



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년07월25일  
(11) 등록번호 10-2425303  
(24) 등록일자 2022년07월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)  
A61K 31/351 (2006.01) A61K 31/366 (2006.01)  
A61K 47/18 (2017.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 9/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/4808 (2013.01)  
A61K 31/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7005268
- (22) 출원일자(국제) 2015년08월13일  
심사청구일자 2020년08월13일
- (85) 번역문제출일자 2017년02월24일
- (65) 공개번호 10-2017-0041769
- (43) 공개일자 2017년04월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/045140
- (87) 국제공개번호 WO 2016/025762  
국제공개일자 2016년02월18일
- (30) 우선권주장  
62/036,948 2014년08월13일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
CN103142552 A  
US20100055173 A1
- (73) 특허권자  
세다르스-신나이 메디칼 센터  
미합중국 씨에이 90048-1865 로스앤젤레스 8700베  
버리 블레매드  
신세텍 바이오로지스, 인코퍼레이티드  
미국 메릴랜드주 20850 록빌 스위트 270 메디컬  
센터 드라이브 9605
- (72) 발명자  
피멘텔, 마크  
미국 90034 캘리포니아주 로스 앤젤레스 버젠 애  
비뉴 9805  
마투르, 루치  
미국 90034 캘리포니아주 로스 앤젤레스 씨에이  
버젠 애비뉴 9805  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 21 항

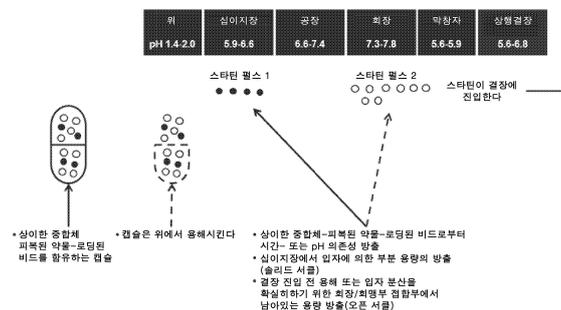
심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 항-메탄생성 조성물 및 그것의 용도

(57) 요약

본 발명은, 부분적으로, 메탄생성미생물-관련된 장애 예를 들면, 과민성 장 증후군 (IBS)의 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 특히, 항메탄생성 스타틴을 창자에서 방출하는 적어도 1종의 항메탄생성 스타틴을 포함하는 변형된-방출 제형이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 31/351* (2013.01)

*A61K 31/366* (2013.01)

*A61K 47/183* (2013.01)

*A61K 47/38* (2013.01)

*A61K 9/2846* (2013.01)

*A61K 9/2886* (2013.01)

(72) 발명자

**칸저, 스티브**

미국 33434 플로리다주 보카 라톤 세인트 238 라  
폰타나 블러버드 9045

**와치, 빈스**

미국 20850 메릴랜드주 록빌 스위트 430 기브스 스  
트리트 155 신세탁 바이오로직스, 인코퍼레이티드  
내

(30) 우선권주장

62/043,649 2014년08월29일 미국(US)

62/043,789 2014년08월29일 미국(US)

62/141,355 2015년04월01일 미국(US)

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

적어도 2종의 유형의 변형된-방출 입자를 포함하는 변형된-방출 제약 제형으로서, 각각의 변형된-방출 입자는 5-20중량 %의 항메탄생성 스타틴;

50-70중량 %의 미세결정성 셀룰로오스;

1-10중량 %의 코포비돈;

0.1-3.0중량 %의 실리콘 디옥사이드;

0.1-3.0중량 %의 마그네슘 스테아레이트;

1-10중량 %의 크로스포비돈; 및

10-20중량 %의 장용성 폴리머

를 함유하며, 여기서 변형된-방출 입자의 제1 유형은 약 4-5 또는 5 이상의 pH에서 용해되는 제1 장용성 폴리머를 포함하고, 변형된-방출 입자의 제2 유형은 약 5 이상의 pH에서 용해되는 제2 장용성 폴리머를 포함하고, 여기서 용어 "약"은 상기 언급된 수치 플러스 또는 마이너스 상기 언급된 수치의 최대 10%를 의미하고,

항메탄생성 스타틴의 전신 흡수는 콜레스테롤에서의 임상적으로 효과적인 감소를 제공하기에 불충분한 것인, 제약 제형.

**청구항 2**

청구항 1에 있어서, 각각의 변형된-방출 입자는

약 12중량 %의 항메탄생성 스타틴;

약 61중량 %의 미세결정성 셀룰로오스;

약 6중량 %의 코포비돈;

약 2중량 %의 실리콘 디옥사이드;

약 1중량 %의 마그네슘 스테아레이트;

약 5중량 %의 크로스포비돈;

약 15중량 %의 제1 또는 제2 장용성 폴리머; 및

7 mg의 항메탄생성 스타틴

을 함유하고, 여기서 용어 "약"은 상기 언급된 수치 플러스 또는 마이너스 상기 언급된 수치의 최대 10%를 의미하고, 각각의 변형된-방출 입자 내 상기 성분들의 총량은 100중량 % 이하인, 제약 제형.

**청구항 3**

청구항 1에 있어서, 변형된-방출 입자의 제1 유형 및 변형된-방출 입자의 제2 유형이 약 1:2의 비로 존재하고, 여기서 용어 "약"은 상기 언급된 수치 플러스 또는 마이너스 상기 언급된 수치의 최대 10%를 의미하는 것인, 제약 제형.

**청구항 4**

청구항 1에 있어서, 변형된-방출 입자의 제1 유형 및 변형된-방출 입자의 제2 유형이 약 1:4의 비로 존재하고, 여기서 용어 "약"은 상기 언급된 수치 플러스 또는 마이너스 상기 언급된 수치의 최대 10%를 의미하는 것인, 제약 제형.

**청구항 5**

청구항 1에 있어서, 변형된-방출 입자의 제1 유형 및 변형된-방출 입자의 제2 유형이 약 1:5의 비로 존재하고, 여기서 용어 "약"은 상기 언급된 수치 플러스 또는 마이너스 상기 언급된 수치의 최대 10%를 의미하는 것인, 제약 제형.

**청구항 6**

청구항 1에 있어서, 각각의 변형된-방출 입자가 마이크로비드 또는 미니-정제인, 제약 제형.

**청구항 7**

청구항 1에 있어서, 항메탄생성 스타틴이 로바스타틴인, 제약 제형.

**청구항 8**

청구항 7에 있어서, 로바스타틴이 락톤 형태인, 제약 제형.

**청구항 9**

청구항 3에 있어서, 항메탄생성 스타틴이 로바스타틴인, 제약 제형.

**청구항 10**

청구항 9에 있어서, 로바스타틴이 락톤 형태인, 제약 제형.

**청구항 11**

청구항 4에 있어서, 항메탄생성 스타틴이 로바스타틴인, 제약 제형.

**청구항 12**

청구항 10에 있어서, 로바스타틴이 락톤 형태인, 제약 제형.

**청구항 13**

청구항 5에 있어서, 항메탄생성 스타틴이 로바스타틴인, 제약 제형.

**청구항 14**

청구항 13에 있어서, 로바스타틴이 락톤 형태인, 제약 제형.

**청구항 15**

청구항 1에 있어서, 제1 장용성 폴리머가 항메탄생성 스타틴을 십이지장 내로 방출하는 것인, 제약 제형.

**청구항 16**

청구항 1에 있어서, 제2 장용성 폴리머가 항메탄생성 스타틴을 회맹 접합부 내로 방출하는 것인, 제약 제형.

**청구항 17**

청구항 1에 있어서, 제형이 캡슐 또는 정제인, 제약 제형.

**청구항 18**

청구항 1에 있어서, 제형이 경구 투여에 적합한 것인, 제약 제형.

**청구항 19**

청구항 1에 있어서, 약 5.5의 pH에서 용해되는 제1 장용성 폴리머가 폴리(메타크릴산-코-에틸 아크릴레이트) 1:1이고, 여기서 용어 "약"은 상기 언급된 수치 플러스 또는 마이너스 상기 언급된 수치의 최대 10%를 의미하는 것인, 제약 제형.

**청구항 20**

청구항 1에 있어서, 약 7.0의 pH에서 용해되는 제2 장용성 폴리머가 폴리(메틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-메타크릴산) 7:3:1이고, 여기서 용어 "약"은 상기 언급된 수치 플러스 또는 마이너스 상기 언급된 수치의 최대 10%를 의미하는 것인, 제약 제형.

**청구항 21**

청구항 1에 있어서, 변비-관련된 IBS (IBS-C)를 치료하는데 사용하기 위한 제약 제형.

**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

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원들에 대한 교차참조

[0002] 본원은 하기를 우선권으로 주장한다: U.S. 가특허 출원 번호 62/036,948(2014년 8월 13일 출원); 62/043,649(2014년 8월 29일 출원); 62/043,789(2014년 8월 29일 출원); 및 62/141,355(2015년 4월 1일 출원) (이들의 전체 내용은 참고로 본 명세서에서 편입되어 있다).

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은, 부분적으로, 메탄생성미생물-관련된 장애 예를 들면, 과민성 장 증후군 (IBS)의 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 인간 미생물군집은 건강 및 질환 모두에서 중요한 역할을 한다. 인간 및 동물의 위장관계에서 서식하는 대다수의 미생물은 예를 들면, 중요한 영양소의 소화를 돕는 것에서 수혜자 역할을 하미만, 소수의 다르게는 앞서 고려된 "공생적" 유기체는 다양한 질환의 발명에 역할을 하는 것으로 공지되어 있다.

[0006] 과민성 장 증후군 (IBS)는 미국에서만 3000천 만 명으로 추정된다. IBS는 배변 습관의 변화와 함께 복통 및/또는 불편을 야기하는 기능적 위장 (GI) 장애이다. IBS는 사람의 대변 일관성을 기반으로 4개의 하위유형으로 분류된다: 변비-관련된 IBS (IBS-C); 설사-관련된 IBS (IBS-D); 혼합된 (또는 교대) IBS (IBS-M 또는 IBS-A); 및

분류불능형 (또는 불특정된) IBS (IBS-U).

- [0007] 최근 연구는, 메탄생성미생물로서 공지된 소화관에서 서식하는 미생물을 생산하는 어떤 메탄이 변비의 원인일 수 있다는 것을 제안했다. 구체적으로, 연구는 장 메탄 (CH<sub>4</sub>) 생산과 IBS-C에서의 변비 뿐만 아니라 만성적 특발성 변비 (CIC) 사이의 연결을 제안한다. 인간에서의 메탄 (CH<sub>4</sub>) 생산은 창자에서의 메탄생성 고세균에서 기인한다. 이들 유기체는 다당류의 박테리아 발효의 부산물, 현저히 수소 가스 (H<sub>2</sub>) 및 단쇄 지방산 (SCFAs)을 제거하여 중요한 생물학적 기능을 수행한다. 인간 소화관에 서식하는 우세한 메탄생성미생물은 고세균, *메타노브레비박터 스미티이* (*M. 스미티이*)이다. 시험관내 감수성 시험은, 메탄생성미생물 예컨대 *M. 스미티이*이 대부분 부류의 항생제에 대해 큰 내성이 있다는 것을 실증했다. 게다가, 단일 과정로서 장 메탄생성미생물의 완벽한 박멸은 광범위 스펙트럼 항생제를 사용하지 않을 것이므로, 메탄생성미생물 재착생 및 메탄생성이 병원성 수준으로 되돌아 간다. 항생제의 지속적인 사용은 다양한 부작용 및 항생제 내성을 발달시킬 증가된 위험과 관련된다. 더 나아가, 항생제의 장기간 사용은 다르게는 잠재적으로 유익한 박테리아 장 미생물군집 및 위장내 세균을 혼란시킬 수 있다.
- [0008] 질환 예컨대 IBS의 치료에서 장관 메탄생성 및/또는 과도한 메탄 생산의 장기간 억제에 대한 안전하고 유효한 접근법이 여전히 필요하다.
- [0009] **발명의 요약**
- [0010] 따라서, 본 발명은, 특히, 다양한 메탄생성미생물-관련된 장애의 치료를 위한 개선된 방법 및 제형을 제공한다. 일 측면에서, 본 발명은, 예를 들면, 이론에 의해 구속되기를 바라지 않지만, 전형적으로 3-하이드록시-3-메틸-글루타릴-조효소 A (HMG-CoA) 환원효소의 유효한 저해제인 스타틴 하이드록시산 분자 및 이론에 의해 구속되기를 바라지 않지만, 전형적으로 효과없는 HMG-CoA 환원효소 저해제 (종합적으로 "항메탄생성 스타틴")인 스타틴 락톤을 포함하는 적어도 1종의 항-메탄생성 제제를 포함하는 변형된-방출 제형의 조성물 및 용도에 관한 것이다. 다양한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 제형 및 방법은 하기 예를 포함하는 다양한 메탄생성미생물-관련된 장애의 원인이 되거나 그것과 상관적인 메탄 생산을 박멸하거나 감소시킨다: IBS (예를 들면 IBS-C), 당뇨병 및 비만. 다양한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 제형 및 방법은 위장 (GI) 관을 표적으로 하고 따라서 항메탄생성 스타틴에 대한 전신 노출을 피하거나 감소시키고 그것의 전신 효과를 최소화하면서 메탄생성미생물 군집화 및/또는 메탄 생산 및/또는 축적의 부위에서의 특정 전달을 제공한다. 이와 같이, 본 발명은 만성적 전신 스타틴 투여와 관련된 부작용 (예를 들면 근육 통증, 간 효소 시험에서 비정상, 등)을 피하는 효과적인 치료를 제공한다. 게다가, 일부 구현예에서, 본 발명은 놀랍게도, 스타틴 사용을, 예를 들면, 변비에 연결하는 보고에도 불구하고 창자-장애를 치료한다 (참고, 예를 들면, Fernandes 등 Possible association between statin use 및 bowel dysmotility. *BMJ Case Reports* 2012; 10.1136/bcr.10.2011.4918 및 Merck Global Medical Information. Professional Information Response UK11-010274 (이들의 내용은 그것의 전체가 참고로 편입되어 있음)). 게다가, 일부 구현예에서, 본 발명은 놀랍게도, 스타틴 사용을 이러한 장애에 연결시키는 보고에도 불구하고 당뇨병을 치료한다 (참고, 예를 들면 Naci 등, Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 6 (4): 390-9(이들의 내용은 그 전체가 참고로 편입되어 있음)).
- [0011] 일부 구현예에서, 변형된-방출 제형은 방출 항-메탄생성 제제, 예컨대 항-메탄생성 스타틴의 적어도 60%를 방출한다. 특정 구현예에서, 본 제형은 십이지장, 공장, 및 회장 중 1종 이상을 포함하는 작은 창자에서 항메탄생성 스타틴을 방출한다. 다른 구현예에서, 본 제형은 큰 창자 (예를 들면, 맹장, 결장의 상행, 횡행, 하행 또는 S자형 부분, 및 직장 중 1종 이상)에서 항-메탄생성 스타틴을 방출한다.
- [0012] 다양한 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 하기로부터 선택된다: 아토바스타틴, 세리바스타틴, 달바스타틴, 엡타스타틴, 플루인도스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 벨로스타틴, 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 또는 프로드러그 유도체. 일부 구현예에서, 항-메탄생성 스타틴은 로바스타틴, 프라바스타틴, 및 심바스타틴으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 스타틴은 프라바스타틴 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 또는 프로드러그 유도체이다. 또 다른 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 로바스타틴 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 또는 프로드러그 유도체이다. 일 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 심바스타틴 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 또는 프로드러그 유도체이다. 일부 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 락톤 또는 β-하이드록시산 형태이다. 일부 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 락톤 형태의 로바스타틴이다.

- [0013] 다양한 구현예에서, 변형된-방출 제형은 그것을 필요로 하는 대상체에게 경구로 투여된다. 일 구현예에서, 본 제형은 캡슐 또는 정제의 형태일 수 있다. 일 구현예에서, 본 제형은 장내세균집단에서 실질적으로 안정한 변형된-방출 코팅을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 변형된-방출 코팅은 장내세균집단에서 존재하는 미생물 효소에 의해 분해될 수 있다. 추가 구현예에서, 변형된-방출 코팅은 pH 의존적인 용해도 및/또는 안정성을 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 변형된-방출 코팅은 시간-의존적 침식 프로파일을 가질 수 있다.
- [0014] 다양한 구현예에서, 변형된-방출 제형은 제1 용량의 적어도 1종의 항-메탄생성 스타틴 및 적어도 1종의 항메탄생성 스타틴의 제2 용량을 포함한다 (예를 들면 상기 제1 및 제2 용량은 주어진 용량에서 동일 또는 상이한 항메탄생성 스타틴일 수 있거나, 또는 제1 및 제2 용량은 동일 또는 상이한 용량에서 동일한 항메탄생성 스타틴일 수 있다). 다양한 구현예에서, 제1 용량 및 상기 제2 용량은 상이한 시간에 및/또는 상이한 pH에서 및 위장관의 상이한 영역에서 방출된다. 일부 구현예에서, 제1 및/또는 적어도 1종의 항메탄생성 스타틴의 제2 용량은 코아 입자 내에서 캡슐화된다. 변형된-방출 코팅은 상기 코아 입자 상에 배치되어 변형된-방출 입자를 형성할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 제형은 복수의 변형된-방출 입자를 포함한다. 예증적인 구현예에서, 본 제형은 캡슐의 형태일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 제1 및 적어도 1종의 항메탄생성 스타틴의 제2 용량은 층에서 캡슐화된다. 변형된-방출 코팅은 상기 층 상에서 배치되어 변형된-방출 층을 형성할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 제형은 복수의 변형된-방출 층들을 포함한다. 예증적인 구현예에서, 본 제형은 다층 정제의 형태일 수 있다.
- [0015] 일부 구현예에서, 제1 용량 및 항메탄생성 스타틴의 제2 용량은 상이한 시간에 및 또는 상이한 pH에서 방출된다. 예증적인 구현예에서, 제1 용량은 십이지장에서 항메탄생성 스타틴을 방출할 수 있고, 한편 상기 제2 용량은 회장에서 항메탄생성 스타틴을 방출할 수 있다. 다른 구현예에서, 제1 용량은 작은 창자에서 항메탄생성 스타틴을 방출할 수 있고 한편, 상기 제2 용량은 큰 창자에서 항메탄생성 스타틴을 방출할 수 있다.
- [0016] 본 발명의 제형은 추가로, 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 추가로, 하기를 포함할 수 있다: 락톤 개환을 예방하거나 감소시키는 제제, 예컨대 에스테라제 저해제 (예를 들면 자몽 주스 (플라보노이드 성분 예를 들면, 나린게닌, 캄페롤, 모린, 갈랑긴, 및 쿠에르세틴 포함); 풍미 에스테르 혼합물, 예를 들면, 딸기 주스 (예를 들면 페닐 벤조에이트, 프로필 파라벤, 펜에틸 이소부티레이트, 바캄피실린, 탈람피실린, p-톨릴 벤조에이트, 에틸 파라벤, 디에틸 프탈레이트, 옥틸 아세테이트, 및 피밤실린) 및/또는 파라옥소나제 저해제 (예를 들면 PON1 또는 PON3 저해제). 일부 구현예에서, 본 제형은 추가로, 유기 음이온 수송 폴리펩타이드 (OATP) 수송체, 예컨대 녹차 추출물, 에피카테킨 갈레이트 (ECG) 및 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG) 중 1종 이상의 저해제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, OATP 저해제는 스타틴의 방출 전에 방출된다. 본 발명의 제형은 또한 추가로, 추가의 치료제 예컨대, 비-제한적인 예로서, 위장운동촉진제를 포함할 수 있다.
- [0017] 일 측면에서, 본 발명은 본 명세서에서 기재된 제형을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하여 메탄생성 및/또는 메탄 축적을 억제 또는 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 IBS, 예컨대 IBS-C를 앓고 있다. 다른 구현예에서, 상기 대상체는 비만을 겪고 있다. 또 다른 구현예에서, 상기 대상체는 당뇨병을 앓고 있다. 다양한 측면에서, 본 발명은 본 명세서에서 기재된 제형을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하여 IBS, 예컨대 IBS-C, 당뇨병, 및 비만 중 1종 이상으로부터 임의로 선택된 메탄생성미생물-관련된 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0018] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한, 본 명세서에서 기재된 제형을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하여 번비를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 추가 측면은 본 명세서에서 기재된 제형을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하여 장관 메탄 생산을 치료하는 (예를 들면 감소 또는 제거하는) 방법을 제공한다.
- [0019] **도면의 설명**
- [0020] **도 1**, 패널 A 및 B는 십이지장에서 제1 스타틴 용량 및 회장에서 제2 스타틴 용량을 방출하는 캡슐화된 비드의 형태의 변형된-방출 제형의 일부 구현예를 도시한다.
- [0021] **도 2**는 창자의 스타틴 전달을 위한 다층 캡슐 또는 정제로서 변형된-방출 제형의 구현예를 도시한다 (예증적인 상업적 물질이 보여지고, 관련된 물질은 당해 기술에 공지되어 있음).
- [0022] **도 3**, 패널 A 및 B는 결장 전달을 위한 변형된-방출 제형의 구현예를 도시한다 (예증적인 상업적 물질이 보여지고, 관련된 물질은 당해 기술에 공지되어 있음).
- [0023] **도 4**는 스타틴의 1 또는 2 용량을 창자에 전달하는 캡슐 형태의 다양한 변형된-방출 제형의 구현예를 도시한다.

- [0024] 도 5은 SYN-010 (21 mg) 제형으로부터의 로바스타틴의 방출 프로파일을 도시한다.
- [0025] 도 6은 경구 투여 후 위장관에서 추정된 로바스타틴 락톤 수준을 보여준다.
- [0026] 도 7은 상이한 pH 값에서 장용 코팅된 미니-정제로부터의 로바스타틴의 방출을 평가하기 위해 이용된 용해 방법을 도시한다.
- [0027] 도 8은 상이한 pH 값에서 2형 장치에서 SYN-010 (42 mg) 캡슐의 용해 프로파일을 도시한다.
- [0028] 도 9는 임상 차트 검토의 결과를 보여준다. 도 9a는 절대적인 변화를 보여주고 도 9b는 호흡 메탄에서의 기준선 대 ALTOPREV 용량 (15, 30 또는 60 mg q.d.)으로부터 백분율 변화를 보여준다. 도 9c는 절대적인 변화를 보여주고 도 9d는 ALTOPREV (15, 30 또는 60 mg q.d.)으로 처리된 환자에서 호흡 메탄에서의 기준선 대 기준선 호흡 메탄 (ppm)으로부터 백분율 변화를 보여준다.
- [0029] 도 10a는, 고지방 다이어트의 7 주가 랫트에서 대변 *M. 스미티이* 군집화를 증가시켰다는 것을 보여준다. 도 10b는, 고지방 다이어트가 또한 랫트에서 대변 습증량을 감소시켰다는 것을 보여준다.
- [0030] 도 11은, 로바스타틴 투여 후, *M. 스미티이* 대 총 박테리아의 회장 비가 감소되었음을 보여준다.
- [0031] 도 12는 상이한 로바스타틴 제형의 비이글 개로의 경구 투여 후 로바스타틴 락톤 (패널 A) 및 로바스타틴 β-하이드록시산 (패널 B)에 대한 평균 (n=5) 혈장 농도 시간 프로파일을 보여준다.

[0032] **발명의 상세한 설명**

[0033] 본 발명은 기반, 부분적으로, 부작용을 피하면서 메탄생성미생물-관련된 장애를 효과적으로 치료 또는 예방하는데 유용한 제형 및 방법의 놀라운 발견을 기반으로 한다. 본 발명은, 특히, 메탄생성미생물-관련된 장애 예를 들면, IBS (예를 들면, IBS-C 포함)의 치료에서 유용한 1종 이상의 항-메탄생성 스타틴을 포함하는 변형된-방출 제형을 제공한다.

[0034] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "항메탄생성 스타틴" 또는 "스타틴"는 지질 저하제로서 사용된 HMG-CoA 환원효소의 저해제로서 당해 기술에서 공지된 화합물의 부류를 의미한다. 그러나, 스타틴 화합물의 이전 사용은 메탄생성의 치료에서 작용 기전을 필연적으로 암시하지 않는다. 즉, 일부 구현예에서, 스타틴은 효소 HMG-CoA 환원효소를 억제할 수 있고 한편, 기타 중에서 효과를 야기하는 또 다른 방식을 가질 수 있다. 예를 들면, 스타틴은 메탄생성 효소, 예를 들면, 하기 중 1종 이상:을 표적으로 할 수 있다: *adh* 알코올 탈수소효소; *fdh* 포르메이트 탈수소효소; *fno* F420-의존적 NADP 산화환원효소; *ftr* 포르밀-MF:H4MPT 포르밀전달효소; *fwd* 포르밀-MF 탈수소효소; *hmd* 메틸렌-H4MPT 탈수소효소; *mch* 메틸렌-H4MPT 사이클로가수분해효소; *mtd* F420-의존적 메틸렌-H4MPT 탈수소효소; *mer* F420-의존적 메틸렌-H4MPT 환원효소; *mtr* 메틸-H4MPT:CoM-메틸전달효소; *mcr* 메틸-CoM 환원효소; 및 *mtaB* 메탄올:코발라민 메틸전달효소 (7) 헤테로디실라이드 환원효소 시스템. 일부 구현예에서, 스타틴은 효소 HMG-CoA 환원효소를 실질적으로 억제하지 않는다.

[0035] 전신 스타틴 용법은 유해한 부작용 예컨대 간 효소 수준 및 근육 문제의 상승 (예를 들면, 근육통, 횡문근변성, 및 중증 근병증)와 관련되었다. 게다가, 전신 스타틴 용법은 일부 환자에서 소화의 장애와 연결되었다. 본 발명의 변형 방출 제형은 처방으로부터의 투여된 항메탄생성 스타틴의 체순환으로의 흡수를 최소화하고 스타틴과 관련된 부작용, 또는 질환 악화시키는 효과를 감소시킨다. 추가로, IBS-C 또는 CIC를 가진 모든 환자가 지질 저하 요법을 필요로 하지 않고, 따라서 본 발명의 변형 방출 제형으로부터의 스타틴 전신 흡수는 총 콜레스테롤 (총-C), 또는 저밀도 지질단백질 콜레스테롤 (LDL-C), 또는 아포지질단백질 B (Apo B), 또는 트리글리세라이드 (TG)에서의 임상적으로-유의미한 감소, 또는 높은-밀도 지질단백질 콜레스테롤 (HDL-C)의 임상적으로-유의미한 증가 (예를 들면, 6 주에서 혈청 LDL-C 수준의 5% 미만 감소)를 제공하는 것이 이상적으로 불충분할 것이다.

[0036] **변형 방출 프로파일**

[0037] 일 측면에서, 본 발명은 적어도 1종의 항-메탄생성 제제를 포함하는 변형 방출 제형을 제공하고, 상기 제형은 항-메탄생성 제제, 예컨대 항-메탄생성 스타틴의 적어도 약 60%를, 위 후 그리고 장관 하나 이상의 영역으로 방출한다.

[0038] 다양한 구현예에서, 항-메탄생성 제제는 메탄의 생산을 억제하고 메탄생성을 억제하거나, 메탄생성미생물의 성장 및/또는 증식을 억제할 수 있는 제제이다. 일부 측면에서, 항-메탄생성 제제는, 전형적으로, 이론에 의해 구속되기를 바라지 않지만, 유효한 HMG-CoA 환원효소의 저해제인 스타틴 하이드록시산 분자 또는 전형적으로, 이론에 의해 구속되기를 바라지 않지만, 효과없는 HMG-CoA 저해제인 스타틴 락톤이다. 일부 측면에서, 항-메탄생

성 제제는 "항메탄생성 스타틴" 또는 "스타틴"으로 칭한다.

- [0039] 일 측면에서, 본 발명은 적어도 1종의 항메탄생성 스타틴을 포함하는 변형 방출 제형을 제공하고, 상기 제형은 장관의 1곳 이상의 영역으로 위 후에 항메탄생성 스타틴의 적어도 60%를 방출한다.
- [0040] 본 발명에서 유용한 예증적인 스타틴은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 아토바스타틴, 세리바스타틴, 달바스타틴, 엡타스타틴, 플루인도스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 벨로스타틴, 및 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 전구약물, 염, 용매화물, 거울상이성질체, 입체이성질체, 활성 대사물, 공-결정, 및 다른 생리적으로 기능적 그것의 유도체. 일 구현예에서, 스타틴은 프라바스타틴이다. 또 다른 구현예에서, 스타틴은 로바스타틴이다. 또 다른 구현예에서, 스타틴은 심바스타틴이다. 일부 구현예에서, 스타틴은 락톤 또는 하이드록시산 형태이다. 일부 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 하기 중 1종 이상의 락톤 형태이다: 아토바스타틴, 세리바스타틴, 달바스타틴, 엡타스타틴, 플루인도스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 벨로스타틴. 일부 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 하기 중 중 1종 이상의 하이드록시산 형태이다: 아토바스타틴, 세리바스타틴, 달바스타틴, 엡타스타틴, 플루인도스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴, 벨로스타틴.
- [0041] 일부 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 하기 중 1종 이상의 락톤 형태이다: 로바스타틴, 심바스타틴, 및 메바스타틴. 일부 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 락톤 형태의 로바스타틴이다.
- [0042] 다양한 구현예에서, 항메탄생성 스타틴 (예를 들면 로바스타틴)은 실질적으로 본 제형에 의한 전달 부위에서 락톤 형태이다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 락톤 형태인 GI 관-전달된 항메탄생성 스타틴 (예를 들면 로바스타틴)의 양은 약 95% 초과, 또는 약 90% 초과, 또는 약 85% 초과, 또는 약 80% 초과, 또는 약 75% 초과, 또는 약 70% 초과, 또는 약 65% 초과, 또는 약 60% 초과, 또는 약 55% 초과, 또는 약 50% 초과, 또는 약 25% 초과이다.
- [0043] 다양한 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 즉시 방출 (예를 들면 섭취시) 즉시 방출용으로 설계된다. 다양한 구현예에서, 변형된-방출 제형은 지속된-방출 프로파일, 즉 하기 동안에 신체에서 활성 성분(들)의 느린 방출을 가질 수 있다: (예를 들면, GI 관) 장시간에 걸쳐. 다양한 구현예에서, 변형된-방출 제형은 지연-방출 프로파일을 가질 수 있고, 즉 섭취시 활성 성분(들)을 즉시 방출하지 않고; 오히려, 본 조성물이 위장관에서 더 적을 때 활성 성분(들)의 방출의 연기; 예를 들면, 작은 창자 (예를 들면, 십이지장, 공장, 회장 중 1종 이상) 또는 큰 창자 (예를 들면, 맹장, 결장의 상행, 횡행, 하행 또는 S자형 부분, 및 직장 중 1종 이상)에서의 방출을 위해. 예를 들면, 조성물은 작은 창자 또는 큰 창자에 도달할 때까지 활성 성분(들)의 방출을 지연하기 위해 장용 코팅될 수 있다. 일부 구현예에서, 대변에서 본 발명의 실질적인 양의 활성 성분(들)은 없다.
- [0044] 다양한 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 창자의 1곳 이상의 영역으로 위 다음에 항메탄생성 스타틴의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60%를 (임의로 제1 방출로서) 방출한다. 예를 들면, 변형된-방출 제형은 창자에서 항메탄생성 스타틴의 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%를 방출한다.
- [0045] 다양한 구현예에서, 변형된-방출 제형은 작은 창자에서 항메탄생성 스타틴을(임의로 제1 방출로서) 방출한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 작은 창자에서 항메탄생성 스타틴의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60%를 방출한다. 예를 들면, 변형된-방출 제형은 작은 창자에서 항메탄생성 스타틴의 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%를 방출한다.
- [0046] 일 구현예에서, 본 제형은 십이지장에서 항메탄생성 스타틴을 (임의로 제1 방출로서) 방출한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 십이지장에서 항메탄생성 스타틴의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%,



- [0052] 또 다른 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 횡행 결장에서 (임의로 제1 방출로서) 방출된다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 횡행 결장에서 항메탄생성 스타틴의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60%를 방출한다. 예를 들면, 변형된-방출 제형은 횡행 결장에서 항메탄생성 스타틴의 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%를 방출한다.
- [0053] 추가 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 하행 결장에서 (임의로 제1 방출로서) 방출된다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 하행 결장에서 항메탄생성 스타틴의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60%를 방출한다. 예를 들면, 변형된-방출 제형은 하행 결장에서 항메탄생성 스타틴의 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%를 방출한다.
- [0054] 또 다른 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 S자형 결장에서 (임의로 제1 방출로서) 방출된다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 S자형 결장에서 항메탄생성 스타틴의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 또는 60%를 방출한다. 예를 들면, 변형된-방출 제형은 S자형 결장에서 항메탄생성 스타틴의 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%를 방출한다.
- [0055] 특정 구현예에서, 변형된-방출 제형은 위에서 항메탄생성 스타틴을 실질적으로 방출하지 않는다.
- [0056] 일부 구현예에서, 변형된-방출 제형은, 로바스타틴이 상이한 장 pH 값으로 방출된 장용 코팅된 미니-정제로 충전된 HPMC 캡슐이다. 미니-정제는 위 변함없는 위를 통과하도록 설계되고 그 다음 소량의 로바스타틴을 십이지장으로 구리고 대다수의 로바스타틴 용량을 회맹 접합부 및 결장으로 방출한다.
- [0057] 특정 구현예에서, 변형된-방출 제형은 특정 pH에서 항메탄생성 스타틴을 방출한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 변형된-방출 제형은 산성 환경 실질적으로 안정하고 중성 근처 내지 알칼리성 환경에서 실질적으로 불안정하다 (예를 들면, 빠르게 용해되거나 물리적으로 불안정함). 일부 구현예에서, 안정성은 실질적 방출을 나타내지 않고, 한편 불안정은 실질적 방출을 나타낸다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 변형된-방출 제형은 하기의 pH에서 실질적으로 안정하다: 약 7.0 이하, 또는 약 6.5 이하, 또는 약 6.0 이하, 또는 약 5.5 이하, 또는 약 5.0 이하, 또는 약 4.5 이하, 또는 약 4.0 이하, 또는 약 3.5 이하, 또는 약 3.0 이하, 또는 약 2.5 이하, 또는 약 2.0 이하, 또는 약 1.5 이하, 또는 약 1.0 이하. 일부 구현예에서, 본 제형은 더 낮은 pH 영역에서 안정하고 따라서, 예를 들면, 위에서 실질적으로 방출되지 않는다. 일부 구현예에서, 변형된-방출 제형은 약 1 내지 약 4 또는 그 미만의 pH에서 실질적으로 안정하고, 그 초과인 pH 값에서 실질적으로 불안정하다. 이들 구현예에서, 변형된-방출 제형은 위에서 실질적으로 방출되지 않는다. 이들 구현예에서, 변형된-방출 제형은 실질적으로 작은 창자 (예를 들면 십이지장, 공장, 및 회장 중 1종 이상) 및/또는 큰 창자 (예를 들면 맹장, 상행 결장, 횡행 결장, 하행 결장, 및 S자형 결장 중 1종 이상) 내에서 방출된다. 일부 구현예에서, 변형된-방출 제형은 약 4 내지 약 5 또는 그 미만의 pH에서 실질적으로 안정하고 결과적으로는 그 초과인 pH 값에서 실질적으로 불안정하고 따라서 위 및/또는 작은 창자 (예를 들면 십이지장, 공장, 및 회장 중 1종 이상)에서 실질적으로 방출되지 않는다. 이들 구현예에서, 변형된-방출 제형은 실질적으로 큰 창자 (예를 들면 맹장, 상행 결장, 횡행 결장, 하행 결장, 및 S자형 결장 중 1종 이상) 내에서 방출된다. 다양한 구현예에서, 본 명세서에서 인용된 pH 값은 예를 들면 공복 또는 식후의 상태인지 여부에 따라 대상체의 상태를 고려하기 위해 당해 기술에서 공지된 바와 같이 조정될 수 있다.
- [0058] 일부 구현예에서, 변형된-방출 제형은 위액에서 실질적으로 안정하고 장액에서 실질적으로 불안정하고 따라서,

실질적으로 작은 창자 (예를 들면 십이지장, 공장, 및 회장 중 1종 이상) 및/또는 큰 창자 (예를 들면 맹장, 상행 결장, 횡행 결장, 하행 결장, 및 S자형 결장 중 1종 이상) 내에서 방출된다.

[0059] 일부 구현예에서, 변형된-방출 제형은 위액에서 안정하거나 산성 환경에서 안정하다. 이들 변형된-방출 제형은 약 15, 또는 약 30, 또는 약 45, 또는 약 60, 또는 약 90 분 내에 약 4 내지 약 5 이하의 pH의 위액 중, 또는 약 4 내지 약 5 이하의 pH의 모사 위액 중 변형된-방출 제형 중 항메탄생성 스타틴 및/또는 추가의 치료제의 중량으로 약 30% 이하를 방출한다. 본 발명의 변형된-방출 제형은 약 15, 또는 약 30, 또는 약 45, 또는 약 60, 또는 약 90 분 내에 pH 4-5 이하의 위액 또는 pH 4-5 이하의 모사 위액 중 변형된-방출 제형에서 약 0% 내지 약 30%, 약 0% 내지 약 25%, 약 0% 내지 약 20%, 약 0% 내지 약 15%, 약 0% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 10중량 %의 항메탄생성 스타틴 및/또는 추가의 치료제를 방출할 수 있다. 본 발명의 변형된-방출 제형은 약 15, 또는 약 30, 또는 약 45, 또는 약 60, 또는 약 90 분 내에 pH 5 이하의 위액, 또는 pH 5 이하의 모사 위액 중 변형된-방출 제형에서 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10중량 %의 총 항메탄생성 스타틴 및/또는 추가의 치료제를 방출할 수 있다.

[0060] 일부 구현예에서, 변형된-방출 제형은 장액에서 불안정하다. 이들 변형된-방출 제형은 약 15, 또는 약 30, 또는 약 45, 또는 약 60, 또는 약 90 분 내에 장액 또는 모사 장액에서 변형된-방출 제형에서 항메탄생성 스타틴 및/또는 추가의 치료제의 중량으로 약 70% 이상을 방출한다. 일부 구현예에서, 변형된-방출 제형은 거의 중성 내지 알칼리성 환경에서 불안정하다. 이들 변형된-방출 제형은 약 15, 또는 약 30, 또는 약 45, 또는 약 60, 또는 약 90 분 내에 pH 약 4-5 이상의 장액, 또는 pH 약 4-5 이상의 모사 장액에서 변형된-방출 제형 중 항메탄생성 스타틴 및/또는 추가의 치료제의 중량으로 약 70% 이상을 방출한다. 거의 중성 또는 알칼리성 환경에서 불안정한 변형된-방출 제형은 약 5 초과와 pH를 갖는 유체에서 변형된-방출 제형 중 항메탄생성 스타틴 및/또는 추가의 치료제의 중량에 의해 70%를 방출할 수 있고 (예를 들면, 상기 유체는 약 5 내지 약 14, 약 6 내지 약 14, 약 7 내지 약 14, 약 8 내지 약 14, 약 9 내지 약 14, 약 10 내지 약 14, 또는 약 11 내지 약 14)의 pH를 약 5 분 내지 약 90 분, 또는 약 10 분 내지 약 90 분, 또는 약 15 분 내지 약 90 분, 또는 약 20 분 내지 약 90 분, 또는 약 25 분 내지 약 90 분, 또는 약 30 분 내지 약 90 분, 또는 약 5 분 내지 약 60 분, 또는 약 10 분 내지 약 60 분, 또는 약 15 분 내지 약 60 분, 또는 약 20 분 내지 약 60 분, 또는 약 25 분 내지 약 90 분, 또는 약 30 분 내지 약 60 분 내에 갖는다.

[0061] 일 구현예에서, 변형된-방출 제형은 장내세균집단에서, 본질적으로 온전한 채로 유지될 수 있거나, 본질적으로 불용성일 수 있다. 지연-방출 코팅의 안정성은 pH 의존적일 수 있다. pH 의존적인 지연-방출 코팅물은 산성 환경 (약 5 이하의 pH)에서 실질적으로 안정하고 거의 중성 내지 알칼리성 환경 (약 5 초과와 pH)에서 실질적으로 불안정할 것이다. 예를 들면, 지연-방출 코팅은 작은 창자 (예를 들면 십이지장, 공장, 및 회장 중 1종 이상) 및/또는 큰 창자 (예를 들면 맹장, 상행 결장, 횡행 결장, 하행 결장, 및 S자형 결장 중 1종 이상)에서 발견되는 것과 같이 거의 중성 내지 알칼리성 환경에서 본질적으로 분해 또는 용해될 수 있다.

[0062] 모사 위액 및 모사 장액의 예는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 2005 Pharmacopeia 23NF/28USP in Test Solutions (페이지 2858)에서 개시된 것들 및/또는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 다른 모사 위액 및 모사 장액, 예를 들면, 효소 없이 제조된 모사 위액 및/또는 장액.

[0063] 대안적으로, 변형된-방출 제형의 안정성은 효소-의존적일 수 있다. 효소 의존적인 지연-방출 코팅물은 특정한 효소를 함유하지 않는 유체에서 실질적으로 안정하고 효소를 함유하는 유체에서 실질적으로 불안정할 것이다. 지연-방출 코팅은 본질적으로 적절한 효소를 함유하는 유체에서 분해 또는 용해될 것이다. 효소-의존적 조절은, 예를 들면, 창자에서 효소에 노출될 때에만 활성 성분을 방출하는, 예컨대 갈락토만난을 사용함으로써 야기될 수 있다. 또한, 변형된-방출 제형의 안정성은 장내세균집단에서 존재하는 미생물 효소의 존재에서 효소 안정성에 대해 의존적이다.

[0064] 일부 구현예에서, 이중 펄스 제형이 제공된다. 다양한 구현예에서, 본 발명은 다중 용량의 항메탄생성 스타틴을, 창자를 따르는 상이한 위치에서, 상이한 시간에, 및/또는 상이한 pH에서 방출하는 변형된-방출 제형을 제공한다. 예증적인 구현예에서, 변형된-방출 제형은 항메탄생성 스타틴의 제1 용량 및 항메탄생성 스타틴의 제2 용량을 포함하고, 상기 제1 용량 및 상기 제2 용량은 창자를 따르는 상이한 위치에서, 상이한 시간에, 및/또는 상이한 pH에서 방출된다. 예를 들면, 제1 용량은 십이지장에서 방출되고, 상기 제2 용량은 회맹 접합부 및/또는 결장에서 방출된다. 또 다른 예에서, 제1 용량은 공장에서 방출되고, 상기 제2 용량은 회장에서 방출된다. 다른 구현예에서, 제1 용량은 작은 창자 (예를 들면, 십이지장)를 따르는 위치에서 방출되고, 한편

상기 제2 용량은 큰 창자 (예를 들면, 상행 결장)를 따라 방출된다. 다양한 구현예에서, 변형된-방출 제형은 적어도 1종의 용량, 적어도 2종의 용량, 적어도 3 용량, 적어도 4 용량, 적어도 5 용량, 적어도 6 용량, 적어도 7 용량, 또는 적어도 8 용량의 항메탄생성 스타틴을, 창자를 따르는 상이한 위치에서, 상이한 시간에, 및/또는 상이한 pH에서 방출할 수 있다. 각 개별적인 용량은 동일한 스타틴을 포함할 수 있거나 상이한 스타틴을 포함할 수 있다. 예를 들면, 변형된-방출 제형은 다중 용량을 방출할 수 있고, 제1 용량은 십이지장에서 방출되고 상기 제2 및/또는 추가의 용량은 회맹 접합부 및/또는 결장에서 방출된다.

[0065] 일부 구현예에서, 이중 펄스 제형은 항메탄생성 스타틴 및 임의로 추가의 치료제를 포함하는 비드 또는 미니-정제를 포함하는 장용 코팅된 캡슐이다. 일부 구현예에서, 장용 코팅된 캡슐은 비드 또는 미니-정제 및/또는 비드를 방출하기 위해 GI 관의 제1 영역에서 용해되고 또는 미니-정제의 제1 집단은 GI 관의 제2 구역에서 방출되고 및 (이것은 GI 관의 제1 구역과 동일하지 않음) 및 비드 또는 미니-정제의 제2 집단은 GI 관의 제3 구역에서 방출되고 및 (이것은 GI 관의 제1 및 제2 구역과 동일하지 않음). 일부 구현예에서, 용량/방출 비 (예를 들면 제제가 다양한 위치에서 얼마나 방출되는 지)은 필요에 따라 조정될 수 있다. 일부 구현예에서, 장용 코팅된 캡슐은 십이지장에서 용해되어 비드 또는 미니-정제를 방출하고 및/또는 비드 또는 미니-정제의 제1 집단은 십이지장에서 방출되고/거나 비드 또는 미니-정제의 제2 집단은 회맹 접합부에서 방출된다 (참고, 예를 들면 도 1-4).

[0066] 대안적인 구현예에서, 이중 펄스 제형은 항메탄생성 스타틴 및 임의로 추가의 치료제를 포함하는 장용 코팅된 비드 또는 미니-정제를 포함하는 수용성 캡슐이다. 예증적인 수용성 캡슐은, 비제한적으로 하기를 포함한다: 젤라틴 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC) 캡슐. 일부 구현예에서, 수용성 캡슐은 비드 또는 미니-정제 및/또는 비드를 방출하기 위해 GI 관의 제1 영역에서 용해되거나, 미니-정제의 제1 집단은 GI 관의 제2 구역에서 방출되고, (이것은 GI 관의 제1 구역과 동일하지 않음), 비드 또는 미니-정제의 제2 집단은 GI 관의 제3 구역에서 방출되고, (이것은 GI 관의 제1 및 제2 구역과 동일하지 않음). 일부 구현예에서, 수용성 캡슐은 비드 또는 미니-정제를 방출하기 위해 위에서 용해되고/거나 비드 또는 미니-정제의 제1 집단은 십이지장에서 방출되고/거나 비드 또는 미니-정제의 제2 집단은 회맹 접합부 및/또는 결장에서 방출된다.

[0067] 변형 방출 제형 및 복용 형태

[0068] 본 발명의 변형된-방출 제형은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 당해 분야의 숙련가가 인식하는 바와 같이, 본 제형은 원하는 사용 및 투여 경로에 적절한 임의의 적합한 형태일 수 있다. 적합한 복용 형태의 예는, 예를 들면, 경구 및 비경구 복용 형태를 포함한다.

[0069] 경구용 적합한 복용 형태는, 예를 들면, 고체 복용 형태 예컨대 정제, 분산성 분말, 과립, 및 캡슐을 포함한다. 일 구현예에서, 변형된-방출 제형은 정제의 형태이다. 또 다른 구현예에서, 변형된-방출 제형은 캡슐의 형태이다. 또 다른 구현예에서, 변형된-방출 제형은 소프트-젤 캡슐의 형태이다. 추가 구현예에서, 변형된-방출 제형은 젤라틴 캡슐의 형태이다. 추가 구현예에서, 변형된-방출 제형은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC) 캡슐의 형태이다.

[0070] 복용 형태에서, 활성 화합물은 하기와 혼합된다: 적어도 1종의 불활성, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 예컨대 나트륨 시트레이트, 디칼슘 포스페이트, 등, 및/또는 a) 충전제, 희석제, 또는 증량제 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 규산, 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들면, Avicel PH102), 및 Bakers Special Sugar, 등, b) 결합제 예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 아카시아, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 및 코포비돈 예컨대 Kollidon® VA64, 및 Kollidon® VA64 Fine, 등, c) 휴믹턴트 예컨대 글리세롤, 등, d) 붕해제 예컨대 환천, 탈산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 어떤 실리케이이트, 탄산나트륨, 가교결합된 폴리머 예컨대 크로스포비돈 (가교결합된 폴리비닐피롤리돈), 크로스카르멜로스 나트륨 (가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로오스), 나트륨 전분 글라이콜레이트, 등, e) 용액 지연제 예컨대 파라핀, 등, f) 흡수 가속제 예컨대 4차 암모늄 화합물, 등, g) 습윤제 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, 등, h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 등, i) 윤활제 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 글리세릴 베헤네이트, 등, j) 항산화제 예컨대 프로필 갈레이트, 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 에틸렌디아민테트라아세트산 (로도 공지된다 에데트산 또는 EDTA) 등, k) 점도 및 분산제 예컨대 실리콘 디옥사이드 또는 실리카, 및 부형제의 혼합물. 당해 분야의 숙련가는, 특정한 부형제가 경구 복용 형태의 2 종 이상의 기능을 가질 것으로 인식할 것이다. 경구 복용 형태의 경우에, 예를 들면, 캡슐 또는 정제, 복용 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다.

- [0071] 변형 방출 제형은 계면 활성제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 계면 활성제는, 비제한적으로 임의의 약제학적으로 허용가능한, 비독성 표면활성제를 포함한다. 본 발명의 조성물에서 사용하기에 적합한 표면활성제의 부류는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 폴리에톡실레이트화된 지방산, PEG-지방산 디에스테르, PEG-지방산 모노- 및 디-에스테르 혼합물, 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르, 알코올-오일 에스테르교환 생성물, 폴리글리세라이드화된 지방산, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르-글리세롤 에스테르, 모노- 및 디글리세라이드, 스테롤 및 스테롤 유도체의 혼합물, 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르, 당 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀, 폴리옥시 에틸렌-올리옥시프로필렌 블록 코폴리머, 소르비탄 지방산 에스테르, 저급 알코올 지방산 에스테르, 이온성 표면활성제, 및 이들의 혼합물. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 1종 이상의 표면활성제를 포함할 수 있고, 이것은, 비제한적으로, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 및 트리에틸 시트레이트를 포함한다.
- [0072] 변형된-방출 제형은 또한 약제학적으로 허용가능한 가소제를 함유하여 원하는 기계적 특성 예컨대 가요성 및 경도를 얻을 수 있다. 그와 같은 가소제는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 트리아세틴, 시트르산 에스테르, 프탈산 에스테르, 디부틸 세바케이트, 세틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리소르베이트 또는 다른 가소제.
- [0073] 변형된-방출 제형은 또한, 1종 이상의 적용 용매를 포함할 수 있다. 예를 들면, 지연-방출 코팅 조성물을 적용하기 위해 사용될 수 있는 더 많은 공통의 용매의 일부는 이소프로필 알코올, 아세톤, 메틸렌 클로라이드 등을 포함한다.
- [0074] 변형된-방출 제형은 또한, 1종 이상의 붕해제를 포함할 수 있다. 이용될 수 있는 예증적인 붕해제는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 크로스포비돈 예컨대 Kollidon® CL, Kollidon® CL-F, Kollidon® CL-SF, 또는 Kollidon® CL-M,
- [0075] 변형된-방출 제형은 또한, 1종 이상의 알칼리성 물질을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에서 사용하기에 적합한 알칼리성 물질은, 비제한적으로 하기를 포함한다: 산 예컨대 인산, 카본산, 시트르산 및 다른 알루미늄/마그네슘 화합물의 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염. 또한, 알칼리성 물질은 제산제 물질 예컨대 알루미늄 수산화물, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 및 산화마그네슘으로부터 선택될 수 있다.
- [0076] 고체 경구 복용 형태는 당해 기술에서 공지된 임의의 종래의 방법 공지된, 예를 들면 1종 이상의 적합한 부형제에 의한 활성 화합물 (예를 들면, 스타틴)의 과립화 (예를 들면, 습식 또는 건식 과립화)에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 활성 화합물은 종래의 방법 예컨대 유동층 또는 팬 코팅을 사용하여 불활성 코어 (예를 들면, 논과레일/당 구형체 또는 실리카 구형체) 상에서 층이 형성되거나, 압출되고 당해 분야에서 공지된 방법을 사용하여, 활성 화합물-함유 비드로 스페로나이징될 수 있다. 그 다음 그와 같은 비드는 종래의 방법을 사용하여 정제 또는 캡슐에 편입될 수 있다.
- [0077] 경구 투여용 액체 복용 형태는 약제학적으로 허용가능한 에멀전, 용액, 서스펜션, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물에 추가하여, 액체 복용 형태는 하기를 함유할 수 있다: 당해기술에서 통상적으로 사용된 불활성 희석제 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 세균, 올리브, 캐스터, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 소르비탄의 폴리에틸렌 글리콜 및 지방산 에스테르, 등, 및 이들의 혼합물.
- [0078] 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 또한, 아췌반트 예컨대 감미제, 풍미제, 및 방향제를 포함할 수 있다.
- [0079] 서스펜션은, 활성 화합물에 추가하여, 현탁화제 예를 들면, 에톡실레이트화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천, 트라가칸쓰, 등, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0080] 본 발명의 치료제를 포함하는 제형은 단위 복용 형태로 편리하게 제공될 수 있고 조제실의 당해 기술에서 잘 알려진 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다. 그와 같은 방법은 일반적으로 치료제를, 1종 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 전형적으로, 본 제형은 치료제를 액체 담체, 미분된 고형 담체, 또는 둘 모두와 균일하게 및 친밀하게 회합시키고, 그 다음, 필요하다면, 상기 생성물을 복용 형태의 원하는 제형으로 형상화하여 제조된다 (예를 들면, 습식 또는 건식 과립화, 분말 블렌드, 등, 그 다음 종래의 당해 분야에서 공지된 방법을 사용하는 정제화).

- [0081] 다양한 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 임의로, 다른 치료제와 함께 항메탄생성 스타틴의 GI 관으로의 유효한, 지연된, 또한 실질적인 전달을 제공하기 위해 함께 1종 이상의 변형된-방출 코팅물 예컨대 지연-방출 코팅물을 이용할 수 있다.
- [0082] 일 구현예에서, 지연-방출 코팅은 산성 환경에서 실질적으로 안정하고 거의 중성 내지 알칼리성 환경에서 실질적으로 불안정한 장관 제제를 포함한다. 일 구현예에서, 지연-방출 코팅은 장내세균집단에서 실질적으로 안정한 장관 제제를 함유한다. 장관 제제는 하기로부터 선택될 수 있다: 예를 들면, 메타크릴산 코폴리머, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 카복시메틸에틸셀룰로오스, 및 EUDRAGIT®-유형 폴리머 (폴리(메타크릴산, 메틸메타크릴레이트)의 용액 또는 분산물, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 셀락 또는 다른 적합한 장용 코팅 폴리머. EUDRAGIT®-유형 폴리머는, 예를 들면, 하기를 포함한다: EUDRAGIT® FS 30D, L 30 D-55, L 100-55, L 100, L 12,5, L 12,5 P, RL 30 D, RL PO, RL 100, RL 12,5, RS 30 D, RS PO, RS 100, RS 12,5, NE 30 D, NE 40 D, NM 30 D, S 100, S 12,5, 및 S 12,5 P. 유사한 폴리머는 Kollicoat® MAE 30 DP 및 Kollicoat® MAE 100 P를 포함한다. 일부 구현예에서, EUDRAGIT® FS 30D, L 30 D-55, L 100-55, L 100, L 12,5, L 12,5 P RL 30 D, RL PO, RL 100, RL 12,5, RS 30 D, RS PO, RS 100, RS 12,5, NE 30 D, NE 40 D, NM 30 D, S 100, S 12,5 S 12,5 P, Kollicoat® MAE 30 DP 및 Kollicoat® MAE 100 P 중 1종 이상이 사용된다. 다양한 구현예에서, 장관 제제는 전술한 용액 또는 분산물의 조합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 1종 이상의 코팅 시스템 첨가제는 장관 제제와 함께 사용된다. 예를 들면, 1종 이상의 PlasACRYL™ 첨가제는 항-점착제 코팅 첨가제로서 사용될 수 있다. 예증적인 PlasACRYL™ 첨가제는, 비제한적으로 하기를 포함한다: PlasACRYL™ HTP20 및 PlasACRYL™ T20. 일 구현예에서, PlasACRYL™ HTP20은 EUDRAGIT® L 30 D-55 코팅물로 제형화된다. 또 다른 구현예에서, PlasACRYL™ T20은 EUDRAGIT® FS 30 D 코팅물로 제형화된다.
- [0083] 또 다른 구현예에서, 지연-방출 코팅은 용액 중 효소의 pH 및/또는 존재와는 관계없이 수용액 내에 있을 때 시간의 함수로서 분해될 수 있다. 그와 같은 코팅은 수불용성 폴리머를 포함할 수 있다. 따라서 수용액 중 그것의 용해도는 pH에 독립적이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "pH 독립적인"이란, 폴리머의 수투과성 및 약제학적 성분을 방출하기 위한 그것의 능력은 pH의 함수가 아니고/거나 pH에 아주 약간 의존적이라는 것을 의미한다. 그와 같은 코팅물은, 예를 들면, 지속 방출 제형을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 수불용성 폴리머는 용액의 pH와는 독립적인 수성 매질, 예를 들면, 물에서 실질적으로 불용성인 약제학적으로 허용가능한 비독성 폴리머를 포함한다. 적합한 폴리머는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 또는 셀룰로오스 에테르-에스테르, 즉, 셀룰로오스 유도체(여기서 셀룰로오스 골격 상의 하이드록시 그룹의 일부는 알킬 그룹으로 치환되고, 일부는 알카노일 그룹으로 변형됨). 그 예는 에틸 셀룰로오스, 아세틸 셀룰로오스, 니트로셀룰로오스, 등을 포함한다. 불용성 폴리머의 다른 예는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 래커, 및 아크릴 및/또는 메타크릴 에스테르 폴리머, 낮은 4차 암모늄 함량을 갖는 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트의 폴리머 또는 코폴리머, 또는 이들의 혼합물 등. 불용성 폴리머의 다른 예는 EUDRAGIT RS®, EUDRAGIT RL®, 및 EUDRAGIT NE®을 포함한다. 본 발명에서 유용한 불용성 폴리머는 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 아세탈, 폴리아크릴산 에스테르, 부타디엔 스티렌 코폴리머, 등을 포함한다. 일 구현예에서, 결장 전달은 느린-침식 왁스 플러그 (예를 들면, 예를 들면, PEG6000를 포함하는 다양한 PEGS)의 사용에 의해 달성된다.
- [0084] 추가 구현예에서, 지연-방출 코팅은 장내세균집단에서 존재하는 미생물 효소에 의해 분해될 수 있다. 일 구현예에서, 지연-방출 코팅은 작은 창자에서 존재하는 박테리아에 의해 분해될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 지연-방출 코팅은 큰 창자에서 존재하는 박테리아에 의해 분해될 수 있다.
- [0085] 본 발명은 위장관을 따라 다중 용량의 항메탄생성 스타틴을 방출하는 변형된-방출 제형을 제공한다. 그와 같은 제형의 전체 방출 프로파일은, 예를 들면, 다중 입자 유형 또는 다중 층들을 이용하여 조정될 수 있다. 일 구현예에서, 항메탄생성 스타틴의 제1 용량은, 예를 들면, 십이지장에서 방출용으로 제형화될 수 있고, 반면에 상기 제2 용량은, 예를 들면, 회장에서 지연 방출용으로 제형화된다. 또 다른 구현예에서, 항메탄생성 스타틴의 제1 용량은 예를 들면, 작은 창자에서 방출용으로 제형화될 수 있고, 반면에 상기 제2 용량은 예를 들면, 큰 창자에서 지연 방출용으로 제형화된다. 대안적으로, 다중 용량은 창자만의 상이한 위치에서 방출된다.
- [0086] 일 구현예에서, 1종 이상의 용량의 항메탄생성 스타틴은 코아 입자, 예를 들면, 마이크로비드 또는 미니-정제의 형태로 캡슐화될 수 있다. 예를 들면, 항메탄생성 스타틴의 제1 용량은 장관을 따라 제1 위치에서 방출용으로 설계된 변형된-방출 코팅물로 코팅된 코아 입자에서 캡슐화될 수 있고, 상기 항메탄생성 스타틴의 제2 용량은

장관을 따라 제2 위치에서 방출용으로 설계된 변형된-방출 코팅물로 코팅된 코아 입자에서 캡슐화될 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 제형은 복수의 그와 같은 변형된-방출 입자를 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 제형은 다중 마이크로비드 또는 다중 미니-정제를 포함하는 캡슐의 형태일 수 있다. 예를 들면, 본 제형은 캡슐 예를 들면, 다중 장용 코팅된 마이크로비드 또는 미니-정제를 포함하는 젤라틴 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC) 캡슐의 형태일 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 마이크로비드 또는 미니-정제의 조합이 이용될 수 있고, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 특정 시점 또는 위치에서 방출되도록 설계된다. 대안적인 구현예에서, 본 제형은 캡슐 내에 캡슐로서 제형화되고, 각 캡슐은 상이한 시간- 또는 pH-의존적 방출 특성을 갖는다.

[0087] 일부 구현예에서, 본 제형은 특정 시점 또는 위치에서 활성 성분의 명시된 양을 방출하기 위해 특정 비로 다중 마이크로비드 또는 다중 미니-정제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 제형은 제1 위치 (예를 들면, 십이지장) 또는 제1 pH (예를 들면, pH 약 5.5)에서 방출되는 미니-정제 및 제2 위치 (예를 들면, 회맹 접합부 또는 결장) 또는 제2 pH (예를 들면, pH 약 7.0)에서 방출되는 미니-정제의 특정 비를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 비는 약 1:10 내지 약 10:1이다. 예를 들면, 본 제형은 제1 pH (예를 들면 pH 약 5.5)에서 및 제2 pH (예를 들면, pH 약 7.0)에서 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 또는 2:1의 비로 방출하는 미니-정제를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 본 제형은 제1 pH (예를 들면 pH 약 5.5)에서 및 제2 pH (예를 들면, pH 약 7.0)에서 1:2의 비로 방출하는 미니-정제를 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 제형은 제1 pH (예를 들면 pH 약 5.5)에서 및 제2 pH (예를 들면, pH 약 7.0)에서 1:5의 비로 방출하는 미니-정제를 포함할 수 있다.

[0088] 또 다른 구현예에서, 1종 이상의 용량의 항메탄생성 스타틴은 층에서 캡슐화될 수 있다. 예를 들면, 항메탄생성 스타틴의 제1 용량은 장관을 따라 제1 위치에서 방출용으로 설계된 변형된-방출 코팅물로 코팅된 층에서 캡슐화될 수 있고, 상기 항메탄생성 스타틴의 제2 용량은 장관을 따라 제2 위치에서 방출용으로 설계된 변형된-방출 코팅물로 코팅된 층에서 캡슐화될 수 있다. 본 제형은 복수의 그와 같은 변형된-방출 층들을 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 제형은 다중-층상 정제, 또는 캡슐 내의 다중-층상 캡슐 또는 캡슐의 형태이다. 각 층은 상이한 시간- 또는 pH-의존적 방출 특성을 가질 수 있다.

[0089] 상기 구현예에서, 지연-방출 코팅을 갖는 코팅된 입자 또는 층들은 오버코트 층으로 추가로 피복될 수 있다. 오버코트 층은 다른 코팅 조성물에 대해 기재된 바와 같이 도포될 수 있다. 오버코트 물질은 약제학적으로 허용가능한 화합물 예컨대 당, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨 및 기타 (단독 또는 혼합물 중에서 사용됨)이다. 오버코트 물질은 지연-방출 코팅물로 코팅된 입자의 잠재적인 응집을 예방하고, 압축 공정 동안에 크래킹으로부터 지연-방출 코팅을 보호하거나 정제화 공정을 향상시킬 수 있다.

[0090] 더욱이, 다양한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 제제는 약제학적으로 허용가능한 염, 즉 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응 등 없이 인간 및 다른 동물의 조직과 접촉해서 사용하기에 적합하고 합리적인 유익/유해 비율에 적합한 염의 형태일 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은 당해 기술에 공지되어 있다. 염은 원위치 치료제의 최종 단리 및 정제 동안에, 또는 별도로 유리 염기 기능을 적합한 산과 반응시키거나 유리 산 작용기를 적절한 알칼리성 모이어티와 반응시켜서 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가 염은 하기를 포함한다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설포에이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄페르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포에이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설포에이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설포에이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설포에이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 툴루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염, 등. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염은 하기를 포함한다: 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 등. 뿐만 아니라 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온 (비제한적으로 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민, 등 포함).

[0091] 다양한 구현예에서, 본 제형은 적어도 1종의 마이크로비드 또는 미니-정제를 포함한다. 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 약 5-20중량 % 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴이고, 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임)을 포함한다. 예를 들면, 항메탄생성 스타틴은 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%,

약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20중량 %로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 50-70중량 % 정제 회석제 (예를 들면, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 또는 약 65%, 또는 약 66%, 약 67%, 또는 약 68%, 또는 약 69%, 또는 약 70%). 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 1-10중량 % 정제 결합제 (예를 들면, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10%). 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 0.1-3.0중량 % 점도 및 분산제 (예를 들면, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 또는 약 3.0%). 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 예를 들면 정제화를 촉진하기 위해 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 0.1-3.0중량 % 윤활제 (예를 들면, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 또는 약 3.0%). 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 1-10중량 % 정제 봉해제 (예를 들면, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10%). 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: pH 약 5.5 또는 약 7.0에서 용해되는 약 10-20중량 % 장용성 폴리머 (예를 들면, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20%).

[0092] 다양한 구현예에서, 본 제형은 하기 중 1종 이상, 또는 2종 이상, 또는 3종 이상, 또는 4종 이상, 또는 5종 이상, 또는 모두를 포함한다: 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴, 및 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임), 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴, 및 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임) (이것은 임의로 2 용량임); 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들면 Avicel PH102); 코포비돈 (예를 들면 Kollidon VA64 Fine); 실리콘 디옥사이드 (예를 들면 Aerosil 200); 마그네슘 스테아레이트; 크로스포비돈 (예를 들면 Kollidon CL 또는 Kollidon CL-F); 상기 적어도 1종의 항메탄생성 스타틴의 제1 용량은 pH 약 5.5에서 용해되는 장용성 폴리머에 의해 캡슐화되고 (예를 들면 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRYL HTP20); 그리고 상기 적어도 1종의 항메탄생성 스타틴의 제2 용량은 pH 약 7.0에서 용해되는 장용성 폴리머에 의해 캡슐화된다 (예를 들면 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRYL T20 및/또는 EUDRAGIT® S 100).

[0093] 다양한 구현예에서, 본 제형은 적어도 1종의 마이크로비드 또는 미니-정제를 포함한다. 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 약 5-20중량 %의 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴이고, 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임)을 포함한다. 예를 들면, 항메탄생성 스타틴은 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20중량 %로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 50-70중량 %의 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들면 Avicel PH102). 예를 들면, 미세결정성 셀룰로오스는 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 또는 약 65%, 또는 약 66%, 약 67%, 또는 약 68%, 또는 약 69%, 또는 약 70중량 %로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 1-10중량 %의 코포비돈 (예를 들면 Kollidon VA64 Fine). 예를 들면, 코포비돈은 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10중량 %로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 0.1-3.0중량 %의 실리콘 디옥사이드 (예를 들면 Aerosil 200). 예를 들면, 실리콘 디옥사이드는 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 또는 약 3.0중량 %로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 0.1-3.0중량 %의 마그네슘 스테아레이트 (예를 들면, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 또는 약 3.0%). 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 1-10중량 %의 크로스포비돈 (예를 들면 Kollidon CL 또는 Kollidon CL-F). 예를 들면, 크로스포비돈은 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10중량 %로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 각 마이크로비드 또는 미

니-정제는 하기를 추가로 포함할 수 있다: 약 10-20중량 % pH 약 5.5에서 용해되는 장용성 폴리머 (예를 들면 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRYL HTP20) 또는 약 7.0 (예를 들면 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRYL T20 및/또는 EUDRAGIT® S 100). 예를 들면, 장용성 폴리머는 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20중량 %일 수 있다.

[0094] 일부 구현예에서, 본 제형은 적어도 1종의 마이크로비드 또는 미니-정제를 포함하고, 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 포함한다: 약 12중량 % 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴, 및 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임); 약 60중량 %의 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들면 Avicel PH102); 약 6중량 %의 코포비돈 (예를 들면 Kollidon VA64 Fine); 약 2중량 %의 실리콘 디옥사이드 (예를 들면 Aerosil 200); 약 1중량 %의 마그네슘 스테아레이트; 약 5중량 %의 크로스포비돈 (예를 들면 Kollidon CL 또는 Kollidon CL-F); 및 약 15중량 % pH 약 5.5에서 용해되는 장용성 폴리머 (예를 들면 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRYL HTP20) 또는 약 7.0 (예를 들면 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRYL T20 및/또는 EUDRAGIT® S 100).

[0095] 일부 구현예에서, 본 제형은 적어도 1종의 마이크로비드 또는 미니-정제를 포함하고, 이러한 각 마이크로비드 또는 미니-정제는 하기를 포함한다: 약 12.2중량 % 로바스타틴 락톤; 약 60.9중량 %의 미세결정성 셀룰로오스 (Avicel PH102); 약 6.1중량 %의 코포비돈 (Kollidon VA64 Fine); 약 1.7중량 %의 실리콘 디옥사이드 (Aerosil 200); 약 0.9중량 %의 마그네슘 스테아레이트; 약 5.2중량 %의 크로스포비돈 (Kollidon CL-F); 및 약 13.0중량 %의 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRYL HTP20 코팅 (pH 약 5.5에서 용해됨) 또는 13중량 %의 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRYL T20 코팅 (이것은 pH 약 7.0에서 용해됨).

[0096] 다양한 구현예에서, 본 제형은 하기의 미니-정제 장용 코팅 두께, 예를 들면 EUDRAGIT, 예를 들면 EUDRAGIT L 30 D-55 또는 EUDRAGIT FS 30 D를 포함한다: 약 10%, 약 13%, 약 15%, 또는 약 17%, 또는 약 20%, 또는 약 25% 초과.

[0097] 다양한 구현예에서, 본 발명의 제형은 제1 pH (예를 들면 pH 약 5.5)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제 및 제2 pH (예를 들면, pH 약 7.0)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제를 1:2의 비로 포함할 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 본 제형은 약 5-20중량 %의 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴이고, 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임)을 포함할 수 있다. 예를 들면, 항메탄생성 스타틴은 전체 제형의 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20중량 %로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 약 30-60중량 %의 정제 희석제 (예를 들면, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60%)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 약 1-10중량 % 정제 결합제 (예를 들면, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10%)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 약 0.1-3.0중량 % 점도 및 분산제 (예를 들면, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 또는 약 3.0%)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 예를 들면 정제화를 촉진하기 위해 약 0.1-3.0중량 % 윤활제 (예를 들면, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 또는 약 3.0%)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 약 1-10중량 % 정제 봉쇄제 (예를 들면, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10%)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 pH 약 5.5에서 용해되는 약 0.5-10중량 % 장용성 폴리머를 추가로 포함할 수 있다 (예를 들면 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRYL HTP20). 예를 들면, pH 약 5.5에서 용해되는 장용성 폴리머는 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10중량 %으로 제형 내에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 pH 약 7.0에서 용해되는, 약 1-15중량 % 장용성 폴리머를 추가로 포함할 수 있다. (예를 들면 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRYL T20 및/또는 EUDRAGIT® S 100). 예를 들면, pH 약 7.0에서 용해되는 장용성 폴리머는 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 또는 약 15중량 %으로 제형 내에 존재할 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴, 및 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임)은 2 용량으로 방출될 수 있다. 항메탄생성 스타틴의 제1 용량은 pH 약 5.5에서 용해되는 장용성 폴리머에 의해 캡슐화되고; 그리고 상기 항메탄생성

스타틴의 제2 용량은 pH 약 7.0에서 용해되는 장용성 폴리머에 의해 캡슐화된다.

[0098] 예를 들면, 본 제형은 제1 pH (예를 들면 pH 약 5.5)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제 및 제2 pH (예를 들면, pH 약 7.0)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제를 1:2의 비로 포함할 수 있다. 본 제형은 하기를 포함할 수 있다: 약 9중량 % 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴, 및 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임); 약 42중량 %의 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들면 Avicel PH102); 약 4중량 %의 코포비돈 (예를 들면 Kollidon VA64 Fine); 약 1중량 %의 실리콘 디옥사이드 (예를 들면 Aerosil 200); 약 0.5중량 %의 마그네슘 스테아레이트; 약 4중량 %의 크로스포비돈 (예를 들면 Kollidon CL 또는 Kollidon CL-F); pH 약 5.5에서 용해되는 약 3중량 % 장용성 폴리머 (예를 들면 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRYL HTP20); 및 pH 약 7.0에서 용해되는 약 6중량 % 장용성 폴리머 (예를 들면 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRYL T20 및/또는 EUDRAGIT® S 100).

[0099] 또 다른 예에서, 본 제형은 제1 pH (예를 들면 pH 약 5.5)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제 및 제2 pH (예를 들면, pH 약 7.0)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제를 1:2의 비로 포함할 수 있다. 본 제형은 하기를 포함할 수 있다: 약 8.5중량 % 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴, 및 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임); 약 42.4중량 %의 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들면 Avicel PH102); 약 4.2중량 %의 코포비돈 (예를 들면 Kollidon VA64 Fine); 약 1.2중량 %의 실리콘 디옥사이드 (예를 들면 Aerosil 200); 약 0.6중량 %의 마그네슘 스테아레이트; 약 3.6중량 %의 크로스포비돈 (예를 들면 Kollidon CL 또는 Kollidon CL-F); pH 약 5.5에서 용해되는 약 3중량 % 장용성 폴리머 (예를 들면 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRYL HTP20); 및 pH 약 7.0에서 용해되는 약 6.1중량 % 장용성 폴리머 (예를 들면 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRYL T20 및/또는 EUDRAGIT® S 100).

[0100] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 제형은 제1 pH (예를 들면 pH 약 5.5)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제 및 제2 pH (예를 들면, pH 약 7.0)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제를 1:5의 비로 포함할 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 본 제형은 약 5-20중량 %의 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴이고, 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임)을 포함할 수 있다. 예를 들면, 항메탄생성 스타틴은 전체 제형의 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20중량 % 로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 약 30-60중량 %의 정제 희석제 (예를 들면, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60%)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 약 1-10중량 % 정제 결합제 (예를 들면, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10%)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 약 0.1-3.0중량 % 점도 및 분산제 (예를 들면, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 또는 약 3.0%)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 예를 들면 정제화를 촉진하기 위해 약 0.1-3.0중량 % 윤활제 (예를 들면, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 또는 약 3.0%)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 약 1-10중량 % 정제 붕해제 (예를 들면, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10%)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 pH 약 5.5에서 용해되는 약 0.5-10중량 % 장용성 폴리머를 추가로 포함할 수 있다 (예를 들면 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRYL HTP20. 예를 들면, pH 약 5.5에서 용해되는 장용성 폴리머는 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10중량 % 으로 제형 내에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 pH 약 7.0에서 용해되는 약 1-15중량 % 장용성 폴리머를 추가로 포함할 수 있다 (예를 들면 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRYL T20 및/또는 EUDRAGIT® S 100. 예를 들면, pH 약 7.0에서 용해되는 장용성 폴리머는 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 또는 약 15중량 % 으로 제형 내에 존재할 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴, 및 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임)은 2 용량으로 방출될 수 있다. 항메탄생성 스타틴의 제1 용량은 pH 약 5.5에서 용해되는 장용성 폴리머에 의해 캡슐화되고; 그리고 상기 항메탄생성 스타틴의 제2 용량은 pH 약 7.0에서 용해되는 장용성 폴리머에 의해 캡슐화된다.

[0101] 예를 들면, 본 제형은 제1 pH (예를 들면 pH 약 5.5)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제 및 제2 pH (예를 들

면, pH 약 7.0)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제를 1:5의 비로 포함할 수 있다. 본 제형은 하기를 포함할 수 있다: 약 10중량 % 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴, 및 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임); 약 50중량 %의 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들면 Avicel PH102); 약 5중량 %의 코포비돈 (예를 들면 Kollidon VA64 Fine); 약 1중량 %의 실리콘 디옥사이드 (예를 들면 Aerosil 200); 약 0.5중량 %의 마그네슘 스테아레이트; 약 4중량 %의 크로스포비돈 (예를 들면 Kollidon CL 또는 Kollidon CL-F); pH 약 5.5에서 용해되는 약 2중량 % 장용성 폴리머 (예를 들면 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRYL HTP20); 및 pH 약 7.0에서 용해되는 약 9중량 % 장용성 폴리머. (예를 들면 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRYL T20 및/또는 EUDRAGIT® S 100).

[0102] 또 다른 예에서, 본 제형은 제1 pH (예를 들면 pH 약 5.5)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제 및 제2 pH (예를 들면, pH 약 7.0)에서 방출되는 적어도 1종의 미니-정제를 1:5의 비로 포함할 수 있다. 본 제형은 하기를 포함할 수 있다: 약 10중량 % 항메탄생성 스타틴 (이것은, 일부 구현예에서, 로바스타틴, 및 추가 구현예에서, 로바스타틴 락톤임); 약 50중량 %의 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들면 Avicel PH102); 약 5중량 %의 코포비돈 (예를 들면 Kollidon VA64 Fine); 약 1.4중량 %의 실리콘 디옥사이드 (예를 들면 Aerosil 200); 약 0.7중량 %의 마그네슘 스테아레이트; 약 4.3중량 %의 크로스포비돈 (예를 들면 Kollidon CL 또는 Kollidon CL-F); pH 약 5.5에서 용해되는 약 1.8중량 % 장용성 폴리머 (예를 들면 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRYL HTP20); 및 pH 약 7.0에서 용해되는 약 8.9중량 % 장용성 폴리머. (예를 들면 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRYL T20 및/또는 EUDRAGIT® S 100).

[0103] 본 발명에 따라 사용되는 치료제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 화합물에서 1종 이상의 비대칭 또는 키랄 중심의 존재에 의해 입체 이성질현상을 나타낼 수 있다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려한다. 원하는 거울상이성질체는 방법 당해 기술에서 잘 알려진 방법에 의해 상업적으로 이용가능한 키랄 개시 물질로부터의 키랄 합성에 의해 수득될 수 있거나, 공지된 기술을 사용하여 분해에 의해 거울상이성질체의 혼합물로부터 수득될 수 있다.

[0104] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용매화물은 그와 같은 제제의 생물학적 유효성을 유지하는 명시된 치료제의 약제학적으로 허용가능한 용매화물 형태를 의미한다. 용매화물의 예는 하기와 함께 본 발명의 치료제를 포함한다: 예를 들면, 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산, 또는 에탄올아민.

[0105] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 프로드러그는, 생리적 조건 하에서 또는 가용매분해에 의해 또는 대사작용으로 (예를 들면, 생체내) 약제학적으로 활성인 명시된 제제로 전환되는 치료제를 의미한다.

[0106] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 활성 대사물은, 명시된 치료제의 신체에서의 대사를 통해 생산된 약리적으로 활성 생성물을 의미한다.

[0107] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 공-결정은 비-공유 상호작용을 통해 그것의 안정성을 가져야 하는 2종 이상의 분자의 물리적 회합물을 의미한다. 이러한 분자 착물의 1종 이상의 성분은 결정성 격자에서 안정한 프레임워크를 제공한다. 특정 예에서, 손님 분자는 안하이드레이트 또는 용매화물로서 결정성 격자 내에 편입된다.

[0108] 투여 및 복용량

[0109] 본 발명에 따라 투여될 실제 용량의 항메탄생성 스타틴은 특정한 화합물, 특정한 복용 형태, 및 투여 방식에 따라 변하는 것으로 인정될 것이다. 항메탄생성 스타틴 (예를 들면, 체중, 성별, 다이어트, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 대상체의 병태, 약물 조합체, 유전적 성향 및 반응 민감성)의 작용을 변경할 수 있는 많은 인자는 당해 분야의 숙련가에 의해 고려될 수 있다. 투여는 계속해서 또는 최대 내성 용량 내의 하나 이상의 별개의 용량으로 수행될 수 있다. 병태의 주어진 세트에 대한 최적의 투여 속도는 종래의 복용량 투여 시험을 사용하여 당해 분야의 숙련가에 의해 확인될 수 있다.

[0110] 개별적인 용량의 항메탄생성 스타틴은 단위 복용 형태 (예를 들면, 정제 또는 캡슐)로 투여될 수 있고, 그 형태는 단위 복용 형태 예를 들면, 약 0.01 mg 내지 약 100 mg, 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.1 mg 내지 약 90 mg, 약 0.1 mg 내지 약 80 mg, 약 0.1 mg 내지 약 70 mg, 약 0.1 mg 내지 약 60 mg, 약 0.1 mg 내지 약 50 mg, 약 0.1 mg 내지 약 40 mg 활성 성분, 약 0.1 mg 내지 약 30 mg, 약 0.1 mg 내지 약 20 mg, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg, 약 0.1 mg 내지 약 3 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1 mg per 단위 복용 형태, 또는 약 5 mg 내지 약 80 mg을 함유한다. 예를 들면, 단위 복용 형태는 하기일 수 있다: 약 0.01 mg, 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약

14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 51 mg, 약 52 mg, 약 53 mg, 약 54 mg, 약 55 mg, 약 56 mg, 약 57 mg, 약 58 mg, 약 59 mg, 약 60 mg, 약 61 mg, 약 62 mg, 약 63 mg, 약 64 mg, 약 65 mg, 약 66 mg, 약 67 mg, 약 68 mg, 약 69 mg, 약 70 mg, 약 71 mg, 약 72 mg, 약 73 mg, 약 74 mg, 약 75 mg, 약 76 mg, 약 77 mg, 약 78 mg, 약 79 mg, 약 80 mg, 약 81 mg, 약 82 mg, 약 83 mg, 약 84 mg, 약 85 mg, 약 86 mg, 약 87 mg, 약 88 mg, 약 89 mg, 약 90 mg, 약 91 mg, 약 92 mg, 약 93 mg, 약 94 mg, 약 95 mg, 약 96 mg, 약 97 mg, 약 98 mg, 약 99 mg, 또는 약 100 mg(모든 값 및 그 사이의 범위 포함). 일 구현예에서, 개별적인 용량의 항메탄생성 스타틴은 21 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 복용 형태로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 개별적인 용량의 항메탄생성 스타틴은 42 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 복용 형태로 투여된다.

[0111] 일 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 하기의 양으로 투여된다: 약 0.01 mg 내지 약 100 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 100 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 95 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 90 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 85 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 80 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 75 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 70 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 65 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 60 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 55 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 50 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 45 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 40 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 35 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 30 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 25 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 20 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 15 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 3 mg 매일, 약 0.1 mg 내지 약 1 mg 매일, 또는 약 5 mg 내지 약 80 mg 매일. 다양한 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 하기의 1일 용량으로 투여된다: 약 0.01 mg, 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 51 mg, 약 52 mg, 약 53 mg, 약 54 mg, 약 55 mg, 약 56 mg, 약 57 mg, 약 58 mg, 약 59 mg, 약 60 mg, 약 61 mg, 약 62 mg, 약 63 mg, 약 64 mg, 약 65 mg, 약 66 mg, 약 67 mg, 약 68 mg, 약 69 mg, 약 70 mg, 약 71 mg, 약 72 mg, 약 73 mg, 약 74 mg, 약 75 mg, 약 76 mg, 약 77 mg, 약 78 mg, 약 79 mg, 약 80 mg, 약 81 mg, 약 82 mg, 약 83 mg, 약 84 mg, 약 85 mg, 약 86 mg, 약 87 mg, 약 88 mg, 약 89 mg, 약 90 mg, 약 91 mg, 약 92 mg, 약 93 mg, 약 94 mg, 약 95 mg, 약 96 mg, 약 97 mg, 약 98 mg, 약 99 mg, 또는 약 100 mg(모든 값 및 그 사이의 범위 포함). 일 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 21 mg 매일의 양으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 42 mg 매일의 양으로 투여된다.

[0112] 일부 구현예에서, 적합한 복용량의 항메탄생성 스타틴 (예를 들면, 스타틴)은 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/대 상체의 체중 1kg, 예를 들면, 약 0.01 mg/kg, 약 0.02 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg 체중(모든 값 및 그 사이의 범위 포함)의 범위이다. 다른 구현예에서, 적합한 복용량의 항메탄생성 스타틴은 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/체중 kg의 범위, 약 0.01 mg/kg 내지 약 9 mg/체중 kg의 범위, 약 0.01 mg/kg 내지 약 8 mg/체중 kg의 범위, 약 0.01 mg/kg 내지 약 7 mg/체중 kg의 범위, 0.01 mg/kg 내지 약 6 mg/체중 kg의 범위, 약 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/체중 kg의 범위, 약 0.05 mg/kg 내지 약 4 mg/체중 kg의 범위, 약 0.05 mg/kg 내지 약 3 mg/체중 kg의 범위, 약 0.05 mg/kg 내지 약 2 mg/체중 kg의 범위, 약 0.05 mg/kg 내지 약 1.5 mg/체중 kg의 범위, 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 1 mg/체중 kg의 범위이다.

[0113] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 항메탄생성 스타틴은 투여된, 예를 들면, 1일 1회 초과, 약 1회/1일, 약 하루 걸러, 약 이틀 걸러, 1주 약 1회, 매 2 주 약 1회, 매월 약 1회, 매 2 개월 약 1회, 매 3 개월 약 1회, 매 6 개월 약 1회, 또는 매년 약 1회로 투여될 수 있다.

- [0114] 다양한 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 공복인 환자에서 투여될 수 있다. 다양한 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 식사하고 있는 환자에서 투여될 수 있다. 다양한 구현예에서, 항메탄생성 스타틴은 식후의 환자에서 투여될 수 있다. 다양한 구현예에서, 환자는 엘리멘탈 다이어트를 하고 있다. 또한 소위 "엘리멘탈 다이어트"인 식용 총 장관 영양 (TEN) 제형은 상업적으로 이용가능하다: 예를 들면, VIVONEX T.E.N. (Nestle) 및 그것의 변종, 등. 유용한 총 장관 영양 제형은 유리 아미노산, 탄수화물, 지질, 및 모든 필수적인 비타민 및 미네랄을 함유하는 모든 대상체의 영양 요건을 만족시키지만, 상부 위장관에서 쉽게 흡수되는 형태이고, 따라서 증식하기 위해 사용되는 영양소의 적어도 일부의 영양소의 메탄생성미생물 공생 미생물을 박탈하거나 "굶주리게 한다". 따라서, 메탄생성미생물 공생 미생물 성장은 저해된다.
- [0115] *추가 제제 및 병용 요법 또는 공-제형 / 환자 선택*
- [0116] 본 제형의 투여는 추가의 치료제와 조합될 수 있다. 추가의 치료제 및 본 제형의 공-투여는 동시 또는 순차적일 수 있다. 또한 본 제형은 (예를 들면 공-제형을 통해) 추가의 치료제를 포함할 수 있다.
- [0117] 일부 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 추가의 치료제와 함께 투여된다. 일 구현예에서, 추가의 치료제 및 항메탄생성 스타틴은 단일 변형된-방출 제형에 조합된다. 일부 구현예에서, 치료 방법 및/또는 예방은 본 발명의 변형된-방출 제형을 추가의 치료제에 의한 치료를 받고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0118] 일 구현예에서, 추가 제제 및 항메탄생성 스타틴은 동시에 대상체에게 투여된다. 용어 "동시에"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 추가 제제 및 항메탄생성 스타틴이 약 60 분 이하, 예컨대 약 30 분 이하, 약 20 분 이하, 약 10 분 이하, 약 5 분 이하, 또는 약 1 분 이하의 시간 분리로 투여된다는 것을 의미한다. 추가 제제 및 항메탄생성 스타틴의 투여는 단일 제형 (예를 들면, 추가 제제 및 항메탄생성 스타틴을 포함하는 제형) 또는 별개의 제형 (예를 들면의 동시 투여에 의할 수 있고, 제1 제형은 추가 제제를 포함하고 및 제2 제형은 항메탄생성 스타틴을 포함한다).
- [0119] 공-투여는, 그것의 투여의 타이밍이 추가 제제 및 항메탄생성 스타틴의 약리적 활성의 시간이 중복되고, 그렇게 함으로써 조합된 치료 효과를 발휘한다면 동시에 투여될 추가의 치료제를 필요로 하지 않는다. 예를 들면, 추가 제제 및 항메탄생성 스타틴은 순차적으로 투여될 수 있다. 용어 "순차적으로"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 추가 제제 및 항메탄생성 스타틴이 약 60 분 초과와 시간 분리로 투여된다는 것을 의미한다. 예를 들면, 순차적인 추가 제제와 항메탄생성 스타틴의 투여 사이의 시간은 약 60 분 초과, 약 2 시간 초과, 약 5 시간 초과, 약 10 시간 초과, 약 1 일 초과, 약 2 일 초과, 약 3 일 초과, 또는 약 1 주 초과 떨어질 수 있다. 최적의 투여 시간은 투여될 추가 제제 및 항메탄생성 스타틴의 대사, 배출, 및/또는 약동학적 활성의 좌우될 것이다. 추가 제제 또는 항메탄생성 스타틴 중 하나가 먼저 투여될 수 있다.
- [0120] 추가 구현예에서, 추가의 치료제 및 항메탄생성 스타틴은 동시에 대상체에게 투여되지만, 그것의 각 복용 형태 (또는 공-제형화되면 단일 단위 복용 형태)로부터의 추가의 치료제 및 항메탄생성 스타틴의 방출은 GI 관에서 순차적으로 일어난다.
- [0121] 공-투여는 또한 동일한 투여 경로에 의해 상기 대상체에게 투여될 추가의 치료제를 필요로 하지 않는다. 오히려, 각 치료제는 임의의 적절한 경로, 예를 들면, 비경구로 또는 비-비경구로 투여될 수 있다.
- [0122] 본 발명의 제형은 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 제형은 락톤 개환을 예방하거나 감소시키는 제제를 추가로 포함할 수 있고, 그 예는 하기이다: 에스테라제 저해제 (예를 들면 자몽 주스 또는 성분 나린게닌, 캄페롤) 및/또는 파라옥소나제 저해제 (예를 들면 PON1 또는 PON3 저해제). 일부 구현예에서, 에스테라제 저해제 및/또는 파라옥소나제 저해제는 하기 중 1종 이상이다: 아미오다론, 아나스트로졸, 아지트로마이신, 칸나비노이드, 시메티딘, 클라리트로마이신, 클로트리마졸렘, 사이클로스포린, 다나졸, 델라비르딘, 텍사메타손, 디에틸디티오카바메이트, 딜티아젠펜, 디리트로마이신, 디설피람, 엔타카폰, 에리트로마이신, 에티널 에스트라디올, 플루코나졸, 플루옥세틴, 플루복사민, 게스토덴, 자몽 주스, 인디나비르, 이소니아지드, 케토코나졸, 메트로니다졸, 미베프라딜, 미코나졸, 네파조돈, 넬피나비르, 네비라핀, 노르플록사신, 노르플루옥세틴, 오메프라졸, 옥시코나졸, 파록세틴, 프로폭시펜, 퀴니딘, 퀴닌, 퀴누프리스틴 및 탈포프리스틴, 라니티딘, 리토나비르, 사퀴나비르, 서틴돌, 세르트알린, 트로글리타존, 트롤레안도마이신, 발프로산 및/또는 옥신돌, 이사틴,  $\delta$ -발레로락탐,  $\epsilon$ -카프로락탐, 2-하이드록시퀴놀린, 및 3,4-디하이드로-2(1H)-퀴놀린 및 N-브로모- $\epsilon$ -카프로락탐로부터의 락탐 제제.
- [0123] 다양한 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 유기 음이온 수송 폴리펩타이드 (OATP) 수송체의 저해제와 함께 투여된다. 일 구현예에서, OATP 저해제 및 항메탄생성 스타틴은 단일 변형된-방출 제형에 조합된다. 이룬

에 의해 구속되기를 바라지 않지만, OATP 저해제의 봉입체가 항메탄생성 스타틴의 흡수를 창자로부터 최소화하고/거나 항메탄생성 스타틴의 장간 재순환을 감소시키고, 그렇게 함으로써 창자에서 항메탄생성 스타틴의 체류를 최대화하고 항메탄생성 스타틴의 임의의 잠재적인 전신 부작용을 최소화하는 것으로 믿는다. 예증적인 OATP 저해제는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 자몽 주스 또는 자몽 주스 구성요소 예컨대 나린진 및 헤스페리딘, 오렌지 주스 및 오렌지 주스 구성요소, 사과 주스 및 사과 주스 구성요소, 및 녹차 및 녹차 추출물 예컨대 에피카테킨 갈레이트 (ECG), 에피갈로카테킨 갈레이트 (EGCG). 일 구현예에서, OATP 저해제는 항메탄생성 스타틴의 방출 전에 창자에서 방출된다.

[0124] 일 구현예에서, 추가의 치료제는 장관을 통해 질량의 운동을 촉진하는 위장운동촉진제이다. 예증적인 위장운동 촉진제는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 프루칼로프라이드 (예를 들면 RESOLOR) 또는 매크롤라이드 항생제 예컨대 에리트로마이신. 또 다른 구현예에서, 추가의 치료제는 천연 생성물 예컨대 복통을 완화하는 박하 오일이다.

[0125] 본 발명은 또한, 변비를 치료하는데 유용한 추가 치료제의 사용을 고려하고 그 예는 완하제, 구아닐레이트 사이클라제 C 효능제 (예를 들면, 리나클로타이드), 세로토닌 효능제 (예를 들면, 프루칼로프라이드, 테가세로드), 칼로라이드 채널 효능제 (예를 들면, 루비프로스톤), 및 이들의 조합이다.

[0126] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 IBS (IBS-C 포함)를 치료하는데 유용한 제제이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 선택적 칼로라이드 채널 활성제이고, 이는 예를 들면 하기를 포함한다: 프로스타글란딘 예컨대 루비프로스톤로부터 유도된 분자 (예를 들면 AMITIZA) 및 하기에서 기재된 화합물들: US 특허 번호 5,284,858, 6,414,016 및 6,583,174(이들의 내용은 그것의 전체가 참고로 편입되어 있음). 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 창자 및/또는 연한 대변에서 칼로라이드 및/또는 물의 분비를 증가시키고/거나 장운동을 자극하는 펩타이드 제제를 포함하는 제제이고, 그 예는 하기이다: 리나클로타이드 (예를 들면 LINZESS) 및 하기에서 기재된 화합물들: US 특허 번호 7,304,036(이들의 내용은 그 전체가 참고로 편입됨). 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 결장을 이완하고/거나 하부 창자를 통해 노폐물의 이동을 늦추는 제제이다. 일부 구현예에서 추가의 치료제는 5-HT<sub>3</sub> 길항제이고, 비제한적으로 하기를 포함한다: 알로세트론 (예를 들면 LOTRONEX).

[0127] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 말초 선택적 κ-오피오이드 효능제로서 작용하는 소분자이고, 그 예는 EMD-61753 ((N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)-에틸]-2,2-디페닐-아세트아미드 하이드로클로라이드, ASMDOLINE) 및 하기에서 기재된 화합물들이다: US 특허 번호 US 6,344,566(이들의 내용은 그 전체가 참고로 편입됨). 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 콜레시스토키닌 길항제, 예를 들면 CCK<sub>A</sub> 하위유형에 대해 선택적인 것이고/거나 위장 운동성을 억제하고 위 분비를 감소시키고, 그 예는 텍슬록시글루마이드 ((4R)-4-[(3,4-디클로로벤조일)아미노]-5-(3-메톡시프로필펜틸아미노)-5-옥소펜탄산) 및 하기에서 기재된 화합물들이다: US 특허 번호 US 5,602,179(이들의 내용은 그 전체가 참고로 편입됨). 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 하기에서 기재되니 바와 같은 타펜타돌 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀): US 특허 공개 No. 2013/0116334(이들의 내용은 그 전체가 참고로 편입됨)

[0128] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 비제한적으로 하기를 포함하는 완하제이다: 삼투 완하제 (예를 들면, 탄산마그네슘, 수산화마그네슘 (예를 들면 마그네시아의 밀크), 산화마그네슘, 마그네슘 피옥사이드, 황산마그네슘, 락툴로오스, 락티톨, 황산나트륨, 펜타에리트ρί톨, 매크로골, 만니톨, 나트륨 포스페이트, 소르비톨, 마그네슘 시트레이트, 나트륨 타르트레이트, 라미나리드, 및 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들면, 매크로골-함유 생성물, 예컨대 MOVICOL 및 폴리에틸렌 글리콜 3350, 또는 SOFTLAX, MIRALAX, DULCOLAX 벨런스, CLEARLAX, OSMOLAX 또는 GLYCOLAX, GOLYTELY, GAVILYTE C, NULYTELY, GLYCOLAX, FORTTRANS, TRILYTE, COLYTE, HALFLYTELY, SOFTLAX, LAX-A-일, CLEARLAX 및 MOVIPREP). 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 자극제 완하제 (예를 들면, SENOKOT)를 비제한적으로 포함하는 완하제이다. 접촉 완하제 (예를 들면 옥시페니사틴, 비스아코딜, 단트론, 페놀프탈레인, 피마자유, 쉐나 글리코사이드, 카스카라, 나트륨 피코실레이트, 및 비스옥사틴) 및 벌크-형성 완하제 (예를 들면, 이소파글라, 에톨로스, 스테르클리아, 아마인, 메틸셀룰로오스, 트리티쿰, 및 폴리카보필 갈슘)가 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 관장, 예를 들면, 나트륨 라우릴설페이트, 나트륨 포스페이트, 비스아코딜, 단트론, 글리세롤, 오일, 및 소르비톨이다. 주변 오피오이드 길항제 예를 들면, 알비모판 및 메틸날트렉손, 뿐만 아니라 프로스타글란딘 예를 들면, 루비프로스톤은 또한 일부 구현예에서 추가의 치료제이다. 또한, 리나클로타이드, 프루칼로프라이드, 및 테가세로드는 추가의 치료제일 수 있다.

[0129] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 장기간 통증 및 경련에 사용된 제제이고, 이 제제는 비제한적으로 항콜린제 (항연축), 예를 들면, 디사이클로민 (BENTYL) 및 또는 항우울제 (예를 들면, 데시프라민 (예를 들면,

NORPRAMIN), 이미프라민 (TOFRANIL) 또는 노르트립틸린 (PAMELOR) 포함)을 포함하고, 이들은 낮은 용량으로 임의로 투여된다. 낮은 용량에서, IBS에 의해 야기된 통증에 도움이될 수 있다.

[0130] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 섬유 보충물, 예를 들면, 사일룸 (METAMUCIL) 또는 메틸셀룰로오스 (CITRUCEL)이다.

[0131] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 비만을 치료하는데 유용한 제제이다. 예증적인 제제는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 오를리스타트, 로카세린, 펜테르민-토피라메이트, 시부트라민, 리모나반트, 엑세나타이드, 프람린타이드, 펜테르민, 벤즈페타민, 디에틸프로피온, 펜디메트라진, 부프로피온, 및 메트포르민. 다양한 구현예에서, 추가 제제는 음식 중 특정 영양소, 예컨대 오를리스타트, 글루코만난, 및 구아르 검을 흡수하기 위한 신체의 능력을 방해하는 제제이다. 식욕을 억제하는 제제는 또한 하기 중에서도: 추가 제제, 예를 들면 카테콜아민 및 그것의 유도체 (예컨대 펜테르민 및 다른 암페타민-기반 약물), 다양한 항우울제 및 기분 안정제 (예를 들면 부프로피온 및 토피라메이트), 식욕억제제 (예를 들면 벡세드린, 디곡신). 신체이 대사를 증가시키는 제제는 또한 추가 제제 중이다. 일부 구현예에서, 추가 제제는 하기 중으로부터 선택될 수 있다: 식욕 억제제, 신경전달물질 재흡수 저해제, 도파민작용성 효능제, 세로토닌성 효능제, GABAergic 신호전달의 조절물질, 항경련제, 항우울제, 모노아민 옥시다제 저해제, 서브스틴스 P (NK1) 수용체 길항제, 멜라노코르틴 수용체 효능제 및 길항제, 리파제 저해제, 지방 흡수의 저해제, 에너지 섭취 또는 대사의 조절물질, 칸나비노이드 수용체 조절물질, 중독 치료제, 대사성 증후군 치료제, 폐록시숨 증식체-활성화된 수용체 (PPAR) 조절물질; 및 디펩티딜 펩티다아제 4 (DPP-4) 길항제. 일부 구현예에서, 추가 제제는 하기 중으로부터 선택될 수 있다: 암페타민, 벤조디아제핀, 설포닐 우레아, 메글리티나이드, 티아졸리딘디온, 바이구아나이드, 베타-차단제, ACE 저해제, 이노제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제, 페닐아민, 시부트라민, 로르카세린, 세틸리스타트, 리모나반트, 타라나반트, 토피라메이트, 가바펜틴, 발프로에이트, 비가바트린, 부프로피온, 티아가빈, 세르트알린, 플루옥세틴, 트라조돈, 조니사마이드, 메틸페니데이트, 바레니클린, 날트렉손, 디에틸프로피온, 펜디메트라진, 레파글리나이드, 나테글리나이드, 글리메피라이드, 피오글리타존, 로시글리타존, 및 시타글립틴.

[0132] 일 구현예에서, 추가의 치료제는 준당뇨병, 당뇨병, II형 당뇨병, 인슐린 내성, 포도당 과민증, 또는 고혈당증을 치료하는 제제이다. 약물의 예는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 알파-글루코시다제 저해제, 아밀린 유사체, 디펩티딜 펩티다아제-4 저해제, GLP1 효능제, 메글리티나이드, 설포닐우레아, 바이구아나이드, 티아졸리딘디온 (TZD), 및 인슐린. 그와 같은 제제의 추가 예는 브로모크립틴 및 웰콜을 포함한다. 알파-글루코시다제 저해제의 예는 비제한적으로 아카르보스 및 미글리톨을 포함한다. 아밀린 유사체의 예는 프람린타이드이다. 디펩티딜 펩티다아제-4 저해제의 예는 비제한적으로 삭사글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 리나글립틴, 및 알로글립틴을 포함한다. GLP1 효능제의 예는 비제한적으로 리라글루타이드, 엑세나타이드, 엑세나타이드 연장 방출을 포함한다. 메글리티나이드의 예는 비제한적으로 나테글리나이드, 및 레파글리나이드를 포함한다. 설포닐우레아의 예는 비제한적으로 클로르프로파마이드, 글리메피라이드, 글리피자이드, 글리부라이드, 톨라자마이드, 및 톨부타마이드를 포함한다. 바이구아나이드의 예는 비제한적으로 메트포르민, 리오메트, 글루코파아지, 글루코파아지 XR, 글루맷자를 포함한다. 티아졸리딘디온의 예는 비제한적으로 로시글리타존 및 피오글리타존을 포함한다. 인슐린의 예는 비제한적으로 아스파르트, 데테미르, 글라르긴, 글루리신, 및 리스프로를 포함한다. 복합 약물의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 글리피자이드/메트포르민, 글리부라이드/메트포르민, 피오글리타존/글리메피라이드, 피오글리타존/메트포르민, 레파글리나이드/메트포르민, 로시글리타존/글리메피라이드, 로시글리타존/메트포르민, 삭사글립틴/메트포르민, 시타글립틴/심바스타틴, 시타글립틴/메트포르민, 리나글립틴/메트포르민, 알로글립틴/메트포르민, 및 알로글립틴/피오글리타존.

[0133] 또 다른 구현예에서, 추가의 치료제는 생균제이다. 일부 구현예에서, 하기에서 기재된 바와 같은 낮은 잔류 물질, 예컨대 전-소화된 또는 염기성 아미노 산 제형 및 다른 방법 및 생성물을 함유하는 장관 식이 제형: U.S. 특허 8,110,177 (이들의 내용은 편집된 본 명세서에 참고로)가 이용될 수 있다. 추가 구현예에서, 그와 같은 낮은 잔류 장관 식이 제형은 즉각적인 또는 지속 방출 스타틴 또는 체중 감소 및 당뇨병에 특히 유용할 수 있는 붉은 효모 쌀의 유무에 따라 낮은 탄수화물 및 낮은 지방 형태로 제형화될 수 있다. 다양한 구현예에서, 생균제는 하기 예증적인 세포를 포함할 수 있다: *E. 콜리* Nissle 1917, 락토바실러스 (예를 들면 악시도필러스, 락토바실러스 브레비스, *L. 불가리쿠스*, *L. 플란타룸*, *L. 람노서스*, 람노서스 *L. 페르멘텀*, *L. 카우카시쿠스*, *L. 헬베티쿠스*, *L. 락티스*, *L. 류테리* 및 *L. 카세이*) 또는 비피도박테리아 (*비피도박테리움 비피덤*, *B. 인판티스*) 스트렙토코쿠스 *써모필스*, 및 *엔테로코쿠스 패슈*. 다른 적합한 프로바이오틱스 및 프리바이오틱스는 예들 들면 하기에서 개시된다: R. Spiller, *Aliment Pharmacol Ther* 28, 385-396(이들의 내용은 그 전체가 참고로 편집됨).

[0134] 일부 구현예에서, 메탄생성미생물의 성장을 임의로 억제하는 생균제, 예를 들면, *비피도박테리움 spp.* 또는 *락*

토바실러스 종 또는 균주, 예를 들면, *L. 악시도필러스*, *L. 람노시스*, *L. 플라타룸*, *L. 류테리*, *L. 파라카세이* subsp. *파라카세이*, 또는 *L. 카세이* 시로타, 또는 생균제 사카로마이세스 종, 예를 들면, *S. 세레비지애*가 선택되고/거나 투여된다. 메탄생성을 억제하는 생균제는 약제학적으로 허용가능한 섭취가능 제형, 예컨대 캡슐에서 투여될 수 있고, 일부 대상체에 대해, 접종물을 보충한 식품을 소비하는 것이 유효하고, 그 예는 밀크, 요거트, 치즈, 고기 또는 다른 발효성 음식 제제이다. 생균제는 예를 들면 성장을 위한 메탄생성미생물과 경쟁하여 메탄생성미생물의 성장을 억제할 수 있고, 따라서 메탄생성미생물의 성장을 감소 또는 억제한다.

[0135] 치료 방법

[0136] 일 측면에서, 본 발명은 메탄생성미생물-관련된 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 적어도 1종의 항-메탄생성 제제, 예컨대 본원에서 기재된 바와 같은 항메탄생성 스타틴을 포함하는 변형된-방출 제형을 그것을 필요로 하는 대상체의 창자 (즉, 작은 및/또는 큰 창자)에 투여하는 것을 포함한다.

[0137] 일부 구현예에서, 메탄생성미생물-관련된 장애는 단독으로 또는 병용하여 비-메탄생성미생물 공생 유기체와 병용하여, 비정상 위치에서 (예를 들면, 큰 창자보다는 작은 창자에서) 메탄생성미생물의 비정상 존재 또는 부재, 비정상 수준의 메탄생성미생물, 메탄생성미생물의 과성장, 상승된 수준의 메탄생성, 상승된 장관 메탄 수준, 수소-소비 메탄생성미생물에 의한 과도한 수소 소거 또는 메탄생성미생물의 군집화 중 1종 이상에 의해 야기되거나, 그것으로부터 수득되거나 그것과 관련된 질환 또는 장애 또는 병태이다.

[0138] 예증적인 메탄생성미생물-관련된 장애는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 장관 메탄생성미생물 군집화, IBS, IBS-C, IBS-M, 변비, 당뇨병, 2형 당뇨병, 대사성 증후군, 인슐린 내성, 대사성 증후군, 비만, 변비, 만성적 변비, 만성적 장 가성-폐색, 전신 경화증, 전신 낭창, 홍반성, 피부근염/다발성근염, 대동맥주위염 결절성, 혼합된 결합 조직 장애, 류마티스성 관절염, 척수 부상, 파킨슨병, 갑상선기능저하증/부갑상선기능저하증, 히르쉬스프룽 질환, 샤가스' 질환, 장 저신경절염, 및 엘러스-단로스 증후군.

[0139] 일 측면에서, 본 발명은 GI 관에서 메탄의 생산 및/또는 축적을 감소 또는 제거하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 적어도 1종의 항-메탄생성 제제, 예컨대 본원에서 기재된 바와 같은 항메탄생성 스타틴을 포함하는 변형된-방출 제형을 그것을 필요로 하는 대상체의 창자 (예를 들면 작은 및/또는 큰 창자)에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 예를 들면 GI 관에서 메탄생성미생물에 의해 생산된 메탄을 감소 또는 제거하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 적어도 1종의 항-메탄생성 제제, 예컨대 본원에서 기재된 바와 같은 항메탄생성 스타틴을 포함하는 변형된-방출 제형을 그것을 필요로 하는 대상체의 창자 (즉, 작은 및/또는 큰 창자)에 투여하는 것을 포함한다.

[0140] 다양한 구현예에서, 메탄생성미생물은 대사성 부산물로서 메탄을 생산하는 미생물이다. 메탄생성미생물은 고세균으로서 분류된다. 메탄생성미생물의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 메타노박테리움 브라이언티, 메타노박테리움 포르미쿰, 메타노브레비박터 아르보리필리쿠스, 메타노브레비박터 곳살키이, 메타노브레비박터 루미난티움, 메타노브레비박터 스미티이, 메타노칼리쿨러스 중신젠시스, 메타노코코이데스 부르토니, 메타노코커스 아에올리쿠스, 메타노코커스 델타에, 메타노코커스 안나쉬이, 메타노코커스 마리팔루디스, 메타노코커스 반니엘리, 메타노코푸스쿨라 라브레아눔, 메타노콜레우스 부젠시스 (메타노게니움 올레탄지, 메타노게니움 부젠세), 메타노콜레우스 마리스니그리, 메타노폴리스 리미나탄스, 메타노게니움 카리아시, 메타노게니움 프리지둠, 메타노게니움 오르가노필럼, 메타노게니움 올페이, 메타노마이크로비움 모빌레, 메타노파이루스 칸들레리, 메타노레굴라 부네이, 메타노사에타 콘실리, 메타노사에타 썬모필, 메타노사르시나 아세티보란스, 메타노사르시나 바케리, 메타노사르시나 마제이, 메타노스파에라 스타트르마나에, 메타노스피릴리움 헝가테이, 메타노썬모박터 데플루비 (메타노박테리움 데플루비), 메타노썬모박터 테마우토포피쿠스 (메타노박테리움 썬모토포피쿰), 메타노썬모박터 썬모플렉서스 (메타노박테리움 썬모플렉섬), 메타노썬모박터 올페이 (메타노박테리움 올페이), 및 메타노트릭스 소친게니.

[0141] 일 측면에서, 본 발명은 GI 관에서 메타노브레비박터 스미티이에 의해 생산된 메탄을 감소 또는 제거하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 GI 관에서 메타노브레비박터 스미티이에 의해 생산된 메탄을 감소 또는 제거하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 적어도 1종의 항-메탄생성 제제, 예컨대 본원에서 기재된 바와 같은 항메탄생성 스타틴을 포함하는 변형된-방출 제형을 그것을 필요로 하는 대상체의 창자 (즉, 작은 및/또는 큰 창자)에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 항-메탄생성 제제를 포함하는 변형된-방출 제형의 투여는 작은 창자 (예를 들면, 십이지장, 공장, 회장 중 1종 이상)에서 메타노브레비박터 스미티이 에 의해 생산된 메탄을 감소 또는 제거한다. 일 구현예에서, 적어도 1종의 항-메탄생성 제제를 포함하는 변형된-방출 제형의 투여는 회장에서 메타노브레비박터 스미티이에 의해 생산된 메탄을 감소 또는 제거한다. 일부 구현예에

서, 적어도 1종의 항-메탄생성 제제를 포함하는 변형된-방출 제형의 투여는 큰 창자 (예를 들면, 맹장, 결장의 상행, 횡행, 하행 또는 S자형 부분, 및 직장 중 1종 이상)에서 메타노브레비박터 스미티이 에 의해 생산된 메탄을 감소 또는 제거한다.

- [0142] 일 측면에서, 본 발명은 GI 관에서 *메타노브레비박터 스미티이* 으로부터 유도된 메탄을 감소 또는 제거하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 예를 들면 GI 관에서 *메타노브레비박터 스미티이*, 에 의해 생산된 메탄을 감소 또는 제거하는 방법을 제공하고, 이 방법은 적어도 1종의 항-메탄생성 제제, 예컨대 본원에서 기재된 바와 같은 항메탄생성 스타틴을 포함하는 변형된-방출 제형을 그것을 필요로 하는 대상체의창자 (즉, 작은 및/또는 큰 창자)에 투여하는 것을 포함한다.
- [0143] 다양한 구현예에서, 본 발명은 대상체 GI 관에서 메탄 가스의 실질적 감소 (예를 들면 장 메탄의 박멸)에 관한 것이다. 일부 구현예에서 본 제형 및 방법은 대상체의 GI 관에서 메탄 가스의 수준의 증가를 예방한다. 일부 구현예에서, 환자의 GI 메탄 수준 (본 명세서에서 기재된 방법 및 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 평가됨)은 하기까지 감소된다: 약 1 ppm, 또는 약 2 ppm, 또는 약 3 ppm, 또는 약 4 ppm, 또는 약 5 ppm, 또는 약 10 ppm, 또는 약 15 ppm, 또는 약 20 ppm, 또는 약 25 ppm, 또는 약 30 ppm, 또는 약 35 ppm, 또는 약 40 ppm, 또는 약 45 ppm, 또는 약 50 ppm, 또는 약 55 ppm, 또는 약 60 ppm, 또는 약 65 ppm, 또는 약 70 ppm, 또는 약 75 ppm, 또는 약 80 ppm, 또는 약 85 ppm, 또는 약 90 ppm, 또는 약 100 ppm. 다양한 구현예에서, 본 제형 및 방법은 환자의 GI 메탄 수준을 약 250 ppm 미만, 또는 약 225 ppm 미만, 또는 약 200 ppm 미만, 또는 약 175 ppm 미만, 또는 약 150 ppm 미만, 또는 약 125 ppm 미만, 또는 약 100 ppm 미만, 또는 약 50 ppm 미만으로 감소시킨다. 다양한 구현예에서, 메탄 가스의 실질적인 감소는 수소 가스의 실질적인 감소에 의해 동반되지 않는다.
- [0144] 다양한 구현예에서, 본 발명은 ICD-10에 의해 기재된 바와 같이 IBS-C를 포함하는 IBS의 치료에 관한 것이다 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, WHO 판). 다양한 구현예에서, 본 발명은 [K58] 로서 ICD-10에서 분류된 바와 같이 과민성 결장의 치료에 관한 것이다. IBS은 [K58.9]로서 ICD-10에서 분류된 바와 같이 설사 없는 과민성 장 증후군을 포함할 수 있다. 설사 없는 과민성 장 증후군은 또한, 과민성 장 증후군 비전형적 (NOS)를 포함할 수 있다. 게다가, K59로서 ICD-10에서 분류된 질환이 또한 포함된다 (예를 들면 변비; K59.1 기능성 설사; 다른 곳에서 분류되지 않은 K59.2 신경인성 창자; 다른 곳에서 분류되지 않은 K59.3 큰결장증 (결장의 팽창, 독성 큰결장증, 샐가스 질환에서의 큰결장증 (B57.3), 선천성 (무신경절) (Q43.1), 및 히르쉬스프룽 질환 (Q43.1) 포함); K59.4 항문 경직 (간헐적 직장통증 포함); K59.8 다른 명시된 기능적 장 장애 (결장의 이완증 포함) 및 K59.9 기능적 장 장애, 불특정됨).
- [0145] 다양한 구현예에서, 본 발명은 경직성 결장, 신경 대장염, 점액 대장염, 기능적 대장염 또는 결장 신경증의 치료에 관한 것이다. 다양한 구현예에서, 본 발명은 S상 결장 팽창증 이동, 이동 맹장, 만성적 대장염, 내장하수 등으로서 기재되었던 질환의 치료에 관한 것이다. 질환의 유형적 분류는 일반적으로 경련성 큰 창자, 신경성 설사 및 결장 점막을 포함하고, 질환은 또한, 경련성 변비 유형, 무긴장 변비 유형, 장 가스 증후군, 또는 만성적 복부병증으로 분류될 수 있다.
- [0146] 더욱이, IBS은 또한, 체담관운동이상증, 위 배출기능저하, 히스테리구, 비-특이적 식도 기능적 비정상, 신경 구토, 반복되는 복통, 단순 변비, 만성적 특발성 변비 등을 포함할 수 있다. NIH의 IBS의 진단 기준으로서, Manning, Cook 등 등이 적합하다 (참고 Asakura, *Clinical Digestive Internal Medicine*, 8 (8): 1373-1381 (1993)(이들의 내용은 그 전체가 참고로 편입되어 있음).
- [0147] 다양한 구현예에서, 본 발명은 가변 단계 또는 중증도의 IBS-C를 포함하는 IBS의 치료에 관한 것이다. 일 구현예에서, IBS의 단계 또는 중증도는 건강-관련된 삶의 질 (HRQoL) 평가로 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료될 환자에서 질환의 단계 또는 중증도는 환자 통증, 팽창, 창자 기능이상 및 삶의 질/전면적인 웰빙 중 1종 이상의 평가에 의해 평가된다.
- [0148] 구현예에서, 치료될 환자에서 질환의 단계 또는 중증도는 롬(Rome) 스케일에 의해 평가된다 (진단 전 적어도 6개월에서 증상 개시를 갖는 마지막 3개월 동안: 반복되는 복통 또는 불편 (예를 들면 으로 기재되지 않는 불편한 감각) 배변의 개선, 대변의 빈도와 관련된 개시, 및 대변의 형태 (외관)의 변화와 관련된 개시 중 2종 이상과 관련된 마지막 3개월에서 적어도 3일/개월. 다양한 구현예에서, 본 조성물 및 방법은 롬(Rome) 스케일에 의해 평가되는 바와 같이 환자 개선을 제공한다.
- [0149] 일부 구현예에서, 치료될 환자에서 질환의 단계 또는 중증도는 0-10의 복통 세기 점수에 의해 평가된다. 다양한

구현예에서, 값  $\geq 3$ 은 치료를 필요로 하는 통증으로 고통받고 있다는 것으로 간주된다. 다양한 구현예에서, 환자는 약 9, 또는 약 8, 또는 약 7, 또는 약 6, 또는 약 5, 또는 약 4, 또는 약 3 초과와 보통 세기 점수를 갖는다. 다양한 구현예에서, 본 조성물 및 방법은 보통 세기 점수를 약 1, 또는 약 2, 또는 약 3, 또는 약 4, 또는 약 5, 또는 약 6, 또는 약 7, 또는 약 8, 또는 약 9, 또는 약 10까지 감소시킨다.

[0150] 일부 구현예에서, 치료될 환자에서 질환의 단계 또는 중증도는 하기에 의해 평가된다: 크루이스(Kruis) 스케일 (*Gastroenterology* 87: 1-7(이들의 내용은 참고로 편입됨)). 이러한 스케일은 IBS 진단을 제외한 잠재적인 기저 유기 질환의 "주(cardinal)" 증상 (통증, 팽만, 변경된 창자 기능) 및 "적색 기" 징후 둘 모두를 편입한다. IBS 은, 점수의 합이 >44이면 진단된다.

[0151] 표 1: 크루이스 채점 시스템. IBS는, 점수의 합이 >44이면 진단된다.

파라미터	점수
<b>징후</b>	
통증, 고창, 또는 장 불규칙	34
증상의 기간 >2yr	16
복통의 설명(불타 오르기부터 "그렇게 나쁘지 않다"의 등급)	23
대체 설사 및 변비	14
<b>적색 기</b>	
비정상적인 신체적 소견이나 다른 병의 병력 질병특유	-47
ESR >10 mm/h	-13
WBC > $\times 10^9$	-50
빈혈	-98
대변 중 혈액의 병력	-98

[0152]

[0153] 일부 구현예에서, 환자는 하기에 기재된 평가로 평가된다: Francis, 등 *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 395-402(이들의 내용은 그 전체가 참고로 편입됨). 예를 들면, 최대 500의 스케일에 대한 통증, 팽창, 창자 기능이상 및 삶의 질/전면적인 웰빙의 환자 순위를 기반으로 하는 평점 체계가 사용된다. 경도, 중간 및 중증 사례는 75 내지 175, 175 내지 300 및 >300의 점수에 의해 나타내었다. 일부 구현예에서, 본 발명의 환자는 75 내지 175의 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 환자는 175 내지 300의 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 환자는 >300의 점수를 갖는다. 일부 구현예에서 하기에 기재된 스케일: Wong 및 Drossman (*Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 4(3), (2010)(이들의 내용은 그 전체가 참고로 편입되어 있음)). 예를 들면, 일부 구현예에서, 본 발명의 환자는 불쾌감, 활성 간섭, 신체상, 건강 걱정, 음식 회피, 사회적 반응, 및 성적 관계의 파라미터에 대해 평가되고 및 패트릭 스케일(Patrick scale) 상에서 기재된 바와 같이 0-100로 임의로 채점되고/거나; 본 발명의 환자는 일상 생활, 정서 충격, 패밀리 관계, 음식, 수면 및 피로, 사회적 충격, 성적 관계 증상의 파라미터에 대해 평가되고 크롤 스케일(Groll scale) 상에서 기재된 바와 같이 임의로 0-216로 채점되고; 본 발명의 환자는 활성, 불안, 다이어트, 수면, 불편, 건강 지각, 질환 대처 및 스트레스의 파라미터에 대해 평가되고 샤사니 스케일(Chassany scale) 상에서 기재된 바와 같이 임의로 0-100로 채점되고; 본 발명의 환자는 정서적 건강, 정신 건강, 수면, 에너지, 신체 기능, 다이어트, 사회적 역할, 물리적 역할, 및 성적 관계의 파라미터에 대해 평가되고 한 스케일(Hahn scale) 상에서 기재된 바와 같이 0-100로 임의로 채점되고; 그리고 /또는 본 발명의 환자는 창자 증상, 피로, 활성 손상, 정서 기능이상의 파라미터에 대해 평가되고 임의로 영역 평균 점수로서 채점된다 (영역 합계 점수를 항목의 수로 나누어서 계산됨: 범위 1-7) (Wong 스케일 상에서 기재됨).

[0154] 일부 구현예에서, 환자는 메탄 검출 (예를 들면 호흡을 통해) 및 메탄생성미생물 검출 (예를 들면 PCR, 예를 들면 qPCR을 통해) 중 1종 이상을 기반으로 계층화될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는, 상기 대상체가 약 3 ppm 초과와 메탄이 제공되면 메탄 호흡 양성으로 간주된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 환자는 습성 대변 그림 당 약  $10^4$ , 또는 약  $10^5$ , 또는 약  $10^6$  초과 복제물의 *M. 스미티이*를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 환자는 대변의 총 미생물 함량에 대한 단편적인 메탄생성미생물 기여의 측정에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 환자는 대변의 총 미생물 함량의 약 0.5%, 또는 약 0.6%, 또는 약 0.7%, 또는 약 0.8%, 또는 약 0.9%, 또는 약 1.0%, 또는 약 1.1%, 또는 약 1.2%, 또는 약 1.3%, 또는 약 1.4%, 또는 약 1.5%, 또는 약 2.5% 초과와 *M. 스미티이*

분획을 갖는다.

- [0155] 다양한 구현예에서, 본 발명은 IBS-C, 비만 및 당뇨병 중 1종 이상으로 괴로운 대상체에서 메탄생성을 억제 또는 감소시키는 방법을 제공하고, 여기서 대상체는 반응군 또는 비-반응군으로서 평가되고 따라서 치료된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 대상체는 장 메탄의 기준선 수준에 대해 평가될 수 있다. 그와 같은 측정은 메탄 호흡 시험을 비제한적으로 포함하는 본 명세서에서 기재된 기술 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 그 뒤에 상기 대상체는 약 1 주 미만의 초기 치료 기간 (예를 들면 약 1 일, 또는 약 2 일, 또는 약 3 일, 또는 약 4 일, 또는 약 5 일, 또는 약 6 일, 또는 약 7 일) 동안 본 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상이 투여되고 그 다음 장 메탄의 후-초기 치료 수준에 대해 재평가된다. 그와 같은 측정은 메탄 호흡 시험을 비제한적으로 포함하는 본 명세서에서 기재된 기술 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 이러한 제2 평가는 반응군 또는 비-반응군으로서 대상체의 분류를 허용하고; 예를 들면 반응군은 장 메탄의 후-초기 치료 수준의 감소를 보여주고, 한편 비-반응군은 그렇지 않다. 따라서, 일부 구현예에서, 반응군은 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상의 완전 치료 기간 (예를 들면 1 주, 1 개월, 1 년 및 심지어 환자의 일생 동안 투여, 만성적 투여 포함) 동안 투여된다. 게다가, 일부 구현예에서, 비-반응군은 본 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상의 완전 치료 기간 동안 투여되지 않고 대신에 대안적인 요법으로 치료된다.
- [0156] 다양한 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 변비를 치료하는 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서, 상기 대상체는 반응군 또는 비-반응군으로서 평가되고 따라서 치료된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 대상체는 장 메탄의 기준선 수준에 대해 평가될 수 있다. 그와 같은 측정은 메탄 호흡 시험을 비제한적으로 포함하는 본 명세서에서 기재된 기술 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 그 뒤에, 상기 대상체는 약 1 주 미만의 초기 치료 기간 (예를 들면 약 1 일, 또는 약 2 일, 또는 약 3 일, 또는 약 4 일, 또는 약 5 일, 또는 약 6 일, 또는 약 7 일) 동안 본 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상이 투여되고 그 다음 장 메탄의 후-초기 치료 수준에 대해 재평가된다. 그와 같은 측정은 메탄 호흡 시험을 비제한적으로 포함하는 본 명세서에서 기재된 기술 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 이러한 제2 평가는 반응군 또는 비-반응군으로서 대상체의 분류를 허용하고; 예를 들면 반응군은 장 메탄의 후-초기 치료 수준의 감소를 보여주고, 한편 비-반응군은 그렇지 않다. 따라서, 일부 구현예에서, 반응군은 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상의 완전 치료 기간 (예를 들면 1 주, 1 개월, 1 년 및 심지어 환자의 일생 동안 투여, 만성적 투여 포함) 동안 투여된다. 게다가, 일부 구현예에서, 비-반응군은 본 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상의 완전 치료 기간 동안 투여되지 않고 대신에 대안적인 요법으로 치료된다.
- [0157] 다양한 구현예에서, 본 발명은 비-제한적인 예로서 IBS-C를 포함하는 다양한 메탄생성미생물-관련된 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 대상체는 반응군 또는 비-반응군으로서 평가되고 따라서 치료된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 대상체는 장 메탄의 기준선 수준에 대해 평가될 수 있다. 그와 같은 측정은 메탄 호흡 시험을 비제한적으로 포함하는 본 명세서에서 기재된 기술 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 그 뒤에, 상기 대상체는 약 1 주 미만의 초기 치료 기간 (예를 들면 약 1 일, 또는 약 2 일, 또는 약 3 일, 또는 약 4 일, 또는 약 5 일, 또는 약 6 일, 또는 약 7 일) 동안 본 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상이 투여되고 그 다음 장 메탄의 후-초기 치료 수준에 대해 재평가된다. 그와 같은 측정은 메탄 호흡 시험을 비제한적으로 포함하는 본 명세서에서 기재된 기술 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 이러한 제2 평가는 반응군 또는 비-반응군으로서 대상체의 분류를 허용하고; 예를 들면 반응군은 장 메탄의 후-초기 치료 수준의 감소를 보여주고, 한편 비-반응군은 그렇지 않다. 따라서, 일부 구현예에서, 반응군은 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상의 완전 치료 기간 (예를 들면 1 주, 1 개월, 1 년 및 심지어 환자의 일생 동안 투여, 만성적 투여 포함) 동안 투여된다. 게다가, 일부 구현예에서, 비-반응군은 본 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상의 완전 치료 기간 동안 투여되지 않고 대신에 대안적인 요법으로 치료된다.
- [0158] 다양한 구현예에서, 본 발명은 장기간 (만성적 포함) 치료에 반응할 것 같은 환자를 확인하는 방법을 제공하고, IBS-C, 비만 및 당뇨병 중 1종 이상으로 괴로운 대상체에서 메탄생성을 억제 또는 감소시키는 것 중 하나 이상의 치료를 위한 본 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상은, 변비를 치료하는 것; 및 비-제한적인 예로서 IBS-C를 포함하는 다양한 메탄생성미생물-관련된 장애를 치료하는 것 중 1종 이상의 치료하는 것을 포함한다. 다양한 구현예에서, 본 방법은 (예를 들면 메탄 호흡 시험을 비제한적으로 포함하는 본 명세서에서 기재된 기술 중 임의의 것을 사용하여) 장 메탄의 기준선 수준에 대해 대상체를 평가하는 단계; 본 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상을 약 1 주 미만의 초기 치료 기간 (예를 들면 약 1 일, 또는 약 2 일, 또는 약 3 일, 또는 약 4 일, 또는 약 5 일, 또는 약 6 일, 또는 약 7 일) 동안 투여하는 단계; 및 (예를 들면 메탄 호흡 시험을 비제한적으로 포함하는 본 명세서에서 기재된 기술 중 임의의 것을 사용하여) 장 메탄의 후-초기 치료 수준에 대해 상기 대상체를 재평가하는 단계를 포함한다. 이러한 재평가는 반응군 또는 비-반응군으로서 대상체의 분류를 허용하

고; 예를 들면 반응군은 장 메탄의 후-초기 치료 수준의 감소를 보여주고, 한편 비-반응군은 그렇지 않다. 반응군은 장기간 (만성적 포함) 치료에 반응할 것 같은 환자들이고, 메탄생성을 억제 또는 감소시키는 것 중 1종 이상의 치료를 위한 본 명세서에서 기재된 제형 중 1종 이상은, C-IBS, 비만 및 당뇨병 중 1종 이상으로 괴로운 대상체에서; 변비를 치료하는 것; 그리고 다양한 메탄생성미생물-관련된 장애(비-제한적인 예로서 C-IBS 포함)를 치료하는 것을 포함한다.

[0159] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 변비를 치료 또는 예방한다. 변비는 예를 들면, 하기와 관련될 수 있다: 화학요법, 빈카 알카로이드, 옥살리플라틴, 탁산, 탈리도마이드, 오피오이드, 진정제, 항콜린제, 위장 항연축, 항과킨슨증 제제, 항우울제, 페노티아진, 갈슘- 및 알루미늄-기반 제산제, 이노제, 신경안정제, 수면 약물, 일반적인 마취, 음부신경 차단, 부적절한 수분 섭취, 완하제 및/또는 관장제의 과도한 사용, 장기적인 부동성, 부적절한 운동. 척수 부상 또는 압축, 균열, 피로, 약화, 무활동, 장기 요양, 심장 문제, 게실염, 신경적 병변, 뇌종양, 척수 부상, 척수 압축, 대마비, 부전마비를 갖는 뇌혈관 사고, 약한 복부 근육, 갑상선기능저하증, 납 중독, 요독증, 탈수, 고칼슘혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 식욕부진, 부동성, 항우울제, 복부내 압력 증가 불능, 폐경기증, 횡격막의 신경근육 손상, 복부 근육의 신경근육 손상, 복부 탈장, 영양실조, 악액질, 빈혈, 압종, 및 노망. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 변비로 고통받고 있는 대상체에서 장운동의 수를 증가시킨다. 예를 들면, 본 발명의 방법은 주당 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5회 운동까지 대상체에서 장운동의 수를 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 변비로 고통받고 있는 대상체에서 대변 습증량을 증가시킨다. 예를 들면, 본 발명의 방법은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%까지 대변 습증량을 증가시킬 수 있다.

[0160] 다양한 구현예에서, 변비는 IBS와 관련되지만, 본 발명은, 일부 구현예에서, 또한 만성적 기능적 변비와 관련될 수 있다.

[0161] 다양한 구현예에서, 본 발명은 증가된 내장 과민증의 치료에 관한 것이다. 다양한 구현예에서, 본 발명은 복통, 통증, 메스꺼움, 긴장, 및 팽만 및/또는 가스 중 1종 이상의 치료에 관한 것이다. 본 제형 및 방법은 또한 된변, 드문 대변, 대변의 어려움 또는 거르기, 장운동 동안 완전히 비울 수 있는 느낌, 및 가고 싶지만 갈 수 없는감각 중 1종 이상을 치료한다.

[0162] 다양한 구현예에서, 본 발명은 당뇨병 (1형 또는 2형) 및/또는 포도당 과민증의 치료에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 인슐린 내성, 전당뇨병, 손상된 공복 혈당 (IFG), 손상된 글루코오스 부하 (IGT), 및 흑색가시세포증 중 1종 이상의 위험에 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0163] 일부 구현예에서, 본 제형을 투여하는 것을 포함하는, 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방하는 (또는 비만을 치료하거나 예방하거나 칼로리 섭취의 변화가 실질적으로 없는 환자에서 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방하는) 방법이 제공된다. 환자는 소화계의 수술을 착수할 수 있거나 착수할 것이고; 약 80-100 파운드 초과의 과체중일 수 있고; 약 35 kg/m<sup>2</sup> 초과의 BMI를 가지거나; 또는 비만과 관련된 건강 문제를 가질 수 있다.

[0164] 일부 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형의 투여는 스타틴의 전신 투여와 관련된 콜레스테롤-저하 심혈관 효과를 부여하지 않는다. 예를 들면, 본 제형 및 방법은 스타틴에 대한 대상체의 전신 노출을 피하거나 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 본 제형 및 방법은 치료 후 혈청 LDL-C 수준에서 약 20%, 약 19%, 약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 또는 약 2% 미만의 평균 감소를 제공할 수 있다.

[0165] 일부 구현예에서, 환자는 그것의 심혈관 치료 용도를 위해 스타틴을 필요로 하지 않는 환자이다. 일부 구현예에서, 환자는 그것의 심혈관 치료 용도에 대해 스타틴을 필요로 하지 않고 메탄-양성 (예를 들면 본 명세서에서 기재된 방법 예컨대 메탄 호흡 및 qPCR에 의해 평가됨)인 환자이다.

[0166] 항메탄생성 스타틴의 창자에서의 체류를 최소화하여, 본 발명의 방법은 또한 스타틴의 전신 방출과 관련된 부작용을 최소화한다. 예를 들면, 본 방법은 하기를 포함하는, 스타틴 용법과 관련된 다양한 역효과를 예방 및/또는 최소화한다: 근육-관련된 역효과, 예컨대 근염, 근육통, 횡문근변성, 약물-약물-상호작용, 인지 효과, 증가된 암 위험, 간 효소의 증가, 출혈성 뇌졸중, 혈당 수준의 증가, 수면 장애, 주변 신경병증, 성적 기능이상, 갑상선 기능이상, 신장 독성, 자극감수성, 숨가쁨, 고칼륨혈증, 체중 증가, 신경퇴행성 질환, 체장염, 간 병리학, 미토콘드리아 증후군, 피부과 병태, 구강 건조증, 백내장, 후각, 혈액 및 골수 역효과, 저혈압, 위장 역효과 (폐양성 대장염 및 위궤양화 포함), 피로 및 두통. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 또한 스타틴의 전신 방출과 관련된 하기 부작용을 최소화한다: 근육 통증, 압통, 또는 약화, 에너지 부족, 약화, 열병, 검게 착색된

소변, 황달, 위의 위상층 부분을 포함하는 위의 통증, 메스꺼움, 비정상 출혈 또는 타박상, 식욕 상실, 플루- 유사 증상, 발진, 두드러기, 가려움, 숨쉬기 또는 삼키기 어려움, 및 얼굴, 목, 혀, 입술, 눈, 손, 발, 발목, 또는 하퇴의 팽윤, 목이 쉼.

[0167] 따라서, 본 발명의 변형된-방출 제형은, 전신 스타틴 수준이 요망되지 않는 대상체를 표적으로 하기 위해 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 다르게는 건강하고 심혈관 의약이 필요하지 않는 여성 및 소아일 수 있다 (예를 들면 ATP III 지침에 따라 낮은 또는 제로 심근 이벤트를 갖는 것을 특징으로 함). 또 다른 구현예에서, 상기 대상체는 콜레스테롤-저하제가 필요하지 않는 IBS-C가 있는 어린이일 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형의 투여로, 치료 후 혈청 LDL-C 수준에서 약 20%, 약 19%, 약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 또는 약 2% 미만으로 평균적으로 감소된다.

[0168] 본 발명의 변형된-방출 제형은 또한, 치료 레지멘의 일부로서 사용될 수 있고, 여기서 대상체에게 초기 항-메탄 생성 요법 그 다음 만성적 항-메탄생성 또는 메탄-감소 및/또는 제거 유지 요법이 제공된다.

[0169] 초기 항-메탄생성 요법은 스타틴 이외의 제제 예를 들면, 메탄생성미생물을 박멸하는 항생제를 이용할 수 있다. 장의 메탄생성미생물 군집화를 박멸하거나, 실질적으로 감소시키거나 감소시키는데 충분한 예를 들면 니트로이미다졸 예컨대 메트로니다졸, 메트로니다졸 에스테르 및/또는 이성질체 또는 소수성 이미다졸 유도체 또는 리팍시민 또는 네오마이신이 사용될 수 있다. 그와 같은 초기 요법은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 28, 42, 56, 60, 90, 120 또는 180 일 또는 그 이상 동안일 수 있다. 항생제의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 아미노글리코시드 (예를 들면, 아미카신, 겐타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 파로모마이신), 안사마이신 (예를 들면, 젠다나마이신, 허비마이신), 카바세팜 (예를 들면, 로라카르베프), 케바페넴 (예를 들면, 에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 메로페넴), 세팔로스포린 (예를 들면, 제1 세대: 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴 또는 세팔로틴, 세팔렉신; 제2 세대: 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질, 세푸록심; 제3 세대: 세픽심, 세프디니르, 세프디토렌, 세포페라존, 세프트ாக심, 세프포독심, 세프타지딴, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프트리악손; 제4 세대: 세페피; 제5 세대: 세프토바이프롤), 글리코펩타이드 (예를 들면, 테이코플라닌, 반코마이신), 매크롤라이드 (예를 들면, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 트롤레안도마이신, 텔리트로마이신, 스펙티노마이신), 모노박탐 (예를 들면, 아스트레오남), 페니실린 (예를 들면, 아목시실린, 암피실린, 아즐로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메즐로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린, 피페라실린, 티카실린), 항생제 폴리펩타이드 (예를 들면, 바시트라신, 콜리스틴, 폴리믹신 b), 퀴놀론 (예를 들면, 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 트로바플록사신), 리파마이신 (예를 들면, 리팜피신 또는 리팜핀, 리파부틴, 리파퀀틴, 리팍시민), 설폰아미드 (예를 들면, 마페나이드, 프론토실, 설파세트아미드, 설파메티졸, 설파닐아마이드, 설파살라진, 설피속사졸, 트리메토프림, 트리메토프림-설파메톡사졸 (코-트리목사졸, "tmp-smx"), 및 테트라사이클린 (예를 들면, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 테트라사이클린) 뿐만 아니라 아르스펜아민, 클로르암페니콜, 클린다마이신, 린코마이신, 에탐부톨, 포스포마이신, 후시딘산, 푸라졸리돈, 이소니아지드, 리네졸라이드, 메트로니다졸, 무피로신, 니트로푸란토인, 플라텐시마이신, 피라진아미드, 퀴누프리스틴/탈포프리스틴 조합, 및 티니다졸.

[0170] 초기 요법 다음에, 대상체는 감소된 메탄생성미생물 및/또는 메탄 수준을 유지하기 위해 유지 요법에 들 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 요법은 본 발명의 변형된-방출 제형을 이용한다. 일 구현예에서, 초기 요법은 항생제 그 다음 만성적 유지 레지멘의 낮은 용량 스타틴 제형을 포함한다. 다양한 구현예에서, 유지 레지멘은 적어도 1 주, 적어도 2 주, 적어도 3 주, 적어도 4 주, 적어도 1개월, 적어도 2종의 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월, 적어도 5 개월, 적어도 6 개월, 적어도 7 개월, 적어도 8 개월, 적어도 9 개월, 적어도 10 개월, 적어도 11 개월, 적어도 1 년, 적어도 2 년, 적어도 3 년, 적어도 4 년, 적어도 5 년, 적어도 10 년 동안, 또는 규정되지 않게 투여될 수 있다.

[0171] 본 발명의 변형된-방출 제형은 만성적 유지 요법을 위해 단독으로 이용될 수 있다. 다양한 구현예에서, 본 발명은 그것의 메탄 음성 상태를 유지하기 위해 40 내지 75 세인 심혈관 질환, 190 mg/dL 이상의 LDL 수준, 2형 당뇨병, 40 내지 75 세인 7.5 퍼센트 이상의 심혈관 질환의 추정된 10-년 위험 중 하나 이상을 갖지 않는 메탄 양성 환자를 본 명세서의 변형된-방출 제형으로 치료하는 방법을 제공한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형은 고위험 환자에서 예방 측정으로 사용된다.

- [0172] 다양한 구현예에서, 본 발명의 방법은 인간 대상체의 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 인간은 소아 인간이다. 다른 구현예에서, 인간은 성인 인간. 다른 구현예에서, 인간은 노인 인간이다. 다른 구현예에서, 인간은 환자로 칭할 수 있다. 일부 구현예에서, 인간은 여성이다. 일부 구현예에서, 인간은 남성이다.
- [0173] 특정 구현예에서, 인간은 하기 범위의 연령을 갖는다: 약 1 내지 약 18 개월, 약 18 내지 약 36 개월, 약 1 내지 약 5 세, 약 5 내지 약 10 세, 약 10 내지 약 15 세, 약 15 내지 약 20 세, 약 20 내지 약 25 세, 약 25 내지 약 30 세, 약 30 내지 약 35 세, 약 35 내지 약 40 세, 약 40 내지 약 45 세, 약 45 내지 약 50 세, 약 50 내지 약 55 세, 약 55 내지 약 60 세, 약 60 내지 약 65 세, 약 65 내지 약 70 세, 약 70 내지 약 75 세, 약 75 내지 약 80 세, 약 80 내지 약 85 세, 약 85 내지 약 90 세, 약 90 내지 약 95 세 또는 약 95 내지 약 100 세. 일 구현예에서, 인간은 어린이이다. 일 구현예에서, 인간은 여성이다.
- [0174] *메탄생성미생물 수준의 측정 방법 / 진단 및 환자 선택*
- [0175] 장 메탄생성미생물 및/또는 메탄 수준은 호흡 메탄 수준을 측정하는 호흡 시험에 의해 측정될 수 있다. 호흡 시험은 "메탄-양성"이고 본 발명의 방법으로부터 잠재적으로 이익을 얻을 수 있는 대상체를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 게다가, 호흡 시험은 또한 치료 효능을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 호흡 시험 분석 방법 및 장비는 당해 기술에 공지되어 있다 (참고, 예를 들면, PCT/US14/27697, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 편입됨). 그와 같은 장비의 예는, 예를 들면, 퀴트론 브레스트래커(QuinTron BreathTracker) 가스 크로마토그래피 (GC) 분석기 또는 퀴트론 브레스트래커 디바이스 (QuinTron Instrument Company, Inc., Milwaukee, WI)를 포함한다.
- [0176] 추가로, 비정상 락툴로오스 호흡 시험 결과는 IBS를 갖는 대상체에서 흔하며, 따라서 본 발명은 환자의 평가에서 락툴로오스 호흡 시험의 사용을 제공한다. 일부 구현예에서, 환자는 본 제형으로의 투여 전 및/또는 투여 후 락툴로오스 호흡 시험으로 평가된다.
- [0177] 일반적으로, 적어도 약 3 ppm의 호흡 메탄 수준을 갖는 개인은 일반적으로 메탄생성미생물-관련된 장애와 관련되며, 본 발명의 방법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있다. 대안적으로, 본 발명의 방법은 적어도 1 ppm, 적어도 1.5 ppm, 적어도 2 ppm, 적어도 2.5 ppm, 적어도 3 ppm, 적어도 3.5 ppm, 적어도 4 ppm, 적어도 5 ppm, 적어도 6 ppm, 적어도 7 ppm, 적어도 8 ppm, 적어도 9 ppm, 적어도 10 ppm의 호흡 메탄 수준을 갖는 대상체에 대해 실시될 수 있다.
- [0178] 메탄생성미생물 수준을 측정하기 위한 한 가지 방법은 대상체의 호흡 메탄 곡선하 면적 (BM-AUC)의 계산을 수반한다. 이러한 방법은 약 90 분, 또는 약 120 분, 또는 최대 4 시간 또는 그 초과 기간 동안 가능하게는 덜 빈번한 간격으로 따로따로 약 15 분을 평균한 다중 호흡 샘플을 수득함을 수반한다. 기간 결과는 사람의 BM-AUC를 계산하기 위해 사용된다. 예를 들면, 대상체는 12시간 단식 후 예컨대 락툴로오스, 자일로스, 락토오스, 또는 글루코오스 호흡 시험을 받을 수 있다. 호흡 시험은 기준선 호흡을 측정한 후 대상체가 약 10 g의 예컨대 락툴로오스, 자일로스, 락토오스, 또는 글루코오스를 섭취함을 포함할 수 있다. 락툴로오스 섭취 후, 상기 대상체는 이후 메탄 생산을 측정하기 위해 약 90 내지 약 120 분 동안 대략 15 분마다 호흡 샘플을 제공하도록 요청된다. BM-AUC는, 예를 들면, 항-메탄생성 요법의 효능을 더 정확하게 측정 및 모니터링하기 위해 이용될 수 있다. BM-AUC 측정은 또한 개선된 임상 결정을 내리기 위해 "메탄 음성" 대상체로부터 "메탄 양성" 대상체를 구분하도록 이용될 수 있을 것이다. BM-AUC는 PCR, 예를 들면 qPCR을 통한 대변 샘플에서 메탄생성미생물 수준의 측정과 비교되거나 이와 함께 이용될 수 있다. 대안적으로, PCR, 예를 들면 qPCR을 통한 대변 샘플에서 메탄생성미생물 수준의 측정은 호흡 시험의 사용을 대체할 수 있다. 더 정확한 기술은 또한 주위 메탄 수준을 고려하고 주위 메탄 수준을 공제한 호흡 메탄의 측정을 수반할 수 있다.
- [0179] 상업적으로 이용가능한 장비 예컨대 브레스트래커를 통한 스팟 호흡 메탄 분석(spot breath methane analysis)은 "메탄-음성" 개인으로부터 "메탄-양성" 개인을 식별하고, 성공, 실패, 용량 적정, 변형된-방출 제형, 예컨대 다양한 항메탄생성 스타틴의 투약 계획 (예를 들면, 매일 또는 매일이 아님)을 모니터링하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 가장 낮은 최소 유효한 용량은 이와 같이 확인될 수 있다. 메탄 수준을 측정하기 위한 추가의 기기 및 기술은, 비제한적으로, 예를 들면, 공동 향상된 흡수 기술(cavity enhanced absorption technique) 예컨대 0.01 ppm만큼 낮은 범위를 갖는 LGR-FMR 메탄 측정 기기 (Los Gatos Research, Inc., Mountain View, CA), 파장-스캐닝된 공동 다운-고리 분광법(wavelength-scanned cavity down-ring spectroscopy), 탄소 동위원소 분석 (G2132-i13C, Picarro, Inc, Santa Clara, CA), 기체 크로마토그래피, 질량 분광법, 막 추출된 탄소 동위원소 분석 (Pollock, 2012 GSA Annual Meeting, "Membrane Extracted Carbon Isotope Analysis Of Dissolved Methane"), FID 검출기를 갖는 헤드스페이스(headspace) 기체 크로마토그래피, 및 IRMS 기기를 갖는 GC 연소 (combustion)를 포함한다. 퀴트론 브레스트래커로 시판되는 임상 입증된 기기보다 더 높은 정확도에서 저농도

호흡 메탄 수준을 측정하는 능력을 갖는 다른 기기는 높은 정확도 호흡 메탄 분석 (HPBMA)을 포함한다. HPBMA의 사용은 스콧 호흡 메탄 수준을 또는 BM-AUC 형태로 시험하기 위해 사용될 수 있다.

[0180] 일부 구현예에서, 수소 양 및 메탄 양의 검출은, 위장 박테리아에 의해 대사될 수 있지만 인간 숙주에 의해 저조하게 소화될 수 있는 동위원소-표지된 기질, 예컨대 락툴로오스, 자일로스, 만니톨, 또는 우레아를 투여한 후, 동위원소-표지된 이산화탄소, 메탄, 또는 수소의 호흡 방출을 측정하는 방사선 검출 및/또는 질량 분광분석기를 갖는 기체 크로마토그래피에 의해 수행된다 (예를 들면, G. R. Swart 및 J. W. van den Berg, <sup>13</sup>C breath test in gastrointestinal practice, *Scand. J. Gastroenterol.* [Suppl.] 225:13-18 [1998]; S. F. Dellert 등, The <sup>13</sup>C-xylose breath test for the diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in children, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 25(2):153-58 [1997]; C. E. King 및 P. P. Toskes, Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth, *Crit. Rev. Lab. Sci.* 21(3):269-81 [1984]). 저조하게 소화될 수 있는 기질은 인간에서 그것의 흡수 또는 그것의 효소 분해 또는 이화에 대한 능력이 상대적으로 또는 절대적으로 결핍된 기질이다.

[0181] 적합한 동위원소 라벨은 <sup>13</sup>C 또는 <sup>14</sup>C를 포함한다. 메탄을 측정하기 위해 적합한 동위원소 라벨은, 기질이 기질의 구조 내 대사적으로 적합한 위치, 즉, 장 마이크로플로라에 의한 효소 생분해에 의해 가스성 생성물에 격리되는 동위원소 표지를 초래하는 위치에 배치되는 동위원소 표지와 함께 합성되는 한, <sup>2</sup>H 및 <sup>3</sup>H 또는 <sup>17</sup>O 및 <sup>18</sup>O를 또한 포함할 수 있다. 선택된 동위원소 표지가 방사선동위원소, 예컨대 <sup>14</sup>C, <sup>3</sup>H, 또는 <sup>15</sup>O인 경우, 호흡 샘플은 적합한 방사선 검출 수단을 갖는 기체 크로마토그래피에 의해 분석될 수 있다 (예를 들면, C. S. Chang 등, Increased accuracy of the carbon-14 D-xylose breath test in detecting small-intestinal bacterial overgrowth by correction with the gastric emptying rate, *Eur. J. Nucl. Med.* 22(10):1118-22 [1995]; C. E. King 및 P. P. Toskes, Comparison of the 1-gram [<sup>14</sup>C]xylose, 10-gram lactulose-H<sub>2</sub>, and 80-gram glucose-H<sub>2</sub> breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth, *Gastroenterol.* 91(6):1447-51 [1986]; A. Schneider 등, Value of the <sup>14</sup>C -D-xylose breath test in patients with intestinal bacterial overgrowth, *Digestion* 32(2):86-91 [1985]).

[0182] 다양한 구현예에서, 본 발명의 변형된-방출 제형을 사용한 치료는 적어도 약 1 ppm, 적어도 약 2 ppm, 적어도 약 3 ppm, 적어도 약 4 ppm, 적어도 약 5 ppm, 적어도 약 6 ppm, 적어도 약 7 ppm, 적어도 약 8 ppm, 적어도 약 9 ppm, 적어도 약 10 ppm, 적어도 약 20 ppm, 적어도 약 30 ppm, 적어도 약 40 ppm, 적어도 약 50 ppm, 적어도 약 60 ppm, 적어도 약 70 ppm, 적어도 약 80 ppm, 적어도 약 90 ppm, 적어도 약 100 ppm, 적어도 약 110 ppm, 적어도 약 120 ppm, 적어도 약 130 ppm, 적어도 약 140 ppm, 적어도 약 150 ppm, 적어도 약 160 ppm, 적어도 약 170 ppm, 적어도 약 180 ppm, 적어도 약 190 ppm, 적어도 약 200 ppm, 적어도 약 210 ppm, 적어도 약 220 ppm, 적어도 약 230 ppm, 적어도 약 240 ppm, 및 적어도 약 250 ppm의 호흡 메탄 수준의 감소를 초래한다.

[0183] 본 발명에 사용된 샘플은 환자의 호흡을 포함한다. 다양한 구현예에서, 예를 들면, PCR, 예를 들면 qPCR 또는 다른 분자 생물학 접근법을 통한 대변 샘플에서의 메탄생성미생물 수준의 측정이 또한 제공된다. 게다가, GI 관내 유체의 흡인물은 메탄생성미생물 및/또는 메탄 수준에 대해 분석될 수 있다. 또한 위장관 내 부위로부터의 점막 생검도 메탄생성미생물 및/또는 메탄 수준에 대해 분석될 수 있다.

[0184] "정량적" 증폭 방법은 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 예를 들면, 정량적 PCR은 동일한 프라이머를 사용하여 공지된 양의 대조 서열을 동시에 공동-증폭시킴을 수반한다. 이는 PCR 반응을 교정하기 위해 사용될 수 있는 내부 표준을 제공한다. 정량적 PCR에 대한 상세한 프로토콜은, 예를 들면, 하기에 제공된다: Innis, 등 (1990) *PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications*, Academic Press, Inc. N.Y.). 정량적 PCR 분석을 사용한 미소부수체 유전자좌(microsatellite loci)에서의 DNA 복제수의 측정, 예를 들면, 하기에 기재된다: Ginzinger, 등 (2000) *Cancer Research* 60:5405-5409. 유전자에 대해 공지된 핵산 서열은 당해 분야의 숙련자가 유전자의 임의의 부분을 증폭시키는 프라이머를 일상적으로 선택하게 하기에 충분하다. 플루오로제닉 정량적 PCR도 또한 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 플루오로제닉 정량적 PCR에서, 정량화는 형광 신호, 예를 들면, TaqMan 및 Sybr 그린의 양을 토대로 한다.

[0185] 다른 적합한 증폭 방법은, 비제한적으로, 리가제 연쇄 반응 (LCR) (참고, 예를 들면, Wu 및 Wallace (1989) *Genomics* 4: 560, Landegren, 등 (1988) *Science* 241:1077, 및 Barringer 등 (1990) *Gene* 89: 117),

transcription amplification (Kwoh, 등 (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 1173), 자가-지속된 서열 복제 (Guatelli, 등. (1990) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 87: 1874), 돛(dot) PCR, 및 링커 어댑터(linker adapter) PCR, 등을 포함한다.

[0186] 본원에 제공된 방법의 또 다른 구현예에서, 개별적인 핵산 분자 (또는 그것의 증폭 생성물)의 서열분석이 수행된다. 일 구현예에서, 서열분석 전 핵산 분자의 집단 중 단일 핵산 분자를 단리하는 고처리량 평행 서열분석 기술이 사용될 수 있다. 그와 같은 전략은, 비제한적으로, 서열분석 기기 및/또는 당해 기술에서 잘 알려진 전략, 예컨대 Illumina/Solexa (게놈 분석기; Bennett 등 (2005) *Pharmacogenomics*, 6:373-20 382), Applied Biosystems, Inc. (SOLiD 시퀀서(sequencer); solid.appliedbiosystems.com), Roche (예를 들면, 454 GS FLX 시퀀서; Margulies 등 (2005) *Nature*, 437:376-380; 미국 특허 번호 6,274,320; 6,258,568; 6,210,891) 등에 의해 개발된 것들을 포함하는 소위 "차세대 서열분석 시스템"을 사용할 수 있다. 예를 들면, 국제 특허 공개 번호 WO/2010/004273에 기재된 바와 같은 다른 서열분석 전략 예컨대 확률적 서열분석(stochastic sequencing) (예를 들면, Oxford Nanopore에 의해 개발됨)이 또한 사용될 수 있다.

[0187] 본원에 제공된 방법의 또 다른 구현예에서, 딥 서열분석(deep sequencing)이 메탄생성미생물 또는 메탄생성미생물 영양공생(syntrophic) 미생물을 확인하고 정량하기 위해 사용될 수 있다. 이들 기술은 당해 기술에 공지되어 있다.

[0188] **키트**

[0189] 본 발명은 또한 메탄생성미생물-관련된 장애의 치료를 위한 키트에 관한 것이다. 키트는 본 명세서에 기재된 변형된-방출 제형 중 적어도 1종을 포함하는, 물질 및 성분의 집합체이다. 본 키트는 추가로, 메탄생성미생물의 정량화를 위한 물질 및 성분을 포함할 수 있다. 키트에 배치된 성분의 정확한 특성은 그것의 의도된 목적에 의존한다. 일 구현예에서, 키트는 인간 대상체의 치료 목적을 위해 배치된다.

[0190] 사용 설명서가 키트에 포함될 수 있다. 사용 설명서는 전형적으로 원하는 결과를 초래하는, 예컨대 메탄생성미생물과 관련된 장애를 치료하기 위한 키트의 성분을 사용하는데 이용되는 기술을 기재하는 명확한 표현을 포함한다. 임의로, 키트는 또한 다른 유용한 성분, 예컨대, 희석제, 버퍼, 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 주사기, 카테터, 도포기, 피펫팅(pipetting) 또는 측정 기기, 봉대용 재료 또는 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 인식될 다른 유용한 용품을 함유한다.

[0191] 종사자에게 제공될 수 있는 키트 내에 소집된 물질 및 성분은 그것의 작동성 및 유용성을 유지하는 임의의 편리하고 적합한 방식으로 저장된다. 예를 들면, 상기 성분은 실온, 냉장 온도 또는 냉동 온도에서 제공될 수 있다. 상기 성분은 전형적으로 적합한 포장재 내에 함유된다. 다양한 구현예에서, 포장재는, 바람직하게는 멸균된, 오염물질-비함유 환경을 제공하기 위해 공지된 방법으로 제작된다. 포장재는 키트의 내용물 및/또는 목적, 및/또는 그것의 성분을 나타내는 외부 표지를 가질 수 있다.

[0192] 다양한 구현예에서, 키트는 제형 안정성을 유지하기 위한 건조제를 함유하는 알약 병(pill bottle)을 포함한다.

[0193] 본 발명은 하기 비-제한적인 예를 참고하여 추가로 기재된다.

[0194] **실시예**

[0195] *실시예 1: 이중 펄스 제형(Dual Pulse Formulation)*

[0196] 임상 연구는 인간 환자에서 착수되었다. 환자는 ALTOPREV (즉 연장 방출 로바스타틴)로 투여되고, 호흡 메탄 관독치는 약 70 ppm이었다. MEVACOR (즉 즉시 방출 로바스타틴)로 전환된 경우, 호흡 메탄은 168 ppm으로 증가되었다. 놀랍게도, ALTOPREV 및 MEVACOR의 조합물을 투여하는 경우, 호흡 메탄은 0 ppm으로 감소되었다.

[0197] 이론에 결부시키고자 하지 않으면서, 즉시 방출 생성물은, GI 관에서 적게 방출하는 연장 방출 생성물보다 GI 관에서 실질적으로 더 많이 방출한다. 따라서, 도 1 -3 에 기재된 장용 코팅된 캡슐로부터 방출된 폴리머 코팅된 비드 및 다양한 다른 이중 펄스 제형이 제조된다.

[0198] *실시예 2: 이중 펄스 제형의 개발*

[0199] 로바스타틴이 상이한 장 pH 값에서 방출되는 장용 코팅된 미니-정제로 충전된 HPMC 캡슐인 SYN-010 의약품이 제조되었다. 미니-정제는 위를 변함없이 통과한 후 소량의 로바스타틴을 십이지장 내에 방출하고 대다수의 로바스타틴 용량을 회장맹장 접합부 및 결장 내에 방출하도록 설계되었다 (도 5). 작은 및 큰 창자 내로 방출된 로바스타틴의 양은 각 위치에서 메탄-생산 고세균의 수준을 반영했다.

[0200] SYN-010 복용 형태 내 각 미니-정제는 USP 부형제와 조합되고 pH 5.5 (십이지장 방출; DR) 또는 pH 7.0 (회장맹장 방출; ICR)에서 용해되는 EUDRAGIT(EUDRAGIT)® 장용성 폴리머로 코팅된 로바스타틴을 함유한다. 구체적으로, SYN-010 (21 mg) 제형은 1 x pH 5.5-코팅된 미니-정제 (DR) 및 2 x pH 7.0-코팅된 미니-정제 (ICR)를 함유하는 불투명한, 백색, 크기 1 HPMC 캡슐을 포함한다. SYN-010 (42 mg) 제형은 1 x pH 5.5-코팅된 미니-정제 (DR) 및 5 x pH 7.0-코팅된 미니-정제 (ICR)를 함유하는 불투명한, 백색, 크기 1 HPMC 캡슐을 포함한다.

[0201] SYN-010 캡슐은 1일 1회 200 mL 물과 함께 경구로 섭취된다. SYN-010 캡슐은 전부 삼키지만 저작되지 않는다. SYN-010 캡슐은 희석을 필요로 하지 않는다.

[0202] 로바스타틴은 당해 기술에 공지된 방법을 사용하여 제조되고, 분석되고 방출되었다. 로바스타틴의 특성은 하기 표 2에서 요약된다:

[0203] 표 2

특성	설명
명칭	로바스타틴
CAS	75330-75-5
식	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>
MW	404.54 g/mol
외관	백색 내지 황백색 결정성 분말
용융점	174.5°C (N <sub>2</sub> 하); 170.6-170.8 °C (조 생성물)
밀도	1.12 g/100cm <sup>3</sup>
용해도 (실온)	물 0.0004 mg/mL; 에탄올 16 mg/mL; 메탄올 28 mg/mL
고유 광회전도 (Specific Rotation)	(+)328.9°
UV λ <sub>max</sub>	238 nm

[0204]

[0205] 다양한 부형제가 SYN-010 의약품에 이용되었으며, 그것의 기능은 하기 표 3에서 열거된다. 부형제 및 코팅물은 적절한 장용 코팅된 미니-정제 내 로바스타틴의 제형화를 가능하게 하고 본 명세서에 상세히 기재된 원하는 로바스타틴 이중-펄스 방출 프로파일을 제공하도록 선택되었다.

[0206] 표 3

명칭	통상 명칭	기능
로바스타틴	로바스타틴 락톤	활성 약제학적 성분; 장 고세균에 의해 메탄 생산을 감소시킴
Avicel PH102	셀룰로오스, 미세결정성	정제 희석제
Kollidon VA64 Fine	코포비돈	정제 결합제
Aerosi 200	실리콘 디옥사이드 (실리카)	점도 및 분산제
마그네슘 스테아레이트	마그네슘 스테아레이트	정제화를 용이하게 하기 위해 사용된 윤활제
Kollidon CL	크로스포비돈	정제 봉해제
EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRY(PlasACRYL) HTP20	장용성 폴리머, pH 5.5 폴리(메타크릴산-co-에틸 아크릴레이트) 1:1	미니-정제가 위를 변함없이 통과하고 약물이 십이지장 (DR) 내로 방출되게 하는, pH 5.5에서 용해되는 장용 코팅. PlasACRY는 제조 및 분무 시간을 더욱 단축시키는 부착방지제 코팅 첨가제이다.
EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRY T20	폴리(메틸 아크릴레이트-co-메틸 메타크릴레이트-co-메타크릴산) 7:3:1	미니-정제가 위 및 상부 작은 창자를 변함없이 통과하고 약물이 회장맹장 접합부 및 결장 (ICR) 내로 방출되게 하는, pH 7.0에서 용해되는 장용 코팅. PlasACRY는 제조 및 분무 시간을 더욱 단축시키는 부착방지제 코팅 첨가제이다.
FD&C 청색 제2호	FD&C 청색 제2호	캡슐화를 용이하게 하고 품질관리를 보증하기 위한 2개의 장용 코팅된 미니-정제를 구별하는데 사용된 안료
Vcaps	HPMC, 크기 1, 불투명한 백색 캡슐	캡슐 외피

[0207]

[0208]

로바스타틴 약물 물질의 제형 부형제와의 혼용성은, 로바스타틴 및 각 부형제의 1:1 혼합물이 상이한 조건의 온도 및 상대 습도 (RH) 하에 7일 동안 보관되는 2원 스트레스 시험(binary stress testing) 연구에서 평가되었다. 샘플은 0 일째 및 7일째에 HPLC (USP 방법 기준)로 분석되었다. 본 부형제와의 2원 스트레스 시험 연구로부터의 데이터는 하기 표 4에서 제공된다:

[0209] 표 4

표 4

로바스타틴의 지시된 부형제와의 1:1 혼합물	지시된 조건 <sup>a,b</sup> 에서 7일 동안 보관 후 로바스타틴 분해물 피크 (로바스타틴 중 %)				
	0 일째	5 °C	25°C/60% RH	40°C/75% RH	50°C
단독 (부형제 없음)	0.03	0.00	0.00	0.00	0.02
Kollidon VA64 Fine	0.04	0.05	0.04	0.05	0.04
Aerosi 200	0.07	0.09	0.09	0.23	0.10
Kollidon CL-F	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05
시트르산	0.38	0.63	0.69	0.23	0.64
EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRY HTP20 <sup>c</sup>	0.11	0.19	0.19	0.27	0.23
EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRY T20 <sup>c</sup>	0.11	0.18	0.19	0.33	0.26

<sup>a</sup>HPLC 상대 체류 시간 0.46 분 = 로바스타틴 베타기호-하이드록시산.

<sup>b</sup>USP 모노그래프(monograph)는 개별적인 불순물이 0.2%를 넘지 않을 것을 요구한다.

<sup>c</sup>높은 수분 함량.

[0210]

[0211]

2월 스트레스 시험에 의해 로바스타틴 락톤 단독은 일련의 조건에 걸쳐 안정했지만; 제형화된 로바스타틴은 β-하이드록시산으로 약간 가수분해를 겪었음이 확인되었다. 이것은 산성 물질 예컨대 시트르산의 존재에 의해 악화되었다. 장용 코팅된 로바스타틴 미니-정제의 후속적 스트레스 시험에 의해 로바스타틴 수분 민감성이 확인되었으며 복용 형태에서 관측된 약간의 로바스타틴 분해가 밀봉된 컨테이너에서 보관함으로써 또는 건조제와 함께 보관함으로써 방지될 수 있음이 실증되었다 (하기 표 5 참고). 세피필름(SEPIFILM)<sup>TM</sup> LP014 및 LP030 (SEPPIC), 오파드라이(Opadry)<sup>®</sup> amb II (Colorcon), 및 아쿠아리우스(Aquarius)<sup>®</sup> MG (Ashland Aqualon Functional Ingredients)를 포함하는 수분 배리어 서브-코트(moisture barrier sub-coat)가 제형 개발 동안 평가되었다. 아크릴-EZE<sup>®</sup> (Colorcon) pH 5.5 장용 코팅이 또한 0.1 M HCl에서 초기 코트 완전성 시험(initial coat integrity testing)에서 평가되었다. SYN-010 제형에서 사용하기 위해 EUDRAGIT 폴리머가 선택되었다.

[0212] 표 5

제형	코팅된 로바스타틴-함유 미니-정제의 조성 (%) <sup>a</sup>				
	ANH-056	ANH-069	ANH-073	ANH-069	ANH-069
로바스타틴 락톤	14.0%	12.3%	12.9%	12.3%	12.3%
Avicel PH102	70.0%	61.7%	64.4%	61.7%	61.7%
Kollidon VA64 Fine	7.0%	6.2%	6.4%	6.2%	6.2%
Aerosi 200	2.0%	1.8%	1.8%	1.8%	1.8%
마그네슘 스테아레이트	1.0%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%
Kollidon CL-F	6.0%	5.3%	5.5%	5.3%	5.3%
아쿠아리우스 MG <sup>b</sup>	--	4.3%	--	4.3%	4.3%
EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRY T20	--	7.6%	7.9%	7.6%	7.6%
<b>총</b>	<b>100.0%</b>	<b>100.0%</b>	<b>100/0%</b>	<b>100.0%</b>	<b>100.0%</b>
<b>스트레스 시험</b>	<b>상기한 컨테이너에서 40°C/75% RH에서 보관 후 로바스타틴 분해물 피크 (로바스타틴 중 %) (n=2)<sup>c</sup></b>				
컨테이너	개방 디쉬	개방 병 <sup>d</sup>	폐쇄된 병 <sup>d</sup>	폐쇄된 병 <sup>d</sup>	폐쇄된 병 <sup>d</sup>
건조제	--	--	--	--	실리카겔
0 일째	시험되지 않음	0.12, 0.13	0.15, 0.14	0.12, 0.13	0.12, 0.13
7일째	0.64	0.46, 0.47	0.32, 0.34	0.23, 0.23	0.09, 0.09

<sup>a</sup>모든 미니-정제는 코팅 전 동일한 코어 (ANH-056)를 함유했다.

<sup>b</sup>수분 배리어 서브-코트.

<sup>c</sup>HPLC RRT 0.46 분 = 로바스타틴 베타기호-하이드록시산; USP 모노그래프는 0.2%를 넘지 않게 제한한다.

<sup>d</sup>고밀도 폴리에틸렌 (HDPE) 병.

[0213]

[0214]

로바스타틴-함유, 장용 코팅된 미니-정제 및 위약 장용 코팅된 미니-정제의 조성은 표 6에 상세히 기재된다. 미니-정제는 평균 오목성(normal concavity)을 가지면서 원형 (5.5 mm 직경 x 2.5 mm 높이)이다.

[0215] 표 6

성분	통상 명칭	개요	DR 미니-정제		ICR 미니-정제		위약	
			mg	%	mg	%	mg	%
로바스타틴	로바스타틴 락톤	USP/NF	7.0	12.2	7.0	12.2	--	0.0
Avicel® PH102	셀룰로오스, 미세결정성	USP/NF	35.0	60.9	35.0	60.9	42.0	73.0
Kollidon® VA64 Fine	코포비돈	USP/NF	3.5	6.1	3.5	6.1	3.5	6.1
Aerosil® 200	실리콘 디옥사이드 (실리카)	USP/NF	1.0	1.7	1.0	1.7	1.0	1.7
마그네슘 스테아레이트	마그네슘 스테아레이트	USP/NF	0.5	0.9	0.5	0.9	0.5	0.9
Kollidon® CL-F	크로스포비돈	USP/NF	3.0	5.2	3.0	5.2	3.0	5.2
EUDRAGIT® L 30 D-55 + PlasACRY™ HTP20 <sup>a</sup>	장용성 폴리머, pH 5.5 폴리(메타크릴산-co-에틸 아크릴레이트) 1:1	USP/NF USP/NF	7.5	13.0	--	--	--	--
EUDRAGIT® FS 30 D + PlasACRY™ T20	폴리(메틸 아크릴레이트-co-메틸 메타크릴레이트-co-메타크릴산) 7:3:1	개요 없음	--	--	7.5	13.0	7.5	13.0
<b>총 코팅된 미니-정제</b>			57.5	100.0	57.5	100.0	57.5	100.0

<sup>a</sup>FD&C 청색 제 2호 알루미늄 레이크 12-14% (0.0065%의 EUDRAGIT L30 D-55 코팅된 미니-정제 중량)를 DR 미니-정제의 시각적 구별을 가능하게 하기 위해 포함시켰다

[0216]

[0217]

SYN-010 21 mg 및 42 mg 캡슐 복용 형태 및 위약의 조성은 하기 표 7에서 추가로 상세히 기재된다:

[0218] 표 7

파라미터	21 mg		42 mg		위약	
<b>캡슐당 미니-정제</b>	<b>번호</b>		<b>번호</b>		<b>번호</b>	
DR (pH 5.5 코팅된)	1		1		--	
ICR (pH 7.0 코팅된)	2		5		6	
<b>총</b>	<b>3</b>		<b>6</b>		<b>6</b>	
<b>캡슐당 성분</b>	<b>mg</b>	<b>%</b>	<b>mg</b>	<b>%</b>	<b>mg</b>	<b>%</b>
로바스타틴 락톤	21.0	8.5	42.0	10.0	--	--
Avicel PH102	105.0	42.4	210.0	50.0	252.0	60.0
Kollidon VA64 Fine	10.5	4.2	21.0	5.0	21.0	5.0
Aerosi 200	3.0	1.2	6.0	1.4	6.0	1.4
마그네슘 스테아레이트	1.5	0.6	3.0	0.7	3.0	0.7
Kollidon CL-F	9.0	3.6	18.0	4.3	18.0	4.3
EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRY HTP20 <sup>a</sup>	7.5	3.0	7.5	1.8	--	--
EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRY T20	15.0	6.1	37.5	8.9	45.0	10.7
Vcaps® HPMC 캡슐; 백색, 불투명한 크기 1 <sup>a</sup>	75.0	30.3	75.0	17.9	75.0	17.9
<b>총 SYN-010</b>	<b>247.5</b>	<b>100.0</b>	<b>420.0</b>	<b>100.0</b>	<b>420.0</b>	<b>100.0</b>

<sup>a</sup>FD&C 청색 제 2호 알루미늄 레이크 12-14% (0.0065%의 EUDRAGIT L30 D-55 코팅된 미니-정제 중량)를 DR 미니-정제의 시각적 구별을 가능하게 하기 위해 포함시켰다

[0219]

[0220]

SYN-010 제형은 (i) 로바스타틴 가수분해 및 흡수에서의 장 부위별 차이, 및 (ii) 장 내강(intestinal lumen)에서 로바스타틴 락톤의 양을 증가시키고 체순환 내로 로바스타틴 중의 흡수를 최소화하는 로바스타틴 락톤과 β-하이드록시산 사이의 고유 흡수 차이를 이용한다. 구체적으로 장의 보호는 위 흡수를 피하며 더 저조하게 흡수되는 로바스타틴 락톤 (활성 항메탄생성 제제)의 더 쉽게 흡수되는 β-하이드록시산 (항메탄생성이 아님)으로의 전환을 방지한다. 또한, SYN-010, 21 mg 및 42 mg으로부터 방출된 로바스타틴의 별크는 작은 창자에서 1차 흡수 로바스타틴 윈도우(primary absorption lovastatin window) 뒤에 발생하며, 이로써 결장으로 로바스타틴 락톤의 전달을 증가시킨다.

[0221]

로바스타틴 락톤 및 β-하이드록시산 둘 모두에 대한 1차 흡수 윈도우는 작은 창자이지만; 로바스타틴 경구 흡수를 위해 위 성분이 유의미한 것으로 보인다. 예를 들면, 로바스타틴 락톤 또는 β-하이드록시산의 위내 용량의 ~30%는 30분 내에 유문-결찰된 랫트의 위액에서 배출되었다. 경구 투여 후 생체내 로바스타틴 락톤의 전-문맥(pre-portal) 가수분해는 상대적으로 거의 없는 것으로 보이며 (~10%), 이때 락톤 별크의 β-하이드록시산으로의 전환은 간 및 플라즈마에서 일어난다. 연구는 또한, 결장 박테리아가 장 로바스타틴 가수분해에 기여할 수 있으며, 로바스타틴 락톤을 인간 및 랫트 대변 박테리아 효소 분획과 인큐베이션하여 12시간 기간에 걸쳐 로바스타틴 락톤의 8-19% 손실을 초래한다는 것을 시사한다. 도 6은 경구 투약 후 위장관에서 추정된 로바스타틴 락톤 수준을 보여준다.

- [0222] 로바스타틴은 가공 동안 부형제와 공동-밀링되고 블렌딩되지만, 입자 크기를 감소시키거나 비정질 상태로 전환시키기 위해 다르게는 가공되지 않은 백색 내지 황백색 결정성 분말이다. 본 적응증 (IBS-C)에서, 전신 로바스타틴 생체이용률이 필요하지 않을 수 있으며, 용해도는 포텐셜 효능의 1차 결정인자이지 않을 수 있다. 오히려, 로바스타틴은 장 내강에서 분산되는 것을 필요로 하며, 용해 연구는 SYN-010 복용 형태로부터 적절한 로바스타틴 방출을 입증했다.
- [0223] 적절한 로바스타틴 방출 프로파일을 갖는 생성물의 개발은 장관의 상이한 부위를 대표하는 다양한 pH 값의 매질에서의 상세한 용해 시험을 필요로 했다. SYN-010 개발 동안 이용된 용해 전략은 도 7에서 보여준다. 용해 연구는 2형 장치 (로바스타틴 USP 모노그래프; 로바스타틴 USP 37에서 규정됨)를 이용했고, 패들 속도 및 용해 매질에 포함된 나트륨 도데실 설페이트 (SDS)의 농도를 포함하는 수많은 변수를 평가했다. 개발 동안, 상승된 패들 속도 (100 rpm)는 장용 코팅의 완전성을 위해 적합하지 않은 한편 낮은 패들 속도 (50 rpm)는 로바스타틴 용해를 보증하도록 복용 형태의 충분한 진탕을 제공하지 못하는 것으로 밝혀졌다. pH 5.9 (20 g/L) 및 pH 7.0 (10.75 g/L)의 용해 매질 중 SDS 농도는 로바스타틴의 적절한 용해를 가능하게 하기에 충분했지만; 산 매질 (0.1 M HCl) 중 5-20 g/L의 SDS 농도는 pH 5.5 장용 코팅에 부정적으로 영향을 주었다. 이러한 사안은 SYN-010 임상 제형에 사용된 더 두꺼운 장용성 폴리머 코팅물 (미니-정제 코어에 비해 15% 중량 증가)의 적용에 의해 해결되었다. 낮은 농도의 SDS (0.625 g/L)가 로바스타틴 용해에 부정적으로 영향을 주지 않으면서 0.1 M HCl 용해 매질에 이용되었다.
- [0224] SYN-010, 42 mg 캡슐의 용해 연구로부터의 데이터는 도 8에서 제공된다. 각 미니-정제는 ANH-056 코어를 함유했다. 1 x DR 미니-정제는 EUDRAGIT L 30 D-55 + PlasACRY HTP20으로 코팅되었다 (미니-정제 코어에 비해 15.55% 중량 증가). 5 x ICR 미니-정제는 EUDRAGIT FS 30 D + PlasACRY T20으로 코팅되었다 (15.87% 중량 증가). HPMC 캡슐 외피는 로바스타틴 미니-정제를 노출시키도록 0.1 M HCl (위를 나타냄)에서 10분 내에 용해되었다. 모든 미니-정제는 0.1 M HCl에서 2시간 동안 안정했으며, 산 매질에서 로바스타틴 또는 로바스타틴 분해 생성물이 관측되지 않았다. 0.1 M HCl에서 2시간 후, 미니-정제를 pH 5.9 인산염 버퍼 (십이지장을 나타냄)를 함유하는 새로운 웰에 옮겼고, 1 x DR 미니-정제가 붕해되었고, 로바스타틴이 10분 내에 완전히 용해되었다. pH 5.9에서 60분 후, NaOH를 추가하여 pH를 pH 7.2 (회장을 나타냄)로 상승시켰다. 30분 지체 기간 후, 5 x ICR 정제의 완벽한 붕해 및 로바스타틴의 용해가 pH 7.2에서 관측되었다.
- [0225] SYN-010, 42 mg 캡슐에 대한 용해 연구는, 장용 코팅된 로바스타틴 미니-정제의 조합물을 함유한 HPMC 캡슐을 포함하는 복용 형태가 로바스타틴을 십이지장 및 회장맹장 접합부/결장으로 전달하는데 적절한 방출 프로파일을 갖는다는 것을 입증한다.
- [0226] 용해 연구는 또한 미니-정제 장용 코팅 - 특히 EUDRAGIT L 30 D-55 -의 두께가 위산에서 미니-정제 완전성을 보증하고, 따라서 적절한 로바스타틴 방출 프로파일을 보증하기 위해 중요했음을 밝혀냈다. 표 8에서 실증된 바와 같이, 상이한 코팅 두께를 갖는 미니-정제의 조합물이 0.1 M HCl에서 교반된 경우, 15% 미만의 EUDRAGIT L 30 D-55 코팅 두께가 불합격이었다. 구체적으로, 표 8은 상이한 장용 코팅 두께의 효과 및 75 rpm의 USP 2형 용해 장치에서 120분 동안 0.1 M HCl (pH 1.2)에서 교반된 미니-정제의 코트 완전성에 대해 보여준다. 로바스타틴의 용해를 돕기 위해 용해 매질에 추가된 SDS도 또한 pH 5.5 장용 코팅에 부정적으로 영향을 주었고, 감소된 수준의 SDS가 최종 SYN-010, 21 mg 및 42 mg 임상 복용 형태의 용해 연구에서 사용되었다.

[0227] 표 8

코팅 pH	두께 증량 증가	지시된 SDS 농도에서 120분 기간에 걸친 정제 완전성 (g/L) <sup>a</sup> (B = 수포(blister), R = 파열(rupture), S = 팽윤(swell).)					
		0	0.625	1.25	2.5	5	20
5.5 <sup>b</sup>	9.56%	B,S,R	--	--	--	B,S,R	B,R
7.0 <sup>c</sup>	9.03%	변화 없음	--	--	--	변화 없음	변화 없음
7.0 <sup>c</sup>	11.4%	S <sup>d</sup>	--	--	--	S <sup>e</sup>	--
5.5 <sup>b</sup>	15.55%	변화 없음	변화 없음	B,S,R	B,S,R	B,S,R	--
7.0 <sup>c</sup>	15.89%	변화 없음	변화 없음	변화 없음	변화 없음	변화 없음	--

<sup>a</sup>동일한 ANH-056 정제 코어

<sup>b</sup>EUDRAGIT® L 30 D-55 + PlasACRY™ HTP20.

<sup>c</sup>EUDRAGIT® FS 30 D + PlasACRY™ T20.

<sup>d</sup>6개의 정제 중 1개.

<sup>e</sup>6개의 정제 중 4개.

[0228]

[0229]

장용 코팅된 로바스타틴 미니-정제의 스트레스-시험에 의해 SYN-010, 21 mg 및 42 mg이 건조제를 함유하는 폐쇄된 HDPE 컨테이너에서 효과적으로 보관될 수 있음이 실증되었다. SYN-010 (21 mg) 및 SYN-010 (42 mg) 임상시험 물질은 33 mm 폴리프로필렌 어린이에게 안전한(child-resistant) 폐쇄부 및 유도 포일 내부 밀봉부(induction foil inner seal)를 갖는 별도의 60 mL 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 광구 원형 병에 포장되었다. 각 병은 1.0 g의 실리카겔 건조제를 함유한 CAN SORB-IT® 건조제 캐니스터(desiccant canister)와 함께 33 SYN-010 캡슐을 포함했다. 캡슐은 20-25 °C에서 보관된다.

[0230]

실시예 3: 상이한 방출 프로파일의 임상 평가

[0231]

십이지장 및 회장맹장 방출 프로파일을 각각 및 조합하여 비교하여 다른 것에 비해 어느 하나의 임의의 이점 또는 조합에서의 시너지효과를 평가한다. 추가로 메탄 양성 대상체에서 상이한 용량 및 투약 프로파일의 호흡 메탄 효과 및 약동학의 평가가 착수될 수 있다.

[0232]

실시예 3: 반응군 환자의 임상적 선택

[0233]

이 연구에서, 메탄-양성 박테리아 과성장 및 IBS의 변비-우세한 형태(C-IBS)를 갖는 환자의 치료에서 스타틴의 사용을 위해 마지막 18 개월의 임상 실시로부터의 회고적 차트 검토가 착수되었다. 변비 및 복부팽창(bloating) 중증도는 일반적으로 메탄의 감소에 비례했지만, 이것은 전향적 연구는 아니었고, 증상은 주관적이었다. 따라서 차트 검토는 메탄 생산의 감소에 중점을 두었다. 메탄에 대한 데이터가 정규 분포되지 않았으므로, 데이터는 중앙값으로 표현되었고, 비-모수적 시험 만-휘트니(Mann-Whitney) 시험이 그룹들을 비교하기 위해 사용되었다. 평가된 변비를 갖는 메탄 양성 IBS 환자의 대부분은 우선 리팍시민 및 네오마이신의 치료과정으로 처리되었다. 스타틴 요법에 배치된 대상체는 이러한 종래의 항생제 접근법에 내성이 있거나 또는 난치성인 대상체였다. 이는 또한, 이론에 결부시키고자 하지 않고, 이들이 일반적인 치료에 더 난치성임을 암시할 것이다.

[0234]

일반적으로, 최고의 반응 중 대다수는 ALTOPREV를 단독으로 또는 즉시-방출 로바스타틴 (예를 들면 MEVACOR)과 함께 투여된 환자에서 관찰되었다.

[0235]

게다가, 기준선으로부터 호흡 메탄 수준의 절대적인 변화의 평가는 높은 ALTOPREV 용량에서 더 큰 호흡 메탄-저하 효과를 나타내는 추세를 보여주었지만; 수많은 분명한 비-반응군도 존재했다 (도 9a). 이것은 아마도 기준선으로부터의 백분율 변화를 비교할 때 더 명확히 관찰되며, 여기서 ALTOPREV 반응군과 명백한 비-반응군 사이에

경계(division)가 있었고, 이때 상기 반응군 사이에 분명한 용량 반응은 없었다 (도 9b).

- [0236] 호흡 메탄 수준의 절대적인 변화를 검토할 때, 거의 선형 추세인 것으로 보이며, 이때 최고 기준선 호흡 메탄 수준을 갖는 환자는 ALTOPREV 용량과 무관하게 호흡 메탄에서 가장 큰 절대적 감소를 나타낸다 (도 9c). 이러한 분석에서, 기준선 메탄 수준이 상이한 분명한 비-반응군의 그룹이 존재했다. 기준선 호흡 메탄에 대한 호흡 메탄의 백분율 변화의 비교 (도 9d)는 또한 ALTOPREV 반응군과 분명한 비-반응군 사이의 구분을 나타냈고, 이때 반응군 사이에 명백한 용량 반응은 없었다.
- [0237] 실시예 4: 변비를 갖는 *M. 스미티이* 군집형성된 랫트(*M. smithii* Colonized Rat)에 대한 로바스타틴의 생체내 효과
- [0238] 30 마리의 성인, 수컷 스프래그-다우리 랫트를 7 주 동안 고-지방 다이어트 (지방으로부터 60.3% kcal, Teklad 고-지방 다이어트 TD.06414, Harlan Laboratories Inc, Madison, WI)에 두었다. 랫트는 다이어트 전후 qPCR에 의해 증가된 *M. 스미티이*에 대해 평가되었고, 그 다음 3개의 그룹으로 분배되었다. 그룹 1은 로바스타틴이 그것의 락톤 형태로 주어졌고, 그룹 2는 로바스타틴 하이드록시 산 (각 1.5 mg/랫트)으로 주어졌고, 그룹 3은 위약이 위관영양법(gavage)으로 제공되었다. 각 그룹은 10일 동안 매일 위관영양법으로 제공되었다. 고지방 다이어트의 개시 전, 7 주의 고-지방 다이어트 후, 및 로바스타틴 위관영양법의 마지막 날 (여전히 고-지방 다이어트 중임) 평균 대변 습증량 및 매일 가변성을 평가하기 위해 3일간 대변 수집을 수행했다. 위관영양법 10일째에, 랫트를 안락사시키고, 결찰된 창자 부분의 내용물 (십이지장, 공장, 회장, 맹장 및 좌측 결장)로부터 DNA를 추출했다. 전체 내장 박테리아 및 *M. 스미티이*에 대한 프라이머를 사용하여 qPCR을 수행했다.
- [0239] 결과는, 고-지방 다이어트가 스프래그-다우리 랫트에서 대변 *M. 스미티이* 군집화를 증가시켰음 (기준선에서  $7.58 \times 10^4 \pm 6.62 \times 10^4$  cfu/mL에서 7 주의 고-지방 후  $2.60 \times 10^5 \pm 1.95 \times 10^5$ ) ( $P < 0.01$ )을 나타낸다 (도 10a). 이것은 대변 습증량의 감소와 결부시켜 생각되었다 (기준선에서 62.4%에서 7 주 후 48.6%) ( $P < 0.01$ ) (도 10b). 이 시점에서 랫트를 3개의 그룹으로 분배했다. 총 박테리아에 대하여 qPCR에 의해, 위약과 로바스타틴 그룹 사이의 수준은 상이하지 않았다. *M. 스미티이*의 경우, 총 박테리아에 대한 *M. 스미티이*의 비는 로바스타틴 락톤이 주어진 랫트의 회장에서 감소되었지만, 하이드록시 산이 주어진 경우에는 감소되지 않았다. 결장에서의 *M. 스미티이* 수준은 영향을 받지 않았다 (도 11).
- [0240] 실시예 5: 개에서 SYN-010의 약동학
- [0241] SYN-010 제형은 위를 변함없이 통과하고 장관의 상이한 부위에서 로바스타틴을 방출시키도록 설계된 상이한 장용 코팅된 미니-정제의 조합물을 함유하는 캡슐을 포함한다. 본 연구는 비이글 개에게 상이한 SYN-010 로바스타틴 장용 코팅된 미니-정제를 - 단독으로 및 조합으로 - 투여한 후 로바스타틴 락톤 및  $\beta$ -하이드록시산의 플라즈마 약동학을 평가했다. 동물은 또한 로바스타틴의 상업적으로 이용가능한 즉시 방출 및 연장 방출 제형으로 투여되었다. 개는 앞서 로바스타틴 성향의 연구를 위해 적절한 것으로 나타났고, 인간과 많이 유사한 위장관을 갖는다. 5 마리의 개 (6.4-8.0 kg 체중)는 라틴 방진 용량 디자인(Latin square dose design)을 사용하여 각각의 하기 용량이 투여되도록 무작위화되었고, 즉, 각 개는 연구 동안 각 용량이 투여되었고, 1 주 세정 기간에 의해 분리되었다: 용량 A 6 x pH 5.5-코팅된 로바스타틴 (7 mg) 미니-정제 (십이지장 방출; DR); 총 용량 42 mg; 용량 B: 6 x pH 7.0-코팅된 로바스타틴 (7 mg) 미니-정제 (회장맹장 방출; ICR); 총 용량 42 mg; 용량 C: 1 x DR + 5 x ICR 로바스타틴 (7 mg) 미니-정제; 총 용량 42 mg; 용량 D: 1 x MEVACOR 즉시 방출 로바스타틴 정제; 총 용량 40 mg; 용량 E: 1 x ALTOPREV 연장 방출 로바스타틴 정제; 총 용량 40 mg.
- [0242] 모든 용량은 단일 Torpac 크기 000 젤라틴 캡슐로 투여되었다. 개는 투약 전 하룻밤 단식되었고, 음식은 투약 후 2.0-2.5 시간에 재개되었다. 혈액 샘플을 36 시간 기간에 걸쳐 각 개로부터 채취하고, 플라즈마를 적격인 LC-MS/MS 방법을 사용하여 로바스타틴 락톤 및 로바스타틴  $\beta$ -하이드록시산에 대해 분석했다. 약력학적 파라미터는 비-구획 방법을 사용하여 계산되었다.
- [0243] 평균 농도 대 상이한 용량에 대한 시간 프로파일은 도 12에서 제공된다. 로바스타틴  $\beta$ -하이드록시산의 플라즈마 수준은, 락톤의  $\beta$ -하이드록시산으로의 전환이 GI 관으로부터의 흡수 후 주로 발생한다는 공개된 보고와 일치하게, 로바스타틴 락톤과 거의 동일하게 추적되었다. AUC산/AUC락톤 비 (1.5-1.7)는 용량 A, C, D 및 E에 대해 상이하지 않았지만; 용량 B 제형으로부터의 아주 낮은 로바스타틴 흡수로 인해 용량 B에 대해서만 오직 0.8 이었다.
- [0244] 이러한 개 연구에서 MEVACOR 및 ALTOPREV의 비교 약력학적 행동은 공개된 임상 연구와 일치했으며, 이들 제형에 대한 약력학적 파라미터는 공개된 개 연구에서 보고된 바와 유사했다. 현재 연구에서의 주요 차이는 일부 개에

서 락톤 및  $\beta$ -하이드록시산 둘 모두에서 큰 제2 피크 농도 ( $C_{\text{피크},2}$ )가 존재한다는 것이었고, 이는 앞서 보고되지 않았다.

[0245] DR 미니-정제 (용량 A)는 MEVACOR 및 ALTOPREV 제형에 대해 유사한 전체 로바스타틴 노출 (AUC)을 제공했지만; MEVACOR와 달리, 용량 A에 대한 약력학적 프로파일은, pH 5.5 장용 코팅 지연된 로바스타틴이 미니-정제가 상부 작은 창자에 도달할 때까지 방출한다는 것을 나타내었다. 이것은 MEVACOR 즉시 방출 제형 ( $T_{\text{lag}}$  0.5-1.0 h 및  $T_{\text{피크},1}$  1.0-2.0 h)과 비교하여 제1 측정가능한 로바스타틴 락톤 및  $\beta$ -하이드록시산 농도 전 더 긴 시간 ( $T_{\text{lag}}$  1.0-2.0 h), 및 용량 A에 대한 이후의 제1 피크 플라즈마 농도 ( $T_{\text{피크},1}$  2.0-6.0 h)에 반영되었다. MEVACOR에 대해 관측된 바와 같이, 용량 A는 또한 주로 2 마리의 개에 의해 기인되는 큰 평균  $C_{\text{피크},2}$ 를 입증했다. 이러한 제2 피크는 이들 동물의 위로부터 1종 이상의 미니-정제의 지연 방출을 반영할 수 있다. 공개된 보고에 의하면, 개 유문이 인간 유문보다 더 제한적이며, 직경이  $\geq 5$  mm인 입자 (예컨대 SYN-010 미니-정제)는 식사 상태와 무관하게 다음 GI 하우스키퍼 웨이브(housekeeper wave) (이동성 위장관 복합운동(migrating motor complex)의 단계 III)에 의해 배출될 때까지 위에서 유지되는 경향이 있는 것으로 확인되었다. 단식된 개에서 하우스키퍼 웨이브 사이의 시간 (5-13 h)은 매우 가변적이며 단식된 인간에서 관측된 시간 (2-5 h)보다 유의미하게 더 길다. 본 연구에서, 음식은 투약 후 2.0-2.5 시간에 재개되었다. SYN-010 미니-정제가 하우스키퍼 웨이브 직후 단식한 개에게 투여되고, 1종 이상의 미니-정제가 위에서 배출되지 않는 경우, 이들 미니-정제는 다음 하우스키퍼 웨이브에 의한 방출 전에 유의미한 기간 동안 위에서 유지될 수 있을 것이다.

[0246] ICR 미니-정제 (용량 B) 및 1 x DR + 5 x ICR 조합물 (용량 C)에 의해 수득된 결과는 IBS-C에서 이들 제형의 포텐셜 유용성에 관하여 주목하지 않을 수 없었다. 용량 B의 투여 후 로바스타틴 락톤 및  $\beta$ -하이드록시산의 아주 낮은 내지 검출불가능한 수준은, GI 관으로부터 무시해도 좋은 로바스타틴이 흡수되고, 장 내강 내에 로바스타틴 락톤이 체류함을 시사한다. 방해되지 않은 미니-정제 또는 정제 단편은 일상적인 케이지-사이드(cage-side) 관측 동안 개 대변에서 보고되지 않았다. 용량 C는 낮은 전신 로바스타틴 수준을 산출했으며 (즉 평균 용량-정규화된 로바스타틴 락톤 AUC는 평균 용량-정규화된 MEVACOR AUC의 56%였다), 이중 펄스 방출 프로파일을 나타냈으며, 이때 각 분석물에 대해 2개의 피크 농도가 ~14 시간까지 분리되었다. 용량 A의 경우, 매우 큰  $C_{\text{피크},2}$ 를 갖는 2 마리의 개로 인해 제2 피크가 컸다. ICR 성분 단독 (용량 B)으로 관측된 로바스타틴 락톤 및  $\beta$ -하이드록시산의 무시해도 좋은 플라즈마 수준을 감안하면, 용량 C에서 이들 분석물에 대한 플라즈마 농도 대 시간 프로파일은 주로 제형의 DR 성분에 기인하는 것으로 보인다.

[0247] SYN-010 미니-정제는 본 연구에 사용된 의약품 중 하나였다. 각 장용 코팅된 미니-정제는 USP 부형제와 조합되고, pH 5.5 (DR) 또는 pH 7.0 (ICR)에서 용해되는 EUDRAGIT® 장용성 폴리머로 코팅된 7 mg의 로바스타틴을 함유한다. 각 미니-정제는 원형 형상이고, 직경 ~5 mm, 높이 ~3 mm, 및 중량 ~54 mg이다. DR 미니-정제는 옅은 청색인 한편, ICR 미니-정제는 백색이다. MEVACOR 40 mg IR 로바스타틴 정제; ALTOPREV 40 mg XR 로바스타틴 정제 및 수의과 크기 000 돼지 젤라틴 캡슐 (Torpac, Fairfield NJ)을 또한 사용했다. 모든 물질은 사용할 준비가 되어 있었고 실온에서 유지되었으며, ALTOPREV 및 MEVACOR는 암실에서 건조된 채로 보관되었다.

[0248] *실시예 6: IBS-C에 대한 SYN-010의 2상 임상시험*

[0249] 2상, 무작위적, 이중맹검, 평행-그룹, 위약 대조된, 다중-용량 연구가 수행된다. 본 연구의 1차 목적은 위약과 비교하여 SYN-010의 2개의 제형 중 하나로 7일 처리 후 IBS-C를 갖는 메탄-양성 환자에서, 락툴로오스 호흡 시험에 의해 결정된, 호흡 메탄에서 기준선으로부터의 변화를 평가하는 것이다. 대략 60 명의 환자가 등록되고, 2개의 상이한 SYN-010 용량 그룹, 21 mg 및 42 mg, 및 위약 그룹을 포함하는, 3개의 그룹 중 하나로 1:1:1 비로 무작위로 배정된다. 환자는 28 일 동안 매일 SYN-010의 단일 경구 용량으로 투여되도록 계획된다. 18세(포함) 내지 65세(포함)의 60 명의 대상체가 등록된다.

[0250] 포함 기준은 아래와 같다: 대상체는 IBS-C를 가져야 하며, 스크리닝시 양성 호흡 메탄 시험 결과 (> 10 ppm)를 가져야 하며, 대상체는 IBS-C에 대해 변형된 Rome III 기준을 충족시켜야 하며, 대상체는 스크리닝 및 기준선에서 보고된,  $\geq 3$ 의 평균 복통 세기 스코어 (척도 0-10)를 가져야 하며, 대상체는 주당 평균 3회 미만의 완벽한 자발적인 장운동 (CSBMs)을 가져야 하며, 대상체는 스크리닝 시점부터 연구 종료까지 IBS-C 증상에 영향을 줄 수 있는 임의의 생활방식 변화를 자제하는 것에 동의해야 한다.

[0251] 배제 기준은 아래와 같다: 대상체가 IBS 치료 (처방전 또는 일반의약품), 양성자 펌프 저해제, 완하제, 항생제를 수용하였고, 대상체가 현재 위장 (GI) 관의 임의의 구조적 비정상 또는 GI 운동성에 영향을 줄 수 있는 질환

또는 병태, 또는 임의의 원인불명 및 임상적으로 유의미한 증상 예컨대 하부 GI 출혈, 직장 출혈, 헴(heme)-양성 대변, 철-결핍 빈혈, 체중 감소, 또는 감염의 전신 징후를 갖고, 대상체가 가족성 선종성 용종증, 선천성 비용종증 결장직장암, 또는 임의의 다른 형태의 가족성 결장직장암으로 진단되었거나 이들의 가족력을 갖고, 대상체가 무른 (겉쪽한) 또는 물 똥 (6 또는 7의 브리스톨 대변 형태 척도 [Bristol Stool Form Scale; BSFS])을 보고한다.

- [0252] IBS-C를 갖는 메탄-양성 환자에서 락툴로오스 호흡 시험에 의해 결정된, 호흡 메탄에서 기준선으로부터의 감소가 기대된다.
- [0253] 정의
- [0254] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수형("a", "an" 또는 "the")은 하나 이상을 의미할 수 있다.
- [0255] 추가로, 용어 "약"은 언급된 수치와 관련하여 사용될 때 언급된 수치 플러스 또는 마이너스 상기 참조된 수치의 최대 10%를 의미한다. 예를 들면, 표현 "약 50%"는 45% 내지 55%의 범위를 포괄한다.
- [0256] "유효한 양"은 의료 용도와 관련하여 사용될 때 목적하는 장애의 측정가능한 치료, 예방, 또는 이의 발병률의 감소를 제공하기에 효과적인 양이다.
- [0257] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 제제 또는 자극의 부재에 비해 그와 같은 조절의 존재 하에, 활성 및/또는 효과의 관독치가 유의미한 양, 예컨대 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 그 이상, 최대 적어도 약 100%를 포함하는 양만큼 감소되는 경우 어떤 것이 "감소된다". 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 일부 구현예에서, 활성은 감소되고, 일부 다운스트림 관독치는 감소할 것이지만 다른 관독치는 증가할 수 있다.
- [0258] 반대로, 제제 또는 자극의 부재에 비해, 그와 같은 제제 또는 자극의 존재 하에, 활성 및/또는 효과의 관독치가 유의미한 양, 예를 들면 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 그 이상, 최대 적어도 약 100% 이상, 적어도 약 2-배, 적어도 약 3-배, 적어도 약 4-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 6-배, 적어도 약 7-배, 적어도 약 8-배, 적어도 약 9-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배를 포함하는 양만큼 증가되는 경우, 활성은 "증가된다".
- [0259] 본 명세서에 언급된 바와 같이, 다르게 구체화되지 않는 한, 모든 조성 백분율은 총 조성물의 중량을 기준으로 한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "포함하다" 및 그것의 변형은 비제한적인 것으로 의도되며, 이로써, 목록에서 항목의 설명은 이러한 기술의 방법 및 조성물에 또한 유용할 수 있는 다른 유사 항목을 배제하지 않는다. 유사하게, 용어들 "할 수 있다"("can" 및 "may") 및 그것의 변형은 비제한적인 것으로 의도되며, 이로써, 구현예가 어떤 요소 또는 특징을 포함할 수 있다는 설명은 이들 요소 또는 특징을 함유하지 않는 본 기술의 다른 구현예를 배제하지 않는다.
- [0260] 용어들 예컨대 포함하는(including), 함유하는(containing) 또는 갖는(having)의 동의어로서 개방형 용어 "포함하는(comprising)"은 본 발명을 기재하고 청구하기 위해 본 명세서에 사용되더라도, 본 발명, 또는 그것의 구현예들은 대안적인 용어들 예컨대 "로 구성된" 또는 "로 본질적으로 구성된"을 사용하여 대안적으로 기재될 수 있다.
- [0261] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "바람직한" 및 "바람직하게"는 어떤 상황 하에, 어떤 이점을 제공하는 기술의 구현예를 나타낸다. 그러나, 다른 구현예도 또한 동일한 또는 다른 상황 하에 바람직할 수 있다. 더욱이, 1종 이상의 바람직한 구현예의 설명은 다른 구현예가 유용하지 않음을 암시하지 않으며, 본 기술의 범위로부터 다른 구현예를 배제하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0262] 치료 효과를 달성하는데 필요한 본 명세서에 기재된 조성물의 양은 특정한 목적을 위해 종래의 절차에 따라 실험적으로 결정될 수 있다. 일반적으로, 치료 목적을 위한 치료제 (예를 들면, 항메탄생성 스타틴 및/또는 본 명세서에 기재된 추가의 치료제)를 투여하기 위해, 치료제가 약리적으로 유효한 용량으로 주어진다. "약리적으로 유효한 양", "약리적으로 유효한 용량", "치료적으로 유효한 양" 또는 "유효한 양"은 특히 장애 또는 질환의 치료를 위해 원하는 생리적 효과를 산출하기에 충분한 양 또는 원하는 결과를 달성할 수 있는 양을 나타낸다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 유효한 양은, 예를 들면, 장애 또는 질환의 증상의 발현을 지연시키고, 장애 또는 질환의 증상의 경과를 변경시키고 (예를 들면, 질환 증상의 진행을 늦추고), 장애 또는 질환의 1종 이상의 증상

또는 징후를 감소시키거나 제거하고, 장애 또는 질환의 증상을 역전시키기에 충분한 양을 포함할 것이다. 치료적 이점은 또한, 개선이 실현되는지 여부와 무관하게, 기저 질환 또는 장애의 진행을 중지시키거나 늦추는 것을 포함한다.

[0263] 유효한 양, 독성, 및 치료적 효능은, 예를 들면, LD50 (집단 중 약 50%에서 치명적인 용량) 및 ED50 (집단 중 약 50%에서 치료적으로 유효한 용량)을 측정하기 위해, 세포 배양물, 조직 샘플, 조직 균질물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 복용량은 이용된 복용 형태 및 이용된 투여 경로에 따라 가변적일 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이며, 비 LD50/ED50으로 표현될 수 있다. 일부 구현예에서, 큰 치료 지수를 나타내는 조성물 및 방법이 바람직하다. 치료적으로 유효한 용량은, 예를 들면, 세포 배양 검정 또는 측정 또는 대변 샘플에서의 메탄 생산을 포함하는 시험관내 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 또한, 용량은 세포 배양, 또는 적절한 동물 모델에서 측정된 IC50을 포함하는 순환 플라즈마 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 플라즈마에서 기재된 조성물의 수준은, 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다. 임의의 특정한 복용량의 효과는 적합한 생물학적 검정으로 모니터링될 수 있다. 복용량은 의사에 의해 결정되고, 필요에 따라, 치료의 관측된 효과에 적합하도록 조정될 수 있다.

[0264] 특정 구현예에서, 효과는 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 90%의 정량가능한 변화를 초래할 것이다. 일부 구현예에서, 효과는 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 50%, 약 70%, 또는 심지어 약 90% 이상의 정량가능한 변화를 초래할 것이다. 치료적 이점은 또한, 개선이 실현되는지 여부와 무관하게, 기저 질환 또는 장애의 진행을 중지시키거나 늦추는 것을 포함한다.

[0265] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료 방법"은 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애의 치료를 위한 조성물 및/또는 본원에 기재된 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 용도 및/또는 용도들을 위한 조성물의 사용에 동등하게 적용할 수 있다.

[0266] **등가물**

[0267] 본 발명이 그것의 특정 구현예들과 관련하여 기재되더라도, 그것은 추가로 변형될 수 있으며, 일반적으로 본 발명의 원리에 따르며 본 개시내용으로부터의 그와 같은 벗어남(departure)을 포함하는, 본 발명의 임의의 변화, 사용 또는 응용이, 본 발명이 속하는 기술 내의 공지되거나 관례적인 실시 내에 속하고, 위에서 기재된 필수적인 특징에 적용될 수 있고, 첨부된 청구항들의 범위를 따르는 한, 본원에 포함되는 것으로 의도됨이 이해될 것이다.

[0268] 당해 분야의 숙련가는 본 명세서에 구체적으로 기재된 특정 구현예에 대한 수많은 등가물을 단지 일상적인 실험 과정을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 그와 같은 등가물은 하기 청구항들의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0269] **참고에 의한 편입**

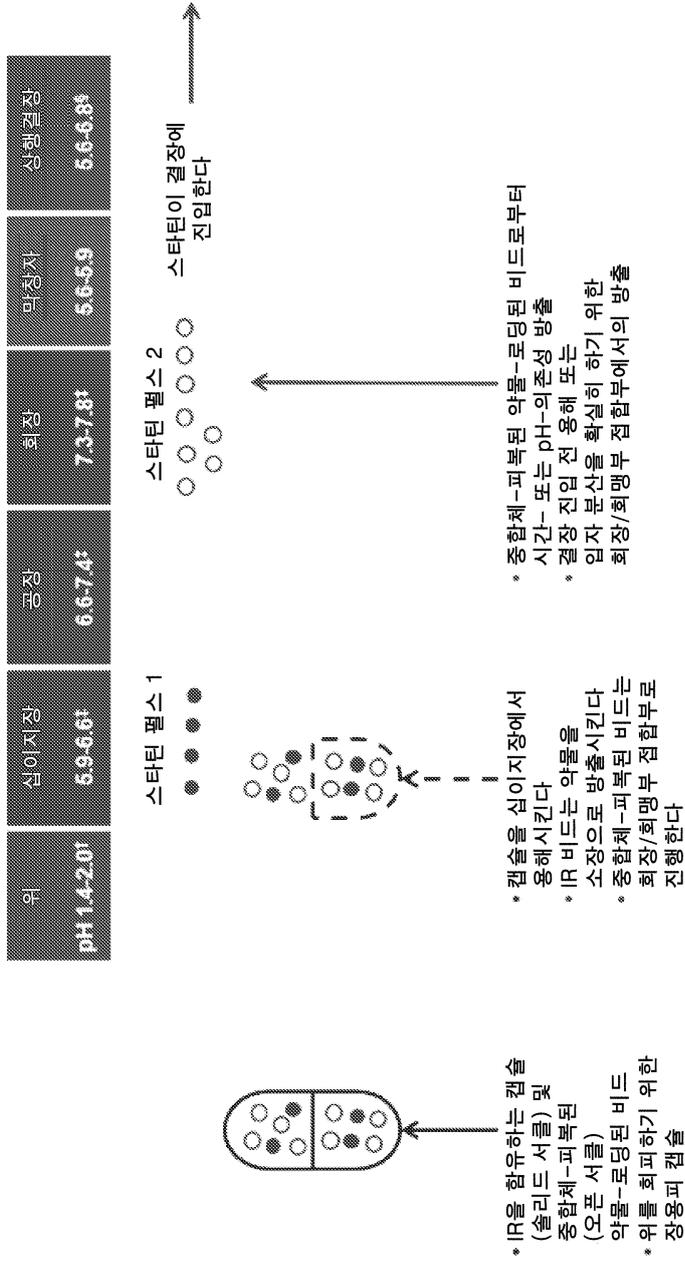
[0270] 본원에 참조된 모든 특허 및 공보는 이로써 그것의 전체가 참고로 편입된다.

[0271] 본 명세서에서 논의된 공보들은 본원의 출원일 이전에 그것의 개시내용에 대해 단독으로 제공된다. 본 발명이 선행 발명을 이유로 그와 같은 공보보다 선행할 자격이 있지 않음을 인정하는 것으로 해석되는 것은 본 명세서에 어디에도 없다.

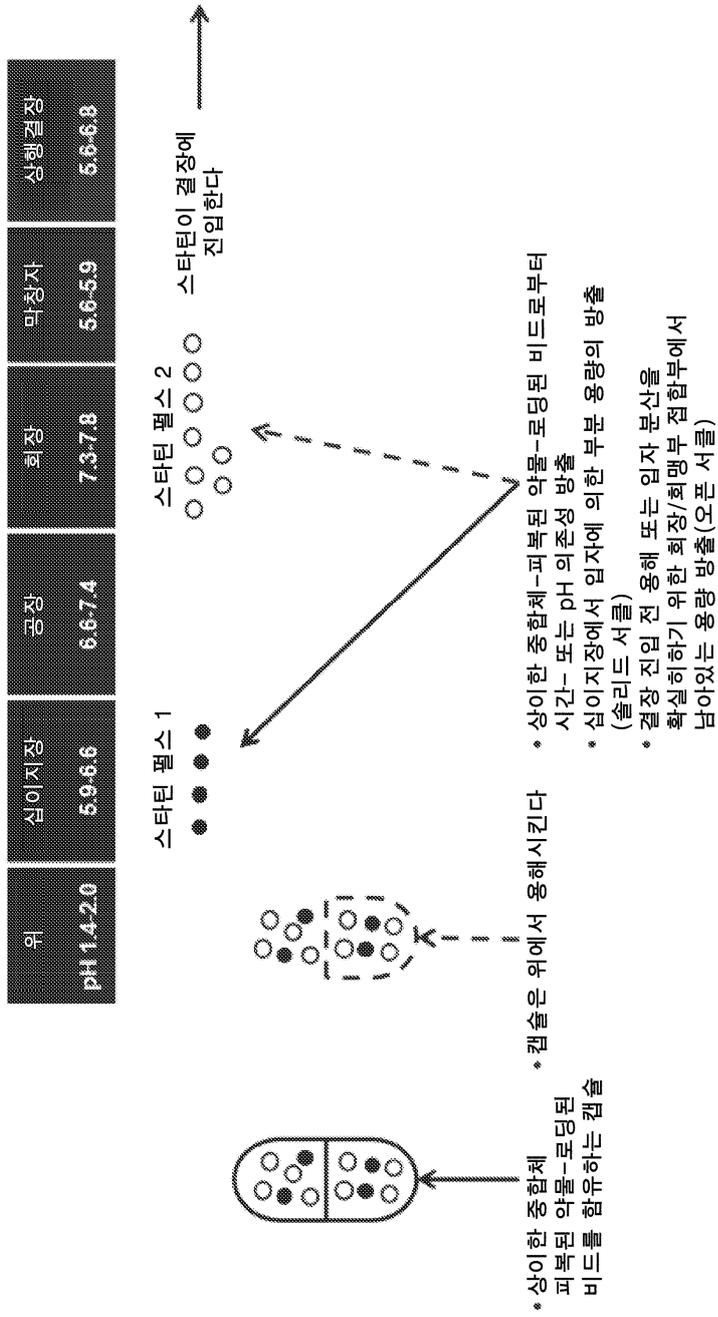
[0272] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 모든 제목은 단순히 조직상 목적을 위한 것이며 개시내용을 임의의 방식으로 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 임의의 개별적인 섹션의 내용은 모든 섹션에 동등하게 적용될 수 있다.

도면

도면1a



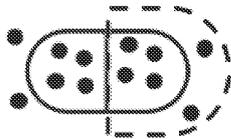
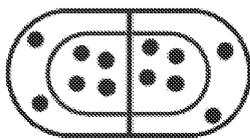
도면1b



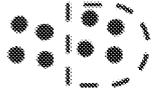
도면2

위	심이지장	공장	회장	막장자	상행결장
pH 1.4-2.0	5.9-6.6	6.6-7.4	7.3-7.8	5.6-5.9	5.6-6.8

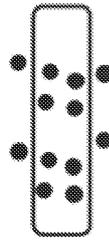
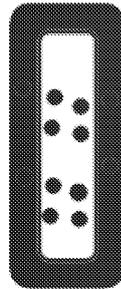
스타틴 펄스 1



스타틴 펄스 2

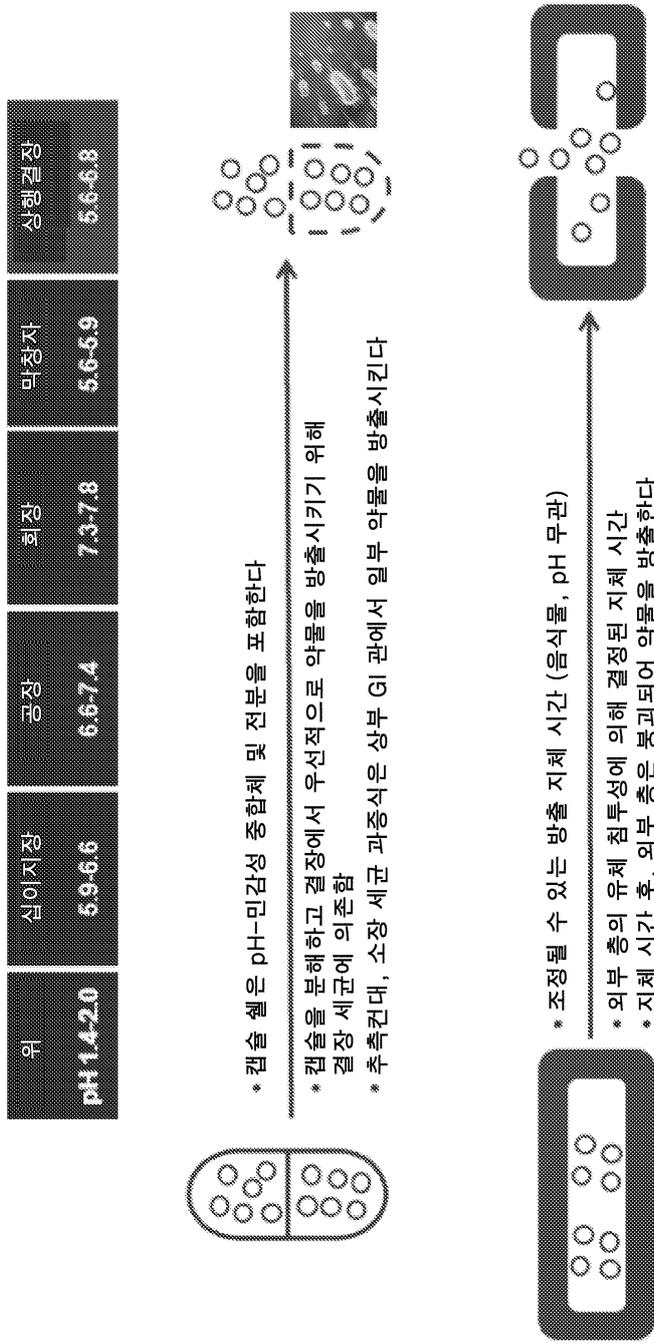


- \* 캡슐 내 캡슐 내 정제 (또는 캡슐 내 정제)
- \* 상이한 캡슐 (또는 정제)는 상이한 시간-또는 pH-의 존재
- \* 방출 프로필을 갖는다
- \* 병용을 위해



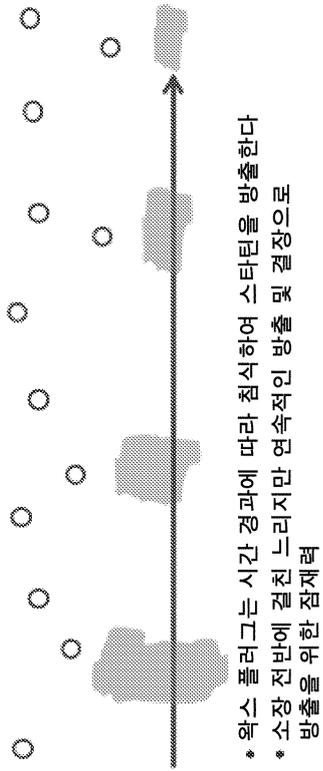
- \* 다층 정제
- \* 외부를 초기 방출
- \* 부위를 결정한다
- \* 내부 층을 형성할 수 있다
- \* 방출을 조절할 수 있다

도면3a

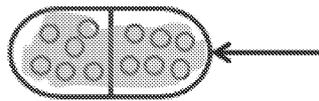


도면3b

위	심이지장	공장	회장	막창자	상행결장
pH 1.4-2.0†	5.9-6.6†	6.6-7.4†	7.3-7.8†	5.6-5.9	5.6-6.8†



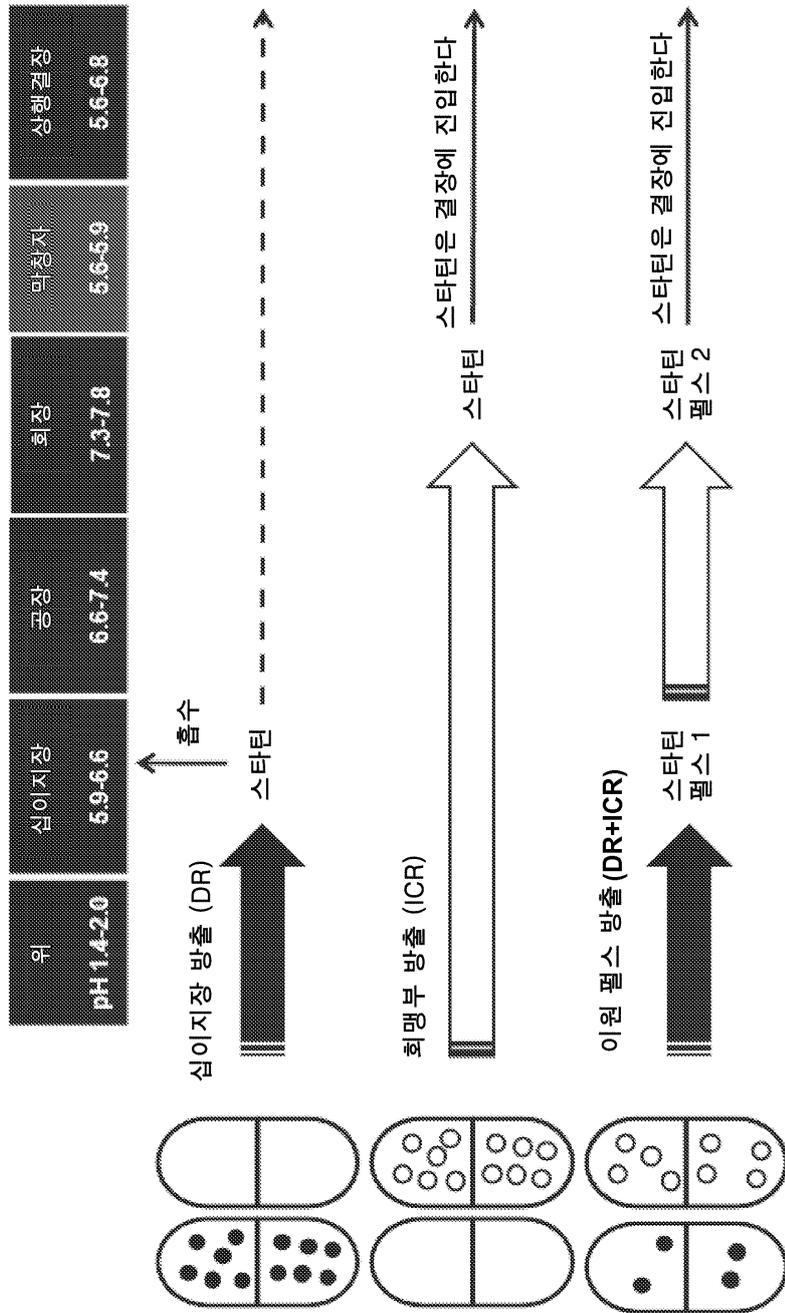
\* 왁스 플러그는 시간 경과에 따라 침식하여 스타틴을 방출한다  
 \* 소장 진반에 걸친 느리지만 연속적인 방출 및 결장으로 방출을 위한 잠재력



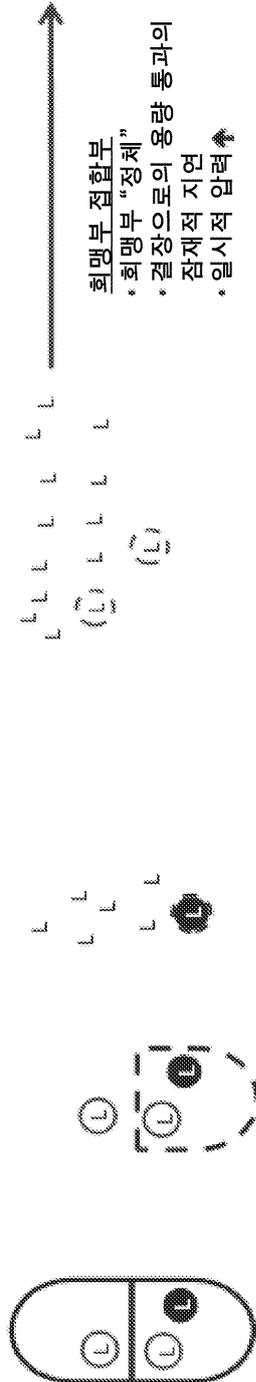
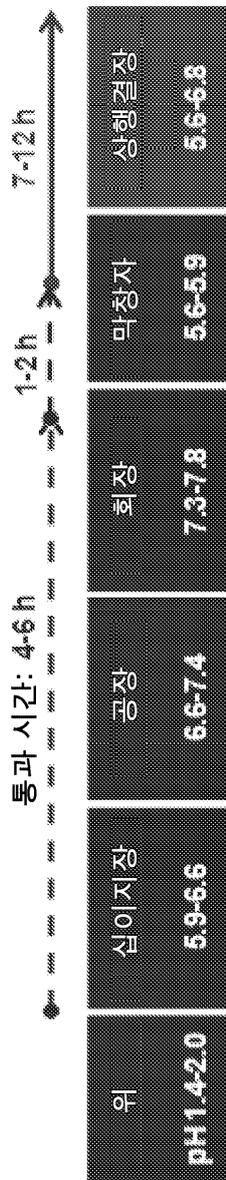
\* 왁스 플러그 (예를 들어, PEG 6000) 중 약물 함유 캡슐

\* 캡슐은 용해되어 왁스 플러그를 방출한다

도면4



도면5



하기를 함유하는  
 HPMC 캡슐 (크기 1)  
 ● pH 5.5-피복된 (DR) 및  
 ○ pH 7.0-피복된 (ICR)  
 로바스타틴 소형 정제 (L)

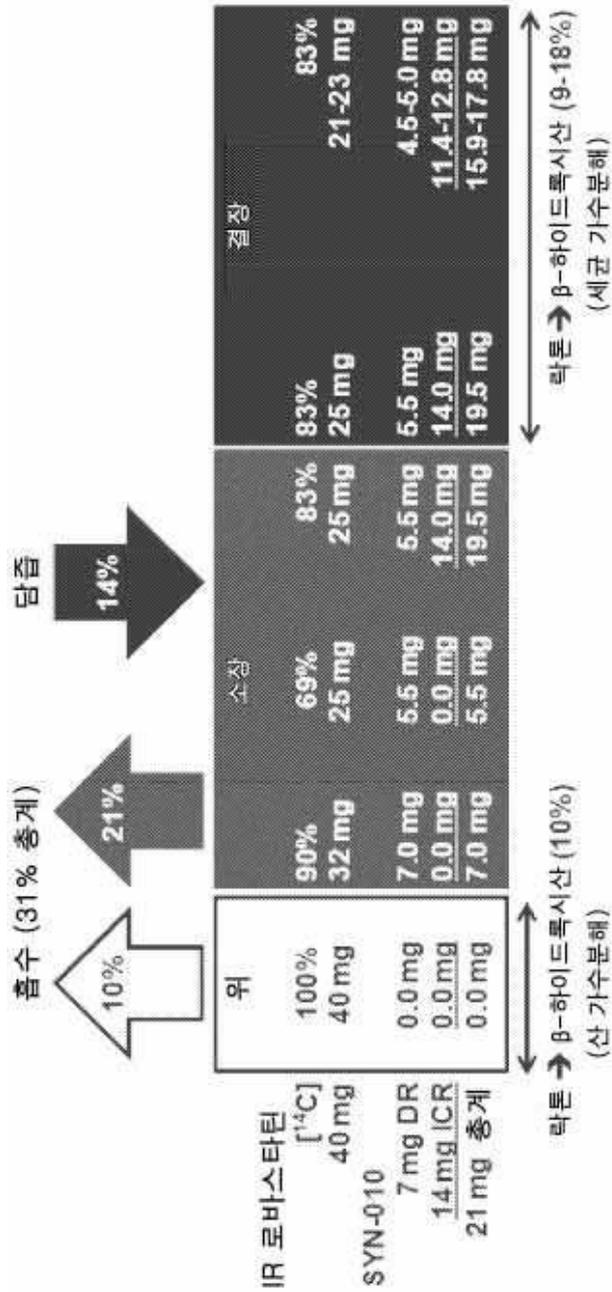
로바스타틴 DR  
 \* 작용과 소행 정제는  
 제1 로바스타틴 펠스를  
 심이지장으로 방출한다

로바스타틴 ICR  
 \* 결장 진입 전 용해/분산을  
 촉진시키기 위해  
 회맹부 영역에서  
 방출된 제2  
 로바스타틴 펠스

회맹부 접합부  
 \* 회맹부 "정체"  
 \* 결장으로의 용량 통과와  
 잠재적 지연  
 \* 일시적 압력 ↑

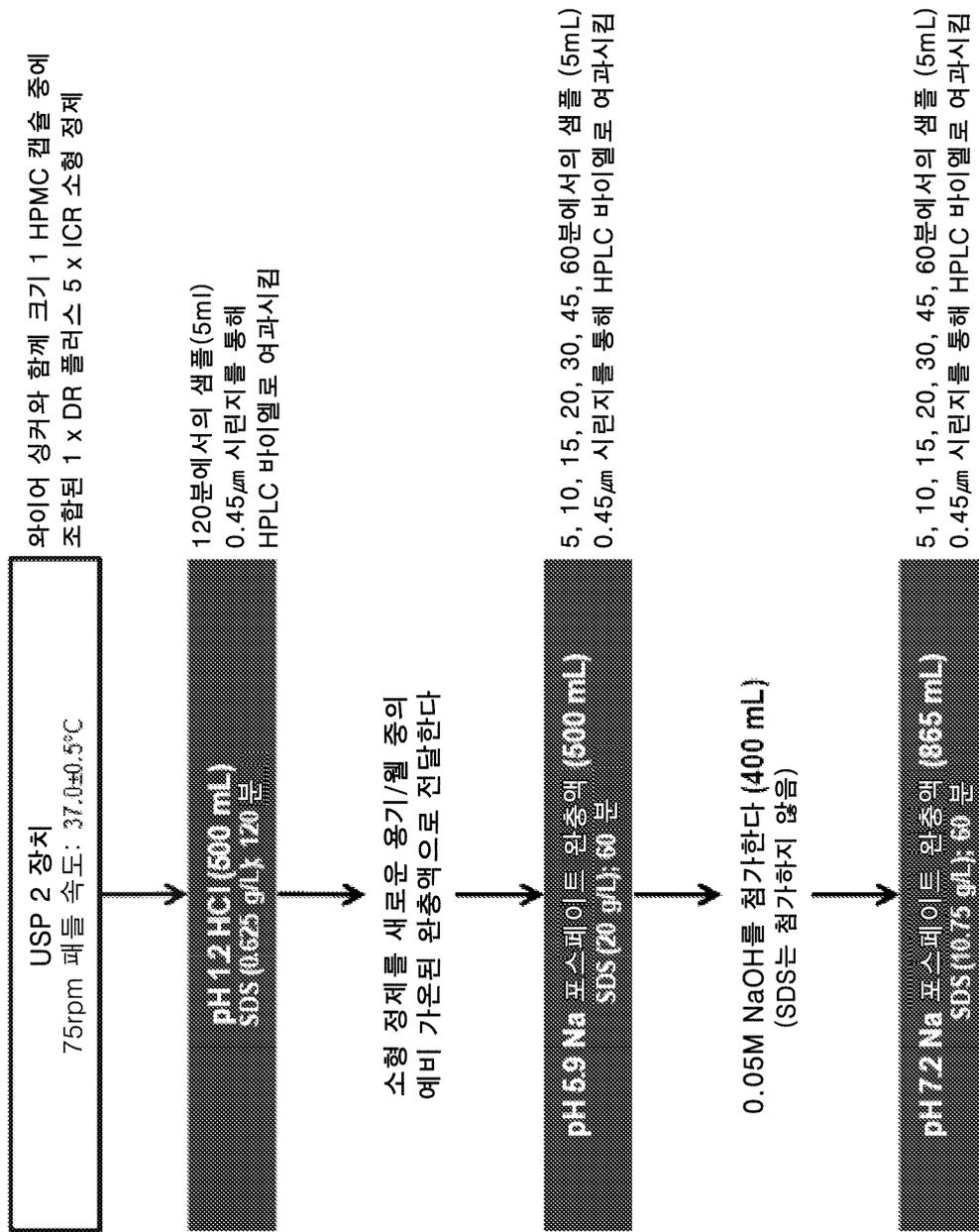
결장  
 \* 세균, 메타노젠  
 \* 고도로 H<sub>2</sub>O 흡수  
 \* 낮은 자유유체  
 \* 고점도  
 \* 내강 압력 ↑  
 \* 제한된 용량 분산

도면6

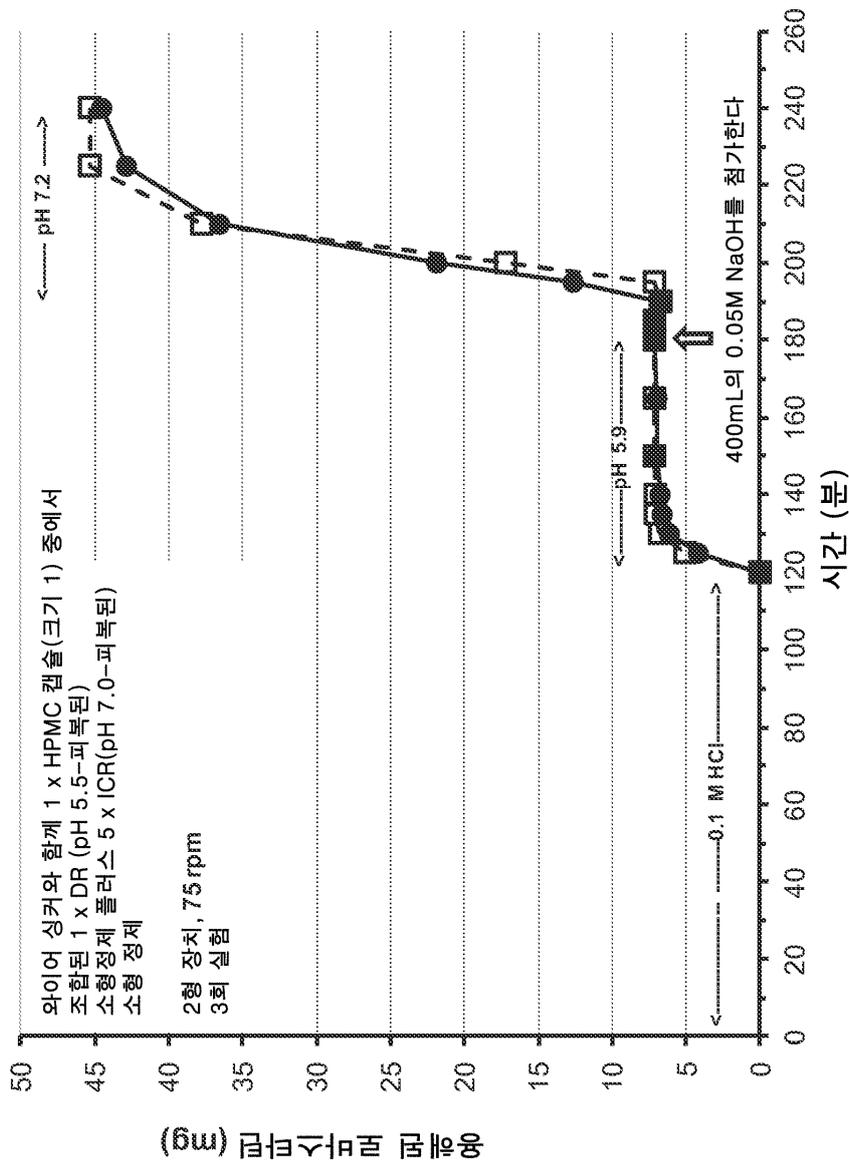


데이터는 지정된 장의 위치에 잔류하는 평균된 로바스타틴락톤(mg)을 나타낸다. 이러한 계산에 대해, 결장 흡수는 낮고 경구 투여 후 31% 로바스타틴 흡수의 공표된 값에 점유되는 것으로 추정된다.

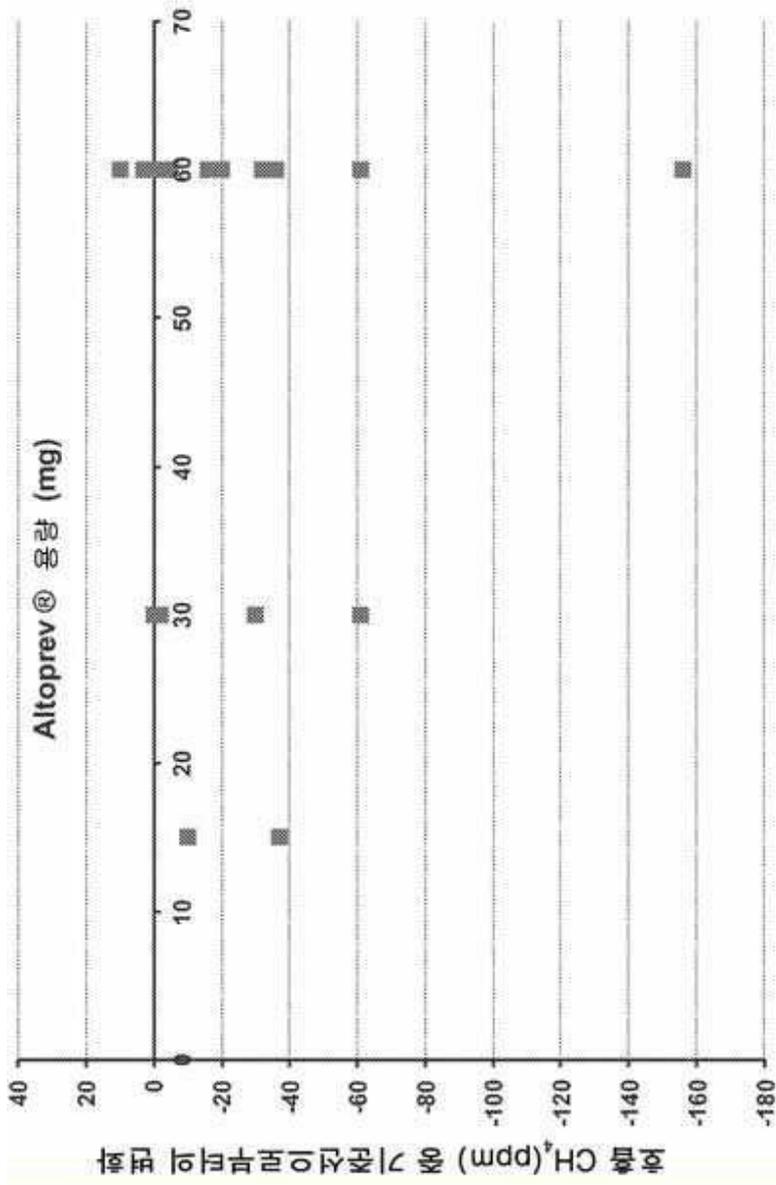
도면7



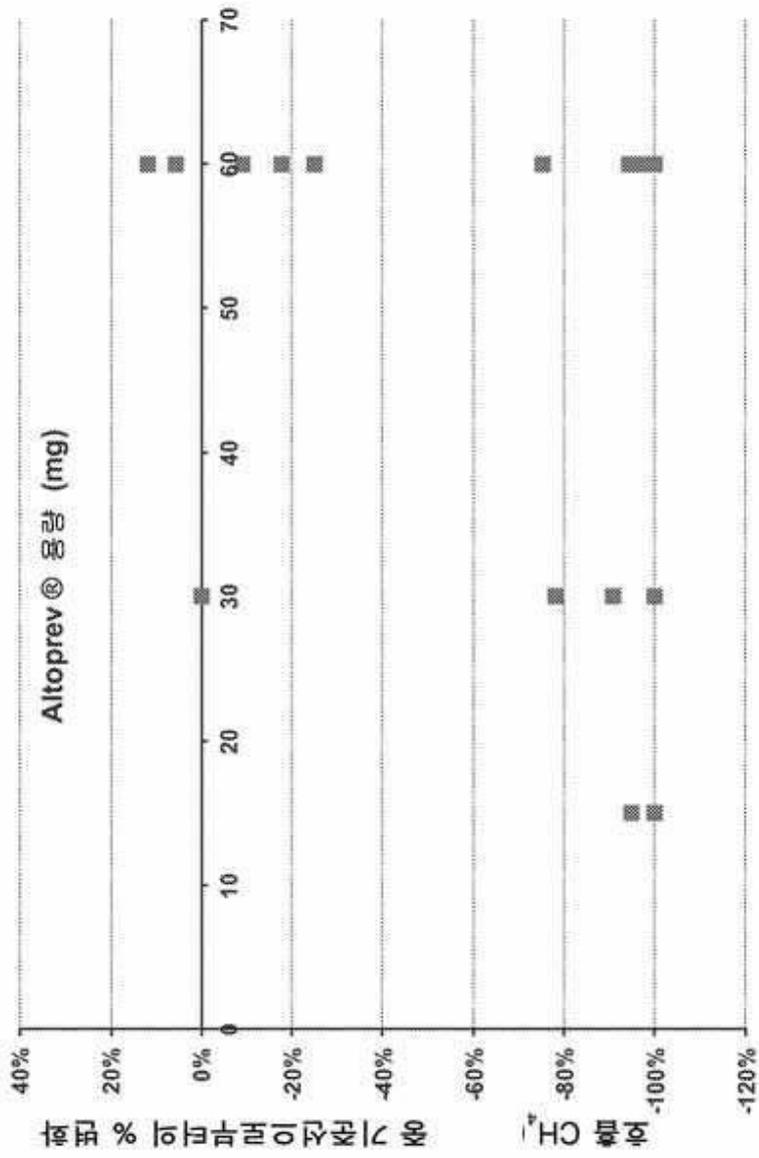
도면8



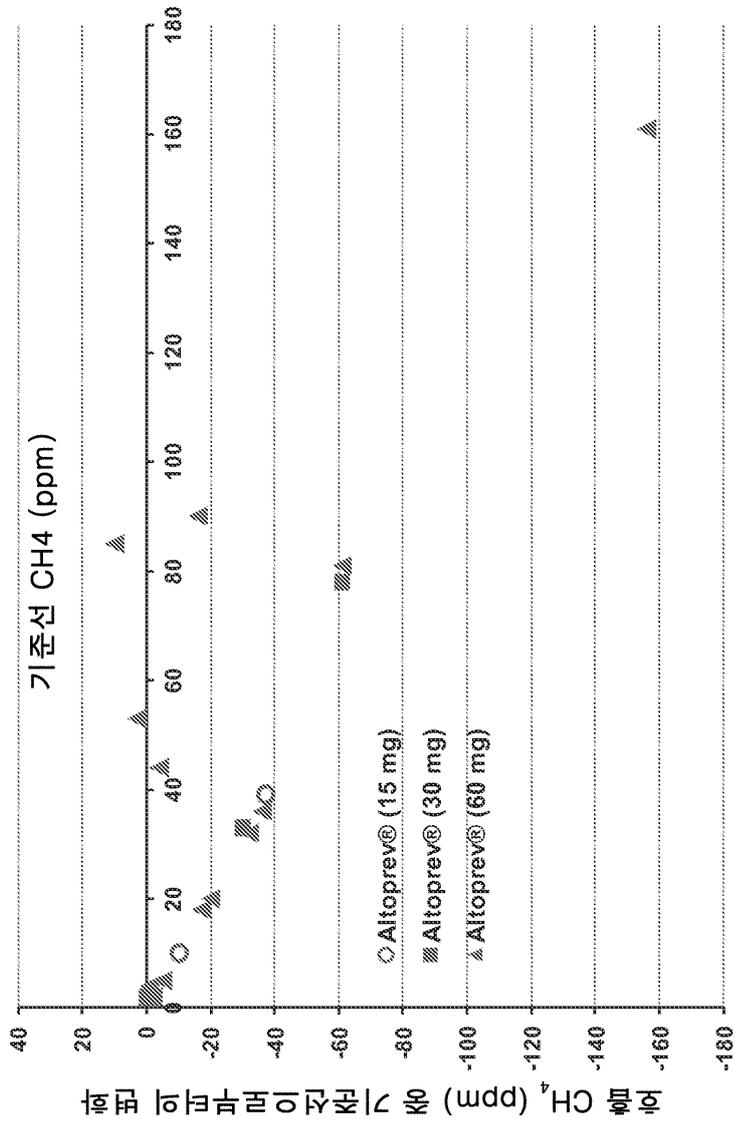
도면9a



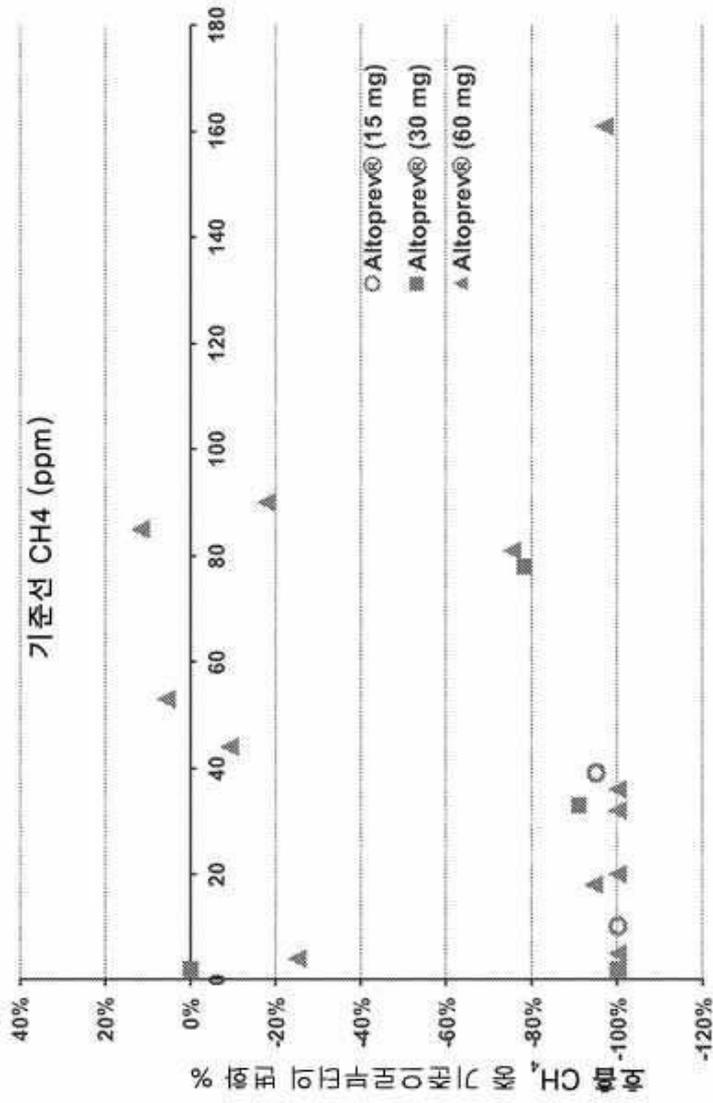
도면9b



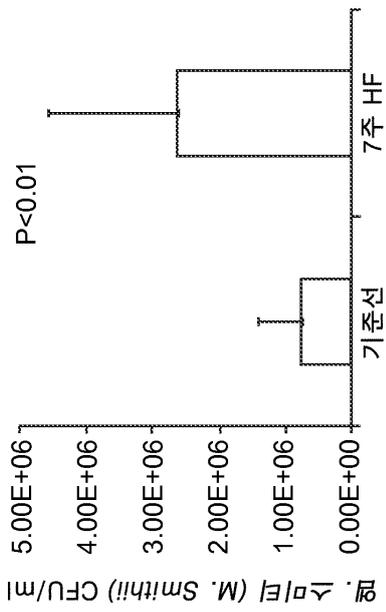
도면9c



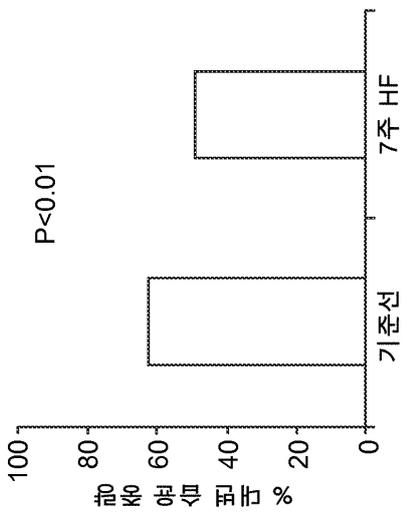
도면9d



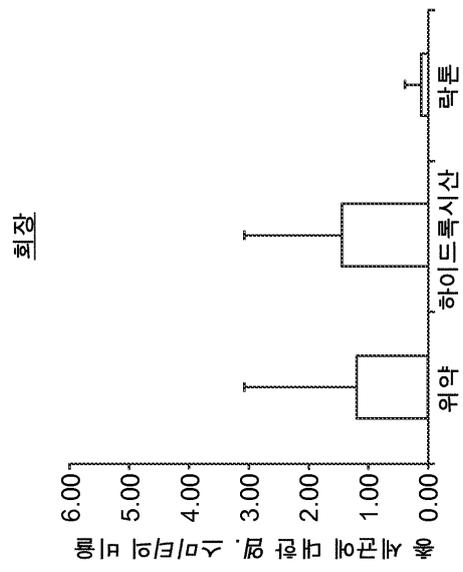
도면10a



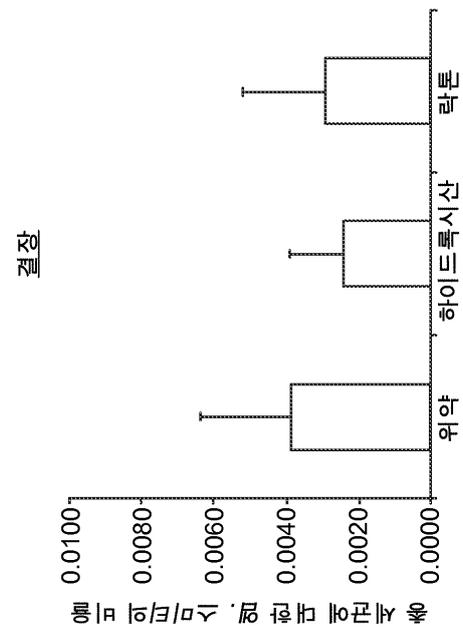
도면10b



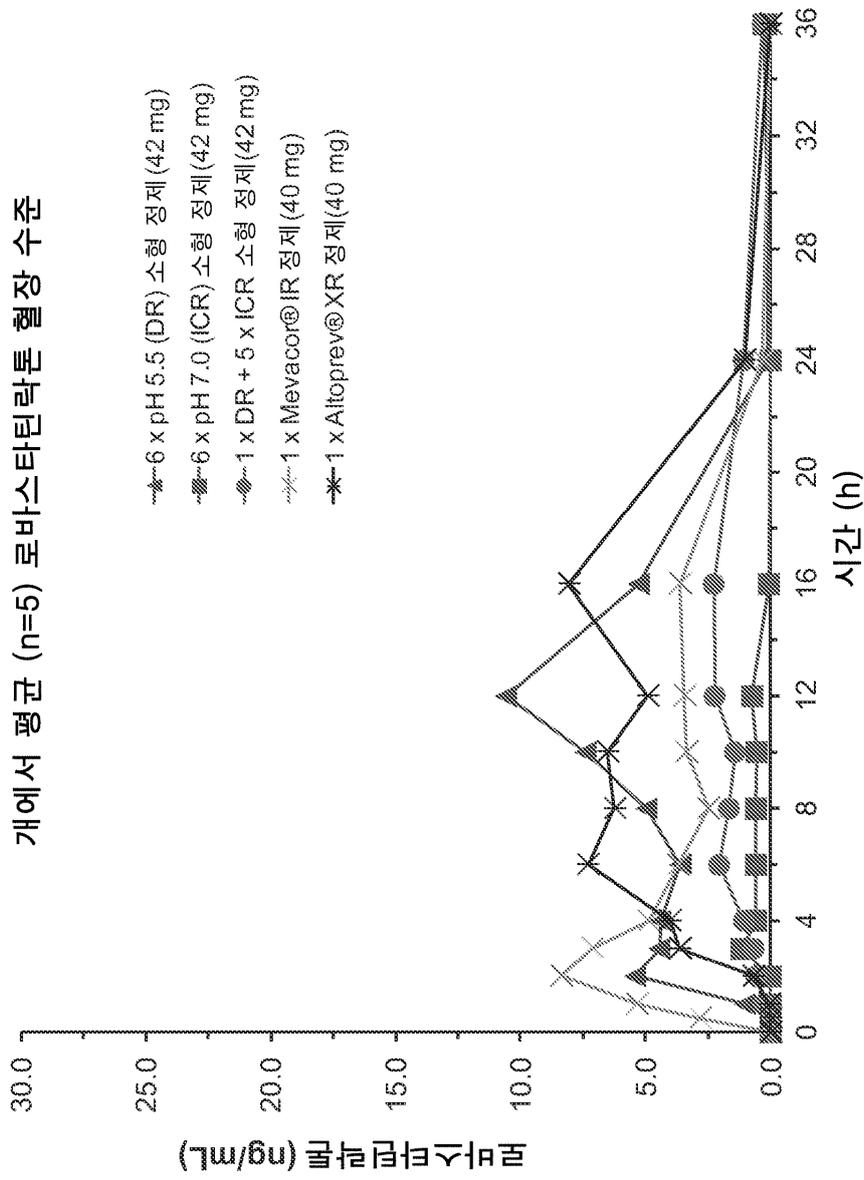
도면11a



도면11b



도면12a



도면12b

