



등록특허 10-2827626



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월30일

(11) 등록번호 10-2827626

(24) 등록일자 2025년06월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01) **A61P 29/00** (2023.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/2009 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7021609(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년04월11일
 심사청구일자 2023년07월24일
- (85) 번역문제출일자 2023년06월27일
- (65) 공개번호 10-2023-0098923
- (43) 공개일자 2023년07월04일
- (62) 원출원 특허 10-2023-7007407
 원출원일자(국제) 2016년04월11일
 심사청구일자 2023년03월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/026991
- (87) 국제공개번호 WO 2016/131067
 국제공개일자 2016년08월18일
- (30) 우선권주장
 62/114,215 2015년02월10일 미국(US)
 62/259,993 2015년11월25일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020010023256 A*
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
액섬 테라퓨틱스, 인크.
 미국, 뉴욕 (우:10007), 뉴욕, 원 월드 트레이드 센터, 트윈티세컨드 플로어
- (72) 발명자
타뵈토 에리오
 미국, 뉴욕 (우:10007), 뉴욕, 원 월드 트레이드 센터, 트윈티세컨드 플로어
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 16 항

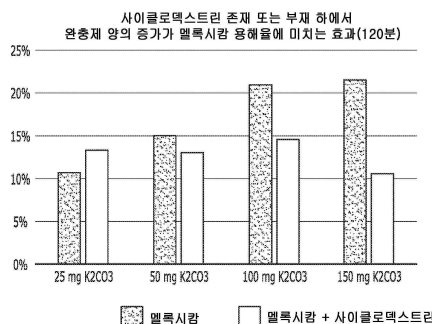
심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **멜록시캄을 포함하는 약학 조성물**

(57) 요약

본원은 사이클로옥스트린 및/또는 탄산염 또는 중탄산염과 함께 NSAID, 예컨대 멜록시캄을 포함하는 조성물을 개시한다. 이러한 조성물은, 예를 들어, 통증과 같은 병태의 치료를 위해 NSAID의 생체이용률 또는 약동학적 특성을 개선하기 위해 경구 투여될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/5415 (2013.01)

A61K 9/205 (2013.01)

A61P 29/00 (2023.02)

명세서

청구범위

청구항 1

통증의 치료를 필요로 하는 인간에서 통증의 치료에 사용하기 위한 고체 약학 조성물로서, 상기 고체 약학 조성물은 멜록시캄 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 설포부틸 에테르 β -사이클로텍스트린(SBE β CD) 및 중탄산염을 포함하고, 상기 고체 약학 조성물이 400 mg 내지 600 mg의 중탄산염을 포함하고, 멜록시캄의 SBE β CD에 대한 물비가 0.8~1.2이고, 상기 고체 약학 조성물은 인간에게 직접 경구 투여하기 위해 제형화되는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 SBE β CD가 각각의 β -사이클로텍스트린 분자당 6개 내지 7개의 설포부틸 에테르기를 갖는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 고체 약학 조성물이 산 억제제를 추가로 포함하는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 산 억제제가 에소메프라졸인 고체 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 고체 약학 조성물이 정제 형태인 고체 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 고체 약학 조성물이 1mg 내지 50mg의 멜록시캄을 포함하는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 고체 약학 조성물이 15mg 내지 20mg의 멜록시캄을 포함하는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 고체 약학 조성물이 20mg의 멜록시캄을 포함하는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 중탄산염이 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨인 고체 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 고체 약학 조성물이 400 mg 내지 600 mg의 중탄산나트륨을 포함하는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 고체 약학 조성물이 500 mg의 중탄산나트륨을 포함하는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 50mg 내지 200mg의 SBE β CD가 상기 고체 약학 조성물 내에 존재하는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 14

제5항에 있어서, 30mg 내지 50mg의 에소메프라졸이 상기 고체 약학 조성물 내에 존재하는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 고체 약학 조성물이 15mg 내지 20mg의 멜록시캄을 포함하는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 고체 약학 조성물이 100mg 내지 140mg의 SBE β CD를 포함하는 것인 고체 약학 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 고체 약학 조성물의 경구 투여는 멜록시캄의 단독 경구 투여에 비해 더 빠른 멜록시캄의 방출을 초래하는 것인 고체 약학 조성물.

발명의 설명

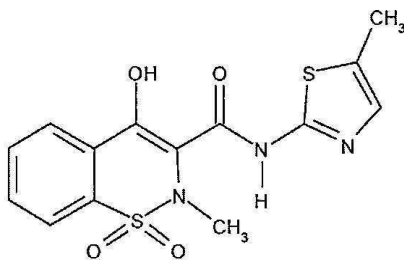
기술 분야

[0001] [관련 출원에 대한 상호 참조]

[0002] 본 출원은 2015년 2월 10일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/114,215호 및 2015년 11월 25일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/259,993호의 우선권을 주장하며, 상기 가특허 출원은 그 전체가 참조에 의해 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003] 하기 구조:



[0004]

[0005] 를 갖는 멜록시캄은 항염증 작용, 진통 작용 및 해열 작용을 나타내는 비스테로이드성 항염증제(NSAID)이다. 멜록시캄의 작용 메카니즘은, 프로스타글란딘, 트롬복산 및 프로스타사이클린의 형성 감소를 유도하는, 아라키돈산 캐스케이드의 초기 단계들에 관여하는 프로스타글란딘 신타제(사이클로-옥시게나제, COX) 억제와 관련될 수 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) Meloxicam Prescribing Information, Mobic (meloxicam) tablets, Mobic (meloxicam) oral suspension, 2000, pp1-13.

발명의 내용

- [0007] 멜록시캄과 몇 종의 다른 NSAID는 불충분한 수용해도를 갖고 있으며, 이것은 생체이용률을 감소시켜 그 사용으로부터 얻어지는 통증 완화 개시를 늦출 수 있다. 멜록시캄의 용해도와 생체이용률을 증가시키는 방법 중 하나는 사이클로텍스트린의 사용을 통한 것이다. 사이클로텍스트린(사이클로아밀로스라고도 알려짐)은 일반적으로 양동이(bucket) 같은 형상을 형성하는 환형 다당류이다. 사이클로텍스트린은 다른 분자의 생체이용률을 증가시키는 데 도움이 되는데, 왜냐하면 사이클로텍스트린은 그 내부가 소수성이고 외부가 친수성이어서 분자의 수송을 용이하게 하는 데 도움이 되기 때문이다. 천연 사이클로텍스트린은 6개의 글루코스 단위, 7개의 글루코스 단위 및 8개의 글루코스 단위를 포함한다(각각 α , β , 및 γ -사이클로텍스트린). 그러나, 더 많거나 적은 글루코스 단위를 포함하는 합성 사이클로텍스트린도 가능하다. 수용액 중에서, 사이클로텍스트린은 사이클로텍스트린 고리의 중심/소수성 부분으로 약물을 도입함으로써 약물과 복합체(즉, 포접 복합체)를 형성할 수 있으며; 또한, 사이클로텍스트린 화합물은 마이셀형 구조로 약물 둘레로 응집하는 것으로도 알려져 있다. 사이클로텍스트린의 이러한 능력으로 인해 이들이 난용성 약물의 생체이용률을 증가시키기 위한 담체로서 작용할 수 있다.
- [0008] 몇몇 실시형태는 사이클로텍스트린 내의 멜록시캄의 포접 복합체를 포함한다.
- [0009] 몇몇 실시형태는 1) 멜록시캄과 사이클로텍스트린의 포접 복합체, 또는 2) 멜록시캄 및 탄산염 또는 중탄산염을 포함하는 제형을 포함한다.
- [0010] 몇몇 실시형태는, 본원에 기재된 제형을 치료가 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 멜록시캄을 경구 투여하는 방법을 포함한다.
- [0011] 몇몇 실시형태는, 본원에 기재된 제형을 치료가 필요한 환자에게 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 멜록시캄을 정맥내 투여하는 방법을 포함한다.
- [0012] 본원은 사이클로텍스트린 및 멜록시캄과 중탄산염의 포접 복합체를 위한 제제 및 그 사용 방법을 개시한다.
- [0013] 본원은 경구, 장관, 정맥내, 근육내, 피하, 비내, 또는 다른 비경구 수단에 의해 대상체에게 사이클로텍스트린과 함께 멜록시캄을 전달하기 위한 제제 및 방법을 개시한다.
- [0014] 본원은 또한 경구, 장관, 정맥내, 근육내, 피하, 비내, 또는 다른 비경구 수단에 의해 대상체에게 멜록시캄, 사이클로텍스트린, 및 중탄산염을 함유하는 제형을 전달함으로써 통증 및 병태와 관련된 통증을 치료하는 방법을 개시한다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 실시예 2에 기재되고 표 6에 수록된 결과의 도시이다.
- 도 2는 실시예 2에 기재되고 표 6에 수록된 결과의 또 다른 도시이다.
- 도 3은 실시예 2에 기재되고 표 6에 수록된 결과의 또 다른 도시이다.
- 도 4는 실시예 2에 기재되고 표 6에 수록된 결과의 또 다른 도시이다.
- 도 5는 실시예 2에 기재되고 표 6에 수록된 결과의 또 다른 도시이다.
- 도 6은 실시예 2에 기재되고 표 6에 수록된 결과의 또 다른 도시이다.
- 도 7은 실시예 2에 기재되고 표 6에 수록된 결과의 또 다른 도시이다.
- 도 8은 실시예 2에 기재되고 표 6에 수록된 결과의 또 다른 도시이다.
- 도 9는 실시예 2에 기재되고 표 6에 수록된 결과의 또 다른 도시이다.
- 도 10은 실시예 2에 기재되고 표 6에 수록된 결과의 또 다른 도시이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 본 발명은, (경우에 따라 포접 복합체로) NSAID(예컨대 멜록시캄) 및 사이클로텍스트린, 및/또는 중탄산염을 함유하는 제형 및 이 제형을 사용한 치료 방법을 제공한다.
- [0017] 제형은 경구, 설하 또는 직장 전달을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는 경장 투여, 또는 정맥내, 근육내, 비

내 또는 피하 전달을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는 비경구 투여로 투여될 수 있다.

- [0018] 몇몇 방법은, a) 사이클로옥스젠아제 및/또는 b) 완충제와 함께 제제화되는 NSAID를 조합한 제품의 투여를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 이 방법은 멜록시캄 및 사이클로옥스젠아제 및/또는 탄산염/중탄산염을 포함하는 약학 제제로 환자를 치료하는 것을 포함한다. 방법 실시형태는 또한 환자에서 멜록시캄의 생체이용률을 증가시키거나 멜록시캄이 생체에서 이용될 수 있는 속도를 증가시키기 위해 환자를 치료하는 것을 포함할 수 있다.
- [0019] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 인간 또는 다른 동물의 질환의 진단, 치유, 완화, 또는 예방을 비롯한 임의의 유형의 치료 작용, 또는 인간 또는 다른 동물 신체의 구조 또는 임의의 기능에 다르게 영향을 미치는 임의의 작용을 광범위하게 포함한다.
- [0020] 상기 제형은 염증성 통증, 근골격 통증, 신경병증성 통증, 만성 통증, 급성 통증, 국소 통증, 전신 통증, 암 관련 통증, 급성 통증, 외상에 의한 통증, 병(예를 들어, 발열)에 의한 통증, 수술후 통증 등을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는 임의의 유형의 통증을 치료하거나 완화하는 데 사용될 수 있다. 몇몇 경우, 통증 완화는 고식적일 수 있거나, 통증 완화는 질환 또는 병태의 호전 또는 질환 또는 병태의 근본 원인과 무관하게 제공될 수 있다. 예를 들어, 기저 질환이 호전되지 못하거나 진행이 계속되더라도, 그 질환을 앓고 있는 개체는 통증을 완화할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 통증은 근육, 신경, 연골, 뼈, 인대, 건, 건초, 점액낭 또는 관절에 영향을 미친다.
- [0021] 몇몇 실시형태에서, 제형은 또한 관절염 통증을 완화하기 위해 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제형은 관절염의 다른 징후 및/또는 증상을 완화하기 위해 투여될 수 있다. 관절염의 예로는 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염(소수 관절형 및 다관절형), 골관절염, 미란성 골관절염, 혈청 음성(비류마티스) 관절병증, 비관절형 류마티스, 관절 주위 질환, 축성 척추관절염, 고관절의 일시적 골관절염, 척추 분쇄 골절, 골다공증, 및 샤르코 발(Charcot's foot)을 비롯한 신경병증성 관절병증, 강직성 척추염을 비롯한 축성 척추관절염, 및 SAPHO 증후군을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 다른 실시형태에서, 관절염 통증은 만성 또는 급성일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제형은 골관절염을 들 수 있으나 이것에 한정되지 않는 관절염의 징후 및/또는 증상을 완화하기 위해 투여될 수 있다.
- [0022] 몇몇 방법에 있어서, 제형의 투여로부터 적어도 약 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 적어도 약 8시간, 약 8시간~약 24시간, 또는 약 24시간 지속되는 통증의 감소를 얻을 수 있다. 다른 실시형태에서, 제형의 투여는, 제형 투여 후 약 10분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 15분 미만, 20분 미만, 30분 미만, 1시간 미만, 2시간 미만, 3시간 미만, 약 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 35분, 40분, 45분, 50분, 또는 60분제, 또는 상기 범위를 경계로 하는 다른 시간에 관찰되는 통증의 감소를 얻을 수 있다.
- [0023] 몇몇 실시형태에서, 제형은 또한 당뇨병성 말초 신경병증, 대상포진 후 신경통, 삼차 신경통, 단일신경근병증, 환상지통, 좌골신경통, 외음부 신경통, 중추성 통증을 비롯한 신경병증성 통증을 완화하기 위해 투여될 수 있다. 신경병증성 통증의 다른 원인은 암 관련 통증, 요추 신경근 압박, 척수 손상, 뇌졸중 후 통증, 중추 다발 경화증 통증, HIV 관련 신경병증 및 방사선 요법 또는 화학 요법 관련 신경병증을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 치료되는 신경병증성 통증은 만성 또는 급성일 수 있다.
- [0024] 몇몇 방법에서, 제형은 염증성 근골격 통증, 외상에 의한 통증, 관절염 통증, 및 복합 부위 통증 증후군을 비롯한 염증성 통증을 완화하기 위해 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 염증성 통증은 만성 또는 급성일 수 있다.
- [0025] 관절염이란 통증과 관련될 수 있는 염증성 관절 질환을 말한다. 관절염 통증의 예로는 골관절염, 미란성 골관절염, 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 혈청 음성(비류마티스) 관절병증, 비관절형 류마티스, 관절 주위 질환, 샤르코 발을 비롯한 신경병증성 관절병증, 강직성 척추염을 비롯한 축성 척추관절염, 및 SAPHO 증후군과 관련된 통증을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 치료되는 염증성 관절 질환은 만성 또는 급성일 수 있다.
- [0026] 몇몇 방법에 있어서, 멜록시캄은 근골격 통증을 완화하기 위해 투여될 수 있다. 근골격 통증의 예로는 배부통, 요통(예를 들어, 요천추부 통증), 경부통, 감염, 경련, 건염, 상과염, 수근관 증후군, 관절 통증, 섬유근육통, 외상에 의한 통증, 터널 증후군, 골절과 관련된 통증, 염좌, 섬유이형성증, 골형성부전증, 골의 파제트병, 일과성 골다공증 및 고관절의 일과성 골다공증과 관련된 통증을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 다른 실시형태에서, 근골격 통증은 만성 또는 급성일 수 있다.
- [0027] 본원에 기재된 제형으로 질환 또는 병태의 치료를 받는 인간은 임의의 연령대일 수 있다. 예를 들어, 그 사람은

약 10세~약 90세, 약 20세~약 80세, 약 30세~약 75세, 약 40세~약 70세, 약 1세~약 16세, 약 80세~약 95세, 약 18세 이상, 약 20세 이상, 약 25세 이상, 약 30세 이상, 약 40세 이상, 약 45세 이상, 약 50세 이상, 약 55세 이상, 약 60세 이상, 약 65세 이상, 또는 상기 값들을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 다른 나이일 수 있다.

[0028] 몇몇 실시형태에서, 멜록시캄 또는 다른 NSAID를 포함하는 제형으로 질환 또는 병태의 치료를 받는 인간은 적어도 1일, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 1개월, 적어도 6주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 또는 적어도 1년, 또는 상기 값들을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 기간 동안 통증 또는 통증과 관련된 병태를 앓았던 인간이다.

[0029] 멜록시캄과 함께 제형에 사용되는 사이클로텍스트린은 사이클로텍스트린, 사이클로텍스트린 유도체, 및/또는 이들의 염을 포함할 수 있다. 멜록시캄과 사이클로텍스트린의 포접 복합체는 비복합체화 멜록시캄에 비해 더 큰 수용성을 가질 수 있다. 사이클로텍스트린은 천연 사이클로텍스트린(예를 들어, α , β , 또는 γ -사이클로텍스트린) 또는 합성 사이클로텍스트린일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, α -사이클로텍스트린, α -사이클로텍스트린의 유도체, 또는 이들의 염이 사용될 수 있다. α -사이클로텍스트린은 (2,3,6-트리-O-아세틸)- α -사이클로텍스트린, (2,3,6-트리-O-메틸)- α -사이클로텍스트린, (2,3,6-트리-O-옥틸)- α -사이클로텍스트린, 6-브로모-6-데옥시- α -사이클로텍스트린, 6-요오도-6-데옥시- α -사이클로텍스트린, (6-O-tert-부틸-디메틸실릴)- α -사이클로텍스트린, 부틸- α -사이클로텍스트린, 숙시닐- α -사이클로텍스트린, (2-하이드록시프로필)- α -사이클로텍스트린, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

[0030] 몇몇 실시형태에서, β -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린의 유도체, 또는 이들의 염이 사용될 수 있다. β -사이클로텍스트린은 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 6-모노데옥시-6-모노아미노- β -사이클로텍스트린, 글루코실- β -사이클로텍스트린, 말토실- β -사이클로텍스트린, 6-O- α -D-글루코실- β -사이클로텍스트린, 6-O- α -말토실- β -사이클로텍스트린, 6-아지도-6-데옥시- β -사이클로텍스트린, (2,3-디-O-아세틸-6-O-설포)- β -사이클로텍스트린, 메틸- β -사이클로텍스트린, 디메틸- β -사이클로텍스트린(DM β CD), 트리메틸- β -사이클로텍스트린(TM β CD), (2,3-디-O-메틸-6-O-설포)- β -사이클로텍스트린, (2,6-디-O-메틸)- β -사이클로텍스트린, (2,6-디-O-에틸)- β -사이클로텍스트린, (2,3,6-트리-O-메틸)- β -사이클로텍스트린, (2,3,6-트리-O-아세틸)- β -사이클로텍스트린, -(2,3,6-트리-O-벤조일)- β -사이클로텍스트린, (2,3,6-트리-O-에틸)- β -사이클로텍스트린, 6-요오도-6-데옥시- β -사이클로텍스트린, 6-(디메틸-tert-부틸실릴)-6-데옥시- β -사이클로텍스트린, 6-브로모-6-데옥시- β -사이클로텍스트린, 모노아세틸- β -사이클로텍스트린, 디아세틸- β -사이클로텍스트린, 트리아세틸- β -사이클로텍스트린, (3-O-아세틸-2,6-디-O-메틸)- β -사이클로텍스트린, (6-O-말토실)- β -사이클로텍스트린, (6-O-설포)- β -사이클로텍스트린, (6-O-t-부틸디메틸실릴-2,3-디-O-아세틸)- β -사이클로텍스트린, 숙시닐-(2-하이드록시프로필)- β -사이클로텍스트린, (2,6-디-O-에틸)- β -사이클로텍스트린, (2-카복시에틸)- β -사이클로텍스트린(CME β CD), 하이드록시에틸- β -사이클로텍스트린(HE β CD), (2-하이드록시프로필)- β -사이클로텍스트린, (2-하이드록시프로필)- β -사이클로텍스트린(HP β CD), (3-하이드록시프로필)- β -사이클로텍스트린(3HP β CD), (2,3-하이드록시프로필)- β -사이클로텍스트린(DHP β CD), 부틸- β -사이클로텍스트린, 메틸- β -사이클로텍스트린, 실릴((6-O-tert-부틸디메틸)-2,3-디-O-아세틸)- β -사이클로텍스트린, 숙시닐- β -사이클로텍스트린, (2-하이드록시이소부틸)- β -사이클로텍스트린, 무작위적으로 메틸화된 β -사이클로텍스트린, 분지형 β -사이클로텍스트린, 또는 이들의 조합을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

[0031] 다른 실시형태에서, β -사이클로텍스트린은 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린의 유도체, 또는 이들의 염일 수 있다. 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린 유도체의 예로는 설포부틸 에테르- β -사이클로텍스트린(예를 들어, SBE β CD, 베타덱스(betadex), CAPTISOL[®])을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, SBE β CD는 사이클로텍스트린 분자당 약 4~8개, 약 5~8개, 약 4~7개, 약 6~7개, 또는 약 6.5개의 설포부틸 에테르기를 가질 수 있다.

[0032] 몇몇 실시형태에서, γ -사이클로텍스트린, γ -사이클로텍스트린의 유도체, 또는 이들의 염이 사용될 수 있다. γ -사이클로텍스트린은 카복시에틸- γ -사이클로텍스트린, (2,3,6-트리-O-아세틸)- γ -사이클로텍스트린, (2,3,6-트리-O-메틸)- γ -사이클로텍스트린, (2,6-디-O-헨틸)- γ -사이클로텍스트린, 6-(디메틸-tert-부틸실릴)-6-데옥시- γ -사이클로텍스트린, 6-브로모-6-데옥시- γ -사이클로텍스트린, 6-요오도-6-데옥시- γ -사이클로텍스트린, (6-O-t-부틸디메틸실릴)- γ -사이클로텍스트린, 숙시닐- γ -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린 (2-하이드록시프로필)- γ -사이클로텍스트린, 아세틸- γ -사이클로텍스트린, 부틸- γ -사이클로텍스트린, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

- [0033] 몇몇 실시형태에서, 제형은 중탄산염, 예컨대 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 중탄산마그네슘, 중탄산칼슘, 중탄산암모늄, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 중탄산염은 멜록시캄의 생체이용률을 증가시키는 데 도움이 될 수 있다.
- [0034] 다른 실시형태에서, 제형은 탄산염, 이의 유도체, 또는 이의 염을 포함할 수 있다. 탄산염의 예로는 탄산알루미늄, 탄산암모늄, 탄산바륨, 탄산칼슘, 탄산코발트(II), 탄산란탄, 탄산리튬, 탄산마그네슘, 탄산망간(II), 탄산칼륨, 탄산나트륨, 또는 이들의 조합을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.
- [0035] 몇몇 실시형태에서, 멜록시캄 및 사이클로텍스트린을 갖는 포접 복합체를 생성하고/하거나 중탄산염을 포함시킴으로써 염 형태의 멜록시캄을 포함하는 제형을 투여하여 상기 병태들 중 하나를 치료함에 있어서 제형의 생체이용률이 향상될 수 있다. 이것은 다른 멜록시캄 제형과 비교할 때 사용되는 멜록시캄의 물량을 감소시킬 수 있다.
- [0036] 달리 나타내지 않는다면, 본원의 화합물, 예컨대 멜록시캄 또는 사이클로텍스트린을 구조, 명칭 또는 임의의 다른 수단에 의해 언급한 임의의 것은 약학적으로 허용되는 염, 대안적인 고체 형태, 예컨대, 다형체, 용매화물, 수화물, 거울상이성체, 호변이성체, 중수소 변형체, 또는 화합물이 본원에 기재된 바와 같이 사용되는 조건 하에 본원에 기재된 화합물로 빠르게 전환될 수 있는 임의의 다른 화학 종을 포함한다.
- [0037] 몇몇 실시형태에서, 사이클로텍스트린, 탄산염, 또는 중탄산염의 사용은 멜록시캄의 경구 생체이용률을, 멜록시캄 단독 투여에 비해, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 약 100% 이하, 약 200% 이하, 또는 상기 값들을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 양으로 개선할 수 있다.
- [0038] 생체이용률의 개선으로 인해, 제형은, 몰 기준으로, 다르게 투여되는 멜록시캄보다 더 적은 양의 멜록시캄을 포함할 수 있거나, 대상체는 더 적은 양의 멜록시캄을 투여받을 수 있다. 예를 들어, 제형은 다르게 투여되는 멜록시캄보다 적어도 약 10 몰% 미만, 적어도 약 20 몰% 미만, 적어도 약 30 몰% 미만, 적어도 약 40 몰% 미만, 적어도 약 50 몰% 미만, 적어도 약 60 몰% 미만, 적어도 약 70 몰% 미만, 적어도 약 80 몰% 미만, 적어도 약 85 몰% 미만, 및/또는 최대 약 90 몰% 미만, 95 몰% 미만, 또는 상기 값들을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 양의 멜록시캄을 포함할 수 있거나, 포유동물은 그러한 양의 멜록시캄을 투여받을 수 있다.
- [0039] 다른 실시형태에서, 다른 NSAID, 오피오이드, 또는 다른 통증 치료약의 사용이, 사이클로텍스트린, 탄산염, 및/또는 중탄산염과 멜록시캄의 투여 없이 다른 NSAID, 오피오이드, 또는 다른 통증 치료약을 사용하는 경우에 비해, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 최대 약 100% 감소될 수 있다.
- [0040] 몇몇 실시형태에서, 제형은 약 1~50 mg; 약 1~10 mg; 약 1~5 mg; 약 10~40 mg; 약 1~35 mg; 약 1~25 mg; 약 1~15 mg; 약 5~20 mg; 약 5~10 mg; 약 5~15 mg; 약 10~20 mg; 약 20~30 mg; 약 30~40 mg; 약 40~50 mg; 약 5 mg; 약 7.5 mg; 약 10 mg; 약 15 mg; 약 30 mg의 양; 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 양으로 멜록시캄을 포함할 수 있다. 이러한 용량들은 반복 투여에 안전한 용량, 예컨대 시간당 1회 투여~1일 1회 투여, 1일 2회 투여, 1일 1회~12회 투여, 1일 3회, 4회, 5회 또는 6회 투여 등의 투여에 안전한 용량일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 멜록시캄은 1일 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회, 또는 15회, 또는 1일 약 3회~약 10회, 1일 1회, 또는 그보다 적은 빈도로, 예컨대 1주당 1회, 2주당 1회, 1개월당 1회 등으로 안전하게 투여될 수 있다.
- [0041] 몇몇 제형에 있어서, 멜록시캄은 치환된-β-사이클로텍스트린 또는 다른 사이클로텍스트린과 복합체를 형성하고, 이것은 고체 제형으로 제제화될 수 있다. 그러한 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 멜록시캄-사이클로텍스트린 포접 복합체는 또한 물 또는 다른 용매에 용해되어 비경구 제제를 형성할 수 있다. 그러나, 멜록시캄과 치환된-β-사이클로텍스트린 또는 다른 사이클로텍스트린의 물리적 혼합물도 경구 또는 비경구 제형에 사용될 수 있다.
- [0042] 멜록시캄과 사이클로텍스트린의 포접 복합체의 형성은 제형의 특성을 개선하는 데 도움이 될 수 있다. 몇몇 포접 복합체의 경우, 멜록시캄과 사이클로텍스트린(예를 들어, SBEβCD)은 약 0.5~2(몰비 0.5는 멜록시캄 0.5몰 대 사이클로텍스트린 1몰임), 약 0.5~0.7, 약 0.6~0.8, 약 0.7~0.9, 약 0.8~1, 약 0.9~1.1, 약 1~1.2, 약 1.1~1.3, 약 1.2~1.4, 약 1.3~1.5, 약 1.4~1.6, 약 1.5~1.7, 약 1.6~1.8, 약 1.7~1.9, 약 1.8~2, 약 0.8~1.2, 약 1의 몰비, 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위의 임의의 비를 가질 수 있다.

- [0043] 몇몇 제형에 있어서, 사이클로텍스트린(예를 들어, SBE β CD)은 약 1~1000(예를 들어, 멜록시캄 1 g당 사이클로텍스트린 1 g은 중량비 1임); 약 1~20; 약 1~10; 약 1~15; 약 2~4, 약 3~5, 약 4~6, 약 5~7, 약 6~8, 약 7~9, 약 8~10의 범위의 멜록시캄에 대한 중량비, 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 중량비로 사용될 수 있다. 몇몇 제형에 있어서, 사이클로텍스트린(예를 들어, SBE β CD)은 약 0.001~1(예를 들어, 멜록시캄 1 g당 사이클로텍스트린 0.1 g은 중량비 0.1임); 약 0.01~1; 약 0.05~1; 약 0.1~1; 약 0.2~1; 약 0.3~1, 약 0.4~1, 약 0.5~1, 약 0.6~1, 약 0.7~1, 약 0.8~1의 멜록시캄에 대한 중량비, 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 중량비로 사용될 수 있다. 이용되는 각 유형의 사이클로텍스트린은 서로 다른 비를 가질 수 있다.
- [0044] 몇몇 제형에 있어서, 사이클로텍스트린은 약 1~200 mg; 25~175 mg; 약 50~150 mg; 약 25~100 mg; 약 75~150 mg; 약 100~175 mg; 약 20~80 mg; 약 25~50 mg; 약 60~100 mg; 약 80~100 mg; 약 80~120 mg; 약 100~120 mg; 약 100~140 mg; 약 120~160 mg; 약 140~180 mg; 약 30~90 mg; 약 40~80 mg; 약 50~70 mg, 약 55~65 mg, 약 60~62 mg의 양, 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 양으로 존재할 수 있다.
- [0045] 몇몇 방법에 있어서, 멜록시캄과 사이클로텍스트린, 예컨대 치환된 β -사이클로텍스트린의 포접 복합체는 경구로(예를 들어, 정제, 캡슐, 엘릭서 등에 의해) 전달된다. 다른 잠재적인 투여 경로는 정맥내 수단, 근육내 수단, 비내 수단, 동결건조된 비경구 수단, 피하 수단, 경피 수단, 경점막 수단, 또는 다른 비경구 수단을 통한 투여를 포함한다. 멜록시캄은 단독으로 또는 사이클로텍스트린과 복합체화되지 않은 상태로 투여될 수도 있다.
- [0046] 몇몇 제형은 약 1~2000 mg; 약 1~1000 mg; 약 100~1000 mg; 약 200~800 mg; 약 1~500 mg; 약 1~200 mg; 약 1~100 mg; 약 50~750 mg; 약 500~1000 mg; 약 100~500 mg; 약 100~300 mg; 약 500~1000 mg; 약 300~700 mg; 약 400~600 mg; 약 50~250 mg; 약 250~750 mg; 약 100~200 mg; 약 200~300 mg; 약 300~400 mg; 약 400~500 mg; 약 500~600 mg; 약 600~700 mg; 약 700~800 mg; 약 800~900 mg; 약 150~650 mg; 약 350~850 mg의 양; 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 양으로 중탄산염(예를 들어, 중탄산나트륨)을 포함한다.
- [0047] 몇몇 제형은 약 1~1000 mg; 약 1~500 mg; 약 1~200 mg; 약 1~100 mg; 약 50~750 mg; 약 500~1000 mg; 약 100~500 mg; 약 100~300 mg; 약 200~800 mg; 약 500~1000 mg; 약 300~700 mg; 약 400~600 mg; 약 50~250 mg; 약 250~750 mg; 약 100~200 mg; 약 200~300 mg; 약 300~400 mg; 약 400~500 mg; 약 500~600 mg; 약 600~700 mg; 약 700~800 mg; 약 800~900 mg; 약 150~650 mg; 약 350~850 mg의 양; 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 양으로 탄산염을 포함한다.
- [0048] 몇몇 실시형태에서, 멜록시캄의 1일 용량(daily dose)(예를 들어, 경구 용량, 비경구 용량 등)은 약 2~5 mg, 약 2~6 mg, 약 2~7 mg, 약 2~8 mg, 약 2~9 mg, 약 2~10 mg, 약 2~11 mg, 약 2~12 mg, 약 2~13 mg, 약 2~14 mg, 약 2~15 mg, 약 2~16 mg, 약 2~17 mg, 약 2~18 mg, 약 2~19 mg, 약 2~20 mg, 약 2~21 mg, 약 2~22 mg, 약 2~23 mg, 약 2~24 mg, 약 2~25 mg, 약 2~26 mg, 약 2~27 mg, 약 2~28 mg, 약 2~29 mg, 약 2~30 mg, 약 2~35 mg, 약 2~40 mg, 약 5~10 mg, 약 10~15 mg, 약 15~20 mg, 약 20~25 mg, 약 25~30 mg, 약 30~35 mg, 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위의 임의의 양이다.
- [0049] 몇몇 실시형태에서, 멜록시캄의 1주 용량(weekly dose)(예를 들어, 경구 용량)은 약 1~1000 mg; 약 1~500 mg; 약 10~250 mg; 약 100~300 mg; 약 10~100 mg; 약 10~150 mg; 약 10~300 mg; 약 20~150 mg; 약 20~60 mg; 약 30~70 mg; 약 40~60 mg; 약 50~70 mg; 약 70~90 mg; 약 90~110 mg; 약 50 mg; 약 55 mg; 약 100~150 mg; 약 30~100 mg; 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 양이다. 1주 용량은 단회 용량으로 투여되거나, 1주일 동안 1회 투여되거나, 1주일 동안 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 7개의 개별 용량으로 투여될 수 있다.
- [0050] 몇몇 실시형태에서, 멜록시캄의 1개월 용량(monthly dose)(예를 들어, 경구 용량), 또는 1개월에 걸쳐 투여되는 용량은 약 5000 mg 이하; 약 4000 mg 이하; 약 3000 mg 이하; 약 2000 mg 이하; 약 1000 mg 이하; 약 700 mg 이하; 약 600 mg 이하; 약 1~4000 mg; 약 1~1000 mg; 약 10~1000 mg; 약 50~1000 mg; 약 10~600 mg; 약 40~600 mg; 약 50~600 mg; 약 40~400 mg; 약 50~200 mg; 약 200~240 mg; 약 240~280 mg; 약 280~320 mg; 약 320~360 mg; 약 360~400 mg; 약 400~450 mg; 약 450~500 mg; 약 500~600 mg; 약 250~350 mg; 약 100~600 mg; 약 40~2000 mg; 약 40~800 mg; 약 100~900 mg; 약 100~800 mg; 약 40~1000 mg; 약 50~1000 mg; 약 100~1000 mg; 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 1개월 용량이다. 1개월 용량은 단회 용량으로 투여되거나, 1개월 동안 2개 이상의 개별 용량으로 투여될 수 있다. 몇몇

실시형태에서, 1개월 용량은 2개 또는 3개의 격주 용량으로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 1개월 용량은 4개 또는 5개의 주당 용량으로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 1개월 용량은 28~31개의 1일 용량, 또는 56~62개의 1일 용량 또는 그 이상으로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 1개월 용량은 1개월 동안 5~15개의 개별 용량으로 투여된다. 1개월 용량은 단 1개월 동안 투여될 수도 있고 2개월 이상의 기간 동안 반복 투여될 수도 있다.

[0051] 다른 실시형태에서, 제형은 대략 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 또는 그 이상의 연속된 주 동안, 격주로 또는 2주에 한번, 또는 3주에 한번 투여될 수 있다. 이 레짐은 1주에 1회, 1개월에 2회, 1개월에 3회, 1개월에 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회 또는 의료 전문가가 지시하는 대로 투여될 수 있다.

[0052] 특정 실시형태에서, 약학 조성물은, 멜록시캄을 포함하지만 사이클로옥시트린, 산 억제제 또는 완충제(예컨대, 중탄산염)를 포함하지 않는 제형에 비해, 제형으로부터의 멜록시캄의 생체이용률을 증가(예를 들어, T_{max} 감소, C_{max} 증가, AUC 증가 등)시킨다. 몇몇 실시형태에서, 멜록시캄의 생체이용률은 복수회의 투여로 증가한다. 예를 들어, 제형 내의 멜록시캄의 생체이용률은, 사이클로옥시트린, 산 억제제, 또는 완충제(예컨대 중탄산염)를 포함하지 않는 제형 내의 멜록시캄의 생체이용률에 비해, 약 1~10일의 투여; 약 2~6일의 투여; 약 3~5일의 투여; 약 4~6일의 투여; 약 5~8일의 투여; 약 5일의 투여; 약 6일의 투여; 약 7일의 투여; 약 8일의 투여; 약 10일의 투여; 약 15일의 투여; 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 임의의 범위 또는 그 값들 사이의 시간 후에 증가할 수 있다.

[0053] 몇몇 제형은 멜록시캄의 혈장 농도 곡선하면적(AUC)을 원하는 범위로 유도할 수 있다. 예를 들어, 멜록시캄을 갖는 제형은 약 1~150 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 10~30 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 20~40 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 30~50 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 40~60 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 50~70 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 60~80 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 70~90 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 80~100 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 10~100 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 50~150 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 25~125 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 75~150 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 20~50 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 40~70 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 60~90 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 80~110 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 100~130 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$; 약 120~150 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 의 멜록시캄의 AUC; 또는 이들 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 AUC를 유도할 수 있다.

[0054] 달리 나타내지 않는다면, AUC란 마지막 측정 농도까지 계산되거나(AUC_{0-t}), 24시간에 걸쳐 계산되거나(AUC_{0-24}), 무한대로 외삽된(AUC_{0-inf}) AUC를 말한다.

[0055] 몇몇 실시형태에서, 제형은 약 10~2500 ng/mL; 약 100~2250 ng/mL; 약 500~2000 ng/mL; 약 1000~2500 ng/mL; 약 1000~2000 ng/mL; 약 100~900 ng/mL; 약 750~1500 ng/mL; 약 1250~2000 ng/mL; 약 1500~2300 ng/mL; 약 800~1200 ng/mL; 약 1900~2400 ng/mL; 약 50~500 ng/mL; 약 400~950 ng/mL; 약 900~1500 ng/mL; 약 1100~2200 ng/mL; 약 1300~1600 ng/mL; 약 1200~1500 ng/mL; 약 1400~2100 ng/mL; 약 1500~1900 ng/mL; 약 1600~2100 ng/mL; 약 1700~2000 ng/mL; 약 1800~2000 ng/mL; 약 1900~2500 ng/mL; 약 150~1700 ng/mL; 약 1600~1800 ng/mL; 약 1700~1900 ng/mL; 약 1800~2000 ng/mL; 약 1900~2100 ng/mL; 약 2000~2200 ng/mL; 약 2100~2300 ng/mL; 약 2200~2400 ng/mL; 약 2300~2500 ng/mL; 약 2500~3000 ng/mL의 멜록시캄의 C_{max} ; 또는 이들 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 C_{max} 를 유도할 수 있다.

[0056] 예를 들어, 본원에 기재된 방법은 멜록시캄의 T_{max} 를 감소시킬 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이 방법은 투여 후 약 10분; 약 20분; 약 30분; 약 40분; 약 50분; 약 60분; 약 70분; 약 80분; 약 90분; 약 100분; 약 110분; 약 120분; 약 180분; 약 1~10 hr; 약 2~9 hr; 약 3~7 hr; 약 4~6 hr; 약 1~5 hr; 약 2~7 hr; 약 3~8 hr; 약 4~9 hr; 약 1~4 hr; 약 2~5 hr; 약 3~6 hr; 약 4~7 hr; 약 5~8 hr; 약 6~9 hr; 약 7~10 hr 내에 환자에서 멜록시캄의 T_{max} 에 도달하도록, 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 T_{max} 에 도달하도록 환자를 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0057] 몇몇 실시형태에서, 멜록시캄을 포함하는 제형은 12시간째의 멜록시캄의 혈장 농도가 약 0.01~0.5 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.5~0.7 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.6~0.8 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.7~0.9 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.8~1 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.9~1.1 $\mu\text{g/mL}$; 약 1~1.2 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.1~1.3 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.2~1.4 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.3~1.5 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.4~1.6 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.5~1.7 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.6~1.8 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.7~1.9 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.8~2 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.9~2.1 $\mu\text{g/mL}$; 약 2~2.2 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.1~2.3 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.2~2.4 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.3~2.5 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.4~2.6 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.5~2.7 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.6~2.8 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.7~2.9 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.8~3 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.9~3.1 $\mu\text{g/mL}$; 약 3~3.2 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.1~3.3 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.2~3.4 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.3~3.5 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.4~3.6 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.5~3.7 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.6~3.8 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.7~3.9 $\mu\text{g/mL}$; 약

3.8~4 $\mu\text{g/mL}$; 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 혈장 농도가 되게 할 수 있다.

[0058] 몇몇 실시형태에서, 멜록시캄은 멜록시캄 혈장 수치(예컨대 C_{ave} , 또는 평균 혈장 수치)가 약 0.01~0.5 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.5~0.7 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.6~0.8 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.7~0.9 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.8~1 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.9~1.1 $\mu\text{g/mL}$; 약 1~1.2 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.1~1.3 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.2~1.4 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.3~1.5 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.4~1.6 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.5~1.7 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.6~1.8 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.7~1.9 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.8~2 $\mu\text{g/mL}$; 약 1.9~2.1 $\mu\text{g/mL}$; 약 2~2.2 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.1~2.3 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.2~2.4 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.3~2.5 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.4~2.6 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.5~2.7 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.6~2.8 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.7~2.9 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.8~3 $\mu\text{g/mL}$; 약 2.9~3.1 $\mu\text{g/mL}$; 약 3~3.2 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.1~3.3 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.2~3.4 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.3~3.5 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.4~3.6 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.5~3.7 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.6~3.8 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.7~3.9 $\mu\text{g/mL}$; 약 3.8~4 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.1~20 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.5~15 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.5~10 $\mu\text{g/mL}$; 약 5~15 $\mu\text{g/mL}$; 약 10~20 $\mu\text{g/mL}$; 약 7.5~15 $\mu\text{g/mL}$; 약 2~10 $\mu\text{g/mL}$; 약 1~8 $\mu\text{g/mL}$; 약 1~6 $\mu\text{g/mL}$; 약 1~2 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.5~3.5 $\mu\text{g/mL}$; 약 0.5~7 $\mu\text{g/mL}$; 약 12~20 $\mu\text{g/mL}$; 약 8~12 $\mu\text{g/mL}$; 약 1~4 $\mu\text{g/mL}$; 약 4~7 $\mu\text{g/mL}$; 약 7~11 $\mu\text{g/mL}$; 약 11~15 $\mu\text{g/mL}$; 약 15~19 $\mu\text{g/mL}$; 약 16~20 $\mu\text{g/mL}$; 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 멜록시캄 혈장 수치의 임의의 양이 되게 하는 용량으로 투여된다.

[0059] 일 실시형태는, 통증 완화 및 다른 병태의 치료를 위해, 특히 만성 치료 중에 NSAID를 복용하는 사람의 위장관 부작용 위험을 감소시키고 NSAID의 생체이용률을 개선하는 방법이다. 일 실시형태에서, 이 방법은, a) 위내 pH를 능동적으로 상승시키는 작용제; 및 b) 사이클로옥시제닌과 함께 제제화되는 NSAID를 조합한 제품의 투여를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이 방법은 a) 위내 pH를 능동적으로 상승시키는 작용제; b) 사이클로옥시제닌과 함께 제제화되는 NSAID; 및 c) 완충제를 조합한 제품의 투여를 포함한다. 단기 작용형 또는 장기 지속형 산 억제제가 이 제형에 효과적으로 사용될 수 있다. 이 방법은, 그렇지 않으면 그 효과가 NSAID 치료에 기인한 위 보호 프로스타글란딘의 파괴에 의해 증대될 수 있는 다른 위장관ケア 유발 물질로부터 환자를 보호할 수 있다는 이익을 추가하였다.

[0060] 수성 비경구 형태의 멜록시캄 제제는 수성 제제의 pH를 약 2~약 5; 약 3.5~약 5; 약 5~약 11; 약 6~약 9; 약 6~약 8; 약 6~약 7의 범위; 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 다른 pH로 조절하기 위해 완충제를 포함할 수 있다. 경구 형태의 멜록시캄 제제는 위액의 pH를 약 2~약 5; 약 3.5~약 5; 약 5~약 11; 약 6~약 9; 약 6~약 8; 약 6~약 7; 또는 이들 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 다른 pH로 조절하기 위해 완충제를 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 완충제의 예로는 황산염 완충제, 인산염 완충제, 붕산염 완충제, 탄산염 완충제, 시트르산염 완충제 등을 포함한다.

[0061] 몇몇 실시형태에서, 제형은 경구 투여를 위해, 예를 들어, 비활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 제제화될 수 있거나, 제형은 경질 또는 연질 외피 젤라틴 캡슐에 봉입되거나, 정제로 압축되거나, 식이요법의 식품과 함께 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료제 투여를 위해서는, 활성 화합물이 부형제와 함께 혼입되어, 삼킬 수 있는 정제, 버칼정, 코팅정, 트로키, 캡슐, 엘릭서, 분산물, 현탁물, 용액, 시럽, 웨이퍼, 패치 등의 형태로 사용될 수 있다.

[0062] 정제, 트로키, 필, 캡슐 등은 또한 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 바인더, 예컨대 검 트래거캔스, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴, 부형제, 예컨대 인산이칼슘; 붕괴제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 감미제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린유 또는 체리향. 단위 제형이 캡슐인 경우, 이것은 상기 유형의 재료 이외에도 액체 담체를 포함할 수 있다. 다양한 다른 재료도 코팅으로서 존재할 수 있으며, 예를 들어 정제, 필 또는 캡슐은 셀락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서가 활성 화합물, 감미제로서의 수크로스, 보존제로서의 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향미제, 예컨대 체리 또는 오렌지 향미료를 포함할 수 있다. 제형 또는 약학 조성물 중의 재료는 약학적으로 순수하고 사용량에서 실질적으로 비독성인 것이 바람직할 수 있다.

[0063] 몇몇 조성물 또는 제형은 액체이거나 액체에 분산된 고체상을 포함할 수 있다.

[0064] 몇몇 실시형태에서, 제형은, 하나 이상의 단위 제형이 투여될 경우, 환자의 위내 pH를 적어도 2, 적어도 2.5, 적어도 3, 적어도 3.5, 적어도 4, 및 나아가 적어도 5로 상승시키는 데 유효한 양으로 존재하는 산 억제제를 추가로 포함할 수 있다. 용어 "산 억제제"란 위산 분비를 억제하고 위내 pH를 증가시키는 작용제를 말한다. H_2 길항제라고도 불리는 특정 H_2 차단 물질, 또는 히스타민 H_2 차단 물질 또는 길항제로서 사용될 수 있는 것으로는

시메티딘, 라니티딘, 에브로티딘, 파부티딘, 라푸티딘, 록스티딘, 파모티딘, 또는 이들의 조합을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

[0065] 산 억제제로서 효과적으로 사용될 수 있는 작용제는 프로톤 펌프 억제제, 예컨대 오메프라졸, 에소메프라졸, 판토프라졸, 란소프라졸, 텍스란소프라졸, 라베프라졸, 파리프라졸, 레미노프라졸 및 테나토프라졸이다. 몇몇 실시형태에서, 산 억제제의 1일 용량은 약 1~200 mg, 약 1~100 mg, 약 1~50 mg, 약 40~80 mg, 약 5~50 mg, 약 20~40 mg, 약 10~50 mg, 약 10~20 mg, 약 20~40 mg, 약 15~50 mg, 약 30~60 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg 또는 상기 값들 중 임의의 것을 경계로 하는 범위 또는 그 값들 사이의 임의의 다른 양이다.

[0066] 특정 프로톤 펌프 억제제의 예로는 5 mg~50 mg의 양으로 단위 제형 내에 존재하는 에소메프라졸; 5 mg~50 mg의 양으로 단위 제형 내에 존재하는 오메프라졸; 5 mg~150 mg(바람직하게는 5 mg~30 mg)의 양으로 단위 제형 내에 존재하는 란소프라졸; 및 10 mg~200 mg의 양으로 단위 제형 내에 존재하는 판토프라졸을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 프로톤 펌프 억제제는 약 10~30 mg, 약 20~40 mg, 약 30~50 mg, 약 40~60 mg, 약 50~70 mg, 약 60~80 mg, 약 70~90 mg, 또는 약 80~100 mg의 양으로 제형 중에 존재한다. 최근, 산 펌프에서 칼륨과 경쟁하는 보다 새로운 부류의 산 억제제가 개발되었다. 이 부류의 화합물은 "가역적 프로톤 펌프 억제제" 또는 "산 펌프 길항제"로 칭해지며, 이들도 사용될 수 있다. 그 예로는 AZD-0865, AR-H047108, CS-526, 푸마프라졸, 레바프라잔 및 소라프라잔(W09605177 및 W09605199 참조)을 들 수 있다. 이 그룹의 다른 화합물은 H-335/25(AstraZeneca, 다이알로그 파일 128, 수납 번호 020806); Sch-28080(Schering Plough, 다이알로그 파일 128, 수납 번호 009663); Sch-32651(Schering Plough, 다이알로그 파일 128, 수납 번호 006883) 및 SK&F-96067(CAS 등록 번호 115607-61-9)이다.

[0067] 몇몇 실시형태에서, 제형 또는 치료제는 또한 통증 또는 염증을 감소시키거나 없애는 데 유효한 양으로 제2의 비스테로이드성 항염증제를 추가로 포함한다. NSAID로는 셀레콕시브, 로페콕시브, 루미라콕시브, 발레콕시브, 파레콕시브, 에토리콕시브, CS-502, JTE-522, L-745,337, NS398, 아스피린, 아세트아미노펜(본 개시의 목적에 있어서 NSAID로 간주됨), 이부프로펜, 플루비프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 에토돌락, 인도메타신, 케토로락, 로낙시캄, 멜록시캄, 피록시캄, 드록시캄, 테낙시캄, 나부메톤, 디클로페낙, 메클로페낙 메이트, 메페남산, 디플루니살, 설린다, 톨메틴, 페노프로펜, 수프로펜, 베낙사프로펜, 아세클로페낙, 톨페남산, 옥시펜부타존, 아자프로파존, 페닐부타존, 또는 이들의 조합을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 본 개시의 목적에 있어서, 산 억제제, NSAID 또는 진통제라고 하는 것은 이들 화합물의 일반적 형태 전부, 특히 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. NSAID의 치료적 유효량은, 산 억제제 존재 하에 및/또는 완충제 존재 하에 잠재적인 포지티브한 운동역학적 상호작용 및 NSAID 흡수로 인해 그렇지 않은 경우에 실제로 관찰되는 것보다 본 발명의 실시형태에서 더 적을 수 있다.

[0068] 다른 실시형태에서, 제형 또는 치료제는 통증 또는 염증을 감소시키거나 없애는 데 유효한 양으로 오피오이드를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 오피오이드는 (텍스트로)프로폭시펜, A-메틸펜타닐, 알펜타닐, 알릴프로딘, 베지트라마이드, 부프레노르핀, 부토파놀, 카펜타닐, 데스메틸프로딘, 텍스트로모라마이드, 데조신, 디아세틸모르핀, 디하이드로코데이는, 디하이드로에토르핀, 디모르폰, 디페녹실레이트, 디피파논, 에토르핀, 펜타닐, 케토베미돈, 레페타딘, 레바세틸메탄올, 레보메토르판, 레보파놀, 로페라마이드, 메페리딘, 탭타지놀, 메타돈, 메틸모르핀, 모르핀, 날부핀, 날메펜, 날록손, 날트렉손, 니코모르핀, 오메펜타닐, 오리파빈, 옥시코돈, 옥시모르폰, PEPAP, 파라모르핀, 펜타조신, 페나조신, 피리트라마이드, 프로딘, 레미펜타닐, 서펜타닐, 타펜타돌, 킬리딘, 트라마돌, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

[0069] 약학 조성물은 상기 단위 제형 중 하나 이상을 투여할 때 환자에서 통증 또는 염증을 감소시키거나 없애는 데 유효한 양으로 존재하는 (a) 산 억제제; 및/또는 (b) 완충제; 및 (c) 비스테로이드성 항염증제(NSAID)를 갖는 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다. 약학 조성물의 성분들은 속방형 또는 서방형으로 개별적으로 또는 전체로서 존재할 수 있다.

[0070] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "단위 제형"은 약물 투여를 위한 단일 독립체를 말한다. 예를 들어, 산 억제제와 NSAID를 둘 다 조합한 단일 정제 또는 캡슐이 단위 제형이다. "단위 제형"(또는 "단위 투여 형태")은 또한 "고정 제형"(또는 "고정 투여 형태") 또는 "고정 투여량 복합제"(또는 "고정 용량 복합제")로서 칭해질 수도 있으며, 이들은 상호 교환하여 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 단위 제형은 다층정이다.

[0071] 또 다른 실시형태에서, 단위 제형은 환자에게 경구 투여하기에 적합하다. 또 다른 실시형태에서, 단위 제형은 정제이다. 또 다른 실시형태에서, 단위 제형은 단일 코어와 코어 외층의 하나 이상의 층을 포함하는

다층정이다. 몇몇 실시형태에서, 약학 조성물은 멜록시캄의 생체이용률을 증가시키기 위해 유효량의 멜록시캄, 사이클로텍스트린, 및 탄산염 또는 중탄산염을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 약학 조성물은 멜록시캄의 생체이용률을 증가시키거나 멜록시캄의 T_{max} 를 감소시키기 위해 유효량의 멜록시캄, 설포부틸에테르- β -사이클로텍스트린(SBE β CD), 및 중탄산나트륨을 포함할 수 있다.

- [0072] 몇몇 경구 제형은 장용 코팅 또는 필름 코팅을 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제형은 장용 코팅을 갖는 정제 또는 캡슐을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제형은 필름 코팅을 갖는 정제 또는 캡슐을 포함할 수 있다.
- [0073] 본 개시의 실시형태는
- [0074] (a) 장용 코팅으로 둘러싸일 수도 그렇지 않을 수도 있는 에소메프라졸;
- [0075] (b) 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨 및/또는 탄산나트륨 또는 탄산칼륨; 및
- [0076] (c) 사이클로텍스트린과 함께 제제화될 수도 그렇지 않을 수도 있고, 장용 코팅으로 둘러싸일 수도 그렇지 않을 수도 있는 멜록시캄
- [0077] 을 포함하는, 환자에게 투여하기에 적합한 단위 제형의 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0078] 특정 실시형태에서, 약학 조성물은, 멜록시캄을 포함하나 산 억제제를 포함하지 않거나 완충제를 포함하지 않는 제형에 비해, 제형으로부터의 멜록시캄의 방출 또는 용해를 더 빠르게 한다.
- [0079] 하기 실시형태가 고려된다:
- [0080] **실시형태 1.** 사이클로텍스트린 내의 멜록시캄의 포접 복합체.
- [0081] **실시형태 2.** 1) 실시형태 1의 포접 복합체, 또는 2) 멜록시캄 및 탄산염 또는 중탄산염을 포함하는 제형.
- [0082] **실시형태 3.** 포접 복합체를 포함하며, 사이클로텍스트린이 치환된 β -사이클로텍스트린을 포함하는 것인 실시형태 2의 제형.
- [0083] **실시형태 4.** 치환된 β -사이클로텍스트린이 설포부틸 에테르 β -사이클로텍스트린(SBE β CD) 또는 하이드록시프로필 β -사이클로텍스트린(HPBCD)인 실시형태 3의 제형.
- [0084] **실시형태 5.** 사이클로텍스트린이 SBE β CD인 실시형태 4의 제형.
- [0085] **실시형태 6.** 각각의 β -사이클로텍스트린 분자당 약 6개~약 7개의 설포부틸 에테르기를 포함하는 것인 실시형태 4의 제형.
- [0086] **실시형태 7.** 멜록시캄과 SBE β CD의 물비가 약 0.8~약 1.2인 실시형태 6의 제형.
- [0087] **실시형태 8.** 멜록시캄과 SBE β CD의 물비가 약 1인 실시형태 6의 제형.
- [0088] **실시형태 9.** 중탄산염을 포함하는 실시형태 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8의 제형.
- [0089] **실시형태 10.** 중탄산염이 중탄산나트륨을 포함하는 것인 실시형태 9의 제형.
- [0090] **실시형태 11.** 경구 제형인 실시형태 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 제형.
- [0091] **실시형태 12.** 제형 내에 약 50 mg~약 200 mg의 SBE β CD가 존재하는 것인 실시형태 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 또는 11의 제형.
- [0092] **실시형태 13.** 탄산염 또는 중탄산염이 약 400 mg~약 600 mg 범위의 양으로 존재하는 것인 실시형태 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12의 제형.
- [0093] **실시형태 14.** 멜록시캄의 T_{max} 가 탄산염, 중탄산염, 또는 사이클로텍스트린을 함유하지 않는 제형에 비해 감소되는 것인 실시형태 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13의 제형.
- [0094] **실시형태 15.** 투여 후 약 10분~약 180분 범위의 시점에 환자에서 멜록시캄의 T_{max} 에 도달하는 것인 실시형태 14의 제형.
- [0095] **실시형태 16.** 탄산염, 중탄산염, 또는 사이클로텍스트린을 함유하지 않는 제형보다 멜록시캄의 경구 생체이용률이 높은 실시형태 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15의 제형.

- [0096] 실시형태 17. 산 억제제를 추가로 포함하는 실시형태 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20의 제형.
- [0097] 실시형태 18. 산 억제제가 프로톤 펌프 억제제인 실시형태 17의 제형.
- [0098] 실시형태 19. 프로톤 펌프 억제제가 에소메프라졸인 실시형태 18의 제형.
- [0099] 실시형태 20. 제형 내에 약 30 mg~약 50 mg의 에소메프라졸이 존재하는 것인 실시형태 19의 제형.
- [0100] 실시형태 21. 실시형태 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20의 제형을 치료가 필요한 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 멜록시캄을 경구 투여하는 방법.
- [0101] 실시형태 22. 통증을 치료하기 위해 제형을 투여하는 것인 실시형태 21의 방법.
- [0102] 실시형태 23. 염증성 통증을 치료하기 위해 제형을 투여하는 것인 실시형태 21의 방법.
- [0103] 실시형태 24. 골관절염, 류마티스 관절염, 또는 소아 류마티스 관절염을 치료하기 위해 제형을 투여하는 것인 실시형태 21의 방법.
- [0104] 실시형태 25. 실시형태 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20의 제형을 치료가 필요한 환자에게 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 멜록시캄을 정맥내 투여하는 방법.
- [0105] 실시예 1
- [0106] 다양한 양의 탄산칼륨(K_2CO_3) 및 중탄산나트륨($NaHCO_3$)이 산성 매질의 pH에 미치는 효과를 조사하였다. 산성 매질은 위내 조건을 모의하도록 선택되었다. 0.01 N HCl 용액(pH 2) 50 mL에 K_2CO_3 또는 $NaHCO_3$ 를 첨가하였다. K_2CO_3 또는 $NaHCO_3$ 를 첨가한 후, 용액의 pH를 측정하였다. 그 후, 혼합물에 탈이온수(240 mL)를 첨가한 뒤, pH를 다시 측정하였다. 결과는 하기 표 1~4에 기재되어 있다.

표 1

표 1. K_2CO_3 (0.01 N HCl)를 사용한 결과

K_2CO_3 (mg)	pH
25	2.84
35	6.29
45	8.05
50	8.29
100	9.43
200	10.14
300	10.39
400	10.55
450	10.58

[0107]

표 2

표 2. K_2CO_3 (0.01 N HCl + 물)를 사용한 결과

K_2CO_3 (mg)	pH
200	10.27
300	10.46
400	10.57
450	10.63

[0108]

표 3

표 3. NaHCO₃ (0.01 N HCl)를 사용한 결과

NaHCO ₃ (mg)	pH
200	5.28
300	5.90
400	6.44
450	6.86
500	8.23
750	8.30
1000	8.36

[0109]

표 4

표 4. NaHCO₃ (0.01 N HCl + 물)를 사용한 결과

NaHCO ₃ (mg)	pH
200	5.41
300	5.89
400	6.11
450	6.46
500	8.33
750	8.54
1000	8.60

[0110]

[0111] 실시예 2

[0112] 멜록시캄과, 사이클로텍스트린, K₂CO₃, 또는 NaHCO₃의 조합을 포함하는 정제를 제조하고 용해율을 조사하였다.

멜록시캄만을 포함하는 정제(MOBIC[®])를 구입하여 역시 용해율을 조사하였다. 조사된 정제는 하기 표 5에 기재되어 있다. 멜록시캄/사이클로텍스트린 포접 복합체 형태의 멜록시캄이 멜록시캄 및 사이클로텍스트린을 포함하는 정제에 사용되었다. 포접 복합체는 수성 pH 조절 용액 중에서 멜록시캄과 사이클로텍스트린을 혼합함으로써 형성하였다. 완충제를 이용하여 용액의 pH를 조절하였다. 그 후, 얻어진 가용성 멜록시캄/사이클로텍스트린 포접 복합체를 분무 건조시켰다. 이 분무 건조된 분산물을 사이클로텍스트린 함유 정제의 제조에 사용하였다.

표 5

표 5. 정제

정제 A	15 mg 멜록시캄 + 25 mg K ₂ CO ₃
정제 B	15 mg 멜록시캄 + 50 mg K ₂ CO ₃
정제 C	15 mg 멜록시캄 + 100 mg K ₂ CO ₃
정제 D	15 mg 멜록시캄 + 150 mg K ₂ CO ₃
정제 E	15 mg 멜록시캄 + 500 mg NaHCO ₃
정제 F	15 mg 멜록시캄 + 사이클로텍스트린
정제 G	15 mg 멜록시캄 + 사이클로텍스트린 + 25 mg K ₂ CO ₃
정제 H	15 mg 멜록시캄 + 사이클로텍스트린 + 50 mg K ₂ CO ₃
정제 I	15 mg 멜록시캄 + 사이클로텍스트린 + 100 mg K ₂ CO ₃
정제 J	15 mg 멜록시캄 + 사이클로텍스트린 + 150 mg K ₂ CO ₃
정제 K	15 mg 멜록시캄 + 사이클로텍스트린 + 500 mg NaHCO ₃
정제 L	15 mg 멜록시캄 (MOBIC [®])

[0113]

[0114] 교반 속도 75 RPM 및 용기 온도 약 37℃에서, 정제를 0.01 N HCl 용액에 넣어, (위내 조건을 모의하도록 선택된) 산성 매질 중에서의 용해율 조사를 수행하였다. 그 결과는 하기 표 6 및 도 1~10에 제시되어 있다. 다양한 시점(0분, 15분, 30분, 45분, 60분, 90분, 및 120분)에서의 결과가 용해된 멜록시캄의 비율(%)로서 제시된다.

표 6

표 6. 용해율 결과

	0 mins	15 mins	30 mins	45 mins	60 mins	90 mins	120 mins
정제 A	0%	23%	17%	15%	13%	12%	11%
정제 B	0%	27%	20%	17%	16%	17%	15%
정제 C	0%	31%	26%	25%	24%	23%	21%
정제 D	0%	30%	26%	25%	24%	23%	22%
정제 E	0%	50%	66%	77%	84%	92%	95%
정제 F	0%	26%	17%	14%	12%	11%	10%
정제 G	0%	48%	39%	26%	20%	16%	14%
정제 H	0%	44%	30%	22%	17%	16%	13%
정제 I	0%	32%	33%	27%	21%	16%	15%
정제 J	0%	26%	27%	19%	15%	12%	11%
정제 K	0%	85%	86%	86%	86%	86%	86%
정제 L	0%	2%	2%	2%	2%	2%	2%

[0115]

[0116] 멜록시캄만을 포함하는 정제에 비해, 멜록시캄과 사이클로텍스트린, K_2CO_3 , 또는 $NaHCO_3$ 의 다양한 조합을 포함하는 정제가, 멜록시캄의 용해율이 더 컸다. 예를 들어, 120분 후, 멜록시캄만을 함유하는 정제의 용해율이 2%인 것에 비해, $NaHCO_3$ 를 함유하는 멜록시캄 정제의 용해율은 95%였다.

[0117] 사이클로텍스트린 부재 시 K_2CO_3 의 양을 증가시키기에 따라 멜록시캄의 용해율이 증가하였다. 그러나, 사이클로텍스트린 존재 하에서는, K_2CO_3 의 양을 증가시키는 것이 멜록시캄 용해율을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 조사된 중탄산칼륨의 최고 용량에서, 120분째, 사이클로텍스트린 존재 하의 멜록시캄 용해율은 사이클로텍스트린 부재 하의 멜록시캄 용해율에 비해 약 50% 감소하였다.

[0118] $NaHCO_3$ 존재 시의 멜록시캄의 용해율은, K_2CO_3 의 최고 용량에서 15분째(50% 대 30%) 및 120분째(92% 대 23%) 관찰되는 것보다 현저히 더 컸다. 또한, 사이클로텍스트린 존재 하에서의 멜록시캄 용해율은, K_2CO_3 의 최고 용량에서 15분째(85% 대 26%) 및 120분째(86% 대 12%) 관찰되는 것보다 현저히 더 컸다. 사이클로텍스트린 존재 하에서의 $NaHCO_3$ 는 용해율 감소를 초래한 중탄산칼륨과 비교하여 15분째 멜록시캄 용해율을 증가시켰다.

[0119] 달리 나타내지 않는다면, 본 명세서와 청구범위에서 사용된 성분, 특성, 예컨대 분자량, 반응 조건 등의 양을 나타내는 모든 수치는, 모든 경우에 있어서, 표시된 바로 그 값과 용어 "약"으로 수식된 값을 둘 다 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 그 반대임을 나타내지 않는다면, 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사값이다. 적어도, 청구범위에 대한 균등론 적용을 제한하려는 시도로서가 아니라, 각각의 수치 파라미터는 적어도, 기록된 유효 숫자의 수를 고려하여 통상적인 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다.

[0120] 본 발명을 설명하는 문맥에서(특히 하기 청구범위의 문맥에서) 사용되는 단수 형태의 용어와 비슷한 지시어는, 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되는 것이 아니라면, 단수 형태와 복수 형태를 둘 다 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 기재된 모든 방법들은, 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되는 것이 아니라면, 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 용어(예를 들어, 예컨대)의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 밝히기 위한 것으로, 임의의 청구항의 범위에 제한을 부과하지 않는다. 명세서의 어떠한 용어도 본 발명의 실시예에 필수적인 청구되지 않은 임의의 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

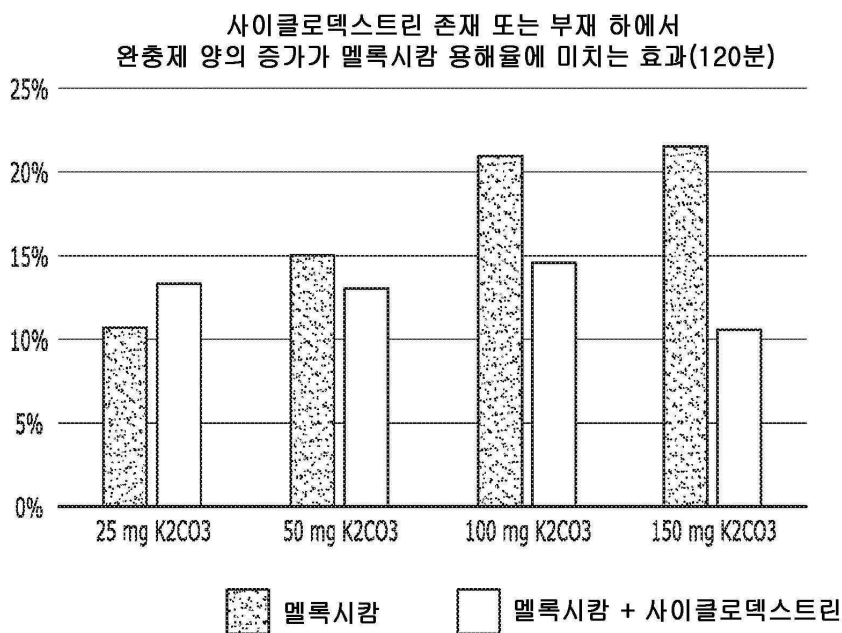
[0121] 본원에 개시된 대안적인 요소 또는 실시형태의 그룹핑은 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 각 그룹 구성원은 개별적으로 또는 본원에서 확인된 그룹의 다른 구성원 또는 다른 요소들과의 임의의 조합으로 언급되고 청구될 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원은 편의성 및/또는 특허성을 위해 그룹에 포함될 수도 그룹으로부터 삭제될 수도 있는 것으로 예상된다. 임의의 그러한 포함 또는 삭제가 있는 경우, 명세서는 변형된 그룹을 포함하는 것으로 간주되어, 첨부된 청구범위에서 사용되는 모든 마쿠시 그룹의 글로 표현된 설명을 충족한다.

[0122] 본 발명을 수행하기 위한 발명자들에게 공지된 최적의 양태를 포함한 특정한 실시형태가 본원에 기술되어 있다. 물론, 본 명세서를 읽는 당업자에게는 이러한 기술된 실시형태에 대한 변경이 명백할 것이다. 본 발명자들은, 당업자가, 필요에 따라 그러한 변경을 이용할 수 있을 것으로 기대하고, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기술된 것과 다르게 실시될 수 있는 것을 의도한다. 따라서, 청구범위는 준거법이 허용하는 대로 청구범위에 기재된 대상의 모든 변형예와 균등예를 포함한다. 또한, 본원에 달리 나타내거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는다면, 그 가능한 모든 변형예의 상기에 기재한 요소들의 임의의 조합이 고려된다.

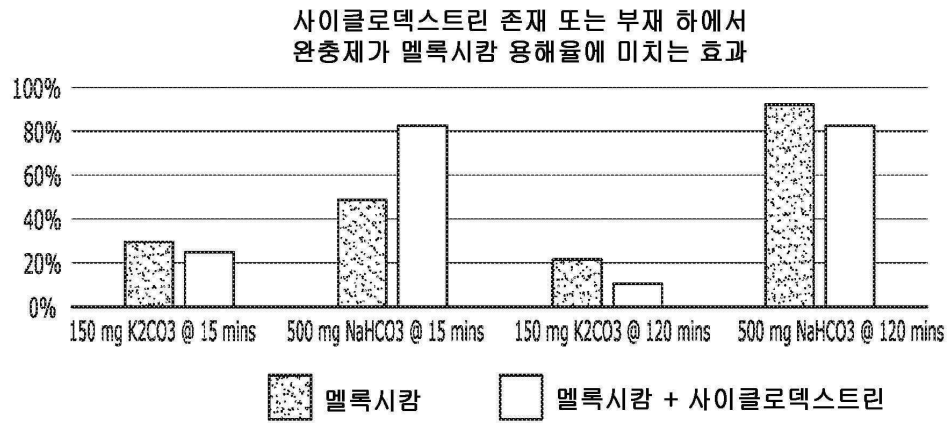
[0123] 마지막으로, 본원에 개시된 실시형태는 청구범위의 원리의 예시인 것으로 이해되어야 한다. 이용될 수 있는 다른 변형예도 청구범위에 포함된다. 따라서, 본원의 교시에 따라, 예로써 비한정적으로, 대안적인 실시형태가 이용될 수 있다. 따라서, 청구범위는 본원에 제시되고 기술된 바로 그 실시형태에 한정되지 않는다.

도면

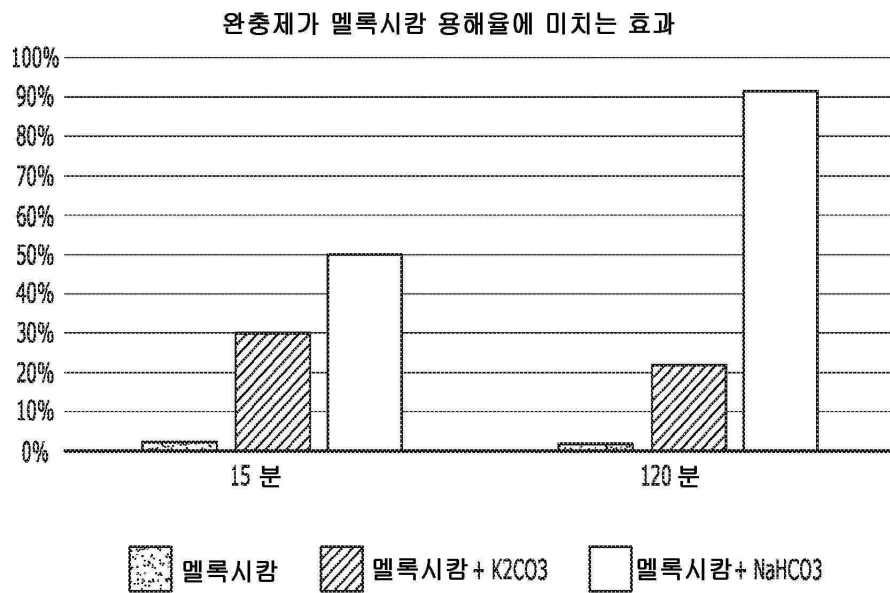
도면1



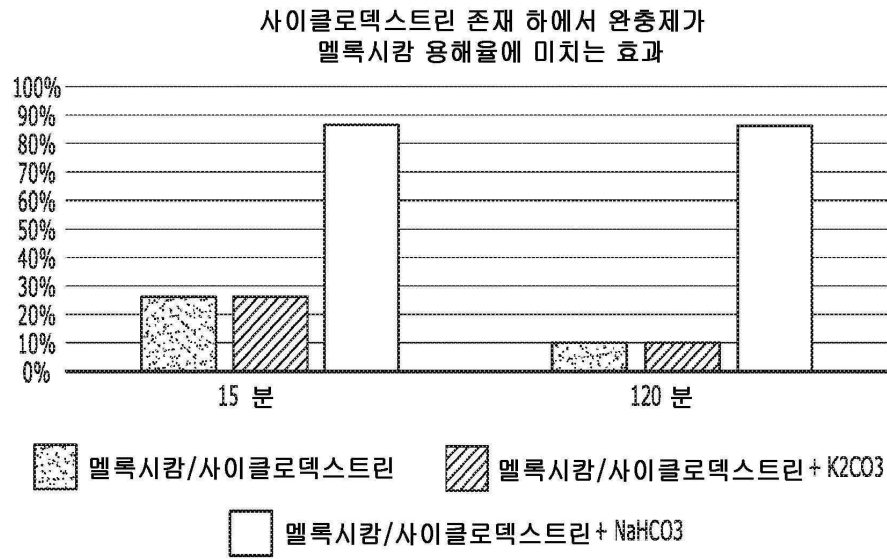
도면2



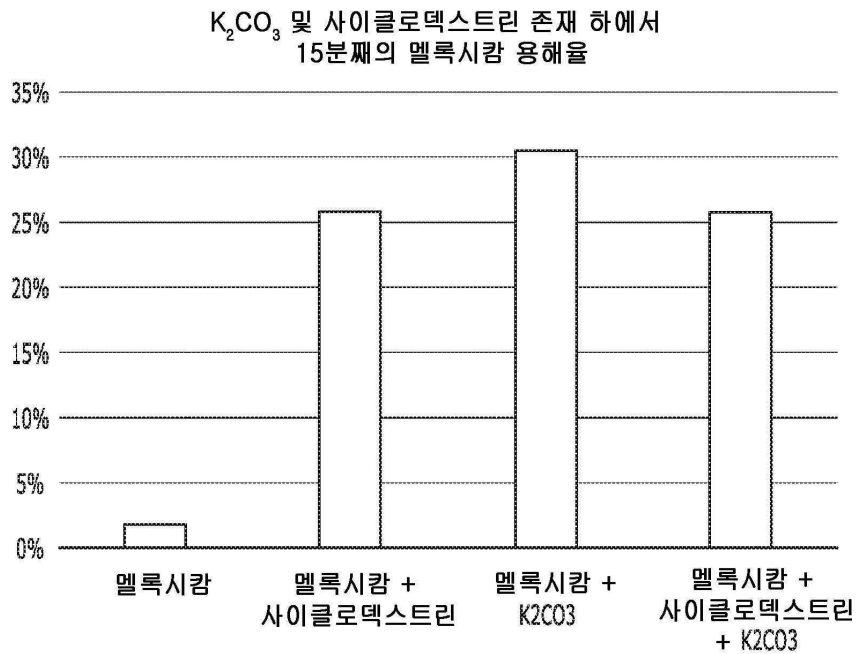
도면3



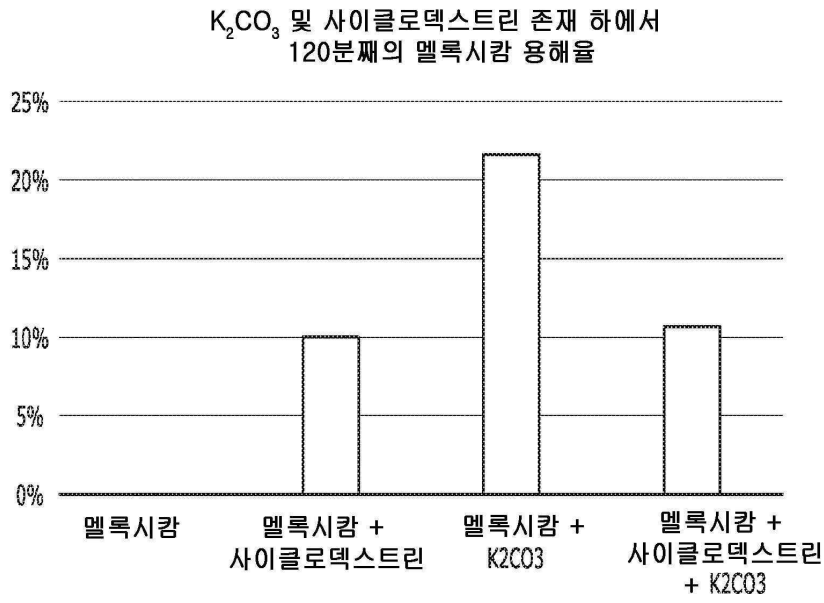
도면4



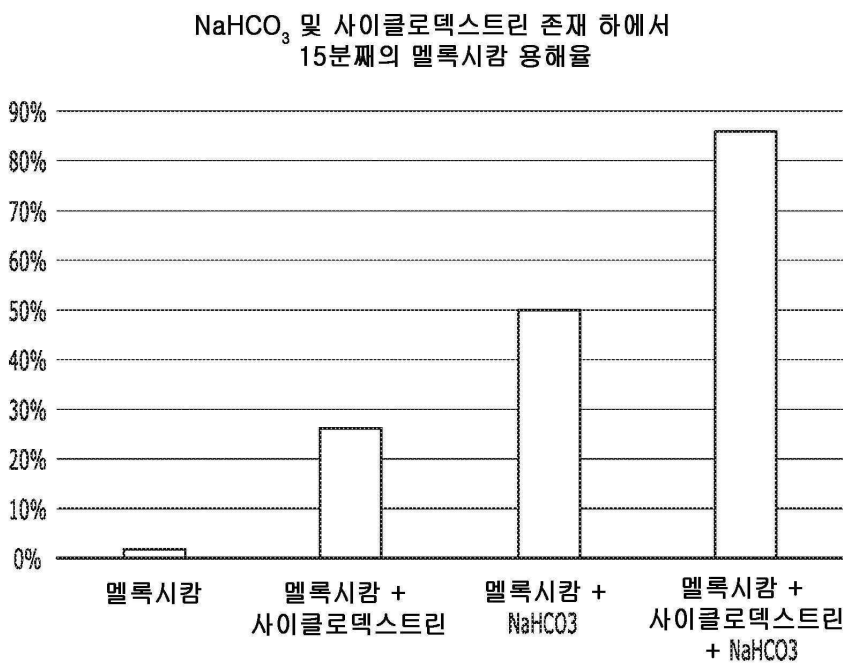
도면5



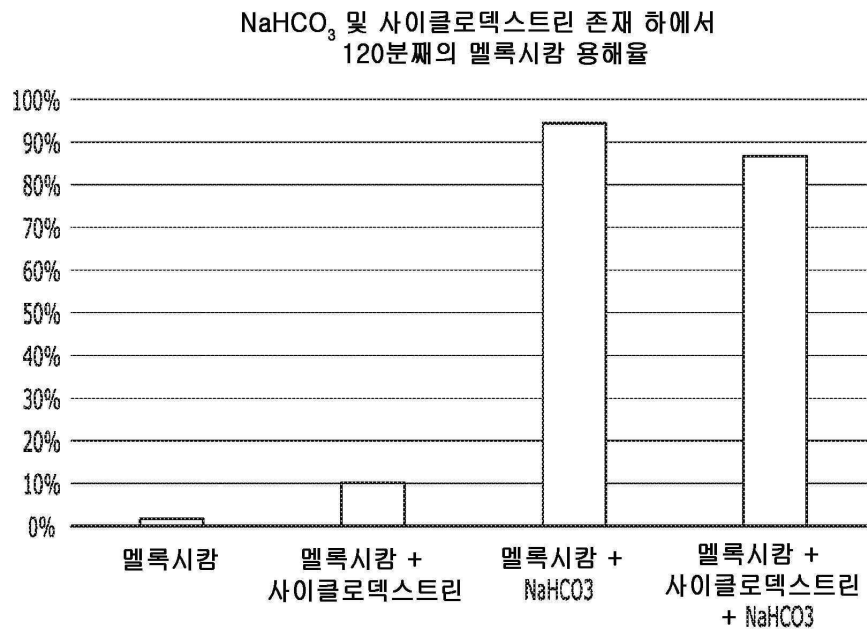
도면6



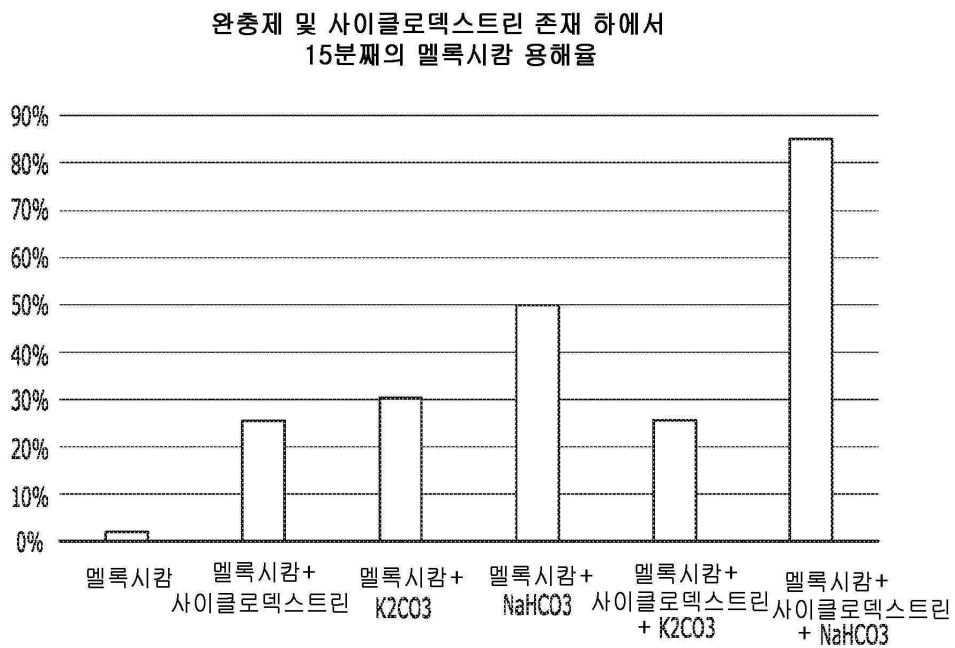
도면7



도면8



도면9



도면10

완충제 및 사이클로덱스트린 존재 하에서
120분째의 멜록시캄 용해율

