



등록특허 10-2384266



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월06일  
(11) 등록번호 10-2384266  
(24) 등록일자 2022년04월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/48* (2006.01) *A61K 31/19* (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
*A61K 9/4858* (2013.01)  
*A61K 31/19* (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2018-7037387  
(22) 출원일자(국제) 2017년05월25일  
심사청구일자 2020년04월27일  
(85) 번역문제출일자 2018년12월21일  
(65) 공개번호 10-2019-0021259  
(43) 공개일자 2019년03월05일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/034551  
(87) 국제공개번호 WO 2017/205673  
국제공개일자 2017년11월30일  
(30) 우선권주장  
62/341,464 2016년05월25일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2015094925 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
티에스아이 그룹 리미티드  
미국 몬태나 미줄라 웨스트 메인 스트리트 135 스  
위트 비 (우: 59802)  
(72) 발명자  
퍼풀라, 마틴  
미국 78704 텍사스 오스틴 사우스 5 스트리트  
3200  
예거, 랄프  
미국 53202 위스콘신 밀워키 이스트 라파예트 플  
레이스 2138  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인 남엔남

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 연질 겔 캡슐에서 베타-하이드록시이소발레르산 제형의 안정화

**(57) 요 약**

저장-안정한 베타-하이드록시이소발레르산 함유 연질 겔 조성물 및 이러한 조성물을 제조하는 방법이 개시된다. 특정 양태에서, 개시된 조성물은 식물-기반 캡슐 겔, 및 베타-하이드록시이소발레르산 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 액체 제형을 포함하며, 여기서, 연질 겔 캡슐은 저장-안정하다. 특정 양태에서, 부형제는 콜린 염, 베타인, 포스파티딜콜린, 알파-글리세로포스포콜린, 카르니틴, 아데노신 5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 9/08* (2013.01)

*A61K 9/4816* (2013.01)

*A61K 9/4866* (2013.01)

(72) 발명자

구, 지에

중국 200135 상하이 구산 로드 씨룸 102 #41

쳉, 승

중국 200233 상하이 친저우 로드 (엔) 1089 빌딩

5/에프 #54

창, 야오후아

중국 201102 상하이 원딩 로드 레인 99 189/301

다이, 링웨이

중국 201600 상하이 송지양 디스트릭츠 레늘리쿤

빌딩 #5 넘버 16 룸 404

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

a. 캡슐 쉘; 및

b. 베타-하이드록시이소발레르산 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 액체 제형을 포함하는 연질 겔 캡슐로서, 연질 겔 캡슐은 저장-안정한(shelf-stable) 것이고,

부형제가 베타인, 포스파티딜콜린, 알파-글리세로포스포콜린, 카르니틴, 아데노신 5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 캡슐 쉘이 카라기난, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 풀루란, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 쉘 물질을 포함하는, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 캡슐 쉘이 젤라틴 비함유인, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 액체 제형이 40 중량% 내지 80 중량%의 베타-하이드록시이소발레르산을 포함하는, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 액체 제형이 10 중량% 내지 60 중량%의 부형제를 포함하는, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 액체 제형이 물을 추가로 포함하는, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 액체 제형이 0.1 중량% 내지 5 중량%의 물을 포함하는, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 연질 겔 캡슐이 적어도 6개월 동안 저장-안정한, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 9

a. 캡슐 쉘; 및

b. 적어도 베타-하이드록시이소발레르산 및 무수 베타인을 포함하는 액체 제형을 포함하는 연질 겔 캡슐로서, 연질 겔 캡슐은 저장-안정한 것인, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 캡슐 쉘이 카라기난, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 풀루란, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 캡슐 쉘에는 동물-유래 조성물이 실질적으로 존재하지 않는, 연질 겔 캡슐.

#### 청구항 12

제9항에 있어서, 액체 제형이 50 중량% 내지 85 중량%의 베타-하이드록시이소발레르산을 포함하는, 연질 겔 캡

술.

### 청구항 13

제9항에 있어서, 액체 제형이 10 중량% 내지 25 중량%의 무수 베타인을 포함하는, 연질 겔 캡슐.

### 청구항 14

제13항에 있어서, 콜린 염, 포스파티딜콜린, 알파-글리세로포스포콜린, 카르니틴, 아데노신 5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 부형제를 추가로 포함하는, 연질 겔 캡슐.

### 청구항 15

제14항에 있어서, 적어도 하나의 부형제의 농도가 5 중량% 내지 20 중량%인, 연질 겔 캡슐.

### 청구항 16

제9항에 있어서, 액체 제형이 물을 추가로 포함하는, 연질 겔 캡슐.

### 청구항 17

제16항에 있어서, 물의 농도가 0.1 중량% 내지 7 중량%인, 연질 겔 캡슐.

### 청구항 18

제9항에 있어서, 연질 겔 캡슐이 적어도 6개월 동안 저장-안정한, 연질 겔 캡슐.

### 청구항 19

연질 겔 캡슐을 제조하는 방법으로서,

a. 식물-유래 캡슐 쉘을 제공하는 단계;

b. 베타-하이드록시이소발레르산 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 액체 제형을 혼합하는 단계로서, 베타-하이드록시이소발레르산 및 적어도 하나의 부형제가 교반기, 인-라인 믹서를 이용하거나, 제트 혼합에 의해 혼합되는 단계; 및

c. 액체 제형을 캡슐 쉘내에 도입하는 단계를 포함하고,

부형제가 베타인, 포스파티딜콜린, 알파-글리세로포스포콜린, 카르니틴, 아데노신 5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택되거나,

적어도 하나의 부형제가 무수 베타인인, 방법.

### 청구항 20

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

#### [0001] 관련 출원(들)에 대한 상호 참조문헌

본 출원은 2016년 5월 25일에 출원되고 발명의 명칭이 "Stabilization of Beta-Hydroxyisovaleric Acid Formulations In Soft Gel Capsules"인 미국가출원번호 제62/341,464호를 우선권으로 주장하며, 이러한 문헌은 전문이 참고문헌으로 본원에 포함된다.

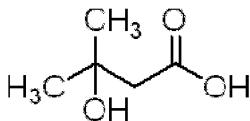
#### [0003] 기술분야

본 개시내용은 캡슐 쉘 및 HMB-FA와 적어도 하나의 부형제의 액체 제형을 포함하는 연질 겔 캡슐을 위한 조성물 및 관련된 제조방법에 관한 것이다.

## 배경기술

[0005]

본원에서 "HMB-FA"로 상호 교환가능하게 지칭되는 유리산 형태의 베타-하이드록시이소발레르산은 또한 당해 분야에서 3-하이드록시-3-메틸부티르산,  $\beta$ -하이드록시- $\beta$ -메틸부티르산, 3-하이드록시-3-메틸부티레이트,  $\beta$ -하이드록시- $\beta$ -메틸부티레이트,  $\beta$ -하이드록시- $\beta$ -메틸부티레이트, 3-하이드록시-3-메틸부탄산, 및  $\beta$ -하이드록시- $\beta$ -메틸부탄산으로서 알려져 있다. 하기에 나타낸 분자는  $(CH_3)_2C(OH)CH_2COOH$ 의 구조식을 갖는다:



[0006]

[0007]

HMB는 질소 보유 및 단백질 절약작용(protein sparing)을 개선시키고, 무지방 체질량(lean body mass)을 개선시키고, 근육 기능 및/또는 근육 능력을 개선시키고, 스트레스를 받거나 손상된 근육에서의 근육 손상을 감소시키고, 근육이 스트레스를 받거나 손상된 후에 염증 반응을 감소시키고, 스트레스 또는 손상 후 신체의 면역 반응을 개선시키고, 질병 관련 소모(disease associated wasting)(예를 들어, 암, 만성 폐 질병, 연령, 만성 신장 질병, 장기 입원 또는 AIDS와 관련된 소모)를 치료하고, 지질 프로파일, 예를 들어, 저밀도 지질단백질(low density lipoprotein: LDL) 내지 고밀도 지질단백질(high density lipoprotein: HDL)을 개선시키고, 사람의 감정 상태를 개선시키는 것으로 알려져 있다.

[0008]

현재, HMB-FA는 연질 겔 캡슐에 의해 투여되며, 여기서, 이는 이의 순수한 액체 형태로 겔 캡슐내에 도입된다. 그러나, HMB-FA의 흡습성 특징은 겔 캡슐의 제조, 건조 및 저장 동안 캡슐 켈로부터 또는 캡슐 켈을 통해 물 이동을 야기시킨다. 물 이동은 젤라틴, 카라기난, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 풀루란, 또는 이들의 혼합물, 및 가소제를 포함하는 다수의 캡슐 켈 물질이 연질 겔 캡슐이 무결성(integrity) 및 안정성을 유지시키는 임계 수분 함량을 갖기 때문에 겔 캡슐의 열화(deterioration)를 야기시킨다. 물 이동은 캡슐 켈 및 충전재 둘 모두의 수분 함량을 변화시키며, 이는 물이 캡슐 켈에서 충전재로 이동함에 따라 크래킹(cracking) 및 파손을 야기시키거나, 환경수(environmental water)가 겔 캡슐내로 이동함에 따라 캡슐 켈의 연화를 야기시킨다.

[0009]

당업계에서 HMB-FA의 높은 흡습성으로부터 발생하는 문제를 극복할 수 있는 겔 캡슐 충전 조성물이 요구되고 있다. 개시된 HMB-FA 및 적어도 하나의 부형제의 연질 겔 캡슐 충전 조성물은 HMB-FA의 높은 흡습성으로부터 발생하는 안정성 문제를 해결한다는 것이 놀랍게도 그리고 예상치 못하게 확인되었다.

## 발명의 내용

[0010]

본원에는 캡슐 켈, 및 베타-하이드록시이소발레르산 및 적어도 하나의 부형제의 액체 제형을 포함하는 연질 겔 캡슐을 위한 조성물 및 관련된 제조 방법에 관한 다양한 구체예들이 기술되어 있다.

[0011]

특정 양태에서, 부형제는 콜린 염, 베타인, 포스파티딜콜린, 알파-글리세로포스포콜린, 카르니틴, 아데노신 5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 추가 양태에서, 캡슐 켈은 카라기난, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 풀루란, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 켈 물질을 포함한다.

[0012]

추가 양태에서, 액체 제형은 약 40 중량% 내지 약 80 중량%의 베타-하이드록시이소발레르산을 포함한다. 또 다른 양태에서, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 60 중량%의 부형제를 포함한다.

[0013]

특정의 추가 양태에 따르면, 액체 제형은 물을 추가로 포함한다. 예시적인 양태에서, 액체 제형은 약 0.1 중량% 내지 약 7 중량%의 물을 포함한다.

[0014]

본원에는 또한, 캡슐 켈; 및 베타-하이드록시이소발레르산 및 무수 베타인을 포함하는 액체 제형을 포함하는 연질 겔 캡슐로서, 저장-안정한 연질 겔 캡슐이 개시된다. 특정 양태에서, 캡슐 켈은 카라기난, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 풀루란, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나로 이루어진 식물-기반 조성물로 이루어진다. 추가 양태에서, 캡슐 켈에는 실질적으로 동물-유래 조성물이 존재하지 않는다. 특정의 추가 양태에서, 액체 제형은 약 50 중량% 내지 약 85 중량%의 베타-하이드록시이소발레르산을 포함한다. 또 다른 양태에서, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 25 중량%의 무수 베타인을 포함한다.

[0015]

특정의 추가 구체예에 따르면, 연질 겔은 콜린 염, 포스파티딜콜린, 알파-글리세로포스포콜린, 카르니틴, 아데노신 5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 추가 부형제를 추가로 포함한다. 예

시적인 구체예에서, 적어도 하나의 추가 부형제는 약 5 중량% 내지 약 20 중량%이다.

[0016] 특정의 추가 양태에 따르면, 액체 제형은 물을 추가로 포함한다. 예시적인 양태에서, 물의 농도는 약 0.1 중량% 내지 약 7 중량%이다.

[0017] 또한, 본원에는 식물-유래 캡슐 웰을 제공하는 단계; 베타-하이드록시이소발레르산 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 액체 제형을 혼합하는 단계로서, 베타-하이드록시이소발레르산 및 적어도 하나의 부형제가 교반기, 인-라인 믹서를 이용하거나 제트 혼합에 의해 혼합되는 단계; 및 액체 제형을 캡슐 웰내에 도입하는 단계를 포함하는, 연질 젤 캡슐을 제조하는 방법이 개시된다.

[0018] 여러 구체예들이 개시되어 있지만, 본 개시내용의 또 다른 구체예는 개시된 장치, 시스템, 및 방법의 예시적인 구체예를 나타내고 기술하는 하기 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 실현될 것으로 예상되는 바와 같이, 본 개시된 장치, 시스템, 및 방법은 모두 본 개시내용의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서, 다양한 명백한 양태들에서 변경될 수 있다. 이에 따라, 도면 및 상세한 설명은 본질적으로 예시적인 것이고 제한적이지 않은 것으로 간주되어야 한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 개시내용이 바람직한 구체예를 참조하여 기술되지만, 당업자는 개시된 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 형태 및 세부사항의 변경이 이루어질 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0020] 본 발명의 설명에서 사용되는 용어는 본원에서 단지 특정 구체예를 기술하기 위한 것으로서, 본 발명을 제한하도록 의도되는 것은 아니다. 본 발명의 설명 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 단수 형태("a," "an" 및 "the")는 문맥이 달리 명확하게 명시하지 않는 한, 또한 복수 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 달리 규정하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0021] 범위는 본원에서 "약" 하나의 특정 값에서 및/또는 "약" 다른 특정 값까지로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 추가 양태는 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 값이 선행사 "약"을 사용하여 근사치로서 표현될 때, 특정 값이 추가 양태를 형성하는 것으로 이해될 것이다. 또한, 각 범위의 종결점이 다른 종결점에 대해, 및 다른 종결점과는 독립적으로, 둘 모두 유의미한 것으로 이해될 것이다. 또한, 본원에 개시된 다수의 값이 존재하고, 각 값이 또한 본원에서 그러한 값 자체 이외에 "약" 그러한 특정 값으로서 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되는 경우에, "약 10"이 또한 개시된다. 또한, 2개의 특정 유닛들 사이의 각 유닛이 또한 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 개시되는 경우에, 11, 12, 13 및 14가 또한 개시된다.

[0022] 용어 "유효 용량" 또는 "유효량"은 요망되는 결과를 달성하기 위해 필요한 투약량에서 그리고 필요한 기간 동안, 효과적인 양을 지칭한다.

[0023] 성분의 중량 퍼센트(중량%)는 상세하게 상반되게 기술하지 않는 한, 성분이 포함된 제형 또는 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0024] 본원에서 사용되는 용어 "저장-안정한(shelf-stable)"은 HMB-FA의 실질적인 분해 없이 그리고 캡슐의 물리적 특징의 실질적인 저하 없이 긴 기간 동안(예를 들어, 3개월 이상) 실온(예를 들어, 약 20°C 내지 약 25°C)에서 저장될 수 있음을 의미한다.

[0025] 본 개시내용은 캡슐 웰, 및 HMB-FA 및 적어도 하나의 부형제의 액체 제형을 포함하는 연질 젤 캡슐을 제조하기 위한 조성물 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이며, 여기서, 연질 젤 캡슐은 현재 상업적으로 입수 가능한 제품에 비해 저장-안정성의 긍정적인 증가를 갖는다.

[0026] 특정 양태에서, 개시된 연질 젤 캡슐은 캡슐 웰; 및 HMB-FA 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 액체 제형을 포함하며, 여기서, 연질 젤 캡슐은 저장-안정하다. 특정 양태에서, 부형제는 콜린 염, 베타인, 포스파티딜콜린, 알파-글리세로포스포콜린, 카르니틴, 아데노신 5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 추가 양태에서, 부형제는 베타인이다. 추가 양태에서, 부형제는 L-카르니틴이다.

[0027] 특정 양태에 따르면, 캡슐 웰은 식물-유래 물질로 이루어진다. 예시적인 구체예에서, 식물-유래 물질은 다당류이다. 추가 양태에서, 캡슐 웰은 카라기난, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 풀루란, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, 캡슐 웰에는 젤라틴이 실질적으로 존재하지 않는다. 또 다른 양태에서, 캡슐

셀에는 동물-유래 생성물이 실질적으로 존재하지 않는다.

- [0028] 특정 양태에서, 개시된 연질 젤 캡슐은 약 40 중량% 내지 약 80 중량% HMB-FA를 포함하는 액체 제형을 포함한다. 또 다른 양태에 따르면, 연질 젤은 약 50 중량% 내지 약 80 중량%의 HMB-FA를 포함한다.
- [0029] 특정의 예시적인 구체예에서, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 60 중량%의 부형제를 포함한다. 특정의 대안적인 구체예에 따르면, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 50 중량%의 부형제를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 부형제를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 부형제를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 부형제를 포함한다. 특정 구체예에 따르면, 액체 제형은 약 18% 부형제를 포함한다.
- [0030] 특정 양태에 따르면, 액체 제형은 물을 추가로 포함한다. 예시적인 구체예에서, 액체 제형은 약 0.1 중량% 내지 약 7 중량%의 물을 포함한다.
- [0031] 특정 양태에서, 연질 젤 캡슐은 적어도 3개월 동안 저장-안정하다. 추가 양태에서, 연질 젤 캡슐은 적어도 6개월 동안 저장-안정하다. 또 다른 양태에서, 연질 젤 캡슐은 적어도 약 2년 동안 저장-안정하다.
- [0032] 본원에는 또한, 캡슐 셀; 및 베타-하이드록시이소발레르산 및 무수 베타인을 포함하는 액체 제형을 포함하는 연질 젤 캡슐로서, 저장-안정한 연질 젤 캡슐이 개시된다. 특정 양태에서, 캡슐 셀은 카라기난, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 풀루란, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함한다. 특정의 예시적인 양태에서, 캡슐 셀에는 동물-유래 조성물이 실질적으로 존재하지 않는다.
- [0033] 예시적인 구체예에 따르면, 액체 제형은 약 50 중량% 내지 약 85 중량% HMB-FA 및 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 무수 베타인으로 이루어진다. 특정의 예시적인 구체예에서, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 60 중량%의 무수 베타인을 포함한다. 특정의 대안적인 구체예에 따르면, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 50 중량%의 무수 베타인을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 무수 베타인을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 무수 베타인을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 액체 제형은 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 무수 베타인을 포함한다. 특정 구체예에 따르면, 액체 제형은 약 18 중량%의 무수 베타인을 포함한다.
- [0034] 추가의 예시적인 구체예에 따르면, 캡슐은 적어도 하나의 추가 부형제를 추가로 포함한다. 이러한 예시적인 구체예의 특정 양태에서, 적어도 하나의 추가 부형제는 콜린 염, 포스파티딜콜린, 알파-글리세로포스포콜린, 카르니틴, 아데노신 5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 추가 부형제는 약 5 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 존재한다.
- [0035] 특정의 다른 구체예에 따르면, 연질 젤 캡슐내에 함유된 액체 제형은 물을 추가로 포함한다. 특정 양태에서, 물은 액체 제형의 약 0.1 중량% 내지 약 7 중량%의 양으로 존재한다. 특정 양태에서, 물은 정제수이다.
- [0036] 바람직한 구체예에서, 연질 젤 캡슐 조성물의 액체 제형은 캡슐 셀의 저장-수명 안정성 비율 및 무결성에 긍정적으로 영향을 미치게 하기 위해 유효량의 HMB-FA 및 부형제를 함유한다. 특정 구체예에서, 액체 제형은 적어도 40 중량%의 베타-하이드록시이소발레르산 및 적어도 20 중량%의 부형제를 포함한다.
- [0037] 특정 구체예에 따르면, 개시된 연질 젤 캡슐은 대상체에 투여될 때 근육 성장을 증진시키기에 효과적인 양의 HMB-FA를 함유한다. 추가 구체예에 따르면, 개시된 연질 젤 캡슐은 손상 후 근육 치유를 증가시키기에 효과적인 양의 HMB-FA를 함유한다. 또 다른 구체예에 따르면, 개시된 연질 젤 캡슐은 암 또는 HIV/AIDS에 걸린 환자에 의해 고통 당하는 것과 같은 악액질(cachexia)을 예방하기에 효과적인 양의 HMB-FA를 함유한다. 또 다른 구체예에서, 개시된 연질 젤 캡슐은 근육감소증(sarcopenia)을 예방하기에 효과적인 양의 HMB-FA를 함유한다. 특정 구체예에 따르면, 개시된 연질 젤 캡슐은 약 200 mg 내지 약 1000 mg/캡슐의 HMB-FA를 함유한다. 또 다른 구체예에서, 개시된 연질 젤 캡슐은 약 500 mg/캡슐의 HMB-FA를 함유한다.
- [0038] 본원에는 또한, 캡슐 셀을 제공하는 단계, HMB-FA 및 적어도 하나의 부형제를 포함하는 액체 제형을 혼합하는 단계, 및 액체 제형을 캡슐 셀내에 도입하는 단계를 포함하는, 연질 젤 캡슐을 제조하는 방법이 개시된다.
- [0039] 특정 양태에 따르면, 액체 제형의 성분은 교반기, 인-라인 믹서를 이용하여, 또는 제트 혼합에 의해 혼합된다. 특정의 추가 양태에서, 액체 제형은 플레이트 공정(plate process), 로터리 다이 공정(rotary die process), 왕복 다이 공정(reciprocating die process), 또는 아코겔 기계 공정(accel machine process)을 이용하여 캡슐 셀내에 도입된다. 추가 양태에 따르면, 혼합은 배치 공정에 의해 수행된다. 특정의 대안적인 구체예에서, 혼

합은 연속 공정에 의해 달성된다.

[0040] 개시된 방법의 특정 구체예에서, 캡슐 웰은 젤라틴, 카라기난, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴루란, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함한다. 추가 구체예에서, 캡슐 웰은 글리세롤, 소르비톨, 자일리톨, 소르비톨, 폴리글리세롤을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 가소제를 추가로 포함한다. 당업자는 다른 물질이 캡슐 웰 제형에 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0041] 특정 구체예에서, 부형제는 콜린 염, 베타인, 포스파티딜콜린, 알파-글리세로포스포콜린, 카르니틴, 아데노신 5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 추가 구체예에서, 적어도 하나의 부형제는 무수 베타인이다. 특정의 예시적인 구체예에서, 하나 이상의 추가 부형제가 존재하고, 콜린 염, 포스파티딜콜린, 알파-글리세로포스포콜린, 카르니틴, 아데노신 5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0042] 다양한 구체예에서, 액체 제형은 교반기, 제트 혼합, 또는 고속 전단 믹서를 포함하지만 이로 제한되지 않는 인-라인 믹서를 이용하여 혼합될 수 있다. 혼합은 배치 또는 연속 공정으로 완료될 수 있다. 추가 구체예에서, 액체 제형은 플레이트 공정, 로터리 다이 공정, 왕복 다이 공정, 아코겔 기계 공정, 또는 임의의 다른 유사한 공정을 이용함으로써 연질 젤 캡슐내로 도입될 수 있다.

[0043] 상기에 개시된 다양한 구체예는 연질 젤 캡슐의 저장-수명 안정성의 예상치 못하고 놀라운 긍정적인 증가를 나타내었다. 이에 따라, 개시된 발명은 HMB-FA 전달을 위한 저장-안정한 연질 젤 캡슐에 대한 당해 분야의 요구를 다룬다.

[0044] 본 발명의 상기 및 다른 양태는 본원에 기술된 다른 구체예에 대해 더욱 상세히 기술될 것이다. 본 발명이 상이한 형태로 구현될 수 있고, 본원에 기술된 구체예로 제한되는 것으로 해석되지 않아야 한다는 것이 인식되어야 한다. 오히려, 이러한 구체예는 본 개시내용이 철저하고 완전하고 당업자에게 본 발명의 범위를 충분히 전달할 수 있도록 제공된다.

#### 실시예

[0046] 하기 실시예는 본원에서 청구되는 화합물, 조성물, 물품, 디바이스 및/또는 방법이 어떻게 제조되고 평가되는지의 완전한 개시내용 및 설명을 당업자에게 제공하기 위한 것이고, 오로지 본 발명의 예시를 위한 것으로 의도되고, 본 발명자들이 이의 발명으로서 여겨지는 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지는 않는다. 그러나, 당업자는, 본 개시내용을 고려하여, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 개시되고 여전히 동일한 또는 유사한 결과를 얻는 특정 구체예에서 여러 변경이 이루어진다는 것을 인식하여야 한다.

[0047] 숫자(예를 들어, 양, 온도, 등)와 관련한 정확성을 기하기 위해 노력을 하였지만, 약간의 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 달리 명시하지 않는 한, 부(part)는 중량부이며, 온도는 °C 단위이거나, 주변 온도이며, 압력은 대기압이거나 대기압 부근의 압력이다.

#### 실시예 1

[0049] 충전 제형을 위한 블렌딩 또는 혼합 절차. 표 1에 개략된 바와 같은 제형을 고전단 믹서를 이용하여 액체 베타-하이드록시이소발레르산과 혼합하였다. 표 1에서의 중량 퍼센트는 액체 베타-하이드록시이소발레르산에서의 잔류량을 지칭하며, 예를 들어, 무수 베타인이 20 중량%의 농도로 사용될 때, 베타-하이드록시이소발레르산은 80 중량%의 농도로 사용된다.

#### 표 1. 예시적인 제형

부형제	중량 백분율 [%]
무수 베타인	20
무수 베타인	25
콜린 클로라이드	43
L-카르니틴	47
L-카르니틴	25
알파-글리세로포스포콜린	25
알파-글리세로포스포콜린	20
알파-글리세로포스포콜린	58
무수 베타인 + 콜린 클로라이드	10 + 10
무수 베타인 + L-카르니틴	10 + 10
포스파티딜콜린	25
아데노신 5'-트리포스페이트	34

[0051]

[0052] 결과: HMB-FA 플러스(plus) 부형제 제형의 잔류 수분 함량은 5%를 초과하지 않았다.

### 실시예 2

[0054] 실시예 1로부터의 상이한 충전 제형과 함께 다당류-기반 캡슐 쉘을 사용하여 캡슐화 시험을 수행하였다. 상업적으로 입수 가능한 젤라틴-비함유 캡슐 쉘을 사용하였다. 젤라틴-비함유 연질 젤 캡슐을 상업적으로 입수 가능한 로터리-다이 캡슐화 공정을 이용하여 생산하였다.

### 실시예 3

[0056] 저장-수명 안정성 시험: 실시예 2로부터의 연질 젤 캡슐에 실시예 1로부터의 액체 제형을 도입한 후에, 저장-수명 안정성 시험을 수행하였다. 이러한 물리적 안정성 시험을 위한 시험 조건은 개방 용기에서 실온이었다. 연질 젤 캡슐을 유연도(softness), 점착성(tackiness), 팽창(bloatedness), 취성(brittleness), 파손(breakage) 및 누출(leakage)과 같은 효과에 대해 주기적으로 관찰하였다. 모든 제작된 연질 캡슐의 무결성을 90일 동안 연구하였다. 결과는, 전체적으로 고려하면, 저장-수명 안정성이 상업적으로 입수 가능한 젤라틴-기반 캡슐로 제조된 것과 비교하여 다당류-기반 캡슐로 제조된 젤 캡슐의 경우에 우수한 것으로 나타났다.

### 실시예 4

[0058] 장기 저장 안정성을 유지하는 식물-기반(다당류) 연질 젤의 능력을 시험하기 위하여, 가속화된 안정성 시험을 수행하였다. 하기 표 2에 나타낸 바와 같이, 식물-기반 다당류 연질 젤은 가속화된 안정성 시험에서 높은 정도의 안정성을 유지하였다.

### **표 2. 가속화된 안정성 시험**

시간 간격	외관의 변화	접착 수준 (캡슐간)	누출
1 달	명백한 변화 없음	매우 경미함	없음
2 달	명백한 변화 없음	경미함	없음
3 달	명백한 변화 없음	뚜렷함	없음

[0060]

### 실시예 5

[0062] 가속화된 안정성 시험: 본 발명의 개시된 조성물의 품질 및 순도가 온도 및 습도의 환경적 인자의 영향 하에서 시간에 따라 어떻게 달라지는지를 평가하기 위하여, 가속화된 안정성 시험을 수행하였다. 시험을 문헌 [Stability Testing of New Drug Substances and Products issued by ICH and Stability testing guideline of dietary supplements by NSF. NSF Stability Testing Working Group, Stability testing guideline of dietary supplements, January 2011]에 제공된 가이드라인에 따라 수행하였다. 간략하게, 샘플을 본원에 개시된 방법에 따라 제조하였고, 이는 약 475 내지 525 mg/캡슐의 HMB-FA 함량을 가졌다. 젤 캡슐 조성은 HMB-FA 75 중량%; 무수 베타인 18 중량% 및 정제수 7 중량%이었다. 샘플을 HDPE 병(크기: 1 80ct, 300rn1)에 다시 패킹하고, 이후에, 알루미늄 호일로 시일링하였다. 샘플을 고온 및 다습( $40\pm2^{\circ}\text{C}$ ; 75%RH $\pm5\%$ RH)에 노출시키고, 1, 2, 및 3 개월에 평가하였다. 결과는 표 3에 나타내었다.

### **표 3. 가속화된 안정성 시험 후 HMB-FA 함량**

투입 용량	시간 간격 (달)				
		0	1	2	3
HMB FA (mg/캡슐)	510	519	494.4	484.8	491.8

[0064]

[0065] 상기 결과는, HMB FA가 3개월을 초과하는 기간 동안 심지어 고온 다습 환경에서도 실질적으로 안정함을 나타낸다. 표 4에 나타낸 바와 같이, 가속화된 안정성 시험 후 연질 젤의 물리적 특징은 3개월의 고온 다습 조건 후에 높은 수준의 안정성을 나타내었다. 가속화 안정성 시험으로부터 외삽해 볼 때, 이러한 결과는, 본 개시내용의 연질 젤 조성물이 실온 조건에서 저장할 때 최대 2년 동안 저장-안정함을 나타낸다.

[0066]

표 4. 가속화된 안정성 시험 후 물리적 특징 내용

	시험 1 (40° C±2° C/75%RH±5%RH)			시험 2 (37° C±2° C/7 5%RH±5%RH)		
	1 달	2 달	3 달	1 달	2 달	3 달
외관의 변화	없음	없음	없음	없음	없음	없음
접착 수준	매우 경미함	매우 경미함	뚜렷함	매우 경미함	매우 경미함	경미함
누출	없음	없음	없음	없음	없음	없음

[0067]

[0068]

하기 참고문헌은, 본원에 기술된 것들에 대해 보완적인 예시적인 절차 또는 다른 세부사항을 제공하는 한, 본원에서 참고로 상세하게 포함된다:  $\beta$ -하이드록실- $\beta$ -메틸부티레이트를 정제하기 위한 신규한 방법에 관한, 특히 협력 조약 출원번호 PCT/CN2013/088762호(2013년 12월 6일에 출원), 및 중국 출원번호 CN 201310127262호(2013년 4월 12일에 출원).