



등록특허 10-2062357



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월03일  
(11) 등록번호 10-2062357  
(24) 등록일자 2019년12월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/48* (2006.01) *A61K 31/43* (2006.01)  
*A61K 31/435* (2006.01) *A61K 31/438* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/4808* (2013.01)  
*A61K 31/43* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7023788
- (22) 출원일자(국제) 2014년02월12일  
심사청구일자 2019년02월12일
- (85) 번역문제출일자 2015년09월01일
- (65) 공개번호 10-2015-0118176
- (43) 공개일자 2015년10월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/016071
- (87) 국제공개번호 WO 2014/127025  
국제공개일자 2014년08월21일

- (30) 우선권주장  
61/764,385 2013년02월13일 미국(US)  
61/764,401 2013년02월13일 미국(US)

- (56) 선행기술조사문헌  
US06136344 A\*  
US20040213847 A1\*  
Digestion, Vol. 67, pp1-5 (2003)  
Aliment Pharmacol. Ther. Vol. 35, pp941-947 (2012.)

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 김경미

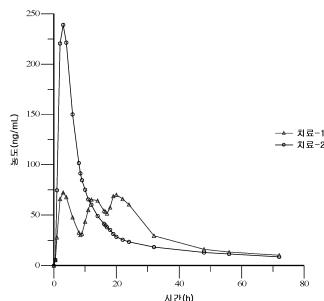
- (54) 발명의 명칭 **헬리코박터 파일로리 치료용 약제학적 조성물**

**(57) 요약**

2 이상의 항생제를 갖는 속방성 제1 투여 조성물 및 양성자 펌프 억제제를 갖는 서방성 제2 투여 조성물을 포함하는 단일 경구 고체 제형이 본원에 제공된다. 본 발명의 일부 측면에 따른 단일 경구 고체 제형은 *H. 파일로리*에 의한 감염과 관련된 질환의 치료 또는 *H. 파일로리*에 의한 감염과 관련된 질환의 재발 예방에 사용될 수

(뒷면에 계속)

**대 표 도 - 도1**



있다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/435* (2013.01)

*A61K 31/438* (2019.05)

*A61K 31/4439* (2013.01)

*A61K 9/4866* (2013.01)

*A61K 9/5026* (2013.01)

*A61K 9/5047* (2013.01)

*A61K 9/5084* (2013.01)

(72) 발명자

**골드버그 가이**

이스라엘 텔 아비브 디젠포트 6 아파트먼트 2

---

**고셀린 패트릭**

캐나다 에이치7브이 4에이6 케벡 라발 아만드-프라  
피어 200

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(1) 함께 제제화된 리파부틴 및 아목시실린을 각각 포함하는, 복수의 압축된 미니정제 형태의 속방성 제1 투여 조성물; 및

(2) 양성자 펌프 억제제를 포함하는, 압축되고 장용성 코팅된 미니정제 형태의 서방성 제2 투여 조성물 을 포함하는 캡슐로서,

バス켓 장치에서 시험했을 때, 서방성 제2 투여 조성물이バス켓 장치에서 하기 2 단계 시험 용출 프로파일을 만족시키는 것인 캡슐:

(a) 100 rpm에서 900 ml 0.1N HCl을 포함하는 산 단계에서 120분 내에 양성자 펌프 억제제의 10 중량% 이하의 방출; 및

(b) 산 단계 이후 100 rpm에서 900 ml 포스페이트 버퍼 pH 6.8에서 45분 내에 양성자 펌프 억제제의 75 중량% 이상의 방출.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 제2 투여 조성물의 장용성 코팅은 양성자 펌프 억제제의 방출을 경구 투여 후 120 내지 적어도 240분 지연시키는 것인 캡슐.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 제2 투여 조성물에서, 양성자 펌프 억제제는 오메프라졸, 판토프라졸, 란소프라졸, 일라프라졸, 텍슬란소프라졸, 에소메프라졸 또는 라베프라졸, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 또는 이의 조합 중 하나인 캡슐.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 제2 투여 조성물은 시간 지연제를 포함하는 것인 캡슐.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 시간 지연제는 알긴산나트륨, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 아크릴산, 셀룰로스 또는 이의 조합 중 하나인 캡슐.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 리파부틴 및 아목시실린의 70 중량% 이상이 경구 투여 후 5 내지 120분 사이에 방출되고; 양성자 펌프 억제제의 70 중량% 이상이 경구 투여 후 120 내지 240분 사이에 방출되는 것인 캡슐.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 리파부틴, 아목시실린 및 오메프라졸을 포함하는 캡슐.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 리파부틴에 대한 아목시실린의 비율이 중량 기준 10 내지 40의 범위인 캡슐.

#### 청구항 11

제9항에 있어서, 오메프라졸에 대한 아목시실린의 비율이 중량 기준 20 내지 40의 범위인 캡슐.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 제1 및 제2 투여 조성물은 충전제, 봉괴제, 결합제, 계면활성제, 알칼리화제, 윤활제 또는 이의 조합을 더 포함하는 것인 캡슐.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 충전제는 락토스, 셀룰로스, 전분, 인산칼슘, 탄산칼슘, 당, 또는 이의 조합 중 하나인 캡슐.

#### 청구항 14

제12항에 있어서, 봉괴제는 크로스카멜로스 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 또는 이의 조합 중 하나인 캡슐.

#### 청구항 15

제12항에 있어서, 결합제는 전분, 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 잔탄 겉, 알gin산, 아가 또는 이의 조합 중 하나인 캡슐.

#### 청구항 16

제12항에 있어서, 계면활성제는 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜, 마크로골글리세롤 히드록시스테아레이트 또는 이의 조합 중 하나인 캡슐.

#### 청구항 17

제12항에 있어서, 알칼리화제는 메글루민, 탄산칼슘, 횡산나트륨, 중탄산나트륨 또는 이의 조합 중 하나인 캡슐.

#### 청구항 18

제12항에 있어서, 윤활제는 스테아르산마그네슘, 이산화규소, 탈크, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트 또는 이의 조합 중 하나인 캡슐.

#### 청구항 19

제1항에 있어서, 제1 투여 조성물은 250 mg의 아목시실린 및 12.5 mg의 리파부틴, 이의 유도체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하고, 제2 투여 조성물은 10 mg의 오메프라졸, 이의 유도체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 것인 캡슐.

#### 청구항 20

제1항에 있어서, 제2 투여 조성물은 외부 보호층, 장용성 코팅 및 내부 보호층을 포함하는 것인 캡슐.

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

### **발명의 설명**

#### **기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2013년 2월 13일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/764,385호, 및 2013년 2월 13일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/764,401호의 이익 및 우선권을 주장하고, 상기 각각의 전문은 본원에 그 전문이 참조로서 인용된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명의 측면은 헬리코박터 파일로리(*H. 파일로리*)에 의한 감염과 관련된 질환의 치료 및/또는 재발 예방을 위한 조성물 및 방법 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

#### **배경 기술**

[0005] 역사상, 공지된 화학치료제를 사용하여 헬리코박터 파일로리(*H. 파일로리*)를 박멸하는 것이 어려운 것으로 밝혀졌다. 많은 항생제가 *H. 파일로리* 성장을 생체내에서 억제할 수 있음에도 불구하고, 점막 농도가 불충분한 것으로 나타나고 일반적인 위 점액 층의 침투는 불량하다. 추가로, 점막 내에 하나 이상의 감염 물질이 종종 존재하고, 따라서 다양한 박테리아의 감응성은 환자 1명 내에서 및 점막의 한 영역 내에서 다양할 수 있다. 따라서 만성 *H. 파일로리* 감염을 위한 충분한 생체내 박멸 방법의 개발은 매우 어려웠다.

#### **발명의 내용**

[0006] 2 이상의 항생제를 갖는 제1 속방성 투여 조성물(dosage composition) 및 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)를 갖는 서방성 제2 투여 조성물을 포함하는 단일 경구 고체 제형이 본원에 제공된다. 본 발명의 일부 측면에 따른 단일 경구 고체 제형은 *H. 파일로리*에 의한 감염과 관련된 질환의 치료 또는 *H. 파일로리*에 의한 감염과 관련된 질환의 재발 예방에 사용될 수 있다.

[0007] 일부 측면에 따라, 약제학적 조성물은

[0008] (1) 2 이상의 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물;

- [0009] (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물로서, 코팅은 바스켓 장치(basket apparatus)에서 하기 2 단계(stage) 시험 용출 프로파일을 만족시키도록 충분히 설계되는 것인 제2 투여 조성물:
- [0010] (a) 100 rpm에서 900 ml 0.1N HCl을 포함하는 산성 조건(산 단계)(acid stage)에서 120분 내에(in 120 min) 양성자 펌프 억제제의 10% 이하의 방출; 및
- [0011] (b) 산성 조건 후 100 rpm에서 900 ml 포스페이트 버퍼 pH 6.8에서 45분 내에(in 45 min) 양성자 펌프 억제제의 75% 이상의 방출; 및
- [0012] (3) 제1 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외층
- [0013] 을 포함한다.
- [0014] 일부 양태에서, 제2 투여 조성물 중의 코팅은 양성자 펌프 억제제의 방출이 경구 투여 후 120 내지 적어도 240 분 지연되도록 설계될 수 있다.
- [0015] 일부 양태에서, 제1 및 제2 투여 조성물은 미니정제(minitablet) 형태일 수 있다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 경구 고체 제형이다. 예를 들면, 약제학적 조성물은 캡슐, 캠플릿(caplet), 과립, 분말, 정제, 또는 파우치 형태일 수 있다.
- [0016] 일부 양태에서, 제1 투여 조성물은 아목시실린(amoxicillin) 및 안사마이신(ansamycin), 이의 유도체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함할 수 있다. 안사마이신은 리팜피신(rifampicin), 리파부틴(rifabutin), 이의 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.
- [0017] 일부 양태에서, 제2 투여 조성물 중에, 양성자 펌프 억제제는 오메프라졸(omeprazole), 판토프라졸(pantoprazole), 란소프라졸(lansoprazole), 일라프라졸(ilaprazole), 덱슬란소프라졸(dexlansoprazole), 에소메프라졸(esomeprazole) 및 라베프라졸(rabeprazole), 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물 또는 이의 조합 중 하나이다.
- [0018] 일부 양태에서, 제2 투여 조성물은 시간 지연제(time delay agent)를 포함할 수 있다. 시간 지연제는 알긴산나트륨, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 아크릴산 형태(forms of acrylic acids), 셀룰로스 형태(forms of celluloses) 또는 이의 조합 중 하나일 수 있다.
- [0019] 일부 양태에서, 2 이상의 항생제의 70% 이상은 경구 투여 후 5 내지 120분 사이에 방출될 수 있다. 일부 양태에서, 양성자 억제제의 70% 이상은 경구 투여 후 120 내지 240분 사이에 방출될 수 있다.
- [0020] 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 리파부틴, 아목시실린 및 오메프라졸을 포함할 수 있다. 일부 양태에 따라, 리파부틴에 대한 아목시실린의 비율은 10 내지 40 범위일 수 있다. 일부 양태에 따라, 오메프라졸에 대한 아목시실린의 비율은 20 내지 40 범위일 수 있다.
- [0021] 일부 양태에서, 제1 및 제2 투여 조성물은 추가로 충전제, 붕괴제(disintegrant), 결합제, 계면활성제, 일칼리화제, 윤활제 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 충전제는 락토스, 셀룰로스, 전분, 인산칼슘, 탄산칼슘, 당, 또는 이의 조합 중 하나일 수 있다. 붕괴제는 크로스카멜로스(croscarmellose) 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈(crospovidone) 또는 이의 조합 중 하나일 수 있다. 결합제는 전분, 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 잔탄 겹, 알긴산, 아가 또는 이의 조합 중 하나일 수 있다. 계면활성제는 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 - 폴리비닐 아세테이트 - 폴리에틸렌 글리콜, 마크로골글리세롤(macrogolglycerol) 히드록시스테아레이트 또는 이의 조합 중 하나일 수 있다. 알칼리화제는 메글루민(meglumine), 탄산칼슘, 황산나트륨, 중탄산나트륨 또는 이의 조합 중 하나일 수 있다. 윤활제는 스테아르산마그네슘, 이산화규소, 탈크, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트 또는 이의 조합 중 하나일 수 있다.
- [0022] 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 추가로 외부 코팅을 포함할 수 있다. 코팅은 중합체, 계면활성제, 가소제, 불투명화제, 일칼리화제 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 일부 측면에 따라, 약제학적 조성물은 250 mg의 아목시실린 및 12.5 mg의 리파부틴, 이의 유도체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 속방성 제1 투여 조성물 및 10 mg의 오메프라졸, 이의 유도체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물을 포함한다.

- [0024] 일부 양태에서, 제2 투여 조성물은 외부 보호층, 장용성 코팅, 및 장용성 코팅으로부터 양성자 펌프 억제제를 보호하는 내부 보호층을 포함할 수 있다.
- [0025] 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 표준 실온 및 습도 조건하에 안정하다.
- [0026] 본 발명의 일부 측면은 약제학적 조성물의 용량(dose)을 단일 고체 제형으로 경구 투여하는 것을 포함하는 치료 방법으로서, 약제학적 조성물은 (1) 12.5 mg의 리파부틴 및 250 mg의 아목시실린, 이의 유도체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 속방성 제1 투여 조성물, (2) 10 mg의 오메프라졸, 이의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물로서, 코팅은 바스켓 장치에서 하기 2 단계 시험 용출 프로파일을 만족시키도록 충분히 설계되는 제2 투여 조성물: (a) 100 rpm에서 900 ml 0.1N HCl을 포함하는 산성 조건에서 120분 내에 오메프라졸의 10% 이하의 방출 및 (b) 산성 조건 후 100 rpm에서 900 ml 포스페이트 버퍼 pH 6.8에서 45분 내에 오메프라졸의 75% 이상의 방출; 및 (3) 제1 및 제2 조성물을 캡슐화하는 외층을 포함하고, 투여 단계에서, 용량은 리파부틴 50 mg, 아목시실린 1000 mg, 및 오메프라졸 40 mg을 포함하고, 1일 3회 투여되는 것인 방법에 관한 것이다.
- [0027] 일부 양태에서, 아목시실린 최대 3500 mg가 매일 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 아목시실린 최대 4500 mg가 매일 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 리파부틴 최대 300 mg가 매일 투여될 수 있다.
- [0028] 일부 양태에서, 방법은 7일 이상, 10일 이상, 14일 이상 동안 환자를 치료하는 것을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 치료 방법은 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과의 *H. 파일로리* 박멸률을 야기한다. 일부 양태에서, 14일 이상 동안 환자를 치료하는 것은 84%를 초과하는 *H. 파일로리* 박멸률을 야기한다.
- [0029] 본 발명의 측면은 약제학적 조성물 및 약제학적 조성물을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다. 이러한 조성물 및 방법은 환자에서 박멸 유효성, 치료의 관용도 및 투여 일정을 최적화시키는데 사용될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 측면은 활성 약제학적 성분을 전달하는 최적의 약동학 성질을 갖도록 제제화된 유효 약물 요법에 관한 것이다.
- [0031] 본 발명의 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 (1) 제1 항생제 및 적어도 제2 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물로서, 제1 항생제는 리파부틴 또는 이의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 제1 투여 코어(dosage core)는 리파부틴 12.5 mg을 포함하고, 금식 상태에서 인간에게 1일 3회 50 mg의 용량으로 투여시, (a) 87 ng/ml의 평균  $C_{max}$ ; (b) 85 ng/ml의 기하 최소제곱평균(Geometric LSMeans); (c) 1320 ng.h/ml의 평균  $AUC_{0-24}$ ; 및 (c) 1일 3회 용량 투여를 기준으로 16.50 h의 평균 T 최대값을 갖는 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제1 투여 조성물; (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물; 및 (3) 제1 투여 조성물 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외층을 포함한다.
- [0032] 본 발명의 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 (1) 제1 항생제 및 적어도 제2 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물로서, 제1 항생제는 리파부틴 또는 이의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 제1 투여 코어는 리파부틴 12.5 mg을 포함하고, 금식 상태에서 인간에게 1일 3회 50 mg의 용량으로 투여시, (a) 60 ng/ml 내지 113 ng/ml 범위의 평균  $C_{max}$ ; (b) 55 ng/ml 내지 110 ng/ml 범위의 기하 최소제곱평균; (c) 800 ng.h/ml 내지 1850 ng.h/ml 범위의 평균  $AUC_{0-24}$ ; 및 (c) 1일 3회 용량 투여를 기준으로 14시간 내지 19시간 범위의 평균 T 최대값을 갖는 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제1 투여 조성물; (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물; 및 (3) 제1 투여 조성물 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외층을 포함한다.
- [0033] 본 발명의 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 (1) 제1 항생제 및 적어도 제2 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물로서, 제1 항생제는 리파부틴 또는 이의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 제1 투여 코어는 리파부틴 12.5 mg을 포함하고, 금식 상태에서 인간에게 1일 3회 50 mg의 용량으로 투여시, (a) 57.8 미만의  $C_{max}$  대  $C_{min}$  비율; 및 (b) 1일 3회 용량 투여 기준으로 16.50 h의 평균 T 최대값을 갖는 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제1 투여 조성물; (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물; 및 (3) 제1 투여 조성물 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외층을 포함한다.
- [0034] 일부 양태에서, 제1 투여 조성물은 250 mg의 아목시실린 및 12.5 mg의 리파부틴 또는 이의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함할 수 있고, 제2 투여 조성물은 10 mg의 오메프라졸 또는 이의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함할 수 있다.

[0035]

일부 양태에서, 약제학적 조성물은 (1) 250 mg의 아목시실린 및 12.5 mg의 리파부틴 또는 이의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함하는 속방성 제1 투여 조성물로서, 제1 투여 코어는 금식 상태에서 인간에게 1일 3회 50 mg의 용량으로 리파부틴 투여시, (a) 87 ng/ml의 평균  $C_{max}$ ; (b) 85 ng/ml의 기하 최소 제곱평균; (c) 1320 ng.h/ml의 평균  $AUC_{0-24}$ ; (c) 1일 3회 용량 투여 기준으로 16.50 h의 평균 T 최대값을 갖는 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 것인 제1 투여 조성물; (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물; 및 (3) 제1 투여 조성물 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외층을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0036]

본원에 기재된 양태들은 도면을 참조하여 추가로 설명될 것이다. 도면은 본원에 기재된 양태의 원리를 일반적으로 설명하기 위한 것임이 강조되며, 일정한 비율일 필요는 없다.

도 1은 본 발명의 시험 제제(formulation)를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따라 3종의 API의 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 리파부틴에 대한 평균 선형 프로파일을 도시한다. 치료 1은 리파부틴 150 mg/아목시실린 3000 mg/오메프라졸 120 mg의 총 일일 경구 투여량으로, 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁, 8 시간마다 제공된 리파부틴 12.5 mg/아목시실린 250 mg/오메프라졸 10 mg을 포함하는 단일 용량의 캡슐 4개를 투여하는 것에 상응한다. 치료 2는 리파부틴 150 mg/아목시실린 3000 mg/오메프라졸 120 mg의 총 일일 경구 용량(투여량)으로, 리파부틴, 아목시실린 및 오메프라졸의 병용 투여에 상응한다. 치료 2에서, 리파부틴 150 mg을 아침에 1회 제공하였다. 아목시실린 500 mg 캡슐 2개 및 오메프라졸 40 mg 캡슐 1개를 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁, 8 시간마다 제공하였다.

도 2는 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따라 3종의 API의 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 리파부틴에 대한 평균 로그형 프로파일을 도시한다.

도 3은 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따라 3종의 API의 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 아목시실린에 대한 평균 선형 프로파일을 도시한다.

도 4는 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따라 3종의 API의 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 아목시실린에 대한 평균 로그형 프로파일을 도시한다.

도 5는 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따라 3종의 API의 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 오메프라졸에 대한 평균 선형 프로파일을 도시한다.

도 6은 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따라 3종의 API의 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 오메프라졸에 대한 평균 로그형 프로파일을 도시한다.

상기 확인된 도면은 본원에 기재된 양태를 기술하지만, 논의에서 주의된 바와 같이 다른 양태들도 또한 예상된다. 당해 기재는 대표적으로 예시적인 양태를 나타내고 제한을 나타내지 않는다. 다수의 다른 변형 및 양태가 당해 분야의 숙련가에 의해 고안될 수 있고, 이는 본원에 기재된 양태의 원리의 범위 및 취지에 속한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037]

헬리코박터 파일로리는 일반적으로 경구-경구 경로를 통한 흔하고 중요한 전염성(인간-대-인간) 박테리아성 인간 병원균이다. 헬리코박터 파일로리(H. 파일로리)는 인간 또는 다른 동물의 위 내벽이 있는 점막에서 서식할 수 있는 그램-음성, 미호기성 막대균이다.

[0038]

당해 감염의 유행은 일부 서구 선진국에서 최소 10%부터 많은 개발도상국의 빈곤 인구 중 80% 이상까지 전세계적으로 다양하다. 세계 보건 기구(WHO)는 H. 파일로리가 세계 인구의 약 절반에 존재한다고 추정하고, 질병 관리 본부(CDC)는 미국인의 총 30-40%가 감염을 보유하고 있으며 소수 하위집단에서 가장 높은 유병률을 갖는 것으로 추정한다.

[0039]

감염체로서 H. 파일로리의 주요 문제점은 감염체가 초기에 임상학적으로 잡복성이며 종종 증상이 없는 단계 동안 계속 전염성일 수 있다는 것이고, 이는 급성-상-만성(acute-on-chronic) 위 염증의 패턴을 유도할 수 있고, 이는 장애가 있는 위 생리학 및 진행성 위 점막 손상을 야기한다. 추가로, 감염체는 감염된 환자에서 심각한 병리학적 효과 및 임상학적 후유증을 만들 수 있다.

[0040]

H. 파일로리 감염 환자는 가벼운 소화불량을 나타낼 수 있다. H. 파일로리 시험의 최근 주요 이유 중 하나는 소

화불량의 존재이고, 이는 많은 *H. 파일로리*-관련 질환이 이러한 증상과 연관되기 때문이다. 추가로, 궤양증의 증거가 없는 소화불량(비-궤양 소화불량 또는 기능성 소화불량) 환자의 50% 이상이 *H. 파일로리*에 의해 감염되고 위 손상의 진행의 위험성을 갖고 있는 것으로 나타났다.

[0041] *H. 파일로리*에 의한 지속적인 감염은 만성 활동 위염, 소화궤양, 비-궤양 소화불량, GERD, 위궤양, 십이지장궤양 뿐만 아니라 위암증, 위선암, 및 MALT 림프종(점막관련림프종양(MALToma))과 강하게 연관된다. *H. 파일로리*는 적절한 치료에 의해 박멸되지 않는 한, 수십년 간 또는 심지어 대상의 일생 동안 지속될 수 있다.

[0042] 1994년에, *H. 파일로리*는 WHO 국제 암 연구 기관에 의해 그룹 1 물질(인간에게 발암성)로 분류되었고, 이는 현재 전세계적으로 위암의 주요 원인으로서 받아들여지고 있다. 위암은 전세계적으로 가장 빈번한 암이고 불량한 예후(진행된 질환을 갖는 환자 중 겨우 10-15%의 5년 생존율)와 연관된다. 20세기 상반기에, 위암은 미국(USA)을 포함한 많은 서구 국가에서 가장 흔한 암이었다. 이와 같이, 위암 예방시, 전-종양 병변이 존재하기 전 *H. 파일로리*의 확인 및 박멸이 필수적이다. 예를 들면, 감염이 풍토병인 지역(대만)에서 *H. 파일로리*의 모집단-기반 박멸은 *H. 파일로리* 박멸 기간(2004-2008) 전 기간(1995-2003)과 비교하여 신생 궤양 67% 감소, 위선 위축 77% 감소, 및 위암 25% 감소를 보여주었다.

[0043] *H. 파일로리* 감염의 결과는 많고, 소화불량(비-궤양 또는 기능성), 소화 궤양(십이지장궤양 및 위궤양), 원발성 위 B-세포 림프종, 위암, 비타민 B12 결핍, 및 철 결핍성 빈혈을 포함한다.

[0044] 소화불량(식사와 관련하여 종종 상복부에 집중된 재발성 통증 또는 불편함으로 정의됨)은 인구의 15% 내지 40%에 영향을 미치는 흔하고 복잡한 세계적인 문제이다. 비-궤양 또는 기능성 소화불량 환자의 무려 50%가 *H. 파일로리*에 의해 감염되는 것으로 추정된다. 당해 단계에서 *H. 파일로리* 박멸은 인식되지 않은 소화궤양의 예방 및 치료를 포함한 뚜렷한 임상학적 및 경제적 이득, 및 진행성 위암의 위험 감소를 부여한다.

[0045] 위암은 전세계적으로 두번째로 빈번한 암이고 불량한 예후(진행된 질환을 갖는 환자 중 겨우 10-15%의 5년 생존율)와 연관된다. 국립 암 연구원(The National Cancer Institute: NCI)(Surveillance Epidemiology and End Results: SEERS)은 2012년에 미국인 21,000명 이상이 위암으로 진단 받고 거의 11,000명이 위암으로 사망할 것이라고 추정한다. 거의 모든 위암은 *H. 파일로리* 감염이 원인인 것으로 알려져 있다(즉, 최근 연구는 *H. 파일로리* 감염된 환자에서 위암이 진행되고 감염되지 않은 환자에서는 진행되지 않는 것으로 확인되었다). 게다가, *H. 파일로리* 감염 치료시, 존재하는 손상의 심각성 및 정도에 따라, *H. 파일로리* 박멸은 위축성 위염의 자연적인 진행을 중단시키고 위암 진행의 위험성을 제거하거나 안정화시키거나 감소시키는 것으로 나타났다.

[0046] 임의의 *H. 파일로리* 감염 단계에서 *H. 파일로리* 박멸의 이득은 명확하지만, 위축성 위염의 진행 전에 *H. 파일로리*의 확인 및 박멸은 가장 긍정적인 임상학적 결과와 연관된다는 것이 분명하다.

[0047] 2종의 항생제 및 1종의 계산제, 예를 들면, 양성자 펌프 억제제(PPI)에서 조합 요법은 *H. 파일로리* 박멸 요법에 통상적으로 사용되었던 개별적인 제형(투여형)으로서 섭취된다. 그러나 통상적으로 사용된 조합 요법은 *H. 파일로리* 박멸 요법에서 비효율적인 것으로 나타났다. 환자가 우수한 순응도를 갖는 경우, 박멸률(>85%)은 치료 7 내지 14일 후 달성될 수 있다. 그러나, 조합 요법(3종 요법으로서 알려짐)의 주요 단점은 아마도 불량한 순응도로 인한 것이다. 조합 요법을 겪고 있는 환자는 통상적으로 매일 평균 5개의 정제를 2회 복용한다. 표준 3종 요법에서, 헬리코박터-억제 항미생물제(들) 및 양성자 펌프 억제제(PPI)는 일반적으로 동시에 투여되고, 예를 들면, 개별적인 투여형으로 서로 약 1시간 내에 또는 공동-투여된다. 추가로, 환자의 위에서 활성제의 불안정성은 불량한 흡수 및 불충분한 용량을 야기할 수 있다. 추가로, *H. 파일로리* 균주는 클라리트로마이신 또는 메트로니다졸에 내성을 갖는 것으로 나타났고, 이는 치료적 실패를 야기하는 표준 3종-요법에서 사용된 표준 항미생물제이다. 추가로, 요법 동안 다중 개별 약물을 섭취하는 것은 병용 약제와 연관된 순응도 및 처방준수 위험성을 증가시키고 치료 내성에 크게 영향을 미치며 가변성을 증가시킨다.

[0048] 최근 인증된 3종 조합 요법은 종종 차선의 박멸을 달성한다. 2개의 개별적인 메타-분석은 두 클라리트로마이신 및 메트로니다졸계 3종 요법의 유효성이 80% 미만의 낮은 유효성 수준으로 감소되었다는 것을 입증하였다.

[0049] *H. 파일로리* 박멸을 위한 최근 인증된 요법이 치료 환자의 20% 이상에 대하여 더 이상 적절한 요법을 제공하지 않는다는 것이 과학계 및 의학계의 증가 중인 합의이다. *H. 파일로리* 감염의 잠재적인 이환율은 그 범위가 심각하지 않은 상태에서 생명을 위협하는 질환 상태까지 이를 수 있다. 사실, 효과적이지 않은 치료는 일반적으로 증가된 박테리아 내성, 예를 들면, 클라리트로마이신 및 메트로니다졸 내성 *H. 파일로리* 균주를 야기할 수 있을 뿐만 아니라 *H. 파일로리* 감염을 박멸하려는 미래의 치료 시도를 복잡하게 만들고, 따라서 더 큰 의학적 및 재정적 부담을 유발한다.

- [0050] 본 발명의 측면은 환자에게 치료 부담을 감소시킬 수 있는 매우 효과적인 신규한 제1선 요법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 높은 비율의 *H. 파일로리* 박멸을 달성하는데 유용하다.
- [0051] 본 발명의 일부 측면은 대상에서 *H. 파일로리* 감염과 관련된 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특히, 약제학적 조성물은 하나 이상의 항미생물제(들), 예를 들면, 항생제 또는 항박테리아제, 및 양성자 펌프 억제제를 포함하는 단일 투여형이다. 본 발명의 측면은 단일 투여형으로 활성제를 전달하는 최적의 약동학 성질을 갖도록 제제화된 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특히, 이러한 약제학적 조성물은 위 흡수를 보장하는 항생제의 상대적으로 빠른 방출(즉, 속방성) 또는 장 흡수를 보장하는 양성자 펌프 억제제의 변형된 방출 또는 지연된 방출을 가질 수 있다.
- [0052] *H. 파일로리*의 경우에 항미생물제 또는 항생제 작용 메커니즘은 위 조직에서 감염 부위에서 국소적인 것 및 혈액으로부터 위 조직으로 항미생물제의 재흡수를 통하는 것을 포함하여 전신적인 것으로 생각된다. 이와 같이, 항생제의 위 방출은 효과적인 치료에 필수적이다. 그러나, 항생제는 일반적으로 약산성 내지 염기성 조건에서 보다 안정하고, 위산 분해에 민감할 수 있다. 양성자 펌프 억제제(PPI)는, 예를 들면, 위벽 세포의 수소/칼륨 아데노신 트리포스파타제 효소 시스템을 억제함으로써, 위산 생성을 감소시킬 수 있는 약물이다. 따라서, 위내 pH를 증가시킬 수 있는 위산 생성을 억제하는 PPI의 첨가는 항-*H. 파일로리* 효과를 추가로 돋는 항생제의 분해를 감소시킨다. 그러나 PPI는 산-불안정성이고 위산에 의한 분해에 민감할 수 있다. 본 발명의 조성물 중의 PPI는 산성 위 환경에서 이의 신속한 분해를 피하기 위하여 장 방출용으로 제제화된다.
- [0053] 본원에서 사용된 바와 같은 "활성 약제학적 성분" 또는 API는 포유동물에서 치료학적 반응을 야기하는 원인이 되는 문자/화학적 잔기를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 API는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 입체 이성체 및 입체이성체의 혼합물, 용매화물(수화물 포함), 다행체, 및/또는 에스테르를 포함한다. 용어 "염"은 API의 "유리 염기 또는 산" 형태와 적합한 무기 또는 유기 산 또는 염기의 반응에 의해 형성된 생성물을 의미한다.
- [0054] 본원에서 사용된 바와 같은 "코어" 또는 "투여 코어"는 약제학적 조성물을 형성하는 제형의 내부 활성 및 비활성 약제학적 성분을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "투여 조성물"은 약제학적 조성물을 형성하는 투여형의 내부 활성 및 비활성 약제학적 성분을 의미한다. 용어 투여 조성물 및 투여 코어는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 투여 조성물은 코팅될 수 있다. 투여 조성물은 전형적으로 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 2 mm 범위 또는 이 사이의 모든 하위범위를 포함한 크기를 갖는 비드, 펠렛, 미세파립, 과립, 미니정제, 약물 결정 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0055] 본원에서 사용된 바와 같은 "캡슐화(encapsulation)" 또는 "캡슐화된" 또는 "캡슐화함"은 작용제(agent) 또는 제형, 예를 들면, 활성 약제학적 성분(API)을 하나 이상의 층으로 코팅하는 것을 의미한다. 이와 같이, 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "코팅"은 또한 "레이어링(layering)" 및 "캡슐화"를 의미하고, 용어 "코팅" "레이어링" 및 "캡슐화"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 캡슐화된 제품은 과립, 정제, 미니정제, 캡슐 등의 형태일 수 있다.
- [0056] 본원에서 사용되는 바와 같은 "안정성" 또는 안정화 또는 안정화됨은 본 발명의 투여형에서 활성 약제학적 성분(들), 예를 들면, 양성자 펌프 억제제, 항생제, 항미생물제의 보존 및 분해 변종으로의 이의 전환의 방지를 의미한다.
- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같은 "제형(투여형)(dosage form)"은 약물이 필요한 환자에게 약물 투여를 편리하게 하는 캡슐, 정제, 사세 등과 같은 적합한 물리적 형태를 의미한다. 용어 투여형은 조성물 및/또는 제제와 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0058] 조성물
- [0059] 본 발명의 일부 측면은 (1) 2 이상의 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물; (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물; 및 (3) 제1 투여 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외측을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 제2 투여 조성물 상의 코팅은 바스켓 장치에서 2 단계 시험 용 출 프로파일을 만족시키도록 설계된다:
- [0060] (a) 100 rpm에서 900 ml 0.1N HCl을 포함하는 산성 조건에서 120분 내에 양성자 펌프 억제제의 10% 이하의 방출; 및
- [0061] (b) 산성 조건 후 100 rpm에서 900 ml 포스페이트 버퍼 pH 6.8에서 45분 내에 양성자 펌프 억제제의 75% 이상의

방출.

- [0062] 일부 양태에서, 제2 투여 조성물 상의 코팅은 패들 장치에서 하기 2 단계 시험 용출 프로파일을 만족시키도록 설계된다:
- [0063] (a) 100 rpm에서 900 ml 0.1N HCl을 포함하는 산성 조건에서 120분 내에 양성자 펌프 억제제의 10% 이하의 방출; 및
- [0064] (b) 산성 조건 후 100 rpm에서 900 ml 포스페이트 버퍼 pH 6.8에서 45분 내에 양성자 펌프 억제제의 75% 이상의 방출.
- [0065] 일부 양태에서, 제1 조성물 및 제2 조성물을 캡슐화하는 외층은 제1 및 제2 투여 조성물을 가두는 캐리어 멤버이다.
- [0066] 일부 측면에 따라, 항생제 및 양성자 펌프 억제제는 개선된 약동학 성질을 수득하도록 설계된 제제로 제공될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 투여시 항생제 및 양성자 펌프의 원치않는 분해를 감소시킬 수 있다. 추가로, 본 발명의 조성물은 임상학적 표준 용량과 비교하여 각각의 작용제의 투약이 감소되는 잇점을 가질 수 있다. 추가의 잇점은 부작용 가능성의 감소, 비용 감소, 및 치료 기간의 감소를 포함할 수 있다.
- [0067] 일부 양태에서, 속방성 제1 투여 조성물은 하나 이상의 항생제 및 항박테리아제를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 속방성 제1 투여 조성물은 2 이상의 항생제를 포함할 수 있다.
- [0068] 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 항생제로서 리파부틴, 아목시실린, 및 양성자 펌프 억제제로서 오메프라졸의 조합을 포함한다.
- [0069] 일부 측면에 따라, 본 발명의 약제학적 조성물은 특히 *H. 파일로리*와 연관된 질환의 치료 또는 *H. 파일로리*와 연관된 질환의 재발 예방에 사용될 수 있다. 약제학적 조성물은 위암으로 진행되는 위험을 억제하거나 안정화시키거나 감소시키는데 사용될 수 있다.
- [0070] 항생제 및 항박테리아제**
- [0071] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 항박테리아제를 포함할 수 있다. 항박테리아제는 당해 분야에 공지된 다수의 적합한 항생제로부터 선택될 수 있다. 일부 양태에서, 항박테리아제는 본원에 기재된 바와 같은 항생제이다. 일부 양태에서, 항생제 및/또는 항박테리아제는 속방성 제1 투여 조성물로 제제화된다.
- [0072] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "속방성"(IR)은 제형의 투여 후 약 2 시간 내에, 또는 다른 양태에서, 약 1 시간 내에 또는 그 이하 동안 약물의 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상 방출을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "속방성 조성물"은 API를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 투여 조성물을 의미한다. 일부 양태에서, 속방성 조성물은 임의로 코팅을 포함할 수 있고, 여기서 임의의 코팅은 상이한 API와 접촉으로부터 속방성 코어를 보호하지만 방출 성질을 실질적으로 변형하지 않는다. 속방성 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 속방성 성질을 갖는다.
- [0073] 일부 양태에서, 2 이상의 항생제는 약제학적 조성물의 투여 약 1 시간 내에, 또는 약 2 시간 내에 방출된다. 일부 양태에서, 하나 이상의 항생제의 70% 이상이 조성물의 경구 투여 후 5 내지 120분 내에 방출된다.
- [0074] 일부 양태에서, 아목시실린은 약제학적 조성물의 투여 약 1 시간 내에, 또는 약 2 시간 내에 방출된다. 일부 양태에서, 건강한 환자에게 투여 후 아목시실린의 평균 혈장 농도는 0.5 시간에 2.377  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 1 시간에 8.918  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 2 시간에 14.733  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 및 3 시간에 11.253  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이다.
- [0075] 일부 양태에서, 아목시실린의 평균 80% 이상이 바스켓 장치에서 100 rpm에서 (바스켓 장치에서 100 rpm에서 900 ml 0.01N HCl) 60분 내에 방출된다. 일부 양태에서, 아목시실린의 평균 90%, 96%, 및 97%가 시험관내 용출 분석에서 각각 20, 30, 및 45분에 방출된다.
- [0076] 일부 양태에서, 리파부틴은 약제학적 조성물의 투여 약 1 시간 내에, 또는 약 2 시간 내에 방출된다. 일부 양태에서, 건강한 환자에게 투여 후 리파부틴의 평균 혈장 농도는 0.5 시간에 5.52 ng/ml, 1 시간에 28.07 ng/ml, 2 시간에 66.06 ng/ml, 및 3 시간에 72.49 ng/ml이다.
- [0077] 일부 양태에서, 리파부틴의 평균 75% 이상이 바스켓 장치에서 100 rpm에서 (바스켓 장치에서 100 rpm에서 900 ml 0.01N HCl) 45분 내에 방출된다. 일부 양태에서, 리파부틴의 평균 95, 97, 및 98%가 시험관내 용출 분석에서 각각 20, 30, 및 45분에 방출된다.

- [0078] 일부 양태에서, 항생제는 안사마이신, 아목시실린, 임의의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다.
- [0079] 일부 양태에서, 항생제는 리파마이신, 리파시민, 리팜피신, 리파부틴, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 안사마이신일 수 있다. 안사마이신 항생제는 리팜피신 및/또는 이의 반-합성 유도체, 리파부틴을 포함할 수 있다. 보다 특히, 안사마이신은 리팜피신, 리파부틴 또는 이의 조합일 수 있다.
- [0080] 리파부틴 및 리팜피신은 박테리아의 DNA-의존성 RNA-중합효소를 억제함으로써 박테리아의 DNA-의존성 RNA 합성을 억제한다. 리파부틴은 클라리트로마이신과 내성을 공유하지 않기 때문에 *H. 파일로리*를 치료하는데 잠재적인 이용성을 갖는 것으로 나타났다.
- [0081] 아목시실린 또는 리파부틴에 대한 *H. 파일로리*의 내성을 매우 드물다. 리파부틴에 대한 *H. 파일로리* 내성의 평균 비율(2982명의 환자를 포함하는 11개의 연구로부터 계산됨)은 일반적으로 1.3%이고, *H. 파일로리* 박멸 치료에 순수한 환자에 대하여 0.6%이다.
- [0082] 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 또는 추가의 항박테리아제 또는 항생제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 항생제 또는 항박테리아제는 페니실린, 비스무트 화합물, 테트라사이클린, 니트로이미다졸, 퀴놀론, 린코사미드, 마크롤리드 및 세팔로스포린, 임의의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합 중 하나일 수 있다.
- [0083] 페니실린의 예는 페니실린 G, 페니실린 V, 페네티실린, 프로피실린, 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클로사실린, 나프실린, 암피실린, 아목시실린, 바캄피실린, 헤타실린, 메탐피실린, 피밥피실린, 탈람피실린, 카르베니실린, 카르페실린, 카린다실린, 술베니실린, 티카르실린, 아즐로실린, 메즐로실린, 피페라실린, 아팔실린, 테모실린, 메실리남 및 피브메실리남, 임의의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0084] 비스무트 화합물의 예는 비스무트 서브시트레이트, 비스무트 알루미네이트, 비스무트 옥사이드, 비스무트 살리실레이트, 비스무트 수그발레이트, 비스무트 탄네이트, 비스무트 포스페이트, 비스무트 트리브롬페네이트, 비스무트 서브카르보네이트, 비스무트 서브니트레이트, 및 혼합물, 임의의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0085] 테트라사이클린의 예는 테트라사이클린 하이드로클로라이드, 옥시테트라사이클린, 독시사이클린, 메타사이클린, 클로르테트라사이클린, 테메클로사이클린 및 미노사이클린 및, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0086] 니트로이미다졸의 예는 메트로니다졸, 티니다졸, 니모라졸, 오르니다졸 및 오르타니다졸, 임의의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합을 포함한다.
- [0087] 퀴놀론의 예는 시프로플록사신, 노르플록사신, 에녹사신, 로메플록사신, 페플록사신, 아미플록사신, 플로록사신, 레보플록사신, 나디플록사신, 루플록사신, 스파르플록사신, 토퍼플록사신 및 오플록사신, 임의의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0088] 린코사미드의 예는 린코마이신 및 클린다마이신, 임의의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0089] 마크롤리드의 예는 에리트로마이신, 스피라마이신, 올레안도마이신, 트리아세틸로레안도마이신, 클라리트로마이신, 록시트로마이신, 조사마이신, 키타마이신, 미데카마이신, 미오카마이신, 로키타마이신, 디리트로마이신, 로사리마이신, 플루리트로마이신 및 아지트로마이신, 임의의 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0090] 세팔로스포린의 예는 세팔렉신, 피브세팔렉신, 세팔로틴, 세파졸린, 세프록사딘, 세파드록실, 세파트리진, 세파클로르, 세프프로질, 세프라딘, 및 제2 뿐만 아니라 제3 세대 세팔로스포린, 예를 들면, 세파만돌, 세푸록심, 세푸록심 악세틸, 세포니시드, 세포라니드, 세포티암, 세포탁심, 세프메녹심, 세포디짐, 세프티족심, 세파시민, 세프디니르, 세페타메트 피복실, 세프포독심 프록세틸, 세프티부텐, 세프타지덤, 세프토페라존, 세프피라미드, 세프솔루딘, 세파펩, 세프피롬 및 세프트리악손, 및 관련 화합물, 예를 들면, 라타목세프를 포함한 옥시세팔로스포린, 및 세파마이신, 예를 들면, 세폭시틴, 세프메타졸, 세포테탄, 세프부페라존 및 세프미녹스, 임의의 이

의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 및 임의의 상기 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0091] 일부 양태에서, 리파부틴은 제1 항생제로서 페니실린 및 제2 항박테리아제로서 비스무트 화합물과 조합으로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 대안적인 제2 항박테리아제는 테트라사이클린일 수 있다.

[0092] 일부 양태에서, 리파부틴은 아목시실린과 조합으로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 항생제 조합은 시너지 항박테리아 효과를 생성하는 시너지 활성을 가질 수 있다. 일부 양태에서, 항생제 조합은 항생제 조합에 노출 후 *H. 파일로리* 억제 또는 지연된 재성장과 같은 시너지 항생제 후 효과(PAE)를 야기할 수 있다. 당해 인자는 요법 종료 후 박테리아의 계속된 박멸을 허용할 수 있다.

### 리파부틴

[0094] 리파부틴은 안사마이신 부류에 속하는 리파마이신 S의 유도체이다. 리파마이신의 항미코박테리아 효능은 이의 세포벽에 침투하는 능력 및 이의 DNA-의존성 RNA 중합효소에 착물화하고 이를 억제하는 능력 때문이다. 리파부틴은 미코박테리아 외피의 외층과 접촉하여 이에 침투하는 것으로 확인되었다.

[0095] 리파부틴은 진행된 HIV 감염(AIDS 정의 진단이 있는 CD4+ 세포수  $\leq 200/\text{mm}^3$ , 또는 AIDS 정의 진단이 없는 CD4+ 세포수  $\leq 100/\text{mm}^3$ )이 있는 환자에서 파종성 *M. 아비움* 착물(MAC) 질환의 예방을 나타낸다. 리파부틴 300 mg을 음식과 함께 또는 음식 없이 매일 1회 투여하는 것이 권고된다. 메스꺼움, 구토 또는 기타 위장 배탈을 겪는 환자에 있어서, 리파부틴 용량을 절반(150 mg 캡슐 1개)으로 나누어 음식과 함께 1일 2회 투여하는 것이 유용할 수 있다.

[0096] 경구 투여 후, 리파부틴 용량의 53% 이상은 2 내지 4 시간 내에 수득된 리파부틴 피크 혈장 농도로 신속하게 흡수된다. 고지방 식사는 캡슐 투여형으로부터 리파부틴의 흡수 정도에 영향을 주지 않고 속도를 늦춘다. 다중 투여량 연구에서 HIV 양성 환자에서 평가된 평균( $\pm \text{SD}$ ) 절대 생체이용률은 1일에 20%( $\pm 16\%$ , n=5)이고, 28일에 12%( $\pm 5\%$ , n=7)이었다. 리파부틴 300 mg의 단일 경구 용량이 투여된 건강한 성인 자원자에서, 평균( $\pm \text{SD}$ ) 피크 혈장 농도( $C_{\max}$ )는 375( $\pm 267$ ) ng/ml(범위: 141 내지 1033 ng/ml)이었다. 평균 리파부틴 정상-상태 저점 수준 ( $C_p$ ,  $C_{\min ss}$ , 투여 후 24시간)은 HIV 양성 환자 및 건강한 정상 자원자에서 50 내지 65 ng/ml 범위였다.

[0097] 약동학 용량-비례는 초기 증상 HIV 양성 환자에서 300 내지 900 mg 단일 용량 범위에서 입증되고, 건강한 정상 자원자에서 300 내지 600 mg 단일 용량 범위에서 입증되었다.

[0098] 리파부틴은 신체 전체에서 광범위하게 분포하는 것으로 나타나고, 시험된 모든 조직 및 체액에서 검출되었다. 혈장에서 달성된 것 보다 수 배 큰 농도가 폐 실질, 담낭 및 소장벽에서 관찰되었다. IV 투여 후 초기 증상 HIV 양성 남성 환자에서 추정된 정상-상태에서 명확한 분포 용적(V<sub>ss</sub>)은 커고(8 내지 9 L/kg), 이는 조직 내 리파부틴의 대규모 분포를 제시한다. 약물의 약 85%는 50 내지 1000 ng/ml의 농도 범위에 걸쳐 혈장 단백질에 결합된다. 결합은 대부분 인간 혈청 알부민에 대한 것이고, 농도 의존적이며, 신장 또는 간 기능이상에 의해 영향을 받는 것으로 나타나지 않는다.

[0099] 리파부틴은 대규모 산화적 대사를 겪는다. 확인된 5개의 대사물질 중에서, 25-0-데사세틸리파부틴 및 31-히드록시리파부틴이 가장 우세하고, 혈장 대사물질 25-0-데사세틸리파부틴에 대하여 0.10의 곡선 비율하의 모 면적 및 31-히드록시리파부틴 대사물질에 대하여 0.07을 보여준다. 25-0-데사세틸리파부틴 대사물질은 모 약물과 동일한 항미코박테리아 활성을 갖고 전체 항미생물 활성의 10% 이하로 기여한다. 31-히드록시 대사물질은 항미생물 활성의 일부(모 약물의 1/16)를 갖지만, 이의 혈장 중의 농도를 고려하면, 아마도 리파부틴의 치료학적 활성에는 크게 기여하지 않을 것이다. 리파부틴은 다중 투여량에 대한 이의 자체 대사를 유도할 수 있다.

[0100] 다중 투여 후 혈장 리파부틴 농도-시간 곡선(AUC) 하의 면적은 38% 감소하였지만, 이의 말단 반감기는 변하지 않은 채로 남아 있었다. 리파부틴의 혈장 제거 프로파일은 약 4 시간의 초기 반감기 후, 45( $\pm 17$ ) 시간(범위: 16 내지 69 시간)의 평균 말단 반감기를 갖는 2상으로 이루어진다. 단일 경구 투여 후 건강한 성인 자원자에서 평균 전신 청소율은 0.69( $\pm 0.32$ ) L/hour/kg(범위: 0.46 내지 1.34 L/시간/kg)이었다. 리파부틴은 주로 대사물질로서 대부분 소변으로 배출되고 더 적은 규모로 대변으로 배출된다. <sup>14</sup>C-표지된 약물의 경구 투여량의 오십삼 퍼센트(53%)는 투여-후 5 일 동안 소변으로 회수되고, 30%는 동일한 기간 동안 대변으로 회수되었다. 변화하지 않은 약물의 신장 및 담즙 배출은 각각 전신 청소율에 약 5% 정도 기여한다.

[0101] 플라시보 그룹 보다 리파부틴 처리된 환자에서 더 빈번한 것으로 보고된 가장 흔한 유해 사례는 소변 변색, 호

중구감소증, 피부 발진, 메스꺼움 및/또는 구토, 및 복통이었다.

[0102] 이용가능한 정보를 기반으로, 금식 조건하에 리파부틴 캡슐의 단일 경구 150 mg 투여 후 관측된 약동학 파라미터를 표 1에 요약한다:

[0103] 표 1. 리파부틴 및 이의 대사물질의 예상된 약동학 파라미터

약동학 (PK) 파라미터	리파부틴	25-0-데사세틸리파부틴
$C_{max}$ (ng/ml)*	188	27
$T_{max}$ (시간)	3	--
$T_{1/2e1}$ (시간)	40	--

[0104]

[0105] \* 리파부틴 50 mg 투여량에 대하여 선형성을 가정하면, 예상된  $C_{max}$ 는 리파부틴 및 25-0-데사세틸리파부틴에 대하여 각각 약 63 ng/ml 및 9 ng/ml이어야 한다.

#### 아목시실린

[0107] 아미노페니실린 기의 반합성 페니실린인 아목시실린은 감응성 유기체에 살박테리아성이다. 박테리아 세포벽에서 웨티도글리칸 합성의 억제를 통해 작용한다. 이는 결국 세포의 용해 및 사멸과 함께 결합이 있는 세포벽 형성을 야기한다.

[0108] 아목시실린은 경구적으로 제공되고, 위산의 존재하에 안정하기 때문에, 식사를 고려하지 않고 제공될 수 있다. 요법의 기간은 감염 유형 및 중증도에 따라 좌우되고, 7 내지 10 일 내지 수 주로 다양할 수 있다.

[0109] 아목시실린은 경구 투여 후 신속하게 흡수되고 위산의 존재하에 안정하다. 피크 혈청 농도는 일반적으로 경구 투여 후 1 내지 2 시간 내에 수득되고, 일반적으로 경구 암피실린의 동일한 투여량으로 수득된 것들의 2 내지 2.5 배이다. 피크 혈장 농도는 재구성된 아목시실린 과립 혼탁액 250 mg의 단일 용량 투여 후 2.65 내지 5.75  $\mu\text{g}/\text{ml}$  범위였다. 경구 아목시실린은 경구 암피실린 보다 우수한 생체이용률을 갖는다. 아목시실린은 대부분의 체조직 및 유액, 예를 들면, 중이액, 유흘액 내로 신속하게 확산된다. 아목시실린은 강하게 단백질 결합되지 않는다. 이의 제거 반감기는 정상 신장 기능의 환자에서 0.7 내지 1.4 시간 범위이고, 손상된 신장 기능의 환자에서 7 내지 10 시간 범위이다. 아목시실린은 부분적으로 비활성 대사물질로 대사된 후, 신속하게 소변으로 배출된다. 화합물의 소량은 대변 및 담즙으로 배출된다.

[0110] 아목시실린의 사용에 따른 하기 유해 효과가 보고되었다: 메스꺼움, 구토, 설사, 거식증, 명치 불쾌감, 위염, 흑모설, 설염, 구내염, 혈액 관련 반응, 발진 및 간 효소의 중등 상승.

[0111] 이용가능한 정보를 기반으로, 금식 조건하에 아목시실린 캡슐의 단일 경구 1000 mg 투여 후 관측된 약동학 파라미터를 표 2에 요약한다:

[0112] 표 2. 아목시실린의 예상된 약동학 파라미터

약동학 (PK) 파라미터	아목시실린
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	14
$T_{max}$ (시간)	1.65
$T_{1/2e1}$ (시간)	1.15

[0113]

#### 양성자 펌프 억제제

#### 오메프라졸

[0116] 오메프라졸은 경구 항궤양성 작용제이다. 십이지장궤양; 위궤양; NSAID-연관 위궤양 및 십이지장궤양; 역류성 식도염; 증후성 위식도 역류 질환, 즉, 속쓰림 및 구토; 소화불량; 콜링거 엘리슨 증후군(병리학적 분비과다 상태); H. 파일로리의 박멸과 같은 위산 분비의 감소가 필요한 상태의 치료에서 권고된다. 일반적으로 권고되는

성인 경구 투여량은 1일 당 10 mg 내지 40 mg 범위이다.

[0117] 오메프라졸은 위벽 세포의 분비 표면에서  $H^+/K^+$  ATPase 효소계의 특이적인 억제를 통해 위산 분비를 억제하는 항분비성 화합물 부류에 속한다. 이러한 효소계는 위 점막 사이의 산(양성자) 펌프로서 여겨지기 때문에, 오메프라졸은 산 생산의 최종 단계를 차단하는 양성자 펌프 억제제로서 특정되었다. 이러한 효과는 투여량과 관계가 있고, 자극제와 상관없이 기저 및 자극된 산 분비 둘 다의 억제를 야기한다.

[0118] 오메프라졸은 신속하게 흡수된다. 오메프라졸의 초기 경구 투여 후, 약물의 약 35%는 위장관으로부터 흡수된다. 흡수는 소장에서 발생하고 일반적으로 4 시간 내에 완료된다. 오메프라졸의 혈장 단백질 결합은 약 95%이다.

[0119] 오메프라졸의 피크 혈장 농도 및 AUC는 40 mg 이하의 투여량까지 대략 비례하지만, 포화시킬 수 있는 1차-통과 효과로 인하여, 40 mg 초과의 투여량에서는 선형 반응 보다 큰 피크 혈장 농도 및 AUC가 발생한다. 오메프라졸의 항분비성 효과는 AUC와 정비례하고; 이는 어떠한 정해진 시점에서도 혈장 농도에 의존성이지 않다. 오메프라졸은 시토크롬 P-450 시스템에 의해, 주로 간에서, CYP 2C19 및 CYP 3A4를 통해, 1차-통과 대사를 겪는다. 모든 이용가능한 양성자 펌프 억제제의 대사에 관련된 CYP 2C19 동질효소는 동질이상을 나타낸다. 백인 인구의 약 3% 및 아시아 인구의 15-20%는 기능성 CYP 2C19 효소가 부족하고, 불량한 대사자라고 지칭된다.

[0120] 혈장 농도-시간 곡선의 말기 평균 반감기는 약 40 분이다. 오메프라졸의 IV 및 경구 투여 후, 투여량의 80%는 소변 대사물질로서 희수된다. 잔여 20%는 대변으로 배출된다.

[0121] 오메프라졸 캡슐(다중 단위 제형으로서)은 일반적으로 위로부터 장으로 점진적으로 비워진다. 캡슐과 대조적으로, 정제(단일 단위 제형으로서)는 장으로 들어가고 하나의 단위로서 용해될 것이다. 결과적으로, 정제의 흡수 및 1차 통과 대사는 매우 제한된 기간 동안만 일어난다. 이는 본 발명의 양태에 따른 제제(치료 1) 및 오메프라졸 캡슐(치료 2)의 약동학 변수에서 관측된 차이에 대한 이유 중 하나가 될 것이다.

[0122] 오메프라졸은 잘 관용된다. 대부분의 부작용은 가볍고 일시적이었고, 치료와 일관된 관계가 존재하지 않았다. 하기 유해 사례는 제어된 임상학적 상황에서 오메프라졸 캡슐을 수용한 환자에서 보고되었다: 설사, 두통, 고창, 복통, 변비, 메스꺼움 및 구토.

[0123] 이용가능한 데이터를 기반으로, 금식 조건하에 오메프라졸 서방형 캡슐의 단일 경구 40 mg 투여 후 관측된 약동학 파라미터를 표 3에 요약한다:

표 3. 오메프라졸의 예상된 약동학 파라미터

약동학 (PK) 파라미터	오메프라졸
$C_{max}$ (ng/ml)	1050 (CV 내 55%)
$T_{max}$ (시간)	1.75
$T_{1/2el}$ (시간)	1

[0125]

[0126] 일부 양태에서, 조성물은 하나 이상의 양성자 펌프 억제제를 포함한다. 양성자 펌프 억제제(PPI)는 매우 효과적인 위액 분비 억제제이다. 하나 이상의 양성자 펌프 억제제는 오메프라졸, 판토프라졸, 란소프라졸, 일라프라졸, 벡슬란소프라졸, 에소메프라졸 및 라베프라졸, 임의의 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 용매화물을 포함하는 군 중 하나 또는 조합으로부터 선택될 수 있다. 일부 양태에서, 양성자 펌프 억제제는 마그네슘, 중탄산나트륨 또는 나트륨과 같은 추가의 작용제를 포함할 수 있다.

[0127] 일부 양태에서, 양성자 펌프 억제제는 오메프라졸이다. 오메프라졸은 위벽세포에서  $H^+/K^+$ -ATPase의 특이적인 억제에 의해 위산 분비를 억제하는 양성자 펌프 억제제이다. 양성자 펌프 상에서 특정하게 작용함으로써, 오메프라졸은 생성의 최종 단계를 차단하고, 따라서 위산성을 감소시킨다. 일부 양태에서, 양성자 펌프 억제제는 오메프라졸 마그네슘을 포함할 수 있다.

[0128] 오메프라졸과 같은 PPI의 안정성은 pH와 상관관계를 갖고, PPI는 산성 조건하에, 예를 들면, 환자의 위에서, 신속하게 분해될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 당해 분야의 숙련가는 오메프라졸이 위에 직접적으로 작용하는 경우, 산성 조건에서 위산 분비를 억제할 수 없다는 것을 인식할 것이다. 추가로, 이러한 위산 조건하에,  $H$  과 일로리리를 박멸하는 항생제의 효능은 감소할 것이다.

- [0129] 일부 양태에서, PPI 투여 조성물(예를 들면, 오메프라졸) 상에 장용성 코팅을 도포하여 이의 방출을 지연시키고, 위의 산성 pH 조건과 PPI 코어의 접촉을 방지함으로써 원치않는 분해를 최소화할 수 있다. 장용성 코팅은 소장에서 발생하는 PPI, 예를 들면, 오메프라졸의 흡수를 허용하고 위 점막으로부터 가스트린과의 접촉을 억제한다.
- [0130] 일부 양태에서, 양성자 펌프 억제제 조성물은 변형된 방출 프로파일을 갖도록 제제화된다. 예를 들면, 양성자 펌프 억제제는 장용성 코팅을 갖도록 제제화될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변형된 방출" 코팅은 약물을 이러한 상대적으로 빠르게 방출하는 코팅이 부족한 제제(즉, "속방성" 조성물)와 비교하여 약물의 방출을 지연시키고, 방출을 지속시키고, 방출을 확장시키고, 방출을 방지하고, 방출을 최소화시키고/최소화시키거나 달리 연장시키는 코팅을 포함한다. 용어 "변형된 방출"은 "지속된 방출", "확장된 방출", "서방성" 등을 포함한다. 용어 "변형된 방출"은 "제어된 방출" 또는 "서방성"과 상호교환적으로 사용된다. 용어 "변형된 방출" 또는 "서방성" 투여 조성물은 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 변형된 방출 성질을 나타내는 투여형을 광범위하게 의미한다.
- [0131] 용어 "지체 시간"은 약물의 약 10% 미만, 예를 들면, 약 9% 미만, 약 8% 미만, 약 7% 미만, 약 6% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 또는 보다 실질적으로 약 0%가 입자로부터 방출되는 약물-함유 입자의 투여 직후 시간 기간을 의미한다.
- [0132] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "장용성 코팅" 또는 "서방성 코팅"은 상호교환적으로 사용되고, 위액에 내성이 있고(즉, 위에서 발견된 낮은 pH 수준에서 상대적으로 불용성이고) 장관에서 발견되는 더 높은 pH 수준에서 용해성인 pH 감응성 코팅을 의미한다. 위장관은 섭취, 소화, 흡수 및 노폐물 제거를 책임진다. 위는 상부 위장관의 일부이다. 장관, 또는 하부 위장관은 소장 및 대장을 포함한다. 장은 소장을 의미하고, 장 운동은 소장에서 약제의 방출을 촉진하는 코팅을 의미한다. 일부 양태에서, 약 2 내지 약 4 시간의 지체 시간은 입자를 장용성 코팅으로 코팅함으로써 달성된다.
- [0133] 일부 양태에서, 양성자 펌프 억제제는 약제학적 조성물 투여 후 약 2 시간 이상 동안 방출된다. 일부 양태에서, PPI를 포함하는 서방성 제2 투여 조성물은 양성자 펌프 억제제의 방출을 120 내지 240분 지연시키도록 보장하는 하나 이상의 외층을 갖는다. 일부 양태에서, PPI의 70% 이상은 조성물의 경우 투여 후 120 내지 240분 내에 방출된다.
- [0134] 일부 양태에서, PPI는 약제학적 조성물 투여 약 1 시간 내에, 또는 약 2 시간 내에 방출된다. 일부 양태에서, 건강한 환자에게 투여 후 오메프라졸의 평균 혈장 농도는 0.5 시간에 85.80 ng/ml, 1 시간에 612.96ng/ml, 2 시간에 827.65 ng/ml, 3 시간에 465.59 ng/ml이다.
- [0135] 일부 양태에서, 오메프라졸의 평균 0%가 산성 조건(pH 1)에서 방출되고, 오메프라졸의 90, 90, 및 86%가 산성 조건 후 시험관내 용출 분석에서 각각 20, 30, 및 45분에 방출된다. 일부 양태에서, 양성자 펌프 억제제의 10% 이하가 산성 조건(100 rpm에서 900 ml 0.1N HCl, pH 1)에서 방출되고, 양성자 펌프 억제제의 75% 이상이 산성 조건 후 시험관내 용출 분석(100 rpm에서 900 ml 포스페이트 버퍼 pH 6.8)에서 45분에 방출된다.
- [0136] 일부 양태에서, 서방성 제2 투여 조성물은 추가로 양성자 펌프 억제제의 일부 이상의 분해를 억제하거나 감소시키는데 충분한 양으로 완충제를 포함한다. 적합한 pH 조절제는 메글루민, 중탄산나트륨, 탄산칼슘 또는 황산나트륨 또는 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0137] 일부 양태에서, PPI를 포함하는 서방성 제2 투여 조성물은 추가로 시간 지연제를 포함한다. 적합한 시간 지연제는 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 아크릴산 형태 또는 셀룰로스 아세테이트 또는 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0138] 기타 성분
- [0139] 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 당해 분야에 일반적으로 알려진 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제, 보조제, 희석제 또는 캐리어를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "정제 부형제"는 과립으로부터 또는 직접 압축 기술에 의한 정제 또는 미니정제의 제조에서 사용되는 통상적인 부형제를 의미한다.
- [0140] 경구 투여를 위한 고체 형태는 약제학적으로 허용되는 결합제, 감미제, 붕괴제, 희석제, 향미제, 코팅제, 보존제, 윤활제 및/또는 시간 지연제 또는 임의의 상기 조합을 함유할 수 있다.
- [0141] 적합한 결합제는 겉 아카시아, 젤라틴, 옥수수 전분, 겉 트라가칸트, 알긴산나트륨, 셀룰로스 형태, 및 피롤리

딘 또는 폴리에틸렌 글리콜 형태를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0142] 적합한 감미제는 수크로스, 락토스, 글루코스, 아스파르탐 또는 사카린 또는 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0143] 적합한 봉고제는 전분 형태, 셀룰로스 형태, 피롤리딘 형태를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 적합한 희석제는 락토스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트로스, 카올린, 셀룰로스 형태, 전분 형태, 탄산칼슘, 규산칼슘 또는 인산이칼슘 또는 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0144] 적합한 계면활성제는 나트륨 라우릴 설페이트, 폴록사며, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리소르베이트 또는 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0145] 적합한 향미제는 페퍼민트 오일, 윈터그린 오일, 체리, 오렌지 또는 라즈베리 향료를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 적합한 코팅제는 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 이의 에스터의 중합체 또는 공중합체, 왁스, 지방 알코올, 제인, 셀락 또는 글루텐 또는 이의 조합을 포함한다.

[0146] 적합한 보존제는 벤조산나트륨, 비타민 E, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 나트륨 비설파이트 또는 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0147] 적합한 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 나트륨 올레예이트, 염화나트륨 또는 탈크 또는 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

#### 제조 방법

[0149] 본 발명의 일부 측면은 *H. 파일로리* 감염과 관련된 질환(장애)의 치료를 위한 조성물을 제제화하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 방법은 2 이상의 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물의 제조 단계, 하나 이상의 양성자 펌프 억제제를 포함하는 서방성 제2 투여 조성물의 제조 단계, 및 캐리어 멤버의 제조 단계 및 상기 제1 및 제2 투여 조성물의 혼입 단계를 포함할 수 있다.

[0150] 본 발명의 약제학적 조성물은 혼합, 분쇄, 균질화, 혼탁, 용해, 에멀젼화, 분산, 압출, 스페로이드화, 압축, 건조, 코팅, 습윤 및 건조 과립화를 포함한 과립화 및, 적절한 경우, 하나 이상의 부형제, 희석제, 캐리어 및 보조제와 활성제의 혼합을 포함하여 약제학적 조성물의 제조를 위하여 당해 분야에 알려진 수단으로 제조될 수 있다.

[0151] 일부 양태에서, 제1 및/또는 제2 투여 조성물은 소규모의 투여형(즉, 미니정제, 펜렛, 과립 등)으로 압축될 수 있다. 일부 양태에서, 투여형은 약 2 mm 미니정제로 압축된다. 각각의 투여형은 추가로 보호 코트로 코팅될 수 있다.

[0152] 일부 양태에서, 오메프라졸 투여 조성물은 외부 및 장용성 코팅으로 코팅될 수 있다. 일부 양태에서, 외부 코팅 층은 오파드라이(Opadry)®일 수 있다. 일부 양태에서, 장용성 코팅층은 아크릴-EZE(Acryl-EZE)®일 수 있다. 장용성 코팅 후, 추가의 오파드라이® 투명 코팅이 적용될 수 있다. 당해 추가 코팅은 항생제, 예를 들면, 아목시실린 및 리파부틴을 오메프라졸 장용성 코팅층과 상호작용으로부터 보호하는 것이었다.

[0153] 일부 양태에서, 리파부틴/아목시실린 투여 조성물은 오파드라이® 투명 용액으로 코팅될 수 있다.

[0154] 일부 양태에서, 오메프라졸 투여 조성물 및 리파부틴/아목시실린 투여 조성물은 크기 00 하드 젤라틴 캡슐 내로 충전될 수 있다.

[0155] 본 발명의 활성 성분은 바람직하게는 모든 활성 약제학적 성분을 함유하는 단일 경구 투여형으로 제제화된다. 본 발명의 조성물은 고체 또는 액체 형태로 제제화될 수 있다. 고체 제제는 액체 제제와 비교하여 고체 제제의 개선된 안정성 관점 및 더 나은 우수한 환자 순응도 관점에서 바람직하다는 것을 주목한다.

[0156] 본 발명의 약제학적 조성물은 단일 고체 제형, 예를 들면, 캡슐, 정제, 로젠지, 필 또는 트로키 형태로 제제화될 수 있다. 전형적으로, 제1 및 제2 투여 조성물을 제조하고 캐리어 멤버 내로 혼입한다. 일부 양태에서, 캐리어 멤버는 캡슐을 포함할 수 있다. 캐리어 멤버는 겔화제의 수용액, 예를 들면, 젤라틴을 포함한 동물 단백질, 식물 다당류 또는 카라기난과 같은 이의 유도체 또는 전분 및 셀룰로스의 변형된 형태로부터 제조될 수 있다.

#### 투여(량)

[0158] 본 발명의 일부 측면은 환자에서 *H. 파일로리* 감염과 관련된 질환의 치료 및/또는 재발 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 2 이상의 항생제의 치료학적 유효량 및 하나 이상의 양성자 펌프 억제제의 치료학적 유효량의 사용

을 제공한다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 (1) 2 이상의 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물; (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물; 및 (3) 제1 투여 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외층을 포함한다. 일부 양태에서, 제2 투여 조성물 상의 코팅은 바스켓 장치에서 하기 2 단계 시험 용출 프로파일을 만족시키도록 설계된다:

[0159] (a) 100 rpm에서 900 mL 0.1N HCl을 포함하는 산성 조건에서 120분 내에 양성자 펌프 억제제의 10% 이하의 방출; 및

[0160] (b) 산성 조건 후 100 rpm에서 900 mL 포스페이트 버퍼 pH 6.8에서 45분 내에 양성자 펌프 억제제의 75% 이상의 방출.

[0161] 본 발명의 방법에서 안사마이신 및 기타 항생제(들) 또는 항미생물제(들)의 투여량은 이들의 일반적으로 알려지고 안전한 투여량 범위에 따른다. 예를 들면, 결핵 또는 미코박테리움 아비움 복합 감염의 치료를 위해 투여시, 리파부틴의 적합한 투여량과 같이 항미생물제의 투여량은 개별 의사에게 잘 알려져 있다. 따라서, 예를 들면, 항생제(들)를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물은 리파부틴 약 50 mg 내지 약 2000 mg 범위, 보다 전형적으로 약 150 mg, 및/또는 아목시실린 약 100 mg 내지 약 5000 mg 범위, 보다 전형적으로 약 3000 mg을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 속방성 제1 투여 조성물은 리파부틴 50 mg을 포함한다. 일부 양태에서, 일일 투여량은 아목시실린 3000 mg, 아목시실린 35000 mg 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 일일 투여량은 리파부틴 150 mg, 리파부틴 200 mg, 리파부틴 250 mg, 리파부틴 300 mg 또는 그 이상의 리파부틴 투여량을 포함할 수 있다. 테트라사이클린에 있어서, 전형적인 일일 투여량은 약 50 mg 내지 약 4000 mg 범위, 또는 약 1500 mg 이하일 수 있다. 비스무트에 있어서, 전형적인 일일 투여량은 약 50 mg 내지 약 2000 mg 범위, 보다 전형적으로 약 300 mg이다. 본 발명의 조성물 및 방법에서 PPI의 투여량은 이들의 일반적으로 알려지고 안전한 투여량 범위에 따른다. 예를 들면, 제2 투여 조성물은 약 10 내지 20 mg, 10 내지 40 mg, 10 내지 약 250 mg, 보다 전형적으로 약 120 mg 범위의 오메프라졸을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은, 바람직하게는 과도한 부작용 효과 없이, 약리학적 효과 또는 치료학적 개선을 달성하는 유효량의 PPI 및 유효량의 하나 이상의 항생제를 포함한다. 치료학적 개선은 *H. 파일로리* 감염과 관련된 증상의 개선 또는 제거 및 위 pH의 증가, 단일 음성 UBT(13C 요소 호기 검사) 결과에 의해 정의된 바와 같은 *H. 파일로리*의 박멸, 소화불량의 증상 없음 또는 최소 증상, 및/또는 위염 및 위궤양의 박멸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

#### 치료 방법

[0163] 본 발명의 일부 측면은 상기 치료 및/또는 예방이 필요한 환자에서 *헬리코박터 파일로리* 감염과 관련된 질환의 치료 및/또는 재발 예방 방법을 제공한다.

[0164] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상"은 인간 및 비-인간 동물을 둘 다 포함한다.

[0165] 다양한 대상은 대상 방법에 따라 치료될 수 있다. 많은 양태에서 대상은 "포류동물" 또는 "포유류"이고, 이들 용어는 육식동물 목(예를 들면, 개 및 고양이), 설치류(예를 들면, 마우스, 기니 피그, 및 랙트) 및 영장류(예를 들면, 인간, 침팬지, 및 원숭이)를 포함하여, 포유류에 속한 유기체를 설명하는데 광범위하게 사용된다. 많은 양태에서, 대상은 인간이다. 본 발명이 인간 대상의 치료에 사용될 수 있지만, 대상 방법은 기타 동물 대상, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 마우스, 랙트, 개, 고양이, 가축 및 말 등에서 수행될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명에 따라 치료될 필요가 있는 임의의 대상이 적합한 것으로 이해된다.

[0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"는 적어도 질환 또는 상태(예를 들면, *헬리코박터 파일로리* 감염과 관련된 위장 질환)와 관련된 증상 또는 위험을 앓는 대상의 개선을 의미하고, 여기서 개선은 넓은 의미에서 적어도 치료되는 상태와 관련된 변수 규모, 예를 들면, 증상 또는 위험의 감소를 의미하는 것으로 사용된다. 이와 같이, 치료는 또한 상태, 또는 적어도 이와 관련된 증상을 완전하게 억제하거나, 예를 들면, 대상이 상태, 또는 적어도 상태를 특징짓는 증상을 더 이상 겪지 않도록 발생을 예방하거나 중단시키거나, 예를 들면, 종결시키는 상황을 포함한다. "치료"는 또한 대상에서 재발 에피소드의 예방을 포함하거나, 재발 에피소드가 발생한 다음, 용어 "치료"는 상기와 같다. 치료는 전형적으로 대상에서 *헬리코박터 파일로리*의 박멸을 포함한다.

[0167] 일부 양태에서, 치료 방법은 상기 환자에게 (1) 2 이상의 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물; (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물; 및 (3) 제1 투여 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외층을 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 양태에서, 제2 투여 조성물 상의 코팅은 바스켓 장치에서 하기 2 단계 시험 용출 프로파일을 만족시키도록 설계된다:

[0168] (a) 100 rpm에서 900 mL 0.1N HCl을 포함하는 산성 조건에서 120분 내에 양성자 펌프 억제제의 10% 이하의

방출; 및

[0169] (b) 산성 조건 후 100 rpm에서 900 ml 포스페이트 버퍼 pH 6.8에서 45분 내에 양성자 펌프 억제제의 75% 이상의 방출.

[0170] 일부 양태에서, 서방성 제2 투여 조성물 및 임의로 속방성 제1 투여 조성물을 캡슐화하는 외층, 속방성 제1 투여 조성물 및 서방성 투여 제2 조성물을 캡슐화하는 외층은 60분 내에 표준 모의 생리학적 유액(유체) 중에 항생제의 70% 초과의 방출을 허용하고, 표준 모의 생리학적 유액 중에 양성자 펌프 억제제의 2 시간 방출 지연 및 60분 내에 표준 모의 생리학적 유액 중에서 양성자 펌프 억제제의 70% 초과의 후속적인 방출을 허용한다.

[0171] 본 발명은 매일 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 조성물은 1일 2회 투여될 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 조성물은 1일 3회 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 리파부틴 50 mg, 아목시실린 1000 mg 및 오메프라졸 40 mg을 포함하는 투여량은 1일 3회 투여된다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 12.5 mg의 리파부틴 또는 이의 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 250 mg의 아목시실린 또는 이의 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및 10 mg의 오메프라졸 또는 이의 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0172] 추가의 양태에서, 본 발명의 조성물은 3 시간마다, 4 시간마다, 5 시간마다, 6 시간마다, 7 시간마다, 8 시간마다, 9 시간마다, 10 시간마다, 11 시간마다 또는 12 시간마다 투여될 수 있다. 상기 항생제의 투여는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 7 주, 8 주 또는 그 이상의 기간 동안일 수 있다. 치료 기간은 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월 또는 1 년 또는 그 이상 동안 계속될 수 있음이 인식되어야 한다.

[0173] 일부 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 하기와 같이 투여될 수 있다.

[0174] 표 4:

투여 일정	4 캡슐 <sup>1</sup> t id.(Q8 시간)
총 일일 투여량	3000 mg 아목시실린 120 mg 오메프라졸 150 mg 리파부틴
치료 일수	14

[0175]

[0176] <sup>1</sup> 각각의 캡슐은 아목시실린 250 mg, 오메프라졸(서방성) 10mg, 및 리파부틴 12.5 mg을 함유한다.

[0177] 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 아목시실린 3500 mg 이하 및 리파부틴 300 mg 이하를 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 약제학적 조성물은 아목시실린 4500 mg 이하 및 리파부틴 300 mg 이하를 포함할 수 있다.

[0178] 게다가, 본 발명의 방법의 측면에 따른 치료에 적합한 대상은 이전에 상태 또는 질환을 앓은 적이 있지 않은 이들, 상태 또는 질환을 겪을 위험이 있는 것으로 이전에 결정된 이들, 및 상태 또는 질환을 앓거나 경험한 것으로 초기 진단되거나 확인된 이들을 포함한다.

[0179] 하기 실시예는 본원에 청구된 방법 및 화합물이 어떻게 수행되고 제조되고 평가되는지에 대한 완전한 기재 및 설명을 당해 분야의 숙련가에게 제공하기 위하여 기재되고, 순수하게 본 발명의 예시로서 의도되며 발명자가 이들의 발명이라고 여기는 것의 범위를 제한함을 의도하지 않는다.

[0180] 실시예

#### 실시예 1- 투여 조성물의 제제화

[0182] 동일하거나 유사한 API를 갖는 상이한 제제의 본 발명의 조성물의 성질을 비교하기 위하여 리파부틴, 아목시실린 및 오메프라졸을 포함하는 다수의 제제를 개발하고 시험하였다.

[0183] 본 발명의 제제는 이하 2 이상의 투여 조성물을 가두는 외부 캡슐을 포함한다. 투여 조성물은 전형적으로 제제의 하나 이상의 활성 성분을 함유한다. 이와 같이, 하나의 유형의 투여 조성물은 오메프라졸을 포함한다. 또 다른 유형의 투여 조성물은 2 이상의 항생제, 예를 들면, 리파부틴 또는 아목시실린을 포함할 수 있다. 본 발명의

예시적인 양태에서, 이하 아목시실린/리파부틴 투여 조성물에서 언급된 바와 같이 리파부틴 및 아목시실린을 단일 투여 조성물로 함께 제제화한다. 다. 그 다음, 하나 이상의 아목시실린/리파부틴 투여 조성물을 하나 이상의 오메프라졸 투여 조성물과 함께 외부 캡슐 내로 팩킹한다. 예시적인 제2 양태에서, 리파부틴 및 아목시실린을 이하 아목시실린 및 리파부틴 투여 조성물로서 지칭되는 단일 투여 조성물로 개별적으로 제제화한다. 그 다음, 하나 이상의 아목시실린 투여 조성물을 하나 이상의 리파부틴 투여 조성물과 함께, 하나 이상의 오메프라졸 투여 조성물과 함께 외부 캡슐 내로 팩킹한다.

[0184] 본 발명의 제제 중에 아목시실린은 다른 성분에 비해서 높은 투여량으로 존재한다. 예를 들면, 리파부틴에 대한 아목시실린의 비율은 약 10:1 내지 40:1일 수 있고, 아목시실린 비율은 약 20:1 내지 약 40:1일 수 있다.

[0185] 3종의 활성 약제학적 성분을 정제화한 것으로 확인된 단일 정제 형태로 리파부틴, 아목시실린 및 오메프라졸을 갖는 본 발명의 제제를 비교하는 초기 연구는 제제의 정제 형태로의 매우 불량한 압축성으로 인하여 최적화되지 못했다. 아목시실린의 높은 투여량은 정제의 압축성을 개선시키기 위한 추가 부형제의 첨가를 허용하지 않았다. 추가로, 3종의 활성 약제학적 성분이 단일 투여형로 정제화된 초기 제제는 오메프라졸이 먼저 산성 조건(0.1 N HCl, 약 1의 pH)에서, 그 다음, 포스페이트 버퍼, pH 6.8(45분에 200 rpm로 증가)에서 용해된 경우, 없거나 아주 낮은 오메프라졸 수준을 나타냈다.

[0186] 추가로, 위에서 오메프라졸의 분해가 방지되는 것이 임의의 제제에서 중요하고, 그 보다, 당해 활성 성분은 서방성 프로파일을 가져야 한다. 일부 양태에서, 오메프라졸 제제는 섭취시 활성 성분이 위 보다는 장에서 용해(용출)되도록 설계될 수 있다. 그러나, 오메프라졸의 안정성은 pH와 상관관계가 있고, 오메프라졸은 산 환경에서 신속하게 분해된다. 그러나, 단일 정제로 오메프라졸을 코팅하는 것은 즉시 방출되는 것이 필요한 항생제의 방출을 지연시키는 해로운 효과를 가질 수 있다. 추가로, 상기 기재된 바와 같이, 3종의 API의 정제화된 형태는 매우 불량한 압축성(compactibility)을 나타냈다.

[0187] PPI의 서방성 필요성과 대조적으로, 항생제는 위 흡수를 보장하기 위하여 즉시 위 방출이 필요하다. *H. 파일로*리의 경우에 항생제의 작용 메커니즘은 위 조직의 감염 부위에서 국지적인 것 및 혈액으로부터 위 조직에 의해 항생제의 재흡수를 통한 것을 포함하여 전신적인 것 둘 다로 여겨진다.

[0188] 바람직하게는 항생제의 70% 이상은 T = 5 내지 120분에 방출되는 반면, PPI(예를 들면, 오메프라졸)의 70% 이상은 치료학적 효능을 보장하기 위하여 T = 120 내지 240분에 방출된다.

[0189] 개별적인 투여 조성물로 활성 성분이 개별적으로 압축된 캡슐을 포함하는 단일 제형이 본원에서 제공된다. 이와 관련하여, 오메프라졸 투여 조성물은 당해 활성 성분의 서방성을 보장하여야 하는 반면, 항생제(들)를 포함하는 투여 조성물은 속방성을 보장하여야 한다.

## 실시예 2- 오메프라졸 투여 조성물

[0191] 그 다음, 오메프라졸 투여 조성물을 외부 및 장용성 코팅으로 코팅하였다. 오메프라졸 미니정제 코어 제제를 1-20% 오파드라이® 클리어, 5-50% 아크릴-Eze 및 1-20% 오파드라이® 클리어로 코팅하였다.

### 코팅

[0193] 외부 코팅을 위하여, 정제수(5% w/w) 중에 오파드라이® 분말을 용해시켜 오파드라이® 투명 용액을 제조하였다. 액체 표면 상에 분말의 부유를 피하기 위하여, 분말을 보텍스에 점진적으로 가하였다. 투명 용액을 수득하기 위하여 당해 혼합물을 40-45분 동안 전체적으로 혼합하였다.

[0194] 아크릴-EZE 분말의 중량을 측정하고, 응집을 피하고 보텍스를 유지하기 위하여, 느린 정상류로 정제수 액체 보텍스 중앙에 20% w/w으로 가하였다. 30 분 동안 계속 교반하였다. 코팅 공정 전에 아크릴-EZE 분산액을 250  $\mu\text{m}$  체를 통해 통과시키고, 코팅 공정 동안 계속 교반하였다.

[0195] 코팅 공정 동안, 우수한 유동화를 수득하기 위하여 조절된 분무 공기압은 1.4-1.5 bar이고 공기 흐름은 50-100  $\text{m}^3/\text{h}$ 이었다. 액체 분무 속도는 5-6 g/분이었다. 입구 온도는 50 내지 55°C이고, 출구 온도는 28 내지 44°C이었다. 장용성 코팅 공정 동안, 입구 및 출구 온도는 각각 32-38°C 및 25-28°C로 감소하였다. 최종 건조 상에서 두 코팅 단계 후, 추가 5 분 동안 가열을 유지하였다. 장용성 코팅 후, 추가의 오파드라이® 클리어 코팅을 적용하였다. 당해 추가 코팅은 오메프라졸 장용성 코팅층과 항생제, 예를 들면, 아목시실린 및 리파부틴의 상호작용을 보호하기 위한 것이었다.

[0196] 일부 양태에서, 양성자 펌프 억제제 투여 조성물은 서브코팅 또는 내부 보호층(예를 들면, 오파드라이®

클리어), 장용성 코팅(예를 들면, 아크릴-EZE), 및 최종 코팅 또는 외부 보호층(예를 들면, 오파드라이® 클리어)을 포함한다. 일부 양태에서, 서브코팅 또는 내부 보호층은 장용성 코팅으로부터 양성자 펌프 억제제를 보호하기 위하여 적용된다. 일부 양태에서, 최종 코팅 또는 외부 보호층은 장용성 코팅으로부터 제1 투여 조성물(즉, 항생제)을 보호할 수 있다. 상이한 코팅이 투여 조성물 상에 분무될 수 있다. 예를 들면, 10%의 서브코팅 중량 증가가 달성되고 건조될 때까지, 먼저 오메프라졸 투여 조성물에 오파드라이® 클리어를 분무할 수 있다. 그 다음, 10%의 장용성 코팅 중량 증가가 달성되고 건조될 때까지, 서브코팅된 조성물에 아크릴-EZE를 분무할 수 있다. 그 다음, 5%의 서브코팅 중량 증가가 달성되고 건조될 때까지, 장용성 코팅된 조성물을 오파드라이® 클리어로 최종 코팅할 수 있다.

#### 실시예 3- 아목시실린 트리하이드레이트 및 리파부틴 투여 조성물 제제

##### 리파부틴/아목시실린 투여 제제의 제조

리파부틴/아목시실린 투여 코어를 습윤 과립화에 의해 제조하고, 이는 아목시실린 트리하이드레이트, 리파부틴, 전분 및 스테아르산마그네슘으로 이루어졌다. 표 5는 아목시실린/리파부틴 투여 조성물 제제를 나타낸다.

표 5:

항목	기재	캡슐 당 제형(중량%)
1	아목시실린 트리하이드레이트	50-90%
2	리파부틴	1-15%
3	전호화된 전분	3-25%
4	정제수	10-40%
5	스테아르산마그네슘	0.1-2.0%

[0201]

[0202] 2 mm 펀치를 사용하여 압축을 수행하였다.

[0203] 코팅

[0204] 일부 양태에서, 실시예 2에 기재된 것과 유사한 공정으로 리파부틴/아목시실린 투여 조성물을 오파드라이® 투명 용액으로 코팅할 수 있다.

[0205] 캡슐

[0206] 오메프라졸 투여 조성물 및 리파부틴/아목시실린 투여 조성물을 하드 젤라틴 켈 캡슐 내로 충전하였다.

#### 실시예 4- 약제학적 조성물의 성질

[0208] 본 발명의 제제에서 가속 조건하에 아목시실린 분석 결과 및 관련 성분을 표 6 및 표 7에 나타낸다.

[0209] 본 발명의 제제에서 가속 조건하에 리파부틴 분석 결과 및 관련 성분을 표 8 및 표 9에 나타낸다.

[0210] 본 발명의 제제에서 가속 조건하에 오메프라졸 분석 결과 및 관련 성분을 표 10 및 표 11에 나타낸다.

[0211] 본원에 언급된 "관련 성분"은 빛, 온도, pH, 물의 효과, 또는 부형제 및/또는 직접 용기 밀폐 시스템과의 반응에 의하여 제조 및/또는 저장 동안 발생한 약물 성분 중의 분자 또는 화학적 또는 물리적 변화로부터 기인한 활성 약제학적 성분의 임의의 변종을 의미하고, 이는 약물 제품의 안전성 및 효능에 대하여 해로운 효과를 갖거나 갖지 않을 수 있다.

[0212]

표 6: 아목시실린 분석 결과

활성		아목시실린		
제형		미니정제		
투여 강도 (아목시실린)		250 mg		
저장 조건		40° C/75%RH		
분석 (명목 함량%)	T=0	88.2%		
Rev. : 캡슐에 대한 USP 한계 90-120%		(n=2: 88.4, 88.1)		
관련 성분 Rev. : API 이외 대한 USP 한계 불순물 A: 0.5% 개별적으로 특정되거나 특정되지 않음: 1.0% 전체 5.0%	T=0	전체: 3.47 면적% 가장 큰 불순물: 0.84 면적% @ RRT 4.57		
	T=1 개월	전체: 5.08 면적% 가장 큰 불순물: 1.36 면적% @ RRT 4.57		
용해 물 900 ml 75 rpm 30 분에 200 rpm로 증가 (n=2) Rev. : 캡슐에 대한 USP 한계 100RPM, 장치 I에서, 60 분 내에 NLT 80%	T=0	시간 (분) 30 45	% LC 48 (58, 37, 47) 81 (86, 70, 86)	장치: 패들
	T=1 개월	시간 (분) 30 45	% LC 59 (66, 65, 48) 88 (92, 85, 87)	장치: 패들

[0213]

활성		아목시실린	
제형		미니정제	
투여 강도 (아목시실린)		250 mg	
저장 조건		40° C/75%RH	
함량 균일성 (명목 함량%)  Rev. : <i>USP&lt; 905 &gt;한계</i> <i>L1 ≤ 15</i>	T=0	샘플	% LC
		1	95.7
		2	94.4
		3	106.4
		4	88.8
		5	94.2
		6	100.9
		7	109.4
		8	102.5
		9	94.3
		10	89.9
		평균	97.7
		% RSD	7.0
		최소	88.8
		최대	109.4
		AV (L1)	17

[0214]

[0215]

표 7: 아목시실린 관련 성분

아목시실린 미니정제 250 mg		아목시실린 API	L143-01045 아목시실린 미니정제 250 mg	아목시실린 API
T=0			T= 1 개월	
RRT	면적%	면적%	면적%	면적%
0.24	0.24	0.25	0.23	0.24
0.27	<0.05	<0.05	<0.05	0.02
0.31	ND	ND	<0.05	0.00
0.40	ND	ND	<0.05	0.01
0.47	ND	<0.05	<0.05	0.04
0.54	0.17	0.10	0.15	0.11
0.68	<0.05	0.27	0.06	0.01
0.75	0.43	<0.05	0.54	0.37
0.84	<0.05	<0.05	<0.05	0.01
2.02	<0.05	0.22	<0.05	0.03
3.21	0.22	ND	0.17	0.23
3.32	<0.05	ND	ND	0.02
3.47	<0.05	ND	0.10	0.01
3.67	0.34	0.31	0.60	0.34
4.38	0.36	0.33	0.71	0.36
4.57	0.84	0.07	1.36	0.62
4.59	ND	0.16	ND	ND
4.95	ND	<0.05	ND	ND
5.02	ND	<0.05	ND	ND
5.06	ND	<0.05	ND	ND
5.22	ND	<0.05	0.15	0.07
5.56	ND	0.09	0.72	0.46
5.66	0.10	0.42	0.28	0.05
5.71	0.78	<0.05	0.23	ND
전체	3.47	2.21	5.08	3.01

[0216]

[0217]

표 8: 리파부틴 분석 결과

활성		리파부틴		
제형		미니정제		
투여 강도 (리파부틴)		12.5 mg		
저장 조건		40° C/75%RH		
분석 캡슐에 대한 USP 한계 90-110%	T=0	64.4 % (n=2: 66.5, 62.3)	71.0 % (n=2: 73.2, 68.8)	
	T= 1 개월			
관련 성분 캡슐에 대한 USP 한계 개별적으로 특정되지 않음: 0.5% 개별적으로 특정됨: 1.0% 전체 4.5%	T=0	전체: 1.21 면적% 가장 큰 불순물: 0.28 면적% @ RRT 0.15	전체: 2.09 면적% 가장 큰 불순물: 0.44 면적% @ RRT 0.49	
	T= 1 개월			
용해 0.01N HCl 900 ml 100 rpm 30 분에 200 rpm로 증가 (n=2) 캡슐에 대한 USP 한계 100RPM에서, 45 분 내에 NLT 75%(Q) 장치 I	T=0	시간 (분) 30 장치: 패들	% LC 83 (85, 80, 85)	
	T= 1 개월	시간 (분) 30 장치: 패들	% LC 77 (71, 69, 91)	

[0218]

활성		리파부틴		
제형		미니정제		
투여 강도 (리파부틴)		12.5 mg		
저장 조건		40° C/75%RH		
함량 균일성 (명목 함량%) <i>Rev. :</i> USP< 905 >한계 L1 ≤ 15	T=0	샘플	% LC	
		1	80.5	
		2	77.8	
		3	61.1	
		4	91.7	
		5	68.9	
		6	73.5	
		7	85.7	
		8	77.5	
		9	79.2	
		10	80.0	
		평균	77.6	
		% RSD	10.9	
		최소	61.1	
		최대	91.7	
AV (L1)		41		

[0219]

ND = 검출되지 않음

[0220]

AV = 합격 판정치

[0222]

표 9: 리파부틴 관련 성분

리파부틴 미니정제 12.5 mg		리파부틴 API	리파부틴 미니정제 12.5 mg		리파부틴 API
T=0			T = 1 개월		
RRT	면적%	면적%	면적%	면적%	면적%
0.17	0.28	0.02	ND	ND	ND
0.25	ND	ND	0.14	0.05	
0.48	0.15	ND	0.44	0.13	
0.55	ND	0.04	0.21	ND	
0.59	0.12	0.13	0.16	0.07	
0.61	ND	ND	0.15	0.64	
0.66	ND	0.02	0.05	ND	
0.71	0.10	0.11	0.12	ND	
0.75	ND	0.02	ND	0.05	
0.77	ND	0.02	ND	ND	
0.78	ND	0.02	ND	ND	
0.80	0.05	0.06	ND	0.14	
0.85	ND	0.03	ND	0.05	
0.89	ND	0.02	ND	0.05	
0.95	0.11	0.10	0.22	0.30	
0.96	0.10	0.11	0.16	0.15	
1.05	ND	ND	ND	0.09	
1.12	0.09	0.09	0.11	0.13	
1.17	0.20	0.25	0.25	0.16	
1.21	ND	0.04	0.08	0.10	
1.25	ND	0.05	ND	ND	
전체	1.21	1.13	2.09	2.11	

[0223]

[0224]

일부 양태에서, 아목시실린의 평균 80% 이상은バス켓 장치에서 100 rpm에서 60분 내에 방출된다(バスケット 장치에서 100 rpm에서 900 mL 0.01N HC1). 일부 양태에서, 아목시실린의 평균 90%, 96%, 및 97%가 시험관내 용출 분석에서 각각 20, 30, 및 45분에 방출된다.

[0225]

일부 양태에서, 아목시실린의 함량 균일성은 2.1의 % RSD 및 6의 합격 판정치 및 15의 합격 판정치 AV(L1)와 함께 평균 102.1% LC를 갖는다.

[0226]

일부 양태에서, 리파부틴 평균 75% 이상은バス켓 장치 100 rpm에서 45분 내에 방출된다(バスケット 장치에서 100 rpm에서 900 mL 0.01N HC1). 일부 양태에서, 리파부틴의 평균 95, 97, 및 98%가 시험관내 용출 분석에서 각각 20, 30, 및 45분에 방출된다.

[0227]

일부 양태에서, 리파부틴의 함량 균일성은 3.0의 % RSD 및 9의 합격 판정치 및 25의 합격 판정치 AV(L1)와 함께 평균 96.6% LC를 갖는다.

[0228]

표 10: 오메프라졸 분석 결과

활성	오메프라졸	
제형	미니정제	
투여 강도 (오메프라졸)	10 mg	
저장 조건	40° C/75%RH	
분석 (명목 함량%)	T=0	89.8 % (n=2: 86.3, 93.2)
	T=1 개월	84.9 % (n=2: 76.5, 93.3)
관련 성분 캡슐에 대한 USP 한계 개별적으로 특정되거나 특정되지 않음 : 0.5% 전체 2.0%	T=0	전체: 4.22 면적% 가장 큰 불순물: 1.98 면적% @ RRT 0.39
	T=1 개월	전체: 4.92 면적% 가장 큰 불순물: 1.73 면적% @ RRT 0.38

[0229]

활성		오메프라졸	
제형		미니정제	
투여 강도 (오메프라졸)		10 mg	
저장 조건		40° C/75%RH	
용해  서방성 캡슐에 대한 USP 헌제, 시험 2  산 단계: 0.1N HCl 900 ml, 100 rpm  장치 I  120 분 내외 NMT 10%,  버퍼 단계: 포스페이트 버퍼 pH 6.8 900 ml, 100 rpm, 장치 I  45 분에 200 rpm로 증가  45 분 내외 NLT 75Q	T=0	시간 (분)	% LC
		산 단계	
		120	파크 없음
		버퍼 단계	
		30	82 (87, 81, 78)
	T=1 개월	45	82 (87, 81, 78)
		60	81 (85, 80, 77)
		장치: 바스켓	
		시간 (분)	% LC
		산 단계	
	T=1 개월	120	파크 없음
		버퍼 단계	
		30	75 (92, 65, 68)
		45	74 (92, 63, 67)
		60	73 (91, 63, 66)
장치: 바스켓			

[0230]

활성	오메프라졸																																	
제형	미니정제																																	
투여 강도 (오메프라졸)	10 mg																																	
저장 조건	40° C/75%RH																																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>샘플</th> <th>% LC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>71.8</td></tr> <tr><td>2</td><td>76.0</td></tr> <tr><td>3</td><td>95.7</td></tr> <tr><td>4</td><td>61.9</td></tr> <tr><td>5</td><td>82.5</td></tr> <tr><td>6</td><td>76.1</td></tr> <tr><td>7</td><td>64.3</td></tr> <tr><td>8</td><td>67.6</td></tr> <tr><td>9</td><td>66.4</td></tr> <tr><td>10</td><td>69.2</td></tr> <tr><td>평균</td><td>73.2</td></tr> <tr><td>% RSD</td><td>13.8</td></tr> <tr><td>최소</td><td>61.9</td></tr> <tr><td>최대</td><td>95.7</td></tr> <tr><td>AV (L1)</td><td>50</td></tr> </tbody> </table>	샘플	% LC	1	71.8	2	76.0	3	95.7	4	61.9	5	82.5	6	76.1	7	64.3	8	67.6	9	66.4	10	69.2	평균	73.2	% RSD	13.8	최소	61.9	최대	95.7	AV (L1)	50
샘플	% LC																																	
1	71.8																																	
2	76.0																																	
3	95.7																																	
4	61.9																																	
5	82.5																																	
6	76.1																																	
7	64.3																																	
8	67.6																																	
9	66.4																																	
10	69.2																																	
평균	73.2																																	
% RSD	13.8																																	
최소	61.9																																	
최대	95.7																																	
AV (L1)	50																																	
함량 균일성 (명목 함량%)	T=0																																	
코레일리스-14301-C 오메프라졸																																		
Rev. :																																		
USP<905>한계																																		
L1 ≤ 15																																		

[0231]

[0232] ND = 검출되지 않음

[0233]

표 11: 오메프라졸 관련 성분

오메프라졸 미니정제 10 mg		오메프라졸 API	오메프라졸 미니정제 10 mg	오메프라졸 API
T=0			T=1 개월	
RRT	면적%	면적%	면적%	면적%
0.39	1.98	ND	1.73	0.92
			0.51	
0.43	0.73	0.03	0.53	0.03
0.48	0.28	ND	0.31	
0.52	0.65	ND	0.66	0.03
0.55	0.08	0.02	0.18	0.02
0.60	0.16	0.02	0.21	0.18
0.73	ND	<0.01	0.19	
0.78	0.05	0.02	0.10	0.06
0.81	0.05	<0.01	0.22	
1.13	0.10	0.02	0.08	0.05
1.35	0.09	0.08		
1.54	0.05	0.05		
2.72				0.04
3.71			0.21	0.39
3.74				0.24
3.83				0.50
전체	4.22	0.24	4.92	2.46

[0234]

[0235]

일부 양태에서, 오메프라졸의 평균 0%가 산성 조건(pH 1)에서 방출되고, 오메프라졸의 90, 90, 및 86%가 산성 조건 후 시험관내 용출 분석에서 각각 20, 30, 및 45분에 방출된다. 일부 양태에서, 양성자 펌프 억제제의 10% 이하가 산성 조건(100 rpm에서 900 mL 0.1N HCl, pH 1)에서 방출되고, 양성자 펌프 억제제의 75% 이상이 산성 조건 후 시험관내 용출 분석(100 rpm에서 900 mL 포스페이트 버퍼 pH 6.8)에서 45분에 방출된다.

[0236]

일부 양태에서, 오메프라졸의 함량 균일성은 1.9의 % RSD 및 5의 합격 판정치 및 15의 합격 판정치 AV(L1)와 함께 평균 101.9% LC을 갖는다.

[0237]

#### 실시예 5- 오메프라졸, 아목시실린 및 리파부틴의 안정성

[0238]

표 12- 장기간 조건하에 관련 성분 오메프라졸

명세	시간: 0	3 개월	6 개월
오메프라졸 관련 화합물 F&G NMT 0.5%	검출된 피크 없음	검출된 피크 없음	검출된 피크 없음
5-메톡시-1H- 벤즈이미다졸- 2-티올 NMT 0.5%	0.1% (0.92 RRT에서)	0.1% (0.92 RRT에서)	0.1% (0.91 RRT에서)
단일 기타 불순물 NMT 0.5%	RRT 0.58 1.09 1.13 1.88  % w/w 0.1 0.1 0.1 0.1		RRT 0.41 0.43 0.56 0.79 1.10 1.34  % w/w <0.1 <0.1 <0.1 <0.1 0.1 <0.1
전체 불순물 NMT 2.0%	0.5 %	0.1%	0.3%

[0239]

[0240]

안정성 데이터는 오메프라졸, 아목시실린 및 리파부틴이 표준 온도 및 습도 조건하에 안정하다는 것을 나타냈다. 표 12에 나타낸 바와 같이 표준 조건하에 오메프라졸의 분해가 존재하지 않았다. 시간 0, 3 개월, 및 6 개월에, 오메프라졸 미니정제 및 분석 전체에서 필요한 2% 한계 훨씬 아래인 0.1%로 남아 있는 기타 관련 불순물에 상응하는 HPLC에 의한 샘플 분석 상에 검출된 피크가 존재하지 않았다.

[0241]

#### 실시예 6- 생체내 약동학 연구

[0242]

단일 기관, 무작위, 단일 및 다중 투여량, 개방-표지, 2-기간, 2-순서, 교차 연구를 남성 및 여성 자원자에 대해 수행하였다.

[0243]

본원에서 1일 3회, 8 시간마다 제공된 시험 제제(리파부틴/아목시실린/오메프라졸 12.5mg/250 mg/10 mg) 캡슐과 같은 약제학적 조성물의 상대적인 생체이용률을 평가하는 I상 개방-표지, 2-암(Arm) 교차 연구를 금식된 건강한 자원자에서 3종의 약물 성분 구성원의 병용 투여와 비교하였다(표 13). 시험 제제(치료-1)를 금식 조건하에 병용으로 제공된 참조 약물 리파부틴, 아목시실린 및 오메프라졸(치료-2)의 약동학과 비교하여 분석하였다.

[0244]

치료-1: 3000 mg/150 mg/120 mg의 총 일일 경구 투여량으로, 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁, 8 시간마다 제공된 시험 제제 아목시실린, 리파부틴, 오메프라졸 250 mg/12.5 mg/10 mg 캡슐(시험) 4개

[0245]

치료-2: 리파부틴 150 mg/아목시실린 3000 mg/오메프라졸 120 mg의 총 일일 경구 투여량으로, 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁, 8 시간마다 제공된 미코부틴(Mycobutin)<sup>®</sup> 150 mg 캡슐(참조-1) 1개 + 아목시실린 500 mg 캡슐(참조-2) 2개 + 프릴로섹(Prilosec)<sup>®</sup> 40 mg 서방성 캡슐(참조-3) 1개

[0246]

표 13.

치료:	치료-1	치료-2		
약물 코드:	시험	참조-1	참조-2	참조-3
제형:	아목시실린, 리파부틴, 오메프라졸 250 mg / 12.5 mg / 10 mg 캡슐	미코부틴® 150 mg 캡슐	아목시실린 500 mg 캡슐	프렐로섹® 40 mg 서방성 캡슐
측정된 함량:				
아목시실린:	248.6 mg / 캡슐	-	N/AV	-
리파부틴:	12.1 mg / 캡슐	N/AV	-	-
오메프라졸:	10.0 mg / 캡슐	-	-	N/AV

[0247]

[0248] 진단 및 주요 포함 기준:

[0249]

체질량 지수가 18.50 이상 및  $30.00 \text{ kg/m}^2$  이하인 18세 이상 연령의 남성 및 여성 자원자, 비흡연자 또는 흡연 유경험자가 연구에 포함되었다. 병력, 종합 신체 검사(활력 징후 포함), 심전도(ECG) 및 일반적인 임상 검사실 시험(일반적인 생화학(비카르보네이트 포함), 혈액학, 소변검사) 음성 인간 면역결핍 바이러스(HIV), B형 간염 및 C형 간염 시험 뿐만 아니라 소변에서 알코올 및 약물 남용의 음성적 선별검사 및 음성 베타 인간 용모성 성 선자극호르몬(HCG) 정성적 혈청 임신 시험(여성 대상자에 대하여)에 의해 측정된 바, 대상은 건강하였다. 또한 CYP 2C19 유전자에 대하여 유전형 검사를 수행하였다.

[0250] 대상의 수(계획 및 분석):

[0251] 포함 계획: 16

[0252] 포함됨: 16

[0253] 드롭-아웃: 1

[0254] 분석됨: 15

[0255] 약동학 및 통계 분석에서 고려:

[0256] 리파부틴 및 25-O-데사세틸-리파부틴: 15(대상 # 016은  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $C_{24}$  및  $AUC_{0-24}$  분석에만 포함되었다)

[0257] 아목시실린: 15

[0258] 오메프라졸: 15

[0259] 안전성 분석에서 고려: 16

[0260] 시험 제품, 투여량 및 투여 방식

[0261] 투여형/투여 경로: 캡슐/경구

[0262] 섭생법: 리파부틴 150 mg/아목시실린 3000 mg/오메프라졸 120 mg의 총 일일 경구 투여량으로, 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁, 8 시간마다 제공된 리파부틴 12.5 mg/아목시실린 250 mg/오메프라졸 10 mg의 4개의 단일 투여량

[0263] 참조-1 제품, 투여량 및 투여 방식:

[0264] 명칭: 미코부틴®

[0265] 투여형/투여 경로: 캡슐/경구

- [0266] 섭생법: 150 mg의 총 일일 경구 투여량으로, 아침에 1회 제공된 단일 150 mg 투여량( $1 \times 150 \text{ mg}$ )
- [0267] 참조-2 제품, 투여량 및 투여 방식:
- [0268] 명칭: 아목시실린
- [0269] 투여형/투여 경로: 캡슐/경구
- [0270] 섭생법: 3000 mg의 총 일일 경구 투여량으로, 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁에, 8시간마다 제공된 단일 1000 mg 투여량( $2 \times 500 \text{ mg}$ )
- [0271] 참조-3 제품, 투여량 및 투여 방식:
- [0272] 명칭: 프릴로섹®
- [0273] 투여형/투여 경로: 서방성 캡슐/경구
- [0274] 섭생법: 120 mg의 총 일일 경구 투여량으로, 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁에, 8시간마다 제공된 단일 40 mg 투여량( $1 \times 40 \text{ mg}$ )
- [0275] 치료:
- [0276] 치료-1: 시험 제제의 캡슐 4개를 리파부틴 150 mg/아목시실린 3000 mg/오메프라졸 120 mg의 총 일일 경구 투여량으로, 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁에, 8시간마다 제공하였다.
- [0277] 치료-2: 참조-1 약물(리파부틴)을 참조-2 약물(아목시실린) 캡슐 2개 및 참조-3 약물(오메프라졸) 캡슐 1개와 함께 아침에 1회 제공하였다. 각각의 참조 약물을 리파부틴 150 mg/아목시실린 3000 mg/오메프라졸 120 mg의 총 일일 경구 투여량으로 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁에, 8시간마다 제공하였다.
- [0278] 치료 기간:
- [0279] 단일 및 다중 경구 투여량은 각각의 연구 기간 동안 금식 조건하에 투여되었다. 약물 투여는 14 역일의 세척에 의해 분리되었다.
- [0280] 혈액 샘플링 시점:
- [0281] 각각의 연구 기간에서 각각의 치료에 있어서, 78개의 혈액 샘플을 26 사례에 대해 수집하였다. 제1 혈액 샘플을 제1(아침) 약물 투여 전에 수집하고, 다른 샘플들은 아침 투여 후, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8(점심 제2 투여 전), 8.5, 9, 10, 11, 12, 14, 16(저녁 제3 투여 전), 16.5, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 32, 48, 56 및 72 시간에 수집하였다.
- [0282] 평가 기준
- [0283] 분석 방법:
- [0284] 리파부틴, 25-0-데사세틸리파부틴, 아목시실린 및 오메프라졸 인간 혈장 농도를 MS/MS 검출과 함께 HPLC로 측정하였다.
- [0285] 분석 범위는 하기와 같았다:
- [0286] 리파부틴: 2.00 ng/ml 내지 800.00 ng/ml
- [0287] 25-0-데사세틸리파부틴: 0.200 ng/ml 내지 100.000 ng/ml
- [0288] 아목시실린: 0.200 µg/ml 내지 40.000 µg/ml
- [0289] 오메프라졸: 5.00 ng/ml 내지 2500.00 ng/ml
- [0290] 안전성:
- [0291] 안전성을 유해 사례 평가 및 표준 실험실 평가를 통해 평가하였다.
- [0292] 약동학 파라미터의 수학적 모델 및 통계 방법
- [0293] 리파부틴, 25-0-데사세틸리파부틴, 아목시실린 및 오메프라졸의 약동학을 평가하였다. 로그-선형 말기 추정과 함께 비구획화 접근을 사용하는 주요 흡수 및 배치 파라미터. 곡선하의 면적을 추정하는 사다리꼴 법칙. 당해

연구를 위한 약동학 파라미터는  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $C_{\min}$ ,  $C_{24}$ ,  $C_{\text{last}}$ ,  $T_{\text{last}}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $K_{\text{el}}$  및  $T_{1/2\text{el}}$ 이었다.

[0294]  $T_{\max}$ 의 통계 분석은 비구획화 접근을 기준으로 하였다. 모든 약동학 파라미터의 통계 분석은 파라미터 ANOVA 모델을 기준으로 하였다. 기하 최소제곱평균의 비율이 양면 90% 신뢰 구간을  $\ln$ -변형된 약동학 파라미터로부터 수득하였다.

[0295]  $C_{\min}$ : 제1(아침) 약물 투여 후, 최소 관측 혈장 농도( $\text{ng}/\text{mL}$ )

[0296]  $C_{\max}$ : 최대 관측 혈장 농도( $\text{ng}/\text{mL}$ )

[0297]  $C_{24}$ : 24 시간에 관측 혈장 농도( $\text{ng}/\text{mL}$ )

[0298]  $C_{\text{last}}$ : 마지막 관측 정량화가능 혈장 농도( $\text{ng}/\text{mL}$ )

[0299]  $T_{\max}$ : 최대 관측 혈장 농도의 시간; 하나 이상의 시점에서 발생하는 경우,  $T_{\max}$ 는 당해 값을 갖는 제1 시점으로서 정의된다(시간).

[0300]  $T_{\text{last}}$ : 마지막 관측 혈장 농도의 시간(시간)

[0301]  $T_{\text{LQC}}$ : 마지막 관측 정량화가능 혈장 농도의 시간(시간)

[0302]  $AUC_{24}(AUC_{0-24})$ : 0 내지  $T_{\text{LQC}}$ 에서 계산된 혈장 농도 시간 곡선하의 누적 면적( $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )

[0303]  $AUC_{\infty}(AUC_{0-\infty})$ :  $AUC_T + C_{\text{LQC}}/\lambda_z$ 로서 계산된, 무한으로 추정되는 혈장 농도 시간 곡선하의 면적, 여기서  $C_{\text{LQC}}$ 는  $T_{\text{LQC}}$ 에서 추정된 농도이다( $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ).

[0304]  $T_{\text{LIN}}$ : 로그-선형 제거기가 시작되는 시점

[0305]  $K_{\text{el}}(\lambda_z)$ : 로그 농도 대 시간 곡선의 말단 선형 부분의 선형 회귀에 의해 추정된, 명백한 제거율 상수( $\text{h}^{-1}$ )

[0306]  $T_{1/2\text{el}}(T_{\text{half}})$ :  $\ln(2)/\lambda_z$ 로서 계산된 말단 제거 반감기(시간)

[0307] ANOVA 모델:

[0308] - 고정된 인자: 순서, 기간, 치료

[0309] - 무작위 인자: 대상(순서 내에 끼워짐)

[0310] 안전성:

[0311] 기술 통계학.

[0312] 약동학 결과:

[0313] 단일 기관, 무작위, 단일 및 다중 투여량, 개방-표지, 양방향, 교차 비교 생체이용률 연구를 금식 조건하에 16명의 건강한 남성 및 여성 대상에 대해 수행하였다. 고정된 조합 시험 제제(치료-1; 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁에, 8 시간마다 제공된 캡슐 4개)의 투여 후, 병용으로 제공(치료-2; 아침에 1회 제공된 참조-1 + 각각 매일 3회, 아침, 점심 및 저녁에, 8 시간마다 제공된 참조-2 캡슐 2개 및 참조-3 캡슐 1개)된 리파부틴(참조-1), 아목시실린(참조-2) 및 오메프라졸(참조-3)의 약동학과 비교하여, 리파부틴, 25-O-데사세틸리파부틴, 아목시실린 및 오메프라졸의 흡수율 및 흡수 정도를 측정하고 비교하였다. 시험된 4개의 분석물 중에서, 오직 두 제제 중 아목시실린의 상대적인 생체이용률 만이 금식 조건하에 동일하였다. 15명의 대상을 기준으로 측정된 결과는 하기 요약 표에 나타낸다.

[0314] 안전성 결과:

[0315] 당해 연구에 포함된 대상 16명 중 일곱(7)명(43.8%)은 총 11건의 유해 사례를 경험하였다.

[0316] 시험 제제 tid 투여 후, 대상 세(3)명(18.8%)은 4건의 유해 사례(상이한 기관계 분류 3개 및 상이한 우선 용어 4개)를 보고하였고, 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid 투여 후, 대상 6명(40.0%)은 7건의 유해 사례(상이한 기관계 분류 4개 및 상이한 우선 용어 4개)를 보고하였다.

[0317] 당해 연구 동안 보고된 유해 사례는 모두 경도였다. 중등도 또는 중증도의 유해 사례는 연구 동안 관찰되지 않았다.

[0318] 중증도의 유해 사례 또는 사망은 당해 연구 동안 보고되지 않았다.

[0319] 제1 투여 후, 약제 사용이 필요한 유해 사례는 없었다.

[0320] 대상 한(1)명(6.3%)은 안전성 이유로 연구에서 퇴출되었다:

[0321] 대상 # 007은 경도의 알라닌 아미노전이효소 증가 및 아스파르테이트 아미노전이효소 증가의 유해 사례 후, 기간 2 투여 전, 전문의에 의해 퇴출되었다.

#### 결과

[0323] 리파부틴에 대한 약동학 파라미터 결과는 표 14 및 표 15에 나타낸다. 도 1은 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따른 3종의 API 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 리파부틴에 대한 평균 선형 프로파일을 나타낸다. 도 2는 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따른 3종의 API 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 리파부틴에 대한 평균 로그형 프로파일을 나타낸다.

[0324] 표 14- 약동학 파라미터 결과 요약 -리파부틴- 시험 대 참조

파라미터	시험 tid		참조 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로섹 tid	
	평균	C.V. (%)	평균	C.V. (%)
$C_{\max}$ (ng/mL)	87.58	24.3	247.64	32.6
$\ln(C_{\max})$	4.4467	5.2	5.4553	6.7
$C_{\min}$	4.23	87.7	4.28	84.0
$\ln(C_{\min})$	1.6602	31.8	1.8628	14.9
$C_{24}$ (ng/mL)	60.58	30.4	23.57	32.7
$\ln(C_{24})$	4.0579	7.9	3.1039	11.6
$C_{\text{last}}$ (ng/mL)	9.84	39.4	8.70	44.6
$\ln(C_{\text{last}})$	2.2100	18.7	2.0607	23.5
$T_{\max}$ (시간) *	16.50	41.3	3.00	20.3
$T_{\text{last}}$ (시간) *	72.00	0.0	72.00	0.5
$AUC_{0-24}$ (ng · h/mL)	1323.84	23.2	1999.25	27.4
$\ln(AUC_{0-24})$	7.1646	3.1	7.5579	4.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	2734.95	27.9	3184.56	34.7
$\ln(AUC_{0-\infty})$	7.8775	3.6	8.0049	4.7
$\lambda_z$ (시간 <sup>-1</sup> )	0.0257	29.7	0.0194	31.2
$T_{\text{half}}$ (시간)	29.10	26.9	39.33	32.3

[0325]

[0326] \* 중간값을 나타낸다

[0327]

표 15- 리파부틴

파라미터	대상 내 C.V. (%)	기하 최소제곱평균 *		비율 (%)	90% 신뢰 한계 (%)	
		시험 tid	참조 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로섹 tid		하한	상한
$C_{\max}$	20.9	85.03	234.48	36.26	31.72	41.46
$C_{\min}$	44.5	5.27	6.44	81.80	57.01	117.37
$C_{24}$	17.7	57.44	22.30	257.60	229.95	288.58
$C_{\text{last}}$	17.9	9.12	7.85	116.10	103.01	130.85
$AUC_{0-24}$	16.4	1289.39	1919.26	67.18	60.44	74.68
$AUC_{0-\infty}$	15.3	2637.37	2995.46	88.05	79.46	97.56

[0328]

[0329]

\* 단위는  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$ ,  $C_{24}$ ,  $C_{\text{last}}$ 의 경우  $\text{ng}/\text{mL}$ 이고,  $AUC_{0-24}$  및  $AUC_{0-\infty}$ 의 경우  $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 이다

[0330]

본 발명의 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 (1) 제1 항생제 및 하나 이상의 제2 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물로서, 제1 항생제는 리파부틴 또는 이의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 제1 투여 코어는 리파부틴 12.5 mg를 포함하고, 금식 상태에서 인간에게 1일 3회 50 mg의 투여량으로 투여시, (a) 87  $\text{ng}/\text{mL}$ 의 평균  $C_{\max}$ ; (b) 85  $\text{ng}/\text{mL}$ 의 기하 최소제곱평균; (c) 1320  $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 의 평균  $AUC_{0-24}$ ; 및 (c) 1일 3회 투여량 투여를 기준으로 16.50 h의 평균 T 최대값을 갖는 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 조성물; (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물; 및 (3) 제1 투여 조성물 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외층을 포함한다.

[0331]

본 발명의 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 (1) 제1 항생제 및 하나 이상의 제2 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물로서, 제1 항생제는 리파부틴 또는 이의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 제1 투여 코어는 리파부틴 12.5 mg를 포함하고, 금식 상태에서 인간에게 1일 3회 50 mg의 투여량으로 투여시, (a) 60  $\text{ng}/\text{mL}$  내지 113  $\text{ng}/\text{mL}$  범위의 평균  $C_{\max}$ ; (b) 55  $\text{ng}/\text{mL}$  내지 110  $\text{ng}/\text{mL}$  범위의 기하 최소제곱평균; (c) 800  $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$  내지 1850  $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$  범위의 평균  $AUC_{0-24}$ ; 및 (c) 1일 3회 투여량 투여를 기준으로 14 시간 내지 19 시간 범위의 평균 T 최대값을 갖는 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 조성물; (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물; 및 (3) 제1 투여 조성물 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외층을 포함한다.

[0332]

본 발명의 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 (1) 제1 항생제 및 하나 이상의 제2 항생제를 포함하는 속방성 제1 투여 조성물로서, 제1 항생제는 리파부틴 또는 이의 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물이고, 제1 투여 코어는 리파부틴 12.5 mg를 포함하고, 금식 상태에서 인간에게 1일 3회 50 mg의 투여량으로 투여시, (a) 57.8 미만의  $C_{\max}$  내지  $C_{\min}$  비율; 및 (b) 1일 3회 투여량 투여 기준으로 16.50 h의 평균 T 최대값을 갖는 생체내 혈장 프로파일을 제공하는 조성물; (2) 양성자 펌프 억제제 및 코팅을 포함하는 서방성 제2 투여 조성물; 및 (3) 제1 투여 조성물 및 제2 투여 조성물을 캡슐화하는 외층을 포함한다.

[0333]

25-0-데사세틸리파부틴에 대한 약동학 파라미터 결과를 표 16 및 표 17에 나타낸다.

[0334]

표 16- 약동학 파라미터 결과 요약 -25-0-데사세틸리파부틴- 시험 vs. 참조

파라미터	시험 tid		참조 (미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid)	
	평균	C.V. (%)	평균	C.V. (%)
$C_{\max}$ (ng/mL)	7.469	24.2	23.350	36.3
$\ln(C_{\max})$	1.9823	12.6	3.0866	12.2
$C_{\min}$	0.171	125.3	0.158	119.4
$\ln(C_{\min})$	-1.0789	-39.2	-1.1209	-25.3
$C_{24}$ (ng/mL)	5.470	37.1	2.673	53.6
$\ln(C_{24})$	1.6289	24.7	0.8642	57.6
$C_{\text{last}}$ (ng/mL)	0.759	48.1	0.703	56.8
$\ln(C_{\text{last}})$	-0.3910	-129.9	-0.5054	-115.1
$T_{\max}$ (시간) *	4.00	85.4	3.03	14.8
$T_{\text{last}}$ (시간) *	72.00	0.0	72.00	0.5
$AUC_{0-24}$ (ng · h/mL)	117.449	28.0	200.653	40.1
$\ln(AUC_{0-24})$	4.7273	6.2	5.2215	8.2
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	244.043	32.8	299.347	45.7
$\ln(AUC_{0-\infty})$	5.4436	6.4	5.6015	8.5
$\lambda_z$ (시간 <sup>-1</sup> )	0.0286	46.3	0.0283	36.4
$T_{\text{half}}$ (시간)	30.79	65.5	28.08	41.7

[0335]

\* 중간값을 나타낸다

[0336]

표 17- 25-0-데사세틸리파부틴

파라미터	대상 내 C.V. (%)	기하 최소제곱평균 *		비율 (%)	90% 신뢰 한계 (%)	
		시험 tid	참조 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid		하한	상한
$C_{\max}$	20.4	7.275	22.090	32.93	28.90	37.53
$C_{\min}$	13.1	0.340	0.308	110.62	85.53	143.07
$C_{24}$	21.9	5.098	2.385	213.77	185.82	245.93
$C_{\text{last}}$	20.4	0.673	0.605	111.15	97.51	126.70
$AUC_{0-24}$	19.0	113.493	186.627	60.81	53.81	68.73
$AUC_{0-\infty}$	18.6	231.271	270.837	85.39	75.39	96.72

[0338]

\* 단위는  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$ ,  $C_{24}$ ,  $C_{\text{last}}$ 의 경우 ng/mL이고,  $AUC_{0-24}$  및  $AUC_{0-\infty}$ 의 경우 ng · h/mL이다

[0340] 아목시실린에 대한 약동학 파라미터 결과를 표 18 및 표 19에 나타낸다. 도 3은 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따른 3종의 API 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 아목시실린에 대한 평균 선형 프로파일을 나타낸다. 도 4는 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따른 3종의 API 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 아목시실린에 대한 평균 로그형 프로파일을 나타낸다.

표 18- 약동학 파라미터 결과 요약 -아목시실린- 시험 vs. 참조

파라미터	시험 tid		참조 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로섹 tid	
	평균	C.V. (%)	평균	C.V. (%)
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	15.855	21.1	15.005	27.0
$\ln(C_{\max})$	2.7415	8.1	2.6749	10.0
$C_{24}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	3.711	68.6	2.737	56.2
$\ln(C_{24})$	1.0798	67.9	0.8363	76.9
$C_{\text{last}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	3.101	66.8	2.201	56.2
$\ln(C_{\text{last}})$	0.8838	88.7	0.5978	117.2
$T_{\max}$ (시간) *	2.00	115.1	2.00	99.0
$T_{\text{last}}$ (시간) *	24.00	8.4	24.00	11.2
$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	145.788	20.5	137.610	22.5
$\ln(AUC_{0-24})$	4.9633	4.0	4.9003	4.7
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	167.144	26.9	149.455	23.1
$\ln(AUC_{0-\infty})$	5.0876	5.0	4.9801	5.0
$\lambda_z$ (시간 $^{-1}$ )	0.3132	44.3	0.3451	43.5
$T_{\text{half}}$ (시간)	2.96	77.4	2.40	47.8

[0342]

\* 중간값을 나타낸다

[0343]

표 19- 아목시실린

파라미터	대상 내 C.V. (%)	기하 최소제곱평균 *		비율 (%)	90% 신뢰 한계 (%)	
		시험 tid	참조 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로섹 tid		하한	상한
$C_{\max}$	12.3	15.545	14.472	107.41	99.22	116.29
$C_{24}$	44.5	2.905	2.281	127.33	96.68	167.72
$C_{\text{last}}$	51.0	2.355	1.780	132.33	96.91	180.70
$AUC_{0-24}$	6.0	142.931	134.250	106.47	102.42	110.68
$AUC_{0-\infty}$	9.1	161.456	145.287	111.13	104.75	117.89

[0345]

\* 단위는  $C_{\max}$ ,  $C_{24}$ ,  $C_{\text{last}}$ 의 경우  $\mu\text{g/mL}$ 이고,  $AUC_{0-24}$  및  $AUC_{0-\infty}$ 의 경우  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이다

[0346]

오메프라졸에 대한 약동학 파라미터 결과를 표 20 및 표 21에 나타낸다. 도 5는 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따른 3종의 API 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 오메프라졸에 대한 평균 선형 프로파일을 나타낸다. 도 6은 본 발명의 시험 제제를 사용하는 치료 1 및 일부 양태에 따른 3종의 API 병용 투여를 사용하는 치료 2에서 오메프라졸에 대한 평균 로그형 프로파일을 나타낸다.

[0348] 표 20- 약동학 파라미터 결과 요약 -오메프라졸- 시험 vs. 참조

파라미터	시험 tid		참조 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid	
	평균	C.V. (%)	평균	C.V. (%)
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	1280.92	40.5	1294.99	27.5
$\ln(C_{\max})$	7.0647	6.7	7.1291	4.0
$C_{24}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	89.01	69.6	129.11	76.6
$\ln(C_{24})$	4.1788	22.7	4.5537	23.5
$C_{\text{last}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	89.01	69.6	80.98	103.2
$\ln(C_{\text{last}})$	4.1788	22.7	3.6551	38.8
$T_{\max}$ (시간) *	2.00	105.3	12.00	55.4
$T_{\text{last}}$ (시간) *	24.00	0.1	24.00	30.0
$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	7161.15	49.3	10128.37	36.0
$\ln(AUC_{0-24})$	8.7449	6.4	9.1587	4.1
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	7718.73	46.1	10964.00	33.8
$\ln(AUC_{0-\infty})$	8.8382	5.9	9.2449	3.9
$\lambda_z$ (시간 $^{-1}$ )	0.4820	20.7	0.4151	34.4
$T_{\text{half}}$ (시간)	1.49	19.6	2.10	72.1

[0349]

\* 중간값을 나타낸다

[0350]

표 21- 오메프라졸

파라미터	대상 내 C.V. (%)	기하 최소제곱평균 *		비율 (%)	90% 신뢰 한계 (%)	
		시험 tid	참조 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid		하한	상한
$C_{\max}$	31.7	1174.85	1243.98	94.44	77.28	115.41
$C_{24}$	77.5	66.72	90.86	73.43	46.33	116.39
$C_{\text{last}}$	136.2	66.72	37.24	179.15	92.23	347.95
$AUC_{0-24}$	23.6	6344.13	9478.27	66.93	57.57	77.82
$AUC_{0-\infty}$	21.7	7143.42	10395.80	68.71	59.39	79.50

[0352]

\* 단위는  $C_{\max}$ ,  $C_{24}$ ,  $C_{\text{last}}$ 의 경우  $\text{ng}/\text{mL}$ 이고,  $AUC_{0-24}$  및  $AUC_{0-\infty}$ 의 경우  $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 이다

[0353]

결론:

[0354]

리파부틴 및 25-0-데사세틸리파부틴

[0355]

리파부틴 및 25-0-데사세틸리파부틴에 대한 평균 최소 관측 농도 및 마지막 관측가능 농도는 두 치료 모두에서 유사하였다. 리파부틴 150 mg 투여량이 두 치료에서 24 시간에 걸쳐 투여되었음에도 불구하고, 리파부틴의 흡수 정도는 시험 제제의 일부로서 tid 제제 보다 단일 150 mg 캡슐로서 투여시 1.5 배 높았고, 시험 제제 tid 투여 후, 24 시간에 평균 리파부틴 및 25-0-데사세틸리파부틴 농도는 병용으로 제공된 참조 제제 후, 관측된 리파부

틴 및 25-0-데사세틸리파부틴 농도의 2 배 이상이었다. 연구 설계 및 투여 섭생법을 고려하여,  $C_{max}$ 에 대한 기하 최소제곱평균의 1/3 비율 및 시험 제제 tid와 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid 사이의 더 빠른 흡수율이 예측되었다.

[0357] 본원에 나타난 결과는 시험 제제 tid와 병용으로 제공된 참조 제제(미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid) 사이의 상대적인 생체이용률은 비교할 수 없다는 것을 보여준다. 리파부틴 및 이의 대사물질 둘 다에 있어서, 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid에 대한 시험 제제 tid의 기하 최소제곱평균 비율 및  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  및  $AUC_{0-\infty}$ 에 대하여 상응하는 90% 신뢰 구간은 모두 80.00 내지 125.00%의 전-특정된 범위에 속하지 않는다. 리파부틴에 있어서,  $C_{min}$ 에 대한  $C_{max}$ 의 비율은 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid의 경우 57.86과 비교하여, 시험 제제 tid의 경우 20.70이었다.

#### 아목시실린

[0359] 평균 마지막 관측가능 혈장 농도 및 24 시간에 관측된 것들이, 참조 제품들과 병용으로 제공될시, 아목시실린과 비교하여 시험 제제 tid에 대해 살짝 상승되었음에도 불구하고, 흡수 정도는 아목시실린의 흡수율과 비교할만하다(도 3-4).

[0360] 본원에 나타난 결과는 시험 제제 tid와 병용으로 제공된 참조 제제(미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid) 사이의 상대적인 생체이용률이 아목시실린과 비교할만 하다는 것을 보여준다. 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid에 대한 시험 제제 tid의 기하 최소제곱평균 비율 및  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  및  $AUC_{0-\infty}$ 에 대하여 상응하는 90% 신뢰 구간은 모두 80.00 내지 125.00%의 미리 특정된 범위 내에 속한다.

#### 오메프라졸

[0362] 평균 오메프라졸  $C_{max}$ 가 두 치료에 대하여 유사함에도 불구하고, 흡수 정도는 전체 흡수율과 유사하지 않다. 본원에 나타난 결과는 시험 제제 tid와 병용으로 제공된 참조 제제(미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid) 사이의 상대적인 생체이용률이 오메프라졸에 비교할만 하지 않다는 것을 보여준다. 미코부틴 qd + 아목시실린 tid + 프릴로색 tid에 대한 시험 제제 tid의 기하 최소제곱평균 비율 및  $C_{max}$ 에 대한 상응하는 90% 신뢰 상한은 80.00 내지 125.00%의 미리 특정된 범위 내에 속하지만,  $C_{max}$ 에 대한 90% 신뢰 하한은 및 기하 최소제곱평균의 비율 및  $AUC_{0-24}$  및  $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 상응하는 90% 신뢰 구간은 모두 미리 특정된 범위에 속하지 않는다.

[0363] 따라서, 고정된 조합 시험 제제(리파부틴/아목시실린/오메프라졸 12.5/250/10 mg) 캡슐은 금식 조건하에 참조 제제를 병용으로 투여시(미코부틴<sup>®</sup> 150 mg 캡슐(Pharmacia & Upjohn Company, USA division of Pfizer Inc, USA) + 아목시실린 500 mg 캡슐(Teva Canada Limited, Canada) + 프릴로색<sup>®</sup> 40 mg 서방성 캡슐(Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc USA)) 비교할만한 생체이용률을 갖지 않는 것으로 판단된다.

[0364] 부수적인 목적은 건강한 자원자에서 조합 제제의 안전성을 평가하는 것이었다. 연구 동안 보고된 11건의 유해 사례 모두는 경도였다. 병용으로 제공된 참조 제제와 비교시, 시험 제제를 제공받은 더 적은 대상이 이상의 유해 사례를 경험하였다. 심각한 유해 사례 또는 사망을 당해 연구 동안 보고되지 않았다. 대상 한(1)명(6.3%)은 시험 제제 tid의 투여 후, 안전성을 이유로 연구에서 퇴출되었다(연구자의 결정). 전체적으로, 두 치료는 일반적으로 안전하고 당해 연구에 포함된 대상에 의해 잘 수용되었다.

[0365] 1일 3회 50 mg 간헐적 투여로 제공시 리파부틴의  $C_{max}$ 는 단일 150 mg 일일 투여로 제공시 리파부틴 보다 낮은 초기  $C_{max}$ 를 갖고, 따라서 우수한 안전성 프로파일을 갖는 것을 주의하여야 한다. 리파부틴 유해 효과는 잘 알려져 있고, 이의 부작용으로 인하여 낮은 투여량으로 HIV 환자에게 제공될 필요가 있다. 매 8 시간마다 50 mg의 간헐적 투여는 환자의 혈장에서 높은  $C_{max}$ 를 피할 수 있고, 그 결과 더 우수한 안전성 및 약동학 프로파일을 야기 할 수 있다. 추가로, 50 mg 간헐적 투여는 48 시간 동안 더 일정한 AUC 및 48 시간에 더 높은  $C_{min}$ 를 갖고(치료 1, 도 2), 이는 개별적인 API의 병용 투여에서 제공된 단일 150 mg 투여(치료 2, 도 2)에 비해 유리하다.

[0366] 일부 양태에서, 1일 3회 50 mg 간헐적 투여로 제공된 리파부틴은 단일 150 mg 투여에 비해 항생제 후 효과(PAE)의 길이가 연장될 수 있다. 당해 효과는 잠복성이고 요법의 종결 후에 활성이 될 수 있는 세포내 박테리아의 박멸에 유리할 수 있다. 연장된 항생제 후 효과는 남은 잠복성 박테리아 집단을 박멸할 수 있다. 이러한 장기간

-작용 세포내 항박테리아 활성은 세포내 리파부틴의 임상학적 효능을 설명할 수 있다. 일부 양태에서, 매일 50 mg 간헐적 투여로 제공시 리파부틴의 활성은 이의 항생제 후 효과와 관련될 수 있다.

#### [0367] 실시예 7: 임상 연구

[0368]  $^{13}\text{C}$  UBT 및 또한 대변 항원 시험에 의해 *H. 파일로리* 감염에 양성인 것으로 선별검사되고 확인된 명치 불쾌감을 호소하는 성인 대상에 시험 제제의 무작위, 이중 맹검, 플라시보 조절 연구를 수행하였다. *H. 파일로리* 박멸에 대한 플라시보의 유효성이 약 0%인 것으로 알려져 있기 때문에(*H. 파일로리*에 대한 FDA 산업 지도-2009), 플라시보 암은 임의의 관련있는 비교 유효성 측정을 제공하는 것으로 예상되지 않는다. 플라시보 암은 오직 비교 안전성 측정을 제공하는 것으로 의도된다.

[0369] 연구는 12개 이하의 부위에서 수행된다. 사전 동의가 수득되고 양성 선별검사 및 연구로 등록되면, 자격이 있는 대상은 플라시보 암(n=30)과 활성 암(시험 제제)(n=60) 대상 사이에 1:2 비율로 무작위로 연속 14일 동안 시험 제제를 제공받는다. *H. 파일로리* 감염의 박멸은 요법 완료 후, 28 내지 35 일 사이에 수행된  $^{13}\text{C}$  UBT 시험을 기준으로 측정된다.

[0370] 대상은  $^{13}\text{C}$  UBT 분석 완료에 대하여 맹검되지 않았다.

[0371] 활성 연구 약물 암에서 박멸 실패( $^{13}\text{C}$  UBT-양성)는 배양 및 감응성 시험(리파부틴, 아목시실린, 클라리트로마이신, 및 메트로니다졸에 대한)을 위한 샘플링과 함께 상부 내시경을 겪을 것이다.

[0372] 본 연구에서 시험 제제 및 플라시보 캡슐은 둘 다 외양이 동일하게 제제화되었다.

#### [0373] 효능 평가

##### [0374] $^{13}\text{C}$ 요소 초기 검사

[0375]  $^{13}\text{C}$  UBT(BreathTek<sup>®</sup>, Otsuka America Pharmaceutical Inc.)를 선별검사 및, 가능한 경우, 추적 방문(방문 4 및 방문 8)을 수행한다. 이를 사용하여 시험 제제 투여 전에 *H. 파일로리* 상황을 확인하고, *H. 파일로리*가 성공적으로 박멸되었는지 여부를 측정한다. 대상은 이들의 방문 전에 1 시간 이상 동안 고체 음식을 금식할 것을 요구 받는다. 이들은 치료 종료부터 선별검사 전 4 주 동안 임의의 항생제, 또는 치료 후 평가 전 2 주 동안 양성자 펌프 억제제 또는 비스무트 제제, 또는  $^{13}\text{C}$  UBT 전날 밤에 H2 수용체 길항제를 복용하지 말아야 한다. 단계별 과정은 브레쓰텍(BreathTek)<sup>®</sup> 팩키지 삽입물 내에 나타난다(실험실 안내서로서 제공됨)

#### [0376] 내시경

[0377] 상부 내시경을 겪은 대상은 각각 안트럼(antrum) 및 코르페스(corpus)로부터의 2개의 생체검사를 수행할 것이다. 실험실 안내서에 설명된 바와 같이, 이들을 수집하고, 제공된 수송 배지에 놓고, 배양 및 항생제 감응성 연구를 위해 전송한다. 이들을 사용하여 항생제 내성 및 시험 제제에 의한 치료 효능에 대한 가능한 효과의 측정을 보조한다. 항생제 감수성 시험을 아가 희석 방법을 사용하여 베일러 의과 대학(Baylor College of Medicine)에서 수행할 것이다.

#### [0378] 약동학 평가

[0379] 기선 및 아목시실린, 오메프라졸, 리파부틴, 및 25-0-데사세틸-리파부틴의 최저 혈장 농도의 측정을 위한 혈액 샘플을 수집한다. PK 샘플링 전일 및 당일에 시험 제제 또는 플라시보 투여량이 8 시간마다 투여되는 것을 보장하기 위하여 전력을 다해야 한다.

[0380] 혈액 샘플 수집의 시간은 투여량 투여 시작에 따라 결정된다(즉, 제1 캡슐의 투여 시작 시간).

[0381] 유효한 방법을 사용하여 혈장 샘플을 분석한다. 8 및 15일에 각각 분석물의 최소 관측 혈장 농도( $C_{\min}$ )를 검사로 측정하고 기선 값( $C_0$ )과 비교한다.

#### [0382] 샘플 크기 측정

[0383] 시험 제제의 3종의 API 구성분 중 2종의 임의의 조합의 유효성은 70% 이하로 나타난다. 신규한 섭생법은 클라리트로마이신 또는 메트로니다졸 및 아목시실린 및 PPI를 사용하는 요법의 기준보다 10% 이상 효과적인 것으로 예

상된다. 시험 제제의 표적화된 유효성은 90%와 동일하거나 그보다 높다(ITT: 치료 목적).

[0384] 연구 설계는 하기 명세를 기준으로 한다:

- 위양성 결과의 일방적인 확률(즉, 성공 확률이 실제로  $\leq 70\%$ 인 경우에도  $\geq 90\%$ 이라는 결론)은 0.025이고,
- 동력(즉, 실제로 90%인 경우, 성공 확률이  $\geq 90\%$ 인 것으로 결론나는 확률)은 0.9이다.

[0387] 이를 명세를 사용하여 환자 42명은 연구의 활성 암으로 등록이 요구되었다.

#### 통계 분석

##### 1차 종점

[0389] 당해 연구에서 1차 효능 종점은 치료 방문(방문 4)의 시험에서  $^{13}\text{C}$  UBT 시험 결과에 의해 기록된, 활성 치료에서 무작위 대상 중에서 *H. 파일로리* 박멸이다. 활성 치료에 무작위로 선택된 대상은 방문 4에서 치료 시험에 대해 평가된다.

[0391] 음성 시험 결과를 갖는 대상들은 치료 성공으로 간주된다. *H. 파일로리* 감염에 양성인 시험 대상들, 애매하거나 평가할 수 없거나 결과가 누락된 대상들, 또는 치료 방문의 시험을 완료하지 못한 대상들 치료 실패로 간주된다. 무작위 치료를 제공받는 각각의 대상들에 대해 치료 방법의 시험으로부터 데이터를 수득하기 위해 모든 노력을 하여야 한다.

[0392] 활성 치료가 70% 이상 효과적이라는 통계적 가설은 1-샘플 Z-시험을 사용하여 활성 치료가 70% 미만 효과적인 대안적인 가설에 대항하여 시험될 것이다. 이러한 가설은 ITT 인구를 사용하여 평가할 것이다. 유사한 가설 시험을, 감응성 분석과 같이, 퍼-프로토콜(per-protocol) 모집단을 사용하여 수행한다.

##### 2차 종점

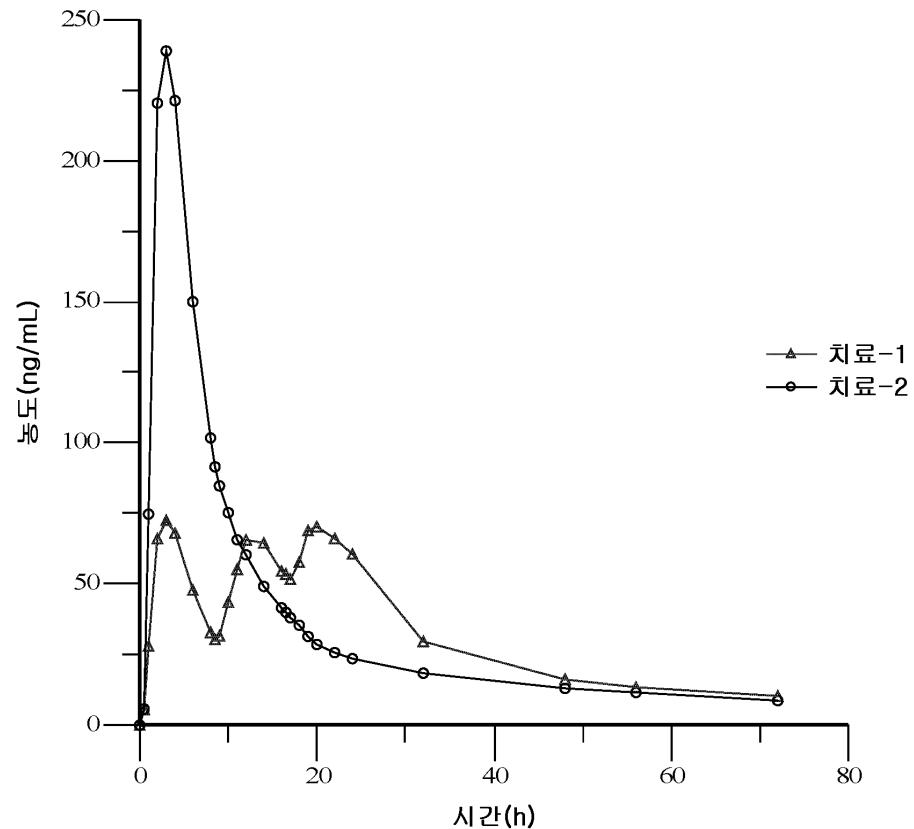
[0394] 2차 종점은 하기와 같다:

[0395] 1. 유해 사례의 발생 및 중증도를 안전성 모집단을 사용하여 무작위 그룹 및 치료 기간으로 요약한다.

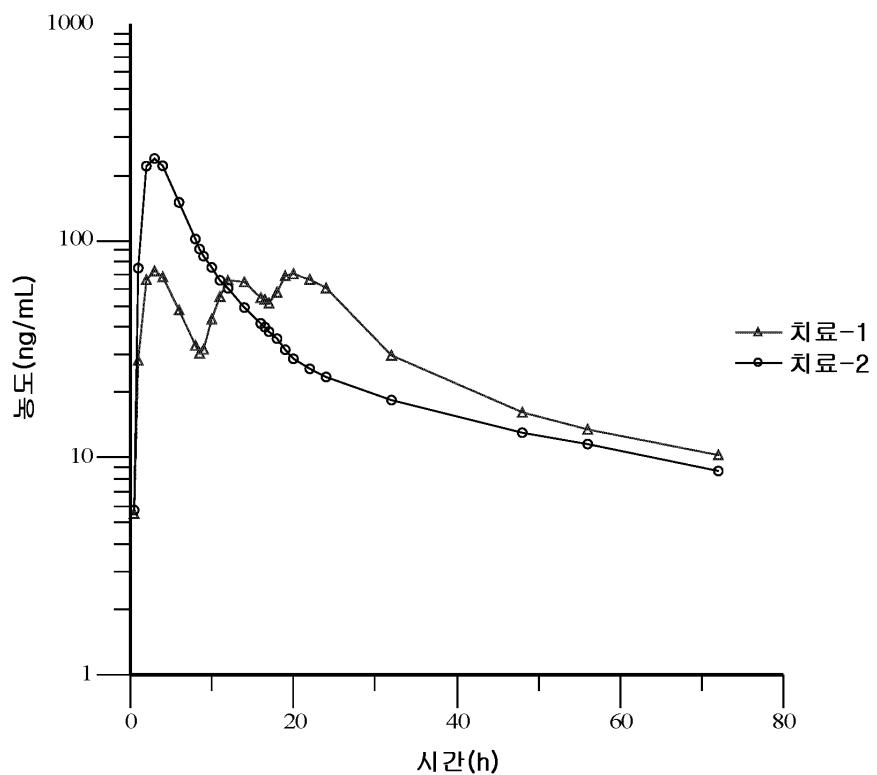
[0396] 2. 아목시실린, 오메프라졸, 리파부틴 및 리파부틴 대사물질 25-O-데사세틸리파부틴의 약동학 프로파일을 시간에 따라 요약한다.

[0397] 총 90명의 환자가 연구에 포함된다. 모든 등록된 환자는 등록 전에 *H-파일로리* 및 대변 항원 시험 양성이다. 연구 약물을 14일 동안 투여하고, 치료 후 *H-파일로리* 상황을 치료 완료 후, 4 주 이상에 UBT로 평가한다. 박멸은 음성 UBT 시험의 경우에 성공적인 것으로 고려된다. 모든 환자를 14일 동안 시험 제제(리파부틴(일일 150 mg), 오메프라졸(일일 120 mg) 및 아목시실린(일일 3 g)) 또는 플라시보로 치료한다. 약물 내성, 순응도 및 임상 실험실 시험을 치료 동안 및 치료 후 연구원에 의해 기록하였다. 치료 목적 박멸률은 70% 이상, 80% 이상, 84% 이상, 90% 이상을 목표로 하였다. 일부 양태에서, 치료 목적 박멸률은 70% 내지 80%, 70% 내지 84%, 84% 이상, 84% 내지 90%, 90% 이상을 목표로 하였다. 일부 양태에서, 14일 동안 약제학적 조성물에 의한 환자의 치료는 80%를 초과한다. 일부 양태에서, 14일 동안 약제학적 조성물에 의한 환자의 치료는 84%를 초과한다. 일부 양태에서, 14일 동안 약제학적 조성물에 의한 환자의 치료는 90%를 초과한다. 일부 양태에서, 7 일 동안 약제학적 조성물에 의한 환자의 치료는 70%를 초과한다. 일부 양태에서, 7 일 동안 약제학적 조성물에 의한 환자의 치료는 60%를 초과한다. 일부 양태에서, 10 일 동안 약제학적 조성물에 의한 환자의 치료는 70%를 초과한다. 일부 양태에서, 10 일 동안 약제학적 조성물에 의한 환자의 치료는 80%를 초과한다.

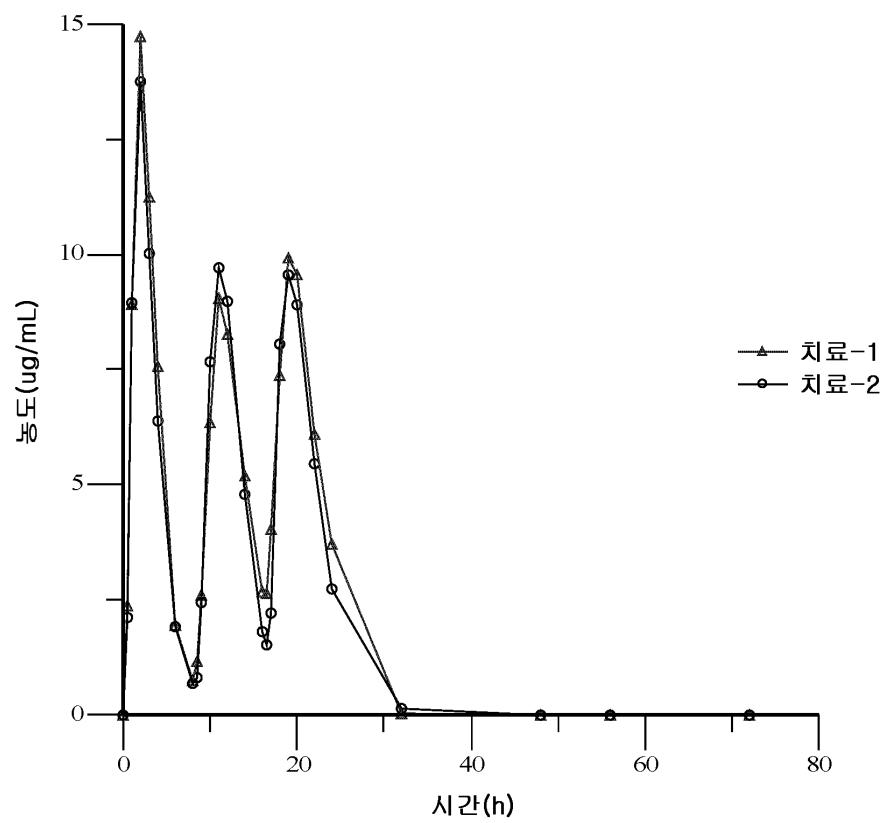
[0398] 본 발명의 넓은 일반적인 범위를 벗어나지 않고 상기 기재된 양태에 대하여 다수의 변종 및/또는 변형이 만들어 질 수 있다는 것은 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 양태는 모든 점에서 제한이 아니라 예시로서 간주된다.

**도면****도면1**

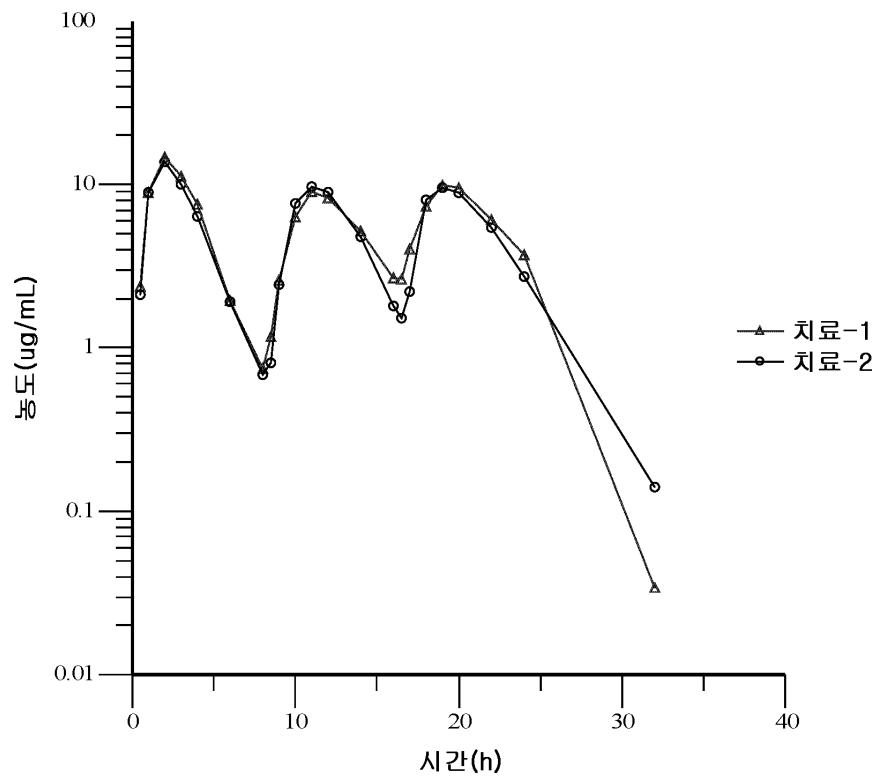
## 도면2



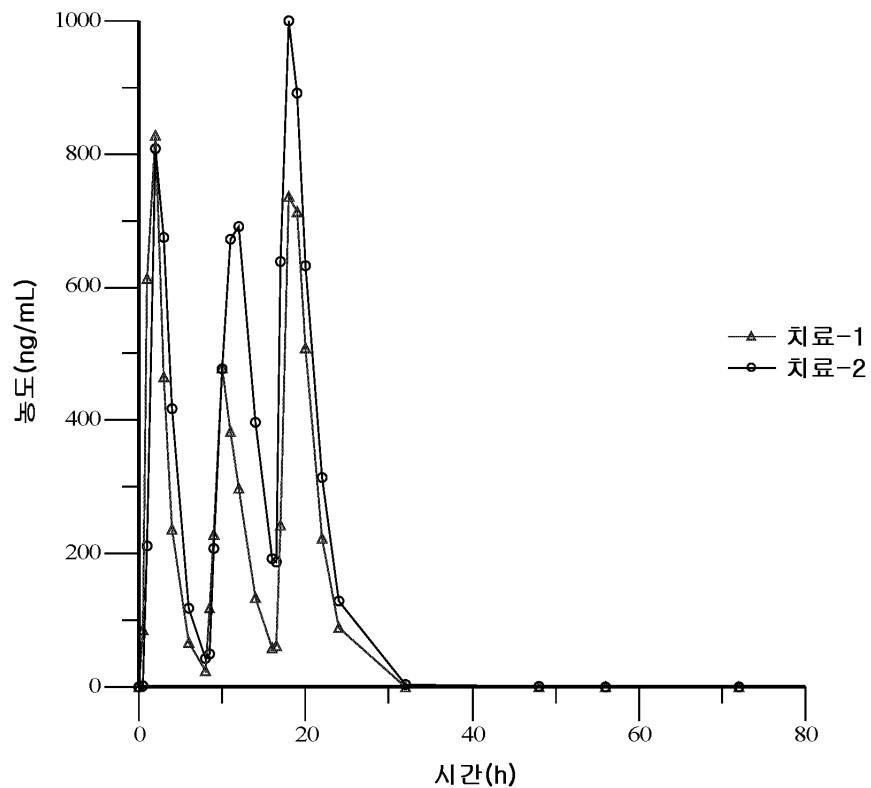
## 도면3



도면4



도면5



도면6

