



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0091536
 (43) 공개일자 2015년08월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/23 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/23 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7020307(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년02월29일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2009-7018236
 원출원일자(국제) 2008년02월29일
 심사청구일자 2013년02월25일
- (85) 번역문제출일자 2015년07월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/055399
- (87) 국제공개번호 WO 2008/109385
 국제공개일자 2008년09월12일
- (30) 우선권주장
 60/892,594 2007년03월02일 미국(US)

- (71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자
 조쉬, 야턴드라
 미국 50677 뉴저지주 프린스턴 워커 드라이브 38
- (74) 대리인
 양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **칼시토닌의 경구 투여**

(57) 요약

본 발명은 칼시토닌과 같은 펩티드 약물을 1종 이상의 경구 전달제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 소정량의 액체와 함께 투여하는 방법, 및 칼시토닌의 경구 생체이용률을 증가시키기 위해 이러한 투여 방법을 사용하여 칼시토닌과 같은 펩티드 약물의 작용에 반응하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 칼시토닌과 같은 펩티드 약물의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률을 증가시킨다.

명세서

청구범위

청구항 1

펩티드 약물을 1종 이상의 경구 전달제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 인간 숙주에게 음식물의 소비 전에 5 mL 내지 200 mL 양의 액체와 함께 경구로 투여하는 방법.

발명의 설명

배경 기술

- [0001] 본 발명은 펩티드 약물의 경구로 효과적인 제약 조성물, 그의 투여, 및 인간에서 펩티드 약물, 특히 칼시토닌의 작용에 반응하는 질환의 치료에 관한 것이다.
- [0002] 역사적으로, 펩티드 약물은 주사에 의해 전달되었으며, 이는 펩티드 약물의 생체이용률이 이들 약물이 경구로 투여되기에 너무 낮기 때문이다.
- [0003] <발명의 요약>
- [0004] 놀랍게도, 펩티드 약물 제형, 예를 들어 칼시토닌 제형, 예컨대 칼시토닌 및 경구 전달제를 포함하는 제형을 액체, 예를 들어 예정된 양의 액체와 예를 들어 순차적으로, 개별적으로 또는 동시에 경구로 투여하는 것은 이러한 펩티드 약물, 예를 들어 칼시토닌의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률을 크게 증가시킨다는 것이 본 발명에 이르러 밝혀졌다.
- [0005] 또한 놀랍게도, 펩티드 약물 제형, 예를 들어 칼시토닌 제형, 예컨대 칼시토닌 및 경구 전달제를 포함하는 제형을 액체, 예를 들어 예정된 양의 액체와 예를 들어 순차적으로, 개별적으로 또는 동시에 경구로 투여하는 것은 상기 제형이 음식 없이 투여되고/거나 섭취되는 경우 이러한 펩티드 약물, 예를 들어 칼시토닌의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률을 크게 증가시킨다는 것이 본 발명에 이르러 밝혀졌다.
- [0006] <발명의 상세한 설명>
- [0007] 본 발명은 예를 들어 물과 같은 액체와 함께 투여되는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0008] 본 발명은 또한 식사 전에 특정 시간 간격을 두고 예를 들어 물과 같은 액체의 소정량과 함께 투여되는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0009] 제약 조성물 및 그의 투여는 펩티드 약물, 예컨대 칼시토닌의 전달에 매우 적합하다.
- [0010] 그러므로, 본 발명은 칼시토닌과 같은 펩티드 약물을 1종 이상의 경구 전달제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 소정량의 액체와 함께 투여하는 특정 방법, 및 이러한 투여 방법을 사용하여 칼시토닌과 같은 펩티드 약물의 작용에 반응하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 상기 방법은 조성물의 투여 시점에 관한 것이다.
- [0011] 한 실시양태에서, 경구 투여는 음식 섭취와 독립적으로 소정량의 액체, 예를 들어 소량의 액체에 의해 수행된다.
- [0012] 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 경구 투여는 칼시토닌의 경구 생체이용률을 증강시키기 위해 음식 없이, 유리하게 음식 소비 전에 짧은 간격을 두고, 예를 들어 식사 전에 짧은 간격을 두고 수행된다.
- [0013] 본 발명의 방법은 예를 들어 칼시토닌과 같은 펩티드 약물의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률을 증가시킨다.
- [0014] 특히, 펩티드 약물, 예를 들어 칼시토닌의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률은 액체 없이 투여되는 경우와 비교하여 액체, 예를 들어 소량의 액체와 함께 투여되는 경우 증가되며, 예를 들어 크게 증가된다.
- [0015] 특히, 펩티드 약물, 예를 들어 칼시토닌의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률은 식사 전에 액체 없이 투여되는 경우와 비교하여 식사 전에 액체와 함께 투여되는 경우 증가되며, 예를 들어 크게 증가된다.
- [0016] 특히, 펩티드 약물, 예를 들어 칼시토닌의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률은 식사 전에 다량의 액체 없이 투여되는 경우와 비교하여 식사 전에 소량의 액체와 함께 투여되는 경우 증가되며, 예를 들어 크게 증가된다.
- [0017] 특히, 본 발명은 칼시토닌 및 경구 전달제를 포함하는 제약 조성물을 식사 전에 일정 시간 간격을 두고 소정량

의 액체와 함께 인간 숙주에게 경구로 투여하는 것을 포함하는, 칼시토닌의 작용에 반응하는 질환의 치료에 관한 것이다. 상기 펩티드 약물, 예컨대 칼시토닌의 작용에 반응하는 질환은 예를 들어, 파젯병, 고칼슘혈증 및 골다공증이다.

- [0018] 칼시토닌은 시판되거나 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다. 경구 제약 조성물은 치료 유효량의 칼시토닌, 구체적으로 연어 칼시토닌 (sCT), (Asu 1-7)-뱀장어 칼시토닌 및 인간 칼시토닌으로 구성된 군에서 선택된 칼시토닌, 보다 구체적으로 유리 형태 또는 염 형태의 연어 칼시토닌을 포함할 수 있다.
- [0019] 한 실시양태에서, 본 발명은 펩티드 약물을 1종 이상의 경구 전달제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 인간 숙주에게 음식물의 소비 전에 약 5 mL 내지 약 200 mL 양의 액체와 함께 경구로 투여하는 방법을 제공한다.
- [0020] 한 측면에서, 본 발명은 제약 조성물이 식사 약 10분 내지 약 120분 전의 범위 내에, 이전 식사 1시간 이상 후에 투여되는 것인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0021] 추가 측면에서, 본 발명은 액체가 수성 액체인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0022] 추가 측면에서, 본 발명은 액체의 양이 약 15 내지 약 150 mL인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0023] 추가 측면에서, 본 발명은 물의 양이 약 25 내지 약 100 mL인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0024] 추가 측면에서, 본 발명은 물의 양이 약 50 mL인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0025] 추가 측면에서, 본 발명은 상기 제약 조성물이
- [0026] a) N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산, N-(10-[2-히드록시벤조일]아미노데칸산 또는 N-(8-[2-히드록시벤조일]아미노)카프릴산인 경구 전달제, 및
- [0027] b) 펩티드 약물 약 0.1 내지 2.5 mg을 포함하며; 여기서 유리산의 상응하는 양으로 나타낸 경구 전달제의 양 대 펩티드 약물의 양의 중량비가 약 10 내지 약 250:1의 범위인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0028] 추가 측면에서, 본 발명은 경구 전달제가 N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산, N-(10-[2-히드록시벤조일]아미노데칸산 또는 N-(8-[2-히드록시벤조일]아미노)카프릴산의 이나트륨 염, 또는 상기 이나트륨 염의 수화물 또는 용매화물인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0029] 추가 측면에서, 본 발명은 펩티드 약물이 칼시토닌인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0030] 추가 측면에서, 본 발명은 액체의 양이 약 50 mL이고, 식사전 시간이 약 60분이고, 폴리펩티드 약물의 양이 0.8 mg인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0031] 추가 측면에서, 본 발명은 액체의 양이 약 50 mL이고, 식사전 시간이 약 60분이고, 폴리펩티드 약물의 양이 0.6 mg인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0032] 추가 측면에서, 본 발명은 치료량의 펩티드 약물을 상기에 따른 방법에 의해 투여함으로써, 펩티드 약물의 작용에 반응하는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0033] 추가 측면에서, 본 발명은 질환이 골다공증 및/또는 골관절염인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0034] 추가 측면에서, 본 발명은 치료량의 펩티드 약물을 상기에 따른 방법에 의해 1일 2회 투여함으로써, 골관절염을 치료하는 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0035] 추가 측면에서, 본 발명은 투여가 아침에 한번 및 저녁에 한번 수행되는 것인 상기에 따른 방법을 제공한다.
- [0036] 다른 실시양태에서, 본 발명은 펩티드 약물을 1종 이상의 경구 전달제와 조합하여 포함하고, 약 5 mL 내지 약 200 mL 양의 액체와 함께 경구로 투여되고, 음식 소비 약 10분 내지 약 120분 전의 범위 내에 투여되는 제약 조성물의, 펩티드 약물의 작용에 반응하는 질환의 치료를 위한 경구 투여에 적합한 의약의 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [0037] 추가 측면에서, 본 발명은 질환이 골다공증 또는 골관절염인 상기에 따른 용도를 제공한다.
- [0038] 다른 실시양태에서, 본 발명은
- [0039] a) N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산, N-(10-[2-히드록시벤조일]아미노데칸산 또는 N-(8-[2-히드록시벤조일]아미노)카프릴산의 이나트륨 염, 또는 상기 이나트륨 염의 수화물 또는 용매화물인 경구 전달제 및 칼시토

닌을 포함하는 경구 제약 조성물; 및

- [0040] b) 상기 경구 제약 조성물을 5 mL 내지 약 200 mL 양의 액체와 함께 투여할 것을 나타내는 서면 지시사항; 또는
- [0041] c) 상기 경구 제약 조성물을 음식 소비 약 2시간 전에 투여할 수 있음을 나타내는 서면 지시사항; 및
- [0042] 5 mL 내지 약 200 mL 양의 액체
- [0043] 를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0044] 본원에 사용되는 용어 "약"은 인용되는 값의 실제 수, 뿐만 아니라 인용된 수 또는 값의 상하 10% 내에 속하는 범위를 나타낸다.
- [0045] 본원에 사용되는 용어 "소량"은 약 5 mL 내지 약 200 mL, 예를 들어 약 25 mL 내지 약 100 mL, 예컨대 약 50 mL이다.
- [0046] 본원에 사용되는 용어 "칼시토닌"은 천연, 합성 또는 재조합 인간, 연어, 돼지 또는 뱀장어 칼시토닌을 포함할 수 있다.
- [0047] 적절한 경구 인간 투여량은 예를 들어 대상체의 연령, 경구 제형, 및 치료될 상태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. sCT의 경구 인간 용량은 전형적으로 0.4 mg 내지 2.5 mg, 구체적으로 0.6 mg 내지 1.2 mg, 보다 구체적으로 0.6 mg 내지 0.8 mg의 범위, 예를 들어 0.6 mg, 0.7 mg 또는 0.8 mg, 특히 환자, 예를 들어 약 70 kg의 평균 인간의 경우 0.8 mg이다.
- [0048] 유용한 경구 전달제는 5-CNAC, 구체적으로 그의 이나트륨 염 또는 수화물 또는 용매화물, 예컨대 에탄올 용매화물이다.
- [0049] 전형적으로, 예를 들어 5-CNAC의 이나트륨 염의 수화물 또는 에탄올 용매화물은 경구 전달제 분자 1개 당 물 또는 에탄올 분자 약 1개를 함유하므로, 일수화물 또는 모노에탄올 용매화물이다.
- [0050] 본원에 사용되는 "5-CNAC"는 N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산을 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 5-CNAC와 관련하여 사용되는 용어 "이나트륨 염"은 임의의 형태의 이나트륨 염을 지칭한다.
- [0051] 5-CNAC는 미국 특허 제5,773,647호에 기재되어 있으며, 그 문헌의 내용은 본원에 참고로 도입되고, 상기 문헌에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 나트륨 염 및 그의 알콜 용매화물 및 수화물은 그들의 제조 방법과 함께 WO 00/59863호에 기재되어 있으며, 이것도 본원에 참고로 도입된다. WO 00/59863호의 실시예 2 및 7은 각각 5-CNAC 이나트륨 염 일수화물 및 5-CNAC 이나트륨 염 모노에탄올 용매화물에 관한 것이다.
- [0052] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 펩티드 약물을 1종 이상의 경구 전달제와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 인간 숙주에게 음식 소비 전에, 약 5 mL 내지 약 200 mL 양의 액체와 함께, 음식 소비 약 10분 내지 약 120분 전의 범위 내에 경구로 투여하는 방법이 제공된다.
- [0053] 제약 조성물은 전달제, 예를 들어 5-CNAC, SNAD 및 SNAC, 및 그의 이나트륨 염 및 수화물 및 용매화물, 예컨대 에탄올 용매화물을 또한 포함할 수 있다. 적합한 경구 전달제는 미국 특허 제5,773,647호 및 제5,866,536호, 뿐만 아니라 국제 출원 WO 00/59863호에 기재되어 있으며, 이들의 내용은 본원에 참고로 도입된다. 그의 특정 실시양태, 및 이나트륨 염, 일수화물 및 에탄올 용매화물, 및 그들의 제조는 국제 출원 WO 00/59863호에 기재되어 있다.
- [0054] 액체는 무독성 액체여야 하고, 또한 펩티드 약물의 활성에 불리한 영향을 미치지 않도록 상기 펩티드 약물과 상용성이 있어야 한다. 따라서, 액체가 물인 상기에 따른 방법이 제공된다. 적합한 액체는 수성 액체 또는 용액, 예를 들어 물이다. 액체는 제약 조성물과 상용성이 있는 임의의 무독성 액체일 수 있다. 액체에 풍미가 더해질 수 있고, 액체는 임의의 통상적으로 소비되는 음료일 수 있다.
- [0055] 액체, 예를 들어 물의 양은 약 5 mL 내지 약 200 mL, 예를 들어 약 15 mL 내지 약 150 mL, 예를 들어 약 40 mL 내지 약 120 mL, 또는 약 25 mL 내지 100 mL, 예컨대 약 50 mL일 수 있다.
- [0056] 투여가 식사전 짧은 시간 전에 수행되는 경우, 식사전 투여에 대한 짧은 간격은 식사전 10분 이상이고, 약 5시간 이하, 예를 들어 약 2시간, 또는 약 20분 내지 약 90분, 또는 약 30 내지 70분, 또는 약 60분일 수 있다.
- [0057] 투여는 또한 바람직하게는 식사후 30분 이상, 바람직하게는 1시간 이상, 예를 들어 4시간 이상 후에 수행된다.
- [0058] 식사는 임의의 표준 식사, 예컨대 하루 중 특정 시간에서의 음식 섭취, 예를 들어 아침 (예를 들어, 약 07.00

내지 약 08.00), 정오 (예를 들어, 약 12.00 내지 약 13.00) 및 저녁 (예를 들어, 약 18.00 내지 약 20.00), 예를 들어 조식, 중식 및 석식일 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 저녁 식사 전에 상기 시간 범위 내에 투여된다. 골관절염 또는 관련 질병의 치료를 위해, 조성물은 바람직하게는 1일 2회, 바람직하게는 아침 식사 및 저녁 식사 전에 상기 시간 제한 내에 투여된다.

- [0059] 간식은 저녁전 투여 약 1시간 전에 소비될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 투여 전에 간식은 소비되지 않는다.
- [0060] 다른 실시양태에서, 간식은 투여 전에, 예를 들어 저녁전 투여 약 1시간 전에 소비된다.
- [0061] 한 실시양태에서, 본 발명은 치료량의 펩티드 약물을 아침 식사 및 저녁 식사 30분 이상 전에 액체 50 mL와 함께 1일 2회 투여함으로써, 골관절염을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직한 펩티드 약물은 칼시토닌이다.
- [0062] 한 실시양태에서, 본 발명은 치료량의 펩티드 약물을 저녁 식사 30분 이상 전에 액체 50 mL와 함께 투여함으로써, 골다공증을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직한 펩티드 약물은 칼시토닌이다.
- [0063] 따라서, 본 발명의 특정 측면은 인간에서 칼시토닌과 같은 펩티드 약물 및 경구 전달제를 포함하는 제형을 소정량의 액체와 함께 이를 필요로 하는 인간 숙주에게 투여함으로써, 상기 제형으로부터 칼시토닌의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률을 증강시키고 최대화하는 방법이다. 액체의 양은 가능한 한 적어야 하나, 동시에 환자 가정제를 삼킬 수 있을 정도로 충분해야 한다. 상기 양은 예를 들어 약 5 내지 약 200 mL로 다양할 수 있다. 바람직한 양은 약 40 내지 약 150 mL, 또는 약 25 mL 내지 약 100 mL이다. 보다 더 바람직한 양은 약 50 mL이다.
- [0064] 본 발명의 한 측면에서, 액체의 양은 100 mL 내지 200 mL이고, 식사전 시간은 식사전 15 내지 45분, 예를 들어 30분이다.
- [0065] 본 발명의 다른 측면에서, 액체의 양은 5 mL 내지 100 mL이고, 식사전 시간은 식사전 40 내지 120분, 예를 들어 60분이다.
- [0066] 본 발명에 따른 방법의 한 유리한 효과는 경구 생체이용률이 증강된다는 것이다. 증강된 생체이용률의 측면에서, 본 발명의 다른 측면은 음식 소비 전에 짧은 간격을 두고, 바람직하게는 식사 약 30분 내지 약 1시간 전에 (바람직하게는 본원에 나타낸 바와 같음) 칼시토닌 및 경구 전달제를 포함하는 제형을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 숙주에게 경구로 투여되는 칼시토닌 및 경구 전달제를 포함하는 제형 중 치료 효과에 필요한 칼시토닌의 양을 감소시키는 방법을 포함한다.
- [0067] 제형 중 칼시토닌의 양에 대한 경구 전달제의 양은 전달제의 성질에 의존하고, 일반적으로 약 10 내지 약 1,000:1의 범위, 바람직하게는 약 10 내지 약 500:1, 가장 바람직하게는 약 10 내지 약 250:1의 범위이다. 예를 들어, 5-CNAC 이나트륨 염의 양 (5-CNAC 유리산의 상응하는 양으로 나타냄) 대 sCT의 양의 중량비는 5-CNAC의 이나트륨 염이 경구 전달제로서 사용되는 경우 약 10 내지 약 250:1, 바람직하게는 약 25 내지 약 100:1의 범위이다.
- [0068] 본 발명에서 사용하기 위한 특정 조성물은
- [0069] a) 5-CNAC, SNAD 또는 SNAC의 이나트륨 염, 또는 상기 이나트륨 염의 수화물 또는 용매화물인 경구 전달제; 및
- [0070] b) 칼시토닌 약 0.1 내지 2.5 mg을 포함하며; 여기서 유리산의 상응하는 양으로 나타낸 경구 전달제의 양 대 칼시토닌의 양의 중량비는 약 10 내지 약 250:1의 범위인 경구 제약 조성물일 수 있다.
- [0071] 제약 조성물은 5-CNAC 이나트륨 염 또는 그의 수화물 및 sCT 약 0.1 내지 2.5 mg을 포함할 수 있으며, 여기서 상기 정의된 바와 같은 경구 전달제의 양 대 칼시토닌의 양의 중량비는 약 10 내지 약 200:1, 또는 약 25 내지 약 100:1의 범위이다.
- [0072] 본 발명의 특정 측면은
- [0073] a) N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산, N-(10-[2-히드록시벤조일]아미노데칸산 또는 N-(8-[2-히드록시벤조일]아미노)카프릴산의 이나트륨 염, 또는 상기 이나트륨 염의 수화물 또는 용매화물인 경구 전달제 및 칼시토닌을 포함하는 경구 제약 조성물; 및
- [0074] b) 상기 경구 제약 조성물을 5 내지 약 200 mL, 바람직하게는 약 40 내지 약 150 mL, 또는 보다 더 바람직하게는 약 50 mL 양의 액체와 함께 투여할 것을 나타내는 서면 지시사항; 또는

- [0075] c) 상기 경구 제약 조성물을 음식 소비 약 2시간, 유리하게 약 20분 내지 약 70분, 바람직하게는 약 30분 내지 70분, 또는 가장 바람직하게는 약 60분 전에 투여할 수 있음을 나타내는 서면 지시사항; 및
- [0076] 5 mL 내지 약 200 mL, 바람직하게는 약 40 mL 내지 약 150 mL, 25 mL 내지 100 mL, 또는 보다 더 바람직하게는 약 50 mL 양의 액체
- [0077] 를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0078] 키트는 상기 언급된 바와 같이 서면 지시사항 옆에 칼시토닌 약 0.1 내지 2.5 mg을 포함할 수 있으며; 여기서 유리산의 상응하는 양으로 나타낸 경구 전달제의 양 대 칼시토닌의 양의 중량비는 약 10 내지 약 250:1의 범위이다. 5-CNAC 이나트륨 염 또는 그의 수화물 및 sCT 약 0.1 내지 2.5 mg을 포함하며, 여기서 상기 정의된 바와 같은 경구 전달제의 양 대 칼시토닌의 양의 중량비는 약 10 내지 약 200:1의 범위인 키트가 더 바람직하다.
- [0079] 경구 투여를 위해 사용되는 고체 제약 조성물은 캡슐제 (연질-겔 캡슐을 포함함), 정제, 캐플릿의 형태 또는 기타 고체 경구 투여 형태일 수 있으며, 여기서 상기 형태 모두는 당업계에 익히 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0080] 바람직하게는, 고체 제약 조성물은 또한 크로스포비돈 및/또는 포비돈, 유리하게는 크로스포비돈을 함유한다.
- [0081] 크로스포비돈은 임의의 크로스포비돈일 수 있다. 크로스포비돈은 분자량이 1,000,000 이상인 N-비닐-2-피롤리돈 (또한, 1-에테닐-2-피롤리돈이라고도 함)의 합성 가교 단독중합체이다. 시판되는 크로스포비돈에는 폴리플라스돈(Polyplasdone) XL, 폴리플라스돈 XL-10, 폴리플라스돈 INF-10 (ISP로부터 입수가가능함), 콜리돈 (Kollidon) CL (바스프 코포레이션(BASF Corporation)으로부터 입수가가능함)이 포함된다. 바람직한 크로스포비돈은 폴리플라스돈 XL이다.
- [0082] 포비돈은 분자량이 일반적으로 2,500 내지 3,000,000인, 선형 1-비닐-2-피롤리돈은 기로 구성된 합성 중합체이다. 시판되는 포비돈에는 콜리돈 K-30, 콜리돈 K-90F (바스프 코포레이션으로부터 입수가가능함) 및 플라스돈 (Plasdone) K-30 및 플라스돈 K-29/32 (ISP로부터 입수가가능함)가 포함된다.
- [0083] 크로스포비돈 및 포비돈은 시판된다. 달리, 이들은 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.
- [0084] 크로스포비돈, 포비돈 또는 이들의 조합은 일반적으로 전체 제약 조성물의 총중량에 대해 0.5 내지 50 중량%, 바람직하게는 제약 조성물의 총중량에 대해 2 내지 25 중량%, 더 바람직하게는 5 내지 20 중량%의 양으로 조성물에 존재한다.
- [0085] 본 발명의 특정 측면은 5-CNAC 이나트륨 염, 칼시토닌 및 크로스포비돈을 포함하는, 인간에게 sCT를 경구로 투여하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 유리산으로서의 5-CNAC 대 sCT의 중량비는 약 10 내지 약 200:1의 범위이다.
- [0086] 달리, 고체 제약 조성물은 크로스카르멜로스 나트륨 (AC-DI-SOL®) 및/또는 콜로이드성 이산화규소 (CABO-SIL®)를 함유할 수 있다.
- [0087] 또한, 칼시토닌 및 경구 전달제는 예를 들어 sCT 및 5-CNAC의 이나트륨 염의 동시-동결건조된 혼합물의 형태로 사용될 수 있다.
- [0088] 조성물은 pH 조정제, 보존제, 향미제, 미각-차폐제, 방향제, 습윤제, 등장화제, 착색제, 계면활성제, 가스제, 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 유동 보조제, 압축 보조제, 가용화제, 부형제, 희석제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀(Avicel) PH 102 (FMC 코포레이션(FMC Corporation)에 의해 제공됨), 또는 이들의 임의의 조합을 포함하며, 이에 제한되지 않는 첨가제를 통상적으로 사용되는 양으로 추가로 포함할 수 있다. 기타 첨가제에는 포스페이트 완충 염, 시트르산, 글리콜 및 기타 분산제가 포함될 수 있다.
- [0089] 조성물은 골다공증의 치료를 위해 의도된 경우 치료 유효량의 칼시토닌을 전신으로 전달하기 위해 경구로, 전형적으로 1일 1회, 예를 들어 저녁 식사 전에 투여된다.
- [0090] 조성물은 골관절염의 치료를 위해 의도된 경우 치료 유효량의 칼시토닌을 전신으로 전달하기 위해 경구로, 전형적으로 1일 2회, 예를 들어 아침 식사 및 저녁 식사 전에 투여된다.
- [0091] 제약 조성물이 골다공증의 치료를 위해 사용될 것으로 의도된 경우, 조성물은 바람직하게는 액체 약 50 내지 약 100 mL 양의 물과 함께 저녁 식사 약 30 내지 약 60분 전에 투여되어야 한다.

- [0092] 제약 조성물이 골관절염의 치료를 위해 사용될 것으로 의도된 경우, 조성물은 바람직하게는 액체 약 50 내지 약 100 mL 양의 물과 함께 아침 식사 및 저녁 식사 약 30 내지 약 60분 전에 1일 2회 투여되어야 한다.
- [0093] 본 발명의 고체 제약 조성물은 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 활성제 또는 활성제들, 전달제 및 기타 성분들의 혼합물을 블렌딩하고, 캡슐에 충전하거나, 캡슐에 충전하는 대신에 압축-성형하여 정제를 제공함으로써 제조될 수 있다. 또한, 공지된 방법에 의해 고체 분산물을 형성한 후, 추가로 가공하여 정제 또는 캡슐을 형성할 수 있다.
- [0094] 전형적인 제약 제형은 실시예에 제공된다. 실시예에서, 5-CNAC는 N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산을 나타낸다. 실시예에서 그의 이나트륨 염이 성분인 경우, 이나트륨 염 일수화물의 상응하는 양이 실제 사용되었다. 실시예에 주어진 양은 무수 이나트륨 염의 양이다.
- [0095] 칼시토닌의 경구 흡수율 및 전신 생체이용률의 증가는 식사의 다양한 간격 전에 및 식사시간에 다양한 양의 물과 함께 약물을 투여한 후에 달성된 칼시토닌의 혈장 농도를 측정함으로써 결정된다. 전형적으로, 약물 투여 후 예정된 기간에 혈장 농도를 측정하여, 최고 혈장 농도 (Cmax) 및 곡선하 면적 (AUC)에 의해 결정되는 흡수된 총량을 결정한다.
- [0096] [실시예]
- [0097] 본 발명의 조성물을 하기 실시예에 따라 제조할 수 있다.
- [0098] 실시예 1. 정제 제형
- [0099] sCT 0.52 g (40-메쉬 스크린을 통해 예비 스크리닝함), 5-CNAC 이나트륨 염 120 g (35-메쉬 스크린을 통해 예비 스크리닝함) 및 폴리플라스톤 XL (크로스포비돈, NF) 20 g을 500 mL 병에서 합하고, 터불라(Turbula) 믹서를 사용하여 2분 동안 46 RPM의 속도에서 혼합하였다. 추가의 5-CNAC 이나트륨 염 125.4 g (35-메쉬 스크린을 통해 예비 스크리닝함) 및 아비셀 PH 102 32.5 g을 병에 첨가하고, 8분 동안 46 RPM의 속도에서 혼합하였다. 추가의 아비셀 32.5 g을 병에 첨가하고, 5분 동안 46 RPM의 속도에서 혼합하였다. 35-메쉬 스크린을 사용하여 스테아르산마그네슘 4.0 g을 병 내로 스크리닝하고, 1분 동안 46 RPM의 속도에서 블렌딩하였다. 마네스티(Manesty) B3B 정제 프레스를 사용하여 최종 블렌드를 정제로 압축하였다. 정제 중량은 대략 400 mg이었다.
- [0100] 실시예 2. 정제 제형
- [0101] 5-CNAC의 이나트륨 염 14 g 및 CAB-O-SIL 0.56 g의 혼합물을 40-메쉬 스크린을 통해 체질하였다. 5-CNAC 이나트륨/CAB-O-SIL 혼합물 0.3 g, sCT 0.028 g (40-메쉬 스크린을 통해 예비 스크리닝함) 및 AC-DI-SOL 0.56 g (30-메쉬 스크린을 통해 예비 스크리닝함)을 1 쿼트 V-블렌더 셀에서 합하였다. 혼합물을 2분 동안 블렌딩하였다. 대략 14.3 g의 5-CNAC 이나트륨/CAB-O-SIL 혼합물을 V-블렌더 셀에 등비적으로 첨가하고, 각각의 첨가 (대략 0.8, 1.7, 3.2 및 8.6 g을 연속적으로 첨가함) 후에 2분 동안 혼합하였다. 아비셀 PH 102 12.43 g 및 스테아르산마그네슘 0.42 g (40-메쉬 스크린을 통해 예비-스크리닝함)을 V-블렌더 셀에 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 최종 블렌드를 이어서 40-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하고, 예를 들어 마네스티 F3 프레스를 사용하여 정제로 압축하였다. 정제 중량은 대략 400 mg이었다.
- [0102] 실시예 3. 정제 제형
- [0103] sCT 0.1224 (40-메쉬 스크린을 통해 예비-스크리닝함), 5-CNAC 이나트륨 염 30 g (35-메쉬 스크린을 통해 예비-스크리닝함) 및 AC-DI-SOL 4 g을 500 mL 피렉스 (Pyrex)® 병에 두고, 터불라 믹서를 사용하여 2분 동안 46 RPM의 속도에서 혼합하였다. 추가의 5-CNAC 이나트륨 염 31.35 g (35-메쉬 스크린을 통해 예비-스크리닝함) 및 아비셀 PH 102 15 g을 병에 첨가하고, 8분 동안 46 RPM의 속도에서 혼합하였다. CAB-O-SIL 2 g 및 아비셀 16.15 g을 합하고, 18-메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다. CAB-O-SIL/아비셀 혼합물을 병에 첨가하고, 5분 동안 46 RPM의 속도에서 혼합하였다. 35-메쉬 스크린을 사용하여 스테아르산마그네슘 1.5 g을 병 내로 스크리닝하고, 2분 동안 46 RPM의 속도에서 블렌딩하였다. 마네스티 B3B 정제 프레스를 사용하여 최종 블렌드를 정제로 압축하였다. 정제 중량은 대략 400 mg이었다.
- [0104] 실시예 4. 캡슐 제형
- [0105] 주사용수 18 kg 및 수산화나트륨, NF 0.16 kg을 용기에 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다. 5-CNAC의 유리산 0.800 kg을 용기에 첨가하고, 400 내지 600 RPM에서 최소 10분 동안 교반하였다. 10 N 수산화나트륨을 사용하여 용기의 pH를 대략 8.5로 조정하였다. 10 N 수산화나트륨 각각의 첨가 후에 용기를 최소 10분 동안 교반하였

다. 수산화나트륨, NF 40 g을 주사용수 100 mL에 첨가함으로써 10 N 수산화나트륨을 제조하였다. 주사용수를 첨가함으로써 배합된 용액의 최종 중량을 20.320 kg (밀도 1.016)로 조정하였다. 용기를 400 내지 600 RPM에서 최소 30분 동안 교반하였다. 연동식 펌프, 실리콘 튜빙 및 듀라포어(DuraPore) 0.45 μ m MPHL 멤브레인 캡슐 필터를 사용하여 배합된 용액을 또다른 용기 내로 충전하였다. 인산일나트륨 일수화물, USP 13.8 g을 주사용수 900 g에 첨가하고, 1.0 N 인산 용액을 사용하여 pH 4.0로 조정함으로써 포스페이트 완충 용액을 제조하였다. 인산, NF 0.96 g을 주사용수 25 mL에 첨가하여 인산 용액을 제조하였다. 주사용수를 사용하여 포스페이트 완충 용액의 최종 중량을 1007 g (밀도 1.007)으로 조정하고, 5분 동안 교반하였다.

- [0106] sCT 1.6 g을 포스페이트 완충 용액 660 g에 첨가함으로써 완충된 sCT 용액을 제조하였다. 포스페이트 완충 용액을 사용하여 용액의 최종 중량을 최종 중량 806.4 g (밀도 1.008)으로 조정하고, 최소 5분 동안 250 RPM 이하의 속도에서 혼합하였다.
- [0107] 완충된 sCT 용액 0.800 kg을 250 RPM 이하의 속도에서 최소 5분 동안 일정하게 혼합하면서 5-CNAC 용액 20 kg에 적가하였다. 대략 0.75 L의 sCT/5-CNAC 용액을 스테인레스 스틸 동결건조 트레이 (30.5 x 30.5 cm) 내로 최종 용액 깊이가 0.8 내지 0.9 cm가 되도록 충전하였다. 대략 29 개의 트레이를 sCT/5-CNAC 용액 21.75 L로 충전하였다. 트레이를 에드워즈(Edwards) 동결 건조기 내에 두고, 하기 과정에 따라 동결건조시켰다:
- [0108] 1. 트레이를 적재하고, 리즈 (Reeze) 건조기를 밀봉하는 때에, 선반을 1분 당 1°C의 속도로 냉각시켰다.
- [0109] 2. 선반 온도가 -45°C에 도달하면, 선반 온도를 -45°C에서 최소 120분 동안 유지하였다.
- [0110] 3. 응축기를 -50°C 이하로 냉각시켰다.
- [0111] 4. 챔버를 배기하고, 300 마이크론의 진공을 유지할 때에, 선반 온도를 -30°C로 1분 당 1°C의 속도로 상승시켰다.
- [0112] 5. 선반 온도를 -30°C에서 180분 동안 유지하였다.
- [0113] 6. 챔버 내의 압력을 200 마이크론으로 감소시키고, 200 마이크론의 진공을 유지할 때에, 선반 온도를 -20°C로 1분 당 1°C의 속도로 상승시켰다.
- [0114] 7. 선반 온도를 -20°C에서 200분 동안 유지하였다.
- [0115] 8. 선반 온도를 -10°C로 1분 당 1°C의 속도로 상승시켰다.
- [0116] 9. 선반 온도를 -10°C에서 360분 동안 유지하였다.
- [0117] 10. 선반 온도를 0°C로 1분 당 1°C의 속도로 상승시켰다.
- [0118] 11. 선반 온도를 0°C에서 720분 동안 유지하였다.
- [0119] 12. 챔버 내의 압력을 100 마이크론으로 감소시키고, 100 마이크론의 진공을 유지할 때에, 선반 온도를 +10°C로 1분 당 1°C의 속도로 상승시켰다.
- [0120] 13. 선반 온도를 +10°C에서 540분 동안 유지하였다.
- [0121] 14. 선반 온도를 +25°C로 1분 당 1°C의 속도로 상승시켰다.
- [0122] 15. 선반 온도를 +25°C에서 440분 동안 유지하였다.
- [0123] 16. 진공을 해제하고, 트레이를 빼내었다.
- [0124] 동시-동결건조된 sCT/5-CNAC를 트레이로부터 들어내고, 냉장고에서 호일 백(foil bag) 및 폴리에틸렌에 저장하였다. 대략 400 mg의 동시-동결건조된 물질을 투여용 캡슐 (사이즈 M) 내에 충전하였다.
- [0125] 실시예 5. 정제 제형

[0126] 하기 정제 제형을 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

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

[0127]

[0128] *사용된 물질은 무수 5-CNAC 이나트륨 염 228 mg에 상응하는 양 (여기서, 이 양은 5-CNAC 유리산 200 mg과 동등함)의 5-CNAC 이나트륨 염 일수화물임

[0129] 추가 제형을 다음에 따라 제조하였다:

성분	단위 당 조성 [%]	단위 당 조성 [mg/단위]
칼시토닌	0.16	0.8
5-CNAC 이나트륨 염	45.6	228.0
미세결정질 셀룰로스 분말	48.94	244.7
크로스포비돈	5.0	25.0
에어로실(Aerosil) 200 PH	0.3	1.5

[0130]

[0131] 실시예 6. 정제 제형

[0132] 실시예 1과 유사하게, 0.5 또는 1 mg의 sCT 및 25, 50, 100, 200 및 400 mg의 5-CNAC 유리산에 상응하는 양의 5-CNAC 이나트륨 염을 함유하는 정제를 제조하였다.

[0133] 실시예 7. 임상 데이터, 실험 설정

[0134] 식사에 대한 다양한 시간 간격에서 sCT의 정제 제형을 5-CNAC와 조합하여 다양한 양의 물과 함께 투여하는 것의 효과를 인간 대상체에서 측정하였다.

[0135] 칼시토닌 0.8 mg의 PK 및 PD 프로파일에 대한 음식 효과 및 물 섭취를 연구하기 위해 교차 연구를 수행하였으며, 여기서 칼시토닌 0.8 mg은 식사전 10분, 30분 또는 60분의 투여 시간에 물 섭취 50 mL 또는 200 mL와 함께 제공하였다. 매칭 플라시보를 식사전 10분, 30분 또는 60분의 투여 시간에 물 200 mL와 함께 제공하였다. 연구에 참여한 집단은 40 내지 70세의 건강한 폐경후 여성 56명이었다.

[0136] 부분적 맹검 무작위 단일-용량 플라시보 제어된 교차 연구를 수행하였다. 각 대상체를 56개의 예정된 순서 중 하나로 무작위화하였으며, 각 순서는 하기 목록으로부터의 5개의 치료를 포함하였다. 각 기간 사이에 최소 3일 세척을 수행하였다. 결과는 하기 표 IV 및 V에 나타낸다.

[0137] <표 III>

치료 스케줄

지료	연구 약제	물 섭취 부피	식사전 투여 시간
1.	칼시토닌 0.8 mg	50 mL	10분
2.	칼시토닌 0.8 mg	50 mL	30분
3.	칼시토닌 0.8 mg	50 mL	60분
4.	칼시토닌 0.8 mg	200 mL	10분
5.	칼시토닌 0.8 mg	200 mL	30분
6.	칼시토닌 0.8 mg	200 mL	60분
7.	플라시보	200 mL	10분
8.	플라시보	200 mL	30분
9.	플라시보	200 mL	60분
10.	마이아칼시크 200 IU	N/A	60분

대상체의 인구통계 요약

	모든 순서 (N=56)
연령 (세) 평균 (SD)	64.2 (3.50)
인종: 백인 (%)	56 (100.0%)
신장 (cm) 평균 (SD)	163.9 (5.91)
체중 (kg) 평균 (SD)	68.50 (7.84)
제1 기간에서 투여전 CTX-I ($\mu\text{g/L}$), 평균 (SD)	0.672 (0.229)

[0138]

[0139] 실시예 8. 생물학적 데이터, 결과.

[0140] 95% 신뢰 구간을 포함하여 6개의 칼시토닌 - 물 부피 - 식사전 투여 시간 조합의 1일제 sCT C_{max} 및 AUC₀₋₄에 대한 기하 평균 추정치를 계산하였다. 기하 평균 비율 (검사/기준) 및 95% 신뢰 구간을 또한 칼시토닌 정제의 경구 용량 0.8 mg에 대해 계산하였다.

[0141] <표 IV>

[0142] 칼시토닌 흡수

치료군	AUC ₀₋₄ (pg.h/mL) 기하 평균	C _{max} (pg/mL) 기하 평균
칼시토닌, 200 mL, 식사 10분전	18.06	51.50
칼시토닌, 200 mL, 식사 30분전	23.87	57.22
칼시토닌, 200 mL, 식사 60분전	20.84	49.45
칼시토닌, 50 mL, 식사 10분전	41.13	100.10
칼시토닌, 50 mL, 식사 30분전	59.28	123.90
칼시토닌, 50 mL, 식사 60분전	67.84	152.77

[0143]

[0145] 이들 결과는 50 mL 양의 물과 함께 칼시토닌 정제를 경구로 투여함으로써 200 mL 양보다 2배 내지 3배 더 큰 C_{max}를 얻을 수 있다는 것을 나타낸다.

[0146] 실시예 9. 약동학

[0147] 혈청 CTX-I, 또는 크로스랩스(CrossLaps)[®] (노르딕 바이오사이언스 다이아그노스틱스(Nordic Bioscience Diagnostics) A/S, cat. no. 4CRL4000)는 골흡수의 정량적 평가를 위한 효소-면역검정법이고, FDA에 의해 명백하게 되었다. 이는 유형 I 콜라겐의 C-텔로펩티드로부터 유래된 EKAHD- β -GGR의 아미노산 서열에 대한 2개의 고도로 특이적인 모노클로날 항체를 기초로 한다. 아스파르트산 잔기 (D)는 β -이성질체화된 것이다. 표준, 대조군 또는 비공지된 혈청 샘플을 스트렙타비딘으로 코팅된 적절한 미량역가 웰에 피펫팅하고, 비오틴닐화된 항체 및 퍼옥시다제-접합 항체의 혼합물을 적용하였다. 그 후, CTX 항원, 비오틴닐화된 항체 및 퍼옥시다제-접합 항체 간의 복합체가 생성되었으며, 이 복합체는 비오틴닐화된 항체를 통해 스트렙타비딘 표면에 결합하였다. 실온에서 일단계 인큐베이션 후, 웰을 비우고 세척하였다. 발색성 기질을 첨가하고, 황산에 의해 색 반응을 중

지시했다. 마지막으로, 흡광도를 측정하였다.

- [0148] 물 섭취 부피 (50 또는 200 mL) 및 식사전 투여 시간 (10분, 30분 또는 60분)과 조합된 SMC021 0.8 mg의 혈청 바이오마커 CTX-I에 대한 약동학 (PD) 프로파일 (최하점 및 AOC0-6에 의해 평가됨)을 식사전 투여 시간 및 물 섭취 부피 200 mL를 매칭시킨 플라시보와 비교하였다. 혈청 CTX-I은 콜라겐 텔로펩티드 에피토프이고, 골흡수의 마커였다. 혈청 중 CTx의 농도를 ELISA (혈청 크로스-랩스 일단계 ELISA; 오스테오미터 바이오테크 (Osteometer Biotech), 덴마크 허레브 소재)에 의해 추정하였다.
- [0149] <표 V>
- [0150] 기준선으로부터 최하점 변화율 % (90% CI)
- [0151] 물 50 mL, SMC021 (SMC)
- [0152] 식사 10분전: -79.9 (-81.9, -78.0)
- [0153] 식사 30분전: -82.6 (-84.6, -80.7)
- [0154] 식사 60분전: -83.4 (-85.3, -81.4)
- [0155] 물 200 mL, SMC021 (SMC)
- [0156] 식사 10분전: -75.3 (-77.2, -73.3)
- [0157] 식사 30분전: -77.1 (-79.1, -75.2)
- [0158] 식사 60분전: -77.2 (-79.1, -75.3)
- [0159] 물 200 mL, 플라시보 (PBO)
- [0160] 식사 10분전: -57.6 (-61.2, -54.0)
- [0161] 식사 30분전: -59.4 (-63.1, -55.8)
- [0162] 식사 60분전: -56.9 (-60.6, -53.3)
- [0163] 이들 결과는 50 mL 양의 물과 함께 SMC021의 경구 정제를 투여하는 것이 200 mL 양보다 더 낮은 최하점으로 CTX-I를 감소시킨다는 것을 나타내었다.