

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0004389 (43) 공개일자 2013년01월09일
<hr/>		
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 38/23 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)	(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35	
(21) 출원번호 10-2012-7031292(분할)	(72) 발명자 아츠리아, 모이제 스위스 체하-4054 바젤 분데스플라츠 6	
(22) 출원일자(국제) 2003년07월31일 심사청구일자 2012년12월27일	베이트맨, 시몬, 데이비드 미국 07869 뉴저지주 란돌프 파렁톤 레인 4	
(62) 원출원 특허 10-2010-7029690 원출원일자(국제) 2003년07월31일 심사청구일자 2011년01월28일	맥레오드, 제임스, 에프. 미국 07960 뉴저지주 모리스타운 마크 트웨인 드 라이브 2	
(85) 번역문제출일자 2012년11월29일	(74) 대리인 김영, 장수길	
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/008498		
(87) 국제공개번호 WO 2004/012772 국제공개일자 2004년02월12일		
(30) 우선권주장 60/400,139 2002년08월01일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **칼시토닌의 경구 투여**

(57) 요약

본 발명은 칼시토닌을 경구 전달제와 함께 포함하는 제약 조성물을 인간에서의 음식물의 소비 전에 경구 투여하는 특정 방법, 상기 투여 방법을 이용하는 칼시토닌의 작용에 반응하는 질병의 치료 방법; 및 또한 경구 전달제의 양 대 칼시토닌의 양의 특정 비를 갖는 경구용 칼시토닌 제약 조성물에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

칼시토닌을 1종 이상의 경구 전달제와 함께 포함하는 제약 조성물을 음식물의 소비 전에 인간 숙주에게 경구 투여하는 것을 포함하는 투여 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 칼시토닌의 경구용 유효 제약 조성물, 그의 투여 및 그의 사용에 의한 인간에서의 칼시토닌의 작용에 반응하는 질병의 치료에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 미국 특허 제5,773,647호 및 동 제5,866,536호, 뿐만 아니라 국제 출원 WO 00/59863에는 개질된 아미노산을 경구 전달제로서 사용하는 칼시토닌의 경구 전달용 제약 조성물이 개시되어 있다. 상기 문헌은 본원에 참고로 인용된다. 개시된 경구 전달제는 N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산 (5-CNAC), N-(10-[2-히드록시벤조일]아미노데칸산 (SNAD) 및 N-(8-[2-히드록시벤조일]아미노)카프릴산 (SNAC), 이나트륨 염 및 그의 수화물 및 용매화물을 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] <발명의 요약>

[0004] 본 발명은 칼시토닌을 1종 이상의 경구 전달제와 함께 포함하는 제약 조성물을, 즉 인간에서의 음식물의 소비 전에 경구 투여하는 특정 방법, 및 상기 투여 방법을 이용하여 칼시토닌의 작용에 반응하는 질병을 치료하는 방법; 및 또한 경구 전달제의 양을 감소시킨, 경구 전달제의 양 대 칼시토닌의 양의 특정 비를 갖는 경구용 고체 제약 조성물에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0005] 특히, 본 발명은 칼시토닌 및 경구 전달제를 포함하는 제약 조성물을 인간 숙주에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 칼시토닌의 작용에 반응하는 질병의 치료에 관한 것이며, 상기 경구 투여는 칼시토닌의 경구 생체이용률을 증강시키도록 음식물의 섭취가 없는 때에, 유리하게는 음식물 소비 전에 짧은 간격을 두고, 예를 들면, 식사 전에 짧은 간격을 두고 수행된다.

[0006] 칼시토닌의 작용에 반응하는 질병에는 예컨대 파제트병, 과칼슘혈증 및 골다공증이 있다.

[0007] 본원에 사용되는 용어 "약"은 인용되는 값의 실제 수, 뿐만 아니라 인용된 수 또는 값의 상하 10% 내에 속하는 범위를 나타낸다.

[0008] 본원에 사용되는 용어 "칼시토닌"은 천연, 합성 또는 재조합 인간, 연어, 돼지 또는 뱀장어 칼시토닌을 비롯한, 예컨대 파제트병, 과칼슘혈증 및 골다공증의 치료에 사용되는 약제의 부류를 나타낸다.

[0009] 연어 칼시토닌 (sCT)이 바람직하다. 상기 칼시토닌은 상업적으로 입수가능하거나 또는 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다. 주사 투여시에, sCT의 전형적인 인간 투여량은 100 IU (0.018 mg)이다.

[0010] 적절한 인간 경구 투여량은 예컨대 대상체의 연령, 경구용 제제, 및 치료될 상태의 특성 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 경구 전달제와 함께 투여하는 경우에, sCT의 인간 경구 투여량은 전형적으로 약 0.05 내지 5 mg, 바람직하게는 약 0.1 내지 2.5 mg의 범위이다.

[0011] 경구 투여량은 또한 관련된 전달제 및 실제 제형에 따라 달라질 것이다.

[0012] 적합한 경구 전달제는 미국 특허 제5,773,647호 및 동 제5,866,536호, 뿐만 아니라 국제 출원 WO 00/59863에 기재된 것이고, 상기 문헌의 내용은 본원에 참고로 인용된다. 그의 특정 실시양태는 5-CNAC, SNAD 및 SNAC, 및

이나트륨 염 및 그의 수화물 및 용매화물, 예를 들면 에탄올 용매화물이다. 이나트륨 염, 일수화물 및 에탄올 용매화물은 그의 제조를 포함하여 국제 출원 WO 00/59863에 기재되어 있다.

- [0013] 경구 전달제로서는 5-CNAC, 특히 이나트륨 염 또는 그의 수화물 또는 용매화물, 예를 들면 에탄올 용매화물이 바람직하다.
- [0014] 전형적으로, 5-CNAC의 수화물 또는 에탄올 용매화물, 예컨대, 이나트륨 염은 경구 전달제 1 분자 당 물 또는 에탄올 약 1 분자를 함유하므로, 일수화물 또는 모노에탄올 용매화물이다.
- [0015] 5-CNAC 이나트륨 염, 유리하게는 그의 일수화물 형태가 특히 바람직하다.
- [0016] 본원에 사용된 "5-CNAC"는 N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산을 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 5-CNAC와 관련하여 사용되는 용어 "이나트륨 염"은 모든 형태의 이나트륨 염을 나타낸다.
- [0017] 5-CNAC는 미국 특허 제5,773,647호에 기재되어 있으며, 그 문헌의 내용은 본원에 의해 참고로 인용되고, 상기 문헌에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 나트륨 염 및 그의 알콜 용매화물 및 수화물은 그들의 제조 방법과 함께 WO 00/59863에 기재되어 있으며, 이것도 본원에 참고로 인용된다. WO 00/59863의 실시예 2 및 7은 각각 5-CNAC 이나트륨 염 일수화물 및 5-CNAC 이나트륨 염 모노에탄올 용매화물에 관한 것이다.
- [0018] 놀랍게도, 본 발명에 이르러 식사 전에 짧은 간격을 두고 칼시토닌 및 경구 전달제를 포함하는 칼시토닌 제제, 바람직하게는 고체 칼시토닌 제제를 경구 투여하는 것이 식사와 함께 투여하는 것에 비해 칼시토닌의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률을 크게 증가시키는 것으로 밝혀졌다.
- [0019] 식사 전 투여에 대한 짧은 간격은 2 시간 이하, 유리하게는 약 5 분 내지 1 시간, 바람직하게는 약 5 내지 30 분, 가장 바람직하게는 약 5 내지 15 분, 및 약 2 내지 5 분 만큼 작게 또는 식사 직전이다.
- [0020] 식사는 특히 표준 식사, 즉 조식, 중식 또는 석식을 나타낸다.
- [0021] 칼시토닌의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률의 증가는 식사의 다양한 간격 전에 및 식사시간에 약물을 투여한 후에 얻는 칼시토닌의 혈장 농도를 측정함으로써 측정된다. 전형적으로, 혈장 농도를 약물 투여 후 예정 기간에 측정하여 최고 혈장 농도 (C_{max}) 및 곡선하 면적 (AUC)에 의해 결정된 바와 같은 흡수된 총량을 측정한다.
- [0022] 본 발명의 실례로서, 경구 흡수율에서 약 5배 증가 (C_{max} 및 AUC)는 1 mg의 sCT 및 5-CNAC의 이나트륨 염 (5-CNAC 200 mg에 등량)을 포함하는 정제 제제를 식사와 함께 하지 않고 식사 5 내지 60 분 전의 범위에서 인간 대상체에게 투여함으로써 얻어진다.
- [0023] 따라서, 본 발명의 특정 측면은 칼시토닌 및 경구 전달제를 포함하는 제제를 상기 제제가 필요한 인간 숙주에게 음식물 소비 전에 짧은 간격을 두고, 식사 약 5 분 내지 2 시간 전에, 및 바람직하게는 상기 지시된 바와 같이 투여함으로써 상기 제제로부터 인간에서의 칼시토닌의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률을 증강시키고 최대화시키는 방법이다.
- [0024] 증가된 생체이용률의 관점에서, 본 발명의 또다른 측면은 칼시토닌 및 경구 전달제를 포함하는 제제를 필요로 하는 인간 숙주에게 경구 투여되는, 상기 제제 중의 칼시토닌의 양을 감소시키는 방법을 포함하며, 여기서 상기 방법은 음식물 소비 전에 짧은 간격을 두고, 바람직하게는 식사 약 5 분 내지 2 시간 전에, 바람직하게는 본원에 추가로 지시된 바와 같은 상기 제제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0025] 제제 중의 칼시토닌의 양에 대한 경구 전달제의 양은 전달제의 특성에 따라 다르고, 일반적으로 약 10 내지 약 1,000:1, 바람직하게는 약 10 내지 약 500:1, 가장 바람직하게는 약 10 내지 약 250:1의 범위이다. 예를 들면, 5-CNAC 이나트륨 염이 경구 전달제로서 사용되는 경우에, 5-CNAC 이나트륨 염의 양 (5-CNAC 유리산의 상응하는 양으로 나타냄) 대 sCT의 양의 중량비는 약 10 내지 약 250:1, 바람직하게는 약 25 내지 약 100:1의 범위이다.
- [0026] 본 발명의 특정 측면은
- [0027] a) 5-CNAC, SNAD 또는 SNAC의 이나트륨 염, 또는 상기 이나트륨 염의 수화물 또는 용매화물인 경구 전달제; 및
- [0028] b) 약 0.1 내지 2.5 mg의 칼시토닌
- [0029] 을 포함하며, 여기서 유리산의 상응하는 양으로 나타낸 경구 전달제의 양 대 칼시토닌의 양의 중량비가 약 10 내지 약 250:1의 범위인 경구용 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0030] 5-CNAC 이나트륨 염 또는 그의 수화물 및 약 0.1 내지 2.5 mg의 sCT를 포함하며, 여기서 상기 정의된 바와 같이

경구 전달제의 양 대 칼시토닌의 양의 중량비가 약 10 내지 약 200:1의 범위인 경구용 고체 제약 조성물이 바람직하다.

[0031] 또한, 상기 정의된 바와 같은 중량비가 약 25 내지 약 100:1인 경구용 고체 제약 조성물이 바람직하다.

[0032] 본 발명의 특정 측면은

[0033] a) 칼시토닌, 및 N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산, N-(10-[2-히드록시벤조일]아미노데칸산 또는 N-(8-[2-히드록시벤조일]아미노)카프릴산의 이나트륨 염, 또는 상기 이나트륨 염의 수화물 또는 용매화물인 경구 전달제를 포함하는 경구용 제약 조성물; 및

[0034] b) 상기 경구용 제약 조성물을 음식물의 소비 전에 섭취할 수 있다는 지시를 제공하는 지시서

[0035] 를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0036] 상기 언급된 바와 같이 지시서를 별도로 하여 약 0.1 내지 2.5 mg의 칼시토닌을 포함하며, 여기서 유리산의 상응하는 양으로 나타난 경구 전달제의 양 대 칼시토닌의 양의 중량비가 약 10 내지 약 250:1의 범위인 키트가 바람직하다. 5-CNAC 이나트륨 염 또는 그의 수화물 및 약 0.1 내지 2.5 mg의 sCT를 포함하며, 여기서 상기 정의된 바와 같이 경구 전달제의 양 대 칼시토닌의 양의 중량비가 약 10 내지 약 200:1의 범위인 키트가 더 바람직하다.

[0037] 경구 투여용 고체 제약 조성물은 캡슐제 (연질-겔 캡슐을 포함함), 정제, 캐플릿의 형태 또는 기타 고체 경구 투여 형태일 수 있으며, 여기서 상기 형태 모두는 당업계에 잘 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0038] 바람직하게는, 고체 제약 조성물은 또한 크로스포비돈 및(또는) 포비돈, 유리하게는 크로스포비돈을 포함한다.

[0039] 크로스포비돈은 모든 크로스포비돈일 수 있다. 크로스포비돈은 분자량이 1,000,000 이상인 N-비닐-2-피롤리돈 (또한, 1-에테닐-2-피롤리돈으로도 칭해짐)의 합성 교차연결된 단독중합체이다. 상업적으로 입수가 가능한 크로스포비돈에는 폴리플라스돈 (Polyp lasdone) XL, 폴리플라스돈 XL-10, 폴리플라스돈 INF-10 (ISP로부터 입수가 가능함), 콜리돈 (Kollidon) CL (바스프 코포레이션 (BASF Corporation)으로부터 입수가 가능함)이 포함된다. 바람직한 크로스포비돈은 폴리플라스돈 XL이다.

[0040] 포비돈은 분자량이 일반적으로 2,500 내지 3,000,000인, 선형 1-비닐-2-피롤리돈 기로 이루어진 합성 중합체이다. 상업적으로 입수가 가능한 포비돈에는 콜리돈 K-30, 콜리돈 K-90F (바스프 코포레이션으로부터 입수가 가능함) 및 플라스돈 (Plasdone) K-30 및 플라스돈 K-29/32 (ISP로부터 입수가 가능함)가 포함된다.

[0041] 크로스포비돈 및 포비돈은 상업적으로 입수가 가능하다. 달리, 이들은 공지된 가공법에 의해 합성될 수 있다.

[0042] 크로스포비돈, 포비돈 또는 이들의 조합이 일반적으로 전체 제약 조성물의 총중량에 대해 0.5 내지 50 중량%, 바람직하게는 2 내지 25 중량%, 더 바람직하게는 5 내지 20 중량%의 양으로 조성물에 존재한다.

[0043] 본 발명의 특정 측면은 5-CNAC 이나트륨 염, 칼시토닌 및 크로스포비돈을 포함하는, 인간에 대한 sCT의 경구 투여용 제약 조성물이며, 여기서 유리산으로서의 5-CNAC 대 sCT의 중량비가 약 10 내지 약 200:1의 범위이다.

[0044] 달리, 고체 제약 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 (AC-DI-SOL (등록상표)) 및(또는) 콜로이드성 이산화규소 (CAB-O-SIL (등록상표))를 함유할 수 있다.

[0045] 또한, 칼시토닌 및 경구 전달제는 예컨대 sCT 및 5-CNAC의 이나트륨 염의 동시-동결건조된 혼합물의 형태로 사용될 수 있다.

[0046] 조성물은 pH 조정제, 보존제, 향미제, 미각-차폐제, 방향제, 습윤제, 등장제, 착색제, 계면활성제, 가소제, 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트, 유동 조제, 압축 조제, 가용화제, 부형제, 희석제, 예를 들면 미세결정질 셀룰로오스, 예컨대 아비셀 (Avicel) PH 102 (FMC 코포레이션에 의해 제공됨), 또는 이들의 임의의 조합을 포함하며, 이에 제한되지 않는 첨가제를 통상적으로 사용되는 양으로 추가로 포함할 수 있다. 기타 첨가제에는 포스페이트 완충 염, 시트르산, 글리콜 및 기타 분산제가 포함될 수 있다.

[0047] 조성물은 전형적으로 1 일 1 회, 예를 들면 조식 전에 경구 투여되어 치료 유효량의 칼시토닌을 전신적으로 전달한다.

[0048] 본 발명의 고체 제약 조성물은 통상적인 방법, 예컨대 활성제 또는 활성제들, 전달제 및 기타 성분의 혼합물을 블렌딩하고, 캡슐 내에 충전하거나 또는, 캡슐 내에 충전하는 대신에 압축-성형하여 정제를 수득함으로써 제조

될 수 있다. 또한, 고체 분산물을 공지된 방법에 의해 형성시키고, 이어서 추가 가공에 의해 정제 또는 캡슐제를 형성시킬 수 있다.

[0049] 전형적인 제약 제제를 하기 실시예에 나타낸다. 실시예에서, 5-CNAC는 N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산을 나타낸다. 그의 이나트륨 염이 실시예에서 성분인 경우에, 이나트륨 염 일수화물의 상응하는 양이 실제 사용되었다. 실시예에 주어진 양은 무수 이나트륨 염의 양이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] <실시예>

[0051] 실시예 1

[0052] sCT 0.52 g (40-메쉬 스크린을 통해 예비 스크리닝함), 5-CNAC 이나트륨 염 120 g (35-메쉬 스크린을 통해 예비 스크리닝함), 및 폴리플라스돈 XL (크로스포비돈, NF) 20 g을 500 mL 병에서 합하고, 2 분 동안 속도 46 RPM에서 투르불라 (Turbula) 믹서로 혼합하였다. 추가의 5-CNAC 이나트륨 염 125.4 g (35-메쉬 스크린을 통해 예비 스크리닝함) 및 아비셀 PH 102 32.5 g을 병에 첨가하고, 8 분 동안 속도 46 RPM에서 혼합하였다. 추가의 아비셀 32.5 g을 병에 첨가하고, 5 분 동안 속도 46 RPM에서 혼합하였다. 35-메쉬 스크린을 사용하여 마그네슘 스테아레이트 4.0 g을 병 내로 스크리닝하고, 1 분 동안 속도 46 RPM에서 블렌딩하였다. 마네스티 (Manesty) B3B 정제 프레스를 사용하여 최종 블렌드를 정제로 압축하였다. 정제 중량이 대략 400 mg이었다.

[0053] 실시예 2

[0054] 5-CNAC의 이나트륨 염 14 g 및 CAB-O-SIL 0.56 g의 혼합물을 40-메쉬 스크린을 통해 체질하였다. 5-CNAC 이나트륨/CAB-O-SIL 혼합물 0.3 g, sCT 0.028 g (40-메쉬 스크린을 통해 예비 스크리닝함) 및 AC-DI-SOL 0.56 g (30-메쉬 스크린을 통해 예비 스크리닝함)을 1 쿼트 V-블렌더 셀에서 합하였다. 혼합물을 2 분 동안 블렌딩하였다. 대략 14.3 g의 5-CNAC 이나트륨/CAB-O-SIL 혼합물을 V-블렌더 셀에 등비적으로 첨가하고, 각각의 첨가 (대략 0.8, 1.7, 3.2 및 8.6 g을 연속적으로 첨가함) 후에 2 분 동안 혼합하였다. 아비셀 PH 102 12.43 g 및 마그네슘 스테아레이트 0.42 g (40-메쉬 스크린을 통해 예비-스크리닝함)을 V-블렌더 셀에 첨가하고, 5 분 동안 혼합하였다. 최종 블렌드를 이어서 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 예컨대 마네스티 F3 프레스를 사용하여 정제로 압축하였다. 정제 중량이 대략 400 mg이었다.

[0055] 실시예 3

[0056] sCT 0.1224 (40-메쉬 스크린을 통해 예비-스크리닝함), 5-CNAC 이나트륨 염 30 g (35-메쉬 스크린을 통해 예비-스크리닝함) 및 AC-DI-SOL 4 g을 500 mL 피렉스 (Pyrex (등록상표)) 병에 두고, 투르불라 믹서를 사용하여 2 분 동안 속도 46 RPM에서 혼합하였다. 추가의 5-CNAC 이나트륨 염 31.35 g (35-메쉬 스크린을 통해 예비-스크리닝함) 및 아비셀 PH 102 15 g을 병에 첨가하고, 8 분 동안 속도 46 RPM에서 혼합하였다. CAB-O-SIL 2 g 및 아비셀 16.15 g을 합하고, 18-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다. CAB-O-SIL/아비셀 혼합물을 병에 첨가하고, 5 분 동안 속도 46 RPM에서 혼합하였다. 35-메쉬 스크린을 사용하여 마그네슘 스테아레이트 1.5 g을 병 내로 스크리닝하고, 2 분 동안 속도 46 RPM에서 블렌딩하였다. 마네스티 B3B 정제 프레스를 사용하여 최종 블렌드를 정제로 압축하였다. 정제 중량은 대략 400 mg이었다.

[0057] 실시예 4

[0058] 주사용수 18 kg 및 수산화나트륨, NF 0.16 kg을 용기에 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다. 5-CNAC의 유리산 0.800 kg을 용기에 첨가하고, 400 내지 600 RPM에서 최소 10 분 동안 교반하였다. 10 N 수산화나트륨을 사용하여 용기의 pH를 대략 8.5로 조정하였다. 10 N 수산화나트륨의 각각의 첨가 이후에 용기를 최소 10 분 동안 교반하였다. 수산화나트륨, NF 40 g을 주사용수 100 mL에 첨가함으로써 10 N 수산화나트륨을 제조하였다. 주사용수를 첨가함으로써 배합된 용액의 최종 중량을 20.320 kg (밀도 1.016)로 조정하였다. 용기를 400 내지 600 RPM에서 최소 30 분 동안 교반하였다. 연동식 펌프, 실리콘 튜빙, 및 두라포어 (DuraPore) 0.45 μ m MPHL 멤브레인 캡슐 필터를 사용하여 배합된 용액을 또다른 용기 내로 충전하였다. 인산이나트륨 일수화물, USP 13.8 g을 주사용수 900 g에 첨가하고, 1.0 N 인산 용액을 사용하여 pH 4.0로 조정함으로써 포스페이트 완충 용액을 제조하였다. 인산, NF 0.96 g을 주사용수 25 mL에 첨가하여 인산 용액을 제조하였다. 주사용수를 사용하여 포스페이트 완충 용액의 최종 중량을 1007 g (밀도 1.007)으로 조정하고, 5 분 동안 교반하였다.

[0059] sCT 1.6 g을 포스페이트 완충 용액 660 g에 첨가함으로써 완충된 sCT 용액을 제조하였다. 포스페이트 완충 용

액을 사용하여 용액의 최종 중량을 최종 중량 806.4 g (밀도 1.008)으로 조정하고, 최소 5 분 동안 속도 250 RPM 이하에서 혼합하였다.

[0060] 완충된 sCT 용액 0.800 kg을 속도 250 RPM 이하에서 최소 5 분 동안 일정하게 혼합하면서 5-CNAC 용액 20 kg에 적가하였다. 대략 0.75 L의 sCT/5-CNAC 용액을 스테인레스 스틸 동결건조 트레이 (30.5 x 30.5 cm) 내로 최종 용액 깊이가 0.8-0.9 cm가 되도록 충전하였다. 대략 29 개의 트레이를 sCT/5-CNAC 용액 21.75 L로 충전하였다. 트레이를 에드워즈 (Edwards) 동결 건조기 내에 두고, 하기 과정에 따라 동결건조시켰다:

- [0061] 1. 트레이를 적재하고, 리즈 (Reeze) 건조기를 밀봉하는 때에, 선반을 1 분 당 1 °C의 속도로 냉각시켰다.
- [0062] 2. 선반 온도가 -45 °C에 도달하면, 선반 온도를 -45 °C에서 최소 120 분 동안 유지하였다.
- [0063] 3. 응축기를 -50 °C 이하로 냉각시켰다.
- [0064] 4. 챔버를 배기하고, 300 마이크론의 진공을 유지할 때에, 선반 온도를 -30 °C로 1 분 당 1 °C의 속도로 상승시켰다.
- [0065] 5. 선반 온도를 -30 °C에서 180 분 동안 유지하였다.
- [0066] 6. 챔버 내의 압력을 200 마이크론으로 감소시키고, 200 마이크론의 진공을 유지할 때에, 선반 온도를 -20 °C로 1 분 당 1 °C의 속도로 상승시켰다.
- [0067] 7. 선반 온도를 -20 °C에서 200 분 동안 유지하였다.
- [0068] 8. 선반 온도를 -10 °C로 1 분 당 1 °C의 속도로 상승시켰다.
- [0069] 9. 선반 온도를 -10 °C에서 360 분 동안 유지하였다.
- [0070] 10. 선반 온도를 0 °C로 1 분 당 1 °C의 속도로 상승시켰다.
- [0071] 11. 선반 온도를 0 °C에서 720 분 동안 유지하였다.
- [0072] 12. 챔버 내의 압력을 100 마이크론으로 감소시키고, 100 마이크론의 진공을 유지할 때에, 선반 온도를 +10 °C로 1 분 당 1 °C의 속도로 상승시켰다.
- [0073] 13. 선반 온도를 +10 °C에서 540 분 동안 유지하였다.
- [0074] 14. 선반 온도를 +25 °C로 1 분 당 1 °C의 속도로 상승시켰다.
- [0075] 15. 선반 온도를 +25 °C에서 440 분 동안 유지하였다.
- [0076] 16. 진공을 해제하고, 트레이를 빼내었다.

[0077] 동시-동결건조된 sCT/5-CNAC를 트레이로부터 들어내고, 냉장고 하의 호일 백 (foil bag) 및 폴리에틸렌 중에 저장하였다. 대략 400 mg의 동시-동결건조된 물질을 투여용 캡슐 (사이즈 M) 내에 충전하였다.

[0078] 실시예 5

[0079] 하기 정제 제제를 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

성분	1 정제 당 sCT의 양			
	0.15 mg	0.4 mg	1 mg	2.5 mg
연어 칼시토닌	0.15 mg	0.4 mg	1 mg	2.5 mg
5-CNAC 이나트륨 염*	228 mg	228 mg	228 mg	228 mg
미세결정질 셀룰로오스, NF (아비셀 PH-102)	147.85 mg	147.6 mg	147 mg	145.5 mg
크로스포비돈, NF	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
마그네슘 스테아레이트, NF	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
총	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg

* 사용된 물질은 무수 5-CNAC 이나트륨 염 228 mg에 상응하는 양 (여기서, 이 양은 5-CNAC 유리산 200 mg과 동량임)의 5-CNAC 이나트륨 염 일수화물임

[0081] 실시예 6

[0082] 실시예 1과 유사하게, 0.5 또는 1 mg의 sCT 및 25, 50, 100, 200 및 400 mg의 5-CNAC 유리산에 상응하는 양의 5-CNAC 이나트륨 염을 함유한 정제를 제조하였다.

[0083] 실시예 7

- [0084] 식사에 대한 각종 시간 간격에서 sCT의 정제 제제를 5-CNAC 이나트륨 염과 함께 투여하는 것의 효과를 인간 대상체에서 측정하였다.
- [0085] 사용하는 정제 제제는 1 mg의 sCT 및 200 mg의 5-CNAC에 상응하는 양의 5-CNAC 이나트륨 염을 포함하는, 실시예 5에 따른 제제였다.
- [0086] 본 연구는 7 가지 기간, 랜덤화, 오픈-라벨, 균형된 라틴-방격 및 교차 디자인을 사용하였다. 연령이 18 내지 65 세 사이인, 21 명의 건강한 성인 대상체 (7 명의 남성, 7 명의 폐경기 전 여성 및 7 명의 폐경기 후 여성)를 포함하였다. 폐경기 전 및 후 여성들을 키 (± 5 cm) 및 중량 ($\pm 8\%$)에 부합하게 하였다.
- [0087] 본 연구는 스크리닝 기간 (투여 전 -21 내지 -2 일), 기준선 기간 (투여 전 24 시간 기간, 또는 -1 일), 및 7 회의 일일 단일-투여량 투여를 포함하는 처리 기간으로 이루어졌다. 생분식 시험을 위해 혈액 샘플을 채혈하도록 대상체를 스크리닝 평가 전에 8 시간 이상 동안 금식시켰다. 기준선에서, 대상체들을 투여 12 시간 이상 전에 연구 센터에 수용하고, 연구 완료 (연구 약물의 최종 투여 1 일 후에, 또는 연구 8 일째)까지 연구 센터에 머물게 하였다. 각각의 처리 간의 투여사이 간격은 대략 24 시간일 것이다. 대상체를 처리 배당 스케줄에 따라 랜덤화하여 금식 또는 금식된 조건 하에 단일 경구 투여량을 섭취시켰다. 약물 약동학에 대한 다양한 식사 및 투여 간격의 효과를 평가하기 위해 금식 조건 하에, 식사 시간을 고정된 투여 시간에 따라 다양하게 하였다.
- [0088] 특정 처리 조건이 투여 전에 제공될 식사를 요구하는 경우를 제외하고는, 처리 기간 동안, 대상체를 투여 전 최소 10 시간 동안 밤새 금식시켰다. 연속 7 일 동안 오전 9 내지 10 시 사이에 투여하였다. 음식물 섭취에 관련하여 최적 투여 시간을 결정하기 위해 식사 시간을 7 일 처리 기간에 걸쳐 대략 고정된 투여 간격으로 다양하게 하였다. 다양한 식사 및 투여 간격 하에 약물 약동학을 평가하기 위한 기준 조건으로서 제공될 금식 조건 하의 연구 약물의 투여, 뿐만 아니라 음식물 상호작용의 정도를 결정하기 위한, 식사와 함께 하는 연구 약물 투여가 포함된다.
- [0089] 기간 1에서 첫 번째로 투여되는 대상체가 모든 처리 조건에 걸쳐 첫 번째로 투여되는 대상체로 유지되도록 대상체에게 초기에 투여되는 순서는 연구 전반에 걸쳐 일관되게 유지하였다. 금식이 특정 처리 조건인 것을 제외하고는, 대상체에게 표준화된 FDA (또는 상응기관) 고지방 조식을 투여에 관련된 각각의 날의 상이한 시간에 섭취시킨다. 처리 할당의 대상체를 금식시키고, 투여 후 4 시간 이상 동안 금식을 지속시킨 후에, 대상체들에게 특정 시간에 표준 식사를 섭취시킬 수 있다. 약동학 평가용 샘플링을 투여 후 8 시간 이하 동안 예정된 간격에서 수행하였다. 약동학 샘플링 시간이 식사의 개시와 동시에 일어나는 경우에는, 샘플링을 먼저 수행하였다. 대상체를 모든 안전성 평가 후, 연구 약물의 최종 투여 1 일 후 (8 일)에 연구 센터로부터 퇴소시켰다.
- [0090] 약동학 혈액 샘플링을 하기 시간대에서 각각의 날에 수행하였다 (달리 특정하지 않는 한, 샘플링 시간이 식사의 개시와 동시에 일어나는 경우에는, 샘플링을 먼저 수행함): 투여 전 (처리 각각의 날에서 혈액 5 mL, 혈장을 수득하기 위한 리튬-헤파린 튜브), 및 이어서 투여 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 및 240 분 후 (혈액 3 mL, 혈장을 수득하기 위한 리튬-헤파린 튜브). 처리 조건 B, C, D 및 E (하기 표 1 참조)에 대해, 1 개의 추가 샘플 (3 mL)을 식사 개시 5 분 후에 채혈하였다. 처리 조건 E의 경우에, 10 분 샘플은 또한 식사 5 분 후의 샘플을 나타낸다. 단지 처리 B의 경우에는, 1 개의 추가 샘플을 식사 개시 15 분 후 (즉, 투여 75 분 후)에 채혈하였다.
- [0091] 모든 혈액 샘플을 전완 정맥에 삽입된 직접 정맥천자 또는 내재된 캐놀러에 의해 채혈하였다. sCT 샘플을 리튬-헤파린 튜브에 수집하였다.
- [0092] 각각의 혈액 튜브를 뺀 직후에, 그 튜브를 완만하게 수회 뒤집어서 튜브 함유물, 예컨대 항-응고제를 확실하게 혼합하지만, 고무 마개와의 샘플 접촉을 연장시키지는 않았다. 튜브를 원심분리 때까지 얼음으로 둘러싸인 시험 튜브 선반 중에 직립으로 두었다. 15 분 내에, 샘플을 10 분 동안 3 °C 내지 5 °C 및 대략 3,000 g에서 원심분리하였다. 모든 샘플을 가능한 빨리 (정맥천자 시간으로부터 60 분까지) 동결시켰다. 튜브를 분석 동안 -70 °C 이하에서 동결 유지하였다.
- [0093] 원심분리 직후에, 1.5 mL 이상의 혈장 (각각의 처리 일의 투여 전에 대해서는 제외하고, 혈장 2.5 mL를 옮기는 경우에)을 드라이 아이스 상에 둔 폴리프로필렌 스크류-캡 튜브로 옮겼다.
- [0094] sCT 농도를 화학발광-기초 면역분석 방법으로 측정하였다; LOQ는 2.5 pg/mL이었다.
- [0095] 각각의 처리 군으로부터의 결과를 각각의 시간대에 대해 평균하고, 플롯팅하였다. 최고 평균 혈장 sCT 농도

(C_{max}) 및 AUC를 측정하고, 이를 하기 표 I에 나타낸다.

<표 I>

sCT 생체이용률에 대한 식사 투여의 효과			
처리군	투여 시간	평균 AUC ±SD (pg · h/mL)	평균 C _{max} ±SD (pg/mL)
A	밤새 금식 후	66.3 ±42.2	139.3 ±74.3
B	식사 1 시간 전	63.4 ±37.9	135.9 ±64.7
C	식사 30 분 전	79.0 ±79.3	161.7 ±141.8
D	식사 15 분 전	72.1 ±45.1	161.9 ±67.9
E	식사 5 분 전	60.4 ±67.4	149.5 ±150.7
F	식사와 함께	12.6 ±18.5	24.0 ±26.7
G	식사 2.5 시간 후	61.1 ±114.2	79.8 ±133.5

상기 결과는 식사와 함께하는 투여 (F 군)만이 sCT의 무시해도 될 혈장 수준을 유도한 것으로 나타낸다. 최고 혈장 수준은 sCT/5-CNAC 정제 제제가 식사 15 또는 30 분 전에 투여되는, C 및 D 군에서 얻어졌다.

실시예 8

유리산으로서의 25, 50, 100, 200 또는 400 mg의 5-CNAC에 상응하는 다양한 양의 5-CNAC 이나트륨 염 및 1 mg의 sCT를 투여한 인간 대상체에서 sCT의 경구 생체이용률을 측정하였다.

대상체에게 하기와 같이 매일 투여하였다:

처리군	정제 번호	1 정제 당 함량	
		sCT (mg)	5-CNAC (mg)
A	1	1	25
B	1	1	50
C	1	1	100
D	1	1	200
E	2	0.5	200

* 상응하는 양의 5-CNAC 이나트륨 염 일수화물을 정제 제제 중 성분으로서 사용함

정제를 실시예 1 및 6에 따라 제조하였다. 정제 제제는 하기와 같았다:

성분	처리군				
	A	B	C	D	E
연어 칼시토닌	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	0.5 mg
5-CNAC 이나트륨 염*	28.5 mg	57 mg	114 mg	228 mg	228 mg
미세결정질 셀룰로오스, NF (아비셀 PH-102)	17.5 mg	36 mg	73 mg	147 mg	147.5 mg
크로스포비돈, NF	2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	20 mg
마그네슘 스테아레이트, NF	0.5 mg	1 mg	2 mg	4 mg	4 mg
총	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	400 mg

* 사용된 물질은 지시된 양의 무수 5-CNAC 이나트륨 염에 상응하는 양 (여기서, 이 양은 5-CNAC 유리산의 25, 50, 100 및 200 mg과 각각 등량임)의 5-CNAC 이나트륨 염 일수화물임

본 연구는 2 단계, 7 가지 기간, 랜덤화, 오픈-라벨, 교차 디자인을 사용하였다. 연령이 18 내지 50 세 사이인, 15 명의 건강한 성인 대상체를 포함하였다.

본 연구는 스크리닝 기간 (투여 전 -2 내지 -21 일), 기준선 기간 (투여 전 24 시간 기간, 또는 -1 일), 및 7 회의 일일 단일-투여량 투여를 포함하는 처리 기간으로 이루어졌다. 생분석 시험을 위해 혈액 샘플을 채혈할 수 있도록 대상체를 스크리닝 평가 전에 8 시간 이상 동안 금식시켰다. 기준선에서, 대상체들을 투여 12 시간 이상 전에 연구 센터에 수용하고, 연구 약물의 최종 투여 1 일 후인 연구 완료 때 (연구 8 일째)까지 연구 센터에 머물게 하였다. 각각의 처리 간의 투여사이 간격은 대략 24 시간이었다.

처리 기간 동안, 대상체를 투여 전 최소 10 시간 동안 및 투여 후 5 시간 동안 금식시켰다. 연속 7 일 동안 오전 8 내지 9 시 사이에 투여하였다. 기간 1에서 첫 번째로 투여되는 대상체가 모든 처리 조건에 걸쳐 첫 번째로 투여되는 대상체로 유지되도록 대상체에게 초기에 투여되는 순서는 연구 전반에 걸쳐 일관되게 유지할 것이다. 교체 대상체를 동일하게 상응하는 번호에 할당하고, 동일한 순서로 투여하였다.

혈액 샘플링 및 sCT 농도 측정을 실시예 7과 유사하게 수행하였다.

각각의 처리 군으로부터의 결과를 각각의 시간대에 대해 평균하고, 플롯팅하였다. 최고 평균 혈장 sCT 농도 (C_{max}) 및 AUC를 측정하고, 이를 하기 표 II에 열거하였다.

[0110] <표 II>

sCT 생체이용률에 대한 5-CNAC 비율의 효과			
처리군	5-CNAC/sCT 비율*	평균 AUC \pm SD (pg \cdot h/mL)	평균 C _{max} \pm SD (pg \cdot h/mL)
A	25:1	62.4 \pm 35.2	178.3 \pm 93.6
B	50:1	83.7 \pm 67.9	224.4 \pm 150.1
C	100:1	42.1 \pm 29.8	113.6 \pm 67.1
D	200:1	116.9 \pm 155.3	211.5 \pm 210.4
E	400:1	91.6 \pm 45.9	177.3 \pm 62.8
* 5-CNAC 유리산 대 sCT의 중량비; 5-CNAC 이나트륨 염 일수화물의 상응하는 양을 정제 제제에 실제 사용하였음			

[0111]

[0112] 상기 데이터는 5-CNAC 대 sCT의 비율이 25 내지 400:1의 범위인, sCT 및 5-CNAC 이나트륨 염을 포함하는 정제 제제가 sCT에 필적하는 혈장 수준을 유발한다는 것을 나타낸다.