	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0118906 (43) 공개일자 2009년11월18일
<p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/606</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61P 1/04</i> (2006.01) <i>A61P 31/04</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7011493 (22) 출원일자 2007년03월23일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2009년06월03일 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/007438 (87) 국제공개번호 WO 2008/063211 국제공개일자 2008년05월29일 (30) 우선권주장 11/592,854 2006년11월03일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인 셀릭스 파마슈티컬스 인코포레이티드 미국 27560 노스캐롤라이나주 모리스빌 페리미터 파크 드라이브 1700</p> <p>(72) 발명자 존슨, 로린 미국, 94301 캘리포니아, 팔로 알토, 브리언트 스 트리트, 195-에이</p> <p>(74) 대리인 한양특허법인</p>

전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 2-히드록시-5-페닐아조벤조산 유도체의 제형 및 용도

(57) 요약

음식물과 함께 경구 투여 형태의 투여에 의해 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체이용성(bioavailability)을 증가시키는 방법 뿐 아니라, 적절한 용기에 있고, 음식물과 함께 섭취했을 때 상기 용기에 있는 약물의 증가된 생체이용성을 기재하고 있는 프린트된 라벨링과 관련된 5-아미노살리실레이트 화합물의 경구 투여 형태를 포함하는 제조 물품이 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

음식물과 함께 5-아미노살리실레이트(aminosalicylate) 화합물의 치료적 유효량(therapeutically effective amount)을 대상(subject)에게 투여하는 것을 포함하는, 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체이용성(bioavailability)을 증가시키는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체이용성이, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 증가되는 것인, 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체이용성을 증가시키는 방법.

청구항 3

음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을, 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 결장(colon)에 대한 5-ASA의 생체이용성을 증가시키는 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 5-ASA의 생체이용성이, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 증가되는 것인, 대상의 결장에 대한 5-ASA의 생체이용성을 증가시키는 방법.

청구항 5

음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을, 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 결장에서 5-ASA의 통과(transit)를 지연시키는 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 5-ASA의 통과가, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 증가되는 것인, 대상의 결장에서 5-ASA의 통가를 지연시키는 방법.

청구항 7

음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 5-ASA의 전신 수준(systemic level)을 감소시키는 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 5-ASA의 전신 수준이, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 감소되는 것인, 대상에서 5-ASA의 전신 수준을 감소시키는 방법.

청구항 9

음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 최대 혈장 농도(C_{max})를 감소시키는 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물의 C_{max} 가, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트를 투여하는 것에 비해 감소되는 것인, 대상에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 최대 혈장 농도를 감소시키는 방법.

청구항 11

음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 T_{max} 를 지연시키는 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물의 T_{max} 가, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 지연되는 것인, 대상에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 T_{max} 를 지연시키는 방법.

청구항 13

음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 흡수 정도(AUC_{last})를 감소시키는 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물의 AUC_{last} 가, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 감소되는 것인, 대상에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 흡수 정도(AUC_{last})를 감소시키는 방법.

청구항 15

음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 NASA 대 5-ASA의 전신 비율(systemic ratio)을 증가시키는 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 NASA 대 5-ASA의 전신 비율이, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 증가되는 것인, 대상에서 NASA 대 5-ASA의 전신 비율을 증가시키는 방법.

청구항 17

음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 5-ASA의 NASA로의 전환(conversion)을 증가시키는 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 5-ASA의 NASA로의 전환이, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트를 투여하는 것에 비해 상기 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량이 투여된 대상에서 증가되는 것인, 대상에서 5-ASA의 NASA로의 전환을 증가시키는 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물이, 메살라민, 술파살라진, 올살라진, 이프살라진, 살리실아조벤조산, 또는 발살라지드 중 하나 이상을 포함하는 것인, 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량이 약 6.25mg/일 내지 약 7000mg/일을 포함하는 것인, 방법.

청구항 21

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량이 약 750mg/일 내지 약 6750mg/일을 포함하는 것인, 방법.

청구항 22

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량이 일일 3회 제형(formulation)의 3 타블렛의 투여 요법(dosage regimen)이며, 여기서 각각의 타블렛은 5-아미노살리실레이트 화합물의 약 750 mg을 포함하는 것인, 방법.

청구항 23

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량이 일일 3회 제형의 2 타블렛의 투여 요

법이며, 여기서 각각의 타블렛은 5-아미노살리실레이트 화합물의 약 1125 mg을 포함하는 것인, 방법.

청구항 24

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량이 일일 3회 1 타블렛의 투여 요법이며, 여기서 각각의 타블렛은 5-아미노살리실레이트 화합물의 약 2250 mg을 포함하는 것인, 방법.

청구항 25

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량이 하루에 70kg 체중당 약 1 내지 약 14g 범위의 투여 요법인 것인, 방법.

청구항 26

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상에 대한 투여가 음식물 섭취 전 약 30분 내지 섭취 후 약 2시간 사이에 일어나는 것인, 방법.

청구항 27

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상에 대한 투여가 음식물 섭취와 실질적으로 동시인 것인, 방법.

청구항 28

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상에 대한 투여가 음식물 섭취 후 즉시 내지 섭취 후 약 1시간 내인 것인, 방법.

청구항 29

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량이 타블렛, 캡슐, 액체, 현탁액, 좌약 또는 관장제(enema) 형태의 약학적 조성물을 포함하는 것인, 방법.

청구항 30

음식물과 함께 약학적 조성물로 발살라지드의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 시간에 걸쳐(over time) 혈류에서 도달된 약물 농도 또는 그 대사물에 의해 측정된 발살라지드의 경구 투여 형태의 흡수의 정도 및 속도를 감소시키는 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 발살라지드가, 음식물 없이 투여하는 것에 비해, 음식물과 함께 투여하는 것이 발살라지드의 흡수 정도(AUC_{last}) 및 최대 혈장 농도(C_{max})의 감소를 가져온다는 통지(advising)를 라벨링한 것을 포함하는 용기로부터의 것인, 발살라지드의 경구 투여 형태의 흡수의 정도 및 속도를 감소시키는 방법.

청구항 32

음식물 없이 투여하는 것에 비해, 음식물과 함께 발살라지드의 치료적 유효량을 투여하는 것이 발살라지드의 C_{max} , AUC_{last} 또는 전신 흡수 중 하나 이상의 감소를 가져온다는 것을, 위장 질환(gastrointestinal disease)을 가진 대상에게 알려주는 것을 포함하는, 위장 질환의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법.

청구항 33

음식물 없이 투여하는 것에 비해, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 대상의 결장에 발살라지드 또는 그 대사물의 생체이용성을 증가시킨다는 정보를 제공하는 용기로부터 발살라지드를 얻고, 음식물과 함께 발살라지드를 섭취하는 것에 의해, 발살라지드의 경구 생체이용성을 변경하는 것을 포함하는, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법.

청구항 34

음식물과 함께, 발살라지드의 치료적 유효량을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계로서, 여기서 음식물

과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 공복 상태에서 발살라지드를 투여하는 것에 비해 발살라지드의 C_{max} 및 AUC_{last} 중 하나 이상의 감소를 초래하는 단계; 및 음식물과 함께 약학적 조성물로 발살라지드의 치료적 유효량을 투여하는 것이, 공복 상태에서 투여하는 것에 비해 발살라지드의 C_{max} 및 AUC_{last} 의 하나 이상에서의 감소의 하나 이상을 초래한다는 것을, 대상에게 알려주는 단계를 포함하는, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 상기 발살라지드가, 공복 상태에서 투여하는 것에 비해, 음식물과 함께 투여하는 것이 발살라지드의 C_{max} 및 AUC_{last} 중 하나 이상의 감소를 가져온다는 통지의 프린트된 라벨링을 가진 용기로부터의 것인, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 발살라지드가 타블렛 형태로 제공되는 것인, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 상기 발살라지드가 750 mg 타블렛 형태로 제공되는 것인, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법.

청구항 38

청구항 35에 있어서, 상기 프린트된 라벨링이, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 약 10 내지 약 70%의 C_{max} 의 감소를 초래하는 것을 통지하는 것인, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법.

청구항 39

청구항 35에 있어서, 상기 프린트된 라벨링이, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 약 10 내지 약 70%의 AUC_{last} 의 감소를 초래하는 것을 통지하는 것인, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법.

청구항 40

청구항 35에 있어서, 상기 프린트된 라벨링이, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 약 10 내지 약 100%의 NASA 대 5-ASA의 전신 비율의 증가를 초래하는 것을 추가로 통지하는 것인, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법.

청구항 41

박테리아 감염(infection) 또는 과도성장(overgrowth)을 가진 인간 대상에게 음식물과 함께 인간 대상에서 박테리아 종의 성장을 억제하기에 유효한 용량(dose effective)으로 5-아미노살리실레이트 화합물을 함유하는, 약학적으로 허용가능한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상에서 박테리아 종의 성장을 억제하는 방법.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물이, 메살라민, 술파살라진, 올살라진, 이프살라진, 살리실아조벤조산, 발살라지드, 또는 컨주게이트된 담즙산인 것인, 인간 대상에서 박테리아 종의 성장을 억제하는 방법.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 상기 박테리아 종이 클로스트리듐(Clostridium) 종, 혐기성 박테리아 또는 호기성 박테리아 중 하나 이상을 포함하는 것인, 인간 대상에서 박테리아 종의 성장을 억제하는 방법.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 클로스트리듐 종이 클로스트리듐 퍼프린젠스(Clostridium perfringens), 클로스트리

뚱 디피실(Clostridium difficile), 클로스트리듬 보툴리눔(Clostridium botulinum), 또는 클로스트리듬 테타니(Clostridium tetani)인 것인, 인간 대상에서 박테리아 종의 성장을 억제하는 방법.

명세서

기술분야

- <1> 발살라지드 디소듐(Balsalazide disodium)은 참조 브랜드 약물(reference branded drug)인 COLAZAL®의 약물 물질이다. COLAZAL이 위장 질환, 예를 들어, 경증 내지 중증도 활성 궤양성 대장염(active ulcerative colitis), 방사선 직장S상결장염(radiation proctosigmoiditis), 및 결장암의 치료용으로 지시되었다(W095/18622 참조). 발살라지드는, 결장(colon)-특이적, 비-스테로이드성, 항-염증성 아미노살리실레이트 유도체이다. 발살라지드는 또한 디아조 결합에 의해 4-아미노 벤조일-β-알라닌("4-ABA")에 연결된, 5-ASA를 함유하는 프로드러그(prodrug)이다. 5-ASA는 발살라지드의 활성 치료적 모이어티(active therapeutic moiety)이지만, 점막층에서 대사물 N-아세틸-5-ASA(NASA)로 신속하게 전환된다(Allgayer H, Ahnfelt NO, Kruis W 등, Gastroenterology. 1989;97:38-41). 전신적으로 흡수된(systemically absorbed) 5-ASA가 경구 투여량(oral dose)의 <2%임에 비해, 대략적으로, 12%의 경구 투여량이 이러한 대사물로서 혈액에서 측정될 수 있다(COLAZAL Package Insert, Sept 2006). NASA는 결장에서 낮은 항-염증성 활성을 갖는 것으로 알려져 있고(van Hogezaand RA, van Hees PA, van Gorp JP, van Lier HJ, Bakker JH, Double-blind comparison of 5-aminosalicylic acid and acetyl-5-aminosalicylic acid suppositories in subjects with idiopathic proctitis. Aliment Pharmacol Ther. 1988, Feb; 2(1):33-40), 따라서 체순환(systemic circulation)시에 덜 독성일 것으로 생각된다.

배경기술

- <2> 약동학적 연구는 5-아미노살리실레이트 화합물, 예를 들어 발살라지드의 약동학에 대한 음식물의 영향을 평가하는 것을 이전에 수행한 적이 없다. 약물 물질의 더 큰 생체이용성(bioavailability) 및 더 적은 전신 흡수(systemic adsorption)는 치료 효과의 양 및 개시의 속도 양자를 증가시키는 것으로 생각되어왔다.
- <3> 따라서, 전체 메살라민(5-ASA 및 NASA)의 전신 수준(systemic level)을 감소시키고, 체순환에서 (예를 들어 NASA 대 5-ASA의 비율과 같이) 5-ASA의 수준을 감소시키는 것을 댕가로 NASA의 전신 수준을 증가시키는 투여 요법(dose regimen)에 대한 필요성이 기술분야에 존재한다. 또한 결장에서, 5-ASA의 통과(transit)를 지연시키며, 이에 따라 결장 점막층과의 접촉 시간의 증가, 및 약물의 효능 증가를 또한 초래할 투여 요법에 대한 필요성이 기술 분야에 존재한다.

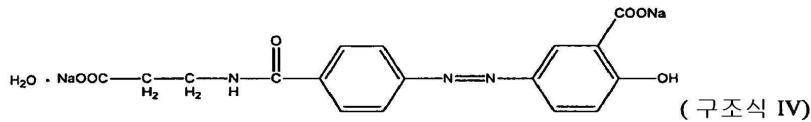
발명의 상세한 설명

- <4> 본 발명은 위장 장애를 치료, 예방, 또는 개선하는 발살라지드의 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 메살라민 및 발살라지드에 반응하는 궤양성 대장염, 방사선 창자염(radiation enteritis), 과민성 대장 증후군 및 기타 비-염증성 위장(GI) 병태(condition)를 치료하기 위한, 5-아미노살리실레이트 화합물, 예를 들어, 발살라지드의 용도에 관한 것이다(미국 특허 제 : 326,364; 6,551,632; 6,475,518; 6,426,338; 6,277,836; 5,519,014; 5,476,669; 5,196,205 및 6,645,530호, 이들은 인용에 의해 여기에 일체화됨). 본 발명은 또한 단독으로 또는 다른 치료법과 조합하여 위장 질환을 치료하기 위한 발살라지드의 용도에 관한 것이다.
- <5> 본 발명은 부분적으로, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이, 인간 대상에서 경구 투여 형태를 통한 5-ASA의 전신 흡수를 감소시키고, 생체이용성(bioavailability) 양자를 증가시킨다는 예측하지 못한 발견에 기인한다.
- <6> 한 측면에서, 여기에서는 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량(therapeutically effective amount)을 대상(subject)에게 투여하는 것을 포함하는, 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체이용성을 증가시키는 방법이 제공된다.
- <7> 한 구현예에서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체이용성은, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 증가된다.
- <8> 한 측면에서, 여기에서는 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 대상의 결장(colon)에 대한 5-ASA의 생체이용성을 증가시키는 방법이 제공된

다.

- <9> 또다른 구현예에서, 상기 5-ASA의 생체이용성은, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 증가된다.
- <10> 한 측면에서, 여기에서는 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상의 결장에서 5-ASA의 통과(transit)를 지연시키는 방법이 제공된다.
- <11> 한 구현예에 따르면, 상기 5-ASA의 통과는, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 증가된다.
- <12> 한 측면에서, 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 5-ASA의 전신 수준(systemic level)을 감소시키는 방법이 제공된다.
- <13> 또다른 구현예에서, 상기 5-ASA의 전신 수준은, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 감소된다.
- <14> 한 측면에서, 여기에서는 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 최대 혈장 농도(C_{max})를 감소시키는 방법이 제공된다.
- <15> 또다른 구현예에서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물의 C_{max} 는, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 감소된다.
- <16> 한 측면에서, 여기에서는 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 T_{max} 를 지연시키는 방법이 제공된다.
- <17> 한 구현예에 따르면, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물의 T_{max} 는, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 지연된다.
- <18> 한 측면에서, 여기에서는 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 흡수 정도(AUC_{last})를 감소시키는 방법이 제공된다.
- <19> 또다른 구현예에서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물의 AUC_{last} 는, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 감소된다.
- <20> 한 측면에서, 여기에서는 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 NASA 대 5-ASA의 전신 비율(systemic ratio)을 증가시키는 방법이 제공된다.
- <21> 한 구현예에 따르면, 상기 NASA 대 5-ASA의 전신 비율은, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비해 증가된다.
- <22> 한 측면에서, 여기에서는 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 5-ASA의 NASA로의 전환(conversion)을 증가시키는 방법이 제공된다.
- <23> 또다른 구현예에서, 상기 5-ASA의 NASA로의 전환은, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트를 투여하는 것에 비해, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량이 투여된 대상에서 증가된다.
- <24> 또다른 구현예에서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물은, 메살라민, 술폰살라진, 올살라진, 이프살라진, 살리실아조벤조산, 또는 발살라지드 중 하나 이상을 포함한다.

<25> 한 구현예에서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물은 구조식 IV의 화합물을 포함한다.



<26>
<27> 한 구현예에서, 상기 치료적 유효량은 약 6.25mg 내지 약 7000mg/일을 포함한다.

<28> 또다른 구현예에서, 상기 치료적 유효량은 약 750mg 내지 약 6750mg/일을 포함한다.

<29> 한 구현예에서, 상기 치료적 유효량은 일일 3회 제형(formulation)의 3 타블렛의 투여 요법(dosage regimen)이며, 여기서 각각의 타블렛은 5-아미노살리실레이트 화합물의 약 750 mg을 포함한다.

<30> 또다른 구현예에서, 상기 치료적 유효량은 일일 3회 제형의 2 타블렛의 투여 요법이며, 여기서 각각의 타블렛은 5-아미노살리실레이트 화합물의 약 1125 mg을 포함한다.

<31> 또다른 구현예에서, 상기 치료적 유효량은 일일 3회의 1 타블렛의 투여 요법이며, 여기서 각각의 타블렛은 5-아미노살리실레이트 화합물의 약 2250 mg을 포함한다.

<32> 또다른 구현예에서, 상기 치료적 유효량은 하루에 70kg 체중당 약 1 내지 약 14g 범위의 투여 요법이다.

<33> 또다른 구현예에서, 상기 대상에 대한 투여는 음식을 섭취 전 약 30분 내지 섭취 후 약 2시간 사이에 일어난다. 한 구현예에 따르면, 상기 대상에 대한 투여는 음식물 섭취와 실질적으로 동시이다. 또다른 구현예에서, 상기 대상에 대한 투여는 음식물 섭취 후 즉시 내지 섭취 후 약 1시간 내이다.

<34> 또다른 구현예에서, 상기 치료적 유효량은 타블렛, 캡슐, 액체, 현탁액, 좌약 또는 관장제(enema) 형태의 약학적 조성물을 포함한다.

<35> 한 측면에서, 여기에서는 음식물과 함께 약학적 조성물로 발살라지드의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 시간에 걸쳐(over time) 혈류에서 도달된 약물 농도 또는 그 대사물에 의해 측정된 발살라지드의 경구 투여 형태의 흡수의 정도 및 속도를 감소시키는 방법이 제공된다.

<36> 한 구현예에서, 상기 발살라지드는, 음식물 없이 투여하는 것에 비해, 음식물과 함께 투여하는 것이 발살라지드의 흡수 정도(AUC_{last}) 및 최대 혈장 농도(C_{max})의 감소를 가져온다는 통지(advising)를 라벨링한 것을 포함하는 용기로부터의 것이다.

<37> 한 측면에서, 여기에서는 음식물 없이 투여하는 것에 비해, 음식물과 함께 발살라지드의 치료적 유효량을 투여하는 것이 발살라지드의 C_{max} , AUC_{last} 또는 전신 흡수 중 하나 이상의 감소를 가져온다는 것을, 위장 질환(gastrointestinal disease)을 가진 대상에게 알려주는 것을 포함하는, 위장 질환의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법이 제공된다.

<38> 한 측면에서, 여기에서는 음식물 없이 투여하는 것에 비해, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 대상의 결장에 발살라지드 또는 그 대사물의 생체이용성을 증가시킨다는 정보를 제공하는 용기로부터 발살라지드를 얻고, 음식물과 함께 발살라지드를 섭취하는 것에 의해, 발살라지드의 경구 생체이용성을 변경하는 것을 포함하는, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법이 제공된다.

<39> 한 측면에서, 여기에서는 음식물과 함께, 발살라지드의 치료적 유효량을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계로서, 여기서 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 공복 상태에서 발살라지드를 투여하는 것에 비해 발살라지드의 C_{max} 및 AUC_{last} 중 하나 이상의 감소를 초래하는 단계; 및 음식물과 함께 약학적 조성물로 발살라지드의 치료적 유효량을 투여하는 것이, 공복 상태에서 투여하는 것에 비해 발살라지드의 C_{max} 및 AUC_{last} 중 하나 이상에서의 감소의 하나 이상을 초래한다는 것을, 대상에게 알려주는 단계를 포함하는, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법이 제공된다.

<40> 또다른 구현예에서, 상기 발살라지드는 공복 상태에서 투여하는 것에 비해, 음식물과 함께 투여하는 것이 발살라지드의 C_{max} 및 AUC_{last} 중 하나 이상의 감소를 가져온다는 통지의 프린트된 라벨링을 가진 용기로부터의 것이다.

<41> 또다른 구현예에서, 상기 발살라지드는 타블렛 형태로 제공된다.

- <42> 또다른 구현예에서, 상기 발살라지드는 750 mg 타블렛 형태로 제공된다.
- <43> 또다른 구현예에서, 상기 프린트된 라벨링은, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 약 10 내지 약 70%의 C_{max} 의 감소를 초래하는 것을 통지한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것은 약 20 내지 약 60%의 C_{max} 의 감소를 초래한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것은 약 30 내지 약 50%의 C_{max} 의 감소를 초래한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것은 약 45 내지 약 55%의 C_{max} 의 감소를 초래한다.
- <44> 또다른 구현예에서, 상기 프린트된 라벨링은, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 약 10 내지 약 70%의 AUC_{last} 의 감소를 초래하는 것을 통지한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드는 약 20 내지 약 60%의 AUC_{last} 의 감소를 초래한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것은 약 30 내지 약 50%의 AUC_{last} 의 감소를 초래한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것은 약 45 내지 약 55%의 AUC_{last} 의 감소를 초래한다.
- <45> 또다른 구현예에서, 상기 프린트된 라벨링은, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 약 10 내지 약 100%의 NASA 대 5-ASA의 전신 비율의 증가를 초래하는 것을 추가로 통지한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드는 약 20 내지 약 90%의 NASA 대 5-ASA의 전신 비율의 증가를 초래한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드는 약 30 내지 약 80%의 NASA 대 5-ASA의 전신 비율의 증가를 초래한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드는 약 30 내지 약 70%의 NASA 대 5-ASA의 전신 비율의 증가를 초래한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드는 약 40 내지 약 60%의 NASA 대 5-ASA의 전신 비율의 증가를 초래한다. 관련 구현예에서, 음식물과 함께 발살라지드는 약 50%의 NASA 대 5-ASA의 전신 비율의 증가를 초래한다.
- <46> 한 측면에서는, 여기에서 박테리아 감염(infection) 또는 과도성장(overgrowth)을 가진 인간 대상에게 음식물과 함께 인간 대상에서 박테리아 종의 성장을 억제하기에 유효한 용량(dose effective)으로 5-아미노살리실레이트 화합물을 함유하는, 약학적으로 허용가능한 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상에서 박테리아 종의 성장을 억제하는 방법이 제공된다.
- <47> 한 구현예에 따르면, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물은, 메살라민, 술파살라진, 올살라진, 이프살라진, 살리실아조벤조산, 발살라지드, 또는 컨주게이트된 담즙산을 포함한다.
- <48> 한 구현예에 따르면, 상기 박테리아 종은 클로스트리듐(Clostridium) 종, 혐기성 박테리아 또는 호기성 박테리아 중 하나 이상을 포함한다.
- <49> 한 구현예에 따르면, 상기 클로스트리듐 종은 클로스트리듐 퍼프린젠스(Clostridium perfringens), 클로스트리듐 디피실(Clostridium difficile), 클로스트리듐 보툴리눔(Clostridium botulinum), 또는 클로스트리듐 테타니(Clostridium tetani)이다. 본 발명의 다른 구현예는 후술한다.

실시예

- <52> 아래에서, 상기 조성물을 음식물과 함께 투여함으로써, 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체이용성을 증가시켜 위장 장애를 치료하는 조성물 및 방법을 기술한다.
- <53> 본 발명을 설명하기에 앞서, 본 발명이 보다 잘 이해될 수 있도록 하기 위하여, 특정 용어들을 우선 정의하고, 여기에 정리한다.
- <54> 여기서 사용되는 통상의 약리학적 용어들은 다음과 같다. T_{max} (최대 농도까지의 시간); C_{max} (관측 최대 농도); kel (농도/시간 곡선의 말단 선형부의 경사); $T_{1/2}$ (0.693/ kel 로 계산된 5-아미노살리실레이트 화합물의 반감기); $AUC_{(last)}$ (사다리꼴 법칙에 의해 측정된 최종 정량가능농도에 대한 곡선 아랫부분의 면적); 및 $AUC_{(inf)}$ ($AUC_{(inf)} = AUC_{(last)} + C_{(t)last} / kel$, 이때, $C_{(t)last}$ 은 최종 측정가능 농도이다; 로 계산된 무한대까지 외삽된 AUC 값).
- <55> "투여(administration)" 및 "투여하는(administering)"의 용어는 이들이 목적하는 기능을 수행하도록 대상에 5-아미노살리실레이트 화합물을 도입하는 경로(route)를 포함한다. 사용될 수 있는 투여 경로의 예는, 주사{피하(subcutaneous), 정맥내(intravenous), 비경구(parenterally), 경막내(intrathecal)}, 경구, 흡입(inhalation), 직장(rectal) 및 경피(transdermal)이다. 약학적 제제는 각 투여 경로에 대하여 적합한 형태로

주어질 수 있다. 예를 들어, 이들 제제들은 정제 혹은 캡슐 형태로, 주사, 흡입(inhalation), 안약(eye lotion), 점안액(eye drops), 연고(ointment), 좌약(suppository) 등에 의해, 주사, 주입(infusion) 또는 흡입에 의한 투여; 로션 또는 연고에 의한 국부적으로; 및 좌약에 의해 직장으로 투여된다. 경구 투여가 바람직하다. 주사는 볼루스(bolus)이거나, 연속 주입(continuous infusion)일 수 있다. 투여 경로에 따라, 5-아미노살리실레이트 화합물은 이 화합물이 목적하는 기능의 수행능력에 안 좋은 영향을 끼칠 수 있는 자연적 조건들로부터 이 화합물을 보호할 수 있도록 선택된 재료들로 코팅되거나, 이 재료들 내부에 배치될 수 있다. 5-아미노살리실레이트 화합물은 단독으로, 혹은 상술한 다른 약제(들)과 결합하여 또는 약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 혹은 이들 양자로 투여될 수 있다. 5-아미노살리실레이트 화합물은 다른 약제의 투여 전, 그 약제와 동시에, 또는 그 약제의 투여 이후에 투여될 수 있다. 더우기, 5-아미노살리실레이트 화합물은 또한, 그것의 활성 대사산물, 또는 생체 내에서(in vivo) 보다 더 활성인 대사산물로 변환되는 프로폼(proform)으로 투여될 수 있다.

<56> 여기서 사용되는, "화학요법(Chemotherapy)"은 신생물질성 질환 과정 (neoplastic disease processes)(통상 암)의 치료를 위해 체계적으로 투여되는 요법을 포함하고, 예를 들어, 소분자 저해제, 모노클로날 항체(예를 들어, Iressa, Tarceva, Erbitux)와 같은 생물학적 요법을 포함하거나, 또는 유사한 목표를 가지고 투여되는 다른 생물학적 제제를 포함할 수 있는데, 이들은 여기에서 기술되는 증상들, 예를 들어, 과다 설사의 발생 또는 설사 위험의 증가를 유발하는 증상을 가져올 있는 것이다.

<57> 용어 "유효량"은 원하는 결과, 예를 들어, 필요한 시간 및 1회 복용량(dosage)에서, 박테리아 또는 바이러스 감염을 충분히 치료(treat) 또는 방지(prevent)할 수 있도록 하는 데 효과적인 양을 포함한다. 5-아미노살리실레이트 화합물의 유효량은 여러가지 인자에 따라 변할 수 있는데, 예를 들어, 질환 상태, 연령, 대상의 체중 및 5-아미노살리실레이트 화합물의 대상 내에서 원하는 반응을 이끌어 내는 능력 등이다. 투여 요법(Dosage regimens)은 최적의 치료적 응답을 제공하도록 조정될 수 있다. 유효량은, 또한, 5-아미노살리실레이트 화합물의 모든 독성 혹은 유해 효과(예를 들어, 부작용)보다 치료적으로 유리한 효과가 더 큰 것이다.

<58> "개량하다(Ameliorate)" "개량(amelioration)" "개선(improvement)" 등은, 예를 들어, 적어도 약 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 100% 으로, 또는 이들 값들 중 약 어느 두 값의 사이의 범위에서, 예를 들어, 대상 내에서 또는 대상 내의 적어도 일부에서 발생하는 개선에 일치하는 측정가능한 개선 혹은 측정가능한 변화를 말한다. 발살라지드로 치료되지 않은 대상에 비하여 이에 의하여 치료된 대상에서 이러한 개선 또는 변화가 관찰될 수 있고, 여기서, 치료되지 않은 대상은 동일 또는 유사 질환, 병태, 증상 등을 가지거나, 가지기 쉽다. 질병, 병태, 증상 혹은 검사(assay) 파라미터의 완화는 객관적으로 혹은 주관적으로, 예를 들어, 대상에 의한 자가 평가에 의하여, 임상자의 평가에 의하여, 혹은 적합한 검사나 측정에 의하여 측정하는데, 이는, 예를 들어, 삶의 질 평가, 질환 혹은 증상의 느린 진행, 질환 혹은 증상의 심각성 감소, 혹은 생체분자, 세포의 수준 혹은 활성에 대한 적당한 검사 혹은 대상 내의 창자염 혹은 설사의 검출을 포함한다. 개량(Amelioration)는 일시적이거나, 연장되거나 영구적일 수 있고, 이것은 5-아미노살리실레이트 화합물이 대상에 투여되거나 여기 혹은 인용문헌에 기재된 검사 혹은 다른 방법에 사용되는 동안 혹은 그 후에, 적절한 시간, 예를 들어, 아래에 기술된 시간프레임 내에서, 혹은 5-아미노살리실레이트 화합물의 투여 혹은 사용 후 약 1시간에서, 대상이 5-아미노살리실레이트 화합물을 받고 나서 약 3,6,9 개월 또는 그 이상까지에서, 가변적일 수 있다.

<59> 여기서 사용되는 "여행(travel)" 혹은 "위험 조건에서(at risk condition)"은 출발과 도착하는 것 및 목적지에 있는 것을 포함하거나, 대상에 설사 또는 대상에게 설사 또는 궤양성 대장염을 유발하거나 일으킬 수 있는 병태를 접하게 하거나, 또는 위암에 대한 위험, 예를 들어, 유전적 소질 또는 환경적 또는 다른 원인을 접하게 하는 것을 포함하는 것을 의도한다.

<60> 여기서, "음식물과 함께 투여되는(administered with food)"은 예를 들어, 칼로리 함량을 가지는 고형 혹은 액체 식품을 가리킨다. 바람직하게는 이 음식은 충분한 덩어리 및 지방 함량을 가지는 고형 음식으로서, 위장 내에서 급속히 용해되거나 흡수되지 않는 것이다.

<61> 더욱 바람직하게는, 이 음식은 식사이고, 아침, 점심 또는 저녁이다. 5-아미노살리실레이트 화합물의 투여단위는 대상에게, 예를 들어, 식사 전 약 30분 내지 식후 약 2시간 사이에 투여될 수 있고, 가장 바람직하게는, 이 투여단위(dosage)는 식사 후 15분 이내로 투여될 수 있다. 용어 "음식물 없이(without food)" "공복(fasted)" 및 "위가 빈(an empty stomach)"은 예를 들어, 이러한 소비 전 약 1시간 내지 소비 후 2시간 동안 고형 음식을 소비하지 않은 상태를 가리킨다.

<62> 예를 들어, 분자의 병태, 수준 혹은 생물학적 활성의 "변화(modulation)"(조절)는 예를 들어, 병태 혹은 활성

등이 측정가능하게 증가 혹은 감소되는 것을 가리킨다.

- <63> 이러한 증가 혹은 감소는 5-아미노살리실레이트 화합물로 치료되지 않은 대상과 비교하여, 치료된 대상에서 관찰되고, 이 때, 비치료 대상은 동일 혹은 유사한 질병, 병태, 증상 등을 가지거나, 이것에 걸리기 쉽다. 이러한 증가 혹은 감소는 적어도 약 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 400%, 500%, 1000% 또는 그 이상일 수 있고, 이들 값들의 어느 두 개의 범위 이내일 수 있다. 변화는 객관적으로 혹은 주관적으로 결정된다. 예를 들어, 대상의 자기 평가에 의하여, 임상사의 평가에 의하여, 혹은 적절한 시험 혹은 측정에 의하고, 이는 예를 들어, 삶의 질 평가 혹은 대상 내의 분자들, 세포(들) 이동의 수준 혹은 활성에 대한 적당한 검사를 포함한다. 조절은 일시적이거나, 연장되거나 영구적일 수 있고, 이것은 5-아미노살리실레이트 화합물이 대상에 투여되거나 여기 혹은 인용문헌에 기재된 검사 혹은 다른 방법에 사용되는 동안 혹은 그 후에, 적절한 시간, 예를 들어, 아래에 기술된 시간프레임 내에서, 혹은 5-아미노살리실레이트 화합물의 투여 혹은 사용 후 약 1시간에서, 대상이 5-아미노살리실레이트 화합물을 받고 나서 약 3,6,9 개월 또는 그 이상까지에서 가변적일 수 있다. 용어 "변화시키다(modulate)"는 또한 5-아미노살리실레이트 화합물에 대한 노출에 응답하는 세포의 활성의 증감, 예를 들어, 동물 내 세포의 적어도 서브-개체수의 증식 및/또는 분화의 유도의 저해를 가리킬 수 있고, 이로서, 예를 들어, 치료에 사용되는 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료요법 결과(therapeutic result)가는 특정 치료(particular treatment)의 과정에 걸쳐 증감되는, 원하는 결과가 얻어질 수 있다.
- <64> "5-아미노살리실레이트 화합물을 획득하는"에서 용어 "획득하는(obtaining)"은 5-아미노살리실레이트 화합물을 구입, 합성 혹은 다른 방법으로 얻는 것을 포함한다.
- <65> 여기서 사용되는 문장 "비경구적 투여(parenteral administration)" 및 "비경구적으로 투여된(administered parenterally)"은 예를 들어, 장관(enteral) 및 국소(topical) 투여 이외의 투여 방식을 포함하고, 일반적으로, 주사에 의하며, 정맥, 근육, 동맥(intraarterial), 척수강(intrathecal), 피막내(intracapsular), 안와내(intraorbital), 심장내(intracardiac), 피내(intradermal), 복강내(intraperitoneal), 기관지경(transtracheal), 피하(subcutaneous), 피하내(subcuticular), 관절내(intraarticular), 피막밑(subcapsular), 지주막하(subarachnoid), 척수강내(intraspinal) 및 흉골하(intrasternal) 주사 및 주입을 포함하나, 여기에 제한되는 것은 아니다.
- <66> 화합물의 "예방 유효량(a prophylactically effective amount)"이라는 용어는, 대상에 단일 혹은 다중 투여시, 창자염 및/또는 설사의 예방 또는 치료에 효과적인 5-아미노살리실레이트 화합물의 양을 가리킨다.
- <67> 여기서 사용된, 용어, "전신 투여(systemic administration)", "전신으로 투여된(administered systemically)", "말초 투여(peripheral administration)" 및 "말초적으로 투여된(administered peripherally)"라는 표현들은, 5-아미노살리실레이트 화합물, 약 혹은 다른 재료들의 투여에 있어서, 이것이 대상의 전신에 진입함으로써, 신진대사 및 다른 프로세스에 영향을 받는 것을 말하고, 예를 들어, 피하 투여에 가해지는 것을 의미한다.
- <68> 5-아미노살리실레이트 화합물의 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"의 용어는, 대상에 단일 또는 다중 투여시, 박테리아 성장 및/또는 침입을 저해하는데, 또는 이러한 박테리아 감염을 가지는 대상에서, 이러한 치료가 없는 경우에 예상되는 것보다 빨리, 박테리아 감염의 증상을 감소시키는데, 유효한 5-아미노살리실레이트 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 또한 치료법의 양(예를 들어, 5-아미노살리실레이트 화합물을 포함하는 조성물)을 말하고, 이것은 창자염 및/또는 설사의 심각도를 감소시키고, 창자염 및/또는 설사의 기간을 줄이고, 창자염 및/또는 설사의 진행 및 재발을 막고, 창자염 및/또는 설사와 연관된 하나 이상의 증상을 개량시키고, 또는 다른 치료요법의 치료적 효과를 증진, 완화 또는 개선시키는데 유효한 것을 말한다.
- <69> 여기서 말하는, 용어 "방지하다(prevent)", "방지하는(preventing)" 및 "방지(prevention)"은 창자염 및/또는 설사 또는 복부 불편 치료법의 투여 또는 여행으로부터 기인하는 대상 내의 하나 이상의 증상의 재발, 발병 또는 진행을 방지하는 것을 가리킨다. 방지(preventing)은 방사선 유도 창자염에 대한 보호, 방사선으로 유도된 결장 점막의 상처에 대한 보호, 방사선 유도된 결장 염증 및/또는 위,장관계의 다른 부위의 방사선-유도 염증 또는 박테리아 침입에 대한 보호를 포함한다. 예를 들어, 5-아미노살리실레이트 화합물은 방사선 유도된 식도염 또는 다른 방사선-유도 점막진을 치료 또는 개량하기 위하여 마우스위시로 조제될 수 있다. 예를 들어, 5-아미노살리실레이트 화합물은 창자염 또는 설사를 경감 또는 예방하기 위하여 여행 전에 여행자에게 주어질 수 있다.

- <70> 여기서, 용어 "예방적 유효양(prophylactically effective amount)"은 창자염 및/또는 설사 또는 그것의 하나 이상의 증상의 진행, 재발 또는 발병을 방지하게 되는데 충분한, 또는 다른 치료요법의 예방적 효과를 향상하거나 개선하는데 충분한 치료요법(예를 들어, 5-아미노살리실레이트 화합물을 포함하는 조성물)의 양을 가리킨다.
- <71> 여기서, 용어 "대상" 및 "대상들"은 창자염 및/또는 설사를 앓을 수 있는 또는 그렇지 않으면 본 발명의 5-아미노살리실레이트 화합물의 투여로 혜택을 볼 수 있는 생물체를 포함하고, 동물, 바람직하게는 포유동물을 가리키고, 여기에는 비영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이 또는 개), 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지 또는 인간)를 포함하고, 더욱 바람직하게는 인간을 포함한다.
- <72> 특정 구체예에서, 대상은 포유동물이고, 바람직하게는 인간으로서, 창자염 및/또는 설사를 유발할 수 있는 자극(예를 들어, 방사선, 화학요법 또는 화학 무기 또는 여행시 만나는 병원체)에 노출되었거나 노출될 것을 가리킨다. 다른 구체예에서, 대상은 농장 동물(예를 들어, 말, 돼지 또는 소)이거나, 애완동물(예를 들어, 개 또는 고양이)로서, 유사한 자극에 노출되어왔거나 노출되게 되는 것을 가리킨다.
- <73> 위장 질환, 예를 들어, 창자염, 설사, 결장암, 대장염은 위장 질환의 발병위험이 있는 대상, 예를 들어, 복부골반 치료를 받고 있거나 받을 예정인 대상, 여행예정인 대상 또는 여행중인 대상 또는 그렇지 않으면 병원체 또는 조건, 예를 들어, 홍수, 허리케인, 지진, 해일 등과 같은 자연 재해에 노출될 위험이 있는 대상, 대장염 또는 암 등과 같은 가족력을 가지는 대상을 포함하는 것을 의미한다.
- <74> 여기서, 용어 "방사선(radiation)", "방사선 요법(radiation therapy)", "방사 요법(radiotherapy)" 및 "방사선 조사(irradiation)"은 의도적인 또는 의도적이 아닌, 악의적 또는 치료적이건 간에, 이온화하는 방사선에 대한 모든 노출을 가리키고, 예를 들어, 외부빔 방사요법(radiotherapy), 광자 방사요법(photon radiotherapy), 전자 방사요법, 양성자 방사요법, 탄소이온 방사요법, 리튬이온 방사요법, 실리콘이온 방사요법, 헬륨이온 방사요법, 다른 형태의 hadrontherapy 또는 다른 입자 요법, 근접치료(brachytherapy), 방사성동위원소 요법, 주입 가능한 동위원소, 예를 들어, 모든 종류의 매트릭스에 또는 그 내부에 부착된 또는 공혼합되는 동위원소, 또는 사용 약제와 무관하게, 의도적이거나 악의적인 모든 방사선 노출을 포함한다.
- <75> 여기서, "치료하다(treat)", "치료(treatment)" 및 "치료하는(treating)"은 창자염 및/또는 설사의 진행, 심각도 및/또는 지속의 감소를 가리키거나, 이 중 하나 이상의 증상의 개량을 가리키며, 이 때, 이러한 감소 및/또는 개량은 하나 이상의 요법(예를 들어, 5-아미노살리실레이트 화합물을 포함하는 조성물)의 투여에 기인한다.
- <76> "복부골반 요법(abdominopelvic therapies)"은 예를 들어, 방사선 요법, 화학치료, 외과치료 또는 이들의 조합을 가리킨다. 이 요법들은 예를 들어, 건강관리 전문가에 의하여 정해진 타임프레임에서 동시에 또는 차례로 투여될 수 있다. 방사선은 예를 들어, 방사선 치료, 사고성 방사선 노출 및 테러리스트 공격으로부터의 방사선 노출의 결과일 수 있다. Moulder, Int. J. Radiat. Biol. 80:3-10 (2004)을 참고하라.
- <77> 화학적 자극(chemical insult)는 화학 치료에서 흔하다. 창자염(내장, 특히 소장)의 점막)은 복부 혹은 골반 방사선 치료, 세포독성 약제 혹은 그 조합이 가해지는 대상에 흔하다. 주요 증상은 구토, 복통, 복부팽만감 및 설사이다. 방사선-유도 설사는 종종 방사선 치료 시작 후 처음 2주 동안 발생한다. 방사선-유도 설사의 메카니즘은 위장관의 상피 크립트 세포에 대한 급성 기계적 손상을 포함하나, 여하한 구체적인 과학적 이론에 제한되는 것을 의미하는 것을 의도하는 것은 아니다.
- <78> 이러한 상처는 장관 점막의 세포사(괴저성 혹은 아포토틱 메카니즘을 통한), 염증 및 궤양을 가져오고, 이 장관 점막은 이어서, 방사선 조사 담즙산염(irritating bile salts)에 노출되어, 면역체계가 약화되었을 때만 발생하는 감염(opportunistic infections)에 취약하게 된다. 예를 들어, Gwede, Seminars in Oncology Nursing 19:6-10 (2003)을 참고하라.
- <79> 설사와 흔히 연관되는 화학요법 약제는, 플루오로피리미딘(예를 들어, 5-플루오로우라실 및 더 최근에 개발된 프로드럭 카페시타빈), 토피소머라제 I 저해제(예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸), 및 다른 약제(예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 시타라빈)을 포함하나, 여기에 한정되는 것은 아니다. Viele, Seminars in Oncology Nursing 19:2-5 (2003)을 참고하라.
- <80> 만성 내장 독성(chronic bowel toxicity) 역시 방사선 치료 후, 일반적으로 치료 후 6개월 내지 3년에 일어날 수 있다. 대상들은 종종 간헐적인 변비와 설사를 겪고, 이는 영양결핍 및 전해질 전해질 교란을 유발할 수 있다.
- <81> 심각한 경우, 급성 장폐색, 누관(fistulas) 혹은 장(창자) 천공이 일어날 수 있다. 예를 들어, Keefe et al.,

Seminars in Oncology 20:38-47 (2004)을 참고하라.

- <82> 방사선 요법 및 방사요법은 교환가능하게 사용되고, 여기서 외부 방사 및 내부 방사를 포함하여, 또한, 근접방사선치료(brachytherapy), 간질내요법(intracavitary), 근접방사선치료(brachytherapy), 또는 간질내 근접방사선치료(interstitial brachytherapy)를 포함한다. 조사되는 방사원은 순수 감마 방사체, 순수 베타 방사체, 알파 방사체, 중성자 방사체, 다른 이온 방사체 및 혼합 방사를 포함한다.
- <83> 대상에 이것이 필요한지를 정하는 것은 수소 호흡 테스트, 증상 분석 또는 의학적 평가 및 하기의 다른 방법들의 어느 하나 이상에 의할 수 있다.
- <84> 여기서, 용어 "화학치료법(chemotherapy)" 및 "화학치료 약(chemotherapeutic agents)"은 서로 교환가능하게 사용될 수 있고, 화학치료제 또는 약으로서, 항암 효과를 나타내고, 악성종양의 치료에 사용되는 것을 가리킨다.
- <85> 우리는 놀랍게도, 여기서, 방사선 유도 창자염을 앓는 대상에게 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것이 병의 증상을 감소시키고, 음식물과 함께 투여하는 것이 소화관에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체활성을 증가시키는 것을 알게 되었다. 이것은, 증상 원인의 보다 큰 타겟팅을 허용하고, 증상 개량의 효율을 개선하며, 동시에, 동시에, 보다 적은 부작용을 가져오는데, 이는 전통적 항-설사제와 같은 보조적 조치와 함께 흔히 보이는 것이다. 5-아미노살리실레이트 화합물을 방사선 유도 창자염에 사용하는 것은 특히 유용한데, 그 이유는, 장관으로(enterally) 투여될 때, 이것이 약의 실질적 흡수와 연관되지 않고, 따라서, 화학요법 및/또는 방사선 요법 중인 대상 또는 암에 걸린 대상에 흔한, 약-약 상호작용의 가능성을 감소시키기 때문이다.
- <86> 이것은 치료의 보다 큰 타겟팅의 관점에서, 보다 적은 약 상호작용과, 치료에 대한 개선된 내성을 보여준다. 이 요법은 특유의 장점이 있는데, 이는 이것이 그렇지 않은 경우, 대상이 그 증상으로부터 회복할 수 있도록 하는, 치료상의 휴식기를 필요로 하는 증상을 방지하거나 개량시키기 때문이다. 치료 휴식은 치료 효율의 감소와 연관되고, 따라서, 간접적으로, 본 발명은 치료에 대한 개선된 내성의 메커니즘을 통하여, 다른 종양 질환과 암의 치료 속도를 개선할 것이다.
- <87> 여기서 사용되는 바와 같이, 방사선 유도 창자염은 예를 들어, 복부 골반 부위의 방사선조사에 기인한 복부 골반으로의 방사선 유도 손상을 포함한다. 방사선 조사는 종종 급성 방사선 식도염, 위염, 창자염 또는 결장 독성을 일으킨다. 증상들로는, 연하곤란(dysphagia), 연하통(dysphagia), 설사, 소화불량(dyspepsia), 직장염(proctitis), 변 실금(stool incontinence), 쥐어짜는 듯한 복통(cramping abdominal pain), 복부 팽만감(bloating), 구토, 묽은 변(loose stool), 일일 배변(defecations) 증가, 이급후증(tenesmus), 점막 생성(mucous production), 복부 골반 통증 및 직장-주위(perirectal) 불쾌감을 포함한다.
- <88> 급성 방사선 창자염 및/또는 직장항문-S상결장염(proctosigmoiditis)은 대개 소장, S상 대장 및 직장의 염증으로부터 기인한다. 여기서 사용되는, 용어 "화학치료법(chemotherapy)" 및 "화학요법 약(chemotherapeutic agents)"은 교환가능하게 사용되고, 항암 효과를 내는 화학치료 약제 또는 약으로서, 악성종양의 치료에 사용되는 것을 가리킨다.
- <89> 놀랍게도, 방사선 유도 창자염을 앓는 대상에 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것이, 병의 증상들을 감소시키는 것을 알게 되었다. 예를 들어, 방사선 창자염의 치료에서 발살라지드의 성공은 놀라운데, 이는 임상시험에서, 오살라진 및 메살라미 같은 다른 관련 5-ASA 약의 실패 때문이다.
- <90> 발살라지드는 2-히드록시-5-페닐아조벤조산 유도체의 고유이름이고, 이 때, 아미노살리실레이트 모이어티, 5-아미노살리실산(5-ASA)(메살라민)은 담체 분자인 4-아미노벤조일-*알라닌(4-ABA)와 아조 결합에 의하여 연결된다.
- <91> 발살라지드 디소듐은 물에 매우 잘 녹고, 대장에서 절단되어 메살라민을 방출하는데, 이 메살라민은 담체 모이어티인 4-아미노벤조일-알라닌과 함께, 분자의 치료적 활성부분이다. 메살라민은 5-아미노살리실산이고 국소적으로 행동한다.
- <92> 위장 장애를 치료하기 위하여 발살라지드를 사용하는 것은 매우 유용한데, 이는 이것이 장내 미소식물(intestinal microflora)에 의하여 대사화되어 활성화된 형태인 5-ASA가 됨으로써, 내장관 내의 보다 근접한 흡수를 통해 손실없이, 창자로 활성 약의 최적 전달이 보장되는 것이다. 발살라지드는 또한 다른 5-ASA 프로드럭에 비하여 적은 부작용을 나타내고, 이것은 항 알레르기를 가지는 대상에 투여될 수 있다. 발살라지드는 또한 유용한데, 그 이유는, 그 활성 성분이, 이어서 프리라디칼을 직접 소거하고, 이것이 이어서 염증 반응을 감소

시키는 것으로 증명되었기 때문이다. 우리는 발살라지드가 염증의 염증 매개체와 직장 점막의 자유라디칼을 막아 방사선-유도 창자염에 대항하여 방어할 수 있다고 생각하나, 여기서 구체적 이론에 의해 구속되는 것을 원하지 않는다.

<93> 여기서, "방사선 유도 창자염(radiation induced enteritis)"은 골반 부위의 방사선 조사에 의해 골반 부분으로 방사선 유도된 손상을 포함한다. 방사선 조사(irradiation) 종종 급성 방사선 창자염 또는 결장 독성을 유발한다. 증상으로는 설사, 직장염(proctitis), 변 실금, 묽은 변(loose stool), 하루 배변(defecations) 증가, 이급후증(tenesmus), 점막 생성(mucous production), 복부 골반 통증 및 직장-주위(perirectal) 불쾌감을 포함한다. 급성 방사선 창자염은 일반적으로 S상 대장 및 직장의 방사선 조사가 원인이 된다.

<94> 특정 바람직한 구체예에 의하면, 투여단위는 매일 5-아미노살리실레이트 화합물을 약 3,000 mg 에서 약 7000 mg 사이의 투여 범위로 투여된다. 예를 들어, 2250mg의 1회 투여량(dose)이 매일 두번 대상에게 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 방법을 위한 다른 적합한 1회 투여량은 건강 관리 전문가에 의하여 또는 대상에 의하여 결정될 수 있다. 5-아미노살리실레이트 화합물의 하루 투여량은 대상의 체중, 연령, 건강, 성별 또는 의학적 상태에 따라 증감될 수 있다. 이 분야의 당업자라면, 이러한 기재에 기초하여, 대상을 위한 적합한 1회 투여량을 결정할 수 있을 것이다.

<95> 치료 방법

<96> 여기에, 하나 이상의 5-아미노살리실레이트 화합물을 음식물과 함께 대상에 투여함으로써, 위장 장애에 걸린 혹은 위장 장애에 취약한 대상을 치료하는 방법을 기술한다. 5-아미노살리실레이트 화합물을 음식물과 함께 투여하는 것은 이 화합물의 생체이용성 및 효율을 증가시킨다. 다음에 기술되는 바와 같이, 음식물의 투여는 대상의 결장 내의 5-ASA의 통과를 지연시키고, 대상 내의 5-ASA의 전신 수준을 감소시켜, 부작용을 보다 적게 하고, 대상이 보다 잘 치료에 순응하도록 할 뿐 아니라, 대상의 결장 내 5-ASA의 생체이용성을 증가시킨다.

<97> 한 측면에서, 여기에서 제공되는 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체이용성을 증가시키는 방법은, 치료적 유효량의 5-아미노살리실레이트 화합물을 음식물과 함께 대상에 투여시키는 것을 포함하는데, 이 경우, 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체이용성은 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것에 비교하여 증가된다.

<98> 5-아미노살리실레이트 화합물의 생체이용성은 대사산물 5-ASA의 통과 지연 및 5-ASA으로 위장관의 노출 증가에 기인하고, 이는, 또한, 전신 흡수된 5-ASA의 양을 감소시키고, 이로서, 부작용을 감소시키고 환자 순응성을 증가시키는 장점을 갖는다. 그러나, 이러한 구체적인 이론에 구속되는 것을 의도하는 것은 아니다.

<99> 한 측면에서, 대상의 결장(colon)에 대한 5-ASA의 생체이용성을 증가시키는 방법들이 여기에 제공된다. 이 방법은 치료적 유효량의 5-아미노살리실레이트 화합물을 음식물과 함께 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는데, 이 때, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것과 비교하여 5-ASA의 생체이용성은 증가한다.

<100> 한 측면에서, 대상의 결장에 대하여 5-ASA의 통과(transit)를 지연시키는 방법이 여기에 제공되는데, 이 방법은 치료적 유효량의 5-아미노살리실레이트 화합물을 음식물과 함께 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하고 이 때, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 것과 비교하여 5-ASA의 통과가 증가한다. 구체적인 이론에 구속되는 것을 의도하는 것은 아니나, 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트의 투여함으로써 인한 5-ASA의 통과 지연은 위장관이 5-ASA에 노출되는 것을 증가시키고, 전신 흡수량을 감소시켜, 결국 부작용을 감소시키고 환자 순응성을 증가시킨다.

<101> 한 측면에서, 치료적 유효량의 5-아미노살리실레이트 화합물을 음식물과 함께, 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 방법이 제공되며, 이 방법은 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물 투여하는 것과 비교하여 5-ASA의 전신 수준은 감소한다. 음식물과 함께 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 경우에 5-ASA의 전신 수준의 감소는 부작용을 줄이고 대상의 순응성을 증가시킨다.

<102> 한 측면에 따르면, 대상에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 최대 혈장 농도(C_{max})를 감소시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 치료적 유효량의 5-아미노살리실레이트 화합물을 이것을 필요로 하는 대상에 음식물과 함께 투여하는 것을 포함하고, 이 때, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트를 투여할 때와 비교하여 5-아미노살리실레이트 화합물의 C_{max} 은 증가한다.

- <103> 한 측면에서, 대상 내에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 T_{max} 를 지연시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 치료적 유효량의 5-아미노살리실레이트 화합물을 음식물과 함께 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하고, 이 때, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트를 투여하는 것에 비교하여 5-아미노살리실레이트 화합물의 T_{max} 는 지연된다.
- <104> 한 측면에 따르면, 대상 내에 5-아미노살리실레이트 화합물의 흡수(AUC_{last})를 감소시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상에 치료적 유효량의 5-아미노살리실레이트 화합물을 음식물과 함께 투여하는 것을 포함하고, 이 때, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 경우와 비교하여 5-아미노살리실레이트 화합물의 AUC_{last} 는 감소된다.
- <105> 한 측면에 따르면, 대상 내에 5-ASA에 대한 NASA의 전신 비율(systemic ratio)을 증가시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상에 치료적 유효량의 5-아미노살리실레이트 화합물을 음식물과 함께 투여하는 것을 포함하고, 이 때, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 경우와 비교하여 5-ASA에 대한 NASA의 전신 비율이 증가한다.
- <106> 한 측면에 따르면, 대상 내에 5-ASA로부터 NASA로의 전환(conversion)을 증가시키는 방법을 제공하고, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상에 치료적 유효량의 5-아미노살리실레이트 화합물을 음식물과 함께 투여하는 것을 포함하고, 이 때, 음식물 없이 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여하는 경우와 비교하여 5-ASA로부터 NASA로의 전환이 증가한다.
- <107> 하기의 방법에 따르면 5-아미노살리실레이트 화합물은 예를 들어, 메살라민, 술파살라진(sulphasalazine), 올살라진(olsalazine), 이프살라진(ipsalazine), 살리실아조벤조산, 또는 발살라지드 중 하나 이상을 포함한다.
- <108> 본 발명에 따르면, 치료적 유효량은 약 6.25 mg 내지 약 7000 mg/day 사이의 1회 투여량(dose)을 포함한다. 치료적 유효량은 또한 약 750 mg 내지 약 6750 mg/day 사이를 포함한다.
- <109> 치료적 유효량과 투여방법(dosage regimens)은 일일 3회 제형의 3 타블렛을 투여하는 것을 포함하고, 이 때, 각 타블렛은 5-아미노살리실레이트 화합물을 약 750 mg 포함한다. 치료적으로 유효한 투여방법은 또한, 예를 들어, 일일 3회 제형의 타블렛을 포함한다. 치료적 유효량 및 투여량 처방계획은 추가로, 예를 들어, 일일 3회의 1 타블렛을 투여하는 것을 포함하고, 이 때, 각 타블렛은 약 2250 mg의 5-아미노살리실레이트 화합물을 포함한다.
- <110> 여기에 기재된 방법에 따른 다른 투여방법들은 예를 들어, 하루에 70 kg 체중 당 약 1 내지 약 14g 범위를 투여하는 것이다.
- <111> 대상에 대한 투여는, 예를 들어, 음식물 섭취 후 약 30 분 내지 약 2시간 사이에서 일어난다. 음식물과 함께 투여하는 것은 또한 음식물 섭취와 동시일 수 있다. 또한, 대상에 대한 투여는, 예를 들어, 음식물 섭취 후 즉시 내지 섭취 후 약 1시간 내 일 수 있다.
- <112> 5-아미노살리실레이트 화합물은 하나 이상의 비-전신 전달 경로 또는 전신 전달 경로에 의해 투여될 수 있다. 비-전신 전달 경로는 예를 들어, 하나 이상의 결장 전달 경로, 음식 섭취 경로, 크림, 젤 및/또는 연고의 국소 적용 등이다.
- <113> 전신 전달 경로는, 예를 들어, 섭취(ingestion), 주사, 점적(intravenous drip), 임플란트, 경피 전달 경로, 및/또는 경점막 전달 경로를 포함한다.
- <114> 한 측면에 의하면, 대상 내에 시간에 따라 혈류에서 얻어지는 약의 농도 또는 그것의 대사산물에 의해 발살라지드의 경구 투여형태의 속도 및 흡수량을 감소시키는 방법을 제공하며, 그 방법은 음식물과 함께 약학적 조성물 내의 치료적 유효량의 발살라지드를 대상에 투여하는 것을 포함한다.
- <115> 예를 들면, 5-ASA의 전신 수준은 감소하는 반면, NASA의 전신 수준은 증가할 수 있다. 하나의 구체예에서, 발살라지드는 음식물 없이 투여하는 경우에 비하여, 음식물과 함께 투여시 발살라지드의 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 흡수 범위의 감소를 가져옴을 알려주는 라벨링을 포함하는 용기로부터 얻어진다.
- <116> 한 측면에 의하면, 위장 질환의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법을 제공하며, 이 방법은 위장 질환을 가지는 대상에게, 음식물과 함께 치료적 유효량의 발살라지드를 투여하는 것이, 음식물 없이 투여하는 것과 비교하여, 5-ASA의 C_{max} , AUC_{last} , 또는 전신 흡수 중 하나 이상을 감소시킨다는 정보를 알려주는 것을 포함한다.

- <117> 한 측면에 의하면, 여기서, 위장 장애의 치료에서 발살라지드를 사용하는 방법을 제공하고, 이 방법은 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이 대상의 대장에 대한 발살라지드 또는 그것의 대사산물의 생체이용성을 증가시킨다는 정보를 제공하는 용기로부터 발살라지드를 얻고, 음식물과 함께 발살라지드를 섭취함으로써, 발살라지드의 경구 생체이용성을 변경하는 것을 포함한다.
- <118> 한 측면에 의하면, 여기서, 위장 장애의 치료에 발살라지드를 사용하는 방법을 제공하고, 이 방법은 치료적 유효량의 발살라지드를, 이를 필요로 하는 대상에 음식물과 함께 투여하는 것을 포함하며, 이 때, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것은 공복 상태에서 발살라지드를 투여하는 것과 비교하여 발살라지드의 C_{max} 와 AUC_{last} 중 적어도 하나의 감소를 가져오고; 대상에게 약학적 조성물 내의 치료적 유효량의 발살라지드를 음식물과 함께 투여하는 것이 공복 상태에서 투여하는 것보다, 발살라지드의 C_{max} 와 AUC_{last} 중 적어도 하나의 감소를 가져온다는 것을 알려주는 것을 포함한다.
- <119> 발살라지드는, 예를 들어, 음식물과 함께 투여하는 것이, 공복 상태에서 투여하는 것에 비하여 발살라지드의 C_{max} 와 AUC_{last} 중 적어도 하나의 감소를 가져온다는 것을 안내하는 프린트 라벨을 가지는 용기에서 꺼내어진다.
- <120> 발살라지드는, 예를 들어, 타블렛, 캡슐, 루스 파우더(loose powder), 사쥬(sachet) 등으로 제공된다. 예를 들어, 발살라지드 750 mg 타블렛 형태로 제공된다.
- <121> 프린트 라벨은 예를 들어, 발살라지드를 음식물과 함께 투여하는 것이 C_{max} 를 약 10 내지 약 70% 또는 약 20 내지 약 50% 감소시킨다는 것을 알려주는 것일 수 있다. 프린트 라벨은, 예를 들어, 발살라지드를 음식물과 함께 투여하는 것이, AUC_{last} 을 약 10 내지 70% 감소시킨다는 것을 알려주는 것일 수 있다. 라벨링은, 또한, 예를 들어, 음식물과 함께 발살라지드를 투여하는 것이, NASA 대 5-ASA 전신 비율(systemic ratio of NASA to 5-ASA)을 약 10 내지 약 100% 증가시키거나, 또는 약 20 내지 80%로 증가시키는 것임을 알려주는 것일 수 있다. 예를 들어, NASA 대 5-ASA 비율은 음식물 없이 투여하는 경우에 비교하여, 6 배 내지 약 8 배 증가할 수 있다.
- <122> 한 측면에 의하면, 인간 대상 내의 박테리아 종의 성장을 저해하는 방법이 제공되고, 이 방법은, 박테리아 감염 혹은 과도성장(overgrowth)을 가지는 인간 대상에 5-아미노살리실레이트 화합물을 포함하는 약학적 허용가능한 조성물을, 인간 대상 내의 박테리아 종의 성장을 저해하기에 충분한 양만큼, 음식물과 함께 투여하는 것을 포함한다.
- <123> 특정 구체예에 따르면, 5-아미노살리실레이트 화합물은 메살라민, 설파살라진(sulphasalazine), 올살라진(olsalazine), 이프살라진(ipsalazine), 살리실아조벤조산, 발살라지드, 또는 퀴누게이트딘 담즙산, 및/또는 화학식 I-III의 화합물 중 하나 이상일 수 있다.
- <124> 감염이 감소되거나 박멸되는 박테리아 종은, 예를 들어, 클로스트리듐 종, 또는 다른 혐기성 또는 호기성 박테리아 종 중 하나 이상일 수 있다. 클로스트리듐 종은 예를 들어, 클로스트리듐 퍼프린젠스, 클로스트리듐 디피실, 클로스트리듐 보툴리눔 및/또는 클로스트리듐 테타니를 포함한다.
- <125> 한 측면에 따르면, 대상에게 치료적 유효량의 제제를 투여하는 것을 포함하는 위장 장애를 앓는 대상의 치료방법을 제공하고, 이 치료방법은 화학식 I의 화합물 혹은 그 유도체를 음식물과 함께 투여하는 것을 포함한다. 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 소듐 발살라지드 이무수물이다. 한 구현예에서, 이 약학적 조성물은 위장 장애를 앓거나 앓을 걸릴 위험이 있는 개체에게, 2-히드록시-5-페닐아조벤조산 유도체의 활성 대사산물의 산화 생성물 또는 2-히드록시-5-페닐아조벤조산 유도체의 염의 활성 대사산물의 산화 생성물을 일일 70kg 체중 당 1 내지 14g의 범위의 일일 용량으로 경구 투여된다.
- <126> 한 측면에 따르면, 화학식 II의 화합물의 생체이용률을 증가시키는 방법은 치료적 유효량의 화학식 II 화합물을 음식물과 함께 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, 화학식 II 화합물은 소듐 발살라지드 이무수물이다.
- <127> 한 측면에 따르면, 위장 질환을 앓는 대상을 치료하는 방법은 화학식 III의 화합물 또는 그 유도체를 포함하는 치료적 유효량의 조제물을 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 화학식 III의 화합물은 소듐 발살라지드 이무수물이다. 또다른 구현예에서, 위장 질환은 활성 궤양성 대장염(ulcerative colitis)이다. 다른 구현예에서, 위장 질환은 결장암이다.
- <128> 한 측면에서, 여기서, 위장 장애를 갖는 대상을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 2-히드록시-5-페닐아조

벤조산 유도체의 활성 대사산물의 차아염소산나트륨 또는 혹은 과산화수소 산화 생성물 또는 2-히드록시-5-페닐 아조벤조산 유도체의 비독성, 약학적 허용가능성의 활성 대사산물의 차아염소산나트륨 또는 과산화수소 산화 생성물을 음식물과 함께 대상에 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 2-히드록시-5-페닐아조벤조산 유도체는 발살라지드이다. 다른 구현예에서, 활성 대사산물은 5-ASA이다. 다른 구현예에서, 활성 대사산물의 차아염소산나트륨 혹은 과산화수소 산화생성물은 5-ASA의 산화생성물이다. 일 구현예에서, 5-ASA의 산화생성물은 겐티진산(gentisic acid)이다. 또 다른 구현예에서, 5-ASA의 산화생성물은 5-니트로살리실레이트의 산화생성물이다.

<129> 다른 구현예에서, 박테리아 종은 편성 혐기성균(obligate aerobes)이다.

<130> 또 하나의 구체예에서, 상기 세균 종(bacterial species)은 절대무산소성균(obligate anaerobe)이다. 관련된 구체예에서, 상기 세균 종은 클로스트리디움 종(Clostridium species)이다. 또다른 관련된 구체예에서, 상기 세균종은 클로스트리디움 페르프린겐스(Clostridium perfringens), 클로스트리디움 디피실레(Clostridium difficile), 클로스트리디움 테타니(Clostridium tetani) 또는 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium botulinum). 하나의 구체예에서, 5-아미노살리실레이트는 6.25 와 150mg/일 의 용량을 전달하기 위한 전달시스템(delivery system)에 제형된다. 또 하나의 구체예에서, 상기 용량은 약 12.5 및 약 200mg/일 의 사이를 포함한다. 또 하나의 구체예에서, 상기 5-아미노살리실레이트는 6450mg/일 을 넘는 용량을 전달하기 위한 전달시스템에 제형된다.

<131> 특정 구체예에서는, 5-아미노살리실레이트의 상기 약학 조성물은, 예를 들면, 인간, 소아의 또는 수의 용도 (예를 들면, 가정의 또는 농장의 동물, 비인간 포유동물, 조류, 비인간 영장류, 쥐, 래트, 래빗, 게르빌루스쥐(gerbil), 햄스터, 개과(canine), 고양이과(feline), 양(ovine), 소(bovine), 돼지(swine), 후피동물(pachyderm), 말(equine), 해양동물(marine mammal), 오리, 닭, 거위, 칠면조, 타조, 에뮤(emu), 비둘기(dove), 집비둘기(pigeon), 메추라기(quail), 꿩, 공작, 꿩닭(guinea fowl))를 위해 제형된다.

<132> 본 발명의 또하나의 특징은 처방하는 내과의사와 5-아미노살리실레이트 화합물을 투여받는 환자에게 경구 투여 형태의 치료효과를 최대화시키는데 유용한 정보를 제공하는데, 이는 5-아미노살리실레이트 화합물이 음식 소비의 약 30분 이내에 섭취하는 것을 권고함에 의한다.

<133> 5-아미노살리실레이트 화합물 흡수에서 음식의 효과는, 상기 약물생산품을 건강한 지원자들에게 음식과 함께 및 음식없이 투여함으로써, 제형에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 생이용가능성을 비교하기 위해 설계된 연구에서 확인되었다.

<134> 본 발명의 또 하나의 특징은 치료를 필요로 하는 환자에게 5-아미노살리실레이트 화합물로 치료하는 방법에 관한 것이다. 그러한 치료를 필요로 하는 환자를 확인하는 것은 환자의 판단 또는 건강관리 전문가의 판단일 수 있고, 그리고 주관적(예를들면, 의견) 또는 객관적(예를들면, 테스트 또는 진단 방법에 의한 측정)일 수 있다.

<135> 5-아미노살리실레이트 화합물은 여행 또는 위험 조건에 노출 또는 상기 치료 요법의 전, 도중 및/또는 후에 투여될 수 있다. 5-아미노살리실레이트 화합물은, 예를 들면, 하루 한번, 하루 두번, 하루 세번, 또는 하루 네번 투여될 수 있다. 5-아미노살리실레이트 화합물은, 예를 들면, 약 3375 mg BID 내지 약 2250 mg TID 사이의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 예로는, 5-아미노살리실레이트 화합물이 약 100 mg/일 내지 약 700 mg/일 사이로 투여된다. 5-아미노살리실레이트 화합물은, 예를 들면, 정제 형태, 분말 형태, 캡슐용 또는 캡슐내 액체로 투여될 수 있다.

<136> 그것을 필요로 하는 환자는, 단독으로 또는 소화관(alimentary tract)의 일부의 창자염(enteritis) 또는 염증을 유발할 수 있는 기타 골반 요법(pelvic therapies)과 조합으로, 방사선 요법을 받을 환자를 포함한다. 이러한 필요는 환자가 방사선 요법, 화학요법, 골반 수술 절차(pelvic surgical procedure) 또는 요법들의 조합을 겪기 전; 환자가 방사선 요법, 화학요법, 골반 수술 절차 또는 요법들의 조합을 겪는 도중; 및 환자가 방사선 요법, 화학요법, 골반 수술 절차 또는 요법들의 조합을 겪는 후에 명백할 수 있다. 예를 들면, 환자는 화학요법 또는 수술 절차와 조합으로 방사선 요법을 받으려고 하거나, 받고 있거나, 또는 받았을 수 있다.

<137> 또한 포함되는 것은 창자염에 걸리기 쉬운 환자 또는 걸리기 쉬운 수도 있는 환자이다. 환자는 예를들면, 위장 악성 종양 (직장결장, 막창자꼬리(appendiceal), 항문(anal), 이자, 간쓸개, 식도(esophageal), 위(gastric), 위식도접합부(gastroesophageal junction), 또는 작은창자암(small bowel cancers)를 포함); 비뇨생식 악성종양 (전립선(prostate), 방광(bladder), 고환(testicular), 또는 음경(penile) 암을 포함); 부인과 악성종양 (gynecologic malignancies) (자궁경부(cervical), 자궁내막(endometrial), 난소(ovarian), 질(vaginal), 또는

외음(vulvar) 암을 포함; 또는 골원성(osteogenic) 및 기타 복부골반(abdominopelvic) 구조가 관여되는 육종(sarcomatous) 악성종양을 앓고 있을 수 있고, 또는 상기 환자는 병원체 또는 여행자의 설사를 일으킬수 있는 기타 조건과 접촉되는데에 민감할 수 있는 장소로 여행하거나 막 여행하려고 할 수 있다.

- <138> 여기에 사용된 치료적 유효량은, 인간 또는 비인간 대상에 투여되었을 때, 증상의 완화와 같은 치료적 이점을 제공하는데에 유효한 양, 즉 급성 방사선 창자염의 증상을 감소시키는데에 유효한 양을 의미한다.
- <139> 특정 구체예에서, 5-아미노살리실레이트 화합물은 방사요법 전에 투여될 수 있다. 5-아미노살리실레이트는, 예를 들면, 환자의 방사요법 첫번째 용량 최소 하루 전에, 환자의 방사요법 첫번째 용량 최소 5일전, 방사 요법 도중, 방사 요법의 중지(cessation) 후 적어도 하루 동안, 방사선 요법의 중지후 14일 동안, 또는 전, 도중 및 후 의 조합으로 투여될 수 있다. 이들 시간 프레임은 개괄적 참조용이고, 치료의 지속기간은 건강관리 전문가에 의해 개별 환자 마다 결정될 수 있다. 요법의 최소 5일전 투여는 매일 투여, 골반(pelvic) 요법 전에 매일, 요법 전의 대다수 일에 투여, 치료 당일 투여, 또는 치료 당일 투여 않음을 포함한다.
- <140> 특정 바람직한 구체예는, 5-아미노살리실레이트 화합물의 투여는 방사요법의 최초 용량의 최소 하루전으로부터 방사선 요법의 중지 후의 최소 하루까지를 포함한다. 방사선 요법전의 치료는, 5-아미노살리실레이트 화합물이 상해의 원인동안 그 작용장소에 존재하도록 해준다.
- <141> 특정 구체예에서, 5-아미노살리실레이트 화합물은 약 2주 내지 약 6주의 지속기간, 약 8주 내지 약 12주의 지속기간, 또는 하루 내지 약 7일의 지속기간 환자에게 투여된다. 5-아미노살리실레이트 화합물은 치료 경과 동안 간헐적으로 또는 지속적으로 투여될 수 있다. 치료의 길이는 방사요법, 화학요법의 타입 및 길이, 및/또는 수술 절차의 타입에 따라 변할 수 있고 치료의 적당한 길이는 본 기술의 이익을 갖는 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- <142> 임의의 구체예에서, 5-아미노살리실레이트 화합물은, 예를 들면, 하루 한번, 하루 두번, 매일 세번, 또는 매일 네번 환자에 투여될 수 있다. 본 발명의 몇몇의 특히 바람직한 구체예에서, 5-아미노살리실레이트 화합물은 환자에 매일 두번 투여되는데, 이는 예를 들면 부작용을 최소화하고 환자의 순응을 증가시키기 위함일 수 있다.
- <143> 특정 바람직한 구체예에서, 매일 투여되는 5-아미노살리실레이트 화합물의 용량은 약 100mg 내지 약 7000mg일 수 있다. 본 발명에 따른 방법의 다른 적절한 용량은 건강 관리 전문가 또는 환자에 의해 결정될 수 있다. 매일 투여되는 5-아미노살리실레이트 화합물은 환자의 체중, 나이, 건강, 성별, 또는 의료 상태에 따라 증감될 수 있다. 당업자라면 본 기술을 바탕으로 환자에 적합한 용량을 결정할 수 있을 것이다.
- <144> 복수의 요법을 받는 환자에게는, 5-아미노살리실레이트 화합물은, 예를 들면, 수술 절차를 받기 전, 및/또는 환자의 방사요법, 화학요법 첫번째 용량 최소 하루 전; 수술 절차를 받기 전, 및/또는 환자의 방사요법, 화학요법 첫번째 용량 최소 5일전; 수술 절차 및/또는 방사요법, 화학요법 도중; 방사요법, 화학요법의 중지(cessation), 및/또는 수술절차의 적어도 하루 후; 방사선 요법, 화학요법의 중지후 또는 수술 절차 후 14일 동안, 투여될 수 있다.
- <145> 5-아미노살리실레이트 화합물을 환자에게, 치료 전, 치료 도중, 및 치료 중지 후에 투여하는 것이 종종 바람직하다. 예를 들면, 5-아미노살리실레이트 화합물은 방사요법, 화학요법의 최초 용량의 최소 하루 전, 또는 수술 절차를 받기 하루전으로부터, 방사선 요법, 화학요법의 중지, 또는 수술 절차로부터 최소 하루 후 까지 투여될 수 있다.
- <146> 증상은, 자궁경부(cervix), 전립선(prostate), 충수(appendix), 결장(colon), 창자(intestine), 직장(rectum), 이지(pancreas), 간, 작은창자(small bowel), 식도(esophagus), 위(stomach), 위식도접합부(gastroesophageal junction)의 암, 또는 기타 위장 악성종양의 치료, 또는 전립샘절제의 결과, 방사요법, 화학요법 및/또는 수술 절차를 받은 환자를 포함한다.
- <147> 특정 구체예에 따르면, 5-아미노살리실레이트 화합물은, 예를 들면 화학요법제, 항-염증제, 항-발열제 방사민감 화제, 방사보호제, 비뇨기계(urologic agents), 항-구토제, 및/또는 항-설사제를 포함하는 다른 화합물들과 조합으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 파클리탁셀, 플루로우라실, 카헤시타빈, 겐시타빈, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포시드, 미토마이신, 게피티닙, 에르로티닙, 세특시맵, 베파시주맵, 이레사, 타라바, 데르비투스, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 독소루비신, 시클로포스파미드, 셀레콕싯, 로페콕싯, 발데콕싯, 이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜, 텍사메타손, 프레드니손, 프레드니솔론, 히드로코르티손, 아세타미노펜, 미소니다졸, 아미포스틴, 탐솔로신, 페나조피리딘, 온단세트론, 그라니세트론, 알로세트론, 팔로노세트론, 프로메타진, 프로클로르페라진, 트리메토펙스아미드, 아프레피탄트, 리팍시민, 아트로핀을 갖는

디페녹실레이트, 및/또는 로페르아미드.

- <148> 여기에 기술된 방법은 또한, 필요로 하는 환자에 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 투여함에 의해, 환자를 방사선 유도된 창자염 또는 기타 소화관 증으로부터 보호하는데 유용하다. 예를 들면, 예방 용량을 환자가 방사선을 받기 전에 투여할 수 있다.
- <149> 여기에 기술된 방법은, 필요로 하는 환자에 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 투여함에 의해, 방사선 유도된 결장 점막 손상에 대해서 뿐만 아니라, 방사선 유도된 직장결장 염증 또는 기타 소화관 점막염에 대해서 환자를 보호하는데에 유용하다.
- <150> 또 하나의 특징은, 창자염 및/또는 설사를 앓고 있거나 민감한 환자를 치료하는 방법으로서, 필요로 하는 환자에 5-아미노살리실레이트 화합물 제형의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 이에 의해 환자를 치료한다. 창자염 및/또는 설사, 예를 들면 방사선 유도된 창자염 또는 여행자의 설사를 앓고 있거나 민감한 환자를 확인하면, 5-아미노살리실레이트 화합물이 투여된다.
- <151> 환자를 치료하는 효능을 평가하는 방법은, 창자 세균의 과성장 또는 설사의 처리전 수준을 당업계에 잘 알려진 방법(예를 들면, 수소 호흡 테스트, 메탄 호흡 테스트, 검시, 장내세균의 샘플링, 변 출력 또는 빈도 또는 타입의 측정 등)으로 결정하고, 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 5-아미노살리실레이트 화합물의 투여 후 적절한 기간 후에 (예를 들면, 치료의 최초 기간 후), 예를 들면, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 또는 72시간, 세균의 과성장 또는 설사의 수준을 다시 측정한다. 세균의 과성장 또는 설사의 변화는 치료의 효능을 지시한다. 세균의 과성장 및/또는 설사의 수준은 치료에 걸쳐 주기적으로 측정될 수 있다. 예를 들면, 세균의 과성장 또는 설사는, 치료의 추가의 효능을 평가하기 위해, 수시간마다 (every few hours), 수일마다 또는 수주 마다 측정될 수 있다. 세균의 과성장 또는 설사의 감소는 치료가 효능이 있다는 것을 나타낸다. 기술된 방법은 5-아미노살리실레이트 화합물로의 치료로부터 이익을 받을 수 있는 환자를 스크린하거나 선택하는데에 사용될 수 있다.
- <152> 치료의 효능은, 예를 들면 세균 과성장의 감소에 의해 측정될 수 있다. 치료의 효능은 또한, 창자염 및/또는 설사와 연관된 증상의 감소, 증상의 안정화, 또는 창자염 및/또는 설사와 연관된 증상의 중지의 관점, 예를 들면 구토, 위확대증(bloating), 고통, 변 출력(stool output)의 빈도의 감소, 등으로 측정될 수 있다.
- <153> 하나의 특징에서, 5-아미노살리실레이트 화합물 제형으로 치료받는 환자의 진행을 모니터링하는 방법은, 세균 과성장 또는 설사의 치료전 수준을 결정하는 단계, 환자에게 5-아미노살리실레이트 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계, 및 5-아미노살리실레이트 화합물로의 치료의 최초 기간 후에 세균 과성장 및/또는 설사의 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 이때 세균 과성장의 변화는 치료의 효능을 나타낸다.
- <154> 다양한 구체예에서, 요법들(예를 들면, 예방 또는 치료제)은 5분 미만 떨어져서, 30분 미만 떨어져서, 1시간 떨어져서, 약 한시간 떨어져서, 약 1 내지 약 2시간 떨어져서, 약 2시간 내지 약 3시간 떨어져서, 약 3시간 내지 약 4시간 떨어져서, 약 4시간 내지 약 5시간 떨어져서, 약 5시간 내지 약 6시간 떨어져서, 약 6시간 내지 약 7시간 떨어져서, 약 7시간 내지 약 8시간 떨어져서, 약 8시간 내지 약 9시간 떨어져서, 약 9시간 내지 약 10시간 떨어져서, 약 10시간 내지 약 11시간 떨어져서, 약 11시간 내지 약 12시간 떨어져서, 약 12시간 내지 약 18시간 떨어져서, 약 18시간 내지 약 24시간 떨어져서, 약 24시간 내지 약 36시간 떨어져서, 약 36시간 내지 약 48시간 떨어져서, 약 48시간 내지 약 52시간 떨어져서, 약 52시간 내지 약 60시간 떨어져서, 약 60시간 내지 약 72시간 떨어져서, 약 72시간 내지 약 84시간 떨어져서, 약 84시간 내지 약 96시간 떨어져서, 약 96시간 내지 약 120시간 떨어져서, 약 60시간 내지 약 72시간 떨어져서, 투여된다.
- <155> 특정 구체예에서, 본발명의 하나 이상의 제형 및 하나 이상의 다른 요법들 (예들 들면, 예방 또는 치료제)가 고리적으로 투여된다. 고리 요법(cycling therapy)은 일정기간동안 제1 요법(예를 들면, 제1 예방 또는 치료제)을 투여하고, 이어서 일정기간동안 제2 요법(예들 들면, 제2 예방 또는 치료제)을 투여하고, 등등, 및 이 순차적 투여를 반복한다; 예를 들면, 상기 요법들의 하나의 부작용을 감소시키기 위해, 및/또는 상기 요법들의 효능을 증진시키기 위해, 요법들의 하나에 대한 저항성의 발달을 감소시키기 위한 사이클.
- <156> 특정 구체예에서, 본 발명의 동일한 제형의 투여는 반복될 수 있고, 상기 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월, 또는 적어도 6개월에 의해 분리될 수 있다. 다른 구체예에서, 위-저항성(gastro-resistant) 5-아미노살리실레이트 화합물 제형 이외의 동일한 요법(예를 들면, 예방 또는 치료제)이 반복될 수 있고, 상기 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월, 또는 적어도 6개월에 의해 분리될 수 있다.

- <157> 특정 지시들은 더 긴 치료 기간을 요구할 수 있다. 단기 치료는, 예를 들면, 1 내지 약 7일 동안의 치료를 포함한다. 5-아미노살리실레이트 화합물의 장기 치료는, 예를 들면, 15일간, 3개월간, 9개월간, 3개월간 7일/월, 3 내지 12 개월간 7일/월 또는 중간의 임의의 기간 또는 더 긴 기간의 치료를 포함한다. 당업자는, 본 기술의 이익을 갖는다면, 특정 환자에 대해 또는 의도된 결과를 위해 용량을 어떻게 변화시켜야 하는가를 이해할 것이다. 용량 요법은 환자의 나이, 크기 및 상태에 따라 달라질 것이다. 예를 들면, 질병의 경중 또는 그것이 새로운 질환 상태인지 또는 재발 또는 반복 등인지 여부에 따른 손상에 따라.
- <158> 본 발명의 예방 및/또는 치료 프로토콜의 독성 및 효능은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 약학 절차, 예를 들면, LD50 (집단의 50%에 대한 치사량) 및 ED50 (집단의 50%에 치료적 효과량)에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량은 치료 인덱스이고 LD50/ED50의 비율로서 표현될 수 있다. 독성 부작용을 나타내는 예방 및/또는 치료제가 사용될 수 있지만, 감염되지 않은 세포에 잠재적 손상을 최소화하고, 부작용을 감소시키기 위해, 그러한 제제를 영향받는 조직의 장소로 지시하는 전달 시스템을 설계하는데에 유의해야 한다.
- <159> 세포 배양 에세이, 동물 연구, 및 인간 연구로부터 얻은 데이터는, 인간에 사용을 위한 예방 및/또는 치료제의 용량의 범위를 제형화하는데 사용될 수 있다. 그러한 제제의 용량은 바람직하게는, 독성이 없거나 거의 없는 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 이내이다. 채택된 용량 형식 및 투여 경로에 따라 용량은 이 범위내에서 변할 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용된 임의의 제제에 대해, 치료적 유효 용량은 세포 배양 에세이로부터 처음에 산정될 수 있다. 용량은, 세포 배양에서 결정된 바와 같은 IC50(예를 들면, 증상의 절반-최고 억제율 달성하는 테스트 화합물의 농도)를 포함하는 순환 혈장 농도를 달성하기 위해 동물 모델에서 제형 될 수 있다. 그러한 정보는 인간에서의 유용한 용량을 더 정확하게 결정하는데에 사용될 수 있다. 혈장 수준은 측정될 수 있는데, 예를 들면 고성분액체 크로마토그래피에 의할 수 있다.
- <160> 특정 이상 또는 상태의 치료에 효과적일 수 있는 본 발명의 조성물의 양은 상기 이상 또는 상태의 속성에 의존하고, 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 제형에서 채택될 수 있는 정밀한 용량은 또한 투여경로 및 상기 질병 또는 이상의 중증도에 의존하며, 시행자의 판단 및 각각의 환자의 환경에 따라 결정되어야 한다.
- <161> 5-아미노살리실레이트 화합물 제형 (예를 들면 발살라지드)의 총일용량(total daily dosage)은 약 25 mg 내지 약 7000 mg 일 수 있다. 예를 들면, 일반적으로, 본 발명의 제형의 발살라지드의 총일용량은 약 300 mg 내지 약 2000 mg, 약 750 내지 약 6750 mg, 약 6000 내지 약 7000 mg, 또는 그 중간의 임의의 정수 또는 분수량일 수 있다. 단일 용량은 약 250, 275, 400, 600, 525, 550, 575, 750, 800 또는 1000 mg의 발살라지드를 포함하도록 제형될 수 있다. 하나의 구체예에서, 단일 용량은 약 750 mg의 발살라지드를 포함한다.
- <162> 5-아미노살리실레이트 화합물은 변형-방출 제형 또는 막-제어된 제형으로서 제공될 수 있다. 본 발명의 막-제공된 제형은 급속 방출 코어를 제조 (이것은 한덩어리가 된(monolithic) (예를 들면 정제) 또는 다중-윗 (예를 들면, 펠릿) 형식일 수 있고), 및 상기 코어를 막으로 코팅함에 의해 제조될 수 있다. 상기 막-제어된 코어는 기능성 코팅에 의해 더 코팅될 수 있다. 상기 막-제어된 코어 및 기능성 코팅 사이에, 배리어 또는 밀봉제(sealant)가 적용될 수 있다. 상기 배리어 또는 밀봉제는 대체적 또는 추가적일 수 있고, 상기 급속 방출 코어 및 상기 막 코팅 사이에 제공된다.
- <163> 5-아미노살리실레이트 화합물 제형은 5-아미노살리실레이트 화합물의 임의의 다형 또는 무정형(amorphous form)일 수 있다.
- <164> 하나의 구체예에서, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물을 환자에게 투여하는 것은 약학적으로 허용된 제형(pharmaceutically-acceptable formulation)을 이용하며, 예를 들면, 상기 약학적으로-허용가능한 제형이 환자에게 투여된 후 최소한 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 1주일, 2주일, 3주일, 또는 4주일 동안 환자에게 5-아미노살리실레이트 화합물의 지속 전달(sustained delivery)을 제공하는 약학적으로 허용되는 제형을 이용한다.
- <165> 몇몇 실시예에서, 본발명의 약학 조성물을 치료가 필요로하는 장소에 국부적으로 투여하는 것이 바람직 할 수 있다. 이것은, 예를 들면, 수술 도중의 지역적 주입, 또는 국소 적용에 의해 달성될 수 있는데, 예를 들면, 수술 후 상처봉대와 함께, 주입에 의해, 카테터에 의해, 좌약에 의해, 또는 이식(implant) (상기 이식은 다공성, 비-다공성, 또는 침샘분비 막(sialastic membranes)과 같은 막을 포함하는 젤라틴성 물질, 또는 섬유로 이루어짐)에 의할 수 있다. 하나의 구체예에서, 투여는 방사선, 화학요법, 또는 화학적/생물적 전쟁제제(warfare agent)와 같은 상해원인(insult)에 가장 민감한 급속 증식 조직의 장소 (또는 이전 장소(former site)에 직접 주입될 수 있다. 또 하나의 구체예에서, 5-아미노살리실레이트 화합물은 경구 투여를 위한 점성 또는 비-점성 용액으로 제형될 수 있다. 별개의 구체예에서, 5-아미노살리실레이트 화합물은 고통 완화제(pain reliever),

예를들면, 리도카인을 포함하는 점성 또는 비-점성 혼합물로 제형되어, 방사선-유발의 구강 점막염 또는 식도염을 경감시킬 수 있다. 별개의 구체예에서, 5-아미노살리실레이트 화합물은 방사선-유발의 구강 점막염 또는 식도염을 경감시키기 위해 예를들면 수크랄페이트를 포함하는 점성 또는 비-점성 혼합물로 제형될 수 있다. 별개의 구체예에서, 5-아미노살리실레이트 화합물은 방사선-유발의 구강 점막염 또는 식도염을 경감시키기 위해 예를들면 니스타틴을 포함하는 점성 또는 비-점성 혼합물로 제형될 수 있다. 별개의 구체예에서, 5-아미노살리실레이트 화합물은 방사선-유발의 구강 점막염 또는 식도염을 경감시키기 위해 상기의 조합 등을 포함하는 점성 또는 비-점성 혼합물로 제형될 수 있다.

<166> 특정 구체예에서, 5-아미노살리실레이트 화합물의 이들 약학 조성물은 환자에 국소 또는 구강 투여에 적합하다. 다른 구체예들에서는, 하기에 자세히 설명되는 바와 같이, 본 발명의 약학 조성물은 고체 또는 액체 형태의 투여를 위해 특별히 제형될 수 있는데, 이것은 하기를 위해 채택된 것들을 포함한다: (1) 구강 투여, 예를 들면, 드랜치(drench) (수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 볼루스(boluses), 분말, 그라놀, 페이스트; (2) 비경구 투여, 예를 들면, (예를 들면, 멸균 용액 또는 현탁액으로서) 피하, 근육내, 또는 정맥내 주사; (3) 국소 적용, 예를 들면, 피부에 적용되는 크림, 고약 또는 스프레이로서; (4) 질내로 또는 직장내로 (intrarectally), 예를 들면, 질좌제(pessary), 크림 또는 포움(foam)으로; 또는 (5) 에어로졸, 예를 들면, 수성 에어로졸 리포솜 제제 또는 상기 화합물을 포함하는 고체 입자로서.

<167> 문구 "약학적으로 허용가능한"이란, 건전한 의료 판단의 범위내에서, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용되는 데에 과잉의 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/위험 비율에 비례하여 적합한 그러한 화합물, 및/또는 투약형태(dosage form)를 포함하는 조성물을 뜻한다.

<168> 5-아미노살리실레이트 화합물 및 약학 조성물

<169> 여기에 사용된 "5-아미노살리실레이트 화합물"은, 예를 들면, 아래 기술된 바와 같이 화학식 I-III 및 메살라민, 술파살라진, 올살라진, 이프살라진, 살리실라조벤조산, 발살라지드를 뜻한다. 발살라지드는 콜라잘®에 대한 일반명칭(generic name)이다. 5-아미노살리실레이트 화합물의 용도 및 제조에 대한 실시예는, 예를 들면, 미국특허 제6,197,341호; 제 5,905,073호; 제5,498,608호; 및 제6,326,364호에서 찾아볼 수 있고, 이들은 여기에 그 전체가 인용에 의해 삽입된다. 5-아미노살리실레이트 화합물은 여기에 기술된 방법에서 그들의 생이용성 및 효능을 높이는데 유용하다.

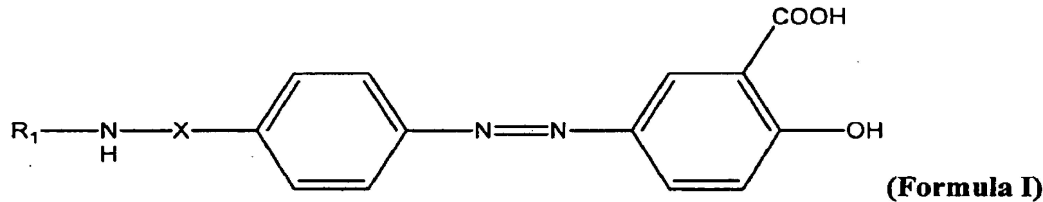
<170> 약물 생산품인 콜라잘(COLAZAL)은 구강 전달을 위한 경질 젤라틴 캡슐내에 발살라지드 750mg을 포함한다. 경구적으로 섭취되면, 프로드러그 발살라지드의 99%가 결장에 도달하고, 이곳에서 장내세균의 아조-환원제 효소의 존재가 디아조 결합을 감소시키고, 이에 의해 결장내의 국소 활성을 위한 5-ASA (콜라잘®(발살라지드 디소디움) 캡슐 750mg 패키지 인서트 0004.1/2000년7월)를 해방시킨다. 4-ABA 캐리어 구성성분의 방출은 흡수가 좋지 않고 대부분 변으로 제거된다(feces (Ragunath K and Williams JG. Aliment Pharmacol. Ther. 2001;15:1549-1554). 5-ASA의 국소적 존재는 이 클래스의 약물 효율에 대한 베이스(basis)이고, 점막의(mucosal) 5-ASA 농도는 UC 질환 활성과 역관계이다(Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M. et al. Gut 2000;47:410-414). 5-ASA 작용의 실제 기작은 완전히 이해되고 있지 않지만, 5-ASA의 전신 노출은 치료와 연관된 부작용의 원인으로 생각되고 있다. 발살라지드 연구에서 가장 많은 것은 두통이고 (Green JB Gastroenterology 1999;117:1513-1514) 5-ASA의 더 낮은 전신 수준은 몇몇 시도에서 관찰된 것처럼 두통이 덜 일어난다 (Levine DS, Riff DS, Pruitt R et al. Am. J. Gastroenterol. 2002;9:1398-1407). 그러므로, 활성 치료 모이어티의 국소 점막 농도를 증가시키고 5-ASA의 전신 흡수를 감소시키는 투여 요법이 바람직하다.

<171> 5-ASA가 발살라지드의 활성 치료 모이어티인 한편, 그것은 점막에서 대사물 N-아세틸-5-ASA (NASA)로 전환된다 (Allgayer H, Ahnfelt NO, Kruis W et al Gastroenterology. 1989;97:38-41). 대략적으로, 전신적으로 흡수된 5-ASA의 경구 용량의 <2% 에 비해, 경구 용량의 12%가 이 대사물로 혈액에서 측정될 수 있다. (van Hogezaand RA, van Hees PA, van Gorp JP, van Lier HJ, Bakker JH, Double-blind comparison of 5-aminosalicylic acid and acetyl-5-aminosalicylic acid suppositories in subjects with idiopathic proctitis. Aliment Pharmacol Ther. 1988 Feb; 2(1):33-40). NASA는 결장에서 더 낮은 항-염증성 활성으로 알려져있고 (Colazal® (balsalazide disodium) Capsules 750mg Package Insert Sept 2006)), 그러므로 전신 순환에 있을때 독성이 덜한 것으로 여겨진다. 그러므로, 전신 순환에서, 5-ASA 수준(즉, NASA 대 5-ASA의 비율)을 감소시키는 대가로, 총 메살라민(5-ASA 및 NASA)의 전신 수준을 감소시키고 NASA 전신 수준을 증가시키는 투여 요법이 바람직하다. 결장에서 5-ASA의 통과(transit)을 지연시키는 투여 요법은 또한 결장의 점막과의 접촉 시간을 증가시키며, 그러므로 약물의 효력을 증가시킨다. 결장 점막과의 이러한 증가된 접촉 시간은 또한 NASA 대 5-ASA의

증가된 전신 비율을 가져온다. 발살라지드를 메살라민의 pH의존적 방출 제형과 비교한 기존의 연구는, 더 큰 효과는, 염증이 난 점막의 항문결장경 검사 스코어링에 의해 측정하는 경우, 5-ASA의 더 작은 전신 수준 및 저 큰 전신 NASA 대 5-ASA 비율과 연관된다는 것을 보여준다(Levine DS, Riff DS, Pruitt R et al. Am. J. Gastroenterol. 2002;9: 1398-1407). 본 기술은 공급 상태에서(in fed state) 인간에게 발살라지드를 투여하는 것이 이들 목적을 달성하는 투여 요법임을 보여준다.

본 발명에 따른 적합한 조성물은, 또한 하기에 기술된 화학식 I-III의 화합물을 포함한다.

(화학식 I)



이때,

X는 SO₂ 또는 CO;

R₁은 페닐, 카르복시메틸페닐 또는 -R₂ Y;

R₂는 (CH₂)_n 또는 벤질-(CH₂)_n 이고, 이때 알킬렌 모이어티의 수소 원자들의 하나 이상이 C₁₋₆-알킬, NH₂, NH(C₁₋₆-알킬) 또는 N(C₁₋₆-알킬)₂ 기에 의해 치환될 수 있다;

Y는 COOH, SO₃ H, OH, NH₂, NHR₃ or N(R₃)₂;

R₃는 카르복시산기 또는 술폰산기(carboxylic or sulphonic acid group)로 임의로 치환된 C₁₋₆-알킬; 및

n은 1 내지 6의 정수;

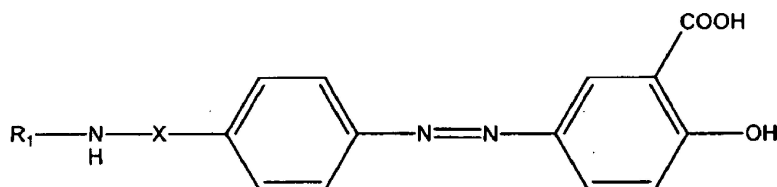
그리고 이때 유도체는 에스테르, 활성 대사물질, 및 비독성 약리적으로 허용가능한 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

하나 이상의 약리적으로 허용가능한 부형제 또는 결합제와 함께 관련되고;

이때 상기 제형은 최소한 0.9 mg/mm³의 밀도를 갖는 정제(tablet)의 형태이다.

특정 구체예에서, 화학식 I은 소듐 발살라지드 디하이드레이트를 포함한다. 여기에 기술된 방법에 따라, 약학 조성물은 위장 이상을 앓고 있거나 또는 위장 이상 발달의 위험이 있는 개인에게, 2-히드록시-5-페닐아조벤조산 유도체의 염의 활성 대사물질의 산화 생산물 또는 2-히드록시-5-페닐아조벤조산 유도체의 활성 대사물질의 산화 생산물을 하루에 70kg 체중 당 1 내지 14 g의 하루 복용량으로 경구적으로 투여될 수 있다.

(화학식 II)

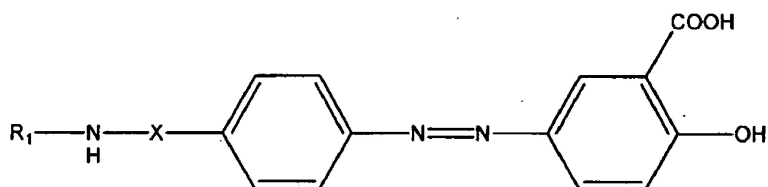


이때,

X는 SO₂ 또는 CO;

R₁은 페닐, 카르복시메틸페닐 또는 -R₂ Y;

- <191> R_2 는 $(CH_2)_n$ 또는 벤질- $(CH_2)_n$ 이고, 이때 알킬렌 모이어티의 수소 원자들의 하나 이상이 C_{1-6} -알킬, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ -알킬) 또는 $N(C_{1-6}$ -알킬) $_2$ 기에 의해 치환될 수 있다;
- <192> Y는 $COOH$, $SO_3 H$, OH , NH_2 , NHR_3 or $N(R_3)_2$;
- <193> R_3 는 카르복시산기 또는 술폰산기로 임의로 치환된 C_{1-6} -알킬; 및
- <194> n은 1 내지 6의 정수;
- <195> 또는 이들의 에스테르; 이들의 활성 대사물질; 또는 이들의 비독성 약리적으로 허용가능한 염;
- <196> 하나 이상의 약리적으로 허용가능한 부형제 또는 결합제와 함께 관련되고;
- <197> 예를 들면, 화학식 II의 화합물은 소듐 발살라지드 디하이드레이트이다.
- <198> (화학식 III)



- <199> 이때,
- <200> X는 SO_2 또는 CO;
- <201> R_1 은 페닐, 카르복시메틸페닐 또는 $-R_2 Y$;
- <202> R_2 는 $(CH_2)_n$ 또는 벤질- $(CH_2)_n$ 이고, 이때 알킬렌 모이어티의 수소 원자들의 하나 이상이 C_{1-6} -알킬, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ -알킬) 또는 $N(C_{1-6}$ -알킬) $_2$ 기에 의해 치환될 수 있다;
- <203> Y는 $COOH$, $SO_3 H$, OH , NH_2 , NHR_3 or $N(R_3)_2$;
- <204> R_3 는 카르복시산기 또는 술폰산기로 임의로 치환된 C_{1-6} -알킬; 및
- <205> n은 1 내지 6의 정수이다.
- <206> 특정 구체예에서, 유도체는 에스테르, 활성 대사물질, 및 비독성 약리적으로 허용가능한 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 상기 화합물은 하나 이상의 약리적으로 허용가능한 부형제 또는 결합제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 화학식 III의 화합물은 소듐 발살라지드 디하이드레이트이다.
- <207> 여기의 방법에서 또한 유용한것은 2-히드록시-5-페닐아조벤조산 유도체의 활성 대사물질의 수소 퍼옥사이드 생산물 또는 소듐 하이포클로라이트 또는 비독성, 2-히드록시-5-페닐아조벤조산 유도체의 약리적으로 허용가능한 염의 활성 대사물질의 수소 퍼옥사이드 산화 생산물이고, 상기 유도체는 일반식 I을 갖고 이때 X는 $-SO_2-$ 또는 $-CO-$ 기이고 R_1 은 페닐 또는 카르복시메틸페닐 래디컬이거나 또는 화학식 $-(CH_2)_n-Y$ 의 래디컬이다; 이때 Y는 히드록시기, 아미노기, 모노알킬- 또는 디알킬-아미노기이고, 이것의 알킬 모이어티는 최대 6 개의 탄소 원자를 포함하거나, 또는 카르복시산기 또는 술폰산기이고, n은 1 내지 6의 정수이고, 상기 알킬렌 래디컬 내의 하나 이상의 수소 원자는 아미노기, 모노알킬- 또는 디알킬-아미노기에 의해 치환될 수 있고, 그것의 알킬 모이어티는 최대 6 개의 탄소 원자를 포함하거나 또는 알킬 래디컬이고, 이때 $-(CH_2)_n-Y$ 래디컬은 질소 원자에 직접 부착되거나 또는 벤젠 링을 통해 부착되며, 단 $R-NH-X-$ 는 $-CO-NH-CH_2-COOH$ 래디컬 이외이다. 예를 들면 2-히드록시-5-페닐아조벤조산 유도체는 발살라지드이다. 상기 활성 대사물질은, 예를 들면, 5-ASA이다. 활성 대사물질의 수소 퍼옥사이드 산화 생산물 또는 하이포클로라이트는, 예를 들면, 5-ASA의 산화 생산물이다.
- <208> **제품(Article of Manufacture)**
- <209> 제품은, 예를 들어, 언제 특정 제형으로 음식과 함께 복용하여야 하는지와 언제 공복에 섭취하여야 하는지의 논

의를 제공하는 프린트된 라벨링 사용설명서와 결합된 5-아미노살리실레이트 화합물의 경구투여에 적합한 속방출(immediate release) 약학적 조성물을 담고 있는 용기를 포함한다. 전형적인 투여 형태 및 투여 프로토콜은 아래와 같이 설명된다. 조성물은 담을 수 있고, 제형 조제를 할 수 있고, 조성물과 두드러지게 상호작용하지 않고, 또한 적절한 라벨링과 물리적 관계에 있는 적합한 용기에 포함될 것이다. 상기 라벨링 사용설명서는 앞에 설명한 바와 같은 취급방법과 일치한다. 상기 라벨링은 비-환경적인 실시예로, 두 개의 물리적 접근을 유지하는 어느 수단에 의해서도 용기와 결합될 수 있고, 그들은 둘다 박스 또는 플라스틱 수축포장과 같은 포장재에 포함될 수 있거나 또는 상기 라벨링 사용설명서를 모호하게 하지 않는 글루 또는 기타 본딩 또는 지지 수단으로 상기 용기에 결합된 사용설명서와 연결될 수 있다.

<211> 본 발명의 또 다른 측면은 용기가 단위 제형(unit dosage form)에서 바람직하게는 5-아미노살리실레이트 화합물을 담고 있으며, 약학적 조성물을 음식과 같이 또는 따로 섭취할 때 다른 흡착의 프린트된 라벨링 사용설명서 통지와 연관된다는 점에서, 5-아미노살리실레이트 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 함유하는 용기를 포함하는 제품이다.

<212> "약학적으로 허용가능한 캐리어"라는 문구는 대상약품을 하나의 장기 또는 신체의 일부에서 다른 장기 또는 신체의 다른 부분으로 이동하거나 전달하는데 관여하는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 첨가제, 용매 또는 캡슐화된 물질과 같이 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 매체를 포함한다. 각 캐리어는 제형(formulation)의 다른 구성성분과 양립하고 대상에는 해가 없는 의미에서 "허용"될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 캐리어로서 만족시킬 수 있는 물질들의 예로서, (1) 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 설탕류, (2) 옥수수 녹말 및 감자 녹말과 같은 녹말류, (3) 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 에틸셀룰로오스 및 셀룰로오스아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 그 유도체류, (4) 분말화된 트래거캔스(tragacanth), (5) 맥아, (6) 젤라틴, (7) 탈크, (8) 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 첨가제류, (9) 땅콩 오일, 목화씨유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수 기름 및 콩기름과 같은 오일류, (10) 프로필렌글리콜과 같은 글리콜류, (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌글리콜과 같은 폴리올류, (12) 에틸올레이트 및 에틸라우레이트와 같은 에스테르류, (13) 찬천, (14) 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제류, (15) 알긴산, (16) 발열원이 없는 물, (17) 등장식염수, (18) 링거액, (19) 에틸알코올, (20) 인산염 완충액류 및 (21) 약학적 제형에 채택된 다른 무독성 등가물질을 들 수 있다.

<213> 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 조미료, 방향제, 방부제 및 항산화제뿐만 아니라 습윤제, 라우릴설페이트나트륨 및 마그네슘스테아레이트와 같은 유화제 및 윤활유가 또한 상기 조성물에 존재할 수 있다.

<214> 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예로서, (1) 아스코르브산, 시스테인하이드로클로라이드, 바이셀레이트나트륨, 메타바이셀파이트나트륨, 셀파이트나트륨 등과 같은 수용성 항산화제류, (2) 아스코르빌팔미테이트, 부틸하이드록시아니솔(BHA), 부틸하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필갈레이트, 알파토코페롤 등과 같은 지용성 항산화제류, (3) 시트르산, 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속 킬레이트제들을 들 수 있다.

<215> 5-아미노살리실레이트 화합물을 함유하는 조성물의 예로서, 경구, 비강, 국소(구강 및 설하를 포함), 직장, 질, 경피 분사 및/또는 비경구 투여에 적합한 것들을 들 수 있다. 예를 들어, 감염된 외적 담도 배액관을 치료하기 위해 5-아미노살리실레이트 화합물은 상기 배액관을 통해 경피적으로 투여될 수 있고, "담도 내" 투여를 초래한다. 상기 조성물은 단위 제형에 편의적으로 존재할 수 있으며, 제약기술에서 잘 알려진 어느 방법에 의해서도 제조될 수 있다. 단일한 제형을 제조하기 위해 캐리어 물질과 결합될 수 있는 활성 구성성분의 양은 치료되는 숙주, 특정 투여 형태에 따라 달라질 것이다. 단일한 제형을 제조하기 위해 캐리어 물질과 결합될 수 있는 활성 구성성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 유발하는 조성물의 양일 것이다. 일반적으로, 이 양은 활성 구성성분 100% 중의 약 1%부터 약 99%까지, 바람직하게는 약 5%에서 약 70%까지, 더욱 바람직하게는 약 10%에서 약 30%까지의 범위일 것이다.

<216> 이러한 5-아미노살리실레이트 화합물 조성물을 제조하는 방법은 5-아미노살리실레이트 화합물을 상기 캐리어 및 임의의 하나 또는 그 이상의 부속 구성성분을 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 균일하게 또는 밀접하게 액체 캐리어 또는 미세하게 나누어진 고체 캐리어, 또는 둘다를 갖는 5-아미노살리실레이트 화합물을 결합시키고, 필요하다면 제품의 형태를 만든다.

<217> 경구 투여에 적합한 5-아미노살리실레이트 화합물 조성은 캡슐, 카세(cachets) 알약, 타블렛, 로젠즈(lozenges)(일반적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스가 가미된 것을 사용), 가루약의 형태, 또는 용액 또는 수성 현탁액 또는 비수성 액체로서 또는 친수성 또는 친유성 유제로서 또는 엘릭시르(elixir) 또는 시

럼으로서 또는 향정(pastilles, 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 비활성 기저물질)으로서 및/또는 구강 세척제 등의 형태일 수 있고, 각각은 활성 구성성분으로서 5-아미노살리실레이트 화합물의 일 정량을 함유한다. 화합물은 볼루스(bolus), 활제 (electuary) 또는 페이스트로서 투약될 수도 있다.

<218> 구강 투여용 고체 제형에는(캡슐, 타블렛, 알약, 당의정, 가루약, 과립제 등), 활성 구성성분이 하나 또는 그 이상의 시트르산나트륨 또는 인산칼슘 및/또는 다음의 (1) 녹말류, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제, (2) 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아와 같은 결합제, (3) 글리세롤과 같은 습윤제, (4) 한천, 탄산칼슘, 감 자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 다소의 규산염 및 탄산나트륨과 같은 분해제, (5) 과라핀과 같은 용액 지연제, (6) 4가 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, (7) 예를 들어, 아세틸알코올 및 글리세롤모노스테아레이트와 같은 습윤제, (8) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제, (9) 탈크, 칼슘스테아레이트, 마그네슘스테아레이트, 고체 폴리에틸렌글리콜, 라우릴설페이트나트륨 및 그것들의 혼합물과 같은 윤활제, (10) 착색제 중의 하나와 같 은 약학적으로 허용가능한 캐리어와 혼합된다. 캡슐, 타블렛 및 알약의 경우에, 약학적 조성은 완충제를 포함할 수 있다. 비슷한 유형의 고체 조성물은 또한 분자량이 큰 폴리에틸렌글리콜 등 뿐만 아니라 락토오스 또는 유당 과 같은 첨가제를 사용한 연질 및 경질로 충전되는 젤라틴 캡슐의 충전제로 사용될 수도 있다.

<219> 타블렛은 압축 또는 몰딩, 임의의 하나 또는 그 이상의 부속 구성성분으로 만들어질 수 있다. 압축된 타블렛은 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필셀룰로오스), 윤활제, 비활성 희석제, 방부제, 분해제(예를 들어, 전분글리콘산나트륨(sodium starch glycolate) 또는 가교된 카르복시메틸셀룰로오스나트륨), 표면활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 몰드된 타블렛은 적절한 기계에서 비활성 액체 희석제로 적셔진 분말 활성 구성성분의 혼합물을 몰딩함으로써 만들어질 수 있다.

<220> 본 발명의 약학적 조성물의 타블렛 및 기타 고체 제형, 예컨대 당의정, 캡슐, 알약 및 과립제는, 임의적으로 평 가되거나 또는 약학적인 조제술로 잘 알려진 장 또는 다른 코팅과 같은 코팅 및 껍질로 제조될 수 있다. 그것 들은 활성 구성성분의 서방성(slow release) 또는 조절방출(controlled release)을 제공하기 위하여 예를 들어, 원하는 방출 프로파일, 다른 폴리머 매트릭스, 리포솜 및/또는 미세구를 제공하기 위하여 다양한 비율의 하이드 록시프로필메틸셀룰로오스를 사용하여 제형화될 수도 있다. 그것들은, 예를 들어, 박테리아 유지 필터를 통한 여과 또는 살균수에 용해될 수 있는 고형 살균 조성물의 형태로 살균제 또는 사용 직전 다른 주입가능한 살균 매체를 혼합함으로써 살균될 수 있다. 이러한 조성물들은 불투명화제를 임의로 함유할 수도 있고, 그들은 활성 구성성분들(만)을 또는 우선적으로 위장관의 어떤 부분에서 임의로 지연되는 방법으로 방출하는 조성물일 수 있 다. 사용될 수 있는 끼워넣는 조성물의 예는 폴리머 물질 및 왁스를 포함한다. 상기 활성 구성성분은, 적합하다 면, 상기에서 기재된 하나 또는 그 이상의 첨가제와 함께 미세 캡슐화된 형태일 수도 있다.

<221> 5-아미노살리실레이트 화합물의 경구 투여의 액체 제형은 약학적으로 허용되는 유제, 미세유제, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 상기 활성 구성성분에 더하여, 액체 제형은 상기 기술에서 흔히 사용되는 비활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용액, 에틸알코올, 이소프로필알코올, 에틸카보네이트, 에틸아세테이트, 벤질 알코올, 벤질벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 오일(특히, 목화씨유, 땅콩유, 옥수수유, 배유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴알코올, 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 그것들의 혼합물과 같은 가용화제 및 유화제를 포함할 수 있다.

<222> 비활성 희석제에 더하여, 상기 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 조미제, 착색제, 방향제 및 방부제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

<223> 현탁액은, 상기 활성 5-아미노살리실레이트 화합물에 더하여, 예를 들어, 에톡시화된 이소스테아릴알코올, 폴리 옥시에틸렌소르비톨 및 소르비탄에스테르, 미세결정 셀룰로오스, 알루미늄메타하이드록사이드(aluminum metahydroxide), 벤토나이트, 한천 및 트래거캔스 및 그것들의 혼합물로서 현탁제를 포함할 수 있다.

<224> 직장 또는 질 투여용 본 발명의 약학적 조성물은 5-아미노살리실레이트 화합물을 예를 들어, 코코아 버터, 폴리 에틸렌글리콜, 좌약왁스 또는 살리실레이트로 구성되고, 실온에서 고체이나 체온에서는 액체상태가 되어 직장 또는 질 내강에서 녹아 활성제를 방출하는 하나 또는 그 이상의 적절한 무자극성 첨가제 또는 캐리어와 혼합하 여 제조될 수 있는 좌약으로 나타낼 수 있다.

<225> 질 투여용으로 적합한 본 발명의 조성물은 업계에서 적절하다고 알려진 캐리어를 포함하는 페서리(pessaries), 탐폰(tampons), 크림, 젤, 페이스트, 거품 또는 스프레이 제형을 포함할 수도 있다.

<226> 5-아미노살리실레이트 화합물의 국소 또는 경피 투여용 제형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림,

로션, 젤, 용액, 패치(patches) 및 흡입제를 포함한다. 상기 5-아미노살리실레이트 화합물은 살균상태에서 약학적으로 허용가능한 캐리어 및 필요한 어떤 방부제, 완충제 또는 추진체와 혼합될 수 있다.

- <227> 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 본 발명의 상기 5-아미노살리실레이트 화합물에 더하여, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 녹말, 트래거캔스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연 또는 그것들의 혼합물과 같은 첨가제를 포함할 수 있다.
- <228> 분말 및 스프레이는, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물에 더하여, 락토오스, 탈크, 규산, 알루미늄하이드록사이드, 칼슘실리케이트 및 폴리아미드 분말 또는 이러한 물질들의 혼합물과 같은 첨가제를 포함할 수 있다. 스프레이는 염화불화탄소류(chlorofluorohydrocarbons) 및 부탄 및 프로판과 같은 휘발성의 치환되지 않은 탄화수소류와 같은 통상적인 추진체를 부가적으로 포함할 수 있다.
- <229> 상기 5-아미노살리실레이트 화합물은 에어로졸에 의해 선택적으로 투약될 수 있다. 그것은, 예를 들어 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 화합물을 포함하는 고체 입자를 제조함으로써 달성되어진다. 비수성(예를 들어, 불화탄소 추진체) 현탁액이 사용될 수 있었다. 음과 분무기는 그것이 약제를 최소로 노출시켜 진단하고, 화합물의 손상을 초래할 수 있는 것을 최소화하기 때문에 바람직하다.
- <230> 통상적으로 수성 에어로졸은 약제의 수성 용액 또는 현탁액을 종래의 약학적으로 허용가능한 캐리어 및 안정제와 함께 제형함으로써 만들어진다. 상기 캐리어 및 안정제는 특정한 화합물의 요구에 따라 변하나, 전형적으로는 비이온성 계면활성제(Tweens, Pluronic 또는 폴리에틸렌글리콜), 세럼 알부민, 소르비탄에스테르, 올레인산, 레시틴과 같은 무독성 단백질, 글리신, 완충제, 염류, 설탕 또는 당알코올과 같은 아미노산을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장액으로부터 제조된다.
- <231> 경피 흡수 패치는 상기 5-아미노살리실레이트 화합물이 인체로 전달되는 것을 조절할 수 있도록 하는 또 다른 잇점을 가진다. 그러한 제형은 적절한 매개에서 약제를 용해 또는 분산함으로써 만들어질 수 있다. 흡수 강화제는 또한 피부를 통과하는 활성 구성성분의 유입을 증가시키는데 사용될 수 있다. 그러한 유입율은 유입을 조절막을 마련하거나 폴리머 매트릭스 또는 겔에서 활성 구성성분을 분산함으로써 제어될 수 있다.
- <232> 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약학적인 조성물은 하나 이상의 5-아미노살리실레이트 화합물을 하나 이상의 제약적으로 허용가능한 살균 등장 수용액 또는 비수용액, 분산액, 현탁액 또는 유액, 또는 사용 직전에 살균 주입 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 살균 분말과 결합하여 구성되고, 항산화제, 완충제, 제균제, 제형이 의도된 수용체의 혈액과 등장으로 되는 용질 또는 방지제 또는 농후제(thickening agents)를 함유할 수 있다.
- <233> 본 발명의 약학적인 조성물에 사용될 수 있는 적절한 수용성 및 비수용성 캐리어의 예로서, 물, 에탄올, 폴리올(글리세롤, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 등) 및 그것들의 적절한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물성 오일 및 에틸올레이트와 같은 주입 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- <234> 이러한 조성물은 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제도 또한 포함할 수 있다. 미생물의 활동 방지는 다양한 항박테리아 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀소르빈산 등의 포함에 의해 확보할 수 있다. 설탕, 염화나트륨 등과 같은 등장제를 상기 조성물에 포함하는 것이 바람직할 수도 있다. 또한, 주입 가능한 약학적 형태의 지연 흡수는 알루미늄모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연하는 약제의 포함에 의해 발생할 수 있다.
- <235> 어떤 경우에서 약의 효과를 연장시키기 위해서는, 피하 또는 근육 주사로부터 약의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이것은 낮은 용해도를 갖는 결정체 또는 비정질체의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그때 약의 흡수율은 그것의 결정 크기 및 결정 형태에 차례로 의존하는 용해율에 달려있다. 한편, 비경구 투여약 형태의 지연 흡수는 오일 매체에서 약을 용해 또는 현탁함으로써 얻어진다.
- <236> 주입 가능한 저장소 형태는 폴리락타이드-폴리글라이콜라이드(poly lactide-polyglycolide)와 같은 생분해성 폴리머에서 5-아미노살리실레이트 화합물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 약에 대한 폴리머의 비율 및 사용되는 특정 폴리머의 성질에 따라서, 약 방출율은 조절될 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 주입 가능한 저장소 제형은 신체 조직과 양립할 수 있는 리포솜 또는 미세유체에 약을 유도하여 제조되기도 한다.
- <237> 상기 5-아미노살리실레이트 화합물이 조제약으로서 인간 및 동물에게 투약될 때, 그 자체로 또는 예를 들어, 약

학적으로 허용가능한 캐리어와 결합하는 0.1~99.5% (더 바람직하게는 0.5~90%) 활성 구성성분을 함유하는 약학적 조성물로서 주어질 수 있다.

<238> 어떤 경우에, 5-아미노살리실레이트 화합물이 투약되기 위한 통증, 칸디다균(Candida), 연하장애(dysphagia), 연하통(odynophagia), 점막염(mucositis), 식도염(esophagitis), 폐렴, 구강염 또는 구강건조증(xerostomia)과 같은 조건과 연관된 조건을 동시에 개선시키기 위하여 상기 5-아미노살리실레이트 화합물이 다른 적절한 약제인 니스타틴, 케토코나졸, 플루코나졸, 리도케인, 벤조케인, 다이페닐히드라민, 다이멘히드리네이트, 아젤라스틴, 세티리진, 하이드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 텍사메타손, 트리암시놀론, 베클로메토손, 부데소나이드, 모메타손 또는 다른 스테로이드제, 국소 마취제, 항진균제 또는 항히스타민제를 포함하나 이에 한정되지 않고 결합함으로써 제형화될 수 있다. 이 제형은 점성 또는 비점성 액체, 국부에 적용되는 화합물, 에어로졸 또는 주사액의 형태를 띌 수 있다.

<239> 투약경로의 선택에 상관없이, 상기 적절하게 수화된 형태, 및/또는 본 발명의 약학적 조성물로 사용될 수 있는 5-아미노살리실레이트 화합물은 당업자에게 알려진 종래의 방법으로 약학적으로 허용할 수 있는 제형으로 제형화된다.

<240> 본 발명의 약학적 조성물의 활성 구성성분의 실제 투약량 정도 및 투약의 시간경로는 특정 대상에게 독성이 없이 상기 대상, 조성물 및 투약방법에 대한 원하는 치료반응을 얻는데 충분한 활성 구성성분의 양을 알아내기 위하여 다양하게 변화시킬 수 있다. 전형적인 제형은 다음에 설명한다.

<241> **키트**

<242> 키트는 또한 여기에 제공되며, 예를 들어, 대상에 있어 창자염 및/또는 설사를 치료하는 용의 키트가 제공된다. 예를 들어, 키트는 상기 5-아미노살리실레이트 화합물 조성 및 사용에 관한 설명서를 포함할 수 있다. 사용설명서는 처방정보, 용량정보, 보관정보 등을 포함할 수 있다.

<243> 포장된 조성물이 또한 제공되며, 상기 5-아미노살리실레이트 화합물 치료의 효과적인 양을 포함할 수 있다. 상기 5-아미노살리실레이트 화합물 및 약학적으로 허용할 수 있는 캐리어 또는 희석제의 상기 조성물은 장 장애(bowel disorder)를 앓거나 장 장애에 취약한 대상을 치료하는 데 제형화되고, 장 장애를 앓거나 또는 장 장애에 취약한 대상을 치료하기 위해 사용설명서와 함께 포장되어 있다.

<244> [실시에]

<245> 본 발명은 이하 설명되는 실시예에 한정되어 해석되어서는 안 되며, 오히려 본 발명은 당업자의 기술범위 내에서 여기에 제공되는 어떤 및 모든 적용과 상당한 변형을 모두 포함하도록 해석되어야 한다.

<246> 발살라지드, 5-ASA 및 NASA 전신 수준은 하루 밤 지난 후 (1) 완전한 캡슐로서 또는 (2) 고지방 아침식사 후 완전한 캡슐로서 투약되는 발살라지드 디소듐(balsalazide disodium) 2.25g(3 × 750mg)의 한 번 경구 투여량 후 측정되었다. 18~45세 사이의 건강하고, 연구 전 적어도 2년 동안 금연하고, 선정된 약물의 남용에 대한 소변 테스트가 음성이며 알코올(ETOH) 테스트에 음성인 남성을 대상으로 하였다. 연구기간은 최소 4일 분리되었다. 표준 약동학 파라미터는 프로토콜 분석으로 두 연구기간을 끝낸 17개의 대상에 대한 혈장(C_{max}, T_{max} 및 AUC_{last}) 및 발살라지드 및 그 대사물(5-ASA, N-Ac-5-ASA, 4-ABA 및 N-Ac-4-ABA)에 대한 소변농도(배설된 % 및 C_{Ir})로부터 계산되었다. 이러한 두 조건 하에서 복용에 대해 관찰된 전체 약동학 프로파일은 도 1에 표시된다. 5-ASA 및 NASA의 징후의 지연 및 낮은 수준의 징후가 명확하게 관찰될 수 있다. 표준 약동학 파라미터는 표 1에서 양쪽 복용 조건에 대해 나타내어진다.

표 1

BZPK1001에서 약동학적 파라미터들의 요약

	처리 A 공복	처리 B 고지방식이	A 대 B p 값 ^a
	n = 17	n = 17	
C_{max} (ng/mL)			
Balsalazide	511.5 ± 323.18	446.3 ± 389.90	0.187
5-ASA	218.3 ± 116.98	111.8 ± 135.93	<0.001
N-Ac-5-ASA	871.1 ± 385.21	642.1 ± 534.46	0.001
4-ABA	13.2 ± 6.76	12.1 ± 8.61	0.279
N-Ac-4-ABA	42.4 ± 18.57	42.7 ± 27.96	0.609
AUC_{last} (ng·hr/mL)			
Balsalazide	1353.9 ± 726.63	1522.6 ± 1006.20	0.193
5-ASA	2587.3 ± 1463.56	2096.4 ± 2577.31	0.019
N-Ac-5-ASA	17859.8 ± 8145.31	17727.2 ± 13720.51	0.173
4-ABA	288.0 ± 158.11	302.0 ± 262.07	0.378
N-Ac-4-ABA	1110.3 ± 436.58	1127.8 ± 778.07	0.404
T_{max} (h)			
Balsalazide	0.8 ± 0.85	1.2 ± 1.11	0.068
5-ASA	8.2 ± 1.98	22.0 ± 8.23	<0.001
N-Ac-5-ASA	9.9 ± 2.49	20.2 ± 8.94	<0.001
4-ABA	12.7 ± 9.46	24.0 ± 8.51	0.003
N-Ac-4-ABA	20.5 ± 12.30	25.4 ± 7.41	0.085
^a p 값은 로그-변형된 C _{max} 및 AUC _{last} 에 대한 복합 비교에 대한 Dunnett 테스트, 및 T _{max} 의 관찰된 값에 대한 Wilcoxon Rank-Sum 테스트로부터 유도됨.			

표준 고지방 식사와 함께 복용할 때, 두드러진 감소가 C_{max} 파라미터에 의해 측정된 5-ASA 및 NASA의 전신 수준에 있어서 보여졌다. 두드러진 감소는 또한 AUC_{last}에 의해 측정된 5-ASA의 전신 수준에 있어서도 관찰되었다. 음식과 함께 복용하는 것은 그러므로 적은 전신의 노출을 메살라민 제품 5-ASA 및 NASA에 대해 허용하므로, 이것은 발살라지드의 부작용 프로필을 줄여주기 때문에 선호된다. 표 1은 음식과 함께 복용하는 것은 5-ASA(8.2 시간 대 22.0 시간) 및 NASA(9.9시간 대 20.2시간)의 혈장에 있어 정후에 대한 시간의 측정인 T_{max}를 매우 지연시키는 것을 또한 보여준다. 이러한 지연은 위장관계(GI tract)를 통해 약이 더 느리게 통과함을 나타낸다.

음식효과 연구의 데이터는 섭취 후 상태에 대해 관찰된 값을 공복 상태에 대해 관찰된 값으로 나눈 비로서 표 2에서 또한 나타낸다. C_{max} 및 AUC_{last}에서 감소 크기는 이 데이터 디스플레이에 명확하게 나타내질 수 있다.

표 2

Balsalazide, 5-ASA, 및 N-Ac-5-ASA에 대한 혈장 약동학에 대한 상이한 처리의 90% 신뢰 구간 및 비율

	처리 B/A ^a		
	비율	하한	상한
C_{max}^b			
Balsalazide	0.791	0.597	1.048
5-ASA	0.427	0.294	0.620
N-Ac-5-ASA	0.639	0.505	0.809
AUC_{last}^b			
Balsalazide	1.146	0.971	1.352
5-ASA	0.589	0.401	0.864
N-Ac-5-ASA	0.819	0.649	1.034

^a 처리 A = 공복; 처리 B = 고지방 조식; 처리 C = 사과 소스 뿌림

^b 로그-변형된 값을 사용한 ANOVA 피팅 혼합 모델로부터의 90% CIs 및 비율 추정: $\log(\text{파라미터}) = \text{연구 그룹} + \text{처리}$
대상 (연구 그룹); 여기서 대상 (연구 그룹)은 고지방식이:공복
뿌림:공복 및 뿌림:고지방식을 비교한 랜덤 효과였다.

T_{max}의 지연이 관찰되었고, 및 따라서 상기 GI를 통해 서서히 통과하는 것은 치료법적으로 활성 5-ASA로 결장막의 노출이 증가함을 초래할 수 있었다. 이러한 일이 일어난다면, 상기 혈장에서 보는 바와 같이 ASA에 대한 NASA의 비율에 있어서 변화가 기대될 것이다. 이러한 가능성을 시험하기 위해 5-ASA에 대한 NASA의 혈장 비율이 관찰되었다. 이러한 데이터는 도 2에 보여진다.

도 2의 데이터는 발살라지드가 단식한 대상에 비해 음식을 섭취한 대상에게 복용시킬 때 5-ASA에 대한 NASA의 전신 비율이 증가함을 보여준다. 그러므로 음식이 존재할 때 대상에게 발살라지드를 복용시키는 것은 결장에서 5-ASA의 통과를 지연시키고, 5-ASA를 NASA로 더 많이 전환하도록 한다는 것으로 결론내었다. 결장 점막에 5-ASA의 접촉을 증가시키면 약의 효험을 증가시킬 수 있다. 낮은 전신의 5-ASA 수준은 부작용 프로파일을 감소시킬 수 있다. 그러므로 UC 대상에게 음식과 동시에 발살라지드를 투여하는 것은 바람직하지만 기대되지 않았던 투여 요법이다.

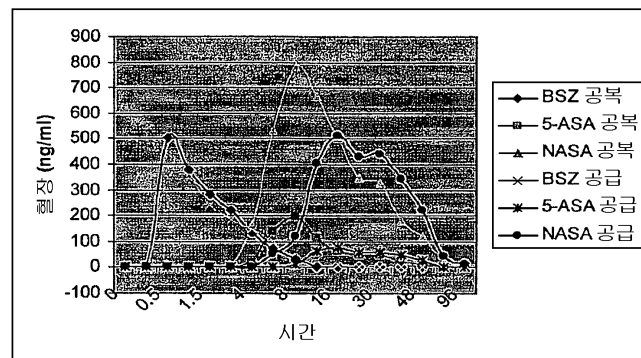
도면의 간단한 설명

도 1은 공복(fasted) 및 공급(fed) 상태에서 인간 대상들에게 투여되었을 때 발살라지드 및 그 주요 대사물들의 약물동태학 프로파일(pharmokinetic profile)을 도시한다.

도 2는 공복 및 공급 상태에서 C_{max} 및 AUC_{last}에 대한 혈장 NASA 대 5-ASA의 비율을 도시한다.

도면

도면1



도면2

