



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월10일  
(11) 등록번호 10-2337809  
(24) 등록일자 2021년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/28 (2006.01) A61K 38/10 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)  
A61K 9/50 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/2846 (2013.01)  
A61K 38/10 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2016-7018606  
(22) 출원일자(국제) 2014년12월11일  
심사청구일자 2019년12월03일  
(85) 번역문제출일자 2016년07월11일  
(65) 공개번호 10-2016-0132001  
(43) 공개일자 2016년11월16일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/069838  
(87) 국제공개번호 WO 2015/089326  
국제공개일자 2015년06월18일  
(30) 우선권주장  
61/914,951 2013년12월11일 미국(US)  
61/914,952 2013년12월11일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02013025969 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
아이언우드 파마슈티컬스, 인코포레이티드  
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 301  
포레스트 래보러토리즈 홀딩스 리미티드  
버뮤다군도 에이치엠 12 해밀턴 빅토리아 스트리트 22 캐논'스 코트  
(72) 발명자  
프레첸, 안젤리카  
미국 02143 매사추세츠주 소머빌 아본 스트리트 7  
커리, 마크, 지.  
미국 01564 매사추세츠주 스티어링 홀 애비뉴 18  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 39 항

심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 리나클로타이드의 지연 방출 조성물

(57) 요약

본 발명은 리나클로타이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연 방출 약제학적 조성물뿐만 아니라, 상기 조성물의 제조 및 사용을 위한 다양한 방법 및 공정에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 9/2009* (2013.01)  
*A61K 9/2013* (2013.01)  
*A61K 9/2027* (2013.01)  
*A61K 9/284* (2013.01)  
*A61K 9/2886* (2013.01)  
*A61K 9/4891* (2013.01)  
*A61K 9/5026* (2013.01)  
*A61K 9/5042* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**하샤쉬, 아마드**

미국 01772 매사추세츠주 사우쓰보로 올랜드 레인  
5

**데디아, 마헨드라**

미국 10970 뉴욕주 포모나 리 코트 1

**모, 윤**

미국 11725 뉴욕주 코맥 페어필드 웨이 60 아파트  
먼트 1

**치헛트리, 아닐**

미국 11742 뉴욕주 홀츠빌 히코리 힐 드라이브 11

**밀러, 매튜**

미국 11415 뉴욕주 큐 가든즈 오스틴 스트리트  
84-120 아파트먼트 2

**상비, 리테쉬**

미국 11725 뉴욕주 코맥 페어필드 웨이 40 아파트  
먼트 12

**바리, 모함마드, 마프루홀**

미국 11755 뉴욕주 레이크 그로브 버지니아 로드  
14

**그릴, 안드레아스**

미국 11788 뉴욕주 하우포지 준 스트리트 5

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

장용-코팅된 정제를 포함하며, 상기 정제는

리나클로타이드;

Ca<sup>2+</sup>;

히스티딘; 및

폴리비닐 알코올(PVA)을 포함하는 것인, 지연 방출 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 장용 코팅은 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체; 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(CAS); 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS); 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP); 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체; 소듐 알기네이트 및 스테아르산; 구아 검; 카르보머; 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인, 지연 방출 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 장용 코팅은 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체로 이루어진 것인, 지연 방출 조성물.

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 보호 중합체 필름 또는 서브코팅을 추가로 포함하는, 지연 방출 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 서브코팅은 폴리비닐 알코올을 포함하는 것인, 지연 방출 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 5 또는 7 초과의 pH에서 상기 리나클로타이드의 적어도 70%를 방출하는, 지연 방출 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 5 또는 7 초과의 pH에서 상기 리나클로타이드의 적어도 80%를 방출하는, 지연 방출 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 5 또는 7 초과의 pH에서 붕해 속도가 30초 미만인, 지연 방출 조성물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 회장, 말단 회장, 또는 결장 내에서 리나클로타이드를 방출하는, 지연 방출 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 회장 또는 결장 내에서 붕해되는, 지연 방출 조성물.

### 청구항 13

제1항에 있어서, pH 민감성 중합체를 포함하는, 지연 방출 조성물.

### 청구항 14

제1항의 조성물을 포함하는 단위 투여 형태.

### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 리나클로타이드는 25  $\mu\text{g}$  내지 2 mg의 양으로 상기 조성물에 존재하는 것인, 단위 투여 형태.

### 청구항 16

i) 리나클로타이드 베이스, 예비과립화된 충전제, 및  $\text{Ca}^{2+}$ , 히스티딘 및 폴리비닐 알코올(PVA)을 포함하는 플라세보 베이스를 제조하는 단계;

ii) 상기 리나클로타이드 베이스, 예비과립화된 충전제, 및 플라세보 베이스를 블렌딩 및 압축하여 정제로 형성하는 단계; 및

iii) 장용 코팅을 정제에 적용하는 단계

를 포함하는, 제1항의 조성물의 제조 방법.

### 청구항 17

제16항에 있어서, 상기 예비과립화된 충전제는 습식 과립화(wet granulation)를 통해 제조되고, 블렌딩 및 압축하여 정제로 형성하기 전에 건조되는, 방법.

### 청구항 18

제16항에 있어서, 상기 정제에 서브코트를 적용하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 서브코트는 폴리비닐 알코올을 포함하는 것인, 방법.

### 청구항 20

제16항에 있어서, 상기 장용 코팅은 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체; 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(CAS); 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS); 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP); 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체; 소듐 알기네이트 및 스테아르산; 구아 검; 카르보머; 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인, 방법.

### 청구항 21

제16항에 있어서, 상기 장용 코팅은 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체로 이루어진 것인, 방법.

### 청구항 22

제1항에 있어서, 제16항의 방법에 의해 제조되는, 지연 방출 조성물.

### 청구항 23

리나클로타이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연 방출 약제학적 조성물을 포함하는, 위장 장애의 치료에 사용하기 위한 조성물.

### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 위장 장애는 과민성 장 증후군(IBS), 변비, 기능성 위장 장애, 위식도 역류 질환, 기능성 가슴쓰림, 소화불량, 게실염, 내장 통증, 복부 통증, 위마비, 만성 가성 장 폐쇄증, 가성 결장 폐쇄증, 크론

병(Crohn's disease), 궤양성 결장염, 및 염증성 장 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 상기 위장 장애는 변비인, 조성물.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 변비는 만성 변비, 특발성 변비, 만성 특발성 변비, 수술후 장폐색증으로 인한 변비, 또는 아편제 사용에 의해 유발된 변비인, 조성물.

#### 청구항 27

제24항에 있어서, 상기 위장 장애는 과민성 장 증후군(IRS)인, 조성물.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 상기 과민성 장 증후군은 변비-우세형 과민성 장 증후군(IRS-c), 설사-우세형 과민성 장 증후군(IRS-d) 또는 혼합형 과민성 장 증후군(IRS-m)인, 조성물.

#### 청구항 29

리나클로타이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연 방출 약제학적 조성물을 포함하는, 통증의 치료 또는 완화에 사용하기 위한 조성물.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 상기 통증이 내장 통증, 게실염 통증, 골반 통증, 복부 통증, 및 위장 장애, 성병 질환, 방광 통증 증후군 및 간질성 방광염과 관련된 통증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물.

#### 청구항 31

제29항에 있어서, 상기 통증이 내장 통증인, 조성물.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, 상기 내장 통증이 방광 통증 증후군, 간질성 방광염, 자궁내막증 및 여성외음부통으로부터 선택되는 것인, 조성물.

#### 청구항 33

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연 방출 약제학적 조성물이 5 또는 7 초과의 pH에서 상기 리나클로타이드의 적어도 80%를 방출하는 것인, 조성물.

#### 청구항 34

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연 방출 약제학적 조성물이 환자의 회장, 말단 회장, 또는 결장 내에서 리나클로타이드를 방출하는 것인, 조성물.

#### 청구항 35

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연 방출 약제학적 조성물이 환자의 회장 또는 결장으로 리나클로타이드의 표적화된 전달을 제공하는 것인, 조성물.

#### 청구항 36

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연 방출 약제학적 조성물이 환자의 회장 또는 결장 내에서 봉쇄되는 것인, 조성물.

#### 청구항 37

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연 방출 약제학적 조성물이 환자의 하부 위장관 내에서 상

기 리나클로타이드의 적어도 90%를 방출하는 것인, 조성물.

#### 청구항 38

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연 방출 억제학적 조성물이 환자의 하부 위장관 내에서 실질적으로 모든 상기 리나클로타이드를 방출하는 것인, 조성물.

#### 청구항 39

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연 방출 억제학적 조성물이 동등한 용량의 즉시 방출 억제학적 조성물에 비해 유해 사건의 더 낮은 발생률을 야기하는 것인, 조성물.

#### 청구항 40

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연 방출 억제학적 조성물이 동등한 용량의 즉시 방출 억제학적 조성물에 비해 설사의 더 낮은 발생률을 야기하는 것인, 조성물.

#### 청구항 41

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연 방출 억제학적 조성물이 동등한 용량의 즉시 방출 억제학적 조성물에 비해 환자의 상부 위장관에서 더 낮은 전체 체액 분비를 달성하는 것인, 조성물.

#### 청구항 42

삭제

#### 청구항 43

삭제

#### 청구항 44

삭제

#### 청구항 45

삭제

#### 청구항 46

삭제

#### 청구항 47

삭제

#### 청구항 48

삭제

#### 청구항 49

삭제

#### 청구항 50

삭제

#### 청구항 51

삭제

#### 청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84



삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은 리나클로타이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연 방출 약제학적 조성물뿐만 아니라, 상기 조성물의 제조 및 사용을 위한 다양한 방법 및 공정에 관한 것이다.

[0002] 우선권 주장

[0003] 본 출원은 2013년 12월 11일에 출원된 미국 가특허 출원 제61/914,951호에 대해, 그리고 2013년 12월 11일에 출원된 미국 가특허 출원 제61/914,952호에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하에서의 우선권을 주장하며, 이들의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

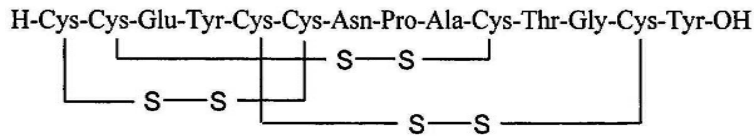
[0004] 서열 목록

[0005] 본 출원은 2014년 12월 11일에 마지막으로 수정되었고 본 명세서와 함께 전자적으로 제출되는 "IW140PCT1\_ST25.txt"(578 바이트)라는 제목의 서열 목록을 전체적으로 참고로 포함한다.

## 배경 기술

[0006] 장용 코팅(enteric coating) 또는 pH 반응성 중합체의 사용을 비롯한 약제학적 활성제를 위한 지연 방출 조성물을 개발하기 위해 다양한 제형 기법이 사용되어 왔다. 그러나, 이러한 조성물의 구체적인 성분들은 매우 다양하고 특정 약제학적 활성제 및 원하는 특성에 상당히 좌우된다. 예를 들어, 제형은 약제학적 활성제와 양립가능해야 하고, 또한 필요한 용해 성능 및 안정성 특성을 제공해야 한다.

[0007] 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제7,304,036호 및 제7,371,727호는 위장(GI) 장애의 치료를 위한 구아닐산 고리화효소 C(GC-C) 수용체의 효능제(agonist)로서 작용하는 펩타이드를 개시한다. 개시된 하나의 특정 펩타이드는 리나클로타이드이며, 이는 하기의 아미노산 서열로 이루어진다: Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr. 리나클로타이드는 하기의 화학 구조를 갖는다:



[0008]

[0009] 리나클로타이드는 변비를 갖는 과민성 장 증후군(IBS-c) 및 만성 특발성 변비(CIC)의 치료를 위하여 경구 투여되고 미국에서 FDA에 의해 승인되어 있다. 인간에서, 리나클로타이드는 내장 통증의 감소, 복부팽창(bloating)의 감소 및 GI 통과율의 증가 - 이는 증가된 대변 빈도 및 증가된 대변 굳기로 이어질 수 있음 - 를 포함한 GI 생리에 효과를 가져오는 것으로 밝혀졌다. 경구 투여되는 리나클로타이드는 장의 관강(luminal) 표면에 결합하고 거기서 GC-C 수용체를 활성화함으로써 국부 작용한다. GC-C 수용체는 포유동물에서 장 기능의 핵심 조절인자이고 GI 관의 관강 표면 전체에 걸쳐서 발견된다. GC-C 수용체는 내인성 호르몬인 구아닐린 및 우로구아닐린에, 그리고 열 안정성 장독소 패밀리(ST 펩타이드)로부터의 장내 세균 펩타이드에 반응한다. 리나클로타이드가 GC-C 수용체에 결합될 때, 제2 메신저인 고리 GMP(c-GMP)의 상승, 및 염화물 및 중탄산염 분비의 증가가 일어나며, 그 결과 장액 분비의 증가 및 통증 감소로 이어진다.

[0010] FDA에 의해 승인된 바와 같이, 리나클로타이드는 약물-적층 비드(drug-layered bead)를 젤라틴 캡슐 내에 충전함으로써 제조된, 경구, 고체, 즉시-방출 캡슐 제형으로 투여된다. GI 관 전체에 걸쳐서의 GC-C 수용체의 고발현으로 인해, 즉시 방출 제형으로부터의 리나클로타이드는 상부 GI 관으로부터 시작하여 GC-C 수용체를 활성화시키며, 그 결과 상당한 양의 장액이 하부 GI 관에 전달되게 된다. 이러한 효과를 감소 또는 경감시키기 위하여, 위장관의 원위 또는 하위 부분(distal or lower segment)에서의 리나클로타이드의 표적화된 방출을 갖는 지연 방출 조성물이 필요하다. 리나클로타이드 방출에 대해 하부 GI를 표적으로 함으로써 과량의 체액 분비를 피하도록 도울 수 있으면서 그러나 동시에 GI 장애의 복부 및 장 증상을 치료하는 데 있어서 리나클로타이드 효능을 유지 또는 개선할 수 있다.

[0011] 미국에서는 추정된 1300만 성인이 IBS-c를 갖고 3500만 성인이 CIC를 갖는다. 추정된 1500만 성인은 또한 IBS-m을 앓고 있다. 현재, 630만 성인이 의료를 찾고 있고 IBS-m에 대한 현재 치료에 만족하지 않는다. IBS, CIC, 및 기타 위장 장애를 앓고 있는 환자에 의해 보고되는 주요 증상은 복부 또는 내장 통증이다. 그 결과, IBS-c, IBS-m, 및 CIC를 앓고 있는 성인에 대한 더 큰 내약성 및 내장 통증의 개선된 완화를 제공하는 요법에 대한 필요성이 있다.

[0012] 리나클로타이드는 내장 통증을 감소시키는 것으로 이전에 입증되었는데, 이는 GI 관 내에서 cGMP를 증가시킴으로써 매개되는 것으로 여겨진다. 동물 연구는 경구 투여된 리나클로타이드가 하부 GI 관에서 기원되는 내장 통증을 치료할 수 있음을 밝혀주었다. 그러나, 장관의 환원성 환경으로 인해, 경구 리나클로타이드 용량의 대부분이 원위 결장에 도달하기 전에 분해되는 것으로 여겨진다. 리나클로타이드로 처리된 인간 지원자에서, 경구 용량의 단지 약 5%만이 대변에서 발견된다. 하부 GI를 표적으로 하는 리나클로타이드의 지연 방출("DR") 조성물은 결장에 대한 더 높은 용량의 리나클로타이드의 전달을 가능하게 함으로써 다양한 GI 장애와 관련된 통증을 완화시키는 쪽으로 리나클로타이드의 효능을 개선할 수 있다. 리나클로타이드의 그러한 DR 조성물은 리나클로타이드를 하부 GI에서 주로(또는 완전히) 방출시킬 잠재성을 가질 것이다. 그 결과, 예를 들어, DR 제형 또는 조성물은 하부 GI 관련 장애의 치료에 대한 증가된 능력을 가질 것이다. 더욱이, 이는 즉시-방출 투여 형태보다 유해 사건(예컨대, 설사)의 더 낮은 발생률을 야기하는 능력을 가질 수 있는데, 예를 들어 그것은 상부 GI에서 GC-C 수용체를 활성화시키지 않음으로써 더 낮은 전체 장액 분비를 야기할 것이기 때문이다. 이는 GI 장애의 증상, 예컨대 통증의 치료에 대한 리나클로타이드 효능을 유지하거나 심지어는 개선하면서 일어날 것이다.

[0013] 리나클로타이드의 지연 방출 조성물에 대한 필요성에도 불구하고, 예를 들어 수분 유발 분해 반응, 예컨대 가수분해, 탈아미드화, 이성질화, 및 다량체화에 의한, 리나클로타이드의 고유의 화학적 불안정성으로 인해, 그러한 제형을 제조하는 데 있어서 어려움이 존재한다. 이러한 어려움은 더 낮은 투여량의 리나클로타이드를 갖는 제형을 생성할 때 심해질 수 있다.

[0014] 따라서, 위장관의 표적화된 영역에 대한 리나클로타이드의 안정하고 신뢰성 있는 전달을 제공하는 지연 방출 조

성물에 대한 기존의 그리고 지속적인 필요성이 있다.

### 발명의 내용

- [0015] 본 발명은 하부 위장관에 대해 리나클로타이드의 지연 방출을 나타내는 리나클로타이드의 안정한, 고체, 경구 투여 형태에 관한 것이다. 게다가, 본 발명은 이러한 지연 방출 조성물을 투여함으로써 병태(condition)를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 지연 방출 조성물은 다양한 병태를 치료하는 데 사용될 수 있지만, 위장 장애, 예컨대 과민성 장 증후군("IBS")(예를 들어, 변비를 갖는 IBS "IBS-c", 설사를 갖는 IBS "IBS-d", 또는 변비 및 설사를 갖는 혼합형 IBS "IBS-m"), 변비(예를 들어, 만성 특발성 변비), 결장암, 게실염, 간질성 방광염, 및 복부 또는 내장 통증을 치료하는 데 특히 적합하다.
- [0016] 일부 실시 형태에 따르면, 위장 장애 또는 통증을 치료하기 위한 방법이 제공되는데, 본 방법은 본 명세서에 개시된 조성물을 위장 장애 또는 통증을 치료로 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0017] 도 1은 100  $\mu$ g 리나클로타이드를 포함하는 지연 방출 정제 조성물에 대한 다양한 pH에서의 방출 프로파일을 나타낸다.
- 도 2는 25  $\mu$ g 리나클로타이드를 포함하는 지연 방출 정제 조성물에 대한 다양한 pH에서의 방출 프로파일을 나타낸다.
- 도 3은 코팅되지 않은 및 코팅된 내산성 리나클로타이드 캡슐에 대한 용해 프로파일을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 리나클로타이드의 지연 방출 경구 투여 형태(통칭하여, "DR")가 본 명세서에 제공된다. 지금까지, 리나클로타이드의 유일하게 승인된 제형은 즉시 방출("IR")을 나타내는 캡슐이다. 이러한 IR 투여 형태는 그 안에 함유된 리나클로타이드의 대부분 또는 전부를 상부 GI에서 방출한다. 이는 다시, GC-C 수용체 활성화 및 체액 분비를 상부 GI에서만뿐만 아니라 더 적은 정도로 하부 GI에서도 야기한다. IR 투여 형태에 의한 상부 GI와 하부 GI의 활성화 및 체액 분비 사이의 차이는, (일단 투여 형태로부터 방출된) 리나클로타이드가 단백질 효소분해(proteolytic digestion)를 거쳐서, 특히 그것이 하부 GI(예컨대, 회장, 말단 회장, 회맹 판막, 또는 결장)에 도달할 때까지, GC-C 수용체를 활성화시키는 능력의 일부 또는 전부를 상실한다는 사실에 부분적으로 기인한다.
- [0019] 본 명세서에 기재된 DR 투여 형태는 그 안에 함유된 리나클로타이드의 대부분 또는 전부를 하부 GI 내에서, 예컨대 회맹 판막에 근접하게 또는 결장 내에서(그리고 위, 십이지장 및/또는 공장에서 더 적은 방출 또는 무방출로) 방출한다. 따라서, 본 발명의 투여 형태는, IBS-c, CIC를 치료하기 위한, 그리고 위장 통증 감각 신호전달을 조절하기 위한 탁월한 효능을 개선하거나 여전히 유지하면서, 상부 GI에서 IR 투여 형태보다 더 낮은 전체 체액 분비를 달성하는 능력을 갖는다. IBS 환자들은 그들의 장애의 증상으로서 좌하 복부 통증을 보고하는데, 이에 따라 IBS의 통증은 결장으로부터 기원되는 것으로 여겨진다. 더욱이, DR 투여 형태는 하부 GI-관련 질환 및 장애를 치료하기에 이상적으로 적합한 것으로 여겨진다. DR 투여 형태는 위 및 상부 GI에서 그의 리나클로타이드를 방출하지 않을 (또는 작은 백분율로 방출할) 것이기 때문에(이때, 위 및 상부 GI에서의 방출은 리나클로타이드의 급속한 효소분해를 야기할 수 있음), DR 투여 형태의 일부 바람직한 실시 형태는 (승인된 IR 형태의 양과 대비하여) 낮은 용량의 리나클로타이드를 포함하겠지만, IBS-c 및 CIC 증상을 치료하는 데 있어서 IR과 동일한 효능 수준을 유지할 것이다.
- [0020] 일반적으로, 구아닐산 고리화효소 C(GC-C) 수용체는 위 및 장 내에서의 상피 세포의 첨단면(apical surface) 상에 위치된 막관통 수용체이다. 이 수용체는 세포의 리간드-결합 도메인, 단일 막관통 영역 및 C-말단 구아닐릴 고리화효소 도메인을 갖는다. 리간드가 GC-C의 세포의 도메인에 결합될 경우, 세포내 측에 도메인이 GTP로부터 cGMP의 생산을 촉매한다. 생체내에서(*in vivo*), 세포내 cGMP의 이러한 증가는 장관(intestinal lumen) 내로의 염화물 및 중탄산염의 분비 증가, 관강 pH 증가, 관강 나트륨 흡수의 감소, 체액 분비의 증가, 및 장 통과와 촉진으로 이어지는 사건들의 연쇄(cascade)를 개시한다. cGMP는 상피로부터 점막 및 관강 내로 양방향으로 분비된다. 통상적으로, GI 관의 pH는 위(pH 1.5 내지 3)에서 말단 회장(pH 7 내지 8)까지 점차로 증가된 후, 그것은 결장에서 pH 5.5 내지 7.0으로 떨어진다.
- [0021] 리나클로타이드는 장에서의 체액 및 전해질 균형의 조절인자인 장내 GC-C 수용체에 결합한다. 리나클로타이드

는 아미노산 서열 Cys<sub>1</sub> Cys<sub>2</sub> Glu<sub>3</sub> Tyr<sub>4</sub> Cys<sub>5</sub> Cys<sub>6</sub> Asn<sub>7</sub> Pro<sub>8</sub> Ala<sub>9</sub> Cys<sub>10</sub> Thr<sub>11</sub> Gly<sub>12</sub> Cys<sub>13</sub> Tyr<sub>14</sub>로 이루어진 펩타이드이다. 임의의 원하는 형태의 리나클로타이드가 조성물에 사용될 수 있는데, 예를 들어 그 펩타이드의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물, 이의 임의의 단리된 및/또는 정제된 형태, 또는 이의 임의의 이황화물 형태이다. 리나클로타이드는 Cys<sub>1</sub>과 Cys<sub>6</sub>, Cys<sub>2</sub>와 Cys<sub>10</sub>, 그리고 Cys<sub>5</sub>와 Cys<sub>13</sub> 사이에 이황화물 결합을 갖는다.

[0022] 리나클로타이드를 함유하는 DR 조성물은 다양한 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 환자는 위장 장애를 앓고 있거나; 환자는 위장 운동성 장애, 만성 가성 장 폐쇄증, 가성 결장 폐쇄증, 염증성 장 질환, 크론병(Crohn's disease), 십이지장-위 역류, 소화불량, 기능성 소화불량, 비궤양성 소화불량, 기능성 위장 장애, 기능성 가슴쓰림, 위식도 역류 질환(GERD), 위마비, 과민성 장 증후군(예를 들어, 설사-우세형 과민성 장 증후군(IRS-d), 변비-우세형 과민성 장 증후군(IRS-c) 및/또는 교대형 또는 혼합형 과민성 장 증후군(IRS-m)), 수술후 장폐색증, 궤양성 결장염, 만성 변비, 변비, 간질성 방광염, 전립선염, 고환 통증, 통증성 방광 증후군, 자궁내막증, 여성외음부통, 직장 통증, 게실 질환 또는 통증, GI 장애 관련 통증, 및 변비 관련 장애 및 병태(예를 들어, 아편 진통제의 사용과 관련된 변비, 수술후 변비, 및 신경병증성 장애뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 기타 병태 및 장애와 관련된 변비)로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애를 앓고 있다. 환자는 로마 기준(Rome Criteria)(예를 들어, 로마 II)에 따라 기능성 위장 장애(예를 들어, IRS-c)로 진단될 수 있다.

[0023] 일부 실시 형태에서, DR 조성물은 리나클로타이드 및 잠재적인 중합체 서브코트로 코팅된 코어 비드에 적용되는 pH-민감성 중합체 코팅을 포함하는 장용-코팅된 비드를 포함한다. 추가 실시 형태에서, 장용 코팅 및 보호 서브코트 코팅을 갖는 비드는 원하는 단위 투여 강도를 달성하기 위해 추가로 캡슐 내에 충전될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 중합체는 지연 방출 조성물 내에서 안정제, 보호 코팅으로서, 또는 필름 형성체로서 둘 모두로서 작용한다. 다른 실시 형태에서, DR 조성물은 즉시 방출 정제 코어를 포함하고 장의 원위 부분의 pH 조건 하에서만 용해되는 단위 용량의 리나클로타이드를 함유하는 장용-코팅된 정제를 포함한다. 다른 실시 형태에서, DR 조성물은 장용-코팅된 젤라틴 또는 HPMC 캡슐을 포함하여, 하부 GI 관에서 캡슐 붕해를 달성한다. 일부 실시 형태에서, 장용 코팅 또는 기능성 코팅은 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체(예를 들어, Eudragit®); 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(CAS); 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); PVA; PVP; PVP-LP, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS); 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP); 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체; 소듐 알기네이트 및 스테아르산; 구아 검; 및 카르보머로부터 선택된다. 추가 실시 형태에서, 장용 코팅은 Eudragit® FS30D, PlasAcryl®, Eudragit® S100, Eudragit®L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L30D-55, Eudragit® S, Eudragit®RL30D, Eudragit®RS30D, Eudragit® RS, Eudragit® EC, 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0024] 지연 방출 조성물은 임의의 유효량의 리나클로타이드를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 0.05 µg 내지 6 mg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 1 µg 내지 2 mg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 25 µg 내지 2 mg의 리나클로타이드, 예를 들어 50 µg 내지 1 mg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 0.1 µg 내지 90 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 0.1 µg 내지 45 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 0.1 µg 내지 25 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 36 µg 내지 290 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.05 µg, 0.1 µg, 0.15 µg, 0.25 µg, 0.5 µg, 0.75 µg, 1 µg, 1.5 µg, 2 µg, 2.5 µg, 3 µg, 3.5 µg, 4 µg, 4.5 µg, 5 µg, 7.5 µg, 9 µg, 10 µg, 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 36 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 60 µg, 72 µg, 75 µg, 90 µg, 100 µg, 145 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 290 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg, 500 µg, 550 µg, 579 µg, 600 µg, 650 µg, 700 µg, 750 µg, 800 µg, 850 µg, 900 µg, 950 µg 또는 1 mg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100 µg 내지 600 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 150 µg, 290 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg 또는 600 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 9 µg, 10 µg, 15 µg, 36 µg, 72 µg, 75 µg, 145 µg, 290 µg, 579 µg 또는 600 µg의 리나클로타이드를 포함한다.

[0025] 일부 실시 형태에서, 조성물은 9 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 25 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 50 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 75 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 150 µg의 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 145 µg의 리나클로타이드를 포함한다.



다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 290  $\mu\text{g}$ 의 리나클로타이드를 포함한다.

[0026]

일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 자연 방출 조성물의 안정성은 적합한 양의 입체장애 1차 아민(예를 들어, 아미노산) 성분, 양이온(예를 들어, 금속 양이온) 성분, 및/또는 중합체 성분을 조성물 내에 포함함으로써 증가 또는 개선될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이들 성분은, 예를 들어 조성물 내의 리나클로타이드의 (예를 들어, 수분-유발 분해 반응, 예를 들어 가수분해, 탈아미드화, 및/또는 다량체화 반응으로 인한) 분해를 방지, 완화, 및/또는 감소시킴으로써 리나클로타이드의 자연 방출 조성물의 안정성을 증가 또는 향상시킨다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서는 조성물 내의 적합한 양의 양이온(예를 들어,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ )의 첨가 또는 포함이 리나클로타이드의 산화적 분해에 대해 조성물의 안정성을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 더욱이, 일부 실시 형태에서는, 조성물 내의, 예를 들어 아미노산(예를 들어, 히스티딘) 형태의 적합한 양의 입체장애 1차 아민의 포함이, 예를 들어 포착제(scavenger)로서 작용함으로써 그리고/또는 조성물을 완충시킴으로써, 예를 들어 리나클로타이드의 N-말단에 대한 포름알데하이드 또는 포름알데하이드 동등물의 친핵성 첨가에 대해 조성물의 안정성을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 더욱이, 일부 실시 형태에서는, 조성물 내의 적합한 양의 입체장애 1차 아민(예를 들어, 히스티딘) 및 양이온(예를 들어,  $\text{Ca}^{2+}$ ) 둘 모두의 포함이 리나클로타이드의 포름알데하이드( $\text{Cys}^1\text{-IMD}$ ) 생성물 및 가수분해의 형성에 대해 조성물의 안정성을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, 일부 실시 형태에서는, 자연 방출 조성물 내의 적합한 양의 중합체(예를 들어, 폴리비닐 피롤리돈 또는 폴리비닐 알코올)의 포함이, 예를 들어 조성물 내의 리나클로타이드의 이동성 및/또는 반응성을 감소시킴으로써, 예를 들어 리나클로타이드와의 (예를 들어, 유리화 반응(vitrification reaction)에 의한) 복합체 또는 매트릭스(예를 들어, 유리질 및/또는 강성 매트릭스)를 형성함으로써, 리나클로타이드와 물 분자 사이의 수소 결합 형성을 방지 또는 완화시킴으로써, 그리고/또는 리나클로타이드의 3차원 구조 완전성을 향상시킴으로써 조성물의 안정성을 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

[0027]

이 점과 관련하여, 일부 실시 형태에서는, 자연 방출 억제학적 조성물 내의 리나클로타이드를 특정 농도 또는 몰비의 양이온과 입체장애 1차 아민과 배합함으로써, 예를 들어 양이온 및/또는 입체장애 1차 아민 및/또는 이들 성분의 동일한 농도를 함유하지 않는 유사한 조성물과 대비하여, 조성물 내의 리나클로타이드의 안정성에 있어서 상승적 향상 또는 개선을 야기시키는 것으로 밝혀졌다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 임의의 안정량의 입체장애 1차 아민 성분을 포함할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 조성물은 400:1 내지 1:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 추가 실시 형태에서, 조성물은 200:1 내지 50:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 1:100의 입체장애 1차 아민(예를 들어, 아미노산) 대 리나클로타이드의 몰비를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 1:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 90:1 내지 2:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 80:1 내지 5:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 70:1 내지 10:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 60:1 내지 20:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 50:1 내지 30:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 40:1 내지 20:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 20:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 25:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 30:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 40:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 50:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 60:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 70:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 5:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 10:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 20:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 25:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 30:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 40:1의 입체장애 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다.

[0028] 지연 방출 조성물 내에 포함하기에 적합한 입체장애 1차 아민은, 예를 들어 천연-발생 아미노산(예를 들어, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메글루민, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린), 합성 아미노산(예를 들어, 란티오닌, 테아닌 또는 1-아미노 사이클로헥산), 아미노당(예를 들어, 키토산 또는 글루코사민), 또는 이들의 조합 또는 혼합물이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 류신, 아이소류신, 아스파라긴, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 시스테인, 알라닌, 세린, 트레오닌, 티로신, 프롤린, 트립토판, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 류신, 아이소류신, 메티오닌, 알라닌, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 류신, 아이소류신, 알라닌, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 류신, 아이소류신, 메티오닌, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 류신, 메티오닌, 알라닌, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 류신, 아이소류신, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 류신, 알라닌, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 류신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 아이소류신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 메티오닌을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 알라닌을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 히스티딘을 포함한다.

[0029] 지연 방출 조성물은 임의의 안정량의 양이온(예를 들어, 금속 양이온)을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 300:1 내지 1:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 추가 실시 형태에서, 조성물은 250:1 내지 30:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 1:100의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 1:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 90:1 내지 2:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 80:1 내지 5:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 70:1 내지 10:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 60:1 내지 20:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 50:1 내지 30:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 40:1 내지 20:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 20:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 25:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 30:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 40:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 50:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 60:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 100:1 내지 70:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 5:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 10:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 20:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 25:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 30:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 40:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 60:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다.

[0030] 임의의 적합한 양이온(들), 예를 들어 임의의 적합한 금속 양이온 또는 유기 양이온이 조성물 내에 포함될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 철, 주석, 망간, 크롬, 코발트, 니켈, 바륨, 나트륨, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 망간, 크롬, 코발트, 니켈, 바륨, 나트륨, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 알루미늄, 칼슘, 칼륨, 나트륨, 마그네슘, 망간, 아연, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 칼슘, 마그네슘, 망간, 아연, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 2가 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조

성물은  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 2가 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은  $\text{Mg}^{2+}$ 를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은  $\text{Ca}^{2+}$ 를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은  $\text{Zn}^{2+}$ 를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 알루미늄을 포함한다.

[0031] 더욱이, 금속 양이온은 임의의 적합한 형태로, 예를 들어 임의의 적절한 반대이온을 갖는 임의의 약제학적으로 허용가능한 염으로 조성물에 첨가될 수 있다. 적합한 금속 염은, 예를 들어 염화칼슘, 탄산칼슘, 칼슘 아세테이트, 염화마그네슘, 마그네슘 아세테이트, 아연 아세테이트, 염화아연, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 염화칼슘, 염화마그네슘, 아연 아세테이트, 또는 이들의 임의의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 염화마그네슘을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 아연 아세테이트를 포함한다. 적합한 유기 양이온은, 예를 들어 수산화암모늄, D-아르기닌, L-아르기닌, t-부틸아민, 칼슘 아세테이트 수화물, 탄산칼슘, 칼슘 DL-말레이트, 수산화칼슘, 콜린, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, 글리신, L-히스티딘, L-라이신, 수산화마그네슘, N-메틸-D-글루카민, L-오르니틴 하이드로클로라이드, 수산화칼슘, 프로카인 하이드로클로라이드, L-프롤린, 피리독신, L-세린, 수산화나트륨, DL-트립토판, 트로메타민, L-티로신, L-발린, 카르니틴, 타우린, 크레아틴 말레이트, 아르기닌 알파 케토글루타레이트, 오르니틴 알파 케토글루타레이트, 스페르민 아세테이트, 스페르미딘 클로라이드, 또는 이들의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 유기 양이온은 N-메틸 D-글루카민, 콜린, 아르기닌, 라이신, 프로카인, 트로메타민(TRIS), 스페르민, N-메틸-모르폴린, 글루코사민, N,N-비스(2-하이드록시에틸) 글리신, 다이아자바이사이클로운데센, 크레아틴, 아르기닌 에틸 에스테르, 아만타딘, 리만타딘, 오르니틴, 타우린, 시트룰린, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0032] 조성물은 임의의 안정량의 중합체를 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 1 내지 25 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 1 내지 10 중량%의 중합체를 포함한다.

[0033] 일부 실시 형태에서, 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 2 내지 4 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 75 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 55 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 35 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 30 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 25 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 25 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 5 내지 25 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10 내지 25 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 15 내지 25 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 22 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 22 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 5 내지 22 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10 내지 22 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 20 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 20 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 5 내지 20 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10 내지 20 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.01 내지 15 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.01 내지 10 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.01 내지 5 중량%의 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 95 중량%, 예를 들어 5 내지 95 중량%, 15 내지 95 중량%, 25 내지 95 중량%, 35 내지 95 중량%, 45 내지 95 중량%, 0.1 내지 85 중량%, 1 내지 85 중량%, 5 내지 85 중량%, 15 내지 85 중량%, 25 내지 85 중량%, 35 내지 85 중량%, 0.1 내지 80 중량%, 1 내지 80 중량%, 5 내지 80 중량%, 15 내지 80 중량%, 25 내지 80 중량%, 35 내지 80 중량%, 0.1 내지 75 중량%, 1 내지 75 중량%, 5 내지 75 중량%, 15 내지 75 중량%, 25 내지 75 중량%, 35 내지 75 중량%, 0.1 내지 65 중량%, 1 내지 65 중량%, 5 내지 65 중량%, 15 내지 65 중량%, 25 내지 65 중량%, 35 내지 65 중량%, 0.1 내지 60 중량%, 1 내지 60 중량%, 5 내지 60 중량%, 15 내지 60 중량%, 25 내지 60 중량%, 또는 35 내지 60 중량%의 중합체를 포함한다.

[0034] 일부 실시 형태에서, 중합체는 지연 방출 조성물 내에서 안정제, 보호 코팅으로서, 또는 필름 형성체로서 둘 모두로서 작용한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 80:1 내지 300:1, 예를 들어 100:200:1, 110:1 내지 190:1, 또는 심지어 120:1 내지 180:1의 중합체(예를 들어, PVP 또는 PVA) 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 약 80:1 초과, 예를 들어 약 100:1 초과, 또는 심지어 약 120:1 초과, 중합체(예를 들어, PVP 또는 PVA) 대 리나클로타이드의 몰비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 10:1 내지 300:1, 예를 들어 80:1 내지 200:1, 100:1 내지 180:1, 또는 심지어 110:1 내지



150:1의 중합체(예를 들어, PVP 또는 PVA) 대 리나클로타이드의 중량비를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 100:1 내지 500:1, 예를 들어 200:1 내지 400:1, 250:1 내지 350:1, 또는 심지어 300:1 내지 350:1의 중합체(예를 들어, PVP 또는 PVA) 대 리나클로타이드의 중량비를 포함한다.

[0035] 지연 방출 조성물 내에 포함하기에 적합한 중합체는, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐 알코올 로우(low) 퍼옥사이드(PVA-LP), 하이드록실프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 하이드록실프로필 셀룰로스(HPC), 메틸 셀룰로스, 메타크릴레이트 중합체, 사이클로덱스트린, 텍스트린, 텍스트란, 폴리아크릴산, 키토산, 구아 검, 잔탄 검, 폴리에틸렌 옥사이드(예를 들어, 폴리에틸렌 폴리프로필렌 옥사이드), 폴리(소듐 비닐설포네이트), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(아르기닌), 폴리 카르보필, 폴리비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트, 폴록사머(예를 들어, 바스프(BASF)로부터 입수가능한 Pluronic® 제품), 알기네이트, 트레할로스, 수크로스, 인슐린, 또는 이들의 조합 또는 혼합물이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 PVP, PVA, 메타크릴레이트 중합체, 사이클로덱스트린, 텍스트란, 폴리아크릴산, 키토산, 구아 검, 잔탄 검, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(아르기닌), 폴리 카르보필, 폴리비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트, 폴록사머, 또는 이들의 조합 또는 혼합물로부터 선택되는 중합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 PVP, PVA, 폴리에틸렌 옥사이드, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 PVP, PVA, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 PVP를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 PVA를 포함한다.

[0036] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 둘 이상의 안정제를 포함한다. 예를 들어, 조성물은 안정량의 중합체 및 안정량의 입체장애 1차 아민을 포함할 수 있다. 더욱이, 조성물은 안정량의 중합체 및 안정량의 양이온(예를 들어, 금속 양이온)을 포함할 수 있다. 게다가, 조성물은 안정량의 입체장애 1차 아민 및 안정량의 양이온(예를 들어, 금속 양이온)을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 중합체, 안정량의 입체장애 1차 아민, 및 안정량의 양이온(예를 들어, 금속 양이온)을 포함한다.

[0037] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 안정량의 PVP 및 히스티딘, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 안정량의 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP 및 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 안정량의 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP 및 안정량의 류신, 아이소류신, 메티오닌, 알라닌, 또는 이들의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP 및 안정량의 류신을 포함한다.

[0038] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 안정량의 PVA 및 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 안정량의 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA 및 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 안정량의 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA 및 안정량의 류신, 아이소류신, 메티오닌, 알라닌, 또는 이들의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA 및 안정량의 류신을 포함한다.

[0039] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 안정량의 PVP 및 안정량의 양이온(예를 들어, 금속 양이온)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP 및 안정량의 2가 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP 및 안정량의  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  또는 이들의 염 또는 이들의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP 및 안정량의  $Ca^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP 및 안정량의  $Mg^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP 및 안정량의  $Zn^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다.

[0040] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 안정량의 PVA 및 안정량의 양이온(예를 들어, 금속 양이온)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA 및 안정량의 2가 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA 및 안정량의  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  또는 이들의 염 또는 이들의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA 및 안정량의  $Ca^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA 및 안정량의  $Ca^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA 및 안정량의  $Ca^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다.



태에서, 조성물은 안정량의 PVA 및 안정량의  $Mg^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA 및 안정량의  $Zn^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다.

[0041] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 류신, 아이소류신, 메티오닌, 알라닌으로부터 선택되는 안정량의 아미노산; 및  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  또는 이들의 염으로부터 선택되는 안정량의 2가 금속 양이온 또는 이들의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 류신 및 아이소류신으로부터 선택되는 안정량의 아미노산; 및  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  또는 이들의 염으로부터 선택되는 안정량의 2가 금속 양이온 또는 이들의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 류신 또는 메티오닌으로부터 선택되는 안정량의 아미노산; 및  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  또는 이들의 염으로부터 선택되는 안정량의 2가 금속 양이온 또는 이들의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 류신 및 안정량의  $Ca^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 양이온 및 안정량의 입체장애 1차 아민을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 적어도 1.5:1, 예를 들어 적어도 2:1, 적어도 2.5:1, 적어도 3:1, 적어도 4:1, 또는 심지어 적어도 5:1(예를 들어, 1.5:1 내지 5:1, 예를 들어 2:1 내지 4:1의 몰비)의 양이온:입체장애 1차 아민(예를 들어,  $Ca^{2+}$ :류신)의 몰비로 양이온 및 입체장애 1차 아민을 포함한다.

[0042] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 (i) 안정량의 PVP 또는 PVA, (ii) 안정량의 류신, 아이소류신, 메티오닌, 알라닌, 및 (iii) 안정량의  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  또는 이들의 염 또는 이들의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP, 안정량의 류신, 및 안정량의 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA, 안정량의 히스티딘, 및 안정량의  $Ca^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP, 안정량의 류신, 및 안정량의  $Mg^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVP, 안정량의 류신, 및 안정량의  $Zn^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA, 안정량의 류신, 및 안정량의  $Ca^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA, 안정량의 류신, 및 안정량의  $Mg^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 안정량의 PVA, 안정량의 류신, 및 안정량의  $Zn^{2+}$  또는 이의 염을 포함한다.

[0043] 일부 실시 형태에서, 조성물은 (i) 0.1 내지 30 중량%의 중합체, (ii) 100:1 내지 10:1의 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는 입체장애 1차 아민(예를 들어, 아미노산), 및 (iii) 100:1 내지 40:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는 양이온(예를 들어, 금속 양이온)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 (i) 5 내지 25 중량%의 중합체, (ii) 100:1 내지 30:1(예를 들어, 60:1 내지 30:1 또는 심지어 50:1 내지 30:1)의 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는 입체장애 1차 아민(예를 들어, 아미노산), 및 (iii) 100:1 내지 60:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는 양이온(예를 들어, 금속 양이온)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 (i) PVP 및 PVA로부터 선택되는 0.1 내지 30 중량%의 중합체, (ii) 100:1 내지 10:1의 아미노산 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는, 류신, 아이소류신, 알라닌, 및 메티오닌으로부터 선택되는 아미노산, 및 (iii) 100:1 내지 40:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , 및  $Zn^{2+}$ 로부터 선택되는 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 (i) PVP 및 PVA로부터 선택되는 5 내지 25 중량%의 중합체, (ii) 100:1 내지 30:1(예를 들어, 60:1 내지 30:1)의 아미노산 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는, 류신, 아이소류신, 알라닌, 및 메티오닌으로부터 선택되는 아미노산, 및 (iii) 100:1 내지 60:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , 및  $Zn^{2+}$ 로부터 선택되는 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 (i) 0.1 내지 30 중량%(예를 들어, 5 내지 25 중량%)의 PVP 또는 PVA, (ii) 100:1 내지 30:1(예를 들어, 60:1 내지 30:1 또는 심지어 50:1 내지 30:1)의 류신 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는 류신, 및 (iii) 100:1 내지 60:1의  $Ca^{2+}$  대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는  $Ca^{2+}$ 를 포함한다.

[0044] 일부 실시 형태에서, 조성물은 (i) 45 내지 99 중량%의 중합체, (ii) 100:1 내지 10:1의 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는 입체장애 1차 아민(예를 들어, 아미노산), 및 (iii) 100:1 내지 40:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는 양이온(예를 들어, 금속 양이온)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 (i) 45 내지 70 중량%의 중합체, (ii) 100:1 내지 30:1(예를 들어, 60:1 내지 30:1 또는 심지어 50:1 내지 30:1)의 1차 아민 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는 입체장애 1차 아민(예를 들어, 아미노산), 및 (iii)

100:1 내지 60:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는 양이온(예를 들어, 금속 양이온)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 (i) PVP 및 PVA로부터 선택되는 45 내지 99 중량%의 중합체, (ii) 100:1 내지 10:1의 아미노산 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는, 류신, 아이소류신, 알라닌, 및 메티오닌으로부터 선택되는 아미노산, 및 (iii) 100:1 내지 40:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , 및  $\text{Zn}^{2+}$ 로부터 선택되는 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 (i) PVP 및 PVA로부터 선택되는 45 내지 70 중량%의 중합체, (ii) 100:1 내지 30:1(예를 들어, 60:1 내지 30:1)의 아미노산 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는, 류신, 아이소류신, 알라닌, 및 메티오닌으로부터 선택되는 아미노산, 및 (iii) 100:1 내지 60:1의 양이온 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , 및  $\text{Zn}^{2+}$ 로부터 선택되는 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 (i) 45 내지 99 중량%(예를 들어, 45 내지 70 중량%)의 PVP 또는 PVA, (ii) 100:1 내지 30:1(예를 들어, 60:1 내지 30:1 또는 심지어 50:1 내지 30:1)의 류신 대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는 류신, 및 (iii) 100:1 내지 60:1의  $\text{Ca}^{2+}$  대 리나클로타이드의 몰비로 존재하는  $\text{Ca}^{2+}$ 를 포함한다.

[0045] 지연 방출 조성물(예를 들어, 지연 방출 정제)은 또한 임의의 하나 이상의 충전제를 포함할 수 있다. 적합한 충전제는 전분, 탄산칼슘, 황산칼슘, 하이드록실프로필메틸 셀룰로스, 프록토스, 메틸 셀룰로스, 텍스트레이트, 텍스트로스, 텍스트란, 락티톨, 말토스, 수크로스, 소르비톨, 아이소말트, 예비 젤라틴화 전분, 인산이칼슘, 미정질 셀룰로스, 만니톨, 젤라틴, 트레할로스, 에리트리톨, 말티톨, 락토스, 글루코스, 또는 이들의 조합, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 충전제는 아이소말트이다. 일부 실시 형태에서, 충전제는 젤라틴이다. 일부 실시 형태에서, 충전제는 만니톨이다. 일부 실시 형태에서, 충전제는 예비 젤라틴화 전분이다. 일부 실시 형태에서, 충전제는 미정질 셀룰로스이다.

[0046] 지연 방출 조성물(예를 들어, 지연 방출 정제)는 임의의 적합한 농도의 충전제를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 0.1 내지 99 중량% 농도의 하나 이상의 충전제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 충전제를 조성물의 총 중량에 대해 1 내지 95 중량%의 충전제(들)의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 충전제를 조성물의 총 중량에 대해 10 내지 90 중량%의 충전제(들)의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 충전제를 조성물의 총 중량에 대해 20 내지 90 중량%의 충전제(들)의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 충전제를 조성물의 총 중량에 대해 25 내지 85 중량%의 충전제(들)의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 충전제를 조성물의 총 중량에 대해 30 내지 80 중량%의 충전제(들)의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 충전제를 조성물의 총 중량에 대해 40 내지 70 중량%의 충전제(들)의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 충전제를 조성물의 총 중량에 대해 10 내지 60 중량%의 충전제(들)의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 충전제를 조성물의 총 중량에 대해 20 내지 50 중량%의 충전제(들)의 농도로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 적어도 20 중량%, 예를 들어 적어도 40 중량%, 적어도 60 중량%, 적어도 70 중량%, 적어도 80 중량%, 또는 적어도 90 중량% 농도의 하나 이상의 충전제를 포함한다.

[0047] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물(예를 들어, 지연 방출 필름)은 하나 이상의 가소제를 포함한다. 적합한 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 글리세롤, 모노아세틴, 다이아세틴, 트라이아세틴, 다이메틸 프탈레이트, 다이에틸 프탈레이트, 다이부틸 프탈레이트, 다이부틸 세바케이트, 트라이에틸 타이트레이트, 트라이부틸 시트레이트, 트라이에틸 시트레이트, 트라이에틸 아세틸 시트레이트, 캐스터 오일, 아세틸화 모노글리세라이드, 소르비톨 또는 이들의 조합을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 실시 형태에서, 제형 중의 가소제의 농도는 약 0 내지 약 30 중량%, 예를 들어 약 1 내지 약 20 중량%, 약 0 내지 약 10 중량%, 약 1 내지 약 5 중량%, 또는 심지어 0 내지 약 4 중량%일 수 있다.

[0048] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 필름 형성제, 수용성 중합체, pH 민감성 중합체, 생분해성 중합체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 본 발명의 경구 용해 제형에 사용될 수 있는 수용성 중합체, pH 민감성 중합체, 또는 생분해성 중합체는 셀룰로스 유도체, 합성 중합체, 폴리아크릴레이트 및 천연 검을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 예를 들어, 본 발명의 경구 용해 제형에 사용되는 수용성 중합체는 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 아밀로스, 텍스트란, 카세인, 풀루란, 젤라틴, 펙틴, 한천, 카라기난, 잔탄 검, 트래거캔스, 구아 검, 아카시아 검,

아라비아 검, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 사이클로덱스트린, 카복시비닐 중합체, 소듐 알기네이트, 폴리아크릴산, 메틸메타크릴레이트 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 실시 형태에서, 제형 중의 수용성 중합체의 농도는 약 20% 내지 약 90%(중량 기준), 바람직하게는 약 40% 내지 약 80%(중량 기준)일 수 있다.

[0049] 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치(threshold) pH가 6.0인 Eudagrit® L100이다. 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치 pH가 7.0인 Eudagrit® S100이다. 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치 pH가 5.6인 Eudagrit® L-30D이다. 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치 pH가 6.8인 Eudagrit® FS 30D이다. 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치 pH가 5.5인 Eudagrit® L00-55이다. 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치 pH가 5.0인 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트이다. 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치 pH가 4.5 내지 4.8인 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트이다. 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치 pH가 5.2인 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 50이다. 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치 pH가 5.4인 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 55이다. 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치 pH가 4.8인 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이다. 일부 실시 형태에서, pH 민감성 중합체는 역치 pH가 5.0인 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트이다.

[0050] 본 발명의 이득을 갖는 당업자는 지연 방출 조성물의 하나 이상의 특성을 향상시키기 위해 다른 성분들이 포함될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 지연 방출 조성물은 하나 이상의 붕해제, 윤활제, 고결방지 첨가제(anti-caking additive), 향미생물제, 소포제, 유화제, 계면활성제, 완충제, 및/또는 착색제를 포함할 수 있다.

[0051] 적합한 붕해제는, 예를 들어 한천, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 포비돈, 폴라크릴린 포타슘, 소듐 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카(tapioca) 전분, 기타 전분, 예비 젤라틴화 전분, 점토(clay), 기타 알긴, 기타 셀룰로스, 검, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 붕해제는 크로스포비돈이다. 일부 실시 형태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐이다.

[0052] 적합한 윤활제는, 예를 들어 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 미네랄 오일, 경(light) 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 활석, 수소화 식물성 오일(예를 들어, 땅콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일), 아연 스테아레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레이트, 한천, 실로이드(syloid) 실리카 겔(AEROSIL® 200, 미국 메릴랜드주 볼티모어 소재의 더블유.알. 그레이스 컴퍼니(W.R. Grace Co.)), 합성 실리카의 응집 에어로졸(미국 텍사스주 플라노 소재의 에보닉 데구사 컴퍼니(Evonik Degussa Co.)), 발열성 이산화규소(CAB-O-SIL, 미국 매사추세츠주 보스턴 소재의 캐보트 컴퍼니(Cabot Co.)), 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0053] 적합한 고결방지 첨가제는, 예를 들어 규산칼슘, 규산마그네슘, 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 활석, 글리세릴, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

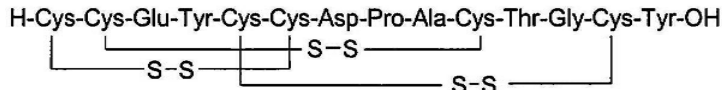
[0054] 예를 들어 리나클로타이드 조성물에 대한 보존제로서 사용될 수 있는 적합한 향미생물 첨가제는, 예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤조산, 벤질 알코올, 부틸 파라벤, 세틸피리디늄 클로라이드, 크레졸, 클로로부탄올, 데하이드로아세트산, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 페놀, 페닐에틸 알코올, 페녹시에탄올, 페닐제2수은 아세테이트, 페닐제2수은 니트레이트, 포타슘 소르베이트, 프로필파라벤, 소듐 벤조에이트, 소듐 데하이드로아세테이트, 소듐 프로피오네이트, 소르브산, 티메르솔, 티몰, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0055] 조성물은 또한 임의의 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 매체를 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는, 예를 들어 임의의 용매, 분산제, pH 완충제, 코팅, 흡수 촉진제, 제어 방출제, 및 하나 이상의 불활성 부형제(예를 들어, 충전제, 전분, 폴리올, 과립화제, 미정질 셀룰로스, 희석제, 윤활제, 결합제, 붕해제) 등을 포함한다. 게다가, 조성물은 임의의 원하는 추가 성분, 첨가제, 및/또는 화학종, 예를 들어 표면활성 첨가제, 분산 첨가제, 습윤제, 현탁화제, 가용화제, 완충제, 붕해제, 보존제, 착색제, 향미제 등을 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 리나클로타이드와 상호작용하는 하나 이상의 이온종을 포함한다.

[0056] 조성물은 또한 임의의 적합한 pH 완충제를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, pH 완충제는 리나클로타이드의 등전점을 달성하기에 충분한 양으로 조성물에 존재한다. 이에 관하여, 조성물은 임의의 원하는 pH를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 2 내지 5의 pH(예를 들어, 2 내지 4.5의 pH, 2 내지 4의 pH, 2.5 내지 4의 pH, 2.5 내지 3.5의 pH, 2.5 내지 3의 pH, 또는 심지어 3의 pH)를 갖는다.

[0057] 일부 실시 형태에서, 조성물은 리나클로타이드 및 가수분해 생성물, 예를 들어 하기의 구조를 포함하거나 갖는

가수분해 생성물을 포함한다:



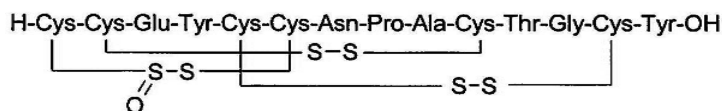
[0058]

[0059]

조성물은 임의의 원하는 농도의 가수분해 생성물을 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10 중량% 미만의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 7 중량% 미만의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 6 중량% 미만의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 5 중량% 미만의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 4 중량% 미만의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 3 중량% 미만의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 2 중량% 미만의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 중량% 미만의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.01 내지 10 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 7 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 5 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 5 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 5 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 4 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 4 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 4 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 3 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 3 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 3 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 2.5 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 2.5 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 2.5 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 2 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 2 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 2 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 1.5 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 1.5 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 1 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 1 중량%의 가수분해 생성물을 포함한다.

[0060]

일부 실시 형태에서, 조성물은 리나클로타이드 및 산화 생성물, 예를 들어 하기의 구조를 포함하거나 갖는 산화 생성물을 포함한다:



[0061]

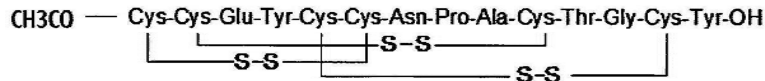
[0062]

대안적으로, 또는 추가적으로, 조성물은 리나클로타이드 및 상기에 나타난 구조를 갖지만 상기에 나타난 6개의 시스테인 황(cysteinyI sulfur) 중 임의의 하나 이상에서 산화가 일어나는 산화 생성물을 포함한다. 조성물은 임의의 원하는 농도의 산화 생성물을 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10 중량% 미만의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 7 중량% 미만의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 6 중량% 미만의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 5 중량% 미만의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 4 중량% 미만의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 3 중량% 미만의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 2 중량% 미만의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 중량% 미만의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.01 내지 10 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 7 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 5 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 5 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 5 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 4 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 4 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 4 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 3 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 3 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 3 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 2.5 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 2.5 중량%의 산화 생성물을 포함한다.



일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 2.5 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 2 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 2 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 2 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 1.5 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 1.5 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 1 중량%의 산화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 1 중량%의 산화 생성물을 포함한다.

[0063] 일부 실시 형태에서, 조성물은 리나클로타이드 및 아세틸화 생성물, 예를 들어 하기의 구조를 포함하거나 갖는 아세틸화 생성물을 포함한다:

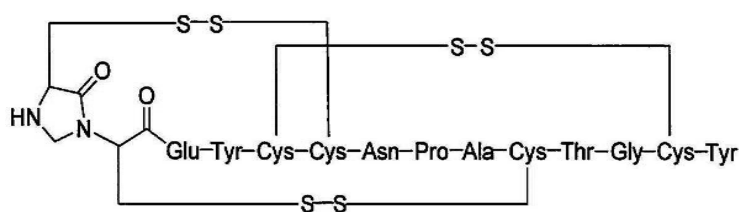


[0064]

[0065] 조성물은 임의의 원하는 농도의 아세틸화 생성물을 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10 중량% 미만의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 7 중량% 미만의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 6 중량% 미만의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 5 중량% 미만의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 4 중량% 미만의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 3 중량% 미만의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 2 중량% 미만의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 중량% 미만의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.01 내지 10 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 7 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 5 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 5 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 5 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 4 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 4 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 4 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 3 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 3 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 3 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 2.5 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 2.5 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 2.5 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 2 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 2 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 1 내지 2 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 1.5 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 1.5 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.1 내지 1 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 1 중량%의 아세틸화 생성물을 포함한다.

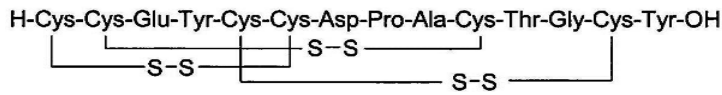
[0066] 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드, 및 하기로부터 선택되는 하나 이상의 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0067] i. 펩타이드("Cys<sup>1</sup>-IMD") 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 - 상기 펩타이드는 하기의 아미노산 구조를 포함함:



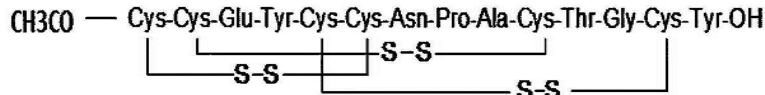
[0068]

[0069] ii. 가수분해 펩타이드("Asp<sup>7</sup>") 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 - 상기 펩타이드는 하기의 아미노산 구조를 포함함:



[0070] -;

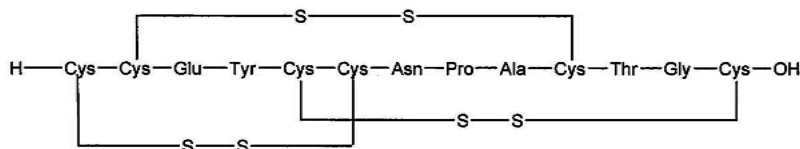
[0071] iii. 아세틸화 펩타이드("Cys<sup>1</sup>-N-아세틸") 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 - 상기 펩타이드는 하기의 아미노산 구조를 포함함:



[0072] -;

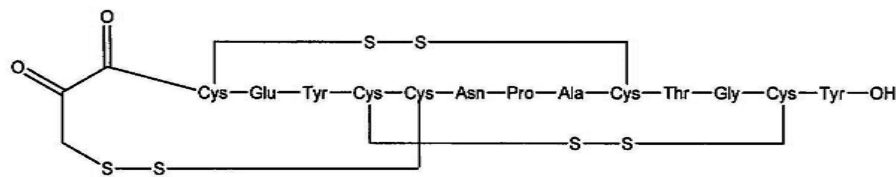
[0073] iv. 리나클로타이드 트라이설파이드 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 - 상기 펩타이드는 Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 추가 황 원자가 6개의 시스테인 황 중 어느 하나에 부착될 수 있음 -;

[0074] v. 펩타이드("Des-Tyr<sup>14</sup>") 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 - 상기 펩타이드는 하기의 아미노산 구조를 포함함:



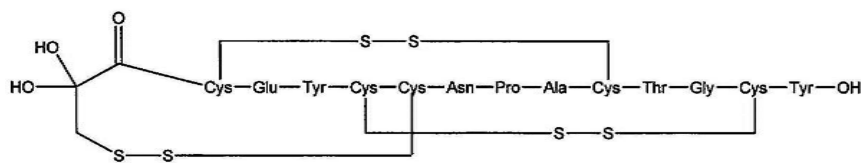
[0075] -; 또는

[0076] vi. 펩타이드(Cys<sup>1</sup>-α-케톤) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 - 상기 펩타이드는 하기의 아미노산 구조를 포함함:



[0077] .

[0078] 일부 실시 형태에서, Cys<sup>1</sup>-α-케톤 펩타이드는 그의 수화된 형태 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 존재할 수 있으며, 상기 펩타이드는 하기의 아미노산 구조를 포함한다:



[0079] .

[0080] 당업자는 Cys<sup>1</sup>-α-케톤 펩타이드가 그의 수화물과 케톤 형태 사이에서 용이하게 전환될 것임을 인식할 것이다.

[0081] 일부 실시 형태에서, Cys<sup>1</sup>-α-케톤 펩타이드는 조성물의 약 15 중량% 미만, 조성물의 약 10 중량% 미만, 조성물의 약 7 중량% 미만, 조성물의 약 5 중량% 미만, 조성물의 약 4 중량% 미만, 조성물의 약 3 중량% 미만, 조성물의 약 2 중량% 미만, 조성물의 약 1.5 중량% 미만, 또는 조성물의 약 1 중량% 미만을 구성한다. 다른 예시적인 실시 형태에서, Cys<sup>1</sup>-α-케톤 펩타이드는 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 10 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 7 중량% 또는 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%를 구성한다.

[0082] 일부 실시 형태에서, Cys<sup>1</sup>-IMD 펩타이드는 조성물의 약 15 중량% 미만, 조성물의 약 10 중량% 미만, 조성물의 약 7 중량% 미만, 조성물의 약 5 중량% 미만, 조성물의 약 4 중량% 미만, 조성물의 약 3.5 중량% 미만, 조성물의 약 3 중량% 미만, 조성물의 약 2 중량% 미만, 또는 조성물의 약 1 중량% 미만을 구성한다. 다른 예시적인 실시 형태에서, Cys<sup>1</sup>-IMD 펩타이드는 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지

약 10 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 7 중량% 또는 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%를 구성한다.

[0083] 일부 실시 형태에서, 가수분해 펩타이드("Asp<sup>7</sup>")는 조성물의 약 15 중량% 미만, 조성물의 약 10 중량% 미만, 조성물의 약 7 중량% 미만, 조성물의 약 5 중량% 미만, 조성물의 약 4 중량% 미만, 조성물의 약 3.5 중량% 미만, 조성물의 약 3 중량% 미만, 조성물의 약 2 중량% 미만, 또는 조성물의 약 1 중량% 미만을 구성한다. 다른 예시적인 실시 형태에서, 가수분해 펩타이드("Asp<sup>7</sup>")는 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 10 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 7 중량% 또는 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%를 구성한다.

[0084] 일부 실시 형태에서, 아세틸화 펩타이드("Cys<sup>1</sup>-N-아세틸")는 조성물의 약 15 중량% 미만, 조성물의 약 10 중량% 미만, 조성물의 약 7 중량% 미만, 조성물의 약 5 중량% 미만, 조성물의 약 4 중량% 미만, 조성물의 약 3.5 중량% 미만, 조성물의 약 3 중량% 미만, 조성물의 약 2 중량% 미만, 또는 조성물의 약 1 중량% 미만을 구성한다. 다른 예시적인 실시 형태에서, 아세틸화 펩타이드("Cys<sup>1</sup>-N-아세틸")는 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 10 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 7 중량% 또는 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%를 구성한다.

[0085] 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드 트라이설파이드 펩타이드는 조성물의 약 15 중량% 미만, 조성물의 약 10 중량% 미만, 조성물의 약 7 중량% 미만, 조성물의 약 5 중량% 미만, 조성물의 약 4 중량% 미만, 조성물의 약 3.5 중량% 미만, 조성물의 약 3 중량% 미만, 조성물의 약 2 중량% 미만, 또는 조성물의 약 1 중량% 미만을 구성한다. 다른 예시적인 실시 형태에서, 리나클로타이드 트라이설파이드 펩타이드는 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 10 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 7 중량% 또는 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%를 구성한다.

[0086] 일부 실시 형태에서, Des-Tyr<sup>14</sup> 펩타이드는 조성물의 약 15 중량% 미만, 조성물의 약 10 중량% 미만, 조성물의 약 7 중량% 미만, 조성물의 약 5 중량% 미만, 조성물의 약 4 중량% 미만, 조성물의 약 3.5 중량% 미만, 조성물의 약 3 중량% 미만, 조성물의 약 2 중량% 미만, 또는 조성물의 약 1 중량% 미만을 구성한다. 다른 예시적인 실시 형태에서, Des-Tyr<sup>14</sup> 펩타이드는 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 10 중량%, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 7 중량% 또는 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%를 구성한다.

[0087] 일부 실시 형태에서, 조성물은 리나클로타이드 및 임의의 원하는 농도의 다량체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10 중량% 미만의 다량체(들)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 1 중량%의 다량체(들)를 포함한다.

[0088] 일부 실시 형태에서, 조성물은 유효량의 리나클로타이드 및 임의의 원하는 양의 환원형 리나클로타이드를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "환원형 리나클로타이드"는 시스테인 아미노산들 사이에 이황화물 결합을 갖지 않는 리나클로타이드를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10 중량% 미만의 환원형 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 1 중량%의 환원형 리나클로타이드를 포함한다.

[0089] 일부 실시 형태에서, 조성물은 유효량의 리나클로타이드 및 임의의 원하는 양의 스क्र램블형(scrambled form) 리나클로타이드를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "스क्र램블형 리나클로타이드"는 Cys<sub>1</sub>과 Cys<sub>10</sub> 사이, Cys<sub>1</sub>과 Cys<sub>13</sub> 사이, Cys<sub>1</sub>과 Cys<sub>5</sub> 사이, Cys<sub>1</sub>과 Cys<sub>2</sub> 사이, Cys<sub>2</sub>와 Cys<sub>6</sub> 사이, Cys<sub>2</sub>와 Cys<sub>13</sub> 사이, Cys<sub>2</sub>와 Cys<sub>5</sub> 사이, Cys<sub>5</sub>와 Cys<sub>6</sub> 사이, 및/또는 Cys<sub>5</sub>와 Cys<sub>10</sub> 사이에 이황화물 결합을 갖는 리나클로타이드를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 0.5 내지 1 중량%의 스क्र램블형 리나클로타이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 10 중량% 미만의 스क्र램블형 리나클로타이드를 포함한다.

[0090] 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 10 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 8 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 7 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 6.5 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 6 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 5.5 중

량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 5 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 4 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 3 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 2.5 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 2 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 약 1 중량% 미만의 총 분해물 농도를 포함한다.

[0091] 일부 실시 형태에서, 조성물은 분무 건조에 의해 제조될 수 있는데, 이는 약물의 미세입자(예를 들어, 마이크로 캡슐 또는 미세구체)를 제조하는 데 사용되는 기법이다. 분무-건조된 캡타이드는 일반적으로 용해 시에 그의 생물학적 활성을 보유하고, 균일한 입자 크기 및 구 형상을 비롯한 유용한 물리적 특성을 가질 수 있다. 게다가, 분무 건조에 의해 제조된 미세입자는 종종 자유 유동(free flowing)하는데, 이는 정제를 형성하는 공정 및 캡슐을 충전하는 공정과 같은 제약 공정에 도움이 된다. 분무 건조 공정은 임상용 및 시판용 제조를 위하여 용이하게 규모를 상승시킬 수 있기 때문에 또한 유용하다. 일 실시 형태에서, 분무 완충액은 HCl, 히스티딘, 1.5% PVA 및 0.6% 활석을 포함한다. 이 제형은 36 내지 290  $\mu\text{g}$ 의 더 낮은 투여 범위를 생성하기 위해 사용될 수 있다.

[0092] 조성물은, 투여될 때, 용해되어 위장관의 표적화된 영역에 리나클로타이드를 방출할 것이다. 제형은 일정 기간에 걸쳐 리나클로타이드를 방출할 수 있는데, 이러한 기간은 다수의 상이한 인자들에 의해 결정된다. 이들 인자는 제형의 치수, 리나클로타이드의 농도, 및 리나클로타이드가 제형 전체에 걸쳐 분산된 방법을 포함한다. 예를 들어, 제형의 두께 및 표면적을 변동시킴으로써, 용해 속도가 조정될 수 있다. 두꺼운 제형은 달리 유사한 얇은 제형보다 더 느리게 용해될 것이고, 고투여량의 리나클로타이드를 투여하는 것이 바람직할 수 있다.

[0093] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 pH 조건에서 약 60분 미만의 붕해 속도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 pH 조건에서 약 30분 미만의 붕해 속도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 약 25분 미만의 붕해 속도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 약 20분 미만의 붕해 속도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 약 15분 미만의 붕해 속도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 약 10분 미만의 붕해 속도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 후에 약 30분 미만 내에 붕해된다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 후에 약 25분 미만 내에 붕해된다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 후에 약 20분 미만 내에 붕해된다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 후에 약 15분 미만 내에 붕해된다.

[0094] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 60분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 75%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 75%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 80%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 85%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 90%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 95%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 99%를 방출한다.

[0095] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 15분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 40%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 15분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 50%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 15분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 60%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 15분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 70%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 15분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 80%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 15분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 85%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 15분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 90%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 15분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 95%를 방출한다.



- [0096] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 표적화된 환경으로 들어간 지 약 2 내지 약 2시간에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 80%를 방출한다.
- [0097] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 5 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 75%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 5 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 80%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 5 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 85%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 5 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 90%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 5 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 95%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 5 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 99%를 방출한다.
- [0098] 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 7 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 75%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 7 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 80%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 7 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 85%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 7 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 90%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 7 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 95%를 방출한다. 일부 실시 형태에서, 지연 방출 조성물은 7 초과의 pH와 접촉한 지 30분 이내에 그 안에 함유된 리나클로타이드의 적어도 약 99%를 방출한다.
- [0099] 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드 조성물은 리나클로타이드의 IR 조성물과 DR 조성물을 배합함으로써 하나의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 예를 들어, IR 비드 및 DR 비드를 하나의 캡슐 내에 충전함으로써 리나클로타이드 DR 캡슐이 제조될 수 있다. 약물 방출 프로파일에 대한 요건에 따라, 그러한 캡슐 내의 IR 및 DR 비드의 양은 1 내지 99%(중량%)로 다양할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, DR 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 50%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 55%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 60%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 65%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 70%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 75%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 80%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 85%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 90%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 92%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 94%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 96%의 DR 비드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 캡슐은 IR 비드와 대비하여 적어도 약 98%의 DR 비드를 포함한다.
- [0100] 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드 DR 조성물은 회장, 말단 회장, 또는 결장으로의 리나클로타이드의 전달을 위하여 제형화된다.
- [0101] 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드 DR 조성물은 결장으로의 리나클로타이드의 전달을 위하여 제형화된다.
- [0102] 조성물은 GC-C 수용체의 효능제에 의한 치료에 반응하는 다른 질환, 장애, 또는 병태들을 치료하는 데 사용될 수 있다. 조성물은 환자(예를 들어, 포유동물 또는 인간)에서 임의의 위장 장애 및/또는 병태 또는 그와 관련된 염증 또는 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 지연 방출 조성물은 다양한 병태를 치료하는 데 사용될 수 있지만, 위장 장애, 예컨대 과민성 장 증후군("IBS")(예를 들어, 변비를 갖는 IBS "IBS-c", 설사를 갖는 IBS "IBS-d", 또는 변비 및 설사를 갖는 혼합형 IBS "IBS-m"), 변비(예를 들어, 만성 특발성 변비), 결장암, 게실염, 간질성 방광염, 및 복부 또는 내장 통증을 치료하는 데 특히 적합하다.
- [0103] 적합한 그러한 위장 장애 및 병태는 또한 과민성 장 증후군, 변비를 갖는 과민성 장 증후군, 결장암, 소화불량(기능성 소화불량 또는 비궤양성 소화불량을 포함함), 위장 운동성 장애, 기능성 위장 장애, 위식도 역류 질환(GERD), 크론병, 궤양성 결장염, 염증성 장 질환, 기능성 가슴쓰림, 위마비, 만성 가성 장 폐쇄증(또는 가성 결장 폐쇄증), 및 변비와 관련된 장애 및 병태, 예를 들어 만성 변비, 아편제 유발 변비, 수술후 변비(수술후 장 폐색증), 및 신경병증성 장애와 관련된 변비 또는 이들 증상의 조합(예컨대, 과민성 장 증후군과 만성 변비의 조합), 신경병증성 장애와 관련된 변비(예를 들어, 파킨슨병(Parkinson's Disease)과 관련된 변비), 낭포성 섬유증 또는 갑상선 질환과 관련된 변비를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의

위장 장애 또는 병태로 진단된 환자(예를 들어, 포유동물 또는 인간)에서 위장 장애를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 본 방법은 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0104] 일부 실시 형태에서, 위장 장애를 치료하는 방법은 본 명세서에 기재된 조성물의 치료적 유효량을 위장 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 위장 장애는 과민성 장 증후군(IBS), 변비, 기능성 위장 장애, 위식도 역류 질환, 기능성 가슴쓰림, 염증성 장 질환, 소화불량, 게실염 통증, 내장 통증, 또는 복부 통증, 전립선염, 고환 통증, 복부 또는 내장 염증, 통증성 방광 증후군, 자궁내막증, 여성외음부통, 또는 직장 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 변비는 만성 변비, 특발성 변비, 만성 특발성 변비, 수술후 장폐색증으로 인한 변비, 또는 아편제 사용에 의해 유발된 변비이다. 다른 실시 형태에서, 과민성 장 증후군은 변비를 갖는 과민성 장 증후군(IBS-c), 설사를 갖는 과민성 장 증후군(IBS-d) 또는 혼합형 과민성 장 증후군(IBS-m)이다.

[0105] 일부 실시 형태에서, 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 본 방법은 본 명세서에 기재된 조성물의 치료적 유효량을 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 장애는 결직장암/국부전이된 결직장암, 장 폴립, 바레트 식도(Barrett's esophagus), 위장관암, 폐암, 상피 세포의 암 또는 전암성 성장 또는 전이성 성장, 폴립, 유방암, 결직장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 위암, 방광암, 간암, 식도 및 고환 암종으로부터 선택되는 암이다.

[0106] 일부 실시 형태에서, 위장관의 암 또는 과형성(hyperplasia)의 예방 또는 위장관의 암 또는 과형성의 재발의 예방을 필요로 하는 환자에서 위장관의 암 또는 과형성을 예방하거나 위장관의 암 또는 과형성의 재발을 예방하기 위한 방법이 제공되며, 본 방법은 조성물의 유효량 또는 경구 투여 형태를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 암 또는 과형성은 결직장암, 장 폴립 또는 위장 상피 세포의 전암성 성장 또는 전이성 성장이다. 일부 실시 형태에서, 조성물 또는 경구 투여 형태는 유효량의 COX-2 억제제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 고선택적 및 선택적 COX-2 억제제의 예에는 에토리콕시브, 로페콕시브, 루미라콕시브, 발데콕시브, 셀레콕시브(Celebrex®), 셀린다, 디클로페낙, 펠록시카프 및 에토돌락이 포함된다. COX-2를 억제하는 비선택적 NSAID는 나프록센, 이부프로펜, 소듐 살리실레이트 및 디플루니살을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하다" 또는 "예방하는"은 본 명세서에 기재된 조성물로 치료받지 않은 환자와 대비하여 암 또는 과형성의 발병개시(onset)(즉, 질환의 임상 소견이 있기 전의 기간) 또는 재발을 정지, 지연, 및/또는 암 또는 과형성이 발생될 위험을 감소시키는 것을 의미한다.

[0107] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 경구 투여 형태로 소아과 환자에서 위장 장애를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 위장 장애 또는 병태로 진단된 소아과 환자에서 위장 장애를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 본 방법은 조성물 또는 경구 투여 형태의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, GI 운동성 장애, 과민성 장 증후군, 변비-우세형 과민성 장 증후군(IBS-c), 혼합형 과민성 장 증후군(IBS-m), 만성 변비, 만성 특발성 변비, 아편제 유발 변비, 수술후 변비(수술후 장 폐색증), 신경병증성 장애와 관련된 변비, 낭포성 섬유증 또는 갑상선 질환과 관련된 변비, 소화불량(기능성 소화불량 또는 비궤양성 소화불량을 포함함), 위마비, 위장 운동성 장애, 기능성 위장 장애, 위식도 역류 질환(GERD), 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 결장염, 기능성 가슴쓰림, 만성 가슴 장 폐쇄증(또는 가슴 결장 폐쇄증), 내장 통증, 복부 통증, 골반 통증, 항문 열창 통증, 여성외음부통과 관련된 통증, 자궁내막증과 관련된 통증, 섬유근통과 관련된 통증, 기능성 복부 통증, 간질성 방광염 통증, 게실염, 게실염과 관련된 통증, 및 복강 스프루(celiac sprue)와 관련된 통증을 포함하지만 이로 한정되지 않는 위장 장애를 치료하기 위하여 조성물 및 경구 투여 형태를 사용하기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 경구 투여 형태로 소아과 환자에서 IBS-c, IBS-m 또는 만성 변비(예를 들어, 만성 특발성 변비)를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시 형태에서, IBS-c의 치료를 필요로 하는 소아과 환자에서 IBS-c를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시 형태에서, 만성 특발성 변비의 치료를 필요로 하는 소아과 환자에서 만성 특발성 변비를 치료하기 위한 방법이 제공된다.

[0108] 일부 실시 형태에서, 통증을 치료 또는 완화시키기 위한 방법으로서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 조성물의 치료적 유효량을 통증의 치료 또는 완화를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 통증은 내장 통증; 복부 통증; 골반 통증; 또는 위장 장애, 성병 질환, 방광 통증 증후군, 게실염 통증, 전립선염, 고환 통증, 자궁내막증, 여성외음부통, 직장 통증 또는 간질성 방광염과 관련된 통증으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 통증은 골반 통증, 직장염과 관련된 통증, 항문 열창 통증, 여성외음부통과 관련된 통증, 자궁내막증과 관련된 통증, 섬유근통과 관련된 통증, 기능성 복부 통증, 간질성 방광염 통증, 성병 질환

환과 관련된 통증, 게실염, 게실염과 관련된 통증, 및 복강 스프루와 관련된 통증으로부터 선택된다.

- [0109] 다른 실시 형태에서, 본 방법은 장 운동성의 증가를 필요로 하는 환자에서 장 운동성을 증가시키기 위한 것으로, 본 방법은 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 장 운동성은 소화 과정 동안 위장관을 통해 음식물을 이동시키기 위한 위, 장, 결장 및 직장의 자발적으로 조화된 충동 및 수축을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 장에는 수술후 장폐색증, 또는 아편제 사용에 의해 유발된 변비이다.
- [0110] 예시적인 실시 형태에서, 본 방법은 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 대상체의 원하는 결과(예컨대, 원하는 치료 및/또는 증상 완화)를 달성하는 데 필요한 리나클로타이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 유효량은 몇몇 알려진 인자들, 예컨대 치료되는 장애의 정체 및 중증도뿐만 아니라, 치료되는 환자의 연령, 체중 등에도 좌우된다.
- [0111] 일부 실시 형태에서, 조성물 또는 경구 투여 형태는 그를 필요로 하는 소아과 환자에게 정제, 캡슐 또는 사세제(sachet)로서 투여된다. 일부 실시 형태에서는, 조성물을 포함하는 사세제를 개봉하고 내용물을 사과 소스와 같은 음식물 위에 뿌리거나 그 안에 넣어 뒤섞거나, 또는 물과 같은 음료 안에 넣어 뒤섞는다. 일부 실시 형태에서는, 캡슐을 물과 같은 유체와 함께 전체를 삼키거나, 또는 그를 개봉하여 음식물 또는 음료 위에 뿌리거나 그 안에 넣어 뒤섞는다. 정제는 전체를 삼킬 수 있거나, 파쇄하여 음식물 또는 음료 안에 넣어 뒤섞을 수 있거나, 또는 저작성 정제(chewable tablet)로서 제형화될 수 있다.
- [0112] 약제학적 조성물의 투여가 질환 또는 장애에 대한 유효한 치료 계획(therapeutic regimen)이 되는 대상체 또는 환자는 바람직하게는 인간이지만, 임상 시험 또는 스크리닝 또는 활성 실험과 관련하여 실험실 동물을 비롯한 임의의 동물일 수 있다. 따라서, 당업자에 의해 용이하게 이해될 수 있는 바와 같이, 본 명세서에 기재된 방법, 화합물 및 조성물은 임의의 동물, 특히, 인간, 설치류 및 비-설치류, 예컨대 고양이와 또는 개와 대상체, 농장 동물, 예컨대 제한 없이, 소, 말, 염소, 양, 및 돼지 대상체, 야생 동물(야생에서의 것 또는 동물원에서의 것 어느 것이든), 연구용 동물, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 염소, 양, 돼지, 개, 고양이 등, 조류 종, 예컨대 닭, 칠면조, 명금 등을 포함하지만 결코 이로 한정되지 않는 포유동물에 대하여, 예를 들어 수의과 의학적 용도를 위한 투여에 특히 적합하다.
- [0113] 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드 조성물은 직장 투여를 위하여 직장 투여 형태로서 제형화될 수 있다. 직장 투여 형태는 제한 없이, 직장 좌제, 직장 폼(foam) 또는 에어로졸, 관장제, 직장 겔 및 직장 연고를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 직장 투여 형태는 그를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 직장 투여 형태는 복부 또는 직장 통증, 항문 열창으로 인한 통증, 궤양성 결장염, 크론병 또는 염증성 장 질환을 치료하기 위하여 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 직장 투여 형태는 소아과 또는 노인 의학과 환자에게 투여될 수 있다.
- [0114] 일부 실시 형태에서, 성인에 대한 리나클로타이드의 유효 용량 범위는 경구로 일일 25  $\mu\text{g}$  내지 6 mg이다. 일부 실시 형태에서, 용량 범위는 경구로 일일 15  $\mu\text{g}$  내지 2 mg이다. 일부 실시 형태에서, 성인에 대한 용량 범위는 경구로 일일 50  $\mu\text{g}$  내지 1 mg(예를 들어, 15  $\mu\text{g}$ , 36  $\mu\text{g}$ , 50  $\mu\text{g}$ , 72  $\mu\text{g}$ , 100  $\mu\text{g}$ , 145  $\mu\text{g}$ , 150  $\mu\text{g}$ , 200  $\mu\text{g}$ , 250  $\mu\text{g}$ , 290  $\mu\text{g}$ , 300  $\mu\text{g}$ , 350  $\mu\text{g}$ , 400  $\mu\text{g}$ , 450  $\mu\text{g}$ , 500  $\mu\text{g}$ , 550  $\mu\text{g}$ , 579  $\mu\text{g}$ , 600  $\mu\text{g}$ , 650  $\mu\text{g}$ , 700  $\mu\text{g}$ , 750  $\mu\text{g}$ , 800  $\mu\text{g}$ , 850  $\mu\text{g}$ , 900  $\mu\text{g}$ , 950  $\mu\text{g}$  또는 1 mg)이다. 일부 실시 형태에서, 성인에 대한 용량 범위는 경구로 일일 36  $\mu\text{g}$  내지 290  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 용량 범위는 경구로 일일 100  $\mu\text{g}$  내지 600  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 용량은 경구로 일일 50  $\mu\text{g}$ , 100  $\mu\text{g}$ , 150  $\mu\text{g}$ , 200  $\mu\text{g}$ , 300  $\mu\text{g}$ , 400  $\mu\text{g}$ , 500  $\mu\text{g}$  또는 600  $\mu\text{g}$  리나클로타이드이다. 일부 실시 형태에서, 용량은 경구로 일일 50  $\mu\text{g}$  리나클로타이드이다. 일부 실시 형태에서, 용량은 경구로 일일 100  $\mu\text{g}$  리나클로타이드이다. 일부 실시 형태에서, 용량은 경구로 일일 145  $\mu\text{g}$  리나클로타이드이다. 일부 실시 형태에서, 용량은 경구로 일일 200  $\mu\text{g}$  리나클로타이드이다. 일부 실시 형태에서, 용량은 경구로 일일 290  $\mu\text{g}$  리나클로타이드이다. 일부 실시 형태에서, 용량은 경구로 일일 400  $\mu\text{g}$  리나클로타이드이다. 일부 실시 형태에서, 용량은 경구로 일일 500  $\mu\text{g}$  리나클로타이드이다. 일부 실시 형태에서, 용량은 경구로 일일 600  $\mu\text{g}$  리나클로타이드이다.
- [0115] 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.05  $\mu\text{g}$  내지 2 mg이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.05  $\mu\text{g}$  내지 100  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.1  $\mu\text{g}$  내지 90  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.1  $\mu\text{g}$  내지 50  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.1  $\mu\text{g}$  내지 25  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.1  $\mu\text{g}$  내지 10  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량



범위는 경구로 일일 0.1  $\mu\text{g}$  내지 5  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.1  $\mu\text{g}$  내지 1  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.1  $\mu\text{g}$  내지 0.5  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.1  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.15  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.25  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 0.5  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 3.5  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 15  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 36  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 45  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 60  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 리나클로타이드의 유효 소아 용량 범위는 경구로 일일 90  $\mu\text{g}$ 이다. 일부 실시 형태에서, 단위 투여 형태와 일일 용량은 동등하다.

[0116] 일부 실시 형태에서, 단위 투여 형태는 하루 중 임의의 시간에 음식물과 함께, 하루 중 임의의 시간에 음식물 없이, 하룻밤 절식 후 음식물과 함께(예를 들어, 아침식사와 함께) 투여된다. 일부 실시 형태에서, 단위 투여 형태는 일일 1회, 일일 2회 또는 일일 3회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 1회, 2회 또는 3회 단위 투여 형태는 리나클로타이드의 일일 경구 용량을 함유할 것이다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 담당 의사의 책임일 것이다. 그러나, 사용되는 용량은 환자의 연령 및 성별, 치료되는 정확한 장애, 및 그의 중증도를 비롯한 다수의 인자들에 좌우될 것이다.

[0117] 일부 실시 형태에서, 조성물은 단제요법으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 유효량의 리나클로타이드로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 유효량의 리나클로타이드로 이루어진다.

[0118] 일부 실시 형태에서, 조성물은, 예를 들어 지연 방출 정제 또는 지연 방출 캡슐의 형태로 환자에게 직접 투여된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 환자(예를 들어, 노인 환자 또는 소아과 환자)에게 투여하기 전에 음식물 또는 음료 위에 또는 안에 넣어서 용해, 봉해 및/또는 혼합된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 환자(예를 들어, 노인 환자 또는 소아과 환자)에게 투여하기 전에 안정제(들), 보존제(들), 감미제(들) 등을 선택적으로 함유하는 액체, 용액, 또는 유체 중에 용해 또는 봉해된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 다회 용량 조성물로서, 즉 2회, 3회, 5회, 7회, 10회, 15회, 20회, 25회, 30회, 40회, 50회, 60회, 70회, 80회, 90회 또는 그 이상의 일일 용량의 리나클로타이드를 함유한다.

[0119] 다른 실시 형태에서, 조성물은 병용 요법의 일부로서 투여된다. 예를 들어, 조성물은 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 병태의 치료, 예방, 억제, 및/또는 개선에 사용되는 다른 약물 또는 요법과 병용하여 사용될 수 있다. 리나클로타이드는 다른 투약제와 병용-투여(co-administer)되거나 동시-제형화(co-formulate)될 수 있다. 일 실시 형태에서, 리나클로타이드 조성물은 산 억제제, 예컨대 히스타민-2 수용체 효능제(H2A) 및/또는 양성자 펌프 억제제(PPI)를 포함하지만 이로 한정되지 않는 위장 장애를 치료하는 데 사용되는 다른 투약제와 병용-투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 리나클로타이드 조성물은 5-ASA, 예컨대 메살라민을 비롯한 위장 장애를 치료하는 데 사용되는 다른 투약제와 병용-투여될 수 있다.

[0120] 따라서, 그러한 다른 약물(들)은 일반적으로 사용되는 경로에 의해 그리고 양으로 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물에 더하여 그러한 다른 약물을 함유하는 약제학적 단위 투여 형태가 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물에 더하여 하나 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다.

[0121] 몇몇 방법이 리나클로타이드 조성물의 생물활성을 평가하는 데 사용될 수 있는데, 이러한 방법에는 면역검정(예를 들어, 효소-결합 면역흡착 검정), 방사면역 검정, 면역방사측정 검정(immunoradiometric assay), 겔 전기영동(예를 들어, SDS-PAGE), 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 및/또는 고성능 모세관 전기영동(HPCE)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 조성물의 생물활성은 리나클로타이드를 고정시키는 단계, 리나클로타이드를 구아닐산 고리화효소 C(GCC)와 인큐베이션하는 단계, GCC 결합된 리나클로타이드를 GCC에 대한 항체와 인큐베이션하는 단계, GCC 항체-결합된 리나클로타이드를 GCC 항체에 대한 형광 표지된 항체와 인큐베이션하는 단계, 및 플레이트 리더(plate reader)를 사용하여 형광 세기를 측정함으로써 GCC 항체에 결합된 리나클로타이드를 검출하는 단계를 포함하는 방법에 의해 평가된다. 이어서, 용액의 형광 판독에 기초하여 약물 농도가 계산될 수 있다.

[0122] 예를 들어, 리나클로타이드 조성물의 생물활성은 하기 방법을 사용하여 평가되고 정량화될 수 있지만, 다른 방

법이 이용가능하다. pH가 4.5인 60 ml의 인산염 완충액이 담긴 메스 플라스크에 조성물을 첨가하고, 플라스크를 60분 동안 진탕한다. 이어서, 0.2 ml의 상청액을 회수하고, GC-C 수용체로 코팅된 96웰 플레이트의 하나 이상의 웰 내에 첨가한다. 플레이트를 밀봉하고 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션의 종료 시에, 샘플을 회수하고 플레이트를 인산염 완충 식염수(PBS)로 세척한다. 이어서, 결합된 리나클로타이드를 블로킹 완충액 중의 플루오레세인 아이소시아나이드(FITC)로 표지된 GC-C(예컨대, 시그마-알드리치 인크.(Sigma-Aldrich Inc.)로부터 입수가 가능한 것)와 함께, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후에, 웰을 PBS로 세척한다. 최종 생성물의 형광 세기를, 예를 들어 플레이트 리더를 사용함으로써 검출한다. 이어서, 용액의 형광 관독에 기초하여 리나클로타이드 농도를 계산한다.

[0123] 정의

[0124] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "지연 방출"은 리나클로타이드의 사실상 전부가 제형, 조성물, 또는 투여 형태로 더 이상 남아 있지 않도록 조성물이 위장관의 표적화된 부위에서 용해, 용해, 분해, 액화되는 등을 의미한다. 지연 방출 조성물은 지속 방출 조성물, 위-체류성(gastro-retentive) 조성물, 표적화된 방출 조성물(예를 들어, 결장-방출 조성물, 또는 회맹 판막을 표적으로 한 조성물 등), 연장 방출 조성물 및/또는 이들의 조합을 포함한다.

[0125] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "지연 방출 조성물"("DR")은 조성물이 경구 투여 직후 이외의 시간에 리나클로타이드를 방출하는 투여 형태임을 의미한다.

[0126] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "연장 방출 조성물"은 조성물이 투여 후 연장된 기간에 걸쳐 리나클로타이드를 방출하는 투여 형태임을 의미한다. 이는 즉시 방출 조성물과 대비하여 투여 빈도의 감소를 가능하게 한다.

[0127] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, "분해" 및 "방출"은 리나클로타이드를 포함하는 캡슐, 필름, 비드, 또는 정제가, 리나클로타이드의 사실상 전부가 더 이상 제형 형태로 남아 있지 않도록, 구강 환경, 예를 들어 5 또는 7 초과의 pH 에서, 또는 37 ± 1℃로 유지된 인산염 완충 용액 중에서 용해, 용해, 분해, 액화되는 등을 의미하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

[0128] 조성물로부터의 리나클로타이드의 방출을 언급할 때, 용어 "로부터 방출되는"은 달리 나타내지 않는 한, 리나클로타이드가 더 이상 조성물 형태로 남아 있지 않음을 의미하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

[0129] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "표적화된 환경 내로의 진입"은 환자 내에서 표적화된 기관 또는 그의 부분(segment)에서의, 또는, 예를 들어 5 또는 7 초과의 pH를 갖는, 리나클로타이드 방출이 의도된 GI의 부분 내에서의 조성물의 접촉을 의미한다.

[0130] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "하위 위장(GI)"은 위장관의 원위 부분, 예를 들어 회장, 말단 회장, 회맹 판막, 또는 결장을 의미한다.

[0131] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "상위 위장(GI)"은 위장관의 근위 부분, 예를 들어 위, 십이지장 및/또는 공장을 의미한다.

[0132] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, "안정제"는 조성물의 중합체, 입체장에 1차 아민(예를 들어, 아미노산), 또는 양이온(예를 들어, 금속 양이온) 성분을 지칭하며, 이는 안정량으로 조성물 내에 포함된다. 예를 들어, 중합체 안정제는 안정량으로 조성물 내에 포함되는 중합체이다. 유사하게, 입체장에 1차 아민 안정제는 안정량으로 조성물 내에 포함되는 입체장에 1차 아민이다. 더욱이, 양이온성 안정제는 안정량으로 조성물 내에 포함되는 양이온이다.

[0133] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, "안정량"은 중합체, 입체장에 1차 아민(예를 들어, 아미노산), 또는 금속 양이온 성분이 안정량의 동일한 성분을 갖지 않는 유사한 조성물과 대비하여 조성물 내의 리나클로타이드의 안정성을 증가시킬 때의 조성물 중에서의 그러한 성분의 농도를 지칭한다.

[0134] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "사실상 전부"는 적어도 약 90%, 예를 들어 적어도 약 95% 또는 심지어 적어도 약 99%를 의미한다.

[0135] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "단리 및 정제된"은, 예를 들어 HPLC를 사용한 크로마토그래피 순도에 의해 측정될 때, 적어도 95% 순도(예를 들어, 적어도 96% 순도, 적어도 97% 순도, 적어도 98% 순도, 또는 심지어 적어도 99% 순도)를 의미한다.

- [0136] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, "치료적 유효량"은 상태, 장애 또는 병태를 치료하기 위하여 포유동물에 투여될 때, (하기에 정의된 바와 같은) 치료를 달성하기에 충분한 리나클로타이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 그의 중증도, 그리고 치료하고자 하는 포유동물의 연령, 성별, 체중, 신체적 상태 및 반응성(responsiveness)에 따라 변동될 것이다. 예를 들어, 리나클로타이드, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물의 치료학적 유효량은 과민성 장 증후군, 변비-우세형 과민성 장 증후군, 만성 변비, 아편제 유발 변비 및/또는 소화불량을 비롯한 위장 장애를 치료하기에 유효한 양일 수 있다.
- [0137] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, "약제학적으로 허용가능한"은 동물 또는 인간에서 생체내 사용에 있어서 생물학적 또는 약리학적으로 적합함을 의미하며, 바람직하게는 미연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되어 있거나 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) 또는 동물에서의, 그리고 더 상세하게는 인간에서의 사용에 대한 다른 일반적으로 인정된 약전에 열거되어 있음을 의미한다.
- [0138] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "치료하다"는, 그의 모든 동사 형태에서, 대상체에서 장애의 적어도 하나의 증상을 완화, 경감, 예방, 및/또는 관리하는 것을 의미하기 위해 본 명세서에서 사용되며, 이때 장애는, 예를 들어 위장 장애, 예컨대 과민성 장 증후군, 변비-우세형 과민성 장 증후군, 만성 변비, 아편제 유발 변비, 소화불량, 또는 이들 증상의 조합을 포함한다. 본 발명의 의미 내에서, 용어 "치료하다"는 또한 발병개시(즉, 질환의 임상 소견이 있기 전의 기간)를 정지, 지연, 및/또는 질환이 발생 또는 악화될 위험을 감소시키는 것을 나타낸다. 용어 "치료"는 상기에 정의된 바와 같은 "치료하는"의 작용을 의미한다.
- [0139] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "첨가제"는 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 제한 없이, 결합제, 붕해제, 분산 첨가제, 윤활제, 활택제, 산화 방지제, 코팅 첨가제, 희석제, 계면활성제, 향미 첨가제, 습윤제, 흡수 촉진 첨가제, 제어 방출 첨가제, 고결방지 첨가제, 향미생물제(예를 들어, 보존제), 착색제, 건조제, 가소제 및 염료를 포함한다.
- [0140] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, "부형제"는 임의의 약제학적으로 허용가능한 첨가제, 충전제, 결합제 또는 작용제이다.
- [0141] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, "스트레스 상태(stressed condition)"는 40℃ 및 75% 상대 습도(RH)를 지칭한다.
- [0142] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "약" 및 "대략"은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있음을 의미하며, 이때 허용가능한 오차 범위는 그 값이 어떻게 측정 또는 결정되는지에 따라, 즉 측정 시스템의 제한에 따라 부분적으로 좌우될 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계의 실무에 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차 내에 있음을 의미할 수 있다. 대안적으로, 조성물과 관련하여 "약"은 최대 20%, 바람직하게는 최대 10%의 플러스 또는 마이너스 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 공정과 관련하여, 이 용어는 값의 10배 크기 내에, 바람직하게는 5배 내에, 그리고 더 바람직하게는 2배 내에 있음을 의미할 수 있다. 특정 값이 본 출원 및 청구범위에 기재되어 있는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약"은 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내에 있음을 의미한다.
- [0143] 본 명세서에 언급된 모든 중량 백분율(즉, "중량 기준 %" 및 "중량%" 및 w/w)은 달리 나타내지 않는 한, 약제학적 조성물의 총 중량에 대해 측정된다.
- [0144] 용어 "로 본질적으로 이루어진"은, 및 그의 변형 형태는, 조성물을 지칭하는 데 사용되는 경우, 조성물이 리나클로타이드 및 다른 원하는 약제학적 불활성 첨가제, 부형제, 및/또는 성분(예를 들어, 중합체, 입체장애 1차 아민, 양이온, 충전제, 결합제, 담체, 부형제, 희석제, 붕해 첨가제, 윤활제, 용매, 분산제, 코팅 첨가제, 흡수 촉진 첨가제, 가수분해 생성물, 포름알데하이드 이민 생성물, 산화 생성물, 아세틸화 생성물, 탈아미드화 생성물, 다량체, 제어 방출 첨가제, 고결방지 첨가제, 향미생물 첨가제, 보존제, 감미 첨가제, 착색제, 향미제, 건조제, 가소제, 염료 등)을 포함하고 다른 활성 약제학적 성분(들)은 포함하지 않음을 의미하기 위해 본 명세서에서 사용된다.
- [0145] **실시예**
- [0146] 하기의 실시예는 단지 본 발명에 대한 예시일 뿐이고, 본 개시 내용을 읽을 때 당업자에게 본 발명에 의해 포함되는 많은 변형 및 등가물이 명백해질 것이기 때문에 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

- [0147] 몇몇 제형 접근이 리나클로타이드를 하부 GI 관에 대해 표적화하기 위해 사용된다. (i) pH-민감성 중합체 코팅을 포함하는 장용-코팅된 비드가 리나클로타이드 및 잠재적으로 서브코트로 코팅된 코어 비드에 적용될 수 있다. 이들 비드는 원하는 단위 투여 강도를 달성하기 위하여 캡슐 내에 추가로 충전될 수 있다. (ii) 리나클로타이드의 단위 용량을 함유하는 코어 즉시 방출 정제를 포함하는 장용-코팅된 정제가, 장의 원위 부분의 pH 조건 하에서만 용해되어 리나클로타이드가 하부 GI 관에서 방출되게 될 코팅으로 코팅될 수 있다. (iii) 장용 코팅이 젤라틴 또는 HPMC 캡슐에 적용될 수 있으며, 이에 의해 캡슐은 단지 하부 GI 관에서만 붕해 및 용해된다. 리나클로타이드-로딩된(loaded) 비드 또는 정제가 캡슐 내에 충전되어 지연 방출을 달성할 수 있다. (iv) 추가적으로, 즉시 방출 비드가 적절한 투여 강도로 충전되는데, 여기서 캡슐 셸(shell)은 장용 중합체 재료로 제조된다. 이러한 장용 캡슐 셸은 그 자체로서 사용되거나 pH 민감성 중합체로 추가로 코팅되어 원하는 pH 방출 프로파일 및 방출 부위를 달성할 수 있다.
- [0148] 리나클로타이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 당업계에 알려진 표준 기법을 사용하여 생성 및 정제될 수 있는데, 예를 들어 표준 기법을 사용하여 화학적 합성 또는 재조합 발현을 행한 후 정제를 행할 수 있다.
- [0149] 비드를 위한 리나클로타이드 코팅 용액의 제조: 대략 32 g 내지 42 g의 정제수를 염산과 혼합하여 1.5 내지 2.0의 pH를 갖는 용액을 만든다. 양이온이 사용되는 경우, 이를 원하는 농도를 제공하기 위한 양으로 용액에 첨가하고, 그 용액을 충분한 시간 동안 혼합하여 투명한 용액을 생성한다. 입체장애 1차 아민이 사용되는 경우, 이를 원하는 농도를 제공하기 위한 양으로 용액에 첨가하고, 그 용액을 충분한 시간 동안 혼합하여 투명한 용액을 생성한다. 이어서, 원하는 경우, 산화방지제와 같은 기타 첨가제를 첨가한다. 용액의 pH를 검사하고, 필요한 경우 염산을 첨가하여 1.5 내지 2.0의 pH를 갖는 용액을 생성한다. 이어서, 결합제를 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 투명한 용액을 얻기에 충분한 시간 동안 교반한다. 원하는 양의 리나클로타이드를 용액에 첨가하고 30 내지 100분 동안 혼합하여 코팅 용액을 제공한다.
- [0150] 일 실시 형태에서, 코팅 용액은 리나클로타이드, 히스티딘, 1.5% PVA 및 0.6% 활석을 포함한다. 이 제형은 36 내지 290  $\mu$ g의 투여 범위를 생성하기 위해 사용될 수 있다.
- [0151] 활성 비드의 제조: 대략 30 내지 36 g의 건조된 미정질 셀룰로스 비드를 미니 컬럼 유동층 코팅기(Mini Column Fluid Bed Coater)에 첨가한다. 미정질 셀룰로스 비드를 유동시키고 적층에 앞서 가열한다. 다음으로, 코팅 용액을 비드에 적층한다. 입구 온도, 분무 속도, 무화(atomization) 압력, 및 공기 부피를 제어함으로써 분무 온도를 24℃ 내지 55℃로 제어한다. 코팅 용액 전체를 비드에 적층한 후, 비드를 건조시킨다. 이 공정의 생성물을 활성 비드로 지칭한다.
- [0152] 보호 코팅을 갖는 활성 비드의 제조: 대략 35 g의 활성 비드를 미니 컬럼 유동층 코팅기에 첨가한다. 활성 비드를 유동화하고, Aquacoat®(예를 들어, Aquacoat® 에틸셀룰로스 수성 분산물, 15% w/w, 에프엠씨 바이오폴리머(FMC Biopolymer), ECD-30), Eudragit®(예를 들어, Eudragit®E PO PE-EL, 로엠 파르마 폴리머즈(Roehm Pharma Polymers)) 또는 Opadry®(예를 들어, Opadry® AMB 분산물, 20% w/w, 칼라콘(Colorcon))에 의한 코팅에 앞서 가열한다. 다음으로, 코팅 용액을 비드에 적층한다. 입구 온도, 분무 속도, 무화 압력, 및 공기 부피를 제어함으로써 분무 온도를 24℃ 내지 55℃로 제어한다. 코팅 용액 전체를 비드에 적층한 후, 비드를 건조시킨다.
- [0153] **실시예 1**
- [0154] **지연 방출 리나클로타이드 비드**
- [0155] 몇몇 방식으로 지연 방출 비드를 제조할 수 있다:
- [0156] A. 장용-코팅된 비드
- [0157] 지연 방출 비드는 위에서의 낮은 pH에 대해서는 저항성을 나타내지만 하부 GI 관의 pH(pH 5 초과) 하에서만 활성 리나클로타이드를 신속히 분해 및 방출하도록 가공될 수 있는 코팅을 포함한다. 이 카테고리의 기능성 중합체는 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체(예를 들어, Eudragit®); 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(CAS); 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS); 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP); 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체; 소듐 알기네이트 및 스테아르산; 구아 검; 및 카르보머를 포함한다.
- [0158] 장용 코팅 용액/현탁액은 장용 용해 중합체 또는 가소제, 습윤 물질, 고결방지제 및 희석제(수성 또는 유기)의 조합을 포함할 수 있다. 가소제는 필름 코트 형성을 돕기 위하여 중합체 코팅에 통상 첨가된다. 개선된 안정



성을 위하여 리나클로타이드와 장용 중합체를 분리하기 위해 장용 코팅에 앞서 서브코트가 리나클로타이드-적층 비드에 적용될 수 있다.

## 실시예 2

### Eudragit®FS30D 코팅된 DR 리나클로타이드 비드

[표 1]

리나클로타이드 코어 비드 조성

대상품	명칭	중량 백분율(%)	중량/배치(batch)(g)
1	리나클로타이드*	0.06	16.1
2	PVA	1.00	250
3	염화칼슘	0.32	80
4	히스티딘	0.68	170
5	MCC 비드	97.48	24,370
6	환석, Imperial	0.5	125
7	정제수*	95.56	13,000
8	염산	Q.S.	--
	총 건조 중량	100.04	25,011.1

[표 2]

Eudragit®FS30D 코팅된 리나클로타이드 DR 방출 비드 조성

대상품	명칭	중량 백분율(%)	양/배치(g)
1	리나클로타이드 적층 비드	75.19	1000
2	Eudragit® FS 30D	22.56	1000
3	PlasACRYL™	2.25	150
4	정제수*	-	500
	총 건조 중량	100	1330

\* 물은 코팅 공정 동안 제거된다.

## 제조 공정:

### A. 코팅 용액의 제조

코팅 용액의 제조로 비드-코팅이 시작된다. PlasACRYL™을 칭량하여 용기 내에 넣고 스탠드 믹서(stand mixer)를 사용하여 그것을 교반한다. Eudragit® FS30D를 칭량하여 교반 하에서 PlasACRYL™ 용기에 서서히 첨가한다. 정제수를 칭량하여 교반 하에서 PlasACRYL™/Eudragit® 현탁액에 서서히 첨가한다. 현탁액을 10분 동안 혼합하고, 이어서 0.5 mm 체에 통과시킨다. 중합체 현탁액은 비드 코팅할 준비가 되었다.

### B. 비드 코팅

Wurster의 유동층을 40℃로 가온한다. 리나클로타이드 코어 비드를 칭량하고 Wurster에 첨가한다. 비드를 35℃로 가온한다. 온도를 28℃ 내지 32℃로, 그리고 무화 공기 압력을 3 bar로 유지하면서 Eudragit® FS 30 D 현탁액으로 비드 코팅이 진행된다. 코팅의 종료 시에, 방출된 비드를 공기 순환식 오븐 내에 넣고 2시간 동안 40℃에서 건조시킨다.

## 실시예 3

### PVP 서브코트를 갖는 Eudragit® FS30D 코팅된 DR 리나클로타이드 비드



[0172] [표 3]

PVP 서브코트를 갖는 Eudragit® FS30D 코팅된 리나클로타이드 지연 방출 비드 조성

대상품	명칭	중량 백분율(%)	양/배치(g)
1	리나클로타이드 적층 비드	72.46	1000
2.	폴리비닐 피롤리돈(PVP k30)	3.62	50
3	Eudragit® FS 30D	21.74	1000
4	PlasACRYL™	2.17	150
5	정제수*	-	1500
	총 건조 중량	100	1380

[0173]

[0174] 제조 공정:

[0175] A. 서브코트 용액의 제조

[0176] 용기 내에, 정제수를 1000 g 칭량하여 넣고 교반 하에서 사전-칭량된 PVP에 첨가한다. 이 용액을 투명해질 때까지 혼합한다.

[0177] B. 서브코트에 의한 비드 코팅

[0178] Wurster의 유동층을 60℃로 가온한다. 리나클로타이드 코어 비드를 칭량하고 Wurster에 첨가한다. 비드를 50℃로 가온한 후, 비드 코팅을 시작한다. 코팅 동안, 생성물 온도는 45℃ 내지 50℃로 제어한다. 일단 코팅을 마무리하면, 비드를 45℃ 내지 50℃의 생성물 온도에서 30분 동안 건조시킨다.

[0179] C. Eudragit® FS30D 코팅

[0180] Eudragit® FS30D 코팅된 리나클로타이드 비드에 대한 제조 단계는 실시예 1에 제공되어 있다.

[0181] 서브코트로서 사용될 수 있는 재료는 중합체, 예컨대 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 하이프로멜로스(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 메틸 셀룰로스, 전분, 젤라틴, 텍스트린, 말토텍스트린, 폴록사머, 폴리텍스트로스, 셀락(shellac), 키토산, 알기네이트, 펙틴, 폴리에틸렌 글리콜, 구아 검, 알부민, 락타, 예컨대 만니톨, 락토스, 아이소말트, 소르비탈, 자일리톨, 말티톨, 수크로스, 트레할로스, 프룩토스, 글루코스, 텍스트로스, 에리트리톨, 수크랄로스 등, 또는 이들의 조합을 포함한다. 서브코트의 수준은 비드 제형에서 1 내지 60 중량%로 다양하다.

[0182] 실시예 4

[0183] Acryl-EZE®(Eudragit® L100-55) 코팅된 리나클로타이드 비드

[0184] [표 4]

Acryl-EZE® 코팅된 리나클로타이드 지연 방출(DR) 비드 조성

번호	성분	중량(g)	중량%
1.	리나클로타이드	5.87	0.24
2	GalenIQ™ 980	1930	78.4
3	류신	13.7	0.56
4	염화칼슘 2 수화물	30.8	1.25
5	Kollidon® 30 LP	20	3.25
6.	Acryl-Eze®(Eudragit® L100)	1600	16.3
7	0.01N HCl	Q.S.	--
8	정제수*	Q.S.	--
	총계	3600.37	100.0

\* 물은 코팅 공정 동안 제거된다.

[0185]

[0186] 제조 공정:

[0187] A. PVP 용액의 제조

[0188] 스테인리스 강 자르(jar) 내에, 물을 2000 g 칭량하여 넣는다. PVP를 교반 하에서 첨가한다. 이 용액을 투명해질 때까지 혼합한다. 류신 및 염화칼슘을 칭량하고, 교반 하에서 PVP 용액에 첨가한다. 이 용액을 투명해질 때까지 혼합한다. 이 용액을 pH 2로 조정하고, 이어서 리나클로타이드를 첨가하고 투명 용액이 한번 더 얻어질 때까지 혼합한다.

[0189] B. Acryl-EZE® 현탁액의 제조

[0190] 스테인리스 강 자르 내에, 증류수를 8000 g 칭량하여 넣는다. Acryl-EZE®를 칭량하고 그 물에 첨가한다. 현탁액을 스탠드 믹서를 사용하여 20분 동안 혼합한다. 현탁액을 #60 메쉬 스크린에 통과시킨다.

[0191] C. 코팅

[0192] 아이소말트 비드를 칭량하고, 유동층이 50℃로 가온된 Wurster에 첨가한다. 약물 용액을 분무하기 시작하며, 이때 생성물 온도는 약 40℃이다. 약물 용액의 분무를 마무리한 후에, 30분 동안 비드를 건조시키며, 이때 생성물 온도는 약 40℃이다. Acryl-EZE® 코트를 분무하기 시작하고, 생성물 온도를 약 30℃로 유지한다. Acryl-EZE® 코팅의 종료 시에, 30분 동안 비드를 건조시키며, 이때 생성물 온도는 약 30℃이다.

[0193] Acryl-EZE® 코팅된 리나클로타이드 DR 비드의 용해

비드	0.1 N HCl	아세트산염 완충액, pH 4.5	인산염 완충 식염수, pH 7.4
BN0005656B(40% 중량 증가(Wt Gain))	N.D.*	79.9	86.58
BN0005656B(50% 중량 증가)	N.D.	79.47	87.09
BN0005656B(60% 중량 증가)	N.D.	79.97	88.19

[0194]

[0195] 상이한 장내 pH에서의 약물 용해를 달성하기 위하여, Acryl-EZE®(Eudragit® L100-55; 5.5 초과 pH에서 용해됨)가 다른 메타크릴레이트 중합체, 예컨대 Eudragit® L(pH 6에서 용해됨), Eudragit® S 및 Eudragit® FS30D(pH 7에서 용해됨), 또는 이들의 조합으로 대체될 수 있다. 예를 들어, (i) 형태 1: Acryl-EZE®-코팅된 비드를 사용하여 pH > 5.5에서 약물이 용해됨; (ii) 형태 2: Eudragit® L/S(50:50)에 의한 코팅을 사용함으로써 pH > 6.5에서 약물이 방출됨; (iii) 형태 4: 비드를 Eudragit® FS30D로 코팅함으로써 pH 7에서 약물이 방출됨. 게다가, GI 관의 상이한 부위에서의 펄스식 전달(pulsatile delivery)을 제공하기 위하여 이들 유형 중 둘 이상의 유형의 비드들이 캡슐 내에 넣어질 수 있다. 예를 들어, 하나의 캡슐 내에 DR 비드가 형태 1의 비드와 조합되거나, 또는 형태 1 및 형태 2의 비드들의 조합, 또는 형태 2 및 형태 3의 비드들의 조합, 또는 형태 1 및 형태 2 및 형태 3의 비드들의 조합 등을 사용하여 조합된다.

[0196] 실시예 5

[0197] HPMCAS 코팅된 리나클로타이드 DR 비드

[0198] [표 5]

HPMCAS 코팅된 리나클로타이드 지연 방출(DR) 비드 조성

대상품	명칭	중량 백분율(%)	양/배치(g)
1	리나클로타이드 적층 비드	75.3	1000
2	Aquacoat® AS-LG(HPMCAS)	15.06	200
3	트라이에틸 시트레이트	4.43	58.8
4	활석	4.74	63
5	소듐 라우릴 설페이트	0.47	6.3
6	정제수*	-	3000
	총 건조 중량	100	1328.1

[0199]

[0200] 실시예 6

[0201] 에틸 셀룰로스 코팅된 리나클로타이드 DR 비드

[0202] [표 6]

에틸 셀룰로스 코팅된 리나클로타이드 지연 방출(DR) 비드 조성

대상품	명칭	중량 백분율(%)	양/배치(g)
1	리나클로타이드 적층 비드	75.3	1000
2	에틸 셀룰로스	15.06	200
3	트라이에틸 시트레이트	4.43	58.8
4	활석	4.74	63
5	소듐 라우릴 설페이트	0.47	6.3
6	정제수*	-	3000
	총 건조 중량	100	1328.1

[0203]

[0204] 유사하게, 리나클로타이드 비드를 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트(CAT), 셀룰로스 아세테이트 석시네이트(CAS), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 및 다른 공중합체와 같은 다른 장용 중합체로 코팅할 수 있다. 중합체 필름 형성을 돕기 위하여, 트라이에틸 시트레이트(TEC), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 아세틸화 모노글리세라이드(AMG), 또는 이들의 조합과 같은 가소제를 중합체 코팅 용액에 첨가한다. 게다가, 계면활성제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트, 폴리소르베이트를 습윤제로서 코팅 용액에 첨가한다. 장용 약물 방출을 보장하기 위하여, 비드의 크기 및 형상 및 서브코트의 특성에 따라 5 내지 80%의 중량 백분율로 중합체 코팅을 적용한다.

[0205] 실시예 7

[0206] 지연 방출 리나클로타이드 정제

[0207] 리나클로타이드를 지연 약물 방출을 위한 정제로 제형화할 수 있다. 동일한 부피의 비드와 대비하여, 정제는 훨씬 더 작은 비표면적을 갖는데, 이에 의해 그것은 습도, 산화, 탈아미드화 등과 같은 환경적 인자들에 의해 유발되는 분해가 잠재적으로 덜 일어나기 쉽다. 게다가, 정제의 더 작은 표면적은, 그러한 투여 형태의 표면을 덮는 데 훨씬 더 적은 코팅 재료를 필요로 하기 때문에, 장용 코팅이 필요할 때 유리해질 수 있다.

[0208] 장용-코팅된 정제

[0209] 장용 코팅을 정제 코팅 팬 내에서 적용할 수 있으며, 지연 방출 비드에 사용되는 코팅을 정제에 사용하여 지연 방출 정제를 형성할 수 있다. 정제 상에의 코팅 중합체의 양은 정제의 크기, 형상 및 표면 특성에 따라 5 내지 60%(중량 증가)로 변동될 수 있다. 리나클로타이드를 장용 또는 기능성 코트로부터 분리하기 위해 서브코트가 정제에 적용될 수 있다.

[0210] 실시예 8

[0211] [표 7]

Eudragit® FS30D 코팅된 리나클로타이드 지연 방출(DR) 정제 조성

	성분	중량%	중량(kg)
유동층 과립화			
1.	리나클로타이드	0.3	2.94
2	아이소말트	93.7	937
3	히스티딘	0.46	4.6
4	염화칼슘 2 수화물	2.57	25.7
5	폴리비닐 피롤리돈(PVP)	3	30
6	0.01N HCl	Q.S.	Q.S.
7	정제수	Q.S.	Q.S.
블렌딩 및 압축			
i	리나클로타이드 과립	27.85	139.25
ii	아이소말트	60.9	304.5
iii	크로스포비돈	10	50
iv	마그네슘 스테아레이트	0.75	3.75
vi	활석	0.5	2.5
장용 코팅			
	리나클로타이드 정제	75.19	1000
	Eudragit® FS 30D	22.56	1000
	PlasACRYL™	2.25	150
	정제수*	-	500
	총 건조 중량	100	1330

[0212]

[0213] 제조 공정:

[0214] A. 정제

[0215] 물 중에 PVP, 히스티딘 및 염화칼슘을 용해시키고, 용액 pH를 2로 조정하고, 리나클로타이드를 용해시킴으로써 과립화 용액을 제조할 수 있다. 과립화 용액을 충전제 아이소말트 상에 분무함으로써 유동층 내에서 과립화를 수행한다. 과립화의 종료 시에, 30분 동안 과립을 건조시킨다. 이어서, 아이소말트, 크로스포비돈, Mg 스테아레이트 및 활석을 비롯한 정제 성분들과 균일해질 때까지 과립을 블렌딩하고, 정제로 압축한다.

[0216] B. 장용 코팅

[0217] 실시예 1에 기재된 바와 같이 Eudragit® FS30D 현탁액을 제조할 수 있다. 정제 코팅을 위하여, 리나클로타이드 코어 정제를 팬 코팅기 내에 넣고 최대 35℃로 가온한다. 생성물 온도를 28℃ 내지 32℃로, 그리고 무화 공기 압력을 3 bar로 유지하면서, Eudragit® FS 30 D 현탁액으로 정제 코팅을 시작한다. 코팅의 종료 시에, 정제를 방출하고 그것을 공기 순환식 오븐 내에 넣고 40℃에서 2시간 동안 건조시킨다.

[0218] 유사하게, 다양한 중량 증가로 지연 방출 정제를 형성하기 위해 Eudragit® L, S, 에틸 셀룰로스, HPMCAS, PVAP, CAP, CAS 등과 같은 다른 장용 코팅이 또한 적용될 수 있다.

[0219] 장용-코팅된 과립

[0220] 장용 코팅을 또한 약물 과립에 적용할 수 있으며, 장용-코팅된 과립을 정제로 압축함으로써 지연 방출 정제를 제조할 수 있다. 과립은 증가된 표면적을 가지며, 과립 표면을 완전히 덮기 위하여 더 많은 양의 코팅을 필요로 한다. 일단 정제가 봉해되면, 장용-코팅된 과립은 정제에 비하여 더 일관된 방식으로 리나클로타이드를 방출한다. 단일 또는 수 개의 과립에 대한 코팅 불량은 리나클로타이드의 투여 형태의 전체 성능에 더 적은 영향을 가질 것이다.

[0221] 실시예 9

[0222] [표 8]

Eudragit® FS30D 코팅된 리나클로타이드 지연 방출(DR) 과립 조성			
	성분	중량%	중량(g)
유동층 과립화			
1.	리나클로타이드	0.3	2.94
2	아이소말트	93.7	937
3	히스티딘	0.46	4.6
4	염화칼슘 2 수화물	2.57	25.7
5	폴리비닐 피롤리돈(PVP)	3	30
6	0.01N HCl	Q.S.	Q.S.
7	정제수	Q.S.	Q.S.
과립 장용 코팅			
a	리나클로타이드 과립	75.19	1000
b	Eudragit® FS 30D	22.56	1000
c	PlasACRYL™	2.25	150
d	정제수	-	500
블렌딩 및 압축			
i	장용-코팅된 리나클로타이드 과립	37.04	185.2
ii	아이소말트	51.71	258.55
iii	크로스포비돈	10	50
iv	마그네슘 스테아레이트	0.75	3.75
vi	환석	0.5	2.5
	총계	100	500

[0223]

[0224] DR 매트릭스 정제

[0225] 지연 약물 방출을 달성하기 위하여 매트릭스 정제를 또한 제형화할 수 있다. 장용 코팅을 위한 중합체를 리나클로타이드 과립을 위한 충전제로서, 또는 정제를 위한 매트릭스(충전제)로서 사용할 수 있다.

[0226] 실시예 10

[0227] [표 9]

DR 과립으로 제조된 리나클로타이드 DR 매트릭스 정제

	성분	중량%	중량(kg)
유동층 과립화			
1.	리나클로타이드	0.3	2.94
2	Eudragit® L100	93.7	937
3	히스티딘	0.46	4.6
4	염화칼슘 2 수화물	2.57	25.7
5	폴리비닐 피롤리돈(PVP)	3	30
6	0.01N HCl	Q.S.	Q.S.
7	정제수	Q.S.	Q.S.
블렌딩 및 압축			
i	리나클로타이드 과립	27.85	139.25
ii	아이소말트	60.9	304.5
iii	크로스포비돈	10	50
iv	마그네슘 스테아레이트	0.75	3.75
vi	활석	0.5	2.5

[0228]

[0229] 실시예 11

[0230] [표 10]

리나클로타이드 DR 매트릭스 정제

	성분	중량%	중량(kg)
유동층 과립화			
1.	리나클로타이드	0.3	2.94
2	아이소말트	93.7	937
3	히스티딘	0.46	4.6
4	염화칼슘 2 수화물	2.57	25.7
5	폴리비닐 피롤리돈(PVP)	3	30
6	0.01N HCl	Q.S.	Q.S.
7	정제수	Q.S.	Q.S.
블렌딩 및 압축			
i	리나클로타이드 과립	27.85	139.25
ii	Eudragit® L100	60.9	304.5
iii	크로스포비돈	10	50
iv	마그네슘 스테아레이트	0.75	3.75
vi	활석	0.5	2.5

[0231]

[0232] 상기 2개의 실시예에서, Eudragit® L100은 정제에서의 5 내지 90%의 중량 백분을 또는 증가로 다른 장용 용해 중합체(Eudragit® S, Eudragit® FS30D, Acryl-EZE®, HPMCAS, HPMCP, CAP, CAS, PVAP 등)로 대체될 수 있다.

[0233] 실시예 12

[0234] **리나클로타이드의 지연 방출을 위한 장용-코팅된 캡슐**

[0235] 비드, 과립 또는 정제에 직접 적용되는 것 이외에도, 장용 코팅은 또한 캡슐에 적용할 수 있다. 캡슐 코팅은 충전된 캡슐에 대해 수행할 수 있다. 깨끗하고 매끄러운 표면을 생성하기 위해 캡슐을 먼저 제진(de-dust)할 것이다. 캡슐 캡과 몸통 사이의 연결부 주위의 코팅 결함을 피하기 위해, 세정된 캡슐을 코팅 전에 밴딩한다. 밴딩된 캡슐을 코팅 팬 내에서 장용 코팅으로 코팅한다.

[0236] 장용 코팅은 젤라틴 또는 HPMC 캡슐에 적용할 수 있으며, 캡슐 코팅의 크기 및 특성에 따라 5 내지 60% 중량 증가로 적용할 수 있다.

[0237] **실시예 13**

[0238] **리나클로타이드를 포함하는 지연 방출 조성물**

[0239] 리나클로타이드를 포함하는 지연 방출 캡슐을 회장 또는 결장을 표적으로 하여 제형화할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐 내에 담긴 리나클로타이드 정제, 캡슐 또는 리나클로타이드 코팅된 비드의 장용 코팅에 기초한 pH 촉발 방출을 포함하도록 조성물을 제형화한다. 이 조성물은 2가 양이온 및 아미노산과 같은 안정화 첨가제를 추가로 포함하도록 제형화할 수 있다. 결합제로서뿐만 아니라 리나클로타이드와 장용 코팅 사이의 보호층으로서 PVA를 사용할 수 있다. (비드, 캡슐 또는 정제로서의) 리나클로타이드 또는 PVA 오버코트를 갖는 리나클로타이드를 추가의 장용 코팅(예를 들어, Eudragit® FS30D, Eudragit® S100, Eudragit® L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L 30D-55)으로 코팅할 수 있는데, 이러한 추가의 장용 코팅은 pH 의존적 방식으로 용해되어 GI 관의 회장에서 7의 적절한 pH에서 방출된다. 장용 코팅은 상이한 유형들의 Eudragit®를 배합한 블렌드로 이루어질 수 있다 - 상이한 비의 Eudragit® S100 / Eudragit® L100; 다양한 비의 Eudragit® S100 / Eudragit® L100-55; 다양한 비의 Eudragit® FS30D/Eudragit® L 30D-55, Eudragit® FS30DEudragit® S / Eudragit® RS 또는 EC. 이 조성물은 트라이에틸시트레이트와 같은 가소제를 비롯한 다른 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이 코팅은 관련 pH 촉발 방출을 촉진하기 위하여 현탁된 고체로서 봉해제를 추가로 포함할 수 있다 - 그 결과 크로스카르멜로스 소듐 / Eudragit® S로서의 혼합 시스템이 생성된다. 가공 용이성을 위하여, 점착방지제(예를 들어, 활석, Aerosil® 200 또는 PlasAcryl™)를 사용하여 비드들이 달라붙는 것을 방지할 수 있다.

[0240] 추가로, 2가지 Eudragit® 코팅을 적용하여, 일단 GI 관 내의 원하는 pH 영역에 도달하면 신속한 방출을 보장할 수 있다 - 부분 중화된 코팅 시스템을 포함함. 완충제, 예컨대 인산수소칼륨을 2가지 Eudragit® 필름 중 하나의 필름 내에 포함시킬 수 있다. 대안적인 비-Eudragit® pH 의존성 필름 코팅은 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS, 예를 들어, Aqoat® AS-HF), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP, 예를 들어, Aquateric®) 또는 셀락을 포함한다.

[0241] **실시예 14**

[0242] **DR 과립/비드 및 IR 과립/비드를 갖는 리나클로타이드 조성물**

[0243] IR 과립 및 DR 과립을 하나의 정제로 압축함으로써 DR 정제를 제형화할 수 있다. 대안적으로, IR 및 DR 제형을 하나의 제형으로 일체화하여 원하는 용해 반응속도론(dissolution kinetics)을 달성할 수 있다. 예를 들어, 즉시 방출 약물 층을 하기에 예시된 바와 같이 DR 부분을 함유하는 비드/과립 상에 외부 층 또는 하부 층으로서 적용할 수 있다.



[0244] [표 11]

IR 외부 층을 갖는 리나클로타이드 DR 비드의 조성

성분	중량%	배치당 중량(kg)
<b>리나클로타이드 IR 비드</b>		
리나클로타이드*	0.06	16.1
PVA	1.00	250
염화칼슘	0.32	80
히스티딘	0.68	170
MCC 비드	97.48	24,370
활석, Imperial	0.5	125
정제수*	95.56	13,000
<b>Eudragit FS30D 로 코팅된 리나클로타이드 DR 비드</b>		
리나클로타이드 적층 비드	75.19	1000
Eudragit FS 30D	22.56	1000
PlasACRYL™	2.25	150
정제수*	-	500
<b>IR 외부 층을 갖는 리나클로타이드 DR 비드</b>		
리나클로타이드 DR 비드	98.47	299.25
리나클로타이드	0.05	0.145
PVA	0.74	2.25
염화칼슘	0.24	0.72
히스티딘	0.50	1.53
정제수*	-	117
총 중량	100	303.895

\*물은 제조 공정 동안 생성물로부터 제거된다.

[0245]

[0246] 실시예 15

[0247] 리나클로타이드 지속 방출(SR) 제형

[0248] 지속 방출 제형에서는, 리나클로타이드가 수 시간 내지 수 일의 기간에 걸쳐 느리고 일정한 방식으로 방출되어, 연장된 기간에 걸쳐 혈류 중 유효 약물 수준을 유지하게 되고 투여 빈도를 감소시킴으로써 환자 순응도를 증가시키게 된다.

[0249] 약물 방출을 지속시키기 위해 가장 빈번하게 사용되는 접근은 활성 약물이 내부에 매립되는 매트릭스 시스템의 형성을 통해서이다. 매트릭스 시스템은 종종 하기의 카테고리에 속하는 방출 제어 물질의 사용을 포함한다: 1) 높은 겔화 능력(gelting capacity)을 갖는 친수성 중합체, 예컨대 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스, 카르보폴, 구아 검, 한천, 알기네이트, 만노스, 갈락토스, 잔탄 검, 키토산, 변성 전분, 폴리아크릴아미드, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 가교결합된 폴리비닐 알코올, 폴리하이드록시에틸 메틸아크릴레이트(PHEMA) 등;

[0250] 2) 소수성 재료, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리비닐 클로라이드, 에틸 셀룰로스, 아크릴레이트 중합체 및 이들의 공중합체; 3) 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리 (락트-글리콜)산(PLGA), 폴리 카프로락톤(PCL), 폴리무수물, 폴리오르토에스테르 등.

[0251] 실시예 16

[0252] 리나클로타이드를 포함하는 pH 및 시간 방출 조성물

[0253] 장용 코팅(pH 의존성 방출)과 시간 방출 코팅(time release coating)을 조합한 지연 방출 조성물을 경질 젤라틴 캡슐 내에 담긴 리나클로타이드 정제, 캡슐 또는 리나클로타이드 코팅된 비드에 적용할 수 있다. 이 조성물은 2가 양이온 및 아미노산과 같은 안정화 첨가제와 함께 제형화할 수 있다. 결합제로서뿐만 아니라 리나클로타이드와 장용 코팅 사이의 보호층으로서 PVA를 사용할 수 있다.

[0254] 하이드록시프로필 셀룰로스를, 리나클로타이드 또는 추가의 보호 PVA 층으로 코팅된 리나클로타이드 위의 오버 코트로서 또는 시간 방출 중합체로서 사용할 수 있다. 이 조성물은 pH 의존성 방출 장용 코팅(예를 들어, Eudragit®)으로 코팅될 수 있다. 2개의 상이한 Eudragit® 코팅을 적용할 수 있는데, 외부 Eudragit® FS 코팅은 (회장 및 회맹 판막의 영역에서의 방출을 위하여) pH 6.8에서 용해된다. Eudragit® FS에 의한 내부 코팅에 대한 코팅 제형은 Eudragit® FS30D, Eudragit® L 30D-55, 글리세릴 모노스테아레이트, Tween® 80 및 물



을 함유할 수 있다. 결장에서의 약물의 지속 방출을 가능하게 하기 위하여 내부 Eudragit® RL-RS 층을 적용할 수 있다. 두 층 모두 앞서 기재된 바와 같이 리나클로타이드로 코팅되거나 또는 보호 PVA 코트를 갖는 리나클로타이드로 코팅된 비드 위에 적용될 것이다. Eudragit® RL - RS에 의한 내부 코팅에 대한 코팅 제형은 Eudragit® RL30D, Eudragit® RS30D, 글리세릴 모노스테아레이트, 트라이에틸 시트레이트, Tween® 80 및 물을 포함할 수 있다.

[0255] 실시예 17

[0256] 리나클로타이드를 포함하는 pH 및 미생물 촉발 방출 조성물

[0257] 리나클로타이드의 지연 방출 조성물을 pH 의존성 방출을 위한 장용 코팅과 미생물 촉발 방출 층(예를 들어, 생분해성 중합체)의 조합과 함께 제형화할 수 있으며, 이때 이러한 장용 코팅 및 미생물 촉발 방출 층은 경질 젤라틴 캡슐 내에 담긴 리나클로타이드 정제, 캡슐 또는 리나클로타이드 코팅된 비드에 적용될 수 있다. 이 조성물은 2가 양이온 또는 아미노산과 같은 안정화 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 결합제로서뿐만 아니라 리나클로타이드와 장용 코팅 사이의 보호층으로서 PVA를 사용할 수 있다. 생분해성 중합체를, 리나클로타이드 또는 추가의 보호 PVA 층으로 코팅된 리나클로타이드 위의 오버코트로서 방출 기능으로서 사용할 수 있다. 생분해성 중합체는 식물, 동물 또는 미생물 기원의 천연 발생 다당류, 예컨대 펙틴, 키토산, 콘드로이틴 설페이트, 갈락토만난 및 아밀로스를 기재로 한 필름 코팅될 수 있다. 이러한 조성물은, 예를 들어 HPMC/펙틴, 에틸 셀룰로스/펙틴, 셀룰로스 아세테이트/펙틴, 키토산/펙틴 또는 펙틴/Eudragit®(예를 들어, Eudragit® RS 30D)와의 혼합 코팅 또는 코팅 조합을 포함할 수 있다. 이 조성물은 추가 부형제, 예컨대 가소제를 포함할 수 있다. PVA가, 예를 들어 키토산과의 조합에서, 필름 형성 중합체로서 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 회장에 대한 리나클로타이드의 더 효과적인 방출을 위하여 추가의 pH 의존성 장용 코팅(예를 들어, Eudragit®)을 추가로 포함할 수 있다.

[0258] 실시예 18

[0259] 예시적인 펩타이드의 함량 및 순도의 측정

[0260] 리나클로타이드 함량 및 순도는 Chemstation Rev A.09.03 소프트웨어를 갖는 애질런트 시리즈(Agilent Series) 1100 LC 시스템 또는 동등물을 사용하여 역상 구배 액체 크로마토그래피에 의해 결정될 수 있다. YMC Pro™ C18 컬럼(치수: 3.0 × 150 mm, 3.5 μm, 120 Å; 미국 매사추세츠주 밀포드 소재의 워터스 코퍼레이션(Waters Corp.)) 또는 동등물을 사용하고 40℃에서 유지한다. 이동상 A(MPA)는 0.1% 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물로 이루어지며, 한편 이동상 B(MPB)는 95% 아세토니트릴:(0.1% 트라이플루오로아세트산을 함유하는) 5% 물로 이루어진다. 리나클로타이드의 용리는 28분 후에 0% MPB로부터 47% MPB로의 구배, 그 후 4분 후에 100% MPB로의 램프(ramp)에 의해 달성되며, 이때 100% MPB에서 5분 유지하여 컬럼을 세척한다. 1분 후에 0% MPB로 회귀한 후, 100% MPA에서 10분 유지하여 컬럼의 재평형화를 수행한다. 유량은 0.6 mL/min이고 220 nm의 UV에 의해 검출이 달성된다.

[0261] 실시예 19

[0262] 시험관내 약물 방출 시험

[0263] USP XXIV 타입 II 패들 용해 장치(모델 PTWS, 독일 하인부르크 소재의 파르마 테스트(Pharma Test))를 사용하여 용해 시험을 행함으로써, 코팅된 정제로부터의 리나클로타이드 방출을 평가할 수 있다. 37.0 ± 0.5℃로 유지된 900 ml 용해 매체 중에서 100 rpm의 패들 속도로 3회 반복하여 시험을 수행한다. 정제를 먼저 위 체류를 시뮬레이션하기 위해 0.1 N 염산(pH 1.2) 중에서 30분 또는 2시간 동안 시험하고, 이어서 소장 pH 조건과 유사한, 다양한 pH 및 이온 조성의 완충 매체 중에서 6시간 동안 시험한다. 2가지 공정서 완충 매체(compendial buffer media), 즉 0.067 M 혼합 인산나트륨 및 인산칼륨 (쇠렌센(Sorensen)의) 완충액 및 0.05 M 인산칼륨 완충액 중에서 pH 6.8 내지 7.4에서만뿐만 아니라, 장액의 이온 조성과 유사한 pH 7.4 다가-전해질 염 용액(헝크스(Hanks)) 완충액 중에서 리나클로타이드 방출을 평가할 수 있다. 모든 완충액은 사용 전에 탈이온수로 새로 준비하고 헬륨으로 스파지함으로써 탈기한다. 이러한 투여 형태로부터 방출되는 리나클로타이드의 양은 실시예 16에 기재된 바와 같이 역상 구배 액체 크로마토그래피로 결정할 수 있다.

[0264] 실시예 20

[0265] 펙틴 및 에틸셀룰로스로 코팅된 비드에 관한 용해 연구

[0266] 상이한 양의 펙틴 및 Surelease®를 함유하는 3개의 코트 제형을 제조하고 상이한 필름 두께로 리나클로타이드

비드 상에 코팅할 수 있다. 증류수 중 펙틴 USP의 2% (w/v) 용액을 Surelease® 및 증류수와, 펙틴(P) 대 Surelease®(S)의 비가 중량 기준으로 1:12가 되도록 혼합함으로써 코트 제형 1(F1)을 제조한다. 코트 제형 2(F2)를 유사한 방식으로 제조하지만, 증류수 중 펙틴 USP의 3% (w/v) 용액을 Surelease® 및 증류수와 함께, 펙틴(P) 대 Surelease®(S)의 비가 중량 기준으로 1:6이 되도록 사용함으로써 제조한다. 증류수 중 펙틴 USP의 5% (w/v) 용액을 Surelease® 및 증류수와, 펙틴(P) 대 Surelease®(S)의 비가 중량 기준으로 1:3이 되도록 혼합함으로써 코트 제형 3(F3)을 제조한다. 래버러토리 에어로매틱 스트레아-1(laboratory Aeromatic Strea-1) 유동층 코팅기(니로-에어로매틱(Niro-Aeromatic), 미국 매사추세츠주 콜럼비아 소재)를 사용하여 코팅을 수행한다. 50℃ 입구 온도에서 코팅을 수행하고, 래빗 연동 펌프(rabbit peristaltic pump)(레인인 인스트루먼트 컴퍼니 인크.(Rainin Instrument Co. Inc.), 미국 매사추세츠주 워번 소재) 및 25 psi의 무화 공기 압력을 사용하여 2 ml/min의 분무 속도로 1.0 mm 분무 노즐을 통해 코팅 용액을 적용하였다. 코팅 용액을 리나클로타이드 비드 상에 상이한 코트 두께가 형성되도록 코팅한다. 필름 두께는 코팅되지 않은 비드의 중량과 대비하여 사용된 증가된 중량의 이론상 백분율(theoretical percentage of the weight gained, TWG)로 표현된다. 비드를 코트 제형 F1에 대해서는 9%, 14%, 16% 및 18% 중량 증가로, 코트 제형 F2에 대해서는 12%, 25%, 30% 및 35% 중량 증가로, 그리고 코트 제형 F3에 대해서는 25%, 35%, 45% 및 55% 중량 증가로 코팅하였다. 코팅된 비드를 50℃에서 30분 동안 경화시켰다.

[0267] 코팅된 비드로부터의 리나클로타이드 방출을 USP 바스켓 방법(basket method)에 따라 용해 시험기(VK 7000 용해 시험 스테이션(Dissolution Testing Station), 미국 뉴저지주 소재의 반켈 인더스트리즈, 인크.(Vankel Industries, Inc.))에서 평가할 수 있다. 모든 시험은 50 rpm의 패들 회전 속도로 37 ± 0.5℃로 유지된 900 ml의 용해 매체 중에서 수행한다. GI 관 내에서 통과하는 동안 접하게 될 가능성이 높은 pH 및 시간을 시뮬레이션하는 조건 하에서 용해 연구를 수행한다. 3 ml의 효소를 첨가하거나 첨가하지 않고서, pH 1.4에서 2시간 동안은 시뮬레이션된 위액(SGF)을, 이어서 pH 7.4에서 4시간 동안은 시뮬레이션된 소장액(SSIF)을, 이어서 pH 6에서 적어도 6시간 동안은(또는 100% 약물 방출 시까지는) 시뮬레이션된 맹장액(SCF)을 사용하여 시험을 수행한다. 완충액 pH 6을 사용하여 맹장의 평균 pH와 이들 효소의 활성화에 대한 최적 pH 사이를 절충하였다. 이러한 투여 형태로부터 방출되는 리나클로타이드의 양은 실시예 16에 기재된 바와 같이 역상 구배 액체 크로마토그래피로 결정한다. 각각의 용해 실험에 대하여, 동일한 조건 하에서 동시에 2회 반복하여 실시한다. SSIF 중에 있는지 4시간 후, 펙틴분해 효소를 용해 용기들 중 하나에 첨가하고 다른 하나에는 첨가하지 않는다. 따라서, 하나는 효소가 있는 상태에서의 방출 연구이고, 다른 하나는 효소가 없는 상태에서의 방출 연구이다. 각각의 용해 실험을 3회 반복한다(n=3).

#### [0268] 실시예 21

#### [0269] 리나클로타이드 정제 방출 프로파일

[0270] 리나클로타이드 정제 방출 프로파일을 3개의 지연 방출 제형에 대해 다양한 pH에서 시험하였다. 샘플 181-64B는 100 µg 용량의 리나클로타이드, Opadry® II의 서브코트, 및 활석 및 Eudragit® FS 30D의 기능성 코트를 함유한다. 샘플 181-64C는 100 µg 용량의 리나클로타이드, Opadry II의 서브코트, 및 Eudragit® FS 30D 및 Eudragit® PlasAcryl™의 기능성 코트를 함유한다. 로트(Lot) 181-64B 및 로트 181-64C에 대한 방출 프로파일이 도 1에 제공되어 있다. 25 µg 용량의 리나클로타이드의 방출 프로파일이 도 2에 제공되어 있다.

#### [0271] 실시예 22

#### [0272] 리나클로타이드 정제 제조

[0273] 먼저 다음 코어 정제 성분들을 제조함으로써 지연 방출 정제를 제조할 수 있다: 플라세보 베이스, 리나클로타이드 750 µg/225 mg 베이스, 및 예비과립화된 충전제.

[0274] 과립화 제조 공정:

[0275] 이들 정제 성분은 정제 압축 전에 블렌딩하기 위하여 별개의 과립화물(granulation)들로 제조할 수 있다. 별개의 정제 성분들, 예컨대 플라세보 베이스 및 예비과립화된 충전제 베이스의 사용은 무엇보다도 정제에 대한 안정성 및 방출 프로파일에 대한 유리한 특성을 제공하였다. 예를 들어, 표 12에 열거된 모든 정제 성분들은 습식 과립화(wet granulation)에 의해 별개로 제조하여 압축 전에 블렌딩하거나 또는 함께 블렌딩하여 습식 과립화를 위한 혼합물로서 가공할 수 있다. 다른 공정에서는, 표 12에 열거된 정제 성분들을 건식 과립화에 의해 별개로 제조하여 압축 전에 블렌딩하거나 또는 함께 블렌딩하여 건식 과립화를 위한 혼합물로서 가공할 수 있다. 다른 공정에서는, 정제 성분들을 압축을 위하여 직접 블렌딩한다. 바람직한 공정에서는, 예비과립화된

충전제 베이스 및/또는 플라세보 베이스를 습식 과립화를 통해 제조하고, 750 µg/225 mg 리나클로타이드 베이스와 혼합하기 전에 건조시킨다. 리나클로타이드 베이스는 습식 과립화 공정에 의해 또는 Wurster 코팅 공정에 의해 제조할 수 있다. 이 바람직한 공정은 가공 동안 리나클로타이드에 대한 수분 노출을 감소시켜 정제 코어 내의 잔류 수분을 최소화함으로써 정제에 대한 안정성에 있어서 추가의 이득을 나타내었다.

[표 12]

다양한 정제 강도를 위한 성분

강도	플라세보	25 µg	50 µg	75 µg	100 µg	150 µg	290 µg
플라세보 베이스(%)	20.00	16.67	13.33	10.00	6.67	3.33	0.00
리나클로타이드 베이스 (즉, 750 µg/225 mg 베이스(%))	0.00	3.33	6.67	10.00	13.33	16.67	38.67
예비과립화된 충전제(%)	78.75	78.75	78.75	78.75	78.75	78.75	62.58
마그네슘 스테아레이트(%)	1.25	1.25%	1.25%	1.25%	1.25%	1.25%	1.25%
총계(%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

이어서, 상기 블렌드를 적합한 정제 프레스 상에서 225 mg의 목표 코어 정제 중량에 이르기까지 압축한다. 천공된 팬 코팅기 내에, 서브코트(OPADRY® II)를 4% w/w의 중량 증가로 첨가한다. 코팅 동안의 수분 흡수가 최소한으로 유지되도록 코팅 조건을 설정하고 모니터링해야 한다. 건조 감량(loss on drying)(LOD)에 의해 측정할 때, 서브코팅된 정제는 1.5% 이하의 LOD를 가져야 한다. 천공된 팬 코팅기 내에서, 서브코팅된 정제 상에 기능성 코트를 첨가한다. 기능성 코트는 Eudragit® FS30D 또는 Eudragit® S100이다. 기능성 코트를 5 mg 중합체 중량/cm<sup>2</sup> 정제 표면으로 적용한다. 이는 기능성 코팅 동안 대략 4.5% 총 중합체 중량 증가가 된다. 코팅 동안의 수분 흡수가 최소한으로 유지되도록 코팅 조건을 설정하고 모니터링해야 한다. 건조 감량에 의해 측정할 때, 기능성 코팅된 정제는 2.0% 이하의 LOD를 가져야 한다.

플라세보 베이스 제조:

표 13은 플라세보 베이스 과립화물에 대한 제형을 나타낸다:

[표 13]

플라세보 베이스 과립화물의 제형

성분	% w/w	양(g)
L-히스티딘	2.26	112.9
염화칼슘 2 수화물	1.07	53.5
폴리비닐 알코올	1.50	75.0
미정질 셀룰로스	95.17	4758.6
염산, 순수, 발연, 물 중 37% 용액		
처리수(treated water)		
총계	100	5000

플라세보 베이스 조제물은 먼저 표 14의 원료를 제공함으로써 제조할 수 있다.

[표 14]

플라세보 베이스 제조를 위한 원료

성분	양(g)
L-히스티딘	242.2
염화칼슘 2 수화물	114.8
폴리비닐 알코올	160.9
미정질 셀룰로스	4758.6

[0286] 혼합 용기의 중량을 빈 상태로 측정하고  $2682.1 \pm 5.0$  g의 처리수를 용기 내에 첨가한다. 믹서를 셋업하고 물을 교반하기 시작한다. 교반하면서 EMPROVE®를 물에 첨가하고 타이머 작동을 시작한다. 커버를 덮고 교반하면서 용액을 70C로 가열하고, 재료가 시각적으로 용해될 때까지 온도를 유지한다.

[0287] 염산으로 용액의 pH를 1.5로 조정한다. 교반하면서 염화칼슘 2수화물을 용액에 첨가한다. 용해될 때까지 혼합한다. 교반하면서 L-히스티딘을 용액에 첨가한다. 대략 15분 동안 교반한다. 초기 pH를 기록한다. 염산으로 용액의 pH를 5.0으로 조정한다. 용액의 최종 pH 및 염산 첨가량을 기록한다. 모든 재료가 용해될 때까지 혼합한다. 혼합하면서, 염산으로 용액의 pH를 2.5로 조정한다. 용액의 최종 pH 및 염산 첨가량을 기록한다. 고전단 과립화기에 25 L 볼(bowl), 혼합 블레이드 및 초퍼(chopper)가 과립화를 위하여 적절히 셋업됨을 확실히 한다. 미정질 셀룰로스를 16 메쉬 스크린에 통과시켜 과립화기 볼 내에 들어가게 한다. 첨가되는 과립화 용액의 순중량(net weight)을 계산한다: 하기 파라미터로 혼합하면서, 과립화 용액을 대략 300 g/min의 속도로 과립화기 내로 펌핑한다: 임펠러 속도 1(290 rpm, 5.5 m/s 선단 속도), 초퍼 속도 1(1760 rpm). 과립화기를 정지하고 볼의 측면 및 바닥을 긁어낸다. 하기 파라미터에 따라 추가 3분 동안 혼합한다: 임펠러 속도 1(290 rpm, 5.5 m/s 선단 속도), 초퍼 속도 1(1760 rpm). 비닐 봉지(poly bag)의 중량을 빈 상태로 측정하고, 완성된 습윤 과립화물을 그 안으로 방출한다. 과립화물을 칭량한다. 습윤 과립화물을 건조시키기 위하여 FLM-3 유동층에 옮긴다. 하기의 대략적인 세팅을 사용하여 과립화물을 건조시킨다. 과립화물 LOD가 1.2% 수분 이하로 될 때까지 건조시킨다. 건조된 과립화물을 빈 상태로 중량이 측정된 비닐 봉지 내에 방출한다.

파라미터	목표 범위
생성물 온도	40°C
공정(건조) 공기	30 내지 60 CFM
입구 온도	60°C

세팅은 단지 제안된 세팅이며 최적의 건조를 위하여 조정될 수 있다.

[0288]

[0289] 건조된 과립화물을 #30 메쉬 체를 통해 스크리닝한다. 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 건조된 과립화물을 그 안으로 방출한다. 과립화물을 칭량한다. 건조된 과립화물을 건조제와 함께 포일 봉지(foil sealed bag) 내에 패키징한다.

[0290] 리나클로타이드 베이스 제조(즉, 750  $\mu$ g/225 mg):

[0291] 표 15는 750  $\mu$ g/225 mg 베이스 과립화물에 대한 제형을 나타낸다:

[0292] [표 15]

750  $\mu$ g/225 mg 베이스 과립화물에 대한 제형

성분	% w/w	양(g)
리나클로타이드	0.39	19.3
L-히스티딘	2.26	112.9
염화칼슘 2수화물	1.07	53.5
폴리비닐 알코올	1.50	75.0
미정질 셀룰로스	94.79	4,739.3
염산, 순수, 발연, 물 중 37% 용액	-----	-----
처리수	-----	-----
총계	100.00	5,000.0

[0293]

[0294] 750  $\mu$ g/225 mg 베이스 과립화물은 먼저 표 16의 원료를 제공함으로써 제조할 수 있다.

[0295] [표 16]

리나클로타이드 베이스 과립화물의 원료

원료	필요량(g)
리나클로타이드	19.3
미정질 셀룰로스	4,739.3
과립화 용액	

[0296]

[0297] 혼합하면서, 리나클로타이드를 과립화 용액에 첨가한다. 용해될 때까지 혼합한다. 고전단 과립화기에 25 L 볼, 혼합 블레이드 및 초퍼가 과립화를 위하여 적절히 셋업됨을 확실히 한다. 미정질 셀룰로스를 16 메쉬 스크

린에 통과시켜 과립화기 볼 내에 들어가게 한다. 하기 파라미터로 혼합하면서, 과립화 용액을 대략 300 g/min의 속도로 과립화기 내로 펌핑한다: 임펠러 속도 1(290 rpm, 5.5 m/s 선단 속도), 초퍼 속도 1(1760 rpm). 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 완성된 습윤 과립화물을 그 안으로 방출한다. 과립화물을 칭량한다. 습윤 과립화물을 건조시키기 위하여 FLM-3 유동층에 옮긴다. 하기의 대략적인 세팅을 사용하여 과립화물을 건조시킨다. 과립화물 LOD가 1.2% 수분 이하로 될 때까지 건조시킨다. 건조된 과립화물을 빈 상태로 중량이 측정된 비닐 봉지 내에 방출한다.

파라미터	목표 범위
생성물 온도	40°C
공정(건조) 공기	30 내지 60 CFM
입구 온도	60°C

주: 세팅은 단지 제안된 세팅이며 최적의 건조를 위하여 조정될 수 있다.

[0298]

[0299]

건조된 과립화물을 #30 메쉬 체를 통해 스크리닝한다. 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 건조된 과립화물을 그 안으로 방출한다. 과립화물을 칭량한다. 건조된 과립화물을 건조제와 함께 포일 봉지 내에 패키징한다.

[0300]

예비과립화된 충전제 제조:

[0301]

표 17은 예비과립화된 충전제에 대한 제형을 나타낸다.

[0302]

[표 17]

충전제 과립화물의 제형

성분	% w/w	총량(g)	서브로트(sublot)당 양(g)
미정질 셀룰로스	19.4	4,074	1,358
크로스카르멜로스 소듐	5.1	1,071	357
만니톨	71.7	15,057	5,019
폴리비닐 알코올	3.8	798	266
처리수	-----	-----	-----
총계	100.0	21,000	7,000

[0303]

[0304]

충전제 조제물은 먼저 표 18의 원료를 제공함으로써 제조할 수 있다.

[0305]

[표 18]

충전제 과립화물의 제조를 위한 원료

원료	필요량(g)
폴리비닐 알코올	840
미정질 셀룰로스 - 과립화물 1	1,358
미정질 셀룰로스 - 과립화물 2	1,358
미정질 셀룰로스 - 과립화물 3	1,358
크로스카르멜로스 소듐 - 과립화물 1	357
크로스카르멜로스 소듐 - 과립화물 2	357
크로스카르멜로스 소듐 - 과립화물 3	357
만니톨 - 과립화물 1	5,019
만니톨 - 과립화물 2	5,019
만니톨 - 과립화물 3	5,019
총계	---

[0306]

[0307]

이어서, 스테인리스 강 용기의 빈 상태의 중량을 기록한다. 용기의 중량을 빈 상태로 측정하고 필요량의 처리수를 칭량하여 용기 내에 넣는다. 물을 재킷형 케틀 내로 옮긴다. 믹서를 켜고 케틀 내의 물을 교반하기 시작한다. 교반하면서 EMPROVE®(폴리비닐 알코올)를 물에 첨가하고 타이머 작동을 시작한다. 커버를 덮고 교반하면서 용액을 70°C로 가열하고, 재료가 시각적으로 용해될 때까지 온도를 유지한다. 가열 동안 증발로 인해 손실된 물의 중량을 계산한다. 이 양의 처리수를 용액에 첨가한다. 미정질 셀룰로스, Ac-Di-Sol(즉, 크로스카



르멜로스 소듐), 및 Pearlitol 100SD(즉, 만니톨) 각각 한 봉지씩을 고전단 과립화기 볼에 첨가한다. 하기 파라미터에 따라 대략 2분 동안 혼합한다: 임펠러 속도 1(290 rpm, 5.5 m/s 선단 속도), 초퍼 속도 1(1760 rpm). 하기 파라미터로 혼합하면서, 2217 ± 5 g의 과립화 용액을 대략 300 g/min의 속도로 과립화기 내로 펌핑한다: 임펠러 속도 1(290 rpm, 5.5 m/s 선단 속도), 초퍼 속도 1(1760 rpm). 과립화기를 정지하고 볼의 측면 및 바닥을 긁어낸다. 하기 파라미터에 따라 추가 30초 내지 1분 동안 혼합한다: 임펠러 속도 1(290 rpm, 5.5 m/s 선단 속도), 초퍼 속도 1(1760 rpm). 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 완성된 습윤 과립화물을 그 안으로 방출한다. 과립화물을 칭량한다. 5 내지 10% 파워로 2A375Q03763 스크린을 갖는 Comil에 습윤 과립화물을 통과시킨다. 습윤 과립화물을 건조시키기 위하여 FLM-3 유동층에 옮긴다. 하기의 대략적인 세팅을 사용하여 과립화물을 건조시킨다. 과립화물 LOD가 1.0% 수분 이하로 될 때까지 건조시킨다. 건조된 과립화물을 빈 상태로 중량이 측정된 비닐 봉지 내에 방출한다.

파라미터	목표 범위
생성물 온도	40°C
공정(건조) 공기	30 내지 60 CFM
입구 온도	60°C

세팅은 단지 제안된 세팅이며 최적의 건조를 위하여 조정될 수 있다.

[0308]

[0309]

과립화물을 Comil, 라운드 임펠러, 2A045R03137 스크린으로 밀링한다(mill). 다음 스크린 크기(마이크로미터 단위)를 사용하여 음파식 체진동기(sonic sifter)로 입자 크기 분석을 수행한다: 38, 75, 106, 150, 180, 250. 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 건조 및 밀링된 과립화물을 그 안으로 방출한다. 과립화물을 칭량한다. 건조된 과립화물을 건조제와 함께 포일 봉지 내에 패키징한다.

[0310]

#### 실시예 23

[0311]

#### 25 µg 정제의 블렌딩 및 압축

[0312]

실시예 22의 절차에 따라, 표 19의 제형으로 리나클로타이드의 25 µg 용량 정제를 제조할 수 있다.

[0313]

[표 19]

25 µg 리나클로타이드 정제의 제형:

성분	% w/w	양(g)
예비과립화된 충전제	78.750	5118.8
리나클로타이드 베이스	3.333	216.7
플라세보 베이스	16.667	1083.4
마그네슘 스테아레이트	1.250	81.3
총계	100	6500

[0314]

[0315]

먼저, 표 20의 원료를 제공한다.

[0316]

[표 20]

25 µg 리나클로타이드 정제의 제조를 위한 원료

원료	필요량(g)
예비과립화된 충전제 서브-블렌드 A	2559.4
예비과립화된 충전제 서브-블렌드 B	2559.4
리나클로타이드 베이스	227.5
플라세보 베이스	1137.5
마그네슘 스테아레이트 서브-블렌드 A	40.6
마그네슘 스테아레이트 서브-블렌드 B	40.6
총계	6565.0

[0317]

[0318]

예비블렌드: 8 qt 블렌더를 셋업하고 750 µg/225 mg 베이스 및 플라세보 베이스를 첨가한다. 뚜껑을 닫고 10분



동안 블렌딩한다. 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 예비 블렌드를 그 안으로 방출한다.

[0319] 서브-블렌드 A: 650 g의 예비블렌드를 16 qt v-블렌더에 첨가한다. 서브-블렌드 A를 위한 예비과립화된 충전제를 16 qt v-블렌더에 첨가한다. 뚜껑을 닫고 10분 동안 블렌딩한다. 서브-블렌드 A를 위한 마그네슘 스테아레이트를 40 메쉬 스크린에 통과시킨다. 16 qt v-블렌더에 첨가한다. 뚜껑을 닫고 3분 동안 블렌딩한다. 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 블렌드를 그 안으로 방출한다.

[0320] 서브-블렌드 B: 650 g의 예비블렌드를 16 qt v-블렌더에 첨가한다. 서브-블렌드 B를 위한 예비과립화된 충전제를 16 qt v-블렌더에 첨가한다. 뚜껑을 닫고 10분 동안 블렌딩한다. 서브-블렌드 B를 위한 마그네슘 스테아레이트를 40 메쉬 스크린에 통과시킨다. 16 qt v-블렌더에 첨가한다. 뚜껑을 닫고 3분 동안 블렌딩한다. 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 블렌드를 그 안으로 방출한다.

[0321] 압축: 0.32" sc 공구를 갖는 Korsch XL 100 정제 프레스에 0.32" 둥근 오목 공구(10개의 스테이션이 요구됨), 패들 피더(paddle feeder)가 SOP E-59에 따라 셋업되고 모든 다른 구성요소들은 적절히 고정됨을 확실히 한다. 다이 테이블을 수동으로 적어도 완전히 한 바퀴 회전시켜 적절한 설치를 확보한다. 모든 다이들 및 펀치들의 존재, 그리고 다이들이 다이 테이블과 동일 평면에 있음을 시각적으로 확인한다. 테이블 사양이 표 21의 공정 중 정제 사양(In-Process Tablet Specification)을 만족함을 확인한다.

[0322] [표 21]

공정 중 정제 사양	
파라미터	목표
평균 정제 중량	225 mg
개별 두께	4.0 내지 4.5 mm(단지 지침일 뿐임)
개별 정제 강도	10 kP
마손도(friability)(100 회 낙하)	0.6% 이하
개별 봉해	15 분 이하

[0323]

[0324] 블렌드를 호퍼 내에 장입한다. 터릿(turret) 속도를 20 RPM으로 설정한다. 목표 중량이 225 mg이고 목표 강도가 8 내지 12 kP인 정제를 수득하도록 다이 충전량 및 압축 파라미터를 조정한다. 모든 폐기 물질은 타정 폐기물 비닐 봉지에 수집해야 한다. 타이머 작동을 시작하고 정제를 압축한다.

[0325] 실시예 24

[0326] 100  $\mu$ g 정제의 블렌딩 및 압축

[0327] 실시예 22의 절차에 따라, 표 22의 제형으로 리나클로타이드의 100  $\mu$ g 용량 정제를 제조할 수 있다.

[0328] [표 22]

100 $\mu$ g 리나클로타이드 정제의 제형:		
성분	% w/w	양(g)
예비과립화된 충전제	78.750	9843.8
리나클로타이드 베이스	3.333	1666.6
플라세보 베이스	16.667	833.4
마그네슘 스테아레이트	1.250	156.3
총계	100	12500

[0329]

[0330] 먼저, 표 23의 원료를 제공한다.

[0331] [표 23]

100  $\mu$ g 리나클로타이드 정제의 제조를 위한 원료

원료	필요량(g)
예비과립화된 충전제	9843.8
리나클로타이드 베이스	1750.0
플라세보 베이스	875.0
마그네슘 스테아레이트	156.3
총계	12,625.0

[0332]

[0333] 예비블렌드: 16 qt 블렌더를 셋업하고 750  $\mu$ g/225 mg 베이스 및 플라세보 베이스를 첨가한다. 뚜껑을 닫고 10 분 동안 블렌딩한다. 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 예비 블렌드를 그 안으로 방출한다.

[0334] 2500 g의 예비블렌드를 1 입방피트 v-블렌더에 첨가한다. 예비과립화된 충전제를 1 입방피트 v-블렌더에 첨가한다. 뚜껑을 닫고 10분 동안 블렌딩한다. 마그네슘 스테아레이트를 40 메쉬 스크린에 통과시킨다. 1 입방피트 v-블렌더에 첨가한다. 뚜껑을 닫고 3분 동안 블렌딩한다. 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 블렌드를 그 안으로 방출한다.

[0335] 압축: 0.32" sc 공구를 갖는 Korsch XL 100 정제 프레스에 0.32" 둥근 오목 공구(10개의 스테이션이 요구됨), 패들 피더가 SOP E-59에 따라 셋업되고 모든 다른 구성요소들은 적절히 고정됨을 확실히 한다. 다이 테이블을 수동으로 적어도 완전히 한 바퀴 회전시켜 적절한 설치를 확보한다. 모든 다이들 및 펀치들의 존재, 그리고 다이들이 다이 테이블과 동일 평면에 있음을 시각적으로 확인한다. 테이블 사양이 표 24의 공정 중 정제 사양을 만족함을 확인한다.

[0336] [표 24]

공정 중 정제 사양

파라미터	목표
평균 정제 중량	225 mg
개별 두께	4.0 내지 4.5 mm(단지 지침일 뿐임)
개별 정제 경도	10 kP
마손도(100 회 낙하)	0.6% 이하
개별 분해	15 분 이하

[0337]

[0338] 블렌드를 호퍼 내에 장입한다. 터릿 속도를 20 RPM으로 설정한다. 목표 중량이 225 mg이고 목표 경도가 8 내지 12 kP인 정제를 수득하도록 다이 충전량 및 압축 파라미터를 조정한다. 모든 폐기 물질은 타정 폐기물 비닐 봉지에 수집해야 한다. 타이머 작동을 시작하고 정제를 압축한다.

[0339] 실시예 25

[0340] 290  $\mu$ g 정제의 블렌딩 및 압축

[0341] 실시예 22의 절차에 따라, 표 25의 제형으로 리나클로타이드의 290  $\mu$ g 용량 정제를 제조할 수 있다.

[0342] [표 25]

290  $\mu$ g 리나클로타이드 정제의 제형:

성분	% w/w	양(g)
예비과립화된 충전제	60.10	3906.5
리나클로타이드 베이스	38.65	2512.3
마그네슘 스테아레이트	1.25	81.3
총계	100	6500

[0343]

[0344] 먼저, 표 26의 원료를 제공한다.

[0345] [표 26]

290 µg 리나클로타이드 정제의 제조를 위한 원료

원료	필요량(g)
예비과립화된 충전제 서브-블렌드 A	1953.3
예비과립화된 충전제 서브-블렌드 B	1953.3
리나클로타이드 베이스 서브-블렌드 A	1256.1
리나클로타이드 베이스 서브-블렌드 B	1256.1
마그네슘 스테아레이트 서브-블렌드 A	40.6
마그네슘 스테아레이트 서브-블렌드 B	40.6
총계	6500.0

[0346]

[0347] 서브-블렌드 A: 서브-블렌드 A를 위한 예비과립화된 충전제 및 리나클로타이드 베이스를 16 qt v-블렌더에 첨가한다. 뚜껑을 닫고 10분 동안 블렌딩한다. 서브-블렌드 A를 위한 마그네슘 스테아레이트를 40 메쉬 스크린에 통과시킨다. 16 qt v-블렌더에 첨가한다. 뚜껑을 닫고 3분 동안 블렌딩한다. 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 블렌드를 그 안으로 방출한다.

[0348] 서브-블렌드 B: 서브-블렌드 B를 위한 예비과립화된 충전제 및 리나클로타이드 베이스를 16 qt v-블렌더에 첨가한다. 뚜껑을 닫고 10분 동안 블렌딩한다. 서브-블렌드 B를 위한 마그네슘 스테아레이트를 40 메쉬 스크린에 통과시킨다. 16 qt v-블렌더에 첨가한다. 뚜껑을 닫고 3분 동안 블렌딩한다. 비닐 봉지의 중량을 빈 상태로 측정하고, 블렌드를 그 안으로 방출한다.

[0349] 압축: 0.32" sc 공구를 갖는 Korsch XL 100 정제 프레스에 0.32" 둥근 오목 공구(10개의 스테이션이 요구됨), 패들 피더가 SOP E-59에 따라 셋업되고 모든 다른 구성요소들은 적절히 고정됨을 확실히 한다. 다이 테이블을 수동으로 적어도 완전히 한 바퀴 회전시켜 적절한 설치를 확보한다. 모든 다이들 및 펀치들의 존재, 그리고 다이들이 다이 테이블과 동일 평면에 있음을 시각적으로 확인한다. 테이블 사양이 표 27의 공정 중 정제 사양을 만족함을 확인한다.

[0350] [표 27]

공정 중 정제 사양

파라미터	목표
평균 정제 중량	225 mg
개별 두께	4.0 내지 4.5 mm(단지 지침일 뿐임)
개별 정제 경도	10 kP
마손도(100 회 낙하)	0.6% 이하
개별 봉해	15 분 이하

[0351]

[0352] 블렌드를 호퍼 내에 장입한다. 터릿 속도를 20 RPM으로 설정한다. 목표 중량이 225 mg이고 목표 경도가 8 내지 12 kP인 정제를 수득하도록 다이 충전량 및 압축 파라미터를 조정한다. 모든 폐기 물질은 타정 폐기물 비닐 봉지에 수집해야 한다. 타이머 작동을 시작하고 정제를 압축한다.

[0353] 실시예 26

[0354] 리나클로타이드 25 µg 정제의 서브코팅

[0355] 실시예 23의 25 µg 정제를 Opadry® II 서브코팅으로 서브코팅할 수 있다. 표 28의 제형은 코팅 물질을 제조하는 데 필요한 양을 나타내는데, 이때 코팅 물질은 코팅 공정에서의 손실을 보충하기 위하여 과량으로 제조된다.

[0356] [표 28]

25 µg 정제를 위한 서브코팅 제형

성분	% w/w	g/배치
Opadry II 화이트	20	400
정제수	80	1600
총계	100	2000

[0357]

[0358] 1600 g의 정제수를 적합한 크기의 용기 내에 제공한다. 400 g의 Opadry® II를 적합한 크기의 용기 내에 제공한다. Opadry®를 물에 첨가한다. 85% 이론 효율로, 4.0% 중량 증가를 적용시키는 데 필요한 용액의 이론량을 계산한다. 코팅 공정 중에 수집된 폐기 정제를 위하여 비닐 봉지를 준비한다. Compu-Lab에 19 인치 팬 및 플리넘 어셈블리(plenum assembly)가 셋업되었음을 확실히 한다. 액체 공급 라인이 Tygon 17 튜브임을 확인한다. 건 어셈블리(gun assembly)가 팬 내에 설치됨을 확인한다. 스프레이 건 어셈블리는 40100 AB 액체 분무 노즐 및 매칭 에어 캡(matching air cap)이 장착된 1 × ¼ JAU 스프레이 건으로 이루어져야 한다. 건 어셈블리는 정제 층.bed)으로부터 가능한 한 멀리 장착되어야 하며, 이때 분무각은 층의 상부 1/3과 직각이다. 코팅되지 않은 정제 100개를 칭량함으로써 초기 정제 중량을 확인한다. 정제들의 중량을 100으로 나눔으로써 단일 정제의 평균 중량을 계산한다. 대략 1 g의 정제를 과쇄하고 105℃에서 10분 동안 LOD를 실시함으로써 초기 정제 수분을 시험한다. 액체 유량이 대략 10 g/min이 되도록 펌프를 조정한다. 건을 지나서 라인들을 프라임밍하고 라인 또는 건에 누설이 없음을 확인한다. 정제를 코팅 팬 내에 장입하고 50℃의 입구 온도 및 350 CFM의 공기 유량으로 20분 동안 가운을 시작한다. 가운 동안 때때로 흔들어준다.

[0359] 일단 목표 층 온도에 도달하면, 하기 표 29에 개략적으로 설명된 목표 공정 파라미터에 따라 코팅 현탁액을 분무하기 시작한다. 필요에 따라 주기적으로 정제 수분 함량을 시험 및 기록한다. 일단 용액의 이론량을 적용하였으면, 중량 증가에 대해 정제를 검사한다. 4% 중량 증가가 달성되었을 때, 분무를 정지하고, 팬 속도를 최소한으로 감소시키거나 흔들어주면서, 50℃의 입구 온도로 30분 동안 정제를 건조시킨다. 정제를 방출하고 코팅된 정제의 새로운 중량을 결정한다.

[0360] [표 29]

목표 공정 파라미터

파라미터	목표
분무 속도	10 g/min
입구 온도	65℃
공기 유량	350 CFM
부화 공기	40 PSI
팬 속도	11 RPM
배출 온도	47℃
층 온도	50℃

[0361]

[0362] 실시예 27

[0363] 100 µg 리나클로타이드 정제의 서브코팅

[0364] 실시예 24의 100 µg 정제를 Opadry® II 코팅으로 서브코팅할 수 있다. 표 30의 제형은 코팅 물질을 제조하는 데 필요한 양을 나타내는데, 이때 코팅 물질은 코팅 공정에서의 손실을 보충하기 위하여 과량으로 제조된다.

[0365] [표 30]

100 µg 정제를 위한 서브코팅 제형

성분	% w/w	g/배치
Opadry II 화이트	20	1000
정제수	80	4000
총계	100	5000

[0366]

[0367]

4000 g의 정제수를 적합한 크기의 용기 내에 제공한다. 1000 g의 Opadry® II를 적합한 크기의 용기 내에 제공한다. Opadry®를 물에 첨가한다. 85% 이론 효율로, 4.0% 중량 증가를 적용시키는 데 필요한 용액의 이론량을 계산한다. Compu-Lab에 24 인치 팬 및 플리넨 어셈블리가 셋업되었음을 확실히 한다. 액체 공급 라인이 Tygon 17 튜브임을 확인한다. 건 어셈블리가 팬 내에 설치됨을 확인한다. 스프레이 건 어셈블리는 40100 AB 액체 분무 노즐 및 매칭 에어 캡이 장착된 2 × ¼ JAU 스프레이 건으로 이루어져야 한다. 건 어셈블리는 정제 층으로부터 가능한 한 멀리 장착되어야 하며, 이때 분무각은 층의 상부 1/3과 직각이다. 100개의 코팅되지 않은 정제를 칭량함으로써 초기 정제 중량을 확인한다. 정제들의 중량을 100으로 나눔으로써 단일 정제의 평균 중량을 계산한다. 대략 1 g의 정제를 과쇄하고 105℃에서 10분 동안 LOD를 실시함으로써 초기 정제 수분을 시험한다. 액체 유량이 대략 20 g/min이 되도록 펌프를 조정한다. 건을 지나서 라인들을 프라이밍하고 라인 또는 건에 누설이 없음을 확인한다. 정제를 코팅 팬 내에 장입하고 50℃의 입구 온도 및 400 CFM의 공기 유량으로 20분 동안 가운을 시작한다. 가운 동안 때때로 흔들어준다.

[0368]

일단 목표 층 온도에 도달하면, 하기 표 31에 개략적으로 설명된 목표 공정 파라미터에 따라 코팅 현탁액을 분무하기 시작한다. 필요에 따라 주기적으로 정제 수분 함량을 시험 및 기록한다. 일단 용액의 이론량을 적용하였으면, 중량 증가에 대해 정제를 검사한다. 4% 중량 증가가 달성되었을 때, 분무를 정지하고, 팬 속도를 최소한으로 감소시키거나 흔들어주면서, 50℃의 입구 온도로 30분 동안 정제를 건조시킨다. 정제를 방출하고 코팅된 정제의 새로운 중량을 결정한다.

[0369]

[표 31]

목표 공정 파라미터

파라미터	목표
분무 속도	20 g/min
입구 온도	65℃
공기 유량	400 CFM
무화 공기	40 PSI
팬 속도	10 RPM
배출 온도	47℃
층 온도	50℃

[0370]

[0371]

실시예 28

[0372]

290 µg 리나클로타이드 정제의 서브코팅

[0373]

실시예 25의 290 µg 정제를 Opadry® II 코팅으로 서브코팅할 수 있다. 표 32의 제형은 코팅 물질을 제조하는데 필요한 양을 나타내는데, 이때 코팅 물질은 코팅 공정에서의 손실을 보충하기 위하여 과량으로 제조된다.

[0374]

[표 32]

100 µg 정제를 위한 서브코팅 제형

성분	% w/w	g/배치
Opadry II 화이트	20	400
정제수	80	1600
총계	100	2000

[0375]

[0376] 1600 g의 정제수를 적합한 크기의 용기 내에 제공한다. 400 g의 Opadry® II를 적합한 크기의 용기 내에 제공한다. Opadry®를 물에 첨가한다. 85% 이론 효율로, 4.0% 중량 증가를 적용시키는 데 필요한 용액의 이론량을 계산한다. Compu-Lab에 19 인치 팬 및 플리넘 어셈블리가 셋업되었음을 확실히 한다. 액체 공급 라인이 Tygon 17 튜브임을 확인한다. 건 어셈블리가 팬 내에 설치됨을 확인한다. 스프레이 건 어셈블리는 40100 AB 액체 분무 노즐 및 매칭 에어 캡이 장착된  $1 \times \frac{1}{4}$  JAU 스프레이 건으로 이루어져야 한다. 건 어셈블리는 정제 층으로부터 가능한 한 멀리 장착되어야 하며, 이때 분무각은 층의 상부 1/3과 직각이다. 100개의 코팅되지 않은 정제를 청량함으로써 초기 정제 중량을 확인한다. 정제들의 중량을 100으로 나눔으로써 단일 정제의 평균 중량을 계산한다. 대략 1 g의 정제를 파쇄하고 105℃에서 10분 동안 LOD를 실시함으로써 초기 정제 수분을 시험한다. 액체 유량이 대략 10 g/min이 되도록 펌프를 조정한다. 건을 지나서 라인들을 프라이밍하고 라인 또는 건에 누설이 없음을 확인한다. 정제를 코팅 팬 내에 장입하고 50℃의 입구 온도 및 350 CFM의 공기 유량으로 20분 동안 가운을 시작한다. 가운 동안 때때로 흔들어준다.

[0377] 일단 목표 층 온도에 도달하면, 하기 표 33에 개략적으로 설명된 목표 공정 파라미터에 따라 코팅 현탁액을 분무하기 시작한다. 필요에 따라 주기적으로 정제 수분 함량을 시험 및 기록한다. 일단 용액의 이론량을 적용하였으면, 중량 증가에 대해 정제를 검사한다. 4% 중량 증가가 달성되었을 때, 분무를 정지하고, 팬 속도를 최소한으로 감소시키거나 흔들어주면서, 50℃의 입구 온도로 30분 동안 정제를 건조시킨다. 정제를 방출하고 코팅된 정제의 새로운 중량을 결정한다.

[0378] [표 33]

목표 공정 파라미터	
파라미터	목표
분무 속도	10 g/min
입구 온도	65℃
공기 유량	350 CFM
부화 공기	40 PSI
팬 속도	1 RPM
배출 온도	47℃
층 온도	50℃

[0379]

[0380] 실시예 29

[0381] 리나클로타이드 정제의 기능성 또는 장용 코팅

[0382] 앞서의 실시예의 정제를 기능성 코팅을 사용하여 제조할 수 있다. 표 34의 제형은 코팅 물질을 제조하는 데 필요한 양을 나타내는데, 이때 코팅 물질은 코팅 공정에서의 손실을 보충하기 위하여 과량으로 제조된다:

[0383] [표 34]

기능성 코팅 공정을 위한 제형	
성분	% w/w
Eudragit® S100	9.94
1N NH <sub>3</sub>	6.75
트라이에틸 시트레이트	4.97
활석	4.97
정제수	73.37
총계	100

[0384]

[0385] 기능성 코팅을 제조하기 위하여, 필요량의 Eudragit® S100을 적합한 크기의 용기 내에 제공한다. 필요량의 2/3의 정제수를 적합한 크기의 용기 내에 제공한다. 와류가 달성될 때까지 물을 교반하기 시작한다. S100을 물에 서서히 첨가하고, 분말이 완전히 습윤되고 덩어리 또는 거품 형성이 사라질 때까지(약 5분) 혼합한다.

[0386] 필요량의 1N NH<sub>3</sub>를 적합한 크기의 용기 내에 제공한다. 1N NH<sub>3</sub>를 Eudragit® 현탁액에 서서히 첨가하고 최소 60분 동안 혼합한다. 필요량의 트라이에틸 시트레이트를 적합한 크기의 용기 내에 제공한다. 트라이에틸 시트레이트를 Eudragit® 현탁액에 첨가하고 최소 60분 동안 혼합한다. 필요량의 활석을 적합한 크기의 용기 내에



제공한다. Silverson 균질화기를 사용하여 10분 동안(또는 균질해질 때까지) 남은 1/3의 정제수 중에서 활석을 균질화한다. 혼합하면서 활석 현탁액을 Eudragit® 현탁액 중에 붓는다. 5분 이하 동안 혼합한다. 코팅 현탁액을 #30 메쉬 스크린을 통해 스크리닝한다.

[0387] 90% 이론 효율로, 9.0% 중량 증가를 적용시키는 데 필요한 용액의 이론량을 계산한다. Compu-Lab에 19 인치 팬 및 폴리넵 어셈블리가 셋업되었음을 확실히 한다. 액체 공급 라인이 Tygon 17 튜브임을 확인한다. 건 어셈블리가 팬 내에 설치됨을 확인한다. 스프레이 건 어셈블리는 40100 AB 액체 분무 노즐 및 매칭 에어 캡이 장착된  $1 \times \frac{1}{4}$  JAU 스프레이 건으로 이루어져야 한다. 건 어셈블리는 정제 층으로부터 가능한 한 멀리 장착되어야 하며, 이때 분무각은 층의 상부 1/3과 직각이다. 정제를 코팅 팬 내에 장입한다. 정제를 30도의 입구 온도로 가온한다. 다음 단계로 진행하기 전에 층 온도가 대략 30도에 도달됨을 확실히 한다. 액체 유량이 대략 12 g/min이 되도록 펌프를 조정한다. 건을 지나서 라인들을 프라이밍하고 라인 또는 건에 누설이 없음을 확인한다. 대략 2 g의 정제를 파쇄하고 105℃에서 10분 동안 LOD를 실시함으로써 초기 정제 수분을 시험한다.

[0388] 일단 목표 층 온도에 도달하면, 하기 표 35에 개략적으로 설명된 목표 공정 파라미터에 따라 코팅 현탁액을 분무하기 시작한다. 필요에 따라 주기적으로 정제 수분 함량을 시험 및 기록한다. 일단 용액의 이론량을 적용하였으면, 중량 증가에 대해 정제를 검사한다. 9% 중량 증가가 달성되었을 때, 분무를 정지하고, 팬 속도를 최소한으로 감소시키거나 흔들어주면서, 40℃의 입구 온도로 5 내지 10분 동안 정제를 건조시킨다.

[0389] [표 35]

분무 코팅 공정에 대한 목표 공정 파라미터

파라미터	목표
분무 속도	12 내지 20 g/min <sup>1</sup>
입구 온도	43℃ <sup>1</sup>
공기 유량	300 CFM
부화 공기	35 PSI
팬 속도	12 RPM
배출 온도	33℃
층 온도	35℃

<sup>1</sup> 층 온도를 유지하도록 필요에 따라 조정한다.

[0390] 대략 2 g의 정제를 파쇄하고 105℃에서 10분 동안 LOD를 실시함으로써 최종 정제 수분을 시험한다. 수분은 초기 정제 수분 이하이어야 한다. 정제를 방출하고 코팅된 정제의 새로운 중량을 결정한다. 온도가 40℃로 설정된 기계식 대류 오븐 내에서 적어도 2시간 동안 정제를 건조시킨다. 벌크 패키징 전에 정제가 25 내지 30℃에 도달되게 한다. 정제를 건조제와 함께 포일 봉지 내에 벌크 패키징하고 5℃에서 보관한다.

[0392] 실시예 30

[0393] 내산성 리나클로타이드 캡슐 및 코팅된 내산성 캡슐 제형

[0394] 내산성 리나클로타이드 캡슐 및 코팅된 캡슐을 표적화된 방출을 위하여 제조할 수 있다. 내산성 리나클로타이드 캡슐의 제형이 표 36에 제공되어 있다.

[0395] [표 36]

내산성 리나클로타이드 캡슐의 제형			
저용량/소아용 비드 강도 145 µg/225 mg			
성분	%	mg/g	kg/배치
염화칼슘,	0.32%	3.200	0.080
히스티딘 USP	0.68%	6.800	0.170
PVA, USP	1.50%	15.000	0.375
리나클로타이드	0.06%	0.645	0.0161
활석	0.60%	6.000	0.1500
미정질 셀룰로스, NF(Celphere CP305 비드)	96.85%	968.500	24.213
정제수, USP	NA	-	13.000
염산(10%), USP	NA	-	0.142
저용량 비드의 서브코팅			
저용량 리나클로타이드 비드, 145 µg/225 mg	90.9	909.0	2.00
폴리비닐 피롤리돈(Kollidon k30 LP) 또는 폴리 비닐 알코올 USP	8.6	86.0	0.190
활석, Luzenac	0.5	5.0	0.0.11
정제수*	-	-	2.5
총 건조 중량	100.0	-	2.201
내산성 캡슐 내의 저용량 서브코팅된 비드의 캡슐화			

[0396]

[0397] 내산성 캡슐은 또한 코팅을 포함할 수 있다. 내산성 리나클로타이드 캡슐 제형이 표 35에 제공되어 있다. 도 3은 산성 매체 중에서의 코팅되지 않은 및 코팅된 내산성 캡슐의 용해 프로파일을 나타낸다.

캡슐화된 AR 캡슐의 코팅		
명칭	중량 백분율(%)	wt/배치(kg) 교체
10% PVPLP 서브코트로 충전된 AR 캡슐 크기 1	84.49	0.390
FS30D	10.18	0.157
L30D-55	3.39	0.052
TEC	0.68	0.0031
활석, Pharma M	0.43	0.0020
PlasAcryl T20	0.81	0.0125
정제수*	-	0.130
총계(%)	100.00	-

[0398]

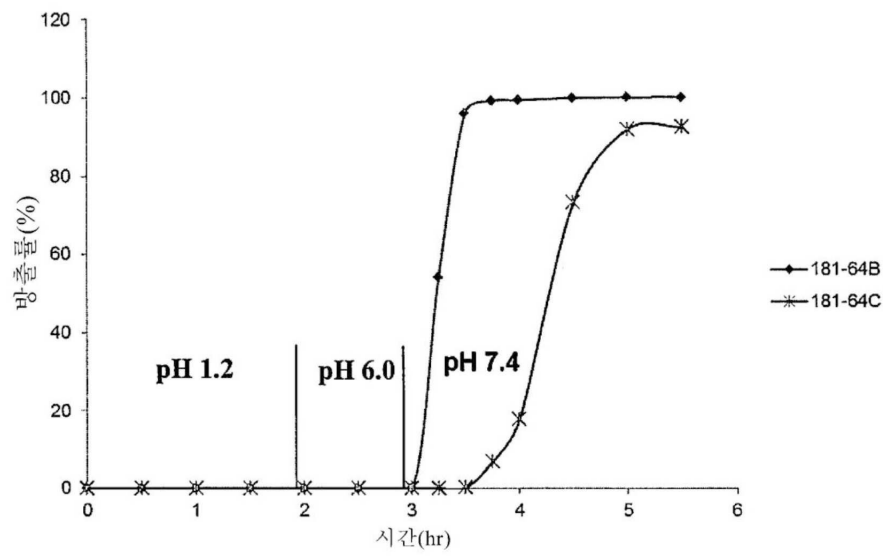
[0399] 기타 실시 형태

[0400] 본 발명은 본 명세서에 기재된 구체적인 실시 형태에 의해 범주가 제한되지 않는다. 실제로, 본 명세서에 기재된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형이 전술된 설명 및 첨부된 도면으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 그러한 변형은 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함시키고자 한다. 모든 값은 근사값이고 설명을 위하여 제공된다는 것이 추가로 이해되어야 한다.

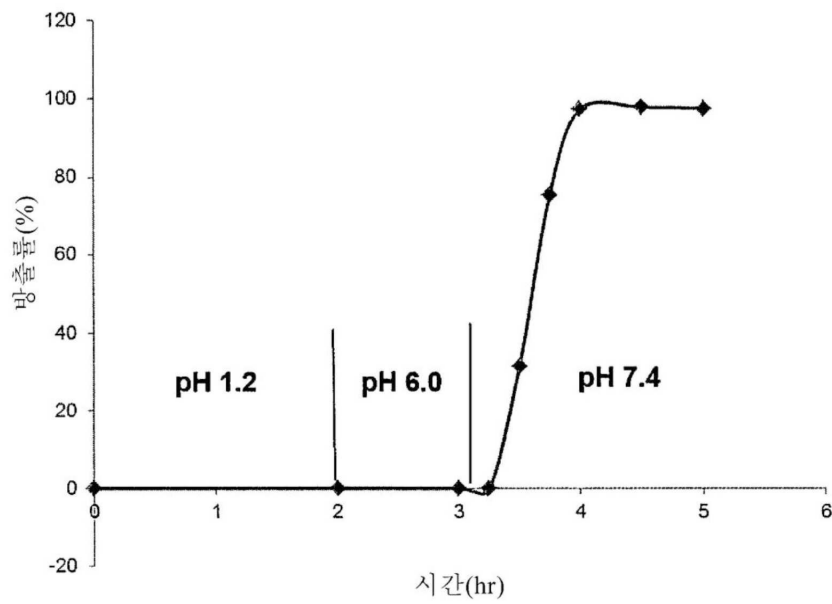
[0401] 본 출원에 걸쳐 인용된 모든 특허, 특허 출원, 간행물, 제품 설명, 및 프로토콜의 개시 내용은 모든 목적상 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

도면

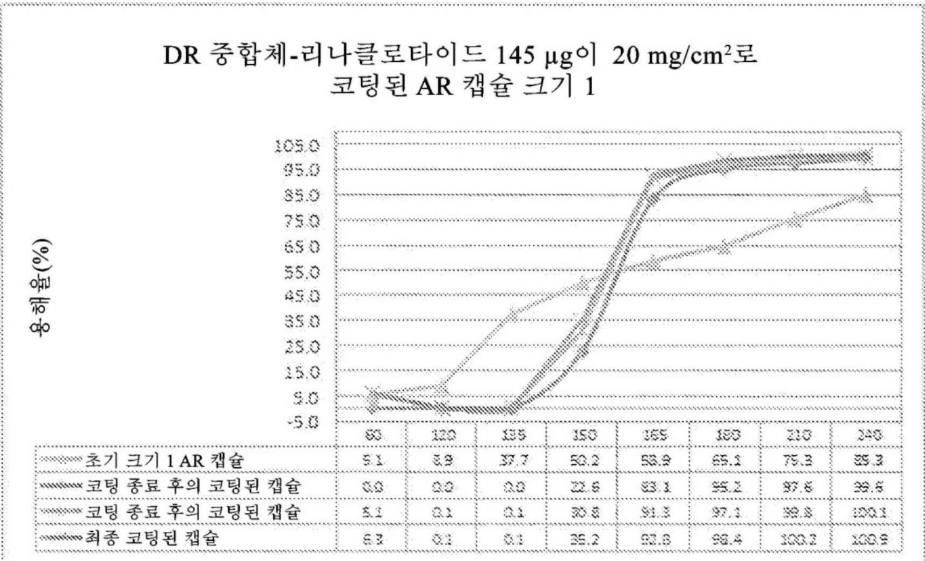
도면1



도면2



도면3



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
- <120> Delayed Release Compositions of Linaclotide
- <130> 223355/140PCT1/366281
- <140> PCT/US2014/069838
- <141> 2014-12-11
- <150> 61/914,951
- <151> 2013-12-11
- <150> 61/914,952
- <151> 2013-12-11
- <160> 1
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 14
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Synthetically generated peptide
- <400> 1
- Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10