

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
A61K 31/415

(45) 공고일자 2005년07월18일
(11) 등록번호 10-0501034
(24) 등록일자 2005년07월05일

(21) 출원번호	10-2000-7008340	(65) 공개번호	10-2001-0040484
(22) 출원일자	2000년07월29일	(43) 공개일자	2001년05월15일
번역문 제출일자	2000년07월29일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/028411	(87) 국제공개번호	WO 2000/32189
국제출원일자	1999년11월30일	국제공개일자	2000년06월08일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 도미니카, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 60/110,333 1998년11월30일 미국(US)

(73) 특허권자 쥘.디. 씨얼리 엘엘씨
미합중국, 일리노이주 60077, 스코키, 올드 오차드 로드 5200

(72) 발명자 가오단첸
미합중국, 일리노이 60605, 시카고, 에스.프레리애비뉴 1446

홀리넥앤소니제이.
미합중국, 일리노이 60046, 린덴허스트, 롱메도우드라이브 1803

마즈하리아메드엠.
미합중국, 일리노이 60102, 알론킨, 랑캐스터레인 1461

트루러브제임스이.
미합중국, 일리노이 60048, 리버티빌, 리젠시레인 1006

본마가렛비.우드힐
미합중국, 일리노이 60093, 윈넷카로즈우드 764

(74) 대리인 강성배

심사관 : 한정희

(54) 셀레코시브 조성물

요약

본 발명에서는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 친밀하게 혼합된 미립자 셀레코시브를 약 10mg 내지 약 1000mg의 양으로 각각 함유하는 하나 이상의 경구투여가능한 용량 단위를 포함하는 약학적 조성물을 개시한다. 이러한 조성물은 시클로옥시게나아제-2 매개 상태 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용하게 사용된다.

대표도

도 1

색인어

셀레코시브, 용량 단위, 시클로옥시게나아제-2, 부형제, 경구투여

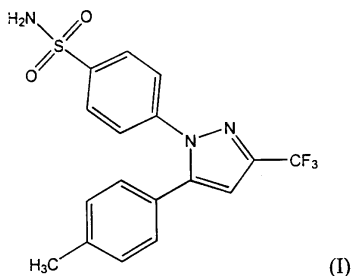
명세서

기술분야

본 발명은 셀레코시브(celecoxib)를 활성 성분으로 함유하는 경구 투여가능한 약학적 조성물, 이러한 조성물을 제조하는 방법, 이러한 조성물을 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하는 시클로옥시게나아제-2 매개 장애(cyclooxygenase-2 mediated disorder)의 치료 방법, 및 이러한 조성물을 의학의 제조에 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드 화합물(본 발명에서는 "셀레코시브"로 나타냄)은 Talley 등의 미합중국 특허 제 5,466,823호에서 이미 보고된 것이다. 상기 미합중국 특허는 1,5-디아릴 피라졸 및 이의 염과 함께 이러한 화합물의 제조 방법을 설명 및 청구하고 있다. 셀레코시브는 하기 일반식(I)을 갖는다:



상기 미합중국 특허 제 5,466,823호에서 보고된 1,5-디아릴 피라졸 화합물은 염증 및 염증-관련 장애를 치료하는데 유용한 것으로 설명되어 있다. 또한 상기 미합중국 특허 제 5,466,823호에는 이러한 1,5-디아릴 피라졸의 일반적인 투여 제제에 대하여도 언급되어 있는데, 이러한 투여 제제에는 정제 및 캡슐과 같은 경구 투여 가능한 조제 형태가 포함된다. 그리고, Talley 등의 미합중국 특허 제 5,760,068호에는 셀레코시브를 포함한 1,5-디아릴 피라졸 화합물이 보고되어 있는데, 여기서는 시클로옥시게나아제-2(cyclooxygenase-2)의 선택적 억제제로 설명되어 있으며, 이러한 화합물은 류머티스성 관절염 및 골관절염과 관련된 장애, 병리학적 병을 치료하기 위해서도 투여될 수 있다.

다음문헌 [Penning 등, "시클로옥시게나아제-2 억제제의 1,5-디아릴피라졸류의 합성 및 생물학적 평가: 4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드(SC-58635, 셀레코시브)의 동정, J.Med.Chem. 40(1997):1347-1365]에는, 셀레코시브를 포함한 일련의 술폰아미드-함유 1,5-디아릴피라졸 유도체의 제조, 및 상기 유도체의 시클로옥시게나아제-2 억제제로서의 평가가 개시되어 있다.

다음문헌 [Simon 등, "신규 시클로옥시게나아제-2 억제제인 SC-58635의 안전성 및 효능에 대한 예비 연구", Arthritis & Rheumatism, Vol.41, No.9, 1998년 9월, pp.1591-1602]에는, 골관절염 및 류머티스성 관절염의 치료에서 셀레코시브의 안전성 및 효능에 대한 연구가 개시되어 있다.

다음문헌 [Lipsky 등, "류머티스성 관절염에서 특이적 COX-2 억제제의 결과", J.Rheumatology, Vol. 24, Suppl. 49, pp.9-14(1997)]에는, 류머티스성 관절염 환자의 경우, 셀레코시브를 이용하여 시클로옥시게나아제-2를 특이적으로 억제하면 염증성 질환 활성의 징후 또는 증상이 상당히 억제된다는 것이 개시되어 있다.

1998년 9월 9일에 공개된 유럽 특허 출원 제 0 863 134 A1호에는, 시클로옥시게나아제-2 억제제, 특히 2-(3,5-디플루오로페닐)-3-(4-메틸-술포닐)페닐-2-시클로펜텐-1-온을, 미정질 셀룰로오스, 락토오스 모노하이드레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨 및 스테아르산 마그네슘과 같은 부형제 성분과 혼합한 조성물이 개시되어 있다.

지금까지는, 환자에게 효과적인 경구 투여용 셀레코시브의 제제가 상기 화합물의 독특한 물리적 및 화학적 성질, 특히 낮은 용해도와 응집성, 낮은 부피밀도 및 낮은 압축성을 포함하는 결정구조와 관련된 인자들로 인해 복잡했었다. 셀레코시브는 수성 매질에서 현저하게 불용성이다. 제제화되지 않은 셀레코시브는 예를 들어 캡슐 형태로 경구 투여될 때 위장관에서 신속한 흡수를 위해 즉시 용해 및 분산되지 않는다. 또한, 긴 응집성 침상물을 형성하기 쉬운 결정 형태를 가지는 제제화되지 않은 셀레코시브는 정제화 다이에서 압축할 때 하나의 덩어리로 융합된다. 다른 물질과 혼합되는 때에도, 이러한 셀레코시브 결정은 다른 물질로부터 분리되기 쉽고 조성물을 혼합하는 동안에 함께 응집됨으로써 바람직하지 못하게 거대한 셀레코시브 응집물을 함유하는 불균일하게 혼합된 조성물이 생성된다. 따라서, 원하는 균일성을 갖는 셀레코시브를 함유하는 약학적 조성물을 제조하는 것은 어렵다. 또한, 셀레코시브를 함유하는 제약 조성물을 제조하는 동안에 취급상의 문제에 당면하게 된다. 예를 들어, 셀레코시브의 낮은 부피 밀도는 약학적 조성물의 제제과정에서 요구되는 소량을 처리하기 어렵게 한다. 따라서, 셀레코시브를 함유하는 적당한 약학적 조성물 및 용량 형태, 특히 경구 투여가능한 용량 단위(dose unit)의 제조와 관련된 다수의 문제에 대한 해결 방안의 필요성이 존재한다.

특히, 제제화되지 않은 셀레코시브 또는 기타 셀레코시브 조성물과 비교하여 하기의 특징들중 하나 이상의 특징을 가지는 경구 투여가능한 셀레코시브 제제가 필요하다:

- (1) 개선된 용해도;
- (2) 보다 짧은 봉해 시간;
- (3) 보다 짧은 용해 시간;
- (4) 감소된 정제 파쇄성;
- (5) 증가된 정제 경도;
- (6) 향상된 습윤성;
- (7) 향상된 압축성;
- (8) 액체 및 입자상 고체 조성물의 개선된 유동성;
- (9) 완성된 조성물의 개선된 물리적 안정성;
- (10) 감소된 정제 또는 캡슐 크기;
- (11) 개선된 혼합 균일성;
- (12) 개선된 용량 균일성;
- (13) 캡슐화 및/또는 정제화동안 무게 변화의 개선된 조절;
- (14) 습식 과립화된 조성물을 위한 증가된 과립 밀도;
- (15) 습식 과립화를 위한 감소된 수분 요건;
- (16) 감소된 습식 과립화 시간; 및
- (17) 습식 과립화된 혼합물의 감소된 건조 시간.

아래에 나타내는 바와 같이, 셀레코시브 치료는 아주 광범위한 시클로옥시게나아제-2 매개 상태 또는 장애의 치료에 사용되거나 사용될 가능성이 있다. 따라서, 상이한 징후에 적합한 생체이용률(bioavailability)을 갖는 제제의 범위를 제공하는 것이 매우 유익하다. 또한, 제제화되지 않은 셀레코시브로 가능한 것보다 더 빠른 개시효과에 일치하는 약동학적(pharmacokinetics) 파라미터를 나타내는 제제를 제공하는 것이 특히 유익하다.

이러한 제제는 시클로옥시게나아제-2 매개 상태 또는 장애의 치료에서 상당한 발전을 나타내는 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하나 이상의 경구 투여가능한 용량 단위(dose unit)를 함유하고, 각각의 용량 단위가 약학적으로 허용되는 하나 이상의 부형제(excipient)와 약 10 mg 내지 약 1,000 mg의 양으로 잘 혼합된 미립자 셀레코시브(celecoxib)를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

일 실시예에서, 단일 용량 단위를 금식 환자에게 경구 투여하면, 하기의 특징들중 하나 이상의 특징을 갖는 셀레코시브의 혈청농도의 시간 경과가 얻어진다:

- (a) 투여후 약 0.5 시간(h) 이내의, 100ng/ml에 도달하는 시간;
- (b) 투여후 약 3시간(h) 이내의, 최대 농도(T_{max})에 도달하는 시간;
- (c) 약 12시간(h) 이상의, 농도가 약 100 ng/ml 이상으로 유지되는 지속시간;
- (d) 약 10 시간(h) 이상의 터미널 반감기($T_{1/2}$): 및
- (e) 약 200ng/ml 이상의 최대 농도(C_{max})

다른 실시예에서, 상기 조성물은 동일량의 셀레코시브를 함유하는 경구 투여된 용액과 비교하여 약 50% 이상의 상대 생체이용률을 갖는다.

또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 D_{90} 입자의 최장치수가 약 200 μm 이하 (즉, 입자 시료의 90%가 상기 D_{90} 값보다 작음)인 셀레코시브 1차 입자 크기 분포를 가진다.

상기 용량 단위 함유 조성물은 정제, 환약, 경질 또는 연질 캡슐, 구중정, 새체(sachet), 또는 향정과 같은 분리된 고체 제제의 형태일 수 있으며; 또는 상기 조성물은 입자상 또는 과립상 고체 또는 액체 현탁액과 같은 실제로 균일한 유동성 물질(mass)의 형태일 수 있으며 그로부터 단일 용량 단위가 측정가능하게 제거될 수 있다. 또한, 시클로옥시게나아제-2 억제제에 의한 치료가 지체된 환자의 의학적인 이상 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 이러한 치료방법은 본 발명의 조성물을 하루에 1회 또는 2회 경구 투여하는 것을 포함한다.

삭제

본 발명의 다른 특징은 하기의 설명에서 어느 정도 명백해지고 부분적으로 설명될 것이다.

본 발명에 따른 신규한 약학적 조성물은 하나 이상의 경구 투여가능한 용량 단위를 포함한다. 상기 각각의 용량 단위는 약 10mg 내지 약 1000 mg의 미립자 셀레코시브를 함유한다. 또한 상기 용량 단위는 시클로옥시게나아제-2 매개 장애를 가지는 환자에게 경구 투여된 때 상기 장애를 급속히 경감시킬 수 있는 우수한 속방성 조성물(immediate release composition)이다.

이론에 제한받지 않는다면, 이러한 조성물에 의해 얻어지는 강한 임상학적 이점은 셀레코시브의 개선된 생체이용성, 특히, 위장관내에서 셀레코시브의 놀랄만큼 효과적인 흡수 때문인 것으로 판단된다. 이러한 효과적인 흡수는 환자에게 셀레코시브를 투여한 후 셀레코시브 농도를 관찰함으로써 당업자에 의해 확인될 수 있다. 시클로옥시게나아제-2를 억제하기에 효과적인 혈청중 농도의 한계에 가능하면 빨리 도달한 후 상기 농도를 너무 빨리 감소시키지 않음으로써 상기 셀레코시브의 유리한 효과가 가능하면 오래 유지될 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

따라서, 본 발명의 일 실시예에 있어서, 경구 투여가능한 용량 단위를 경구 투여하면, 다음 중 하나 이상의 특징을 갖는 셀레코시브의 혈청농도의 시간경과가 얻어진다:

- (a) 투여후 약 0.5 시간(h) 이내의, 100ng/ml의 혈청 농도에 도달하는 시간;
- (b) 투여후 약 3시간(h) 이내, 바람직하게는 투여후 약 2시간(h) 이내의, 셀레코시브의 최대 혈청농도(T_{max})에 도달하는 시간;
- (c) 약 12시간(h) 이상의, 혈청농도가 약 100 ng/ml이상 유지되는 지속시간;
- (d) 약 10 시간(h) 이상의 터미널 반감기($T_{1/2}$): 및
- (e) 약 200 ng/ml 이상, 바람직하게는 약 300 ng/ml 이상, 더욱 바람직하게는 약 400 ng/ml 이상의 최대 혈청 농도(C_{max}).

상기의 특징(a) 내지 (e)중 어느 하나를 만족시키는 혈청 농도를 제공하는데 효과적인 셀레코시브의 양(용량 단위)은 치료받는 환자의 체중에 따라 좌우된다. 예를 들어, 환자가 어린이 또는 작은 동물(예, 개)인 경우, 상기에 나타난 약 10mg

내지 약 1000mg의 범위중 비교적 작은 양의 셀레코시브를 투여하면 상기 특징(a) 내지 (e)중 하나 이상의 특징에 부합되는 혈청 농도가 얻어질 수 있다. 환자가 성인 또는 큰 동물(예, 말)인 경우, 상기 특징에 부합되는 혈청 농도를 얻기 위하여는 비교적 다량의 셀레코시브를 함유하는 용량 단위가 필요할 수 있다. 성인의 경우, 상기에 나타난 혈청 농도를 제공하기에 적당한 양으로서, 본 발명의 조성물에 함유되는 용량 단위당 셀레코시브의 적당한 양은 일반적으로 약 75mg 내지 약 400 mg이다.

물에서의 용해도가 매우 낮은 약물을 정맥내 투여(생체이용률이 결정되는 일반적인 기준)하는 것은 셀레코시브의 경우와 마찬가지로 매우 문제가 있기 때문에 경구 투여된 셀레코시브의 생체이용률을 절대적인 측면에서 측정하는 것은 어렵다. 그러나, 적합한 용매에 용해된 셀레코시브의 경구 투여된 용액과 비교함으로써 상대 생체이용률을 측정할 수 있다. 놀랄만 큼 높은 상대 생체이용률이 본 발명의 경구 투여 조성물에 의해서 얻어질 수 있는 것으로 확인되었다. 따라서, 본 발명의 일 실시예에 있어서, 경구 투여가능한 용량 단위는 경구 투여시 동일량의 셀레코시브를 함유하는 경구 투여된 셀레코시브 용액과 비교하여 약 50% 이상, 바람직하게는 약 70% 이상의 상대 생체이용률을 가진다. 아래에 나타내는 바와 같이, 생체 이용률은 경구 투여후 일정한 주기후 혈청중 셀레코시브 농도의 측정된 수치로부터 유도된다.

본 발명의 조성물은 입자 형태의 셀레코시브를 함유한다. 예를 들어 분쇄하거나 또는 용액으로부터 침전함으로써 제조되는 1차 셀레코시브 입자는 응집되어 2차 응집 입자를 형성할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "입자 크기"는 달리 언급하지 않는 한 1차 입자의 크기(최대 치수)를 의미한다. 입자 크기는 셀레코시브의 임상학적 효과에 영향을 미치는 중요한 파라미터인 것으로 판단된다. 따라서, 또 다른 실시예에 있어서 본 발명의 조성물은 입자의 D_{90} 이 최대 치수로서 약 200 μm 이하, 바람직하게는 약 100 μm 이하, 더욱 바람직하게는 약 75 μm 이하, 아주 더 바람직하게는 약 40 μm 이하, 가장 바람직하게는 약 25 μm 이하인 셀레코시브 입자 크기 분포를 가진다. 본 발명의 이러한 실시예에 따라 셀레코시브의 입자 크기를 감소시키면 일반적으로 셀레코시브의 생체이용률이 개선된다.

상기에 부가하거나 또는 선택적으로 본 발명의 조성물은 약 1 μm 내지 약 10 μm 의 평균 입자 크기를 가지는 것이 바람직하며 약 5 μm 내지 약 7 μm 의 평균 입자 크기를 가지는 것이 가장 바람직하다. 셀레코시브를 부형제와 혼합하여 본 발명의 조성물을 형성하기 전에, 핀 분쇄기와 같은 충격 분쇄기에서 셀레코시브를 분쇄하는 것이 개선된 생체이용률을 제공하는데 효과적일 뿐만 아니라, 상기 혼합 또는 배합동안 셀레코시브 결정의 응집성과 관련된 문제를 해결하는데 이로인한 것으로 밝혀졌다. 핀 분쇄기를 이용하여 분쇄한 셀레코시브는 유체 에너지 분쇄기와 같은 다른 유형의 분쇄기를 이용하여 분쇄한 셀레코시브 또는 분쇄하지 않은 셀레코시브와 비교하여 응집성이 낮고, 혼합동안 셀레코시브 입자의 2차 응집으로 쉽게 응집되지 않는다. 응집이 감소됨으로 인하여 고도의 혼합 균일성이 얻어질 수 있는데, 이러한 균일성은 캡슐 또는 정제와 같은 단위 용량 형태로 제제화하는데 있어서 특히 중요한 것이다. 이러한 결과는 제제화를 위한 기타 약학적 화합물을 제조하는데 에어 제트 분쇄기와 같은 유체 에너지 분쇄기가 이용된다는 사실을 감안할 때 특히 예상치못한 것이다. 특별한 이론에 따르지 않는다면, 충격 분쇄하면 셀레코시브의 결정 형태는 긴 침상물로부터, 혼합에 더욱 적당한 더욱 균일한 결정 형태로 변화되는 반면에 상기 긴 침상물은 에어 제트 분쇄 공정에서는 변화하지 않으려는 경향이 강한 것을 가정할 수 있다.

또한, 혼합 균일성은 셀레코시브를 담체 물질과 습식 과립화함으로써 더욱 개선될 수 있는데, 이는 상기 셀레코시브 출발 물질이 충격 분쇄된 경우에 특히 그러하다. 입자 크기가 전술한 바와 같도록 상기 셀레코시브 출발 물질을 충격 분쇄한 후 습식 과립화하는 것이 특히 바람직하다.

또 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 신규한 약학적 조성물은 셀레코시브외에도, 희석제(diluent), 붕해제, 결합제, 습윤제 및 윤활제로부터 선택되는 하나 이상의 담체 물질 또는 부형제를 함유한다. 상기 담체 물질중 하나 이상은 수용성 희석제 또는 습윤제인 것이 바람직하다. 이러한 수용성 희석제 또는 습윤제는 상기 약학적 조성물이 섭취되는 때 셀레코시브의 분산 및 용해를 촉진한다. 수용성 희석제 및 습윤제 둘 모두가 존재하는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 입자상 또는 과립상 고체 또는 액체와 같은 실제적으로 균일한 유동성 물질이거나, 또는 상기 조성물은 단일 용량 단위를 각각 함유하는 캡슐 또는 정제와 같은 분리된 제품의 형태를 가질 수 있다.

실제로서 균일한 유동성 물질인 조성물에 있어서, 단일 용량 단위는 스푼 또는 컵과 같은 적당한 부피 측정 기구를 이용하여 측정가능하게 제거될 수 있는 것이다. 적당한 유동성 물질로는 분말 또는 과립 등이 있다. 그렇지 않으면, 상기 유동성 물질은 액체상(바람직하게는 수성상)에 분산된 고체 입자상의 셀레코시브를 가지는 현탁액일 수도 있다. 이러한 현탁액을 제조하는데 있어서, 폴리소르베이트 80 등과 같은 습윤제를 사용하는 것이 유익할 수 있다. 분쇄된 셀레코시브를 액체상에 분산시키므로써 현탁액을 제조할 수 있다. 또는 그렇지 않으면, 상기 셀레코시브가 알콜, 바람직하게는 에탄올과 같은 용매로 된 용액으로부터 침전될 수 있다. 상기 수성상은 물, 시럽 또는 과즙, 예를 들어 사과즙과 같은 맛있는 부형제를 함유하는 것이 바람직하다.

본 발명의 조성물의 이용

본 발명의 조성물은 시클로옥시게나아제-2가 매개되는 광범위한 장애의 치료 및 예방에 유용하게 사용된다. 본 발명의 조성물은 환자의 염증의 치료를 위해서, 또는 진통 및 두통의 치료를 위한 진통제로, 또는 발열의 치료를 위한 해열제 등으로 유용하게 사용된다. 예를 들어, 이러한 조성물은 류머티스성 관절염, 척추관절염, 통풍성 관절염, 골관절염, 전신성 홍반성 루푸스 및 유년 관절염 등을 포함한 관절염 장애의 치료에 유용하게 사용된다. 또한, 이러한 조성물은 천식, 기관지염, 월경 경련, 분만 진통, 건염, 활액낭염, 알레르기성 신경염, 세포확대바이러스 감염, HIV-유도 세포자멸사를 포함한 세포자멸사, 요통, 간염을 포함한 간질환, 피부 관련 증상(예, 건선, 습진, 좌창, UV 손상, 화상, 및 피부염), 백내장 수술 또는 굴절 수술과 같은 눈 수술후에 발생하는 것을 포함한 수술후 염증의 치료에도 유용하게 사용된다. 또한, 본 발명의 조성물은 염증성 장질환, 크론병, 위염, 과민성 장증후군, 및 궤양성 대장염과 같은 위장 상태를 치료하기 위해서 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 편두통, 결절성 동맥주위염(periarteritis nodosa), 갑상선염, 무형성 빈혈, 홈킨스병, 피부경화증, 류머티스열, 타입 I 당뇨병, 중증근무력증을 포함한 신경근 접합부 질환, 다발성 경화증을 포함한 백색질 질환, 사르코이드 신증후군, 베체트병, 다발성근염, 치은염, 신장염, 과민증, 뇌부종을 포함한 손상으로 부터 발생하는 종창, 심근허혈 등을 치료하는데 유용하게 사용된다. 또한, 본 발명의 조성물은 망막염, 결막염, 레티노파티에즈(retinopathies), 포도막염, 안구 눈부심(ocular photophobia), 및 안조직의 급성 장애를 치료하는데 유용하게 사용된다. 또한, 본 발명의 조성물은 바이러스 감염 및 남성 성염증과 관련된 것과 같은 폐렴 치료에 유용하고 골다공증과 관련된 것과 같은 골흡수에 유용하다. 또한, 본 발명의 조성물은 알츠하이머병을 포함한 피질성 치매와 같은 특성의 중추신경계 장

에, 신경변성, 및 뇌졸중, 허혈 및 외상에 기인하는 중추신경계 손상을 치료하는데 유용하게 사용된다. 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 알츠하이머병, 맥관 치매, 다중경색 치매, 초로성 치매, 알콜성 치매, 및 노인성 치매를 포함한 치매의 부분적 또는 전체 억제제를 포함한다.

본 발명의 조성물은 관절염을 치료하기 위한 것과 같은 소염제로 특히 유용하게 사용되며, 이러한 조성물은 통상적인 비스테로이드성 항염증약(NSAIDs)으로 이루어지는 조성물과 비교하여 해로운 부작용이 상당히 낮다는 점에서 부가적인 이점을 가진다.

또한, 본 발명의 조성물은 알레르기성 비염, 호흡곤란증후군, 내독소성속 증후군, 및 간질환의 치료에 유용하게 사용된다. 본 발명의 조성물은 수술후 진통, 치통, 근육통, 및 암에 기인한 진통 등을 포함한 진통의 치료에 유용하게 사용된다.

또한, 본 발명의 조성물은 환자의 염증-관련 심혈관 질환 등을 치료 및 예방하는데 유용하게 사용된다. 이러한 조성물은 혈관 질환, 관상동맥 질환, 동맥류, 혈관 거부(vascular rejection), 세동맥경화증, 심장 이식편 죽상경화증을 포함한 죽상경화증, 심근경색증, 색전증, 뇌졸중, 맥관 혈전증을 포함한 혈전증, 이상 협심증을 포함한 협심증, 관상관염증, 클라미디아-유도 염증을 포함한 세균-유도 염증, 바이러스-유도 염증, 및 수술 과정(예, 관상동맥 바이패스 수술을 포함한 혈관 이식과 같은 수술 과정, 혈관 확장술을 포함한 재혈관화, 스텐트 배치, 동맥내절제술, 또는 동맥, 정맥, 및 모세관의 기타 침입 과정과 같은 과정)과 관련된 염증을 치료 및 예방하는데 유용하게 사용된다. 이러한 조성물은 환자의 맥관형성-관련 장애 등의 치료에 유용하게 사용된다. 또한, 본 발명의 조성물은 맥관형성의 억제를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 전이를 포함한 종양; 각막이식 거부, 눈의 신생혈관화, 손상 또는 감염후에 발생하는 신생혈관화를 포함한 망막신생혈관화, 당뇨병성 망막질환, 반점 변성, 퇴행성 섬유증식증, 및 신생혈관 녹내장과 같은 안과학적 상태; 위궤양과 같은 궤양성 질환; 유아 혈관종을 포함한 혈관종, 비강인두의 맥과 섬유종, 및 뼈의 허혈괴사와 같은 병적이지만 악성이 아닌 상태; 및 자궁내막증과 같은 여성생식기 계통 장애를 치료하는데 유용하게 사용된다.

본 발명의 조성물은 대장암, 뇌종양, 골암, 기저 세포 암종과 같은 상피세포-유도 암종(상피 암종), 선암종, 입술암, 구강암, 식도암, 소장암 및 위암과 같은 위장암, 결장암, 간암, 방광암, 췌장암, 난소암, 자궁암, 폐암, 유방암, 피부암(예, 편평 세포 및 기저 세포암), 전립선암, 신세포암종, 및 신체 도처의 상피세포에 영향을 미치는 기타 알려져있는 암을 포함한 양성 및 악성 종양/신생물의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물이 특히 유용하게 사용될 수 있는 것으로 판단되는 신생물로는 위장암, 바레트 식도암(Barrett's esophagus), 간암, 방광암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 자궁암, 폐암, 유방암, 및 피부암(예, 편평 세포 및 기저세포암)이 있다. 또한 본 발명의 조성물은 방사선 요법에 의해 발생하는 섬유증을 치료하기 위해서도 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 가족성 선종성 폴립증(FAP) 환자를 포함한 선종성 폴립 환자를 치료하기 위해서도 사용될 수 있다. 또한, 이러한 조성물은 환자의 폴립이 FAP의 위험 수준까지 형성되는 것을 방지하기 위해서도 사용될 수 있다.

본 발명의 조성물은 통상적인 비스테로이드성 항염증약의 조성물보다 탁월하거나 또는 그와 유사한 항염증성, 해열성 및 진통성을 가진다. 또한, 본 발명의 조성물은 호르몬-유도 자궁 수축을 억제하고 항암 효과를 가지면서, 통상적인 NSAIDs의 메카니즘-기초 부작용과 비교하여 감소된 부작용을 가진다. 특히, 본 발명의 조성물은 통상의 NSAIDs의 조성물과 비교하여, 위장내 독성 및 위장 자극(예, 위장 상부의 궤양형성 및 출혈)의 가능성이 감소되고, 수분 정체 및 고혈압 악화를 초래하는 신장 기능의 감소와 같은 신장 부작용의 가능성이 감소되고, 혈소판 기능의 억제를 포함한 출혈 시간에 대한 영향이 감소되고, 아스피린-민감성 천식 환자의 천식 발작 유도 가능성이 감소된다.

본 발명의 조성물은 류마티스성열, 유행성감기 또는 기타 바이러스 감염과 관련된 증상, 감기, 등하부 및 목 통증, 월경곤란, 두통, 치통, 염좌 및 경화, 근염, 신경통, 활막염, 관절염(예, 류마티스성 관절염), 퇴행성 관절 질환(골관절염), 통풍 및 감작성 척추염, 점액낭염, 화상, 및 수술 및 치과적 과정후에 일어나는 상해를 포함한 여러가지 상태의 염증을 완화하는데 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 세포 종양성 변환 및 전이 종양 성장을 억제하므로 결장암과 같은 암의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 당뇨병성 망막질환 및 종양 맥관형성에서 발생하는 것과 같은 시클로옥시게나아제-2 매개 증식 장애의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다.

본 발명의 조성물은 수축성 프로스타노이드(prostanoid)의 합성을 방지함으로써 프로스타노이드-유도 민무늬근 수축을 방지하므로, 월경곤란, 조산, 천식, 및 호산성-관련 장애의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 이러한 조성물은 알츠하이머병의 치료를 위하여, 폐경기후의 여성의 뼈 손실을 감소시키기 위하여(즉, 골다공증의 치료), 및 녹내장의 치료를 위하여도 사용될 수 있다.

본 발명의 조성물은 시클로옥시게나아제-2(COX-2) 억제 활성이 높고 및/또는 시클로옥시게나아제-1(COX-1)보다는 시클로옥시게나아제-2 억제 특이성이 높기 때문에, 통상적인 NSAIDs에 대한 대체물로서 유용하게 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 상기 NSAIDs가 예를 들어 위궤양, 위염, 국소적 장염, 궤양성 대장염, 게실증 환자 또는 위장 장애, 위장 출혈, 응고장애(예, 저프로트롬빈증을 포함한 빈혈, 혈우병 또는 기타 출혈 문제)의 재발성 이력이 있는 환자, 또는 수술전의 환자 또는 항응고약을 필요로 하는 환자에 있어서 금기를 나타내는 경우에 특히 유용하게 사용될 수 있다. 시클로옥시게나아제-2 억제제의 가능한 이용에 관한 간단한 설명이 다음문헌[John Vane, *Nature*, Vol.367, pp.215-216, 1994, 및 *Drug News and Perspectives*, Vol. 7, pp.501-512, 1994]에 제시되어 있다.

본 발명의 제약 조성물은 류마티스성 관절염 및 골관절염의 치료, 동통 억제(특히, 구강수술후 통증, 일반적 수술후 통증, 정형수술후 통증, 골관절염의 급성 발작(acute flares of osteoarthritis)), 알츠하이머병의 치료, 및 결장암의 화학적예방에 사용하는 것이 바람직하다.

사람의 치료에 유용하게 사용되는 것 외에도, 본 발명의 조성물은 애완동물, 외래 동물, 및 가축, 특히 설치동물을 포함하는 포유류의 수의학적 치료에도 유용하게 사용될 수 있다. 더욱 특히, 본 발명의 조성물은 말, 개 및 고양이의 시클로옥시게나아제-2 매개 장애의 수의학적 치료에 유용하게 사용된다.

본 발명의 조성물은 아편양제제 및, 마취성 진통제, Mu 수용체 길항제, 카파 수용체 길항제, 비마취성(즉, 비습관성) 마취제, 모나민(monamine) 흡수 억제제, 아데노신 조절제, 카나비노이드 유도제, 물질 P 길항제, 뉴로킨-1 수용체 길항제

및 나트륨 톨로 차단체 등과 같은 기타 진통제를 이용하는 병용 요법에서 사용될 수 있다. 이러한 병용 요법은 본 발명의 조성물을, 모르핀, 메페리딘, 코데인, 펜타지신, 부푸레노핀, 부토르파놀, 데조신, 맵타지놀, 히드로코돈, 옥시코돈, 메타돈, DuP-747, 디노르핀 A, 에나돌린, RP-60180, HN-11608, E-2078, ICI-204448, 아세트아미노펜(파라세타몰), 프로폭시펜, 날부핀, E-4018, 필레나돌, 미르펜타닐, 아미트립틸린, DuP-631, GP-531, 아카데신, AKI-1, AKI-2, GP-1683, GP-3269, 4030W92, 트라마돌 라세메이트 및 분리된 (-) 및 (+) 에난시오머, AXC-3742, SNX-111, ADL2-1294, CT-3 및 CP-99994로부터 선택된 화합물과 함께 사용하는 것을 포함한다.

용어 정의

본원에서 사용되는 용어 "활성 성분"은 달리 언급하지 않는한 셀레코시브를 의미하는 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "부형제"(excipient)는 환자에게 활성 성분을 운반하기 위해 사용되는 어떤 물질을 의미하고, 또 예를 들어 활성 성분의 취급성을 개선하거나 또는 얻어지는 조성물이 원하는 형상 및 점도를 가지는 경구투여가능한 용량 단위로 성형될 수 있도록 하기위하여 활성 성분에 부가되는 어떤 물질을 포함한다. 이러한 부형제의 예로는 희석제, 봉해제, 결합제, 접착제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 나쁜 맛 또는 냄새를 감추거나 또는 중화하기 위하여 첨가되는 물질, 향미제, 염료, 제제의 외관을 개선하기 위하여 첨가되는 물질, 및 경구용 제제의 제조에서 통상적으로 사용되는 활성 성분 이외의 다른 어떤 물질 등이 있다.

본원에서 사용되는 용어 "보조제"는 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물에 존재하거나 또는 첨가된 때, 활성 성분의 작용을 증가 또는 개선하는 물질을 의미하는 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "단위 용량"(unit dose)은 시클로옥시게나아제-2 매개 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위하여 환자에게 1회 경구 투여하기 위한 활성 성분의 양을 의미하는 것이다. 시클로옥시게나아제-2 매개 장애의 치료를 위해서는, 셀레코시브 단위 용량의 주기적인 투여가 필요할 수 있다. 예를 들어, 하나의 단위 용량을 하루에 2번 이상, 또는 하나의 단위 용량을 식사때 마다, 또는 하나의 단위 용량을 4시간 마다, 또는 다른 간격으로, 또는 하나의 단위 용량을 하루에 한번 투여할 필요가 있을 수 있다.

본원에서 사용되는 용어 "용량 단위"(dose unit)는 활성 성분의 단일 단위 용량을 함유하는 약학적 조성물의 일부분을 의미하는 것이다. 본 발명의 목적을 위하여, 용량 단위는 정제 또는 캡슐과 같은 분리된 제품의 형태를 가질 수 있거나 또는 단위 용량의 활성 성분을 함유하는 측정가능한 체적의 용액 또는 현탁액 등일 수 있다.

본원에서 사용되는 용어 "경구투여가능한"(orally deliverable)은 환자의 구강을 통해 환자의 위장에 투여하는 것을 의미하는 것이다.

성분들의 결합을 함유하는 약학적 조성물을 기술하기 위해 본원에서 사용되는 용어 "실제로서 균일한"은 상기 성분들이 충분히 혼합됨으로써, 개개의 성분이 상기 조성물내에서 별개의 층으로 분리되지 않을뿐 아니라 농도 구배를 형성하지도 않는 것을 의미하는 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "생체이용률"은 위장관을 통해 혈류내로 흡수되는 활성 성분의 양에 대한 측정치를 의미하는 것이다. 더욱 구체적으로, 본원에서 사용되는 용어 "생체이용률"은 경구 투여된 조성물에 대한 $AUC_{(0-\infty)}$ 를 동일한 용량으로 정맥내 투여된 활성 성분에 대한 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 퍼센트로 나타낸 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "상대적 생체이용률"은 경구 투여된 조성물의 $AUC_{(0-\infty)}$ 를 동일한 용량으로 경구 투여된 활성 성분의 용액에 대한 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 퍼센트로 나타낸 것이다.

본원에서 사용되는 용어 " $AUC_{(0-24)}$ ", " $AUC_{(0-48)}$ " 및 " $AUC_{(0-72)}$ "는 일차 사다리꼴 공식을 이용하여 측정한 것으로, 각각 투여후 0 내지 24 시간, 48 시간, 또는 72 시간에 대한 혈청 농도의 곡선 아래의 면적을 의미하는 것이며, (ng/ml)h의 단위로 표시된다.

본원에서 사용되는 용어 " $AUC_{(0-LQC)}$ "는 일차 사다리꼴 공식을 이용하여 측정한 것으로, 투여후 0 시간으로부터 최종 정량가능한 농도("LQC")의 시간까지에 대한 혈청 농도 곡선 아래의 면적을 의미하는 것이며, (ng/ml)h의 단위로 표시된다.

본원에서 사용되는 용어 " $AUC_{(0-\infty)}$ "는 $AUC_{(0-LQC)} + LQC/(-b)$ (여기서, LQC는 최종 정량가능한 혈청 농도이고, b는 $T_{1/2}$ 의 계산으로부터 얻어지는 기울기이다)로 계산되며, (ng/ml)h의 단위로 표시된다.

본원에서 사용되는 용어 " C_{max} "는 관찰된 최대 혈청 농도 또는 농도 시간 곡선으로부터 계산 또는 평가되는 최대 혈청 농도를 의미하는 것으로서, ng/ml의 단위로 표시된다.

본원에서 사용되는 용어 " T_{max} "는 투여후 C_{max} 가 발생하는 시간을 의미하는 것으로서, 시간(h)의 단위로 표시된다.

본원에서 사용되는 용어 " $T_{1/2}$ "는 농도-시간 곡선의 터미널 상(terminal phase)의 데이터 포인트에 대해 자연 로그(ln) 농도 대 시간의 기본 선형 회귀를 통해 측정한 것으로서, 혈청 농도의 터미널 반감기(terminal half-life)를 의미한다. $T_{1/2}$ 는 $-\ln(2)/(-b)$ 로 계산되며 시간(h)의 단위로 표시된다.

본원에서 사용되는 용어 "흡수 속도"는 $C_{\max}/AUC_{(0-LQC)}$ 를 의미한다.

본 발명의 조성물에 의해 제공되는 셀레코시브 용량

본 발명의 약학적 조성물은 셀레코시브를 약 10mg 내지 약 1000mg의 일일량으로 투여하기에 적당한 것이다. 대표적으로 본 발명 조성물의 각 용량 단위는 대체적으로 일일량의 약 1/10 내지 일일량의 셀레코시브를 함유한다. 본 발명의 조성물은 용량 단위마다, 약 10 mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 50mg 내지 약 800mg, 더욱 바람직하게는 약 75mg 내지 약 400mg, 가장 바람직하게는 약 100mg 내지 약 200mg의 셀레코시브를 함유한다. 상기 용량 단위가 예를 들어 캡슐 또는 정제와 같은 경구 투여에 적당한 분리된 제품의 형태를 가지는 경우, 각각의 제품은 약 10 mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 50mg 내지 약 800mg, 더욱 바람직하게는 약 75mg 내지 약 400mg, 가장 바람직하게는 약 100mg 내지 약 200mg의 셀레코시브를 함유한다.

일반적으로 본 발명에 따른 조성물의 용량 단위는 예를 들어 10, 20, 25, 37.5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 또는 400mg 용량의 셀레코시브를 함유한다. 상기 조성물은 약 100mg 또는 약 200mg의 셀레코시브를 함유하는 것이 바람직하다. 특정한 용량 단위는 원하는 일일량을 달성하도록 사용되는 투여 빈도수에 따라 선택될 수 있다. 이러한 일일량, 투여 빈도수, 및 이에 따른 적절한 용량 단위의 선택은 환자의 연령, 체중, 성별 및 의료 상태, 및 병 또는 장애의 종류 및 심각성을 포함한 여러 가지의 인자에 따라 좌우될 수 있으므로, 광범위하게 변화할 수 있다.

그러나, 본원에 예시된 조성물의 경우에는 필요한 일일량의 셀레코시브가 제공되도록 하루에 한번 또는 두번 투여하는 섭생법이 다른 투여 섭생법과 비교하여 증가된 효능을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 시클로옥시게나아제-2 매개 장애를 치료 또는 예방에 효과가 있도록 억제하기 위하여는 본 발명의 조성물을 하루에 한번 또는 두번 경구 투여하는 것이 바람직하다.

특정한 상태 및 장애의 치료

본 발명의 제약 조성물은 시클로옥시게나아제-2 억제제의 투여가 지시되는 경우에 유용하다. 이러한 조성물은 예를 들어, 류머티스성 관절염 및 골관절염의 치료, 일반적인 통증 관리(특히, 구강 수술후 통증, 일반 수술후 통증, 정형 수술후 통증, 및 골관절염의 급성 발작), 알츠하이머병의 치료 및 결장암의 화학적 예방에 특히 효과가 있다.

류머티스성 관절염의 치료를 위하여, 본 발명의 조성물은 약 50mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 100mg 내지 약 600mg, 더욱 바람직하게는 약 150mg 내지 약 500mg, 더욱 더 바람직하게는 약 175mg 내지 약 400mg(예컨대, 약 200mg)의 셀레코시브 일일량이 제공되도록 사용될 수 있다. 상기 셀레코시브가 본 발명의 조성물로 투여되는 경우, 일일량은 환자의 체중에 대하여 약 0.67 내지 약 13.3mg/kg, 바람직하게는 약 1.33mg 내지 약 8.00mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 2.00mg 내지 약 6.67mg/kg, 가장 바람직하게는 약 2.33mg 내지 약 5.33mg/kg(예를들어, 약 2.67mg/kg)이다. 이러한 일일량은 하루에 1개 내지 4개 용량, 바람직하게는 하루에 1개 내지 2개 용량으로 투여될 수 있다. 대부분의 환자에 있어서 본 발명의 조성물은 하나의 100mg 용량 단위를 하루에 두번 투여하는 것이 바람직하지만, 일부의 환자에 있어서는 하나의 200mg 용량 단위 또는 두 개의 100mg 용량 단위를 하루에 두 번 투여하는 것이 유익할 수도 있다.

골관절염 치료의 경우에 있어서, 본 발명의 조성물은 약 50mg 내지 약 1000mg, 더욱 더 바람직하게는 약 100mg 내지 약 600mg, 더욱 바람직하게는 약 150mg 내지 약 500mg, 가장 바람직하게는 약 175mg 내지 약 400mg(예, 약 200mg)의 셀레코시브 일일량이 제공되도록 사용될 수 있다. 상기 셀레코시브가 본 발명의 조성물로 투여되는 경우, 일일량은 환자의 체중에 대하여 약 0.67 내지 약 13.3mg/kg, 바람직하게는 약 1.33mg 내지 약 8.00mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 2.00mg 내지 약 6.67mg/kg, 가장 바람직하게는 약 2.33mg 내지 약 5.33mg/kg(예를들어, 약 2.6mg/kg)이 일반적으로 적합하다. 이러한 일일량은 하루에 1개 내지 4개, 바람직하게는 하루에 1개 내지 2개 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 하나의 100mg 용량 단위를 하루에 두번 또는 하나의 200mg 용량 단위를 하루에 한번 또는 두 개의 100mg 용량 단위를 하루에 한번 투여하는 것이 바람직하다.

알츠하이머병을 치료하는 경우에 있어서, 본 발명의 조성물은 환자의 체중에 대하여 약 50mg 내지 약 1000mg/kg, 바람직하게는 약 100mg 내지 약 800mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 150mg 내지 약 600mg/kg, 가장 바람직하게는 약 175mg 내지 약 400mg/kg(예, 약 400mg/kg)의 셀레코시브 일일량이 제공되도록 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물로 투여되는 경우, 상기 셀레코시브의 일일량은 환자의 체중에 대하여 약 0.67 내지 약 13.3mg/kg, 바람직하게는 약 1.33mg/kg, 바람직하게는 약 1.33mg 내지 약 10.67mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 2.00mg 내지 약 8.00mg/kg, 가장 바람직하게는 약 2.33mg 내지 약 5.33mg/kg(예를들어, 약 5.33mg/kg)이 일반적으로 적합하다. 이러한 일일량은 하루에 1개 내지 4개, 바람직하게는 하루에 1개 내지 2개 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 하나의 200mg 용량 단위 또는 두 개의 100mg 용량 단위를 하루에 두번 투여하는 것이 대부분의 환자에 있어서 바람직하다.

암을 치료하는 경우에 있어서, 본 발명의 조성물은 약 50mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 100mg 내지 약 800mg, 더욱 바람직하게는 약 150mg 내지 약 600mg, 보다 더 바람직하게는 약 175mg 내지 약 400mg(예, 약 400mg)의 셀레코시브 일일량이 제공되도록 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물로 투여되는 경우, 상기 셀레코시브의 일일량은 환자의 체중에 대하여 약 0.67 내지 약 13.3mg/kg, 바람직하게는 약 1.33mg 내지 약 10.67mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 2.00mg 내지 약 8.00mg/kg, 가장 바람직하게는 약 2.33mg 내지 약 5.33mg/kg(예를들어, 약 5.33mg/kg)이 일반적으로 적합하다. 이러한 일일량은 하루에 1개 내지 4개 용량, 바람직하게는 하루에 2개 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 하나의 200mg 용량 단위 또는 두 개의 100mg 용량 단위를 하루에 두번 투여하는 것이 대부분의 환자에 있어서 바람직하다.

일반적으로, 본 발명의 조성물은 환자에게 투여후 24 시간에 걸쳐서 최소한 약 100ng/ml 의 셀레코시브의 혈청중 평균 농도를 제공하기에 적당한 용량으로 투여되는 것이 바람직하다.

본 발명의 제약 조성물은 경구 투여후 약 12 내지 24 시간동안 시클로옥시게나아제-2 억제제로서 치료 효과를 제공하는 것으로 확인되었다. 이러한 조성물은 약 24 시간동안 그러한 치료 효과를 제공하므로, 하루에 한번 경구 투여할 수 있다.

본 발명의 신규한 조성물에 함유되는 셀레코시브의 양은 본원에 개시한 범위를 가지는 것이 바람직하지만, 이러한 조성물은 상기 개시된 용량 범위를 벗어나는 양의 셀레코시브를 투여하는 데에도 유용하게 사용될 수 있다.

셀레코시브의 제조

본 발명의 신규 제약 조성물에 사용되는 셀레코시브는 Talley 등의 미합중국 특허 제 5,466,823호, 또는 Zhi 등의 WO 96/37476호에서 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

본 발명의 조성물의 형태

본 발명의 제약 조성물은 경구 투여에 적당한 무독성의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 및 보조제(본원에서 "담체 물질" 또는 "부형제"로 집합적으로 나타냄)와 혼합된 셀레코시브를 함유한다. 이러한 담체 물질은 상기 조성물의 다른 성분과 혼합될 수 있다는 점에서 허용될 수 있어야 하며 수용체에 해가 없어야 한다. 본 발명의 조성물은 예정된 치료에 효과적이고 셀레코시브 용량 및 적절한 담체 물질을 선택하여 적합한 경구투여에 의해 투여되도록 채택될 수 있다. 따라서, 이용되는 담체 물질은 액체, 고체 또는 이들의 혼합물 형태일 수 있으며, 상기 조성물은 약 1중량% 내지 약 95중량%, 바람직하게는 약 10중량% 내지 약 90중량%, 더욱 바람직하게는 약 25중량% 내지 약 85중량%, 가장 바람직하게는 약 30중량% 내지 약 80중량%의 셀레코시브를 함유한다. 본 발명의 이러한 약학적 조성물은 상기 성분들을 혼합하는 방법외에 제약업계에 잘 알려져있는 어떤 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

본 발명의 조성물은 용량 단위마다 원하는 양의 셀레코시브를 함유하며, 예를 들어, 정제, 환, 연질 또는 경질 캡슐, 구중정, 카세, 조제가능한 분말, 과립, 현탁액, 엘릭서제, 액체 또는 경구 투여에 적당한 어떤 다른 형태를 가질 수 있다. 이러한 조성물은 정제 또는 캡슐과 같이, 예정된 양의 셀레코시브를 각각 함유하는 분리된 용량 단위 형태로 만들어지는 것이 바람직하다. 이러한 경구 조제형태는 예를 들어 완충제를 추가로 함유할 수도 있다. 정제, 환 등은 코팅을 형성하거나 형성하지 않고 제조할 수 있다.

입 또는 혀 밑 투여에 적당한 본 발명의 조성물의 예로는 수크로스, 및 아카시아 또는 트래거캔스와 같은 풍미 기저물에 셀레코시브를 포함한 구중정, 및 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기저물에 셀레코시브를 포함한 향정이 있다.

경구 투여용 액체 조제형태로는 물과 같이 당업계에 일반적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유하는 약학적으로 허용가능한 현탁액, 시럽, 및 엘릭서제가 있다. 또한 이러한 조성물은 예를 들어 습윤제, 에멀션화제, 현탁제, 감미제, 향미제, 및 방향제를 함유할 수 있다.

상술한 바와 같이, 본 발명의 조성물은 셀레코시브를 담체 물질(들)과 혼합하는 단계를 포함하는 것으로, 어떤 적합한 조제방법에 따라 제조될 수 있다. 일반적으로 이러한 조성물은 셀레코시브를 액체 담체물질 또는 미립 고체 담체 물질 또는 이들의 혼합물과 균일하고 친밀하게 혼합한 다음, 필요한 경우 생성물을 캡슐화 또는 성형함으로써 제조한다. 예를 들어, 정제는 상기 혼합물의 분말 또는 과립을 하나 이상의 부형제와 함께 압축 또는 성형하여 제조할 수 있다. 압축된 정제는 하나 이상의 결합제(들), 윤활제(들), 불활성 희석제(들), 습윤제(들) 및/또는 분산제(들)과 임의적으로 혼합되어 있는 셀레코시브를 함유하는 자유 유동성 조성물(예, 분말 또는 과립)을 적당한 기계에서 압축하여 제조할 수 있다. 성형정제는 불활성 액체로 축축해진 분말상 혼합물을 적당한 기계로 성형하여 제조할 수 있다.

담체 물질 또는 부형제

상술한 바와 같이, 본 발명의 제약 조성물은 셀레코시브를 경구 투여에 적당한 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 물질과 결합하여 복용 단위당 치료 또는 예방에 효과적인 양으로 함유한다. 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용되는 희석제, 붕해제, 결합제, 접착제, 습윤제, 윤활제, 및 접착방지제로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나 이상의 담체 물질과 혼합된 셀레코시브를 원하는 양으로 함유하는 것이 바람직하다. 이러한 조성물은 편리한 투여를 위해 즉시 방출되는 캡슐 또는 정제 형태로 정제화 또는 캡슐화되는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명의 약학적 조성물에서 사용되는 담체 물질을 선택 및 혼합함에 의해서, 효능, 생체이용률, 소실 시간(clearance time), 안정성, 셀레코시브와 담체 물질의 화학성, 안전성, 용해 프로파일, 붕해 프로파일 및/또는 기타 약동학적(pharmacokinetics), 화학적 및/또는 물리적 특성에 대해서 개선을 나타내는 조성물이 제공될 수 있다. 상기 담체 물질은 수용성이거나 또는 물에 분산될 수 있는 것이 바람직하며 습윤성을 가짐으로서 셀레코시브의 낮은 수용성 및 소수성을 상쇄하는 것이 바람직하다. 상기 조성물이 정제로 제제화되는 경우, 선택된 담체 물질을 결합시키면 특히 용해 및 붕해 프로파일, 경도, 분쇄 강도 및/또는 파쇄성에서 개선을 나타낼 수 있는 정제가 얻어진다.

희석제

본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 희석제를 담체 물질로서 임의적으로 함유할 수 있다. 적당한 희석제로는 락토오스 USP; 무수 락토오스 USP; 분분 건조된 락토오스 USP; 전분 USP; 직접 압축가능한 전분; 만니톨 USP; 소르비톨; 텍스트로스 일수화물; 미정질 셀룰로오스 NF; 이염기성 이수화인산칼슘 NF; 수크로스에 희석제; 가루 설탕; 일염기성 일수화황산칼슘; 이수화황산칼슘 NF; 삼수화젖산칼슘 NF; 텍스트레이트 NF(예, Emdex); 셀러텔(Celutab); 텍스트로스(예, Cerelose); 이노시톨; 가수분해된 곡물 고체(예, Matrons 및 Mor-Rex); 아밀로오스; 렉셀(Rexcel); 셀룰로오스 분말(예, Elcema); 탄산칼슘; 글리신; 벤토나이트; 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 혼합물 등이 있다. 이러한 희석제는

함유될 경우 전체적으로 상기 조성물의 전체 중량의 약 5% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 10% 내지 약 85%, 더욱 바람직하게는 약 20% 내지 약 80%를 구성한다. 선택되는 희석제(들)는 적당한 유동성을 나타내는 것이 바람직하며, 정제를 제조하는 경우에는 압축성을 나타내는 것이 바람직하다.

락토오스, 미정질 셀룰로오스, 또는 이들의 혼합물이 바람직한 희석제이다. 상기 두 희석제 물질은 셀레코시브와 화학적으로 양립할 수 있다. 경도(정제의 경우) 및/또는 봉해 시간을 개선하기 위하여 과립의 미정질 셀룰로오스(즉, 건조 단계 후 습식 과립화 조성물에 추가되는 미정질 셀룰로오스)가 사용될 수 있다. 락토오스, 특히 락토오스 모노하이드레이트가 특히 바람직하다. 이러한 락토오스는 대체로 적당한 셀레코시브 방출 속도, 안정성, 압축전 유동성, 및/또는 건조 특성을 가지는 약학적 조성물을 비교적 낮은 희석 비용으로 제공한다. 락토오스는 과립화(습식 과립화가 이용되는 경우)동안 고밀도화를 촉진하는 고밀도 기질을 제공하여 혼합 유동성을 개선한다.

봉해제

본 발명의 약학적 조성물은 특히 정제로 제제화되는 경우, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 봉해제를 담체 물질로 임의적으로 함유할 수 있다. 적당한 봉해제로는 전분; 글리콜산나트륨 전분; 점토(예, Veegum HV); 셀룰로오스(예, 정제된 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 및 카르복시메틸셀룰로오스); 알긴산염; 젤라틴화되기 전의 옥수수 전분(예, National 1551 및 National 1550); 크로스포비돈 USP NF; 검(예, 한천, 구아르, 로커스트콩, 카라야, 펙틴, 및 트래거캔스), 및 이들의 혼합물 등이 있다. 이러한 봉해제는 약학적 조성물의 제조 동안(특히, 과립화전) 또는 압축전의 율환 단계 동안의 어떤 적당한 단계에 추가될 수 있다. 이러한 봉해제가 함유될 경우 전체적으로 상기 조성물의 전체 중량의 약 0.2% 내지 약 30%, 바람직하게는 약 0.2% 내지 약 10%, 더욱 바람직하게는 약 0.2% 내지 약 5%를 구성할 수 있다.

정제 또는 캡슐의 봉해를 위하여는 크로스카멜로오스 나트륨(croscarmellose sodium)이 바람직한 봉해제이며, 이것은 함유되는 경우 조성물의 전체 중량의 약 0.2% 내지 약 10%, 바람직하게는 약 0.2% 내지 6%, 더욱 바람직하게는 약 0.2% 내지 약 5%를 구성한다. 크로스카멜로오스 나트륨은 본 발명의 조성물에 우수한 과립내 봉해능력을 부여한다.

결합제 및 접착제

본 발명의 조성물은 특히 정제로 제제화되는 경우, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 결합제 또는 접착제를 담체 물질로서 임의적으로 함유한다. 이러한 결합제 및 접착제는 정제화되는 분말에 충분한 응집성을 부여함으로써 분립, 율환, 압축 및 포장과 같은 일반적인 처리 조작이 가능하도록 하면서, 얻어지는 정제가 봉해되고 섭취시에 상기 조성물이 흡수될 수 있도록 하는 것이다. 적당한 결합제 및 접착제로는 아카시아; 트래거캔스; 수크로스; 젤라틴; 글루코스; 전분; 메틸셀룰로오스 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스(예, Tylose)와 같은 셀룰로오스 물질; 알긴산 및 알긴산염; 규산알루미늄마그네슘; 폴리메틸렌 글리콜; 구아르 검; 다당류산; 벤토나이트; 폴리비닐피롤리돈; 폴리메타크릴레이트; 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC); 히록시프로필셀룰로오스(Klucel); 에틸셀룰로오스(Ethocel); 젤라틴화되기 전의 전분(예, National 1151 및 전분 1500), 및 이들의 혼합물 등이 있다. 이러한 결합제 및/또는 접착제는 상기 조성물에 함유되는 경우, 전체적으로 상기 조성물의 전체 중량의 약 0.5% 내지 약 25%, 바람직하게는 약 0.75% 내지 약 15%, 더욱 바람직하게는 약 1% 내지 약 10%를 구성한다.

폴리비닐피롤리돈은 셀레코시브 제제를 과립화하는 경우 셀레코시브와 기타 부형제의 분말 혼합물에 응집성을 부여하기 위해 사용되는 바람직한 결합제이다. 이러한 폴리비닐피롤리돈은 상기 조성물에 함유되는 경우, 상기 조성물의 전체 중량의 약 0.5% 내지 약 10%, 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 7%, 더욱 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 5%를 구성한다. 이러한 폴리비닐피롤리돈은 약 6cPs 이하의 점도를 가지는 것이 바람직하며 약 3cPs 이하의 점도를 가지는 것이 특히 바람직하나 약 20 cPs까지의 점도를 갖는 것이 사용될 수 있다. 폴리비닐피롤리돈은 습식 과립화동안 분말 혼합물에 응집성을 제공하여 과립을 형성하는데 필요한 결합을 촉진한다. 또한, 폴리비닐피롤리돈을 함유하고 특히 습식 과립화하여 제조한 본 발명의 조성물은 다른 조성물과 비교하여 개선된 생체이용률을 나타내는 것으로 확인되었다.

습윤제

셀레코시브는 수용액에서 주로 불용성이다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 습윤제를 담체 물질로서 함유하는 것이 임의적이긴 하지만 바람직하다. 이러한 습윤제는 셀레코시브가 물과 친밀한 결합을 유지하도록 선택되는 것이 바람직하다. 즉, 약학적 조성물의 상대 생체이용률을 개선하는 것으로 판단되는 조건을 유지하도록 선택되는 것이 바람직하다. 적당한 습윤제로는 올레산; 글리세릴 모노스테아레이트; 소르비탄 모노올레이트; 소르비탄 모노라우레이트; 트리에탄올아민 올레이트; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트; 올레이트 나트륨; 황산라우릴나트륨, 및 이들의 혼합물 등이 있다. 음이온성 계면활성제인 습윤제가 바람직하다. 이러한 습윤제는 상기 조성물에 함유되는 경우, 전체적으로 상기 조성물의 총중량의 약 0.25% 내지 약 15%, 바람직하게는 약 0.4% 내지 약 10%, 더욱 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 5%를 구성한다.

황산라우릴나트륨이 바람직한 습윤제이다. 이러한 황산라우릴나트륨은 상기 조성물에 함유되는 경우, 상기 조성물의 총중량의 약 0.25% 내지 약 7%, 바람직하게는 약 0.4% 내지 약 6%, 더욱 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 5%를 구성한다.

윤활제

본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 윤활제 및/또는 활택제를 담체 물질로서 임의적으로 함유한다. 적당한 윤활제 및/또는 활택제로는 글리세릴 베타하이드레이트(Compritol 888); 스테아르산염(마그네슘, 칼슘 및 나트륨); 스테아르산; 수소화된 식물성 오일(예, Sterotex); 탈크; 왁스; 스테아로웨트(Stearowet); 붕산; 벤조산나트륨; 아세트산나트륨; 푸마르산나트륨; 염화나트륨; DL-루신; 폴리메틸렌 글리콜(예, Carbowax 4000 및 Carbowax 6000); 올레산나트륨; 황산라우릴나트륨; 황산라우릴마그네슘, 및 이들의 혼합물 등이 있다. 이러한 윤활제는 상기 조성물에 함유되는 경우, 전체적으로 상기 조성물의 총중량의 약 0.1% 내지 약 10%, 바람직하게는 약 0.2% 내지 약 8%, 더욱 바람직하게는 약 0.25% 내지 약 5%를 구성한다.

예를들어, 스테아르산마그네슘은 정제 제제의 압축동안 장치와 과립화된 혼합물 사이의 마찰력을 감소시키기 위해 사용되는 바람직한 윤활제이다.

다른 담체 물질(예, 접착방지제, 착색제, 향미제, 감미제 및 방부제)은 제약 업계에 알려져 있고 본 발명의 조성물에 함유될 수 있다. 예를 들어, 산화철은 황색을 나타내기 위해서 상기 조성물에 첨가될 수 있다.

캡슐 및 정제

본 발명의 일 실시예에 따른 약학적 조성물은 단위 용량 캡슐 또는 정제 형태를 가지며 원하는 양의 셀레코시브 및 결합제를 함유한다. 상기 조성물은 약학적으로 허용되는 희석제, 붕해제, 결합제, 습윤제 및 윤활제로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나 이상의 담체 물질을 추가로 함유하는 것이 바람직하다. 상기 조성물은 락토오스, 황산라우릴나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카멜로오스 나트륨, 스테아르산마그네슘, 및 미정질 셀룰로오스로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나 이상의 담체 물질을 함유하는 것이 더욱 더 바람직하다. 또한, 상기 조성물은 황산라우릴나트륨, 스테아르산마그네슘 및 미정질 셀룰로오스로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나 이상의 담체 물질을 함유하는 것이 더욱 더 바람직하다.

또 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은

- (a) 약 1 내지 약 95 중량%의 셀레코시브;
- (b) 약 5 내지 약 99중량%의 약학적으로 허용되는 희석제;
- (c) 약 0.5 내지 약 30 중량%의 약학적으로 허용되는 붕해제; 및
- (d) 약 0.5 내지 약 25 중량%의 약학적으로 허용되는 결합제를 함유한다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 0.25 내지 약 15 중량%의 약학적으로 허용되는 습윤제; 및/또는
- (f) 약 0.1 내지 약 10 중량%의 약학적으로 허용되는 윤활제를 임의적으로 함유한다.

본원에서 사용되는 용어 "중량%"는 조성물의 모든 성분의 총중량에 대한 특정 성분의 중량% 이다.

또 다른 실시예에 있어서, 상기 약학적 조성물은

- (a) 약 1 내지 약 95 중량%의 셀레코시브;
- (b) 약 5 내지 약 99중량%의 락토오스;
- (c) 약 2 내지 약 6중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 0.5 내지 약 10 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유한다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 0.25 내지 약 7 중량%의 황산라우릴나트륨;
- (f) 약 0.1 내지 약 10 중량%의 스테아르산마그네슘; 및/또는
- (g) 약 1 내지 약 99중량%의 미정질 셀룰로오스를 임의적으로 함유한다.

또 다른 실시예에서 본 발명의 약학적 조성물은

- (a) 약 80 내지 약 220mg의 셀레코시브;
- (b) 약 30 내지 약 225mg의 락토오스;
- (c) 약 0.5 내지 약 25mg의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 0.5 내지 약 25mg의 폴리비닐피롤리돈을 함유한다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 0.5 내지 약 25mg의 황산라우릴나트륨;
- (f) 약 0.2 내지 약 10 mg의 스테아르산마그네슘; 및/또는
- (g) 약 1 내지 약 70mg의 미정질 셀룰로오스를 임의적으로 함유한다.

또 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은

- (a) 약 25 내지 약 85 중량%의 셀레코시브;
- (b) 약 5 내지 약 70 중량%의 락토오스;
- (c) 약 0.2 내지 약 5 중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 0.5 내지 약 7 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유한다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 0.4 내지 약 6중량%의 황산라우릴나트륨;
- (f) 약 0.2 내지 약 8중량%의 스테아르산마그네슘; 및/또는
- (g) 약 0.1 내지 약 15 중량%의 미정질 셀룰로오스를 임의적으로 함유한다.

이러한 실시예의 조성물은 단위 용량 캡슐 형태를 가지는 것이 바람직하다.

또 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은

- (a) 약 27 내지 약 47 중량%의 셀레코시브;
- (b) 약 45 내지 약 65 중량%의 락토오스;
- (c) 약 0.5 내지 5 중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 0.5 내지 5 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 것이 바람직하다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 0.25 내지 약 7 중량%의 황산라우릴나트륨; 및/또는
- (f) 약 0.25 내지 약 5 중량%의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

이러한 실시예의 조성물은 단위 용량 캡슐의 형태를 가지는 것이 바람직하다. 이러한 실시예에 있어서, 상기 약학적 조성물은

- (a) 약 32 내지 약 42 중량%의 셀레코시브;
- (b) 약 50 내지 약 60 중량%의 락토오스;
- (c) 약 0.5 내지 약 3 중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 1 내지 약 5 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 것이 바람직하다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 0.4 내지 약 6 중량%의 황산라우릴나트륨; 및/또는
- (f) 약 0.5 내지 약 3 중량%의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

이러한 실시예에 있어서, 상기 약학적 조성물은

- (a) 약 35 내지 약 39 중량%의 셀레코시브;
- (b) 약 54 내지 약 57 중량%의 락토오스;
- (c) 약 0.5 내지 2 중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 1.5 내지 약 4.5 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 것이 더욱 바람직하다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 2 내지 약 4 중량%의 황산라우릴나트륨; 및/또는
- (f) 약 0.5 내지 약 2 중량%의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

또 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은

- (a) 약 65 내지 약 85중량%의 셀레코시브;
- (b) 약 8 내지 약 28 중량%의 락토오스;
- (c) 약 0.5 내지 약 5 중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 0.5 내지 약 5 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유한다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 0.25 내지 약 7 중량%의 황산라우릴나트륨; 및/또는
- (f) 약 0.25 내지 약 5 중량%의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

이러한 실시예의 조성물은 단위 용량 캡슐의 형태를 가지는 것이 바람직하다. 이러한 실시예에 있어서 상기 약학적 조성물은

- (a) 약 69 내지 약 79 중량%의 셀레코시브;
- (b) 약 13.5 내지 약 23.5 중량%의 락토오스;
- (c) 약 0.5 내지 약 3 중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 1 내지 약 5 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 것이 바람직하다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 0.4 내지 약 6 중량%의 황산라우릴나트륨; 및/또는
- (f) 약 0.5 내지 약 3 중량%의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

이러한 실시예에 있어서, 상기 약학적 조성물은

- (a) 약 72 내지 약 76 중량%의 셀레코시브;
- (b) 약 16.5 내지 약 20.5 중량%의 락토오스;
- (c) 약 0.5 내지 약 2 중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 1.5 내지 약 4.5 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 것이 더욱 바람직하다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 2 내지 약 4 중량%의 황산라우릴나트륨; 및/또는

(f) 약 0.5 내지 약 2 중량%의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

또 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은

(a) 약 30 내지 약 50 중량%의 셀레코시브;

(b) 약 30 내지 약 50 중량%의 락토오스;

(c) 약 0.5 내지 약 6 중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및

(d) 약 0.5 내지 약 5 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유한다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

(e) 약 1 내지 약 20 중량%의 미정질 셀룰로오스;

(f) 약 0.25 내지 약 7 중량%의 황산라우릴나트륨; 및/또는

(g) 약 0.25 내지 약 5 중량%의 스테아르산마그네슘을 함유한다.

이러한 실시예의 조성물은 단위 용량 정제의 형태를 가지는 것이 바람직하다. 이러한 실시예에 있어서, 상기 약학적 조성물은

(a) 약 35 내지 약 45 중량%의 셀레코시브;

(b) 약 35 내지 약 45 중량%의 락토오스;

(c) 약 1 내지 약 5 중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및

(d) 약 1 내지 약 5 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 것이 바람직하다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

(e) 약 5 내지 약 15 중량%의 미정질 셀룰로오스;

(f) 약 0.4 내지 약 6 중량%의 황산라우릴나트륨; 및/또는

(g) 약 0.5 내지 약 3 중량%의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

이러한 실시예에 있어서, 상기 약학적 조성물은

(a) 약 38 내지 42 중량%의 셀레코시브;

(b) 약 38 내지 42 중량%의 락토오스;

(c) 약 1.5 내지 4.5 중량%의 크로스카멜로오스 나트륨; 및

(d) 약 1.5 내지 4.5 중량%의 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 것이 더욱 바람직하다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

(e) 약 8 내지 약 12 중량%의 미정질 셀룰로오스;

(f) 약 2 내지 약 4 중량%의 황산라우릴나트륨; 및/또는

(g) 약 0.5 내지 약 2 중량%의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

또 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은

(a) 약 95 내지 105 mg의 셀레코시브;

(b) 약 145 내지 약 155 mg의 락토오스 모노하이드레이트;

(c) 약 0.5 내지 약 8mg의 크로스카멜로오스 나트륨; 및

(d) 약 2 내지 약 12 mg의 폴리비닐피롤리돈을 함유한다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

(e) 약 3 내지 약 13mg의 황산라우릴나트륨; 및/또는

(f) 약 0.5 내지 약 8mg의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

이러한 실시예의 조성물은 단위 용량 캡슐의 형태를 가지는 것이 바람직하다. 이러한 실시예에 있어서, 상기 약학적 조성물은

(a) 약 98 내지 약 102 mg의 셀레코시브;

(b) 약 148 내지 약 152mg의 락토오스 모노하이드레이트;

(c) 약 1.5 내지 약 4.5mg의 크로스카멜로오스 나트륨; 및

(d) 약 4.5 내지 약 8.5 mg의 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 것이 바람직하다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

(e) 약 6 내지 약 10mg의 황산라우릴나트륨; 및/또는

(f) 약 1 내지 약 5 mg의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

또 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은

(a) 약 195 내지 약 205mg의 셀레코시브;

(b) 약 45 내지 약 55mg의 락토오스 모노하이드레이트;

(c) 약 0.5 내지 8mg의 크로스카멜로오스 나트륨; 및

(d) 약 2 내지 약 12mg의 폴리비닐피롤리돈을 함유한다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

(e) 약 3 내지 약 13mg의 황산라우릴나트륨; 및/또는

(f) 약 0.5 내지 약 8mg의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

이러한 실시예의 조성물은 단위 용량 캡슐의 형태를 가지는 것이 바람직하다. 이러한 실시예에 있어서, 상기 약학적 조성물은

(a) 약 198 내지 약 202 mg의 셀레코시브;

(b) 약 48 내지 약 52mg의 락토오스 모노하이드레이트;

(c) 약 1.5 내지 약 4.5mg의 크로스카멜로오스 나트륨; 및

(d) 약 4.5 내지 약 8.5 mg의 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 것이 바람직하다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

(e) 약 6 내지 약 10mg의 황산라우릴나트륨; 및/또는

(f) 약 1 내지 약 5mg의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

또 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은

- (a) 약 95 내지 약 105 mg의 셀레코시브;
- (b) 약 92 내지 약 112mg의 락토오스 모노하이드레이트;
- (c) 약 2 내지 약 13mg의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 1 내지 약 11mg의 폴리비닐피롤리돈을 함유한다.

또한, 이러한 조성물은

- (e) 약 20 내지 약 30mg의 미정질 셀룰로오스;
- (f) 약 3 내지 약 13mg의 황산라우릴나트륨; 및/또는
- (g) 약 0.5 내지 약 7mg의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

이러한 실시예의 조성물은 단위 용량 정제의 형태를 가지는 것이 바람직하다. 이러한 실시예에 따른 약학적 조성물은

- (a) 약 98 내지 약 102mg의 셀레코시브;
- (b) 약 100 내지 104mg의 락토오스 모노하이드레이트;
- (c) 약 5 내지 약 10mg의 크로스카멜로오스 나트륨;
- (d) 약 4 내지 약 8.5 mg의 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 것이 바람직하다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 23 내지 약 27mg의 미정질 셀룰로오스;
- (f) 약 5 내지 약 10mg의 황산라우릴나트륨; 및/또는
- (g) 약 0.5 내지 약 4mg의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

또 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은

- (a) 약 195 내지 약 205 mg의 셀레코시브;
- (b) 약 199 내지 약 209mg의 락토오스 모노하이드레이트;
- (c) 약 10 내지 약 20 mg의 크로스카멜로오스 나트륨; 및
- (d) 약 7.5 내지 약 17.5 mg의 폴리비닐피롤리돈을 함유한다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

- (e) 약 45 내지 약 55mg의 미정질 셀룰로오스;
- (f) 약 10 내지 약 20 mg의 황산라우릴나트륨; 및/또는
- (g) 약 0.5 내지 약 9mg의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

이러한 실시예의 조성물은 단위 용량 정제의 형태를 가지는 것이 바람직하다. 이러한 실시예에 따른 약학적 조성물은

- (a) 약 98 내지 약 102mg의 셀레코시브;
- (b) 약 202 내지 약 206 mg의 락토오스 모노하이드레이트;
- (c) 약 13 내지 약 17mg의 크로스카멜로오스 나트륨; 및

(d) 약 10.5 내지 약 14.5 mg의 폴리비닐피롤리돈을 함유한다.

또한, 이러한 약학적 조성물은

(e) 약 48 내지 약 52mg의 미정질 셀룰로오스;

(f) 약 13 내지 약 17mg의 황산라우릴나트륨; 및/또는

(g) 약 2 내지 약 6mg의 스테아르산마그네슘을 임의적으로 함유한다.

캡슐 및 정제내의 셀레코시브 입자 크기

셀레코시브 입자 크기를 감소시키면, 정제 또는 캡슐 형태로 경구 투여된 때 셀레코시브의 생체이용률이 향상될 수 있는 것으로 확인되었다. 따라서, 셀레코시브의 D_{90} 입자 크기는 약 $200\mu\text{m}$ 이하, 바람직하게는 약 $100\mu\text{m}$ 이하, 더 바람직하게는 $75\mu\text{m}$ 이하, 더욱 더 바람직하게는 $40\mu\text{m}$ 이하, 가장 바람직하게는 약 $25\mu\text{m}$ 이하이다. 예를 들어, 실시예 11에서 예시한 바와 같이, 출발 물질인 셀레코시브의 D_{90} 입자 크기를 약 $60\mu\text{m}$ 에서 약 $30\mu\text{m}$ 로 감소시키면, 조성물의 생체이용률을 상당히 개선할 수 있다. 이에 부가하거나 또는 이에 대신하여, 셀레코시브는 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 가지는 것이 바람직하며, 약 $5\mu\text{m}$ 내지 약 $7\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 가지는 것이 더욱 바람직하다.

과립화 2차 입자 크기 및 유동성

본 발명의 약학적 조성물은 예를 들어, 직접 캡슐화 또는 직접 압축에 의하여 제조될 수 있지만, 캡슐화 또는 압축전에 습식 과립화되는 것이 바람직하다. 습식 과립화하면 분쇄 조성물이 고밀도화됨으로써, 캡슐화 및 정제화될 조성물의 유동성 및 압축성이 개선되고, 계량 및 중량 분배가 용이해진다. 이러한 과립화로부터 얻어지는 2차 입자 크기(즉, 과립 크기)는 크게 중요한 것은 아니며, 평균 과립 크기는 편리한 취급 및 처리를 가능하게 하는 정도인 것이 바람직하고, 정제의 경우에는 이러한 평균 과립 크기는 약학적으로 허용되는 정제를 형성하는 직접 압축가능한 혼합물을 형성할 수 있는 정도인 것이 바람직하다.

이러한 과립의 바람직한 탭 밀도(tap density) 및 부피 밀도는 일반적으로 약 0.3g/ml 내지 약 1.0g/ml 이다.

캡슐 및 정제의 방출 프로필

본 발명의 캡슐 및 정제 조성물은 시험관내에서 측정된 것으로, 섭취후 약 45분 이내에 최소한 약 50%의 셀레코시브를 방출하는 속방성 조성물인 것이 바람직하다. 이러한 조성물은 섭취후 약 45분 이내에 적어도 약 60%의 셀레코시브를 방출하는 것이 더욱 바람직하다. 이러한 조성물은 섭취후 약 45분 이내에 적어도 약 75%의 셀레코시브를 방출하는 것이 더욱 더 바람직하다.

본 발명의 캡슐 및 정제조성물은 섭취후 약 15분 이내에 적어도 약 50%의 셀레코시브, 및/또는 섭취후 약 30분 이내에 적어도 약 60%의 셀레코시브를 방출하는 것이 특히 바람직하다.

캡슐 및 정제의 붕해 프로필

본 발명의 속방성 캡슐 및 정제 조성물을 위한 담체 물질은 약 30분 이내, 바람직하게는 약 25분 이내, 더욱 바람직하게는 약 20분 이내, 및 더욱 더 바람직하게는 약 15분 이내의 붕해 시간을 제공하도록 선택된다.

경도

정제 제제의 경우, 균일한 배치(batch)의 정제를 제조하기에 충분한 양의 완전 혼합물이 통상적인 제조 규모의 정제화 장치에서 정상 압축 압력(예를 들어, 일반적인 정제화 다이에서 약 1kN 내지 약 50kN의 힘을 가함)으로 정제화된다. 취급, 제조, 저장 및 섭취가 편리한 어떤 정제 경도가 이용될 수 있다. 100mg 정제의 경우, 바람직한 경도는 최소 약 4kP, 더 바람직하게는 최소 약 5kP, 보다 더 바람직하게는 최소 약 6kP이다. 200mg 정제의 경우, 바람직한 경도는 적어도 7kP, 더 바람직하게는 적어도 약 9kP, 가장 바람직하게는 적어도 약 11kP이다. 그러나, 상기 혼합물은 나중에 위액에 노출될 때 수화되는 것이 어려울 정도까지 압축되지 않아야 한다.

삭제

파쇄성

정제 제제의 경우, 표준 시험으로 측정된 바람직한 정제 파쇄성은 약 1.0% 이하, 더욱 바람직하게는 0.8% 이하, 가장 바람직하게는 약 0.5% 이하이다.

치료 방법

또한, 본 발명은 시클로옥시게나아제-2 억제제를 이용하여 치료할 것이 지시되는 상태 또는 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 본 발명의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 경구 투여하는 것을 포함한다.

상기 상태 또는 장애를 예방하거나, 완화하거나 또는 개선하기 위한 용량 섭생법은 상술한 바와 같이 하루에 1회 또는 2회 투여하는 것이 바람직하나, 여러 가지의 요인에 따라 변경될 수도 있다. 그러한 요인들로는 환자의 타입, 나이, 체중, 성별, 식이, 및 의학상태와 질병의 특성 및 심각성이 있다. 따라서, 실제로 이용되는 용량 섭생은 폭넓게 변화할 수 있으므로, 상술한 바와 같은 바람직한 용량 섭생으로부터 벗어날 수 있다.

시클로옥시게나아제-2 억제제를 이용하여 치료할 것이 지시되는 상태 또는 장애가 있는 환자의 초기 치료는 상술한 바와 같은 용량을 이용하여 시작할 수 있다. 일반적으로 이러한 치료는 필요에 따라 상기 상태 또는 장애가 억제 또는 제거될 때까지 몇 주 내지 몇 달 동안 계속된다. 본 발명의 조성물에 의하여 치료를 받고 있는 환자는 치료 효과를 판단하기 위해 당업계에 잘 알려져 있는 어떠한 방법에 따라 정기적으로 체크를 받을 수 있다. 이러한 데이터를 계속적으로 분석함으로써 치료동안의 치료 섭생을 변경하여 최상으로 유효한 양의 셀레코시브를 적절한 시기에 투여할 수 있을 뿐만 아니라 치료 기간을 결정할 수 있다. 이와 같이, 치료 섭생/비용 스케줄을 치료 과정동안 적당히 변화시킬 수 있으므로, 만족스러운 효과를 나타내는 최저량의 셀레코시브를 투여할 수 있고, 상기 상태 또는 장애를 성공적으로 치료하는데 필요할 때까지만 투여를 계속할 수 있다.

셀레코시브 조성물의 제조 방법

또한, 본 발명은 셀레코시브를 함유하는 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 입자 형태의 셀레코시브를 함유하는 약학적 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 분리된 단위 용량 정제 또는 캡슐 형태의 셀레코시브 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 각각의 정제 또는 캡슐은 약 12 내지 24 시간의 치료 효과를 제공하기에 충분한 양의 셀레코시브를 함유한다. 각각의 용량 단위는 예를 들어 약 100mg 내지 약 200mg의 셀레코시브를 함유하는 것이 바람직하다. 본 발명에서는, 정제 또는 캡슐 조성물을 제조하기 위하여 습식 과립화, 건식 과립화, 직접 압축 또는 캡슐화 방법이 이용될 수 있다.

습식과립화는 본 발명의 약학적 조성물을 제조하기 위한 바람직한 방법이다. 이러한 습식 과립화 방법에 있어서, 셀레코시브(필요한 경우, 하나 이상의 담체 물질과 함께)는 원하는 입자 크기로 초기에 분쇄 또는 미분화된다. 여러가지의 통상적인 분쇄기 또는 그라인더를 이용할 수 있지만, 셀레코시브를 충격 분쇄(예, 핀 분쇄)하는 것이 다른 유형의 분쇄와 비교하여 최종 조성물의 혼합 균일성을 향상시킨다. 셀레코시브가 바람직하지 못한 온도까지 가열되는 것을 방지하기 위하여 분쇄 동안 예를 들어 액체 질소를 이용하여 셀레코시브를 냉각하는 과정이 필요할 수 있다. 전술한 바와 같이, 이러한 분쇄 단계동안 D_{90} 입자 크기를 약 $200\mu\text{m}$ 이하, 바람직하게는 약 $100\mu\text{m}$ 이하, 더욱 바람직하게는 약 $75\mu\text{m}$ 이하, 아주 더 바람직하게는 약 $40\mu\text{m}$ 이하, 가장 바람직하게는 약 $25\mu\text{m}$ 이하까지 감소시키면 셀레코시브의 생체이용률을 근본적으로 증가시킬 수 있다.

분쇄 또는 미분화된 셀레코시브는 다음으로 고전단 혼합기/과립화기, 유성 혼합기, 이중셸형 혼합기(twin-shell blender) 또는 시그마 혼합기에서, 하나 이상의 담체 물질(셀레코시브와 함께 분쇄된 담체 물질 포함)과 혼합되어 건조 분말 혼합물로 형성된다. 일반적으로, 약은 이러한 단계에서 상기 셀레코시브는 하나 이상의 희석제(들), 붕해제(들), 및/또는 결합제, 및 임의적으로 하나 이상의 습윤제(들)과 혼합된다. 나중 단계에서 하나 이상의 담체 물질중 전부 또는 일부가 부가될 수도 있다. 예를 들어, 크로스카멜로오스 나트륨이 붕해제로 이용되는 정제 제제의 경우에, 혼합 단계동안 크로스카멜로오스 나트륨중 일부분을 부가(과립내 크로스카멜로오스를 제공)하고, 후술하는 바와 같은 건조 단계후 나머지 크로스카멜로오스 부분을 부가(과립외의 크로스카멜로오스를 제공)하여, 제조되는 정제의 붕해성을 개선시킬 수 있는 것으로 확인되었다. 이러한 경우에 있어서, 상기 크로스카멜로오스 나트륨중 약 60% 내지 약 75%가 과립내에 부가되고 상기 크로스카멜로오스 나트륨중 약 25% 내지 약 40%가 과립외에 부가되는 것이 바람직하다. 마찬가지로 정제 제제의 경우에 있어서, 후술하는 바와 같은 건조 단계후 미정질 셀룰로오스를 부가(과립외의 미정질 셀룰로오스)하면, 상기 과립의 압축성 및 상기 과립으로부터 제조되는 정제의 경도가 개선될 수 있는 것으로 확인되었다.

이러한 혼합 단계에서는 셀레코시브, 락토오스, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카멜로오스 나트륨을 혼합하는 것을 포함하는 것이 바람직하다. 3분 정도로 짧은 혼합 시간으로 충분히 균일한 셀레코시브 분포를 가지는 건조 분말 혼합물을 제공할 수 있는 것으로 확인되었다. 예를 들어, 100mg 용량 캡슐(1080kg의 전체 배치 크기) 및 200mg 용량 캡슐(918kg의 전체 배치 크기)를 제조하는데 사용되는 건조 분말 혼합물은 각각 3.6% 이하 또는 1.1% 이하로 측정되는 상대 표준 편차값을 나타내는 셀레코시브 농도를 갖는다.

다음으로 상기 건조 분말 혼합물에 물(바람직하게, 정제수)을 부가하고 부가 시간동안 혼합물은 혼합되어 습식 과립화 혼합물이 형성된다. 습윤제를 사용하는 것이 바람직한데, 이러한 습윤제는 상기 건조 분말 혼합물에 물을 부가하기 전에, 먼저 물에 부가되어, 15분 이상 동안(바람직하게는, 20분 이상동안) 혼합되는 것이 바람직하다. 물은 상기 혼합물에 한꺼번에 부가되거나 또는 일정한 시간동안 서서히 또는 일정한 시간동안 몇 개의 부분으로 나누어 부가될 수 있다. 물은 일정한 시간동안 서서히 부가되는 것이 바람직하다. 또는 상기 습윤제가 상기 건조 분말 혼합물에 부가된 다음, 얻어지는 혼합물에 물이 부가될 수도 있다.

100mg 용량 캡슐(1080kg 배치)의 경우, 예를 들어 약 5 내지 약 25kg/분, 바람직하게는 약 7 내지 약 20 kg/분, 더욱 바람직하게는 약 8 내지 약 18kg/분의 속도로 물을 부가하는 것이 적당한 결과를 제공한다. 혼합물에 물이 확실히 균일하게 분포되도록 하기 위하여, 물을 부가하는 것을 종료한 후 혼합단계를 부가하는 것이 바람직하다. 이러한 배치(batch)의 경우에, 약 2분 내지 약 10분, 바람직하게는 약 3 내지 약 9분, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 7분동안 혼합하는 것이 적당한 결과를 제공한다. 이러한 배치의 습식 과립화 혼합물은 약 2 내지 약 15 중량%, 바람직하게는 약 4 내지 약 12 중량%, 더 바람직하게는 약 6 내지 약 10 중량%의 물을 함유한다.

200mg 용량 캡슐(918kg 배치)의 경우, 예를 들어, 약 5 내지 약 25kg/분, 바람직하게는 약 7 내지 약 23 kg/분, 더욱 바람직하게는 약 8 내지 약 21kg/분의 속도로 물을 부가하는 것이 적당한 결과를 제공한다. 혼합물에서 물이 확실히 균일하

게 분포되도록 하기 위하여, 물을 부가하는 것을 종료한 후 혼합단계를 부가하는 것이 바람직하다. 이러한 배치(batch)의 경우에, 약 2분 내지 약 15분, 바람직하게는 약 3 내지 약 12분, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 10분동안 혼합하는 것이 적당한 결과를 제공한다. 이러한 배치의 습식 과립화 혼합물은 약 2 내지 약 15 중량%, 바람직하게는 약 6 내지 약 14 중량%, 더 바람직하게는 약 8 내지 약 13 중량%의 물을 함유한다.

다음으로, 상기 습식 과립화 혼합물은 예를 들어 스크리닝 분쇄기에 의하여 습식 분쇄됨으로써 습식 과립화 작업의 부산물로 형성되는 거대한 응집물이 제거된다. 이러한 거대한 응집물이 제거되지 않은 경우, 차후의 유동층 건조 작업이 연장되고 습기 억제에 대한 변화가 증가한다. 예를 들어, 100mg 용량 캡슐(1080kg 배치) 및 200mg 용량 캡슐(918kg 배치)의 경우, 최대 공급 속도의 약 50% 이하, 바람직하게는 약 2% 내지 약 30%, 더욱 바람직하게는 약 5% 내지 약 20%를 이용하여 적당한 과립화를 달성할 수 있다.

다음으로, 상기 습식 과립화 또는 습식 분쇄된 혼합물은 예를 들어 오븐 또는 유동층 건조기에서 건조됨으로써 건조 과립이 형성된다. 이때, 유동층 건조기가 바람직하다. 필요한 경우, 상기 습식 과립화된 혼합물은 건조 전에 압출될 수도 있다. 건조 공정에 있어서, 건조 과립에 대해 원하는 수분 함량을 달성하기 위하여 인입 공기 온도 및 건조 시간과 같은 조건이 조절된다. 이러한 건조 단계 및 차후의 처리 단계를 위하여 둘 이상의 과립화 섹션을 결합시키는 것이 바람직할 수도 있다.

상술한 바와 같은 100mg 용량 캡슐(1080kg 배치) 또는 200mg 용량 캡슐(918kg 배치)의 경우, 건조기 입구 온도는 60°C로 고정될 수 있지만, 다른 입구 온도, 바람직하게는 50°C 내지 70°C의 온도가 사용될 수 있다. 공기 유속은 약 1000 내지 약 8000 ft³/분, 바람직하게는 약 2000 내지 약 7000 ft³/분, 더욱 바람직하게는 약 4000 내지 약 7000 ft³/분의 범위에서 변화할 수 있으며, 댐퍼 개구율(damper opening)은 약 10% 내지 약 90%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 80%, 더욱 바람직하게는 약 30% 내지 약 70%이다. 건조기의 적재율은 약 35% 내지 약 100%, 바람직하게는 약 50% 내지 약 100%, 더욱 바람직하게는 약 90% 내지 약 100%일 수 있다. 이러한 조건하에서 제조되는 건조 과립의 건조시의 평균 손실은 일반적으로 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%이다.

다음에, 상기 건조 과립은 압축 또는 캡슐화에 대비하여 필요한 정도까지 크기가 감소된다. 진동기 또는 충격 분쇄기(예, Fitz 분쇄기)와 같은 통상적인 입자 크기 감소 장치가 사용될 수 있다. 예를 들어, 100mg 용량 캡슐(1080kg 배치)의 경우 적당한 입자 크기 감소는 약 20% 내지 약 70%, 바람직하게는 약 30% 내지 약 60%의 공급 속도; 약 20% 내지 약 70%, 바람직하게는 약 40% 내지 약 60%의 분쇄 속도; 및 약 0.020인치(0.5mm) 내지 약 0.070인치(1.7mm), 바람직하게는 약 0.028인치(0.7mm) 내지 약 0.040인치(1.0mm)의 스크린 사이즈를 이용하여 얻을 수 있다. 예를 들어, 200mg 용량 캡슐(918kg 배치)의 경우, 적합한 과립상태는 약 10% 내지 약 70%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 60%의 공급 속도; 약 20% 내지 약 60%, 바람직하게는 약 30% 내지 약 50%의 분쇄 속도; 및 약 0.020인치(0.5mm) 내지 약 0.080인치(1.9mm), 바람직하게는 약 0.028인치(0.7mm) 내지 약 0.063인치(1.6mm)의 스크린 사이즈를 이용하여 얻을 수 있다. 그러나, 0.028인치(0.7mm)와 같은 더 작은 스크린 사이즈는 제품의 처리량을 감소시키는 것으로 관찰되었다. 0.063인치(1.6mm)와 같은 더 큰 스크린 사이즈는 850 μ m 이상의 크기를 갖는 과립의 개체군을 증가시키는 것으로 관찰되었다. 약 0.040인치(1.0mm)의 스크린 사이즈는 처리량을 상당히 감소시키지 않고 크기가 850 μ m 이상인 거대한 과립 개체군을 제거하는 것으로 판단된다.

상술한 바와 같은 습식 과립화 및 습식 분쇄 파라미터를 변화시켜서 과립 크기 분포를 조절할 수 있다. 예를 들어, 더욱 낮은 수분 함량을 갖는 혼합물에 대한 혼합 시간이 증가하면 과립 크기가 약간 감소하는 것으로 관찰되었다. 이용된 결합제를 충분히 활성화하기에는 물 농도가 너무 낮은 경우, 과립내의 1차 입자들 사이의 응집력은 혼합 블레이드에 의해 발생하는 전단력을 견디기에는 불충분하고 입자의 성장보다는 입자 크기 감소가 발생한다. 반대로, 결합제가 충분히 활성화되도록 물의 양을 증가시키면, 상기 1차 입자들 사이의 응집력은 혼합 블레이드에 의해 발생하는 전단력을 견딜 수 있고, 혼합 시간의 증가 및/또는 물 첨가 속도의 증가에 의하여 입자 마모보다는 입자 성장이 발생한다. 상기 습식 분쇄기의 스크린 크기를 변화시키는 것은 공급 속도 및/또는 분쇄 속도의 변화 보다는 과립 크기에 더욱 큰 영향을 미친다.

다음으로, 상기 건조 과립은 이중셀형 혼합기와 같은 적당한 혼합기에 배치되고, 임의적으로 윤활제(예, 스테아르산마그네슘) 및 어떤 부가적인 담체 물질(예, 특정한 정제 제제내의 과립외 미정질 셀룰로오스 및/또는 과립외 크로스카멜로오스)가 부가되어 최종 혼합물이 형성된다. 혼합 시간은 이용되는 공정 장치에 어느 정도 의존한다. 상술한 바와 같은 100mg 용량 캡슐(1080kg 배치) 및 200mg 용량 캡슐(918kg 배치)의 경우, 약 15% 내지 약 60%의 혼합기 적재율 및 약 10rpm 이상의 혼합기 회전 속도로 약 5분이상 혼합하면 셀레코시브 농도가 아주 균일한 혼합물이 얻어진다. 단위 용량 혼합물 시료에 대하여 측정된 상대 표준 편차는 100mg 및 200mg 용량 캡슐의 경우 각각 3.9% 이하 및 2.2% 이하였다. 희석제가 미정질 셀룰로오스를 함유하는 경우, 이러한 단계에서 미정질 셀룰로오스중 일부분을 부가하면 과립 압축성 및 정제 경도가 근본적으로 증가하는 것으로 확인되었다. 또한, 스테아르산마그네슘의 양을 약 1% 내지 약 2% 이상으로 증가시키면 정제의 경도가 감소하고 파쇄성 및 용해 시간이 감소하는 것으로 관찰되었다.

다음으로, 상기 최종 혼합물은 캡슐화되거나, 또는 정제를 제조하고자 하는 경우에는 적당한 압형(tooling)을 이용하여 원하는 중량 및 경도를 갖는 정제로 압축된다. 당업자에게 알려져 있는 통상적인 압축 및 캡슐화 기술이 이용될 수 있다. 캡슐의 경우, 약 20mm 내지 약 60mm의 총 높이, 약 0 내지 약 5mm의 압축 설정치(compaction setting), 및 약 6000개 캡슐/시간 내지 약 13,000개 캡슐/시간의 속도를 이용하여 적당한 결과를 얻었다. 상기 용량의 중량을 조절하면 (i) 낮은 속도 및 높은 압축 또는 (ii) 높은 속도 및 높은 중높이가 감소하는 것이 관찰되었다. 따라서, 이러한 파라미터들을 조합하는 것은 조심스럽게 조절되는 것이 바람직하다. 또한, 캡슐 중량 조절을 유지할 수 있는 최저 압축 설정치를 이용하면 슬러그(slug)의 형성이 최소화 또는 제거될 수 있는 것으로 확인되었다. 코팅된 정제가 필요한 경우, 당업자에게 알려져 있는 통상적인 코팅 방법을 이용할 수 있다.

이와 같이 단위 조작을 결합하면, 하기의 특성을 갖는 과립이 얻어진다. 즉, 상기 얻어지는 과립은 단위 용량 수준의 균일한 셀레코시브 함량을 가지며, 쉽게 봉해되며, 캡슐 충전 또는 정제화동안 중량 편차가 신뢰할 수 있게 제어될 수 있도록 충분히 용이하게 유동하며, 선택된 장치에서 배치가 처리될 수 있고 개개의 용량이 상기 캡슐 또는 정제 다이에 일치하도록 충분히 고밀도화되어 있다.

의약의 제조에의 사용

또한 본 발명은 시클로옥시게나아제-2 매개 상태 또는 장애의 치료 및/또는 예방에 사용되는 의약의 제조에 본 발명의 조성물을 이용하는 것에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 약학적 조성물을 캡슐 형태로 제조하기 위한 대표적인 방법을 예시한 흐름도이다.

도 2는 본 발명의 약학적 조성물을 캡슐 형태로 제조하기 위한 다른 방법을 예시한 흐름도이다.

실시예

하기의 실시예는 본 발명의 특징을 예시하는 것으로서, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다. 나타난 데이터를 얻기 위해 사용되는 실험 과정은 아래에 더욱 상세히 설명된다. 실시예에서 사용되는 기호 및 약정은 최신의 약학 문헌에서 사용된 것들과 일치하는 것이다. 달리 나타내지 않는한, (i) 실시예에서 인용되는 모든 %는 조성물의 총중량을 기준으로 한 중량%이고, (ii) 캡슐의 경우 조성물의 총중량은 전체 캡슐 내용물의 중량으로서, 이용되는 실제 캡슐 중량을 포함하는 것은 아니며, (iii) 코팅된 정제는 Opadry White YS-18027A와 같은 통상적인 코팅제에 의해 코팅된 것이고 상기 코팅제의 중량 비율은 코팅된 정제의 총중량의 3%이다.

실시예 1: 100mg 용량 캡슐

하기의 표 1의 조성을 갖는 캡슐을 제조했다:

표 1.

성분	중량 비율(%)	양(mg)
셀레코시브	37.04	100
락토오스 모노하이드레이트(NF, Ph Eur)	55.46	149.75
황산라우릴나트륨(NF, Ph Eur)	3	8.1
포비돈(K29-32USP)	2.5	6.75
크로스카멜로오스 나트륨(NF, Ph Eur)	1	2.7
스테아르산마그네슘(NF, Ph Eur)	1	2.7
캡슐 내용물의 총중량	100	270

삭제

상기의 단위 용량 조성물을 이산화티타늄(USP), 젤라틴(NF) 및 블루 잉크(SB-6018)를 함유하는 경질 젤라틴 캡슐(불투명한 백색, 사이즈#2)에 담았다.

본원의 각 실시예에서 사용되는 락토오스 모노하이드레이트는 미합중국 위스콘신주 바라부에 소재한 Formost Farms로부터 상업적으로 입수가 가능한 것이다. 본원의 각 실시예에서 사용되는 크로스카멜로오스 나트륨의 Ac-Di-Sol 브랜드는 미합중국 일리노이즈주 시카고에 소재한 FMC Corporation으로부터 상업적으로 입수가 가능한 것이다. 본원의 각 실시예에서 사용되는 황산라우릴나트륨은 미합중국 오하이오주 신시내티에 소재한 Henkel Corporation으로부터 상업적으로 입수가 가능한 것이다. 본원의 각 실시예에서 사용되는 포비돈(폴리비닐피롤리돈)은 International Specialty Products로부터 상업적으로 입수가 가능한 것이다. 본원의 각 실시예에서 사용되는 스테아르산마그네슘은 미합중국 미주리주 세인트루이스에 소재한 Mallinckrodt Inc.로부터 상업적으로 입수가 가능한 것이다. 본원의 실시예에서 설명되는 코팅된 정제를 제조하기 위해 사용되는 Opadry White YS-1-18027A는 미합중국 펜실베이니아주 웨스트 포인트에 소재한 Colorcon으로부터 상업적으로 입수가 가능한 바로 코팅할 수 있는 제제이다.

셀레코시브의 중량을 조절하고 상응하게 락토오스의 양을 증가 또는 감소시켜서 270 mg의 내용물 총량이 얻어지도록 함으로써 25 mg 내지 225mg의 어떤 원하는 농도를 갖는 캡슐 용량을 얻을 수 있다.

실시예 2: 200mg 용량 캡슐

하기의 표 2의 조성을 갖는 캡슐을 제조했다:

표 2.

성분	중량 비율(%)	양(mg)
셀레코시브	74.07	200
락토오스 모노하이드레이트(NF, Ph Eur)	18.43	49.75

황산라우릴나트륨(NF, Ph Eur)	3	8.10
포비돈(K29-32USP)	2.5	6.75
크로스카멜로오스 나트륨(NF, Ph Eur)	1	2.7
스테아르산마그네슘(NF, Ph Eur)	1	2.7
캡슐 내용물의 총중량	100	270

삭제

상기의 단위 용량 조성물을 이산화티타늄(USP), 젤라틴(NF), 및 블루 잉크(SB-6018)를 함유하는 경질 젤라틴 캡슐(불투명한 백색, 사이즈#2)내에 담았다.

실시예 3: 100mg 용량 정제

하기의 표 3의 조성을 갖는 정제를 제조했다.

표 3.

성분	양/정제(mg)	중량 비율(%)	양/배치(kg)
셀레코시브	100	40	6.40
락토오스 모노하이드레이트(NF)	101.88	40.75	6.52
황산라우릴나트륨(NF)	7.5	3	0.48
포비돈(K29/32, USP)	6.25	2.5	0.40
크로스카멜로오스 나트륨(타입A, NF)	7.5	3	0.48
미정질 셀룰로오스(Avicel PH-102, NF)	25	10	1.60
스테아르산 마그네슘(NF)	1.88	0.75	0.12
총계	250.01	100	16
Opadry White YS-1-18027A	7.50		

삭제

상기에서 제조한 정제는 0.210인치 x 0.465 인치(5.0mm x 11.2 mm)의 타원형 정제였다.

실시예 3 및 4의 정제의 제조에서 미정질 셀룰로오스의 Avicel 브랜드가 사용되었는데, 이는 미합중국 펜실베이니아주 필라델피아에 소재한 FMC Corporation으로부터 상업적으로 입수가 가능한 것이다.

상기에 예시한 바와 동일한 중량 비율이 유지되도록 셀레코시브의 양 및 각 담체 물질의 양을 증가 또는 감소시킴으로써 25mg 내지 225mg의 정제 용량 농도를 얻을 수 있다.

실시예 4: 200mg 용량 정제

하기의 표 4의 조성을 갖는 정제를 제조했다.

표 4.

성분	양/정제(mg)	중량 비율(%)	양/배치(kg)
셀레코시브	200	40	6.40
락토오스 모노하이드레이트(NF)	203.75	40.75	6.52
황산라우릴나트륨(NF)	15	3	0.48
포비돈(K29/32, USP)	12.5	2.5	0.40
크로스카멜로오스 나트륨(Avicel PH-102, NF)	15	3	0.48
미정질 셀룰로오스(타입A, NF)	50	10	1.60
스테아르산 마그네슘(NF)	3.75	0.75	0.12
총계	500	100	16
Opadry White YS-1-18027A	15.0		

삭제

삭제

상기에서 제조한 정제는 0.275인치 x 0.496 인치(6.6mm x 11.9 mm)의 캡슐형 정제였다.

실시예 5: 봉해 시험

코팅하지 않았다는 것을 제외하곤 실시예 3 및 4에서와 같이 정제를 제조했다. 여섯개의 동일한 정제를, 바닥부에 와이어 매시 스크린이 있는 여섯개의 튜브에 각각 위치시키고 상기 튜브를 봉해 바스켓에 위치시켰다. 물중탕을 $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ 까지 예열하고 봉해 시험동안 상기 온도를 유지했다. 1000 ml 비이커를 상기 물중탕내에 놓았다. 상기 비이커에 충분한 양의 물을 채워서 상기 튜브의 와이어 매시 스크린이 시험동안 물 표면으로부터 아래로 최소 2.5cm로 유지되도록 하였다. 상기 물에 상기 봉해 바스켓을 넣고 시험이 종료될 때 까지 상승 및 하강을 반복하면서 상기 튜브의 와이어 매시 스크린이 물 표면으로부터 아래로 최소 2.5cm로 유지되도록 하였다. 각 정제의 봉해 시간은 바스켓을 삽입한 시간으로부터 정제의 맨 마지막 부분이 튜브 바닥부의 스크린에 통과될 때 까지 걸리는 시간이다. 실시예 3 및 4의 코팅되지 않은 정제의 평균 결과를 하기의 표 5에 나타내었다.

표 5.

정제	봉해 시간
실시예 3: 100mg 용량 정제(코팅되지 않음)	4분 35초
실시예 4: 200mg 용량 정제(코팅되지 않음)	7분 40초

삭제

삭제

실시예 6: 용해 시험

USP 방법 2의 장치(패들 구비)를 이용하여 실시예 1 및 2의 캡슐 및 실시예 3 및 4의 정제의 용해 속도를 측정했다. 이러한 시험에서 상기 캡슐 및 정제는 코팅되지 않은 것이었다. 1% 황산라우릴나트륨/0.04M Na_3PO_4 (pH=12) 용액 1000ml를 용해 유체로 사용했다. 상기 용액을 시험동안 $37^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 의 온도로 유지하고 50rpm으로 교반하였다. 12 개의 동일한 정제 또는 캡슐을 시험하였다. 상기 12 개의 정제 또는 캡슐을 12 개의 표준 용해 용기에 각각 넣고 15분, 30분, 45분 및 60 분이 경과한 후 마다 상기 용액중 5ml 분획을 각각의 용기로부터 제거하였다. 각각의 용기로부터 얻은 시료를 여과하여 시료의 흡광도를 측정했다(UV 분광계; 2mm 통로길이 석영 전지; 243nm 또는 UV최고치의 파장; 바탕; 용해 매질). 이와 같이 측정된 흡광도에 기초하여 용해%를 계산했다. 용해 시험의 평균 결과를 하기 표 6에 나타내었다. 이러한 테스트 조건 중 상승된 pH에서의 용해도는 위장관내에서의 용해도를 나타내는 것이 아님은 물론이다.

표 6.

조성물	용해%			
	15분	30분	45분	60분
실시예 1: 100mg 캡슐	89	99	100	100
실시예 2: 200mg 캡슐	55	82	89	92
실시예 3: 100mg 정제	81	93	94	95
실시예 4: 200mg 정제	60	96	98	98

삭제

삭제

실시예 7: 입자 크기 분석

하기 표 7A는 캡슐화하기 전의 실시예 1 및 2의 습식 과립화된 약학적 조성물의 입자 크기 체분석 결과를 보여준다. "스크린에 보유된 %"는 나타난 체 크기보다 더욱 큰 입자 크기를 갖는 전체 배치(batch)의 중량%를 의미하는 것이다.

표 7A.

체 크기(μm)	스크린에 보유된 %			
	실시예 1: 100mg 캡슐		실시예 2: 200mg 캡슐	
	하한계	상한계	하한계	상한계
850	0	1.3	1.1	10.7
425	2.8	14.9	4.3	25.4
250	10.0	25.5	10.8	35.4
180	15.3	39.0	17.3	39.2
106	32.5	64.5	35.2	58.2
75	37.1	77.5	39.5	71.8
0	100	100	100	100

삭제

하기의 표 7B는 정제로 압축하기 전의 실시예 3 및 4의 습식 과립화된 약학적 조성물의 입자 크기 체분석 결과를 보여준다. "배치의 %"는 나타낸 체 크기와 다음의 더욱 작은 체 크기사이의 입자 크기를 갖는 총 배치의 중량%를 의미하는 것이다. "배치의 누적%"는 나타낸 체 크기보다 더욱 큰 입자 크기를 갖는 총 배치의 중량%를 나타내는 것이다.

표 7B.

체 크기(μm)	실시예 3: 100mg 정제		실시예 4: 200mg 정제	
	배치의 %	배치의 누적%	배치의 %	배치의 누적%
840(20 메시 스크린)	1	1	0.79	0.79
420(40 메시 스크린)	24.6	25.6	24.85	25.64
250(60 메시 스크린)	18.4	44	19.13	44.77
177(80 메시 스크린)	9.6	53.6	11.05	55.82
149(100 메시 스크린)	6.6	60.2	6.9	62.72
105(140 메시 스크린)	11.6	71.8	11.44	74.16
74(200 메시 스크린)	8.8	80.6	8.28	82.45
미세	19.4	100	17.55	100

삭제

삭제

실시예 8: 체적 밀도 분석

하기의 표 8은 캡슐화 또는 정제로 압축하기 전의 실시예 1, 2, 3 및 4의 습식 과립화된 약학적 조성물의 부피 밀도 분석 결과를 보여준다.

표 8.

조성물	부피 밀도(g/ml)	두드림 밀도(g/ml)	건조시의 손실(%)
실시예 1: 100mg 캡슐	0.77	1.02	0.6
실시예 2: 200mg 캡슐	0.61	0.96	0.5
실시예 3: 100mg 정제	0.73	0.87	1.37
실시예 4: 200mg 정제	0.72	0.86	1.4

삭제

실시예 9: 정제 분석 프로그램

하기의 표 9는 각 실시예 3 및 4의 정제 조성을 갖는 10개의 정제를 시험하기 위한 정제 분석 프로그램("TAP 분석") 결과를 보여준다.

표 9.

정제	평균 중량(mg)	평균 두께(mm)	경도(kP)
실시예 3: 100mg 정제	248	3.85	8.2
실시예 4: 200mg 정제	500	5.22	14.6

삭제

실시예 10: 파쇄성 시험

전체 무게가 12g인 정제들을 회전 드럼에 위치시켰다. 우선 상기 드럼 및 정제로부터 부착된 먼지를 제거했다. 상기 드럼을 시동하여 최대 250rpm으로 10분간 회전을 계속했다. 상기 드럼의 회전을 멈추고 정제를 제거했다. 상기 정제상의 먼지 및 모든 깨진 정제를 제거하고 손상되지 않은 정제의 무게를 측정했다. 실시예 3 및 4의 정제로부터 얻은 시료의 손실%를 계산하여 하기의 표 10에 나타내었다.

표 10.

정제	손실%
실시예 3: 100mg 정제	0.33
실시예 4: 100mg 정제	0.16

삭제

실시예 11-1: 개 모델에서의 생체이용률

무게가 9 내지 13 파운드(4.1 내지 5.9kg)인 건강한 암컷 사냥개에게 하기와 같은 단일 용량의 셀레코시브를 투여했다: (1) 체중 1kg 당 0.5mg의 셀레코시브를 정맥내 주입한 후 체중 1kg당 5.0mg의 셀레코시브를 2차로 정맥내 주입; (2) 경구 용액 형태의 셀레코시브를 체중 1kg당 5mg의 양으로 주입; 및 (3) 경구 캡슐 형태의 제제화하지 않은 셀레코시브를 체중 1kg당 5.0mg의 양으로 주입. 상기 정맥 및 경구 용액 투여를 위한 부형제는 400의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜(PEG-400)과 물의 2:1 부피비의 혼합물이었다. 상기 각각의 정맥내 주입은 15 내지 30분의 간격으로 15분에 걸쳐서 수행되었다.

상기 각각의 동물로부터 다중 혈청 시료를 정맥 천자 또는 내재 카테터를 통해 헤파린화 튜브내로 수거했다. 상기 혈청중의 셀레코시브 농도를 HPLC로 측정하고 그 결과를 이용하여 하기의 표 11-1에서와 같이 약동학적 파라미터를 계산했다.

표 11-1.

약동학적 파라미터	정맥내 주입	경구 용액	캡슐 (제제화하지 않음)
C_{max} (ng/ml)	6950	2190	517
T_{max} (h)	적용불가	0.5	3.0
AUC_{∞} (ng/ml)h	31200	16200	4800
제거율(ml/min.kg)	3.08	5.14	17.4
$T_{1/2}$ (h)	8.84	9.15	11.8
생체이용률	적용불가	57.1	16.9

삭제

삭제

실시예 11-2: 개 모델에서 제제의 생체이용률

개 모델에서 생체이용률에 관한, 셀레코시브 입자 크기, 증가된 농도의 습윤제, pH, 및 현탁액으로서의 셀레코시브 분산과 같은 제제 파라미터의 효과를 경구 용액과 비교하여 평가했다. 제제화하기 전에 셀레코시브를 미크론화(평균 입자 크기

10-20 μ m)하는 효과를 조성물A 에서 시험했다. 미크론화, 부가된 습윤제(황산라우릴나트륨) 및 증가된 마이크로-환경 pH($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)의 결합된 효과를 조성물B 에서 시험했다. 습윤제(Tween 80)를 셀레코시브와 긴밀하게 혼합하는 효과(간단한 건조 혼합 대 공동침전)를 조성물 C에서 시험했다. 입자 크기를 더욱 더 감소(약 1 μ m)시키고 현탁액에 입자를 분산시키는 효과를 조성물 D에서 시험했다. 실시예 11-1에서 사용된 것과 유사한 셀레코시브 용액(조성물E)을 기준 물질로 이용했다. 또한, 분쇄되지 않았으며 제제화하지 않은 셀레코시브 캡슐(조성물 F)에 대하여 얻은 실시예 11-1의 데이터를 기준으로 사용했다. 제제 A, B, C, D, E 및 F의 조성이 하기의 표 11-2A에서 기록되어 있다.

표 11-2A.

성분	중량 분율(건조시의 %)					
	A	B	C	D	E	F
셀레코시브(미크론화됨)	25	25				
셀레코시브/Tween 80 ⁽¹⁾			25			
셀레코시브(분산됨) ⁽²⁾				100		
셀레코시브(용액) ⁽³⁾					100	
셀레코시브(분쇄되지 않았음)						100
황산라우릴나트륨	2	25				
Avicel 101	73	25	75			
$\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$		25				
총계	100	100	100	100	100	100

삭제

삭제

(1) 역용매로서 5% 폴리소르베이트 80의 수용액을 이용하여 에탄올 용액으로부터 침전되었음.

(2) 현미경으로 관찰한 입자 직경이 약 1 μ m가 될 때까지 폴리소르베이트 80 및 폴리비닐피롤리돈의 슬러리에 상기 약을 불 분쇄함으로써 현탁액 상태로 제조됨.

(3) PEG-400/물(2:1v/v)에 용해된 용액

상기 조성물들을 3마리의 수캐 및 3마리의 암캐로 된 그룹에 투여했다. 제 1 그룹의 개에게 5mg/체중 kg의 셀레코시브를 용액 E 및 캡슐 제제 A 및 B의 형태로 비임의적 교차계획법(nonrandomized crossover design)으로 투여하였다. 제 2 그룹의 개에게 5mg/체중 kg의 셀레코시브를 캡슐 제제 C 및 현탁액 D의 형태로 비임의적 교차계획법으로 투여하였다. 24 시간후 혈장 시료를 얻어서 HPLC로 셀레코시브를 분석하였다.

하기의 표 11-2B, 11-2C 및 11-2D에 나타난 시험 결과로부터, 입자 크기를 감소시키거나(조성물 A) 또는 셀레코시브를 습윤제와 함께 공침시키면(조성물 C), 실시예 11-1에서 나타난 제형화되지 않은 셀레코시브의 시험 결과와 비교하여 셀레코시브의 생체이용률($\text{AUC}_{(0-24)}$ 로 측정)이 증가한다는 것을 알 수 있다. 셀레코시브의 생체이용률은 PEG-400/물 용액(조성물 E) 및 현탁액(조성물 D)의 경우에 더 높았다. 약 1 μ m의 입자 크기를 갖는 현탁액의 생체이용률은 상기 용액의 생체이용률과 유사하였으며, 습식 과립화된 고체 조성물에서 셀레코시브의 생체이용률은 셀레코시브 입자크기의 감소(예, 제제화하기 전에 셀레코시브를 핀 분쇄함), 셀레코시브의 습윤의 증가(예, 과립화 유체에 황산라우릴나트륨을 함유시킴), 및 분산성의 개선(예, 과립화에 크로스카멜로오스 나트륨을 함유시킴)에 의하여 개선될 수 있었다. 각각의 제제에 대하여 표 11-2C 및 11-2D에서 나타난 생체이용률 데이터는 실시예 11-1 및 실시예 11-2의 브리지로서 용액(조성물 E) 데이터를 사용하여 제제의 생체이용률을 셀레코시브의 정맥내 투여의 경우에 실험적으로 측정된 생체이용률의 %로 나타낸 것이다.

표 11-2B.

시간(h)	혈청 셀레코시브 농도($\mu\text{g/ml}$)					
	A	B	C	D	E	F
0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.0143	0.247	0.0635	0.453	0.824	0.205
1.0	0.244	0.228	0.443	0.826	0.820	0.333
2.0	0.318	0.138	0.717	0.865	0.604	0.262
3.0	0.189	0.0860	0.492	0.741	0.517	0.517
4.0	0.145	0.0707	0.384	0.576	0.413	0.234
6.0	0.107	0.0664	0.223	0.354	0.286	--
7.0	--	--	--	--	--	0.197

8.0	0.0828	0.0624	0.160	0.234	0.187	--
12.0	0.0939	0.0431	0.0865	0.142	0.0802	--
24.0	--	0.0404	0.0408	0.0394	0.0159	--

표 11-2C.

약동학적 파라미터	암개에 대한 측정값					
	A	B	C	D	E	F
C_{max} (ng/ml)	360 ± 60	250 ± 70	790 ± 190	1010 ± 270	840 ± 240	500
T_{max} (h)	1.3 ± 0.2	0.7 ± 0.2	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.44	0.67 ± 0.18	3.0
생체이용률(%)	31.2 ± 2.9	24.9 ± 1.4	46.3 ± 9.5	69.5 ± 9.6	62.4 ± 9.4	16.9

삭제

삭제

삭제

표 11-2D.

약동학적 파라미터	수개에 대한 측정값					
	A	B	C	D	E	F
C_{max} (ng/ml)	520 ± 110	450 ± 180	640 ± 260	830 ± 330	1520 ± 200	500
T_{max} (h)	5.3 ± 3.3	3.3 ± 1.3	1.5 ± 0.5	5.7 ± 3.42	1.5	3.0
생체이용률(%)	49.4 ± 12.0	54.2 ± 13.1	42.9 ± 13.1	87.5 ± 20.6	89.4 ± 4.5	16.9

삭제

실시예 11-3

황산라우릴나트륨(0-5 중량%) 및 크로스카멜로오스 나트륨(0-5 중량%)을 함유하는 여러가지의 제제를 상대 습윤성 및 봉해 경향의 측정을 위하여 선별했다. 각각의 제제로부터 제조한 과립화된 물질 기둥에 물이 침투하는데 필요한 시간을 측정하여 상대 습윤성을 평가하였다. 과립화된 물질을 37℃의 물로 5분간 적신후 20 매시(850mm) 스크린에 보유되는 상기 물질의 중량을 측정하여 봉해 경향을 측정했다. 평가된 조성물 A 내지 H의 조성이 하기의 표 11-3A에서 기록되어 있다.

표 11-3A.

조성	중량 비율(%)							
	A ⁽¹⁾	B	C	D	E	F	G	H
셀레코시브	74.7	74.7	74.7	74.7	74.7	74.7	74.7	74.7
락토오스	15.8	15.8	21.8	19.8	17.8	15.8	17.8	11.8
폴리비닐피롤리돈	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
황산라우릴나트륨	3.0	3.0	0.0	1.0	1.0	1.0	3.0	5.0
Ac-di-sol	3.0	3.0	0.0	1.0	3.0	5.0	1.0	5.0
스테아르산마그네슘	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

삭제

(1) 황산라우릴나트륨은 건조 분말 형태로 첨가되었음.

결과는 하기의 표 11-3B에 기록하였다. 침투 시험은 3회 수행되었다. 봉해 시험은 2회 수행되었다. 침투 시험 결과로부터, 황산라우릴나트륨을 습윤 상태로 이용하는 것(조성물B)이 건조 상태로 이용하는 것(조성물A)보다 더욱 우수한 결과를 가지는 것을 알 수 있다. 또한, 3% 내지 5% 황산라우릴나트륨을 함유하는 제제(조성물 B, G 및 H)가 더욱 작은 양의 황산라우릴나트륨을 함유하는 제제(조성물C 내지 F)와 비교하여 더욱 우수한 결과를 가지는 것을 알 수 있다. 3% 황산라우릴나트륨을 함유하는 제제(조성물 B 및 G)는 5% 황산라우릴나트륨을 함유하는 제제(조성물H)와 결과가 유사했다. 봉해 시험 결과로부터, 3%의 습윤제 농도에서 1% 정도로 낮은 크로스카멜로오스 나트륨 농도(조성물 G)로 완전한 봉해가 달성된다는 것을 알 수 있다. 또한, 습윤제의 농도에 상관없이 봉해제의 양을 증가시키는 경우(조성물 B, F 및 H), 완전한 봉해가 달성된다는 것을 알 수 있다. 조성물 G는 최소량의 부형제로 우수한 침투성 및 완전한 봉해를 나타낸다.

표 11-3B.

조성물	황산라우릴나트륨%/Ac-di-sol%	침투 시간	봉해
A ⁽¹⁾	3/3	18 시간이상	0.1-0.5%
B	3/3	5-60 분	검출되지 않음
C	0/0	4 내지 18 시간이상	20-26%
D	1/1	4 내지 18 시간이상	10-13%
E	1/3	2 내지 4 시간	4-6%
F	1/5	1 내지 4 시간	검출되지 않음
G	3/1	10 내지 40 분	검출되지 않음
H	5/5	10 내지 55 분	검출되지 않음

삭제

실시예 12

하기 표 12에서 습윤 효과 및 혼합 균일성을 평가했다.

표 12.

성분	중량 비율(%)							
	락토오스 건조 혼합물		미정질 셀룰로오스 건조 혼합물		폴리비닐피롤리돈 과립 ¹		폴리소르베이트 80 과립 ²	
셀레코시브	5	60	5	60	5	60	5	60
락토오스	94.5	39.5	--	--	92	37	93.5	38.5
미정질 셀룰로오스	--	--	94.5	39.5	--	--	--	--
폴리소르베이트 80	--	--	--	--	--	--	1.0	1.0
포비돈(K29-32)	--	--	--	--	2.5	2.5	--	--
스테아르산마그네슘	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

삭제

¹ 이러한 제제에서, 물을 이용하여 과립화하기 전에 폴리비닐피롤리돈이 건조 분말 형태로 혼합물에 부가되었음.

² 이러한 제제에서, 셀레코시브 및 락토오스가 폴리소르베이트 80 수용액에 의해 과립화되었음.

상기 5% 셀레코시브 혼합물은 상기 60% 셀레코시브 혼합물과 비교하여 더욱 우수한 혼합 균일성을 나타냈다. 상기 5% 셀레코시브 혼합물에 대하여 측정된 상대 표준 편차는 0.4 내지 3.5%인 반면에, 상기 60% 셀레코시브 혼합물에 대하여 측정된 표준 편차는 4.7% 내지 6.3%였다. 상기 60% 셀레코시브 혼합물은 균일성이 적은 것 외에도, 매우 강력한(다른 과립과 비교하여 124% 내지 132% 더 높은 농도의 셀레코시브 함유) 비교적 큰(420 μ m 이상) 과립을 함유했다.

상기와 같은 5% 또는 60% 셀레코시브 함유량 대신에 25% 셀레코시브를 함유하는 4개의 유사한 제제를 제조했다. 이러한 제제의 생체이용률을, 실시예 11-1 및 11-2에서 설명한 것과 유사한 과정에 따라 개 모델로 평가했다. 상기 폴리비닐피롤리돈 습식 과립화 제제가 최고의 생체이용률(약 74%)을 나타냈다.

실시예 13

하기 표 13A의 조성을 갖는 캡슐을 제조 및 평가했다.

표 13A.

성분	양(mg)		
	5mg 캡슐	20mg 캡슐	100mg 캡슐
셀레코시브	5	20	100
락토오스	92	77	61.9
포비돈(K29-32)	2.5	2.5	4
스테아르산마그네슘	0.5	0.5	0.8
총계	100	100	166.7
캡슐 셀	1	1	1
캡슐 크기	#3	#3	#3

삭제

셀레코시브를, 점차적으로 작아지는 스크린 크기(#14, #20, #40)를 갖는 진동 분쇄기에 여러번 통과시켜서 분쇄했다. 이러한 혼합물에 부가되는 셀레코시브 입자의 D_{90} 입자 크기는 약 $37\mu\text{m}$ 이하였다. 셀레코시브, 락토오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 유성 혼합기의 보울에서 혼합하고 물을 이용하여 습식 과립화했다. 다음에, 얻어지는 과립을 60°C 로 트레이 건조하고, 40 메시 스크린에 통과시키고, V형 혼합기에서 스테아르산마그네슘을 이용하여 윤활성을 부여하고, 도제이터 타입 캡슐화장치(dosator-type encapsulator)에서 캡슐화했다. 이러한 캡슐의 시험관내 용해 프로필을, USP 방법 2 및 용해 매질로 pH 10의 15mM 인산염 완충액을 이용하여 측정했다. 약 15분후에 약 50%의 시험관내 용해가 달성되었고 약 30분후에 95%의 시험관내 용해가 달성되었다.

이러한 100mg 단위 용량 캡슐의 흡수, 분포, 대사 및 제거 프로필을 ^{14}C -셀레코시브 현탁액의 프로필과 비교했다. 이러한 시험은 10명의 건강한 여성환자를 대상으로 오픈라벨(open-label) 임의적 교차계획법으로 수행되었다. 5% 폴리소르베이트 80을 함유하는 에탄올에 셀레코시브를 용해시키고 그 혼합물을 투여전에 사과 과즙에 부가하여 현탁액을 제조했다. 이러한 현탁액이 투여된 대상자는 300mg 용량의 셀레코시브를 섭취했다. 캡슐 형태의 셀레코시브가 투여된 환자는 전체 셀레코시브 용량이 300mg이 되도록 세 개의 100mg 단위 용량 캡슐을 섭취했다. 캡슐이 흡수되는 속도는 현탁액이 흡수되는 속도보다 느렸지만, AUC_{0-48} 로 측정하였을 때 현탁액과 대등하였다. 평균 결과가 하기의 표 13B에서 기록된다. 셀레코시브는 소변 또는 배설물에 함유된 약 2.56%의 방사능 용량에 의해서만 대량으로 대사되었다.

표 13B.

약동학적 파라미터	현탁액	캡슐
$\text{ACU}_{(0-48)}((\text{ng/ml})\text{h})$	8706.7	8763.1
$\text{C}_{\text{max}}(\text{ng/ml})$	1526.5	1076.5
$\text{T}_{\text{max}}(\text{h})$	1.42	1.94
$\text{T}_{1/2}(\text{h})$	11.53	15.57

삭제

실시예 14

하기의 표 14의 조성을 갖는 캡슐을 제조 및 평가했다.

표 14.

성분	양(mg)	
	100mg 캡슐	200mg 캡슐
셀레코시브	100	200
락토오스	223.4	120.1
포비돈(K29-32)	8.3	8.3
스테아르산마그네슘	1.7	5
총계	333.4	333.4

캡슐 크기	#1	#1
-------	----	----

삭제

상기의 제제는 진동 분쇄기대신에 충격식 핀 분쇄기를 이용하였다는 것을 제외하곤 실시예 13의 제조와 유사한 방법에 따라 제조하였다. 이러한 핀 분쇄기의 사용에 의하여 입자 크기가 더욱 더 감소되었다. 100mg 캡슐의 경우, 약 15분후에 약 30%의 시험관내 용해 및 약 30분후에 85% 이상의 시험관내 용해가 달성되었다. 200mg 캡슐의 경우, 약 15분후에 약 50%의 시험관내 용해 및 약 30분후에 약 85% 이상의 시험관내 용해가 달성되었다.

실시예 15 : 100mg 용량캡슐의 제조

실시예 1 또는 2에서 나타낸 바와 같은 조성을 가지며 100mg 또는 200mg 용량의 셀레코시브를 제공하는 캡슐은 도 1 또는 도 2에서 예시한 방법에 따라 제조될 수 있다. 실시예 3 또는 4에서 나타낸 바와 같은 조성을 가지며 100mg 또는 200mg 용량의 셀레코시브를 제공하는 정제는 크로스카멜로오스 나트륨 및 미정질 셀룰로오스가 세포외에 부가되도록 도 1 및 도 2의 방법을 적당히 변경하고 조성물을 캡슐화하는 대신에 정제화함으로써 제조할 수 있다.

후술하는 바와 같은 출발 물질을 이용하여 100mg 용량 캡슐을 제제하기 위한 예시적인 방법에 있어서, 대표적인 배치는 4개의 동일한 과립 섹션으로 이루어지지만, 상기 과립 섹션의 수는 크게 중요한 것은 아니며 주로 필요한 설비 취급 용량 및 배치 크기에 따라 좌우된다.

분쇄

역회전 디스크를 구비한 충격식 핀 분쇄기로 셀레코시브를 분쇄하였다. 약 8960rpm/5600rpm 내지 약 11200rpm/5600rpm(회전rpm/역회전 rpm)의 분쇄기 속도에서, 입자 크기는 비교적 좁은 범위(30 μ m이하의 D₉₀)내에서 변화하였는데, 이러한 사실로부터 분쇄 속도가 약물 미크론화 공정에 있어서 크게 중요한 것이 아님을 알 수 있다. 도 2는 셀레코시브 출발 물질을 담체 물질과 배합하기 전에 바람직하게는 핀 분쇄기를 이용하여 충격 분쇄하는 바람직한 실시예를 보여주는 공정도이다.

건식 혼합

셀레코시브, 락토오스, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카멜로오스 나트륨을 1200L Niro Fielder PMA-1200 고속 과립화 장치로 운반하고 빠른 속도의 초퍼 및 임펠러에서 약 3분간 혼합하였다. 이러한 건식 혼합에 의하여 습식 과립화 단계전에 셀레코시브가 담체 물질과 충분히 혼합되었다.

습식 과립화

황산라우릴나트륨(8.1kg)을 정제된 USP수(23.7kg)에 용해하였다. 얻어지는 용액을 약 14kg/분의 속도의 과립화 장치에 점차적으로 부가하였다. 총 과립화 시간은 약 6.5분 이었다. 이러한 과립화동안에, 상기 과립화 장치의 주 블레이더 및 초퍼 블레이드는 빠른 속도로 설정되었다. 상기 얻어지는 습식 과립화된 혼합물은 약 8.1 중량%의 물을 함유했다. 또는 건조 단계에서 황산라우릴나트륨은 셀레코시브, 락토오스, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카멜로오스 나트륨과 혼합되고, 얻어지는 황산라우릴나트륨 함유 건조 혼합물에 USP 정제수가 부가될 수 있다.

건조

회전 임펠러 및 거친 스크린을 구비하는 Quadro Comil Model 198S 스크리닝 분쇄기를 이용하여 상기 습식 과립화 생성물을 분쇄하였다. 상기 습식 과립화의 부산물로 형성되는 큰 덩어리의 물질을 제거하기 위하여 습식 분쇄를 이용했다. 이러한 덩어리는 제거되지 않은 경우, 차후의 유동층 건조 작업을 연장시키고 습도 조절에 있어서 편차를 증가시킬 수 있다. 상기 분쇄된 과립을 Aeromatic Fluid Bed Dryer T-8로 운반했다. 유입 공기 온도 및 유속을 약 60℃ 및 약 5000 내지 6000 ft³/분(약 140 내지 170m³/분)으로 조절했다. 상기 과립을 상기 유동층 건조기에서 건조시켜서 수분 함량을 0.5% 내지 2.5% 수준으로 감소시켰다. 컴퓨트랙 수분 분석기(Computrac Moisture Analyzer)를 이용하여 수분 함량을 관찰했다. 과립의 건조시의 손실이 1.0%를 넘지않을 때까지 건조를 계속했다. 이러한 건조 단계 및 차후의 처리 단계를 위한 둘 이상의 과립화 섹션을 통합하는 것이 바람직할 수 있다.

건식 분쇄

0.028 인치 내지 0.063 인치(0.7mm 내지 1.5mm)의 스크린을 구비한 Fluid Air Mill Model 007 충격(통상적인 헤머) 분쇄기에 상기의 건조 과립을 통과시키고, 나이프를 전진시키고, 2400rpm의 속도로 조작했다. 상기 과립의 최종 크기 분포를 조절하기 위해 상기 건식 분쇄를 상기 습식 과립화 단계와 통합하여 이용했다.

혼합 및 율합

다음에, 분쇄된 과립을 PK Cross-Flow Blender 75 Cubic Foot 확산 혼합기/V형 혼합기에 위치시켰다. 스테아르산마그네슘을 부가하고 그 혼합물을 5분간 혼합했다. 이러한 혼합에 의하여, 균일한 셀레코시브 농도를 갖는 혼합물을 얻었다. 상기 혼합기의 회전 속도는 10.6rpm 이었다. 최종 혼합물을 다수의 과립화 섹션으로부터 얻어지는 물질과 하나의 균일 혼합물로 혼합하고, 캡슐화하기 전에 상기 혼합물에 율합제를 균등하게 분포시켰다.

캡슐화

상기 과립화된 분말 혼합물을 MG2 G100 또는 G120 캡슐화장치를 이용하여 캡슐화했다. 상기 캡슐은 윤이 나도록 매끄럽게 되었다.

이러한 순서의 단위 조작성에 의하여, 하기의 특성을 갖는 과립이 제조되었다. 즉, 제조된 과립은 단일 용량 수준으로 아주 균일한 셀레코시브 함량을 가지며, 시험관내에서 쉽게 용해되며, 중량 편차가 캡슐의 충전동안 쉽게 조절될 수 있도록 충분히 용이하게 유동하며, 그리고 배치가 선택된 장치에서 처리될 수 있고 개개의 용량이 특정의 캡슐에 일치하도록 충분히 고밀도화되었다.

실시에 16 : 생물학적 동등성 연구

200mg 용량 셀레코시브의 생물학적동등성(bioequivalency) 및 안전성을 46명의 건강한 성인을 대상으로 오픈-라벨(open-label)의 임의적 단일 투여량의 세방향 교차계획법으로 평가했다. 상기 대상자에게 (A) 하나의 200mg 용량 캡슐, (B) 두개의 100mg 용량 캡슐, 및 (C) 두개의 100mg 용량 캡슐(다른 배치 수행에서)로서 세개의 단일 200mg 용량의 셀레코시브를 투여했다. 투여는 7일 간격으로 수행되었다. 상기 100mg 용량 캡슐 및 상기 200mg 용량 캡슐의 약학적 조성물은 실시예 1 및 2에서 각각 기재되어 있는 것이다. 밤새 금식한 대상자에게 오전 8시에 상기 단일 경구 용량을 약 180 ml의 물과 함께 공급했다. 상기 용량의 투여후 상기 대상자는 약 4시간동안 계속 금식했고 서있는 자세를 유지했다. 투여전 0.25 시간 및 투여후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 및 48 시간째에 혈액 시료를 수집했다. 분리된 상기 혈장을 미합중국 버지니아주 리치몬드 소재한 PPD Pharmaco에서 분석하였다. 10.0 ng/ml의 검출 하한계를 갖는 유효한 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 과정을 이용하여 셀레코시브 혈장농도를 측정했다. 각각의 대상자는 따로 따로 시험되었다. 최소한 7일의 제거 기간이 각각의 단일 200mg 용량투여 사이에 있을 수 있다. 상기 시험된 46명의 대상자로부터 얻은 평균 결과가 하기 표 16A 및 16B에서 기록된다.

표 16A.

시간(h)	혈장 셀레코시브 농도(ng/ml)		
	하나의 200mg 캡슐	두 개의 100mg 캡슐 (배치 1)	두 개의 100mg 캡슐 (배치 2)
-0.25	0.22	0.00	0.00
0.5	103.74	117.89	212.61
1.0	418.24	446.39	647.00
1.5	575.68	606.97	826.90
2.0	646.83	656.98	862.23
3.0	686.19	666.55	781.13
4.0	621.02	595.21	660.15
6.0	389.00	387.41	383.81
8.0	322.24	332.51	323.59
12.0	214.63	208.06	209.96
16.0	149.11	146.40	144.23
24.0	116.09	111.77	113.21
36.0	52.76	48.27	46.98
48.0	27.24	26.47	22.44

삭제

표 16B.

약동학적 파라미터	약동학적 파라미터값		
	하나의 200mg 캡슐	두 개의 100mg 캡슐 (배치 1)	두 개의 100mg 캡슐 (배치 2)
$AUC_{(0-48)}$ ((ng/ml)h)	8107.07	7976.56	8535.49
$AUC_{(0-LQC)}$ ((ng/ml)h)	8063.17	7953.71	8501.94
$AUC_{(0-\infty)}$ ((ng/ml)h)	8828.64	8640.46	9229.52
C_{max} (ng/ml)	801.19	815.21	959.50
T_{max} (h)	2.46	2.84	2.23
$T_{1/2}$ (h)	12.22	13.52	10.67
$C_{max}/AUC_{(0-LQC)}$	0.10	0.10	0.20

삭제

실시예 17: 음식물 효과 시험

오픈-라벨의 비임의적 단일 용량 4방향 교차계획법(open-label randomized, single dose, four-way crossover study)을 이용하여 건강한 성인을 대상으로 셀레코시브의 약동학적 프로필에 관한 용량 비례 및 음식물 효과를 평가했다. 역효과, 치명적인 징후 및 임상학적 실험에 기초하여 안전성을 평가했다. 24명의 건강한 성인 대상자를 무작위로 선별하여 하기와 같이 단일 용량의 셀레코시브를 투여했다: 즉, (A) 금식 상태에서 50mg 용량 캡슐, (B) 아침식사한 후 바로 고지방 50mg 용량 캡슐, (C) 금식 상태에서 100mg 용량 캡슐, 및 (D) 아침식사한 후 바로 고지방 100mg 용량 캡슐. 상기의 대상자에게는 네 가지의 치료 순서(ADBC; BACD; CBDA; 및 DCAB)중 하나의 순서로 1, 8, 15 및 22일째에 셀레코시브를 부가하였다. 상기 100mg 용량 캡슐의 조성은 실시예 1에서 기재되어 있다. 상기 50mg 캡슐의 조성은 하기 표 17A에서 기재되어 있다.

표 17A.

성분	양(mg)
셀레코시브	50.00
락토오스 모노하이드레이트	199.8
황산라우릴나트륨	8.1
포비돈(K29-32)	6.8
크로스카멜로오스 나트륨	2.7
스테아르산마그네슘	2.7
캡슐 충전물의 총량	270.0

삭제

상기의 단위 용량 조성물을 경질 젤라틴 캡슐(불투명한 백색, 사이즈#2)에 담았다.

투여전 0.25시간 및 투여후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36 및 48 시간째에 혈액 시료를 수집했다. 이와 같이 분리한 혈장을 미합중국 버지니아주 리치몬드 소재한 PPD Pharmaco에서 분석하였다. 10.0ng/ml의 검출 하한계를 갖는 유효한 고성능 액체 크로마토그래피("HPLC")법을 이용하여 셀레코시브 혈장농도를 측정했다. 치명적 증상 또는 물리적 검사에서는 임상학적으로 중대한 변화가 없었다. 모든 역효과는 심각하지 않았다. 시험된 24명의 대상자로부터 얻은 평균 결과가 하기의 표 17B 및 17C에서 보여진다.

표 17B.

시간(h)	혈장 셀레코시브 농도(ng/ml)			
	100mg 캡슐 (금식)	100mg 캡슐 (고지방아침식사)	50mg 캡슐 (금식)	50mg 캡슐 (고지방아침식사)
-0.25	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	63.96	1.35	52.90	2.38
1.0	225.65	14.00	155.07	11.98
1.5	344.77	49.37	202.22	29.85
2.0	354.45	139.43	220.15	63.00
3.0	348.03	438.99	253.85	186.94
4.0	333.86	600.00	244.80	298.23
6.0	196.53	355.65	118.58	188.90
8.0	152.35	314.54	91.79	165.85
12.0	121.08	179.04	61.13	88.76
16.0	86.13	102.12	39.51	51.86
24.0	61.77	49.31	28.22	22.81
36.0	38.00	17.88	10.69	8.75
48.0	17.77	7.91	5.77	3.80

삭제

표 17C.

약동학적 파라미터	약동학적 파라미터값			
	100mg 캡슐 (금식)	100mg 캡슐 (고지방아침식사)	50mg 캡슐 (금식)	50mg 캡슐 (고지방아침식사)
$AUC_{(0-48)}$ ((ng/ml)h)	4463.28	5214.86	2426.23	2601.10
$AUC_{(0-LQC)}$ ((ng/ml)h)	4415.59	5105.50	2352.68	2501.56
$AUC_{(0-\infty)}$ ((ng/ml)h)	5126.74	5419.21	2693.80	2759.42
C_{max} (ng/ml)	455.00	746.96	321.46	354.17
T_{max} (h)	2.60	5.00	2.92	4.46
$T_{1/2}$ (h)	16.02	6.86	11.01	6.49
$C_{max}/AUC_{(0-LQC)}$	0.11	0.15	0.16	0.16

삭제

실시예 18: 현탁액 대 캡슐 제제의 약동학

셀레코시브를 함유하는 경구용 미세 현탁액 및 두개의 경구용 캡슐의 약동학 및 생체이용률을 오픈 라벨의 임의적 단일 용량 교차계획법으로 평가했다. 36명의 건강한 성인 대상자를 무작위로 선별하여 하기와 같은 단일 투여량의 셀레코시브를 투여했다: 즉, (A) 하나의 200mg 용량 캡슐, (B)두 개의 100mg 용량 캡슐, 및 (C)200mg 경구용 미세 현탁액, 전체 치료 기간은 18일이었다. 1, 8 및 15일째에, 임의적 스케줄에 따라 상기 대상자에게 상기 세가지의 치료제중 하나의 치료제를 투여했다. 치료는 7일 간격으로 수행되었다. 상기 200mg 용량 캡슐의 약학적 조성은 실시예 2에서 기재되어 있다. 상기 100mg 용량 캡슐의 약학적 조성은 하기 표 18A에서 기재되어 있다.

표 18A.

성분	양(mg)	중량%
셀레코시브	100.00	60.0
락토오스 모노하이드레이트	61.7	37.0
포비돈(K29-32)	4.20	2.51
스테아르산마그네슘	0.80	0.48

삭제

셀레코시브 출발 물질을 40 매시 진동 스크린(다른 분쇄는 수행되지 않았음)에 통과시키고, 상기 셀레코시브, 락토오스 및 포비돈을 저전단 유성 혼합기에서 습식 과립화하고, 상기 과립화된 혼합물을 트레이 건조 및 분쇄하고, 상기 과립화된 혼합물에 스테아르산마그네슘을 부가하고 균일 혼합하여 최종의 약학적 조성물을 형성함으로써, 100mg 용량 캡슐에서 사용되는 상기 약학적 조성물을 제조하였다.

5% 폴리소르베이트 80을 함유하는 에탄올에 셀레코시브를 용해하고 그 혼합물을 투여하기 전에 사과 과즙에 부가함으로써 상기 경구용 미세 현탁액을 제조하였다.

투여전 0.25 시간 및 투여후 72 시간동안에 걸쳐서 혈액 시료를 수집했다. 각각의 대상자는 200mg 용량 캡슐, 100mg 용량 캡슐 및 경구용 미세 현탁액을 투여받은 후 따로 따로 시험되었다. 각각의 200mg 용량 투여사이에 최소 7일의 제거 기간이 있을 수 있다. 상기 시험된 36명의 대상자로부터 얻은 평균 결과가 하기의 표 18B에서 보여진다.

표 18B.

약동학적 파라미터	약동학적 파라미터값		
	두 개의 100mg 캡슐	하나의 200mg 캡슐	200mg 경구용 미세 현탁액
$AUC_{(0-72)}$ ((ng/ml)h)	7247 ±2427.5	7648.1 ±2412.1	7736.2 ±2488.2

$AUC_{(0-\infty)}((ng/ml)h)$	7562.4 \pm 2494.0	7830.3 \pm 2448.4	8001.2 \pm 2535.6
$C_{max}(ng/ml)$	619.7 \pm 249.4	704.6 \pm 265.7	1228.8 \pm 452.0
$T_{max}(h)$	3.00 \pm 0.99	2.83 \pm 1.06	0.79 \pm 0.32
$T_{1/2}(h)$	13.96 \pm 5.27	11.92 \pm 3.60	13.33 \pm 6.69
제거 ₍₀₋₇₂₎ (l/h)	30.4 \pm 9.8	28.4 \pm 7.8	28.1 \pm 7.8

삭제

일반적으로, 셀레코시브 흡수 속도(더 높은 C_{max} 및 더 짧은 T_{max})는 경구용 미세 현탁액의 경우가 캡슐의 경우보다 더 높았다. 그러나, $AUC_{(0-72)}$ 또는 $AUC_{(0-\infty)}$ 에 의해 측정하였을 때 상기 경구용 미세 현탁액에 대하여 얻어진 전체 셀레코시브 흡수 정도는 상기 캡슐의 경우와 유사했다.

본 발명의 범위를 일탈하지 않고 상기 제제 및 방법에 대한 여러가지의 변화가 이루어질 수 있다. 따라서, 상기의 설명에 포함된 모든 사항은 예시를 위한 것으로서, 제한적인 의미를 가지는 것이 아니다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.
삭제

청구항 18.
삭제

청구항 19.
삭제

청구항 20.
삭제

청구항 21.
삭제

청구항 22.
삭제

청구항 23.
삭제

청구항 24.
삭제

청구항 25.
삭제

청구항 26.
삭제

청구항 27.
삭제

청구항 28.
삭제

청구항 29.
삭제

청구항 30.
삭제

청구항 31.
삭제

청구항 32.
삭제

청구항 33.
삭제

청구항 34.
삭제

청구항 35.
삭제

청구항 36.
삭제

청구항 37.
삭제

청구항 38.
삭제

청구항 39.
삭제

청구항 40.
삭제

청구항 41.
삭제

청구항 42.
삭제

청구항 43.
삭제

청구항 44.
삭제

청구항 45.
삭제

청구항 46.
삭제

청구항 47.
삭제

청구항 48.
삭제

청구항 49.
삭제

청구항 50.
삭제

청구항 51.
삭제

청구항 52.
삭제

청구항 53.
삭제

청구항 54.
삭제

청구항 55.
삭제

청구항 56.
삭제

청구항 57.
삭제

청구항 58.
삭제

청구항 59.
삭제

청구항 60.
삭제

청구항 61.
삭제

청구항 62.
삭제

청구항 63.
삭제

청구항 64.
삭제

청구항 65.
삭제

청구항 66.
삭제

청구항 67.
삭제

청구항 68.
삭제

청구항 69.
삭제

청구항 70.
삭제

청구항 71.
삭제

청구항 72.
삭제

청구항 73.
삭제

청구항 74.
삭제

청구항 75.
삭제

청구항 76.
삭제

청구항 77.
삭제

청구항 78.
삭제

청구항 79.
삭제

청구항 80.
삭제

청구항 81.
삭제

청구항 82.
삭제

청구항 83.
삭제

청구항 84.
삭제

청구항 85.
삭제

청구항 86.
삭제

청구항 87.
삭제

청구항 88.
삭제

청구항 89.
삭제

청구항 90.
삭제

청구항 91.
삭제

청구항 92.
삭제

청구항 93.
삭제

청구항 94.
삭제

청구항 95.
삭제

청구항 96.
삭제

청구항 97. 삭제

청구항 98.

분리된 고체형(discrete solid)의 경구투여가능한 용량 단위를 하나 이상 포함하는 약학 조성물에 있어서, 상기 각 용량 단위는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 긴밀하게 혼합된 10mg 내지 1000mg의 미립자 셀레코시브를 함유하고, 입자의 최장 치수에 있어서 입자의 D_{90} 이 $200\mu\text{m}$ 이하가 되도록 셀레코시브 입자 크기 분포를 가지며, 셀레코시브의 상대 생체이용률이 동일 용량의 셀레코시브를 함유하는 경구 투여된 용액과 비교하여 50% 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 99.

제98항에 있어서, 상기 입자의 최장 치수에 있어서, 입자의 D_{90} 이 $100\mu\text{m}$ 이하인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 100.

제99항에 있어서, 상기 입자의 최장 치수에 있어서, 입자의 D_{90} 이 $40\mu\text{m}$ 이하인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 101.

제100항에 있어서, 상기 입자의 최장 치수에 있어서, 입자의 D_{90} 이 $25\mu\text{m}$ 이하인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 102.

제98항에 있어서, 셀레코시브의 상대 생체이용률이 동일 용량의 셀레코시브를 함유하는 경구 투여된 용액과 비교하여 70% 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 103.

제99항에 있어서, 셀레코시브의 상대 생체이용률이 동일 용량의 셀레코시브를 함유하는 경구 투여된 용액과 비교하여 70% 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 104.

제100항에 있어서, 셀레코시브의 상대 생체이용률이 동일 용량의 셀레코시브를 함유하는 경구 투여된 용액과 비교하여 70% 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 105.

제101항에 있어서, 셀레코시브의 상대 생체이용률이 동일 용량의 셀레코시브를 함유하는 경구 투여된 용액과 비교하여 70% 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 106.

제98항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량 단위가 정제, 환, 경질 및 연질 캡슐, 구중정, 새세(sachet) 및 향정(pastille)에서 선택된 어느 한 형태인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 107.

제106항에 있어서, 단위 용량 캡슐 또는 정제 형태를 가지며, 상기 부형제는 약학적으로 허용되는 희석제, 봉해제, 결합제, 습윤제 및 윤활제 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 108.

제107항에 있어서,

(a) 총량이 조성물 중량의 10 내지 85중량%인 하나 이상의 약학적으로 허용되는 희석제;

(b) 총량이 조성물 중량의 0.2 내지 10중량%인 하나 이상의 약학적으로 허용되는 봉해제; 및

(c) 조성물 중량의 0.75% 내지 15중량%인 하나 이상의 약학적으로 허용되는 결합제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 109.

제108항에 있어서, 총량이 조성물 중량의 0.4 내지 10중량%인 하나 이상의 약학적으로 허용되는 습윤제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 110.

제108항에 있어서, 총량이 조성물 중량의 0.2 내지 8중량%인 하나 이상의 약학적으로 허용되는 윤활제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 111.

제109항에 있어서, 총량이 조성물 중량의 0.2 내지 8중량%인 하나 이상의 약학적으로 허용되는 윤활제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 112.

제108항에 있어서, (a) 상기 희석제는 락토오스를 포함하고; (b) 상기 봉해제는 크로스카멜로스 나트륨을 포함하며; (c) 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 113.

제112항에 있어서, 황산라우릴나트륨을 포함하는 습윤제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 114.

제112항에 있어서, 스테아르산 마그네슘을 포함하는 윤활제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 115.

제112항에 있어서, 황산라우릴나트륨을 포함하는 습윤제 및 스테아르산 마그네슘을 포함하는 윤활제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 116.

제98항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 시클로옥시게나아제-2 억제제를 이용하여 치료할 것이 지시되는 류마티스성 관절염, 골관절염, 동통, 알츠하이머병 및 결장암으로 구성된 군으로부터 선택된 환자의 의학적 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 117.

제106항에 있어서, 시클로옥시게나아제-2 억제제를 이용하여 치료할 것이 지시되는 류마티스성 관절염, 골관절염, 동통, 알츠하이머병 및 결장암으로 구성된 군으로부터 선택된 환자의 의학적 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 118.

제108항에 있어서, 시클로옥시게나아제-2 억제제를 이용하여 치료할 것이 지시되는 류마티스성 관절염, 골관절염, 동통, 알츠하이머병 및 결장암으로 구성된 군으로부터 선택된 환자의 의학적 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 119.

제112항에 있어서, 시클로옥시게나아제-2 억제제를 이용하여 치료할 것이 지시되는 류마티스성 관절염, 골관절염, 동통, 알츠하이머병 및 결장암으로 구성된 군으로부터 선택된 환자의 의학적 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 120.

삭제

청구항 121.

제116항에 있어서, 하루에 한번 또는 두번 환자에게 경구 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 122.

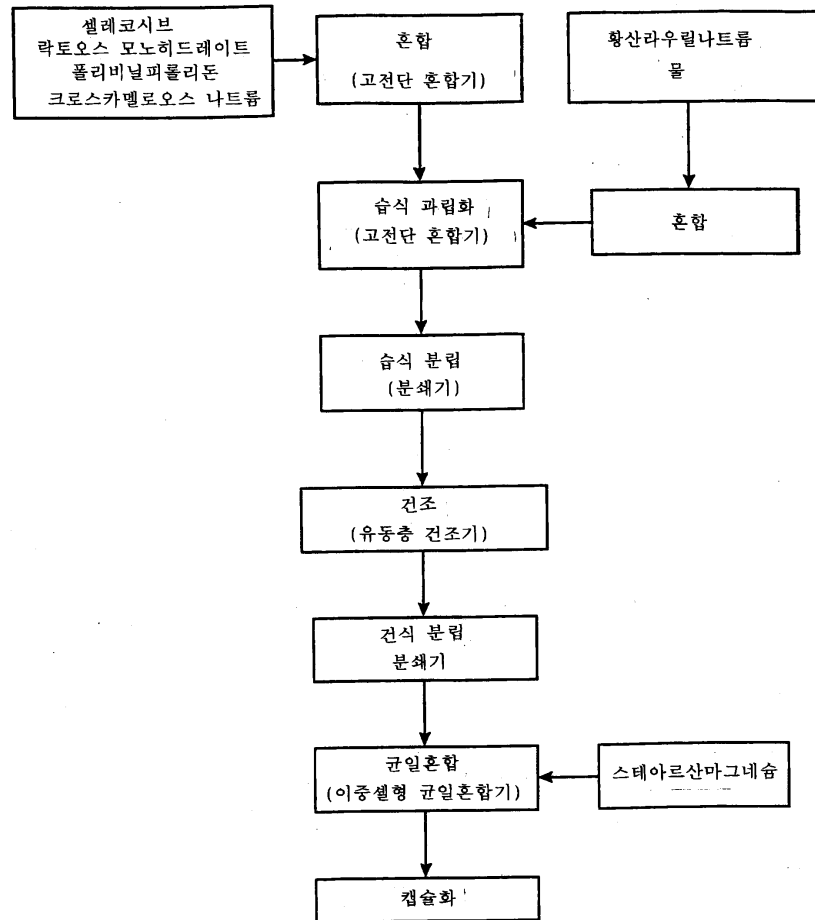
삭제

청구항 123.

제118항에 있어서, 하루에 한번 또는 두번 환자에게 경구 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

도면

도면1



도면2

