



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0046623
(43) 공개일자 2022년04월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/575 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2086 (2013.01)
A61K 31/575 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7007741
(22) 출원일자(국제) 2020년08월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/045987
(87) 국제공개번호 WO 2021/030474
국제공개일자 2021년02월18일
(30) 우선권주장
62/885,450 2019년08월12일 미국(US)

(71) 출원인
메사추세츠 인스티튜트 오브 테크놀로지
미국 02139 메사추세츠 캄브리지 메사추세츠 애브
뉴 77
더 브리검 앤드 우먼즈 হাস피탈, 인크.
미국 02115 메사추세츠주 보스턴 프란시스 스트리
트 75
(72) 발명자
트라베르소, 카를로 지오반니
미국 02459 메사추세츠주 뉴턴 비컨 스트리트
1013 유닛 1
코르제닉, 조슈아
미국 02468 메사추세츠주 와반 파인 리지 로드
184
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

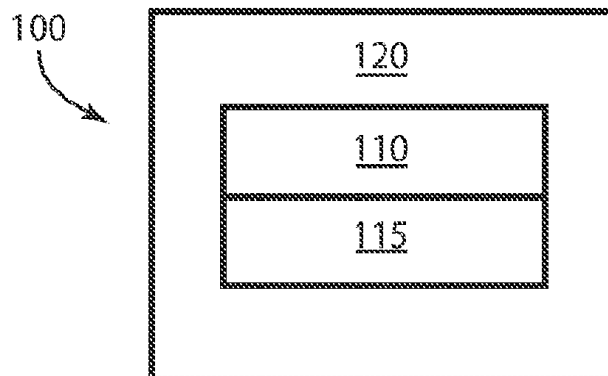
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 치료제의 투여를 위한 물품 및 방법

(57) 요약

치료제를 대상체에게 전달하기 위한 물품 및 방법이 기재된다. 이들 물품 및 방법은 일부 경우에, 대상체의 결장에의 치료제의 전달에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 물품은 분비 유도제를 방출시키도록, 예를 들어, 장액의 방출을 자극하도록 구성된다. 물품은 일부 경우에, 장액의 자극된 방출이 결장에 의한 흡수에 이용가능한 치료제의 양을 증가시키도록 치료제를 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, 본원에 기재된 물품 및 방법은 유리하게는 추가의 성분, 예컨대 분비 유도제가 없는 전통적으로 투여되는 치료제와 비교하여 대상체에서 치료제의 증가된 흡수를 촉진시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 물품 및 방법은 대상체의 결장의 운동성을 증가시킬 수 있다. 운동성을 증가시킴으로써 유발된 결장에서의 유체의 수축 및 이동의 증가는 유리하게는 치료제의 용해 또는 흡수를 용이하게 할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/284 (2013.01)

A61K 9/4866 (2013.01)

A61K 9/4891 (2013.01)

(72) 발명자

랭거, 로버트 에스.

미국 02459 매사추세츠주 뉴턴 몬트베일 로드 98

스태이거, 크리스토프 윈프리드 조안

미국 02140 매사추세츠주 케임브리지 리전트 스트리트 46

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, 대상체의 결장에서의 치료제의 방출을 위해 구성된 물품:

분비 유도제를 포함하는 제1 부분;

제1 부분에 인접하며, 치료제를 포함하는 제2 부분; 및

물품과 회합된 분해가능한 코팅.

청구항 2

하기를 포함하는, 대상체의 장의 부분에서의 치료제의 방출을 위해 구성된 물품:

대상체의 장에 존재하는 장액의 양을 증가시키도록 구성된 제1 성분; 및

대상체의 장에서 치료제를 방출시키도록 구성된 제1 성분과 회합된 제2 성분.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 장의 부분이 대상체의 결장인 물품.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제가 대상체의 결장에서의 물 함량을 증가시키도록 구성된 것인 물품.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 위장 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 물품.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제가 담즙산 또는 그의 염인 물품.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제가 케노데옥시콜산 또는 그의 염인 물품.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 분해가능한 코팅이 유드라짓 S100, 플로랄, HPMC 또는 듀오코트를 포함하는 것인 물품.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제의 국부 농도가 적어도 3 mM인 물품.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제의 국부 농도가 적어도 5 mM인 물품.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 물품이 히드록시프로필메틸 셀룰로스를 추가로 포함하는 것인 물품.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 물품이 스테아르산마그네슘을 추가로 포함하는 것인 물품.

청구항 13

하기 단계를 포함하는, 장 약물 전달의 방법으로서:

대상체의 장의 부분을 장 분비 유도제에 노출시켜 장이 장액을 방출시키도록 유도되게 하는 단계; 및

치료제를 대상체의 장의 부분에 제공하는 단계,

여기서 분비 유도제는 대상체의 장에 의한 흡수에 이용가능한 치료제의 양을 증가시키는 것인 방법.

청구항 14

하기 단계를 포함하는, 치료제를 투여하는 방법:

분비 유도제를 포함하는 제1 부분, 제1 부분에 인접하며, 치료제를 포함하는 제2 부분, 및 물품과 회합된 분해 가능한 코팅을 포함하는 물품을 대상체에게 투여하며,

여기서 분비 유도제는 대상체의 장에 존재하는 장액의 양을 증가시키도록 구성된 것인 단계; 및

치료제를 물품으로부터 대상체의 장에 방출시키는 단계.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 분비 유도제가 담즙산 또는 그의 염인 방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제가 케노테옥시콜산 또는 그의 염인 방법.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제가 회맹 판막 및 간 만곡 사이의 거리의 1/5 내에서 완전히 용해되도록 구성된 것인 방법.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제의 국부 농도가 적어도 3 mM인 방법.

청구항 19

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제의 국부 농도가 적어도 5 mM인 방법.

청구항 20

제13항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제 및 치료제가 분비 유도제 및 치료제를 포함하는 정제, 환제, 또는 캡슐을 통해 경구로 도입되는 것인 방법.

청구항 21

제13항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제가 대상체에서 복통을 유도하지 않는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제가 대상체의 위장관의 운동성을 증가시키도록 구성된 것인 물품.

청구항 23

제1항 내지 제12항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제가 담즙산 또는 그의 염이고, 치료제가 담즙산 또는 그의 염인 물품.

청구항 24

제1항 내지 제12항, 제22항 및 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 분비 유도제가 케노데옥시콜산 또는 그의 염이고, 치료제가 담즙산 또는 그의 염인 물질.

청구항 25

제1항 내지 제12항 및 제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 분비-유도제의 양이 5 mg 이상 및 5 g 이하인 물질.

청구항 26

제1항 내지 제12항 및 제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 물질에 존재하는 치료제의 양이 10 mg 이상 및 10 g 이하인 물질.

청구항 27

제1항 내지 제12항 및 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 물질의 총 중량 대비 분비-유도제의 wt%가 10 wt% 이상 및 95 wt% 이하인 물질.

청구항 28

제1항 내지 제12항 및 제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 물질의 총 중량 대비 치료제의 wt%가 10 wt% 이상 및 95 wt% 이하인 물질.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 부분 및 제2 부분의 비가 1:1 이상 및 1:99 이하인 물질 또는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 부분 및 제1 부분의 비가 1:1 이상 및 99:1 이하인 물질 또는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 분비-유도제 대 치료제의 질량 비가 10:90 이상 및 90:10 이하인 물질 또는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 발명의 명칭이 "치료제의 투여를 위한 물질 및 방법"인 2019년 8월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 62/885,450에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하의 우선권을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 대상체의 결장에의 치료제의 투여에 관한 물질 및 방법이 일반적으로 기재된다.

배경 기술

[0005] 결장에의 약물의 국부 및 제어된 전달은 위장관의 제약의 전달에서 난제로서 존속한다. 이 문제를 다룰 수 있는 신규한 기술은 유해 효과의 가능성을 감소시키면서 약물의 효능을 개선시킬 것이다. 따라서, 결장에의 약물 전달의 개선된 방법이 필요하다.

발명의 내용

- [0006] 본 발명의 대상은, 일부 경우에, 상호관련된 제품, 특정 문제에 대한 대안적인 해결책, 및/또는 하나 이상의 시스템 및/또는 물품의 복수의 상이한 용도를 포함한다.
- [0007] 한 측면에서, 대상체의 결장에서 치료제의 방출을 위해 구성된 물품이 제공된다. 일부 실시양태에서, 물품은 분비 유도제를 포함하는 제1 부분, 제1 부분에 인접하며, 치료제를 포함하는 제2 부분, 및 물품과 회합된 분해 가능한 코팅을 포함한다.
- [0008] 일부 실시양태에서, 물품은 대상체의 장에 존재하는 장액의 양을 증가시키도록 구성된 제1 성분 및 대상체의 장에서 치료제를 방출시키도록 구성된 제1 성분과 회합된 제2 성분을 포함한다.
- [0009] 또 다른 측면에서, 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체의 장의 부분을 장 분비 유도제에 노출시켜 장이 장액을 방출시키도록 유도되게 하는 단계; 및 치료제를 대상체의 장의 부분에 제공하는 단계를 포함하며, 여기서 분비 유도제는 대상체의 장에 의한 흡수에 이용가능한 치료제의 양을 증가시킨다.
- [0010] 일부 실시양태에서, 방법은 분비 유도제를 포함하는 제1 부분, 제1 부분에 인접하며, 치료제를 포함하는 제2 부분, 및 물품과 회합된 분해가능한 코팅을 포함하는 물품을 대상체에게 투여하며, 여기서 분비 유도제는 대상체의 장에 존재하는 장액의 양을 증가시키도록 구성된 것인 단계; 및 치료제를 물품으로부터 대상체의 장에 방출시키는 단계를 포함한다.
- [0011] 본 발명의 다른 이점 및 신규한 특색은 첨부된 도면과 함께 고려되는 경우 본 발명의 다양한 비-제한적 실시양태의 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 본 명세서 및 참고로 도입된 문서가 상충되고/거나 불일치하는 개시내용을 포함하는 경우, 본 명세서가 지배할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0012] 본 발명의 비-제한적 실시양태는 개략적이며 일정한 비율로 도시되지는 것으로 의도되지 않는 첨부된 도면을 참고로 예로서 기재될 것이다. 도면에서, 예시된 각각의 동일한 또는 거의 동일한 성분은 전형적으로 단일 수치에 의해 나타내어진다. 명확성의 목적을 위해, 모든 성분이 모든 도면에 표시되지는 않으며, 예시가 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본 발명을 이해하도록 하는데 필요하지 않은 경우, 본 발명의 각각의 실시양태의 모든 성분이 나타내어지지 않는다는 점에 유의한다. 도면에서:
- 도 1은 실시양태의 한 세트에 따른, 치료제의 제어된 방출을 위해 구성된 예시적인 물품의 개략도를 나타내고;
- 도 2는 실시양태의 한 세트에 따른, 치료제의 제어된 방출을 위해 구성된 예시적인 물품의 개략도를 나타내고;
- 도 3은 실시양태의 한 세트에 따른, 대상체의 위장관을 통해 이동하는 예시적인 물품의 개략적 예시를 나타내고;
- 도 4는 실시양태의 한 세트에 따른, 직장내 압력의 변화 대 시간의 플롯을 나타내고;
- 도 5는 실시양태의 한 세트에 따른, 예시적인 물품의 개략도를 나타내고;
- 도 6은 실시양태의 한 세트에 따른, 예시적인 물품의 개략도를 나타내고;
- 도 7a-7b는 실시양태의 한 세트에 따른, 예시적인 이중층 전달 시스템에 대한 시험관내 용해 프로파일을 나타내고;
- 도 8a-8b는 실시양태의 한 세트에 따른, 방출 전 및 후의 예시적인 이중층 전달 시스템을 나타내고;
- 도 9는 실시양태의 한 세트에 따른, 분비 유도제로서 NaCDC 및 치료제로서 5-아미노살리실산을 방출시키도록 구성된 물품의 개략적 예시를 나타내고;
- 도 10a-10d는 실시양태의 한 세트에 따른, 전통적인 캡슐 및 전통적인 제어된 방출 전달 시스템 ("단일층") 대 본원에 기재된 물품 ("이중층")에 대한 시간 경과에 따른 방출 프로파일을 나타내고;
- 도 11a-11b는 특정 실시양태에 따른, 통상적인 약물 전달 시스템에 기재된 바와 같은 지연된 볼루스 및 1차 방출 동역학을 갖는 지연되고 연장된 방출로서 전달된 모델링된 결장 Na-CDC 농도를 나타내고;
- 도 12a는 실시양태의 한 세트에 따른, 돼지에서 장 통과 전반에 걸쳐 통합성을 유지하는 이중층 전달 시스템의 능력을 입증하는 카플란 마이어(Kaplan Meyer) 플롯을 사용한 캡슐 제제와 비교하여 CDC 이중층 전달 시스템의 생체내 평가 및 4시간 후 회수된 절개된 전달 시스템을 나타내고;

도 12b는 실시양태의 한 세트에 따른, 3가지 직장 압력측정법 패턴의 진폭 및 화살촉에 의해 지시된 심한 수축 (데이터는 평균 진폭에 대해 정규화됨)을 갖는 비코팅된 이중층 전달 시스템 또는 CDC 캡슐의 직장내 정치 후 대표적인 직장 압력측정법 패턴을 나타내고;

도 13a-13c는 실시양태의 한 세트에 따른, 흑색 화살표가 4시간 후 붕괴된 12개의 전달 시스템 중 하나를 지시하는 반면, 나머지는 무손상인 채 남아 있는 말기 돼지 모델의 소장으로부터 회수된 이중층 전달 시스템의 사진 영상을 나타내고;

도 14a-14l은 실시양태의 한 세트에 따른, 시험관내 및 인 실리코(in silico) 데이터를 사용한 이중층 전달 시스템 대 전통적인 제제의 약동학 평가를 나타내고;

도 15a는 실시양태의 한 세트에 따른, pH를 pH 7.4로 조정 (0.2M NaOH, 100 rpm)하기 전 1시간 동안 방출을 모조 장액 (0.2M, SIF, pH 6.8)에서 평가한 이중층 전달 시스템의 시험관내 방출 패턴을 나타내고;

도 15b는 실시양태의 한 세트에 따른, pH를 pH 7.4로 조정 (0.2M NaOH, 100 rpm)하기 전 1시간 동안 방출을 모조 장액 (0.2M, SIF, pH 6.8)에서 평가한 캡슐 제제의 시험관내 방출 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 치료제를 대상체에게 전달하기 위한 물품 및 방법이 기재된다. 이들 물품 및 방법은 일부 경우에, 대상체의 결장에의 치료제의 전달에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 물품은 분비 유도제를 방출시키도록, 예를 들어, 장액의 방출을 자극하도록 구성된다. 물품은 일부 실시양태에서, 장액의 자극된 방출이 결장에 의한 흡수에 이용가능한 치료제의 양을 증가시키도록 치료제를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 물품 및 방법은 유리하게는 추가의 성분, 예컨대 분비 유도제가 없는 전통적으로 투여되는 치료제와 비교하여 대상체에서 치료제의 증가된 흡수를 촉진시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 물품 및 방법은 대상체의 결장의 운동성을 증가시킬 수 있다. 운동성을 증가시킴으로써 유발된 결장에서의 유체의 수축 및 이동의 증가는 유리하게는 치료제의 용해 또는 흡수를 용이하게 할 수 있다.
- [0014] 한 측면에서, 치료제를 대상체의 결장에 방출시키도록 구성된 물품이 기재된다. 물품은 분비 유도제를 포함하는 제1 부분, 치료제를 포함하는 제2 부분, 및 물품과 회합된 분해가능한 코팅을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 물품은 코팅이 없다. 일부 실시양태에서, 물품은 대상체에게 경구로 투여될 수 있는 환제, 정제, 또는 캡슐이다.
- [0015] 또 다른 측면에서, 대상체의 장의 부분에서의 치료제의 방출을 위해 구성된 물품이 기재된다. 물품은 대상체의 장에 존재하는 장액의 양을 증가시키도록 구성된 제1 성분 및 대상체의 장에서 치료제를 방출시키도록 구성된 제1 성분과 회합된 제2 성분을 포함할 수 있다.
- [0016] 추가의 또 다른 측면에서, 장 약물 전달을 위한 방법이 기재된다. 방법은 장의 부분을 장 분비 유도제에 노출시켜 장이 장액을 방출시키도록 유도되게 하는 것을 포함한다. 방법은 또한 치료제를 장의 부분에 제공하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 분비 유도제는 대상체의 장에 의한 흡수에 이용가능한 치료제의 양을 증가시킨다.
- [0017] 여전히 추가의 또 다른 측면에서, 치료제를 투여하는 방법이 기재된다. 방법은 분비 유도제, 제1 부분에 인접하며, 치료제를 포함하는 제2 부분, 및 물품과 회합된 분해가능한 코팅을 포함할 수 있는 물품을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 분비 유도제는 장에 존재하는 장액의 양을 증가시키도록 구성될 수 있고, 방법은 치료제를 물품으로부터 대상체의 장에 방출시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0018] 물품의 특정 실시양태는 회합된 분해가능한 코팅을 갖는다. 일부 실시양태에서, 및 이론에 구애되지 않는 한, 분해가능한 코팅은 분비 유도제 및 치료제가 방출되는 대상체의 장관을 따라 방출 위치의 조정을 가능하게 한다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제에 의한 장액의 자극된 방출은 결장을 따라 치료제의 국부 용해도를 증진시킨다.
- [0019] 본원에 사용된 바와 같은 "대상체"는 임의의 동물, 예컨대 포유동물 (예를 들어, 인간)을 지칭한다. 대상체의 비-제한적 예는 인간, 비-인간 영장류, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 또는 설치류, 예컨대 마우스, 래트, 햄스터, 조류, 어류, 또는 기니 피그를 포함한다. 본원에 기재된 실시양태는 일부 경우에, 인간으로의 용도에 관한 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 예를 들어, 본원에 기재된 물품의 투여시, 건강 이익을 입증할 수 있다.
- [0020] 본 발명의 특정 실시양태는 유리하게는 결장에서의 치료제의 증진된 용해도를 제공한다. 물품이 코팅으로 구성

되는 실시양태에서, 코팅은 유리하게는 분비 유도제가 결장의 바람직한 위치에서 (예를 들어, 소화관의 다른 비 바람직한 및/또는 덜 효과적인 부분과 반대로) 방출되도록 구성될 수 있다. 특정 경우에, 코팅은 대상체에게 복통을 유발할 수 있는 방식으로 위장 (GI) 관을 따른 위치에서 분비 유도제의 방출을 방지하도록 (예를 들어, 실질적으로 억제하도록) 구성된다 (예를 들어, 코팅은 분비 유도제의 과열적 방출을 방지할 수 있음).

[0021] 실시양태의 한 세트에서, 분비 유도제는 담즙산, 예컨대 케노데옥시콜산 (CDC)이다. 일부 실시양태에서, 적합한 코팅, 예를 들어, 유드라짓(Eudragit) S100으로 구성되는 경우, 본원에 기재된 물품은 유리하게는 방출을 위한 바람직한 위치 (예를 들어, 회장의 원위 부분)에 도달할 때까지 분비 유도제 또는 치료제를 실질적으로 방출시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 바람직한 위치에 도달시, 분해가능한 코팅은 분비 유도제를 방출시켜, 대상체에 대해 내부의 위치에서 예를 들어, 적어도 3 mM 또는 적어도 5 mM의 분비 유도제의 국부 내부 농도를 생성한다. 이론에 구애되기를 원하지는 않지만, 분비 유도제의 농도의 국부 증가는 일부 경우에, (추가) 장액의 방출을 자극함으로써, 바람직한 치료제 (예를 들어, 본원에 기재된 물품의 치료제)의 용해도를 증진시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 분비 유도제는 또한 결장의 운동성을 증가시켜 유리하게는 치료제의 용해 및/또는 흡수를 증진시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 이 치료제는 담즙산 또는 그의 염, 예컨대 나트륨 케노데옥시콜레이트 (NaCDC)일 수 있다.

[0022] 일부 실시양태에서, 물품은 치료제를 포함하는 제2 부분에 인접한, 분비 유도제를 포함하는 제1 부분을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 부분 또는 층이 "인접한" 것으로 지칭되는 경우, 이는 또 다른 성분 또는 부분에 직접 인접할 수 있거나, 1개 이상의 개재하는 성분 (예를 들어, 치료제를 포함하는 부분 및 분비 유도제를 포함하는 부분을 포함하나 이에 제한되지는 않는 부분)이 또한 존재할 수 있다. 또 다른 부분/층에 "직접 인접한" 부분 또는 층은 개재하는 성분이 존재하지 않음을 의미한다.

[0023] 도 1은 치료제의 전달을 위해 구성된 물품의 비-제한적 예를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 물품(100)은 제1 부분(110) (예를 들어, 분비 유도제를 포함함) 및 제1 부분(110)에 인접한 제2 부분(115) (예를 들어, 치료제를 포함함)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 코팅(120)은 물품(100)과 회합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅(120)은 대상체에 대해 내부의 바람직한 위치에 도달할 때까지 제1 부분(110) 및/또는 제2 부분(115)을 (예를 들어, 용해로부터) 보호하도록 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 물품(100)에서 제1 부분(110)은 제1 층이고, 제2 부분(120)은 제2 층이다. 제1 부분(110) 및 제2 부분(120)이 도 1에 도시되지만, 1개 이상의 추가의 부분 및/또는 층은 또한 물품(100)에 존재할 수 있다.

[0024] 도 1은 물품(100)을 둘러싼 코팅(120)으로서 나타내어지지만, 일부 실시양태에서, 코팅(120)은 물품(100)을 단지 부분적으로 둘러쌀 수 있거나, 코팅(120)은 없을 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 부분(110) 및 제2 부분(115)은 도 1에 도시된 바와 같이 직접 접촉할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 부분(110) 및 제2 부분(115)은 공간적으로 분리될 수 있다 (예를 들어, 1개 이상의 층 및/또는 성분이 제1 부분(110) 및 제2 부분(115) 사이에 위치할 수 있음). 특정 실시양태에서, 제1 부분(110) 및 제2 부분(115)은 코팅(120)의 별개의 또는 중첩하는 부분에 캡슐화될 수 있다.

[0025] 또 다른 실시양태에서, 이제 도 2에 대해 언급하면, 치료제의 전달을 위해 구성된 물품의 비-제한적 개략적 예가 나타내어진다. 물품(200)은 제1 부분(210) (예를 들어, 분비 유도제를 포함함) 및 제1 부분(210)에 인접한 제2 부분(215) (예를 들어, 치료제를 포함함)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코팅(220)은 도 2에 도시된 바와 같이, 제2 부분(215)과 회합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅은 제1 부분(210)과 회합될 수 있다 (예를 들어, 제1 부분(210)을 적어도 부분적으로 캡슐화함, 제1 부분(210)을 완전히 캡슐화함). 일부 실시양태에서, 코팅(220)은 제2 부분(215)을 (예를 들어, 용해로부터) 보호하지만, 제1 부분(210) 전에 용해되도록 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 부분(210)은 대상체에의 투여 전에 제2 부분(215) 및 코팅(215)을 둘러쌀 수 있다. 제1 부분(210) 및 제2 부분(220)이 도 2에 도시되지만, 1개 이상의 추가의 부분 및/또는 코팅이 또한 물품(200)에 존재할 수 있다.

[0026] 도 2는 제2 부분(215)을 둘러싼 코팅(220)으로서 나타내어지지만, 기재된 물품의 일부 실시양태는 제2 부분(215)을 단지 부분적으로 둘러싼 코팅(220)을 가질 수 있거나, 코팅(220)은 없을 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 부분(210) 및 제2 부분(215)은 코팅 없이 직접 접촉할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 부분(210) 및 제2 부분(215)은 공간적으로 분리될 수 있다 (예를 들어, 1개 이상의 부분 및/또는 성분이 제1 부분(210) 및 제2 부분(215) 사이에 위치할 수 있음).

[0027] 일부 실시양태에서, 제1 부분 (예를 들어, 분비-유도제를 포함함) 및 제2 부분 (예를 들어, 치료제를 포함함)의 비는 1:1 이상, 1:2 이상, 1:3 이상, 1:4 이상, 1:5 이상; 1:10 이상, 1:20 이상, 1:30 이상, 1:40 이상, 1:50

이상, 1:60 이상, 1:70 이상, 1:75 이상, 1:80 이상, 1:85 이상, 1:90 이상, 1:95 이상, 1:96 이상, 1:97 이상, 1:98 이상, 또는 1:99 이상이다. 일부 실시양태에서, 제1 부분 대 제2 부분의 비는 1:99 이하, 1:98 이하, 1:97 이하, 1:96 이하, 1:95 이하, 1:90 이하, 1:85 이하, 1:80 이하, 1:75 이하, 1:70 이하, 1:60 이하, 1:50 이하, 1:40 이하, 1:30 이하, 1:20 이하, 1:10 이하, 1:5 이하, 1:4 이하, 1:3 이하, 1:2 이하, 또는 1:1 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 1:1 이상 및 1:99 이하). 다른 범위가 가능하다. 제1 부분 (예를 들어, 분비-유도제를 포함함) 및 제2 부분 (예를 들어, 치료제를 포함함)의 특정 비를 선택하는 것은 유리하게는 치료제의 방출을 제어할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 개시내용의 교시사항에 기반하여 제1 부분 및 제2 부분의 적절한 비를 선택할 수 있을 것이다.

[0028] 일부 실시양태에서, 제2 부분 (예를 들어, 치료제를 포함함) 및 제1 부분 (예를 들어, 분비-유도제를 포함함)의 비는 1:1 이상, 1:2 이상, 1:3 이상, 1:4 이상, 1:5 이상; 1:10 이상, 1:20 이상, 1:30 이상, 1:40 이상, 1:50 이상, 1:60 이상, 1:70 이상, 1:75 이상, 1:80 이상, 1:85 이상, 1:90 이상, 1:95 이상, 1:96 이상, 1:97 이상, 1:98 이상, 또는 1:99 이상이다. 일부 실시양태에서, 제2 부분 대 제1 부분의 비는 1:99 이하, 1:198 이하, 1:97, 1:96 이하, 1:95 이하, 1:90 이하, 1:85 이하, 1:80 이하, 1:75 이하, 1:70 이하, 1:60 이하, 1:50 이하, 1:40 이하, 1:30 이하, 1:20 이하, 1:10 이하, 1:5 이하, 1:4 이하, 1:3 이하, 1:2 이하, 또는 1:1 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 1:1 이상 및 1:99 이하). 다른 범위가 가능하다.

[0029] 일부 실시양태에서, 물품 (예를 들어 분비 유도제 및 치료제를 포함하는 정제)은 대상체에게 경구로 투여될 수 있으며, 여기서 일부 경우에, 이는 바람직한 내부 위치에 도달할 때까지 대상체의 위장관을 통해 이동한다. 예를 들어, 도 3에 개략적으로 예시된 바와 같이, 치료제의 방출을 위해 구성된 물품은 그것이 대상체의 위장관에 진입하도록 대상체에게 (예를 들어, 경구로) 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체의 결장에 도달시, 코팅은 적어도 부분적으로 분해되어 분비 유도제를 포함하는 제1 부분을 노출시킨다. 분비 유도제는 추가의 장액의 방출을 자극한다. 치료제를 포함하는 제2 부분은 일부 실시양태에서, 치료제가 대상체에 대해 내부의 위치에서 방출되도록 용해된다. 일부 실시양태에서, 유리하게는, 추가의 장액의 방출은 또한 치료제의 용해 및/또는 용해도를 개선시키고/거나 결장에 의해 흡수되는 양을 증진시키는 것을 도울 수 있다.

[0030] 일부 실시양태에서, 분비 유도제가 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 분비 유도제는 일반적으로 (예를 들어, 장액의 기저 방출 및/또는 위장관에 존재하는 외래체, 예컨대 음식에 반응한 장액의 기저 방출에 비해) 위장관을 따라 증가된 장액의 방출을 자극하는 화학 종을 지칭한다. 이렇게 하여, 존재하는 장액의 증가된 양은 치료제의 용해도 및/또는 흡수를 증진시킨다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제는 담즙산 또는 그의 염이다. 일부 실시양태에서, 담즙산은 케노데옥시콜산이다. 특정 실시양태에서, 이 분비 유도제는 케노데옥시콜산의 염, 예를 들어, 나트륨 케노데옥시콜레이트 (NaCDC)이다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제는 비사코딜, 센나, 센노시드, 리나클로티드, 플레카나티드, 루비프로스톤, 메틸날트렉손, 날록세골, 폴리에틸렌글리콜, 락툴로스, 또는 프루칼로프리를 포함한다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제는 염, 예컨대 비-제한적 예로서 시트르산마그네슘, 수산화마그네슘, 또는 담즙 염일 수 있다. 위장관을 따라 장액의 방출을 자극하는 임의의 화학 종이 분비 유도제로서 기능할 수 있기 때문에, 다른 분비 유도제가 가능하다.

[0031] 일부 실시양태에서, 물품 (예를 들어, 정제, 캡슐)의 총 중량 대비 분비-유도제의 wt%는 10 wt% 이상, 15 wt% 이상, 20 wt% 이상, 25 wt% 이상, 30 wt% 이상, 40 wt% 이상, 50 wt% 이상, 60 wt% 이상, 70 wt% 이상, 75 wt% 이상, 80 wt% 이상, 90 wt% 이상, 또는 95 wt% 이상이다. 일부 실시양태에서, 물품의 총 중량 대비 분비-유도제의 wt%는 95 wt% 이하, 90 wt% 이하, 80 wt% 이하, 75 wt% 이하, 70 wt% 이하, 60 wt% 이하, 50 wt% 이하, 40 wt% 이하, 30 wt% 이하, 25 wt% 이하, 20 wt% 이하, 15 wt% 이하, 또는 10 wt% 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 10 wt% 이상 및 50 wt% 이하). 다른 범위가 가능하다.

[0032] 일부 실시양태에서, 물품에 (예를 들어, 캡슐에, 정제에) 존재하는 분비-유도제의 양 (예를 들어, 질량)은 5 mg 이상, 10 mg 이상, 20 mg 이상, 25 mg 이상, 30 mg 이상, 50 mg 이상, 60 mg 이상, 70 mg 이상, 75 mg 이상, 80 mg 이상, 90 mg 이상, 95 mg 이상, 100 mg 이상, 250 mg 이상, 500 mg 이상, 750 mg 이상, 1 g 이상, 2 g 이상, 3 g 이상, 4 g 이상, 또는 5 g 이상이다. 일부 실시양태에서, 분비-유도제의 양은 5 g 이하, 4 g 이하, 3 g 이하, 2 g 이하, 1 g 이하, 750 mg 이하, 500 mg 이하, 250 mg 이하, 100 mg 이하, 95 mg 이하, 90 mg 이하, 80 mg 이하, 75 mg 이하, 70 mg 이하, 60 mg 이하, 50 mg 이하, 40 mg 이하, 30 mg 이하, 25 mg 이하, 20 mg 이하, 10 mg 이하, 또는 5 mg 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 5 mg 이상 및 5 g 이하). 다른 범위가 가능하다.

[0033] 특정 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 물품과 회합된 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에 따르면, 치료제는 치료제, 진단제, 및/또는 증진제, 예컨대 약물, 영양분, 미생물, 생체내 센서, 및 추적제 중 1종 또는 이의 조합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제는 기능식품, 예방제 또는 진단제이다. 명세서의 많은 것은 치료제의 용도를 기재하지만, 본원에 열거된 다른 작용제가 또한 가능하다. 작용제는 대상체 (예를 들어, 인간 또는 비인간 동물)에게 투여되는 경우, 국부 및/또는 전신 작용에 의해 바람직한 약리학적, 면역학적, 및/또는 생리학적 효과를 유도하는, 예컨대 대상체의 결장에 존재하는 장액의 양을 증가시키는 임의의 합성 또는 천연-발생 생물학적 활성 화합물 또는 물질의 조성물을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 특정 실시양태의 맥락 내에서 유용하거나 잠재적으로 유용한 것은 약물, 백신, 및 생물제약으로서 전통적으로 간주되는 화합물 또는 화합물질이다. 특정 이러한 작용제는 질환 또는 질병의 의학적 또는 수의학적 치료, 예방, 진단, 및/또는 완화를 포함하나 이에 제한되지는 않는 치료, 진단, 및/또는 증진 영역 (예를 들어, HMG-CoA 리덕타제 억제제 (스타틴), 예컨대 로수바스타틴, 비스테로이드성 항-염증 약물, 예컨대 멜록시캄, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 예컨대 에스시탈로프람, 혈액 희석제, 예컨대 클로피도그렐, 스테로이드, 예컨대 프레드니손, 항정신병제, 예컨대 아리피프라졸 및 리스페리돈, 진통제, 예컨대 부프레노르핀, 길항제, 예컨대 날록손, 몬텔루카스트, 및 메만틴, 심장 글리코시드, 예컨대 디곡신, 알파 차단제, 예컨대 탐솔로신, 콜레스테롤 흡수 억제제, 예컨대 에제티미브, 대사물, 예컨대 콜키신, 항히스타민, 예컨대 로라타딘 및 세티리진, 오피오이드, 예컨대 로페라미드, 양성자-펌프 억제제, 예컨대 오메프라졸, 항(레트로)바이러스제, 예컨대 엔테카비르, 돌루테그라비르, 릴피비린, 및 카보테그라비르, 항생제, 예컨대 독시시클린, 시프로플록사신, 및 아지트로마이신, 항-말라리아제, 및 신트로이드/레보티록신); 물질 남용 치료 (예를 들어, 메타돈 및 바레니클린); 가족 계획 (예를 들어, 호르몬성 피임); 성능 증진 (예를 들어, 흥분제, 예컨대 카페인); 및 영양 및 보충 (예를 들어, 단백질, 폴산, 칼슘, 아이오딘, 철, 아연, 티아민, 니아신, 비타민 C, 비타민 D, 및 다른 비타민 또는 미네랄 보충제)에 사용하기 위한 분자, 예컨대 단백질, 펩티드, 호르몬, 핵산, 유전자 구축물 등을 포함할 수 있다.

[0034] 특정 실시양태에서, 치료제는 1종 이상의 특이적 치료제이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료제" (또는 또한 "약물"로 지칭됨)는 질환, 장애, 또는 다른 임상적으로 인식되는 장애를 치료하기 위해, 또는 예방적 목적을 위해 대상체에게 투여되는 작용제를 지칭하며, 질환, 장애, 또는 상태를 치료하고/거나 예방하는 대상체의 신체에 대한 임상적으로 유의한 효과를 갖는다. 공지된 치료제의 예의 목록은 예를 들어, 문헌 [United States Pharmacopeia (USP), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill, 2001]; [Katzung, B. (ed.) Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton & Lange; 8th edition (September 21, 2000)]; [Physician's Desk Reference (Thomson Publishing), and/or The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed. (1999)], 또는 그의 간행 후 18번째 편집본 (2006), [Mark H. Beers and Robert Berkow (eds.), Merck Publishing Group, or, in the case of animals, The Merck Veterinary Manual, 9th ed., Kahn, C.A. (ed.), Merck Publishing Group, 2005]; 및 [Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence and Evaluations," published by the United States Food and Drug Administration (F.D.A.) (the Orange Book)]에서 발견될 수 있다. 인간 사용을 위해 승인된 약물의 예는 본원에 참조로 포함되는 21 C.F.R. §§ 330.5, 331 내지 361, 및 440 내지 460 하에 FDA에 의해 열거되고; 수의학 사용을 위한 약물은 본원에 참조로 포함되는 문헌 21 C.F.R. §§ 500 내지 589 하에 FDA에 의해 열거된다. 특정 실시양태에서, 치료제는 소분자이다. 치료제의 예시적인 부류는 진통제, 항-진통제, 항-염증 약물, 해열제, 항우울제, 항간질제, 항정신병제, 신경보호제, 항-증식제, 예컨대 항암제, 항히스타민, 항편두통 약물, 호르몬, 프로스타글란딘, 항미생물제 (항생제, 항진균제, 항바이러스제, 항기생충제를 포함함), 항무스카린제, 항불안제, 정균제, 면역억제제, 진정제, 최면제, 항정신병제, 기관지확장제, 항-천식 약물, 심혈관 약물, 마취제, 항-응고제, 효소의 억제제, 스테로이드성 작용제, 스테로이드성 및 비-스테로이드성 항-염증제, 코르티코스테로이드, 도파민제, 전해질, 위장 약물, 근육 이완제, 영양제, 비타민, 부교감신경흥분제, 흥분제, 식욕억제제 및 항-수면발작제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 기능식품은 또한 약물 전달 장치 내로 혼입될 수 있다. 이들은 비타민, 보충제, 예컨대 칼슘 또는 비오틴, 또는 천연 성분, 예컨대 식물 추출물 또는 피토호르몬일 수 있다.

[0035] 또 다른 실시양태에서, 치료제는 면역억제제이다. 예시적인 면역억제제는 글루코코르티코이드, 세포정지제 (예컨대 알킬화제, 항대사물, 및 세포독성 항체), 항체 (예컨대 T-세포 수용체 또는 IL-2 수용체에 대해 지정된 것들), 이뮤노필린에 대해 작용하는 약물 (예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스, 및 시롤리무스) 및 다른 약물 (예컨대 인터페론, 오피오이드, TNF 결합 단백질, 미코페놀레이트, 및 다른 소분자, 예컨대 핀골리모드)을 포함한다.

- [0036] 특정 실시양태에서, 치료제는 호르몬 또는 그의 유도체이다. 호르몬의 비-제한적 예는 인슐린, 성장 호르몬 (예를 들어, 인간 성장 호르몬), 바소프레신, 펠라토닌, 티록신, 티로트로핀-방출 호르몬, 당단백질 호르몬 (예를 들어, 황체형성 호르몬, 난포-자극 호르몬, 갑상선-자극 호르몬), 에이코사노이드, 에스트로겐, 프로게스틴, 테스토스테론, 에스트라디올, 코르티솔, 아드레날린, 및 다른 스테로이드를 포함한다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 치료제는 담즙산이다. 담즙산은 포유동물 (예를 들어 인간) 및 다른 척추동물의 담즙에 우세하게 있는 스테로이드 산으로서 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 특정 실시양태에 대해, 담즙산은 담즙 염, 즉, 담즙산 및 적절한 양이온 (예를 들어 나트륨, 칼륨 등)의 접합체 염기의 형태이다. 특정 실시양태에서, 담즙 염은 나트륨 케노데옥시콜산이다. 담즙산 (또는 그의 염)의 비-제한적 예는 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코콜산, 코산, 타우로케노데옥시콜산, 글리코케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 및 리토콜산을 포함한다. 본 개시내용이 그렇게 제한되지 않기 때문에 다른 담즙산 (및 그의 염)이 가능하다. 일부 담즙산은 상태, 예컨대 변비를 갖는 과민성 장 증후군을 치료하려는 시도로 사용되었지만, 이들 시도는 높은 빈도의 복통과 연관되었다. 그러나, 본 발명자들은 즉시 방출 층 및 제어된 방출 층으로 이루어진 이중층 전달 시스템을 사용한 제어된 방출이 대상체의 복부 수축의 감소로 예시된 복통의 빈도를 개선시킬 수 있음을 인식하고 이해하였다. 임의의 이론에 구애되지 않는 한, 담즙산의 붕괴 후, 국부 '초-생리학적' 농도는 근위 결장에서 유해 효과를 촉발시킬 수 있다. 초-생리학적 담즙산 농도는 이전에 GI 관에서의 심한 수축 및 염증과 관련되었다. 일부 실시양태에서 대조군으로서 사용된 단일층 방출 시스템과 같은 통상적인 결장 약물 전달 시스템은 약물 용해 및 용해도를 손상시킬 수 있다. 그러나, 본 개시내용의 맥락 내에서 CDC의 분비유도성 국부 농도 (예를 들어, ~ 5 mM)를 최초로 달성하는 이중층 전달 시스템은 제2 층으로부터 결장을 따라 제어된 방출을 용이하게 할 수 있음이 인식되고 이해되었다.
- [0038] 일부 실시양태에서, 치료제는 약 2500 달톤 미만, 약 2000 달톤 미만, 약 1500 달톤 미만, 약 1000 달톤 미만, 약 750 달톤 미만, 약 500 달톤 미만, 또는 약 400 달톤 미만의 분자량을 갖는 소분자 약물이다. 일부 경우에, 치료제는 200 달톤 내지 400 달톤, 400 달톤 내지 1000 달톤, 또는 500 달톤 내지 2500 달톤의 분자량을 갖는 소분자 약물이다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 치료제는 활성 제약 작용제, 예컨대 담즙산, 프로바이오틱스, 폴리사카라이드 (예를 들어 레글레머스(Reglomers)TM), 분변물로부터 유래된 화합물, 글리칸, 항원 모방제, Cas 뉴클레아제, 핵산, 펩티드, 단백질, 박테리오파지, 변형된 박테리아, DNA, mRNA, 인간 성장 호르몬, 모노클로날 항체, 아달리무맙, 에피네프린, GLP-1 수용체 효능제, 세마글루티드, 리라글루티드, 둘라글루티드, 엑세나티드, 인자 VIII, 소분자 약물, 프로게스틴, 백신, 서브유닛 백신, 재조합 백신, 폴리사카라이드 백신, 및 접합체 백신, 변독소 백신, 인플루엔자 백신, 대상포진 백신, 프레브나르 페럼 백신, MMR 백신, 파상풍 백신, 간염 백신, HIV 백신 Ad4 env 분기군 C, HIV 백신 Ad4-mGag, DNA 백신, RNA 백신, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 필그라스티맙, 글라티라마 아세테이트, 리툽시맙, 베바시주맙, 나노입자에 캡슐화된 임의의 분자, 에피네프린, 리소자임, 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제, 다른 효소, 세르톨리주맙 페골, 우스테키주맙, 익세키주맙, 골리무맙, 브로달루맙, 게셀쿠맙, 세시키주맙, 오말리주맙, TNF-알파 억제제, 인터유킨 억제제, 베톨리주맙, 옥트레오티드, 테리페라티드, CRISPR-Cas9, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 및 온단세트론으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 치료제는 다가불포화 지방산 (예를 들어 부티르산, 프로피온산), 오메가-3 지방산 (예를 들어, 도코사헥사엔산, 에이코사헥사엔산), 비스무트 염, 예를 들어 (비스무트 서브갈레이트), 또는 폴리사카라이드를 포함할 수 있다.
- [0040] 특정 실시양태는 치료 시스템을 포함할 수 있다. 치료 시스템의 비-제한적 예는 리알다(Lialda)[®], 메자반트(Mezavant)[®], 메사반크(Mesavanc)[®], 자콜(Zacol) NMX[®], 유세리스(UCERIS)[®], 리파마이신(Rifamycin) SV MMX[®], 메틸렌 블루(Methylene Blue) MMX[®], 펜타사(Pentasa)[®], PLGA 나노입자, 리포솜, 유드라텍(EUDRATEC)[®] COL, 및 자기-미세유화 약물 전달 시스템 (SMEDDS)을 포함한다. 다른 치료 시스템은 가능할 수 있다.
- [0041] 일부 실시양태에서, 물품 (예를 들어, 정제, 캡슐)의 총 중량 대비 치료제의 wt%는 10 wt% 이상, 15 wt% 이상, 20 wt% 이상, 25 wt% 이상, 30 wt% 이상, 40 wt% 이상, 50 wt% 이상, 60 wt% 이상, 70 wt% 이상, 75 wt% 이상, 80 wt% 이상, 90 wt% 이상, 또는 95 wt% 이상이다. 일부 실시양태에서, 물품의 총 중량 대비 치료제의 wt%는 95 wt% 이하, 90 wt% 이하, 80 wt% 이하, 75 wt% 이하, 70 wt% 이하, 60 wt% 이하, 50 wt% 이하, 40 wt% 이하, 30 wt% 이하, 25 wt% 이하, 20 wt% 이하, 15 wt% 이하, 또는 10 wt% 이하이다. 상기 언급 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 10 wt% 이상 및 50 wt% 이하). 다른 범위가 가능하다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 물품에 (예를 들어, 캡슐에, 정제에) 존재하는 치료제의 양 (예를 들어, 질량)은 10 mg 이상, 20 mg 이상, 25 mg 이상, 30 mg 이상, 50 mg 이상, 60 mg 이상, 70 mg 이상, 75 mg 이상, 80 mg 이상, 90

mg 이상, 95 mg 이상, 100 mg 이상, 250 mg 이상, 500 mg 이상, 750 mg 이상, 1 g 이상, 2 g 이상, 3 g 이상, 4 g 이상, 5 g 이상, 6 g 이상, 7 g 이상, 8 g 이상, 9 g 이상, 또는 10 g 이상이다. 일부 실시양태에서, 분비-유도제의 양은 10 g 이하, 9 g 이하, 8 g 이하, 7 g 이하, 6 g 이하, 5 g 이하, 4 g 이하, 3 g 이하, 2 g 이하, 1 g 이하, 750 mg 이하, 500 mg 이하, 250 mg 이하, 100 mg 이하, 95 mg 이하, 90 mg 이하, 80 mg 이하, 75 mg 이하, 70 mg 이하, 60 mg 이하, 50 mg 이하, 40 mg 이하, 30 mg 이하, 25 mg 이하, 20 mg 이하, 또는 10 mg 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 10 mg 이상 및 10 g 이하). 다른 범위가 가능하다.

[0043] 일부 실시양태에서, 분비-유도제 대 치료제의 질량 비는 10:90 이상, 20:80 이상, 30:70 이상, 40:60 이상, 50:50 이상, 60:40 이상, 70:30 이상, 80:20 이상, 또는 90:10 이상이다. 일부 실시양태에서, 분비-유도제 대 치료제의 질량 비는 90:10 이하, 80:20 이하, 70:30 이하, 60:40 이하, 50:50 이하, 40:60 이하, 30:70 이하, 20:80 이하, 또는 10:90 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 10:90 이상 및 30:70 이하). 다른 범위가 가능하다.

[0044] 일부 실시양태에서, 코팅은 물품과 회합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 코팅은 (예를 들어, 생리학적인 조건 하에서 위장액에 의해) 분해가능하고/거나 침식가능하다. 실시양태의 예시적인 세트에서, 분해가능한 코팅은 유드라짓 S100을 포함한다. 분비 유도제를 위장관의 바람직한 부분에 (예컨대 비-제한적 예로서 회장의 원위 부분 또는 결장의 원위 부분에) 방출시키도록 구성된 임의의 적합한 코팅이 사용될 수 있다. 적합한 분해가능한 코팅의 비-제한적 예는 유드라짓 S, 플로랄(Phloral), CODES, 및 듀오코트(Duocoat)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 코팅은 침식가능한 코팅이고, 예를 들어, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC)를 포함한다. 다른 침식가능한 코팅이 또한 가능하다.

[0045] 본원에 기재된 물품의 일부 실시양태는 추가의 성분 (예를 들어, 부형제, 코팅)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 성분(들)은 분비 생산 또는 치료 능력과 비관련될 수 있다. 추가의 성분은 일부 경우에, 물품 (예를 들어 정제, 캡슐 등)의 안정성, 물품의 용해도를 돕고/거나 치료제를 위장관의 바람직한 부분에 전달하는 물품의 능력 (예를 들어 분해가능한 및/또는 침식가능한 코팅으로서)을 증진시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 성분은 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 성분은 히드록시프로필메틸 셀룰로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 성분은 에어로실(Aerosil)® 200 파마(Pharma)를 포함한다.

[0046] 일부 실시양태에 대해, 추가의 성분 (예를 들어, 부형제)은 물품 주위의 또는 내의 매트릭스 (즉, 물품의 성분을 함께 보유하도록, 예를 들어, 정제 내로 물품의 성분을 보유하도록 디자인된 둘러싸는 물질)를 형성하는 것을 보조할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 성분은 성분의 방출을 제어하는 것을 도울 수 있다. 적합한 매트릭스 형성 및/또는 방출 제어제의 비-제한적 예는 메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 알기네이트, 식물 유래된 검, 키토산, 젤라틴, 펙틴, 카라게인, 폴리아크릴, 폴리에틸렌옥사이드, 및 전분을 포함한다. 소수성 매트릭스 형성 및/또는 방출 제어제의 예는 왁스, 지방산, 지방 알콜 및 에스테르, 글리세롤에스테르, 폴리에스테르아미드, 에틸셀룰로스, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리티오우레탄, 폴리비닐부티랄, 폴리락트산, 폴리(락티드-코-글리콜리드), 셀룰로스아세테이트, 및 셀룰로스아세테이트 부티레이트를 포함한다. 분비 유도제 또는 치료제의 전달을 보조할 수 있는 다른 추가의 성분이 또한 가능하다.

[0047] 일부 실시양태에서, 제1 부분, 제2 부분, 및/또는 추가의 성분은 친수화제를 포함할 수 있다. 적합한 친수화제의 비-제한적 예는 시클로텍스트린, 계면활성제, 고체 완충제 (예를 들어 시트르산나트륨/ 시트르산)를 포함한다. 본 개시내용이 그렇게 제한되지 않기 때문에 친수화제의 다른 예가 가능하다.

[0048] 일부 실시양태는 위장관의 운동성을 개선시키거나 증진시킬 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 운동성은 위장 (GI) 관에서 내용물을 혼합하고 추진시키는 근육의 수축을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제, 예컨대 담즙산은 위장 분비를 증가시키는 것 외에도, 결장의 운동성을 증가시킬 수 있다. 결장의 증가된 운동성은 치료제의 개선된 혼합을 발생시킬 수 있고, 따라서 치료제의 용해 및/또는 흡수를 개선시킬 수 있다.

[0049] 본원에 기재된 물품은 물품을 위장관에 투여하는데 적절한 임의의 형태로 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 물품은 정제, 환제, 또는 캡슐로 구성된다. 일부 실시양태에서, 분해가능한 코팅은 물품과 회합된다. 본 개시내용이 그렇게 제한되지 않기 때문에 물품의 다른 형태는 위장관에 투여하는데 적절할 수 있다.

[0050] 일부 실시양태에서, 방법 및 물품은 대상체에게 (예를 들어, 경구로) 투여된다. 특정 실시양태에서, 시스템은 경구로, 직장으로, 질로, 비내로, 또는 요도로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체에 대해 내부의 위치 (예를 들어, 위장관)에 도달시, 코팅의 적어도 부분은 분해되어 분비 유도제가 대상체에 대해 내부에 위치한 조

직과 접촉하게 한다. 일부 실시양태에서, 조직과의 접촉은 장액의 방출을 자극한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 내부의 위치는 결장, 십이지장, 회장, 공장, 위, 또는 식도이다. 상기 및 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 치료제는 대상체에 대해 내부에 위치한 조직의 침투 동안 및/또는 후에 방출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제는 위장관을 따라 단지 바람직한 부분에서, 예컨대 비-제한적 예로서 단지 맹장 또는 상행 결장의 다른 부분을 따라 분비를 촉진시킨다. 일부 이러한 실시양태에서, 이러한 표적화된 분비는 유리하게는 전체 위장관을 따라서라기 보다는 치료제의 방출을 일시적으로 개시할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제의 방출은 단지 GI 관 또는 결장의 바람직한 부분을 따라 선택적으로 방출될 수 있다.

[0051] 특정 실시양태에서, 물품 및 방법은 위장관에서 투여된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 분비 유도제 및/또는 치료제는 대상체의 결장에서 방출되도록 구성된다. 일부 경우에, 분비 유도제는 회맹 판막 및 간 만곡 사이의 거리의 1/5 내에서 방출된다. 본 개시내용이 그렇게 제한되는 것으로 의도되지 않기 때문에 위장관을 따른 다른 영역이 또한 가능하다.

[0052] 일부 실시양태는 분비 유도제를 위장관에 방출시키도록 구성된다. 분비 유도제는 일부 실시양태에서, 추가의 장액 (예를 들어 물, 효소, 호르몬, 단백질 등)의 방출을 자극하여 분비 유도제의 부재에 비해 존재하는 분비 유도제로 보다 많은 장액이 존재하도록 한다. 본원에 기재된 바와 같은 장액은 결장에 라이닝된 선으로부터 투명 내지 담황색 물같은 분비물을 기재한다. 분비 유도제에 의해 유발되는 추가의 분비물은 그것이 대상체에 의해 보다 잘 이용될 수 있도록 치료제의 용해도 또는 이용률을 증진시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제의 결과로서 방출되는 추가의 분비물은 GI 관의 근위 부분에서 유도되는 분비물에 비해 보다 많은 물을 함유할 수 있다. 일부 이러한 실시양태에서, 이는 유리하게는 치료제의 용해 및/또는 용해도를 증진시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제의 결과로서 방출되는 추가의 분비물은 GI 관의 근위 부분에서 유도되는 분비물에 비해 더 적은 소화 효소를 함유할 수 있다. 이는 유리하게는 근위 GI 관에서 소화 효소로 인해 통상적으로 분해될 수 있는 치료제가 GI 관을 따라 더 오래 존속하고, GI 관을 따라 추가로 치료 효과를 제공하는 것을 허용한다. 일부 실시양태에서, 추가의 장액의 방출은 보다 많은 분비 유도제의 방출을 촉진시켜, 양성 피드백 루프가 제공되도록 한다. 예를 들어, 이론에 구애되지 않을 수 있지만, 일부 경우에 분비 유도제는 장액의 방출을 촉진시킬 수 있고, 이는 다시 추가의 분비 유도제의 방출을 촉진시킬 수 있으며, 이는 이어서 (예를 들어, 분비 유도제 없는 장액의 방출과 비교하여) 보다 많은 장액의 방출을 촉진시킬 수 있다.

[0053] 특정 실시양태에 대해, 분비 유도제는 적어도 3 mM의 국부 농도로 위장관을 따라 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제의 국부 농도는 적어도 5 mM이다. 다시 말해서, 일부 실시양태에서, 분해가능한 코팅은 대상체에 대해 내부의 위치에서 예를 들어, 적어도 3 mM 또는 적어도 5 mM의 분비 유도제의 국부 내부 농도를 생성하도록 분비 유도제를 방출시킨다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제는 적어도 3 mM, 적어도 5 mM, 적어도 10 mM, 적어도 15 mM, 적어도 20 mM, 적어도 30 mM, 또는 적어도 50 mM의 국부 내부 농도가 생성되도록 방출된다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제는 100 mM 이하, 50 mM 이하, 30 mM 이하, 20 mM 이하, 15 mM 이하, 10 mM 이하, 또는 5 mM 이하의 국부 내부 농도가 생성되도록 방출된다. 본원에 기재된 바와 같은 "국부 농도"는 물품 부근의 위치에서의 단위 부피당 물질의 양을 지칭한다. 예를 들어, 위장관의 전체를 따른 분비 유도제의 농도는 실질적으로 3 mM 미만일 수 있지만, 분비 유도제를 방출시키도록 구성된 물품의 부근에서의 분비 유도제의 농도는 3 mM 이상일 수 있다.

[0054] 물품의 특정 실시양태는 대상체에게 경구로 투여하기 위한 적합한 형태, 예컨대 환제, 정제, 또는 캡슐로 구성된다. 일부 실시양태에서, 물품의 크기는 관련 기술분야에 공지된 표준 캡슐 크기, 예컨대 000, 00, 0, 1, 2, 3, 또는 4로 순응될 (예를 들어, 그 내에서 적합화될) 수 있다.

[0055] 특정 실시양태에서, 치료제의 방출을 위해 구성된 물품은 적어도 10 mm, 적어도 12 mm, 적어도 14 mm의, 적어도 15 mm의, 적어도 18 mm의, 적어도 19 mm의, 적어도 21 mm의, 적어도 23 mm의, 또는 적어도 26의 최대 횡단면 치수 (예를 들어 직경)를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제의 방출을 위해 구성된 물품은 많아야 27 mm의, 많아야 24 mm의, 많아야 22 mm의, 많아야 20 mm의, 많아야 18 mm의, 많아야 16 mm의, 많아야 15 mm의, 또는 많아야 10 mm의 최대 횡단면 치수를 가질 수 있다.

[0056] 일부 실시양태는 복통 및/또는 다른 유해 효과를 제거하거나, 감소시키거나, 최소화하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 일부 분비 유도제 (예를 들어 담즙산)는 위장관을 따라 특정 위치에서 방출되는 경우 복부 불편함을 유발할 수 있다. 전통적인 캡슐은 일부 경우에, CDC의 파열적 방출 (예를 들어, 대상체에서 심한 위장 수축을 발생시켜, 복통을 발생시킴)을 초래할 수 있다. 그러나, 본원에 기재된 바와 같이 일부 실시양태에서, 기재된 전달 시스템은 유리하게는 분비 유도제의 방출을 제어하여 그것이 단지 위장관의 특정 부분에서 방출되도록 함

으로써, 복통을 감소시키거나 제거할 수 있다. 이렇게 하여, 대상체에 대한 복통은 회피되거나 완화될 수 있다.

[0057] **예시적인 실시양태**

[0058] 한 측면에서, 대상체의 결장에서의 치료제의 방출을 위해 구성된 물품이 기재된다. 일부 실시양태에서, 물품은 분비 유도제를 포함하는 제1 부분 및 제1 부분에 인접한 제2 부분을 포함하며, 여기서 제2 부분은 치료제를 포함한다. 물품의 특정 실시양태는 또한 분해가능한 코팅으로 구성될 수 있다.

[0059] 특정 측면에서, 대상체의 장의 부분에서 치료제를 방출시키도록 구성된 물품이 기재된다. 물품의 일부 실시양태는 대상체의 장에 존재하는 장액의 양을 증가시키도록 구성된 제1 성분 및 대상체의 장에서 치료제를 방출시키도록 구성된 제2 성분과 회합된 제2 성분을 포함한다.

[0060] 또 다른 측면에서, 장 약물 전달의 방법이 기재된다. 방법은 대상체의 장의 부분을 장 분비 유도제에 노출시켜 장이 장액을 방출시키도록 유도되게 하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 치료제를 대상체의 장의 부분에 제공하여 분비 유도제가 대상체의 장에 의한 흡수에 이용가능한 치료제의 양을 증가시키도록 한다.

[0061] 추가의 또 다른 측면에서, 치료제를 포함하는 물품을 대상체에게 투여하는 방법이 기재된다. 일부 실시양태에서, 방법은 물품을 대상체에게 투여하는 것 및 치료제를 물품으로부터 대상체의 소장내에 방출시키는 것을 포함한다. 방법의 특정 실시양태는 분비 유도제를 포함하는 제1 부분; 제1 부분에 인접하며, 치료제를 포함하는 제2 부분; 및 물품과 회합된 분해가능한 코팅을 포함하는 물품을 사용한다. 일부 실시양태에서, 분비 유도제는 대상체의 소장에 존재하는 장액의 양을 증가시키도록 구성된다.

[0062] **실시예**

[0063] 하기 실시예는 본 발명의 특정 실시양태를 예시하는 것으로 의도되지만, 본 발명의 전체 범주를 예시하지는 않는다.

[0064] **실시예 1**

[0065] 본 실시예는 특정 실시양태에 따른, 치료제의 전달을 위한 예시적인 정제의 제작 및 시험을 기재한다.

[0066] 시스템은 2-층 코어 및 유드라짓 S100 코팅을 갖는 물품 (예를 들어, 정제)으로 이루어진다. 제1 연장된 방출 층은 81% Na-CDC, 17% 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (MW:120,000) 및 2% 스테아르산마그네슘을 포함한다. 제2 부스트 방출 층은 98% Na-CDC 및 2% 스테아르산마그네슘을 포함한다. 2-층 정제 (10 mm 직경)를 나톨리 (Natoli)로부터의 NP-RD10A 정제 프레스 (힘: 20,000 N)를 사용하여 압축시켰다. 각각의 환제는 98mg의 부스터 층 및 400mg Na-CDC의 연장된 방출 층을 함유한다. 정제를 유드라짓 S100 코팅으로 제조업체의 권고사항에 따라 코팅하였다. 간략하게, 유드라짓 S100 코팅 용액을 유드라짓 S100, 스테아르산마그네슘 및 트리ethyl 시트레이트를 물, 아세톤 및 이소프로판올로 구성된 용매 혼합물에 용해시키고 균질화함으로써 제조하였다. 정제를 에르웨카(Erweka) AR403 팬 코터를 사용하여 분무-코팅하였다.

[0067] 대조 실험을 1g의 Na-CDC를 젤라틴 캡슐 내로 충전함으로써 제조된 캡슐을 사용하여 수행하였다. 캡슐을 유드라짓 S100을 사용하여 딥 코팅에 의해 코팅하였다.

[0068] 용해 실험을 한슨(Hanson) 비전(Vision) 용해 시험 시스템을 사용하여 수행하였다. 용해를 800mL 포스페이트 완충제 (0.2M, pH 6.8 제제, 37°C, 50 rpm에서 교반됨)에서 평가하였다. 2시간 후 pH를 7.4로 변화시켰다 (2 M NaOH).

[0069] 전달 시스템의 방출 동역학을 임상 참조 제품 (유드라짓 S 100으로 코팅된 1g Na-CDC 캡슐, 도 7a-7b)과 비교하여 평가하였다. 위장관을 통한 통과를 시뮬레이션하기 위해 방출을 포스페이트 완충제 (pH 6.8)에서 2시간 동안 및 pH 7.4에서 평가하였다. 임상 참조 제품으로부터의 Na-CDC 방출은 2시간 후에 정점에 도달한다. 전달 시스템으로부터의 약물 방출은 2시간 후에 검출가능하며, 총 70 mg Na-CDC가 최초 30분 내에 방출된다. 그 후, 제어된 Na-CDC 방출은 20시간 동안 0차 동역학을 따른다. 전달 시스템 내의 팽윤가능한 HPMC는 pH 독립적 방출 메커니즘을 용이하게 하며 (도 8), 이는 시스템 내로의 매질의 유입이 코팅 층을 통한 Ca-CDC의 확산을 촉진시키는 팽윤을 유도함을 나타낸다.

[0070] **실시예 2**

[0071] 본 실시예는 특정 실시양태에 따른, 치료제의 전달을 위한 예시적인 정제의 제작 및 시험을 기재한다.

[0072] 도 7은 1g Na-CDC (유드라짓 S100 코팅됨)로 충전된 캡슐의 시험관내 용해 프로파일을 나타낸다. 도 10 a)는 0.5 g Na-CDC (유드라짓 S100 코팅됨)를 포함하는 전달 시스템의 시험관내 용해 프로파일을 나타낸다. 시스템을 모조 위액 (SGF, 1시간)에 및 0.2M 포스페이트 완충제 ("장액", pH 6.8, 1시간)에 침지시킨 후, pH를 추가의 1시간 후 7.4로 조정하였다 (2 M NaOH). 단일층 전달 시스템은 "부스터 층" 없이 단지 "치료 약물 층" (0.5 g NaCDC / HPMC)을 함유하는 제제의 방출 프로파일을 입증한다. b) 캡슐 (a), c) 2개의 전달 시스템 (이중층) 및 d) 생체내에서 연장된 방출을 입증하는 2개의 단일층 전달 시스템의 돼지에서의 생체내 약동학 프로파일. 단일층 군과 비교하여 이중층 군에서의 증가된 케노데옥시콜산 (CDCA) 혈청 수준은 특정 실시양태에 다른 증가된 용해를 입증한다. 시험관내 용해 실험 (도 10a)을 한손 (미국 캘리포니아주 채츠워스) 비전 용해 시험 시스템 (37°C, 100 rpm에서 교반됨)을 사용하여 수행하였다. 전달 시스템을 800 mL 모조 위액 (SGF, 효소 없음, USP)에 1시간 동안 노출시킨 후, 시스템을 1시간 동안 모조 장액에 옮겼다 (SIF, 효소 없음, pH 6.8). 1시간 후 pH를 7.4로 조정하였다 (2 M NaOH).

[0073] 실시예 3

[0074] 하기 실시예는 본원에 기재된 물품의 투여를 입증한다.

[0075] 이론에 구애되기를 원하지는 않지만, 전통적인 캡슐로부터의 케노데옥시콜레이트 (CDC)의 과열적 방출은 환자가 복통으로서 느끼는 심한 수축을 촉발시킬 수 있다. 이는 이전에 사람에서 3 mM 초과 농도에서 담즙산에 대해 나타났다.

[0076] 직장내 압력을 50 mL 염수와 함께 전통적인 CDC "캡슐" 및 이중층 "전달 시스템" (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 물품)의 직장 정치 후 측정하였다. 캡슐은 1 g NaCDC ("캡슐")이다. 본원에 기재된 이중층 "전달 시스템"은 0.5 g NaCDC를 사용하였다. 도 4에 나타내어진 바와 같이, 돼지에서의 심한 수축은 캡슐을 받은 돼지에서 관찰되었지만, 전달 시스템을 받은 것들 또는 전달 시스템을 받지 않은 것들 (대조군)에서는 관찰되지 않았다.

[0077] 실시예 4

[0078] 하기 실시예는 본원에 기재된 다양한 물품의 예시적인 형태를 입증한다.

[0079] 도 5 내지 6은 본원에 기재된 바와 같이 제조된 예시적인 캡슐을 나타낸다.

[0080] 제1 부분은 분비 유도제로서 약 98% NaCDC 및 추가 성분 또는 부형제로서 각각 약 2% 및 0.5% 스테아르산마그네슘 및 에어로실® 200 파마를 포함할 수 있다. 제2 부분은 약 88% NaCDC, 10% HPMC, 2% 스테아르산마그네슘, 및 0.5% 에어로실® 200 파마를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, NaCDC의 총량은 500 mg이다. 일부 실시양태에서, 물품 (예를 들어 환제)의 중량은 약 557 mg이다.

[0081] 도 8a-8b는 본원에 기재된 바와 같은 예시적인 물품의 사진이다. 도 9는 Na-CDC 층 및 5-아미노살리산 층을 포함하는 예시적인 물품의 개략적 예시이다.

[0082] 도 10a는 전통적인 캡슐 (도 7a) 대 본원에 기재된 본 발명 물품에 대한 NaCDC의 용해 (g) 대 시간의 플롯이다.

[0083] 도 10b-d는 전통적인 캡슐 (도 7a) 및 전통적인 제어된 방출 시스템 (단일층) 대 본원에 기재된 본 발명 물품에 대한 NaCDC의 약동학 프로파일 대 시간의 플롯이다.

[0084] 실시예 5

[0085] 하기 실시예는 본원에 기재된 다양한 물품을 사용한 예시적인 생체내 돼지 연구를 기재한다.

[0086] 모든 절차를 매사추세츠 인스티튜트 오브 테크놀로지 커미티 온 애니멀(Massachusetts Institute of Technology Committee on Animal)에 의해 승인된 프로토콜에 따라 수행하였다. 중량이 대략 30 내지 50 kg인 12마리의 별개의 암컷 요크셔 돼지를 생체내 평가를 위해 무작위로 할당하였다. 밤샘 절식 후, 동물을 텔라졸 (Telazol) (틸레타민/졸라제팜) 5 mg/kg, 크실라진 2 mg/kg, 및 아트로핀 0.04 mg/kg으로 진정시켰다. 기관내 삽관법을 수행하고, 마취를 그 후 이소플루란으로 유지하였다 (산소 중 1 내지 3%). 약동학 연구를 위해, 전달 시스템을 내시경 지침을 갖는 식도 오버튜브 (유에스 엔도스코피(US Endoscopy), 미국 오하이오주 멘토)를 사용함으로써 소장 내로 정치하였다. 혈액을 중심 정맥 카테터를 통해 또는 카테터 정치가 가능하지 않은 경우 포유동물 채혈을 통해 샘플링하였다.

[0087] 이들 생체내 실험으로부터의 혈청에서의 CDCA를 초고-성능 액체 크로마토그래피-직렬 질량 분광법 (UPLC-

MS/MS)을 사용하여 분석하였다. 분석을 워터스(Waters) 크세보(Xevo)® TQ-S 질량 분광계 (워터스 코퍼레이션 (Waters Corporation), 미국 매사추세츠주 밀포드)로 정렬된 워터스 애퀴티(ACQUITY) UPLC®-I-클래스 시스템 상에서 수행하였다. 액체 크로마토그래피 분리를 50 °C에서 애퀴티 UPLC® HSS T3 (50mm x 2.1mm, 1.8 µm 입도) 칼럼 상에서 수행하였다. 이동 상은 수성 0.1% 포름산, 10 mM 포름산암모늄 용액 (이동 상 A) 및 아세트오트릴: 10 mM 포름산암모늄, 0.1% 포름산 용액 (95:5 v/v) (이동 상 B)으로 이루어졌다. 이동 상은 시간 및 용매 구배 조성을 사용한 0.6 mL/분의 연속 유속을 가졌다.

[0088] CDCA의 분석을 위해, 초기 조성물, 95% 이동 상 A를 1.00분 동안 유지하고, 그 후 조성물을 1.80분까지 2% 이동 상 A로 선형으로 변화시켰다. 2% 이동 상 A 및 98% 이동 상 B의 조성물을 3.00분까지 일정하게 유지하였다. 조성물은 3.50분에서 80% 이동 상 A로 선형으로 변화되었고, 4.50분에서 종료하는 실험의 완결까지 95% 이동 상 A로 선형으로 복귀되었으며, 여기서 이는 칼럼 평형을 위해 잔류하였다. 총 실험 시간은 4.50분이었다. CDCA를 정량하는데 사용된 질량 대 전하 전이 (m/z)는 391.452>391.591이었다. 내부 표준물에 대해, d-4 CDCA, 395.38 > 396.07 m/z 전이를 정량에 사용하였다.

[0089] 샘플 도입 및 이온화는 양성 이온화 모드에서 전기분사 이온화 (ESI)에 의해서였다. 워터스 매스링크스 (MassLynx) 4.1 소프트웨어를 데이터 획득 및 분석에 사용하였다. 스톱 용액을 500 µg/mL의 농도에서 메탄올에서 제조하였다. 12-점 보정 곡선을 1.25 내지 5000 ng/mL 범위의 분석물-무함유, 블랭크 혈청에서 작성하였다. 100 µl의 각각의 혈청 샘플을 아세트오트릴에서 200 µl의 250 ng/mL 내부 표준물로 첨가하여 단백질을 침전을 유발하였다. 샘플을 볼텍싱하고, 10분 동안 초음파처리하고, 13,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 200 µl의 상청액을 200 µl의 물을 함유하는 96-웰 플레이트 내로 피펫팅하였다. 마지막으로, 10.00 µl를 분석을 위해 UPLC-ESI-MS 시스템 상으로 주사하였다. 하나의 혈청 샘플은 소실되었고 (72시간, 단일층), 본 발명자들은 이 군에 대해 4번째 동물을 포함시켰다.

[0090] 이어서 CDCA 농도를 애질런트(Agilent) 6120B 질량 분광계를 구비한 애질런트 (미국 캘리포니아주 산타 클라라) 1260 인피니티(Infinity) II HPLC 시스템을 이용하여 분석하였다. 데이터 프로세싱 및 분석을 오픈랩(OpenLab) CDS 컴스태이션(ChemStation) (애질런트)을 사용하여 수행하였다. 등용매 분리를 55 °C에서 유지된 2.7 µm 입자를 갖는 애질런트 4.6 x 50 mm EC C-18 포로셸(Poroshell) 칼럼을 사용하여 달성하였다. 이동 상은 6분의 기간에 걸친 0.850 mL/분의 유속을 사용한 물 중 20% 10 mM 아세트산암모늄 (비완충됨) 및 80% 메탄올로 이루어졌다. 구배 분리를 5분 실험 시간 (실험 후 3분)에 걸쳐 달성하였다. 주사 부피는 5 µL이고, 선택된 자외선 (UV) 검출 파장은 5 Hz의 획득 속도에서 210 nm였다. ESI 건조 기체 유속 및 온도는 따라서 10 L/분 및 350 °C였다. CDC 및 CA 내부 표준물의 SIM을 2.00의 게인, 70의 단편화 전압, 각각 391.40 m/z 및 408.60 m/z의 모니터링 질량-대-전하 비에서 음성 모드 전자 분사 이온화를 사용하여 분석하였다.

[0091] 생체내에서 이중층 시스템의 붕괴를 돼지에서 말기 절차에서 프로파일링하였다. 이소플루란으로의 진정 및 삽관법 후, 개복술을 칼둘기로부터 치골까지 복측 중앙선 절개를 사용하여 수행하였다. 이어서 전달 시스템을 십이지장 내로의 절개를 통해 정치하고, 4시간 후에 회수하였다. 비관련된 상이한 실험의 세트를 말기 절차 동안 공동으로 수행하였지만, 물리적으로도 약리학적으로도 GI 관을 방해하지 않았다.

[0092] 전달 시스템의 생체내 붕괴 특징을 이해하기 위해, 방출 시스템을 말기 절차 동안 돼지에서 장 통과 후 회수하였다. SI 내로 정치된 방출 시스템 (12개) 중 91.6% (11개의 시스템)는 삽입 후 4시간에 회수할 때까지 무손상인 채 남아 있었다 (도 12a-12b, 도 13; 부분적으로 붕괴된 시스템에 대해서는 도 13b 참조).

[0093] 실시예 6

[0094] 하기 실시예는 직장 운동성을 평가하기 위한 본원에 기재된 다양한 물품의 예시적인 직장 압력측정법을 기재한다.

[0095] 직장 운동성에 대한 담즙산 제제의 효과를 분석하였다. 따라서, 직장을 폴리(Foley) 카테터를 통해 주입된 ~120 mL 염수로 세정하였다. 하나의 비코팅된 CDC 캡슐 또는 하나의 비코팅된 이중층 전달 시스템을 50 mL 염수와 함께 직장으로 적용한 후, 측정을 시작하였다. 대조군에서는 CDC를 적용하지 않았다. 측정을 미세 압력 센서 (MPRLS, 미국 노스 캐롤라이나주 허니웰 살로트)에 연결된 (PVC 튜브) 공기로 부풀린 벌룬의 직장 정치에 의해 수행하였다. 샘플링 주파수는 30 Hz였다. 0.1 Hz의 컷오프 주파수를 갖는 초저 밴드 통과 유한 임펄스 응답 (FIR) 필터를 사용하여 (MATLAB, 매스웍스(MathWorks), 미국 매사추세츠주 내틱) 보조 신호 (호흡)를 필터링하고, 직장 운동성을 확인하였다.

[0096] 결장 CDC 전달의 임상적 난제는 환자에서의 현저한 복부 경련 및 통증이다. 이 증상은 근위 결장 내의 국부 초

-생리학적 CDC 수준에 의해 촉발된 심한 수축에 기인하였다고 가설화하였다. 따라서 직장 압력측정법을 치료를 받지 않은 대조군과 비교하여 비코팅된 CDC 캡슐 및 이중층 시스템의 정치 후 수행하였다. 직장 적용 후 대략 15분에, 결장에서 압력 변동을 측정함으로써 CDC 캡슐을 받은 모든 돼지에서 반복된 심한 수축 (도 12c). 도 12d는 저 통과 필터에 의한 통일되고 필터링된 결장 압력 변동을 나타낸다. 이중층 시스템을 받은 군에서, 단지 하나의 주요 수축이 관찰되었다. 대조군에서는 심한 수축은 관찰되지 않았다.

[0097] 실시예 7

[0098] 하기 실시예는 본원에 기재된 다양한 물품의 예시적인 시험관내 및 인 실리코 연구를 기재한다.

[0099] 용해 실험을 한슨 (미국 캘리포니아주 채츠워스) 비전 엘리트(Vision Elite) 8 용해 시험 시스템 (37℃, 100 rpm에서 교반됨)을 사용하여 수행하였다. 전달 시스템을 800 mL의 모조 위액 (SGF, 효소 없음, USP)에 1시간 동안 노출시킨 후, 1시간 동안 모조 장액에 옮겼다 (SIF, 효소 없음, pH 6.8). 1시간 후, pH를 7.4로 조정하였다 (2 M NaOH). 실험의 또 다른 세트에서, CDC 캡슐 및 이중층 환제를 SIF (pH 6.8, 1시간)에 1시간 동안 노출시킨 후, 이들을 SIF (pH 7.4)에 옮겼다. 이들 실험을 다르게는 동일한 조건 하에서 50 rpm에서 수행하였다.

[0100] 약동학 인 실리코 시뮬레이션을 위해, 매스웍스 (미국 캘리포니아주 내틱)으로부터의 심바이올로지(Symbiology)를 사용하여 5-구획 위장 모델을 생성하였다 (구성에 대해서는 보충도 2 참조). 모델링된 구획은 맹장, 상행 결장, 횡행 결장, 하행 결장, 및 S자 결장이었다. 1차 동역학을 모든 반응에 대해 가정하였다. 파라미터 데이터에 대해, 사후 던칸(Duncan) 검정 후 1-원 ANOVA를 사용하였다. $p \leq 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

부분	부피 [mL]	절반 전이 시간 [hr]	속도 [hr ⁻¹] (=K)
맹장 (CAE)	50	1	0.693
상행 결장 (AC)	203	2.5	0.277
횡행 결장 (TC)	198	2.9	0.239
하행 결장 (DC)	160	5.5	0.126
S자 결장 (SC)	250	12.1	0.057
1차 동역학 및 2 mM의 평균 담즙산 농도를 가정함: $K_{abs(0-5)} = 0.323 \text{ h}^{-1}$			
$V_d = 25.81 \text{ L / Kg}$ (1600 L / 62 Kg) 추정된 돼지 중량: 40 Kg			
$Cl = 25 \text{ L / h} \rightarrow k_{eli} = 0.024218939 \text{ h}^{-1}$			

[0101] 유드라짓 S100의 pH 촉발된 붕괴 후, CDC는 캡슐 제제로부터 0.5시간의 반감기로 즉시 및 완전히 방출되었다 (100 분당 회전수 (rpm), 도 14a; 지체 시간: 1.5시간). 동일한 조건 하에서, 이중층 시스템은 대략 2.5시간의 반감기로 1차 동역학에 따라 CDC를 방출시켰다 (도 14; 지체 시간: 2시간). 지속된 방출 동역학을 갖는 통상적인 결장 약물 전달 시스템에 대한 대조군으로서 역할을 하는 단일층 시스템은 대략 6시간의 반감기로 CDC를 방출시켰다 (도 14g; 지체 시간: 2시간).

[0102] 중요하게는, 50 rpm에서 방출 실험을 수행하는 경우, pH 촉발된 붕괴 후 3시간 내에 ~ 150 mg CDC를 초기에 방출시키는 2상 방출 패턴이 관찰되었다 (도 15a). 1차 동역학에 따라, 이중층 정제는 그 후 16시간 과정에 걸쳐 CDC를 방출시켰다 (~ 80 % CDC 방출됨). 동일한 조건 (예를 들어, 50 rpm) 하에서, 캡슐 제제는 0.5시간 내에 그의 전체 탑재물을 방출시켰다 (도 15b).

[0103] 국부 결장 CDC 수준을 보다 잘 이해하기 위해, 전달 시스템의 생리학적 특징 및 시험관내 약동학 프로파일에 기반한 6-구획 약동학 인 실리코 모델. 16.2 (6.2시간), 5.0 (7시간), 및 2.2 mM (7시간)의 국부 결장 피크 농도가 각각 캡슐, 이중층 및 단일층 제제에 대해 관찰되었다 (도 14b, e 및 h). 모델링된 전신 CDC 수준은 각각 19.3시간 (1696 ng/mL), 21.6시간 (1694.7 ng /mL), 및 27.45시간 (1477 ng/mL) 후에 c_{max} 에 도달하였다 (도 14c, f 및 i). 전달 시스템의 장 정치 후 생체내 혈청 CDCA 수준은 모델링된 수준과 매칭되었으며, c_{max} 는 캡슐, 이중층 및 단일층에 대해 각각 1182 ± 296.43 (24시간), 3895.93 ± 2725.87 (24시간) 및 1409.40 ± 1825.31 (72시간)이었다 (도 14c, f 및 i). 대조 실험을 CDC를 받지 않은 돼지에서 수행하였다. 최대 CDCA 수준은 이 군에서 87.36 ± 107.63 이었다 (도 14c, f 및 l).

[0104] 이중층 전달 시스템 대 전통적인 제제의 약동학 평가는 도 14에서 이루어진다. 1 g CDC 캡슐 (도 14a), 도 14d에서의 이중층 전달 시스템, 도 14g에서의 단일층 전달 시스템 (통상적인 연장된 방출 전달 시스템에 대한 대조군으로서 역할을 함, 각각 모조 위액 (SGF, 1시간), 모조 장액 (0.2M, SIF, pH 6.8, 1시간) 및 SIF (0.2M, pH

7.4)에 노출됨 (100 rpm))의 시험관내 방출 패턴. 결과에서의 시간 경과에 따른 CDC 수준을 이해하기 위해 인 실리코 약동학 모델을 사용하였다. 도 14b에서, 1g CDC 캡슐이 나타내어지고, 도 14e에서, 이중층 전달 시스템 (2x)이 사용되고, 도 14h에서, 단일층 전달 시스템 (2x)이 나타내어진다. 비교를 위해 도 14k는 분비, 프로키 네틱, 뚜렷한 프로키네틱 효과와 이전에 관련된 결과 CDC 수준을 나타내고, 생리학적 담즙산 수준과 비교하여 나타내어진다. 약동학 모델을 또한 사용하여 돼지에서 전신 담즙산 수준 (파선)을 예측하였으며, 이는 c) 1g CDC 캡슐, f) 이중층 전달 시스템 (2x) 및 i) 단일층 전달 시스템 (2x, n = 4)에 대해 전신 수준 (실선, LC-MS)과 비교하여 나타내어진다. 결과는 달리 언급되지 않는 한, n = 3의 평균 $\pm$ SD로서 도시된다 (*p $\leq$ 0.05).

[0106] 본 발명의 몇몇 실시양태가 본원에 기재되고 예시되었지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 기능을 수행하고/거나 결과 및/또는 본원에 기재된 이점 중 하나 이상을 얻기 위한 다양한 다른 수단 및/또는 구조를 용이하게 상상할 것이고, 각각의 이러한 변동 및/또는 변형은 본 발명의 범주 내인 것으로 간주된다. 보다 일반적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 모든 파라미터, 치수, 물질, 및 형태가 예시적인 것으로 의미되고, 실제 파라미터, 치수, 물질, 및 형태는 본 발명의 교시사항이 사용되는 구체적인 적용 또는 적용들에 의존할 것임을 용이하게 이해할 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 통상적인 실험 이하를 사용하여, 본원에 기재된 본 발명의 구체적인 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나, 확인할 수 있을 것이다. 따라서, 상기 실시양태는 단지 예로서 제시되고, 첨부된 청구범위 및 그에 대한 등가물의 범주 내에서, 본 발명은 구체적으로 기재되고 청구된 것과 달리 실시될 수 있음이 이해되어야 한다. 본 발명은 본원에 기재된 각각의 개별적인 특색, 시스템, 물품, 물질, 및/또는 방법에 관한 것이다. 또한, 2가지 이상의 이러한 특색, 시스템, 물품, 물질, 및/또는 방법의 임의의 조합은, 이러한 특색, 시스템, 물품, 물질, 및/또는 방법이 상호 모순되지 않는 경우, 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0107] 명세서에서 및 청구범위에서 본원에 사용된 바와 같은 단수형은, 명백하게 반대로 지시되지 않는 한, "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0108] 명세서에서 및 청구범위에서 본원에 사용된 바와 같은 어구 "및/또는"은 그렇게 함께 결합된 요소, 즉, 일부 경우에 결합하여 존재하고, 다른 경우에 분리하여 존재하는 요소 중 "어느 하나 또는 둘 다"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 명백하게 반대로 지시되지 않는 한, 구체적으로 확인된 요소와 관련되든 비관련되든, "및/또는" 조합에 의해 구체적으로 확인된 요소 이외의 다른 요소가 임의로 존재할 수 있다. 따라서, 비-제한적 예로서, 개방-단부 언어, 예컨대 "포함하는"과 함께 사용되는 경우, "A 및/또는 B"에 대한 언급은, 한 실시양태에서, B 없는 A (B 이외의 요소를 임의로 포함함); 또 다른 실시양태에서, A 없는 B (A 이외의 요소를 임의로 포함함); 추가의 또 다른 실시양태에서, A 및 B 둘 다 (다른 요소를 임의로 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0109] 명세서에서 및 청구범위에서 본원에 사용된 바와 같은 "또는"은 상기 정의된 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 항목을 분리하는 경우, "또는" 또는 "및/또는"은 포함적인 것으로, 즉, 요소의 번호 또는 목록 중 적어도 하나 (뿐만 아니라 하나 초과를 포함함), 및 임의로, 추가의 비열거된 항목의 포함으로서 해석될 것이다. 명백하게 반대로 지시된 단지 용어, 예컨대 "중 단지 하나" 또는 "중 정확히 하나", 또는, 청구범위에 사용되는 경우, "이루어진"은 요소의 번호 또는 목록 중 정확히 하나의 요소의 포함을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "또는"은 배타성의 용어, 예컨대 "어느 하나", "중 하나", "중 단지 하나", 또는 "중 정확히 하나"에 의해 선행되는 경우, 단지 배타적인 대안 (즉, "하나 또는 다른 것, 그러나 둘 다는 아님")으로서 해석될 것이다. "본질적으로 이루어진"은, 청구범위에 사용되는 경우, 특허법의 분야에 사용되는 바와 같은 그의 통상적인 의미를 가질 것이다.

[0110] 명세서에서 및 청구범위에서 본원에 사용된 바와 같은, 하나 이상의 요소의 목록에 관하여 어구 "적어도 하나"는 요소의 목록에서 요소 중 임의의 하나 이상으로부터 선택되는 적어도 하나의 요소를 의미하지만, 반드시 요소의 목록 내에 구체적으로 열거된 각각의 및 모든 요소 중 적어도 하나를 포함하지는 않으며, 요소의 목록에서 요소의 임의의 조합을 배제하지는 않는 것으로 이해되어야 한다. 이 정의는 또한 구체적으로 확인된 요소와 관련되든 비관련되든, 어구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에서 구체적으로 확인된 요소 이외의 요소가 임의로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 비-제한적 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나" (또는, 등가적으로, "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는, 등가적으로 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 한 실시양태에서, B가 존재하지 않는 하나 초과 A를 임의로 포함하는 적어도 하나 (및 B 이외의 요소를 임의로 포함함); 또 다른 실시양태에서, A가 존재하지 않는 하나 초과 B를 임의로 포함하는 적어도 하나 (및 A 이외의 요소를 임의로 포함함); 추가의 또 다른 실시양태에서, 하나 초과 A를 임의로 포함하는 적어도 하나, 및 하나 초과 B를 임의로 포함

하는 적어도 하나 (및 다른 요소를 임의로 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

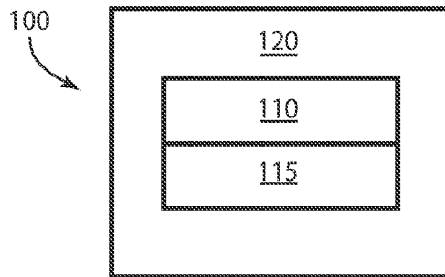
[0111] 일부 실시양태는 다양한 실시예가 기재된 방법으로서 구현될 수 있다. 방법의 일부로서 수행되는 작용은 임의의 적합한 방식으로 정돈될 수 있다. 따라서, 작용이 예시된 것과 상이한 순서로 수행되는 실시양태가 구성될 수 있으며, 이는 비록 작용이 상기 구체적으로 기재된 실시양태에서 순차적으로 수행되는 것으로 나타내어지더라도, 기재된 것들과 상이한 (예를 들어, 보다 많거나 보다 적은) 작용을 포함할 수 있고/거나, 동시에 일부 작용을 수행하는 것을 포함할 수 있다.

[0112] 청구항 요소를 수식하는 청구범위에서의 서수 용어, 예컨대 "제1", "제2", "제3" 등의 사용은 그것만으로 방법의 작용이 수행되는 임의의 우선순위, 우선성, 또는 또 다른 것에 비한 한 청구항 요소의 순서 또는 시간적 순서를 내포하지는 않지만, 단지 청구항 요소를 구별하기 위해 (서수 용어의 사용을 제외하고) 특정 명칭을 갖는 한 청구항 요소를 동일한 명칭을 갖는 또 다른 요소로부터 구별하기 위한 표지로서 사용된다.

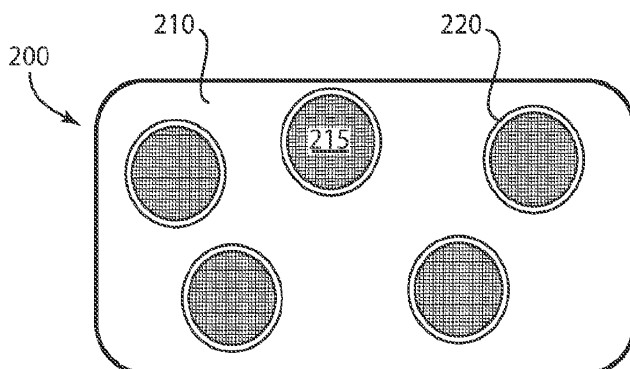
[0113] 청구범위에서, 뿐만 아니라 상기 명세서에서, 모든 전이적 어구, 예컨대 "포함하는", "포함한", "보유하는", "갖는", "함유하는", "수반하는", "수용하는" 등은 개방-단부인 것으로, 즉, 포함하나 이에 제한되지는 않음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 단지 전이적 어구 "로 이루어진" 및 "로 본질적으로 이루어진"은 미국 특허청 특허 심사 절차 매뉴얼, 섹션 2111.03에 제시된 바와 같이, 각각 폐쇄된 또는 반-폐쇄된 전이적 어구일 것이다.

도면

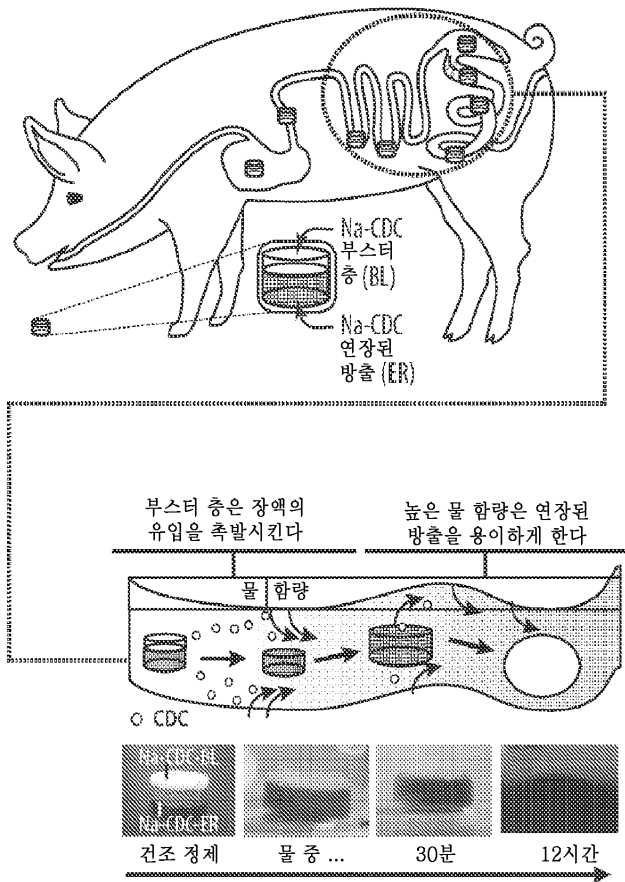
도면1



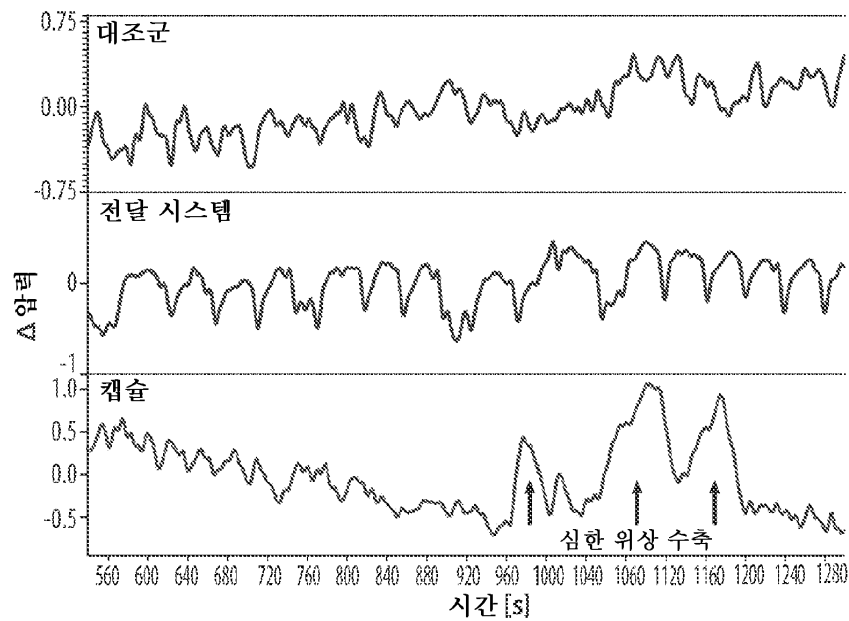
도면2



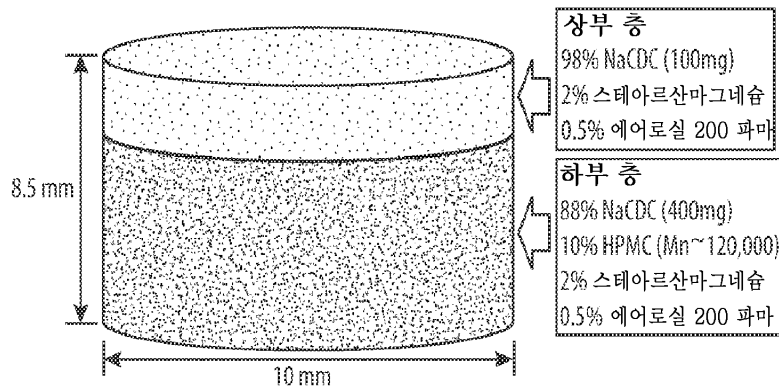
도면3



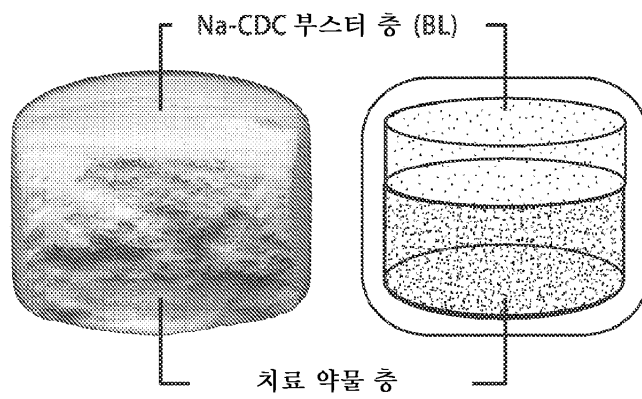
도면4



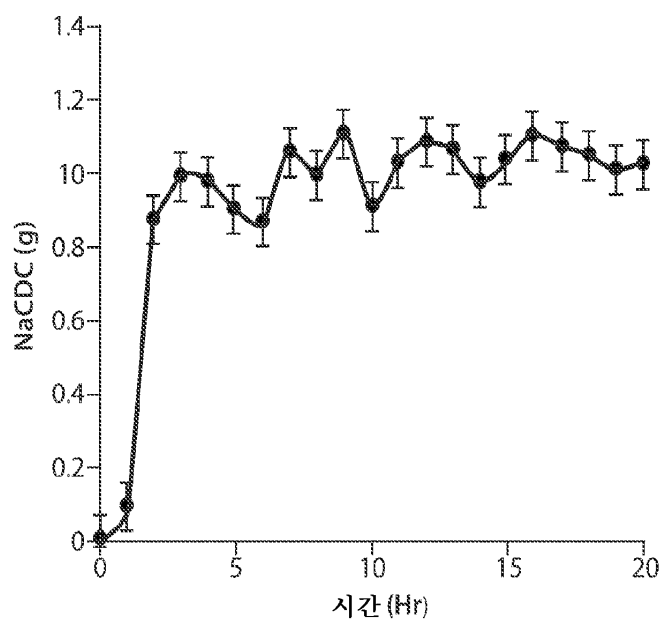
도면5



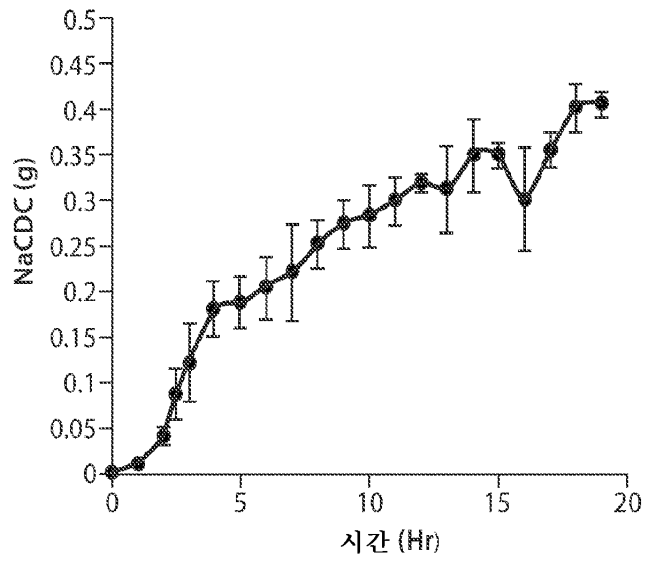
도면6



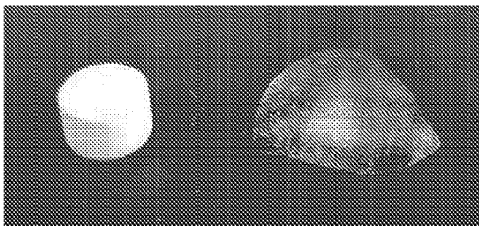
도면7a



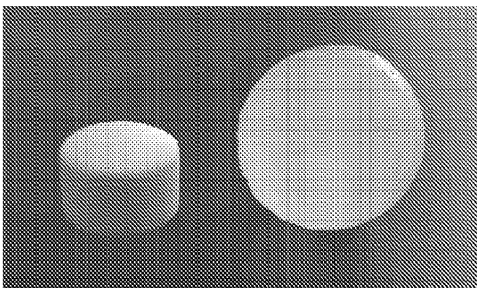
도면7b



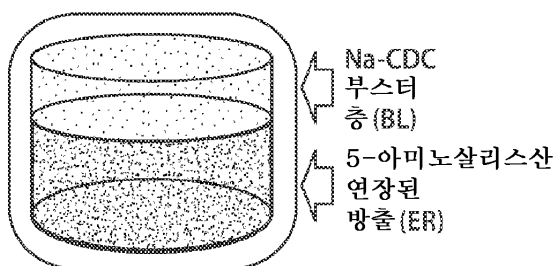
도면8a



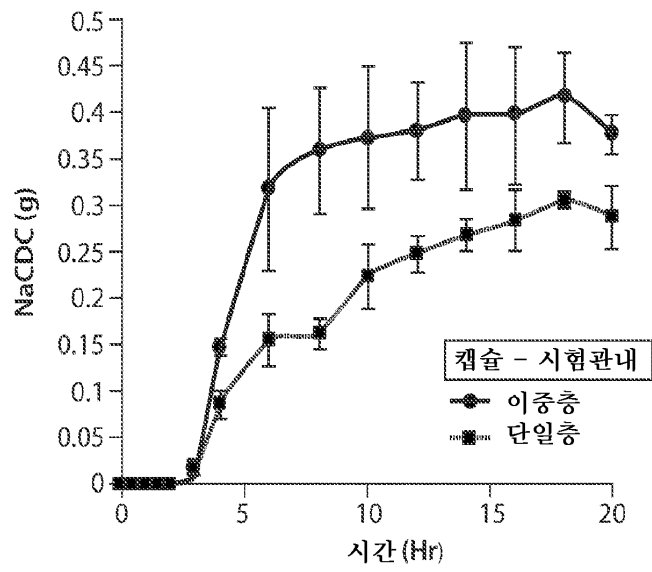
도면8b



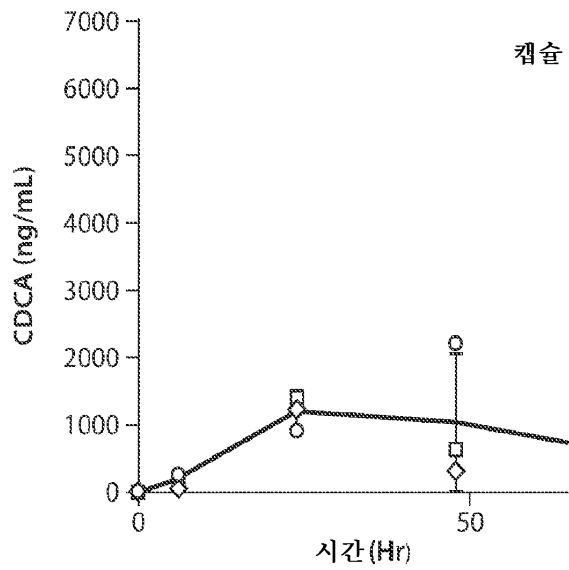
도면9



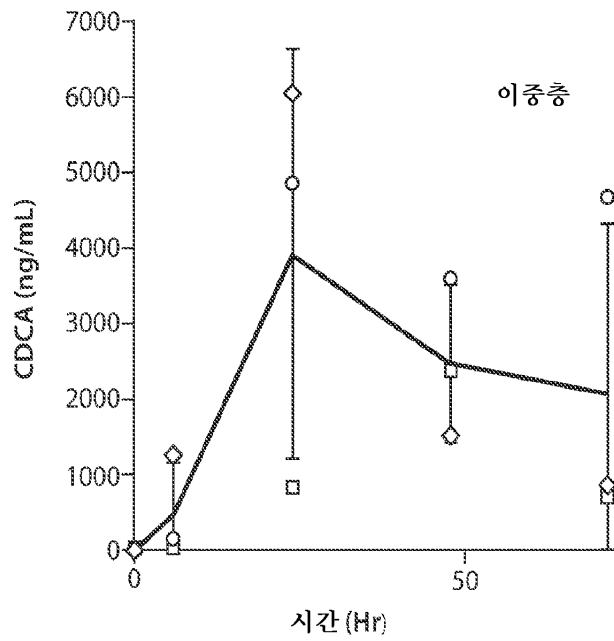
도면10a



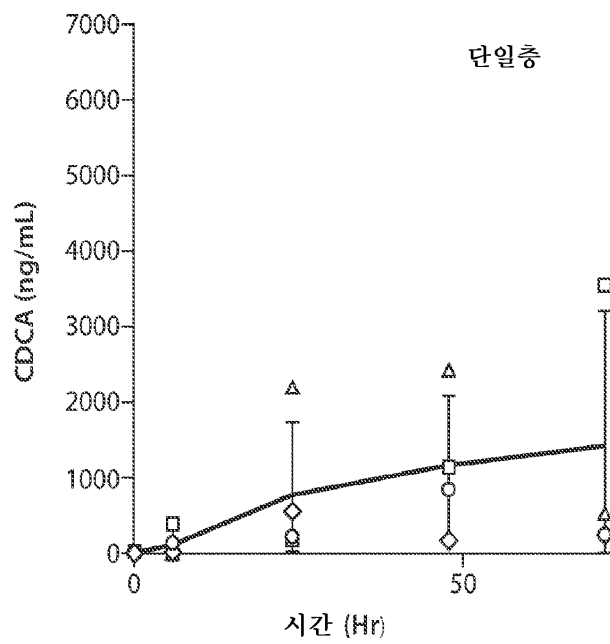
도면10b



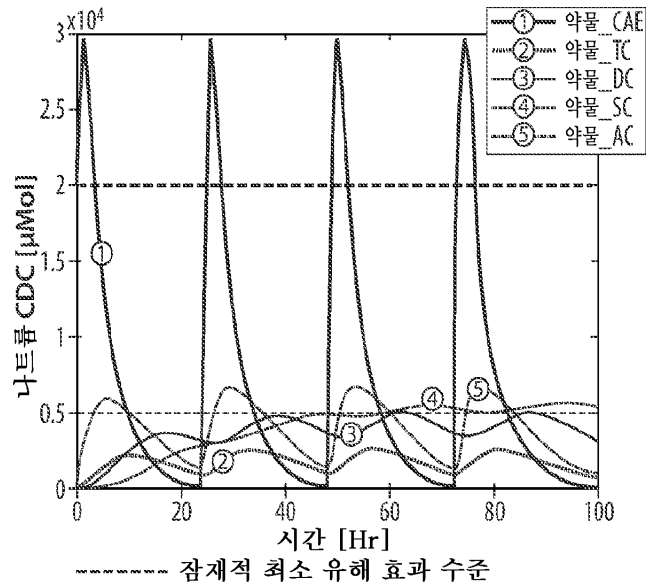
도면10c



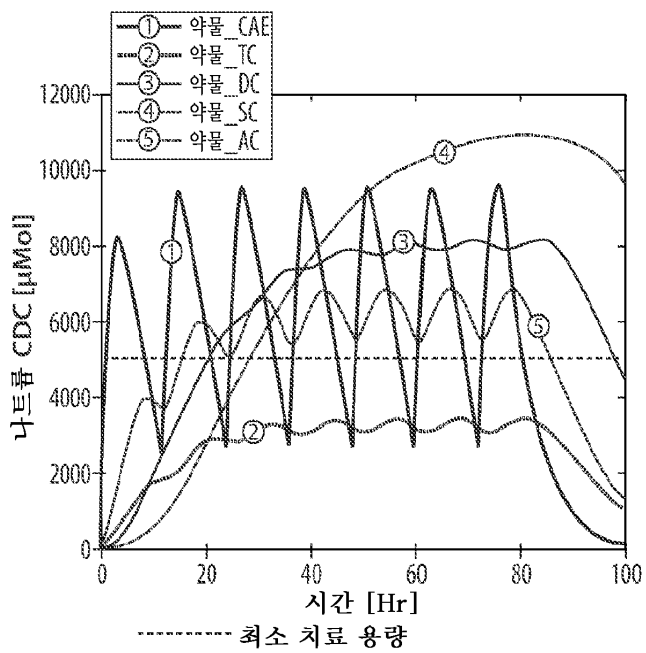
도면10d



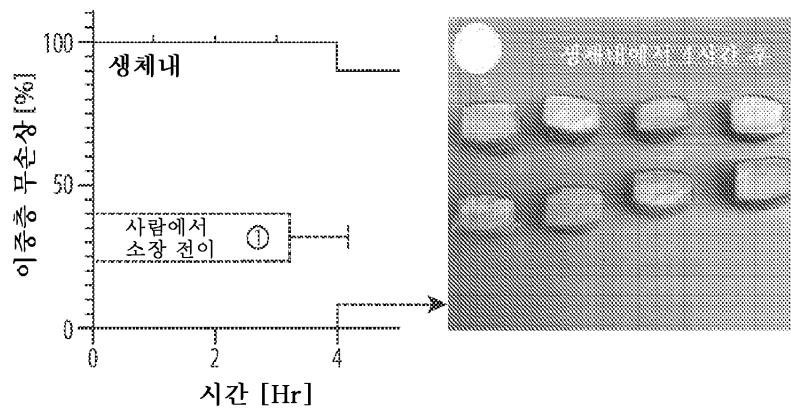
도면11a



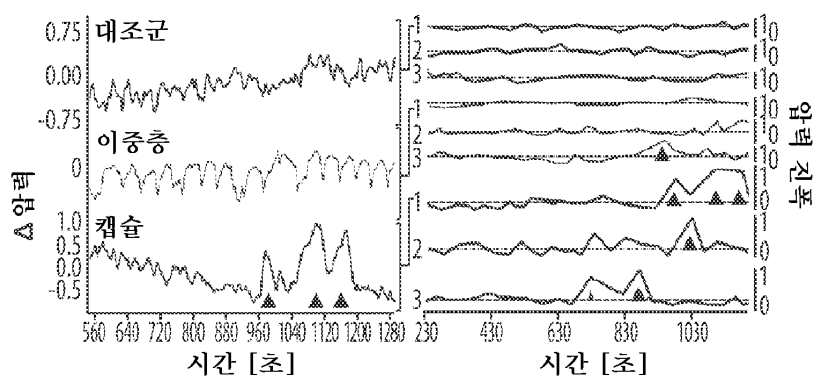
도면11b



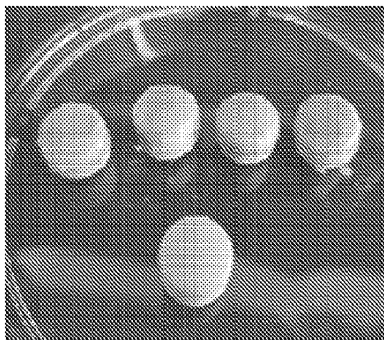
도면12a



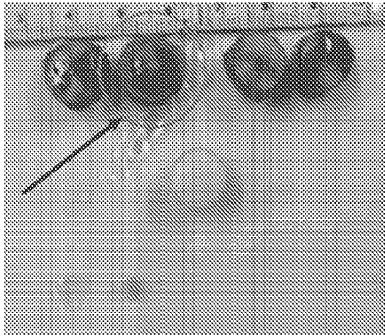
도면12b



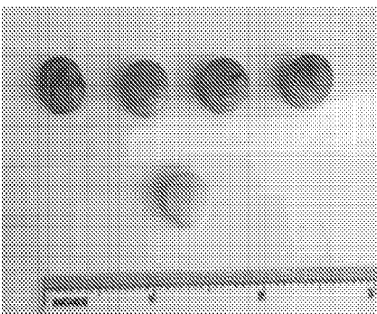
도면13a



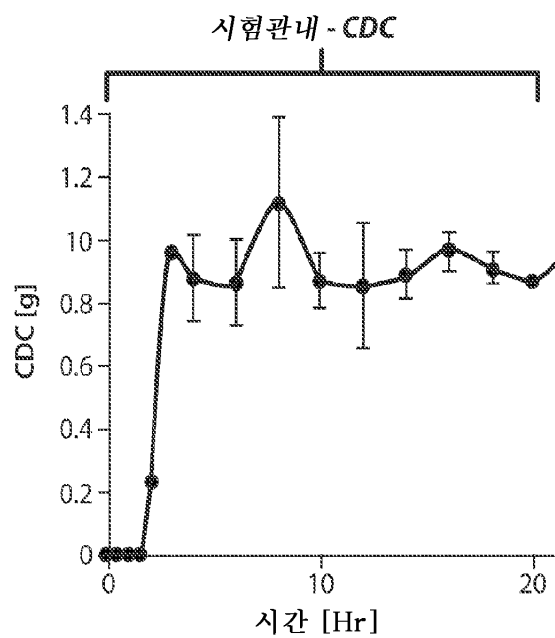
도면13b



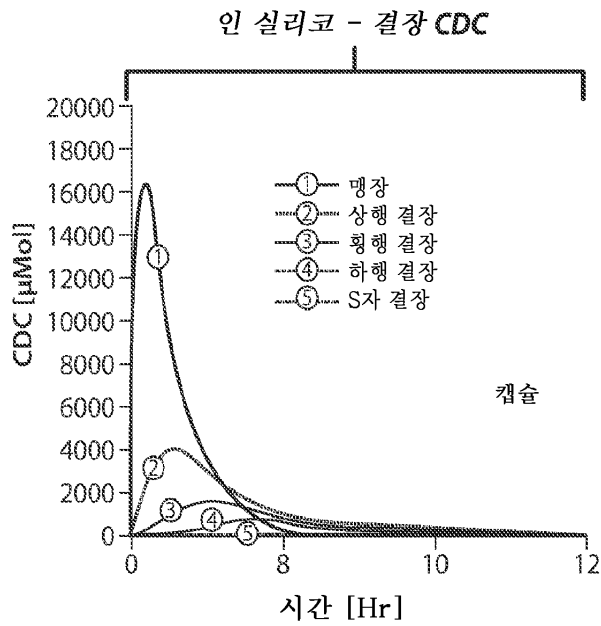
도면13c



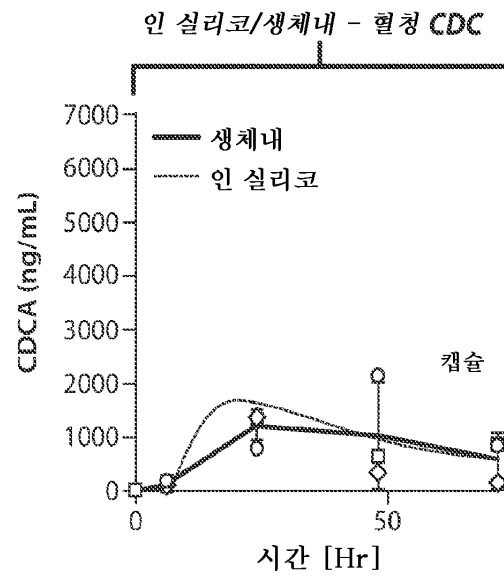
도면14a



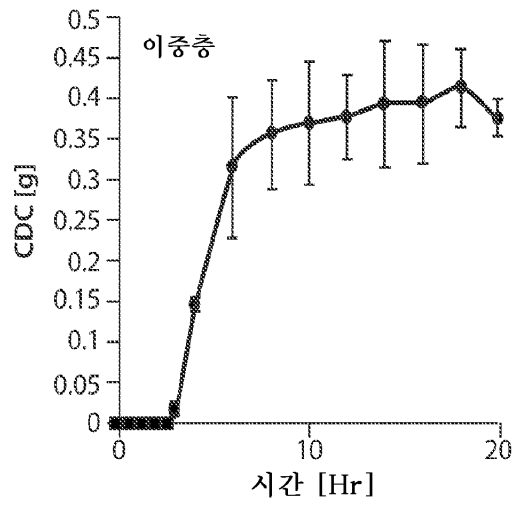
도면14b



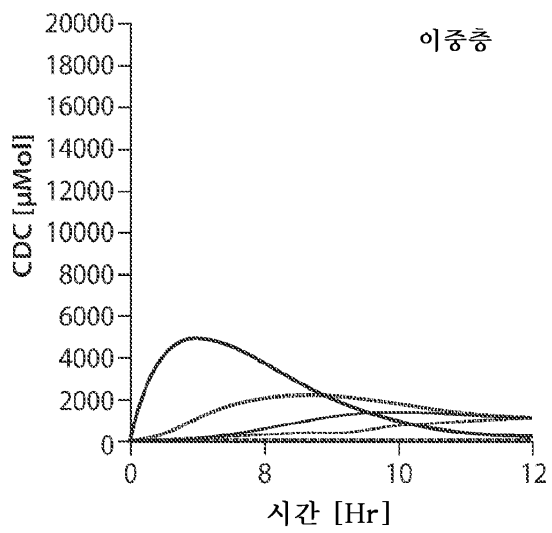
도면14c



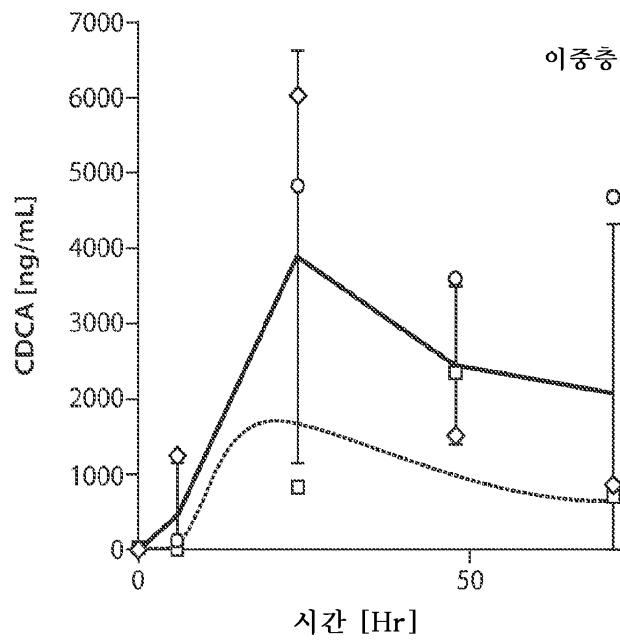
도면14d



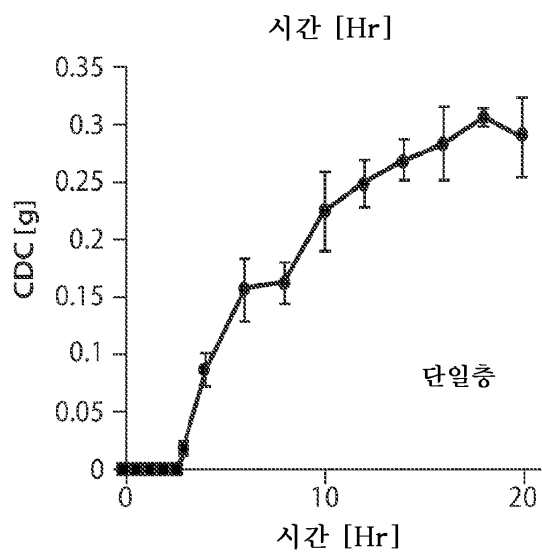
도면14e



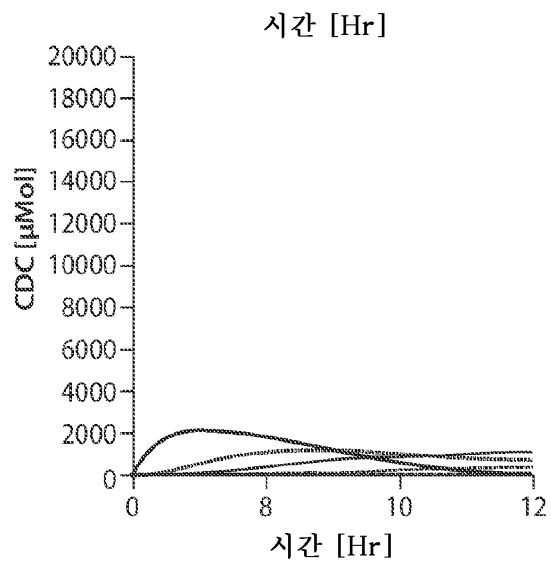
도면14f



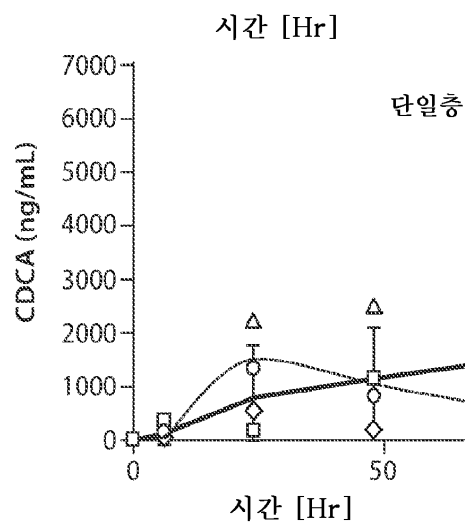
도면14g



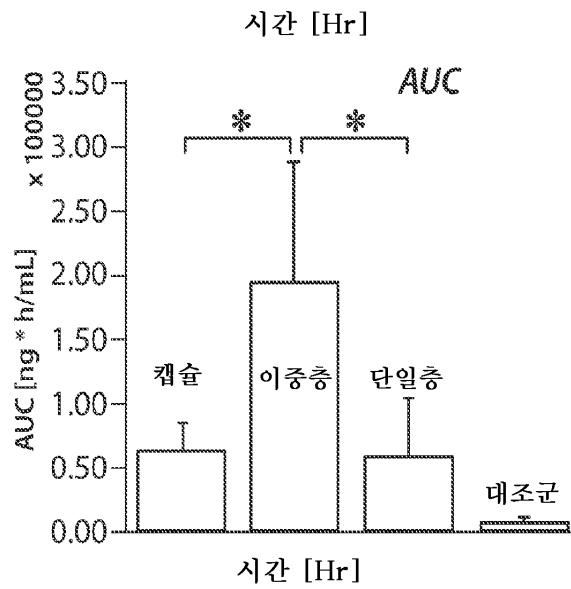
도면14h



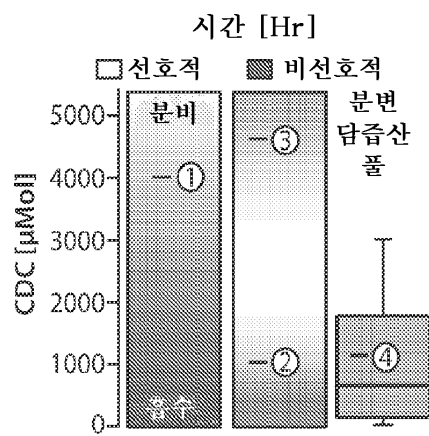
도면14i



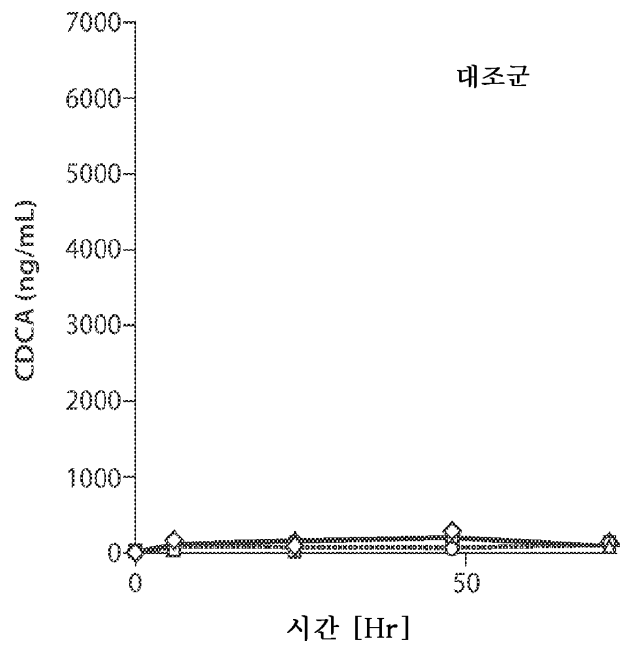
도면14j



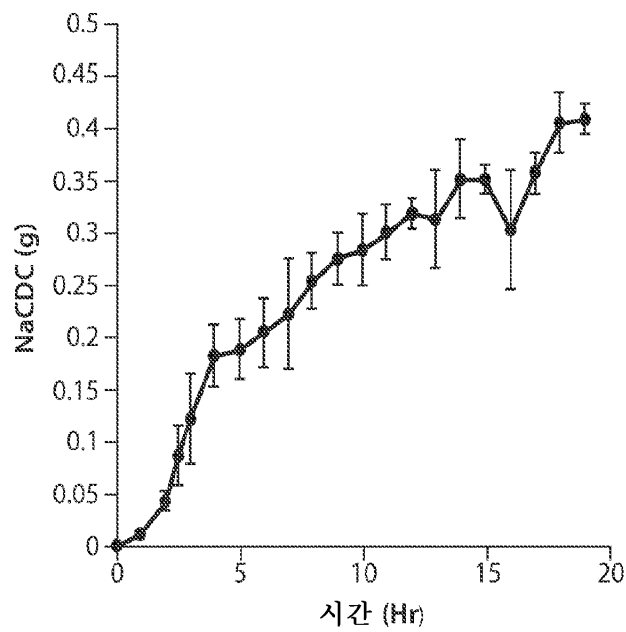
도면14k



도면14I



도면15a



도면15b

