(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0036540
(43) 공개일자 2011년04월07일

(51) Int. Cl.
A61K 31/455 (2006.01) *A61K 31/60* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 9/22* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7028450
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년12월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/003119
(87) 국제공개번호 WO 2009/142731
국제공개일자 2009년11월26일
(30) 우선권주장
61/054,795 2008년05월20일 미국(US)
61/102,335 2008년10월02일 미국(US)

(71) 출원인
쎄레니스 떼라퓨틱스 에스.에이.
프랑스, 에프-31675 라베즈 세덱스, 비피 87519 뤼 드 라 데쿠베르트
(72) 발명자
웨터라우, 존, 알.
미국, 미시건 48130, 덱스터, 5560 크레스트 코트
주, 링유
미국, 코네티컷 06379, 포카텍, 19 브랜네건 드라이브
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인필앤온지

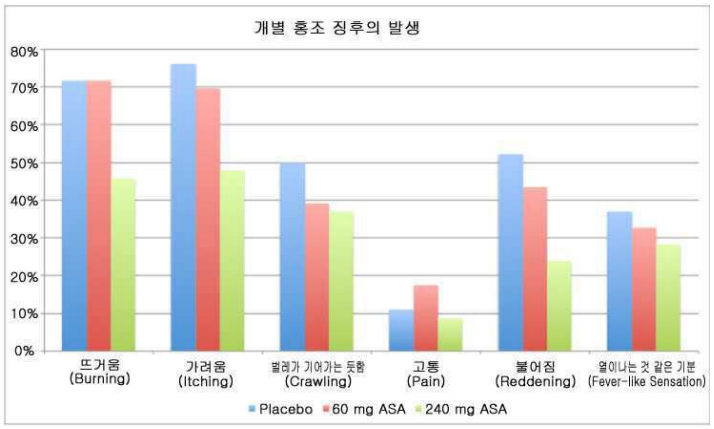
전체 청구항 수 : 총 118 항

(54) 병용 요법을 위한 니아신 및 ＮＳＡＩＤ

(57) 요 약

다른 방출 프로파일을 가지는 아스피린 요소 및 니아신 요소를 포함하는 니아신-유도된 홍조를 예방 또는 감소시키기 위한 약학적 조성물 및 방법을 제공한다. 또한 니아신, 아스피린 및 니아신 외 지질-저감 약물을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 억제 또는 감소시키기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

대 표 도 - 도11



(72) 발명자

스콧, 로버트, 에이.

프랑스, 에프-31179 로우피악-토로산, 9 체민 뒤 바리

케이제르링, 컨스턴스, 에이치.

미국, 미시건 48105, 안 알보르, 1463 크로우포드 랜

다세우스, 장-루이

프랑스, 에프-31300 툴루즈, 바트. 비 406, 7 얼리스 샤를 말펠

오니시우, 다니엘라, 칼멘

프랑스, 에프-31000 툴루즈, 아파트먼트 6, 18 뤼 페이로리어레스

아우턴트, 피에르

프랑스, 에프-03600 말리코르네, 1 뤼 데 레글리즈

크라브트조프, 로저

프랑스, 81470 알간스, 레스 에스테베스

캐스턴, 캐서린

프랑스, 69530 올리에나스, 55 체민 뒤 메이, 르 베르제 뒤 곤테이

구일라르드, 에르베

프랑스, 69100 비레우르반네, 4 에비뉴 마르크 상니에르

특허청구의 범위

청구항 1

니아신(niacin) 및 아스피린(aspirin), 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하되, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 mg 내지 약 500 mg이고, 상기 아스피린은 약 2 내지 약 16시간 동안 조성물로부터 방출되는, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 mg 내지 약 320 mg인 약학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 100 mg 내지 약 140 mg인 약학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 120 mg인 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 120 mg 내지 약 240 mg인 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 140 mg 내지 약 200 mg인 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 160 mg 내지 약 162 mg인 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 180 mg 내지 약 300 mg인 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 200 mg 내지 약 260 mg인 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 240 mg 내지 약 243 mg인 약학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 240 mg인 약학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 200 mg 내지 약 360 mg인 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 300 mg 내지 약 340 mg인 약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 320 mg 내지 약 324 mg인 약학적 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 16시간 동안 방출되는 약학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 2 내지 약 6시간 동안 방출되는 약 120 mg인 약학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 6시간 동안 방출되는 약 120 mg인 약학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 120 mg인 약학적 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 3시간 동안 방출되는 약 120 mg인 약학적 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 2시간 동안 방출되는 약 120 mg인 약학적 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 2 내지 약 8시간 동안 방출되는 약 160 mg인 약학적 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 8시간 동안 방출되는 약 160 mg인 약학적 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 5-6시간 동안 방출되는 약 160 mg인 약학적 조성물.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 160 mg인 약학적 조성물.

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 2-3시간 동안 방출되는 약 160 mg인 약학적 조성물.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 4 내지 약 12시간 동안 방출되는 약 240 mg인 약학적 조성물.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 12시간 동안 방출되는 약 240 mg인 약학적 조성물.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 8시간 동안 방출되는 약 240 mg인 약학적 조성물.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 6시간 동안 방출되는 약 240 mg인 약학적 조성물.

청구항 30

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 240 mg인 약학적 조성물.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 4 내지 약 16시간 동안 방출되는 약 320 mg인 약학적 조성물.

청구항 32

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 16시간 동안 방출되는 약 320 mg인 약학적 조성물.

청구항 33

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 10-11시간 동안 방출되는 약 320 mg인 약학적 조성물.

청구항 34

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 8시간 동안 방출되는 약 320 mg인 약학적 조성물.

청구항 35

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 5-6시간 동안 방출되는 약 320 mg인 약학적 조성물.

청구항 36

제1항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 320 mg인 약학적 조성물.

청구항 37

니아신 및 아스피린, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하되, 니아신 외 지질-저감 약물을 추가로 포함하고, 상기 아스피린의 일일 총 복용량이 약 80 mg 내지 약 400 mg이고, 상기 아스피린이 약 2 내지 약 16 시간 동안 조성물로부터 방출되는, 약학적 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 12시간 동안 방출되는 약학적 조성물.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 지질-저감 약물은 스타틴, 피브레이트, 담즙산 격리제 또는 콜레스테롤 흡수 저해제인 약학적 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 지질-저감 약물은 스타틴인 약학적 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 스타틴은 아토르바스타틴인 약학적 조성물.

청구항 42

아스피린 마이크로입자(microparticles) 및 니아신 마이크로입자를 포함하되, 상기 아스피린 마이크로입자는 일차 방출 프로파일을 가지고 상기 니아신 마이크로입자는 이차 방출 프로파일을 가지는 약학적 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 일차 방출 프로파일은 pH 독립적인 방식으로 아스피린이 방출되는 것에 기초하는 약학적 조성물.

청구항 44

제42항에 있어서, 아스피린의 약 80%는 4-10 시간 동안 방출되는 약학적 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 아스피린의 약 80%는 4-8 시간 동안 방출되는 약학적 조성물.

청구항 46

제44항에 있어서, 아스피린의 약 80%는 4-5시간 동안 방출되는 약학적 조성물.

청구항 47

제43항에 있어서, 아스피린의 약 80%는 6-7시간 동안 방출되는 약학적 조성물.

청구항 48

제44항에 있어서, 아스피린의 약 80%는 9-10시간 동안 방출되는 약학적 조성물.

청구항 49

제42항에 있어서, 상기 2차 방출 프로파일은 pH 의존적인 방식으로 니아신이 방출되는 것에 기초하는 약학적 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 니아신의 방출을 위한 pH는 약 5.5 내지 약 8.0의 범위 내인 약학적 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 니아신의 방출을 위한 pH는 약 6.0인 약학적 조성물.

청구항 52

제50항에 있어서, 상기 니아신의 방출을 위한 pH는 약 6.5인 약학적 조성물.

청구항 53

제50항에 있어서, 상기 니아신의 방출을 위한 pH는 약 7.0인 약학적 조성물.

청구항 54

제50항에 있어서, 상기 니아신의 방출을 위한 pH는 약 7.5인 약학적 조성물.

청구항 55

아스피린 및 니아신이 물리적으로 분리된 상태를 유지하도록 디자인된 아스피린 마이크로입자 및 니아신 마이크로입자의 혼합물을 포함하되, 상기 아스피린 마이크로입자 및 상기 니아신 마이크로입자는 하나의 정제 또는 캡슐로서 동시에 투여되는 약학적 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 정제 또는 캡슐은 6 pm 후에 주어지는 약학적 조성물.

청구항 57

제55항에 있어서, 상기 정제 또는 캡슐은 12 am 후에 주어지는 약학적 조성물.

청구항 58

pH-독립적인 방출 프로파일을 가지는 아스피린 마이크로입자, 및 pH-의존적 방출 프로파일을 가지는 니아신 마이크로입자를 포함하되, 상기 니아신 마이크로입자는 대상 내 홍조 반응을 덜 일으키고, 상기 아스피린은 니아신에 의해 초래된 피부 홍조를 감소시키는데 유효한 양으로 존재하며, 조성물의 투여 다음에 아스피린 및 니아신의 방출 사이에 지체 시간(lag time)이 있는 약학적 조성물.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 방출되는 약 80 mg 내지 약 500 mg이고, 아스피린 AUC의 약 70% 내지 약 90%는 조성물의 투여 다음에 약 2 내지 약 16시간 동안 방출되는 약학적 조성물.

청구항 60

제58항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 방출되고, 플라즈마 내 상기 아스피린 농도는 조성물의 투여 다음에 약 2 내지 약 16시간 동안 Cmax의 5%를 초과하는 약학적 조성물.

청구항 61

제58항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 방출되고, 플라즈마 내 상기 아스피린 농도는 조성물의 투여 다음에 약 2 내지 약 16시간 동안 Cmax의 10%를 초과하는 약학적 조성물.

청구항 62

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 mg 내지 약 400 mg인 약학적 조성물.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 mg 내지 약 325 mg인 약학적 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 324 mg인 약학적 조성물.

청구항 65

제62항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 mg 내지 약 260 mg인 약학적 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 243 mg인 약학적 조성물.

청구항 67

제62항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 mg 내지 약 200mg인 약학적 조성물.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 162mg인 약학적 조성물.

청구항 69

제62항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80mg 내지 약 100mg인 약학적 조성물.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 81mg인 약학적 조성물.

청구항 71

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시간은 약 3 내지 약 12시간인 약학적 조성물.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 시간은 약 9 내지 약 10시간인 약학적 조성물.

청구항 73

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시간은 약 4 내지 약 8시간인 약학적 조성물.

청구항 74

제71항에 있어서, 상기 시간은 약 6 내지 약 7시간인 약학적 조성물.

청구항 75

제71항에 있어서, 상기 시간은 약 4 내지 약 5시간인 약학적 조성물.

청구항 76

니아신 치료 중단율을 감소시키는, 아스피린 및 니아신을 포함하되, 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 조성물인 약학적 조성물

청구항 77

환자가 더 많은 복용량의 아스피린에 견딜 수 있게 하는, 니아신 및 아스피린을 포함하되, 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 조성물인 약학적 조성물,

청구항 78

대상에게 홍조-유도하는 양의 니아신 및 홍조-감소하는 양의 아스피린을 투여하는 것을 포함하고, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 mg 내지 약 500 mg인 대상 내 니아신-유도된 홍조를 예방 또는 치료하기 위한 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린 AUC의 70% 내지 90%는 아스피린 투여 다음에 약 2 내지 약 16시간 동안 방출되는 방법.

청구항 80

제78항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 아스피린의 플라즈마 내 농도는 아스피린이 투여된 다음 약 2 내지 약 16시간 동안 Cmax의 5%를 초과하는 방법.

청구항 81

제78항에 있어서, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 아스피린의 플라즈마 내 농도는 아스피린 투여 다음 약 2 내지 약 16시간 동안 Cmax의 10%를 초과하는 방법.

청구항 82

제79항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시간은 약 3 내지 약 12시간인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 시간은 약 9 내지 약 10시간인 방법.

청구항 84

제79항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시간은 약 4 내지 약 8시간인 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 시간은 약 6 내지 약 7시간인 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 시간은 약 4 내지 약 5시간인 방법.

청구항 87

제78항에 있어서, 상기 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전복용되고, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린 사전복용의 약 16시간 경과 후까지 방출되지 않는 방법.

청구항 88

제78항에 있어서, 상기 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전복용되고, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린 사전복용의 약 16시간 경과 후까지 방출되지 않는 방법.

청구항 89

제78항에 있어서, 상기 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린 사전복용의 약 16시간 경과 후까지 Cmax의 20% 미만인 방법.

청구항 90

제78항에 있어서, 상기 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린 사전복용하고 약 16시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만인 방법.

청구항 91

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 시간은 약 12시간인 방법.

청구항 92

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 시간은 약 10시간인 방법.

청구항 93

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 시간은 약 8시간인 방법.

청구항 94

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 시간은 약 6시간인 방법.

청구항 95

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 시간은 약 5시간인 방법.

청구항 96

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 시간은 약 4시간인 방법.

청구항 97

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 시간은 약 3시간인 방법.

청구항 98

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 시간은 약 2시간인 방법.

청구항 99

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 시간은 약 1시간인 방법.

청구항 100

제78항에 있어서, 니아신 외에 지질-저감 약물을 추가로 포함하는 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 지질-저감 약물은 스타틴, 피브레이트, 담즙산 격리제 또는 콜레스테롤 흡수 저해제인 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 지질-저감 약물은 스타틴인 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 스타틴은 아토르바스타틴인 방법.

청구항 104

대상에게 홍조-유도하는 양의 니아신 및 홍조-감소하는 양의 아스피린을 투여하는 것을 포함하고, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 mg 내지 약 500 mg이며, 상기 아스피린은 니아신 투여 전, 동안 및 후에 계속 투여되는 대상 내 니아신-유도된 홍조를 예방 또는 치료하기 위한 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 아스피린은 니아신 투여 전 및 동안에 계속 투여되는 방법.

청구항 106

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 니아신/아스피린 제형을 대상에게 투여하는 것을 포함하되, 홍조 징후는 뜨거움, 가려움, 따끔거림, 벌레가 기어가는 것 같음, 붉어짐 또는 열나는 것 같은 징후인 대상 내 니아신 요법과 관련된 적어도 하나의 홍조 징후를 감소시키기 위한 방법.

청구항 107

대상에게 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 니아신/아스피린 제형을 투여하는 것을 포함하는 대상 내 부작용과 관련된 프로스타글란딘을 감소시키기 위한 방법.

청구항 108

대상에게 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 니아신/아스피린 제형을 투여하는 것을 포함하는 대상의 니아신 치료 중단율을 감소시키기 위한 방법.

청구항 109

환자에게 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 니아신/아스피린 제형을 투여하는 것을 포함하는 니아신 치료에 적응한 환자를 증가시키기 위한 방법.

청구항 110

환자에게 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 니아신/아스피린 제형을 투여하는 것을 포함하는 환자 내 죽상 동맥 경화증(atherosclerosis)을 치료하기 위한 방법.

청구항 111

환자에게 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 니아신/아스피린 제형을 투여하는 것을 포함하는 환자 내 낮은 HDL 프로파일과 관련된 질병을 치료하기 위한 방법.

청구항 112

니코틴산 제형이 중단될 것을 요구하는 수준으로 약물-유도된 간독성을 초래하지 않고, 고지혈증을 치료하기 위해 하루 복용량을 한번 경구 투여하기에 적절한 니아신 전달 전 지체 상(lag phase)을 가지되, 개질된 방출성 니코틴산 제형으로부터 방출된 니코틴산의 회전상(convoluted) 플라즈마 커브가 Wagner-Nelson 방법을 사용하여 디콘볼루션(deconvolution)될 때 개질된 방출성 니코틴산 제형은 두 가지 상인, 지체 상(lag phase) 및 지연된

방출 상(extended release phase)에 의해 특징져 지는 방출 패턴을 나타내고;

상기 지체 상은 상기 투여된 니코틴산 복용량의 10% 미만이 섭취 다음에 약 2 내지 약 4시간 사이에 흡수되는 것에 특징이 있고;

상기 지연된 방출 상은 상기 투여된 니코틴산의 약 20% 초과 78% 미만이 섭취 다음에 약 7 내지 약 8시간 사이에 흡수되는 것에 특징이 있고; 그리고

상기 투여된 니코틴산의 90% 미만이 섭취된 다음에 9시간까지 흡수되는

개질된 방출성(modified release) 니코틴산 제형.

청구항 113

제112항에 있어서,

상기 지체 상은 플라즈마 수준이 섭취 이후 적어도 3시간 동안 그리고 섭취 다음에 16시간까지 Cmax의 20% 아래인 것에 특징이 있고;

상기 지연된 방출 상은 지체 상 다음의 플라즈마 수준이 적어도 3시간 그러나 8시간 미만 동안 Cmax의 20% 상회하여 유지되는 것에 특징이 있고; 그리고

상기 지연된 방출 상 다음에 플라즈마 수준이 24시간까지 Cmax의 5% 미만인 개질된 방출성 니코틴산 제형.

청구항 114

제112항에 있어서,

상기 개질된 방출성 니코틴산 제형은 하나의 방출 패턴을 나타내고,

상기 니코틴산 흡수 평균은 섭취 내지 3시간 사이에 그리고 섭취 다음에 8시간까지의 상기 지체 상 동안 투여된 상기 니코틴산 복용량의 1% 내지 10% 사이이며; 그리고

상기 투여된 니코틴산의 90% 미만이 섭취 다음에 약 7.5시간째에 흡수된 개질된 방출성 니코틴산 제형.

청구항 115

제112항에 있어서,

상기 개질된 방출성 니코틴산 제형이 하나의 방출 패턴을 나타내고,

상기 지체 상은 플라즈마 수준이 섭취 시간 후 적어도 3시간 동안 그리고 섭취 다음에 16시간까지 Cmax의 20% 미만인 것에 특징이 있고; 그리고

상기 지연된 방출 상은 섭취 다음에 적어도 6시간 그러나 20시간 미만 사이의 Tmax를 갖는 것에 특징이 있는 개질된 방출성 니코틴산 제형.

청구항 116

하기로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 질병 또는 질환을 치료 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제77항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 용도:

a) 지질단백질 대사성 질환으로, 상기 질환은 이상지질혈증, 이상지질단백혈증, 지질단백질 과다 또는 결핍, 총 콜레스테롤 상승, 저밀도 지질 단백질의 농도 상승, 트리글리세라이드 농도의 상승, 담즙 내 지질의 제거, 대사성 질환, 담즙 내 인지질 소실, 담즙 내 옥시테롤 소실, 비이상적 담즙 생산 또는 퍼옥시좀 증식자 활성화된 수용체-관련 질환(peroxisome proliferator activated receptor-associated disorders);

(b) 글루코스 대사성 질환으로, 상기 질환은 인슐린 저항, 내당능장애(impaired glucose tolerance), 혈중 공복 혈당장애(impaired fasting glucose levels), 당뇨병, 지방이상증, 복부비만, 국소지방위축병, 당뇨성 신장병, 당뇨성 망막증, 신장 질환, 또는 패혈증;

(c) 심혈관 질환 및 이와 관련된 혈관 장애로, 상기 질환은 죽상 동맥 경화증, 고혈압, 관상 동맥 질환, 심근 경색, 부정맥, 심방 세동, 심장판막증, 심부전, 심근증, 근질환, 심막염, 발기부전 또는 혈전 질환;

(d) 염증 마커 및/또는 C-반응성 단백질 조절 및 이와 관련된 질환으로, 상기 질환은 염증, 허혈성 괴사, 결장암 또는 혈전 질환; 및

(e) 노화, 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 판크레아티티스(pancreatitis), 및 판크레아티티우스(pancreatitius).

청구항 117

약 2.5% 내지 약 15%의 코팅 비율을 가지되, 아세틸살리실산의 양은 약 80% 내지 약 98%, 에틸셀룰로로스의 양은 약 1% 내지 약 10%, 캐스터 오일의 양은 약 0.01% 내지 약 1.5%, 포비돈의 양은 약 0.05% 내지 약 1%, 타르타르산의 양은 약 0% 내지 약 1% 및 마그네슘 스테아레이트의 양은 약 0% 내지 2%인 아스피린 마이크로캡슐.

청구항 118

약 10% 내지 약 30%의 코팅 비율을 가지되, 니코틴산의 양은 약 60% 내지 약 90%, 메타크릴산 혼성폴리머 유형 C(L100-55)의 양은 약 0% 내지 약 15%, 메타크릴산 혼성폴리머 유형 B(S100)의 양은 약 0% 내지 약 15%, 및 면실유의 양은 약 2% 내지 약 15%인, 니아신 마이크로캡슐.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 하나 또는 그 이상의 지질-조절 약물, 특히 니코틴산과 2차 지질-조절 제제와 함께 또는 별도로, 및 NSAIDs의 약학적 조성물 및 제형을 제공한다. 일 실시예에서, 약학적 조성물 및 제형은 이들 지질-조절 약물에 의해 초래된 부작용을 감소시킨다. 다른 실시예에서, 니아신-매개된 홍조(flushing)를 감소시키는 아스피린(aspirin) 및 니아신(niacin)의 특정 복용량 처방을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 니아신, 아스피린 및 니아신-매개된 홍조를 감소시키는 지질 조절물질들의 특정 복용량 처방을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 복합 제형의 투여 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 니아신은 이상지질혈증 및 죽상 동맥 경화증(atherosclerosis)을 치료하기 위해 사용된 가장 오래된 약물 중 하나이며 모든 지질 파라미터들에 긍정적인 영향을 미친다는 점에서 가장 다용도이다 (Altschul et al, Arch Biochem Biophys 54:558-559, 1955; Knopp, Am J Cardiol 82:24U-28U, 1998). 니아신은 HDL-C 수준을 감소시키는 것으로 공지되어 있다(10%에서 40%로); 그것은 35%에서 45%로 트리글리세라이드의 수준을 낮추고 20%에서 30%로 LDL-C 수준을 감소시킨다 (Knopp *et al., Metabolism* 34:642-650, 1985; Vega and Grundy, *Arch Int Med* 154:73-82, 1994; Martin-Jadraque, *Arch Int Med* 156:1081-1088, 1996). 그것은 또한 약 40%까지 Lp(a) 수준을 현저히 감소시킨다(Carlson *et al., Arch Int Med* 226:271-276, 1989).

[0003] 니아신 작용 기작은 그것의 지질단백질의 대사에 미치는 여러 영향에 기초한다. 지방 조직에서, 니아신은 호르몬-민감성의 리파아제에 의해 트리글리세라이드의 지방분해를 억제하는데, 그것은 간으로 자유 지방산이 전달되는 것을 감소시키고 간의 트리글리세라이드 합성을 감소시킨다(Grundy *et al., J Lipid Res* 22:24-36, 1981). 간에서, 니아신은 지방산의 합성 및 에스테르화 모두를 억제함으로써 트리글리세라이드 합성을 감소시킨다(Jin *et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1051-1059, 1999). 트리글리세라이드 합성의 감소는 간의 VLDL 생산을 감소시키는데, 그것이 감소된 LDL 수준의 이유가 된다. 니아신은 또한 LPL 활성을 향상시키는데, 이는 킬로미크론 및 VLDL 트리글리세라이드의 소실을 촉진시킨다. HDL-C 수준의 증가는 HDL 내 apoA-I의 부분적 소실이 감소됨에 따른 것이다(Blum *et al., J Clin Invest* 60:795-807, 1977). 이러한 영향은 HDL-apoA-I의 간에서의 소실이 감소되기 때문이고, 이로써 플라즈마의 apoA-I의 함량이 증가되고 콜레스테롤의 역수송이 늘어난다(Jin *et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:2020-2028, 1997).

[0004] 약학적 프로파일에 기초하건대, 니아신은 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia) 및/또는 고양된 LDL-C 수준을 위한 것으로 명시되어 있다. 그것은 또한 고중성지방혈증 및/또는 낮은 HDL-C 수준에 영향을 받는 대상에게 유

용하다.

[0005] 이상지질혈증 및 심혈관 질병의 치료를 위한 니아신의 일반적으로 이용가능한 두가지 형태가 있다. 결정형 니아신(규칙적 또는 즉각적 방출)은 섭취 이후에 빠르게 용해되는 니아신의 정제에 관한 것이다. 지연형-니아신은 섭취 이후에 약 6 내지 8시간 동안 지속적으로 니아신을 방출하는 약제에 관한 것이다.

[0006] 대상이 적응하는 것을 제한하는 니아신의 가장 광범위한 부작용 중 하나는 홍조(flushing)이다. 연구들은 홍조 반응이 프로스타글란딘 D의 방출에 의해 시작된다고 명시하였다(Stern *et al., Clin Pharmacol Ther* 50:66-70, 1991). 그것은 프로스타글란딘 D_2 및 프로스타글란딘 E_2 수용체가 결여된 쥐는 홍조 반응이 줄어들었다는 것을 보여주었다(Benyo *et al., J Clin Invest* 115(12):3634-3640, 2005). Cheng et al.은 프로스타글란딘 수용체가 인간의 니코틴산-유도된 홍조와 관련되어 있다고 보고하였다(Cheng *et al., PNAS* USA 103(17):6682-6687, 2006.)

[0007] 즉각 방출성 니아신의 용도는 매우 높은 수준의 홍조와 관련되어 있다. 이것은 과거에는 소위 서방형 방출 또는 장기 작용 니아신이라 불리는, 제형들에 의해 다루어졌는데, 이것은 12시간 이상 니아신의 방출을 지속한다. 플라즈마 수준에서는 감소하기 때문에 이들 제형은 홍조에 미치는 영향은 덜하나 그러나 이들 서방형 방출성 제형은 결과적으로 허용불가능한 수준으로 간 독성을 초래하는 것으로 나타났다. 소위 지연형 니아신이라 불리는, 12시간 넘도록 니아신의 방출을 지속하는, 다음의 니아신 제형은 간 독성과는 관련성이 적지만 허용불가능한 수준의 홍조를 겪게 한다. 홍조를 감소시키는 다른 접근법은 환자에게 아스피린을 복용시키는 것이다.

[0008] 몇몇의 비-스테로이드계 항-염증 약물(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)은 프로스타글란딘 합성과 연관된 효소를 차단하는 것에 의해 프로스타글란딘의 합성을 저해하는 것으로 나타나있다. 임상에 사용되는, NSAIDs 은 아스피린, 이부로펜(ibuprofen), 나프록센(naproxen), 페닐부타존(phenylbutazone), 인도메타신(indomethacin) 및 플루페나믹산(flufenamic acid)이 있다.

[0009] 아스피린은 심혈관 위험도를 현저히 감소시키는 것으로 나타나 있다. 아스피린은 피브린 혈소판 혈전으로 인한 뇌 일과성 혀혈증 또는 허혈성 뇌졸증인 환자들의 사망과 비치명적인 뇌졸증과 같은 복합적 위험도를 감소시키고; 이전에 심근경색(MI) 또는 불안정형 협심증이었던 환자들의 사망 및 비치명적 심근경색의 복합적 위험도를 감소시키고; 그리고 만성적 안정형 협심증인 환들의 급작스런 사망과 심근경색의 복합적 위험도를 감소시킨다고 명시되어 있다. 아스피린은 아스피린이 이미 명시된 선재한 조건이 있는 혈관재생 수술(예를 들어, CABG, PTCA, 또는 경동맥 내막 절제술)을 겪은 환자들을 위한 것이다. 또한, 아스피린은 류마티스 관절염, 유아 류마티스 관절염, 골관절염, 척추관절병증, 및 관절염 및 SLE 와 관련된 늑막염의 사인 및 증상의 경감을 위한 것으로 명시되어 있다. 게다가, 아스피린은 이를 50, 100 또는 200 mg/kg를 복용한 기니아 피그(Anderson *et al., Acta Pharmacol Toxicol* 41:1-10, 1977) 및 많은 양의 니코틴산을 복용하기 0.5시간 전에 325 mg 및 1시간 전에 650 mg을 개별 복용량으로 투여된 총 975mg을 복용한 인간의 니코틴산에 의한 홍조를 감소시킨다 (Wilken *et al., Clin Pharmacol Ther* 31:478-482, 1982).

[0010] 미국 특허 번호 No. 5,981,555는 대상 내 홍조 반응을 덜 일으키는 니아신의 투여를 위한 약학적 조성물에 관해 개시한다. 상기 특허는 시간 당 약 10mg 아스피린을 대상에게 제공하는 지연형 방출 아스피린을 사용하는 아스피린 및 니아신의 복용량 처방에 관해 알려준다. 개개인은 니아신 요법 2-12시간 전에 아스피린으로 사전치료한다. 바람직한 아스피린의 일일 복용량은 40-80mg이다. 지연형 방출 아스피린은 8-10시간 동안 주어진다.

[0011] 상기 특허는 아스피린 복용량을 늘리는 것이 반드시 복용량을 줄이는 것에 비해 효과적인 것은 아님을 알려준다. 이것은 부분적으로는 니아신 대사를 방해하는 아스피린의 공지된 능력 때문일 것이다.

[0012] 약물의 효과가 그것의 작용 지점에서의 약물 농도에 따라 다양하다는 것은 잘 알려져 있다. 전형적으로, 약물의 농도가 증가할수록, 그것이 최대 효능을 가지는 농도에 접근하게 될 것이고, 또한 그것의 추가적인 농도 증가는 더 이상 효과적이지 않게 될 것이다. 어떤 경우에, 복용량-반응 관계는 보다 복잡할 수 있다, 예를 들어, 최대 효과를 낳는 농도를 넘어선 추가 증가는 실질적으로 미미한 효과로 귀결될 수 있다. 이러한 후자의 예는 U 모양의 복용량 반응 관계를 가진다. 게다가, 적당한 복용량을 선택할 때, 누군가는 약물의 내구성과 안전성을 고려할 필요가 있고, 복용량이 증가하면 이것은 감소될 것으로 예상된다. 많은 경우에, 이러한 요인들이 복용량을 제한하게 할 것이다. 그러므로, 원하지 않는 부작용을 최소화하면서, 치료적 이점을 최대화하기 위한 약물의 복용량-반응 관계를 정의하는 것이 중요하다.

[0013]

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 일 양태에서, 니아신 및 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 NSAID의 흡수/분배를 조절하는 시간을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물에 적합한 NSAIDs에는 이에 제한되지 않지만, 아스피린, 이부로펜, 인도케타신, 페닐부타존 및 나프록센을 포함한다.

[0015] 일 실시예에서, 부작용을 감소시키는 아스피린 (천천히 방출되는 아스피린) 및 니아신 (지속형 및 지연형 방출 니아신)의 투여/분배/흡수를 조절하는 시간을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0016] 일 실시예에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린 (천천히 방출되는 아스피린) 및 니아신 (지속형 및 지연형 방출 니아신)의 투여/분배/흡수를 조절하는 시간을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0017] 일 실시예에서, 아스테롬성 동맥 경화증의 치료를 위해 임상적으로 유리한 아스피린 (천천히 방출되는 아스피린) 및 니아신 (지속형 및 지연형 방출 니아신)의 투여/분배/흡수를 조절하는 시간을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0018] 일 실시예에서, 이상지질혈증의 치료를 위해 임상적으로 유리한 아스피린 (천천히 방출되는 아스피린) 및 니아신 (지속형 및 지연형 방출 니아신)의 투여/분배/흡수를 조절하는 시간을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0019] 일 양태에서, 니아신 및 NSAID 또는 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 등가제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명에서 제공된 약학적 조성물에 적합한 NSAIDs는 이에 제한되지 않지만, 아스피린, 소듐 살리실레이트, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 살사레이트, 디플루니살, 설퍼살라진, 올살라진, 아세타미노펜 이부로펜, 나프록센, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 옥사프로진, 인도메타신, 설린닥, 톨메틴, 디클로페낙, 케토로락, 페닐부타존, 메파나믹 산, 메클로페나믹 산, 피록시캄, 메록시캄, 나부메톤, 로페콕시브, 콜레콕시브, 에톡도락 및 니메설라이드를 포함한다. 또한 프로스타글란딘 수용체 차단제는 이에 제한되지 않지만, 라로피프란트 또는 미국 특허 공개 번호 Nos. 2004/0229844 및 2005/0154044에 개시된 화합물이 적용될 수 있다. 일 실시예에서, 프로스타글란딘 D2 수용체 차단제는 MK-0524 (*Merck* & Co.) 이다.

[0020] 일 실시예에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일 실시예에서, 약 100 내지 약 3000mg의 니아신 일일 총 복용량을 포함하는 니아신 및 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린을 포함한 약학적 조성물을 제공한다. 다른 실시예에서, 일일 종 니아신 복용량은 약 125 내지 약 2500mg이다. 일 실시예에서, 니아신은 지연형 및/또는 지속형 방출 형태이다.

[0021] 일 실시예에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 내지 약 2000mg이다. 일 실시예에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 내지 500mg이다. 또 다른 실시예에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 내지 400mg이다.

[0022] 일 실시예에서, 대상의 홍조 반응을 덜 일으키는 니아신 마이크로입자 및 특정 아스피린 방출 프로파일을 가지는 아스피린 마이크로입자를 포함하는 제형을 제공하는데, 상기 니아신 마이크로입자는 특정 니아신 방출 프로파일을 가지며, 그리고 아스피린은 니아신에 의해 초래된 피부 홍조를 감소시키는데 효과적인 양으로 존재하는데, 상기 양은 약 80 내지 약 500mg이다.

[0023] 다른 실시예에서, 니아신 및 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 16시간동안 시간당/약 15-100mg의 비율로 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 및 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 24시간 동안 시간당/약 15-100mg의 비율로 방출된다.

[0024] 다른 실시예에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 아스피린 복용량의 80%는 조성물 투여 후 약 2 내지 약 16시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 상기 아스피린 복용량의 90%는 제형의 투여 후 약 2 내지 약 16시간 동안 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 제형으로부터 방출되는데, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 제형 투여 후 약 2 내

지 약 16시간 동안 Cmax 의 5% 를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 상기 플라즈마 내 아스피린의 농도는 제형 투여 후 약 2 내지 약 16시간 동안 Cmax 값이 10% 를 초과한다.

[0025] 또 다른 실시예에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는데, 대상은 니아신 요법 시작 약 2 내지 16시간 전에 아스피린을 사전복용한다. 다른 실시예에서, 아스피린 복용은 아스피린 사전치료하는 1-7일을 포함한다. 그러한 사전치료에서는 다른 제형보다는 즉각형 또는 지연형 방출 아스피린 제형을 사용할 수 있다.

[0026] 또 다른 실시예에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는데 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전복용하는데, 상기 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 1 내지 약 12시간 경과 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 1 내지 약 12시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 아스피린의 사전복용의 약 1 내지 약 12시간 경과 후까지 아스피린의 플라즈마 농도는 Cmax의 10% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 아스피린을 사전복용하고 약 1 내지 약 12시간이 경과한 후까지 니아신의 플라즈마 농도는 Cmax의 20% 미만이다. 다른 실시예에서, 아스피린 사전복용은 아스피린 사전치료하는 1-4일을 포함한다. 그러한 사전치료에는 즉각형 또는 지연형 방출 아스피린 제형을 사용할 수 있다.

[0027] 일 실시예에서, 프로스타글란딘 D_2, 프로스타글란딘 D_2, 대사산물 및/또는 프로스타글란딘 E 대사산물을 일정 수준까지 감소시키는 복합 제형을 제공한다.

[0028] 다른 실시예에서, 일정 퍼센트까지 홍조 강도 또는 홍조를 감소시키는 복합 제형을 제공한다. 다른 실시예에서, 니아신 및 아스피린을 함유하는 복합 제형을 제공하는데, 이는 일정 퍼센트까지 홍조를 감소시킨다. 일 실시예에서, 홍조 또는 홍조 강도는 약 10 내지 약 80%까지 감소된다. 일 실시예에서, 홍조는 약 10 내지 약 20%까지 감소된다. 일 실시예에서 홍조는 약 20% 내지 약 40%까지 감소된다. 일 실시예에서, 홍조는 약 40%에서 약 60%까지 감소된다. 일 실시예에서, 홍조는 약 60% 내지 약 80%까지 감소된다.

[0029] 또 다른 실시예에서, 아스피린 부작용을 감소시키는 복합 제형을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린 부작용을 감소시키는 니아신 및 아스피린을 함유하는 복합 제형을 제공한다. 일 실시예에서, 아스피린 부작용은 약 5 내지 약 80%까지 감소된다. 일 실시예에서, 아스피린 부작용은 약 5 내지 약 20%까지 감소된다. 일 실시예에서, 아스피린 부작용은 약 20 내지 약 40%까지 감소된다. 일 실시예에서, 아스피린 부작용은 약 40 내지 약 60%까지 감소된다. 일 실시예에서, 아스피린 부작용은 약 60 내지 약 80%까지 감소된다.

[0030] 다른 실시예에서, 니아신 치료의 중도중단율을 감소시키는 복합 제형을 제공한다. 다른 실시예에서, 니아신 치료 중도중단율을 감소시키는 아스피린 및 니아신을 함유하는 복합 제형을 제공한다.

[0031] 다른 실시예에서, 니아신 적정율의 증가를 가능케하는 복합 제형을 제공한다. 다른 실시예에서, 니아신 적정율의 증가를 가능케하는 아스피린 및 니아신을 함유하는 복합 제형을 제공한다. 일 실시예에서, 니아신 적정율은 약 20 내지 80%까지 증가한다. 일 실시예에서, 니아신 적정율은 약 20 내지 40%까지 증가한다. 일 실시예에서, 니아신 적정율은 약 40 내지 60%까지 증가한다. 일 실시예에서, 니아신 적정율은 약 60 내지 80%까지 증가한다.

[0032] 다른 실시예에서, 환자가 더 많은 양의 아스피린에 견딜 수 있게 하는 복합 제형을 제공한다. 다른 실시예에서, 환자가 더 많은 양의 아스피린에 견딜 수 있게 하는 아스피린 및 니아신을 함유하는 복합 제형을 제공한다.

[0033] 일 실시예에서, 환자가 더 많은 양의 니아신에 견딜 수 있게 하는 복합 제형을 제공한다. 다른 실시예에서, 환자가 더 많은 양의 니아신에 견딜 수 있게 하는 복합 제형 아스피린 및 니아신을 함유하는 복합 제형을 제공한다.

[0034] 다른 실시예에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 니아신/아스피린 복용 처방, 추가로 니아신 외에 지질-저감 약물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0035] 일 실시예에서, 다른 방출 프로파일을 가지는 두가지 형태의 마이크로입자를 포함하는 제형을 수득하기 위해 아스피린 마이크로입자를 니아신 마이크로입자와 혼합한다. 다른 실시예에서, 일차 마이크로입자 군과 이차 마이크로입자 군을 포함하는 제형을 제공하는데, 상기 일차 마이크로입자 군은 일차 방출 프로파일을 가지는 아스피린 제형이고, 상기 이차 마이크로입자 군은 이차 방출 프로파일을 가지는 니아신 제형이고, 상기 일차 마이크로입자 군과 이차 마이크로입자 군은 혼합된다.

[0036] 일 실시예에서, pH 미감성 마이크로입자들이 아스피린 및 니아신의 방출을 조절하기 위해 사용되는 제형을 제공한다. 일 실시예에서, 아스피린은 pH 독립적인 방식으로 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신은 pH 의존적인 방식으로 방출되고, 방출은 pH 5.5 이하에서 느리고 방출은 pH 5.5 이상에서 더 빠르다. 다른 실시예에서, 니아신 방출은 pH 5.5 이하에서 느리다. 다른 실시예에서, 니아신의 방출을 위한 pH는 약 5.5 내지 약 8.0이다. 일 실시예에서, 니아신의 방출은 약 5.5 이상 pH에서 더 빠르다. 일 실시예에서, 니아신의 방출은 약 5.5 이상 pH에서 더 빠르다. 일 실시예에서, 니아신의 방출은 약 6.0 이상 pH에서 더 빠르다. 일 실시예에서, 니아신의 방출은 약 6.5 이상 pH에서 더 빠르다. 일 실시예에서, 니아신의 방출은 약 7.0 이상 pH에서 더 빠르다. 일 실시예에서, 니아신의 방출은 약 7.5 이상인 pH에서 더 빠르다. 일 실시예에서, 니아신의 방출은 약 8.0 이상 pH에서 더 빠르다.

[0037] 일 실시예에서, 아스피린 마이크로입자와 니아신 마이크로입자의 혼합물을 포함하는 제형을 제공하므로 아스피린과 니아신은 물리적으로 분리되어 유지된다. 일 실시예에서, 아스피린 마이크로입자 및 니아신 마이크로입자는 일 제형(복합 제형)로서 동시에 투여되고, 약물들의 방출 사이에 지체 시간을 가진다. 일 실시예에서, 상기 제형은 취침시각 또는 오후에 투여된다.

[0038] 일 실시예에서, 약학적 조성물을 제공하는데, 환자를 아스피린으로 사전치료하기 위해서 캡슐 또는 정제가 경구용으로 이용되고 그리고 나서 환자에게 니아신 복용량을 제공한다. 일 실시예에서, 캡슐 또는 정제는 다른 용해 프로파일을 가지는 아스피린 마이크로입자 및 니아신 마이크로입자를 포함한다. 니아신 방출의 지체 시간 때문에, 아스피린은 보다 일찍 방출되고, 그리고 나서 니아신이 그 이후에 방출되는바, 예를 들어 아스피린 방출 후 2-16시간쯤이다.

[0039] 또 다른 실시예에서, 약 80 내지 2000mg 의 아스피린의 일일 총 복용량을 포함하는 니아신/아스피린 복용 처방을 포함하는 약학적 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 방법을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 약 80 내지 약 500mg 정도의 아스피린의 일일 총 복용량을 포함하는 아스피린/니아신 복용 처방을 포함하는 약학적 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 방법을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 약 80 내지 약 400mg 정도의 아스피린의 일일 총 복용량을 포함하는 아스피린/니아신 복용 처방을 포함하는 약학적 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0040] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 복합 제형을 포함하는데, 아스피린의 일일 총 복용량은 16시간 동안 약 15-100mg/시간당의 비율로 방출된다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 및 아스피린을 함유하는 복합 제형을 제공하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 24시간 동안 약 15-100 mg /시간당의 비율로 방출된다.

[0041] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린 복용량의 80%가 조성물 투여 후 약 2 내지 16시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린 복용량의 90%가 조성물 투여 후 약 2 내지 16시간 동안 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물 투여 후 약 2 내지 16시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물 투여 후 약 2 내지 16시간 동안 Cmax의 10% 를 초과한다. 일 실시예에서, 시간은 24시간까지이다.

[0042] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공된 방법은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 대상을 사전복용하는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 2 내지 약 16시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 2 내지 약 16시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 아스피린을 사전복용하고 약 2 내지 16시간 경과 후까지 니아신의 플라즈마 농도는 Cmax의 10% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 아스피린을 사전복용하고 약 2 내지 약 16시간 경과 후까지 니아신의 플라즈마 농도는 Cmax의 20% 미만이다.

[0043] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 시작 전 1-7일 동안 대상에게 아스피린을 사전복용하는 단계를 포함한다. 그러한 사전치료에는 즉각형 또는 지연형 방출 아스피린 제형을 사용할 수 있다.

[0044] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공된 방법은 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린/니아신 복용 처방, 추

가로 니아신 외에 지질-저감 약물을 포함한다.

[0045] 다른 실시예에서, 홍조 징후 중 적어도 한가지 요소를 감소시키는 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 환자에게 니아신 및 아스피린을 함유하는 복합 제형을 투여하는 것을 포함하는 홍조 징후 중 적어도 한가지 요소를 감소시키는 방법을 제공한다. 이들 징후에는 이에 제한되지 않지만, 붉어짐(reddening), 온도상승(warmth), 따끔거림(tingling), 가려움(itching), 뜨거움(burning), 열이 나는 것-같은 기분(fever like sensation) 및 피부에 벌레가 기어가는 것 같은 기분(crawling sensation)이 포함된다.

[0046] 다른 실시예에서, 프로스타글란딘-관련 부작용을 감소시키는 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 니아신 및 아스피린을 함유하는 복합 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 프로스타글란딘-관련 부작용을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0047] 다른 실시예에서, 니아신 치료의 중단을 감소시키는 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 니아신 및 아스피린을 함유하는 복합 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 니아신 치료의 중단을 감소시키는 방법을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 니아신 치료에 적응한 환자를 증가시키기 위한 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 니아신 및 아스피린을 함유하는 복합 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 니아신 치료에 적응한 환자를 증가시키기 위한 방법을 제공한다.

[0048] 다른 실시예에서, 경구 투약 형태로부터 그것이 방출되기 전에 아스피린이 가수분해되는 것을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 섭취 후 그러나 그것이 경구 투약 형태로부터 방출되기 전에 아스피린이 가수분해 되는 것을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 아스피린/니아신 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 경구 투약 형태로부터 그것이 방출되기 전에 아스피린이 가수분해 되는 것을 억제하기 위한 방법을 제공하는데, 아스피린 마이크로입자와 니아신 마이크로입자는 다른 방출 프로파일을 가진다. 또 다른 실시예에서, 일정한 인 비보 조건이 적용될 때까지 가수분해가 지속, 최소화, 또는 피하도록 안전성이 증가된 마이크로입자를 생산하는 첨가제와 함께 아스피린이 처리되도록 하는 제형을 제공한다.

[0049] 또 다른 실시예에서, 아스피린 및 니아신을 함유하는 약학적 조성물, 또는 아스피린 및 니아신의 경구 투약 형태를 제공하는데, 이는 위-장 (GI) 자극 및 이에 제한되지는 않지만, 출혈을 포함하는, 위장관(GI tract) 부작용으로부터 보호하는 작용을 한다.

[0050] 또 다른 실시예에서, 아스피린 또는 아스피린을 함유하는 약학적 조성물의 경구 투약 형태를 제공하는데, 이는 위장 (GI) 자극 및 이에 제한되지는 않지만, 소화불량, 복통, 위벽 또는 소화기 손상, 궤양 또는 천공, 위장 출혈에 따른 구역질, 구토, 간장 효소의 일시적 증가, 간염, 라이 증후군, 췌장염을 포함하는 위장관 부작용으로부터 보호하는 작용을 한다.

[0051] 또 다른 실시예에서, 아스피린 및 니아신을 함유하는 약학적 조성물 또는 아스피린 및 니아신의 경구 투약 형태를 제공하는데, 아스피린으로 인한 약물 상호 작용으로부터 보호하는 작용을 한다. 이들 경구 투약 형태는 이에 제한되지 않지만, 엔지오텐신 전환 효소(ACE) 억제형, 아세타졸라마이드, 항응혈제, 항경련제, 베타 차단제, 이뇨제, 혈당강하제 및 요산배설촉진제제를 포함한다.

[0052] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물 및 방법은 하기에 보다 상세히 기재된다. 모든 경구 투약 형태는 개시되는 범위 내에 있다.

과제의 해결 수단

[0053] **정의**

[0054] 본 발명에서 사용되는, 다음과 같은 용어들은 다음과 같은 의미를 가진다:

[0055] 용어 "아스피린"은 아세틸 살리실 산에 관한 것이다. 용어 "아스피린 대사산물"은 이에 제한되지 않지만, 살리실 산, 살리실 요산, 페놀릭 산, 겐티신 산, 2,3-디하이드록시벤조익 산, 및 2,3,5-트리하이드록시벤조익 산, 아세틸살리실살리살 산 및 살리실살리실 산에 관한 것이다.

[0056] 용어 "니아신"은 니코틴산에 관한 것이다. 용어 "니아신 대사산물"은 이에 제한되지 않지만, 니코틴 요산, 니코티나마이드, 6-하이드록시-니코티나마이드, 니코티나마이드-N-옥사이드, 니코틴산 모노핵산, 니코틴산 아데닌디핵산, N'-메틸니코티나마이드, N'-메틸-2-피리돈-5-카르복시마이드(2-파이), N'- 메틸-4-피리돈 -3-카르복사마

이드 (4-파이), 및 니코티나마이드 모노핵산을 포함한다.

[0057] 용어 "치료하다", "치료하는 것" 또는 "치료"는 질병, 질환, 질병 및/또는 그것의 징후에 대한 위험 요인을 경감시키는 것, 줄이는 것, 없애는 것, 그렇지 않으면 조절하는 것에 관한 것이고, 즉 기존의 상태에 미치는 약제학적 효과에 관한 것이다.

[0058] 용어 "약제학적으로 유효한 양"은 치료하지 않은 경우에 발생하는 그들 징후와 비교할 때 치료한 경우에 질환 또는 상태에서 하나 또는 그 이상의 징후가 개선되기에 충분한 정도의 활성 성분의 양에 관한 것이다.

[0059] 용어 "심혈관 질환"은 심장, 혈관, 및 혈액 순환 질환에 관한 것으로, 심근경색, 급성 관동백 증후군, 죽상 동맥 경화증, 협심증, 허혈 재관류 손상 및 당업자들에게 공지되고 본 발명에서 설명된 다른 관련 질환들과 같은 것들이 있다.

[0060] 용어 "이상지질혈증"은 지방단백질 과다 또는 결핍을 포함하는, 지방단백질 대사성 질환에 관한 것이다. 이상지질혈증은 혈액 내 총 콜레스테롤, "나쁜" 저-밀도 지방단백질 (LDL) 콜레스테롤, 지방단백질을 함유하는 apoB, Lp(a) 및/또는 트리글리세라이드 농도 증가 및/또는 "좋은" 고-밀도 지방 단백질(HDL) 콜레스테롤 농도 및/또는 지방 단백질을 함유하는 apoAI의 감소에 의해 입증된다.

[0061] 용어 "죽상 동맥 경화증"은 거대 및 중간-크기 동맥 벽의 가장 안쪽 층 위에 있는 콜레스테롤 및 지방을 함유하는 아테롬성 플라크의 퇴적에 특징이 있는 동맥 경화증의 형태에 관한 것이다.

[0062] 용어 "병용 요법"은 대상의 상태 또는 상태들을 치료 또는 예방하기 위한 하나 이상의 약물의 용도에 관한 것이다. 병용 요법의 각각의 요소는 약학적 조성물의 형태일 수도 있고 아닐 수도 있다. 약물들은 동시에 또는 연속적으로 사용될 수 있다. 일 실시예에서, 하나 또는 그 이상의 경구 투약 형태 제제는 경구형이다. 다른 실시예에서, 경구 투약 형태의 둘 또는 세가지 요소는 동시에 사용된다.

[0063] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, "니아신 요법 시작"은 복용 시점 또는 혈액 내 투여된 니아신이 존재하는 것을 의미한다.

[0064] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 용어 "마이크로입자"는 다음 중 하나를 의미한다: i) 나열되고 그 특징이 약전에 개시된 바와 같이, 입자가 이에 제한되지는 않지만, 스프레이 건조, 압출-구형화, 약학적으로 허용가능한 첨가제의 혼합물(소수성 또는 친수성 고분자 및 왁스의 혼합)이 포함된 코팅제에 의해 둘러싸이는 모든 것과 같은 다양한 기술에 의해 활성 성분(무정형 물질, 미정질 또는 미세화된 산물)이 화학적으로 중성인 중심에 증착되는 것을 포함하는 입자, 또는 ii) 나열되고 그 특징이 약전에 개시된 바와 같이, 약학적으로 허용가능한 첨가제(소수성 또는 친수성 폴리머 및 왁스의 혼합물)의 혼합물로 코팅된 압출 첨가제와 혼합되거나 압출-구형화에 의해 만들어진 활성 성분의 입자, 또는 iii) 나열되고 그 특징이 약전에 개시된 바와 같이, 거대결정 그것 자체 또는 압출물 또는 다른 첨가제(소수성 또는 친수성 고분자 및 왁스의 혼합)로 혼합되거나/코팅된 것. 이러한 형태의 제형은 코팅제 성분이 있는 상태에서 그러한 기술들에 의해 만들어진 약물의 작은 입자이다. 그러한 준비 과정에서 사용된 첨가제뿐만 아니라, 본 발명에서 추가 예시들이 기술된다.

[0065] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약학적 조성물" 또는 "복합 제형"는 활성 성분으로서 아스피린, 니아신, NSAID 화합물, 스타틴, 피브레이트 또는 콜레스테롤 흡수 저해제, 담즙 산 격리제뿐만 아니라 이들의 전구약물을 가지는 물리적 혼합물을 의미한다. 바람직하게는 약학적 제형 또는 조성물은 니아신 및 아스피린을 포함할 것이고 선택적으로 지질-저감 약물, 또는 COX 저해제, 아라키도닉 산 경로 저해제, PGD2 수용체 저해제, 포스포리파제-A2 저해제, PPAR 알파, 디라트 활성제/안타고니스트 또는 팬 PPAR 알파, 감마, 델타/베타 아고니스트, 및 항당뇨병의, 항-비만 및 항-고혈압제와 같은 다른 활성 인자를 포함할 것이다.

[0066] 약학적 조성물은 또한 이에 제한되지는 않지만, COX 저해제, 아라키도닉 산 경로 저해제, PGD2 수용체 저해제, 포스포리파제-A2 저해제, PPAR 활성화제, P2Y12 및 P2Y13 리간드, 및 PCSK-9 저해제를 포함하는 활성 성분을 가지는 마이크로입자와 니아신 및/또는 아스피린의 혼합물을 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 또한 구성요소로서 베타-차단제, 이뇨제, ACE 저해제, 안지오텐신-수용체 차단제, 칼슘 채널 차단제, 레닌 저해제 및 다른 심혈관제를 함유할 수 있다.

[0067] 용어 "약학적 제형"는 활성 성분 및 대상에게 투여하기에 적절한 희석제, 담체, 운반제, 또는 첨가제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 제형은 이에 되지 않지만, 캡슐, 정제, 발포정, 사쉐, 시럽, 입자, 마이크로입자, 및 활성 성분의 독립적인 물리적 혼합물을 함유하는 모든 것의 형태이다. 상기 용어는 또한 상기 병용 요법의 요소들이 개별 제형 상태에 있는 상황을 포괄하는 의미

이다. 이러한 용어는 이하 개시된 바와 같이 이에 제한되지 않지만, 경구내, 비경구내, 점막내 및 국부용 조성물을 포함한다. 상기 용어는 또한 느린- 또는 지연형-방출 산물이 즉각적-방출용 산물에 이어서 또는 이에 거꾸로 투여되는 제형을 포함하는 것을 의미한다.

[0068] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, "NSAID 화합물 및 등가제"는 이제 제한되지 않지만, 아스피린, 소듐 살리실레이트, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 살사레이트, 디플루니살, 설퍼살라진, 올살라진, 아세타미노펜 이부로펜, 나프록센, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 옥사프로진, 인도메타신, 설린닥, 톨메틴, 디클로페낙, 케토로락, 페닐부타존, 메파나믹 산, 메클로페나믹 산, 피록시캄, 메록시캄, 나부메톤, 로페콕시브, 콜레콕시브, 에톡도락 및 니메설라이드, 및 이들의 대사산물을 의미한다.

[0069] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 용어 "개질된 방출성 제형"는 두가지 상으로 작용할 것으로 여겨지는 제형을 의미한다: 첫번째는 활성 성분의 방출이 복용 후 미리 결정된 시간(소위 지체 시간)까지 지속되도록 하고, 그리고 두번째는 활성 인자의 지연형 방출이다.

[0070] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, "지연형 방출 제형"는 플라즈마 단계가 더 오랜 시간 동안 지속되는 것과 같은 투약 형태로부터 약물의 방출이 지속되는 것으로 정의된다. 개질된-방출, 연장성-방출, 조절성-방출, 조절성 전달, 느린-방출, 매개된-방출, 및 서방형-방출을 포함하여 많은 용어들이 지연형-방출 산물을 설명하기 위해 사용된다. 이들 약제들은, 정의에 따라, 활성 물질의 방출 비율이 감소되어 있다. 일반적으로, 이들 용어들은 상호대체가능하다.

[0071] 용어 "약 X 내지 약 Y 시간의 시간 동안"은 약 X 시간 초과 및 약 Y 시간 미만의 시간을 의미한다. 유사하게, "약 X 내지 약 Y 시간 동안"은 약 X 시간 초과 및 약 Y 시간 미만의 시간을 의미한다.

[0072] 용어 "스타틴"은 콜레스테롤 합성을 저해하는, 화합물 군에 관한 것이다. 일 실시예에서, 스타틴은 HMG-CoA 리덕테이즈 저해제이다. 스타틴의 예들에는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 프루바스타틴, 세리바스타틴, 에제티미브/심바스타틴, 피타바스타틴, 로슈바스타틴, 아토르바스타틴 또는 이들의 복합물을 포함한다(Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ed. J. Hardman, L. Limbird and A. Goodman Gilman, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 10th Edition, 2001, pp. 982-987).

[0073] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 용어 "피브레이트"는 대사성 질환, 주로 콜레스테롤 과잉 혈증의 치료에 사용되는 양친매성 카르복실 산을 의미하고, 이에 제한되지 않지만 베자피브레이트, 페노피브레이트, 클로피브레이트, 겜피브로질, 시포피브레이트, 선택적 PPAR 알파 활성화제/아고니스트, 이중 PPAR 알파, 감마 활성화제/아고니스트, 이중 PPAR 알파, 디라트 활성화제/아고니스트 또는 팬 PPAR 알파, 감마, 델타/베타 아고니스트와 같은 것들이 있다.

[0074] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 용어 "콜레스테롤 흡수 저해제"는 소장에서 순환계로 콜레스테롤이 섭취되는 것을 억제하는 화합물에 관한 것으로, 이에 제한되지 않지만 에제티미브와 같은 것이 있다.

[0075] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 용어 "담즙 산 격리제"는 화합물, 특히 콜레스테롤과 몇몇 담즙 요소를 그들의 장간순환(enterohepatic circulation)을 방해하는 것 및 소화기관 내 재흡수로부터 그들을 격리시키고 억제하는 것에 의해 위-장 관 내로 결합시키는 수지에 관한 것이다. 담즙 산 격리제의 예는 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레스틸란, 등이다.

[0076] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, "실질적으로" 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 제형은 화합물 또는 그것의 허용가능한 전구약물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염이 약 50 중량% 이상, 바람직하게는 70 중량% 이상, 보다 바람직하게 80중량% 이상으로 함유되는 조성물을 의미한다.

[0077] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 용어 "허용가능한 전구약물"은 화합물을 생산하기 위한 가수분해, 산화, 또는 그 외의 생물학적 조건(인 비트로 또는 인 비보)에서의 작용이 가능한 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예에는 이에 제한되지 않지만, 생가수분해성 아마이드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카르바메이트, 생가수분해성 카보네이트, 생가수분해성 우레이드, 및 생가수분해성 포스페이트 유사체를 포함하는 화합물을 포함한다. 다른 전구약물의 예에는 올리고핵산, 펩티드, 리피드, 지방족 및 방향족 기, 또는 NO, NO_2, ONO, 및 ONO_2 분자들을 포함하는 화합물을 포함한다. 전구약물은 전형적으로 Burger's Medicinal Chemistry 및 Drug Discovery, pp. 172, 178, 949, 982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995), 및 Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elselvier, New York 1985)에 설명된 것들과 같이, 잘 공지된 방법들을 사용하여

준비될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 용어 "생가수분해성 아마이드," "생가수분해성 에스테르," "생가수분해성 카르바메이트," "생가수분해성 카보네이트," "생가수분해성 우레이드," "생가수분해성 포스페이트"는 각각 다음 화합물의 아마이드, 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드, 또는 포스페이트를 의미한다: 1) 화합물의 생물학적 활성은 저해하지 않고 화합물에 섭취, 작용의 지속, 또는 작용의 착수와 같은, 인 비보 상 이점이 되는 특성을 부여할 수 있다; 또는 2) 생물학적으로 불활성이나 인 비보 상태에서 생물학적으로 활성인 화합물로 전환된다. 생가수분해성 에스테르의 예들에는 이에 제한되지 않지만, 저급 알킬 에스테르, 저급 아실록시알킬 에스테르(아세톡시메틸, 아세톡시에틸, 아미노카르보닐록시-메틸, 피바로이록시메칠, 및 피바로이록시에틸 에스테르와 같은), 락토닐 에스테르(프탈리딜 및 티오프탈리딜 에스테르와 같은), 저급 알콕시아실록시알킬 에스테르(메톡시카르보닐록시-메틸, 에톡시카르보닐록시-에틸 및 이소프로프록시카르보닐록시에틸 에스테르와 같은), 알콕시알킬 에스테르, 콜린 에스테르, 및 아실아미노 알킬 에스테르(아세트아미도메틸 에스테르와 같은)가 포함된다. 생가수분해성 아마이드의 예에는 이에 제한되지 않지만, 저급 알킬 아마이드, 아미노산 아마이드, 알콕시아실 아마이드, 및 알킬아미노알킬-카르보닐 아마이드를 포함한다. 생가수분해성 카르바메이트는 이에 제한되지 않지만, 저급 알킬라민, 대체된 에틸렌디아민, 아미노산, 하이드록시알킬라민, 복소고리식 및 고리방향족 아민, 및 폴리에테르 아민이 포함된다.

[0078] 본 발명에서 사용되는 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약학적으로 허용가능한 염(들)", 본 발명에서 사용되는 바와 같이, 이에 제한되지는 않지만 발명의 화합물에 존재할 수도 있는 산성 또는 염기성 그룹의 염을 포함한다. 천연 상태에서 기본이 되는 화합물은 다양한 무기산 및 유기산으로 다양한 염을 형성할 수 있다. 그러한 기본이 되는 화합물들의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 준비하기 위해 사용될 수 있는 산들은 비-독성 산 부가 염, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 음이온을 가지는 염들, 이에 제한되지는 않지만 황, 시트르산, 말레산, 아세트산, 옥살산, 하이드로클로라이트, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타트레이트, 올리에이트, 태네이트, 판토테네이트, 비스-타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄에설포네이트, 에탄에설포네이트, 벤젠에설포네이트, p-톨루에네설포네이트 및 팔모에이트(예를 들어, 1,1 '-메틸렌-비스-(2-하이드록시 -3-나프토에이트)) 염을 포함한다. 천연 상태에서 산성인 발명의 화합물들은 다양한 약학적으로 허용가능한 양이온으로 염기성 염을 형성할 수 있다. 그러한 염들의 예들에는 알칼리 메탈 또는 알칼라인 초기 메탈 염 및, 특히, 칼슘, 마그네슘, 소듐 리튬, 아연, 포타슘, 및 철염이 포함된다.

[0079] 용어 "항-염증 약물"은 염증에 대응하는 화합물의 그룹에 관한 것이다. 당업자들에게 공지된 바와 같이, 염증은 이에 제한되지 않지만, 모세관 팽창, 백혈구 침투, 붉어짐, 열, 및/또는 통증이 두드러지는 세포성 손상에 대한 국부성 반응을 포함할 수 있다. 용어 "항-염증 약물"은 항-염증 스테로이드 및 비-스테로이드성 항-염증 제형(NSAIDS)를 포괄한다. (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ed. J. Hardman, L. Limbird and A. Goodman Gilman, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 10th Edition, 2001, pp. 687-715). 넓은 의미에서, 다른 화합물들은 항-염증제로서, 예를 들어 COX 저해제, 아라키돈 산 경로 저해제, PGD2 수용체 저해제, 포스포리이아제-A2 저해제, 항산화 약물 또는 활성산소(reactive oxygen species), PPAR 활성화제, P2Y12 및 P2Y13 리간드, 및 PCSK-9 저해제, 베타-차단제, 이뇨제, ACE 저해제, 엔지오텐신-르헤닌 차단제 및 다른 심혈관 약물의 생산을 저해하는 약물들을 포함할 수 있고 그러므로 그들 화합물들은 NSAIDS의 보다 광범위한 개념에 포함될 수 있다.

[0080] 용어 니아신의 "지방저하 양"은 처음에 플라즈마 지질 또는 지방단백질 수준을 임상적으로 현저히 감소시키는 양 미만의 양을 포함한다.

[0081] 용어 "아스피린의 홍조-감소 처방"은 니아신의 투여 전, 동안 또는 후에 니아신-유도된 홍조(피부의 붉어짐, 통증, 민감함, 벌레가 기어가는 것 같은, 가려움, 뜨거움을 포함하는)를 감소시키기에 효과적인 조성물 또는 일정 투약 형태의 아스피린 복용 처방에 관한 것이다. 용어 "아스피린의 홍조-감소 양 및 투약 형태"는 그것의 투약 형태에서, 니아신-유도된 홍조(피부의 붉어짐, 통증, 벌레가 기어가는 것 같은 기분, 가려움, 뜨거움, 및/또는 열과 같은 감각)를 감소시키는 양에 관한 것으로, 니아신 투여 전, 동시에, 및/또는 그 후에 투여될 때, 실질적으로 그 투약 형태로 통증 및 열과 같은 염증의 온몸에서 생기는 징후를 치료하기 위해 사용되는 양에 관한 것이다. 상기 정의를 만족시키는 느린 또는 지연형 방출 제형 내 아스피린의 총 양은, 만약 즉각적 방출 제형로 제형화된다면, 항-염증 반응을 발생시키기에 충분할 것임이 명백하다.

[0082] 용어 "아스피린 복용량"은 효율성과 부작용의 허용가능한 조화를 맞춘 복용량에 관한 것이다.

[0083] 용어 "오후 투여"는 4:30 pm 과 2:00 am 사이에의 투여에 관한 것이다.

[0084] 용어 "지체 시간"은 복용 후 니아신 요법이 시작 사이에의 시간 또는 복용 후 혈액 내에 투여된 니아신의 일정 퍼센트가 나타나는 것 사이의 시간에 관한 것이다.

[0085] 용어 "사전복용"은 두개의 별개 투약 형태(정제, 캡슐, 사쉐에 제한되지 않고, 이를 포함하는 제형의 어떠한 형태)를 환자에게 복용시키는 것에 관한 것 또는 대상은 한가지 투약 형태(이에 제한되지 않지만, 정제, 캡슐, 까쉐를 포함하는 제형 형태의 약학적 복합물로서)를 섭취하는데 상기 한가지 약물 성분의 방출은 지체 시간, 다양하지만, 에 의해 지속된다. 일 실시예에서, 상기 시간은 2 내지 16시간으로 다양하다.

[0086] 용어 "플라즈마 수준"은 치료 반응과는 무관하게, 특정 시간에서의 혈액 내 약물의 농도를 의미한다. 이 값은 반드시 약물의 혈액 수준 또는 혈청 수준과 동일하고 그 개념은 상호대체하여 사용될 수 있다.

[0087] **니아신 복용**

[0088] 일 양태에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 NSAID 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0089] 일 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 100mg 내지 약 3000mg이다. 다른 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 125mg 내지 약 2500mg이다. 다른 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 250mg 내지 약 25000mg이다. 다른 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 500mg 내지 약 2500mg이다. 다른 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 200mg 내지 약 2000mg이다. 다른 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 500mg 내지 약 2000mg이다. 다른 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 1000mg 내지 약 2000mg이다. 또 다른 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 250mg 내지 약 750mg이다. 다른 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 250mg 내지 약 500mg이다. 다른 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 400mg 내지 약 500mg이다.

[0090] 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 100mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 125mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 250mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 333mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 375mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 500mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 750mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 1000mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 1250mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 1500mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 2000mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 2250mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 2500mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 일일 총 복용량은 약 3000mg이다.

[0091] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 지연형 방출 형태인 니아신을 포함한다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 즉각적 방출 형태인 니아신을 포함한다.

[0092] 다른 실시예에서, 본 발명에서 설명된 실시예들에서는, 니아신 AUC의 약 78% 미만이 섭취 후 약 0시간에서 약 8시간 사이에 조성물로부터 방출된다.

[0093] **아스피린 복용**

[0094] 일 양태에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 NSAID 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명에서 제공된 약학적 조성물에 적절한 NSAIDS에는 이에 제한되지 않지만, 아스피린, 이부프로펜, 인도메타신, 페닐부타존 및 나프록센을 포함한다. 일 실시예에서, 니아신 및 아스피린을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0095] 일 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 2000mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 500mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 400mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 320mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 240mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 200mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 160mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 140mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은

약 80mg 내지 약 130mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 100mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 81mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg이다.다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 81mg이다.

[0096] 일 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 2000mg이다. 일 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 500mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 400mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 320mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 240mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 200mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 100mg 내지 약 160mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 100mg 내지 약 140mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 110mg 내지 약 130mg이다. 어떤 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 120mg이다.

[0097] 일 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 120mg 내지 약 2000mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 120mg 내지 약 500mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 120mg 내지 약 400mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 120mg 내지 약 325mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 120mg 내지 약 240mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 140mg 내지 약 200mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 150mg 내지 약 170mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 160mg 내지 약 162mg이다. 어떤 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 160mg이다. 어떤 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 162mg이다.

[0098] 일 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 160mg 내지 약 2000mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 160mg 내지 약 500mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 160mg 내지 약 325mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 180mg 내지 약 300mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 200mg 내지 약 260mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 220mg 내지 약 240mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 240mg 내지 약 243mg이다. 어떤 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 240mg이다. 어떤 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 243mg이다.

[0099] 일 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 160mg 내지 약 2000mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 160mg 내지 약 500mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 160mg 내지 약 380mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 200mg 내지 약 360mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 260mg 내지 약 360mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 300mg 내지 약 340mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 320mg 내지 약 324mg이다. 어떤 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 320mg이다. 어떤 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 324mg이다.

[0100] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 지연형 방출 형태인 아스피린을 포함한다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 하루 동안 수회 방출되는 즉각적 방출 형태인 아스피린을 포함한다.

[0101] **아스피린 방출 프로파일**

[0102] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량이 약 2 내지 약 16시간 동안 조성물로부터 방출되는 니아신과 아스피린을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0103] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 니아신 및 아스피린을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 16시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 16시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 2 내지 약 16시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 16시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0104] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 2 내지 약 8시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의

일일 총 복용량은 약 2 내지 약 6시간 동안 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 3 내지 약 4시간 동안 방출된다.

[0105] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 8시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 8시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 2 내지 약 8시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 6시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 6시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 2 내지 약 6시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 4시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 4시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 3 내지 약 4시간 동안에 Cmax의 10%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 4시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0106] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 2 내지 약 10시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 3 내지 약 8시간 동안 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 4 내지 약 6시간 동안 방출된다.

[0107] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 10시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 10시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 2 내지 약 10시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 10시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 8시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 8시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 3 내지 약 8시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 6시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 6시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 4 내지 약 6시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0108] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 3 내지 약 12시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 4 내지 약 8시간 동안 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 3 내지 약 6시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 4 내지 약 5시간 동안 방출된다.

[0109] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 12시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 12시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 3 내지 약 12시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 12시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 8시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 8시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 4 내지 약 8시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 6시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 6시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 3 내지 약 6시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 5시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 5시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 4 내지 약 5시간 동안에 Cmax의 10%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 5시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0110] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 4 내지 약 16시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 5 내지 약 12시간 동안 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 6 내지 약 10시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 6 내지 약 7시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 총 일일 복용량은 약 9 내지 약 10시간 동안 방출된다.

[0111] 일 실시예에서, 아스피린 A의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 16시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 16시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 4 내지 약 16시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 16시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 5 내지 약 12시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 5 내지 약 12시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의

투여 후 약 5 내지 약 12시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 5 내지 약 12시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0112] 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 6 내지 약 10시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 6 내지 약 10시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 6 내지 약 10시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 6 내지 약 10시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 6 내지 약 7시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 6 내지 약 7시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 6 내지 약 7시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 6 내지 약 7시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 9 내지 약 10시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 9 내지 약 10시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린 A의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 후 약 9 내지 약 10시간 동안에 Cmax의 5%를 초과한다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 9 내지 약 10시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0113] **니아신 방출 프로파일**

[0114] 일 실시예에서, 니코틴산 제형이 중단되어야 하는 수준으로 약물-유도된 간독성을 초래하지 않고 고지혈증을 치료하기 위해 일일에 1회 또는 2회 경구투여하기 적절한 니아신 전달 전 지체 상(lag phase)을 가지는 개질된 방출성 니코틴산 제형을 제공하는데, 개질된 방출성 니코틴산 제형으로부터 방출된 니코틴산의 회전상(convoluted) 플라즈마 커브가 Wagner-Nelson 방법을 사용하여 디콘볼루션(deconvolution)될 때 개질된 방출성 니코틴산 제형은 두가지 상인, 지체 상(lag phase) 및 지연된 방출 상(extended release phase)에 의해 특징져 지는 방출 패턴을 나타낸다. 다른 실시예에서, 지체 상은 다음에 특징이 있다: i) 투여된 니코틴산 복용량의 10% 미만이 섭취 후 약 2 및 약 4시간 사이에서 흡수된다. 다른 실시예에서, 지연된 방출 상에는 다음에 특징이 있다: ii) 투여된 니코틴산의 약 20% 초과 78% 미만이 섭취 후 약 7 및 약 8시간 사이에 흡수된다. 다른 실시예에서, 투여된 니코틴산의 90% 미만이 섭취 후 9시간 후까지 흡수된다. 또 다른 실시예에서, 상기와 같은 개질된 방출성 니코틴산 제형은 두가지 상인, 지체 상 및 지연된 방출 상에 특징이 있는 방출 패턴을 드러내는 개질된 방출성 니코틴산 제형을 포함한다. 일 실시예에서, 지체 상은 다음에 특징이 있다: i) 섭취 후 적어도 3시간 동안 및 섭취 후 16시간에 이르기까지 Cmax 플라즈마 수준이 20% 아래에 있다. 다른 실시예에서, 지연된 방출 상에는 다음에 특징이 있다: 지체 상 다음의 플라즈마 수준은 적어도 3시간 동안 그러나 8시간 미만의 기간 동안 Cmax 20% 넘어 유지된다. 다른 실시예에서, 지연된 방출 상 다음의 플라즈마 수준은 24시간까지 Cmax 10% 미만이다.

[0115] 일 실시예에서 상기와 같이 개질된 방출 형태 니코틴산 제형은 다음과 같은 두가지 상태 동안 니코틴산 흡수 평균을 보인다: 투여된 니코틴산의 1% 내지 10%는 섭취 후 섭취 및 3 사이 및 8시간까지의 지체 상 동안 흡수된다. 다른 실시예에서, 투여되는 니코틴산의 90% 미만이 섭취 후 약 7.5시간째에 흡수된다.

[0116] 일 실시예에서, 개질된 방출성 니코틴산 제형이 두가지 상태, 지체 상 및 지연된 방출 상에 특징이 있는 방출 패턴을 드러내는 개질된 방출성 니코틴산 제형을 제공한다. 일 실시예에서, 지체 상은 섭취 후 적어도 3시간 동안 및 섭취 후 16시간까지 Cmax 플라즈마 수준이 20% 아래인 것에 특징이 있다. 다른 실시예에서, 지연된 방출

상은 섭취 후 적어도 6시간 그러나 20시간 미만 사이의 Tmax를 갖는 것에 특징이 있다.

[0117] **아스피린 사전치료 스케쥴**

[0118] 일 실시예에서, 아스피린 처리에는 니아신 요법 시작 전에 아스피린으로 사전치료하는 약 1 내지 약 7일이 포함된다.

[0119] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 2 내지 약 16시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용 한다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 1 내지 약 12시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용 한다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 2 내지 약 10시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용 한다. 또 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 4 내지 약 8시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용 한다.

[0120] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 16시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 14시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 12시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 10시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 8시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 6.5시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 6시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 5시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 4시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 3시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 2시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다. 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 1시간 전에 시작된 아스피린 처방으로 사전복용된다.

[0121] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 16시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 16시간 경과 후까지 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 16시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만이다.

[0122] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 14시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 14시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 14시간 경과 후까지 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 14시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만이다.

[0123] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 12시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 12시간 경과 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 12시간 경과 후까지 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 12시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만이다.

[0124] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 10시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 10시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 10시간 경과 후까지 비로소 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 10시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만이다.

[0125] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 8시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에

아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 8시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 8시간 경과 후까지 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 8시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만이다.

[0126] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 6시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 6시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 6시간 경과 후까지 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 6시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만이다.

[0127] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 4시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 4시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 4시간 경과 후까지 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 4시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만이다.

[0128] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 3시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 3시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 3시간 경과 후까지 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 3시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만이다.

[0129] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 2시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 2시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 2시간 경과 후까지 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 2시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만이다.

[0130] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 1시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 아스피린 처방으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 1시간이 경과한 후까지 방출되지 않는다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 1시간 경과 후까지 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 약 1시간 경과 후까지 Cmax의 10% 미만이다.

[0131] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 지연형 방출 형태인 아스피린을 포함한다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 하루에 수회 방출되는 즉각적 방출 형태인 아스피린을 포함한다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 지연형 방출 형태인 니아신을 포함한다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 즉각적 방출 형태인 니아신을 포함한다.

[0132] **아스피린 후치료 스케쥴**

[0133] 일 실시예에서, 니아신이 투여되는 동안 아스피린의 연속 투여를 위한 약학적 조성물 및 제형을 제공한다. 다른 실시예에서, 알약, 캡슐 또는 다른 전달 소스는 니아신 투여 전 및 후에 방출되는 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0134] 일 실시예에서, 알약은 니아신 요법 시작 약 6.5시간 전 및 약 0.5 시간 내지 3.5시간 후에 방출되는 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 알약, 캡슐 또는 다른 전달 소스는 니아신 요법 시작 약 6시간 전 및 약 5시간 후에 방출될 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 알약은 니아신 요법 시작 약 5시간 전 및 약 5시간 후에 방출될 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다. 다

른 실시예에서, 알약은 니아신 요법 시작 약 5시간 전 및 약 1시간 내지 5시간 후에 방출되는 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 알약은 니아신 요법 시작 약 4시간 전 및 약 1시간 내지 6시간 후에 방출되는 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 알약은 니아신 요법 시작 약 4시간 전 및 약 4시간 후에 방출되는 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 알약은 니아신 요법 시작 약 4시간 전 및 약 3시간 후에 방출되는 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 알약은 니아신 요법 시작 약 3시간 전 및 약 3시간 후에 방출되는 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 알약은 니아신 요법 시작 약 3시간 전 및 약 2시간 후에 방출되는 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 알약은 니아신 요법 시작 약 3시간 전 및 약 1시간 후에 방출되는 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0135] 다른 실시예에서, 알약, 캡슐 또는 다른 전달 소스는 다수의 적은 복용량으로 방출되는 양의 아스피린을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0136] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 지연형 방출 형태인 아스피린을 포함한다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 약간 증가하면서 하루에 수회 또는 박동성 경로로 투여되는 즉각적 방출 형태인 아스피린을 포함한다.

[0137] **병용 요법**

[0138] 일 실시예에서, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 아스피린 및 니아신, 추가로 니아신 외에 지질-저감 약물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0139] 일 실시예에서, 지질 저감 약물들은 HMGCoA 리덕테이즈 저해제(스타틴)이다. 약학적 조성물에 의해 포함될 수 있는 스타틴은 이에 제한되지 않지만, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 프루바스타틴, 세리바스타틴, 로슈바스타틴, 및 아토르바스타틴을 포함한다. 어떤 실시예에서, 스타틴은 아토르바스타틴이다.

[0140] 다른 실시예에서, 지질-저감 약물들은 피브레이트, 담즙 산 격리제, 콜레스테롤 흡수 저해제 및 항염증 약물 또는 NSAID에서 정의되는 다른 제제이다.

[0141] 다른 실시예에서, 죽상 동맥 경화증, 심혈관 질병, 이상지질혈증, 암, 알츠하이머병, 및 이에 제한되지 않지만 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 및 증가된 심혈관 위험도와 관련된 유전적 이상을 포함하는 대사성 질병을 치료하기 위해 니아신 외에 지질 저감 약물을 추가로 포함하는 니아신 및 아스피린 제형을 제공한다.

[0142] 다른 실시예에서, 항-비만 제제, 항-당뇨 제제 및 항-고혈압 제제를 추가로 포함하는 니아신 및 아스피린 제형을 제공한다.

[0143] **마이크로입자 제형**

[0144] 일 실시예에서, 다른 용해 프로파일 및 특징을 가지는 마이크로입자를 함유하는 아스피린 80-81mg 캡슐을 제공한다. 특정 실시예에서, 다른 용해 프로파일 및 특징을 가지는 마이크로입자를 함유하는 아스피린 81mg 캡슐을 제공한다. 다른 실시예에서, 다른 용해 프로파일 및 특징을 가지는 마이크로입자를 함유하는 아스피린 160-162mg 캡슐을 제공한다. 다른 실시예에서, 다른 용해 프로파일 및 특징을 가지는 마이크로입자를 함유하는 아스피린 240-243mg 캡슐을 제공한다. 다른 실시예에서, 다른 용해 프로파일 및 특징을 가지는 마이크로입자를 함유하는 아스피린 320-325mg 캡슐을 제공한다.

[0145] 다른 실시예에서, 아스피린 마이크로입자들은 미국 특허 No. 6,022,562에 설명된 방법에 의해 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 아스피린 마이크로입자는 용해 프로파일에 의해 정의되는데, 아스피린의 80%가 캡슐(A1 마이크로입자)의 투여 후 4-5시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린 마이크로입자는 용해 프로파일에 의해 정의되는데, 아스피린의 80%가 캡슐(A2 마이크로입자)의 투여 후 6-7시간 동안 방출된다. 아스피린 마이크로입자는 용해 프로파일에 의해 정의되는데, 아스피린의 80%가 캡슐(A3 마이크로입자)의 투여 후 9-10시간 동안 방출된다.

[0146] 일 실시예에서, A1, A2, 및 A3 마이크로입자들은 동일한 코팅 조성물의 다른 코팅 비율로 제작되었다. 일 실시예에서, 코팅 조성물은 에틸셀룰로오스 또는 그 유사체, 메타크릴산 혼성폴리머 유형 B 또는 그 유사체, 메타크릴산 혼성폴리머 유형 C 또는 그 유사체, 캐스토르 오일 또는 그 유사체, 수소처리된 면실유 또는 그 유사체,

포비돈 또는 그 유사체, 타르타르 산 또는 그 유사체, 및 마그네슘 스테아레이트 또는 그 유사체를 동반한다. 추가로 사용될 수 있는 등가 성분에 대한 지침은 Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th Edition, Gennaro et al, eds., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania, 1990에서 발견할 수 있다.

[0147] 일 실시예에서, 아스피린 마이크로입자 코팅 비율은 약 2.5% 내지 약 15%이다. 다른 실시예에서, 구성 성분의 양은 다음과 같다: 아세틸살리실 산 80% - 98%, 에틸셀룰로오스 1% - 10%, 캐스터 오일 0.01% - 1.5%, 포비돈 0.05% - 1%, 타르타르 산 0% - 1%, 및 마그네슘 스테아레이트 0% - 2%. 코팅 비율은 특정 용해 타겟 프로파일을 충족시키기 위해 마이크로입자 각각에 맞춰 조절하였다. 코팅 조성물은 pH 에 민감하지 않고, 용해는 위-장 관내 위치에 따라 영향을 받지 않는다.

[0148] 일 실시예에서, 다른 용해 프로파일 및 특징을 가지는, 니아신 마이크로입자 250mg을 포함하는 니아신 캡슐을 제공한다. 일 실시예에서, 다른 용해 프로파일 및 특징을 가지는, 니아신 마이크로입자 500mg을 포함하는 니아신 캡슐을 제공한다.

[0149] 일 실시예에서, 니아신 마이크로입자들은 WO 07/036671에 설명된 방법에 의해 제형화될 수 있다. 일 실시예에서, 니아신 마이크로입자들은 마이크로입자 투여 후 5시간째에 10% 미만으로 pH 1-3에서 느리게 방출되는 것에 특징이 있다. 다른 실시예에서, 니아신 마이크로입자들은 마이크로입자 투여 후 5시간째에 20% 미만으로 pH 1-3에서 느리게 방출되는 것에 특징이 있다. 다른 실시예에서, 니아신 마이크로입자들은 마이크로입자 투여 후 4시간째에 10% 미만으로 pH 1-3에서 느리게 방출되는 것에 특징이 있다. 다른 실시예에서, 니아신 마이크로입자들은 마이크로입자 투여 후 4시간째에 20% 미만으로 pH 1-3에서 느리게 방출되는 것에 특징이 있다. 다른 실시예에서, 니아신 마이크로입자들은 마이크로입자 투여 후 3시간째에 10% 미만으로 pH 1-3에서 느리게 방출되는 것에 특징이 있다. 다른 실시예에서, 니아신 마이크로입자들은 마이크로입자 투여 후 3시간째에 20% 미만으로 pH 1-3에서 느리게 방출되는 것에 특징이 있다.

[0150] 다른 실시예에서, 니아신 마이크로입자들에서 니아신 약 80%가 방출되는 pH는 유도된 pH 보다 높은 것을 특징으로 한다. 다른 실시예에서, 유도된 pH는 약 5.5 내지 약 8.0의 범위 내에 있다. 다른 실시예에서, 유도된 pH는 약 6.0이다. 다른 실시예에서, 유도된 pH는 약 6.5이다. 또 다른 실시예에서, 유도된 pH는 약 7이다. 또 다른 실시예에서, 유도된 pH는 약 7.5이다.

[0151] 일 실시예에서, 니아신 마이크로입자는, 후속 투여는 약 6의 pH에서 활성화되는, 마이크로입자의 투여 후 약 5h 지체 시간에 특징이 있다 (N1 마이크로입자). 다른 실시예에서, 니아신 마이크로입자는, 후속 투여는 약 6.5의 pH에서 활성화되는, 마이크로입자의 투여 후 약 5h 지체 시간에 특징이 있다 (N2 마이크로입자). 다른 실시예에서, 니아신 마이크로입자는, 후속 투여는 약 7의 pH에서 활성화되는, 마이크로입자의 투여 후 약 5h 지체 시간에 특징이 있다 (N3 마이크로입자).

[0152] 일 실시예에서, N1, N2, N3 마이크로입자들은 삼킨 후에, 그리고 나서 다른 위-장 관(GIT) 단편 내에서 방출될 수 있도록 위를 통해 안전하게 통과할 수 있는 적절한 조성물로 니아신 마이크로입자를 코팅함으로써 수득되었다. 일 실시예에서, 코팅 조성물은 다른 pH 의존적인 용해도를 가지는 두가지 친수성 금속성 폴리머 및 한가지 소수성 물질을 포함한다. 다른 실시예에서, 코팅 조성물은 에틸셀룰로오스 또는 그 유사체, 메타크릴산 혼성폴리머 유형 B 또는 그 유사체, 메타크릴산 혼성 폴리머 유형 C 또는 그 유사체, 캐스토르 오일 또는 그 유사체, 수소처리된 면실유 또는 그 유사체, 포비돈 또는 그 유사체, 타르타르 산 또는 그 유사체, 및 마그네슘 스테아레이트 또는 그 유사체를 동반한다. 추가로 사용될 수 있는 등가 성분에 대한 지침은 Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th Edition, Gennaro et al, eds., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania, 1990에서 발견될 수 있다.

[0153] 일 실시예에서, 니아신 마이크로입자 코팅 비율은 약 10% 내지 약 30%이다. 다른 실시예에서, 구성 성분의 양은 다음과 같다: 니코틴산 60% - 90%, 메타크릴 산 혼성폴리머 유형 C (L 100-55) 0% - 15%, 메타크릴 산 혼성폴리머 유형 B (S100) 0% - 15%, 및 면실유 2% - 15%.

[0154] 일 실시예에서, 대상 내 홍조 반응을 덜 일으키는 니아신 마이크로입자를 포함하는 제형을 제공하는데, 상기 니아신 마이크로입자는 니아신, 및 비스테로이드계 항-염증성 약물 마이크로입자(NSAID)를 위한 특정 방출 프로파일을 가지며, 상기 NSAID는 아스피린, 이부프로펜, 인도메타신, 페닐부타존 및 나프록센으로 구성되는 그룹의 일원이나, 반면에 NSAID는 니아신에 의해 초래된 피부 홍조를 감소시키기에 유효한 양으로 존재하며, 각 일원의 양은 다음과 같다: 이부프로펜-약 500 mg; 인도메타신-약 30 mg; 페닐부타존-약 300 mg; 나프록센-약 300 mg; 아스피린-약 500 mg; 및 상기 NSAID를 위한 특정 방출 프로파일을 가지는 NSAID. 일 실시예에서, 아스피린의 양

은 약 80 내지 약 1000mg이다.

[0155] 일 실시예에서, 제형으로부터 아스피린이 방출되기 전에 아스피린 가수분해를 억제하거나 감소시키는 아스피린 마이크로입자로 구성된 복합 제형을 제공한다.

[0156] 일 실시예에서, 아스피린 마이크로입자는 다른 방출 프로파일을 가지는 두가지 유형의 마이크로입자를 포함하는 제형을 수득하기 위해 니아신 마이크로입자와 혼합된다. 다른 실시예에서, 일차 마이크로입자 군과 이차 마이크로입자 군을 포함하는 복합 제형을 제공하는데, 일차 마이크로입자 군은 일차 방출 프로파일을 가지는 아스피린 제형이고, 이차 마이크로입자 군은 이차 방출 프로파일을 가지는 니아신 제형이며, 일차 마이크로입자 군과 이차 마이크로입자 군이 혼합된다. 또 다른 실시예에서, 다른 방출 유형을 가지는 아스피린 마이크로입자의 하나 또는 그 이상의 군은 니아신 마이크로입자들의 하나 또는 그 이상의 군과 혼합될 수 있다.

[0157] 일 실시예에서, pH 민감성 마이크로입자들이 니아신 방출을 조절하기 위해 사용되는 복합 제형을 제공한다. 일 실시예에서, 아스피린은 pH 독립적인 방식으로 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신은 pH 독립적인 방식으로 방출되는데, 방출을 위한 pH 약 5.5 내지 약 8.0이고, 어떤 실시예에서, 약 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 또는 7.5이다.

[0158] 일 실시예에서, 아스피린 마이크로입자와 니아신 마이크로입자의 혼합물을 포함하는 복합 제형을 제공하므로 아스피린과 니아신은 물리적으로 분리된 상태가 유지된다. 일 실시예에서, 약물들의 방출 사이에 지체 시간을 가지는, 아스피린 마이크로입자와 니아신 마이크로입자는 한가지 제형으로서 동시에 투여된다. 일 실시예에서, 복합 제형은 취침 시간에 투여한다. 또 다른 실시예에서, 복합 제형은 오후에, 예를 들어, 식품과 함께 혹은 별도로 약 4:30 pm 부터 약 2:00 am 까지 투여된다.

[0159] 일 실시예에서, 아스피린 마이크로입자와 니아신 마이크로입자의 혼합물을 포함하는 복합 제형을 제공하므로 아스피린과 니아신은 물리적으로 분리된 유지된다. 일 실시예에서, 약물들의 방출 사이에 지체 시간을 가지는, 아스피린 마이크로입자와 니아신 마이크로입자들은 한가지 제형로서 동시에 투여된다. 일 실시예에서, 제형은 식품과 함께 또는 별도로, 오후에 투여된다.

[0160] 일 실시예에서, 복합 제형을 제공하는데, 캡슐은 환자 경구에 아스피린을 사전처리하고 그리고 나서 환자에게 니아신 복용량을 제공하기 위해 사용된다. 일 실시예에서, 캡슐은 서로 다른 용해 프로파일을 가지는 아스피린의 마이크로입자와 니아신의 마이크로입자를 포함한다. 니아신 지체 시간 때문에, 아스피린은 보다 초기에 방출되고, 그리고 나서 니아신이 방출되는바, 예를 들어, 제형 투여 다음 4-10시간째이다. 일 실시예에서, 아스피린은 제형 투여 후 약 4-5시간째에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 투여 후 약 6-7시간째에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린은 투여 후 약 9-10시간째에 방출된다.

[0161] 일 실시예에서, 복합 제형이 제공되는데, 아스피린 및 니아신의 일일 복용량이 환자에게 주어진다. 일일 복용량은 하나 또는 그 이상의 알약, 예를 들어 2,3,4, 또는 그 이상의 알약들이 함유될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 복합 제형은 환자에게 2회 일일 복용량으로 제공된다.

[0162] 일 실시예에서, 아스피린 마이크로입자 및 니아신 마이크로입자를 포함하는 복합 제형을 제공하는데, 아스피린 복용량 및 니아신 복용량과 무관하게 아스피린 마이크로입자 및 니아신 마이크로입자 내 용해 프로파일은 유사하다.

[0163] 일 실시예에서, PK/PD 및 안전성 면에서 사이에- 및 내부에- 물질 변이된 아스피린 마이크로입자 및 니아신 마이크로입자를 포함하는 복합 제형을 제공한다. 일 실시예에서, 캡슐 내 다수 마이크로입자들의 분포가 환자들 간에 감소된 산물 가변성을 초래한다.

[0164] 일 실시예에서, 바람직하지 않은 맛 또는 뒷맛을 피하기 위해 현탁액 내에 아스피린 마이크로입자 및 니아신 마이크로입자를 포함하는 약학적 조성물 또는 제형을 제공한다. 일 실시예에서, 바람직하지 않은 맛 또는 뒷맛을 피하기 위해 발포성 제형을 제공한다.

[0165] 일 실시예에서, 무미의 코팅된 아스피린 마이크로입자 및 코팅된 니아신 마이크로입자를 포함하는 약학적 조성물 또는 제형을 제공한다.

[0166] 일 실시예에서, 아스피린 마이크로입자 및 니아신 마이크로입자의 조합을 포함하는 다수의 단위 복용량을 제공한다.

[0167] 또 다른 실시예에서, 즉각적 방출 스타틴과 병용하여 지연형 방출 아스피린 마이크로입자 및 pH-의존성 방출 니아신 마이크로입자의 조합을 포함하는 경구 투약 형태를 제공한다. 일 실시예에서, 스타틴은 일일 복용량이 약

2.5 내지 80 mg인 아토르바스타틴이다.

[0168] 또 다른 실시예에서, 즉각적 또는 지연형 방출 피브레이트와 병용하여 지연형 방출 아스피린 마이크로입자 및 pH-의존성 방출 니아신 마이크로입자의 조합을 포함하는 경구 투약 형태를 제공한다. 일 실시예에서, 피브레이트는 일일 복용량이 약 35 내지 400 mg인 페노피브레이트이다.

[0169] 또 다른 실시예에서, 즉각적 방출 콜레스테롤 흡수 저해제와 병용하여 지연형 방출 아스피린 마이크로입자 및 pH-의존성 방출 니아신 마이크로입자의 조합을 포함하는 경구 투약 형태를 제공한다. 일 실시예에서, 콜레스테롤 흡수 저해제는 일일 복용량이 약 2.5 내지 10 mg인 에제티미브이다.

[0170] **약학적 조성물**

[0171] 미국 특허 5,981,555에 개시되어 있는 제형은 활성 성분의 동질 혼합물들을 함유하는 제형들의 연속적인 또는 부수적인 투여에 의해 니아신 홍조를 감소시키는데 효과적이다. 본 발명에서 제공되는 것은 이에 제한되지 않지만, 스타틴, 피브레이트, 콜레스테롤 흡수 저해제, TZDs, PPAR 아고니스트, PGD2 수용체 저해제, P2Y13 리간드, CETP 저해제 및 PCSK9 리간드를 포함하는 다른 활성 성분들과 함께 또는 이와는 별도로 아스피린 및 니아신의 지연형 방출 약학적 조성물 및 제형이 본 발명에서 제공되고, 아스피린과 니아신은 서로 달리 방출된다. 지연형 방출 제형은 투약 형태로부터 약물의 방출이 지속되어 약 2시간 후에 약물의 80% 미만이 방출되거나 또는 약 1시간 후에 약물의 80% 미만이 방출되는 것에 특징이 있을 수 있다.

[0172] 지연형 방출 제형의 다른 주요한 특징은 방출율이 지속되지 않는 투약 형태보다 약물의 Cmax가 더 낮다는 것이고, 비록 AUC 에서 관련된 감소가 있을 수 있지만, 이러한 감소는 그러나 전형적으로 Cmax의 비례적 감소보다 적을 것이다. 특히 복용 형태가 즉각적 방출의 성분이라면, 비록 항상 그런 것은 아니지만 방출 비율이 지속되지 않는 복용 형태보다 더 이후에 Tmax가 일어난다.

[0173] 일 실시예에서, 아스피린 지연형 방출 제형은 아스피린 플라즈마 수준이 약 2 내지 3시간 보다 긴 기간 동안 Cmax 의 5% -10% 또는 10% - 20 %를 상회하여 지속되거나 또는 Tmax는 섭취 후에 한 시간 이상이 경과했을 때 일어난다. 다른 실시예에서, 니아신 지연형 방출 제형은 플라즈마 수준이 약 3시간 보다 긴 기간 동안 Cmax 의 5% -10% 또는 10% - 20% 를 상회하여 지속되거나 또는 Tmax는 섭취 후에 두 시간 이상이 경과했을 때 일어난다.

[0174] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 아스피린 및 니아신 산을 이용한다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 아스피린 및 니코틴산 대사산물을 이용한다.

[0175] 일 실시예에서, 본 발명에서 설명된 약학적 조성물 및 제형은 pH의 함수에 따라 아스피린과 니아신의 타겟화된 용해 특성이 미리 결정된 조성물의 첨가제의 박막-형성 혼합물에 의해 각각 별도로 코팅되는 약물 물질의 마이크로입자를 함유한다. 다른 실시예에서, 지연형 방출 아스피린은 지속형 및/또는 지연형 방출 니아신과 병용하는데, 아스피린의 일일 복용량은 약 80mg 내지 약 400mg이고 니아신의 일일 복용량은 약 250 내지 약 2000 mg이다. 어떤 실시예에서, 니아신 요소들은 복합 제형에 의해 유도된 pH에 따라 위를 통과하여 장의 타겟한 부분으로 연속적으로 방출될 수 있도록 중성 또는 염기성 pH 범위 내에서 pH-조절 지속과 함께 산성 pH에서는 미미한 방출 프로파일을 가진다. e.g., Read, N.W. et al. Gut (1986), 27, p.300-308. (도 1)을 참조한다. 다른 실시예에서, 어떠한 이론에 구속되지 않고, Read (supra) 에서 설명된 방법에 의한 인 비보 흡수에 관한 이론상 계산은 니아신 입자의 코팅 내 첨가제의 변이가 창자 내에서 시간-의존적인 용해를 유도할 수 있다는 것을 나타낸다. 어떤 실시예에서, 보통 말하는 제형화된 아스피린은 빠른 대사 및 가수분해를 피함으로써 보다 안정된다.

[0176] 일 실시예에서, 아스피린 및 니아신의 방출 비율 및 타이밍은 간독성을 초래하지 않고 홍조를 감소시키기 위해 관리되고 조정된다. 일 실시예에서, 방출 비율 및 타이밍이 잘 관리되어 아스피린에게는 혈류 내 니아신 요법이 나타나기 전(니아신 요법의 시작)에 충분한 시간이 제공되고, 니아신이 나타난 후에 아스피린의 작용이 극대화되고 홍조는 최소화될 정도로 충분한 시간이 제공된다. 니아신 방출은 개질되어서 방출 시작 후에 지연된 방출 상뿐만 아니라 섭취 및 방출(니아신 요법 시작) 사이에 지체 상을 가진다. 니아신의 섭취 및 방출의 완료 사이 시간은 그러므로 낮은 수준의 간 독성을 가지는 허용가능한 형태의 니아신 지연형 방출 제형보다는 더 연장되고, 허용 불가능한 수준의 간 독성과 관련된 니아신의 서방형 방출 형태의 보다 전형적인 형태이나, 그러나, 지체 상 때문에, 본 발명에서 제공되는 조성물은 간 독성으로 인해 환자가 니아신 요법을 중단하게 하지 않고 홍조의 감소와 연관되어 있다.

[0177] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 NSAID 및 니아신을 포함한다. 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물에 적절한 NSAID는 이에 제한되지 않지만, 아스피린, 이부프로펜, 인도메타신, 페닐부타존 및 나프록센을 포함한다. 또한 이에 제한되지 않지만, 라로피프란트 또는 미국 특허 공개 번호 2004/0229844 및 2005/0154044 에 설명된 화합물을 포함하는 프로스타글란딘 수용체 차단제가 채용될 수 있다.

[0178] 일 실시예에서, 약 120-500 mg 의 이부프로펜 일일 총 복용량을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 이부프로펜 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0179] 일 실시예에서, 약 25-30 mg 의 인도메타신 일일 총 복용량을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 인도메타신 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0180] 일 실시예에서, 약 150-300 mg 의 페닐부타존 일일 총 복용량을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 페닐부타존 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0181] 일 실시예에서, 약 150-300 mg 의 나프록센 일일 총 복용량을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 나프록센 및 니아신을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0182] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공된 약학적 조성물은 니아신-유도된 홍조를 감소시키기에 효과적인 복용 처방에 사용되는 니아신 및 아스피린의 복합물을 포함한다. 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 내지 약 2000 mg 이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 내지 약 500 mg 이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 내지 약 400 mg 이다.

[0183] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 약 80% 내지 약 100% 생물학적 이용도를 가지는 니아신을 포함한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 약 80% 생물학적 이용도를 가지는 니아신을 포함한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 약 90% 생물학적 이용도를 가지는 니아신을 포함한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 약 100% 생물학적 이용도를 가지는 니아신을 포함한다.

[0184] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 5시간 동안 방출되는 약 80mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 80mg이다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 3시간 동안 방출되는 약 80mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 2시간 동안 방출되는 약 80mg이다. 다른 실시예에서, 대상은 유사한 아스피린 처방을 니아신 요법 당일에 니아신 요법으로부터 약 2 내지 약 16시간 전에 시작하여 사전복용한다.

[0185] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 6시간 동안 방출되는 약 120mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 120mg이다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 3시간 동안 방출되는 약 120mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 2시간 동안 방출되는 약 120mg이다. 다른 실시예에서, 대상은 유사한 아스피린 처방을 니아신 요법 당일에 니아신 요법으로부터 약 2 내지 약 16시간 전에 시작하여 사전복용한다.

[0186] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 8시간 동안 방출되는 약 160mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 5-6시간 동안 방출되는 약 160mg이다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 160mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 2-3시간 동안 방출되는 약 160mg이다. 다른 실시예에서, 대상은 유사한 아스피린 처방을 니아신 요법 당일에 니아신 요법으로부터 약 2 내지 약 16시간 전에 시작하여 사전복용한다.

[0187] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 12시간 동안 방출되는 약 240mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 8시간 동안 방출되는 약 240mg이다. 또 다른 실시에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 6시간 동안 방출되는 약 240mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 240mg이다. 다른 실시예에서, 대상은 유사한 아스피린 처방을 니아신 요법 당일에 니아신 요법으로부터 약 2 내지 약 16시간 전에 시작하여 사전복용한다.

[0188] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 16시간 동안 방출되는 약 320mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 10-11시간 동안 방출되는 약 320mg이다. 또 다른 실시에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 8시간 동안 방출되는 약 320mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 5-6시간 동안 방출되는 약 320mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 320mg이다. 다른 실시예에서, 대상은 유사한 아스피린 처방을 니아신 요법 당일에 니아신 요법으로부터 약 2 내지 약 16시간 전에 시작하

여 사전복용한다.

[0189] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물의 투여 다음에 약 5시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물의 투여 다음에 약 5시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 다음에 약 5시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 다음에 약 5시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0190] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물의 투여 다음에 약 4시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물의 투여 다음에 약 4시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 다음에 약 4시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 다음에 약 4시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0191] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물의 투여 다음에 약 3시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물의 투여 다음에 약 3시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 다음에 약 3시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 다음에 약 3시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0192] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물의 투여 다음에 약 2시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물의 투여 다음에 약 2시간 동안 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 다음에 약 2시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는 약 81mg이고, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물의 투여 다음에 약 2시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0193] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 약 81mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린이 사전처리되고 약 1시간 내지 5시간이 경과하고 나서야 비로소 조성물로부터 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 1시간 내지 약 5시간이 경과하고 나서야 조성물로부터 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 약 81mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전복용하고 약 1시간 내지 약 5시간이 경과하고 나서야 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 약 81mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전복용하고 약 1시간 내지 약 5시간이 경과하고 나서야 Cmax의 10% 미만이다.

[0194] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 120mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 120mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0195] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 120mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 120mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0196] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 120mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 3시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 120mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 3시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 3시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 3시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0197] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 120mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 120mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0198] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 약 120mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린이 사전처리되고 약 2시간 내지 8시간이 경과하고 나서야 비로소 조성물로부터 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 2시간 내지 8시간이 경과하고 나서야 조성물로부터 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 약 81mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전복용하고 약 2시간 내지 8시간이 경과하고 나서야 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 약 81mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전복용하고 약 2시간 내지 8시간이 경과하고 나서야 Cmax의 10% 미만이다.

[0199] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 160mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 160mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0200] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 160mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 160mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0201] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약

160mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 160mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0202] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 160mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 2-3시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 160mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 2-3시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 2-3시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 2-3시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0203] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 160mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 11시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 160mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 11시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 11시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 11시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0204] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 162mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 162mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0205] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 162mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 162mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0206] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 162mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 162mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0207] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약

162mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 2-3시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 162mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 2-3시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 2-3시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 2-3시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0208] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 약 162mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린이 사전처리되고 약 2시간 내지 약 11시간이 경과하고 나서야 비로소 조성물로부터 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 2시간 내지 약 11시간이 경과하고 나서야 조성물로부터 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 약 81mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전복용하고 약 2시간 내지 약 11시간이 경과하고 나서야 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 약 81mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전복용하고 약 2시간 내지 약 11시간이 경과하고 나서야 Cmax의 10% 미만이다.

[0209] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 240mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 12시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 240mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 12시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 12시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 12시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0210] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 240mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 240mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0211] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 240mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 240mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0212] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 240mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 240mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0213] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 약 240mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린이 사전처리되고 약 2시간 내지 약 16시간이 경과하고 나서야 비로소 조성물로부터 방

출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 2시간 내지 약 16시간이 경과하고 나서야 조성물로부터 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 약 240mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전복용하고 약 2시간 내지 약 16시간이 경과하고 나서야 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 약 240mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전복용하고 약 2시간 내지 약 16시간이 경과하고 나서야 Cmax의 10% 미만이다.

[0214] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 243mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 12시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 243mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 12시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 12시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 12시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0215] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 243mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 243mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0216] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 243mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 243mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0217] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 243mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 243mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0218] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 243mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 내지 약 16시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 243mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 내지 약 16시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 내지 약 16시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 내지 약 16시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0219] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 16시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의

90%는 조성물이 투여된 다음 약 16시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 16시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 16시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0220] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 10-11 시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 10-11 시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 10-11 시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 10-11 시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0221] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0222] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0223] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0224] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 내지 약 16시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 320mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 내지 약 16시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 내지 약 16시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 2시간 내지 약 16시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0225] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 324mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 16시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 324mg이고, 아스피린 AUC의

90%는 조성물이 투여된 다음 약 16시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 16시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 16시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0226] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 324mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 10-11시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 324mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 10-11시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 10-11시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 10-11시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0227] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 324mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 324mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0228] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 324mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 324mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 5-6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0229] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 324mg이고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출된 약 324mg이고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되는데, 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 다음 약 4시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0230] 일 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 약 324mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전처리되는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린이 사전처리되고 약 2시간 내지 6시간이 경과하고 나서야 비로소 조성물로부터 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 2시간 내지 약 16시간이 경과하고 나서야 조성물로부터 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 약 324mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전복용하고 약 2시간 내지 약 16시간이 경과하고 나서야 Cmax의 20% 미만이다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 약 324mg의 아스피린의 일일 총 복용량으로 사전복용하고 약 2시간 내지 약 16시간이 경과하고 나서야 Cmax의 10% 미만이다.

[0231] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 81mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되는 반면, 니아신 양은 250mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0232] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 81mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고

지연형으로 방출되며, 니아신 양은 500mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0233] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 81mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 1000mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0234] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 81mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 1500mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0235] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 81mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 2000mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0236] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 162mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 250mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0237] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 162mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 500mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0238] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 162mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 1000mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0239] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 162mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 1500mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0240] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 162mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 2000mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0241] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 243mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 250mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0242] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 243mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 500mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0243] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 243mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 1000mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0244] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 243mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 1500mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0245] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 243mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 2000mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0246] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 324mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 250mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0247] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 324mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 500mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0248] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 324mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 1000mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0249] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 324mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 1500mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0250] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 324mg이고 그것은 복합 제형 또는 제형으로부터 천천히 그리고 지연형으로 방출되며, 니아신 양은 2000mg이고 본 발명에서 제공되는 다른 실시예에 따라 지속되어 방출된다.

[0251] 다른 실시예에서, 총 일일 복용량은 첫번째 니아신 복용 전 아스피린 사전치료하는 1-7일을 포함한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린 복용은 아스피린 사전치료하는 2-4일을 포함한다. 그러한 사전치료에는 즉각적 또는 지연형 방출 아스피린 제형을 사용할 수 있다.

[0252] 개질된 방출성 투약 형태인 약학적 조성물이 본 발명에서 제공되는데, 니아신 및 아스피린 또는 약학적으로 허용가능한 염, 솔베이트, 또는 그것의 전구약물; 그리고 본 발명에서 설명되는 바와 같이 하나 또는 그 이상의

방출 조절 첨가제를 포함한다. 적절한 개질된 방출성 투약 전달체는 이에 제한되지 않지만, 친수성 또는 소수성 매트릭스 장치, 수용성 분리 층 코팅제, 장용 코팅제, 삼투 장치, 복합마이크로입자 장치, 및 이들의 조합을 포함한다. 상기 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 첨가제를 포함할 수도 있다.

[0253] 추가로 본 발명에서는 장용 코팅된 투약 형태의 약학적 조성물을 제공하는데, 니아신 및 아스피린 또는 약학적으로 허용가능한 염, 솔베이트, 또는 그들의 전구약물; 및 장용 코팅된 투약 형태로 사용하기 위한 하나 또는 그 이상의 방출 조절 첨가제를 포함한다. 상기 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 첨가제를 포함할 수도 있다.

[0254] 일 실시예에서, 약학적 조성물은 니아신 및 아스피린 또는 약학적으로 허용가능한 염(참조, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1977, *66*, 1-19; and "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002), 솔베이트, 또는 그것의 전구약물을 포함한다.

[0255] 약학적으로 허용가능한 염의 준비 과정에 사용되는 적절한 산에는 이에 제한되지 않지만, 클로라이드, 하이드로클로라이드, 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아실레이티드 아미노산, 아디핀산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 붕산, (+)-캄포르산, 캄포르술폰산, (+)-(1*S*)-캄포르-10-술폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 계피산, 시트르산, 사이클람산, 사이클로섹산술폰산, 도데실술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-하이드록시-에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티신산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, α-옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 하이드로브롬산, 하이드로클로산, 하이드로아이오드산, (+)-L-젖산, (±)-DL-젖산, 락토바이온산, 라우르산, 말레산, (-)-L- 말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄술폰산, 나프탈렌 -2- 술폰산, 나프탈렌 - 1,5-디술폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 니트르산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 과염소산, 포스포르산, L-파이로글루탐산, 당산, 살리실산, 4- 아미노-살리실산, 세바신산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 타닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 운데실렌산, 및 발레르산을 포함한다.

[0256] 약학적으로 허용가능한 염의 준비 과정에서 사용되기 위해 적절한 염기에는 이에 제한되지 않지만, 마그네슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이트, 포타슘 하이드록사이드, 아연 하이드록사이드 또는 소듐 하이드록사이드와 같은 무기산; L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 콜린, 데아놀, 디에탄올라민, 디에틸라민, 디메틸라민, 디프로필라민, 디이소프로필라민, 2-(디에틸라미노)-에탄올, 에탄올라민, 에틸라민, 에틸렌디아민, 이소프로필라민, N-메틸-글루카민, 하이드라바민, 1*H*-이미다졸, L-라이신, 모르포린, 4-(2-하이드로에틸)- 모르폴린, 메틸라민, 피페리딘, 피페라진, 프로필라민, 피롤리딘, 1-(2- 하이드록시에틸)-피롤리딘, 피리딘, 퀴누클리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 이차 아민, 트리에탄올라민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, N-메틸-D-글루카민, 2- 아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올, 및 트로메타민을 포함하는, 방향족, 지방족, 사차, 삼차, 이차, 및 일차 아민과 같은, 유기 염기를 포함한다.

[0257] 전구약물은 화합물의 기능적 유도체이고, 그리고 인 비보에서 모(parent) 화합물로 기꺼이 전환될 수 있다. 전구약물은 어떤 상황에서, 그들은 모 화합물 보다 더 용이하게 투여될 수 있기 때문에 종종 유용하다. 그들은 예를 들어, 모 화합물은 그렇지 않은 반면, 경구 투여에 의해서도 생물학적으로 이용가능하다. 전구약물은 또한 모 화합물 보다 약학적 조성물 면에서 향상된 용해도 또는 약동학적 특성을 가실 수도 있다. 전구약물은 대사성 가수분해 및 효소 과정을 포함하는, 다양한 기전에 의해 모 화합물로 전환될 수도 있다. Harper, *Progress in Drug Research* 1962, *4*, 221-294; Morozowich *et al.* in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al.*, *Curr. Pharm. Design* 1999, *5*, 265-287; Pauletti *et al.*, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997, *27*, 235-256; Mizen *et al.*, *Pharm. Biotech.* 1998, *11*, 345-365; Gaignault *et al.*, *Pract. Med. Chem.* 1996, 671-696; Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon *et al.*, Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant *et al.*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1990, *15*, 143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, *39*, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* 1997, *20*, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* 1979, *86*, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* 1987, *17*, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1992, *8*, 1-38; Fleisher *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, *19*, 115-130; Fleisher *et al.*, *Methods Enzymol.* 1985, *112*, 360-381; Farquhar *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1983, *72*, 324-325; Freeman *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 875-877; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* 1996, *4*, 49-59; Gangwar *et al.*, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani and Wood, *Drugs* 1993, *45*, 866-94; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, *19*, 241-273; Stella *et al.*, *Drugs* 1985, *29*, 455-73; Tan *et al.*, *Adv.*

Drug Delivery Rev. 1999, *39*, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, *19*, 131-148; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, *2*, 148-155; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, *39*, 63-80; and Waller *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, *28*, 497-507을 참조한다.

[0258] 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 방해가 되는 반-투과성 막에 적절한 첨가제 및 팽윤성 또는 발포성 물질과 같은, 하나 또는 그 이상의 방출 조절 및 비-방출 조절 첨가제 및 니아신 및 아스피린을 포함한다.

[0259] 또한 본 발명에서 제공되는 것은 대상에게 경구 투여하기 위한 투약 형태의 약학적 조성물인바, 니아신 및 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 솔베이트, 또는 그것의 전구약물; 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제 또는 담체를 포함하며, 이들은 알칼리로 부분적으로 중성화된 위액-방지 폴리머로 층을 이룬 물질을 포함하고 양이온 교환 수용량 및 위액-방지 외곽 층을 포함하는 중간 반응 층에 봉입된다.

[0260] 본 발명에서 제공된 약학적 조성물은 단위-투약 형태 또는 다중-투약 형태로 제공될 수 있다. 단위-투약 형태는, 본 발명에서 사용된 바와 같이, 당업자들에게 공지된 바와 같이 개별적으로 포장되고 그리고 인간 및 동물에게 투여하기에 적절하게 물리적으로 분리된 단위에 관한 것이다. 각각의 단위-복용량은 필요한 약학적 담체 또는 첨가제와 관련해, 바람직한 치료 효과를 발생시키기에 충분하도록 사전에 결정된 활성 성분(들)의 양을 함유한다. 단위-투약 형태의 예에는 앰플, 주사기, 및 개별 포장된 정제 및 캡슐을 포함한다. 단위-투약 형태는 그것들의 복수 또는 단편들로 투여될 수 있다. 다중-투약 형태는 분리된 단위- 복용 형태로 투여되도록 하나의 용기에 포장된 동일한 단위-투약 형태가 다수 있는 것이다. 다중-투약 형태의 예에는 정제 또는 캡슐의 유리병, 병을 포함된다.

[0261] 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태(정제 또는 캡슐)는 예를 들어 니아신 약 250mg 및 아스피린 약 80mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태(정제 또는 캡슐)는 예를 들어 니아신 약 250mg 및 아스피린 약 120mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태(정제 또는 캡슐)는 예를 들어 니아신 약 250mg 및 아스피린 약 160mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태(정제 또는 캡슐)는 예를 들어 니아신 약 250mg 및 아스피린 약 240mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태(정제 또는 캡슐)는 예를 들어 니아신 약 250mg 및 아스피린 약 320mg를 포함한다.

[0262] 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태(정제 또는 캡슐)는 예를 들어 니아신 약 333mg 및 아스피린 약 53mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 333mg 및 아스피린 약 80mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 333mg 및 아스피린 약 107mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 333mg 및 아스피린 약 160mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 333mg 및 아스피린 약 240mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 333mg 및 아스피린 약 320mg를 포함한다.

[0263] 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태(정제 또는 캡슐)는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 40mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 60mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 80mg를 포함한다.어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 81mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 120mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 160mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 162mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 240mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 243mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 320mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 324mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 400mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 500mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 500mg 및 아스피린 약 650mg를 포함한다.

[0264] 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 750mg 및 아스피린 약 80mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 750mg 및 아스피린 약 81mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 750mg 및 아스피린 약 120mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 750mg 및 아스피린 약 160mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 750mg 및 아스피린 약 162mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 750mg 및 아스피린 약 240mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 750mg 및 아

스피린 약 243mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 750mg 및 아스피린 약 320mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 750mg 및 아스피린 약 324mg를 포함한다.

[0265] 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 1000mg 및 아스피린 약 80mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 1000mg 및 아스피린 약 120mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 1000mg 및 아스피린 약 160mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 1000mg 및 아스피린 약 240 mg를 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어 니아신 약 1000mg 및 아스피린 약 320 mg를 포함한다.

[0266] 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어, 아스피린 약 80mg 및 니아신 약 2000mg을 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어, 아스피린 약 120mg 및 니아신 약 2000mg을 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어, 아스피린 약 160mg 및 니아신 약 2000mg을 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어, 아스피린 약 240mg 및 니아신 약 2000mg을 포함한다. 어떤 실시예에서, 개별 투약 형태는 예를 들어, 아스피린 약 320mg 및 니아신 약 2000mg을 포함한다.

[0267] 본 발명에서 제공되는 니아신 및 아스피린은 단독으로 투여될 수도 있고, 본 발명에서 제공되는 하나 또는 그 이상의 화합물, 또는 하나 또는 그 이상의 다른 활성 성분들과 병용하여 투여될 수도 있다. 본 발명에서 제공되는 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 경구 투여를 위한 다양한 투약 형태로 제형화될 수 있다. 약학적 조성물은 또한 개질화된 방출 투약 형태로 제형화될 수도 있는데, 이에는 지속성-, 지연형-, 연장성-, 지연형 -, 박동성-, 조절성-, 촉진성- 및 빠른-, 표적화된-, 프로그램화된 -, 및 위 축적 투약 형태를 포함한다. 이들 투약 형태는 당업자에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라 준비될 수 있다 (참조, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126)

[0268] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 시간 간격을 두고 일회, 또는 수회 투여될 수 있다. 치료 기간 및 정확한 투약은 치료될 대상의 나이, 체중, 및 상태에 따라 다양해질 수 있으며, 인 비보 또는 인 비트로 테스트 또는 진단 데이터에 기초한 추정 또는 공지된 테스팅 프로토콜을 사용하여 경험적으로 결정될 수 있다. 어떤 특정 개인의 경우에는, 제형의 투여를 관리 또는 감독하는 사람의 전문가적 판단 및 개인의 요구에 따라 특정 투약 처방이 초과 시간 동안 적용될 수도 있음을 추가로 이해할 것이다.

[0269] 일 양태로, 니아신의 홍조-발생 복용량, 및 니아신 외에 다른 선택적 지질-저감 약물 및 아스피린의 홍조-저해 복용량을 포함하는 조성물 뿐만 아니라, 사전치료 기간 동안 니아신 외 선택적 지질-저감 약물 및 아스피린의 홍조-저해 복용량을 투여하기 위한 조성물이 제공된다. 니아신 외 선택적 지질-저감 약물 및 아스피린의 홍조-저해 복용량을 포함하는 조성물은 일반적인 아스피린의 항-염증 복용량의 70% 미만, 75%미만, 80% 미만, 또는 85% 미만인 복용량을 제공한다. 일 실시예에서, 개별 복용량은 아스피린의 약 320 mg, 240 mg, 160 mg 또는 120 mg을 전달한다. 상기-단일 투여(개별) 복용량은 하나 또는 다수 고체 투약 단위, 예를 들어, 하나, 또는 둘, 또는 셋, 또는 넷, 또는 다섯개의 캡슐로 제공될 수 있고 또는 정제는 총 개별 복용량을 구성하기 위해 요구될 수 있다.

[0270] **개질된 방출**

[0271] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 개질된 방출성 투약 형태로서 제형화될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 바와 같이, 용어 "개질된 방출"은 동일한 경로에 의해 투여되었을 때 활성 성분(들)의 방출 장소 또는 비율이 즉각적 투약 형태의 그것과는 다른 투약 형태에 관한 것이다. 개질된 방출성 투약 형태는 지속성-, 지연형-, 연장성-, 지연형 -, 박동성-, 조절성-, 촉진성- 및 빠른-, 표적-, 프로그램화된 -, 및 위 축적 투약 형태를 포함한다. 개질된 방출성 투약 형태에서 약학적 조성물은 당업자에게 공지된, 이에 제한되지 않지만 매트릭스 조절성 방출 장치, 삼투압 조절성 방출 장치, 복합마이크로입자 조절성 방출 장치, 이온 교환 수지, 장용 코팅제, 다층 코팅제, 마이크로스피어, 리포좀, 및 이들의 조합물을 포함하는 다양한 개질된 방출 장치 및 방법들을 사용하여 준비될 수 있다. 활성 성분(들)의 방출 비율은 또한 활성 성분(들)의 입자 크기 및 다형성을 다양화하는 것에 의해서도 개질될 수 있다.

[0272] 개질된 방출의 예는, 이에 제한되지 않지만, 미국 특허 번호: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480;

5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981 ; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 및 6,699,500에 개시된 내용을 포함한다.

[0273] **매트릭스-조절성 방출 장치**

[0274] 개질된 방출성 투약 형태에 관해 본 발명에서 제공하고 있는 약학적 조성물은 당업자들에게 공지된 매트릭스-조절성 방출 장치를 사용하여 제조될 수 있다(참조, Takada et al in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

[0275] 일 실시예에서, 개질된 방출성 투약 형태로 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 다당체와 단백질과 같은, 천연 발생 폴리머 및 합성 폴리머 및 그의 유도체를 포함하는, 수-팽윤성, 침식성 또는 용해성 폴리머인 침식가능한 매트릭스 장치를 사용하여 제형화된다.

[0276] 침식성 매트릭스를 형성하는 데에 유용한 물질은, 이에 제한되지 않지만 키틴, 키토산, 덱스트란, 및 플루란; 아가 검, 아라비아 검, 카라야 검, 로커스트 빈 검, 트래거캔스 검, 카라기닌, 가티 검, 구아 검, 크산탄 검 및 스클레로글루칸; 덱스트린 및 말토덱스트린과 같은, 전분; 펙틴과 같은, 친수성 콜로이드; 레시틴과 같은, 포스파타이드; 알지네이트; 프로필렌 글리콜 알지네이트; 젤라틴; 콜라겐; 및 에틸 셀룰로오스(EC), 메틸에틸 셀룰로오스 (MEC), 카르복시메틸 셀룰로오스 (CMC), CMEC, 하이드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 프로피오네이트(CP), 셀룰로오스 부티레이트(CB), 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CAP, CAT, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), HPMCP, HPMCAS, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(HPMCAT) 및 에틸하이드록시 에틸셀룰로오스(EHEC)와 같은 셀룰로오스; 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알코올; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리아크릴아마이드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 혼성폴리머 (EUDRAGIT® Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); 폴리 (2-하이드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락티드; L- 글루탐산 및 에틸-L-글루타메이트의 혼성폴리머; 분해성 젖산-글리콜산 혼성폴리머; 폴리 -D-(-)-3-하이드록시부티르산; 및 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트 및 및 (트리메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 혼성폴리머 및 호모폴리머와 같은, 다른 아크릴산 유도체를 포함한다.

[0277] 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 비-침식성 매트릭스 장치로 제형화된다. 활성 성분(들)은 불활성 매트릭스 내에서 용해되거나 또는 분산되고, 일단 투여되면 불활성 매트릭스를 통해 주로 확산에 의해 방출된다. 비-침식성 매트릭스 장치로서 사용하기에 적합한 매트릭스는 이에 제한되지 않지만, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소뷰틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 클로리네이티드 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 혼성폴리머, 에틸렌-비닐아세테이트 혼성폴리머, 에틸렌 /프로필렌 혼성폴리머, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 혼성폴리머, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌을 포함하는 비닐클로라이드 혼성폴리머, 아이오노머 폴리에틸렌테레프탈레이트, 부틸 고무, 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 혼성폴리머, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 터폴리머, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 혼성폴리머, 폴리비닐 클로라이드, 가소된 나일론, 가소된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 혼성폴리머와 같은 불용성 플라스틱; 및 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 크로스포비돈, 및 가교되고 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트와 같은, 친수성 폴리머; 카르나우바 왁스, 미정질 왁스 및 트리글리세라이드와 같은 지방 화합물을 포함한다.

[0278] 매트릭스-조절성 방출 시스템에서, 바람직한 방출 속도는 예를 들어, 채용된 폴리머 유형, 폴리머 점성, 폴리머 및/또는 활성 성분(들)의 입자 크기, 활성 성분(들) 대 폴리머의 비율, 및 조성물 내 다른 첨가제들을 통해 조절될 수 있다.

[0279] 개질된 방출성 투약 형태로서 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 압축 후 용해-과립화, 압축 후 습식 또는 건식 과립화, 직타법을 포함하는, 당업자들에게 공지된 방법들을 사용하여 준비될 수 있다.

[0280] 약전에 본 발명에서 제공되는 복합 제형에서 사용되는 모든 첨가제들이 나열되고 그들의 특징이 설명되어 있다.

[0281] **삼투압-조절성 방출 장치**

[0282] 개질된 방출성 투약 형태에 관해 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 1-챔버 시스템, 2-챔버 시스템, 비대칭 막 기술(AMT), 및 압출 코어 시스템(ECS)을 포함하는, 삼투압 조절 장치를 사용하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 그러한 장치들은 적어도 두가지 요소들을 가진다: (a) 활성 성분(들)을 포함하는 코어; 및 (b) 적어도 하나의 전달 포트를 가지며, 상기 코어를 감싸는 반투과성 막. 상기 반투과성 막은 이용되는 수성 환경으로부터 코어로 물이 유입되는 것을 조절하여 전달 포트(들)을 통해 압출에 의해 약물이 방출되도록 한다.

[0283] 활성 성분(들)에다가, 삼투압 장치의 코어는 선택적으로 삼투압 제제를 포함하는데, 이용되는 환경으로부터 장치의 코어로 물이 수송되는데 필요한 추진력을 만들어 낸다. "삼투성 폴리머" 및 "하이드로젤"과 같이 불리는 삼투성 제제 수팽윤성 친수성 폴리머의 한 부류는, 이에 제한되지 않지만 이에 제한되지 않는, 칼슘 알지네이트, 폴리에틸렌 산화물(PEO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴)산, 폴리(메타크릴)산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 가교된 PVP, 폴리비닐 알코올(PVA), PVA/PVP 혼성폴리머, 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트와 같은 소수성 단량체를 포함하는 PVA/PVP 혼성폴리머, 거대 PEO 블럭을 포함하는 친수성 폴리우레탄, 소듐 크로스카멜로오스, 카라기닌, 하이드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC) 및 카르복시에틸 셀룰로오스(CEC), 소듐 알지네이트, 폴리카보필, 젤라틴, 크산탄 검 및 소듐 전분 글리코레이트와 같은 친수성 비닐 및 아크릴 폴리머, 다당류를 포함한다.

[0284] 다른 부류의 삼투압 제제는 오스모겐이며, 이들은 코팅제를 둘러싼 장벽을 가로지르는 삼투압 구배에 영향을 미치도록 물을 흡수할 수 있다. 적절한 오스모겐은 이에 제한되지 않지만, 마그네슘 설페이트, 마그네슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 소듐 클로라이드, 리튬 클로라이드, 포타슘 설페이트, 포타슘 포스페이트, 소듐 카르보네이트, 소듐 설파이트, 리튬 설페이트, 포타슘 클로라이드 및 소듐 설페이트와 같은 무기염; 덱스트로오스, 프룩토오스, 글루코오스, 이노시톨(inositol), 락토오스, 말토오스, 만니톨, 라피노오스, 소르비톨, 수크로오스, 트레할로오스 및 자일리톨과 같은 당(sugar); 아스코르브산, 벤조산, 푸마린산, 시트르산, 말레산, 세바식산(sebacic acid), 소르빅산, 아디프산, 에데틱산(edetic acid), 글루탐산, p-톨루엔설폰산, 숙신산 및 타르타르산과 같은 유기산; 요소(urea); 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0285] 서로 다른 용해 비율의 삼투압 제제는, 활성 성분(들)이 최초 투약 형태로부터 급속하게 전달되는 정도에 영향을 미치기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, Mannogeme EZ(SPI Pharma, Lewes, DE)과 같은 무정형 당(sugar)은, 처음 몇 시간 동안에는 바람직한 치료 효과를 즉각적으로 제공하기 위해 보다 신속한 전달을 제공하기 위해 사용될 수 있고, 연장된 시간 동안에는 치료적 또는 예방적 효과의 원하는 수준을 유지하기 위한 남은 양의 점진적 및 계속적 방출을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 경우, 활성 성분(들)은 대사되어 분비되는 활성 성분의 양을 대체하는 비율로 방출된다.

[0286] 코어는 투약 형태의 작용을 증진시키거나 안전성 또는 가공을 증진시키기 위하여 본 발명에서 설명한 바와 같은 다양한 다른 첨가제 및 담체를 또한 포함할 수 있다.

[0287] 반투과성막을 형성하는데 유용한 물질은 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에테르, 폴리아마이드, 폴리에스테르, 생리학적으로 적절한 pH에서 수투과성 및 물-불용성(water-insoluble)이거나 가교와 같은 화학적 변형에 의해 주어진 물-불용성(water-insoluble)이 되기 쉬운 셀룰로오스 유도체를 포함한다. 코팅을 형성하는데 유용한 적절한 폴리머의 예는, 가소된, 가소되지 않은, 및 강화된 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로오스 니트레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CA 에틸 카르바메이트, CAP, CA 메틸 카르바메이트, CA 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), CA 디메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카르보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸설포네이트, CA 부틸 설포네이트, CA p-톨루엔 설포네이트, 아가(agar) 아세테이트, 아밀로오스트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트리아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 로커스트 빈 검(locust bean gum)의 트리아세테이트, 하이드록시레이티드(hydroxlated) 에틸렌-비닐아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 혼성폴리머, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴)산 및 그의 에스테르, 폴리(메타크릴)산 및 그의 에스테르 및 그의 혼성폴리머, 전분, 덱스트란, 덱스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에테르, 폴리술폰, 폴리에테르술폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스 및 합성 왁스를 포함한다.

[0288] 반투과성막은 또한 소수성 다공성막이 될 수 있으며, 기포는 실질적으로 가스로 채워져 있고 수성 매체에 의해 젖지 않으나 수증기에 대해 투과성이며, 이러한 내용은 미국 특허 No. 5,798,119에 개시되어 있다. 소수성이지

만 수증기가 투과할 수 있는 그러한 막은 전형적으로, 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에테르, 폴리술폰, 폴리에테르술폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스 및 합성 왁스와 같은 소수성 폴리머로 구성된다.

[0289] 반투과성막에 있는 전달 포트(들)(delivery port(s))은 기계적 또는 레이저 드릴링에 의한 후-코팅(postcoating)에 의해 형성될 수 있다. 전달 포트(들)은 또한 수용성 물질의 플러그의 침식에 의하거나 또는 코어 안의 자국의 막의 얇은 부분의 파열에 의하여 *in situ* 처방으로 형성될 수 있다. 게다가, 전달 포트는 미국 특허 No. 5,612,059 및 No. 5,698,220에 개시된 유형의 비대칭막 코팅의 경우와 같이, 코팅 공정 동안 형성될 수 있다.

[0290] 방출된 활성 성분(들)의 총 양 및 방출 비율은 반투과성막의 두께 또는 공극률, 코어의 조성 및 전달 포트의 갯수, 크기 및 위치를 통하여 실질적으로 조절될 수 있다.

[0291] 삼투압 조절성 방출(controlled release) 투약 형태의 약학 조성물은 제형의 작용 또는 공정을 증진시키기 위하여 본 발명에서 설명한 바와 같은 추가로 종래의 첨가제를 더 포함할 수 있다.

[0292] 삼투압 조절성-방출 투약 형태는 당업자들에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라서 제조될 수 있다(참조, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Santus and Baker, *J. Controlled Release* 1995, *35*, 1-21; Verma et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, *26*, 695-708; Verma et al., *J. Controlled Release* 2002, *79*, 7-27).

[0293] 어떤 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은, 활성 성분(들)과 다른 약학적으로 허용되는 첨가제를 포함하는 코어를 감싸는 비대칭 삼투막을 포함하는 AMT 조절성-방출 투약 형태로 제형화된다. 미국 특허 No. 5,612,059 및 WO2002/17918를 참조한다. AMT 조절성-방출 투약 형태는, 직타법, 건식 과립화, 습식 과립화 및 딥-코팅 방법을 포함하는, 당업자에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라서 준비될 수 있다.

[0294] 어떤 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 활성 성분(들), 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 약학적으로 허용되는 다른 첨가제를 포함하는 코어를 감싸는 삼투막을 포함하는, ESC 조절성-방출 투약 형태로 제형화된다.

[0295] 약전에 본 발명에서 제공되는 복합 제형에서 사용되는 모든 첨가제가 나열되고 그들의 특징이 설명되어 있다.

[0296] **복합마이크로입자-조절성 방출 장치**

[0297] 개질된 방출성 투약 형태의 본 발명에서 제공하는 약학적 조성물은 약 10 내지 약 3 ㎜, 약 50 ㎛ 내지 약 2.5 ㎜ 또는 약 100 ㎛ 내지 1 ㎜의 직경을 갖는, 다수의 입자, 과립 또는 펠렛, 마이크로입자비드, 마이크로캡슐 및 마이크로정제를 포함하는, 제조된 복합마이크로입자-조절성 방출 장치일 수 있다.

[0298] 마이크로스피어는 개선된 생물학적이용도를 가지는 연장된 방출 투약 형태를 제공할 수 있다. 약물의 방출 비율을 지속하는 적절한 담체에는 이에 제한되지 않지만, 에틸 셀룰로오스, HPMC, HPMC-프탈레이트, 콜로이드성 실리콘디옥사이드 및 Eudragit-RSPM이 포함된다.

[0299] 제공되는 조성물 및 방법에 사용되기 적절한 펠렛은 약물의 50-80 % 및 미정질 셀룰로오스 또는 다른 폴리머의 20-50% (w/w) 를 포함한다. 적절한 폴리머는 이에 제한되지 않지만, 미정질 왁스, 전호화분 녹말 및 말토스 덱스트린을 포함한다.

[0300] 비드는 캡슐 및 정제 투약 형태로 준비될 수 있다. 정제 투약 형태의 비드는 캡슐 형태의 마이크로입자보다 더 느린 용해 프로파일이라는 것이 입증될 수 있다. 본 발명에서 제공되는 조성물 및 방법에 적절한 마이크로입자 충진제는 이에 제한되지 않지만 소르비탄 모노올레이트(Span 80) 및 HPMC가 포함된다. 조절성 방출 라텍스에 적절한 분산제는, 이에 제한되지 않지만, 에틸-아크릴레이트 및 메틸-아크릴레이트가 포함된다.

[0301] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 마이크로캡슐 및 마이크로정제의 형태로 제공될 수 있다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 조성물 및 방법에 적절한 마이크로캡슐은 다양한 용해 특성을 가지는 니아신 및 아스피린을 함유하는 지연형 방출 폴리머 마이크로캡슐을 포함한다. 지연형 방출 폴리머 마이크로캡슐은 수성 환경에서 콜로이드성 폴리머 분산제와 함께 준비될 수 있 수 있다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 조성물 및 방법에 적절한 마이크로캡슐은 종래의 마이크로캡슐화 기술을 사용하여 준비될 수 있다 (Bodmeier &

Wang, 1993).

[0302] 그러한 복합마이크로입자들은 당업자에게 공지된 과정에 따라 만들어질 수 있는바, 습식- 및 건식- 과립화, 압출/구형화, 롤러-압착, 용해-응고, 및 분무-코팅 시드 코어가 포함된다. 예를 들어, M*Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; and *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989를 참조한다. 복합마이크로입자를 형성하기 위해 사용되는 그러한 물질들은 상업적으로 이용될 수 있고, 예를 들어, 니아신은 론자 니아신 과립(Lonza niacin granular)으로서 상업적으로 이용가능하다.

[0303] 본 발명에서 설명된 다른 첨가제들은 복합마이크로입자를 형성하고 가공하는 것을 돕기 위해서 약학적 조성물과 함께 섞일 수 있다. 결과 마이크로입자들은 그들 자체가 복합마이크로입자 장치를 구성할 수도 있고 또는 장 폴리머, 수-팽윤성, 및 수-용해성 폴리머와 같은, 다양한 막-형성 물질들에 의해 코팅될 수도 있다.

[0304] 추가로 즉석 방출 요소 및 적어도 하나의 지속된 방출 요소를 가지는 투약 형태의 약학적 조성물이 제공되는데, 0.1부터 24시간 내에 별개의 적어도 두번의 연속적인 박동의 형태로 화합물을 비연속적으로 방출할 수 있다.

[0305] **정제-인-캡슐 시스템**

[0306] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 정제-인-캡슐 시스템의 형태로 제공될 수 있는데, 이는 단단한 젤라틴 캡슐 내에 다목적 미니-정제를 포함하는 다기능 및 다중 단위 시스템이다. 그것은 신속-방출 미니-정제, 지연형-방출 미니 정제, 박동형 미니-정제, 및 지속된-온세트 지연형-방출 미니 캐블릿을 포함하는데, 각각은 특정 방출 지체 시간을 가진다. 미니-정제의 조합에 기초하여, 다중화된 박동성 약물 전달 시스템 (DDS), 위치-특이적 DDS, 느린-신속한 DDS, 신속/느린 DDS 및 제로-오더 DDS가 수득될 수 있다.

[0307] **경구 투여**

[0308] 본 발명에서 제공하는 약학적 조성물은 경구 투여용 고체, 반고체, 젤매트릭스 또는 액체 투약 형태로 제공될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 바와 같이, 경구 투여는 또한, 볼, 설하 및 피하 투여를 포함한다. 적절한 경구 투약 형태는 이에 제한되지 않지만, 정제, 캡슐, 알약, 트로키, 로젠지, 향정, 까쉐, 펠렛, 약물첨가된 츄잉검, 과립, 벌크 파우더, 발포성 또는 비발포성 분말 또는 과립, 용액, 에멀젼, 현탁액, 용액, 와퍼, 스프링클, 엘릭시르 및 시럽을 포함한다. 활성 성분(들)에 추가하여, 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 첨가제를 더 포함할 수 있다. 상기 담체 또는 첨가제는, 그러나 이에 제한되지 않는, 결합제, 충진제, 희석제, 붕괴제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 색소제, 이염억제형, 감미제 및 착향료를 포함한다.

[0309] 결합제 또는 조립기는 압축 후에 정제가 손상되지 않도록 정제에 응집성을 부여한다. 적당한 결합제 또는 조립기는, 그러나 이에 제한되지 않는, 옥수수 전분, 감자 전분 및 미리 젤라틴화된 전분(예를 들어, STARCH 1500)과 같은 전분; 젤라틴; 수크로오스, 글루코오스, 덱스트로오스, 몰라쎄 및 락토오스와 같은 당; 아카시아, 알긴산, 알지네이트, 주름진두발의 추출물, 판와검, 가티검, 이사브골 겉껍질의 점액질, 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검, 낙엽송 아라보갈락탄, 분말화된 트래거캔스 및 구아검과 같은 천연검 및 합성 검; 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC)와 같은 셀룰로오스; AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA)과 같은 미정질 셀룰로오스; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적절한 충전제는, 그러나 이에 제한되지 않는, 탈크, 칼슘 카르보네이트, 미정질 셀룰로오스, 분말화된 셀룰로오스, 덱스트레이트, 고령토, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 미리젤라틴화된 전분 및 이들의 혼합물을 포함한다. 결합제 또는 충진제는 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물에서 약 5 내지 약 49 중량%로 존재할 수 있다.

[0310] 적절한 희석제는, 그러나 이에 제한되지 않는, 디칼슘 포스페이트(dicalcium phosphate), 칼슘 설페이트, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스, 이노시톨(inositol), 셀룰로오스, 고령토, 만니톨, 소듐 클로라이드, 건조 전분및 분말화된 당(sugar)을 포함한다. 만니톨, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스 및 이노시톨(inositol)과 같은 어떤 희석제는, 충분한 양으로 존재할 때, 몇몇 압축된 정제가 씹힐 때 입안에서 분해되는 물성을 몇몇 압축된 정제에 제공할 수 있다. 그러한 압축된 정제는 씹어먹을 수 있는 정제(chewable tablet)로 사용될 수 있다.

[0311] 적절한 붕괴제는, 그러나 이에 제한되지 않는, 아가; 벤토나이트; 메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스; 나무 제품; 천연 스펀지; 양이온 교환 수지; 알긴산; 구아검 및 비검 HV과 같은 검; 시트러스

펄프; 크로스카멜로오스와 같은 가교된 셀룰로오스; 크로스포비돈과 같은 가교된 폴리머; 가교된 전분; 칼슘 카르보네이트; 소듐 전분 글리코레이트와 같은 미정질 셀룰로오스; 폴라크릴린 포타슘; 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 및 미리 젤라틴화된 전분과 같은 전분; 점토; 알라인; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물 내의 붕괴제의 함량은 제형의 유형에 따라 달라지며, 당업자에게 용이하게 식별될 수 있다. 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 붕괴제를 포함할 수 있다.

[0312] 적절한 윤활제는, 그러나 이에 제한되지 않는, 스테아르산 칼슘; 스테아르산 마그네슘; 광유; 경광유; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 글리콜; 스테아르산; 소듐 라우릴 설페이트; 탈크; 땅콩 오일, 면실유, 해바라기 오일, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일, 콩기름을 포함하는 식물성 경화유; 스테아르산 아연; 에틸 올레이트; 에틸 라우레이트; 아가; 전분; 뱀톱; AEROSIL®200(W.R. Grace Co., Baltimore, MD) 및 CAB-O-SIL®(Cabot Co. of Boston, MA)과 같은 실리카 또는 실리카 겔; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 약 0.1 내지 약 5 중량%의 윤활제를 포함할 수 있다.

[0313] 적절한 활택제는 콜로이드 실리콘 이산화물, CAB-O-SIL®(Cabot Co. of Boston, MA) 및 석면이 제거된 탈크(asbestos-free talc)를 포함한다. 색소제는 알루미늄 수화물, 컬러 레이크(color lake) 및 이들의 혼합물에 분산된, 승인되거나 증명된, 수용성 FD&C 염료 및 비수용성 FD&C 염료를 포함한다. 컬러 레이크는 중금속의 수화산화물에 대한 수용성 염료의 흡착에 의한 조합이며, 그 결과 염료를 불용성 형태로 만든다. 착향료는 과일과 같은 식물로부터 추출한 천연 향 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같은 식감을 형성하는 합성 화합물을 포함한다. 감미제는 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 시럽, 글리세린; 및 사카린과 아스파탐과 같은 인공 감미료를 포함한다. 적절한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트래거캔스, 벤토나이트; 및, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(TWEEN®20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80(TWEEN®80) 및 트리에탄올아민 올레이트와 같은 계면활성제를 포함한다. 침강 방지제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 펙틴, 트래거캔스, 비검, 아카시아, 소듐 카르보메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 보존제는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조산 소듐 및 알코올을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다. 에멀젼에 이용되는 비수용성 액체의 예는 광유 및 면실유를 포함한다. 유기산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 원천은 소듐 바이카르보네이트 및 소듐 카르보네이트를 포함한다.

[0314] 많은 담체 및 첨가제(excipient)가, 심지어 같은 제형 내에서조차, 여러 가지 기능을 할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0315] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 압축된 정제, 분쇄된 정제, 씹어먹을 수 있는 로젠지, 급속하게 용해되는 정제, 다중 압착된 정제 또는 장용 코팅된 정제, 당-코팅된 정제 또는 막-코팅된 정제로서 제공될 수 있다. 장용 코팅된 정제는 위산의 작용에 저항하지만 장에서 녹거나 분해되어, 위의 산성 환경으로부터 활성 성분을 보호하는 물질로 코팅된 압축된 정제이다. 장용 코팅은, 그러나 이에 제한되지 않는, 지방산, 지방, 페닐살리실레이트, 왁스, 쉘락, 암모니아 처리된 쉘락 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 당-코팅된 정제는, 거부감 있는 맛이나 냄새를 덮고 정제가 산화되는 것으로부터 보호하는데 유용할 수 있는, 당 코팅에 의해 둘러싸인 압축된 정제이다. 막-코팅된 정제는 수용성 물질의 얇은 층 또는 막으로 덮힌 압축된 정제이다. 막 코팅은, 그러나 이에 제한되지 않는, 하이드록시에틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 막 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적인 특성을 부여한다. 다중 압축된 정제는 1 회 이상의 압축 싸이클에 의해 제조된 압축된 정제이며, 다층 정제, 압축 코팅된 정제 또는 건조 코팅된 정제를 포함한다.

[0316] 정제 투약 형태는 분말화된 형태, 결정 형태 또는 과립 형태의 활성 성분 또는 본 발명에서 설명한 하나 이상의 담체 또는 첨가제와 조합한 것으로부터 제조될 수 있으며, 상기 첨가제는 결합제, 붕괴제, 조절성-방출 폴리머, 윤활제, 희석제, 및/또는 색소를 포함한다. 착향료 및 감미제는 씹어먹을 수 있는 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.

[0317] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 전분 또는 칼슘 알지네이트로부터 제조될 수 있는, 연질 또는 경질 캡슐로서 제공될 수 있다. DFC(dry-filled capsule)로도 공지된, 경질 캡슐은 하나의 섹

션이 다른 섹션 위에 미끄러져서, 활성 성분을 완전히 감싸는, 2개의 섹션으로 구성된다. 연질 캡슐(SEC)은 글리세린, 솔비톨, 또는 이와 유사한 폴리올을 첨가함으로써 가소된, 젤라틴 껍질과 같은 부드러운 둥근 껍질이다. 연질 껍질은 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 포함할 수 있다. 적당한 보존제는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 및 소르빈산을 포함하는, 본 발명에서 제시한 것들이다. 본 발명에서 제공된 액체, 반고체 및 고체 투약 형태는, 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 적당한 액체 및 반고체 투약 형태는 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세라이드의 용액 및 현탁제를 포함한다. 그러한 용액을 포함하는 캡슐은 미국 특허 Nos. 4,328,245; 4,409,239; 및 4,410,545에서 제시된 바와 같이 준비될 수 있다. 캡슐은 또한 활성 성분의 용해를 변형하거나 지속시키기 위하여 당업자에게 공지된 대로 코팅될 수 있다.

[0318] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 에멀젼, 용액, 현탁제, 엘릭시르, 및 시럽을 포함하는, 액체 및 반고체 투약 형태로 제공될 수 있다. 에멀젼은 2상계(two-phase system)이며, 그 중에서 액체는 다른 액체의 전체에 작은 공 모양의 형태로 분산되어 있고, 이것은 수중 유적형 또는 유중 수적형일 수 있다. 에멀젼은 약학적으로 허용되는 비수용성 액체 또는 용매, 유화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약학적으로 허용되는 침강 방지제 및 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알코올 용액은 저급 알킬 알데하이드의 디(저급 알킬)아세탈(di(lower alkyl)acetal)과 같은 약학적으로 허용되는 아세탈, 예를 들면 아세탈알데하이드 디에틸 아세탈; 및 프로필렌 글리콜 및 에탄올과 같은 하나 이상의 하이드록시 그룹을 갖는 수혼화성용매를 포함할 수 있다. 엘릭시르는 투명하고 달콤한 수알코올 용액이다. 시럽은 당, 예를 들면 수크로오스의 농축된 수용액이며, 또한 보존제를 포함할 수 있다. 액체 투약 형태에 있어서, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜의 용액은, 투여할 때 편리하게 측정되는, 충분한 양의 약학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들면 물과 희석될 수 있다.

[0319] 경구 투여용 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 리포좀, 마이셀, 마이크로스피어 또는 나노시스템의 형태로 또한 제공될 수 있다. 마이셀 투약 형태는 미국 특허 No. 6,350,458에 개시된 바와 같이 준비될 수 있다.

[0320] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은, 액체 투약 형태로 재구성되는, 비발포성 또는 발포성, 과립 및 분말로서 제공될 수 있다. 비발포성 과립 또는 분말로 사용되는 약학적으로 허용되는 담체 및 첨가제는 희석제, 감미료 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에서 사용되는 약학적으로 허용되는 담체 및 첨가제는 유기산 및 이산화탄소의 원천을 포함할 수 있다.

[0321] 색소제 및 착향료는 상기의 모든 투약 형태로 사용될 수 있다.

[0322] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 지속성 방출(delayed release), 서방형 방출(sustained release), 펄스 방출(pulsed release), 조절성 방출(controlled release), 표적 방출(targeted release) 및 프로그램화된 방출(programmedrelease) 형태를 포함하는, 즉각적 방출(immediate release) 또는 개질된 방출성(modified release) 투약 형태로서 제형화될 수 있다.

[0323] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 원하는 치료적 작용에 손상을 주지 않는 다른 활성 성분과 함께 제형화되거나, 제산제, 양이온 펌프 저해제 및 H2-수용체 길항제(H2-receptor antagonist)와 같은, 원하는 작용을 보충하는 물질과 함께 제형화될 수 있다.

[0324] **방법**

[0325] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 것은 홍조(피부의 붉어짐, 통증, 벌레가 기어가는 것 같은 기분, 가려움, 뜨거움, 및/또는 열과 같은 감각)를 감소시키기에 유효한 양으로 아스피린의 홍조-저해 처방 및 니아신을 포함하는 제형을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 대상의 니아신-유도된 홍조를 감소키시는 방법이다.

[0326] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 아스피린과 니코틴산을 이용한다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 아스피린 및 니코틴산 대사산물을 이용한다.

[0327] 일 실시예에서, 제공되는 것은 약 80 내지 약 2000mg의 아스피린의 일일 총 복용량을 포함하는 니아신/아스피린 복용 처방을 포함하는 약학적 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 방법이다. 다른 실시예에서는, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 내지 약 500mg이다. 다른 실시예에서는, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 내지 약 400mg이다.

[0328] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 16시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프

로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 16시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 16시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 16시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0329] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 8시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 8시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 6시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 6시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 4시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 4시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 4시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 4시간 동안 Cmax의 20%를 초과한다.

[0330] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 10시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 10시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 10시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 2 내지 약 10시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 8시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 8시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 6시간 동안에 방출

된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 6시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0331] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 12시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 12시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 12시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 12시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 8시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린 AUC의 90%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 8시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 8시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 8시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린 AUC의 80%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 6시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 6시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 6시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 3 내지 약 6시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0332] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린 의 80%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 16시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 16시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 16시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 4 내지 약 16시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 5시간 내지 약 12시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후 약 5시간 내지 약 12시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 5시간 내지 약 12시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 5시간 내지 약 12시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다. 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신/아스피린 약학적 조성물을 포함하는데, 상기 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 80%는 조성물이 투여된 후 약 6시간 내지 약 10시간 동안에 방출된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 아스피린의 90%는 조성물이 투여된 후

약 6시간 내지 약 10시간 동안에 방출된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 상기 플라즈마 내 아스피린 농도는 조성물이 투여된 후 약 6시간 내지 약 10시간 동안 Cmax의 5%를 초과한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 아스피린 방출 프로파일에 기초하여 조성물로부터 방출되고, 플라즈마 내 아스피린의 농도는 조성물이 투여된 후 약 6시간 내지 약 10시간 동안 Cmax의 10%를 초과한다.

[0333] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 16시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 16시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 6시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 16시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0334] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 14시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 14시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 14시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 14시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0335] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 12시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 12시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 12시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 12시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0336] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 10시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 10시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 10시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 10시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0337] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 8시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 8시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 8시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 8시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0338] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 6.5시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 6.5시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 6.5시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 6.5시간 후가 되서야 Cmax의 10% 미만이 된다.

[0339] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 6시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 6시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 6시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 6시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0340] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 5시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 5시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 5시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 5시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0341] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 4시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 4시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 4시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 4시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0342] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 3시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 3시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 3시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 3시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0343] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 2시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 2시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 2시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 2시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0344] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 요법 당일에 대상에게 아스피린을 사용복용시키는 단계를 포함하는데, 니아신 AUC의 약 80%는 아스피린을 사전복용하고 약 1시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신 AUC의 약 90%는 아스피린을 사전복용하고 약 1시간 후가 되서야 비로소 방출된다. 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 1시간 후가 되서야 Cmax의 20%미만이 된다. 또 다른 실시예에서, 니아신의 플라즈마 농도는 아스피린을 사전복용하고 1시간 후가 되서야 Cmax의 10%미만이 된다.

[0345] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법들은 니아신 요법 시작 전 1-7일 동안 아스피린을 대상에게 사전복용시키는 단계를 포함한다. 그러한 사전치료에는 즉각적 또는 지연형 방출 아스피린 제형을 사용할 수 있다.

[0346] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 니아신 외에 지질-저감 약물을 추가로 포함하는, 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 니아신/아스피린 복용 처방을 포함한다. 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공하는 방법은 항-비만 제형, 항-당뇨 제제 및 항-고혈압 제제를 추가로 포함하는 니아신 및 아스피린 복용 처방을 포함한다.

[0347] 다른 실시예에서, 대상에게 니아신/아스피린 제형을 투여하는 것을 포함하는 적어도 하나의 홍조 징후 요소를 감소시키는 방법이 제공된다. 이들 징후에는, 이에 제한되지 않지만, 피부의 붉어짐, 온도상승, 따끔거림, 가려움, 뜨거움, 열이 나는 것-같은 기분 및 벌레가 기어가는 것 같은 기분이 포함된다.

[0348] 다른 실시예에서, 환자에게 니아신/아스피린 제형을 투여하는 것을 포함하는 프로스타글란딘-관련 부작용을 줄이는 방법이 제공된다.

[0349] 다른 실시예에서, 환자에게 니아신/아스피린 제형을 투여하는 것을 포함하는 니아신 치료의 중단을 감소시키기 위한 방법을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 환자에게 니아신/아스피린 제형을 투여하는 것을 포함하는 니아신에 적응된 환자를 증가시키기 위한 방법이 제공된다.

[0350] 다른 실시예에서, 환자에게 아스피린/니아신 제형을 투여하는 것을 포함하는 아스피린/니아신 제형으로부터 그것이 방출되기 전에 아스피린이 가수분해되는 것을 억제하기 위한 방법을 제공하고, 아스피린 마이크로입자 및 니아신 마이크로입자는 서로 다른 방출 프로파일을 가진다.

[0351] 다른 양태에서, 본 발명에서 제공되는 방법은 죽상 동맥 경화증, 심혈관 질환, 이상지질혈증, 및 이에 제한되지 않지만 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 및 증가된 심혈관 위험도와 관련된 유전전 이상을 포함하는 대사성 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0352] 본 발명에서 제공되는 방법에 적절한 투약 처방은 니아신 수준이 홍조-유도 수준에 도달하기 전에 유효한 양까지 아스피린 저해 효과가 축적되는 처방과 함께 아스피린의 특정 복용의 연장된 수-일 복용량을 포함할 수 있고, 또는 그것은 단기간 내에 효과적인 수준을 만들어 내는 처방일 수도 있다.

[0353] 상기 방법은 프로스타글란딘 D2(PGD2)의 합성을 저해하기에 충분한 양의 아스피린으로 대상을 사전치료하는 것을 포함한다. 일 실시예에서, 사전치료는 니아신 투여 전 1-4일의 기간 동안 계속된다. 다른 실시예에서, 사전치료는 니아신 투여 전 2-4일 기간 동안 계속된다. 또 다른 실시예에서, 사전치료는 처음의 니아신 복용 전 3-4일 기간 동안 계속된다.

[0354] 사전치료 동안, 아스피린은 적어도 일일 1회 복용량으로 투여된다. 일 실시예에서, 아스피린은 일일 2회 또는 그 이상 복용량으로 투여된다. 지연형 방출 투약 형태는 아스피린의 유사한 보호 혈청 농도를 생산해 내기 위해, 필적할만한 즉각적 방출 형태 보다 일일 수회 더 투여될 수 있다.

[0355] 상기 방법은 추가로 니아신이 투여되는 동안 아스피린을 계속 투여하기 위해 제공된다. 상기 니아신은 처음에 대상 내 지질을 낮추는 효과를 낳기에 충분한 투약 수준으로 투여되거나, 또는 처음에 더 낮은 수준으로 투여되고 지질을 낮추는 투약 수준으로 점진적으로 증가시킬 수 있다. 니아신의 일일 투약은 한번에 섭취될 수도 있고 또는 다중 복용량, 예를 들어 일일 2-4회로 나눠서 섭취될 수도 있다. 각각의 복용량은 투약 형태 니아신 및 아스피린을 함유하는 다중 캡슐 또는 정제일 수 있다.

[0356] 일 실시예에서, 니아신은 즉각적 방출 니아신, 지연형 방출 니아신, 또는 즉각적 방출 니아신의 바이파직 또는 트리파직 방출로서 방출된다. 어떤 실시예에서, 하나의 알약은 투여 후 즉시 방출되는 니아신의 양을 포함하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 하나의 알약은 투여 후 약 2시간 째에 방출되는 니아신의 양을 포함하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 하나의 알약은 투여 후 약 3시간 째에 방출되는 니아신의 양을 포함하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 하나의 알약은 투여 후 약 4시간 째에 방출되는 니아신의 양을 포함하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 하나의 알약은 투여 후 약 5시간 째에 방출되는 니아신의 양을 포함하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 하나의 알약은 투여 후 약 6시간 째에 방출되는 니아신의 양을 포함하도록 제형화될 수 있다. 다른 실시예에서, 하나의 알약은 투여 후 약 6.5시간 째에 방출되는 니아신의 양을 포함하도록 제형화될 수 있다.

[0357] 비록 지연형 방출 아스피린으로 사전복용하는 것이 원하는 한 실행될 수 있다고 할지라도, 편의상, 일 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 7일간 투여된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 4일간 투여된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 3일간 투여된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 2일간 투여된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 1일간 투여된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 24시간 동안 투여된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 16시간 동안 투여된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 14시간 동안 투여된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 12시간 동안 투여된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 10시간 동안 투여된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 8시간 동안 투여된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 6시간 동안 투여된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 4시간 동안 투여된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 3시간 동안 투여된다. 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 2시간 동안 투여된다. 또 다른 실시예에서, 아스피린은 니아신이 투여되기 전에 1시간 동안 투여된다.

[0358] 일 실시예에서, 대상에게 약 80 내지 약 2000mg의 아스피린의 일일 총 복용량을 포함하는 니아신/아스피린 복용 처방을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 감소시키는 방법이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 내지 약 500mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 80 내지 약 400mg이다.

[0359] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 80mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 3시간 동안 방출되는 약 80mg이다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 2시간 동안 방출되는 약 80mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 1시간 동안 방출되는 약 80mg이다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 2 내지 약 5시간 전에 시작된 유사한 아스피린 처

방으로 사전복용된다. 다른 실시예에서, 총 아스피린의 일일 총 복용량은 약 81mg이다.

[0360] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 6시간 동안 방출되는 약 120mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 120mg이다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 3시간 동안 방출되는 약 120mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 2시간 동안 방출되는 약 120mg이다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 2 내지 약 8시간 전에 시작된 유사한 아스피린 처방으로 사전복용된다.

[0361] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 8시간 동안 방출되는 약 160mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 5-6시간 동안 방출되는 약 160mg이다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 160mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 2-3시간 동안 방출되는 약 160mg이다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 2 내지 약 11시간 전에 시작된 유사한 아스피린 처방으로 사전복용된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 162mg이다.

[0362] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 12시간 동안 방출되는 약 240mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 8시간 동안 방출되는 약 240mg이다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 6시간 동안 방출되는 약 240mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 240mg이다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 2 내지 약 16시간 전에 시작된 유사한 아스피린 처방으로 사전복용된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 243mg이다.

[0363] 일 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 16시간 동안 방출되는 약 320mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 10-11시간 동안 방출되는 약 320mg이다. 또 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 8시간 동안 방출되는 약 320mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 5-6시간 동안 방출되는 약 320mg이다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 4시간 동안 방출되는 약 320mg이다. 다른 실시예에서, 대상은 니아신 요법 당일에 니아신 요법 약 2 내지 약 16시간 전에 시작된 유사한 아스피린 처방으로 사전복용된다. 다른 실시예에서, 아스피린의 일일 총 복용량은 약 324mg이다.

[0364] 다른 실시예에서, 일일 총 복용량은 아스피린 사전치료하는 1-7일을 포함한다. 또 다른 실시예에서, 아스피린 복용량은 아스피린 사전치료하는 2-4일을 포함한다. 그러한 사전치료는 즉각적 또는 지연형 방출 아스피린 제형이다.

[0365] 일 실시예에서, 니아신-아스피린 조합은, 예를 들어, 층 중 하나가 지연형 방출 아스피린이고, 다른 층은 즉각적 방출 니아신인 이중층 정제일 수 있다. 다른 실시예에서, 니아신-아스피린 조합은 내부 층이 즉각적 방출 또는 지연형 방출 니아신으로 코팅된 지속된-방출이고, 그리고 외부 층은 아스피린이며, 상기 다른 층은 즉각적 방출 또는 지연형 방출 아스피린인 이중층 정제일 수 있다.

[0366] 대체 실시예에서, 니아신-아스피린 제형은 두가지 정제를 포함할 수 있는데, 한가지 정제는 즉각적 방출 또는 지연형 방출 니아신으로 코팅된 지속된-방출이고, 다른 정제는 즉각적 방출 또는 지연형 방출 아스피린을 함유한다. 다른 실시예에서, 니아신 외 지질-저감 약물이, 선택적으로 존재한다.

[0367] 다른 실시예에서, 대상은 본 발명에서 제공된 방법에 기초해 제형화된 지연형 방출 아스피린을 상당 부분 포함하고 즉각적 방출 아스피린을 작은 부분을 포함하는 아스피린으로 사전처리된다. 상기 즉각적 방출 형태는 신속하게 아스피린의 수준을 유효한 수준까지 올리고 상기 지연형 방출 부분이 유효한 수준을 유지한다. 이러한 조합으로써, 사전복용 기간은 감소된다. 예를 들어, 상기 아스피린의 즉각적 방출 부분은 단위 복용량 당 20 내지 80mg이고 상기 지연형 방출 투약 제형은 약 2 내지 약 16시간 동안 약 80 내지 약 400mg의 양일 수 있다.

[0368] 일 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 것은 홍조를 감소시키는데 유효한 양으로 이부로펜의 홍조-저해 처방 및 니아신을 포함하는 제형을 대상에게 투여하는 것을 포함하여 대상 내 니아신-유도된 홍조(피부의 붉어짐, 통증, 민감함, 벌레가 기어가는 것 같은 기분, 가려움, 뜨거움, 및/또는 열나는 것 같은 기분을 포함하는)를 감소시키는 방법이며, 상기 이부로펜 일일 총 복용량은 약 120mg 내지 약 325mg이다.

[0369] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 것은 홍조를 감소시키는데 유효한 양으로 인도메타신의 홍조-저해 처방 및 니아신을 포함하는 제형을 대상에세 투여하는 것을 포함하는 대상 내 니아신-유도된 홍조(피부의 붉어짐, 통증, 민감함, 벌레가 기어가는 것 같은 기분, 가려움, 뜨거움, 및/또는 열나는 것 같은 기분을 포함하는)를 감소시키는 방법이며, 상기 인도메타신 일일 총 복용량은 약 25mg 내지 약 30mg이다.

[0370] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 것은 홍조를 감소시키는데 유효한 양으로 페닐부타존의 홍조-저해 처방

및 니아신을 포함하는 제형을 대상에세 투여하는 것을 포함하는 대상 내 니아신-유도된 홍조(피부의 붉어짐, 통증, 민감함, 벌레가 기어가는 것 같은 기분, 가려움, 뜨거움, 및/또는 열나는 것 같은 기분을 포함하는)를 감소시키는 방법이며, 상기 페닐부타존 일일 총 복용량은 약 150mg 내지 약 200mg이다.

[0371] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 것은 홍조를 감소시키는데 유효한 양으로 나프록센의 홍조-저해 처방 및 니아신을 포함하는 제형을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 대상 내 니아신-유도된 홍조(피부의 붉어짐, 통증, 민감함, 벌레가 기어가는 것 같은 기분, 가려움, 뜨거움, 및/또는 열나는 것 같은 기분을 포함하는)를 감소시키는 방법이며, 상기 나프록센의 일일 총 복용량은 약 150mg 내지 약 200mg이다.

[0372] 다른 실시예에서, 본 발명에서 제공되는 것은 이에 제한되지 않지만,

[0373] (i) 이에 제한되지 않지만, 이상지질혈증, 이상지질단백혈증, 지질단백질 과다 또는 결핍, 총 콜레스테롤 수준 상승, 저밀도 지질 단백질의 농도 상승, 트리글리세라이드 농도의 상승, 담즙 내 지질의 소실, 대사성 질환, 담즙 내 인지질 소실, 담즙 내 옥시테롤 소실, 비이상적 담즙 생산 및 퍼옥시좀 증식자 활성화된 수용체-관련 질환(peroxisome proliferator activated receptor-associated disorders)을 포함하는 지질단백질 대사성 질환; 이에 제한되지 않지만, 인슐린 저항, 내당능장애(impaired glucose tolerance), 혈중 공복혈당장애(impaired fasting glucose levels), 당뇨병, 지방이상증, 복부비만, 국소지방위축병, 당뇨성 신장병, 당뇨성 망막증, 신장 질환, 및 패혈증을 포함하는 글루코스 대사성 질환; 이에 제한되지 않지만, 죽상 동맥 경화증, 고혈압, 관상 동맥 질환, 심근 경색, 부정맥, 심방 세동, 심장판막증, 심부전, 심근증, 근질환, 심막염, 발기부전, 혈전 질환을 포함하는 심혈관 질환 및 관련된 혈관 장애; 이에 제한되지 않지만, 염증, 허혈성 괴사, 결장암, 혈전 질환을 포함하는 염증 마커 및/또는 C-반응성 단백질 조절 및 관련된 질환; 및 (v) 노화, 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 췌장염(pancreatitis), 및 췌장염(pancreatitius) 을 포함하는 질병 및 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법이다.

[0374] 하기 제공되는 것은 비-제한적 실시예이다.

발명의 효과

[0375] 다른 방출 프로파일을 가지는 아스피린 요소 및 니아신 요소를 포함하는 니아신-유도된 홍조를 예방 또는 감소시키기 위한 약학적 조성물 및 방법을 제공한다. 또한 니아신, 아스피린 및 니아신 외 지질-저감 약물을 포함하는 니아신-유도된 홍조를 억제 또는 감소시키기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0376] 도 1은 Tmax 값이 증가할수록 니아신 제형의 인 비보 흡수가 자극된다는 것을 나타낸 것이다.

도 2는 각 유형의 아스피린 SR 81mg 캡슐의 각각의 유형을 위해 pH 6.8에서의 타겟 용해 프로파일을 나타낸 것이다.

도 3은 pH 7.4에서 니아신 프로토유형 용해 프로파일을 나타낸 것이다.

도 4는 0.1 N HCL에서 니아신 프로토유형 용해 프로파일을 나타낸 것이다.

도 5는 니아신 유형 N1 용해 프로파일을 나타낸 것이다.

도 6은 니아신 유형 N2 용해 프로파일을 나타낸 것이다.

도 7은 니아신 유형 N3 용해 프로파일을 나타낸 것이다.

도 8A는 ASA 60mg 및 240 mg의, 위약을 받은 대상에게서 홍조가 일어난 경우를 퍼센트로 나타낸 것이다. ASA 60mg 및 240 mg,의 위약을 받은 대상에게서 홍조가 일어난 경우를 경우의 수에 따라 나타낸 것이다.

도 9A 및 9B는 ASA 60mg 및 240 mg,의 위약을 받은 대상의 홍조의 평균 강도 (9A) 및 중간 강도(9B)를 나타낸 것이다.

도 10A 및 10B는 ASA 60mg 및 240 mg,의 위약을 받은 대상의 홍조의 평균 기간(9A) 및 중간 기간(9B)을 나타낸 것이다.

도 11은 개개인에게 홍조 징후가 일어나는 경우에 ASA 60mg 및 240 mg의 위약의 영향력을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실 시 예 1

[0377] 제공되는 것은 즉각적 방출 니아신에 미치는 아스피린 처방의 항-홍조 효과를 정립하기 위한 임상 연구이다.

[0378] 상기 **산물**은 **니아신**/아스피린 경구 투약 형태이다.

[0379] **시험 설계**

[0380] 이 연구의 가장 중요한 목적은 치료 그룹 비교이다:

[0381] 니아신 복용 후 홍조의 발생, 지속, 및 심각함;

[0382] 이상반응의 일상적 모니터링.

[0383] 대상은 최초 복용 방문 전 4주 동안 스크리닝 절차를 거쳤다. 모든 정량화된 대상들은 일주일 간격으로 니아신을 2번 단일 복용량으로 섭취했다. 대상들은 무작위로 1일째에 그들의 니아신 복용량 전 위약 처방 또는 아스피린 처방을 받고 그리고 8일째에 그들의 니아신 복용량 전 반대 처방을 받았다. 무작위로, 대상들은 -4, -3, -2, 및 -1일의 오전 및 오후에 섭취한 약제의 맹검을 받았다. 대상은 -1일째에 임상 체크를 하고 1일째 니아신 복용 후에 대략 24시간 동안 감금되어 있었다. 임상을 끝내기 전에, 그들은 4,5,6 및 7일의 오전 및 오후에 섭취한 약물의 맹검을 받았다. 대상들은 7일째 임상으로 되돌아 갔고 8일째 니아신 복용 후에 대략 24시간 동안 감금되어 있었다.

[0384] **복용량 선택**

[0385] 이번 연구에서는 4일 동안 1일 당 아스피린 243mg (81 mg q.a.m. 및 162 mg q.p.m.)으로 이루어진 사전-복용 처방을 조사하였고 아스피린 20 mg/hr는 니아신 복용 6시간 전에 시작되었고 복용 후 5시간 동안 계속되었다.

[0386] **개인 외래 환자 복용량 준비**

[0387] 그룹 A(활성 기간 1/위약 기간 2): -4, -3, -2, -1일째에 오전 복용을 위한 81mg 아스피린 및 오후 복용을 위한 162mg; 4, 5, 6, 및 7일째에 오전 복용을 위한 81mg 아스피린을 위한 위약 및 오후 복용을 위한 162mg 아스피린을 위한 위약.

[0388] 그룹 B(위약 기간 1/활성 기간 2): -4, -3, -2, -1일째에 오전 복용을 위한 81mg 아스피린을 위한 위약 및 오후 복용을 위한 162mg을 위한 위약; 4, 5, 6, 및 7일째에 오전 복용을 위한 81mg 아스피린 및 오후 복용을 위한 162mg 아스피린.

[0389] **입원환자 복용량 준비**

[0390] 그룹 A(활성 기간 1/위약 기간 2): 1일 동안 (12) 20 mg 아스피린 복용량 및 8일 동안 20 mg 아스피린을 위한 (12) 위약;

[0391] 그룹 A(위약 기간 1/활성 기간 2): 1일 동안 20 mg 아스피린 복용량을 위한 (12) 위약 및 8일 동안 (12) 20 mg 아스피린.

[0392] **투여 방법**

[0393] 연구 약제자는 대상이 모든 스크리닝 절차를 끝낸 후에 대상에게 연구 외래 동안 블라인드 상태로 아스피린과 니아신을 경구 투여 처리하였다. 약제는 각각의 복용량이 개별 봉투로 처방되었고, 이에는 대상 번호 및 약제 섭취 날짜 및 시간으로 라벨링되었다. -4일 내지 -1 동안에 약제는 무작위로 처방되었다. 4 내지 7일 동안에 약제는 2일째에 사라지기 전에 처방되었다. 연구에서 입원 부분 동안(1일 및 8일) 경구 투여를 위해, 블라인드된 아스피린 또는 위약 뿐만 아니라, 니아신은 연구 약제자가 처방하였고 그리고 연구 패널이 대상에게 투여하였다. 아스피린 또는 위약은 니아신 복용 6시간 전에 시작하여, 12시간 동안 매 시간마다 투여된다.

[0394] **연구 기간**은 대략 12일이었다. 복용 전에, 스크리닝 절차는 4주간 수행되었다.

[0395] **포장, 라벨링 및 저장**

[0396] 연구 지역이 아스피린 및 니아신 물품의 공급처이다. 상기 아스피린은 가려진 상태로 공급되기 위해 캡슐화하였

다. "매칭되는(matching)" 위약은 아스피린 정제와 유사한 중량의 인공 감미료 정제를 캡슐화함으로써 만들어졌다. 몇몇 복용량의 경우, 상기 아스피린 또는 인공 감미료 정제는 더 적은 투약 양을 얻기 위해 캡슐화하기 전에 4조각 또는 2조각으로 쪼갰다. 니아신은 공개-라벨 방식(open-label fashion)으로 복용되었다.

[0397] 18세에서 55세 사이 연령의 건강한 자원자들(연구 평가에 방해가 될 수 있는 어떠한 임상 질병에도 자유롭고 일반적으로 건강한 대상들)이 연구에 참여하였다.

[0398] 다음 기준을 충족시키는 대상들은 상기 연구에서 **제외하였다**:

[0399] 1. 대상은 스크리닝 및 무작위화 사이에 아스피린을 사용하였거나 스크리닝 전 1달 이내에 아스피린을 사용한 경험이 있다;

[0400] 2. 스크리닝 및 무작위화 사이 또는 스크리닝 전 1달 이내에 50mg 초과의 니아신 복용량과 함께 니아신 또는 비타민 조제품을 함유한 니아신을 사용한 경험이 있다;

[0401] 3. 대상이 연구 동안 임신 중이거나 또는 임신하게 되었다;

[0402] 4. 대상이 지난 12개월 이내에 일과성 열감을 겪은 바 있는 폐경전후기이거나 또는 최근에 폐경기(12개월 이내에 최후 월경)였다;

[0403] 5. 대상은 아스피린, 아스피린 포함 산물, 또는 다른 비-스테로이드성 항-염증 약물에 민감성인 이력이 있다;

[0404] 6. 대상이 스크리닝 전 30일 이내에 만성적 약제를 사용한 경험이 있거나 현재 만성적 약물을 사용하고 있다;

[0405] 7. 대상이 신장 또는 간 질병의 병력이 있다;

[0406] 8. 대상이 현재 연구 전 30일 이내에 다른 조사의 약물 연구에 참여한 바 있다;

[0407] 9. 대상이 지난 2년 내에 알코올 또는 약물 남용의 이력이 있다;

[0408] 10. 대상이 혈액 알코올 또는 소변 약물 스크린 테스트에서 양성을 나타냈다;

[0409] 11. 대상이 습관적으로 흡연을 한다(>주당 10개피)

[0410] 연구하는 동안 **대상 제한**은 다음과 같다:

[0411] 1. 대상은 -4일에서 -1일째 및 4일에서 7일째에 외래 중 연구 약제 처리를 받고자 해야 한다; 대상은 1일에서 8일째에 약물을 투여한 다음 24시간 동안 및 복용 전 24시간 동안 임상에서 갇혀있는 상태를 유지하고자 해야한다;

[0412] 2. 대상은 연구 동안 또는 무작위화를 통해 스크리닝으로부터 아스피린(연구 약물 처리에서 사용되는 아스피린 외에), 이부로펜, 또는 다른 NSAIDs, 또는 아세트아미노펜을 사용하는 것을 삼가야 한다;

[0413] 3. 대상은 연구를 위해 입원해 있는 동안 뜨거운 음료(예를 들어, 커피, 차 등)를 마실 수 없다;

[0414] 4. 대상은 스크리닝부터 연구가 끝날 때까지 알코올 소비를 삼가야 한다(9일);

[0415] 5. 대상은 스크리닝부터 연구가 끝날 때까지 흡연을 삼가야 한다(9일).

[0416] 연구 중단 기준은 이에 제한되지 않지만 다음을 포함한다:

[0417] 1. 대상의 요청, 또는 극심한 부작용과 같은, 안전을 이유로 한, 조사자의 요청;

[0418] 2. 프로토콜의 필요조건이 충족되지 않을 때;

[0419] 3. 연구 결과를 방해할 수 밖에 없는 동반 요법이 대상에 의해, 보고되거나, 또는 요구될 때.

[0420] **동반 치료**

[0421] 1. 만성적 약제는 허여되지 않는다;

[0422] 2. 대상은 첫번째 복용 7일 전에 사전 약물 처리한 것을 세척해야 한다.

[0423] 3. 첫번째 복용 7일 이내에 OTC(over the counter medications) 약물 처리는 허여되지 않는다;

[0424] 4. 아스피린(연구 약제로서 사용되는 아스피린 외), 이부로펜 또는 다른 NSAIDs 및 아세트아미노펜은 명확히 억

제된다. 대상은 연구 동안 중간에 생기는 두통 또는 다른 징후에 대해 무통을 요구해야 하고, 코데인 약품 사용을 고려해야 한다. NSAID 또는 아세트아미노펜이 특히 요구되면, 상기 대상은 중단된다.

[0425] 5. 비타민 및 허브 보충제는 연구 동안 허여되지 않는다(스크리닝부터 연구가 끝날 때까지(9일)), 대상은 첫번째 복용 7일 전에 비타민을 세척해야 한다.

[0426] **안전성 평가**

[0427] 안전성은 다른 이상반응을 모니터링하는 것 및 홍조를 평가하는 것에 의해 평가되었다.

[0428] **홍조 평가**

[0429] 홍조(피부의 뜨거움, 가려움, 벌레가 기어가는 것 같은 기분, 통증 및/도는 붉어짐, 열 나는-같은 기분)는 시작과 끝에서 기록되고 최대인 때를 포착했다. 대상에 의해 보고된 바와 같이 100 ㎜ 비주얼 아날로그 스케일 (0 = 홍조 징후가 없음; 100 = 매우 불쾌한 징후)이 강도를 포착하기 위해 사용되었다. 각각의 대상에 대해, 최초 홍조부터 마지막 홍조까지, 홍조 횟수, 홍조 최대 강도, 및 홍조 총 기간이 치료 처방에 따라 요약되었다. 이들 데이터는 반복 측정 기술을 사용하여 치료 효과를 위해 통계적으로 분석되었다.

[0430] 수득한 결과는 아스피린은, 사용된 처방에서, 홍조를 감소시키는데 효과적임(평균 홍조 강도의 53% 감소; 및 평균 홍조 강도의 77% 감소)을 입증했다.

실 시 예 2

[0431] **연구**

[0432] 제공되는 것은 지연형 방출 니아신에 미치는 두가지 아스피린 처방 대 위약의 항-홍조 효과를 조사하기 위한 무작위화, 이중-맹검, 세방향 교차 연구이다.

[0433] **산물**

[0434] 산물은 니아신/아스피린 경구 투약 형태이다.

[0435] **연구 목적**

[0436] 지연형-방출 니아신(Niaspan®)의 단일-복용량 투여와 관련해 홍조를 감소시키기 위한 두가지 아스피린 처방의 능력을 평가하기 위한 것.

[0437] **방법론**

[0438] 지연형-방출 니아신(2g)은 2가지 아스피린 처방 중 하나 또는 위약과 함께 단일 경구 복용량으로 투여했다. 연구 대상들은 홍조 작용 및 다른 이상반응을 세심히 모니터링하기 위해 니아신 복용 후 임상 연구 센터에서 밤새 있었다. 각 대상은 무작위화, 세방향 교차 연구로 모든 세가지 복용 처방을 받았다.

[0439] **주요 목적**

[0440] 니아신 복용 다음의 홍조 발생, 지속 및 강도에 대한 치료 그룹 간 비교; 및 이상반응의 정형적 모니터링

[0441] **시험 설계**

[0442] 대상은 기간 1일(최초 복용) 전 4주 동안 스크리닝 절차를 거쳤고, 이에는 500 mg 즉각적 방출 니아신(Niacor®)에 따른 홍조 반응 평가를 포함되엇다. 모든 정량화된 대상들은 3번의 치료기간 동안 적어도 1주 간격으로 지연형-방출 니아신의 3번 단독 복용량을 섭취하였다. 대상들은 무작위로 각각의 치료기간의 1일째 그들의 니아신 복용 전에 위약 또는 2가지 아스피린 처방 중 하나를 받았다. 무작위로, 대상들은 -3일 및 -2일의 오후에 섭취된 약제의 맹검을 받았다. 각각의 치료기간 동안, 대상은 -1일에 임상을 체크했고 1일에 니아신 복용 후 적어도 18시간 동안 감금되었다. 치료기간 1 및 2 동안 임상을 마치기 전에, 대상들은 다음 치료기간의 -3 및 -2일 오전 및 오후에 섭취된 약제의 맹검을 받았다. 치료기간 3의 2일째 연구 절차가 끝났다.

[0443] 연구 설계 및 복용 처방의 스킴은 하기에 나타내었다(표 1 및 2)

표 1

[0444]

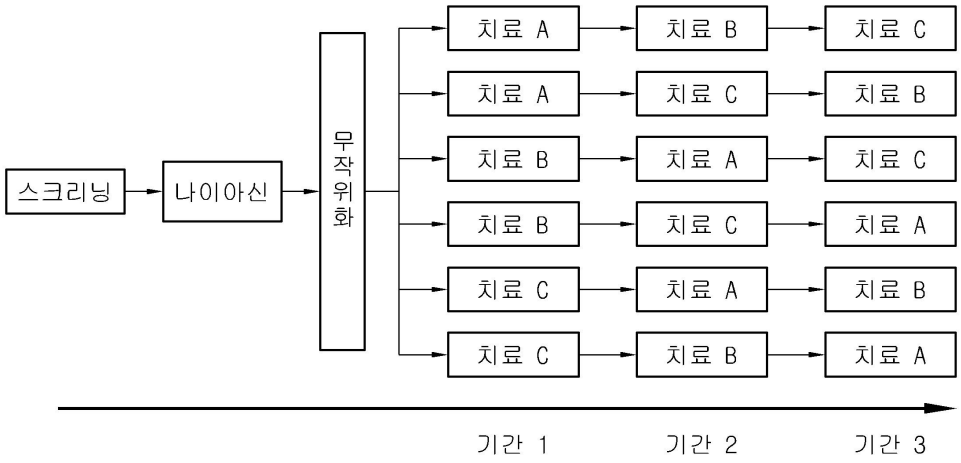


표 2

[0445]

치료 A	4x60 mg ASA pm	4x60 mg ASA pm	4x60 mg ASA pm	t=6h 내지 t=-5h 까지 시간당 1x위약 t=-4h 내지 t=+3h 까지 시간당 3x10mg ASA t=0 에서 2g Niaspan
치료 B	4xPlacebo pm	4xPlacebo pm	4xPlacebo pm	t=-6h 내지 t=-1h 까지 시간당 1x10mg ASA t=-4h 내지 t=-1h 까지 시간당 2x위약 t=0 내지 t=3h 까지 시간당 3x위약
치료 C	4xPlacebo pm	4xPlacebo pm	4xPlacebo pm	t=-8h 내지 t=-5h 까지 시간당 1x위약 t=-4h 내지 t=3h 까지 시간당 3x위약 t=0 에서 2g Niaspan

-3 일 -2 일 -1 일 1 일

[0446] **복용량 선택**

[0447] 두가지 다른 아스피린 처방 및 위약이 테스트되었다.

[0448] 니아신 복용 4시간 전에 시작하여, 니아신 복용 전 3일 동안 240 mg ASA q.p.m에 더하여 8시간 동안 시간당 30 mg ASA.

[0449] 니아신 복용 전 6시간 동안 시간당 10mg ASA. 이러한 처방은 아스피린 도입 없이 아스피린의 보다 적은 복용량이, 니아신 복용 전에 완전히 주어진, 홍조를 없에기에 충분한지 여부를 테스트하였다.

[0450] 아스피린 없음. 이러한 처방은 음성 대조군으로 사용했다.

[0451] **개별 대상 복용량의 준비**

치료 A

	복용량 당 처방을 위한 캡슐/정제의 수												
약제	-3일	-2일	-1일	1일									
				-6h	-5h	-4h	-3h	-2h	-1h	0h	1h	2h	3h
60mg-ASA	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ASA 대체 위약	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
10mg ASA	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3
캡슐의 총 #	4	4	4	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3

치료 B

	복용량 당 처방을 위한 캡슐/정제의 수												
약제	-3일	-2일	-1일	1일									
				-6h	-5h	-4h	-3h	-2h	-1h	0h	1h	2h	3h
60mg-ASA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ASA 대체 위약	4	4	4	0	0	2	2	2	2	3	3	3	3
10mg ASA	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
캡슐의 총 #	4	4	4	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3

치료 C

	복용량 당 처방을 위한 캡슐/정제의 수												
약제	-3일	-2일	-1일	1일									
				-6h	-5h	-4h	-3h	-2h	-1h	0h	1h	2h	3h
60mg-ASA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ASA 대체 위약	4	4	4	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3
10mg ASA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
캡슐의 총 #	4	4	4	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3

[0452]

[0453] **투여 방법**

[0454] 연구 약제사는 대상이 모든 스크리닝 절차를 끝낸 후에 각각의 대상을 위해 각각의 연구 기간의 외래 동안의 경구 투여를 위한 무엇인지 알리지 않은 상태로(blinded) 아스피린 또는 위약을 처방했다. 상기 약제는 각각의 복용량으로 개별 봉투에 처방되었고, 약물 섭취할 날짜 및 시간 및 대상 번호로 라벨링되었다. 치료기간 1의 -3 및 -2일을 위한 약제는 무작위화 시기에 처방되었다. 치료 기간 2 및 3를 위한 -3 내지 -2 동안의 약물은 사전 치료 기간의 2일째 되는 날에 사라지기 전에 분산되었다.

[0455] 각각의 치료 기간(-1일 및 1일)의 입원 기간 동안 경구 투여를 위해, 블라인드된 아스피린 또는 위약뿐만 아니라, Niaspan®

도 연구 약제사에 의해 처방되었고 연구 직원에 의해 대상에게 투여되었다. 아스피린 또는 위약은 Niaspan®

복용 후 3시간 동안 시간마다, 및 이와 동시에, 그 전에 6시간 동안 1일째에 시간마다 및 -1일의 저녁에 투여되었다.

[0456] **연구 기간**

[0457] 연구 기간은 대략 3주였다. 복용 전에, 스크리닝 절차는 4주의 기간 동안 수행되었다.

[0458] **포장, 라벨링 및 저장**

[0459] 공개적으로 복용된 Niacor®

(니아신 스크리닝용) 및 Niaspan®

공급처는 연구 지역이었다. Cerenis Therapeutics SA는 아스피린 캡슐 및 매칭 중간 중량 위약을 공급했다.

[0460] **포함 기준**

[0461] 니아신 투여 다음 최초 3시간 동안 즉각적 방출 니아신 500 mg 의 투여 다음 적어도 미량의 홍조를 나타내는 (VAS score = 20 mm on a 100 mm scale 로 정의되는) 나이 18 내지 65세 사이 연령의 건강한 지원자들(연구 평가에 방해가 될 수 있는 어떠한 임상 질병에도 자유롭고 일반적으로 건강한 대상들)이 연구에 참여하였다.

[0462] **제외 기준**

[0463] 다음 기준에 해당되는 대상은 연구에서 제외되었다:

[0464] 1. 대상은 스크리닝 및 무작위화 사이에 아스피린을 사용하였거나 스크리닝 전 1달 이내에 아스피린을 사용한 경험이 있다;

[0465] 2. 스크리닝 및 무작위화 사이 또는 스크리닝 전 1달 이내에 50mg 초과의 니아신 복용량과 함께 니아신 또는 비타민 조제품을 함유한 니아신을 사용한 경험이 있다;

[0466] 3. 대상이 연구 동안 임신 중이거나 또는 임신하게 되었다;

[0467] 4. 대상이 지난 12개월 이내에 일과성 열감을 겪은 바 있는 폐경전후기이거나 또는 최근에 폐경기(12개월 이내에 최후 월경)였다;

[0468] 5. 대상은 아스피린, 아스피린 포함 산물, 또는 다른 비-스테로이드성 항-염증 약물에 민감성인 이력이 있다;

[0469] 6. 대상이 스크리닝 전 30일 이내에 만성적 약제를 사용한 경험이 있거나 현재 만성적 약물을 사용하고 있다;

[0470] 7. 대상이 신장 또는 간 질병의 병력이 있다;

[0471] 8. 대상이 현재 연구 전 30일 이내에 다른 조사의 약물 연구에 참여한 바 있다;

[0472] 9. 대상이 지난 2년 내에 알코올 또는 약물 남용의 이력이 있다;

[0473] 10. 대상이 혈액 알코올 또는 소변 약물 스크린 테스트에서 양성을 나타냈다;

[0474] 11. 대상이 습관적으로 흡연을 한다(>주당 10개피)

[0475] **제한 기준**

[0476] 연구하는 동안 대상 제한은 다음과 같다:

[0477] 1. 대상은 -4일에서 -1일째 및 4일에서 7일째에 외래 중 연구 약제 처리를 받고자 해야 한다; 대상은 1일에서 8일째에 약물을 투여한 다음 24시간 동안 및 복용 전 24시간 동안 임상에서 갇혀있는 상태를 유지하고자 해야한다;

[0478] 2. 대상은 연구 동안 또는 무작위화를 통해 스크리닝으로부터 아스피린(연구 약물 처리에서 사용되는 아스피린 외에), 이부로펜, 또는 다른 NSAIDs, 또는 아세트아미노펜을 사용하는 것을 삼가야 한다;

[0479] 3. 대상은 연구를 위해 입원해 있는 동안 뜨거운 음료(예를 들어, 커피, 차 등)를 마실 수 없다;

[0480] 4. 대상은 스크리닝부터 연구가 끝날 때까지 알코올 소비를 삼가야 한다;

[0481] 5. 대상은 스크리닝부터 연구가 끝날 때까지 흡연을 삼가야 한다.

[0482] **중단 기준**

[0483] 연구 중단 기준은 이에 제한되지 않지만 다음을 포함한다:

[0484] 1. 대상의 요청, 또는 극심한 부작용과 같은, 안전을 이유로 한, 조사자의 요청;

[0485] 2. 프로토콜의 필요조건이 충족되지 않을 때;

[0486] 3. 연구 결과를 방해할 수 밖에 없는 동반 요법이 대상에 의해, 보고되거나, 또는 요구될 때.

[0487] **동반 치료**

[0488] 1. 만성적 약제는 허여되지 않는다;

[0489] 2. 대상은 첫번째 복용 7일 전에 사전 약물 처리한 것을 세척해야 한다.

[0490] 3. 첫번째 복용 7일 이내에 OTC(over the counter medications) 약물 처리는 허여되지 않는다;

[0491] 4. 아스피린(연구 약제로서 사용되는 아스피린 외), 이부로펜 또는 다른 NSAIDs 및 아세트아미노펜은 명확히 억제된다. 대상은 연구 동안 중간에 생기는 두통 또는 다른 징후에 대해 무통을 요구해야 하고, 코데인 약품 사용을 고려해야 한다. NSAID 또는 아세트아미노펜이 특히 요구되면, 상기 대상은 중단된다.

[0492] 5. 비타민 및 허브 보충제는 연구 동안 허여되지 않는다(스크리닝부터 연구가 끝날 때까지), 대상은 첫번째 복용 7일 전에 비타민을 세척해야 한다.

[0493] **안전성 평가**

[0494] 안전성은 다른 이상반응을 모니터링하는 것 및 홍조를 평가하는 것에 의해 평가되었다.

[0495] **홍조 평가**

[0496] 홍조(피부의 뜨거움, 가려움, 벌레가 기어가는 것 같은 기분, 통증 및/도는 붉어짐, 열 나는-같은 기분)는 시작과 끝에서 기록되고 최대인 때를 포착했다. 대상에 의해 보고된 바와 같이 100 mm 비주얼 아날로그 스케일 (0 = 홍조 징후가 없음; 100 = 매우 불쾌한 징후)이 강도를 포착하기 위해 사용되었다. 각각의 대상에 대해, 최초 홍조부터 마지막 홍조까지, 홍조 횟수, 홍조 최대 강도, 및 홍조 총 기간이 치료 처방에 따라 요약되었다. 이들 데이터는 반복 측정 기술을 사용하여 치료 효과를 위해 통계적으로 분석되었다.

[0497] **부작용 보고**

[0498] 이상반응(AE)은 연구 약물과 관련해 고려했든 하지 않았든, 의약물 사용과 관련한 일시적인 비이상적 실험 발견, 징후 또는 질병을 포함하는 모든 비우호적 및 비의도적 사인이다. 강도 비율은 다음 카테고리에 기초하여 비교하였다.

[0499] 약함(mild)- 징후의 인지, 그러나 쉽게 용인됨;

[0500] 중간정도임(moderate)-일반적인 활동을 방해할 정도의 고통

[0501] 심함(severe)-일반적인 활성을 수행하거나 일하는 것이 불가능할 정도로 무능력하게 만듦

[0502] **결과**

[0503] 총 54명의 대상들이 연구에 참여했다. 46명의 대상들이 모두 3번의 복용 기간을 끝냈고 홍조 파라미터 평가에 대한 데이터로 기여하였다. 총 51명의 대상들은 치료 A(240 mg ASA), 50 내지 B (60 mg ASA), 및 50 내지 C (위약)에 노출되었다; 이들 대상들은 안전 파라미터의 평가를 위한 군을 포함한다.

[0504] **홍조 반응**

[0505] 홍조의 발생

[0506] 그들이 60 mg ASA (87%) 또는 위약 (91%)를 받았을 때와 비교하여 그들이 240 mg ASA (74%)를 받을 때 더 적은 대상들이 홍조 반응을 경험했다. 경험한 상기 46명의 대상들이 경험한 총 홍조 횟수 또한 60 mg ASA (64 episodes) 또는 위약(68 episodes)과 비교해 240 mg ASA (52 episodes)를 받았을 때 보다 더 낮았다. 상기 결과는 도 8A 및 8B에 나타나 있다.

[0507] 홍조의 최대 강도

[0508] 홍조의 최대 강도(100 mm VAS로 측정)는 대상이 240 mg ASA (평균 25.8 mm; 중간값 20.0 mm)를 섭취했을 때 그들이 60 mg ASA (평균 36.1 mm; 중간값 35.0 mm) 또는 위약(평균 41.1 mm; 중간값 35.5 mm)을 섭취했을 때보다 낮았다. 분산분석(ANOVA)은 240 mg ASA 및 위약 간에(p=0.0003) 그리고 240 mg ASA 및 60 mg ASA 간에 (p=0.0130) 통계적으로 현저한 차이가 있음을 나타냈다. 상기 결과는 도 9A 및 도 9B에 나타나 있다.

[0509] 총 홍조 기간

[0510] 홍조의 총 누적 기간(처음 발생에서부터 마지막에 끝날 때까지)은 대상이 60 mg ASA (평균 101.8 min; 중간값 84.0 min) 또는 위약(평균 127.6 min; 중간값 87.5 min) 섭취했을 때보다 240 mg ASA (평균 67.1 min; 중간값 44.5 min)을 섭취했을 때 더 짧았다. ANOVA 은 통계적으로 240 mg ASA 및 위약 간에(p=0.0003) 그리고 240 mg ASA 및 60 mg ASA 간에(p=0.025) 통계적으로 현저한 차이가 있다는 것을 나타냈다. 또한, 60 mg ASA 및 위약 간에도(p=0.053) 현저한 차이가 있었다. 상기 결과는 도 10A 및 도 10B에 나타나 있다.

[0511] 홍조 횟수

[0512] 대상이 60 mg ASA (평균 1.4) 또는 위약(평균 1.5)을 섭취했을 때와 비교하여 그들이 240 mg ASA를 섭취했을 때 홍조가 더 적게 발생함(평균 1.1)을 경험했다. ANOVA은 240 mg ASA 및 위약 간에 통계적으로 현저한 차이를 나타냈다(p=0.019). 더욱이, 다항 로지스틱 회귀 분석(multinomial logistic regression)은 대상이 위약과 비교해서 240 mg ASA의 경우에 홍조가 더 적게 발생할 가능성이 2.1배 였고(p=0.01) 그리고 60 mg ASA과 비교해 240 mg ASA의 경우에 더 적게 발생할 가능성이 1.7배 였다(p=0.05). 대상이 위약과 비교하여 60 mg ASA의 경우 홍조가 더 적게 발생할 가능성이 1.3배 였다 (p>0.10).

[0513] 개별 홍조 징후

[0514] 대상들이 60 mg ASA 또는 위약을 섭취했을 때와 비교하여 240 mg ASA를 섭취했을 때 각 홍조 징후가 덜 발생함을 경험했다. 가려움, 벌레가 기어가는 듯한 기분, 붉어짐 및 피부에 열이 나는 듯한 기분은 또한 대상이 위약과 비교하여 60 mg ASA를 섭취했을 때 더 적게 나타났다. 결과는 도 11에 나타냈다.

[0515] **안전성 결과**

[0516] 나타난 부작용(AEs)을 치료하는 전반적인 경우의 수는 세가지 치료 처방에서 유사했다. 모든 AEs가 정도면에서 심하지는 않은 것으로 판단되었고, 어떤 대상도 부작용 때문에 연구가 중단되지는 않았다.

[0517]

이상반응의 요약

	240 mg ASA (n=51)	60 mg ASA (n=50)	위약 (n=50)
AEs의 수	14	14	18
AE 대상 12 (23.5%)	10 (20.0%)	13 (26.0%)	13 (26.0%)
CTM-관련 AE 대상	7 (13.7%)	7 (14.0%)	8 (16.0%)
심한 AEs 대상	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
심각한 AEs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
중단해야할 정도의 AEs 대상	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

[0518] 가장 일반적인 이상반응은 두통이었는데, 240 mg ASA을 섭취했을 때 4명의 대상, 60 mg ASA을 섭취했을 때 5명의 대상, 그리고 위약을 섭취했을 때 3명의 대상에게서 발생했다. 위장 질환과 관련된 이상반응은 240 mg ASA을 섭취했을 때 4명의 대상, 60 mg ASA을 섭취했을 때 3명의 대상, 그리고 위약을 섭취했을 때 5명의 대상에게서 발생했다.

실 시 예 3

[0519] 아스피린 지연형 방출 및 니아신 개질된 방출은 Flamel Technologies (France)에서 US 5,846,566, US 5,603,957 및 WO 03/030878에 설명된 기술에 의해 준비되었다.

[0520] 아스피린 SR (ASA)은 아스피린 마이크로입자로서 81mg 아스피린을 함유하고 경구 투여용으로 흰색/흰색 캡슐로 된 지연형 방출 산물이다. ASA는 대략 4-5 h (기본형 A1), 6-7 h (기본형 A2) 및 9-10 h (기본형 A3)이내에 80% 방출되는 아스피린 SR 캡슐로서 세가지 지연형-방출 제형으로 준비된다. A1, A2 및 A3 기본형들은 동일한 코팅 조성물의 다른 코팅 비율로 제조되었다. 상기 코팅 조성물은 pH에 민감하지 않았고, 용해는 위-장 관 전체의 어느 위치인가에 영향을 받지 않았다.

[0521] 아스피린 SR의 제조 과정은 *Refined acetylsalicylic acid grade 300/500* 로서 Shandong에서 공급되는 적절한 모양과 크기의 아스피린 결정형의 코팅에 기초하였다. 기본형 A1, A2, A3의 아스피린 SR 81mg 캡슐의 정량적 조성물은 표 3-5에 주어진다.

표 3

[0522] 아스피린 SR의 조성물 (A1 기본형)

성분	기능	조성물(mg/capsule)	백분법에 따른 조성물 (%)
정제된 아세틸살리실 산 등급 300/500 (아스피린)	활성 성분	81.00	95.05
에틸셀룰로오스	막 코팅 제제	2.18	2.56
캐스터 오일	가소제	0.18	0.21
포비돈	막 코팅 제제	0.12	0.14
타르타르 산	안정화제	0.30	0.35
마그네슘 스테아레이트*	윤활제	0.16	0.19
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	활택제	0.43	0.50
탈크	윤활제	0.85	1.00
총	-	**85.22**	**100.00**
단단한 젤라틴* 캡슐 크기 4 (흰색/흰색)	-	-	-

[0523] ***야채 기원**

표 4

[0524] 아스피린 SR의 조성물 (A2 기본형)

성분	기능	조성물(mg/capsule)	백분법에 따른 조성물 (%)
정제된 아세틸살리실 산 등급 300/500 (아스피린)	활성 성분	81.00	93.98
에틸셀룰로오스	막 코팅 제제	2.89	3.35
캐스터 오일	가소제	0.24	0.28
포비돈	막 코팅 제제	0.16	0.19
타르타르 산	안정화제	0.40	0.46
마그네슘 스테아레이트*	윤활제	0.21	0.24
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	활택제	0.43	0.50
탈크	윤활제	0.86	1.00
총	-	**86.19**	**100.00**
단단한 젤라틴* 캡슐 크기 4 (흰색/흰색)	-	1	-

[0525] ***야채 기원**

표 5

[0526] 아스피린 SR의 조성물 (A3 기본형)

성분	기능	조성물(mg/capsule)	백분법에 따른 조성물 (%)
정제된 아세틸살리실 산 등급 300/500 (아스피린)	활성 성분	81.00	92.69
에틸셀룰로오스	막 코팅 제제	3.76	4.30
캐스터 오일	가소제	0.32	0.37
포비돈	막 코팅 제제	0.21	0.24
타르타르 산	안정화제	0.52	0.59
마그네슘 스테아레이트*	윤활제	0.27	0.31
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	활택제	0.44	0.50
탈크	윤활제	0.87	1.00
총	-	87.39	100.00
단단한 젤라틴* 캡슐 크기 4 (흰색/흰색)	-	1	-

[0527] ***야채 기원**

[0528] 아스피린 기본형은 다른 첨가제 비율을 사용하여, 동일하게 준비되었다. 제조 과정은 세 단계를 포함하였다: 아스피린 결정형 코팅, 아스피린 SR 마이크로입자 캡슐화, 및 포장.

[0529] 코팅: 아스피린 결정은 바텀-스프레이 유동층 공정기로 분무-코팅하는 기술을 사용하여 코팅되었다. 코팅 현탁액은 교반장치가 장착된 스텐리스 스틸 용기 내에서 아세톤/이소프로필 알코올 혼합물 내 코팅 첨가제를 혼합하여 준비했다. 상기 현탁액은 니트로젠에서 작동하는 유동층 장치에서, 실온에서 아스피린 결정형 위에 분무되었다. 상기 과정 동안, 상기 용매는 연속적 코팅막으로 조성물이 결정 주위에 증착되어, 그리하여 아스피린 SR 마이크로입자가 형성될 수 있도록, 유동화류에 의해 증기가 되었다.

[0530] 캡슐화: 아스피린 SR 마이크로입자는 자유롭게 흐르는 블렌드를 수득하기 위해 첨가제로 채워진 캡슐과 혼합했다. 이러한 블렌드는 적합한 수용량의 드럼-형 블렌더로 이루어졌다. 반-자동 회전 기계를 사용하여, 결과로 얻은 블렌드를 단단한 젤라틴 캡슐 내에 채워넣었다. 각각의 캡슐은 아스피린 81mg을 함유했다.

[0531] 표 6은 아스피린 SR 81mg 캡슐 유형 A1, A2 및 A3 방출을 구체화한 것을 나타낸다.

표 6

[0532] 방출 구체화- 아스피린 SR 81 mg 캡슐 A1, A2 및 A3

테스트		방법	구체화		
			제형 A1	**제형 A2**	**제형 A3**
모습		국제적 방법	흰색에서 약간 노란색의 마이크로입자를 함유하는 흰색 캡슐		
HPLC에 의한 구별		국제적 방법	참조 용액의 그것과 유사한 고정 시간(Retention time)		
pH 6.8에서의 용해 테스트(% 아세틸살리실 산)		국제적 방법	참조 프로파일 A1에 유사	참조 프로파일 A2에 유사	참조 프로파일 A3에 유사
투약 단위의 일치(중량 변이)		USP <905>	USP/NF 최근 판에 따름 <905>		
HPLC에 의한 관련 물질 (중량 비율 / 아세틸살리실 산)	살리실 산 (SA) (%)	국제적 방법	≤ 0.5		
	아세틸살리실 산 (ASSA) (%)		≤ 0.1		
	살리실살리실 산 (SSA) (%)		≤ 0.1		
	총 불순물 (%)		≤ 0.7		

분석 (by HPLC) (mg/capsule)		국제적 방법	72.9 내지 89.1
아세톤 및 이소프로판올 잔재 by GC	아세톤 (ppm)	국제적 방법	< 20 000
	이소프로판올 (ppm)		< 20 000
	남은 용매의 합 (ppm)		< 20 000
미생물 오염	총 호기성 미생물의 수 (CFU/g)	국제적 방법	≤ 1000
	총 복합 효모 및 곰팡이의 수(CFU/g)	USP <61> 및 <62>에 따름	≤ 100
	Escherichia coli		부재

[0533] 아스피린 SR 81mg 캡슐의 각각의 유형에 대한 세가지 타겟 용해 프로파일을 계산하였고, 이는 표 7 및 도 2에 있다.

표 7

[0534] 아스피린 SR 81mg 캡슐의 타겟 용해 프로파일

용해 시간 (hour)	아스피린 SR 81mg 캡슐 유형		
	A1	A2	A3
0	0.0	0.0	0.0
0.5	21.2	15.9	11.7
1	35.3	27.1	20.3
1.5	46.2	36.2	27.6
2	54.9	43.9	33.9
2.5	62.0	50.4	39.6
3	67.8	56.0	44.6
3.5	72.6	60.9	49.1
4	76.7	65.2	53.1
4.5	80.0	68.9	56.8
5	82.9	72.2	60.2
5.5	85.3	75.1	63.2
6	87.4	77.7	66.0
7	90.6	82.0	70.9
8	93.0	85.5	75.0
9	94.7	88.2	78.5
10	96.0	90.4	81.4
11	97.0	92.1	83.9
12	97.7	93.6	86.1
13	98.3	94.7	87.9
14	98.7	95.7	89.5
15	99.0	96.4	90.9
16	99.2	97.1	92.1

[0535] 니아신 MR 캡슐은 500mg 니아신 마이크로입자를 함유하고 경구 투여용 흰색/흰색 캡슐로 된 개질된 방출 산물이다.

[0536] 니아신 MR에 대한 제형 개발은 삼키고 방출이 시작되는 지점 사이의 지체 시간이 다른 일련의 개질된-방출 니아신 배치를 생산해냈으며, 이는 타겟이 되는 방출 지역의 선택을 가능하게 했다. 상기 산물은 삼킨 후, 그리고 나서 다른 위장관 (GIT) 내로 방출될 수 있도록 위를 통해 안전히 통과하기에 적절한 조성물로 니아신 입자를

코팅함으로써 수득되었다. 산물 행동(GIT의 보다 특정한 위치에서의 방출과 연계된 위에서의 저항)은 코팅 조성물 내 세가지 성분의 연합에 기초한다: 서로 다른 pH 의존성 용해도를 가지는, 두가지 친수성 메타크릴 폴리머, 및 한가지 소수성 물질. 세가지 포뮬러 간에 *in vivo* 상 지체 시간의 차이는 코팅 조성물 내 다른 폴리머 비율에 의해 결정되는 것으로 추정했다.

[0537] 제조 과정은 *Niacin USP granular special* 로서 Lonza에 의해 공급되는 적절한 모양 및 크기의 니아신 과립을 코팅하는 것에 의해 니아신 MR 500 mg 캡슐 기본형 N1, N2 및 N3의 준비에 기초한다.

[0538] 제형 기본형 N1, N2 및 N3을 위한 니아신 MR 500 mg 캡슐의 정량적 조성물은 표 8-10(이하)에 있다.

표 8

[0539] 니아신 MR 500 mg 캡슐 N1의 조성물

성분	**기능**	**조성물 (mg/capsule)**	**백분법에 따른 조성물 (%)**
니아신 USP 과립 특이적 (니코틴 산)	활성 성분	500.00	81.68
메타크릴 산 혼성폴리머 유형 C (Eudragit®L100-55)	막 코팅제	53.03	8.66
메타크릴 산 혼성폴리머 유형 B (Eudragit®S100)	막 코팅제	10.61	1.73
수소화된 면실유 (Lubritab®)	막 코팅제	42.42	6.93
마그네슘 스테아레이트*	윤활제	3.06	0.50
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	윤활제	3.06	0.50

[0540] * 야채 기원

표 9

[0541] 니아신 MR 500 mg 캡슐 N2의 조성물

성분	**기능**	**조성물 (mg/capsule)**	**백분법에 따른 조성물 (%)**
니아신 USP 과립 특이적 (니코틴 산)	활성 성분	500.00	79.20
메타크릴 산 혼성폴리머 유형 C (Eudragit®L100-55)	막 코팅제	50.00	7.92
메타크릴 산 혼성폴리머 유형 B (Eudragit®S100)	막 코팅제	25.00	3.96
수소화된 면실유 (Lubritab®)	막 코팅제	50.00	7.92

마그네슘 스테아레이트*	윤활제	3.16	0.50
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	윤활제	3.16	0.50

[0542] * 야채 기원

표 10

[0543] 니아신 MR 500 mg 캡슐 N3의 조성물

성분	**기능**	**조성물 (mg/capsule)**	**백분법에 따른 조성물 (%)**
니아신 USP 과립 특이적 (니코틴 산)	활성 성분	500.00	79.20
메타크릴 산 혼성폴리머 유형 C (Eudragit®L100-55)	막 코팅제	25.00	3.96
메타크릴 산 혼성폴리머 유형 B (Eudragit®S100)	막 코팅제	50.00	7.92
수소화된 면실유 (Lubritab®)	막 코팅제	50.00	7.92
마그네슘 스테아레이트*	윤활제	3.16	0.50
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	윤활제	3.16	0.50

[0544] * 야채 기원

[0545] 니아신 기본형은 다른 첨가제 비율을 사용하여, 동일하게 준비되었다. 제조 과정은 세 단계를 포함하였다: *Niacin USP granular special*의 코팅; 니아신 MR 마이크로입자의 캡슐화; 및 포장

[0546] 코팅: 니아신 과립은 바텀-스프레이 유동층 공정기로 분무-코팅 기술을 사용하여 코팅되었다.

[0547] 코팅액은 교반장치가 부착된 재킷식 적정 용기(jacketed appropriate vessel)를 사용하여 뜨거운 이소프로필 알코올 내에서 코팅 첨가제를 용해시킴으로써 준비된다. 용액은 유동층 장비 내에서, 니아신 과립 위에 약 75℃에서 분무된다. 상기 과정 동안, 상기 용매는 연속적 코팅막으로 조성물이 과립 주위에 증착되어, 그리하여 니아신 MR 마이크로입자가 형성될 수 있도록, 유동화류에 의해 증기가 되었다.

[0548] 캡슐화: 니아신 MR 마이크로입자는 적합한 수용량의 드럼-형 블렌더 내에서 첨가제로 채워진 캡슐과 혼합했다. 반-자동 회전 기계를 사용하여, 결과로 얻은 블렌드를 단단한 젤라틴 캡슐 내에 채워넣었다. 각각의 캡슐은 니아신 마이크로입자 500mg을 함유했다.

[0549] 표 11은 니아신 MR 500mg 캡슐의 방출을 구체화한 것을 나타낸다.

표 11

[0550] 니아신 MR 500 mg 캡슐 N1, N2 및 N3의 방출 구체화

테스트		**방법**	**구체화**		
			제형 N1	**제형 N2**	**제형 N3**
모습		국제적 방법	흰색에서 약간 노란색의 마이크로입자를 함유하는 흰색 캡슐		
HPLC에 의한 구별		국제적 방법	참조 용액의 그것과 유사한 고정 시간(Retention time)		
0.1 NHCl 에서의 용해 테스트(% 니코틴산)- *5시간*		국제적 방법	≤30 %		
pH 7.4에서의 용해 테스트(% 니코틴산)- *5시간*		*국제적 방법*	*≥80 %*		
투약 단위의 일치(중량 변이)		*USP <905>*	*USP/NF 최근 판에 따름 <905>*		
HPLC에 의한 관련 물질 (중량 비율 / 아세틸살리실 산)	개별 침식 산물(%)	국제적 방법	각 개별 침식 산물은 0.10 %의 보고 수준으로 보고될 것이고 0.2 %의 구별 수준으로 구별된다.		
	총 침식 산물(%)		≤5 %		
분석 (by HPLC) (mg/capsule)		국제적 방법	450 내지 550		
이소프로필 알코올 잔재 by GC		국제적 방법	< 19 000		
미생물 오염	총 호기성 미생물의 수 (CFU/g)	국제적 방법	≤1000		
	총 복합 효모 및 곰팡이의 수(CFU/g)	USP <61> 및 <62>에 따름	≤100		
	Escherichia coli		부재		

[0551] 복합 제형은 적합한 제형에 필요한 적합한 첨가제와 활성 성분 마이크로입자를 혼합함으로써 수득된다. 예를 들어, 캡슐은 마이크로입자의 비-균질 혼합물을 만들기 위해 한가지 아스피린 기본형 및 한가지 니아신 기본형을 혼합하여 곧바로 캡슐에 넣는 것에 의해 준비된다.

실 시 예 4

[0552] ASA 및 니아신 플라즈마 약동학 프로파일이 제공된다.

[0553] ASA 플라즈마 약동학 프로파일이 하기에 제공된다. 다양한 복용량에 대한 다른 방출율에서의 C_{max}는 약:

[0554] 160 mg: 빠른(fast) - 290 ng/ml, 중간(intermediate) - 190 ng/ml, 느린(slow) - 130 ng/ml;

[0555] 240 mg: 빠른 - 420 ng/ml; 중간 - 290 ng/ml: 느린 - 200 ng/ml;

[0556] 324 mg: 빠른 - 570 ng/ml; 중간 - 390 ng/ml; 느린 - 280 ng/ml.

[0557] 이다.

[0558] 아스피린 AUC 플라즈마 약동학 프로파일은 하기에서 제공된다. 다양한 복용량에서 AUC는 약:

[0559] 160 mg: AUC = 800 $ngml^{-1}h$;

[0560] 240 mg: AUC = 1200 $ngml^{-1}h$;

[0561] 324 mg: AUC = 1600 $ngml^{-1}h$.

[0562] 살리실 산 플라즈마 약동학 프로파일은 하기에서 제공된다. 다양한 복용량에서 C_{max} 는 약:

[0563] 160 mg: 빠른 - 2600 ng/ml, 중간 - 1700 ng/ml, 느린 - 1200 ng/ml;

[0564] 240 mg: 빠른 - 3700 ng/ml; 중간 - 2600 ng/ml: 느린 - 1800 ng/ml;

[0565] 324 mg: 빠른 - 5000 ng/ml; 중간 - 3500 ng/ml; 느린 - 2400 ng/ml.

[0566] 아스피린 AUC 플라즈마 약동학 프로파일은 하기에서 제공된다. 다양한 복용량에서 AUC는 약 :

[0567] 160 mg: AUC = 11000 $ngml^{-1}h$;

[0568] 240 mg: AUC = 16300 $ngml^{-1}h$;

[0569] 324 mg: AUC = 22000 $ngml^{-1}h$.

[0570] 니아신 플라즈마 약동학 프로파일은 하기에서 제공된다(니아신 복용량은 2000mg이다). 일 실시예에서, Cmax 는 3-13 μg/ml 범위 내에 있다. 다른 실시예에서, Cmax 는 6-9 μg/ml의 범위 내에 있다.

[0571] 2000mg의 니아신 복용량에 대한 Tmax 의미는 하기에서 제공된다. 일 실시예에서, Tmax 는 약 9시간이다. 또 다른 실시에서, Tmax 는 약 10.5시간이다.

[0572] 니아신 AUC 프로파일은 하기에서 제공된다(니아신의 복용량은 2000mg이다). 일 실시예에서, AUC는 8-52 $\mu g/ml^{-1}h$의 범위 내에 있다. 다른 실시예에서, AUC는 15-35 $\mu g/ml^{-1}h$의 범위 내에 있다. 또 다른 실시예에서, AUC는 20-25 $\mu g/ml^{-1}h$의 범위 내에 있다.

[0573] 니코틴 요산(복용량은 2000mg이다)에 대한 플라즈마 약동학 프로파일은 하기에서 제공된다. 일 실시예에서, Cmax 는 1.25-5.2μg/ml의 범위 내에 있다. 다른 실시예에서, Cmax 는 2.5-3.5μg/ml 의 범위 내에 있다.

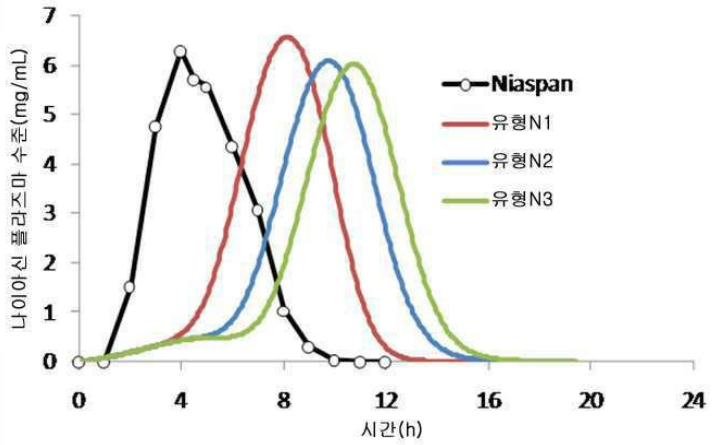
[0574] 니아신 2000mg 복용 후 니코틴 요산의 Tmax 은 하기에서 제공된다. 일 실시예에서, Tmax 는 약 8시간이다. 다른 실시예에서, Tmax 는 약 9시간이다. 또 다른 실시예에서, Tmax 는 약 10.5시간이다.

[0575] 니코틴 요산 AUC 프로파일(니아신 복용량은 2000mg이다)은 하기에서 제공된다. 일 실시예에서, AUC는 6-27 $\mu g/ml^{-1}h$의 범위 내에 있다. 다른 실시예에서, AUC는 12-18 $\mu g/ml^{-1}h$의 범위 내에 있다. 또 다른 실시예에서, AUC는 14-16 $\mu g/ml^{-1}h$의 범위 내에 있다.

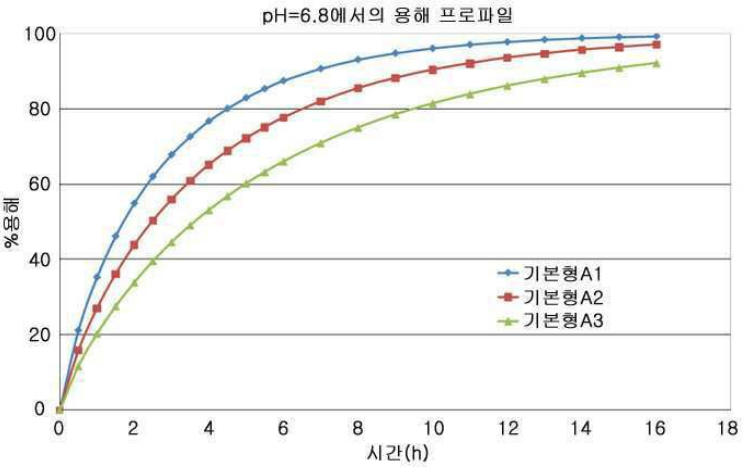
[0576] 앞선 설명에 기초하건대, 본원에서 설명된 조성물 및 방법들의 용도가 상기 본원에서 나열한 과제를 수행할 것임이 명백할 것이다. 그러므로, 상기 조성물 및 방법의 어떠한 변이도 제공된 방법 및 조성물의 범주 내에 속하고, 따라서 그들의 범주가 첨부되는 청구항의 범주 내에 속하는 모든 수정 및 변이를 포함할 것임을 인지할 것이다.

도면

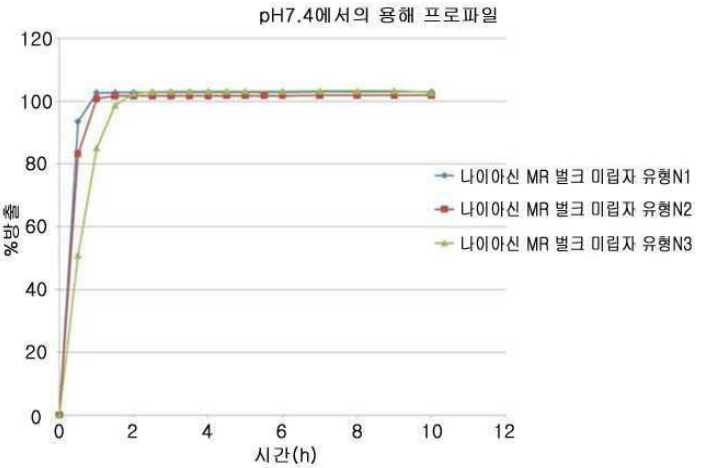
도면1



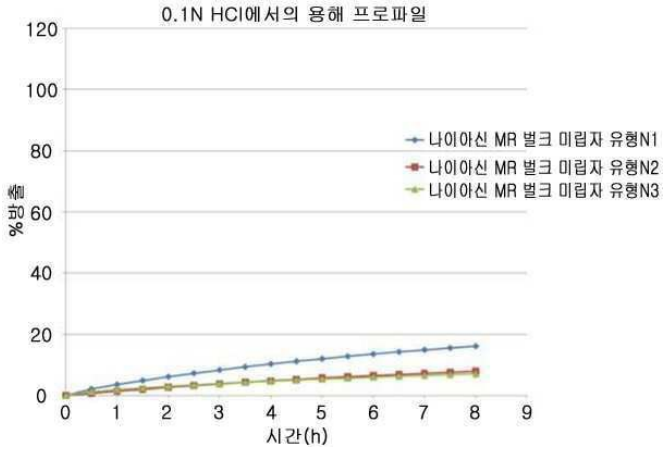
도면2



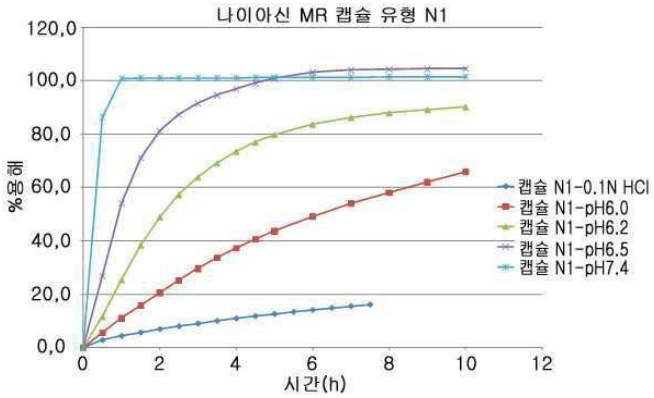
도면3



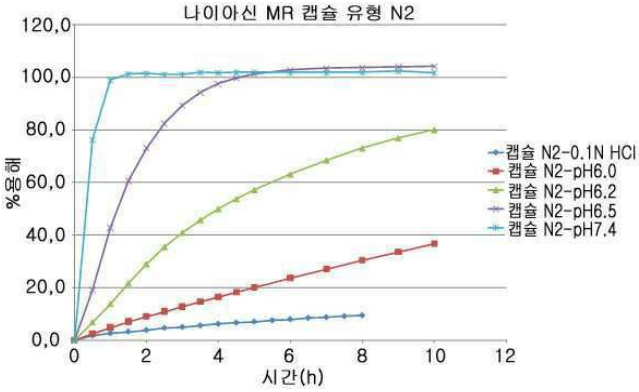
도면4


0.1N HCl에서의 용해 프로파일
120
100
80
60
40
20
0
%방출
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
시간(h)
나이아신 MR 벌크 미립자 유형N1
나이아신 MR 벌크 미립자 유형N2
나이아신 MR 벌크 미립자 유형N3

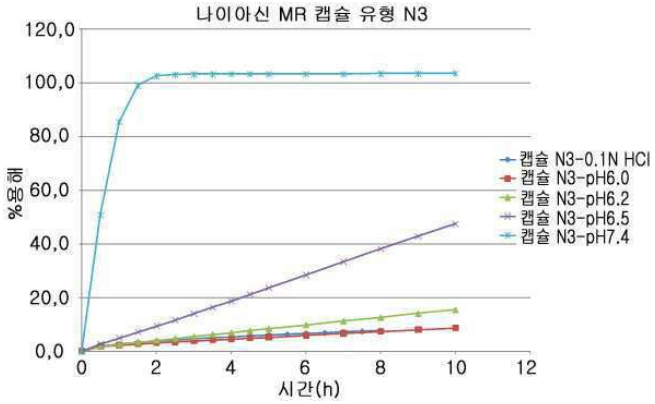
도면5


나이아신 MR 캡슐 유형 N1
120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
%용해
0 2 4 6 8 10 12
시간(h)
캡슐 N1-0.1N HCl
캡슐 N1-pH6.0
캡슐 N1-pH6.2
캡슐 N1-pH6.5
캡슐 N1-pH7.4

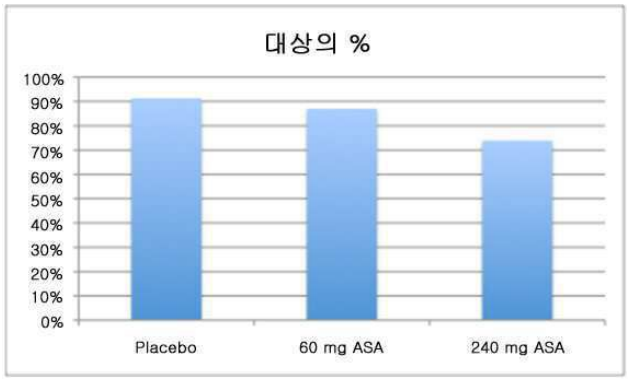
도면6


나이아신 MR 캡슐 유형 N2
120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
%용해
0 2 4 6 8 10 12
시간(h)
캡슐 N2-0.1N HCl
캡슐 N2-pH6.0
캡슐 N2-pH6.2
캡슐 N2-pH6.5
캡슐 N2-pH7.4

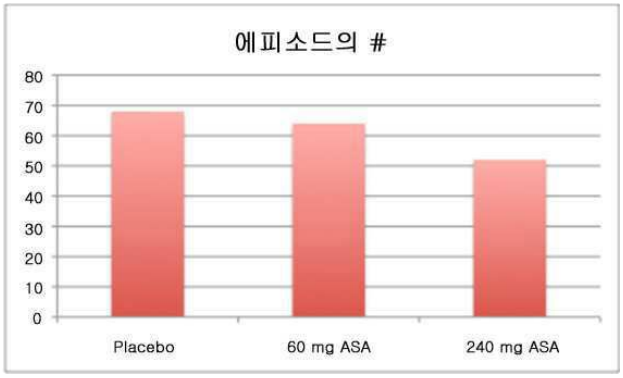
도면7



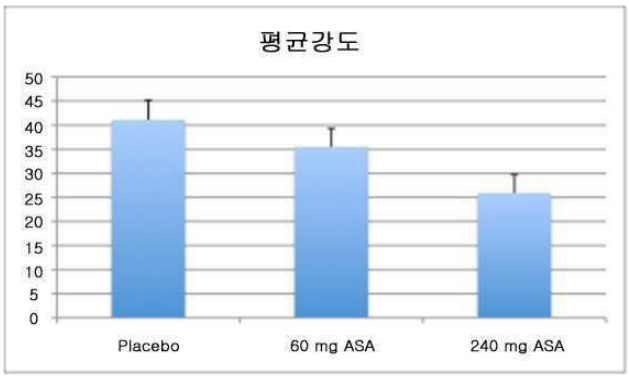
도면8a



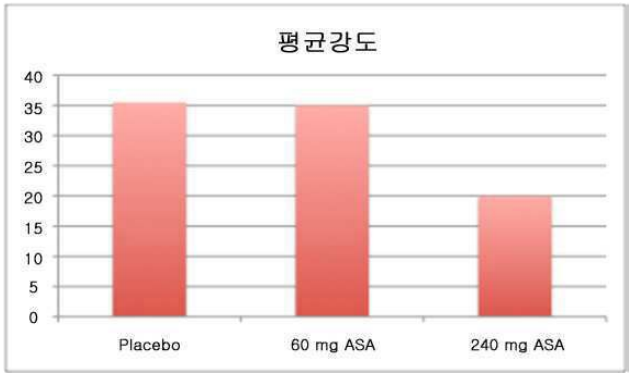
도면8b



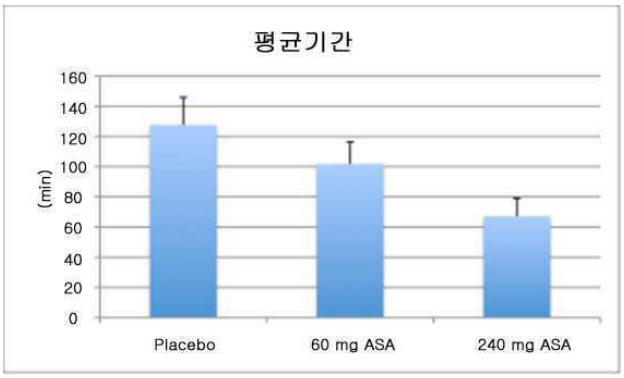
도면9a



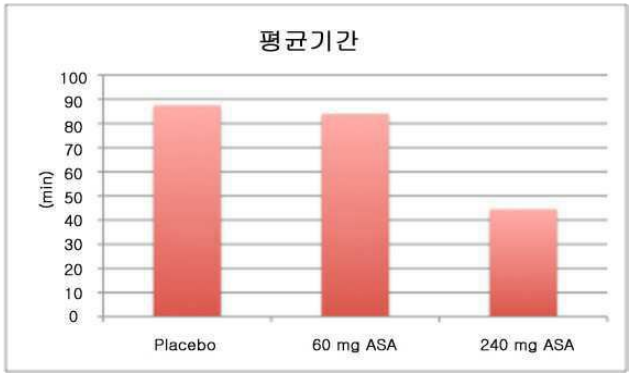
도면9b



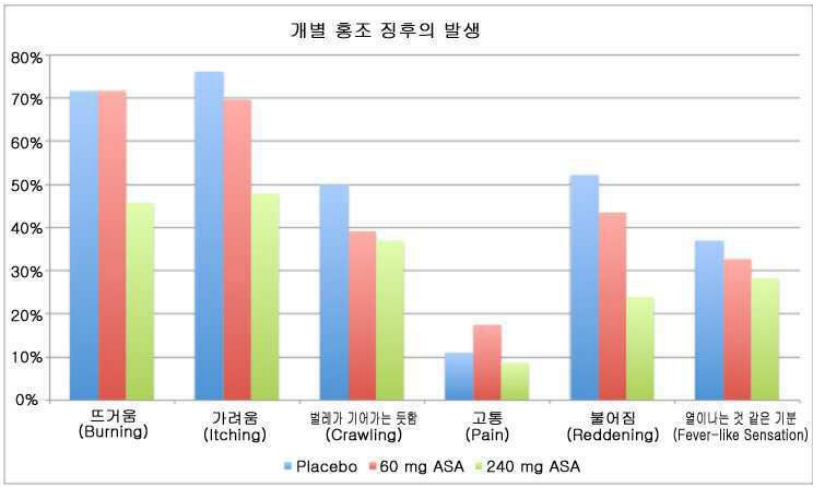
도면10a



도면10b



도면11


개별 홍조 징후의 발생
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
뜨거움 (Burning)
가려움 (Itching)
벌레가 기어가는 듯함 (Crawling)
고통 (Pain)
붉어짐 (Reddening)
열이나는 것 같은 기분 (Fever-like Sensation)
Placebo
60 mg ASA
240 mg ASA