



등록특허 10-2351422



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년01월13일
(11) 등록번호 10-2351422
(24) 등록일자 2022년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 33/26 (2006.01) *A61K 31/351* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 33/26 (2013.01)
A61K 31/351 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7021033
(22) 출원일자(국제) 2015년01월06일
심사청구일자 2020년01월06일
(85) 번역문제출일자 2016년08월01일
(65) 공개번호 10-2016-0105499
(43) 공개일자 2016년09월06일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/050098
(87) 국제공개번호 WO 2015/101971
국제공개일자 2015년07월09일
(30) 우선권주장
1400171.3 2014년01월06일 영국(GB)
1418708.2 2014년10월21일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

Harvey R.S.J., et al., Ferric trimaltol corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant of iron, *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12, 845-848. (1998.09.30.)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 철 트리말톨의 복용량 양생법

(57) 요약

본 발명은 빈혈과 함께, 또는 빈혈없이 철 결핍증(iron deficiency)을 앓고 있는 환자 치료를 위한 ST10 (철 트리말톨(ferric trimaltol))의 복용량 양생법(dosage regimen)에 관한 것이다. 구체적으로 본 발명은 30mg ST10을 일일 2회 투여하여 환자를 치료하는 것에 관계한다.

(52) CPC특허분류
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

빈혈이 동반되거나 또는 빈혈이 없는 철 결핍증의 치료 또는 방지에 이용되는, 철 트리마톨을 포함하는 제형에 있어서, 상기 철 트리마톨은 빈 속에 일일 2회, 30 mg 원소 철에 대등한 약제로서 경구 투여되고, 여기서 철 트리마톨의 백분율은 철 트리마톨 및 부형제의 복합 중량의 최소 60 %이고, 여기서 빈혈이 동반되거나 또는 빈혈이 없는 철 결핍증은 활성 염증성 질환 또는 급성 만성 염증의 결과이거나 또는 이것과 연합되는, 제형.

청구항 2

청구항 제1항에 있어서, 철 결핍증은 염증성 장 질환에서 철 결핍성 빈혈인, 제형.

청구항 3

청구항 제2항에 있어서, 염증성 장 질환은 크론병인, 제형.

청구항 4

청구항 제2항에 있어서, 염증성 장 질환은 궤양성 대장염인, 제형.

청구항 5

청구항 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 30 mg 원소 철에 대등한 철 트리마톨 약제는 아침 식사전 및 취침전 각 1회씩, 일일 2회 투여되는, 제형.

청구항 6

청구항 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 30 mg 원소 철에 대등한 철 트리마톨 약제는 최대 12 주 기간 동안 투여되는, 제형.

청구항 7

청구항 제6항에 있어서, 12 주 기간 후, 30 mg 원소 철에 대등한 철 트리마톨 약제는 30 내지 120 mg 원소 철에 대등한 범위로 일일 1회, 또는 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일마다 1회씩 투여되는, 제형.

청구항 8

청구항 제7항에 있어서, 30 mg 원소 철에 대등한 철 트리마톨 약제는 유지 투여분량으로서 투여되는, 제형.

청구항 9

청구항 제1항에 있어서, 30 mg 원소 철에 대등한 철 트리마톨 약제는 크기 1 캡슐인, 제형.

청구항 10

청구항 제1항에 있어서, 30 mg 원소 철에 대등한 철 트리마톨 약제는 다음을 포함하는, 제형:

231.5 mg 철 트리마톨

91.5 mg 락토오스 일수화물

3.0 mg 라우릴 술페이트 나트륨

9.0 mg 크로스포비돈

0.6 mg 콜로이드성 이산화실리콘

3.0 mg 스테아레이트 마그네슘.

청구항 11

빈혈이 동반되거나 또는 빈혈이 없는 철 결핍증의 치료 또는 방지에 이용되는, 철 트리마톨을 포함하는 제형에 있어서, 상기 철 트리마톨은 30 mg 원소 철에 대등한 크기 1 캡슐로서 최대 12주 기간 동안 빈 속에 아침 식사 전 및 취침전 각각 1회씩, 일일 2회 경구 투여되고, 여기서 철 트리마톨의 백분율은 철 트리마톨 및 부형제의 복합 중량의 최소 60 %이고, 여기서 빈혈이 동반되거나 또는 빈혈이 없는 철 결핍증은 활성 염증성 질환 또는 급성 만성 염증의 결과이거나 또는 이것과 연합되는, 제형.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 빈혈과 함께, 또는 빈혈없이 철 결핍증(iron deficiency)을 앓고 있는 환자 치료를 위한 ST10 (철 트리말톨(ferric trimaltol))의 복용량 양생법(dosage regimen)에 관한 것이다. 본 발명은 염증성 장 질환 (IBD)에서 철 결핍성 빈혈 (IDA)을 가진 환자의 치료에 더 관계한다.

배경 기술

[0002]

발명의 배경기술

[0003]

철 결핍성 빈혈은 혈액에서 철의 수준이 낮은 것을 특징으로 하며, 이는 식사를 통한 불충분한 철의 섭취, 또는 위장 또는 요로 질환 예를 들면 염증성 장 질환, 가령 크론병 및 궤양성 대장염으로 인한 내부 출혈로 인하여 철의 상실이 원인일 수 있다. 궤양성 대장염은 결장에 영향을 주는 만성적 염증성 질환이며, 빈혈은 궤양성 대장염의 심각한 합병증 및 증상으로 인식된다. 염증성 장 질환 (IBD)에서 철 결핍성 빈혈 (IDA)은 주로 염증이 있는 점막으로부터 만성적인 혈액 손실 및/또는 상기 질환의 활성 단계 및 비활성 단계 모두에서 철 흡수장애가 주요 원인이다 (1). IBD 환자들 가운데 식사 제한 및 매우 선택적 식사는 대개 열악한 식사 섭취를 초래하며, 한편 위장관에서 점막 염증은 부적절한 영양분 흡수로 이어질 수 있다(2). IBD에서 IDA의 특징적인 증상은 만성 피로, 두통 및 인지 기능 손상을 포함한다.

[0004]

빈혈 없는 철 결핍증 환자 및 개인들에 있어서 임상적 예후를 가지는 것을 또한 보여주었다. 철은 많은 세포 내 공정의 주요 성분이며, 철 결핍증의 영향 또는 철 결핍증 교정의 효과는 만성 심부전, 어린이의 성장, 거동 및 학습 그리고 노인에서 인지에 있어서 보고된 바 있다. 철 결핍증이 치료되지 않은 채로 두었을 때, 철 결핍성 빈혈로 발전될 수 있다.

[0005]

전형적으로, 철 결핍성 빈혈의 치료는 매일 3 내지 4회 300mg 테블릿 (60mg 원소 철)의 경구 투여되는 2가 철 (Fe^{2+}) 염의 형태(예컨대 황산제일철)이다. 그러나, 십이지장은 하루에 최대로 겨우 10-20 mg만의 철을 흡수할 수 있기 때문에, 섭취된 철의 90% 이상은 흡수되지 못하고, 이로 인하여 위장 점막에 독성, 복통, 메스꺼움, 구토, 변비, 설사 및 흑변을 포함한 증상적 부작용으로 이어지며, 이를 모두는 복용량과 관련되며, 치료에 소극적 순응으로 이어진다.

[0006]

또한, 2가 철 테블릿이 상부 위장관에 머무르게 된다면, 접촉 자극이 발생되고, 이는 짓무름 또는 궤양의 원인이 될 수 있다. 이런 이유로 2가 철은 내성이 형편없고, 이는 저조한 순응으로 이어지며, 특히 위장관에 심각한 손상을 가진 IBD 환자의 경우는 순응도가 저조하다 (3-4). 사실, 이러한 환자에서 2가 철 조제물을 이용한 치료는 이들의 상태를 대개 악화시킬 수 있으며, 이러한 환자는 정맥으로 철을 투여하여 치료받게 된다.

[0007] 경구 제2 철 (Fe^{3+}) 염을 이용한 대안 치료 또한 위장의 산성 환경으로부터 소장으로 통과할 때 불용성 퀄레이트의 용이한 형성으로 인하여 철 흡수가 미약하게 된다. 결과적으로, 철 결핍성 빈혈의 현재 경구 치료와 연관된 상기 확인된 문제점들을 해결할 필요가 있다. 2가 철 조성물에 대하여 불용성인 환자를 위한 새로운 경구-투여되는 철-기반 치료를 개발하는 것이 절실히 요구된다.

[0008] 철 트리말톨(ferric trimaltol) 및 철 말톨(ferric maltol)로도 불리는 ST10은 제2 철 (Fe^{3+})과 말톨(3-히드록시-2-메틸-4-피론) 사이에 형성된 화학적으로 안정한 복합물로써, 경구 철 산물에 대한 대안으로 개발되었으며, 황산제일철 불내성 병력이 있는 개체의 철 결핍증을 교정하는 것으로 나타났다(5). ST10은 위장관에서 철을 이용 가능하게 하며, 점막층과 내장 벽을 통과하여 흡수될 수 있도록 생물학적으로 불안정한 형태로 제공된다(5). 상기 철은 독성이 덜한 퀄레이트형에서 안정적이고, 따라서 높은 생물이용성과 함께, 원소 철은 더 낮은 투여량으로 투여되고, 이로 인하여 독성 및 환자 순응도가 개선된다.

[0009] Harvey et al (6)는 병원에서 모집된 위장병 환자들에게 매일 2회 단일 투여분량의 30mg의 ST10를 보고하였는데, 이들 환자들 중 활성 염증성 질환이 있는 환자들은 본 연구에서 배제되었다.

[0010] 발명자들은 특정 복용량 양생법과 테블릿 제제의 조합으로 빈혈을 동반한, 또는 빈혈은 없지만 철 결핍증을 앓고 있는, 그리고 또한 크론병 또는 궤양성 대장염으로 인한 빈혈 환자에서 혜모글로빈 수준이 상당히 개선되었다는 것을 발견하였는데, 이들 환자들은 경구 철 제품에 대하여 이미 불내성이었다. 이를 결과는 4주간의 짧은 치료 기간이었지만, 임상적으로 상당한 의미가 있었고, 그리고 IBD 환자의 철 결핍성 빈혈의 효과적인 치료법이며, 12주 또는 더 긴 시간 동안 안정적으로 투여될 수 있으며, 부작용은 감소되고, 환자의 순응도는 개선될 수 있다. 또한, 본 발명자들은 장 관련된 부작용, 혹번 감소 및 제산제 치료와의 양립성과 같은 2가 철 치료와 연합된 통상적인 부작용이 더 적다는 것을 관찰하였다.

[0011] **발명의 요약**

[0012] 본 발명의 제 1 측면은 빈혈을 동반한, 또는 빈혈은 없지만, 철 결핍증을 치료 또는 예방하는데 이용하기 위한 ST10을 제공하며, 이때 ST10은 빈 속에 일일 2회 30mg 약제(preparation)를 경구 투여되며, 이때 전술한 30mg 약제는 최소한 60%의 ST10을 포함한다.

[0013] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 빈혈을 동반한, 또는 빈혈은 없지만 철 결핍증을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이 환자에게 빈 속에 일일 2회 30mg 약제를 경구 투여되며, 이때 전술한 30mg 약제는 최소한 60%의 ST10을 포함한다.

[0014] 본 발명의 추가 측면에 따르면, 231.5mg의 ST10과 하나 또는 그 이상의 다른 부형제들이 포함된 ST10 제형(formulation)이 제공되며, 이때 전술한 ST10 제형은 최소한 60%의 ST10을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 ST10을 1일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid의 투여분량으로 투여한 후 6시간에 걸쳐 전체 철의 평균 혈청 농도를 나타낸 그래프다.

도 2는 ST10을 8일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid의 투여분량으로 투여한 후 6시간에 걸쳐 전체 철의 평균 혈청 농도를 나타낸 그래프다.

도 3은 ST10을 1일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid의 투여분량으로 투여한 후 6시간에 걸쳐 트랜스페린 포화에 대한 평균 혈청 값을 나타낸 그래프다.

도 4는 ST10을 8일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid의 투여분량으로 투여한 후 6시간에 걸쳐 트랜스페린 포화에 대한 평균 혈청 값을 나타낸 그래프다.

도 5는 ST10을 1-7일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid으로, 그리고 8일차에 단일 투여분량의 30mg bid, 60mg bid, 90mg를 투여한 후, 4시간에 걸쳐 가용성 트랜스페린 수용체의 혈청 농도를 나타낸 그래프다.

도 6은 ST10을 1-7일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid으로, 그리고 8일차에 단일 투여분량의 30mg bid, 60mg bid, 90mg를 투여한 후, 4시간에 걸쳐 페리틴(ferritin)의 평균 혈청 농도를 나타낸 그래프다.

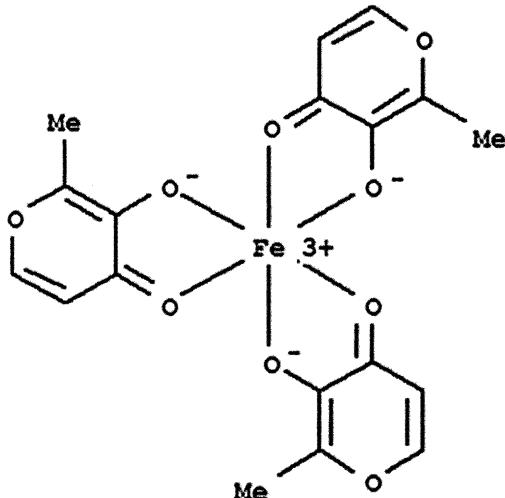
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명의 상세한 설명

본 발명의 제 1 측면은 빈혈을 동반한, 또는 빈혈은 없지만, 철 결핍증을 치료 또는 예방하는데 이용하기 위한 ST10을 제공하며, 이때 ST10은 빈 속에 일일 2회 30mg 약제(preparation)를 경구 투여되며, 이때 전술한 30mg 약제는 최소한 60%의 ST10을 포함한다.

본 발명의 한 구체예에 있어서, 염증성 장 질환에서 철 결핍증 빈혈을 치료 또는 예방하는데 이용하기 위한 ST10을 제공하며, 이때 ST10은 빈 속에 일일 2회 30mg 약제(preparation)를 경구 투여되며, 이때 전술한 30mg 약제는 최소한 60%의 ST10을 포함한다.

ST10은 철 트리말톨 및 철 말톨로도 알려져 있으며, 하기의 나타낸 화학 구조에 따라 제2 철 (Fe^{3+})과 말톨 (3-히드록시-2-메틸-4-피론) 사이에 형성된 화학적으로 안정적인 복합체다.



[0020]

히드록시피론에 대한 철의 몰 비율은 1:3이다.

[0021]

말톨은 자연 발생적 슈가 유도체이며, 풍미 증강제로써 식품 산업에 이용된다.

[0022]

ST10은 30mg 투여분량으로 투여될 수 있으며, 여기에서 30mg은 상기 투여분량내 원소 철의 양을 말한다. 30mg의 원소 철 (Fe^{3+})에 대등한 ST10의 양은 231.5mg이다.

[0023]

상기 투여분량은 다양한 양의 다른 부형제들, 예를 들면 락토오스 일수화물, 라우릴 술페이트 나트륨, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화실리콘, 콜로이드성 이산화실리콘 및 스테아레이트 마그네슘을 포함할 수 있다.

[0024]

ST10 약제는 캡슐 또는 테블릿 안에 포함될 수 있으며, 약학적으로 수용가능한 운반체, 예를 들면 경구 투여에 있어서 선택된 적합한 희석제들, 부형제들 또는 운반체들과 혼합될 수 있다. ST10은 경구, 비-독성, 비활성 운반체, 이를 테면 락토오스, 젤라틴, 한천, 전분, 슈크로스, 글루코스, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 솔비톨 및 미소결정 셀룰로오스와 복합될 수 있다. 적합한 결합제들은 전분, 젤라틴, 천연 슈가, 이를 테면 글루코스 또는 베타-락토오스, 옥수수 전분, 천연 및 합성 검, 이를 테면 아카시아, 트라가탄 또는 알진산 나트륨, 포비돈, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 및 밀랍을 포함한다. 이들 투약형에 이용된 윤활제는 올레이트 나트륨, 스테아레이트 나트륨, 벤조산 나트륨, 아세테이트 나트륨, 염화 나트륨, 스테아린산, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 그리고 활성을 포함할 수 있다. 봉해제는 전분, 메틸 셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 산탄검, 크로스카르멜로스 나트륨 및 전분 글리코레이트 나트륨을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0025]

한 구체예에서 상기 30mg ST10 약제는 다음을 포함한다:

[0026]

231.5mg ST10

[0027]

91.5mg 락토오스 일수화물

[0028]

3.0mg 라우릴 술페이트 나트륨

[0029]

9.0mg 크로스포비돈

[0031] 0.6mg 콜로이드성 이산화실리콘

[0032] 3.0mg 스테아레이트 마그네슘

[0033] 또다른 측면에서, 상기 30mg ST10 약제는 다음을 포함한다:

[0034] 231.5mg ST10

[0035] 80-110mg 락토오스 일수화물

[0036] 3.0mg 라우릴 술페이트 나트륨

[0037] 9.0mg 크로스포비돈

[0038] 0.6mg 콜로이드성 이산화실리콘

[0039] 3.0mg 스테아레이트 마그네슘

[0040] ST10의 백분율은 복합 중량의 최소한 60%의 ST10과 부형제들이다.

[0041] 상기 ST10 약제는 캡슐 안에 포함될 수 있다. 한 가지 실시예에서 상기 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐이다.

[0042] 발병자들은 약제 안에 락토오스 일수화물의 양을 상당히 감소시킴으로써, ST10 활성 성분의 효과 및 흡수에 절충없이 캡슐의 전체 크기를 감소시키는 것이 가능하였다는 것을 알았다. 새로운 캡슐 제형은 더 작고, 투여가 더 용이하고, 이로 인하여 환자의 순응도 및 내성이 개선된다.

[0043] 상기 캡슐 크기는 효과적으로 ST10 및 부형제들을 포함하도록 변화될 수 있다. 예로써 상기 캡슐 크기는 크기 1 캡슐로 정의될 수 있고, 이 크기는 용적이 대략적으로 0.5ml, 길이는 대략적으로 19.4mm 그리고 직경은 대략적으로 6.91mm을 가진다. 이들 크기에 대하여 약간의 변화들은 본 발명의 범위 안에 포함된다.

[0044] 30mg ST10 약제는 경구 약제, 예를 들면, 태블릿 또는 캡슐 제형으로 투여될 수 있다. 한 가지 실시예에서 상기 30mg ST10 약제는 크기 1 캡슐로 투여된다.

[0045] ST10 투여분량을 환자에게 투여함에 있어서 본 명세서에서 의심하는 언급을 회피하기 위하여, 포유류, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 말한다.

[0046] 30mg ST10 약제는 상기 캡슐이 빈 속에 복용되는 경우, 깨어있는 시간 동안 경구로 매일 또는 2차례 별도의 때에 일일 2회 투여될 수 있다. 이로써 ST10과 음식 성분들의 침전물이 형성될 가능성이 감소된다. 한 가지 실시예에서 ST10 투여분량은 아침식사전 한 번 그리고 잠들기전 한 번 투여된다. 하루에서 이들 시간에 투여는 환자의 순응도를 개선시키고, 과다 철에 의한 부작용을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 빈 속에 투여로 인하여 원소 철의 투약량을 더 낮출 수 있고, 결과적으로 내성이 개선되고, 따라서 부작용 감소 및 환자 순응도에 있어서 상당한 개선을 제공한다. 비교하자면 제일철 철은 연합된 위장 증상을 막기 위하여 음식과 함께 섭취해야 하고, 따라서 더 많은 일일 투여분량이 제공된다.

[0047] 한 구체예에서 상기 ST10 투여분량은 경구 투여된다. 상기 ST10 투여분량은 고형 투약형 또는 액체 제형으로 투여될 수 있다. 적합한 액체 제형의 예는 GB1404390.5에서 제공된다.

[0048] 30mg ST10 약제는 일일 1회, 또는 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 한번씩 투여될 수 있다.

[0049] 30mg ST10 약제는 10mg 내지 120mg의 양으로 일일 1회, 또는 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 한번씩 투여될 수 있다.

[0050] 발병자들은 기존에 보고된 바 없는 ST10 치료와 관련된 특정 유익한 효과를 관찰하였다. 특히, 실시예 1의 연구 환자들로부터 흑변에 대하여 보고되지 않았으며, 2가 철 치료의 확인된 부작용으로, 장과 대변에 과도한 철의 포함이 원인이 되는 흑변에 대하여 보고되지 않았다는 점이 주목된다. 이러한 관찰은 IBD를 앓고 있으며, 상부 위장 출혈이 있는 환자, 또는 상부 GI 원천(예컨대, 식도 정맥류, 위 궤양)의 출혈에 부차적인 IDA를 가진 환자들의 질환 관찰 및 예후에 상당한 장점을 제공하는데, 그 이유는 임상의로 하여금 위장 질환 관련된 출혈과 2가 철 치료로 인하여 위장관에 과도한 철을 구별할 수 있게 하기 때문이다. 따라서, 임상의가 질환 발병기전과 흑변을 연관지을 수 있도록 하기 때문에 ST10 치료는 진행중인 장기 또는 유지 치료에 수용될 수 있다.

[0051] 더욱이, ST10은 삼킨 후, 장 벽을 통하여 흡수되기 때문에 정상적인 생리학적 경로를 통하여 철을 공급하여 환영받는다. 따라서 ST10을 통하여 흡수된 철은 정상적인 생리학적 조절하에 있게 되고, 정상적인 철 수준을 보유

하고 있는 개체들에서 창자세포 관강내 표면에서 이용가능한 철 운반 단백질이 더 적어짐으로써 하향-조절된다. 이러한 방식으로, 과부하 및 철의 독성을 통상적인 제일철 치료와 달리 ST10의 경우 잠재적 위험이 끝된다. 과부하된 철의 낮은 위험은 ST10을 이용한 장기 유지 치료에 또다른 잇점을 제공하며, 과다투여분량의 경우에 있어서 또다른 안전성을 제공한다. 철 치료는 임산부에게 흔히 처방되며, 과다투여분량의 경우 소아 안전성에 위험이 존재한다. 이런 위험은 ST10의 경우 상당히 감소되는데, 그 이유는 원소 철의 수준이 제일철 산물과 비교하여 훨씬 더 낮는데, 만약 어린이에게 과다투여되는 경우 간 부전으로 인하여 사망에 이를 수 있다.

[0052] 30mg ST10 약제는 철의 수준이 정상 수준으로 증가될 때까지 4주의 기간, 3주의 기간 또는 2주의 기간 동안 투여될 수 있다. 30mg ST10 약제는 철의 수준이 정상 수준으로 증가될 때까지 임의의 기간 동안 투여될 수 있다. 예로써, 30mg ST10 투여분량은 최대 16주의 기간 동안 투여될 수 있지만, 필요에 따라 더 긴 기간 동안 투여될 수 있다.

[0053] 30mg ST10 약제는 유지 투여분량으로써 무기한으로 투여될 수 있다.

[0054] 한 구체예에서 ST10은 염증성 장 질환에서 철 결핍성 빈혈의 치료 또는 방지를 위한 용도이며, 이때 전술한 ST10은 30mg 크기 1 캡슐로써 최대 12주 기간 동안 빈 속에 일일 2회, 아침식사전, 그리고 잠들기전 경구로 투여될 수 있는데, 이때 ST10의 백분율은 ST10과 부형제들의 복합 중량의 최소 60%이다.

[0055] 또다른 구체예에서 ST10은 빈혈이 동반된, 또는 빈혈은 없지만 철 결핍증의 치료 또는 방지를 위한 용도이며, 이때 전술한 ST10은 30mg 크기 1 캡슐로써 최대 12주 기간 동안 빈 속에 일일 2회, 아침식사전, 그리고 잠들기전 경구로 투여될 수 있는데, 이때 ST10의 백분율은 ST10과 부형제들의 복합 중량의 최소 60%이다.

[0056] ST10은 또한 복합 요법에 적용가능하다. 예로써 과다월경으로 힘든 임산부의 빈혈을 치료하기 위하여 호르몬 피임 테블릿과 철 보충제를 복합하는 것이 알려져 있다. 이러한 복합은 2가 철과 복합될 경우 비-순응 위험을 수반하는데, 그 이유는 위장 부작용이 비-순응 및 임신 위험으로 이어질 수 있기 때문이다. ST10은 호르몬 피임 테블릿과 안전하게 복합될 수 있으며, 2가 철의 경우 부작용도 관찰되지 않는다.

[0057] ST10은 과다월경을 겪고 있는 여성의 철 결핍성 빈혈을 치료 또는 예방에 이용된다.

[0058] 이점에 있어서 ST10는 본 명세서에서 설명된 앞선 임의의 측면들에 따라 투여될 수 있다.

[0059] ST10은 제산제 치료, 예를 들면 칼슘, 마그네슘, 그리고 양성자펌프 저해제(PPIs)들이 포함된 화합물과 동시에 투여될 수 있다. ST10 투여분량은 예를 들면 노인, 또는 위축성 자가면역성 위염에서 위절제술 후 위산 생성의 감소 또는 부족을 야기하는 질환 또는 상태에 또한 투여될 수 있다. 대조적으로 제일철 테블릿은 위 pH를 상승시키는 약물과 함께 복용하면 안되는데, 그 이유는 제일철 제품으로부터 철 생체이용성을 감소시키기 때문이다.

[0060] 본 명세서에서 설명된 ST10 투여분량은 빈혈이 동반된, 또는 빈혈은 없지만 철 결핍증의 치료에 유용하다. 의심을 피하기 위하여, 빈혈이 동반된, 또는 빈혈은 없지만 철 결핍증은 철 결핍증과 관련된 모든 질환 및 상태에 관계하며, 철을 이용한 치료는 치료요법적으로 유익할 것이다. 이러한 질환은 합병증 또는 증상으로 철 결핍증을 가지는 것으로 인식되는 것들이다. 철 결핍증은 또한 철부족증 또는 저철혈증으로도 불리며, 원인은 장기간 동안 부적절한 철의 섭취가 원인이며; 이의 의학적 상태는 잠재적 철 결핍증 (LID) 또는 철-결핍 적혈구생성 (IDE)이라고 한다.

[0061] 철 결핍증의 증상은 철 결핍성 빈혈에 앞서 뚜렷한데, 피로, 탈모, 단일수축, 과민, 어지럼, 부서지는 또는 흠이 생긴 손톱, 식욕 장애, 가령, 이식증(pica), 냉식증, 손상된 면역기능, 만성 심부전, 어린이의 성장, 행동 및 학습 장애, 노인의 인지 장애 그리고 Plummer-Vinson 증후군 (PVS)을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0062] 본 명세서에서 설명된 연구들은 활성 염증 질환 또는 급성 만성 염증을 가진 대상의 치료를 보고한다. 기존 보고된 연구에서, 일부 환자는 만성 염증상태에서 시토킨, 가령, IL-10, 리포폴리사카리드, TNF-알파 및 햅시딘의 생산은 다중 기전을 통하여 망상내피계에서 철의 취입 및 저장을 증가시키고, 장으로부터 철의 취입을 감소시키도록 작용하기 때문에, 일부 환자들은 배제되었다. 염증성 장 질환 (IBD) 이를 테면, 크론병 및 궤양성 대장염은 상기에서 설명된 바와 같이 활성 또는 발작(flare) 상태일 수 있거나 또는 진정 상태일 수 있다. 가장 최근 임상 연구(실시에 1에서 설명된 바와 같이)에 모집된 환자들은 인정된 그리고 입증된 IBD 질환 활성 규모에 의해 측정되었을 때, IBD의 광범위한 염증 상태를 나타내었다. 궤양성 대장염 환자들은 최대 4의 단순 임상 대장염 활성 지수 (SCCAI)를 가져야 하고, 크론병 환자는 최대 220의 크론병 활성 지수 (CDAI)를 가져야 하며, 연구에 포함될 때 약한 또는 중간 질환을 가지는 것으로 분류된다. 전체 환자 집단에서 질환 활성은 두드러지며, 환자의 대략 1/3은 항-TNF 생물 요법으로 치료를 받았다.

[0063] 최대 4의 단순 임상 대장염 활성 지수 (SCCAI)를 가져야 하고, 최대 220의 크론병 활성 지수 (CDAI)를 가짐으로 인하여 활성 염증 질환 또는 급성 만성 염증을 가지는 것으로 특징화될 수 있다.

[0064] 철 결핍성 빈혈과 연합된 상태는 만성 신장 질환 (CKD), 전신 낭창 (SLE), 류마티스관절염, 혈액암 (예컨대 호지킨 질환), 만성 세균성 감염 (예컨대 골수염), 바이러스성 간염, HIV, AIDS, 위장관 질환, 예를 들면 염증성 장 질환 (IBD) 이를 테면, 크론병 및 궤양성 대장염을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0065] 한 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 30mg ST10 투여분량은 빈혈이 동반된, 또는 빈혈은 없지만 철 결핍증의 치료에 유용하며, 이때 철 결핍증은 활성 염증성 질환 또는 급성 만성 염증의 결과, 또는 이와 연합된다.

[0066] 추가 구체예에서, 활성 염증성 질환 또는 급성 만성 염증의 치료 또는 예방에 이용되는 ST10을 제공하는데 이 때 ST10은 30mg 약제로써 일일 2회 경구 투여된다.

[0067] 추가 실시예에서, 빈혈이 동반된, 또는 빈혈은 없지만 철 결핍증의 치료 또는 방지에 이용되는 ST10을 제공하는데, 이때 상기 철 결핍증은 활성 염증성 질환 또는 급성 만성 염증의 결과, 또는 이와 연합되며, 이때 ST10은 30mg 약제로써 일일 2회 경구 투여되며, 이때 ST10의 백분율은 ST10과 부형제들의 복합 중량의 최소 60%이다.

[0068] 활성 염증성 질환 또는 급성 만성 염증의 존재는 공지의 방법들, 예를 들면 인지된 UC 및 CD 임상 질환 활성 등급 (SCCAI 및 CDAI)을 이용하여 의사가 판단할 수 있다.

[0069] 또다른 구체예에서 본 명세서에서 설명된 30mg ST10 투여분량은 만성 신장 질환 (CKD)의 치료에 유용하다. 이 상태의 인식된 증상들중 하나는 빈혈이 동반된, 또는 빈혈은 없지만 철 결핍증이며, 따라서 본 명세서에서 설명된 ST10 투여분량은 이미 하나 또는 그 이상의 다른 약물을 복용하는 개체를 위한 안전하고, 효과적이고, 그리고 관리가능한 치료를 제공한다.

[0070] 또다른 측면에서, 본 발명은 염증성 장 질환과 연합된 철 결핍성 빈혈을 앓고 있는 환자의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 이 환자에게 빈 속에 30mg ST를 경구 투여하는 것을 포함하며, 이때 ST10의 백분율은 ST10과 부형제들의 복합 중량의 최소 60%이다.

[0071] 한 구체예에서 빈혈을 동반한, 또는 빈혈은 없지만 철 결핍증을 앓고 있는 환자의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 이 환자에게 빈 속에 30mg ST 약제를 경구 투여하는 것을 포함하며, 이때 ST10의 백분율은 ST10과 부형제들의 복합 중량의 최소 60%이다.

[0072] IBD에 추가하여, ST10는 요로 및 신장 기능과 연합된 질환이 포함되나, 이에 국한되지 않는 철 결핍증을 야기하는 질환 치료에 용도를 가진다.

[0073] 본 발명의 또다른 측면에서, 본 발명은 231.5mg ST10 및 하나 또는 그 이상의 부형제들이 포함된 30mg ST10 제형에 관계하며, 이때 ST10의 백분율은 ST10과 부형제들의 복합 중량의 최소 60%이다.

[0074] 상기 30mg ST10 제형은 다음을 포함할 수 있다:

[0075] 231.5mg ST10

[0076] 91.5mg 락토오스 일수화물

[0077] 3.0mg 라우릴 숤페이트 나트륨

[0078] 9.0mg 크로스포비돈

[0079] 0.6mg 콜로이드성 이산화실리콘

[0080] 3.0mg 스테아레이트 마그네슘

[0081] 실시예 1

[0082] IDA를 앓고 있는 128명의 환자들을 무작위화하였다. 이 집단에서 67명은 크론병을 앓고 있으며, 53명은 궤양성 대장염을 앓고 있다. 모두 약하거나 중간 정도의 질환 활성을 가지며, 낮은 혜모글로빈 수준(여성의 경우 9.5 -12d/dL 그리고 남성의 경우 13g/dL)에 따라 측정되었을 때 IBD 연합된 빈혈이 있었으며, 제일 철에 불내성이거나, 또는 이용할 수 없었다. 위산 pH 변형제 또는 약물의 이용에는 제약이 없었다.

[0083] 60명의 환자들은 ST10을 30mg 투여분량으로, 12주 기간 동안 일일 2회, 아침식사전과 취침전 빈 속에 제공받았다.

[0084] 60명의 환자들은 일치된 위약 캡슐을 제공받았고, 동일한 기간 동안 동일한 방식으로 처리되었다. 12주가 되기 전, 7명의 ST10 개체와 9명의 위약 개체들이 연구에서 퇴출되었다. 개체의 87%가 12주간의 치료를 마쳤다.

결과

[0086] 평균 Hb 수준은 ST10-처리된 개체에서 기선으로부터 (평균 Hb 11.10 g/dL [SD 1.03]) 12 주 (평균 Hb 13.20 g/dL [SD 1.04])까지 2.26g/dL 증가되었고, 위약 처리된 개체에서는 기선(평균 Hb 11.10 g/dL [SD 0.85])에서 12 주까지 (평균 Hb 11.15 g/dL [SD 1.04]) 변화가 없었다. ST10 집단의 결과는 2.25g/dL ($p<0.0001$)의 평균 개선을 보여주었고, 이는 12주차에 위약과 비교하였을 때 ST10의 경우 기선으로부터의 변화를 나타낸다. ST10으로 처리된 개체의 65% 이상이 12주차에 정상화된 헤모글로빈 수준을 경험한다. ST10 집단은 치료 4 주차 (1.05g/dL, $p<0.0001$) 그리고 8 주차 (1.75g/dL, $p<0.0001$)에 상당히 개선된 헤모글로빈 수준을 또한 보여주었다.

[0087] 이 연구에서 기록된 부작용은 주로 위장이었고, ST10 처리된 집단에서 발생되었고, 위약도 유사한 빈도로 발생되었다 (ST10 처리된 개체의 38%, 그리고 위약 처리된 개체의 40%).

[0088] 128명의 개체중 109명은 30mg ST10으로 최대 64 주 동안 일일 2회 처리되었다. 부작용은 개체의 23%에서 볼 수 있었고, 가장 빈번한 반응은 위장 증상 (복통, 위창자내 공기가 차는 현상, 및 설사)이었다.

[0089] 기선 질환 활성 등급 (SCCAI 및 CDAI)은 Hb 교정 수준과 무관하였고, 환자가 항-TNF 요법으로 처리되었는지와는 무관하였다.

[0090] 상기 결과들로부터 ST10를 이용한 치료는 IBD 증상에 역효과를 주지 않으며, 치료 기간 동안 잘 용인되었다는 결론에 이른다.

실시예 2

[0092] 이들 연구는 주로 활성 염증성 질환 또는 급성 만성 염증이 있는 철 결핍증을 가진 대상에서 주로 약동학적으로 실행되었다. 오픈-라벨, 무작위화된, 단일 및 반복 투여분량의 병행집단 단계 I 약동학 연구를 실행하여 30mg, 60mg 및 90mg에서 8일 동안 ST20의 단일 및 반복된 일일 2회(bid) 경구 투여분량의 효과를 평가하였다.

[0093] 철 결핍증 (빈혈을 동반한 또는 빈혈 없이)이 있는 24명의 대상은 다음의 3가지 ST10 투여분량 집단중 하나에 무작위로 할당되었다:

[0094] 집단 1: 9명의 대상은 ST10을 7일 동안(1일차에서 7일차) 매일 2회 30 mg+8일차 아침에 최종 30mg 투여분량을 제공받았다.

[0095] 집단 2: 8명의 대상은 ST10을 7일 동안(1일차에서 7일차) 매일 2회 60 mg+8일차 아침에 최종 60mg 투여분량을 제공받았다.

[0096] 집단 3: 7명의 대상은 ST10을 7일 동안(1일차에서 7일차) 매일 2회 90 mg+8일차 아침에 최종 90mg 투여분량을 제공받았다.

[0097] 첫날, 미리 최소한 1.5-2 시간 동안 금식한 후, ST10가 투여되었으며 (30 mg, 60 mg 또는 90 mg), 그리고 분석을 위하여 다음 6h에 걸쳐 혈액 시료를 수집하였다. 60mg은 30mg 캡슐 2개로 투여되었으며, 90mg은 30mg 캡슐 3개로 투여되었고, 이들 모두 단일 투여분량이다. 대상들은 1일차 아침에 ST10의 투약, 그 다음 6일 동안(2일차에서 7일차 까지) 매일 아침 저녁으로 지속 투약을 받았다.

0098]

[0099] 8일차, 최종 ST10의 투약전 미리 최소한 1.5-2 시간 동안 금식한 후, ST10가 투여되었으며 (30 mg, 60 mg 또는 90 mg) 그리고 분석을 위하여 다음 6h에 걸쳐 혈액 시료를 수집하였다.

[0100] 1일차와 8일차 혈액 시료는 투약전 (0 h = ST10 투여 시점) 그리고 투여 후 5 분(오직 NTBI 경우에만), 15 분, 30 분, 45 분, 그리고 1, 1.5, 2, 3, 4 및 6 h에 수집되었다.

[0101] 트랜스페린의 혈청 농도, 총 철 결합 능력 (TIBC), 페리틴 및 가용성 트랜스페린 수용체; 그리고 전혈에서 망상 적혈구 헤모글로빈 농도 (Chr)는 적절한 입증된 방법을 이용하여 중앙 실험실에서 측정되었다.

[0102] 이들 연구는 장에서 운송 기전으로 철 취입의 척도로써 트랜스페린 포화 및 총 혈청 철을 이용하였다. 또한, 혈청 페리틴은 투여 기간 종료시 철 저장 상태의 척도로 이용되었으며, 이들 모든 측정은 표준이며 잘 인지되어

있다.

[0103] 60 mg 투여분량 집단에서 한명의 대상은 7일차에 연구에서 조기 탈락되었고, 따라서 9명 대상의 30 mg 투여분량 집단 (1일차와 8일차), 60 mg 투여분량 집단의 경우 1일차에 8명 그리고 8일차에 7 명, 그리고 90 mg 투여분량 집단의 경우 7 명 (1일차와 8일차)의 것에서 모든 혈청 철 매개변수들의 전체 프로파일이 이용가능하다.

결과

전체 철 혈청 농도 및 전체 철 결합 능력.

[0106] 투여 후 2 내지 3시간 사이에 전체 철의 최대 혈청 농도에 도달되었다. 처음 혈청 전체 철 농도에서 약간의 감소가 관찰되었고, 이어서 30 mg, 60 mg 및 90 mg 투여분량 집단에서 각각 1일차에 평균 32.3, 49.1 및 48.7 μ mol/L로 증가되었다. 혈청 전체 철 농도는 t_{max} (관측된 비분석물의 최대 농도에 이르는 시간)에 도달된 후 점진적으로 감소되었고, 그리고 30 mg, 60 mg 및 90 mg 투여분량 집단의 경우 차례로 각각 1일차에 투여 후 6시간 시점에서 평균 혈청 농도는 기선보다 높은 11.8, 33.0 및 24.3 μ mol/L이었다. 비교가능한 혈청 농도는 8일차에 측정되었다. (도 1 및 도 2)

[0107] 전체 철 결합 능력은 투여 분량 집단간에 그리고 시간의 경과에 따라 상당히 일정하게 유지되었고, 평균 농도는 대략적으로 70 μ mol/L이었고, 개별 값은 47 내지 101 μ mol/L의 범위 안에 있었다.

[0108] 이들 결과는 30mg 및 그 이상의 투여분량은 잘 용인되며, 높은 수준의 철 흡수를 허용한다는 것을 나타낸다.

트란스페린 및 트란스페린 포화 (TSAT)

[0110] 트란스페린은 혈장에서 철에 가역적으로 결합하고, 트랜스페린 수용체에 결합을 통하여 세포 안으로 이를 운반한다. 혈장 트랜스페린 수준 증가는 철 결핍성 빈혈의 지시계다.

[0111] 투여 후 2 내지 3시간 사이에 TSAT의 최대 혈청 값에 도달하였다. 트란스페린 포화 값은 30 mg, 60 mg 및 90 mg 투여분량 집단의 경우 각각 차례로 1일차에 평균 45.6, 69.8 및 67.3% 값으로 점진적으로 증가되었다. 트란스페린 포화는 t_{max} (관측된 비분석물의 최대 농도에 이르는 시간)에 도달된 후 점진적으로 감소되었고, 그리고 30 mg, 60 mg 및 90 mg 투여분량 집단의 경우 차례로 각각 1일차에 투여 후 6시간 시점에서 평균 혈청 값은 기선보다 높은 17.0, 47.3 및 33.3%이었다(도 3). 유사한 TSAT 혈청 값이 8일차에 측정되었다(도 4).

[0112] 가용성 트랜스페린 수용체는 투여 분량 집단간에 그리고 시간의 경과에 따라 상당히 일정하게 유지되었고, 평균 농도는 대략적으로 4 mg/L이었고, 개별 값은 1.8 mg/L 내지 9.3 mg/L의 범위 안에 있었다. 가용성 트랜스페린 수용체 농도는 철 치료에 반응하여 감소된다. 도 5는 60mg과 90mg 투여분량 사이에 차이가 없지만, 그러나 비교로, sTFR의 농도는 30mg 투여분량의 경우 상당히 더 높았고, 이는 30mg 및 그 이상의 투여분량은 잘 용인되며, 효과적이라는 발견을 뒷받침한다.

페리틴 농도

[0114] 페리틴(Ferritin)은 가용성 및 비-독성 형태로 철을 저장하는 세포내 단백질이며, 소량은 혈청 안으로 배출되며, 여기에서 철 운반체로써 기능을 한다. 이에 따라 혈장 페리틴은 체내 저장된 철의 총량의 간접 표지이며, 철 결핍증을 탐지하는데 이용된다. 높은 수준의 페리틴은 과도한 양의 철이 존재함을 나타내고, 따라서 철 결핍증의 교정을 나타낸다.

[0115] 개별 농도 시간 프로파일에서 평균 페리틴 농도는 상당히 일정하게 유지되었고, 1일차와 비교하여 8일차에 페리틴 혈청 농도가 더 높았다. 30 mg, 60 mg 및 90 mg 투여분량 집단의 평균 혈청 페리틴 값은 1일차에 대략 15 μ g/L, 10 μ g/L 및 13 μ g/L이며, 8일차에 22 μ g/L, 22 μ g/L 및 32 μ g/L이었다.

[0116] 8일차에 결과에서 30mg 투여분량과 비교하였을 때, 60mg 및 90mg 투여분량 집단에서 혈청내 페리틴 농도가 더 높다는 것을 나타낸다 (도 6).

망상적혈구 혜모글로빈 (Hb)

[0118] 본 연구는 망상적혈구 혜모글로빈을 측정하였다. 망상적혈구는 미숙 적혈세포로써 골수에서 형성되고, 뿐만 아니라 순환 혈액 안에서도 발견된다. 이들은 적혈세포덩이의 5% 미만이지만, 총 혜모글로빈의 조기 변화 지표를 제공한다.

[0119] 망상적혈구 또는 미숙 적혈 세포수가 낮다는 것은 빈혈이 있음을 나타내는 표지이며, 따라서 혜모글로빈의 수준

은 모니터되는 빈혈의 치료 진행을 허용한다.

표 1

[0120]	투여분량	기선	8일차	평균 변화
	30mg bid	33.6	34.6	0.9
	60mg bid	31.0	34.1	3.3
	90mg bid	30.8	33.9	3.0

[0121] 본 연구에서 우리는 모든 투여분량의 ST10가 망상적혈구 해모글로빈을 증가시켰다는 것을 확인하였다 (표 1).

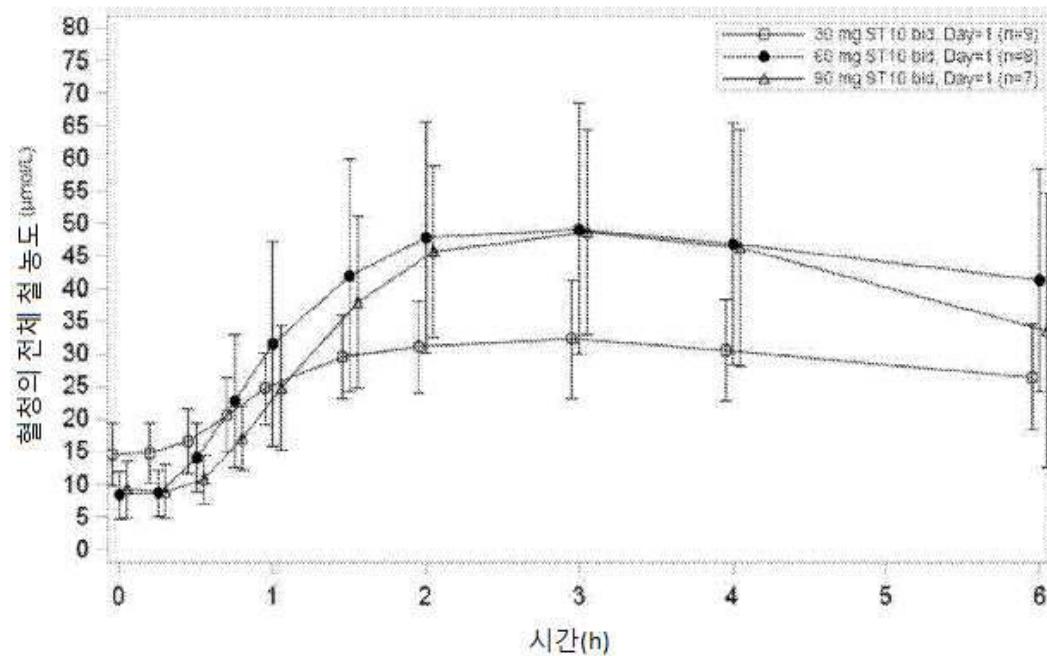
[0122] 8일간에 걸쳐 보여준 망상적혈구에서 해모글로빈(Hb) 함량의 개선율은 철이 정상적인 생리학적 기능에 편입됨을 나타내는 증거이며, 투여된 투여분량은 임상적으로 유익한 것으로 해석된다.

참고자료

1. Bergamaschi G. et al Prevalence and pathogenesis of anaemia in inflammatory bowel disease. Haematological 2010; 95:199-205
2. Wilson A. et al. Prevalence and outcomes of anaemia in inflammatory bowel disease. A systematic review of the literature. Am J Med 2004; 116(7A):44S-49S.
3. Kerr DNS. et al. Gastrointestinal tolerance to iron. Lancet 1958; ii:489-92.
4. Brise H. et al. Absorbability of different 철 compounds. Acta Med scand. 1962; 171 (Suppl. 376): 23-37.
5. Slivka A. et al Hydroxyl radicals and toxicity of oral iron. Biocjem Biopharmacol 1986; 35: 553-6
6. Harvey, R.S.J., et al. Ferric trimaltol corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant of iron. Aliment pharmacol Ther 1998; 12: 845-848.

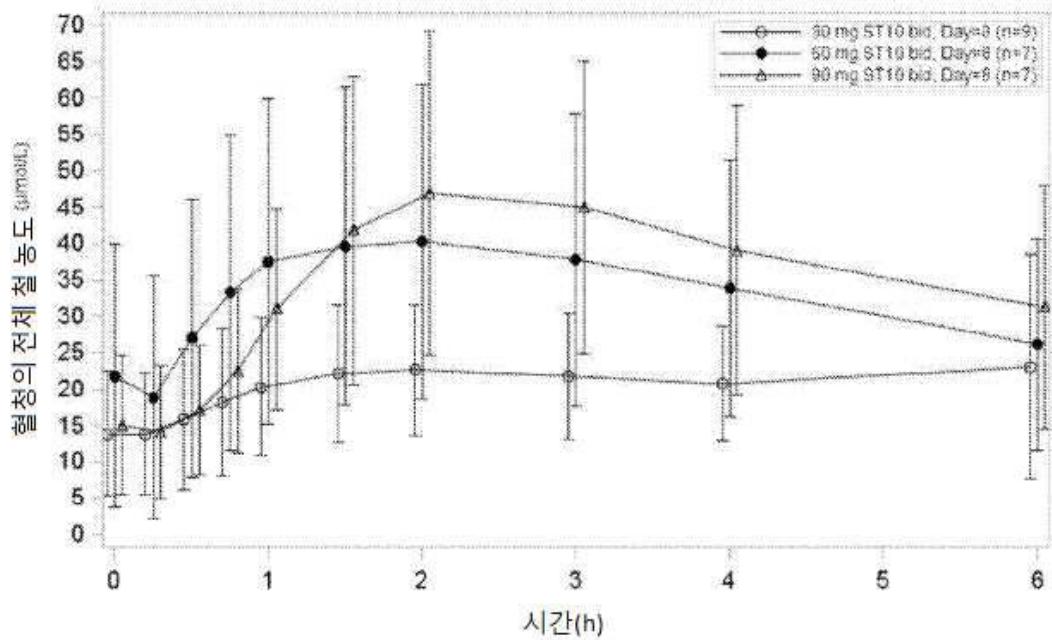
도면

도면1



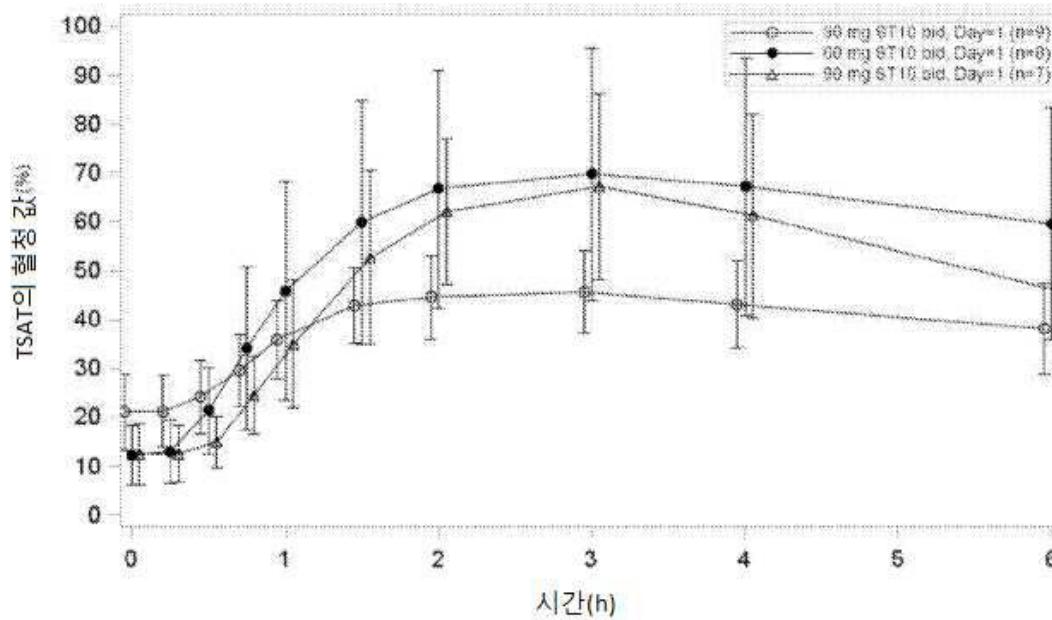
ST10을 1일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid의 투여분량으로 투여한 후 시간에 따른 전체 철의 평균 혈청 농도 곡선

도면2



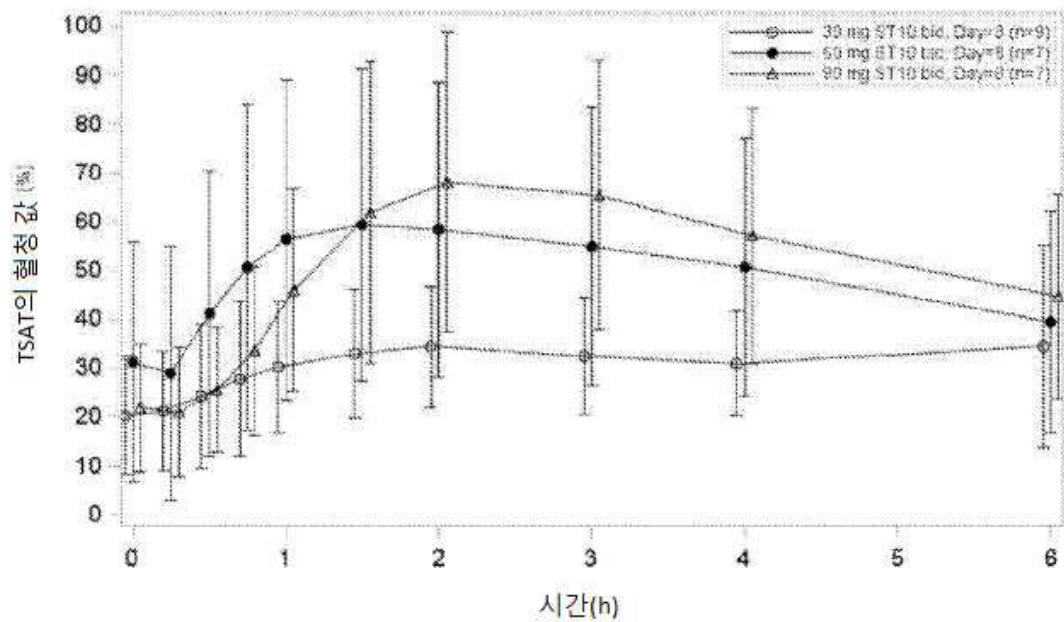
ST10을 8일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid의 투여분량으로 투여한 후 시간에 따른 전체 철의 평균 혈청 농도 곡선

도면3



ST10을 1일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid의 투여분량으로 투여한 후 시간에 따른 트랜스페린 포화값

도면4



ST10을 8일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid의 투여분량으로 투여한 후 시간에 따른 트랜스페린 포화값

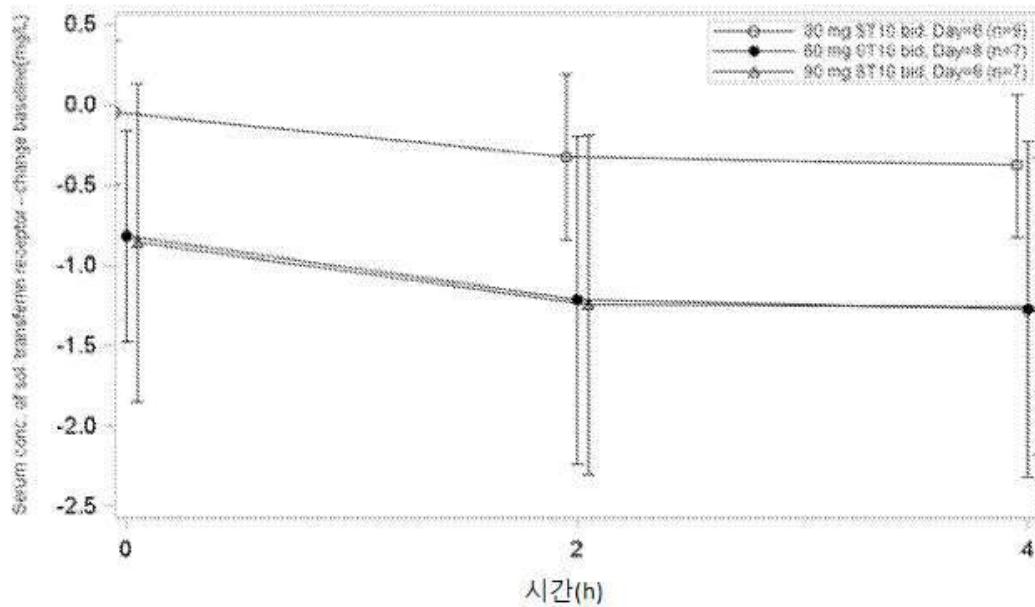
도면5

도 Pk36: 가용성 트랜스페린 수용체의 시간에 따른 기선으로부터의 평균 혈청 농도 변화

7일 동안(1일차에서 7일차) 30mg ST10 bid +8일차 아침에 최종 30mg 투여분량

7일 동안(1일차에서 7일차) 60mg ST10 bid +8일차 아침에 최종 60mg 투여분량

7일 동안(1일차에서 7일차) 90mg ST10 bid +8일차 아침에 최종 90mg 투여분량



ST10을 1일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid으로 투여한 후, 시간에 따른 가용성 트랜스페린 수용체의 평균 혈청 농도

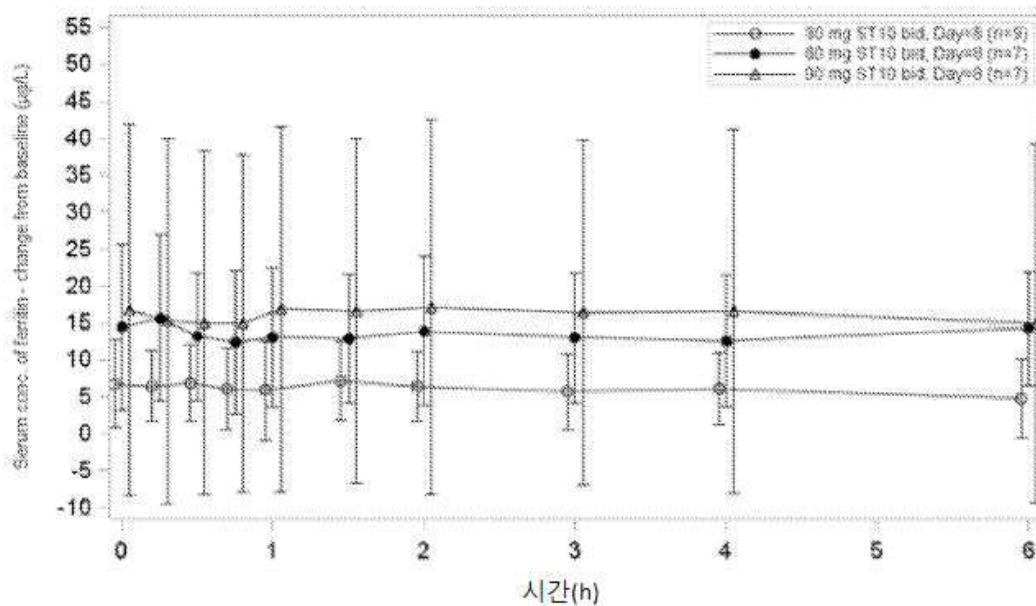
도면6

도 PK44: 페리틴의 혈청 농도 변화-기선으로부터 변화

7일 동안(1일차에서 7일차) 30mg ST10 bid +8일차 아침에 최종 30mg 투여분량

7일 동안(1일차에서 7일차) 60mg ST10 bid +8일차 아침에 최종 60mg 투여분량

7일 동안(1일차에서 7일차) 90mg ST10 bid +8일차 아침에 최종 90mg 투여분량



ST10을 1일차에 30mg bid, 60mg bid, 90mg bid으로 투여한 후, 시간에 따른 페리틴-기선으로부터 변화