



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년02월03일

(11) 등록번호 10-1487919

(24) 등록일자 2015년01월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/365 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01) A61K 36/47 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7013965(분할)

(22) 출원일자(국제) 2007년04월30일

심사청구일자 2013년06월27일

(85) 번역문제출일자 2013년05월30일

(65) 공개번호 10-2013-0063552

(43) 공개일자 2013년06월14일

(62) 원출원 특허 10-2008-7029446

원출원일자(국제) 2007년04월30일

심사청구일자 2012년04월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/067725

(87) 국제공개번호 WO 2007/130882

국제공개일자 2007년11월15일

(30) 우선권주장

11/510,152 2006년08월24일 미국(US)

60/797,074 2006년05월01일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2000047062 A1

전체 청구항 수 : 총 9 항

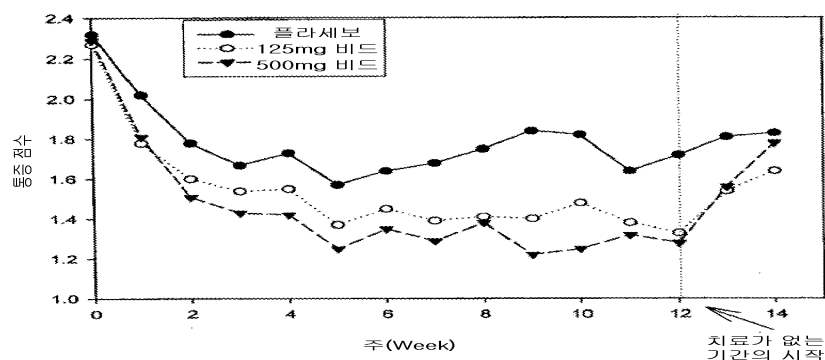
심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 설사 우세형 과민성 대장 증후군을 치료하는 방법

(57) 요약

본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 치료하는데 충분한 양의 염소 이온 수송의 저해제를, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 치료하는 방법을 제공한다. 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 치료는 통증, 복부 불편 및 다른 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 다른 증상 뿐만 아니라 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 설사 성분의 치료를 포함한다. 일 구체예에서, 상기 염소 이온 수송의 저해제는 크로페레머이다.

대표도 - 도6



(72) 발명자

니난 토마스

미국 메사추세츠 02421 렉싱턴 리드 스트리트 70

블랭스 로버트

미국 메사추세츠 22466 어번데일 헨콕 스트리트 47

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

크로페레머를 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증 또는 복부 불편을 치료하는데 효과적인 일당 50mg 내지 일당 500mg의 양으로 포함하는, 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증 또는 복부 불편 치료용 약제학적 조성물.

청구항 26

크로페레머를 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증을 치료하는데 효과적인 일당 2회 투여를 위해 제제화된 125mg의 양으로 포함하는, 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증 치료용 약제학적 조성물.

청구항 27

크로페레머를 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 복부 불편을 치료하는데 효과적인 일당 2회 투여를 위해 제제화된 125mg의 양으로 포함하는, 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 복부 불편 치료용 약제학적 조성물.

청구항 28

청구항 25 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 통증 또는 불편이 없는 날은 10% 이상 증가하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 29

청구항 25 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 크로페레머는 전신으로 흡수되지 않는 것인 약제학적 조성물.

청구항 30

삭제

청구항 31

청구항 25 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 여성에게 투여하기 위한 것인 약제학적 조성물.

청구항 32

청구항 25 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 크로페레머는 위의 산성 조건으로부터 보호되도록 제제화된 것인 약제학적 조성물.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 크로페레머는 장용 코팅된 것인 약제학적 조성물.

청구항 34

청구항 25 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 크로페레머는 장용 코팅된 것이 아닌 제형으로 위로부터 보호되도록 제제화된 것인 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2006년 5월 1일에 출원된, 미국 가특허출원 제60/797,074호 및 2006년 8월 24일에 출원된 미국 정규 특허출원 제11/510,152호에 대하여 우선권의 이익을 주장하고, 각 내용은 참조로서 본 명세서에 포함된다.

배경기술

[0002] 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome: IBS)은 삶의 질에 관한 현저한 효과를 갖는 공통적인 대장 기능성 장애이다. 과민성 대장 증후군을 정의하는 특징은 복부 불편(abdominal discomfort) 또는 통증(pain)이다. 과민성 대장 증후군에 관한 Rome II 진단 기준 (증상에 기초한 기능성 위장관 장애를 진단하기 위한 체계)은 하기와 같다: 하기 특징 중 2 이상을 동반하는 복부 불편 또는 통증이 이전 12개월 중에, 연속적일 필요없는, 12주 이상: (1) 그것이 배변으로 경감되거나, 및/또는 (2) 개시가 배변 빈도의 변화에 연관되어 있고, 및/또는 (3) 개시가 대변 형태(외관)의 변화와 연관되어 있음.

[0003] 과민성 대장 증후군의 진단을 지지하는 다른 증상은 통증: 비정상적인 대변 통과 (힘주기(straining), 절박성(urgency), 또는 불완전한 배출감); 점액의 통과; 및 더부룩함(bloating) 또는 복부 팽창감을 포함한다. 환자는 그의 잠재적인 배변 습관(bowel habit)에 의해 세분화될 수 있다: (i) 설사 우세형 과민성 대장 증후군, (ii) 변비-우세형 과민성 대장 증후군, 및 (iii) 설사와 교대로 발생하는 변비(교대성 과민성 대장 증후군).

[0004] 과민성 대장 증후군의 병태생리학은 영국 인구의 약 1/4이 상기 증상을 보일 수 있고, 미국 성인의 약 15 %가 과민성 대장 증후군의 진단에 일치하는 증상을 가진 것으로 보고되고 있다는 사실에도 불구하고 잘 이해되고 있지 않다. 과민성 대장 증후군을 갖는 사람의 25%만이 의료적 지원을 구하고 있는 것으로 추정된다. 또한, 과민성 대장 증후군으로 진단된 환자는 섬유근육통(fibromyalgia) 및 간질성 방광염(interstitial cystitis)과 같은 다른, 비-위장관 기능성 장애의 증가된 위험 속에 놓이게 된다.

[0005] 과민성 대장 증후군은 미국의 위장병학자에 의해 이루어지는 가장 흔한 진단이고, 일차 의료 제공자에 대한 방문자의 12%에게 설명되고 있다. 직접적인 의료 비용으로 약 80억 달러 및 간접적인 비용으로 250억 달러가 매년 미국에서 과민성 대장 증후군을 진단하고 치료하는데 소비된다. 따라서, 과민성 대장 증후군은 미국에서 매년 건강관리 비용의 큰 비율을 차지한다.

[0006] *과민성 대장 증후군의 일차 치료는 상담 및 식습관 교정을 포함한다. 약물 치료는 개별적인 증상에 지향되는 유익한 것으로 간주된다. 설사 우세형의 경우, 설사는 치료하지만, 복부 통증은 치료하지 않는, 로페라미드와 같은 항설사 약물이 사용될 수 있다. 복부 통증은 과민성 대장 증후군을 정의하는 특징 중 하나이기 때문에, 항

설사성 약물은 과민성 대장 증후군을 적절하게 치료하는 것이 아니다(Jailwala 등, 2000, Ann Intern Med. 2000;133:136-147; Cremonini 등, 2004, Minerva Med 95:427-441) 변비 우세형의 경우, 이스파굴라(ispaghula)가 식이 섬유를 증가시키기 위해 종종 사용된다. 환자가 우세한 증상으로 통증 및 팽창을 갖는 경우에는, 항진경제(antispasmodics)가 공통적으로 사용된다. 메베베린(mebeverine) 및 페페르민트 오일이 상기 경우에 종종 사용된다. 과민성 대장 증후군을 치료하기 위해 시도되었던 다른 제제들은 다양한 결과를 갖는 베타-차단제, 날록손(naloxone), 온단세트론(ondansetron), 칼슘 채널 차단제, 시메티콘(simethicone), 레우프로렐린(leuporelin), 옥트레오티드(octreotide) 및 콜레시스토키닌(cholecystokinin) 길항제를 포함한다(Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31st Edition(1996)p.1197).

[0007] 알로세트론(alosetron) 히드로콜로라이드, Lotronex®(GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC), 선택성 5-HT₃ 수용체拮항제(5-HT₃ antagonist) 길항제는 현재 심한 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 갖는 여성을 치료하기 위해 승인된 유일한 약물이다. 허혈성 대장염 및 심한, 생명 위협성 변비를 포함하는, 안전성의 고려 때문에, 이 일 약물조차도 심한 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 갖는 여성에게만 사용이 허가된다. 비록 설사를 치료하기 위한 다른 약물(예를 들어, 로페라미드, 디페녹실레이트)이 있지만, 상기 약물은 통증 및 복부 불편을 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 다수의 증상을 처리하지 못하고, 따라서, 장기 간의 선택은 아니다(See Wood, 2003, AJJ. NEMJ 349:2136-2146). 통증 및 복부 불편을 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 다수의 증상을 처리하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 치료하는 개선된 치료 방법의 필요가 있다.

[0008] Tempesta의 미국특허 제5,211,944호 및 제5,494,661호는 바이러스성 감염을 치료하기 위한 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 프로안토시아니딘 중합체성 조성물의 용도를 개시한다. Rozhon 등, 미국공개특허 제2005/0019389호는, 분비성 또는 여행자(traveler's) 설사를 치료하기 위하여 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 프로안토시아니딘 중합체성 조성물의 용도를 개시한다. 국제공개특허 제00/47062호로 공표된, PCT출원 제PCT/US00/02687호는, 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 프로안토시아니딘 중합체성 조성물을 제조하는 방법을 개시한다. Di Cesare 등, 2002, Am J Gastroenterol 10:2585-2588은 플라세보(placebo)와 비교되는 여행자 설사에 관한 치료로서 크로페레머의 임상 시험을 개시한다. 상기 연구에 사용된 투여량은 2일 동안 500mg/일 (하루에 125mg씩 4번); 1000mg/일 (하루에 250mg씩 4번); 및 2000mg/일 (하루에 500 mg씩 4번)이었다. 상기 연구는 상기 조성물이 여행자 설사를 갖는 환자의 배변 빈도 및 위장 증상을 개선하는데 유용한 것임을 나타냈다.

[0009] 본 출원의 이 절 또는 임의의 다른 절에서 임의의 참조의 인용 또는 확인은 그러한 참조가 본 출원에 관한 선행 기술로 이용될 수 있다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)를 투여하여 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 예시적 저해제 분자는 낭포성 섬유증 경막 조절자 염소 이온 채널(CFTR)을 통한 염소 이온의 분비를 저해하는 것이다. 다른 예시적 저해제 분자는 칼륨 이온 채널 개방자(opener)를 포함한다. 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 예시적 증상은 통증, 복부 불편, 설사, 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 포함한다. 따라서, 일 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 하나 이상의 증상을 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직한 구체예에서, 상기 저해제 분자의 투여량은 경구적으로 투여된 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg의 투여량의 장용 코팅된(enteric coated) 크로페레머에 생물등가적이다.

과제의 해결 수단

[0011] 일 구체예에서, 생물등가성(bioequivalency)은 특정 투여량의 다른 저해제 분자, 예를 들어, 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg의 투여량의 크로페레머로 관찰된 것과 같은 유사한 치료적 효과를 생성하는 저해제 분자의 충분한 용량이다. 다른 구체예에서, 생물등가성은 미국 식품의약국에 의해 정의된 바, 또는 승인된 방법에 따라 결정된 바와 같다. 특정 구체예에서, 상기 저해제 분자는 COX-2를 저해하는, 바람직하게는 COX-1에 대하여 COX-

2를 선택적으로 저해하는 화합물로서, 상기 화합물은 바람직하게는 전신으로 흡수되는 것이 아닌 화합물과 공동-투여된다. 상기 화합물은 5-ASA, 설과살라진, 메살라민, APAZA 뿐만 아니라, 셀레콕싹(celecoxib) 및 로페콕싹(rofecoxib)와 같은 다른 상업적으로 이용가능한 COX-2 저해제를 포함한다.

[0012]

특정 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증 및 설사를 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증 및 설사를 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 복부 불편 및 설사를 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 복부 불편 및 설사를 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증을 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 복부 불편을 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 복부 불편을 치료하는 방법에 관한 것이다. 선택적으로, 진통제 또는 항염증제는 상기 저해제 분자와 함께 공동-투여될 수 있다. 특히, 상기 제제는 전신으로 흡수되지 않도록 제제화 또는 변형된다.

[0013]

다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온이 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는 방법으로서, 상기 저해제 분자는 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 중합체성 프로안토시아니딘 조성물이 아니거나 또는 상기 저해제 분자는 크로페레머가 아닌 것을 전제로 하는 것인 방법에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는 방법으로서, 상기 저해제 분자는 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 중합체성 프로안토시아니딘 조성물이 아니거나 또는 상기 저해제 분자는 크로페레머가 아닌 것을 전제로 하는 것인 방법에 관한 것이다.

[0014]

다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는데 효과적인 장용으로 보호된 크로페레머(CAS 148465-45-6)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는 방법으로서, 상기 양은 일당 50mg 내지 일당 약 750mg인 것인 방법에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는데 효과적인 장용으로 보호된 크로페레머의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 경구적으로 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는 방법으로서, 상기 양은 일당 50mg 내지 일당 약 750mg인 것인 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서 상기 크로페레머가 다른 방법으로 예를 들어, (장용으로 보호된 것이 아닌) 제어된 분비 제형으로, 제제화되는 경우, 투여된 상기 크로페레머의 투여량은 경구적으로 투여된 장용으로 보호된 크로페레머의 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg의 투여량에 생물등가적이다.

[0015]

다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는데 효과적인 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 중합체성 프로안토시아니딘 조성물의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는 방법으로서, 상기 양은 경구적으로 투여된 크로페레머의 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg의 용량에 생물등가적인 것인 방법에 관한 것이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는데 효과적인 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 중합체성 프로안토시아니딘 조성물의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는 방

법으로서, 상기 양은 경구적으로 투여된 크로페레머의 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg의 용량에 생물등가적인 것인 방법에 관한 것이다.

[0016] 본 발명은 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자 (저해제 분자)를 투여하여 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 예시적 저해제 분자는 CFTR을 통한 염소 이온의 분비를 저해하는 것이다. 다른 예시적 저해제 분자는 칼륨 이온 채널 개방자를 포함한다. 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 예시적 증상은 통증, 복부 불편, 설사, 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 포함한다. 따라서, 일 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 하나 이상의 증상을 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0017] 본 발명은 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 중합체성 프로안토시아니딘 조성물, 예를 들어, 크로페레머가 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증 및 복부 불편을 경감시킨다는 것을 발견한 것을 일부 기초로 한다. 또한, 본 발명은 상피 세포에서, 예를 들어, CFTR을 통한 염소 이온의 수송은 분비성(급성) 설사에 관계될 뿐만 아니라 설사 우세성 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 병인학(etiology)에 예기치 않게 관여하는 것을 발견한 것을 일부 기초로 한다. 또한, 본 발명은 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 중합체성 프로안토시아니딘 조성물, 예를 들어, 크로페레머가 분비성 설사를 치료하기 위해 이전에 사용되었던 것보다 상당히 낮은 투여량으로, 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 및 절박성의 존재와 같은, 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 설사성 증상을 경감시키는 것을 발견한 것을 일부 기초로 한다. 예를 들어, 분비성 설사를 치료하는데 효과적인 것으로 이미 교시된 투여량은 2일에 걸쳐 경구투여된 장용으로 보호된 5,500mg의 크로페레머를 포함하지만, 반면에 본 발명의 예시적 투여량은 경구적으로 투여된 장용으로 보호된 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg의 크로페레머를 포함한다.

[0018] 염소 이온 수송은 많은 기작에 의해 저해될 수 있다. 예를 들어, 염소 이온의 분비는 염소 이온 수송이 저해되도록 낭포성 섬유증 경막 조절자 염소 이온 채널(MR)의 기능에 영향을 미침으로써 저해될 수 있다. 또한 염소 이온의 분비는 세포의 칼륨 이온 채널의 개방에 의해 저해될 수 있다. 또한 염소 이온 분비는 cAMP의 상향-조절을 차단하여 저해될 수 있다.

[0019] 상기 낭포성 섬유증 경막 전도 조절자 염소 이온 채널(CFTR)은 다양한 진핵 세포 타입의 염소 전도(conductance)의 발현과 관련된 1480 아미노산 단백질이다. Rommens 등, 1989, Science 245:1059; Riordan 등, 1989, Science 245:1066; Kerem 등, 1989, Science 245:1073; Drumm 등, 1991, Cell 64:681; Kartner 등, 1991, Cell 64:681; Gregory 등, 1990, Nature 347:382; Rich 등, 1990, Nature 347:358; 및 Rommens 등, 1991, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 88:7500을 참조. CFTR의 결함은 cAMP-매개된 작용제에 반응하여 염소 이온을 배출하는 기도, 땀샘, 위장 및 다른 조직의 상피 세포의 능력을 파괴 또는 감소시키고, cAMP-의존성 단백질 키나아제A (PKA)에 의해 정단막 채널의 활성화를 손상시킨다. Frizzell 등, 1987, Trends Neurosci 10:190; Welsh, 1990, FASEB J. 4:2718을 참조.

[0020] *상기 CFTR의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 클론되었고(Riordan 등, 1989, Science 245:1066-1073) 접근번호 M28668 하에 GenBank에서 및 접근번호 P13569 하에 SwissProt에서, 각각 접근가능하다.

[0021] 본 발명의 방법에 있어서 유용한 저해제 분자는 염소 이온의 분비를 저해하는, 예를 들어, 상기 CFTR의 기능을 저해하거나 또는 칼륨 이온 채널을 개방하거나, 또는 cAMP의 상향-조절을 저해하여, 염소 이온 채널의 개방을 저지하는, 임의의 분자를 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 저해제 분자는 전신성 흡수를 제한하기 위해 중합체 상에 고정화되는 것과 같이 체제화되는 소분자 뿐만 아니라, 분리된 천연 CFTR 저해제, 칼륨 이온 채널 개방자, cAMP 차단제/저해제 및 그의 합성 또는 반합성 형태도 포함한다. 또한 본 발명의 저해제의 동족체, 유도체 및 변형된 형태도 포함된다.

[0022] 많은 분자가 본 발명의 방법에 있어서 유용한 것으로 당 기술분야에 알려져 있다. 예를 들어, CFTR의 기능을 저해하는 예시적인 분자는 스파르테인 (미국특허 제5,100,647호); Thiagarajah 등, 2004, Gastroenterology 126:511-519 (도 7 참조)에 기재된, 2-티옥소-4-티아졸리딘은 화합물 및 3-[(3-트리플루오로메틸)페닐]-5-[(3-카르복시페닐)메틸렌]-2-티옥소-4-티아졸리딘은, 또는 다른 2-티옥소-4-티아졸리딘은 동족체 및 그의 유도체와 같

은, 예를 들어, 미국공개특허 제2004-0063695호 및 제2004-0235800호에 기재된 것과 같은, 티아졸리딘은 화합물; N-(2-나프탈레닐)-[(3,5-디브로모-2,4-디히드록시페닐)메틸렌]글리신 히드라지드 또는 다른 글리신 히드라지드 동족체 또는 그의 유도체 (도 7 참조); 말론산 디히드라지드 또는 동족체 또는 그의 유도체 (도 7 참조); 예를 들어, 미국특허 제5,234,922호에 기재된 것과 같은 톨부타미드(tolbutamide), 글리벤클라미드(glibenclamide) 및 관련된 동족체와 같은 설포닐우레아; 예를 들어, 미국공개특허 제20040092578호에 기재된 것들과 같은 플루오레신(fluorescein) 또는 그의 유도체; 및 8-브로모-cAMP, 8-(4-클로로페닐티오)(CPT)-cAMP 및 8-브로모cGMP, CPT-cGMP와 같은 상기 CFTR의 기능을, 활성화시키는 것이 아닌, 저해시키는 cAMP 또는 cGMP의 비가수분해성 동족체를 포함한다.

[0023]

추가적인 예시적 저해제 분자는 베라파밀(verapamil), 니페디핀(nifedipine), 딜티아젠펜(diltiazem), 디실폰 스틸벤(stilbene) 화합물, 디페닐아민-2-카르복실레이트(DPC) 또는 5-니트로-2(3-페닐프로필아미노)벤조에이트(NPPB) 또는 안트라센-9-카르복실산(9-AC)과 같은 아릴아미노벤조에이트 또는 동족체 또는 그의 유도체; 플루페나민산(FFA); 9-(테트라히드로-2-푸릴)아데닌(SQ22536); 2',5'-디데옥시아데노신(DDA); 로페라미드(loperamide); 라세카도트릴(racecadotril); 리다미딘 히드로클로라이드(lidamide hydrochloride); 로니다민(lonidamine); 바나데이트(vanadate); 부메타나이드(bumetanide); pp2a; PP1; PP2B; 비스무트 서브살리실레이트(bismuth subsalicylate); 디페녹실레이트 히드로클로라이드; 및 스파르테인(sparteine)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 화합물에 관한 추가적인 논의 및 정보는 Fedorak 등, 1987, Digestive Disease and Sciences 32(2):195-205; Farthing, 2004, Expert Opin. Investig. Drugs 13(7):777-785; Suzuki 등, 2003, J.Physiol. 546(3):751-763; Sullivan 등, 1996, Kidney International 49:1586-1591; Galletta 등, 2004, Curr. Opin. Pharmacol. 4:497-503에서 찾을 수 있다. 염소 채널 저해제의 추가적인 논의 및 예는 Greger, 1990, Methods in Enzymology 191:793-810에 개시된다. 상기 모든 특허 및 비-특허의 참조는 그 전체로 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

[0024]

또한 본 발명의 저해제 분자는 디아옥사이드(diazoxide), 레마칼림(lemakalim) 및 미녹시딜 설페이트(minoxidil sulfate)와 같은 칼륨-이온 채널 개방자 뿐만 아니라, 예를 들어, 미국특허 제5,234,922호에 기재된 것과 같은 관련된 동족체를 포함한다.

[0025]

추가적인 예시적 저해제 분자는 천연 CFTR 저해제를 포함하고 그의 합성 또는 반합성 형태는 예를 들어, Schuier 등, 2005, J. Nutr. 135:2320-2325에 기재된 코코아 콩(cocoa bean)으로부터 분리된 코코아와 관련된 플라보노이드를 포함하나, 이에 한정되지 않는 플라보노이드; 아라키돈산, 리놀레산, 올레산, 엘라이드산, 팔미트산, 미리스트산, 리소포스파티딘산, 및 니플루미산(niflumic acid)을 포함하나, 이에 한정되지 않는 지방산; 플라보놀; 폴리페놀; 프로안토시아니딘; 올리고머성 프로안토시아니딘(OPCs); 프로시아니돌 올리고머(PCOs); 탄닌; 응축된 탄닌; 류코시아니딘(leukocyanidin); 안토시아니딘; 프로시아니딘(예를 들어, B1 내지 B5 및 C1 내지 C2); 시아니딘; 프로델피니딘(prodelphinidin); 델피니딘; 카테킨; 에피카테킨; 갈로카테킨; 에피갈로카테킨; 에피갈로카테킨 갈레이트; 에피카테킨 갈레이트; 카테킨 갈레이트; 갈로카테킨 갈레이트; 케르세틴(quercetin); 세스퀴테르펜; 디테르펜; 테르펜 및 테르페노이드 유도체; 알칼로이드; 사포닌; 모린; 루테올린; 바이카레인(baicalin); 및 아피게닌(apigenin); 및 상기의 임의의 물질의 올리고머, 중합체, 공중합체 및 유도체를 포함한다.

[0026]

바람직한 일 구체예에서, 상기 저해제 분자는 프로안토시아니딘 중합체 조성물이다. 다른 구체예에서, 상기 프로안토시아니딘 중합체 조성물은 수용성 프로안토시아니딘 중합체 조성물이다. 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 저해제 분자는 전신으로 흡수되지 않거나 또는 경구적으로 투여되는 때 전신으로 흡수되지 않도록 변형된다.

[0027]

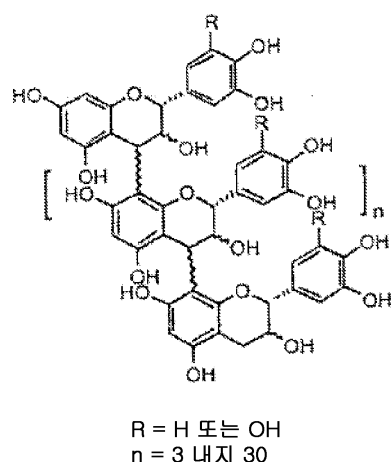
프로안토시아니딘은 응축된 탄닌의 일 군이다. 탄닌은 매우 광범위한 식물들에서 발견되고 가수분해성 또는 응축성으로 분류된다. 설사의 치료물질 또는 예방물질로서 전통적인 약물로 사용된 많은 식물들은 특히 탄닌 및 프로안토시아니딘을 포함하는 것으로 알려져 있다(예를 들어, Yoshida 등, 1993, Phytochemistry 32:1033; Yoshida 등, 1992, Chem. Pharm. Bull. 40:1997; Tamaka 등, 1992, Chem. Pharm. Bull. 40:2092을 참조). 약용 식물, 예를 들어, 피칸투스 안고레니스(Pycnanthus angolensis) 및 바피아 니티다(Baphia nitida)로부터 추출된 조(crude) 추출물은 동물 시험에 있어서 항설사성 성질을 갖는 것으로 나타났다(Onwukaeme and Anuforo, 1993, Discovery and Innovation, 5:317; Onwukaeme and Lot, 1991, Phytotherapy Res., 5:254). 탄닌을 포함하는 조 추출물, 특히 카로브 포드(carob pod) 및 스위트 체스트넛 나무(sweet chestnut wood)로부터 추출된 추출물은 설사의 치료제 또는 예방제로 제안되어 왔다(미국특허 제5,043,160호; 유럽특허 제481,396호).

[0028] 프로안토시아니딘은 동일 또는 상이한 단량체 구조일 수 있는 2 이상의 단량체 유닛으로 구성된다. (일반적으로 "류코안토시아니딘"으로 불리는) 상기 단량체 유닛은 일반적으로 카테킨, 에피카테킨, 갈로카테킨, 갈로에피카테킨, 플라바놀, 플라보놀, 및 플라반-3,4-디올, 류코시아니딘 및 안토시아니딘을 포함하는 단량체성 플라보노이드이다. 따라서, 상기 중합체 사슬은 매우 광범위한 중합체성 프로안토시아니딘 및 가능한 매우 많은 수의 이성체를 형성하는, 상이한 구조적 유닛을 기초로 한다(Hemingway 등, 1982, J.C.S. Perkin, 1:1217). 상기 플라보노이드 3-올 유닛의 더 큰 중합체는 대부분의 식물에서 우세하고, 6 이상의 유닛을 포함하는, 2,000 달톤 이상의 평균 분자량을 갖는 것으로 알려졌다(Newman 등, 1987, Mag. Res. Chem., 25:118).

[0029] 프로안토시아니딘 중합체는 매우 광범위한 식물, 특히 성장의 목질 습성(woody habit)을 갖는 식물(예를 들어, 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.))에서 발견된다. 남아메리카에서 발견되는, 크로톤 사쿠타리스(*Croton sakutaris*), 크로톤 고시피포리우스(*Croton gossypifolius*), 크로톤 파라노스티마(*Croton palanostima*), 크로톤 레크레리(*Croton lechleri*), 크로톤에리트로키루스(*Croton erythrochilus*) 및 크로톤 드라코노이드(*Croton draconoides*)를 포함하는, 많은 다른 크로톤 나무 종들은, 상그레 데 드라고(Sangre de Drago) 또는 "용의 피(Dragon's Blood)"로 불리는 붉은 점성 라텍스 수액을 생성한다. 이 붉은, 점성 라텍스는 그 약물 특성으로 널리 알려져 있다. 예를 들어, 미국특허 제5,211,944호는 크로톤 종(*Croton* spp.)으로부터 수용성 프로안토시아니딘 중합체 조성물의 분리 및 항바이러스제로서 상기 조성물의 용도를 처음으로 기재했다(또한 Ubillas 등, 1994, Phytomedicine, 1:77을 참조). 상기 프로안토시아니딘 중합체 조성물은 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial), 인플루엔자, 파라인플루엔자 및 헤르페스 바이러스를 포함하는, 다양한 바이러스에 대항하는 항바이러스 활성을 갖는 것으로 보인다. 또한 미국특허 제5,211,944호는 칼로필럼 이노필럼(*Calophyllum inophyllum*)으로부터 수용성 프로안토시아니딘 중합체 조성물의 분리 및 항바이러스제로서 이러한 조성물의 용도를 개시한다.

[0030] 본 발명에 있어서 유용한 예시적 프로안토시아니딘 중합체 조성물은 바람직하게는 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된다. 예를 들어, 상기 프로안토시아니딘 중합체 조성물은 이하, 실시예 2에 개시된, 또는 미국특허 제5,211,944호 또는 Ubillas 등, 1994, Phytomedicine 1:77-106에 개시된 방법에 의해 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리될 수 있다.

[0031] 바람직한 일 구체예에서, 본 발명의 프로안토시아니딘 중합체 조성물은 크로페레머(crofelemer)이다. 크로페레머(CAS 148465-45-6)는 대극과(Euphorbiaceae) 종의 크로톤 레케리(*Croton lecheri*)의 용의 피로부터 유래된 다양한 사슬 길이의 올리고머성 프로안토시아니딘이다. 크로페레머는 약 1900 달톤 내지 약 2700 달톤의 평균 분자량을 갖는다. 크로페레머를 포함하는 상기 단량체는 카테킨, 에피카테킨, 갈로카테킨, 및 에피갈로카테킨을 포함한다. 상기 크로페레머의 사슬 길이는 약 8 유닛의 평균 사슬 길이를 갖는 약 3 내지 약 30 유닛이다. 상기 크로페레머의 구조는 하기와 같다:



[0032]

[0033] 상기 평균 $n=6$ 임.

[0034] 크로페레머를 분리하는 다른 예시적 방법은 미국공개특허 제2005/0019389호에서 찾을 수 있고, 이러한 내용은

명백하게 본 명세서에 포함된다.

- [0035] 본 발명의 다른 구체예에서, 구체적인 중합체성 프로안토시아닌 조성물이 아닌 크로톤 중 또는 칼로필럼 종으로부터 얻은 원(raw) 라텍스 또는 크로톤 중 또는 칼로필럼 종으로부터 얻은 추출물은 본 발명의 방법에 있어서 유용하다. 예시적인 추출물은 Persinos 등, 1979, J.Pharma.Sci. 68:124 및 Sethi, 1.977, Canadian J.Pharm. Sci. 12:7에 기재되어 있다.
- [0036] 특정 구체예에서, 본 발명의 방법에 유용한 본 발명의 저해제 분자는 상기 CFTR의 발현을 저해하는 상기 CFTR 뉴클레오타이드 서열에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 본 발명의 방법에 유용한 상기 안티센스 핵산은 직접 투여되거나 또는 외인성의, 도입된 서열의 전사에 의해 세포 내에서 생성될 수 있는, 이중-가닥 또는 단일-가닥인, RNA 또는 DNA 또는 변형물 또는 그의 유도체인 올리고뉴클레오타이드이다. 상기 안티센스 핵산은 CFTR의 발현을 저해함으로써 CFTR 기능을 저해하는 그 능력을 확인하기 위한 알려진 방법에 의해 시험될 수 있다.
- [0037] 특정 구체예에서, 상기 상기 CFTR의 안티센스 핵산은 6 이상의 뉴클레오타이드이고 바람직하게는 올리고뉴클레오타이드일 수 있다(6 내지 약 50 올리고뉴클레오타이드). 구체적인 측면에서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 길이 10 이상의 뉴클레오타이드이고, 15 이상의 뉴클레오타이드, 100 이상의 뉴클레오타이드, 또는 200 이상의 뉴클레오타이드이다. 상기 뉴클레오타이드는 DNA 또는 RNA 또는 키메릭(chimeric) 혼합물 또는 그의 유도체 또는 변형된 버전, 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 상기 올리고뉴클레오타이드는 당업계에서 잘 알려진 기술을 이용하여 염기 부분(moiety), 당 부분, 또는 인산 골격이 변형될 수 있다. 상기 올리고뉴클레오타이드는 특히 경구적으로 투여되는 때, 전신성 흡수를 저해하는 펩티드, 또는 다른 화합물과 같은 다른 부가적인 기를 포함할 수 있다. 상기 올리고뉴클레오타이드는 당업계에서 일반적으로 알려진 치환물을 갖는 그 구조 상의 임의의 위치에서 변형될 수 있다.
- [0038] RNA 간섭(RNAi) 분자는 CFTR의 발현을 감소시킴으로써 CFTR 기능의 저해제로서 사용될 수 있다. RNA 간섭은 그 자신의 서열에 해당하는 유전자의 발현을 저해하는 이중가닥 RNA (dsRNA)의 능력으로 정의된다. 또한 RNA 간섭은 전사 후 유전자 침묵(post-transcriptional gene silencing) 또는 PTGS로 불린다. 세포의 세포질에서 통상적으로 발견되는 유일한 RNA 분자는 단일가닥 mRNA이기 때문에, 상기 세포는 이중가닥 RNA를 인식하고 21 내지 25의 염기쌍(약 이중나선의 2 회전)을 포함하는 단편으로 절단하는 효소를 갖는다. 상기 단편의 안티센스 가닥은 내생성 세포 mRNA 분자(예를 들어, 인간의 CFTR) 상의 상보적인 센스 서열과 혼성화하도록 상기 센스 가닥으로부터 충분히 분리한다. 이러한 혼성화는 이중-가닥 부분에서 상기 mRNA의 절단을 야기하여, 폴리펩티드로 번역되는 그 능력을 파괴한다. 따라서 특정 유전자에 해당하는 이중가닥 RNA를 도입하는 것은 특정 조직 및/또는 선택된 시점에 있어서 유전자의 상기 세포 자신에 의한 발현을 낮아준다.
- [0039] 다른 구체예에서, CFTR의 기능성 또는 발현의 저해제는 CFTR의 압타머(aptamer)일 수 있다. 당업계에 알려진 바와 같이, 압타머는 특이적 분자 표적물질(예를 들어, CFTR)에 강하게 결합하는 핵산(예를 들어, RNA, DNA)으로 구성된 거대분자이다. 특정 압타머는 선형 뉴클레오타이드 서열에 의해 설명될 수 있고 전형적으로 길이 약 15 내지 60 뉴클레오타이드이다. 높은 특이성에 더하여, 압타머는 그의 표적물질에 대한 매우 높은 친화성을 갖는다(예를 들어, 단백질에 대한 피코몰라 내지 낮은 나노몰라 범위에서의 친화력). CFTR 또는 그 단편에 결합할 수 있는 압타머의 선택은 당업계에 알려진 방법을 통해 이루어질 수 있다. 예를 들어, 압타머는 SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment) 방법 (Tuerk and Gold, 199.0, Science 249:505-510)을 사용하여 선택될 수 있다.
- [0040] 특정 구체예에서, CFTR에 결합하는 항체는 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. CFTR에 대한 예시적 항체는 국제 공개특허 제95/06066호에 기재되고, 그의 개시는 본 명세서에 전체로 참조에 의해 포함된다. 바람직한 구체예에서, CFTR에 대한 항체는 CFTR의 세포외 부분에 결합한다. CFTR 또는 면역성 단편, 바람직하게는 CFTR의 세포외 단편에 대한 항체를 제조하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 일단 상기 항체가 제조되면, 염소 이온 수송과 같은, CFTR 기능을 저해하는 것에 있어서 그 효능을 결정하기 위하여, 상기 알려진 방법을 사용하여 스크린될 수 있다.
- [0041] 본 발명에 따르면, CFTR, 그 단편 또는 그의 다른 유도체, 또는 동족체는 본 발명의 발명에 사용하기 위한 그러한 상기 면역원을 인식하는 항체를 생성하는 면역원으로 사용될 수 있다. 상기 항체는 폴리클론성, 모노클론성, 키메릭, 단일 사슬, Fab 단편, 및 Fab 발현 라이브러리를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 일 구체예에서, 세포의 외부에 노출되는 CFTR의 일 부분에 대한 항체가 제조된다.
- [0042] CFTR의 이디오타입(idiotype)을 포함하는 항체 단편은 알려진 기술에 의해 형성될 수 있다. 예를 들어, 상기 단

편은 상기 항체 분자의 펩신 소화에 의해 생성될 수 있는 F(ab')₂ 단편; 상기 F(ab')₂ 단편의 이황화 가교를 환원시켜 생성될 수 있는 Fab' 단편; 및 파파인 및 환원제로 항체 분자를 처리하여 생성될 수 있는 Fab 단편을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 항체의 생산에 있어서, 원하는 항체에 대한 스크리닝은 당업계에 알려진 기술, 예를 들어, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)에 의해 이루어 질 수 있다.

[0043] 염소 이온 수송을 측정하는 당업계에 알려진 임의의 방법은 후보 분자가 염소 이온 수송을 저해할 수 있는 지 여부를 시험하기 위해 사용 또는 적절하게 변형될 수 있다. 예를 들어, 염소 이온 수송은 후보 분자가 CFTR 기능에 미치는 영향을 시험하기 위해 사용될 수 있다. 후보 화합물이 CFTR 기능을 저해하는 지 여부를 시험하기 위한 예시적 방법은 미국특허 제5,234,922호에 기재되어 있다. 요약하면, 후보 분자는 CFTR (내생성으로 또는 재조합으로)을 발현하는 세포, 선택적으로 CAMP 작용제 (예를 들어, CPTcAMP, db-cAMP, 포르스콜린, IBMX, 콜레라 독신(cholera toxin), 대장균 리포폴리사카라이드)와 같은 CFTR의 활성화에 접촉하고 전체 세포막 전류가 측정된다. 만약 상기 전류가 상기 후보 분자와 접촉하지 않은 세포와 비교하여 상기 후보 분자가 존재하는 때 더 낮으면, 상기 분자는 CFTR의 기능을 저해한다. 상기 염소로 매개된 전류를 측정하기 위하여 Ussing 챔버를 사용하는 다른 예시적인 스크리닝 방법은 Schuier 등, 2005, J. Nutr. 135:2320-2325에 기재되어 있다. 유사한 방법은 Fischer 등, 2004, J.Ethnophann. 93:351-357에 기재되어 있다. CFTR 기능의 저해제를 스크리닝하는 특정 고-처리(high-throughput) 방법은 Galiotta 등, 2004, Curr. Opin. Pharmacol. 4:497-503에 기재되어 있다.

[0044] 일 구체예에서, 상기 방법은 후보 화합물과 CFTR 기능의 활성화자를 CFTR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계, 상기 세포에 의해 생성된 염소 이온 의존성 전류를 측정하는 단계, 및 상기 접촉된 세포에 의해 생성된 전류를 CFTR 기능의 활성화자와만 접촉된 제2 세포에 의해 생성된 전류와 비교하는 단계로서, 상기 제2 세포에 의해 생성된 전류 수준과 비교하여 상기 후보 분자와 접촉된 세포에 의해 생성된 더 낮은 전류 수준은 상기 후보 분자가 CFTR 기능의 저해제인 것을 나타낸다. 상기 구체예의 일 측면에서, CFTR 기능의 활성화자는 cAMP 작용제이다. 다른 측면에서, CFTR은 상기 세포에서 재조합적으로 발현된다.

[0045] 본 발명의 다른 구체예에서, 조합 화학(Combinatorial chemistry)은 CFTR 기능을 저해하는 것들과 같이, 염소 이온 수송을 저해하는 작용제를 확인하기 위하여 사용할 수 있다. 조합 화학은 수십만개의 화합물을 포함하는 라이브러리를 형성할 수 있고, 그 라이브러리 중 많은 것은 구조적으로 유사할 수 있다. 고처리 스크리닝 프로그램은 알려진 표적물질에 대한 친화력에 대하여 이들 거대한 라이브러리를 스크리닝할 수 있는 반면, 더 작은 차원이지만 최대의 화학적 다양성을 제공하는 라이브러리를 확립하는 새로운 접근이 개발되었다 (예를 들어, Matter, 1997, Journal of Medicinal Chemistry 40:1219-1229을 참조).

[0046] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 상기 저해제 분자는 경구적으로 투여되는 경우 실질적으로 전신으로 흡수되지 않는다. 경구적으로 전달되는 경우 전신으로 흡수되는 소분자 및 다른 약물은 전신 흡수를 방지하기 위해 변형될 수 있다. 상기 변형은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 소분자 저해제와 같은 본 발명의 저해제 분자는 위장 관(tract)에서 실질적으로 불활성이고 상기 저해제 분자의 기능을 방해하지 않는 비-전신적으로 흡수되는 화합물에 공유 결합될 수 있다. 상기 비-전신적으로 흡수되는 화합물은 다양한 중합체를 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 저해제 분자와 함께 사용되는 중합체는 위장관 시스템에서 분해 및 흡수에 대해 저항적이다. 즉, 상기 중합체는 위 및 장에서 생리학적 조건 하에서 체 조직에 의해 흡수되는 단편으로 실질적으로 분해되지 않는다. 위장 관에서 만나는 조건 하에서 실질적으로 불활성인 비-가수분해성 골격을 갖는 중합체가 바람직하다. 상기 중합체는 바람직하게는 위장 관으로부터 신체의 다른 부분으로, 부분적으로 또는 전체적으로, 흡수에 저항하는데 충분히 높은 분자량을 가져야 할 것이다. 상기 중합체는 약 500 달톤 내지 약 500,000 달톤, 바람직하게는 약 2,000 달톤 내지 약 150,000 달톤의 분자량을 가질 수 있다. 적절한 중합체의 예는 다당류, 폴리에틸렌 글리콜 중합체, 셀룰로오스 중합체, 폴리스틸렌 중합체, 폴리아크릴레이트 중합체, 및 폴리아미드 중합체를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0047] 전신으로 흡수되지 않고 톨부타미드, 글리벤클라미드, 디아족사이드, 레마칼럼, 미녹시딜 설페이트, 에피카테킨, 카테킨, 케르세틴, 모린, 루테올린, 바이카레인, 아피게닌, 플루오레신, 3[(3-트리플루오로메틸)페닐]-5-[(3-카르복시페닐)메틸렌]-2-티옥소-4-티아졸리딘, 베라파밀, 니페디핀, 딜티아젬, 로페라미드, 디페닐아민-2-카르복실레이트 (DPC), 5-니트로2(3-페닐프로필아미노)벤조에이트 (NPPB), 안트라센-9-카르복실산 (9-AC), 플루페난산 (flufenamic acid, FFA), 9-(테트라히드로-2-푸릴)아데닌 (SQ22536), 2',5'-디데옥시아데노신, 스파르테인 및 그의 유도체, 단편 및/또는 그의 동족체 중 하나 이상에 의하여 치환된 크로페레머 및 다른 프로안토시아니딘 중합체 분자는 CFTR 기능의 저해적 활성화에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0048] 본 발명은 통증, 복부 불편, 설사, 설박성의 존재, 비정상적인 배변 빈도 및 비정상적인 대변 굳기를 포함하나,

이에 한정되지는 않는, 증상을 갖는, 남성 및 여성 인간을 포함하는, 온혈 동물에서, 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 하나 이상의 증상을 치료 및/또는 방지하기 위한 방법을 포함한다. 본 발명의 방법은 본 발명에 따른 염소 이온 수송의 저해제를 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS) 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 상기 저해제는 경구적으로 투여되고 전신으로 흡수되지 않는다. 바람직하게는, 상기 환자는 인간 여성이다.

[0049]

일 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증 및 설사를 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증 및 설사를 치료하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 복부 불편 및 설사를 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 복부 불편 및 설사를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 저해제 분자는 COX-2를 저해하고, 바람직하게는 COX-1에 대하여 COX-2를 저해하는 것과 같은, 진통제 및/또는 항염증성 화합물과 함께 공동-투여된다.

[0050]

일 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증을 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 복부 불편을 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 복부 불편을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 저해제 분자는 COX-2를 저해하고, 바람직하게는 COX-1에 대하여 COX-2를 저해하는 것과 같은, 진통제 및/또는 항염증 화합물과 함께 공동-투여된다.

[0051]

본 발명의 저해제 분자는 하루에 1, 2, 3 또는 4번의 단일 또는 분할된 투여량(dosage)으로 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 저해제 분자는 하루에 두번 투여된다. 또 다른 구체예에서, 상기 저해제 분자는 연속 2일 이상 동안 날마다 두번 투여된다. 또 다른 구체예에서, 상기 저해제 분자는 적어도 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 1달, 2달, 및 3달로 구성되는 군으로부터 선택되는 기간 동안 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)이 만성 상태인 경우에는, 상기 저해제 분자는 무기한으로 섭취된다.

[0052]

통증 및 불편은 당업계에서 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 환자에 있어서 0은 통증 또는 불편이 없는 상태 및 5는 통증 또는 불편이 가장 높은 수준인, 0 내지 5의 정도의 통증 또는 불편 수준을 가리키는 통증 또는 불편 정도에 의해 측정될 수 있다. 특정 구체예에서, 통증 또는 불편의 감소는 통증 또는 불편이 없는 일수가 증가하는 것인, 통증 또는 불편의 평균 수준의 감소에 의해 측정된다. 특정 구체예에서, 통증 또는 불편이 없는 일수는 치료 전과 비교하여 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 이상 증가된다. 다른 구체예에서, 통증 또는 불편의 수준은 치료 전과 비교하여 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 또는 0.5 유닛 이상 감소된다.

[0053]

다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는 방법으로서, 상기 저해제 분자는 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 중합체성 프로안토시아닌 조성물이 아니거나 또는 상기 저해제 분자는 크로페레머가 아닌 것인 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는데 효과적인 세포로부터 염소 이온의 분비를 저해하는 분자(저해제 분자)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는 방법으로서, 상기 저해제 분자는 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 중합체성 프로안토시아닌 조성물이 아니거나 또는 상기 저해제 분자는 크로페레머가 아닌 것인 방법을 제공한다.

[0054]

특정 구체예에서, 배변 빈도는 치료 전과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40% 또는 50% 이상 감소된다. 다른 구체예에서, 배변 빈도는 치료 전과 비교하여, 하루에 한 번 이상의 배변으로 감소된다. 다른 구체예에서, 배변 굳기의 증가, (즉, 대변 중 물의 양의 감소)는 치료 전과 비교하여 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 또는 50% 이상 증가된다. 또 다른 구체예에서, 절박성의 존재는 치료 전과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% 이상 감소된다.

- [0055] 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는데 효과적인 장용으로 보호된 크로페레머(CAS 148465-45-6)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 경구로 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는 방법으로서, 상기 양은 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg인 것인 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는데 효과적인 장용으로 보호된 크로페레머의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 경구적으로 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는 방법으로서, 상기 양은 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg인 것인 방법을 제공한다.
- [0056] 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는데 효과적인 크로페레머(CAS 148465-45-6)의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 경구적으로 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는데 효과적인 크로페레머의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 경구적으로 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 크로페레머가 다르케(장용으로 보호되지 않게) 제제화되는 경우, 투여된 상기 크로페레머의 투여량은 경구적으로 투여된 장용으로 보호된 크로페레머의 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg의 투여량에 생물등가적이다. 상기 일 예시적 제제는 제어된 방출 제형이다.
- [0057] 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는데 효과적인 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 중합체성 프로안토시아닌딘 조성물의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 설사를 치료하는 방법으로서, 상기 양은 크로페레머의 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg의 경구적으로 투여된 용량에 생물등가적인 것인 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는데 효과적인 크로톤 종(*Croton* spp.) 또는 칼로필럼 종(*Calophyllum* spp.)으로부터 분리된 중합체성 프로안토시아닌딘 조성물의 양을, 그러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 비정상적인 배변 빈도, 비정상적인 대변 굳기 또는 절박성의 존재를 치료하는 방법으로서, 상기 양은 크로페레머의 일당 약 50mg 내지 일당 약 750mg의 경구적으로 투여된 용량에 생물등가적인 것인 방법을 제공한다.
- [0058] 염소 이온 수술의 저해제를 투여하는 방법은 비경구적인 투여 (예를 들어, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내 및 피하) 및 점막 (예를 들어, 비내 및 경구 경로)를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 특정 구체예에서, 저해제 분자는 근육내, 정맥내, 또는 피하로 투여된다. 저해 분자를 포함하는 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들어, 주입 또는 볼루스 주사, 상피 또는 점막피부(mucocutaneous) 라이닝(lining) (예를 들어, 경구 점막, 직장 점막 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고 다른 생물학적으로 활성인 제제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신 또는 국부적일 수 있다. 바람직하게, 상기 저해제 분자는 경구적으로 투여된다.
- [0059] 본 발명의 바람직한 특정 구체예에서, 상기 저해제 분자는 크로페레머(CAS 14846545-6)이다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 저해제 분자는 경구적으로 투여된다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 상기 저해제 분자는 위의 환경, 예를 들어, 산성 환경 및 위에서 발견되는 소화성 단백질로부터 상기 조성물을 보호하기 위하여 제제화된다. 바람직한 구체예에서, 투여는 경구적인 경로에 의하고 상기 저해제 분자는 장용 보호된 크로로페레머이다.
- [0060] 바람직한 특정 구체예에서, 크로페레머는 전체 약 750 mg/일보다 크지 않은 양으로 (장용 코팅된) 장용 보호된 제형으로 경구적으로 투여된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 약(about)은 오차 범위 내임을 의미한다. 특정 구체예에서, 상기 장용 코팅된 크로페레머는 약 50 mg/일 내지 750 mg/일의 양으로 경구적으로 개체에 투여된다. 다른 구체예에서, 상기 장용 코팅된 크로페레머는 전체 약 500 mg/일보다 크지 않은 양으로 경구적으로 개체에 투여된다. 특정 구체예에서, 상기 장용 코팅된 크로페레머는 약 50 mg/일 내지 500 mg/일의 양으로 경구적으로 개체에 투여된다. 다른 구체예에서, 상기 장용 코팅된 크로페레머는 장용 코팅된 크로페레머의 약 700 mg/일, 약 650 mg/일, 약 600 mg/일, 약 550 mg/일, 약 500 mg/일, 약 450 mg/일, 약 400 mg/일, 약 350 mg/일, 약 300 mg/일, 약 250 mg/일, 약 200 mg/일, 약 150 mg/일 또는 약 100 mg/일보다 더 크지 않은 양으로 경구적으로 개체에 투여된다. 또 다른 구체예에서, 상기 장용 코팅된 크로페레머는 약 100 mg/일 내지 750 mg/일의 양으로 경구적으로 개체에 투여된다. 다른 구체예에서, 상기 장용 코팅된 크로페레머는 약 125 mg/일 내지

약 500 mg/일, 약 250 mg/일 내지 약 500 mg/일, 약 250 mg/일 내지 약 450 mg/일, 약 250 mg/일 내지 약 400 mg/일, 약 250 mg/일 내지 약 350 mg/일, 또는 약 250 mg/일 내지 약 300 mg/일의 양으로 경구적으로 개체에 투여된다. 다른 특정 구체예에서, 경구적으로 개체에 투여되는 상기 장용 코팅된 크로페레머의 전체 투여량은 하루에 한 번, 두 번, 또는 세 번씩 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg, 약 115 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 135 mg, 약 140 mg, 약 145 mg, 약 150 mg, 약 155 mg, 약 160 mg, 약 165 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 약 180 mg, 약 185 mg, 약 190 mg, 약 195 mg, 약 200 mg, 약 205 mg, 약 210 mg, 약 215 mg, 약 220 mg, 약 225 mg, 약 230 mg, 약 235 mg, 약 240 mg, 약 245 mg, 약 250 mg, 약 255 mg, 약 260 mg, 약 265 mg, 약 270 mg, 약 275 mg, 약 280 mg, 약 285 mg, 약 290 mg, 약 295 mg, 약 300 mg, 약 305 mg, 약 310 mg, 약 315 mg, 약 320 mg, 약 325 mg, 약 330 mg, 약 335 mg, 약 340 mg, 약 345 mg, 약 350 mg, 약 355 mg, 약 360 mg, 약 365 mg, 약 370 mg, 약 375 mg, 약 380 mg, 약 385 mg, 약 390 mg, 약 395 mg, 약 400 mg, 약 405 mg, 약 410 mg, 약 415 mg, 약 420 mg, 약 425 mg, 약 430 mg, 약 435 mg, 약 440 mg, 약 445 mg, 약 450 mg, 약 455 mg, 약 460 mg, 약 465 mg, 약 470 mg, 약 475 mg, 약 480 mg, 약 485 mg, 약 490 mg, 약 495 mg, 또는 약 500 mg 이다.

[0061] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 저해제 분자는 프로안토시아니딘 중합체 조성물 또는 CFTR 기능의 저해제인 아니딘, 바람직하게는 일당 약 50 mg 내지 약 750 mg/일 또는 상기 열거된 임의의 용량의 투여량으로 경구적으로 투여된 장용 코팅된 크로페레머에 생물등가적인 투여량으로 주어진다. 일 구체예에서, 생물등가성은 특정 투여량의 다른 저해제 분자, 예를 들어, 일당 약 50 mg 내지 일당 약 750 mg의 투여량의 크로페레머로 관찰된 것과 같은 유사한 치료적 효과를 생성하는 저해제 분자의 충분한 용량이다. 다른 구체예에서, 생물등가성은 미국 식품의약국에 의해 정의된 바, 또는 승인된 방법에 따라 결정된 바와 같다.

[0062] 바람직한 구체예에서, 크로페레머는 위의 산성 조건에 의한 분해 및/또는 위에 존재하는 펩신과 같은, 단백질과의 상호작용으로부터 그를 보호하기 위해 장용 코팅되고, 예를 들어, 이는 장용 보호된 제형이다. 특정 구체예에서, 크로페레머는 정제(tablet) 형태로 존재한다. 또 다른 구체적인 구체예에서, 상기 정제는 장용 코팅되는, 예를 들어, EUDRAGIT[®]이다. 바람직한 구체예에서, 크로페레머는 장용 코팅된 캡슐 껍질 중에 장용 코팅된 비드 또는 과립으로서 제제화된다. 다른 구체예에서, 크로페레머는 지연되는 방출 조성물, 예를 들어, Merck GEM, Alza OROS 왁스 매트릭스 중에 제제화된다(방출은 상기 제제가 위를 통과하여 장으로 들어갈 때까지는 주로 지연된다).

[0063] 특정 구체예에서, 상기 저해제 분자는 위산을 중화시키는 단일 화합물 또는 복수 화합물과 함께 제제화된다. 대안적으로, 상기 저해제 분자를 포함하는 약학적 조성물은 위산을 중화시키는 약학적 조성물의 투여와 동시에 또는 뒤이어 또는 그 후에 투여된다. 위산을 중화시키는데 유용한, 제산제(antacid)와 같은, 화합물은 알루미늄 카르보네이트, 알루미늄 히드록시드, 비스무트 서브니트레이트, 비스무트 서브살리실레이트, 칼슘 카르보네이트, 디히드록시알루미늄 소듐 카르보네이트, 마갈드레이트, 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 히드록시드, 마그네슘 옥시드, 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 위산 분비를 감소 및/또는 위액의 산도(acidity)를 감소시킬 수 있는 화합물은 당업계에 잘 알려져 있고 제산제 (알루미늄 히드록시드, 알루미늄 카르보네이트, 알루미늄 글리시네이트, 마그네슘 옥시드, 마그네슘 히드록시드, 마그네슘 카르보네이트, 칼슘 카르보네이트, 소듐 비카르보네이트), 위산 차단제 (시메티딘(Tagamet[™]), 파모티딘(Mylanta[™], Pepcid[™]), 니자티딘(Axid[™]), 라니티딘(Zantac[™]), 오메프라졸(Zegerid[™])) 및 상기 임의의 물질의 조합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 일반적으로, 관계 정부 기관에 의해 판매가 허용되고 위산의 생성 및/또는 위액의 산도를 감소시킬 수 있는 임의의 약물이 본 발명의 방법에 따른, 크로페레머와 같은, 저해제 분자와 조합되어 투여될 수 있다.

[0064] 다른 구체예에서, 상기 저해제 분자는 설사 또는 통증의 치료에 유용한 다른 화합물과 함께 투여된다. 상기 화합물은 5-ASA, 설파살라진, 메살라민, APAZA와 같은 COX-2 저해제 뿐만 아니라 셀레코싹 및 로페코싹과 같은 상업적으로 이용가능한 다른 COX-2 저해제를 포함한다. 바람직하게는, 상기 화합물은 전신으로 흡수되지 않거나 또는 전신으로 흡수되지 않도록 변형된다.

[0065] 특정 구체예에서 크로페레머가 장용 코팅되지 않는 경우, 크로페레머는 위산의 분비를 감소 및/또는 위액의 산도를 감소시킬 수 있는 하나 이상의 화합물과 함께 제제화된다. 바람직하게는, 이러한 제제에 주어지는 크로페레머의 투여량은 일당 약 50 mg 내지 일당 약 750 mg의 투여량으로 경구적으로 투여된 장용 코팅된 크로페레머에 생물등가적인 투여량이다. 예시적 구체예에서, 크로페레머는 제어된 방출 (지연되는 방출) 조성물 중에 제제

화된다.

- [0066] 다른 구체예에서, 본 발명의 저해제 분자는 진통제 또는 항염증제와 조합하여 투여될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 상기 진통제 또는 항염증제는 실질적으로 전신으로 흡수되지 않는, 즉, 상기 주어진 투여량의 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 0.5%만이 흡수되도록, 제제화 또는 변형된다.
- [0067] 또한 본 발명은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 하나 이상의 증상을 치료 및/또는 경감시키는 데 치료적으로 효과적인 용량으로, 약학적으로 허용가능한 비히클과 함께 저해제 분자를 포함하는 본 발명의 염소 이온 수송 저해제(저해제 분자)의 약학적 제제를 제공한다. 일 구체예에서, 선택적으로 마그네슘 스테아레이트와 같지만 이에 한정되지 않는, 윤활제와 함께, 정제로 압축된 직접적으로 압축가능한 (즉, 약학적으로 허용가능한 정도(hardness) 및 파쇄도(friability)를 갖는 정제로, 부형제 없이, 직접적으로 압축될 수 있는) 프로안토시아니딘 중합체 조성물은 장용 코팅된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 저해제 분자를 포함하는 상기 약학적 조성물은 대안적으로 위산 및/또는 효소를 중화시키고 또는 위산의 분비를 방지하는데 활성인 1 이상의 물질을 포함한다. 이들 제제는 당업계에 알려진 방법, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990에 기재되어 있는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0068] 다른 바람직한 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 일당 750 mg을 초과하지 않는, 바람직하게는 250 mg/일보다 작은 투여량인, 크로톤 종(*Croton* spp.)으로부터 제조된 프로안토시아니딘 중합체 조성물을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물은 크로페레머(CAS 148465-45-6)이다.
- [0069] 상기 저해제 분자는 임의의 치료적으로 허용가능한 약학적 제형 중에서 제공될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 경구 투여를 위해, 예를 들어 약물 분말, 결정, 과립, (마이크로구 및 마이크로캡슐과 같은, 마이크로미터 단위의 크기를 갖는 입자를 포함하는) 소입자, (밀리미터 단위의 크기를 갖는 입자를 포함하는) 입자, 비드, 마이크로비드, 펠렛, 알약, 마이크로정제, 압축된 정제 또는 정제 가루(triturate), 성형된 정제 또는 정제 가루, 및 경질 또는 연질이고, 분말, 입자, 비드, 용액 또는 현탁물로서 상기 조성물을 포함하는 캡슐 중에 제제화될 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한 상기 약학적 조성물은 경구 투여를 위해 용액 또는 수성 액체 중의 현탁액, 겔 캡슐 중에 포함된 액체 또는 투여를 위한 임의의 다른 편리한 제제, 또는 직장 투여를 위하여, 좌약, 관장약 또는 다른 편리한 제형으로서, 제제화될 수 있다. 또한 본 발명의 저해제 분자는 제어된 방출 체계로 제공될 수 있다(예를 들어, Langer, 1990, Science 249: 1527-1533를 참조).
- [0070] 또한 상기 약학적 제제는 약학적으로 허용가능한 임의의 유형의 부형제, 첨가제 또는 비히클을 포함할 수 있다. 예를 들어, 텍스트레이트, 디칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 락토오즈, 셀룰로오즈, 카올린, 마니톨, 소듐 클로라이드, 건조 전분, 소르비톨, 수크로오즈, 이노시톨, 분말화된 당(sugar), 벤토나이트, 미세결정질 셀룰로오즈, 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈와 같지만 이에 한정되지 않는, 희석제 또는 충전제는 상기 조성물의 부피(bulk)를 증가시키기 위해 상기 저해제 분자에 첨가될 수 있다. 또한, 전분, 젤라틴, 수크로오즈, 글루코오즈, 텍스트로오즈, 당밀(molasses), 락토오즈, 아카시아 검(acacia gum), 소듐 알기네이트, 아이리쉬 모스(Irish moss) 추출물, 판워 검(panwar gum), 가티 검(ghatti gum), 이사프골 후스크의 풀(mucilage of isapgol husks), 크르복시메틸셀룰로오즈, 메틸셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리돈, 베검(Veegum) 및 전분 아라보갈락탄, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로오즈, 및 왁스와 같지만 이에 한정되지 않는 결합제는 그 접착성을 증가시키기 위해 상기 제제에 첨가될 수 있다. 또한, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아레이트, 수소화된 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드, 루신, 카르복사크, 소듐 라우릴 설페이트, 및 마그네슘 라우릴 설페이트와 같지만 이에 한정되지 않는, 윤활제는 상기 제제에 첨가될 수 있다. 또한, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드 또는 활석(talc)과 같지만, 이에 한정되지 않는 유동화제(glidant)는 분말 제제의 흐름 특성을 개선시키기 위해 첨가될 수 있다. 또한 마지막으로, 전분, 점토(clay), 셀룰로오즈, 알긴, 검, 교차된 중합체 (예를 들어, 크로스카르멜로오즈, 크로스포비돈, 및 소듐 전분 글리콜레이트), 베검, 메틸셀룰로오즈, 아가, 벤토나이트, 셀룰로오즈 및 나무 생성물, 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 알긴산, 구아르 검(guar gum), 시트루스 펄프, 카르복시메틸셀룰로오즈, 또는 전분을 갖는 소듐 라우릴 설페이트와 같지만, 이에 한정되지 않는 붕해제는 장에서 상기 제제의 분해를 촉진하기 위해 첨가될 수 있다.
- [0071] 상기 구체예의 일 측면에서, 크로페레머는 경구 투여를 위해 제제화된다. 다른 측면에서, 상기 약학적인 투여 형태는 위의 산성 조건에 의한 분해 및 위에 존재하는, 펩신과 같은, 단백질과의 상호작용으로부터 상기 저해제 분자, 예를 들어, 크로페레머를 보호하기 위해 제제화된다. 따라서, 바람직한 측면에서, 상기 제제는 장용 코팅된다. 예를 들어, 상기 장용 코팅된 제제는 마그네슘 스테아레이트와 같지만, 이에 한정되지 않는 윤활제를 선

택적으로 포함하는 장용 코팅된 정제, 비드 또는 과립이다. 상기 장용 코팅된 제제는 캡슐 중에 장용 코팅된 비드, 캡슐 중에 장용 코팅된 마이크로구, 소아(pediatric) 투여를 위해 특히 편리한, 현탁액 중에 제공되거나 음식과 혼합된 장용 코팅된 마이크로구 및 장용 코팅된 정제를 포함한다. 상기 캡슐은 경질-겔질 젤라틴 캡슐 또는 셀룰로오스 캡슐일 수 있다. 특히, 상기 약학적 조성물은 장용 코팅된 캡슐로서 제조된다. 구체적인 일 측면에서, 프로안토시아닌 중합체 조성물은 정제 형태로 투여되고, 상기 정제는 선택적으로 미세겔정질 셀룰로오스로 다시 채워진다.

[0072]

일 구체예에서, 상기 저해제 분자는 직접적으로 압축된다. 즉, 상기 저해제 분자는, 임의의 부형제와 함께 또는 없이, 약학적으로 허용가능한 경도 및 파쇄도를 갖는, 정제, 또는 다른 약학적 제제로 압축될 수 있다. 바람직하게는, 상기 직접적으로 압축가능한 약학적 조성물은 4 kp (킬로폰드)보다 더 큰 경도, 바람직하게는 8 내지 14 kp의 경도, 더 바람직하게는 10 내지 13 kp의 경도를 갖는, 정제로 압축될 수 있다. 직접적으로 압축가능한 조성물은 중량의 1% 손실보다 크지 않는, 바람직하게는 중량의 0.8% 손실보다 작은, 더 바람직하게는 중량의 0.5% 손실보다 작은 파쇄도를 갖는 정제로 압축될 수 있다.

[0073]

바람직한 구체예에서, 상기 직접적으로 압축가능한 정제는 99.93 % 크로페레머 및 0.07 % 마그네슘 스테아레이트로 구성되고 메타크릴산 공중합체로 코팅된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 약학적 제제는 직접적으로 압축가능한 저해제 분자를 포함하나 장용 코팅을 제외한 어떠한 부형제, 첨가제 또는 비히클을 포함하지 않는다. 그러나, 상기 제제는 마그네슘 스테아레이트와 같지만 이에 한정되지 않는 윤활제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 직접적으로 압축된 프로안토시아닌 중합체 조성물 제제는 약학적으로 허용가능한 경도 (4 kp보다 큰, 바람직하게는 8 내지 14 kp, 및 더 바람직하게는 10 내지 13 kp) 및 파쇄도 (중량의 1% 손실보다 크지 않은, 바람직하게는 중량의 0.8% 손실보다 작은, 및 더 바람직하게는 중량의 0.5% 손실보다 작은)의 정제로 제제화된다.

[0074]

더 바람직한 구체예에서, 상기 저해제 분자는 장용 코팅된다. 장용 코팅은 위에서는 원상태를 유지하지만, 일단 소장에 도달하면 용해하여 상기 투여 제형의 내용물을 분비하는 코팅이다. 많은 장용 코팅은 위에 존재하는 매우 낮은 pH, 즉, pH 1.5 내지 2.5에서, 산성기가 이온화되지 않고 상기 코팅은 해리되지 않은, 불용성 형태의 상태를 유지하도록 하는, 산성기를 갖는 성분으로 제조된다. 장의 환경과 같은, 높은 pH 수준에서는, 상기 장용 코팅은 용해되어 상기 저해 분자를 배출할 수 있는, 이온화된 형태로 전환된다. 다른 장용 코팅은 소장에서 효소에 의해 분해될 때까지 원상태를 유지하고, 다른 것은 상기 코팅이 소장으로 통과한 후까지 원상태를 유지하도록, 수분에 대한 한정된 노출 후 분해한다.

[0075]

장용 코팅의 제조에 유용한 중합체는 셀락(shellac), 전분 및 아밀로오스 아세테이트 프탈레이트, 스티렌-말레산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 폴리비닐아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 (등급 HP-50 및 HP-55), 에틸셀룰로오스, 지방, 부틸 스테아레이트, 및 "EUDRAGIT® L 30D", "EUDRAGIT® RL 30D", "EUDRAGIT® RS 30D", "EUDRAGIT® L 100-55", 및 "EUDRAGIT® L 30D-55"와 같은, ("ACRYLEZE" 및 "EUDRAGIT"를 포함하는) 산 이온화가능한 기를 갖는 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 바람직한 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 프로안토시아닌 중합체 조성물과 같은 염소 이온 수송의 저해제, 및 상기 장용 코팅 중합체 "EUDRAGIT® L 30D", 250,00 달톤의 평균 분자량을 갖는 메타크릴산 및 메틸 아크릴레이트의 음이온성 공중합체를 포함한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 장용 코팅 중합체는 "EUDRAGIT® L 30D-55"이다.

[0076]

상기 장용 코팅의 분해는 사용되는 코팅 유형에 따라, 장 효소에 의한 가수분해에 의하거나 또는 담즙 염에 의한 유화 및 분산에 의해 일어난다. 예를 들어, 에스테라아제는 에스테르부틸 스테아레이트를 부탄올 및 스테아레이트로 가수분해하고, 상기 부탄올이 용해하면서, 상기 스테아레이트는 상기 약물에서 분리된다(flake off). 또한, 담즙 염은 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 지방 및 지방 유도체를 유화시키고 분산시킨다. 다른 유형의 코팅은 수분과 접촉하는 시간에 따라 제거된다. 예를 들어, 분말화된 카르나우바 왁스, 스테아레이트, 및 아가의 식물성 섬유 및 엘름 바크(elm bark)로부터 제조된 코팅은 상기 식물성 섬유가 수분을 흡수하여 팽창한 후에 파괴된다. 분해에 요구되는 시간은 상기 코팅의 두께 및 식물성 섬유 대 왁스의 비율에 의존한다.

[0077]

본 발명의 저해제 분자에 상기 장용 코팅을 적용하는 것은 장용 코팅을 적용하는 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 이루어질 수 있다. 예를 들어, 상기 장용 중합체는 스프레이 적용을 위한 5 내지 10% w/w의 중합체 및 펜 코팅을 위한 30% w/w 이하의 중합체를 포함하는 용액을 기초로 하는 유기 용매를 사용하여 적용될 수 있다. 공통적으로 사용하는 용매는, 아세톤, 아세톤/에틸 아세테이트 혼합물, 메틸렌 클로라이드/메탄올 혼합물, 및

이들 용매를 포함하는 3차(tertiary) 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체와 같은, 일부 장용 중합체는 분산제로서 물을 사용하여 적용할 수 있다. 상기 용매 체계의 휘발성은 점착성에 의한 끈적거림을 방지하고 미숙한 스프레이 건조 또는 상기 용매의 증발시 상기 중합체의 침전에 의한 상기 코팅의 고다공성(high porosity)을 방지하기 위하여 조절되어야 한다.

[0078] 또한, 가소제는 상기 코팅 필름의 갈라짐을 방지하기 위해 상기 장용 코팅에 첨가될 수 있다. 적절한 가소제는 디에틸 프탈레이트, 아세틸화 모노글리세리드, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸 글리콜트리부틸 시트레이트 및 트리아세틴과 같은, 저분자량의 프탈레이트 에스테르를 포함한다. 일반적으로, 가소제는 장용 코팅 중합체 중량의 10 중량%의 농도로 첨가된다. 유화제, 예를 들어 세정제 및 시메티콘, 및 분말, 예를 들어 활석과 같은 다른 첨가제는 상기 코팅의 강도 및 평활도(smoothness)를 개선시키기 위해 첨가될 수 있다. 또한, 염료는 상기 약학적 제제에 색채를 첨가하기 위하여 상기 코팅에 첨가될 수 있다.

[0079] 바람직한 구체예에서, 상기 저해제 분자의 약학적 조성물은 경질-겉질 젤라틴 캡슐 중에 장용 코팅된 비드로 제공될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 프로안토시아니딘 중합체 비드는 프로안토시아니딘 중합체 조성물과 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 혼합하고 상기 혼합물을 논파레일 시드(nonpareil seed) (당질 구형물) 상에 적층하여 제조된다. 더 바람직한 구체예에서, 직접적으로 압축가능한, 크로페레머는 장용 코팅을 제외한 임의의 부형제, 첨가제 또는 비히클 없이, 분쇄되어 비드 (즉, 상기 논파레일 당 시드를 포함하지 않는 비드로)로 분획된다. 상기 비드는 (물과 혼합된) 오파드리 클리어(Opadry Clear)의 실 코트(seal coat)로 피복될 수 있다. 상기 비드의 바람직한 장용 코팅은 유화제로서 0.7% 소디움 라우릴 설페이트 NF (SLS) 및 2.3% 폴리소르베이트 80 NF (Tween™ 20)이 공급된, 20% 내지 30% w/w 건조 중합체 물질을 포함하는 수성 분산물로서 적용된, "EUDRAGIT™ L 30D" 또는 "EUDRAGIT™ L 30D-55"로서, 이에 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 시트르산 에스테르와 같은, 가소제는 상기 코팅의 탄성을 개선시키기 위해 첨가되고, 활석은 상기 장용 코팅 중합체가 상기 적용 과정 동안 교착하여 상기 필름 코팅의 평활도를 증가시키는 상기 장용 코팅 중합체의 경향을 감소시키기 위해 첨가될 수 있다.

[0080] 바람직한 제제에 있어서, 상기 논파레일 시드를 포함하는 상기 장용 코팅된 프로안토시아니딘 중합체 조성물의 최종 조성은 논파레일 시드 17.3% w/w, 프로안토시아니딘 중합체 조성물 64.5% w/w, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 1.5% w/w, 오파드리 클리어 0.5% w/w, "EUDRAGIT™ L30D" 14.5% w/w, 트리에틸 시트레이트 1.45% w/w, 및 글리세릴 모노스테아레이트 0.25% w/w이다. 이러한 약학적 제제는 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 또는 하기, 실시예 1에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0081] 상기 논파레일 시드를 포함하지 않는 상기 프로안토시아니딘 중합체 조성물 비드의 바람직한 제제는 (예를 들어, 실시예에 기재된 방법에 의해 분리된) 직접적으로 압축가능한 프로안토시아니딘 중합체 조성물 78% w/w, 오파드리 클리어 0.76% w/w, "EUDRAGIT™ L30D-55" 19% w/w, 트리에틸 시트레이트 1.9%, 및 글리세릴 모노스테아레이트 0.34% w/w이다. 이러한 약학적 제제는 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 또는 하기, 실시예 2에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0082] 다른 바람직한 제제는 (비-파레일 시드가 없고 직접적으로 압축가능한 프로안토시아니딘 중합체 조성물로 제조된) 프로안토시아니딘 중합체 조성물 비드 54.58% w/w, 오파드리 클리어 1.78% w/w, "EUDRAGIT™ L30D-55" 39% w/w, 트리에틸시트레이트 3.9%, 및 글리세릴 모노스테아레이트 0.74% w/w 이다.

[0083] 다른 구체예에서, 본 발명의 저해제 분자를 포함하는 상기 약학적 조성물은 경질 겉질 젤라틴 캡슐 중에 제공되거나 또는 소아 투여를 위한 경구 용액에 현탁된 장용 코팅된 과립 또는 분말(지름 300 내지 500 g를 갖는 마이크로구)로서 제제화된다. 또한, 상기 장용 코팅된 분말 또는 과립은 특히 소아 투여를 위해, 음식과 함께 혼합될 수 있다. 상기 제제는 하기, 실시예 1C에 기재된 방법과 같은, 당업계에 잘 알려진 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

[0084] 일반적으로 상기 과립 및 분말은 결정화, 스프레이-건조 또는 세분(communition), 바람직하게는 고속 혼합기/과립기를 사용하는 것과 같지만, 이에 한정되지는 않는, 당업계에 알려진 임의의 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 고속 혼합기/과립기의 예는 "LITTLEFORD LODIGE™" 혼합기, "LITTLEFORD LODIGE™" MGT 혼합기/과립기, 및 "GRAL™" 혼합기/과립기를 포함한다. 상기 고전단(high-shear) 분말을 혼합하는 동안, 결합제(binder)로 불리는, 과립화제 용액은 상기 분말 상에 스프레이되어 상기 분말 입자들은 집적되어, 더 큰 입자 또는 과립을 형성한다. 상기 과립을 제조하는데 유용한 과립화제는 (카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 및 에틸셀룰

로오즈를 포함하는) 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 글루코오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 전분 반죽, 소르비톨, 수크로오스, 텍스트로즈, 당밀, 락토오스, 아카시아 검, 소듐 알기네이트, 아이리쉬 모스(Irish moss)의 추출물, 판워 검(panwar gum), 가티 검(ghatti gum), 이사프골 후스크의 풀(mucilage of isapgol husks), 베검 및 라르즈 아라보갈락탄(larch arabogalactan), 폴리에틸렌 글리콜, 및 왁스를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 과립화제는 상기 입자 또는 과립의 질량의 1 내지 30%의 농도로 첨가될 수 있다.

[0085]

상기 분말 또는 과립은 바람직하게는 유동층 기기(fluidized bed equipment)를 사용하여 코팅된다. 그 후 상기 과립 또는 분말은 (물과 혼합된) 오파드리 클리어의 실 코트로 피복될 수 있다. 바람직한 장용 코팅은 유화제로서 0.7% 소듐 라우릴 설페이트 NF (SLS) 및 2.3% 폴리소르베이트 80 NF (TweenTM 20)이 공급된, 30% w/w 건조 중합체 물질을 포함하는 수성 분산물로서 적용된, "EUDRAGITTM L 30D"로서, 이에 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 시트르산 에스테르와 같은, 가소제는 상기 코팅의 탄성을 개선시키기 위해 첨가되고, 활석은 상기 장용 코팅 중합체가 상기 적용 과정 동안 교착하여 상기 필름 코팅의 평활도를 증가시키는 상기 장용 코팅 중합체의 성질을 감소시키기 위해 첨가될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 장용 코팅된 분말의 최종 조성은 프로안토시아닌 중합체 조성물 81.8% w/w, 폴리비닐피롤리돈 10%, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 1.5% w/w, 오파드리 클리어 0.5% w/w, "EUDRAGITTM L 30D" 14.5% w/w, 트리에틸 시트레이트 1.45% w/w, 및 글리세릴 모노스테아레이트 0.25% w/w 이다. 상기 장용 코팅된 과립의 최종 조성은 프로안토시아닌 중합체 조성물 81.8% w/w, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 1.5% w/w, 오파드리 클리어 0.5% w/w, "EUDRAGITTM L 30D" 14.5% w/w, 트리에틸 시트레이트 1.45% w/w, 및 글리세릴 모노스테아레이트 0.25% w/w 이다.

[0086]

또한 상기 장용 코팅된 과립 또는 분말 입자는 경구 투여를 위해, 특히 소아 투여를 위해 용액 중에 현탁될 수 있다. 상기 현탁액은 증점제(thickener) 및 보호성 콜로이드가 상기 코팅된 분말 입자 또는 과립의 신속한 침강을 방지하기 위하여 상기 용액의 점성을 증가시키기 위해 첨가되는 수성 용액으로부터 제조될 수 있다. 분자성 상호작용을 통해 현탁된 입자의 주변에 형성되는 수화층의 강도를 증가시키고 상기 저해제 분자와 약학적으로 양립가능한 임의의 물질은 증점제로 사용될 수 있으며 젤라틴, 천연 검 (예를 들어, 트라가칸트, 잔탄, 구아르, 아카시아, 판워, 가티 등), 및 셀룰로오스 유도체 (예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 등)와 같은 것이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 선택적으로, TweenTM과 같은 계면활성제는 상기 증점제의 활성을 개선시키기 위해 첨가될 수 있다. 바람직한 현탁 용액은 0.2% TweenTM을 포함하는 물 중에 2% w/w 히드록시프로필메틸셀룰로오스 용액이다.

[0087]

또한 상기 저해제 분자는 장용 코팅된 정제로서 제제화될 수 있다. 바람직한 일 구체예에서, 프로안토시아닌 중합체 조성물은 상기 과립을 제조하기 위해 상기에 기재된 방법에 의해 (상기 열거된 것들과 같은) 임의의 약학적으로 허용가능한 희석제와 함께 과립화된다. 그 후, 상기 과립은 예를 들어, 습식 과립법, 상기 건조 과립법 또는 직접 압축법이나 이에 한정되지는 않는, 당업계에서 잘 알려진 임의의 방법을 사용하여 정제로 압축된다. 바람직한 희석제는 미세결정질 셀룰로오스 ("AVICELTM PH 200/300") 및 텍스트레이트 ("EMDEXTM")를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 추가적으로, 상기 기재된 것과 같은, 붕해제, 및 상기 기재된 것과 같은, 윤활제는 상기 정제 제제에 또한 첨가될 수 있다. 바람직한 정제 제제는 프로안토시아닌 중합체 조성물 250 mg, 상기 붕해제 "AC-DI-SOLTM" 7 mg (교차연결된 소듐 카르복시메틸셀룰로오스), 상기 윤활제 마그네슘 스테아레이트 1.75 mg 및 상기 혼합물이 350 mg에 도달하기까지 필요한 "AVICELTM PH 200/300"의 중량을 포함한다. 상기 정제는 "EUDRAGITTM L30D-55" 250 g, 트리에틸 시트레이트 7.5 g, 활석 37.5 g 및 물 205 g으로부터 제조된 장용 코팅 혼합물로 코팅된다. 이러한 제제는 당업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0088]

바람직한 구체예에서, 직접적으로 압축가능한 프로안토시아닌 중합체 조성물은 (예를 들면, 상기 기재된 바와 같이) 크기 감소에 의해 과립으로 제조되고 윤활제, 바람직하게는 마그네슘 스테아레이트와 혼합된다. 그 후, 상기 윤활처리된 과립은 예를 들어, 상기 직접 압축 방법이나, 이에 한정되지 않는 당업계에 널리 알려진 임의의 방법을 사용하여 정제로 압축된다. 바람직하게는, 각각의 정제는 직접적으로 압축가능한 프로안토시아닌 중합체 조성물 99.6% 및 마그네슘 스테아레이트 0.40%를 포함하는 125 mg이다. 그 후 상기 정제는 바람직하게는 정제 100 g당, "EUDRAGITTM L30D-55"의 30% 현탁액(22.22 g 중에 6.66 g), 트리에틸 시트레이트 0.67 g, 활석 1.67 g 및 증류수 20.44 g의 장용 코팅 혼합물로 코팅된다. 상기 정제는 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 또는 하기, 실시예 1E에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [0089] 더 바람직한 구체예에서, 직접적으로 압축가능한 프로안토시아닌 중합체 조성물은 직접 압축가능한 프로안토시아닌 중합체 조성물 99.6% w/w 및 마그네슘 스테아레이트 0.40% w/w를 포함하는 125 mg, 250 mg 또는 500 mg의 코어 정제로 제제화된다. 그 후 상기 정제는 바람직하게는 장용 코팅 혼합물로 코팅된다. 상기 정제의 최종 조성은 직접적으로 압축가능한 프로안토시아닌 중합체 조성물 86.6% w/w, 마그네슘 스테아레이트 0.4%, "EUDRAGIT™ L30D-55" 6.5%, 트리에틸 시트레이트 0.9%, 활석 2.87%, 및 백색 분산물 2.74%이다. 상기 정제는 예를 들어, 하기에 기재된 방법이나 이에 한정되지는 않는, 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0090] (마이크로구 및 마이크로캡슐과 같은, 마이크로미터 단위의 크기의 입자를 포함하는) 소입자, (밀리미터 단위의 크기의 입자를 포함하는) 입자, 약물 결정, 펠렛, 알약 및 마이크로비드로 형성되는 상기 조성물은 유동층 과정을 이용하여 코팅될 수 있다. 이러한 과정은 "GLATT™", "AEROMATIC™", "WURSTER™", 또는 다른 것에 의해 공급되는 것과 같은, 유동층 기기를 사용하고, 상기 조성물 코어는 아래로부터 도입된 공기 흐름에 의해 폐쇄된 원통형 관(vessel)에서 회전하고(whirled up), 상기 장용 코트는 상기 유동화 시간 동안 상기 코어 상에서 분무건조함으로써 형성된다. 정제 또는 캡슐을 코팅하기 위해, Accela-Cota 코팅 기기 ("MANESTY™")가 사용될 수 있다. 이러한 과정에 의해, 상기 정제 또는 캡슐은 천공된 자켓을 가진 회전하는 원통형 코팅 팬에 배치되고 스프레이 유닛은 상기 팬 내에 설치되며 상기 건조 공기는 상기 회전하는 정제 또는 캡슐을 통해 빨려들어간다. 또한, "COMPU-LAB™" 팬, Hi-coates "GLATT™" 담금 검 과정, "DRIAM™" Dricoater, "STEINBERG™" 기기, "PELLEGRINI™" 기기, 또는 "WALTHER™" 기기와 같은, 임의의 다른 유형의 코팅 팬이 사용될 수 있다.
- [0091] *또한 본 발명의 약학적 제제는 인간이 아닌 동물, 특히 소과의 동물, 돼지, 양과의 동물, (닭과 같은) 가금류, 및 말과의 동물, 및 개과의 동물 및 고양이과의 동물과 같은 다른 길들여진 동물과 같지만, 이에 한정되지는 않는, 농장 동물의 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 치료하는데 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 약학적 제제는 인간이 아닌 동물, 특히 소, 양 및 돼지와 같은 음식용 동물에 본 발명의 약학적 조성물을 동물의 사료에 포함하여 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0092] 본 발명의 방법에 따라, 본 발명의 염소 이온 수송 저해제(저해제 분자)를 포함하는 약학적 조성물은 750 mg/일보다 많지 않은 양의 경구적으로 투여되는 장용 보호된 크로페레머에 생물등가적인 총량으로 개체에 투여된다. 특정 구체예에서, 크로페레머를 포함하는 약학적 조성물은 약 50 mg/일 내지 약 250 mg/일의 양으로 개체에 투여된다.
- [0093] 개체가 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 앓고 있는지 여부를 결정함에 있어서, 과민성 대장 증후군의 진단을 위한 Rome II 기준을 포함하나, 이에 한정되지 않는 임의의 방법이 상기 개체를 진단하기 위해 당업계에 사용될 수 있다(Thompson 등, 1999, Gut 45 (Suppl II):Ih43-I147). 간단히, 상기 Rome II 진단 기준은 다음 3가지 특성 중 2가지를 가진 복부 불편 또는 통증을 이전 12개월에 연속적일 필요는 없으나, 2주 이상 가진 것이라고 언급한다: (1) 배변으로 경감되거나, 및/또는 (2) 배변 빈도의 변화와 연관된 개시, 및/또는 (3) 대변 형태(외관)의 변화와 연관된 개시. 하기 증상은 누적적으로 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 진단을 지지한다: (i) 예를 들어, 일당 3번 이상의 비정상적인 배변 빈도; (ii) 비정상적인 대변 형태, 예를 들어, 연한/수분성 대변; (iii) (대변을 갑자기 보아야 하는) 절박성의 존재.
- [0094] 정의
- [0095] 달리 정의가 없으면, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어, 표기 및 다른 과학적 용어 또는 술어는 본 발명이 속하는 업계의 당업자에게 보통 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에 있어서, 공통적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명료함을 위하여 및/또는 빠른 참조를 위하여 본 명세서에서 정의되고, 본 명세서에 그러한 정의를 포함시킨 것은 당업계에 일반적으로 이해되는 것에 대하여 실질적인 차이점을 나타내는 것으로 반드시 해석되어야 할 필요는 없다. 본 발명의 실시는 달리 나타나지 않으면, 당업계에 속하는, (재조합 기술을 포함하는) 분자생물학, 미생물학, 세포생물학, 생화학, 핵산화학, 및 면역학의 통상적인 기술을 채택할 것이다. 상기 기술은 면역학의 현행 프로토콜 (J.E. Coligan 등, eds., 1999, including supplements through 2001); 분자생물학의 현행 프로토콜 (2001년 동안의 첨부물을 포함하는, F. M. Ausubel 등, eds., 1987); 분자 클로닝

의 현재 프로토콜: A Laboratory Manual, third edition (Sambrook and Russel, 2001); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis 등, eds., 1994); The Immunoassay Handbook (D. Wild, ed., Stockton Press NY, 1994); Bioconjugate Techniques (Greg T. Hermanson, ed., Academic Press, 1996); 면역학적 분석방법 (R. Masseyeff, W. H. Albert, and N. A. Staines, eds., Weinheim: VCH Verlags gesellschaft mbH, 1993), Harlow and Lane Using Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999; 및 Beaucage 등 eds., 핵산화학에 있어서 현행 프로토콜 John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000)과 같은 문헌에 전체적으로 설명되어 있다.

[0096] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, 폴리펩티드 또는 단백질의 문맥에 있어서 "유도체(derivative)"라는 용어는 아미노산 잔기의 치환, 삭제 또는 첨가의 도입에 의해 변형된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 또는 단백질을 의미한다. 또한 본 명세서에 사용되는 것과 같은 "유도체(derivative)"라는 용어는 변형된 즉, 임의의 유형의 분자가 폴리펩티드 또는 단백질에 공유결합에 의하여 변형된 폴리펩티드 또는 단백질을 의미한다. 예를 들어, 항체는 예를 들어, 글리코실화, 아세틸화, 폐길화, 포스포릴화, 아미드화, 알려진 보호성/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해성 절단, 세포적 리간드 또는 다른 단백질에 결합 등에 의해 변형될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 유도 폴리펩티드 또는 단백질은 특이적인 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 투니카마이신의 대사적 합성 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 당업자에 알려진 기술을 사용하여 화학적 변형에 의해 생성될 수 있다. 또한, 유도 폴리펩티드 또는 단백질 유도체는 그것이 유도된 폴리펩티드 또는 단백질과 같은 유사한 또는 동일한 하나 이상의 생물학적 기능을 포함한다.

[0097] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, 비-단백질성 유도체의 문맥에 있어서 "유도체(derivative)"라는 용어는 제1 유기 또는 무기 분자의 구조에 기초하여 형성되는 2차 유기 또는 무기 분자를 의미한다. 유기 분자의 유도체는 예를 들어 히드록실, 메틸, 에틸, 카르복실, 아민기, 에스테르화, 알킬화 또는 포스포릴화, 중합체의 고정화 또는 첨가에 의해 변형된 분자를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0098] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, "중합체(polymer)"는 동일 또는 상이할 수 있는 3개 이상의 단량체성 유닛을 포함하는 화합물을 의미한다. 따라서, "중합체(polymer)"는 저분자량 및/또는 용해성 올리고머 뿐만 아니라 고분자량 및/또는 비용해성 중합체도 의미한다.

[0099] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, "단편(fragment)"은 5개 이상의 연속 아미노산 잔기의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 의미한다. 일 구체예에서, 폴리펩티드의 단편은 상기 폴리펩티드의 하나 이상의 기능을 유지한다.

[0100] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, "낭포성 섬유증 경막 조절자 염소 이온 채널 기능을 저해하는(inhibiting CFTR function)"이라는 용어는 염소 이온 수송을 저해하고, 상기 CFTR 분자의 발현을 저해하는 것을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아닌 임의의 수단에 의해 CFTR 분자의 임의의 기능을 저해하는 것을 의미한다.

[0101] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, "핵산(nucleic acids)" 및 "뉴클레오티드 서열(nucleotide sequences)"이라는 용어는 DNA 분자 (예를 들어, cDNA 또는 게놈 DNA), RNA 분자 (예를 들어, mRNA), DNA 및 RNA 분자의 조합 또는 혼성 DNA/RNA 분자, 및 DNA 또는 RNA 분자의 동족체를 포함한다.

[0102] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, "개체(subject)" 및 "환자(patient)"라는 용어는 교환가능하게 사용된다. 본 명세서에 사용되는 것과 같이, "개체(subject)" 및 "개체들(subjects)"이라는 용어는 동물, 바람직하게는 비-영장류 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 랫트, 및 생쥐) 및 영장류 (예를 들어, 시노몰구스(cynomolgous) 원숭이와 같은, 원숭이, 및 인간), 및 더 바람직하게는 인간을 의미한다. 바람직한 일 구체예에서, 상기 개체는 인간이다. 일 구체예에서, "개체(subject)"라는 용어는 분비성(급성) 설사를 앓거나 진단된 이들 개체를 배제한다.

[0103] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, "치료하다(treat)", "치료(treatment)" 및 "치료하는(treating)"이라는 용어는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 증상 또는 합병증(complication)의 예방, 감소, 경감 또는 제거를 의미한다. 본 발명의 문맥에서 "설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS) 증상의 예방, 감소, 경감 또는 제거(prevention, reduction, amelioration or elimination of a symptom of d-IBS)"라는 용어는 적어도 하기의 일 경우를 의미한다: 그것이 발병하기 전, 예를 들어, 과거에 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 앓았던 환자가 현재는 완화된 상태에 있는 경우 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 예방; (예를 들어, 정상적인 배변 빈도의 회복에 의해 결정되는 것과 같이) 만성화된 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 제거; 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증의 제거; 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 현존 상태

의 심각성이 감소함에 의해 명백하게 원치 않는 상기 질병의 증상의 감소; 상기 개체를 치료하는데 사용되는 하나 이상의 약물의 제거 또는 감소. 원치 않는 증상의 감소는 치료 전과 비교하여 예를 들어, 배변 빈도를 측정하는 단계, 대변 굳기를 결정하는 단계, 절박성의 존재를 결정하는 단계, 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)과 관련된 통증을 결정하는 단계에 의해 결정될 수 있다. 증상의 심각성(severity)에 있어서 임의의 감소량은 상기 증상의 일부가 더 낮게, 더 수용가능한 수준("관리(management)")으로 남아 있는 경우에도, 본 명세서에 정의된 용어에 의해 포함된다. 이러한 치료(remediation)는 배변 빈도에 있어서 감소, 대변 굳기에 있어서 증가, 절박성의 존재에 있어서 완화, 통증에 있어서 완화와 같이 명백할 수 있다.

[0104] 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)은 항상 복부 불편, 통증, 더부룩함(bloating), 피로, 수면 장애, 성기능 장애, 두통, 섬유근통(근육통), 소화불량(상위 복부 불편 또는 통증), 가슴 통증, 비뇨성 또는 부인성(urinary or gynecological) 증상, 불안 및 우울과 같은, 다른 비 설사와 관련된 증상을 동반하기 때문에, 이들 증상의 하나 이상의 감소는 또한 "설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS) 증상의 예방, 감소, 경감 또는 제거"에 의해 포함된다.

[0105] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, "치료적으로 효과적인 양(therapeutically effective amount)"이라는 용어는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 치료, 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 진행의 예방, 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 감소를 야기하거나, 또는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 치료 또는 예방을 위해 투여된 다른 치료제의 치료적 효과를 강화 또는 개선시키는 데에 충분한 치료제의 양을 의미한다.

[0106] 하기 일련의 실시예는 설명의 목적으로 기재된 것이고 본 발명의 보호범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0107] 도 1은 여성의 배변 빈도에 관한 크로페레머 125 mg, 1일 2회 투여의 효과를 설명하는 그래프이다.
 도 2는 여성의 절박성에 관한 크로페레머 125 mg, 1일 2회 투여의 효과를 설명하는 그래프이다.
 도 3은 여성의 과민성 대장 증후군 증상의 적절한 구제에 관한 크로페레머의 효과를 설명하는 그래프이다.
 도 4는 여성의 통증 점수에 관한 크로페레머의 효과를 설명하는 그래프이다.
 도 5는 여성의 통증이 없는 날의 백분율에 관한 크로페레머의 효과를 설명하는 그래프이다.
 도 6은 여성의 통증 점수에 관한 크로페레머의 효과를 설명하는 그래프이다.
 도 7a 내지 7h는 본 발명의 방법에 유용한 예시적 CFTR 저해제 분자를 나타낸다. 도 7a는 3-[(3-트리플루오로메틸)페닐]-5-[(3-카르복시페닐)메틸렌]-2-티옥소-4-티아졸리딘이오; 도 7b 및 7f는 글리신 히드라지드이오; 도 7c, 7d, 7e, 7g 및 7h는 말론산 히드라지드이다. 논의된 바와 같이, 이하, 이들 분자들은 그것들이 장에 비흡수적이 되도록 제조하기 위해 선택적으로 페그화(pegylated)될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0108] 실시예1: 약학적 제제의 제조

[0109] 하기 기재된 것은 본 발명에 따른 크로톤 레치레리(*C. lechleri*)로부터 유래된 프로안토시아니딘 중합체 조성물의 다른 바람직한 약학적 제제를 제조하고 포장하는 예시적인 방법이다.

[0110] 1A. 캡슐화된 장용 코팅된 비드

[0111] 당질 구형물을 기초로 한 캡슐화된 장용 코팅된 프로안토시아니딘 중합체 조성물 비드 제제를 제조하는데 사용되는 배치식(batch formula) 및 방법의 상세한 설명이 하기에서 제공된다. 각각의 경질-겉질 젤라틴 캡슐은 250 mg의 프로안토시아니딘 중합체 조성물 장용 코팅된 비드를 포함한다. 캡슐을 각각 16개의 250 mg 캡슐을 포함하는 HDPE 병에 포장했다. 상기 장용 코팅된 프로안토시아니딘 중합체 조성물 비드 제제는 17.3% (w/w)의 노파레일 시드(당질 구형물 40/60 메쉬, Paulaur, 롯데 #60084060), 64.5%의 크로톤 레치레리(*C. lechleri*)로부터 유래된 프로안토시아니딘 중합체 조성물, 1.5%의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (Methocel E5 Premium, Dow Chemical Co., 롯데 #MM9410162E), 0.5%의 오파드리 클리어 (Colorcon, 롯데 #S83563), 14.5%의 "EUDRAGIT™ L30D" (Rohm Tech., 롯데 #1250514132), 1.45%의 트리에틸 시트레이트 (Morflex, 롯데 #N5X291), 글리세릴 모노스테아레이트 (Imwitor-900, Rohm Tech, 롯데 #502-229), 및 정제수 (USP)를 포함했다.

[0112]

프로안토시아닌 중합체 조성물을 포함하는 상기 적층 코팅 용액을 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물을 정제수 (USP)에 첨가하고 용해될 때까지 혼합하여 제조했다. 상기 논파레일 시드는 상기 유동층 프로세서 (NiorPrecision Coater)의 생성물 접시(product bowl)에 적재했다. 그 후 상기 중합체 용액을 30 내지 35 ℃의 표적층(target bed) 온도에서 상기 유동화된 논파레일 시드 상에 상기 용액을 스프레이하여 상기 논파레일 시드 상에 적층화했다. 일단 상기 프로안토시아닌 중합체 적층화가 완료되면, (상기 오파드리 클리어와 정제수, USP를 혼합하여 제조한) 오파드리 클리어를 사용한 시드 코트를 30 내지 35 ℃의 표적층(target bed) 온도에서 적용했다. 상기 시드 코트를 적용한 후, 상기 펠렛을 배출하고 1000 μ 및 425 μ 스크린을 통해 스크린했으며, 425 μ보다 크고 1000 μ보다 작은 적층된 구형물을 상기 유동층 프로세서에 다시 채웠다. 한편, 상기 장용 코팅 용액을 트리에틸시트레이트와 글리세릴 모노스테아레이트를 65℃로 가열된 물에서 혼합하고 그 후 상기 용액을 "EUDRAGIT™ L30D-55"와 혼합하여 제조했다. 그 후 상기 결과물인 장용 코팅 용액을 30 내지 35 ℃의 베드(bed) 온도에서, 상기 모든 장용 코팅 용액이 상기 비드 상에 적층될 때까지, 상기 유동층 프로세서 중에 상기 적층된 구형물 상에 스프레이했다. 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물이 52.9%의 농도로 존재함을 표시한 HPLC 분석 결과에 기초하여, 상기 장용 코팅된 비드를 250 mg의 투여량을 제공하는 크기(Size) #0 경질 껍질 젤라틴 캡슐에 직접 채우고 그 후 열 유도 선 캡(heat induction lined cap)을 갖는 적절한 HDPE 병에 포장했다.

표 1

[0113]

배치 식

생성물: 프로안토시아닌 중합체 장용 코팅된 비드	
배치 크기: 578.0 gm	
원료 물질	배치당 사용된 양
당질 논파레일 구형물, NF (40/60)	100.0 gm
프로안토시아닌 중합체 조성물	372.8 gm
히드록시프로필메틸셀룰로오즈 E5, USP(K29/32)	8.7 gm
오파드리 클리어(YS-1-19025A)	2.9 gm
"EUDRAGIT™ L30D-55"(30% 고체)	279.4 gm
트리에틸 시트레이트, NF	8.4 gm
글리세릴 모노스테아레이트	1.4 gm
물, USP(과정 중 제거됨)	1284.8 gm

[0114]

1B. 캡슐화된 장용 코팅된 비드

[0115]

하기 기재된 것은 논파레일 당질 구형물을 포함하지 않는 캡슐화된 장용 코팅된 비드 제제를 제조하는데 사용되는 방식 및 방법이다. 하나의 제제는 83.3% w/w의 프로안토시아닌 중합체 조성물, 0.5% w/w의 오파드리 클리어, 14.5% w/w의 "EUDRAGIT™ L30D-55", 1.9% w/w의 트리에틸 시트레이트 및 0.34%의 글리세릴 모노스테아레이트를 포함한다.

[0116]

먼저 상기 비드를 50 mm의 Wurster 컬럼을 갖는 16 리터 에어로르나틱(aerornatic) MP-1 유동층 프로세서에 오파드리 클리어 5% 용액으로 실 코팅했다. 상기 실 코팅에 적용하기 위한 코팅 파라미터는 50℃ 내지 60℃의 유입구(inlet) 온도, 25℃ 내지 40℃의 배출구(outlet) 온도, 30 내지 40 CMH의 공기 부피, 분당 6 내지 12 그램의 스프레이 속도, 및 2.5 Bar의 공기압이었다. 상기 실 코팅을 적용한 후, 상기 비드를 분리하고 425 μ보다 크고 1000 μ보다 작은 비드에 스크린했다. 그 후 적절한 크기의 비드를 장용 코팅을 위해 상기 유동층 프로세서에 다시 채웠다. 각 1000 g의 프로안토시아닌 중합체 조성물 비드의 경우, 장용 코팅 현탁물을 811.97 g의 "EUDRAGIT™ L30D-55", 24.36 g의 트리에틸 시트레이트, 4.36 g의 글리세릴 모노스테아레이트 및 248.55 g의 정제수로부터 제조했다. 상기 현탁물은 지속적으로 상기 "EUDRAGIT™ L30D-55" 현탁물을 서서히 교반하고, 별개의 용기에서, 정제수 중에 상기 트리에틸 시트레이트 및 활석을 현탁하고 균일화하여 제조했다. 그 후 상기 트리에틸 시트레이트/활석 혼합물을 상기 "EUDRAGIT™ L30D-55" 현탁물에 첨가했고, 상기 결과물인 코팅 분산물을 침강하는 것을 막기 위해 스프레이 과정 동안 교반했다. 그 후 상기 비드를 하기 파라미터 하에 상기 유동층 프로세서에서 코팅했다: 상기 유입구 온도는 42℃ 내지 47℃이고; 상기 배출구 온도는 28℃ 내지 34℃이고; 상기 공기 부피는 30 내지 40 CMH이고; 상기 스프레이 속도는 612 g/분이며; 및 상기 공기압은 2.5 Bar였다. 그 후 상기

결과물인 장용 코팅된 비드를 크기 #0인 경질 껍질 젤라틴 캡슐에 채웠다.

[0117]

1C. 장용 코팅된 과립 및 분말 입자

[0118]

하기 기재된 것은 경질 껍질 젤라틴 캡슐 중에 또는 경구 용액 중에 현탁된 장용 코팅된 과립 또는 분말(300 내지 500 μ 의 직경을 갖는 마이크로구)로서 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물을 제제화하는 방법이다. 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물 분말 입자를 고속 혼합기/과립기에서 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 고전단 분말 혼합에 의해 제조했다. 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물 과립은 상기 분말 입자를 집적하여 더 큰 과립으로 형성하기 위하여 고속 혼합기/과립기에서 상기 분말 상에 폴리비닐피롤리돈을 스프레이하여 제조했다. 유동층 기기를 사용하여, 그 후 상기 과립 또는 분말을 (물과 함께 혼합된) 오드리 클리어의 실 코트로 피복하고 그 후 30% w/w 건조 메타크릴레이트 중합체 성분을 포함하고 유화제로서 0.7% 소듐 라우릴 설페이트 NF (SLS) 및 2.3% 폴리소르베이트 80 NF (Tween™ 20)가 공급되어 있고, 여기에 가소제인 트리에틸 시트레이트 및 글리세릴 모노스테아레이트가 상기 코팅의 탄성을 개선시키기 위해 첨가된 수성 분산제로서 적용된, 장용 코팅 "EUDRAGIT™ L30D"으로 코팅했다. 상기 장용 코팅된 분말의 최종 조성은 프로안토시아닌 중합체 조성물 81.8% w/w, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 1.5% w/w, 오파드리 클리어 0.5% w/w, "EUDRAGIT™ L30D" 14.5% w/w, 트리에틸 시트레이트 1.45% w/w, 및 글리세릴 모노스테아레이트 0.25% w/w이다. 상기 장용 코팅된 과립의 최종 조성은 프로안토시아닌 중합체 조성물 81.8% w/w, 폴리비닐피롤리돈 10%, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 1.5% w/w, 오파드리 클리어 0.5% w/w, "EUDRAGIT™ L30D" 14.5% w/w, 트리에틸 시트레이트 1.45% w/w, 및 글리세릴 모노스테아레이트 0.25% w/w이다.

[0119]

상기 장용 코팅된 프로안토시아닌 중합체 조성물 과립 또는 입자는 적절한 투여량을 제공하는 양으로 경질 껍질 젤라틴 캡슐에 채워질 수 있다.

[0120]

또한 상기 장용 코팅된 폴리안토시아닌 중합체 조성물 과립 또는 분말 입자는 경구 투여, 특히 소아 투여를 위해 용액 중에 현탁될 수 있다. 상기 현탁 용액은 2 g의 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 97.8ml 증류수 및 0.2 g의 Tween™ 80 중에 습윤하는 단계; 상기 제조물을 조음과 처리하여 균일하게 혼합하고, 상기 용액을 40℃로 가열하며, 3시간 동안 교반하는 단계; 그 후 상기 장용 코팅된 프로안토시아닌 중합체 조성물 분말 입자 또는 과립을 상기 균일 용액에 첨가하는 단계에 의해 제조했다.

[0121]

1D. 장용 코팅된 압축된 정제

[0122]

장용 코팅된 정제로서 희석제와 함께 프로안토시아닌 중합체 조성물을 제조하는 방법이 하기에 기재된다. 각 350mg 정제에 관하여, 250mg의 프로안토시아닌 중합체 조성물을 7mg의 가교된 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 ("AC-DI-SOL™")와 전체 질량이 350mg이 되도록 하는 충분한 질량의 미세결정질 셀룰로오스 ("AVICEL™ PH 200/300")로 과립화했다. 이들 성분을 V 블렌더에서 20 내지 30분 동안 혼합했다. 20 내지 30분 동안 혼합한 후, 1.75mg의 마그네슘 스테아레이트를 첨가했고 상기 혼합물을 추가로 4 내지 5분 동안 혼합했다. 상기 결과물인 과립을 5/16차 인치 표준 오목 펀치(5/16th inch standard concave punch)를 사용하여 회전 정제 압축기에서 압축했다. 상기 정제를 250 g의 "EUDRAGIT™ L30D-55", 7.5 g의 트리에틸 시트레이트, 37.5 g의 활석 및 205 g의 물로부터 제조된 장용 코팅 혼합물로 코팅했다. 그 후 상기 정제를 천공된 팬 코팅기 (예를 들어, "ACCELACOTA™" 시스템)에 배치하고 40℃에서 15 rpm으로 회전시켰다. 상기 장용 코팅 정제를 하기 조건: 유입 공기 온도 44℃ 내지 48℃, 배기 공기 온도 29℃ 내지 32℃, 생성 온도 26℃ 내지 30℃, 1mm 스프레이 노즐, 팬 속도 30 내지 32 rpm, 공기류 30 내지 32 CFM, 및 스프레이 압력 20 PSI 하에서 스프레이했다. 상기 정제를 상기 팬이 60℃의 유입 공기 온도에서 15 rpm로 회전하면서 30분 동안 마지막으로 경화(cure)했고, 그 후, 상기 열을 차단한 후, 상기 정제를 상기 정제가 상온까지 냉각될 때까지 15 rpm으로 회전시켰다.

[0123]

1E. 장용 코팅된 직접 압축가능한 정제

[0124]

장용 코팅된 정제로서 희석제 없이 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물을 제제화하는 방법은 하기에서 기재된 바와 같이 수행했다. 직접적으로 압축가능한 프로안토시아닌 중합체 조성물은 하기, 실시예 1F에 기재된 방법에 따라 제조했다. 125 mg의 정제는 2분 동안 99.6% w/w의 직접적으로 압축가능한 프로안토시아닌 중합체 조성물과 0.40% w/w의 마그네슘 스테아레이트를 함께 혼합하고 그 후 상기 물질을 1/4인치 지름의 원형 표준 오목 펀치를 사용하여 4 내지 10 Kp의 정제 강도로 회전 압축기 상에서 125 mg 정제로 직접 압축하여 제조했다.

- [0125] 상기 코어 정제를 시험하여 4 내지 10 Kp의 평균 강도($n=10$), 0.7%보다 낮은 파쇄도 ($n=20$), $125\text{mg} \pm 7\text{mg}$ 의 평균 정제 중량 ($n=10$), 3.9 내지 4.1mm의 평균 두께 ($n=10$), 및 20분 이하의 봉해 시간 ($n=6$)을 갖는 것을 확인했다.
- [0126] 상기 코팅 분산물은 정제 100 g당, 22.22 g의 30% w/w "EUDRAGIT™ L30D-55" 현탁물을, 균일해질 때까지 혼합된 0.67 g의 트리에틸 시트레이트, 1.67 g의 활석 및 20.44 g의 정제수의 혼합물과 계속 서서히 교반하면서, 혼합하여 제조했다. 상기 코팅 분산물은 침강하는 것을 피하기 위해 계속적으로 교반했다.
- [0127] (100,000개의 배치의) 상기 정제를 Compu-Lab 24인치/30L 팬에서 상기 코팅 분산물로 코팅했다. 상기 정제를 상기 팬에서 3 내지 5 rpm의 속도로 흔들었고(jog) 35℃ 내지 40℃의 온도에서 예열했다. 그 후 상기 정제를 하기 파라미터: 유입구 온도 45℃ 내지 65℃; 배기 온도 27℃ 내지 34℃; 생성 온도 28℃ 내지 32℃; 팬 속도 8 내지 14 rpm; 공기류 180 내지 240 CFM; 공기 스프레이 압력 10 내지 20 psi(제곱 인치 당 파운드); 초기 스프레이 속도 3 내지 4 그램/분/kg; 및 최종 스프레이 속도 4 내지 8 그램/분/kg에서 6% 내지 8%로 중량이 증가(gain)되도록 상기 장용 코팅 분산물로 코팅했다. 그 후 상기 정제를 45℃ 내지 50℃의 유입구 온도 및 3 내지 5rpm의 팬 속도를 갖는 팬에서 30분 동안 경화했다. 마지막으로, 상기 정제를 3 내지 5rpm의 팬 속도로 팬에서 상온까지 냉각시켰다. 그 후 125mg의 정제 중 4개를 크기 0, 불투명 Swedish 오렌지색의 젤라틴 캡슐에 채워 넣었다.
- [0128] 상기 장용 코팅된 프로안토시아니딘 중합체 조성물 정제를 내용물 균일성, 약물 방출, 미생물학적 시험 및 안정성에 관하여 시험했고, 또한 과정 중 일부 분석물에 관하여도 시험을 수행했다. 안정성 연구에서, 상기 프로안토시아니딘 중합체 조성물은 가속화된 온도 및 습도 조건 하에서 뿐만 아니라 상온에서 6개월의 저장 후에도 안정성을 유지했다. 마지막으로, 상기 코어 정제를 시험하여, 4 내지 10 Kp의 평균 강도($n=10$), 0.7%보다 낮은 파쇄도 ($n=20$), $125\text{mg} \pm 7\text{mg}$ 의 평균 정제 무게 ($n=10$), 3.9 내지 4.1mm의 평균 두께 ($n=10$), 및 20분 이하의 봉해 시간 ($n=6$)을 갖는 것을 확인했다.
- [0129] **1F. 장용 코팅된 직접적으로 압축된 정제**
- [0130] 장용 코팅된 정제로서, 회석제가 없이, 상기 프로안토시아니딘 중합체 조성물을 제조하는 것은 하기 기재된 바와 같이 수행했다. 상기 직접적으로 압축가능한 프로안토시아니딘 중합체 조성물은 하기, 실시예 2에서 기재된 바와 같이 분리했다. 상기 코어 정제는 024R (30메시) 스크린을 갖는 Quadro Comil에 (전체 약 16kg인) 정제 당 250mg의 프로안토시아니딘 중합체 조성물을 분쇄하고 그 후 Patterson Kelley 2 입방 فوت 트윈 썬질(Patterson Kelley 2 cubic foot twin shell) 블렌더에 상기 분쇄된 조성물을 혼합하여 제조했다. 그 후 정제 당 1mg 마그네슘 스테아레이트 (Spectrum Quality Products, Inc., New Brunswick, NJ)를 상기 블렌더의 상기 조성물에 첨가했고 2분 동안 혼합했다. 그 후 상기 혼합물을 8 내지 15kp의 정제 강도 및 0.5%보다 작은 파쇄도에 도달하도록 회전 정제 압축기 상에서 (250 mg의 프로안토시아니딘 중합체 조성물을 포함하는) 251 mg의 정제로 압축했다.
- [0131] 상기 코팅 분산물은 먼저 제1 용기에서 상기 (115 그램의 코팅된 정제 당 주어진 중량인) 25g(7.5g 고체)의 "EUDRAGIT™ L30D-55" (HuIs America, Inc., Somerset, N.J.) 분산물을 혼합하여 제조했다. 상기 염료 분산물은 제2 용기에서 39.59g의 정제수, 3.30 그램의 활석 (Alphafil™ 500)(Whittaker, Clark & Daniels, Inc., South Plainfield, N.J.), 6.06g(3.15g 고체)의 White Dispersion (염료) (Warner- Jenkinson, Inc., St. Louis, Mo.), 및 그 후 1.05g의 트리에틸 시트레이트 (Morflex, Inc., Greensboro, N.C)를 일정하게 교반하면서 연속적으로 첨가하여 제조했다. 그 후 상기 혼합물을 15분 동안 또는 균일화될 때까지 균일화했다. 천천히 교반하는 동안, 상기 염료 분산물을 상기 "EUDRAGIT™ L30D-55" 분산물에 첨가했고 그 후 스프레이를 하기 전 30분 동안 교반했다. 또한 교반을 침강하는 것을 막기 위해 상기 스프레이 과정 동안 유지했다.
- [0132] 상기 정제를 Compu-Lab 24인치/30L 팬의 50,000 개의 배치에서 하기 셋팅(setting):10 내지 20 psi의 분무 공기압; 35℃ 내지 60℃의 팬 유입 공기 온도; 5 내지 6 인치의 노즐 팁에서 정제 베드(bed)까지의 거리; 및 4/2 배플/노즐로 코팅했다. 상기 정제를 상기 팬에 첨가한 후, 상기 팬을 3 내지 5 rpm의 속도로 흔들었고 40℃까지 가열했다. 그 후 상기 정제를 11 내지 13%의 중량이 증가할 때까지 하기 파라미터:(스프레이를 하는 10분 이내에 이루어 지는) 27℃ 내지 33℃의 표적 배출 온도; 8 내지 12rpm의 팬 속도; 180 내지 240 CFM의 공기류 ; 및 2 내지 5 그램/분/kg의 스프레이 속도에 따라 스프레이했다. 상기 원하는 중량 증가를 이룬 후, 열을 차단하고 상기 팬을 상기 정제가 30℃ 이하로 냉각될 때까지 3 내지 5 rpm으로 흔들었다.

- [0133] 상기 정제를 크기 AA 불투명 Swedish 오렌지색의 DB 젤라틴 캡슐에 캡슐화했다 (Capsugel, Greenwood, S. C).
- [0134] 또한 500mg의 정제를 코팅이 25,000 정제의 배치 상에서 8 내지 10%의 중량 증가에 도달할 때까지 하는 것을 제외하고, 상기 기술된 바와 같이 제조했다.
- [0135] **실시예 2: 직접적으로 압축가능한 프로안토시아닌 중합체 조성물의 분리**
- [0136] (상기 실시예 1E 및 1F에서 상기 제제를 제조하는데 사용된) 직접적으로 압축가능한 프로안토시아닌 중합체 조성물은 하기와 같이 상기 크로톤 레치레리 (*Croton lechleri*)의 라텍스로부터 분리했다.
- [0137] 460 리터의 크로톤 레치레리 (*Croton lechleri*) 라텍스를 10분 동안 940 리터의 정제수와 혼합하고 그 후 4℃에서 밤동안(12시간) 놓아 두었다. 붉은 색의 상청액을 보유 탱크 (holding tank)로 펌핑하고 상기 잔여물을 제거했다. 그 후 상기 상청액을 10분 동안 혼합하여 200 리터의 n-부탄올로 추출하고 그 후 상기 상(phase)을 분리했다. 상기 n-부탄올 상을 제거하고, 상기 수성 상을 매번 200 리터의 n-부탄올로 2회 이상 추출했다. 추출 후, 상기 수성 상을 1 KDa의 컷-오프 막 (저단백질 결합성 셀룰로오즈막)을 사용한 초여과(ultrafiltration)에 의해 농축하고, 그 후 상기 보유물을 약 37℃(±2℃)의 트레이 건조기에서 건조했다.
- [0138] 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제를 위하여, 상기 건조된 6kg의 추출물을 75 리터의 정제수에 용해했고 90분 동안 교반했다. 상기 용해된 물질을 직렬로 연결된 35 리터의 CM-Sepharose 컬럼 (약한 양이온 교환 수지) 및 70 리터의 LH-20 컬럼 (크기배제 수지)로 구성된 두개의 컬럼 크로마토그래피 시스템 상에서 크로마토그래피했다. 상기 물질을 상기 CM-Sepharose 컬럼 상에 적재했고, 140 리터 정제수로 세척했으며, 그 후 375 리터의 30% 아세톤으로 상기 LH-20 컬럼 상으로 용출했다. 이 시점에서, 상기 두 개의 컬럼을 분리했고, 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물을 상기 LH-20 컬럼 상에서 250 리터의 45% 리터 아세톤으로 용출했다. 분획들을 10 리터 병에 수집했고 UV 검출기로 460nm에서 모니터했다. 460nm에서 검출가능한 흡수도를 갖는 물질을 포함하는 분획을 모으고 1 KDa 컷-오프 막(저단백질 결합성 셀룰로오즈 막)을 사용하여 초여과(ultrafiltration)에 의해 농축했다. 상기 보유물을 약 37℃(±2℃)에서 워터배스의 회전 증발기를 사용하여 건조시켰다.
- [0139] 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물을 직접적인 압축가능성에 관하여 시험했다. 어떠한 결합체 또는 부형제도 없는 상태에서, 250mg의 상기 프로안토시아닌 중합체 조성물의 부분을 정제용 기기에 배치하고 그 후 다양한 두께의 정제로 압축했다(즉, 정제를 형성하기 위해 상기 조성물에 가하는 압력이 커질수록, 상기 결과물인 정제는 더 가늘어짐). 그 후 상기 정제의 강도는 통상적인 강도 시험에서 결정했다. 8 내지 15 kp의 강도를 갖는 정제의 파쇄도는 USP 23<1216>에 기재된 것과 같이 결정했다. 상기 파쇄도는 중량의 0.5% 손실보다 작았다.
- [0140] **실시예 3: 약물 생성물의 성분, 조성, 및 제조방법**
- [0141] **3A. 약물 생성물**
- [0142] 상기 약물 생성물인, 크로페레머는 크기 00, 불투명 Swedish 오렌지색 젤라틴 캡슐 중에 과-캡슐화되고 미세결정질 셀룰로오스로 다시 채워진 125mg의 장용-코팅된 정제로 구성된다. 각 캡슐은 1, 2, 또는 4개의 장용-코팅된 정제를 포함한다. 상기 정제 코어는 99.93%의 크로페레머 및 0.07%의 마그네슘 스테아레이트로 구성되고 메타크릴산 공중합체로 코팅된다.
- [0143] **3B. 약물 생성물의 성분**
- [0144] 크로페레머는 Napo Pharmaceuticals, Inc.에서 구입했고, 현행 Good Manufacturing Practices (current Good Manufacturing Practices, cGMP) 하에서 제조되었다. 마그네슘 스테아레이트는 Mallinckrodt (또는 동등)에 의해 제조되었고, 27 USP/NF에 기재된 바와 같은, 마그네슘 스테아레이트에 관한 명세서에 부합한다. 상기 마그네슘 스테아레이트는 제조자에 의해 식물성 원(source)으로부터 유래된 것임을 보증받았다. 미세결정질 셀룰로오즈는 FMC (또는 동등)에 의해 제조되었고 27 USP/NF에 기재된 바와 같은, 미세결정질 셀룰로오즈에 관한 명세서에 부합한다. 고-밀도 및 저-밀도 미세결정질 셀룰로오즈 모두를 채택했다. 메타크릴산 공중합체는 제품명 Eudragit[®] (L30-D55)로서 DeGussa tinter에 의해 제조되고 27 USP/NF에 기재된 바와 같은, 메타크릴산 공중합체, 유형 C에 관한 명세서에 부합한다. 트리에틸 시트레이트는 Morflex (또는 동등)에 의해 제조되었고 27 USP/NF에 기재된 바와 같은, 트리에틸 시트레이트를 위한 명세서에 부합한다. 활석은 Whittaker, Clark 및 Daniels (또는 동등)에 의해 제조되었고, 27 USP/NF에 기재된 바와 같은, 활석에 관한 명세서에 부합한다. 정제수는 상기 약물 생성물 제조자에 의해 공급되었고 27 USP/NF에 기재된 바와 같은, 정제수에 관한 명세서에 부합한다. Swedish 오렌지색 불투명, 크기 00, 경질 젤라틴 캡슐 몸체 및 캡은 Capsugel, Inc. (Greenwood, SC)에서 구입했다. 상기 제조자는 상기 캡슐이 현행 Good Manufacturing Practices (cGMP). cGMP 하에 젤라틴에 관

한 현행 National Formulary (NF)의 요구사항에 부합하는 젤라틴으로부터 제조된 것임을 보증했다.

3C. 약물 생성물의 조성

상기 정제 코어 및 상기 장용-코팅된 정제의 조성은 표 2 및 표 3에 각각 기재되어 있다. 크로페레머 및 마그네슘 스테아레이트의 양은 상기 크로페레머의 수분 함량을 조절하는, 상기 약물 성분의 무수성 강도(potency)에 기초하여 조정되었다. 코팅 후의 중량 증가량은 약 10%이다. 상기 임상적인 배치 크기는 100,000 내지 150,000 장용-코팅된 정제이다. 뒤이어, 1, 2, 또는 4개의 장용-코팅된 정제를 크기 00인 캡슐에 배치하고 각 캡슐의 중량 및 플라세보의 중량을 매치시키기 위해 미세결정질 셀룰로오스로 다시 채웠다.

표 2

약물 생성물인 125mg의 정제 코어의 조성

성분	등급	목적	양적 조성	이론적 mg/유효용량
크로페레머	cGMP	활성	99.93%	125 mg
마그네슘 스테아레이트	27 USP/NF	윤활제	0.07%	0.13 mg
합계			100%	125.13 mg

표 3

약물 생성물인 125mg의 장용-코팅된 정제의 조성

성분	등급	목적	양적 조성	이론적 mg/유효용량
크로페레머 정제	cGMP	활성	90.0%	125.13 mg
Eudragit L-30 D55	27 USP/NF	코팅	7.4%	34.5 mg (10.4 mg 고체)
트리에틸 시트레이트	27 USP/NF	가소제	0.8%	1.05 mg
활석	27 USP/NF	분산성	1.8%	2.6 mg
정제수*	27 USP/NF	용매	N/A*	21.9 mg
합계			100%	136.4 mg

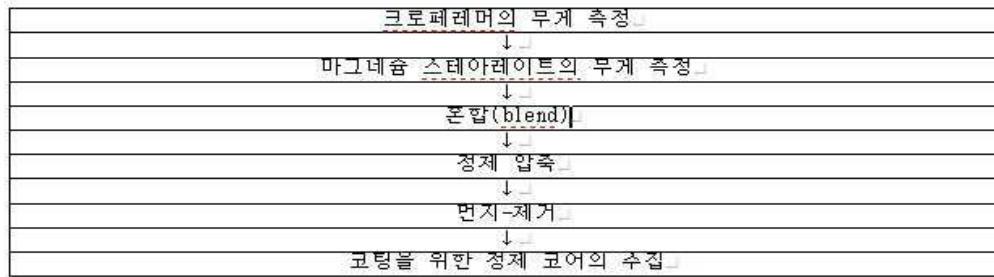
*정제수는 과정 중 제거됨.

3D. 상기 약물 생성물을 제조하는 방법

I. 정제 코어의 제조

수분량을 조절하는 무수물 기준(anhydrous basis)으로 한, 크로페레머의 강도에 기초하여, 충분한 양의 크로페레머 및 마그네슘 스테아레이트를 제조하기 전에 준비했다. 크로페레머를 상기 블렌더에 첨가했고 마그네슘 스테아레이트를 스크린하고 상기 크로페레머에 첨가했다. 상기 크로페레머 및 마그네슘 스테아레이트를 혼합하고, 대표적인 혼합된 샘플을 취하여, 수율을 결정했다. 수율은 100±3% 여야 한다. 혼합 균일성은 상기 혼합물이 99.9% 활성이기 때문에, 필요한 경우를 제외하고는 결정하지 않았다. 상기 혼합물을 1/a 인치 원형 오목 펀치를 사용하여, 회전 정제 압축기 상에서 직접적으로 압축했다. 종료된 정제 코어는 먼지를 제거하고 코팅을 기다리며 용기에 배치했다. 제조 진행과정의 개시 전, 선-생산 과정을 수행하여 상기 표적된 정제-코어 중량, 두께, 및 강도에 부합하기 위해 속도 및 상기 압축기의 압력을 조절했다. 또한, 파쇄도 및 분해도를 측정했다. 상기 제조 진행과정 동안, 정제-코어 샘플을 주기적인 간격으로 획득하여 상기 정제가 상기 표적된 정제 중량, 두께, 및 강도에 부합하는지를 확인했다. 대표적인 정제 코어를 강도, 두께, 중량, 파쇄도, 및 분해도에 관하여 추가적인 시험을 하기 위해 상기 제조 진행과정의 초기, 중기, 및 중기 동안에 획득했다. 평균 정제-코어 중량은 상기 표적된 정제-코어 중량의 ±5% 여야 한다. 정제 코어, 샘플 정제 코어, 정제-코어 폐기물, 및 혼합물 폐기물의 수를 조정하고 백분율 어카운터빌리티(accountability)를 계산했다. 상기 백분율 어카운터빌리티는 95% 보다 작지 않아야 하고 103% 보다 크지 않아야 한다. 상기 정제 코어 제조 과정의 진행도는 하기에서 표현된다.

[0153] 정제 코어 제조 과정의 진행도



[0154]

[0155]

II. 정제 코어의 코팅

[0156]

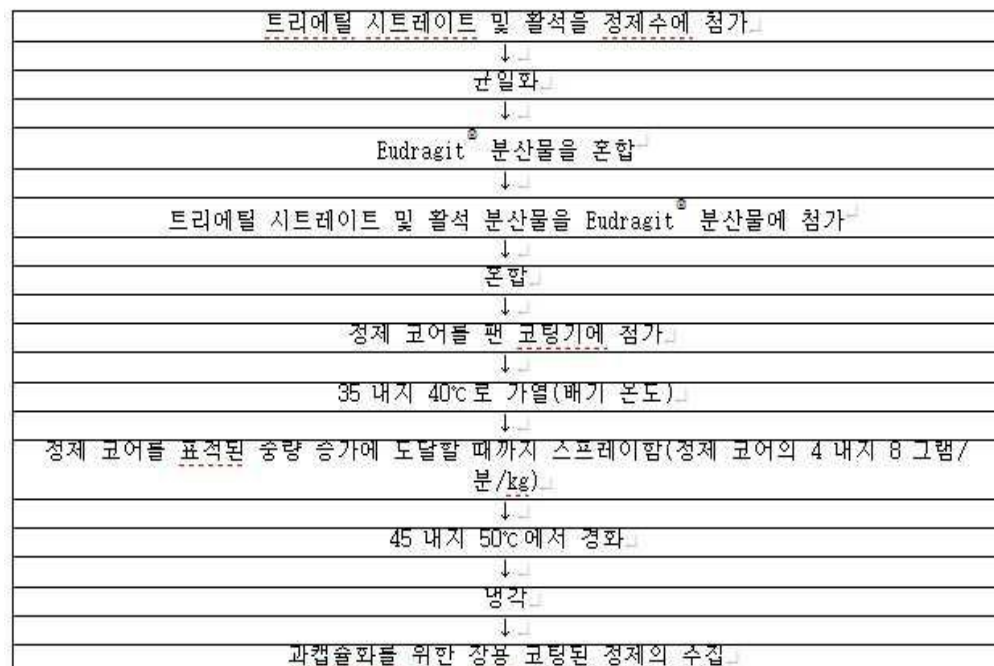
Eudragit[®], 트리에틸 시트레이트, 활석, 및 정제수의 양을 명목상 10% 정제-코어 중량 증가에 기초하여 계산하고 준비했다. 정제수를 고-전단 혼합기가 장착된 적절한 용기에 채웠다. 상기 트리에틸 시트레이트 및 활석을 상기 용기에 첨가하고 균일화될 때까지 혼합했다. 프로펠러 혼합기가 장착된 별개 용기에, 상기 Eudragit[®] 분산물을 채우고 혼합했다. 상기 트리에틸 시트레이트 및 활석 분산물을 Eudragit[®] 분산물에 첨가하고 스프레이 과정 동안 계속적으로 교반했다. 상기 팬-코팅기 기기의 파라미터를 적절하게 조절하고 상기 라인(line)을 상기 코팅 분산물로 채웠다. 상기 정제 코어를 코팅 팬에 채우고 상기 코팅 팬이 흔들리는 동안 35℃ 내지 40℃로 가열했다. 일단 상기 온도에서, 상기 정제 코어의 평균 중량을 기록하고 상기 표적된 코팅된 정제 중량을 계산했다. 뒤이어, 상기 정제 코어에 대하여 스프레이했고 상기 표적된 중량 증가에 부합할 때까지 주기적으로 중량을 확인했다. 상기 표적된 스프레이 속도 (정제 코어의 4 내지 8그램/분/kg), 상기 표적된 배출 온도 (35 내지 40℃), 및 유입 온도를 빈번한 간격으로 모니터링했다. 상기 정제를 45 내지 50℃에서 30분 동안 경화했고, 그 후 냉각시켰다. 대표적인 장용-코팅된 샘플을 시험을 위해 취했다. 상기 평균 장용 코팅된 정제 중량은 상기 표적된 장용-코팅된 정제 중량의 ±5% 이내여야 한다.

[0157]

장용-코팅된 정제, 장용-코팅된 정제 샘플의 중량, 및 장용-코팅된 정제의 이론적인 정량을 결정했고 상기 백분율 카운터블 수율을 계산했다. 상기 백분율 카운터블 수율은 95%보다 작지 않아야 하고 103%보다 크지 않아야 한다. 상기 정제-코어 스프레이-코팅 과정은 하기에서 설명된다.

[0158]

정제-코어 스프레이-코팅 과정



[0159]

[0160]

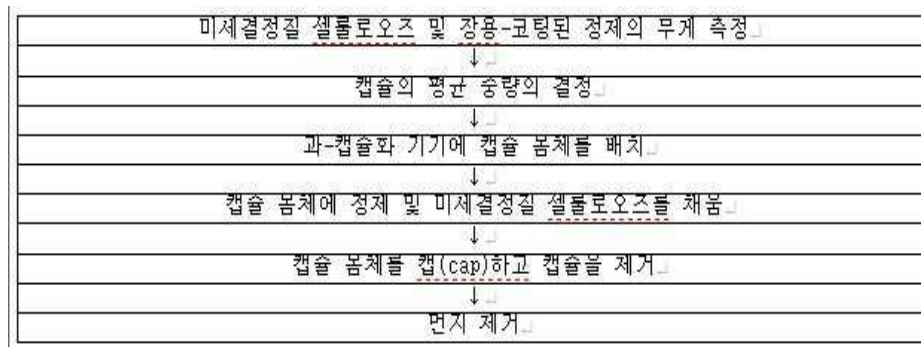
III. 과캡슐화된 장용-코팅된 정제의 제조

[0161]

상기 장용-코팅된 정제 및 미세결정질 셀룰로오스를 각 캡슐 강도의 과캡슐화하기 위해 개별적으로 준비했다. 캡슐화되는 미세결정질 셀룰로오스의 양은 정확한 투여 제형 (125 mg, 250 mg, 또는 500 mg)에 따라, 명목상 600 내지 800 mg 캡슐 중량을 이루기 위해 계산했다. 상기 캡슐의 평균 중량은 100개의 캡슐의 평균 값을 기초로 계산했다. 상기 캡슐을 크기 00의 변동부가 설치되고 적당한 양의 정제 및 미세결정질 셀룰로오스의 전달을 위해 조정된 반-자동 과-캡슐화 기기를 사용하여 채웠다. 예비-생산 진행과정을 상기 표적된 그로스(gross) 캡슐 중량 (캡슐 껍질 + 정제 및 미세결정질 셀룰로오스)에 부합하기 위해 트레이 충전 중량, 탬퍼(tamper) 상의 회전수, 및 정해진(tamped) 시간수를 조절하기 위해 수행했다. 각 트레이를 상기 캡슐 트레이에 상기 캡슐 물체를 배치시켜 준비했다. 각 캡슐 물체를 상기 정제 및 미세결정질 셀룰로오스의 표적된 양으로 채워 표적된 충전이 되도록 했다. 상기 캡을 상기 물체 상에 배치하여 폐쇄했다. 상기 캡슐을 상기 트레이로부터 제거하고 먼지를 제거했다. 각 트레이로부터 캡슐의 복합물을 내부-과정 및 방출 시험을 위해 수집하고 중량을 측정했다. 상기 평균 캡슐 중량은 상기 표적된 캡슐 중량의 $\pm 5\%$ 이내였다. 그 후 상기 과정을 원하는 수의 캡슐이 채워질 때까지 반복했다. 손상된 캡슐, 장용-코팅된 정제 폐기물, 및 미세결정질 셀룰로오스 폐기물을 최종 생성물 조정(reconciliation)을 위해 수집했다. 상기 최종 캡슐의 복합물은 방출 시험을 위해 보냈다. 최종 캡슐, 샘플 캡슐, 손상된 캡슐, 및 약물 물질 폐기물의 수를 조정하고 상기 백분율 카운터빌리터를 계산했다. 상기 백분율 카운터빌리터는 95%보다 작지 않고 103%보다 크지 않아야 한다. 상기 장용-코팅된 정제의 과-캡슐화의 진행도는 하기에 표현된다.

[0162]

장용-코팅된 정제의 과-캡슐화의 진행도



[0163]

[0164]

실시예 4: 설사 우세형 과민성 대장 증후군을 앓고 있는 환자에 대한 장용으로 코팅된 프로안토시아닌 중합체 조성물의 효과

[0165]

4A. 치료

[0166]

연구는 설사 우세형 과민성 대장 증후군 (d-IBS)을 갖는 환자에 있어서 16-주, 복수-중심, 상 2(Phase 2), 무작위적, 이중-맹검(double-blind), 플라세보(placebo) 조절된 연구였다. 과민성 대장 증후군의 진단에 관한 Rome II 기준에 의해 지지되는 것과 같은 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 정의에 부합하는, 246명의 개체를 4개의 군: 플라세보, 125mg 1일 2회 투여군(bid), 250 mg 1일 2회 투여군, 및 500 mg 1일 2회 투여군으로 무작위로 선정했다. 상기 연구는 2주의 치료가 없는 스크리닝 기간, 12주의 맹검 치료 기간, 뒤이어 2주의 치료가 없는 추적(follow-up) 기간으로 구성된다.

[0167]

상기 2주의 스크리닝 기간 동안, 개체는 그의 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)의 증상의 상태에 대한 정보를 터치-톤 전화 다이어리(touch-tone telephone diary)를 통해 날마다 자가-보고했다. 이는 복부 통증 및 불편, 배변 빈도, 굳기 및 절박성에 관한 정보를 포함한다. 만약 상기 개체가 상기 스크리닝 기간의 종료시까지 계속해서 상기 기준의 사항에 부합하고, 상기 스크리닝 기간 동안 상기 다이어리에서 얻어진 정보가 그들이 활성인 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 갖는 것으로 나타나면[날마다의 배변 빈도 평균 ≥ 2 ; 통증 점수 ≥ 1 ; 대변 굳기 ≥ 3 (통증 및 굳기에 관한 5-포인트 Lickert 규모)], 개체를 컴퓨터로 생성되는 중심 무작위 스키마(computer-generated central randomization schema)에 따라 4개의 군 중의 하나로 무작위로 선정했다.

[0168]

상기 12주의 이중-맹검 치료 기간 동안, 개체는 지시된 바와 같이 터치-톤 전화 다이어리 시스템을 통해 날마다 기록하고 주마다 평가하는 것을 계속 했다. 개체를 연구 평가 방문을 위하여 추가적인 연구 약물을 받는 시점인

상기 치료 기간 동안의 매 4주마다 관찰했다.

상기 2주의 치료가 없는 추적 기간 동안, 개체는 날마다 기록하고 주마다 평가하는 것을 계속했다.

결과:

약물과 관련된 심한 부작용은 없었다. 부작용 비율은 표 4에 보이는 바와 같이 모든 용량의 군 사이에서 유사했다. 변비에 있어서 어떠한 약물 또는 용량과 관련된 차이점은 없었다.

표 4

부작용의 요약¹

	플라세보	125mg 비드 (bid)	250mg 비드	500mg 비드
환자수/군	61	62	59	62
1이상의 부작용을 갖는 환자수(≥1AE)	14	12	15	15
GI 부작용의 수		10	10	10
GI 사항				
복부 팽만	0	1	0	1
복부 통증	1	2	1	2
복부 압통(tenderness)	0	0	1	0
변비(constipation)	1	3	2	1
설사	1	2	1	0
건조 입	0	0	0	2
트림	0	0	0	1
위창자내공기참(flatulence)	1	1	3	1
혈변배설(haematochezia)	0	0	1	0
치질	0	1	0	0
구역질	3	0	1	1
절박성	0	0	0	1
다른 부작용의 수	11	12	15	14
다른 사항(> 1 부작용/군)				
현기증	1	0	3	0
두통	2	2	1	3
불안	2	0	0	1
불면	0	0	2	1
발진	1	2	0	0

¹가능함, 예상됨, 또는 관련성 있음.

일반적으로, 표 5에 나타난 바와 같이, 크로페레머 125 mg 비드(bid)는 여성에 있어서 가장 효능있는 종점 사이에 일관된 반응성을 보였다. 남성에 있어서 거의 효능이 없는 것으로 나타났다. 그러나, 군 크기가 너무 작아서 개별적으로 분석할 수는 없었다(13-16/군). 크로페레머는 변비를 일으키지 않기 때문에, 대변 굳기 점수는 정상(normal)에 도달하고 플라세보와 다르지 않았다. 모든 다른 종점(빈도, 절박성, 적절한 경감(adequate relief), 및 통증)에서, 각각의 연속적인 달에서 활성의 개선이 존재했고 2주의 치료가 없는 추적 기간 동안에는 증상이 예상했던 것과 같이 기준선 수준에 도달하기 시작했다. 또한 500 mg의 크로페레머비드(bid)도 통증에 대하여 통계학적으로 유의한 효과를 가졌다(통증 점수에서 0.48 감소; 통증이 없는 날은 22.44% 증가). 이 연구에 사용된 상기 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS) 집단에서 대표성이 없는 5명의 여성 질병 이상치(outlier)(기준선에서 9 배변/일보다 큰 값을 가졌고 무작위된 모든 여성 개체의 평균 배변 빈도에서 3보다 큰 표준 편차를 보임)가 존재하여 개략적으로 표현된 모든 분석물에서 제외했다.

표 6에 나타난 바와 같이, 250 mg 및 500 mg 비드(bid)에서의 크로페레머는 상기 플라세보 군보다 빈도 및 굳기에 대해 더 낮은 효과를 가졌다. 크로페레머 500 mg 비드로 치료된 개체는 플라세보와 비교하여 배변 빈도에 있어서 일당 배변 평균 증가의 절반보다 더 큰 값을 가졌다. 평균 배변 굳기는 플라세보와 비교하여 0.22점이 더

높았다(느슨한 굳기에 더 가까움).

표 5

[0176]

여성에 있어서 크로페레머 125 mg 1일 2회 투여의 효능

(Δ 플라세보로부터의) 종점	결과 ¹
굳기 점수	-0.03
빈도(배변/일)	-0.7
절박성이 없는 날	11.2%
통증 점수	-0.42
통증이 없는 날	12.76%
적절한 경감(adequate relief)	16%

[0177]

¹달 3의 결과; 모든 군에서 배제된 질병 이상치(outlier)를 갖는 분석 사례가 관찰됨(평균 기준선 빈도 > 9 배변/일). * p<0.05에서 통계학적으로 유의함.

표 6

[0178]

대변 굳기 및 빈도에 관한 크로페레머 250 및 500 mg 비드(bid)의 효과

(Δ 플라세보로부터의) 종점	250 mg 비드 ¹	500 mg 비드 ¹
굳기 점수	0.19	0.22
빈도(배변/일)	0.24	0.60

[0179]

¹달 3의 결과; 모든 군에서 배제된 질병 이상치를 갖는 분석 사례가 관찰됨(평균 기준선 빈도 > 9 배변/일).

[0180]

도 4에 도시된 바와 같이, 크로페레머 125 mg 비드로 치료된 여성 개체는 배변 빈도에 있어서 임상적으로 유의한 감소를 가졌다. 크로페레머의 사용은 하루 한 번의 배변보다 더 많은 감소를 일으켰다. 배변 빈도에 있어서 상기 달에서 달로의 개선은 수치가 기준선에 도달하면서 달 2에서 감소하는 상기 플라세보 효과에 의해 대조되었다. 상기 치료가 없는 기간이 달 3의 종점에서 시작했을 때, 상기 개체는 크로페레머를 섭취하는 것을 중단했고 상기 효과는 예상했던 것과 같이 사라지기 시작했다.

[0181]

도 5에서 도시한 바와 같이, 크로페레머는 절박성이 없는 일수에 있어서 증가를 나타냈다. 달 3에서, 상기 플라세보 군에서 관찰된 절박성이 없는 날의 23.9% 증가 대비 상기 크로페레머 군에서 절박성이 없는 날의 35.1% 증가가 있었다. 공통적으로 도시된 바와 같이, 달에서 달로의 개선이 존재했다. 상기 플라세보 효과는 달 2에서 절정이었고 수치가 기준선에 도달하기 시작하면서 급하게 감소했다. 상기 치료가 없는 기간이 달 3의 종점에서 시작했을 때, 상기 개체는 크로페레머를 섭취하는 것을 중단했고 상기 효과는 예상했던 것과 같이 사라지기 시작했다.

[0182]

도 6에 도시된 바와 같이, 크로페레머의 투여는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS) 증상의 적절한 경감을 기록하는 개체의 백분율에 있어서 증가를 나타냈다. 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)은 증상이 있는 군으로 구성되기 때문에, 상기 적절한 경감(adequate relief) 종점은 상기 치료가 그들의 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS) 증상을 얼마나 잘 처리하는가에 관한 환자에 의한 전체적인 평가이다. 125 mg 비드에서 크로페레머는 상기 플라세보 군과 비교하여 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS) 증상의 적절한 경감에 있어서 16%의 증가를 야기했다. 상기 관찰된 분석으로, 크로페레머의 활성화에 있어서 달에서 달로의 증가, 즉, 환자가 크로페레머를 오래 섭취하면 할수록, 증상의 경감은 더 커졌다. 이전 다른 종점에서 나타난 바와 같이, 상기 플라세보 효과는 달 2에서 절정이었고 그 후 감소했다.

[0183]

설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)은 통증의 배변 습관(bowel habit)의 변화와 밀접한 연관성에 의해 많은 기능성 장 질환과 구별된다. 과민성 대장 증후군의 진단에 관한 상기 Rome II 기준에 의해 정의되는 바와 같이, 통증은 비정상적인 배변 습관과 연관되어 있고 상기 배변 습관의 개선은 통증의 개선과 연관되어 있다. 이러한 연구에서 0은 통증이 없는 것이고 5는 심한 통증이 있는 것인, 5-포인트 규모를 갖는 통증 점수 및 통증이 없는 날의 존재를 측정했다. 도 4 및 도 5에 나타난 바와 같이, 크로페레머 (125 및 500 mg 비드)로 치료된 여성 개

체가 통증 점수 및 통증이 없는 날에 있어서 임상적으로 및 통계학적으로 유의한 감소 ($p < 0.05$)를 갖는다. 상기 효과는 도 6에서 도시된 주간별 통증 점수의 결과에서 관찰된 것과 같이 매우 일관적이다. 통증 경감에 관한 이러한 효과는 예기치 않은 것이며 놀라운 것이다.

[0184]

결론적으로, 125 mg 비드의 크로페레머는 안전하고 그의 투여는 여성 개체에 있어서 통증, 적절한 경감, 빈도, 및 절박성의 효능있는 종점에서 개선점을 보였다. 250 및 500 mg 비드의 크로페레머는 안전하고, 플라세보와 비교했을 때, 굳기 및 빈도의 설사 증상을 악화시키는 것으로 나타났다. 125 및 500 mg 비드의 크로페레머는 설사 우세형 과민성 대장 증후군(d-IBS)을 갖는 여성 개체에 있어서 통증 점수 및 통증이 없는 날에 통계학적으로 유의한 감소를 나타냈다.

[0185]

실시예 5: 크로페레머 작용 기작의 조사

[0186]

크로페레머의 작용 기작을 더 조사하기 위하여, 10 및 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 크로페레머를 세포성 시토킨 분비 분석 (IL1 α ; TNF- α -유도된 및 IL-1-유도된 PGE2 분비; IFN- γ ; IL-2, IL-4; IL-5; IL-6; IL-8; IL10 및 TNF- α) 및 분자 분석 (COX-1 및 COX-2 효소 분석, 및 글루코코르티코이드, 세로토닌 5HT3, δ -오피오드, κ -오피오드, μ -오피오드, 및 비-선택적 오피오드 수용체 결합 분석)의 선택된 패널에서 측정했다. 또한 크로페레머를 TNF- α - 및 IL-1-유도된 PGE 분비 분석에 해당하는 세포독성 분석 뿐만 아니라 ConA- 및 LPS-유도된 시토킨 분비 분석에 해당하는 세포독성 분석에서 시험했다.

[0187]

크로페레머는 10 및 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 TNF- α -유도된 및 IL-1-유도된 PGE2 분비 분석 뿐만 아니라 IFN- γ ; IL-2, IL-4; IL-6; IL-8; IL-10 및 TNF- α 시토킨 분비 분석(즉, IL-5를 제외한 모든 시토킨 분비 분석)에서도 유의한 ($> 50\%$) 저해성을 나타냈다. 또한 크로페레머는 ConA-매개된 시토킨 분비 분석 (IFN- γ , IL-2, IL-4 및 IL-10) 및 IL-1-유도된 PGE2 분비 분석에서 일반적인 세포독성 때문일 수 있는 ConA 및 IL-1-유도된 PGE2 세포독성 분석에서 유의한 세포독성 활성을 나타냈다.

[0188]

또한, 10 및 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서, 크로페레머는 COX1 및 COX2 효소 분석에서 각각, 73% 및 100% 저해성을 야기했다.

[0189]

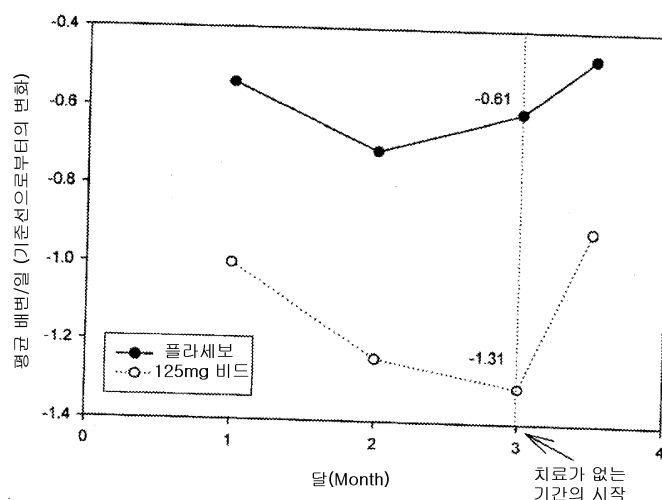
본 발명의 많은 변형 및 변화는 그 사상 및 범위로부터 벗어남없이 실시될 수 있고, 이는 당업자에게 자명할 것이다. 본 명세서에 기재된 구체적 구체예는 오로지 실시예를 통해 제공되고 본 발명은 청구범위에 권리화된 동등물의 전체 범위와 함께, 첨부된 청구범위의 용어에 의해서만 제한된다. 상기 변형은 상기 첨부된 청구범위의 보호범위 이내에서 부여되는 것으로 의도된다.

[0190]

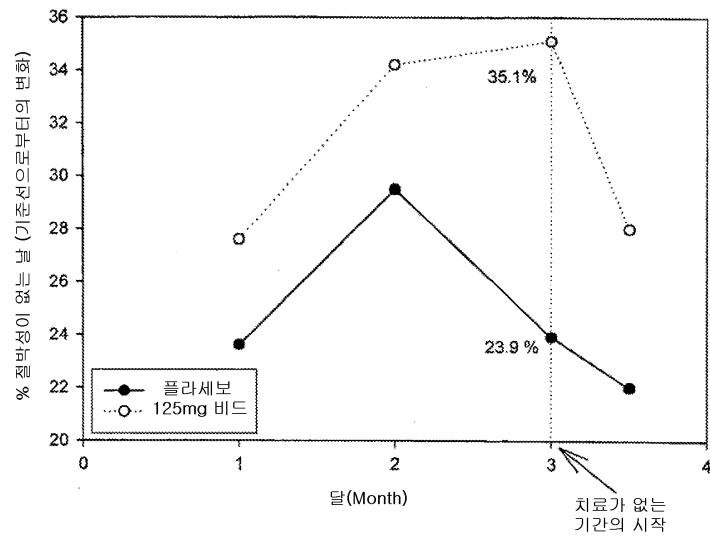
본 명세서에서 인용된, 특허 및 비-특허의 모든 참조 문헌은 각각의 개별적인 공개문헌 또는 특허 또는 특허출원이 모든 목적을 위해 구체적으로 및 개별적으로 그 전체로 참조에 의하여 포함되는 것으로 지적인 바와 같은 정도로 그 전체로서 및 모든 목적을 위하여 참조에 의하여 본 명세서에 포함된다.

도면

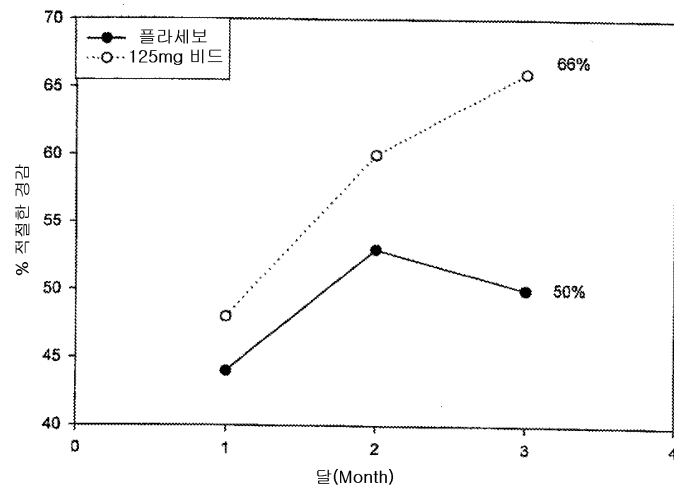
도면1



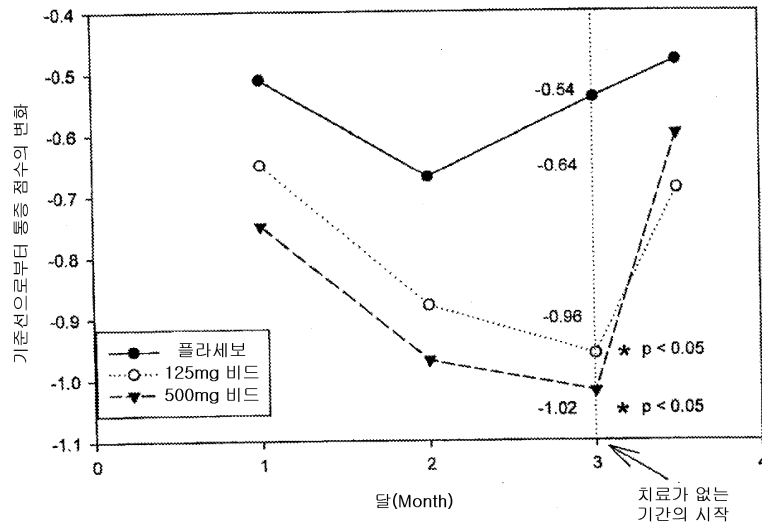
도면2



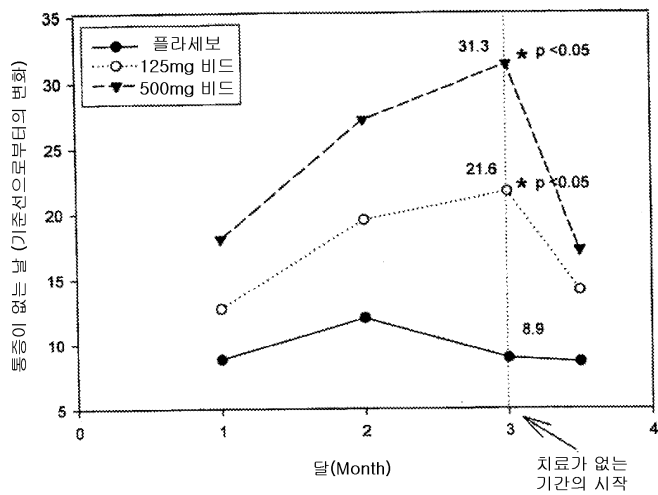
도면3



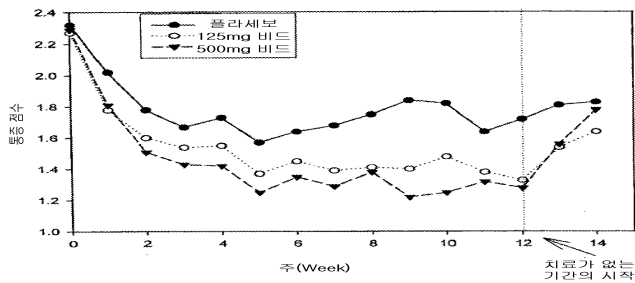
도면4



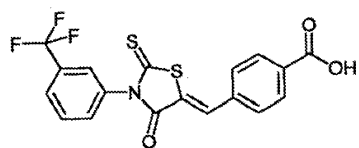
도면5



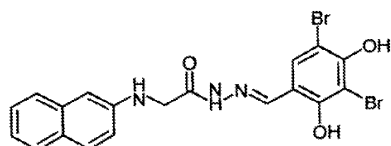
도면6



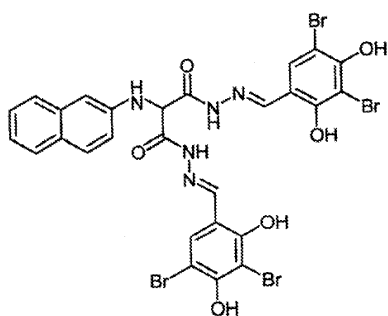
도면7a



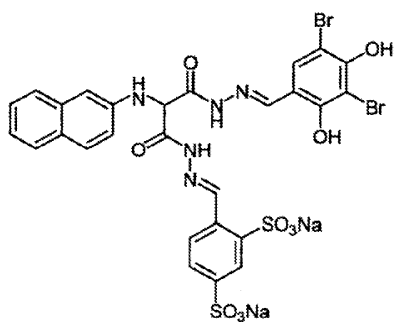
도면7b



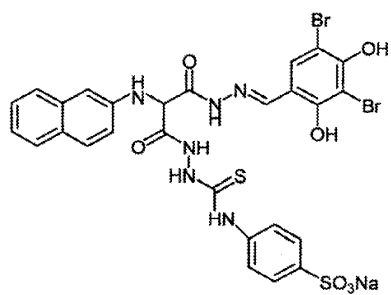
도면7c



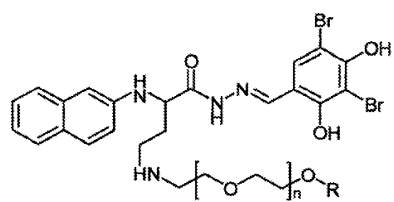
도면7d



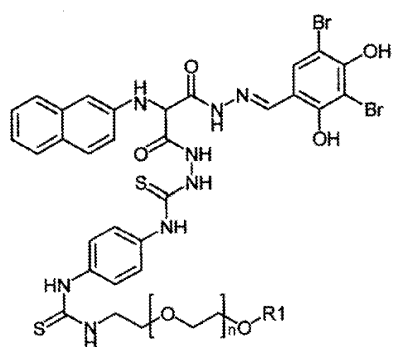
도면7e



도면7f



도면7g



도면7h

