(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0049613
(43) 공개일자 2017년05월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/192* (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/167 (2013.01)
A61K 31/192 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7011054
(22) 출원일자(국제) 2014년09월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년04월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/057200
(87) 국제공개번호 WO 2016/048301
국제공개일자 2016년03월31일

(71) 출원인
웰즐리 파마슈티컬스 엘엘씨
미국, 펜실베니아 18940, 밸리 뷰 드라이브 뉴타운 3
(72) 발명자
딜, 데이비드, 에이.
미국, 펜실베니아 18940, 뉴타운, 밸리 뷰 드라이브 3
(74) 대리인
김순웅

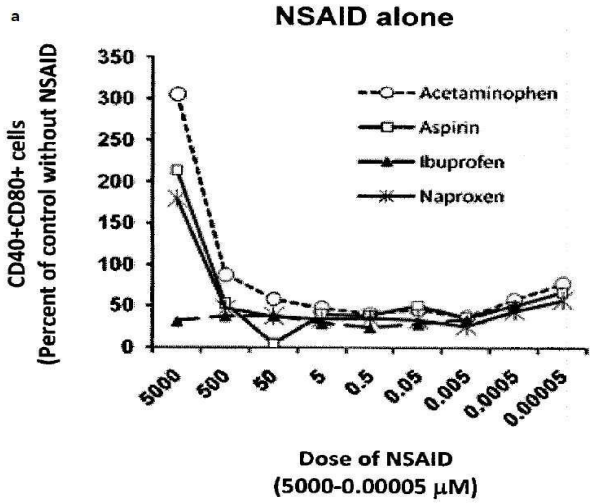
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **방광경련을 감소시키기 위한 약학적 제형과 이의 사용법**

(57) 요 약

방광 경련을 감소시키기 위한 방법 및 조성물이 개시되어있다. 상기 방법은 유효량의 아세트 아미노펜 및 유효량의 하나 이상의 비 스테로이드계 항염증제(NSAID)를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 유효량의 하나 이상의 프로스타글란딘(PG) 경로 억제제를 포함하며 상기 PG 경로 억제제는 아세트아미노펜이나 NSAID가 아닌 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 개체의 방광 경련을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 31/616 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/2846 (2013.01)
A61K 9/5026 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

유효량의 아세트아미노펜 및 유효량의 하나 이상의 비 스테로이드계 항염증제(NSAID)를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 개체의 방광 경련을 감소시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 NSAID는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센 나트륨, 나프록센, 인도메타신, 나부메톤, 이들의 염 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 즉시-방출, 지연-방출 또는 장시간-방출을 위해 제형화되는 것인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여되는 것인, 방법.

청구항 5

아세트아미노펜; 하나 이상의 NSAID; 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 방광 경련 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, PG 경로 억제제, 진통제, 항 무스카린제, 항 이뇨제, 진경제, 졸피뎀 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 약학적 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 즉시-방출을 위해 제형화되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서, 약제학적 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 지연-방출을 위해 제형화되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 9

제5항에 있어서, 약제학적 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 장시간-방출을 위해 제형화되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서, 약제학적 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 장용성 코팅으로 코팅된 것인, 약학적 조성물.

청구항 11

제5항에 있어서, 약학적 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 경구 투여용으로 제형화되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 12

제5항에 있어서, 약학적 조성물은 구강 내 붕해 제형으로 제형화되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 13

유효량의 하나 이상의 프로스타글란딘(PG) 경로 억제제를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 하나 이상의 PG 경로 저해제가 아세트아미노펜 또는 NSAID가 아닌, 개체의 방광 경련을 감소시키는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 PG 경로 억제제는 프로스타글란딘 활성 억제제인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 PG 경로 억제제는 프로스타글란딘 전달체 활성 억제제인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 PG 경로 억제제는 프로스타글란딘 전달체 발현의 억제제인 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 PG 경로 억제제는 프로스타글란딘 수용체 활성 억제제인 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 PG 경로 억제제는 프로스타글란딘 수용체 발현의 억제제인 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 즉시-방출, 지연-방출 또는 장시간-방출을 위해 제형화되는 것인, 방법.

청구항 20

제13항에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여되는 것인, 방법.

청구항 21

하나 이상의 PG 경로 억제제; 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하고, 여기서 상기 하나 이상의 PG 경로 억제제는 아세트아미노펜 또는 NSAID를 포함하지 않는 것인, 방광 경련 치료용 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 PG 경로 억제제는 프로스타글란딘 활성 억제제를 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 PG 경로 억제제는 프로스타글란딘 전달체 활성 억제제를 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 PG 경로 억제제는 프로스타글란딘 전달체 발현 억제제를 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 PG 경로 억제제는 프로스타글란딘 수용체 활성 억제제를 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 26

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 PG 경로 억제제는 프로스타글란딘 수용체 발현 억제제를 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 27

제21항에 있어서, NSAID, 진통제, 항 무스카린제, 항 이뇨제, 진경제, PDE5 억제제, 졸피뎀 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 28

제21항에 있어서, 상기 약학적 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 즉시-방출을 위해 제형화되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 29

제21항에 있어서, 상기 약학적 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 지연-방출을 위해 제형화되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 30

제21항에 있어서, 상기 약학적 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 장시간-방출을 위해 제형화되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 약학적 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 장용성 코팅으로 코팅된 것인, 약학적 조성물.

청구항 32

제21항에 있어서, 상기 약학적 조성물 중의 하나 이상의 활성제는 경구 투여 용으로 제형화되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 33

제21항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 구강 내 붕해 제형으로 제형화되는 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 일반적으로 방광 경련의 발생 및/또는 빈도를 감소시키기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

[0002] 배뇨근 근육은 나선형, 수직형, 및 원형 번들로 정렬된 평활근 섬유로 만들어진 방광벽의 층이다. 방광이 이완되는 경우, 이는 배뇨근 근육을 수축시키기 위해 부교감 신경에 신호를 보낸다. 이것은 방광이 요도를 통해 소변을 배출시키도록 도와준다.

배 경 기 술

[0003] 성인 방광은 보통 약 300-350ml의 소변(활성화 체적)을 보유하지만, 가득찬 성인 방광은 약 1000ml(절대 체적)까지 보유할 수 있다. 소변이 축적됨에 따라 방광의 벽이 접혀서 생기는 융기 부분(주름)이 평평하게 펴지고, 방광 벽이 늘어나서 얇아지게 됨에 따라 방광 내부의 압력이 크게 상승하지 않으면서도 소변을 더 많이 저장할 수 있다.

[0004] 소변이 방광을 빠져나가기 위해서는 자율적 조절 내부 조임근 및 자발적 조절 외부 조임근이 모두 열려야 한다. 이러한 근육에 발생하는 문제는 요실금으로 이어질 수 있다. 소변양이 방광 절대 용량의 100%에 도달하면 자발적 조임근이 비자발적 상태가 되고, 소변이 바로 배출된다.

[0005] 일반적으로, 방광이 소변으로 완만하게 채워지므로, 소변을 배출하고 싶은 욕구를 서서히 인식하게 된다. 상기 느낌은 화장실을 가기를 원하기 시작하는 신호이다. 그러나 방광 경련이 있는 사람에게는 이러한 감각이 갑자기 그리고 종종 심하게 발생한다. 경련 자체는 갑작스럽고 비자발적인 근육의 압박이다. 방광 경련, 혹은 "배뇨근

수축"은 방광 근육이 경고없이 압박을 당하면서 갑자기 소변을 배출하고 싶은 긴급한 욕구를 야기한다. 경련은 방광에서 소변을 강제로 누출시킬 수 있으며, 극심한 통증을 수반할 수 있다. 방광 경련이 발생하면 환자가 소변을 보려고 하는 것처럼 방광이 무작위로 수축한다. 환자는 소변을 배출하고 싶다고 느끼며, 일부 소변의 누출이 발생할 수 있다. 경련은 환자 그들의 경련에 따라서는 극심할 수도 있다.

[0006] 방광 경련은 노인에서 특히 일반적이지만, 어린 아이들 및 임산부 및 동물에서도 발생할 수 있다. 방광 경련은 충분한 휴식시간 동안 잠들 수 있는 능력을 포함하여 정상적인 활동을 방해 할 수 있다.

[0007] 이러한 경련을 가진 사람들은 이러한 경련통을 때로는 타는듯한 느낌으로 묘사한다. 심각한 방광 경련을 가진 일부 여성들은 경련을 심한 생리통과 심지어 출산 중 경험했던 통증으로 비유했다. 몇몇의 경우, 소변을 보고 싶어하는 욕구는 남성의 전립선 비대증이나 전립선 암 또는 여성의 임신과 같은 건강 상태와 관련이 있을 수 있다.

[0008] 따라서, 방광 경련으로 고통받는 남성 및 여성 개체의 치료를 위한 조성물 및 방법이 필요하다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 양태는 개체의 방광 경련을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 아세트아미노펜 및 유효량의 하나 이상의 비-스테로이드계 항염증제(NSAID)를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계;를 포함한다.

[0010] 또 다른 일 양태는 유효량의 하나 이상의 프로스타글란딘(PG) 경로 억제제를 포함하며 상기 PG 경로 억제제는 아세트아미노펜이나 NSAID가 아닌 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계;를 포함하는 개체의 방광 경련을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0011] 또 다른 일 양태는 아세트아미노펜; 하나 이상의 NSAID; 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 방광 경련 치료용 약학 조성물에 대한 것이다.

[0012] 추가적인 일 양태는 하나 이상의 PG 경로 억제제; 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 방광 경련 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1A 및 1B는 진통제가 LPS의 부재 하에(도 1A) 또는 LPS의 존재 하에(도 1B), Raw 264 대식세포에 의한 동시자극 분자의 발현을 조절한다는 것을 보여주는 도이다. 세포는 진통제 단독 또는 살모넬라 티피뮤리움(Salmonella typhimurium)의 LPS(0.05㎍/ml)와 함께 24시간 동안 배양하였다. 결과는 CD40+CD80+ 세포의 평균 상대적 퍼센트로 나타내었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 다음의 상세한 설명은 임의의 당업자가 본 발명을 실시하고 사용할 수 있도록 제시되었다. 설명을 위해, 본 발명의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정 명칭을 설명하였다. 그러나, 당업자에게는 이러한 특정 세부 사항이 본 발명을 실시하는데 요구되지 않는다는 것이 명백하다. 특정 적용에 대한 설명은 대표적인 예를 통해 설명된다. 본 발명은 기재된 실시예들에 한정되는 것을 의도하지 않고, 본 명세서에 개시된 원칙들 및 특징들과 일치하는 가장 넓은 가능한 범위에 따른다.

[0015] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "방광 경련"은 배뇨근 근육의 갑작스러운, 비자발적인 압박을 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "방광 경련"은 통증을 수반하는 배뇨근 근육의 갑작스러운, 비자발적인 압박을 지칭한다. "방광 경련"이란 용어는 일반적으로 비자발적으로 소변이 누출되는 용어인 "요실금", 또는 갑작스런 소변을 보고 싶은 충동을 야기하는, 방광 저장 기능에 문제가 있는 "과민성 방광"이라는 용어와 구별된다.

[0016] 본 발명에 사용된 바와 같이, 용어 "NSAID"는 "비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory agent)"의 약어이며, 이는 진통제, 해열제(의식을 잃게시키지 않으면서 상승된 체온을 낮추고 통증을 완화시킴)이며, 다량의 투여량으로 항-염증 효과(염증 감소)를 갖는 치료제를 말한다. "비스테로이드성(non-steroidal)"이란 용어는 이러한 약물을 스테로이드와 구별하는데 사용되며, 스테로이드(광범위한 효과 중에) 유사한 에이코사노이드-depressing, 항-염증 작용을 나타낸다. 진통제로서 NSAID는 비 마약성이라는 점에서 특이

하다. NSAID에는 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센이 포함된다. NSAIDs는 일반적으로 통증과 염증이 있는 급성 또는 만성 질환의 치료를 위해 사용된다. NSAIDs는 일반적으로 류마티스 성 관절염, 골관절염, 염증성 관절염(예컨대, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 라이타 증후군, 급성 통풍, 월경 불순, 전이성 뼈 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증과 조직 손상으로 인한 경중증도의 통증, 발열, 장폐색증 및 콩팥산통)의 증상을 완화하기에 바람직하다. 대부분의 NSAIDs는 사이클로옥시게나아제-1(COX-1)과 사이클로옥시게나아제-2(COX-2) 동종효소를 억제하며 사이클로옥시게나아제 효소의 비-선택적 억제제 역할을 한다. 사이클로옥시게나아제가 아라키돈산 (포스포리파아제 A_2에 의해 세포 인지질 이중층으로부터 유래된 것)으로부터 프로스타글란딘 및 트롬복산의 형성을 촉매한다. 프로스타글란딘은 (다른 것들 중에서) 염증 과정에서 메신저 분자로 작용한다. COX-2 억제제는 쎄레콕시브(celecoxib), 에토리콕시브(etoricoxib), 루미라콕시브(lumiracoxib), 파레콕시브(parecoxib), 로페콕시브(rofecoxib), 발데콕시브(valdecoxib)를 포함한다.

[0017] 용어 "프로스타글란딘(PG)"은 지방산으로부터 효소적으로 유도되고 개체에서 평활근 조직 수축 및 이완을 조절하는 것과 같은 다양한 생리학적 효과를 갖는 지질 화합물 군을 의미한다. 모든 프로스타글란딘은 5탄소 고리를 포함하여 20개의 탄소 원자를 포함한다. 프로스타글란딘의 예는 프로스타글란딘 E_1(PGE_1), 프로스타글란딘 E_2(PGE_2), 프로스타글란딘 D_2, 프로스타글란딘 I_2(PGI_2, 프로스타사이클린) 및 프로스타글란딘 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)를 포함한다.

[0018] 여기에서 사용된 용어 "프로스타글란딘(PG) 경로 억제제"는 표적 조직에서 PG의 합성 또는 작용에 관여하는 하나 이상의 성분과 직접적으로 또는 간접적으로 상호 작용하는 물질을 의미하고, 표적 조직에 프로스타글란딘의 궁극적인 작용 또는 수준을 방해하는 억제제를 말한다. PG 경로 억제제는 PG 억제제, 프로스타글란딘 전달체(PGT) 억제제 및 프로스타글란딘 수용체(PGR) 억제제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 그러나 "PG 경로 억제제"라는 용어에는 여기에 정의된 진통제 또는 NSAID가 포함된 것이 아니다.

[0019] 여기에서 사용된 용어 "PG 억제제"는 PG 합성의 억제제 및 PG 활성의 억제제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 사용된 용어 "PG 합성의 억제제"는 프로스타글란딘의 생산을 억제하는 제제를 말하는데, 예컨대 포스포리파아제 A2, 프로스타글란딘 합성효소 및 조직특이적 이성질화효소 및 합성효소의 발현 또는 활성을 억제하는 제제, 예컨대 트롬복산 생성효소, PGF 생성효소, 사이토솔 PG synthase(cPGES), 프로스타글란딘 I 생성효소(PGIS) 및 마이크로솜 PGES 효소(mPGES)를 지칭한다. PG 합성 억제제의 예는 플루닉신 메글루민(flunixin meglumine)을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 "PG 합성의 억제제" 또는 "PG 합성 억제제"라는 용어는 본 명세서에서 정의된 진통제 또는 NSAID를 포함하지 않는다.

[0020] 본 명세서에 사용된 용어 "PG 활성 억제제"는 임의의 수단에 의해 프로스타글란딘 자체의 작용을 길항하는 제제를 의미한다. 프로스타글란딘 합성효소의 작용을 방해함으로써 프로스타글란딘 합성만 방해하나, 프로스타글란딘의 작용을 방해하지 않는 제제는 본 명세서에서 사용된 PG 활성 억제제의 정의에 포함되지 않는다.

[0021] 여기에서 사용된 용어 "PGT 억제제"는 ATP 의존성 다중-약물 내성(MDR) 전달체-4 또는 다른 MDR 채널과 같은 PG 전달체의 발현 또는 활성을 저해하는 제제로 예를 들어 ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC6, ABCG2 및 ABCB11를 말한다. PGT 활성을 억제하는 PGT 억제제의 예로는 이에 제한되는 것은 아니나, 트리아진 화합물, 베라파밀 및 칼슘 채널 차단제와 같은 MDR 세포막 펌프를 억제하는 화합물이 있으며; 채널은 퀴니딘, 케토코나졸, 이트라코나졸, 아지트로마이신, 발스포더, 사이클로스포린, 엘라크리다르, 퓨미트레모긴-C, 제피티닙 및 에리스로마이신을 포함한다. PGT 발현을 억제하는 PGT 억제제의 예로는 프로모터 또는 다른 유전자 제어 영역에 결합하는 프로모터 영역 및/또는 전사 인자를 표적화함으로써 MDR 유전자의 전사를 조절하는 제제를 포함하며, 이에 한정되는 것은 아니다. 여기에서 사용된 용어 "PGR 억제제"는 PGR의 활성 또는 발현을 억제하는 제제를 의미한다. 일부 실시예에서, PGR은 PGE 수용체의 E 프로스타노이드 수용체(EP) 1, EP2, EP3 및 EP4 아형을 포함하고; PGD 수용체(DP1); PGF 수용체(FP); PGI 수용체(IP); 및 트롬복산 수용체(TP)를 포함한다. 인간 TP(TPα 및 TPβ) 및 FP(FPA 및 FPB)의 2개의 추가 동형단백질 형태 및 8개의 EP3 변이체의 C-말단 꼬리에만 다른 선택적 스플라이싱을 통해 생성된다. 일부 구현예에서, PGR은 화학-유인물질 수용체-상동성분자(chemo-attractant receptor-homologous molecule)(CRHME)로 지칭되는 G 단백질공역수용체(G protein-coupled receptor)를 추가로 포함한다. 다른 구현예에서, PGR은 로돕신-유사 7-막 관통 G 단백질공역수용체를 활성화시키는 모든 수용체를 포함한다.

[0022] PGR 활성 억제제의 예는 항-PGR 항체 및 G-단백질공역수용체 신호 전달 경로를 억제하는 임의의 제제를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. PGR 발현 억제제는 전사 수준, 번역 수준, 또는 전사 후 수준에서 PGR 발현

을 억제하는 제제를 포함한다. PGR 발현 억제제의 예는 항-PGR siRNA 및 miRNA를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0023] 여기에서 사용된 용어 "유효량"은 선택된 결과를 달성하는데 필요한 양을 의미한다.

[0024] 여기에서 사용된 용어 "진통제"는 통증을 완화시키는데 사용되고 항염증제 화합물을 포함하는 제제, 화합물 또는 약물을 의미한다. 예시적인 진통제 및/또는 항염증제, 화합물 또는 약물은 비 스테로이드계 항염증제(NSAID), 살리실레이트, 아스피린, 살리실산, 메틸 살리실레이트, 디푸루니살, 살살레이트, 올살라진, 설파살라진, 파라-아미노페놀 유도체, 아세트아닐린, 아세트아미노펜, 페나세틴, 페나메이트, 메페남산, 메클로페나미드산염, 나트륨 메클로페나메이트, 헤테로아릴 아세트산 유도체, 톨메틴, 케토롤락, 디클로페낙, 프로피온산 유도체, 이부프로펜, 나프록센 나트륨, 나프록센, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루비프로펜, 옥사프로진; 에놀릭 산, 옥시캄 유도체, 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 암피로시캄, 드록시캄, 피브록시캄, 피라졸론 유도체, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 다리피론, 콕시브, 쎄레콕시브, 로페콕시브, 나부메톤, 아파존, 인도메타신, 설린닥, 에토돌락, 이소부틸 프로피온산, 루미라콕시브, 에토리콕시브, 파레콕시브, 발데콕시브, 티라콕시브, 에토돌락, 다루부펠론(darbufelone), 덱스케토프로펜, 아세클로페낙, 리코페론, 브롬페낙, 록소프로펜, 프라노프로펜, 피록시캄, 니메술리드, 시졸리린, 3-포밀아미노-7-메틸설포닐아미노-6-페녹시-4H-1벤조피란-4-논(3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-one), 멜록시캄, 로르녹시캄, d-인도부펜, 메페졸락(mofezolac), 암톨메틴(amtolmetin), 프라노프로펜, 톨페놈산, 플루르비프로펜, 수프로펜, 옥사프로진, 잘토프로펜, 알미노프로펜(alminoprofen), 티아프로펜산, 이들의 약리학적 염, 수화물 및 용매화물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0025] 여기에서 사용된 용어 "콕시브"는 COX1 및 COX2 효소의 활성 또는 발현을 억제할 수 있는 화합물 또는 화합물의 조성물을 말한다.

[0026] 여기에서 사용된 용어 "유도체"는 화학적으로 변형된 화합물을 의미하며, 상기 변형은 통상의 숙련된 화학자가 예를 들면 산의 에스테르 또는 아미드, 또는 보호기, 예컨대 알콜 또는 싸이올, 또는 아민의 tert-부톡시 카르보닐기를 변형하는 정도를 말한다.

[0027] 여기에서 사용된 용어 "유사체"는 특정 화합물 또는 그의 부류의 약학적 및/또는 약리학적 활성을 유지하는 변형된 화합물이나 그 분류를 포함하는 화합물을 말한다.

[0028] 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 개시된 화합물의 유도체를 말하며, 여기에서 모 화합물은 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 염기성 잔기의 무기 또는 유기산염, 예컨대 아민, 카르복실 산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기염 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어 무독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 무독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 그러한 통상적인 무독성 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 술팜산, 인산, 질산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 젖산, 말산, 타타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팜산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄디스폰산, 옥살산, 이세티온산 등과 같은 유기산으로부터 준비된 염을 포함한다.

[0029] 여기에서 사용된 "약학적으로 허용가능한"이라는 문구는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 인간과 동물의 조직에 접촉하고 사용하기에 적합한, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 기타 문제 또는 합병증이 없는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태에 관하여 사용된다.

[0030] 여기에서 "즉시-방출(immediate-release)"이란 용어는 용해 속도 제어 물질을 함유하지 않는 약물 제제를 참조하여 사용된다. 즉시-방출 제제의 투여 후 활성제 방출은 대체로 지연이 없다. 즉시-방출 코팅은 약물 내용물을 방출하기 위해 투여 후 즉시 용해되는 적합한 물질을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 용어 "즉시 방출"은 환자에게 투여하여 활성 성분을 10분, 20분, 30분, 40분 50분, 60분, 90분 또는 120분 이내에 방출하는 약물 제제에 대하여 사용했다.

[0031] 여기에서 사용된 지효성(sustained-release)(SR), 지속-작용(sustained-action)(SA), 시간-방출(time-release)(TR), 제어-방출(controlled-release)(CR), 변형된-방출(modified release)(MR) 또는 연속-방출(continuous-release)(CR)로 알려진 "장시간-방출(extended-release)" 용어는 약제 정제 또는 캡슐이 천천히 용해되어 시간 경과에 따라 활성 성분을 방출하는 메커니즘을 말한다. 장시간-방출 정제 또는 캡슐의 이점은 동일한 약물의 즉시-방출 제제보다 자주 투여하지 않을 수 있으며, 혈류에서 약물의 수준을 일정하게 유지함으로

써 약물 작용의 지속 기간을 연장시키고 혈류에 있는 약물의 최고량을 낮출 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 "장시간-방출"은 정제, 또는 캡슐 중의 활성 성분을 환자에게 투여 후 지속적으로 또는 지연시간 후 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간 동안 방출되는 방출특성을 말한다.

[0032] 여기에서 사용된 "지연-방출(delayed-release)"이란 용어는 약학적 조성물의 투여 후 약학적 조성물의 활성성분(들)의 방출이 주어진 시간(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5시간)동안 지연되거나 연기되는 약물의 방출특성을 말한다.

[0033] 여기에서 사용된 "지연-연장 방출(delayed-extended-release)"이란 용어는 약학적 조성물의 투여 후 약학적 조성물의 활성성분(들)의 방출이 주어진 시간(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5 시간의 지연기간 동안, 또는 위장 후)동안 지연되거나 연기되는 약물의 방출특성을 말한다. 일단 방출이 시작되면, 활성성분(들)은 지속적으로 또는 지연시간 후 시간(예, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24 시간)이 지남에 따라 천천히 방출된다.

[0034] 여기에서 사용된 용어 "구강 내 붕해 제형"은 구강 내에서 신속하게 붕해되거나 용해되는 약물 제형를 말한다. 구강 내 붕해 제형은 삼킨 구강 전체보다는 혀에 용해되도록 고안된 점에서 전통적인 정제와 다르다. 일부 구현예에서, 구강 내 붕해 제형은 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240 또는 300초에서 추가의 물의 도움없이(즉, 타액만으로) 구강 내에서 완전히 붕해 또는 용해되도록 고안됐다.

[0035] **방광 경련을 줄이기 위한 방법**

[0036] 본 출원의 한 측면은 유효량의 아세트아미노펜 및 하나 이상의 비 스테로이드계 항염증제(NSAID)를 이를 필요로 하는 개체에 투여함으로써 방광 경련을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 본 출원의 다른 측면은 유효량의 아세트아미노펜 및 하나 이상의 비 스테로이드계 항염증제(NSAID)를 필요로 하는 개체에 투여하여 요실금 및/또는 과민성 방광을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0037] NSAID는 그 화학 구조 또는 작용 기전에 기초하여 다음과 같은 그룹으로 분류 될 수 있다 : i) 알미노프로펜, 베녹사프로펜, 카프로펜, 덱시부프로펜, 덱스케토프로펜, 펜부프로펜, 페노프로펜, 플루프로펜, 플루비프로펜, 이부프로펜, 이옥소프로펜(ioxoprofen), 케토프로펜, 록소프로펜, 마이크로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 옥소프로펜, 프라노 프로펜, 수프로프로펜(suproprofen), 티아프로펜, 티옥사프로펜, 잘토프로펜 및 이들의 염과 같은 프로피온산 유도체; ii) 아스피린, 삼살리실산마그네슘 콜린, 디플루니살, 올살라진, 살살레이트 및 설파살라진과 같은 살리실산 유도체 및 이의 염; iii) 아세클로페낙, 아세메타신, 암페낙, 디클로페낙, 에토돌락, 펜부펜, 인도메타신, 케토롤락, 루미라콕시브, 나부메톤, 말레인산프로글루메타신, 설린닥, 테트라 데실싸이오아세트산, 톨메틴 및 이들의 염과 같은 아세트산 유도체; iv) 메클로페남산, 메페남산, 플루페남산, 톨페남산 및 이들의 염과 같은 페남산 유도체; v) 에폭시 산(oxicam) 유도체, 예를 들어, 드록시캄, 이소시캄(isoxicam), 로르녹시캄, 멜록시캄, 피록시캄, 테녹시캄 및 이들의 염과 같은 에놀릭산(옥시캄) 유도체; vi) 세레콕시브, 에토리콕시브, 플로술리드, 루미라콕시브, 니메술리드, 파레콕시브, 파레콕시브 나트륨, 록페콕시브, 설폰아닐리드(sulfonanilides), 발데콕시브, (o-(아세톡시페닐)hept-2-ynyl-2-설파이드(APHS), DuP-697, JTE-522, L-745337, L-748780, L-761066, N-[2-(사이클로헥실록실)-4-니트로페닐]-메탄설폰아마이드(NS-398), RS-57067, S-2474, SC-57666. SC-58125 및 이들의 염과 같은 및 이들의 염과 같은 COX-2 억제제.

[0038] 예시적인 NSAID는 아세클로페낙, 아세메타신 알미노프로펜, 알록시프린, 암피록시캄, 암톨메틴 구아실(amtolmetin guacil), 아스피린, 아자프로파존, 베노릴레이트, 베녹사프로펜, 염산 벤지다민, 브롬페낙, 브롬페날, 부펙사막, 부티부펜, 카프로펜, 세레콕시브, 삼살리실산마그네슘 콜린, 클로닉신, 다루부펠론, 데속시설린닥(desoxysulindac), 덱스케토프로펜, 다이클로페낙, 디플루니살, 디피온(dipyone), 드록시캄, 에토돌락, 에토페나메이트, 에토리콕시브, 펠비낙, 펜부펜, 페노프로펜, 펜시아작(fentiazac), 페프라다이놀(fepradinol), 피로콕시브, 프로타페닌, 플루훼나믹산, 프루비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 인도프로펜, 아이속시캄(isoxicam), 케토프로펜, 케토라락, 케톨락, 리코페론(licofelone), 로르녹시캄, 록소프로펜, 루미라콕시브, 메클로페나메이트, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 모니플루메이트, 나부메톤, 나프록센, 나프록센 나트륨, 네부메톤, 네파페낙, 니프룸산, 니메술리드, 옥사프로젠, 옥사프로진, 옥시펜부타존, 파레콕시브, 페닐부타존, 피케토프로펜, 피록시캄, 피르프로펜, 프라노프로펜, 프리아졸락, 프로피페나존, 프로쿠아존, 로페콕시브, 살락레이트, 살리실아마이드, 살리실산염(살리실산 콜린, 살리실산 마그네슘, 살리실산 콜린 및 마그네슘, 살리실산 나트륨, 삼살리실산마그네슘 콜린), 살리실산, 살리실산(아스피린/아세틸 살리실산 등), 살살레이트, 나트륨 메클로페나메이트, 사이오살리실산 나트륨, 설린닥, 수프로펜, 테니댑, 테녹시캄, 티아프로펜산, 티라콕시브, 톨페남산, 톨메틴, 트라마돌, 트롤아민 살리실산, 발데콕시브, 잘토프로펜, 조메피락, 이들의 염 및 이들의 조합

을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0039] 특정 구현예에서, 투여 전에, 개체는 본 발명에 따른 약학적 조성물로 처방될 수 있는 방광 경련을 특징으로 하는 상태를 가지는 것으로 진단될 수 있다.

[0040] 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 프로스타글란딘(PG) 경로 억제제를 포함한다. 일 구현예에서, PG 경로 억제제는 PG 합성효소의 억제제이다. PG 합성 억제제의 예는 비 스테로이드계 항염증제(NSAIDs)를 포함한다.

[0041] 다른 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 PG 활성의 억제제를 포함한다. PG 활성 억제제의 예는 EP1, EP2, EP3, EP4, DP1, DP2, FP2, IP 및 TP 중 임의의 수용체에 대한 PG의 결합을 차단하는 제제를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 이러한 억제제의 예로는 Roche에 의해 개발된 IP 수용체 억제제: RO3244019, EP1 수용체 길항제인 ONO-85-39, 이중 EP1 및 EP2 수용체 길항제 AH 6809 및 EP4 길항제인 RQ -15986 를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0042] 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 PGT 억제제를 포함한다. 특정 구현예에서, PGT 억제제는 PGT 활성 억제제를 포함한다. PGT 활성 억제제의 예는 항-PGT 항체 및 PG를 수송하는 것으로 나타난 ATP-의존성 다중 약물 내성 전달체-4 또는 관련된 PG를 전달하는 것으로 알려진 MDR 펌프를 억제할 수 있는 임의의 공지된 화합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 구현예에서, PGT 억제제는 PGT 발현 억제제이다. PGT 발현 억제제의 예는 항-PGT siRNA, PGT mRNA를 표적으로 하는 안티센스 RNA 및 DNA 메틸화 및/또는 염색질 변형에 영향을 줌으로써 유전자의 전사를 조절하는 제제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0043] 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 COX1 및 COX2 모두가 포함하고 있는 COX 활성 부위 및 POX 활성 부위를 표적으로 하는 억제제를 포함한다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 PGE_2 경로를 억제하는 억제제를 포함한다.

[0044] 특정 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 PGR 억제제를 포함한다. PGR은 7개의 막 관통 도메인을 포함하는 G 단백질공역수용체이다. PGR의 예는 EP1, EP2, EP3, EP4, DP1, DP2, FP, IP1, IP2, CRTH2 및 TP 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 상기 열거된 PG 수용체 중 임의의 것을 저해하는 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, PGR 억제제는 PGR 활성 억제제이다. PGR 활성 억제제의 예는 항-PEGR 항체를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구현예에서, PGR 억제제는 EP1 활성 억제제, EP2 활성 억제제, EP3 활성 억제제 또는 EP4 활성 억제제와 같은 PGE2 수용체 활성의 억제제이다.

[0045] 다른 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 PGR 발현 억제제를 포함한다. PGR 발현 억제제의 예는 항-PGR siRNA, PGR mRNA를 표적으로 하는 안티센스 RNA, 또는 DNA 메틸화 및/또는 염색질 변형에 영향을 줌으로써 유전자의 전사를 조절하는 제제를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0046] 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 EP1 발현 억제제, EP2 발현 억제제, EP3 발현 억제제 또는 EP4 발현 억제제와 같은 PGE2 수용체 발현의 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 소분자 억제제를 포함한다. 여기에서 사용한 용어 "소분자 억제제"는 1000달톤 이하의 분자량을 갖는 억제제를 말한다.

[0047] 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 소간섭 RNA(siRNA)를 포함한다. siRNA는 PG 경로의 구성요소에 해당하는 mRNA의 서열특이적 전사-후 유전자억제를 유도하도록 조작할 수 있는 이중 가닥 RNA이다. siRNA는 예를 들어, 표적화된 PGE2 수용체 유전자의 유전자 발현을 "억제(silencing)"하기 위해 RNA 간섭(RNAi)의 메카니즘을 이용한다. 상기 "억제"는 본래 세포 내로 이중 가닥 RNA (dsRNA)를 형질 감염시키는 상황에서 관찰되었다. 그곳에 들어가면, dsRNA는 RNase III 유사 효소 Dicer에 의해, 3'말단에 2개의 뉴클레오티드 오버행(overhangs)을 포함하는 21-23개의 뉴클레오티드 길이의 이중 가닥 소간섭 RNA(siRNA)로 절단되는 것으로 밝혀졌다. ATP 의존 단계에서, siRNA는 상보적인 mRNA 서열의 AGO2 매개 절단을 위한 신호를 나타내, 그 후 세포성 엑소뉴클레아제에 의한 그의 연속적인 분해로 이어지도록 하는 다중-서브유닛 RNAi 유도억제복합체(RISC)로 통합된다.

[0048] 특정 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 합성(synthetic) siRNA 또는 표적 세포/조직에서 PG 생성효소 RNA, PGT RNA 또는 PGR RNA를 표적으로 하는 다른 소RNA의 분류(class)를 포함한다. 합성하여 생산된 siRNA는 구조적으로 다이서(Dicer) 효소에 의해 세포에서 정상적으로 처리되는 siRNA를 구조적으로 모방한다. 합성하여 생산된 siRNA는 siRNA의 안정성과 기능을 향상시키는 것으로 알려진 RNA 구조의 화학적 변형을 포함할 수 있다.

예를 들어, 경우에 따라 siRNA는 고정된(locked) 핵산(LNA)-변형 siRNA로 합성될 수 있다. LNA는 리보스의 2'-산소와 4'-탄소를 연결하는 메틸렌 다리를 포함하는 뉴클레오티드 유사체이다. 이고리식화합물 구조는 LNA 분자의 푸라노오스 고리를 3'-엔도 형태로 고정시킴으로써, 구조적으로 표준 RNA 단량체를 모방한다.

[0049] 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 세포 내에서 표적화된 siRNA로 가공되는 짧은 이중 가닥 헤어핀-유사 RNA(shRNA)를 전사하도록 조작된 발현벡터를 포함한다. ShRNA는 Ambion의 SILENCER® siRNA Construction Kit, Imgenex의 GENESUPPRESSOR ™ Construction Kit 및 Invitrogen의 BLOCK-IT ™ inducible RNAi 플라스미드 및 렌티 바이러스 벡터와 같은 키트를 사용하여 적합한 발현벡터로 클로닝할 수 있다. 합성 siRNA 및 shRNA는 잘 알려진 알고리즘을 사용하여 설계하고 기존의 DNA/RNA 합성기를 사용하여 합성할 수 있다.

[0050] 일부 구현예에서, 2차 활성제는 PG 경로의 구성성분의 발현을 억제할 수 있는 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드는 DNA 백본, RNA 백본 또는 그의 화학적 유도체를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 폴리 뉴클레오티드는 분해를 목표로 하는 단일 가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 항염증제는 PG 경로의 성분의 mRNA 서열에 상보적인 단일가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 단일 가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드는 합성적으로 제조될 수 있거나 적합한 발현벡터로부터 발현될 수 있다. 안티센스 핵산은 상보적 결합을 통해 mRNA 센스 가닥에 결합하여 mRNA의 분해를 유도하는 RNaseH 활성을 촉진하도록 고안되었다. 바람직하게는, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 핵산 분해효소의 안정성 및/또는 증가된 결합을 촉진하기 위해 화학적으로 또는 구조적으로 변형된다.

[0051] 일부 구현예에서는 안티센스 올리고뉴클레오티드는 비통상적인 화학물질 또는 백본 추가물 또는 치환물을 갖는 올리고뉴클레오티드로 변형되도록 제조되는데, 이는 펩티드 핵산(PNAs), 고정된 핵산(LNAs), 모르폴리노 백본 핵산, 메틸포스포네이트, 이중 안정화 스틸벤 또는 피레닐 캡, 포스포로티오에이트, 포스포로아미데이트, 포스포트리에스터 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 변형된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 천연 발생 뉴클레오티드의 유사체; 결합시키는 인터뉴클레오티드 변형체, 예를 들면, 하전되지 않은 결합(예컨대, 메틸 포스포네이트, 포스포리에스테르, 포스포아미데이트, 카바메이트 등) 또는 하전된 결합(예컨대, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등); 변형된 결합시키는 삽입제(예컨대, 아크리딘, 소랄렌 등), 킬레이터(예컨대, 금속, 방사성금속, 붕소, 산화금속 등) 또는 알킬레이터 및/또는 변형된 결합(예컨대, 알파 아노머 핵산 등)과 결합 또는 치환될 수 있다.

[0052] 일부 구현예에서, 단일 가닥 올리고뉴클레오티드는 그 백본에 적어도 하나의 중성 전하를 포함하도록 내부적으로 변형되었다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 표적-특이적 서열에 상보적인 메틸포스포네이트 백본 또는 펩티드 핵산(PNA)을 포함할 수 있다. 이러한 변형은 헬리카제-매개된 풀림을 방지하거나 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 하전되지 않은 프로브의 사용은 고전적 하이브리드 형성에서 음성-전하 핵산 가닥의 반발을 완화시킴으로써 샘플 내의 폴리뉴클레오티드 표적에 대한 하이브리드 형성 속도를 추가로 증가시킬 수 있다.

[0053] PNA 올리고뉴클레오티드는 인산디에스테르결합 백본이 아마이드 결합에 의해 함께 결합된 2-아미노에틸-글리신 단위의 중합체를 PNA로 만드는 폴리아마이드로 대체된 하전되지 않은 핵산 유사체이다. PNA는 표준 펩티드 합성에서 사용되는 것과 동일한 Boc 또는 Fmoc 화학을 사용하여 합성된다. 염기(아데닌, 구아닌, 시토신 및 티민)는 메틸렌 카르복실 결합에 의해 백본에 연결된다. 따라서, PNA는 고리형태가 아니고, 비카이랄이며 중성이다. PNA의 다른 특성은 핵산과 비교하여 특이성 및 용융온도의 상승, 삼중나선을 형성하는 능력, 산성 pH에서의 안정성, 핵산분해효소, 중합효소등과 같은 세포 효소에 의한 비-인식이 증가되어 있다는 것이다.

[0054] 메틸포스포네이트-포함 올리고뉴클레오티드는 비-결합 인산기산소 중 하나 대신에 메틸기를 포함하는 중성 DNA 유사체이다. 메틸포스포네이트 결합을 갖는 올리고 뉴클레오티드는 안티센스 번역 차단을 통해 단백질 합성을 저해하는 것으로 처음 보고된 것들 중 하나이다.

[0055] 일부 구현예에서, 올리고 뉴클레오티드의 인산염 백본은 포스포로티오에이트 결합 또는 포스포로아미데이트를 포함할 수 있다. 이러한 올리고뉴클레오티드 결합의 조합 또한 본 발명의 범위 내이다.

[0056] 다른 구현예에서, 올리고 뉴클레오티드는 인산디에스테르 인터 뉴클레오티드 결합에 의해 결합된 변형 당의 백본을 포함할 수 있다. 변형된 당은 2-디옥시리보푸라노시드(deoxyribofuranosides), α-D-아라비노푸라노시드(arabinofuranosides), α-2'-데옥시리보푸라노시드 (deoxyribofuranosides) 및 2 ', 3'-다이데옥시-3'-아미노리보푸라노시드(aminoribofuranosides)를 포함하나, 이에 한정되지 않는 푸라노오스(furanose) 유사체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 2- 데옥시-β-D-리보푸라노즈기는 다른 당, 예를 들어 β-D- 리보푸라노오즈로

대체될 수 있다. 또한, 리보오스 모이어티의 2-OH가 C1-6 알킬기(2- (O-C1-6 알킬) 리보오스) 또는 C2-6 알케닐기(2-(O-C2-6 알켄닐) 리보오스)로 알킬화 되거나, 플루오로 기(2- 플루오로 리보오스)에 의해 대체될 수 있다.

[0057] 관련된 올리고머-형성 당은 전술한 바와 같이 고정된 핵산(LNA)에 사용되는 것을 포함한다. 예시적인 LNA 올리고뉴클레오티드는 미국 특허 제 6,268,490호에 기재된 것과 같은 2'-O-4'-C 메틸렌 다리를 갖는 변형된 바이사이클릭 단량체 단위를 포함한다.

[0058] 화학적으로 변형된 올리고 뉴클레오티드는 또한, 단독으로 또는 임의의 조합으로 2'-위치 당 변형, 5-위치 피리미딘 변형(예컨대, 5-(N-벤질카르복시아마이드)-2-데옥시우리딘, 5-(N-이소부틸카르복시아마이드))-2'-데옥시우리딘, 5-(N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]카르복시아마이드)-2'-데옥시우리딘, 5-(N- [1- (3-트리메틸암모늄)프로필] 카르복시아마이드)-2'-데옥시우리딘 클로라이드, 5-(N-나프틸카복사마이드)-2' -데옥시우리딘, 5-(N-[1-(2,3-다이하이드록시프로필)]카복사마이드)-2' -데옥시우리딘), 8-위치 푸린 변형, 엑소사이클릭 아민의 변형, 4-싸이오우레딘의 치환, 5-브로모- 또는 5-아이오도-우라실의 치환, 메틸화, 이소염기인 이소시티딘 및 이소 구아니딘 등과 같은 비정상적인 염기-쌍을 이루는 조합을 포함할 수 있다.

[0059] 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 PG경로의 성분의 발현을 억제할 수 있는 리보자임을 포함한다. 리보자임은 분자 내 또는 분자간 화학 반응을 촉매할 수 있는 핵산분자이다. 따라서, 리보자임은 촉매핵산이다. 리보자임이 분자간 반응을 촉매함이 바람직하다. 망치머리형 리보자임, 머리핀형 리보자임 및 테트라하이메나 리보자임과 같은 자연계에서 발견되는 리보자임을 기본으로 하는 핵산 중합 효소 반응 또는 뉴클레아제 반응을 촉매하는 다양한 유형의 리보자임이 존재한다. 또한 자연계에서 발견되지 않지만 de novo에서 특정 반응을 새로이 촉매 작용하도록 조작된 수많은 리보자임이 있다. 바람직한 리보자임은 RNA 또는 DNA 기질을 절단하고, 보다 바람직하게는 PG 경로의 성분의 mRNA와 같은 RNA 기질을 절단한다. 리보자임은 후속 절단과 함께 전형적으로 표적 기질의 인식 및 결합을 통해 핵산 기질을 절단한다. 상기 인식은 대개 정식(canonical) 또는 비-정식(non-canonical) 염기 쌍 상호작용에 주로 기반한다. 이러한 특성은 표적 기질의 인식이 표적 기질 서열에 기초하기 때문에, 리보자임을 핵산의 표적 특이적 절단을 위한 특히 바람직한 후보로 만든다.

[0060] 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 PG 경로의 성분의 발현을 억제할 수 있는 삼중체 형성 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 삼중체 형성 올리고 뉴클레오티드(TFO)는 게놈 DNA 표적의 코딩 및 비-코딩 영역을 포함하여 이중 가닥 및/또는 단일 가닥 핵산과 상호 작용할 수 있는 분자이다. TFO가 표적 영역과 상호 작용할 때, 삼중체라 불리는 구조가 형성되며, 거기에는 3개의 DNA 가닥이 존재하여 왓슨-크릭(Watson-Crick)과 호그스틴(Hoogsteen) 염기-쌍 모두에 의존하는 복합체를 형성한다. TFO는 높은 친화성 및 특이성으로 표적 영역에 결합될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 삼중체 형성분자는 10-6, 10-8, 10-10 또는 10-12 미만의 Kd로 표적 분자에 결합한다. 본 발명에서 사용하기 위한 예시적인 TFO는 Zorro-LNA와 같은 LNA 변형된 PNA, PNA, 및 LNA를 포함한다.

[0061] 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 외부 가이드 서열(EGS)을 포함한다. 외부 가이드 서열(EGS)은 복합체를 형성하는 표적 핵산 분자에 결합하는 분자이다. 상기 복합체는 표적 분자를 절단하는 RNase P에 의해 인식된다. EGS는 특별히 선택된 mRNA 분자를 표적으로 하여 설계 될 수 있다. RNAse P는 세포 내에서 transfer RNA(tRNA)를 가공하는 데 도움을 준다. 세균성 RNAse P는 표적 RNA:EGS 복합체가 천연 tRNA 기질을 모방하도록 야기시키는 EGS를 사용하여 임의의 RNA 서열을 사실상 절단하도록 구성할 수 있다. 유사하게, 진핵 생물 EGS/RNAse P-직접 RNA 절단은 진핵 세포 내의 원하는 표적을 절단하는데 이용될 수 있다.

[0062] 다른 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 표적 중화제(target neutralization agent)를 포함한다. 여기에서 사용된 용어 "표적 중화제"는 항체, 항체 단편, 또는 임의의 다른 비-항체 펩티드 또는 PG 경로의 성분에 직접적으로나 간접적으로 특별히 결합할 수 있어 표적 조직의 프로스타글란딘의 궁극적인 작용을 억제할 수 있는 압타머 또는 신바디와 같은 합성 결합 분자를 말한다.

[0063] 표적 중화제는 SELEX, 파지 디스플레이법 및 조합 화학 및/또는 당업자에게 공지된 대량 신속 처리 방법을 포함하는 다른 방법론을 포함해 고-친화성 결합 리간드를 생성하기 위한 임의의 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0064] 압타머는 광범위한 세포 표면 분자, 단백질 및/또는 거대분자구조에 결합하는 높은 친화성 결합을 나타내는 특이적 3차원 구조를 형성할 수 있는 올리고뉴클레오티드의 분류를 포함하는 항체의 핵산형태이다. 압타머는 in vitro 선택적 방법, 때로는 Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment 또는 "SELEX"로 일컬어지는 방법에 의해 일반적으로 확인된다. SELEX는 전형적으로 무작위화 폴리뉴클레오티드의 상당히 큰 풀에서

분자 표적 당 하나의 압타머 리간드로 일반적으로 좁혀지는 것으로 시작한다. 전형적으로, 압타머는 스템-루프(stem-loops) 또는 G-쿼텟(g-quartet)과 같은 2차 및 3차 구조로 정의된 접힌 길이가 15-50 염기범위에 이르는 작은 핵산이다.

[0065] 압타머는 표적화된 핵산 억제제, 예컨대 압타머-siRNA 키메라를 형성하기 위하여 상기 기재된 핵산 억제제에 화학적으로 연결되거나 접합될 수 있다. 압타머-siRNA 키메라는 siRNA에 연결된 압타머의 형태에서 표적 모이어티를 포함한다. 압타머-siRNA 키메라를 사용할 때, 세포 내재 압타머를 사용하는 것이 바람직하다. 특정 세포 표면 분자에 결합 시, 압타머는 핵산 억제제가 작용하는 세포 내재화를 촉진시킬 수 있다. 하나의 실시예에서, 상기 압타머 및 상기 siRNA는 모두 RNA를 포함한다. 상기 압타머 및 siRNA는 여기에서 추가로 기재된 임의의 뉴클레오티드 변형을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 압타머는 림프구, 상피세포 및/또는 내피세포와 같은 케모카인-, 사이토카인- 및/또는 수용체 표적 유전자를 발현하는 결합 세포에 특이적인 표적 모이어티을 포함한다.

[0066] 신바디(Synbodies)는 관심 대상의 표적 단백질에 대한 결합을 위해 스크리닝된 무작위 펩티드의 스트링으로 구성된 라이브러리로부터 생성된 합성 항체이다.

[0067] 압타머와 신바디는 10^{-10} 내지 10^{-12}M 사이의 Kds로 표적 분자에 매우 단단히 결합하도록 조작 할 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 중화제는 10^{-6}미만, 10^{-8} 미만, 10^{-9} 미만, 10^{-10} 미만 또는 10^{-12} 미만 Kd로 표적 분자에 결합한다.

[0068] 특정 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 PGT 억제제 및/또는 PGR 억제제를 발현하도록 암호화하고 적응시킨 폴리 뉴클레오티드를 포함한다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 PGT 억제제 및/또는 PGR 억제제를 발현하도록 암호화하고 적응시킨 발현벡터를 포함한다.

[0069] 일부 구현예에서, PG 경로 억제제는 PG 경로의 임의의 성분을 암호화하는 유전자를 유도하는 조작된 Zinc Finger 및/또는 TALE 서열을 포함하는 조작된 단백질이다. 상기 TALE 또는 Zinc Finger는 유전자에 직접 결합하고 유전자를 절단하거나, 뉴클레오티드 서열을 변경하거나, 또는 유전자를 억제하기 위하여 유전자에 억제 단백질을 연결함으로써 유전자의 발현을 억제하도록 설계되었다.

[0070] 일부 구현예에서, PG 경로 억제제는 CRISPR/CAS 시스템을 사용하여 제조된다. 상기 전략에서, 각 PG 경로 유전자의 유전자 서열에 특이적인 가이드 분자가 설계되고 상기 기재된 전달 시스템 (바이러스, 플라스미드 등)을 사용하여 세포 또는 조직에 도입된다. CRISPR/CAS 시스템의 작용은 PG 경로 유전자가 RNA를 발현하는 능력이 결실되거나 저해되도록 유전자의 DNA 서열을 변형시킨다.

[0071] 일부 구현예에서, PG 경로 억제제는 염색질에서 히스톤을 번역 후에 변형시키는 염색질 관련 효소를 표적화함으로써 하나 이상의 PG 경로 유전자의 전사를 차단할 수 있다. 상기 효소의 예는 히스톤 탈아세틸효소, 히스톤 탈메틸화효소, 히스톤 아세틸전달효소, 히스톤 메틸전달효소 및 헬리카제를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0072] 일부 구현예에서, 하나 이상의 PG 경로 억제제는 유전자의 DNA 메틸화 상태를 변경시킴으로써 PG 경로-감수성 유전자를 표적으로 한다. DNA 탈메틸화효소 및 DNA 메틸전달효소(DNMT1, DNMTa 및 DNMTb)의 TET 계열을 표적으로 하는 화합물은 PG 경로의 어느 유전자에서든 RNA의 발현을 변화시킬 수 있다.

[0073] 본 출원의 발현벡터는 PG 경로 억제제 또는 그의 일부를 암호화하는 폴리 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 발현벡터는 또한 폴리뉴클레오티드가 발현되도록 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 조절 서열을 포함한다. 이러한 조절 서열은 숙주 세포의 유형에 기초하여 선택된다. 발현 벡터의 설계는 숙주 세포의 선택 및 목적하는 발현 수준과 같은 인자에 의존한다는 것이 당업자에 의해 인식될 것이다.

[0074] 일부 구현예에서, 발현벡터는 플라스미드 벡터이다. 다른 구현예에서, 발현벡터는 바이러스벡터이다. 바이러스벡터의 예는 레트로 바이러스, 렌티 바이러스, 아데노 바이러스, 아데노-관련 바이러스(AAV), 헤르페스 바이러스 또는 알파 바이러스 벡터를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 바이러스벡터는 또한 아스트로 바이러스, 코로나 바이러스, 오르토믹소 바이러스, 파포바 바이러스, 파라믹소 바이러스, 파보 바이러스, 피코르나 바이러스, 폭스 바이러스 또는 토가 바이러스 벡터 일 수 있다. 포유류 세포에서 사용될 때, 발현벡터의 조절 기능이 종종 바이러스 조절 요소에 의해 제공된다. 예를 들어, 통상적으로 사용되는 프로모터가 폴리오마, 아데노 바이러스2, 거대세포 바이러스 및 원숭이 바이러스 40으로부터 유래된다. 일부 실시예에서, 발현벡터는 조직특이적 조절 요소를 포함한다. 발현벡터의 전달은 바이러스 벡터에 의한 직접 감염, 사멸된 바이러스에 연결된 또는 결합되지 않은 폴리 양이온 응축된 DNA, 리간드가 연결된 DNA, 유전자 총(gene gun), 이온화 방사선, 핵 전하 중화 또는 세포막의 융합에 의해 표적 조직에 노출시키는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 네이키드 플라스

미드(Naked plasmid) 또는 바이러스 DNA도 사용할 수 있다. 흡수효율은 생분해성 라텍스 비드를 사용하여 향상시킬 수 있다. 상기 방법은 비드를 소수성을 증가시키도록 처리하여 개선시킬 수 있다. 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 표적 조직에 도입하기 위해 리포솜-기반 방법을 또한 사용할 수 있다.

[0075] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 진통제, 항 무스카린제, 항 이뇨제, 진경제, 포스포디에스테리아제 제5형 억제제(PDE5 억제제) 및 졸피뎀으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 활성 성분을 추가로 포함한다.

[0076] 항 무스카린제의 예로는 옥시부티닌, 솔리페나신, 다리페나신, 페소테로딘, 톨테로딘, 트로스피움, 아트로핀 및 삼환계 항우울제가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 항 이뇨제의 예로는 항이뇨호르몬(ADH), 안지오텐신 II, 알도스테론, 바소프레신, 바소프레신 유사체(예컨대, 데스모프레신 아르기프레신, 리프레신, 펠리프레신, 오르니프레신, 텔리프레신), 바소프레신 수용체 작용자, 심방성 나트륨 이뇨펩티드(ANP) 및 C-형 나트륨 이뇨펩티드(CNP) 수용체 (즉, NPR1, NPR2 및 NPR3) 길항제 (예컨대, HS-142-1, 이사틴, [Asu7,23 '] b-ANP- (7-28)], 아난틴, 아데닌, 스트렙토 마이세스코아루세센스(Streptomyces coerulescens)의 고리형 펩티드 및 3G12 단일클론 항체), 소마토스타틴 2형 수용체 길항제(예컨대, 소마토스타틴), 이들의 약학적으로-허용되는 유도체 및 그의 유사체, 염, 수화물 및 용매화물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 진경제의 예는 카리소프로돌, 벤조디아제핀, 바클로펜, 사이클로벤자프린, 메탁살론, 메토카바몰, 클로니딘, 클로니딘 유사체 및 단트롤렌을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. PDE5 억제제의 예는 타다라필(tadalafil), 실데나필(sildenafil) 및 바르데나필(vardenafil)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0077] 약학적 조성물은 즉시-방출, 장시간-방출, 지연-방출 또는 이들의 조합을 위해 제형화 될 수 있다.

[0078] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시-방출을 위해 제형화된다.

[0079] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 구강 내 붕해 제형으로 제형화된다. 특정 구현예에서, 구강 내 붕해 제형은 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240 또는 300초에서 추가의 물의 도움없이 (즉, 타액만으로도) 구강 내에서 완전히 붕해 또는 용해되도록 설계된다.

[0080] 일부 구현예에서, 구강 내 붕해 제형은 구강 내 붕해 정제의 형태이다. 구강 내 붕해 정제는 느슨한 압축 정제를 사용하여 제조할 수 있으며, 이는 종래의 정제 및 동결 건조 공정에 사용된 제조 방법과 크게 다르지 않은 공정이다. 느슨한 압축에서는 구강 내 붕해 제형이 기존의 정제보다 훨씬 낮은 힘(4 ~ 20 kN)으로 압축된다. 일부 구현예에서, 구강 내 붕해 제형은 입맛을 개선시키기 위해 만니톨과 같은 당을 포함한다. 일부 구현예에서, 구강 내 붕해 정제는 동결건조된 구강 내 붕해 제형을 사용하여 제조된다.

[0081] 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 활성 성분을 아크릴 또는 키틴과 같은 불용성 물질(들)의 매트릭스에 넣음으로써 장시간-방출되도록 제형화된다. 장시간-방출 형태는 특정 기간 동안 일정한 약물 수준을 유지하도록 활성 성분을 미리 결정된 속도로 방출하도록 설계되었다. 이것은 리포솜 및 하이드로겔과 같은 약물-중합체 접합체를 포함하나, 이에 제한되지 않는 다양한 제형을 통해 달성될 수 있다.

[0082] 장시간-방출 제형은 특정 연장된 시간 동안, 예를 들어 활성 성분의 지연-방출과 관련된 지연기간 후 또는 투여 후 약 24시간, 약 22시간, 20시간, 약 18시간, 약 16시간, 약 14시간, 약 12시간, 약 10시간, 약 9시간, 약 8시간, 약 7시간, 약 6시간, 약 5시간, 약 4시간, 약 3시간 또는 약 2시간 동안 일정한 약물 수준을 유지하도록 활성성분을 미리 결정된 속도로 방출하도록 설계될 수 있다. 지속적 활성 성분 수준은 활성 성분의 연속 방출 또는 활성 성분의 지연시간 후-방출(pulsed release)에 의해 유지될 수 있다.

[0083] 특정 구현예에서, 장시간-방출 제형 중 하나 이상의 활성 성분(들)은 약 2 내지 약 12시간의 시간 간격에 걸쳐 방출된다. 그렇지 않으면, 활성 성분은 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10시간, 약 11시간 또는 약 12시간에 걸쳐 방출될 수 있다. 또 다른 구현예에는, 장시간-방출 제형의 활성 성분은 투여 후 약 5 내지 약 8시간의 기간에 걸쳐 방출된다.

[0084] 일부 구현예에서, 장시간-방출 제형은 예를 들어 유동층 기술 또는 당업자에게 공지된 다른 방법론을 사용하여 약물 함유 코팅 또는 필름 형성 조성물의 형태의 약물로 약물의 표면상에 코팅된, 각각 하나 이상의 비드, 펠릿, 알약, 과립 입자, 마이크로캡슐, 마이크로스피어, 미립자, 나노캡슐 또는 나노스피어의 형태인 하나 이상의 불활성 입자로 구성되는 활성 코어를 포함한다. 불활성 입자는 불충분하게 용해될 정도로 충분히 클 수 있고, 다양한 크기일 수 있다. 그렇지 않으면, 활성 코어는 약물 물질을 포함하는 중합체 조성물의 과립화 및 분쇄 및/또는 압출 및 구형화에 의해 제조될 수 있다. 여기에서 사용된, 용어 "약물"은 약학적 조성물의 활성 성분을 말한다.

[0085] 활성 성분은 약물 층, 분말 코팅, 압출/구형화, 롤러 압축 또는 과립화와 같은 당업자에게 공지된 기술에 의해 불활성 담체에 도입될 수 있다. 코어 내의 활성 성분의 양은 요구되는 투여량에 좌우될 것이며, 전형적으로 약 1 내지 100중량 %, 약 5 내지 100 중량%, 약 10 내지 100중량 %, 약 20 내지 100중량 %, 약 30중량 % 내지 100 중량 %, 약 40 내지 100중량 %, 약 50 내지 100중량 %, 약 60 내지 100중량 %, 약 70 내지 100중량 % 또는 약 80 내지 100중량 %의 양으로 존재할 수 있다.

[0086] 일반적으로, 활성 코어상의 중합체 코팅은 필요한 지연시간 및/또는 선택된 중합체 및 코팅 용매에 따라 코팅된 입자의 중량을 기준으로 약 1 내지 50%일 수 있다. 당업자는 적정 투여량을 달성하기 위해 코어 상에 코팅하거나 코어에 결합시키기 위한 적절한 양의 약물을 선택할 수 있다. 일 구현예에서, 비활성 코어는 당 구(sugar sphere) 또는 완충 결정 또는 탄산 칼슘, 중탄산 나트륨, 푸마르산, 타타르산 등과 같은 캡슐화된 완충 결정일 수 있으며, 이는 약물의 미세 환경을 변화시켜 약물의 방출을 촉진시킨다.

[0087] 장시간-방출 제형은 시간 경과에 따른 활성제의 점진적 방출을 촉진시키는 다양한 지연-방출 코팅 또는 메커니즘을 이용할 수 있다. 일부 구현예에서, 장시간-방출 제제는 용해 제어 방출에 의해 방출을 제어하는 중합체를 포함한다. 특정 구현예에서, 활성제(들)는 불용성 중합체 및 다양한 두께의 중합체 물질로 코팅된 약물 입자 또는 과립을 포함하는 매트릭스에 포함된다. 중합체 물질은 카나바 왁스, 밀랍, 경랍왁스, 칼델릴라 왁스, 샥락 왁스(shallac wax), 코코아 버터, 세테아릴 알콜, 부분적으로 수소 첨가된 식물성 오일, 세레신, 파라핀 왁스, 세레신, 미리스틸 알콜, 스테아릴 알코올, 세릴 알코올, 스테아르 산, 폴리옥시 에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 같은 계면활성제를 왁스 물질을 포함하는 지질 배리어를 포함 할 수 있다. 생물학적 유체와 같은 수성 매질과 접촉할 때, 중합체 코팅은 중합체 코팅의 두께에 따라 미리 결정된 지연시간 후에 유화 또는 침식된다. 지연시간은 위장 운동, pH 또는 위잔류와는 무관하다.

[0088] 다른 구현예에서, 장시간-방출 제제는 확산 제어 방출에 영향을 주는 중합체 매트릭스를 포함한다. 매트릭스는 하나 이상의 친수성 및/또는 수 팽윤성(water-swellable), 매트릭스 형성 중합체, pH-의존성 중합체 및/또는 pH-비의존성 중합체를 포함할 수 있다.

[0089] 일 구현예에서, 장시간-방출 제형은 수용성 또는 수-팽창성 매트릭스-형성 중합체를 포함하며, 임의로 하나 이상의 용해도-향상제제 및/또는 방출-촉진제제를 포함한다. 수용성 중합체의 가용화 시, 활성제(들)은 용해되고 (만일, 용해되면) 매트릭스의 수화 된 부분을 통해 점진적으로 확산한다. 겔층은 매트릭스의 코어 안으로 시간이 지나면 더 많은 물이 스며 들어감에 따라 성장하여 겔층의 두께를 증가시키고 약물 방출에 대한 확산 장벽을 제공한다. 바깥층이 완전히 수화되면 고분자 사슬은 완전히 이완되어 더 이상 겔층의 완전성을 유지할 수 없어, 매트릭스의 표면에 수화된 고분자의 해체 및 침식을 초래한다. 물은 완전히 침식될 때까지 겔층을 통해 코어쪽으로 계속 침투한다. 용해성 약물이 확산 및 침식 메커니즘의 조합에 의해 방출되는 반면, 침식은 투여량에 관계없는 불용성 약물의 주된 메커니즘이다.

[0090] 유사하게, 수-팽윤성 중합체는 전형적으로 생물학적 유체에서 수화되고 팽윤되어 약물의 방출 동안에 그 형태를 유지하고 약물, 용해도 증강제제 및/또는 방출 촉진제제에 대한 담체로서 작용하는 균일한 매트릭스 구조를 형성한다. 초기 매트릭스 중합체 수화 단계는 약물의 느린-방출(지연기)을 초래한다. 수 팽윤성 고분자가 완전히 수화되고 팽창되면 매트릭스 내의 물이 유사하게 약물을 용해시킬 수 있고, 매트릭스 코팅을 통해 확산될 수 있다.

[0091] 또한, 매트릭스의 다공성은 pH-의존성 방출 촉진제의 침출로 인해 약물을 보다 빠른 속도로 방출함에 따라 증가될 수 있다. 그 이후 약물 방출 속도는 일정해지고 수화된 중합체 겔을 통한 약물 확산의 기능의 역할을 한다. 매트릭스로부터의 방출 속도는 중합체 유형 및 수준, 약물 용해도 및 투여량, 중합체 대 약물 비율, 충전제 유형 및 수준, 중합체 대 충전제 비율, 약물 및 중합체의 입자 크기, 및 다공도 및 형태를 포함하는 다양한 인자에 의존한다.

[0092] 예시적인 친수성 및/또는 수-팽윤성 매트릭스를 형성하는 중합체들은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), 메틸셀룰로오스(MC), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC)와 같은 하이드록시알킬 셀룰로오스, 및 카르복시알킬 셀룰로오스를 포함하는 셀룰로오스 중합체; 마이크로크리스탈린셀룰로오스, 아세트산 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 이들의 염, 및 이들의 조합과 같은 분말화된 셀룰로오스; 알긴산 염류; 잔탄, 트라가칸트, 펙틴, 아카시아, 카라야, 알지네이트, 한천, 구아, 하이드록시프로필구아, 비검, 카라기난, 로커스트콩검, 젤란검, 및 그로부터의 유도체와 같은 이질다당류 검 및 동질다당류 검을 포함하는 검; 아크릴산 메타크릴산, 아크릴산 메틸 및 메타크릴산 메틸의 중합체 및 공중합체(copolymer)를 포함하는 아크릴수지; 카보머(예컨대, Noveon, Inc., Cincinnati, OH로부터 생산된 다양한 분자

량등급이 가능한 CARBOPOL® 71G NF를 포함하는 카보폴(CARBOPOL®)), 카라기난; 폴리아세트산비닐(예컨대, 콜리돈(KOLLIDON®) SR); 크로스포비돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 알콜과 같은 폴리비닐피롤리돈 및 그의 유도체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 친수성 및 수-팽윤성 중합체는 셀룰로오스 중합체, 특히 HPMC를 포함한다.

[0093] 장시간-방출 제형은 생물학적 유체를 포함하는 수성 매질에서 친수성 화합물을 가교-결합시켜 친수성 중합체 매트릭스(즉, 겔 매트릭스)를 형성할 수 있는 적어도 하나의 결합제를 추가로 포함할 수 있다.

[0094] 예시적인 결합제는 갈락토만난 검, 구아 검, 하이드록시프로필구아 검, 하이드록시프로필셀룰로오스 (HPC; 예컨대, 크루셀(Klucel EXF) 및 로커스트콩검과 같은 동질 다당류를 포함한다. 다른 구현예에서, 결합제는 알긴산 유도체, HPC 또는 마이크로크리스탈린셀룰로오스(MCC)이다. 다른 결합제는 녹말, 마이크로크리스탈린셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0095] 일 구현예에서, 도입 방법은 활성제(들)및 결합제의 현탁액을 불활성 담체에 분무하여 약물층을 형성하는 것이다.

[0096] 결합제는 비드 제형 내에 약 0.1중량 %내지 약 15중량%, 바람직하게는 약 0.2중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0097] 일부 구현예에서, 친수성 중합체 매트릭스는 이온성 중합체, 비-이온성 중합체 또는 수-불용성 소수성 중합체를 더 포함하여 매트릭스 내에서 보다 강한 겔층을 제공하고 및/또는 기공 크기 및 치수를 감소시켜 확산 및 침식 속도 및 활성제(들)의 수반되는 방출을 느리게 한다. 이는 초기 폭발적인 효과를 추가적으로 억제하고 활성제(들)의 보다 안정한 "0차 방출"을 제공할 수 있다.

[0098] 용해 속도를 늦추기 위한 예시적인 이온성 중합체는 음이온성 및 양이온성 중합체를 모두 포함한다. 예시적인 음이온성 중합체는, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스(Na CMC); 알긴산나트륨, 아크릴산 또는 카보머의 중합체(예컨대, 카보폴(CARBOPOL®)934, 940, 974P NF); 폴리아세트산비닐 프탈레이트(PVAP), 메타크릴산 공중합체(예컨대, EUDRAGIT® L100, L 30D 55, A 및 FS 30D) 및 하이프로멜로오스 아세테이트 석시네이트(hypromellose acetate succinate)(AQUAT HPMCAS)와 같은 장용성 중합체(enteric polymers); 및 잔탄 검을 포함한다. 예시적인 양이온성 중합체는, 예를 들어, 디메틸아미노에틸메타크릴레이트 공중합체(예컨대, 유드라짓(EUDRAGIT)® E 100)를 포함한다. 음이온성 중합체, 특히 장용성 중합체의 합성법은 친수성 중합체 단독에 의한 것보다 약 염기성 약물에 대한 pH-비의존적인 방출 특성을 개발하는데 유용하다.

[0099] 용해 속도를 늦추기 위한 예시적인 비이온성 중합체는 예를 들어, 하이드록시프로필셀룰로오스 (HPC) 및 폴리에틸렌 옥사이드(PEO) (예컨대, POLYOX ™)를 포함한다.

[0100] 예시적인 소수성 중합체는 에틸 셀룰로오스(에쏘셀(ETHOCEL)™, 서릴리즈(SURELEASE)®), 아세트산 셀룰로오스, 메타크릴산 공중합체(유드라짓(EUDRAGIT)® NE 30D), 암모니오-메타크릴레이트 공중합체(예컨대, 유드라짓(EUDRAGIT)® RL 100 또는 PO RS100), 폴리아세트산비닐, 글리세릴 모노스테아레이트, 아세틸트리부틸시트레이트 및 이들의 조합 및 유도체와 같은 지방산을 포함한다.

[0101] 팽윤성 중합체는 제형에 1중량 % 내지 50중량 %, 바람직하게는 5중량 % 내지 40중량 %, 가장 바람직하게는 5중량 % 내지 20중량 %의 비율로 포함할 수 있다. 팽윤성 중합체 및 결합제는 과립화 전 또는 후에 제형에 포함될 수 있다. 중합체는 또한 유기 용매 또는 수성-알콜에 분산되어 과립화 중에 분무될 수 있다.

[0102] 본 발명에서 유용한 것으로 여겨지는 방출-촉진제는 예시적인 방출-촉진제로 약 4.0 미만의 pH에서 손상되지 않고 4.0보다 높은 pH 값, 바람직하게는 5.0 이상, 가장 바람직하게는 약 6.0에서 용해되는 pH-의존성 장용성 중합체를 포함한다. 예시적인 pH-의존성 중합체는 메타크릴산 공중합체;메타크릴산-메틸아크릴레이트 공중합체(예컨대, 유드라짓(EUDRAGIT)® L100(유형 A), 유드라짓(EUDRAGIT)® S100(유형 B), Rohm GmbH, 독일), 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체(예컨대, EUDRAGIT® L100-55 (유형 C) 및 유드라짓(EUDRAGIT)® L30D-55 공중합체 분산액, Rohm GmbH, Germany) 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트의 공중합체(유드라짓(EUDRAGIT)® FS); 메타크릴산, 메타크릴산염, 및 에틸 아크릴레이트의 터폴리머, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레

이트(CAP); 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP)(예컨대, HP-55, HP-50, HP-55S, Shinetsu Chemical, 일본); 폴리아세트산비닐 프탈레이트(PVAP) (예컨대, 코터릭(COATERIC)®, 오파드라이(OPADRY)® enteric white OY-P-7171); 폴리비닐부티레이트 아세테이트, 셀룰로오스아세테이트 석시네이트(CAS); 하이드록시프로필 메틸셀로로오스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)(예컨대, AQOAT® LF 및 AQOAT® MF를 포함한 HPMCAS LF Grade, MF Grade, 및 HF Grade, Shin-Etsu Chemical, 일본), 셀락(예컨대, 마코트(MARCOAT)™ 125 및 마코트(MARCOAT)™ 125N); 비닐 아세테이트-말레산무수물(vinyl acetate-maleic anhydride) 공중합체, 스티렌-말레산 모노에스테르(styrene-maleic monoester) 공중합체, 카르복시메틸 에틸셀룰로오스(CMEC, Freund Corporation, Japan); 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP)(예컨대, 아쿠아터릭(AQUATERIC)®), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 및 EUDRAGIT® L 100-55 및 EUDRAGIT® S100의 중량비 약 3:1 내지 약 2:1의 중량비 또는 EUDRAGIT® L 30 D-55 및 EUDRAGIT® FS의 약 3:1 내지 약 5:1의 중량비와 같은 이들 중 둘 이상의 2:1 내지 약 5:1의 중량비의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0103] 중합체는 단독으로 또는 조합하여, 또는 상기 언급된 중합체 이외의 중합체와 함께 사용될 수 있다. 바람직한 장용성 pH-의존성 중합체는 약학적으로 허용가능한 메타크릴산 공중합체이다. 상기 공중합체는 메타크릴산 및 메틸메타크릴레이트를 기반으로 하는 음이온성 중합체이고, 바람직하게는 약 50,000 내지 200,000, 더욱 바람직하게는 약 135,000의 평균 분자량을 갖는다. 상기 공중합체 중의 유리(free) 카복실기 대 메틸 에스테르화 카복실기의 비는 예를들어 1:1 내지 1:3의 범위에서 예컨대, 대략 1:1 또는 1:2일 수 있다. 방출-촉진제는 pH-의존성 중합체로 제한되지 않는다. 신속하게 용해되고 투약 형태로부터 빠르게 빠져 나와 다공성 구조를 남기는 다른 친수성 분자도 동일한 목적으로 사용될 수 있다.

[0104] 일부 구현예에서, 매트릭스는 방출 촉진제 및 용해도 증진제제의 조합물을 포함할 수 있다. 용해도 증진제는 이온성 및 비이온성 계면활성제, 착화제, 친수성 중합체 및 산성화제제 및 알칼리화제제와 같은 pH 조절제뿐만 아니라 분자 포착을 통한 난용성 약물의 용해도를 증가시키는 분자일 수 있다. 몇몇 용해도 증진제가 동시에 사용될 수 있다.

[0105] 용해도 증진제는 도큐세이트 나트륨와 같은 계면활성제제; 라우릴황산나트륨; 스테아릴푸마르산나트륨; 트윈즈(Tweens)® 및 스펜스(Spans)(PEO 변형된 소르비탄 모노에스테르 및 지방산 소르비탄 에스테르); 폴리(에틸렌 옥사이드)-폴리프로필렌 옥사이드-폴리(에틸렌 옥사이드)블락 중합체(일명 플루오닉스(PLURONICS)™); 저-분자량 폴리비닐 피롤리돈 및 저-분자량 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스와 같은 착화제; 사이클로 덱스트린과 같은 분자 포착을 통해 용해를 돕는 분자 및 푸마르산, 타타르산 및 염산과 같은 산성화제 및 메글루민 및 수산화 나트륨과 같은 알칼리화제를 포함하는 pH 조절제를 포함한다.

[0106] 용해도 증진제는 전형적으로 1% 내지 80중량 %, 1% 내지 60중량 %, 1 % 내지 50중량 %, 1 % 내지 40중량 % 및 1 % 내지 30중량 % 중량의 투여량 형태로 구성될 수 있으며, 다양한 방식을 포함할 수 있다. 상기 제제는 과립화되기 전의 건조 또는 습윤 제형을 포함할 수 있다. 나머지 물질을 과립화하거나 다른 방법으로 가공한 후 제형에 첨가할 수도 있다. 과립화하는 동안, 용해도 증진제는 결합제를 함유하거나 함유하지 않는 용액으로서 분무될 수 있다.

[0107] 일 구현예에서, 장시간-방출 제형은 하나 이상의 활성코어상에 수-불용성-투과성 필름-형성을 포함하거나 또는 수-불용성-투과성 중합체 코팅을 포함한다. 코팅은 하나 이상의 수용성 중합체 및/또는 하나 이상의 가소제를 추가로 포함할 수 있다. 수-불용성 중합체 코팅은 코어에서 활성제를 방출하기 위한 장벽 코팅을 포함하고, 여기에서 보다 낮은 분자량(점도) 등급은 보다 높은 점도 등급에 비해 더 빠른 방출 속도를 나타낸다.

[0108] 일부 구현예에서, 수-불용성 필름-형성 중합체는 하나 이상의 에틸 셀룰로오스 및 그의 혼합물 (예컨대, 에틸 셀룰로오스 등급 PR100, PR45, PR20, PR10 및 PR7; 에쏘셀(ETHOCEL)® , 다우(Dow))과 같은 알킬 셀룰로오스 에터를 포함한다.

[0109] 일부 구현예에서, 수-불용성 중합체는 가소제를 필요로 하지 않고 적합한 특성(예컨대, 장시간-방출의 특성, 기계적 특성 및 코팅 특성)을 제공한다. 예를 들어, 폴리비닐아세테이트(PVA), Evonik Industries의 상업적으로 입수 가능한 유드라짓(Eudragit) NE30D와 같은 아크릴레이트/메타크릴레이트 에스테르의 중성 공중합체, 하이드록시프로필셀룰로오스, 왁스 등와 조합된 에틸 셀룰로오스는 가소제 없이 사용할 수 있다.

[0110] 또 다른 구현예에서, 수-불용성 중합체 매트릭스는 가소제를 추가로 더 포함할 수 있다. 요구되는 가소제의 양

은 가소제, 수-불용성 중합체의 성질 및 코팅의 궁극적으로 바라는 성질에 좌우된다. 가소제의 적절한 수준은 코팅의 총무게 대비 약 1% 내지 약 20%, 약 3% 내지 약 20%, 약 3% 내지 약 5%, 약 7% 내지 약 10%, 약 12% 내지 약 15%, 약 17% 내지 약 20 %, 또는 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10% 또는 약 20중량비 %의 양으로 존재할 수 있으며, 이들 사이의 모든 범위 및 하위 범위를 포함한다.

[0111] 예시적인 가소제는 트리아세틴, 아세틸화 모노글리세리드, 오일(피마자유, 경화 피마자유, 포도씨 오일, 참기름, 올리브 오일 등), 시트르산염 에스테르, 트리에틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트 아세틸트리부틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트, 프탈산디에틸, 프탈산디부틸, 프탈산다이옥틸, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 치환된 트리글리세리드 및 글리세리드, 모노아세틸화 및 디아세틸화된 글리세리드(예컨대, MYVACET® 9-45), 글리세릴 모노스테레이트, 글리세롤 트리부티레이트, 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌글리콜(예컨대, PEG-4000 및 PEG-400), 프로필렌글리콜, 1,2-프로필렌글리콜, 글리세린, 소르비톨, 옥살산 디에틸, 디에틸 말레이트, 푸마르산 디에틸, 말론산디에틸(diethylmalonate), 디부틸 석시네이트, 지방산, 글리세린, 소르비톨, 옥살산 디에틸, 디에틸 말레이트, 푸마르산 디에틸, 숙신산디에틸, 말론산디에틸, 프탈산디옥틸, 세바스신디부틸, 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 가소제는 방출 조절제로서 작용할 수 있는 계면 활성제 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, Brij 58(폴리옥시에틸렌(20) 세틸 에터)과 같은 비이온성 계면활성제가 사용될 수 있다.

[0112] 가소제는 경질 또는 취성(brittle) 중합체 물질에 유연성을 부여하는데 사용되는 고 비등점 유기 용매일 수 있고, 그리고 활성제(들)에 대한 방출 특성에 영향을 미칠 수 있다. 가소제는 일반적으로 고분자 사슬을 따라 응집력이 있는 분자간 힘을 감소시켜 고분자 물성을 다양하게 변화시킨다. 이러한 변화는 인장 강도(tensile strength)의 감소 및 연신율의 증가 및 중합체의 유리 전이 온도 또는 연화 온도의 감소를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 가소제의 양 및 선택은 예를 들어, 정제의 경도에 영향을 미칠 수 있으며, 예를 들어, 심지어 그의 용해 또는 붕해 특성뿐만 아니라 그의 물리적 및 화학적 안정성에도 영향을 미칠 수 있다. 특정 가소제는 외피의 탄성 및/또는 굽힘성을 증가시킬 수 있으며, 그에 따라 외피의 취성을 감소시킬 수 있다.

[0113] 또 다른 구현예에서, 장시간-방출 제형은 하나 이상의 비이온성 겔-형성 중합체 및/또는 하나 이상의 음이온성 겔-형성 중합체를 포함하는 2종 이상의 겔-형성 중합체의 조합물을 포함한다. 겔-형성 중합체의 조합에 의해 형성된 겔은 제형이 섭취되어 위장관 유체와 접촉하게 될 때 표면에 가장 가까운 중합체가 점성 겔 층을 형성하도록 수화시킴으로서 방출을 조절한다. 점도가 높기 때문에 점성층은 점차적으로 용해되어 하기의 물질이 동일한 공정으로 노출된다. 따라서 덩어리는 천천히 용해되어 활성 성분이 위장액으로 서서히 방출된다. 2종 이상의 겔-형성 중합체의 조합은 원하는 방출 특성을 제공하기 위해 생성된 겔의 특성, 예컨대 점도를 조작할 수 있게 한다.

[0114] 특정 구현예에서, 제형은 하나 이상의 비이온성 겔-형성 중합체 및 하나 이상의 음이온성 겔-형성 중합체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제형은 두 개의 상이한 비이온성 겔 형성 중합체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제형은 동일한 화학적 성질을 가지나 상이한 용해도, 점도 및/또는 분자량을 갖는 비이온성 겔-형성 중합체의 조합을 포함한다(예를 들어, HPMC K100 및 HPMC K15M 또는 HPMC K100M과 같은 상이한 점도 등급의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스의 조합).

[0115] 예시적인 음이온성 겔-형성 중합체는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스(Na CMC), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 음이온성다당류, 예컨대 알긴산나트륨, 알긴산, 펙틴, 다포도당산(폴리-α- 및 β-1,4- 글루쿠론산), 폴리갈락투론산(펙트산), 콘드로이틴황산, 카라기난, 푸르셀라란(furcellaran), 잔탄 검, 아크릴산 또는 카보머(카보폴(Carbopol)® 934, 940, 974P NF)과 같은 음이온 검, 카보폴(Carbopol)® 공중합체, 페뮬렌(Pemulen)® 중합체, 폴리카르보필 및 다른 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0116] 예시적인 비이온성 겔-형성 중합체는 포비돈(PVP : 폴리비닐피롤리돈), 폴리비닐알콜, PVP와 아세트산 비닐수지의 공중합체, HPC(하이드록시프로필 셀룰로오스), HPMC(하이드록시프로필 메틸셀룰로오스), 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시 메틸셀룰로오스, 젤라틴, 폴리에틸렌 옥사이드, 아카시아, 덱스트린, 녹말, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(PHEMA), 수용성 비이온성 폴리메타크릴레이트 및 이들의 공중합체, 변형된 셀룰로오스, 변형된 다당류, 비이온성 검, 비이온성 다당류 및/또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0117] 상기 제형은 상기 전술한 바와 같은 임의의 장용성 중합체 및/또는 충전제, 결합제(전술한 바와 같은), 붕해제 및/또는 유동 보조제 또는 활택제와 같은 적어도 하나의 부형제를 포함할 수 있다.

[0118] 예시적인 충전제는 락토오스, 글루코오스, 프룩토오스, 수크로오스, 인산 이칼슘, 소르비톨, 만니톨, 락티톨,

자일리톨, 이소말트, 에리트리톨 및 수소화된 녹말 가수분해물(각각의 당알콜의 블렌드), 옥수수 녹말, 감자 녹말, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로오스 및 아세트산 셀룰로오스, 장용성 중합체 또는 이들의 혼합물과 같은 "당 폴리올"로도 알려진 당 알콜을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0119] 예시적인 결합제는 포비돈(PVP : 폴리비닐피롤리돈), 코포비돈(폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐아세테이트의 공중합체), 저-분자량 HPC(하이드록시프로필 셀룰로오스), 저 분자량 HPMC(하이드록시프로필 메틸셀룰로오스), 저 분자량 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 젤라틴, 폴리에틸렌 옥사이드, 아카시아, 덱스트린, 마그네슘알루미늄실리케이트 및 녹말 및 유드라짓(Eudragit) NE 30D, 유드라짓(Eudragit) RL, 유드라짓(Eudragit) RS, 유드라짓(Eudragit) E와 같은 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐 아세테이트, 장용성 중합체 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0120] 예시적인 붕해제는 저-치환된 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 크로스포비돈(가교-결합된 폴리비닐피롤리돈), 나트륨 카르복시 메틸 녹말(나트륨 녹말 글리콜레이트), 가교-결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스(크로스카멜로오스), 전호화분녹말(pregelatinized starch)(starch 1500), 마이크로크리스탈린셀룰로오스, 수 불용성 녹말, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스, 저 치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 마그네슘 또는 알루미늄 실리케이트를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0121] 예시적인 활택제는 마그네슘, 이산화규소, 활석, 녹말, 이산화티타늄 등을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0122] 또 다른 구현예에서, 장시간-방출 제형은 코팅 물질과 함께 수용성/분산시킬 수 있는 약물 함유 입자, 예컨대 비드 또는 비드 집단(상기 기재한 바와 같이)내부에서 선택적으로 기공 형성제 및 다른 부형제를 포함하여 제조된다. 코팅 물질은 바람직하게는 에틸 셀룰로스(예컨대, 서릴리즈(SURELEASE)®)와 같은 셀룰로오스 중합체, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 아세트산 셀룰로오스 및 셀룰로오스 프탈 아세테이트와 같은 셀룰로오스계 중합체; 폴리비닐알콜; 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트 및 이들의 공중합체와 같은 아크릴 중합체; 및 다른 수계 또는 용매계 코팅 재료로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 주어진 비드 집단에 대한 방출-제어 코팅은 코팅의 성질, 코팅 수준, 기공 형성제의 유형 및 농도, 공정 파라미터 및 이들의 조합과 같은 방출 제어 코팅의 하나 이상의 파라미터에 의해 제어될 수 있다. 따라서, 기공 형성제 농도 또는 양생 조건과 같은 파라미터를 변화시키는 것은 임의의 주어진 비드 집단으로부터 활성제(들)의 방출을 변화시킬 수 있고, 그렇게 함으로써 미리-결정된 방출 특성으로 제형의 선택적 조절을 가능하게 한다.

[0123] 여기에서 방출 제어 코팅제로 사용하기에 적합한 기공 형성제는 유기 또는 무기 제제일 수 있으며, 사용 환경에서 코팅으로부터 용해, 추출 또는 침출될 수 있는 물질을 포함한다. 예시적인 기공 형성제는 수크로스, 글루코오스, 프룩토오스, 만니톨, 만노스, 갈락토오스, 소르비톨, 풀루란 및 덱스트란을 포함하는 모노-, 올리고- 및 다당류와 같은 유기 화합물; 하이드록시알킬셀룰로오스, 카르복시알킬셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에터, 아크릴 수지, 폴리비닐피롤리돈, 가교-결합된 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 카보왁스, 카보폴, 및 유사체, 디올, 폴리올, 폴리하이드릭 알콜, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 또는 그의 블록 중합체, 폴리글리콜 및 폴리(α-Ω) 알킬렌디올 등의 사용 환경에 가용성인 중합체; 알칼리 금속염, 탄산리튬, 염화나트륨, 브롬화나트륨, 염화칼륨, 황산칼륨, 인산칼륨, 아세트산 나트륨, 시트르산 나트륨, 적절한 칼슘염, 이들의 조합 및 이들의 유사체 등의 무기 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0124] 방출 제어 코팅은 가소제, 부착 방지제, 활택제(또는 유동 보조제) 및 소포제와 같은 당업계에 공지된 다른 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 코팅된 입자 또는 비드는 예를 들어, 습기 보호, 정전하 감소, 맛 차폐, 향료, 착색 및/또는 광택 또는 다른 겉포장을 좋게 비드에 제공하기 위한 "오버코트(overcoat)"를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 오버코트에 적합한 코팅물질은 당업계에 공지되어 있으며, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 마이크로크리스탈린셀룰로오스 또는 이들의 조합물(예를 들어, 다양한 오파드라이(OPADRY)® 코팅 물질)과 같은 셀룰로오스 중합체를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0125] 코팅된 입자 또는 비드는 추가로 용해도 증강제, 용해 촉진제, 흡수 촉진제, 투과 촉진제, 안정화제, 착화제, 효소 억제제, p-당단백질 억제제 및 다중약물내성 단백질 억제제로 예시될 수 있는 인핸서를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 그 대신에, 제형은 인핸서를 코팅된 입자로부터 분리하여 포함할 수 있고, 예를 들어 별

도의 비드집단 내 또는 분말로서 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 인핸서(들)는 방출 제어 코팅 아래 또는 위에 코팅된 입자상에 별도의 층에 포함될 수 있다.

[0126] 다른 구현예에서, 장시간-방출 제형은 삼투성 메커니즘에 의해 활성제(들)를 방출하도록 제형화된다. 예로서, 캡슐은 단일 삼투압 유닛 또는 경질 젤라틴 캡슐 내에 캡슐화된 2, 3, 4, 5 또는 6 푸시-풀 유닛을 포함할 수 있으며, 각각의 이중층 푸시풀 유닛은 둘 다 반투막으로 둘러쌓여진 삼투압 푸시층 및 약물층을 포함하도록 제형화될 수 있다. 하나 이상의 구멍이 약물층 옆의 막을 통해 뚫려있다. 이 막은 위에서 배출될 때까지 방출을 방지하기 위해 pH-의존성 장용성 코팅을 추가로 포함할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 섭취 후 즉시 용해된다. 푸시풀 유닛이 소장에 들어가면 장용성 코팅이 부서지며 용해액이 반투막을 통해 흐르게 하고, 반투막을 통해 물의 수송 속도에 따라 정확하게 조절된 속도로 구멍을 통해 삼투압의 힘에 의해 팽윤된 구역에서 약물이 방출될 수 있다. 약물 방출은 최대 24시간 또는 그 이상까지 이상 일정한 속도로 발생할 수 있다.

[0127] 삼투압 푸시층은 하나 또는 그 이상의 삼투압제를 포함하여 반투막을 통해 수송 수단의 코어 내로 물의 수송을 위한 구동력을 생성한다. 삼투압제의 한 부류는 “오스모폴리머(osmopolymers)” 및 “하이드로겔”이라 일컬어지는 알긴산 칼슘과 같은 다당류, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴) 산, 폴리(메타크릴) 산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 가교결합된 PVP, 폴리비닐알콜(PVA), PVA/PVP 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 및 아세트산 비닐과 같은 소수성 단량체를 갖는 PVA/PVP 공중합체, 큰 PEO 블록을 포함하는 소수성 폴리우레탄, 크로스카멜로오스 나트륨, 카라기난, 하이드록시 에틸셀룰로스 (HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 카르복시 메틸셀룰로오스(CMC) 및 카르복시에틸 셀룰로오스 (CEC), 알긴산 나트륨, 폴리카보필, 젤라틴, 잔탄 검 및 나트륨 녹말 글리콜레이트와 같은 수-팽윤성 친수성 중합체, 친수성 비닐 및 아크릴 중합체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0128] 삼투압제의 다른 부류는 반투과 막을 가로질러 삼투압 구배를 일으키기 위해 물을 흡수할 수 있는 오스모젠을 포함한다. 예시적인 오스모젠은 황산 마그네슘, 염화 마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨 및 황산나트륨과 같은 무기염; 덱스트로오스, 프록토오스, 글루코오스, 이노시톨, 락토오스, 말토오스, 만니톨, 라피노오스, 소르비톨, 수크로오스, 트레할로스 및 자일리톨과 같은 당; 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세바신산, 소르브산, 아디프산, 에데트산, 글루탐산, p-톨루엔 술폰산, 숙신산 및 타타르산과 같은 유기산; 요소; 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0129] 반투막을 형성하는데 유용한 물질은 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에터, 폴리아미드, 폴리에스테르 및 셀룰로오스 유도체를 포함하며, 이들은 생리학적으로 관련이 있는 pH에서 투수성 및 수-불용성이거나 가교 결합과 같은 화학적 변형에 의해 수 불용성이 부여될 수 있는 것이다.

[0130] 일부 구현예에서, 장시간-방출 제형은 위 및 장 모두에 대해 침식에 내성이 있는 다당류 코팅을 포함한다. 이러한 중합체는 예를 들어, 다당류 코팅을 분해하는 생분해성 효소를 포함하는 큰 미세총균을을 포함하는 결장에서만 제어된 시간-의존적 방식으로 약물 함량을 방출하도록 분해될 수 있다. 예시적인 다당류 코팅은 예를 들어 아밀로오스, 아라비노갈락탄, 키토산, 콘드로이틴황산, 사이클로덱스트린, 덱스트란, 구아 검, 펙틴, 자일란 및 이들의 조합 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0131] 일부 구현예에서, 약학적 조성물 중 하나 이상의 활성제는 지연-방출 또는 지연-장시간-방출을 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 장시간-방출 제형은 약물이 소장에 도달하기 전에 약물의 방출을 방지하는 경구용 약물에 적용되는 장벽인 장용성 코팅으로 코팅된 장시간 방출 제형를 포함한다. 장용성 코팅과 같은 지연-방출 제제는 아스피린과 같은 위장에 자극을 주는 약물이 위장에 용해되는 것을 방지한다. 여기에서 사용된 용어 "장용성 코팅"은 pH 의존성 또는 pH-독립적인 방출 프로파일을 갖는 하나 이상의 중합체를 포함하는 코팅이다. 장용성 코팅된 알약은 위 (pH ~ 3)의 산성 용액에서 용해되지 않지만 소장 또는 결장에 있는 알칼리(pH 7-9)환경에서 용해된다. 장용성 중합체 코팅은 전형적으로 투여 후 약 3-4시간의 위 배출 지연기가 경과할 때까지 활성제의 방출을 견딜 수 있다.

[0132] 또한, 이러한 코팅제는 산-불안정성 약물을 위장의 산성 노출로부터 보호하고, 이들을 저하시키지 않고 원하는 작용을 부여하는 염기성 pH 환경(장의 pH 5.5 및 그 이상)운반하기 위해 사용된다. 용어 "박동성 방출(pulsatile-release)"은 지연-방출 유형이며, 이는 미리 결정된 지연기 직후의 단기간 내에 약물의 신속하고 일시적인 방출을 제공하는 약물 제형과 관련하여 여기에서 사용되며, 약물 투여 후 약물의 "펄스형" 플라즈마 특성을 제공한다. 제형은 투여 후 미리 결정된 시간 간격으로 단일 박동성 방출 또는 다중 박동성 방출을 제공하

거나, 일정 시간에 걸친 장시간 방출(활성 성분의 잔류물의 지속적인 방출) 후 박동성 방출(예컨대, 활성 성분의 20-60 %)을 제공하도록 설계될 수 있다. 지연- 방출 또는 박동 방출 제형은 일반적으로 특정 지연 단계 후 용해, 침식 또는 파열되는 장벽 코팅으로 덮인 하나 이상의 요소를 포함한다.

[0133] 지연-방출용 장벽 코팅은 목적에 따라 다양한 상이한 물질로 이루어질 수 있다. 또한, 제형은 일시적인 방식으로 방출을 용이하게 하기 위해 다수의 장벽 코팅을 포함할 수 있다. 코팅은 설탕 코팅, 필름 코팅(예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 메틸 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 아크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 폴리비닐피롤리돈을 기초로 함) 또는 메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락 및/또는 에틸셀룰로오스를 기초로 한 코팅일 수 있다. 또한, 제형은 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 재료를 추가로 포함할 수 있다.

[0134] 일부 구현예에서, 지연-장시간 방출 제형은 위장관의 근위 또는 원위 영역에서 활성제의 방출을 촉진시키는 하나 이상의 중합체를 포함하는 장용성 코팅을 포함한다. pH 의존성 장용성 코팅은 하나 이상의 pH-의존성 또는 pH-민감성 중합체를 포함한며, 위와 같이 낮은 pH에서 구조적 완전성을 유지하지만, 약물 성분이 방출되는 소장과 같은 위장관의 원위부의 더 높은 pH 환경에서는 용해된다. 본 발명의 목적을 위해, "pH 의존성"은 환경 pH에 따라 변화하는 특성(예컨대, 용해)을 갖는 것으로 정의된다. 예시적인 pH-의존성 중합체는 앞서 기술되었다. pH-의존성 중합체는 전형적으로 용해에 최적인 특징적인 pH를 나타낸다. 일부 구현예에서, pH-의존성 중합체는 약 5.0 내지 5.5, 약 5.5 내지 6.0, 약 6.0 내지 6.5, 또는 약 6.5 내지 7.0의 최적 pH를 나타낸다. 다른 구현예에서, pH 의존성 중합체는 ≥5.0, ≥5.5, ≥6.0, ≥6.5 또는 ≥7.0의 최적 pH를 나타낸다.

[0135] 특정 구현예에서, 코팅 방법은 하나 이상의 pH-의존적인 및 하나 이상의 pH-비의존적인 중합체의 블렌딩을 사용한다. pH 의존적인 및 pH-비의존적인 중합체의 블렌딩은 용해성 중합체가 이것의 최적의 가용화 pH에 도달했을 때, 활성 성분의 방출 속도를 감소시킬 수 있다.

[0136] 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성제를 포함하는 수 불용성 캡슐 몸체를 사용하여 "지연-방출" 또는 "지연-장시간-방출" 특성을 수득할 수 있으며, 캡슐 몸체는 한쪽 끝이 불용성이나 투과성 및 팽윤성이 있는 하이드로 겔 플러그로 마무리된다. 위장의 유체 또는 용해 매질과의 접촉 시, 플러그는 팽창하고, 예를 들어 플러그의 위치 및 치수에 의해 제어될 수 있는 미리-결정된 지연기 후에 캡슐로부터 플러그 그 자체를 밀고 약물을 방출한다. 캡슐 몸체는 캡슐이 소장에 도달할 때까지 캡슐을 손상시키지 않도록 외부를 pH-의존성 장용성 코팅제로 추가로 코팅될 수 있다. 적절한 플러그 재료는 예를 들어 폴리메타크릴레이트, 부식 가능한 압축 중합체(예컨대, HPMC, 폴리 비닐 알콜), 응고된 용융 중합체(예컨대, 글리세릴 모노 올레에이트) 및 효소적으로 제어된 침식가능한 중합체(예컨대, 아밀로오스, 아라비노갈락탄, 키토산, 콘드로이틴 황산염, 사이클로덱스트린, 덱스트란, 구아 검, 펙틴 및 자일란)를 포함할 수 있다.

[0137] 다른 구현예에서, 캡슐 또는 이중층 정제는 팽윤층 및 외층이 불용성이지만 반투과성인 중합체 코팅 또는 막으로 덮인 약물-함유 코어를 포함하도록 제형화될 수 있다. 파열 전의 지연기는 중합체 코팅의 투과성 및 기계적 성질 및 팽윤층의 팽창 습성에 의해 조절될 수 있다. 전형적으로, 팽윤층은 팽창성 친수성 중합체와 같은 하나 이상의 예컨대 팽윤성 친수성 중합체로서 팽창하고, 그 구조에서 물을 보유하는 팽윤제를 포함한다.

[0138] 지연-방출 코팅에 사용되는 예시적인 수 팽윤성 물질은 폴리에틸렌 옥사이드(예컨대, 폴리옥스 (POLYOX)®와 같은 평균 분자량이 1,000,000 내지 7,000,000 인 것); 메틸셀룰로오스; 하이드록시프로필 셀룰로오스; 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스; 평균 분자량이 100,000 내지 6,000,000인 폴리알킬렌 옥사이드를 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 폴리(메틸렌 옥사이드), 폴리(부틸렌 옥사이드), 분자량이 25,000 내지 5,000,000인 폴리(하이드록시 알킬 메타크릴레이트), 저 아세탈 진기를 가진 폴리(비닐)알콜, 가교-결합된 글리옥살, 200 내지 30,000의 중합도를 갖는 포름알데히드 또는 글루타르알데히드; 메틸 셀룰로오스의 혼합물, 가교-결합된 한천, 및 카르복시메틸 셀룰로오스; 공중합체 중의 말레산 무수물의 몰당 포화된 가교-결합된 제제의 0.001 내지 0.5몰과 가교-결합된 스티렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 또는 이소부틸렌과 같이 말레산 무수물의 미세하게 분할된 공중합체의 분산의 형성에 의해 제조되는 공중합체를 형성하는 하이드로겔; 450,000 내지 4,000,000의 분자량을 갖는 카보폴(CARBOPOL)® 산성 카르복시 중합체; 시안아머(CYANAMER)® 폴리아크릴아미드; 가교-결합된 수 팽윤성 인덴말레익하이드라이드 중합체; 분자량 80,000 내지 200,000을 가진 굳라이트(GOODRITE)® 폴리아크릴산; 녹말 그래프트(graft) 공중합체; 가교-결합된 폴리글루칸 디에스테르와 같은 응축된 글루코오스 유닛으로 구성된 아

쿠아-킵(AQUA-KEEPS)® 아크릴레이트 중합체 다당류; 0.5%-1% w/v 수용액에 3000 내지 60,000 mPa의 점도를 갖는 카보머; 1% w/w 수용액(25℃)에서 약 1000-7000mPa s의 점도를 갖는 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 에터; 2% w/v 수용액에서 점도가 약 1000 이상, 바람직하게는 2,500 또는 그 이상에서 최대 25,000 mPa인 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스; 20℃의 10% w/v 수용액에서 약 300-700 mPa s의 점도를 갖는 폴리비닐피롤리돈; 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0139] 대안적으로, 약물의 방출 시간은 몸체의 바닥에 미리 정의된 미세공과 저 치환된 하이드록시 프로필 셀룰로오스(L-HPC) 및 글리콜산 나트륨과 같은 팽윤성 부형제를 포함하는 수 불용성 중합체 막(에틸 셀룰로오스, EC와 같은)의 두꺼움과 참을성 사이의 균형에 의존하는 붕해 지연시간에 의해 조절될 수 있다. 경구 투여 후, GI 유체는 미세공을 통해 침투하여 팽윤성 부형제의 팽윤을 야기하고, 캡슐을 팽윤성 물질을 포함하는 제 1 캡슐 몸체, 약물을 포함하는 제 2 캡슐 몸체, 및 제 1캡슐 몸체에 부착된 외부 캡 요소를 포함하는 캡슐 구성요소로 분해시키는 내압을 생성한다.

[0140] 지연-방출 코팅층은 탈크 및 글리세릴모노스테아레이트와 같은 항-점성제를 추가로 포함할 수 있다. 지연-방출 코팅층은 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 아세틸트리부틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜 아세틸화 모노글리세리드, 글리세린, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜, 프탈산 에스테르(예컨대, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트), 이산화 티타늄, 산화철, 피마자유, 소르비톨, 및 세바신산 디부틸을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0141] 또 다른 구현예에서, 지연-방출 제형은 활성성분 및 삼투제를 둘러싸기 위해 투수성이지만 불용성인 필름 코팅을 사용한다. 내장의 물이 천천히 필름을 통해 코어로 확산됨에 따라 필름이 파열될때까지 코어가 팽창하며 그에 의해 유효 성분이 방출된다. 필름 코팅은 다양한 속도의 물 투과 또는 방출 시간을 허용하도록 조정될 수 있다.

[0142] 또 다른 구현예에서, 지연 방출 제형은 수-불투과성 정제 코팅제를 사용하여 이로써 코어가 파열될 때까지 코팅물의 제어된 개구를 통해 물이 들어간다. 정제가 파열되면 약물 내용물이 즉시 또는 더 오랜 기간 동안 방출된다. 상기 기술 및 다른 기술은 약물 방출이 시작 전에 미리-결정된 지연기를 허용하도록 수정할 수 있다.

[0143] 또 다른 구현예에서, 활성제는 지연-방출 및 장시간-방출(지연-장시간-방출)을 제공하기 위한 제형으로 전달된다. 용어 "지연-장시간-방출"은 투여 후 미리-결정된 시간 또는 지연기에 활성제의 박동성 방출을 제공하고 그 후에 활성제의 장시간-방출이 뒤따르는 약물 제형에 관련하여 여기에서 사용되었다.

[0144] 일부 구현예에서, 즉시-방출, 장시간-방출, 지연-방출 또는 지연-장시간-방출 제형은, 예를 들어, 유동층 기술 또는 당업자에게 공지된 다른 방법론을 사용하여 약물 함유 코팅 또는 필름 형성 조성물의 형태의 약물로 약물의 표면상에 코팅된 각각 하나 이상의 비드, 펠릿, 알약, 과립 입자, 마이크로캡슐, 마이크로스피어, 미립자, 나노캡슐 또는 나노스피어의 형태인 하나 이상의 불활성 입자로 구성되는 활성 코어를 포함한다. 불활성 입자는 불충분하게 용해될 정도로 충분히 클 수 있고, 다양한 크기 일 수 있다. 그렇지 않으면, 활성 코어는 약물 물질을 포함하는 중합체 조성물의 과립화 및 분쇄 및/또는 압출 및 구형화에 의해 제조될 수 있다.

[0145] 코어 내의 약물의 양은 요구되는 투여량에 좌우되며, 전형적으로 약 1 내지 100중량 %, 약 5 내지 100중량 %, 약 10 내지 100중량 %, 약 20 내지 100중량 % 약 30 내지 100중량 %, 약 40 내지 100중량 %, 약 50 내지 100중량 %, 약 60 내지 100중량 %, 약 70 내지 100중량 % 또는 약 80 내지 100중량 %이다. 일반적으로, 활성 코어상의 중합체 코팅은 필요한 방출 특성 유형 및 지연 시간 및/또는 선택된 코팅 용매 및 중합체에 따라 코팅된 입자의 중량을 기준으로 약 1 내지 50%일 수 있다. 당업자는 목적하는 투여량을 달성하기 위해 코어상에 코팅하거나 코어에 포함시키기 위한 적절한 양의 약물을 선택할 수 있다. 일 구현예에서, 비활성 코어는 당 구 또는 완충 결정 또는 탄산 칼슘, 중탄산 나트륨, 푸마르산, 타타르산 등과 같은 캡슐화된 완충 결정일 수 있으며, 약물의 미세 환경을 변화시켜 방출을 촉진시킨다.

[0146] 일부 구현예에서, 예를 들어, 지연-방출 또는 지연-장시간-방출 조성물은 수 불용성 중합체 및 장용성 중합체의 혼합물로 비드와 같은 수용성/수 분산성 약물-포함 입자를 코팅함으로써 형성될수 있으며, 수 불용성 중합체와 장용성 중합체는 4:1 내지 1:1의 중량비로 존재할 수 있으며, 그리고 총 코팅의 무게는 코팅된 비드의 총중량에 기반해 10 내지 60 중량 %이다. 상기 약물 층을 갖는 비드는 선택적으로 에틸셀룰로오스의 내부 용해 속도 조절막을 포함할 수 있다. 외부 막의 조성뿐만 아니라 중합체 막의 내부 및 외부층의 개별 중량은 in vitro/in vivo 상관관계에 기초하여 예측되는 주어진 활성에 대한 바람직한 하루주기리듬 방출 특성을 달성하기 위해 최적화된다.

[0147] 다른 구현예에서, 제형은 용해속도 제어중합체막이 없는 즉시-방출 약물-포함 입자 및 경구 투여 후 2-4시간의 지연 시간을 나타내는 지연-장시간-방출 비드의 혼합물을 포함할 수 있으며, 따라서 두개의-펄스 방출 특성을 제공할 수 있다.

[0148] 일부 구현예에서, 활성 코어가 지연 시간의 유무에 관계없이 원하는 방출 특성을 얻기 위해 용해속도-제어중합체의 하나 이상의 층으로 코팅된다. 내층막이 물 또는 체액의 코어로의 이동 억제 후에 약물의 방출의 속도를 크게 조절하는 반면, 외층막은 원하는 지연 시간(물 또는 체액의 코어로의 이동을 억제한 후 약물 방출이 없거나 조금 이루어진 기간)을 제공할 수 있다. 내층막은 수 불용성 중합체, 또는 수 불용성 및 수용성 중합체의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0149] 6시간까지의 지연 시간을 크게 제어하는 외층막에 적합한 중합체는 전술한 바와 같은 장용성 중합체 및 10 내지 50중량 %의 수 불용성 중합체를 포함할 수 있다. 수 불용성 중합체 대 장용성 중합체의 비율은 4:1 내지 1:2로 다양할 수 있으며, 바람직하게는 중합체는 약 1:1의 비율이다. 전형적으로 사용되는 수 불용성 중합체는 에틸셀룰로오스이다.

[0150] 예시적인 수 불용성 중합체는 에틸셀룰로오스, 폴리비닐 아세테이트(BASF사의 Kollicoat SR # 0D), 에틸 아크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트에 기초한 중성 공중합체, 예컨대 유드라짓(EUDRAGIT)® NE, RS 및 RS30D, RL 또는 RL30D, 및 기타 같은 종류와 같은 4차 암모늄 그룹을 갖는 메타크릴산 에스테르와 아크릴산 공중합체를 포함한다. 예시적인 수용성 중합체는 물 및 용매 또는 라텍스 현택액 기반 사용된 코팅 제형에서 활성제의 용해도에 따라 1 내지 10중량 % 범위의 두께로 저 분자량 HPMC, HPC, 메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜(분자량의 PEG > 3000)을 포함한다. 수용성 중합체에 대한 수 불용성 중합체는 전형적으로 95:5 내지 60:40, 바람직하게는 80:20 내지 65:35로 다양할 수 있다. 일부 실시예에서, 앰벌라이트(AMBERLITE)™ IRP69 수지는 장시간-방출 담체로서 사용된다. 앰벌라이트(AMBERLITE)™ IRP69는 양이온(염기성)물질의 운반체로 적합한 불용성, 강산성, 나트륨 형태의 양이온 교환 수지이다. 다른 구현예에서, 듀올라이트(DUOLITE)™ AP143/1093 수지가 장시간-방출 담체로서 사용된다. 듀올라이트(DUOLITE)™ AP143/1093은 음이온(산성)물질의 담체로 적합한 불용성, 강염기성 음이온 교환 수지이다. 앰벌라이트(AMBERLITE)™ IRP69 및/또는 듀올라이트(DUOLITE)™ AP143/1093 수지는 약물 전달체로 사용될 때 불용성 중합체 매트릭스에 약물 제제를 결합시키기 위한 수단으로 제공된다. 장시간-방출은 수지-약물 복합체(약물 수지산염)의 형성을 통해 달성된다. 약물은 약물이 위장관의 전형적인 높은 전해질 농도와 평형에 도달할 때 in vivo에서 수지로부터 방출된다. 더 큰 소수성 약물은 일반적으로 양이온 교환 시스템의 방향족 구조와의 소수성 상호 작용으로 인해 보다 낮은 속도로 수지에서 용출된다.

[0151] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 경구 투여 형태는 예를 들어 정제, 캡슐 및 당의정을 포함하고, 또한 캡슐화되거나 캡슐화되지 않을 수 있는 다수의 과립, 비드, 분말 또는 펠릿을 포함할 수 있다. 정제 및 캡슐은 가장 편리한 경구 투여 형태를 대표하며, 이 경우 고체 약학적 담체가 사용된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 구강 내 붕해 정제로서 제형화된다.

[0152] 지연-방출 제형에서, 하나 이상의 장벽 코팅이 펠릿, 정제 또는 캡슐에 적용되어 장 내에서 느린 용해 및 약물의 동시 방출을 촉진시킬 수 있다. 전형적으로, 장벽 코팅은 치료 조성물 또는 활성 코어의 둘레에 층 또는 막을 형성하거나, 감싸거나, 둘러 쌓여진 하나 이상의 중합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 활성제는 투여 후 미리-결정된 시간에 지연-방출을 제공하도록 하는 제형으로 투여된다. 지연은 최대 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간 또는 그 이상일 수 있다.

[0153] 다양한 코팅 기술이 활성제를 포함하는 과립, 비드, 분말 또는 펠릿, 정제, 캡슐 또는 이들의 조합에 적용되어 상이하고, 분명한 방출 특성을 생성할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 단일 코팅층을 함유하는 정제 또는 캡슐 형태이다. 다른 실시 양태에서, 약학적 조성물은 다중 코팅층을 함유하는 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 활성 성분의 100 %의 장시간-방출 또는 지연된 장시간-방출을 위해 제형화 된다.

[0154] 다른 구현예에서, 본원 발명의 약학적 조성물은 투여 2시간 이내에 방출되는 "즉시-방출" 성분, 및 2-12시간에 걸쳐 방출되는 "장시간-방출" 성분을 특징으로 하는 2-상(two-phase) 장시간-방출 또는 지연된 2-상 장시간-방출을 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, "즉시-방출" 성분은 활성제(들)의 총 투여량의 약 1 내지 90%로, 및 "장기간-방출" 성분은 약효를 내기 위해 약학적 제형에 의해 활성제의 총 투여량의 10 내지 99%로 제공한다. 예를 들어, 즉시-방출 성분은 약학적 제형에 의해 약효를 내게 될 활성제(들)의 총 투여량의 약 10-90% 또는 약 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90%를 제공한다. 상기 장

시간-방출 성분은 제형에 의해 약효를 내게 될 활성제(들)의 총 투여량의 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%를 제공한다.

[0155] 일부 구현예에서, 즉시-방출 성분 및 장시간-방출 성분은 동일한 활성 성분을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 즉시-방출 성분 및 상기 장시간-방출 성분은 상이한 활성 성분(예컨대, 하나의 성분에서 아세트아미노펜 및 다른 성분에서 NSAID)을 함유한다. 일부 구현예에서, 즉시-방출 성분 및 장시간-방출 성분은 각각 아세트아미노펜 및 NSAID를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 즉시-방출 성분 및/또는 상기 장시간-방출 성분은 PG 경로 억제제, 진통제, 항 무스카린제, 항이뇨제, 진경제, 포스포디에스테리아제 제5형 억제제(PDE5 억제제), 졸피뎀 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 다수의 활성제를 포함한다.

[0156] 일부 구현예에서, PG 경로 억제제, 진통제, 항 무스카린제, 항이뇨제, 진경제, 포스포디에스테리아제 제5형 억제제(PDE5 억제제), 졸피뎀 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 다수의 활성 성분을 포함한다. 항 무스카린제의 예는 옥시부티닌, 솔리페나신, 다리페나신, 페소테로딘, 톨테로딘, 트로스피움, 아트로핀 및 삼환계 항우울제가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 항 이뇨제의 예로는 항이뇨호르몬(ADH), 안지오텐신II, 알도스테론, 바소프레신, 바소프레신 유사체(예컨대, 데스모프레신 아르기프레신, 리프레신, 펠리프레신, 오르니프레신, 텔리프레신), 바소프레신 수용체 작용자, 심방성 나트륨 이뇨펩티드(ANP) 및 C-형 나트륨 이뇨펩티드(CNP) 수용체 (즉, NPR1, NPR2 및 NPR3) 길항제 (예컨대, HS-142-1, 이사틴, [Asu7,23 '] b-ANP- (7-28)], 아난틴, 스트렙토 마이세스코아루세센스(Streptomyces coerulescens)의 고리형 펩티드 및 3G12 단일클론 항체), 소마토스타틴 2형 수용체 길항제(예컨대, 소마토스타틴), 이의 약학적으로-허용되는 유도체 및 그의 유사체, 염, 수화물 및 용매화물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 진경제의 예는 카리소프로돌, 벤조디아제핀, 바클로펜, 사이클로 벤자프린, 메탁살론, 메토카바몰, 클로니딘, 클로니딘 유사체 및 단트롤렌을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. PDE5 억제제의 예는 타다라필(tadalafil), 실데나필(sildenafil) 및 바르데나필(vardenafil)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0157] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 (1)아세트아미노펜 및 (2) 하나 이상의 NSAID를 포함하는 다수의 활성 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 다수의 활성 성분은 즉시-방출을 위해 제형화된다. 다른 구현예에서, 다수의 활성 성분은 장시간-방출을 위해 제형화 된다. 다른 구현예에서, 다수의 활성 성분은 지연-방출을 위해 제형화된다. 다른 구현예에서, 다수의 활성 성분은 즉시-방출 및 장시간-방출(예컨대, 각각의 활성 성분의 제 1 부분이 즉시-방출을 위해 제형화되고, 각각의 활성 성분의 제 2 부분이 장시간-방출을 위해 제형화된다)을 위해 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 다수의 활성 성분 중 일부는 즉시-방출을 위해 제형화되고, 다수의 활성 성분 중 일부는 장시간-방출을 위해 제형화된다 (예컨대, 활성 성분 A, B, C는 즉시-방출 및 활성 성분 C 및 D는 장시간-방출을 위해 제형화 된다). 일부 다른 구현예에서, 다수의 활성 성분은 지연-장시간-방출을 위해 제형화된다.

[0158] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시-방출 성분 및 연장된 방출 성분을 포함한다. 즉시-방출 성 성분은 아세트아미노펜, 하나 이상의 NSAID 및/또는 PG 경로 억제제, 진통제, 항 무스카린제, 항이뇨제, 진경제, 포스포디에스테리아제 제5형 억제제(PDE5 억제제), 졸피뎀 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 장시간-방출 성분은 아세트아미노펜, 하나 이상의 NSAID 및/또는 PG 경로 억제제, 진통제, 항 무스카린제, 항이뇨제, 진경제, 포스포디에스테리아제 제5형 억제제(PDE5 억제제), 졸피뎀 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 즉시-방출 성분 및 장시간-방출 성분은 정확히 동일한 활성성분을 갖는다. 다른 구현예에서, 상기 즉시-방출 성분 및 상기 장시간-방출 성분은 상이한 활성성분을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 즉시-방출 성분 및 장시간-방출 성분은 하나 이상의 공통 활성성분을 갖는다. 일부 다른 구현예에서, 즉시-방출 성분 및/또는 장시간-방출 성분은 장용성 코팅과 같은 지연-방출 코팅으로 추가로 코팅된다. 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 2개의 장시간-방출 성분으로서 제형화된 2 개 이상의 활성성분을 포함하고, 각각은 상이한 장시간-방출 특성을 제공한다. 예를 들어, 제 1 장시간-방출 성분은 제 1 활성 성분을 제 1 방출 속도로 방출하고, 제 2 장시간 방출 성분은 제 2 활성 성분을 제 2 방출 속도로 방출한다.

[0159] 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 즉시-방출 성분 및 지연-방출 성분을 포함한다. 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 각각은 상이한 지연 방출 특성을 제공하는 2개의 지연-방출 성분으로 제형화된 2종 이상의 활성 성분을 포함한다. 예를 들어, 제 1 지연 방출 성분은 제 1 시점에서 제 1 활성 성분을 방출하고, 제 2 지연 방출 성분은 제 2 시점에서 제 2 활성 성분을 방출한다.

[0160] 조합된 방출 특성 제형의 성분(예컨대, 즉시-방출 성분 및 장시간-방출 성분의 조합을 갖는 제형, 즉시-방출 성분 및 지연-방출 성분의 조합을 갖는 제형, 지연-방출 성분, 및 장시간-방출 성분, 2종 이상의 지연-방출 성분

의 조합 또는 2종 이상의 장시간-방출 성분의 조합)은 동일한 활성 성분(들)을 포함할 수 있으며, 또는 상이한 활성 성분 (들)을 포함할 수있다. 일부 실시예에서, 즉시-방출 성분은 약학적 제형에 의해 약효를 내는 활성제(들)의 총 투여량의 약 1% 내지 약 80%를 제공 할 수 있다. 일부 실시예에서, 결합된 방출 특성 제형은 즉시-방출 성분을 포함하고, 즉시-방출 성분은 약학적 제형에 의해 약효를 내게 될 활성 성분의 총 투여량의 약 1% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 90%, 약 30% 약 90%, 약 40% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 90% 또는 약 80% 내지 약 90% 를 제공한다. 대안적인 실시예에서, 즉시-방출 성분은 약효를 내게 될 각 성분의 총 투여량의 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%까지 제공한다.

[0161] 일부 구현예에서, 약학적 제형은 하나 이상의 불활성 입자로 이루어진 활성 코어를 포함하며, 예를 들어 유동층 기술 또는 당업자에게 공지된 다른 방법론을 사용하여 약물 함유 코팅 또는 필름 형성 조성물의 형태의 약물로 약물의 표면상에 코팅된 각각 하나 이상의 비드, 펠릿, 알약, 과립 입자, 마이크로캡슐, 마이크로스피어, 미립자, 나노캡슐 또는 나노스피어의 형태인 하나 이상의 불활성 입자로 구성되는 활성 코어를 포함한다. 불활성 입자는 불충분하게 용해될 정도로 충분히 클 수 있고, 다양한 크기 일 수 있다. 그렇지 않으면, 활성 코어는 약물 물질을 포함하는 중합체 조성물의 과립화 및 분쇄 및/또는 압출 및 구형화에 의해 제조될 수 있다.

[0162] 코어 내의 약물의 양은 요구되는 투여량에 따라 좌우되며, 전형적으로 약 5 내지 90중량 %로 다양하다. 일반적으로, 활성 코어상의 중합체 코팅은 필요한 지연 특성 및/또는 선택된 중합체 및 코팅 용매의 지연시간 및 유형에 따라 코팅된 입자의 중량을 기준으로 약 1 내지 50%이다. 당업자는 목적하는 투여량을 달성하기 위해 코어상에 코팅하거나 코어에 포함시키기 위한 적절한 양의 약물을 선택할 수 있다. 일 실시예에서, 비활성 코어는 당구 또는 완충 결정 또는 탄산 칼슘, 중탄산 나트륨, 푸마르산, 타타르산 등과 같은 캡슐화된 완충 결정일 수 있으며, 약물의 미세 환경을 변화시켜 방출을 촉진시킨다.

[0163] 일부 구현예에서, 예를 들어, 약학적 조성물은 수 불용성 중합체 및 장용성 중합체의 혼합물로 비드와 같은 수용성/수 분산성 약물-포함 입자를 코팅함으로써 형성될수 있으며, 수 불용성 중합체와 장용성 중합체는 4:1 내지 1:1의 중량비로 존재할 수 있으며, 그리고 총 코팅의 무게는 코팅된 비드의 총중량에 기반해 10 내지 60 중량 %이다. 상기 약물 층을 갖는 비드는 선택적으로 에틸셀룰로오스의 내부 용해 속도 조절막을 포함할 수 있다. 외부 막의 조성뿐만 아니라 중합체 막의 내부 및 외부층의 개별 중량은 in vitro/in vivo 상관관계에 기초하여 예측되는 주어진 활성에 대한 바람직한 하루주기리듬 방출 특성을 달성하기 위해 최적화된다.

[0164] 다른 구현예에서, 제형은 용해속도 제어중합체막이 없는 즉시-방출 약물-포함 입자 및 경구 투여 후 2-4시간의 지연 시간을 나타내는 지연-장시간-방출 비드의 혼합물을 포함할 수 있으며, 따라서 두개의-펄스 방출 특성을 제공할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 제형은 지연-방출 비드의 2가지 유형의 혼합물을 포함한다. : 1 내지 3시간의 지연 시간을 나타내는 제 1 유형 및 4-6시간의 지연 시간을 나타내는 제 2 유형. 또 다른 구현예에서, 제형은 2가지 유형의 방출 비드의 혼합물을 포함한다. : 즉시-방출을 나타내는 제 1 유형 및 1시간 내지 4시간의 지연 시간을 나타내는 제 2 유형.

[0165] 일부 구현예에서, 제형은 활성 성분(들)의 분획(예컨대, 10-80 %)이 투여 직후 또는 투여 2시간 이내에 방출되고, 나머지는 장기간(예컨대, 2~24 시간)에 걸쳐 방출되도록 설계되었다. 다른 구현예에서, 제형은 하나의 활성 성분(예컨대, 아세트아미노펜 또는 NSAID)이 투여 직후 또는 투여 2시간 이내에 방출되고, 하나 이상의 다른 활성 성분(예컨대, 아세트아미노펜 또는 NSAID)이 장기간(예컨대, 2 ~ 24시간)에 걸쳐 방출 특성을 갖도록 설계되었다.

[0166] 약학적 조성물은 매일 투여되거나 필요에 따라 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 경구, 정맥 내 또는 근육 내 투여될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여된다. 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 요로를 통해 역류 관류에 의해 투여된다. 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 방광 근육으로의 직접적 주사에 의해 투여된다.

[0167] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 매일, 하루 2회 또는 하루에 3회 투여된다. 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 격일로, 매 3일마다, 매 4일마다, 매 4일마다, 매 5일마다, 매 6일마다, 매주마다, 매 2주마다, 매 3주마다, 매 달마다, 2개월마다 또는 3개월마다 투여된다.

[0168] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 취침 시간에 투여된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 취침전 약 2시간 이내에, 바람직하게는 취침전 약 1시간 이내에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 취침전 약 2 내지 4시간 전에 투여된다. 추가의 구현예에서, 약학적 조성물은 취침 전 적어도 4시간 전 투여된다.

[0169] 즉시-방출 성분, 장시간-방출 성분, 지연-방출 성분 또는 지연-장시간-방출 성분 중 활성 성분(들)의 적절한 투여량("치료학적 유효량")은, 예를 들어, 질환의 심각도와 치료과정, 투여의 방식, 특정 재료(들)의 생물학적 이용 가능성, 환자의 연령 및 체중, 환자의 임상 내력 및 활성제(등)에 대한 반응, 의사의 자유재량 등에 의존한다.

[0170] 일반적인 명제로서, 즉시-방출 성분, 지연-방출 성분, 장시간-방출 성분 및/또는 지연-장시간-방출 성분 중 아세트아미노펜 및 하나 이상의 NSAID의 치료학적 유효량은 약 1㎍/kg 체중/일 내지 약 100㎎/kg 체중/일 범위의 투여량으로 1회 또는 수회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 투여량 또는 다중 투여량으로 매일 투여되는 각 활성제의 범위는 1 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎍/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎍/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎍/kg 체중/일 내지 약 1 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎍/kg 체중/일 내지 약 300 ㎍/kg 체중/일, 1 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎍/kg 체중/일, 1 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎍/kg 체중/일, 1 ㎍/kg 체중/일 내지 약 10 ㎍/kg 체중/일, 1 ㎍/kg 체중/일 내지 약 3 ㎍/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 1 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 300 ㎍/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎍/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎍/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 1 ㎎/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 300 ㎍/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎍/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 100㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 1 ㎎/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 300 ㎍/kg 체중/일, 300 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 300 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 300 ㎍/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 300 ㎍/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 300 ㎍/kg 체중/일 내지 약 1 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎎/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎎/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎎/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎎/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 3 ㎎/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 3 ㎎/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 3 ㎎/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎎/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎎/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일 또는 30 ㎎/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일이다.

[0171] 일반적인 명제로서, 즉시-방출 성분, 지연-방출 성분, 장시간-방출 성분 및/또는 지연-장시간-방출 성분 중 PG 경로 억제제(들) 및/또는 진통제(들)의 치료학적 유효량은 약 10㎍/kg 체중/일 내지 약 100㎎/kg 체중/일 범위의 투여량으로 1회 또는 수회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 투여량 또는 다중 투여량으로 매일 투여되는 각 활성제의 범위는 약 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 1 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 300 ㎍/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎍/kg 체중/일, 10 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎍/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 1 ㎎/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 300 ㎍/kg 체중/일, 30 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎍/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 1 ㎎/kg 체중/일, 100 ㎍/kg 체중/일 내지 약 300 ㎍/kg 체중/일, 300 ㎍/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 300 ㎍/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 300 ㎍/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 300 ㎍/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 300 ㎍/kg 체중/일 내지 약 1 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎎/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎎/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎎/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 1 ㎎/kg 체중/일 내지 약 3 ㎎/kg 체중/일, 3 ㎎/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 3 ㎎/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 3 ㎎/kg 체중/일 내지 약 10 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎎/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일, 10 ㎎/kg 체중/일 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일 또는 30 ㎎/kg 체중/일 내지 약 100 ㎎/kg 체중/일이다.

[0172] 여기에 기술된 진통제(들)는 매일 경구 투여하기 위해 단일 투여량 또는 결합된 투여량으로 즉시-방출 성분 또는 장기간-방출 성분, 지연-방출 성분, 지연-장시간-방출 성분 또는 이들의 조합내에 1 ㎎ 내지 2000 ㎎, 1 ㎎ 내지 1000 ㎎, 1 ㎎ 내지 300 ㎎, 1 ㎎ 내지 100 ㎎, 1 ㎎ 내지 30 ㎎, 1 ㎎ 내지 10 ㎎, 1 ㎎ 내지 3 ㎎, 3

mg 3 mg 내지 300 mg, 3 mg 내지 100 mg, 3 mg 내지 30 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 2000 mg, 10 mg 내지 1000 mg, 10 mg 내지 300 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 2000 mg, 30 mg 내지 1000 mg, 30 mg 내지 300 mg, 30 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 2000 mg, 100 mg 내지 1000 mg, 100 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 2000 mg, 300 mg 내지 1000 mg 또는 1000 mg 내지 2000 mg의 범위로 포함될 수 있다. 예상한 대로 투여량은 환자의 상태, 크기, 연령 및 상태에 따라 달라진다.

[0173] 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 한 쌍의 NSAID를 포함한다. 쌍을 이루는 NSAID의 예는 아세틸살리실산 및 이부프로펜, 아세틸살리실산 및 나프로센 나트륨, 아세틸살리실산 및 나부메톤, 아세틸살리실산 및 인도메타신, 이부프로펜 및 나프록센 나트륨, 이부프로펜 및 나부메톤, 이부프로펜 및 인도메타신, 나프록센 또는 나프록센 나트륨 및 나부메톤, 나프록센 또는 나프록센 나트륨 및 인도메타신, 나부메톤 및 인도메타신이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 쌍을 이루는 NSAID는 0.1:1 내지 10:1, 0.2:1 내지 5:1 또는 0.3:1 내지 3:1 범위의 중량비로 혼합된다. 한 실시예에서, 쌍을 이루는 NSAID는 1:1의 중량비로 혼합된다.

[0174] 일부 다른 구현예에서, 본 명세서의 약학적 조성물은 하나 이상의 항 무스카린제를 추가로 포함한다. 항 무스카린제의 예로는 옥시부티닌, 솔리페나신, 다리페나신, 페소테로딘, 톨테로딘, 트로스피움, 아트로핀 및 삼환계 항우울제가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 항 무스카린제의 하루 투여량의 범위는 1 μg 내지 300 mg, 1 μg 내지 100 mg, 1 μg 내지 30 mg; 1 μg 내지 10 mg, 1 μg 내지 3 mg, 1 μg 내지 1 mg, 1 μg 내지 300 μg, 1 μg 내지 100 μg, 1 μg 내지 30 μg, 1 μg 내지 10 μg, 1 μg 내지 3 μg, 3 μg 내지 100 mg, 3 μg 내지 100 mg, 3 μg 내지 30 mg; 3 μg 내지 10 mg, 3 μg 내지 3 mg, 3 μg 내지 1 mg, 3 μg 내지 300 μg, 3 μg 내지 100 μg, 3 μg 내지 30 μg, 3 μg 내지 10 μg, 10 μg 내지 300 mg, 10 μg 내지 100 mg, 10 μg 내지 30 mg; 10 μg 내지 10 mg, 10 μg 내지 3 mg, 10 μg 내지 1 mg, 10 μg 내지 300 μg, 10 μg 내지 100 μg, 10 μg 내지 30 μg, 30 μg 내지 300 mg, 30 μg 내지 100 mg, 30 μg 내지 30 mg; 30 μg 내지 10 mg, 30 μg 내지 3 mg, 30 μg 내지 1 mg, 30 μg 내지 300 μg, 30 μg 내지 100 μg, 100 μg 내지 300 mg, 100 μg 내지 100 mg, 100 μg 내지 30 mg; 100 μg 내지 10 mg, 100 μg 내지 3 mg, 100 μg 내지 1 mg, 100 μg 내지 300 μg, 300 μg 내지 300 mg, 300 μg 내지 100 mg, 300 μg 내지 30 mg; 300 μg 내지 10 mg, 300 μg 내지 3 mg, 300 μg 내지 1 mg, 1 mg 내지 300 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 30 mg, 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 300 mg, 3 mg 내지 100 mg, 3 mg 내지 30 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 300 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 300 mg, 30 mg 내지 100 mg 또는 100 mg 내지 300 mg이다.

[0175] 일부 다른 구현예에서, 본 명세서의 약학적 조성물은 하나 이상의 항 이뇨제를 추가로 포함한다. 항 이뇨제의 예로는 항이뇨호르몬(ADH), 안지오텐신II, 알도스테론, 바소프레신, 바소프레신 유사체(예컨대, 데스모프레신 아르기프레신, 리프레신, 펠리프레신, 오르니프레신, 텔리프레신), 바소프레신 수용체 작용자, 심방성 나트륨 이뇨펩티드(ANP) 및 C-형 나트륨 이뇨펩티드(CNP) 수용체 (즉, NPR1, NPR2 및 NPR3) 길항제 (예컨대, HS-142-1, 이사틴, [Asu7,23 '] b-ANP- (7-28)], 아난틴, 스트렙토 마이세스코아루세센스(Streptomyces coerulescens)의 고리형 펩티드 및 3G12 단일클론 항체), 소마토스타틴 2형 수용체 길항제(예컨대, 소마토스타틴), 이들의 약학적으로-허용되는 유도체 및 그의 유사체, 염, 수화물 및 용매화물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 항이뇨제는 데스모프레신을 포함한다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 항이뇨제는 데스모프레신이다. 항이뇨제의 하루 투여량의 범위는 1 μg 내지 300 mg, 1 μg 내지 100 mg, 1 μg 내지 30 mg; 1 μg 내지 10 mg, 1 μg 내지 3 mg, 1 μg 내지 1 mg, 1 μg 내지 300 μg, 1 μg 내지 100 μg, 1 μg 내지 30 μg, 1 μg 내지 10 μg, 1 μg 내지 3 μg, 3 μg 내지 100 mg, 3 μg 내지 100 mg, 3 μg 내지 30 mg; 3 μg 내지 10 mg, 3 μg 내지 3 mg, 3 μg 내지 1 mg, 3 μg 내지 300 μg, 3 μg 내지 100 μg, 3 μg 내지 30 μg, 3 μg 내지 10 μg, 10 μg 내지 300 mg, 10 μg 내지 100 mg, 10 μg 내지 30 mg; 10 μg 내지 10 mg, 10 μg 내지 3 mg, 10 μg 내지 1 mg, 10 μg 내지 300 μg, 10 μg 내지 100 μg, 10 μg 내지 30 μg, 30 μg 내지 300 mg, 30 μg 내지 100 mg, 30 μg 내지 30 mg; 30 μg 내지 10 mg, 30 μg 내지 3 mg, 30 μg 내지 1 mg, 30 μg 내지 300 μg, 30 μg 내지 100 μg, 100 μg 내지 300 mg, 100 μg 내지 100 mg, 100 μg 내지 30 mg; 100 μg 내지 10 mg, 100 μg 내지 3 mg, 100 μg 내지 1 mg, 100 μg 내지 300 μg, 300 μg 내지 300 mg, 300 μg 내지 100 mg, 300 μg 내지 30 mg; 300 μg 내지 10 mg, 300 μg 내지 3 mg, 300 μg 내지 1 mg, 1 mg 내지 300 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 30 mg, 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 300 mg, 3 mg 내지 100 mg, 3 mg 내지 30 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 300 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 300 mg, 30 mg 내지 100 mg 또는 100 mg 내지 300 mg이다.

[0176] 다른 구현예에서, 본 명세서의 약학적 조성물은 하나 이상의 진경제를 추가로 포함한다. 진경제의 예는 카리소프로돌, 벤조디아제핀, 바클로펜, 사이클로벤자프린, 메탁살론, 메토카바몰, 클로니딘, 클로니딘 유사체 및 단

트롤렌을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 몇몇의 구현예에서 진경제의 하루 투여량의 범위는 0.1 mg 내지 1000 mg, 0.1 mg 내지 300 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 30 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 0.1 mg 내지 3 mg, 0.1 mg 내지 1 mg, 0.1 mg 내지 0.3 mg, 0.3 mg 내지 1000 mg, 0.3 mg 내지 300 mg, 0.3 mg 내지 100 mg, 0.3 mg 내지 30 mg, 0.3 mg 내지 10 mg, 0.3 mg 내지 3 mg, 0.3 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 1000 mg, 1 mg 내지 300 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 30 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 1000 mg, 3 mg 내지 300 mg, 3 mg 내지 100 mg, 3 mg 내지 30 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 1000 mg, 10 mg 내지 300 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 1000 mg, 30 mg 내지 300 mg, 30 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 1000 mg, 100 mg 내지 300 mg, 또는 300 mg 내지 1000 mg이다.

[0177] 다른 구현예에서, 본원의 약학적 조성물은 하나 이상의 PDE5 억제제를 추가로 포함한다. PDE5 억제제의 예는 타다라필 (tadalafil), 실데나필 (sildenafil) 및 바르데나필(vardenafil)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 PDE5 억제제는 타다라필을 포함한다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 PDE5 억제제는 타다라필이다. 몇몇의 구현예에서 PDE5 억제제의 하루 투여량의 범위는 0.1 mg 내지 1000 mg, 0.1 mg 내지 300 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 30 mg, 0.1 mg 내지 10 mg, 0.1 mg 내지 3 mg, 0.1 mg 내지 1 mg, 0.1 mg 내지 0.3 mg, 0.3 mg 내지 1000 mg, 0.3 mg 내지 300 mg, 0.3 mg 내지 100 mg, 0.3 mg 내지 30 mg, 0.3 mg 내지 10 mg, 0.3 mg 내지 3 mg, 0.3 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 1000 mg, 1 mg 내지 300 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 30 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 1000 mg, 3 mg 내지 300 mg, 3 mg 내지 100 mg, 3 mg 내지 30 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 1000 mg, 10 mg 내지 300 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 1000 mg, 30 mg 내지 300 mg, 30 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 1000 mg, 100 mg 내지 300 mg, 또는 300 mg 내지 1000 mg이다.

[0178] 일부 다른 구현예에서, 본 명세서의 약학적 조성물은 졸피뎀을 추가로 포함한다. 졸피뎀의 하루 투여량의 범위는 100 μg 내지 100 mg, 100 μg 내지 30 mg, 100 μg 내지 10 mg, 100 μg 내지 3 mg, 100 μg 내지 1 mg, 100 μg 내지 300 μg, 300 μg 내지 100 mg, 300 μg 내지 30 mg, 300 μg 내지 10 mg, 300 μg 내지 3 mg, 300 μg 내지 1 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 30 mg, 1 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 3 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 30 mg, 또는 30 mg 내지 100 mg이다.

[0179] PG 경로 억제제, 진통제, 항 무스카린제, 항이뇨제, 진경제, PDE5 억제제, 졸피뎀 및/또는 이들의 조합은 단독으로 또는 약학적 조성물 내의 다른 활성 성분과 함께 예를 들면, 즉시-방출, 장시간 방출, 지연-방출, 지연-장시간-방출 또는 이들의 조합으로 제형화될 수 있다.

[0180] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 장시간 방출을 위해 제형화되며, (1)아세트아미노펜; (2) 하나 이상의 NSAID 및 (3) 진통제, 항 무스카린제, 항 이뇨제, 진경제, PDE5 억제제, 졸피뎀 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0181] 약학적 조성물은 정제, 캡슐제, 당의정, 분말, 과립제, 액체, 겔 또는 에멀젼 형태로 제형화될 수 있다. 상기 액체, 겔 또는 에멀젼은 네이키드 형태로 또는 캡슐 내에 포함되어 개체에 의해 섭취될 수 있다.

[0182] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 NSAID 및/또는 아세트아미노펜을 단독으로 또는 조합하여 약 10 내지 1000 mg, 10 내지 800 mg, 10 내지 600 mg, 10 내지 500 mg, 10 내지 400 mg, 10 내지 300 mg, 10 내지 250 mg, 10 내지 200 mg, 10 내지 150 mg, 10 내지 100 mg, 30 내지 1000 mg, 30 내지 800 mg, 30 내지 600 mg, 30 내지 500 mg, 30 내지 100 mg, 30 내지 200 mg, 30 내지 150 mg, 30 내지 100 mg, 100 내지 1000 mg, 100 내지 800 mg, 100 내지 600 mg, 100 내지 400 mg, 100 내지 400 mg, 300 내지 300 mg, 300 내지 400 mg, 400 내지 1000 mg, 400 내지 800 mg, 400 내지 600 mg, 600 내지 1000 mg, 600 내지 800 mg 또는 800 mg 내지 1000 mg을 포함하며, 상기 조성물은 하나 이상의 NSAID 및/또는 아세트아미노펜이 2 내지 12시간 또는 5 내지 8시간에 걸쳐 연속적으로 방출되는 방출 특성을 갖는 장시간 방출을 위해 제형화된다.

[0183] 일부 실시예에서, 조성물은 하나 이상의 NSAID 및/또는 아세트아미노펜의 최소 90% 이상이 2 내지 12시간, 또는 5 내지 8시간에 걸쳐 연속적으로 방출되는 방출 특성을 갖는 장시간-방출으로 제형화된다.

[0184] 일부 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 NSAID 및/또는 아세트아미노펜이 5, 6, 7, 8, 10 또는 12시간의 기간에 걸쳐 연속적으로 방출되는 방출 특성을 갖는 장시간 방출을 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 PG 경로 억제제, 진통제, 항 무스카린제, 항 이뇨제, 진경제, PDE5 억제제, 졸피뎀 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다.

[0185] 다른 구현예에서, 조성물은 NSAID 및/또는 아세트아미노펜이 2 내지 12시간 또는 5 내지 8시간에 걸쳐 일정한 속도로 방출되는 방출 특성을 갖는 장시간 방출을 위해 제형화된다. 다른 구현예에서, 조성물은 진통제가 5, 6,

7, 8, 10 또는 12 시간에 걸쳐 일정한 속도로 방출되는 방출 특성을 갖는 장시간 방출을 위해 제형화된다. 여기에서 사용된 "일정 기간에 걸친 일정한 속도"는 주어진 기간 동안 임의의 시점에서의 방출 속도가 주어진 기간에 대한 평균 방출 속도의 30% 내지 300% 이내인 방출 특성으로 정의된다. 예를 들어, 아스피린 80mg이 8시간에 걸쳐 일정한 속도로 방출되면, 이 기간 동안의 평균 방출 속도는 10mg/hr이며, 이 기간 동안의 어느때라도 실제 방출 속도는 3mg/hr 내지 30mg/hr 범위 내에 있다(즉, 8시간 동안 평균 10mg/hr 방출 속도의 30 % 내지 300% 이내). 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 PG 경로 억제제, 진통제, 항 무스카린제, 항이뇨제, 진경제, PDE5 억제제, 졸피뎀 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다.

[0186] 일부 구현예에서, NSAID는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센 나트륨, 나프록센, 인도메타신 및 나부메톤으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 약학적 조성물은 NSAID 및/또는 아세트아미노펜의 안정한 방출을 제공하여 혈액 중의 효과적인 약물 농도를 유지하여 단일 투여량의 약물 총량이 즉시 방출 제형에 비해 감소되도록 제형화된다.

[0187] 일부 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 NSAID 및 아세트아미노펜을 포함하며, 각각은 약 10 내지 1000 mg, 10 내지 800 mg, 10 내지 600 mg, 10 내지 500 mg, 10 내지 400 mg, 10 내지 300 mg, 10 내지 250 mg, 10 내지 200 mg, 10 내지 150 mg, 10 내지 100 mg, 30 내지 1000 mg, 30 내지 800 mg, 30 내지 600 mg, 30 내지 500 mg, 30 내지 100 mg, 30 내지 200 mg, 30 내지 150 mg, 30 내지 100 mg, 100 내지 1000 mg, 100 내지 800 mg, 100 내지 600 mg, 100 내지 400 mg, 100 내지 400 mg, 300 내지 300 mg, 300 내지 400 mg, 400 내지 1000 mg, 400 내지 800 mg, 400 내지 600 mg, 600 내지 1000 mg, 600 내지 800 mg 또는 800 mg 내지 1000 mg을으로 존재하며, NSAID 및/또는 아세트아미노펜은 진통제의 20 내지 60%가 투여 2시간 이내에 방출되고 나머지는 연속적으로 2시간 내지 12시간 또는 5 내지 8시간에 걸쳐 일정한 속도로 방출되는 2-상 방출 특성을 갖도록 하여 장시간-방출을 위해 제형화된다.

[0188] 또 다른 구현예에서, NSAID 및/또는 아세트아미노펜은 20, 30, 40, 50 또는 60 %의 진통제가 투여 2시간 이내에 방출되고 나머지는 연속적으로 2시간 내지 12시간 또는 5 내지 8시간에 걸쳐 일정한 속도로 방출되는 2-상 방출 특성을 갖는 장시간-방출을 위해 제형화된다. 한 구현예에서, NSAID는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센 나트륨, 나프록센, 인도메타신 및 나부메톤으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0189] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 PG 경로 억제제, 진통제, 항 무스카린제, 항이뇨제, 진경제, PDE5 억제제, 졸피뎀 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 항 무스카린제, 항이뇨제, 진경제, PDE5 억제제, 졸피뎀 또는 이들의 조합은 즉시-방출을 위해 제형화된다.

[0190] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 또한 요실금 및/또는 과민성 방광의 치료에 사용된다.

[0191] 본 명세서의 또 다른 구현예는 유효량의 본 발명의 약학적 조성물 및 유효량의 보툴리눔 독소를 이를 필요로하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 방광 경련을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0192] 일부 구현예에서, 보툴리눔 독소는 방광 근육 내로의 주입에 의해 투여되고; 및 본 출원의 약학적 조성물은 개체에게 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 주사 단계는 부위 당 2 내지 10유닛의 주사 투여량으로 방광 근육의 5 내지 20개 부위에 10 내지 200유닛의 보툴리눔 독소를 주사하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 주사 단계는 부위 당 2 내지 10유닛의 주사 투여량으로 방광 근육 내의 5개 부위에서 보툴리눔 독소를 주사하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 주사 단계는 부위 당 2 내지 10유닛의 주사 투여량으로 방광 근육에서 10개 부위에 보툴리눔 독소를 주사하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시 예에서, 주사 단계는 부위 당 2 내지 10 유닛의 주사 투여량으로 방광 근육의 15개 부위에서 보툴리눔 독소를 주사하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 주사 단계는 부위 당 2 내지 10유닛의 주사 투여량으로 방광 근육의 20개 부위에서 보툴리눔 독소를 주사하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 주사 단계는 3, 4, 6, 8, 10 또는 12개월마다 반복된다.

[0193] 일부 구현예에서, 상기 기술된 방법은 또한 요실금 및/또는 과민성 방광의 치료에 사용된다.

[0194] 본 발명은 하기의 실시예에 의해 추가로 설명되며, 이를 통해 제한적으로 해석되어서는 안된다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고 문헌, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0195] **실시예 1 : 이부프로펜을 이용한 소변을 보고 싶은 충동 억제**

[0196] 충분한 휴식을 취했다고 느낄 수 있는 충분한 시간의 수면능력을 방해 받는 소변에 대한 조기 충동이나 욕구가 있는 남성과 여성으로 모두 20명의 자원한 개체가 실험에 참가하였다. 각 개체는 400-800 mg의 이부프로펜을 취침 전에 단 회 투여받았다. 적어도 14명의 개체는 그들이 소변을 보려는 충동에 의해 자주 깨어나지 않았기 때

문에 더 쉴 수 있었다고 보고하였다.

[0197] 몇 몇 개체는 밤에 이부프로펜을 투여한 몇 주 후에, 자주 소변을 보려는 충동이 줄어들었던 혜택은 더 이상 느껴지지 않음을 보고했다. 그러나 이들 개체들 모두 수일 동안 투여하는 것을 자제한 후 혜택들이 다시 생기는 것을 보고했다. 최근의 테스트 결과에 따르면 차후에 혜택의 감소 없이 훨씬 적은 양의 투여량으로 비슷한 결과가 달성될 수 있음이 확인되었다.

[0198] **실시예 2 : 염증성 및 비-염증성 자극에 대한 대식세포 반응에 대한 항 무스카린성 제제, 보툴리눔 신경독소 및 진통제의 효과**

[0199] 실험적 설계

[0200] 이 연구는 COX2 및 프로스타글란딘 (PGE, PGH 등)에 의해 매개되는 염증성 및 비-염증성 자극에 대한 대식세포 반응을 제어하는데 있어서 진통제 및 항 무스카린성 제제의 용량 및 In vitro에서 효능을 확인하기 위해 고안되었다. 본 연구는 방광 세포에서 염증성 및 비-염증성 효과기에 대한 반응 기준선(투여량 및 동역학)을 확립하였다. 간략하게, 배양된 세포를 다양한 효과기의 부재 또는 존재 하에 다음의 진통제 및/또는 항 무스카린성 제제에 노출시켰다.

[0201] 효과기는 염증성 자극제로서의 리포폴리사카라이드(LPS), 염증인자 및 Cox2 유도제; 카르바콜(carbachol) 또는 아세틸콜린(acetylcholine), 비 염증성 자극으로 평활근 수축의 자극제; 양성 대조군으로서 아세틸콜린 방출의 공지된 억제제인 보툴리눔 신경 독소 A; 사이클로옥시제네이즈(cyclooxygenases)(COX1 및 COX2)와 말단 프로스타글란딘 생성효소에 의해 세포 내 아라키돈 산 (AA), 감마 리놀렌산(DGLA) 또는 에이코사펜타엔산(EPA)의 순차적 산화 후 생성되는 프로스타글란딘의 전구체인 AA, DGLA 또는 EPA.

[0202] 진통제는 다음을 포함한다 : 아스피린과 같은 살리실레이트; 아이소부틸프로판페놀산 유도체(이부프로펜), 예를 들어, 애드빌(Advil), 모트린(Motrin), 뉴프린(Nuprin) 및 메디프렌(Medipren); 알리브(Aleve), 아나프록스(Anaprox), 안탈루진(Antalgin), 페미낙스 울트라(Feminax Ultra), 플라낙스, 인자 미돌 익스텐디드 릴리프(Inza, Midol Extended Relief), 날제신(Nalgesin), 나포신(Naposin), 나프레린(Naprelan), 나프포제식(Naprogesic), 나프로신(Naprosyn), 나프로신 현탁제, EC- 나프로신, Narocin, 프로센(Proxen), 신플랙스(Synflex) 및 제노비드(Xenobid) 와 같은 나프록센나트륨; 인도메타신(Indocin)과 같은 아세트산 유도체; 나부메톤(nabumetone) 또는 렐라펜(relafen)과 같은 1- 나프탈렌 아세트산 유도체; 아세트아미노펜 또는 파라세타몰(타이레놀)과 같은 N-아세틸-파라-아미노페놀(APAP) 유도체; 및 쎄레콕시브(Celecoxib).

[0203] 항 무스카린성 제제는 옥시부티닌, 솔리페나신, 다리페나신 및 아트로핀을 포함한다.

[0204] 대식세포는 단기(1-2 시간) 또는 장기(24-48 시간) 다음과 같은 자극을 받는다 :

[0205] (1) 다양한 투여량의 각 진통제 단독.

[0206] (2) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0207] (3) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0208] (4) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0209] (5) 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A 단독.

[0210] (6) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A.

[0211] (7) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에서 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A.

[0212] (8) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A.

[0213] (9) 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제 단독.

[0214] (10) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제.

[0215] (11) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제.

[0216] (12) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 용량의 각 항 무스카린성 제제. PGH_2의 방출; PGE; PGE_2; 프로스타시클린(Prostacyclin); 트롬복산(Thromboxane); IL-1β; IL-6; TNF-α; COX2 활성; cAMP 및 cGMP의 생산; IL-1β, IL-6, TNF-α 및 COX2 mRNA의 생산; 및 CD80, CD86 및 MHC class II 분자의 세포 표면 발현을 세포에서 분

석하였다.

[0217] 실험재료 및 실험방법

[0218] **대식세포**

[0219] Murine RAW264.7 또는 J774 대식세포(ATCC로부터 수득)를 본 연구에서 사용하였다. 세포는 10% 소 태아 혈청(FBS), 15mM HEPES, 2mM L-글루타민, 100U/ml 페니실린 및 100㎍/ml 스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640을 포함하는 배양배지에서 유지시켰다. 세포를 37℃에서 5% CO_2 분위기에서 배양하고 일주일에 한 번씩 분할(계대)하였다.

[0220] **In vitro에서의 대식세포에 대한 진통제 처리**

[0221] RAW264.7 대식세포를 100㎕의 배양 배지에 1.5 × 10^5 세포/웰의 세포 밀도로 96-웰 플레이트에 접종하였다. 세포를 다음을 이용하여 처리하였다 : (1) 다양한 농도의 진통제(아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜 또는 나프록센), (2) 대식세포에 대한 염증성 자극의 효과기인 리포폴리사카라이드(LPS)의 다양한 농도, (3) 비 염증성 자극의 효과기인 카르바콜 또는 아세틸콜린의 다양한 농도, (4) 진통제 및 LPS 또는 (5) 진통제 및 카르바콜 또는 아세틸콜린. 간단히 말해, 진통제를 FBS-없는 배양 배지(즉, 15 mM HEPES, 2 mM L- 글루타민, 100U/ml 페니실린 및 100㎍/ml 스트렙토마이신이 보충 된 RPMI 1640)에 용해시키고 연속 희석에 의해 동일한 배지에 원하는 농도까지 희석시켰다. LPS가 없는 진통제로 처리 된 세포에 대해, 진통제 용액 50㎕ 및 FBS-없는 배양 배지 50㎕를 각 웰에 첨가하였다. LPS의 존재 하에 진통제로 처리한 세포에 대해, 진통제 용액 50㎕ 및 FBS-없는 배양 배지 중의 LPS(*Salmonella typhimurium* 유래)의 50㎕를 각각의 웰에 첨가하였다. 모든 조건을 중복하여 시험하였다.

[0222] 24시간 또는 48시간의 배양 후, 150㎕의 배양 상층액을 수집하고 4℃에서 8,000rpm으로 2분간 회전시켜 세포 및 잔해물을 제거하고 ELISA에 의한 사이토카인 반응 분석을 위해 -70℃에서 저장하였다. 세포를 수집하고 인산완충생리식염수(PBS) 500㎕에서 원심분리(4℃에서 1,500rpm으로 5분)하여 세척하였다. 그 다음에 세포의 절반을 액체 질소에서 얼려서 -70℃에 보관했다. 나머지 세포는 형광 단일 클론 항체로 염색하고 유동 세포 계수법으로 분석하였다.

[0223] **동시자극 분자발현의 유동 세포 계수법 분석**

[0224] 유동 세포 계측법 분석을 위해, 대식세포를 100㎕의 FACS 완충액(2% 소 혈청 알부민(BSA) 및 0.01% NaN_3을 갖는 인산완충생리식염수(PBS))에 희석시키고 FITC-접합 항-CD40, PE-접합 항-CD86 항체, 항 MHC 클래스 II ($I\text{-}A^d$) PE (BD Bioscience)를 첨가하여 4℃에서 30분 동안 염색시켰다. 세포를 FACS 완충액 300㎕에서 원심분리(4℃에서 1,500rpm으로 5분)하여 세척하였다. 두 번째 세척 후, 세포를 200㎕의 FACS 완충액에 재현탁하였고, 주어진 마커(단일 양성) 또는 마커의 조합(이중 양성)을 발현하는 세포의 백분율을 Accuri C6 유동 세포 계수기(BD Biosciences)의 도움으로 분석하였다.

[0225] **ELISA에 의한 사이토카인 반응의 분석**

[0226] 배양 상층액을 진통제, LPS 단독 또는 LPS 및 진통제의 조합으로 처리한 대식세포 배양액에서 IL-1β, IL-6 및 TNF-α 반응을 측정하기 위해 사이토카인 특이적 ELISA를 수행하였다. 상기 분석은 0.1M 중탄산나트륨완충액(pH 9.5) 중 100㎕의 항마우스 IL-6, TNF-α mAb(BD Biosciences) 또는 IL-1β mAb(R&D Systems)로 밤새 코팅하여 Nunc MaxiSorp Immunoplates(Nunc)에서 수행하였다. PBS로 2번 세척한 후(200㎕/웰) 200㎕의 PBS 3% BSA를 각 웰에 넣고(블로킹), 실온에서 2시간 동안 배양하였다. 플레이트를 웰 당 200㎕와 100㎕의 사이토카인 표준물질로 2회 세척하고, 그리고 배양 상층액의 연속 희석액을 2번씩 첨가되고, 플레이트를 4℃에서 밤새 배양하였다. 마지막으로, 플레이트를 두 번 세척하고 100㎕의 2차 비오틴잔기를 붙인 항-마우스 IL-6, TNFα mAb(BD Biosciences), 또는 IL-1β (R & D Systems)에 이어서 퍼옥시다아제 표지된 염소 항 비오틴 mAb(Vector Laboratories)과 함께 배양하였다. 비색 반응은 2,2'-아지노-비스(3)-에틸 벤질티아졸린-6-술폰산(ABTS) 기질 및 H_2O_2 (Sigma)를 첨가하여 415nm에서 빅터(Victor®) V 멀티라벨 플레이트 리더(PerkinElmer)로 측정한 흡광도를 이용해 수행하였다.

[0227] **COX2 활성의 결정 및 cAMP 및 cGMP의 생성**

[0228] 배양된 대식세포에서의 COX2 활성은 순차적 경쟁 ELISA(sequential competitive ELISA)(R & D Systems)에 의해

결정된다. cAMP 및 cGMP의 생성은 cAMP 분석 및 cGMP 분석에 의해 결정되었다. 이러한 분석은 당업계에서 일상적으로 수행된다.

[0229] 표 1은 Raw 264 대식세포 세포주를 사용하여 수행된 실험 및 동시 자극 분자 CD40 및 CD80의 세포 표면 발현에 진통제가 미치는 영향의 관점에서 주된 결과를 요약하였다. 이들 분자의 발현은 COX2 및 염증 신호에 의해 자극되고, 따라서 COX2의 억제의 기능적 결과를 결정하기 위해 평가되었다.

[0230] 표 2에 나타낸 바와 같이, 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센은 동시 자극 분자의 발현을 억제하는 것보다 향상시키는 것으로 나타난 가장 높은 용량(즉, $5x10^6$nM)을 제외하고는 시험된 모든 투여량(즉, $5x10^5$ nM, $5x10^4$ nM, $5x10^3$ nM, $5x10^2$ nM, 50 nM, 및 5 nM)에서 대식세포에 의한 동시 자극 분자 CD40 및 CD80의 기저발현을 억제한다. 도 1A 및 1B에 나타낸 바와 같이, CD40 및 CD50 발현에 대한 그러한 억제 효과는 진통제 투여량 0.05nM(즉, 0.00005μM)정도에서 관찰되었다. 이 결과는 소량의 진통제의 조절된 방출은 급성으로 큰 용량을 투여하는 것보다 바람직할 수 있다는 개념을 뒷받침하였다. 또한, 실험 결과로 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센이 LPS유도된 CD40 및 CD80의 발현에 유사한 억제 효과를 냄을 확인하였다.

표 1

[0231] 실험의 요약

	대조군	LPS *Salmonella typhimurium*	아세트아미노펜	아스피린	이부프로펜	나프록센
실험						
1	X					
2	X	투여량 반응 (0, 5, 50, 1000) ng/mL				
3	X		투여량 반응 (0, 5, 50, 500, $5x10^3$, $5x10^4$, $5x10^5$, $5x10^6$) nM			
4	X	X (5 ng/mL) X (50 ng/mL X (1000 ng/mL)	투여량 반응 (0, 5 , 50, 500, $5x10^3$, $5x10^4$, $5x10^5$, $5x10^6$) nM			
분석						
a	활성화/자극상태의 정의 : CD40, CD80, CD86, 및 MHC class II의 유동 세포 계수법 분석					
b	염증 반응의 매개체 : IL-1β, IL-6, TNF-α의 ELISA 분석					

[0232]

표 2

[0233] 주요 결과의 요약

효과기	% 양성	음성 대조군	LPS 5 ng/ml	진통제 투여량(nM)						
				$5x10^6$	$5x10^5$	$5x10^4$	$5x10^3$	500	50	5
	$CD40^+CD80^+$	20.6	77.8							
아세트아미노펜	$CD40^+CD80^+$			63	18	12	9.8	8.3	9.5	7.5
아스피린	$CD40^+CD80^+$			44	11	10.3	8.3	8	10.5	7.5
이부프로펜	$CD40^+CD80^+$			ND*	6.4	7.7	7.9	6.0	4.9	5.8
나프록센	$CD40^+CD80^+$			37	9.6	7.7	6.9	7.2	6.8	5.2
				진통제와 LPS						
아세트아미노펜	$CD40^+CD80^+$			95.1	82.7	72.4	68.8	66.8	66.2	62.1

아스피린	$CD40^+CD80^+$			84.5	80	78.7	74.7	75.8	70.1	65.7
이부프로펜	$CD40^+CD80^+$			ND	67	77.9	72.9	71.1	63.7	60.3
나프록센	$CD40^+CD80^+$			66.0	74.1	77.1	71.0	68.8	72	73

[0234] * ND: 하지 않음(독성)

[0235] 표 3은 성인의 경구 치료 용량 후의 진통제의 혈청 수준을 측정한 여러 연구 결과를 요약한 것이다. 표 3에 나타낸 바와 같이, 경구 치료 용량 후의 진통제의 최대 혈청 농도는 10^4 내지 10^5nM 범위이다. 따라서, 표 2의 시험관내에서 시험된 진통제의 투여량은 인간의 생체 내에서 달성할 수 있는 농도 범위를 포함한다.

표 3

[0236] 경구 치료 용량 후 인간 혈액 내 진통제의 혈청 수준

진통제	분자량	경구 치료 용량 후의 최대 혈청 수준		참고문헌
		mg/L	nM	
아세트아미노펜 (타이레놀)	151.16	11-18	$7.2x10^4$- $1.19x10^5$	* BMC Clinical Pharmacology.2010, 10:10 * Anaesth Intensive Care. 2011, 39:242
아스피린 (아세틸살리실산)	181.66	30-100	$1.65x10^5$- $5.5x10^5$	* *Disposition of Toxic Drugs 및 Chemicals in Man*, 8th Edition, Biomedical Public, Foster City, CA, 2008, pp. 22-25 * J Lab Clin Med. 1984 Jun;103:869
이부프로펜 (애드빌, 모트린)	206.29	24-32	$1.16x10^5$-$1.55x10^5$	* BMC Clinical Pharmacology2010, 10:10 * J Clin Pharmacol. 2001, 41:330
나프록센 (알리브)	230.26	60까지	$2.6x10^5$까지	* J Clin Pharmacol. 2001, 41:330

[0237] **실시예 3 : 염증성 및 비-염증성 자극에 대한 마우스 방광 평활근 세포 반응에 대한 항무스카린성 제제, 보툴리눔 신경독소 및 진통제의 효과**

[0238] 실험적 설계

[0239] 이 연구는 실시예 2에서 결정된 진통제의 최적 투여량이 세포 배양 또는 조직 배양에서 방광 평활근 세포에 어떻게 영향을 주는지 및 진통제의 상이한 부류가 COX2 및 PGE2 반응을 보다 효과적으로 억제하기 위해 상승 작용할 수 있는지 여부를 규명하기 위해 고안되었다.

[0240] 효과기, 진통제 및 항 무스카린성 제제는 실시예 2에 기재되어있다.

[0241] 마우스 방광 평활근 세포의 1차 배양물은 단기(1-2시간) 또는 장기(24-48시간)로 다음의 자극을 받게 하였다 :

[0242] (1) 다양한 투여량의 각 진통제 단독.

[0243] (2) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0244] (3) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0245] (4) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0246] (5) 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A 단독.

[0247] (6) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A.

[0248] (7) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에서 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A.

[0249] (8) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A.

[0250] (9) 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제 단독.

[0251] (10) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제.

[0252] (11) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제.

[0253] (12) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 용량의 각 항 무스카린성 제제.

[0254] 이어서, 상기 세포를 PGH_2; PGE; PGE_2; 프로스타시딘; 트롬복산; IL-1β; IL-6; TNF-α의 방출; COX2 활성; cAMP 및 cGMP의 생산; IL-1β, IL-6, TNF-α 및 COX2 mRNA의 생산; 및 CD80, CD86 및 MHC 클래스 II 분자의 표면 발현에 대해 분석하였다.

[0255] 실험재료 및 실험방법

[0256] **마우스 방광 세포의 분리 및 정제**

[0257] 방광 세포를 안락사시킨 동물 C57BL/6 마우스(8-12주령)로부터 제거하고 세포를 효소 분해 후 퍼콜 구배(Percoll gradient)로 정제하여 분리하였다. 간단히 말하면, 10마리의 생쥐의 방광을 10ml의 소화 완충액(RPMI 1640, 2% 태아 소 혈청, 0.5mg/ml 콜라게나아제, 30μg/ml DNase)에서 미세한 슬러리가 되도록 가위를 이용해 얇게 저몄다. 방광 슬러리를 효소적으로 37℃에서 30분간 소화시켰다. 소화되지 않은 단편을 셀-트레이너(cell-trainer)를 통해 추가로 분쇄하였다. 세포 현탁액을 펠렛화하고 불연속 20 %, 40 %, 및 75 % Percoll 구배에 단핵세포로의 정제를 위해 첨가하였다. 각 실험에서는 50-60 개의 방광을 사용하였다.

[0258] RPMI 1640에서 세척한 후, 방광세포를 10% 소 태아 혈청, 15mM HEPES, 2mM L-글루타민, 100 U/ml 페니실린 및 100㎍/ml 스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640에 재현탁하고, 투명-바닥 블랙(clear-bottom black) 96-웰 세포 배양 미량배양(microculture) 플레이트 100μl에 웰 당 $3x10^4$세포의 세포 밀도로 접종하였다. 세포를 37℃, 5% CO_2 분위기에서 배양하였다.

[0259] **진통제를 이용한 세포의 In vitro에서 치료**

[0260] 방광세포를 진통제 용액(50㎕/웰) 단독으로나 또는 비-염증 자극의 일례로서 카르바콜(10-Molar, 50㎕/웰)과 함께 처리하거나, 또는 비 염증성 자극의 일례로 살모넬라 티피뮤리움(*Salmonella typhimurium*)의 리포폴리사카라이드(LPS)(1㎍/㎖, 50㎕/웰)와 함께 처리하였다. 다른 효과기가 세포에 첨가되지 않을 때, 소 태아 혈청이 없는 RPMI 1640 50㎕를 웰에 첨가하여 최종 부피를 200㎕로 조정하였다.

[0261] 배양 24 시간 후, 배양 상층액 150㎕를 수집하고, 세포를 4℃에서 8,000rpm으로 2분간 회전시켜 세포 및 파편을 제거하고, 프로스타글란딘 E2(PGE_2) 반응의 ELISA 분석을 위해 -70℃에서 보관하였다. 형광 기질을 사용한 사이클로옥시게나제-2 (COX2)의 검출을 위하여 세포를 고정시키고, 투과되게 하고, 차단하였다. 선택된 실험에서 세포를 COX2 반응 분석을 위해 in vitro에서 12시간 동안 자극하였다.

[0262] **COX2 반응 분석**

[0263] COX2 반응은 제조사의 지시에 따라 인간/마우스 토탈(total) COX2 면역분석법(R&D Systems)을 이용한 세포-기반(Cell-Based) ELISA에 의해 분석하였다. 간단히 말하면, 세포 고정 및 투과시킨 후, 마우스 항-토탈(anti-total) COX2와 토끼 항-토탈(anti-total) GAPDH를 투명-바닥 블랙(clear-bottom black) 96-웰 세포배양 미세배양 플레이트의 웰에 첨가되었다. 배양 및 세트 세척 후, HRP-접합 항-마우스 IgG 및 AP-접합 항-토끼 IgG를 웰에 첨가하였다. 후속으로 다른 배양 및 세척 후, HRP- 및 AP-접합 형광 기질을 첨가하였다. 마지막으로 Victor® V 다중 라벨 플레이트 리더(PerkinElmer)를 사용하여 600nm(COX2 형광) 및 450nm(GAPDH 형광)에서 방출된 형광을 판독하였다. 결과를 상대적 형광 단위(RFUs)에 의해 결정된 총 COX2의 상대 수준으로 표현하고, 하우스 키핑 단백질인 GAPDH로 정규화하였다.

[0264] **PGE2 반응 분석**

[0265] 프로스타글란딘 E2 반응을 순차적 경쟁 ELISA(R & D Systems)에 의해 분석하였다. 보다 구체적으로, 염소 항-마우스 다클론항체로 코팅한 96-웰 폴리스티렌 마이크로 플레이트 웰에 배양 상층액 또는 PGE2 표준을

첨가하였다.

[0266] 마이크로 플레이트 쉐이커에서 1시간 배양한 후, HRP-접합 PGE2를 플레이트에 첨가하고 플레이트를 실온에서 2시간 동안 추가로 배양하였다. 플레이트를 그 후에 세척하고 HRP 기질 용액을 각 웰에 첨가 하였다. 30분동안 색이 나타날 수 있도록 두었고, 570 nm에서 파장 보정을 사용하여 450 nm에서 플레이트를 읽기 전에 황산을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 결과를 PGE2의 평균 pg/ml로 표현하였다.

[0267] **기타 분석법**

[0268] PGH_2; PGE, 프로스타시딘; 트롬복산; IL-1B; IL-6; 및 TNF-α의 방출; cAMP 및 cGMP의 생산; IL-1β, IL-6, TNF-α 및 COX2 mRNA의 생산; CD80, CD86 및 MHC 클래스 II 분자의 표면 발현은 실시예 2에서 기술하였다.

[0269] 결과

[0270] **진통제는 염증 자극에 대한 마우스 방광 세포의 COX2 반응을 억제하였다.**

[0271] 몇몇 진통제(아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센)는 5μM 또는 50μM의 농도로 진통제가 COX2 반응을 유도할 수 있는지를 결정하기 위해 마우스 방광 세포에 실험하였다. 24시간 배양물 분석 결과에 따르면 시험된 어떤 진통제도 In vitro에서 마우스 방광 세포의 COX2 반응을 유도하지 않았다.

[0272] 또한, In vitro에서 카르바콜 또는 LPS 자극에 의한 마우스 방광 세포의 COX2 반응에 대한 이들 진통제의 효과를 실험하였다. 표 1에 나타낸 바와 같이, 시험한 카르바콜의 투여량은 마우스 방광 세포에서 COX2 수치에 유의한 영향을 미치지 않았다. 반면에 LPS는 총 COX2 수준을 유의하게 증가시켰다. 흥미롭게도 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센은 모두 LPS가 COX2 수준에 미치는 영향을 억제하였다. 상기 약들이 5μM 또는 50μM에서 시험되었을 때 진통제의 억제효과가 나타났다(표 4).

[0273]

표 4

[0274] In vitro에서 자극 및 진통제 처리 후의 마우스 방광 세포에 의한 COX2 발현

자극	진통제	총 COX2 수준 (정규화된 RFUs)
없음	없음	158 ± 18
카르바콜 (mM)	없음	149 ± 21
LPS (1μg/ml)	없음	420 ± 26
LPS (1μg/ml)	아세트아미노펜 (5 μM)	275 ± 12
LPS (1μg/ml)	아스피린 (5 μM)	240 ± 17
LPS (1μg/ml)	이부프로펜 (5 μM))	253 ± 32
LPS (1μg/ml)	나프록센 (5 μM)	284 ± 11
LPS (1μg/ml)	아세트아미노펜 (50 μM)	243 ± 15
LPS (1μg/ml)	아스피린 (50 μM)	258 ± 21
LPS (1μg/ml)	이부프로펜 (50 μM)	266 ± 19
LPS (1μg/ml)	나프록센 (50 μM)	279 ± 23

[0275] **진통제는 염증자극에 대한 마우스 방광 세포의 PGE2 반응을 억제한다.**

[0276] 마우스 방광 세포의 배양 상층액에서 PGE2의 분비를 진통제에 의한 마우스 방광 세포 COX2 수준 변화의 생물학적 중요성을 결정하기 위해 측정하였다. 표 5에 나타낸 바와 같이, PGE2는 자극 받지 않은 방광 세포 또는 카르바콜의 존재 하에서 배양한 방광 세포의 배양 상층액에서 검출되지 않았다. 상기 위에서 기재한 COX2 반응과 같이, LPS로 마우스 방광 세포를 자극하면 높은 수준의 PGE2의 분비가 유도되었다. 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센 진통제의 첨가는 PGE2 분비에 대한 LPS의 영향을 억제하였고, 5 또는 50μM의 투여량의 진통제로 처리된 세포간 반응 차이는 관찰되지 않았다.

표 5

[0277] In vitro에서 자극 및 진통제 처리 후의 마우스 방광 세포에 의한 PGE2 분비.

자극	진통제	PGE2 수준 (pg/ml)
없음	없음	< 20.5
카르바콜 (mM)	없음	< 20.5
LPS (1μg/ml)	없음	925 ± 55
LPS (1μg/ml)	아세트아미노펜 (5 μM)	619 ± 32
LPS (1μg/ml)	아스피린 (5 μM)	588 ± 21
LPS (1μg/ml)	이부프로펜 (5 μM))	593 ± 46
LPS (1μg/ml)	나프록센 (5 μM)	597± 19
LPS (1μg/ml)	아세트아미노펜 (50 μM)	600 ± 45
LPS (1μg/ml)	아스피린 (50 μM)	571 ± 53
LPS (1μg/ml)	이부프로펜 (50 μM)	568 ± 32
LPS (1μg/ml)	나프록센 (50 μM)	588 ± 37

[0278] 요약하면, 이들 데이터는 5μM 또는 50μM에서 진통제 단독으로는 마우스 방광 세포에서 COX2 및 PGE2 반응을 유도하지 않는다는 것을 보여준다. 그러나 5μM 또는 50μM의 진통제는 In vitro에서 LPS(1μg/ml)로 자극된 마우스 방광 세포의 COX2 및 PGE2 반응을 유의하게 억제하였다. 카르바콜(1mM)로 자극된 마우스 방광 세포의 COX2 및 PGE2 반응에서 진통제의 유의한 효과는 관찰되지 않았다.

[0279] **실시예 4 : 마우스 방광 평활근 세포 수축에 대한 진통제, 보툴리눔 신경 독소 및 항무스카린성 제제의 효과**

[0280] 실험적 설계

[0281] 배양된 마우스 또는 쥐의 방광 평활근 세포 및 마우스 또는 쥐의 방광 평활근 조직을 다양한 농도의 진통제 및/또는 항무스카린성 제제의 존재 하에 염증성 자극 및 비-염증성 자극에 노출시켰다. 자극-유도 근육 수축을 측정하여 진통제 및/또는 항무스카린성 제제의 억제 효과를 평가하였다.

[0282] 효과기, 진통제, 및 항무스카린성 제제는 실시예 2에 기재하였다. 마우스 방광 평활근 세포의 일차 배양물은 단기(1-2시간) 또는 장기(24-48시간)로 다음의 자극을 받는다 :

[0283] (1) 다양한 투여량의 각 진통제 단독.

[0284] (2) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0285] (3) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0286] (4) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0287] (5) 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A 단독.

[0288] (6) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A.

[0289] (7) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에서 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A.

[0290] (8) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 투여량의 보툴리눔 신경독소 A.

[0291] (9) 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제 단독.

[0292] (10) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제.

[0293] (11) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제.

[0294] (12) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 용량의 각 항 무스카린성 제제.

[0295] 재료 및 방법

[0296] 1차 마우스 방광 세포를 실시예 3에 기재된 바와 같이 분리하였다. 선택된 실험에서, 방광 조직의 배양물을 사용하였다. 방광 평활근 세포 수축은 Grass polygraph(Quincy Mass, USA)로 기록하였다.

[0297] **실시예 5 : 마우스 방광 평활근 세포의 COX2 및 PGE2 반응에 대한 경구 진통제 및 항무스카린성 제제의 영향.**

[0298] 실험적 설계

[0299] 정상 마우스 및 과민성 방광 증후군을 갖는 마우스에게 아스피린, 나프록센 나트륨, 이부프로펜, 인도신, 나부메톤, 타이레놀, 세레콕시브, 옥시부티닌, 솔리페나신, 다리페나신, 아트로핀 및 이들의 조합의 경구 투여량을 투여한다. 대조군은 처치되지 않은 정상 마우스와 처치되지 않은 과민성 방광 증후군이 있는 OAB 마우스가 포함하였다. 마지막 투여 30분 후에 방광을 채취하고, 카르바콜 또는 아세틸콜린으로 ex vivo에서 자극하였다. 선택된 실험에서, 방광을 카르바콜로 자극하기 전에 보툴리눔 신경독소 A를 처치하였다. 동물은 metabolic cages에서 두고, 배뇨빈도(배뇨의 양)를 평가하였다. 방광 배출량은 물 섭취량과 케이지의 무게를 모니터링하여 결정하였다. 혈청 PGH_2, PGE, PGE_2, 프로스타시딘, 트롬복산, IL-1β, IL-6, TNF-α, cAMP 및 cGMP 수준은 ELISA에 의해 결정하였다. CD80, CD86 및 MHC 클래스 II 발현은 유동 세포 계수법 분석에 의해 결정하였다.

[0300] 실험 종료 시, 동물을 안락사시키고, 탈체에서의 방광 수축을 Grass polygraph로 기록하였다. 방광의 일부는 포르말린에 고정시키고 COX2 반응은 면역화학염색에 의해 분석하였다.

[0301] **실시예 6 : 염증성 및 비-염증성 자극에 대한 인간 방광 평활근 세포반응에 대한 진통제, 보툴리눔 신경 독소 및 항무스카린성 제제의 효과**

[0302] 실험적 설계

[0303] 이 연구는 실시예 1 내지 5에서 결정된 진통제의 최적 투여량이 세포 배양 또는 조직 배양에서 인간 방광 평활근 세포에 어떻게 영향을 주는지 및 진통제의 상이한 종류가 COX2 및 PGE2 반응을 보다 효율적으로 억제하기 위해 상승 작용할 수 있는지 여부를 규명하기 위해 고안되었다.

[0304] 효과기, 진통제 및 항 무스카린성 제제는 실시예 2에 기재하였다.

[0305] 인간 방광 평활근 세포를 단기(1-2시간) 또는 장기(24-48시간)로 다음의 자극을 받게 하였다 :

[0306] (1) 다양한 투여량의 각 진통제만.

[0307] (2) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0308] (3) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0309] (4) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0310] (5) 다양한 투여량의 각 보툴리눔 신경독소 A만.

[0311] (6) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 보툴리눔 신경독소 A.

[0312] (7) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에서 다양한 투여량의 각 보툴리눔 신경독소 A.

[0313] (8) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 투여량의 각 보툴리눔 신경독소 A.

[0314] (9) 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제만.

[0315] (10) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제.

[0316] (11) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제.

[0317] (12) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 용량의 각 항 무스카린성 제제.

[0318] 상기 세포를 PGH_2; PGE; PGE_2; 프로스타시딘; 트롬복산; IL-1β; IL-6; TNF-α의 방출; COX2 활성; cAMP 및 cGMP의 생산; IL-1β, IL-6, TNF-α 및 COX2 mRNA의 생산; 및 CD80, CD86 및 MHC 클래스 II 분자의 표면 발현에 대해 분석하였다.

[0319] **실시예 7 : 인간 방광 평활근 세포 수축에 대한 진통제, 보툴리눔 신경 독소 및 항 무스카린성 제제의 효과**

[0320] 실험적 설계

[0321] 배양된 인간 방광 평활근 세포를 다양한 농도의 진통제 및/또는 항 무스카린성 제제의 존재하에 염증성 자극 및 비-염증성 자극에 노출시켰다. 자극-유도 근육 수축을 측정하여 진통제 및/또는 항 무스카린성 제제의 억제 효과를 평가하였다.

[0322] 효과기, 진통제 및 항 무스카린성 제제는 실시예 2에 기재하였다.

[0323] 인간 방광 평활근 세포를 단기(1-2시간) 또는 장기(24-48시간)로 다음의 자극을 받게 하였다 :

[0324] (1) 다양한 투여량의 각 진통제만.

[0325] (2) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0326] (3) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0327] (4) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 투여량의 각 진통제.

[0328] (5) 다양한 투여량의 각 보툴리눔 신경독소 A만.

[0329] (6) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 보툴리눔 신경독소 A.

[0330] (7) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에서 다양한 투여량의 각 보툴리눔 신경독소 A.

[0331] (8) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 투여량의 각 보툴리눔 신경독소 A.

[0332] (9) 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제만.

[0333] (10) LPS의 존재하에 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제.

[0334] (11) 카르바콜 또는 아세틸콜린의 존재하에 다양한 투여량의 각 항 무스카린성 제제.

[0335] (12) AA, DGLA 또는 EPA의 존재하에 다양한 용량의 각 항 무스카린성 제제.

[0336] 방광 평활근 세포 수축은 Grass polygraph(Quincy Mass, USA)로 기록하였다.

[0337] **실시예 8 : 염증성 및 비염증성 신호에 대한 정상 인간 방광 평활근 반응에 대한 진통제의 영향**

[0338] 실험적 설계

[0339] **정상 인간 방광 평활근 세포의 배양**

[0340] 육안으로 정상인 인간 방광의 일부로부터 효소 분해에 의해 정상적인 인간 방광 평활근 세포를 분리하였다. 세포를 10% 태아 소 혈청, 15mM HEPES, 2mM L-glutamine, 100U/ml 페니실린 및 100mg/ml의 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 1640에서 5% CO_2 분위기하 37℃의 In vitro에서 배양하였으며, 일주일에 한 번 트립신을 처리하여 계대 배양하고, 세포를 분리한 후 새로운 배양 플라스크에 재접종하였다. 배양 첫 주에 배양 배지는 0.5ng/ml 표피성장인자, 2ng/ml 섬유모세포성장인자 및 5㎍/ml 인슐린을 보충하였다.

[0341] **체외에서 정상 인간 방광 평활근 세포의 진통제 처리**

[0342] 방광 평활근 세포를 트립신을 처리하고 100㎕의 웰 당 $3x10^4$ 세포의 세포밀도로 미세배양 플레이트에 접종한 후, 진통제 용액(50㎕/웰) 단독으로나 또는 비-염증 자극의 일례로서 카르바콜(10-Molar, 50㎕/웰)과 함께 처리하거나, 또는 비 염증성 자극의 일례로 살모넬라 티피뮤리움(*Salmonella typhimurium*)의 리포폴리사카라이드(LPS)(1㎍/㎖, 50㎕/웰)와 함께 처리하였다. 다른 효과기가 세포에 첨가되지 않을 때, 소 태아 혈청이 없는 RPMI 1640 50㎕를 웰에 첨가하여 최종 부피를 200㎕로 조정하였다.

[0343] 배양 24시간 후, 배양 상층액 150㎕를 수집하고, 세포를 4℃에서 8,000rpm으로 2분간 회전시켜 세포 및 파편을 제거하고, 프로스타글란딘 E2(PGE_2) 반응의 ELISA 분석을 위해 -70℃에서 보관하였다. 형광 기질을 이용한 사이클로옥시게나제-2 (COX2)의 검출을 위하여 세포를 고정시키고, 투과되게 하고, 차단하였다. 선택된 실험에서 세포를 COX2 반응 분석을 위해 In vitro에서 12시간 동안 자극하였다.

[0344] **COX2, PGE2 및 사이토카인 반응 분석**

[0345] COX2 및 PGE2 반응을 실시예 3에 기재된 바와 같이 분석하였다. 사이토카인 반응을 실시예 2에 기재된 바와 같이 분석하였다.

[0346] 결과

[0347] *진통제는 정상적인 인간 방광 평활근 세포의 염증성 및 비-염증성 자극에 대한 COX2 반응을 억제한다* - 배양 24시간 후의 세포 및 배양 상층액의 분석은 정상적인 인간 방광 평활근 세포에서 단독으로 시험된 진통제 중 어느 것도 COX2 반응을 유도하지 않음을 나타내었다. 그러나, 표 6에 요약된 바와 같이, 카르바콜은 정상적인 인간의 방광 평활근 세포에서 낮지만 유의한 COX2 반응을 유도했다. 반면에, LPS 처리는 정상적인 사람의 방광 평활근 세포에서 COX2 반응의 수준을 높이는 것을 확인하였다. 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센은

모두 COX2 수준에 대한 카르바콜과 LPS의 영향을 억제하였다. 5μM 또는 50μM으로 LPS-유도 반응에서 시험하였을 때, 상기 진통제의 억제효과를 확인하였다.

표 6

[0348] In vitro에서 염증성 및 비-염증성 자극 및 진통제로 처리 후 정상 인간 방광 평활근 세포에 의한 COX2 발현

자극	진통제	총 COX2 수준[#] (정규화된 RFUs) 개체 1	총 COX2 수준 (정규화된 RFUs) 개체 2
없음	없음	230	199
카르바콜 10^{-3} M	없음 (50 νM)	437	462
카르바콜 10^{-3} M	아세트아미노펜 (50 νM)	298	310
카르바콜 10^{-3} M	아스피린 (50 νN)	312	297
카르바콜 10^{-3} M	이부프로펜 (50 νM)	309	330
카르바콜 10^{-3} M	나프록센(50 νM)	296	354
LPS (10 νg/ml)	없음	672	633
LPS (10 νg/ml)	아세트아미노펜 (5 νM)	428	457
LPS (10 νg/ml)	아스피린 (5 νM)	472	491
LPS (10 νg/ml)	이부프로펜 (5 νM)	417	456
LPS (10 νg/ml)	나프록센(5 νM	458	501
LPS (10 νg/ml)	아세트아미노펜 (50 νM)	399	509
LPS (10 νg/ml)	아스피린 (50 νM)	413	484
LPS (10 νg/ml)	이부프로펜 (50 νN)	427	466
LPS (10 νg/ml)	나프록센(50 νM)	409	458

[0349] [#] 데이터는 중복의 평균으로 표현하였다.

[0350] *진통제는 염증성 및 비 염증성 자극에 대한 정상 인간 방광 평활근 세포의 PGE2 반응을 억제한다.* 상기 기재된 COX2 반응의 유도와 같이, 카르바콜과 LPS는 정상 인간 방광 평활근 세포에 의한 PGE2 생산을 유도했다. 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜, 및 나프록센은 또한 5μM 또는 50μM에서 LPS-유도 PGE2 반응을 억제하는 것으로 확인되었다(표 7).

표 7

[0351] In vitro에서 염증성 및 비-염증성 자극 및 진통제로 처리 후 정상 인간 방광 평활근 세포에 의한 PGE2 분비

자극	진통제	PGE2 수준[#] (pg/ml) 개체 1	PGE2 수준 (pg/ml) 개체 2
없음	없음	< 20.5	< 20.5
카르바콜10^{-3} M	없음	129	104
카르바콜10^{-3} M	아세트아미노펜 (50 νM)	76	62
카르바콜10^{-3} M	아스피린 (50 νM)	89	59
카르바콜10^{-3} M	이부프로펜 (50 νN)	84	73
카르바콜10^{-3} M	나프록센(50 νM)	77	66
LPS (10 νg/ml)	없음	1125	998
LPS (10 νg/ml)	아세트아미노펜 (5 νM)	817	542
LPS (10 νg/ml)	아스피린 (5 νM)	838	598
LPS (10 νg/ml)	이부프로펜 (5 νM)	824	527
LPS (10 νg/ml)	나프록센(5 νM	859	506
LPS (10 νg/ml)	아세트아미노펜 (50 νM)	803	540
LPS (10 νg/ml)	아스피린 (50 νM)	812	534

LPS (10 ㎍/ml)	이부프로펜 (50 ㎛N)	821	501
LPS (10 ㎍/ml)	나프록센(50 ㎛M)	819	523

[0352] # 데이터는 중복의 평균으로 표현하였다.

[0353] *진통제는 정상 인간 방광 세포의 염증 자극에 대한 사이토카인 반응을 억제한다.* 세포와 배양 상층액의 배양 24 시간 후의 분석은 정상 인간 방광 평활근 세포에 단독으로 시험한 진통제 중 어느 것도 유도된 IL-6 또는 TNFα가 분비를 유도하지 않음을 나타낸다. 표 8 및 9에서 볼 수 있듯이, 시험된 카르바콜 투여량은 정상 인간 방광 평활근 세포에서 낮지만 유의한 TNFα와 IL-6 반응 결과를 유도하였다. 반면, LPS 처리는 이러한 전-염증성 사이토카인의 대량 유도를 초래하였다. 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센은 TNFα 및 IL-6 반응에 대한 카르바콜 및 LPS의 효과를 억제하였다. LPS-유도 반응에 대한 진통제의 억제 효과는 상기 약물을 5㎛M 또는 50㎛M에서 시험했을 때 나타났다.

표 8

[0354] In vitro에서 염증성 및 비-염증성 자극 및 진통제로 처리 후 정상 인간 방광 평활근 세포에 의한 TNFα 분비

자극	**진통제**	**TNFα (pg/ml) # 개체 1**	**TNFα (pg/ml) 개체 2**
없음	없음	< 5	< 5
카르바콜10^{-3}M	없음	350	286
카르바콜10^{-3}M	아세트아미노펜 (50 ㎛M)	138	164
카르바콜10^{-3}M	아스피린 (50 ㎛M)	110	142
카르바콜10^{-3}M	이부프로펜 (50 ㎛N)	146	121
카르바콜10^{-3}M	나프록센(50 ㎛M)	129	137
LPS (10 ㎍/ml)	없음	5725	4107
LPS (10 ㎍/ml)	아세트아미노펜 (5 ㎛M)	2338	2267
LPS (10 ㎍/ml)	아스피린 (5 ㎛M)	2479	2187
LPS (10 ㎍/ml)	이부프로펜 (5 ㎛M)	2733	2288
LPS (10 ㎍/ml)	나프록센(5 ㎛M)	2591	2215
LPS (10 ㎍/ml)	아세트아미노펜 (50 ㎛M)	2184	2056
LPS (10 ㎍/ml)	아스피린 (50 ㎛M)	2266	2089
LPS (10 ㎍/ml)	이부프로펜 (50 ㎛N)	2603	1997
LPS (10 ㎍/ml)	나프록센(50 ㎛M)	2427	2192

[0355] # 데이터는 중복의 평균으로 표현하였다.

표 9

[0356] In vitro에서 염증성 및 비-염증성 자극 및 진통제로 처리 후 정상 인간 방광 평활근 세포에 의한 IL-6 분비

자극	**진통제**	**IL-6 (pg/ml) # 개체 1**	**IL-6 (pg/ml) 개체 2**
없음	없음	< 5	< 5
카르바콜10^{-3}M	없음	232	278
카르바콜10^{-3}M	아세트아미노펜(50 ㎛M)	119	135
카르바콜10^{-3}M	아스피린 (50 ㎛M)	95	146
카르바콜10^{-3}M	이부프로펜 (50 ㎛N)	107	118
카르바콜10^{-3}M	나프록센(50 ㎛M)	114	127
LPS (10 ㎍/ml)	없음	4838	4383
LPS (10 ㎍/ml)	아세트아미노펜(5 ㎛M)	2012	2308

LPS (10 ㎍/ml)	아스피린 (5 ㎛M)	2199	2089
LPS (10 ㎍/ml)	이부프로펜 (5 ㎛M)	2063	2173
LPS (10 ㎍/ml)	나프록센(5 ㎛M	2077	2229
LPS (10 ㎍/ml)	아세트아미노펜(50 ㎛M)	2018	1983
LPS (10 ㎍/ml)	아스피린 (50 ㎛M)	1987	2010
LPS (10 ㎍/ml)	이부프로펜 (50 ㎛N)	2021	1991
LPS (10 ㎍/ml)	나프록센(50 ㎛M)	2102	2028

[0357] # 데이터는 중복의 평균으로 표현하였다.

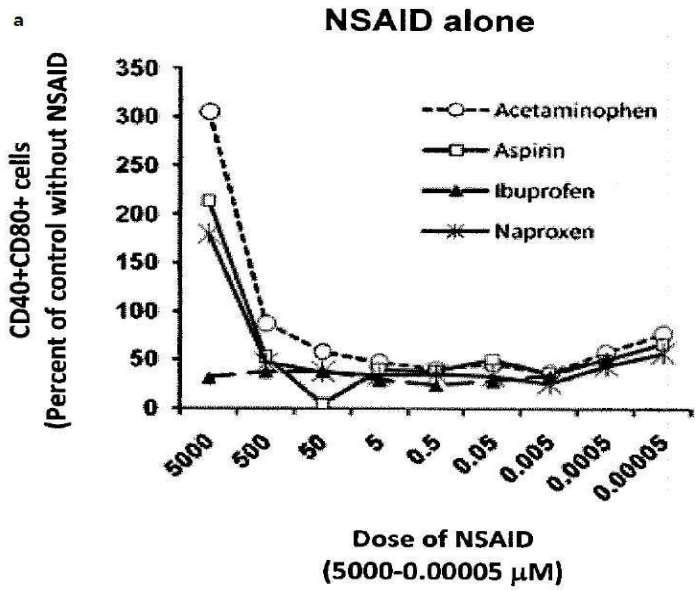
[0358] 1차 정상 인간 방광 평활근 세포를 분리하고 배양하였고, 비-염증성(카르바콜) 및 염증성(LPS) 자극의 존재하에 진통제에 대한 반응을 평가하였다. 이 연구의 목적은 이전에 마우스 방광 세포로 관찰한 결과가 정상 인간 방광 평활근 세포에서 결과를 그대로 되풀이하는지 여부를 확인하는 것이다.

[0359] 상기 기재한 실험은 진통제 및/또는 항 무스카린성 제제의 지연-방출 또는 장시간-방출 제형 또는 지연 및 연장 방출 제형으로 반복한다.

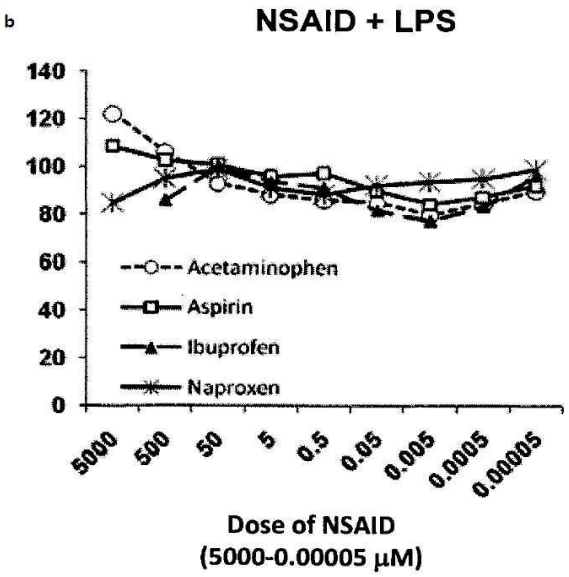
[0360] 상기 기재는 당업자에게 본 발명을 실시하는 방법을 교시하기 위한 것이며, 상기 기재를 읽는 숙련된 당업자에게 자명한 모든 수정 및 변형을 상세하게 기재한 것은 아니다. 그러나, 그러한 모든 명백한 수정 및 변형은 다음의 청구범위에 의해 한정되는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것에서만 인정된다. 청구범위는 문맥상 명확하게 반대되는 경우를 제외하고, 의도된 목적을 달성하는데 순서와 상관없이 효과적인 구성요소 및 단계를 포함한다.

도면

도면1a



도면1b


b
NSAID + LPS
140
120
100
80
60
40
20
0
Acetaminophen
Aspirin
Ibuprofen
Naproxen
5000
500
50
5
0.5
0.05
0.005
0.0005
0.00005
Dose of NSAID
(5000-0.00005 μM)