



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0053419  
(43) 공개일자 2014년05월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)  
A61K 31/198 (2006.01) A61K 38/23 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7010618(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2006년11월16일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2008-7011726  
원출원일자(국제) 2006년11월16일  
심사청구일자 2011년11월11일
- (85) 번역문제출일자 2014년04월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2006/044642
- (87) 국제공개번호 WO 2007/061829  
국제공개일자 2007년05월31일
- (30) 우선권주장  
60/737,631 2005년11월17일 미국(US)
- (71) 출원인  
노파르티스 아게  
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자  
아즈리아, 모이스  
스위스 체하-4054 바젤 분데스플라츠 6  
베이트먼, 사이먼 데이비드  
미국 07869 뉴저지주 랜돌프 패러튼 레인 4  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
위혜숙, 양영준

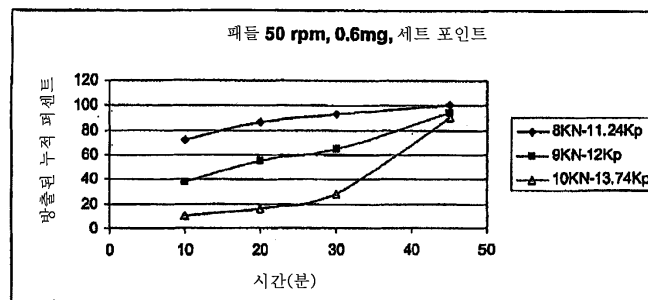
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **약제학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 목적하는 치료학적 효과를 달성하도록 경구 투여에 의해서 대상체에게 약제학적 유효량으로 약물, 특히 펩타이드, 펩타이드 유사체 및 단백질과 같은 폴리(아미노산), 예를 들어, 호르몬을 성공적으로 송달할 수 있는 약제학적 조성물을 제공한다. 활성성분으로서 폴리(아미노산) 활성성분, 예를 들어, 펩타이드 또는 단백질을 포함하는 경구용 약제학적 조성물은 활성성분이 치료학적 효과를 달성할 수 있도록 빠른 붕해 및/또는 용해를 나타낸다.

**대표도** - 도1



많은 유효성을 갖는 제제의 용해

(72) 발명자

**고취, 아나수야 아쇼크**

미국 07920 뉴저지주 배스킹 릿지 미니트맨 코트  
15

**리, 서우평**

미국 07920 뉴저지주 배스킹 릿지 허니맨 로드 20

**로이스, 앨런 에드워드**

미국 18353 펜실베이니아주 세일러스버그 알알 4 박  
스 9엘이

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

i. PTH (1-28), PTH (1-31), PTH (1-37), PTH (1-38) 및 PTH (1-41) 및 그의 동족체로 구성된 군으로부터 선택된, 부갑상선 호르몬 (PTH)의 적어도 처음의 28 개의 N-말단 잔기를 포함하는 PTH 단편;

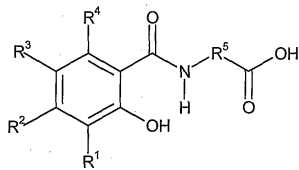
ii. 송달제로서 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 수화물 및 알콜 용매화물;

iii. 붕해제; 및

iv. 희석제

를 포함하며, 6 분 이하의 붕해시간, 및 20 분에 90% 초과 용해율을 갖는, 압축정제 형태인 경구용 약제학적 조성물.

<화학식 I>



상기 식에서,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, -OH, -NR<sup>6,7</sup>, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시이며;

$R^5$ 는 치환되거나 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>알킬렌, 치환되거나 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>알케닐렌, 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬(아릴렌), 또는 치환되거나 비치환된 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌)이며, 여기서 상기 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>알케닐렌, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬(아릴렌) 또는 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬렌)은 할로젠, 히드록시드, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 치환기로 치환되고;

$R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 수소, 산소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 2 분 이하의 붕해시간을 갖는 조성물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 붕해제가 초붕해제인 조성물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 정제가 3 Kp 내지 20 Kp의 경도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 정제가 5 Kp 내지 15 Kp의 경도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

### 청구항 6

제4항에 있어서, 정제가 1 분 미만의 붕해시간 및 5 Kp 내지 7 Kp의 경도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

### 청구항 7

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 N-(5-클로로살리실로일)-8-아

미노카프릴산 (5-CNAC)인 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 5-CNAC의 디나트륨염인 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 봉해제가 크로스포비돈 또는 포비돈인 조성물.

#### 청구항 10

i. 제1항에 기재된 PTH 단편, 화학식 I의 화합물 및 그의 수화물 및 알콜 용매화물, 및 봉해제를 블렌딩하여 블렌드를 제조하는 단계;

ii. 상기 블렌드를 5 Kp 내지 20 Kp의 경도를 갖는 정제로 압축시키는 단계

를 포함하는, 제1항에 따른 경구용 약제학적 조성물의 제조 방법.

#### 청구항 11

제1항, 제2항, 제4항 내지 제6항, 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 장용성 코팅을 포함하지 않는 것인 조성물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 정제가 펩티다제 억제제를 포함하지 않는 것인 조성물.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 약제학적 화합물, 특히 펩타이드 또는 다른 식으로는 펩타이드 유사체를 포함하는 폴리(아미노산)의 경구적 송달을 위한 신규의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0002] 특히, 본 발명은 비정상적인 골흡수에 의해서 야기된 질환의 치료를 위한 폴리(아미노산)을 함유하는 신규의 경구용 약제학적 조성물 및/또는 관절염성 상태의 치료 및 다른 대상에 대한 구체예에 관한 것이다.

#### 발명의 내용

[0003] **호르몬**

[0004] 약제학적 또는 수의과적 목적으로 사용되거나 사용되도록 제안된 폴리(아미노산)에는 그들의 합성, 천연 또는 재조합체 공급원을 포함하는 다음의 물질들이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다: 칼시토닌과 같은 폴리펩타이드 호르몬, 예를 들어, 연어 칼시토닌, 인간 성장 호르몬 (hGH), 재조합 인간 성장 호르몬 (rhGH), 소 성장 호르몬 및 돼지 성장 호르몬을 포함하는 성장 호르몬, 성장 호르몬-방출 호르몬 및 억제수체 갑상선 호르몬.

[0005] 부갑상선 호르몬 또는 PTH는 부갑상선 호르몬의 전체 길이 84 아미노산 형태, 예를 들어, 인간 형태 hPTH (1-84)이거나, 또는 인체에서 골을 형성시키는 칼슘 및 포스페이트 대사를 조절하는데 있어서 hPTH (1-84)의 활성을 모사할 수 있는 어떤 폴리펩타이드, 단백질, 단백질 단편 또는 변형된 단편, 즉 PTH-관련된 펩타이드 및 PTH 동족체라도 될 수 있다. PTH 단편은 일반적으로 적어도 처음의 28 개의 N-말단 잔기를 포함할 수 있으며, 예를 들어, PTH (1-28), PTH (1-31), PTH (1-34), PTH (1-37), PTH (1-38) 및 PTH (1-41) 및 그의 동족체, 예를 들어, PTS893이 포함된다. PTH는 단일 PTH이거나, 두 개 또는 그 이상의 PTH의 어떤 조합이라도 될 수 있다.

[0006] 바람직한 PTH 단편은 PTH (1-34)이다.

[0007] 이들 부갑상선 호르몬은 상업적으로 입수할 수 있거나, 재조합적으로, 펩타이드 합성에 의해서, 또는 본 기술분야에서 잘 정립된 방법에 의한 인간 체액으로부터의 추출에 의해서 수득될 수 있다.

[0008] 투여되는 PTH의 양은 일반적으로 새로운 골 형성을 자극하는데 효과적인 양, 즉 치료학적 유효량이다. 이 양은 필연적으로 치료할 대상체의 연령, 크기, 성별 및 상태, 치료할 질환의 성질 및 중증도 등에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 단위량 (unit amount)은 다수의 조성물을 투여하고자 하는 경우에는 기술된 투약량보다 적을 수 있다.

으며, 즉 총 유효량은 누적 투약량 단위체로 투여될 수 있다. 조성물이 약물학적 활성 약제의 지속 방출을 제공하는 경우에는 또한, PTH의 단위량이 유효량보다 더 클 수도 있다. 사용되는 PTH의 총량은 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 방법에 의해서 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로 만족스러운 결과는 동물의 체중 기준으로 약 0.001  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 10  $\text{mg/kg}$ , 바람직하게는 체중 기준으로 1  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 6  $\mu\text{g/kg}$ 의 1일 투약량에서 전신적으로 수득될 수 있다.

[0009] 바람직한 약물학적 활성 약제는 약물학적 활성 펩타이드, 특히 칼시토닌이다. 공지된 부류의 약물학적 활성 약제인 칼시토닌은 다양한 약물학적 유용성을 가지며, 통상적으로는 예를 들어, 파제트병 (Paget's disease), 고칼슘혈증 및 폐경후 골다공증의 치료에 이용된다. 칼시토닌, 예를 들어, 연어, (Asu1-7)-뱀장어 또는 인간 칼시토닌은 포유동물의 갑상선의 부여포성 세포에 의해서, 및 조류 및 어류의 후새선에 의해서 분비된 장쇄 폴리펩타이드 호르몬인 화합물이다. 연어, 돼지 및 뱀장어 칼시토닌을 포함하는 다양한 칼시토닌은 상업적으로 입수할 수 있으며, 통상적으로 예를 들어, 파제트병, 악성종양의 고칼슘혈증 및 골다공증의 치료를 위해서 이용된다. 칼시토닌은 그의 천연, 합성 또는 제조합 공급원을 포함한 모든 칼시토닌뿐만 아니라 1,7-Asu-뱀장어 칼시토닌과 같은 칼시토닌 유도체일 수도 있다. 조성물은 단일 칼시토닌, 또는 두 개 또는 그 이상의 칼시토닌의 어떤 배합물이라도 포함할 수 있다. 바람직한 칼시토닌은 합성 연어 칼시토닌이다.

[0010] 칼시토닌은 상업적으로 입수할 수 있거나, 공지된 방법에 의해서 합성될 수 있다.

[0011] 약물학적 활성 약제의 양은 일반적으로 의도하는 목적을 달성하는데 효과적인 양, 즉 치료학적 유효량이다. 그러나, 단위량은 다수의 조성물을 투여하고자 하는 경우에는 기술된 투약량보다 적을 수 있으며, 즉 총 유효량은 누적 투약량 단위체로 투여될 수 있다. 조성물이 약물학적 활성 약제의 지속 방출을 제공하는 경우에는 또한, 활성 약제의 단위량이 유효량보다 더 클 수도 있다. 사용되는 활성 약제의 총량은 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 방법에 의해서 결정될 수 있다. 그러나, 조성물은 활성 약제를 이전의 조성물보다 더 효율적으로 송달할 수 있기 때문에, 이전의 투약량 단위체 형태 또는 송달 시스템에서 사용된 것보다 더 소량의 활성 약제가 여전히 동일한 혈중 수준 및/또는 치료학적 효과를 달성하면서 대상체에게 투여될 수 있다.

[0012] 투여되는 칼시토닌의 적절한 투약량은 물론 예를 들어, 투여되는 칼시토닌의 양 및 치료되는 상태의 중증도에 따라서 달라질 수 있다. 그러나, 일반적으로 만족스러운 결과는 동물의 체중 기준으로 약 0.5  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 10  $\mu\text{g/kg}$ , 바람직하게는 체중 기준으로 1  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 6  $\mu\text{g/kg}$ 의 1일 투약량으로 전신적인 비내 또는 주사 투여를 통해서 수득될 수 있다.

[0013] 인간 성장 호르몬 (hGH) (또는 체세포전환성 (somatotrophic) 호르몬 또는 소마트로핀 (somatotropin))은 특히 소마토메딘 (somatomedin)의 방출을 자극함으로써 신체의 성장을 촉진하며 단백질, 탄수화물 및 지질의 대사에 영향을 미치는, 뇌하수체의 전엽에 의해서 분비된 폴리펩타이드 호르몬이다.

[0014] hGH의 정의에는 또한, 척추동물의 뇌하수체 성장 호르몬 및 식물의 옥신과 같이 동물 또는 식물의 성장을 조절하는 다양한 천연 또는 합성 물질 중의 어떤 것이라도 포함될 수 있다.

## [0015] 골 질환

[0016] 다수의 유형의 골 질환이 공지되어 있다. 첫 번째 부류의 질환은 골흡수에 의해서 야기된 질환에 관한 부류에 속한다. 이러한 질환의 예는 골다공증, 골용해 및 파제트병이다.

[0017] 두 번째 부류의 질환은 관절염성 상태이다. 이러한 질환의 예는 골관절염이다.

## [0018] 신규의 제제

[0019] 펩타이드 및 단백질과 같은 폴리(아미노산), 예를 들어, 호르몬의 흡수를 촉진시키기 위한 다수의 시도가 있었다. 일반적으로, 펩타이드 및 단백질은 다수의 펩티다제가 존재하여 상당한 분해가 일어날 수 있는 위 및 장의 환경으로부터 보호하는 것이 필요한 것으로 믿어진다. 장용성 코팅 및 약제학적 조성물에 대한 펩티다제 억제제의 첨가는 경구 투여를 통한 폴리(아미노산), 예를 들어, 단백질 및 펩타이드의 흡수를 개선시키는데 효과적인 것으로 입증되었다.

[0020] 그러나, 이들 접근방법은 단독으로는 펩타이드 및 단백질의 만족스러운 혈장 수준을 달성하는데 충분한 보호를 제공하지 않으며, 따라서 이들이 치료학적 효과를 제공할 수 있도록 하기 위하여 이들을 화학적 및 효소적 분해로부터 보호하면서 환자에게 펩타이드 및 단백질 의약을 성공적으로 송달하기 위한 대체 수단을 제공할 필요성이 여전히 남아있다.

- [0021] 이것은 특히, 편리하며 비교적 용이하고 일반적으로 통증이 없어서 다른 송달 모드에 비해서 더 큰 환자 순응성을 제공하기 때문에 경구 투여가 바람직한 송달경로인 칼시토닌의 경우에 해당된다.
- [0022] **발명의 요약**
- [0023] 따라서, 본 발명은 목적하는 치료학적 효과를 달성하도록 경구 투여에 의해서 대상체에게 약제학적 유효량으로 약물, 특히 펩타이드, 펩타이드 유사체 및 단백질과 같은 폴리(아미노산), 예를 들어, 호르몬을 성공적으로 송달할 수 있는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0024] 본 발명은 또한, 폴리(아미노산) 활성성분, 예를 들어, 펩타이드 또는 단백질을 포함하는 경구용 약제학적 조성물을 제공하며, 여기에서 약제학적 조성물의 봉쇄시간 및/또는 용해율은 활성성분이 치료학적 효과를 달성할 수 있을 정도로 빠르다.
- [0025] 특정의 관점에서, 본 발명은 펩타이드 또는 단백질 활성성분을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 여기에서 약제학적 조성물, 예를 들어, 정제의 봉쇄시간은 10 분 이하이다.
- [0026] 본 발명은 또한, 30 분 이하, 예를 들어, 20 분 이하, 통상적으로는 10 분 이하의 용해시간을 갖는 약제학적 조성물, 예를 들어, 정제 또는 캡슐제를 제공한다.
- [0027] 특히, 본 발명은 개선된 경구적 생체이용율, 예를 들어, 칼시토닌 활성성분에 대해서 만족스럽거나 최적의 경구적 생체이용율을 제공하도록 하는 방식으로 제조된 것으로서, 송달제 (delivery agent) 5-CNAC와 함께 활성성분으로서 칼시토닌을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0028] "생체이용율"은 본 발명의 범위 내에서 소정의 투약형을 투여한 후에 전신적 순환에 들어가는 용량의 퍼센트, 더욱 명확하게는, 표준 제제의 투여 후에 "흡수된" 양에 대비한 시험 제제로부터 "흡수된" 약물의 양의 비로 이해된다. 종종, 생체이용율을 평가하는데 사용된 "표준 제제"는 정맥내로 투여되는 약물의 수용액이다. 흡수된 약물의 양은 투약형의 봉쇄 및 용해 특성 및 흡수율에 대비한 생체변환율에 따라서 좌우되는, 약물의 작용 부위에 약물을 송달하는 제제의 능력의 척도로서 채택된다. 동일한 양의 활성약물을 함유하는 투약형은 약물을 이용가능 하도록 하는 그들의 능력에 있어서, 및 따라서 약물이 그의 예상된 약동학적 및 치료학적 특성을 나타내도록 하는 그들의 능력에 있어서는 현저하게 상이할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 범주 내에서 놀랍게도, 대상체, 예를 들어, 주요 펩타이드 또는 단백질 분해가 펩신 또는 그 밖의 다른 효소에 의해서 일어나는 위에서 본 발명의 약제학적 조성물의 더 빠른 봉쇄가 활성 펩타이드 및 단백질에 대한 가장 우수한 흡수특성을 제공한다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명은 또한, 장용성 코팅 또는 펩티다제 억제제에 대한 필요성이 없이 경구 투여에 의해서 펩타이드 또는 단백질을 송달할 수 있는 약제학적 조성물을 제공한다. 따라서, 구체예에서, 본 발명의 조성물은 장용성 코팅 또는 펩티다제 억제제, 또는 둘 다를 갖지 않는다.
- [0030] 본 발명의 칼시토닌-함유 약제학적 조성물은 비정상적인 골흡수와 관련된 질환을 치료하거나, 본 명세서에 기술된 바와 같은 관절염성 상태를 치료하기 위해서 사용될 수 있다.
- [0031] 한가지 구체예에서, 본 발명은 i) 폴리(아미노산); ii) 송달제; 및 임의로 iii) 희석제를 포함하며, 10 분 이하의 봉쇄시간 및 20 분에 >80%의 용해, 특히 6 분 이하의 봉쇄시간 및 20 분에 >90%의 용해를 갖는 고체상의 경구용 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0032] 특히, 본 발명에 따르는 조성물은 2 분 이하의 봉쇄시간을 갖는다.
- [0033] 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따르는 조성물은 추가로 봉쇄제, 특히 크로스포비돈 또는 포비돈과 같은 모든 초봉쇄제로부터 선택된 봉쇄제 및/또는 예를 들어, 기포성 및/또는 그 밖의 다른 수단에 의해서 봉쇄시간을 감소시키는 또 다른 성분을 포함한다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 구체예에서는, 위 매질 내에서 20 분 이하에 >80%의 용해시간을 갖는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0035] 본 발명은 추가로, 3 Kp 내지 20 Kp, 특히 5 Kp 내지 15 Kp, 더욱 특히는 5 Kp 내지 7 Kp의 경도를 갖는 정제, 특히 압축정제의 형태인 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0036] 특정의 구체예에서, 본 발명에 따르는 조성물은 폴리펩타이드 호르몬, 특히 칼시토닌, 더욱 특히는 연어 칼시토닌을 포함한다.

- [0037] 특히, 칼시토닌은 400 pg/ml 이상, 특히 800 pg/ml 이상, 더욱 특히는 1000 pg/ml 이상의 피크 혈장 농도 ( $C_{max}$ ) 및/또는 영장류 동물 모델, 특히 원숭이에게서 6 시간에 >20%의 혈장 칼슘 수준의 감소를 제공하는 유리 또는 염 형태의 치료학적 유효량으로 존재한다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 구체예에서는, 0.15 mg 내지 2.5 mg, 특히 0.15 mg 내지 0.4 mg의 투약량 범위로 유리 또는 염 형태의 칼시토닌의 치료학적 유효량을 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0039] 본 발명에 따르는 조성물은 추가로 송달제 5-CNAC 및/또는 봉해제로서 크로스포비돈 및/또는 포비돈을 더 포함할 수 있다. 추가로, 이 조성물은 하나 이상의 증점제 (thickening agent), 안정화제 및 건조 결합제 (dry binder)를 포함할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 한가지 구체예에서는, 500 mg의 중량을 갖는 정제 형태의 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0041] 본 발명의 특정한 구체예에서는 다음의 성분을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0042] a. 연어 칼시토닌 0.03 내지 0.5 wt %
- [0043] b. 미분화된 5-CNAC 5 내지 80 wt %
- [0044] c. 아비셀 (Avicel) PH 102 또는 101 0 내지 70 wt %
- [0045] d. 크로스포비돈, NF 0 내지 10%
- [0046] e. 마그네슘 스테아레이트 0 내지 1.5 wt %
- [0047] f. 캡-오-실 (Cab-o-sil) 0 내지 1.5 %
- [0048] (여기에서 총 백분율은 합계 100이 된다).
- [0049] 추가로, a) 전술한 바와 같은 본 발명에 따르는 조성물, 및 b) 골흡수 억제제, 또는 카텡신 K 억제제인 공동-약제 (co-agent)를 포함하는 약제학적 배합물이 제공된다.
- [0050] 또 다른 구체예에서는,
- [0051] a. 폴리(아미노산), 담체 및 봉해제를 블렌딩하여 제1 블렌드를 제조하고;
- [0052] b. 임의로, 건조 결합제를 제1 블렌드에 블렌딩시켜 제2 블렌드를 제조하고;
- [0053] c. 임의로, 제2 블렌드에 안정화제를 블렌딩시켜 제3 블렌드를 제조하고;
- [0054] d. 제3 블렌드를 5 Kp 내지 20 Kp의 경도를 갖는 정제로 압축시키는 단계를 포함하는, 경구용 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 제공된다.
- [0055] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 예를 들어, 골다공증, 관절염성 질병 또는 골관절염과 같은 비정상적인 골흡수에 의해서 야기된 질병을 치료하는 의약을 제조하기 위한, 본 발명에 따르는 전술한 바와 같은 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0056] 본 발명은 추가로,
- [0057] a. 분산시간을 측정하고,
- [0058] b. 분산시간을 용해시간과 연관시키는 것을 포함하는, 본 발명에 따르는 전술한 바와 같은 조성물의 흡수특성을 측정하는 방법에 관한 것이다.
- [0059] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 활성성분의 흡수를 최적화시키고 혈장 내에서 활성성분의 치료학적으로 효과적인 피크 혈장 농도 (특히, 400 pg/ml 이상의 피크 혈장 농도)를 달성하기 위하여, 장내에서의 활성성분의 용해를 위해 위장관에서 바람직한 미소환경을 제공하도록 약제학적 조성물의 봉해시간 및/또는 활성성분의 용해시간을 조정하는 것을 포함하는, 활성성분, 특히 칼시토닌, 더욱 특히 연어 칼시토닌, 및 송달제를 포함하는 경구용 약제학적 조성물로 치료할 환자에게서 활성성분의 피크 혈장 농도 ( $C_{max}$ )를 사전-결정하는 방법에 관한 것이다. 특히, 장내에서 활성성분의 용해를 위해 위장관에서 바람직한 미소환경은 조성물에 5-CNAC를 첨가함으로써 제공될 수 있다.
- [0060] 특정의 구체예에서는, 경구용 약제학적 조성물로 치료할 환자에게서 활성성분의 피크 혈장 농도 ( $C_{max}$ )를 사전-



결정하는 방법이 제공되는데, 여기에서 경구용 약제학적 조성물은 정제의 형태로 제공되며, 봉쇄시간은 정제, 특히 3 Kp 내지 20 Kp 범위의 경도를 갖는 정제의 경도에 부합하도록 조정되고/되거나, 봉쇄시간은 10 분 미만, 특히 1 분 미만이다.

[0061] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 10 분 이하의 봉쇄시간 및/또는 용해시간을 갖는 경구용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 (i) 폴리(아미노산); (ii) 송달제; 및 (iii) 봉해제의 용도에 관한 것이다.

[0062] 특히, 5-CNAC는 연어 칼시토닌의 용해를 위한 위장관 내의 바람직한 미소환경을 제공하기 위해서 사용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0063] 도 1: 많은 윤회제를 갖는 제제의 용해

도 2: 적은 윤회제를 갖는 제제의 용해

도 3: 봉해 시간(DT; 분)에 대한 정제 경도의 효과

도 4: 봉해에 대한 정제 경도의 효과

도 5: 영장류 투여

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 본 발명은 폴리(아미노산) 활성성분, 예를 들어, 펩타이드 또는 단백질을 포함하는 경구용 약제학적 조성물을 제공하며, 여기에서 약제학적 조성물의 봉쇄시간은 활성성분이 적절한 치료학적 효과를 달성하도록 할 수 있다.

[0065] 본 발명은 추가로, 폴리(아미노산) 활성성분, 예를 들어, 펩타이드 또는 단백질을 포함하는 경구용 약제학적 조성물을 제공하며, 여기에서 약제학적 조성물의 용해율은 활성성분이 적절한 치료학적 효과를 달성하도록 한다.

[0066] 본 발명은 추가로, 폴리(아미노산) 활성성분, 예를 들어, 펩타이드 또는 단백질을 포함하는 경구용 약제학적 조성물을 제공하며, 여기에서 약제학적 조성물의 봉쇄시간 및 용해율은 둘 다 활성성분이 적절한 치료학적 효과를 달성하도록 할 수 있다.

[0067] 분해의 속도가 매우 빠르다는 것, 즉 밀리 초 이내에 나타난다는 것을 고려하면, 빠른 분해는 용해에 의해서 보상될 수 없는 것으로 믿어졌다. 그러나, 놀랍게도 본 발명의 범주 내에서 활성성분의 충분히 높은 치료학적 수준이 활성성분의 생화학적 분해 (예를 들어, 위장관 내에서)를 보상할 수 있는 비교적 빠른 시간 프레임 내에서 달성될 수 있음이 밝혀졌다.

[0068] 치료학적 활성성분의 증가된 혈장 농도의 결과로서, 본 발명의 조성물은 본 명세서에 기술된 조성물의 특성이 없는 조성물에 비해서 활성성분이 그만큼 존재하는 것이 필요하지 않을 수 있는 것으로 이해될 수 있다. 이것은 물론 생성된 의약 생성물의 생산 비용을 감소시키는 이점을 가질 뿐만 아니라, 환자에게서 활성성분의 원치 않거나 독성이기까지 한 대사산물이 형성될 위험을 감소시킬 수 있다.

[0069] 또한, 본 발명의 조성물은 활성성분의 치료학적 수준, 예를 들어, 활성성분의 혈장 농도가 조절될 수 있는 방법을 제공할 수 있다. 활성성분의 봉해, 용해 및/또는 혈장 농도 사이에 선형 또는 거의 선형 관계가 있는 경우에, 소정의 시간에서 원하는 혈장 농도는 특정의 봉쇄시간 및/또는 특정의 용해시간을 갖는 특정의 조성물을 선택함으로써 미리 결정될 수 있다.

[0070] 이러한 목적으로, 본 발명은 또한, 각각 본 명세서에 기술된 바와 같은 방식으로 상이한 봉해 및/또는 용해 특성을 갖는 조성물의 라이브러리를 포함한다. 조성물의 한가지 특정한 라이브러리는 각각 예를 들어, 3 Kp 내지 20 Kp, 특히 5 Kp 내지 20 Kp, 더욱 특히는 5 Kp 내지 15 Kp, 특히 5 Kp 내지 7 Kp의 상이한 경도를 갖는 정제의 라이브러리를 포함한다. 서브-라이브러리 (sub-library)에서, 각각의 경도를 갖는 각각의 정제는 또한 예를 들어, 활성성분, 담체, 희석제, 윤회제, 활주제 (glidant) 또는 봉해제의 양이 상이할 수 있다. 본 발명은 또한, 윤회제의 부제가 봉해 및 용해의 더 빠른 발현에 기여할 수 있는 조성물의 라이브러리를 포함한다.

[0071] 한가지 관점에서, 본 발명은 10 분 이하의 용해시간 또는 봉쇄시간 중의 하나 또는 둘 다를 갖는 경구용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0072] 본 발명은, 규정된 시간에 걸쳐 0.1 N HCl 및 0.01% 트윈-80 용해 매질 중에서 USP II 패들법을 사용한 용해도



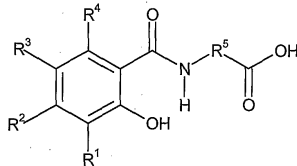
가 20% 내지 100%인 조성물을 제공한다.

- [0073] 특히, 본 발명의 조성물은 0 내지 60 분, 예를 들어, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 및 60 분의 기간에 걸쳐서 20 내지 100%, 예를 들어, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100%의 용해도를 갖는다.
- [0074] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 상기 언급한 바와 같은 용해시간 및 용해도는 10 분 미만의 봉해시간을 갖는 조성물과 관련이 있다. 본 발명의 한가지 구체예에서, 조성물은 특히 위 매질 내에서, 10 분 이하의 봉해시간 및 20 분 이하에 >80%의 용해, 특히는 6 분 이하의 봉해시간 및 20 분 이하에 >90%의 용해를 갖는다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 조성물은 특히 위 매질 내에서, 10 분 이하의 봉해시간 및 20 분에 >80%의 용해, 특히는 6 분 이하의 봉해시간 및 20 분에 >90%의 용해를 갖는다. 숙련된 전문가는 다음을 포함하는 다수의 상이한 파라메터가 고체상 경구용 제제의 봉해시간 또는 용해시간에 영향을 미친다는 것을 알 수 있을 것이다:
- [0075] ● 투약형 (예를 들어, 캡슐제 또는 정제)
- [0076] ● 활성 약제의 종류
- [0077] ● 추가의 성분, 예를 들어, 송달제, 봉해제, 활주제, 윤활제, 희석제의 종류
- [0078] ● 성분들의 양 (비율)
- [0079] ● 입자 크기
- [0080] ● 정제 정도
- [0081] 따라서, 모든 다른 조성물을 제외하고는 명시된 봉해 및/또는 용해시간을 갖는 모든 조성물을 정의하는 파라메터의 전체 집합을 설명할 수는 없다. 그럼에도 불구하고, 숙련된 전문가는 본 명세서에 기술된 용해시간 및 봉해시간을 갖는 조성물을 제조하는 적절한 지식 및 기술을 갖는다. 의심을 피하기 위해서, 본 명세서는 봉해시간 및 용해시간을 달성하고 측정하는데 관한 지침을 포함한다.
- [0082] 화합물의 용해시간은 어떤 소정의 시간이라도 활성성분의 혈장 농도에 직접적으로 영향을 미칠 수 있다.
- [0083] 따라서, 본 발명은 폴리(아미노산); 송달제; 및 필요에 따라서 희석제를 포함하며, 10 분 이하의 봉해시간을 갖는 고체상태의 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0084] 특히, 본 발명은 (i) 폴리(아미노산); (ii) 송달제; 및 (iii) 희석제를 포함하며, 10 분 이하의 용해시간을 갖는 폴리(아미노산)의 경구적 송달을 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0085] 본 발명은 또한, (i) 폴리(아미노산); (ii) 송달제; (iii) 봉해제; 및 (iv) 희석제를 포함하며, 10 분 이하의 봉해시간을 갖는 폴리(아미노산)의 경구적 송달을 위한 고체 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0086] 고체 조성물은 정제의 형태일 수 있다. 정제는 본 명세서에 기술된 바와 같은 방식으로 압축될 수 있다.
- [0087] 폴리(아미노산)은 예를 들어, 단백질 또는 단백질 단편을 포함하는 어떤 폴리(아미노산) 약물이라도 될 수 있다. 이것은 "배경기술"이라는 제목 하에 상술한 어떤 폴리(아미노산)이라도 될 수 있다. 특정한 부류의 약제학적 조성물에서, 폴리(아미노산)은 예를 들어, 호르몬, 예를 들어, 칼시토닌, 예를 들어, 연어 칼시토닌과 같은 폴리펩타이드 호르몬, 인간 성장 호르몬 (hGH), 재조합 인간 성장 호르몬 (rhGH), 소 성장 호르몬 및 돼지 성장 호르몬을 포함하는 성장 호르몬, 성장 호르몬-방출 호르몬 및 뇌하수체 갑상선 호르몬이다.
- [0088] 폴리(아미노산)은 바람직하게는 약제학적 활성성분이다.
- [0089] 대중적인 믿음과는 반대로, 놀랍게도 대상체, 예를 들어, 주요 펩타이드 또는 단백질 분해가 펩신 또는 다른 효소에 의해서 일어나는 위 내에서 본 발명의 약제학적 조성물의 더 빠른 봉해는 활성 펩타이드 및 단백질에 대한 최상의 흡수 특성을 제공하는 것이 밝혀졌다.
- [0090] 특별히 바람직한 부류의 약제학적 조성물은 활성성분으로서 연어 칼시토닌을 포함한다. 폴리(아미노산)은 유리 형태이거나 염 형태일 수 있다.
- [0091] 예를 들어, 칼시토닌과 같은 폴리(아미노산)은 바람직하게는 약제학적 조성물의 총질량의 0.03 wt% 내지 1 wt%, 특히 0.05 wt% 내지 1 wt%, 더욱 특히 0.03 wt% 내지 0.5 wt%의 양으로 존재할 수 있다. 특히, 예를 들어, 칼시토닌과 같은 폴리(아미노산)은 0.05 wt% 내지 0.5 wt%, 예를 들어, 0.1 wt% 내지 0.2 wt%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 최종 약제학적 조성물의 중량이 500 mg인 경우에, 이것은 0.25 mg 내지 5 mg의

폴리(아미노산), 예를 들어, 칼시토닌의 양에 해당한다.

[0092] 송달제는 경구 투여에 의해서 폴리(아미노산)을 송달하는데 적합한 어떤 송달제라도 될 수 있다. 제제, 예를 들어, 경구용 제제에 유용한 송달제는 특정의 약물학적 활성 약제를 송달하는데 유용한 어떤 성분이라도 된다. 적합한 송달제는 전술한 미국 특허 제 5,866,536 호에 기술된 변형된 아미노산 중의 어떤 것 또는 전술한 미국 특허 제 5,773,647 호에 기술된 변형된 아미노산 중의 어떤 것 또는 이들의 어떤 배합물이라도 된다. 전술한 미국 특허 제 5,773,647 호 및 5,866,536 호의 내용은 이에 의해서 온전히 참고로 포함된다. 또한, 송달제는 전술한 변형된 아미노산 중의 어떤 것의 디나트륨염뿐만 아니라 그의 에탄올 용매화물 및 수화물일 수도 있다. 적합한 화합물에는 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 수화물 및 알콜 용매화물이 포함된다:

[0093] [화학식 I]



[0094]

[0095] 상기 식에서,

[0096]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, -OH,  $-NR^6R^7$ , 할로젠,  $C_1$ - $C_4$ 알킬, 또는  $C_1$ - $C_4$ 알콕시이며;

[0097]  $R^5$ 는 치환되거나 비치환된  $C_2$ - $C_{16}$ 알킬렌, 치환되거나 비치환된  $C_2$ - $C_{16}$ 알케닐렌, 치환되거나 비치환된  $C_1$ - $C_{12}$ 알킬(아릴렌), 또는 치환되거나 비치환된 아릴( $C_1$ - $C_{12}$ 알킬렌)이고;

[0098]  $R^6$  및  $R^7$ 는 독립적으로 수소, 산소 또는  $C_1$ - $C_4$ 알킬이다.

[0099] 화학식 I의 화합물 및 그들의 디나트륨염 및 그의 알콜 용매화물 및 수화물은 그들의 제조방법과 함께 WO 00/059863에 기술되어 있다.

[0100] 또한, 송달제는 전술한 변형된 아미노산 중의 어떤 것의 디나트륨염뿐만 아니라 그의 에탄올 용매화물 및 수화물일 수 있다.

[0101] 디나트륨염은 본 기술분야에서 공지된 방법에 의해서 에탄올 용매화물을 증발 또는 건조시켜 무수 디나트륨염을 형성시킴으로써 에탄올 용매화물로부터 제조될 수 있다. 건조는 일반적으로, 약 80 내지 약 120°C, 바람직하게는 약 85 내지 약 90°C의 온도에서, 가장 바람직하게는 약 85°C에서 수행된다. 건조단계는 일반적으로 26" Hg 또는 그 이상의 압력에서 수행된다. 무수 디나트륨염은 무수 디나트륨염의 100% 총중량을 기준으로 하여 일반적으로 약 5 중량% 미만의 에탄올, 바람직하게는 약 2 중량% 미만의 에탄올을 함유한다. 송달제의 디나트륨염은 또한, 물 중에서 송달제의 슬러리를 만들고, 2 몰당량의 수성 수산화나트륨, 나트륨 알콕사이드 등을 첨가함으로써 제조될 수 있다.

[0102] 적합한 나트륨 알콕사이드에는 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드 및 이들의 배합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 디나트륨염을 제조하는 또 다른 방법은 송달제를 1 몰당량의 수산화나트륨과 반응시켜 디나트륨염을 수득하는 것이다. 디나트륨염은 디나트륨염을 함유하는 용액을 진공 증류시킴으로써 농후한 페이스트로 농축시켜 고체로서 분리시킬 수 있다. 이 페이스트를 진공 오븐 내에서 건조시켜 송달제의 디나트륨염을 고체로서 수득할 수 있다. 고체는 또한, 디나트륨염의 수용액을 분무 건조시킴으로써 분리시킬 수도 있다. 송달제는 본 기술분야에서 공지된 방법에 의해서, 예를 들어, 상기 언급한 바와 같이 미국 특허 제 5,773,647 호 및 5,866,536 호에 기술된 방법에 의해서 제조될 수 있다. 전술한 WO 00/059863에 기술된 바와 같은 에탄올 용매화물에는 에탄올 용매의 분자 또는 이온과 송달제의 디나트륨염의 분자 또는 이온의 분자 또는 이온성 콤플렉스가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 일반적으로, 에탄올 용매화물은 송달제의 디나트륨염의 각 분자에 대해서 대략 한 개의 에탄올 분자 또는 이온을 함유한다. 송달제의 디나트륨염의 에탄올 용매화물은 송달제를 에탄올에 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 각각의그램의 송달제를 약 1 내지 약 50 ml의 에탄올, 일반적으로는 약 2 내지 약 10 ml의 에탄올에 용해시킨다. 그 후, 송달제/에탄올 용액을 송달제에 대해서 물과량의 나트륨 함유 염, 예를 들어, 모노나트륨 함유 염, 즉 1 몰의 송달제에 대해서 1 몰을 초과하는 나트륨 양이온과 반응시킴으로써 에탄올 용매화물을 수득한다. 적합한 모노나트륨염에는 수산화나트륨, 나트륨 메톡사이드

드 및 나트륨 에톡사이드와 같은 나트륨 알콕사이드, 및 이들의 모든 배합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0103] 바람직하게는, 적어도 약 2 몰당량의 모노나트륨 함유 염이 에탄올 용액에 첨가되는데, 즉 각 1 몰의 송달제에 대해서 적어도 약 2 몰의 나트륨 양이온이 존재한다. 일반적으로, 반응은 주위온도와 같은 혼합물의 환류온도 또는 그 이하에서 수행된다. 그 후, 에탄올 용매화물은 생성된 슬러리를 상압 증류로 농축시키고, 농축된 슬러리를 냉각시키고, 고체를 여과하는 것과 같은 본 기술분야에서 공지된 방법에 의해서 회수된다. 그 후, 회수된 고체를 진공 건조시켜 에탄올 용매화물을 수득할 수 있다. 송달제의 디나트륨염의 수화물은 에탄올 용매화물을 건조시켜 사출한 바와 같은 무수 디나트륨염을 형성시키고, 무수 디나트륨염을 수화시킴으로써 제조될 수 있다. 바람직하게는, 디나트륨염의 일수화물이 형성된다. 무수 디나트륨염은 매우 흡습성이기 때문에, 수화물은 대기 중 습기에 노출시키면 형성된다.
- [0104] 일반적으로, 수화단계는 대략 주위온도 내지 약 50℃, 바람직하게는 주위온도 내지 약 30℃에서 적어도 50% 상대습도를 갖는 환경 하에서 수행된다. 대신으로, 무수 디나트륨염은 증기에 의해서 수화될 수도 있다.
- [0105] 바람직한 송달제는 예를 들어, N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산 (5-CNAC), N-(10-[2-하이드록시벤조일]아미노)테카노산 (SNAD), N-(8-[2-하이드록시벤조일]아미노)카프릴산 (SAC) 및 그들의 모노 및 디-염, 예를 들어, 모노나트륨 및 디나트륨염, 이들 염의 에탄올 용매화물 및 이들 염의 일수화물, 및 이들의 나트륨염의 에탄올 용매화물과 이들의 나트륨염의 일수화물과 같은 이들의 모든 배합물, 및 이들의 모든 배합물로부터 선택될 수 있다. 칼륨, 리튬 및 칼슘과 같은 다른 염도 또한 고려된다. 송달제 5-CNAC, SNAD 및 SNAC는 특히 장의 알칼리성 조건에서 매우 수용성이며, 미분화된 형태로 흡수되든지 또는 조약한 형태로 흡수되든지 예를 들어, 십이지장과 같은 위장관에 의해서 거의 완전히, 즉 90% 이상 흡수된다. 반대로 말하면, 송달제는 산성 환경에서, 예를 들어, 위에서는 침전을 형성할 수 있다. 바람직하게는, 송달제는 미분화된 형태이다.
- [0106] 본 발명의 특히 놀라운 관점은 선택된 송달제가 활성성분의 용해시간에 영향을 미칠 수 있다는 효과이다. 예를 들어, 담체가 5-CNAC인 경우에, 특정 환경, 예를 들어, 장 환경에서 불용성 형태, 예를 들어, 5-CNAC의 나트륨 형태 또는 유리산의 고체 형태가 가용성 형태, 예를 들어, 용액 중의 5-CNAC로 변형되는 것은 활성성분이 예를 들어, 10 분 이하의 고용해율을 갖는 기전을 제공한다.
- [0107] 따라서, 위장 환경 (예를 들어, 십이지장 환경과 같음) 내에서 접촉하면 가용성 실체로 변형되는 송달제의 어떤 불용성 형태라도 활성성분의 고용해율을 위한 기전을 제공할 수 있는 것으로 가정할 수 있다.
- [0108] 따라서, 예를 들어, 5-CNAC 또는 그의 염과 같은 송달제는 폴리(아미노산) 활성성분의 만족스럽거나 최적의 용해 및/또는 흡수율을 위한 만족스럽거나 최적의 미소환경을 제공할 수 있다.
- [0109] 특히, 5-CNAC의 디나트륨염은 연어 칼시토닌의 흡수를 위한 만족스럽거나 최적의 미소환경을 제공할 수 있다. 연어 칼시토닌의 흡수는 예를 들어, 혈장 농도에 의해서 측정될 수 있다.
- [0110] 특히 바람직한 부류의 약제학적 조성물에서, 송달제는 5-CNAC이다. 5-CNAC는 유리 형태이거나 염 형태일 수 있으며, 예를 들어, 50 내지 5 μm의 평균 입자 크기 범위에 걸친 넓은 범위의 입자 크기로 구성될 수 있다.
- [0111] 바람직하게는, 송달제는 미분화된 형태이다.
- [0112] 미분화된 송달제, 예를 들어, 5-CNAC의 평균 입자 크기는 조약한 5-CNAC를 분쇄하고, 평균적인 바람직한 입자 크기에 도달하는 때를 확인하기 위하여 표준 입자 크기 측정에 의해서 주기적으로 샘플링함으로써 측정될 수 있다. 5-CNAC를 미분화하는 방법은 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 WO 2005/014031에 기술되어 있으며, 특히 상이한 5-CNAC 입자 크기의 효과를 기술한 10 면 및 실시예 1을 참고로 한다.
- [0113] 송달제는 바람직하게는 약제학적 조성물의 총질량의 5 wt% 내지 80 wt%, 특히 10 wt% 내지 70 wt%, 더욱 특히는 20 wt% 내지 60 wt%, 더 더욱 특히는 40 wt% 내지 60 wt%, 예를 들어, 50 wt%의 양으로 존재한다. 최종 약제학적 조성물의 중량이 500 mg인 경우에, 이것은 최종 약제학적 조성물 내에 존재하는 2.5 내지 400 mg의 송달제의 양에 해당한다.
- [0114] 또한, 송달제가 5-CNAC 또는 그의 염인 경우에, 그의 염 형태는 바람직하게는 조성물 내에 존재하는 5-CNAC의 총중량당 90 중량% 이상의 양으로 존재하며, 이것은 특히 5-CNAC의 디나트륨염이 존재하는 경우에 적용된다.
- [0115] 바람직한 송달제는 5-CNAC의 디나트륨염이다.

- [0116] 활성성분 대 송달제 비는 바람직하게는 1/25 내지 1/400, 특히 1/50 내지 1/300, 더욱 특히는 1/100 내지 1/200으로 존재하며, sCT/5-CNAC 조성물의 경우에 가장 바람직한 비는 0.5 mg-1 mg sCT 대 200 mg-300 mg의 5-CNAC 디나트륨염이다.
- [0117] 봉해제는 어떤 초봉해제, 예를 들어, 물을 흡수함으로써 팽윤할 수 있는 합성 중합체로부터도 선택될 수 있으며, 이 중에서 크로스포비돈 및 포비돈이 특히 언급될 수 있다. 봉해제의 더욱 특정한 예는 크로스포비돈, 포비돈, 엑스플로타브 (Explotab) 또는 액디솔 (AC-Di-Sol)이다. 바람직한 부류의 약제학적 조성물에서 봉해제는 크로스포비돈이다. 크로스포비돈은 1,000,000 또는 그 이상의 분자량을 갖는, 1-에테닐-2-피롤리디논이라고도 불리는 N-비닐-2-피롤리돈의 합성 교차결합된 동중중합체이다.
- [0118] 초봉해제는 심지효과 (wicking effect) 또는 수화에 의해서 상당한 정도까지 물을 흡수하고 팽윤할 수 있는 물질이다. 이들은 그들의 수분 흡수 및 팽윤 능력으로 인하여 통상적인 봉해제보다 더 효율적이다. 또한, 기포성 및/또는 그 밖의 다른 수단에 의해서 봉해시간을 감소시키는 다른 성분이 사용될 수도 있다.
- [0119] 봉해제는 바람직하게는 약제학적 조성물의 총질량의 0.02 wt% 내지 10 wt%, 특히 0.2 wt% 내지 10 wt%, 더욱 특히는 1.0 wt% 내지 8 wt%, 예를 들어, 3 wt% 내지 7 wt%, 예를 들어, 5 wt%의 양으로 존재한다. 최종 약제학적 조성물의 중량이 500 mg인 경우에, 이것은 0.1 mg 내지 50 mg의 봉해제의 양에 해당한다.
- [0120] 상업적으로 이용할 수 있는 크로스포비돈에는 ISP로부터 입수할 수 있는 폴리플라스돈 (Polyplassdon) XL, 폴리플라스돈 XL-10, 폴리플라스돈 INF-10, BASF사 (BASF Corporation)로부터 입수할 수 있는 콜리돈 (Kollidon) CL이 포함된다. 바람직한 크로스포비돈은 폴리플라스돈 XL이다. 포비돈은 일반적으로 2,500 내지 3,000,000의 분자량을 갖는 선형 1-비닐-2-피롤리디논 군으로 구성된 합성 중합체이다. 상업적으로 이용할 수 있는 포비돈에는 BASF사로부터 입수할 수 있는 콜리돈 K-30, 콜리돈 K-90F, 및 ISP로부터 입수할 수 있는 플라스돈 (Plasdon) K-30 및 플라스돈 K-29/32가 포함된다. 대신으로, 이들은 공지된 방법에 의해서 합성될 수 있다.
- [0121] 회석제는 예를 들어, 아비셀 (Avicel) PH 102 또는 101일 수 있다. 회석제는 전체 조성물을 기준으로 하여 90 wt%까지 약제학적 조성물 내에 존재할 수 있거나, 예를 들어, 600 mg 이하, 예를 들어, 500 mg일 수 있는 목적하는 최종 약제학적 조성물 질량과 실제의 질량 사이의 차이를 보충하기 위해서 사용될 수 있다. 바람직하게는, 결합제는 전체 조성물을 기준으로 하여 20 내지 70 wt%, 예를 들어, 40 내지 60 wt%, 예를 들어, 50 wt%의 양으로 존재한다. 최종 약제학적 조성물 중량이 500 mg인 경우에, 이것은 예를 들어, 100 mg 내지 350 mg의 양에 해당한다.
- [0122] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 회석제는 미세결정성 셀룰로즈이다.
- [0123] 회석제의 첨가는 정제의 봉해시간을 감소시킬 수 있다.
- [0124] 활성 약제의 용해시간은 회석제와는 무관할 수 있다.
- [0125] 정제에 대한 활주제 또는 윤활제의 첨가는 활성성분의 용해율을 증가시킬 수 있으며, 이것은 윤활제, 즉 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 칼슘 스테아레이트 등의 소수성에 기인하여 본 기술분야의 전문가에게 공지된 것이다.
- [0126] **봉해 및 용해**
- [0127] 용어 봉해 및 용해는 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 USP 항목 <701> 및 <711>에서 정의될 수 있다.
- [0128] 본 발명에 따르는 "용해시간"은 소정의 양 (또는 분획)의 약물이 고체 투약형으로부터 용액 내로 방출되는데 필요한 시간으로 이해된다. 용해시간은 용액 중의 약물의 양을 시간의 함수로서 결정하는 실험에서, 생체 내에서 나타나는 조건을 모사한 조건 하에 시험관 내에서 측정된다. 예를 들어, 용해는 50 rpm에서 USP 용해시험 장치 2를 사용하는 USP XXIII 패들방법에 의해서 측정될 수 있다.
- [0129] 본 발명에 따르는 "봉해시간 ("DT")"은 제제화된 약물 생성물 (즉, 캡셀제 또는 정제)이 신중하게 명시된 시험 조건 하에서 일차 입자로 분해하는데 필요한 시간으로 이해된다. 시험관 내에서의 실험실 시험의 조건은 생체 내에서 나타나는 조건을 모사하도록 설정된다. 예를 들어, 조성물이 정제 형태인 경우에, 봉해시간은 정제가 명시된 크기의 과립으로 분해하는데 필요한 시간이다. 정제 결합제의 종류 및 양 및 정제 성분들을 압축시키는데 사용된 압축의 정도와 같은 인자가 봉해시간을 결정하는 것이다.
- [0130] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 봉해시간은 10 분 이하이며, 예를 들어, 이것은 9 분 이하일 수 있다. 바람직하게는, 봉해시간은 8 분 이하, 예를 들어, 6 분이며, 예를 들어, 이것은 7 분의 경우와 같이 8 분 미만일



수 있다. 추가의 부류의 약제학적 조성물에서, DT는 예를 들어, 5 분 이하, 예를 들어, 2 분과 같이 1 내지 4 분이다. 또한 추가의 부류의 약제학적 조성물에서, 봉해시간은 2 분 미만, 예를 들어, 1 분 또는 그 미만이다.

[0131] 따라서, 본 발명의 추가의 관점은 조성물이 10 분 이하의 용해시간을 갖는 것이다.

[0132] 요약하면, 본 발명의 조성물의 봉해시간은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 분 중의 어떤 것, 또는 예를 들어, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 초 등과 같은 그의 일부분이다.

[0133] 봉해는 여기에서 정제가 예를 들어, 직경 0.065 cm 미만의 미세한 입자로 분해되는 물리적 과정을 의미한다. 이 과정은 시각적으로 모니터링하며, 정제 단독의 물리적 일체성에 관한 것이다. 대표적인 방식으로, 봉해는 USP <701>에 따라 100%의 분산된 입자가 37°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ )에서 유지되는 수욕 중에서 예를 들어, 길이가 7.75 cm이고 내부 직경이 21.5 mm이며 벽 두께가 약 2 mm인 성긴 그물 상의 실린더를 통과하는데 소요되는 시간을 모니터링 함으로써 수행된다.

[0134] 조성물의 봉해시간은 용해시간과 연관될 수 있다. 용해시간은 활성성분이 액체 매질 내에 용해되는 시간이다. 용해는 UV 또는 HPLC에 의해서 모니터링되며, 약물의 완전한 방출에 필요한 대략적인 시간을 제공한다.

[0135] 예를 들어, 정제와 같은 봉해진 조성물 내의 활성성분은 반드시 용액 상태이고 흡수를 위해서 이용할 수 있는 것으로 확인되지는 아니다. 긴 봉해시간은 빠른 약물 흡수와는 모순되는 것이며; 짧은 봉해시간 단독으로는 빠른 흡수를 보장하지 않는다.

[0136] 일반적으로, 봉해와 용해 사이에는 어떤 관계가 있다. 본 발명의 조성물의 경우에는, 용해시간과 봉해시간 사이에 선형 관계가 확립될 수 있다. 본 발명의 실시예에서는, 더 짧은 봉해시간은 더 빠른 용해에 상응하는 반면에 더 긴 봉해시간은 더 느린 용해에 관한 것임을 입증할 수 있었다. 더욱 구체적으로, 6 분 및 그 이하의 봉해시간은 20분에서의 >90%의 용해에 상응하며, 9 분의 봉해시간은 20 분에서의 ~30%의 용해에 상응한다.

[0137] 본 발명의 특정한 구체예에서, 조성물의 용해시간은 조성물의 분산시간과 선형 관계를 갖는다. 그러한 것으로서, 본 발명의 또 다른 관점에서는 조성물의 봉해시간을 사용하여 조성물의 용해시간을 예상할 수 있다. 동등하게, 조성물의 용해시간이 알려진 경우에는, 조성물의 봉해시간을 계산할 수 있다.

[0138] 봉해시간과 용해시간 사이의 관계를 사용하는 것은 특히 조성물이 정제 형태인 경우에 효과적이다. 여기에서, 봉해시간은 위 내에서의 정제의 봉해시간일 것이다. 따라서, 또한 정제의 봉해시간에 영향을 미치는 인자, 예를 들어, 정제 경도를 사용하여 활성성분의 용해시간을 예상할 수 있다.

[0139] 용해의 정도는 흡수도에 반영될 수 있다. 따라서, 성공적인 용해 파라미터는 치료학적 유효량의 활성물질 또는 물질들이 혈장에 도달하는 것이다.

[0140] 원숭이 약력학적 시험에서, 0.8 mg의 칼시토닌을 함유하는 제제는 400 pg/ml 이상의 피크 혈장 농도 ( $C_{\max}$ ) 및 6 시간 이내에 >20%의 혈장 칼슘 수준의 감소를 제공하여야 한다.

[0141] 따라서, 본 발명의 조성물의 봉해시간을 조정함으로써 흡수의 비율 및/또는 양을 최적화시키고/시키거나 필요한 바와 같이 변화시킬 수 있는 것으로 생각된다. 예로서, 조성물이 정제 형태인 경우에, 생체이용율은 예를 들어, 정제 경도를 조정함으로써 조정될 수 있다. 그러한 것으로서, 정제의 성분 (부형제/담체) 및 정제 형성 시의 압축의 정도는 본 발명의 조성물 내의 활성성분의 생체이용율에 영향을 미칠 수 있다.

[0142] 본 발명에 따르는 화합물의 또 다른 부류에서, 약제학적 조성물은 압축된 정제의 형태이다. 이 형태에서, 정제는 바람직하게는 5 내지 10 킬로파스칼의 경도를 갖는다.

[0143] 이러한 부류의 화합물에서는, 정제 경도를 사용하여 추가로 약제학적 조성물의 봉해시간을 결정할 수 있다. 본 발명자들은 동일한 약제학적 조성물을 사용하여 정제 경도가 봉해시간과 선형 관계를 가짐을 밝혀내었다. 따라서, 본 발명의 또 다른 관점은 약제학적 조성물의 봉해시간이 정제의 경도에 따라 좌우된다는 것이다. 더욱 구체적으로, 특정의 봉해시간은 압축된 정제의 경도를 조절함으로써 달성될 수 있다.

[0144] **정제 경도**

[0145] 5-20 Kp의 경도를 갖는 바람직한 제제로 바람직한 질량인 정제는 일반적으로 6 분 미만의 봉해시간을 가질 수 있다.

[0146] 정제의 경도는 이하의 표 1 및 2 및 도 3 및 4에 나타낸 바와 같이 정제의 봉해시간과 직접적으로 연관된다.

표 1

0.6 mg							
속도: 27 rpm인 197600 tab/hr							
힘 (KN)	중량 (mg)	중량 RSD	두께 (mm)	경도 (Kp)	경도 범위	DT	파쇄성 (Friability)
5.5	500.58	0.58	4.95	5.88	5.7-6.1	30s	
6	504.15	0.89	4.86	6.79	5.7-7.7	40s	0.73
7.1	503.68	1.01	4.6	9.41	8.3-10.4	2m30s-2m15s	0.25
8	499.68	0.69	4.52	10.24	9.8-10.9	3m40s-5m35s	0.52
8.5	502.04	0.93	4.47	11.7	11.2-12.8	4m30s-5m46s	0.25
9	505.74	0.62	4.43	12	11.7-12.6	6m15s-7m55s	0.14
10.2	504.8	0.57	4.31	13.74	12.8-14.6	7m19s-8m8s	

표 2

0.8 mg							
속도: 45 rpm인 329400 tab/hr							
힘 (KN)	중량 (mg)	중량 RSD	두께 (mm)	경도 (Kp)	경도 범위	DT	파쇄성
5.1	497.01	0.67	4.88	2.94	2.4-3.1	20s	1.1 (심하게 부서짐)
6.4	497.97	0.75	4.66	4.22	3.7-4.7	30-35s	0.38 (약간 부서짐)
7	499.49	1	4.5	5.26	4.6-6.0	1m10s	0.44
8	496.66	0.57	4.43	6.51	6.0-7.1	2m42s	0.14
9.1	497.56	0.55	4.31	7.87	7.5-8.3	2m35s-3m59s	0.1
10	503.16	0.71	4.25	8.34	8-8.9	3m40s-4m30s	0.05
11.2	503.21	0.66	4.18	9.65	9.3-10.1	5m40s-6m55s	0.03
상기에서, RSD는 상대적 표준편차이고; DT는 붕해시간이다.							

[0149] 따라서, 정제로 제조된 경우에 특정 조성물에 적용된 압축력은 약제학적 조성물의 붕해시간을 결정할 수 있다.

#### [0150] 추가의 성분

[0151] 추가의 부류의 조성물에서, 약제학적 조성물은 추가로 활주제 및/또는 안정화제 및/또는 건조 결합제를 포함한다.

[0152] 따라서, 약제학적 조성물의 한가지 부류에서 약제학적 조성물은 추가로 활주제를 포함한다.

[0153] 활주제는 예를 들어, 캡-오-실이다.

[0154] 활주제는 전체 조성물을 기준으로 하여 1.5 wt% 이하, 예를 들어, 0.02 내지 0.5 wt%, 예를 들어, 0.3 wt%의 양으로 존재할 수 있다. 최종 약제학적 조성물 중량이 500 mg인 경우에, 이것은 7.5 mg 이하의 양에 해당한다.

[0155] 약제학적 조성물의 추가의 부류에서, 약제학적 조성물은 추가로 윤활제를 포함한다. 윤활제는 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트이다.

[0156] 윤활제는 예를 들어, 전체 조성물을 기준으로 하여 0.5 내지 1.5 wt%, 예를 들어, 0.75 내지 1.25 wt%, 예를 들어, 1 wt%의 양으로 존재할 수 있다. 최종 약제학적 조성물 중량이 500 mg인 경우에, 이것은 2.5 mg 내지 7.5 mg의 양에 해당한다.

[0157] 본 명세서에 언급된 구체적인 성분 이외에도, 본 명세서에 언급된 바와 같은 붕해 및/또는 용해특성을 갖는 본 발명의 조성물은 또한, WO 94/26778; US 5,359,030; US 5,438,040; US 5,681,811; US 6,191,105; US 6,309,633; US 6,380,405; US 6,436,990; US 6,458,776; WO 97/33531; US 5,912,014; US 608,618 및 US 6,479,692 (이들의 내용은 이에 의해서 온전히 참고로 포함된다)에 기술된 바와 같은 다른 기술에 의해서 배합될 수도 있다.



## 방법

본 발명은 본 명세서에 기술된 제제 및 조성물을 제조하는 방법을 포함한다.

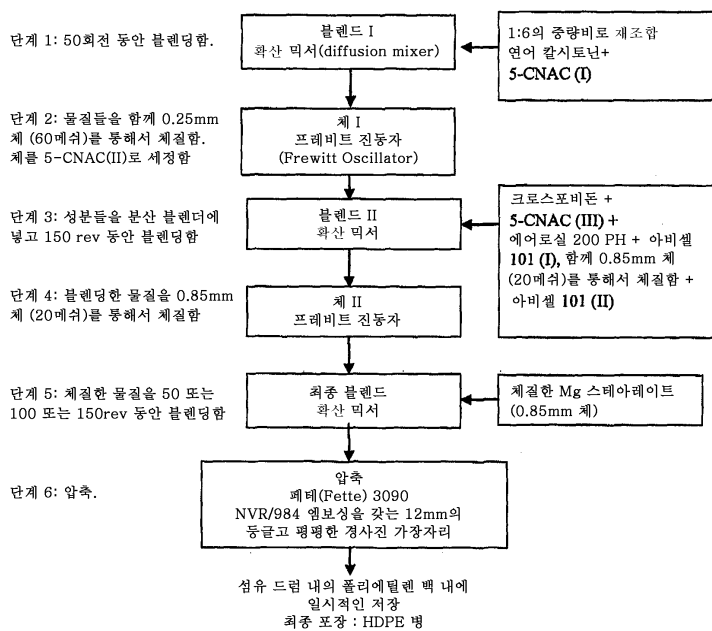
특히, 본 발명은

- 폴리(아미노산), 송달제 및 봉해제를 함께 혼합시켜 혼합물을 형성시키고,
  - 혼합물에 희석제를 첨가하여 혼합시키고,
  - 생성물을 압축시키는 단계를 포함하며, 10 분 이하의 봉해시간을 갖는 정제를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- 임의로, 이 방법은 추가로 다음의 단계를 포함할 수 있다:

- 단계 a의 혼합물을 체질한다.
- 단계 b 후에 봉해제를 첨가하고 혼합시킨다.
- 단계 c 전에 윤활제 및/또는 활주제를 첨가한다.

예시적인 방법은 이하의 반응식 1에 나타내었다:

### [반응식 1]



상기 방법의 한가지 구체예에서, 혼합물을 정제로 압축하여 5 내지 20 pa의 경도를 가지며, 10 분 이하의 봉해시간을 갖는 정제를 제공한다.

상기 언급한 바와 같이, 폴리(아미노산)이 칼시토닌인 경우에 본 발명의 제제는 예를 들어, 골다공증, 골용해 또는 파제트병과 같은 골흡수 질환, 또는 예를 들어, 골관절염과 같은 관절염성 상태를 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 이러한 목적으로 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 필요한 환자에게서 골흡수 질환 및/또는 관절염성 상태를 예방 및/또는 치료하는 방법이 제공되며, 여기에서 폴리(아미노산)은 칼시토닌, 예를 들어, 유리 형태 또는 염 형태의 연어 칼시토닌이고, 약제학적 조성물의 봉해시간은 10 분 이하이다.

또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 필요한 폴리(아미노산), 예를 들어, 칼시토닌을 함유하는 경우에 다음의 방법에서 사용될 수 있다:

- 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여 필요한 환자에게서 연골하골의 흡수를 억제하고 교체를 정상화시키는 방법.
- 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여 필요한 환자에게서 연골세포에 대한 직접적이거나 간접적인 효과를 통해서 연골조직을 보존 및 자극하는 방법.

- [0176] 3. 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여 필요한 환자에게서 포스포리파제 A2 및/또는 콜라게나제 활성을 억제하는 방법.
- [0177] 4. 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여 필요한 환자에게서 글리코사미노글리칸 및/또는 프로테오글리칸 합성에 대한 자극 효과를 수득하는 방법.
- [0178] 5. 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여 필요한 환자에게서 연골하골의 밀도 또는 강직성 (stiffness)의 불균일성에 작용하는 방법.
- [0179] 6. 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여 필요한 환자에게서 염증과정에 작용하여 운동 및 관련된 증상 (예를 들어, 무릎의 돌레, 무릎의 굴곡각, 팽윤성 강직)시의 통증의 약화를 유도하는 방법.
- [0180] 7. 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여 필요한 환자에게서 관절의 퇴행성 변화를 감소시키는 방법.
- [0181] **배합물**
- [0182] 본 발명의 또 다른 관점에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 제2 약물 성분과 함께 투여, 예를 들어, 포함할 수 있으며, 여기에서 상기 제2 약물 성분은 예를 들어, 제2 골흡수 억제제, 골형성 약물 또는 통증 감소 약물이다.
- [0183] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 제2, 제3 또는 제4 약물 성분과 함께 투여하는 경우에, 각각의 성분은 독립적으로 본 발명의 조성물과 관련하여 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0184] 적합한 제2 약물 성분에는 상이한 기원의 칼시토닌, 예를 들어, 연어, (Asu1-7)-뱀장어 또는 인간 칼시토닌, 칼시토닌 동족체 또는 그의 유도체, 스테로이드 호르몬, 예를 들어, 에스트로겐, 부분적 에스트로겐 아고니스트 또는 에스트로겐-체스타겐 배합물, SERM (선택적 에스트로겐 수용체 변조제), 예를 들어, 탈록시펜, 라소폭시펜, TSE-424, FC121, 티볼론 (Livial O), 비타민 D 또는 그의 동족체 또는 PTH, PTH 단편 또는 PTH 유도체, 예를 들어, PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31) NH2 또는 PTS 893, 비스포스포네이트 (예를 들어, 알렌드로네이트, 리세드로네이트, 졸레드론산, 이반드로네이트); 프로테아제 억제제, 예를 들어, 카텝신 억제제, 바람직하게는 카텝신 K 억제제; PTH 방출제; SARMS (선택적 안드로겐 수용체 분자); MMP 억제제 (메탈로프로테아제 억제제), 스트론튬 관련물질, COX-2 억제제, 예를 들어, 루미라록시브 (Prexige (E)), 셀레록시브 (CelebrexO), 로페콕시브 (Vioxx (D)), 발테콕시브 (BextraS)), 에토리콕시브 (ArcoxiaG)), 또는 혼합된 COX-1 및 COX-2 억제제, 예를 들어, 디클로페낙이 포함될 수 있다.
- [0185] 따라서, 본 발명의 이러한 관점에 따르면 다음의 성분을 포함하는 약제학적 배합물이 제공된다:
- [0186] a) 칼시토닌, 예를 들어, 유리 형태 또는 염 형태의 연어, (Asu1-7)-뱀장어 또는 인간 칼시토닌을 포함하며 10 분 이하의 봉쇄시간을 갖고, 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 경구적 송달형인 약제학적 조성물, 송달제 및 봉쇄제를 포함하는 제 1 약제; 및
- [0187] b) 예를 들어, 상술한 바와 같은 골흡수 억제제, 골형성 약물 또는 통증 감소제인 공동-약제.
- [0188] 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "약제학적 배합물"은 하나보다 많은 활성성분을 혼합 또는 배합시킴으로써 생성되며, 활성성분의 고정 및 비-고정 배합물 둘 다를 포함하는 생성물을 의미한다. 용어 "고정 배합물"은 활성성분, 예를 들어, 연어 칼시토닌 및 공동-약제가 둘 다 환자에게 단일 실체 또는 투약형으로 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 배합물"은 활성성분, 예를 들어, 연어 칼시토닌 및 공동-약제가 둘 다 환자에게 별개의 실체로서 특정의 시간 제한이 없이 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여되는 것을 의미하며, 여기에서 이러한 투여는 환자의 신체에서 2 가지 화합물의 치료학적으로 효과적인 수준을 제공한다.
- [0189] 바람직하게는, 칼시토닌, 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 연어 칼시토닌은 프로테아제 억제제, 예를 들어, 카텝신 억제제, 예를 들어, 카텝신 K 억제제와 함께 공동-투여된다.
- [0190] 본 발명의 상기 관점의 일부분으로는 또한, 다음의 성분을 포함하는, 골흡수 질환 및/또는 관절염성 상태의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 부분들의 키트가 제공된다:
- [0191] a) (i) 폴리(아미노산), (ii) 송달제, (iii) 봉쇄제, 및 10 분 이하의 봉쇄시간을 갖는 약제학적 조성물 내의 칼시토닌, 예를 들어, 유리 형태 또는 염 형태의 연어, (Asu1-7)-뱀장어 또는 인간 칼시토닌인 제1 약제; 및

- [0192] b) 예를 들어, 상술한 바와 같은 골흡수 억제제, 골형성 약물 또는 통증 감소제인 공동-약제.
- [0193] 또한, 치료학적 유효량의 본 발명에 따르는 약제학적 조성물, 예를 들어, 10 분 이하의 봉해시간을 갖는 약제학적 조성물 내에 칼시토닌, 예를 들어, 유리 형태 또는 염 형태의 연어 칼시토닌을 함유하는 약제학적 조성물, 및 유리 형태 또는 염 형태의 골흡수 억제제, 골형성 약물 또는 통증 감소제인 제2 약물 성분을 공동-투여하는 것을 포함하여, 상기의 방법 (i) 내지 (vii) 각각을 위한 공동-투여 방법을 제공한다.
- [0194] 본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 "공동-투여" 또는 "배합 투여" 등은 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포함하는 의미이며, 약제를 반드시 동일한 투여 경로로 또는 동시에 투여하지는 않는 치료 레지멘을 포함하고자 하는 것이다.
- [0195] **투약량**
- [0196] 약제학적으로 활성인 약제가 연어 칼시토닌인 경우에, 적절한 투약량은 물론 예를 들어, 숙주 및 치료할 상태의 성질 및 증증도에 따라서 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로 만족스러운 결과는 동물 체중 kg당 약 0.5  $\mu\text{g}$  내지 약 10  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 체중 kg당 1  $\mu\text{g}$  내지 약 6  $\mu\text{g}$ 의 1일 투약량에서 전신적으로 수득될 수 있다. 칼시토닌의 약제학적 조성물, 예를 들어, 칼시토닌의 경구용 약제학적 조성물에서 사용되는 약제학적으로 허용되는 불활성 부형제는 약제학적 조성물 또는 본 발명에 의해서 고려되는 고체 경구용 투약형을 제조하는 것을 돕거나, 위장 환경에서 고체 경구용 조성물이 방출을 도와줄 수 있는 중합체 및 불활성 화합물을 포함할 수 있다.
- [0197] 문헌들은 칼시토닌, 특히 유리 또는 염 형태의 칼시토닌, 예를 들어, 연어 칼시토닌에 대한 효과적이고 내약성이 우수한, 즉 복용하는 환자에게 안전한 바람직한 투약량 범위의 규정을 제공한다.
- [0198] 환자, 예를 들어, 인간, 예를 들어, 약 70 kg의 평균적인 인간에 대해서 0.15 mg 내지 2.5 mg, 특히 0.4 mg 내지 2.5 mg 범위의 연어 칼시토닌이 바람직하다. 더욱 바람직한 것은 대략 1 mg, 예를 들어, 0.8 mg 내지 1.2 mg의 용량이다. 또한 바람직한 것은 1 mg 이하, 0.4 mg 이상인 용량이다. 더욱 바람직한 것은 약 1 mg, 예를 들어, 1 mg의 용량이다. 가장 바람직한 것은 0.5 mg 내지 1.1 mg, 특히 0.6 mg 내지 0.8 mg의 용량, 더욱 특히는 0.15 mg 내지 0.4 mg의 용량, 특히 0.15 mg의 용량이다. 이 용량은 필요한 환자에게 1일에 한번 투여될 수 있다.
- [0199] 이러한 목적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 다음의 방법을 위해서 사용될 수 있다:
- [0200] ● 0.4 내지 2.5 mg, 바람직하게는 0.8 내지 1.2 mg, 가장 바람직하게는 약 1 mg의 칼시토닌, 예를 들어, 연어 칼시토닌을 포함하며, 10 분 이하의 봉해시간을 갖는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 필요한 환자에게서 골관절염을 예방 및/또는 치료하는 방법.
- [0201] ● 0.4 내지 2.5 mg, 바람직하게는 0.8 내지 1.2 mg, 가장 바람직하게는 약 1 mg의 칼시토닌, 예를 들어, 연어 칼시토닌을 포함하는 약제학적 조성물.
- [0202] ● 골흡수 질환 및/또는 관절염성 상태의 치료 및/또는 예방을 위한, 0.4 내지 2.5 mg, 바람직하게는 0.8 내지 1.2 mg, 가장 바람직하게는 약 1 mg의 칼시토닌, 예를 들어, 연어 칼시토닌의 양으로 칼시토닌을 포함하는 의약을 제조하는데 있어서의 칼시토닌, 예를 들어, 연어 칼시토닌의 용도 (여기에서, 상기 약제학적 조성물은 10 분 이하의 봉해시간을 갖는다).
- [0203] 이러한 경구용 송달형은 예를 들어, (A) 치료학적 유효량의 연어 칼시토닌; (B) 연어 칼시토닌의 생체이용율을 촉진시키는데 효과적인 적어도 하나의 흡수 증진제를 포함하며, 10 분 이하의 봉해시간을 갖는 연어 칼시토닌의 경구적 송달을 위한 약제학적 조성물이다.
- [0204] 증진제의 예로는 5-CNAC, SNAC, 및 Na 카프레이트, Na 카프랄레이트와 같은 지방산이 포함된다.
- [0205] 골관절염의 치료에 있어서 칼시토닌의 유용성을 나타내는 약제학적 조성물은 연질-젤 캡셀제를 포함하는 캡셀제, 정제, 당의정, 좌제 또는 그 밖의 다른 고체 경구용 투약형 (이들은 모두 본 기술분야에서 잘 알려진 방법으로 제조될 수 있다)으로 제공될 수 있으며, 단 조성물은 10 분 이하의 봉해시간을 갖는다.
- [0206] 본 발명의 특히 바람직한 제제에서, 조성물은 10 분 이하의 봉해시간을 갖는다. 또는, 적절한 조건 하에서 시험하면, 이것은 20 분 이내에 90% 이상의 용해된 내용물을 갖는다.
- [0207] 본 발명의 방법의 일반적인 개관에서, 고체 약제학적 조성물은 우선 송달제 또는 송달제와 본 발명의 추가의 성

분과의 어떤 배합물이라도 미분화된 입자 크기로 분쇄함으로써 제조될 수 있다. 그 후, 미분화된 송달제, 또는 미분화된 송달제와 미분화된 본 발명의 추가의 성분을 통상적인 방법에 의해서, 예를 들어, 활성 약제 또는 활성 약제들, 송달제, 크로스포비돈 또는 포비돈 및/또는 다른 성분들의 혼합물을 블렌딩하고, 반죽하고, 캡셀에 충전하거나, 또는 대신에 캡셀에 충전하고, 성형하고, 이어서 추가로 정제화시키거나 압축-성형시켜 정제를 제 공함으로써 더 처리될 수 있다. 또한, 고체 분산제는 공지된 방법에 이어서 더 처리하여 정제 또는 캡셀제를 형성시킴으로써 형성될 수 있다.

[0208] 본 명세서의 설명 및 특허청구범위 전체에 걸쳐서, 단어 "포함하다" 및 "함유하다" 및 이들의 변형, 예를 들어, "포함하는" 및 "포함하다"는 "포함하나, ~로 제한되지는 않는다"를 의미하며, 다른 부분, 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 제외하고자 하는 것은 아니다 (제외하지는 않는다).

[0209] 본 명세서의 설명 및 특허청구범위 전체에 걸쳐서, 단수형은 문맥이 다른 것을 필요로 하지 않는 한은 복수형을 포함한다. 특히, 부정관사가 사용되는 경우에, 명세서는 문맥이 다른 것을 필요로 하지 않는 한은 단수형뿐만 아니라 복수형을 고려하는 것으로 이해된다.

[0210] 본 발명의 특정한 관점, 구체에 또는 예와 관련하여 기술된 특색, 정수, 특징, 화합물, 화학적 부분 또는 기는 본 명세서에 기술된 어떤 다른 관점, 구체에 또는 실시예들과 비상화적이지 않은 한은 이들에게도 적용될 수 있는 것으로 이해된다.

# [실시예]

[0212] 이하의 실시예는 본 발명을 더 설명하기 위해서 제공되며, 본 기술분야에서 통상적으로 숙련된 전문가에 의해서 쉽게 이해될 수 있을 것이다. 실시예는 어떤 식으로든 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

## 실시예 1: 약제학적 조성물 1

성분	양 (mg) 퍼센트	
연어 칼시토닌	0.8	0.16
미분화된 5-CNAC	228	45.6
아비셀 PH 102(E)	241	47.94
크로스포비돈, NF	25	5
마그네슘 스테아레이트	5	0.3
총	500	

[0221] 연어 칼시토닌, 5-CNAC 및 크로스포비돈을 제1 블렌딩 단계에서 함께 블렌딩하였다. 아비셀 PH 102를 체질하고, 혼합물에 첨가하여 제2 블렌딩 단계에서 블렌딩하였다. 그 후, 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 혼합물을 최종 블렌딩 단계에서 더 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 500 mg 정제로 압축하고, 레수스 원숭이 (Rhesus monkey)에서 평가하였다. 결과는 도 5에 나타내었다.

## 실시예 2: 대체 약제학적 조성물 (3 배취)

[0223] 실시예 1과 동일한 조성물, 즉 다음을 포함하는 조성물을 제조하였다:

성분	양 (mg) 퍼센트	
연어 칼시토닌	0.8	0.16
미분화된 5-CNAC	228	45.6
아비셀 PH 102(E)	241	47.94
크로스포비돈, NF	25	5
마그네슘 스테아레이트	5	0.3

[0230] 그러나, 실시예 1과는 달리 연어 칼시토닌 및 아비셀 PH 102를 제1 블렌딩 단계에서 블렌딩하였다. 그 후, 5-CNAC 및 크로스포비돈을 제2 블렌딩 단계에서 제1 블렌드에 첨가하였다. 마지막으로, 마그네슘 스테아레이트를 최종 블렌딩 단계에서 첨가하였다.

[0231] 그 후, 최종 블렌드를 3 가지 상이한 봉쇄시간을 제공하기 위해서 3 가지 상이한 압축수준으로 압축하여 각각 상이한 경도를 갖는 3 가지 상이한 배치의 정제를 수득하였다:

[0232] (i) 1 분 10 초 DT

[0233] (II) 5 분 40 초 DT

[0234] (iii) 8 분 51 초 DT

[0235] **실시예 3: 대체 약제학적 조성물**

[0236] 일정량의 캡-오-실을 첨가하여 다음의 성분들을 포함하는 조성물을 형성시키는 것을 제외하고는 실시예 1의 블렌드와 유사한 블렌드를 제조하였다.

성분	양 (mg) 퍼센트	
연어 칼시토닌	0.6	0.12
미분화된 5-CNAC	228	45.6
아비셀 PH 102 (E)	241	47.94
크로스포비돈, NF	25	5
캡-오-실	1.5	0.3
마그네슘 스테아레이트	5	1
총	500	

[0245] 연어 칼시토닌, 5-CNAC 및 크로스포비돈을 제1 블렌딩 단계에서 블렌딩하였다. 아비셀 및 캡-오-실을 체질하고, 제2 블렌딩 단계에서 첨가하였다. 마지막으로, 마그네슘 스테아레이트를 최종 블렌딩 단계에서 첨가하였다. 캡-오-실의 혼입은 정제의 압축 프로필을 개선시켰다.

[0246] **실시예 4: 대체 약제학적 조성물**

[0247] 조성물이 다음의 성분들을 포함하는 것을 제외하고는 실시예 3에 기술한 바와 같이 조성물을 제조하였다.

성분	양 (mg) 퍼센트	
연어 칼시토닌	0.8	0.16
미분화된 5-CNAC	228	45.6
아비셀 PH 102 (E)	241	47.94
크로스포비돈, NF	25	5
캡-오-실	1.5	0.3
마그네슘 스테아레이트	5	1
총	500	

[0256] **실시예 5: 대체 약제학적 조성물**

**표 3**

성분	양 (mg)	퍼센트
제조합 연어 칼시토닌	0.6	0.12
5-CNAC (I)	1.2	0.24a
5-CNAC (II)	226.8	45.36b
아비셀 PH 101 (I)	15a	3a
아비셀 PH 101 (II)	224.9b	44.9b
크로스포비돈	25	5
에어로실 200 PH	1.5	0.3
마그네슘 스테아레이트	5	1.0

총 정제 중량 (mg)	500	100
--------------	-----	-----

[0258] 5-CNAC 디나트륨염으로 열거된 단위 중량 (a+b)는 200 mg의 5-CNAC 유리산의 배합 중량에 상응한다.

[0259] 아비셀 PH 101 (I) 및 (II)의 단위 중량 (a+b)는 아비셀 PH 101의 배합 중량에 상응한다.

[0260] **실시예 6: 대체 약제학적 조성물**

**표 4**

성분	양 (mg)	퍼센트
제조합 연어 칼시토닌	0.8	0.16
5-CNAC (I)	4.8a	2.1a
5-CNAC (II)	4.8b	2.1b
5-CNAC (III)	218.4c	41.4c
아비셀 PH 101 (I)	15a	3a
아비셀 PH 101 (II)	224.7b	44.9b
크로스포비돈	25	5
에어로실 200 PH	1.5	0.3
마그네슘 스테아레이트	5	1.0
총 정제 중량 (mg)	500	100

[0262] 5-CNAC 디나트륨염으로 열거된 단위 중량 (a+b+c)는 200 mg의 5-CNAC 유리산의 배합 중량에 상응한다.

[0263] 아비셀 PH 101 (I) 및 (II)의 단위 중량 (a+b)는 아비셀 PH 101의 배합 중량에 상응한다.

[0264] 상기 제제의 제조방법은 실시예 1에 기술된 것과 유사하다. 그러나, 실시예, 특히 실시예 5 및 6의 조성물의 형성을 위한 대체 실시예의 방법은 이하에 기술된다:

[0265] 1. 0.25 g의 sCT DS를 평량한다;

[0266] 2. 5-CNAC의 부분 I과 배합시킨다;

[0267] 3. 단계 2로부터 블렌딩된 물질을 #60 (0.25 mm) 체를 통해서 체질한다;

[0268] 4. 단계 3으로부터의 체를 5-CNAC의 부분 II로 세정한다;

[0269] 5. 에어로실 200 PH 및 아비셀 PH 101의 부분 I을 #20 (0.85 mm) 메쉬 체를 통해서 체질한다;

[0270] 6. 단계 5로부터 체질한 물질인 아비셀 PH 101 (부분 II), 단계 4로부터 체질한 물질인 5-CNAC (부분 III), 크로스포비돈을 확산 블렌더에 가하고, 150 회전 동안 블렌딩한다;

[0271] 7. 블렌딩된 물질을 #20 메쉬 (0.85 mm) 체를 통해서 체질한다;

[0272] 8. Mg 스테아레이트를 #20 메쉬 (0.85 mm) 체를 통해서 체질하고, 단계 7로부터의 블렌드에 첨가한다;

[0273] 9. 50 회전 동안 윤활시킨다;

[0274] 10. 블렌드를 12 mm의 둥근 FFBE 정제로 압축시키고, 엠보싱 처리한다.

[0275] 사용된 모든 장치는 실시예 1에서 기술된 바와 같다.

[0276] **실시예 7: 영상류 투여**

[0277] 다음의 정제를 전술한 바와 같은 방법에 의해서 제조하고, 레수스 원숭이에 대해서 시험하였다.

[0278] 배취 A

[0279] 1. 0.8 mg, DT 2m35s, 힘 8.5 kN

[0280] 2. 0.8 mg, DT 5m40s, 힘 11.2 kN

[0281] 3. 0.8 mg, DT 8m34s, 힘 12.1 kN



- [0282] 배취 B
- [0283] 1. 0.6 mg, DT 3m40s-5m35s, 힘 8 kN
- [0284] 2. 0.6 mg, DT 6m15s-7m55s, 힘 9 kN
- [0285] 3. 0.6 mg, DT 9m, 힘 10.2 kN

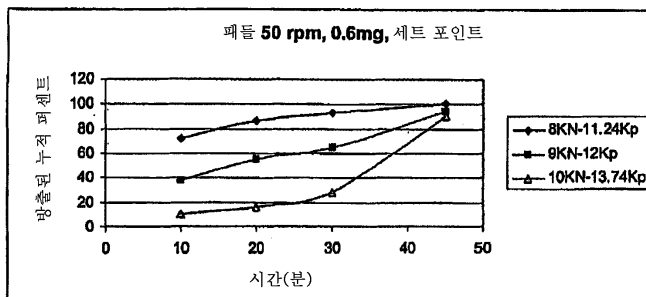
[0286] 배취 C

- [0287] 1. 0.8 mg, DT 2m, 힘 8.3 kN

[0288] 레수스 원숭이를 투약하기 전에 밤새 단식시키고, 시험기간의 지속을 위해서 완전히 의식이 있는 상태로 의자에 억류시킨다. 각각의 배취의 하나의 정제를 가바즈 튜브 (gavage tube)를 통해서 각각의 원숭이에게 투여하고, 이어서 10 ml의 물을 투여한다. 레수스 원숭이 혈액 샘플을 투여 직후 및 투여한 지 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 및 6 시간 후에 수거한다. 각각의 용량 및 각각의 원숭이에 대해서 생성된 혈장 연어 칼시토닌을 방사면역측정법에 의해서 측정한다. 각각의 원숭이의 경우에, 하나의 배취 및 하나의 기간에 대한 영장류 혈장 연어 칼시토닌 (SCt), 하나의 배취 및 하나의 기간에 대한 모든 원숭이의 평균 혈장 SCt 농도, 하나의 배취 및 하나의 기간에 대한 혈장 SCt 농도의 표준편차 (SD), 및 하나의 배취 및 하나의 기간에 대한 모든 원숭이의 혈장 SCt 농도에 대한 평균의 표준오차 (SEM)은 도 5에 보고하였다.

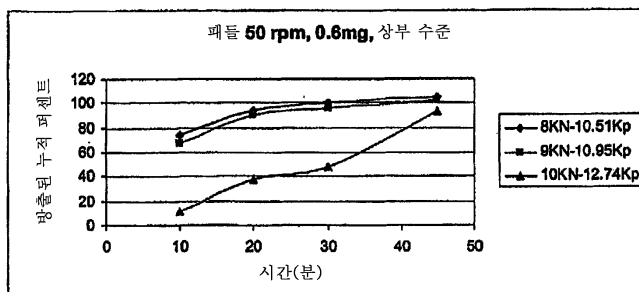
## 도면

### 도면1



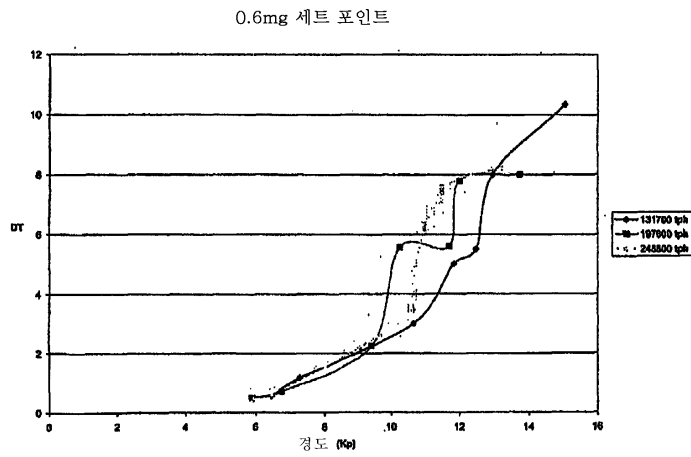
많은 윤활제를 갖는 제제의 용해

### 도면2



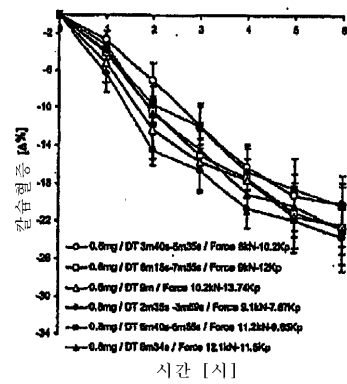
적은 윤활제를 갖는 제제의 용해

### 도면3



봉해 시간(DT:분)에 대한 정제 정도의 효과

### 도면4



봉해에 대한 정제 정도의 효과

도면5

