



등록특허 10-2204725



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월19일
(11) 등록번호 10-2204725
(24) 등록일자 2021년01월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 31/685* (2006.01)
A61K 47/24 (2017.01) *A61P 19/02* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7031478
- (22) 출원일자(국제) 2013년04월12일
심사청구일자 2018년04월10일
- (85) 번역문제출일자 2014년11월07일
- (65) 공개번호 10-2015-0008869
- (43) 공개일자 2015년01월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/057742
- (87) 국제공개번호 WO 2013/153221
국제공개일자 2013년10월17일
- (30) 우선권주장
1206486.1 2012년04월12일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문현
WO2010140061 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

전체 청구항 수 : 총 12 항

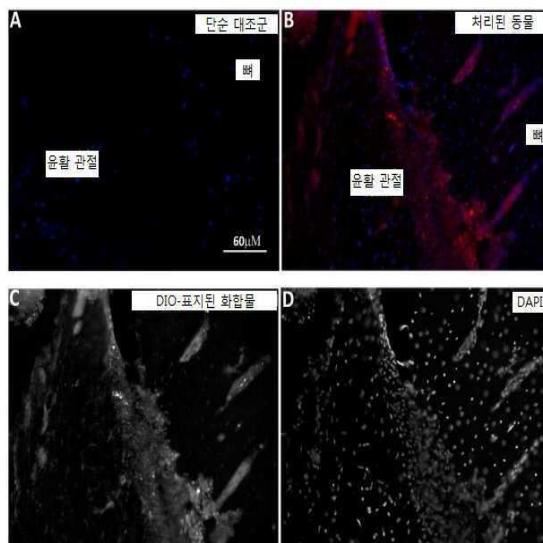
심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 관절의 통증 및 감소된 활동성의 치료에 사용하기 위한 소포성 제형

(57) 요약

본 발명은 콜라겐 구조의 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실에 관련한 통증 및/또는 감소된 활동성의 치료에 사용하는 소포성 제형에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, 본 발명에 따른 소포성 제형을 국소적으로 도포하는 단계를 포함하는 관절의 통증 또는 건초염과 같은 통증의 치료 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

율다쿨, 사루한

영국, 그레이터 런던 더블유씨1비 3알에이, 런던,
13 베드포드 스퀘어, 리버튼 하우스

바베스톡, 니콜라스

영국, 그레이터 런던 더블유씨1비 3알에이, 런던,
13 베드포드 스퀘어, 리버튼 하우스

명세서

청구범위

청구항 1

골관절염, 수근관 증후군 또는 건초염을 예방 또는 치료하기 위하여, 콜라겐 구조를 둘러싸고 있는 피부에 국소적으로 도포함으로써 동물의 콜라겐 구조의 윤활, 구조적 완전성, 또는 팽윤의 손실에 관련한 감소된 활동성의 치료용으로서, 필수적으로 하나 이상의 포스포리피드, 하나 이상의 비이온성 계면 활성제, 및 약학적으로 허용 가능한 운반체로 구성되고, 선택적으로 공용매, 킬레이트화제, 완충제, 항산화제, 방부제, 살균제, 피부 연화제, 습윤제, 윤활제 및 증점제 중 하나 이상을 더 포함하고,

상기 하나 이상의 포스포리피드는 포스파티딜콜린을 포함하고,

상기 하나 이상의 비이온성 계면 활성제는 폴리옥시에틸렌-소르비탄모노올레이트(Tween80)을 포함하는, 소포성 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 콜라겐 구조는 관절 내에 연골인 것을 특징으로 하는, 소포성 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 콜라겐 구조는 힘줄 또는 인대인 것을 특징으로 하는, 소포성 제형.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 윤활, 구조적 완전성, 또는 팽윤의 손실은 관절 내에 연골의 표면상에서의 포스포리피드의 분해 때문인 것을 특징으로 하는, 소포성 제형.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 윤활, 구조적 완전성, 또는 팽윤의 손실은 관절의 윤활액 내에 포스포리피드의 결핍 때문인 것을 특징으로 하는, 소포성 제형.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 윤활, 구조적 완전성, 또는 팽윤의 손실은 힘줄 또는 인대 및 이것이 움직이는 표면 사이에서 포스포리피드의 결핍 때문인 것을 특징으로 하는, 소포성 제형.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감소된 활동성은 점성 보충 (visco-supplementation)에 의해 치료되는 것을 특징으로 하는, 소포성 제형.

청구항 8

삭제

청구항 9

제2항에 있어서, 상기 감소된 활동성은 윤활액 내의 포스포리피드 감소와 관련된 것을 특징으로 하는, 소포성 제형.

청구항 10

삭제

청구항 11

제3항에 있어서, 건초염의 치료를 위한 것을 특징으로 하는, 소포성 제형.

청구항 12

제3항에 있어서, 수근관 증후군의 치료를 위한 소포성 제형.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 동물은 인간, 반려 동물 또는 가축인 것을 특징으로 하는, 소포성 제형.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 동물은 인간이며 45세 내지 85세인 것을 특징으로 하는, 소포성 제형.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 콜라겐 구조의 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실에 관련한 통증 및/또는 감소된 활동성의 치료에 사용하는 소포성 제형에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, 본 발명에 따른 소포성 제형을 국소적으로 도포하는 단계를 포함하는 관절의 통증 또는 건초염과 같은 통증의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 건강한 관절(무릎과 같은)에서는, 뼈는 직접적으로 연결되어 있지 않지만 뼈의 말단 부위 주변에 캡슐을 형성하는 결합 조직에 의해 결합 된다. 연골 층(주요조직과 같은 콜라겐뿐만 아니라, 프로테오글리칸 및 엘라스틴을 포함하는)은 관절 내에 뼈의 말단 부위를 덮고 있다. 뼈 사이의 영역, 캡슐 내부는, 윤활액(synovial fluid)으로 채워져 있다. 각 뼈의 말단 부위에서 발견되는 연골 층의 표면은, 연골 구조 내에 고정되어 있는 포스포리피드의 층으로 덮여져 있다. 각 분자의 친수성 헤드(hydrophilic head)는 활막 공간으로 배향되고 각각 고도로 수화되며, 이로 인해 통증 또는 불편 없이 관절의 자유로운 움직임이 가능하다. 연골 표면의 포스포리피드가 됨에 따라, 건강한 관절에서는 윤활액에 존재하는 포스포리피드에 의해 보충된다. 인대 및 힘줄과 같은 다른 콜라겐 분자뿐만 아니라 관절 연골은 구조 분자들(structural molecules)의 매트릭스 및 세포 물질로 구성되어 있다. 하나의 통합 구조 분자는 프로테오글리칸이고, 이것은 분자가 매우 황산화되어(sulphated) 있기 때문에 고도로 수화되어 있다(hydrated). 이러한 구조적 서브유닛(structural subunit)의 흡습성은 연골 및 다른 콜라겐 물질에 높은 인장 강도를 제공한다.

[0003] 손상된 관절에서, 예를 들어 골관절염, 과사용(over use), 과체중 등으로 인하여, 염증이 발생한다. 염증 연쇄 반응(inflammation cascade)의 하나의 요인은 포스포리파아제의 증가이다. 이러한 효소는 연골 표면 및 윤활액에서 포스포리피드를 분해함으로써, 지질을 분활시키고 따라서 연골층 사이의 보호층을 분해한다. 이러한 보호막의 손실은 침식 및 마찰을 통해 연골을 추가로 점진적인 손상으로 이끌고, 이로써 관절의 통증 및/또는 감소된 활동성을 야기한다. 골관절염(OA)에서, 예를 들어, 프로테오글리칸 분자들(구조적 통합의 중요한 요소)은 분해 및 해체된다. 이러한 분해는 용수량(water capacity)을 감소시키고 따라서 관절의 콜라겐 성분의 수분 함량은 구조적 지지(structural support)를 잃는다. 이러한 메카니즘을 통해 관절 연골, 인대, 관절막 등을 포함하는 다양한 관절 구조의 구조적 완전성이, 약화되어 통증, 활동성 및 팽윤을 포함하는 다양한 OA 증상들을 일으킨다. 관절의 분해는 파괴된 세포로부터 통증 매개체의 방출을 통해 통증을 일으킨다. 구조적 완전성의 손실은 세포 파괴 및, 거시적으로, 관절의 분해에 기여하고, 두 요소들은 모두 통증 매개체의 방출을 증가시킨다.

[0004] 현재, 통증은 진통제 및/또는 항염증 약물로 관리된다. 대안적으로, 히알루론산이라는 고분자를 윤활 캡슐 내로 정기적으로 주입하여 관절의 윤활을 일시적으로 향상시킨다. 그러나, 대구멍 바늘을 관절에 직접적으로 사용하여 고분자를 주입하는 상기 치료는, 그 자체가 고통스럽다. 상기 치료는 매월 또는 3개월에 한번 반복해야 하고 전문 의사 또는 다른 의료 전문가에 의해서만 실시할 수 있다. 명백히 이것은 장기적인 관점에서 관절 통증을 관리하는데 결코 이상적이지 아니하다.

[0005] 관절 통증 및/또는 감소된 활동성은 또한 루브리신이라는 단백질의 결핍 또는 분해로 인한 윤활의 손실 및/또는 구조적 완전성의 손실 및/또는 팽윤 때문이고, 상기 루브리신은 관절의 자유로운 움직임을 도와주는 것으로 여겨지는 프로테오글리칸이며, 윤활액 내에서 발견된다. 본 발명에 따라 사용되는 소포성 제형은 윤활을 제공할 수 있고, 따라서 루브리신이 결핍될 때 통증을 완화시킨다. 본 발명의 제형은 관절 움직임의 증가를 제공할 수 있다.

[0006] 수근관 증후군은 팔목에 염증에 의해 발생할 수 있고, 신경 주위에 압력을 증가시킨다. 본 발명은 손목의 힘줄 및 인대 주변에 윤활을 제공할 수 있고, 염증 가라앉히고 신경 압력을 감소시킬 수 있으며, 따라서 통증을 감소시키고, 및 활동성을 증가시킨다.

[0007] 또한 전문화된 리포좀(specialised liposomes)이 염증성 손상의 영향을 완화하는 윤활 피막을 제공할 수 있는 것으로 알려져 있다. (Sivan, S. et al(2010) Longmuir, 26(2), 1107-1116). 그러나, 이러한 것들은 손상된 부위에 리포좀을 전달하기 위해서 관절 내의 주사가 요구된다. 이것은 아마 매월 해야 하는 치료일 것이다. 상기 치료는 전술한 바와 동일하고, 환자에게 불편하고 고통스럽다. 또한, 상기 리포좀은, 효과적이기 위해서, 고도로 수화되어야 하고, 고도로 압축할 수 있어야 하며 매우 안정적이어야 한다. 이러한 특징 중 어느 하나라도 부족한 소포는 염증 관절에서 자연적 윤활의 결핍을 극복하기 위한 적합한 윤활을 제공하지 아니할 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] 그러므로, 본 발명은 콜라겐 구조를 둘러싸고 있는 피부에 소포성 제형을 국소적으로 도포함으로써 동물의 콜라겐 구조의 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실뿐만 아니라 윤활의 손실과 관련된 통증 및/또는 감소된 활동성의 치료에 사용하기 위한 포스포리피드 및 계면 활성제를 포함하는 소포성 제형을 제공한다. 상기 콜라겐 구조는 관절 내의 연골이거나 힘줄 또는 인대일 수 있다.

[0009] 본 발명에 따라 사용되는 소포성 제형은 동물의 콜라겐 구조의 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실에 관련된 관절 잠김(joint locking) 또는 관절 동결(joint freezing)(즉, 관절의 부동성(immobility)의 예방 또는 치료에 유용할 수 있다.

[0010] 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실 때문인 통증은 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실로 인한 감소된 활동성과 독립적으로 치료될 수 있다는 점이 당업자에 의해 이해된다. 본 발명은 통증, 감소된 활동성 또는 통증 및 감소된 활동성의 조합에 관한 것이다. 통증의 정도를 개선하면 활동성이 증가할 수 있고 그 반대로 성립할 수 있다. 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤을 손실이 활동성 손실되면 활동성이 손실될 수 있지만 통증은 거의 줄지 않을 수 있고 그 반대로 성립할 수 있다. 따라서, 본 발명은 통증 및/또는 감소된 활동성의 치료에 유용하다.

[0011] 본 발명에 따른 소포성 제형은 윤활 손실에 따른 또는 구조적 완전성의 손실 또는 윤활 및 구조적 완전성의 손실의 조합으로 인한 통증 및/또는 감소된 활동성을 치료할 수 있다. 다시 말해서, 통증 및/또는 감소된 활동성은 소포성 제형을 사용하여 윤활 손실을 다루거나 구조적 완전성의 손실을 다름으로써 치료될 수 있다.

[0012] 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실은 관절 내에 연골 표면상에서의 포스포리피드의 분해 또는 관절에서 윤활액 내에 포스포리피드의 결핍 때문일 것이다.

[0013] 힘줄 또는 인대의 경우, 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실은 힘줄 또는 인대와 이것이 움직이는 표면 사이에서의 포스포리피드의 결핍 때문일 것이다.

- [0014] 본 발명에서, 통증 및/또는 감소된 활동성은 점성 보충(visco supplementation)에 의해 치료된다.
- [0015] 본 발명은 관절 통증 및/또는 감소된 활동성의 치료에 사용하기 위한 포스포리피드 및 계면 활성제를 포함하는 소포성 제형을 제공하는 것이다. 상기 관절의 통증 및/또는 감소된 활동성은 윤활액에서의 포스포리피드 및/또는 관절염 또는 류마티스 관절염에 관련된 것이다. 상기 관절은 무릎, 엉덩이, 어깨, 팔꿈치, 팔목, 발목, 손, 손가락, 발가락, 발 또는 관절의 다른 부위, 예를 들어 척추뼈 및 주간원판(intervertebral discs) 사이일 수 있다.
- [0016] 상기 발명은 또한 건초염의 치료 또는 수근관 증후군의 치료를 위해 사용하는, 포스포리피드 및 계면 활성제를 포함하는 소포성 제형을 제공한다.
- [0017] 치료되는 상기 동물은 인간, 반려 동물 또는 가축일 수 있다. 입증되지 아니한 증거가 고양이 및 개의 관절염이 본 발명에 따라 성공적으로 치료될 수 있음을 암시한다.
- [0018] 치료될 동물이 인간일 때, 본 발명은 45세 내지 85세, 50세 내지 80세, 55세 내지 75세 또는 60세 내지 65세의 환자들에게 유용할 수 있다. 인간 환자들은 남성 또는 여성일 수 있다.
- [0019] 두 번째 측면으로서, 콜라겐 구조를 둘러싸고 있는 피부에 포스포리피드 및 계면 활성제를 포함하는 소포성 제형을 국소적으로 도포하는 단계를 포함하는, 콜라겐 구조의 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실과 관련된 통증 및/또는 감소된 활동성 치료의 방법이 제공된다.
- [0020] 본 발명은 또한 콜라겐 구조를 둘러싸고 있는 피부에 포스포리피드 및 계면활성제를 포함하는 소포성 제형을 국소적으로 도포하는 단계를 포함하는, 골관절염, 수근관 증후군 또는 건초염을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0021] 첫 번째 측면의 모든 특징들은 본 발명의 두 번째 및 세 번째 측면에 적절하게 변경하여 준용된다.
- [0022] 미합중국 특허 제 6,165,500호는 특히 피부 및 유사한 물질들과 같은 자연적 장벽을 통해 작용제를 운반하는, 하나 이상의 양친매성 분자, 또는 양친매성 운반 물질의 층으로 구성된 멤브레인 유사 구조체가 제공된 약제의 적용을 위한 제제를 기재하고 있다. 이러한 트랜스퍼솜(TransfersomeTM) 제형은 하나 이상의 구성성분들, 특히 가장 일반적으로 염기성 물질, 하나 이상의 변연활성물질 (edge-active substances) 및 약제의 혼합물로 구성된다.
- [0023] 미합중국 특허출원 공개 제 2004/0071767호는 약학적으로 허용가능한 매질에 혼탁되어 있는 적어도 3개의 양친매성 구성성분들과 복합체 응집체(complex aggregates)를 기반으로 하는 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAIDs) 제형을 기재하고 있다.
- [0024] 미합중국 특허출원 공개 제 2004/0105881호는 연장된 표면 응집체(extended surface aggregates)를 기재하고 있고, 상기 연장된 표면 응집체는 적합한 액체 매질내에 혼탁되어 있고 적어도 3개의 양친매성 성분(양친매성 구성성분들)을 포함하며, 피부와 같은 반투과성 장벽을 통한 활성물질의 수송, 특히 이러한 응집체에 의한 장벽 투과를 통한 비침습적 생체 내 약물 도포를 향상시킬 수 있다. WO 2010/140061은 심부 조직 통증의 치료를 위한 "비어 있는(empty)" 소포성 제형의 사용을 설명하고 있다. WO 2011/022707은 지방산 결핍에 관련된 질환 및 그 중에서도 염증에 관련된 질환의 치료를 위한 동일한 "비어 있는" 소포의 용도에 대해 설명하고 있다.
- [0025] 이러한 문서들 중 어떤 것도 콜라겐 구조의 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실에 의한 통증 및/또는 감소된 활동성의 치료를 위한 소포성 제형의 사용을 공개 또는 교시하지 아니한다.
- [0026] 본 출원의 이 부분에 있는 참고문헌의 인용은 상기 참고문헌이 본 출원의 선행기술이라는 것을 인정하는 것은 아니다. 위에서 언급한 간행물들은 그들의 전체가 참조로써 인용된다.
- [0027] 본 발명은 콜라겐 구조의 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실에 관련된 통증 및/또는 감소된 활동성의 치료에 사용하기 위한, 포스포리피드 및 계면 활성제를 포함하는 소포성 제형에 관한 것이다. 소포성 제형은 WO2011/022707 및 WO2010/140061 및 본 출원 전체에 걸쳐 기재되어 있다. 상기 제형은 크림, 로션, 연고, 젤, 용액, 스프레이, 라커 또는 필름형성 용액일 수 있다.
- [0028] 상기 소포성 제형은 알려진 약리학적 활성 성분을 포함할 필요가 없다. 상기 제형은 통증, 감소된 활동성 또는 염증의 예방 또는 치료에 인정된 약학적 활성 성분을 포함하지 아니할 수 있다.
- [0029] 본 발명은 또한 콜라겐 구조의 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실로 인한 통증 및/또는 감소된 활동성의 치료 방법을 제공하고, 상기 방법은 이의 필요로 하는 환자에게 콜라겐 구조를 둘러싸고 있는 피부에

상기 발명과 관련된 제형을 국소적으로 도포하는 단계를 포함한다.

- [0030] 본 발명은 하나 이상의 포스포리피드 및 지방산 및/또는 포스포리피드의 전달에 효과적인 하나 이상의 계면활성제를 포함하는, 콜라겐 구조의 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실로 인한 통증 및 감소된 활동성을 치료하는 소포성 제형을 포함한다. 이러한 소포성 제형은 국소 투여에 적합하다.
- [0031] 본 발명의 제형은 바람직하게는 임의의 약학적 활성약제, 즉, 어떤 비-지질 비-계면활성 약학적 활성약제 없이 제형화된다. 그러나, 상기 제형의 소포의 구조적인 벽(structural wall) 또는 루멘(lumen) 내에 활성약제를 포함할 수 있다. 그러한 약제는 진통제, 항염증제, 스테로이드 또는 치료성 단백질을 포함할 수 있다.
- [0032] 약학적 활성약제는 본 명세서에서 약물학적, 신진대사적 또는 면역학적 활성을 갖는 제제로서 정의된다.
- [0033] 인정된 약학적 활성약제가 없음에도 불구하고, 상기 소포는 치료적 효과, 즉, 콜라겐 구조의 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실과 관련된 통증 및/또는 감소된 활동성을 치료한다. 어떤 이론에 얹매임 없이, 본 출원인은 상기 소포성 구성성분 자체가 이러한 효과를 나타낸다고 믿는다.
- [0034] 본 발명에서 사용하는 소포성 제형은 필수적으로 하나 이상의 포스포리피드 및 하나 이상의 계면 활성제 및 약학적 허용가능한 운반체로 구성될 수 있다. 본 발명에 따라 사용하는 소포성 제형은 선택적으로 하나 이상의 다음과 같은 성분들을 포함할 수 있다: 공용매, 킬레이트화제, 완충제, 황산화제, 냉부제, 살균제, 피부 연화제, 습윤제, 윤활제 및 증점제.
- [0035] 본 발명의 소포성 제형은 (이론에 구애됨이 없이) 대두 포스파티딜콜린(soy phosphatidylcholine)과 같은, 계면 활성제 및 지질("소포")로 구성된 다중층 소포, 이중층 소포, 미쉘 또는 응집체의 독특한 성질을 통해 상기 소포성 제형의 기능을 달성할 수 있다. 상기 소포의 독특함은, 포스포리피드 막을 변형하여 상기 소포를 영구적인 액정 상태로 만드는 계면활성제를 상기 제형내에 일정량 포함하는 것으로부터 유래하고, 상기 계면활성제는 막 안정성도 부여하기 때문에, 상기 소포는 극도로 수화되고, 변형가능하며 안정하다(파괴 없이 줄어든 강성을 가진다). 상기 계면 활성제는 비이온성일 수 있다.
- [0036] 상기 소포성 제형은, 국소적으로 도포 되는 수성 완충액에 혼탁된 소포를 함유한다. 상기 수포들은 고도로 친수적이고, 이러한 특성은 그들의 매우 큰 변형성과 함께 피부를 통과하여 조직 내부로 이동되어 콜라겐 구조를 윤활 하는 핵심 능력이다. 본 발명의 제형을 피부에 도포하고 건조하였을 때, 그들의 변형성과 함께 소포들의 재수화 추진력은 피부 투과 장벽의 위와 아래의 고수분 함량 영역으로 상기 소포를 이동시킨다. 이것은 피부 모공 및 세포 간 간극을 통해 상기 소포를 이동하게 한다. 지질 대 계면 활성제의 특정 비율은 소포의 경피 전달을 용이하게 한다.
- [0037] 상기 소포가 피부를 통과하면, 본 발명의 소포(때때로 "데포마솜(Deformosomes)"으로 언급됨)는 결과적으로 온전한(intact) 소포로 나타난다. 그들의 비교적 큰 크기 때문에 피부의 혈액 미세혈관(모세혈관)을 통해 소포들이 효율적으로 제거되지 않지만, 이들이 간질액과 함께 다른 조직 및/또는 피부 도포 부위 아래의 더 깊은 곳의 심부 조직으로 전달된다고 가정한다. 표지 분자(marker molecule)(테르비나핀)로 표지된 본 발명의 소포들로 행하여진 수많은 임상 연구들은, 도포 후에, 상기 표지 분자가 전신 흡수가 최소화된 채로(검출 또는 그 이하) 국소적으로 관찰되었기 때문에 상기 소포가 혈관으로 들어가지 아니한다는 점을 보여주었다. 소포의 매우 큰 변형성 때문에, 이들은 피부로부터 윤활 캡슐 또는 다른 콜라겐 함유 구조체까지 조직을 통과할 수 있다. 여기에서, 상기 소포는 평평한 층상유사 구조로 변형되어, 연골 또는 힘줄 또는 인대의 형태로 관절 내에서, 수근관 중후군과 동일하게, 뼈의 표면 또는 내부에서 상기 콜라겐 구조의 표면으로 매우 친수성이며 수화된 포스포리피드의 헤드기(head group)를 부여한다.
- [0038] 다시 말해, 이론에 의한 구애됨이 없이, 윤활 및/또는 구조적 완전성의 손실은 손실된 멤브레인 구성성분의 교체에 의해 다루어질 수 있다. 본 발명의 소포들은 구조적 지지를 제공함으로써(각각, 연골 또는 힘줄/인대와 같은) 콜라겐 구조체 주위의 윤활 또는 보호 멤브레인을 복구하여 윤활, 구조적 또는 보호적 관절 구성요소 또는 힘줄/인대 관련 인자들을 추가로 손실하는 것을 방지할 수 있다.
- [0039] 본 발명에 사용되는 소포성 제형의 소포들은 고도로 수화되었고 관절의 다공성 콜라겐 구조속으로 침투할 수 있다. 일단 세포의 기질을 점유하면, 상기 소포는 상기 콜라겐 물질을 수화시키고 지지할 수 있고, 따라서, 예를 들어, OA에 의해 손실된 관절의 완전성을 회복시킨다.
- [0040] 연골 및 다른 콜라겐 관절 구조의 구조적 완전성의 복구는 통증을 줄일 수 있고, 윤활 멤브레인과 같은 주변 구조체의 완전성은 삼출(effusion) 및 이에 다른 관절 팽윤을 줄일 수 있다.

- [0041] 더욱이, 본 발명의 콜라겐 매트릭스(예를 들어, 긴 뼈(long bone)의 연골성 캡(cartilaginous cap))에 침투하여 나노스캐폴드(nano-scaffold) 또는 나노지지체(nano-support)를 제공할 수 있다.
- [0042] 하나의 실시 태양에서, 본 발명은, 본 발명의 제형으로 채워진 하나 이상의 용기, 및 상기 제형을 필요로 하는 환자 EH는 대상에게 상기 제형을 투여하는 설명서를 포함하는, 윤활 결핍에 관련된 통증 및/또는 감소된 활동성 치료용 약학적 패키지 또는 키트를 제공한다. 다양한 실시 태양에서, 상기 용기는 혼탁액, 에멀젼, 젤, 크림, 로션, 스프레이, 필름형성 용액 또는 라커로 제형화된 제형을 포함한다. 본 발명은 앞에 기재된 방법 또는 용도에 사용될 수 있는 패키지(pakage) 또는 키트(kit)를 제공한다.
- [0043] 하나의 실시 태양에서, 본 발명은 콜라겐 구조의 윤활의 결핍과 관련된 통증 및/또는 감소된 활동성의 치료를 위한 방법을 포함하는 것이고, 본 발명의 소포성 제형은 1주 이상의 간격으로 예를 들어 적어도 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주, 16주, 24주, 4개월, 6개월, 8개월, 10개월, 1년 또는 그 이상의 해, 또는 무기한으로 국소 투여된다. 상기 제형은 하루에 1회, 2회, 3회 또는 그 이상 투여될 수 있다. 대안적으로 상기 제형은 격일, 매주 2-3회, 매주 1회 또는 필요에 따라 더 적게 투여될 수 있다.
- [0044] 하나의 실시 태양에서, 본 발명의 제형의 0.1 내지 10g의 투여량을 환자에게 투여한다. 상기 투여량은 1 내지 10g, 또는 1 내지 5g 또는 약 1g, 2g, 3g, 4g, 5g, 6g, 7g, 8g, 9g 또는 10g이다. 일부 실시 태양에서, 상기 투여량은 데포마솜의 총 중량으로서 측정된다. 일부 실시 태양에서, 상기 투여량은 상기 데포마솜 내의 지질(들) 및 계면 활성제(들)의 총 중량으로서 측정된다. 상기 투여량은 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 순실과 관련된 통증의 치료를 위해 하루에 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 상기 투여량은 본 발명에 따라 매주 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 7회 투여될 수 있다. 상기 복용량은 본 발명에 따라 일주일에 매일, 격일, 또는 2회 내지 3회 투여될 수 있다.
- [0045] 상기 제형은, 환자가 통증을 느끼는 콜라겐 구조를 둘러싸고 있는 피부에 국소적으로 도포 된다. 예를 들어, 상기 통증이 관절통이고 상기 감소된 활동성이 관절 강직인 경우에, 상기 피부는 무릎 관절, 손목, 어깨, 뱀목, 엉덩이, 팔꿈치 또는 등을 둘러싸고 있는 피부이다. 대안적으로, 상기 제형은, 건초염으로 인한 통증의 경우에 정강이, 허벅지, 등, 팔뚝 상하의 피부에 도포될 수 있다. 상기 제형은 어떠한 외부의 피부 표면에도 도포될 수 있다.
- [0046] 일부 실시 태양에서, 상기 약학적 조성물 내의 지질은 포스포리피드이다. 일부 실시 태양에서, 상기 두 번째 지질은 리소포스포리피드이다. 일부 실시 태양에서, 상기 계면활성제는 비이온성 계면활성제이다.
- [0047] 일부 실시 태양에서, 본 발명의 조성물은 소포 또는 다른 확장된 표면 읍집체(extended surface aggregates(ESAs))를 형성하고, 상기 소포성 제제는 피부와 같은 반투과성 장벽을 통한 투과 능력이 향상되었다. 상기 소포의 적응성(adaptability) 및 변형성(deformability)은 상기 소포로 하여금 피부 아래의 근육 및 관절 자체에까지 침투할 수 있게 하지만, 상기 소포의 크기가 혈관으로 침투하는 것을 방지하고 결과적으로 전신 전달을 방지한다. 어떠한 작용의 메카니즘에 제한되지 아니 하지만, 본 발명의 상기 제형은, 변형성 및/또는 적응성을 특징으로 하는 소포를 형성할 수 있다. 상기 소포의 변형성 및/또는 적응성은, 침투 전의 평균 소포 직경 보다 더 작은 평균 직경의 기공을 갖는 장벽을 침투하는 소포의 능력에 의해 결정될 수 있다. 상기 기공(pore)의 직경은 평균 소포 직경보다 적어도 50% 작을 수 있다.
- [0048] 일반적으로, 본 명세서에서 사용되는 명명법 및 본 명세서에 기재된 유기화학, 의료화학, 및 약리학에서의 실험 절차들은 당업계에서 주지된 것이고 흔히 사용되는 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어들은 일반적으로 본 명세서가 속하는 당해 기술자에 의해 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.
- [0049] 본 발명은 콜라겐 구조의 윤활의 결핍으로 인한 통증 또는 감소된 활동성으로부터 고통받는 어떠한 동물들에게도 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 인간 또는 반려 동물(예를 들어, 고양이, 개 또는 말) 또는 가축 동물의 치료에 유용하다.
- [0050] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 특정한 결과를 달성하기에 "충분한 양" "유효량" 또는 "충분한 양"은 원하는 효과, 선택적으로 치료 효과(즉, 치료적 유효량의 투여에 의한)를 보이기에 효과적인, 본 발명의 제형의 양을 지칭한다. 달리 말하자면, "치료적 유효"량은 적어도 하나의 임상 증상에서 어떠한 완화, 경감, 및/또는 감소를 제공하는 양이다. 본 발명의 방법으로 치료할 수 있는 질환과 관련된 임상 증상들은 당업자에게 잘 알려져 있다. 더욱이, 대상자에게 일부 이로운 점이 있는한, 상기 치료 효과는 완전하거나 치유력이 있을 필요는 없다는 점을 당업자는 알 수 있다. 예를 들어, "충분한 양" 또는 "~에 충분한 양"은 콜라겐 구조의 윤활 결핍에 관

련된 통증의 증상을 치료하기에 효과적인 양일 수 있다.

[0051] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "감소된 활동성(reduced mobility)"이라는 용어는, 콜라겐 구조가 관절 내에 있을 때, 건강한 관절에 비해 감소된 관절 활동성을 언급한다. 이것은 또한 "관절 강직(joint stiffness)"으로 지칭될 수 있다. 본 발명은, 상기 소포성 제형을 투여하여, 윤활 및/또는 구조적 완전성 및/또는 팽윤의 손실로 인해 발병된 관절을 더 쉽게 움직일 수 있도록 활동성 및 강직성을 향상시킬 수 있다. 따라서, 관절의 신체적 기능이 향상된다. 본 발명에 따라 사용하는 소포성 제형은, 만약 감소된 활동성을 치료하지 아니하면 발생할 수 있는 관절 잠김 또는 관절 동결을 예방할 수 있다. 본 명세서에서, 관절 잠김 또는 관절 동력을 문제되는 관절을 움직이거나 굽힐 수 없는 것을 의미한다. 상기 콜라겐 구조가 힘줄 또는 인대인 경우, 감소된 활동성은 또한 건초염, 또는 인대에 관련된 통증 또는 불편함 때문일 수 있고, 상기 통증은 특정 관절에 국소화되거나 관련되지 아니하다.

[0052] 본 명세서에서, 윤활의 손실로 인한 통증 또는 감소된 활동성은, 상기 통증 또는 감소된 활동성이 관절 연골의 분해, 또는 콜라겐의 분해로 인한 관절 내의 마찰 또는 힘줄 또는 인대의 콜라겐 또는 보호 요소/멤브레인의 분해에 의한 마찰에 관련된다는 점을 의미한다.

[0053] 본 명세서에, "구조적 완전성(structural integrity)"은 관절 연골, 또는 윤활 멤브레인, 또는 힘줄이나 인대를 둘러싸는 멤브레인의 완전함을 의미한다. 본 명세서에서 구조적 완전성의 손실은, 이 용어와 관련된 콜라겐 구조가, 예를 들면, 하나 이상의 구조적 단백질(프로테오글리칸과 같은)의 분해 또는 손실 또는 하나 이상의 멤브레인 구성요소(포스포리피드와 같은)의 손실 또는 분해에 의해 손상되었다는 것을 의미한다. 관절에 대해 언급하자면, 완전성의 손실은, 프로테오글리칸의 파괴 및 방출을 시작으로, II형 콜라겐의 파괴 및 연골 매트릭스의 전체 또6는 일부를 손실하게 하는, 연골의 파괴에 관련될 수 있다. 연골의 느린 자연적 성장으로 인해, 분해는 일반적으로 더 큰 속도로 일어나고, 발병된 관절에서 연골 구조의 순감소를 초래한다. 따라서 본 발명에 따라 사용되는 소포성 제형은 연골 매트릭스를 지지함으로써 신체의 자연 치유 과정이 상기 분해 속도를 따라 잡아서 추가적인 분해를 방지할 수 있다.

[0054] 본 발명의 문맥에서 사용되는 팽윤(swelling)은, 윤활 멤브레인의 구조적 완전성이 손상되었을 때 발생할 수 있는 유출(관절 내부로 유체의 유출)에 의한 팽윤을 말한다. 관절의 유체 함량의 증가는 정수압(hydrostatic pressure)을 증가시키고, 추가로 관절에 대한 손상을 진행시킨다.

[0055] 본 명세서에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "~의 치료"라는 용어는 환자의 병태의 증증도가 감소하거나 적어도 부분적으로 개선되거나 경감되는 것 및/또는 적어도 하나의 임상 증상에서 어느 정도 완화, 경감 또는 감소하는 것 및/또는 상기 병태의 진행이 저해 또는 지연되는 것 및/또는 질병 또는 질환의 발병의 진행이 지연되는 것을 의미한다. 상기 "치료", "치료하는" 또는 "~의 치료"라는 용어는 질병의 상태를 관리하는 것도 의미한다.

[0056] 본 명세서에서 사용된, "약학적으로 허용가능한"이라는 용어는, 본 발명의 제형을 참조하여 사용될 때, 상기 제형이, 상기 제형을 투여받은 환자에게 허용할 수 없는 자극의 용인 수준을 초래하지 아니한다는 것을 나타낸다. 바람직하게는 이러한 수준은 규제 기관에 의해 승인받을 수 있는 제형을 제공하기에 충분히 낮을 것이다.

[0057] 수치와 관련하여 본 명세서에서 사용된, "약"이라는 용어는 측정 시에 정상 실험 오차에 기인할 것으로 예상되는 수치를 포함하는, 특정 수치를 포함하는 범위를 의미한다. 예를 들어, 특정 실시 태양에서, "약"이라는 용어를 특정 수치와 연계하여 사용하는 경우, 특별히 수치의 +1%, +2%, +3%, +4%, +5%, +10%, +15%, 또는 +20%를 명시하지 않는 한, +20%를 의미한다.

[0058] "알킬"이라는 용어는 선형 또는 분지형의 포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 상기 알킬은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 선택적으로 하나 이상의 치환기 Q로 치환될 수 있다. 상기 "알킬"이라는 용어는 또한, 달리 특정하지 않는 한, 선형 및 분지형 알킬 모두를 포함한다. 특정 실시 태양에서, 상기 알킬은 선형 포화 1가의 탄화수소 라디칼, 1 내지 20 (C_{1-20}), 1 내지 15 (C_{1-15}), 1 내지 12 (C_{1-12}), 1 내지 10 (C_{1-10}), 또는 1 내지 6 (C_{1-6}) 탄소 원자를 가지는 선형의 포화 1가 탄화수소 라디칼이고, 또는 3 내지 20 (C_{3-20}), 3 내지 15 (C_{3-15}), 3 내지 12 (C_{3-12}), 3 내지 10 (C_{3-10}), 또는 3 내지 6 (C_{3-6}) 탄소 원자를 가지는 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼이다. 본 명세서에서, 선형 C_{1-6} 및 분지형 C_{3-6} 알킬기는 또한 "저급 알킬(lower alkyl)"로 지칭된다. 알킬기의 예에는 메틸, 에틸, 프로필(모든 이성질체 포함), n-프로필, 이소프로필, 부틸(모든 이성질체 포함), n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸(모든 이성질체 포함), 및 헥실(모든 이성질체 포함)을 포함하지만, 이에 한정되지 아니한다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개 탄소 원자의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지

6개 탄소 원자의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼로 지칭한다. 본 명세서에서 더 긴 사슬(longer chain)의 사용이, 이러한 분자의(용해도와 같은) 특성이 상기 사용에 적합하도록, 분자 내에서 적절하거나 제한된 양으로만 적절할 수 있다는 점이 화학업계에서 이해될 것이다. 따라서, 당업자가 상술한 긴 길이의 알킬 치환체를 사용할 수 있지만, 그것은 오직 원하는 기능을 제공하기에 적절한 경우 사용될 것이다.

[0059]

"아릴"이라는 용어는 적어도 하나의 방향족 탄화수소 고리를 포함하는 단환(monocyclic) 방향족 작용기 및/또는 다환(multicyclic) 1가 방향족 작용기를 지칭한다. 특정한 실시 태양에서, 상기 아릴은 6개 내지 20개(C_{6-20}), 6개 내지 15개(C_{6-15}), 또는 6개 내지 10개(C_{6-10})의 고리 원자를 가진다. 예를 들어, 아릴기는 페닐(phenyl), 나프틸(naphthyl), 플루오레닐(fluorenyl), 아주레닐(azulenyl), 안트릴(anthryl), 페난트릴(phenanthryl), 피레닐(pyrenyl), 비페닐(biphenyl), 및 테르페닐(terphenyl)을 포함하지만, 이에 한정되지 아니한다. 아릴은 또한 이화 또는 삼환 탄소 고리를 지칭하고, 상기 고리들 중 하나는 방향족이고 나머지는 포화, 부분적 불포화, 또는 방향족일 수 있으며, 예를 들어, 디하이드로나프틸(dihydronaphthyl), 인데닐(indenyl), 인다닐(indanyl), 또는 테트라하이드로나프틸(tetrahydronaphthyl) (테트라리닐(tetralinyl))일 수 있다. 특정 실시 태양에서, 아릴은 또한 본 명세서에서 기재된 바와 같이 하나 이상의 치환기 Q로 치환될 수 있다.

[0060]

"헤테로아릴"이라는 용어는 적어도 하나 이상의 방향족 작용기를 포함하는 단환 방향족 작용기 및/또는 다환 방향족 작용기로 지칭하고, 상기 적어도 하나의 방향족 고리는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴기의 각 고리는, 각 고리에 헤테로원자의 총 수가 4개 또는 그 이하이고 각 고리가 적어도 하나 이상의 탄소 원자를 포함한다면, 하나 또는 두 개의 산소 원자, 하나 또는 두 개의 황 원자, 및/또는 하나 내지 네 개의 질소 원자를 포함할 수 있다. 상기 헤테로아릴은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주요한 구조에 부착됨으로써 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 특정 실시 태양에서, 상기 헤테로아릴은 5개 내지 20개, 5개 내지 15개, 또는 5개 내지 10개의 고리 원자를 가진다. 단환 헤테로아릴기는, 예를 들어 피롤릴(pyrrolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 피라졸리닐(pyrazolinyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 이속사졸릴(isoxazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 퓨라닐(furanyl), 티에닐(thienyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 피리딜(pyridyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 및 트리아지닐(triazinyl)을 포함하지만, 이에 한정되지 아니한다. 이화 헤테로아릴기는, 예를 들어 인돌릴(indolyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 벤족사졸릴(benzoxazolyl), 벤조티에닐(benzothienyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 테트라하이드로이소퀴놀리닐(tetrahydroisoquinolinyl), 이소퀴놀리닐(isoquinolinyl), 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 벤조피라닐(benzopyranyl), 인돌리지닐(indolizinyl), 벤조퓨라닐(benzofuranyl), 이소벤조퓨라닐(isobenzofuranyl), 크로모닐(chromonyl), 쿠마리닐(coumarinyl), 신노리닐(cinnolinyl), 퀴노사리닐(quinoxalinyl), 인다졸릴(indazolyl), 퓨라닐(purinyl), 피롤로피리디닐(pyrrolopyridinyl), 퓨로피리디닐(furopyridinyl), 티에노피리디닐(thienopyridinyl), 디하이드로이소인돌릴(dihydroisoindolyl), 및 테트라하이드로퀴놀리닐(tetrahydroquinolinyl)을 포함하지만, 이에 한정되지 아니한다. 삼환 헤테로아릴기는, 예를 들어 카르바졸릴(carbazolyl), 벤zin돌릴(benzindolyl), 페난스롤리닐(phenanthrrollinyl), 아크리디닐(acridinyl), 페난스리디닐(phenanthridinyl), 및 잔테닐(xanthenyl)을 포함하지만, 이에 한정되지는 아니한다. 특정 실시 태양에서, 헤테로아릴은 또한 본 명세서에서 기재된 바와 같이 선택적으로 하나 이상의 치환기 Z로 치환될 수 있다.

[0061]

"알케노일"이라는 용어는 본 명세서에서 $-C(0)-$ 알케닐을 지칭한다. 상기 "알케닐"이라는 용어는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 하나의 실시 태양에서, 하나 이상, 1개 내지 5개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 상기 알케닐은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 선택적으로 하나 이상의 치환기 Z로 치환될 수 있다. "알케닐"이라는 용어는 또한 당업자에 의해 이해되는 것과 같이 "시스" 및 "트랜스" 배치 또는 달리, "Z" 및 "E" 배치를 갖는 라디칼을 포함한다. 본 명세서에서 "알케닐"이라는 용어는, 달리 명시되지 않는 한, 선형 및 분지형 알케닐 모두를 포함한다. 예를 들어, C_{2-6} 알케닐은 2개 내지 6개 탄소 원자의 선형 불포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3개 내지 6개 탄소 원자의 분지형 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시 태양에서, 상기 알케닐은 2개 내지 30개(C_{2-30}), 2개 내지 24개(C_{2-24}), 2개 내지 20개(C_{2-20}), 2개 내지 15개(C_{2-15}), 2개 내지 12개(C_{2-12}), 2개 내지 10개(C_{2-10}), 또는 2개 내지 6개(C_{2-6}) 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3개 내지 30개(C_{3-30}), 3개 내지 24개(C_{3-24}), 3개 내지 20개(C_{3-20}), 3개 내지 15개(C_{3-15}), 3개 내지 12개(C_{3-12}), 3개 내지 10개(C_{3-10}), 또는 3개 내지 6개(C_{3-6}) 탄소 원자의 분지형 1가 탄화수소 라디칼이다. 알케닐기의 예에는 에테닐(ethenyl), 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 아릴, 부테닐(butenyl), 및 4-메틸부테닐(4-

methylbutenyl)이 포함되지만, 이에 한정되지 아니한다. 특정 실시 태양에서, 상기 알케노일은 모노-알케노일이고, 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 특정 실시 태양에서, 상기 알케노일은 디-알케노일이고, 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 특정 실시 태양에서, 상기 알케노일은 폴리-알케노일이고, 2개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다.

[0062]

"헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"이라는 용어는 단환 비-방향족 고리계 및/또는 적어도 하나의 비-방향족 고리를 포함하는 다환 고리계를 지칭하고, 상기 비-방향족 고리 원자 중 하나 이상은 독립적으로 산소, 황 또는 질소로부터 선택되는 헤테로원자이며; 나머지 고리 원자들은 탄소 원자이다. 특정 실시 태양에서, 상기 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릭기는 3개 내지 20개, 3개 내지 15개, 3개 내지 10개, 3개 내지 8개, 4개 내지 7개, 또는 5개 내지 6개의 고리 원자들을 가진다. 특정 실시 태양에서, 상기 헤테로사이클릴은 일환, 이환, 삼환, 또는 사환 고리계이고, 접합(fused) 또는 브릿지(bridged) 고리계를 포함할 수 있으며, 질소 또는 황 원자들이 선택적으로 산화될 수 있고, 상기 질소 원자들은 선택적으로 4차화(quaternized) 될 수 있으며, 몇몇 고리들은 부분적 또는 전체적으로 포화되거나 방향족일 수 있다. 상기 헤테로사이클릴은 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에서 주골격(main structure)에 부착됨으로써 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 이러한 헤테로사이클릭 라디칼의 예에는 아크리дин(acyridinyl), 아제피닐(azepinyl), 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 벤즈인돌릴(benzindolyl), 벤조이속사졸릴(benzoisoxazolyl), 벤즈이속사지닐(benzisoxazinyl), 벤조디옥사닐(benzodioxanyl), 벤조디옥솔릴(benzodioxolyl), 벤조퓨라노닐(benzofuranonyl), 벤조나프토퓨라닐(benzonaphthofuranonyl), 벤조파라노닐(benzopyranonyl), 벤조파라닐(benzopyranyl), 벤조테트라하이드로퓨라닐(benzotetrahydrofuranyl), 벤조테트라하이드로티에닐(benzotetrahydrothienyl), 벤조티아디아졸릴(benzothiadiazolyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 벤조티오페닐(benzothiophenyl), 벤조트리아졸릴(benzotriazolyl), 벤조티오피라닐(benzothiopyranyl), 벤즈옥사지닐(benzoxazinyl), 벤조옥사졸릴(benzoxazolyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), [베타]-카르보리닐([beta]-carbolinyl), 카르바졸릴(carbazolyl), 크로마닐(chromanyl), 코로모닐(chromonyl), 시노리닐(cinnolinyl), 쿠마리닐(coumarinyl), 데카하이드로이소퀴놀리닐(decahydroisoquinolinyl), 디벤조퓨라닐(dibenzofuranyl), 디하이드로벤즈이소티아지닐(dihydrobenzisothiazinyl), 디하이드로벤즈이속사지닐(dihydrobenzisoxazinyl), 디하이드로퓨릴(dihydrofuryl), 디하이드로페라닐(dihydropyranyl), 디옥소라닐(dioxolanyl), 디하이드로페라지닐(dihydropyrazinyl), 디하이드로페리디닐(dihydopyridinyl), 디하이드로페라졸릴(dihydropyrazolyl), 디하이드로페리미디닐(dihydopyrimidinyl), 디하이드로페롤릴(dihydopyrrolyl), 디옥소라닐(dioxolanyl), 1,4-디티아닐(1,4-dithianyl), 퓨라노닐(furanonyl), 퓨라닐(furanyl), 이미다졸리디닐(imidazolidinyl), 이미다졸리닐(imidazolinyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 이미다조페리디닐(imidazopyridinyl), 이미다조티아졸릴(imidazothiazolyl), 인다졸릴(indazolyl), 인돌리닐(indolinyl), 인돌리지닐(indolizinyl), 인돌릴(indolyl), 이소벤조테트라하이드로퓨라닐(isobenzotetrahydrofuranyl), 이소벤조테트라하이드로티에닐(isobenzotetrahydrothienyl), 이소벤조티에닐(isobenzothienyl), 이소크로마닐(isochromanyl), 이소쿠마리닐(isocoumarinyl), 이소인돌리닐(isoindolinyl), 이소인돌릴(isoindolyl), 이소퀴놀리닐(isoquinolinyl), 이소티아졸리디닐(isothiazolidinyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 이속사졸리디닐(isoxazolidinyl), 이속사졸릴(isoxazolyl), 모르포리닐(morpholinyl), 나프티리디닐(naphthyridinyl), 옥타하이드로인돌릴(octahydroindolyl), 옥타하이드로이소인돌릴(octahydroisoindolyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 옥사졸리디노닐(oxazolidinonyl), 옥사졸리디닐(oxazolidinyl), 옥사졸로페리디닐(oxazolopyridinyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 옥시라닐(oxiranyl), 페리미디닐(perimidinyl), 페난트리디닐(phenanthridinyl), 페나트롤리닐(phenathrolinyl), 페나르사지닐(phenaarsazinyl), 페나지닐(phenazinyl), 페노티아지닐(phenothiazinyl), 페녹사지닐(phenoxyazinyl), 프탈라지닐(phthalazinyl), 퍼페라지닐(piperazinyl), 퍼페리디닐(piperidinyl), 4-퍼페리도닐(4-piperidonyl), 퍼테리디닐(pteridinyl), 퓨리닐(purinyl), 퍼라지닐(pyrazinyl), 퍼라졸리디닐(pyrazolidinyl), 퍼리미디닐(pyrimidinyl), 퍼롤리디닐(pyrrolidinyl), 퍼롤리닐(pyrrolinyl), 퍼롤릴(pyrrolyl), 퀴나졸리닐(quinazolinyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 퀴녹사리닐(quinoxalinyl), 퀴누클리디닐(quinuclidinyl), 테트라하이드로퓨릴(tetrahydrofuryl), 테트라하이드로퓨라닐(tetrahydrofuranyl), 테트라하이드로이소퀴놀리닐(tetrahydroisoquinolinyl), 테트라하이드로페리디닐(tetrahydropyridinyl), 테트라하이드로티에닐(tetrahydrothienyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 티아디아졸로페리미디닐(thiadiazolopyrimidinyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 티아모르포리닐(thiamorpholinyl), 티아졸리디닐(thiazolidinyl), 티아졸릴(thiazolyl), 티에닐(thienyl), 트리아지닐(triazinyl), 트리아졸릴(triazolyl), 및 1,3,5-트리티아닐(1,3,5-trithianyl)을 포함하지만, 이에 한정되지 아니한다. 특정 실시 태양에서, 헤테로사이클릭은 본 명세서에서 기

재된 바와 같이 하나 이상의 치환기 Z로 선택적으로 치환된다. 상기 "할로겐", "할라이드(halide)" 또는 "할로(halo)"는 불소(fluorine), 염소(chlorine), 브롬(bromine), 및/또는 요오드(iodine)으로 지칭된다.

[0063] "선택적으로 치환된(optionally substituted)"이라는 용어는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클을 포함하는 작용기가 하나 이상의 치환기 Z로 치환될 수 있다는 것을 의미하고, 각각의 Z는 독립적으로 사이아노(cyano), 할로(halo), 옥소(OXO), 니트로(nitro), C₁₋₆ 알킬, 할로-C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₄ 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, 및 -S(O)R^e, 및 -S(O)NR^fR^g로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 각 R^e, R^f, R^g, 및 R^h는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₄ 아랄킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클이고; 또는 R^f 및 R^g는 이들에 결합하는 N원자와 함께 헤테로사이클을 형성한다.

[0064] "용매 화합물(solvate)"이라는 용어는 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 이의 염을 지칭하고, 이는 비공유적 분자간 힘에 의해 용매의 화학량론적 또는 비 화학량론적 양을 포함한다.

[0065] 본 명세서에 따라, "포함"이라는 용어는 포괄적이거나 제한을 두지 아니하고(open-ended) 추가적이거나 인용되지 아니한 구성요소 또는 방법의 단계를 배제하지 아니하고; "구성된다(이루어진다)"라는 용어는 특정되지 아니한 임의의 구성요소, 단계, 또는 성분을 배제하며; 및 상기 "필수적으로 구성된다(이루어진다)"라는 용어는 발명의 기본적 특징을 실질적으로 변화시키는 임의의 구성요소, 단계, 또는 성분을 배제한다.

[0066] 일부 실시 태양에서, 본 발명의 상기 제형은 본 명세서에서, 바람직하게는 포스포리피드 또는 설포리피드인 적어도 하나의 지질, 그리고 비이온성 계면활성제일 수 있으며, 바람직하게는 수용액이고, 3.5 내지 9.0의 pH 범위, 보다 바람직하게는 4 내지 7.5의 pH 범위를 가지는 약학적으로 허용가능한 매질 내에 혼탁된 적어도 하나의 계면활성제를 포함한다. 본 발명의 상기 제형은 선택적으로 완충제, 항산화제, 방부제, 살균제, 항균제, 피부연화제, 조용매, 및/또는 농축액 (thickener)를 포함할 수 있다. 일부 실시 태양에서, 본 발명의 상기 제형은 하나 이상의 지질, 바람직하게는 하나 이상의 포스포리피드의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 태양에서, 본 발명의 상기 제형은 적어도 하나의 지질, 바람직하게는 포스포리피드, 비이온성 계면활성제일 수 있는 적어도 하나의 계면활성제, 약학적으로 허용가능한 운반체, 및 선택적으로 완충제, 항산화제, 방부제, 살균제, 항균제, 피부연화제, 공용매, 및/또는 증점제로 필수적으로 구성된다. 일부 실시 태양에서, 본 발명의 상기 제형은 적어도 하나의 지질, 바람직하게는 포스포리피드, 비이온성 계면활성제일 수 있는 적어도 하나의 계면활성제, 약학적으로 허용가능한 운반체, 및 다음 중 하나 이상으로 구성된다: 완충제, 항산화제, 방부제, 살균제, 항균제, 피부연화제, 공용매 및 증점제.

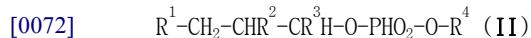
[0067] 본 명세서에서, "지질"은 지방과 유사한 특성을 지닌, 임의의 물질이다. 원칙적으로, 그것은 확장된(extended) 비극성기 (사슬(chain), X) 및 일반적으로 수용성, 극송 친수성 부분인, "헤드(head)"기 (Y) 및 기본 화학식 I를 갖는다:

[0068] X-Y_n(I)

[0069] 상기 n은 0 이상이다.

[0070] n=0인 지질은 비극성 지질로 지칭하고 n>1인 지질은 극성 지질로 지칭한다. 이러한 의미에서, 모든 양친매성 (amphophilic) 물질들은, 글리세리드(glycerides), 글리세로포스포리피드(glycerophospholipids), 글리세로포스피노리피드(glycerophosphoinolipids), 글리세로포스포노리피드(glycerophosphonolipids), 설포리피드(sulfolipids), 스핑고리피드(sphingolipids), 이소프레노이드 지질(isoprenoid lipids), 스테로이드(steroids) 또는 스테롤(sterols)을 포함하지만, 이에 한정되지 않고, 탄수화물함유 지질은 일반적으로 지질로서 지칭되고, 본 명세서에서 이와 같이 포함한다. 관련 지질의 목록 및 지질 관련 정의는 EP 0 475 160 A1(예를 들어, p. 4, 1. 8 내지 p. 6, 1. 3 참조) 및 미합중국 특허 제 6,165,500호(예를 들어, col. 6, 1. 10 내지 col. 7, 1. 58 참조)에서 제공되고, 그 전체가 참조로써 본 명세서에 포함된다.

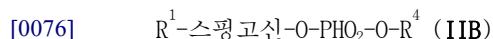
[0071] 다양한 실시 태양에서 포스포리피드는 (1) 글리세롤 또는 스팽고신으로부터 유도된 모이어티(moiety), (2) 포스페이트기, 및/또는 (3) 콜린과 같은 간단한 유기 분자를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 포스포리피드는, 예를 들어, 화학식 II의 화합물일 수 있다:



[0073] 상기 R^1 및 R^2 는 수소, OH, 알킬기, 지방족 사슬, 지방산 또는 지방 알콜로부터 유래된 지방족 사슬이고: 단, R^1 및 R^2 는 모두 수소, OH 또는 C1-C3 알킬기일 수 없으며; 일부 실시 태양에서 R^1 및 R^2 는 독립적으로, 지방족 사슬, 대부분 지방산 또는 지방 알콜로부터 얻고; R^3 는 일반적으로 수소이다.

[0074] 포스페이트의 OH기는 작용기의 이온화 정도에 따라, 하이드록실 라디칼 또는 하이드록실 음이온(예를 들어, 하이드록시드) 형태이다. 더욱이, R^4 는 양성자, 또는 트리메틸암모늄기와 같은 트리-단쇄(tri-short-chain) 알킬암모늄기, 또는 2-트리에틸암모늄 에틸기(콜리닐) 또는 2-디메틸암모늄 단쇄 알킬기와 같은 아미노기로 치환된 단쇄 알킬기에 의해 치환된 단쇄 알킬기일 수 있다.

[0075] 스팽고포스포리피드는, 예를 들어, 화학식 IIB의 화합물이다:



[0077] 상기 R^1 은 상기 스팡고신의 질소에 아미드 결합을 통해 결합된 지방산이고 R^4 는 화학식 II에서 정의된 의미를 갖는다.

[0078] 지질은 바람직하게 화학식 II 또는 HB의 물질이고, 상기 R^1 및/또는 R^2 는 아실 또는 알킬, n-하이드록시아실 또는 n-하이드록시알킬이지만, 또한 상기 사슬의 거의 모든 부분에서 결합된 하나 이상의 메틸기를 가지는, 분지형일 수 있고; 일반적으로, 상기 메틸기는 상기 사슬의 말단 부분에 위치한다(이소 또는 안테이소). 더욱이 상기 라디칼 R^1 및 R^2 는 포화 또는 불포화일 수 있다(모노(mono-), 디(di-) 또는 폴리-불포화(poly-unsaturated)). R^3 은 수소이고 R^4 는 2-트리메틸암모늄 에틸(후자는 포스파티딜 콜린 헤드기에 해당), 2-디메틸암모늄 에틸, 2-메틸암모늄 에틸 또는 2-아미노에틸(포스파티딜 에탄올아민의 헤드기)이다. 천연 글리세롤포스포리피드를 사용하기로 하면, R^4 는 또한 양성자(포스파티딘산이 됨), 세린(포스파티딜세린이 됨), 글리세롤(포스파티딜글리세롤이 됨), 이노시톨(포스파티딜이노시톨이 됨), 또는 알킬아민기(에틸아민의 경우 포스파티딜에탄올아민이 됨)일 수 있다. 그렇지 않으면, 지질 이중총을 형성하는, 다른 충분히 극성인 포스페이트 에스테르도 본 발명의 제형의 제조용으로서 고려될 수 있다.

[0079] 포스포리피드는, 예를 들어, WO2011/022707에 기재된 바와 같이 화학식 IIC의 화합물이고, 여기에서 상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 대부분 지방산 또는 지방 알콜로부터 유래된, 아실기, 알킬기, n-하이드록시아실기, 또는 n-하이드록시알킬기이고, 상기 R^1 및 R^2 는 또한 사슬의 거의 모든 부분에서 결합된 하나 이상의 메틸기를 가지는, 분지형일 수 있고: 일반적으로, 상기 메틸기는 사슬의 말단 부분에 위치하며(이소 또는 안테이소), 상기 R^1 및 R^2 는 동시에 수소, OH, C₁-C₃알킬기일 수 없다. 더욱이, 상기 라디칼 R^1 및 R^2 는 포화 또는 불포화된 것일 수 있다(모노-, 디- 또는 폴리-불포화). R^3 는 일반적으로 수소이다. 상기 포스페이트의 OH기는, 작용기의 이온화 정도에 따라, 하이드록실 라디칼 또는 하이드록실 음이온(예를 들어 하이드록시드) 형태이다. 더욱이 R 은 양성자, 또는 트리메틸암모늄기와 같은 트리-단쇄 알킬암모늄기, 또는 2-트리메틸암모늄 에틸기(콜리닐) 또는 2-디메틸암모늄 단쇄 알킬기와 같은 아미노로 치환된 단쇄 알킬기에 의해 치환된 단쇄 알킬기일 수 있다. R^4 는 2-트리메틸암모늄 에틸(후자는 포스파티딜 콜린의 헤드기), 2-디메틸암모늄 에틸, 2-메틸암모늄 에틸 또는 2-아미노에틸(포스파티딜 에탄올아민의 헤드기)일 수 있다. 천연 글리세롤포스포리피드를 사용하기로 한다면, R^4 는 또한 양성자(포스파티딘산이 됨), 세린(포스파티딜세린이 됨), 글리세롤(포스파티딜글리세롤이 됨), 이노시톨(포스파티딜이노시톨이 됨), 또는 알킬아민기(에틸아민의 경우 포스파티딜에탄올아민)일 수 있다. 그렇지 않으면, 지질 이중총을 형성하는, 다른 충분히 극성인 포스페이트 에스테르도, 본 발명의 제형의 제조용으로 고려될 수 있다.

[0080] 표 1은 본 발명의 하나의 실시 태양에 따른 바람직한 포스포리피드가 나열되어 있다.

[0081] 표 1:

베친(오)일
이루카(오)일
아라진(오)일
가도렌(오)일
아라진돈(오)일
몰레(오)일
스테아르(오)일
리콜(오)일
리콜레(노/오)일
필미톨레(오)일
필미트(오)일
미리스트(오)일
라우르(오)일
카프르(오)일

[0082]

[0083] 본 명세서 개시내용에 따라 바람직한 지질은 비전하 및 안정적 형태의, 잘 수화된 이중층이다; 포스포티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 및 스팽고미엘린은 지질의 가장 중요한 대표물질이다. 대표물질들 중 어떤 것은 표 1에 나열된 것과 같은 사슬을 가진다; 무질서 상태에 있는 지질 사슬들은, 유체상 이중층을 형성하는 것이, 바람직하다.

[0084]

예를 들어, 음이온과 같은, 다른 음성 전하인 지질은 또한 소포 지질 이중층에 혼입될 수도 있다. 이러한 전하 지질의 중요한 예로는 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨 및, 다소 덜 바람직한, 포스파티딘산(및 알킬 에스테르) 또는 포스파티딜세린이다. 전기-중립 이중층 성분(들)과 조합으로 이들을 사용하는 것보다 전하 지질로부터 소포를 제조하는 것이 덜 바람직하다고 당업자에 의해 이해될 것이다. 전하 지질을 사용하는 경우, 완충제 조성물 및/또는 pH 관리는 지질 헤드기 이온화 및/또는 반대로, 전하된 약물 및 지질 분자 사이의, 정전 상호 작용의 원하는 정도를 보장하도록 선택해야만 한다. 더욱이, 중성 지질로, 전하 이중층 지질 성분들은 대체적으로 표 1에 나열된 포스포리피드의 임의의 사슬들을 가질 수 있다. 유체상 지질 이중층을 형성하는 상기 사슬들은 명백히 바람직하지만, 그러나, 동시에 지방 사슬 유동성 증가의 적절한 증가 역할의 소포 및 서로 혼합하기 위한 유체상에서의 더 나은 지질의 능력으로 인한 것이다.

[0085]

지방산 또는 지질의 사슬에서 유래된 지방 알콜은 일반적으로 다음의 일반적인 지방족 사슬 타입 사이에서 선택된다:

도데카노익	시즈-9-테트라데카노익	10-시즈, 13-시즈-헵사데카디에노익
트리데카노익	시즈-7-헥사데카노익	7-시즈, 10-시즈-헥사데칸디에노익
데트라데카노익	시즈-9-헥사데카노익	7-시즈, 10-시즈, 13-시즈-헥사데카트리에노익
펜타데카노익	시즈-9-펜타데카노익	12-시즈, 15-시즈-펜타데카디에노익
헥사데카노익	시즈-11-헥사데카노익	트렌즈-10, 트렌즈-12-헥사데카디에노익
헵타데카노익	시즈-11-이코사노익	9-시즈, 12-시즈, 15-시즈-헵타데카트리에노익
옥타데카노익	시즈-14-이코사노익	6-시즈, 9-시즈, 12-시즈-옥타데카트리에노익
노나데카노익	시즈-13-도코사노익	9-시즈, 11-트렌즈, 13-트렌즈-노나데카트리에노익
이코사노익	시즈-15-테트라코사노익	8-트렌즈, 10-트렌즈, 12-시즈-옥타데카트리에노익
헥데이코사노익	트렌즈-3-헥사데카노익	6, 9, 12, 15-헥사데카트리에노익
도코사노익	트렌즈-9-옥타데카노익	3, 6, 9, 12-옥타데카트리에노익
트리코사노익	트렌즈-11-옥타데카노익	3, 6, 9, 12, 15-옥타데카펜타에노익
테트라코사노익		14-시즈, 17-시즈-이코사디에노익
		11-시즈, 14-시즈-이코사디에노익
		8-시즈, 11-시즈-14-시즈-이코사디에노익
		8-시즈, 11-시즈-14-시즈-이코사디에노익
		5, 8, 11-all-시즈-이코사트레이노익
		5, 8, 11; 14-all-시즈-이코사트레이노익
		8, 11, 14, 17-all-시즈-이코사트리에노익
		5, 8, 11, 14, 17-all-시즈-이코사트리에노익
		13, 16-도코사디에노익
		13, 16, 19-도코사디에노익
		10, 13, 16-도코사디에노익
		7, 10, 13, 16-도코사디에노익
		4, 7, 10, 13, 16-도코사디에노익
		4, 7, 10, 13, 16, 19-도코사디에노익

[0086]

[0087]

[0088]

이는 이승 출입의 조급 조건 하지 않은 기상이다.

예를 들어, 액체만 지방 산기는 분자량을 가질 수 있고, 지방산 사슬의 이소 또는 단내이소 구조에 위치한 매립기, 또는 10-R-메틸옥타데카노산 또는 투베르클로스테아릭 사슬과 같이. 사슬 중간에서 좀 더 가까운 곳에 포함할 수 있다. 분지형 지방산 사이에서 절대적으로 중요한 것은 또한 이소프레노이드이고, 이소프레노이드의 대부분은 11,15-테트라메틸헥사렉-트렌스-2-렌-1-올, 엽록소(chlorophyll)의 지방족 알콜 모이어티부터 유래된다. 예를 들어 5,9,13,17-테트라메틸옥타데칸산 및 특히 3,7,11,15- 테트라메틸헥사데카노익(페타닉) 및 2,6,10,14-테트라메틸펜타데카노(프리스타닉) 산을 포함한다. 4,8,12-트리메틸트리데칸산의 훌륭한 공급원은 해양 생물이다. 지방산 잔기의 이중 결합의 조합 및 결사를 또한 가능하다.

[0089]

대안으로서 적합한 지방산 잔기는, 특히 사슬의 중간 또는 말단 부위에서, 하나 또는 몇몇의 옥시- 또는 사이클릭기를 운반할 수 있다. 후자 사이에서 가장 중요한 지방족 지방산은 사이클로프로판(때로는 사이클로프로펜) 사슬을 포함하지만, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸 사슬들 또한 존재할 수 있고 본 발명의 목적에 유용할 수 있다. 2-(D)-하이드록시 지방산은 지방족 지방산보다 흔하고, 또한 스팽고리피드의 중요한 구성성분이다. 또한 중요한 것은 15-하이드록시-헥사데카논 및 17-하이드록시-옥타데칸산, 및 9-하이드록시-옥타데카-트렌스-10, 트렌스-12-디에논(디모르페콜릭) 및 13-하이드록시-옥타데카-시스-9, 트렌스-11-디에노익(코리올릭) 산이다. 현재 약학적으로 사용하는 가장 중요한 하이드록실-지방산은 리시놀산, 카스터 오일의 90%까지 포함하는, (D-(-)12-하이드록시-옥타데-시스-9-에논산이고, 그것은 또한 종종 수소화된 형태로 사용되는 것을 고려할 수 있다. 에폭시-, 멕톡시-, 및 퓨라노이드-지방산은 본 명세서의 기재된 범위에서 오로지 실용적인 면을 고려한 것이다.

[0090]

일반적으로 말해서, 불포화, 분지형 또는 지방산 유도체의 다른 종류는 변형 부위가 지방산 사슬의 중간 또는 말단 부위라는 본 발명의 목적에 가장 적합하다. 시스-불포화 지방산은 또한 트렌스-불포화 지방산보다 좀 더

바람직하고, 적은 수로 이중 결합된 지방 라디칼들은, 후자의 산화 민감성으로 인한, 다중 결합으로 된 것이 바람직하다. 더욱이, 대칭 사슬 지질은 일반적으로 비대칭 사슬 지질보다 좀 더 적합하다.

[0091] 예를 들어, 화학식 II의 바람직한 지질은, 레시틴이라고 불리는, 천연 포스파티딜콜린이다. 그것은 달걀(팔미트산, C16:0, 및 올레산이 풍부하지만 또한 스테아린산, C18:0, 팔미톨레산, C16:1, 리놀레닉 C18:2, 및 아라키도닉, C20:4(M, 라디칼) 포함), 대두(불포화 C18 사슬이 풍부하지만, 또한 몇몇의 성분들 중, 팔미틱 라디칼을 포함), 코코넛(포화 사슬이 풍부), 올리브(단일불포화 사슬이 풍부), 사프란(홍화) 및 해바라기(n-6 리놀레산이 풍부), 린시드(n-3 리놀레산이 풍부), 고래 지방(단일불포화지방산 n-3 사슬이 풍부), 달맞이꽃 또는 프리뮬라(n-3 사슬이 풍부)로부터 얻을 수 있다. 바람직하게는, 천연 포스파티딜 에탄올아민(세파린으로 불려짐)은 흔히 달걀 또는 대두로부터 만들어진다. 생물학적 기원의 바람직한 스팽고미엘린은 일반적으로 달걀 또는 뇌 조직으로부터 제조된다. 포스파티딜글리세롤이 바람직하게는 대장균과 같은 박테리아로부터 추출되거나, 또는 천연 포스파티딜콜린으로부터 출발하여, 포스포리파제 D를 사용하여, 트렌스포스파티딜화의 방법으로 제조되는 반면, 바람직한 포스파티딜세린은 또한 일반적으로 뇌 물질로부터 기원한다. 바람직하게 사용되는 포스파티딜이노시톨은 상업적 대두 포스포리피드 또는 소간 추출물로부터 분리된다. 상기 바람직한 포스파티딘산은 전술된 원료로부터 추출된 임의의 것 또는 적합한 포스파티딜콜린으로부터 제조되어 사용되는 포스포리파제 D이다.

[0092] 더욱이, 합성 포스파티딜 콜린(화학식 II에서 R^4 는 2-트리메틸암모늄 에틸에 해당), 및 R^1 및 R^2 는, 이전 단락에서 정의한 바와 같이, 12개 내지 30개 탄소 원자, 우선적으로는 14개 내지 22개 탄소 원자, 및 보다 더 바람직한 16개 내지 20개 탄소 원자로 이루어진 지방족 사슬이고, 이전 항의 사슬들은 유체 지질 이중층을 포함하는 ESAs 결과를 나타내기 위해 선택되어야 한다. 이는 일반적으로, 상대적으로 짧은 포화 및 상대적으로 긴 불포화 사슬의 사용을 의미한다. 합성 스팽고미엘린(화학식 IIB에서 R^4 는 2-트리메틸암모늄 에틸에 해당), 및 R^1 은, 이전 단락에서 정의한 바와 같이, 10개 내지 20개 탄소 원자, 우선적으로 완전 포화된 사슬당 10개 내지 14개의 탄소 원자 및 불포화된 사슬당 16개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는, 지방족 사슬이다.

[0093] 합성 포스파티딜 에탄올아민(R^4 는 2-아미노에틸이다), 합성 포스파티딘산(R^4 는 양성자이다) 또는 이의 에스테르(예를 들어, R^4 는 메틸 또는 에틸과 같은, 단체 알킬에 해당), 합성 포스파티딜 세린(R^4 는 L- 또는 D-세린), 또는 포스파티딜 이노시톨과 같은 합성 포스파티딜 (폴리)알콜, 포스파티딜 글리세롤(R^4 는 L- 또는 D-글리세롤)은 지질로써 바람직하고, 상기 R^1 및 R^2 는 특히 텍스트 이전의 표에 해당하는 것과 같은, 동일하거나 또는 적당히 다른 유형 및 길이의 지방산 잔기이다. 더욱이, R^1 은 알케닐 및 R^2 는 예를 들어, 디테트라데실 또는 디헥사데실포스파티딜 콜린 또는 에탄올아민과 같은, 테트라데실하이드록시 또는 헥사데실하이드록시와 같은, 동일한 하이드록시알킬기를 나타낼 수 있다. R^2 는 알케닐 및 R^2 플라스마로겐(R^4 는 트리메틸암모늄 에틸)과 같은, 하이드록시아실을 나타낼 수 있고, 또는 R^1 은, 라우릴, 미리스토일, 또는 팔미토일과 같은 아실일 수 있고 R^2 는 예를 들어, 천연 또는 합성 리소포스파티딜 콜린 또는 리소포스파티딜 글리세롤하이드록시, 또는 1-미리스토일 또는 1-팔미토일리소포스파티딜 콜린 또는 포스파티딜 에탄올아민과 같은, 리소포스파티딜 에탄올아민을 나타낼 수 있다; 흔히, R^3 은 수소를 나타낸다.

[0094] 화학식 IIB의 지질은 또한 본 명세서의 의미 내에서 적합한 지질이다. 화학식 IIB에서, $n=1$, R^1 은 알케닐기이다. R^2 는 아실아미도기이다. R^3 은 수소 및 R^4 는 2-트리메틸암모늄 에틸(콜린기)을 나타낸다. 이러한 지질은 스팽고미엘린으로 알려져 있다.

[0095] 더욱이, 적합한 지질은 1- 라우로일-1,3-디하이드록시프로판-3-포스포릴 콜린과 같은, 리소포스파티딜 콜린 아날로그, 모노올레인 또는 모노마이리스틴, 세레브로시드, 세라미드 폴리헥소사이드, 설파티드, 스팽고플리스마로겐, 간그리오사이드 또는 글리세리드와 같은 모노글리세리드이고, 이는 3 번째 위치에 유리화 또는 에스테르화된 포스포릴 또는 포스포노 또는 포스피노기를 포함하지 않는다. 예를 들어, 이러한 글리세리드는 임의의 아실 또는 알케닐기과 함께 디아실글리세리드 또는 1-알케닐-1-하이드록시-2-아실 글리세리드이고, 상기 3-하이드록시기는, 예를 들어, 모노갈락토실 글리세린과 같은 갈락토실기에 의해 명명되는 카르보하이드레이트기의 하나로써 에테르화 된다.

[0096] 바람직한 헤드 또는 사슬기의 특징을 가지는 지질은 또한 생화학적 방법 예를 들어, 천연 또는 합성 전구체로부터, 포스포리파제(포스포리파제 A1, A2, B, C 및, 특히, D와 같은 것), 디세츄라제(desaturases), 엘론게이즈

(elongases), 아실 트랜스페라제(acyl transferases) 등의 방법에 의해 형성될 수 있다.

[0097] 더욱이, 적합한 지질은, 생물학적 맴브레인을 포함하는 임의의 지질이고, 클로로포름과 같은 비극성 유기 용매의 도움으로 추출될 수 있다. 이미 언급된 지질을 제외하고, 이러한 지질은 또한 예를 들어, 에스트라디올과 같은 스테로이드, 또는 콜레스테롤, 베타-시토스테롤, 테스모스테롤, 7-케토-콜레스테롤과 같은 스테롤 또는 레티노이드, 비타민과 같은 베타-콜레스테롤과 같은 스테롤, 레티노이드와 같은 지용성 비타민, 비타민 A1 또는 A2, 비타민 E, 비타민 K1 또는 K2와 같은 비타민 K, 또는 비타민 D1 또는 D3 등과 같은 비타민을 포함한다.

[0098] 용해성(soluble)이 낮은 양친매성 구성요소를 포함하거나 또는 바람직하게는 미리스톨레오일(myristoleoyl), 팔미톨레오일(palmitoleoyl), 페트로셀리닐(petroseliny1), 페트로셀레이딜(petroselaidyl), 올레오일(oleoyl), 엘레이딜(elaidyl), 시스- 또는 트랜스-백세노일(trans-vaccenoyl), 리놀일(linolyl), 리놀렌닐(linolenyl), 리놀레이딜(linolaidyl), 옥타데카테트라에노일(octadecatetraenoyl), 곤도일(gondoil), 에이코사에노일(eicosenoyl), 에이코사디에노일(eicosadienoyl), 에이코사트리에노일(eicosatrienoyl), 아라키도일(arachidoyl), 시스 또는 트랜스도코사에노일(trans-docosaenoyl), 도코사디에노일(docosadienoyl), 도코사트리에노일(docosatrienoyl), 도코사테트라에노일(docosatetraenoyl), 라우로일(lauroyl), 트리데카노일(tridecanoyl), 미리스토일(myristoyl), 펜타데카노일(pentadecanoyl), 팔미토일(palmitoyl), 헵타데카노일(heptadecanoyl), 스테로일(stearoyl) 또는 노나데카노일(nonadecanoyl), 글리세로포스포리피드(glycerophospholipid)와 같은 합성 지질 또는 분지형 사슬 유도체 또는 디알킬 또는 스팽고신 유도체, 글리코리피드 또는 다른 디아실 또는 디알킬 지질에 해당하는 것을 포함한다.

[0099] 보다 더 용해성이 높은 양친매성 구성요소(들)은 흔히 상기에서 나열된 용해성이 낮은 구성요소들 및 용해도를 개선하기 위한 부타노일, 펜타노일, 헥사노일, 헵타노일, 옥타노일, 노나노일, 데카노일 또는 언데카노일로 치환 및/또는 착화 및/또는 관련된 치환기 또는 몇몇의, 상호 독립적으로, 선택된 치환기 또는 용해도를 증가시키기 위한 다른 물질로부터 유래된다.

[0100] 보다 더 적합한 지질은 디아실- 또는 디알킬-글리세로포스포에타- 놀아민 아조폴리에톡실렌(dialkyl-glycerophosphoethanolamine azo polyethoxylene) 유도체, 디데카노일포스파티딜 콜린(didecanoylphosphatidyl choline) 또는 디아실포스포올리고말토바이오나미드(diacylphosphoolligomaltobionamide)이다.

[0101] 특정 실시 태양에서, 상기 제형 지질의 양은 무게에 따라 약 1% 내지 약 12%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 7% 또는 약 7% 내지 약 10%이다. 특정 실시 태양에서, 상기 지질은 포스포리피드이다. 또 다른 실시 태양에서, 상기 포스포리피드는 포스파티딜콜린이다.

[0102] 일부 실시 태양에서, 상기 제형의 지질은 알킬리소포스포리피드(alkyl- lysophospholipid)를 포함하지 아니한다. 일부 실시 태양에서, 상기 제형의 지질은 폴리에네일포스파티딜콜린(polyenylphosphatidylcholine)을 포함하지 아니한다.

[0103] "계면활성제"라는 용어는 일반적인 의미를 가진다. 관련된 계면활성제의 목록 및 계면활성제 관련된 정의는 유럽특허 제 0 475 160 A1 (예를 들어, p. 6, 1. 5 내지 p.14. 1.17 참조) 및 미합중국 특허 제 6,165,500 (예를 들어, col. 7, 1. 60 내지 col. 19, 1. 64 참조)에서 제공되며, 각각 본 명세서에 그 전체를 참조문헌으로 인용하며, 산업용 계면활성제의 안내서 또는 Pharm.Eu의 미국 약전과 같이, 적절한 계면활성제 또는 약학적 안내서에 기재되어 있다. 일부 실시 태양에서, 상기 계면활성제는 2002년 1월 31일에 공개된 미합중국 특허 출원 공개서 제 2002/0012680 AI의 표 1-18에서 설명되어 있으며, 이 개시 내용을 본 명세서의 참고문헌으로 인용한다. 그러므로 다음의 목록은 특히 본 특허 출원에 일반적이거나 유용한 몇 가지 계면활성제 분류의 전부 또는 고유한 것이 아니고 단지 선택대상만을 알려주는 것이다. 본 명세서에 따라 사용되는 바람직한 계면활성제는 12 보다 더 큰 HLB를 포함한다. 상기 목록은 이온화된 긴 사슬 지방산 또는 긴 지방 알콜, 알킬- 또는 알케노일-트리메틸-, 디메틸- 및 -메틸-암모늄염, 알킬- 또는 알케노일-황산염과 같은, 장쇄 지방 암모늄염, 알킬- 또는 알케노일-디메틸-아미노사이드와 같은 긴 사슬 지방산, 예를 들어, 알카노일, 디메틸-아미노사이드 및 특히 도데실 디메틸-아미노시드와 같은 장쇄 지방 사슬, 예를 들어 알킬-N-메틸글루카미드-s 및 메가-8, 메가-9 및 메카-10, N-긴 사슬 지방산-N과 같은 알카노일-N-메틸글루카미드와 같은, 긴 사슬 지방산, 알카노일-N-메틸글루카미드와 같은 긴 사슬 지방산, 예를 들어, N-알킬-N-, N-디메틸글리신과 같은, N-디메틸글리신, 예를 들어, 3-(아시디메틸암모니오)-알카네설포네이트와 같은, 3-(긴 사슬 지방-디메틸암모니오)-알켄-설포네이트, bis(2-에틸알킬)설포석시네이트염과 같은 설포석시네이트염의 긴 사슬 지방산 유도체, 예를 들어 아실-설포베타인과 같은 긴 사슬 지방산-설포베타인, 엘피전 비비(EMPIGEN BB) 또는 쯔비터젠틱(ZWITTERGENT)-3-16, -3-14, -3-12, 3-

10 또는 -3-8, 또는 특히 노나에틸렌-글리콜-옥틸-페닐 에테르와 같은, 폴리에틸렌글리콜-아시페닐 에테르, 폴리에틸렌-긴 사슬 지방산-에테르와 같은 긴 사슬 지방산 베타인, 특히 노나에틸렌-도데실 에테르, 노나에틸렌-도데실 에테르 또는 옥타에틸렌-도데실 에테르와 같은, 폴리에틸렌-아실 에테르와 같은 폴리에틸렌-긴 사슬 지방산, 옥타에틸렌글리콜-이소트리데실 에테르와 같은, 폴리에틸렌글리콜-이소아실 에테르, 예를 들어 폴리에틸렌글리콜-소르비탄-아실 에스테르 및 특히 폴리옥시에틸렌-모노라우레이트(예를 들어 폴리소르베이트 2- 또는 트원 20), 폴리옥시에틸렌-소르비탄-모노올레이트(예를 들어 폴리소르베이트 80 또는 트원80), 폴리옥시에틸렌-솔비탄-모노라우올레이트, 폴리옥시에틸렌-솔비안-모노페트로셀리네이트, 폴리옥시에틸렌-솔비탄-모노엘레이트, 폴피옥시에틸렌-솔비탄-미리스트올레이레이트, 폴리옥시에틸렌-솔비탄-팔미토레이닐레이트, 폴리옥시에틸렌-솔비탄-p-에트로셀린일레이트같은 폴리에틸렌글리콜-솔비탄-긴 사슬 지방산 에스테르, 예를 들어 폴리하이드록시에틸렌-리우릴 에테르, 폴리하이드록시에틸렌-미리스토일 에테르, 폴리하이드록시에틸렌-세틸스트-에아릴, 폴리하이드록시에틸렌-팔미틸 에테르, 폴리하이드록시에틸렌-올레오일 에테르, 폴리하이드록시에틸렌-팔미토레오일 에테르, 폴리하이드록시에틸렌-리노-레일, 폴리하이드록시에틸렌-4, 또는 6, 또는 8, 또는 10, 또는 12-라우릴, 미리스토일, 팔미토일, 팔미토레일, 올레오일 또는 리노에일 에테르(Brij series) 또는 해당 에스테르, 폴리하이드록시에틸렌-라우레이트(polyhydroxyethylen-laurate), -미리스테이트(-myristate), -팔미테이트(-palmitate), -스테아레이트(-stearate) 또는 -올레이트(-oleate), 특히 폴리하이드록시에틸렌-8-스테아레이트(polyhydroxyethylen-8-stearate) (Myrj 45) 및 폴리하이드록시에틸렌-8-올레이트(polyhydroxyethylen-8-oleate), 폴리에톡시레이트 카스터 오일 40 (Cremophor EL), 소르비탄-모노(sorbitane-mono) 장쇄 지방산, 예를 들어 알킬레이트(아르라셀(Arlacel) 또는 스판 시리즈(Span series)), 특히 소르비탄-모노라우레이트(sorbitane-monolaurate) (아르라셀 20, 스판 20), 장쇄 지방산, 예를 들어 아실-N-메틸글루카미드(acyl-N-methylglucamides, alkanoyl-N-methylglucamides), 특히 데카노일-N-메틸글루카미드(decanoyl-N-methylglucamide), 도데카노일-N-메틸글루카미드(dodecanoyl-N-methylglucamide), 장쇄 지방산 설페이트, 예를 들어, 알킬-설페이트(alkyl-sulphates), 라우릴-설페이트(lauryl-sulphate (SDS)), 올레오일-설페이트(oleoyl-sulphate)와 같은 알킬 설페이트 염: 알킬티오글루코사이드(alkylthioglucosides) 및 특히 헵틸-, 옥틸- 및 노닐-베타-D-티오글루코파라노시드(nonyl-beta-D-thioglucopyranoside)와 같은 장쇄 지방산 티오글루코사이드; 펜토즈(pentoses), 헥소스(hcxoses) 및 디 and disaccharidcs과 같은 다양한 카르보하이드레이트의 장쇄 지방산 유도체, 특히 헵실-(hexyl-), 헵틸-(heptyl-), 옥틸-(octyl-), 노닐-(nonyl-) 및 테실-베타-D-글루코파라노시드(decyl-beta-D-glucopyranoside) 또는 D-말토파라노시드(D-maltopyranoside)와 같은, 알킬-글루코사이드(alkyl-glucosides) 및 말토시드(maltosides); 추가로 염, 특히 콜레이트(cholate), 데옥시콜레이트(deoxycholate), 글리코콜레이트(glycocholate), 글리코데옥시콜레이트(glycodcoxycholate), 타우로데옥시콜레이트(taurodeoxycholate), 타우로콜레이트(taurocholate)의, 나트륨 염, 지방산 염, 특히 올레이트(oleate), 엘레이데이트(elaidate), 리놀리에이트(linoleate), 라우레이트(laurate), 또는 미리스테이트(myristate), 대부분 나트륨 형태로, 리소포스포리피드(lysophospholipids), n-옥타데실렌-글리세로포스파티딘산(n-octadecylene-glycerophosphatidic acid), 옥타데실렌-포스포릴글리세롤(octadecylene-phosphorylglycerol), 옥타데실렌-포스포릴세린(octadecylene-phosphorylserine), n-아실-글리세로-포스파티딘산(n-acyl-glycero-phosphatidic acids)과 같은 n-장쇄지방산-글리세로-포스파티딘산(n-long fatty chain-glycero-phosphatidic acids), 특히 라우릴 글리세로-포스파티딘산(lauryl glycero-phosphatidic acids), 올레오일-글리세로-포스파티딘산(oleoyl-glycero-phosphatidic acid), n-아실-포스포릴글리세롤(n-acyl-phosphorylglycerol)과 같은 n-장쇄지방산-포스포릴 글리세롤(n-long fatty chain-phosphoryl glycerol), 특히 라우릴-(lauryl-), 미리스토일-(myristoyl-), 올레오일-(oleoyl-) 또는 팔미토엘오일-(palmitoeloyl-) 포스포릴글리세롤(phosphorylglycerol), n-아실-포스포릴세린(n-acyl-phosphorylserine)과 같은 n-장쇄지방산-포스포릴세린(n-long fatty chain-phosphorylserine), 특히 라우릴-(lauryl-), 미리스토일-(myristoyl-), 올레오일-(oleoyl-) 또는 팔미토엘오일-포스포릴세린(palmitoeloyl-phosphorylserine), n-테트라데실-글리세로-포스파티딘산(n-tetradecyl-glycero-phosphatidic acid), n-테트라데실-포스포릴글리세롤(n-tetradecyl-phosphorylglycerol), n-테트라데실-포스포릴세린(n-tetradecyl-phosphorylserine), corresponding-, 엘레이도일-(elaidoyl-), 바세닐-리소포스포리피드(vaccenyl-lysophospholipids), 모든 표면 활성 및 멤브레인 불안정화(destabilising) 폴리펩티드뿐만 아니라, 해당 단쇄 포스포리피드를 포함한다. 계면활성제 사슬은 일반적으로 유체 상태인 것이 선택되거나 적어도 응집 운반체로 유체-사슬 형태의 유지에 적절하여야 한다.

[0104] 특정 실시 태양에서, 계면 활성제는 비이온성 계면 활성제이다. 상기 계면활성제는 중량에 따라 약 0.1% 내지 5.0%, 약 0.2% 내지 10%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 7% 또는 약 2% 내지 5%가 상기 제형에 포함된다. 특정 실시 태양에서, 상기 비이온성 계면 활성제는: 폴리옥시에틸렌 솔비탄(폴리소베이트 계면 활성제), 폴리하

이드록시에틸렌 스테아레이트 또는 폴리하이드록시에틸렌 라우릴에테르(Brij 계면 활성제)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시 태양에서, 상기 계면 활성제는 폴리옥시에틸렌-솔비탄-모노올리에이트(예를 들어, 폴리솔베이트 80 또는 트윈 80) 또는 트윈 20, 40 또는 60이다. 특정 실시 태양에서, 상기 폴리솔베이트는 12 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 임의의 사슬을 가진다. 특정 실시 태양에서, 상기 폴리솔베이트는, 하나 이상의 이중 결합, 분지형, 또는 사이클로기를 포함하는, 제형의 유체이다.

[0105] 일부 실시 태양에서, 본 발명의 상기 제형은 오직 하나의 지질 및 오직 하나의 계면 활성제를 포함한다. 다른 실시 태양에서, 본 발명의 제형은 하나 이상의 지질 및 오직 하나의 계면 활성제, 예를 들어, 2개, 3개, 4개, 또는 이상의 지질 및 하나의 계면 활성제를 포함한다. 다른 실시 태양에서, 본 발명의 제형은 오직 하나의 지질 및 하나 이상의 계면 활성제, 예를 들어, 2개, 3개, 4개, 또는 이상의 계면 활성제 및 하나의 지질을 포함한다. 다른 실시 태양에서, 본 발명의 제형은 하나 이상의 지질 및 하나 이상의 계면 활성제, 예를 들어, 2개, 3개, 4개, 또는 이상의 지질 및 2개, 3개, 4개, 또는 이상의 계면 활성제를 포함한다.

[0106] 본 발명의 제형은 계면 활성제에 대한 지질의 비율 범위를 가질 수 있다. 상기 비율은 몰수의 비율(지질 몰/계면활성제 몰)로 표현될 수 있다. 상기 제형에서 계면 활성제 대 지질의 몰 비율은 약 1:3 내지 약 30:1, 약 1:2 내지 약 30:1, 약 1:1 내지 약 30:1, 약 2:1 내지 약 20:1, 약 5:1 내지 약 30:1, 약 10:1 내지 약 30:1, 약 15:1 내지 약 30:1, 또는 약 20:1 내지 약 30:1일 수 있다. 특정 실시 태양에서, 본 발명의 상기 제형에서 계면 활성제에 대한 지질의 몰 비율은 약 1:2 내지 약 10:1일 수 있다. 특정 실시 태양에서, 상기 비율은 약 1:1 내지 약 2:1, 약 2:1 내지 약 3:1, 약 3:1 내지 약 4:1, 약 4:1 내지 약 5:1 또는 약 5:1 내지 약 10:1이다. 특정 실시 태양에서, 상기 몰수의 비율은 약 10.1 내지 약 30:1, 약 10:1 내지 약 20:1, 약 10:1 내지 약 25:1, 및 약 20:1 내지 약 25:1이다. 특정 실시 태양에서, 계면 활성제에 대한 지질의 비율은 약 1.0:1.0, 약 1.25:1.0, 약 1.5:1.0, 약 1.75:1.0, 약 2.0:1.0, 약 2.5:1.0, 약 3.0:1.0 또는 약 4.0:1.0이다. 본 발명의 상기 제형은 다음의 구성 요소의 총량의 다양한 양의 변화를 가질 수 있다: 지질 및 계면 활성제 결합(TA). 상기 TA 양은 전체 구성 요소의 중량 비율에 관하여 명시될 수 있다. 하나의 실시 태양에서, 상기 TA는 1% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 30%, 약 7.5% 내지 약 15%, 약 6% 내지 약 14%, 약 8% 내지 약 12%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 20% 또는 약 20% 내지 약 30%이다. 특정 실시 태양에서, 상기 TA는 6%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 15% 또는 20%이다.

[0107] 총 지질 양 및 본 발명의 제형을 위한 지질/계면 활성제 비율(몰/몰)에 대한 선택 범위는 아래 표에 기재되어 있다.

표 2: 계면활성제에 대한 총 량 및 지질의 비율

TA (및 계면활성제) (%)	지질/계면활성제 (몰/몰)
5 내지 10	1.0 내지 1.25
5 내지 10	1.25 내지 1.72
5 내지 10	1.75 내지 2.25
5 내지 10	2.25 내지 3.00
5 내지 10	3.00 내지 4.00
5 내지 10	4.00 내지 8.00
5 내지 10	10.00 내지 13.00
5 내지 10	15.00 내지 20.00
5 내지 10	20.00 내지 22.00
5 내지 10	22.00 내지 25.00
10 내지 20	1.0 내지 1.25
10 내지 20	1.25 내지 1.75
10 내지 20	1.75 내지 1.75
10 내지 20	2.25 내지 3.00
10 내지 20	3.00 내지 4.00
10 내지 20	4.00 내지 8.00
10 내지 20	10.00 내지 13.00
10 내지 20	15.00 내지 20.00
10 내지 20	20.00 내지 22.00
10 내지 20	22.00 내지 25.00

[0109]

[0110] 본 발명의 제형은 주사 치료를 위한 임의의 국가에서 마케팅 또는 규제 당국의 승인을 받은 약학적 활성성분을 포함하지 않는다.

[0111]

본 발명의 제형은 선택적으로 하나 또는 하나 이상의 다음과 같은 성분을 포함 할 수 있다: 공용매, 킬레이트화제, 완충제, 황산화제, 방부제, 살균제, 피부 연화제, 습윤제, 유흘제 및 중점제. 다음과 같이 선택적 구성 요소의 바람직한 양이 설명되어 있다.

	Molar (M) or Rel. w%	
산화방지제(Antioxidant):		
<i>Primary</i>		
부틸레이티드 하이드록시아니솔(Butylated hydroxyanisole, BHA)	0.1-8	
부틸레이티드 하이드록시톨루엔(Butylated hydroxytoluene BHT)	0.1-4	
티몰(Thymol)	0.1-1	
메타비설파이트(Metabisulphite)	1-5mM	
비스설파이트(Bisulphite)	1-5mM	
Thiourea (MW=76.12)	1-10mM	
Monothioglycerol (MW=108.16)	1-20mM	
프로필 갈레이트(Propyl gallate) (MW=212.2)	0.02-0.2	
아스콜베이트(Ascorbate) (MW=175.3 ion)	1-10mM	
팔미틸-아스콜베이트(Palmityl-ascorbate)	0.01-1	
토코페롤-PEG(Tocopherol-PEG)	0.5-5	
<i>Secondary (chelator)</i>		
EDTA (MW=292)	1-10mM	
EGTA (MW=380.35)	1-10mM	
데스페랄(Desferal) (MW=656.79)	0.1-5mM	
<i>Buffer</i>		
아세테이트(Acetate)	30-150mM	
포스페이트(Phosphate)	10-50mM	
트리에탄올아민(Triethanolamine)	30-150mM	

[0112]

*총 지질 양의 비율

[0113]

본 발명의 상기 제형은 pH 3.5 내지 pH 9, pH 4 내지 pH 7.5, 또는 pH 6 내지 pH 7 범위에서 수용액의 pH를 조절하기 위한 완충액을 포함할 수 있다. 예를 들어 완충액은, 아세테이트 완충액, 락테이트 완충액, 포스페이트 완충액, 및 프로피오네이트 완충액을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0114]

본 발명의 상기 제형은 일반적으로 수성 배지에서 제형화된다. 상기 제형은 저급 알콜과 같은, 공용매가 있거나 없이 제형화될 수 있다.

[0115]

"살균제" 또는 "향균"제는 일반적으로 약학적 제형에 세균 수를 감소시키기 위해 추가된다. 살균제의 예로는, 에틸(ethyl) 및 이소프로필 알콜(isopropyl alcohol), 클로르부탄올(chlorbutanol), 벤질 알콜(benzyl alcohol), 클로르벤질 알콜(chlorbenzyl alcohol), 디클로르벤킬알콜(dichlorbenzyl alcohol), 헥사클로로펜(hexachlorophene)을 포함하는 단쇄 알콜이고; 크레졸(cresol), 4-클로로-m-크레졸(4-chloro-m-cresol), p-클로로-m-클로로-자이렌올(p-chloro-m-xyleneol), 디클로로펜(dichlorophene), 헥사클로로펜(hexachlorophene), 프로비돈-이오딘(povidon- iodine)과 같은 폐놀 화합물; 특히 메틸-, 에틸-, 프로필-, 또는 부틸- 파라벤 벤질-파라벤인, 알킬-파라벤과 같은, 파라벤(parabenes); 소르빈산, 벤조산 및 이의 염과 같은, 산; 알코올 염과 같은, 사차 암모늄 구성 요소, 예를 들어, 브로마이드(bromide), 클로라이드(chloride) 또는 브로마이드, 세트리모늄 염과 같은 벤잘코니움 염, 예를 들어, 브로마이드, 폐노도렉시니움 브로마이드(phenododecinium bromide), 세틸피리디니움 클로라이드(cetylpyridinium chloride) 및 다른 염과 같은, 폐노알케시니움 염(phenoalkecinium salts); 더욱이, 폐닐멀큐릭 아세테이트(phenylmercuric acetate), 보레이트(borate), 또는 니트레이트(nitrate), 티오메르살(thiomersal), 클로르헥시딘 또는 글루코네이트, 또는 임의의 생물학적 기원의 항생 화합물 또는 임의의 이의 해당하는 적합한 혼합물과 같은, 수은 화합물이다.

[0116]

"산화방지제"는 예를 들어 부틸레이트 하이드록시아니솔(BHA), 부틸 하이드록시톨루엔(BHT) 및 디-삼차-부틸페놀(LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-51 또는 19, BI-L-239XX, 등), 삼차 부틸하이드로퀴논(TBHQ), 프로필 갈레이트(PG), 1-O-헥실-2,3,5-트리메틸하이드로퀴논(HTHQ); 방향족 아민(디페닐아민, p-알킬티오-o-아니시딘, 에렌디아민 유도체, 카르바졸, 테트라하이드로인데노인돌); 폐놀 및 폐놀산(구아이아콜(guaiacol), 하이드로퀴논, 바닐린, 갈리산 및 이의 에스테르, 프로토카테쿠산, 퀸산, 시링산(syringic

acid), 엘라그산(ellagic acid), 살리실산(salicylic acid), 노르디하이드로구아이아레산(nordihydroguaiaretic acid) (NDGA), 유게놀; 토코페릴-아실레이트(예를 들어, -아세테이트, -라우레이트, 미리스테이트, -팔미테이트-, 올리에이트, 리놀리에이트, 등 또는 y가 다른 적합한 토코페릴-리포에이트). 토코페릴-POE-석시네이트(tocopheryl-POE-succinate)와 같은, 토코페롤(토코페롤 알파, 베타, 감마, 델타를 포함하는) 및 이의 유도체; 트롤록스(trolox) 및 해당 아미드 및 티오카르복스아미드 유사체들(thiocarboxamide analogues); 아스코르브산 및 이의 염, 이소아스코르베이트 (2 또는 3 또는 6)-o-알킬아스코르브산, 아스코르빌 에스테르(예를 들어, 6-o-라우로일, 미리스토일, 팔미토일-, 올레오일, 또는 리놀레오일-L-아스코르브산, 등)이다. 또한 유용한 것은 바람직하게 소디움 비설파이트, 소디움 메타비설파이트, 티우레아와 같은, 산화 화합물; 이디티에이(EDTA), 지디티에이(GDTA), 데스페랄(desferral)과 같은, 첼레이팅 제(chellaing agents); 트랜스페린(transferrin), 락토페린(lactoferrin), 페리틴(ferritin), 시아루로플라스민(cearuloplasmin), 햅토글로비온(haptoglobin), 헤모펙신(heamopexin), 알부민(albumin), 글루코스(glucose), 유비퀴놀(ubiquinol-10)과 같은, 기타 내인성 방어 시스템; 카탈라제, 글루타티온 페록시다아제(glutathione peroxidase)를 포함한, 유사한 활성을 갖는 슈퍼옥사이드 디스뮤타제 및 금속 복합체 및 베타-카로텐, 빌리루빈, 유린산과 같은 보다 덜 복잡한 분자; 플라보노이드(flavonoids) (플라본(flavones), 플라보놀(flavonols), 플라보논(flavonones), 플라노날(flavanonals), 차콘(chacones), 안토시아닌(anthocyanins), N-아세틸시스테인, 메스나(mesna), 글루타티온(glutathione), 씨오히스티딘 유도체(thiohistidine derivatives), 트리아졸(triazoles); 탄닌(tannines), 신남산(cinnamic acid), 하이드록신남산(hydroxycinnamic acids) 및 이의 에스테르(쿠마르산(coumaric acids) 및 에스테르, 카페인산 및 이의 에스테르, 페룰산(ferulic acid), (이소-)클로로겐산(chlorogenic acid), sinapic acid); 향신료 추출물(예를 들어, 클로브, 시나몬, 세이지, 로즈마리, 메이스, 오레가노, 올스파이스, 넷메그); 카르노스산(carnosic acid), 카르노솔(carnosol), 카르솔산(carsolic acid); 로즈마린산(rosmarinic acid), 로즈마리디페놀(rosmaridiphenol), 젠틴신산(gentisic acid), 페룰산(ferulic acid); 아베난스라미드 1 및 2와 같은, 귀리 가루 추출물; 티오에테르(thioethers), 디티오에테르(dithioethers), 셜록사이드(sulphoxides), 테트라알킬티우람 디설피드(tetralkylthiuram disulphides); 피트산(phytic acid), 스테로이드 유도체(예를 들어, U74006F); 트립토판 대사물질(예를 들어, 3-하이드록시키뉴레닌(hydroxykynurenine), 3-하이드록시안트라닐산(hydroxyanthranilic acid), 및 오가노칼코게나이드(organochalcogenides)이다.

[0118]

"증점제"는 약학적 제형의 점도를 증가시키는데 사용되고, 부분적으로 카르복심 에틸- (carboxym ethyl-), 하이드록시에틸-(hydroxyethyl-), 하이드록시프로필-(hydroxypropyl-), 하이드록시프로필메틸-(hydroxypropylmethyl-) 또는 메틸-셀룰로스(methyl-cellulose)를 포함하는, 에테르화된 셀룰로스 유도체와 같은 약학적으로 허용가능한 하이드로필릭 폴리머(hydrophilic polymers); 폴리아크릴레이트(polyacrylates), 폴리메타아크릴레이트(polymethacrylates), 폴리(하이드록시에틸)-, 폴리(하이드록시프로필)-, 폴리(하이드록시프로필메틸)메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴(polyacrylonitrile), 메타알릴-설포네이트(methallyl-sulphonate), 폴리에틸렌(polyethylenes), 폴리옥시에틸렌(polyoxiethylenes), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycols), 폴리에틸렌 글리콜-락ти드(polyethylene glycol-lactide), 폴리에틸렌 글리콜-디아크릴레이트(polyethylene glycol-diacylate), 폴리빈일피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 폴리빈일 알콜(polyvinyl alcohols), 폴리(프로필메타크릴아미드)poly(propylmethacrylamide), 폴리(프로필 퓨마레이트-코-에틸렌 글리콜)poly(propylene fumarate-co-ethylene glycol), 폴록사머(poloxamers), 폴리아스팔타미드(polyaspartamide). (하이드라진 교차-연결hydrazine cross-linked) 하이알루론산(hyaluronic acid), 실리콘(silicone)을 포함하는 합성 하이드로필릭 폴리머; 알긴산염(algicates), 캐나지난(carrageenan), 구아-검(guar-gum), 젤라틴(gelatine), 트래거캔스(tragacanth), (아미드화)펙틴((amidated) pectin), 젠탄(xanthan), 키토산 콜라겐(chitosan collagen), 아가로스(agarose)를 포함하는 천연 검; 혼합물 및 상기의 유도체 또는 이의 코-폴리머(co-polymer) 및/또는 다른 약학적, 또는 적어도 생물학적으로, 허용가능한 폴리머와 같은, 약학적으로 허용가능한 친수성 폴리머로부터 선택될 수 있다.

[0119]

본 발명의 상기 제형은 또한 극성 액상 매체를 포함할 수 있다. 본 발명의 상기 제형은 수성 매체로 투여될 수 있다. 본 발명의 상기 제형은 용액, 혼탁액, 에멀젼, 크림, 로션, 연고, 젤, 스프레이, 필름을 형성하는 용액 또는 라커일 수 있다.

[0120]

일부 실시 태양에서는, 본 발명은 지방산 결핍, 지방산 대사, 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia) 및 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)과 관련된 질환의 치료를 위한 약학적 조성물의 제조에 대하여 전술한 바와 같은 소포성 제형의 사용에 관한 것이다. 일부 실시 태양에서, 본 발명은 지방산 결핍증, 지방산 대사, 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증의 치료를 위한 적어도 하나의 포스포리피드 및 하나의 계면활성제를 포함하는 소포성 제형 또는 약학적 조성물에 관련된 것이고, 상기 제형 또는 약학적 조성물은 피하, 국소 또는 정맥내 전달

을 위해 제형화된 것이다. 상기 계면 활성제는 비이온성일 수 있다.

[0121] 임의의 메카니즘의 활성 또는 임의의 약리론으로 제한하는 것은 아니지만, 본 발명의 제형은 적응성, 변형성 또는 침투성을 특징으로 하는 소포 형상 또는 ESAs를 형성 할 수 있다. 본 발명의 소포 형상은 WO2010/140061호 및 WO2011/022707호에 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0122] 다음의 실시예 및 도면을 참조하여 본 발명을 설명한다:

도 1은 실시예 2의 결과를 보여 주고, 패널(panel)은 다음과 같다

- 대조군 대상자, 미치료. 형광 구성성분이 없다.
- 치료받은 대상자, 여기에서 사진을 조사하여 연골 표면에 집중되어 있고 주변 조직 및 윤활액에는 존재하지 아니하는 것으로 관찰되는 (적색) 형광 소포를 나타낸다.
- 상기 b)와 동일한 부위지만, 여기에서 상기 소포는 흑백 사진으로 보인다.

d. b)+c)와 동일한 부위, DAPI 염색으로 처리한 후 세포의 핵이 드러난다. 세포의 농도에 의해 뼈와 연골을 식별할 수 있고, 윤활액은 단지 제한된 세포함량만을 가지고;

도 2는 무릎 관절에서 도 1의 부위가 취해졌음을 보여 주는 개략적인 다이아그램이며;

도 3은 3개월 간의 치료(n=753, ITT 집단) 후의 WOMAC 강직 부척도 점수(진통제에 대해 조정함)에서 기저로부터의 평균 백분율 변화를 보여 주고;

도 4는 3개월 간의 치료(n=943, ITT 집단) 후의 WOMAC 기능 부척도 점수(진통제에 대해 조정함)에서 기저로부터의 평균 백분율 변화를 보여 주며;

도 5는 CL-033-III-03 연구에서 제형 X(n=472) 및 셀레콕립(n=233)(ITT 집단)으로 3개월간 치료한 후의 WOMAC 통증, 기능 및 강직 부척도 점수(진통제에 대해 조정함)에서 기저로부터의 평균 백분율 변화를 보여 주고;

도 6은 제형 X로 3주에 걸쳐 치료한 후의 통증 및 강직에 대한 평균 VAS 점수를 보여 주며;

도 7은 콜라겐성 물질, 즉 라트의 무릎 관절로부터 취한 인대 구조를 관통하고 차지하는 DIO로 표지된 소포에 대한 사진이고;

도 8은 라트의 무릎 관절로부터 취한 콜라겐성 물질을 차지하고 있는 표지된 소포의 사진을 보여 준다. 뼈는 적색으로 윤곽을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0123] 실시예 1: 예시 제형

[0124] 국소적 도포를 위한 다음의 예시 제형이 아래의 과정에 의해 제조될 수 있다:

[0125] 1. 모든 친유성 부형제를 함유하는 유기상(organic phase)의 제조

[0126] 지질, 계면활성제, 다른 추가적 친유성 부형제를 계량하여 적절한 용기에 첨가한 후 상기 구성성분들을 혼합하여 투명한 용액으로 나타나는 광학적으로 등방성인 상을 제조함으로써 상기 유기상을 제조한다. 혼합 도중에, 상기 유기상을 가열하지만, 온도는 45°C를 초과해서는 아니된다.

[0127] 2. 수상(aqueous phase) 제조

[0128] 비친유성 구성성분 및 용매로서 기능하는 물을 계량하여 용기에 첨가한 후 이들 성분을 혼합하여 투명한 용액을 제조함으로써 상기 수상을 제조한다. 혼합 도중에, 온도가 40°C까지 상승할 것이다.

[0129] 3. 유기상과 수상의 조합에 의한 농축된 중간체의 제조

[0130] 상기 등방성 유기상과 상기 투명한 수상을 적절한 용기 내에서 교반하면서 혼합한다. 상기 혼합 전 및 그 동안에, 양 쪽 상의 온도를 35°C 내지 45°C 사이로 유지해야 한다. 이렇게 얻은 중간체를 40°C에서 기계적으로 균질화한다. 상기 균질화를 시작하기 전에, 제조 용기 내의 압력을 -0.08 MPa까지 낮춘다. 원하는 평균 운반체 크기는 전형적으로 균질화 10분 후에 도달한다.

- [0131] 상기 농축된 중간체 제조 동안에 세 가지 공정 파라미터를 주의깊게 제어해야 한다: 온도, 균질기 순환 속도 (homogeniser circulation velocity), 및 총괄 공정 시간(overall processing time).
- [0132] 4. 농축된 중간체와 희석 완충제의 혼합에 의한 최종 벌크 생성물의 제조
- [0133] 상기 농축된 중간체를 희석 완충제(dilution buffer)로 원하는 최종 농도로 희석한다. 20°C의 혼합 용기 내에서 상기 혼합물을 주의깊게 교반하여 균질화한다.
- [0134] 표 8은 트랜스퍼솜 제형 내의 계면활성제 및 지질, 그리고 다른 부형제의 양을 상기 제형의 총량의 백분율로서 나타낸다.
- [0135] 예시 제형 1
- [0136] 제형 1은 지질로서 스팽고마이엘린(sphingomyelin)(뇌(brain))(47.944 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(42.05 mg/g), 락트산염(lactate) 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(paraben)(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(sodium metabisulfite)(.0500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0137] 예시 제형 2
- [0138] 제형 2는 지질로서 스팽고마이엘린(뇌)(53.750 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(31.250 mg/g), 락트산염(lactate) 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(15.000 mg/g)을 포함한다.
- [0139] 예시 제형 3
- [0140] 제형 3은 지질로서 스팽고마이엘린(뇌)(90.561 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(79.439 mg/g), 락트산염(lactate) 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0141] 예시 제형 4
- [0142] 제형 4는 지질로서 스팽고마이엘린(뇌)(47.944 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(42.056 mg/g), 락트산염(lactate) 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0143] 예시 제형 5
- [0144] 제형 5는 지질로서 스팽고마이엘린 라우로일(sphingomyelin lauroyl)(50.607 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(44.393 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(10.000 mg/g)을 포함한다.
- [0145] 예시 제형 6
- [0146] 제형 6은 지질로서 스팽고마이엘린 라우로일(90.561 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(79.439 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

mg/g)을 포함한다.

[0147] 예시 제형 7

제형 7은 지질로서 스팽고마이엘린 라우로일(49.276 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(79.439 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0149] 예시 제형 8

제형 8은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜 글리세롤(53.750 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(31.250 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 HTHQ(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0151] 예시 제형 9

제형 9는 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜 글리세롤(90.561 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(79.439 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 HTHQ(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDT[Lambda](3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0153] 예시 제형 10

제형 10은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜 글리세롤(41.351 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(48.649 mg/g), 인산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 HTII IQ(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0155] 예시 제형 11

제형 11은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜 글리세롤(47.882 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(37.118 mg/g), 인산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 HTHQ(0.200 mg/g), 글리세롤, 퀼레이트화제로서 EUTA(3,000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0157] 예시 제형 12

제형 12는 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜 글리세롤(95.764 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(74.236 mg/g), 인산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 HTHQ(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0159] 예시 제형 13

제형 13은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜리노시톨(phosphatidyl inositol)(66.676 mg/g), 계면활성제로서 Span 20(24.324 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 I ITI IQ(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(25.000 mg/g)을 포함한다.

[0161] 예시 제형 14

제형 14는 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜리노시톨(62.027 mg/g), 계면활성제로서 Span 20(22.973

mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 HTHQ(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0163] 예시 제형 15

제형 15는 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜리노시톨(124.054 mg/g), 계면활성제로서 Span 20(45.946 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 HTHQ(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(36.510 mg/g)을 포함한다.

[0165] 예시 제형 16

제형 16은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜리노시톨(62.687 mg/g), 계면활성제로서 Span 20(32.313 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 HTHQ(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)을 포함한다.

[0167] 예시 제형 17

제형 17은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딘산(phosphatidic acid)(41.853 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(43.147 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0169] 예시 제형 18

제형 18은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딘산(95.764 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(74.236 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0171] 예시 제형 19

제형 19는 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딘산(47.882 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98 및 Tween 80(37.118 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0173] 예시 제형 20

제형 20은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 포스파티딘산(45.000 mg/g), 계면활성제로서 Span 20 및 Tween 80(45.000 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 EDTA(1.000 mg/g)를 포함한다.

[0175] 예시 제형 21

제형 21은 지질로서 포스파티딜 콜린(31.935 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어(cremophor) 및 Span 20(58.065 mg/g), 락트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 티메로살(thimerosal)(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(15.000 mg/g)을 포함한다.

[0177] 예시 제형 22

제형 22는 지질로서 포스파티딜 콜린(42.500 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어 및 Tween 80(42.500 mg/g), 락트산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 티메로살(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000

mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0179] 예시 제형 23

제형 23은 지질로서 포스파티딜 콜린(38.276 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어(51.724 mg/g), 락트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 티메로살(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(36.510 mg/g)을 포함한다.

[0181] 예시 제형 24

제형 24는 지질로서 포스파티딜 콜린(42.500 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어(42.500 mg/g), 락트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 티메로살(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(15.000 mg/g)을 포함한다.

[0183] 예시 제형 25

제형 25는 지질로서 포스파티딜 콜린(85.000 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어(85.000 mg/g), 락트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 티메로살(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0185] 예시 제형 26

제형 26은 지질로서 포스파티딜 콜린(38.276 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어(51.276 mg/g), 락트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 티메로살(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(1.000 mg/g)를 포함한다.

[0187] 예시 제형 27

제형 27은 지질로서 포스파티딜 콜린(36.429 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어(48.571 mg/g), 락트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 티메로살(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0189] 예시 제형 28

제형 28은 지질로서 포스파티딜 콜린(72.299 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어(97.701 mg/g), 락트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 티메로살(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(15.000 mg/g)을 포함한다.

[0191] 예시 제형 29

제형 29는 지질로서 포스파티딜 에탄올아민(phosphatidyl ethanolamine)(46.250 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(46.250 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 티메로살(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(20.000 mg/g)을 포함한다.

[0193] 예시 제형 30

제형 30은 지질로서 포스파티딜 에탄올아민(38.804 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(46.196 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 티메로살(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트

(0.500 mg/g), 글리세롤(15.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0195] 예시 제형 31

제형 31은 지질로서 포스파티딜 에탄올아민(36.667 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98 및 Tween 80(33.333 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 티메로살(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설 파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0197] 예시 제형 32

제형 32는 지질로서 포스파티딜 글리세롤(23.333 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어 및 Brij 98(66.667 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0199] 예시 제형 33

제형 33은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(45.833 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(41.667 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0201] 예시 제형 34

제형 34는 지질로서 포스파티딜 글리세롤(31.957 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(38.043 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0203] 예시 제형 35

제형 35는 지질로서 포스파티딜 글리세롤(47.143 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(42.857 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDT[Lambda](1.000 mg/g), 및 에탄올(25.000 mg/g)을 포함한다.

[0205] 예시 제형 36

제형 36은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(96.905 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(88.095 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(20.000 mg/g)을 포함한다.

[0207] 예시 제형 37

제형 37은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(31.957 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(38.043 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0209] 예시 제형 38

제형 38은 지질로서 포스파티딜 에탄올아민(35.455 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어(54.545 mg/g), 인산염 완

충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0211] 예시 제형 39

[0212] 제형 39는 지질로서 포스파티딜 에탄올아민(84.457 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어(100.543 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0213] 예시 제형 40

[0214] 제형 40은 지질로서 포스파티딜 에탄올아민(89.048 mg/g), 계면활성제로서 크레모포어(80.952 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0215] 예시 제형 41

[0216] 제형 41은 지질로서 포스파티딜 에탄올아민(41.087 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(48.913 mg/g), 프로피온산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(36.510 mg/g)을 포함한다.

[0217] 예시 제형 42

[0218] 제형 42는 지질로서 포스파티딜 글리세롤(45.280 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(39.720 mg/g), 프로피온산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0219] 예시 제형 43

[0220] 제형 43은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(107.500 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(62.500 mg/g), 프로피온산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0221] 예시 제형 44

[0222] 제형 44는 지질로서 포스파티딜 글리세롤(77.243 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(67.757 mg/g), 프로피온산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0223] 예시 제형 45

[0224] 제형 45는 지질로서 포스파티딜 글리세롤(45.280 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(39.720 mg/g), 프로피온산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0225] 예시 제형 46

제형 46은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(90.561 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(79.439 mg/g), 프로피온산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0227] 예시 제형 47

제형 47은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(47.944 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(42.056 mg/g), 프로피온산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 및 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(10.000 mg/g)을 포함한다.

[0229] 예시 제형 48

제형 48은 지질로서 포스파티딜 세린(phosphatidyl serine)(50.607 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(44.393 mg/g), 인산염 완충제(pH 5.5), 항생제로서 티메라솔(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 킬레이트화제로서 EDTA(1.000 mg/g)를 포함한다.

[0231] 예시 제형 49

제형 49는 지질로서 포스파티딜 세린(107.500 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(62.500 mg/g), 인산염 완충제(pH 5.5), 항생제로서 티메라솔(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0233] 예시 제형 50

제형 50은 지질로서 포스파티딜 세린(47.944 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(42.056 mg/g), 인산염 완충제(pH 5.5), 항생제로서 티메라솔(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0235] 예시 제형 51

제형 51은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(46.364 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(38.636 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(25.000 mg/g)을 포함한다.

[0237] 예시 제형 52

제형 52는 지질로서 포스파티딜 글리세롤(46.364 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(38.636 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(20.000 mg/g)을 포함한다.

[0239] 예시 제형 53

제형 53은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(46.098 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(43.902 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(15.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0241] 예시 제형 54

[0242] 제형 54는 지질로서 포스파티딜 글리세롤(43.537 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(41.463 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0243] 예시 제형 55

[0244] 제형 55는 지질로서 포스파티딜 글리세롤(45.000 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(45.000 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0245] 예시 제형 56

[0246] 제형 56은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(59.492 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(30.508 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0247] 예시 제형 57

[0248] 제형 57은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(39.054 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(45.946 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 및 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0249] 예시 제형 58

[0250] 제형 58은 지질로서 포스파티딜 글리세롤(35.854 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(34.146 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0251] 예시 제형 59

[0252] 제형 59는 지질로서 포스파티딜 콜린(50.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(40.000 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0253] 예시 제형 60

[0254] 제형 60은 지질로서 포스파티딜 콜린(38.571 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(51.429 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0255] 예시 제형 61

[0256] 제형 61은 포스포리피드로서 포스파티딜 콜린(41.954 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.546 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0257] 예시 제형 62

제형 62는 지질로서 포스파티딜 콜린(42.632 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(47.368 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0259] 예시 제형 63

제형 63은 지질로서 포스파티딜 콜린(46.098 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(43.902 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0261] 예시 제형 64

제형 64는 지질로서 포스파티딜 콜린(39.721 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.279 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0263] 예시 제형 65

제형 65는 지질로서 포스파티딜 콜린(44.198 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.802 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0265] 예시 제형 66

제형 66은 지질로서 포스파티딜 콜린(46.453 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(51.047 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0267] 예시 제형 67

제형 67은 지질로서 포스파티딜 콜린(51.221 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(43.779 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0269] 예시 제형 68

제형 68은 지질로서 포스파티딜 콜린(54.167 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(43.333 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0271] 예시 제형 69

[0272] 제형 69는 지질로서 포스파티딜 콜린(66.440 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(23.560 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다. 예시 제형 69는 에멀전(emulsion)이다.

[0273] 예시 제형 70

[0274] 제형 70은 지질로서 포스파티딜 콜린(66.440 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(23.560 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다. 예시 제형 70은 혼탁액(suspension)이다.

[0275] 예시 제형 71

[0276] 제형 71은 지질로서 포스파티딜 콜린(66.440 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(23.560 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0277] 예시 제형 72

[0278] 제형 72는 지질로서 포스파티딜 콜린(40.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.000 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다. 예시 제형 72는 에멀전이다.

[0279] 예시 제형 73

[0280] 제형 73은 지질로서 포스파티딜 콜린(40.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.000 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다. 예시 제형 73은 혼탁액이다.

[0281] 예시 제형 74

[0282] 제형 74는 지질로서 포스파티딜 콜린(40.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.000 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0283] 예시 제형 75

[0284] 제형 75는 지질로서 포스파티딜 콜린(40.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.000 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0285] 예시 제형 76

제형 76은 지질로서 포스파티딜 콜린(40.000 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(50.000 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0287] 예시 제형 77

제형 77은 지질로서 포스파티딜 콜린(40.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.000 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0289] 예시 제형 78

제형 78은 지질로서 포스파티딜 콜린(66.440 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(23.560 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0291] 예시 제형 79

제형 79는 지질로서 포스파티딜 콜린(66.440 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(23.560 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0293] 예시 제형 80

제형 80은 지질로서 포스파티딜 콜린(40.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.000 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5.5), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0295] 예시 제형 81

제형 81은 지질로서 포스파티딜 콜린(40.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.000 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0297] 예시 제형 82

제형 82는 지질로서 포스파티딜 콜린(44.444 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(55.556 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0299] 예시 제형 83

- [0300] 제형 83은 지질로서 포스파티딜 콜린(66.440 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(23.560 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0301] 예시 제형 84
- [0302] 제형 84는 지질로서 포스파티딜 콜린(54.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(36.000 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0303] 예시 제형 85
- [0304] 제형 85는 지질로서 포스파티딜 콜린(50.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(40.000 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0305] 예시 제형 86
- [0306] 제형 86은 지질로서 포스파티딜 콜린(48.611 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(38.889 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BH[Lambda](0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0307] 예시 제형 87
- [0308] 제형 87은 지질로서 포스파티딜 콜린(46.575 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(38.425 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다. 예시 제형 87은 에멀전이다.
- [0309] 예시 제형 88
- [0310] 제형 88은 지질로서 포스파티딜 콜린(46.575 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(38.425 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다. 예시 제형 88은 혼탁액이다.
- [0311] 예시 제형 89
- [0312] 제형 89는 지질로서 포스파티딜 콜린(46.575 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(38.425 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BUT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0313] 예시 제형 90

- [0314] 제형 90은 지질로서 포스파티딜 콜린(50.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(40.000 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0315] 예시 제형 91
- [0316] 제형 91은 지질로서 포스파티딜 콜린(94.444 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(75.556 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0317] 예시 제형 92
- [0318] 제형 92는 지질로서 포스파티딜 콜린(46.712 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(38.288 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0319] 예시 제형 93
- [0320] 제형 93은 지질로서 포스파티딜 콜린(48.889 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(39.111 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0321] 예시 제형 94
- [0322] 제형 94는 지질로서 포스파티딜 콜린(39.721 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.279 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.25 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0323] 예시 제형 95
- [0324] 제형 95는 지질로서 포스파티딜 콜린(90.000 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤, 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.
- [0325] 예시 제형 96
- [0326] 제형 96은 지질로서 포스파티딜 콜린(68.700 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(8.500 mg/g), 인산염 완충제(pH 7.5), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(1.000 mg/g), 및 에탄올(36.51 mg/g)을 포함한다.
- [0327] 예시 제형 97
- [0328] 제형 97은 지질로서 포스파티딜 콜린(71.460 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(4.720 mg/g), 인산염 완충제(pH

7.5), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 글리세롤(50.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(35.000 mg/g)을 포함한다.

[0329] 예시 제형 98

[0330] 제형 98은 지질로서 포스파티딜 콜린(71.460 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(4.720 mg/g), 인산염 완충제(pH 7.8), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 글리세롤(15.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(35.000 mg/g)을 포함한다.

[0331] 예시 제형 99

[0332] 제형 99는 지질로서 포스파티딜 콜린(71.460 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(4.720 mg/g), 인산염 완충제(pH 7.8), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(50.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(15.000 mg/g)을 포함한다.

[0333] 예시 제형 100

[0334] 제형 100은 지질로서 포스파티딜 콜린(71.4600 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(4.720 mg/g), 인산염 완충제(pH 7.5), 항산화제로서 BHA(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(50.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(35.000 mg/g)을 포함한다.

[0335] 예시 제형 101

[0336] 제형 101은 지질로서 포스파티딜 콜린(46.575 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(38.425 mg/g), 인산염 완충제(pH 4), 항산화제로서 BHT(0.500 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.200 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다. 예시 제형 101은 애멸전이다.

[0337] 예시 제형 102

[0338] 제형 102는 지질로서 포스파티딜 콜린(46.575 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(38.425 mg/g), 인산염 완충제(pH 4), 항산화제로서 BHT(0.500 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.200 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다. 예시 제형 102는 혼탁액이다.

[0339] 예시 제형 103

[0340] 제형 103은 지질로서 포스파티딜 콜린(54.643 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(30.357 mg/g), 인산염 완충제(pH 4), 항산화제로서 BHA(0.500 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.200 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0341] 예시 제형 104

[0342] 제형 104는 지질로서 포스파티딜 콜린(39.72 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.279 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.00 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 피부연화제로서 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0343] 예시 제형 105

[0344] 제형 105는 지질로서 포스파티딜 콜린(90.00 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 피부연화제로서 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0345] 예시 제형 106

[0346] 제형 106은 지질로서 포스파티딜 콜린(46.57 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(38.425 mg/g), 인산염 완충제(pH 4), 항산화제로서 BHT(0.500 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.200 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다. 예시 제형 106은 에멀젼으로서 제형화된다.

[0347] 예시 제형 107

[0348] 제형 107은 지질로서 포스파티딜 콜린(46.57 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(38.425 mg/g), 인산염 완충제(pH 4), 항산화제로서 BHT(0.500 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.200 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다. 예시 제형 107은 혼탁액으로서 제형화된다.

[0349] 예시 제형 108

[0350] 제형 108은 지질로서 포스파티딜 콜린(54.64 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(30.357 mg/g), 인산염 완충제(pH 4), 항산화제로서 BHA(0.500 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0351] 예시 제형 109

[0352] 제형 109는 지질로서 포스파티딜 글리세롤 및 리소포스포리피드(46.364 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(38.636 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(25.000 mg/g)을 포함한다.

[0353] 예시 제형 110

[0354] 제형 110은 지질로서 포스파티딜 글리세롤 및 리소포스포리피드(46.364 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(38.636 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 4), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(20.000 mg/g)을 포함한다.

[0355] 예시 제형 111

[0356] 제형 111은 지질로서 포스파티딜 글리세롤 및 리소포스포리피드(46.098 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(43.902 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(15.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0357] 예시 제형 112

[0358] 제형 112는 지질로서 포스파티딜 글리세롤 및 리소포스포리피드(43.537 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(41.463 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0359] 예시 제형 113

[0360] 제형 113은 지질로서 포스파티딜 글리세롤 및 리소포스포리피드(45.000 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(45.000 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0361] 예시 제형 114

[0362] 제형 114는 지질로서 포스파티딜 글리세롤 및 리소포스포리피드(59.492 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(30.508 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0363] 예시 제형 115

[0364] 제형 115는 지질로서 포스파티딜 글리세롤 및 리소포스포리피드(39.054 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(45.946 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0365] 예시 제형 116

[0366] 제형 116은 지질로서 포스파티딜 글리세롤 및 리소포스포리피드(35.854 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(34.146 mg/g), 아세트산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 및 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g)를 포함한다.

[0367] 예시 제형 117

[0368] 제형 117은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(50.000 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(40.000 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0369] 예시 제형 118

[0370] 제형 118은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(38.571 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(51.429 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 퀼레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0371] 예시 제형 119

[0372] 제형 119는 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(41.954 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.546 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0373] 예시 제형 120

[0374] 제형 120은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(42.632 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(47.368 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200

mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0375] 예시 제형 121

제형 121은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(46.098 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(43.902 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0377] 예시 제형 122

제형 122는 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(39.721 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.279 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0379] 예시 제형 123

제형 123은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(44.198 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(50.802 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0381] 예시 제형 124

제형 124는 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(46.453 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(51.047 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0383] 예시 제형 125

제형 125는 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(51.221 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(43.779 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0385] 예시 제형 126

제형 126은 지질로서 포스파티딜 콜린(54.167 mg/g), 계면활성제로서 Tween 80(43.333 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0387] 예시 제형 127

제형 127은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(66.440 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(23.560 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200

mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다. 예시 제형 127은 예멀젼이다.

[0389] 예시 제형 128

제형 128은 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(66.440 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(23.560 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다. 예시 제형 128은 혼탁액이다.

[0391] 예시 제형 129

제형 129는 지질로서 포스파티딜 콜린 및 리소포스포리피드(66.440 mg/g), 계면활성제로서 Brij 98(23.560 mg/g), 인산염 완충제(pH 6.5), 항생제로서 벤질 알콜 또는 파라벤(5.000 mg/g), 항산화제로서 BHT(0.200 mg/g) 및 소듐 메타바이설파이트(0.500 mg/g), 글리세롤(30.000 mg/g), 킬레이트화제로서 EDTA(3.000 mg/g), 및 에탄올(30.000 mg/g)을 포함한다.

[0393] 상기 제형의 구성성분의 정확한 양은 본 발명의 범위를 벗어나지 아니하면서 약간 조절될 수 있다는 점을 이해할 수 있다. 예를 들면, 상기 제형의 각각에서, 항생제의 양은 약 1 mg/g 내지 약 15 mg/g의 범위의 값, 또는 약 5 mg/g 내지 약 12 mg/g, 또는 5.25 mg/g, 6 mg/g, 7 mg/g, 8 mg/g, 9 mg/g, 10 mg/g, 또는 10.25 mg/g이다. 또한, 상기 항생제는 성분들, 예를 들면, 벤질 알콜 및 파라벤(예를 들면, 에틸 및/또는 프로필)의 조합일 수 있다.

[0394] 또한, 예시 제형 1 내지 129는 선택적으로 펙틴, 잔탄검, HPMC 겔, 메틸셀룰로오스 또는 카르보폴(carbopol)과 같은 중점제를 포함할 수 있다.

[0395] 실시예 2

[0396] 본 실험을 6주령 CD® 무모(Hariless) 암컷 라트(Charles River labs)에 대해 수행하였다.

[0397] DIO-표지된 변형가능한 소포를 관절 당 10 mg의 투여량으로 4마리의 무모 라트의 무릎 관절에 도포하였다. 테스트 물품(test article)(무릎 당 10 mg)을 3일간 4시간 간격으로 1일 2-5회 도포하였다. 형광성 물질 DIO + 카르보폴(12.5 mg/g) + 방부제, 항산화제 및 안정화제를 함유하는 소포성 구성성분을 형성하는 대두(soy) 포스파티딜콜린(68.7 mg/g), Tween 80(8.5 mg/g)으로 이루어진 제형을 관절 피부에 도포하였고 건조시켰다. 피부에 기계적 손상을 입히지 않기 위해 주의를 기울였다. 상기 테스트 물품을 최종적으로 도포한 후 동물들을 희생시켰다. 각 동물의 하나의 무릎을 절개하였고 10% 폴리비닐알콜(PVA)을 함유하는 아크리톨 마우팅 미디어(Acrytol Mounting Media)(Leica Inc.) 내에서 급속냉동시켰다. 상기 냉동된 10 μ m 두께의 절편을 영상화하였고 아래에 기재된 바와 같이 DIO 염색 및 활액 소포 밀도를 분석하였다.

[0398] 모든 수집된 관절 조직을 냉동절단하였고(cryo-sectioned) 고정시켰다(그리고 세포 위치 추적을 위해 DAPI로 염색하였다). 상기 영상을 기록하였고 도 1 및 도 2에 본 발명의 제형의 소포가 국소화되었음이 나타나 있다.

[0399] 실시예 3 내지 5

[0400] 무릎에 골관절염을 앓고 있는 환자에 대하여 제형 X(formaulation X)를 사용하여 6번의 임상 시험을 수행하였다. 하나의 효능 측정법은, 관절 강직(joint stiffness) 및 신체적 기능에 대한 환자의 자각(perception)에 있어서 기저(baseline)로부터 본 연구의 끝까지의 변화이었다. CL-033-III-03 및 CL-033-III-06 연구에서, 강직의 중증도를 기술하는 두 가지 단일 항목을 사용하여 관절 강직을 평가하였고, WOMAC(Western Ontario and McMaster Universities) 골관절염 지수(osteoarthritis index (version 3.1))를 사용하여 상기 두 가지 단일 항목을 측정하였다. 모든 6개의 연구에서, 일상 활동을 하는 데 있어서의 난이도를 기술하는 17개의 단일 항목들로 구성된 WOMAC 골관절염 지수(version 3.1)을 사용하여 신체적 기능의 측정을 수행하였다. VAS 또

는 11-포인트 수치 스케일 상에서 각 항목의 등급을 매겼다.

- [0401] CL-033-III-02, CL-033-III-03 및 CL-033-III-06 연구를 통해, 피부에 도포된 제형 X(1일 2회 4.4 g 또는 2.2 g) 또는 12주 동안 투여된 트랜스퍼솜 젤 내의 케토프로펜(ketoprofen)의 효능 및 안전성을 검사하였다. CL-033-III-03은 12주 동안의 셀레콕십(celecoxib)(1일 2회 100 mg)과 함께 제형 X(1일 2회 4.4 g 또는 2.2 g), 경구 플라시보(oral placebo) 또는 트랜스퍼솜 젤 내의 케토프로펜을 비교하는 활성-제어 연구이었다.
- [0402] CL-033-II-03, CL-033-III-04 및 CL-033-III-05 연구는 제형 X의 병용 치료에 대한 추가적인 효능 및 안전성 데이터를 제공하였다. CL-033-II-03 연구를 통해, 셀레콕십(1일 2회 100 mg) 또는 경구 플라시보와 병용한 제형 X(1일 2회 4.8 g) 대 트랜스퍼솜 젤 내의 케토프로펜의 12주 간의 치료를 비교하였다. CL-033-III-05 연구는 CL-033-III-04 이중맹검 연구의 52주간에 걸친 연장이었고, 여기에서 환자들은 경구 나프록센(naproxen)(1일 2회 500 mg)과 병용한 제형 X 4.95 g 대 트랜스퍼솜 젤 내 케토프로펜과 경구 플라시보로 치료받았다.
- [0403] 본 명세서에 보고된 효능 산출은 제형 X 만을 처방받은 943명의 환자에 집중하였다.
- [0404] "제형 X"는 아래에 기재된 바와 같고, 전술한 예시 제형 96에 따른 것이다:
- | [0405] 상품명 | 농도[mg/g] |
|---------------------------------|----------|
| [0406] 대두 포스파티딜콜린 | 68.70 |
| [0407] 폴리소르베이트 80 | 8.50 |
| [0408] 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT) | 0.20 |
| [0409] 디소듐 에데테이트 | 1.00 |
| [0410] 메틸 파라벤 | 2.50 |
| [0411] 에틸 파라벤 | 2.50 |
| [0412] 글리세롤 | 30.00 |
| [0413] 소듐 하이드록사이드 | 6.30 |
| [0414] 디소듐 하이도로젠포스페이트 도데카하이드레이트 | 7.55 |
| [0415] 소듐 디하이드로젠포스페이트 디하이드레이트 | 0.61 |
| [0416] 카르보폴 | 12.50 |
| [0417] 리날룰(linalool) | 1.00 |
| [0418] 에탄올(96%) | 36.51 |
| [0419] 벤질 알콜 | 5.25 |
| [0420] 정제수 | 816.38 |
| [0421] 소듐 메타바이설파이트 | 0.50 |
- [0422] 실시예 3
- [0423] CL-033-III-03 및 CL-033-III-06 연구에서, 기저로부터 제형 X 단독으로 3개월 치료 기간 종료시까지의 관절 강직의 차이를 측정하였다. 관절 강직 등급이 753명의 환자에서 43.8%까지 향상되었다(도 3)(CSR CL-033-III-03; CSR CL-033-III-06).
- [0424] 제형 X 단독에 대한 평가를 하는 임상 시험에서 3개월 치료 기간의 종료시에, 42.3%까지의 신체적 기능의 향상이 943명의 환자에서 관찰되었다(도 4)(CSR CL-033-III-02; Conaghan et al. 2012; Rother et al. 2012a). EURO QoL을 사용하여 평가한 삶의 질은 CL-033-III-02 연구에서 제형 X로 치료받은 환자의 거의 40%에서 향상되었다.
- [0425] CL-033-II-03 연구에서 6주 치료 기간의 종료시에 제형 X 단독 및 셀레콕십과의 병용에 대해 신체적 기능이 향상되었다고 보고되었다: 제형 X 단독에 대해 10.2% 향상 대 제형 X/셀레콕십($p=0.01$)에 대해 16.6% 향상 및 트

랜스퍼솜 젤 내의 국소적 케토프로펜($p=0.077$)에 대해 14.6% 향상.

[0426] CL-033-III-04 연구에서, 제형 X/나프록센 암(naproxen arm) 및 제형 X/플라시보 암(placebo arm) 모두 3개월 후에 신체적 기능이 향상되었고(각각 41.8% 및 29.9%)(CSR CL-033-III-05), 이는 CL-033-III-05 연구(트랜스퍼솜 젤[$p=0.05$] 내의 국소적 케토프로펜에 대해 42.3% 대 8.6%)에서 52주간의 치료 후에도 유지되었다(CSR CL-033-III-04).

실시예 4

[0428] 통증, 관절 활동성(joint mobility) 및 신체적 기능의 결과를 CL-033-III-03 연구에서 비교하였다. 셀레콕십(Celebrex®)은 OA의 통증을 줄이는 것으로 알려져 있고, 본 연구에서 적절한 활성 비교물질(active comparator)로 간주되었으며, 바이어스(bias)를 위해 제어하였고 제형 X의 치료 효과를 비교하기 위한 기준을 제공하였다. CL-033-III-03 연구에서, 6주간 셀레콕십(1일 2회 100 mg), 플라시보 또는 활성 비교물질(디클로페낙)으로 치료하는 것으로 환자들을 분배하였다(McKenna et al. 2001).

[0429] CL-033-III-03 연구에서 3개월 치료 기간의 종료시에, 제형 X는 관절 통증의 감소(39.8%까지) 및 관절 강직의 감소(35.9%까지), 그리고 신체적 기능의 향상(37.0%까지)을 보였고, 이는 경구 셀레콕십의 효과(각각 40.4%, 37.9% 및 38.2%)에 필적할만 하였다(도 5)(CSR CL-033-III-03); Conaghan et al. 2012). 제형 X를 사용하여 달성한 통증의 감소는 경구 셀레콕십에 비하여 통계적으로 열등하지 아니하였고, 경구 플라시보에 비하여는 셀레콕십의 경우와 유사하게 우위를 보였다(표 1). 이러한 제형 X에 대한 반응 속도는 Bosen et al.(1999)에 의한 대규모 이중맹검, 플라시보-제어 연구에서의 12주간 경구 셀레콕십으로 치료(WOMAC 통증, 기능 및 강직에서의 퍼센트 감소는 각각 약 30%, 26% 및 26%이었다[추정된 데이터])받은 환자들에 대해 보고된 바와 비교할 만하다. 이러한 결과는 CL-033-III-03 연구에서의 제형 X에 대한 효능 데이터와 공개된 셀레콕십 데이터 간의 일관성을 입증한다.

표 3

[0430] CL-033-III-03 연구에서 제형 X를 사용한 3개월 간의 치료 후의 WPMAC 통증 및 기능에 대한 효과 크기(effect size)(Mann-Whitney estimator)에 대한 확증적 분석. 우수함(superiority)에 대하여 미리특정된 기준(pre-specified benchmark)은 $MW>0.5$ 이었다. $MW=0.4$ 의 미리특정된 더 낮은 동등성 범위(equivalence margin)을 사용한 탐색(exploratory) 및 즉석(ad hoc) 분석에서 통증 및 기능에 대하여

비열위성(non-inferiority) 대 셀레콕십을 시험하였다.

	2.2 g 제형 X (n=238)	4.4 g 제형 X (n=234)	경구 셀레콕십 100 mg b.i.d. (n=233)	셀레콕십에 대응하는 경구 플라시보 (n=227)
WOMAC 통증 부척도 점수(subscale score)				
효과크기 대 경구 플라시보	MW=0.6006 LB: 0.5404 **p=0.0001	MW=0.5779 LB: 0.5176 *p=0.0019	MW=0.5873 LB: 0.5268 *p=0.0006	-
효과크기 대 경구 셀레콕십	MW=0.5101 LB: 0.4506 **p=0.3526	MW=0.4897 LB: 0.4299 **p=0.6504	-	-
WOMAC 기능 부척도 점수				
효과크기 대 경구 플라시보	MW=0.6054 LB: 0.5452 *p<0.0001	MW=0.5788 LB: 0.5184 *p=0.0017	MW=0.5949 LB: 0.5344 *p=0.0002	-
효과크기 대 경구 셀레콕십	MW=0.5062 LB: 0.4467 **p=0.4076	MW=0.4829 LB: 0.4232 **p=0.7388	-	-

[0431] LB, 신뢰구간의 하부 경계(lower boundary); MW, 만-휘트니 추정자(Mann-Whitney estimator); SD, 표준편차;

WOMAC, 서부 온타리오 및 맥마스터 대학교(Western Ontario and McMaster Universities)

- [0432] 일방(one-sided) 98.75% 신뢰구간에 기초한 윌콕슨-만-휘트니 U 검정(Wilcoxon-Mann-Whitney U test)을 사용하여 *p-값을 계산함
- [0433] **p-값은 우수성에 대한 검정을 나타냄.

[0434] 실시예 5

[0435] 5개의 임상 연구(CL-033-II-03; CL-033-III-02; CL-033-III-03; CL-033-III-04; CL-033-III-06)에서 WOMAC 골관절염 지수 통증 및 기능 부척도(WOMAC Osteoarthritis Index pain and function subscales)의 기저로부터의 변화에 대한 메타분석(meta-analysis) 결과는 임상 시험에서 제형 X에 의해 나타난 치료 효과가, OA의 중재시행 (interventional trial)에서 보고된 플라시보 반응에 기인한 것뿐이 아니라(Zhang et al. 2010), OA 환자에 대한 결과에서 진정한 향상이 있음을 암시한다.

[0436] 각 연구에서 WOMAC 골관절염 지수 통증 및 기능의 기저로부터의 변화를 0-100 척도로 표준화하였다. 결과적인 전-후(pre-post) 효과크기(ES)를 다양한 시각에서의 WOMAC 통증 부척도 점수의 기저로부터의 변화의 표준화된 차이로서 계산하였다. 상기 결과를, 198개의 무작위 OA 시험의 메타분석에서의 플라시보 반응의 결정요인(determinant)을 검사한 Zhang et al.(2010)에 의한 연구 데이터와 비교하였다.

표 4

[0437] 제형 X로 6주간 치료한 후에 WOMAC 통증 및 기능에 대해 적용된 표준화된 차이 및 95% CI(신뢰구간)에 의해 평가된 각 연구 및 이들의 메타분석의 효과크기(ITT 분석, LOCF)

	표준 차이(standard difference)	95% CI	N1/N2
통증			
조합된 제형 X 군(combined formulation X groups)			
CL-033-II-03	0.6	0.42-0.77	126/126
CL-033-III-02	1.28	1.13-1.42	190/190
CL-033-III-03	1.03	0.94-1.13	472/472
CL-033-III-04	1.08	0.92-1.23	162/162
CL-033-III-06	1.06	0.94-1.18	281/281
조합된 제형 X 연구(combined formulation X studies (Hedges-Olkin))	1.04	0.98-1.09	1231/1231
메타분석(Zhang et al.)			
모두 플라시보	0.54	0.49-0.6	
국소적 플라시보	0.63	0.47-0.8	
기능			
조합된 제형 X 군			
CL-033-II-03	0.64	0.46-0.82	127/127
CL-033-III-02	0.88	0.73-1.02	185/185
CL-033-III-03	0.97	0.87-1.11	472/472
CL-033-III-04	0.95	0.89-1.13	162/162
CL-033-III-06	1.01	0.87-0.93	281/281
조합된 제형 X 연구(Hedges-Olkin)	0.93	0.87-0.93	1061/1061
메타분석(Zhang et al.)			
모두 플라시보	0.49	0.44-0.54	

[0438] 플레이 설계(flare design)(ES: 1.00 [95% CI: 0.93-1.07])를 사용한 연구에서, 및 높거나(ES: 1.08 [95% CI: 1.00-1.17]) 낮은 기저 통증 중증도(ES: 1.03 [95% CI: 0.95-1.11])를 가지는 환자들에서 제형 X의 연구에서 통증 경감에 대한 더 높은 ES 대 Zhang et al.의 데이터(2010)를 보고하였다. 이러한 데이터와, 제형 X에 대한

ES의 크기는 이의 효과가 단지 플라시보 반응에만에 의한 것은 아닐 것이라는 점을 입증한다.

[0439] 실시예 6

[0440] 매일의 일상적인 설정(daily routine setting)에서 관절염 환자에 의해 사용되었을 때의 제형 X의 효과를 평가하고, 및 상기 제형의 이점 및 기여에 대한 관점을 이해하기 위하여 고령자 집단에서 조사를 수행하였다.

[0441] 전체적으로, 지수 관절(index joint)에 대한 제형 X를 시험하기 위하여 390명의 OA 환자를 모집하였다. 기저 특성(baseline characteristics)은, 이것이 OA 환자에 대해 상당한 표준 집단이었다는 것을 나타내었다. 응답자의 평균 연령은 65세였고, 85%는 동시이환 상태(comorbid conditions)이었으며 83%는 하나 이상의 관절에 OA를 가진 것으로 보고되었다. 390명의 등록된 대상자로부터, 177명의 대상자 집단이 3주간의 제형 X 치료를 마쳤다. 이 군 중에서, 평균 기저 통증은 6.85였고 평균 기저 강직은 5.29였으며, 양자 모두 10-점 시각적 아날로그 척도(10-point Visual Analogue Scale (VAS))를 사용하여 측정하였다.

[0442] 등록된 390명의 대상자 집단에서, 334명은 적어도 1회 제형 X를 사용하였고, 1주, 2주 및 3주 후에는 각각 333명, 248명 및 177명의 대상자가 여전히 제형 X를 사용하였다. 부작용(추후 논의됨) 및 2개 튜브의 제형 X 젤의 사용 종료를 포함하는, 다양한 이유로 치료를 중단하였다.

[0443] 대상자들에게 하나의 지수 관절에만 젤을 사용하도록 요청했음에도 불구하고, 172명(51.5%)이 하나 이상의 관절에 상기 젤을 사용하였다고 보고하였다. 치료된 관절들이 표 5에 열거되어 있다.

표 5

제형 X로 치료된 관절

무릎, n(%)	팔꿈치, n(%)	손목, n(%)	어깨, n(%)	발목, n(%)	손가락, n(%)	기타, n(%)
222(66.5)	21(6.3)	57(17.1)	59(17.7)	35(10.5)	91(27.2)	87(26.0)

[0445] 전체 집단 중에서, 평균 기저 통증은 6.92였고 평균 기저 강직은 5.15였다. 이러한 값들은 3주간의 치료(통증 6.85 및 강직 5.29)를 완료한 대상자들의 기저값과 유사하였고, 이는 3주간의 치료를 받은 자들이 전체 데이터 집합을 대표하며 3주간의 치료를 받은 대상자들의 부집합(subset)에서 통증 및 강직에 대한 제형 X의 효과를 평가할 기회를 제공하였다는 점을 의미한다.

[0446] 3주간의 치료를 통해 2.13(31.1%)의 평균 통증 점수 감소 및 1.52(28.7%)의 평균 강직 향상을 관찰하였다(도 6).

[0447] 응답자(responders) 분석

[0448] 제형 X로 3주간 치료한 후, 대상자의 73.4% 및 57.1%가 각각 그들의 지수 관절에서 1점 이상 또는 2점 이상 향상되었다고 보고하였고, 대상자의 64.8% 및 46.1%가 각각 그들의 지수 관절에서 1점 이상 또는 2점 이상 향상되었다고 보고하였다.

[0449] 언제 최초로 이로운 효과를 보기 시작했는지에 대해 보고한 환자가 거의 없었지만, 과반수 이상(52.8%)이 치료 한지 1주 후에 1점 이상의 향상이 있었다고 보고하였다.

[0450] 시작 통증(starting pain)의 수준에 따른 반응에 대한 분석에 의하면, 통증에 있어서 대부분의 두드러진 향상이 기저에서 중간 또는 높은 통증을 가진 대상자들에서 관찰되었다(표 6).

표 6

[0451]

기저 통증에 따른 효과 분석

시작 통증	평균 시작 통증 점수	대상자 없음	3주후 평균 변화	시작 통증의 %로서의 평균 변화
1-4	3.64	28	0.39	10.7
5-7	5.89	65	1.89	32.1
8-10	8.59	84	2.89	33.6

[0452]

상기 제형에 대한 피드백 연구에서, 응답자의 97%는 통증에 대한 효과에 있어서 상기 제형 X가 다른 제품과 동등하거나 더 좋다고 보고했고, 74%는 상기 제형 X가 약간 또는 훨씬 더 좋다고 보고하였다(표 7). 유사하게, 강직에 관하여, 99%는 상기 제형 X가 다른 OA 제품들과 동등하거나 더 좋다고 보고하였고, 67%는 상기 제형 X가 약간 또는 훨씬 더 좋다고 보고하였다.

[0453]

총괄적으로, 응답자의 94%는 제형 X가 다른 제품과 동등하거나 더 견딜만하다고 보고하였고, 응답자의 반수 이상은 상기 제형 X가 약간 또는 훨씬 더 좋다고 보고하였다. 응답자들에게 다른 제품과 비교하여 제형 X의 사용의 편의성에 대해 질문한 결과 유사한 패턴이 관찰되었고, 단지 8%만이 상기 제형이 다른 제품보다 불편하였다고 보고하였다.

표 7

[0454]

다른 OA 제품들과 비교한 제형 X에 대한 응답자의 견해

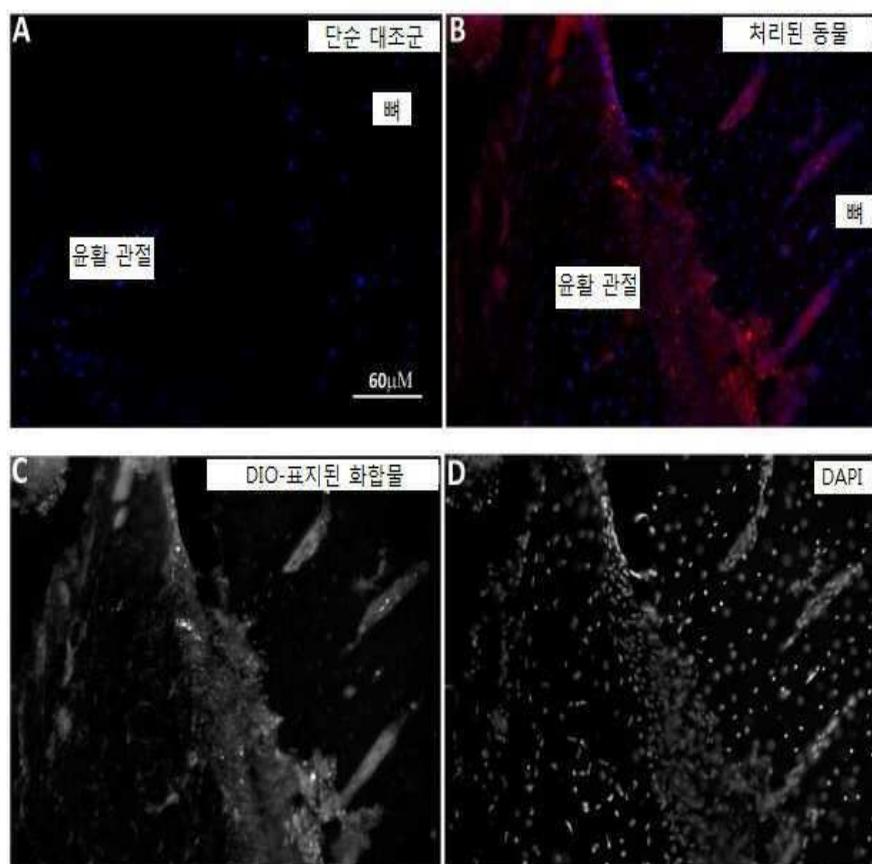
	통증 n(%)	강직 n(%)	부작용 n(%)	상용 편의성 (125/177), n(%)
더 나쁨(worse)	4 (3)	1 (1)	6 (6)	10 (8)
동등(equal)	31 (24)	40 (32)	44 (41)	53 (42)
약간 더 좋음(sightly better)	52 (40)	45 (36)	17 (16)	26 (21)
훨씬 더 좋음(much better)	44 (34)	38 (31)	41 (38)	36 (29)

[0455]

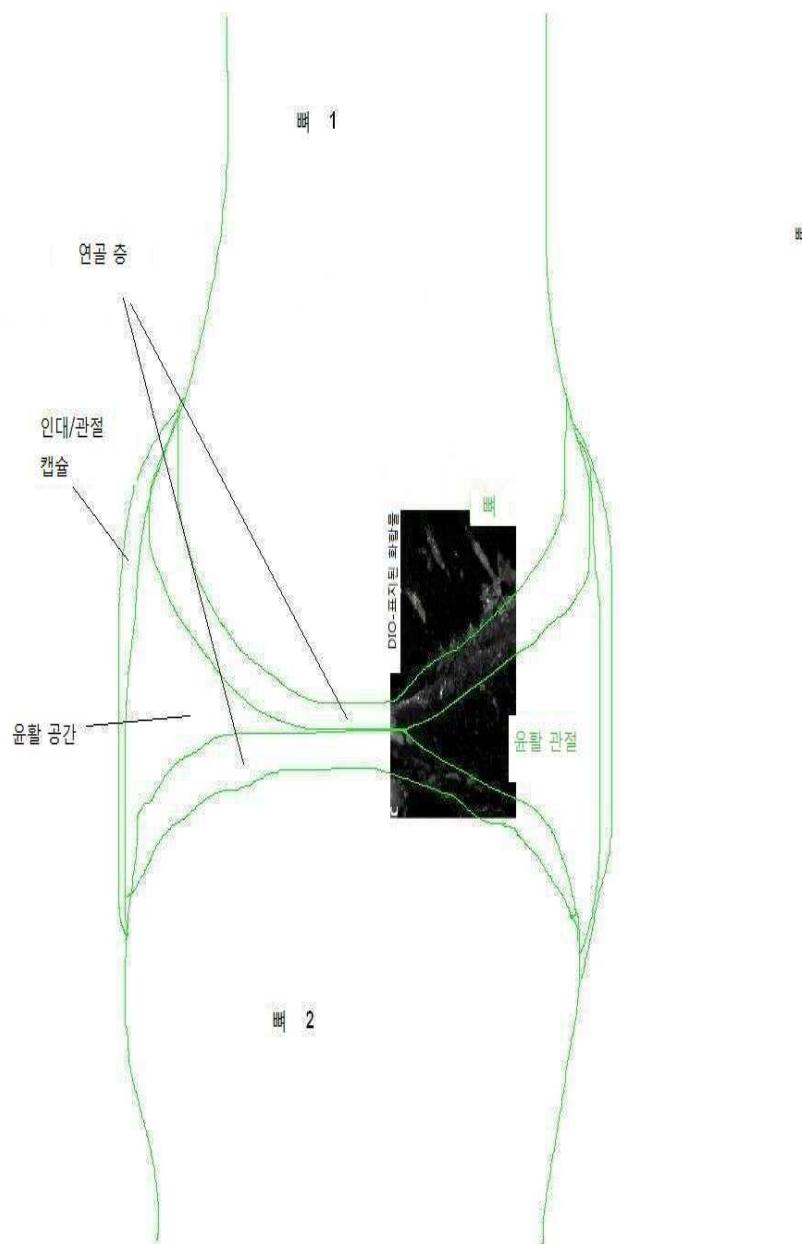
본 관찰적 연구에서의 긍정적인 발견들은, 본 발명의 혁신적인 무약물 치료가 OA와 관련된 통증 및 강직의 치료에 대해 효능이 있고 잘 참을만 하다는 점을 보여주는 제형 X에 대한 임상 시험의 결과를 강화한다. 또한, 제형 X의 이점은 상기 제품을 사용한 대상자들에 의해 보고된 환자의 높은 만족에 반영된다. 제형 X가 활성 약학적 성분 없이도 OA 증상을 향상시키기 때문에, 상기 제형 X는 이러한 병태의 관리에 대한 현실적인 돌파구를 제공하고, 따라서 동시이환 상태 및 수반되는 약물 사용이 널리 퍼져 있는 집단에서 신뢰성 있게 사용될 수 있게 한다.

도면

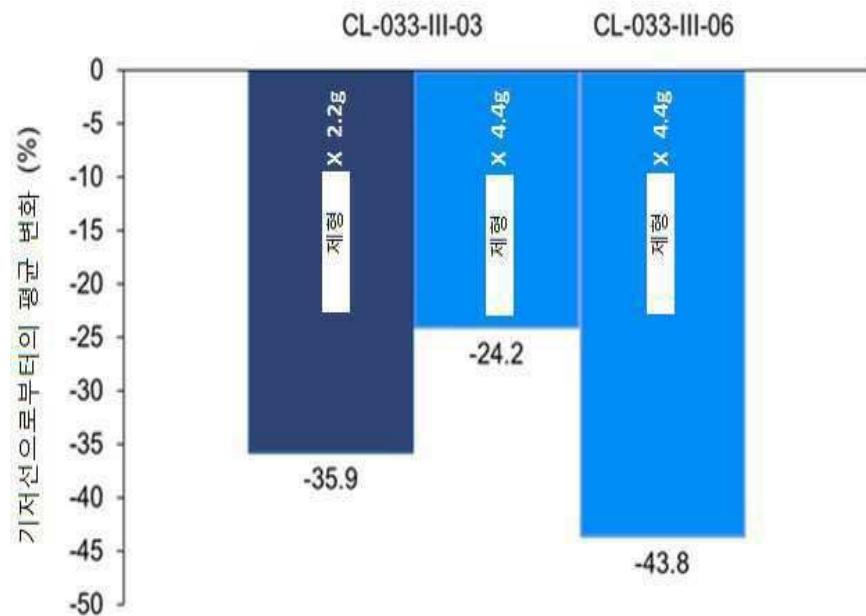
도면1



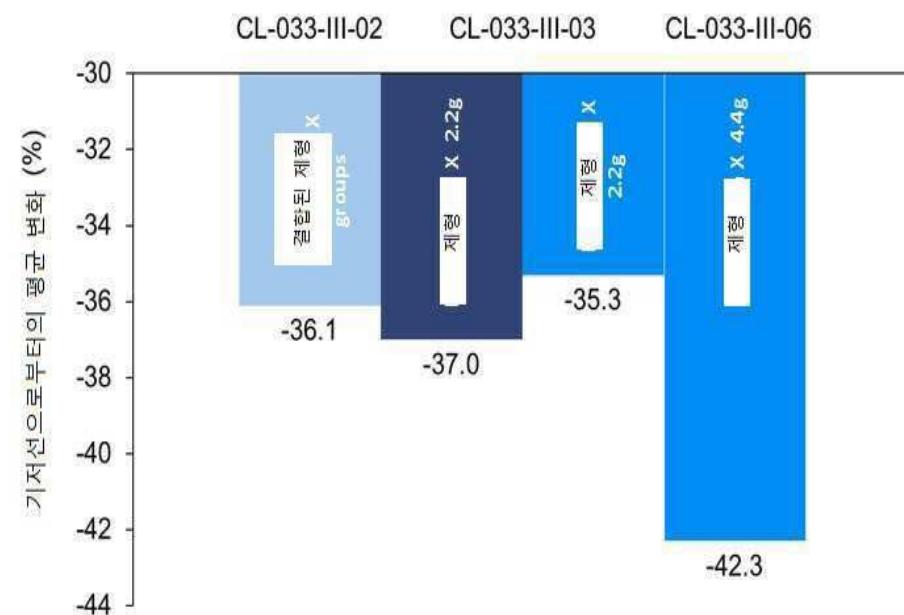
도면2



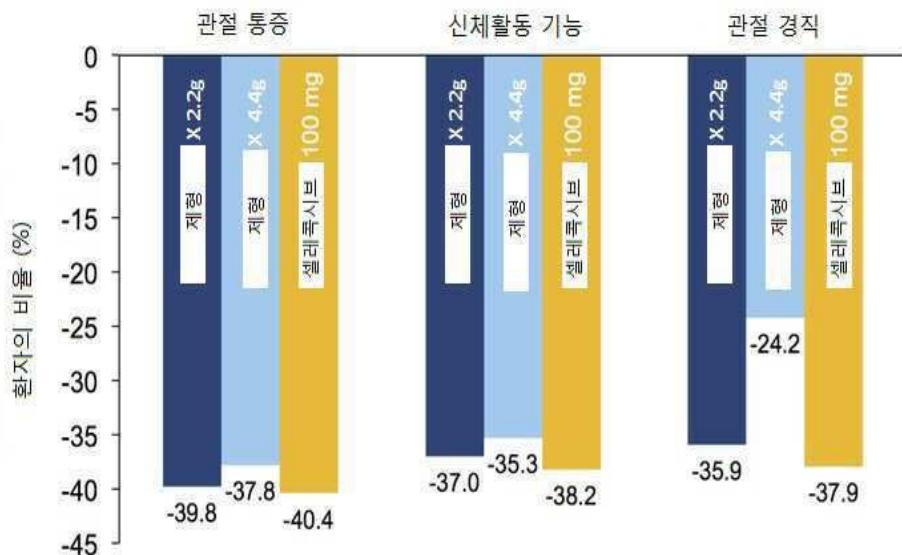
도면3



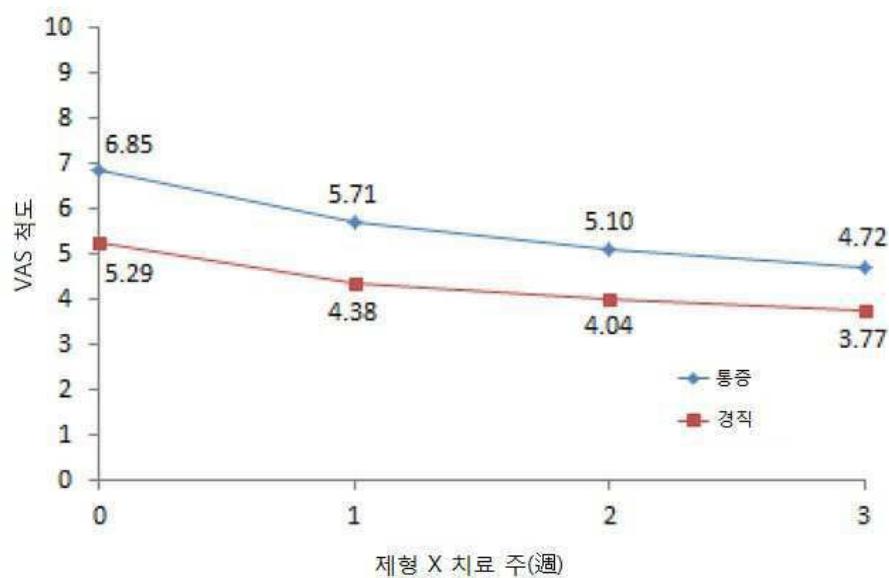
도면4



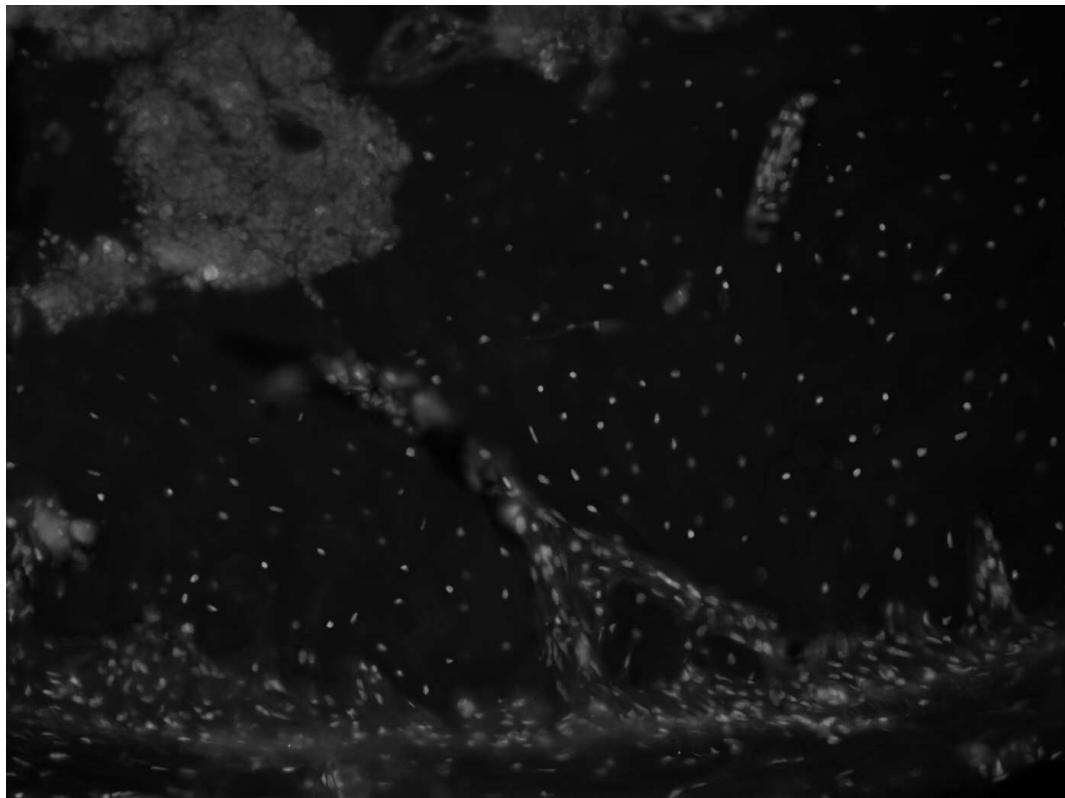
도면5



도면6



도면7



도면8

