



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년01월02일

(11) 등록번호 10-1691876

(24) 등록일자 2016년12월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/593 (2006.01) *A61K 47/44* (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7030441(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년04월25일
 심사청구일자 2014년11월28일
- (85) 번역문제출일자 2014년10월29일
- (65) 공개번호 10-2014-0131603
- (43) 공개일자 2014년11월13일
- (62) 원출원 특허 10-2009-7024328
 원출원일자(국제) 2008년04월25일
 심사청구일자 2013년04월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/061579
- (87) 국제공개번호 WO 2008/134512
 국제공개일자 2008년11월06일
- (30) 우선권주장
 60/913,853 2007년04월25일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US05795882 A*

US06190695 B1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

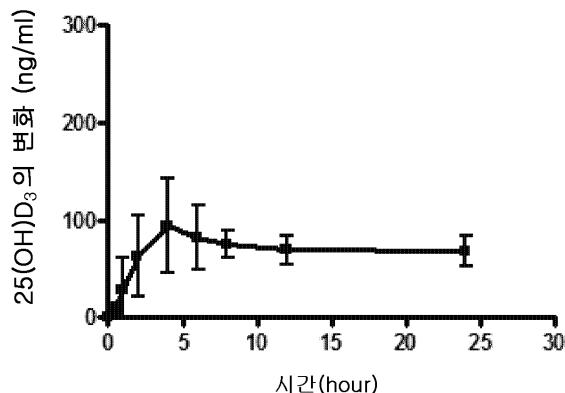
전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 비타민 D 화합물과 밀립성 담체를 포함하는 경구 조절성 방출 조성물

(57) 요약

비타민 D 화합물의 경구 투여를 위한 안정적인 조절성 방출 제형을 제공한다. 상기 제형은 1종 이상의 비타민 D 화합물을 밀립성 물질들의 고형 또는 반고형 혼합물에 병합시켜 제조된다. 경구 투약 형태는 본원에 기술된 성분들을 용융-혼합한 다음 제형을 젤라틴 캡슐에 충진하여 제조할 수 있다.

대 표 도 - 도1

(72) 발명자

아구도아우 새미 에이.

캐나다 엘5엠 0씨5 온타리오주 미시소가 카바노 크
레센트 3123

화이트 제이 에이.

캐나다 엘3엑스 1티3 온타리오주 뉴마켓 스텔릭 애
비뉴 194

크로포드 키쓰 에이치.

미국 80129 콜로라도주 하이랜즈 랜치 화이트헤븐
서클 163

메스너 에릭 제이.

미국 60045 일리노이주 레이크 포레스트 엣지우드
로드 1308

팻코비치 피. 마틴

캐나다 케이7엠 4이8 온타리오주 킹스턴 레이크랜
드 포인트 드라이브 35

명세서

청구범위

청구항 1

25-하이드록시비타민 D₂, 25-하이드록시비타민 D₃, 또는 25-하이드록시비타민 D₂와 25-하이드록시비타민 D₃의 조합을 포함하는, 경구 투약용 지속성 방출 제형.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 25-하이드록시비타민 D₂, 25-하이드록시비타민 D₃, 또는 25-하이드록시비타민 D₂와 25-하이드록시비타민 D₃의 조합을 단위 용량 당 1 내지 1000 µg 포함하는, 경구 투약용 지속성 방출 제형.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

경질 또는 연질 캡슐 쉘(shell)을 더 포함하는, 경구 투약용 지속성 방출 제형.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 25-하이드록시비타민 D₂, 25-하이드록시비타민 D₃, 또는 25-하이드록시비타민 D₂와 25-하이드록시비타민 D₃의 조합의 방출은, 혈중, 관강내 또는 세포내의 25-하이드록시비타민 D의 농도가 생리적 농도 보다 높게 서지(supraphysiologic surge) 되는 것을 방지하는, 경구 투약용 지속성 방출 제형.

청구항 5

인간 환자의 25-하이드록시비타민 D 부족 또는 결핍의 치료 또는 예방을 위한, 25-하이드록시비타민 D 화합물의 경구 조절성 방출 제형으로서,

25-하이드록시비타민 D₂, 25-하이드록시비타민 D₃, 또는 25-하이드록시비타민 D₂와 25-하이드록시비타민 D₃의 조합,

밀랍성(waxy)의 조절성 방출 캐리어,

지방성 물질, 및

오일성 비히클

을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 6

제5항에 있어서,

25-하이드록시비타민 D₂, 25-하이드록시비타민 D₃, 또는 25-하이드록시비타민 D₂와 25-하이드록시비타민 D₃의 조합을 1 내지 100 µg 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 치료는 환자의 혈청내 총 25-하이드록시비타민 D 농도를 30 ng/mL 이상으로 증가시키는 것을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 치료는, 즉시 방출형 제형의 동일한 투약과 비교하여 감소된, 25-하이드록시비타민 D의 최대 혈중 농도 (C_{max})를 제공하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 9

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 치료는, 즉시 방출형 제형의 동일한 투약과 비교하여 증가된, 투약 후 다음 투약 간격까지 25-하이드록시 비타민 D 화합물의 혈장내 농도가 최대에 도달하는데 걸리는 시간(T_{max})을 제공하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 10

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 치료는, 25-하이드록시비타민 D 화합물의 단위 용량 투여 후, 혈중 25-하이드록시비타민 D의 농도가 3 ng/mL 보다 높은 수준으로의 일시적인 증가를 방지하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 11

제5항 또는 제6항에 있어서,

25-하이드록시비타민 D_2 , 25-하이드록시비타민 D_3 , 또는 25-하이드록시비타민 D_2 와 25-하이드록시비타민 D_3 의 조합을 1 μg 내지 50 μg 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 12

제5항 또는 제6항에 있어서,

25-하이드록시비타민 D_3 을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 13

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 치료는, 25-하이드록시비타민 D 화합물을 매일 1회 투여하는 것을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 14

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 치료는, 25-하이드록시비타민 D_2 , 25-하이드록시비타민 D_3 , 또는 25-하이드록시비타민 D_2 와 25-하이드록시 비타민 D_3 의 조합을 하루에 1 μg 내지 100 μg 투여하는 것을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 치료는, 25-하이드록시비타민 D_2 , 25-하이드록시비타민 D_3 , 또는 25-하이드록시비타민 D_2 와 25-하이드록시 비타민 D_3 의 조합을 하루에 5 μg 내지 50 μg 투여하는 것을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 16

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 치료는, 비타민 D 부족 또는 결핍인 환자에게 상기 25-하이드록시비타민 D 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 17

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 치료는, 25-하이드록시비타민 D의 이화 작용은 증가시키지 않으면서, 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D 농도를 25 pg/mL 내지 75 pg/mL 범위 내의 농도로 상승시키도록, 상기 25-하이드록시비타민 D 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 18

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 치료는, 비타민 D가 충분한 상태인 환자에게 상기 25-하이드록시비타민 D 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 19

25-하이드록시비타민 D 화합물을 투여한 후에, 인간 환자의 혈청내 또는 혈중 총 1,25-디하이드록시비타민 D 농도를 25 pg/mL 내지 75 pg/mL 범위 내의 농도로 증가시키기 위한 치료용 25-하이드록시비타민 D 화합물의 경구 조절성 방출 제형으로서,

25-하이드록시비타민 D₂, 25-하이드록시비타민 D₃, 또는 25-하이드록시비타민 D₂와 25-하이드록시비타민 D₃의 조합,

밀랍성(waxy)의 조절성 방출 캐리어,

지방성 물질, 및

오일성 비히클

을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 20

삭제

청구항 21

제19항에 있어서,

상기 치료는, 환자의 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D 농도를 25 pg/mL 내지 65 pg/mL 범위로 상승시키는 것을 포함하는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 22

삭제

청구항 23

제19항에 있어서,

상기 치료는, 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D의 혈중 농도를 1달 이상 유지시키도록 지속되는, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 24

제19항에 있어서,

암, 피부 장애, 건선, 부갑상선 장애, 골 장애, 자가면역 장애 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 질병의 치료용인, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 25

제24항에 있어서,

유방암, 폐암, 피부암, 흑색종, 결장암, 결장직장암, 직장암, 전립선암, 골암 및 이들의 조합으로 이루어진 군

에서 선택되는 질병의 치료용인, 경구 조절성 방출 제형.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)에 의거하여 2007년 4월 25일자 미국 가출원 번호 60/913,853에 대한 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 조절 방출성 약학 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 비타민 D 화합물의 경구 전달을 위한 조절성 방출 제형에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 콜레칼시페롤(cholecalciferol) 및 에르고칼시페롤(ergocalciferol)(총칭하여 "비타민 D"라고 함)은 비타민 D 프로호르몬에 대한 지용성의 세코-스테로이드 전구체(seco-steroid precursor)이다. 25-하이드록시비타민 D₂ 및 25-하이드록시비타민 D₃(총칭하여 "25-하이드록시비타민 D"라 함)로 알려져 있는 비타민 D 대사산물들은 혈류내에서 칼슘과 인을 정상 농도로 유지시키는 역할을 하는 비타민 D 호르몬에 대한 지용성 스테로이드 프로호르몬이다.

[0004] 콜레칼시페롤과 에르고칼시페롤은 일반적으로 인간의 혈중에서 안정적으로 낮은 농도로 존재한다. 비강화 식이는 비타민 D 함량이 낮기 때문에, 식사 후 혈중 비타민 D 농도가 증가하더라도 그 증가 수준은 적으며, 비타민 D가 강화된 식품이 포함된 식이에서도 마찬가지이다. 인간의 대부분의 비타민 D 공급은 강화 식품, 태양광 노출 또는 식이성 보충제를 통해 이루어지고 있으며, 식이성 보충제는 그 중요성이 점차 부각되고 있다. 피부내 7-데하이드록시콜레스테롤은 UV 조사에 의해 프리-D₃로 변형되고, 이것은 혈중 순환되기 전 수 일 동안 피부에서 콜레칼시페롤로의 열 변환을 겪기 때문에, 태양광에 노출된 후 혈중 비타민 D 농도는 조금씩 서서히 증가한다. 반면, 현재 시판되는 제품 등의 보충제는 투여되는 용량에 비례하여 관강내(intraluminal), 혈중 및 세포내에서의 비타민 D 농도를 현저하게 증가시킨다.

[0005] 콜레칼시페롤과 에르고칼시페롤은 인체의 간에 대부분 포진되어 있는 효소들에 의해 프로호르몬으로 대사된다. 콜레칼시페롤은 프로호르몬 25-하이드록시비타민D₃로 대사되며, 에르고칼시페롤은 2종의 프로호르몬인 25-하이드록시비타민 D₂와 24(S)-하이드록시비타민 D₂로 대사된다. 콜레칼시페롤과 에르고칼시페롤은 또한 간 외부에서

장세포와 같은 특정 세포에서 간에서 발견되는 효소와 동일하거나 유사한 효소에 의해 프로호르몬으로 대사될 수 있다. 이를 전구체의 농도 증가는 프로호르몬의 생산을 증가시키며, 마찬가지로 전구체 농도 감소는 호르몬 생산을 감소시킨다. 혈중 콜레칼시페롤 및/또는 에르고칼시페롤("콜레칼시페롤/에르고칼시페롤") 농도의 서지(surge)는 일시적으로 세포내 비타민 D 농도를 증가시키고, 프로호르몬 생산을 가속화시키고, 세포내 및 혈중 프로호르몬의 농도를 증가시킬 수 있다. 혈중 콜레칼시페롤 및/또는 에르고칼시페롤 농도의 서지는 또한 프로호르몬을 생산하는 효소를 포화시켜, 과잉의 비타민 D가 대사되도록 하거나 또는 지방 조직내 장기 저장소로 전환되도록 한다. 지방 조직에 저장된 비타민 D는 이후에 프로호르몬으로의 변환에의 이용성이 떨어진다. 현경구 보충제를 섭취한 후 관강내 비타민 D의 농도가 서지에 도달하면, 이는 직접적으로 국소 장세포내 비타민 D와 프로호르몬의 농도를 배가(boost)시키고, 따라서 소장에서 칼슘 및 인 대사에 "일차 통과(first pass)" 효과를 나타낼 수 있다.

[0006] 비타민 D 프로호르몬은 신장에서 유효한 호르몬으로 더욱 대사된다. 프로호르몬 25-하이드록시비타민 D₃는 호르몬 1알파,25-디하이드록시비타민 D₃(또는 칼시트리올)로 대사되고, 이와 같이, 25-하이드록시비타민 D₂ 및 24(S)-하이드록시비타민 D₂는 각각 1알파,25-디하이드록시비타민 D₂ 및 1알파,24(S)-디하이드록시비타민 D₂로 알려져 있는 호르몬으로 대사된다. 또한, 프로호르몬으로부터 이들 호르몬을 생산하는 것은 신장 외부에서 필요한 효소(들)를 가지고 있는 세포들에서 수 있다.

[0007] 혈중 또는 세포내 프로호르몬의 농도 서지는 신장 외부에서의 과도한 호르몬 생산을 촉진시켜, 칼슘 및 인 대사에 유해한 국소 효과를 유도할 수 있다. 또한, 이러한 서지는 이후의 보충된 비타민 D로부터 간에서 프로호르몬을 생산하는 것을 저해할 수 있으며, 신장과 다른 조직에서의 비타민 D 및 25-하이드록시비타민 D 둘다의 이화 작용을 촉진시킬 수 있다.

[0008] 건강한 개체는 일반적으로 하루 종일 혈중 비타민 D 호르몬의 농도가 일정하게 유지되지만, 계절적인 태양광 노출 변화나 장기적인 비타민 D 섭취 변화에 따라, 보다 오랜 기간에 걸쳐 상당히 바뀔 수 있다. 정상적으로는, 콜레칼시페롤, 에르고칼시페롤과 3종의 비타민 D 프로호르몬들은, 태양광 노출과 비강화 식이로부터 지속적이고 충분하게 비타민 D가 공급된다면, 하루 종일 일정하게 유지된다. 그러나, 콜레칼시페롤과 에르고칼시페롤의 혈중 농도는 시판되는 비타민 D 보충제를 복용한 후, 특히 비타민 D 결핍, 구루병 또는 골연화증을 예방하는데 필요한 양 보다 훨씬 많은 용량을 복용한 후에, 크게 증가될 수 있다.

[0009] 비타민 D 호르몬은 인간의 건강에 있어 세포내 비타민 D 수용체(VDR)에 의해 매개되는 중요한 역할을 한다. 특히, 비타민 D 호르몬은 소장에서의 식이성 칼슘의 흡수와 신장에서의 칼슘 재흡수를 조절함으로써, 혈중 칼슘 수준을 조절한다. 호르몬의 농도가 과다하게 높으면, 뇨내 비정상적인 칼슘 농도 증가(칼슘 과다 요증), 혈중 칼슘 농도 증가(고칼슘혈증), 및 혈중 포스포러스 농도 증가(고인산혈증)를 발생시킬 수 있다. 또한, 비타민 D 호르몬은 세포 분화와 성장, 부갑상선에 의한 부갑상선 호르몬(PTH)의 분비, 및 정상적인 골 형성과 대사의 조절에 관여한다. 아울러, 비타민 D 호르몬은 근골격, 면역 및 레닌-안지오텐신 시스템의 정상적인 기능 수행에 필수적이다. 비타민 D 호르몬의 그외 다른 수많은 역할들도, 거의 모든 인간 조직에 세포내 VDR가 존재함을 입증하는 문헌을 기초로, 가정되고 밝혀지고 있다.

[0010] 2차 부갑상선 기능 항진증(secondary hyperparathyroidism)은 비타민 D 결핍으로 인해 주로 발생하는 장애이다. 이 질환은 PTH의 혈중 농도가 비정상적으로 높은 것이 특징이며, 초기 검출과 치료가 병행되지 않으면 부갑상선 과형성과 일련의 대사성 골 질환들과 연루되게 된다. 이 질환은 만성 신장병(CKD)의 일반적인 합병증이며, CKD가 진행됨에 따라 발병율은 높아진다. 2차 부갑상선 기능 항진증은 또한 충분한 비타민 D 공급을 저해하는 환경 요인, 문화 요인 또는 식이 요인으로 인해 건강한 신장을 가진 개체에서도 발병할 수 있다.

[0011] 2차 부갑상선 기능 항진증의 발병과 CKD 상태에서의 2차 부갑상선 기능 항진증의 발병에서, 25-하이드록시비타민 D₃ 및 25-하이드록시비타민 D₂로부터 비타민 D 호르몬(총칭하여 "1,25-디하이드록시비타민 D")을 합성하는 일차 부위인 근위 네프론이 점차적으로 소실된다. 아울러, 기능성 네프론의 소실은, 비타민 D 호르몬 생산 반응을 촉매하는 효소인 신장의 25-하이드록시비타민 D-1알파-하이드록실라제의 활성을 감소시키는, 과량의 인의 보유를 초래한다. 이러한 2가지 현상은, 비타민 D 공급이 충분할 때 중간 내지 심각한 수준의 CKD를 앓고 있는 환자들에서 공통적으로 관찰되는, 혈청내 낮은 1,25-디하이드록시비타민 D 수준 때문이다.

[0012] 1,25-디하이드록시비타민 D의 혈청내 농도가 낮으면 직간접적인 메카니즘에 의해 PTH 분비를 증가시켜, 궁극적으로 PTH의 과도한 분비를 초래한다. 이렇게하여 발생되는 부갑상선 기능 항진증은, 상당한 골 턴오버 증가와, 낭성 섬유골염, 골연화증, 골다공증, 골외 석회화 및 관련 장애, 예컨대 골 통증, 관절 주위 감염

(periarticular inflammation) 및 목케베르그의 경화증(Mockerberg's sclerosis)과 같은 다양한 그외 질환을 포함할 수 있는, 신장 골이영양증(renal osteodystrophy) 후유증을 발생시킨다. 또한, 혈청내 1,25-디하이드록시비타민 D의 농도 감소는 근육 약화와 골격 기형이 있는 성장 지연을 유발할 수 있다(대부분은 소아 환자들에서 나타남).

[0013] 1,25-디하이드록시비타민 D의 혈중 농도는 PTH와 관련된 피드백 메카니즘에 의해 정확하게 조절된다. 신장의 1알파-하이드록실라제(또는 CYP27B1)는 PTH에 의해 자극되며, 1,25-디하이드록시비타민 D에 의해 저해된다. 1,25-디하이드록시비타민 D의 혈중 농도가 낮아지면, 부갑상선은 세포내 비타민 D 수용체를 통해 이러한 변화를 감지하여, PTH를 분비하게 된다. 분비된 PTH는 신장의 CYP27B1의 발현을 자극하고, 따라서 비타민 D 호르몬 생산을 증가시킨다. 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D 농도가 다시 증가함에 따라, 부갑상선은 다시 PTH 분비를 감소시킨다. 혈중 PTH 농도가 감소됨에 따라, 신장에서의 비타민 D 호르몬의 생산은 감소하게 된다. 또한, 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D 농도의 증가는 CYP27B1에 의한 비타민 D 호르몬 생산을 더욱 저해시키게 된다.

[0014] PTH 분비는, 유육종증과 같은 특정 장애나 또는 비타민 D 호르몬 대체 요법의 볼루스(bolus) 투약의 결과로서 발생할 수 있는 바와 같이, 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D 농도가 크게 증가되는 상태에서는 비정상적으로 억제될 수 있다. 과도한 PTH 분비 억제는 칼슘 항상성에 교란을 야기하거나 또는 악화시킬 수 있다. 부갑상선과 신장의 CYP27B1은 비타민 D 호르몬의 혈중 농도 변화에 예민하게 반응하여, 혈청내 1,25-디하이드록시비타민 D 농도는 임의의 24시간 동안에 증가 및 감소 폭이 20% 미만인 범위에서 엄격하게 조절된다. 비타민 D 호르몬을 신장에서 생산하는 것과는 대조적으로, 신장 외부에서 생산하는 과정은 정확한 피드백 조절을 받지 않는다.

[0015] 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D의 농도와, 기질인 25-하이드록시비타민 D 프로호르몬의 농도, 및 이의 조절은, 또한 1알파-하이드록시비타민 D₂ 및 19-nor-1,25-디하이드록시비타민 D₂와 같은 비타민 D 호르몬 유사체에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0016] 특정 조직에 대한 비타민 D 호르몬의 작용은, 이를 조직에서 세포내 VDR와 결합(또는 점유)하는 정도에 따라 달라진다. 콜레칼시페롤 및 에르고칼시페롤은 비타민 D 호르몬에 비해 적어도 100배 낮은 것으로 추산되는 VDR 친화성을 가지고 있다. 그 결과, 콜레칼시페롤 및 에르고칼시페롤의 생리적 농도는 비타민 D 호르몬으로 대사되기 전에는 생물학적 기능을 거의 나타내지 않지만, 있더라도 몇 가지 기능만 나타낸다. 그러나, 콜레칼시페롤과 에르고칼시페롤이 생리적 농도 보다 더 높은, 정상 보다 10 내지 1,000배 높으면, VDR을 충분히 점유하여, 비타민 D 호르몬과 유사한 기능을 나타낸다. 마찬가지로, 프로호르몬 25-하이드록시비타민 D₂ 및 25-하이드록시비타민 D₃도 VDR 친화성이 비타민 D 호르몬에 비해 적어도 100배 낮은 것으로 추산되지만 근본적으로 동일한 VDR 친화성을 가지고 있다. 그 결과, 생리학적 농도의 25-하이드록시비타민 D₂ 및 25-하이드록시비타민 D₃는 비타민 D 호르몬으로 대사되기 전에는 생물학적 기능을 거의 나타내지 않지만, 있더라도 몇 가지 기능만 발휘한다. 그러나, 정상 수준 보다 10 내지 1,000배 높은 수준의, 생리학적 농도 보다 높은 농도의 25-하이드록시비타민 D₂ 및 25-하이드록시비타민 D₃는 VDR을 충분히 점유할 수 있어, 비타민 D 호르몬과 유사한 작용을 발휘할 수 있다.

[0017] 비타민 D 부족 또는 비타민 D 결핍(다른 예로, 비타민 D 부족증) 등의 병태와 같이, 비타민 D 공급이 부족할 때, 비타민 D 프로호르몬의 생산은 약화된다. 비타민 D 프로호르몬의 생산이 적어지면 혈중 25-하이드록시비타민 D의 농도가 낮아진다. 비타민 D의 불충분한 공급은 흔히 태양광에 거의 노출되지 않는 개체, 비타민 D를 오랫동안 충분히 섭취하지 않은 개체, 또는 지용성 비타민(예, 비타민 D)의 장 흡수를 감소시키는 병태를 앓고 있는 개체들에서, 나타난다. 북위도에 사는 대부분의 개체들은 비타민 D 공급이 충분하지 않은 것으로 최근 보고되고 있다. 비타민 D 공급 부족이 치료하지 않은 채로 방치되면, 구루병 및 골연화증 등의 심각한 골 장애가 발생할 수 있다.

[0018] 국립 과학 학술원의 의약 기구(IOM)에서는, 건강한 개체의 비타민 D 적정 섭취량(AI)은 개체의 연령과 성별에 따라 1일 200 내지 600 IU로 결론내렸다[Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press (1997)], 상기 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함됨]. 비타민 D의 AI는 우선 비타민 D 결핍, 구루병 또는 골연화증을 예방하는데 충분한 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도(또는 11 ng/mL 이상)를 기준으로 정하여졌다. 또한, IOM에서는, 고용량이 칼슘 과다 요증, 고칼슘혈증 및 심장 부정맥, 발작, 및 일반적인 혈관 및 그외 연조직의 석회화 등의 관련 병태의 위험성을 증가시킨다는 관계 증거들을 기초로, 비타민 D의 허용가능한 상한 섭취량(UL: Tolerable Upper Intake Level)을 1일 2,000 IU로 정

하였다.

[0019] 현재 시판되고 있는 경구 비타민 D 보충제들은 혈중 25-하이드록시비타민 D 농도를 최적 농도에 도달 및 유지시키는 이상적인 형태와는 거리가 있다. 이러한 조제물들은 전형적으로 비타민 D₃를 400 IU - 5,000 IU, D₂는 50,000 IU로 포함하고 있으며, 위장관에서의 신속 또는 즉시 방출되는 형태로 제형화되어 있다. 비타민 D 보충의 경우에 흔히 필요한 것과 같이, 장기간 고용량으로 투여하게 되면, 이를 제품들은 하기에 요약한 바와 같은, 현저하며, 종종 심각한 한계점을 가지고 있다.

[0020] 즉시 방출되는 형태의 비타민 D 보충제를 고용량으로 투여하면 혈중 비타민 D 농도에 큰 서지가 발생함으로써, (a) 지방 조직에 비타민 D의 저장이 이루어지는데, 이는 저장되는 비타민 D는 나중에 간에서 25-하이드록시비타민 D로 변환되는데 있어 이용성이 낮기 때문에 바람직하지 않고; (b) 간에서 비타민 D가 대사산물로 이화되는데, 이 대사산물은 24- 및/또는 26-하이드록실화를 통해 혈중 25-하이드록시비타민 D 농도를 부스팅하는데 거의 사용되지 않거나 또는 더 이상 사용되지 않으며; (c) 세포내에서 비타민 D의 과도한 24- 또는 25-하이드록실화가 발생하는데, 이는 칼슘 과다 요증, 고칼슘 혈증 및 고인산혈증 위험성 증가를 촉진시킨다.

[0021] 즉시 방출되는 형태의 비타민 D 보충제의 고용량 투여는, 또한 혈중 및 세포내 25-하이드록시비타민 D 농도의 서지 또는 스파이크를 발생시킴으로써, (a) 비타민 D 호르몬의 신장 외에서의 과량 생산, 이는 칼슘 및 인의 항상성에 국소 이상과 칼슘 과다 요증, 고칼슘혈증 및 고인산혈증의 위험성 증가를 유도함; (b) 신장과 다른 조직에서의 24- 및/또는 26-하이드록실화에 의한 비타민 D 및 25-하이드록시비타민 D 둘다의 이화 작용 가속화; (c) 간에서의 비타민 D 프로호르몬 생산의 하향 조절, 비타민 D 부족 또는 결핍의 효과적인 충만을 불필요하게 방해함; 및 (d) VDR에 직접 결합하여 매개되는 칼슘 및 인산 항상성에 국소적인 이상을 촉진시킨다.

[0022] 더욱이, 즉시 방출되는 형태의 비타민 D 보충제의 고용량 투여는, 예전대 십이지장의 루멘에서 비타민 D를 생리적 수준 이상의 약학적 농도로 형성시킴으로써, (a) 장세포에서의 25-하이드록실화와 장에서의 칼슘 및 인의 흡수를 국소적으로 자극하여, 이는 칼슘 과다 요증, 고칼슘혈증 및 고인산혈증 위험성을 증가시킴; (b) 국소 장세포에서의 24- 및/또는 26-하이드록실화에 의한 비타민 D의 이화 작용; (c) 칼로미크론(chylomicron)을 통한 우선 흡수를 촉진하여, 간에서의 이화 작용 증가를 유도한다.

[0023] 어떤 개체들의 경우에는 종종 UL 이상의 비타민 D 보충이 필요하다. 그러나, 현재 이용가능한 경구 비타민 D 보충제들은, 비타민 D 화합물을 즉시 방출되는 형태로 고용량으로 투여하는 경우의 문제를 감안하면, 혈중 25-하이드록시비타민 D 농도를 최적 농도로 유지시키는데에는 그다지 적합하지 않다.

[0024] 혈중 비타민 D 호르몬의 농도는 또한 일반적으로 건강한 개체들에서는 하루 종일 일정하게 유지되지만, 태양광 노출의 계절적 변화나 장기간의 비타민 D 섭취 변화에 따라 오랜 기간에 걸쳐 현저하게 바뀔 수 있다. 정상적인 비타민 D 호르몬 농도에 있어서의 두드러진 차이는 일반적으로 건강한 개체들 간에도 나타나는데, 일부 개체들은 적게는 약 20 pg/mL에서 안정적인 농도를 보이며, 그외 개체들에서는 그 농도가 높게는 약 70 pg/mL이다. 이렇게 정상 범위가 넓기 때문에, 의학 전문가들은 혈청내 총 1,25-디하이드록시비타민 D 농도에 대해 실험실에서 측정된 측정치를 해석하기 어려우며, 25 pg/mL이라는 값은 어떤 사람에 대해서는 정상치를 나타내지만 다른 사람에 대해서는 상대적으로 결핍 상태를 나타내는 것일 수 있다.

[0025] 일시적으로 1,25-디하이드록시비타민 D의 혈중 농도가 낮게 되면, 부갑상선을 자극하여 짧은 기간 동안 PTH를 분비하도록 하는데, 이러한 현상은 혈중 비타민 D 호르몬 농도가 정상으로 회복되면 종결된다. 반면, 1,25-디하이드록시비타민 D의 혈중 농도가 장기간 낮게 유지되면, PTH를 분비하도록 부갑상선을 자극하여, 2차 부갑상선 기능 항진증으로 알려진 장애가 발생하게 된다. 또한, 호르몬 농도가 장기간 낮으면, 장에서의 칼슘 흡수가 감소되어, 혈중 칼슘 농도 감소(저칼슘혈증)로 이어지며, PTH 분비를 더욱 자극한다. 계속적으로 자극받게 되는 부갑상선은 점차 중식성이 되게 되어, 결국 비타민 D 호르몬에 의한 조절에 대해 내성을 나타내게 된다. 조기 검출하여 치료하지 않으면, 2차 부갑상선 기능 항진증은 점차 중증으로 진행되어, 골다공증 및 신장의 골이 영양증 등의 쇠약성 대사성 골 질환을 초래하게 된다.

[0026] 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D 농도의 장기간 저하는, 필요한 비타민 D 호르몬을 생산하기에는 신장의 CYP27B1가 부족할 때 나타나는데, 이는 CKD에서 일반적으로 나타나는 현상이다. 신장의 CYP27B1 활성은, 사구체 여과율(GFR: Glomerular Filtration Rate)이 약 60 mL/min/1.73 m² 미만으로 떨어짐에 따라, 기능성 네프론의 소실로 인해, 저하된다. 신장 기능이 완전히 소실되어 생존을 위해 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환(ESRD)의 경우, 신장의 CYP27B1은 완전히 존재하지 않는다. 잔류하는 CYP27B1은 신장에서의 식이성 포스포리스

의 충분하지 않은 배출에 의해 생기는 혈청내 포스포리스 증가(고인산혈증)에 의해 크게 저해된다.

[0027] 또한, 신장에서의 호르몬 생산은 필수 전구체 없이는 진행할 수 없기 때문에, 비타민 D 프로호르몬 결핍으로 인해, 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D 농도는 만성적으로 저하된다. 프로호르몬의 생산은 콜레칼시페롤 및 에르고칼시페롤이 적게 공급될 때, 즉 "비타민 D 부족", "비타민 D 결핍" 또는 "비타민 D 부족증" 등의 용어로 설명되는 병태일 때, 크게 감소된다. 따라서, 혈중 25-하이드록시비타민 D 농도 측정은 비타민 D 상태를 측정하기 위한 건강관리 전문가들 사이에서 용인되는 방법이 되었다. 최근 연구들은, 대다수의 CKD 환자들이 혈중 25-하이드록시비타민 D 농도가 낮으며, 비타민 D 부족 및 결핍의 발병은 CKD가 진행됨에 따라 증가한다는 것을, 확인하였다.

[0028] 혈중 1,25-하이드록시비타민 D 농도가 장기간 낮게 되기 쉬운 개체의 대부분은 CKD를 가진 개체이다. 대부분의 CKD 환자는 전형적으로 신장의 CYP27B1 수준이 낮아, 25-하이드록시비타민 D 프로호르몬이 부족하다. 당연히, 대부분의 CKD 환자에서는 2차 부갑상선 기능 항진증이 나타난다. 불행하게도, CKD에서 2차 부갑상선 기능 항진증을 조기에 검출하여 치료하는 경우는 드물며, 예방도 마찬가지이다.

[0029] 국립 신장 협회(NKF)에서는 최근 만성 신장병에서 골 대사 및 질환에 대한 K/DOQI(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 임상 실무 가이드라인을 공표함으로써, 2차 부갑상선 기능 항진증의 조기 검출 및 치료 필요성에 대해 의학계의 관심을 집중시켰다[*Am. J. Kidney Dis.* 42:S1-S202, 2003)]. K/DOQI 가이드라인에서는, 2차 부갑상선 기능 항진증의 일차적인 병인을 만성적인 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D 농도 저하로 규정하였고, 단계-특이적인 PTH 타겟 범위에 대해 혈중 PTH 농도 증가를 CKD 3기 내지 5기에서는 정기적으로 검사받기를 권고하였으며, 3기는 35-70 pg/mL(등가 3.85-7.7 pmol/L)이고, 4기는 70-110 pg/mL(등가 7.7-12.1 pmol/L)이고, 5기는 150-300 pg/mL(등가 16.5-33.0 pmol/L)(K/DOQI 가이드라인 1번에 기술되어 있음)이다. 가이드라인에서는, 검사시 iPTH 수치가 CKD 3기 및 4기의 목표 범위 보다 높은 것으로 나타나는 경우에는, 가능성있는 비타민 D 부족 또는 결핍을 검출하기 위해, 혈청내 총 25-하이드록시비타민 D를 추적 평가할 것을 권고하고 있다. 25-하이드록시비타민 D 농도가 30 ng/mL 미만으로 관찰되는 경우, 권고 시술은 경구 에르고칼시페롤 투여에 의한 비타민 D 보충 요법(repletion therapy)이다. 25-하이드록시비타민 D 농도가 30 ng/mL 보다 높게 관찰되는 경우, 권고 시술은 공자의 경구 또는 정맥내 비타민 D 호르몬 또는 유사체를 이용한 비타민 D 호르몬 대체 요법이다. 가이드라인에서는 비타민 D 보충 요법과 비타민 D 호르몬 대체 요법의 동시 적용은 추천하지 않고 있는데, 이는 식의약청에서 지시한 비타민 D 호르몬 대체 제품의 포장 삽입물내 포함되어 있는 경고 문구와 일치된다.

[0030] NKF K/DOQI 가이드라인에서는 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도가 $\geq 30 \text{ ng/mL}$ 이면 비타민 D 충분 상태로 본다. 25-하이드록시비타민 D의 혈청 수준이 16-30 ng/mL일 때로 정의되는 "비타민 D 부족" 환자에 대해 권고되는 비타민 D 보충 요법은, 경구 비타민 D₂를 1달에 50,000 IU로 6개월간, 매달 1회 투약 또는 1일 당 약 1,600 IU으로 분할 투약하는 것이다. "비타민 D 결핍" 환자에 대해 권고되는 보충 요법은 좀더 적극적인데, 가이드라인에서는 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도가 5-15 ng/mL인 "약한" 결핍증인 경우에는 경구 비타민 D₂를 50,000 IU/week으로 4주일 투약하고, 다시 5개월간 50,000 IU/month으로 투약할 것을 권고하고 있으며, 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도가 5 ng/mL 미만인 "중증" 결핍증인 경우에는 경구 비타민 D₂를 50,000 IU/week로 12주간 투약하고, 다시 3개월간 50,000 IU/month으로 투약할 것을 권고하고 있다. 투여량 50,000 IU/week는 대략 7,000 IU/day와 등가이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0031] 본 발명은 비타민 D 화합물의 경구 전달을 위한 조절성 방출 제형을 제공한다.

과제의 해결 수단

발명의 개요

[0033] 본 발명의 일측면은 제형을 섭취한 개체의 위장관에서 비타민 D 화합물을 조절 방출하기 위한, 고형 또는 반고형의, 밀랍성(waxy) 약학 제형을 제공한다. 본 제형은 밀랍성의 조절성 방출 캐리어, 지방성 물질, 비타민 D 화합물에 대한 오일성 비히클 및 비타민 D 화합물을 포함한다. 상기 제형은 제형에 병합된 비타민 D 화합물의

조절성 방출을 제공한다. 상기 제형은 바람직하기로는 봉해제가 결여되어 있거나 필수적으로 없다.

[0034] 다른 측면으로, 본 발명은 (a) 약학적으로 활성을 나타내는 양의 비타민 D 화합물과 (b) 본원에 기술된 바와 같이, 투약 형태로부터 비타민 D 화합물의 방출 속도를 조절하여 Cmax를 줄이거나, Tmax를 지연시키거나, 및/또는 Cmax_{24hr}/C_{24hr}를 낮추는 방출-변형제를 포함하는, 비타민 D 화합물의 조절성 방출 투약 형태를 제공한다. 바람직 하기로는, Cmax는 감소되고 Tmax는 지연된다(증가된다). 이렇게 조절성-방출 투약 형태는 소거 반감기 증가, 독성 감소 및/또는 효능(예, 비타민 D 화합물의 용량을 적게 투여하거나 빈도를 낮게 투여하여, 즉시 방출형 투약 형태와 비교하여 유사한 치료 효과를 달성하는 능력) 증가 등의 이점이 있다. 일부 예들에서, 방출-변형제로는 밀립성의 조절성 방출 캐리어, 지방성 물질 및 비타민 D 화합물에 대한 오일성 비히클을 포함한다. 선택적으로, 본 발명의 방출-변형제와 투약 형태에는 봉해제가 결여되어 있거나 또는 실질적으로 없을 수 있다.

[0035] 따라서, 본 발명의 일 예는 투여 기간 동안에 비타민 D 화합물의 최대 혈청내 농도(Cmax)가 볼루스 IV 주사 및/또는 등가의 즉시-방출형의 경구 투약 형태로 투여되는 동량의 비타민 D 화합물의 Cmax에 비해 낮아지게 되도록, 환자에게 임의의 양의 비타민 D 화합물을 투여하는 방법이다. 마찬가지로, 본 발명은 환자에게 투여하였을 때, 볼루스 IV 주사 및/또는 등가의 즉시-방출형의 경구 투약 형태로 투여되는 동량의 비타민 D 화합물의 Cmax에 비해 Cmax 값이 낮아지게 되는, 임의의 양의 비타민 D 화합물을 포함하는, 조절성-방출 투약 형태를 제공한다. 예컨대, 상기 낮은 정도는 바람직하기로는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80%이다.

[0036] 본 발명의 다른 예는, 투여 기간 중에 비타민 D 화합물의 혈청내 최대 농도 변화가, 볼루스 IV 주사 및/또는 등가의 즉시-방출형의 경구 투약 형태로 투여되는 동량의 비타민 D 화합물에 비해, 낮아지도록, 임의의 양의 비타민 D 화합물을 투여하는 방법이다. 마찬가지로, 본 발명은 환자에게 투여하였을 때, 투여 기간 중에 비타민 D 화합물의 혈청내 최대 농도 변화가 볼루스 IV 주사 및/또는 등가의 즉시-방출형의 경구 투약 형태로 투여되는 동량의 비타민 D 화합물에 비해 낮아지게 되는, 임의의 양의 비타민 D 화합물을 포함하는, 조절성-방출 투약 형태를 제공한다. 예컨대, 상기 낮은 정도는 바람직하기로는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80%이다.

[0037] 본 발명의 또 다른 예는, 비타민 D 화합물 투여 후 24시간 후 농도에 대한 투여 후 24시간 이내의 최대 혈청 농도 비(Cmax_{24hr}/C_{24hr})가, 볼루스 IV 주사 및/또는 등가의 즉시-방출형의 경구 투약 형태로 투여되는 동량의 비타민 D 화합물에 비해, 낮아지도록, 임의의 양의 비타민 D 화합물을 투여하는 방법이다. 마찬가지로, 본 발명은 환자에게 투여하였을 때, Cmax_{24hr}/C_{24hr}가 볼루스 IV 주사 및/또는 등가의 즉시-방출형의 경구 투약 형태로 투여되는 동량의 비타민 D 화합물에 비해 낮아지게 되는, 임의의 양의 비타민 D 화합물을 포함하는, 조절성-방출 투약 형태를 제공한다. 예컨대, 상기 낮은 정도는 바람직하기로는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80%이다.

[0038] 본 발명의 또 다른 예는, 비타민 D 화합물의 소거 반감기($t_{1/2}$)가 볼루스 IV 주사 및/또는 등가의 즉시-방출형의 경구 투약 형태로 투여되는 동량의 비타민 D 화합물의 $t_{1/2}$ 에 비해 증가하도록, 임의의 양의 비타민 D 화합물을 투여하는 방법이다. 마찬가지로, 본 발명은 환자에게 투여하였을 때, 비타민 D 화합물의 $t_{1/2}$ 이 볼루스 IV 주사 및/또는 등가의 즉시-방출형의 경구 투약 형태로 투여되는 동량의 비타민 D 화합물의 $t_{1/2}$ 에 비해 높아지게 되는, 임의의 양의 비타민 D 화합물을 포함하는, 조절성-방출 투약 형태를 제공한다. 예컨대, 상기 높은 정도는 바람직하기로는 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 또는 300%이다.

[0039] 본 발명의 다른 예는, 투여 후 다음 투여 간격까지 비타민 D 화합물의 혈장 농도가 최대가 되는 시간(Tmax)이 볼루스 IV 주사 및/또는 등가의 즉시-방출형의 경구 투약 형태로 투여되는 동량의 비타민 D 화합물의 Tmax에 비해 증가하도록, 임의의 양의 비타민 D 화합물을 투여하는 방법이다. 마찬가지로, 본 발명은 환자에게 투여하였을 때, 비타민 D 화합물의 Tmax가 볼루스 IV 주사 및/또는 등가의 즉시-방출형의 경구 투약 형태로 투여되는 동량의 비타민 D 화합물의 Tmax에 비해 증가하게 되는, 임의의 양의 비타민 D 화합물을 포함하는, 조절성-방출 투약 형태를 제공한다. 예컨대, 상기 증가되는 정도는 바람직하기로는 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 500%, 또는 1000%이다.

[0040] 다양한 예로, 조성물은 킬로미크론을 통해 립프계 보다는 혈류로의 직접 흡수를 촉진시켜 함유된 비타민 D 화합물의 생체이용성을 현저하게 증가시키고, 상부 소장의 장 세포에서의 이화 작용을 낮춤으로써 함유된 비타민 D 화합물의 생체이용성을 크게 증가시키고, 십이지장에서의 함유된 비타민 D 화합물의 부적절한 일차 통과 효과를 크게 줄이고, 혈중 비타민 D 화합물의 농도가 생리적 농도 보다 높아지는 유해한 서지의 발생을 방지하고, 혈중

비타민 D 화합물의 농도가 최적 농도 미만으로 떨어지는 것을 예방하고, 혈중 비타민 D 화합물의 농도를 최적 수준으로 회복시키고, 혈중 비타민 D 화합물의 농도를 최적 수준으로 유지시키고, 비타민 D 대사의 교란과 이와 관련된 PTH, 칼슘 및 포스포리스 항상성의 비정상을 줄이고, 그리고 칼슘 과다 요증, 고칼슘혈증, 고인산혈증 및 비타민 D 독성 등의 비타민 D 보충 및 대체 요법과 관련있는 심각한 부작용 위험성을 낮추는 등의, 한가지 이상의 이점을 가지는 것으로 간주된다.

[0041] 본원에 기술된 조성물 및 방법에서, 바람직한 성분들, 이들의 바람직한 조성 범위, 및 전술한 성분들의 바람직한 조합은 본원에 제공된 다양한 예들로부터 선택할 수 있다.

[0042] 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 사람들이라는 후술하는 상세한 설명과 도면을 함께 참조함으로써 추가적인 측면들과 이점들을 명확하게 인지할 것이다. 본 발명의 조성물과 방법은 다양한 형태의 구현예로 가능하지만, 하기 설명들은 구체적인 구현예들을 포함하며, 설명은 예시적인 것일 뿐 본원에 기술된 구체적인 구현예들로 본 발명을 한정하고자 하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다.

발명의 효과

[0043] 본 발명은 비타민 D 화합물의 경구 전달을 위한 안정적인 조절성 방출 제형을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0044] 본 발명에 대한 이해를 보다 용이하게 하기 위해, 27개의 도면을 하기에 첨부한다.

도 1 내지 8은 실시예 1에 따른 25-하이드록시비타민 D₃를 포함하고 있는 경구 투약 제형을 투여한 테스트 개체 그룹에서의, 투여 후 처음 24시간 동안의 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 농도 변화를 나타낸 그래프이다. 또한, 도 7에는 즉시 방출 및 조절성 방출 제형의 비교를 함께 나타낸다.

도 9 내지 도 11은 그룹 7: 본 발명에 따른 조절성 방출 제형, 그룹 9: 종래 기술에 따른 즉시 방출형 제형, 및 그룹 10: 정맥내 투여에 따른, 실시예 1의 실험 기간 동안에 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 농도 변화를 나타낸 그래프이다.

도 12는 실시예 1에서 그룹 7 및 9 각각에 대한 도 9 및 도 10의 데이터를 함께 나타낸 그래프이다.

도 13 내지 18은 실시예 2에 따른 25-하이드록시비타민 D₃의 변형 제형 및 즉시 방출형 경구 제형을 투여한 미니어처 돼지에서의 평균 약동학 프로파일을 나타낸다. 도 19는 실시예 2에 따른 250 µg 25-하이드록시비타민 D₃의 MR 및 IR 제형의 약동학 프로파일을 비교한 것이다.

도 20은 실시예 3에 따른 25-하이드록시비타민 D₃의 투여 후 미니어처 돼지 그룹 1 내지 3에서의 시간 대비 평균 비보정한 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도를 나타낸 것이다.

도 21 내지 23은 실시예 3에 따른 그룹 1 내지 3에서의 시간 대비 평균 베이스라인 보정한 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도를 나타낸 것이다.

도 24는 투여 전부터 21일까지의 그룹 1 동물에서의 부갑상선 호르몬의 평균 농도 변화를 나타낸 것이고, 도 25는 실시예 3에서 투여 전부터 21일 까지의 그룹 2 동물에서의 평균 부갑상선 호르몬 농도 변화를 나타낸 것이다.

도 26은 실시예 4에 따른 25-하이드록시비타민 D₃ 변형 방출성 캡슐을 투여한 그룹 1 내지 5의 비글 개에서의 시간 대비 25-하이드록시비타민 D₃의 평균 혈청 농도 프로파일을 나타낸 것이다.

도 27은 실시예 2에 따른 250 µg 캡슐의 해리 방출 프로파일을 나타낸 것으로, 24시간에 25-하이드록시비타민 D₃의 약 72%가 평균적으로 방출되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

[0045] 본원에서, 용어 "비타민 D 독성"은 구역질, 구토, 다뇨증, 칼슘 과다 요증, 고칼슘혈증 및 고인산혈증 중 한가

지 이상을 포함하는, 혈중 비타민 D 농도의 과도한 증가로 인한 부작용을 의미한다.

[0047] "비타민 D 부족 및 결핍"은 일반적으로 혈청내 25-하이드록시비타민 D 수준이 30 ng/mL(National Kidney Foundation guidelines, NKF, Am. J. Kidney Dis. 42:S1-S202 (2003), 본원에 원용에 의해 포함됨) 보다 낮은 것이다.

[0048] 본원에서, 용어 "고칼슘혈증"은 환자에서의 혈청내 칼슘 보정 농도가 10.2 mg/dL 보다 높은 환자의 병태를 의미한다. 인간의 정상적인 혈청내 칼슘 보정 농도는 약 8.6 내지 10.2 mg/dL이다.

[0049] 본원에서, 용어 "고인산혈증"은 환자에서 혈청내 포스포러스 농도가 4.6 mg/dL 보다 높은, 신장 기능이 정상이거나, 3기 - 4기의 CKD 환자의 병태를 의미한다. 5기 CKD 환자에서, 환자의 혈청내 농도가 5.5 mg/dL 보다 높을 때 고인산혈증이 나타난다. 인간에서의 정상적인 혈청내 포스포러스 농도는 2.5-4.5 mg/dL이다.

[0050] 본원에서, 용어 "혈장의 iPTH의 과다 억제"는 환자에서 혈장내 iPTH 농도가 15 pg/dL 보다 낮은, 신장 기능이 정상이거나, 1-3기 CKD 환자의 병태를 의미한다. 4기 CKD 환자에서, 환자의 혈장내 iPTH 농도가 30 pg/dL 보다 낮을 때, 혈장내 iPTH의 과다 억제가 나타난다. 5기 CKD 환자의 경우, 환자의 혈장내 iPTH 농도가 100 pg/dL 보다 낮을 때, 혈장내 iPTH 과다 억제가 나타난다.

[0051] 본원에서, 용어 "비타민 D 호르몬 대체 요법"은 유효량의, 1,25-디하이드록시비타민 D₃ 및/또는 1,25-디하이드록시비타민 D₂와 같은 활성 비타민 D와, 선택적으로 세포내 VDR을 실질적으로 점유할 수 있는 비타민 D 유사체 및 다른 대사산물을 함께 환자에게 투여하는 것을 의미한다.

[0052] 본원에서, 혈청내 또는 혈중 비타민 D 농도에 대한 용어 "실질적으로 일정한"은 조절성 방출(하기에서 정의됨) 제형의 방출 프로파일이 총 혈청내 또는 혈중 콜레칼시페롤 및 에르고칼시페롤의 농도가 단위 용량 투여 후, 선택적으로 4시간 이상, 12시간 이상, 1일 이상, 2일 이상, 3일 이상, 4일 이상 또는 5일 이상 동안 약 10 nmol/L 보다 높게 증가하는 것이 포함되지 않는 것을 의미한다. 25-하이드록시비타민 D 프로호르몬의 혈청내 또는 혈중 농도와 관련한 용어 "실질적으로 일정한"은, 하기에서 구체적으로 기술된 임의의 투여되는 제형의 방출 프로파일이 단위 용량 투여 후 총 혈청내 또는 혈중 25-하이드록시비타민 D 농도가 약 3 ng/ml 보다 높게 증가하는 것이 포함되지 않는 것을 의미한다. 활성 비타민 D 호르몬의 혈청내 또는 혈중 농도와 관련한 용어 "실질적으로 일정한"은, 조절성 방출 제형의 방출 프로파일이 단위 용량의 투여 후, 선택적으로 바람직하기로는 30분 이상 또는 4시간 이상 등의 기간 동안에. 총 혈청내 또는 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D 농도가 약 75 ng/ml 보다 높게 증가하는 것이 포함되지 않는 것을 의미한다.

[0053] 본원에서, 용어 "조절성 방출", "지속성 방출(sustained release)" 및 "변형 방출(modified release)"은 상호 호환적으로 사용되며, 즉시 방출과는 다른 방식으로 투여된 비타민 D 화합물의 방출을 의미한다. 용어 "조절성 방출" 및 "변형성 방출"은 선택적으로 지연성 방출 특징을 포함한다. 예컨대, 조절성 방출 제형의 지연성 방출 타입은 동시에 즉시 방출 제형의 Cmax 보다 Camx가 높은 것이 특징일 것이다. 다른 예로, 투여된 비타민 D(콜레칼시페롤 및/또는 에르고칼시페롤) 및/또는 25-하이드록시비타민 D 화합물의 방출은, 25-하이드록시비타민 D의 총 혈청내 또는 혈중 농도가 장기간, 예컨대 4 내지 24시간 또는 그 이상의 기간 동안, 투여 전 농도 보다 높게 유지되거나 증가하는 속도인 것이 바람직하다. 다른 예로, 조절성 방출 제형의 지속성 방출 타입은, 1,25-디하이드록시비타민 D 화합물의 총 혈청내 또는 혈중 농도가 장기간, 예컨대 20 내지 40분, 1시간 내지 15 시간 또는 그 이상의 시간 동안, 투여 전의 농도 보다 높게 유지되거나 증가하는 속도로 방출되는 것이 특징일 것이다.

[0054] 관강내(intraluminal), 세포내 및 혈중 비타민 D 농도 언급시 "생리 농도 보다 높은"은, 비타민 D 보충을 적어도 30일 이상 실시하였을 때, 실험 측정에 의해 임의의 24시간의 기간 동안에, 비타민 D 화합물의 총 농도가 비타민 D-보충 개체, 동물 또는 인간 환자들에서 관찰되는 일반적으로 안정적인 농도 보다 매우 높은 것을 의미한다. "생리 농도 보다 높은 유해한 서지(Adverse supraphysiologic surge)"는 칼슘 및 포스포러스 대사에 국소적인 유해한 효과, 간에서의 비타민 D의 25-하이드록실화 저해, 비타민 D 및 25-하이드록시비타민 D 둘다의 이화 작용 증가, 칼슘 과다 요증, 고칼슘혈증 및/또는 고인산혈증과 잠재적인 심혈관 후유증을 유도하는, 신장 외에서의 호르몬의 과다 생산과 같은 부작용을 발생시키는 비타민 D 화합물의 국소 또는 혈청내 농도를 의미한다.

[0055] 본원에서, 용어 "부갑상선 기능 항진증"은 원발성 부갑상선 기능 항진증, 2차 부갑상선 기능 항진증 및 만성적인 신장 질환(3기, 4기 또는 5기)에 부수적인 부갑상선 기능 항진증을 의미한다.

[0056] 본원에서, 용어 "개체"는 일반적으로 인간, 포유류(예, 개, 고양이, 설치류, 양, 말, 소, 염소), 수의 동물 및

동물원 동물을 포괄한다.

[0057] 또한, 본원에 언급되는 모든 수치적 값은 수치 보다 낮은 값 내지 높은 값 등의 모든 수치를 포함하는 것으로, 즉 열거된 최소값과 최대값 사이의 수치 값들의 모든 가능한 조합이 본 명세서에 명확하게 언급되는 것으로 간주되는 것으로 특히 이해된다. 예컨대, 농도 범위나 유익한 효과 범위가 1% 내지 50%로 언급되어 있다면, 2% 내지 40%, 10% 내지 30%, 1% 내지 3% 등의 값은 본 명세서에 명확하게 열거되는 것으로 의도된다. 이들은 구체적인 의도를 나타낸 예에 불과하다.

[0058] 25-하이드록시비타민 D₃를 즉시 방출형의 경구 제형으로 투여하는, 비타민 D를 보충하는 다른 방법으로 시도되었다. 이러한 방법은 곧 포기되었는데, 현재 사용되는 비타민 D 보충제와 동일한 문제를 야기하였다. 구체적으로, 혈중 및 세포내 25-하이드록시비타민 D 농도에 서지나 스파이크가 발생하였다. 임의의 특정 이론에 결부시키고자하는 의도 없이, 혈중 및 세포내 25-하이드록시비타민 D 농도의 서지 또는 스파이크는, (a) 혈중 비타민 D 결합 단백질(DBP)로부터 비타민 D 호르몬의 경쟁적인 치환 및 치환된 호르몬의 VDR을 포함하는 조직으로의 과잉 전달, 및 (b) 국소 칼슘 및 포스포러스의 대사 이상을 유도하는, 신장 및 신장 외에서의 비타민 D 호르몬의 일시적인 과잉 생산을 촉매한다. 게다가, 이러한 혈중 25-하이드록시비타민 D 농도의 서지는, 신장과 다른 조직에서의 24- 및/또는 26-하이드록실화에 의해 비타민 D 및 25-하이드록시비타민 D 둘다의 이화 작용과, 비타민 D 부족 또는 결핍의 효과적인 보충을 불필요하게 방해하는, 간에서의 비타민 D 프로호르몬 생산의 하향-조절, 및 직접 VDR에 결합하여 매개되는 추가적인 국소 칼슘 및 포스포러스 항상성 이상을 촉진하는 것으로 생각된다. 중요한 점은, 25-하이드록시비타민 D₃의 즉시 방출은 혈청내 DBP에 결합하기보다는, 킬로미크론에서 간으로의 수송에 실질적으로 참여하는 메카니즘을 통해 이의 장 흡수를 촉진시키는 것으로 생각된다. 킬로미크론을 통한 25-하이드록시비타민 D의 간으로의 전달은 이의 이화 작용 가능성을 크게 증가시키는 것으로 생각된다.

[0059] 본 발명의 일 측면은, 제형을 섭취한 개체의 위장관에서 비타민 D 화합물의 조절성 방출을 제공하기 위한 고형 또는 반고형의, 밀랍성 약학 제형을 제공한다. 상기 제형은 밀랍성의 조절성 방출 캐리어, 지방성 물질, 비타민 D 화합물에 대한 오일성 비히클과 비타민 D 화합물을 포함한다. 상기 제형은 그 속에 병합된 비타민 D 화합물의 조절성 방출을 제공한다. 상기 제형은 봉해제가 결여되어 있거나 또는 실질적으로 없다.

[0060] 밀랍성의 조절성 방출 담체는 실온에서는 고형 또는 반고형이고, 체온에서는 고형, 반고형 또는 액체이며, 바람직하게는 체온에서는 반고형 또는 액체인, 제형을 제공한다. 사용하기 적합한 담체의 예로는 합성 왁스, 미세 결정 왁스, 파라핀 왁스, 카나우바 왁스 및 밀랍 등의 왁스; 폴리에톡시화된 캐스터 오일 유도체들, 수소첨가된 식물성 오일, 글리세릴 모노-, 디- 또는 트리베헤네이트 화합물; 장쇄 알코올, 예컨대 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 및 폴리에틸렌 글리콜; 및 전술한 임의 물질들의 혼합물을 포함한다. 난소화성 왁스 물질, 예컨대 경질 파라핀 왁스가 바람직하다.

[0061] 밀랍성 담체는 바람직하기로는 임의의 추가적인 코팅 또는 셀을 제외한 제형의 총 중량(wt%)을 기준으로, 제형의 약 5% 초과되는 양으로 존재한다. 예컨대, 밀랍성 담체는 제형의 5 wt% 초과, 제형의 10 wt% 초과, 제형의 15 wt% 초과, 제형의 20 wt% 초과, 제형의 25 wt% 초과로 포함될 수 있다. 밀랍성 담체는 바람직하기로는 50 wt% 미만, 40 wt% 미만, 35 wt% 미만, 또는 30 wt% 미만의 양으로 존재한다. 적정 범위는 5 wt% 내지 35wt%, 15 wt% 내지 35 wt%, 20 wt% 내지 30 wt%를 포함한다. 예로는, 15 wt%, 16 wt%, 17 wt%, 18 wt%, 19 wt%, 20 wt%, 21 wt%, 22 wt%, 23 wt%, 24 wt%, 25 wt%, 26 wt%, 27 wt%, 28 wt%, 29 wt%, 및 30 wt%가 있다.

[0062] 지방성 물질은 처리 중인 개체의 위장관에서 제형으로부터 비타민 D 화합물의 방출을 제공한다. 임의의 특정 작동 이론에 결부시키지 않으며, 지방성 물질은 위장액 중에서 오일성 비히클의 마이크로-에멀젼 제조; 예컨대 위 및/또는 장의 점막층과 제형이 상호작용하도록 하는 생접착성 특성에 의해 장기간의 위내 체류 제공; 및 비타민 D 화합물의 흡수 강화와 같은 한가지 이상의 바람직한 기능을 제공하는 것으로 생각된다. 그러나, 작용 메카니즘과 무관하게, 본 발명은 임의의 특정 작동 모드로 한정되지 않는다.

[0063] 지방성 물질의 성분들은 바람직하기로는, 분자 또는 이온이 친수성 및 친지성 영역 모두가 있는, 양쪽 친매성 물질이다. 이러한 성분들은 친수성/친지성 균형 시스템("HLB 시스템")을 기반으로 한 수치로 나타낼 수 있다. HLB 등급은 숫자 등급이며, 0에서 약 20까지이며, 숫자가 낮을수록 더 친지성이고 소수성인 물질이고, 숫자가 높을수록 더 친수성이고 소유성(lipophobic)인 물질이다. 화합물의 물 또는 오일성 물질에 대한 친화성을 결정하고, 이의 HLB 값을 실험으로 정한다. 본원에 사용되는 소수성 담체의 HLB는 바람직하기로는 약 13 내지 약 18의 범위내일 것이다.

[0064] 다양한 약학적으로 허용가능한 지방성 물질을 제형에 투입시킬 수 있다. 제형에 존재되는 지방성 물질의 양은

바람직하기로는 적어도 5 wt%, 적어도 15 wt%, 적어도 35 wt%, 적어도 40 wt% 또는 적어도 45 wt%이다. 적정 범위는 약 5 wt% 내지 약 60 wt%, 약 20 wt% 내지 약 60 wt% 및 약 40 wt% 내지 약 50 wt%이다.

[0065] 일 예에서, 지방성 물질은 HLB가 <7인 친지성 유화제이며, 혼성 지방산 모노글리세라이드; 혼성 지방산 디글리세라이드; 지방산 모노- 및 디글리세라이드의 혼합물; 친지성 폴리글리세롤 에스테르; 글리세롤 모노올레이트, 글리세릴 디올레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트 및 글리세릴 디팔미테이트 등의 글리세롤 에스테르; 지방산의 글리세릴-락토 에스테르; 프로필렌 글리콜 모노팔미테이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트 및 프로필렌 글리콜 모노올레이트 등의 프로필렌 글리콜 에스테르; 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트 등의 소르비탄 에스테르; 스테아르산, 팔미트산 및 올레산 등의 지방산 및 이의 솝(soap); 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 포함한다.

[0066] 바람직한 지방성 물질은 글리세라이드 및 이의 유도체로부터 선택된다. 바람직한 글리세라이드는 중쇄 또는 장쇄 글리세라이드, 카프릴로카프로일 마크로꼴글리세라이드 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0067] 바람직한 중쇄 글리세라이드로는, 중쇄 모노글리세라이드, 중쇄 디글리세라이드, 카프릴/카프릭 트리글리세라이드, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 카프릴/카프릭 글리세라이드, 글리세릴모노카프릴레이트, 글리세릴 모노디카프릴레이트, 카프릴/카프릭 리놀레이트리글리세라이드 및 카프릴/카프릭/숙신 트리글리세라이드가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0068] 제형 제조에 저용점의 모노글리세라이드가 바람직하다. 바람직한 모노글리세라이드로는, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노라우레이트 등이 있으나, 이들로 한정되지 않으며, 바람직하기로는 글리세릴 모노스테아레이트(GMS)이다. GMS는 천연 유화제이다. 이것은 지용성이지만 물에는 난용성이다. GMS의 HLB는 3.8이다. 다른 바람직한 모노글리세라이드는 글리세릴 모노올레이트(GMO)이다. GMO는 또한 천연 유화제이며, 지용성이지만 물에는 난용성이며, HLB는 3.8이다.

[0069] 다른 예로, 글리세라이드는 카프릴로카프로일 마크로꼴글리세라이드 화합물 중에서 선택되는 흡수 강화제이다. 사용될 수 있는 카프릴로카프로일 마크로꼴글리세라이드로는, 폴리글리코실화된 글리세라이드로도 알려져 있는 폴리에틸렌 글리코실화된 글리세라이드 또는 폐길화된(PEGylated) 글리세라이드가 있으나, 이것으로 한정되는 것은 아니다. 조성물에 사용될 수 있는 폐길화된 글리세라이드로는, 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드의 혼합물, 및 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리코실화된 알몬드 글리세라이드, 폴리에틸렌 글리코실화된 콘 글리세라이드 및 폴리에틸렌 글리코실화된 카프릴/카프릭 트리글리세라이드의, 모노에스테르 및 다이에스테르가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 흡수 강화제는 바람직하기로는 HLB 값이 13-18이고, 더 바람직하기로는 13-15이다.

[0070] 바람직한 흡수 강화제는 상표 GELUCIRE로 알려져 있으며, 미국 뉴저지 파라무스에 소재한 가테포세 코포레이션에서 구입 가능하다. GELUCIRE는 글리세롤의 지방산에스테르 및 폴리글리코실화된 글리세라이드로도 알려져 있는, PEG 에스테르 폐밀리인, 잘 알려져 있는 부형제이다. GELUCIRE는 지속 방출성 약학 조성물 제조 등의 다양한 활용에 사용된다. GELUCIRE 화합물들은 용점, HLB 및 다양한 용매에 대한 용해성 등의 물리적 특성을 다양하게 이용할 수 있는 양쪽 친매성의, 무활성의, 반고형 밀립성 물질이다. 이들 물질은 본래 계면 활성형이며, 마이셀, 미세한 구체나 소포를 형성하는 수계 매질에 분산 또는 용해된다. 이들 물질은 용점/HLB 값으로 식별 한다. 용점은 °C로 표시한다. 상이한 등급의 GELUCIRE 부형제들의 혼합물이나 이들 중 한가지를 선택하여, 원하는 특성의 용점 및/또는 HLB 값을 만들 수 있다. 바람직한 GELUCIRE 조성은 GELUCIRE 44/14이며, 이는 용점은 44 °C이고, HLB는 14인, 반고형의 밀립성 물질이다.

[0071] 다른 바람직한 폴리글리코실화된 글리세라이드 흡수 강화제는 카프릴로카프로일 마크로꼴-8-글리세라이드(CAS No. 85536-07-8 및 84963-88-2)이다. 이것은, 글리세롤의 모노-, 디-, 트리에스테르와 중쇄 지방산(C_8-C_{10})을 가진 PEG의 혼합물로서, 예컨대 미국 뉴저지 파라무스에 소재한 카테포세 코포레이션 사에서 상표 LABRASOL로 시판하고 있다. LABRASOL은 HLB가 14이고, 다음과 같은 중량 조성을 가지고 있다: C_8-C_{10} 모노글리세라이드 약 4%; C_8-C_{10} 디글리세라이드 약 17%; C_8-C_{10} 트리글리세라이드 약 6%; PEG 400의 C_8-C_{10} 모노에스테르 약 14%; PEG 400의 C_8-C_{10} 디에스테르 약 36%; 유리 PEG 400 약 20%; 유리 글리세롤 약 3%.

[0072] 바람직하기로는, 지방성 물질은 HLB가 <7인 친지성 유화제와 바람직하기로는 HLB가 13-18인 흡수 강화제의 혼합물을 포함한다. 친지성 유화제는 바람직하기로는 약 20 wt% 내지 약 50 wt%, 바람직하기로는 약 30 wt% 내지

약 40 wt%의 범위로 존재하며, 흡수 강화제는 바람직하기로는 약 5 내지 약 20 wt%, 바람직하기로는 약 8 내지 약 15 wt%의 함량으로 존재한다.

[0073] 많은 고형 친지성 조성물의 저융점은, 이들의 각 융점 보다 높은 약 0 °C 내지 약 50 °C의 온도에서 이들 조성물 중에 약학적으로 활성인 성분들을 병합시키고, 동물 또는 식물성 젤라틴 캡슐 중에 용융물(용액 및/또는 분산물)을 충진하는 수단이 되게 한다. 상기 용융물들은 실온에서 냉각시 캡슐내에서 고형화된다.

[0074] 오일성 성분은 비타민 D 화합물에 대한 비히클, 바람직하기로는 주된 비히클로서 제공된다. 임의의 약학적으로 허용가능한 오일을 사용할 수 있다. 그 예로는 동물(예, 어류) 오일, 식물성(예, 대두) 오일 및 미네랄 오일이 있다. 오일은 바람직하기로는 사용되는 비타민 D 화합물을 쉽게 용해시킬 것이다. 바람직한 오일성 성분으로는 난소화성 오일, 예컨대 미네랄 오일, 특히 파라핀 액체, 및 스쿠알렌을 포함한다. 오일 비히클은 바람직하기로는 제형에 약 10 wt% 내지 약 50 wt%를 구성하며, 더 바람직하기로는 약 15 wt% 내지 약 45 wt% 약 20 wt% 내지 약 40 wt%, 또는 약 15 wt% 내지 약 25 wt%를 구성한다. 바람직한 예로, 파라핀 액체는 한가지 이상의 다음의 파라미터로 특정화할 수 있다: 비중 약 0.88 - 0.89; 동점도(40 °C) 약 64 내지 약 70 cSt; 분자량 424; % 파라핀성 탄화수소 약 59; 및 유동점 -24 °C. 밀랍성 성분과 오일성 성분의 비는 비타민 D 화합물의 원하는 방출율을 달성하도록 최적화할 수 있다. 따라서, 무거운 오일 성분을 사용한다면, 비교적 가벼운 밀랍성 성분을 사용할 수 있으며, 가벼운 오일 성분을 사용한다면, 비교적 보다 무거운 밀랍성 성분을 사용할 수 있다.

[0075] 예방적 용도 및/또는 치료적 용도에 적합한 모든 비타민 D 화합물, 및 이들의 조합은, 본원에 기술된 제형에 봉입(inclusion)되는 것으로 간주된다. 비타민 D, 25-하이드록시비타민 D, 1,25-디하이드록시비타민 D 및 비타민 D의 그외 대사산물과 유사체도 약학 조성물내 활성 화합물로서 사용가능하다. 구체적인 예로는, 비타민 D₃(콜레칼시페롤), 비타민 D₂(에르고칼시페롤), 25-하이드록시비타민 D₃, 25-하이드록시비타민 D₂, 1알파,25-디하이드록시비타민 D₃, 1알파,25-디하이드록시비타민 D₂, 1알파,25-디하이드록시비타민 D₄, 및 비타민 D 유사체(모든 하이드록시 및 디하이드록시 형태 포함), 예컨대 1,25-디하이드록시-19-nor-비타민 D₂ 및 1알파-하이드록시비타민 D₃가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 일 예로, 비타민 D 화합물은 25-하이드록시비타민 D₃ 및 25-하이드록시비타민 D₂의 조합과 같은, 한가지 이상의 하이드록시 형태를 포함한다. 일부 예들에서, 비타민 D 화합물은 치료학적인 유효량(예, 비타민 D 결핍증 및/또는 2차 부갑상선 기능 항진증의 예방 또는 치료에 유요한 양)으로 투여한다.

[0076] 본 발명의 일 측면은 콜레칼시페롤 및/또는 에르고칼시페롤의 조절성 방출 제형을 포함하는 조성물과, 지금까지 수득할 수 없는 효능 수준으로, 관강내, 세포내 및 혈중 콜레칼시페롤, 에르고칼시페롤 및 25-하이드록시비타민 D의 생리학적 수준 이상의 유해한 서지 및 그로 인한 결과 없이; 및 비타민 D 보충과 관련있는 심각한 부작용, 즉 비타민 D 독성 없이, 25-하이드록시비타민 D 결핍 및 부족을 치료하기 위해 이러한 제형(일 예로, 고용량으로)을 투여하는 방법을 포함한다.

[0077] 조절성 방출 조성물은 콜레칼시페롤/에르고칼시페롤의 농도가 UL 또는 그 보다 높게 포함되도록 되어 있으며, 장기간에 거쳐 콜레칼시페롤/에르고칼시페롤의 조절성, 바람직하게는 실질적으로 일정한 방출을 실시하기 위한 방식으로 제조한다. 관강내, 혈중 또는 세포내 이들 전구체의 농도 증가는 프로호르몬의 생산을 증가시킨다. 게다가, 조성물은 선택적으로 인간이나 동물의 위장관의 회장에서 지연성 방출되도록 설계될 수 있다. 일 예로, 조성물은 체내 콜레칼시페롤/에르고칼시페롤의 실질적으로 일정한 농도와, 더욱 지속적인 혈중 수준을 보장할 것으로 생각된다. 시간에 거쳐 콜레칼시페롤/에르고칼시페롤의 느리면서 안정된 방출을 제공함으로써, 혈중, 관강내 및 세포내 비타민 D 농도의 스파이크, 즉 생리적 농도 보다 높은 유해한 농도는 경감되거나 소거된다.

[0078] 5,000 IU, 7,500 IU, 또는 10,000 IU 보다 높은 용량의 비타민 D₃를 포함하는 조성물도 고려된다. 콜레칼시페롤 및 에르고칼시페롤의 조합을 적어도 1,500 IU(조합), 또는 적어도 2,000, 2,500, 3,000, 4,000, 5,000, 6,000, 7,000, 7,500, 8,000, 9,000, 10,000, 11,000, 12,000 또는 12,500 IU 이상의 단위 용량으로 포함하는 조성물도 고려된다. 200,000 IU 미만, 100,000 IU 미만, 75,000 IU 미만, 또는 50,000 IU의 단위 용량도 고려된다.

[0079] 또한, 본 발명은, 용량이 매일 1회, 이틀에 한번, 1주일에 3번, 1주일에 2회, 매주 또는 2주일에 한번 간격으로 제공될 수 있는 것으로 생각한다. 매번 복용되는 누적 용량은 1,500 IU(콜레칼시페롤 및 에르고칼시페롤 각각 또는 조합하여), 또는 적어도 2,000, 2,500, 3,000, 4,000, 5,000, 6,000, 7,000, 7,500, 8,000, 9,000,

10,000, 11,000, 12,000 또는 12,500 IU 이상일 수 있다. 이러한 용량으로 200,000 IU 미만, 100,000 IU 미만, 75,000 IU 미만, 또는 50,000 IU 미만의 용량도 고려된다. 이러한 용량은 성인에게 사용되는 것이 바람직하다.

[0080] 콜레칼시페롤 및 에르고칼시페롤은 임의 비율, 예컨대 9:1 내지 1:9의 비율로 포함될 수 있다. 콜레칼시페롤: 에르고칼시페롤 1:1, 1:1 이상, 1:1 미만 등의 비율도 다양한 예에서 사용될 수 있다.

[0081] 예컨대, 단일 단위 용량 캡슐 및/또는 매일 용량 내 1,500 IU 콜레칼시페롤 및 1,500 IU 에르고칼시페롤의 조합도 포함된다. 또한, 단일 단위 용량 캡슐 및/또는 매일 용량내 1,000 IU 콜레칼시페롤 및 1,000 IU 에르고칼시페롤의 조합, 2,000 IU 콜레칼시페롤 및 2,000 IU 에르고칼시페롤의 조합도 포함된다. 이러한 단위 용량 캡슐의 초기 투약 요법은 베이스라인 혈청 25(OH)D (ng/ml) [nmol/L] 농도를 기초로 할 수 있으며, 예로 단일 단위 용량 캡슐내 1,500 IU 콜레칼시페롤과 1,500 IU 에르고칼시페롤의 조합을 하기 표 1에 상세하게 기술한다.

표 1

혈청 25(OH)D (ng/ml) [nmol/L]	내용	용량	기간	코멘트
<5 [12]	심각한 비타민 D 결핍증	매일 캡슐 2개	8 주	25(OH)D 농도 측정
5-15 [12-37]	중간 수준의 비타민 D 결핍증	매일 캡슐 2개	6 주	25(OH)D 농도 측정
16-30 [40-75]	비타민 D 부족증	매일 캡슐 2개	2 주	25(OH)D 농도 측정
=30 [=75]	비타민 D 충분	매일 캡슐 1개	계속	25(OH)D 농도 측정/6개월

[0083] 25(OH)D의 혈청내 농도를 30 ng/mL 또는 그 보다 높게 유지하기 위해, 이러한 캡슐을 성인 환자에게 매일 투여할 수 있다.

[0084] 또한, 본 발명은 25-하이드록시비타민 D₂ 및/또는 25-하이드록시비타민 D₃ ("25-하이드록시비타민 D₂/25-하이드록시비타민 D₃")의 경구 제형을 포함하는 조성물과, 지금까지 수득할 수 없는 효능 수준으로, 관강내, 세포내 및 혈중 25-하이드록시비타민 D의 생리학적 수준 보다 높은 서지 및 그로 인한 결과 없이; 투여한 25-하이드록시비타민 D의 이화 작용의 실질적인 증가를 초래하지 않으면서, 그리고 비타민 D 보충과 관련있는 심각한 부작용, 즉 비타민 D 독성을 초래하지 않으면서, 25-하이드록시비타민 D 부족 및 결핍을 치료하기 위해 이러한 제형을 투여하는 방법을 포함한다.

[0085] 본 발명에 따라 경구 투여용으로 의도된 조절성 방출 조성물은 25-하이드록시비타민 D₂/25-하이드록시비타민 D₃를 단위 용량 당 1 - 1000 µg의 농도로 포함하도록 되어 있으며, 25-하이드록시비타민 D₂/25-하이드록시비타민 D₃를 선택적으로 장기간 인간이나 동물의 위장관의 회장으로 조절성 또는 실질적으로 일정하게 방출하는 방식으로 제조된다. 바람직한 투여량은 단위 용량 당 1 내지 1000 µg, 1 내지 600 µg, 1 내지 400 µg, 1 내지 200 µg, 1 내지 100 µg, 5 내지 90 µg, 30 내지 80 µg, 20 내지 60 µg, 30 내지 60 µg, 35 내지 50 µg, 5 내지 50 µg, 및 10 내지 25 µg, 예컨대, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 90 µg 및 100 µg이다. 조성물은 DBP를 통한 25-하이드록시비타민 D의 흡수 증가와 킬로미크론에서 수송을 통한 흡수 감소를 실질적으로 제공할 수 있다. 조성물은 투약 기간 후 24시간 동안에 25-하이드록시비타민 D의 혈중 농도를 실질적으로 일정하게 유지시킬 수 있다. 25-하이드록시비타민 D₂/25-하이드록시비타민 D₃의 점진적인, 지속적인 및 직접 방출과 순환성 DBP(킬로미크론 보다는)에 선호적인 흡수를 제공함으로써, 25-하이드록시비타민 D의 혈중, 관강내 및 세포내 농도 스파이크, 즉 생리적 농도 보다 높은 농도 및 관련된 원하지 않는 이화 작용을 감퇴시키거나 없앨 수 있다. 게다가, 25-하이드록시비타민 D의 점진적이고 지속적인 방출을 제공함으로써, 25-하이드록시비타민 D의 혈청내 농도는 즉시 방출형 경구 제형 투여시 보다 더 예측가능하게 증가 및 유지되어, 일정한 투약이 가능하게 하며 잦은 환자 모니터링의 필요성을 감소 또는 없앨 수 있다.

[0086] 바람직한 일 예에서, 변형된 방출 제형은 비타민 D 화합물을 투약 후 처음 24시간 이내에 70% 이상, 더 바람직 하기로는 80% 이상, 예컨대 약 72% 방출한다.

[0087] 유익하게는, 25-하이드록시비타민 D₂, 25-하이드록시비타민 D₃ 또는 이의 조합을 다른 치료 제제와 함께 전술한

예에 따라 1 내지 $100 \mu\text{g}/\text{day}$ 의 투여량으로, 바람직하게는 5 내지 $50 \mu\text{g}/\text{day}$, 예컨대 10 내지 $25 \mu\text{g}/\text{day}$ 으로, 경구 또는 정맥내 투여할 수 있다. 바람직한 용량은 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 평균 1 ~ 3 ng/mL 증가를 제공할 것이다.

[0088] 예로, 본 방법은 본원에 기술된 제형을 투여하여 혈중 1,25-디하이드록시비타민 D 농도를 상승시키고, 또는 바람직하게는 장기간, 예컨대 1달 이상, 3달 이상, 6달 이상 25 pg/mL, 30 pg/mL 또는 그 이상으로, 예컨대 25-65 pg/mL으로 유지시키는 것을 포함하는 것으로 간주된다.

[0089] 일 측면에서, 인간 환자의 혈청 부갑상선 호르몬을 낮추거나 낮게 유지시키는 방법은, 혈청내 부갑상선 호르몬의 농도를 낮추거나 또는 낮게 유지하기 위해, 본원에 기술된 바와 같은 1,25-디하이드록시비타민 D₂ 등의 활성형 비타민 D 호르몬을 유효량으로, 바람직하기로는 PTH 농도를 적어도 30% 낮추는 양, 또는 다른 예로 혈청내 PTH 농도를 CKD 단계의 타겟 범위(예, 3기: 35-70 pg/mL (등가 3.85-7.7 pmol/L), 4기: 70-110 pg/mL(등가 7.7-12.1 pmol/L), 및 5기: 150-300 pg/mL (등가 16.5-33.0 pmol/L) (K/DOQI 가이드라인 1번에 명시되어 있음))로 낮추는데 필요한 양으로, 환자에게 투여하여, 혈청내 부갑상선 호르몬의 농도를 낮추거나 또는 낮게 유지시키는 단계를 포함한다.

[0090] 다른 측면에서, 본 발명은 만성 신장 질환(3기, 4기 또는 5기)에 부수적인 부갑상선 기능 항진증을 앓고 있는 환자에게 본원에 기술된 바와 같이 1,25-디하이드록시비타민 D₂와 같은 활성형의 비타민 D 호르몬을 혈청내 PTH 농도를 낮추기 위한 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0091] 경구 투여를 위한 1,25-디하이드록시비타민 D의 용량은 일반적으로 약 $0.1 \mu\text{g}/\text{week}$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{week}$, 바람직하게는 약 $0.7 \mu\text{g}/\text{week}$ 내지 약 $70 \mu\text{g}/\text{week}$ 이며, 이는 혈액 투석과 병행 투여를 위해 매일 또는 1주일에 3회와 같이 그외 주기적인 용량으로 나눌 수 있다.

[0092] 일반적으로, 1,25-디하이드록시비타민 D 화합물은 약 $0.1 \mu\text{g}$ 내지 약 $10 \mu\text{g}/\text{단위}$ 용량, 예컨대 약 $1 \mu\text{g}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}$, 약 $2 \mu\text{g}$ 내지 약 $10 \mu\text{g}$, 또는 약 $3 \mu\text{g}$ 내지 약 $5 \mu\text{g}/\text{단위}$ 용량을 포함하는, 단위 용량으로 조제된다.

[0093] 본원에 기술된 바와 같이 1,25-디하이드록시비타민 D₂와 같은 비타민 D 호르몬의 투여는 또한 환자에게 소정의 비타민 D 호르몬 용량을 효과적이고 예측가능하게 전달가능하게 한다. 활성형의 비타민 D 호르몬의 일시적인 양적 이용성은 간이나 다른 대사의 활성화에 의존되지 않는다. 따라서, 다른 방법에 의한 전달 보다 낮은 용량으로 동일한 효과를 달성하는 것이 가능할 것으로 생각되며, 선택적으로 또는 바람직하게는 전술한 바와 같이 부작용을 방지하거나 경감시킬 수 있다.

[0094] 본원에 기술된 용량들은 본원에 기술된 임의의 치료 방법에서도 고려된다. 특별한 경우에서의 비타민 D 화합물의 실제 바람직한 양은 제형화된 특정 조성물, 적용 방식 및 치료중인 특정 상태에 따라 달라질 것으로 이해될 것이다. 용량은 통상적인 고려 사항들, 예컨대 호르몬과 공기 제제의 차별적인 작용의 통례적인 비교, 예컨대 기준의 적합한 약리학적 프로토콜 방법에 의해 결정할 수 있다.

[0095] 각 특정한 환자에게 특이적인 용량은 매우 다양한 인자들, 예컨대 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시기와 방식, 배출율, 병용되는 약제 및 요법이 적용되는 특정 장애의 심각도에 따라 결정할 수 있다.

[0096] 비타민 D 보충이 필요한 환자는 건강한 개체, 비타민 D 부족 또는 결핍 위험이 있는 개체, 예컨대 만성 신장 질환 1, 2, 3, 4 또는 5 단계에 있는 개체; 비타민 D가 보강된 우유를 섭취하지 않는 유아, 어린이 및 성인(예, 락토스 불내증(lactose intolerant) 개체, 우유 알레르기 개체, 우유를 먹지 않는 채식주의자 및 모유를 먹는 유아), 구루병 개체, 피부가 검은 개체(예, 미국의 경우 백인 여성은 4%인데 반해 15세 내지 49세의 아프리카계 미국 여성들 중 42%는 비타민 D 부족증임), 노년증(태양광에 노출되었을 때 비타민 D 합성 능력이 저하되었고, 또한 실내에 머무를 가능성이 더 높음), 수용소에 있는 성인(실내에 머무를 것이며, 알츠하이머 질환이나 정신적인 질병이 있는 개체 포함), 노출된 피부 전체를 감싸는 개체(예컨대, 특정 지역이나 문화에 속한 구성원), 항상 태양 차단제를 사용하는 개체(예, 태양 보호 지수(SPF) 8인 태양 차단제를 사용하면, 비타민 D 생성은 95% 까지 감소하며, SPF가 더 높으면 피부에서의 비타민 D 생성은 더 감소될 수 있음), 지방 흡수 불량 증후군 개체(비제한적으로, 낭성 섬유증, 담즙 정체성 간 질환(cholestatic liver disease), 그외 간 질환, 담낭 질환, 췌장 효소 결핍증, 크론 질환, 염증성 장 질환, 스프루 또는 복강 질환, 또는 위 및/또는 장의 일부나 전체의 외과적 제거가 포함됨), 염증성 장 질환 개체, 크론 질환 개체, 소장을 절제한 개체, 치주 농증(gum disease)를 앓고 있는 개체, 페니토인(phenytoin), 포스페니토인(fosphenytoin), 페노바르비탈(phenoxybarbital), 카르바마

제핀(carbamazepine) 및 리팜핀(rifampin) 등의 비타민 D의 이화 작용을 증가시키는 약제를 복용중인 개체, 콜레스티라민(cholestyramine), 콜레스티폴(colestipol), 오를리스타트(orlistat), 미네랄 오일(mineral oil) 및 지방 대체제(fat substitute) 등의, 비타민 D의 흡수를 감소시키는 약제를 복용중인 개체, 케토코나졸 등의 비타민 D의 활성화를 저해하는 약제를 복용중인 개체, 코르티코스테로이드 등의 칼슘 흡수를 낮추는 약제를 복용중인 개체, 비만 개체(체지방에 축적되어 있는 비타민 D는 생체이용성이 낮음), 골다공증 개체 및/또는 폐경 여성을 포함한다. 비타민 D의 영양섭취기준에 대한 의학국의 보고서에 따르면, 식품 섭취 데이터는, 젊은 여성과 나이든 여성에 대한 비타민 D의 평균 섭취량은 현 권고안 보다 낮게 제시하고 있으며, 젊은 여성과 나이든 여성의 50% 이상이 비타민 D를 권고 함량으로 섭취하고 있지 않다는 것을 제시하였다.

[0097] 선택적으로 신장 골 형성 장애(renal osteodystrophy)(골연화증 및 낭성 섬유골염(osteitis fibrosa cystica) 포함)를 앓고 있는 개체의 치료학적 처치는 본 발명의 방법으로부터 배제된다.

[0098] 다른 측면으로, 본 발명의 조성물 및 방법은 비타민 D-반응성 질환, 예컨대 비타민 D, 25-하이드록시비타민 D 또는 활성형 비타민 D(예, 1, 25-디하이드록시비타민 D)가 질환의 개시 또는 진행을 예방하거나, 질환의 정후 또는 증상을 감소시키는 질환의 예방적 또는 치료적 처치에 유용하다. 이러한 비타민 D-반응성 질환으로는, 암(예, 유방암, 폐암, 피부암, 흑색종, 결장암, 결장직장암, 직장암, 전립선암 및 골암)을 포함한다. 1,25-디하이드록시비타민 D는 많은 세포들에서 시험관내에서 세포 분화를 유도하거나 및/또는 세포 증식을 저해하는 것으로 관찰되었다. 또한, 비타민 D-반응성 질환으로는, 예컨대 1형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 다발성 근염, 피부 근염, 경피증, 섬유증, 그레이브 질환, 하시모토 질환, 급성 또는 만성 이식 거부 반응, 만성 또는 급성 이식 편대 숙주 질환, 염증성 장 질환, 크론 질환, 전신 홍반 루푸스, 쇼그렌 증후군, 습진 및 건선 등의 자가면역 질환, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 알레르기성 피부염 및/또는 만성 피부염 등의 피부염을 포함한다. 또한, 비타민 D-반응성 질환으로는, 그외 염증 질환, 예컨대 천식, 만성 폐색성 폐 질환, 다낭성 신장 질환(PKD), 다낭성 난소 증후군, 췌장염, 신염, 간염 및/또는 감염을 포함한다. 또한, 비타민 D-반응성 질환은 고혈압과 심혈관 질환을 포함하는 것으로 보고되었다. 따라서, 본 발명은 심혈관 질환을 앓고 있거나 위험성이 있는 개체, 예컨대 죽상경화증, 동맥경화증, 관상 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 말초 혈관 질환, 심근 경색, 심근 허혈증, 뇌 허혈증, 뇌졸증, 울혈성 심부전, 심근증, 비만 또는 그외 체중 장애, 지질 장애(예, 고지혈증, 당뇨성 이상 지혈증 및 혼성 이상지혈증 등의 이상 지혈증, 저알파 지질단백혈증(hypoalphalipoproteinemia), 고트리글리세라이드혈증, 고콜레스테롤혈증, 및 저 HDL(고밀도 지단백질)), 대사 장애(예, 대사 증후군, II형 진성 당뇨병, I형 진성 당뇨병, 고인슐린혈증, 내당뇨 장애, 인슐린 내성, 당뇨병 합병증, 예컨대 신경병, 신장 병, 망막증, 당뇨병성 족부 궤양 및 백내장 등), 및/또는 혈전증을 가진 개체에 대한 예방적 또는 치료적 처치를 고려한다.

[0099] 비타민 D 화합물의 농도 조절로부터 이점을 얻을 수 있는 질병으로는, (i) 부갑상선 - 부갑상선 기능 저하증, 가성 부갑상선 기능 저하증, 2차 부갑상선 기능 항진증; (ii) 췌장 - 당뇨병; (iii) 갑상선 - 수질암; (iv) 피수 - 건선, 상처 치유; (v) 폐 - 사르코이돕시스 및 결핵; (vi) 신장 - 만성 신장병, 저인산혈증 VDRRm, 비타민 D 의존성 구루병; (vii) 뼈 - 진경 치료, 골성 불완전 섬유 생성증(fibrogenesis imperfecta ossium), 낭성 섬유골염, 골연화증, 골다공증, 골 감소증, 골경화증, 신성 골이영양증(renal osteodystrophy), 구루병; (viii) 장 - 글루코코르티코이드 길항작용(glucocorticoid antagonist), 특잘성 고칼슘혈증, 흡수 불량 증후군, 지루증, 열대성 스프루우; 및 (ix) 자가면역 장애를 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0100] 본 발명의 예에서, 비타민 D 화합물의 농도 조절이 유익한 질병은 암, 피부 장애(예, 건선), 부갑상선 장애(예, 부갑상선 기능 항진증 및 2차 부갑상선 기능 항진증), 골 장애(예, 골다공증) 및 자가면역 장애 중에서 선택된다.

[0101] 제형은 당업자에게 잘 알려져 있는 방법으로 제조할 수 있다. 전형적으로, 필요에 따라, 약학적으로 허용가능한 왁스, 지방성 물질, 및 오일은 용융되어 유동성 액체를 제공함으로써, 균질한 혼합물의 제조를 보다 용이하게 한다. 비타민 D 화합물은 따라서 액체 담체, 예컨대 무수 에탄올과 같은 알코올에 용해된 액체 담체에 첨가되며, 성분들은 혼합되어 균질한 혼합물을 제공한다. 혼합물은 충진된 젤라틴 캡슐과 같은 단위 용량 형태로 나중에 분배하기 전에 냉각시켜 보관한다.

[0102] 바람직한 예에서, 오일 비히클, 고형 왁스 및 친지성 유화제의 일부를 비교적 고온(예, 65 °C)에서 가열하고, 흡수 강화제를 첨가하기 전에 혼합한 다음 균질화될 때까지 계속 혼합하고, 중간 정도의 높은 온도(예, 50 °C - 55 °C)로 냉각시킨다. 개별 바셀에서, 항산화제 보존제 및 나머지 오일 비히클을 혼합하고, 중간 정도의 승온된 온도(예, 50 °C)로 열처리한 다음, 이를 조합하여 균질한 용액이 수득될 때까지 왁스 혼합물과 혼합한다.

다음으로, 알코올 중의 비타민 D 화합물을 용액을 균질한 밀랍성 용액과 조합하여, 균질한 용액이 수득될 때까지 혼합하여, 바람직하기로는 캡슐에 충진하고, 실온으로 냉각시킨다. 다른 바람직한 예로, 오일 비히를 일부와 고형 왁스 및 친지성 유화제를 55 °C 내지 60 °C의 온도로 가열하고, 흡수 강화제를 첨가하기 전에 혼합한 다음, 균질해질 때까지 추가적으로 혼합한다. 개별 바셀에서, 항산화제 보존제 및 나머지 오일 비히를 혼합하여 55 °C 내지 60 °C로 가열한 다음, 이를 조합하여 균질한 용액이 만들어질 때까지 왁스 혼합물과 혼합한다. 다음으로, 알코올 중의 비타민 D 화합물을 용액을 균질한 밀랍성 용액과 조합하여, 균질한 용액이 만들어질 때까지 혼합하고, 바람직하기로는 캡슐에 충진한 다음, 실온으로 냉각한다.

- [0103] 제형은 바람직하기로는 치료가 필요한 환자에게 투여하기 전에 캡슐 안에 충진한다. 이 캡슐은 연질 또는 경질 일 수 있으며, 연질 캡슐이 바람직하다. 제형을 제형 용융 및 이를 연질 캡슐 셀에 충진과 같은 표준 캡슐 충진 기구를 이용하여 젤라틴 캡슐에 충진할 수 있다.
- [0104] 제형과 이의 이용 및 제조 방법은 하기에서 추가적으로 기술된 추가적인 선택 요소, 특징 및 단계들 중 한가지 이상의 임의 조합 등의 구현예를 포함하는 것으로 간주된다.
- [0105] 따라서, 일 예로, 제형은 항산화제와 같은 보존제를 더 포함한다. 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT)이 바람직하다.
- [0106] 다른 예로, 비타민 D 화합물은 1종 이상의 치료제와 조합하여 투여된다.
- [0107] 비타민 D 화합물이 1종 이상의 다른 치료제와 조합 투여되는 경우, 투여되는 조합의 각 화합물의 비율은 치료증인 특정 질환 상태에 의존될 것이다. 예로, 한가지 방법으로, 25-하이드록시비타민 D₂ 및/또는 25-하이드록시비타민 D₃를 1종 이상의 칼슘염(칼슘 보충제 또는 식이성 포스페이트 바인더), 바이포스포네이트, 칼슘모방체(calcimimetic), 니코틴산, 철, 포스페이트 바인더, 콜레칼시페롤, 에르고칼시페롤, 활성형의 비타민 D 스테롤, 글리세믹 및 고혈압 조절 제제, 다양한 항종양제 및 비타민 D 제제를 분해시킬 수 있는 CYP24 및 다른 시토크롬 P450 효소의 저해제를 함께 경구 투여하는 방법을 선택할 수 있다. 또한, 25-하이드록시비타민 D₂ 및/또는 25-하이드록시비타민 D₃를, 콜레칼시페롤, 에르고칼시페롤, 활성형의 비타민 D 스테롤, 글리세믹 및 고혈압 조절 제제, 다양한 항종양제 및 비타민 D 제제를 분해시킬 수 있는 CYP24 및 다른 시토크롬 P450 효소의 저해제를 함께 정맥내 투여하는 방법을 선택할 수 있다. 실제, 본 발명의 화합물은 질병 상태의 치료적 처치가 바람직한 경우에 고용량으로 사용되지만, 예방 목적의 경우에는 일반적으로 저용량으로 사용되며, 투여되는 구체적인 용량은 당업자들에게 잘 알려져 있는 바와 같이, 투여증인 특정 화합물, 치료할 질병, 약물의 활성을 변형시킬 수 있는 그외 관련 의학적 인자 또는 개체의 상태에 따라 조절할 것으로 이해된다.
- [0108] 전술한 바와 같이, 제형은 바람직하기로는 젤라틴 캡슐에 충진되지만, 또한 그대로(neat form) 또는 장 코팅과 같은 한가지 이상의 외부 코팅 층을 갖춘 형태로 투여될 수도 있다. 또한, 제형은 정제로 압착될 수 있으며, 이러한 경우, 한가지 이상의 정제 압착 부형제가 포함될 수 있다.
- [0109] 본원에 기술된 조성물 및 방법에서, 바람직한 단계, 바람직한 구성 성분들, 바람직한 이들의 조성 범위 및 상기한 성분들의 바람직한 조합들은 본원에 기술된 다양한 구체적인 예들로부터 선택될 수 있다. 예로, 바람직한 제형으로는 25-하이드록시비타민 D(예, 25-하이드록시비타민 D₃, 예 약 0.1 wt%(예, 12 wt%)), 약 2 wt%(예, 2.32 wt%) 에탄올, 약 10 wt%(예, 9.75 wt%) GELUCIRE 44/14, 약 27 wt%(예, 27.51 wt%) 경질 파라핀, 약 38 wt%(예, 37.85 wt%) GMS, 약 22 wt%(예, 22.43 wt%) 미네랄 오일 및 선택적으로 소량의 보존제(예, 0.02 wt% BHT)를 포함한다. 이러한 제형의 변형으로 약 20% 경질 파라핀 및 약 29% 미네랄 오일을 포함할 수 있을 것이다.
- [0110] 캡슐, 50 µg의 또 다른 바람직한 예에 대한 내용은 하기 표 2에 나타낸다.

표 2

구성 성분	ng/캡슐	%w/w
25-하이드록시비타민 D ₃	0.040	0.024
무수 에탄올	4.22	2.48
경질 파라핀	33.97	19.98
미네랄 오일	50.80	29.88
GELUCIRE 44/14	16.59	9.76

GMS	64.35	37.85
BHT	0.034	0.020
총	170.00	100.00

[0112] 하기 실시예들은 특정 제형과 이의 제조 방법을 예시한다. 실시예들은 예를 제공하는 것일 뿐 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

실시예 1 - 변형 방출 제형

[0114] 나타낸 함량으로 나타낸 성분들을 균질하게 혼합한 다음 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐에 충진함으로써, 하기 표 3 및 표 4에 따라 9가지의 경구 비타민 D 제형을 제조하였다. 제형 9는 종래 기술에 따른 즉시-방출형 제형으로, MIGLYOL 812N은 미국 뉴저지 크랜포드에 소재한 CONDEA Chemie GmbH 사로부터 구입가능한 상표 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드이다. 이 제형을 유카탄 미니어처 돼지(약 10 kg) 그룹에 25-하이드록시비타민 D₃ 250 µg에 해당되는 1회 투여량으로 투여하였다. 각 그룹에는 동물 5마리가 포함된다. 당량 250 µg의 25-하이드록시 비타민 D₃를 5마리의 유카탄 미니어처 돼지로 이루어진 그룹 10에 정맥내 주사를 통해 투여하였다.

표 3

	성분	25-(OH)-비타민 D ₃	에탄올	카나우바 왁스	GELUCIRE 44/14	LABRASOL	콩 오일	BHT	경질 파라핀	GMS	GMO	액체 파라핀	MIGLYOL 812N	총
1	% w/w	0.12	2.32	14.63	9.75	9.75	63.40	0.02						100
	mg/Ca p	0.25	4.75	30.00	20.00	20.00	130.00	0.04						205
2	% w/w	0.12	2.32	27.50	9.75	9.75	50.53	0.02						100
	mg/Ca p	0.25	4.75	56.40	20.00	20.00	103.60	0.04						205
3	% w/w	0.12	2.32	14.63	9.75	37.85	35.31	0.02						100
	mg/Ca p	0.25	4.75	30.00	20.00	77.60	72.40	0.04						205
4	% w/w	0.12	2.32	11.51	8.10	3.12	74.80	0.02						100
	mg/Ca p	0.25	4.75	23.60	16.60	6.40	153.36	0.04						205

표 4

5	% w/w	0.12	2.32		9.75			0.02	14.63		37.85	35.31		100
	mg/Ca p	0.25	4.75		20.00			0.04	30.00		77.60	72.40		205
6	% w/w	0.12	2.32		9.75			0.02	14.63	9.75	9.75	53.65		100
	mg/Ca p	0.25	4.75		20.00			0.04	30.00	20.00	20.00	110.00		205
7	% w/w	0.12	2.32		9.75			0.02	27.51	37.85		22.43		100
	mg/Ca p	0.25	4.75		20.00			0.04	56.40	77.60		46.00		205
8	% w/w	0.12	2.32					0.02	9.75	9.75	9.75	68.23		100
	mg/Ca p	0.25	4.75					0.04	20.00	20.00	20.00	139.96		205
9	% w/w	0.12	2.32					0.02					97.54	100
	mg/Ca p	0.25	4.75					0.04					199.96	205

[0117] 투여하기 전과, 투여한 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 96, 168, 240, 336, 432, 504, 576 및 672

시간에, 채혈하였다. 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도는 액체 크로마토그래피/질량 분광분석기(LC MS/MS)로 분석하였다.

[0118] 그룹 1-8에서, 처음 24시간 동안의 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도 변화를 도 1 내지 8에 그래프로 나타낸다. 또한, 그룹 9의 즉시 방출형 대조군의 데이터는 도 7에 그룹 7의 결과와 함께 나타낸다. 농도 프로파일에서, 본 발명의 그룹 7 제형은 (a) 처음 24시간 동안에 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도의 점차 증가하여 지속적으로 상승하는 양상을 보였으며, (b) 25-하이드록시비타민 D₃ 농도에 서지는 방지되는 것으로 나타났다.

[0119] 도 9 내지 11은 그룹 7, 9 및 10 각각에서, 실험 기간 동안의 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 농도 변화를 나타낸 그래프이다. 도 12는 그룹 7 및 9 각각의 도 9 및 도 10의 데이터를 함께 나타낸 것이다.

[0120] 농도 프로파일에서, 본 발명에 따른 그룹 7 제형은 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도를 서서히 증가시키고, 25-하이드록시비타민 D₃ 농도의 서지를 방지하고, 장기간 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 지속적인 증가를 형성시키는 것으로 나타난다.

[0121] 120분간 동일 제형(용해 매질: Ctab/NaH₂PO₄ 완충액 중의 0.056 lipase, pH 6.8)의 시험관내 용해 테스테에서, 생체내 데이터와 일반적으로 일치되는 결과를 나타내었다(예, 제형 2 및 제형 7은 용해율이 보다 서서히 불완전하게 상승하지만, 즉시 방출형 대조군은 30분이내에 100% 방출율을 보임).

[0122] 하기 표 5의 데이터는 본 발명에 따른 그룹 7 제형의 투여에 의한 테스트 개체에서 나타나는 다양한 약동학적 파라미터를, 그룹 9: 종래의 즉시 방출형 제형과 그룹 10: 정맥내 주입 투여를 비교하여 나타낸 것이다. 데이터에서, 본 발명에 따른 그룹 7 제형은 농도 스파이크를 방지하며, 즉시 방출 투약 형태와 정맥내 주입에 비해 훨씬 늦은 시기에 최대 농도에 도달하며, 비교가능한 즉시 방출형 투약 형태 보다 소거 반감기가 더 길다는 것이 나타난다. 본 발명에 따른 그룹 7 제형은 그룹 9에 비해 투여된 25-하이드록시비타민 D₃가 전신 순환에서 더 느리게 소거되었다.

[0123] 본 발명의 그룹 7 제형으로 투여한 250 µg 25-하이드록시비타민 D₃ 1회 투여량은, 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃를 약 40 ng/ml 증가시키는 결과를 초래하였다. 인간(약 60 kg)에 대한 50 µg 25-하이드록시비타민 D₃ 1회 투여량은 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃를 약 1.4 ng/ml로까지 증가시킬 것으로 예상되었다.

표 5

그룹		AUC (0-672 hr) (ng/ml hr)	AUC (0-INF) (ng/ml hr)	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	Cmax _{24hr} /C _{24hr} (ng/ml)	BA (%)
7	AVG	8062.6	10425.7	39.5	39.2	120.9	1.42	
	STD	6259.2	6676.4	11.4	35.4	27.9	0.93	62.7
	% RSD	77.63	64.0	28.7	90.2	23.0	65.41	
9	AVG	12074.5	12201.4	204.8	3.5	71.5	2.23	
	STD	1028.0	1099.0	12.6	1.0	16.9	0.49	73.4
	% RSD	8.5	9.0	6.1	28.6	23.7	22.11	
10	AVG	15038.0	16616.1	154.9	1.5	132.4	2.12	
	STD	2903.4	3646.2	71.1	1.7	18.7	0.84	100.0
	% RSD	19.3	21.9	45.9	112.0	14.1	39.67	

[0125] 그룹 1-6 및 8의 제형의, 비교가능한 Cmax, Tmax 및 생체이용성 데이터는 하기 표 6에 나타낸다.

표 6

그룹		C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	BA (%)
1	AVG	105.9	7.0	69.1
	STDEV	33.0	9.6	
	% RSD	31.2	137.0	
2	AVG	29.7	12.8	25.3

	STDEV	15.2	10.4	
	% RSD	51.2	80.9	
3	AVG	109.4	4.0	84.1
	STDEV	22.6	0.0	
	% RSD	20.6	0.0	
4	AVG	162.1	4.8	97.2
	STDEV	30.3	1.8	
	% RSD	18.7	37.3	
5	AVG	90.8	3.2	70.7
	STDEV	22.7	1.1	
	% RSD	24.9	34.2	
6	AVG	99.9	3.2	72.3
	STDEV	24.3	1.8	
	% RSD	24.4	55.9	
8	AVG	91.5	3.6	70.2
	STDEV	41.2	0.9	
	% RSD	45.0	24.8	

[0127] 실시예 2 - 미니어쳐 돼지에서의 경구 캡슐을 이용한 약동학 연구

[0128] 수컷 유카탄 돼지(~ 45kg 체중)에서 하기 캡슐을 3일 연속 투여한 후 25-하이드록시비타민 D₃의 전신 흡수를 평가하였다: a) 1 x 250 μg 25-하이드록시비타민 D₃ 변형 방출형(MR) 캡슐, b) 2 x 250 μg MR 캡슐, c) 4 x 250 μg MR 캡슐, d) 1 x 1000 μg MR 캡슐, e) 1 x 250 μg 즉시 방출형(IR) 25-하이드록시비타민 D₃ 캡슐, 및 f) 1 x 250 μg MR 캡슐.

[0129] MR 제형을 상기 실시예 1의 제형 7을 기초로 제조하였다. 1000 μg MR 캡슐의 경우, 25-하이드록시비타민 D₃의 농도가 더 높아 에탄올의 함량을 상대적으로 감소시켜 상쇄시켰다.

[0130] IR 제형의 25-하이드록시비타민 D₃(0.12% wt/wt; 250 μg/캡슐)를 에탄올 USP(2.32% wt/wt; 용해제)에 용해시키고, 옥수수 오일 USP(97.54% wt/wt; 주 비히클) 및 부틸화된 하이드록시톨루엔(0.02% wt/wt; 항산화제)과 혼합하였다. 옥수수 오일 용액(205 mg)을 사이즈 0의 2개의 경질 젤라틴 캡슐에 충진하였다.

[0131] 각 그룹 당 8마리의 수컷 유카탄 미니어처 돼지에게 각각 하기 표 6의 투약 스케줄에 따라 투여량을 투여하였다. 1차 투여 전파, 1차 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 및 96 시간에 동물들로부터 채혈하였다. 그룹 6의 동물들에게는 각각 24시간 및 48시간 채혈 후 바로 2차 및 3차 투약을 실시하였다. 모든 수집한 샘플들에서 25-하이드록시비타민 D₃를 분석하였다. 이온환된 칼슘 및 총 칼슘을, 투여 전파, 투여 한 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 및 96 시간에, 그룹 1과 그룹 5의 동물들에서 채집한 샘플에서 측정하였다.

표 7

그룹 ID	수/성별	투약 경로	투여량/동물
1M	8/male	경구	1 캡슐 x 250 mg, 변형 방출
2M	8/male	경구	2 캡슐 x 250 mg, 변형 방출
3M	8/male	경구	4 캡슐 x 250 mg, 변형 방출
4M	8/male	경구	1 캡슐 x 1000 mg, 변형 방출
5M	8/male	경구	1 캡슐 x 250 mg, 즉시 방출
6M	8/male	경구	3 캡슐 x 250 mg, 변형 방출

[0133] 돼지 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 농도는 고성능 액체 크로마토그래피와 텐덤 질량 분광분석기 검출(LC-MS/MS)을 이용한 고상 추출(SPE) 방법으로 분석하였다. 혈청 샘플들은 약동학 분석으로부터 25-하이드록시비타민 D₃의 내인성 농도를 제외시키기 위해 베이스라인 보정하였다. 이를 위해, 각 동물의 투여전 25-하이드록시비타민 D₃ 농도를 각 투여 후의 농도에서 제하였다. 1 ng/ml 미만(정량의 하한)의 혈청 샘플은 0 값을 매겼다.

[0134]

약동학적 파라미터는 표 8에 나타낸다.

표 8

그룹		AUC _(0-24hr) (ng/mL hr)	AUC _(0-t) (ng/mL hr)	C _{max} (ng/mL)	C _{24hr} (ng/mL)	T _{max} (hours)	C _{max} /C _{24hr}	C _{max} /AUC _(0-24hr)
1	AVG	417.81	1838.73	31.58	26.08	26.50	1.28	0.08
	STDEV	121.63	709.85	7.63	9.87	22.42	0.28	0.02
	% RSD	29.1	38.6	24.1	37.9	84.6	22.0	29.3
2	AVG	619.30	2862.75	47.86	36.80	30.50	1.42	0.10
	STDEV	315.95	528.10	14.51	10.86	23.24	0.38	0.08
	% RSD	51.0	18.4	30.3	29.5	76.2	26.4	79.4
3	AVG	1059.99	4321.75	72.29	58.00	25.50	1.28	0.07
	STDEV	232.36	894.26	18.76	18.35	23.22	0.27	0.008
	% RSD	21.9	20.7	26.0	31.6	91.1	21.1	11.5
4	AVG	642.79	2608.04	52.19	39.41	25.71	1.61	0.12
	STDEV	392.48	1574.53	20.41	15.97	20.89	0.35	0.08
	% RSD	61.1	60.4	39.1	40.5	81.3	21.5	67.2
5	AVG	812.51	2374.50	49.73	30.97	5.75	1.63	0.06
	STDEV	115.47	266.95	9.22	4.76	1.28	0.34	0.005
	% RSD	14.2	11.2	18.5	15.4	22.3	21.0	8.7

[0136]

그룹 1 내지 3의 투여량 표준화한 약동학적 파라미터는 표 9에 나타낸다.

표 9

PK Parameters	그룹 1			그룹 2			그룹 3		
	AVG	STDEV	%RSD	AVG	STDEV	%RSD	AVG	STDEV	%RSD
AUC _(0-t) (ng/mL hr) / μ g	7.35	2.84	38.61	5.73	1.06	18.45	4.32	0.89	20.69
C _{max} (ng/mL) / μ g	0.13	0.03	24.15	0.10	0.03	30.33	0.07	0.02	25.96
C _{24hr} (ng/mL) / μ g	0.10	0.04	37.85	0.07	0.02	29.50	0.06	0.02	31.64
AUC _(0-24h) (ng/mL hr) / μ g	1.67	0.49	29.11	1.24	0.63	51.02	1.06	0.23	21.92

[0138]

1, 2 및 4개의 캡슐(250 μ g MR 캡슐들)을 투여한 그룹의 경우, 투여량에 대한 함수로서 노출에 증가가 있었다. 용량 비례적인 노출은 1 x 250 μ g 및 2 x 250 μ g 투여시에 나타났지만, 2 x 250 μ g 내지 4 x 250 μ g 투여시에는 비례적인 노출 보다 다소 낮은 정도의 노출이 나타났다. 최대 농도에 도달하는 평균 시간(T_{max})은 25.5 내지 30.5시간이었다.

[0139]

캡슐 1개(1 x 1000 μ g) 대 4개(4 x 250 μ g) 투여시의 노출을 비교한 결과, 캡슐을 여러번 투여한 동물에서 더 높은 노출이 나타났다. 용량 의존적인 파라미터, 예컨대 평균 T_{max}는 이들 2가지 투약 방법에서 비슷하였다.

[0140]

25-하이드록시비타민 D₃의 변형 방출 제형(MR)(그룹 1)을 IR 제형(그룹 5)과 비교한 결과, MR 제형은 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 농도 스파이크를 방지하는 것으로 나타났다. MR 제형은 IR 제형과 비교하였을 때 상대적인 생체이용성은 약 77%였다. MR 제형을 투여받는 동물에서의 평균 T_{max}는 26.5시간이었는데, 이는 IR 제형을 투여받은 동물(T_{max} = 5.75 시간)에 비해 훨씬 지연되는 것을 의미한다.

[0141]

1, 2 및 3일에 1 x 250 μ g MR 캡슐을 투여받고 있는 동물에서 노출을 평가하였다. 투여 후 24시간 동안 베이스 라인으로부터 24-하이드록시비타민 D₃의 평균 농도 증가는, 1차, 2차 및 3차 투여 후 각각 17.3, 31.5 및 43.9 ng/mL이었다.

[0142]

도 13 내지 18은 그룹 1-6 각각의 동물의 평균 약동학적 프로파일을 나타낸다. 도 19는 250 μ g 25-하이드록시

비타민 D₃의 MR 및 IR 제형의 약동학적 프로파일을 비교하여 나타낸 것이다.

[0143] 실시예 3 - 미니어쳐 돼지에서의 경구 캡슐을 이용한 전신 노출 실험

본 실험의 목적은 비타민 D 섭취량이 충분한 식이를 유지시킨 건강한 정상 유카탄 돼지 수컷(체중 ~60 내지 60 kg)을 21일간 매일 다음과 같이 투여한 후, 전신에서의 25-하이드록시비타민 D 농도 증가를 평가하기 위한 것이었다 a) 25 µg 즉시 방출(IR) 25-하이드록시비타민 D₃ 캡슐(그룹 1), b) 25 µg 변형 방출(MR) 25-하이드록시비타민 D₃ 캡슐(그룹 2), 및 c) 125 µg MR 25-하이드록시비타민 D₃ 캡슐(그룹 3).

[0145] MR 제형은 상기 실시예 1 그룹 7의 제형을 기초로 제조하였다. 25-하이드록시비타민 D₃의 농도 차이는 에탄올을 상대적으로 변화시켜 상쇄시켰다.

[0146] IR 제형을 제조하기 위해, 25-하이드록시비타민 D₃(0.12% wt/wt; 250 µg/캡슐)를 에탄올 USP(2.32% wt/wt; 용해제)에 용해시키고, 옥수수 오일 USP(97.54% wt/wt; 주 비히클) 및 부틸화된 하이드록시톨루엔(0.02% wt/wt; 항산화제)과 혼합하였다. 옥수수 오일 용액(205 mg)을 사이즈 0의 2개의 경질 젤라틴 캡슐에 충진하였다.

[0147] 그룹 당 8마리의 유카탄 미니어처 돼지 수컷에게 각각 하기 표 10의 투약 스케줄에 따라 매일 투여하였다.

표 10

그룹 ID	수/성별	투여 경로	투약/동물
1M	8/male	경구	1 x 25 mg, 즉시 방출 25-하이드록시비타민 D ₃ 캡슐을 21일간 매일 투여
2M	8/male	경구	1 x 25 mg, 변형 방출형 25-하이드록시비타민 D ₃ 캡슐을 21일간 매일 투여
3M	8/male	경구	1 x 125 mg, 변형 방출형 25-하이드록시비타민 D ₃ 캡슐을 21일간 매일 투여

[0149] 1차 투여하기 전에, 후속 투여하기 전의 매일 투여 후 24시간에, 매일 동물에서 채혈하였다. 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도를 고성능 액체 크로마토그래피와 텐덤 질량 분광분석기 검출(LC-MS/MS)을 이용한 고상 추출(SPE) 방법으로 분석하였다. 투여 전(0일)과 마지막 투여 후 24시간(21일)에, 동물로부터 수집한 샘플에서 총 혈청내 칼슘을 측정하였다.

[0150] 모든 3가지 그룹들에서, 투여 전 평균 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도는 약 26 ng/mL이었다. 21회 투여한 후, 모든 동물들에서 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 농도 증가가 관찰되었다. 25 µg MR 또는 IR 캡슐을 반복 투여한 후, 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 농도는 30 ng/mL로 증가하였고, 약 17일 내지 18일에 약 45 및 55 ng/mL의 안정 수준으로 접어들었다. 1회 투여량 투여시, 2가지 용법들에서 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 농도 증가는 비슷하였다(3.84 대 4.18 ng/mL). 반면, 투약 종료시, IR 제형을 투여한 동물에서는 약 60% 이상 증가하였다. 이러한 결과는, MR 캡슐의 생체이용성은 IR의 1회 투여와 비슷하며, MR 캡슐이 전신 25-하이드록시비타민 D₃가 서서히 증가될 수 있는 25-하이드록시비타민 D₃의 반복 투여 방법을 제시함을 시사한다.

[0151] 125 µg MR 캡슐을 투여한 동물에서는 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃의 농도가 더 높게 나타났다. 5배 높게 투여량을 투여하면(125 µg 대 25 µg MR 캡슐), 1회 및 반복 투여 후, 25-하이드록시비타민 D₃는 약 5배 높게 증가하였다. 이러한 결과는, MR 캡슐로부터 노출은 25 내지 125 µg의 투여량과 비례함을 나타낸다.

[0152] IR 및 MR 캡슐의 투여가 혈청 칼슘의 농도에 미치는 영향을 평가하였다. IR 또는 MR을 21회 투여한 후, 혈청내 칼슘 농도는 투여전의 베이스라인 농도에서 변하지 않았다. 이러한 결과는, 25-하이드록시비타민 D₃ MR 캡슐을 이용하여 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도를 100 ng/mL까지 증가시킬 수 있으며, 혈청내 칼슘 증가는 유발하지 않음을 나타낸다.

[0153] 그룹 1 내지 3의 평균 비보정한 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도 대 시간 프로파일은 도 20에 예시되어 있다. 그룹 1 내지 3에서, 평균 베이스라인 보정한 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도 대 시간 프로파일은 도 21, 22 및 23에 각각 예시되어 있다.

[0154] 도 24는 투여 전에서부터 21일 까지의 그룹 1의 부갑상선 호르몬의 평균 농도 변화를 나타내며, 도 25는 투여 전에서부터 21일 까지의 그룹 2 동물의 부갑상선 호르몬의 평균 농도 변화를 나타낸다. 즉시 방출형 제형과 MR 제형 둘다 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃를 증가시키지만, 즉시 방출형 제형은 PTH의 부적합한 약학적 감소를 초래하였다. MR 제형은 단기간 PTH의 생리학적 농도 이상으로의 감소에 영향을 미치지 않으며, 현저한 25-하이드록시비타민 D₃ 농도 증가에 대한 생리적 적용과 관련있는 것으로 생각되는, PTH 농도를 점차적으로 낮출 수 있다. MR 제형은 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도가 더 높게 될 수 있게 하여야 하며, 부적절한 PTH의 약학적 감소와 관련있는 안전성 문제가 없어야 한다.

실시예 4 - 비글 개에서의 경구 캡슐을 이용한 약동학 실험

[0156] 연속 13주 동안 비글 개(10 kg)에게 변형 방출형 25-하이드록시비타민 D₃ 캡슐을 매일 투여하였다. MR 제형은 상기 실시예 1 그룹 7의 제형을 기초로 제조하였다. 25-하이드록시비타민 D₃의 농도 차이는 에탄올을 상대적으로 변화시켜 상쇄시켰다.

[0157] 캡슐은 하기 표 11에 나타낸 바와 같이 경구로 투여하였다.

표 11

처리 그룹	평균 10kg 체중 기준, 공칭 량(Nominal Dose) 수준(μg/kg/day)	용량/캡슐(μg)	캡슐 갯수
1. 대조군(위약)	0	0	1
2. 저용량	2.5	25	1
3. 중간 용량	12.5	125	1
4. 중-고 용량	50	500	1
5. 고용량	100	1000	1

[0159] 1차 투약하기 전과, 1차 투약 후 특정 시간대에 13주까지(92), 개들로부터 채혈하였다. 혈청을 준비하고, 액체 크로마토그래피 텐덤 질량 분광분석 방법으로 혈청내에서 25-하이드록시비타민 D₃를 분석하였다.

[0160] 그룹 1 내지 5에서, 평균 혈청내 25-하이드록시비타민 D₃ 농도 대 시간 프로파일은 도 26에 예시된다.

실시예 5 - 용해시 방출

[0162] 도 27은 상기 실시예 2에 따른 250 μg 캡슐의 용해 방출 프로파일을 나타낸 것으로, 25-하이드록시비타민 D₃의 24시간내 평균 방출율은 약 72%였다. 전술한 바와 같이, 바람직하게는, 변형 방출 제형은 최초 24시간에 약물의 약 80%를 방출한다.

실시예 6 - 비타민 D 부족증이 있는 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로한 효과 연구

[0164] 3종의 상이한 비타민 D 제형의, 혈청내 25-하이드록시비타민 D를 최적 수준(> 30 ng/mL)으로 회복시키는 효능을, 비타민 D 부족증으로 진단받은 건강하고 비만하지 않은 남성을 대상으로 23일간 실험을 실시하였다. 한가지 제형(제형 #1)은 실시예 1의 그룹 7에 기술된 바와 같이 제조한 30 μg의 25-하이드록시비타민 D₃가 포함되어 있는 연질 젤라틴 캡슐이다. 두번째 제형(제형 #2)은 체인의 길이가 중간 수준인 트리글리세라이드 오일 중에 50,000 IU의 에르고칼시페롤이 용해되어 있는, 동일한 외형의 즉시-방출형 연질 젤라틴 캡슐이다. 세번째 제형(제형 #3)은 체인의 길이가 중간 수준인 트리글리세라이드 오일 중에 50,000 IU의 콜레칼시페롤이 용해되어

있는, 동일한 외형의 즉시-방출형 연질 젤라틴 캡슐이다. 전체 100명의 백인 남성과 아프리카-아메리카계 남성이 본 실험에 참여하였으며, 이들의 연령은 30 - 45세이며, 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도는 15 내지 29 ng/mL(포괄적)이다. 이들 개체들 모두 실험 개시하기 전 60일간, 연구 종결 때까지 계속하여, 다른 비타민 D 보충제 복용을 차단시키고, 현저한 태양 노출도 차단시켰다. 실험 1일 및 2일째, 개체들 모두에게서 식전에 채혈하여 혈청내 25-하이드록시비타민 D의 처리전 베이스라인 수준을 정한다. 3일 아침에, 개체들로부터 다시 금식 채혈하고($t=0$), 4가지 처리 그룹 중 한 그룹으로 임의 배정한 다음, 아침 식사 전에 1개의 테스트 캡슐을 복용하게 하였다: 그룹 #1의 개체는 제형 #1 1개를 먹고, 그룹 #2와 #3의 개체는 각각 제형 #2와 #3을 한개씩 복용함. 그룹 #4의 개체에게는 대응되는 위약 캡슐을 복용하게 하였다. 그룹 #1의 개체 각각은 4일부터 22일 까지 오전 식전에 제형 #1의 캡슐을 추가로 복용하지만, 그룹 #2, #3, #4의 개체는 추가 캡슐을 복용하지 않는다. 식전 오전 혈액 샘플을, 처리 그룹에 상관없이 각 개체로부터 4, 5, 6, 10, 17 및 23 (또는 투약 개시 후 1, 2, 3, 7, 14 및 20일)에 취하였다. 채혈한 혈액들 모두 25-하이드록시비타민 D 함유량에 대해 분석하고, 베이스라인 수준에 대한 보정 후 처리 군으로 분석하였다. 모두 4가지 처리군의 개체들은, 1일 - 3일에 수득한 식전 혈액 샘플의 분석을 기초로, 약 16 - 18 ng/ml의 평균 베이스라인 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도를 나타내었다. 그룹 #4의 개체(대조군)에서는 실험하는 동안에 혈청내 평균 25-하이드록시비타민 D의 농도에 현저한 변화는 없었다. 그룹 #1의 개체에서는, 23일까지 30 ng/ml에 이르는 혈청내 평균 25-하이드록시비타민 D 농도의 점진적인 증가가 나타났다. 두드러진 차이로, 그룹 #2의 개체에서는 투여 후 첫 수일 동안 평균 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도가 현저하게 증가하는 것으로 나타나 최대 29 ng/ml에 이르렀으며, 그런 후 감소되었다. 연구 종료시까지, 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도는 그룹 #2가 베이스라인 보다 현저하게 낮았다. 그룹 #3의 개체에서는 투여 후 첫 2주동안 혈청내 평균 25-하이드록시비타민 D가 계속 증가하였고, 그런 후 점진적이고 계속적인 감소가 나타났다. 실험 종료시까지, 평균 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도는 30 ng/ml 미만이었는데, 이는 처리 전 베이스라인 보다 단지 약 11 mg/ml 높은 것에 불과하였다. 본 실험의 데이타는, 본원에 기술된 바와 같이 제형화되고, 20일간 30 μ g/day의 용량으로 투여한, 600 μ g의 25-하이드록시비타민 D₃의 투여가, NKF와 경구 비타민 D 대체 요법의 다른 선도 전문가들이 현재 추천하고 있는, 1회 투여량으로 50,000 IU의 에르고칼시페롤 또는 콜레칼시페롤로 이루어진 즉시-방출형 제형에 비해, 혈청내 낮은 25-하이드록시비타민 D 농도를 최종 수준으로 회복시키는데, 실질적으로 보다 효과적이라는 것을 입증한다.

[0165] 실시예 7 - 비타민 D 부족과 관련있는 4기 CKD 및 2차 부갑상선 기능 항진증을 앓고 있는 환자에 대한 효능 실험

[0166] 경구 즉시-방출 및 변형-방출형의 25-하이드록시비타민 D₃가, 혈청내 총 25-하이드록시비타민 D의 농도를 최적 수준(> 30 ng/mL)으로 회복시키는 효능을, 비타민 D 부족과 관련있는 4기 CKD와 2차 부갑상선 기능 항진증을 앓고 있는 성인 남성과 여성 환자들을 대상으로 6개월간 평가하였다. 본 실험에는 2종의 제형이 사용되었다. 한 가지 제형(제형#1)은 40 μ g의 25-하이드록시비타민 D₃가 포함되어 있는 변형-방출형의 연질 젤라틴 캡슐 제형이다. 두번째 제형(제형#2)은 40 μ g의 25-하이드록시비타민 D₃가 포함되어 있는 즉시 방출형의 연질 젤라틴 캡슐 제형이다. 본 실험에는 총 100명이 참여하였으며, 이들의 연령은 30 내지 70세이며, 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도는 15 - 29 ng/ml(포괄)이며, 혈청내 온전한 부갑상선 호르몬(iPTH)의 농도는 등록한 현재 K/DOQI 가이드라인에 공개된 목표 수준 보다 높았다. 이들 개체들 모두 실험 개시하기 전 60일간, 연구 종결 때 까지 계속하여, 다른 비타민 D 보충제 복용을 차단시키고, 현저한 태양 노출도 차단시켰다. 개체들 모두에게 제형 #1 또는 #2의 캡슐 2개를 매일 투여하기 시작하였다. 혈청내 25-하이드록시비타민 D 총 농도는 2주 간격으로 측정하였고, 혈청내 iPTH는 4분기 간격으로 측정하였다. 1달 후, 2가지 제형의 매일 투여량은 혈청내 총 25-하이드록시비타민 D 농도가 50 ng/ml 미만인 환자는 높이고, 혈청내 총 25-하이드록시비타민 D 농도가 90 ng/ml 보다 높은 환자는 낮추었다. 혈청내 총 25-하이드록시비타민 D 농도를 50 내지 90 ng/ml로 유지시키기 위해, 매일 투여량을 조절하였다. 제형 #1과 #2의 투여는 무기한 계속하였으나, 투여량을 적절하게 조절한 경우에는 고칼슘혈증, 칼슘 과다 요증 및 고인산혈증은 발생하지 않았다. 6개월 후, 제형 #1 처리시 환자에서의 혈청내 총 25-하이드록시비타민 D 농도가 50 내지 90 ng/ml로 안정적으로 유지되는 것으로 확인되었으며, 혈청내 iPTH는 K/DOQI 가이드라인에 공개된 목표값과 일치되는 수준으로 안정적으로 유지되는 것으로 확인되었다. 안정적인 투약에 도달한 후에는 고칼슘혈증, 칼슘 과다 요증 및 고인산혈증이 거의 발생하지 않았다. 반면, 제형 #2를 처리한 경우, 6 개월 후에, 개체의 혈청내 총 25-하이드록시비타민 D 농도가 50 내지 90 ng/ml로 안정적으로 유지되는 것으로

확인되지 않았으며, 혈청내 iPTH 농도도 K/DOQI 가이드라인에 공개된 목표값과 일치되는 수준에 도달하지 않았다. 고칼슘혈증, 칼슘 과다 요증 및 고인산혈증의 발병이 많았다.

[0167] 본 실험의 데이터는, 25-하이드록시비타민 D₃의 변형 방출형 제형이 혈청내 25-하이드록시비타민 D 농도 증가에 효과적이며, 칼슘 및 PTH 대사와 관련있는 허용불가한 부작용을 야기하지 않음을 뒷받침한다.

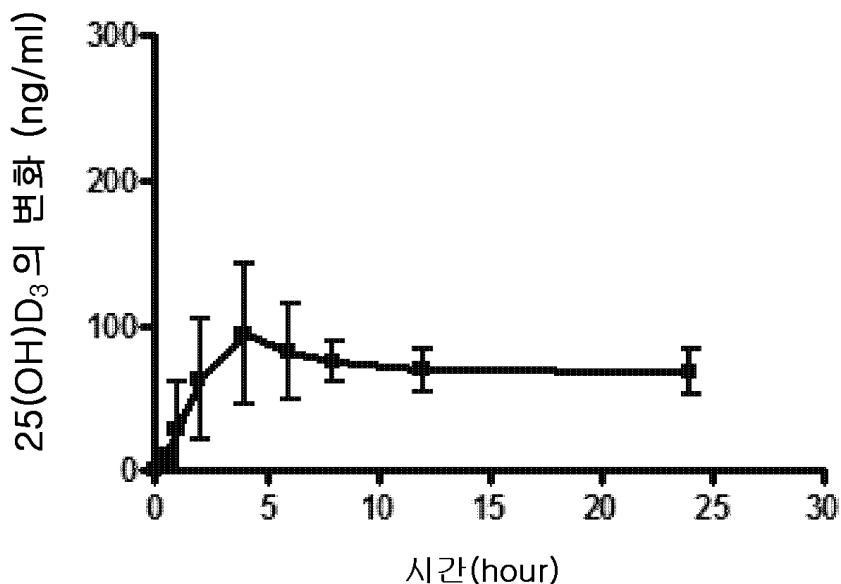
[0168] 전술한 설명은 단지 이해를 명확히 하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위내에서의 수정은 당업자에게 자명할 수 있는 바와 같이, 한정되는 것으로 이해되어서는 안된다.

[0169] 명세서 전체에서, 조성물은 구성 성분이나 물질을 포함하는 것으로 기술되어 있는데, 이는 별도로 언급되어 있는 경우를 제외하고는, 상기 조성물이 언급한 구성 성분이나 물질의 임의 조합으로 필수적으로 이루어질 수 있거나, 언급한 구성 성분이나 물질의 임의 조합으로 이루어질 수 있음을 포함한다.

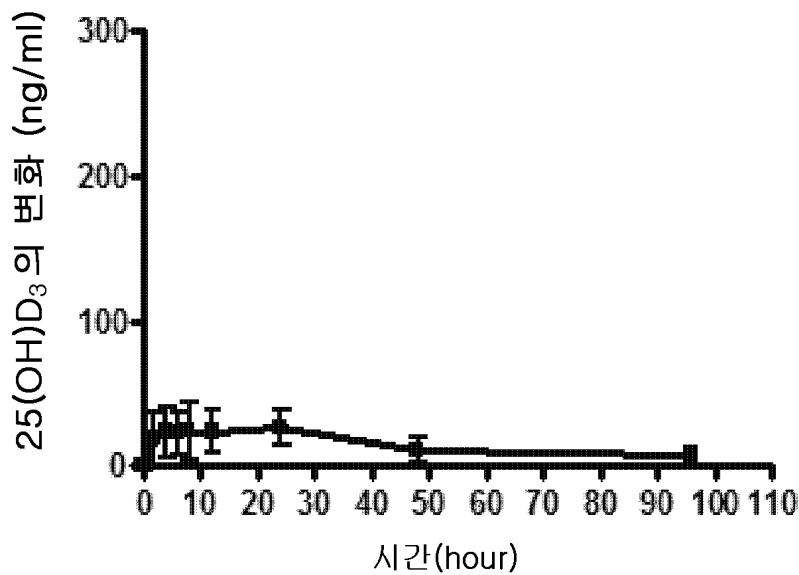
[0170] 본원에 기술된 방법과, 방법의 각 단계의 실시는, 수동으로 및/또는 전기장치를 이용하여 수행할 수 있다. 과정들은 특정 예를 들어 설명되지만, 당업자라면 이러한 방법과 관련있는 행위를 수행하는 다른 방법을 이용할 수 있다는 것은 자명할 것이다. 예를 들어, 다양한 단계들의 순서는, 별도의 언급이 된 경우를 제외하고는, 본 방법의 범위나 사상으로 이탈되지 않으면서 바꿀 수 있다. 또한, 개별 단계들 중 일부 단계들은 조합하거나, 생략할 수 있으며, 또한 추가적인 단계들로 세분할 수 있다.

도면

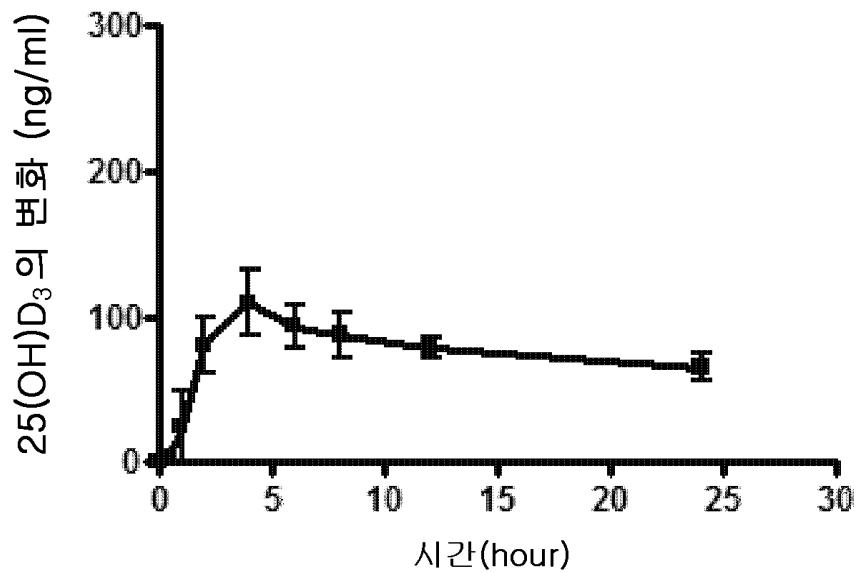
도면1



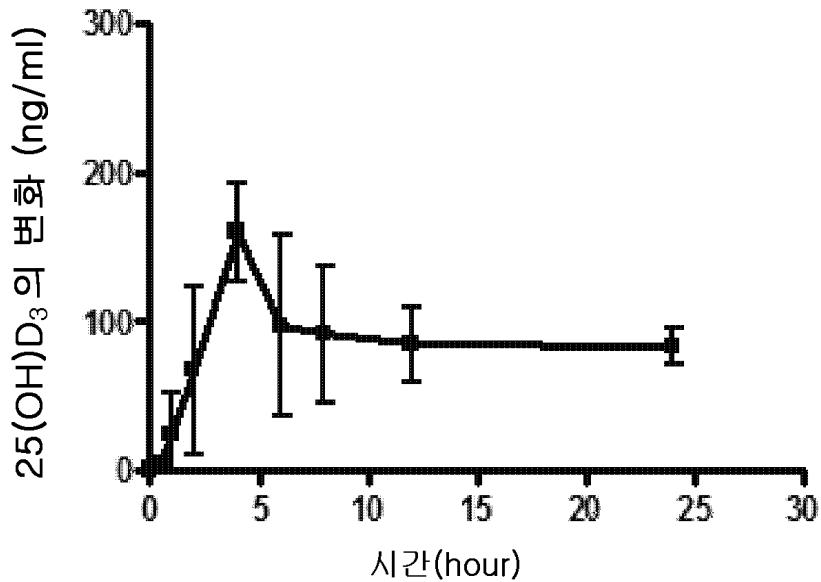
도면2



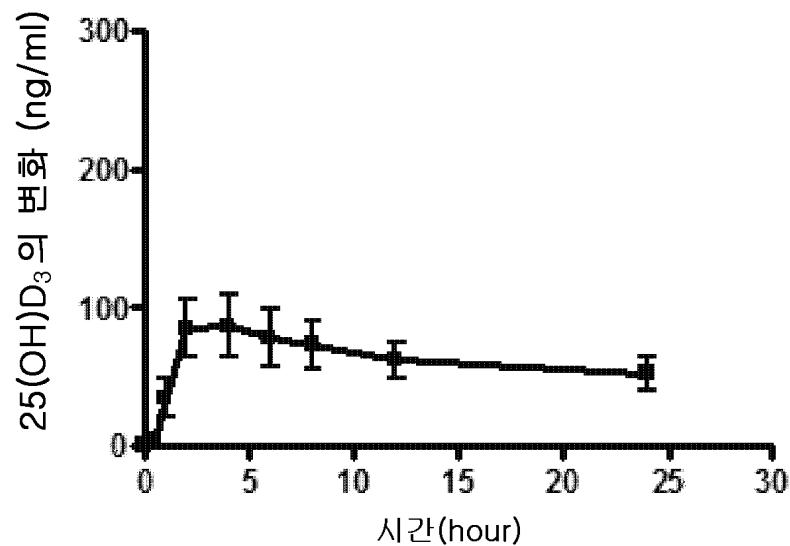
도면3



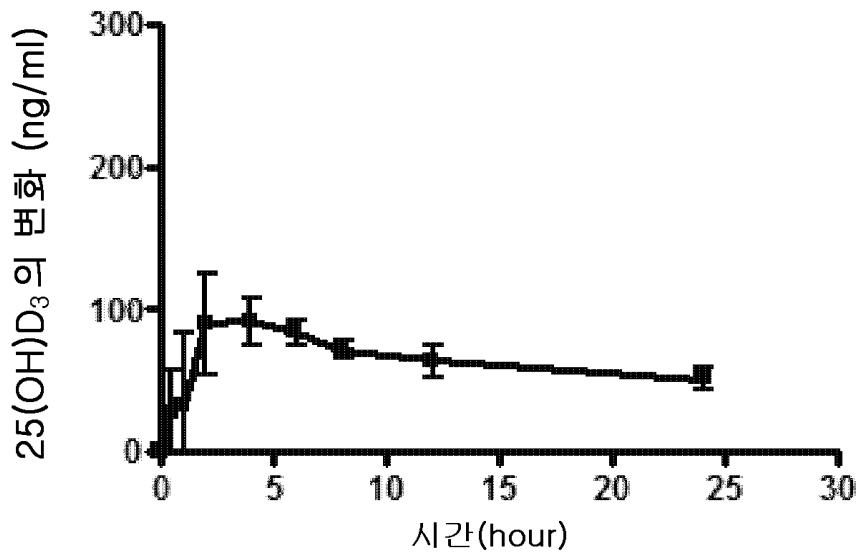
도면4



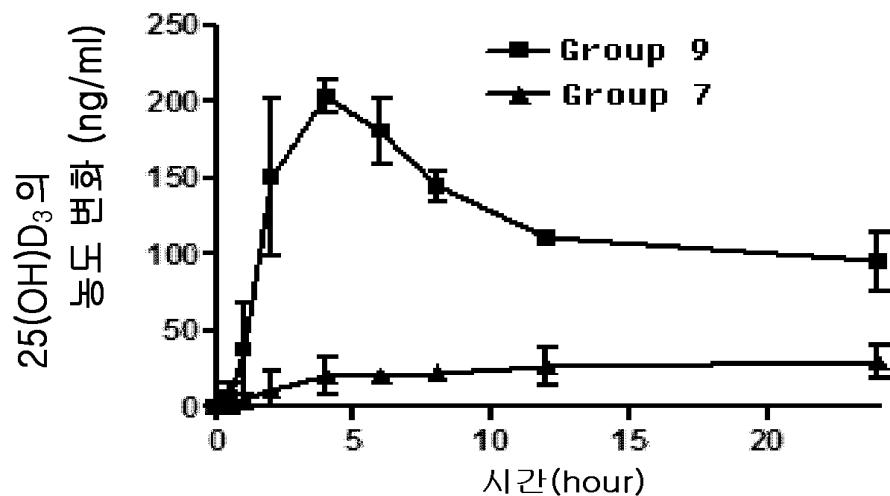
도면5



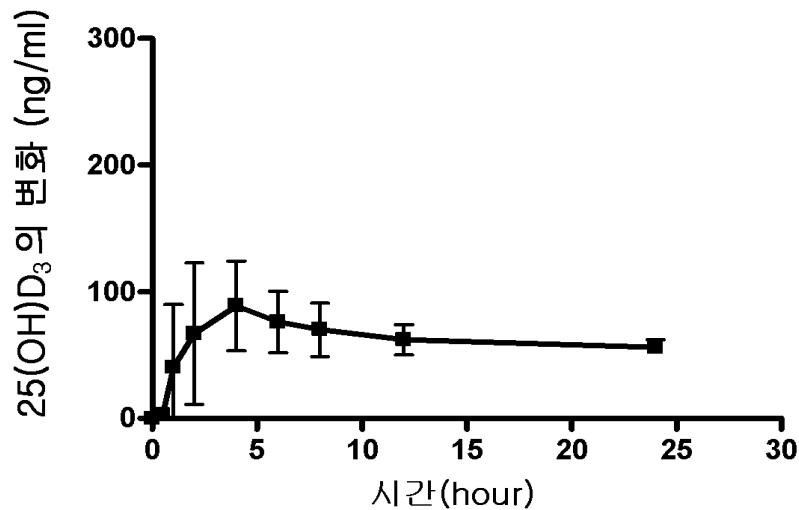
도면6



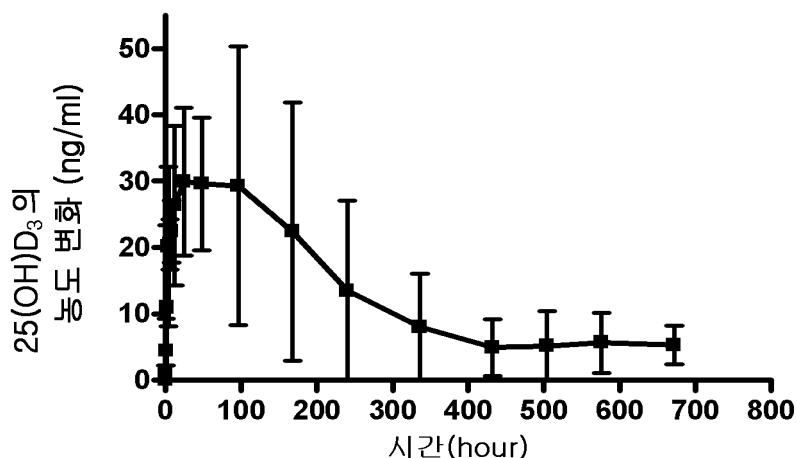
도면7



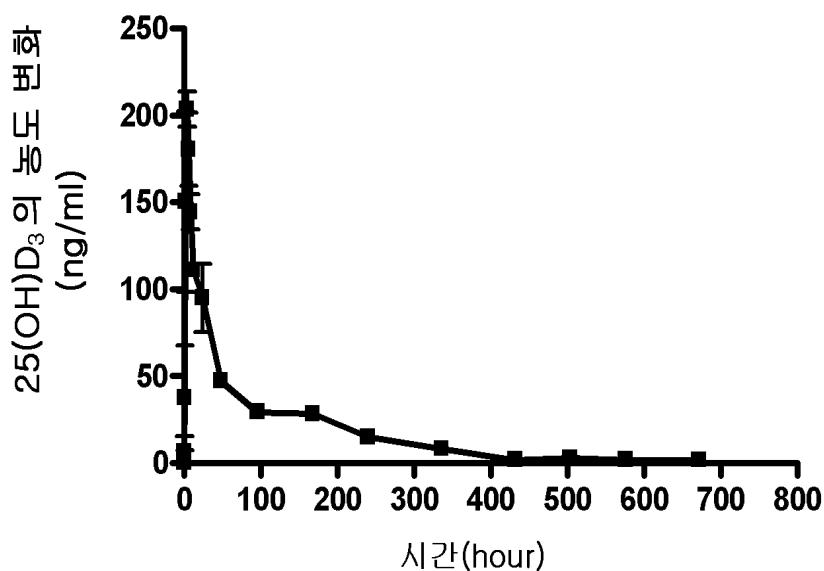
도면8



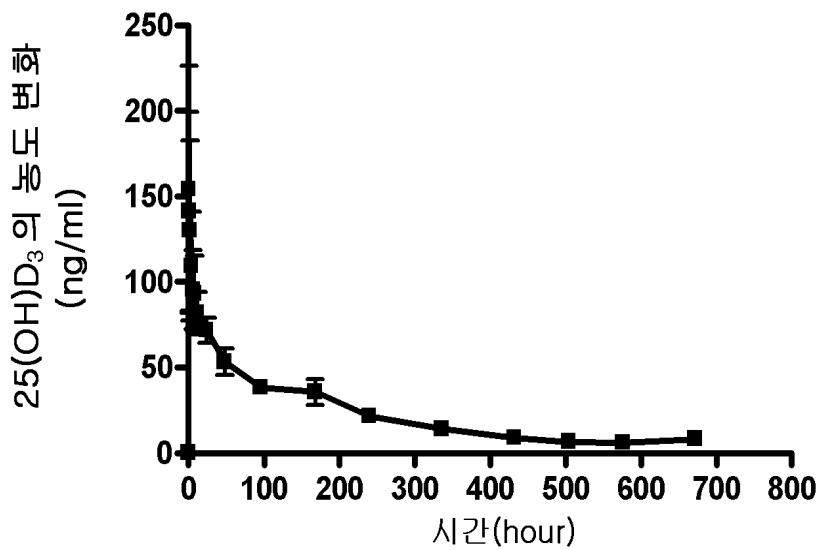
도면9



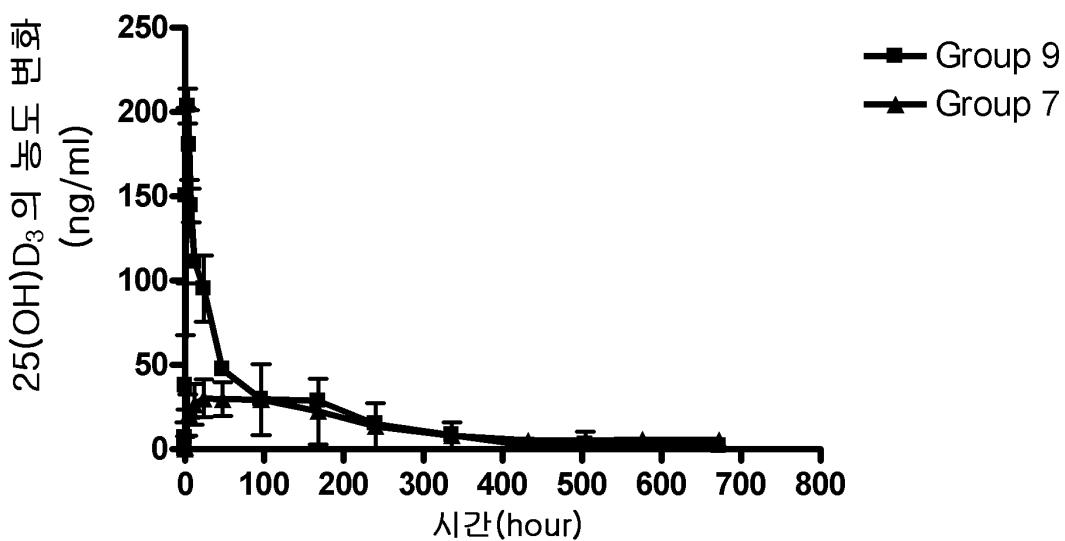
도면10



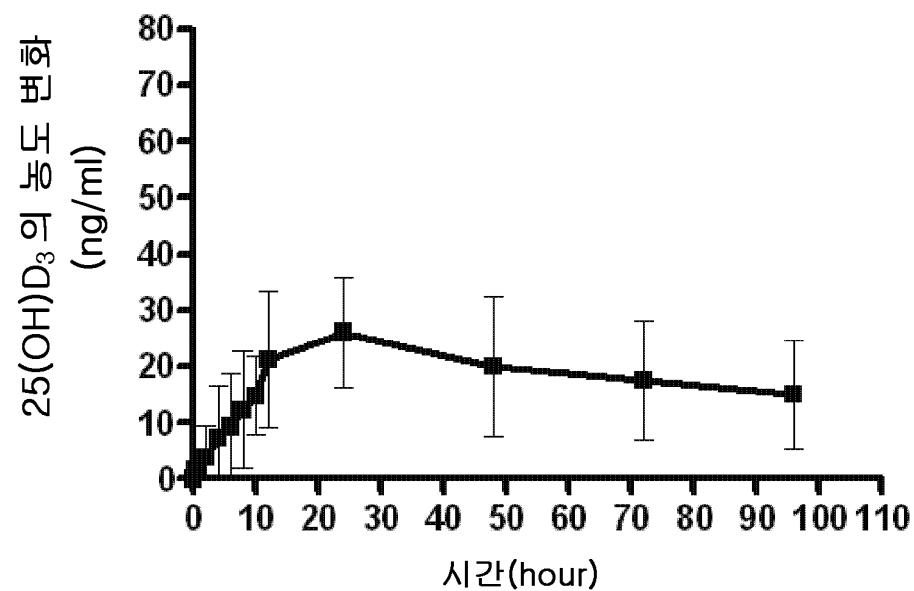
도면11



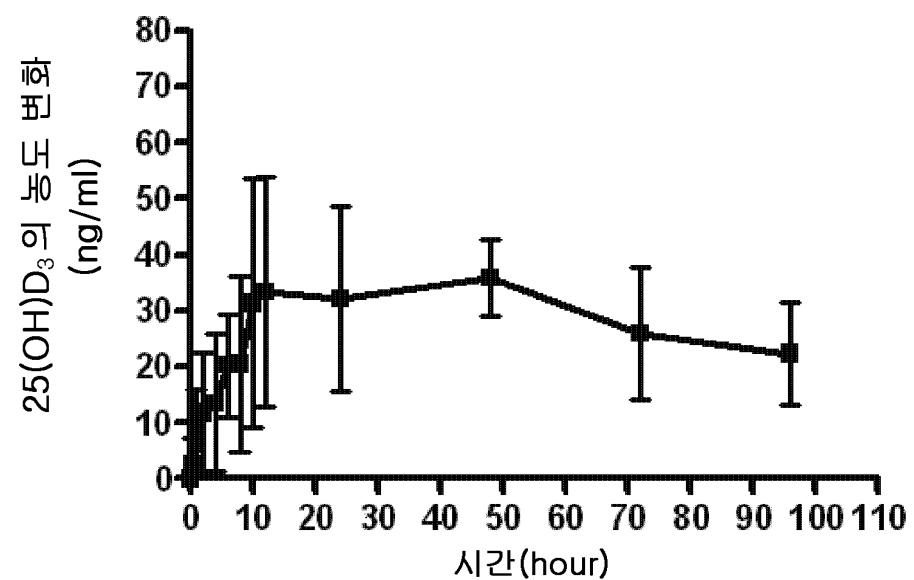
도면12



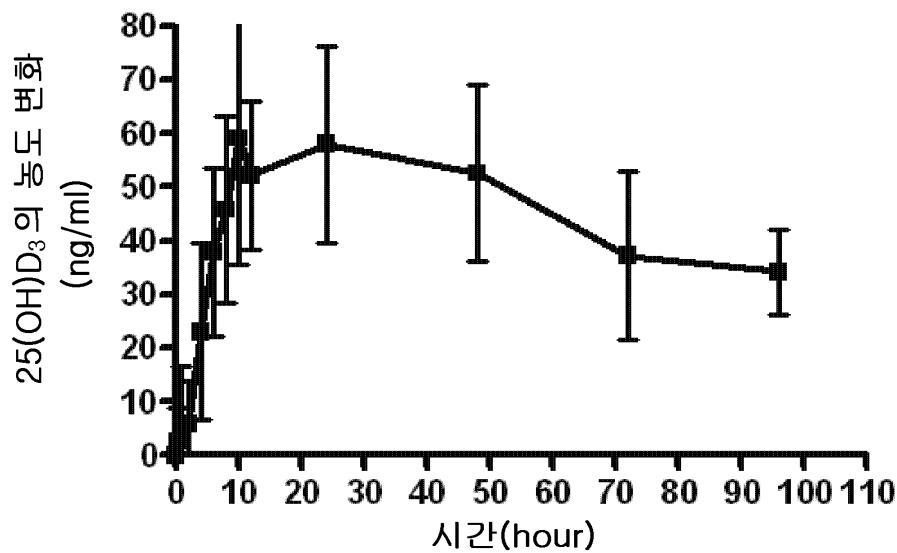
도면13



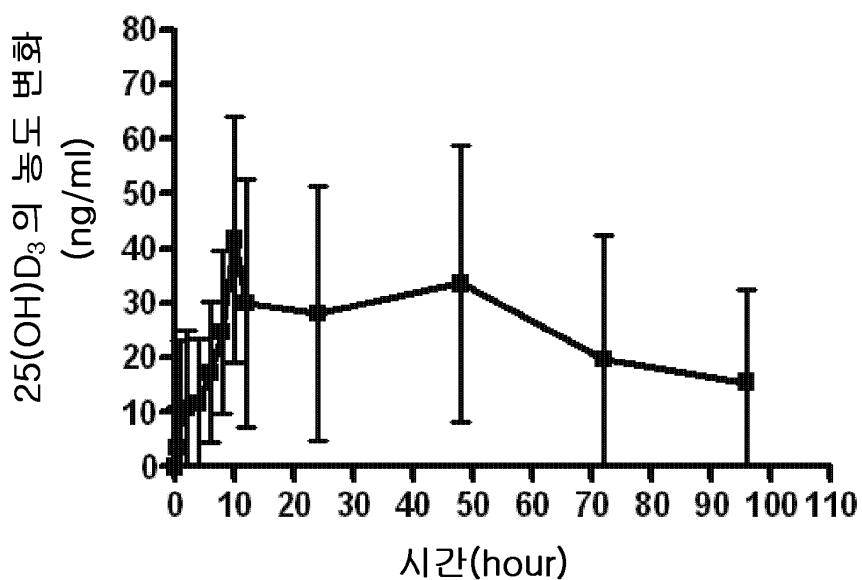
도면14



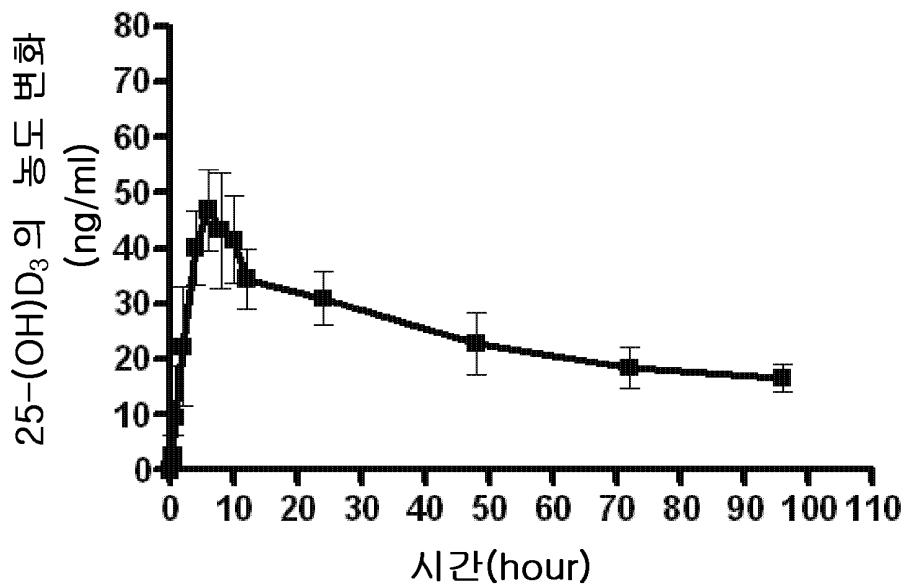
도면15



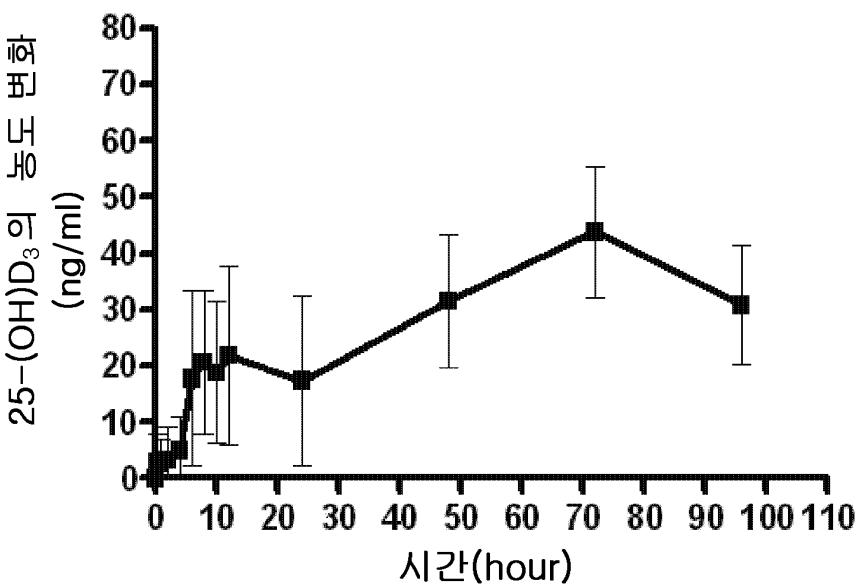
도면16



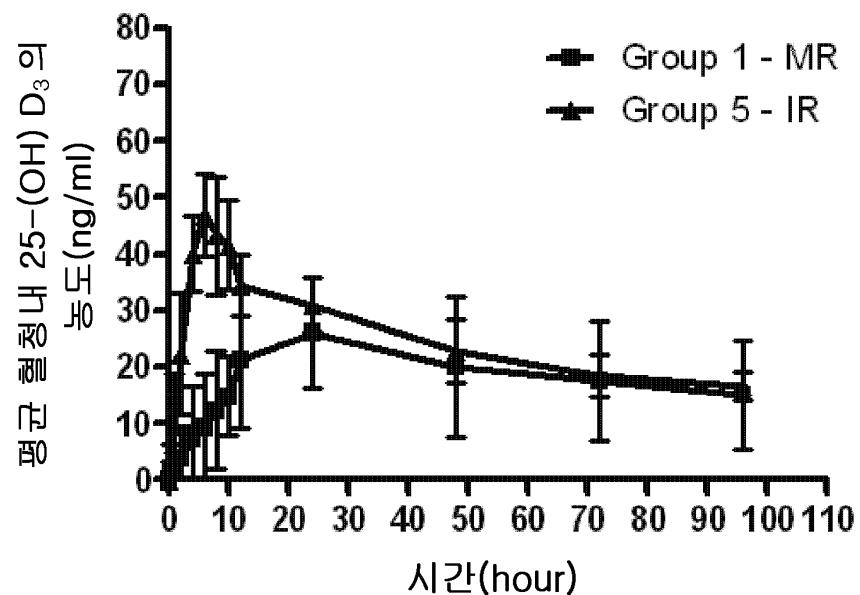
도면17



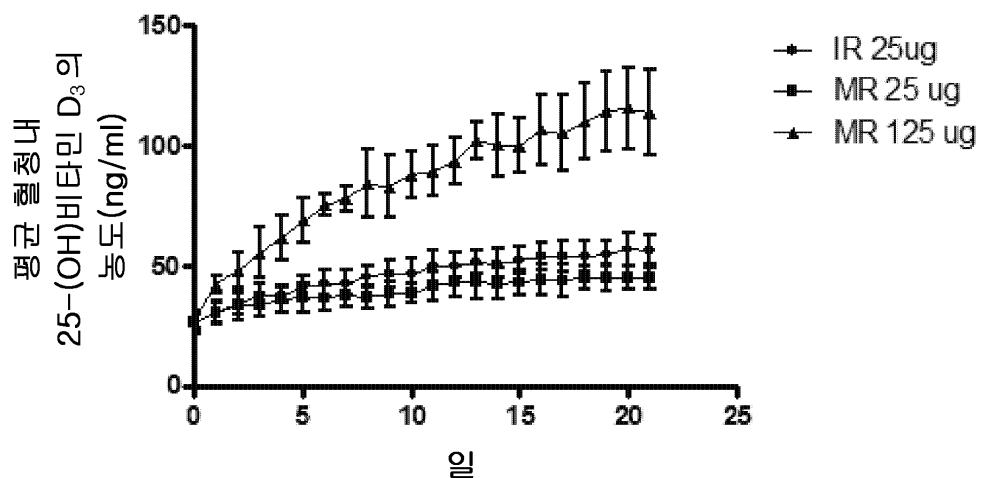
도면18



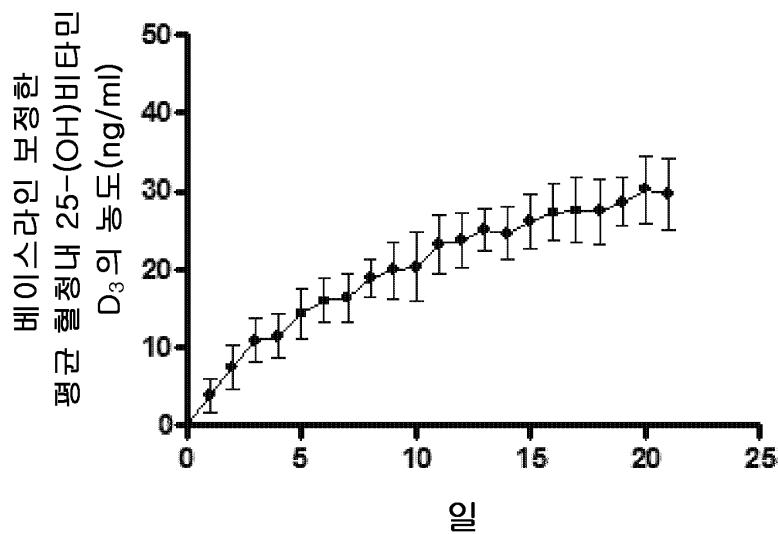
도면19



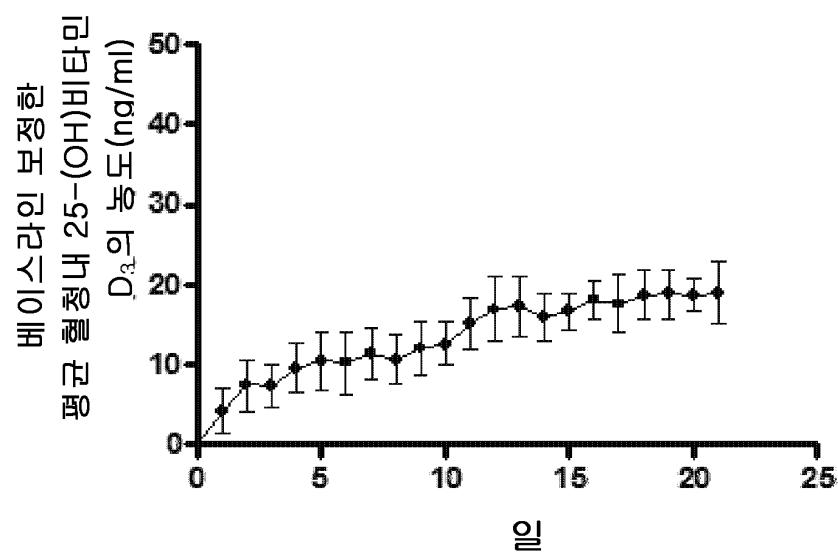
도면20



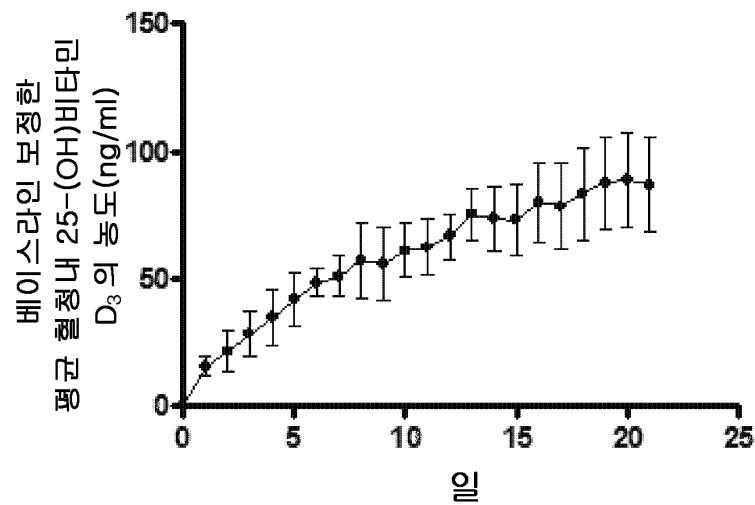
도면21



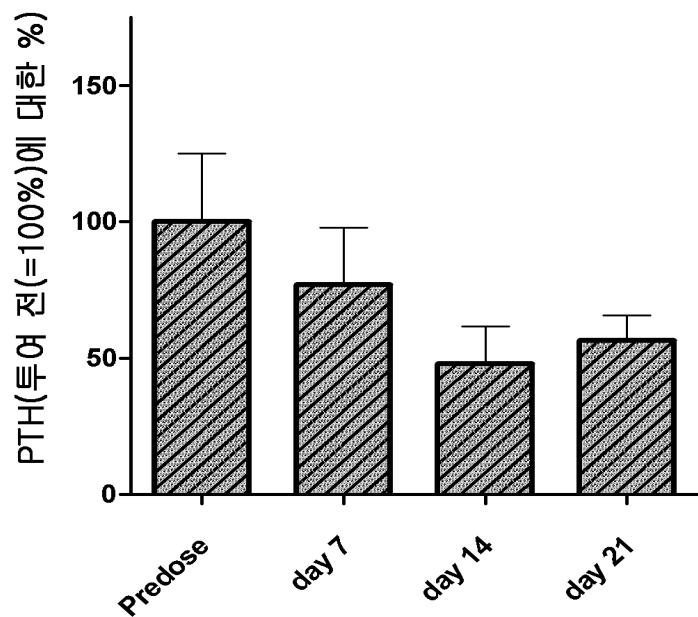
도면22



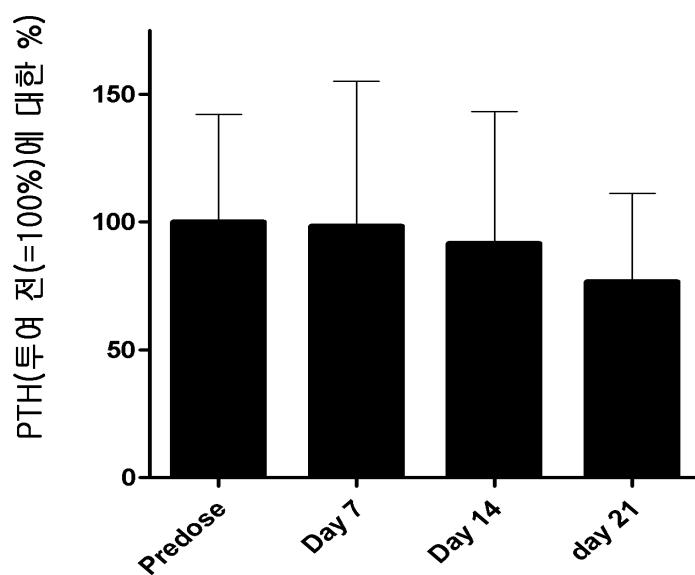
도면23



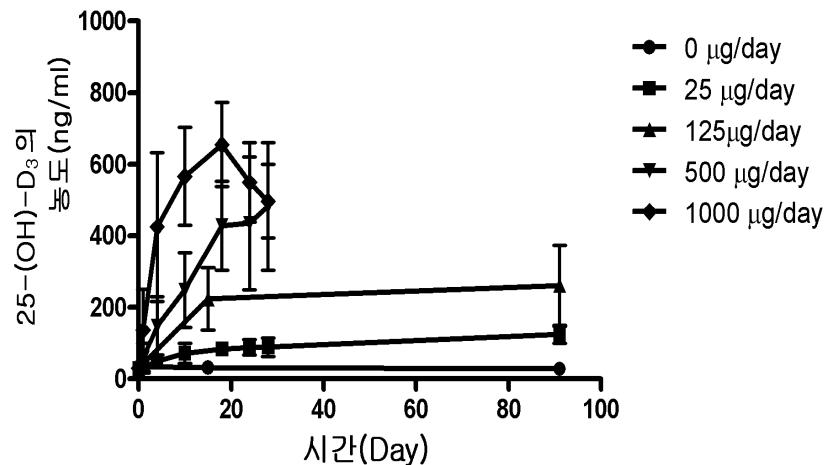
도면24



도면25



도면26



도면27

