



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년02월05일

(11) 등록번호 10-1592609

(24) 등록일자 2016년02월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/08 (2006.01) A61K 38/23 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7013390

(22) 출원일자(국제) 2008년12월18일

심사청구일자 2013년10월14일

(85) 번역문제출일자 2010년06월17일

(65) 공개번호 10-2010-0095449

(43) 공개일자 2010년08월30일

(86) 국제출원번호 PCT/FR2008/052357

(87) 국제공개번호 WO 2009/083686

국제공개일자 2009년07월09일

(30) 우선권주장

0759971 2007년12월19일 프랑스(FR)

(56) 선행기술조사문헌

US20020132757 A1

US20070154559 A1

WO1997033531 A1

(73) 특허권자

베니스, 패리드

모로코 21000, 카사블랑카, 파란파, 빌라 안달로
우자, 뒤 뒤 코르아일, 74

(72) 발명자

베니스, 패리드

모로코 21000, 카사블랑카, 파란파, 빌라 안달로
우자, 뒤 뒤 코르아일, 74

세라노, 장-자크

프랑스공화국 에프-34090 몽펠리에, 애비뉴 도
시땅, 999

(74) 대리인

박희규

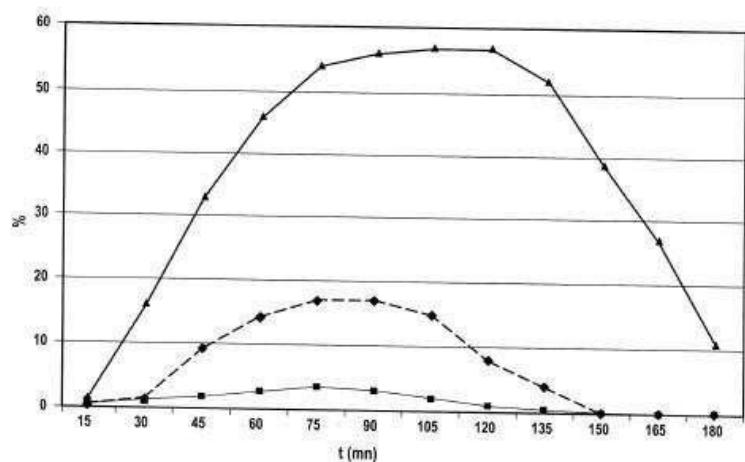
전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 소화 효소로부터 보호되는 적어도 하나의 단백질 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명의 소화 효소로부터 보호되는 적어도 하나의 단백질 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 상기 약학적 조성물은 적어도 하나의 단백질 활성 성분을 유리 형태로 포함하고, 뿐만 아니라, 액체에 대해서는 4보다 크고 그리고 8과 같거나 그 이하로 되는 pH로 이들을 완충작용할 수 있는 시스템 또는 고체에 대해서는 이들이 액체 배지에 위치될 때 4보다 큰 pH와 8과 같거나 그 이하로 되는 pH 사이의 베퍼 효과를 발휘하는 시스템을 포함한다.

대 표 도

명세서

청구범위

청구항 1

인슐린의 경구 투여를 위한 고형 약학적 조성물로서, 상기 고형 약학적 조성물은 액체 배지에 위치될 때 pH 5 내지 7 사이로 완충 효과를 나타내는 포스페이트 베퍼와 유리 형태의 인슐린을 포함함을 특징으로 하는 고형 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 포스페이트 베퍼는 5보다 크고 7 이하의 pH로 완충효과를 나타내는 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 포스페이트 베퍼는 6.5 ± 0.2 의 pH로 완충효과를 나타내는 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물은 타블렛, 캡슐, 파우더, 비등성 분말, 그래뉼, 비등성 그래뉼 또는 동결건조물의 형태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 조성물은 분산성 타블렛, 구강 분산성 타블렛 또는 비등성 타블렛의 형태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조성물은 분산성 타블렛 또는 비등성 타블렛의 형태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물은 당뇨병의 치료를 위한 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

경구 경로에 의한 당뇨병을 치료하기 위한 고형 약학적 조성물의 제조를 위한 포스페이트 베퍼로, 상기 고형 약학적 조성물은 상기 포스페이트 베퍼와 함께 유리 형태의 인슐린을 함유하고; 상기 포스페이트 베퍼는 상기 고형 약학적 조성물이 액체 배지에 위치될 때 5 내지 7 사이의 pH로 완충 효과를 발휘할 수 있어 위장관 소화 효소로부터 인슐린을 보호할 수 있는 것임을 특징으로 하는 포스페이트 베퍼.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 주요 목적은 소화 효소로부터 보호되는 적어도 하나의 단백질 활성 성분을 함유하는 조성물-약물로 사용을 하기 위한 조성물 또는 약학적 조성물-이다. 상기 조성물 내에는 상기 적어도 하나의 활성성분이 소화 환경에서 그리고 내장의 환경 내에서 대사되어 지는 것에 저항하는 것과 같은 방식으로 제형화되어 진다. 상기 조성물은 상기 적어도 하나의 단백질 활성 성분(소화적 효소에 민감성인 것)의 경우 경로(소화 내장의 도관을 통한)에 의해 투여를 위한 조성물이다.

배경 기술

[0002] 현재까지, 단백질 활성 성분들, 따라서 소화적 효소, 특히 인슐린 및 이들의 유사화합물에 민감한(보다 정확하게는 위 안의 펩신 및 주로는 장기 내의 트립신과 같은 프로테아제에 민감한 것) 활성성분들은 약물전달의 대안적인 경로(특히, 환자가 보다 편안하게 될 수 있는 것)를 탐구하기 위해 수행되어 온 수많은 연구에도 불구하고 여전히 필수적으로 비경구적 경로에 의해 투여되어 지는 것으로 남아 있다.

[0003] "Simona Cernea and Itamar Raz"에 의한 연구항목에서는 *Timely Top. Med. Cardiovasc. Dis.* 2006 Nov. 1; Vol 10: E29, summed up, in 2006에 주사에 의한 인슐린을 투여하는 것에 대안적인 것을 발표하였다. 다수의 특허 문현, 예를 들어 WO 85/05029, US 5,824,638 및 WO 2006/127361이 또한 이들 주제에 대해 기술하고 있다.

[0004] 가장 진보된 연구결과는 아마도 코의 경로에 의한 투여에 관련한 것이다. 이 투여의 경로는 실질적으로 장관을 통하지 않은 비경구적 경로보다 덜 기술적으로 제약을 받는다. 주로 혈관의 코 점막은 단백질을 흡수하고 이를 혈류계로 전달하는 능력을 가져, 잠재적으로 양호한 후보군이 될 수 있다. 그러나, 환자에 의존하는 흡입자(현저하게는 만일 환자가 감기 등에 걸렸을 경우)에 의해 전달되는 복용량을 제어하는데 어려움이 있다.

[0005] 종래의 기술에 따르면, 다양한 변형체에 따라 화학적으로 변형된 단백질 활성 성분과 다수의 변형체에 따라 제형화된 것들이 보다 일반적으로 개시되어 있다. 따라서:

[0006] - 특히 US 4,692,433호는 폴리펩티드 호르몬류의 경구 경로에 의한 투여를 개시한다. 상기 호르몬류는 바람직 하기로는 완충된 수성 용액에서, 리포좀에 캡슐화되어 투여되어 진다. 이들은 유리 형태로는 투여되지 않는다;

[0007] - 문현 WO 97/33531, WO 02/072075 및 US 2003/0017203는 경구 경로에 의한 웨პ티드류의 투여를 위한 소화-저항성 형태를 개시한다. 이들 형태는 소화-저항성 코팅과 pH-강하 제제를 조합한다. 상기 코팅은 위를 통과하는 동안 활성 성분을 보호한다. 일단 장기 내에서는, 상기 코팅은 용해되어지고, 활성 성분과 pH-강하 제제가 방출된다. 상기 pH-강하 제제의 작용에 기인하여, 장기 내의 pH가 국부적으로 저하하고, 실질적으로 장기의 프로테아제 존재의 단백질 분해 활성을 감소한다. 위에서와 장기의 도입에서의 보호는 따라서 그의 작용이 연속적으로 전개되어 지는 상기 두 가지의 다른 수단에 의해 공고하게 된다. 문제되는 웨პ티드는 유리 형태에서 뿐 아니라 베퍼의 존재에서도 관여를 하지 않는다. 부수적으로, 출원 WO 97/33531의 페이지 23 상의 표 1에서는 칼시토닌의 완충된 용액의 생체이용가능성에 대한 결과를 나타내는 것이 여기서 인지되어 진다. 활성 성분의 흡수에 대해 국소적으로(랫트의 내장에 직접적으로) 투여된 용액의 pH의 영향을 연구하기 위한 테스트가 수행되어 졌다. 이들 테스트는 제안된 소화-저항성 형태에 관여하는 pH-강하 제제의 특질을 최적화하기 위해 수행되어 졌다. 이들 테스트는 아래에 기술된 본 발명의 경구 조성물(약학적 조성물 또는 약물)을 개시하고 있지도 않고 그리고 제시하고 있지도 않다;

[0008] - 출원 US 2002/0132757은 경구 또는 코의 점막을 통한, 상피 멤브레인을 통하여 고체입자의 형태로 칼시토닌의 투여에 관한 것이다. 소화 장기의 도관을 포함하지 않는 이 특정한 타입의 투여를 위하여, 활성 성분은 다음과 같이 처리되어 진다. 활성 성분은 먼저 베퍼에 용해되어 진다(단지 처리를 위해). 얻어지고, 그리고 하나 또는 그 이상의 계면활성제와 하나 또는 그 이상의 흡수 인핸서로 보충되어 진 용액은 동결건조되어 진다. 얻어진 건조 입자는 적절한 용매 또는 담체(예를 들어, 에탄올)와 같이 압압된 용기에 최종적으로 포장되어 진다. 이 용매 또는 담체의 기능은 압력 하에서 가능한 넓게 점막의 영역 상으로 상기 입자를 분산하기 위한 것이다. 상기 입자는 베퍼의 존재에서는 투여되어 지지 않는다:

[0009] - 출원 US 2007/0154559는 경구의 경로에 의한 투여를 위한 활성 성분을 제형화하는 복잡한 방법을 개시하고 있다. 개선된 소화 장기의 흡수가 추구되어 진다. 문제되는 흡수는 상기 활성 성분들을 함유하는 나노입자의 것이다. 개시된 방법에 따르면, 활성 성분은 먼저 베퍼에 용해되어 지고(단지 처리를 위해), 그리고 그런 다음 반대 이온과 복합되어 진다. 얻어진 복합체는 중합체와 지질의 존재에서, 유기 용매 내에 용액으로 위치되어 진다. 예멸균은 그런 다음 예멸전화 제제를 포함하는 수성 용액과 얻어진 유기성 용액으로 생성되어 진다. 나노입자는 최종적으로 상기 유기 용매의 종류에 의해 형성되어 진다. 따라서, 활성 성분은 유리 형태에서 뿐 아니라 베퍼의 존재에서도 투여되어 지지 않는다;

[0010] - 출원 WO 2007/032018호는 상기 미국 출원에서 기술된 것과 같은 타입의 경구의 경로에 의한 투여를 위해, 활성 성분을 제형화 하는 복잡한 방법을 개시하고 있다. 활성 성분은 또한 나노 입자의 형태로 전달되어 진다. 상기 나노 입자(지방 산 및 폴리머-기재)는 pH에 민감하다. 이들은 산성 pH에서 수축한다. 활성 성분은 따라서 위내로 그 통과를 하는 동안 보다 양호하게 보호되어 진다. 여기에 다시, 활성 성분은 유리 형태도 아니고 베퍼의 존재 하서도 아닌 것으로 투여되어 진다;

[0011] - 출원 FR 2,123,524는 아실화 반응에 의해 얻어진 인슐린 유도체를 개시하고 있다. 문제되는 화학적 반응은

완충된 배지에서 실행되어 진다. 출원 WO 01/36656은 생체분자와 히알루론 산과의 복합체를 개시한다. 이들 종래 기술의 두 문헌은 유리 형태 및 보호적 버퍼 시스템에서 이들의 활성 성분을 조합하는 약학적 조성물을 개시하지도 않고 제안하지도 않는다.

[0012] 상기 언급은 경구 조성물, 유리-형 단백질 활성성분 및 버퍼의 개념에 대해 개시하는 종래 기술을 요약하며, 상기 개념은 이하에서 기술하는 본 발명의 기초를 구성하는 것이다.

[0013] 단백질 활성 성분(따라서 소화 효소에 민감)을 경구의 경로에 의해 투여하는 기술적인 문제점은 제공된 보호 시스템이 먼저 반드시 위에서 그리고 장기 내의 도입에서 양자에서 유효하여 한다는 이중이다. 이것은 먼저 위액에 내성이여야 하고 그런 다음 췌장 액에 내성이여야 한다. 실제로, 위에서 배출 시에, 유문에서, 산성 유미즙이 십이지장으로 흐를 때, 세크레틴이 장으로부터 방출되고, 그리고 효소(엔테로키나제에 의해 활성화된 트립신 및 키모트립신으로 전환되어 지는, 트립시노겐 및 키모트립시노겐)가 풍부한 췌장액의 분비를 자극하는 비카보네이트(상기 유미즙의 산도를 감소하기 위해) 및 콜레시스토카닌(판크레오지민) 양자를 분비하는 췌장을 자극한다. 일단 산도가 탄화수소화된 세크레틴에 의해 유문에서 중화되어 지면, 췌장의 분비의 피드백 및 저해가 그런 다음 발생한다. 이 정상적인 소화 메카니즘은 이 기술 분야의 통상인에게 아주 친숙한 것이다.

[0014] 상기 단백질 활성 성분을 경구의 경로에 의해 투여하는 기술적인 문제점에 직면하여, 본 발명자 등은 보호의 이중 시스템에 기초하지 않고 또한 췌장의 분비(장에 유입에서 활성 성분의 분해의 문제를 제거하는 것)를 저하하는 위 안에서의 보호 시스템에 기한 완전하게 새로운 해결책을 제시한다. 본 발명자 등은 다음으로 본 발명의 조성물로 얻어진 양호한 결과에 대한 이 상세한 설명을 제시한다. 제안된 신규한 보호의 시스템은 버퍼 시스템이다. 완전히 놀라운 방식으로, 상기 새로운 보호 시스템인 버퍼 시스템은 유리 형태로, 단백질 활성 성분의 경구 경로(위장관을 통한 것)에 의한 투여를 가능하게 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 제일 목적에 따르면, 본 발명은 따라서 적어도 하나의 단백질 활성 성분의 경구 경로에 의한 투여를 하기 위한, 약물이나 약학적 조성물로서 사용을 위한 신규한 조성물에 관한 것으로; 상기 조성물은 버퍼이다.

[0016] 보다 자세하게는, 본 발명의 조성물은 액체 또는 고체의 형태로 제공되어 진다. 상기 조성물은 적어도 하나의 단백질 활성 성분을 포함하는 경구 조성물이다. 이들은 상기 활성 성분의 경구 경로에 의하여 투여에 적절하다.

과제의 해결 수단

[0017] 특징적으로, 상기 본 발명의 조성물은:

[0018] - 4보다 크고 그리고 8과 같거나 그 이하로 되는 pH로 이들을 완충작용할 수 있는 시스템(버퍼 시스템)을 포함하는 액체;

[0019] - 이들이 일반적으로 수성인 액체 배지에 위치될 때, 4보다 큰 pH와 8과 같거나 그 이하로 되는 pH 사이의 버퍼 효과를 발휘하는 시스템(버퍼 시스템)을 포함하는 고체이다.

[0020] 제일 목적에 따르면, 따라서 본 발명은:

[0021] - 액체 또는 고체 형태의 조성물로, 적어도 하나의 단백질 활성 성분을 유리 형태로 포함하고, 뿐만 아니라 액체에 대해서는 4보다 크고 그리고 8과 같거나 그 이하로 되는 pH로 이들을 완충작용할 수 있는 시스템(버퍼 시스템)과, 고체에 대해서는 이들이 일반적으로 수성인 액체 배지에 위치될 때 4보다 큰 pH와 8과 같거나 그 이하로 되는 pH 사이의 버퍼 효과를 발휘하는 시스템(버퍼 시스템)을 포함하는, 상기 적어도 하나의 단백질 활성 성분의 경구 경로(위장관을 통한 것)에 의한 투여를 위한 약물로 사용하기 위한 조성물;

[0022] - 적어도 하나의 단백질 활성 성분을 포함하는, 경구 경로(위장관을 통한 것)에 의한 투여를 하기 위한, 액체 또는 고체 형태로의 약학적 조성물로, 상기 단백질 활성 성분을 유리 형태로 포함하고, 뿐만 아니라 액체에 대해서는 4보다 크고 그리고 8과 같거나 그 이하로 되는 pH로 이들을 완충작용할 수 있는 시스템(버퍼 시스템)과, 고체에 대해서는 이들이 일반적으로 수성인 액체 배지에 위치될 때 4보다 큰 pH와 8과 같거나 그 이하로 되는

pH 사이의 버퍼 효과를 발휘하는 시스템(버퍼 시스템)을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0023] 본 발명에 따른 상기 조성물은 액체의 형태에서는 4보다 크고 그리고 8과 같거나 그 이하로 되는 pH로 이들을 완충작용할 수 있는 시스템(버퍼 시스템) 또는 고체 형태에서는 이들이 액체 배지에 위치될 때 4보다 큰 pH와 8과 같거나 그 이하로 되는 pH 사이의 버퍼 효과를 발휘하는 시스템(버퍼 시스템)과 상기 유리 형태의 적어도 하나의 단백질 활성 성분의 (단순한) 제제화에 의해 얻어진다.

[0024] 특징적으로, 본 발명의 액체 또는 고체(어떤 경우에는 모노페이스(단일상)) 조성물은 이들에 유리 형태인 적어도 하나의 단백질 활성 성분과 버퍼 시스템을 조합한 경구 조성물이다. 상기 버퍼 시스템은 위에서 기술한 바와 같이, 단백질 활성 성분을 유리 형태로 경구 경로에 의한 투여를 가능하게 한다. 이것은 위장관 내에서 상기 유리 형태를 보호하는 데 효과적이다.

[0025] 본 발명의 조성물 내에서, 단백질 활성 성분은 따라서, 그 자체로 보호되지 않는, 현저하게는 물리적 배리어에 의해 보호되지 않는 "그대로" 존재되어 진다. 이것은 그대로 존재되어 지거나 또는 그의 제제화를 위해 요구되는 부형제와의 단순한 혼합물로 존재한다. "상기 활성 성분의 유리 형태"는 가장 현저하기로는 코팅, 매트릭스 또는 캡슐 웰과 같은 보호의 물리적인 시스템, 많은 또는 적은 복합체가 없는 상기 활성 성분을 의미한다(상기 활성 성분은 도포되거나, 매트릭스되거나 또는 캡슐화(현저하기로는 리포솜에) 등이 되지 않는다).

[0026] 설정된 pH이 주어진 버퍼 시스템은 위의 환경 그리고 장의 환경에서 본 발명의 조성물을 완충작용을 할 수 있다. 물론 이것은 소화의 기간 동안: 적어도 2시간 동안, 유익하기로는 3시간 까지(위의 산성 조건과 장의 염기성 조건에서) 그 완충 효과를 발휘할 수 있다. 이 기술 분야의 통상인은 이러한 완충 시스템에 친숙하다. 비제한적인 예로서는, 이런 시스템의 특성은 아래와 같이 특정화되어 진다.

본 발명의 조성물은:

[0028] - 유리 형태인 적어도 하나의 단백질 활성 성분(상기 참고), 일반적으로 이러한 활성 성분은 하나임(그러나 혼합물로 또는 별개로, 이런 타입(또는 이런 타입의 적어도 하나의 활성성분 및 적어도 하나의 다른 활성 성분)의 몇몇 활성 성분들의 조합된 관여가 본 발명의 범주로부터 배제되지는 않음); 및

[0029] - 상기에 기술된 pH 범위에서 버퍼 효과를 발휘할 수 있는 시스템(버퍼 시스템)을 조합한다.

[0030] 상기 pH 범위($4 < \text{pH} = 8$)에 있는 상기 버퍼 효과의 발휘는 물론 상기 적어도 하나의 단백질 활성 성분의 안정성과 조화할 수 있다(활성 성분들의 안정성이 존재하는 경우).

[0031] 본 발명의 조성물은 pH: $4 < \text{pH} = 8$ 로 완충되어 진다. 이들은 유익하기로는 4.5 내지 7.5 사이의 pH ($4.5 = \text{pH} = 7.5$)로, 더욱 유익하기로는 5 내지 7 사이의 pH ($5 = \text{pH} = 7$)로, 실제로는 5 보다 크고 그리고 7과 같거나 그 보다 적은 pH ($5 < \text{pH} = 7$)로 완충되어 진다. 특정한 변형체 있어서, 이들은 pH 6.5 또는 6.5 근처(6.5 ± 0.2)로 완충되어 진다. 이 값은 인슐린을 포함하는 본 발명의 조성물의 내용에 있어서 아주 특히 바람직하다.

[0032] 본 발명의 조성물은 이들이 소화 효소로부터 보호를 가능하게 할 수 있는 적어도 하나의 단백질 활성 성분을 포함한다. 인슐린은 이러한 소화 효소에 민감한 활성 성분의 하나로 이미 언급되어 졌다. 본 발명은 이 활성 성분에 참고로 특징적으로 개발되어 졌다(아래에 제시된 실시예 및 테스트 참고). 이 기술 분야에서 통상인은 그러나 그의 적용 분야가 의심 없이 보다 광범위하다는 것을 명확하게 이해한다. 이전의 관련된 메카니즘(본 발명자가 이후에 제시한 것)-위에 통과하는 동안 보호($\text{pH} > 4$ 에서 웹신은 더 이상(또는 실질적으로 더 이상) 활성이 아님) 및 유문으로 더 이상의 유미산 흐름이 없는 한 췌장 분비의 저해(보다 많은 또는 보다 적은 결과)-은 소화 효소로부터 모든 단백질 활성 성분을 보호하기에 적절하다.

[0033] 따라서, 본 발명의 조성물은 유익하기로는 인슐린, 그의 유사화합물 및 이들의 유도체 중에서 선택된 적어도 하나의 단백질 활성 성분(유리 형태로)을 포함한다(일반적으로 그리고 유익하기로는 인슐린 또는 유사화합물 또는 이들의 유도체를 이 타입의 단일 활성 성분으로, 또는 단일 활성 성분으로 포함함). 이 기술 분야의 통상인은, 예를 들어 리프로 인슐린, 아스파르트 인슐린, 글리르긴 인슐린 및 데테미르 인슐린과 같은 인슐린 유사화합물에 정통하다. 이 기술 분야의 통상인은 또한 출원 FR 2,123,524에 기술된 것과 같은 인슐린 유도체들에 정통하다.

[0034] 따라서, 본 발명의 조성물은 유익하기로는 활성 성분(유리 형태로)으로서:

[0035] - 인슐린 또는 유사화합물 또는 이들의 유도체,

[0036] - 소마토트로핀(인간 성장 호르몬) 또는 이들의 유도체,

- [0037] - 칼시토닌, 또는
- [0038] - 트립토레린과 같은 LHRH(황체 호르몬 방출 호르몬) 유사화합물을 포함한다.
- [0039] 본 발명의 조성물은 이를 활성 성분의 몇몇을 포함할 수 있고 그리고 철저하지 않는 한 상기한 리스트는 결코 제한적이지 않다는 것을 상기한다.
- [0040] 본 발명의 목적에 적절한 버퍼 시스템은 유익하기로는 높은 능력의 통상적인 버퍼 시스템이다. 이 기술 분야의 통상인은 이러한 시스템에 정통하고 그리고 본 발명의 내용에서의 조합: 적어도 하나의 단백질 활성 성분(유리 형태로)/버퍼 시스템(예를 들어: 인슐린/버퍼 시스템)을 최적화할 수 있다.
- [0041] 완전하게 비제한적인 방식에 있어서, 본 발명의 조성을 내에서 버퍼 효과를 좌우하는 시스템은 유익하기로는 포스페이트, 아세테이트, 말레이트, 프탈레이트, 석시네이트, 시트레이트, 이미다졸, 테트라부틸암모니움, 2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올 (또는 트리하이드록시메틸아미노메탄 또는 트로메탄 또는 Tham 또는 Tris), tris-글리신, 바르비톨, tris-EDTA BSA, 구리 철페이트 및 쯔위터이온성의 버퍼 중에서 선택된 버퍼이다라고 기술되어 질 수 있다.
- [0042] 보다 일반적으로, 본 발명의 조성을의 버퍼 시스템은 유럽 약정의 현행 판(monograph 4.1.3)에 제시된 버퍼 시스템의 리스트 중에서 선택되어 질 수 있다.
- [0043] 상기 버퍼 시스템은 유익하기로는 포스페이트 또는 트리스(Tris) 버퍼이다.
- [0044] 제시된 포스페이트 버퍼는 다음을 포함한다:
- [0045] 2 내지 3 중량 %의 소디움 디하이드로겐 포스페이트 및
- [0046] 97 내지 98 중량 %의 디소디움 하이드로겐 포스페이트,
- [0047] 그리고 유익하기로는:
- [0048] 2.8 중량 %의 소디움 디하이드로겐 포스페이트 및
- [0049] 97.2 중량 %의 디소디움 하이드로겐 포스페이트를 포함한다.
- [0050] 본 발명의 경우 조성물(유리 형태인 적어도 하나의 단백질 활성 성분과 $4 < \text{pH} = 8$ 의 선택된 버퍼 시스템을 새로운 방식으로 조합한 것)은 두 가지의 변형체에 따라 존재할 수 있다.
- [0051] 더욱 통상적인 변형체인, 제일 형태에 따르면, 상기 조성을 유니트 형태로 제형화 되어 진다. 버퍼 시스템을 포함하는 모든 구성 성분들은 함께 제제화 되어 진다. 이 제일의 변형체의 범주 내에서, 많은 가능성이 존재한다. 본 발명의 조성을 현저하기로는 용액, 혼탁액 및 시럽과 같은 액체 형태(직접적으로 적정한 pH로 완충됨), 또는 타블렛(통상적으로는 (부풀려지거나), 흡수되어 지거나, 설탕의, 분산성의, 오로 분산성의, 비등성으로 되는 것), 캡슐, 파우더, 비등성 분말, 그래뉼, 비등성 그래뉼 및 동결건조물과 같은 고체의 형태(액체, 일반적으로는 물에, 또는 다음의 이들의 위에서의 용해로 사용될 때 완충 효과를 전개하는 것)로 제공되어 질 수 있다. 이들 리스트는 한정적인 것이 아니다. 이 기술 분야의 통상인은 상기 리스트된 단위 형태의 하나 또는 다른 것을 완충 효과 추구를 좌우하는 적절한 시스템으로 문제의 활성 성분을 어떻게 제형화 하는지를 알고 있다.
- [0052] 비등성의 약학적 형태의 제조에 있어서, 기대된 비등성 특질을 제공하는 성분을 부가하는 것이 조언되어 질 만하다. 이들 타입의 성분들(가스를 방출함에 의해 반응하는 시약(일반적으로 두 개의 시약)은 이 기술 분야의 통상인에게 정통하다.
- [0053] 이 제일 변형체의 범주 내에서, 본 발명의 조성을 유익하기로는 고체의 약학적 제형, 특히는 분산가능한 타블렛이나 비등성의 타블렛으로서 제공되어 진다.
- [0054] 제이의 변형체에 따르면, 본 발명의 조성을 적어도 두 개의 별개의 성분을 갖는 조성물, 현저하기로는 다음을 별개로 포함하는 조성물이다:
- [0055] - 유리 형태로 적어도 하나의 단백질 활성 성분을 포함하는 하나의 구성분; 및
- [0056] - 원하는 완충 효과를 생성하는 적어도 하나의 시스템을 포함하는 다른 구성분.
- [0057] 이들 두 개의 별개의 구성분들은, 물론 버퍼 효과가 소화 관(무엇보다도 먼저는 위 안으로)에서 활성 성분이 통과하는 동안 전개되어 지는 방식으로 연합적으로 또는 비연합적으로 투여되어 지는 것이다.

[0058]

상기 유리 형태로 적어도 하나의 단백질 활성 성분(또는 상기 유리 형태인 적어도 하나의 단백질 활성 성분 및 적어도 하나의 다른 활성 성분) 및 일반적으로 약학적으로 허용될 수 있는 부형제(만일 필요하다면, 이들을 비 등성으로 하는 성분과 함께)와 조합된 시스템 베퍼를 포함하는 (상기한 제일 또는 제이에 변형체에 따른) 본 발명의 조성물은 물론 감미제류, 향류 및/또는 처리 보조제류(윤활제류 등)와 같은 통상적인 약학적 조성물에 존재하는 다른 성분을 포함할 수 있다. 액체 조성물은 상기 적어도 하나의 단백질 활성 성분(또는 유리 형태로 적어도 하나의 단백질 활성 성분 및 적어도 하나의 다른 활성 성분) 및 적절한 시스템 베퍼만을 포함할 수 있다. 이들은 일반적으로, 이들 두 성분에 부가하여, 약학적 제형에서 통상적으로 사용된 제형화 성분(상기에 리스트된 성분과 같은 것)을 포함한다. 고체 조성물은 일반적으로, 상기한 적어도 하나의 단백질 활성 성분(또는 유리 형태로 적어도 하나의 단백질 활성 성분 및 적어도 하나의 다른 활성 성분) 및 베퍼 시스템에 부가하여, 다양한 부가제(상기에 리스트된 것과 같은 것)를 갖는 고형 부형제(임의적으로 비등을 할 수 있는 성분을 갖는 염기)를 포함한다.

[0059]

상술한 바와 같이, 유니트 형태이거나 또는 아닌 본 발명의 조성물의 제제화는 본 발명의 제이의 목적을 구성한다. 상기 제제화는 완충되어 지거나 또는 베퍼와 조합된 약학적 조성물의 제제화이다. 특징적으로, 이것은 유리 형태의 적어도 하나의 단백질 활성 성분을, 액체의 형태에서는 4보다 크고 그리고 8과 같거나 그 이하로 되는 pH에서 상기 조성물을 완충작용할 수 있는 시스템(베퍼 시스템) 또는 고체 형태에서는, 상기 고체 형태가 액체 배지, 현저하기로는 수성배지(현저하기로는 위의 환경에서 그리고 장의 환경에서)에 위치될 때 4보다 큰 pH와 8과 같거나 그 이하로 되는 pH 사이에서 베퍼 효과를 발휘하는 시스템(베퍼 시스템)과의 (단순한) 제제화를 포함한다. 여기서 용어 "제제화"는 단위 조성물의 제조를 위한 (본초 약물의) 용어의 통상적인 의미로 그리고 별개의 구성분을 가지는 조성물의 제조를 위해 보다 광범위한 의미(제제화=포장)로 사용되어 진다.

[0060]

통상적으로, 다른 성분들도 본 발명의 조성물의 제제화에 포함되어 질 수 있다

[0061]

이 기술 분야의 통상인은 본 발명의 중요성을 이해할 것이며, 이는 아래에 나타난 실시예 및 시험 결과에 의해 확인되어 진다. 베퍼의 "이중 긍정적인 효과"인, 위 보호 및 췌장 분비의 저해는 특히 효과적이다. 이 이중 효과와 그의 유효성은 완전히 놀라운 것이다.

[0062]

본 발명의 다른 측면에 따르면, 본 발명은 베퍼 시스템에 대한 새로운 적용을 제공하고 그리고 따라서 유리 형태인 적어도 하나의 단백질 활성 성분이 소화 장기 도관을 통한 그의 통과 동안에 이를 보호하기 위한 상기 특정된 것과 같은 베퍼 시스템의 용도, 현저하기로는 상기에서 특정된 것 중에서 선택된 것의 용도에 또한 관련된다. 달리 말하면, 본 발명은 소화적 효소에 대해 단백질 활성 성분을 보호(소화 장기 통과 동안)하기 위한 새로운 방법을 제공한다. 상기 방법은 필수적으로 상기 특정된 것, 현저하기로는 상기에서 지정된 것 중에서 선택된 것과 같은 베퍼 시스템으로 유리 형태인 상기 활성 성분의, 단위 형태 또는 아닌 것으로 제제화를 포함한다.

[0063]

마지막으로, 본 발명은 적어도 하나의 단백질 활성 성분의 경구 경로에 의한 투여를 포함하는 치료적 처리 방법 및/또는 적어도 하나의 단백질 활성 성분의 경구 투여의 방법으로 여겨질 수 있다. 특징적으로, 상기 방법의 내용에 있어서, 상기 적어도 하나의 활성 성분은 유리 형태로 상기 특정된 것과 같은, 즉, 상기 특정된 바와 같이 pH가 $4 < \text{pH} = 8$ (액체 형태의 경우에 있어서)로 완충되거나, 또는 이것이 액체 배지에 위치될 때(고체 형태의 경우에 있어서) pH사 상기와 같이 완충되어 질 수 있는 완충된 베퍼 시스템으로 (고체 또는 액체 조성물로, 단위 형태나 또는 그렇지 않게 제제화되어) 투여되어 진다. 오늘날 관련된 공지된 치료는 이 후에서 정확하게 되는 질환 또는 질병의 것이다: 당뇨병(참고로 만일 필요하다면 인슐린 투여에 대해), 성장 저해(참고로 칼시토닌의 투여에 대해), 전립선 암(참고로 LHRH의 투여에 대해).

[0064]

본 발명은 순수하게 설명적인 기초에 의해 본 발명의 두 개의 완충된 인슐린 타블렛에 대한 제제화를 특정함에 의해 자세하게 기술되어 질 것이며, 그리고 상기 발명의 큰 흥미는 아래에 제시된 인슐린으로 생체 내에서 수행되어 진 약리학적 테스트 및 생체 외에서 수행되어 진 생리화학적 테스트의 비교적인 결과에 의해 나타내어 질 것이다.

발명의 효과

상기와 같이 구성되는 본 발명은 약물의 새로운 보호 시스템을 제공하는 것으로 유용한 발명이다.

도면의 간단한 설명

[0066] 도 1은 본 발명의 실시형태에 따라 얻어진 결과를 혈당증에서의 감소 백분율 대 시간에 대한 함수 그래프로 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] 이하, 본 발명은 바람직한 실시형태에 의해 보다 자세하게 설명되어 진다.

I 제제화

[0069] 본 발명의 두 가지 타입의 타블렛이 그 자체로 알려진 방법(통상적인 제제화 방법)에 따라 아래에 지시된 성분과, 지시된 양을 사용하여 제조되었다:

[0070] - 분산성 타블렛 A; 및

[0071] - 비등성 타블렛 B.

[0072] 타블렛 A:

[0073] 인간 인슐린 : 3.5 mg (100 U)

[0074] 트로메타몰(TRIS) : 100 mg

[0075] 칼슘 포스페이트(dicalcic) : 250 mg

[0076] 미세결정성 셀룰로스 : 250 mg

[0077] 만니톨 : 250 mg

[0078] 마그네슘 스테아레이트 : 10 mg

[0079] 코로이달 실리카 : 1 mg

[0080] 크로스포비돈 : 50 mg

[0081] 소디움 벤조에이트 : 30 mg

[0082] 탈크 : 10 mg

[0083] 시트르 산

[0084] 모노소디움 시트레이트 { 잔량 pH 6.5

[0085] 타블렛 중량: 1그램

[0086] 타블렛 B:

[0087] 인간 인슐린 : 3.5 mg (100 U)

[0088] 무수 모노소디움 시트레이트 : 1142.7 mg

[0089] 무수 소디움 비카보네이트 : 2076 mg

[0090] 소디움 벤조에이트 : 152.60 mg

[0091] 모노소디움 포스페이트 : 120 mg

[0092] 에탄올 96%

[0093] 탈미네랄화 물 { 그래뉼을 위한 잔량

[0094] 타블렛의 이론적 중량: 3.5 g

[0095] 용액에서 pH 6.8

[0096]

[0097] II 생체 외 테스트

[0098] 본 발명에 따른 완충된 배지에서 산성 배지에서 펩신의 대사적 역할, 염기성 배지에서 트립신의 대사적 역할 및 이들 소화 효소의 하나 및 다른 것의 비 활성화를 확인하기 위한 테스트는 생체 외에서 수행되어 졌다.

[0099] 이들 다양한 테스트를 하는 동안, 인슐린은 액체 크로마토그라피에 의해 분석되어 졌다.

[0100] 테스트 1

[0101] 인간 인슐린 용액 (100 U)

[0102] + 0.1 N HCl (50 ml) pH 1

[0103] + 37°C에서 1h, 2h, 3h 동안 교반

표 1

시간	인슐린 함량
0 시	99.00 U
1h	99.87 U
2h	100.13 U
3h	100.30 U

[0105] 펩신이 없는, pH 1에서 산성 배지에서는, 인슐린은 37°C에서 3시간 이상 동안 안정하였다.

[0106] 테스트 2'

[0107] 인간 인슐린 용액 (100 U)

[0108] + 0.1 N HCl (50 ml) pH 1

[0109] + 펩신 (160 mg)

[0110] + 37°C에서 1h 동안 교반

표 2

시간	인슐린 함량
0 시간	0 U
1h	0 U

[0112] pH 1에서 소화 효소(펩신)의 존재하에서는, 인슐린은 바로 분해되어 졌다.

[0113] 테스트 1 (본 발명)

[0114] 인간 인슐린 용액 (100 U)

[0115] + 0.1 N HCl (50 ml) pH 1

[0116] + 펩신 (160 mg)

[0117] + 포스페이트 버퍼 pH 6.8 (50 ml)

[0118]

+ 37°C에서 1h, 2h, 3h 동안 교반

표 3

시간	인슐린 함량
0 시간	101.32 U
1h	101.73 U
2h	99.72 U
3h	101.60 U

[0119]

pH 6.8로 완충된 배지에서는, 웨신은 더 이상 활성화되지 않고 그리고 인슐린은 37°C에서 3시간 이상 동안 안정하였다.

[0121] 테스트 3'

[0122] 인간 인슐린 용액 (100 U)

[0123] + 0.1 N HCl

[0124] + 포스페이트 버퍼 pH 8.5

[0125] + 37°C에서 1h, 2h, 3h 동안 교반

표 4

시간	인슐린 함량
0 시간	100 U
1h	99.59 U
2h	100.24 U
3h	100.48 U

[0127]

이 테스트는 버퍼의 비등성과 효소의 부재에서는 인슐린이 염기성 배지에서 안정하다는 것을 입증한다.

[0128] 테스트 2a, 2b, 2c (본 발명)

[0129] 인간 인슐린 용액 (100 U)

[0130] + 포스페이트 버퍼 pH 6 (테스트 2a), pH 6.5 (테스트 2b), pH 6.8 (테스트 2c)

[0131] + 트립신 750 U

[0132] + 37°C에서 1h, 2h 동안 교반

표 5

시간	인슐린 함량		
	pH 6	pH 6.5	pH 6.8
0 시간	100 U	100 U	98 U
1h	92 U	83 U	56 U
2h	86 U	72 U	48 U

[0134]

상기에 나타난 pH로 완충된 배지에서, 트립신의 대사적 효과는 거의 대부분 희석되었다.

[0135] 테스트 4'

- [0136] 인간 인슐린 용액 (100 U)
 [0137] + 포스페이트 버퍼 pH 8.5
 [0138] + 트립신 750 U
 [0139] + 37°C에서 1h, 2h 동안 교반

표 6

[0140]	시간	인슐린 함량
	0 시간	89 U
	1h	14.5 U
	2h	1.5 U

- [0141] 장의 효소(트립신)의 존재에서, pH 8.5에서, 인슐린은 강력하게 분해되어 졌다.

- [0142] 이들 결과의 검사(염기성 pH에서)는 pH가 알카리성으로 증가하면 할수록, 웨신은 그의 대사적 효과를 더욱 더 발휘한다는 것을 보여준다.
- [0143] 최적의 점은 2시간 후에, 웨신의 존재에도 불구하고, 인슐린의 가장 높은 백분율이 발견되는: 72%, 지점인 pH 6.5 (거의 중성 pH)인 것으로 여겨진다.

III 생체 내 테스트

- [0145] 두 가지 타입의 비등성 타블렛(본 발명의 버퍼 시스템을 갖는 것: 타블렛 B(상기 참고) 및 본 발명의 버퍼 시스템을 갖지 않는 것: 대조 비등성 타블렛(버퍼가 없는 타블렛 B))의 혈당 저하 활성이 스트렙토조토신의 투여에 의해 당뇨병(과혈당증)이 유발된 랫트에서 연구되었다.
- [0146] 니트로소우레아에 화학적으로 관련된 항체인, 스트렙토조토신은 체장의 랑게르한스섬의 파괴에 의하여 당뇨병 유발성 특성을 가진다.
- [0147] 이 테스트는 이 기술 분야의 통상인에게 매우 정통하다. 이의 원리는 다음에 요약되어 진다.
- [0148] 웅성 위스타르 랫트(평균 체중 200 g)에 복막 내의 경로에 의해 70 mg/kg의 스트렙토조토신의 투여는 동물에 72시간 후에 의학적 다식증, 조갈증 및 다뇨증과 조합된 심각한 과혈당증을 유발한다.
- [0149] 동물들은 여덟 마리 씩 세 뱃찌로 분할되었다.

- [0150] 뱃찌 1: 정상 동물, 비-과혈당증, 10 ml/kg의 부피로, pH 6.8로 완충된 타블렛(비등성 타블렛 B(상기 참고))에 포함된 30 단위의 인슐린을 식도의 프로브를 사용하여 경구 경로에 의해 투여.

- [0151] 뱃찌 2: 당뇨성 동물, 10 ml/kg의 부피로, 비-완충된 타블렛(버퍼가 없는 비등성 타블렛 B)에 포함된 30 단위의 인슐린을 식도의 프로브를 사용하여 경구 경로에 의해 투여.
- [0152] 뱃찌 3: 당뇨성 동물, 10 ml/kg의 부피로, pH 6.8로 완충된 타블렛(비등성 타블렛 B(상기 참고))에 포함된 30 단위의 인슐린을 식도의 프로브를 사용하여 경구 경로에 의해 투여.

- [0153] 혈액 샘플은 동물의 꼬리로부터 3시간 동안 매 15분 간격으로 취해지고 그리고 혈당증이 아보트 글루코스 메터를 사용하여 평가되었다.
- [0154] 결과는 아래의 표에 나타내어 졌다. 이들은 리터 당 글루코스의 그램으로(표 7) 또한 밀리그램당량으로 표시되

어 졌으며, 그리고 혈당증에서의 감소 백분율로(표 8) 나타내어 졌다.

표 7

시간(분)	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
뱃 찌 1	g/l	0.99 ±0.0 4	4	0.99 ±0.0 3	0.98 ±0.05	0.90 ±0.03	0.85 ±0.0	0.82 ±0.05	0.82 ±0.06	0.84 ±0.06	0.91 ±0.05	0.95 ±0.04	0.99 ±0.0 3
		5.50 ±0.2 6		5.50 ±0.1 6	5.45 ±0.3	5 ±0.16	4.72 ±0.2	4.56 ±0.3	4.56 0.33	4.7 ±0.33	5 ±0.16	5.3 ±0.2	5.50 ±0.16
뱃 찌 2	g/l	3.94 ±0.1 8	3.92 ±0.1 6	3.91 ±0.1 6	3.88 ±0.15	3.84 ±0.16	3.81 ±0.1	3.82 ±0.15	3.87 ±0.13	3.91 ±0.14	3.94 ±0.15	3.95 ±0.15	3.95 ±0.1 6
		22±1 ±0.9	21.7 ±0.9	21.7 ±0.9	21.6 ±0.8	21.3 ±0.9	21.2 ±0.8	21.2 ±0.8	21.5 ±0.7	21.7 ±0.8	21.9 ±0.8	21.9 ±0.8	21.9 ±0.9
뱃 찌 3	g/l	3.8 ±0.5	3.7 ±0.5	3.2 ±0.4	2.5 ±0.3	2.5 ±0.4	1.76 ±0.3	1.64 ±0.4	1.6 ±0.4	1.65 ±0.5	1.8 ±0.5	2.3 ±0.6	2.78 ±0.8
		21.1 ±2.8	20.6 ±2.8	17.8 ±2.2	14 ±1.7	11.4 ±2.2	9.8 ±1.7	9.1 ±2.2	8.9 ±2.2	9.2 ±2.8	10 ±2.8	12.8 ±3.3	15.4 ±4.5

혈당증(g/l 및 meq/l)

표 8

시간(분)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
뱃찌 1	0	1	9	14	17	17	15	8	4	0	0	0
뱃찌 2	0.50	0.75	1.5	2.5	3.3	3	1.8	0.75	0.50	0	0	0
뱃찌 3	1	16	33	46	54	56	57	57	52	39	27	11

표 2로부터 결과는 첨부된 도면에 단일 도로서 그래프로 도시되어 졌다(혈당증에서의 감소 백분율 대 시간(분으로 표시됨)에 대한 함수):

- 곡선 —■—는 뱃찌 1의 결과를 나타냄,
- 곡선 --◆--는 뱃찌 2의 결과를 나타냄,
- 곡선 —▲—는 뱃찌 3의 결과를 나타냄.

결과의 조사는 다음을 보여준다:

[0163] - 정상(비-과혈당증) 동물(뱃찌 1)에 있어서, 완충된 인슐린의 투여는 45분 후에, 75분에서 최대로 되는 혈당증의 완만한 감소를 이끌고, 그리고 그런 다음 혈당증은 150분 후에 정상 값으로 복귀한다. 췌장이 그대로인 이들 동물들은 과혈당증인, 글루카곤을 분비함에 의해 보상한다;

[0164] - 당뇨병 동물(뱃찌 2)에 있어서, 비-완충된 인슐린의 투여는 혈당증에 있어서의 매우 완만한, 유의성이 없는 감소를 이끌었다. 전 실험을 통하여, 이 동물들은 아주 높은 혈당증을 유지한다;

[0165] - 당뇨병 동물(뱃찌 3)에 있어서, 완충된 인슐린의 투여는 45분 후에, 105분에서 최대로 되는 혈당증의 아주 유의성 있는 감소를 이끌고, 그리고 그런 다음 혈당증에 있어서 진보적인 증가가 관찰되었다. 모든 동물들은 비록 이들이 당뇨병의 심각성에 기인하여 정상의 혈당증으로 복귀하지는 않았지만 완전하게 개선되었다.

[0166] 이를 결과는 사용된 버퍼 시스템이 경구 경로에 의해 투여된 인슐린의 저혈당 활성을 보전하는 것을 가능하게 하였으며(생체 외에서 얻어진 결과와 완전하게 일치함), 그리고 상기 인슐린의 양호한 생체이용가능성을 확인한다.

[0167] 생체 외에서 그리고 생체 내에서의 양자의 결과는 인슐린의 활성을 보전하는데 버퍼 시스템의 유효성을 입증한다:

[0168] - 생체 외

[0169] - 비완충된 산성 배지에서, 인슐린은 펩신에 의해 대사되어 진다(테스트 2'). pH 6.8로 완충된 배지에서는, 펩신이 더 이상 활성화되지 않고 그 리고 그 결과 인슐린의 100%가 3시간 후에 발견되었다(테스트 1),

[0170] - 염기성 배지에서, 인슐린은 트립신에 의해 대사되어 진다(테스트 4'). pH 6, 6.5, 및 6.8로 완충된 배지에서는, 상기 트립신의 활성이 저해되어, 다소간 감소된다;

[0171] - 생체 내

[0172] - 비 완충된 제제는 실질적으로 아무 활성도 나타내지 않았다. 반대로, 완충된 제제는 강력한 저혈당증 활성을 나타내었다.

[0173] 생체 외에서 그리고 생체 내에서의 양자의 모든 테스트에서, 인간 인슐린이 사용되었다. 얻어진 결과는 모든 인슐린 유사화합물에 적용할 수 있다는 것은 명확하다.

[0174] 이들 결과를 고려하면, 본 발명의 중요성이 매우 명백하다. 이 중요성은 남자에게 있어 예비적인 시험에 의해 확인되어 졌다.

도면

도면1

