 1 wt% 미만, 약 0.75 wt% 미만, 약 0.5 wt% 미만, 약 0.25 wt% 미만, 또는 약 0.1 wt% 미만의 리파마이신 S를 함유한다.
- [0153] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 1개월 동안 40°C 및 75% 상대 습도에서 고체 투여형의 저장 후 약 2 wt% 미만의 리파마이신 S를 함유한다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 1개월 동안 40°C 및 75% 상대 습도에서 약 1.75 wt% 미만, 약 1.5 wt% 미만, 약 1.25 wt% 미만, 약 1 wt% 미만, 약 0.75wt% 미만, 약 0.5wt% 미만, 약 0.25wt% 미만 또는 약 0.1 wt% 미만의 리파마이신 S를 함유한다.

- [0154] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 1개월 동안 40℃ 및 75% 상대 습도에서 고체 투여형의 저장 후 1 wt% 미만의 리파마이신 B를 함유한다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 1개월 동안 40℃ 및 75% 상대 습도에서 약 0.75 wt% 미만, 약 0.5 wt% 미만, 약 0.25 wt% 미만, 또는 약 0.1 wt% 미만의 리파마이신 B를 함유한다.
- [0155] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 1개월 동안 30℃ 및 65% 상대 습도에서 고체 투여형의 저장 후 2 wt% 미만의 리파마이신 S를 함유한다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 1개월 동안 30℃ 및 65% 상대 습도에서 고체 투여형의 저장 후 약 1.75 wt% 미만, 약 1.5 wt% 미만, 약 1.25 wt% 미만, 약 1 wt% 미만, 약 0.75 wt% 미만, 약 0.5 wt% 미만, 약 0.25 wt% 미만 또는 약 0.1 wt% 미만의 리파마이신 S를 함유한다. 모든 상기 wt%의 리파마이신 S는 조성물에 존재하는 리파마이신 SV (표지된 청구물로서)의 양에 대하여 측정된다.
- [0156] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 1개월 동안 30℃ 및 65% 상대 습도에서 고체 투여형의 저장 후 1 wt% 미만의 리파마이신 B를 함유한다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 고체 투여형은 1개월 동안 30℃ 및 65% 상대 습도에서 약 0.75 wt% 미만, 약 0.5 wt% 미만, 약 0.25 wt% 미만, 또는 약 0.1 wt% 미만의 리파마이신 B를 함유한다.
- [0157] 상기 기술된 구현예에서, 리파마이신 S 및 리파마이신 B의 wt%는 조성물에서 리파마이신 SV의 표지된 청구 양으로 나눈, 각각 리파마이신 S 및 리파마이신 B의 양으로서 표현된다. 예를 들어, 600 mg의 나트륨 리파마이신 SV를 포함하는 것으로 의도된 조성물은 600 mg의 나트륨 리파마이신 SV의 표지된 청구 양을 갖는다. 600 mg의 그러한 나트륨 리파마이신 SV의 표지된 청구 양은 또한 582 mg의 리파마이신 SV의 표지된 청구 양일 수 있거나 대안적으로 이에 상응할 수 있다.
- [0158] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 패키지에 함유되고, 상기 패키지는 고체 투여형을 열 및 빛으로부터 보호하기 위한 물질을 포함한다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 패키지는 알루미늄을 포함한다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 패키지는 알루미늄 블리스터 패키지를 포함한다.
- [0159] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 고체 투여형은 정제 형태이다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 정제는 정제 코어 및 상기 정제 코어를 덮는 위-내성 코팅을 포함한다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 위-내성 코팅은 아크릴산 중합체, 아크릴산 공중합체, 메타크릴산 중합체 및 메타크릴산 공중합체 중 하나 이상을 포함한다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 위-내성 코팅은 코팅 조성물을 사용하여 정제 코어에 도포된다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 코팅 조성물은 유기 용매 및 물 중 하나 이상을 포함한다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 유기 용매는 하나 이상의 유기 알콜을 포함한다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 하나 이상의 유기 알콜은 에탄올 및 폴리에틸렌 글리콜 중 하나 이상으로부터 선택된다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 코팅 조성물은 실질적으로 물을 배제한다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 코팅 조성물은 실질적으로 에탄올을 배제한다.
- [0160] 하나의 양상에서, 소장 세균 과성장 (SIBO)의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0161] 하나의 양상에서, 과민성 장 증후군 (IBS)의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0162] 하나의 양상에서, 설사 우세형 과민성 장 증후군 (IBS-D)의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0163] 하나의 양상에서, 교대성 설사 및 변비 우세형 장 증후군 (IBS-M)의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0164] 하나의 양상에서, 콜레라의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학

적 조성물이 제공된다.

- [0165] 하나의 양상에서, 간성 뇌병증의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다. 하나의 양상에서, 명백한 간성 뇌병증 (HE) 재발의 위험 감소 및/또는 획기적인 명백한 HE 재발의 위험 감소에 사용하기 위해 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0166] 하나의 양상에서, 간 경변의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0167] 하나의 양상에서, 낭염의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0168] 하나의 양상에서, 자발적 세균성 복막염의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0169] 하나의 양상에서, NAFLD의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0170] 하나의 양상에서, NAFL의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0171] 하나의 양상에서, NASH의 발생/재발의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0172] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 약 600 mg, 약 1200 mg 또는 약 1800 mg의 리파마이신 SV의 약제학적으로 허용되는 염의 1일 용량으로 대상체에게 투여된다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 리파마이신 SV의 나트륨 염을 포함하며 약 582 mg, 약 1164 mg 또는 약 1746 mg의 리파마이신 SV에 등가인 1일 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0173] 하나의 양상에서 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 조성물은 1일 1회, 2회 또는 3회 대상체에게 투여된다.
- [0174] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 소장 세균 과성장 (SIBO)을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0175] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 과민성 장 증후군 (IBS)을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다. 하나의 양상에서, 치료 방법이 제공되고, 여기서, IBS는 설사 우세형 (IBS-D)을 갖는다. 하나의 양상에서, 치료 방법이 제공되고, 여기서, IBS는 교대성 설사 또는 변비 우세형 (IBS-M)을 갖는다.
- [0176] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 콜레라를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0177] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 간성 뇌병증을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 명백한 간성 뇌병증 (HE) 재발의 위험을 감소시키고/시키거나, 이를 필요로 하는 대상체에서 획기적인 명백한 HE 재발의 위험을 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0178] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 간 경변을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0179] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 낭염을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0180] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 자발적 세균성 복막염을 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0181] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를

필요로 하는 대상체에서 NAFLD를 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.

- [0182] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 NAFLD를 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0183] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 NASH를 치료하고/하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0184] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 치료 방법이 제공되고, 여기서, 경구 약제학적 조성물은 600 mg, 1200 mg 또는 1800 mg의 리파마이신 SV의 약제학적으로 허용되는 염의 1일 용량으로 대상체에게 투여된다. 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 리파마이신 SV의 나트륨 염을 포함하며 약 582 mg, 약 1164 mg 또는 약 1746 mg의 리파마이신 SV에 등가인 1일 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0185] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 치료 방법이 제공되고, 여기서, 경구 약제학적 조성물은 1일 1회, 2회, 3회 또는 수회 대상체에게 투여된다.
- [0186] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 1일 이상 동안 1일 3회 대상체에게 투여된다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 1일 이상, 또는 2일 이상, 또는 3일 이상, 또는 4일 이상, 또는 5일 이상, 또는 6일 이상, 또는 7일 이상, 또는 8일 이상, 또는 9일 이상, 10일 이상, 또는 11일 이상, 또는 12일 이상, 또는 13일 이상, 14일 이상, 또는 15일 이상, 또는 16일 이상, 또는 17일 이상, 또는 18일 이상, 또는 19일 이상, 또는 20일 이상, 또는 21일 이상, 또는 22일 이상, 또는 23일 이상, 또는 24일 이상, 또는 25일 이상, 또는 26일 이상, 또는 27일 이상, 또는 28일 이상, 또는 29일 이상, 또는 30일 이상 동안 1일 3회 대상체에게 투여된다.
- [0187] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 1일 동안 1일 3회 대상체에게 투여된다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 임의의 치료 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30일 동안 1일 3회 대상체에게 투여된다.
- [0188] 하나의 양상에서, IBS-D를 가진 대상체를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하고, 여기서, 상기 경구 약제학적 조성물의 대상체로의 투여 후, 대상체는 브리스톨 대변 형태 스케일에서의 개선을 경험한다. 다른 양상에서, 본원에 개시된 유효량의 임의의 경구 약제학적 조성물의 투여 후, 대상체는 대상체가 브리스톨 대변 형태 스케일에 대해 6 또는 7의 스코어로 대변을 갖는 동안의 주당 일수에서 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 또는 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상의 감소를 경험한다.
- [0189] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 리파마이신 나트륨이다.
- [0190] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 용도 또는 방법이 제공되고, 여기서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 리파마이신 나트륨이다.
- [0191] 하나의 양상에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게 나트륨 염을 포함하는 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 ER 프로파일(extended release profile)을 획득하기 위해 제형화된다.
- [0192] 하나의 양상에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게 나트륨 염을 포함하는 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 소장 (십이지장, 공장 및 회장)에서 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 방출시킨다.
- [0193] 하나의 양상에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게 나트륨 염을 포함하는 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 소장 (십이지장, 공장 및 회장)에서 리파마

이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 방출을 개시하고 대장에서 계속할 수 있다.

- [0194] 하나의 양상에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 장, 즉 소장의 근위 부분의 개시에서 위-내성 코팅의 용해 및/또는 분해 후 개시하여, 본 발명의 조성물로부터 방출된다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 위-내성 코팅의 용해 및/또는 분해시 개시하는, 장, 즉, 소장의 근위 부분에서 유문 통과 후에만 본 발명의 조성물로부터 방출된다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 조성물이 약 pH 5 내지 약 pH 7.5, 바람직하게 약 pH 5.5 내지 약 pH 7.0, 보다 바람직하게 약 pH 6.0 내지 약 pH 6.5의 배지에 노출되는 경우, 본 발명의 조성물로부터 방출된다. 바람직한 구현예에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 조성물이 약 pH 6.4의 배지에 노출되는 경우, 본 발명의 조성물로부터 방출된다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 3 내지 약 12시간의 기간에 걸쳐, 바람직하게 4 내지 11시간의 기간에 걸쳐, 보다 바람직하게 약 5시간 내지 약 10시간의 기간에 걸쳐, 보다 더 바람직하게 약 5시간 내지 약 9시간의 기간에 걸쳐 80% 초과 양으로 본 발명의 조성물로부터 방출된다. 바람직한 구현예에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 6시간의 기간에 걸쳐 80% 초과 양으로 본 발명의 조성물로부터 방출된다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 pH 5 내지 약 pH 7.5의 배지에 노출되는 경우 약 3 내지 약 12시간의 기간에 걸쳐 80% 초과 양으로 본 발명의 조성물로부터 방출된다.
- [0195] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 소장에서 개시하여 대장에서 임의로 계속되는 본 발명의 조성물로부터 방출된다.
- [0196] 하나의 양상에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게 나트륨 염을 포함하는 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 위-내성 코팅의 용해 및/또는 분해 후 장의 근위 부분에서 유문 통과 후에만 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 방출을 개시한다.
- [0197] 하나의 양상에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게 나트륨 염을 포함하는 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 조성물이 약 pH 5 내지 약 pH 7.5, 바람직하게 약 pH 5.5 내지 약 pH 7.0, 보다 바람직하게 약 pH 6.0 내지 약 pH 6.5의 배지에 노출되는 경우 방출된다.
- [0198] 하나의 양상에서, 본원에 개시된 임의의 경구 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 조성물로부터 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 방출은 조성물이 약 pH 5.5의 배지에 노출되는 경우 개시된다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 조성물이 약 pH 6.0의 배지에 노출되는 경우 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 방출이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물은, 조성물이 약 pH 6.4의 배지에 노출되는 경우, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 방출을 개시한다.
- [0199] 본 발명은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게 나트륨 염을 포함하는 경구 약제학적 조성물에 관한 것이고, 상기 조성물은 조성물의 투여로부터 약 3시간 후 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 방출을 개시하고 12시간 까지 계속할 수 있다. 바람직하게, 상기 방출은 약 3시간 후 개시하고 9시간 까지 계속한다.
- [0200] 본 발명에 따른 리파마이신 SV의 적합한 염은 나트륨 또는 칼륨 간에 선택될 수 있고 바람직하게는 나트륨 염이다.
- [0201] 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 콜레라 및/또는 SIBO 및/또는 IBS의 예방 및/또는 치료를 위해 유용하다. 특히, 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 IBS-C, IBS-D, IBS-M 및/또는 IBS-U의 예방 및/또는 치료를 위해 유용하고; 바람직하게 본 발명의 조성물은 IBS-D의 예방 및/또는 치료에 유용하다.
- [0202] 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 또한 간성 뇌병증, 간 경변, 낭염, 자발적 세균성 복막염, NAFLD, NAFL 및/또는 NASH와 같은 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 유용하다.
- [0203] 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 경구 약제학적 조성물은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 적어도 하나의 친유성 화합물, 적어도 하나의 친수성 화합물, 임의로 적어도 하나의 양친매성 화합물 및 임의로 위-내성 코팅을 포함한다.
- [0204] 본 발명의 경구 약제학적 조성물에서 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 즉, 리파마이신 SV

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 무수 형태 (건조된)로 약 400 mg/용량 유닛 내지 약 2400 mg/용량 유닛, 약 400 mg/용량 유닛 내지 약 2000 mg/용량 유닛, 약 400 mg/용량 유닛 내지 약 1500 mg/용량 유닛, 약 400 mg/용량 유닛 내지 약 1000 mg/용량 유닛, 약 400 mg/용량 유닛 내지 약 800 mg/용량 유닛, 약 500 mg/용량 유닛 내지 약 700 mg/용량 유닛 또는 약 550 mg/용량 유닛 내지 약 650 mg/용량 유닛, 바람직하게 약 600 mg의 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다. 보다 바람직하게, 본 발명의 경구 약제학적 조성물에서 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 무수 형태 (건조된)로 약 600 mg/용량 유닛의 리파마이신 SV 나트륨 염이다. 모든 상기 용량은 무수 형태 (건조 기준)로 의도된 것이다.

- [0205] 하나의 양상에서, 경구 약제학적 조성물이 리파마이신 SV (건조 물질로서)의 나트륨 염을 포함하는 경우, 상기 약제학적 조성물에서 리파마이신 SV (건조 물질로서)의 등가량은 무수 형태 (건조된)로 약 388 mg/용량 유닛 내지 약 2328 mg/용량 유닛, 약 388 mg/용량 유닛 내지 약 1940 mg/용량 유닛, 약 388 mg/용량 유닛 내지 약 1455 mg/용량 유닛, 약 388 mg/용량 유닛 내지 약 960 mg/용량 유닛, 약 388 mg/용량 유닛 내지 약 776 mg/용량 유닛, 약 485 mg/용량 유닛 내지 약 679 mg/용량 유닛 또는 약 533.5 mg/용량 유닛 내지 약 630.5 mg/용량 유닛, 바람직하게 약 582 mg의 리파마이신 SV이다. 보다 바람직하게, 본 발명의 경구 약제학적 조성물에서 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량은 무수 형태 (건조된)로 약 600 mg/용량 유닛의 리파마이신 SV 나트륨 염이고, 이는 무수 형태 (건조된)로 582 mg/용량 유닛의 리파마이신 SV와 등가량이다. 모든 상기 용량은 무수 형태 (건조 기준)로 의도된 것이다.
- [0206] 하나의 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 무수 형태 (건조된)로 약 600 mg 내지 약 2400 mg, 약 600 mg 내지 약 1800 mg, 약 600 mg 내지 약 1200 mg, 약 800 mg 내지 약 2400 mg, 약 1200 mg 내지 약 2400 mg, 또는 약 1200 mg 내지 약 1800 mg 범위의 1일 용량으로 투여된다. 하나의 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 무수 형태 (건조된)로 약 600 mg 또는 약 1200 mg 또는 약 1800 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0207] 하나의 구현예에서, 경구 약제학적 조성물이 리파마이신 SV의 나트륨 염을 포함하는 경우, 약제학적 조성물 중에 건조 물질로서 리파마이신 SV의 등가량은 무수 형태 (건조된)로 약 582 mg 내지 약 2328 mg, 약 582 mg 내지 약 1746 mg, 약 582 mg 내지 약 1146 mg, 약 776 mg 내지 약 2328 mg, 약 1164 mg 내지 약 2328 mg, 또는 약 1164 mg 내지 약 1746 mg의 1일 용량 범위로 투여된다. 하나의 구현예에서, 본 발명의 약제학적 조성물에서 건조 물질로서 리파마이신 SV의 등가량은 무수 형태 (건조된)로 약 582 mg 또는 약 1164 mg 또는 약 1746 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0208] 본 발명의 경구 약제학적 조성물에서 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 즉, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 바람직한 용량은, 상기 용량이 무수 형태 (건조된)로 600 mg/용량 유닛의 리파마이신 SV의 나트륨 염을 포함하는 경우, 무수 형태 (건조된)로 약 600 mg/용량 유닛 또는 무수 형태 (건조된)로 582 mg/용량 유닛의 등가량의 리파마이신 SV이다. 물 함량은 일반적으로 리파마이신 SV 또는 이의 염에 대해 약 12 내지 17%인 것으로 공지되어 있다. 본 발명에 따라, 발명자들은 따라서 무수 형태 (건조된)로 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다. 상기 무수 형태로 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량 중 하나를 수득하기 위해, 칭량될 물질은 물 함량에 의해 보정되어야 한다.
- [0209] 본 발명의 하나의 구현예에 따라, 상기 적어도 하나의 친유성 화합물과 상기 적어도 하나의 친수성 화합물 간의 중량비는 약 1:30 내지 약 1:90, 바람직하게 약 1:66 또는 약 1:67이다.
- [0210] 본 발명의 하나의 구현예에 따라, 상기 적어도 하나의 친유성 화합물과 적어도 하나의 임의의 양친매성 화합물 간의 중량비는 약 1:1 내지 약 6:1, 바람직하게 약 3:1이다.
- [0211] 본 발명의 하나의 구현예에 따라, 상기 적어도 하나의 임의의 양친매성 화합물과 적어도 하나의 친수성 화합물 간의 중량비는 약 1:10 내지 약 1:30, 바람직하게 약 1:20이다.
- [0212] 본 발명의 하나의 구현예에 따라, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게 나트륨 염과 적어도 하나의 친유성 화합물 간의 중량비는 약 10:1 내지 약 30:1, 바람직하게, 약 20:1이다.
- [0213] 본 발명의 하나의 구현예에 따라, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게 나트륨 염과 상기 적어도 하나의 친수성 화합물 간의 중량비는 약 1:1 내지 약 6:1, 바람직하게 약 3:1이다.
- [0214] 본 발명의 하나의 구현예에 따라, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게 나트륨 염과 상기 적어도 하나의 임의의 양친매성 화합물 간의 중량비는 약 30:1 내지 약 90:1, 바람직하게 약 60:1이다.
- [0215] 본 발명의 하나의 구현예에 따라, 적어도 하나의 친유성 화합물은 불포화 또는 수소화 알콜 (예컨대 세틸 알콜,

스테아르산 알콜, 미리스틸 알콜, 라우릴 알콜, 또는 올레일 알콜) 또는 지방산, 염, 이의 에스테르 (예컨대 팔미트산, 스테아르산, 미리스틴산, 라우르산, 라우릴산 또는 올레산); 지방산 모노-, 디- 또는 트리글리세리드 또는 이의 폴리에톡실화 유도체, 예컨대 스테아린; 왁스, 예컨대 밀랍 또는 카나우바 왁스; 세라미드; 콜레스테롤 유도체 또는 이의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 스테아르산 또는 이의 염 중 하나 (예컨대 마그네슘 스테아레이트)는 바람직한 적어도 하나의 친유성 화합물이다. 또 다른 구현예에서, 친유성 화합물은 수소화 지방 알콜의 에스테르이다. 하나의 구현예에서, 친유성 화합물은 나트륨 스테아릴 푸마레이트이다. 임의로, 적어도 하나의 친유성 화합물은 약 250°C 미만, 바람직하게 약 30 내지 약 200°C의 용점을 갖는다.

[0216] 또 다른 구현예에 따라, 적어도 하나의 친수성 화합물은 하이드로겔로서 공지된, 일반적으로 가교 결합된 또는 선형 중합체 또는 공중합체 물질, 즉, 건조 상태에서부터 수화된 상태로 전환될 경우 소위 "분자 완화", 즉, 이들의 중합체 쇄에 존재하는 극성 그룹에 의해 다수의 물 분자의 배위 후 질량 및 중량에서 현저한 증가를 진행하는 물질에 의해 대표된다. 특히, 적어도 하나의 친수성은 셀룰로스 유도체 및 이들의 에스테르 및/또는 염, 예컨대 하이드록시알킬셀룰로스 (예를 들어, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 또는 나트륨 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 알킬셀룰로스, 카복시알킬셀룰로스 (예컨대 나트륨 카복시메틸셀룰로스); 폴리비닐 알콜; 카복시비닐 유도체; 폴리아크릴아이드, 예컨대 텍스트린, 펙틴, 전분 및 이의 유도체; 천연 또는 합성 고무; 알긴산; 다가알콜, 예컨대 크실리톨, 말티톨 또는 만니톨로부터 선택될 수 있다. 만니톨 또는 나트륨 카복시메틸셀룰로스는 바람직한 적어도 하나의 친수성 화합물이고; 보다 바람직하게, 이들은 둘 다 본 발명의 경구 약제학적 조성물에 함유된다. 예를 들어, 적어도 하나의 친수성 화합물은 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트를 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 전분을 포함한다. 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 나트륨 전분 글리콜레이트를 포함한다.

[0217] 하나의 구현예에 따라, 본 발명의 조성물은 적어도 하나의 흡습성 물질을 추가로 함유한다. 적어도 하나의 흡습성 물질의 존재는 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 저장 후 및/또는 수분에 대한 노출 후 손상되지 않도록 보장하기 위해 조성물 자체 내 습도 수준을 제어하고/하거나 보정하는 것을 허용한다. 적어도 하나의 흡습성 물질은 만니톨, 소르비톨, 락토스, 말토덱스트린 또는 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 적어도 하나의 흡습성 물질은 만니톨이다.

[0218] 상기 언급된 바와 같이, 리파마이신 SV 또는 이의 염은 약 12 내지 17%의 물 함량을 갖고, 따라서 추가로 보다 낮은 함량의 결합수 (coordinated water)를 갖는 다른 보조제 물질과의 접촉을 통해 조성물 자체 내 상기 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 안정성을 유지 또는 개선시킬 필요가 있다.

[0219] 조성물 내 리파마이신 SV 또는 이의 염의 안정성 프로파일의 유지 또는 개선에 기여하는 것에 추가로, 조성물의 물 함량의 제어는 또한 정제의 경우에 보다 적합한 압착 특징을 보장하여 산업적 압착 과정의 기계적 스트레스에 대해 허용될 수 있는 내성 프로파일을 생성한다.

[0220] 본 발명에 따라 임의로 사용될 수 있는 적어도 하나의 양친매성 화합물은 유형 I 또는 II의 극성 지질 (렉시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민), 세라미드, 글리콜 알킬 에테르, 예컨대 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 (Transcutol®), 천연 또는 합성 검을 포함한다. 렉시틴은 조성물 내 바람직한 적어도 하나의 양친매성 화합물이다.

[0221] 본 발명에 따른 경구 약제학적 조성물은 또한 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어, 생점착 부형제, 예컨대 키토산, 폴리아크릴아미드, 천연 또는 합성 검, 아크릴산 중합체 및 공중합체를 함유할 수 있다.

[0222] 임의의 경우에, 상이한 구현예에서, 상기 화합물 및/또는 부형제는 상이한 거동을 가질 수 있음을 주지해야 한다.

[0223] 본 발명에 따른 경구 약제학적 조성물은 본원에 참조로 포함된 W00076478에 기재된 보다 일반적인 정제 제조 공정 또는 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0224] 구현예에 따라, 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 폴리메타크릴레이트, 아크릴산 및/또는 메타크릴산 중합체 또는 공중합체 또는 셀룰로스 유도체, 예컨대 셀룰로스 아세토프탈레이트를 함유할 수 있는 위-내성 코팅 (필름)으로 덮을 수 있다. 바람직한 구현예에 따라, 위-보호 코팅은 폴리메타크릴레이트를 함유하고 이는 Eudragit S100 (메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체) 1:2, Eudragit L100 (메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 1:1 공중합체) 및/또는 Eudragit L30 D55 (메틸아크릴산-에틸아크릴레이트 1:1 공중합체)로서 상업적으로 공지된 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직한 구현예에 따라, 위-보호 코팅은 메타크릴산-메틸

메타크릴레이트 1:1 공중합체 (Eudragit L100)를 함유한다. 또 다른 바람직한 구현예에 따라, 위-보호 코팅은 메틸아크릴산-에틸 아크릴레이트 1:1 공중합체 (Eudragit L30 D55)를 함유한다. 하나의 구현예에서, 위-내성 코팅 (필름)은 탈크, 트리에틸시트레이트, 이산화티탄 중 하나 이상, 및 경구 약제학적 조성물에 색을 부여하는 하나 이상의 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0225] 하나의 구현예에 따라, 위-내성 코팅의 안정화를 위해 사용되는 용매는 유기, 수성 및/또는 이들의 혼합물일 수 있다. 유기 용매는 에탄올, 이소프로판올, 아세톤 또는 이들의 혼합물 중에서 선택될 수 있다. 바람직하게, 유기 용매는 에탄올이다.

[0226] 놀랍게도, 본 발명의 위-내성 코팅을 수득하기 위해 사용되는 수성 용매는 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약제학적 조성물로의 개선된 안정성을 보장하여 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 자체의 불순물 형성을 감소시키는 것이 발견되었다. 이것은 매우 놀랍게도 물의 존재에 대한 리파마이신 SV 또는 이의 염의 공지된 민감성을 고려하여 발견되었고, 이것은 상기 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 안정화가 본 발명의 조성물에서 수득된 것으로 예측되지 않았다. 하나의 구현예에서, 수성 위-내성 코팅은 25°C 및 60% 상대 습도에서 24개월 후 약 2.0 wt% 미만의 총 불순물을 갖도록 보장한다. 또 다른 구현예에서, 수성 위-내성 코팅은 25°C/60% RH에서 24개월 후 약 1.5 wt% 미만의 총 불순물을 갖도록 보장한다.

[0227] 하나의 구현예에서, 수성 위-내성 코팅은 25°C 및 60% 상대 습도에서 36개월 후 약 3.0 wt% 미만의 총 불순물을 갖도록 보장한다. 또 다른 구현예에서, 수성 위-내성 코팅은 25°C 및 60% 상대 습도에서 36개월 후 약 2.5 wt% 미만의 총 불순물을 갖도록 보장한다. 또 다른 구현예에서, 수성 위-내성 코팅은 25°C 및 60% 상대 습도에서 36개월 후 약 2.0 wt% 미만의 총 불순물을 갖도록 보장한다. 상기 wt%의 총 불순물은 리파마이신 SV (표지된 청구물로서)의 양에 대하여 계수된다.

[0228] 본 발명의 약제학적 조성물의 위-내성 코팅은 상기 개시된 바와 같은 본 발명의 약제학적 조성물로부터 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 방출의 개시를 조절할 수 있다.

[0229] 추가의 구현예에 따라, 위-내성 코팅은 또한 임의로 적어도 하나의 가소제, 적어도 하나의 염료 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0230] 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 정제, 캡슐, 과립 및/또는 미세과립, 바람직하게 정제로부터 선택될 수 있다.

[0231] 본 발명의 하나의 구현예에 따라, 경구 약제학적 조성물은 코어 및 위-내성 코팅을 포함하는 정제이다. 또 다른 구현예에서, 경구 약제학적 조성물은 코어 및 위-내성 코팅으로 본질적으로 이루어진 정제이다. 또 다른 구현예에서, 경구 약제학적 조성물은 코어 및 위-내성 코팅으로 이루어진 정제이다. 하나의 구현예에서, 코팅은 코어를 덮는다. 또 다른 구현예에서, 코팅은 본원에 기재된 코어 상에 또는 코어에 직접 도포된다.

[0232] 하나의 구현예에서, 코어는 본원에 기재된 바와 같은 코어에서 발견된 성분들을 포함하는 매트릭스이다. 또 다른 구현예에서, 코어는 본원에 기재된 바와 같은 코어에서 발견된 성분들을 포함하는 혼합물이다. 하나의 구현예에서, 코어는 본원에 기재된 바와 같은 코어에서 발견된 성분들을 포함하는 압착된 블렌드이다. 하나의 구현예에서, 코어는 본원에 기재된 바와 같은 코어에서 발견된 성분들을 포함하는 분산액이다.

[0233] 하나의 구현예에서, 코어는 성분들로 이루어진 매트릭스이고, 상기 성분들은 본원에 기재된 성분들을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 코어는 성분들로 이루어진 혼합물이고, 상기 성분들은 본원에 기재된 성분들을 포함한다. 하나의 구현예에서, 코어는 성분들로 이루어진 압착된 블렌드이고, 상기 성분들은 본원에 기재된 성분들을 포함한다. 하나의 구현예에서, 코어는 성분들로 이루어진 분산액이고, 상기 성분들은 본원에 기재된 성분들을 포함한다.

[0234] 하나의 구현예에 따라, 코어는 나트륨 리파마이신 SV, 아스코르브산, 렉시틴, 스테아르산, 나트륨 카복실메틸 셀룰로스, 만니톨, 콜로이드성 무수 실리카 및 마그네슘 스테아레이트를 함유할 수 있다: 위-내성 코팅은 폴리(메타크릴산-에틸아크릴레이트 1:1 - Eudragit L30 D55) 또는 폴리(메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 1:1 - Eudragit L100), 하나 이상의 염료 (예컨대 이산화티탄 및 산화 제2철(ferric oxide)), 탈크, 트리에틸시트레이트 및 임의로 PEG6000을 함유할 수 있다. 위-내성 코팅은 수용액 또는 알콜성 (유기) 용액 중에서 제조될 수 있다.

[0235] 따라서, 본 발명의 경구 약제학적 조성물의 이점 중 하나는 소장과 관련하여 이의 특정 부위-특이성으로 나타난

다. 본 발명의 특정 조성물의 덕택으로, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 사실 장의 근위 부분의 개시에서 위-내성 코팅의 용해 및/또는 분해 후 개시하여 조성물로부터 방출되어 SIBO 및/또는 IBS 및/또는 콜레라에 의해 영향을 받은 부분에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료학적 효과를 최대화한다.

- [0236] 본 발명의 경구 약제학적 조성물의 또 다른 이점은 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 개선된 안정화를 수득하기 위한 가능성으로 나타난다.
- [0237] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 pH 1에서 측정되는 경우 약 2시간에 걸쳐 약 10% 미만의 용해율을 갖는다.
- [0238] 하나의 구현예에서, 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 약 pH 6.4에서 측정되는 경우 약 1시간에 걸쳐 약 20% 미만의 용해율을 갖는다.
- [0239] 하나의 구현예에서, 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 약 pH 6.4에서 측정되는 경우 약 3시간에 걸쳐 약 20% 내지 약 60%의 용해율을 갖는다.
- [0240] 하나의 구현예에서, 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 약 pH 6.4에서 측정되는 경우 약 6시간에 걸쳐 리파마이신 SV의 약 80% 이상의 용해율을 갖는다.
- [0241] 본 발명에 따라, 용해는 37°C ± 2°C에서 100 rpm에서 패들이 장착된 USP 용해 장치 유형 II를 사용하여 측정하였다.
- [0242] 하나의 구현예에서, 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 37°C ± 2°C에서 100 rpm에서 패들로 장착된 USP 용해 장치 유형 II를 사용하여 약 pH 6.4에서 측정되는 경우, 약 1시간에 걸쳐 약 20% 미만, 약 3시간에 걸쳐 약 20% 내지 약 60% 및 약 6시간에 걸쳐 약 80% 이상의 용해율을 갖는다.
- [0243] 일부 구현예에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 따라서 소장에서만 방출되어 리파마이신 SV 또는 이의 염, 바람직하게는 나트륨 염의 완전한 방출을 보장하여 치료와 효능을 최대화하는데 필요하다.
- [0244] 일부 다른 구현예에서, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 소장에서 개시하여 방출되고 대장 내에서 계속된다.
- [0245] 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 특히, 이들이 세균 과성장을 정상 성장 수준으로 하향조절하기 때문에 SIBO 및/또는 IBS의 예방 및/또는 치료를 위해 유용하다.
- [0246] 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 특히, 콜레라의 예방 및/또는 치료를 위해 유용하다.
- [0247] 하나의 구현예에서, 본 발명은 따라서 이를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 사람 대상체에게 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 경구 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, SIBO, IBS 및/또는 콜레라를 예방하고/하거나 치료하기 위한 방법이다.
- [0248] 하나의 구현예에서, 본 발명은 IBS-C, IBS-D, IBS-M 및/또는 IBS-U를 예방하고/하거나 치료하는 방법이고; 바람직하게는, IBS-D의 치료는 이를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 사람 대상체에게 본 발명의 경구 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.
- [0249] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 사람 대상체에게 본 발명의 경구 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 콜레라를 치료하는 방법이다.
- [0250] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 사람 대상체에게 본 발명의 경구 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 간성 뇌병증, 간 경변, 낭염 및/또는 자발적 세균성 복막염을 치료하고/하거나 예방하는 방법이다.
- [0251] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 사람 대상체에게 본 발명의 경구 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, NAFLD, NAFL 및/또는 NASH를 치료하고/하거나 예방하는 방법이다.
- [0252] 본 발명의 경구 약제학적 조성물은 바람직하게는 무수 형태로 약 600 mg/용량 유닛의 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 (즉, 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 리파마이신 SV 나트륨 염)을 함유한다. 본 발명의 경구 약제학적 조성물이 무수 형태로 600 mg/용량 유닛의 리파마이신 SV의 나트륨 염을 함유하는 경우, 무수 형태의 리파마이신 SV의 등가량은 582 mg/용량 유닛이다.

[0253] 하나의 구현예에서, 조성물은 바람직하게는 약 1800 mg/일의 최적의 1일 용량에 도달하기 위해, 1일 3개 정제 (즉, t.i.d., 1일 3회 또는 1일에 모두 함께 1회)의 용량 용법에 따라 투여된다. 상기 t.i.d. 1일 용량 용법은 바람직하게는 14일 지속하지만 수개월 동안 지연될 수 있다.

[0254] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 경우 약제학적 조성물은 바람직하게는 약 1200 mg/일의 최적의 1일 용량에 도달하기 위해, 1일 2개 정제 (즉, b.i.d., 1일 2회 또는 1일에 모두 함께 1회)의 용량 용법에 따라 투여된다. 상기 b.i.d. 1일 용량 용법은 바람직하게는 1 내지 4주의 기간 동안, 바람직하게는 14일 동안 지속하지만 수개월 동안 지연될 수 있다.

[0255] 하기의 실험 섹션은 어떠한 방식으로든지 이의 내용을 제한하는 것 없이 발명을 상세히 기재한다.

[0256] **실시예**

[0257] **실시예 1:** 표 1에 개시된 정성-정량 조성물을 갖는 리파마이신 나트륨 600 mg 의 ER(extended-release) 코팅된 정제를 제조하였다.

[0258] 유기 필름 코팅됨 (위-내성 코팅)

표 1

성분	단위	정제 당 양
코어 조성물		
리파마이신 SV 나트륨 ⁽¹⁾	mg	600 ⁽¹⁾
아스코르브산	mg	30.0
렉시틴	mg	10.0
스테아르산	mg	30.0
나트륨 카복시메틸 셀룰로스 (Na CMC)	mg	200.0
만니톨	mg	215.0 ⁽²⁾
콜로이드성 무수 실리카	mg	20.0
마그네슘 스테아레이트	mg	25.0
코팅 조성물		
메타크릴산 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체 (1:1) (Eudragit® L100)	mg	41.0
이산화티탄	mg	11.0
적색 산화 제2철	mg	0.6
탈크	mg	18.2
트리에틸시트레이트	mg	8.2
폴리에틸렌 글리콜 6000	mg	1.0
에탄올 ³	--	--
정제수 ³	--	--

[0260] ⁽¹⁾ 무수 물질 (건조된)로서, 약 14.5%의 평균 물 함량을 고려하여 수화된 형태로 리파마이신 SV 나트륨 염 약 702 mg과 등가량이다.

[0261] ⁽²⁾ 만니톨 양은 물 함량에 기초한 리파마이신 SV 나트륨 양 보정을 보충하도록 조정된다.

[0262] ⁽³⁾ 정제수 및 에탄올은 본질적으로 제조 공정 동안에 제거된다.

[0263] 리파마이신 SV (나트륨 염), 아스코르브산, 렉시틴, 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트의 일부를 분산액의 균일성이 수득될 때까지 적합한 컨테이너에서 혼합하였다. 이어서, 만니톨, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스 및 실리카를 첨가하고, 혼합물을 다시 혼합하고; 마그네슘 스테아레이트의 첨가를 완료하고, 분말을 회전 타정기로 압착하여 정제 코어를 수득하였다. 이어서, 이들 후자는 위-내성 코팅 층에 도포하기 위해 용매로서 에탄올을 사용하여 Eudragit L 100, 트리에틸시트레이트, 탈크, 이산화티탄 및 적색 이산화 제2철(red ferric dioxide)

을 사용하여 팬 코트 유닛으로 코팅하였다. 이어서, 정제를 수용액 중에 일부 폴리에틸렌 글리콜 6000을 첨가함으로써 연마되었다.

[0264] 제조된 정제는 표 2에서의 조건하에서 pH 1에서 용해 시험에서 평가하였다:

표 2

[0265] 계측	USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II; 데이터 기록을 위해 PC에 연결된 UV-가시광 분광측정기
교반기 속도	50 rpm
매질	HCl 0.1 M + 0.4% 마크로골 세토스테아릴 에테르
용적	1000 mL
매질 온도	37 ± 0.5°C
시험 기간	2시간
파장	299 nm
석영 유리 셀	0.1 cm

[0266] 용해 시험은 1000 mL의 pH 1 용해 매질을 시험 용기로 옮기고 용액을 37°C ± 0.5°C로 가온시킴으로써 수행하였다. 조성물의 하나의 정제를 시험 용기에 첨가하였다. 2시간 후, 각 용기의 용해 매질을 샘플링하고, 여과하고 UV-가시광 분광측정기를 사용하여 용해 매질을 함유하는 블랭크와 대비하여 분석하였다.

[0267] 용해 기간 (2시간) 말기에, 각 용기의 용해 매질을 샘플링하고 여과하고 UV-가시광 분광측정기를 사용하여 블랭크와 대비하여 분석하였다. 시험 용기 중에 정제로부터 방출된 리파마이신 SV 나트륨의 양은 하기 화학식을 사용하여 계산하였다:

$$(\%) \text{ 리파마이신 나트륨 SV 용해된 양} = \frac{A_c \times R_t \times 1000}{600} \times 100$$

[0268] 상기 식에서,
 [0269] A_c = 샘플 용액의 흡광도;

[0270] R_t = 보정 곡선의 반응 인자 (표준 용액의 농도 mg/mL 대 흡광도);
 [0271] 900 = 용해 용적 (mL);

[0272] 600 = 리파마이신 나트륨 SV 이론 양 (mg/정제).
 [0273] pH 1에서 용해 시험에서 실시예 1에 따라 제조된 정제로부터 방출된 리파마이신 SV의 양은 표 3에 개시되어 있다:

표 3

[0275] 시간	pH 1 용해 매질에서 정제로부터 방출된 리파마이신 SV의 양 (시험된 정제에 함유된 리파마이신 SV 나트륨의 총량 %)
2시간	ND*

[0276] *ND = 사용된 분석 방법의 검출 한계 내에서 검출되지 않음.

[0277] 제조된 정제는 또한 표 4에서의 조건하에서 pH 6.4에서 용해 시험에서 평가하였다.

표 4

[0278] 계측	USP <711>을 충족하는 USP 용해 장치 II; 데이터 기록을 위해 PC에 연결된 UV-가시광 분광측정기
교반기 속도	100 rpm
매질	완충액 pH 6.4 USP
용적	900 mL
매질 온도	37 ± 0.5°C

시험 기간	완충액 pH 6.4 USP에서 6시간
파장	314 nm
석영 유리 셀	0.1 cm

[0279] 시험 용액은 6.8 g의 일염기성 인산칼륨 (KH₂PO₄) 및 0.5 g의 NaOH를 약 400 mL의 정제수에 용해시키고 1000 mL의 총 용적으로 정제수를 사용하여 희석함으로써 제조하였다. 분석학적 과정에 사용하기 위한 표준 용액은 용해 매질에서 0.67 mg/mL 리파마이신 SV W.S.의 용액으로서 제조하였다.

[0280] 용해 시험은 900 mL의 pH 6.4 완충액을 시험 용기로 옮기고 용액을 37°C ± 0.5°C로 가온시킴에 의해 수행하였다. 조성물의 하나의 정제를 시험 용기에 첨가하였다. 미리 결정된 샘플링 시점에서, 각 용기의 용해 매질을 샘플링하고, 여과하고, UV-가시광 분광측정기를 사용하여 용해 매질을 함유하는 블랭크와 대비하여 분석하였다. 시험 용기 중에 정제로부터 방출된 리파마이신 SV 나트륨의 양은 하기 화학식을 사용하여 계산하였다:

$$(\%) \text{ 리파마이신 나트륨 SV 용해된 양} = \frac{A_c \times R_f \times 1000}{600} \times 100$$

[0281]

[0282] 상기 식에서,

[0283] A_c = 샘플 용액의 흡광도;

[0284] R_f = 보정 곡선의 반응 인자 (표준 용액의 농도 mg/mL 대 흡광도);

[0285] 900 = 용해 용적 (mL);

[0286] 600 = 리파마이신 나트륨 SV 이론 양 (mg/정제).

[0287] pH 6.4에서 용해 시험에서 실시예 1에 따라 제조된 정제로부터 방출된 리파마이신 SV의 양은 표 5에 개시되어 있다.

표 5

[0288]

시간	pH 6.4 용해 매질에서 정제로부터 방출된 리파마이신 SV의 양 (시험된 정제에 함유된 리파마이신 SV 나트륨의 총량 %)
1시간	2%
2시간	13%
3시간	37%
4시간	58%
6시간	> 80% (3개의 정제의 시험에 기초하여 95%, 96% 및 94%)

[0289] 안정성: 안정성 연구는 새로운 약물 제품의 안정성 연구에 대해 ICH 지침에 따라, 실시예 1에 따라 제조된 정제의 하나의 배치에 대해 수행하였다. 정제는 25°C/60% RH에 위치시켰다. 결과는 하기 표 5a에 보고한다.

[0290] [표 5a]

시점	검정 (mg/정제)	검정 (표지된 청구물의 %)	리파마이신 S (%)	임의의 다른 관련 물질 (%)	총 관련 물질 (%)
0	592.0	98.7	< 0.02	0.09	0.32
6개월	576.3	96.1	0.06	0.24	0.71
12개월	579.6	96.6	0.07	0.28	1.23
24개월	574.2	95.7	0.07	0.35	1.68
36개월	574.0	95.7	0.11	0.33	2.02

[0291]

[0292] **실시예 2:** 표 6에 개시된 정성-정량 조성물을 갖는 리파마이신 나트륨 600 mg의 ER(extended-release) 코팅된

정제를 제조하였다.

[0293] 수성 필름 코팅됨 (위-내성 코팅):

표 6

성분	단위	정제 당 양
코어 조성물		
리파마이신 SV 나트륨 ⁽¹⁾	mg	600.0 ⁽¹⁾
아스코르브산	mg	30.0
락시틴	mg	10.0
스테아르산	mg	30.0
나트륨 카복시메틸 셀룰로스 (Na CMC)	mg	200.0
만니톨 ²	mg	215.0 ²
콜로이드성 무수 실리카	mg	20.0
마그네슘 스테아레이트	mg	25.0
코팅 조성물		
폴리(메타크릴산-에틸 아크릴레이트 (1:1) (Eudragit® L30 D55)	mg	49.8 ³
이산화티탄	mg	2.7
적색 산화 제2철	mg	0.2
탈크	mg	22.2
트리에틸시트레이트	mg	5.1
정제수 ⁴	--	--

[0295] ⁽¹⁾ 무수 물질 (건조된)로서, 약 14.5%의 평균 물 함량을 고려하여 수화된 형태로 약 702 mg의 리파마이신 SV 나트륨 염과 등가량이다.

[0296] ⁽²⁾ 만니톨 양은 물 함량에 기초한 리파마이신 SV 나트륨 양 보정을 보충하도록 조정된다.

[0297] ⁽³⁾ 무수 형태로.

[0298] ⁽⁴⁾ 정제수는 본질적으로 제조 공정 동안에 제거된다.

[0299] 안정성: 안정성 연구는 새로운 약물 제품의 안정성 연구에 대한 ICH 지침에 따라, 실시예 2에 따라 제조된 정제의 하나의 배치에 대해 수행하였다. 정제는 25°C/60% RH에 위치시켰다. 결과는 하기 표 6a에 보고한다.

[0300] [표 6a]

시점	검정 (mg/정제)	검정 (표지된 청구물의 %)	리파마이신 S (%)	임의의 다른 관련 물질 (%)	총 관련 물질 (%)
0	592.7	98.8	0.08	0.09	0.45
6개월	590.0	98.3	0.09	0.19	0.73
12개월	586.9	97.8	0.06	0.25	1.12
24개월	588.4	98.1	0.05	0.29	1.22
36개월	583.3	97.2	0.10	0.36	1.48

[0301] 실시예 3: 리파마이신 SV의 항-염증 성질의 시험관내 특징 분석

[0303] 염증은 IBS의 병인에 주요 역할을 하고, 이러한 이유 때문에 염증을 억제하는 리파마이신 SV 능력을 특징 분석하였다. PXR 자극 및 NFκB 억제에 의한 특징 분석은 IBS와 관련하여 장 환경을 모방하는 세포 시스템에서 시험관내에서 수행하였다.

- [0304] PXR 활성을 분석하고 정량하기 위한 검정:
- [0305] 사람 PXR의 항상성 고수준 발현을 제공하도록 가공된 독점 사람 세포를 사용하는 핵 수용체 검정 시스템을 사용하여 PXR에 대한 리파마이신 SV 효능제 활성의 EC50을 결정하였다.
- [0306] 제조원 (Indigo Biosciences (Pennsylvania, USA))으로부터 상기 검정 제품은 사람 PXR의 하이브리드 형태를 발현하는 세포를 사용한다. PXR DNA 결합 도메인 (DBD)을 암호화하는 N-말단 서열은 효모 GAL4-DBD의 것으로 치환하였다. 고유 PXR 리간드 결합 도메인 (LBD) 및 다른 C-말단 도메인은 온전하고 기능적인 상태로 남아있다. 리간드 상호작용은 수용체를 활성화시켜 이것이 잔류 루시페라제 리포터 유전자에 기능적으로 연결된, GAL4 DNA 결합 서열에 결합하도록 하고 있다. 따라서, 처리된 리포터 세포에서 루시페라제 활성에서의 변화의 정량은 PXR 활성에서의 변화의 민감성 대응 척도를 제공한다. 상기 리포터 검정 시스템의 원칙적 적용은 이들이 사람 PXR에 대해 발휘할 수 있는 효능제 또는 길항제의 임의의 기능적 활성을 정량하기 위한 시험 샘플의 스크리닝에 있다. 리파마이신 SV의 농도 증가는 리팍시민과 비교하여 시험되었고, 리팍시민은 검정을 위한 양성 대조군으로서 사용하였다. 실험을 3회 반복하였고 표준 편차를 계산하였다. EC50 및 95% CI는 프리즘 통계 분석 소프트웨어를 사용하여 결정하였고 로그 (효능제) 대 반응 - 변수 기울기 (4개 파라미터)로서 표현되는 데이터 포인트를 통해 비선형 곡선을 피팅한다. p 값은 프리즘 파라미터, 쌍 형성 t 시험 분석을 사용하여 계산하였다.
- [0307] NF κ B 활성을 측정하기 위한 검정:
- [0308] NF κ B 전사 인자의 리파마이신 SV 길항작용의 IC₅₀을 결정하기 위한 검정은 PXR 검정으로서 유사한 리포터 시스템을 사용하였다. 제조원 (Indigo Biosciences)으로부터의 NF κ B 핵 수용체 검정 시스템은 NF- κ B 수용체로 일시적으로 형질감염된 사람 신장 상피 세포를 사용한다. 이들 리포터 세포로부터의 전사 활성으로서 측정된 NF κ B 생물학적 활성은 생체내에서 일어날 것으로 예상될 수 있는 모든 세포내 분자 상호작용 및 반응의 동일한 구성을 요구한다.
- [0309] 세포는 30 ng/mL의 TNF α 의 존재하에 길항제 방식하에서 처리하여 NF κ B 염증 캐스케이드를 자극하였다. 리파마이신 SV의 농도 증가는 리팍시민과 비교하여 시험하였다. 24시간 후, NF κ B 전사 활성과 비례하는 발광을 정량하였다. 실험을 2회 반복하였고 표준 편차를 계산하였다. IC₅₀ 및 95% CI는 프리즘 통계 분석 소프트웨어를 사용하여 결정하였고, 로그 (억제제) 대 반응 (3-파라미터)으로서 표현되는 데이터 포인트를 통해 비선형 곡선을 피팅한다. p 값은 프리즘 파라미터, 쌍 형성 t 시험 분석을 사용하여 계산하였다.
- [0310] 실험 결과는 리파마이신 SV가 PXR 전사 활성을 자극하는데 리팍시민 보다 200 내지 440배 보다 강력함을 보여 주었다. 추가로, 리파마이신 SV는 또한 NF κ B 전사 활성을 억제하는데 리팍시민 보다 4000배 보다 강력하다.
- [0311] 제시된 모든 데이터는 리파마이신 SV에 리팍시민 보다 더 우수한 강력한 항염증 활성이 부여되었음을 보여준다. 이들 특징은 리파마이신 SV가 IBS 치료에 매우 양호한 후보물이 되도록 하고, IBS, 특히 IBS-D의 증상 경감을 위해 지시되는 제형을 위한한 이상적인 기질이 되도록 한다. 물론, 환자 치유를 위해 효과적인 도구가 되기 위해, 리팍시민 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 올바른 양의 리파마이신 SV 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 환자에게 투여되고 적절한 약력학적 활성을 나타낼 수 있는 기관으로 전달되도록 보장하기 위해 전달된 이전 실시예에 의해 보장된 바와 같이 올바른 용량으로 그리고 이상적인 전달률 및 정도로 투여되어야만 한다.
- [0312] **실시예 4: 약동학 및 안전성 평가:** 실시예 1의 정제 (리파마이신 SV 나트륨 600 mg 정제)를 남성 및 여성의 건강한 지원자에서 시험하여 1800 mg/일의 1일 누적 섭취량을 위해 본 발명의 정제 TID의 리파마이신 SV의 단일 용량 (1일에) 및 다중 용량 (7일 후) 투여 후 획득된 투여 및 PK 프로파일의 안전성을 평가하였다.
- [0313] 연구의 1차 종점은 600 mg t.i.d. (1일 3회) 용량 용법에 따라 건강한 대상체에게 투여되는 실시예 1의 정제의 단일 (1일) 및 다중 용량 (7일) 후 혈장 및 뇨에서 리파마이신 SV의 약동학의 평가였다.
- [0314] 연구의 2차 종점은 연속 14일 동안 t.i.d. 용량 용법에 따라 투여된 실시예 1의 정제의 안전성 및 내약성의 평가였다. 모든 연구 대상체는 다음과 같이 1일 내지 14일에 다중 요량 용법에 따라 실시예 1의 정제를 투여하였다:
- [0315] - 08:00 \pm 1h (아침식사 전), 14:00= \pm 1h (점심 전) 및 20:00 \pm 1h (저녁식사 전)에서 연속 7일 동안 1일 3회 (t.i.d.) 실시예 1의 하나의 600 mg 정제로서 1800 mg의 나트륨 리파마이신 SV. 각 처리 일에 제1 용량과

제2 용량 사이에 그리고 제2 용량과 제3 용량 사이에 $\tau=6h$. 1일의 제3 용량과 다음 날의 제2 용량 사이에 $\tau=12h$.

- [0316] - 8일에 퇴원한 후, 대상체는 총 42회 투여 동안 14일 까지 가정에서 동일한 용량 용법에 따라 치료를 계속하였다.
- [0317] 평가를 위한 약동학 기준은 다음과 같았다:
- [0318] - 실시예 4의 정제의 제1 용량 후 혈장 리파마이신 SV의 $C_{max,0-6}$, $t_{max,0-6}$, AUC_{0-6} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, λ_z , Cl_t/F , Cl_r 및 V_z/F ;
- [0319] - 리파마이신 SV 600 mg 정제의 처음 3회 용량 후 혈장 리파마이신 SV의 $C_{max,0-24}$, $t_{max,0-24}$ 및 AUC_{0-24} ;
- [0320] - 리파마이신 SV 600 mg 정제의 마지막 다중 용량 후 혈장 리파마이신 SV의 $C_{max,ss,12-18}$, $t_{max,ss,12-18}$, $C_{min,ss,12-18}$, $C_{ave,12-18}$, $PTF\%_{12-18}$ 및 $AUC_{SS,12-18}$;
- [0321] - 리파마이신 SV 600 mg 정제의 마지막 3회 용량 후 혈장 리파마이신 SV의 $AUC_{SS,0-24}$; 및
- [0322] - 리파마이신 SV 600 mg 정제의 3회 첫번째 및 3회 마지막 다중 투여 후 뇨 리파마이신 SV의 Ae_{0-24} 및 $\%Ae_{0-24}$.
- [0323] 약동학적 파라미터 및 결과:
- [0324] 시험 제형을 사용한 연구 처리 동안에 1일 및 7일 째에 평균 (+SD) 리파마이신 SV 농도 (ng/mL) 대 시간 프로파일을 도 1에 나타낸다.
- [0325] 처리의 1일 및 7일 째에 측정되고 계산된 혈장 리파마이신 SV의 약동학적 파라미터를 하기에 나타내고; 중앙(범위)을 표 7에 나타낸 t_{max} 를 제외하고 평균 \pm SD를 보고한다 (N=18).

표 7

파라미터	단위	1일	파라미터	단위	7일
$C_{max,0-6}$	ng/mL	2.19 \pm 1.94	$C_{max,ss12-18}$	ng/mL	2.19 \pm 1.73
$t_{max,0-6}$	h	6.00 (4.00-6.00)	$t_{max,ss12-18}$	h	12.00 (12.00-18.00)
AUC_{0-6}	(ng)(h)/mL	3.26 \pm 2.85	$C_{min,ss12-18}$	ng/mL	1.55 \pm 0.39
$C_{max,0-24}$	ng/mL	5.79 \pm 4.24	$C_{average,12-18}$	ng/mL	2.02 \pm 0.66
$t_{max,0-24}$	h	9.50 (4.00-24.00)	$AUC_{ss,12-18}$	(ng)(h)/mL	12.15 \pm 3.95
AUC_{0-24}	(ng)(h)/mL	43.67 \pm 20.15	$PTF\%_{12-18}$	%	59.70 \pm 42.48
			$AUC_{ss,0-24}$	(ng)(h)/mL	80.08 \pm 34.09

- [0327] $C_{max,0-6}$ 은 "피크 농도", 즉, 경구 투여 후 0 내지 6h의 기간에서 약물의 피크 혈장 농도에 상응하고, $t_{max,0-6}$ 은 "피크 농도에 대한 시간", 즉, 경구 투여 후 약물의 경구 투여 후 0 내지 6h의 기간에서 피크 혈장 농도에 도달하는 시간에 상응한다.
- [0328] $C_{max,0-24}$ 는 "피크 농도", 즉, 경구 투여 후 0 내지 24h의 기간에서 약물의 피크 혈장 농도에 상응하고, $t_{max,0-24}$ 는 "피크 농도에 대한 시간", 즉, 경구 투여 후 약물의 경구 투여 후 0 내지 24h의 기간에서 피크 혈장 농도에 도달하는 시간에 상응한다.
- [0329] "곡선 이하 면적", 즉 농도-시간 곡선의 적분 (단일 투여 후 또는 안정된 상태)에 상응하는 AUC. 특히, AUC_{0-6} 은 6h 까지의 곡선 이하 면적이고, AUC_{0-24} 는 24h 까지의 곡선 이하 면적이고, $AUC_{0-\infty}$ 는 무한대 까지의 곡선 이하 면적이다.
- [0330] 처리 1일 및 7일 째에 계산된 뇨 중에서 배출된 리파마이신 SV의 총량은 하기 표 8에 보고한다 (평균 \pm SD가

보고된다).

표 8

[0331]

Ae ₀₋₂₄	ng	27173.3359 ± 16935.3754	Ae ₀₋₂₄	ng	59628.8089 ± 24946.1413
%Ae ₀₋₂₄	%	0.0015 ± 0.0009	%Ae ₀₋₂₄	%	0.0033 ± 0.0014

[0332] 안전성 결과:

[0333] 어떠한 중증 AE도 보고되지 않았으며 AE로 인해 연구를 중단한 대상체는 없었다. 리파마이신 SV로 처리한 후 활력 징후 (vital sign), BW, ECG 또는 실험실 파라미터에서 어떠한 유의한 변화도 관찰되지 않았다. 간 또는 신장 기능에서의 어떠한 유의한 변화도 다중 용량 처리 동안 관찰되지 않았다.

[0334] 결론:

[0335] 리파마이신 SV 600 mg 정제의 단일 및 다중 t.i.d. 용량 후 전신적으로 가용한 리파마이신 SV의 PK 프로파일 및 안전성은 18명의 건강한 남성 및 여성 대상체에서 조사하였다. 대상체를 처음으로 연속 14일 동안 1800 mg의 리파마이신 SV의 1일 용량에 노출시켰다. 리파마이신 SV의 PK는 1일 및 7일 째에 혈장에서 그리고 뇨에서 조사하였다. 1일 째에, 리파마이신 SV는 제1 용량 9시간 후로부터 개시하여 모든 대상체에서 혈장 수준으로 정량될 수 있었다. 평균적으로, 리파마이신 SV는 9.5h의 중앙 시간에서 피크에 도달하였다 (C_{max,0-24}: 6.23 ± 4.52 ng/mL). 7일 째에, 모든 대상체는 각각의 샘플링 시간에 혈장에서 정량 가능한 수준의 리파마이신 SV를 가졌다. 리파마이신 SV는 7일 째에 제1 용량 2시간 후 피크에 도달하였으며 그 후 평균적으로 1일의 수준과 유사한 수준으로 감소하였다. t.i.d. 치료 7일 후, 리파마이신 SV의 흡수는 비율 및 정도에서 약간 증가하였고 어떠한 현저한 축적 징후를 보여주지 않았다. 뇨에서 배출된 리파마이신 SV의 총량은 7일 째에 0.0033%였다.

[0336] 리파마이신 SV 600 mg 정제는 우수한 안전성 프로파일을 보여주었다.

[0337] **실시예 5:** 세균 균주에 대한 리파마이신 SV의 활성

[0338] SIBO 및/또는 IBS의 치료에서 리파마이신 SV 및 이의 염의 효능은 표 9에 나타난 바와 같이 다른 항균제와 비교하여, IBS 환자, 특히 IBS-D 환자에서 일반적으로 존재하는 특이적 병원성 세균 균주, 즉, 메타노브레비박터 스미티 (*Methanobrevibacter smithii*)에 대한 MIC (최소 억제 농도)의 평가에 의해 입증되었다.

표 9

[0339]

MIC	메타노브레비박터 스미티 (DSMZ 11975)
리파마이신 SV 나트륨 (배치 n.: QRM0030)	< 1 µg/mL
리팍시민 (배치 n.: TF10106)	25 µg/mL
네오마이신 (코드: N0401000 배치. 4.0)	> 100 µg/mL
메트로니다졸 (코드 M3761 배치. 095K0693)	25 µg/mL

[0340] 인지되는 바와 같이, 리파마이신 SV는 SIBO 및/또는 IBS 치료에 적합한 것으로서 이미 설명된 다른 활성제 보다 더 효과적이다.

[0341] 리팍시민 및 리팍피신의 활성과 비교하여, PXR 전사 활성의 효능작용의 검정에서 리파마이신 SV의 활성은 표 10에 제시된다.

표 10

[0342]

시험된 화합물	EC50 몰로서 표현되는 PXR 전사 활성의 효능작용 (95% CI 범위)
리파마이신 SV	6.08 E-09 (nM 범위의 값)
리팍시민	1.8 E-06 (µM 범위의 값)
리팍피신 (검정 양성 대조군)	1.1 E-06 (µM 범위의 값)

[0343] PXR 전사 효능에 대한 효능제 활성의 EC50 값에 기초하여, 리파마이신 SV는 리팍시민 및 리팍피신 보다 200-440 배 보다 강력하다. 상기 검정에서 리팍시민과 리파마이신 SV 간의 효능에서의 차이는 통계학적으로 유의적인 것으로 결정되었으며 p 값은 0.018이었다. 30 μM에서의 리팍시민은 0.3 μM에서 리파마이신 SV 보다 2.5배 덜 강력하다. 이것은 리파마이신 SV가 PXR 전사 활성을 자극하는데 리팍시민보다 250배 더 강력하다는 것을 의미한다. 따라서, 리팍피신 SV는 염증성 장 질환에 효과적이고 PXR 활성을 자극하는데 있어서 보다 강력하여 100 배 보다 낮은 예상 용량을 사용하는 것으로 확인되었다. 리파마이신 SV는 또한, 양성 대조군으로서 실험 검정에 사용되는, 리팍피신 보다 180배 더 강력한 것으로 나타난다.

[0344] **실시예 6A:** NF κB 효능작용 검정에서 리파마이신 및 리팍시민의 활성.

[0345] 리파마이신 SV 및 리팍시민의 NF κB 효능작용은 검정에서 시험되었다. 결과는 표 11에 나타난다.

표 11

시험된 화합물	NF κB 활성의 효능작용 IC ₅₀ 몰 (95% CI 범위)
리파마이신 SV	2.3 E-08 = 23 nM
리팍시민	8.3 E-05 = 83 μM

[0346] **실시예 6B:** 리포터 세포주에서 NF κB 전사 활성의 억제.

[0347] NF κB 억제가 리파마이신-유도된 PXR 활성화시 일어나는 것을 확립하기 위해, 전장 NF κB를 발현하고 업스트림 NF κB 유전자 반응 요소들에 기능적으로 연결된 루시페라제 리포터 유전자를 함유하는 리포터 세포주는 PMA, TNF α 또는 LPS로 자극되어 NF κB를 유도하였다. 리파마이신 또는 리팍시민은 이들 자극된 세포 상에 용량-적정하였다. 24시간 항온처리 후, NF κB 전사 활성과 상호관련된 발광을 정량하였다. 리파마이신은 PMA-유도된 NF κB 활성을 길항작용하는데 리팍시민 보다 더 강력하였고 IC₅₀ 값은 각각 1.56 x 10⁻⁸ M 대 9.39 x 10⁻⁸ M이었고, 리팍시민 보다 6배 높은 효능을 나타내었다 (도 4a). 리파마이신은 또한 TNF α-유도된 NF κB 활성에 대해 길항작용하고 IC₅₀ 값은 1.48 x 10⁻⁵ M이었고 (도 4b) LPS-유도된 NF κB 활성에 대해 길항작용하고 IC₅₀ 값은 3.49 x 10⁻⁶ M이었다 (도 4c). 아주 대조적으로, 리팍시민은 시험된 최고 농도까지 TNF α- 또는 LPS-유도된 NF κB 활성을 억제하지 않았다. 이러한 결과는 염증 자극과는 상관없이 리파마이신에 의한 PXR 활성화와 NF κB 억제 간의 확실한 상호관계를 확립한다.

[0348] PXR은 NF κB의 억제를 통해 염증을 간접적으로 조절할 수 있기 때문에, 데이터는 리파마이신이 NF κB 활성의 길항작용을 통해 장 면역 기능을 정상화하기 위해 대안 또는 병행 경로를 유도함을 보여준다. 리파마이신은 PMA, TNF α, 및 LPS-유도된 NF κB 활성의 강한 길항작용을 나타냈다. PMA는 단백질 키나제 C를 직접적으로 활성화시킴으로써 세포 표면 수용체를 통해 매개되는 NF κB의 유도를 우회한다. 따라서, PMA-유도된 NF κB의 길항작용은 다중 세포 표면 수용체로부터의 신호전달의 잠재적 억제의 지표이다. 리파마이신은 PMA-유도된 NF κB를 길항작용하는데 리팍시민 보다 더 강력하였다. TNF α 수용체가 NF κB를 자극하기 위해 특별히 활성화되는 경우, 리파마이신은 TNF α-유도된 신호 전달에 강력하게 길항작용한 반면, 리팍시민은 비효과적이었다. 보다 중요하게, LPS-유도된 NF κB의 리파마이신에 의해 강력하게 억제된 반면, 리팍시민은 비효과적이었다.

[0349] 흥미롭게도, 이들 데이터는 리파마이신에 의한 NF κB의 억제가 자극에 의존하지 않음을 보여주는데, 이는 리파마이신이 단지 PMA-유도된 NF κB를 억제하는 리팍시민과 대조적으로 PMA, TNF α, 및 LPS-유도된 NF κB를 강력하게 억제했기 때문이다. PMA 또는 디아실 글리세롤-활성화된 PKC는 각각 T 세포 및 비만 세포와 같은 면역 세포에서 발생하는 T 세포 수용체 또는 IgE-유도된 NF κB에 중요하다. 한편, 결장 상피 세포에서 발생하는 TNF 또는 LPS-유도된 NF κB는 다른 신호전달 인자 (TRAF, TNFR-연관된 인자)를 필요로 한다. 가장 중요하게, IBS 또는 IBD에서 이의 관련성에 대해, NF κB 생물학적 기능은 결장 상피 세포에서 확인되었다. 리파마이신은 NF κB-조절된 케모카인, IL-8의 IL 1β-유도된 합성을 유의하게 억제하였다. 염증을 유도하기 위한 이들 세포-의존적 요건은 다양한 표적 세포에 대해 작용함에 의해, 리파마이신의 항-염증 잠재력이 광범위하다는 것을 의미하는데, 이는 조절불능의 면역 및 상피 세포 상호작용은 여러 GI 장애의 발병에 기여하기 때문이다.

[0350] **실시예 7:** 설사-우세형 과민성 장 증후군 (IBS-D)을 갖는 대상체에서 실시예 1의 600 mg 정제의 단계 II, 다중

심, 무작위화된, 이중-맹검, 위약 대조, 효능 및 안전성의 개념 연구.

- [0352] IBS-D를 앓는 대상체는 3개의 치료 그룹 중 하나에 무작위로 할당되며 (1:1:1) 연속 14일 동안 하기의 치료 중 하나를 받을 것이다:
- [0353] □ 치료 그룹 1:
- [0354] 실시예 1의 정제는 하기의 스케줄에 따라 1일 3회 (t.i.d.) 대상체에게 투여될 것이다: (a) 아침에 하나의 600 mg 정제; (b) 오후에 하나의 600 mg 정제; 및 (c) 저녁에 하나의 600 mg 정제.
- [0355] □ 치료 그룹 2:
- [0356] 실시예 1의 정제는 하기의 스케줄에 따라 1일 2회 (b.i.d.) + 매일 일치하는 위약 (q.d.)이 대상체에게 투여될 것이다: (a) 아침에 하나의 600 mg 정제; (b) 오후에 위약 정제; 및 (c) 저녁에 하나의 600 mg 정제.
- [0357] □ 치료 그룹 3:
- [0358] 위약 정제는 하기의 스케줄에 따라 1일 3회 (t.i.d.) 대상체에게 투여될 것이다: (a) 아침에 하나의 위약 정제; (b) 오후에 하나의 위약 정제; 및 (c) 저녁에 하나의 위약 정제.
- [0359] 모든 대상체들은 하기의 시간에 이상적으로 할당된 정제를 t.i.d.로 복용할 것이다: 14일 동안 07:30 ± 2h, 15:30 ± 2h 및 23:30 ± 2h. 치료 주에 이어서 10주의 후속 주가 이어질 것이다.
- [0360] 연구의 1차 증점은 이들의 매일 평가에 기초하여 복통 및 대변 일관성의 복합적인 주간 경감을 갖는 대상체로서 정의된 주별 응답자의 비율일 것이다. 복통의 경감은 기준선과 비교하여 적어도 30%의 복통 스코어의 주간 평균에서의 감소로서 정의되고 대변 일관성의 경감은 7-포인트 브리스톨 대변 형태 스케일에 따른 기준선 7과 비교하여 유형 6 또는 7의 일관성을 갖는 적어도 하나의 대변을 갖는 주당 일수에서의 50% 이상 감소로서 정의된다.
- [0361] 브리스톨 대변 스케일은 대변 밀도의 등급화된 가시적 스케일이다. 위장 통과 시간에 대한 대용물로서 확인되며 클로스트리디움 디피실 감염 (CDI: Clostridium difficile infection)에 대한 유럽 임상 미생물학 및 전염병 학회에 의해 "설사"를 정의하기 위해 사용된다. 스케일의 파라미터는 표 12에 기재되어 있다.
- [0362] 상기 스케줄에 따라 하루 2회 또는 3회 실시예 1의 600 mg 정제를 투여 받은 대상체는 기준선과 비교하여 적어도 30%의 복통 스코어의 주간 평균에서의 감소로서 측정된 복통의 경감 및 7-포인트 브리스톨 대변 형태 스케일에 따른 기준선 7과 비교하여 유형 6 또는 7의 일관성을 갖는 적어도 하나의 대변을 갖는 주당 일수에서 50% 이상의 감소로서 측정되는 대변 일관성의 경감을 관찰할 것이다.

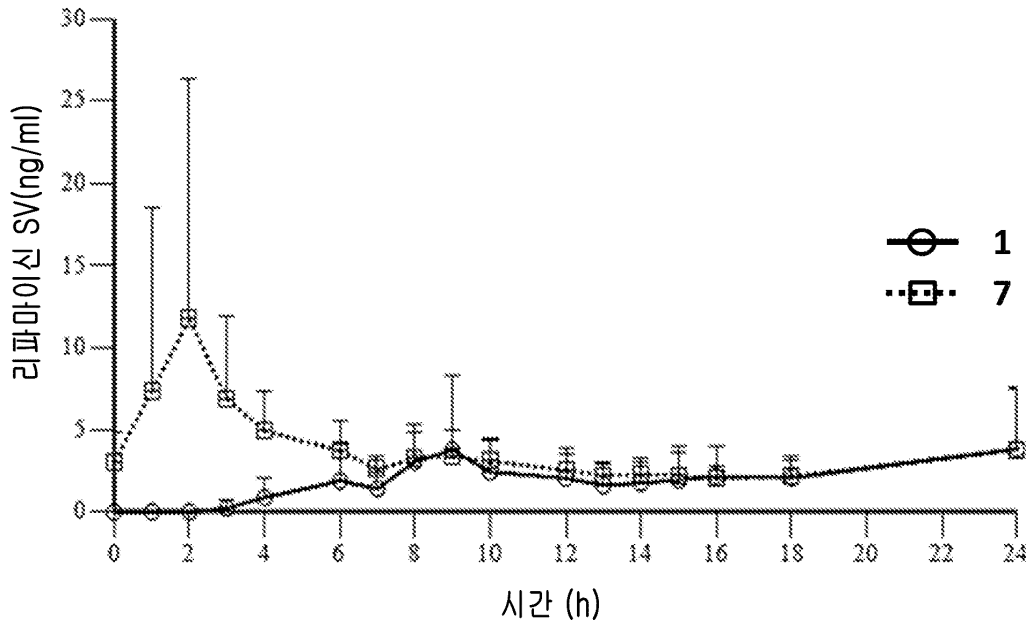
표 12

스코어	기술
1	건과류와 같은 별도의 경질 덩어리
2	소세지-형이지만 덩어리형
3	소세지와 유사하지만 표면에 균열이 있음
4	소세지 또는 뱀과 유사하게 평활하고 연결됨
5	명백한-절단 엷지를 갖는 연결 부분 (blob)
6	울퉁불퉁한 엷지를 갖는 스펀지 조각, 무른 대변
7	물기가 많고 고체 조각이 없는, 전부 액체

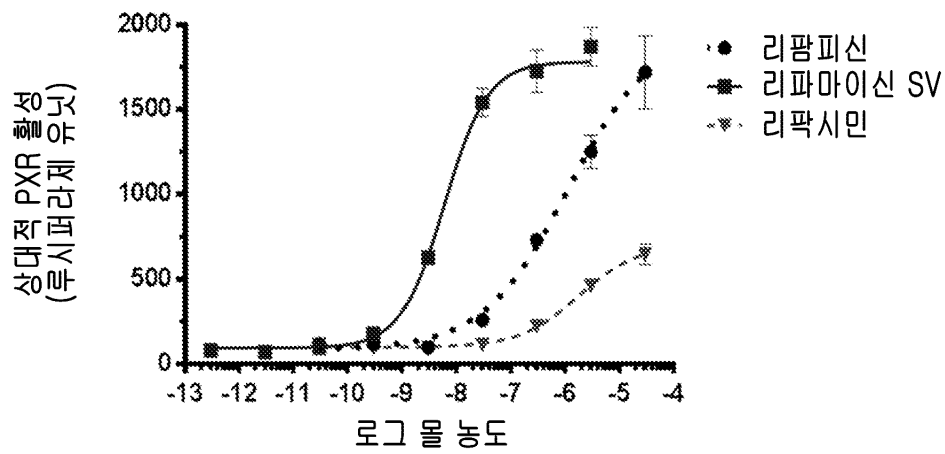
- [0364] 본 개시내용의 주요 요지는 특성의 다양한 조합 및 하위 조합을 포함하는 특정 예시적 구현예를 참조하여 상당히 상세하게 기술되고 나타냈지만, 당업자는 본원 개시내용의 범위 내에 포함되는 바와 같이 다른 구현예 및 이의 변화 및 변형을 용이하게 인지할 것이다. 더욱이, 그러한 구현예, 조합 및 하위조합의 기술은 청구된 주요 요지가 청구범위에 명백히 기재된 것들 이외의 특성 또는 특성들의 조합을 요구한다는 것을 전하도록 의도되지 않는다. 따라서, 본원 개시내용의 범위는 하기의 첨부된 청구범위의 취지 및 범위 내에 포함되는 모든 변형 및 변화를 포함하도록 의도된다.

도면

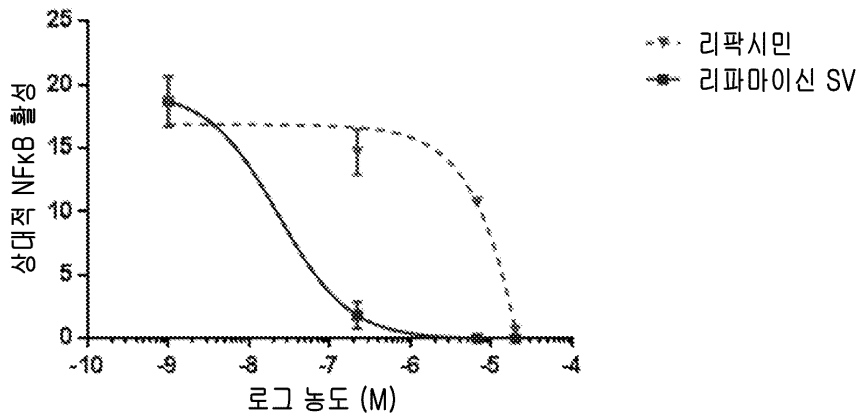
도면1



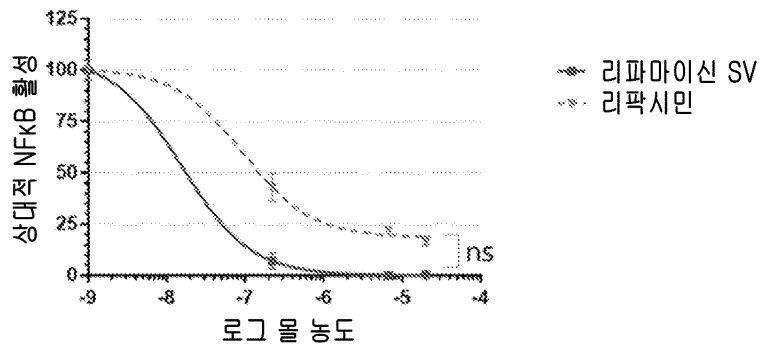
도면2



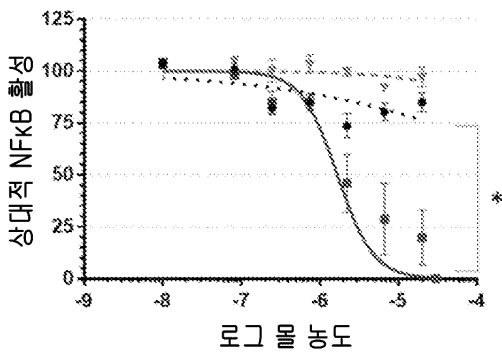
도면3



도면4a



도면4b



도면4c

