(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0012539
(43) 공개일자 2024년01월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/107 (2006.01) *A61K 31/23* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01) *A61K 47/24* (2017.01)
A61K 47/44 (2017.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/107 (2013.01)
A61K 31/23 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7044473
(22) 출원일자(국제) 2022년05월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년12월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/030819
(87) 국제공개번호 WO 2022/251288
국제공개일자 2022년12월01일
(30) 우선권주장
63/192,826 2021년05월25일 미국(US)

(71) 출원인
세레신 인코포레이티드
미합중국, 콜로라도 80206, 덴버, 스위트 100-71, 쿡 스트리트 44
(72) 발명자
리우, 아이쿤 줄리
미국 콜로라도 80206 덴버 스위트 100-71 쿡 스트리트 44
카스가드, 토마스
미국 콜로라도 80206 덴버 스위트 100-71 쿡 스트리트 44
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인다나

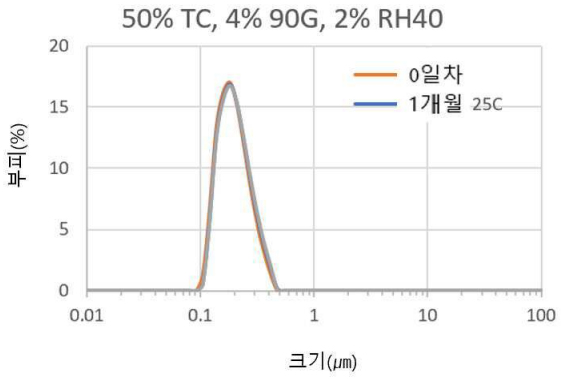
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **중쇄 트리글리세라이드의 높은 약물 로딩을 갖는 안정한 액상 약학적 조성물 및 이에 관련된 방법**

(57) 요 약

본 발명은 중쇄 트리글리세라이드(MCT)의 약물 부하량이 높은 조성물, 및 신경 대사 저하와 관련된 상태, 예를 들어, 알츠하이머 질환을 치료하기 위해 케톤체 농도를 상승시키는데 유효한 양의 이러한 조성물을 사용하여 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도21a



도21A

(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/24 (2013.01)
A61K 47/44 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
(72) 발명자
나이르 씨 케이 바라찬드란, 무랄리
미국 콜로라도 80206 덴버 스위트 100-71 쿡 스트리트 44
헨더슨, 사무엘 티.
미국 콜로라도 80206 덴버 스위트 100-71 쿡 스트리트 44
보이드, 벤자민
오스트레일리아 빅토리아 3052 파크빌 로열 퍼레이드 381 파크빌 캠퍼스 스콧 빌딩 402 레벨 2

명 세 서

청구범위

청구항 1

전체 조성물의 적어도 약 30 중량%의 카프릴산 트리글리세라이드(caprylic triglyceride), 및 주변 조건(ambient condition) 하에서 적어도 1개월 동안 안정한 에멀젼을 형성하기에 충분한 농도로 존재하는 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제를 포함하는 액상 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 레시틴, 수소화된 피마자유, 카프릴레이트 에스테르, 올레산나트륨, 글리세롤, 모노글리세라이드 및 디글리세라이드의 시트르산 에스테르, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트를 포함하는 지방산의 모노글리세라이드 및 디글리세라이드, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 액상 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 레시틴, 수소화된 피마자유, 카프릴레이트 에스테르 유화제, 글리세롤 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 액상약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 레시틴, 올레산나트륨, 글리세롤 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 액상 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 시트렘(시트렘), 지방산의 모노글리세라이드 및 디글리세라이드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 액상 약학적 조성물.

청구항 6

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 카프릴산 트리글리세라이드가 전체 조성물의 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 사이의 양으로 존재하는 액상 약학적 조성물.

청구항 7

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 전체 조성물의 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 사이의 양, 바람직하게는 전체 조성물의 약 1 중량% 내지 약 8 중량% 사이의 양으로 존재하는 액상 약학적 조성물.

청구항 8

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물에는 적어도 2개의 에멀젼 형성 부형제가 존재하고, 에멀젼 형성

부형제 중 적어도 1개는 전체 조성물의 적어도 2.0 중량%의 양으로 존재하는 액상 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 적어도 2개의 에멀젼 형성 부형제는 서로에 대해 1:1 내지 2:1의 비율로 존재하는 액상 약학적 조성물.

청구항 10

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 안정한 에멀젼은 주변 조건에서 적어도 1개월 동안 0.5㎛ 미만, 바람직하게는 주변 조건에서 적어도 1개월 동안 0.3㎛ 미만, 바람직하게는 주변 조건에서 적어도 1개월 동안 0.2㎛ 미만의 평균 입자 직경을 나타내는 액상 약학적 조성물.

청구항 11

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 유용성 향미제를 추가로 포함하는 액상 약학적 조성물.

청구항 12

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 이를 필요로 하는 대상체의 인지 기능 저하와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 액상 약학적 조성물로서, 상기 방법은 상기 대상체의 케톤체 농도를 상승시키는 데 유효한 양으로 액상 약학적 조성물을 대상체에게 투여하여 상기 질환 또는 장애를 치료하는 단계를 포함하는 액상 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 여기서 인지 기능 저하와 관련된 질환 또는 장애가 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease) 및 연령 관련 기억 장애(Age-Associated Memory Impairment)로부터 선택되는 액상 약학적 조성물.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 환자에게 ApoE4 유전자형이 결여되어 있는지를 결정하는 단계를 추가로 포함하는 액상 약학적 조성물.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 0.05 g/kg/일 내지 약 10 g/kg/일의 용량으로 투여되는 액상 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 중쇄 트리글리세라이드의 높은 약물 로딩을 포함하는 액상 약학적 조성물, 뿐만 아니라 이러한 조성물의 제조 방법 및 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 중쇄 트리글리세라이드(Medium Chain Triglycerides, MCT)는 5-12개의 탄소 사슬 길이를 갖는 지방산으로 구성된다. MCT는 광범위하게 연구되었으며 영양학적 및 약학적 용도로 알려져 있다. MCT는 실온에서 액체인 융점을 갖는다. 또한, MCT는 상대적으로 작으며 일단 가수분해되면 MCT로부터 형성된 지방산은 생리학적 pH에서 이온화 가능하므로 일반적으로 수용액에 용해된다.

[0003] 약학적 조성물로 사용하려는 경우, 활성 성분의 조성물을 실온에서 바로 사용할 수 있고 방부제가 없는 액체 투여 형태로 제조하는 것이 종종 바람직하다. 그러나 물리화학적 및 미생물학적 안정성 모두에서 장기적인 안정성을 달성하는 것은 상당히 어려울 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 이와 같이, 당업계에서는, 특히 장기간의 안정성이 충분하고, 약학적 용도로 충분히 높은 활성 성분 대 부형제 수준(이하, 약물 로딩)으로 바로 사용할 수 있고 방부제가 없는 MCT의 액상 투여 형태 조성물에 대한 필요성이 존재한다.

과제의 해결 수단

[0005] 일 측면에서, 본 개시내용은 전체 조성물의 적어도 약 30 중량%의 카프릴산 트리글리세라이드, 및 주변 조건(ambient conditions) 하에서 적어도 1개월 동안 안정한 에멀젼을 형성하기에 충분한 농도로 존재하는 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제를 포함하는 액상 약학적 조성물에 관한 것이다. 일부 측면에서, 카프릴산 트리글리세라이드는 전체 조성물의 중량 대비 약 30% 내지 약 60% 사이의 양으로 존재한다. 일부 측면에서, 카프릴산 트리글리세라이드의 순도는 적어도 95%이다.

[0006] 일부 측면에서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 레시틴(예: 포스폴리폰90G(Phospholipon 90G)), 폴리옥실 40 피마자유를 포함하는 수소화된 피마자유(예: 콜리포어 RH40 (Kolliphor RH40)), 카프릴레이트 에스테르, 올레산나트륨, 글리세롤, 모노글리세라이드 및 디글리세라이드의 시트르산 에스테르(예: 시트렘(Citrem)), 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트를 포함하는 지방산의 모노글리세라이드 및 디글리세라이드(예: 카프물 PG-8 (Capmul PG-8)), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0007] 일부 측면에서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 레시틴, 콜리포어 RH40 (Kolliphor RH40), 카프릴레이트 에스테르 유화제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 레시틴, 올레산나트륨, 글리세롤 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 시트렘(Citrem), 지방산의 모노글리세라이드 및 디글리세라이드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0008] 일부 측면에서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 전체 조성물의 중량을 기준으로 약 1% 내지 약 10% 사이의 양, 바람직하게는 전체 조성물의 중량을 기준으로 약 1% 내지 약 8% 사이의 양으로 존재한다.

[0009] 일부 측면에서, 조성물에는 적어도 2개의 에멀젼 형성 부형제가 존재하고, 에멀젼 형성 부형제 중 적어도 하나는 전체 조성물의 적어도 2.0 중량%의 양으로 존재한다. 일부 측면에서, 적어도 2개의 에멀젼 형성 부형제는 서로에 대해 1:1 내지 2:1의 비율로 존재한다.

[0010] 일부 측면에서, 본 개시내용의 액상 약학적 조성물은 주변 조건 하에서 적어도 약 1개월 동안 안정한 에멀젼을 형성한다. 일부 측면에서, 안정한 에멀젼은 주변 조건 하에서 적어도 1개월 동안 0.5㎛ 미만, 바람직하게는 주변 조건 하에서 적어도 1개월 동안 0.3㎛ 미만, 바람직하게는 주변 조건 하에서 적어도 1개월 동안 0.2㎛ 미만의 평균 입자 직경을 나타낸다. 다른 측면에서, 에멀젼은 평균 입자 직경이 약 1000nm 미만이지만, 약 100nm 보다 클 수 있으며, 예를 들어 약 100nm 내지 약 500nm 사이, 약 200nm 내지 약 300nm 사이, 약 160nm 내지 약 190nm 사이 등이 될 수 있다.

[0011] 일부 측면에서, 본 개시내용의 액상 약학적 조성물은 유용성 향미제를 추가로 포함한다.

[0012] 또 다른 측면들에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 인지 기능 저하와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 상기 대상체에서 케톤체 농도를 상승시키는데 유효한 양으로 본

개시내용의 액상 약학적 조성물을 대상체에게 투여하여 상기 질환 또는 장애를 치료하는 단계를 포함한다. 특정 실시예에서, 인지 기능 저하와 관련된 질환 또는 장애는 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease) 및 연령 관련 기억 장애(Age-Associated Memory Impairment)로부터 선택된다.

[0013] 다수의 실시예가 개시되어 있지만, 본 개시내용의 또 다른 실시예는 본 개시내용의 예시적인 실시예를 도시하고 설명하는 다음의 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이해되는 바와 같이, 본 발명은 본 개시내용의 사상 및 범위를 모두 벗어나지 않고 다양한 측면에서 변형이 가능하다. 따라서, 상세한 설명은 본질적으로 예시적인 것이며 제한적인 것이 아닌 것으로 간주되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 본 개시내용의 액상 약학적 조성물의 제조를 위한 예시적인 방법을 보여준다.

도 2는 본 개시내용의 실시예에 따른 액상 약학적 조성물의 예시적인 성분, 농도 및 조성을 보여준다.

도 3은 본 개시내용의 실시예에 따른, 도 2의 액상 약학적 조성물의 최적화된 성능의 조성물의 영역을 보여준다.

도 4는 본 개시내용의 실시예에 따른, 도 2의 액상 약학적 조성물의 조성물 성능을 보여준다.

도 5는 본 개시내용의 실시예에 따른 도 2의 액상 약학적 조성물의 조성물 성능을 보여준다.

도 6은 본 개시내용의 실시예에 따른, 도 2의 액상 약학적 조성물의 조성물 성능을 보여준다.

도 7은 본 개시내용의 실시예에 따른, 다양한 시트렘(Citrem) 제제에 대한 예시적인 입자 크기 분포를 보여준다.

도 8은 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 안정성 결과를 보여준다.

도 9는 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 시각적 안정성 결과를 보여준다.

도 10은 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 안정성 결과를 보여준다.

도 11은 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 안정성 결과를 보여준다.

도 12는 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 시각적 안정성 결과를 보여준다.

도 13은 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 안정성 결과를 보여준다.

도 14는 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 안정성 결과를 보여준다.

도 15는 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 시각적 안정성 결과를 보여준다.

도 16은 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 안정성 결과를 보여준다.

도 17은 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 안정성 결과를 보여준다.

도 18은 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 시각적 안정성 결과를 보여준다.

도 19는 본 개시내용의 실시예에 따른 올리에이트(Oleate) 제제에 대한 안정성 결과를 보여준다.

도 20은 본 개시내용의 실시예에 따른, 감마선 조사된 샘플 대 보유 샘플의 다양한 제제에 대한 예시적인 입자 크기 분포를 보여준다.

도 21A-21J는 본 개시내용의 실시예에 따른 시간 경과에 따른 선도 제제의 예시적인 입자 크기 분포를 보여준다.

도 22A는 본 개시내용의 실시예에 따른, 전체 케톤 Cmax를 포함하는 약동학적 매개변수를 보여주고, 도 22B는 선도 제제에 대한 전체 케톤 AUC를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 배경에 따르면, 중쇄 트리글리세라이드("Medium Chain Triglyceride, MCT")는 보다 일반적인 장쇄 트리글리세라이드(Long Chain Triglycerides, LCT)와 다르게 대사된다. 특히, LCT와 비교할 때 MCT는 더 쉽게 소화되어 문맥 흡수(portal absorption)의 증가된 속도를 나타내고, 절대적인 산화(obligate oxidation)를 겪는 중쇄지방

산(medium chain fatty acids, MCFA)을 방출한다. MCT의 작은 크기와 감소된 소수성은 LCT에 비교하여 소화 및 흡수 속도를 증가시킨다. MCT가 섭취되면 먼저 글리세롤 백본에서 지방산 사슬을 절단하는 리파아제에 의해 처리된다. 전-십이지장(pre-duodenum)의 일부 리파아제는 LCT보다 MCT를 우선적으로 가수분해하며, 방출된 MCFA는 부분적으로 위 점막에 직접 흡수된다. 위에서 흡수되지 않는 MCFA는 간문맥(portal vein)으로 직접 흡수되며 지질단백질로 포장되지 않는다. 혈액은 림프보다 훨씬 더 빠르게 운반되기 때문에 MCFA는 간에 빠르게 도달한다. 간에서 MCFA는 절대적인 산화를 겪는다.

[0016] 대조적으로, 정상적인 식이 지방에서 유래된 장쇄 지방산(long chain fatty acids, LCFA)은 LCT로 재에스테르화되고 림프 내 수송을 위해 킬로미크론(chylomicrons)으로 포장된다. 이는 MCT에 비해 LCT의 대사를 굉장히 느리게 한다. 식사를 한 상태에서 LCFA는 주로 말로닐-CoA의 억제 효과로 인해 간에서 거의 산화되지 않는다. 지방 저장에 유리한 조건에서는 말로닐-CoA가 지방 생성의 중간체로 생성된다. 말로닐-CoA는 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라제 I을 알로스테릭하게(allosterically) 억제하여 LCFA가 미토콘드리아로 수송되는 것을 억제한다. 이 피드백 메커니즘은 지방 분해와 지방 생성의 쓸데없는 순환을 방지한다.

[0017] MCFA는 LCFA의 산화를 제어하는 조절에 굉장히 면역성이 있다. MCFA는 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라제 I을 사용하지 않고 미토콘드리아에 들어가므로 MCFA는 이 조절 단계를 우회하고 유기체의 대사 상태에 관계없이 산화된다. 중요한 것은 MCFA가 간에 빠르게 들어가고 빠르게 산화되기 때문에 MCFA에서 다량의 케톤체가 쉽게 생성된다는 것이다. 따라서 MCT를 다량으로 경구 투여하면(예를 들어, 약 20mL 내지 40mL) 고케톤혈증(hyperketonemia)이 지속된다.

[0018] 본 개시내용은 일반적으로 적어도 하나의 MCT를 많이 함유하는 액상 약학적 조성물, 및 이러한 조성물을 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시예에서, 액상 약학적 조성물은 수성 사용 환경, 예를 들어 물 중에서 또는 수성 사용 환경에 투여될 때 안정한 액상 에멀젼을 형성한다. 특정 실시예에서, MCT는 본 명세서에 기술된 바와 같은 카프릴산 트리글리세라이드이다.

[0019] 특정 실시예에서, 액상 약학적 제제는 "무방부제"일 수 있다. 이러한 실시 실시예에서, 제제는 보존제를 사용하지 않고 주변 조건 하에서 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월 동안 무균성(즉, 약학적 용도로 사용할 수 있을 만큼 충분한 생물학적 부하 감소)을 유지하는 안정한 액상 에멀젼을 형성할 수 있다.

[0020] 특정 측면들에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 MCT, 예를 들어, 카프릴릭 트리글리세라이드의 높은 약물 로딩, 및 주변 조건 하에서 에멀젼을 형성하기에 충분한 농도로 존재하는 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제를 포함하는 액상 약학적 조성물이다. 약학적 조성물은 본 명세서에 기술된 바와 같은 양으로 성분들을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 조성물은 주변 조건 하에서, 예를 들어, 적어도 1일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월 등의 동안 안정한 액상 에멀젼을 형성할 수 있다. 본 개시내용의 에멀젼은, 당업계에서 이해되는 바와 같이, 일반적으로 고전단(high shear) 혼합 또는 ' 고압 균질화'에 의해 형성될 수 있다.

[0021] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 본 개시내용의 약학적 조성물은 주변 조건 하에서 안정한 액상 에멀젼을 형성할 수 있다. 에멀젼은 물 또는 다른 수성 매질로 희석되고 부드럽게 혼합될 때, 평균 입자 크기가 약 1㎛ 미만이지만 약 100nm 이상인(즉, 0.1-1㎛) 안정적인 오일/물 에멀젼을 생성하고 일반적으로 다분산성을 갖는 조성물을 의미한다. 이러한 에멀젼은 안정적이며, 이는 눈에 띄게 감지할 수 있는 상 분리가 없고 눈에 띄게 감지할 수 있는 결정화가 없음을 의미한다.

[0022] 일부 측면에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 주변 조건 하에서 적어도 약 1개월 동안 안정한 에멀젼을 형성한다. 일부 측면에서, 안정한 에멀젼은 주변 조건 하에서 적어도 1개월 동안 0.5μm 미만, 바람직하게는 주변 조건 하에서 적어도 1개월 동안 0.3μm 미만, 바람직하게는 주변 조건 하에서 적어도 1개월 동안 0.2μm 미만의 평균 입자 직경을 나타낸다. 다른 측면에서, 에멀젼은 약 1000 nm 미만, 약 100 nm 초과, 예를 들어, 약 100 nm와 500 nm 사이, 약 200 nm와 약 300 nm 사이, 약 160 nm와 약 190 nm 사이 등의 평균 입자 직경을 가질 수 있다.

[0023] 상기 논의된 바와 같이, 본 개시내용의 약학적 조성물은 수성 사용 환경, 예를 들어, 물 중에서, 약학적으로 적합한 수용액에서 또는 생체내 투여될 때 안정한 에멀젼을 형성한다. 예를 들어, 에멀젼은 주변 조건 하에서 적어도 약 24시간, 적어도 1일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월 등의 동안 안정할 수 있다. 특정 실시예에서, 형성된 에멀젼은 안정성 기간 동안 상분리되지 않는다. 특정 실시예에

서, 에멀젼은 약 1 μm 미만, 약 100 nm 초과(즉, 0.1-1 μm)의 평균 입자 직경을 가질 수 있다.

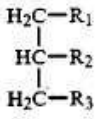
[0024] 특정 실시예에서, 형성된 에멀젼은 위 pH에서, 예를 들어, 약 1 내지 약 3, 약 1.2 내지 약 2.9 등의 pH에서 안정할 수 있다. 특정 실시예에서, 형성된 에멀젼은 장 및/또는 결장 pH에서, 예를 들어, 약 5 내지 약 7, 약 5.5 내지 약 6.9 등의 pH에서 안정할 수 있다. 특정 실시예에서, 형성된 에멀젼은 약 ½ 내지 약 1시간 후에 위 pH에서 분해되거나 상 분리되기 시작할 수 있지만, 장 또는 결장 pH까지 캡슐화된 MCT를 방출하지는 않는다. 이와 관련하여 이론에 의해 제한하려는 의도 없이, 체외 소화 분석에 따르면 지질 소화 효소의 주요 위치인 장 및/또는 결장 pH에서 캡슐화된 MCT가 에멀젼에서 방출되는 것으로 나타났다. 본 개시내용의 특정 측면에 따르면, 위보다는 장 및/또는 결장에서 우선적으로 방출되는 MCT는 이러한 부위의 지질 소화 효소의 위치를 고려할 때 MCT의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

[0025] 본 개시내용의 특정 측면에서, 약학적 조성물은 사용자의 하부 위장관에서 MCT의 높은 약물 로딩의 우선적인 방출을 제공한다. 이론에 의해 제한하려는 의도 없이, 결장을 포함한 하부 위장관에서 MCT의 우선적인 방출은 제제화되지 않은 MCT 오일의 표준 투여와 비교하여 위장 장애 및 관련 부작용을 감소시킬 수 있다. 또한, MCT의 개선된 생체이용률은 일반적으로 제제화되지 않은 MCT 오일의 표준 투여와 비교하여 생체 내 케톤체 생성을 증가시킬 수 있다.

[0026] 특정 실시예에서, 약학적 조성물은 전체 조성물의 적어도 약 20%, 전체 조성물의 적어도 약 25%, 전체 조성물의 적어도 약 30중량%, 전체 조성물의 적어도 약 40중량%, 전체 조성물의 약 30 중량% 내지 전체 조성물의 약 65 중량%, 전체 조성물의 약 30 중량% 내지 전체 조성물의 약 60 중량%, 전체 조성물의 약 40 중량% 내지 전체 조성물의 약 50 중량%, 전체 조성물의 약 40 중량% 내지 전체 조성물의 약 45 중량% 등의 카프릴산 트리글리세라이드와 같은 하나 이상의 MCT의 높은 약물 부하를 포함할 수 있다.

[0027] 본 명세서에서, 달리 명시하지 않는 한, "중량%"는 "전체 조성물의 중량%"를 의미한다.

[0028] 본 개시내용의 특정 측면에서, MCT는 3개의 지방산 분자에 에스테르-연결된 임의의 글리세롤 분자를 지칭하며, 각각의 지방산 분자는 5-12개 탄소의 탄소 사슬을 갖는다. 특정 실시예에서, 약학적 조성물은 하기 일반식으로 표시되는 MCT를 포함할 수 있다:

[0029] 

[0030] 여기서 R_1, R_2 및 R_3 은 글리세롤 백본에 에스테르화된 탄소 백본에서 5-12개의 탄소를 갖는 지방산이다.

[0031] 본 개시내용의 MCT는 직접 에스테르화, 재배열, 분별, 에스테르 교환반응 등과 같은 당업계에 공지된 임의의 공정에 의해 제조될 수 있다. MCT의 공급원에는 반합성, 합성 또는 천연의 임의의 적절한 공급원이 포함된다. MCT의 천연 공급원의 예로는 코코넛 및 코코넛 오일, 팜 커널(palm kernels) 및 팜 커널(palm kernels) 오일과 같은 식물 공급원, 및 예를 들어, 염소와 같은 임의의 다양한 종의 우유와 같은 동물 공급원이 포함된다. 예를 들어, 코코넛 오일과 같은 식물성 오일을 재배열하여 지질을 제조할 수 있다. 사슬 길이의 길이와 분포는 공급원 오일에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 1-10% C6, 30-60% C8, 30-60% C10, 1-10% C10을 함유하는 MCT는 일반적으로 팜유와 코코넛 오일에서 유래된다.

[0032] 본 개시내용의 특정 실시예에 따르면, 본 개시내용의 약학적 조성물은 R_1, R_2, 및 R_3에서 약 95% 초과의 C8을 갖는 MCT를 포함할 수 있고, 본 명세서에서는 카프릴산 트리글리세라이드("CT")로 지칭된다. CT의 예시적인 공급원은 MIGLYOL® 808 또는 NEOBEE® 895를 포함한다. 특정 측면에서, CT는 옥탄산을 글리세린 등으로 반합성 에스테르화하여 만든 코코넛 또는 팜 커널 오일로부터 얻을 수 있다.

[0033] 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 R_1, R_2, 및 R_3가 6-탄소 백본(트리-C6:0)을 함유하는 지방산인 MCT를 포함할 수 있다. Tri-C6:0 MCT는 여러 동물 모델 시스템에서 위장관에 매우 빠르게 흡수된다. 높은 흡수율로 인해 간이 빠르게 관류되고 강력한 케톤 생성 반응이 발생한다. 또 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 R_1, R_2, 및 R_3가 8개 탄소 백본(트리-C8:0)을 함유하는 지방산인 MCT를 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 R_1, R_2, 및 R_3가 10개 탄소 백본(트리-C10:0)을 함유하는 지방산인 MCT를 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 약학적

조성물은 R_1, R_2, 및 R_3가 C8:0 및 C10:0 지방산의 혼합물인 MCT를 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 R_1, R_2, 및 R_3가 C6:0, C8:0, C10:0 및 C12:0 지방산의 혼합물인 MCT를 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 R_1, R_2, 및 R_3의 95% 이상이 길이가 8개의 탄소인 MCT를 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 R_1, R_2, 및 R_3 탄소 사슬이 6-탄소 또는 10-탄소 사슬인 MCT를 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 약학적 조성물은 R_1, R_2, 및 R_3의 약 50%가 탄소 길이 8개이고, R_1, R_2, 및 R_3의 약 50%가 탄소 길이 10인 MCT를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 약학적 조성물은 R_1, R_2, 및 R_3가 6, 8, 10 또는 12개의 탄소 사슬 길이인 MCT, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0034] 특정 측면에서, 본 개시내용의 액상 약학적 제제는 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제를 포함한다. 특정 실시예에서, 하나 이상의 에멀젼 형성 부형제는 MCT 오일과 에멀젼을 형성할 수 있는 임의의 유화제일 수 있다. 예를 들어, 레시틴(예를 들어, 포스포리폰 90G), 폴리옥실 40 피마자유(예를 들어, 콜리포어 RH40)를 포함하는 수소화된 피마자유, 카프릴레이트 에스테르, 올레산나트륨, 글리세롤, 모노글리세라이드 및 디글리세라이드의 시트르산 에스테르(예를 들어, 시트렘), 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트를 포함하는 지방산의 모노글리세라이드 및 디글리세라이드(예를 들어, 카프물 PG-8), 및 이들의 조합. 에멀젼 형성 부형제(들)는 원하는 에멀젼 형성을 제공하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시예에서, 에멀젼 형성 부형제는 전체 조성물의 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 사이, 약 1 중량% 내지 약 8 중량% 사이, 약 1.3 중량% 내지 약 10 중량% 사이 등의 함량으로 존재할 수 있다.

[0035] 일부 측면에서, 조성물에는 적어도 2개의 에멀젼 형성 부형제가 존재하고, 에멀젼 형성 부형제 중 적어도 1개는 전체 조성물의 적어도 2.0 중량%의 양으로 존재한다. 일부 측면에서, 적어도 2개의 에멀젼 형성 부형제는 서로에 대해 1:1 내지 2:1의 비율로 존재한다.

[0036] 특정 실시예에서, 에멀젼 형성 부형제는 레시틴, 콜리포어 RH40 및 카프릴레이트 에스테르 유화제, 및 선택적으로 글리세롤의 다양한 조합을 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 에멀젼 형성 부형제는 레시틴, 올레산 나트륨 및 선택적으로 글리세롤의 다양한 조합을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 에멀젼 형성 부형제는 시트렘을 단독으로 포함하거나 지방산의 모노글리세라이드 및 디글리세라이드와 조합하여 포함할 수 있다.

[0037] 특정 실시예에서, 본 개시내용의 액상 약학적 제제는 선택적으로 하나 이상의 향미제 또는 감미제를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 향미제 또는 감미제는 전체 조성물의 0.025 중량% 내지 0.3 중량%, 0.15 중량% 내지 0.3 중량%, 감미제의 경우 0.5 중량%, 향미제의 경우 0.3 중량% 등의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시예에서, 수크랄로스, 스테비아 또는 유사한 감미제가 사용될 수 있으며, 수크랄로스가 바람직하다. 특정 실시예에서, 바닐라, 망고, 베리 또는 유사한 향미제가 사용될 수 있으며, 바닐라가 바람직하다. 일부 실시예에서, 향미제 또는 감미제는 유용성일 수 있다.

[0038] 비제한적인 예로서, 하기 표 1은 예시적인 액상 약학적 제제 속성 및 특성을 제공한다.

표 1

[0039]

제품 속성		**특성**
예시적인 증상(들)		편두통, 두통, 알츠하이머, 신경염증
환자군		청년, 성인, 노인
복용 형태		액상 에멀젼 중 오일, 단일 용량음료(Ready to drink) 30mL 차광 용기
에멀젼의 입자 크기		0.35-1.2 um
효능과 불순물		90-110 %, 전체 불순물 5% 미만
pH		중성 또는 중성 근처 (pH 6-pH 8)
투약 간격		하루에 한 번, 하루에 두 번, 하루에 세 번
최적 용량(들)	주요 강도(Primary strengths)	50g/100 mL (50%w/v MCT)
	최대/최소 투여량	1회 투여량으로 5g 내지 20g을 투여할 수 있도록
투약 요법	시간 및 기간	식사를 마친 후 30분
제제 성분, 단독 및 특정 조합		포스포리폰 90G, 콜리포어 RH40, 시트렘, 모노글리세라이드, 카프물 PG-8, 올레산나트륨, 글리세롤, 향미제/감미제(들)

[0040] 비제한적인 예로서, 본 개시내용의 에멀젼 형성 부형제로서 유용한 적합한 레시틴은 임의의 적합한 공급원, 예를 들어 계란 또는 대두로부터 유래될 수 있다. 비제한적인 예로서, 적합한 레시틴은 Soy PC, 95%, Avanti Number 441601; Egg PC, 95%, Avanti Number 131601; 등으로부터 선택될 수 있다.

[0041] 임의의 적합한 지방산의 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드가 본 개시내용의 에멀젼 형성제로서 사용될 수 있다: 예를 들어, 지방산의 모노 및 디글리세라이드의 시트르산 에스테르(시트렘) E472C; 지방산 E471의 모노 및 디글리세라이드; 등.

[0042] 본 개시내용의 약학 조성물을 제조하기 위한 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 본 개시내용의 특정 측면에서, 재현성 및 에멀젼 안정성은 본 명세서의 실시예에 예시된 바와 같이 제조 공정을 수정함으로써 제어될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0043] 특정 측면들에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 인지 기능 저하와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 상기 대상체의 케톤체 농도를 상승시키는데 유효한 양으로 본 개시내용의 약학적 조성물을 대상체에 투여하여 상기 질환 또는 장애를 치료하는 단계를 포함한다. 특정 실시예에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 케톤 생성 식이요법의 맥락을 벗어나서 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 맥락에서, 탄수화물은 본 명세서에 개시된 약학적 조성물과 동시에 섭취될 수 있다.

[0044] 본 발명의 특정 측면에 따르면, 인지 기능의 저하와 관련된 질환 및 장애는 연령 관련 기억 장애(Age-Associated Memory Impairment, AAMI), 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(Parkinson's Disease), 프리드라이히스 실조증(Friedreich's Ataxia, FRDA), GLUT1-결핍 뇌전증(GLUT1-deficient Epilepsy), 레프레카우니즘(Leprechaunism) 및 랍슨-멘덴홀 증후군(Rabson-Mendenhall Syndrome), 관상동맥우회술(Coronary Arterial Bypass Graft, CABG) 치매, 마취 유발 기억 상실(anesthesia-induced memory loss), 헌팅턴병(Huntington's Disease), 편두통 및 관련 두통 등을 포함한다.

[0045] 또 다른 실시예에서, 환자는 신경 대사 저하로 인한 인지 기능 저하와 관련된 질환, 예를 들어 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(Parkinson's Disease), 프리드라이히스 실조증(Friedreich's Ataxia, FRDA), GLUT1-결핍 뇌전증(GLUT1-deficient Epilepsy), 레프레카우니즘(Leprechaunism) 및 랍슨-멘덴홀 증후군(Rabson-Mendenhall Syndrome), 관상동맥우회술(Coronary Arterial Bypass Graft, CABG) 치매, 마취 유발 기억 상실(anesthesia-induced memory loss), 헌팅턴병(Huntington's Disease) 등과 관련된 인지 기능 저하를 갖거나 발병할 위험이 있다.

[0046] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 신경 대사의 저하는 뉴런 대사의 저하를 초래할 수 있는 모든 가능한 메커니즘을 지칭한다. 이러한 메커니즘은 미토콘드리아 기능 장애, 자유 라디칼 공격, 활성 산소 종(ROS)의 생성, ROS에 의한 신경 세포 사멸, 포도당 수송 또는 해당 과정의 결함, 막 이온 전위의 불균형, 칼슘 플럭스의 기능 장애 등을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0047] 본 발명에 따르면, 높은 혈액 케톤 수치는 손상된 포도당 대사를 갖는 뇌 세포에 에너지원을 제공하여 인지 기능의 성능을 향상시킬 것이다. 본 명세서에 사용된 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용되며, 저하된 신경 대사와 관련되거나 이로 인해 발생하는 질환 및 상태의 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 인간을 포함한 모든 포유동물을 지칭한다.

[0048] "유효량"은 특정 생물학적 결과를 달성하는데 효과적인, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물, 물질 또는 약학적 조성물의 양을 지칭한다. 앞서 언급한 질환의 치료 효과는 적어도 하나의 신경심리학적 검사의 개선된 결과를 통해 평가할 수 있다. 이러한 신경심리학적 테스트는 당업계에 공지되어 있으며 임상 글로벌 변화 인상 검사(Clinical Global Impression of Change, CGIC), 레이 청각 언어 학습 검사(Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT), 이름-성 연관 검사(First-Last Names Association Test, FLN), 전화 걸기 검사(Telephone Dialing Test, TDT), 기억력 평가 클리닉 자가 평가 척도(Memory Assessment Clinics Self-Rating Scale, MAC-S), 기호 숫자 코딩(Symbol Digit Coding, SDC), SDC 지연 회상 과제(SDC Delayed Recall Task, DRT), 분할 주의력 테스트(Divided Attention Test, DAT), 시각적 순서 비교(Visual Sequence Comparison, VSC), DAT 이중 과제(DAT Dual), 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE), 노인우울증척도(Geriatric Depression Scale, GDS) 등이 포함된다.

[0049] "인지 기능"이라는 용어는 정신적 안정, 기억/회상 능력, 문제 해결 능력, 추론 능력, 사고 능력, 판단 능력, 학습 능력, 지각, 직관, 주의력 및 인식 능력 중 적어도 하나를 포함하되 이에 제한되지 않는 뇌의 특수, 정상 또는 적절한 생리적 활동을 지칭한다. "인지 기능 향상" 또는 "인지 기능 개선"은 당업계에 임의의 적합한 수단

으로 측정한 정신적 안정, 기억/회상 능력, 문제 해결 능력, 추리 능력, 사고 능력, 판단 능력, 학습 능력, 지각, 직관, 주의력 및 인식 능력 중 적어도 하나를 포함하되 이에 제한되지 않는 뇌의 특수, 정상 또는 적절한 생리적 활동의 임의의 개선을 의미한다. "인지 기능 저하" 또는 "인지 기능 장애"는 뇌의 특수, 정상 또는 적절한 생리적 활동의 임의의 감소를 의미한다.

[0050] 또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 환자의 유전자형 또는 특정 대립유전자(alleles)의 결정 단계를 추가로 포함한다. 일 실시예에서, 환자의 아포지단백질 E 유전자의 대립유전자가 결정된다. MCT로 케톤체 수준 상승을 유도했을때 비-E4 캐리어가 E4 대립 유전자를 가진 캐리어 보다 더 나은 성능을 발휘하는 것으로 나타났다. 또한, E4 대립유전자를 가진 사람들은 공복 케톤체 수치가 더 높았고 2시간 간격으로 수치가 계속 상승했다. 따라서 E4 캐리어에는 더 높은 케톤 수준이나 존재하는 케톤체를 사용하는 능력을 증가시키는 물질이 필요할 수 있다.

[0051] 일 실시예에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 경구로 투여된다. 치료제의 치료 유효량은 원하는 효과를 가져오기에 충분한 임의의 양 또는 투여량일 수 있으며, 부분적으로는 상태의 중증도 및 단계, 환자의 크기 및 상태뿐만 아니라 당업계의 숙련자에게 쉽게 알려진 기타 요인에 따라 달라질 수 있다. 투여량은 단일 투여량으로 제공될 수 있거나, 예를 들어 본 명세서의 다른 곳에서 논의된 바와 같이 수주에 걸쳐 나누어 여러 투여량으로 투여될 수 있다.

[0052] 일 실시예에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 AD, AAMI 등과 같은 임의의 질환 또는 연령 관련 인지 저하의 발생을 치료 및/또는 예방하는 데 필요한 수준으로 혈액 케톤체를 증가시키는데 필요한 투여량으로 투여된다. 적절한 투여량은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0053] 일 실시예에서, 본 개시내용의 약학적 조성물의 경구 투여는 고케톤혈증을 초래한다. 일 실시예에서 고케톤혈증은 포도당이 존재하는 경우에도 케톤체가 뇌의 에너지로 활용되는 결과를 초래한다. 추가로, 고케톤혈증은 뇌혈류의 상당한(39%) 증가를 초래한다 (Hasselbalch, S.G., et al., Changes in cerebral blood flow and carbohydrate metabolism during acute hyperketonemia, *Am J Physiol,* 1996, 270:E746-51). 고케톤혈증은 정상 인간의 전신성 저혈당증(systemic hypoglycemia)과 관련된 인지 기능 장애를 감소시키는 것으로 보고되었다 (Veneman, T., et al., Effect of hyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans, *Diabetes,* 1994, 43:1311-7). 전신성 저혈당증은 AD, AAMI 등과 같은 임의의 질환 또는 연령 관련 인지 저하에서 발생하는 포도당 대사의 국소적 결함과 구별된다는 점을 유의하여야 한다.

[0054] 투여는 필요에 따라 또는 원하는 대로, 예를 들어 월 1회, 주 1회, 매일 또는 하루 1회 이상 투여할 수 있다. 유사하게, 투여는 격일, 주 또는 월마다, 사흘마다, 주 또는 월마다, 넷째 날, 주 또는 월마다 등일 수 있다. 투여는 하루에 여러 번 이루어질 수 있다. 일반적인 식이요법 요구사항에 대한 보충제로 활용되는 경우, 조성물은 환자에게 직접 투여될 수 있거나, 그렇지 않으면 일일 사료 또는 식품과 접촉되거나 혼합될 수 있다.

[0055] 본 명세서에 제공된 약학적 조성물은 한 실시양태에서 "장기" 소비용으로 의도되며, 때때로 본 명세서에서 '연장된' 기간으로 지칭된다. 본 명세서에서 사용된 "장기" 투여는 일반적으로 1개월을 초과하는 기간을 의미한다. 2개월, 3개월 또는 4개월 이상의 기간이 본 발명의 일 실시예를 구성한다. 또한 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 10개월보다 긴 기간을 포함하는 보다 연장된 기간을 포함하는 실시예도 포함된다. 11개월 또는 1년을 초과하는 기간도 포함된다. 1년, 2년, 3년 또는 그 이상에 걸쳐 연장되는 보다 장기간의 사용도 본 명세서에서 고려된다. 본 명세서에 사용된 "정기적 기준"은 조성물의 적어도 매주 투여 또는 소비를 의미한다. 주 2회 또는 3회와 같이 보다 빈번한 투여 또는 소비가 포함된다. 또한 적어도 하루에 한 번 섭취하는 요법도 포함된다. 당업자는 달성된 케톤체 또는 특정 케톤체의 혈중 농도가 투여 빈도의 귀중한 척도일 수 있음을 인식할 것이다. 본 명세서에 명시적으로 예시되었는지 여부에 관계없이 측정된 화합물의 혈중 농도를 허용 가능한 범위 내로 유지할 수 있는 임의의 빈도는 본 명세서에서 유용한 것으로 간주될 수 있다. 당업자는 투여 빈도가 소비되거나 투여되는 조성물의 함수일 것이며, 일부 조성물은 측정된 화합물(예를 들어, 케톤체)의 원하는 혈액 수준을 유지하기 위해 다소 빈번한 투여가 필요할 수 있음을 이해할 것이다.

[0056] 투여는 예를 들어 환자의 치료 요법의 일부로서 정기적으로 수행될 수 있다. 치료 요법은 환자의 인지 기능, 기억 및 행동을 향상시키는데 유효한 양으로 본 개시내용의 약학적 조성물을 환자가 정기적으로 섭취하도록 하는 단계를 포함할 수 있다. 정기적인 섭취는 하루에 한 번 또는 매일 또는 매주 단위로 하루에 두 번, 세 번, 네 번 또는 그 이상일 수 있다. 유사하게, 정기적인 투여는 격일 또는 주마다, 3일 또는 1주마다, 4일 또는 1주마다, 5일 또는 1주마다, 또는 6일 또는 1주마다 투여될 수 있으며, 이러한 요법에서 투여는 하루에 여러 번 수행

될 수 있다. 정기적인 투여의 목표는 본 명세서에 예시된 바와 같이 환자에게 본 개시내용의 약학적 조성물의 최적 용량을 제공하는 것이다.

[0057] 예를 들어, MCT를 포함하는 본 발명의 조성물의 투여량은, 알츠하이머병, AAMI 등과 같은 임의의 질환 또는 연령 관련 인지 기능 저하를 갖는 환자와 같이, 신경 대사가 감소된 질환에 걸린 환자의 인지 능력을 증가시키는데 유효한 양으로 투여될 수 있다.

[0058] 일 실시예에서, 본 발명의 조성물은 체내 케톤 농도를 상승시키며, 이 실시예에서, 조성물은 고케톤혈증을 유발하는데 유효한 양으로 투여된다. 일 실시예에서, 고케톤혈증은 케톤체가 뇌의 에너지로 활용되는 결과를 초래한다.

[0059] 일 실시양태에서, 조성물은 포유동물 또는 환자에서 적어도 한 유형의 케톤체의 순환 농도를 증가시킨다. 일 실시양태에서, 순환 케톤체는 D-베타-히드록시부티레이트(D-beta-hydroxybutyrate)이다. 순환 케톤체의 양은 투여 후 다수의 시간에 측정될 수 있으며, 일 실시예에서, 최고 혈중 농도에 근접할 것으로 예측되는 시간에 측정되지만, 예측되는 최고 혈중 농도 수준 이전 또는 이후에 측정될 수도 있다. 그런 다음 이러한 오프 피크 시간에 측정된 양은 선택적으로 예측 피크 시간의 예측 수준을 반영하도록 조정된다. 일 실시예에서, 예측된 피크 시간은 약 2시간이다. 최고 순환 혈액 수준 및 시간은 당업자에게 알려진 개별 소화 속도, 동시 섭취 또는 음식, 음료 등의 섭취 전 또는 섭취 후를 포함하여 당업자에게 알려진 요인에 따라 달라질 수 있다. 일 실시예에서, D-베타-히드록시부티레이트의 도달된 최고 혈액 수준은 약 0.05mM 내지 약 50mM이다. D-베타-하이드록시부티레이트의 혈중 농도가 약 0.05 내지 약 50mM까지 상승했는지 여부를 결정하는 또 다른 방법은 약 5mg/dL 내지 약 160mg/dL 범위의 D-베타-하이드록시부티레이트 소변 배설을 측정하는 것이다. 다른 실시예에서, 최고 혈중 농도는 약 0.1 내지 약 50mM, 약 0.1 내지 약 20mM, 약 0.1 내지 약 10mM, 약 0.1 내지 약 5mM, 더 바람직하게는 약 0.15 내지 약 2mM, 약 0.15 내지 약 0.3mM 및 약 0.2 내지 약 5mM로 상승되지만, 예를 들어 전술한 바와 같이 제제 및 호스트에 따라 변화가 반드시 발생할 수 있다. 다른 실시예에서, D-베타-하이드록시부티레이트의 도달 최고 혈중 농도는 적어도 약 0.05 mM, 적어도 약 0.1mM, 적어도 약 0.15 mM, 적어도 약 0.2mM, 적어도 약 0.5mM, 적어도 약 1mM, 적어도 약 1mM, 약 1. 5mM, 적어도 약 2mM, 적어도 약 2.5mM, 적어도 약 3mM, 적어도 약 4mM, 적어도 약 5mM, 적어도 약 10mM, 적어도 약 15mM, 적어도 약 20mM, 적어도 약 30mM, 적어도 약 40mM, 및 적어도 약 50Mm일 수 있다.

[0060] 본 발명의 조성물을 위한 화합물, 즉 감소된 신경 대사 저하로 인한 인지 기능 상실의 치료 또는 예방에 유효한 양으로 케톤체 농도를 상승시킬 수 있는 화합물의 투여량의 유효량은 당업자에게 명백할 것이다. 위에서 논의된 바와 같이, 이러한 유효량은 개시된 혈액 케톤 수준을 고려하여 결정될 수 있다. 케톤체 농도를 상승시킬 수 있는 화합물이 MCT인 경우, 일 실시예에서 MCT 용량은 약 0.05g/kg/일 내지 약 10g/kg/일 MCT 범위이다. 다른 실시예에서, 용량은 MCT 약 0.25g/kg/일 내지 약 5g/kg/일 범위일 것이다. 다른 실시예에서, 용량은 MCT 약 0.5g/kg/일 내지 약 2g/kg/일 범위일 것이다. 다른 실시예에서, 용량은 약 0.1g/kg/일 내지 약 2g/kg/일 범위일 것이다. 다른 실시예에서, MCT의 용량은 적어도 약 0.05g/kg/일, 적어도 약 0.1g/kg/일, 적어도 약 0.15g/kg/일, 적어도 약 0.2g/kg/일, 적어도 약 0.5g/kg/일, 적어도 약 1g/kg/일, 적어도 약 1.5g/kg/일, 적어도 약 2g/kg/일, 적어도 약 2.5g/kg/일, 적어도 약 3g/kg/일, 적어도 약 4g/kg/일, 적어도 약 5g/kg/일, 적어도 약 10g/kg/일, 적어도 약 15g/kg/일, 적어도 약 20g/kg/일, 적어도 약 30g/kg/일, 적어도 약 40g/kg/일 및 적어도 약 50g/kg/일이다.

[0061] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 본 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 액상 제제로 제공된다. 조성물은 개시된 MCT 화합물과 다른 치료제 또는 예방제와 유리하게 조합되고/되거나 조합되어 사용될 수 있다. 많은 경우, 대상 조성물과 함께 투여하면 이러한 제제의 효능이 향상된다. 예를 들어, 화합물은 항산화제, 글루코스 활용 효율을 향상시키는 화합물, 및 이들의 혼합물과 함께 유리하게 사용될 수 있다.

[0062] MCT의 일일 투여량은 포유류의 체중(BW) kg당 MCT의 그램으로 측정할 수도 있다. MCT의 일일 투여량은 포유류의 BW당 약 0.01g/kg에서 약 10.0g/kg까지 다양할 수 있다. 바람직하게는, MCT의 일일 투여량은 포유류의 체중(BW)의 약 0.1g/kg에서 약 5g/kg이다. 더욱 바람직하게는, 포유류의 일일 MCT 투여량은 약 0.2g/kg 내지 약 3g/kg이다. 더 많이 바람직하게는, 포유류의 일일 MCT 투여량은 약 0.5g/kg 내지 약 2g/kg이다.

[0063] **실시예**

[0064] 다음 실시예는 예시의 목적으로만 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다.

[0065] **일반 재료 및 방법**

[0066] 실시예에 따르면, 본 개시내용의 예시적인 액상 에멀젼은 당업자가 적절하고 이해할 수 있는 대로 변형하여 도 1에 예시된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0067] 실시예에 따르면, 사용될 수 있는 입자 크기 테스트 방법은 다음과 같다:

[0068] **절차**

[0069] 1. 배경 측정은 순수 분산제(milliQ- H_2O)를 사용하여 수행되었다.

[0070] 2. 에멀젼 샘플을 볼텍스(Vortex)시키고 불투명도(obscuration)가 최적 범위(5 - 15) 가 될 때까지 피펫을 사용하여 분산제에 분취량(aliquots)을 추가한다. 입자 크기에 따라 필요한 부피는 일반적으로 10-100 μL이며 더 작은 입자 크기에는 더 많은 부피가 필요하다. 증발로 인해 팁 외부에 임의의 침전물이 형성되는 것을 방지하기 위해 추가하기 전에 킴와이프(Kimwipe)로 피펫 팁 외부를 닦아야 한다.

[0071] 3. 측정은 3회 반복 하위 측정으로 수행되며 결과는 3회 하위 측정의 평균으로 보고된다.

[0072] 4. 분산 장치의 교반 속도 = 3000 rpm

[0073] **재료의 광학적 특성(Matersizer 소프트웨어의 데이터베이스에서 선택)**

[0074] 지질: 굴절률 1.6; 흡수: 0.1

[0075] 분산제(milliQ-H2O): 굴절률 1.33; 흡수: 0.1

[0076] **사용장비:** Hydro 2000S 분산 장치를 갖춘 Mastersizer 2000; Malvern

[0077] **측정 시간**

[0078] 샘플 측정 시간: 10 초

[0079] 백그라운드 측정 시간: 10 초

[0080] 샘플 측정 스냅: 10000

[0081] 백그라운드 측정 스냅: 10000

[0082] **측정 주기**

[0083] 측정 주기 수: 3

[0084] 측정 간 지연: 10 초

[0085] 3번의 측정으로 평균 결과 생성

[0086] **결과 계산 모델**

[0087] 범용 모델

[0088] 계산 민감도: 보통(기본값)

[0089] 실시예에 따르면, 사용될 수 있는 분석 테스트 방법은 다음과 같다:

표 2

[0090]

테스트	**방법**	**기초 사양(Draft Specification)**
설명	시각적 (인하우스)	상분리가 없는 흰색 내지 회백색 에멀젼
식별	(분석에 따라)	기준 표준과 일치하는 주 피크(C8)의 보유 시간
분석	GC (인하우스) HPLC (USP)	라벨 표시된 강조 표시(labelled claim)의 90-110%
관련 물질	(분석에 따라)	0.1%를 초과하는 모든 피크를 보고
지방산 조성물	GC (USP)	TBC
pH	USP <791>/Ph. Eur. 2.2.5	6-7.5

입자 크기 분포 지질(주사용) 에멀젼의 소구 크기 분포	USP <429>/Ph.Eur. 2.9.31 USP <729>	선택된 방법을 기반으로 결과를 보고 (Dv10, Dv50, Dv90 또는 MDD - 평균 액적 직경)
선량 단위의 균일성	USP <905>/Ph.Eur. 2.9.40	준수
미생물 한도 총 호기성 미생물 수(TAMC) 총 결합 효모 및 곰팡이 수(TCYM) 특정 미생물: 대장균	USP <61>/Ph.Eur. 2.6.12 USP <61>/Ph.Eur. 2.6.12 USP <62>/Ph.Eur. 2.6.13	≤1000 CFU/mL ≤100 CFU/mL 1 mL에 없음

표 3

[0091]

테스트	**방법**
분석 및 관련 물질	GC (인하우스)HPLC (USP)
지방산 조성물	GC (USP)
입자 크기 분포지질(주사용) 에멀젼의 소구 크기 분포	USP <429>/Ph.Eur. 2.9.31 USP <729>

[0092] **실시예 1 - Phospholipon 90G, Kolliphor RH40, Capmul PG-8 에멀젼**

[0093] 다양한 실시예에서, 본 발명의 액상 조성물은 포스포리폰(Phospholipon) 90G (대두 레시틴), 콜리포어(Kolliphor) RH40 (PEG-40 수소화된 피마자유), 및 카프물(Capmul) PG-8 (프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트)과 같은 에멀젼 형성제의 조합으로 제형화될 수 있다.

[0094] 이러한 제제의 예시적인 제조 방법은 일반적으로 도 1에 제공되어 있고 아래 표에 요약되어 있다:

표 4

[0095]

단계	**장치 작동**	**CPP**	**공정 중 확인**
1	50mM 인산염 완충액 pH 6.8에 포스포리폰90G, 콜리포어 RH40을 혼합	완전히 분산된 유화제	완전 분산의 시각적 평가
2	Silverson 믹서를 사용하여 10,000rpm으로 고전단 혼합하면서 트리카프릴린(Tricaprylin) 오일을 유화제-완충액 혼합물에 천천히 첨가	오일의 정량 첨가	
3	Silverson 믹서를 사용하여 10,000rpm에서 30분 동안 고전단 혼합	혼합 속도혼합 시간 배치 크기 혼합 중 용액 온도(혼합 과정에서 용액에 열이 전달됨)	온도 측정 혼합 후 입자 크기 분포 측정 *코멘트: 최종 입자 크기를 달성하는 데 필요한 것보다 30분의 혼합 시간이 더 긴 것으로 나타남*
4	7500 PSI의 목표 압력에서 10-12회 통과 동안 에멀젼을 고압균질화	패스 수 균질화 압력 개별 패스 대 연속 재순환	공정 중 예를 들어, 7, 10, 12 패스 후 입자 크기 분포를 측정 *코멘트: 7-12 패스는 최종 입자 크기를 달성하는 데 충분한 것으로 확인됨*

[0096] 예시적인 에멀젼 형성제 농도는 도 2에 제공되며, 안정성 결과는 아래 표와 도 3에 나와 있다.

[0097] **포스포리폰90G, 콜리포어 RH40 및 카프물 PG-8의 조합**

표 5

[0098]

	조성물			안정성
MCT (%)	포스포리폰90G (%)	콜리포어 RH40 (%)	카프물 PG-8 (%)	
50	6	0	0	+
50	4	2	0	+++
50	4	0	2	-
50	2	0	4	-
50	2	2	2	+++
50	0	0	6	-
50	0	6	0	++

[0099] 도 3의 우측 하단의 원 부분에 표시된 조합 및 농도가 가장 안정한 제제임이 밝혀졌다. 포스포리폰90 G, 콜리포어 RH40 및 카프물 PG-8의 균등 혼합도 매우 안정적이었다. 도 4는 울트라 투락스(Ultra Turrax) 유화법을 통해 제조된 포스포리폰90G, 콜리포어 RH40, 카프물 PG-8 에멀젼의 입자 크기 변화를, 도 5는 Silverson & 고압 균질기 유화법을 통해 제조된 포스포리폰90G, 콜리포어 RH40, 카프물 PG-8 에멀젼의 입자 크기 변화를 보여준다. 도 6은 1개월 안정성 연구에서 포스포리폰90G, 콜리포어 RH40, 카프물 PG-8 에멀젼의 시각적 외관을 보여준다.

[0100] 예시적인 제제의 화학적 안정성이 하기에 나타나 있다:

표 6

[0101]

		카프릴산(mg/ml)	
제제	공정	0일차	7일차
		RT	25℃
50% MCT, 4% 90G, 2% RH40	Silverson + 고압 균질화	0	0
50% TC, 2.67% 90G, 1.33% RH40	Silverson + 고압 균질화	0	0
50% MCT, 6% RH40	Silverson + 고압 균질화	0	0
50% MCT, 2% 90G, 2% RH40, 2% PG8	Silverson + 고압 균질화	1,500 (≈TC의 0.3%)	1,600 (≈TC의 0.32%)

[0102] 50% 트리카프릴린 2% 포스포리폰90G, 2% 콜리포어 RH40, 2% 카프물 PG-8 실시예에서는 카프릴산이 검출되지 않았다. 카프물 PG-8이 없는 실시예에서는 카프릴산이 검출되지 않았다.

[0103] 결과의 요약은 하기에 제공된다:

표 7

[0104]

제제	공정	초기 입자 크기	물리적 안정성	화학적 안정성
50% 트리카프릴린, 4% 포스포리폰 90 G, 2% 콜리포어 RH40	Silverson	≈ 1.9 μm	모든 보관 조건에서 1 개월 동안 입자 크기는 거의 변하지 않는다. 크림형성 없음.	N/A
	고압 균질화	≈ 0.22 μm	모든 보관 조건에서 1 개월 동안 입자 크기는 거의 변하지 않는다. 크림형성 없음.	25 C에서 0일 및 7일 보관 시 카프릴산이 검출되지 않음
50% 트리카프릴린, 2.67% 포스포리폰 90G, 1.33% 콜리포어 RH40 (전체 유화제 농도 4%)	Silverson	≈ 2.4 μm	25 °C에서 7일 후 입자 크기 ≈ 2.5 μm	N/A
	고압 균질화	≈ 0.29 μm	25 °C에서 7일 후 입자 크기 ≈ 0.31	아직 테스트되지 않음
50% 트리카프릴린, 2% 포스포리폰 90 G, 2% 콜리포어 RH40, 2% 카프물 PG-8	Silverson	≈ 2.2 μm	25 °C에서 7일 후 입자 크기 ≈ 2.2 μm	
	고압 균질화	≈ 0.31 μm	25 °C에서 7일 후 입자 크기 ≈ 0.29 μm	25 °C 에서 7일 후 카프릴산이 1.6mg/mL 로 검출되었다.(≈트리카프릴린 농도의 0.3%)

[0105] 전체적으로, 50% 트리카프릴린, 4% 포스포리폰90 G, 2% 콜리포어 RH40 및 50% 트리카프릴린, 2% 포스포리폰90 G, 2% 콜리포어 RH40, 2% 카프물 PG-8은 모두 1개월에 매우 우수한 물리적 안정성을 나타낸다. 카프릴산은 1개월째 50% 트리카프릴린, 2% 포스포리폰90 G, 2% 콜리포어 RH40, 2% 카프물 PG-8 샘플에서 검출되었다. 50% 트리카프릴린, 2.67% 포스포리폰90G, 1.33% 콜리포어 RH40에서 전체 유화제 농도를 4%로 감소시키는 것은 초기 입자 크기에 미미한 영향만 미쳤다.

[0106] 다른 실시예에서는 콜리포어 RH40 농도의 영향을 조사했다. 레시틴-콜리포어 비율을 증가시키고/증가시키거나 전체 유화제 함량을 감소시킴으로써 콜리포어 함량이 감소했다. 결과는 아래와 같다:

표 8

[0107]

	조성물			입자 크기(μm)				
MCT (%)	포스포리폰90G (%)	콜리포어 RH40 (%)	글리세롤 (%)	0일차	7일차		1개월차	
					25 ° C	40 ° C	25 ° C	40 ° C
50	5.5	0.5	0	0.385	0.390	8.03	1.563	41.011
50	5	1	0	0.321	0.326	43.476	0.326	23.239
50	5	1	2.5	0.290	0.465 (9일차)	25.727 (9일차)	0.341	6.42
50	4	2	0	0.217	0.221	-	0.223	0.22
50	4	2	2.5	0.200	0.209 (9일차)	0.331 (9일차)	0.205	0.204
50	2.67	1.33	0	0.294	0.307		0.306* (6 주)	
20	1.6	0.8	0	0.180	0.182	0.181	0.182	0.182
20	1.6	0.8	2.5	0.182	0.183	0.183	0.185	0.185

[0108] **실시예 2 - 지방산 에멀젼의 시트렘 및 모노글리세라이드와 디글리세라이드**

[0109] 다양한 실시예에서, 본 개시내용의 액상 조성물은 시트렘및 지방산의 모노글리세라이드 및 디글리세라이드와 같은 에멀젼 형성제의 조합으로 제제화될 수 있다. 제조된 에멀젼은 시트레이트 완충제 pH 6 중 20% 트리카프릴린, 0.8% 시트렘, 0.5% 모노글리세라이드(다른 공급업체의 유화제를 사용하여 제조된 2가지 제형); milliQ-H_2O pH 6 중 20% 트리카프릴린, 0.8% 시트렘, 0.5% 모노글리세라이드; 및 milliQ-H_2O pH 6 중 20% 트리카프릴린, 0.8% 시트렘, 0.5% 모노글리세라이드를 포함한다. 예시적인 입자 크기 분포가 도 7에 나와 있다.

[0110] **실시예 3 - 추가 구성 요소 조합**

[0111] 안정성 및 MCT 농도를 개선하기 위해 추가 조사가 수행되었다. 결과는 아래와 같다:

[0112] **안정화 전략**

표 9

[0113]

전략	제제	안정성	추가 공정
점도를 높이기 위해 CMC를 포함	20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 2.5% 글리세롤, 0.5% CMC	크림형성 불안정성	아니오
오스트왈드(Ostwald) 숙성을 줄이기 위해 잇꽃(Safflower) 오일을 포함	20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 2.5% 글리세롤, 1% 잇꽃 오일	뚜렷한 개선은 없음	아니오
	20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 2.5% 글리세롤, 5% 잇꽃 오일	뚜렷한 개선은 없음	아니오
에멀젼이 함유된 올리에이트의 pH를 높여 표면 전하를 증가	20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 2.5% 글리세롤, 0.06% 올레산나트륨 pH8	불안정	아니오
	20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 2.5% 글리세롤, 0.5% 올레산나트륨 pH8	25 ° C에서 안정 40 ° C에서 불안성	예 - 다른 유화제와 함께 사용
표면 전하를 증가시키기 위해 시트렘을 포함	20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% 시트렘, 2.5% 글리세롤	25 ° C 및 40 ° C에서 우수한 단기 안정성	예

[0114] **트리카프릴린 증가 및 안정성 최적화**

표 10

[0115]

전략	제제	안정성
pH8에서 콜리포어 RH40과 올리에이트 조합	20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0.2% 콜리포어 RH40 2.5% 글리세롤	25 ° C에서 안정 40 ° C에서 불안성
안정적인 시트렘 제제의 트리카프릴린 함량 증가	50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% 시트렘, 2.5% 글리세롤	샘플의 점성이 매우 높아 실행 가능한 제품이 될 가능성이 낮음
	40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% 시트렘, 2.5% 글리세롤	

[0116] 트리카프릴린 40%, 90G 3.2%, 시트렘 1.6%, 글리세롤 2.5%; 40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% 시트렘, 2.5% 글리세롤; 40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40; 40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40, 2.5% 글리세롤; 40% 트리카프릴린, 4.8% 90G, 2.5% 글리세롤, 1% 올레산나트륨, 0.4% RH40 pH8; 50% TC, 4% 90G, 2% RH40; 40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40; 40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40, 2.5% 글리세롤; 20% TC, 2.4% 90G, 2.5% 글리세롤, 0.5% 올레산나트륨, 0.2% RH40; 40% TC, 3.2% 90G, 1.6% 시트렘, 2.5% 글리세롤; 및 40% TC, 3.2% 90G, 1.6% RH40를 포함한 추가 제형이 조사되었다.

[0117] **비교예 4: 레시틴, 올레산나트륨, 글리세롤 유화제**

[0118] 다른 실시예에서, 본 개시내용의 예시적인 액상 제제는 다양한 MCT 농도에서의 레시틴, 올레산나트륨 및 글리세롤 비율과 같은 에멀젼 형성제의 조합으로부터 제조될 수 있다. 제형은 Silverson 대 고압 균질화에 의해 제조

되었다.

표 11

[0119]

			유화제 %					
			2.4% 레시틴			1.6% 레시틴		
트리카프릴린 %	20%		0% 올리에이트	0.06% 올리에이트	0.12% 올리에이트	0% 올리에이트	0.06% 올리에이트	0.12% 올리에이트
		0% 글리세롤	X	X	-	X	-	-
		2.5% 글리세롤	X	X	X	-	-	-
			6% 레시틴			4% 레시틴		
	50%		0% 올리에이트	0.15% 올리에이트	0.3% 올리에이트	0% 올리에이트	0.15% 올리에이트	0.3% 올리에이트
		0% 글리세롤	X	X	-	x	-	-
		2.5% 글리세롤	X	X	X	-	-	x

[0120] (-) 25° C에서 12개월 안정성을 충족할 가능성이 없는 다른 제제의 만족스럽지 못한 결과를 기반으로 계획되었지만 준비되지 않은 제제.

[0121] 에멀젼은 합리적으로 안정적이지만 25℃에서 12개월 안정성 요건을 충족할 가능성이 낮다. 올레산나트륨은 pH7에서 약간의 불안정화 효과를 나타냈다. 전반적으로, 이러한 제제는 안정성 결과에 기초하여 더 이상 추구되지 않았다.

[0122] Silverson 믹서를 통해 제조된 제형에 대한 안정성 결과는 도 8(20% 트리카프릴린, 2.4% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트에 대한 안정성 결과), 도 9(20% 트리카프릴린, 2.4% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트에 대한 시각적 안정성 결과), 도 10(20% 트리카프릴린, 1. 6% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트의 안정성 결과), 도 11(20% 트리카프릴린, 6.0% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트의 안정성 결과), 도 12(20% 트리카프릴린, 6.0% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트의 시각적 안정성 결과) 및 도 13(20% 트리카프릴린, 4.0% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트의 안정성 결과)에 나와 있다.

[0123] 고압 균질화를 통해 제조된 제제에 대한 안정성 결과는 도 14(20% 트리카프릴린, 2.4% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트에 대한 안정성 결과), 도 15(20% 트리카프릴린, 2.4% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트에 대한 시각적 안정성 결과), 도 16(20% 트리카프릴린, 1. 6% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트의 안정성 결과), 도 17(20% 트리카프릴린, 6.0% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트의 안정성 결과), 도 18(20% 트리카프릴린, 6.0% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트의 시각적 안정성 결과) 및 도 19(20% 트리카프릴린, 4.0% 레시틴, 다양한 글리세롤, 다양한 올리에이트의 안정성 결과)에 나와 있다.

[0124] **실시예 5 - 바이오버든(Bioburden) 감소 방법**

[0125] 본 개시내용의 제제의 바이오버든 감소 방법이 아래에 제공된다:

표 12

[0126]

방법
1. 감마선 조사
3. 오토클레이브 또는 건열 오븐
5. 초열처리 방식
6. 여과

[0127] 개발 과정의 일부로서, 일련의 바이오버든 감소 조치의 효율성과 제조 과정에 통합될 가능성에 대해 평가되었다. 수행된 다양한 연구의 세부 사항은 아래에 요약되어 있다.

[0128] 여과

[0129] 바이오버든 감소 단계로서 여과를 포함시키는 것은 생물부하(존재하는 경우)를 감소시키는 가장 간단한 방법으로 사용될 수 있다. 필터 호환성 연구는 폴 여과(Pall Filtration)에서 수행되었으며, 선택된 필터의 미생물 보유를 평가했다. 이러한 연구는 선택된 제제가 필터 매체의 유형에 민감하고 선호하는 매체 유형이 미생물을 보유하지 않는다는 것을 확인했다.

[0130] 건열

[0131] 가열은 바이오 부하를 감소시키는 일반적으로 허용되는 방법이다. 미생물 성장을 제어하기 위해 일반적으로 사용되는 열 조건의 평가가 예시적인 제제에 대해 시도되었다. 시험된 모든 온도 조건은 제품의 PSD 프로필에 심각한 혼란을 가져왔으며, 이는 열을 가하는 것이 바이오버든 제어에 적합하지 않음을 확인시켜 준다. 이러한 관찰은 개발 실험에서 관찰된 온도 상승으로 인한 제품 품질 저하와 관련이 있다.

[0132] 감마선 조사

[0133] 감마선 조사는 성분을 살균하고 천연 물질의 바이오 부하를 줄이는 일반적으로 허용되는 방법이다. 예시적인 제제를 다양한 선량으로 조사한 다음, 조사가 제품 성능에 미치는 영향을 평가했다. 이 연구에서는 10kG 용량이 테스트된 제품의 중요한 품질 속성에 영향을 주지 않으면서 바이오 부하의 6-로그 감소를 달성하는 데 효과적이라는 것을 확인했다.

[0134] 다음 표는 대표적인 제제("제제 2" 50% 트리카프릴린, 2.67% 포스포리폰90G, 1.33% 콜리포어 RH 40, 50mM 인산염 완충액 pH 6.8)뿐만 아니라 트리카프릴린에 대한 다양한 용량의 감마선 조사의 영향을 묘사한다.

표 13

샘플 및 설명	물리화학적 및 바이오버든 테스트 전처리 및 후처리	선량 (kGy)	테스트 및 결과/치료 후 설명 *외관(변색 또는 상 분할), 입자 크기 분포, 분석 또는 관련 물질의 실패를 기록*		준수/실패
트리카프릴린	메모: 시각적: (변색, 상 분할) 입자 크기 분포 분석 및 관련 물질 프로필. TAMC, TYMC: 주의: 샘플 가용성이 부족하여 점도 및 대장균은 테스트되지 않았다. 트리카프릴린 API 는 비수성 오일이므로 pH 테스트는 관련이 없다.	10	외관:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			입자 크기 분포:	NA	NA
			분석:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			관련 물질:	관련 물질 프로필 변경	준수 *
			pH: NA- 비수성	NA	NA
			TAMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
			TYMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
		15	외관:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			입자 크기 분포:	NA	NA
			분석:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			관련 물질:	관련 물질 프로필 변경	준수 *
			pH: NA- 비수성	NA	NA
			TAMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
			TYMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
		25	외관:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			입자 크기 분포:	NA	NA
			분석:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			관련 물질:	관련 물질 프로필 변경	준수 *
			pH: NA- 비수성	NA	NA
			TAMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
			TYMC:	성장이 관찰되지 않음	준수

[0135]

제제 2	메모: 시각적: (변색, 상 분할) 입자 크기 분포 분석 및 관련 물질 프로필. pH, 점도. TAMC, TYMC: 대장균 주의: 샘플 가용성이 부족하여 점도 및 대장균은 테스트되지 않았다.	10	외관:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			입자 크기 분포:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			분석:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			관련 물질:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			pH: NA- 비수성	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			TAMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
			TYMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
		15	외관:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			입자 크기 분포:	PSD 프로필이 변경됨	**실패**
			분석:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			관련 물질:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			pH: NA- 비수성	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			TAMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
			TYMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
		25	외관:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			입자 크기 분포:	PSD 프로필이 변경됨	**실패**
			분석:	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			관련 물질:	사전 조사된 샘플의 사소한 변화	준수 **
			pH: NA- 비수성	사전 조사된 샘플에서 변화 없음	준수
			TAMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
			TYMC:	성장이 관찰되지 않음	준수
생물학적 지표	*G. stearothermophilus* 지표 스트립 스트립 포어 로딩 NLT 1 x10^6	10	NA	성장 없음	준수
		15		성장 없음	준수
		25		성장 없음	준수

[0136]

[0137] 감마선 조사 전 또는 후에 제제 2에서는 미생물이 검출되지 않았다. 생물학적 지표 스트립에서 얻은 결과는 테스트한 모든 용량에서 바이오버든의 6-로그 감소가 달성되었으므로 감마선 조사가 성공적이라는 것을 확인했다.

[0138] 10 kGy에서 조사된 제제 샘플의 물리화학적 평가는 외관, 분석, 관련 물질 프로필, 입자 크기 분포 또는 pH에 변화가 없음을 확인했다. 조사된 샘플은 또한 평가된 모든 용량에 대해 기본 용기 및 마개에 감마선 조사로 인한 부정적인 영향을 나타내지 않았으며, 즉, 조사로 인해 밀봉이 부서지는 것이 관찰되지 않았다.

[0139] 15 및 25 kGy에서 조사된 샘플은 또한 외관, 분석 및 pH에 대한 변화를 나타내지 않았지만 관련 물질 프로필 및 입자 크기 분포는 이러한 선량에서 영향을 받았다. 이와 관련하여, 감마선 조사 샘플의 입자 크기 분포는 유지 샘플보다 더 많은 영향을 받는 것으로 나타나는데, 그 결과는 도 20에 나와 있다.

[0140] **실시예 6 - 예시적 및 비교적 제형**

[0141] 본 개시내용의 하기 제제 및 비교 제제는 당업자에 의해 요구되고 이해되는 대로 변형될 수 있는 도 1의 일반적인 방법에 따라 제조되었다.

표 14

[0142]

제제	**코멘트**
포스포리폰90G - 콜리포어 RH40 - 카프물 PG-8 에멀젼	
50% 트리카프릴린, 6% 90G	허용됨
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40	좋은 안정성

50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40, 2.5% 글리세롤	좋은 안정성
50% 트리카프릴린, 2% 90G, 4% RH40	허용됨
50% 트리카프릴린, 6% 콜리포어 RH40	좋은 안정성
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% 카프물 PG-8	불안정
50% 트리카프릴린, 2% 90G, 4% 카프물 PG-8	불안정
50% 트리카프릴린, 6% 카프물 PG-8	에멀젼을 형성하지 않음
50% 트리카프릴린, 4% 콜리포어 RH40, 2% 카프물 PG-8	카프물은 일반적으로 에멀젼 안정성을 향상시키지 못함
50% 트리카프릴린, 2% 콜리포어 RH40, 4% 카프물 PG-8	카프물은 일반적으로 에멀젼 안정성을 향상시키지 못함
50% 트리카프릴린, 2% 90G, 2% 콜리포어 RH40, 2% 카프물 PG-8	좋은 안정성
50% 트리카프릴린, 5.5% 90G, 0.5% RH40	허용됨
50% 트리카프릴린, 5% 90G, 1% RH40	허용됨
50% 트리카프릴린, 5% 90G, 1% RH40, 2.5% 글리세롤	허용됨
50% 트리카프릴린, 2.67% 90G, 1.33% RH40	좋은 안정성
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% RH40	좋은 안정성
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% RH40, 2.5% 글리세롤	좋은 안정성
50% 트리카프릴린 , 4% 90G, 2% RH40	유화 온도의 영향을 확인하기 위해 50 °C에서 유화됨. 효과는 미미했음.
50% 트리카프릴린, 2% 90G, 2% RH40, 2% 카프물 PG-8	유화 온도의 영향을 확인하기 위해 50 °C에서 유화됨. 효과는 미미했음.

표 15

[0143]

제제	**코멘트**
시트렘 - 모노글리세라이드 에멀젼	
20% 트리카프릴린, 0.8% 시트렘 (3212), 0.5% monoglyceride (DMG 0291), 50 mM citrate buffer pH6	불량한 초기 입자 크기 분포
20% 트리카프릴린, 0.8% 시트렘 (3212), 0.5% monoglyceride (DMG 0291), milliQ-H2O pH6	균일한 초기 입자 크기 분포
20% 트리카프릴린, 1.0% 시트렘 (3212), 0.625% monoglyceride (DMG 0291), milliQ-H2O pH6	양호한 초기 입자 크기 분포
20% 트리카프릴린, 0.8% 시트렘 (KV-30E), 0.5% monoglyceride (P(V)S), 50 mM citrate buffer pH6	균일한 초기 입자 크기 분포

표 16

[0144]

제제	**코멘트**
주요 불안정성 메커니즘을 밝히고 에멀젼 안정성에 유리한 요소를 결합하는 것을 목표로 하는 다양한 구성의 제제	
20% 트리카프릴린, 2.4% 포스포리폰90G, 2.5% 글리세롤, 0.5% Carboxymethylcellulose pH 7	점도를 높이고 중력 분리 속도를 늦출 목적으로 CMC를 첨가했다. 12일 후에 상이 분리되었는데, 이는 가교 응집으로 인한 것일 수 있다.
20% 트리카프릴린, 2.4% 포스포리폰90G, 2.5% 글리세롤, 1% 잇꽃 오일 pH 7	오스트발트 숙성을 억제할 목적으로 수용성이 매우 낮은 오일로 잇꽃 오일을 첨가했다.
20% 트리카프릴린, 2.4% 포스포리폰90G, 2.5% 글리세롤, 5% 잇꽃 오일 pH 7	오스트발트 숙성을 억제할 목적으로 수용성이 매우 낮은 오일로 잇꽃 오일을 첨가했다. 농도의 효과를 보려면 위보다 5배 더 많은 양을 사용하여야 한다.
20% 트리카프릴린, 2.4% 포스포리폰90G, 0.06% 올레산나트륨, 2.5% 글리세롤, pH 8	pH를 pH8로 올리면 올레산 나트륨의 전하가 증가하고 잠재적으로 정전기력으로 인한 안정성이 향상된다. 낮은 안정성.
20% 트리카프릴린, 2.4% 포스포리폰90G, 0.5% 올레산나트륨, 2.5% 글리세롤, pH 8	pH를 pH8로 올리면 올레산 나트륨의 전하가 증가하고 잠재적으로 정전기력으로 인한 안정성이 향상 향상된다 됩니다. 올레산나트륨 함량의 효과를 확인하기 위해 위보다 더 많은 올레산나트륨 양을 준비했다. 낮은 안정성.

20% 트리카프릴린, 2.4% 포스포리폰90G, 0.2% 콜리포어 RH40, 0.5% 올레산나트륨, 2.5% 글리세롤, pH 8	25 ° C 에서 단기 안정성이 뛰어나고 입자 크기 분포가 매우 작아 입자 크기가 매우 작다. 단기 안정성 데이터는 40 ° C 에서 안정성이 더 낮다는 것을 나타낸다.
20% 트리카프릴린, 1.6% 포스포리폰90G, 0.8% 시트렘(3212), 2.5% 글리세롤, pH 7	양호한 초기 입자 크기 분포

표 17

[0145]

제제	코멘트
포스포리폰 90G - 올레산나트륨-글리세롤 에멀젼	
50% 트리카프릴린, 6% 90G pH7	합리적으로 안정적
50% 트리카프릴린, 6% 90G, 2.5% 글리세롤 pH7	합리적으로 안정적
50% 트리카프릴린, 6% 90G, 0.15% 올리에이트 pH7	합리적으로 안정적
50% 트리카프릴린, 6% 90G, 0.15% 올리에이트, 2.5% 글리세롤 pH7	합리적으로 안정적
50% 트리카프릴린, 6% 90G, 0. 30% 올리에이트 pH7	올레산나트륨은 pH 7에서 안정성을 향상시키지 못했다.
50% 트리카프릴린, 6% 90G, 0.30% 올리에이트, 2.5% 글리세롤 pH7	합리적으로 안정적
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G pH7	합리적으로 안정적
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 2.5% 글리세롤 pH7	합리적으로 안정적
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0.06% 올리에이트 pH7	합리적으로 안정적
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0.06% 올리에이트, 2.5% 글리세롤 pH7	합리적으로 안정적
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0. 12% 올리에이트 pH7	올레산나트륨은 pH 7에서 안정성을 향상시키지 못했다.
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0.06% 올리에이트, 2.5% 글리세롤 pH7	합리적으로 안정적
10% 트리카프릴린, 1.2% 90G, 2.5% 글리세롤, 0.03% a-토코페롤, 0.03% 올리에이트	
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 2.5% 글리세롤, 0.06% a-토코페롤, 0.06% 올리에이트	

[0146] **실시예 7 - 장기적인 안정성**

[0147] 본 개시내용의 다음 제제 및 비교 제제는 당업자가 요구하고 이해하는 대로 변형될 수 있는 도 1의 일반적인 방법에 따라 제조되었다. 예시적인 장기 안정성 결과가 아래 표에 설명되어 있다.

[0148] **레시틴: 콜리포어 RH40 - 입자 크기**

표 18

[0149]

제제	입자 크기 (μm)								
	0 일차	7 일차		1 개월차		3 개월차		6 개월차	
		25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
50% 트리카프릴린, 5.5% 90G, 0.5% RH40	0.385	0.390	8.03	1.563	41.011	0.530	27.188	12.655	불안정
50% 트리카프릴린, 5% 90G, 1% RH40	0.321	0.326	43.48	0.326	23.239	0.319	7.097	0.431	불안정
50% 트리카프릴린, 5% 90G, 1% RH40, 2.5% 글리세롤	0.290	0.465*	25.73*	0.341	28.965	61.196	10.016	29.851	불안정
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40 [AC-OLE-02]	0.217	0.221	NM	0.223	0.220	0.225	0.649#	0.227	NM
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40 [AC-OLE-02]	0.188	NM	NM	0.189	0.188	0.203	0.203	0.281	0.427
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-01]	0.200	0.209¹	0.331*	0.205	0.204	0.206	0.302	0.207	NM
50% 트리카프릴린, 2.67% 90G, 1.33% RH40	0.294	0.307	NM	0.306#	1.786#	0.556	NM	0.654	NM
40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% RH40 [AC-OLE-04]	0.178	0.179	0.178	0.178	0.179	0.179	0.178	0.183	0.548
40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-09]	0.179	0.180$	0.192$	0.181	0.180	0.180	0.218	0.186	0.702
40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40 [AC-OLE-05]	0.230	0.238	0.237	0.251	0.237	0.254	0.968	0.276	0.683
40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-03]	0.231	0.235	0.232	0.236	0.298	0.238	2.161	0.246	0.733
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% RH40 [AC-OLE-10]	0.180	0.182	0.181	0.182	0.182	0.183	0.233	0.183	NM
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-07]	0.182	0.183	0.183	0.185	0.185	0.192	0.254	0.186	NM

[0150] 레시틴:콜리포어 RH40 -pH

표 19

제제	pH								
	0 일차	7 일차		1 개월차		3 개월차		6 개월차	
		25 ℃	40 ℃	25 ℃	40 ℃	25 ℃	40 ℃	25 ℃	40 ℃
50% 트리카프릴린, 5.5% 90G, 0.5% RH40	6.8	6.8	6.8	5.7	6.7	7.2	4.1	5.5	불안정
50% 트리카프릴린, 5% 90G, 1% RH40	6.8	6.8	6.8	6.8	6.4	7.0	3.8	6.9	불안정
50% 트리카프릴린, 5% 90G, 1% RH40, 2.5% 글리세롤	6.8	6.7	6.9	5.2	6.4	5.6	3.8	4.3	불안정
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40 [AC-OLE-02]	6.9	6.6	6.6	6.7	6.7	6.9	6.3	6.9	NM
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40 [AC-OLE-02]	7.0	NM	NM	6.8	7.0	6.8	6.8	6.6	4.0
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-01]	6.8	6.9	7.0	6.8	6.8	6.9	4.1	6.9	NM
50% 트리카프릴린, 2.67% 90G, 1.33% RH40	6.9	6.7	NM	6.9	NM	6.9	NM	6.9	NM
40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% RH40 [AC-OLE-04]	6.9	6.9	6.9	6.9	6.8	6.9	6.7	6.8	4.0
40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-09]	6.8	6.9	6.9	6.8	6.9	6.8	4.9	6.6	3.7
40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40 [AC-OLE-05]	6.8	6.9	6.9	6.9	6.9	6.8	6.7	6.7	4.3
40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-03]	6.8	6.9	6.9	7.0	7.0	6.8	6.1	6.6	4.3
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% RH40 [AC-OLE-10]	6.8	6.8	6.8	6.9	6.9	7.1	6.1	6.9	NM
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-07]	6.8	6.8	6.8	6.8	6.9	7.2	6.0	6.9	NM

[0151]

[0152] 레시틴:콜리포어 RH40 - 화학적 안정성

표 20

제제	카프릴산 (mg/mL)											
	0 일차	7 일차		1 개월차		3 개월차		6 개월차		12 개월차		
		25 ℃	40 ℃	25 ℃	40 ℃	25 ℃	40 ℃	25 ℃	40 ℃	4 ℃	25 ℃	40 ℃
50% 트리카프릴린, 5.5% 90G, 0.5% RH40	0	0	0	<LOQ	0	0	<LOQ	<LOQ	NM	불안정	불안정	불안정
50% 트리카프릴린, 5% 90G, 1% RH40	0	0	0	0	0	0	1.1	0	NM	NM	불안정	NM
50% 트리카프릴린, 5% 90G, 1% RH40, 2.5% 글리세롤	0	0*	0*	<LOQ	0	5.7	0.57	<LOQ	NM	0	0.41	NM
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40 [AC-OLE-02]	0	0	NM	0	0	0	<LOD	0	NM	NM	<LOQ	NM
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40 [AC-OLE-02]	0	NM	NM	<LOD	0	0.83	0	1.7	0.39			
50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40, 2.5% 글리세롤	0	0[1]	0*	0	0	0	0	0	NM	NM	NM	불안정
50% 트리카프릴린, 2.67% 90G, 1.33% RH40	0	0	NM	0#	NM	0	NM	0	NM	NM	0	NM
40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% RH40 [AC-OLE-04]	0	NM	NM	0	0	0	0	<LOD	0.86	0	0.35	9.15
40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-09]	0	NM	NM	0	0	0	<LOQ	0	1.68			
40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40 [AC-OLE-05]	0	NM	NM	0	0	0	0	<LOD	0.63			
40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-03]	0	NM	NM	0	0	0	0	<LOQ	0.68			
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% RH40 [AC-OLE-10]	0	0	0	0	0	0	0	0	NM	0	0	2.84
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% RH40, 2.5% 글리세롤 [AC-OLE-07]	0	0	0	0	0	0	<LOQ	0	NM	0	0	2.95

[0153]

[0154] 레시틴:콜리포어 RH40, 올리에이트, pH8 - 낮은 콜리포어 함량: 입자 크기 및 pH

표 21

제제	입자 크기 (μm)								
	0 일차	7 일차		1 개월차		3 개월차		6 개월차	
		25 ℃	40 ℃	25 ℃	40 ℃	25 ℃	40 ℃	25 ℃	40 ℃
40% 트리카프릴린, 4.8% 90G, 0.4% RH40, 1% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH8	0.183	0.206	23.434	0.258* (22 일차)	21.587* (22 일차)	2.051	25.853	1.948	25.771
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0.2% RH40, 0.5% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH 8 [AC-OLE-08]	0.177	0.179	0.497	0.181	0.491	0.184	0.652	0.210	불안정
40% 트리카프릴린, 4.8% 90G, 1% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH8	0.208	0.431	38.417	0.634# (24 일차)	불안정 # (24 일차)	불안정	불안정	불안정	불안정
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0.5% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH8	0.226	0.465[1]	13.675	0.249	11.332	0.461	8.749	0.742	불안정

[0155]

표 22

제제	pH								
	0일차	7일차		1 개월차		3 개월차		6 개월차	
		25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
40% 트리카프릴린, 4.8% 90G, 0.4% RH40, 1% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH8	8.0	8.0	7.7	8.0* (22 일차)	7.5* (22 일차)	7.4	6.0	6.6	5.1
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0.2% RH40, 0.5% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH 8 [AC-OLE-08]	8.0	8.0	7.7	7.8	6.5	7.5	6.4	6.8	불안정
40% 트리카프릴린, 4.8% 90G, 1% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH8	8.0	8.1	8.0	8.2# (24 일차)	불안정 # (24 일차)	7.5	6.2	7.0	5.7
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0.5% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH8	8.1	7.7	7.2	7.8	7.2	7.3	6.4	6.5	불안정

[0156]

[0157] 레시틴:콜리포어 RH40, 올리에이트, pH8 - 낮은 콜리포어 함량: 화학적 안정성

표 23

제제	카프릴산 (mg/mL)								
	0일차	7일차		1 개월차		3 개월차		6 개월차	
		25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
40% 트리카프릴린, 4.8% 90G, 0.4% RH40, 1% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH8	0	NM	NM	0* (22 일차)	<LOD* (22 일차)	1.00	2.04	<LOD	5.13
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0.2% RH40, 0.5% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH 8	0	0	0	0	<LOD	<LOD	0.92	0.17	불안정
40% 트리카프릴린, 4.8% 90G, 1% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH8	0	NM	NM	0# (24 일차)	<LOD# (24 일차)	<LOD	1.79	<LOQ	4.15
20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 0.5% 올리에이트, 2.5% 글리세롤, pH8	NM	0	0	0	<LOD	<LOQ	0.85	0.12	NM

[0158]

[0159] 레시틴:시트렘 - 입자 크기 및 pH

표 24

제제	입자 크기 (μm)											
	0일차	7일차		1 개월차		3 개월차		6 개월차		12 개월차		
		25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	4 °C	25 °C	40 °C
40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% 시트렘, 2.5% 글리세롤, pH 7 [AC-OLE-06]	0.247	0.287	0.485	0.337	0.528	0.502	불안정	10.004	불안정			
40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% 시트렘, 2.5% 글리세롤, pH 7	0.329	NM	NM	0.358* (20 일차)	0.571* (20 일차)	0.720	1.212	0.752	불안정			
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% 시트렘, 2.5% 글리세롤, pH 7	0.226	0.231	0.255	0.237	0.268	0.239	0.305	0.259	0.444	0.260	0.398	불안정

[0160]

표 25

제제	pH (μm)											
	0일차	7일차		1 개월차		3 개월차		6 개월차		12 개월차		
		25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	4 °C	25 °C	40 °C
40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% 시트렘, 2.5% 글리세롤, pH 7 [AC-OLE-06]	7.0	7.1	7.0	7.0	6.9	6.7	6.1	6.2	5.7			
40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% 시트렘, 2.5% 글리세롤, pH 7	7.0	NM	NM	6.9* (20 일차)	7.0* (20 일차)	6.7	6.5	6.3	6.1			
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% 시트렘, 2.5% 글리세롤, pH 7	7.0	7.1	7.0	7.0	6.8	7.1	6.9	6.9	6.6	6.9	6.9	불안정

[0161]

표 26

[0162]

제제	카프릴산 (mg/mL)											
	0일차	7일차		1 개월차		3 개월차		6 개월차		12 개월차		
		25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C	4 °C	25 °C	40 °C
40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% 시트렘, 2.5% 글리세롤, pH 7	0	NM	NM	0.51	<LOD	1.83	4.43	5.14	3.73			
40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% 시트렘, 2.5% 글리세롤, pH 7	0	NM	NM	1.15	0.41	2.22	0.88	3.69	2.13			
20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% 시트렘, 2.5% 글리세롤, pH 7	0	NM	NM	0	0	0	0	0	<LOQ	0	0	NM

[0163] **실시예 8 - 향료**

[0164] 본 개시내용의 액상 약학적 제제의 맛 및 전체적인 기호성을 개선하기 위해 추가 조사를 수행하였다. 다양한 감미제 및 향미제를 조사했다. 결과는 아래와 같다:

[0165] 감미제

[0166] 세 가지 수준의 수크랄로스(0.025%, 0.05% 및 0.1%)와 세 가지 수준의 스테비아(0.1%, 0.2% 및 0.3%)를 비교했다. 향미제가 우세하기 때문에 수크랄로스와 스테비아 사이에 뚜렷한 감미제 차이는 확인되지 않았다. 그러나 수크랄로스가 더 낮은 농도로 사용될 수 있기 때문에 약간 선호된다(즉, 0.05% - 0.1% 수크랄로스가 충분한 수준의 단맛을 제공하는 것으로 밝혀졌다).

[0167] 향미제

[0168] 다양한 향미제를 비교했다(0.1% 수크랄로스 농도에서). 농도는 제조업체 권장 사항 및 초기 시험을 기반으로 선택되었다.

표 27

[0169]

공급사	공급사 ID	용해성	농도	관찰
Givaudan Vanilla 1	L-132184	물	0.15%	--
Sensient Vanilla 1	AA000244	물	0.3%	+
Sensient Vanilla 2	QAA0016060002	오일	0.2%	++ 약간 우유빛
Scentral Vanilla 1	FL0131	물	0.2%	+ 약간 강함
Scentral Vanilla 2	FL0141	오일	0.2%	++ 또한 약간 강함

[0170] 유용성 향미제가 본 개시내용의 액상 약학적 제제에 개선된 맛 및 전반적인 기호성을 제공한다는 것이 예상치 않게 발견되었다.

[0171] **실시예 9 - 선도 제제 선택**

[0172] 상기 제제 및 비교 제제 제조에 기초하여, 다음 선도 제제를 선택했다:

표 28

[0173]

No	제제	트리카프릴린의 농도	사용된 부형제
AC-OLE-1	50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40, 2.5% Gly	50%	포스포리폰 90G, 콜리포어 RH40, 글리세롤
AC-OLE-2	50% 트리카프릴린, 4% 90G, 2% RH40	50%	포스포리폰 90G, 콜리포어 RH40
AC-OLE-3	40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40, 2.5% Gly	40%	포스포리폰 90G, 콜리포어 RH40, 글리세롤
AC-OLE-4	40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% RH40	40%	포스포리폰 90G, 콜리포어 RH40
AC-OLE-5	40% 트리카프릴린, 2.13% 90G, 1.07% RH40	40%	포스포리폰 90G, 콜리포어 RH40

AC-OLE-6	40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% 시트렘 3212, 2.5% Gly	40%	포스포리폰 90G, 시트렘 3122, 글리세롤
AC-OLE-7	20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% RH40, 2.5% 글리세롤	20%	포스포리폰 90G, 콜리포어 RH40
AC-OLE-8	20% 트리카프릴린, 2.4% 90G, 2.5% Gly, 0.5% 올리에이트, 0.2% RH40	20%	포스포리폰 90G, 콜리포어 RH40, 올레산나트륨, 글리세롤
AC-OLE-9	40% 트리카프릴린, 3.2% 90G, 1.6% RH40, 2.5% Gly	40%	포스포리폰 90G, 콜리포어 RH40, 글리세롤
AC-OLE-10	20% 트리카프릴린, 1.6% 90G, 0.8% RH40	20%	포스포리폰 90G, 콜리포어 RH40

[0174] 선도 제제 선택 근거:

[0175] · 물리적, 화학적 안정성 주요 요소

[0176] · 트리카프릴린 농도의 범위 및 글리세롤의 유무뿐만 아니라 이러한 요인으로 선택된 부형제의 조합은 잠재적으로 PK 프로필에 영향을 미칠 수 있다.

[0177] · 모든 리드 제제는 상대적으로 빠른 소화 프로필을 나타낸다.

[0178] · 시트렘 제제는 물리적 및 화학적으로 안정적이지만 일부 제조 관련 문제를 일으킬 수 있다(입자 크기는 여과, GC 분석에 의해 영향을 받을 수 있음)

[0179] · 올레산나트륨 제제는 온도에 민감한 것으로 나타났으며 일부 제조 및 보관 관련 제약이 있을 수 있다. 그럼에도 불구하고 제제는 PK 및 내약성 관점에서 흥미로운 변형을 제공할 수 있는 다양한 부형제의 조합을 나타내기 때문에 여전히 선택된 선도 후보로 선택되었다.

[0180] 도 21A-21J는 표시된 바와 같이 선도 제제 AC-OLE-1 내지 AC-OLE-10에 대한 다양한 시점에서의 입자 크기 분포를 예시한다.

[0181] **실시예 11 - 선도 제제의 pK 연구**

[0182] 실시예 10의 선도 제제(AC-OLE-1 내지 AC-OLE-10)를 건강한 지원자에게 투여하여 개시된 액상 제제의 약동학적 효과를 조사하였다.

[0183] 조사에는 여러 테스트 장소와 주기가 포함될 것이다. 동쪽 장소와 각 주기에서 여러 선도 제제(최대 4개)가 부분 또는 전체 교차 설계로 최대 20명의 건강한 지원자를 대상으로 테스트된다. 각 주기가 완료되면 혈액 매개변수가 분석된다.

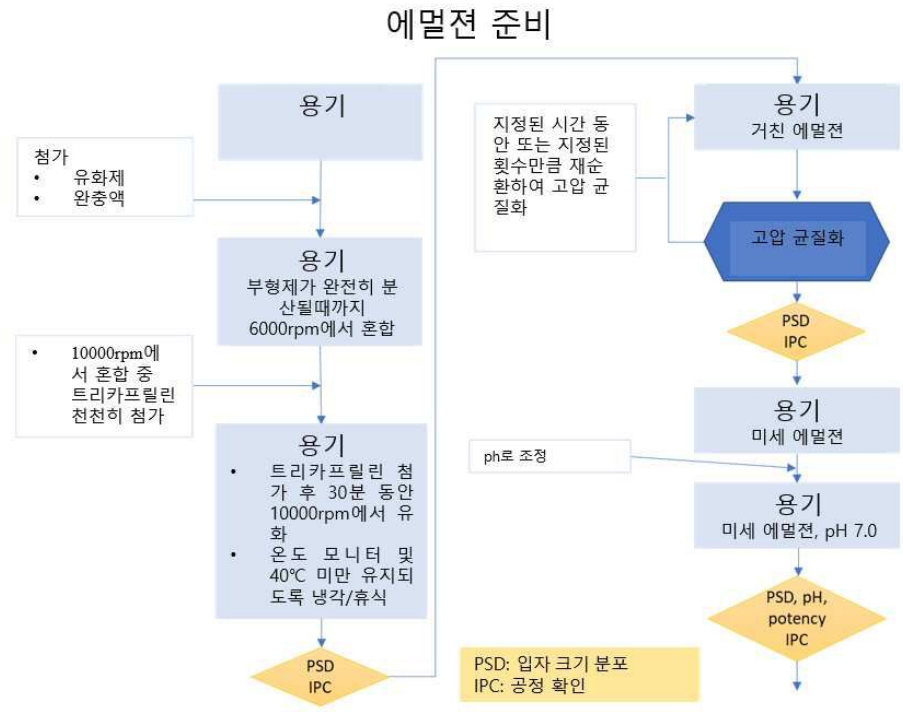
[0184] 도 22A(총 케톤(BHB + AcA)의 Cmax) 및 도 22B(총 케톤(BHB + AcA)의 AUC)에 도시된 바와 같이, 모든 선도 제제는 700 μM 이상의 총 케톤 Cmax를 나타내며, 대부분 1000 μM 이상이다(그리고 일반적으로 이전 제제 AC-1202와 비교된다).

[0185] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로, 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 표시된 것처럼 참조로 여기에 포함된다.

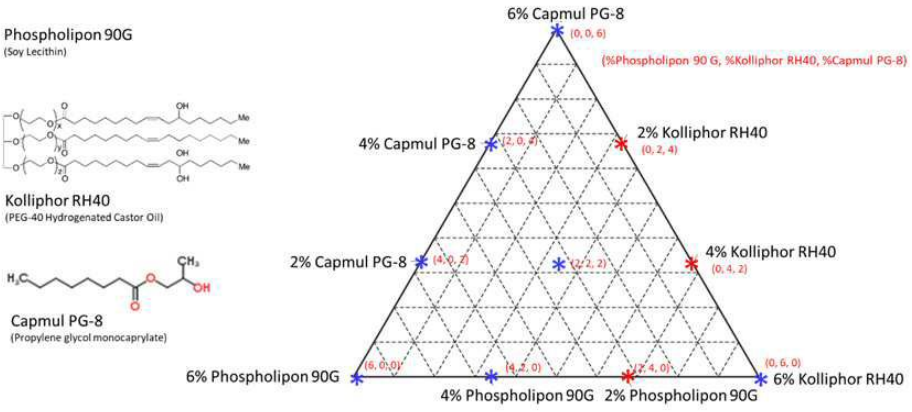
[0186] 본 발명은 예시적인 실시예를 참조하여 설명되었지만, 당업자는 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 다양한 변경이 이루어질 수 있고 등가물이 그 요소로 대체될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 그 본질적인 범위를 벗어나지 않으면서 특정 상황이나 자료를 교시 내용에 적용하기 위해 많은 수정이 이루어질 수 있다. 그러므로, 본 발명은 본 발명을 수행하기 위해 고려되는 최선의 모드로서 개시된 특정 실시예에 제한되지 않고, 본 발명은 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 모든 실시예를 포함할 것으로 의도된다.

도면

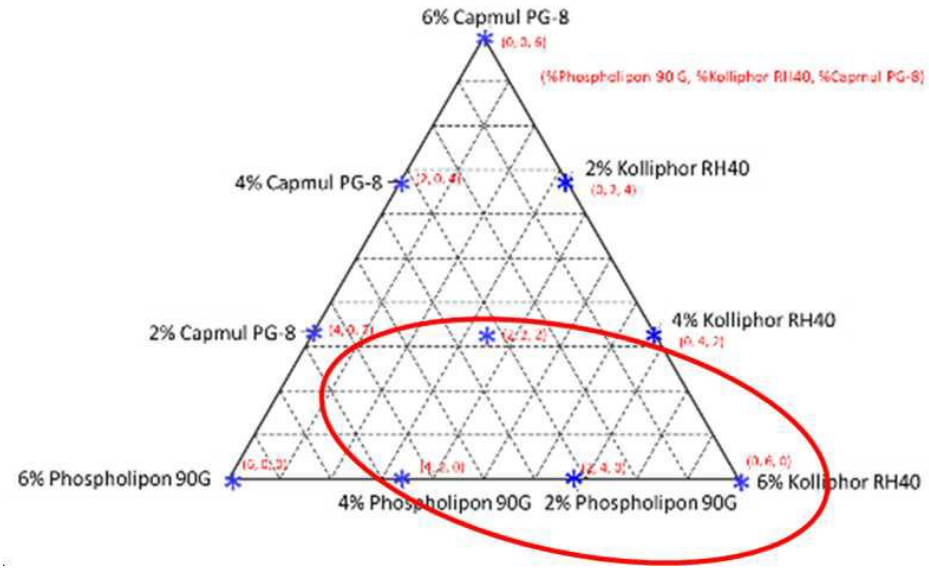
도면1


에멀젼 준비
용기
첨가
• 유화제
• 완충액
용기
부형제가 완전히 분산될때까지 6000rpm에서 혼합
• 10000rpm에서 혼합 중 트리카프릴린 천천히 첨가
용기
• 트리카프릴린 첨가 후 30분 동안 10000rpm에서 유화
• 온도 모니터 및 40℃ 미만 유지되도록 냉각/휴식
PSD
IPC
지정된 시간 동안 또는 지정된 횟수만큼 재순환하여 고압 균질화
용기
거친 에멀젼
고압 균질화
PSD
IPC
용기
미세 에멀젼
ph로 조정
용기
미세 에멀젼, pH 7.0
PSD, pH, potency
IPC
PSD: 입자 크기 분포
IPC: 공정 확인

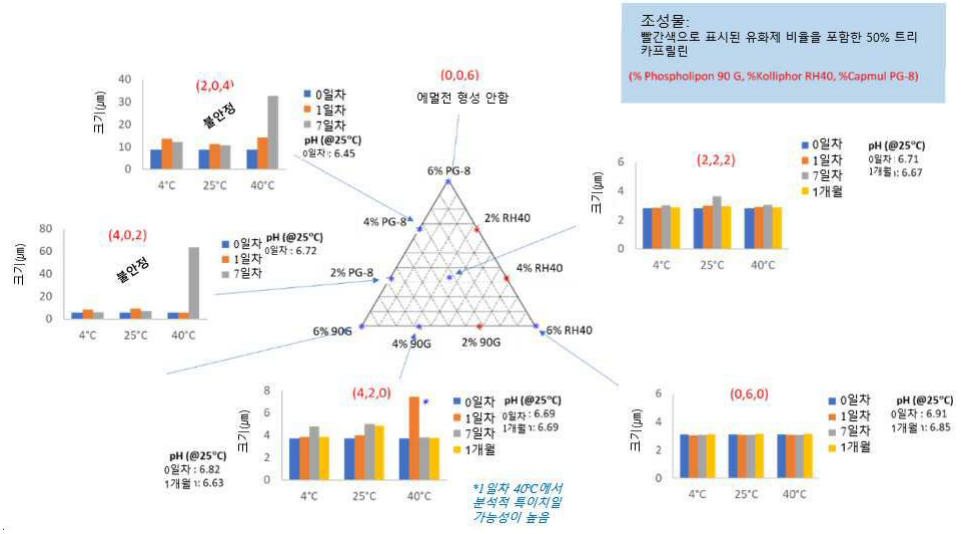
도면2


Phospholipon 90G
(Soy Lecithin)
Kolliphor RH40
(PEG-40 Hydrogenated Castor Oil)
Capmul PG-8
(Propylene glycol monocaprylate)
6% Capmul PG-8
(0, 0, 6)
(%Phospholipon 90 G, %Kolliphor RH40, %Capmul PG-8)
4% Capmul PG-8
(2, 0, 4)
2% Kolliphor RH40
(0, 2, 4)
2% Capmul PG-8
(4, 0, 2)
(2, 2, 2)
4% Kolliphor RH40
(0, 4, 2)
6% Phospholipon 90G
(6, 0, 0)
(4, 2, 0)
(2, 4, 0)
(0, 6, 0)
4% Phospholipon 90G
2% Phospholipon 90G
6% Kolliphor RH40

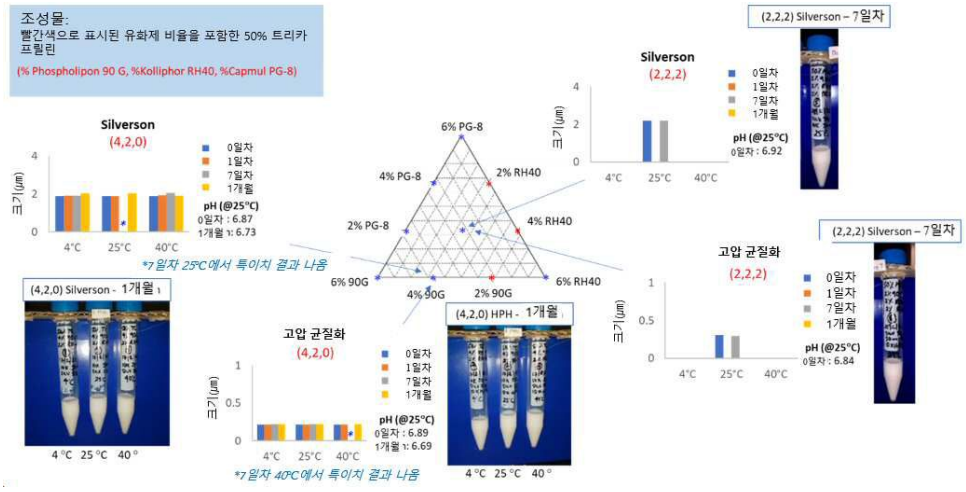
도면3


6% Capmul PG-8
(0, 2, 6)
(%Phospholipon 90 G, %Kolliphor RH40, %Capmul PG-8)
4% Capmul PG-8
2% Kolliphor RH40
(2, 2, 4)
2% Capmul PG-8
4% Kolliphor RH40
(0, 4, 2)
6% Phospholipon 90G
6% Kolliphor RH40
4% Phospholipon 90G
2% Phospholipon 90G

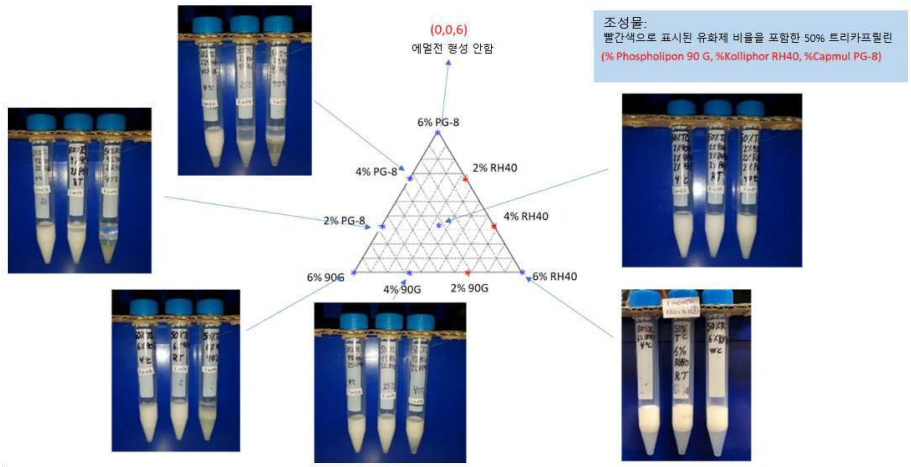
도면4


조성물:
빨간색으로 표시된 유화제 비율을 포함한 50% 트리카프릴린
(% Phospholipon 90 G, %Kolliphor RH40, %Capmul PG-8)
(0,0,6)
에멀전 형성 안함
(2,0,4)
불안정
(4,0,2)
불안정
(2,2,2)
(4,2,0)
(0,6,0)
0일차
1일차
7일차
1개월
크기(μm)
6% PG-8
4% PG-8
2% RH40
2% PG-8
4% RH40
6% 90G
4% 90G
2% 90G
6% RH40
*1일자 40℃에서 분석적 특이치일 가능성이 높음

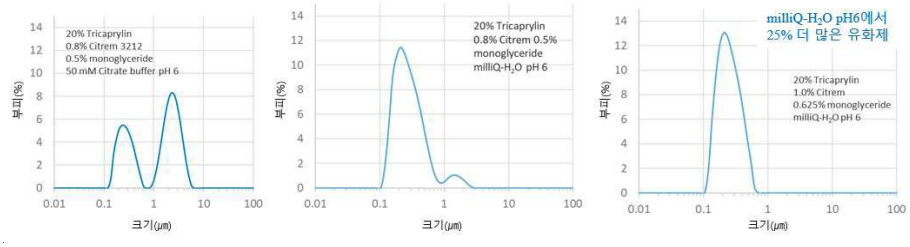
도면5


조성물:
빨간색으로 표시된 유화제 비율을 포함한 50% 트리카프릴린
(% Phospholipon 90 G, %Kolliphor RH40, %Capmul PG-8)
Silverson
(4,2,0)
*7일자 25℃에서 특이치 결과 나옴
(4,2,0) Silverson - 1개월
4 °C 25 °C 40 °
고압 균질화
(4,2,0)
*7일자 40℃에서 특이치 결과 나옴
(4,2,0) HPH - 1개월
4 °C 25 °C 40 °
(2,2,2) Silverson – 7일자
Silverson
(2,2,2)
고압 균질화
(2,2,2)
(2,2,2) Silverson – 7일자
크기(μm)
6% PG-8
4% PG-8
2% RH40
2% PG-8
4% RH40
6% 90G
4% 90G
2% 90G
6% RH40

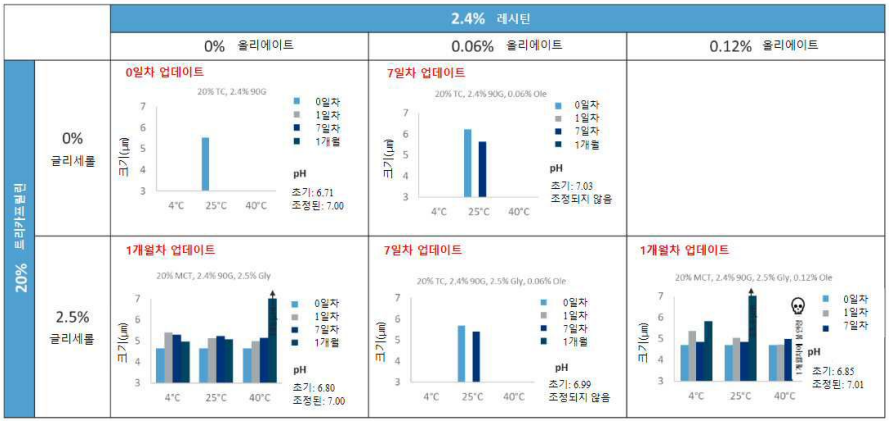
도면6


(0,0,6)
에멀전 형성 안함
조성물:
빨간색으로 표시된 유화제 비율을 포함한 50% 트리카프릴린
(% Phospholipon 90 G, %Kolliphor RH40, %Capmul PG-8)
6% PG-8
4% PG-8
2% RH40
2% PG-8
4% RH40
6% 90G
4% 90G
2% 90G
6% RH40

도면7


20% Tricaprylin
0.8% Citrem 3212
0.5% monoglyceride
50 mM Citrate buffer pH 6
20% Tricaprylin
0.8% Citrem 0.5%
monoglyceride
milliQ-H2O pH 6
milliQ-H2O pH6에서
25% 더 많은 유화제
20% Tricaprylin
1.0% Citrem
0.625% monoglyceride
milliQ-H2O pH 6
부피(%)
크기(μm)

도면8


2.4% 레시틴
0% 올리에이트
0.06% 올리에이트
0.12% 올리에이트
20% 트리카프릴린
0%
글리세롤
2.5%
글리세롤
0일차 업데이트
7일차 업데이트
1개월차 업데이트
20% TC, 2.4% 90G
20% TC, 2.4% 90G, 0.06% Ole
20% MCT, 2.4% 90G, 2.5% Gly
20% TC, 2.4% 90G, 2.5% Gly, 0.06% Ole
20% MCT, 2.4% 90G, 2.5% Gly, 0.12% Ole
0일차
1일차
7일차
1개월
pH
초기: 6.71
조정된: 7.00
초기: 7.03
조정되지 않음
초기: 6.80
조정된: 7.00
초기: 6.99
조정되지 않음
초기: 6.85
조정된: 7.01
크기(μm)
4°C
25°C
40°C

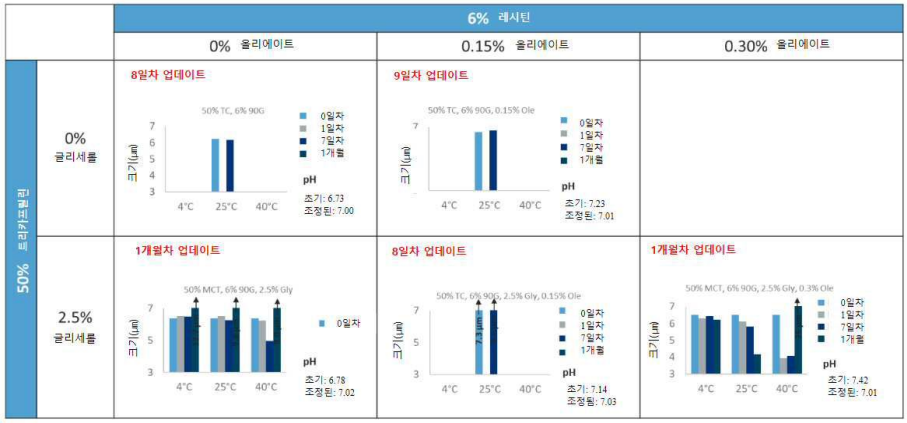
도면9



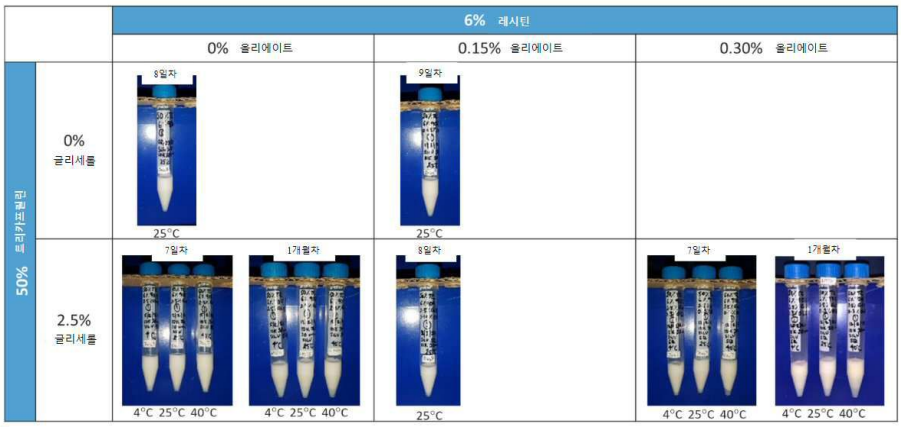
도면10



도면11



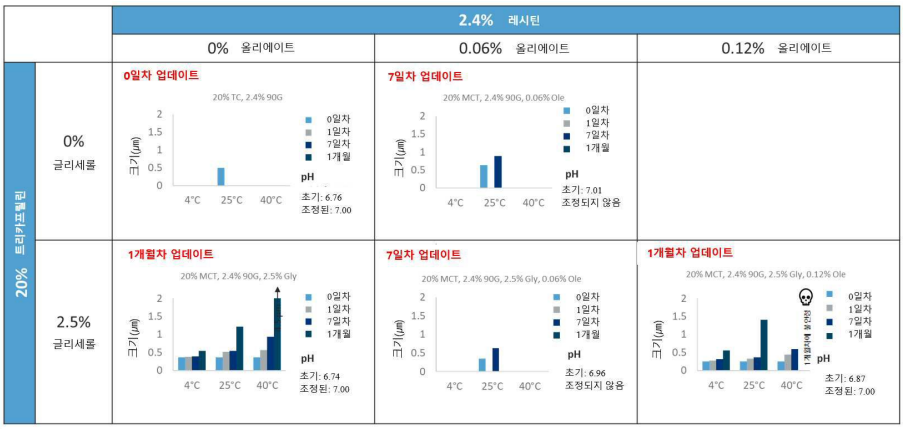
도면12



도면13



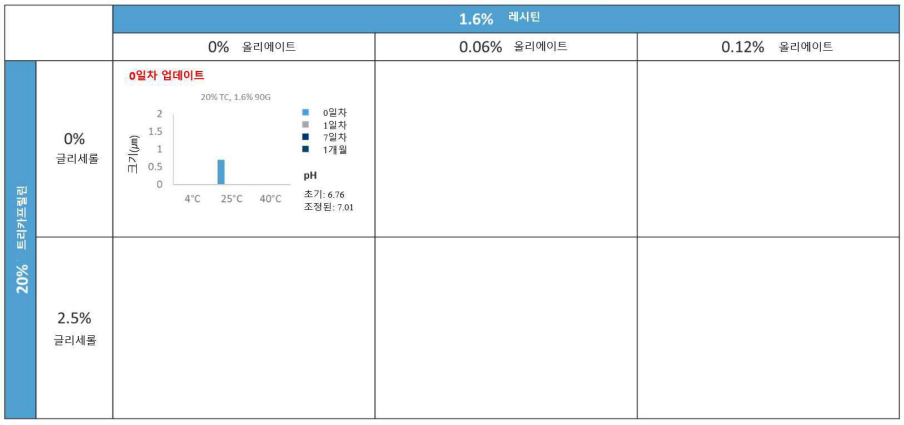
도면14



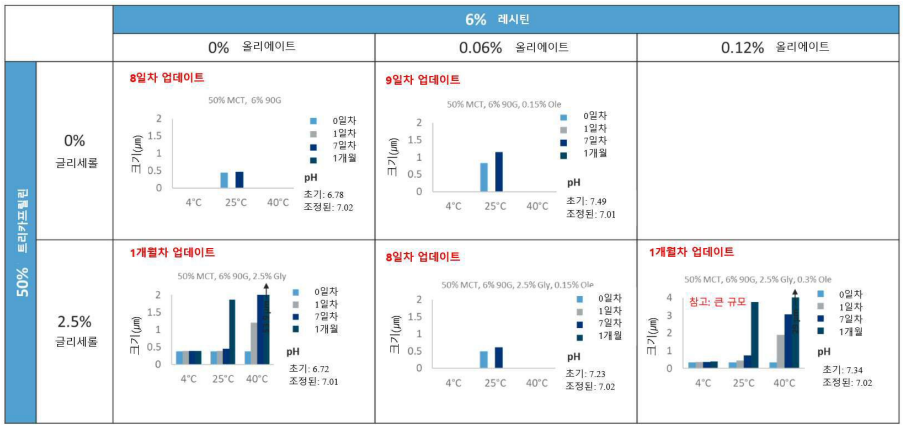
도면15



도면16



도면17



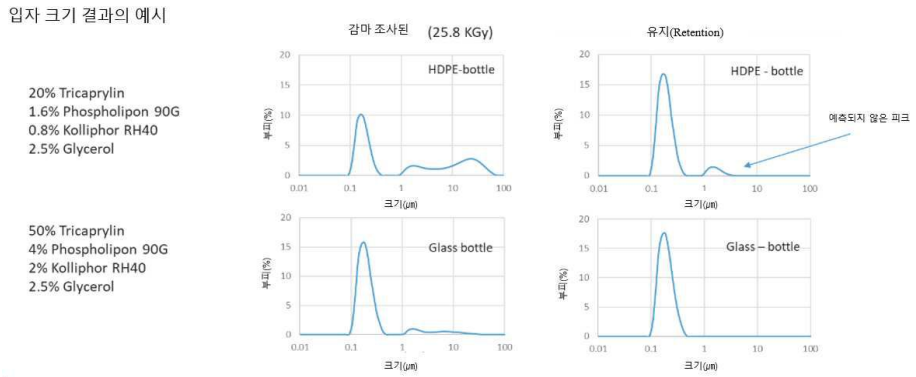
도면18



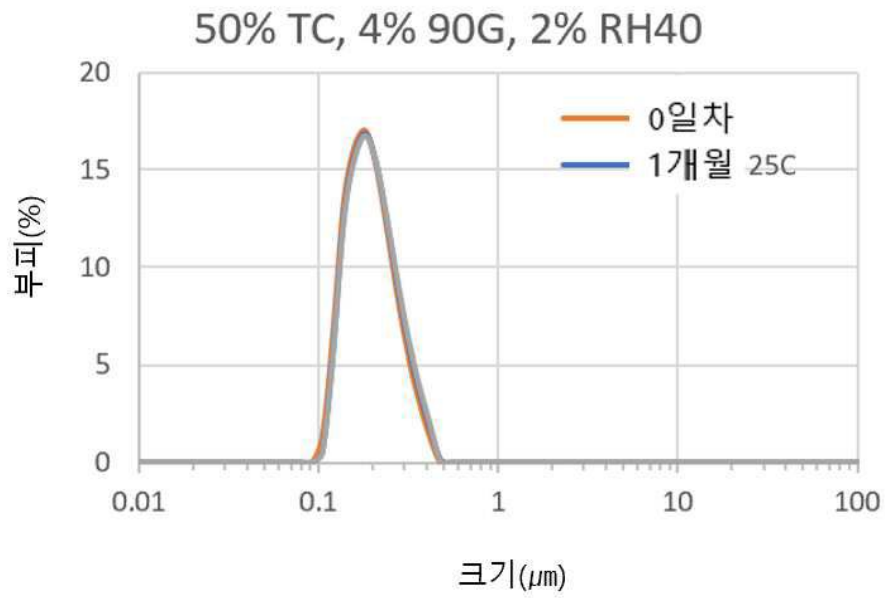
도면19



도면20

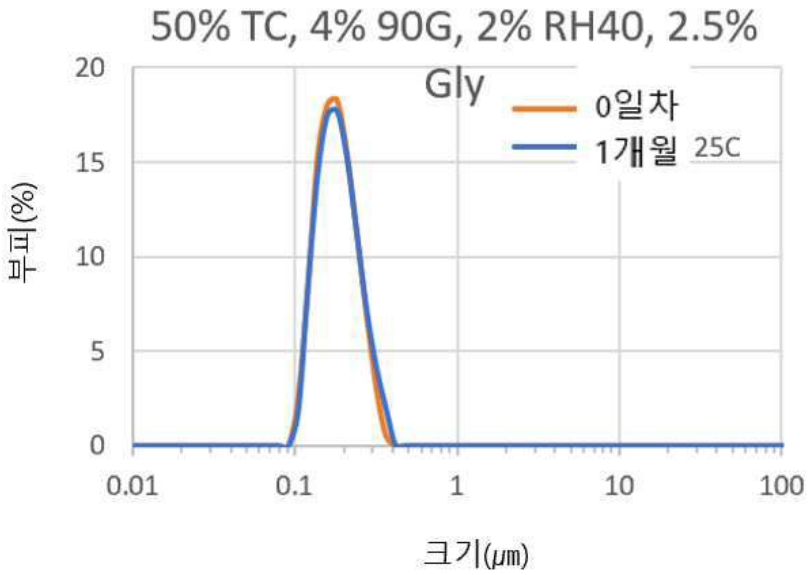


도면21a



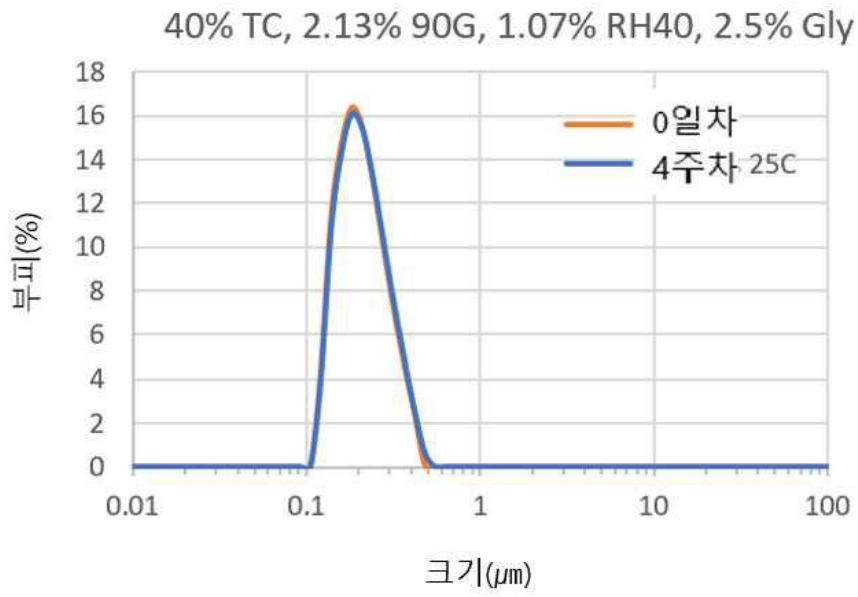
도21A

도면21b



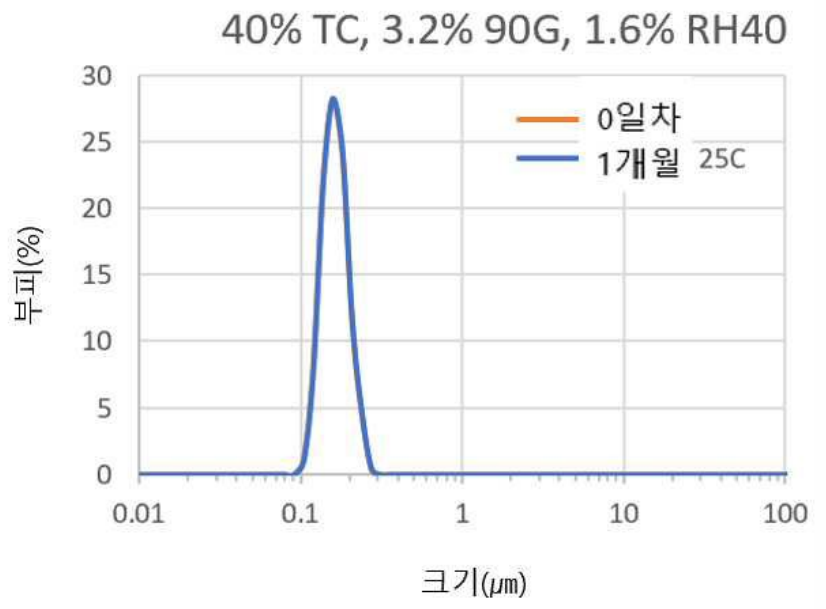
도21B

도면21c



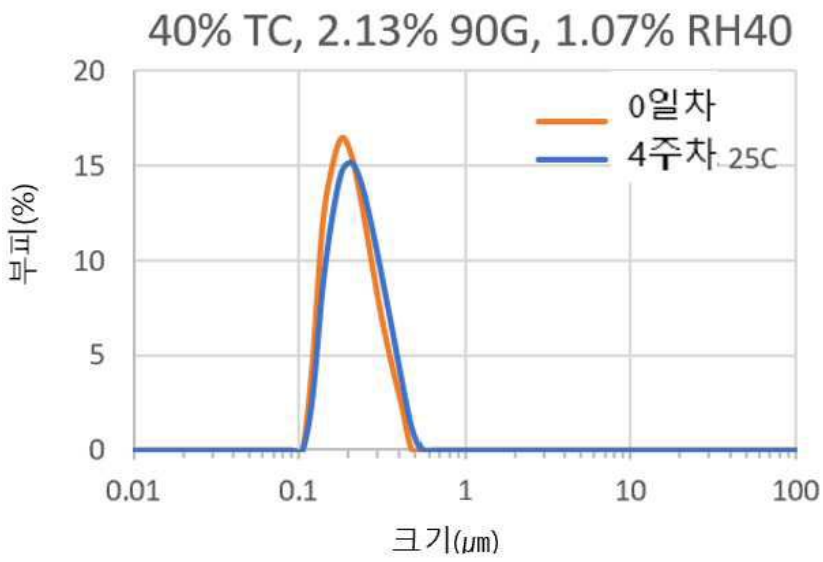
도21C

도면21d



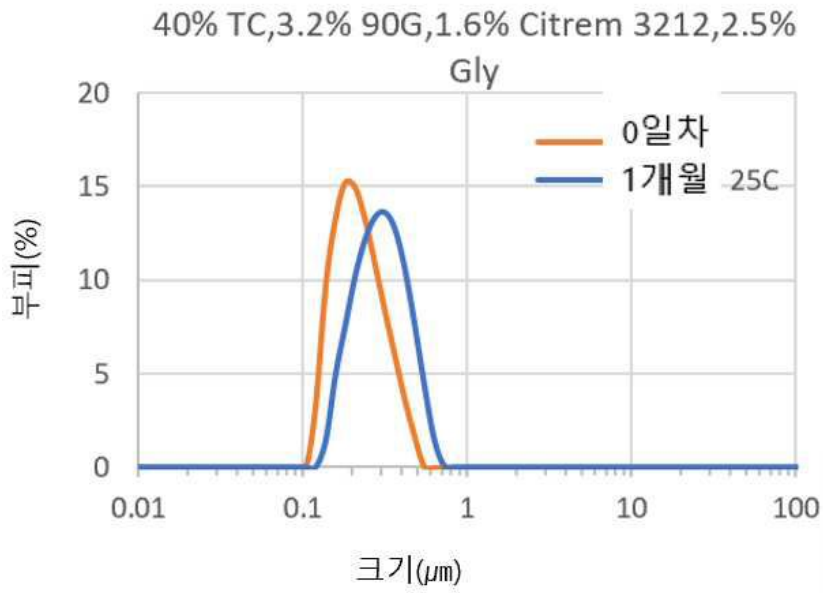
도21D

도면21e



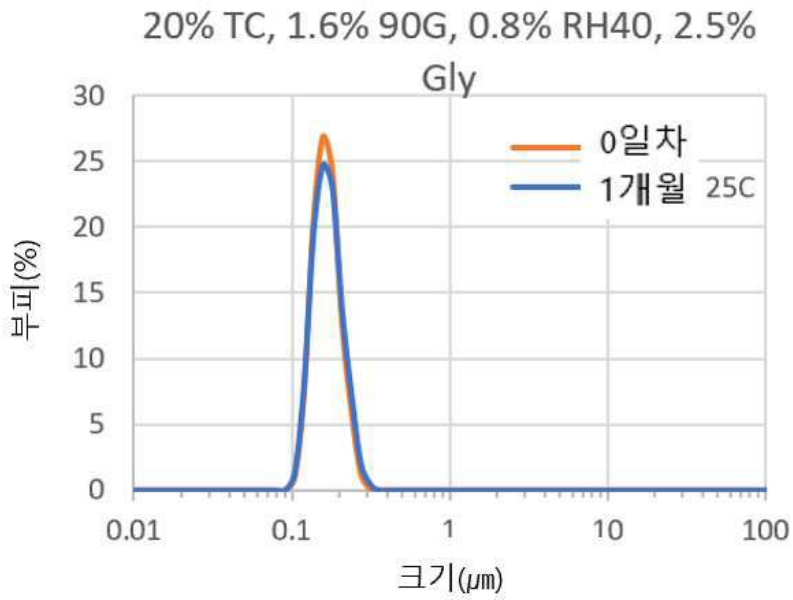
도21E

도면21f



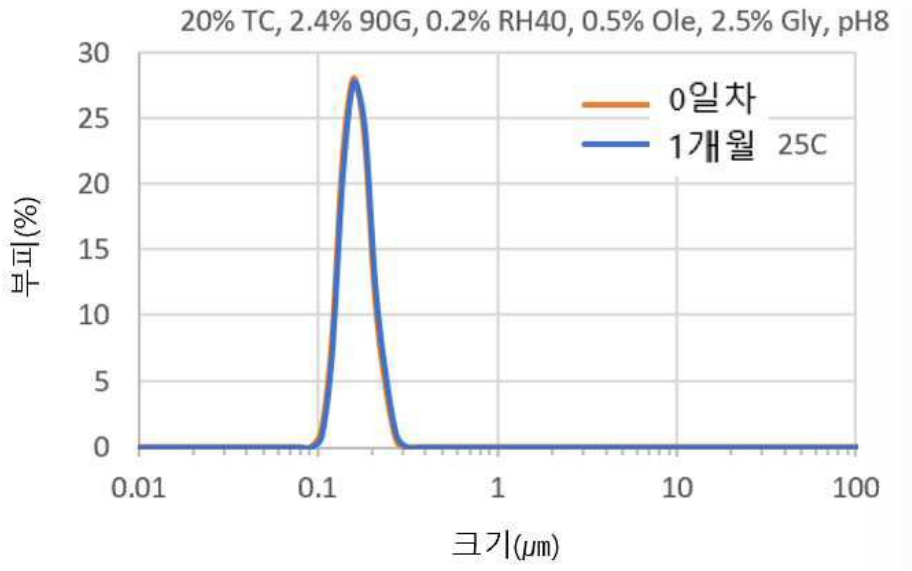
도21F

도면21g



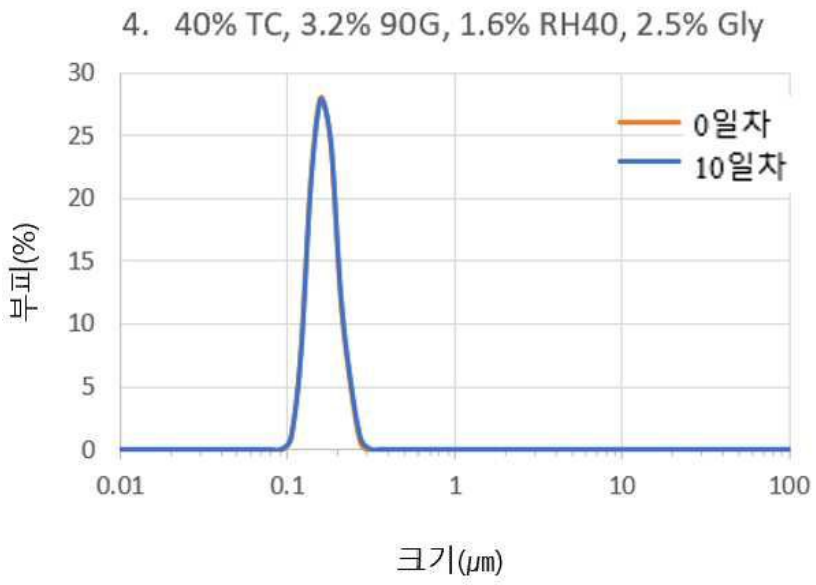
도21G

도면21h



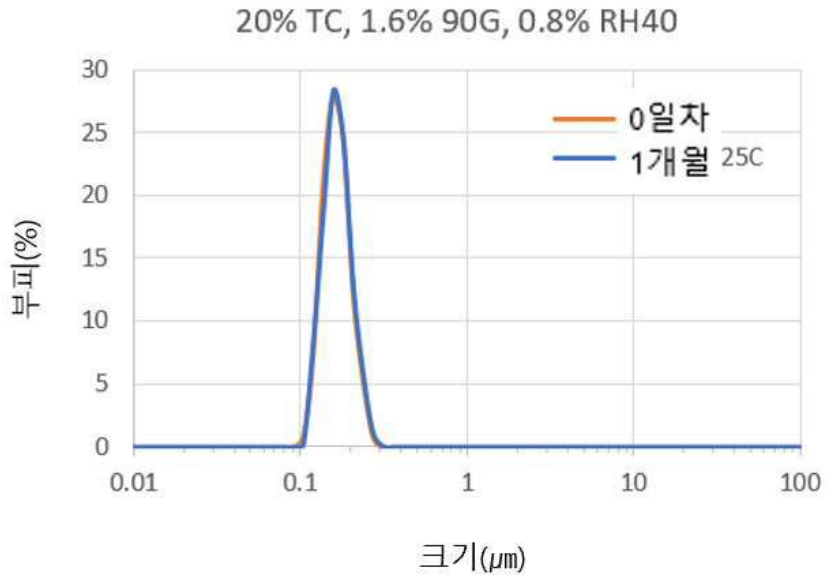
도21H

도면21i



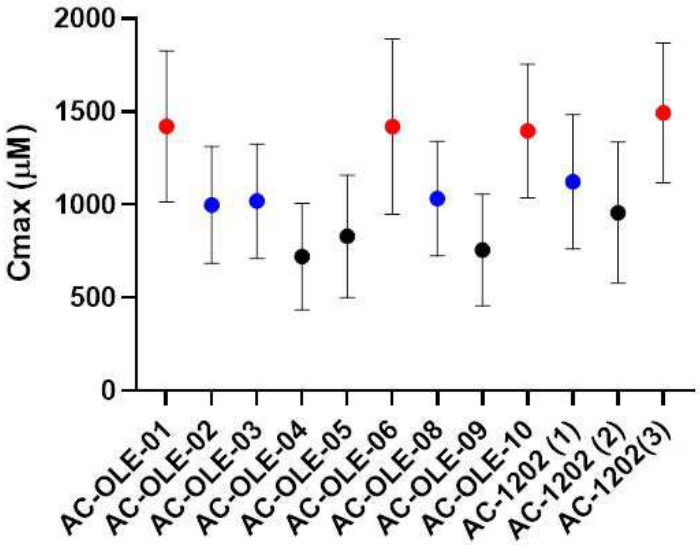
도21I

도면21j

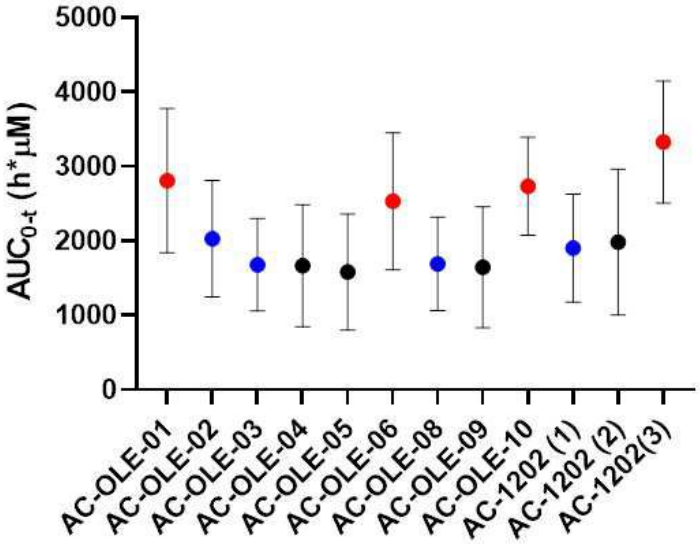


도21J

도면22


Cmax (μM)
2000
1500
1000
500
0
AC-OLE-01
AC-OLE-02
AC-OLE-03
AC-OLE-04
AC-OLE-05
AC-OLE-06
AC-OLE-08
AC-OLE-09
AC-OLE-10
AC-1202 (1)
AC-1202 (2)
AC-1202(3)

도면23


AUC0-t (h*μM)
5000
4000
3000
2000
1000
0
AC-OLE-01
AC-OLE-02
AC-OLE-03
AC-OLE-04
AC-OLE-05
AC-OLE-06
AC-OLE-08
AC-OLE-09
AC-OLE-10
AC-1202 (1)
AC-1202 (2)
AC-1202(3)