



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년12월29일
(11) 등록번호 10-1813721
(24) 등록일자 2017년12월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/70 (2006.01) A61K 47/30 (2017.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7002457
(22) 출원일자(국제) 2009년06월30일
심사청구일자 2014년06월30일
(85) 번역문제출일자 2011년01월31일
(65) 공개번호 10-2011-0039544
(43) 공개일자 2011년04월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/049322
(87) 국제공개번호 WO 2010/002937
국제공개일자 2010년01월07일
(30) 우선권주장
61/077,142 2008년06월30일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US06667060 B1*
VERMES, A. et al., 'Flucytosin:a review of
its pharmacology, clinical indications,
pharmacokinetics, toxicity and drug
interactions', Journal of Antimicrobial
Chemotherapy, Vol.46, 2000, pp.171-179*
WO2007069358 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
토카겐 인크.
미국, 캘리포니아 92109, 샌 디에고, 스위트 230,
번커 힐 스트리트 3030
(72) 발명자
그루버, 해리, 이.
미국, 92067, 란초 산타 페, 피.오.박스 675272
줄리, 더글라스
미국, 캘리포니아 92024, 엔시니타스, 선셋 드라
이브 382
움스테드, 케이
미국, 캘리포니아 92131, 샌 디에고, 화이트 엘더
9129
(74) 대리인
강명구, 이정민

전체 청구항 수 : 총 89 항

심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 5-플루오르시토신 제제 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명의 내용은 5-플루오르시토신의 연장된 방출 제제를 제공한다. 또 다른 측면에서, 곰팡이 질환 치료 방법 이 제공된다. 이 방법은 5-플루오르시토신을 포함하는 조성물의 곰팡이 치료 유효량을 이를 요하는 개체로 투여 하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 암 치료 방법이 제공된다. 이 방법은 암 세포에서 5-플루오르시토신을 5-플루오르우라실로 전환시킬 수 있는 시토신 데아미나제의 발현을 유도할 수 있는 발현 벡터의 충분한 양과, 5-플루오르시토신을 포함하는 조성물의 암 치료 유효량을 이를 요하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

명세서

청구범위

청구항 1

5-플루오르시토신(5-FC)를 포함한 곱팡이 감염 또는 포유류에서 암 치료용 프로드럭(prodrug)으로 사용을 위한 경구 약학 조성물에 있어서, 여기서 약학 조성물은 조성물의 5 wt% 내지 40 wt%의 최소한 하나의 친수성 매트릭스 형성 폴리머, 최소한 10wt% 내지 40 wt%의 희석제, 최소한 0.5 내지 30 wt%의 결합제, 그리고 11 wt% 인산이 칼슘을 포함하는 한덩어리(monolithic)의 고정 태블릿 형이며, 그리고 이때 상기 조성물은 지연된 시간에 걸쳐 개체의 상부 위장관으로 5-FC를 방출시키며, 상기 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 카르보폴, 폴리비닐 아세테이트 그리고 포비돈계 폴리머인, 위장내-유지되는(gastro-retentive) 경구용 약학 조성물.

청구항 2

청구항 제 1 항에 있어서, 조성물은 결합제로써 히드록시메틸 셀룰로오스와 미소결정 셀룰로오스를 포함하는, 경구 약학 조성물.

청구항 3

청구항 제 1 항에 있어서, 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 카르보폴인, 경구 약학 조성물.

청구항 4

청구항 제 3 항에 있어서, 카르보폴은 조성물의 10 wt% 내지 40 wt%를 구성하는, 경구 약학 조성물.

청구항 5

청구항 제 1 항에 있어서, 5-FC는 100 mg 내지 750 mg의 양으로 존재하는, 경구 약학 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

청구항 제 1 항에 있어서, 275-285nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37°C에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치에 의해 측정되었을 때, 조성물은 4 내지 12 시간 내에 80% 이상의 5-FC *in vitro* 분해률을 나타내는, 경구 약학 조성물.

청구항 8

청구항 제 1 항에 있어서, 식후 개체에게 경구로 단일 투약된 후, 조성물은 (i) 3 시간 또는 그 이상의 t_{median} ; (ii) 3 시간 또는 그 이상의 T_{max} ; 그리고 (iii) 3-8 시간의 $t_{1/2}$ 을 나타내는, 경구 약학 조성물.

청구항 9

청구항 제 1 항에 있어서, 5-FC는 500 mg의 양으로 약학 조성물에 존재하고, 식후 개체에게 500mg의 단일 경구 투여후, 조성물은 (i) 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 5-FC C_{max} ; (ii) 3 시간 또는 그 이상의 T_{max} ; (iii) 20-80 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 의 AUC; 그리고 (iv) 3-8 시간의 $t_{1/2}$ 중 하나 또는 그 이상을 나타내는, 경구 약학 조성물.

청구항 10

청구항 제 5 항에 있어서, 2g 조성물을 단일 투약한 후, 식후 인간에서 AUC는 24시간에 걸쳐 15-40 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 의 AUC를 제공하는, 경구 약학 조성물.

청구항 11

청구항 제 10 항에 있어서, 2g의 5-FC가 투여된 식후 인간에서 AUC는 24시간에 걸쳐 100-150 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 의 AUC를

제공하는, 경구 약학 조성물.

청구항 12

청구항 제 10 항에 있어서, 2g의 5-FC가 투여된 식후 인간에서 AUC는 24시간에 걸쳐 120-150 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 의 AUC를 제공하는, 경구 약학 조성물.

청구항 13

청구항 제 5 항에 있어서, 2g의 5-FC가 투여된 식후 인간에서 혈청에서 24 시간 동안 5-FC 농도는 5-15시간 동안 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상이 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 14

청구항 제 13 항에 있어서, 2g의 5-FC가 투여된 식후 인간에서 혈청에서 24시간 동안 5-FC 농도는 5시간 이상 동안 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상이 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 15

청구항 제 13 항에 있어서, 2g의 5-FC가 투여된 식후 인간에서 혈청에서 24시간 동안 5-FC 농도는 7시간 이상 동안 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상이 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 16

청구항 제 13 항에 있어서, 2g의 5-FC가 투여된 식후 인간에서 혈청에서 24시간 동안 5-FC 농도는 10시간 이상 동안 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상이 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 17

청구항 제 5 항에 있어서, 분할된 투약내 1-250 mg/Kg/day으로 7일 동안 매일, 또는 5회 반감기 또는 그 이상으로 식후 인간에게 투여후, 24시간 동안 5-FC의 평균 혈장 농도는 1- 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 18

청구항 제 17 항에 있어서, 분할된 투약으로 1-250 mg/Kg/day를 6주동안 식후 인간에게 반복 투여후, 24 시간 동안 5-FC의 평균 혈장 농도는 1-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 가 되는 경구 약학 조성물.

청구항 19

청구항 제 17 항에 있어서, 분할된 투약내 1-250 mg/Kg/day으로 7일 동안 매일, 또는 5회 반감기 또는 그 이상으로 식후 인간에게 투여후, 24시간 동안 5-FC의 평균 혈장 농도는 30-80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 20

청구항 제 17 항에 있어서, 분할된 투약내 1-250 mg/Kg/day으로 7일 동안 매일, 또는 5회 반감기 또는 그 이상으로 식후 인간에게 투여후, 24시간 동안 5-FC의 평균 혈장 농도는 40-70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 21

청구항 제 9 항에 있어서, 조성물은 일일 1-4회 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 22

청구항 제 1 항에 있어서, 식후 인간에서 전체 AUC는 5-FC의 현재 즉각 방출 제제의 75-125%가 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 23

청구항 제 1 항에 있어서, 매일 제제가 1-4회 약량이 인간에서 치료를 위해 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 24

청구항 제 1 항에 있어서, 곰팡이 감염 치료용, 경구 약학 조성물.

청구항 25

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 시토신 데아미나제 활성을 포함하는 폴리펩티드와 함께 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 26

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 27

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 조성물은 시토신 데아미나제 유전자 요법을 받은 후, 포유류에게 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 28

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 바이러스성 벡터로 운반되는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 29

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 비-바이러스성 벡터로 운반되는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 30

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 레트로바이러스성 벡터로 운반되는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 31

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 비-복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터로 운반되는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 32

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터로 운반되는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 33

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 재조합 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터로 운반되는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 34

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 오르토투트로바이러스성 (orthoretroviral) 벡터로 운반되는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 35

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터로 운반되는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되며, 이때 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 5'에 내부 리보솜 유입 부위(IRES)를 포함하는, 경구 약학 조성물.

청구항 36

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터로 운반되는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되며, 이때 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 5'에 내부 리보솜 유입 부위(IRES)를 포함하며, 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 ENV 폴리뉴클레오티드의 3'에 있는, 경구 약학 조성물.

청구항 37

청구항 제 1 항에 있어서, 포유류에서 암을 치료를 위한 프로드럭으로써, 아데노바이러스성 벡터로 운반되는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 38

청구항 제 24 항에 있어서, 곰팡이 감염은 칸디다 종(*Candida spp.*), 크립토크커스 종(*Cryptococcus spp.*), 스포로트리क्स 종(*Sporothrix spp.*), 아스페길러스 종(*Aspergillus spp.*), 클라도스포리움 종(*Cladosporium spp.*), 엑소필라 종(*Exophila spp.*). 그리고 피알로포라 종(*Phialophora spp.*)으로 구성된 군으로부터 선택된 곰팡이에 의한 감염되는 곰팡이 감염 치료용, 경구 약학 조성물.

청구항 39

청구항 제 24 항에 있어서, 암포테리신 B와 함께 투여되는 곰팡이 감염 치료용, 경구 약학 조성물.

청구항 40

청구항 제 24 항에 있어서, 플루코나졸 또는 이트라코나졸과 함께 투여되는 곰팡이 감염 치료용, 경구 약학 조성물.

청구항 41

청구항 제 24 항에 있어서, 발 곰팡이 질환 치료용 경구 약학 조성물.

청구항 42

청구항 제 24 항에 있어서, 루코보린과 함께 투여되는 곰팡이 감염 치료용, 경구 약학 조성물.

청구항 43

청구항 제 25 항에 있어서, 개체에서 암을 치료하기 위한 프로드럭으로써, 암 세포에서 5-플루오르시토신을 5-플루오르우라실로 전환시킬 수 있는 시토신 데아미나제를 포함하는 발현 벡터와 함께 개체에 투여되는 경구 약학 조성물.

청구항 44

청구항 제 25 항에 있어서, 개체에서 증식성 종양을 포함하는 암을 치료하기 위한 프로드럭으로써, 암 세포에서 5-플루오르시토신을 5-플루오르우라실로 전환시킬 수 있는 시토신 데아미나제를 포함하는 발현 벡터와 함께 개체에 투여되는 경구 약학 조성물.

청구항 45

청구항 제 43 항에 있어서, 일일 3회 투여되는 경구 약학 조성물.

청구항 46

청구항 제 43 항에 있어서, 일일 2회 투여되는 경구 약학 조성물.

청구항 47

청구항 제 43 항에 있어서, 일일 1회 투여되는 경구 약학 조성물.

청구항 48

청구항 제 25 항에 있어서, 개체에서 암을 치료하기 위한 프로드럭으로써, 레트로바이러스성 벡터와 함께 투여되는 경구 약학 조성물.

청구항 49

청구항 제 25 항에 있어서, 개체에서 암을 치료하기 위한 프로드럭으로써, 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터와 함께 투여되는 경구 약학 조성물.

청구항 50

청구항 제 25 항에 있어서, 개체에서 암을 치료하기 위한 프로드럭으로써, 복제 결함 레트로바이러스성 벡터와 함께 투여되는 경구 약학 조성물.

청구항 51

청구항 제 25 항에 있어서, 개체에서 암을 치료하기 위한 프로드럭으로써, 암 세포에서 5-플루오르시토신을 5-플루오르우라실로 전환시킬 수 있는 시토신 데아미나제를 포함하는 발현 벡터 및 루코보린과 함께 개체에 투여되는 경구 약학 조성물.

청구항 52

청구항 제 25 항에 있어서, 개체에서 암을 치료하기 위한 프로드럭으로써, 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터와 함께 조성물이 투여되며, 투여분량(dose)으로써 투여되는 조성물의 양은 다음의 단계에 의해 결정되는, 경구 약학 조성물:

종양의 크기를 확인하고;

시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 링크된 IRES를 보유하는 카세트를 포함하는 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터의 치료요법적 단위 수를 결정하고; 그리고

종양 크기 및 치료 단위에 기초하여 투여되는 조성물의 투여분량이 계산된다.

청구항 53

청구항 제 52 항에 있어서, 투여분량은 1-250 mg/kg이며, 이 투여분량은 일일 1 내지 4회 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 54

청구항 제 53 항에 있어서, 투여분량은 50-150 mg/kg이며, 이 투여분량은 일일 1 내지 4회 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 55

청구항 제 53 항에 있어서, 투여분량은 75-175 mg/kg이며, 이 투여분량은 일일 1 내지 4회 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 56

청구항 제 53 항에 있어서, 투여분량은 37.5 mg/kg이며, 이 투여분량은 일일 2 내지 4회 투여되는, 경구 약학 조성물.

청구항 57

삭제

청구항 58

청구항 제 53 항에 있어서, 개체에게 투여되는 조성물의 양은 개체의 신장 기능 결정에 추가 의존되는, 경구 약

학 조성물.

청구항 59

청구항 제 53 항에 있어서, 개체에게 투여되는 조성물의 양은 크레아티닌 제거율 결정에 추가 의존되는, 경구 약학 조성물.

청구항 60

청구항 제 1 항에 있어서, 조성물 투여시, 공복 상태의 AUC에 대해 식후 상태의 AUC 비율은 (i)1.5 내지 3.0; (ii)1.8 내지 2.5; 그리고 (iii)1.9 내지 2.3으로 구성된 군으로부터 선택된 값을 가지는, 경구 약학 조성물.

청구항 61

청구항 제 60 항에 있어서, 조성물은 희석제로써 인산이칼슘을, 그리고 결합제로써 미소결정 셀룰로오스를 포함하는, 경구 약학 조성물.

청구항 62

청구항 제 60 또는 제 61 항에 있어서, 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 카르보폴인, 경구 약학 조성물.

청구항 63

청구항 제 62 항에 있어서, 카르보폴은 조성물의 10 wt% 내지 40 wt%을 구성하는, 경구 약학 조성물.

청구항 64

청구항 제 60 항에 있어서, 5-FC는 100 mg 내지 2000 mg의 양으로 존재하는, 경구 약학 조성물.

청구항 65

삭제

청구항 66

청구항 제 60 항에 있어서, 275-285nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37°C에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치에 의해 측정되었을 때, 조성물은 4 내지 12 시간 내에 80% 이상의 5-FC *in vitro* 분해률을 나타내는, 경구 약학 조성물.

청구항 67

청구항 제 1 항에 있어서, 조성물 투여시, 식후 C_{max} /금식 C_{max} 의 비율은 (i)1.5 내지 3.0 그리고 (ii)1.8 내지 2.4으로 구성된 군으로부터 선택된 값을 가지는, 경구 약학 조성물.

청구항 68

청구항 제 67 항에 있어서, 조성물은 희석제로써 인산이칼슘을, 그리고 결합제로써 미소결정 셀룰로오스를 포함하는, 경구 약학 조성물.

청구항 69

청구항 제 67 또는 제 68 항에 있어서, 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 카르보폴인, 경구 약학 조성물.

청구항 70

청구항 제 69 항에 있어서, 카르보폴은 조성물의 10 wt% 내지 40 wt%을 구성하는, 경구 약학 조성물.

청구항 71

청구항 제 67 항에 있어서, 5-FC는 100 mg 내지 2000 mg의 양으로 존재하는, 경구 약학 조성물.

청구항 72

삭제

청구항 73

청구항 제 67 항에 있어서, 275-285nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37℃에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치에 의해 측정되었을 때, 조성물은 4 내지 12 시간 내에 80% 이상의 5-FC *in vitro* 분해률을 나타내는, 경구 약학 조성물.

청구항 74

청구항 제 1 항에 있어서, 조성물 투여시, 식후 상태의 AUC_{0-inf} 는 현재 5-FC 즉각 방출제의 금식 상태 AUC의 70%이상인 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 75

청구항 제 74 항에 있어서, 식후 AUC는 현재 5-FC 즉각 방출제의 금식상태의 AUC의 125% 미만인 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 76

청구항 제 74 항에 있어서, 현재 5-FC 즉각 방출제에서 식후 AUC는 금식상태의 AUC의 80-100%가 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 77

청구항 제 74 항에 있어서, 현재 5-FC 즉각 방출제에서 식후 AUC는 금식상태의 AUC의 83-95%가 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 78

청구항 제 74 항에 있어서, 조성물은 희석제로써 인산이칼슘을, 그리고 결합제로써 미소결정 셀룰로오스를 포함하는, 경구 약학 조성물.

청구항 79

청구항 제 78 항에 있어서, 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 카르보폴인, 경구 약학 조성물.

청구항 80

청구항 제 79 항에 있어서, 카르보폴은 조성물의 10 wt% 내지 40 wt%를 구성하는, 경구 약학 조성물.

청구항 81

청구항 제 74 항에 있어서, 5-FC는 100 mg 내지 2000 mg의 양으로 존재하는, 경구 약학 조성물.

청구항 82

삭제

청구항 83

청구항 제 74 항에 있어서, 275-285nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37℃에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치에 의해 측정되었을 때, 조성물은 4 내지 12 시간 내에 80% 이상의 5-FC *in vitro* 분해률을 나타내는, 경구 약학 조성물.

청구항 84

청구항 제 1 항에 있어서, 조성물 투여시, 식후 상태의 C_{max} 는 현재 5-FC 즉각 방출제의 금식 상태의 C_{max} 의 90% 미만인 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 85

청구항 제 84 항에 있어서, 조성물 투여시, 식후 상태의 C_{max} 는 현재 5-FC 즉각 방출제의 금식 상태의 C_{max} 의 30% 미만이 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 86

청구항 제 84 항에 있어서, 조성물 투여시, 식후 상태의 C_{max} 는 현재 5-FC 즉각 방출제의 금식 상태의 C_{max} 의 50-85% 미만이 되는, 경구 약학 조성물.

청구항 87

청구항 제 84 항에 있어서, 조성물은 희석제로써 인산이칼슘을, 그리고 결합제로써 미소결정 셀룰로오스를 포함하는, 경구 약학 조성물.

청구항 88

청구항 제 84 항에 있어서, 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 카르보폴인, 경구 약학 조성물.

청구항 89

청구항 제 88 항에 있어서, 카르보폴은 조성물의 10 wt% 내지 40 wt%를 구성하는, 경구 약학 조성물.

청구항 90

청구항 제 84 항에 있어서, 5-FC는 100 mg 내지 750mg의 양으로 존재하는, 경구 약학 조성물.

청구항 91

삭제

청구항 92

청구항 제 84 항에 있어서, 275-285nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37°C에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치에 의해 측정되었을 때, 조성물은 4 내지 12 시간 내에 0% 이상의 5-FC *in vitro* 분해물을 나타내는, 경구 약학 조성물.

청구항 93

청구항 제 1 항에 있어서, 5-FC와 최소한 하나의 친수성 폴리머의 중량비는 5:1인, 경구 약학 조성물.

청구항 94

청구항 제 2 항에 있어서, 최소한 하나의 친수성 폴리머와 히드록시메틸 셀룰로오스 및 미소결정 셀룰로오스의 중량비는 1:2 내지 2:1인, 경구 약학 조성물.

청구항 95

청구항 제 1 항에 있어서, 인산이칼슘과 최소한 하나의 친수성 폴리머의 중량비는 1:1인, 경구 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참고

[0002] 본 출원은 2008년 6월 30일자로 제출된 미국 가출원 No. 61/077,142을 우선권으로 주장하며, 이 내용은 참고문헌에 통합된다.

[0003] 본 발명은 5-플루오르시토신의 제제 및 곰팡이 질환, 뉴모시스티스 카르니(Pneumocystis carinii) 폐렴 및 기타 감염성 질환 또는 암을 치료하는데 5-플루오르시토신 제제를 이용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 피리미딘 유사체 5-플루오르시토신 (5-FC)은 항진균성 활성을 가지는 합성 약물(Ancobon®)이며, 암을 치료하는데 또한 이용될 수 있다. Ancobon®는 반감기가 짧은 약물과 함께 신속 방출 캡슐 제제이며, 신체로부터 신속하게 제거되어, 약물의 효과적인 수준을 유지하기 위해서는 하루에 4 내지 16회의 빈번한 투약이 요구된다.
- [0005] 더욱이, 5-FC는 Ancobon의 빈번한 투약시에도 혈액에서 약물의 최저 수준 또는 그 이상에서 효과가 있는데, 그 이유는 이의 즉각 방출 성질로 인하여 약물 농도가 이와 같은 효과 농도 이하로 떨어지는 기간들이 있기 때문이다.
- [0006] 5-FC는 1957년에 처음 합성되었다. 5-FC는 고유의 항곰팡이 능력을 보유하지 않고, 영향을 받기 쉬운 곰팡이 세포에 의해 취입된 후에, 5-플루오르우라실 (5-FU)로 전환되고, 곰팡이 RNA 및 DNA 합성을 간접하는 대사물질로 추가 전환된다. 5-FC를 이용한 단일요법은 빈번한 저항성 발생으로 인하여 제한적이다. 암포테리신 B와 복합하여, 5-FC는 심각한 전신성진균증, 가령, 효모균증, 칸디다증, 세포분아 식균증 및 아스페라길루스증을 치료하는데 이용될 수 있다. 최근, 5-FC는 더 새로운 아졸 항곰팡이제와 복합되었고; 암 치료에 새로운 방법에 중요한 역할도 한다. 5-FC의 심각한 부작용에는 간독성 및 골수 억제를 포함한다. 투약시에 일시적인 메스꺼움이 일어나며, 이는 특정 투약동안 수분 이내에 약량이 퍼짐으로써 개선될 수 있다. 대부분의 환자에서, 이와 같은 부작용은 농도 의존적이며, 예측가능하며, <100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 5-FC 농도를 유지시키기 위하여 철저하게 모니터하고, 약물을 중단시키거나 투약을 감소시키면 회복될 수 있다. 5-FC는 경구 투여후에 잘 흡수되며, 뇌를 포함한 신체 조직으로 침투되고, 주로 신장을 통하여 방출된다. 신부전의 경우, 상당한 약량 조절이 있어야 한다. 5-FC의 가장 중요한 약물 상호작용은 5-FC와 신독성 약물, 특히, 암포테리신 B와 동시 투여시 발생한다.
- [0007] **요약**
- [0008] 본 발명은 곰팡이, 암, 감염성 질환 및 기타 질환 치료법에 유용한 프로드럭의 지연된/연장된(일부의 경우 “서서히”로 지칭되기도 함) 방출 제제를 제공한다. 연장된 방출 제제는 투약 빈도를 줄이며 그리고 부작용을 감소시킴으로써 투약으로 인한 환자의 적응성을 개선시키는데 유용하다. 본 발명의 연장된 방출 제제는 현재 이용가능한 즉각 투약 제제 (예, Ancobon®)와 비교하였을 때 연장된 T_{max} 를 제공한다.
- [0009] 본 발명은 5-FC의 연장된 방출 제제를 제공한다. 적절하게 투약되었을 때, 5-FC의 연장된 방출 제제는 약 1-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (예, 약 1-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 20-90 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 30-80 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 40-70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 약 80-120 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 범위의 5-FC 정점의 혈액 수준을 제공한다. 약 1-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 임의의 값도 본 발명에 고려된다는 것을 인지할 것이다. 한 구체예에서, 5-FC의 수준은 하루에 3-4회(예, 하루 3회) 연장된 방출 투약 제제를 약 1 내지 5 g으로 투여하여 수득된다. 한 구체예에서, 5-FC의 수준은 연장된 방출 투약 제제를 일일 1-4 회(약 50-200 mg/kg/day) 투여하여 수득된다. 한 구체예에서, 5-FC의 수준은 일일 1-3 회(약 50-200 mg/kg/day) 투여하여 수득된다. 한 구체예에서, 5-FC의 수준은 일일 1-2 회(약 50-250 mg/kg/day) 투여하여 수득된다. 한 구체예에서, 5-FC의 수준은 일일 1-4 회(약 50-250 mg/kg/day) 투여하여 수득된다. 한 구체예에서, 5-FC의 수준은 본 발명의 연장된 방출 투약 제제를 일일 2-3 회(약 50-250 mg/kg/day) 투여하여 수득된다. 한 구체예에서, 본 내용의 5-FC 제제는 수개월 또는 수년간 매월 7일간 개체를 치료하는데 이용된다. 또 다른 구체예에서, 투약은 하루에 3-4 투약되는 약 1 내지 5 g이 될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 내용의 5-FC 제제는 하루에 2회 또는 그 이상으로 약 2 내지 8 g (예, 약 6 내지 7 g) 투여된다. 추가 구체예에서, 투약은 일일 1회 50-200 mg/kg, 일일 2회 25-100 mg/kg, 일일 3회 약 16-67 mg/kg, 또는 일일 4회 12-50 mg/kg으로 투여된다. 일일 1-250 (예, 75-175) mg/kg 범위 사이의 임의의 투약도 포함된다는 것을 인지할 것이며, 원하는 양 및 혈청 수준 또는 신장 기능의 감소를 위하여 조절될 수 있다는 것도 인지할 것이다. 또 다른 구체예에서, 5-FC 제제는 식사를 한 개체에게 연장된 방출 제제내 500 mg의 5-FC 단일 투약 후 다음중 하나 이상을 제공한다: (i) 약 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 약 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (예, 약 2.0-9.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.0-8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.0-6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.5-8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 또는 약 2.5-4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)의 5-FC C_{max} ; (ii) 약 3 시간 또는 그 이상(예, 약 3-12 시간, 약 3-10 시간, 약 4-12 시간, 약 4-10 시간, 약 5-12 시간, 약 5-10 시간, 약 6-12 시간, 또는 약 6-10 시간, 또는 약 6-8 시간)의 t_{median} ; (iii) 약 20-80 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ (예, 약 25-75 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 약 30-70 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 약 30-65 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 약 30-60 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 또는 약 35-65 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)의 AUC; 그리고 (iv) 약 3-8 시간 (예, 약 3-7 시간, 약 4-8 시간, 또는 약 4-7 시간)의 $t_{1/2}$. 한 구체예에서, 5-FC의 투약은 개체, 조직 또는 세포내에서 시토신 데아미나제(deaminase) 활성에 기초하여 조정된다. 다른 구체예에서, 5-FC 제제는 식사를 한 개체에게 연장된 방출 제제내 100 내지 1000 mg의 5-FC 단일 투약후 다음중 하나 이상을 제공한다: (i) 500mg 투약의 다중 투약을 위한 선행 눈금의 약 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 약 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 5-FC C_{max} ; (ii) 약 3 시간 또는 그 이상의 t_{median} , (예, 약 3-12 시간, 약 3-10 시간, 약 4-12

시간, 약 4-10 시간, 약 5-12 시간, 약 5-10 시간, 약 6-12 시간, 또는 약 6-10 시간, 또는 약 6-8 시간); (iii) 투약의 다중 투약을 위한 선형 눈금의 약 20- 80 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ AUC; 그리고 (iv) 약 3-8 시간 (예, 약 3-7 시간, 약 4-8 시간, 또는 약 4-7 시간)의 $t_{1/2}$. 한 구체예에서, 본 내용은 5-FC를 포함하는 경구 약학 조성물을 제공하는데, 여기서 약학 조성물은 변형된 방출형 (예, 한덩어리의 고형 태블릿 형)이며, 지연된 시간 동안 개체의 상부 위장관으로 5-FC를 방출한다. 조성물은 하나 이상의 카르보폴 (예, 카르보폴 71-G), 폴리비닐 아세테이트 및 포비돈 코폴리머 (Kollidon-SR®) 하이드록시프로필 셀룰로오즈(HPC), 하이드록시메틸 셀룰로오즈 (HPMC), 및 폴리에틸렌산화물(PolyOx)과 같은 친수성 매트릭스 형성 폴리머를 더 포함한다. 친수성 폴리머들은 조성물의 약 10 wt% 내지 약 40 wt% (또는 그 이상)을 포함한다. 한 구체예에서, 5-FC는 태블릿 또는 투약당 약 100 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 존재한다. 또 다른 구체예에서, 조성물은 약 4 내지 약 12 시간 (예, 약 6-10 시간)내에 약 80% 이상의 5-FC 방출률을 나타낸다(약 275nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37°C에서 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치(패들 방법)에 의해 측정됨). 또 다른 구체예에서, 5-FC는 약학 조성물내에 약 500 mg으로 존재하고 그리고 여기서 약학 조성물을 식사를 한 개체(예, 식사를 한 인간 개체)의 경구 투여후, 조성물은 다음중 하나 이상을 나타낸다: (i) 약 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 약 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 5-FC (예, 약 2.0-9.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.0-8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.0-6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.5-8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 또는 약 2.5-4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$); (ii) 약 3 시간 또는 그 이상의 t_{median} (예, 약 3-12 시간, 약 3-10 시간, 약 4-12 시간, 약 4-10 시간, 약 5-12 시간, 약 5-10 시간, 약 6-12 시간, 또는 약 6-10 시간, 또는 약 6-8 시간); (iii) 약 20-80 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 의 AUC(예, 약 25-75 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-70 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-65 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 또는 약 35-65 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$); 그리고 (iv) 약 3-8 시간의 $t_{1/2}$ (예, 약 3-7 시간, 약 4-8 시간, 또는 약 4-7 시간). 또 다른 구체예에서, 5-FC 약학 조성물을 식사를 한 개체에게 약 150 mg/Kg/day 투약 일정으로 경구 투약후 7일 후, 조성물은 (i) 5-FC of 약 20 내지 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 30 내지 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 약 20 내지 70 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 30 내지 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 5 내지 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 5 내지 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 5 내지 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 또는 약 5 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 평균 혈장 농도를 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 5-FC 약학 조성물을 식사를 한 개체에게 약 175 mg/Kg/day 투약 일정으로 경구 투약 후 7일 후, 조성물은 약 40 내지 120 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 50 내지 110 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 50 내지 약 110 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 또는 약 60 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 5-FC 평균 혈장 농도를 나타낸다. 한 구체예에서, 식사를 한 인간의 전체 AUC는 현재 5-FC의 즉각 방출 제제내에 또는 현재 즉각 방출 제제의 약 70-120% 내에 생물학적으로 등가이다.

[0010] 본 발명의 내용은 연장된 방출을 위한 5-FC를 포함하는 제제를 가진 조성물을 제공한다. 한 구체예에서, 제제는 약 40-50% w/w의 5-플루오르시토신, 약 10-20% w/w의 친수성 폴리머, 약 5-15% w/w의 결합제, 약 10-30% w/w의 희석제, 그리고 약 0.5-1.5%의 윤활제를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 제제를 포함하는 코어 태블릿은 약 1-3% w/w의 코팅을 더 포함한다. 상기에서 제시된 제제는 약 4 내지 약 12 시간내에 약 80% 이상의 *in vitro* 분해에 의한 5-FC 방출률을 나타낸다(약 275nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37°C에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치(패들 방법)에 의해 측정됨). 또 다른 구체예에서, 제제를 식사를 한 개체(예, 식사를 한 인간 개체)에게 단일 경구 투약후, 조성물은 다음중 하나 이상을 나타낸다: (i) 약 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 약 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 5-FC C_{max} (예, 약 2.0-9.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.0-8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.0-6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.5-8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 또는 약 2.5-4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$); (ii) 약 3 시간 또는 그 이상의 t_{median} , (예, 약 3-12 시간, 약 3-10 시간, 약 4-12 시간, 약 4-10 시간, 약 5-12 시간, 약 5-10 시간, 약 6-12 시간, 또는 약 6-10 시간, 또는 약 6-8 시간); (iii) 약 20-80 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 의 AUC (예, 약 25-75 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-70 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-65 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 또는 약 35-65 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$); 그리고 (iv) 약 3-8 시간의 $t_{1/2}$ (예, 약 3-7 시간, 약 4-8 시간, 또는 약 4-7 시간).

[0011] 본 발명의 내용은 5-플루오르시토신 (5-FC)를 포함하는 경구 연장된 방출 제제를 제공하는데, 여기서 제제는 음식과 함께 강화된 생체이용성을 제공하며, 그리고 여기서 투여시, 공복상태의 AUC에 대해 식사를 한 상태의 AUC 비율은 다음의 군으로부터 선택된 값을 가진다: (i) 약 1.5 내지 약 3.0; (ii) 약 1.8 내지 약 2.5; 그리고 (iii) 약 1.9 내지 약 2.3. 한 구체예에서, 제제는 최소한 하나의 친수성 매트릭스 형성 폴리머 (예, 하나 또는 그 이상의 카르보폴, 폴리비닐 아세테이트 및 포비돈계 폴리머, 하이드록시프로필 셀룰로오즈 (HPC), 하이드록시메틸 셀룰로오즈 (HPMC), 및 폴리에틸렌산화물 (PolyOx))를 더 포함한다. 또 다른 구체예에서, 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 조성물의 약 10 wt% 내지 약 40 wt%를 구성한다. 추가 구체예에서, 5-FC는 약 100 mg 내지 약 2000 mg의 양으로 존재한다. 추가 구체예에서, 친수성 폴리머는 조성물의 약 10 wt% 내지 약 40 wt%를 구성하고, 5-FC는 약 100 mg 내지 약 2000 mg의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 조성물은 약 4 내지 약 12 시간내에 약 80% 이상의 5-FC *in vitro* 분해률을 나타낸다(약 275-285nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여

여 37℃에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치(패들 방법)에 의해 측정됨).

[0012] 본 발명의 내용은 또한 5-플루오르시스토신을 포함하는 경구 연장된 방출 제제를 제공하는데, 여기서 투여시, 식사를 한 상태의 C_{max} /금식 상태의 C_{max} 비율은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 값을 가진다: (i) 약 1.5 내지 약 3.0 그리고 (ii) 약 1.8 내지 약 2.4. 한 구체예에서, 제제는 최소한 하나의 친수성 매트릭스 형성 폴리머 (예, 하나 또는 그 이상의 카르보폴, 폴리비닐 아세테이트 및 포비돈계 폴리머, 하이드록시프로필 셀룰로오즈 (HPC), 하이드록시메틸 셀룰로오즈 (HPMC), 및 폴리에틸렌산화물 (PolyOx))를 더 포함한다. 또 다른 구체예에서, 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 조성물의 약 10 wt% 내지 약 40 wt%를 구성한다. 추가 구체예에서, 5-FC는 약 100 mg 내지 약 2000 mg의 양으로 존재한다. 추가 구체예에서, 친수성 폴리머는 조성물의 약 10 wt% 내지 약 40 wt%를 구성하고, 5-FC는 약 100 mg 내지 약 2000 mg의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 조성물은 약 4 내지 약 12 시간내에 약 80% 이상의 5-FC *in vitro* 분해물을 나타낸다(약 275-285nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37℃에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치(패들 방법)에 의해 측정됨).

[0013] 본 발명의 내용은 5-플루오르시스토신을 포함하는 경구 연장된 방출 제제를 제공하는데 여기서 제제는 음식의 생체 이용성을 강화시키고, 투여시, 식사를 한 상태의 AUC_{0-inf} 는 플루시토신 즉각 방출의 공복 상태 AUC의 약 70% 보다 더 크다. 한 구체예에서, 제제는 최소한 하나의 친수성 매트릭스 형성 폴리머 (예, 하나 또는 그 이상의 카르보폴, 폴리비닐 아세테이트 및 포비돈계 폴리머, 하이드록시프로필 셀룰로오즈(HPC), 하이드록시메틸 셀룰로오즈(HPMC), 및 폴리에틸렌산화물 (PolyOx))를 더 포함한다. 또 다른 구체예에서, 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 조성물의 약 10 wt% 내지 약 40 wt%를 구성한다. 추가 구체예에서, 5-FC는 약 100 mg 내지 약 2000 mg의 양으로 존재한다. 또 다른 구체예에서, 친수성 폴리머는 조성물의 약 10 wt% 내지 약 40 wt%를 구성하고, 5-FC는 약 100 mg 내지 약 2000 mg의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 조성물은 약 4 내지 약 12 시간 내에 약 80% 이상의 5-FC *in vitro* 분해물을 나타낸다(약 275-285nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37℃에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치(패들 방법)에 의해 측정됨). 또 다른 구체예에서, 식사를 한 상태에서 AUC는 플루시토신 즉각 방출의 금식 상태의 AUC의 약 125% 미만이다. 또 다른 구체예에서, 식사를 한 상태에서 AUC는 플루시토신 즉각 방출의 금식 상태의 AUC의 약 80-100 %이다. 추가 구체예에서, 식사를 한 상태에서 AUC는 플루시토신 즉각 방출의 금식 상태의 AUC의 약 83-95% %이다.

[0014] 본 발명의 내용은 5-플루오르시스토신을 포함하는 경구 연장된 방출 제제를 제공하는데, 여기서 투여시, 식사를 한 상태에서 C_{max} 는 플루시토신 즉각 방출의 공복 상태 C_{max} 의 약 90% 미만이다. 한 구체예에서, 식사를 한 상태에서 AUC는 플루시토신 즉각 방출의 금식 상태의 AUC의 약 30% 이상이다. 추가 구체예에서, 식사를 한 상태에서 AUC는 플루시토신 즉각 방출의 금식 상태의 AUC의 약 50-85%이다. 한 구체예에서, 제제는 최소한 하나의 친수성 매트릭스 형성 폴리머 (예, 하나 또는 그 이상의 카르보폴, 폴리비닐 아세테이트 및 포비돈계 폴리머, 하이드록시프로필 셀룰로오즈 (HPC), 하이드록시메틸 셀룰로오즈 (HPMC), 및 폴리에틸렌산화물 (PolyOx))를 더 포함한다. 또 다른 구체예에서, 친수성 매트릭스 형성 폴리머는 조성물의 약 10 wt% 내지 약 40 wt%를 구성한다. 추가 구체예에서, 5-FC는 약 100 mg 내지 약 2000 mg의 양으로 존재한다. 또 다른 구체예에서, 친수성 폴리머는 조성물의 약 10 wt% 내지 약 40 wt%를 구성하고, 그리고 5-FC는 약 100 mg 내지 약 2000 mg의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 조성물은 약 4 내지 약 12 시간 내에 약 80% 이상의 5-FC *in vitro* 분해물을 나타낸다(약 275-285nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37℃에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치(패들 방법)에 의해 측정됨).

[0015] 본 발명의 내용은 본 발명에 따른 변형된 방출 제제 (예, 한덩어리의 고형 태블릿)을 투여함으로써 곰팡이 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명의 내용은 포유류에서 암을 치료하기 위하여 시토신 데아미나제 활성을 포함하는 폴리펩티드와 함께 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로써, 포유류에서 암, 감염성 질환 또는 기타 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 폴리펩티드는 암 또는 종양에 국소적이다(예, 폴리펩티드는 개체내에서 전신으로 또는 광범위하게 분포되지 않는다).

[0017] 본 발명의 내용은 포유류에서 암을 치료하기 위하여 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 함께 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로써, 포유류에서 암, 감염성 질환 또는 기타 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이와 관련하여, 폴리뉴클레오티드는 천연 또는 합성 뉴클레오티드가 될 수 있고, 올리고뉴클레오티드가 될 수 있으며, RNA 또는 DNA가 될 수 있으며, 그리고 단일 또는 이중 가닥이 될 수 있다. 한 측면에서, 폴리뉴클

레오티드는 유전자 전달 시스템(GDS)을 이용하여 운반된다. 유전자 전달 시스템은 암 세포 또는 다른 질병이 있는 또는 질환관련된 세포에 이질성 폴리뉴클레오티드를 운반할 수 있는 임의의 과정 또는 체제다. 유전자 전달 시스템의 예는 다음과 같다: 금 입자와 같은 비활성 캐리어와 함께, 주사에 의해, 전기천공법에 의해, 유체 약학적 스트레스, 초음파(sonoporation) 또는 다른 물리적 방법에 의해 운반되는 폴리뉴클레오티드; 합성 비-바이러스 운반 시스템으로 조제된 폴리뉴클레오티드, 그리고 주사 또는 주입과 같은 다양한 경로에 의해 운반되는 것과 같다, 이들 모두는 본 기술분야에 잘 공지되어 있다(예, *Li and Huang, Gene Therapy, 13:1313-1319, 2006* 참고). GDS는 본 발명의 약학 조성물 투여하기 전, 포유류에서 종양 세포, 기타 질병이 있는 세포 또는 질환 연관된 세포로 폴리뉴클레오티드를 운반할 수 있다. 또 다른 측면에서, 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 종양 또는 질병이 있는 질환을 감염시킬 수 있는 다양한 살모넬라(*Salmonella*), 클로스트리듐(*Clostridium*) 또는 리스테리아(*Listeria*) 세균 타입과 같은 세균인 GDS로 운반된다. 또 다른 측면에서, 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 바이러스 또는 바이러스 유도된 벡터인 GDS로 운반된다. 바이러스성 벡터는 복제가능하거나 또는 복제불가할 수 있으며, 바이러스성 입자 또는 바이러스성 벡터를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 될 수 있으며, 그리고 아데노바이러스성 벡터, 홍역 벡터, 헤르페스 벡터, 레트로바이러스성 벡터 (렌티바이러스성 벡터를 포함), 레비도바이러스성 벡터 가령, 베시쿨라 스토마티티스(*Vesicular Stomatitis*) 바이러스성 벡터, 리오바이러스 벡터, 세네카 벨리(*Seneca Valley*) 바이러스 벡터, 수두바이러스 벡터 (동물 수두 또는 백시니아 유도된 벡터), 파르보바이러스 벡터 (AAV 벡터를 포함), 알파바이러스 벡터 또는 본 기술분야의 당업자에 공지된 기타 바이러스성 벡터가 될 수 있다(예, *Concepts in Genetic Medicine, ed. Boro Dropulic and Barrie Carter, Wiley, 2008, Hoboken, NJ.; The Development of Human Gene Therapy, ed. Theodore Friedmann, Cold Springs Harbor Laboratory Press, Cold springs Harbor, New York, 1999; Gene and Cell Therapy, ed. Nancy Smyth Templeton, Marcel Dekker Inc., New York, New York, 2000 and Gene Therapy: Therapeutic Mechanism and Strategies, ed. Nancy Smyth Templeton and Danilo D Lasic, Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 2000* 참고; 본 발명의 내용은 참고문헌에 통합됨).

[0018] 한 구체예에서, 바이러스성 벡터는 복제하는 포유류 세포만을 감염시킬 수 있는 레트로바이러스성 벡터 복제 컴피턴트 레트로바이러스 벡터가 될 수 있다. 레트로바이러스는 다양한 방식으로 분류될 수 있지만, 지난 10년간 명명법이 표준화되었다(ICTVdb - *The Universal Virus Database, v 4 on the World Wide Web (www) at ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdb/ and the text book "Retroviruses" Eds Coffin, Hughs and Varmus, Cold Spring Harbor Press 1997*; 본 발명의 내용은 참고문헌에 통합됨). 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터는 오르소레트로바이러스(Orthoretrovirus) 또는 좀더 전형적인 감마 레트로바이러스 벡터를 포함할 수 있다. 한 측면에서, 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터는 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 5'에 내부 리보솜 유입 부위(IRES)를 포함한다. 한 구체예에서, 시토신 데아미나제를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 레트로바이러스성 벡터의 ENV 폴리뉴클레오티드에 3'에 있다.

[0019] 또 다른 구체예에서, 곰팡이 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 이를 필요로 하는 개체에게 5-플루오르시토신을 포함하는 지연된-방출 제제의 곰팡이-치료 효과량을 투여하는 것을 포함한다.

[0020] 또 다른 구체예에서, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법을 이를 필요로 하는 개체에게 암세포에서 5-FC의 아민을 제거하여 5- 플루오르우라실 (5-FU) 으로 만드는 시토신 데아미나제의 발현을 유도하기 위하여 충분한 양의 발현 벡터와 연장된 방출 제제의 암-치료 효과량을 투여하여, 약 1-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 혈장 수준을 얻는다(예, 약 30-120, 20-90 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 30-80 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 그리고 일반적으로 약 40-70 $\mu\text{g}/\text{ml}$). 약 1-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 사이의 임의의 값도 본 발명에 의해 고려된다는 것을 인지할 것이다. 한 구체예에서, 혈청내 5-FC의 수준은 일일 1-4회 투여된 본 발명의 연장된 방출 제제를 이용하여 수득된다(약 50-250 mg/kg/day). 추가 구체예에서, 투약은 50-200 mg/kg에서 일일 1회, 25-100 mg/kg에서 일일 2회, 약 16-67 mg/kg에서 일일 3회, 또는 12-50 mg/kg에서 일일 4회 투여된다. 다시, 일일 1-200 (예, 10-100) mg/kg 사이의 임의 투약이 포함될 수 있고, 원하는 양 및 혈청 수준을 얻기 위하여 투약 일정이 조정될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 한 구체예에서, 본 발명의 5-FC 제제는 수개월 또는 수년간 매월 7일간 개체를 치료하기 위해 이용된다. 또 다른 구체예에서, 투약은 일일 3-4회 투약에 의해 투여되는 약 1 내지 5g일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 5-FC 제제는 일일 2회 또는 그 이상으로 약 2 내지 8 g (예, 6-7 g)이 투여된다. 한 측면에서, 5-FC의 투약은 개체, 조직 또는 세포내에서 시토신 데아미나제 활성화에 기초하여 조정된다. 예를 들면, 폴리뉴클레오티드는 좀더 효과적인 전사 또는 해독 또는 증가된 시토신 데아미나제 활성을 제공하기 위해 생성될 수 있다. 이와 같은 경우, 표준의 또는 효과가 적은 시토신 데아미나제를 수용한 개체와 비교하였을 때 5-FC의 효과적인 치료량을 얻기 위하여 5-FC의 더 낮은 투약이 제공될 수 있다.

[0021] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 내용은 감염된 세포 또는 세포 증식성 질환과 같은 기타 질병이 있는 세포를 가진 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 a) 레트로바이러스성 GAG 단백질을 인코딩하는 핵산 서열; 레트로바이러스성 POL 단백질을 인코딩하는 핵산 서열; 레트로바이러스성 외피를 인코딩하는 핵산; 레트로바이러스성 (예, 오르소레트로바이러스성) 폴리뉴클레오타이드 서열의 5' 또는 3' 또는 5' 및 3'에서 LTR(Long-Terminal Repeat) 서열을 포함하는 레트로바이러스성 폴리뉴클레오타이드 서열; 시토신 데아미나제 활성을 포함하는 폴리펩티드를 인코딩하는 이질성 핵산 서열에 작용가능하도록 링크된 내부 리보솜 유입 부위(IRES)를 포함하는 카세트, 여기서, 카세트는 레트로바이러스성 외피를 인코딩하는 서열의 3' 및/또는 3'LTR 서열의 5'에 위치하고; 그리고 표적 세포내에서 역전사, 패키징 및 통합을 위한 cis-작용 서열을 포함하는 복제 컴피턴트 레트로바이러스의 치료요법적 유효량을 개체에 접촉시키고; b) 세포 증식성 질환 부위(예, 뇌암, 폐암, 결장-직장암, 유방암, 전립선암, 요로암, 자궁암 림프종, 구강암, 췌장암, 백혈병, 흑색종, 위암 그리고 난소암, HIV 감염된 세포군, 기타 바이러스성 또는 세균 감염된 세포군 또는 자가면역 세포군)에 시토신 데아미나제에 의해 독성 약물로 전환되는 유효량의 5-FC를 개체에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 복제 컴피턴트 레트로바이러스는 프로모터가 활성인 세포에서만 복제할 수 있는 레트로바이러스를 만들 수 있는 조직 특이적인 프로모터(예, 프로바신, 재조합 프로바신 또는 안드로젠 반응 프로모터 가령, 이중-안드로젠 반응 요소 프로모터)를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 복제 컴피턴트 레트로바이러스는 IRES 요소를 포함하지 않는다. 또 다른 구체예에서, 복제 컴피턴트 레트로바이러스는 암 세포에서만 또는 주로 암세포에서 복제되는 레트로바이러스를 만드는 마이크로RNA 표적 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 레트로바이러스는 조혈 세포, 간 세포 또는 근육세포와 같은 특정 세포에 특이적인 miRNA에 “표적” 서열을 포함하여(Bell and Kirin, Nature Biotech., 26:1347, 2008, 참고문헌에 통합됨) 바이러스는 이들 조직에서 발현되지 않는다. 대안으로, 바이러스는 어디서나 발현되는 표적, 단 let-7과 같은 종양 세포에서는 발현 정도가 적은 표적을 포함할 수 있다.

[0022] 본 발명의 내용은 암, 감염성 질환, 과다증식성 질환 또는 곰팡이 질환을 치료하는 조성물 및 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 이 방법은 우선 1-2일 이내에 약 1-200 (예, 10-100) $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 혈청 농도를 수득하는데 충분한 5-FC의 투약시키고, 약 1-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 혈청 농도를 유지시키는데 충분한 양의 5-FC의 연장된 방출 약량 다수를 제공하는 것을 포함한다. 다중의 연장된 방출 투약은 혈액내 5-FC의 정점 수준이 약 1-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (예, 약 30-120 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 20-90 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 30-80 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 그리고 일반적으로 약 40-70 $\mu\text{g}/\text{ml}$)이 되도록 투여되는 것이다. 약 1-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 사이의 임의의 값도 본 발명에서 고려된다는 것을 인지할 것이다. 구체예에서, 5-FC의 혈청 수준은 일일 1-4회 본 발명의 투약 제제를 이용하여 수득된다(분할된 투약으로 제공된 약 50-250 mg/kg/day). 추가 구체예에서, 투약량은 약 50-200 mg/kg에서 일일 1회, 약 25-100 mg/kg에서 일일 2회, 약 16-67 mg/kg에서 일일 3회, 또는 약 12-50 mg/kg에서 일일 4회 투여된다. 일일 1-250 (예, 10-100) mg/kg 사이의 임의의 투약도 포함되며, 원하는 양 및 혈청 수준을 얻기 위해 투약 일정이 조정될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 또 다른 구체예에서, 다중의 연장된 방출 투약은 일정 수준 또는 제1 투약의 로딩 곡선아래 면적의 75%-125%의 혈청 농도를 유지한다.

[0023] 본 발명의 내용의 하나 또는 그 이상의 구체예는 첨부 도면과 하기 설명과 함께 상세하게 제공된다. 다른 특징들, 목적들 그리고 장점들은 명세서, 도면 및 청구범위로부터 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1A-D는 pH 7의 분해 배지에서 프로토타입(prototypes) 제제의 분해물을 보여준다.
 도 2는 500 mg의 5-플루오르시토신 (선형 플롯)의 단일 투약을 제공받은 수컷 개들에서 평균 농도를 나타낸다.
 도 3는 500 mg의 5-플루오르시토신 (반-로그 플롯)의 단일 투약을 제공받은 수컷 개들에서 평균 농도를 나타낸다.
 도 4는 500 mg의 5-FC XR TID (선형 플롯)을 제공받은 수컷 개들에서 평균 농도를 나타낸다.
 도 5는 500 mg의 5-FC TID와 음식(선형 플롯)을 제공받은 개들에서 계획 농도와 실제 농도를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 상세한 설명

[0026] 여기에서, 그리고 청구범위에서 사용된 것과 같이, 단수형("a," "and," 그리고 "the")은 내용에서 분명하게 언급이 없는 한, 복수형을 포함한다. 따라서, 예를 들면 “물질(an agent)”은 이와 같은 물질의 복수를

포함하며, “암세포”는 하나 또는 그 이상의 암 세포를 포함한다.

- [0027] 다른 명시가 없는 한, 여기에서 사용된 모든 기술적 그리고 과학적 용어들은 본 내용이 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 여기에서 설명된 것과 유사한 또는 등가의 방법 및 재료들이 개시된 방법 및 조성물을 실시함에 이용될 수 있지만, 예시적인 방법, 장치 및 재료는 여기에서 설명되고 있다.
- [0028] “또는”은 다른 언급이 없는 한 “및/또는”을 의미한다. 유사하게, “포함하는("comprise," "comprises," "comprising" "include," "includes," 그리고 "including")은 상호 호환되며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0029] 다양한 구체예에서 “포함하는(comprising)”을 이용한 경우, 당업자는 일부 특정 경우에, 구체예는 “필수적으로 구성된(consisting essentially of)” 또는 “구성하는(consisting of)”을 이용하여 설명될 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0030] 상기에서 논의된, 그리고 명세서 전반에서 언급된 임의의 공개물은 본 출원 이전에 개시된 것을 오로지 제공하기 위함이다. 여기에서 어떠한 공개물도 발명자들이 기존 개시된 내용에 의해 본 내용보다 선행할 수 있는 자격이 부여된 것으로 간주해서는 안된다.
- [0031] 곡선 아래 면적(AUC)은 혈장에서 시간에 따른 농도를 플롯한 것이다. AUC는 0에서 무한대의 시간에 대해 제공된다. AUC (0부터 무한대까지)는 흡수 속도와는 무관하게 신체가 흡수하는 전체 약물의 양을 나타낸다. AUC는 동일 약량의 두 제제가 약물의 동일 약량을 신체로 방출하는지를 결정하는데 유용하다. 비-지연된 방출 약형의 AUC는 연장된 방출 약형의 것과 비교하여 생체 이용성 측정의 기초로 사용된다.
- [0032] “생체 이용성 비율(percent bioavailability)”은 비-지연된 방출형으로 운반되는 동일한 약물과 비교하여, 연장된 방출 제제로부터 흡수된 약물 분취를 나타낸다. 이는 연장된 방출 제제의 AUC와 비-지연된 방출 제제에서 동일 약물에 대한 AUC로부터 일반적으로 계산된다.
- [0033] 본 출원에서 사용된 것과 같은 “프로드럭(prodrug)”은 부모 약물과 비교하였을 때 세포에 세포독성이 약하고, 그리고 효소적으로 활성화되거나 또는 좀더 활성이 강한 부모형으로 전환될 수 있는 약리학적 활성 물질의 전구 물질 또는 유도체형을 말한다. 예, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" *Biochemical Society Transactions*, 14, pp. 375- 382, 615th Meeting Belfast (1986); Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," *Directed Drug Delivery*, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985); and Dachs et al. "From bench to bedside for gene-directed enzyme prodrug therapy of cancer" *Anticancer Drugs* 1[delta] : 349-359 2005 참고. 본 내용의 프로드럭은 설페이트-함유 프로드럭, 펩티드-함유 프로드럭, D-아미노산 변형된 프로드럭, 글리코실화된 프로드럭, [베타]-락탐-함유 프로드럭, 선택적으로 치환된 페녹시아세타미드-함유 프로드럭 또는 선택적으로 치환된 페닐아세타아미드-함유 프로드럭, 5-플루오르시토신 그리고 좀더 활성이 있는 세포독성 자유 약물로 전환될 수 있는 기타 5-플루오르우리딘 프로드럭을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 내용에서 이용될 수 있는 프로드럭 형으로 유도화될 수 있는 세포독성 약물의 예는 상기에서 설명된 화학요법제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0034] 본 발명의 내용의 5-FC의 생물학적, 약리학적 또는 치료요법적으로 활성형을 제공하기 위하여 *in vivo*에서 전환될 수 있는 임의의 화합물이 프로드럭이다. 프로드럭의 다양한 실시예와 형태는 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 그중에서도, 프로드럭의 예시는 *Design of Prodrug*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), *Methods in Enzymology*, Vol. 42, at pp. 309-396, edited by K. Widder, et. al. (Academic Press, 1985); *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrug" by H. Bundgaard, at pp. 113-191, 1991); H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, p.1-38 (1992); H. Bundgaard, et al., *Journal of 약학 Sciences*, Vol. 77, p. 285 (1988); and Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392)에서 볼 수 있다. 5-FC의 프로드럭의 예는 5-플루오르시티딘-모노포스페이트, 5-플루오르시티딘-디포스페이트, 5-플루오르시티딘-트리포스페이트; 5-플루오르-2' 데옥시플루오르시토신; 또는 시티딘 또는 1, 2 또는 3개 포스페이트와 함께 시티딘을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 광활성화가능한 5-FC, 이의 염 또는 에스테르도 고려된다. 이와 같은 광활성화가능한 화합물들은 예를 들면 UV광으로 조사(원격으로 또는 일시적으로 활성화될 수 있도록 종양 부위내에 이식된 광 포함)를 받을 때 절단될 수 있는 광감응성 링커를 포함할 수 있다.

- [0035] 여기에서 사용된 바와 같이 " $C_{\max}$ " 는 약물 투여 후 관찰된 최대 혈장 농도를 말한다.
- [0036] 여기에서 사용된 바와 같이 " $T_{\max}$ " 는 관찰된 최대 혈장 농도의 시간대를 말한다.
- [0037] 여기에서 사용된 바와 같이 " t_{median} " 는 AUC의 1/2이 도달되는 시간대를 말한다.
- [0038] 약물의 혈장 반감기($t_{1/2}$)는 예를 들면, 100 에서 50 mg/L로 감소되는 것과 같이, 혈장 농도가 절반으로 감소되는데 요구되는 시간을 말한다.
- [0039] 지연된-방출 또는 서방출 (SR), 연장된-방출 (ER, XR, 또는 XL), 시간-방출 또는 시간에 맞게-방출, 조절된-방출 (CR), 또는 연속-방출 (CR) 환약은 시간을 두고 서서히 용해되고, 약물을 방출하도록 조제된 태블릿 또는 캡슐이다. 본 출원에서, "지연된 방출" 또는 "연장된 방출"은 이와 같은 타입의 모든 제제를 말한다. 지연된-방출 태블릿 또는 캡슐의 장점은 동일한 약물을 즉각적으로 방출하는 제제보다 덜 빈번하게 투여되며, 그리고 고르게 혈류로 약물 수준을 제공한다는 것이다. 지연된-방출 태블릿 및 제제는 활성 성분이 불용성 물질의 매트릭스내에 포집되도록 또는 소포 격실에 포집되도록 조제되어, 용해되는 약물이 매트릭스로부터 서서히 운반되거나 또는 소파 격실 파열 또는 붕괴로부터 운반된다. 일부 SR 제제에서, 매트릭스는 겔을 형성하기 위해 물리적으로 팽창되며, 약물은 매트릭스내에 우선 용해되고, 외측 표면으로부터 방출된다.
- [0040] 현재 시판되는 5-FC는 즉각 방출 캡슐 제제 (Ancobon®, 250 mg 및 500 mg의 캡슐)로 경구 투약후 혈류에서 2.4 - 4.8 시간의 반감기를 가진다. 치료수준을 유지하기 위해서는 하루에 4회(QID) 환자에게 투약해야한다. 공지된 치료 수준은 크립토코커스 감염의 경우 만성 투약동안 2시간 후(이것이 정점 농도이다) 혈청에서 30-80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이 된다(또는 칸디다의 경우 40-60 $\mu\text{g}/\text{mL}$). 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 을 초과하면 일반적으로 독성이 발생된다(Vermes et al., *Chemotherapy*, pp. 86-94, 2000).
- [0041] 5-FC의 약리역학이 조사되고 광범위하게 검토되었다. 5-FC는 매우 신속하게 그리고 거의 완벽하게 흡수된다: 경구 투여후 76-89%가 생체이용가능하다. 정상적인 신장 기능을 가진 환자들에게서, 정점 농도는 1-2시간내에 혈청 및 기타 체액에서 수득된다. 크기가 작고, 물에 용해되는 성질과 혈청 단백질에 의해 상당한 수준으로 결합되지 않는 사실로 인하여, 5-FC는 신장으로부터 신속하게 제거된다. 5-FC는 간에서 최소한으로만 대사된다. 신장 제거는 사구체 여과를 통하여; 관 재흡수 또는 배출이 일어나지 않는다. 혈청에서의 5-FC 반감기는 정상적인 신장 기능을 가진 환자에서는 약 2-5 시간이지만, 심각한 신부전이 있는 환자들에서는 최대 85 h까지 연장될 수 있다.
- [0042] 경구 투여후 생체이용성은 경구 및 정맥 투여후 혈청 농도아래 면적을 비교함으로써 평가되었다. 그 결과에서 경구 투여후 76% 내지 89% 흡수를 나타내었다. 정상 개체에게 2g 경구 투약후 2시간 이내에 30 내지 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 정점 혈청 농도에 도달된다. 다른 연구에서 6-주간의 5-FC (매 6시간마다 분할된 투약으로 제공된 150 mg/kg/day)과 암포테리신 B를 제공받은 신장기능이 정상인 환자들에게서 투약후 1 내지 2시간 후에 대략 70 내지 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 평균 혈청 농도가 나타났다. 대부분의 5-FC는 상당한 관 재흡수없이 사구체 여과 수단을 통하여 배출된다. 5-FC는 장 세균성 시토티신 데아미나제에 의해(본 발명의 이형성 바이러스성 벡터 없이) 5-플루오르우라실로 아민이 제거된다. 5-플루오르우라실에 대한 5-FC의 AUC 비율은 약 4%이다.
- [0043] 5-FC의 반감기는 신부전 환자에서 연장된다: 신적출된(nephrectomized) 또는 무뇨증(anuric) 환자에서 85 시간(범위: 29.9 내지 250 시간)이었다. 5-FC의 일정한 제거율과 크리아티닌 제거사이에 선형관계가 발견되었다. 크레아티닌 제거가 >40 mL/min인 성인 환자의 경우, IR 5-FC의 매6시간 마다 37.5 mg/kg의 표준 투약이 일반적으로 이용된다. 크레아티닌 제거가 20 내지 40 mL/min의 범위인 경우, 권장되는 투약은 매 12시간 마다 37.5 mg/kg이다. 크레아티닌 제거가 <20 mL/min인 환자의 경우, 5-FC의 투약은 1일 1회 약 37.5 mg/kg이다.
- [0044] *In vitro* 연구에서, 2.9% 내지 4%의 5-FC는 혈액에서 볼 수 있는 치료 농도 범위를 밖의 단백질-결합된 것이다. 5-FC는 혈관벽 장벽을 침투하여 뇌척수액에서 임상적으로 유의적인 농도에 도달된다.
- [0045] 따라서, 5-플루오르시토티신을 이용한 통상적인 치료는 신체로부터 이 약물이 신속하게 제거되기 때문에 매일 빈번하게 투여를 요구한다. 인간에서 통상적인 투약은 하루에 약 8g의 5-플루오르시토티신, 매일 4회 등가의 투약을 해야한다(예, 투약당 약 2 grams, 이 투약은 메스꺼움을 피하기 위하여 매 15분 마다 약 250mg 씩 복용). 곰팡이 감염 또는 암 치료와 병용되는 치료를 요하는 개체에 의한 적응성은 얻기 힘들다.
- [0046] 본 발명의 내용은 연장된 방출을 위한 제제내 5-FC (5-FC-SR; 5-FC-ER 또는 5-FC-XR과 함께 호환적으로 이용됨)를 포함하는 조성물을 제공한다. 5-FC-ER 조성물은 최소한 하나의 친수성 화합물, 최소한 하나의 결합제, 그

리고 최소한 하나의 약학 희석제를 포함한다. 5-FC-ER은 500 mg의 FC 단일 투약으로 식사를 한 인간 개체에 투여되었을 때 하나 또는 그 이상의 다음의 특징들을 제공한다: (i) 약 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 약 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (예, 약 2.0-9.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.0-8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.0-6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.5- 8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 또는 약 2.5-4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)의 5-FC C_{max} ; (ii) 약 3 시간 또는 그 이상의 t_{median} , (예, 약 3-12 시간, 약 3-10 시간, 약 4-12 시간, 약 4-10 시간, 약 5-12 시간, 약 5-10 시간, 약 6-12 시간, 또는 약 6-10 시간, 또는 약 6-8 시간); (iii) 약 20-80 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 의 AUC (예, 약 25-75 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-70 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-65 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 또는 약 35-65 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$); 그리고 (iv) 약 3-8 시간의 $t_{1/2}$ (예, 약 3-7 시간, 약 4- 8 시간, 또는 약 4-7 시간). 한 구체예에서, 제제를 식사를 한 개체에게 투여시, 위장에서 제제는 약 4 내지 약 8 시간 동안 머무른다.

[0047] 5-FC는 5-FC-ER내에 균질하게 분산될 수 있다. 일부 구체예에서, 5-FC는 조성물내에 약 100 mg 내지 약 2000 mg; 약 100 mg 내지 약 1500 mg; 약 100 mg 내지 약 1200 mg; 약 100 mg 내지 약 1000 mg; 약 100 mg 내지 약 900 mg; 약 100 mg 내지 약 800 mg; 약 100 mg 내지 약 700 mg; 약 100 mg 내지 약 600 mg; 약 100 mg 내지 약 500 mg; 또는 약 100 mg 내지 약 250 mg의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 5-FC는 조성물내에 약 200 mg 내지 약 2000 mg의 양으로 존재한다. 또 다른 구체예에서, 5-FC는 조성물내에 약 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1250 mg, 1500 mg, 1750 mg 또는 2000 mg의 양으로 존재한다.

[0048] 한 구체예에서, 최소한 하나의 친수성 화합물은 5-FC-ER내에 약 5% 내지 약 40%wt 양으로 존재한다; 최소한 하나의 결합제는 5-FC-ER내에 약 0.5% 내지 약 30% wt의 양으로 존재한다; 그리고 최소한 하나의 약학 희석제는 5-FC-ER내에 약 10% 내지 약 40%wt의 양으로 존재한다. 또 다른 구체예에서, 최소한 하나의 친수성 화합물은 5-FC-ER내에 약 8% 내지 약 31%wt의 양으로 존재한다; 최소한 하나의 결합제는 5-FC-ER내에 약 5% 내지 약 25%wt의 양으로 존재한다; 그리고 최소한 하나의 약학 희석제는 5-FC-ER내에 약 15% 내지 약 30%wt의 양으로 존재한다. 또 다른 구체예에서, 최소한 하나의 친수성 화합물은 5-FC-ER내에 약 10% 내지 약 20%wt의 양으로 존재한다; 최소한 하나의 결합제는 5-FC-ER내에 약 10% 내지 약 25%wt의 양으로 존재한다; 그리고 최소한 하나의 약학 희석제는 5-FC-ER내에 약 15% 내지 약 30%wt의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 최소한 하나의 친수성 화합물은 5-FC-ER내에 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 22%, 약 24%, 약 26%, 약 28%, 또는 약 30%wt의 양으로 존재한다; 최소한 하나의 결합제는 5-FC-ER내에 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 또는 약 22%wt의 양으로 존재한다; 그리고 최소한 하나의 약학 희석제는 5-FC-ER내에 약 10%, 약 20%, 약 30% 또는 약 40%wt의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 최소한 하나의 친수성 화합물은 5-FC-ER내에 약 8%, 약 12%, 또는 약 20%wt의 양으로 존재한다; 최소한 하나의 결합제는 5-FC-ER내에 약 5%, 약 10%, 또는 약 15%wt의 양으로 존재한다; 그리고 최소한 하나의 약학 희석제는 5-FC-ER내에 약 10%, 약 25%, 약 또는 30%wt의 양으로 존재한다.

[0049] 5-FC-ER는 최소한 하나의 친수성 화합물을 포함한다. 친수성 화합물은 액체에 노출되었을 때 지연된 속도로 5-FC를 방출하는 겔 매트릭스를 형성한다. 겔 매트릭스로부터 5-FC를 방출하는 속도는 겔 매트릭스 성분들과 위장관내 수용상의 약물 분할 계수에 따라 달라진다. 본 발명의 조성물에서, 친수성 화합물에 대한 5-FC의 비율은 일반적으로 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1 또는 약 6:1이다.

[0050] 친수성 폴리머 매트릭스 형성 화합물은 친수성이 될 수 있는 본 발명 분야에 공지된 임의의 화합물이다. 예시적인 친수성 화합물에는 검, 셀룰로오스 에테르, 아크릴 수지, 폴리비닐 피롤리돈, 단백질-유도된 화합물, 그리고 이의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 검에는 헤테로폴리사카라이드 검, 호모사카라이드검, 예를 들면, 산탄, 트라가탄, 펙틴, 아카시아, 카라야, 알기네이트, 아가, 구아르, 하이드록시프로필 구아르, 캐라기난, 매뚜기 쿡 검, 그리고 겔란 검을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 셀룰로오스 에테르는 하이드록시알킬 셀룰로오스 및 카르복시알킬 셀룰로오스를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 셀룰로오스 에테르는 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 카르복시 메틸셀룰로오스, 그리고 이의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 아크릴 수지에는 아크릴산, 메타아크릴산, 메틸메타아크릴레이트의 폴리머 및 코폴리머를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 친수성 화합물은 검이다. 다른 구체예에서, 친수성 화합물은 헤테로폴리사카라이드 검이다. 추가 구체예에서, 친수성 화합물은 산탄 검 또는 이의 유도체다. 산탄검의 유도체는 예를 들면, 데아실화된 산탄검, 산탄검의 카르복시메틸 에스테르, 그리고 산탄검의 프로필렌 글리콜 에스테르를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 특정 구체예에서, 친수성 폴리머 매트릭스를 형성하는 화합물은 카르보폴-71G, Kollidon SR 또는 이의 복합물이다.

- [0051] 또 다른 측면에서, 5-FC-ER는 최소한 하나의 결합제를 더 포함한다. 한 구체예에서, 결합제는 액체 존재하에 겔 매트릭스를 형성하기 위하여 친수성 화합물을 교차-연결할 수 있는 화합물이다. 여기에서 사용된 것과 같이, "액체"는 예를 들면, 위장 유체 및 *in vitro* 분해 테스트에 이용되는 것과 같은 수용성 용액을 포함한다. 5-FC-ER는 일반적으로 약 3% 내지 약 20%wt 양의 결합제를 포함한다. 한 구체예에서, 5-FC-ER는 일반적으로 약 3% 내지 약 10%wt 양의 결합제를 포함한다. 일부 구체예에서, 최소한 하나의 결합제는 5-FC-ER내에 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 또는 약 13%wt의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 5-FC-ER는 약 6% 내지 약 7%wt(및 이 범위 사이의 임의의 수)의 양으로 결합제를 포함한다.
- [0052] 예시적인 결합제는 호모폴리사카라이드다. 예시적인 호모폴리사카라이드는 갈락토만난 겔, 예를 들면, 구아르 겔, 하이드록시프로필 구아르 겔, 하이드록시프로필셀룰로오스 (HPC; 예, KluCEL EXF) 그리고 메뚜기 콩 겔을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 다른 구체예에서, 결합제는 알긴산 유도체, HPC 또는 미소결정화된 셀룰로오스 (MCC)다.
- [0053] 일부 구체예에서, 5-FC-ER가 최소한 하나의 친수성 화합물 및 최소한 하나의 결합제를 포함할 때, 결합제에 대한 친수성 화합물의 비율은 약 1:9 내지 약 9:1, 약 1:8 내지 약 8:1, 약 1:7 내지 약 7:1, 약 1:6 내지 약 6:1, 약 1:5 내지 약 5:1, 약 1:4 내지 약 4:1, 약 1:3 내지 약 3:1, 또는 약 1:2 내지 약 2:1이다.
- [0054] 5-FC-ER가 최소한 하나의 친수성 화합물 그리고 최소한 하나의 결합제를 포함할 때, 최소한 하나의 친수성 화합물 및 최소한 하나의 결합제의 합에 대한 5-FC의 중량 비율은 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 또는 약 1:1 내지 약 2:1이다.
- [0055] 5-FC-ER는 당분야에 공지된 하나 또는 그 이상의 약학적 희석제를 더 포함할 수 있다. 예시적인 약학적 희석제는 모노사카라이드, 디사카라이드, 폴리하이드릭 알코올 및 이의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 약학적 희석제는 예를 들면, 전분, 만니톨, 락토스, 텍스프로즈, 슈크로즈, 미소결정 셀룰로오스, 솔비톨, 자일리톨, 프락토스 및 이의 혼합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 약학 희석제는 수용성이다. 수용성 약학 희석제의 비-제한적인 예로는 락토스, 텍스트로즈, 슈크로즈 또는 이의 혼합물을 포함한다. 다른 구체예에서, 약학 희석제는 물에 불용성이다. 물에 불용성인 약학 희석제의 비-제한적 예로는 인산이칼슘염 또는 인산삼칼슘염을 포함한다. 일부 구체예에서, 약학 희석제 to 친수성 화합물에 대한 약학 희석제의 중량 비율은 일반적으로 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1 및 이들 사이의 임의의 범위가 된다. 일부 구체예에서, 친수성 화합물에 대한 약학 희석제의 중량 비율은 일반적으로 약 1:1 내지 약 2:1이다.
- [0056] 일부 구체예에서, 5-FC-ER는 약 15% 내지 약 30%의 양으로 하나 또는 그 이상의 약학 희석제를 포함한다. 일부 구체예에서, 5-FC-ER는 약 15%, 약 20%, 약 25%, 또는 약 30%wt의 하나 또는 그 이상의 약학 희석제를 포함한다.
- [0057] 다른 구체예에서, 코팅, 예, Opadry®은 비록 필요조건은 아니지만 여기에서 설명된 조성물에 첨가될 수 있다.
- [0058] 일부 구체예에서, 여기에서 설명된 조성물은 제2 친수성 화합물을 포함할 수 있다.
- [0059] 5-FC의 연장된 방출 제제는 경구로 투여가능한 고형 약형 제제이다. 경구 고형 약형 제제의 비-제한적인 예로는 매트릭스 태블릿, 방벽-피복된(barrier-coated) 태블릿, 그리고 다수의 과립을 포함하는 태블릿 그리고 캡슐을 포함한다. 일부 구체예에서, 태블릿은 친수성 코팅을 가진다.
- [0060] 가장 활성이 큰 약물 성분의 경우, 원하는 치료 효과를 일으킨다면, 표적 조직에 도달해야만 하는 활성 약물의 치료 농도가 있다. 연장된 방출 약학 투약형은 일반적으로 연장된 시간 동안 흡수 및/또는 환자의 신체에 이용될 수 있는 활성 약물 성분을 만든다. 활성 약물이 대사되거나 또는 그렇지 않으면 환자의 신체에 의해 제거된다면, 긴 시간이 경과된 후에 환자의 표적 조직에 약물 성분이 최저 치료 농도에 도달할 수도 있다. 이와 같은 문제점을 해결하기 위하여, 이와 같은 최저 치료 농도에 신속하게 도달하기 위해 활성 약물 성분을 처음에는 신속하게 방출 투약하는 것이 유용할 수 있다. 이와 같은 최저 치료 농도가 표적 조직에서 초과하면 연장된 방출 투약형은 대사되거나 표적 조직으로부터 제거되는 활성 약물의 양을 보상하는데 충분한 양으로 활성 약물 성분을 운반함으로써 이를 유지할 수 있다.
- [0061] 본 내용의 또 다른 구체예는 환자의 표적 조직에 활성 약물의 최저 치료 농도를 신속하게 도달하도록 하기 위하여 활성 약물 성분을 신속하게 방출하고, 연장된 시간에 걸쳐 표적 조직으로 이와 같은 최저 치료 농도를 유지하도록 활성 약물을 연장 방출 투여할 수 있는 연장된 방출/신속 방출 복합된 약학 캡슐이다. 이와 같은 본 발명의 연장된 방출/신속 방출 복합 캡슐의 신속 방출 부분은 캡슐 껍질 가령, 펠렛, 태블릿, 소 캡슐, 그리고 이

와 유사한 것내에 신속 방출 부분을 위한 별도의 고유 투약 단위형을 포함한다.

- [0062] 한 구체예에서, 본 발명의 경구 투여용 연장된 방출/신속 방출 복합형 약학 태블릿 또는 캡슐은 최소한 두 개 층을 포함할 수 있다: (1) 제1 미립자 혼합물의 제 1 층, 여기서 제1 미립자 혼합물은 상기에서 설명된 연장된 방출 조성물과 동일하며; 그리고 (2) 제2 미립자 혼합물의 제2층은 제1 미립자 혼합물내에 있는 것과 동일한 활성 약물 성분을 포함한다. 연장된 방출/신속 방출 복합된 약학 태블릿의 제1층은 상기에서 설명된 연장된 방출 약학 조성물과 동일한 방식으로 활성 약물의 연장된 방출을 제공한다. 제2층은 활성 약물 성분을 포함하는 제2 미립자 혼합물을 제공하고, 제2 미립자 혼합물은 위장관에서 이 층이 용해될 때 신속하게 분산되도록 조제되어, 활성 약물 성분의 신속한 방출 부분을 제공한다. 제 2 혼합물은 활성 약물 성분과, 그리고 위장관에서 이와 같은 신속한 분산을 이루기 위해 조제된 하나 또는 그 이상의 약학 캐리어의 혼합물이다.
- [0063] 본 발명의 연장된 방출/신속 방출 복합된 태블릿은 필요하다면, 상기에서 설명된 제1과 제2 미립자 혼합물내에 상이한 활성 약물 성분들을 포함시킴으로써, 투약 단위형내에서 한 가지 활성 약물 성분의 신속한 방출과 제2 활성 약물 성분의 연장된 방출을 제공한다.
- [0064] 본 발명의 연장된 방출/신속한 방출 복합 태블릿은 신속 방출 혼합물(제2 미립자)의 활성 약물 성분이 이의 활성이 이용되는 표적 부위에서 바로 이용되거나, 흡수되거나 또는 운반되도록 위장관 부분에서 용해되도록 만들어진다.
- [0065] 태블릿 또는 캡슐은 다중층 디자인을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 5-FC 조성물 및 제제는 태블릿 또는 캡슐내 즉각 방출 층과 연장된 방출 층을 포함할 수 있다. IR/ER 치료법의 이와 같은 복합은 5-FC 프로파일을 개선시키는데 유용할 것이다. 즉각 방출 층에 존재하는 5-FC는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg (예, 약 200 mg) 범위의 양으로 존재한다.
- [0066] 일부 구체예에서, 다중층 투약형은 활성 붕해제를 포함한다. 붕해제는 즉각 방출 층으로부터 5-FC의 분해와 흡수를 촉진한다. 약학 붕해제의 비-제한적 예로는 크로스카르멜로즈 나트륨, 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 및 변형안된 전분을 포함한다. 한 구체예에서, 붕해제는 투약형의 제1층(예, 즉각 방출 층)내에 있다.
- [0067] 일부 구체예에서, 본 발명의 다중층 태블릿은 우선 즉각 방출 층 및 연장된 방출 층 혼합물을 별도로 준비하여 만들어진다. 연장된 방출 코어 태블릿은 매트릭스 태블릿 코어 또는 층을 만드는 통상의 방식으로 압착된다. 본 발명의 즉각 방출 층은 5-FC를 하나 또는 그 이상의 희석제 (예, 미소결정 셀룰로오스)와 혼합함으로써 준비된다. 이와 같은 혼합물은 선택적으로 하나 또는 그 이상의 붕해제와 혼합될 수 있다. 이 혼합물은 스테아레이트 마그네슘과 혼합된다. 마지막으로, 즉각 방출 층 혼합물과 연장된 방출 층 혼합물은 다중-층 (예, 이중-층) 태블릿으로 압착된다. 또 다른 구체예에서, 즉각 방출 층은 연장된 방출 코어 태블릿 주변에서 피복될 수 있다.
- [0068] 적절하게 투약될 때(예, 매일 50-250 mg/Kg/day을 최소한 5 반감기동안 분할된 그리고 1-4회 투약), 5-FC-ER 제제는 약 1-200 $\mu\text{g/ml}$ (예, 약 20-120 $\mu\text{g/ml}$, 30-80 $\mu\text{g/ml}$, 또는 약 40-70 $\mu\text{g/ml}$)의 5-FC 평균 혈액 수준으로 제공한다. 약 1-200 $\mu\text{g/ml}$ 사이의 임의의 값도 본 발명에서 고려된다는 것을 인지할 것이다. 한 구체예에서, 5-FC의 수준은 일일 1-4회 투여된(약 50-200 mg/kg/day) 본 발명의 연장된 방출 투약 제제를 이용하여 수득된다. 추가 구체예에서, 투약은 50-200 mg/kg에서 일일 1회, 25-100 mg/kg에서 일일 2회, 약 16-67 mg/kg에서 일일 3회, 또는 12-50 mg/kg에서 일일 4회 투여된다. 일일 1-200 (예, 10-100) mg/kg 사이의 임의의 투약이 포함되며, 투약 일정은 원하는 양 및 혈청 수준을 얻기 위하여 조정될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 한 구체예에서, 5-FC의 투약은 개체, 조직 또는 세포내 시토신 데아미나제 활성에 기초하여 조정된다.
- [0069] 본 발명의 내용은 5-FC를 포함하는 경구 약학 조성물을 제공하는데, 여기서 약학 조성물은 변형된 방출형 (예, 한덩어리의 고정 태블릿, 펠렛, 과립 및 이와 유사한 것들)이며, 그리고 지연된 시간에 걸쳐 개체의 위장관 상부로 5-FC를 방출한다. 조성물은 친수성 폴리머 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 카르보폴 (예, 카르보폴 71-G), 하이드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 하이드록시메틸 셀룰로오스 (HPMC), 콜리돈, 그리고 폴리에틸렌산화물 (PolyOx)을 더 포함할 수 있다. 친수성 폴리머는 조성물의 약 10 wt% 내지 약 40 wt%의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 5-FC는 태블릿 또는 투약 당 약 100 mg 내지 약 2000 mg의 양으로 존재한다. 또 다른 구체예에서, 조성물은 약 4 내지 약 12 시간 내에 약 80% 이상의 5-FC *in vitro* 분해물을 나타낸다(약 275nm에서 UV 탐지와 함께 5-FC USP 방법을 이용하여 37°C에서 75 rpm, 900 ml 탈이온수내에서 USP 타입 II 분해 장치(패들 방법)에 의해 측정됨). 또 다른 구체예에서, 5-FC는 약학 조성물내에 약 500mg의 양으로 존재하며, 그리고 조성물을 식사를 한 개체에게 경구 투여한 후, 조성물은 다음을 나타낸다: (i) 약 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 의 5-FC

C_{max} (예, 약 2.0-9.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.0-8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.0-6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 3.5-8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 또는 약 2.5-4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$); (ii) 약 3 시간 또는 그 이상의 t_{median} (예, 약 3-12 시간, 약 3-10 시간, 약 4-12 시간, 약 4-10 시간, 약 5-12 시간, 약 5-10 시간, 약 6-12 시간, 또는 약 6-10 시간, 또는 약 6-8 시간); (iii) 약 20-80 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 의 AUC (예, 약 25-75 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-70 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-65 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 약 30-60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 또는 약 35-65 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$); 그리고 (iv) 약 3-8 시간의 $t_{1/2}$ (예, 약 3-7 시간, 약 4-8 시간, 또는 약 4-7 시간).

[0070] 다른 구체예에서, 5-FC를 포함하는 약학 조성물을 식사를 한 개체에게 2gm 경구 투여후, 조성물은 (i) 약 5 내지 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 5 내지 70 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 5 내지 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 5 내지 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 5 내지 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 약 5 내지 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 또는 약 5 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 5-FC C_{max} , 그리고 (ii) 약 4 내지 약 10 시간 (예, 3-7 시간 5-FC의 정점 방출에 도달하는 시간은 3-7시간)의 T_{max} 에 도달하는 시간을 나타낸다.

[0071] 제제가 신속 방출 및 연장된/지연된 방출을 모두 포함하는 경우, 신속 방출 부분은 약 1-2 시간의 T_{max} 를 포함하며, 연장된 방출 부분은 3-12 시간의 T_{max} 를 포함할 것이다. 신속방출-연장된 방출 복합을 포함하는 치료 방법에서, 치료농도는 신속하게 도달할 수 있고, 1-12시간에 걸쳐 연장될 것이다.

[0072] 본 발명의 5-FC-ER를 투여하면, 5-플루오르시토신의 연장된 방출이 허용되고, 따라서, 메스꺼움 또는 위장 증상을 피하기 위하여 분할로 투약할 필요없이 하루에 제공되는 투약 횟수도 1회, 2회 또는 3회로 감소되고 및/또는 총 일일 투약이 감소된다. 이로써 약물 치료에 대한 환자의 적응성이 개선되며, 부작용도 감소된다.

[0073] 또한, 여기에서 설명되는 한덩어리의 제제 및 기타 흔히 이용되는 서방출(또는 연장된 방출이라고도 함) 캐리어 및 운반체가 고려된다.

[0074] 본 발명의 변형된 방출 (연장된 방출) 제제 (예, 태블릿, 과립, 펠렛, 캡슐 또는 이와 유사한 것)는 일반적으로 단위 약형당 약 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 500mg, 750mg, 1000mg, 1250mg, 1500mg, 1750mg, 또는 2000 mg의 활성 성분을 포함한다. 조성물이 5-FC와 제2 활성제 (예, 루코보린)을 포함하는 경우, 각각에 대한 활성물질의 양은 원하는 범위내에 포함되도록 변형될 수 있다(예, 각 활성 성분이 조성물에서 25-500 mg).

[0075] 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 위장을 포함한 상부 위장관에서 흡수를 촉진시키기 위하여 코팅될 수 있다. 이와 같은 흡수는 대장에서 세균성 시토신 데아미나제에 의한 5-FC의 대사를 방해할 수 있다.

[0076] 또 다른 측면에서, 조성물은 원하는 소스 이외의 다른 소스로부터 시토신 데아미나제 발현을 특이적으로 저해하는 siRNA 또는 안티센스 분자를 포함할 수 있다. 이와 같은 siRNA 또는 안티센스 분자는 시토신 데아미나제의 코딩 서열에서의 차이를 검사함으로써 바로 디자인될 수 있다. 예를 들면, 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터의 시토신 데아미나제는 인간화된 시토신 데아미나제 또는 이스트 시토신 데아미나제인 경우, 세균성 시토신 데아미나제를 특이적으로 저해하는 siRNA는 결정에서 박테리아 및 곰팡이에 의해 결정에서 원하지 않는 대사를 저해할 수 있다.

[0077] 연장된 방출 제제의 사용은 태블릿, 캡슐, 투관침(trochar), 에멀전, 현탁액 등의 형태가 될 수 있으며, 선택된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 용액 또는 에멀전의 경우, 적절한 캐리어로 예를 들면, 염 및 완충 매질을 포함하는 수용성 또는 알코올성/수용액, 에멀전 또는 현탁액을 포함한다. 본 내용에서 설명된 것과 같이, 본 발명의 약학 조성물은 통상의 첨가제, 예를 들면, 안정화제, 완충제, 염, 보존제, 충전제, 향 보강제 및 본 기술 분야 업자들에게 공지된 이와 유사한 것들을 포함할 수 있다. 예시적인 완충액은 인산염, 탄산염, 구연산염 및 이와 유사한 것들을 포함한다. 예시적인 보존제는 EDTA, EGTA, BHA, BHT 및 이와 유사한 것들을 포함한다. 장관 외 비이클은 염화나트륨 용액, 링거 텍스트로즈, 텍스트로즈 및 염화나트륨, 락테이트화된 링거 또는 고정된 오일을 포함할 수 있다. 정맥내 비이클은 다양한 첨가제, 보존제 또는 유체, 영양제 또는 전해질 보충제를 포함할 수 있다(일반적으로, *Remington's Pharmaceutical Science, 16th Edition, Mack, Ed. 1980* 참고).

[0078] 여기에서 사용된 것과 같이, “치료요법적 유효량”은 원하는 약리학적 효과를 유도하는데 필수적인 프로드럭 및/또는 기타 생물학적 물질의 양을 말한다. 이 양은 특정 활성 성분의 효과, 개체의 나이, 체중 및 반응 뿐만 아니라 숙주의 특징 및 중증도에 따라 달라질 수 있을 것이다. 고려해야 할 다른 인자들에는 벡터로부터 시토신 데아미나제 폴리뉴클레오타이드의 발현 속도 및 5-FC에 대한 시토신 데아미나제의 활성이 포함된다. 따라서, 프로드럭 또는 활성 물질의 양에 상한 또는 하한 임계치는 없다. 본 발명의 방법에 이용되는 치료요법적 유효량은 본 기술 분야의 당업자에 의해 바로 결정될 수 있다.

- [0079] 또 다른 측면에서, 곰팡이 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 한 구체예에서, 이 방법은 5-FC를 포함하는 연장된 방출 제제(예, 5-FC를 포함하고, 위장에서 머무는 시간이 증가된 한덩어리의 변형된-방출 투약형(MMR))의 곰팡이-치료를 위한 유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함한다. 이 방법은 임의의 이용가능한 곰팡이 질환을 치료하는데 이용될 수 있는데, 뇌 곰팡이 질환, 내장 기관 곰팡이 질환, 질 곰팡이 질환, 구강 곰팡이 질환, 발 곰팡이 질환을 포함하며 및/또는 칸디다 종(*Candida spp.*), 크립토코커스 종(*Cryptococcus spp.*), 스포로트릭스 종(*Sporothrix spp.*), 아스페길러스 종(*Aspergillus spp.*), 클라도스포리움 종(*Cladosporium spp.*), 엑소필라 종(*Exophila spp.*), 그리고 피알로포라 종(*Phialophora spp.*)으로 구성된 군으로부터 선택된 곰팡이에 의해 감염되는 곰팡이 질환이 포함된다.
- [0080] 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제를 이용한 곰팡이 질환 치료에서, 또 다른 항-곰팡이제를 함께 투여하는 것이 유익할 것이다. 임의의 적절한 항곰팡이제는 5-플루오르시토신-함유 연장된 방출 제제와 함께 투여되는데, 암포테리신 B 및 아졸 항곰팡이제, 예를 들면, 플루코나졸 및 이트라코나졸을 포함한다. 이와 같은 추가 물질은 변형된 방출형의 일부(예, 한덩어리 고형에 층으로 또는 고형에 포함되어)로써 연장된 방출 제제내에 포함되거나 또는 별도로 투여될 수 있다.
- [0081] 또 다른 구체예에서, 감염성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 감염된 세포에서 시토신 데아미나제의 발현을 유도하기 위하여 충분한 양의 발현 벡터와 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제의 감염-치료 유효량을 이를 요하는 개체에 투여하는 것을 포함한다. 이 방법은 임의의 이용가능한 바이러스성, 세균성 그리고 미코플라스마제 질환을 포함한 비-곰팡이 감염성 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 이와 같은 질환의 예로는 HIV 감염, HBV 감염, HCV 감염, HPV 감염, 헤르페스 바이러스성 감염, 결핵, 뉴모시스티스 카르니를 포함한다. 곰팡이 질환 치료와 같이, 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제의 투여로 감염성 질환의 치료를 위한 5-플루오르시토신이 연장 방출되고, 따라서, 하루에 제공되는 투약 횟수도 1회, 2회 또는 3회로 감소된다. 또한, 강화된 제제 또는 5-FC를 5-FU으로 전환시키는 시토신 데아미나제의 강화된 활성으로 인하여 일일 투약되는 전체 양이 감소될 수 있다. 이로 인하여 약물 치료법에 대한 환자의 적응성이 개선되고, 부작용도 감소된다. 한 구체예에서, 감염된 세포가 이형성 시토신 데아미나제를 포함하는 감염성 질환 개체의 치료에 유용한 5-FC의 투약은 시토신 데아미나제 유전자 없이 곰팡이 감염 치료에 이용되는 투약과 비교하였을 때 1-1,000 배 감소될 수 있다.
- [0082] 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제로 감염성 질환 치료에 있어서, 또 다른 항-감염성 질환제를 함께 투여하는 것이 유용할 수 있다. 임의의 적절한 항-감염성 질환제는 5-플루오르시토신-함유 연장된 방출 제제와 함께 투여될 수 있는데, 항생제, 및 예를 들면, 발시클로비어, 네베라핀, 항-HIV 약물 캄보, 리보비린 및 기타를 포함하나 이에 한정되지 않는 항바이러스성제를 포함한다. 이와 같은 추가 물질은 연장된 방출 제제내에 포함되거나, 제제위에 층을 형성하거나 또는 별도 투여된다.
- [0083] 또 다른 구체예에서, 과다증식성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 과다증식성 세포내에서 시토신 데아미나제 발현을 유도하기 위한 충분한 양의 발현 벡터와, 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제의 증식-치료 유효량을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함한다. 이 방법은 류마티스 관절염, Crohn 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 양성 전립선 비대증 및 기타를 포함한 다양한 자가면역 질환과 같은 임의의 이용가능한 과다증식성 질환 치료에 이용될 수 있다. 곰팡이 질환 치료와 마찬가지로, 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제를 투여하면, 과다증식성 질환 치료를 위한 5-플루오르시토신이 연장 방출되고, 따라서, 하루에 제공되는 투약 횟수도 1회, 2회 또는 3회로 감소된다. 또한, 강화된 제제 또는 5-FC를 5-FU으로 전환시키는 시토신 데아미나제의 강화된 활성으로 인하여 일일 투약되는 전체 양이 감소될 수 있다. 이로 인하여 약물 치료법에 대한 환자의 적응성이 개선되고, 부작용도 감소된다. 한 구체예에서, 과다증식성 세포가 이형성 시토신 데아미나제를 포함하는 과다증식성 질환 개체의 치료에 유용한 5-FC의 투약은 시토신 데아미나제 유전자 없이 과다증식성 질환 치료에 이용되는 투약과 비교하였을 때 1-1,000 배 감소될 수 있다.
- [0084] 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제로 과다증식성 질환 치료에 있어서, 또 다른 항-증식성 질환제를 함께 투여하는 것이 유용할 수 있다. 임의의 적절한 항-증식성 질환제는 5-플루오르시토신-함유 연장된 방출 제제와 함께 투여될 수 있는데, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드 기타 암 약물들, 루코보린 및 스테로이드를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이와 같은 추가 물질은 연장된 방출 제제내에 포함되거나(한덩어리 형내에 층을 형성함), 또는 별도 투여된다.
- [0085] 또 다른 구체예에서, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 암 세포내에서 시토신 데아미나제 발현을 유도하기 위한 충분한 양의 발현 벡터와, 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제의 암-치료 유효량을 이를

필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함한다. 이 방법은 임의의 이용가능한 암, 예를 들면, 부신, 방광, 뼈, 골수 뇌(예, 다형성 교아종), 유방, 경부, 담즙 방광, 신경절, 위장관(예, 결장 및 직장 암), 심장, 신장, 간, 폐, 근육, 췌장, 부갑상선, 음경, 전립선, 타액선, 피부(예, 흑색종), 비장, 고환, 흉선, 갑상선, 그리고 자궁 암을 포함한다. 치료될 암은 뇌암, 폐암, 결장-직장암, 유방암, 전립선암, 뇨도관암, 자궁암, 임파종, 구강암, 췌장암, 백혈병, 흑색종, 위암 및 난소암으로 전이를 포함한 충실성 종양을 포함한다. 또한, 제제는 개를 포함하는 농가 가축 및 침팬지의 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 개에서, 뇌암, 임파종, 비만세포 종양 및 섬유육종은 5-FC 제제와 시토신 데아미나제용 유전자를 포함하는 벡터를 공동 투여하여 치료될 수 있다. 곰팡이 질환 치료와 마찬가지로, 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제를 투여하면, 암 질환 치료를 위한 5-플루오르시토신이 연장 방출되고, 따라서, 하루에 제공되는 투약 횟수도 1회, 2회 또는 3회로 감소된다. 또한, 강화된 제제 또는 5-FC를 5-FU으로 전환시키는 시토신 데아미나제의 강화된 활성으로 인하여 일일 투약되는 전체 양이 감소될 수 있다. 이로 인하여 약물 치료법에 대한 환자의 적응성이 개선되고, 부작용도 감소된다. 한 구체예에서, 암을 가진 개체가 이형성 시토신 데아미나제를 포함하는 암 치료에 유용한 5-FC의 투약은 시토신 데아미나제 유전자 없이 암 치료에 이용되는 투약과 비교하였을 때 1-1,000 배 감소될 수 있다.

[0086] 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제로 암 치료에 있어서, 또 다른 항암제를 함께 투여하는 것이 유용할 수 있다. 임의의 적절한 항암제는 5-플루오르시토신-함유 연장된 방출 제제와 함께 투여될 수 있는데, 루코보인, 부설판, 시스플라틴, 미토마이신 C 카르보플라틴; 세포분열저지성 물질 예를 들면, 콜치신, 빈블라스틴, 파클리탁셀 및 도세탁셀; 토포 I 저해제 예를 들면, 캄포테신 및 토포테칸; 토포 II 저해제 예를 들면, 독소루비신 및 에토포시드; RNA/DNA 대사길항물질 예를 들면, 5-아자시티딘, 5-플루오르우라실 그리고 메토티렉세이트; DNA 대사길항물질 예를 들면, 5-플루오르-2'-데옥시-우리딘, 아라-C, 하이드록시우레아 및 티오구아닌; EGFR 저해제, 예를 들면, Iressa®(제피티니브) 및 Tarceva®(에르로티니브); 프로테아좀 저해제; 항체, 예를 들면, 캄파스, Herceptin®(트라스투주마브), Avastin®(베바시주마브), 또는 Rituxan®(리부시마브); 스테로이드 및 알킬화제 예를 들면, 테모다르, 멜파란, 클로람부칠, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 빈크리스틴, 미토구아존, 에피루비신, 아클라루비신, 블레오마이신, 미토산트론, 엘리프티니움, 플루다라빈, 옥트레오티드, 레티논산, 타목시펜, Gleevec®(이마티니브 메실레이트) 그리고 알라노신을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이와 같은 추가 물질은 연장된 방출 제제내에 포함되거나(한덩어리 형내에 층을 형성함), 또는 별도 투여된다.

[0087] 프로드럭 5-FC는 미생물내 고유 효소의 작용 또는 유기체내로 재조합에 의해 도입된 효소 작용에 의해 세포독성 약물로 전환된다. 예를 들면, 이스트, 세균성 시토신 데아미나제는 무해한 항생제 프로드럭 5-FC를 세포독성 화학요법제 5-플루오르우라실 (5-FU)로 전환시킨다. 인간(및 일반적인 포유류)은 상당한 시토신 데아미나제 활성을 가진 효소를 인코딩하는 자연 발생적 유전자를 가지는 것으로 알려지지 않았다. 이스트 및 세균성 시토신 데아미나제는 효소 운반용 바이러스 벡터 및 유전자 운반에 이어서, 5-FC로 처리하는 암 치료에 승인되었는데, 5-FC는 효소에 의해 독성 약물로 전환된다(Miller et al., *Can Res* 62:773-780 2002; Kievit et al., *Can Res* 59:1417-1421 1999).

[0088] 암 치료용 한 가지 운반 기전은 내부 리보솜 유입 부위(IRES)의 하류에 위치한 시토신 데아미나제를 포함하는 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터(예, 포유류 오르소레트로바이러스레트로바이러스성 벡터)에 기초한다. 예를 들면, U.S. 특허 6,899,871(Kasahara et al.,)는 뇌암을 포함하는 세포 증식성 질환 치료에 유용한 벡터를 설명한다(U.S. 특허 6,899,871의 내용은 참고문헌으로 통합된다).

[0089] 암 세포의 형질감염에 이용되는 시토신 데아미나제 유전자는 5-플루오르시토신을 5-플루오르우라실로 전환을 촉매하는 임의의 이용가능한 시토신 데아미나제를 인코딩할 수 있다. 5-플루오르우라실은 그 다음 암세포내부에서 5-플루오르-데옥시우리딘 모노포스페이트(FdUMP) (뿐만 아니라 5-FdUTP와 같은 다른 활성 대사물질)으로 전환되고, 티미딜레이트 합성효소를 저해하거나 또는 5-FU를 5-플루오르-우리딘 모노포스페이트(FUMP) 5-FUTP로 통합시키고 그리고 추가로 RNA로 통합에 의해 RNA 구조를 파괴하여, 궁극적으로 세포 사멸로 이어진다. 적절한 시토신 데아미나제는 세균 및 곰팡이의 것이 포함되는데, 예를 들면, 대장균(*E.coli*)(Huber et al. *PNAS* 91 8302-8306 1994), 칸디다 케프르(*Candida kefyr*) (예, U.S. 특허 7,141,404) 또는 사카로미세스 세르비시에(*Saccharomyces cerevisiae*) (Kievit et al. *op.cit.*) 의 시토신 데아미나제 뿐만 아니라 개선된 재조합 시토신 데아미나제 (예, 코돈-인간화된 CD 및/또는 안정화된 CD)도 이용될 수 있다.

[0090] 시토신 데아미나제로 암세포를 형질감염시키는데 이용되는 발현 벡터는 DNA 플라스미드, 합성 물질과 함께 조제된 폴리뉴클레오티드 발현 벡터, 세균성 벡터, 또는 바이러스성 벡터 (예, *Concepts in Genetic Medicine*, ed. Boro Dropulic and Barrie Carter, Wiley, 2008, Hoboken, NJ.; *The Development of Human Gene Therapy*, ed.

Theodore Friedmann, Cold Springs Harbor Laboratory Press, Cold springs Harbor, New York, 1999; Gene and Cell Therapy, ed. Nancy Smyth Templeton, Marcel Dekker Inc., New York, New York, 2000 and Gene Therapy: Therapeutic Mechanism and Strategies, ed. Nancy Smyth Templeton and Danilo D Lasic, Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 2000)를 포함하는 임의의 이용가능한 벡터가 될 수 있다. 본 발명의 한 측면에서, 레트로바이러스성 벡터가 이용될 수 있다. 레트로바이러스성 벡터는 복제 컴피턴트 레트로바이러스성 벡터 (예, U.S. 특허 6,410,313 및 6,899,871) 그리고 복제 결함 레트로바이러스성 벡터 (예, U.S. 특허 5,716,826, 5,830,458, 5,997,859, 6,133,029, 6,241,982, 6,410,326, 6,495,349, 6,531,307 및 6,569,679)를 포함한다. 암 세포의 형질도입은 예를 들면, 시토신 데아미나제 유전자를 가진 발현 벡터의 직접 주사, 이식 또는 전신 투여에 의한 것일 수 있다. 암 세포로의 시토신 데아미나제 발현 표적화는 발현 벡터내에 적절한 조직 특이적인 프로모터 또는 microRNA를 포함시켜 실행될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 레트로바이러스는 조혈 세포, 간세포 또는 근육세포와 같은 특정 조직에 특이적인 miRNA의 “표적” 서열을 포함시켜(Bell and Kirin, Nature Biotech., 26:1347, 2008, 참고문헌에 통합됨) 바이러스가 이들 조직에서는 발현되지 않도록 조직 특이적이 된다. 대안으로, 바이러스는 종양 세포 예를 들면, let-7와 같은 세포에서는 발현이 낮지만, 어디서나 발현되는 표적을 포함할 수 있다.

[0091] 여기에서 설명되는 방법들은 사람, 원숭이, 소, 양, 돼지, 염소, 말, 마우스, 쥐, 개, 고양이, 토끼, 기니아 피그, 햄스터 및 말을 포함하는 임의의 포유류 중에서 이용될 수 있다. 사람이 바람직하다.

[0092] 여기에서 설명된 방법에 따르면, 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제는 단독으로 또는 다른 약물과 복합되어 적절한 경로를 통하여 숙주에게 투여될 수 있다. 5-플루오르시토신을 포함하는 연장된 방출 제제의 효과량이 투여된다. 효과량은 투여 조건하에서 원하는 치료 효과 예를 들면, 곰팡이 감염을 감소시키거나 제거하고, 비-곰팡이 감염성 질환을 감소시키거나 제거하고, 암 세포 또는 과다증식성 질환의 세포 성장을 느리게 하고, 이 세포를 감소시키거나 제거하는데 충분한 양과 같은 원하는 치료 효과를 얻는데 충분한 양을 말한다.

[0093] 또 다른 구체예에서, 5-FC 또는 5-FC 및 루코보린을 포함하는 조성물의 투약은 시토신 데아미나제 활성화에 근거하여 변형될 수 있다. 예를 들면, 시토신 데아미나제의 서열, 프로모터 타입, microRNA를 변형시킴으로써 시토신 데아미나제 활성 및 발현의 변형이 가능하다. 이와 같은 구체예에서, 5-FC의 투약은 조정될 수 있다 (예, 활성 및/또는 발현이 높은 경우, 5-FC 투약은 감소될 수 있다).

[0094] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 5-FC 조성물은 시토신 데아미나제를 포함하는 복제 컴피턴트 레트로바이러스와 복합되어 이용되며; 바이러스성 역가는 복제 컴피턴트 레트로바이러스를 포함하는 개체 및 감염성 또는 형질변환 단위의 수 및/또는 시토신 데아미나제 발현에 근거한 변형된 5-FC 투약으로부터 결정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 5-FC 또는 5-FC 및 루코보린 조성물의 투약은 종양 크기에 기초하여 결정될 수 있다. 예를 들면, 시토신 데아미나제 유전자에 링크된 IRES를 포함하는 복제 컴피턴트 레트로바이러스를 종양에 주사하면 살포후 약 49일 뒤 약 75% 형질도입 효과를 얻는다. 이 정보를 이용하여, 인간을 포함한 큰 동물에게서 발생되는 것과 같은 크기가 큰 종양을 치료하는 지침이 결정될 수 있을 것이다. 예를 들면, 종양 용적 1.0-1.5 cm³에서 6×10^3 pfu는 대부분의 세포에서 형질도입을 초래한다. 또 다른 구체예에서, 바이러스성 벡터의 투약은 뇌 중량 g 당 is 약 10^3 내지 10^7 형질도입 단위(TU)가 된다. 시토신 데아미나제 유전자의 활성 및 발현이 공지된 경우, 적절한 투약은 종양 세포와 형질변환 단위 수에 근거하여 개별 개체에서 결정되고 조정될 수 있다.

[0095] 본 기술분야에 업자들에게 명백한 본 발명을 실시하기 위하여 위에서 설명된 박식의 변형은 다음의 청구범위내에 있는 것으로 본다. 명세서에서 언급된 모든 특허 및 공고는 본 발명이 속하는 본 기술 분야에 업자들의 기술 수준을 나타낸다. 내용에서 언급된 모든 문헌은 이들 각 문헌이 개별적으로 전문 참고문헌에 통합된 것처럼 동일한 수준으로 참고문헌에 통합된다.

[0096] 실시예

[0097] 실시예 1

[0098] 재료.

[0099] 여기에서 설명된 투약형을 준비하기 위해 이용된 재료들은 다음과 같다: 플루시토신 (5-FC), USP는 Scinopharm (Taiwan)으로부터 구입한다; 카르보폴 71-G는 Noveon (Cleveland, Ohio, USA)으로부터 구입하였다; HPMC, NF (Benecel® MP874, 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈) 및 HPC, NF (Klucel®-HXF, 하이드록시프로필 셀룰로오즈)는 Aqualon (Wilmington, Delaware, USA)에서 구입하였다; Kollidon®-SR (PVA-PVP 코폴리머, 폴리비닐 아

세테이트 및 포비돈계 메트릭스 지체 폴리머)는 BASF (*Ludwigshafen am Rhein, Rhineland-Palatinate, Germany*)에서 구입하였다; 바로 압착가능한 인산이칼슘염, NF (Emcompress®)은 JRS Pharma (*Patterson, New York, USA*)에서 구입하였다; 말토엑스트린은 Grains Processing Corp. (*GPC, Muscatine, Iowa*)에서 구입하였다; 스테아레이트 마그네슘 NF는 Spectrum Chemicals (*Gardena, California, USA*)에서 구입하였고, 바로 압착가능한 무수 락토즈(DCL-21)는 DMV (*Veghel, The Netherlands*)에서 구입한다. 중탄산나트륨염(USP-2 등급)은 Church and Dwight (*Princeton, NJ*)에서 구입하였다. Avicel®, 미소결정 셀룰로오스-NF의 브랜드는 FMC (*Philadelphia, PA*)에서 구입한다.

한 구체예에서, 위 잔류 시간이 증가된, 5-FC를 포함하는 한덩어리의 변형된-방출 투약형(MMR)이 설명된다. MMR를 위장관 상부(예, 위)에 한정시키는데 생체흡착 및 부유와 함께 크기 및 모양을 복합하여 이용하였다.

투약형은 다음의 일반적인 과정에 따라 통상의 태블릿화 방법에 의해 준비하였다: 플루시토신 (5-FC) 및 희석제 (락토즈, 미소결정 셀룰로오스, 말토엑스트린 또는 인산이칼슘염)는 적절한 크기의 혼합기로 혼합되었다. 친수성 또는 생체흡착성 폴리머 (카르보폴, HPC, HPMC, PolyOx, 및 이와 유사한 것들)가 첨가되고, 최소 15분간 잘 혼합되었다. 사용된 경우, 스테아레이트 마그네슘이 첨가되었고, 3분간 혼합되었다. 생성된 혼합물은 10개 스테이션 반-자동 태블릿 프레스를 이용하여 압착시켜, 둥근 모서리 도구 모양을 가진 오목한 형(concave)을 만들어, 약간 평편한 캡렛 모양의 태블릿을 제공한다. 생성된 투약형은 하기에서 설명된 것과 같이, *in vitro* 분해, 매체 취입 속도, 그리고 생체흡착성에 대해 분석하였다.

성분	mg/dose	%
플루시토신(5-FC)	500	58.14%
Carbopol(71G)	150	17.44%
인산이칼슘염	200	23.26%
스테아레이트 마그네슘	10	1.16%
합계	860	100.0%

실시예 2

상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/dose	%
플루시토신(5-FC)	500	58.14%
HPMC	150	17.44%
인산이칼슘염	200	23.26%
스테아레이트 마그네슘	100	1.16%
합계	860	100.0%

실시예 3

상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/dose	%
플루시토신(5-FC)	500	58.14%
HPMC(Klucel HXP)	150	17.44%
인산이칼슘염	200	23.26%
스테아레이트 마그네슘	10	1.16%
합계	860	100.0%

실시예 4

상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/dose	%
플루시토신(5-FC)	500	58.14%
Kollidone SR	150	17.44%
인산이칼슘염	200	23.26%
스테아레이트 마그네슘	10	1.16%
합계	860	100.0%

실시예 5

[0113] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

[0114]

성분	mg/dose	%
플루시토신(5-FC)	500	58.14%
Eudragid RLPO	150	17.44%
인산이칼슘염	200	23.26%
스테아레이트 마그네슘	10	1.16%
합계	860	100.0%

[0115]

실시예 6

[0116]

상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

[0117]

성분	mg/dose	%
플루시토신(5-FC)	500	58.82%
Carbopol(71G)	150	17.65%
Nusiline US2	100	11.76%
스테아레이트 마그네슘	100	11.76%
합계	850	100.0%

[0118]

실시예 7

[0119]

상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

[0120]

성분	mg/dose	%
플루시토신(5-FC)	500	56.82%
Carbopol(71G)	120	13.64%
HPC(Klucel-H)	50	5.68%
락토즈	200	22.73%
스테아레이트 마그네슘	10	1.14%
합계	880	100.0%

[0121]

실시예 8

[0122]

상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

[0123]

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	44.6
Carbopol®71G NF	175	15.6
HPC(Klucel®EXF)	67	6.0
락토즈	120	10.7
인산이칼슘염(Encompress®) NF	250	22.3
스테아레이트 마그네슘 NF	10	0.9
합계	1122	100.0

[0124]

실시예 9

[0125]

상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

[0126]

물질	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	44.6
Kollidone® SR	175	15.6
HPC(Klucel®EXF)	67	6.0
락토즈	120	10.7
인산이칼슘염(Encompress®) NF	250	22.3
스테아레이트 마그네슘 NF	10	0.9
합계	1122	100.0

[0127]

실시예 10

[0128] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	44.6
HPC(Klucel® HXF)	175	15.6
HPC(Klucel® EXF)	67	6.0
락토즈	120	10.7
인산이칼슘염(Encompress®) NF	250	22.3
스테아레이트 마그네슘 NF	10	0.9
합계	1122	100.0

[0129]

[0130] 실시예 11

[0131] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	44.6
Methocel® K100M	175	15.6
HPC(Klucel® EXF)	67	6.0
락토즈	120	10.7
인산이칼슘염(Encompress®) NF	250	22.3
스테아레이트 마그네슘 NF	10	0.9
합계	1122	100.0

[0132]

[0133] 실시예 12

[0134] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	54.7
Eudragit® RLPO	100	10.9
Ethocel® 10cp	100	10.9
HPC(Klucel® EXF)	55	6.0
락토즈	50	5.5
인산이칼슘염(Encompress®) NF	100	10.9
스테아레이트 마그네슘 NF	9	1.0
합계	1122	100.0

[0135]

[0136] 실시예 13

[0137] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	44.1
Kollidon® SR	185	16.3
HPC(Klucel® EXF)	68	6.0
말토덱스트린	120	10.6
인산이칼슘염(Encompress®) NF	250	22.1
스테아레이트 마그네슘 NF	10	0.9
합계	1133	100.0

[0138]

[0139] 실시예 14

[0140] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	50.1
Carbopol®71G NF	110	11.0
HPC(Klucel®EXF)	60	6.0
말트덱스트린 M510	180	18.0
인산이칼슘염(Emcompress®) NF	140	14.0
스테아레이트 마그네슘 NF	9	0.9
합계	999	100

[0141]

[0142] 실시예 15

[0143] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	50.1
Carbopol®71G NF	110	11.0
HPC(Klucel®EXF)	60	6.0
미소결정 셀룰로오즈(Avicel®PH102)	180	18.4
인산이칼슘염(Emcompress®) NF	140	14.0
스테아레이트 마그네슘 NF	9	0.9
합계	999	100.0

[0144]

[0145] 실시예 16

[0146] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	49.6
Methocel®K100M	80	7.9
HPC(Klucel®EXF)	60	5.9
말트덱스트린 M510	200	19.8
인산이칼슘염(Emcompress®) NF	160	15.9
스테아레이트 마그네슘 NF	9	0.9
합계	1009	100.0

[0147]

[0148] 실시예 17

[0149] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	49.6
Methocel®K100M	80	7.9
HPC(Klucel®EXF)	60	5.9
미소결정 셀룰로오즈(Avicel®PH102)	200	19.8
인산이칼슘염(Emcompress®) NF	160	15.9
스테아레이트 마그네슘 NF	9	0.9
합계	1009	100.0

[0150]

[0151] 실시예 18

[0152] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	50.1
Eudragit®RLPO	77	7.7
Ethocel®100cp*	77	7.7
HPC(Klucel®EXF)	60	6.0
말토덱스트린 M510	138	13.8
인산이칼슘염(Encompress®) NF	138	13.8
스테아레이트 마그네슘 NF	9	0.9
합계	999	100.0

[0153]

[0154] 실시예 19

[0155] 상기 방법은 다음의 성분들을 이용하여 반복되었다:

성분	mg/tab	w/w%
플루시토신	500	55.31
Carbopol-71G	110	12.17
HPC(Klucel®EXF)	55	6.08
미소결정 셀룰로오즈(Avicel PH102)	100	11.06
인산이칼슘염 디하이드레이트	13	14.38
스테아레이트 마그네슘(Veg 유도된)	9	1.00
코어-태블릿 합계	904	100.00

[0156]

[0157] 카르보폴-태블릿-피복안된 것은 개의 연구에서 이용되었고, 카르보폴-피복된 태블릿은 인간 연구에 이용되었다.

[0158] 실시예 20

[0159] 실시예 1-19의 태블릿은 심미적 목적으로 Opadry (Colorcon)와 같은 즉각 방출 HPMC계 코팅제로 피복될 수 있다. 실시예 19에서 준비된 코어 태블릿의 피복된 태블릿의 실시예를 여기에서 제공한다.

성분	mg/tab	%w/w
코어 태블릿	904	97.1
Opadry II Clear YS-1-7006	27.1	2.9
정제수	*	*
전체 피복된 태블릿	931	100

[0160]

[0161] 실시예 20의 태블릿은 단일 투약 인간 PK 연구에 이용되었고, 또한 "카르보폴" 제제로 볼 수 있다.

[0162] 실시예 21

[0163] 실시예 13에서 준비된 코어 태블릿의 피복된 태블릿의 실시예를 여기에서 제공한다.

성분	mg/tab	%w/w
코어 태블릿	1133	97.1
Opadry II Clear YS-1-7006	34	2.9
정제수	*	*
전체 피복된 태블릿	1167	100

[0164]

[0165] 실시예 20의 태블릿은 단일 투약 인간 PK 연구에 이용되었고, 또한 "콜리돈" 제제로 볼 수 있다.

[0166] 실시예 22

[0167] 플루시토신 USP 분해 테스트. *in vitro* 방출률을 측정하기 위하여, the 분해 method for Ancobon® described in USP 31에서 설명하는 Ancobon®에 대한 분해 방법이 약간 수정되어 이용되었다. 이 보고서에 보고된 모든 데이터는 특정 시간대(n=4 또는 8)에서 평균 분해 속도다.

[0168] 새로운 약형내에 *in vitro* 약물 방출율을 평가하는데 이용되는 *in-vitro* 분해 측정 변수들은 표 1에 나타낸다.

표 1

[0169] 제제 개발에 이용된 분해 방법

VK 7000 분해 장치	설명
장치	USP 장치 II(패들)
온도	37℃
RPM	75rpm
용기	1 L 용량
분해 매질	900ml 탈이론수
샘플링	수작업
샘플링 용적	10.0ml
샘플링 간격	기입요망
용적 대체	용적 대체 없음
샘플 여과	0.45µmPVDF 필터
샘플 분석	UV-Vis 스펙트로메터, 275nm

[0170] 상기에서 설명된 방법을 이용한 평균 분해물(방출된 약물 %)의 결과는 표 2에 나타내고, 분해 곡선은 도 1에 나타낸다.

표 2

[0171] 첫 12개 프로토타입의 평균 분해물

시간(hr)		실시예 8 Carbopol	실시예 9 Kollidon	실시예 10 HPC		실시예 11 HPMC	실시예 12 Eudragit/EC
0		0.5	0	0		0	00
0.5		8	31	9		10	17
1		11	43	13		15	29
1.5		16	52	16		19	44
2		19	59	20		22	53
3		26	71	26		28	71
5		40	87	35		38	92
7		52	98	43		48	103
8		58	100	47		53	104
10		68	104	53		61	106
시간	실시예 18 Eud/EU/ Maltrin	실시예 13 Kollidon/ Maltrin	실시예 14 Carbopol/ Maltrin	실시예 16 HPMC/ Maltrin	실시예 17 HPMC/MCC	실시예 15 Carbopol/ MCC	실시예 19 Carbopol/M CC
0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	23	23	7	15	23	7	7
1.5	49	39	17	26	34	14	14
3	75	55	28	39	46	24	25
5	91	69	43	53	57	38	38
7	99	78	56	65	67	52	52
9	103	86	75	76	75	84	90
11	102	92	75	91	82	102	101

[0172] 분해 결과에서 시간에 걸쳐 모든 제제가 연장된 방출 프로파일을 보인다는 것을 확인하였다.

[0173] 실시예 23

[0174] 팽창 및 부식율 테스트 방법. 매트릭스 태블릿의 위장 체류는 복용시 위 유체를 흡수하여, 신속하게 팽창되고, 위장에서 작은 조각으로 부서지지 않도록 하기 위하여 수용가능한 기계적 강도를 가지는 태블릿에 따라 달라진

다. 태블릿안으로 매질의 취입속도(예, 팽창율) 그리고 태블릿 부식율(예, 기계적 강도 측정)은 식후 위장의 pH를 모방하는 pH 4.1 SGF 매질내 담근 후 결정된다. 중량을 잴 샘플은 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 pH 4.1 완충액을 포함하는 분해 용기(USP type I 또는 II 분해 장치)안에 둔다. 선택된 시격(예, 1h, 2h, 3h, 5h, 8h, 12h, 및 24h) 후에, 각 분해 바스켓을 빼내고, 태블릿으로부터 이동된 과량의 물에 대해 플롯하고, 규모(길이 및 폭)은 삼중으로 측정되었다. 그 다음 분석용 저울위에서 태블릿의 중량을(건조되는 것을 방지하기 위하여 매질로부터 빼낸 지 10분 이내) 측정한다. 젖은 샘플들은 최소한 24시간 동안 $>100^\circ\text{C}$ 이상에서 오븐에서 건조되고, 건조실에서 냉각시키고, 끝으로 일정 중량이 수득될 때까지 무게를 잰다(최종 건조 중량). 젖은 물질에서 중량 증가는 매질을 취입하였다는 것을 나타낸다. 흡수된 액체(Q)로 인한 중량의 증가는 다음의 식 1에 따라 평가되었다.

[0175] 식 1 : $Q = 100 (W_w - W_f) / W_f$

[0176] 여기서 W_w 및 W_f 는 건조 전, 수화된 샘플의 질량과, 동일한 건조된 그리고 부분적으로 부식된 샘플의 최종 중량을 나타낸다.

[0177] 장치의 부식율(E)은 다음의 식 2를 이용하여 평가되었다.

[0178] 식 2: $E = 100 (W_i - W_f) / W_i$

[0179] W_i 는 처음 출발 건조중량이다. 각 시간대에 세 가지 상이한 샘플이 평가되고, 새로운 샘플들은 각 개별 시간대에 이용되었다. 모든 실험은 각 비교 약물의 세가지 태블릿을 이용하여 3중으로 실시되었다.

[0180] 분해 프로파일에 기초하여, 실시예 18 (Eudragit/EC 프로토타입+말토덱스트린), 실시예 13 (Kollidon), 그리고 실시예 19 (카르보폴 프로토타입)의 조성물들이 추가 연구를 위해 선택되었다. 복용시 태블릿이 신속하게 팽창할수록 매트릭스 태블릿은 상부 GI 관에 체류될 가능성이 더 높다. 세 가지 프로토타입중, 카르보폴 프로토타입은 30분 이내에 건조 중량의 약 50%를 흡수하여 다른 두 프로토타입보다 더 빨리 팽창하고, 그리고 8시간안에 건조 중량의 거의 25%에 이르는 물을 계속 흡수한다. Kollidon 및 Eudragit 프로토타입은 둘다 8시간 내 건조 중량의 약 50%를 매우 느리게 흡수하는 유사한 거동을 보였다. 이들 결과로부터, 카르보폴 태블릿은 팽창 타입 매트릭스이며, 다른 두 프로토타입은 많이 팽창하지 않았다. 이들 세 가지 프로토타입의 부식율은 카르보폴 > Kollidon $\approx$ Eudragit 프로토타입 제제 순이다.

[0181] 태블릿 크기는 위장내 체류에 대한 인자이기 때문에 이와 같은 타입의 제제에서는 부식율이 느린 것이 바람직하다. 분해 조건하(USP I, basket)에 태블릿의 부식율은 E 비율(태블릿 중량 상실 비율%, 건조중량).

[0182] 데아타에서 USP I 분해 조건하에 8시간에 걸쳐 부식이 가장 느리게 일어나며(8시간내 $\sim 30\%$ 태블릿 중량 상실) 다른 두 가지 프로토타입은 더 신속하게 부식되었다는 것을 볼 수 있었다. 이와 같은 세 가지 프로토타입의 부식율은 카르보폴 < Kollidon < Eudragit 프로토타입 제제 순이다.

[0183] HPMC 태블릿은 5-FC에 대해 서방출 매트릭스 태블릿이나, 카르보폴은 생체접착성 태블릿이므로 추가 장점을 가진다. 더 작은 태블릿은 상부 GI내 충분한 체류 시간을 제공하면서 더 용이한 팽창성의 장점을 제공한다.

[0184] 실시예 24

[0185] 다양한 pH 조건에서 분해-A 제제 개발관에서 다양한 프로토타입의 등급매김을 위한 분해 테스트는 Ancobon USP 모노그래프에서 설명된 것과 같이 분해 매질로 탈이온수를 이용하여 실시되었다. 플루시토신-XR 태블릿 프로토타입의 분해 프로파일에 임의의 변화가 있는 지를 테스트하기 위하여, 세 가지 최종 후보물질은 두 가지 상이한 pH 조건 pH 1.2 (SGF) 및 pH 4.1 (USP 아세트산 완충염)에서 분해에 대해 테스트되었다. 결과는 표 3에 나타내었는데, 다양한 pH 조건에서 세 가지 프로토타입의 분해 프로파일을 보여준다.

표 3

다양한 pH에서 세 가지 주천된 제제의 평균 분해율

시간	실시예 18			실시예 13			실시예 19		
	Eud/EU/Matrin			Kollidon/Maltrin			Carbopol/MCC		
hour	pH7	pH4.1	pH1.2	pH7	pH4.1	pH1.2	pH7	pH4.1	pH1.2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	23	24	33	23	22	28	7	8	12
1.5	49	55	74	39	45	52	14	15	23
3	75	87	102	55	63	71	25	25	41
5	91	101	103	69	78	84	38	39	66
7	99	102	103	78	87	93	52	53	85
9	103	103	105	86	93	97	90	88	98
11	102	103	105	92	98	101	101	102	104

[0186]

[0187]

세가지 프로토타입의 분해 프로파일에서 pH의 효과는 약간 상이하였으나, 전체적으로 약물 방출율은 산성 매질에서 조금 더 증가되었다. 개별 매트릭스 태블릿의 거동은 다음과 같이 요약된다:

[0188]

실시예 18 (Eudragit/Ethocel계 태블릿) : pH 효과가 이 프로토타입에서 최대였다. pH가 감소되면, pH 7에서 7시간의 방출속도에서(>95% 방출) pH 4.1에서는 5시간으로, pH 1.2에서는 3시간으로 증가되었다. 매트릭스 태블릿 성분들이 pH 범위에서 둔감하다는 것을 고려하면 이와 같은 결과는 이상한 것이다.

[0189]

실시예 13 (Kollidon-계 매트릭스 태블릿) : 분해 매질의 pH가 pH 7에서 pH 4.1으로, 그리고 그 다음 pH 1.2으로 변화되었을 때 약물의 전체 방출이 약간 증가되었다. 약물의 완전한 방출은 pH 1.2에서 9시간 시점에 이루어졌으며, pH7에서는 >11시간 이상 소요되었다.

[0190]

실시예 19 (카르보폴-계 매트릭스 태블릿) : 전체 프로파일의 실질적인 겹치면서 pH7과 pH4.1에서 분해 프로파일은 동일하였다. pH 1.2에서, 방출율은 약간 더 빨랐으며, pH 4.1 또는 pH 7에서보다는 좀더 직선 방출율을 가졌다.

[0191]

실시예 25

[0192]

하기에서 설명되는 것과 같이, 인간에서 Ancobon®(기준 제제)과 비교하여, 두 가지 제제, 실시예 20 (피복된 카르보폴) 및 실시예 21 (피복된 Kollidon)의 성질을 결정하기 위하여 임상 시험이 실시되었다. 제제 A는 실시예 20에 나타난 제제의 카르보폴이며, 제제 B는 실시예 21에 나타난 제제의 Kollidon이다.

제목	식후 및 금식조건하에서 두 가지 플루시토신 시험 제제의 단일-약량 약리학을 평가하기 위한 Pilot 연구
연구목적	본연구의 목적은 금식 상태에서 Ancobon® 500mg 즉각방출 플루시토신과 비교하여 식후 및 금식 조건에서 플루시토신 500mg 태블릿의 두 가지 시험-연장된 방출 제제의 단일-약량 생체 이용성을 평가하였다. 안정성은 모니터링되었다.
연구 기획안	개방-라벨, 무작위, 5-방식 크로스오버 연구
개체 수	8명의 개체가 본 연구에 참가하였다.
개체들의 여기간	참가 개체의 참여 기간은 스크리닝 기간을 제외하고, 대략 11일이다. 연구 시작 Day-1부터 Day-10 오전 과정이 종결될 때까지 개체들은 격리되었다.
연구산물	테스트 제제 A(Carbopol): 500mg 플루시토신의 경구 투여용 연장된 방출 태블릿 테스트 제제 B(Kollidon): 500mg 플루시토신의 경구 투여용 연장된 방출 태블릿 기준 제제: 500mg 플루시토신의 경구 투여용 즉각 방출 캡슐(Ancobon®, Valeant Pharmaceuticals)
연구 처리	처리 A= 금식상태에서 테스트 제제 A 처리 B= 식후 테스트 제제 A 처리 C= 금식상태에서 제제 B 처리 D= 식후 테스트 제제 B 처리 E= 금식상태에서 기준 물질
약리역학적 샘플 수집 및 분석	일련의 혈액 샘플을 투약전, 그리고 처리 A, B, C, D동안 투약후 1, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 및 24시간과, 기준 제제 처리 E의 경우 투약전, 그리고 처리 동안 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 및 12시간에 수거하여, 혈장에서 플루시토신 및 플루오르우라실의 농도를 결정하였다. 플루시토신 및 플루오르우라실 혈장 농도로부터 AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , $AUC_{0-t/0-inf}$, C_{max} , T_{max} , K_{el} 및 $t_{1/2}$ 을 포함하는 표준 비-결실 약리역학(PK) 변수들이 계산되었다. 각 처리간에 선택된 PK 변수들과 플루시토신에 대한 플루오르우라실 AUC 비율의 비교가 이루어졌다. $40\mu g/ml$ 내지 $100\mu g/ml$ 의 플루시토신 정지상태 농도를 얻기 위하여 테스트 제제들을 어떻게 임상적으로 투약(예, 일일 투약 횟수)되었는지를 조사하기 위하여 모델링이 실행되었다.
안정성 평가	신체 검사, 체중, 키, 바이탈 사인, 임상 실험 프로파일 및 부작용(AE)등이 지정 시간대에 평가되었다.

[0193]

[0194]

금식("Fasting") 처리는 연구 약물 투여 하루전 최저 10시간 동안 금식과 약물 투여후 최소 4시간 금식을 지속하도록 요구받은 개체들이 포함된다. 1시간전부터 그리고 투약후 1시간 까지 물로 허용되지 않았다(투약시에 제공되는 물은 제외). 기타 모든 시간에는 원하는 경우 물은 허용되었으며, 적절한 수화는 권장되었다. 표준 식이는 투약후 약 4시간과 9시간에 균일하게 제공되었으며, 투약후 약 12-13시간에 야식이 제공되었다.

[0195]

식후("Fed") 처리는 하루전 최소 10시간 동안 금식을 요구받은 개체들이 포함되었다. 이들의 일정에 잡힌 투약 횟수 이전 30분에 개체들에게서 표준 고-지방 아침식사가 제공되었으며, 이 식사는 실질적으로 또는 완벽하게 30분이내에 소비되었다. 아침식사는 버터를 바른 토스트 2장, 2개의 프라이드 에그, 2줄의 베이컨, 1개의 하쉬 브라운 감자, 그리고 240 ml의 전유로 구성된다. 개체는 투약후 최소한 4시간 금식을 요구받았다. 1시간전부터 그리고 투약후 1시간 까지 물로 허용되지 않았다(투약시에 제공되는 물은 제외). 기타 모든 시간에는 원하는 경우 물은 허용되었으며, 적절한 수화는 권장되었다. 표준 식이는 투약후 약 4시간과 9시간에 균일하게 제공되었으며, 투약후 약 12-13시간에 야식이 제공되었다.

[0196]

혈액은 냉동된 공기를 뺀, K_3 EDTA를 포함한 튜브(5 ml)에 넣고, 원심분리(~ 2500 rpm, 4°C, 10분간)될 때까지 얼음조에 보관한다. 원심분리후, 혈장 두 방울(첫 번째 방울은 최소한 1 ml을 포함하고, 두 번째 방울은 나머지)을 빼내고, 적절하게 라벨을 붙인 폴리프로필렌 바이알에 넣는다. 샘플 수거 60분이내에, 방울들은 수축기로 분석을 위해 이동될 때까지 $-20^{\circ}C \pm 10^{\circ}C$ 또는 그 이하로 설정된 냉동기내에서 보관한다.

[0197]

5-플루오르시토신은 공지의 표준 측정기(calibrators)에 대해 샘플 방울을 빼내어 인간 혈장으로부터 그 양이

측량되었다. 안정한 동위원소 라벨된 내부 표준을 첨가한 후, 샘플은 아세토니트릴내에서 단백질을 침전 처리되었다. 상층액 부분을 빼내고, 96-웰 플레이트에 밀봉하였다. 샘플은 Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography (HILIC)와 APCI 소스를 이용한 AB MDS Sciex API 4000 triple quadrupole 질량분석계를 이용하여 LC-MS/MS를 통하여 분석되었다. 다중 반응 모니터(MRM) 방식에서 음이온이 모니터되었다. 결과는 표 4에 요약하였다.

표 4

[0198]

5-FC ER 제제와 Ancobon- 단일 투약 PK 변수들

	Ancobon 금식	Carbopol 금식	Carbopol 식후	Kollidon 금식	Kollidon 식후
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	7.30	2.56	6.14	1.98	3.63
CV	10	29	28	22	15
T _{max} (h)	1.63	3.88	5.62	3.58	7.86
CV	0.5	17	31	22	34
AUC (0-inf) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	57.3	28.1	54.3	20.8	47.7
CV	4	28	14	26	25
T _{1/2} (h)	4.80	6.55	5.61	5.93	5.55
CV	15	30	23	22	18

[0199] [표 4-1]

금식 조건하에 1 x 500 mg 플루시토신 ER 태블릿 (테스트 제제 A)
PO의 투여후 혈장 플루시토신 약리역학적 변수(처리 A)

Subject Number	Treatment Sequence	Study Period	Parameters					ln-Parameters				
			Cmax pg/mL	tmax hr	AUC(0-t) pg*hr/mL	AUC(0-inf) pg*hr/mL	t1/2 hr	Kel 1/hr	AUCR	ln(Cmax)	ln[AUC(0-t)]	ln[AUC(0-inf)]
1	DECAB	4	2.59	3.00	24.7	30.7	7.12	0.0973	0.905	0.952	3.21	3.42
2	BCADE	3	2.11	4.00	13.4	17.8	5.16	0.1134	0.754	0.747	2.60	2.88
3	CDBEA	5	2.04	4.00	25.4	33.1	10.7	0.0645	0.765	0.713	3.23	3.50
4	ABBCD	1	2.66	4.00	24.8	31.4	7.49	0.0925	0.792	0.978	3.21	3.45
5	CDBEA	5	4.07	5.00	34.1	37.9	4.75	0.146	0.900	1.40	3.53	3.64
6	DECAB	4	2.27	4.00	16.7	25.2	6.57	0.1106	0.664	0.820	2.82	3.23
7	ABE	1	3.07	4.00	28.5	33.0	5.84	0.1119	0.865	1.12	3.35	3.50
8	BCADE	3	1.68	3.00	10.6	15.8	4.71	0.1147	0.671	0.519	2.36	2.76
Mean												
SD												
CV (%)												
SEM												
N												
Median												
Minimum												
Maximum												
Geom.Mean												

주) .:= 잃어버린 또는 보고불가능한 값

[0200]

[0201] [표 4-2]

식후 조건하에 1 x 500 mg 플루시토신 ER 태블릿 (테스트 제제 B)
PO의 투여후 혈장 플루시토신 약리역학적 변수 (저리 B)

Subject Treatment Number Sequence		Study Period		Parameters						ln-Parameters			
				Cmax µg/mL	tmax hr	AUC (0-t) µg*hr/mL	AUC (0-inf) µg*hr/mL	t1/2 hr	Kel 1/hr	AUCR	ln(Cmax)	ln[AUC (0-t)]	ln[AUC (0-inf)]
1	DECAB	9.35	5.00	51.4	57.9	4.60	0.151	0.887	2.24	3.94	4.06		
2	BCADE	4.97	6.00	47.6	52.4	6.10	0.114	0.909	1.60	3.86	3.96		
3	CDBEA	6.94	6.00	53.9	58.2	5.45	0.127	0.927	1.94	3.99	4.06		
4	ABECD	6.33	9.00	59.4	62.9	4.53	0.153	0.944	1.85	4.08	4.14		
5	CDBEA	6.80	4.00	49.9	55.8	5.25	0.132	0.894	1.92	3.91	4.02		
6	DECAB	5.62	6.00	51.0	55.8	5.88	0.118	0.915	1.73	3.93	4.02		
7	ABE	5.88	6.00	48.0	54.9	4.68	0.148	0.874	1.77	3.87	4.00		
8	BCADE	3.26	3.00	29.2	36.9	8.39	0.0826	0.791	1.18	3.37	3.61		
Mean		6.14	5.62	48.8	54.3	5.61	0.128	0.892	1.78	3.87	3.99		
SD		1.75	1.77	8.75	7.67	1.27	0.0237	0.0466	0.304	0.212	0.161		
CV (%)		28.5	31.4	17.9	14.1	22.6	18.5	5.23	17.1	5.48	4.03		
SEM		0.618	0.625	3.09	2.71	0.448	0.00837	0.0165	0.107	0.0750	0.0568		
N		8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00		
Median		6.11	6.00	50.4	55.8	5.35	0.130	0.901	1.81	3.92	4.02		
Minimum		3.26	3.00	29.2	36.9	4.53	0.0826	0.791	1.18	3.37	3.61		
Maximum		9.35	9.00	59.4	62.9	8.39	0.153	0.944	2.24	4.08	4.14		
Geom.Mean		5.91		47.9	53.8								

주) . = 잃어버린 또는 보고불가능한 값

[0202]

금식 조건하에 1 x 500 mg 플루시토신 ER 태블릿 (테스트 제제 B)
PO의 투여 후 혈장 플루시토신 약리역학적 변수(저리 C)

Subject Number	Treatment Sequence	Study Period	Parameters										ln-Parameters			
			Cmax µg/mL	tmax hr	AUC (0-t) µg*hr/mL	AUC (0-inf) µg*hr/mL	t1/2 hr	Kel 1/hr	AUCR	ln(Cmax)	ln[AUC (0-t)]	ln[AUC (0-inf)]				
1	DECAB	3	2.23	3.05	12.2	19.1	5.36	0.129	0.638	0.802	2.50	2.95				
2	BCADE	2	1.98	3.00	12.2	18.2	4.79	0.145	0.672	0.683	2.50	2.90				
3	CDBEA	1	1.99	3.00	20.2	25.3	7.01	0.0988	0.797	0.688	3.01	3.23				
4	ABECD	4	2.70	4.00	25.1	30.7	7.27	0.0954	0.817	0.993	3.22	3.43				
5	CDBEA	1	2.06	5.00	15.6	19.2	3.99	0.174	0.815	0.723	2.75	2.95				
6	DECAB	3	1.60	4.00	12.7	17.9	5.97	0.116	0.710	0.470	2.54	2.89				
8	BCADE	2	1.33	3.00	8.33	15.1	7.14	0.0971	0.550	0.285	2.12	2.72				
Mean			1.98	3.58	15.2	20.8	5.93	0.122	0.714	0.663	2.66	3.01				
SD			0.439	0.780	5.69	5.35	1.28	0.0293	0.102	0.228	0.365	0.239				
CV (%)			22.1	21.8	37.5	25.7	21.6	24.0	14.3	34.4	13.7	7.93				
SEM			0.166	0.295	2.15	2.02	0.484	0.0111	0.0385	0.0863	0.138	0.0902				
N			7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00				
Median			1.99	3.05	12.7	19.1	5.97	0.116	0.710	0.688	2.54	2.95				
Minimum			1.33	3.00	8.33	15.1	3.99	0.0954	0.550	0.285	2.12	2.72				
Maximum			2.70	5.00	25.1	30.7	7.27	0.174	0.817	0.993	3.22	3.43				
Geom. Mean			1.94	.	14.3	20.3	.	.	.	.	.	.				

주) · = 잃어버린 또는 보고불가능한 값

식후 조건하에 1 x 500 mg 플루시토신 ER 태블릿 (테스트 제제 B)
PO의 투여 후 혈장 플루시토신 약리역학적 변수(처리 D)

Subject Number	Treatment Sequence	Study Period	Parameters					ln-Parameters				
			Cmax µg/mL	tmax hr	AUC (0-t) µg*hr/mL	AUC (0-inf) µg*hr/mL	t1/2 hr	Kel 1/hr	AUCR	ln(Cmax)	ln[AUC(0-t)]	ln[AUC(0-inf)]
1	DECAB	1	3.30	4.00	36.2	41.9	4.66	0.149	0.865	1.19	3.59	3.74
2	BCADE	4	3.93	12.0	56.0	.	.	.	.	1.37	4.03	.
3	CDBEA	2	3.65	9.00	48.0	54.0	5.89	0.118	0.888	1.29	3.87	3.99
4	ABECD	5	4.32	9.00	56.3	62.0	5.17	0.134	0.908	1.46	4.03	4.13
5	CDBEA	2	4.20	6.00	35.7	41.5	5.15	0.135	0.861	1.44	3.58	3.73
6	DECAB	1	3.15	9.00	46.7	56.5	7.47	0.0928	0.827	1.15	3.84	4.03
8	BCADE	4	2.85	6.00	26.4	30.2	4.96	0.140	0.876	1.05	3.27	3.41
Mean												
SD			3.63	7.86	43.6	47.7	5.55	0.128	0.871	1.28	3.74	3.84
CV (%)			0.554	2.68	11.2	11.8	1.02	0.0199	0.0275	0.155	0.277	0.266
SEM			15.3	34.1	25.7	24.8	18.4	15.6	3.15	12.2	7.39	6.93
N			0.209	1.01	4.24	4.83	0.418	0.00814	0.112	0.0587	0.105	0.109
Median			7.00	7.00	7.00	6.00	6.00	6.00	6.00	7.00	7.00	6.00
Minimum			3.65	9.00	46.7	48.0	5.16	0.134	0.870	1.29	3.84	3.86
Maximum			2.85	4.00	26.4	30.2	4.66	0.0928	0.827	1.05	3.27	3.41
Geom.Mean			4.32	12.0	56.3	62.0	7.47	0.149	0.908	1.46	4.03	4.13
Geom.Mean			3.59	.	42.3	46.4	.	.	.	.	.	.

주) . := 잃어버린 또는 보고 불가능한 값

[0207] [표 4-5]

금식 조건하에 1 x 500 mg 플루시토신 IR 태블릿
(기준 제제-Ancobon, Valeant Pharmaceuticals) PO의 투여 후 혈장
플루시토신 약리역학적 변수(처리 E)

Subject Number	Treatment Sequence	Study Period	Parameters					ln-Parameters				
			Cmax μg/mL	tmax hr	AUC (0-t) μg·hr/mL	AUC (0-inf) μg·hr/mL	t1/2 hr	Kel 1/hr	ln(Cmax)	ln[AUC (0-t)]	ln[AUC (0-inf)]	
1	DECAB	2	5.96	1.00	42.6	58.0	5.99	0.116	1.79	3.75	4.06	
2	BCADE	5	7.45	2.00	50.0	61.4	4.47	0.155	2.01	3.91	4.12	
3	CDBEA	4	7.39	2.00	46.3	56.7	4.62	0.150	2.00	3.83	4.04	
4	ABECD	3	7.08	2.00	49.6	.	.	.	1.96	3.90	.	
5	CDBEA	4	8.09	2.00	46.3	54.4	4.02	0.172	0.850	2.09	3.83	4.00
6	DECAB	2	7.62	1.00	43.8	57.1	5.59	0.124	0.767	2.03	3.78	4.04
7	ABE	3	8.09	2.00	48.9	58.2	4.07	0.170	0.841	2.09	3.89	4.06
8	BCADE	5	6.74	1.01	44.3	55.3	4.83	0.144	0.802	1.91	3.79	4.01
Mean			7.30	1.63	46.5	57.3	4.80	0.147	0.804	1.98	3.84	4.05
SD			0.711	0.516	2.80	2.26	0.744	0.0216	0.0405	0.101	0.0604	0.0391
CV (%)			9.74	31.7	6.03	3.94	15.5	14.6	5.04	5.11	1.57	0.966
SEM			0.251	0.182	0.991	0.854	0.281	0.00815	0.0153	0.0358	0.0213	0.0148
N			8.00	8.00	8.00	7.00	7.00	7.00	8.00	8.00	8.00	7.00
Median			7.42	2.00	46.3	57.1	4.62	0.150	0.815	2.00	3.83	4.04
Minimum			5.96	1.00	42.6	54.4	4.02	0.116	0.735	1.79	3.75	4.00
Maximum			8.09	2.00	50.0	61.4	5.99	0.172	0.850	2.09	3.91	4.12
Geom. Mean			7.27	.	46.4	57.3	.	.	.	.	.	.

주) .:= 잃어버린 또는 보고 불가능한 값

[0208]

[0209] 이들 데이터에서, 금식된 개체에서 Ancobon의 AUC(57.3μg.h/ml)는 카르보폴 (54.3 μg.h/ml) 및 Kollidon (47.7 μg . h/ml) 제제를 사용한 식후 개체와 비교하였을 때 거의 변화가 없었고, T_{max}는 1.63h (Ancobon)에서 5.62h (카르보폴)로, 그리고 7.86h (Kollidon)으로 이동되었다.

[0210] 실시예 26

[0211] 단일 및 다중-투약 치료법을 평가하기 위하여 추가 연구가 동물에서 실시되었다. 본 연구에는 세 마리 수컷 비 이틀 개들이 이용되었다. Day 1일 시점에, 실시예 19에서 나타난 500 mg의 5-플루오르시토신 제제, 기준 제제, Ancobon®가 하룻밤 금식후 단일 경구 투약으로 개에게 제공되었다. Day 5일 시점에, 하룻밤 금식후 500 mg 5-플루오르시토신을 포함한 연장된 방출 (5-FC-ER) 태블릿 제제 (실시예 19)가 단일 경구 투약으로 개들에게 제공 되었다. Day 1일 및 5일 시점에서 투약후 4시간 동안 금식은 지속되었다. Day 8일 시점에서, 500 mg 5-FC-ER의 단일 경구 투약이 개들에게 제공되었고, 그리고 Day 9일 내지 Day 12일까지 세 번의 투약사이에 7시간 간

격을 두고 매일 3회 500 mg의 5-FC-ER이 개들에게 제공되었다. Day 14 시점에, 식후 30분 또는 그 이상의 시간 후 단일 경구 투약으로 500 mg 5-플루오르시토신의 기준 제제, Ancobon®가 개들에게 제공되었다. 모든 투약의 경우 약 25 mL의 물과 함께 복용되었다.

- [0212] 혈액 샘플, 2 mL를 직접적인 정맥 천자를 통하여 경정맥으로부터 수거하였다. 헤파린이 항응고제로 이용되었다. 원심분리후, 혈장은 분석 때 까지 $-70^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ 에서 보관되었다.
- [0213] Day 1일 시점에, 샘플은 투약 전과 투약후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 hr에 수거되었다. Day 5일 시점에, 샘플은 투약 전과 투약후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 48 hr에 수거되었다. Day 8일 시점에, 샘플은 투약 전과 투약후 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 hr에 수거되었다. Day 9부터 12일 시점까지 샘플은 투약 전과 9일시점의 첫 투약 후 0, 7, 14, 24, 31, 38, 48, 55, 62, 72, 82, 86 hr 및 96 및 120 hr 그리고 Day 12 일 시점에서 최종 투약후 10 및 48시간에 수거되었다.
- [0214] 5-플루오르시토신 측정. 혈장 샘플에서 5-플루오르시토신의 농도는 고압액체 크로마토그래피(HPLC) 방법을 이용하여 결정되었다. 계산 범위는 0.2 mL 샘플 용적에 대해 1 내지 100 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 정량화의 하한은 1 $\mu\text{g/mL}$ 이었다.
- [0215] 비-격실 약리역학적 변수들은 WinNonlin 5.0.1.을 이용하여 계산되었다. Excel 2003을 이용하여 평균값을 계산 하였고, 그래프를 준비하였다. 최대 농도, C_{max} , 그리고 최대 농도의 시간, T_{max} 은 측정된 최대 농도 및 이와 관련된 시간으로 결정되었다. 선형 사다리꼴 측정(linear trapezoidal estimation)을 이용하여, 0 내지 24 hr의 혈장 농도의 면적, AUC_{0-24} , 그리고 0 hr 내지 최후 측정가능한 농도(AUC_{0-t})가 계산되었다. 정량 하한 아래로 보고된 모든 값은 계산을 위해 0으로 간주하였다. 반감기 값 $t_{1/2}$ 은 최종 3 내지 5개의 0이 아닌 값을 이용하여 계산되었다. $\text{AUC}_{0-\infty}$ 의 값은 AUC_{0-t} 의 외삽 및 $t_{1/2}$ 의 역전으로 평가되었다. $\text{AUC}_{0-\infty}$ 및 $t_{1/2}$ 의 결과는 데이터에 대한 상관 계수가 > 0.8 인 경우 신뢰성이 있는 것으로 간주된다.
- [0216] 다중-투약 상(Day 9 내지 12)의 데이터는 식후 500 mg 5-FC ER을 Day 8일 시점에 단일 투약에 대한 평균 값을 이용한 기획과 비교되었다. Excel을 이용하여, 단일 투약의 중간 농도들이 내삽되었고, 24시간 후의 농도는 4.95hr의 반감기($k_e = 0.140 \text{ hr}^{-1}$)를 이용하여 외삽을 통하여 결정되었다. 예상된 단일 투약 농도는 7시간에 차 감되었고, 다중 투약 동안 계획된 농도에 도달되도록 합산하였다.
- [0217] Ancobon®으로 처리된 개 한 마리는 경구 투여후 바로 구토하였다. 5-FC XR 처리된 개들중 구토는 없었다. 5-플루오르시토신의 혈장 수준. 표 5와 6는 각각 단일 투약 및 다중 투약 동안 5-플루오르시토신의 평균 농도 및 관련 표준 편차를 나타낸다. 도 2와 3은 5-플루오르시토신의 단일 투약을 받은 개들에서 평균 농도의 선형 및 반-로그 플랏을 나타낸다.
- [0218] Ancobon®의 경우, 5-플루오르시토신 농도의 혈장 프로파일은 식후 또는 단식의 경우에 유사하였다. 그러나, 5-FC ER의 경우, 식후 투여에서 실질적으로 정점 혈장 농도가 증가되었다. Ancobon®와 비교하여, 5-플루오르시토신의 정점 평균 농도는 단식 또는 식후 투여와 무관하게 5-FC ER의 경우 나중에 일어났다. 식후, 5-FC ER의 평균 혈장 농도는 Ancobon®의 평균 혈장 농도와 유사하였지만; 단식 상태에서, 평균 혈장 농도는 두 제제에서 평균 농도가 유사할 때 최대 8-hr 샘플링 시간까지 Ancobon®보다는 5-FC ER에서 더 낮은 경향이 있었다.
- [0219] 5-플루오르시토신의 약리역학적 변수들. 표 7은 단일 경구 투약후 5-플루오르시토신의 약리역학적 변수들에 대한 평균 값과 관련 표준 편차들을 나타낸다.
- [0220] 음식물의 존재는 Ancobon®에서는 C_{max} 값에 최저 또는 거의 영향을 주지 않았다. 음식을 섭취한 경우 평균 C_{max} 는 공복시 평균 C_{max} 보다 단지 5% 더 컸다. 그러나, 5-FC ER의 평균 C_{max} 는 공복시 평균 C_{max} 의 약 2배였다.
- [0221] AUC 값에 대한 음식의 영향은 두 제제에서 거의 유사하였다. 식후, Ancobon®에서 평균 AUC_{0-t} , AUC_{0-24} 및 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 는 공복시 대응하는 값보다 각각 32%, 16% 및 33% 더 높았다. 5-FC ER의 경우, 평균 AUC_{0-t} , AUC_{0-24} 및 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 는 공복시 대응하는 값보다 각각 34%, 34% 및 25% 더 높았다.
- [0222] 식후, 평균 T_{max} 는 공복시 값과 비교하여, Ancobon®의 경우 25% 더 짧았고, 5-FC ER의 경우 20% 더 길었다. 동물의 수가 적거나 샘플링 시간 사이의 간격이 작을 때(특히 2시간 후), 음식 유무에 따른 결과는 T_{max} 상에 음식의 실질적인 영향 없이 유사한 것으로 간주되었다.

- [0223] 공복과 식후의 비교에서, 평균 $t_{1/2}$ 값은 Ancobon®의 경우 더 길었고, 5-FC ER의 경우 더 짧았다. 동물의 수가 적거나 샘플링 시간 사이의 간격이 작을 때, $t_{1/2}$ 에서 명백한 변화는 음식으로 인한 실제 변화를 반영하거나 하지 못할 수도 있다. Ancobon®의 경우, 식후 C_{max} 에 거의 변화가 없었지만, $t_{1/2}$ 의 명백한 증가는 AUC 값의 증가로 인한 것일 것이다. 5-FC ER의 경우, 식후 $t_{1/2}$ 의 명백한 감소는 식후 C_{max} 의 큰 증가에 의해 AUC에 대한 어느 정도의 기여를 차감한다.
- [0224] 이와 같은 결과는 5-FC ER 투여후 C_{max} 로 측정되었을 때 음식물이 5-플루오르시토신에 대한 최대 노출을 증가시키지만, Ancobon®의 투여후 C_{max} 상에는 거의 영향이 없거나 전혀 영향이 없었다. AUC_{0-t} 로 측정되었을 때, Ancobon® 및 5-FC ER 두 제제에서 전체 노출은 음식으로 약 $\frac{1}{3}$ 증가되었다.
- [0225] 표 8은 C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} 그리고 $AUC_{0-\infty}$ 에 대해 Ancobon에 대한 5-FC ER를 비교한 비율을 나타낸다. 이들은 제제의 상대적 생체이용성의 측정이다. 전체적인 생체이용성에 대해, AUC_{0-t} 으로 측정되었을 때, 두 제제 모두 공복시에 투여되었을 때, 5-FC ER는 Ancobon®의 88%였으며, 두 제제 모두 식후에 투여되었을 때, 5-FC ER는 Ancobon®의 85%였다. C_{max} 및 T_{max} 는 제제로부터 5-플루오르시토신의 방출 및 흡수 속도를 측정하는 것이다. 공복 상태에서, 5-FC ER의 C_{max} 는 Ancobon®의 C_{max} 의 48%였고, T_{max} 는 5-FC ER의 경우 2 또는 4시간에 일어났으며, Ancobon에서는 2시간에 일어났다. 식후 투여의 경우, 5-FC ER의 C_{max} 는 Ancobon®의 C_{max} 의 88%였고, T_{max} 는 5-FC ER의 경우 4시간에 일어났으며, Ancobon에서는 1 또는 2시간에 일어났다. 이들 결과는 Ancobon®와 비교하여 특히 식후 상태에서 5-FC ER로부터 5-플루오르시토신의 연장된 방출 및 흡수를 나타낸다.
- [0226] Day 5일 시점에서, 5-플루오르시토신의 평균 농도(식후 투여된 5-FC ER)는 Day 9 및 12일에 이용된 TID 투약 일정으로 기대되는 농도를 예측하기 위하여 이용되었다. 예측 결과는 도 5에 나타낸다. Day 9 내지 12일에 제1 투여전에 취한 샘플에 대한 관측된 농도와 예측된 농도간에 뛰어난 상관관계가 있었다. Day 9일 시점에 투약전 해당일 최저 값(intra-day minimum pre-dosing values)과 Day 13 및 14일(96 시간 및 120시간)에 투약후 취한 샘플간에 상관 관계는 매우 우수하였다. Day 10, 11 및 12 시점에서 하루 동안, 측정된 농도는 예측된 농도보다 낮은 경향이 있었다. 음식물이 5-FC ER로부터 5-플루오르시토신의 방출에 영향을 주기 때문에, 투약과 관련하여 음식물의 양과 섭취 시점에서 변화는 측정된 농도를 더 낮게 만드는 것이 가능할 것이다. 전반적으로, 예측된 농도는 TID 투약 동안 측정된 농도와 대체로 양호하게 일치하였다.
- [0227] 음식은 5-FC ER의 투여후 C_{max} 로 측정하였을 때 5-플루오르시토신에 대한 최대 노출을 증가시켰지만, Ancobon 투여후에 C_{max} 에 대해서는 거의 효과가 없거나 전혀 영향을 주지 못하였다. AUC_{0-t} 으로 측정되었을 때, 총 노출은 Ancobon 및 5-FC ER 모두에서 음식으로 인하여 약 $\frac{1}{3}$ 증가되었다. 상대적 생체이용성의 경우, AUC_{0-t} 으로 측정되었을 때, 두 제제 모두 금식 상태에서 투여되었을 때, 5-FC ER는 Ancobon의 88%였으며, 그리고 두 제제 모두 식후 투여되었을 때, 5-FC ER는 Ancobon의 85%였다. Ancobon과 비교하였을 때, 특히 식후 상태에서, Ancobon과 비교하였을 때, 5-FC ER로부터 5-플루오르시토신의 연장된 방출 및 흡수가 있었다. 전반적으로, 단일 투약에서 예측된 농도는 TID 투약 동안 측정된 농도와 대체로 양호하게 일치하였다.

500 mg의 단일 투약후 수컷 개들의 경우 5-플루오르시토신의 평균 혈장 농도

Time (hr)	Plasma Concentrations (µg/mL)		
	Day 1: Ancobon Fasting n = 3 Mean ± SD	Day 14: Ancobon Fed n = 2 Mean ± SD	Day 5: 5-FC XR Fasting n = 3 Mean ± SD
0	0	3.37	0.703 ± 1.218
0.25	0.430 ± 0.745	ns	0.580 ± 1.005
0.5	5.20 ± 5.30	ns	2.13 ± 2.21
0.75	12.7 ± 6.6	ns	ns
1	21.7 ± 9.1	45.1	9.06 ± 5.43
2	51.4 ± 5.2	52.0	17.6 ± 1.3
4	39.8 ± 6.3	38.9	23.4 ± 7.6
8	17.8 ± 6.3	16.7	17.1 ± 6.0
12	6.91 ± 3.51	8.05	9.36 ± 4.39
24	0	3.81	3.13 ± 0.15

ns = 샘플 수기 없음
모든 값이 0 또는 n이 <3일 경우에 표준 편차는 계산되지 않았음.

표 6

500 mg 5-FC XR TID을 제공받은 수컷 개들의 경우 5-플루오르시토신의 평균 혈장 농도

Day	Time (hr)	Relationship to Dose	Concentration (µg/mL) Mean ± SD
9	0	Pre-dose	2.11 ± 0.87
9	7	Pre-dose	24.2 ± 19.1
9	14	Pre-dose	31.0 ± 7.9
10	24	Pre-dose	17.3 ± 5.1
10	31	Pre-dose	25.2 ± 9.7
10	38	Pre-dose	30.5 ± 4.2
11	48	Pre-dose	22.4 ± 3.8
11	55	Pre-dose	27.9 ± 7.7
11	62	Pre-dose	33.9 ± 12.3
12	72	Pre-dose	21.3 ± 4.5
12	82	3 hr post-dose	40.5 ± 5.5
12	86	Pre-dose	23.5 ± 4.1
13	96	10 hr Post-dose	16.8 ± 0.6
14	120	34 hr Post-dose	3.17 ± 0.35

모든 경우 n = 3

표 7

수컷 개들의 경우 5-플루오르시토신의 평균 약리역학적 변수들

Formulation	Day	Food	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (µg•hr/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg•hr/mL)	AUC _{0-∞} (µg•hr/mL)	t _{1/2} (hr)
			Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Ancobon	1	Fasted	51.4 ± 4.3	2.0 ± 0.0	300 ± 31	341 ± 48	333 ± 48	3.10 ± 0.56
Ancobon	14	Fed	54.2 ^a	1.5 ^a	395 ^a	395 ^a	441 ^a	8.31 ^a
	% Difference		5%	-25%	32%	16%	33%	168%
5-FC XR	5	Fasted	24.0 ± 5.6	3.3 ± 0.9	267 ± 66	267 ± 66	298 ± 59	7.00 ± 1.30
5-FC XR	8	Fed	46.8 ± 2.6	4.0 ± 0.0	358 ± 34	358 ± 34	373 ± 39	4.87 ± 0.49
	% Difference		95%	20%	34%	34%	25%	-30%

표시된 경우를 제외하고 n=3. ^an=2; n이 <3일 경우에 표준 편차는 계산 되지 않았음

표 8

Ancobon의 변수들과 비교하였을 때 5-FC XR의 변수 비율

Food	Dog No.	Ratio of 5-FC XR/Ancobon			
		C _{max}	T _{max}	AUC ₀₋₄	AUC _{0-∞}
Fasted	4872380	0.326	1.00	0.705	0.822
	5717787	0.427	2.00	0.890	0.892
	5730597	0.678	2.00	1.03	0.951
	Mean	0.477	1.67	0.876	0.888
Fed		SD	0.58	0.165	0.065
	4872380	1.03	2.00	0.850	0.818
	5717787	0.726	4.00	0.845	0.759
	Mean	0.878	3.00	0.848	0.789

n이 <3일 경우에 표준 편차는 계산되지 않았음.

[0231]

[0232] 실시예 27

[0233] 교아종 다형성 처리(Glioblastoma multiforme treatment). 시토신 데아미나제 코딩 서열에 링크된 IRES 카세트 를 포함하는 재조합 레트로바이러스성 벡터를 개체의 종양으로 뇌신경내(transcranially)로 주사될 수 있다. 외 과의사들은 가돌리늄-강화된 MRI 스캔상에 보강 부위에 대응하는 종양 부위를 확인하기 위한 정위 (stereotactic)(프레임에 기초된 또는 신경내비게이션) 기술을 이용할 것이다. 드릴 구멍이 만들어지고, Nashold 바늘이 종양안으로 삽입될 것이다. 동결된 부분을 수득하여 바늘이 종양안에 위치함을 확인하고, 1 ml 의 레트로바이러스성 벡터가 바늘 구멍 아래로 주입될 것이다. 3분 후, 바늘을 서서히 빼낼 것이며, 입구 부위 는 봉쇄된다. 벡터는 복제 컴피턴트 바이러스이기 때문에 뇌로 다중 주사를 하기에는 한계가 있다. 각 환자들은 비록 일시적으로 또는 공간적으로 상이한 종양 및 암 위치로 주사되겠지만, 한번의 주사만 제공받게 될 것이다.

[0234] 5-FC는 정상적인 신장 기능을 가진 환자들에게는 일반적으로 내성이 있다. 곰팡이 감염을 치료하는데 이용되는 5-FC의 표준 투약은 4개 분할 투약으로 50-150 mg/kg/day 투여다. 동물 연구에서, 5-FC는 하루에 1회 복약으로

500 mg/kg 투여된다. 이와 같은 투약은 인간의 경우 m²당 약 50 mg/kg과 등가이다. 그러나, 많은 연구에서 플루시토신 경구 투약후 혈청 플루시토신 농도의 다양성에 대해 증거들이 제공되었기 때문에, 100 mg/kg/day의 중간 범위 투약이 시작 투약 또는 램프(ramp) 투약으로 선택될 것이며, 그리고 5-FC 투약을 최적화시키기 위하여 정점 혈장 농도가 이용될 것이다. 5-FC의 원하는 혈장 농도를 얻기 위하여 초기 투약후 연장된 방출 제제가 투여될 수 있다(한덩어리의 변형된-방출 투약형(MMR) 폴리머 포집된, SiO₂ 포집된 또는 알긴산 포집된 제제). 연장된 방출 제제는 전술한 제제중 임의의 것을 포함할 수 있을 것이다. 연장된 방출 제제의 목적은 환자의 적응성을 지원하고, 그리고 표준 Ancobon®의 거대한 투약 섭생으로 인한 일반적인 부작용을 지원하기 위함이다.

[0235] 투약은 장기적인 약물 유지동안 또는 유지 전에 정점 혈청 플루시토신 수준을 모니터함으로써 조정될 수 있다.

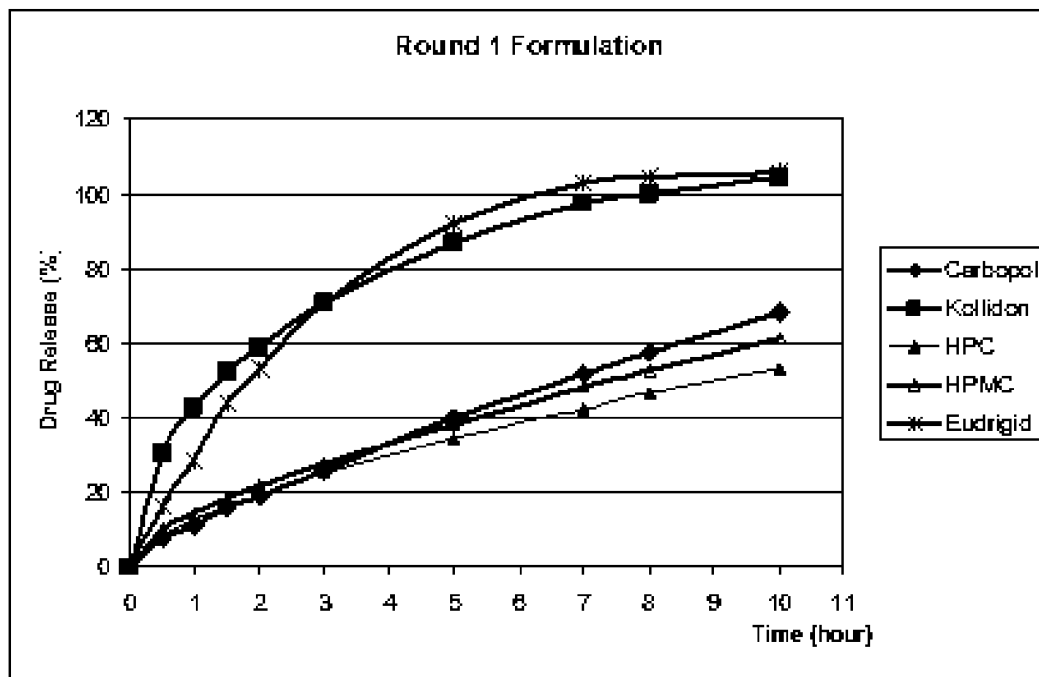
[0236] 투약은 $\sim 10^6$ TU/ml (예, 형질변환 단위(TU)는 표준 박터 역가 테스트에서 형질감염된 세포내에 존재하는 레트로 바이러스성 게놈의 수를 말한다)를 포함할 수 있다. 5-FC의 첫 투약 후, 5-FC의 혈장 정점 농도가 결정될 것이고, 5-FC의 투약은 50-80 $\mu\text{g/ml}$ 범위에서 정점 농도가 유지되도록 조정될 것이다. 내성이 있다면, 연장된 방출 투약은 7일간 4회 또는 그 미만으로 반복된다. 중앙 반응은 Macdonald 기준을 이용하여 평가된다. 표준 투약-단계적 확대 알고리즘이 이어질 것이다. 세명의 환자가 각 투약 수준(10^6 TU/ml, 10^7 TU/ml, 10^8 TU/ml)에서 평가될 것이다. 환자내의 투약의 단계적 확대는 없을 것이다.

[0237] 5-FC는 하나 이상의 분할 투약으로 약 1-250 mg/kg/day (예, 약 1-200 mg/kg, 약 1-175 mg/kg, 약 1-150 mg/kg, 또는 약 1-100 mg/kg per day)으로 투여될 수 있을 것이다. 혈장 정점 농도는 플루시토신의 투약후 1-2 시간 뒤 혈액을 빼내어 측정할 수 있다. 견본을 나누어, 투약에 대해 즉각적인 정보를 제공하기 위해서 그 자리에서 실행하며, 나머지는 추후 상관관계를 위하여 중앙 연구실로 보내질 것이다. 플루시토신 정점 농도는 약 50 내지 80 $\mu\text{g/ml}$ 가 될 것이다.

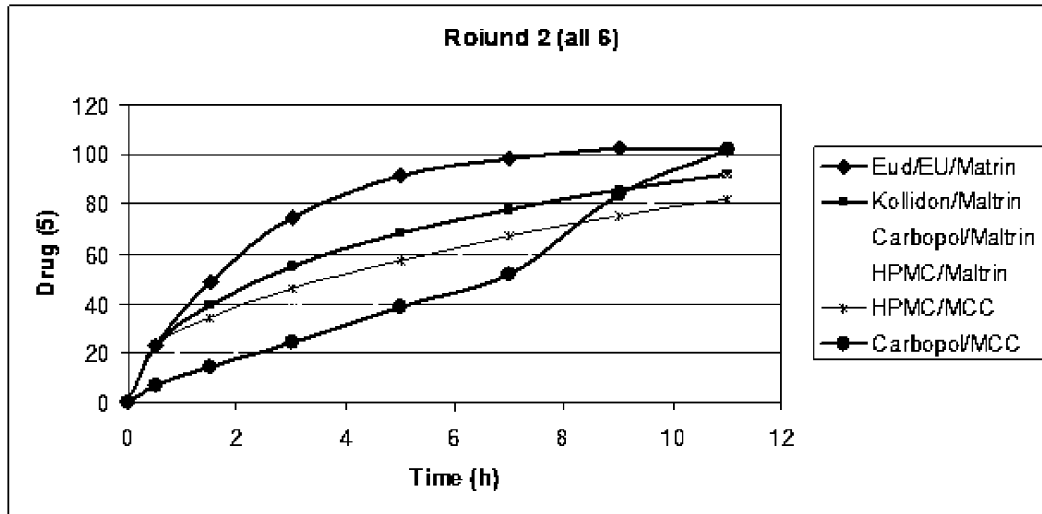
[0238] 본 발명의 다양한 구체예들이 설명되어있다. 그럼에도 불구하고, 다양한 변형은 본 발명의 범위 및 사상을 벗어나지 않고 만들어질 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 다른 구체예들도 다음의 청구범위내에 있다.

도면

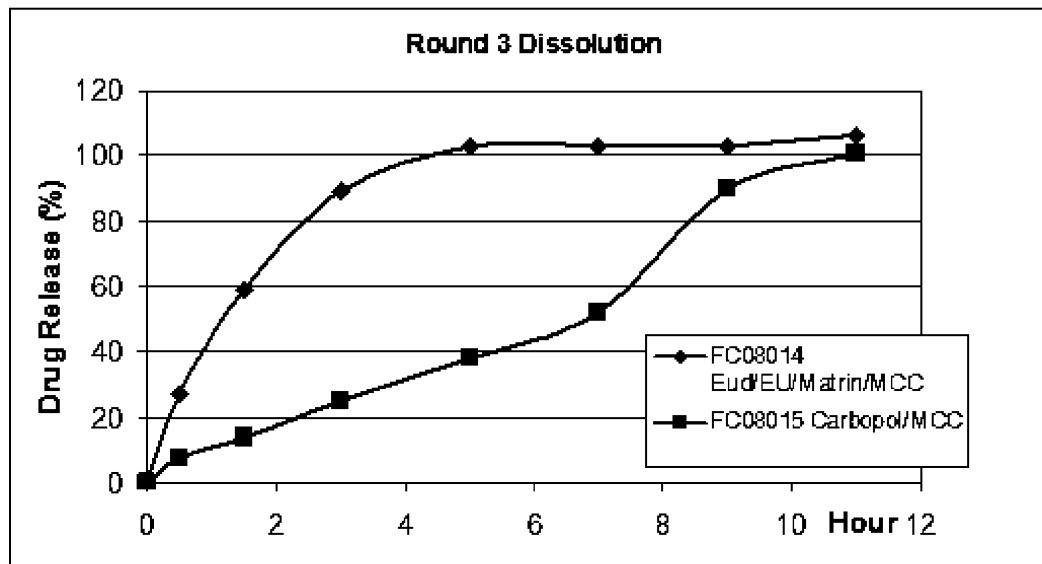
도면1a



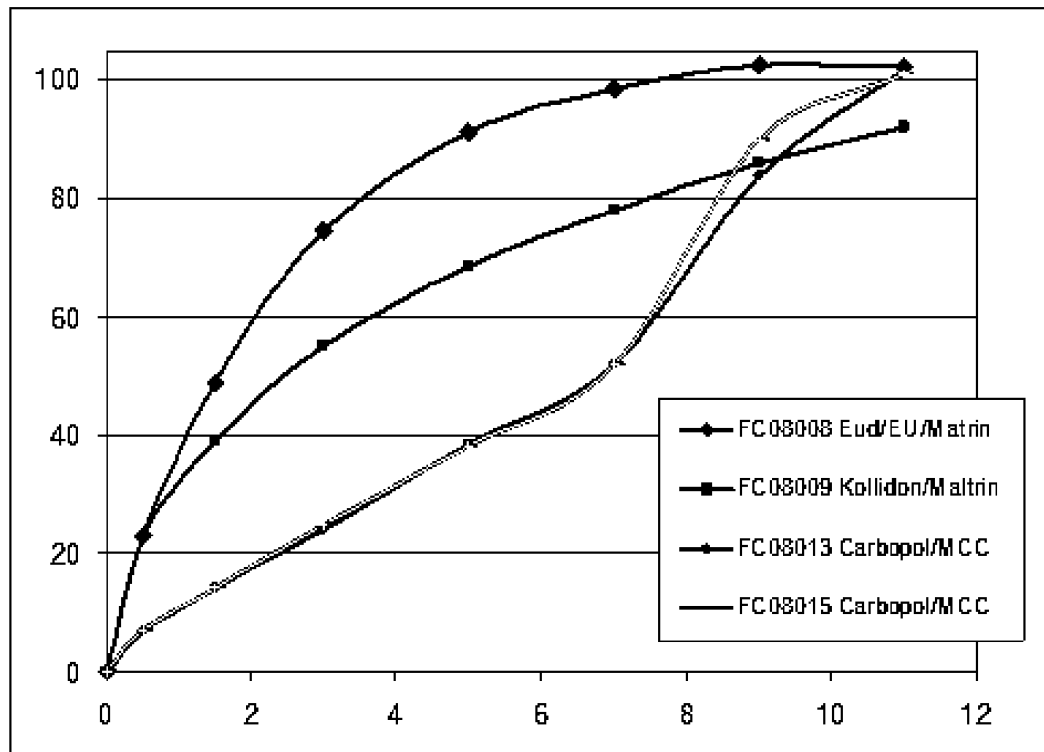
도면1b



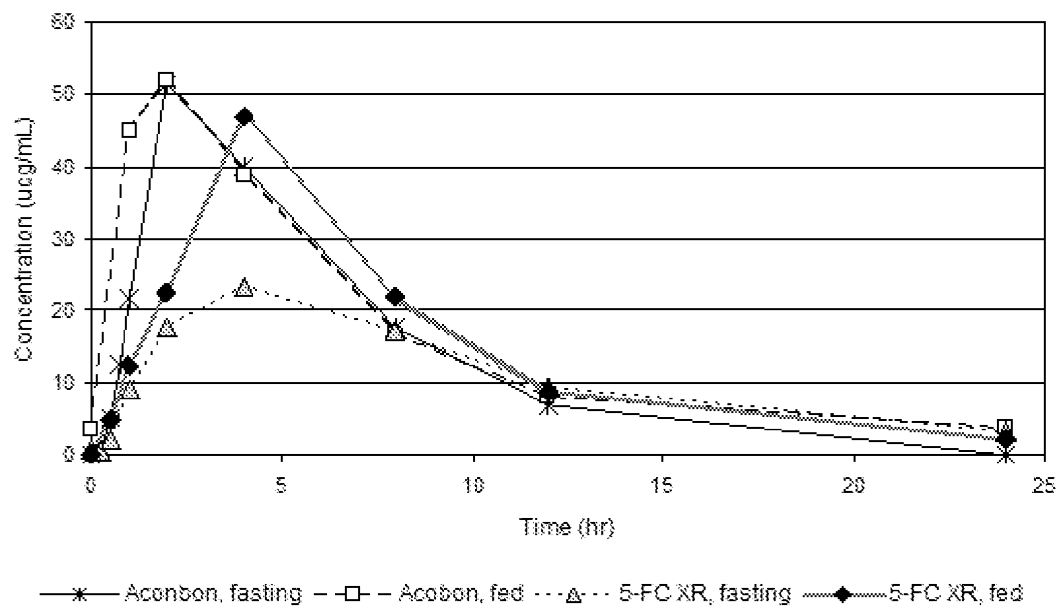
도면1c



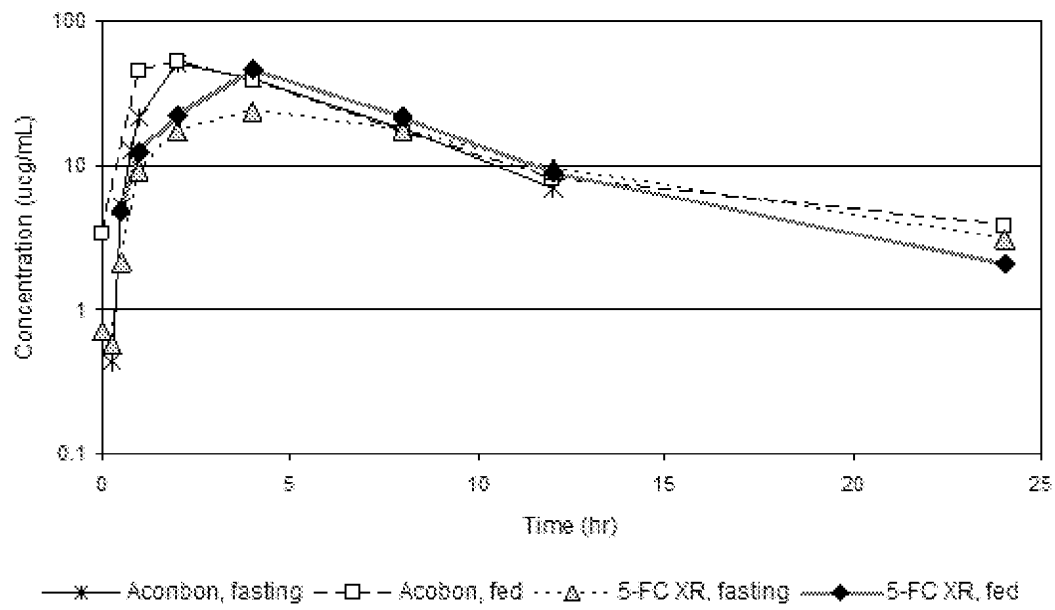
도면1d



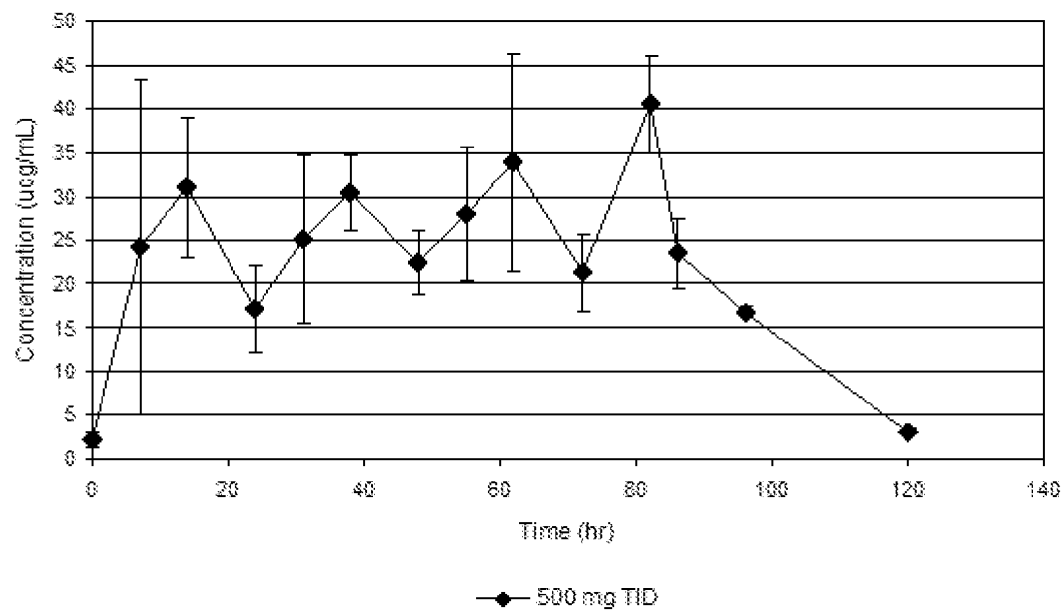
도면2



도면3



도면4



도면5

