(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년11월28일
(11) 등록번호 10-2049253
(24) 등록일자 2019년11월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7010087
(22) 출원일자(국제) 2011년09월21일
심사청구일자 2015년05월19일
(85) 번역문제출일자 2013년04월19일
(65) 공개번호 10-2013-0106400
(43) 공개일자 2013년09월27일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2011/054133
(87) 국제공개번호 WO 2012/038898
국제공개일자 2012년03월29일
(30) 우선권주장
BO2010A000567 2010년09월22일 이탈리아(IT)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020070117616 A*
KR1020090048619 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
알파시그마 에스.피.에이.
이탈리아 볼로냐 아이-40133 비아 라가찌 델 '99, 5
(72) 발명자
비스코미 주세페 클라우디오
이탈리아 아이-40133 볼로냐 비아 라가치 델 '99 5
마페이 파올라
이탈리아 아이-40133 볼로냐 비아 라가치 델 '99 5
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 4 항 심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **리팍시민을 함유하는 약학적 제형, 그의 수득 방법 및 장 질환을 치료하는 방법**

(57) 요 약

본 발명의 대상은 1.5 내지 4.0의 pH 값에서 리팍시민 방출을 저해하고, 5.0 내지 7.5의 pH 값에서 리팍시민 방출을 가능하게 하는 것을 특징으로 하는 위내성 미세과립에 의해 수득된, 리팍시민을 함유하는 위내성 정제, 그의 수득 방법 및 염증성 장 질환으로부터 직접 또는 간접적으로 유래된 질환의 치료 또는 예방에서의 그의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자
보토니 주세페
이탈리아 아이-40133 볼로냐 비아 라가치 델 '99 5
그리말디 마리아
이탈리아 아이-40133 볼로냐 비아 라가치 델 '99 5

(30) 우선권주장
BO2010A000638 2010년10월22일 이탈리아(IT)
BO2011A000012 2011년01월19일 이탈리아(IT)

명 세 서

청구범위

청구항 1

i) 100 내지 800 ㎎ 함량의 리팍시민 β를 포함하는 위내성 미세과립(gastroresistant microgranule), 및

ii) 약학적으로 허용가능한 과립외(extragranular) 부형제를 함유하는 정제 조성물로서,

상기 정제 중 함유된 과립외 부형제의 총량은 정제의 중량의 30%를 초과하지 않는 것인, 급성 - 경미 내지 중간의 크론씨 병 환자 치료용 정제 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 정제는 7 일 이상의 기간 동안 1일에 800 ㎎ 내지 2400 ㎎의 투여량으로 투여되는 것인 정제 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

청구항 4에 있어서, 정제가 2400 ㎎/일 이하 투여량으로 3일 내지 5일 치료 시 정상 상태 리팍시민 혈장 농도를 달성하도록 제제화된 것인 정제 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

청구항 6에 있어서, 상기 치료 기간은 27일 내지 12주를 포함하는 것인 정제 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명의 대상은 1.5 내지 4.0의 pH 값에서 리팍시민 방출을 저해하고, 5.0 내지 7.5의 pH 값에서 리팍시민의 방출을 가능하게 하는 것을 특징으로 하는 위내성 미세과립에 의하여 수득된, 리팍시민을 함유하는 위내성 정제, 그것을 수득하는 방법 및 염증성 장 질환으로부터 직접 또는 간접적으로 유래하는 질환의 치료 및 예방에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 소화 기관의 질환 중에서 감염성 병인 및/또는 염증성 장(bowel) 병인을 갖는 질환이 흔하다. 그들은 장 감염, 과민성 장 증후군 및 염증성 장 질환을 포함한다.

[0003] 용어 "장 감염(bowel infection)"은 예를 들어, 설사 증후군, 여행자 설사, 장내 세균총의 평형이 변경되어 야기된 설사, 장염을 포함한다. 용어 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease)은 또한 예를 들어, 크론씨 병 및 궤양성 직장-결장염을 나타낸다. 다른 장 질환은 "과민성 장 질환(irritable bowel disease)"이로도 불리는 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome, IBS), "소장내 세균 과증식(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)이로도 불리는 소장내 세균 과증식 및 게실 증후군을 포함한다.

[0004] 전술한 장 질환의 병인은 세균성 병원체 또는 장내 세균총 변화에, 적어도 부분적으로는, 기인하는 것 같다. 간성 뇌증 자체 및 그의 합병증이 장내 미생물상(intestinal microbiota)의 암모니아 생산에 의해 나타날 수 있기 때문에 간성 뇌증도 또한 리팍시민으로 치료된다.

[0005] 염증성 장 질환의 경우에, 의학적 요법의 목표는 항생제, 스테로이드, 5-아미노살리실레이트(5-aminosalicylate, 5-ASA), 면역억제제, 특이적 화학요법과 같은 약물, 및 예를 들어, 인플릭시맙(infliximab), 에타너셉트(etanercept), 아달리무맙(adalimumab), 아나키르나(anakirna)와 같은 소위 생물학적 약물을 사용하여 염증 상태를 감소시키는 것이다.

[0006] 이 범위에서, 항생제는 장 내강(intestinal lumen)에 존재하는 세균 존재량(bacterial burden)을 감소시키고, 그러므로 그것이 관련된 염증 상태를 감소시켜 이 질환 상태에 관련된 증상(설사, 장 통증, 고창(meteorism), 이급후증(tenesmus), 농양(abscesses), 누관(fistulae) 등)의 후속 관해(remission)를 목적으로 널리 사용된다.

[0007] 사용된 약물은 심각한 부작용 및/또는 유해 반응과 빈번하게 관련되어, 또한 치료 중단을 초래한다. 그러므로, 그러한 질환을 치료하는데 효과가 있고 그의 만성적 사용을 가능하게 하는 적절한 안전성 프로파일을 갖는 신규 이용가능한 약물을 개발할 필요가 있다.

[0008] 리팍시민은 Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 14 (2), 51-56, (1994)에서 Descombe J. 등에 의해 기재된 바와 같이, 흡수되지 않고 위장관에 국소적으로만 작용하는 것으로 보고된, 그람-양성 및 그람-음성 세균에 대해 활성을 갖는 항생제이다. 그의 항생제 및 국소 활성 때문에, 리팍시민은 감염성 및 염증성 장 질환에 대한 치료에서, 급성 및 만성 시기 모두에서 적절한 역할을 한다.

[0009] 리팍시민은 예를 들어, 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 포함된, 미국 특허 제7,045,620호 및 미국 공개 제20080262024호 및 제20090130201호를 갖는 미국 특허 출원에 기재된 결정형 및 무정형 형태로 존재한다. 리팍시민의 상이한 형태는 혈액으로 흡수되는 상이한 수준과 관련된다. 또한 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 포함된, 미국 특허 출원 제200801332530호를 참조한다.

[0010] 현재, 리팍시민은 그 병인이 설사 증후군, 여행자 설사, 여름 설사와 같이 장내 세균총의 평형이 변화되어 야기된 설사, 여행자 설사, 전장염(enterocolitis)와 같이, 그람-양성 및 그람-음성 세균에 의해 야기된 급성 및 만

성 장 질환에 부분적으로 또는 전적으로 관련이 있을 수 있는 질환의 치료에 대해 허가받았다. 또한, 리팍시민은 위장관의 외과 수술에서 감염성 합병증의 수술-전 및 수술-후 예방에서, 고암모니아혈증의 요법의 공보조제(coadjuvant)로서, 및 간성 뇌증의 급성 사건의 위험 감소에서 사용된다.

[0011] 리팍시민은 또한 관절 피로 증후군, 간질성 결장염(interstitial colitis), 세균성 복막염 및 양성자 펌프의 저해제의 만성적 사용으로 인한 감염에 유용하다.

[0012] 전술한 적용을 위해, 현재 상업적으로 이용가능한 리팍시민의 낮은 흡수는 예를 들어, 항생제-내성 세균의 선택 및 가능한 약리적 상호작용의 위험과 같은, 원하지 않는 효과의 발생을 감소시키기 때문에 추가적인 장점이다.

[0013] 리팍시민은 100 ㎎ 내지 550 ㎎에 포함되는 양의 정제 또는 캡슐의 형태, 소아용 제제, 국소 감염 치료용 연고로 현재 상업적으로 이용가능하다.

[0014] 임상 연구는 미생물상의 변화와 관련된 질환, 및 예를 들어, 과민성 장 증후군(IBS), 소장내 세균성 과증식(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 및 게실 질환, 크론씨 병 및 회장낭염(pouchitis)과 같은 염증성 장 질환의 치료에서 리팍시민의 효능을 보여주고 있다.

[0015] 최대 4주의 기간 동안 1200 ㎎/일까지의 투여량으로 상이한 치료 계획(therapeutic scheme)으로 투여된 리팍시민은, *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009; 18 (3), 349-358에서 Pimentel M. 및 *Aliment. Pharmacol.* 23,1117-1125, 2006에서 Prantera C.등에 보고된 바와 같이 IBS 및 SIBO 증상의 상당한 개선을 유도하였다.

[0016] 장 염증성 질환 중, 회장 원위부 및 결장이 가장 관련된 영역인 것인, 소화관 전체에 연관될 수 있는 질환인 크론씨 병에 특별한 관련성이 있다. 염증 진행은 대개 불연속적이다. 이 질환은 장기적이고 변동이 심한 과정, 전신성 및 항문주위 합병증 및 수술 및 의료 치료 후에도 재발되는 경향의 특징이 있다.

[0017] 또한 이 질환에 대하여, 리팍시민의 용도는 예를 들어, 크론씨 병에 걸린 환자의 치료에 200 ㎎의 리팍시민을 함유하는 상업적으로 이용가능한 정제를 사용함으로써 그 질환의 관해를 유도하는데 임상적 효능이 관찰되었다는 것을 보고한 것인, Shafran I. et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98 (Suppl), S250 및 *Current Medical Research Opinion*, 2005, 21(8), 1165-6에 보고되었다. Rizzello F. et al., *Gut*, 2000, 47, Suppl.3, A12는 재발을 예방하는데 200 ㎎의 리팍시민 정제를 사용하는 것을 보고한다.

[0018] Latella 등은, *Int. J. Colorectal Dis.*, 2003, 18, 55-62에서, 합병증이 아닌(non complicated) 게실 질환에 걸린 환자의 증상을 완화하기 위한 상업적으로 이용가능한 리팍시민 정제의 사용의 효능을 보고한다.

[0019] 간성 뇌증의 치료에서 리팍시민의 치료적 효능은 Bass et al., *New Eng. J. Med.*, 2010, 362, 1071-1081에 보고된다.

[0020] 염증성 장 질환의 치료에서 리팍시민의 치료적 효능을 향상시키기 위하여, 이탈리아 특허 제1362820호에 기재된 바와 같이, 300 마이크론보다 작은 크기를 갖고 위내성 필름으로 코팅된 미세과립의 형태인 약학적 조성물이 최근 제안되었다.

[0021] 이러한 미세과립은 장에서만 항생제를 방출하는 요건을 만족시키고, 넓은 표면적과 점막에 생접착성인 폴리머를 갖는 위내성 코팅 조성물이기 때문에 장 점막과 유효성분의 접촉을 증가시킨다.

[0022] 바람직하게는 경구 투여용 수성 용액에 사용하기 위해, 위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 약학적 조성물의 제제가 국제 출원 WO 2006/094737 및 미국 공개 제20090011020호를 갖는 미국 특허출원에 기재되고, 두 출원은 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 또한 이 제제가 염증성 장 질환을 치료하는데 유용할 수 있다는 것이 국제 출원 WO 2006/094737에 보고된다.

[0023] Prantera C. 등은, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 1117-1125에서, 수성 현탁액용으로, WO 2006/094737에 따라 제조된 위내성 미세과립 중 리팍시민으로 크론씨 병을 치료하여 얻은 결과를 기재하며, 이에 따르면, 1일 2회 800 ㎎ 투여량에 의한 12주 치료는 52%의 환자에서 임상적 관해를 유도하였다. 임상적 관해율(clinical remission rate)은 증가된 기준선(baseline) C-반응성 단백질 값을 갖는 환자의 서브그룹에서 63%에 달하였다.

[0024] 현탁액용 미세과립 중 리팍시민의 사용은 Shafran I. et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98 (Suppl), S250 및 *Current Medical Research & Opinion* 2005, 21(8), 1165-6에 보고된 것과 비교하여 더 개선되고 예측되지 않은 결과를 나타내었고, 그 결과는 1일 3회 200 ㎎의 리팍시민 정제를 사용하는 경우, 12주 치료 후 그 질환의 관해는 케이스의 52%였다. 더 높은 효능을 얻기 위해서는, 치료의 평균 기간은 16주 이상으로 연장되어야 한다.

[0025] 수성 현탁액용 위내성 미세과립으로 환자를 치료하는 것과 비교하여 상업적으로 이용가능한 정제로 환자를 치료하여 얻어지는 결과를 비교할 때에는, 코르티코스테로이드가 Prantera, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23,1117-1125에서 수행된 연구에서 배제된 반면에, Shafran, *Am. J. Gastroenterol., 2003, 98 (Suppl)*, S250 및 *Current Medical Research and Opinion* 2005, 21(8), 1165-6에 보고된 임상 연구에서, 27.6%의 환자가 또한 동시 요법으로서 코르티코스테로이드를 사용하였음을 또한 유의해야한다.

[0026] Shafran et al., *Dig. Dis. Sci.*, 2010, 55(4), 1079-84은 또한 0.4 내지 134.9 주에 포함된 치료 지속 기간 동안(평균 지속 기간 값 16.6 주) 코르티코스테로이드, 리팍시민 이외에 다른 항생제, 소위 생물학적 생성물, 면역조절제 및 항-설사제를 포함한 다양한 동시 요법을 유지한, 크론씨 병에 걸린 68 명의 환자에 1일 3회 200 mg 정제의 리팍시민을 사용한 결과를 보고한다. 이 연구는 크론씨 병의 임상적 관해가 65%의 환자에서 얻어졌음을 보고한다.

[0027] Shafran에 기재된 전술된 치료가 꽤 이질적이었음에도, 보다 낮은 1일 투여 빈도로, 코르티코스테로이드, 다른 항생제 및/또는 생물학적 생성물과의 동시 요법 없이, 보다 짧은 기간의 치료에서 임상적 관해가 얻어지기 때문에 Prantera, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 1117-1125에 보고된 결과는 치료적 효능을 나타낸다고 결론지을 수 있다.

[0028] WO2006/094737는 리팍시민의 위내성 미세과립의 제조를 기재하고 현탁액, 정제 및 캡슐인 조성물의 제조를 개시한다. 또한, 크론씨 병에 걸린 환자에게 1600 mg/일까지의 투여량으로 수성 현탁액용 미세과립 제제의 사용을 기재하지만, 그러나 더 높은 투여량에서의 효능 및 안전성 및 치료의 종료 후 질환의 관해 지속 기간에 관한 보고가 없다.

[0029] 또한, WO2006/094737은 정제, 캡슐, 패킷과 같은, 미세과립을 사용한 가능한 약학적 제형을 기재하고, 그 미세과립이 리팍시민의 α, β, γ, δ 및 ε 다형을 함유할 수 있다고 언급한다.

[0030] 리팍시민은 또한 수화물 및/또는 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 리팍시민의 형태가 용매화물로 안정화된 리팍시민의 용매화물이 WO2008/029208(미국 특허 공개 제20100010028호로도 공개됨)에 기재된다.

[0031] 본 발명의 목적은 리팍시민으로 치료할 수 있는 염증성 질환을 치료하기 위해 더 유효한 약학적 형태를 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0032] **발명의 요약**

[0033] 가능한 약학적 형태 중에서 정제를 사용하기로 선택하고, 리팍시민의 모든 다형 형태 중에서, 리팍시민 β 다형의 수화물 또는 용매화물을 사용하기로 선택하는 것에 의해, 염증성 질환을 치료하기 위한 보다 유효한 약학적 형태가 표 1에 나타난 바와 같이 수득된다는 것을 예상외로 확인하였다.

[0034] 이 결과는 정제가 모든 약학적 형태 중에서, 활성 성분이 덜 빠르게 이용가능하고, 리팍시민의 β 다형의 수화물 또는 용매화물 형태가 리팍시민의 알려진 모든 다형 형태 중에서 생체이용률이 더 낮고 덜 용해되는 것이기 때문에 예상외이고 놀랍다. 이러한 두 요인의 조합은 염증성 질환 및 특히 크론씨 병을 치료하는데 본 발명의 제제의 증가된 치료적 효능을 놀랍고 예상치 못하게 한다.

[0035] 본 발명의 정제는 바람직하게는 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물 형태가 전체 생산 공정 및 그의 보존 동안 유지되도록 제조된다. 또한, 수득된 정제는 미세과립 위보호(gastroprotection)을 보존해야하고; 단독으로 또는 리팍시민의 다른 다형 또는 무정형 형태와의 혼합물인, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물의 다양한 투여량을, 또한 WO2006/094737A1에 기재된 양, 즉 1600mg/일과 같거나 더 높은 투여량으로 포함하고; 허용가능한 크기를 갖고; 적절한 경도를 가져서 깨지거나 부서질 위험이 없이 생산 및 포장 공정에서 쉽게 다룰 수 있고; 충분히 빠른 분해(disaggregation) 시간을 가져서 장에서 활성 성분을 방출시킬 수 있고; 및 WO2006/094737A1에 기재된 위내성 입자의 수성 현탁액으로 얻은 것과 동등한 활성 성분의 용해 프로파일을 가져야 한다. 또한, 본 발명의 정제는 장 감염성 및 염증성 질환에 사용되기 위해 환자에게 쉽게 투여되고 허용가능할 수 있도록, 경시적으로 안정해야한다.

[0036] 또한, 예를 들어 WO2005/044823, WO2006/094662, US2009082558, WO2008/035108, WO2008/155728, WO2009/10873001, 미국 특허 제7,045,620호, WO2008/029208 (미국 특허 출원 공개 제20100010028호로 공개됨 및 *Crist. Eng. Comm.*, 2008, 10, 1074-1081에도 공개됨)(전술된 문헌 모두 그 전체로 참조에 의해 본 명세서

에 포함됨)에 기재된 바와 같이, 리팍시민은 다양한 다형성, 거울상 이성질체, 수화물, 용매화물 및 무정형 형태로 존재하고 상이한 형태들이 상이한 물리-화학적 성질 및 생체이용률(예를 들어, 그 전체로 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 출원 공개 제20080132530호 참조)을 특징으로 하나, 위내성 미세과립으로 제조된 정제로 사용하기 위한 본 발명의 약학적 제제는 특히, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와의 혼합물인, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 리팍시민의 제형을 유지한다. WO2008/029208(그 전체로 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 출원 공개 제20100010028호로도 공개됨)은 리팍시민의 다형성 형태, 특히 β 형태를 안정화시키는 리팍시민의 폴리올 용매화물을 개시하고, 이것은 또한 본 발명과 사용하는데 적절하다. 폴리올과의 용매화물 이외에 리팍시민의 다른 용매화물도 본 발명과 사용하는데 적절하다.

[0037] 바람직한 일 구체예에서, 리팍시민 β 형태의 수화물 또는 용매화물 형태는 정제 제제에 존재하는 리팍시민의 총량의 절반 이상이다. 다른 구체예에서 리팍시민 β 형태의 수화물 또는 용매화물 형태는 정제 제제에 존재하는 리팍시민의 총량의 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 100%이다.

[0038] 또한, WO2006/094737에 기재된 바와 같이 제조된 위내성 미세과립으로, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 결정질 또는 무정형 형태와의 혼합물인, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 정제의 약학적 제제는 약학적으로 허용가능한 과립외 부형제(extra-granular excipient)를 포함하고, 모든 과립외 부형제의 총량은 바람직하게는 정제 중량의 30%를 초과하지 않는다. 특히, 부형제는 예를 들어 카르멜로스(carmelose)로 지칭되는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스(croscarmelose)로도 지칭되는 가교된 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 또는 소듐 전분 글리콜레이트와 같은 붕해제(disintetrants), 및 예를 들어 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 식물성 경화유, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 글리세리드, 소듐 벤조에이트와 같은 윤활제를 포함한다.

[0039] 생접착성 특성을 갖는 화합물로 코팅된 미세과립을 포함하는, 고형 조성물은 생접착성이라는 사실을 특징으로 한다.

[0040] 부형제의 중량의 합은 항상 정제 중량의 약 30% 미만이고, 보다 구체적으로 5.0% 내지 20.0%이라는 조건을 만족하면, 정제는 또한 예를 들어, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 칼슘 포스페이트, 전분, 카올린, 수화된 칼슘 설페이트, 칼슘 카르보네이트, 락토스, 수크로스, 글루코스, 글루칸, 자일로글루칸과 같은 희석제를 포함할 수 있다.

[0041] 선택적으로, 리팍시민의 미세과립을 포함하는 정제는 또한 필름형성 코팅(filmogenous coating)으로 코팅될 수 있다. 위내성 필름 코팅은 필수적이지 않고 심지어 정제를 분할해도 위내성을 유지한다.

[0042] 단독으로 또는 리팍시민의 다른 무정형, 수화된 또는 용매화된 결정형 형태와의 혼합물로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 본 발명의 위내성 정제의 신규한 조성물의 바람직한 유리한 특징은, 일부 구체예에서, 정제가 당해 기술분야에서 흔히 사용되는, 리간드 및/또는 활택(glidant) 부형제를 함유하는 것이 필수적이 아니라는 것이다.

[0043] 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와의 혼합물로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 정제는 25℃에서 3년 이상 그리고 40℃에서 6개월 이상 안정하고, 적절한 경도, 파쇄성(friability) 및 분해 성질을 갖고 정제가 분할되어도 그 위내성 특성을 유지한다. 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와의 혼합물로, 리팍시민 β 수화물 또는 용매화물을 함유하는 위내성 미세과립을 갖는, 다양한 양의 리팍시민을 함유하는 정제가 제조될 수 있고, 이는 정제의 가능한 분할의 대체로서 원하는 중량의 정제에 도달할 때까지 미세과립이 당해 분야에 알려진 하나 이상의 부형제와 혼합될 수 있기 때문이다.

[0044] 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와의 혼합물로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 정제는 포괄적으로, 100 내지 800 ㎎을 포함한 다양한 양의 리팍시민을 함유할 수 있고, 이들은 예를 들어 크론씨 병을 포함하나, 이에 한정되지는 않는 장 감염성 및 염증성 질환에 걸린 환자에게 입증된 치료적 효능, 안전성 및 내약성(tolerability) 높은 투여량, 특히 1일당 1600 ㎎ 초과 투여량을 요구하는 적응증(indication)을 위해 유용하게 투여될 수 있다.

[0045] WO2006/094737에 기재된 미세과립과 같이, 위내성 미세과립 중, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와의 혼합물로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는, 본 발명에 따라 제조된 정제는 수용액으로 동일한 미세과립을 투여하여 수득된 결과와 비교하면, 예를 들어, 크론씨 병과 같은, 장 염증성 질환을 치료하는데 더 높은 치료적 효능을 보였다.

[0046] 예로서, 표 1은 실시예 11에 기재된 임상 연구로부터 수득된 결과를 보고하고, 이것은 위내성 미세과립 중 리팍

시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 정제를 투여한 후 질환의 완전한 임상적 관해를 얻은 환자의 백분율을 WO2006/094737의 실시예 7에 보고된 바와 같이 제조된 동일한 미세과립의 현탁액을 투여받은 환자와 비교한 것이다.

표 1

[0047]

	실시예 2에서와 같이 제조된 400 mg 리팍시민 정제 *(본 발명의 실시예 11)*	수성 현탁액 중 리팍시민 미세과립 *(WO2006/094737의 실시예 7)*
투여량/일	1600 mg	1600 mg
치료 기간	12 주	12 주
임상 관해율 (Clinical remission percentage)	62.2%	51.9%

[0048] 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물 형태를 포함하는 본 발명의 신규한 정제 조성물 및 그 제조 방법은 수성 현탁액용 미세과립으로 제조된 리팍시민과 비교하면 예상외의 치료적 장점을 부여하는 것이다.

[0049] 본 발명은 혈장 중 리팍시민 축적을 유도하지 않는 7일 초과의 치료 기간 동안 2000 mg 초과의 1일 용량을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위한, 위내성 과립으로 존재하는, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 결정질, 수화물, 용매화물 또는 무정형 형태와의 혼합물로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 고형 조성물의 용도를 제공한다. 본 발명의 연구에서, 환자는 제 1일에 실시예 2에서와 같이 제조된 1200 mg의 리팍시민을 투여받고; 제 2, 3, 4, 5, 6일에 2400 mg; 및 제 7일에 1200 mg을 투여받았다. 정상 상태 혈장 농도는 제 3일에 도달하는데, 이것은 제 3일 및 제 5일의 투여-전(pre-dose)의 혈장 농도가 제 7일의 투여-전의 농도와 비교하여 증가하지 않았기 때문이다. 본 발명의 일 구체예에서, 리팍시민 약학적 조성물은 2000 mg/일 초과의 용량으로 5일 또는 7일 치료한 후에 7 ng/㎖ 미만의 리팍시민의 최대 혈장 농도(Cmax) 값을 제공한다. 다른 구체예에서 본 발명에 따른 약학적 조성물의 사용은 2000 mg/일 초과의 용량으로 5일 또는 7일 치료한 후에 48 ng·h/㎖ 미만의 AUC_{0-24h} 값을 제공한다.

[0050] 본 발명의 또다른 구체예는 Cmax가 2000 mg/일 초과의 용량으로 5일 또는 7일 치료한 후에 4시간 미만 이내에 도달되는 것인 본 발명에 따른 약학적 조성물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 위내성 미세과립 중 단독으로 또는 다른 결정질, 수화물, 용매화물 또는 무정형 형태와의 혼합물로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 고형 조성물의 용도를 제공하고, 이것은 동시 요법(concomitant therapy) 없이, 예를 들어 크론씨 병과 같은, 장 감염성 및 염증성 질환의 치료를 위해 800 mg 내지 2400 mg의 1일 투여량으로 유효한 것을 특징으로 한다.

[0051] 본 발명의 다른 구체예에서, 예를 들어 크론씨 병과 같은, 장 감염성 및/또는 염증성 질환을 가져 치료할 필요로 하는 사람을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구체예에서, 본 발명의 방법은 위내성 미세과립으로 단독으로 또는 리팍시민의 다른 결정형, 수화물, 용매화물 또는 무정형 형태와의 혼합물로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 고형 조성물의 1일 용량을, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 그 용량은 7일 초과의 치료 기간 동안 1일당 2000 mg 초과이고 혈장 내 리팍시민 축적을 유도하지 않는다. 본 발명의 방법은 전술된 기재된 발명의 추가적인 용도를 이루는데 사용될 수 있다.

[0052] 본 발명은 또한 7일 초과의 치료 기간 동안 1일에 2000 mg 초과이고 혈장에서 리팍시민 축적을 유도하지 않는 1일 용량을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위한, 위내성 미세과립 중에 존재하는, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 결정형, 수화물, 용매화물 또는 무정형 형태와의 혼합물로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] **구체예의 상세한 설명**

[0054] 본 발명의 대상은 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 크기가 300 마이크론 이하인 위내성 미세과립으로 제조된 위내성 정제의 형태인 고형 조성물을 통해 수득된다.

[0055] 정제 형태인 고형 조성물은 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 단독으로 또는 다른 형태의 리팍시민과의 혼합물로, 100 내지 800 mg의 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물의 양으로 포함할 수 있고, 약 1.5 내지 약 4.0

의 pH 값에서 리팍시민의 방출을 막을 수 있고 약 5.0 내지 약 7.5에 포함된 pH 값에서 리팍시민의 방출을 가능하게 할 수 있다.

[0056] 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을, 단독으로 또는 다른 리팍시민 형태와의 혼합물로 포함하는 위내성 미세과립으로 수득된 본 발명에 따른 고형 조성물은 치료적 효능 및 적당한 경도, 분해, 균질성(homogeneity) 및 시간에 따른 안정성의 예상외의 특징을 갖고, 또한 그 위내성을 유지하면서 분할할 수 있는 정제의 제조를 가능하게 한다.

[0057] 생접착성 성질을 갖는 위내성 미세입자 중에 단독으로 또는 다른 리팍시민 형태와의 혼합물로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 함유하는 정제 형태인 조성물은, 정제 중량의 30%를 초과하지 않는 양, 바람직하게는 5-20%의 양으로 약학적으로 허용되는 과립외 부형제를 선택적으로 포함한다.

[0058] 이 과립외 부형제들은 예를 들어, 카르멜로스로도 지칭되는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스로도 지칭되는 가교된 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 또는 소듐 전분 글리콜레이트와 같은 붕해제, 및 예를 들어 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 식물성 경화유, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 글리세리드, 소듐 벤조에이트와 같은 윤활제를 포함한다.

[0059] 상기 정제는 또한 예를 들어, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 칼슘 포스페이트, 전분, 카올린, 2-수화 칼슘 설페이트, 칼슘 카르보네이트, 락토스, 사카로스, 글루코스, 폴리사카라이드, 글루칸, 자일로글루칸과 같은 희석제를 포함할 수 있다. 상기 정제는 또한, 착색제, 향미제, 항산화제, 감미제를 포함할 수 있다.

[0060] 본 발명의 일 관련 양상은 가능한 비율로, 위내성 미세과립에 첨가된 모든 과립외 부형제의 총합이, 정제 중량의 30%를 초과하지 않고, 바람직하게는 5% 내지 20%가 속한다는 것이다.

[0061] 본 발명의 다른 양상에서, 충분히 긴 분해(disaggregation) 시간을 가져서 그 제제가 장관(intestinal tract)에서 활성 성분인 리팍시민을 방출하기에 적절한, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을, 단독으로 또는 다른 리팍시민 형태와의 혼합물로, 위내성 미세입자 내에 포함하는 정제가 제공된다. 바람직하게는, 분해 시간이 8, 8.5 또는 9분 이상이다.

[0062] 본 발명의 또다른 양상은 180 내지 215 뉴톤의 경도를 가져서, 특별한 추가 예방책 없이 생산 또는 블리스터(blister) 또는 병으로의 포장 공정 동안 쉽게 다뤄질 수 있는, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을, 단독으로 또는 다른 리팍시민 형태와의 혼합물로, 위내성 미세입자 내에 포함하는 정제를 제공한다.

[0063] 본 발명의 또다른 양상은 0.0% 내지 0.1%의 파쇄성 값을 가져서 그 정제가 생산하는 공정 동안 쉽게 다뤄질 수 있는, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을, 단독으로 또는 다른 리팍시민 형태와의 혼합물로, 위내성 미세입자 중에 포함하는 정제이다.

[0064] 본 발명에 따른 조성물은 제제에 포함된 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물 및 다른 가능한 리팍시민 형태의 총량이 장 루멘(lumen)에 방출되게 한다.

[0065] 본 발명의 또다른 양상은 비 장-침습성(non entero-invasive) 세균에 의해 야기된 감염성 장 질환(여행자 설사, 장염, 이질), 예를 들어 크론씨 병, 궤양성 직장-결장염, 과민성 장 증후군, 결핍(paucities), 소장내 세균 과증식(SIBO), 게실 증후군과 같은 장 감염; 예를 들어, 간성 뇌증과 같은 장 감염으로부터 직접 또는 간접적으로 유래되는 질환과 같으나 이에 한정되지 않는 장 질환에 걸린 개체를 치료/향상시키는데 유용하거나, 또는 장 감염의 수술-전 및 수술-후 예방에 이용할 수 있는 약학적 조성물을 제공한다.

[0066] 질환 또는 장애의 "치료(treating, treatment)", 또는 "요법(therapy)"은 임상적 또는 진단적 증상의 감소 또는 제거로 증명되는 바와 같이, 질환 또는 장애의 진행을 둔화시키거나, 중단시키거나, 또는 역전시키는 것을 의미한다. 이 용어들은 반드시 완전한 치유를 의미하지는 않는다. 질환의 원하지 않는 징후나 증상을 어느 정도로 완화시키거나 또는 질환의 진행 속도를 늦추는 것은 치료로 간주될 수 있다.

[0067] 또한, 치료는 환자의 전체적인 행복감 또는 모습을 악화시킬 수 있는 행위를 포함할 수 있다. 치료는 또한, 증상이 완화되지 않거나, 질환 증상이 개선되지 않거나, 또는 환자의 전체적인 행복감이 향상되지 않더라도, 환자의 생명을 연장시키는 것을 포함할 수 있다.

[0068] 본 발명에 따른 정제 조성물은 위험한 상호작용 없이 다른 활성 성분과 함께 투여되는 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 다른 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0069] 본 발명의 고형 정제 조성물은 장 질환에 걸린 환자를 치료하기 위해 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와 함

께, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물의 치료적 유효량을 포함하는 미세과립으로 수득된 정제 및 상기 정제를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트에 포함될 수 있다.

[0070] 본 발명의 또다른 양상은 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와 함께, 위내성 과립 내에 포함하는 정제의 형태의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 사람에서 장 감염성 및 염증성 질환을 치료 및/또는 예방하거나 장 질환을 예방하기 위한 방법으로서, 하나 이상의 정제가 투여되어 치료적 유효량을 달성하고 상기 치료적 유효량은 입증된 효능, 안전성 및 내약성(tolerability)을 갖는 1일 1600 ㎎ 보다 높은 투여량을 포함할 수 있는 것인 방법이다. 본 발명의 일 구체예에서 그 용량은 1일당 2400 ㎎ 이하일 수 있다. 본 발명에 따른 사용에 적절한 다른 투여량은 1일 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200 및 2300 ㎎일 수 있다.

[0071] 본 발명의 또다른 특정한 양상은 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와 함께, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을, 상기 약학적 조성물에 의한 치료의 종료시에 장 감염 및/또는 염증의 관해를 위해 유효한 양으로 포함하는 미세과립을 포함하는 약학적 제제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 위내성 제제로 환자를 치료하는 방법이다. 그러한 감염 및/또는 염증은 과민성 장 증후군 (IBS), 크론씨 병, 연관된 조절되지 않는 설사를 동반한 과민성 장 증후군(irritable bowel syndromes with associated uncontrolled diarrheas, dIBS), 간성 뇌증, 설사, 여행자 설사, 궤양성 장염, 장염, 소장내 세균 증식, 만성 췌장염, 췌장 부전증, 장염 및 게실 증후군의 군으로부터 선택되는 것을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명에 따른 방법은 또한 외과 수술 전 항균 예방(antibacterial prophylaxis)을 위한 방법을 제공하는데 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 방법의 장점은 10 내지 20주를 포함하는 치료 기간 동안 투여의 종료시에, 환자에게서 독성 효과가 관찰되지 않고 우수한 내약성이 있다는 것이다.

[0072] 본 발명의 또다른 양상은 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와 함께, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 미세과립을 포함하는 본 발명의 고형 조성물을 사용하여, 위내성 조성물 중 리팍시민에 의한 약리적 치료의 종료 후 3 개월 초과의 기간 동안 장 염증의 관해를 유지하는 것을 포함한다.

[0073] 본 발명의 또다른 양상은 위내성 미세과립 중, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와 함께, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 본 발명의 제제를 사용하는 방법으로서, 5 내지 10 ㎎/ℓ에 속하는 C-반응성 단백질의 값을 갖는, 염증성 장 질환 특히 크론씨 병에 걸린 환자에서 질병의 관해를 얻기 위해, 필요로 하는 환자에게 2400 ㎎/일 및 전술된 범위 내의 투여량을 포함한, 1600 ㎎/일 초과인 투여량의 리팍시민을 투여하는 단계를 포함하는 방법이다.

[0074] 본 발명의 조성물 및 방법은 중간 활성(moderately active)인 크론씨 병의 치료 및 관해를 위해, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와 함께, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물의 위내성 미세과립을 포함하는 정제로 제제화된 본 발명의 약학적 조성물의 입증된 효능을 제공한다.

[0075] 위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 형태인 100 내지 800 ㎎의 용량의, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와 함께, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 1 투여량에 상응하는 용량으로 1일 1, 2 또는 3회; 2회 투여량에 상응하는 용량으로 1일 1, 2 또는 3회; 또는 3회 투여량에 상응하는 용량으로 1일 1, 2 또는 3회; 또는 4회 투여량에 상응하는 용량으로 1일 1, 2 또는 3회, 동시에 섭취해야하는 음식물이나 다른 약물과의 관련된 제한 또는 부작용 또는 상호작용 없이 투여할 수 있다.

[0076] 본 발명의 장점은 위내성 미세과립의 형태로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와 함께 포함하는 정제의 투여가 수회의 치료 사이클 동안 임의의 용량으로 반복될 수 있다는 것이다. 이러한 치료 사이클은 10 또는 20주 이상을 포함하는 치료, 또는 크론씨 병을 포함한, 전술된 것들과 같은 리팍시민에 의한 치료에 적절한 장 질환과 관련된 증상을 감소하거나 제거하기 위해 필요한 만큼 리팍시민의 투여를 제공할 수 있다.

[0077] 위내성 미세과립 중 조성물 중, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와 함께, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물은, 단독으로 또는, 다른 약물, 예를 들어 5-ASA, 예를 들어 아자티오프린(azathioprine), 메토트렉세이트(methotrexate), 6-머캅토퓨린(mercaptopurine), 코르티코스테로이드(corticosteroids)와 같은 면역억제제, 인플리시맙(infliximab), 에타너셉트(etanercept), 아달리무맙(adalimumab), 아나키르나(anakirna)와 같은 생물학적 생성물과 동시에, 상호작용이 거의 또는 전혀 없이 복용될 수 있다.

[0078] 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을, 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태와 함께 포함하는 위내성 미세과립은 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 미세과립의 코팅은 바람직하게는 1.5 내지 4.0의 pH 값에서

용해되지 않고 5.0 내지 7.5의 pH 값에서는 용해될 수 있는 폴리머성 물질을 포함한다. 일반적으로, 위내성 코팅은 1.5 내지 4.0의 pH 범위에서 용해되지 않고 보다 높은 pH, 바람직하게는 5.0 내지 7.5의 pH 값에서는 용해될 수 있는 물질로 만들어진다. 본 발명에서 사용하는데 적절한 특정한 폴리머의 예는 예를 들어, 상표 Kollicoat®, Eudragit®, Aquateric®, Aqoat®로 상업적으로 이용가능한, 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 코폴리머 1:1 및 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 코폴리머 1:2와 같은 아크릴산의 코폴리머, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 중에서 선택된다.

[0079] 본 발명에서 사용하기 위해 미세과립을 만드는데 사용되는 위내성 물질의 양은 위내성 입자의 총 중량과 비교한다면, 바람직하게는 10% 내지 60%, 더 바람직하게는 20% 내지 40%이다. 미세과립 중 활성 성분으로 적용되는 위내성 코팅은 선택적으로 또한 가소제, 희석제, 점착 방지제, 응집 방지제, 활택제, 소포제, 착색제 및 항산화제를 함유할 수 있다.

[0080] 미세과립을 코팅하는데 사용되는 성분은 유기 용매를 사용하여 가용화되거나 수성 현탁액으로 유지된다. 코팅 물질의 용액 또는 현탁액은 적용 공정 동안 유동층 기구에서 공기 중 현탁액으로, 또는 코팅 팬 내부에서 계속 움직이는 분말 또는 입자 또는 미세과립에 분무에 의해 적용된다.

[0081] 코팅 물질을 가용화시키기 위해 사용될 수 있는 유기 용매의 비-한정적 예는 메틸렌 클로라이드, 메틸산, 이소프로필 알콜, 트리에틸 아세테이트 및 에틸 알콜이다.

[0082] 대안으로서, 위내성 폴리머성 물질은 수성 현탁액을 통해 적용될 수 있고, 이것은 관련된 독성학적 및 안전성 문제를 갖는 용매의 사용을 요구하지 않기 때문에 바람직한 기법이다.

[0083] 위내성 미세과립은 또한 약학적 분야에서 알려진 다른 공정으로 제조될 수 있다. 이러한 기법은 예를 들어, 활성 성분인 리팍시민을 희석제, 활택제 및 리간드와 함께 입자화시키는 단계, 및 건조되고 체질된(sieved) 미세과립을 위내성 코팅에 의한 연속적인 코팅 공정에 적용시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0084] 미세과립의 제조에 사용될 수 있는 또다른 시스템은 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 전분, 감자 전분, 옥수수 전분, 검, 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 폴리프로필렌 글리콜, 알긴산, 알기네이트 염, 당, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 리간드 화합물에 의하여 리팍시민을 직경 약 100 내지 200 마이크론을 갖는 미세결정질 셀룰로스에 적용시키는 것 및 그 결과물인 미세과립을 위내성 필름을 갖는 연속적인 코팅 공정에 넣는 것을 포함한다

[0085] 리팍시민의 특정한 다형성 형태가 위내성 미세과립 중 포함될 수 있는 것인 본 발명에 따른 위내성 정제의 제조가 기재된다. 위내성 미세과립의 제조 방법은 바람직하게는 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물 형태를 내포(incorporate)시키는, 실시예 1에 기재된 바와 같은, 특별한 조건을 포함한다.

[0086] 리팍시민 β는 당해 기술 분야에서 알려진 방법 및 예를 들어 미국 특허 제7,045,620호 및 미국 특허 출원 공개 제20080262220호에 기재된 바와 같은 방법으로 제조될 수 있고, 전술된 특허 문헌은 전체가 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물이 α 리팍시민으로부터 제조되는 경우, 다형 α 리팍시민의 한가지 출처(source)는 유럽에서 임상 용도로 현재 허가되고 상품화되고 Normix®로 판매되는 리팍시민이다. 또한, 본 발명에서 사용하기에 적절한 리팍시민 β의 수화물의 예는 국제 공개 WO2008/029208호(참조에 의해 본 명세서에 포함되며, 미국 특허 출원 공개 제20100010028호로서도 공개됨)에 기재되고 이것은 리팍시민의 다형 형태, 특히 β를 안정화시키는 리팍시민의 폴리올 수화물을 기재한다. 폴리올에 의한 용매화물 외에, 리팍시민의 다른 용매화물도 본 발명에서의 사용에 또한 적절할 수 있다.

[0087] 위내성 미세과립은 생접착성(bioadhesive) 특성을 갖고, 이것은 점막에 접착할 수 있다는 것을 의미한다.

[0088] 미세과립에 포함될 수 있는 폴리머 및 올리고머 또는 그의 혼합물의 예는 펙신, 제인(zein), 카제인, 젤라틴, 알부민, 콜라겐, 키토산, 올리고사카라이드 및 폴리사카라이드, 예를 들어 셀룰로스, 덱스트란, 타마린드 씨의 폴리사카라이드, 잔탄(xanthan) 검, 아라비아 검, 히알루론산, 알긴산, 소듐 알기네이트이다.

[0089] 생접착제가 합성 폴리머인 경우, 그 폴리머는 폴리아미드, 폴리카르보네이트, 폴리알킬렌, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥시드, 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리실록산(polysiloxane), 폴리우레탄, 폴리스티렌, 아크릴산 및 메타아크릴레이트 에스테르의 폴리머, 메타아크릴산-에틸 아크릴레이트의 코폴리머, 폴리액티드(polyactide), 폴리바르비투르산

(polybarbituric acid), 폴리무수물(polyanhydride), 폴리오르토에스테르(polyorthoester) 및 그의 혼합물 중에서 선택된다. 다른 유용한 폴리머는 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 셀룰로스, 히드록시 부틸 메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 카르복시 메틸 셀룰로스, 셀룰로스 트리아세테이트, 셀룰로스 설페이트 소듐 염, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리-이소프로필 메타크릴레이트, 폴리-이소부틸 아크릴레이트, 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 클로라이드, 폴리스티렌, 폴리비닐 피롤리돈,폴리비닐 페놀 및 그의 혼합물이다.

[0090] 생접착성을 수득하는데 유용한 또다른 그룹의 폴리머는 1개 이상의 결합된 소수성 기를 포함하는 분지성 기(branching group)을 갖는 폴리머이고, 이때 소수성 기는 대개 비극성 기이다. 이러한 소수성 기의 한정되지 않는 예는 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함한다. 바람직하게는, 소수성 기는 폴리머의 생접착성을 증가시키도록 선택된다. 다른 폴리머는 카르복시산, 술폰산 및 포스폰산과 같은 친수성 기, 중성 및 양으로 하전된 아민, 아미드 및 이민을 하나 이상 갖는 소수성 분지를 특징으로 하고, 상기 친수성 기는 폴리머의 생접착성을 증가시키는 것이다.

[0091] 바람직한 방법에 따르면, 코팅을 형성하는데 적절한 화합물을 함유하는 혼합물은 15% 내지 30%의 고체 입자를 함유하는 균질한 현탁액을 수득하기 위해, 탈염수(demineralized water)에 다양한 성분을 현탁시키고 수성 현탁액을 고속 교반 시스템, 바람닉하게는 Ultra Turrax 호모게나이저로 균질화시켜 제조된다. 약학적 형태로의 위내성 코팅의 적용은 그후 코팅 팬에 의하여 또는 유동층 코팅 기술에 의하여, 예를 들어 실시예 1의 표 2에 보고된 조건 하에서, 표 3에 열거된 부형제를 사용하여 작동하면서, 수행될 수 있다.

[0092] 정제의 생산을 위해, 약학적으로 허용가능한 과립외 부형제가 최종 정제의 총 중량과 비교하여, 바람직하게는 30% 미만, 더 바람직하게는 5 내지 20%의 중량으로 위내성 미세과립에 첨가될 수 있다.

[0093] 과립외 부형제는 소듐 카르멜로스로도 불리는 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스로도 불리는 가교된 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스, 포비돈이로도 불리는 폴리비닐 피롤리돈, 크로스포비돈이로도 불리는 가교된 폴리비닐 폴리피롤리돈, 전분, 전-호화된(pre-gelatinized) 전분, 실리카로부터 선택될 수 있는 붕해제, 및 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 식물성 경화유, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 글리세리드, 소듐 벤조에이트 중에서 선택되는 윤활제를 포함한다.

[0094] 본 발명의 정제는 또한 예를 들어, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 칼슘 포스페이트, 전분, 카올린, 2-수화(di-hydrated) 칼슘 설페이트, 칼슘 카르보네이트, 락토스, 사카로스, 글루코스, 솔비톨 및 만니톨 중에서 선택된 희석제를 포함할 수 있다. 착색제, 착향제, 항산화제, 및 감미제가 또한 선택적으로 정제 제제에 첨가될 수 있다.

[0095] 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제 및 가능하게는, 하나 이상의 희석제가 선택적으로 정제의 생산에 사용될 수 있다.

[0096] 단독으로 또는 리팍시민의 다른 형태, 희석제, 착색제, 항산화제 및 감미제와의 혼합물로, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물 형태의 미세과립을 포함하는 혼합물을 원하는 모양 및 크기를 갖는 정제를 제조하기 위한 적절한 몰드가 제공된, 당해 기술 분야에서 이미 알려진, 압착기에 배치한다.

[0097] 정제 형태인 조성물은 코팅을 구성하는 혼합물로 코팅될 수 있고, 코팅은 예를 들어, 탈크, 셀룰로스 유도체, 항산화제, 염, 착색제, 착향제를 포함한다.

[0098] 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 정제에 함유된 붕해제의 양은 중량 기준으로 약 3% 내지 8%로 다양하고; 윤활제의 양은 중량 기준으로 약 2% 내지 3%로 다양하며, 및 희석제의 양은 정제 중량을 기준으로 0% 내지 10%로 다양하다.

[0099] 전술된 바와 같이, 정제는 내포된 리팍시민 함유 미세과립의 양에 따라, 단독으로 또는 다른 리팍시민 형태와 함께, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물의 다양한 양을 함유하도록 제제화될 수 있다.

[0100] 실시예 2 내지 9는 과립외 부형제의 중량이 정제 중량의 20% 미만인 양을 갖는 것을 특징으로 하는, 리팍시민 β의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 위내성 미세과립을 포함하는 정제의 제조를 위한 여러 유용한 조성물을 기재한다.

[0101] 실시예 2는 예를 들어 소듐 크로스카르멜로스와 같은 분해제(disaggregant), 및 예를 들어 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및 예를 들어 미세결정질 셀룰로스와 같은 희석제가, 실시예 1에서와 같이 제조된, 리팍시민

을 포함하는 위내성 미세과립에 첨가되며, 상기 성분의 합은 정제 중량의 10% 미만인 것인 정제의 제조를 기재한다. 수득된 정제의 제조는 실시예 1에서와 같이 제조된 위내성 미세과립에 함유된 리팍시민의 다형 형태를 변형하지 않는다.

[0102] 특히, 표 5는 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된 400 ㎎의 리팍시민을 함유하는 정제의 정확한 조성을 보고하고, 상기 정제는 표 4의 위내성 미세과립 및 과립외 부형제의 동일한 비율을 함유하고 총 중량이 710 ㎎ 미만인 것인 코팅을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0103] 본 발명의 이 특정한 구체예에서, 수득된 위내성 정제는 위내성 미세과립 중 함유된 리팍시민의 형태를 유지하고, 198 뉴톤의 경도 값, 8.5분의 분해 시간을 갖고 및 부서지지 않는다는 사실을 특징으로 한다.

[0104] 실시예 3은 이 실시예에서, 소듐 전분 글리콜레이트인 분해제, 및 이 실시예에서, 마그네슘 스테아레이트인 윤활제가 실시예 1에서와 같이 제조된, 리팍시민을 포함하는 위내성 미세과립에 첨가되고, 두 성분의 합은 정제 중량의 7% 미만인 것인 정제의 제조를 기재한다.

[0105] 실시예 4는 이 실시예에서 소듐 전분 글리콜레이트인 분해제, 이 실시예에서 마그네슘 스테아레이트인 윤활제 및 이 실시예에서 미세결정질 셀룰로스인 희석제가 실시예 1에서와 같이 제조된 리팍시민을 포함하는 위내성 미세과립에 첨가되고, 상기 성분들의 합은 정제 중량의 6% 미만인 것인 정제의 제조를 기재한다.

[0106] 실시예 5는 이 실시예에서 소듐 전분 글리콜레이트인 분해제 및 이 실시예에서 마그네슘 스테아레이트인 윤활제가 실시예 3에 존재하는 양보다 더 많은 양의 리팍시민을 포함하는 위내성 미세과립에 첨가되고, 두 성분의 합은 정제 중량의 7% 미만인 것인, 실시예 1에서와 같이 제조된 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 제조를 기재한다.

[0107] 실시예 6은 이 실시예에서 소듐 전분 글리콜레이트인 분해제, 이 실시예에서 마그네슘 스테아레이트인 윤활제, 및 이 실시예에서 미세결정질 셀룰로스인 희석제가 실시예 1에서와 같이 제조된 리팍시민을 포함하는 위내성 미세과립에 첨가되고, 과립외 부형제의 합은 정제 중량의 12% 미만인 것인 정제의 제조를 기재한다.

[0108] 실시예 7은 이 실시예에서 소듐 전분 글리콜레이트인 분해제, 이 실시예에서 마그네슘 스테아레이트인 윤활제, 및 미세결정질 셀룰로스 기반 희석제의 혼합물을 실시예 1에서와 같이 제조된 리팍시민을 포함하는 위내성 미세과립에 첨가하고, 과립외 부형제의 성분의 합은 정제 중량의 16% 미만인 것인 정제의 제조를 기재한다.

[0109] 실시예 8은 이 실시예에서 소듐 전분 글리콜레이트인 분해제 및 이 실시예에서 마그네슘 스테아레이트인 윤활제, 및 미세결정질 셀룰로스 기반 희석제의 혼합물을 실시예 1에서와 같이 제조된 리팍시민을 포함하는 위내성 미세과립에 첨가하고, 과립외 부형제의 성분의 합은 정제 중량의 17% 미만인 것인 정제의 제조를 기재한다.

[0110] 실시예 9는 이 실시예에서 소듐 크로스카르멜로스인 분해제, 이 실시예에서 마그네슘 스테아레이트인 윤활제, 및 이 실시예에서 미세결정질 셀룰로스인 희석제를 실시예 1에서와 같이 제조된 리팍시민을 포함하는 위내성 미세과립에 첨가하고, 과립외 부형제의 성분의 합은 정제 중량의 12% 미만인 것인 정제의 제조를 기재한다.

[0111] 정제는 예를 들어 2, 3 또는 4개의 부분과 같이, 더 작은 용량 형태로 분할될 수 있는 형태로 수득될 수 있고, 그 분할은 위내성을 잃지 않고 추가의 용량 가변성을 가질 수 있게 하는 것이다.

[0112] 본 발명의 정제는 25℃ 내지 30℃의 온도에서 12 개월 초과의 기간 동안 및 40℃에서 6 개월 초과의 기간 동안 안정하다.

[0113] 실시예 2에서와 같이 제조된 정제 형태인 조성물 중 리팍시민의 안전성 결정은 18명의 건강한 자원자가 식사 전과 후에 리팍시민 정제를 투여하여 리팍시민을 1일 1000 ㎎ 초과의 용량을 투여받은 것인 실시예 10에 기재된 바와 같이 평가되었다. 수득된 결과는 약물 투여와 관련된 역효과 또는 그 사용의 다른 금기(contraindication)는 보고되지 않았다는 것을 보여준다.

[0114] 위내성 미세과립 중, 실시예 2에서와 같이 제조된, 리팍시민을 포함하는 정제 형태인 조성물 내 리팍시민의 안전성은 염증성 장 질환, 예를 들어 크론씨 병에 걸린 환자에서 또한 평가되었다. 특히, 실시예 10에 기재된 바와 같이, 활성 크론씨 병을 갖는 18명의 단식을 한 환자에게 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민 정제를 1000 ㎎/일 초과의 용량으로 투여하였다. 얻어진 결과는 약물 투여와 관련된 역효과 또는 그 사용의 다른 금기는 보고되지 않았다는 것을 보여준다.

[0115] 실시예 11은 220 내지 400의 CDAI 값을 갖는 장 염증에 걸린 402명의 환자를 12주의 기간 동안 위약과

비교하여, 실시예 2에서와 같이 제조된, 리팍시민을 포함하는 정제의 형태인 본 발명의 조성물로 치료한 것인 임상시험을 기재한다.

[0116] 임상 시험의 환자는 4개의 그룹으로 나누었다:

[0117] 그룹 A: 환자에게 총 용량 800 ㎎의 리팍시민을, 위내성 미세과립에 포함된 실시예 2에서와 같이 제조된 400 ㎎ 리팍시민 1개의 정제, 1일 2회로 투여하였다;

[0118] 그룹 B: 환자에게 총 용량 1600 ㎎의 리팍시민을, 위내성 미세과립에 포함된 실시예 2에서와 같이 제조된 400 ㎎ 리팍시민 2개의 정제, 1일 2회로 투여하였다;

[0119] 그룹 C: 환자에게 총 용량 2400 ㎎의 리팍시민을, 위내성 미세과립에 포함된 실시예 2에서와 같이 제조된 400 ㎎ 리팍시민 3개의 정제, 1일 2회로 투여하였다;

[0120] 그룹 D: 99명의 환자에게 3개의 위약 정제를 1일 2회로 투여하였다.

[0121] 임상 시험의 시작 이전에 동시 요법을 사용하고 있다면, 모든 환자는 그 동시 요법을 유지하였다.

[0122] 표 13은 실시예 2에 기재된, 정제 형태의 신규한 조성물이 800 ㎎/일 내지 2400 ㎎/일 1일 용량으로 투여되고 및 위약이 투여된, 크론씨 병을 갖는 환자의 임상 시험 결과를 보고한다.

[0123] 표 13에서 보고된 결과로부터, 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민의 위내성 미세과립을 포함하는 정제가 위약보다 더 유효하다. 표 13에서 볼 수 있는 봐와 같이, 위약과 비교하여: 더 많은 비율의 환자가 치료의 종료시에 임상적 관해를 가졌고; 더 많은 비율의 환자가 치료의 종료시에 임상적 반응을 가졌고; 더 많은 비율의 환자가 치료의 종료 후 12주 후에 임상적 반응을 유지하였고; 임상적 관해를 얻기 위한 일수가 감소되었고; 임상적 치료에 반응하지 않은 환자의 비율도 감소하였다.

[0124] 위약을 투여받은 환자 대비, 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민의 위내성 미세과립을 포함하는 정제로 치료된 환자의 이상 반응(adverse event) 및 유해 반응(adverse reaction)의 평가가 표 14에 기재된다. 평가는 위약과 비교하여 여러 리팍시민 용량간에 이상 반응의 횟수 및 심각성에 어떠한 차이도 없었다는 것을 보여준다. 이러한 결과는 800 ㎎/일 내지 2400 ㎎/일의 1일 용량에서 위내성 리팍시민을 포함하는 정제가 안전하다는 것을 확인한다.

[0125] 실시예 12는 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민의 위내성 미세과립을 포함하는 정제를 높은 1일 용량으로 투여받은, 5㎎/ℓ 초과의 단백질 C 반응성 값을 갖는 환자의 크론씨 병의 임상적 관해를 기재한다. 표 15는 위약 또는 1600 ㎎/일 미만의 용량을 투여받은 환자와 비교하여 1600 ㎎/일 초과의 용량을 투여받은 환자에서 치료의 종료시 임상적 관해를 얻은 환자의 비율이 더 높다는 것을 보고한다.

[0126] 실시예 13은 경미-내지-중간 활성(mild-to-moderate active)의 크론씨 병에 걸린 12명의 환자에게, 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민을 포함하는 위내성 정제를 반복 투여한 후 혈장 내 리팍시민 축적의 평가를 기재한다.

[0127] 위내성 정제의 형태인 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민을 7일간 총 용량 14400 ㎎의 리팍시민으로, 제 1일에 1200 ㎎; 제 2, 3, 4, 5, 6일에 2400 ㎎/일과 동일한 총 용량으로, 제 1일에 1200 ㎎ 2회; 제 7일에 1200 ㎎에 상응하는 투여량으로 환자에게 투여하였다.

[0128] 제 3일 및 제 5일의 투여-전(pre-dose) 리팍시민의 혈장 농도 값은 제 7일의 투여-전 혈장 농도와 비슷하였고, 이것은 리팍시민 혈장 농도의 정상 상태에 도달되었음을 증명한다.

[0129] 리팍시민의 혈장 농도를 제1 용량 투여 전 및 치료의 제 1일 동안 용량 투여한 다음 24시간까지 및 치료의 제 7일 동안 마지막 투여량 후의 48시간까지 분석하였다. 혈장 농도는 또한 제 3일 및 제 5일에 용량 투여 전에 결정하였다.

[0130] 이루어진 최대 혈장 농도(C_{max}), 혈장 농도의 곡선 하 면적(AUC_{last}) 및 최대 농도를 이루는 시간(T_{max})과 같은, 약물 동역학적 파라미터를 결정하였다.

[0131] 표 16은 제 1일 및 제 7일의 리팍시민 투여 후의 C_{max}, AUC_{last} 및 T_{max}를 보고한다. 그 결과는 리팍시민이 경미-내지-중간 활성의 크론씨 병에 걸린 환자에서 거의 흡수되지 않고, 및 심지어 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민의 고용량 반복 투여 후에도 혈장에 축적되지 않는다는 것을 보여준다.

[0132] 실시예 14는 동시 치료 없이 중간 활성의 크론씨 병에 걸린 환자에서 위내성 정제의 형태인 리팍시민의 효능을 기재하고, 환자는 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민의 800, 1600 및 2400 mg/일과 동일한 용량으로 치료되었다.

[0133] 환자는 4개의 그룹으로 나뉘었다:

[0134] A 그룹: 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민 400 mg 정제 1개로 처리하고, 800 mg/일과 동일한 총 용량을, 1일에 2회 투여함;

[0135] B 그룹: 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민 400 mg 정제 2개로 처리하고, 1600 mg/일과 동일한 총 용량을, 1일에 2회 투여함;

[0136] C 그룹: 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민 400 mg 정제 3개로 처리하고, 2400 mg/일과 동일한 총 용량을, 1일에 2회 투여함;

[0137] D 그룹: 리팍시민이 없는 위내성 정제로 처리함 (위약).

[0138] 표 17은 리팍시민의 위내성 정제로 처리된 환자가 위약으로 처리된 환자보다 더 큰 임상적 관해를 얻었다는 결과를 보여준다. 특히 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민의 1600 mg/일과 동일한 용량으로 치료된 환자의 그룹은 위약과 비교하여 임상적 관해율에서 통계적으로 유의성 있는 차이를 보인다.

[0139] 궤양성 장염 및 크론씨 병은 장암(colorectal cancer, CRC)의 증가된 위험과 관련된다. 장 질환(Intestinal Bowel Disease)과 관련된 만성 염증으로 인한 산화적 스트레스는 Eaden et al., Gut, 2001, 48, 526-35 및 Roessner, Pathol. Res. Pract.2008, 204, 511-24에 기재된 바와 같이 IBD 환자의 CRC의 원인 중 하나일 수 있다.

[0140] 분변 내용물의 검사는 돌연변이 유발 및 유전자 독성 물질에 대한 결장 점막의 노출을 모니터링하는 비침습적 접근방법이다.

[0141] 단일 세포 겔 전기영동 (Comet 분석)은 예를 들어 Venturi et al., Carcinogenesis 1997, 18, 2353-9 및 Klinder, Nutr. Cancer 2007, 57, 158-67에 기재된 바와 같이 장 암 세포주에서 DNA 손상을 모니터링하는 영양 중재 연구에서 성공적으로 이용되고 있다. 실시예 15는 Comet 분석을 통해 분변 물(faecal water) 유전자 독성 및 DNA 손상에 대한 리팍시민 처리의 효과를 기재하고 이것은 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민을 투여받은 환자에서 분변 물에 의해 유도된 가닥 절단의 유의성 있는 감소를 확인했다는 것을 증명한다.

[0142] 하기 실시예는 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민을 포함하는 위내성 정제의 제조 및 염증성 장 질환의 치료에서의 그 용도를 기재하고 어떠한 제한 없이 본 발명의 추가적인 예시로서 고려되는 것이다.

[0143] **실시예 1**

[0144] **위내성 미세과립 중 리팍시민의 제조**

[0145] 1.8 mm 분무 제트를 갖는 18 인치의 Wurster 시스템이 구비된 유동층 장치, Glatt GPCG 60에서, 25000 g의 리팍시민 분말 및 유동화제(fluidiser)로서 125 g의 에어로실(Aerosil)을 적재하였다. 믹서에서 교반 하에 동시에 48107 g의 탈염수(demineralised water), 9281 g의 상표 KOLLICOAT® MAE 100 P로 판매되는 메타크릴산 에틸아크릴레이트 코폴리머, 1392 g의 1,2 프로판디올, 2475 g의 탈크, 557 g의 티타늄 디옥시드 FU 및 62 g의 산화철 E172를 사용하여 현탁액을 제조하였다. 현탁액의 고형 성분을 탈염수 중에서 고속 호모게나이저(homogeniser)(Ultra Turrax)로 균일하게 혼합하였다. 제조된 현탁액을 연동 펌프가 구비된 Wurster 유형 기구에 적재하고 따뜻한 공기 흐름으로 유동상에서 현탁액으로 유지되는 리팍시민 분말과 에어로실 200의 혼합물에 1.8 mm 노즐을 통해, 1.0 내지 1.5 bar의 압력으로 분무(nebulise)하였다.

[0146] 적용된 조건을 표 2에 기재한다:

표 2

[0147]

공정 파라미터	전-보온 상 (Pre-warm phase)	코팅 용액의 적용	건조
입구의 공기 흐름 (m^3/시)	400 ± 100	550 ± 100	350 ± 50
입구의 공기 온도 (℃)	60 ± 2	60 ± 10	70 ± 2
생성물 온도 (℃)	32	25 - 27	30 ± 2

제트 압력 (bar) (초기 상)		1-1.5 ± 0.1	
제트 속도 (g/분)		150 - 200	

[0148] 수득된 미세과립을 대상으로 Malvern Mastersizer 2000 기구를 사용하여 광 산란 기술(Light Scattering technology)에 의한 입자크기(granulometry) 분석을 수행하여 300 마이크론 미만의 크기를 갖는 미세과립이 91% 보다 높은 비율이라는 결과를 얻었다.

[0149] 리팍시민을 포함하는 미세과립 조성을 표 3에 기재한다.

표 3

[0150]

조성	함량 (그람)	함량 (%)
리팍시민	25000	64.3
실리카 (Aerosil® 200)	125	0.3
메타크릴산 에틸아크릴레이트 코폴리머 1:1 (KOLLICOAT® MAE 100 P)	9281	23.9
1,2 프로판디올	1392	3.6
탈크	2475	6.4
티타늄 디옥시드 FU	557	1.4
산화철 E172	62	0.2

[0151] 수득된 미세 과립을 X-선 회절로 분석하였다. 회절패턴(diffractogram)은 Crist. Eng. Comm. 10, 1074-1081 (2008)에서 확인된 바와 같이, 리팍시민이 β 형태에 특징적인 피크를 갖는다는 것을 보여준다.

[0152] **실시예 2**

[0153] **위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 제조**

[0154] **-조성물 1-**

[0155] 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 리팍시민을 포함하는 미세과립을 이전에 0.8 ㎜ 메쉬의 체질된 크로스카르멜로스 (Ac-Di-Sol®) 및 미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 102®)와 혼합하였다. 그 후 결과물인 혼합물에 마그네슘 스테아레이트를 첨가하였다. 결과적으로 수득된 조성을 표 4에 기재한다.

표 4

[0156]

조성	함량 (mg)	성분 백분율(p/p)
실시예 1로부터 수득된 위내성 미세과립	10000	90.3
소듐 크로스카르멜로스 (Ac-Di-Sol®)	552	5.0
미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 102®)	384	3.5
마그네슘 스테아레이트	138	1.2

[0157] 결과적으로 수득된 균질 혼합물을 10 ㎜의 오목한 몰드를 갖는 Killian과 같은 타정기(tabletting machine)에 배치했다.

[0158] 그 후 탈크, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, EDTA 소듐 염, 1,2-프로판디올, 산화철 E172의 필름 코팅을 사용하여 정제를 코팅하였다. 정제를 따뜻한 기류를 통해 41℃ 내지 43℃ 범위의 온도로 가온하고 필름 코팅을 정제에 분무하였다.

[0159] 표 5에 기재된 바와 같은 400 ㎎의 리팍시민을 함유하는 정제의 총 조성물은 626 ㎎의 미세과립의 최종 중량에서 총 중량 709 ㎎의 정제에 상응한다.

[0160] 리팍시민이 정제 형태인 것인 약학적 조성물은 미세과립에 첨가되는 100 ㎎ 내지 800 ㎎의 상이한 투여량의 리팍시민을 함유할 수 있고, 이것은 상응하는 원하는 투여량의 리팍시민, 더 낮거나 더 많은 투여량의 희석제, 붕

해제 및 윤활제를 포함한다.

표 5

[0161]

조성	중량 (mg)	%(p/p)
미세과립		
리팍시민	400.0	56.4
콜로이드 무수 실리카 (Aerosil® 200 Pharma)	2.0	0.3
메타크릴산 에틸아크릴레이트 코폴리머 (KOLLICOAT® MAE 100 P)	148.5	20.9
1,2-프로판디올	22.3	3.1
탈크	39.6	5.6
티타튬 디옥시드	9.9	1.4
정제		
소듐 크로스카르멜로스 (AcDiSol®)	34.5	4.9
미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 101®)	24.0	3.4
마그네슘 스테아레이트	8.6	1.2
필름 코팅		
히드록시프로필 메틸셀룰로스	14.1	2.0
티타튬 디옥시드	4.1	0.6
1,2-프로판디올	0.1	0.01
EDTA	1.4	0.2
산화철 E172	0.4	0.06

[0162] 결과적으로 수득된 정제의 X-선 회절 분석은 리팍시민의 형태가 변하지 않고 남아있음을 보여주었다.

[0163] 정제의 붕해 시간(disintegration time)은 분해기(disaggregator)에서 37℃±1℃의 온도에서 800 mℓ의 탈염수 중 8개의 정제의 붕해를 분해시켜 측정하여 수득하였다.

[0164] 그 평균 값은 8.5분에 상응한다.

[0165] 정제의 파쇄성 값을 *European Pharmacopea* Ed. 6.6. 5100쪽에 기재된 바와 같이 수득하였다. 10개의 정제를 플라스틱 실린더에 놓고 롤링(rolling) 및 반복된 쇼크에 노출시켰다. 10분 후, 정제의 중량을 측정하였다. 중량 손실 값을 백분율로 표시하였다. 중량 손실은 0.1%이다.

[0166] 정제의 경도를 *European Pharmacopea* Ed. 6.0. 27쪽에 기재된 바와 같이 결정하였다. 10개의 정제를 ERWEKA TBH-320D와 같은 기구에 놓았다. 얻어진 경도의 평균 값은 198 뉴톤이었다.

[0167] **실시예 3**

[0168] **위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 제조**

[0169] **-조성물 2-**

[0170] 위내성 정제를 제조하기 위한 혼합물은, 40 g의 리팍시민을 함유하는, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 65.15 g의 리팍시민 위내성 미세과립과 이전에 0.8 ㎜ 메쉬의 체질된 4.15 g의 소듐 글리콜레이트 전분을 혼합하여 수득하였다. 결과물인 혼합물에 0.7 g의 마그네슘 스테아레이트를 첨가하였다. 그 조성이 표 6에 보고된다.

표 6

[0171]

조성	함량 (g)	조성물 %(p/p)
실시예 1에서 제조된 리팍시민의 위내성 미세과립	65.15	93.1%
소듐 글리콜레이트 전분 (Explotab®)	4.15	5.9%
마그네슘 스테아레이트	0.7	1%

[0172] 결과적으로 수득된 혼합물을 실시예 2에 기재된 바와 같이 Killian과 같은 타정기에 배치한다.

[0173] **실시예 4**

[0174] **위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 제조**

[0175] **-조성물 3-**

[0176] 위내성 정제를 제조하기 위한 혼합물은 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조되고 180.47 g의 리팍시민을 함유하는 297.78 g의 리팍시민의 위내성 미세과립, 11.28 g의 소듐 글리콜레이트 전분, 이전에 0.8 ㎜ 메쉬의 체질된 4.51 g의 셀룰로스 미세결정질(Avicel PH 102®)을 혼합하여 수득하였다. 결과물인 혼합물에 마그네슘 스테아레이트 (2.26 g)를 첨가하였다. 그 조성을 표 7에 기재한다.

표 7

[0177]

조성	함량 (g)	% 조성물(p/p)
실시예 1에서 제조된 위내성 미세과립	297.78	94.3%
소듐 글리콜레이트 전분 (Explotab®)	11.28	3.6%
미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 102®)	4.51	1.4%
마그네슘 스테아레이트	2.26	0.7%

[0178] 결과적으로 수득된 혼합물을 실시예 2에 기재된 바와 같이 Killian과 같은 타정기에 배치한다.

[0179] **실시예 5**

[0180] **위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 제조**

[0181] **-조성물 4-**

[0182] 위내성 정제를 제조하기 위한 혼합물은 180.47 g의 리팍시민을 함유하는, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 297.78 g의 리팍시민의 위내성 미세과립, 및 이전에 0.8 ㎜ 메쉬의 체질된 18.86 g의 소듐 글리콜레이트 전분을 혼합하여 수득하였다. 결과물인 혼합물에 마그네슘 스테아레이트(1.35 g)를 첨가하였다. 그 조성이 표 8에 보고된다.

표 8

[0183]

조성	함량 (g)	조성물 %(p/p)
실시예 1에서 제조된 위내성 미세과립	279.79	94.3%
소듐 글리콜레이트 전분 (Explotab®)	18.86	6.3%
마그네슘 스테아레이트	1.35	0.45%

[0184] 결과적으로 수득된 혼합물을 실시예 2에 기재된 Killian과 같은 타정기에 배치된다.

[0185] **실시예 6**

[0186] **위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 제조**

[0187] **-조성물 5-**

[0188] 위내성 정제를 제조하기 위한 혼합물은 139.3 g의 리팍시민을 함유하는 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 231.0 g의 위내성 미세과립, 15.6 g의 소듐 글리콜레이트 전분, 및 이전에 0.8 ㎜ 메쉬의 체질된 13 g의 미세결정질 셀룰로스(Avicel PH 102®)을 혼합하여 수득하였다. 결과물인 혼합물에 마그네슘 스테아레이트 (1.0 g)를 첨가하였다. 그 조성을 표 9에 보고한다.

표 9

[0189]

조성	함량 (g)	% 조성물(p/p)
실시예 1로부터 수득된 리팍시민의 위내성 미세과립	231.00	88.64%
소듐 글리콜레이트 전분 (Explotab®)	15.60	5.99%
미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 102®)	13.00	4.99%
마그네슘 스테아레이트	1.00	0.38%

[0190] 결과적으로 수득된 혼합물을 실시예 2에 기재된 바와 같이 Killian과 같은 타정기를 사용하여 타정한다.

[0191] **실시예 7**

[0192] **위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 제조**

[0193] **-조성물 6-**

[0194] 위내성 정제를 제조하기 위한 혼합물은 117.3 g의 리팍시민을 함유하는, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 207.9 g의 리팍시민의 위내성 미세과립, 14.1 g의 소듐 글리콜레이트 전분, 및 이전에 0.8 ㎜ 메쉬의 체질된 11.7 g의 Avicel PH 102® 및 12.3 g의 Avicel PH 101®로 이루어진 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 혼합하여 수득하고 결과물인 혼합물에 1.0 g의 마그네슘 스테아레이트를 첨가하였다. 그 조성을 표 10에 보고한다.

표 10

[0195]

조성	함량 (g)	% 조성물(p/p)
실시예 1에서 제조된 리팍시민의 위내성 미세과립	207.90	84.20%
소듐 글리콜레이트 전분 (Explotab®)	14.10	5.71%
미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 102®)	11.70	4.74%
미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 101®)	12.30	4.98%
마그네슘 스테아레이트	0.90	0.36%

[0196] 결과적으로 수득된 혼합물을 실시예 2에 기재된 바와 같이 Killian과 같은 타정기에서 타정시켰다.

[0197] **실시예 8**

[0198] **위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 제조**

[0199] **-조성물 7-**

[0200] 위내성 정제를 제조하기 위한 혼합물을 117.3 g의 리팍시민을 함유하는, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 207.9 g의 리팍시민의 위내성 미세과립, 14.1 g의 소듐 글리콜레이트 전분 및 이전에 0.8 ㎜ 메쉬의 체질된 11.7 g의 Avicel PH 102® 및 12.3 g의 Avicel PH 101®로 이루어진 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 혼합하여 수득하였다. 결과물인 혼합물에 2.15 g의 마그네슘 스테아레이트를 첨가하였다. 그 조성을 표 11에 보고한다.

표 11

[0201]

조성	함량 (g)	% 조성물(p/p)
실시예 1에서 제조된 리팍시민의 위내성 미세과립	207.90	83.78%
소듐 글리콜레이트 전분 (Explotab®)	14.10	5.68%
마그네슘 스테아레이트	2.15	0.87%
미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 102®)	11.70	4.71%
미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 101®)	12.30	4.96%

[0202] 결과적으로 수득된 혼합물을 실시예 2에 기재된 바와 같이 Killian과 같은 타정기를 사용하여 타정하였다.

[0203] **실시예 9**

[0204] **위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 제조**

[0205] **-조성물 8-**

[0206] 위내성 정제를 제조하기 위한 혼합물을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조되고 113.3 g의 리팍시민을 함유하는, 200.9 g의 리팍시민의 위내성 미세과립, 11.3 g의 크로스카르멜로스 소듐 (Ac-Di-Sol®), 및 이전에 0.8 ㎜ 메쉬의 체질된 11.3 g의 미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 101®)을 혼합하여 수득하였다. 결과물인 혼합물에 2.30 g의 마그네슘 스테아레이트를 첨가하였다. 그 조성을 표 12에 보고한다.

표 12

[0207]

조성	함량 (g)	% 조성물(p/p)
실시예 1과 같이 제조된 리팍시민의 위내성 미세과립	200.0	88.93%
크로스카르멜로스 소듐 (Ac-Di-Sol®)	11.30	5.02%
미세결정질 셀룰로스 (Avicel PH 101)	11.30	5.02%
마그네슘 스테아레이트	2.30	1.02%

[0208] **실시예 10**

[0209] **건강한 자원자 및 크론씨 병에 걸린 환자에서 리팍시민을 함유하는 위내성 미세과립을 포함하는 정제의 안전성 결정**

[0210] 약물의 투여 전과 후에 역효과의 발생, 혈압, 심박수, 체온과 같은 생체 파라미터, 심전도와 같은 기계적 평가, 및 혈액 및 소변 분석과 같은 실험실 분석을 평가하여 조성물의 안전성을 결정하였다.

[0211] 총량 1200 ㎎/일의 리팍시민을 실시예 2에서와 같이 수득된, 400 ㎎의 리팍시민을 포함하는 3개의 정제로 단식 상태와 급식 상태간 8일의 투여 간격을 갖는 교차 연구에서 18 명의 건강한 자원자(9명 남성 및 9명 여성)에게 단식 상태 및 급식 상태에 투여하였다.

[0212] 본 연구에서 4건의 이상 반응(adverse advent)이 보고되었다. 모든 경우에 약물 투여와 관계되지 않은 중간-경미한 정도의 두통이 있었다.

[0213] 약물 투여 후에 혈압, 심박수와 같은 생체 파라미터 및 생화학적 혈액 및 소변 분석에 대하여 변화가 나타나지 않았다.

[0214] 실시예 2에 기재된 바와 같은 정제인 약학적 조성물의 안정성을 예를 들어 크론씨 병과 같은, 염증성 장 질환에 걸린 환자에서 평가하였다.

[0215] 중간 활성의 크론씨 병(active moderate Crohn's disease)에 걸린 18명의 환자에게 총량 1200 ㎎/일로 실시예 2에서와 같이 수득된 400 ㎎ 리팍시민 3개의 정제를 투여하였다.

[0216] 약물의 투여 전과 후에 혈압, 심박수, 체온과 같은 생체 파라미터, 및 심전도와 같은 기계적 평가 및 혈액 및 소변 분석과 같은 실험실 분석에 대한 유해한 효과 발생을 측정하여 안전성을 결정하였다.

[0217] 하나의 이상 반응(빈혈)만이 연구하는 동안에 기록되었고 이것은 연구자가 약물과 관련되지 않은 것으로 판단하였다.

[0218] 약물 투여 후에 혈액 및 소변의 생화학적 분석에 대하여 변화가 나타나지 않았다. 또한, 생체 파라미터의 유의성 있는 변화도 관찰되지 않았다.

[0219] 이 모든 결과들로부터 실시예 2에서와 같이 제조된 약물은 우수한 내약성을 갖는다.

[0220] **실시예 11**

[0221] **위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제에 의한 크론씨 병 환자의 치료**

[0222] 위약 대비 복수중심 랜덤화된 이중-맹검 시험(multicentre randomized double-blind trial)에서, 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민의 위내성 미세과립을 포함하는 정제 형태인 조성물을 크론씨 병에 걸린 환자에게 투여하였다.

[0223] 220 내지 400의 CDAI 값을 갖는 경미 내지 중간 활성의 크론씨 병에 걸린 410명의 환자를 시험에 등록시켰다. 8명의 환자는 어떠한 치료도 받지 않았다.

[0224] 임상 시험의 제1 종말점(end point)을 CDAI 값이 150 미만으로 정의되는, 임상적 관해를 유도하는 리팍시민의 효능으로 표시하였다.

[0225] 임상 시험의 종말점은 또한 기준 값(basal value) 대비 CDAI 값의 100점 이상의 감소로 정의되는, 임상 관해(clinical remission)을 유도하는 리팍시민의 효능을 증명하고; 치료의 정지 후 12주의 기간 동안 리팍시민 치료에 의해 유도된 임상적 관해의 유지를 입증하는 것이다.

[0226] 치료 실패는 1달의 치료 후 CDAI 값이 70점 이상 감소의 부재; 또는, 치료하는 동안에 CDAI 값의 100점 증가; 또는 수술 또는 응급 약물의 필요 또는 동시 요법의 용량의 증가로 정의하였다. 환자를 4개의 그룹으로 나누었다.

[0227] 그룹 A: 101명의 환자에게 총 용량 800 mg의 리팍시민을, 위내성 미세과립에 포함된 실시예 2에서와 같이 제조된 400 mg의 리팍시민 1개의 정제 및 2개의 위약, 1일 2회로 투여하였다;

[0228] 그룹 B: 104명의 환자에게 총 용량 1600 mg의 리팍시민을, 위내성 미세과립에 포함된 실시예 2에서와 같이 제조된 400 mg의 리팍시민인 2개의 정제 및 1개의 위약, 1일 2회로 투여하였다;

[0229] 그룹 C: 98명의 환자에게 총 용량 2400 mg의 리팍시민을, 위내성 미세과립에 포함된 실시예 2에서와 같이 제조된 400 mg의 리팍시민인 3개의 정제, 1일 2회로 투여하였다;

[0230] 그룹 D: 99명의 환자에게 3개의 위약을 1일 2회 투여하였다.

[0231] 모든 환자를 12주의 기간 동안 치료하였다. 임상 시험 시작 전 3개월 및 임상 시험의 전 기간 동안 안정한 용량으로 투여되는 경우에만, 임상 시험의 시간 동안 환자는 5-ASA 및/또는 면역억제제 (아자티오프린, 메토트렉세이트, 6-머캅토퓨린 등)와 같은 동시 요법을 계속 받을 수 있었다.

[0232] 치료의 종료시에, 그 치료에 의해 임상적 관해를 얻은 환자는 치료의 정지 후 관해의 시간을 결정하기 위해 추가로 12주의 기간 동안 추적하였다.

[0233] 이상 반응의 분석; 혈액 및 소변의 실험실 분석 및 혈압, 체온 및 심박수와 같은 생체 사인를 통해 투여된 치료의 안전성 프로파일을 평가하였다. 표 13에 보고된 임상 시험 결과는 실시예 2에서와 같이 제조되고, 실시예 1에서와 같이 수득된 리팍시민의 위내성 미세과립을 포함하는 정제가, 800 mg/일 내지 2400 mg/일의 1일 용량에서 임상적 관해, 임상적 반응, 및 치료 실패율 및 치료의 마지막을 추적한 12주 동안 관해를 유지한 환자의 백분율의 측면에서 위약보다 더 유효하다는 것을 보여준다. 또한, 관해까지의 중간 시간(median time to remission)은 위약을 투여받은 환자의 경우 47일, 리팍시민-EIR 400 mg을 1일 2회 투여받은 환자의 경우 35일, 리팍시민-EIR 800 mg을 1일 2회 투여받은 환자의 경우 27일 및 리팍시민-EIR 1200 mg을 1일 2회 투여받은 환자의 경우 38일이었다.

표 13

[0234]

	위약	리팍시민 (실시예 2의 정제) 800 mg/일	리팍시민 (실시예 2의 정제) 1600 mg/일	리팍시민 (실시예 2의 정제) 2400 mg/일	리팍시민 (실시예 2의 정제) 통합된 투여량
치료 종료(End of treatment, EOT)시 임상적 관해	42.6% (43/101)	53.8% (56/104)	62.2% * (61/98)	47.5% (47/99)	54.5%* (164/301)
EOT의 임상적 반응	55.9% (52/93)	62.8% (59/94)	72.0% * (67/93)	57.5% (50/87)	64.2% (176/274)
치료의 종료 12 주 후에 임상적 관해의 유지	28.6% (28/98)	38.2% (39/102)	44.9% * (40/89)	31.9% (30/94)	38.2% (109/285)

임상적 관해를 수득하는 시간	47일	35일	27일	38일	33일
치료 실패율	44.6% (45/101)	38.5% (40/104)	25.5%* (25/98)	38.4% (38/99)	34.2% (103/301)

[0235] (*) p <0.05

[0236] 치료 기간 및 추적 기간 동안 보고된 이상 반응의 전체 발생률을 표 14에 요약하였다. 800 mg/일 내지 2400 mg/일의 1일 용량으로 위내성 미세과립 중 리팍시민을 포함하는 정제의 투여에 의해 야기된 이상 반응(adverse event) 및 유해 반응(adverse reaction)의 발생률은 위약과 비슷하다. 연구 그룹들 간의 유의성 있는 차이는 없었다.

표 14

[0237]

	위약	리팍시민 (실시예 2의 정제) 800 mg/일	리팍시민 (실시예 2의 정제) 1600 mg/일	리팍시민 (실시예 2의 정제) 2400 mg/일
이상 반응을 갖는 % 환자	45	35	38	45
유해 반응을 갖는 % 환자	13	9	8	18

[0238] **실시예 12**

[0239] **5 mg/ℓ 내지 10 mg/ℓ의 C 반응성 단백질 값을 갖는 것을 특징으로 하는 크론씨 병에 걸린 환자에서 고용량의 리팍시민에 의한 임상적 관해**

[0240] 실시예 11에서와 같은 특징을 갖고 5 mg/ℓ 내지 10 mg/ℓ 기준선(baseline)의 C 반응성 단백질 값을 갖는 크론씨 병에 걸린 환자의 백분율을, 실시예 2에서와 같이 수득된 리팍시민을 포함하는 정제를 투여한 후에 평가하였다.

[0241] 표 15에 보고된 임상적 결과는 리팍시민 2400 mg/일의 용량이 임상적 관해를 유도하는데 더 유효하다는 것을 보여준다.

표 15

[0242]

	위약	리팍시민 (실시예 2의 정제) 800 mg/일	리팍시민 (실시예 2의 정제) 1600 mg/일	리팍시민 (실시예 2의 정제) 2400 mg/일	리팍시민 (실시예 2의 정제) 통합된 투여량
5 내지 10 mg/ℓ의 CPR을 갖는 환자에서 EOT 임상적 관해	43.8%	54.5%	66.7% *	68.8%	64.3%*
CPR > 5mg/ℓ을 갖는 환자에서 EOT 임상적 관해	36.5%	47.1%	62.0%	46.8%	52.0%
최근에 CD 진단을 받은 환자에서 임상적 관해	51.0%	61.2%	75.6%	58.7%	65.0%
회장-결장 및 결장에 국소적인 CD를 갖는 환자에서 EOT 임상적 관해	36.8%	52.2%	56.3%	42.4%	50.5%

[0243] **실시예 13**

[0244] **반복된 투여량으로 투여한 후 혈장 내 축적의 평가**

[0245] 실시예 2에서와 같이 제조된, 리팍시민의 위내성 미세과립을 포함하는 정제의 형태인 조성물을, 회장 및/또는 결장에 국소적인 경미 내지 중간 활성의 크론씨 병을 갖는 18세 내지 75세 연령의 12명의 환자에게 반복된 투여

량으로 투여하여, 혈장내 리팍시민의 축적을 평가하였다.

[0246] 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민을 포함하는 위내성 정제를 제 1일에 1200 ㎎의 용량; 제 2일, 제 3일, 제 4일, 제 5일, 제 6일에, 2400 ㎎/일과 동일한 총 용량으로, 1200 ㎎씩 1일 2회(아침 및 저녁); 및 제 7일에 1200 ㎎ 투여하여, 7일 동안 리팍시민 14400 ㎎의 총 용량을 환자에게 투여하였다.

[0247] 리팍시민의 혈장 농도를 결정하였다:

[0248] 최초 투여 전 제 1일 및 최초 투여로부터 1, 2, 4, 8, 12 및 24 시간;

[0249] 최초 투여 전 제 3일 및 제 5일;

[0250] 최초 투여전 제 7일 및 최종 투여로부터 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 48 시간.

[0251] 하기 약물동역학적 파라미터를 결정하였다: 리팍시민의 최고 혈장 농도 (C_{max}), 0 내지 24시간의 리팍시민 혈장 농도 대 시간의 곡선 하의 면적 (AUC_{0-24h}) 및 최고 혈장 농도에 도달하는 시간 (T_{max}).

[0252] 제 3일 및 제 5일의 투여-전(pre-dose) 혈장 리팍시민 농도는 제 7일의 투여-전에서의 혈장 농도와 비슷하였고, 이것은 혈장 내 리팍시민 농도의 정상 상태(steady state)가 제 3일에 달성되었다는 것을 증명한다.

[0253] 질량 분석기와 연결된 HPLC 분석을 통해 리팍시민의 결정을 수행하였다.

[0254] 그 결과를 표 16에 보고한다.

표 16

[0255]

	C_{max} (ng/㎖)	AUC_{0-24h}	T_{max}
제 1일, 경미 내지 중간 활성의 크론씨 병에 걸린 12명의 환자에게 단식 상태에서 리팍시민의 투여 투여량: 1200 ㎎	7.8	34.6	1.5
제 7일, 경미 내지 중간 활성의 크론씨 병에 걸린 12명의 환자에게 단식 상태에서 리팍시민의 투여 투여량: 1200 ㎎ 1일에 2회의 반복된 투여량	6.1	41.8	3.1

[0256] Pt 007/007는 약물 연구와 연관되지 않은 AE 때문에 제 1일에 조기 중단함; Pt 011/010은 주된 프로토콜 편차 때문에 분석으로부터 배제되었다 (투여-전 시료의 리팍시민).

[0257] **실시예 14**

[0258] **동시 치료가 없는 급성 - 경미 내지 중간의 크론씨 병에 걸린 환자에서 위내성 정제의 형태인 리팍시민 효능의 평가**

[0259] 800, 1600 및 2400 ㎎/일의 1일 투여량으로 투여된, 실시예 2에서와 같이 제조된 위내성 정제의 형태인 리팍시민의 효능을 면역 억제 및/또는 5-아미노살리실레이트와 같은 어떠한 동시 치료를 받지 않은 중간 활성 크론씨 병에 걸린 환자에서 치료하기 전 3개월 및 리팍시민으로 치료한 기간 동안에 결정하였다.

[0260] 환자를 하기 4개의 그룹으로 나누었다:

[0261] A 그룹: 800 ㎎/일과 동일한 총 용량으로, 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민 400 ㎎ 정제 1개, 1일 2회 투여에 의해 처리함;

[0262] B 그룹: 1600 ㎎/일과 동일한 총 용량으로, 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민 400 ㎎ 정제 2개, 1일 2회 투여에 의해 처리함;

[0263] C 그룹: 2400 ㎎/일과 동일한 총 용량으로, 실시예 2에서와 같이 제조된 리팍시민 400 ㎎ 정제 3개, 1일 2회 투여에 의해 처리함;

[0264] D 그룹: 위약 단독으로 치료함.

[0265] 그 결과를 표 17에 보고하였다.

표 17

[0266]

	위약	리팍시민 (실시예 2의 정제) 800 mg/일	리팍시민 (실시예 2의 정제) 1600 mg/일	리팍시민 (실시예 2의 정제) 2400 mg/일
N	8/27	13/27	17/28	18/34
%	29.6	48.1	60.7	52.9
P	-	0.1628	0.0206	0.0674

[0267] 실시예 15

[0268] **Comet 분석을 통한 분변 물 유전 독성(faecal water genotoxicity) 및 DNA 손상에 대한 리팍시민 처리의 효과 평가**

[0269] 분변 물 유전독성 및 DNA 손상에 대한 리팍시민 치료의 효과를 Comet 어세이를 통해 평가하였고, 단일 가닥 절단 단일 세포 겔 전기영동 어세이(single strand breakage Single Cell Gel Electrophoresis assay, Comet assay)는 DNA 손상의 검출을 위한 민감한 기법이다. 이 분석은 저-융점(low-melting-point) 아가로스 현탁액 중 세포의 캡슐화(encapsulation), 중성 또는 알카리성 조건에서 세포의 용해, 및 현탁된 용해된 세포의 전기영동을 포함한다. 이것은 그후 DNA 염색에 의한 시각적 분석 및 형광 계산에 의한 DNA 손상의 정도 결정으로 이어진다.

[0270] 150 내지 400에 포함된 CDAI을 갖는 활성 크론씨 병에 걸린 11명의 환자에게 7일 동안 2400 mg/일과 동일한 리팍시민 총량에 상응하는, 1일 3회, 실시예 2에서와 같이 제조된, 800 mg 리팍시민 정제로 처리하였다.

[0271] 리팍시민 치료 전후에 환자로부터 분변 시료를 수거하고 분변 물을 추출하였다.

[0272] 랫트의 불멸화된 섬유아세포를 중량 기준 1%의 농도로 리팍시민에 의한 7-일 치료 전과 후에 수집된, 분변 물 시료에 노출시켰다.

[0273] 간략하게, MEM 중 세포 현탁액 (1.0×10^5 세포/ 100 ㎕)을 분변 물 시료(1%)의 존재 하에 37℃에서 30분 동안 에펜도르프 튜브에서 인큐베이션시켰다. 세포를 그후 얼음 위로 옮기고 인큐베이션 전과 후 생존력(viability)을 트리판 블루 배출(trypan blue exclusion)로 평가하였다. 100 mM H_2O_2 또는 PBS에 의한 처리를 각각 양성 및 음성 대조군으로 사용하였다. 세포를 4℃에서 100 g로 5분 동안 원심분리하고, 상층액은 버리고 세포를 저-융점 아가로스에 현탁시키고 (1.0×10^4 세포/PBS 중 0.5% 저-융점 아가로스 100 ㎕) 즉시 아가로스가 코팅된 슬라이드(5 mM EDTA를 함유하는 PBS 중 1.5%) 위로 파이펫팅하였다. 세포를 그후 아가로스(PBS 중 0.5%) 층으로 덮고 단시간 내에 굳게 하였다. 그 슬라이드를 얼음처럼 차가운 용해 용액(2.5 M NaCl, 100 mM EDTA, 10 mM Tris, 1% 사르코실, 10% 디메틸 술폭시드 및 1% 트리톤 X-100 (pH 10.0))에 4℃에서 60분 동안 담갔다. 그것을 그 후 알칼리 완충액(0.3 N NaOH, 1 mM EDTA)이 담긴 전기영동 트레이에 놓고 상온에서 20분 동안 평형화시킨 다음 동일한 완충액에서 300 mA로 20분 동안 전기영동을 수행하였다. 슬라이드를 그후 세척하고, 2 mg/㎖ 에티디움 브로마이드(ethydium bromide, EB)로 5분 동안 염색하고, 형광현미경 Eclipse E600(Nikon Corporation, Tokyo, Japan)으로 분석하였다. 컴퓨터와 연결된 카메라로 이미지를 얻고 소프트웨어 Image-Pro Plus 4.1를 사용하여 분석하였다. 이것을 또한 핵 유전 물질, 또는 comet의 '머리', 및 결과물인 '꼬리'의 이동 간의 관계를 결정하는데 이용하였다. DNA 손상을 꼬리에 존재하는 DNA의 양과 유전적 물질의 이동의 정도(꼬리의 길이) 모두를 고려하는 '꼬리 모멘트(tail moment)'로 표현한다. 꼬리 모멘트는 하기와 같이 정의되었다: $TM = I*L$, 여기서 I는 comet 꼬리 중 DNA의 분량(fractional amount)이고 L은 comet 머리의 중심으로부터 꼬리의 말단까지 comet 꼬리의 총 크기(full extent)이다. PBS에 의한 음성 대조군에 대한 꼬리 모멘트 값을 100으로 설정하였다. 모든 실험을 3회 중복하여 수행하고 결과를 음성 대조군과 비교하여 %±SD로 표현하였다. 양성 대조군(100 mM 과산화수소) 값은 420±92이었고 개별적인 데이터를 표 1에 보고한다.

[0274] 7명의 환자(환자 번호 1, 2, 3, 4, 6, 10)에서 리팍시민에 의한 처리 후 분변 물에 의해 유도된 DNA 가닥 절단이 유의성 있게 감소하는 것이 관찰되었다. 치료하기 전에 유전 독성이 전혀 관찰되지 않았기 때문에 (음성 대조군과 유사한 초기 값) 환자 5 및 11에서는 아무런 차이도 관찰하지 못한 반면에, 나머지 2명의 환자(8, 9)에서 리팍시민은 분변 물에 의해 유도된 DNA 가닥 절단의 감소를 유도하지 않았다:제 0일 및 치료의 종료인 제 7일에 값이 높았다.

표 18

[0275] **리팍시민에 의한 7일 치료 전 및 후 수집된 분변 물 시료에 의해 유도된 DNA 가닥 절단의 평가**

환자	제 0일	제 7일
1	280 ± 52	120 ± 30
2	360 ± 68	147 ± 42
3	260 ± 66	126 ± 24
4	240 + 34	124 + 38
5	122 + 26	120 + 28
6	248 + 52	154 + 56
8	268 + 47	300 + 64
9	306 + 42	347 + 54
10	264 + 46	146 + 44
11	130 + 56	132 + 26

[0276] **음성 대조군** 100

[0277] **양성 대조군** (100 mM 과산화수소) 420±92