



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2012-0104604  
 (43) 공개일자 2012년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/02* (2006.01) *A61K 31/195* (2006.01)  
*A61K 31/135* (2006.01) *A61K 31/60* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2012-7018382  
 (22) 출원일자(국제) 2010년12월16일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2012년07월13일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/060849  
 (87) 국제공개번호 WO 2011/084638  
 국제공개일자 2011년07월14일  
 (30) 우선권주장  
 12/639,645 2009년12월16일 미국(US)

(71) 출원인  
**애플리스 파마 캐나다 아이엔씨.**  
 캐나다, 제이3에이치 6씨4, 퀘벡, 몬트-세인트 힐  
 레어, 라우리어 볼르바드 597  
 (72) 발명자  
**모로, 후고**  
 프랑스, 에프-28110 루체, 3 루 조지 발렛  
**파웰, 데이빗**  
 미국, 테네시 37774, 루던, 307 와시타 레인  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**허용특**

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 **메살라민 좌약**

**(57) 요약**

본 발명은 개선된 사용상의 편안함을 제공하도록 고안된 메살라민 직장 좌약에 관한 것이다. 본 발명의 하나의 실시형태는 메살라민 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약이며, 좌약의 약물 부하는 35% 내지 50%의 범위이다. 본 발명의 또 다른 실시형태는 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L(USP <616>으로 측정함)의 범위인 메살라민 및 상승 융점이 32℃ 내지 35.5℃인 경질 지방을 포함하는 메살라민 직장 좌약이다. 또 다른 실시형태는 메살라민 입자 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약이며, 메살라민 입자는 표면적이 약 0.1m<sup>2</sup>/g 내지 약 2.8m<sup>2</sup>/g(예컨대, 약 0.1m<sup>2</sup>/g 내지 약 1.3m<sup>2</sup>/g)이다. 메살라민 좌약의 제조방법 및 이를 이용한 치료 방법이 또한 제공된다. 본 발명은, pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm에서 USP 장치 #2를 이용하여 용해를 측정함으로써, 메살라민 직장 좌약, 예를 들어 1g 메살라민 좌약의 용해 파라미터(예를 들어 용해율)를 측정하는 방법을 추가로 제공한다.

(72) 발명자

**두몰린, 이베스**

캐나다, 퀘벡 제이3이 2알4, 스테-줄리에, 1970 두  
룩셈부르크

**가우티에르, 칼**

캐나다, 퀘벡 제이5와이 1앤4, 레펜티그니, 49 베  
지나 스트리트

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

약 400mg 내지 약 1600mg의 메살라민 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약으로서, 상기 메살라민은 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L의 범위(USP <616>으로 측정함)이고, 상기 좌약의 약물 부하는 35% 내지 50%의 범위이며, 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 적어도 약 75중량%의 메살라민을 방출하는, 메살라민 좌약.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 메살라민의 양은 약 1450mg 내지 약 1550mg의 범위인 메살라민 좌약.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 상승 용점이 32℃ 내지 33.5℃의 범위인 메살라민 좌약.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상승 용점이 32℃ 내지 33.5℃의 범위인 약학적으로 허용가능한 부형제는 유성 또는 지방성 기재인 메살라민 좌약.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 상승 용점이 33℃ 내지 35.5℃인 유성 또는 지방성 기재인 메살라민 좌약.

### 청구항 6

제4항에 있어서, 유성 또는 지방성 기재는 경질 지방인 메살라민 좌약.

### 청구항 7

제5항에 있어서, 유성 또는 지방성 기재는 경질 지방인 메살라민 좌약.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 약물 부하는 약 39% 내지 약 45%의 범위인 메살라민 좌약.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 약물 부하는 약 41% 내지 약 43%의 범위인 메살라민 좌약.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 적어도 약 80중량%의 메살라민을 방출하는 메살라민 좌약.

### 청구항 11

제1항에 있어서, 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 1시간 이내에 적어도 약 80중량%의 메살라민을 방출하는 메살라민 좌약.

### 청구항 12

제1항에 있어서, 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 30분 이내에 적어도 약 90중량%의 메살라민을 방출하는 메살라민 좌약.

### 청구항 13

제1항의 메살라민 직장 좌약을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 활성 궤양성 직장염을 치료하는 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 메살라민 직장 좌약은 하루에 1번 투여되는 방법.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 메살라민 직장 좌약은 취침시 하루에 1번 투여되는 방법.

**청구항 16**

약 950mg 내지 약 1600mg의 메살라민 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약으로서, 상기 메살라민은 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L의 범위(USP <616>으로 측정함)이고, 상기 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 적어도 약 75중량%의 메살라민을 방출하는, 메살라민 직장 좌약.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 지방성 기체인 메살라민 직장 좌약.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 메살라민의 양은 약 1450mg 내지 약 1550mg의 범위인 메살라민 직장 좌약.

**청구항 19**

제16항에 있어서, 메살라민의 양은 약 1500mg인 메살라민 직장 좌약.

**청구항 20**

약 950mg 내지 약 1600mg의 메살라민 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약으로서, 상기 좌약의 약물 부하는 35% 내지 46%의 범위이고, 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 적어도 약 75중량%의 메살라민을 방출하는, 메살라민 직장 좌약.

**청구항 21**

메살라민 입자 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약으로서, 상기 메살라민 입자는 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ 이고, 상기 좌약의 약물 부하는 35% 내지 50%의 범위이며, 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 1시간 이내에 적어도 약 85중량%의 메살라민을 방출하는, 메살라민 직장 좌약.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 메살라민 입자는 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 인 메살라민 직장 좌약.

**청구항 23**

제21항에 있어서, 좌약은 약 500mg의 메살라민을 포함하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 24**

제21항에 있어서, 좌약은 약 1g의 메살라민을 포함하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 25**

제21항에 있어서, 좌약은 약 1.5g의 메살라민을 포함하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 26**

제21항에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 상승 용점이 32℃ 내지 33.5℃의 범위인 메살라민 좌약.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상승 용점이 32℃ 내지 33.5℃의 범위인 약학적으로 허용가능한 부형제는 유성 또는 지방성 기재인 메살라민 좌약.

**청구항 28**

제21항에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 상승 용점이 33℃ 내지 35.5℃의 유성 또는 지방성 기재인 메살라민 좌약.

**청구항 29**

제27항에 있어서, 유성 또는 지방성 기재는 경질 지방인 메살라민 좌약.

**청구항 30**

제28항에 있어서, 유성 또는 지방성 기재는 경질 지방인 메살라민 좌약.

**청구항 31**

제21항에 있어서, 약물 부하는 약 39% 내지 약 45%의 범위인 메살라민 좌약.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 약물 부하는 약 41% 내지 약 43%의 범위인 메살라민 좌약.

**청구항 33**

제21항에 있어서, 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 30분 이내에 적어도 90중량%의 메살라민을 방출하는, 메살라민 좌약.

**청구항 34**

제22항에 있어서, 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때

(a) 용해 20분 후 적어도 41.4%(w/w)의 메살라민, 및

(b) 용해 30분 후 적어도 62.3%(w/w)의 메살라민

을 방출하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 35**

제21항의 메살라민 직장 좌약을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 활성 궤양성 직장염을 치료하는 방법.

**청구항 36**

메살라민 입자 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약으로서, 상기 메살라민 입자는 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ 이고, 좌약의 약물 부하는 35% 내지 50%이며, 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때

(a) 용해 10분 후 15.0%(w/w) 내지 95.1%(w/w)의 메살라민,

(b) 용해 20분 후 적어도 27.9%(w/w)의 메살라민, 및

(c) 용해 30분 후 적어도 32.5%(w/w)의 메살라민

을 방출하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 메살라민 입자의 표면적은 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ 인 메살라민 직장 좌약.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때

- (a) 용해 10분 후 19.1%(w/w) 내지 40.3%(w/w)의 메살라민,
- (b) 용해 20분 후 27.9%(w/w) 내지 70.7%(w/w)의 메살라민, 및
- (c) 용해 30분 후 32.5%(w/w) 내지 94.8%(w/w)의 메살라민

을 방출하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 39**

메살라민 입자 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약으로서, 상기 메살라민 입자는 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ 이고, 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L의 범위(USP <616>으로 측정함)이며, 상기 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 1시간 이내에 적어도 약 85중량%의 메살라민을 방출하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 메살라민 입자의 표면적은 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 의 범위인 메살라민 직장 좌약.

**청구항 41**

제39항에 있어서, 좌약의 약물 부하는 35% 내지 50%의 범위인 메살라민 직장 좌약.

**청구항 42**

제39항에 있어서, 좌약은 약 500mg의 메살라민을 포함하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 43**

제39항에 있어서, 좌약은 약 1g의 메살라민을 포함하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 44**

제39항에 있어서, 좌약은 약 1.5g의 메살라민을 포함하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 45**

1.1g 내지 2.5g의 메살라민 입자 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약으로서, 상기 메살라민 입자는 (i) 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ 이거나, (ii) 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L의 범위(USP <616>으로 측정함)이거나, 또는 (iii) 둘 다이고, 상기 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 1시간 이내에 적어도 약 85중량%의 메살라민을 방출하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 46**

메살라민 입자 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약으로서, 상기 메살라민 입자는 (i) 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ 이거나, (ii) 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L의 범위(USP <616>으로 측정함)이거나, 또는 (iii) 둘 다이고, 상기 좌약의 약물 부하는 25% 내지 50%의 범위이며,

좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 1시간 이내에 적어도 약 85중량%의 메살라민을 방출하는 메살라민 직장 좌약.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 좌약은 약 400mg 내지 약 800mg의 메살라민을 포함하는 메살라민 직장 좌약.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 개선된 사용상의 편안함을 제공하도록 고안된 메살라민 좌약, 이를 제조하는 방법, 및 궤양성 대장염, 예를 들어 활성 궤양성 직장염을 상기 메살라민 좌약으로 치료하는 방법뿐만 아니라 메살라민 좌약의 용해 파라미터를 측정하는 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 염증성 장질환(IBD), 예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염(UC)은 만성적인 재발성 장내 염증을 특징으로 한다. 크론병 및 UC는 위장(GI)관 항원에 대한 면역 반응의 조절 장애, 점막 장벽 파괴(mucosal barrier breach) 및/또는 지속되는 장내 감염에 대한 염증 역반응을 수반하는 것으로 여겨진다. 정상적인 사람에서, GI 관강내 내용물 및 박테리아는 지속적으로 점막 면역계를 자극하며, 전염증 및 항염증 세포와 분자의 정교한 균형이 심각하고 해로운 염증의 유도없이 GI 관의 무결성을 유지한다(MacDermott, R. P., J Gastroenterology, 31:907:-916 (1996)). IBD 염증 캐스케이드가 어떻게 시작하는지는 알려져 있지 않지만, 점막 및 전신 면역계의 일정한 GI 항원 의존성 자극은 염증 캐스케이드를 영속시키고 병변을 형성하게 한다.

[0003] UC는 원인이 알려져 있지 않으며, 점액 및 혈액의 방출이 있는 설사, 경련성 복통, 및 궤양 부위가 있는 점막의 염증 및 부종을 특징으로 하는 결장의 비특이적 염증성 질환이다. 직장으로 제한되는 UC는 궤양성 직장염으로 알려져 있다. 결장 전체에 발병한 만성 UC를 앓고 있는 사람은 결장암의 위험이 증가된다. 게다가, 의학적 치료가 실패한 경우, 발병한 장의 절제술이 필요할 수 있다.

[0004] 보다 광범위한 질환의 환자에서, 염증이 생긴 창자에서의 혈액 손실은 빈혈로 이어질 수 있고, 이는 철분 보충제 또는 심지어 수혈에 의한 치료를 필요로 할 수 있다. 비록 드물지만, 염증이 매우 심하게 될 경우 결장은 격심하게 큰 크기로 팽창할 수 있다. 이 상태는 중독성거대결장이라 한다. 중독성거대결장 환자는 열, 복통 및 복부 팽창, 탈수 및 영양실조로 심하게 아프다. 환자가 약물로 빠르게 개선되지 않는다면, 보통 결장 파열 및 높은 사망 위험성을 방지하기 위하여 수술이 필요하다.

[0005] 메살라민, 즉 5-아미노살리실산(5-ASA)은 종종 UC를 치료하는데 사용되며 UC에서 질환의 증상 및 재발 빈도를 감소시키는데 효과적이다. 메살라민은 경구 형태로 이용가능하지만, 메살라민의 직장내 투여는 몇 가지 이점이 있다. 예를 들어, 약물의 직장 투여는 경구 투여로 인한 일부 부작용, 예를 들어 위장 장애를 피한다. 메살라민은 국소적 GI 활성 약물이므로, 보다 낮은 용량의 약물을 직장내로 투여하여 더 높은 용량의 경구용 제형으로 얻는 것과 동등하거나 보다 양호한 치료 효과를 얻을 수 있다. 또한 경구로 투여된 약물의 흡수는 매 식사 전 또는 후 또는 식사 사이에 투여되는지 여부에 의하여 영향을 받을 수 있다. 약물이 직장내로 투여될 때에는 이러한 음식의 영향이 없다. 직장내 투여는 심지어 구역질, 구토 또는 의식 불명 상태 동안, 또는 외과 수술 후에도 실행될 수 있다.

[0006] 상당한 크기(3g)의 1g 메살라민 좌약이 활성 궤양성 직장염의 치료용으로 Axcan Scandipharm 사(社)에 의해 CANASA®로서 현재 미국에서 시판되고 있다.

[0007] 증가된 사용상의 편안함을 제공하는 메살라민 좌약에 대한 요구가 있다.

**발명의 내용**

**과제의 해결 수단**

[0008] 본 발명자들은 용해 프로파일 또는 전반적인 치료 효능에 상당한 역효과없이 메살라민 좌약의 크기를 과감하게 감소(예를 들어, 20중량% 초과)하고 용점을 낮출 수 있음을 발견하였다. 보다 작은 크기의 좌약 및 낮은 용해 온도의 조합은 증가된 사용상의 편안함을 제공한다. 본 발명자들은 이러한 결과가 메살라민의 탭 밀도를 증가시

키고, 바람직하게는 또한 좌약 기체의 용점을 낮춤으로서 획득할 수 있음을 발견하였다.

- [0009] 일반적으로 메살라민 좌약의 약물 부하가 증가될 때, 용융된 현탁액의 점도는 주조되어 좌약을 형성하기에 너무 높다. 메살라민 현탁액의 점도가 너무 높으면, 내용물의 균일성이 만족스럽고 치료 특성이 양호한 좌약으로 주조될 수 없다. 본 발명자들은 놀랍게도 메살라민 현탁액의 점도는 메살라민의 탭 밀도를 증가시킴으로써 감소될 수 있음을 발견하였다.
- [0010] 또한 본 발명자들은 놀랍게도 메살라민 입자의 표면적이 감소할수록 좌약으로부터의 메살라민(가용성이 낮은 약물)의 용해율이 증가한다는 것을 발견하였다. 이는 약물 입자의 표면적이 증가할수록 약물의 용해율이 증가한다는 일반적인 과학적 의견과 반대이다.
- [0011] 본 발명의 하나의 실시형태는 메살라민 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약이며, 좌약의 약물 부하는 약 35% 내지 약 50%, 바람직하게는 약 37% 내지 약 46%의 범위이다. 상기 좌약은 약 850mg 내지 약 1150mg의 메살라민을 포함할 수 있고, 바람직하게는 약 950mg 내지 약 1050mg의 메살라민(훨씬 더 바람직하게는 약 1000mg의 메살라민)을 포함한다. 다른 실시 형태에 따르면, 상기 좌약은 약 400mg 내지 약 600mg의 메살라민을 포함하고, 바람직하게는 약 450mg 내지 약 550mg의 메살라민(훨씬 더 바람직하게는 약 500mg의 메살라민)을 포함한다. 또 다른 실시형태에 따르면, 상기 좌약은 약 1400mg 내지 약 1600mg의 메살라민을 포함하고, 바람직하게는 약 1450mg 내지 약 1550mg의 메살라민(훨씬 더 바람직하게는 약 1500mg의 메살라민)을 포함한다. 메살라민 좌약은 좌약 기체, 예를 들어 경질 지방(hard fat)(예컨대, 경질 지방 NF)을 추가로 포함할 수 있다.
- [0012] 본 발명의 다른 실시형태는 약 850mg 내지 약 1150mg의 메살라민 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약이며, 좌약의 총 중량은 약 2250mg 내지 약 2700mg의 범위이다. 바람직하게, 좌약의 총 중량은 약 2250mg 내지 약 2500mg의 범위이다. 좌약 중 메살라민의 양은 바람직하게 약 950mg 내지 약 1050mg의 범위이고, 보다 바람직하게는 약 1000mg이다. 메살라민 좌약은 좌약 기체, 예를 들어 경질 지방(예컨대, 경질 지방 NF)을 추가로 포함할 수 있다.
- [0013] 본 발명의 다른 실시형태는 약 400mg 내지 약 600mg의 메살라민 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약이며, 좌약의 총 중량은 약 870mg 내지 약 1715mg의 범위이다. 바람직하게, 좌약의 총 중량은 약 980mg 내지 약 1570mg의 범위이다. 바람직하게, 약물 부하는 약 35% 내지 약 50%이다. 좌약 중 메살라민의 양은 바람직하게 약 450mg 내지 약 550mg의 범위이고, 보다 바람직하게는 약 500mg이다. 메살라민 좌약은 좌약 기체, 예를 들어 경질 지방(예컨대, 경질 지방 NF)을 추가로 포함할 수 있다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 실시형태는 약 1400mg 내지 약 1600mg의 메살라민 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약이며, 좌약의 총 중량은 약 2800mg 내지 약 4570mg의 범위이다. 바람직하게, 좌약의 총 중량은 약 3000mg 내지 약 4200mg의 범위이다. 바람직하게, 약물 부하는 약 35% 내지 약 50%이다. 좌약 중 메살라민의 양은 바람직하게 약 1450mg 내지 약 1550mg의 범위이고, 보다 바람직하게는 약 1500mg이다. 메살라민 좌약은 좌약 기체, 예를 들어 경질 지방(예컨대, 경질 지방 NF)을 추가로 포함할 수 있다. 상기 언급한 각각의 좌약 중 메살라민은 바람직하게 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L(USP <616>으로 측정함)의 범위이고/범위이거나 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ (또는 바람직하게 약  $0.2\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ , 바람직하게는 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ , 또는 바람직하게는 약  $0.2\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ )이다. 바람직한 실시형태에 따르면, 상기 언급한 좌약 중 메살라민은 저융점 좌약 기체(즉, 상승 용점(ascending melting point)이  $35.5^\circ\text{C}$  이하인 좌약 기체) 중에 분산된다. 바람직한 저융점 좌약 기체는 상승 용점이  $32^\circ\text{C}$  내지  $33.5^\circ\text{C}$ 인 경질 지방(예컨대, Sasol Germany GmbH(독일, 비텐 소재)로부터 입수가능한 Witepsol®H 12)이다. 다른 적합한 저융점 좌약 기체는 상승 용점이  $33.5^\circ\text{C}$  내지  $35.5^\circ\text{C}$ 인 경질 지방(예컨대, Sasol Germany GmbH로부터 입수가능한 Witepsol®H-15)이다. 분산물은 바람직하게 실질적으로 균질이다.
- [0015] 본 발명의 또 다른 실시형태는, (i)(a) 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L(USP <616>으로 측정함)의 범위이고/범위이거나 (b) 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ (또는 바람직하게 약  $0.2\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ , 바람직하게는 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ , 또는 바람직하게는 약  $0.2\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ )인 메살라민 및 (ii) 상승 용점이  $32^\circ\text{C}$  내지  $35.5^\circ\text{C}$ 인 경질 지방을 포함하는 메살라민 직장 좌약이다. 통상적으로, 메살라민은 경질 지방 중에 분산된다. 하나의 바람직한 실시형태에 따르면, 경질 지방은 상승 용점이  $32^\circ\text{C}$  내지  $33.5^\circ\text{C}$ 이다. 바람직하게, 이러한 분산물은 실질적으로 균질이다. 메살라민 대 경질 지방의 중량비는 바람직하게 약 1:2 내지

약 1:1.25의 범위이다.

- [0016] 바람직하게, 상기 언급한 좌약 각각은, pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전(sinker turn)에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 좌약 내에 함유된 적어도 약 75중량%의 메살라민을 방출한다. 하나의 실시형태에서, 적어도 약 80중량%, 90중량% 또는 95중량%의 메살라민이 2시간 이내에 용해된다. 다른 실시형태에 따르면, 적어도 약 80중량%, 85중량% 또는 90중량%의 메살라민은 1시간 이내에 용해된다. 또 다른 실시형태에 따르면, 적어도 90중량%의 메살라민은 30분 이내에 용해된다.
- [0017] 약 400mg 내지 약 600mg의 메살라민을 함유하는 좌약의 용해 프로파일을 측정하는 하나의 바람직한 방법은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 7회 싱커 회전에서 USP 장치 #2에 의한다. 하나의 실시형태에서, 약 400mg 내지 약 600mg(또는 최대 약 800mg까지)의 메살라민을 함유하는 본 발명의 좌약은, pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 7회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 좌약 내에 함유된 적어도 약 75중량%의 메살라민을 방출한다. 다른 실시형태에서, 적어도 약 80중량%, 85중량%, 90중량% 또는 95중량%의 메살라민이 2시간 이내에 용해된다. 다른 실시형태에 따르면, 적어도 약 80중량%, 85중량% 또는 90중량%의 메살라민은 1시간 이내에 용해된다.
- [0018] 메살라민 좌약의 용해 프로파일을 측정하는 또 다른 방법은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 2회 내지 8회 싱커 회전(예컨대, 나선형 철사를 가짐)에서 USP 장치 #2에 의한다. 예를 들어, 상기 언급한 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 2 내지 8회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 좌약 내에 함유된 적어도 약 75중량%의 메살라민을 방출할 수 있다.
- [0019] 또 다른 실시형태는, 본 발명의 메살라민 직장 좌약을 환자에게 투여함으로써 치료를 필요로 하는 환자에서 궤양성 대장염, 예컨대 활성 궤양성 직장염을 치료하는 방법이다. 바람직하게, 메살라민 좌약은 하루에 1번, 보다 바람직하게는 취침시 하루에 1번 투여된다. 상기 좌약은 또한 바람직하게 가능하다면 1시간 내지 3시간 이상 동안 유지된다. 치료는 예를 들어 3일 내지 21일 동안 하루에 1번으로 단기간일 수 있거나, 또는 예를 들어 3주 내지 6주 동안 하루에 1번으로 보다 장기간일 수 있다.
- [0020] 또 다른 실시형태는, pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm에서 USP 장치 #2로 용해를 측정함으로써, 메살라민 직장 좌약, 예를 들어 500mg, 1g 또는 1.5g의 메살라민 좌약의 용해 파라미터(예를 들어 용해율 또는 지정된 시간 후 용해된 약물의 양)를 측정하는 방법이다. 싱커는, 예를 들어 2회전 내지 8회전의 철사(예컨대, 나선형 철사)로 좌약 둘레에 코일링될 수 있다. 바람직한 실시형태에 따르면, 싱커는, (예를 들어 800mg 이상의 메살라민을 함유하는 좌약에 대하여) 예를 들어 단지 3회전의 나선형 철사로 좌약 둘레에 가볍게 코일링된다. 다른 실시형태에 따르면, 싱커는 (예를 들어, 800mg 이하의 메살라민을 함유하는 좌약에 대하여) 7회전의 나선형 철사로 좌약 둘레에 코일링된다. 이러한 용해 방법은 다른 용해 방법, 예를 들어 실시예 1 및 실시예 2에 논의된 방법 1 및 방법 3에 의해 산출된 결과보다 상당히 더 신뢰성이 있고 가변성이 더 적은 결과를 산출한다.
- [0021] 또 다른 실시형태는 (A) 메살라민 직장 좌약을 제공하고, (B) pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm에서 USP 장치 #2를 이용하여 좌약의 용해율을 측정함으로써 메살라민 직장 좌약을 제조하는 방법이다. 싱커는, 예를 들어 2회전 내지 8회전의 철사(예컨대, 나선형 철사)로 좌약 둘레에 코일링될 수 있다. 바람직한 실시형태에 따르면, 싱커는, (예를 들어 800mg 이상의 메살라민을 함유하는 좌약에 대하여) 예를 들어 단지 3회전의 나선형 철사로 좌약 둘레에 가볍게 코일링된다. 다른 실시형태에 따르면, 싱커는 (예를 들어, 800mg 이하의 메살라민을 함유하는 좌약에 대하여) 7회전의 나선형 철사로 좌약 둘레에 코일링된다. 단계 (B)는 좌약이 용해 2시간 이내에 적어도 약 75중량%의 메살라민을 방출하는지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (B)는 추가적으로 또는 대안적으로 좌약이 용해 1시간 이내에 적어도 약 85중량%의 메살라민을 방출하는지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0022] 또 다른 실시형태는, (A) 메살라민 직장 좌약의 배치를 제공하고, (B) pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm에서 USP 장치 #2를 이용하여 배치로부터 적어도 하나의 좌약의 용해율을 측정함으로써 메살라민 직장 좌약의 배치(즉, 2개 이상의 좌약)를 제조하는 방법이다. 싱커는, 예를 들어 2회전 내지 8회전의 철사(예컨대, 나선형 철사)로 좌약 둘레에 코일링될 수 있다. 바람직한 실시형태에 따르면, 싱커는, (예를 들어 800mg 이상의 메살라민을 함유하는 좌약에 대하여) 예를 들어 단지 3회전의 나선형 철사로 좌약 둘레에 가볍게 코일링된다. 다른 실시형태에 따르면, 싱커는 (예를 들어, 800mg 이하의 메살라민을 함유하는 좌약에 대하여) 7회전의 나선형 철사로 좌약 둘레에 코일링된다. 바람직하게, 단계 (B)는 좌약이 용해 2시간 이내에 적어도 약

75중량% 또는 80중량%의 메살라민을 방출하는지 여부를 결정(USP 711(30 Ed.), 표제가 "속방형 투여형(immediate-release dosage forms)"인 섹션에 기술된  $Q = 75\%$ 하는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (B)는 추가적으로 또는 대안적으로 좌약이 용해 1시간 이내에 적어도 약 85중량%의 메살라민을 방출하는지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 만약 좌약이 용해 기준을 만족시키지 않는다면, 좌약 배치는 폐기될 수 있다.

[0023] 또 다른 실시형태는, (i)(a) 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L의 범위이고/범위이거나 (b) 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ (또는 바람직하게 약  $0.2\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ , 바람직하게는 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ , 또는 바람직하게는 약  $0.2\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ )인 메살라민을, (ii) 상승 용점이  $32^\circ\text{C}$  내지  $35.5^\circ\text{C}$ (예컨대,  $32^\circ\text{C}$  내지  $33.5^\circ\text{C}$ )인 좌약 기재, 예를 들어 경질 지방과 함께 좌약을 제조함으로써 메살라민 직장 좌약을 제조하는 방법이다. 본 발명자들은 메살라민을 함유하는 용융된 혼합물의 점도가 용융된 혼합물을 형성하는데 사용된 메살라민의 탭 밀도에 따라서 상당히 다양함을 발견하였다. 점도가 높은(예컨대, 5000cps 초과) 용융된 혼합물은 좌약 충전 동안 유동상의 문제가 있고 내용물 균일성의 문제점과 함께 작게 포집된 기포가 좌약의 표면으로 형성되도록 하여 심미적으로 덜 바람직한 생성물을 초래하게 됨이 발견되었다. 상기 좌약은 예를 들어 (A) 상기 언급한 탭 밀도를 가지는 메살라민을 상기 언급한 용점을 가지는 좌약 기재와 혼합하고, (B) 혼합물을 성형(molding)함으로써 제조될 수 있다.

[0024] 하나의 실시형태에 따르면, 메살라민 좌약은 (A) 좌약 기제를 용융하여 예컨대 용융된 용액을 형성하고, (B) 용융된 좌약 기제에 메살라민을 첨가하며, (C) 혼합물을 성형함으로써 제조된다.

[0025] 또 다른 실시형태는 메살라민 입자 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약이며, 메살라민 입자는 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ (또는 바람직하게 약  $0.2\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ )이다. 하나의 실시형태에 따르면, 좌약의 약물 부하는 바람직하게 35% 내지 50%(또는 약 37% 내지 약 46%)의 범위이다. 바람직하게, 메살라민 입자는 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L(USP <616>으로 측정함)의 범위이다. 상기 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중  $40^\circ\text{C}$ , 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 적어도 약 75중량%의 메살라민을 방출할 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중  $40^\circ\text{C}$ , 패들 회전속도 125rpm, 2회 내지 8회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 적어도 약 75중량%의 메살라민을 방출할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 상기 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중  $40^\circ\text{C}$ , 패들 회전속도 125rpm, 7회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 적어도 약 75중량%의 메살라민을 방출할 수 있다. 하나의 실시형태에서, 표면적은 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  또는  $0.2\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 이다. 다른 실시형태에서, 표면적은  $1.3\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ 이다.

[0026] 하나의 실시형태에서, 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$ (또는  $0.2\text{m}^2/\text{g}$ ) 내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ 인 메살라민 입자를 함유하는 메살라민 좌약은, pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중  $40^\circ\text{C}$ , 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때

[0027] (a) 용해 10분 후 15.0%(w/w) 내지 95.1%(w/w)의 메살라민,

[0028] (b) 용해 20분 후 적어도 27.9%(w/w)의 메살라민, 및/또는

[0029] (c) 용해 30분 후 적어도 32.5%(w/w)의 메살라민

[0030] 을 방출한다. 예를 들어, 메살라민 좌약은 1g 또는 1.5g의 메살라민을 함유한다.

[0031] 다른 실시형태에서, 메살라민 좌약은 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$ (또는  $0.2\text{m}^2/\text{g}$ ) 내지 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 인 메살라민 입자를 함유하고, pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중  $40^\circ\text{C}$ , 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때

[0032] (a) 용해 20분 후 적어도 41.4%(w/w)의 메살라민, 및/또는

[0033] (b) 용해 30분 후 적어도 62.3%(w/w)의 메살라민

[0034] 을 방출한다. 예를 들어, 메살라민 좌약은 1g 또는 1.5g의 메살라민을 함유한다.

[0035] 또 다른 실시형태에서, 메살라민 좌약은 표면적이 약  $1.3\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ 인 메살라민 입자를 함유하고, pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중  $40^\circ\text{C}$ , 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때

- [0036] (a) 용해 10분 후 19.1%(w/w) 내지 40.3%(w/w)의 메살라민,
- [0037] (b) 용해 20분 후 27.9%(w/w) 내지 70.7%(w/w)의 메살라민, 및/또는
- [0038] (c) 용해 30분 후 32.5%(w/w) 내지 94.8%(w/w)의 메살라민

[0039] 을 방출한다. 예를 들어, 메살라민 좌약은 1g 또는 1.5g의 메살라민을 함유한다.

[0040] 또 다른 실시형태는 1.1g 내지 2.5g의 메살라민 입자 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메살라민 직장 좌약이며, 메살라민 입자는 (i) 표면적이 약  $0.1\text{m}^2/\text{g}$  내지 약  $2.8\text{m}^2/\text{g}$ 이거나, (ii) 탭 밀도가 약 600g/L 내지 약 800g/L의 범위(USP <616>으로 측정함)이거나, 또는 (iii) 둘 다이다. 바람직하게, 상기 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40°C, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 1시간 이내에 적어도 약 85중량의 메살라민을 방출한다. 상기 좌약 중 약물 부하는, 예를 들어 25% 내지 50%(예를 들어, 35% 내지 50%)일 수 있다. 상기 좌약은 임의의 상기 언급한 양의 메살라민, 예를 들어 약 400mg 내지 3000g의 메살라민을 함유할 수 있다. 하나의 실시형태에서, 상기 좌약은 약 400mg 내지 약 800mg의 메살라민을 함유한다. 다른 실시형태에서, 상기 좌약은 약 1.1g 내지 약 2.5g의 메살라민을 함유한다.

[0041] 본 발명의 좌약(상기 언급된 모든 실시형태를 포함함)은 예를 들어 약 400mg 또는 500mg 내지 약 3g의 메살라민을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 좌약은 500mg, 600mg, 750mg, 800mg, 또는 1g, 1.1g, 1.2g, 1.3g, 1.4g, 1.5g, 1.6g, 1.7g, 1.8g, 1.9g, 2.0g, 2.1g, 2.2g, 2.3g, 2.4g, 또는 2.5g의 메살라민을 포함할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 실시예 3에서 제조된 용융된 혼합물의 점도 대 상기 용융된 혼합물을 제조하는데 사용된 메살라민의 탭 밀도를 나타내는 그래프이다.

도 2는 실시예 4에서 제조된 용융된 혼합물의 점도 대 상기 용융된 혼합물을 제조하는데 사용된 메살라민의 탭 밀도를 나타내는 그래프이다.

도 3은 실시예 3 및 실시예 4에서 제조된 용융된 혼합물의 점도 대 상기 용융된 혼합물을 제조하는데 사용된 메살라민의 탭 밀도를 나타내는 그래프이다.

도 4 내지 도 9는 탭 밀도가 680g/L 또는 730g/L인 메살라민 및 상승 용점이 32°C 내지 33.5°C(Witepsol®H-12) 또는 33.5°C 내지 35.5°C(Witepsol®H-15)인 경질 지방으로 제조된 약물 부하가 33%, 37% 및 42%인 메살라민 좌약의 용해 프로파일을 나타낸다.

도 10은 탭 밀도가 730g/L인 메살라민 및 상승 용점이 32°C 내지 33.5°C(Witepsol®H-12)인 경질 지방으로 제조된 약물 부하가 42% 및 44%인 메살라민 좌약의 용해 프로파일을 나타낸다.

도 11a는 23%의 약물 부하로 실시예 7A에서 제조된 메살라민 좌약으로부터 30분 후에 용해된 메살라민의 백분율 대 메살라민의 표면적을 나타내는 그래프이며, 용해는 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 37.3°C, 패들 회전속도 100rpm, 7회 싱커 회전에서 USP 장치 #2를 이용하여 측정하였다.

도 11b는 23%의 약물 부하로 실시예 7B에서 제조된 메살라민 좌약으로부터 시간의 경과에 따라 용해된 메살라민의 백분율을 나타내는 그래프이며, 상기 메살라민은 다양한 표면적을 가진다.

도 12는 33%의 약물 부하로 실시예 8에서 제조된 메살라민 좌약으로부터 용해된 메살라민의 백분율 대 메살라민의 표면적을 나타내는 그래프이다.

도 13은 33%의 약물 부하로 실시예 8에서 제조된 메살라민 좌약으로부터 시간의 경과에 따라 용해된 메살라민의 백분율을 나타내는 그래프이며, 상기 좌약 중 메살라민의 입자는 다양한 표면적을 가진다.

도 14는 42%의 약물 부하로 실시예 8에서 제조된 메살라민 좌약으로부터 시간의 경과에 따라 용해된 메살라민의 백분율을 나타내는 그래프이며, 상기 좌약 중 메살라민의 입자는 다양한 표면적을 가진다.

도 15는 39% 내지 42%의 약물 부하로 실시예 9에서 제조된 메살라민 좌약으로부터 시간의 경과에 따라 용해된 메살라민의 백분율을 나타내는 그래프이며, 상기 좌약 중 메살라민의 입자는 다양한 표면적을 가진다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0043] 정의
- [0044] 용어 "메살라민"은 5-아미노살리실산(5-ASA)을 지칭한다. 하나의 실시형태에 따르면, 메살라민은 약 5 $\mu$ m 내지 약 11 $\mu$ m의 X10, 약 25 $\mu$ m 내지 약 45 $\mu$ m의 X50, 및 약 85 $\mu$ m 내지 약 100 $\mu$ m의 X90의 입도 분포를 가진다.
- [0045] 용어 "약물 부하"는 좌약의 총 중량에 대한 메살라민의 중량%를 지칭한다.
- [0046] 본원에서 사용된 용어 "환자"는 임의의 포유동물, 바람직하게는 인간을 지칭한다. 메살라민으로 치료될 환자는 사실 인간 집단의 남성 또는 여성의 임의의 환자일 수 있으며, 이는 어린이, 성인 또는 노인으로 나뉠 수 있다. 이들 환자군 중 임의의 하나는 본 발명의 실시형태와 관련된다.
- [0047] 본원에서 사용된 용어 "치료"는, 질환 또는 병태로 괴로워하거나 또는 질환 또는 병태에 쉽게 걸릴 수 있지만, 아직 질환 또는 병태의 임상적 또는 준임상적인 증상을 경험하거나 또는 나타내지 않은 환자에서 질환 또는 병태의 임상적 증상의 출현을 예방 또는 지연시키는 것을 지칭한다. "치료"는 또한 질환 또는 병태를 억제하는 것, 즉 이의 진행 또는 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상을 막거나 또는 감소시키는 것을 지칭한다. "치료"는 또한 질환 또는 병태를 완화시키는 것, 즉 질환 또는 병태 또는 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 경감을 야기하는 것을 지칭한다. 치료될 환자에 대한 이점은 통계적으로 유의하거나 또는 환자 및/또는 의사에게 적어도 인지될 수 있다.
- [0048] 활성 케양성 직장염의 증상은 이에 한정되는 것은 아니지만, 복통, 설사, 직장 출혈, 장의 불완전한 배변감, 이 급후증, 체중 감소, 열, 식욕 부진, 피로, 및 기타 보다 심각한 합병증, 예를 들어 탈수, 빈혈 및 영양실조를 포함한다. 다수의 이러한 증상은 정량 분석(예컨대, 체중 감소, 열, 빈혈 등)된다. 일부 증상은 혈액 검사로부터 용이하게 측정된다(예컨대, 빈혈).
- [0049] 달리 명시되지 않는다면, 탭 밀도는 USP 탭 밀도 시험(USP tapped density test) <616>에 의해 측정된다.
- [0050] 제형
- [0051] 메살라민(예컨대, 분말 형태)은 통상적으로 좌약 기체, 예를 들어 경질 지방 중에 분산된다. 좌약 기체는 유성 또는 지방성 기체일 수 있다. 이용될 수 있는 통상적인 좌약 기체는 테오브로마 오일, 경질 지방, 지방산의 글리세리드, 글리세롤-젤라틴 기체, 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 경질 지방 기체는 이에 한정되는 것은 아니지만, 지방산의 에스테르화에 의해 얻어지는 모노글리세리드, 디글리세리드 및 트리글리세리드의 에스테르화 혼합물을 포함한다(European Pharmacopoeia, 3rd edition 1997, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, p.1022; The United States Pharmacopoeia, USP 23, NF18). 이러한 경질 지방은 예를 들어 상표명 Witepsol<sup>®</sup> 예컨대, Witepsol<sup>®</sup>H12 및 H15) 하에서 상업적으로 입수가 가능하다. 바람직한 좌약 기체는 경질 지방(예컨대, 경질 지방 NF)이다.
- [0052] 바람직한 경질 지방 기체는 이에 한정되는 것은 아니지만, 포화 C<sub>9-18</sub> 지방산의 모노글리세리드, 디글리세리드 및 트리글리세리드의 혼합물을 함유하는 경질 지방을 포함한다. 경질 지방 기체는 식물 기원의 지방산, 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 사슬 내 20개 내지 24개 옥시에틸렌기를 포함하는 마크로폴 에테르, 예컨대 폴리옥실-20-세토스테아릴 에테르, 및 글리세리드, 예컨대 글리세릴 리시놀리에이트에 의하여 에스테르화함으로써 얻어지는 경질 지방을 포함할 수 있다.
- [0053] 기타 적합한 좌약 기체는 이에 한정되는 것은 아니지만, 코코아 버터, 라우르 오일, 우지, 경질 지방, 및 상기한 임의의 것의 임의의 조합을 포함한다.
- [0054] 좌약의 약물 부하는 바람직하게 35% 또는 37% 내지 50%이다. 하나의 실시형태에 따르면, 약물 부하는 약 37% 내지 약 46%의 범위이다. 다른 실시형태에 따르면, 약물 부하는 약 39% 내지 약 45%의 범위이다. 또 다른 실시형태에서, 약물 부하는 약 41% 내지 약 43%의 범위이다. 예를 들어, 상기 좌약은 약 1300mg 내지 약 1500mg의 좌약 기체(바람직하게는 경질 지방) 중에 분산된 약 1000mg의 메살라민을 함유할 수 있다.
- [0055] 상기 좌약의 총 중량은 바람직하게 약 2250mg 내지 약 2700mg, 보다 바람직하게는 약 2250mg 내지 약 2500mg의 범위이다. 하나의 실시형태에 따르면, 상기 좌약은 총 중량의 범위가 약 2300mg 내지 약 2500mg이다.
- [0056] 상기 좌약은 바람직하게 매끄러운 어뢰형(torpedo-shaped)이다.

- [0057] 상기 좌약의 용점은 일반적으로 환자의 신체에서 녹기에 충분하며, 통상적으로 약 37°C 이하이다.
- [0058] 제조방법
- [0059] 본 발명의 메살라민 좌약은 하기와 같이 제조될 수 있다. 메살라민은 용융된 형태로 좌약 기재 중에 분산되며, 그 다음 적합한 주형, 예를 들어 PVC, 폴리에틸렌, 또는 알루미늄 주형 내로 부어진다. 예를 들어, 메살라민은 약 35°C 내지 약 50°C, 바람직하게는 약 40°C 내지 약 44°C의 온도에서 좌약 기재 중에 분산될 수 있다. 메살라민은 좌약 기재 중에 혼입되기 전에 분쇄되거나 또는 체질될 수 있다.
- [0060] 원한다면, 예를 들어 안정화제, 점도도 개선 첨가제 또는 좌약 기재 중에 메살라민을 균일하게 분배시키는 보조제와 같은 추가적인 약학적으로 허용가능한 보조제가 첨가될 수 있다. 선택적으로 상기 좌약은 포장 전에, 예를 들어 세틸 알코올, 마크로골 또는 폴리비닐 알코올 및 폴리스orb레이트로 코팅되어 봉해 시간 또는 유효성을 증가시키거나 또는 스토리지에 대한 부착을 감소시킬 수 있다.
- [0061] 바람직하게, 용융된 메살라민 분산물의 샘플의 점도는 품질 관리를 위해 제조 과정에서 결정된다. 예를 들어, 점도 컷 오프는 약 5000cps 내지 약 10000cps일 수 있다. 하나의 실시형태에 따르면, 점도가 약 10000cps 이하인 용융된 메살라민 분산물의 배치는 허용가능한 것으로 고려될 것이지만, 점도가 10000cps 초과인 용융된 메살라민 분산물의 배치는 허용되지 않을 것이다(따라서, 폐기될 수 있다). 다른 실시형태에 따르면, 점도가 약 5000cps 이하인 용융된 메살라민 분산물의 배치는 허용가능한 것으로 고려될 것이다.
- [0062] 또한 용융된 메살라민 분산물을 제조하는데 사용되는 메살라민의 탭 밀도는 바람직하게 생산 전에 모니터링되어 메살라민의 탭 밀도가 적어도 약 600g/L이고 바람직하게는 약 600g/L 내지 800g/L인 것을 확실하게 한다. 유사하게, 용융된 메살라민 분산물을 제조하는데 사용되는 메살라민의 표면적은 바람직하게 생산 전에 모니터링되어 표면적이 원하는 범위, 예컨대 약 0.1m<sup>2</sup>/g(또는 0.2m<sup>2</sup>/g) 내지 2.8m<sup>2</sup>/g(또는 약 0.1m<sup>2</sup>/g(또는 0.2m<sup>2</sup>/g) 내지 1.3m<sup>2</sup>/g, 또는 약 0.1m<sup>2</sup>/g(또는 0.2m<sup>2</sup>/g) 내지 약 0.8m<sup>2</sup>/g, 또는 약 0.1m<sup>2</sup>/g(또는 0.2m<sup>2</sup>/g) 내지 약 0.5m<sup>2</sup>/g, 또는 약 0.6m<sup>2</sup>/g 내지 약 1.0m<sup>2</sup>/g)인 것을 확실하게 한다. 바람직하게, 메살라민은 정제로 압축하는데 적합한 과립의 형태가 아니다. 오히려, 메살라민은 바람직하게 미응집 침상 결정의 분말 형태이다.
- [0063] 생산된 각각의 배치로부터의 하나 이상의 샘플 좌약은 바람직하게 품질 관리를 위해 본 발명의 용해 방법에 의해 시험된다. 바람직한 실시형태에 따르면, 각각의 배치로부터의 샘플은 적어도 약 75중량% 또는 80중량%의 메살라민이 2시간 이내에 용해하는지 여부를 결정하기 위해 시험된다.
- [0064] 치료 방법
- [0065] 메살라민 좌약은 이를 필요로 하는 환자에서, 궤양성 대장염, 예를 들어 활성 궤양성 직장염을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 바람직하게, 메살라민 좌약은 궤양성 대장염의 증상을 감소시키기 위해 충분한 양 및 빈도로 투여된다.
- [0066] 메살라민 좌약은 또한 궤양성 대장염(예를 들어 활성 궤양성 직장염)에 대한 위험이 있는 환자에게 예방을 위하여 투여될 수 있다. 바람직하게, 메살라민 좌약은 궤양성 대장염의 증상의 개시를 지연 또는 예방하기에(예컨대, 복통, 설사, 직장 출혈, 체중 감소, 열, 식욕 부진, 탈수, 빈혈 또는 영양실조, 또는 이의 임의의 조합의 개시를 지연 또는 예방하기에) 충분한 양 및 빈도로 투여된다.
- [0067] 상기 방법에서, 메살라민 좌약은 바람직하게 하루에 1번, 보다 바람직하게는 취침시 하루에 1번 투여된다. 상기 좌약은 또한 바람직하게 가능하다면 1시간 내지 3시간 이상 동안 유지된다. 치료는 예를 들어 3일 내지 21일 동안 하루에 1번으로 단기간일 수 있거나, 또는 예를 들어 3주 내지 6주 동안 하루에 1번으로 보다 장기간일 수 있다.
- [0068] 하기 실시예는 제한 없이 본 발명을 예시한다. 모든 백분율은 달리 지시되지 않는다면 중량%이다.
- [0069] 실시예 1
- [0070] (하기 기술된 절차에 따라 제조된 것과 같은) 1000mg 메살라민 좌약의 용해 프로파일은 (USP 장치 #2를 사용하여 하기 표 1에 나타낸) 3가지 상이한 방법으로 측정하였다. 하기 논의된 바와 같이, 본 발명의 용해 방법(방법 2)만이 일관된 결과를 산출하였다.

표 1

파라미터	방법 1	방법 2	방법 3
인산 완충액	0.05M	0.2M	0.2M
온도	37℃	40℃	37℃
패들 회전속도	100rpm	125rpm	100rpm
싱커 회전수	7 회	3 회	3 회
pH	7.5	7.5	7.5

[0071]

[0072]

1000mg 메살라민 좌약의 제조

[0073]

1000mg 메살라민 좌약을 하기 절차에 의해 제조하였다. 혼합 탱크에 경질 지방 NF(Witepsol®

15) 200.0kg을 첨가하였다. 탱크 자켓을 통해 스팀을 재순환시킴으로써 배치를 58℃ 내지 62℃로 가열하기 시작하였다. 목표 온도는 60℃이다. 생성물이 녹기 시작할 때 12Hz에서 스위프(sweep)으로 혼합하기 시작하였다. 58℃ 내지 62℃로 계속 가열하였다(목표 온도 60℃). 생성물이 녹을 때 60Hz로 스위프를 증가시키면서, 생성물이 완전히 용융할 때까지 혼합하였다. 핫 박스를 사용하여 58℃ 내지 62℃에서 온도를 유지하면서 최소한 30분 동안 혼합하였다(표적 60℃). 자켓을 통해 대략 34℃ 내지 40℃에서 수돗물을 재순환시킴으로써 40℃ 내지 44℃로 배치의 온도를 조정하였다. 핫 박스를 사용하여 이 온도에서 배치를 유지하였다(표적 42℃). 상기 온도를 조정하면서, 스위프를 멈추고, 하나의 7" x 7" 블레이드가 있는 프로프 믹서(prop mixer)를 설치하였으며, 스위프를 60Hz로 다시 시작하였다. 12Hz에서 프로프로 혼합하기 시작하고 스위프를 30Hz로 조정하였다.

[0074]

혼합 탱크에 메살라민 분말 USP 100.0kg을 천천히 혼합하였다. 분말을 첨가하는 동안, 탱크내 생성물 수준이 증가할 때 폭기를 최소화하면서, 스위프를 35Hz로, 프로프를 35Hz로 천천히 증가시켰다. 분말의 첨가를 35분 내지 60분 간격에 걸쳐서 실행하였다.

[0075]

최소한 60분 동안 혼합하였다. 혼합 기간 동안, 큰 포트를 사용하여 하부 밸브를 통해 생성물을 플러싱하였다. 생성물이 시작적으로 균일하게 될 때까지 혼합 간격 내내 계속 플러싱하였다. 생성물을 혼합 탱크로 되돌려 놓았다.

[0076]

탱크 자켓을 통해 수돗물을 대략 50℃ 내지 55℃에서 재순환시킴으로써 배치의 온도를 43℃ 내지 45℃로 조정하였고, 또는 필요하다면 핫 박스를 사용하였다. 플라스틱 비커에서 대략 600g을 취하여 탱크의 하부 밸브로부터 제조 과정의 샘플링을 실행하였다. 핫 박스를 연결하고 배치의 온도를 43℃ 내지 45℃로 유지하도록 설정하였다. 스위프를 30Hz 내지 36Hz로, 프로프를 20Hz 내지 30Hz로 조정하여 생성물의 통기를 방지하였다.

[0077]

각각의 주형을 충전하였다. 작동하고 25분 내지 35분 마다 충전 헤드(14개의 연속적인 좌약) 당 1개의 좌약을 제거하였다. 개별적인 좌약의 충전 중량은 2.85g 내지 3.15g이어야 한다.

[0078]

결과

[0079]

1000mg 메살라민 좌약의 용해 프로파일은 방법 1 및 방법 2에 의해 측정하였다. 결과는 각각 표 2 및 표 3에 나타내어져 있다.

표 2

시간	샘플 1	샘플 2	샘플 3
10 분	10.5	11.8	11.3
20 분	22.4	20.9	21.8
30 분	32.9	27.4	29.3
60 분	54.6	42.8	44.5
90 분	66.8	54.2	56.3
120 분	77.2	63	65.9
평균 및 SD (120 분 후)	용해된 약물 68.70%(SD=7.50)		

[0080]

표 3

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	평균	SD
60 분	92.2	93	96.8	93.7	93.4	93.2	92.8	93.8	84	97.2	94.4	96.6	93.4	3.4
120 분	97.3	97.6	98.1	97.9	95.5	98.6	98.1	97.9	97.9	98.1	97.9	98.4	97.8	0.8
240 분	97.5	98.2	97.7	97.2	97	98.6	98.1	97.3	97.8	97.3	97.2	97.8	97.6	0.5

[0081]

[0082] (SD=표준 편차)

[0083] 120분 후 용해 값에서의 가변성은 방법 1에 의해 측정된 경우보다 방법 2에 의해 측정된 경우에 상당히 더 낮았다.

[0084] 이러한 낮은 가변성은 정상(25℃ 및 60% 상대 습도) 저장 조건 및 가속(30℃ 및 60% 상대 습도) 저장 조건 하에서 1000mg에 대하여 실행된 방법 2 및 방법 3을 사용하여 용해 검사에 의해 추가로 나타내었다. 결과는 각각 표 4 및 표 5에서 제공하며, 방법 2는 최소한의 인트라롯(intra-lot) 및 배치-배치 가변성이 있는 재생가능한 용해 값을 제공함을 나타낸다.

표 4

배치 1(23.5개월, 25℃/60% RH)

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	평균(%)	SD
60 분	97.8	96.8	98	99.2	98.2	98.6	98.1	0.8
120 분	98.7	98.9	98.5	99.2	98.3	98.2	98.6	0.4
240 분	98.3	98.5	98.1	98.6	97.5	987.7	98.1	0.4

배치 2(14.5개월, 25℃/60% RH)

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	평균(%)	SD
60 분	97.6	97.5	98.2	98.2	97.6	97.1	97.7	0.4
120 분	97.1	97.5	97.9	97.9	98.3	97.2	97.7	0.5
240 분	97.3	96.7	97.4	97.4	97.7	96.9	97.2	0.4

배치 3(4개월, 25℃/60% RH)

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	평균(%)	SD
60 분	98.5	96.7	91	92.2	96.7	98.2	95.6	3.2
120 분	98.9	98.7	94.4	98.7	98.7	98.6	98.0	1.8
240 분	98.5	98.2	96	97.3	97.7	97.8	97.6	0.9

배치 4(2.5개월, 25℃/60% RH)

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	평균(%)	SD
60 분	99.3	99.5	100.3	99.3	98.7	99.6	99.5	0.5
120 분	98.8	98.9	99.9	99.4	98.4	99.6	99.2	0.6
240 분	98.5	98.9	99.4	98.6	97.8	99.1	98.7	0.6

배치 5(4.5개월, 25℃/60% RH)

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	평균(%)	SD
60 분	100.8	101.7	101.3	101.4	101.3	101.4	101.3	0.3
120 분	100.2	101.4	100.9	101	101.1	101.8	101.1	0.5
240 분	100.2	100.5	100.5	100.5	100.8	101.1	100.6	0.3

배치 6(4.5개월, 25℃/60% RH)

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	평균(%)	SD
60 분	99.7	99.8	99.3	101.1	100	100.3	100.0	0.6

[0085]

120 분	98.7	99.9	99.8	100.8	100.1	100.1	99.9	0.7
240 분	98.5	99.4	99.7	100.6	99.8	99.4	99.6	0.7

배치 7(4.5개월, 25℃/60% RH)

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	평균(%)	SD
60 분	99.7	99.9	99.2	100.5	99.4	99.6	99.7	0.5
120 분	100	99.7	99.6	100.4	99.1	99.7	99.8	0.4
240 분	99.7	99	99	99.5	98.7	98.8	99.1	0.4

배치 8(3.5개월, 30℃/60% RH)

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	평균(%)	SD
60 분	100.8	100.3	100.7	101	101	100.7	100.8	0.3
120 분	100.6	99.9	100.5	100.6	100.6	100.3	100.4	0.3
240 분	99.9	99.2	99.9	100	100	99.5	99.8	0.3

배치 9(3.5개월, 30℃/60% RH)

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	평균(%)	SD
60 분	100	99.9	100.2	99.7	99.8	99.8	99.9	0.2
120 분	99.7	99.4	100	99.4	100	99.5	99.7	0.3
240 분	99.3	98.8	99.4	99	99.2	98.9	99.1	0.2

배치 10(3.5개월, 30℃/60% RH)

시간	#1	#2	#3	#4	#5	#6	평균(%)	SD
60 분	99.3	98.9	99.9	99.8	99.6	99.3	99.5	0.4
120 분	99.6	98.7	99.1	99.6	99.1	99.7	99.3	0.4
240 분	99.1	98.4	98.6	99.2	98.7	99.1	98.9	0.3

[0086]

표 5

배치 번호 및 저장 조건	샘플 번호 (배치 내) (120분에서 취한 샘플)						평균	SD
	1	2	3	4	5	6		
11 25℃/60% RH에서 6개월	101.5	102.4	102.5	101.5	100.9	100.6	101.6	0.8

[0087]

배치 번호 및 저장 조건	샘플 번호 (배치 내) (120분에서 취한 샘플)						평균	SD
	1	2	3	4	5	6		
12 25℃/60% RH에서 6개월	101.3	100.3	101.3	102.3	100.3	100.0	100.9	0.9
13 25℃/60% RH에서 6개월	100.4	99.7	98.6	100.3	98.8	99.8	99.6	0.8
14 25℃/60% RH에서 25개월	98.2	99.3	98.9	97.2	99.1	98.8	98.6	0.8
15 25℃/60% RH에서 16개월	92.4	98.4	97.6	97.3	96.7	92.0	95.7	2.8
16 25℃/60% RH에서 5개월	98.4	96.4	95.5	96.8	99.6	96.9	97.3	1.5
17 25℃/60% RH에서 23개월	99	98	97	100	99	81	95.7	7.3
18 25℃/60% RH에서 23개월	101	103	100	103	100	102	101.5	1.4
19 25℃/60% RH에서 20개월	101	102	101	103	100	102	101.5	1.0
20 30℃/60% RH에서 6개월	97	102	97	95	99	96	97.7	2.5
21 30℃/60% RH에서 6개월	94	94	72	81	91	106	89.7	11.8
22 30℃/60% RH에서 6개월	85	92	93	89	94	75	88.0	7.2
23 30℃/60% RH에서 6개월	85	90	97	91	96	85	90.7	5.2
24 30℃/60% RH에서 6개월	75	50	66	72	61	40	60.7	13.4

[0088]

배치 번호 및 저장 조건	샘플 번호 (배치 내) (120분에서 취한 샘플)						평균	SD
	1	2	3	4	5	6		
25 30℃/60% RH에서 6개월	73	97	60	89	87	81	81.2	13.1

[0089]

[0090]

방법 3에 따라서 측정될 때 가장 높은 가변성을 보이는 3가지 배치, 즉 배치 21, 배치 24 및 배치 25로부터의 샘플은 비교를 위하여 방법 2로 시험하였다. 결과는 표 6에 나타내어져 있다.

**표 6**

배치	샘플 번호(배치 내) (120 분에서 취한 샘플)						평균	SD
	1	2	3	4	5	6		
21	100	100	100	100	101	101	100.3	0.52
24	101	101	101	101	101	102	101.2	0.41
25	100	100	101	100	99	100	100.0	0.63

[0091]

[0092] 이러한 결과는 방법 2가 방법 3보다 더 신뢰성이 있고 덜 가변적인 용해 결과를 산출함을 나타낸다.

[0093] **실시예 2**

[0094] 실시예 1에서 제조된 1000mg 메살라민 좌약의 용해 프로파일은 실시예 1에 기술된 방법 1에 따라 측정되었다.

[0095] 결과는 하기 표 7에 나타내어져 있다.

**표 7**

1000mg 좌약
120 분에서,
평균: 73% + 10.3(SD)
범위: 54.8%~97.1%

[0096]

[0097] **실시예 3**

[0098] 다음 실험은 메살라민 분말 출발 재료의 탭 밀도가 좌약을 형성하는데 사용된 용융 혼합물의 점도에 상당히 영향을 미치는지를 결정하기 위하여 수행되었다. 일반적으로, 점도가 약 5000cps 내지 약 10000cps 초과인 용융된 혼합물은 좌약 충전 동안 유동상의 문제가 있고 내용물 균일성의 문제점과 함께 작게 포집된 기포가 좌약의 표면으로 형성되도록 하여 심미적으로 덜 바람직한 생성물을 초래하게 됨이 발견되었다.

[0099] 메살라민의 몇몇 로트의 탭 밀도는 USP 탭 밀도 시험 <616>에 의해 측정되었고 하기 표 8에 나타내어져 있다.

**표 8**

메살라민 로트	탭 밀도(g/ml)
A	0.81
B	0.72
C	0.68
D	0.39
E	0.68
F	0.46
G	0.60

[0100]

[0101] 용융된 혼합물은 메살라민 로트 A, B 및 E를 사용하여 실시예 1에 기술된 절차에 의해 제조하였다. 용융된 혼합물은 하기 표 9에 기록된 점도를 가졌다.

표 9

용융된 혼합물 로트 번호	메살라민 로트	메살라민 탭 밀도(g/ml)	점도(cps)
1	A	0.81	429
2	B	0.72	468
3	E	0.68	1010

[0102]

[0103] 메살라민 로트 C 내지 G의 조합으로 제조된 용융된 혼합물을 제조하였고, 이들은 하기 표 10에 기록된 점도를 가졌다. 각각의 메살라민 로트의 개별적인 탭 밀도는 각각의 로트의 양에 기초하여 합성물의 탭 밀도(CTD)를 계산하는데 사용하였다. 계산된 CTD는 하기 식에 의해 표현될 수 있으며,

[0104]  $(CDF)_1 + (CDF)_2 + \dots + (CDF)_n = CTD$

[0105] 여기에서 CTD는 합성물의 탭 밀도이고, CDF는 기여 밀도 인자(contributed density factor)로서 사용된 총 약물/100 x TD(%)이며, TD는 측정된 탭 밀도이고, n은 사용된 약물 로트의 수이다.

표 10

용융된 혼합물 로트 번호	메살라민 로트	사용된 메살라민(Kg)	TD(g/ml)	CTD(g/ml)	점도(cps)
4	C	82.5	0.68	0.62	1680
	D	17.5	0.37		
5	D	61.0	0.37	0.44*	13300
	E	17.0	0.68		
	F	22.0	0.46		
6	G	100.0	0.60	0.60	1730

[0106]

[0107] \*주: 사용된 3가지 메살라민 로트의 CTD의 정확성은 동일한 비율로 분리된 메살라민 분말 블렌드의 탭 밀도를 측정함으로써 확인하였다. 결과는 0.44g/ml인 것과 비교하여 0.43g/ml이었다.

[0108] 표 9 및 표 10으로부터 밀도-점도 데이터를 합하여 플롯팅하여(도 1) 2개의 파라미터에 대한 상관관계를 평가하였다. 이들 데이터는 상관계수가 0.9743인 확실한 랭크-순위 역관계를 나타낸다. 특히, 0.60g/ml에서 0.44g/ml로 CTD의 감소는 1730cps에서 13300cps로 점도를 7배 증가시켰다(표 10에서 용융된 혼합물 로트 번호 5 및 6 참조).

[0109] **실시예 4**

[0110] 실시예 3에 기술된 절차는 하기 표 11에 나타난 메살라민 로트 번호 1 내지 8로 반복하였다. 결과는 표 11 및 도 2에 나타내어져 있다. 도 2의 상관곡선으로부터, 5000cps의 점도는 약 0.50g/ml의 탭 밀도에 일치한다.

표 11

메살라민 로트 번호	탭 밀도(g/ml)	점도(cps)
1	0.45	13845
2	0.53	1755
3	0.44	19500
4	0.36	37100
5	0.40	47500
6	0.40	26910
7	0.36	37830
8	0.37	33735

[0111]

- [0112] 밀도 대 점도의 상관관계는 본질적으로 랭크-순위이고 2개 파라미터의 역 관계를 입증한다(상관계수=0.8803).
- [0113] 실시예 3 및 실시예 4로부터의 탭 밀도 및 점도 데이터(표 9 내지 표 11)를 합하여 도 3에 그래프로 나타내었다. 합한 데이터는 메살라민 분말의 탭 밀도 및 약물-경질 지방 분산물의 제조 과정 중의 점도에 대한 영향 사이의 강한 상관관계(상관 계수=0.9343)를 명백하게 나타낸다.
- [0114] **실시예 5**
- [0115] 좌약 기재로서 Witepsol®  
H-15 또는 Witepsol®  
H-12(경질 지방 NF)를 사용하여 1g 메살라민 좌약을 약물 부하 33%, 37%, 42% 및 44%로 실시예 1에 기술된 절차에 의해 제조하였다. 모든 좌약은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40°C, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 좌약 내에 함유된 적어도 75중량%의 메살라민을 방출하였다(표 #1의 방법 #2).
- [0116] 도 4 및 5는 탭 밀도가 680g/L인 메살라민 및 Witepsol®  
H-15로 제조된 약물 부하가 33%, 37% 및 42%인 메살라민 좌약의 용해 프로파일을 나타낸다.
- [0117] 도 6은 탭 밀도가 730g/L이고 공급자 2, 등급 B인 메살라민 및 Witepsol®  
H-15로 제조된 약물 부하가 33%, 37% 및 42%인 메살라민 좌약의 용해 프로파일을 나타낸다.
- [0118] 도 4 내지 도 6에 대하여 상기 기술된 좌약의 제조에 사용된 메살라민 및 경질 지방의 제조 과정 중 용융된 혼합물은 하기 표 12에 기록된 점도를 가졌다. 좌약은 공급자 2로부터의 등급 C 및 등급 D로 만들 수 없었다. 등급 C 및 등급 D는 정제로의 메살라민의 압축을 위해 고안되었고, 좌약의 제조를 위해 필요한 경질 지방 중 현탁액의 제조에 적합하지 않은 것으로 밝혀졌다.

**표 12**

공급원	탭 밀도 g/L	약물 부하 (% w/w)	분산물 점도 (Cps)
공급자 1	0.68	33	694
		37	1131
		42	2512
공급자 2, 등급 A	0.68	33	595
		37	1084
		42	2553
공급자 2, 등급 B	0.73	33	515
		37	845
		42	1911
공급자 2, 등급 C	0.58	33	매우 점성임
공급자 2, 등급 D	0.91	33	분산이 불량함

- [0119]
- [0120] 도 7은 탭 밀도가 680g/L(공급자 1 및 공급자 2에 의해 공급됨) 또는 730g/L(공급자 2, 등급 B)인 메살라민 및 Witepsol®  
H-15로 제조된 약물 부하가 42%인 메살라민 좌약의 용해 프로파일을 나타낸다.
- [0121] 도 8은 공급자 1의 탭 밀도가 680g/L인 메살라민 및 Witepsol®  
H-12(상승 융점이 32°C 내지 33.5°C) 또는 Witepsol®  
H-15(상승 융점이 33.5°C 내지 35.5°C)로 제조된 약물 부하가 33% 및 42%인 메살라민 좌약의 용해 프로파일을

나타낸다. 이는 또한 Witepsol®

H-12(상승 용점이 32℃ 내지 33.5℃)를 사용하여 제조된 탭 밀도가 730g/L인 공급자 2의 메살라민으로 제조된 약물 부하가 42%인 좌약을 비교한다.

[0122] 도 9는 탭 밀도가 680g/L(공급자 1) 또는 730g/L(공급자 2, 등급 B)인 메살라민 및 Witepsol®

H-12 또는 Witepsol®

H-15로 제조된 약물 부하가 42%인 메살라민 좌약의 용해 프로파일을 나타낸다.

[0123] 도 10은 탭 밀도가 730g/L(공급자 2, 등급 B)인 메살라민 및 Witepsol®

H-12로 제조된 약물 부하가 42% 및 44%인 대규모의 메살라민 좌약의 용해 프로파일을 나타낸다.

[0124] **실시예 6**

[0125] **고밀도 1000mg 메살라민 좌약**

[0126] 각각 1000mg 메살라민(USP) 및 1381mg Witepsol®

H-12(경질 지방 NF)를 함유하는 1g 메살라민 좌약을 하기 절차에 따라 제조하였다.

[0127] 경질 지방(Witepsol®

H-12, 65.25kg)을 주전자에 충전하고, 탱크 온도 75℃, 용융 온도 60℃, 냉각수 온도 48℃, 냉각 공기 온도 44℃, 용융 온도 45분 유지, 용융 온도에서 15분 혼합, 및 256rpm에서 60분 동안 유지하는 자동 모드로 작동시킴으로서 녹였다. 온도가 40℃ 내지 44℃에 도달할 때, 혼합 속도는 60rpm 내지 80rpm이고, 물 가열 탱크 온도는 71℃ 내지 79℃이며, 공급자 2의 등급 B 메살라민을 50분 내지 70분의 기간 동안 230rpm 내지 270rpm에서 계속 혼합하면서 천천히 첨가하였다. 그 다음 현탁액을 55분 내지 65분 동안(설정값 60분) 230rpm 내지 270rpm에서 혼합하였다. 혼합 시간 후에, 혼합 속도를 168rpm 내지 180rpm으로 조정하였다(설정값 175rpm).

[0128] 그 다음 주형을 채웠으며, 각각의 주형은 2.33g 내지 244g의 현탁액을 포함하였다. 그 다음 주형을 5분 내지 10분 동안 20℃에서 냉각하였다.

[0129] PVC/PE 용기에서 열 밀봉한 1g 좌약(구멍당 2.3mL 용량)을 25±2℃, 60±5% 상대 습도에서 3개월 동안 저장하였다. 좌약은 안정적인 것으로 발견되었고, pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정할 때 용해 2시간 이내에 적어도 80중량%의 메살라민을 방출하였다.

[0130] **실시예 7A**

[0131] 다양한 표면적을 가지고 약물 부하가 23%인 500mg 메살라민을 함유하는 좌약은 적절한 혼합 속도를 사용하여 실시예 1에 기술된 절차에 의해 제조하였다. 메살라민의 표면적은 0.395m<sup>2</sup>/g 내지 2.799m<sup>2</sup>/g의 범위이었다. 30분에 용해된 메살라민의 백분율은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 37.3℃, 패들 회전속도 100rpm, 7회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정하였다. 결과는 도 11a에 나타내어져 있다.

[0132] **실시예 7B**

[0133] 시간 경과에 따라 방출된 메살라민의 백분율은 또한 각각의 좌약에 대하여 측정되었고, 용해는 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 7회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정하였다. 결과는 도 11b에 나타내어져 있다.

[0134] **실시예 8**

[0135] 약물 부하가 33%로, 다양한 표면적을 가지는 1000mg 메살라민 및 Witepsol®

H-15(경질 지방 NF)를 함유하는 좌약은 실시예 1에 기술된 절차에 의해 제조하였다. 메살라민의 표면적은 0.268m<sup>2</sup>/g 내지 2.799m<sup>2</sup>/g의 범위이었다. 30분에 용해된 메살라민의 백분율은 pH 7.5에서의 0.2M 인산 완충액 중 40℃, 패들 회전속도 125rpm, 3회 싱커 회전에서 USP 장치 #2로 측정하였다. 결과는 도 12에 나타내어져 있다.

[0136] 10분, 20분 및 30분 후 방출된 메살라민의 백분율은 또한 각각의 좌약에 대하여 측정되었다. 결과는 도 13에 나타내어져 있다.

[0137] 약물 부하가 42%로, 다양한 표면적을 가지는 메살라민 및 Witepsol®

H-12(경질 지방 NF)를 함유하는 좌약은 실시예 1에 기술된 절차에 의해 제조하였다. 사용된 메살라민의 표면적은  $0.365\text{m}^2/\text{g}$ ,  $0.731\text{m}^2/\text{g}$ , 또는  $1.393\text{m}^2/\text{g}$ 이었다. 시간 경과에 따라 방출된 메살라민의 백분율은 각각의 좌약에 대하여 측정되었다. 결과는 도 14에 나타내어져 있다.

[0138] 하기 표는 표면적의 함수로서 용해된 메살라민의 최소 및 최대 백분율을 나타낸다. 하기 표에 제시된 데이터는 33% 및 42% 좌약에서 비롯하였다.

표면적 (m <sup>2</sup> /g)	배치 번호	10분후 용해된 메살라민의 최소 백분율	20분후 용해된 메살라민의 최소 백분율	30분후 용해된 메살라민의 최소 백분율
1.3<x<2.8	4	26%	40%	52%
0.1<x<1.3	18	36%	59%	75%

표면적 (m <sup>2</sup> /g)	배치 번호	10분후 용해된 메살라민의 최대 백분율	20분후 용해된 메살라민의 최대 백분율	30분후 용해된 메살라민의 최대 백분율
1.3<x<2.8	4	35%	59%	78%
0.1<x<1.3	18	77%	99%	105%

[0139]

[0140] 하기 표는 지정된 표면적 범위에서 용해된 메살라민의 평균 값에 기초한 최소 내역 및 지정된 표면적 범위에서 용해된 메살라민의 평균 값에 기초한 최대 내역을 제시한다. 하기 표에 제시된 데이터는 33% 및 42% 좌약에서 비롯하였다.

표면적 (m <sup>2</sup> /g)	배치 번호	10분후 용해된 메살라민의 최소 백분율	20분후 용해된 메살라민의 최소 백분율	30분후 용해된 메살라민의 최소 백분율
1.3<x<2.8	4	19.1%	27.9%	32.5%
0.1<x<1.3	18	15.0%	41.4%	62.3%

표면적 (m <sup>2</sup> /g)	배치 번호	10분후 용해된 메살라민의 최대 백분율	20분후 용해된 메살라민의 최대 백분율	30분후 용해된 메살라민의 최대 백분율
1.3<x<2.8	4	40.3%	70.7%	94.8%
0.1<x<1.3	18	95.1%	111.5%	117.0%

[0141]

[0142] 상기 표뿐만 아니라 도 12 내지 도 14는 약물 부하가 33% 및 42%인 좌약에서 메살라민의 용해율이 표면적이 감소함에 따라 증가함을 나타낸다. 이러한 결과는 표면적이 더 클수록 습윤성 및 용해 매질과의 표면 접촉을 증가 시킴으로써 용해를 더 빠르게 한다는 일반적인 과학적 이해와 반대이다.

[0143] **실시예 9**

[0144] 다양한 표면적( $0.395\text{m}^2/\text{g}$  내지  $2.799\text{m}^2/\text{g}$ 의 범위임)을 가지는 746mg 내지 1460mg의 메살라민 및 Witepsol®

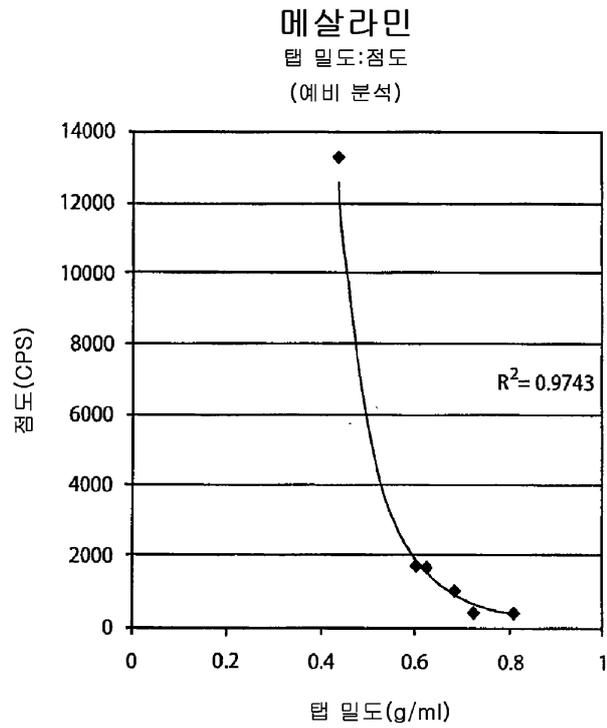
H-12(경질 지방 NF)(약물 부하 39% 내지 42%)를 함유하는 좌약을 실시예 1에 기술된 절차에 의해 제조하였고, 사용한 배치 크기 및 장치를 적절하게 조정하였다. 각각의 주형이 약 3.5g의 제조된 현탁액을 포함하도록 주형을 채웠다.

[0145] 10분, 20분 및 30분 후 방출된 메살라민의 백분율은 각각의 좌약에 대하여 측정하였다. 결과는 도 15에 나타내어져 있다.

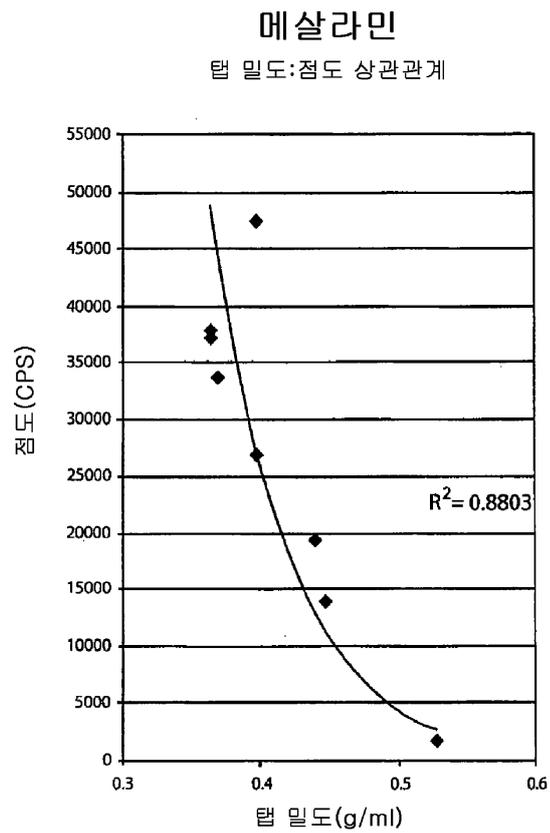
[0146] 본 명세서에 인용되고 논의된 모든 비특허 참고문헌, 특허 및 특허 출원은 본원에 전체가 참고로 그리고 각각 개별적으로 참고로 포함되어 있는 것처럼 동일한 정도로 포함되어 있다.

도면

도면1

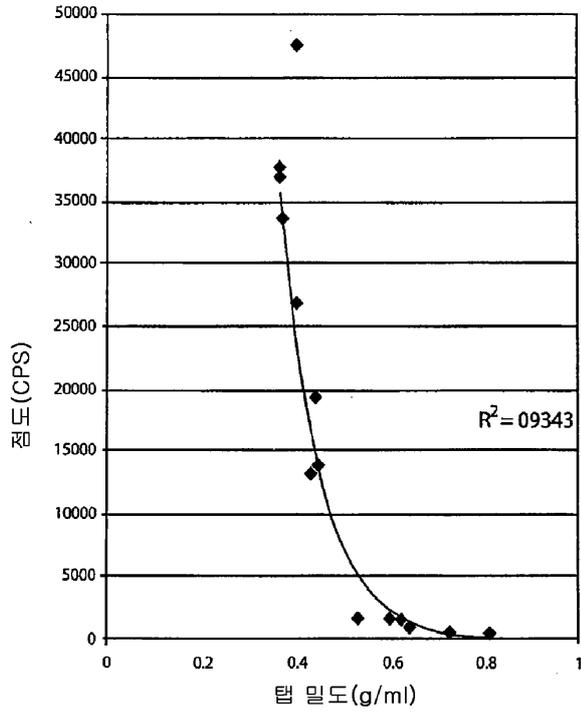


도면2



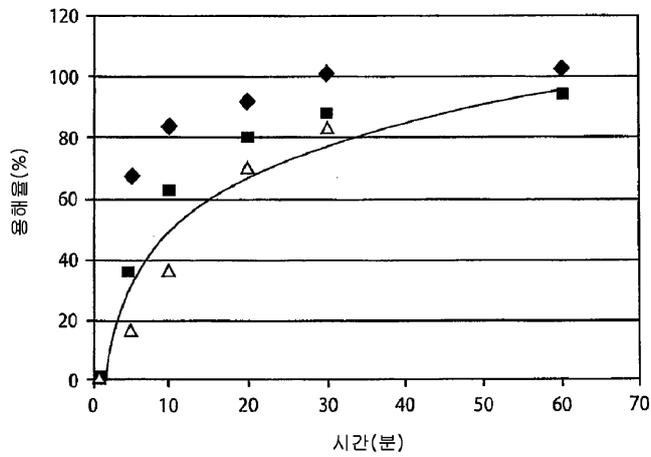
도면3

메살라민  
 탭 밀도:점도 상관관계  
 (복합 데이터)



도면4

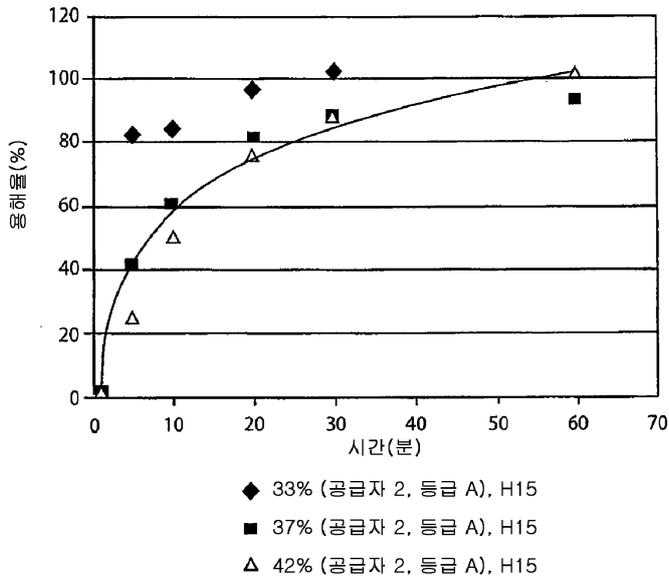
메살라민 좌약  
 용해



- ◆ 33% (공급자 1, 등급 A), H15
- 37% (공급자 1, 등급 A), H15
- △ 42% (공급자 1, 등급 A), H15

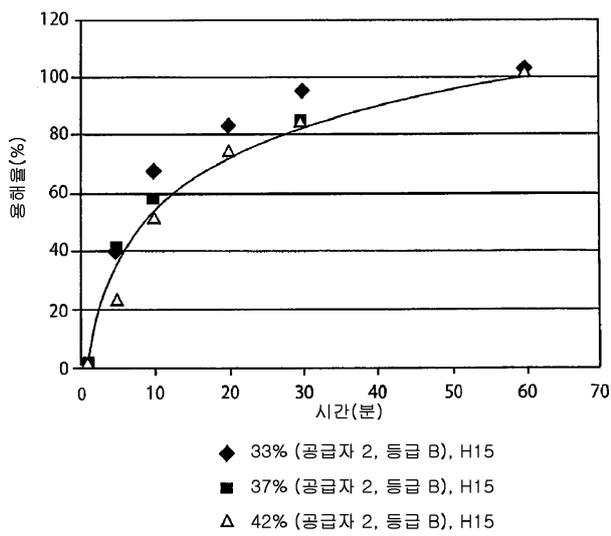
도면5

메살라민 좌약  
용해



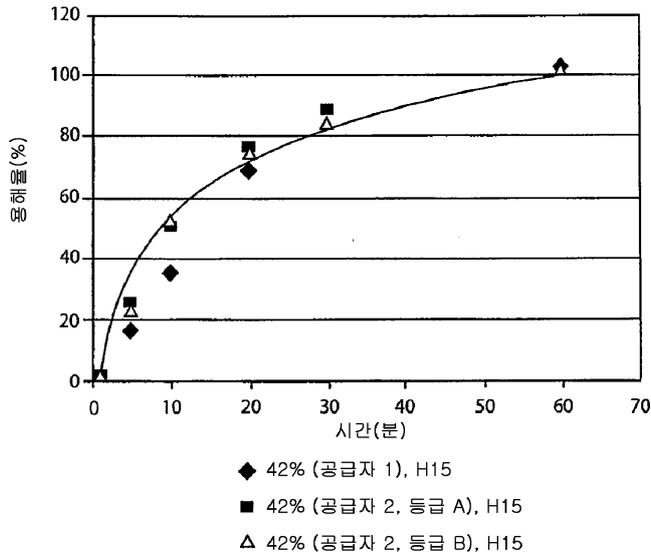
도면6

메살라민 좌약  
용해



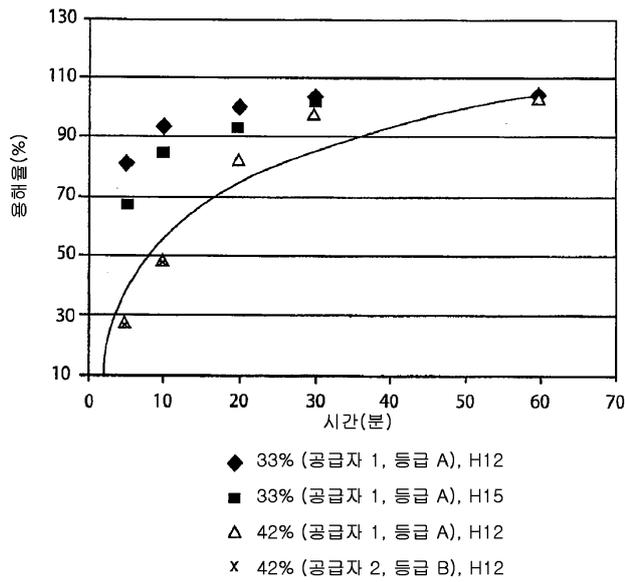
도면7

메살라민 좌약  
용해



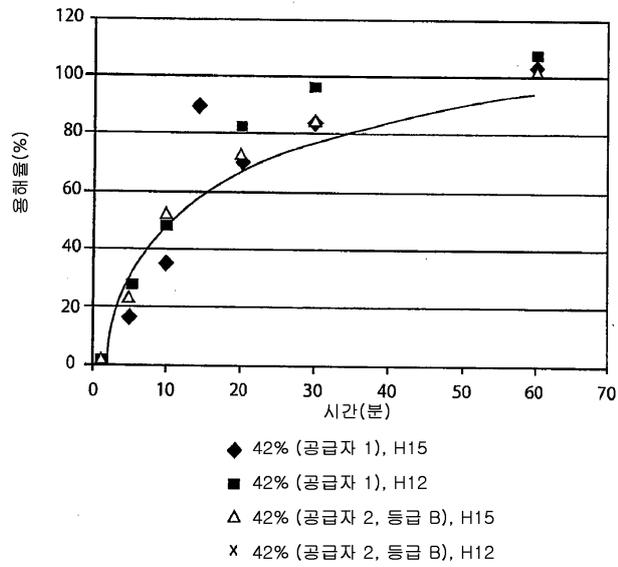
도면8

메살라민 좌약  
용해



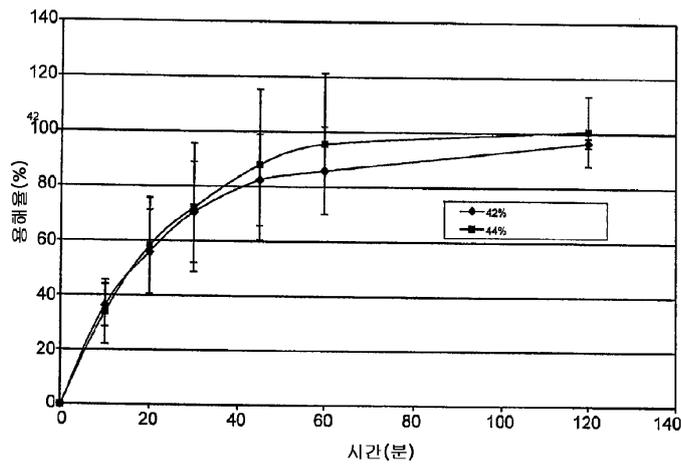
도면9

메살라민 좌약  
용해

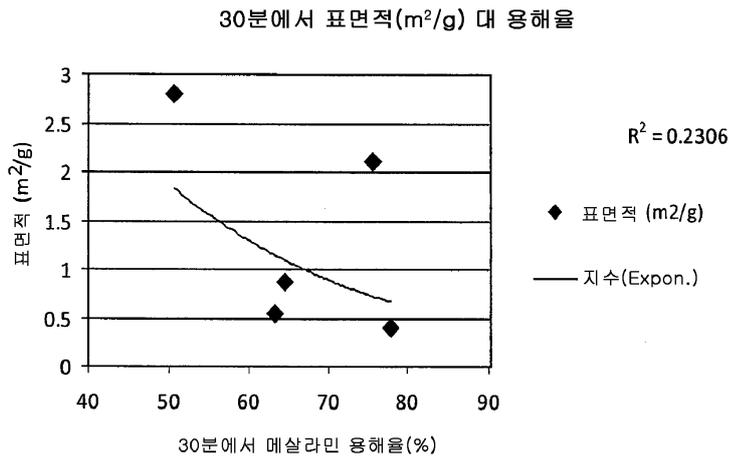


도면10

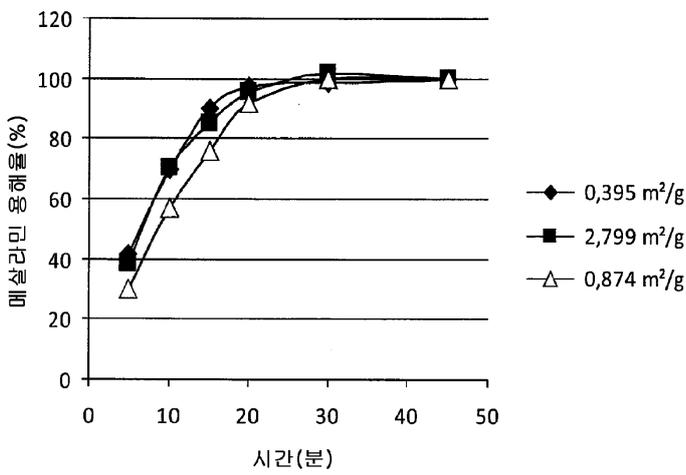
42% 및 44% 용해 프로파일 결과



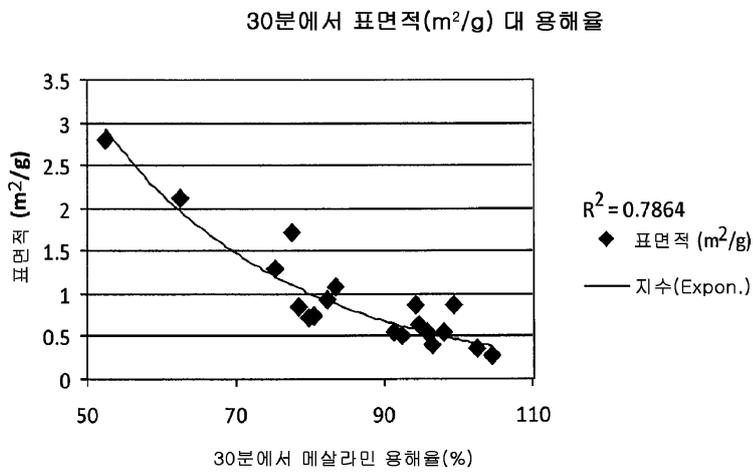
도면11a



도면11b

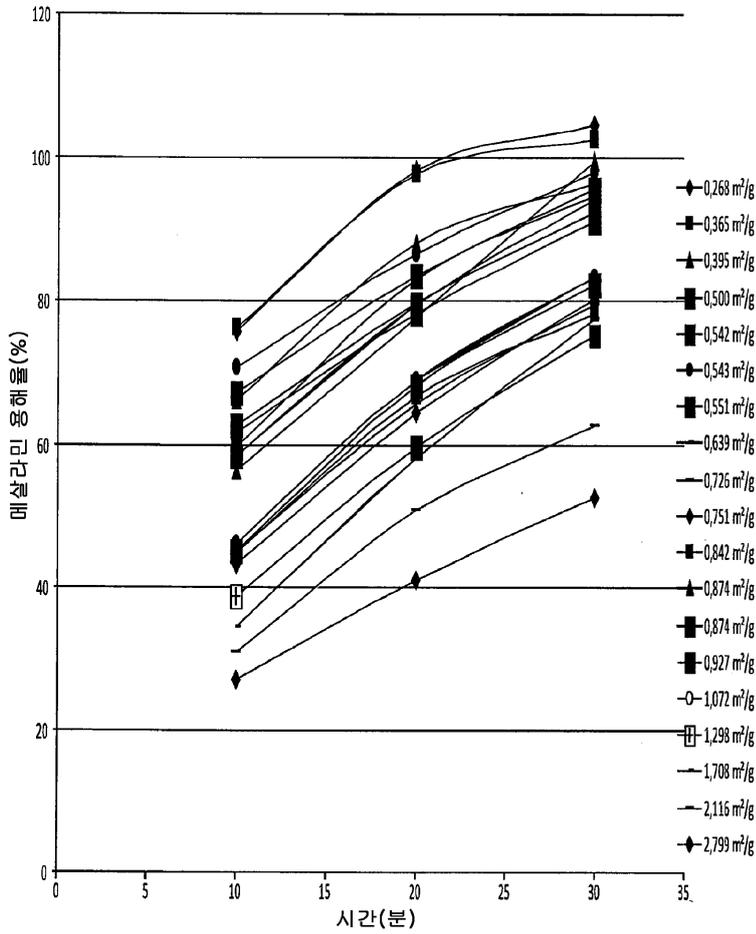


도면12

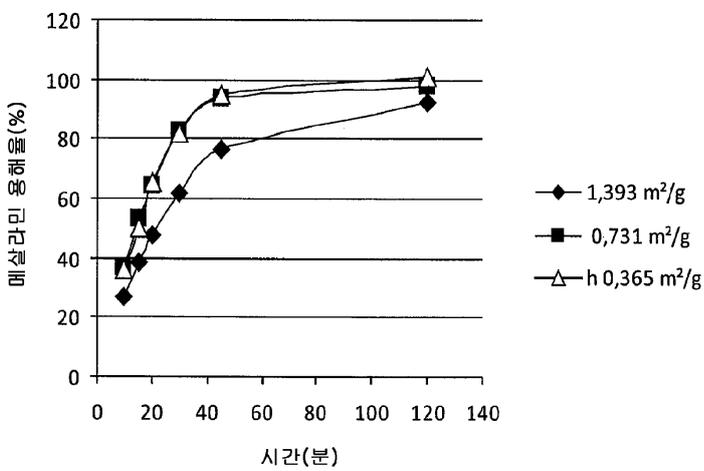


도면13

좌약의 용해 프로파일은 상이한 표면적을 가지는  
33% 메살라민을 함유한다



도면14



도면15

