(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월07일
(11) 등록번호 10-2199295
(24) 등록일자 2020년12월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) *A61K 47/40* (2006.01)
A61K 47/69 (2017.01) *A61K 9/10* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7007810
(22) 출원일자(국제) 2017년08월18일
심사청구일자 2019년04월05일
(85) 번역문제출일자 2019년03월18일
(65) 공개번호 10-2019-0082746
(43) 공개일자 2019년07월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/047609
(87) 국제공개번호 WO 2018/035459
국제공개일자 2018년02월22일
(30) 우선권주장
62/377,427 2016년08월19일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US04727064 A*
US20060041000 A1*
A. Patil et al., DIGEST JOURNAL OF NANOMATERIALS AND BIOSTRUCTURES (2008) Vol.3, No.2, pp.89-98*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
포시 파마슈티컬스 컴퍼니 리미티드
대만, 115, 타이페이 시티, 난강 디스트릭트, 산총 로드, 넘버 19-3, 9에프-2
(72) 발명자
리, 유화
미국 19350 펜실베이니아 랜덴버그 리지우드 드라이브 116
황, 치아팅
대만 221 뉴 타이페이 시티 시즈 디스트릭트 이싱 스트리트 레인 59 넘버29 4플로어
마오, 존
미국 94066 캘리포니아 샌 브루노 스카이크레스트 드라이브 804
(74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 23 항 심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 **약학적 조성물 및 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 5-[3-(4-벤질옥시페닐티오)-푸르-2-일]-이마다졸리딘-2,4-디온의 화합물 또는 이의 염 또는 상기의 수화물, 및 사이클로덱스트린의 조합물, 또는 L-아르기닌 또는 다른 첨가제를 포함하는 부형제와의 추가의 조합물을 포함하는 조성물 또는 제형을 제공하며, 상기 조성물 또는 제형은 5-[3-(4-벤질옥시페닐티오)-푸르-2-일]-이미다졸리딘-2,4-디온 및 이의 관련 화합물의 수 용해도 및 경구 생체이용률을 증가시킨다. 상기 조성물 또는 제형을 제조하거나 이용하는 방법이 또한 개시된다. 상기 조성물 또는 제형은 기질 금속단백분해효소-12의 억제를 통해 천식을 포함하는 특정 질병의 치료에 사용될 수 있다.

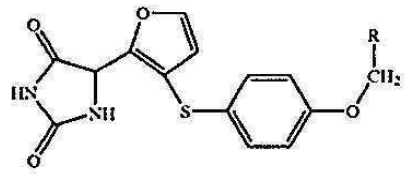
(52) CPC특허분류
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 47/6951 (2017.08)
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 9/146 (2013.01)
A61P 11/06 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 상기의 수화물; 및 베타-사이클로덱스트린을 포함하는 약학적 조성물:



화학식 (I)

상기 식에서, R은 페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-바이페닐, 4-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 4-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-클로로페닐, 4-메틸페닐, 3-메틸페닐, 2-메틸페닐, 및 3-트리플루오로메틸페닐로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 대 베타-사이클로덱스트린의 몰비가 1:1 내지 1:50인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 약학적 조성물이 실온에서 탈이온수 중 화학식 (I)의 화합물의 용해도를 동일 조건하에서 베타-사이클로덱스트린이 없는 화학식 (I)의 화합물의 용해도에 비해 적어도 1.5배만큼 증가시키는 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 약학적 조성물이 포유동물에서의 화학식 (I)의 화합물의 경구 생체이용률을 베타-사이클로덱스트린이 없는 화학식 (I)의 화합물의 경구 생체이용률에 비해 적어도 50%만큼 증가시키는 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 약학적 조성물이, 화학식 (I)의 화합물이 동일량 및 동일 조건하에서 단독으로 투여되는 경우에 달성 가능한 것보다 적어도 2배 더 큰 화학식 (I)의 화합물의 Cmax를 유도하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 베타-사이클로덱스트린이 수용성의 비치환되거나 치환된 베타-사이클로덱스트린인 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 베타-사이클로덱스트린이 메틸 베타-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린, 및 설포부틸에테르 베타-사이클로덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 8

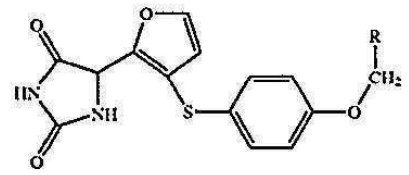
제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 적어도 일부분이 베타-사이클로덱스트린의 공동 내로 적어도 부분적으로 자체 삽입된 약학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 조성물이 화학식 (I)의 화합물과 베타-사이클로덱스트린의 물리적 혼합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 10

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 상기의 수화물; 베타-사이클로덱스트린; 및 부형제를 포함하는 약학적 조성물:



화학식 (I)

상기 식에서, R은 페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-바이페닐, 4-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 4-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-클로로페닐, 4-메틸페닐, 3-메틸페닐, 2-메틸페닐, 및 3-트리플루오로메틸페닐로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 11

제10항에 있어서, 부형제가 L-아르기닌인 약학적 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 대 베타-사이클로덱스트린의 몰비가 1:1 내지 1:50인 약학적 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 약학적 조성물이 실온에서 탈이온수 중 화학식 (I)의 화합물의 용해도를 동일 조건하에서 베타-사이클로덱스트린이 없는 화학식 (I)의 화합물의 용해도에 비해 적어도 1.5배만큼 증가시키는 약학적 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서, 약학적 조성물이 포유동물에서의 화학식 (I)의 화합물의 경구 생체이용률을 베타-사이클로덱스트린이 없는 화학식 (I)의 화합물의 경구 생체이용률에 비해 적어도 50%만큼 증가시키는 약학적 조성물.

청구항 15

제10항에 있어서, 약학적 조성물이, 화학식 (I)의 화합물이 동일량 및 동일 조건하에서 단독으로 투여되는 경우에 달성 가능한 것보다 적어도 2배 더 큰 화학식 (I)의 화합물의 Cmax를 유도하는 약학적 조성물.

청구항 16

제10항에 있어서, 베타-사이클로덱스트린이 수용성의 비치환되거나 치환된 베타-사이클로덱스트린인 약학적 조성물.

청구항 17

제10항에 있어서, 베타-사이클로덱스트린이 메틸 베타-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린, 및 설포부틸에테르 베타-사이클로덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 18

제10항에 있어서, 부형제가 L-아르기닌, 시트르산, PEG-4000, PVP K40, PVP K10, NaCMC, 및 D-만니톨로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 19

제10항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 적어도 일부분이 베타-사이클로덱스트린의 공동 내로 적어도 부분적으로 자체 삽입된 약학적 조성물.

청구항 20

제10항에 있어서, 조성물이 화학식 (I)의 화합물, 베타-사이클로덱스트린, 및 부형제의 물리적 혼합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 21

5-{3-[4-(3-메틸-벤질옥시)페닐티오]푸르-2-일}이미다졸리딘-2,4-디온(IVO)의 화합물; 및 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 5-{3-[4-(3-메틸-벤질옥시)페닐티오]푸르-2-일}이미다졸리딘-2,4-디온(IVO)의 화합물 대 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린의 중량비가 1:3인 약학적 조성물.

청구항 23

5-{3-[4-(3-메틸-벤질옥시)페닐티오]푸르-2-일}이미다졸리딘-2,4-디온(IVO)의 화합물; 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린; 및 L-아르기닌을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2017년 8월 19일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/377427호로부터의 우선권을 주장한다. 가출원의 내용은 참조로서 본 출원에 포함된다.

[0002] **발명의 분야**

[0003] 본 발명은 5-[3-(4-벤질옥시페닐티오)-푸르-2-일]-이미다졸리딘-2,4-디온 또는 이의 유사체와 사이클로덱스트린의 조합 조성물, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 5-[3-(4-벤질옥시페닐티오)-푸르-2-일]-이미다졸리딘-2,4-디온 또는 이의 유사체와 사이클로덱스트린의 조성물은 5-[3-(4-벤질옥시페닐티오)-푸르-2-일]-이미다졸리딘-2,4-디온 또는 이의 유사체의 수 용해도를 증가시켜 경구 생체이용률을 향상시킨다. 또한, 본 발명은 기질 금속단백분해효소-12의 억제에 반응하거나 반응하는 것으로 생각되는 질병 또는 질환의 치료에서의 5-[3-(4-벤질옥시페닐티오)-푸르-2-일]-이미다졸리딘-2,4-디온 또는 이의 유사체와 사이클로덱스트린을 포함하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 5-[3-(4-벤질옥시페닐티오)-푸르-2-일]-이미다졸리딘-2,4-디온 또는 이의 유사체의 일련의 화합물이 미국 특허 출원 20060041000호에 개시되었다. 이들 화합물은 대식세포 엘라스타제의 억제제로 사용되도록 고안되었다. 이들 모든 화합물은 히단토인 유도체이며, 기질 금속단백분해효소(MMP) 억제제로서의 이들의 사용에 대해 시험관내에서 시험되었다.

[0005] 미국 특허 출원 20060041000호에 제시된 바와 같이, 시험된 모든 화합물은 원하는 활성 및 바람직한 선택성 프로파일을 나타낸다. MMP-12에 대한 IC50은 1-300 nM 범위에 속하므로, 이들은 모두 활성인 것으로 간주된다. 상기 화합물 대부분은 10 uM에서 MMP-1 및 MMP-7에 대한 억제를 나타내지 않는다. MMP-2, MMP-3, MMP-9 및 MMP-13에 비한 MMP-12에 대한 이들의 선택성은 50 내지 1000배 범위이다. 이들 화합물은 MMP-12에 의해 매개되는 질병 또는 질환, 예를 들어, 천식, 만성 폐쇄 폐병(COPD), 관절염, 암, 심장병 및 신장염의 치료에서 사용될 수 있는 일부 잠재성을 갖는 것으로 보인다. 그러나, 제한된 MMP에 대한 IC50 데이터를 제외하고는, 상세하게 제공되는 추가 생물학적 데이터는 없었다. 또한, NMR 및 MS 데이터를 제외하고는, 다른 물리적 및 화학적 특성 데이

터가 제공되지 않았다.

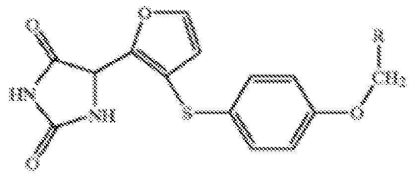
[0006] 따라서, 이들 화합물의 특징을 이해하고, MMP의 억제를 통한 다양한 질병의 잠재적 치료를 위해 5-[3-(4-벤질옥시페닐티오)-푸르-2-일]-이미다졸리딘-2,4-디온 또는 이의 유사체를 사용하기에 적합한 제형을 개발하는 것이 바람직할 것이다.

[0007] 미국 특허 출원 20060041000호의 교시내용에 따르면, MMP 억제 검정이 수성 완충액(50 mM Hepes, 10 mM CaCl2, 0.05% Brij 35, pH 7.5)에서 수행되었고, 이는 이들 화합물이 상당히 수용성이어야 한다는 것을 나타낸다. 그러나, 이들 화합물은 매우 낮은 수 용해도를 갖는다는 것이 예기치 않게 발견되었다. 5-[3-(4-벤질옥시페닐티오)-푸르-2-일]-이미다졸리딘-2,4-디온 및 이의 유사체는 물뿐만 아니라 산성 환경에서도 낮은 용해도를 나타낸다. 결과적으로, 통상적인 고체 투여 형태로 경구 투여되는 경우, 낮은 생체이용률이 예상될 수 있다.

[0008] 따라서, 이들 화합물을 경구, 비내 및/또는 설하 투여와 같이 비-침습성 투여에 적합하게 하는 제형과 같은 이들 화합물의 제형을 개발할 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 상기의 수화물 및 사이클로덱스트린의 조합물을 포함하는 조성물 또는 제형을 제공한다:

[0010] 

[0011] 화학식 (I)

[0012] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 함유하는 조성물을 생성하는 방법, 및 동물 또는 인간 대상체에 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 함유하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염에 반응하는 질병 또는 적응증을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0013] 본 발명의 한 목적은 화학식 (I)의 화합물의 수-용해도를 증가시키는 것이다. 따라서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 용해도를 개선시키기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 및 사이클로덱스트린의 조합물을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1. 원료 물질 및 ASD-01의 PLM

도 2. 원료 물질 및 IVO/HPBCD ASD-01의 XRPD

도 3. 2.5% L-ARG 용액 중 IVO의 용해도에 대한 MBCD의 효과

도 4. 2.5% L-ARG 용액 중 IVO의 용해도에 대한 HPBCD의 효과

도 5. 2.5% L-ARG 용액 중 IVO의 용해도에 대한 SBEBCD의 효과

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 사이클로덱스트린을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 물에서의 화학식 (I)의 화합물의 용해도를 유의하게 증가시킨다.

[0016] 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기서 R은 페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-바이페닐, 4-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 4-클로로페닐, 3-클로로페닐, 2-클로로페닐, 4-메틸페닐, 3-메틸페닐, 2-메틸페닐, 및 3-트리플루오로메틸페닐로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0017] 염, 예를 들어, 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 용매화물이 또한 본원에 제공된 설명에 의해 의도된 것으로 이해된다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물의 모든 염 및 비-염 형태 및 상기의 용매화물이 본 발명 및 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물의 설명에 의해 포함된다.

[0018] 본 발명에 따르면, 본원의 조성물에서 사용하기 위한 사이클로덱스트린은 수용성의 비치환되거나 치환된 알파-사이클로덱스트린(ACD), 베타-사이클로덱스트린(BCD), 또는 감마-사이클로덱스트린(GCD)이다. 일부 구현예에서, 베타-사이클로덱스트린은 메틸 베타-사이클로덱스트린(MBCD), 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린(HPBCD), 및 설포부틸에테르 베타-사이클로덱스트린(SBEBCD)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 베타-사이클로덱스트린은 메틸 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린이다. 일부 구현예에서, 감마-사이클로덱스트린은 하이드록시프로필 감마-사이클로덱스트린(HPGCD)이다. 바람직한 일 구현예에서, 사이클로덱스트린은 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린(HPBCD) 또는 메틸 베타-사이클로덱스트린(MBCD)이다.

[0019] 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물과 사이클로덱스트린을 조합시키는 것을 포함하는 물에서의 화학식 (I)의 화합물의 용해도를 개선시키기 위한 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 수 용해도를 증가시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 및 사이클로덱스트린의 포접 복합체(inclusion complex)를 형성시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 실온에서 탈이온수 중 사이클로덱스트린과의 포접 복합체로 존재하는 경우 화학식 (I)의 화합물의 용해도는 동일 조건하에서 복합체화되지 않은 형태의 화학식 (I)의 화합물의 용해도와 비교하는 경우 적어도 2배만큼 증가된다. 본원에서 정의되는 용어 "실온"은 약 20 내지 25 섭씨 온도이며, 평균 23℃이다. 다른 구현예에서, 조성물 중 화학식 (I)의 화합물의 용해도, 예를 들어, 수용해도는 화학식 (I)의 화합물 단독에 비해 적어도 5배 내지 2000배 이상만큼 증가한다. 용해도 비교는 본원에 상술된 임의의 특정 방법 및 조건과 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 평가될 수 있다.

[0020] 본 발명에 따르면, 사이클로덱스트린과 함께 존재하는 경우 화학식 (I)의 화합물의 경구 생체이용률은 사이클로덱스트린의 부재하에서의 화학식 (I)의 화합물의 경구 생체이용률보다 적어도 50% 더 크다. 경구 생체이용률 및 이의 비교는 본원에 기재된 임의의 특정 방법을 포함하여 당 분야에 공지된 방법에 의해 평가될 수 있다.

[0021] 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 및 사이클로덱스트린의 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 동일량 및 동일 조건하에서 화합물이 단독으로 투여되는 경우에 달성 가능한 것보다 더 큰 화합물의 최대 농도(Cmax)를 전신적으로 유도한다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 조성물은 동일량 및 동일 조건하에서 화합물이 단독으로 투여되는 경우에 달성 가능한 것보다 적어도 1.5배 이상 더 큰 화합물에 대한 Cmax를 전신적으로 유도한다. 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린과 함께 동물 또는 인간에게 투여되는 경우에 화학식 (I)의 화합물의 Cmax는 동일 조건하에서 단독으로 투여되는 화학식 (I)의 화합물의 Cmax보다 적어도 2배 더 크다.

[0022] 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 및 사이클로덱스트린의 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 동일량 및 동일 조건하에서 화합물이 사이클로덱스트린의 부재하에서 투여되는 경우에 달성 가능한 것보다 더 큰 화합물의 혈장 농도 대 시간 곡선하 영역(AUC)을 유도한다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물과 사이클로덱스트린의 조성물은 동일량 및 동일 조건하에서 화합물이 사이클로덱스트린의 부재하에서 투여되는 경우에 달성 가능한 것보다 적어도 2배 이상 더 큰 화합물의 AUC를 유도한다. 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린과 함께 동물에게 투여되는 경우에 화학식 (I)의 화합물의 AUC는 동일량 및 동일 조건하에서 사이클로덱스트린의 부재하에서 투여되는 화학식 (I)의 화합물의 AUC보다 적어도 2배 더 크다.

[0023] 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 및 사이클로덱스트린의 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 동일량 및 동일 조건하에서 화합물이 사이클로덱스트린의 부재하에서 투여되는 경우에 달성 가능한 것보다 화합물의 최대 혈장 수준에 도달하는 시간(Tmax)에서의 변화를 유도한다. 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물과 사이클로덱스트린의 조성물은 동일량 및 동일 조건하에서 화합물이 사이클로덱스트린의 부재하에서 투여되는 경우에 달성 가능한 것에 비해 1 또는 2배만큼 화합물의 최대 혈장 수준(Tmax)을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린과 함께 개체에 투여되는 경우에 화학식 (I)의 화합물의 Tmax는 동일량 및 동일 조건하에서 사이클로덱스트린의 부재하에서 투여되는 화학식 (I)의 화합물의 것보다 적어도 2배 더 짧다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물과 사이클로덱스트린은 Tmax를 적어도 1, 2, 및 3시간 이상만큼 감소시킨다.

[0024] 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 및 사이클로덱스트린을 포함하는 조성물이 제공되며, 화학식 (I)의 화합물 대 사이클로덱스트린의 몰비는 1:1 내지 1:300, 바람직하게는 1:1 내지 1:50, 더욱 바람직하게는 1:1 내지 1:10이다. 일 구현예에서, 조성물은 화학식 (I)의 화합물 및 사이클로덱스트린의 복합체를 포함하며, 화학식 (I)의 화합물의 적어도 일부분은 사이클로덱스트린의 공동 내로 적어도 부분적으로 자체 삽입되어 포접 복합체를 형성한다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 사이클로덱스트린 및 화학식 (I)의 화합물의 물리적 혼합물을 포함하며, 물리적 혼합물은 사이클로덱스트린의 공동 내로 적어도 부분적으로 자체 삽입된 화학식 (I)의 화합물의 적어도 일부분을 포함하지 않거나 이를 실질적으로 비함유한다. 또 다른 구현예에서, a) 화학식 (I)의 화합물

또는 이의 염 또는 상기의 용매화물; b) 사이클로덱스트린; 및 c) 첨가제를 포함하는 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 첨가제는 약학적으로 허용되는 부형제이다. 또 다른 구현예에서, 첨가제는 수용액에서 화학식 (I)의 화합물의 용해도를 추가로 증가시킬 것이다. 첨가제는 액체, 고체 또는 반고체 형태로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 첨가제는 시트르산, PEG-4000, PVP K40, PVP K10, NaCMC, L-아르기닌, 리신, 및 D-만니톨로 구성된 군으로부터 선택되나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 일 구현예에서, 첨가제는 L-아르기닌이고, 또 다른 바람직한 구현예에서, 첨가제는 리신이다.

[0025] 화학식 (I)의 화합물 및 사이클로덱스트린을 포함하는 조성물은 본원에서 추가 제제로도 언급되는 추가 제형 성분을 추가로 포함할 수 있다. 본원에 기재된 제형의 일부 구현예에서, 제형은 담체를 추가로 포함하며; 본원에 기재된 제형의 일부 다른 구현예에서, 제형은 항산화제를 추가로 포함한다.

[0026] 본 발명에 따르면, (a) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 상기의 용매화물; (b) 사이클로덱스트린; 및 (c) 담체를 포함하는 조성물은 고체 제형이다. 일부 구현예에서, 제형은 반-고체이다. 일부 구현예에서, 제형은 액체이다.

[0027] **실시예**

[0028] 하기 실시예는 본 발명의 조성물 및 방법을 예시한다. 실시예는 본 발명을 제한하지 않으며, 유용한 조절 방출 약물 전달 조성물을 제조하는 방법을 교시하기 위해 제공된다.

[0029] **실시예 1: 화학식 (I)의 화합물의 합성**

[0030] 화학식 (I)의 화합물, 즉, 5-[3-(4-벤질옥시페닐티오)-푸르-2-일]-이미다졸리딘-2,4-디온 및 이의 유사체의 합성을 미국 특허 출원 20060041000호에 개시된 방법에 따라 수행하였다. 하기 화합물을 합성하고 특성규명하였다.

[0031] IVE: 5-{3-[4-(3-메톡시벤질옥시)페닐티오]푸르-2-일}이미다졸리딘-2,4-디온

[0032] IVH: 5-{3-[4-(4-클로로벤질옥시)페닐티오]푸르-2-일}이미다졸리딘-2,4-디온

[0033] IVO: 5-{3-[4-(3-메틸-벤질옥시)페닐티오]푸르-2-일}이미다졸리딘-2,4-디온

[0034] IVP: 5-{3-[4-(2-메틸-벤질옥시)페닐티오]푸르-2-일}이미다졸리딘-2,4-디온

[0035] IVQ: 5-{3-[4-(3-트리플루오로메틸-벤질옥시)페닐티오]푸르-2일}이미다졸리딘-2,4-디온

[0036] **실시예 2: 5-{3-[4-(3-메톡시벤질옥시)페닐티오]푸르-2-일}이미다졸리딘-2,4-디온(IVE)의 수 용해도에 대한 상이한 사이클로덱스트린의 효과**

[0037] **표 1**은 다양한 상업적으로 이용가능한 사이클로덱스트린(CD)을 나열한다. 화합물 IVE의 수 용해도에 대한 다양한 CD의 효과를 시험하기 위해, **표 2**에 기재된 바와 같은 각각의 하기 수용액 1 mL를 제조하였다. 과량의 IVE를 이들 각각의 용액에 첨가하고, 샘플을 200 rpm의 궤도 진탕기에서 24시간 동안 실온에서 진탕하였다. 과량의 IVE가 항상 모든 샘플에 존재하여 용해도를 획득하였다. 24시간 후, 샘플을 원심분리하였다. 상층액의 분취액을 필요에 따라 희석시키고, HPLC로 검정하였다. **표 2**는 ACD 및 HPGCD 둘 모두가 화합물 IVE의 수 용해도를 유의하게 개선시키지 않는 반면, MBCD, SBEBCD, 및 HPBCD가 화합물 IVE의 수 용해도를 유의하게 향상시킬 수 있음을 제시한다. 이들 결과는 베타 사이클로덱스트린만이 화합물 IVE의 용해도를 개선시킬 수 있음을 나타낸다. 화합물의 크기는 상기 화합물이 포접 복합체를 형성할 수 있게 하여 더 높은 수 용해도를 발생시킬 수 있다. 화합물 IVO의 수 용해도에 대한 향상 효과는 MBCD > SBEBCD > HPBCD > HPGCD > ACD의 순서이다. MBCD는 본 실험에서 가장 효과적인 용해도 개선제이다.

[0038] **표 1. 상업적으로 이용 가능한 사이클로덱스트린**

사이클로덱스트린 유형	상표명	글루코피라노스 단위의 수	약어	분자량	수 용해도(25℃)(mg/mL)
메틸 베타-사이클로덱스트린	CAVASOL® W7 M Pharma	7	MBCD	1310	>750
하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린	KLEPTOSE® HPB Pharma	7	HPBCD	1400	>750
설포부틸에테르 베타-사이클로덱스트린	Captisol®	7	SBEBCD	2163	>500
하이드록시프로필 감마-사이클로덱스트린	CAVASOL® W8 HP Pharma	8	HPGCD	1574	>750
알파-사이클로덱스트린	CAVAMAX®	6	ACD	973	145

[0039]

[0040] **표 2. 상이한 CD 용액에서의 화합물 IVE의 용해도**

CD 농도	IVE의 농도(mg/mL)					
	HPBCD	MBCD	HPGCD	SBEBCD	ACD 농도	ACD
0 mg/ml	0.023	0.023	0.023	0.023	0 mg/ml	0.023
100 mg/ml	0.744	3.251	0.059	0.815	40 mg/ml	0.053

[0041]

[0042] **실시예 3: 5-{3-[4-(2-메틸-벤질옥시)페닐티오]푸르-2-일}이미다졸리딘-2,4-디온(IVP)의 수 용해도에 대한 상이한 사이클로덱스트린의 효과**

[0043] 화합물 IVP의 수 용해도에 대한 다양한 CD의 효과를 시험하기 위해, **표 3**에 기재된 바와 같은 각각의 하기 수용액 1 mL를 제조하였다. 과량의 IVP를 이들 각각의 용액에 첨가하고, 샘플을 200 rpm의 궤도 진탕기에서 24시간 동안 실온에서 진탕하였다. 과량의 IVP가 항상 모든 샘플에 존재하였다. 24시간 후, 샘플을 원심분리하였다. 상층액의 분취액을 필요에 따라 희석시키고, HPLC로 검정하였다. **표 3**은 ACD 및 HPGCD 둘 모두가 화합물 IVP의 수 용해도를 유의하게 개선시키지 않는 반면, MBCD, SBEBCD, 및 HPBCD가 화합물 IVP의 수 용해도를 유의하게 향상시킬 수 있음을 제시한다. 이들 결과는 베타 사이클로덱스트린만이 화합물 IVP의 용해도를 개선시킬 수 있음을 나타낸다. 화합물의 크기는 상기 화합물이 포접 복합체를 형성할 수 있게 하여 더 높은 수 용해도를 발생시킬 수 있다. 화합물 IVP의 수 용해도에 대한 향상 효과는 MBCD > SBEBCD > HPBCD > HPGCD > ACD의 순서이다. MBCD는 본 실험에서 가장 효과적인 용해도 개선제이다.

[0044] **표 3. 상이한 CD 용액에서의 화합물 IVP의 용해도**

CD 농도	IVP의 농도(mg/mL)					
	HPBCD	MBCD	HPGCD	SBEBCD	ACD 농도	ACD
0 mg/ml	0.064	0.064	0.064	0.064	0 mg/ml	0.064
100 mg/ml	0.727	6.269	0.001	0.805	40 mg/ml	0.015

[0045]

[0046] **실시예 4: 5-{3-[4-(3-메틸-벤질옥시)페닐티오]-푸르-2-일}-이미다졸리딘-2,4-디온(IVO)의 수 용해도에 대한 상이한 사이클로덱스트린의 효과**

[0047] 화합물 IVO의 수 용해도에 대한 다양한 CD의 효과를 시험하기 위해, **표 4**에 기재된 바와 같은 각각의 하기 수용액 1 mL를 제조하였다. 과량의 IVO를 이들 각각의 용액에 첨가하고, 샘플을 200 rpm의 궤도 진탕기에서 24시간 동안 실온에서 진탕하였다. 과량의 IVO가 항상 모든 샘플에 존재하였다. 24시간 후, 샘플을 원심분리하였다. 상층액의 분취액을 필요에 따라 희석시키고, HPLC로 검정하였다. **표 4**는 ACD 및 HPGCD 둘 모두가 화합물 IVO의 수 용해도를 개선시키지 않는 반면, MBCD, SBEBCD, 및 HPBCD가 화합물 IVO의 수 용해도를 유의하게 향상시킬 수 있음을 제시한다. 이들 결과는 베타 사이클로덱스트린만이 화합물 IVO의 용해도를 개선시킬 수 있음을 나타낸다. 화합물의 크기는 상기 화합물이 봉입체 복합체(inclusion body complex)를 형성할 수 있게 하여 더 높은 수 용해도를 발생시킬 수 있다. 화합물 IVO의 수 용해도에 대한 향상 효과는 MBCD > SBEBCD > HPBCD > HPGCD > ACD의 순서이다. MBCD는 본 실험에서 가장 효과적인 용해도 개선제이다.

[0048] **표 4. 상이한 CD 용액에서의 화합물 IVO의 용해도**

CD 농도	화합물 IVO의 농도(mg/mL)					
	HPBCD	MBCD	HPGCD	SBEBCD	ACD 농도	ACD
0 mg/ml	0.026	0.026	0.026	0.026	0 mg/ml	0.026
25 mg/ml	0.037	0.244	0.009	0.094	5 mg/ml	0.037
50 mg/ml	0.083	0.477	0.016	0.116	10 mg/ml	0.030
75 mg/ml	0.108	0.673	0.006	0.156	15 mg/ml	0.026
100 mg/ml	0.184	1.066	0.002	0.174	20 mg/ml	0.013
150 mg/ml	0.312	1.695	0.004	0.315	30 mg/ml	0.010
200 mg/ml	0.467	1.784	0.003	0.761	40 mg/ml	0.017

[0049]

[0050] **실시예 5: 5-{3-[4-(3-트리플루오로메틸-벤질옥시)페닐티오]푸르-2일}이미다졸리딘-2,4-디온(IVQ)의 수 용해도에 대한 상이한 사이클로덱스트린의 효과**

[0051] 화합물 IVQ의 수 용해도에 대한 다양한 CD의 효과를 시험하기 위해, **표 5**에 기재된 바와 같은 각각의 하기 수용액 1 mL를 제조하였다. 과량의 IVQ를 이들 각각의 용액에 첨가하고, 샘플을 200 rpm의 궤도 진탕기에서 24시간 동안 실온에서 진탕하였다. 과량의 IVQ가 항상 모든 샘플에 존재하였다. 24시간 후, 샘플을 원심분리하였다. 상층액의 분취액을 필요에 따라 희석시키고, HPLC로 검정하였다. **표 5**는 ACD 및 HPGCD 둘 모두가 화합물 IVQ의 수 용해도를 유의하게 개선시키지 않는 반면, MBCD, SBEBCD, 및 HPBCD가 화합물 IVQ의 수 용해도를 유의하게 향상시킬 수 있음을 제시한다. 이들 결과는 베타 사이클로덱스트린만이 화합물 IVQ의 용해도를 개선시킬 수 있음을 나타낸다. 화합물의 크기는 상기 화합물이 봉입체 복합체를 형성할 수 있게 하여 더 높은 수 용해도를 발생시킬 수 있다. 화합물 IVQ의 수 용해도에 대한 향상 효과는 MBCD > SBEBCD > HPBCD > HPGCD > ACD의 순서이다. MBCD는 본 실험에서 가장 효과적인 용해도 개선제이다.

[0052] **표 5. 상이한 CD 용액에서의 화합물 IVQ의 용해도**

CD 농도	IVQ의 농도(mg/mL)					
	HPBCD	MBCD	HPGCD	SBEBCD	ACD 농도	ACD
0 mg/ml	0.138	0.138	0.138	0.138	0 mg/ml	0.138
100 mg/ml	1.215	5.776	N.D.	0.641	40 mg/ml	0.111

[0053]

[0054] **실시예 6: 용매 증발 방법에 의한 화합물 IVO와 HPBCD의 복합체의 제조.**

[0055] 약 10.0 g의 화합물 IVO를 부피 플라스크 내로 칭량하고, 초음파처리를 이용하여 660 mL의 메탄올(MeOH)에 완전히 용해(15.2 mg/mL)시켜 투명한 용액을 획득하였다. 이를 0.45 um 필터 막으로 여과시켜 잠재적인 남은 결정 고체를 제거한 후, 약 30.05 g의 HPBCD(Ashland)를 25:75(w/w)의 비의 IVO:HPBCD로 용액에 첨가하였다. 샘플을 60분 동안 교반하여 투명한 용액을 형성시킨 후, 이를 분무 건조시켜 고체 분산액을 획득하였다. 분무 건조에 의해 획득된 샘플을 24시간 동안 30℃에서 진공 조건하에서 추가로 건조시켰다. 편광 현미경검사(PLM)(도 1) 및 X-선 분말 회절(XRPD)(도 2) 결과를 기초로 하여, 분무 건조 방법에 의한 화합물 IVO:HPBCD(1:3, w/w)의 제조된 복합체는 무정형이었고, 화합물 IVO/HPBCD ASD-01로 명명되었다. 도 1(좌측)은 IVO 단독이 IVO가 결정 형태임을 나타내는 복굴절임을 제시한다. 도 1(우측)은 IVO/HPBCD 복합체가 임의의 복굴절을 나타내지 않음을 제시한다. 도 2는 IVO/HPBCD 복합체가 임의의 결정 회절 신호를 나타내지 않음을 제시한다. IVO/HPBCD는 포접 복합체의 형태일 가능성이 가장 높으며, 즉, 화학식 (I)의 화합물의 적어도 일부분이 사이클로덱스트린의 공동 내로 적어도 부분적으로 자체 삽입된다. 포접 복합체의 형성은 IVO를 결정 형태에서 무정형 상태로 변화시킨다.

[0056] **표 6. IVO/HPBCD ASD-01의 세부사항**

명칭	ASD
식	IVO: HPBCD =25:75 (w/w)
중량	35g 백색 고체 분말
수율 (%)	87.5

[0057]

[0058] **표 7. 분무 건조 파라미터 설정 및 결과**

파라미터 설정	실제 데이터
비 (IVO : 중합체, w/w)	IVO: HPBCD: =25:75
노즐 구멍 크기 (mm)	0.6
설정 공기 속도 (m^3/min)	0.40
실제 공기 속도 (m^3/min)	0.40
설정 입구 온도 (°C)	80
실제 공기 온도 (°C)	79.4
챔버 외부 온도 (°C)	57.4
사이클론 내부 온도 (°C)	45.9
상단 챔버 (mBar)	3.7
사이클론 압력 (mBar)	20.5
설정 노즐 기류 (L/min)	6.8
실제 노즐 기류 (L/min)	7.6
사이클론 크기	중간
냉각 공기 흐름 (m^3/min)	0.1

[0059]

[0060] **실시예 7: IVO ASD-01에 대한 비교 용해도 시험**

[0061] 과량의 IVO, 450mg HPBCD, 150mg IVO + 450mg HPBCD 물리적 혼합물 및 600mg ASD-1을 1.5ml 탈이온수에서 제조한 후, 이들 샘플을 200 rpm의 궤도 진탕기에서 24시간 동안 실온에서 진탕하였다. 샘플을 3 및 24시간에서 원심분리하였다. 상층액의 분취액을 필요에 따라 희석시키고, HPLC로 검정하였다. 동일한 시험 조건에서, IVO ASD-01은 물리적 혼합물보다 훨씬 더 높은 물에서의 용해도를 나타내었다(**표 8**).

[0062] **표 8. 비교 용해도 시험의 결과**

조성물	3시간 용해도(mg/ml)	24시간 용해도(mg/ml)	24시간 평형에서의 pH
450mg HPBCD	-	-	7.06
과량의 화합물 IVO	0.002	0.011	8.09
150mg 화합물 IVO + 450mg HPBCD 물리적 혼합물	2.400	2.207	6.88
600mg 화합물 IVO ASD-01	20.734	21.621	5.72

[0063]

[0064] **실시예 8: IVO의 용해도에 대한 추가의 부형제의 효과**

[0065] 본 연구는 추가적인 부형제를 추가함으로써 임의의 상승작용적 효과가 있는지 조사하는 것이었다. **표 9**에 기재된 바와 같이, 1 mL 30mg/ml MBCD 수용액 중 0; 0.125% 0.25%; 0.5%; 0.75%, 1.5% 및 2% 추가 부형제를 함유하는 하기 수용액 각각을 제조하였다. 과량의 화합물 IVO를 이들 각각의 용액에 첨가하고, 샘플을 200 rpm의 궤도 진탕기에서 24시간 동안 실온에서 진탕하였다. 과량의 화합물 IVO가 항상 모든 샘플에 존재하였다. 24시간 후, 샘플을 원심분리하였다. 상층액의 분취액을 필요에 따라 희석시키고, HPLC로 검정하였다. **표 9**에 제시된 바와 같이, L-아르기닌(L-ARG)만 30mg/ml MBCD 용액에서 IVO의 유의한 용해도 개선을 나타낸다. IVO의 용해도는 시트르산 및 PEG-400의 농도의 증가에 따라 감소하는 반면, PVP K40, PVP K10, NaCMC, 및 D-만니톨에 대해서는 효과가 관찰되지 않았다.

[0066] **표 9. 30mg/ml MBCD 용액 중 화합물 IVO의 용해도에 대한 부형제 효과**

부형제 농도 (w/v)	화합물 IVO의 용해도 (mg/mL)						
	시트르산	PEG-4000	PVP K40	PVP K10	NaCMC	L-ARG	D-만니톨
0%	0.18	0.18	0.18	0.18	0.16	**0.18**	0.18
0.125%	-	-	0.20	0.18	0.17	**0.70**	0.20
0.25%	0.15	0.16	0.19	0.18	0.17	**0.93**	0.18
0.50%	0.13	0.15	0.18	0.18	0.16	**1.24**	0.18
0.75%	0.09	0.17	0.18	0.18	0.16	**1.60**	0.19
1%	0.09	0.15	0.19	0.18	0.16	**1.83**	0.19
1.50%	0.07	0.15	0.19	0.18	0.18	**2.06**	0.18
2%	0.01	0.01	0.19	0.17	0.19	**2.33**	0.19

[0067]

[0068] **실시예 9: 화합물 IVO의 수 용해도에 대한 L-아르기닌의 효과**

[0069] 0.15 중량% 내지 2.5 중량%의 탈이온수 중 L-ARG를 함유하는 1 mL의 하기 수용액 각각을 제조하였다. 과량의 화합물 IVO를 이들 각각의 용액에 첨가하고, 샘플을 200 rpm의 궤도 진탕기에서 24시간 동안 실온에서 진탕하였다. 과량의 화합물 IVO가 항상 모든 샘플에 존재하였다. 24시간 후, 샘플을 원심분리하였다. 상층액의 분취액을 필요에 따라 희석시키고, HPLC로 검정하였다. **표 10**은 L-ARG만이 실시예 8에서 관찰된 것보다 훨씬 적은 화합물 IVO 수 용해도를 약간 개선시킬 수 있음을 제시한다. 이는 MBCD와 L-아르기닌을 조합하여 상승작용적 효과가 있음을 나타낸다. 하나의 가능성은 L-아르기닌이 IVO와 MBCD 사이의 포접 복합체의 형성을 촉진하는 것을 도울 수 있다는 것이다.

[0070] **표 10. L-아르기닌을 함유하는 용액에서의 화합물 IVO의 용해도**

L-아르기닌 (%w/w)	화합물 IVO (ug/ml)
0	1.146
0.15	11.07
0.31	15.10
0.5	25.33
0.63	34.20
1.25	46.79
2.5	85.84

[0071]

[0072] **실시예 10: 2.5% L-ARG 용액에서의 화합물 IVO의 용해도에 대한 CD의 효과**

[0073] 2.5% L-ARG 용액 중 0; 25; 50; 75; 100; 150 및 200 mg/mL CD를 함유하는 1 mL의 하기 수용액 각각을 제조하였다. 과량의 화합물 IVO를 이들 각각의 용액에 첨가하고, 샘플을 200 rpm의 궤도 진탕기에서 24시간 동안 실온에서 진탕하였다. 과량의 화합물 IVO가 항상 모든 샘플에 존재하였다. 24시간 후, 샘플을 원심분리하였다. 상층액의 분취액을 필요에 따라 희석시키고, HPLC로 검정하였다. 도 3, 4, 및 5는 L-ARG가 모든 3β-CD 유도체와 용해도 개선에 대해 상승작용적 효과를 나타내는 것을 제시한다. L-아르기닌의 첨가는 MBCD, HPBCD, 및 SBEBCD 수용액에서의 IVO의 용해도를 각각 5, 18, 및 20배 초과로 향상시켰다.

[0074] **실시예 11: 비글견에서의 IVO 제형의 약동학 연구**

[0075] **도입**

[0076] 본 실시예는 수컷 비글견으로의 IVO를 함유하는 상이한 제형의 단일 경구 투여 또는 정맥내 주사 후의 IVO의 약동학(PK)을 기재한다.

[0077] **재료**

[0078] **시험 동물**: 종: 개; 계통: 비글; 성별; 수컷; 전체 수: 전체 3마리의 수컷을 연구를 위해 선택하였다; 체중: 8 내지 13 kg; 공급자: Marshalls BioResources (New York, NY, USA) 모든 생애의 기록은 CTPS, QPS Taiwan에서 보관된다.

[0079] **연구 재료**

[0080] 미분화되지 않은 IVO 현탁액

[0081] 미분화되지 않은 IVO(PT-C12071028-F13001)를 현탁액으로 경구 투여를 통해 동물에 투여하였다. 현탁액은 10%(w/v) 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPBCD)에서 제조하였다. 첫 번째 투여 그룹에 대해서는 20 mg/kg의 용량을 사용하였다.

[0082] 미분화된 IVO 현탁액

[0083] 미분화된 IVO(D-1405FP1321-01)를 현탁액으로 경구 투여를 통해 동물에 투여하였다. 현탁액은 10%(w/v) HPBCD에서 제조하였다. 두 번째 투여 그룹에 대해서는 20 mg/kg의 용량을 사용하였다.

[0084] 캡슐 내 미분화되지 않은 IVO

[0085] 미분화되지 않은 IVO(PT-C12071028-F13001)를 캡슐로 경구 투여를 통해 동물에 투여하였다. 각각의 투여일에 캡슐을 시험 시설에서 젤라틴 캡슐에 충전하였다. 세 번째 투여 그룹에 대해서는 20 mg/kg의 용량을 사용하였다.

[0086] 캡슐 내 미분화된 IVO

[0087] 미분화된 IVO(D-1405FP1321-01)를 캡슐로 경구 투여를 통해 동물에 투여하였다. 각각의 투여일에 캡슐을 시험 시설에서 젤라틴 캡슐에 충전하였다. 네 번째 투여 그룹에 대해서는 20 mg/kg의 용량을 사용하였다.

[0088] 미분화되지 않은 IVO의 IV

[0089] 미분화되지 않은 IVO(PT-C12071028-F13001)를 DMSO에 용해시키고, IV 주사를 통해 동물에 투여하였다. 다섯 번째 투여 그룹에 대해서는 4 mg/kg의 용량을 사용하였다.

[0090] **방법**

[0091] **연구 계획**

[0092] **투여 및 혈액 수집**

[0093] 본 연구를 교차 방식으로 설계하였다. 본 약동학 연구에서 각각의 처리 사이에 약효세척 기간(3일 이상)으로 단일 용량의 미분화되지 않은 IVO 현탁액(20 mg/kg IVO, 첫 번째 투여), 단일 용량의 미분화된 IVO 현탁액(20 mg/kg IVO, 두 번째 투여), 단일 용량의 캡슐 내 미분화되지 않은 IVO(20 mg/kg IVO, 세 번째 투여), 단일 용량의 캡슐 내 미분화된 IVO(20 mg/kg IVO, 네 번째 투여) 및 단일 용량의 IV의 미분화되지 않은 IVO(4 mg/kg IVO, 다섯 번째 투여)를 연속적으로 3마리의 수컷 개에 투여하였다. 항응고제로서 K_2EDTA를 함유하는 튜브에 첫 번째 투여 그룹, 두 번째 투여 그룹, 세 번째 투여 그룹 및 네 번째 투여 그룹의 동물로부터 투여-전 및 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간 후, 및 다섯 번째 투여 그룹의 동물로부터 투여-전 및 투여 5분 후 및 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간 후에 수컷 동물로부터 혈액을 수집하였다. 혈액 샘플을 즉시 얼음에 놓고, 혈액 수집 60분 이내에 원심분리(4℃에서 10분 동안 1500 x g)하였다. 혈장 샘플을 QPS Taiwan으로 이동시킬 때까지 CTPS, QPS Taiwan에서 -60℃ 이하에서 저장하였다. 투여 및 혈액 수집 시간의 개요가 표 11에 제시된다.

[0094] **표 11. 투여 및 혈액 수집**

투여일	처리 유형	수컷 동물[a,b]의 수	경로	용량 (mg/kg)	혈액 수집 시간[c]
1	미분화되지 않은 IVO 현탁액	3	PO	20	투여-전, 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간 후
5	미분화된 IVO 현탁액	3	PO	20	
11	캡슐 내 미분화되지 않은 IVO	3	PO	20	
15	캡슐 내 미분화된 IVO	3	PO	20	
20	미분화되지 않은 IVO의 IV	3	IV	4	투여-전, 투여 5분 후 및 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간 후

[a] 동일한 개에 각각의 투여 사이에 3일 이상의 약효세척 기간으로 교차 방식으로 상이한 처리를 투여하였다.
[b] 동물 ID는 13M00001, 13M00007 및 13M00012이다.
[c] 항응고제는 K_2EDTA였다.

[0095]

[0096] 혈장 생분석 방법

[0097] 혈장 샘플을 IVO에 대해 5.000 ng/mL의 LLOQ를 갖는 검증된 LC-MS/MS 방법을 이용하여 QPS Taiwan에서 분석하였다. 가장 낮은 표준 이하의 혈장 농도는 정량가능 한계 이하(below quantifiable limit; BQL)로 보고되었다.

[0098] **데이터 분석**

[0099] PK 파라미터

[0100] PK 파라미터를 Phoenix® WinNonlin® 6.3(Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA)을 이용하여 개별적 프로파일에 대해 비-구획 분석을 이용하여 QPS Taiwan에서 결정하였다. 관찰된 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 C_{max}의 시간(T_{max})을 데이터로부터 직접 결정하였다. 투여 후 0시간으로부터 24시간까지의 혈장 농도-시간 곡선하 영역(AUC_{0-24h}) 및 무한대로 외삽된 0시간으로부터의 혈장 농도-시간 곡선하 영역($AUC_{0-\infty}$)을 $AUC_{0-\infty} = AUC_{last} + C_{last}/\lambda$ 을 이용하여 무한대로 외삽하여 하기 선형 사다리꼴 규칙으로 결정하였다:

[0101] $$AUC_{0-24h} = (t_2 - t_1) \times (C_1 + C_2)/2$$

[0102] 가능한 경우, 겉보기 말단 제거 반감기($t_{1/2}$)를 λ가 말단 제거 속도 상수인 하기 식에 따라 계산하였다:

[0103] $$t_{1/2} = \ln(2)/\lambda$$

[0104] λ의 계산에서의 데이터 포인트의 포함을 위한 선택 기준은 말단 단계를 나타내는 적어도 3개의 데이터 포인트가 회귀되고, 반올림시 $r^2 \geq 0.85$인 것을 필요로 하였다. 이들 기준이 충족되지 않은 경우 반감기는 결정되지 않은 것(ND)으로 정의되었다. 전체 청소(CL), 무한대로 외삽된 평균 체류 시간($MRT_{0-\infty}$), 분포 용적(Vz) 및 경구 생체이용률(F)을 하기 식에 따라 결정하였다:

[0105] $$CL = 용량/AUC_{0-\infty,IV}$$

[0106] $$MRT_{0-\infty} = AUMC_{0-\infty}/AUC_{0-\infty}$$

[0107] $$V_z = 용량/(\lambda \bullet AUC_{0-\infty})$$

[0108] $$F = (AUC_{0-\infty,po}/용량_{po})/(AUC_{0-\infty,IV}/용량_{IV})$$

[0109] AUC, CL 및 $t_{1/2}$ 계산을 위해 공칭 샘플 수집 시간을 이용하였다. 모든 시험 항목-처리 그룹에서 용량 표준화된 $AUC_{0-\infty}$에 대해 공칭 용량을 이용하였다.

[0110] **데이터 보고 협약**

[0111] 혈장 PK 데이터 분석

[0112] 개별 또는 평균 혈장 농도를 소수점 세 자리까지 보고하였다. 평균 혈장 농도를 SAS®을 이용하여 계산하고, 소수점 세 자리까지 보고하였다. BQL인 개별 농도를 PK 파라미터의 계산을 위해 0으로 설정하였다.

[0113] 개별 혈장 농도를 소수점 세 자리까지의 값을 이용하여 WinNonlin™에 입력하였다. 최대 999개의 값을 갖는 PK 파라미터를 3개의 유효 숫자로 보고하였고, 1000 이상의 값을 하기를 제외하고는 범자연수로 보고하였다:

[0114] T_{max} 값은 값이 1시간 이상인 경우 소수점 한 자리까지 보고하고, 값이 1시간 미만인 경우 소수점 두 자리까지 보고한다.

[0115] λ 값은 소수점 세 자리까지 보고한다.

[0116] CV% 값은 소수점 한 자리까지 보고한다.

[0117] 반올림

[0118] 표에 제시된 컴퓨터-생성 데이터는 본 예에 포함되도록 적절하게 반올림되었다. 결과로서, 본 예에서의 데이터로부터의 값의 계산은 일부 경우에 약간의 변형을 발생시킨다.

[0119] **결과 및 논의**

[0120] 본 연구를 위한 투여 그룹 및 혈액 수집 스케줄은 표 11에 요약되어 있다. 모든 IVO-처리 그룹에 대한 PK 파라미터가 표 12에 요약되어 있다.

[0121] 표 12. 상이한 IVO 제형의 단일 경구 투여 또는 IV 주사 후의 수컷 개에서의 IVO의 PK 파라미터

	IVO 혈장 약동학 파라미터 (N=3)									
	미분화되지 않은 IVO 현탁액 (20 mg/kg)		미분화된 IVO 현탁액 (20 mg/kg)		캡슐 내 미분화되지 않은 IVO (20 mg/kg)		캡슐 내 미분화된 IVO (20 mg/kg)		미분화되지 않은 IVO의 IV (4 mg/kg)	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
T_{max}[a] (h)	4.0 (2.0-4.0)		4.0 (2.0-4.0)		4.0 (4.0-4.0)		1.0 (0.50-2.0)		0.08 (0.08-0.08)	
C_{max} (ng/mL)	1037	198	2524	223	200	147	272	35.9	6818	1362
AUC_{0-24h} (h•ng/mL)	13105	3227	29085	4014	1807	1648	1922	130	26959	5191
$AUC_{0-\infty}$ (h•ng/mL)	15876	6692	35021	9135	1808	1696	1993	200	27856	5988
λz (1/h)	0.118	0.064	0.095	0.040	0.215	0.026	0.149	0.033	0.152	0.029
$t_{1/2}$ (h)	7.6	5.1	8.2	3.3	3.3	0.4	4.8	1.2	4.7	1.0
$MRT_{0-\infty}$ (h)	--	--	--	--	--	--	--	--	6.6	1.2
Vz (L/kg)	--	--	--	--	--	--	--	--	0.972	0.059
CL (L/h/kg)	--	--	--	--	--	--	--	--	0.148	0.028
F (%)[b]	11.1	2.79	25.1	4.00	1.43	1.45	1.46	0.23	--	--

--: 해당사항 없음.

[a] 중앙값 (범위).

[b] F(%)는 $(AUC_{0-\infty,po}/용량_{po})/(AUC_{0-\infty,IV}/용량)$로 계산되었다.

[0122]

[0123] 프로토콜에 따라 각각의 투여 사이에 적어도 3일의 약효세척 기간으로 5개의 IVO 제형을 교차 설계로 전체 3마리의 수컷 비글견에 투여하였다. 연구 결과에 잠재적으로 유의한 영향을 미치는 사건이 관찰되지 않았다.

[0124] IVO의 정량 가능한 수준이 모든 투여-전 샘플에서 발견되지 않았다. 미분화되지 않은 IVO 현탁액(첫 번째 투여 그룹), 미분화된 IVO 현탁액(두 번째 투여 그룹), 캡슐 내 미분화되지 않은 IVO(세 번째 투여 그룹) 및 캡슐 내 미분화된 IVO(네 번째 투여 그룹)의 경구 투여 후, IVO의 C_{max}가 각각 2.0-4.0시간, 2.0-4.0시간, 모두 4시간 및 0.5-2.0시간 이내에 관찰되었다. 평균 C_{max} 값은 첫 번째, 두 번째, 세 번째 및 네 번째 투여 그룹에서 각각

1037, 2524, 200 및 272 ng/mL였다.

[0125] 첫 번째, 두 번째, 세 번째 및 네 번째 투여 그룹에서 경구 투여 후 IVO의 평균 AUC_{0-24h} 값은 각각 13105, 29085, 1807 및 1922 h·ng/mL였고, IVO의 평균 $AUC_{0-\infty}$ 값은 각각 15876, 35021, 1808 및 1993이었다. 혈장 수준은 첫 번째, 두 번째, 세 번째 및 네 번째 투여 그룹에서 각각 7.6, 8.2, 3.3 및 4.8시간의 $t_{1/2}$로 감소하였다(표 12).

[0126] 4 mg/kg의 용량 수준에서의 미분화되지 않은 IVO의 IV 볼루스 투여 후, IVO의 C_{max}가 투여 0.08시간 후에 첫번째 샘플링 시간에서 관찰되었고, 평균 6818 ng/mL였다. IVO의 평균 AUC_{0-24h} 및 $AUC_{0-\infty}$ 값은 각각 26959 및 27856 h·ng/mL였다. 혈장 수준은 4.7시간의 $t_{1/2}$로 감소하였다. 평균 전신 청소는 0.148 L/h/kg이었고, 평균 Vz는 0.972 L/kg이었다. 평균 $MRT_{0-\infty}$는 6.6시간이었다(표 12). 미분화되지 않은 IVO 현탁액, 미분화된 IVO 현탁액, 캡슐 내 미분화되지 않은 IVO 및 캡슐 내 미분화된 IVO의 경구 투여 후, IVO의 경구 생체이용률(F)은 각각 11.1%, 25.1%, 1.43% 및 1.46%였다.

[0127] **결론**

[0128] 동물에게 정맥내 또는 경구 제형으로서 단일 투여에 의해 IVO를 투여하였다. 연구 결과는 현탁액-처리 그룹에서의 IVO의 흡수율 및 약물 노출이 캡슐-처리 그룹에서의 것보다 큰 것을 나타내었다. 미분화되지 않은 IVO 현탁액, 미분화된 IVO 현탁액, 캡슐 내 미분화되지 않은 IVO 및 캡슐 내 미분화된 IVO의 경구 투여 후, 경구 생체이용률(F)은 각각 11.1%, 25.1%, 1.43% 및 1.46%였다.

[0129] **실시예 12: 비-나이브 수컷 비글견으로의 단일 경구(PO) 투여 후 IVO 경구 제형의 병행 상대 경구 생체이용률 연구**

[0130] **연구의 목적**

[0131] 본 연구의 목적은 비-나이브 수컷 비글견으로의 단일 경구 투여 후 20 mg/kg의 미분화되지 않은 IVO 현탁액의 참조 제형에 비한 2개의 IVO 제형(캡슐에 충전되고, 150 mg/개로 투여됨)의 상대 경구 생체이용률을 결정하는 것이었다. 혈장 샘플을 투여 후 24시간까지 모든 동물로부터 수집하였고, IVO의 농도를 LC-MS/MS 방법에 의해 결정하였다.

[0132] 동물 복지

[0133] 연구의 모든 해당 부분은 동물 관리 및 복지와 관련된 하기 규정 및 지침에 따랐다:

[0134] "실험 동물의 관리 및 이용을 위한 지침(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)", 전미 연구 평의회(National Research Council) - ILAR(2011년 개정)에 보고된 바와 같은 AAALAC 국제 및 NIH 지침. 중화인민공화국, 과학기술부(People's Republic of China, Ministry of Science & Technology), "실험 동물에 관한 업무의 관리에 대한 규정(Regulations for the Administration of Affairs Concerning Experimental Animals)", 1988.

[0135] **재료 및 방법**

[0136] **시험 항목 및 참조 표준 정보**

[0137] 시험 제형 및 참조 표준 분말은 후원업체에 의해 공급되었다. 세부사항 및 분석 증명서(CoA)가 하기에 나열된다:

[0138]

화합물 ID	배치 번호	자유 형태의 분자량	염 형태의 분자량	순도 (%)	저장 조건
IVO-d9 (내부 표준)	QP111102	403.50	403.50	>99	RT
IVO (생분석 표준)	PT-C12071028-F13001	394.44	394.44	98.9	RT

화합물 ID	배치	자유 형태의 분자량	염 형태의 분자량	염 인자*	순도 (%)
IVO (그룹 1, 미분화되지 않은 API)	PT-C12071028-F13001	394.44	394.44	1.00	98.9

[0139] *염 인자 = 염 형태의 분자량 / 자유 형태의 분자량

제형 ID	배치	효능(%) (약물 부하 %)	순도 (%)	정정 인자
IVO ASD-01 (그룹 2)	YF00892-003-141219-01	24.19	99.20	4.167
IVO 과립 (그룹 3)	YF00892-006-141224-01	23.81	99.01	4.242

[0140] 정정 인자 = (염 형태의 분자량 / 자유 형태의 분자량) / 순도 / 효능

[0141] **시험 시스템, 연구 계획 및 동물 관리**

[0142] **시험 시스템**

[0143] 9마리의 비-나이브 수컷 비글견(7.40-9.78 kg)을 본 연구에서 사용하였다. 동물을 승인된 판매 업체(Marshall Bioresources, Beijing, China)로부터 획득하고, 각각의 동물은 신원확인으로서 귀 위에 독특한 피부 문신 번호를 가졌다.

[0144] **연구 계획**

그룹	수컷의 #	동물 ID	시험 항목	제형	투여 경로	목표 용량 수준	목표 용량 부피 (mL/kg)	목표 용량 농도 (mg/mL)
1	3	D101 D102 D103	IVO 현탁액	현탁액 (참조) 비히클: 주사용수 중 10%(w/v) 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPBCD)	PO	20 mg/kg	4.0	5.0
2	3	D201 D202 D203	IVO ASD-01	캡슐 (시험)	PO	150 mg/개	NA	NA
3	3	D301 D302 D303	IVO 과립	캡슐 (시험)	PO	150 mg/개	NA	NA

[0145]

[0146] **동물 관리**

[0147] 동물 방을 10 내지 20회 공기 교환/시간으로 습도(목표 평균 범위 40% 내지 70%) 및 온도(목표 평균 범위 18℃ 내지 26℃)에 대해 조절하고 모니터링하였다. 방을 연구 활동에 의해 방해가 필요한 경우를 제외하고는 12시간 명/암 주기로 두었다.

[0148] 동물을 전미 연구 평의회(National Research Council)의 "실험 동물의 관리 및 이용을 위한 지침(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)"에 따라 생애 동안 스테인레스-강철 메시 케이지에 개별적으로 사육하였다.

[0149] 동물을 매일 2회 사료를 주었다. 비축견(stock dog)은 매일 약 220 그램의 공인된 개 사료를 주었다(Beijing Vital Keao Feed Co., Ltd. Beijing, P. R. China). 이들 양을 그룹의 사료 소비 또는 그룹 또는 개체의 개별적 체중 변화 및/또는 공인된 사료에서의 변화를 기초로 하여 필요에 따라 조정하였다.

[0150] 금식 그룹(PO 용량 그룹)의 경우, 동물에게 경구 투여일 전 오후(3:30 내지 4:00 pm)에 사료를 주고, 나머지 사료를 약 7:00 pm에 제거하였다. 본 프로토콜에 명시되어 있지 않는 한, 투여 후 4시간까지 사료를 보류하였다. 금식한 동물은 약 220 그램의 양으로 투여일에 한번만 사료를 주었다.

[0151] 동물에게 자동 급수 시스템에 의해 역삼투 정제되고 염소화된 물을 자유롭게 제공하였다.

[0152] 사료에서의 영양 성분 및 환경 오염물질은 공급업체 또는 독립적인 실험실에서 각각 정기적으로 분석되었다. 분석 보고서 및 로트 번호는 시험 시설에 보관되어 있다.

[0153] 동물 음용수는 독립적 실험실에 의해 매 분기마다 오염물질에 대해 분석되었다. 물 분석은 시험 시설의 수의학 운영 부서에 보관되어 있다.

[0154] **제형 제조**

[0155] 현탁액 제형 제조의 경우:

[0156] 주사용수 중 10%(w/v) 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린 중 5 mg/mL의 농도의 그룹 1에 대한 IVO 현탁액을 투여일에 제조하였다. 사용된 비히클의 상세한 정보 및 투여 제형 제조 절차를 연구 폴더에 기록하였다.

[0157] 캡슐 제형 제조의 경우:

[0158] 젤라틴 캡슐(크기: 0#)을 그룹 2 & 3에 대해 본 연구에서 사용하였다.

[0159] a. 동물을 투여일에 체중을 측정하고, 7.91 kg의 동물 D303을 선택한 것을 제외하고는 10±1kg 범위의 체중을 선택하였다.

[0160] b. 150 mg API의 제형을 캡슐에 충전하였다.

[0161] c. 개 당 전체 3개의 캡슐을 투여하였다.

[0162] 캡슐 중량의 세부사항이 표 13에 제공된다.

[0163] **표 13. 캡슐 중량**

[0164]

시험 항목	약물 경로	그룹	동물 번호	캡슐 중량 (mg)	전체 (mg)
캡슐 내 IVO ASD-01	PO	2	D201	212.19	625.11
				202.77	
				210.15	
			D202	211.31	625.05
				204.84	
				208.90	
			D203	209.47	625.13
				208.33	
				207.33	
캡슐 내 IVO 과립		3	D301	212.09	636.39
				214.13	
				210.17	
			D302	216.87	636.30
				213.64	
				205.79	
			D303	206.79	637.51
				207.84	
				222.88	

[0165] **투여**

[0166] IVO 제형을 SOP에 따라 경구 투여하였다:

[0167] 경구적인 현탁액 제형의 경우:

[0168] 위관영양 용량을 6 mL의 비히클(위관영양관의 약 3배 부피)을 이용하여 플러싱(flushing)시켰다. 모든 관은 동일 크기였고, 동일 길이로 절단하여, 플러시 부피는 동등하였다.

[0169] 경구적인 캡슐 제형의 경우:

[0170] a. 개의 아래 턱을 아래로 당기고, 목구멍 뒤로 멀리 캡슐을 두었다. 이후, 캡슐을 엄지 또는 검지 손가락을 이용하여 인두로 밀었다.

[0171] b. 캡슐의 연하를 촉진하기 위해, 각각의 캡슐 투여 후에 동물에게 6 mL의 물을 제공하였다.

[0172] c. 캡슐을 투여한 후, 개의 목을 가볍게 쳐서 연하를 유도하였다.

[0173] d. 투여 후, 캡슐을 삼킨 것을 확인하기 위해 개의 입을 검사하였다.

[0174] 동물을 각각의 용량 투여 전에 체중을 측정하고, 개별적 동물의 체중이 표 14에 제시된다.

[0175] **표 14. 동물 체중**

시험 항목	약물 경로	그룹	동물 번호	체중 (kg)
IVO (미분화되지 않은 API)	PO	1	D101	8.63
			D102	8.77
			D103	7.40
캡슐 내 IVO ASD-01		2	D201	9.35
			D202	9.08
			D203	9.78
캡슐 내 IVO 파웹		3	D301	9.29
			D302	9.33
			D303	7.91

[0176]

[0177] **샘플 수집 및 제조**

[0178] 연속 혈액 샘플(10 μL 0.5M K2-EDTA 중 약 0.8 mL)을 투여-전(0), 투여 후 0.25(15분), 0.5(30분), 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간 후에 진정되지 않은 동물로부터 요골측 피부 정맥으로부터 정맥천자를 통해 수집하였다. 실제 샘플 수집 시간을 연구 폴더에 기록하였다. 투여 1시간 이내에 수집되는 샘플의 경우, 예정 시간의 ± 1분이 허용 가능하였다. 나머지 시점 동안, 예정 시간의 5% 이내에 채취된 샘플이 허용 가능하였고, 프로토콜 편차로 간주되지 않았다.

[0179] 수집 후, 혈액 샘플을 가볍게 여러번 뒤집고, 젖은 얼음 상에 즉시 놓은 후, 혈액 수집 후 1시간 이내에 10분 동안 2-8℃ 및 3000 x g에서 원심분리하였다. 이후, 혈장 샘플을 표지된 폴리프로필렌 미세원심분리 튜브로 옮기고, 급속 동결시키고, 드라이아이스 상에서 생분석 부서로 옮기고, 생분석 때까지 -60℃ 이하로 유지하도록 설정된 냉동장치에서 동결 저장하였다.

[0180] **임상 관찰**

[0181] 매일 2회(약 9:30 a.m. 및 3:30 p.m.), 동물을 사망률 및 동통 및 고통의 징후에 대해 관찰하였다. 전반적 건강 및 외형에 대한 케이지 측 관찰은 매일 1회 실시하였다. 투여일에, 각각의 혈액 수집 시점 전후에 동물을 관찰하였다. 연구 기간 전체에 걸쳐 인지된 임의의 비정상적인 관찰을 연구 폴더에 기록하였다.

[0182] **샘플 분석**

[0183] 혈장 샘플을 LC/MS-MS 방법을 이용하여 분석하였다. 혈장 내 IVO에 대한 정량 하한(LLOQ)은 2.00 ng/mL였고, 정량 상한(ULOQ)은 3000 ng/mL였다.

[0184] **약동학 데이터 분석**

[0185] IVO의 혈장 농도-시간 프로파일을 WinNonlin 소프트웨어 프로그램(버전 6.2.1)을 이용하여 비-구획 약동학 분석에 적용시켰다.

[0186] 평균 체류 시간(MRT), 시간 0으로부터 마지막의 정량 가능한 시점까지의 혈장 농도 시간 곡선하 영역(AUC)(AUC0-last) 및 시간 0으로부터 무한대까지의 AUC(AUC0-inf)를 선형-로그 사다리꼴 규칙을 이용하여 계산하였다(참조: Gabrielsson J. and Weiner D. Non-compartmental analysis in "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts & Applications", 3rd edition, Chapter 3.7.2., page 141-146. Swedish Pharmaceutical Press; 2002).

[0187] 시간 값을 제외한 모든 값은 3개의 유효 숫자로 보고되었다. 시간 값을 소수점 두 자리까지 보고하였다.

[0188] 실제 샘플링 시간과 공칭 샘플링 시간 사이에 편차가 없으므로 모든 약동학 파라미터를 계산하기 위해 공칭 샘플링 시간을 이용하였다.

[0189] **결과**

[0190] **임상 관찰**

[0191] 투여 1시간 후에 그룹 2의 동물 D203에 대해 빈 캡슐 껍질과 함께 약 10 mL의 옅은 황색의 구토 점액이 관찰되었다. 본 연구 동안 다른 연구 동물에 대해 비정상적인 효과가 관찰되지 않았다.

[0192] **용량 농도 확인**

[0193] 그룹 1의 용량 농도 확인은 101%의 정확도를 나타내었다.

[0194] **약동학**

[0195] IVO의 약동학 파라미터가 표 15에 제시된다.

[0196] **표 15. IVO 제형의 약동학 파라미터**

[0197]

제형	IVO 현탁액(20 mg/kg)	IVO ASD-01 (캡슐, 150 mg/개)	IVO 과립(캡슐, 150 mg/개)
용량 (mg/kg)	20.2	16.0	17.1
C_{max} (ng/mL)	1453	3947	1071
T_{max} (h)	4.00	1.67	3.33
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	12630	20100	7077
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	12963	20233	6215
$AUC_{0\text{-}last}$ / 용량 (ng·h/mL/(mg/kg))	625	1249	410
$MRT_{0\text{-}last}$ (h)	6.66	4.52	7.17
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	7.20	4.65	5.82
상대 F% ($AUC_{0\text{-}last}$를 기초로 함)	NC	200	65.5

[0198] **결론**

[0199] 금식 상태의 비-나이브 수컷 비글견으로의 20 mg/kg의 미분화되지 않은 IVO 현탁액의 단일 경구 투여 후, 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 4.00±3.46시간 후(Tmax)에 발생한 1453±90.7 ng/mL였다. 혈장 노출, AUC0-inf 및 AUC0-last는 각각 12963±4191 및 12630±3948 ng·h/mL였다.

[0200] 금식 상태의 비-나이브 수컷 비글견으로의 150 mg/개의 캡슐 내 IVO ASD-01의 단일 경구 투여 후, 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 1.67±0.58시간 후(Tmax)에 발생한 3947±1740 ng/mL였다. 혈장 노출, AUC0-inf 및 AUC0-last는 각각 20233±8545 및 20100±8391 ng·h/mL였다.

[0201] 금식 상태의 비-나이브 수컷 비글견으로의 150 mg/개의 캡슐 내 IVO 과립의 단일 경구 투여 후, 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 3.33±2.31시간 후(Tmax)에 발생한 1071±597 ng/mL였다. 혈장 노출, AUC0-inf 및 AUC0-last는 각각 6215±NC 및 7077±3749 ng·h/mL였다.

[0202] 참조 제형과 비교하는 경우, 캡슐 내 IVO ASD-01은 참조 제형과 비교하여 더욱 신속히 흡수(Tmax=1.67)된 반면, 캡슐 내 IVO 과립은 3.33시간의 유사한 Tmax를 나타내었다. IVO의 전신 노출(AUC) 및 최대 혈장 농도(Cmax)는 참조 제형의 것보다 캡슐 내 IVO ASD-01에 대해 훨씬 높았다. 캡슐 내 IVO 과립은 참조 제형에 비해 낮은 경구 흡수를 나타내었다.

[0203] IVO ASD-01 및 IVO 과립의 상대 생체이용률은 참조 제형에 비해 각각 200% 및 65.5%였다.

[0204] **실시예 13: 비글견에서의 캡슐 내 IVO/HPBCD ASD 대 캡슐 내 IVO API의 비교**

[0205] 미분화되지 않은 IVO 경구 현탁액의 제형(20 mg/kg)을 참조로서 사용하였다. 현탁액은 10%(w/v) 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPBCD)에서 제조하였다. 실시예 11 및 12에 제시된 바와 같이 20 mg/kg의 용량을 사용하였다(IVO 현탁액).

[0206] 캡슐 내 IVO API를 참조와 함께 실시예 11에서 시험하였다. 25:75(w/w)의 비의 IVO:HPBCD 복합체를 실시예 6에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 캡슐 내 IVO/HPBCD ASD를 참조에 따라 실시예 12에서 시험하였다.

[0207] 표 16은 비글견에서 경구 투여된 3개의 상이한 제형의 PK 파라미터를 제시한다. IVO API는 고도로 결정성이며, 매우 낮은 수 용해도를 갖는다. 캡슐 내 IVO API 제형(경구 캡슐 내 충전된 순수 API)은 참조 제형의 것보다 낮은 AUC 및 Cmax를 나타내었다. 대조적으로, 개선된 경구 제형인 캡슐 내 IVO/HPBCD ASD는 유의하게 증가된 수 용해도를 나타낸다. 결과로서, IVO의 경구 흡수(AUC) 및 Cmax는 표 16에 제시된 바와 같이 캡슐 내 IVO API와 비교하는 경우 개에서 캡슐 내 IVO/HPBCD 복합체 ASD를 이용하여 각각 약 17배 및 18배만큼 유의하게 증가하였다.

[0208] 표 16: 비글견에서의 캡슐 내 IVO/HPBCD ASD 대 캡슐 내 IVO API의 PK 비교

연구	실시예 11		실시예 12	
제형	시험	참조	시험	참조
설명	캡슐 내 API	IVO 현탁액	캡슐 내 ASD	IVO 현탁액
용량 (mg/kg)	20.0	20.0	16.0	20.2
C_{max} (ng/mL)	200	1037	3947	1453
T_{max} (h)	4.0	4.0	1.7	4.0
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	1808	15876	20233	12963
AUC_{0-inf}/용량	90.4	793.8	1264.6	641.7
Cmax/용량	10.0	51.9	246.7	71.9
AUC_{0-inf} 비 (ASD/API) [a]	17			
C_{max} 비 (ASD/API) [a]	18			

[a] 비는 참조 제형의 파라미터를 이용한 표준화 후에 계산하였다.

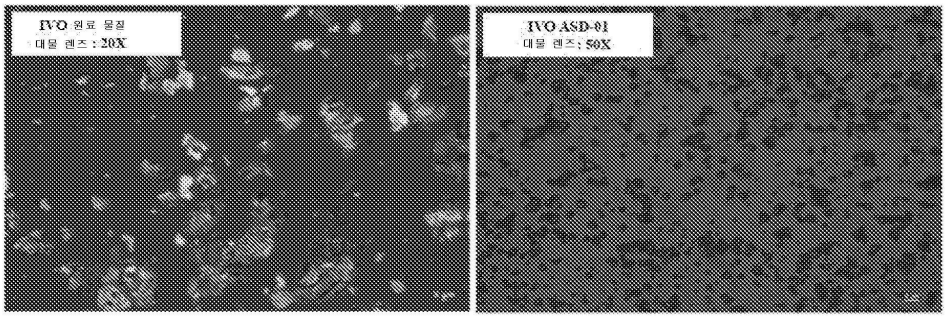
[0209]

[0210] 참조 제형과 비교하는 경우, 캡슐 내 IVO/HPBCD ASD-01은 참조 제형과 비교하여 더욱 신속히 흡수(Tmax=1.7)된 반면, 캡슐 내 IVO API는 4시간의 동일한 Tmax를 나타내었다. 전체적으로, HPBCD는 물에서의 IVO의 용해도를 유의하게 개선시킬 수 있고, 전신 흡수를 향상시킬 수 있다.

도면

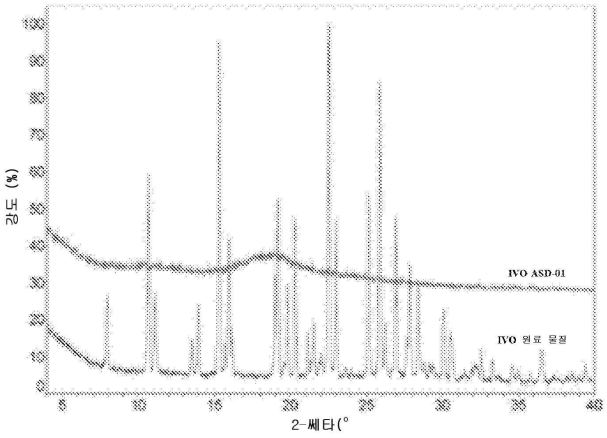
도면1

원료 물질 및 ASD-01의 PLM



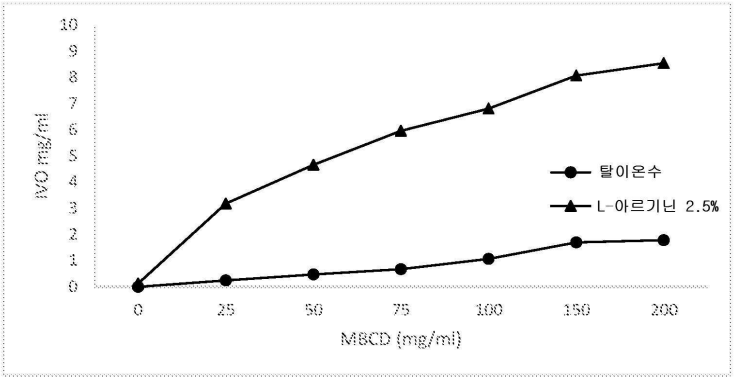
도면2

원료 물질 및 IVO/HPBCD ASD-01의 XRPD



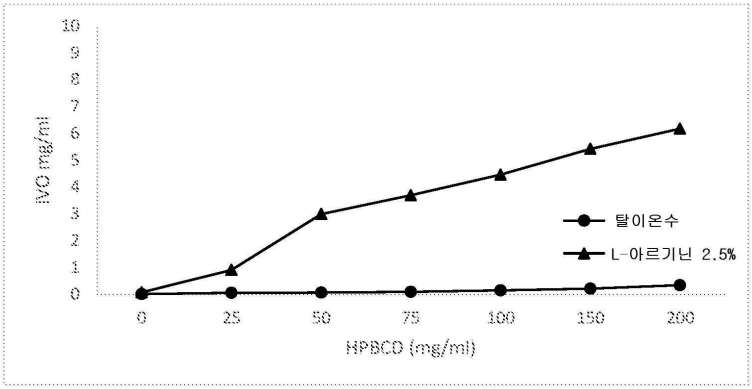
도면3

2.5% L-ARG 용액 중 IVO의 용해도에 대한 MBCD의 효과

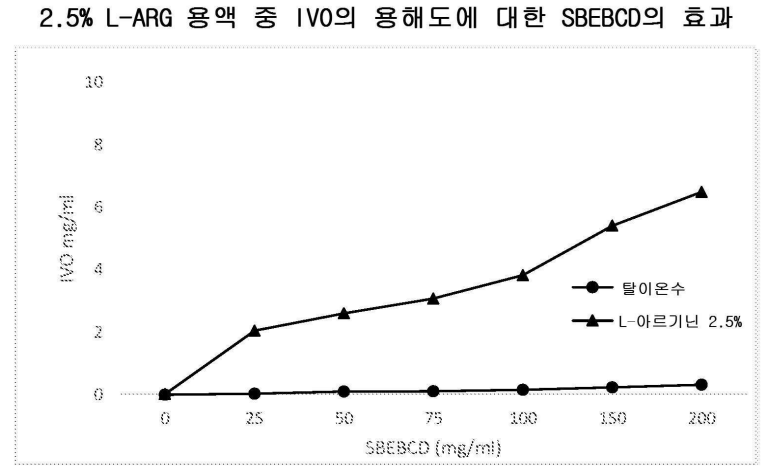


도면4

2.5% L-ARG 용액 중 IVO의 용해도에 대한 HPBCD의 효과



도면5


2.5% L-ARG 용액 중 IVO의 용해도에 대한 SBEBCD의 효과
IVO mg/ml
10
8
6
4
2
0
0
25
50
75
100
150
200
SBEBCD (mg/ml)
탈이온수
L-아르기닌 2.5%