



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

(11) 공개번호 10-2022-0052144  
(43) 공개일자 2022년04월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 47/54* (2017.01) *A61K 38/29* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)  
*A61K 47/22* (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61P 19/10* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 47/554* (2017.08)  
*A61K 38/29* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0136150

(22) 출원일자 2020년10월20일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

주식회사 아이큐어비엔피

충청북도 음성군 금왕읍 명심이길 217-25

(72) 발명자

최영권

서울특별시 용산구 이촌로87길 21, 105동 1702호  
(이촌동, 이촌아파트)

장관영

서울특별시 강서구 화곡로 347, 102-703호(  
화곡동, 그랜드아이파크)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인다울

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **테리파라타이드를 포함하는 경구용 약학 조성물의 제조방법 및 이에 의해 제조된 경구용 약학 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 테리파라타이드를 포함하는 경구용 약학 조성물의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 테리파라타이드, 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 혼합하여 이온결합 복합체를 제조하는 단계를 포함하는 경구용 약학 조성물의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르면, 담즙산 수송체에 특이적, 선택적으로 결합하여 약물의 흡수율을 증가시킬 수 있는 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 테리파라타이드와 혼합하여 이온결합 복합체를 제조할 경우 경구용 약물의 흡수 효율을 증가시킬 수 있다.

(52) CPC특허분류

- A61K 47/02 (2013.01)
- A61K 47/12 (2013.01)
- A61K 47/22 (2013.01)
- A61K 9/0053 (2013.01)
- A61P 19/10 (2018.01)

(72) 발명자

**김병수**

경기도 수원시 권선구 곡선로 20, 604동 604호(권선동, 수원아이파크시티6단지)

**강서희**

서울특별시 은평구 통일로89길 21, 3층 (갈현동)

**한송이**

인천광역시 부평구 장제로 45, 101동 819호(부평동)

**서유선**

경기도 화성시 동탄기흥로277번길 12(오산동, 동탄2 LH C26단지)

**나혜림**

서울특별시 영등포구 신봉로 31-6, 303호 (신길동)

**이다슬**

서울특별시 영등포구 양평로28길 15-1, 위드 401호(양평동6가)

**하지희**

서울특별시 금천구 두산로5길 45, 솔로몬 603호 (가산동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1425136429
과제번호	S2833722
부처명	중소벤처기업부
과제관리(전문)기관명	중소기업기술정보진흥원
연구사업명	창업성장기술개발(R&D)
연구과제명	경구 메트로노믹 항암제를 이용한 면역억제제의 활성 증진 약물 개발
기여율	1/2
과제수행기관명	주식회사 아이큐어비엔피
연구기간	2019.12.02 ~ 2021.12.01

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1425143048
과제번호	S2883658
부처명	중소벤처기업부
과제관리(전문)기관명	중소기업기술정보진흥원
연구사업명	중소기업기술혁신개발(R&D)
연구과제명	약물의 장관막 흡수 증진을 통한 경구용 테리파라타이드 약물 개발
기여율	1/2
과제수행기관명	주식회사 아이큐어비엔피
연구기간	2020.06.01 ~ 2022.05.31

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

테리파라타이드(teriparatide), 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 혼합하여 이온결합 복합체를 제조하는 단계를 포함하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제조방법은 테리파라타이드 및 양이온성 담즙산 유도체를 혼합한 후에 음이온성 담즙산을 혼합하는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제조방법은 테리파라타이드 및 음이온성 담즙산을 혼합한 후에 양이온성 담즙산 유도체를 혼합하는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제조방법은 용해제 및 완충제를 첨가하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

상기 제조방법은,

테리파라타이드, 용해제 및 정제수를 혼합하여 제1 혼합물을 제조하는 제1 단계;

상기 제1 혼합물에 양이온성 담즙산 유도체를 첨가하여 제2 혼합물을 제조하는 제2 단계;

상기 제2 혼합물에 완충제를 첨가하여 제3 혼합물을 제조하는 제3 단계; 및

상기 제3 혼합물에 음이온성 담즙산을 첨가하여 이온결합 복합체를 제조하는 제4 단계; 를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 6

제4항에 있어서,

상기 제조방법은,

테리파라타이드, 용해제 및 정제수를 혼합하여 제1 혼합물을 제조하는 제1 단계;

상기 제1 혼합물에 음이온성 담즙산을 첨가하여 제2 혼합물을 제조하는 제2 단계;

상기 제2 혼합물에 완충제를 첨가하여 제3 혼합물을 제조하는 제3 단계; 및

상기 제3 혼합물에 양이온성 담즙산 유도체를 첨가하여 이온결합 복합체를 제조하는 제4 단계; 를 포함하는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 음이온성 담즙산은 타우로리토콜산(taurolithocholic acid), 데옥시콜산(deoxycholic acid), 타우로데옥시콜산(taurodeoxycholic acid), 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid), 타우로 케노데옥시콜산(taurochenodeoxycholic acid), 콜산(cholic acid) 및 타우로콜산(taurocholic acid)으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상, 또는 그 염인 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 8

제1항에 있어서,

상기 양이온성 담즙산 유도체는 음이온성 담즙산에 라이신(Lysine) 또는 아르기닌(Arginin)이 결합된 담즙산 유도체인 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 9

제4항에 있어서,

상기 용해제는 디-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(D- $\alpha$ -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate)인 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 10

제4항에 있어서,

상기 완충제는 구연산(Citric acid), 인산나트륨(Sodium Phosphate), 탄산암모늄(Ammonium carbonate), 인산칼륨(Potassium phosphate) 및 아세트산(acetic acid)으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 11

제1항에 있어서,

상기 테리파라타이드는 약학 조성물 총 중량 대비 0.1 내지 50중량% 포함되는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,

상기 음이온 담즙산은 테리파라타이드 1몰 대비 1 내지 20몰로 포함되는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

**청구항 13**

제1항에 있어서,

상기 양이온 담즙산 유도체는 테리파라타이드 1몰 대비 0.1 내지 10몰로 포함되는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

**청구항 14**

제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 테리파라타이드, 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 1:1:1 내지 1:5:10 몰비로 포함하는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

**청구항 15**

제4항에 있어서,

상기 용해제는 테리파라타이드 1 중량부에 대하여, 0.1 내지 100 중량부로 포함되는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

**청구항 16**

제4항에 있어서,

상기 완충제는 조성물 총 중량 대비 0.1 내지 5 중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

**청구항 17**

제1항에 있어서,

상기 제조방법은 제조된 이온결합 복합체에 제산제, 윤활유 및 바인더를 혼합하여 과립을 제조한 후, 정제의 형태로 압착하여 코팅하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

**청구항 18**

테리파라타이드, 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체로 이루어진 이온결합 복합체를 포함하는 경구용 약학 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서,

상기 이온결합 복합체는 용해제 및 완충제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물.

**청구항 20**

제18항에 있어서,

상기 음이온성 담즙산은 타우로리토콜산(taurolithocholic acid), 데옥시콜산(deoxycholic acid), 타우로데옥

시콜산(taurodeoxycholic acid), 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid), 타우로 케노데옥시콜산(taurochenodeoxycholic acid), 콜산(cholic acid) 및 타우로콜산(taurocholic acid)으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상, 또는 그 염인 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

**청구항 21**

제18항에 있어서,

상기 양이온성 담즙산 유도체는 음이온성 담즙산에 라이신(Lysine) 또는 아르기닌(Arginin)이 결합된 담즙산 유도체인 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

**청구항 22**

제19항에 있어서,

상기 용해제는 디-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(D- $\alpha$ -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate)인 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

**청구항 23**

제19항에 있어서,

상기 완충제는 구연산(Citric acid), 인산나트륨(Sodium Phosphate), 탄산암모늄(Ammonium carbonate), 인산칼륨(Potassium phosphate) 및 아세트산(acetic acid)으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 약학 조성물의 제조방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 테리파라타이드(teriparatide)를 포함하는 경구용 약학 조성물의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 테리파라타이드, 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 혼합하여 이온결합 복합체를 제조하는 단계를 포함하는 경구용 약학 조성물의 제조방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone; PTH)은 부갑상선에서 분비되는 84개의 아미노산으로 이루어진 폴리펩타이드로서 혈중 칼슘이온의 농도를 조절하는 주요 호르몬 중 하나이다. 이것은 뼈에서 동화작용(뼈 형성)과 이화작용의 기능을 하며 이러한 작용은 PTH에 노출되는 기간 및 패턴에 의해 달라진다. 또한, 동화작용은 간헐적인 PTH 노출에 의해 촉진되며 조골세포의 분화와 증식 또는 세포자멸사의 감소를 야기한다. 이화작용은 지속적인 PTH 노출에 의해 촉진되며 RANKL(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand)의 발현 증가 및 오스테오프로테제린(osteoprotegerin)의 발현 감소와 관련이 있다.

[0004] 부갑상선 호르몬(PTH)의 N-말단으로부터 34개의 아미노산 잔기, 즉 테리파라타이드(PTH(1-34); teriparatide)는 뼈와 콩팥에 많이 발현되어 있는 type 1 PTH 수용체의 활성화에 필수적이다. 테리파라타이드가 type 1 PTH 수용체에 결합하면 G단백질-의존적 cAMP/단백질인 산화효소 A 경로(G protein-dependent cAMP/protein kinase A pathway)를 포함하는 일련의 신호전달 체계가 활성화되고 혈장의 칼슘 농도가 조절된다. 테리파라타이드는 유전자 재조합 PTH(1-34)(rhPTH(1-34)); 인간 유전자 재조합 PTH(1-34)(recombinant human PTH(1-34))로서 임상적으로 폐경 후 여성의 골다공증과 생식선 억제성 남성의 골다공증 치료에 사용된다. 간헐적인 테리파라타이드의 투여는 파골 세포보다 조골세포를 더 활성화시킴으로써 새로운 뼈의 형성을 자극하며 골다공증에서의 골절 위험을

감소시킨다. 다른 많은 골다공증 치료법들은 이화작용의 성질을 가지지 않고 오로지 파골 세포의 활성을 억제시키는 예방적인 성격의 치료법이다. 이러한 골흡수억제제(antiresorptives)에는 비스포스포네이트(bisphosphonate), 에스트로겐 수용체 조절제(estrogen receptor modulator), 칼시토닌(calcitonin)이 포함된다. 반면, 테리파라타이드는 골절의 위험이 있으며 다른 골흡수 억제제에 반응하지 않는 환자의 골다공증 치료에 쓰일 수 있다.

[0005] 테리파라타이드는 현재 넓적다리나 복부에 2년간, 1일 1회 피하주사하는 형태로 투여되고 있다. 그러나 이러한 피하주사 방식은 환자에게 통증을 유발하고 환자들이 올바른 주사 방법을 습득해야 하는 불편함을 수반한다. 따라서 환자의 복용 순응도를 높이기 위해 PTH 펩타이드에 대한 경구투여, 경피투여, 비강투여 등의 대체 약물전달시스템의 개발이 시도되고 있다. 경구 투여의 장점으로는 환자의 편리함과 테리파라타이드의 농도가  $T_{max}$ 에 도달하는 데까지 걸리는 시간이 증가한다는 점이 있다. 그러나 PTH 경구 전달의 가장 큰 문제점 중 하나는 펩타이드 자체의 경구 생체이용률이 낮다는 것이다. 이러한 문제의 원인으로서는 펩타이드의 짧은 반감기, 위산과 소화관의 단백질 분해효소에 의한 분해, 큰 분자량(약 4117.72 Da)에 기인한 낮은 위장관 세포막 투과성이 있다. 따라서 환자의 복용 순응도를 높이기 위해 테리파라타이드의 새로운 투여전달시스템의 개발이 시급한 실정이다.

[0006] 상기와 같은 문제점을 개선하기 위한 기술이 덴마크공개특허 제01643978호에 개시되어 있다. 상기 특허는 통상의 장용성 코팅 등으로 경구 투여 후 2시간 이후 PTH가 방출되도록 하여 위장 내 약물의 분해를 최소화하여 흡수율을 향상시키고자 하였다. 그러나 PTH의 낮은 경구 생체이용률은 위장관 내 약물의 분해뿐만 아니라 약물 분자의 낮은 지질 친화도와 큰 분자량으로 장관막 투과도 자체가 낮은 것에 주로 기인한다. 따라서 일반적인 장용성 경구투여 제형으로는 PTH의 치료학적 효과를 발휘할 수 있는 충분한 경구 생체이용률을 나타내기에 부족하다. 또한, PCT/CZ2012/000025에도 테리파라타이드를 베타-글루칸, 알긴산, 키토산과 같은 수용성 다당류와 비공유 결합에 의한 복합체를 제조하여 약물의 효소에 대한 분해를 최소화하여 경구 생체이용률을 향상시키고자 하였으나, 약물 자체의 장관막 투과도를 향상시키기 위한 방안은 제시하고 있지 않다. 또한, 한국공개특허 제2017-0125793호는 치료제를 pH 및 온도로부터 안정화시키고, 장 투과성을 개선함으로써 생체이용률을 향상시키기 위한 조성물에 관한 것으로, 치료제를 양이온성 접합체와 결합하여 코어 복합체를 제조하고, 담즙산을 음이온 중합체와 공유 결합시킨 후, 상기 양이온성 접합체와 음이온성 접합체를 정전기적으로 커플링시킴으로써 위장관 내에서 담즙산 수송체를 통해 환자에 흡수되어 장간순환계로 진입할 수 있도록 하여 환자의 순응도를 향상시키고자 하였다. 그러나 상기 문헌에는 분원발명과 같이 테리파라타이드의 생체이용률을 증가시키기 위한 경구용 약학 조성물을 제조하기 위하여 테리파라타이드, 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 혼합하여 이온결합 복합체를 제조하는 방법에 대해서는 언급된 바 없다.

[0007] 한편, 펩타이드 치료제의 생체이용률을 증가시키기 위하여 펩타이드 치료제에 담즙산을 결합시키는 시도가 이루어지고 있다. 특히, 펩타이드 치료제 중 하나인 테리파라타이드를 구성하는 아미노산 서열은 음전하성인 담즙산과 결합 가능한 양전하를 띠는 아미노산과 양전하성 물질과 결합 가능한 음전하를 띠는 아미노산으로 구성된 양쪽성 펩타이드이다. 따라서 양전하를 띠는 아미노산에 음전하성 담즙산을 결합시키고 음전하를 띠는 아미노산에 양전하성 물질을 결합시킨다면 테리파라타이드의 흡수 효율을 증가시켜 생체이용률을 향상시킬 수 있을 것이다. 그러나, 상술한 바와 같이 양쪽성 펩타이드인 테리파라타이드에 음전하 물질 및 양전하 물질을 결합시키기 위하여 테리파라타이드와 음전하성 및 양전하성을 갖는 물질들을 동시에 첨가하여 이온결합을 유도할 경우, 첨가된 음전하성 물질과 양전하성 물질이 서로 먼저 결합하게 되고 이에 따라 응집 및 침전이 발생하게 되므로, 구조적으로 안정한 펩타이드 치료제를 구현하기 어려울 뿐만 아니라 순도 및 수율도 저하되는 문제가 발생할 수 있다. 또한, 약물 전달 시스템에서 이용되는 약물 용해제는 약물의 가용화, 약물의 흡수 및 침투를 증가시키기 위해 이용되나, 모든 약물에 모든 용해제가 적합하게 작용하는 것이 아니기 때문에 특정 약물에 특이적으로 현저한 효과를 나타내는 용해제를 탐색하는 것이 중요하다.

[0008] 따라서, 테리파라타이드의 음전하를 띠는 아미노산과 결합하여 치료제의 흡수 효율을 증가시킬 수 있는 양전하성 물질과 구조적으로 안정성으로 부여할 수 있는 용해제 및 완충제를 탐색하여 테리파라타이드 펩타이드에 흡수 증진제를 특이적, 선택적으로 결합시켜 구조적으로 안정한 펩타이드 치료제를 제조하기 위한 방법의 개발이 필요하다.

[0009] 이에, 본 발명자들은 상기 종래기술들의 문제점들을 극복하기 위하여 예의 연구노력한 결과, 담즙산 수송체에 특이적, 선택적으로 결합하여 약물의 흡수율을 증가시킬 수 있는 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 테리파라타이드와 혼합하여 이온결합 복합체를 제조할 경우 경구용 약물의 흡수 효율을 증가시킬 수 있으며, 테리파라타이드에 음이온성 담즙산과 양이온성 담즙산 유도체를 결합시켜 이온결합 복합체를 제조함에 있어 완충

제를 이용할 경우, 음전하를 띠는 담즙산과 양전하를 띠는 담즙산 유도체 사이의 이온결합 형성을 억제함으로써 안정한 구조를 갖는 이온결합 복합체를 제조할 수 있을 뿐만 아니라 용해제로서 디-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(D- $\alpha$ -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate; TPGS)를 이용할 경우 테리파라타이드의 흡수 효율을 증가시킬 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) DK 01643978 A1  
(특허문헌 0002) KR 10-2017-0125793 A

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0012] 따라서, 본 발명의 주된 목적은 테리파라타이드(teriparatide)의 장관막 투과도 및 경구 투여 생체이용률을 증가시키고, 환자의 순응도를 개선시킬 수 있는 테리파라타이드, 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 혼합하여 이온결합 복합체를 제조하는 단계를 포함하는 경구용 약학 조성물의 제조방법을 제공하는 데 있다.
- [0013] 본 발명의 다른 목적은 상기 경구용 약학 조성물의 제조방법을 이용한 경구용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.

### 과제의 해결 수단

- [0015] 본 발명의 한 양태에 따르면, 본 발명은 테리파라타이드(teriparatide), 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 혼합하여 이온결합 복합체를 제조하는 단계를 포함하는 경구용 약학 조성물의 제조방법을 제공한다.
- [0016] 테리파라타이드는 골다공증 치료에 사용되는 약물로서, 일반적으로 하루에 한 번 복부, 허벅지 또는 팔뚝에 피하주사 하는 형태로 투여되고 있다. 그러나 이러한 피하주사 방식은 환자에게 통증을 유발하고 환자들이 올바른 주사 방법을 습득해야 하는 불편함을 수반한다. 이에, 본 발명자들은 테리파라타이드, 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 혼합하여 이온결합 복합체를 제조하고 이를 경구용 약학 조성물로 이용할 경우, 환자의 복용 순응도를 개선함과 동시에 경구투여를 통한 약물의 장관막 투과도 및 생체이용률을 증가시킬 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0017] 본 발명에 따른 상기 용어 '음이온성 담즙산'은 테리파라타이드의 펩타이드를 구성하는 아미노산 서열 중 양전하를 띠는 아미노산과 결합 가능한 음전하를 띠는 담즙산을 의미한다. 본 발명에 따른 용어 '양이온성 담즙산 유도체'는 음전하를 띠는 담즙산에 양전하를 띠는 아미노산이 결합된 것으로, 테리파라타이드의 펩타이드를 구성하는 아미노산 서열 중 음전하를 띠는 아미노산과 결합 가능한 양전하를 띠는 담즙산 유도체를 의미한다. 본 발명에서는 음이온성 담즙산인 데옥시콜산(deoxycholic acid)에 양전하를 띠는 라이신을 화학적으로 결합시켜 제조한 N<sup>a</sup>-deoxycholyyl-L-lysyl-methylester(DCK)와 DCK의 라이신을 아르기닌(Arginin)으로 치환한 N<sup>a</sup>-deoxycholyyl-L-arginyl-methylester(DCR)을 양이온성 담즙산 유도체로 이용하였다.
- [0018] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 제조방법은 테리파라타이드, 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 동시에 혼합할 수 있으나, 바람직하게는 음이온 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 분리하여 혼합할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 테리파라타이드 및 양이온성 담즙산 유도체를 혼합한 후에 음이온성 담즙산을 혼합하거나, 테리파라타이드 및 음이온성 담즙산을 혼합한 후에 양이온성 담즙산 유도체를 혼합하는 것을 특징으로 한다.
- [0019] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 제조방법은 용해제 및 완충제를 첨가하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0020] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 제조방법은 테리파라타이드, 용해제 및 정제수를 혼

합하여 제1 혼합물을 제조하는 제1 단계, 상기 제1 혼합물에 양이온성 담즙산 유도체를 첨가하여 제2 혼합물을 제조하는 제2 단계, 상기 제2 혼합물에 완충제를 첨가하여 제3 혼합물을 제조하는 제3 단계, 및 상기 제3 혼합물에 음이온성 담즙산을 첨가하여 이온결합 복합체를 제조하는 제4 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0021] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 제조방법은 테리파라타이드, 용해제 및 정제수를 혼합하여 제1 혼합물을 제조하는 제1 단계, 상기 제1 혼합물에 음이온성 담즙산을 첨가하여 제2 혼합물을 제조하는 제2 단계, 상기 제2 혼합물에 완충제를 첨가하여 제3 혼합물을 제조하는 제3 단계, 및 상기 제3 혼합물에 양이온성 담즙산 유도체를 첨가하여 이온결합 복합체를 제조하는 제4 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0022] 골다공증 치료제인 테리파라타이드는 양쪽성 펩타이드이기 때문에 음전하를 띠는 음이온성 담즙산 및 양전하를 띠는 양이온성 담즙산 유도체와 이온결합이 가능하다. 이에 따라 테리파라타이드에 음전하를 띠는 음이온성 담즙산 및 양전하를 띠는 양이온성 담즙산 유도체를 모두 결합시킨다면 테리파라타이드 한 분자당 이온결합 되는 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체의 수가 증가되어 약물의 흡수 효율을 더 증가시킬 수 있다. 그러나 음이온성 담즙산과 양이온성 담즙산 유도체는 서로 반대되는 전하를 가지고 있기 때문에 조성물을 혼합하는 과정에서 테리파라타이드에 이온결합 되기 전에 두 담즙산이 먼저 이온결합을 하게 되고, 이에 따라 응집 및 침전이 발생하게 된다. 따라서 테리파라타이드와 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체 간의 이온결합을 통한 안정적인 구조를 갖는 이온결합 복합체를 제조하기 위해서는 음이온성 담즙산과 양이온성 담즙산 유도체의 이온결합 형성을 억제하는 것이 중요하다. 그뿐만 아니라, 특정 약물에 특이적으로 현저한 효과를 나타낼 수 있는 용해제를 선택하여 약물의 가용화, 흡수 및 침투 효과를 증가시키는 것 또한 중요하다. 이에, 본 발명에서는 테리파라타이드에 특이적으로 작용하여 현저한 효과를 나타낼 수 있는 TPGS에 용해된 테리파라타이드에 양이온성 담즙산 유도체를 먼저 결합시킨 후 완충제를 첨가하여 결합된 양이온성 담즙산 유도체의 양전하성 강도를 저하시킴으로써 음이온성 담즙산을 첨가하였을 때 음이온성 담즙산이 양이온성 담즙산 유도체와는 이온결합하지 않고 테리파라타이드와 이온결합 하도록 하여 안정한 구조를 갖는 이온결합 복합체를 형성하도록 하였다.

[0023] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 음이온성 담즙산은 담즙산 수송체에 특이적, 선택적으로 결합하여 약물의 흡수 효율을 증가시키기 위해 이용된 어떠한 담즙산도 이용가능하며, 바람직하게는 타우로리토콜산(tauroolithocholic acid), 데옥시콜산(deoxycholic acid), 타우로데옥시콜산(taurodeoxycholic acid), 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid), 타우로케노데옥시콜산(taurochenodeoxycholic acid), 콜산(cholic acid) 및 타우로콜산(taurocholic acid)으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 데옥시콜산, 케노데옥시콜산 및 타우로케노데옥시콜산로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 한다. 또한, 상기 음이온성 담즙산은 담즙산의 알칼리 금속염인 담즙산염일 수 있으며, 바람직하게는 타우로리토콜산 나트륨, 데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로케노데옥시콜산 나트륨, 콜산 나트륨 및 타우로콜산 나트륨으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0024] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 양이온성 담즙산 유도체는 테리파라타이드의 펩타이드를 구성하는 아미노산 서열 중 음전하를 띠는 아미노산과 결합시키기 위하여 음전하를 띠는 음이온성 담즙산에 양전하를 띠는 아미노산을 화학적으로 결합시킨 어떠한 담즙산 유도체도 이용가능하며, 바람직하게는 음이온성 담즙산에 라이신(Lysine) 또는 아르기닌(Arginin)이 결합된 담즙산 유도체인 것을 특징으로 한다.

[0025] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 용해제는 약물 전달 시스템에서 약물의 가용화, 흡수 및 침투 효과를 증가시키기 위해 이용된 어떠한 용해제도 이용가능하며, 바람직하게는 디-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(D- $\alpha$ -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate)인 것을 특징으로 한다. 또한, 상기 완충제는 음이온성 담즙산과 양이온성 담즙산 유도체의 결합을 억제하기 위하여 양이온성 담즙산 유도체의 양전하성을 저하시킬 수 있는 어떠한 완충제도 이용가능하나, 바람직하게는 구연산(Citric acid), 인산나트륨(Sodium Phosphate), 탄산암모늄(Ammonium carbonate), 인산칼륨(Potassium phosphate) 및 아세트산(acetic acid)으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0026] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 테리파라타이드는 약학 조성물 총 중량 대비 0.1 내지 50중량% 포함될 수 있으며, 바람직하게는 0.1 내지 40 중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 20중량% 포함되는 것을 특징으로 한다. 상기 테리파라타이드의 함량이 0.1 중량% 미만일 경우 치료 효과가 미미할 수 있으며, 50 중량% 초과할 경우 테리파라타이드의 함량이 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체보다 높아 이온결합 복합체가 충분히 이루어지기 어려워 담즙산 유도체를 통한 장관막의 투과도 증진 효과를 기대하기 어렵다.

[0027] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 음이온 담즙산은 테리파라타이드 1몰 대비 1 내지 20 몰로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 1 내지 15몰, 더욱 바람직하게는 1 내지 10몰로 포함되는 것을 특징으로

한다. 상기 음이온성 담즙산이 1몰 미만으로 포함될 경우 이온결합 복합체를 형성하지 않아 투과도의 증가가 이루어지지 않는 문제점이 발생할 수 있으며, 20몰을 초과할 경우 테리파라타이드 이외에 DCK와 음이온성 담즙산의 이온결합 가능성 때문에 이온결합 효율성의 문제점이 발생할 수 있다.

- [0028] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 양이온 담즙산 유도체는 테리파라타이드 1몰 대비 0.1 내지 10몰로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 0.1 내지 5몰, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 2몰로 포함되는 것을 특징으로 한다. 상기 양이온성 담즙산 유도체가 0.1몰 미만으로 포함될 경우 이온결합 복합체를 형성하지 않아 투과도의 증가가 이루어지지 않는 문제점이 발생할 수 있으며, 10몰을 초과할 경우 자체적으로 큰 파티클이 조립되어 용해도의 증가와 함께 투과도를 방해하는 문제점이 발생할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 약학 조성물은 테리파라타이드, 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 1:1:1 내지 1:5:10 몰비로 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 1:4:8 몰비로 포함되는 것을 특징으로 한다. 상기 범위를 벗어날 경우, 혼합체의 침전이 발생하여 경구용 약학 조성물의 제조에 바람직하지 못하다.
- [0030] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 용해제는 테리파라타이드 1 중량부에 대하여, 0.1 내지 100 중량부로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 0.1 내지 80 중량부, 더욱 바람직하게는 1 내지 70중량부로 포함되는 것을 특징으로 한다.
- [0031] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 완충제는 조성물 총 중량 대비 0.1 내지 5 중량%로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 1 내지 4 중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 3 중량%로 포함되는 것을 특징으로 한다. 상기 완충제가 0.1 중량% 미만으로 포함될 경우 담즙산과 테리파라타이드의 결합이 불안정하여 약물 효능(BA)이 감소하는 문제점이 발생할 수 있으며, 5 중량%를 초과할 경우 중량에 대한 효과가 크지 않는 문제점이 발생할 수 있다.
- [0032] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 제조방법은 제조된 이온결합 복합체에 제산제, 윤활유 및 바인더를 혼합하여 과립을 제조한 후, 정제의 형태로 압착하여 코팅하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0033] 본 발명의 다른 한 양태에 따르면, 본 발명은 테리파라타이드, 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체로 이루어진 이온결합 복합체를 포함하는 경구용 약학 조성물을 제공한다.
- [0034] 본 발명의 경구용 약학 조성물에 있어서, 상기 이온결합 복합체는 용해제 및 완충제를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0035] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 음이온성 담즙산은 담즙산 수송체에 특이적, 선택적으로 결합하여 약물의 흡수 효율을 증가시키기 위해 이용된 어떠한 담즙산도 이용가능하며, 바람직하게는 타우로리토콜산(tauroolithocholic acid), 데옥시콜산(deoxycholic acid), 타우로데옥시콜산(taurodeoxycholic acid), 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid), 타우로케노데옥시콜산(taurochenodeoxycholic acid), 콜산(cholic acid) 및 타우로콜산(taurocholic acid)으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 데옥시콜산, 케노데옥시콜산 및 타우로케노데옥시콜산으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 한다. 또한, 상기 음이온성 담즙산은 담즙산의 알칼리 금속염인 담즙산염일 수 있으며, 바람직하게는 타우로리토콜산 나트륨, 데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로케노데옥시콜산 나트륨, 콜산 나트륨 및 타우로콜산 나트륨으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [0036] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 양이온성 담즙산 유도체는 테리파라타이드의 펩타이드를 구성하는 아미노산 서열 중 음전하를 띠는 아미노산과 결합시키기 위하여 음전하를 띠는 음이온성 담즙산에 양전하를 띠는 아미노산을 화학적으로 결합시킨 어떠한 담즙산 유도체도 이용가능하며, 바람직하게는 음이온성 담즙산에 라이신(Lysine) 또는 아르기닌(Arginin)이 결합된 담즙산 유도체인 것을 특징으로 한다.
- [0037] 본 발명의 경구용 약학 조성물의 제조방법에 있어서, 상기 용해제는 약물 전달 시스템에서 약물의 가용화, 흡수 및 침투 효과를 증가시키기 위해 이용된 어떠한 용해제도 이용가능하며, 바람직하게는 디-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(D- $\alpha$ -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate)인 것을 특징으로 한다. 또한, 상기 완충제는 음이온성 담즙산과 양이온성 담즙산 유도체의 결합을 억제하기 위하여 양이온성 담즙산 유도체의 양전하성을 저하시킬 수 있는 어떠한 완충제도 이용가능하나, 바람직하게는 구연산(Citric acid), 인산나트륨(Sodium Phosphate), 탄산암모늄(Ammonium carbonate), 인산칼륨(Potassium phosphate) 및 아세트산

(acetic acid)으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0038] 본 발명의 일 실험예에 따르면, 테리파라타이드, 음이온성 담즙산, 양이온성 담즙산 유도체 및 용해제를 이용하여 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 이온결합 복합체(실시예 1 내지 6)의 경우, 테리파라타이드 단독(비교예 2) 및 테리파라타이드, 양이온성 담즙산 유도체 복합체(비교예 3)보다 생체이용률이 더 향상된 것을 확인하였다. 이러한 결과는, 양이온성 담즙산 유도체뿐만 아니라 음이온성 담즙산을 함께 포함할 경우, 테리파라타이드와 더 많은 이온결합이 이루어지기 때문에 생체이용률을 현저히 향상시킬 수 있으므로, 테리파라타이드를 포함하는 경구용 약학 조성물에서 테리파라타이드의 생체이용률을 증가시키기 위해서는 음이온 담즙산과 양이온성 담즙산 유도체를 모두 포함하는 것이 적합함을 시사한다(실험예 1 참조).

**발명의 효과**

[0040] 전술한 바와 같이, 테리파라타이드를 음이온성 담즙산 및 양이온성 담즙산 유도체를 이용하여 이온결합 복합체를 제조할 경우, 상기 제조된 이온결합 복합체를 포함하는 경구용 약학 조성물의 장관막 투과도 및 생체이용률을 향상시킬 수 있으며, 환자의 순응도를 개선할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0042] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

**[0044] 제조예 1: 데옥시콜산 유도체의 제조 (1)**

[0045] 데옥시콜산(deoxycholic acid) 유도체는 데옥시콜산에 양전하를 띄는 라이신을 화학적으로 결합시킴으로써 제조하였다. 먼저, 26g의 데옥시콜산을 800mL의 테트라히드로푸란(tetrahydrofuran)에 용해시킨다. 별도로 20g의 H-Lys(Boc)-OMe·HCl을 N-메틸모포린(N-methyl morpholine) 7.4mL 및 에틸클로로포르메이트(ethyl chloroformate) 6.4mL의 혼합 용매에 용해시킨다. 상기 데옥시콜산 용액에 H-Lys(Boc)-OMe·HCl 용액을 첨가한 후 30분간 교반한 다음 2시간 동안 환류시킨다. 상온에서 밤새 교반하여 얻어진 반응 침전물을 여과한 다음 잔여 용매를 증발시킨다. 건조한 침전물을 클로로포름(chloroform)과 메탄올(methanol)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제한 다음 냉각수조(ich batch)에서 염화아세틸(acetyl chloride)과 메탄올(methanol)의 혼합 용매에 용해시킨다. 용매를 제거한 후 잔류물을 다시 물에 용해하고 클로로포름(chloroform)으로 3회 세척한 다음 수층을 취해 동결건조하여 데옥시콜산 유도체인 N<sup>a</sup>-deoxycholy1-L-lysyl-methylester(DCK)를 제조하였다.

**[0047] 제조예 2: 데옥시콜산 유도체의 제조 (2)**

[0048] N<sup>a</sup>-deoxycholy1-L-lysyl-methylester(DCK) 2g을 메탄올(MeOH) 20ml에 용해한다. 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA) 2.44ml를 가하고 실온에서 5분 동안 교반한다. 트리아졸-구아니딘(Triazole-guanidine) 0.775g을 투입하고 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 완결 후 감압농축한다. 오일 타입의 혼합물을 메탄올(MeOH) 3ml에 용해 시킨 후 아세토니트릴(Acetonitrile) 300ml에 30분 동안 천천히 적가하여 분산시켜 고체상태의 물질을 생성한다. 상온에서 1시간동안 교반 후 여과한다. 얻어진 고체를 동결건조기 -65℃에서 3시간 동안 건조시켜 목적 화합물인 N<sup>a</sup>-deoxycholy1-L-arginyl-methylester(DCR) 1.64g을 얻었다.

**[0050] 실시예 1 내지 6: 이온결합 복합체의 제조**

[0051] 정제수에 테리파라타이드와 용해제로서 디-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(D-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate; TPGS)를 용해시킨 후, 교반 하면서 별도로 제조한 양이온성 담즙산 수용액을 서서히 첨가하여 복합체 용액을 제조한다. 이때 테리파라타이드와 양이온성 담즙산의 몰비율이 1:2 또는 1:4가 되도록 양이온성 담즙산 수용액을 서서히 첨가한다. 이후 상기 복합체 용액을 교반하면서 별도로 제조한

음이온성 담즙산 수용액을 서서히 첨가하여 이온결합 복합체를 제조한다. 이때 테리파라타이드와 음이온성 담즙산의 몰비율이 1:4 또는 1:8이 되도록 음이온성 담즙산 수용액을 서서히 첨가한다. 최종 혼합액을 원심 분리한 후 동결건조하여 아래 표 1의 조성으로 분말상태의 테리파라타이드 이온결합 복합체를 제조하였다.

[0052] Lithocholic acid (LC)와 Chenodeoxycholic acid sodium salt (CDC)는 Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.에서 구입하였고, Deoxycholic acid sodium salt (DC)는 BLD pharm에서, Taurochenodeoxycholic acid sodium salt (TCDC)는 Angel pharmatech에서 구입하였다.

표 1

[0054]

성분명	약물	음이온성 담즙산			양이온성 담즙산		용해제	총 중량
		테리파라타이드	데옥시콜산	케노데옥시콜산	타우로 케노데옥시콜산	DCK		
실시예 1	0.1	0.08	-	-	0.056	-	7.52	7.756
실시예 2	0.1	-	0.08	-	0.056	-	7.52	7.756
실시예 3	0.1	-	-	0.08	0.056	-	7.52	7.756
실시예 4	0.1	0.08	-	-	-	0.056	7.52	7.756
실시예 5	0.1	-	0.08	-	-	0.056	7.52	7.756
실시예 6	0.1	-	-	0.08	-	0.056	7.52	7.756

[0056] **비교예 1 내지 3: 이온결합 복합체의 제조**

[0057] 비교예 1은 피하투여를 위하여 정제수에 테리파라타이드만 용해시킨 것으로, 생리식염수에 녹인 테리파라타이드 용액을 20µg/kg로 투여하였다. 비교예 2는 공장 내 투여를 위하여 정제수에 테리파라타이드만 용해시킨 것으로, 정제수에 녹인 테리파라타이드 용액을 100µg/kg로 투여하였다. 비교예 3은 정제수에 테리파라타이드를 용해시킨 후, 별도로 제조한 양이온성 담즙산 수용액을 서서히 첨가하여 복합체 용액을 제조하였다. 구체적인 조성 및 함량은 아래 표 2와 같다.

표 2

[0059]

성분명	테리파라타이드	음이온성 담즙산	양이온성 담즙산(DCK)	용해제
비교예 1	0.1	-	-	-
비교예 2	0.1	-	-	-
비교예 3	0.1	-	0.056	7.52

[0061] **실험예 1: 경구 제제의 랫드 생체 이용률의 확인**

[0062] 암컷 Sprague-Dawley 랫드(200~250g, 6~7주령)에 케타민(ketamine, 45mg/kg)과 자일라진(xylazine, 5mg/kg)을 복강 내 주사하여 마취시킨 후, 랫드의 복부를 절개하여 소장을 꺼내고 상기에서 제조한 실시예 1 및 실시예 6 과 비교예 2 및 비교예 3을 정제수에 분산시킨 다음 테리파라타이드 100 µg/kg에 해당하는 양을 400 µL씩 근위 공장(proximal jejunum)에 주입하였다. 또한 상대적 생체이용률을 평가하기 위해 별도로 생리식염수에 녹인 테리파라타이드 용액 150 µL를 테리파라타이드로서 20 µg/kg에 해당하는 양을 피하주사(비교예 1) 하였다.

[0063] 약물 투여 후, 일정 시간 간격으로 150 µL씩 혈액 샘플을 채취하여 50 µL의 3.8% 시트르산나트륨 수용액과 혼합하였다. 이후 혈액 시료를 2,500 xg, 4°C 조건에서 15분 동안 원심분리한 후, 혈장을 취해 -70°C에 보관하였다. 혈장 중 테리파라타이드의 농도는 human PTH (1-34) ELISA kit(ALPCO Diagnostics, USA)를 사용해 620nm 파장에서 측정하였다. 약동학적 파라미터들은 WinNonlin® Software (ver. 5.3; Pharsight Corporation, USA)을 사용하여 non-compartment method를 통해 추정하여 표 3에 나타냈다.

표 3

[0065]

투여물질	비교예			실시예					
	1	2	3	1	2	3	4	5	6
투여경로	피하 주사	공장 내 투여							
투여용량 (mg/kg)	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
$T_{max}^a$ (h)	0.333	0.500	0.417	0.333	0.333	0.417	0.417	0.333	0.667
$C_{max}^b$ (ng/mL)	0.831	0.041	0.437	0.580	0.619	0.550	0.468	0.520	0.500
$AUC_{last}^c$ (ng · h/mL)	0.768	0.032	0.502	0.669	0.698	0.596	0.475	0.586	0.556
$AUC_{inf}^d$ (ng · h/mL)	0.795	0.034	0.569	0.793	0.870	0.760	0.597	0.714	0.679
Bioavailability <sup>f</sup> (%)	100	0.848	14.310	19.935	21.885	19.126	15.019	17.955	17.081

[0066]

<sup>a</sup>  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ 에 도달한 시간

[0067]

<sup>b</sup>  $C_{max}$ , 최대혈장농도

[0068]

<sup>c</sup>  $AUC_{last}$ , 0에서 마지막 혈장농도 측정시간까지의 혈장농도-시간 곡선 아래 면적

[0069]

<sup>d</sup>  $AUC_{inf}$ , 0에서 무한대까지의 혈장농도-시간 곡선 아래 면적

[0070]

<sup>f</sup> 생체이용률,  $(AUC_{last, \text{공장 내 투여}}/투여용량_{\text{테리파라타이드, 공장 내 투여}})/(AUC_{last, \text{피하주사}}/투여용량_{\text{테리파라타이드, 피하주사}}) \times 100$

[0072]

그 결과, 실시예들(1 내지 6)의 테리파라타이드, 음이온성 담즙산, 양이온성 담즙산 유도체 및 용해제를 이용하여 제조한 복합체를 투여한 경우, 테리파라타이드 단독(비교예 2) 또는 테리파라타이드 및 양이온성 담즙산 유도체(비교예 2)를 투여한 경우와 비교하였을 때,  $C_{max}$ ,  $AUC_{last}$ , 및 생체이용률이 대부분 증가하였다.