

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.⁷

A61K 47/06
A61K 31/366
A61K 31/401

(11) 공개번호 10-2005-0116368
(43) 공개일자 2005년12월12일

(21) 출원번호 10-2005-7015441
(22) 출원일자 2005년08월19일
번역문 제출일자 2005년08월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/004684
국제출원일자 2004년02월17일

(87) 국제공개번호 WO 2004/073686
국제공개일자 2004년09월02일

(30) 우선권주장 60/449,246 2003년02월20일 미국(US)

(71) 출원인 테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
이스라엘 페타크-티크바 49131 페.오.박스 3190 바젤 스트리트 5

(72) 발명자 플래쉬-네-바라크 모세
이스라엘 페타크 티카브 해페쓰 모데카이 15
레너 이쓰하크 이.
이스라엘 페타크 티카브 볼프손 32
로센베거 베레드
이스라엘 에루살렘 96410 미스 란도 스트리트 3
몰다브스키 나오미
이스라엘 하네게브 85492 모샤브 데켈 디.엔.

(74) 대리인 김진희
강승옥

심사청구 : 있음

(54) 약물의 멘톨 용액

요약

본 발명은 멘톨 중의 약물, 특히 수용해도가 불량한 약물의 용액을 포함하는 조성물, 및 그러한 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 멘톨 중의 약물, 특히 수용해도가 불량한 약물의 용액 또는 고형 용액(solid solution)을 포함하는 조성물, 및 그러한 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

여러 가지 임상적으로 중요한 약물은 제한된 경구 생체이용률(oral bioavailability) 및 높은 환자간 가변성(interpatient variability)을 갖고 있는데, 이는 결과적으로 그 약물 용도에 있어 최적 치료 섭생을 얻는 데 어려움을 야기한다. 그러한 제한된 경구 생체이용률에 대한 이유들은 수 및 생물학적 유체 중의 불량한 용해도, 불량한 막 투과성, 효율적인 다중 약물 저항(MDR: multiple drug resistance) 펌프 및/또는 장 또는 간에서의 분해 대사(destructive metabolism)를 포함할 수 있다. 그러한 분해 대사는 많은 약물을 산화적으로 파괴하는 시토크롬 P450 효소(예, CYP3A4)의 부류에 의해 또는 신체가 뇨내 약물의 글루쿠로나이드 유도체를 제거하는 데 도움을 주는 글루쿠로나이드화 효소에 의해 또는 대변으로의 닦즙의 배설에 의해 이루어질 수 있다. 높은 환자간 가변성은 경우에 따라 사람에 있어 대사 경로의 유전적 변이성 뿐만 아니라 P-당단백질 MDR 펌프의 발현에 있어 유전적 변이와 관련되어 있기도 한다.

제한된 경구 생체이용률을 지닌 약물은 시클로스포린을 포함한다. 시클로스포린은 장기 이식 후 장기 거부를 피하기 위해 사용되는 매우 중요한 부류의 약물이다. 그러나, 시클로스포린은 상기 언급한 인자들 대부분에 의해 야기되는 미주성 흡수(erratic absorption)로부터 손상을 받는다. 예를 들면, 문헌[A, Lindholm, "Factors Influencing the Pharmacokinetics of Cyclosporine in Man", *Therapeutic Drug Monitoring*, 13(6), 465-477(1991)]을 참조할 수 있다. 시클로스포린은 수 중에 불용성이고, P-당단백질 유출 펌프에 의해 장의 세포로부터 배출되며, 시토크롬 P-450 효소에 의해 장 및 간 모두에서 심하게 대사된다. 예를 들면 문헌[Ducharme et al., "Disposition of Intravenous and Oral Cyclosporine After Administration with Grapefruit Juice", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 57(5), 485-491(1995); 및 Wu, et al., "Differentiation of Absorption and First-Pass Gut Hepatic Metabolism in Humans: studies with Cyclosporine", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 58(5), 449-497(1985)]을 참조할 수 있다. 시클로스포린에 대한 치료 영역(therapeutic window)이 매우 넓지 않고, 과잉 투여량의 독성 효과가 현저하기 때문에, 그러한 약물 유형으로 투여하는 것은 전형적으로 어려움이 있어 왔다. 예를 들면, 문헌[PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, pp. 2310-2313(57th Ed.2003)]을 참조할 수 있다.

본래, 시클로스포린은 약물을 용해시키기 위해서 유계(oil-based) 제제 내로 제제화하였다. 오일 및 물은 잘 섞이지 않으므로, 생성물의 생체이용률에 대한 가변성에 추가 원인이 된다. 마이크로에멀션 제제에서 시클로스포린을 사용하면 그러한 상황이 다소 개선되긴 하지만, 유출 펌프 및 산화적 대사 문제점은 기본적으로 종전과 같이 여전히 해결하기 어려운 것으로 남아 있게 된다. 시클로스포린 및 다른 약물의 불량한 생체이용률을 해소하기 위해서, 하기 문헌의 베네트 및 그 동료 연구자들은 약물을 정유(essential oil) 또는 정유 성분, 그 중에서 특히 멘톨 및 카르본(carvone) 이후 또는 함께 투여하거나, 또는 그러한 정유 또는 정유 성분과 혼합하여 투여하는 방법을 설명하고 있다. 예를 들면, 문헌[Benet, et al., US Patent Nos.: 5,665,386; 5,716,928; 6,121,234; 6,004,927; 및 6,028,054]을 참조할 수 있다. 베네트는 시험관 테스트를 이용하여 시클로스포린 및 다른 약물의 대사의 억제 및 이에 수반되는 생체이용률의 개선을 보여주고 있다. 하지만, 수중에서 약물의 불용해도 및 유계 제제와 사람 소화관의 수성 환경과의 비혼화성은 여전히 존재한다.

시클로스포린의 약동력학에서는 고전적 유계 제제 및 개선된 마이크로에멀션 제제를 대사 억제제, 예컨대 케토코나졸과 함께 사용하여 연구하고 있다. 예를 들면, 문헌[Aklaghi, et al., "Pharmacokinetics of Cyclosporine in Heart Transplant Recipients Receiving Metabolic Inhibitors", *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 20 (4), 431-438 (2001)]을 참조할 수 있다. 케토코나졸은 CYP3 대사 뿐만 아니라 P-당단백질 유출 펌프를 억제한다. 마이크로에멀션 제제는 케토코나졸을 사용하지 않고 테스트할 경우 개선된 생체이용률 및 가변성에 있어 약간의 개선을 제공한다. 케토코나졸에 의한 치료는 시클로스포린의 생체이용률을 크게 개선시키지만, 상기 가변성을 그렇게 개선시키지 못한다. 케토코나졸로 예비치료하는 경우, 마이크로에멀션 제제는 유계 제제보다 더 우수하지 못하였다. 케토코나졸과의 동시적 치료를 특정 의료 기관에서 실시하면 시클로스포린 생체이용률을 개선시키긴 하지만, 일반적으로 의료 단체는 약물 투여에 대한 의학적 수요가 존재하지 않는 경우 심각한 독성 부작용을 지닌 유효한 약물을 또 다른 약물을 위한 보조제로서 제공하는 것을 반대하고 있다. 케토코나졸은 부작용을 나타내는 것으로 공지되어 있는 유효한 항균제이다. 시클로스포린의 생체이용률을 상승시키고 환자간 가변성을 저하시키는 안전한 대안 방법에 요구가 여전히 존재하고 있다.

높은 콜레스테롤 수준을 치료하는 데 사용되는 스타틴 약물은 세계에서 가장 폭넓게 사용되고 있는 약물 중 일부가 되고 있다. 스타틴 약물의 부류는 불량한 경구 생체이용률을 손상을 받는다. 이러한 불량한 생체이용률은 높은 초회 통과 대사(first pass metabolism)에 의해 매우 큰 정도로 야기되는 것으로 생각된다. 이러한 부류에서 가장 폭넓게 사용되고 있는 약물 중 하나인 심바스타틴은 그 활성 대사산물의 프로드러그이다. 그러나, 투여량 중 단 약 5%만이 간(hepatic) 초회 통과 대사로 인하여 혈액 내의 활성 대사산물로서 이용가능하다. 예를 들면, 문헌[MARTINDALE : THE COMPLETE DRUG REFERENCE, pp. 969-970(33rd Ed., 2002)]을 참조할 수 있다. 스타틴은 근육 장애의 측면에서 심각한 독성 부작용을 갖고 있으며, 보다 심각한 부작용 중의 하나가 바로 횡문근융해(rhabdomyolysis)이다. 예를 들면, 상기 문헌을 동일하게 참조할 수 있다. 시클로스포린의 경우와 마찬가지로, 환자간 가변성은 의사로 하여금 독성 부작용 발생 없이 효과적인 콜레스테롤 감소를 부여하도록 환자에 대한 적합한 용법을 조정하는 데 어렵게 만든다. 심바스타틴은 그레이프프루

트 쥬스와 함께 투여하거나 또는 페퍼민트 오일의 캡슐과 함께 투여하고 있다. CYP3A4를 억제하는 것으로 공지되어 있는 페퍼민트 오일은 생체이용률 60%를 상승시키고, 반면에 CYP3A4 및 P-당단백질 유출 펌프 모두를 억제하는 것으로 공지되어 있는 그레이프프루트 쥬스는 생체이용률 300%를 상승시켰다. 예를 들면, 문헌[Wacher, et al., "Peppermint Oil Increases the Bioavailability of Felodipine and Simvastatin," *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 71 (2), P67 Abstract TPII-95]을 참조할 수 있다.

파클리탁셀은 정맥내 주사에 의해 투여되는 중요한 항신생물제이다. 파클리탁셀은 수 중에서 매우 불량한 용해도를 손상 받고 있다. 이 불용해도는 정맥내 투여를 방해하는데, 이는 평범하지 않은 독성 프로필을 보유할 수 있는 특수 제제에 대한 수요를 발생시킨다. 예를 들면, 문헌[PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, pp. 1129-1138(56th Ed. 2002)]을 참조할 수 있다. 또한, 파클리탁셀의 불용해도도 역시 마찬가지로 경구 투여시 사용하는 데 방해 요인이 된다. 그러나, 이러한 문제점은 장에서 P-당단백질 유출 펌프의 효과와 비교하여 중요치 않는 것이다. 파클리탁셀은 이것을 P-당단백질 펌프의 유효한 억제제, 예컨대 시클로스포린과 동시 투여함으로써 성공적으로 경구 투여해오고 있다. 예를 들면, 문헌[See, Malingre, et al., "The Effect of Different Doses of Cyclosporin A on the Systemic Exposure of Orally Administered Paclitaxel," *Anti-Cancer Drugs*, 12, 351-358 (2001); Malingre, et al., "A Phase I and Pharmacokinetic Study of Bi-Daily Dosing of Oral Paclitaxel in Combination with Cyclosporin A," *Cancer Chemother Pharmacol.*, 47, 347-354 (2001); 및 Broder, et al., U. S. Patent Nos.: 5,968, 972; 및 6,395, 770]을 참조할 수 있다. 그러나, 시클로스포린은 너무 유효한 약물 유형이므로 또 다른 약물, 심지어는 파클리탁셀과 같이 중요한 또 다른 약물이라도 해도, 그 또 다른 약물의 향상된 생체이용률을 위한 보조제로서 사용할 수 없다. 파클리탁셀을 경구 투여하는 또 다른 방법이 명백히 요구된다.

많은 약물은 제거의 주요 대사 경로로서 글루쿠로나이드화(glucuronidation)를 갖는다. 예를 들면, 문헌[GOODMAN AND GILMAN'S : THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, p. 13(9th ed. , 1996); 및 De Wilt, et al., "Glucuronidation in Humans. Pharmacogenetic and Developmental Aspects," *Clinical Pharmacokinetics*, 36(6), 439-452(1999)]을 참조할 수 있다. 최근 입증된 바에 따르면, 그러한 경로는 상기 설명한 메카니즘과 함께 심바스타틴의 대사에서 중요할 수 있다. 예를 들면, 문헌[Prueksaritanont, et al., "Glucuronidation of Statins in Animals and Humans: A Novel Mechanism of Statin Lactonization," *Drug Metabolism and Disposition*, 30, 505-512(2002)]을 참조할 수 있다. 본 발명은 신규한 제제를 제공함으로써 종래 기술에 속하는 현행 제한점을 중 많은 것을 극복하고 있다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명의 한 실시양태는 유효량의 멘톨 중에 용해된 하나 이상의 생체이용률이 불량한 약물을 포함하는, 약물의 경구 생체이용률을 증가시키기 위한 조성물을 포함한다. 생체이용률이 불량한 약물은 수용해도가 낮은 약물, 시크크롬 P450에 의해 대사된 약물, P-당단백질 펌프에 의해 세포로부터 배출된 약물, 또는 글루쿠로나이드화를 통해 대사된 약물 중 하나 이상일 수 있다. 수용해도가 낮은 약물은 물 1 밀리미터 당 약 20 mg 미만의 수용해도가 낮은 약물이다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 조성물을 포함하는데, 여기서 생체이용률이 불량한 약물은 시클로스포린, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 파클리탁셀, 페노피브레이트, 이트라코나졸, 브로모크립틴, 카르bam아제핀, 디아제팜, 파클리탁셀, 에토포시드, 캄프토테신, 다나졸, 프로게스테론, 니트로푸란토인, 에스트라디올, 에스트론, 옥스펜다졸, 프로쿠아존, 케토프로펜, 니페디핀, 베라파밀 또는 글리부라이드 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 상기 약물은 시클로포스핀, 아토바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 프라바스타틴, 심바스티탄 또는 파클리탁셀을 포함하는 것이 바람직하다. 그 약물은 심바스타틴인 것이 보다 더 바람직하다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 유효량의 멘톨 중에 약물을 용해시키는 단계를 포함하는, 약물의 생체이용률을 개선시키는 방법을 포함한다. 본 발명의 또 다른 방법은 유효량의 멘톨 중에 하나 이상의 생체이용률이 불량한 약물을 용해시키는 단계를 포함하는, 약물의 경구 생체이용률을 개선시키는 방법을 포함한다. 이 방법은 포유동물에게 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 약물의 생체이용률을 증가시키기에 충분한 양은 약 20 중량% 내지 약 99 중량% 범위일 수 있고, 멘톨은 조성물의 약 60 중량% 내지 약 95 중량%의 양으로 존재할 수 있는 것이 바람직하다. 대안으로, 멘톨의 양은 약물의 비멘톨 함유 조성물에 대한 혈액 또는 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 평균 면적(AUC: average area under the blood or plasma concentration versus time curve)과 비교할 때 평균 AUC에 있어 약 10% 이상의 증가로 약물의 경구 생체이용률을 증가시키기에 충분할 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 유효량의 멘톨 중에 하나 이상의 생체이용률이 불량한 약물을 용해시키는 단계를 포함하는, 약물의 생체이용률의 가변성을 감소시키는 방법을 포함한다. 이 방법은 포유동물에게 조성물을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법의 한 실시양태에서, 멘톨의 양은 약물의 비멘톨 함유 제제의 AUC와 비교할 때 평균 AUC의 상대적 표준 편차(CV%) 약 10% 이상으로 약물의 생체이용률에 있어 가변성을 감소시키기는 데 충분할 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 유효량의 멘톨 중에 하나 이상의 생체이용률이 불량한 약물을 용해시키는 단계를 포함하는, 약물이 혈액 또는 혈장내에서 치료적으로 유의적인 농도를 제공하는 시간을 연장시키는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 멘톨의 양은 약물이 혈액 또는 혈장내에서 치료적으로 유의적인 농도를 제공하는 시간을 1 시간 이상으로 연장하기에 충분할 수 있다.

발명에 관한 상세한 설명

본 발명은 낮은 생체이용률을 지닌 약물 및 멘톨을 포함하는 제제를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "생체이용률이 불량한"이라는 용어는 약물이 투여된 약물인지 또는 약물의 활성 대사산물인지 상관 없이 활성 형태의 경우 생체이용률을 30% 미만으로 보유하는 약물을 의미한다.

이론에 의해 한정하려고 하는 것은 아니지만, 본 발명의 조성물은 생체이용률이 불량한 약물이 용해도를 보조하는 화합물 및/또는 생체이용률이 불량한 약물을 분해하는 생분해성 경로에서 그 생체이용률이 불량한 약물과 경쟁하는 화합물과 조합되어 있는 조성물을 제공함으로써 부분적으로 작동하는 것으로 생각된다. 생체이용률이 불량한 약물의 전달은 생분해성 경로 내에서 효율적인 경쟁을 달성할 수 있는 유효한 약물을 사용하지 않고 일반적으로 안전한 것으로 간주되는 물질을 사용함으로써 개선된다. 따라서, 비활성 화합물은 활성 약물 이전에 대사된다. 특히, 본 발명자의 연구에 의해 밝혀진 바에 따르면, 생체이용률이 불량한 약물을 멘톨 중의 용액 또는 고형 용액으로서 제제화하는 것은 약물을 단독으로 투여하는 것, 약물을 멘톨 투여량 또는 멘톨 함유 투여량(예, 페퍼민트 오일) 이후에 투여하는 것, 또는 약물을 멘톨의 투여량과 함께 투여하는 것과 비교할 때 전달을 개선시킨다. 본 발명의 조성물은 광범위한 프리시스템(presystemic) 대사 및 분해를 수행하는 현행 통용되는 투여량으로서 약물의 동일 전신 농도를 제공하는 약물을 보다 낮은 농도로 사용하는 것을 고려한 것이다. 또한, 본 발명의 조성물은 환자간 본질적으로 상이한 대사 프로필에 의해 야가되는 환자간 가변성을 감소시킨다.

멘톨, 화학적으로 공지된 (1α , 2β , 5α)-5-메틸-2-(1-메틸에틸)-시클로헥산을은 수 중에서 부분적으로 용해성을 갖는다. 멘톨이 낮은 융점, 즉 약 41°C 내지 43°C 을 갖기 때문에, 멘톨 및 이 멘톨 내에 용해된 약물을 포함하는 조성물은 체온에 가까운 융점을 보유한다. 이러한 특성은 멘톨이 많은 약물에 효율적인 용매로서 작용하는 것을 가능하게 한다. 본 발명자에 의해 밝혀진 바에 따르면, 멘톨은 유계 약물 제제와 비교할 때 수용해도가 불량한 약물에 대하여 매우 우수한 용매가 되는데, 그 이유는 약물이 유계 제제와 비교할 때 위장관의 수성 매질에 보다 더 생체이용률을 갖기 하기 때문이다. 멘톨이 피부 흡수 촉진제로서 작용하는 것으로 공지되어 있긴 하지만, 멘톨은 또한 위장관 약물 흡수를 개선시킬 수 있는 것으로 간주되고 있다.

본 발명은 속도론적으로 경쟁적인 환경에서 약물 생분해를 방지하는 생체이용률이 불량한 약물과 매우 근접한 상태로 사용하는 것이 유리하다. 바꾸어 말하면, 멘톨은 활성 약물을 대사하고/하거나, 생물학적 활성 분해 부위에서 약물과 속도론적으로 경쟁하는 생물학적 분해 경로를 억제하는 데 사용할 수 있다. 예를 들면, 멘톨은 CYP3A4 대사 및 P-당단백질 펌프를 억제하므로, 생체이용률이 불량한 약물에 매우 근접한 상태에 있고 그 약물과 친밀한 상태로 존재하는 멘톨은 약물이 분해를 수행하지 않기 때문에 생체이용률을 크게 향상시킨다. 또한, 글루쿠로나이드 유도체로 대사되는 것으로 보이는 멘톨은 희생 분자(sacrificial molecule)로서 작용할 수 있으며, 여기서 멘톨은 약물 보다 먼저 분해되므로, 약물 분해를 지연시키고 약물 생체이용률을 연장시킨다. 바꾸어 말하면, 멘톨은 글루쿠로나이드화를 위한 유도인자(decoy)로서 약물과 잠재적으로 경쟁할 수 있으므로, 대사된 약물을 보다 적은 양을 잔류케 하고, 약물 생체이용률에 있어 전반적인 증가를 생성한다.

본 발명은 유효량의 멘톨 중에 용해된 하나 이상의 약물을 포함하는, 약물의 생체이용률을 개선시키는 약학 조성물을 포함한다. 특히, 본 발명은 유효량의 멘톨 중에 용해된 하나 이상의 생체이용률이 불량한 약물을 포함하는, 약물의 생체이용률을 개선시키는 약학 조성물을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "생체이용률을 개선시킨다"라는 용어는 멘톨을 사용하지 않는 약물과 비교할 때 약물의 농도가 증가한다는 것을 의미한다. 바꾸어 말하면, 약물 생체이용률은 사람 또는 동물에서 약동력학적 실험에서 측정할 때 혈액 또는 혈장내 발견된 약물의 농도 대 시간의 곡선(AUC) 아래의 전체 면적에 비례하며, 그 면적에 의해 전형적으로 측정한다. AUC는 AUCl, 즉 마지막 측정된 지점까지 곡선 아래의 면적, 또는 AUC_I, 즉 무한대 시간까지 외삽 처리한 곡선 아래의 면적으로서 표시할 수 있다. 생체이용률의 개선은 약물을 표준 투여 함으로써

얻어지는 동일 환자의 평균 AUC와 비교할 때 멘톨 중에 용해된 약물을 투여하는 경우 실험에서 환자의 평균 AUC의 증가율%로 측정한다. 대안으로, 테스트 제제(AUCf) 대 기준 제제(AUCr)의 AUC 비율은 환자 기준하여 환자마다 계산한 후, 평균 값을 산출할 수 있다. 이어서, 100% 이상인 평균 비율(%)(AUC_f/AUC_r)는 생체이용률의 개선을 나타낸다. 전형적으로, 약물을 표준 방식으로 투여함으로써 얻어지는 평균 AUC와 비교할 때 멘톨 중에 용액된 약물을 투여하는 경우 평균 AUC의 개선이 약 5%이고, 생체이용률의 개선이 약 10% 이상인데, 이는 유의적으로 간주된다.

또한, 본 발명은 약물이 혈액 또는 혈장내에서 치료적으로 유의적인 농도를 제공하는 시간의 연장을 개선시키고/시키거나, 약물 생체이용률 가변성을 감소시키는 것에 관한 약학 조성물을 제공하며, 여기서 약물은 멘톨 중에 용해되어 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "시간의 연장을 개선시킨다"라는 용어는 약물이 혈액 또는 혈장내에서 치료적으로 유의적인 농도를 제공하는 시간 길이의 증가를 의미한다. 약물이 혈액 또는 혈장내에서 치료적으로 유의적인 농도를 제공하는 시간은 약 1 시간 이상으로 연장되는 것이 바람직하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "약물 생체이용률 가변성"이라는 용어는 시험한 환자에 걸쳐 약물 AUC의 상대적 표준 편차(CV%)로서 정의된다. 크게 가변적인 약물은 50% 이상의 CV%를 지닌 것이다. 10% 이상인 CV%의 개선은 유의적인 것으로 간주된다. 특히, 본 발명은 유효량의 멘톨 중에 용해된 약물의 고형 또는 고형 용액을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 고형 용액은 약물과 분산액을 형성하는 화합물 또는 중합체를 포함할 수 있다.

약물의 불량한 양체이용효율은 몇 가지 인자에 기인할 수 있다. 그러한 인자는 낮은 수용해도, 시토크롬 P450에 의한 대사, P-당단백질 펌프에 의한 세포로부터 배출, 또는 글루쿠나이드화를 통한 대사를 포함하긴 하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 따라서, 본 발명은 수용해도가 낮은 약물, 시토크롬 P450에 의해 분해되는 약물, P-당단백질 펌프에 의해 세포로부터 방출된 약물, 및/또는 글루쿠로나이드화를 통해 대사된 약물의 생체이용률을 증가시키는 약학조성물을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "수용해도가 낮은"라는 용어는 수용해도가 불량한 것으로 간주되는 약물, 즉 물 밀리리터 당 약 20 mg 미만의 수용해도를 갖는 약물을 의미한다.

임의의 약리학적으로 활성 물질 또는 약물이 본 발명의 실시에 사용할 수 있다. 그러나, 바람직한 약물은 생체이용률이 불량한 약물을 포함한다. 생체이용률이 불량한 약물의 예로는 시클로스포린, 스타틴, 파클리탁셀, 페노피브레이트, 이트라코나졸, 브로모크립핀, 카르밤아제핀, 디아제팜, 파클리탁셀, 에토포시드, 캄프토테신, 다나졸, 프로게스테론, 니트로푸란토인, 에스타디올, 에스트론, 옥스펜디졸, 프로쿠아존, 케토프로펜, 니페디핀, 베라팜밀 또는 글리부라이드를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 스타틴은 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 프라바스타틴 또는 심바스티탄을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 생체이용률이 불량한 약물은 시클로스포린, 스타틴 또는 파클리탁셀 중 하나 이상인 것이 바람직하다. 보다 바람직한 스타틴은 심바스티탄이다. 생체이용률이 불량한 기타 약물은 해당 기술 분야의 당업자에는 용이하게 명백히 이해할 수 있다.

본 발명의 조성물내 약물의 양은 투여된 증상에 치료적으로 효과적일 정도로 충분해야 한다. 해당 기술 분야의 당업자라면, 실험을 거의하지 않고 전혀 하지 않고도 유효량의 약물을 용이하게 결정할 수 있다. 전형적으로, 약물은 조성물의 약 5 중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 존재하고, 바람직하게는 약물은 약 10%의 양으로 존재한다.

본 발명의 조성물내 폐톤의 양은 생체이용률이 불량한 약물에 대한 생체이용률을 개선시키기에 충분해야 한다. 전형적으로, 개선에 필요한 양은 비멘톨 함유 제제의 평균 AUC와 비교할 때 평균 AUC 약 5% 이상이어야 하고, 바람직하게는 개선에 필요한 양은 약 15%이다. 해당 기술 분야의 당업자라면, 실험을 거의 하지 않고거나 전혀 하지 않고도 유효량의 멘톨을 용이하게 결정할 수 있다. 전형적으로, 멘톨은 조성물 내에 조성물의 약 20 중량% 내지 약 99 중량%의 양으로 존재하고, 바람직하게는 멘톨은 조성물 내에 약 60% 내지 약 95%의 양으로 존재한다. 보다 바람직하게는 멘톨은 조성물내에 약 80 중량% 내지 약 90 중량%의 양으로 존재한다.

또한, 본 발명의 조성물은 결합제, 충전제, 봉해제, 활택제, 착색제, 담체 및 희석제를 비롯한 약물 제제에서 통상적으로 사용되는 다른 부형제를 포함할 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 유효량의 멘톨 중에 약물을 용해시키는 단계를 포함하는, 약물의 생체이용률을 개선시키는 방법을 포함한다. 특히, 본 발명은 수용해도가 낮은 약물, 시토크롬 P450에 의해 대사될 수 있는 약물, P-당단백질 펌프에 의해 세포로부터 배출될 수 있는 약물, 또는 글루쿠로나이드화를 통해 대사될 수 있는 약물 중 적어도 하나를 유효량의 멘톨 중에 용해시키는 단계를 포함하는, 약물의 생체이용률을 개선시키는 방법을 포함한다. 전형적으로, 개선의 양은, 상기 설명한 바와 같이, 비멘톨 함유 제제의 평균 AUC와 비교할 때 평균 AUC 약 5% 이상이어야 하며, 바람직하게는 약 15%이어야 한다.

본 발명은 수용해도가 낮은 약물, 시토크롬 P450에 의해 대사될 수 있는 약물, P-당단백질 펌프에 의해 세포로부터 배출될 수 있는 약물, 또는 글루쿠로나이드화를 통해 대사될 수 있는 약물 중 적어도 하나를 유효량의 멘톨 중에 용해시키는 단계를 포함하는, 약물의 생체이용률의 가변성을 감소시키는 방법을 포함한다. 상기 설명한 바와 같이, 약물 가변성은 시험한 환자에 걸쳐 약물 AUC의 상대적 표준 편차(CV%로서 표시함)로서 정의된다. 큰 가변성 약물은 50% 이상의 CV%를 갖는 것이다. 전형적으로, 감소는 비멘톨 함유 제제의 평균 AUC와 비교할 때 혈액 또는 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 면적(AUC)의 상대적 표준 편차(CV%) 약 5%이고, 바람직하게는 CV%의 감소는 약 10% 이상이며, 이는 유의적인 것으로 간주된다.

본 발명은 유효량의 멘톨 중에 하나 이상의 생체이용률이 불량한 약물을 용해시키는 단계를 포함하는, 약물이 혈액 또는 혈장내에서 치료적으로 유의적인 농도를 제공하는 시간을 연장시키는 방법을 포함한다. 전형적으로, 약물의 생체이용률의 연장은 하나 이상의 약물 및 멘톨을 포함하는 조성물을 투여함으로써 증가되며, 여기서 멘톨은 약물이 치료적으로 유의적인 농도를 제공하는 시간을 1 시간 이상으로 연장하기에 충분한 양으로 존재한다.

본 발명은 유효량의 멘톨 중에 용해된 약물의 단위 제형(unit dosage form)을 포함하는, 약학 조성물의 단위 제형을 포함한다. 본 발명의 조성물은 포유동물에게 투여할 수 있다. 상기 포유동물은 사람인 것이 바람직하다.

본 발명의 조성물을 포함하는 한 실시양태는 고형 용액 제형으로 제조할 수 있다. 특히, 조성물은 경구 고형 제형, 예컨대 캡슐, 정제 또는 젤캡(gelgap)으로 제제화할 수 있다. 특히, 약학 조성물은 단위 제형으로 제조할 수 있다.

한 실시양태에서, 고형 용액은 하나 이상의 약학적 담체 입자의 표면 상에 형성된다. 예를 들면, 약물과 멘톨의 용융 조합물은 하나 이상의 약학적 담체의 입자 표면에 도포하고, 이후 냉각하여 약학적 담체 또는 담체들의 표면 상에 고형 용액을 형성시킬 수 있다.

이상, 특정한 바람직한 실시양태를 참조하여 본 발명을 설명하긴 했지만, 해당 기술 분야의 당업자라면, 본 발명의 상세한 설명을 통해 다른 실시양태도 명백히 용이하게 이해할 수 있을 것이다. 또한, 본 발명은 조성물의 제법 및 본 발명의 이용 발명에 관하여 보다 상세히 설명하고 있는 후술하는 실시예에 따라 추가 한정하고 있다. 해당 기술 분야의 당업자라면, 물질 및 방법 모두에 대한 수 많은 실시양태는 본 발명의 영역을 벗어나는 일 없이 실시할 수 있는 것으로 이해할 것이다.

실시예

실시예 1

시클로스포린이 용해되어 맑은 용액이 얻어질 때까지 교반하면서 시클로스포린(20 g)을 멘톨(80 g) 중에서 56°C로 가열하였다. 미세정질 셀룰로스(Avicel pH 102, 100 g)를 실온으로 냉각시킨 상기 맑은 용액에 첨가하여 미세정질 셀룰로스 상에 멘톨 중 시클로스포린의 고형 용액을 얻었다. 콰드로 코밀(Quadro Comil) 밀링기를 사용하여 상기 고체를 밀링하고 6350, 1575 및 813 마이크론의 스크린을 순차적으로 사용하여 캡슐 안에 채우기 용이한 분말을 생성시켰다.

실시예 2

재킷을 구비한 반응기에서 150 rpm으로 교반하면서 심바스타틴(20 g)을 멘톨(200 g) 중에서 60°C로 가열하였다. 심바스타틴이 멘톨 중에서 용해되어 맑은 용액을 생성시켰다. 용액을 실온으로 냉각하여 멘톨 중 심바스타틴의 고형 용액을 얻었다. 이 고형 용액을 1640 마이크론 스크린과 콰드로 코밀 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 분말(200 mg)을 0번 캡슐에 채웠다. 캡슐을 아세노니트릴(1:1)을 함유하는 pH 4 포스페이트 완충액에 용해시킴으로써 캡슐의 심바스타틴 함량을 분석하였다. 심바스타틴 함량을 HPLC에 의하여 C-18 칼럼 상에서 분석하였더니 캡슐당 20 mg의 심바스타틴을 함유하는 것으로 나타났다. USP 장치 II 용해계에서 37°C 및 50 rpm에서 수중 0.5%의 황산라우릴나트륨(SLS)을 함유하는 450 ml의 pH 7 포스페이트 완충액 중 심바스타틴의 방출을 측정하였다. 방출은 30분에 75%를 초과하는 것으로 나타났다.

실시예 3

세션 간에 2 주의 공백 기간을 둔 크로스오버 방식으로, 랄록시펜 HC1(60 mg, Evista, ELILILLY®)을 단독으로 또는 180 mg의 멘톨을 함유하는 캡슐과 함께 12인의 건강한 지원자에게 투약하였다. 혈액 시료를 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72 및 96 시간에 취하여 랄록시펜의 함량을 분석하였다. 멘톨과 함께 투약한 랄록시펜의 평균 Cmax는 기준보다 36% 더 높았지만(320 pg/ml 대 235 pg/ml), 곡선 아래의 평균 면적(AUC)은 멘톨과 함께 투약할 경우가 8% 더 높았다

(3041 대 12090 pg*hr/ml). 랄록시펜은 반감기가 긴 약물이나(테스트 약물의 경우 $t_{1/2}$ 은 26 시간이고 기준 약물의 경우에는 28 시간이었음), 멘톨은 반감기가 짧다. 이론 또는 작용 방식에 구속되고자 하는 바는 아니나, 멘톨의 주요 효과는 멘톨이 글루쿠로나이드화 약물과 효과적으로 경쟁할 수 있는 초기 시간에 관찰된다고 사료된다. 처음 6 시간에 걸친 AUC의 분석은 Cmax 결과에 비추어 볼 때 테스트 AUC가 기준보다 35% 더 높음을 보여준다. 이론 또는 작용 방식에 구속되고자 하는 바는 아니나, 멘톨과 함께 투약하는 것이 약물 대사와의 경쟁에 성공적일 수 있어서 약동력학적 프로필이 양호해지는 것으로 사료된다.

실시예 4

무작위의 쓰리웨이 크로스오버 경쟁적 약동력학 연구를 포함한 개방형 임상 시험은 각각 기준-심바스타틴(Simvastatin-Teva®, 20 mg) 단독; 테스트 1-심바스타틴(Simvastatin-Teva®, 20 mg) + 멘톨(180 mg 캡슐); 또는 테스트 2-심바스타틴/멘톨(멘톨에 용해시킨 10% 심바스타틴, 캡슐당 20 mg의 심바스타틴) 중 하나를 단회 투여받은 12인의 건강한 절식 지원자로 실시하였다. 각 세션 사이에 적어도 1 주일의 공백 기간을 두어 분리한, 3기에 각 개체에게 일회 용량을 투약하였다. 모든 개체는 쓰리웨이 크로스오버 설계의 테스트 약물과 기준 약물을 둘다 투약받았다. 각 개체는 처음 연구 기간에 테스트 제제 또는 기준 제제 중 하나를 투약받았고, 이어서 적어도 1 주일 후에 대체 치료로 교환되었다. 이 과정을 제3 연구 세션 동안 반복하여 각 개체를 다음 치료 계획 중 하나에 노출시켰다: $T_1 \rightarrow R \rightarrow T_2$; $T_1 \rightarrow T_2 \rightarrow R$; $R \rightarrow T_1 \rightarrow T_2$; $R \rightarrow T_2 \rightarrow T_1$; $T_2 \rightarrow R \rightarrow T_1$; $T_2 \rightarrow T_1 \rightarrow R$.

연구당 총 11 시료에 대하여, 0 시간(투약전), 처음 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 및 12 시간의 시점에서 지정된 치료와 무관하게 모든 개체로부터 혈액 시료를 채취하여 약물 농도를 측정하였다. 입증된 LC/MS/MS 방법을 사용하여 분석 함으로써 각 시료를 심바스타틴 락톤과 심바스타틴 히드록시산, 활성 대사산물에 대하여 테스트하였다.

각 지원자에서 혈장내 심바스타틴 및 혈장내 활성 대사산물 심바스타틴 히드록시산 둘다에 대하여 AUCt 및 AUC_I , Cmax, Tmax, 및 반감기($t_{1/2}$)를 계산하였다. 표 1은 혈장내 심바스타틴에 대한 평균 값을 나타내고 기준 제제로 얻은 평균 값에 두 테스트 제제의 값을 비교한 것이다.

[표 1]

혈장에서의 심바스타틴 농도					
	테스트 1	테스트 2	기준	테스트1/기준	테스트2/기준
평균 AUCt(ng*h/ml)	20.8	26.9	14.9	1.4	1.81
평균 AUC_I (ng*h/ml)	25.9	33.0	16.3	1.59	2.02
평균 Cmax(ng/ml)	5.8	8.0	5.6	1.04	1.43
평균 Tmax(시간)	1.58	2.46	1.04		
평균 $t_{1/2}$ (시간)	3.99	3.10	2.03		

표 1은 두 테스트 제제가 모두 기준 심바스타틴에 비하여 생체이용률이 더 개선되었음을 나타내며 180 mg의 멘톨에 용해된 20 mg의 심바스타틴을 포함하는 시료가 180 mg의 멘톨 캡슐과 함께 20 mg의 심바스타틴 정제를 동시 투약한 것보다 더 양호한 결과를 보였다. AUCt의 경우, 테스트 1(동시적 별도 투약)의 생체이용률은 40%가 개선된 반면 멘톨중에 용해시킨 약물의 경우 81%가 개선되었다. 무한대로 외삽 처리한 AUC의 해당값은 각각 59% 및 102%였다. 따라서, 용해시킨 생성물은 동시적 별도 투약보다 더 크게 개선되었다.

각 지원자에서 기준 제제에 대한 각 테스트 제제의 AUCt 비율을 산출하고(각 지원자는 스스로 조절하였음) 비율의 평균값을 산출하였다. 이 결과를 표 2에 나타내었다.

[표 2]

혈장에서 심바스타틴에 대한 AUCt의 비율 분석

개체	테스트 1	테스트 2	기준	테스트1/기준	테스트2/기준
1	20.78	21.43	27.75	0.749	0.772
2	29.54	39.70	38.96	0.758	1.02
3	23.53	17.62	6.76	3.48	2.61
4	26.89	75.45	33.12	0.812	2.28
5	37.32	15.08	6.68	5.59	2.26
6	12.7	10.85	4.31	2.95	2.52
7	8.18	6.26	5.42	1.51	1.16
8	13.48	26.46	13.85	0.975	1.91
9	31.96	66.15	13.53	2.36	4.89
10	22.29	23.63	15.29	1.46	1.55
11	14.66	9.55	7.75	1.89	1.23
12	8.79	10.68	5.17	1.70	2.07
평균	20.8	26.9	14.9	2.02	2.02
±SD	9.4	22.5	11.9	1.42	1.09
CV%	45.3	83.7	80.1	70.5	54

표 2는 AUCt 값의 비율 분석을 예시한다. 두 테스트 제제는 기준 제제에 비하여 생체이용률이 100% 이상 개선되었음을 보여주었다. 두 테스트 제제는 마찬가지로 보다 큰 개선을 보였다. Tmax 값은 기준에 비하여 테스트 2의 경우 다소 지연되었고 테스트 1의 경우 약간 지연되었다. $t_{1/2}$ 의 값은 조금 더 길었는데, 이것은 글루쿠로니드화 및 CYP3A4 경로와 같이 $t_{1/2}$ 를 결정하는 대사 경로에서의 멘톨의 경쟁력을 나타낸다고 할 수 있다.

표 3은 혈장에서 활성 대사물질인 심바스타틴 히드록시산에 대한 평균 값을 종합하고 기준 제제로 얻어진 평균 값과 두 테스트 제제의 값을 비교한 것이다.

[표 3]

혈장중 심바스타틴 히드록시산					
	테스트 1	테스트 2	기준	테스트1/기준	테스트2/기준
평균 AUCt(ng*h/ml)	10.2	12.7	8.9	1.15	1.43
평균 Cmax(ng/ml)	1.32	1.71	1.18	1.12	1.45
평균 Tmax(시간)	5.5	5.4	5.4		
평균 $t_{1/2}$ (시간)	8.8	5.7	6.5		

표 3은 심바스타틴의 활성 대사산물에 대한 값을 나타낸다. 두 테스트 제제는 평균 AUCt로 표현할 때 개선된 생체이용률을 나타내었다. 테스트 1(동시적 별도 투약)은 기준 약물 생성물과 비교할 때 활성 성분의 평균 생체이용률이 15% 개선되었다. 테스트 2(동시적 별도 투약)는 평균 AUCt가, 따라서 생체이용률이 45% 개선되었음을 나타냈다.

각 지원자에서 기준 제제에 대한 각 테스트 제제의 AUCt 비율을 산출하고(각 지원자는 스스로 조절하였음) 산출된 비율을 평균 값을 산출하였다. 이 결과는 표 4에 나타나 있다.

[표 4]

혈장에서 심바스타틴 히드록시산에 대한 AUCt의 비율 분석					
개체	테스트 1	테스트 2	기준	테스트1/기준	테스트2/기준
1	9.75	7.44	10.49	0.927	0.710
2	17.28	19.10	25.99	0.665	0.735
3	9.57	11.66	5.20	1.84	2.24

4	7.85	18.49	8.04	0.976	2.30
5	13.23	9.05	5.52	2.40	1.64
6	7.61	11.3	5.18	1.47	2.18
7	9.55	10.88	7.29	1.31	1.49
8	3.76	5.46	4.18	0.900	1.31
9	9.65	17.77	4.70	2.06	3.78
10	19.24	21.77	16.37	1.18	1.22
11	12.69	13.61	10.97	1.16	1.24
12	2.64	6.37	2.73	0.967	2.33
평균	10.2	12.7	8.9	1.32	1.77
± SD	4.9	5.4	6.6	0.53	0.85
CV%	47.5	42.5	73.9	39.8	48.1

표 4는 활성 성분에 대한 AUClt 값의 비율 분석을 예시한다. 두 테스트 제제는 각각의 AUClt 비율의 평균이 명백히 개선되었음을 나타내며 테스트 2가 테스트 1보다 우수하였다. 테스트 1은 기준 약물 생성물에 비하여 비율이 32% 개선된 반면 테스트 2는 77% 개선되었다. 활성 성분의 약물 흡수의 가변성은 멘톨과 함께 투약할 경우 명백히 개선된다. 기준은 74%의 백분율 변화 계수를 갖는 반면 테스트 1은 48%, 테스트 2는 43%로 둘다 상당히 개선되었고 테스트 2가 더 우수하였다.

따라서, 멘톨과 함께 심바스타틴을 투여하는 것은 모 약물 및 그 활성 대사산물의 생체이용률을 유의적으로 개선시키며, 멘톨에 용해시킬 경우의 약물 전달은 개선된 생체이용률을 훨씬 더 개선시키고 활성 성분의 가변성을 낮춘다. 심바스타틴 자체와 심바스타틴 히드록시산 성분의 생체이용률이 약 80~100% 개선되고 가변성이 낮아지면 주요 약물을 사용한 치료 및 용량이 개선될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유효량의 멘톨 중에 용해된 하나 이상의 생체이용률이 불량한 약물을 포함하는, 상기 약물의 생체이용률 개선용 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 생체이용률이 불량한 약물은 수용해도가 낮은 약물, 시토크롬 P450에 의해 대사된 약물, P-당단백질 펌프에 의해 세포로부터 배출된 약물, 또는 글루쿠로나이드화를 통해 대사된 약물인 조성물.

청구항 3.

제2항에 있어서, 수용해도가 낮은 약물은 수용해도 물 1 밀리리터 당 약 20 mg 미만인 약물인 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 약물은 시클로스포린, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 파클리탁셀, 페노피브레이트, 이트라코나졸, 브로모크리펩틴, 카르bam아제핀, 디아제팜, 파클리탁셀, 에토포시드, 캄프토테신, 다나졸, 프로게스테론, 니트로푸란토인, 에스트라디올, 에스트론, 옥스펜다졸, 프로쿠아존, 케토프로펜, 니페디핀, 베라파밀 또는 글리부라이드인 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 약물은 시클로스포린, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴 또는 파클리탁셀인 조성물.

청구항 6.

제1항에 있어서, 약물은 심바스타틴, 파클리탁셀 또는 시클로스포린인 조성물.

청구항 7.

유효량의 멘톨 중에 약물을 용해시키는 단계를 포함하는, 상기 약물의 생체이용률의 개선 방법.

청구항 8.

유효량의 메톨 중에 하나 이상의 생체이용률이 불량한 약물을 용해시키는 단계를 포함하는, 상기 약물의 생체이용률의 개선 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, 생체이용률이 불량한 약물은 수용해도가 낮은 약물, 시토크롬 P450에 의해 대사될 수 있는 약물, P-당단백질 펌프에 의해 세포로부터 배출될 수 있는 약물 또는 글루쿠로나이드화를 통해 대사될 수 있는 약물인 방법.

청구항 10.

제8항에 있어서, 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 11.

제8항에 있어서, 멘톨의 양은 비멘톨 함유 제제의 혈액 또는 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 평균 면적(AUC)과 비교할 때 AUC의 약 10% 이상의 증가에 의해 표시되는 양으로 약물의 경구 생체이용률을 증가시키기에 충분한 것인 방법.

청구항 12.

제9항에 있어서, 멘톨의 양은 약 60 중량% 내지 99 중량%인 방법.

청구항 13.

유효량의 멘톨 중에 하나 이상의 생체이용률이 불량한 약물을 용해시키는 단계를 포함하는, 상기 약물의 생체이용률의 가변성의 감소 방법.

청구항 14.

제13항에 있어서, 생체이용률이 불량한 약물은 수용해도가 낮은 약물, 시토크롬 P450에 의해 대사될 수 있는 약물, P-당 단백질 펌프에 의해 세포로부터 배출될 수 있는 약물, 또는 글루쿠로나이드화를 통해 대사될 수 있는 약물인 방법.

청구항 15.

제13항에 있어서, 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16.

제13항에 있어서, 멘톨의 양은 비멘톨 함유 제제의 혈액 또는 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 평균 면적(AUC)과 비교할 때 AUC의 상대적 표준 편차(CV%) 약 10% 이상으로 약물의 생체이용률의 가변성을 감소시키기에 충분한 것인 방법.

청구항 17.

유효량의 멘톨 중에 하나 이상의 생체이용률이 불량한 약물을 용해시키는 단계를 포함하는, 상기 약물이 혈액 또는 혈장내에서 치료적으로 유의적인 농도를 제공하는 시간을 연장시키는 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 생체이용률이 불량한 약물은 수용해도가 낮은 약물, 시토크롬 P450에 의해 대사될 수 있는 약물, P-당 단백질 펌프에 의해 세포로부터 배출될 수 있는 약물, 또는 글루쿠로나이드화를 통해 대사될 수 있는 약물인 방법.

청구항 19.

제17항에 있어서, 멘톨의 양은 약물이 혈액 또는 혈장내에서 치료적으로 유의적인 농도를 제공하는 시간을 1 시간 이상으로 연장시키기에 충분한 것인 방법.