



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0116165  
(43) 공개일자 2010년10월29일

(51) Int. Cl.

A61K 31/4439 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7010478

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년10월10일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년05월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/079520

(87) 국제공개번호 WO 2009/049160

국제공개일자 2009년04월16일

(30) 우선권주장

12/249,258 2008년10월10일 미국(US)

60/998,754 2007년10월12일 미국(US)

(71) 출원인

다케다 파마슈티칼스 노쓰 어메리카, 인코포레이티드

미국 일리노이주 60015 디어필드 원 다케다 파크웨이

(72) 발명자

리 로날드 엘.

미국 일리노이주 60073 라운드 레이크 비치 이스트 디어 트레일 1097

발킬리네자드 마지드

미국 일리노이주 60031 구니 웨스트 햄프셔 드라이브 180

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

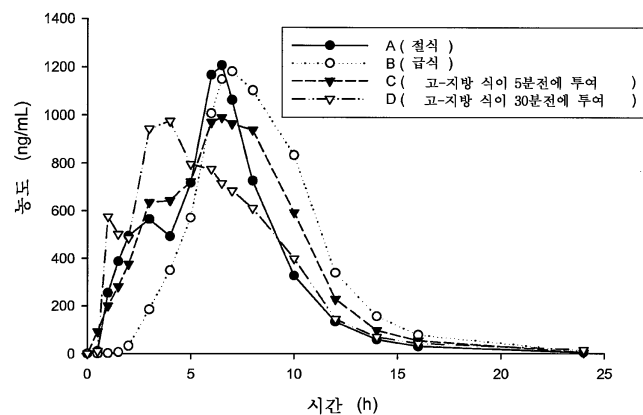
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 음식 섭취와 관계없이 위장 장애를 치료하는 방법

(57) 요약

본 발명은 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 약제학적 조성물을 투여함으로써 위장 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 음식 섭취와 관계없이 환자에게 투여될 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

**멀포드 다시**

미국 일리노이주 60030 그레이슬레이크 노쓰 탱거  
레이 드라이브 34414

**우 정-타오**

미국 일리노이주 60060 문텔레인 렌스 게이트 1067

**앳킨슨 스튜어트**

미국 일리노이주 60045 레이크 포레스트 카힐 레인  
1085

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

양성자 펌프 억제제를 포함하는 투여형의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 위장 장애를 치료하는 방법으로서,

상기 약제학적 조성물은 음식 섭취와 관계없이 환자에게 투여될 수 있는, 방법.

### 청구항 2

(a) 제1 고체 입자[여기서, 상기 제1 고체 입자는 활성제 및 제1 장용 코팅을 포함하며, 상기 제1 장용 코팅은 약 5.0 내지 약 5.5의 pH에서 상기 고체 입자로부터 상기 활성제를 방출한다]; 및

(b) 제2 고체 입자[여기서, 상기 제2 고체 입자는 활성제 및 제2 장용 코팅을 포함하며, 상기 제2 장용 코팅은 약 6.2 내지 약 6.8의 pH에서 상기 고체 입자로부터 상기 활성제를 방출한다]의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 위장 장애를 치료하는 방법으로서,

여기서, 상기 제1 고체 입자는 상기 약제학적 조성물의 약 15% 내지 약 50중량%를 차지하고, 상기 제2 고체 입자는 상기 약제학적 조성물의 약 50% 내지 약 85중량%를 차지하고;

추가로, 상기 약제학적 조성물은 음식 섭취와 관계없이 환자에게 투여될 수 있는, 방법.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 제1 고체 입자 중의 상기 활성제가 텍스란소프라졸인, 방법.

### 청구항 4

제2항에 있어서, 상기 제2 고체 입자 중의 상기 활성제가 텍스란소프라졸인, 방법.

### 청구항 5

제2항에 있어서, 상기 제1 고체 입자 및 상기 제2 고체 입자 중의 상기 활성제가 텍스란소프라졸인, 방법.

### 청구항 6

제2항에 있어서, 상기 제1 장용 코팅이 pH가 약 5.5인, 방법.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 제1 장용 코팅이 메타크릴산 공중합체 분산액을 포함하는, 방법.

### 청구항 8

제2항에 있어서, 상기 제2 장용 코팅이 pH가 약 6.75인, 방법.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 제2 장용 코팅이 메타크릴성 공중합체 유형 B와 메타크릴성 공중합체 유형 A의 3:1 비의 혼합물을 포함하는, 방법.

### 청구항 10

제2항에 있어서, 상기 제1 고체 입자가 상기 활성제와 상기 제1 장용 코팅 사이에 보호층을 포함하는, 방법.

### 청구항 11

제2항에 있어서, 상기 제2 고체 입자가 상기 활성제와 상기 제2 장용 코팅 사이에 보호층을 포함하는, 방법.

## 청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 보호층이 수크로스, 하이프로멜로스, 비-장용 코팅 또는 이들의 임의의 조합물인, 방법.

## 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 비-장용 코팅이 하이드록시프로필셀룰로스인, 방법.

## 청구항 14

제2항에 있어서, 상기 제1 고체 입자가 상기 약제학적 조성물의 약 25%를 차지하고, 상기 제2 고체 입자가 상기 약제학적 조성물의 약 75%를 차지하는, 방법.

## 청구항 15

제2항에 있어서, 상기 제1 고체 입자가 과립인, 방법.

## 청구항 16

제2항에 있어서, 상기 제2 고체 입자가 과립인, 방법.

## 청구항 17

제2항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 정제 또는 캡슐인, 방법.

## 청구항 18

제2항에 있어서, 상기 위장 상태가 속쓰림, 염증성 장질환, 크론병, 과민성 장 증후군, 궤양성 대장염, 소화성 궤양, 스트레스 궤양, 출혈성 소화성 궤양, 십이지장 궤양, 전염성 장염, 대장염, 게실염, 위산 과다증, 소화불량, 위마비, 졸링거-엘리슨 증후군, 위식도 역류 질환, 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*) 관련 질환, 단장 증후군, 전신성 비만세포증 또는 호염기성 백혈병과 관련된 과분비 상태 또는 과히스타민혈증(hyperhistaminemia) 또는 상기 장애들의 임의의 조합인, 방법.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 관련 출원 정보

[0002] 본 출원은 2007년 10월 12일자로 출원된 미국 출원 제60/998,754호 및 2008년 10월 10일자로 출원된 미국 출원 제12/249,258호에 대한 우선권을 주장하며, 이들의 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명은 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 약제학적 조성물을 투여함으로써 위장 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서, 상기 약제학적 조성물은 음식 섭취와 관계없이 환자에게 투여될 수 있다. 구체적으로, 상기 방법에 사용되는 약제학적 조성물은 둘 이상의 고체 입자를 포함하며, 이들 각각은 하나 이상의 양성자 펌프 억제제를 함유한다.

### 배경기술

[0004] 위는 소화 기관이다. 이것은 주머니(saclike) 형상을 가지며, 식도와 장 사이에 위치한다. 거의 모든 동물은 위를 갖는다.

[0005] 사람 위는 근육질의, 탄성의, 서양배-형상의 자루이며, 횡경막 아래 복강 내에 옆으로 놓여 있다. 이것은 체내의 위의 위치 및 내부의 음식량에 따라 크기 및 형상을 변화시킨다. 위의 벽은 수백만의 위샘으로 덮여 있으며, 이들 위샘은 함께 매 식사마다 400 내지 800ml의 위액을 분비한다. 3종의 세포가 위샘에서 발견된다. 이들 세포는 벽세포, "주(chief)"세포 및 점액-분비 세포이다. 벽세포는  $H^+/K^+$  아데노신 트리포스파타제로 알려진 효소를 함유한다.  $H^+/K^+$  아데노신 트리포스파타제는 또한 "산 펌프" 또는 "양성자 펌프"로도 지칭된다. 이 막투과 단백질은 ATP 에너지를 사용하여 능동 수송에 의해  $H^+$  이온(양성자)을 분비한다. 위액 중의  $H^+$ 의 농도는

0.15 M만큼 높을 수 있으며, 이는 위액에 1 미만의 pH를 제공한다.

- [0006] 양성자 펌프 억제제(또는 "PPI")는  $H^+/K^+$  아테노신 트리포스파타제를 억제함으로써 위산 분비를 억제하는 약제학적 화합물의 부류이다. 양성자 펌프가 활성 상태 또는 휴지 상태로 존재할 수 있음이 당해 기술분야에 알려져 있다. PPI는 단지 활성 양성자 펌프에만 결합한다. PPI는 벽세포 내에서 활성 설펜아미드 대사산물로 대사되며, 이 대사산물은 양성자 펌프의 설펜하이드릴 그룹을 불활성화하여, 수소 이온 분비를 감소시킨다[참조: Langtry and Wilde, "An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders," *Drugs*, 54(3): 473-500 (1997)].
- [0007] PPI는 활성 십이지장 궤양, 위궤양, 위식도 역류 질환(GERD), 중증 미란성 식도염, 불량하게 반응하는 전신성 GERD 및 병리학적 과분비 상태, 예를 들면, 졸링거-엘리슨 증후군의 단기간 치료에 빈번하게 처방된다. 이들 상태는 산 및 펩신 생성(공격 인자들)과 점액성의, 중탄산염 및 프로스타글란딘 생성(방어 인자들) 사이의 불균형에 의해 유발된다. 위에 열거된 상태들은 건강한 사람 또는 중병의 환자들에서 일어날 수 있으며, 심각한 위장 출혈이 수반될 수 있다.
- [0008] 상표명 PREVACID®로 상업적으로 판매되는 PPI인 란소프라졸은 치환된 벤즈이미다졸, 2-[[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-피리딜]메틸]설펜닐]벤즈이미다졸이다. 란소프라졸은 R-에난티오머 및 S-에난티오머를 함유하는 라세미 화합물이다. 텍스란소프라졸로도 알려진, 란소프라졸의 R-에난티오머는 또한 PPI이다(국제공개 공보 제WO 2004/035020호 참조).
- [0009] PPI는 음식 또는 식사의 섭취 또는 소비와 함께 이의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 예를 들면, PREVACID® (란소프라졸)에 대한 라벨링은 PREVACID®은 "식사 전에 복용해야 한다"고 기술하며, NEXIUM® (에소메프라졸 마그네슘) (이 또한, PPI이다)에 대한 라벨링은 "NEXIUM®은 식사 한 시간 이상 전에 복용해야 한다"고 기술한다. 따라서, 환자들은 복용하기 편한 때 언제든지 PPI를 복용할 수 없으며, 대신에 음식의 섭취 또는 소비와 함께 또는 음식의 섭취 또는 소비하기 한 시간 이상 전에 이들의 약물을 복용하는 것을 기억해야만 한다. 환자의 순응도(compliance)를 개선하기 위해서, 당해 기술분야에는 음식의 섭취 또는 소비와 관계없이 환자에게 투여될 수 있는 PPI, 예를 들면, 텍스란소프라졸을 함유하는 약제학적 조성물에 대한 필요성이 있다.
- [0010] 발명의 요지
- [0011] 한 양태에서, 본 발명은 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 위장 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은
- [0012] 양성자 펌프 억제제의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 약제학적 조성물은 음식 섭취와 관계없이 환자에게 투여될 수 있다.
- [0013] 또 다른 양태에서, 본 발명은 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 위장 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은
- [0014] (a) 제1 고체 입자[여기서, 상기 제1 고체 입자는 활성제 및 제1 장용 코팅을 포함하며, 상기 제1 장용 코팅은 약 5.0 내지 약 5.5의 pH에서 상기 고체 입자로부터 상기 활성제를 방출한다]; 및
- [0015] (b) 제2 고체 입자[여기서, 상기 제2 고체 입자는 활성제 및 제2 장용 코팅을 포함하며, 상기 제2 장용 코팅은 약 6.2 내지 약 6.8의 pH에서 상기 고체 입자로부터 상기 활성제를 방출한다]의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하며;
- [0016] 여기서, 상기 제1 고체 입자는 상기 약제학적 조성물의 약 15% 내지 약 50중량%를 차지하고, 상기 제2 고체 입자는 상기 약제학적 조성물의 약 50% 내지 약 85중량%를 차지하고;
- [0017] 추가로, 상기 약제학적 조성물은 음식 섭취와 관계없이 환자에게 투여될 수 있다.
- [0018] 위의 방법에서, 제1 고체 입자는 과립일 수 있다. 추가로, 제2 고체 입자는 과립일 수 있다. 바람직하게는, 제1 고체 입자 및 제2 고체 입자 둘 모두는 각각 과립일 수 있다. 바람직하게는, 약제학적 조성물은 정제 또는 캡슐이다.
- [0019] 제1 고체 입자 중의 활성제는 텍스란소프라졸일 수 있다. 제2 고체 입자 중의 활성제는 텍스란소프라졸일 수 있다. 바람직하게는, 제1 고체 입자 및 제2 고체 입자 중의 활성제는 텍스란소프라졸이다.

- [0020] 바람직하게는, 제1 장용 코팅은 pH가 약 5.5이며, 메타크릴산 공중합체 분산액을 포함한다. 바람직하게는, 제2 장용 코팅은 pH가 약 6.75이며, 메타크릴성 공중합체 유형 B와 메타크릴성 공중합체 유형 A의 3:1 비의 혼합물을 포함한다.
- [0021] 임의로, 제1 고체 입자는 활성제와 제1 장용 코팅 사이에 보호층을 포함한다. 임의로, 제2 고체 입자는 활성제와 제2 장용 코팅 사이에 보호층을 포함한다. 존재한다면, 보호층은 사카라이드, 사카라이드 전분 또는 이들의 임의의 조합물로부터 만들어질 수 있다.
- [0022] 위의 방법에서, 제1 고체 입자는 약제학적 조성물의 약 25%를 차지하고, 제2 고체 입자는 약제학적 조성물의 약 75%를 차지한다.
- [0023] 위의 방법에 따라 치료될 수 있는 위장 상태는 제한 없이, 속쓰림, 염증성 장질환, 크론병, 과민성 장 증후군, 궤양성 대장염, 소화성 궤양, 스트레스 궤양, 출혈성 소화성 궤양, 십이지장 궤양, 전염성 장염, 대장염, 게실염, 위산 과다증, 소화불량, 위마비, 줄링거-엘리슨 증후군, 위식도 역류 질환, 헬리코박터 필로리 (*Helicobacter pylori*) 관련 질환, 단장 증후군, 전신성 비만세포증 또는 호염기성 백혈병과 관련된 과분비 상태 또는 과히스타민혈증(hyperhistaminemia) 또는 위의 장애들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0024] 제2 양태에서, 본 발명은 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 위장 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은
- [0025] 상기 환자에게
- [0026] (a) 제1 과립 [여기서, 상기 제1 과립은 텍스란소프라졸 및 제1 장용 코팅을 포함하며, 상기 제1 장용 코팅은 약 5.5의 pH에서 상기 과립으로부터 상기 텍스란소프라졸을 방출한다]; 및
- [0027] (b) 제2 과립 [여기서, 상기 제2 과립은 텍스란소프라졸 및 제2 장용 코팅을 포함하며, 상기 제2 장용 코팅은 약 6.75의 pH에서 상기 고체 입자로부터 상기 텍스란소프라졸을 방출한다]의 치료학적 유효량을 포함하는 캡슐을 투여하는 단계를 포함하며;
- [0028] 제1 과립은 캡슐의 약 25%를 차지하고, 제2 과립은 캡슐의 약 75%를 차지하고;
- [0029] 추가로, 상기 캡슐은 음식 섭취와 관계없이 환자에게 투여될 수 있다.
- [0030] 위의 방법에서, 제1 장용 코팅은 메타크릴산 중합체 분산액을 포함하고, 제2 장용 코팅은 메타크릴성 공중합체 유형 B와 메타크릴성 공중합체 유형 A의 3:1 비의 혼합물을 포함한다. 추가로, 위의 방법에서, 제1 과립은 텍스란소프라졸과 제1 장용 코팅 사이에 보호층을 추가로 포함할 수 있고, 제2 과립은 텍스란소프라졸과 제2 장용 코팅 사이에 보호층을 추가로 포함할 수 있다. 이들 과립 각각 내에 포함된 보호층은 사카라이드, 사카라이드 전분 또는 이들의 임의의 조합물로부터 만들어질 수 있다.
- [0031] 위의 방법에 따라 치료될 수 있는 위장 상태는 제한 없이, 속쓰림, 염증성 장질환, 크론병, 과민성 장 증후군, 궤양성 대장염, 소화성 궤양, 스트레스 궤양, 출혈성 소화성 궤양, 십이지장 궤양, 전염성 장염, 대장염, 게실염, 위산 과다증, 소화불량, 위마비, 줄링거-엘리슨 증후군, 위식도 역류 질환, 헬리코박터 필로리 관련 질환, 단장 증후군, 전신성 비만세포증 또는 호염기성 백혈병과 관련된 과분비 상태 또는 과히스타민혈증(hyperhistaminemia) 또는 위의 장애들의 임의의 조합을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 실시예 2에 기재된 용법(regimen) A 내지 D 각각에 대한 평균 혈장 TAK-390 MR 농도 대 시간 프로파일을 도시한다.

도 2는 실시예 2에 기재된 위내 pH 결과가, 상이한 절식/급식 조건 하에서의 TAK-390 약동학의 변화가 TAK-390MR의 약력학에 대하여 관련 효과를 가지지 않았음을 시사함을 예시한다.

발명의 상세한 설명

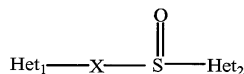
정의

본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용되는, 단수형("a," "an" 및 "the")은 문맥에서 명백히 달리 나타내지 않는다면 복수 대상을 포함한다. 이에 따라, 예를 들어, "활성제"에 대한 언급은 단일 활성제 뿐만 아니라 조합된 둘 이상의 상이한 활성제를 마찬가지로 포함한다.

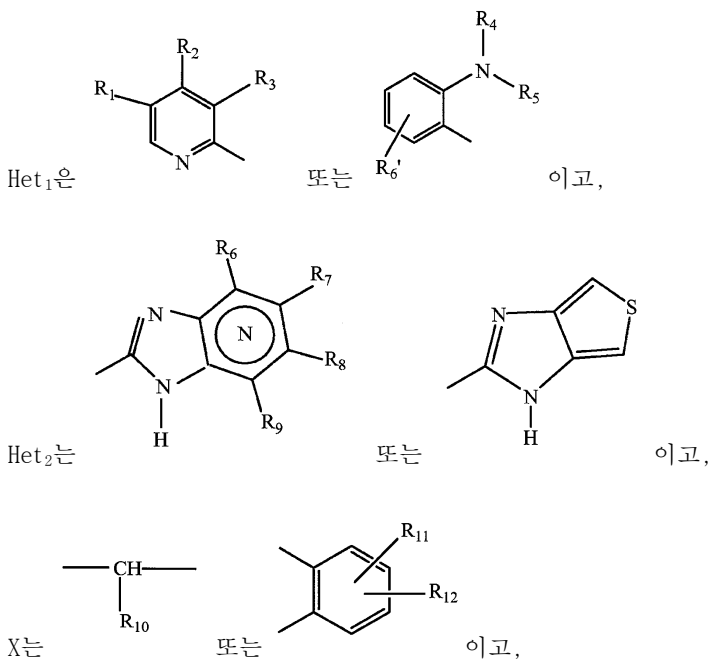
본 발명을 기술하고 청구함에 있어서, 하기의 용어가 이하에 기재된 정의에 따라 사용될 것이다.

용어 "활성제", "활성 성분" 및 "약물"은 본 명세서에서 상호교환적으로, 화학식 I의 화합물(하기), 이들의 알칼리 염, 이들의 대사산물 또는 이들의 전구약물, 이들의 단일 에난티오머들 중 하나, 이들의 알칼리 염(예를 들면,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  또는  $K^+$  염), 이들의 대사산물 또는 이들의 전구약물 또는 화학식 I의 화합물의 단일 에난티오머, 화학식 I의 화합물의 단일 에난티오머의 알칼리 염, 화학식 I의 화합물의 단일 에난티오머의 대사산물 또는 화학식 I의 화합물의 단일 에난티오머의 전구약물을 지칭하는 데 사용된다:

화학식 I



위의 화학식 I에서,



여기서,

벤즈이미다졸 잔기 중의 N은 R<sub>6</sub> 내지 R<sub>9</sub>에 의해 치환된 환 탄소 원자들 중 하나가 임의로 어떠한 치환체 없이 질소 원자와 교환될 수 있음을 의미하고;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, 불소로 임의로 치환된 알콕시, 알킬티오, 알콕시알콕시, 디알킬아미노, 피페리디노, 모르폴리노, 할로겐, 페닐 및 페닐알콕시로부터 선택되고,

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고;

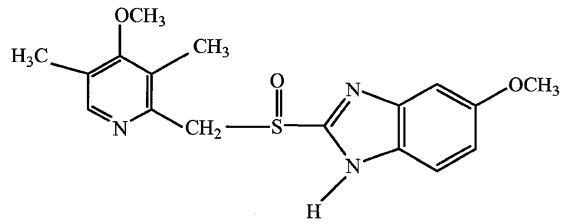
R<sub>6</sub>'는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 알킬 또는 알콕시이고;

R<sub>6</sub> 내지 R<sub>9</sub>는 동일하거나 상이하며, 수소, 알킬, 알콕시, 할로겐, 할로알콕시, 알킬카보닐, 알콕시카보닐, 옥사졸리닐, 트리플루오로알킬, 추가로 치환될 수 있는 헤테로사이클릭 환으로부터 선택되거나, 인접한 그룹들 R<sub>6</sub> 내지 R<sub>9</sub>는 추가로 치환될 수 있는 환 구조를 형성하고;

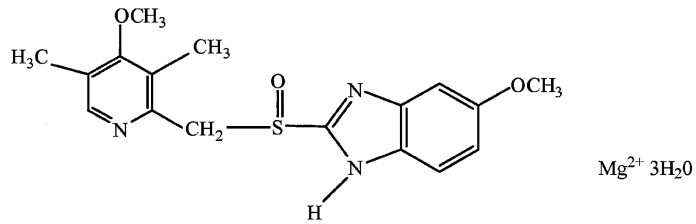
R<sub>10</sub>은 수소이고;

R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 동일하거나 상이하며, 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택된다.

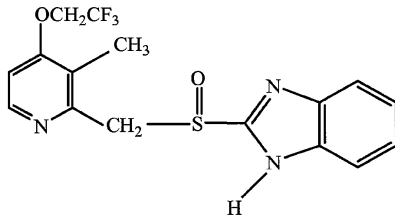
바람직한 화학식 I에 따른 화합물들은 하기와 같다:



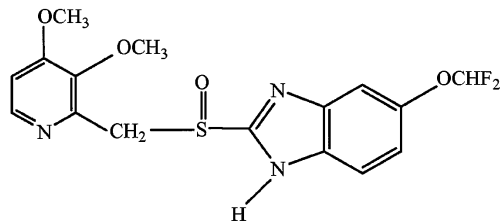
(오메프라졸),



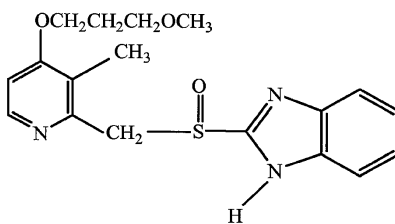
(에소메프라졸 마그네슘),



(란소프라졸, 텍스란소프라졸로 알려진, 이의 R-에난티오머를 포함함)

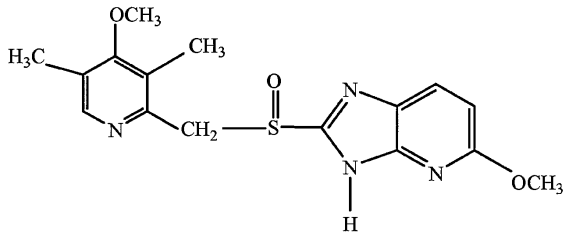
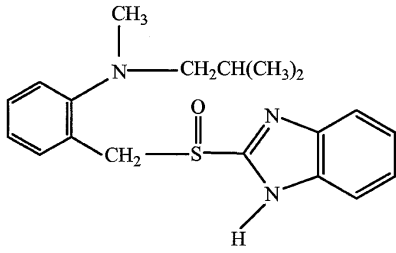


(판토프라졸),

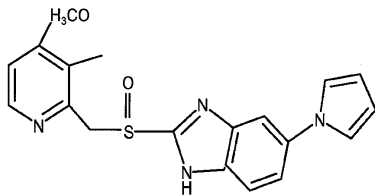


(라베프라졸),





(테나토프라졸) 및



(이라프로졸)

가장 바람직한 화학식 I의 화합물은 란소프라졸의 R-에난티오머인 텍스란소프라졸이다.

용어 "투여한다", "투여하는", "투여되는" 또는 "투여"는 대상 또는 환자에게 약물을 제공하는 임의의 방법을 지칭한다. 투여 경로는 당업자에게 공지된 임의의 수단을 통해 수행될 수 있다. 이러한 수단은 제한 없이, 경구, 구강내, 정맥내, 피하, 근육내, 흡입에 의한 등을 포함한다.

본 명세서에 사용되는 용어 "생체이용률"은 활성 성분 또는 약물이 전신 순환 내로 들어가서 유지되고, 이에 의해 작용 부위에의 접근을 허용하는 속도, 범위 및 지속시간을 지칭한다. 예를 들어, 활성 성분 또는 약물의 작용 지속시간을 증가시킴으로써 더 높은 생체이용률이 달성될 수 있다. 활성 성분 또는 약물의 생체이용률을 측정하는 방법은 당업자에게 익히 공지되어 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "만성 기침"은 1주 이상, 바람직하게는 2주 이상, 그리고 가장 바람직하게는 3주 이상의 기간 동안 지속되는 기침을 지칭한다. PPI를 사용하여 만성 기침을 치료하는 방법이 문헌[참조: Chung, *Clin. Exp. Allergy*, 35:245-246 (2005)]에 개시되어 있다.

용어 "투여형(dosage form)"은 특정 활성 성분의 특정한 소정량(즉, 용량)을 함유하도록 설계된 임의의 고체 물체, 반고체 또는 액체의 약제학적 조성물을 지칭한다. 적합한 투여형은 약제학적 약물 전달 시스템[경구 투여, 구강내 투여, 직장내 투여, 국소 또는 점막 전달용의 것들을 포함함] 또는 피하 삽입물, 또는 기타 삽입형 약물 전달 시스템 등일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물의 투여형은 고체인 것으로 여겨지지만, 이들은 액체 또는 반고체 성분들을 함유할 수 있다.

투여형의 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 비독성이지만 활성 성분이 원하는 효과를 제공하기에 충분한 양을 의미한다. "유효한" 활성 성분의 양은 개체의 연령 및 전반적 상태, 특정 활성 성분 또는 활성 성분 등에 따라, 대상마다 다를 것이다. 이에 따라, 정확한 "유효량"을 항상 특정할 수 있는 것은 아니다. 그러나, 모든 개체의 경우에 있어서의 적절한 "유효량"이 일반적인 실험을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "위장 장애"는 환자의 상부 및 하부 위장관의 임의의 질환 또는 장애를 지칭하며, 예를 들어, 속쓰림, 염증성 장질환, 크론병, 과민성 장 증후군, 궤양성 대장염, 소화성 궤양, 스트레스 궤양, 출혈성 소화성 궤양, 십이지장 궤양, 전염성 장염, 대장염, 게실염, 위산 과다증, 소화불량, 위마비, 줄링거-엘리스 증후군, 위식도 역류 질환("GERD") (즉, 산 역류) [제한 없이, 증후성 GERD 및 비증후성 GERD를 포함함],

헬리코박터 필로리 관련 질환, 전신성 비만세포증 또는 호염기성 백혈병과 관련된 과분비 상태 및, 예를 들어, 신경외과수술, 두부 손상, 중증의 신체 외상 또는 화상으로부터 기인되는 과히스타민혈증을 포함한다.

본 명세서에 사용되는 용어 "하부 위장관"은 회장, 결장, 맹장 및 직장을 지칭한다.

용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 사람 또는 비-사람을 포함한 포유류를 지칭한다. 용어 환자 및 대상은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.

"약제학적으로 허용되는"은, 예를 들어 "약제학적으로 허용되는 부형제" 또는 "약제학적으로 허용되는 첨가제"의 기재에서, 생물학적으로 활성이 아닌 물질(그렇지 않으면 원치 않은 물질)을 의미하며, 즉 당해 물질은 어떠한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발시킴 없이 환자에게 투여되는 약제학적 조성물 내로 혼입될 수 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 "안정화제"는 위의 산성 환경에 의한 활성 성분 또는 약물의 분해를 최소화하는 임의의 화학물질, 화합물 또는 물질을 지칭한다. 안정화제의 예는 제한 없이, 알루미늄 염, 알루미늄의 탄산 염 또는 중탄산 염, IA 족 금속 또는 IIA 족 금속 염(예를 들면, 제한 없이, 나트륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염 등), IA 족 또는 IIA 족 염의 탄산 염 또는 중탄산 염(예를 들면, 나트륨의 탄산 염 또는 중탄산 염, 마그네슘의 탄산 염 또는 중탄산 염, 칼슘의 중탄산 염), 중합체, 알긴산나트륨, 스테롤, 지방 알코올 및 이들의 조합물을 포함한다.

안정화제로서 사용될 수 있는 중합체의 예는 제한 없이, 반투과성 단독중합체, 반투과성 공중합체 등을 포함한다. 바람직하게는, 이들 중합체는 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 에테르 및 셀룰로스 에스테르-에테르이다. 이들 셀룰로스 중합체는 이의 무수글루코스 단위의 치환도("DS")가 0 내지 3 이하이다. 치환도는 치환성 그룹에 의해 대체되거나 또 다른 그룹으로 전환되는, 무수글루코스 단위 상에 원래 존재하는 하이드록실 그룹의 평균 개수를 의미한다. 무수글루코스 단위는 그룹들, 예를 들면, 아실, 알카노일, 알케노일, 아로일, 알킬, 알콕시, 할로젠, 카보알킬, 알킬카바메이트, 알킬카보네이트, 알킬설포네이트, 알킬설파메이트, 반투과성 중합체 형성 그룹 등으로 부분적으로 또는 완전히 치환될 수 있다.

반투과성 중합체의 예는 셀룰로스 아실레이트, 셀룰로스 디아실레이트, 셀룰로스 트리아실레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 디아세테이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 모노-, 디- 및 트리-셀룰로스 알카닐레이트, 모노-, 디- 및 트리-알케닐레이트, 모노-, 디- 및 트리-아로일레이트 등으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구성원을 포함한다. 예시적인 중합체는 DS가 1.8 내지 2.3이고, 아세틸 함량이 32 내지 39.9%인 셀룰로스 아세테이트; DS가 1 내지 2이고, 아세틸 함량이 21 내지 35%인 셀룰로스 디아세테이트; DS가 2 내지 3이고, 아세틸 함량이 34 내지 44.8%인 셀룰로스 트리아세테이트 등을 포함한다. 더 특정한 셀룰로스 중합체는 DS가 1.8이고, 프로피오닐 함량이 38.5%인 셀룰로스 프로피오네이트, 아세틸 함량이 1.5 내지 7%이고, 프로피오닐 함량이 39 내지 42%인 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 아세틸 함량이 2.5 내지 3%이고, 평균 프로피오닐 함량이 39.2 내지 45%이고, 하이드록실 함량이 2.8 내지 5.4%인 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, DS가 1.8이고, 아세틸 함량이 13 내지 15%이고, 부티릴 함량이 34 내지 39%인 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 아세틸 함량이 2 내지 29%이고, 부티릴 함량이 17 내지 53%이고, 하이드록실 함량이 0.5 내지 4.7%인 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, DS가 2.6 내지 3인 셀룰로스 트리아실레이트, 예를 들면, 셀룰로스 트리발레레이트, 셀룰로스 트리라메이트, 셀룰로스 트리팔미테이트, 셀룰로스 트리옥타노에이트 및 셀룰로스 트리프로피오네이트, DS가 2.2 내지 2.6인 셀룰로스 디에스테르, 예를 들면, 셀룰로스 디석시네이트, 셀룰로스 디팔미테이트, 셀룰로스 디옥타노에이트, 셀룰로스 디카필레이트 등; 및 혼합된 셀룰로스 에스테르, 예를 들면, 셀룰로스 아세테이트 발레레이트, 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로스 프로피오네이트 석시네이트, 셀룰로스 아세테이트 옥타노에이트, 셀룰로스 발레레이트 팔미테이트, 셀룰로스 아세테이트 헵토네이트 등을 포함한다. 반투과성 중합체는 미국 특허 제4,077,407호에 공지되어 있으며, 이들은 문헌[참조: *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Vol. 3, pp. 325-354 (1964), Interscience Publishers Inc., New York, N.Y.]에 기재된 절차에 의해 합성될 수 있다.

반투과성 중합체는 셀룰로스 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 에틸카바메이트, 셀룰로스 아세테이트 메틸 카바메이트, 셀룰로스 디메틸아미노아세테이트, 반투과성 폴리아미드, 반투과성 폴리우레탄; 반투과성 설폰화 폴리스티렌, 음이온과 양이온의 공침전에 의해 형성된, 가교-결합된 선택적으로 반투과성인 중합체[미국 특허 제3,173,876호, 제3,276,586호, 제3,541,005호, 제3,541,006호 및 제3,546,142호에 개시됨], 반투과성 중합체[Loeb, et al에 의해 미국 특허 제3,133,132호에 개시됨], 반투과성 폴리스티렌 유도체, 반투과성 폴리(나트륨 스티렌설포네이트), 반투과성 폴리(비닐벤질트리메틸암모늄 클로라이드); 및 반투과성 벽을 가로질러 정수압 또는 삼투압 차의 기압에 대한 표현된 유체 투과율이  $10^{-5}$  내지  $10^{-2}$  (cc. mil/cm

hr.atm)를 나타내는 반투과성 중합체를 포함한다. 당업자에게 공지된 중합체들이 미국 특허 제3,845,770호, 제3,916,899호 및 제4,160,020호; 및 문헌[참조: *Handbook of Common Polymers*, Scott and Roff (1971) CRC Press, Cleveland, Ohio]에 개시되어 있다.

안정화제로서 사용될 수 있는 스테롤의 예는 제한 없이, 피토스테롤(예를 들면, 에르고스테롤, 스티그마스테롤, 시토스테롤, 브래시카스테롤 및 캄페스테롤), 주스테롤(예를 들면, 콜레스테롤 및 라노스테롤) 또는 이들의 조합물을 포함한다.

안정화제로서 사용될 수 있는 지방 알코올은 10 내지 30개의 탄소 원자를 갖는 선형, 포화 또는 불포화 1차 알코올일 수 있다. 사용될 수 있는 지방 알코올의 예는 제한 없이, 세틸 알코올, 미리스틸 알코올 또는 스테아릴 알코올을 포함한다.

용어 "치료하는" 및 "치료"는 증상의 중증도 및/또는 빈도의 감소, 증상 및/또는 기저 원인의 제거, 증상 및/또는 이의 기저 원인의 발생의 방지 및 손상의 개선 또는 수복을 지칭한다. 이에 따라, 예를 들어, 환자를 "치료한다"는 것은 장애 또는 질환을 억제하거나 이의 퇴행을 유발시킴으로써 임상적으로 증상을 나타내는 개체의 치료뿐만 아니라, 민감한 개체에서의 특정 장애 또는 유해한 생리적 사건의 방지를 포함한다.

본 명세서에 사용되는 용어 "폐양"은 조직의 손실을 특징으로 하는 상부 위장관 내면(lining)의 병변을 지칭한다. 이러한 폐양은 제한 없이, 위폐양, 십이지장 폐양 및 위염을 포함한다.

본 명세서에 사용되는 용어 "상부 위장관"은 식도, 위, 십이지장 및 공장을 지칭한다.

위의 공복시 pH는 pH 2 내지 6(7 미만의 pH는 산성 pH인 것으로 여겨진다) 사이에서 다양하다. 소장의 pH는 위의 pH보다 더 알칼리성이며, 십이지장부터 회장까지 증가된다. 당업계에 공지된 다른 PPI와 같은 본 발명의 활성 성분은 산에 불안정하다. 이것은 산성 pH에서 불활성 화합물로 빠르게 분해된다. 정제 또는 캡슐이 위에서 용해될 때, 이러한 정제 또는 캡슐은 위의 위 내용물과 철저히 혼합된다. 위로부터 십이지장으로 전달시, 위 내용물은 십이지장에 존재하는 중탄산염에 의해 서서히 중화된다. 이와 같이, 위 내용물이 소장을 통해 이행함에 따라 pH가 증가한다.

위, 소장에서인지 또는 위장관 전체를 통해서인지 약물 흡수의 정확한 위치는 불확실하다. 본 발명의 발명자들은 활성 성분이 소장의 상부에서 부위-특이적 흡수를 나타냄을 알아내었다(실시예 4 참조). 구체적으로, 활성 성분의 흡수는 소장의 상부에서, 즉 십이지장의 부위에서, 상부 공장의 부위에서 또는 십이지장 및 상부 공장의 부위들의 조합에서 상당히 더 높는데, 이들 부위에서는 pH가 더욱 산성이다.

#### 발명의 설명

양성자 펌프 억제제(PPI), 예를 들면, 란소프라졸, 오메프라졸 등은 음식의 섭취와 관련하여(예를 들면, 식사, 예를 들면, 아침식사의 섭취시에) 환자에게 경구 투여됨이 당업계에 공지되어 있다. 실제로, PREVACID® (란소프라졸)에 대한 라벨링은 PREVACID®은 "식사 전에 복용해야 한다"고 기술한다. 또 다른 예로서, NEXIUM® (에소메프라졸 마그네슘)에 대한 라벨링은 "NEXIUM®은 식사 한 시간 이상 전에 복용해야 한다"고 기술한다. 그러나, 음식의 섭취와 함께 이러한 PPI의 투여는 PPI의 전신 노출을 감소시킨다. 본 발명자들은 하나 이상의 PPI를 함유하는 약제학적 조성물로 환자를 치료하는 방법을 알아내었으며, 여기서, 약제학적 조성물은 음식 또는 식사 섭취 또는 소비와 관계없이 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명자들은 또한, 이의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 약제학적 조성물의 투여가 예기치 않은 놀라운 이득을 나타냄을 알아내었다. 구체적으로, 고지방 식사와 함께 PPI, 예를 들면, PREVACID®의 투여는  $C_{max}$  및  $AUC_{\infty}$  값에 있어서 각각 약 50% 내지 70%의 감소를 가져옴이 당업계에 공지되어 있다. 이는 이러한 고지방 식사와 함께 투여 후 PPI의 전신 노출에 있어서의 실질적인 감소이다. 유사하게, 고지방 식사 15분 이내의 NEXIUM®의 투여는 이의 흡수 및 생체이용률에 부정적인 효과를 주는 것으로 밝혀져 있다( $C_{max}$  및  $AUC_{\infty}$  둘 모두) [참조: Sostek MB, et al. *Br J Clin Pharmacol.*; 64:386-390 (2007)]. 그러나, 본 발명자들은 고지방 식사와 함께 본 발명의 약제학적 조성물의 투여가 이러한 고지방 식사의 투여 후 PPI의 전신 노출에 있어서의 증가로 이어짐을 확인하였다. 예를 들어, 본 명세서에 나타내겠지만, 본 발명자들은 고지방 식사와 함께 90mg 용량의 텍스란소프라졸의 경구 투여가  $C_{max}$  및  $AUC_{\infty}$  값에 있어서 각각 약 37% 증가를 가져옴을 확인하였다.

본 발명의 방법은 이의 치료를 필요로 하는 환자에게, 음식 또는 식사의 섭취 또는 소비와 관계없이 약제학적

조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용되는 약제학적 조성물은 하나 이상의 활성제의 둘 이상의 상이한 유형의 고체 입자의 치료학적 유효량을 함유한다. 바람직하게는, 고체 입자는 하나 이상의 과립이다. 약제학적 조성물은 임의의 수의 상이한 유형의 고체 입자를 함유할 수 있지만, 약제학적 조성물은 둘 이상의 상이한 유형의 고체 입자를 함유하는 것이 바람직하다. 약제학적 조성물에 포함되는 이들 입자는 단일 활성 성분을 포함할 수 있거나, 하나 이상의 활성 성분들의 혼합물을 포함할 수 있다. 추가로, 상이한 입자들 각각은 상이한 활성 성분을 함유할 수 있다. 그러나, 하나 이상의 입자는 활성 성분으로서 텍스란소프라졸을 함유하는 것이 바람직하다. 약제학적 조성물 중에 함유된 입자들 각각은 동일한 활성 성분, 즉 텍스란소프라졸을 함유하는 것이 더 바람직하다. 위에 언급된 바와 같이, 약제학적 조성물은 둘 이상의 고체 입자를 함유한다.

한 측면에서, 제1 고체 입자는 활성제 및 장용 코팅을 포함한다. 또 다른 측면에서, 제2 고체 입자는 활성제 및 장용 코팅을 포함한다. 또 다른 측면에서, 제1 고체 입자는 활성제 및 제1 장용 코팅을 포함하고, 제2 고체 입자는 활성제(이것은 제1 고체 입자 중의 활성제와 동일하거나 상이할 수 있지만, 동일한 활성제가 바람직하다) 및 제2 장용 코팅을 포함한다.

제1 고체 입자는 활성제 및 임의로, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 안정화제(예를 들면, 제한 없이, 탄산 마그네슘), 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 결합제(예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로스), 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 붕해제(예를 들면, 제한 없이, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 나트륨 크로스 카복시메틸 셀룰로스(Ac-Di-Sol, FMC International Co., Ltd.에 의해 제조됨), 폴리비닐 피롤리돈 및 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 또는 이들의 임의의 조합물), 하나 이상의 부형제 및 이들의 임의의 조합물을 포함하는 코어를 함유한다. 코어는 당업계에 공지된 일반적인 기술, 예를 들면, 제한 없이, 직접 블렌딩, 건조 과립화(롤러 압밀), 습윤 과립화(고전단 과립화), 밀링 또는 체분리(sieving), 건조(습윤 과립화가 사용될 경우), 압출/구형화, 볼팅 또는 압축, 및, 임의로, 코팅을 이용함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, 코어는 당업계에 공지된 일반적인 기술을 사용하여 활성제를 불활성(또는 비활성) 담체 또는 구형 상에 분무함으로써 형성될 수 있다. 결합제는 활성제를 불활성 담체 상에 분무할 경우, 사용될 수 있다. 활성제가 분무될 수 있는 불활성 담체 또는 구는 당업계에 익히 공지되어 있다. 구체적으로, 사용될 수 있는 이러한 구의 예는 제한 없이, 수크로스의 구, 수크로스 및 전분 구(예를 들면, NON-PARIEL-101, NON-PARIEL-105, Freund Industrial Co., Ltd.에 의해 제조됨) 또는 결정질 셀룰로스 구 또는 결정질 셀룰로스 및 락토스의 구형으로 과립화된 제품을 포함한다. 활성제 층은 활성제가 불활성 담체 또는 구 상에 분무될 때 형성된다.

고체 입자는 또한 코어와 장용 코팅 사이에 보호층 또는 중간층을 포함할 수 있다. 보호층의 목적은 활성제(또는 활성제 층)와 장용 코팅의 직접 접촉을 방지하는 것이다. 보호층은 당업계에 공지된 일반적인 기술을 이용하여 코어 상 및 코어 둘레에 형성된다. 예를 들어, 중간층의 성분들은 정제된 물 등으로 희석될 수 있으며, 이 혼합물이 액체 형태로 분무되어 활성제를 함유하는 코어를 코팅할 수 있다. 보호층이 적용되고 있는 시점에, 결합제(또한, 바인더로도 알려짐), 예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로스가 임의로 사용될 수 있다(대안적으로, 하이드록시프로필셀룰로스가 결합제로서 코어 중에 포함될 수 있다).

보호층은 사카라이드, 예를 들면, 수크로스(정제된 백설탕(분쇄된 것(분말 설탕) 및 분쇄되지 않은 것) 등), 전분 사카라이드, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토스, 벌꿀 및, 중합체 기재, 예를 들면, 저-치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예를 들면, TC-5 등), 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 메틸셀룰로스 및 하이드록시에틸 메틸셀룰로스와 적절하게 검과운딩된 당 알코올(예를 들면, D-만니톨, 에리트리톨 등)로부터 만들어질 수 있으며, 이는 국제공개공보 제WO 2004/035020호에 개시된 바와 같으며, 이의 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제(예를 들면, 제한 없이, 하나 이상의 필름 형성제(예를 들면, Hypromellose 2910), 하나 이상의 활주제(예를 들면, 활석), 하나 이상의 차폐제, 하나 이상의 안료(예를 들면, 이산화티탄), 하나 이상의 향-접착제(예를 들면, 활석), 하나 이상의 정전기방지제(예를 들면, 이산화티타늄, 활석 등) 또는 이들의 임의의 조합물)가 또한, 필요하다면, 보호층에 첨가될 수 있다. 보호층은 활성제를 함유하는 고체 입자 1중량부를 기준으로 약 0.02중량부 내지 약 1.5중량부, 그리고 바람직하게는 약 0.05중량부 내지 약 1중량부의 양으로 적용된다.

위에서 언급된 바와 같이, 제1 과립은 또한 제1 장용 코팅을 함유한다. 제1 장용 코팅은 코어를 둘러싸고 약 5.0 내지 약 5.5의 pH에서 고체 입자로부터 활성제를 방출한다. 바람직하게는, 제1 장용 코팅은 약 5.5의 pH에서 고체 입자로부터 활성제를 방출한다. 이 제1 장용 코팅은 소장의 근위 및 원위 세그먼트 내에서 약 5.0 내지 약 5.5의 pH에서 고체 입자로부터 활성제를 방출한다.

제1 장용 코팅은 코어 상에 코팅되며 코어(이것은 보호층을 포함할 수도 있고 함유하지 않을 수도 있다)를 둘러싼다. 약 5.0 내지 약 5.5의 pH에서 활성제의 방출시킬 임의의 장용 코팅이 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 제1 장용 코팅의 예는 메타크릴산 공중합체 분산액, 예를 들면, EUDRAGIT® L 30 D-55(Evonik Industries, 독일) 및 EUDRAGIT® 100-55이다. 제1 장용 코팅에 사용될 수 있는 물질의 다른 예는 제한 없이, 하이프로멜로스 프탈레이트(HP-50 또는 HP-55), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트를 포함한다.

위에 언급된 바와 같이, 약제학적 조성물은 하나 이상의 제2 고체 입자를 함유한다. 제2 고체 입자의 성분들은 제1 고체 입자에 대하여(즉, 코어, 보호층 등에 관해서) 상기 기재된 성분들과 동일하다. 제1 고체 입자와 제2 고체 입자 사이의 차이는 장용 코팅, 구체적으로, 제2 장용 코팅이다. 제2 장용 코팅은 코어를 둘러싸고, 약 6.2 내지 약 6.8의 pH에서 고체 입자로부터 활성제를 방출한다. 바람직하게는, 제2 장용 코팅은 약 6.75의 pH에서 고체 입자로부터 활성제를 방출한다. 제2 장용 코팅은 소장의 보다 원위의 세그먼트 내에서 약 6.2 내지 약 6.8의 pH에서 고체 입자로부터 활성제를 방출한다.

제2 장용 코팅은 코어 상에 코팅되고 코어(이것은 보호층을 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있다)를 둘러싼다. 약 6.2 내지 약 6.8의 pH에서 활성제의 방출시킬 임의의 장용 코팅이 약제학적 조성물에 사용될 수 있다. 제2 장용 중합체의 예는 메타크릴성 공중합체 유형 B와 메타크릴성 공중합체 유형 A의 혼합물이다. 메타크릴성 공중합체 유형 B와 메타크릴성 공중합체 유형 A는 4:1 내지 1:4의 비, 바람직하게는 3:1의 비이다. 메타크릴성 공중합체 유형 B의 예는 EUDRAGIT® S-100이고, 메타크릴성 공중합체 유형 A는 EUDRAGIT® L-100이다. 제2 장용 코팅으로서 임의로 사용될 수 있는 또 다른 물질은 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트 또는 치환도가 다른 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트의 상이한 등급들(예를 들면, 하기 표 A에 제공되는 것들)의 혼합물이다.

표 A\*

등급	McIvaine의 완충 용액에서의 pH 용해도
LF**	≥5.5
MF**	≥6.0
HF**	≥6.8
LG	≥5.5
MG	≥6.0
AS/HG	≥6.8

\*이 표 A에 열거된 중합체들은 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.(일본)로부터 Shin-Etsu AQOAT 장용 코팅제로서 입수가능하다.

\*\*F는 미세한 분말 등급(평균 입자 크기가 약 5μm이다)이다.

더 구체적으로, HF 등급은 6.8에서 방출 개시의 pH를 획득하는 데 사용될 수 있을 것이다. 더욱이, HF 또는 HG 등급과 MF 또는 MG 등급은 1:3의 비로 혼합되어 약 6.2의 pH에서 활성제의 방출 개시의 pH를 획득할 수 있을 것이다. 약 6.5의 pH에서의 활성제의 방출은 HF 대 MF의 5:3 비를 사용하여 획득될 수 있을 것이다. 약 6.75의 pH에서의 활성제의 방출은 HF 대 MF의 15:1 비를 사용하여 획득될 수 있을 것이다. 약 6.4의 pH에서의 활성제의 방출은 HF 대 MF의 1:1 비를 사용하여 획득될 수 있을 것이다.

하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제(예를 들면, 제한 없이, 하나 이상의 마스킹제(예를 들면, 이산화탄 등), 하나 이상의 항-접착제(예를 들면, 활석), 하나 이상의 활주제(예를 들면, 활석), 하나 이상의 정전기 방지제(예를 들면, 이산화티탄, 활석 등), 하나 이상의 안료(예를 들면, 이산화티탄), 하나 이상의 가소제(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트 등), 또는 하나 이상의 계면활성제(예를 들면, Polysorbate 80), 또는 이들의 임의의 조합물)이 또한, 필요하다면, 제1 장용 코팅, 제2 장용 코팅 또는 제1 장용 코팅 및 제2 장용 코팅 둘 모두에 첨가될 수 있다. 사용될 수 있는 가소제 및 계면활성제의 추가의 예가 국제공개공보 제WO 2004/035020호에 개시되어 있으며, 이의 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

제1 고체 입자 및 제2 고체 입자에 사용되는 제1 장용 코팅 및 제2 장용 코팅의 양은 당해 코팅이 적용되기 전

에 각각의 고체 입자의 총량을 기준으로 약 10중량% 내지 약 70중량%, 바람직하게는 약 10중량% 내지 약 50중량%, 그리고 더 바람직하게는 약 15중량% 내지 약 30중량%이다.

제1 고체 입자는 약제학적 조성물의 약 15% 내지 약 50중량%, 바람직하게는 약 25중량%의 양으로 조성물에 존재한다. 제2 고체 입자는 약제학적 조성물의 약 50% 내지 약 85중량%, 바람직하게는 약 75중량%의 양으로 약제학적 조성물에 존재한다. 그 결과, 약제학적 조성물 중에 함유된 제1 고체 입자 대 제2 고체 입자의 바람직한 비는 3:1이다.

위에 언급된 바와 같이, 본 발명자들은 고지방 식사와 함께 본 발명의 약제학적 조성물의 투여가 이러한 고지방 식사의 투여 후 활성제의 전신 노출에 있어서의 증가로 이어짐을 확인하였다. 임의의 이론에 의해 구애되고자 함 없이, 이러한 전신 노출에 있어서의 증가의 발견은 제2 고체 입자 및 음식과의 이의 특이적 상호상호의 결과인 것으로 여겨진다.

본 발명의 방법은 위장 장애, 특히, 제한 없이, 증후성 GERD, 소화불량 및 속쓰림의 치료에 사용하기에 특히 바람직하다. 추가로, 본 발명의 방법은 만성 기침을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

많은 유형의 연속 약물 방출 투여형이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 제어 방출 또는 연장 방출, 및 펄스 방출 투여형이 공지되어 있다. 임의의 유형의 연속 약물 방출 투여형이 본 발명에 사용될 수 있으며, 매트릭스 시스템, 삼투 펌프 및 막 제어 시스템(저장소 시스템(reservoir system)으로도 지칭됨)을 포함한다. 각각의 이들 시스템이 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다. 이러한 투여형에 대한 상세한 논의는 또한 하기 문헌에서 찾아볼 수 있다: (i) 문헌[참조: *Handbook of pharmaceutical controlled release technology*, ed. D. L. Wise, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (2000)] 및 (ii) 문헌[참조: *Treatise on controlled drug delivery, fundamentals, optimization, and applications*, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1992)].

매트릭스 시스템은 당업계에 익히 공지되어 있다. 매트릭스 시스템에서, 약물은 중합체 및 임의로, 통상의 부형제 중에 균일하게 분산된다. 이러한 이른바 혼합물은 통상적으로 압력 하에서 압축되어 정제를 생성한다. 약물은 이 정제로부터 확산 및 침식에 의해 방출된다. 매트릭스 시스템은 통상적으로 약제학적으로 허용되는 중합체, 예를 들면, 수-용해성 친수성 중합체, 또는 수-불용성 소수성 중합체(왁스를 포함함)를 사용한다. 당업자는 당업계에 공지된 일반적인 기술을 이용하여, 사용될 약제학적으로 허용되는 중합체의 유형을 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

본 발명의 약제학적 조성물은 또한 통상적으로 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 당업자에게 익히 공지된 바와 같이, 약제학적 부형제는 일반적으로 고체 투여형 내로 혼입된다. 이는 통상적으로 제조 공정을 용이하게 하고, 약제학적 조성물의 성능을 개선하기 위해서 행해진다. 일반적인 부형제는 제한 없이, 희석제 또는 벌크제, 윤활제, 결합제 등을 포함한다.

희석제 또는 충전제는, 예를 들어, 개별 용량의 질량을 정제 압축에 적합한 크기로 증가시키기 위해서 첨가될 수 있다. 적합한 희석제는 제한 없이, 분말형 당, 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 카올린, 염화나트륨, 건조 전분, 자일리톨 및 소르비톨을 포함한다.

윤활제는 다양한 이유로 약제학적 조성물 내로 혼입될 수 있다. 이것은 압축 및 사출 동안 과립물과 다이 벽 사이의 마찰을 감소시킨다. 이것은, 예를 들어, 과립이 정제 펀치에 들러붙는 것을 방지하고, 정제 펀치로부터 이의 사출을 촉진시킨다. 적합한 윤활제의 예는 제한 없이, 활석, 스테아르산, 식물성 오일, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 실리카 겔, 이의 글리세릴 베헤네이트 혼합물 및 윤활 특성을 가진 기타 물질을 포함한다.

활주제가 또한, 통상적으로 과립물의 유동 특성을 개선할 목적으로, 약제학적 조성물 내로 혼입될 수 있다. 적합한 활주제의 예는 제한 없이, 활석, 이산화규소 및 옥수수 전분을 포함한다.

결합제가 또한 본 발명의 약제학적 조성물 내로 혼입될 수 있다. 결합제는 통상적으로, 투여형의 제조가 과립화 단계를 채용할 경우에 이용된다. 적합한 결합제의 예는 포비돈(예를 들면, 폴리비닐피롤리돈), 당류(예를 들면, 수크로스), 잔탄 검, 셀룰로스 검, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이프로멜로스, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 말로텍스트린 젤라틴, 전분, 전젤라틴화 전분, 및 응집 특성을 가진 기타 약제학적으로 허용되는 물질을 포함한다.

약제학적 조성물 내로 혼입될 수 있는 기타 부형제는 흡수 촉진제, 흡수제, 발포제, 유화제, 봉해제, 보습제,

방부제, 용해 지연제, 용해도 향상제, 완충제, 계면활성제, 현탁화제, 감미제, 습윤제 또는 제약 산업에서 일반적으로 사용되는 임의의 기타 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

본 발명에 사용될 수 있는 "흡수 촉진제"의 예는 제한 없이, 4급 암모늄 화합물을 포함한다. 본 발명에 사용될 수 있는 "흡수제"의 예는 제한 없이, 카올린 및 벤토나이트를 포함한다. 본 발명에 사용될 수 있는 "발포제"의 예는 발포성 커플, 예를 들면, 제한 없이, 유기산과 탄산염 또는 중탄산염이다. 적합한 유기산은 제한 없이, 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 석신산 및 알긴산 및 무수물 및 산염을 포함한다. 적합한 탄산염 및 중탄산염은 제한 없이, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산마그네슘, 글리신탄산나트륨, L-리신 카보네이트 및 아르기닌 카보네이트를 포함한다. 본 발명에 사용될 수 있는 "유화제"의 예는 제한 없이, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 예를 들면, 면실유, 땅콩유, 옥수수 배아유, 올리브유, 캐스터유 및 참깨유, 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 또는 이들 물질들의 혼합물 등이다. 본 발명에 사용될 수 있는 "붕해제"의 예는 제한 없이, 약하게 가교-결합된 폴리비닐 피롤리돈, 옥수수 전분, 감자 전분, 옥수수 전분 및 변성 전분, 한천-한천, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 알긴산, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 전분글리콜산나트륨 및 이들의 혼합물이다. 본 발명에 사용될 수 있는 "보습제"의 예는 제한 없이, 글리세롤을 포함한다. 본 발명에 사용될 수 있는 "방부제"의 예는 제한 없이, 소르브산칼륨, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산 및 이의 염, 파라하이드록시벤조산의 기타 에스테르, 예를 들면, 부틸파라벤, 알코올, 예를 들면, 에틸 또는 벤질 알코올, 페놀성 화합물, 예를 들면, 페놀 또는 4급 화합물, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드이다. 본 발명에 사용될 수 있는 "용해 지연제"의 예는 제한 없이, 파라핀이다. 본 발명에 사용될 수 있는 "용해도 향상제"는 제한 없이, 공용매, 예를 들면, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜, 계면활성제 및 중합체성 물질, 예를 들면, 폴리소르베이트, 폴리알킬렌 글리콜, 폴록사머 또는 폴리비닐피롤리돈, 및 유성 지방산 및 이들의 모노- 또는 디글리세릴 에스테르, 예를 들면, 리놀레산 또는 글리세릴 모노라우레이트이다. 본 발명에 사용될 수 있는 적합한 "완충제"의 예는 제한 없이, 포스페이트, 아세테이트, 시트레이트, 석시네이트 및 히스티딘 완충제이다. 용어 "계면활성제"는 본 발명에서의 이의 통상적인 의미로 사용된다. 양쪽성, 비-이온성, 양이온성 또는 음이온성이든, 임의의 계면활성제가 적합하다. 적합한 계면활성제의 예는 제한 없이, 나트륨 라우릴 설페이트, 모노올레이트 모노라우레이트, 모노팔미테이트, 모노스테아레이트 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 또 다른 에스테르, 나트륨 디옥틸설포석시네이트(DOSS), 레시틴, 스테아릴 알코올, 세토스테아릴 알코올, 콜레스테롤, 폴리옥시에틸렌 리신 오일, 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들면, 구매가능한 Tween<sup>®</sup>, 예를 들면, Tween<sup>®</sup> 20 및 Tween<sup>®</sup> 80(ICI Speciality Chemicals)), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, Carbowax 3550<sup>®</sup> 및 934<sup>®</sup>(Union Carbide)), 폴록사머(예를 들면, Pluronic F68<sup>®</sup> 및 F108<sup>®</sup>, 이들은 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체이다); 폴리옥시에틸렌 캐스터유 유도체 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명에 사용될 수 있는 "현탁화제"의 예는 제한 없이, 카복시메틸셀룰로스, 비검(veegum), 트래거캔스, 벤토나이트, 메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 발명에 사용될 수 있는 "감미제"의 예는 제한 없이, 임의의 천연 또는 인공 감미제, 예를 들면, 제한 없이, 수크로스, 자일리톨, 나트륨 사카린, 사이클라메이트, 아스파르탐 및 아세설팜을 포함한다. 착향제의 예는 Magnasweet<sup>®</sup>, 버블 검 착향제, 과일 착향제 등이다. 본 발명에 사용될 수 있는 "습윤제"의 예는 제한 없이, 암모늄 라우릴 설페이트 및 나트륨 라우릴 설페이트를 포함한다.

약제학적 조성물에 사용되는 부형제의 양은 통상적으로 매트릭스 시스템에 사용되는 것에 상응할 것이다. 부형제, 충전제 등의 총량은 통상적으로 약제학적 조성물의 약 10% 내지 약 80중량%로 다양할 것이다.

약제학적 조성물의 매트릭스 투여형은 일반적으로 당업계에 익히 공지된 표준 기술을 이용하여 제조된다. 통상적으로, 이것은 중합체, 충전제, 약물 및 기타 부형제를 건조 블렌딩하고, 이후에 알코올을 사용하여, 적절한 과립물이 수득될 때까지 혼합물을 과립화함으로써 제조된다. 과립화는 당업계에 공지된 방법에 의해 행해진다. 습윤 과립이 유동층 건조기 내에서 건조되고, 체로 걸러지고(sifted) 적절한 크기로 분쇄된다. 운할제가 건조된 과립물과 혼합되어 최종 약제학적 조성물을 수득한다.

삼투압 펌프 시스템에서는, 정제 코어가 하나 이상의 오리피스를 갖는 반투과성 막에 의해 봉입된다. 반투과성 막은 물에 대해서는 투과성이지만, 약물에 대해서는 불투과성이다. 이 시스템이 체액에 노출될 경우, 물이 반투과성 막을 통해 삼투압성 부형제 및 활성 약물을 함유하는 정제 코어 내로 침투할 것이다. 삼투압이 약제학적 조성물 내에서 증가되고, 압력을 균등하게 하기 위해 약물이 오리피스를 통해 방출된다.

더 복잡한 펌프에서는, 정제 코어가 다중 내부 구획들을 포함한다. 예를 들어, 제1 구획은 약물을 함유할 수 있고, 제2 구획은 유체와의 접촉시 팽윤하는 중합체를 함유할 수 있다. 섭취 후, 이 중합체는 소정의 속도로 약물 함유 구획 내로 팽윤하며, 그 속도로 약제학적 조성물로부터 약물을 퇴출시킨다. 이러한 약제학적 조성물은 0차 방출 프로파일이 요구될 경우에 흔히 사용된다.

삼투압 펌프는 당업계에 익히 공지되어 있으며, 문헌에 기재되어 있다. 미국 특허 제4,088,864호, 제4,200,098호 및 제5,573,776호(이들 모두는 본 명세서에 참조로 포함된다)는 삼투압 펌프 및 이의 제조 방법을 개시한다. 화합물, 예를 들면, 오메프라졸을 함유하는 삼투압 펌프는 미국 특허 제5,178,867호에 개시되어 있으며, 이의 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

일반적 가이드라인으로서, 삼투압 펌프는 통상적으로 삼투압적으로 활성인 약물(또는 삼투압적으로 활성인 약제 또는 삼투압제(osmagent)와 조합된 삼투압적으로 불활성인 약물)의 정제를 압축하고, 이후에 외부 수계 유체에 대해서는 투과성이지만, 약물 및/또는 삼투압제의 통과에 대해서는 불투과성인 반투과성 막으로 정제를 코팅함으로써 형성된다. 하나 이상의 전달 오리피스가 반투과성 막 벽을 통해 천공될 수 있다. 대안적으로, 벽을 통한 오리피스(들)는 벽 내에 침출성 구멍 형성 물질을 혼입함으로써 동일계내에서 형성될 수 있다. 작동시, 외부 수계 유체가 반투과성 막 벽을 통해 흡수되고, 약물 및/또는 염과 접촉하여 약물의 용액 또는 현탁액을 형성한다. 이후에, 새로운 유체가 반투과성 막을 통해 흡수됨에 따라, 약물 용액 또는 현탁액이 오리피스를 통해 밖으로 송출된다.

앞서 언급된 바와 같이, 삼투압 펌프는 다중의 별개의 구획들을 포함할 수 있다. 제1 구획은 위에 기재된 바와 같이 약물을 함유할 수 있으며, 제2 구획은 팽윤성 친수성 중합체의 층으로 이루어진 팽창성 구동 부재를 함유할 수 있는데, 이 부재는 약물이 차지하는 부피를 감소시켜, 연장된 시간에 걸쳐 제어된 속도로 장치로부터 약물을 전달하도록 작동한다. 대안적으로, 이들 구획은 약물의 개별 용량을 함유할 수 있다.

반투과성 막을 위한 통상의 물질은 당업계에 삼투막 및 역삼투막으로 공지된 반투과성 중합체, 예를 들면, 셀룰로스 아실레이트, 셀룰로스 디아실레이트, 셀룰로스 트리아실레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 디아세테이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 한천 아세테이트, 아밀로스 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 에틸 카바메이트, 폴리아미드, 폴리우레탄, 설포화 폴리스티렌, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 메틸 카바메이트, 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로스 아세테이트 디메틸 아미노아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 에틸 카바메이트, 셀룰로스 아세테이트 클로르아세테이트, 셀룰로스 디팔미테이트, 셀룰로스 디옥타노에이트, 셀룰로스 디카프릴레이트, 셀룰로스 디펜타레이트, 셀룰로스 아세테이트 발레레이트, 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로스 프로피오네이트 석시네이트, 메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 p-톨루엔 설포네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 다가음이온과 다가양이온의 공침전에 의해 형성된, 가교-결합된 선택적으로 반투과성인 중합체[미국 특허 제3,173,876호; 제3,276,586호, 제3,541,005호, 제3,541,006호 및 제3,546,142호에 개시됨], 반투과성 중합체[Loeb and Sourirajan에 의해 미국 특허 제3,133,132호에 개시됨], 약하게 가교-결합된 폴리스티렌 유도체, 가교-결합된 폴리(나트륨 스티렌 설포네이트), 폴리(비닐벤질트리메틸 암모늄 클로라이드), 치환도가 1 이하이고, 아세틸 함량이 50% 이하인 셀룰로스 아세테이트, 치환도가 1 내지 2이고, 아세틸 함량이 21 내지 35%인 셀룰로스 디아세테이트, 치환도가 2 내지 3이고, 아세틸 함량이 35 내지 44.8%인 셀룰로스 트리아세테이트[미국 특허 제4,160,020호에 개시됨]를 포함한다.

펌프에 존재하는 삼투압제는 약물 그 자체가 충분히 삼투압적으로 활성이지 않을 때 사용될 수 있는데, 이것은, 펌프에 들어가서 외부 유체에 대하여 반투과성 막을 가로질러 삼투압 구배를 나타내는 유체에 용해성인 삼투압적으로 유효한 화합물이다. 본 발명의 목적에 유용한 삼투압적으로 유효한 삼투압제는 황산마그네슘, 황산칼슘, 염화마그네슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨, 황산나트륨, d-만니톨, 우레아, 소르비톨, 이노시톨, 라피노스, 수크로스, 글루코스, 친수성 중합체, 예를 들면, 셀룰로스 중합체, 이들의 혼합물 등을 포함한다. 삼투압제는 통상적으로 과량으로 존재하며, 이것은 임의의 물리적 형태, 예를 들면, 입자, 분말, 과립 등일 수 있다. 본 발명에 적합한 삼투압제의 기압 단위로의 삼투압은 0을 초과하고 일반적으로 최대 약 500atm, 또는 그 이상일 것이다.

팽창성 구동 부재는 통상적으로, 물 및 수성 생체액과 상호작용하고, 팽윤하거나 팽창하여 평형 상태로 되는 팽윤성, 친수성 중합체이다. 이러한 중합체는 물에서 팽윤하고 흡수된 물의 상당 부분을 중합체 구조 내에 유지하는 능력을 나타낸다. 이러한 중합체는 매우 고도로 팽윤 또는 팽창하여, 통상적으로 2 내지 50배의 부피 증가를 나타낸다. 이러한 중합체는 가교-결합될 수 있거나, 가교-결합되지 않을 수 있다. 팽윤성, 친수성 중합



체는 약하게 가교-결합될 수 있는데, 이러한 가교-결합은 공유 이온 결합 또는 수소 결합에 의해 형성된다. 이러한 중합체는 식물, 동물 또는 합성 기원일 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 친수성 중합체는 분자량이 30,000 내지 5,000,000인 폴리(하이드록시 알킬 메타크릴레이트); 카파 카라기난, 분자량이 10,000 내지 360,000인 폴리비닐피롤리돈; 음이온성 및 양이온성 하이드로겔; 다가전해질 착물; 글리옥살, 포름알데히드 또는 글루타르알데히드로 가교-결합된, 적은(low) 아세테이트 잔류물을 갖고, 중합도가 200 내지 30,000인 폴리(비닐 알코올); 메틸 셀룰로스의 혼합물; 가교-결합된 한천 및 카복시메틸 셀룰로스; 공중합체 중의 말레산 무수물의 몰당 0.001 내지 약 0.5몰의 포화 가교-결합제와 가교-결합된 스티렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 또는 이소부틸렌과 말레산 무수물의 미분된 공중합체의 분산액을 형성함으로써 생성된 수-불용성, 수-팽윤성 공중합체; N-비닐 락탐의 수-팽윤성 중합체 등을 포함한다.

본 명세서에 사용되는 용어 "오리피스"는 삼투압 시스템으로부터 약물을 방출하기에 적합한 수단 및 방법을 지칭한다. 이 표현은 기계적 방법에 의해 반투과성 막을 통해 천공된 하나 이상의 개구 또는 오리피스를 포함한다. 대안적으로, 이것은 반투과성 막 내에 침식성 요소(erodible element), 예를 들면, 젤라틴 플러그를 혼입함으로써 형성될 수 있다. 반투과성 막이 약물의 통과에 대하여 충분히 투과성인 경우에는, 막 내의 구멍들이 활성 성분을 혈장 역치를 만족시키기 위해 충분한 양으로 방출하기에 충분할 수 있다. 이러한 경우에, 용어 "통로"는 막 벽 내의 구멍들을 지칭하며, 이는 구멍(bore) 또는 기타 오리피스가 막 벽을 통과하여 막 벽에 천공되지 않았더라도 그렇다. 삼투압 통로 및 통로의 최대 및 최소 치수에 대한 상세한 설명이 미국 특허 제 3,845,770호 및 제3,916,899호에 개시되어 있으며, 이의 개시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

삼투압 펌프는 표준 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 한 양태에서, 통로에 인접한 구획의 한 영역 내에 하우징될 수 있는 약물 및 다른 성분들이 압축되어, 약물이 점유하게 될 구획의 영역의 내부 치수에 상응하는 치수를 갖는 고체로 되거나, 약물 및 다른 성분들 및 용매가 통상의 방법, 예를 들면, 볼밀링, 캘린더링, 교반 또는 볼밀링에 의해 혼합되어 고체 또는 반고체 형태로 되고, 이후에 사전선택된 형상으로 압축된다. 다음에, 친수성 중합체의 층이 유사한 방법으로 약물의 층과 접촉된 상태로 놓여지고, 두 층이 반투과성 벽으로 둘러싸여진다. 약물 제형 및 친수성 중합체의 적층은 통상의 2층 압축 기술에 의해 제작될 수 있다. 벽은 압축된 형상을 벽 형성 물질 내로 몰딩, 분무 또는 딥핑(dipping)함으로써 적용될 수 있다. 벽을 적용하는 데 사용될 수 있는 또 다른 그리고 본 발명의 바람직한 기술은 공기 현탁 방법이다. 이 방법은 압축된 약제 및 건조 친수성 중합체를, 벽이 약제-친수성 중합체 복합체에 적용될 때까지, 공기 및 벽 형성 조성물의 흐름 중에 현탁시키고 텀블링하는 것으로 이루어진다. 공기 현탁 방법은 미국 특허 제2,799,241호; 문헌[참조: J. Am. Pharm. Assoc., 48:451-459 (1979)]에 개시되어 있다. 다른 표준 제조 방법이 문헌[참조: *Modern Plastics Encyclopedia*, Vol. 46, pp. 62-70 (1969)]; 및 문헌[참조: *Pharmaceutical Sciences*, by Remington, Fourteenth Edition, pp. 1626-1678 (1970), published by Mack Publishing Company, Easton, PA]에 개시되어 있다.

저장소 시스템이 또한 당업계에 익히 공지되어 있다. 이 기술은 또한 일반적으로 마이크로캡슐화, 비드 기술 또는 코팅된 정제라고도 지칭된다. 약물의 입자들이 약제학적으로 허용되는 중합체로 캡슐화된다. 이 중합체, 그리고 이의 상대적인 양은 저장소로부터 위장관으로의 약물 확산에 대하여 소정의 저항성을 제공한다. 이에 따라, 약물은 비드로부터 위장관 내로 점차적으로 방출되고, 화합물의 원하는 지속 방출을 제공한다.

약제학적 조성물의 이들 투여형은 당업계에 익히 공지되어 있다. 미국 특허 제5,286,497호 및 제5,737,320호(이들 둘 모두는 본 명세서에 참조로 포함된다)는 이러한 투여형 및 이의 제조 방법을 개시한다. 미국 특허 제 5,354,556호, 제4,952,402호 및 제4,940,588호(이들 모두는 본 명세서에 참조로 포함된다)는 당해 기술을 사용하여 지속 방출 약제학적 조성물을 제조하는 것에 대하여 구체적으로 논의한다. 그러나 추가의 안내로서, 펠릿이 임의로 통상의 부형제와 회합된 상태로, 약물의 코어와 함께 형성된다. 이후에, 이 코어가 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 중합체로 코팅된다. 흔히, 코팅 중합체는 큰 비율의 약제학적으로 허용되는 수-불용성 중합체와 작은 비율의 약제학적으로 허용되는 수-용해성 중합체의 혼합물이다.

중심 코어는 당업계에 공지된 다수의 기술에 의해 제조될 수 있다. 통상적으로, 약물은 통상의 결합제에 의해 불활성 담체에 결합된다. 불활성 담체는 통상적으로 전분 구(starch sphere) 또는 당 구(sugar sphere)이다. 약물이 불활성 담체에 결합되기 전에, 이것은 통상적으로 통상의 부형제와 블렌딩되어 이의 취급을 신속히 처리하고, 약제학적 조성물의 최종 투여형의 특성을 개선한다. 이러한 부형제는 매트릭스 시스템에 대해서 위에 기재된 것들과 동일하다. 이러한 부형제의 양은 매우 다양할 수 있지만, 통상의 양으로 사용될 것이다. 이후에, 결합제 또는 결합물질을 이용하여, 분말화된 약물 혼합물을 고체 담체에 부착함으로써 중심 코어가 생성된다. 이는 당업계에 공지된 약제학적 비드를 생성하기 위한 수단에 의해 수행될 수 있다. 적합한 수단은 통상의 코

팅 팬, 자동 코팅 머신 또는 로토그라놀레이터(rotogranulator)의 이용을 포함한다. 이러한 중심 코어의 생성은 문헌[참조: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, ed. I. GhebreSellassie, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1989)]에 더욱 상세히 개시되어 있다.

저장소 시스템의 제2 주성분은 중합체성 코팅이다. 위에 기재된 바와 같이, 중합체성 코팅은 비드들에 이들의 방출 특성을 제공하는 책임을 맡고 있다. 중합체성 코팅은 당업계에 공지된 방법 및 기술을 이용하여 중심 코어에 적용될 수 있다. 적합한 코팅 장치의 예는 유동층 제피기 및 팬 제피기를 포함한다. 이러한 적용 기술은 하기 문헌에 더욱 상세히 기재되어 있다: i) 문헌[참조: *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical pharmaceutical compositions*, ed. J. W. McGinity, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1997); 및 ii) 문헌[참조: *Pharmaceutical compositions: Tablets* Vol. 3. ed. H. A. Lieberman, L. Lachman and J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. New York, New York pp. 77-287, (1990)].

적합한 중합체의 예는 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트 (저분자량, 중간 분자량 또는 고분자량), 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌) 저밀도, 폴리(에틸렌) 고밀도, 폴리(프로필렌), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리(비닐 이소부틸 에테르), 폴리(비닐 아세테이트), 폴리(비닐 클로라이드) 또는 폴리우레탄 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

일단 비드가 제조되면, 이것은 당업계에 공지된 바와 같이 캡슐 내로 충전될 수 있다. 대안적으로, 이것은 당업계에서 통상적인 기술을 이용하여 압축되어 정제로 될 수 있다.

약제학적 조성물의 나머지 다른 넓은 범주의 변형된 방출 투여형인 펄스 방출 시스템은 또한 당업계에 익히 공지되어 있다. 펄스 방출 시스템은 일반적으로 소정의 시간 또는 방출 부위에 의해 분리되는 제1 약물 방출 및 제2 약물 방출을 포함한다. 펄스 방출 시스템은 또한 즉시 방출 및 연장 방출의 조합을 포함할 수 있다. 다중 제형 형태가 약제학적 조성물의 펄스 방출 투여형에 적합하다.

예를 들어, 삼투압 펌프는 또한 맥동성(pulsatile) 약물 방출의 목적에 적합하며, 미국 특허 제5,017,381호 및 제5,011,692호에 개시되어 있으며, 이들 둘 모두는 본 명세서에 참조로 포함된다. 일반적으로, 약물을 함유하는 삼투압 펌프가 형성되고, 이후에 약물의 층으로 오버코팅되어 약물의 2회 방출 - 하나는 코팅층으로부터 그리고 또 다른 하나는 삼투압 펌프로부터 - 을 제공한다.

입자 또는 과립 시스템이 또한 약물의 펄스 방출을 제공하기 위한 목적으로 제안되어 있다. 약물의 펄스 방출을 위한 시스템은 통상적으로 약물 함유 입자들의 별개의 집단을 사용하여 펄스 방출을 달성한다. 이들 집단은 상이한 코팅 중합체, 예를 들면, 위에 언급된 것들을 채용하여, 상이한 시점 또는 지점에서 약물을 방출한다. 예를 들어, 상이한 용해 pH를 갖는 중합체가 이 목적을 위하여 일반적으로 사용된다. 그러므로, 펄스 방출을 달성하기 위해서, 과립의 한 집단은 pH 6에서 용해되기 시작하는 중합체로 코팅될 수 있고, 과립의 또 다른 집단은 pH 6.5에서 용해되기 시작하는 중합체로 코팅될 수 있다. 이런 방법으로, 과립의 제1 집단은 약물을 상부 소장 내에서 방출할 것이며, 한편, 과립의 제2 집단은 약물을 더 다운스트림에서, 따라서 나중에 방출할 것이다.

본 발명의 약제학적 조성물은 정제, 환제의 형태로 경구 투여될 수 있거나, 과립이 캡슐 내로 느슨하게 충전될 수 있다. 정제는 당업계에 공지된 기술에 의해 제조될 수 있으며, 활성 성분의 치료학적 유효량 및 이러한 기술에 의해 정제를 형성하는 데 필요한 부형제를 함유할 수 있다.

당업자는 위의 교시를 고려하여, 본 명세서에 개시된 둘 이상의 고체 입자를 함유하는 약제학적 조성물을 용이하게 제형화할 수 있을 것이다.

본 명세서에 간단히 논의된 바와 같이, 본 발명의 약제학적 조성물은 위장 장애를 앓고 있으며, 이의 치료를 필요로 하는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 환자는 상기 환자에게 제1 고체 입자 및 제2 고체 입자의 치료학적 유효량을 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 만성 기침을 앓고 있으며, 이의 치료를 필요로 하는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 환자는 상기 환자에게 제1 고체 입자 및 제2 고체 입자의 치료학적 유효량을 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.

제한하지 않고 예로서, 이제 본 발명의 실시예가 제공될 것이다.

#### 실시예 1: 텍스란소프라졸 캡슐

TAK-390의 연장된 혈액 수준을 제공하도록 텍스란소프라졸 캡슐(TAK-390MR 캡슐)을 설계한다. 이는 두 유형의 장용 코팅된 과립을 하나의 캡슐 내로 조합함으로써 달성된다. 한 유형의 과립은 소장의 근위 부위에서, pH가 약 5.0 내지 5.5에 도달할 때, 약물을 방출한다. 제2 유형의 과립은 소장에서 더욱 원위에서, pH가 약 6.2 내지 6.8에 도달할 때, 약물을 방출한다. 이들 두 유형의 과립의 성분들은 장용 코팅 층을 제외하고는 동일하다.

#### pH 5.0 내지 5.5에서 방출하는 과립(과립-LL)

약 pH 5.0 내지 5.5에서 방출하는 과립은 메타크릴산 공중합체 분산액으로 코팅된다.

#### pH 6.2 내지 6.8에서 방출하는 과립(과립-H)

약 pH 6.0 내지 6.8에서 방출하는 과립은 메타크릴산 공중합체 유형 A(pH 6에서 방출)과 유형 B(pH 7에서 방출)의 혼합물로 코팅된다.

하기 표 1은 TAK-390MR 과립에 사용되는 중합체의 유형 및 각 과립 유형의 비율을 기재한다.

표 1

과립 유형	LL	H
방출되는 pH (근사값)	5.0 내지 5.5	6.2 내지 6.8
중합체 유형	메타크릴산 공중합체 분산액	메타크릴산 공중합체 유형 A와 메타크릴산 공중합체 유형 B의 혼합물
TAK-390 용량의 비율	15 내지 50중량%	50 내지 85중량%

#### 캡슐 및 종류

이들 과립이 HPMC(하이프로멜로스) 캡슐 내로 충전된다.

#### 부형제

HPMC 캡슐을 제외한 모든 부형제는 일반적이다. TAK-390MR 캡슐 내의 성분들은 사람 또는 동물 기원이 아니다.

#### 조성

30mg, 60mg 및 90mg 캡슐의 조성이 하기 표 2 및 표 3에 기재되어 있다. 표 2는 과립-LL의 구성에 대하여 값의 범위를 제공한다. 표 3은 과립-H의 구성에 대하여 값의 범위를 제공한다.

표 2

과립-LL의 성분	캡슐당 양 (mg)		
	30 mg	60 mg	90 mg
코어 과립 TAK-390	6.5-8.5	14-16	21.5 - 23.5
당 구체 (500 $\mu$ m 내지 710 $\mu$ m)	12.8-14.9	9-11	14-16
안정화제	4.5-6.5	3-5	4-6
희석제	5.0-30.0	5.0-30.0	5.0-30.0
붕해제	3.14-5.15	2-4	3.5-5.5
결합제	0.06-0.26	0.02-0.22	0.08-0.28
용매 *3	q.s.	q.s.	q.s.
보호 층			
필름 형성제	1.0-5.0	1.0-5.0	1.0-5.0
항-접착제	0.4-3.0	0.4-3.0	0.4-3.0
안료	0.5-3.5	0.5-3.5	0.5-3.5
용매 *3	q.s.	q.s.	q.s.
장용 층-L			
안료	0.5-2.0	0.5-2.0	0.5-2.5
항-접착제	1.9-4.0	0.9-3.0	1.9 - 5.0
메타크릴산 공중합체 분산액 *1	6.0-12.0*2	6.0 - 12.0*2	6.0-12.0*2
가소제	0.5-2.5	0.5-2.5	0.5-2.5
계면활성제	0.1-1.0	0.1-1.0	0.1-1.0
용매 *3	q.s.	q.s.	q.s.
윤활			
정전기 방지제	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1
활주제	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1

\*1: 래커 현탁액(현탁액 중의 건조 래커의 양은 약 30%이다)

\*2: 건조 래커 물질로서의 양

\*3: 제조과정 동안 증발됨

표 3

과립-H의 성분	캡슐당 양 (mg)		
	30 mg	60 mg	90 mg
코어 과립			
TAK-390	21.5-23.5	43-46	66.5-68.5
당 구제 (500 $\mu$ m 내지 710 $\mu$ m)	14-16	29-31	44-46
안정화제	5-7	11-13	17-19
회석제	10.0-50.0	10.0-50.0	10.0-50.0
붕해제	3.5-6.0	8-10	12.5-15.0
결합제	0.10-0.50	0.10-.75	0.1-1.0
용매 *	q.s.	q.s.	q.s.
보호 층			
필름 형성제	2.0-15.0	2.0-15.0	2.0-15.0
항-접착제	1.0-6.0	1.0-6.0	1.0-6.0
안료	1.3-3.2	3.72-5.2	6.0-8.1
용매 *	q.s.	q.s.	q.s.
장용 층-H			
항-접착제	9.63-12.0	20.26-22.3	30.89-33.0
메타크릴산 중합체 타입 B	4.0-16.0	8.0-33.0	14.0-50.0
메타크릴산 중합체 타입 A	4.0-16.0	8.0-33.0	14.0-50.0
가소제	1.12-3.0	3.24-5.0	5.36-7.5
탈수 알콜 *	q.s.	q.s.	q.s.
정제수 *	q.s.	q.s.	q.s.
윤활			
활주제	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1
정전기 방지제	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1

\*: 제조과정 동안 증발됨

과립-LL 및 과립-H의 제조 방법 및 캡슐 내로의 충전 방법이 후술된다.

#### 텍스란소프라졸 과립-LL 및 과립-H의 제조 방법

##### 텍스란소프라졸 과립-LL

1. 결합제를 교반함으로써 용매에 용해시켜 결합제 용액을 제조한다.
2. 혼합함으로써 텍스란소프라졸, 안정화제, 회석제 및 붕해제로 이루어진 적층 분말을 제조한다.
3. 당 구를 개방형 회전 과립화기 내에 충전하고 텀블링한다.
4. 결합제 용액을 분무하면서 당 구에 적층 분말을 적층한다.
5. 건조된 과립을 체질한다.
6. 분산 머신을 사용하여 안료를 용매 중에 분산시킨다.
7. 필름 형성제를 교반함으로써 용매에 용해시킨다.
8. 교반기를 사용하여 안료, 항-접착제 및 용매의 현탁액을 필름 형성제의 용액과 혼합함으로써 중간 코팅 용액을 제조한다.
9. 유동층 제피기 내에서 중간 코팅 용액으로 텍스란소프라졸 과립을 코팅한다.
10. 분산 머신을 사용하여 안료를 용매 중에 분산시킨다.
11. 가소제 및 계면활성제를 교반함으로써 용매에 용해시킨다.

12. 교반기를 사용하여 안료, 항-접착제, 메타크릴산 공중합체 분산액 및 용매의 현탁액을 가소제 및 계면활성제의 용액과 혼합함으로써 과립-LL을 위한 장용 코팅 용액을 제조한다.

13. 유동층 제피기 내에서 과립-LL을 위한 장용 코팅 용액으로 텍스란소프라졸 과립을 코팅한다.

14. 코팅된 과립을 체질한다.

15. 확산 혼합기 내에서 텍스란소프라졸 과립-LL을 정전기방지제 및 활주제와 혼합한다.

#### 텍스란소프라졸 과립-II

1. 결합제를 교반함으로써 용매에 용해시켜 결합제 용액을 제조한다.

2. 혼합함으로써 텍스란소프라졸, 안정화제, 희석제 및 봉해제로 이루어진 적층 분말을 제조한다.

3. 당 구를 개방형 회전 과립화기 내에 충전하고 텀블링한다.

4. 결합제 용액을 분무하면서 당 구에 적층 분말을 적층한다.

5. 과립을 체질한다.

6. 분산 머신을 사용하여 안료를 용매 중에 분산시킨다.

7. 필름 형성제를 교반함으로써 용매에 용해시킨다.

8. 교반기를 사용하여 안료, 항-접착제 및 용매의 현탁액을 필름 형성제의 용액과 혼합함으로써 중간 코팅 용액을 제조한다.

9. 유동층 제피기 내에서 중간 코팅 용액으로 텍스란소프라졸 과립을 코팅한다.

10. 체질된 과립을 진공 건조기 내에서 건조시킨다.

11. 메타크릴산 공중합체 유형 B, 메타크릴산 공중합체 유형 A 및 가소제를 교반함으로써 무수 알코올과 정제된 물의 혼합물에 용해시킨다.

12. 교반기를 사용하여 항-접착제와 메타크릴산 공중합체 유형 B, 메타크릴산 공중합체 유형 A, 가소제, 무수 알코올 및 정제된 물의 용액을 혼합함으로써 과립-II를 위한 장용 코팅 용액을 제조한다.

13. 유동층 제피기 내에서 과립-II를 위한 장용 코팅 용액으로 과립을 코팅한다.

14. 코팅된 과립을 체질한다.

15. 확산 혼합기 내에서 텍스란소프라졸 과립-II를 정전기방지제 및 활주제와 혼합한다.

#### 텍스란소프라졸 캡슐

캡슐화기를 사용하여 텍스란소프라졸 과립-LL 및 텍스란소프라졸 과립-II를 캡슐 내로 충전시킨다.

실시예 2: TAK-390MR의 약동학 및 약력학에 대한 음식의 효과 및 타이밍: 투여 유연성에 대한 증거

#### 서론

양성자 펌프 억제제(PPI)는 활성적으로 분비하는 양성자 펌프에만 결합되며; 따라서, 투여 가이드라인은 일반적으로, 벽 세포 활성의 최대 자극이 일어날 때 약물이 이용가능하도록 식사 30 내지 60분 전에 PPI를 투여할 것을 권장한다. 그러나, 고-지방 아침식사 15분 이내의 에소메프라졸의 투여는 이의 흡수 및 생체이용률에 부정적인 효과를 주는 것으로 밝혀져 있다( $C_{max}$  및 AUC 둘 모두) [참조: Sostek MB, et al. *Br J Clin Pharmacol.*; 64:386-390 (2007)]. 불량하게 제어되는 GERD를 가진 환자들 중 54%는 식사와 관련하여 차선적으로 이들의 PPI를 투여한다. 따라서, 음식 섭취와 관계없이 투여될 수 있는 PPI는 투여 유연성을 제공할 것이며, 순응도에 긍정적인 영향을 가질 수 있을 것이다.

#### 연구의 목적

본 연구의 목적은 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 TAK-390MR 90mg의 단회 경구 투여 후 TAK-390의 약동학(PK) 및 약력학(PD)에 대한 음식의 효과를 평가하기 위한 것이었다.

#### 방법

## 연구 설계

이 연구는 단일 센터에서 수행된 1상, 비맹검, 무작위 할당, 단회-투여, 4원 교차 연구였다. 건강한 성인 대상을 1기간의 1일째에, 환자들이 4개의 상이한 투여 용법을 받은, 순서를 결정한 연속된 네 집단(하기 표 4 참조) 중 한 집단에 무작위 할당하였다. 4개의 크로스오버 기간 각각 동안에, 대상들은 하룻밤 절식 후 8:00 AM에, 1일째에 단회 용량의 플라세보 및 3일째에 단회 용량의 TAK-390MR 90mg을 받았다. 한 기간에서의 마지막 투여와 그 다음 기간에서의 최초 용량 사이에 5일 이상의 최소한의 세척 간격(washout interval)이 있었다.

## 포함 기준

선별에서 음성 에이치. 필로리(*H. pylori*) 시험 결과를 가진 연령 18 내지 55세의 건강한 남성 및 여성 대상을 이 연구에 참가할 자격이 있었다.

## 약동학적 평가 및 통계학적 분석

투여 전 및 각 기간의 3일째에 투여 후 24시간 기간에 걸쳐 혈액 샘플링을 통하여 TAK-390MR의 PK 프로파일을 평가하였다. 표준 비구획 방법(standard noncompartmental method)들을 사용하여 TAK-390의 PK 파라미터를 추정하였으며, 하기를 포함한다:  $t_{lag}$  = 약물 투여와 정량의 하한을 초과하여 최초로 관찰된 농도 사이의 시간 지연;  $t_{max}$  = 관찰된 최대 혈장 농도에 도달하기까지의 시간;  $C_{max}$  = 관찰된 최대 혈장 농도; 및  $AUC$  = 시간 0으로부터 마지막 정량가능한 농도( $AUC_t$ ) 및 시간 0으로부터 무한( $AUC_{\infty}$ )까지의 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 면적.

절식 용법(A)에 대하여 음식 효과(급식 용법 B, C 또는 D)의 통계학적 평가가 점 추정치 및 TAK-390에 대한  $C_{max}$ ,  $AUC_t$  및  $AUC_{\infty}$ 에 대한 비에 대한 90% CI를 통해 이루어졌다. 2개의 용법으로부터의 이들 비에 대한 90% CI가 0.80과 1.25의 생물학적 동등성(bioequivalency) 범위 내에 있을 경우, 음식은 어떠한 영향도 갖지 않은 것으로 결론 내려졌다.

## 약력학적 평가 및 통계학적 분석

각 용법에 대하여 각 기간의 1일째 및 3일째에 약리학적 반응을 측정하였으며, 이때 각 기간에는 Medtronic Digitrapper™ pH 기록기(Medtronic, Inc., 미국 미네소타주 미니애폴리스 소재)를 사용하여 24시간 연속 위내 pH 모니터링을 하였다.

2개의 PD 파라미터, 투여 후 24시간에 걸쳐 평균 위내 pH 및 pH가 4를 초과하는 %시간(%시간 pH > 4)을 15분 간격 동안 pH 측정의 중간값을 사용하여 계산하였다. 1일째에 대한 값을 각 용법의 기준선으로서 취급하였다.

각 용법에 대하여, 기준선(1일째) 및 3일째의 PD 파라미터, 그리고 기준선으로부터의 변화를 기술 통계학(descriptive statistics)을 이용하여 요약하였다.

기준선으로부터 3일째까지의 PD 파라미터의 변화에 대한 ANOVA 모델을 상이한 절식/급식 조건 하에서 PD에서의 TAK-390에 대한 PK의 변화의 효과를 평가하는 데 사용하였다. 이들 검정에 대한 통계학적 유의성 수준은 0.05였다.

## 안전성 평가

유해 사건(AE) 보고서, 동시 투약 사용, 12유도 심전도, 신체 검사, 생체 신호 평가 및 실험실 평가를 통해 안전성을 모니터링하였다.

## 결과

### 인구통계학

연속된 네 집단으로 무작위 할당되고 2개 이상의 투여 용법을 완수한 48명의 대상 중 46명이 PK 및 PD 분석에 포함되었다. 모든 48명의 대상이 안전성 분석에 포함되었다. 이들은 주로 남성(60%)이었으며, 연령이 19 내지 53세 범위(평균  $\pm$  SD = 32  $\pm$  11세)였다. 77%는 백인이었으며, 23%는 흑인이었다. 이들의 평균  $\pm$  SD 신장은 172  $\pm$  10cm였으며, 이들의 평균  $\pm$  SD 체중은 76  $\pm$  12kg이었다.

### 약동학

TAK-390MR을 급식 상태(용법 B)에서 투여했을 때, 절식 상태(용법 A)에서의 TAK-390MR의 투여와 비교하여, TAK-390에 대한  $t_{lag}$ 는 평균 약 1시간만큼 지연되었으며,  $t_{max}$ 는 평균 약 2시간만큼 지연되었다(하기 표 5 참조).

TAK-390MR을 고지방 아침식사 5분 전(용법 C) 또는 30분 전(용법 D)에 투여했을 때, 평균 TAK-390  $t_{lag}$  및  $t_{max}$  값은 TAK-390MR을 절식 상태(용법 A)에서 투여했을 때 획득된 것들과 유사하였다. 평균 TAK-390  $C_{max}$  및  $AUC_t$  값은, 절식 상태(용법 A)에서의 투여와 비교하여, TAK-390MR을 급식 상태(용법 B)에서 또는 식사 5분 전(용법 C)에 투여했을 때에는 17 내지 31% 증가하였지만, 식사 30분 전(용법 D)에 투여했을 때에는 생물학적 동등성을 나타내었다(하기 표 6 참조). 각 용법에 대한 평균 혈장 TAK-390 농도 대 시간 프로파일이 도 1에 도시되어 있다.

#### 약력학

전체적으로, 위내 pH 결과는 상이한 절식/급식 조건 하에서의 TAK-390 PK의 변화가 TAK-390MR의 PD에 대하여 관련 효과를 갖지 않았음을 시사한다(표 7 및 도 2 참조). 평균 위내 pH에 대하여 24시간 투여 후 간격에 걸쳐 기준선으로부터의 변화(3일째 - 1일째)에 대한 급식 용법들과 절식 용법의 쌍대 비교(pairwise comparison) 간에는 어떠한 통계학적으로 유의한 차이도 없었다. 쌍대 비교에서 발생된 유일한 통계학적으로 유의한 차이는 급식(용법 B)과 절식(용법 A) 사이에 위내 pH가 4를 초과하는 시간의 백분율에 대한 것이었으며; 2개의 용법 사이의 차이는 8%였다.

#### 안전성

TAK-390MR을 절식 또는 다양한 급식 조건 하에서 투여했을 때, 임의의 연구 안전성 파라미터에서 어떠한 일관적인 임상적으로 중요한 변화도 관찰되지 않았다. 19명의 대상(40%)이 1건 이상의 치료-발현 유해 사건(AE)을 경험하였으며; 1건 이상의 AE를 경험한 대상의 수에서 용법들 간에 거의 차이가 없었다. 사망 또는 심각한 AE는 발생되지 않았지만, 용법 C에서 1기간 후 세척 간격 동안 AE(간효소 증가)로 인해 1명의 대상이 초기에 중단하였다.

#### 결론

절식 상태와 비교하여 다양한 급식 조건 하에서 TAK-390MR의 투여 후 TAK-390 노출에서 유의한 그러나 약간의 증가가 있었다( $C_{max}$ 에서 12 내지 31% 증가;  $AUC$ 에서 9 내지 12% 증가). 상이한 절식/급식 조건 하에서 투여 후 TAK-390 PK의 변화는 위내 pH에 있어서 관련 차이를 일으키지 않았다. 이러한 pH 결과는 TAK-390MR이 음식 또는 음식의 타이밍에 관계없이 투여될 수 있음을 나타낸다. 음식 섭취에 관계없이 투여될 수 있는 PPI는 개선된 투여 유연성을 제공하며, 순응도에 긍정적인 효과를 가질 수 있다.

표 4

치료 순서 및 투여 용법

용법	TAK-390MR 90mg 또는 플라세보의 투여의 타이밍
A	절식 조건 하에 투여됨
B	급식 상태: 고지방 아침식사 시작 30분 후에 투여됨
C	고지방 아침식사 5분 전에 투여됨
D	고지방 아침식사 30분 전에 투여됨

표 5

TAK-390MR의 단회 경구 투여 후 PK 파라미터 추정치에 대한 음식 및 음식의 타이밍의 효과의 요약

용법	측정	$t_{lag}$ h	$t_{max}$ h	$C_{max}$ ng/mL	$AUC_t$ ng·h/mL	$AUC_{\infty}$ ng·h/mL
A	N	46	46	46	46	37
	평균	0.87	5.38	1486	6996	7058
	CV%	70	36	54	53	53
B	n	46	46	46	46	37
	평균	1.91	7.63	1825	7999	8157
	CV%	45	24	36	48	49
C	n	46	46	46	46	37
	평균	0.49	5.94	1653	7975	8198
	CV%	136	41	43	47	48
D	n	46	46	46	46	37
	평균	0.53	4.73	1597	7448	7970
	CV%	92	60	48	52	50



표 6

절식 조건 하에서의 투여에 대하여 다양한 급식 조건 하에서 투여된 TAK-390MR의 단위 경구 투여 후 TAK-390의 생체이용률

PK Parameter	Point Estimate	90% CI
용법 B 대 용법 A ( 참조 )		
C <sub>max</sub>	1.3065	1.1735-1.4547
AUC <sub>t</sub>	1.1901	1.1249-1.2591
AUC <sub>∞</sub>	1.2050	1.1449-1.2683
용법 C 대 용법 A ( 참조 )		
C <sub>max</sub>	1.1684	1.0494-1.3009
AUC <sub>t</sub>	1.1910	1.1257-1.2600
AUC <sub>∞</sub>	1.2096	1.1484-1.2740
용법 D 대 용법 A ( 참조 )		
C <sub>max</sub>	1.1165	1.0026-1.2432
AUC <sub>t</sub>	1.0903	1.0305-1.1535
AUC <sub>∞</sub>	1.1483	1.0887-1.2112

표 7

1일제(플라세보) 및 3일제(TAK-390MR)에 총 24시간 투여 후 시간 간격 동안 평균 위내 pH 및 위내 pH가 4를 초과하는 시간의 백분율 및 기준선으로부터의 변화(3일제 - 1일제)의 분석.

용법	각 투여 용법의 결과				상대 비교에 대한 P 값 <sup>a</sup>		
	A	B	C	D	B vs A <sup>b</sup>	C vs A <sup>b</sup>	D vs A <sup>b</sup>
평균 위내 pH							
1일 (플라세보)	2.28	2.27	2.19	2.41	0.97	0.57	0.38
3일 (TAK-390MR)	4.46	4.25	4.43	4.53	0.09	0.71	0.60
Δ 기준선으로부터 ( 3일-1일 ) \$	2.18	1.97	2.24	2.13	0.25	0.81	0.70
% 시간 위내 pH >4							
1일 (플라세보)	17	18	16	19	0.90	0.55	0.55
3일 (TAK-390MR)	64	57	62	66	<0.01**	0.22	0.54
Δ 기준선으로부터 ( 3일-1일 ) \$	47	39	46	47	0.02*	0.64	0.99

\$ 투여에 대하여 아침식사 타이밍이 pH에 미치는 효과에 대한 조정

<sup>a</sup> P 값은 용법, 순서, 기간 및 순서 내에 놓여진 대상에 대한 효과에 의한 ANOVA로부터의 것이다.

<sup>b</sup> 용법 A는 참조 용법으로 정의하였다.

당업자는 본 발명이 언급된 목표를 수행하는 데 잘 적응되고, 언급된 목적 및 이점, 그리고 그 내부에 내재된 것들을 획득함을 용이하게 이해할 것이다. 본 명세서에 개시된 분자 착물 및 방법, 절차, 처리, 분자, 구체적인 화합물은 본 발명의 대표적인 바람직한 양태이며, 예시이고, 본 발명의 범주에 대한 제한으로서 의도되지 않는다. 본 발명의 범주 및 취지를 벗어나지 않고 본 명세서에 개시된 본 발명에 대하여 다양한 치환 및 변형이 이루어질 수 있음이 당업자에게 용이하게 자명할 것이다.

본 명세서에 언급된 모든 특허 및 공보는 본 발명을 적용하는 당업자의 수준을 나타낸다. 모든 특허 및 공보는 각각의 개개의 공보가 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 지시된 것과 동일한 정도로 본 명

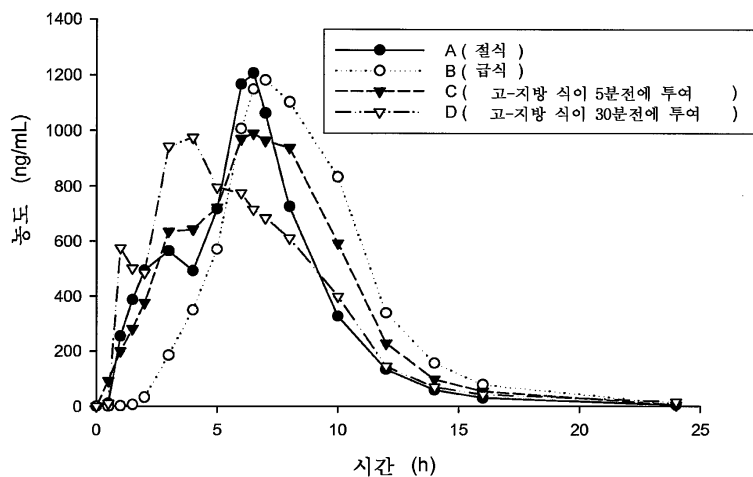
세서에 참조로 포함된다.

본 명세서에 적합하게 예시적으로 기재된 본 발명은 본 명세서에 구체적으로 개시되지 않은, 임의의 요소 또는 요소들, 또는 제한 또는 제한들의 부재 하에 실시될 수 있다. 이에 따라, 예를 들어, 본 명세서의 각 경우에, 용어 "포함하는", "필수적으로 이루어진" 및 "이루어진" 중 임의의 것은 나머지 다른 2개의 용어의 어느 하나로 대체될 수 있다. 채용된 용어 및 표현은 제한하지 않고 기술하는 용어로서 사용되며, 이러한 용어 및 표현의 사용에 있어서, 보여지고 기재된 특징들이나 이의 일부들의 임의의 등가물을 배제하려는 의도는 없으며, 다양한 변형이 청구된 본 발명의 범주 내에서 가능성이 인식된다. 이에 따라, 본 발명이 바람직한 양태들 및 임의선택적 특징들에 의해 구체적으로 개시되지 않았더라도, 본 명세서에 개시된 개념의 변형 및 변경이 당업자에 의해 기대될 수 있으며, 이러한 변형 및 변경은 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 여겨짐이 이해되어야 한다.

추가로, 본 발명의 특징들 또는 측면들이 마쿠시(Markush) 그룹의 관점에서 기재될 경우, 당업자는 본 발명이 또한 이에 의해 마쿠시 그룹의 임의의 개개의 구성원 또는 구성원들의 하위그룹의 관점에서 기재됨을 인식할 것이다. 예를 들어, X가 브롬, 염소 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것으로 기재될 경우, X가 브롬 인 것에 대한 청구 및 X가 브롬 및 염소에 대한 청구가 완전히 기재된다.

## 도면

### 도면1



도면2

