



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0021509
(43) 공개일자 2015년03월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 33/04 (2006.01) A61K 33/06 (2006.01)
A61M 5/00 (2006.01) C01B 17/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7033920
- (22) 출원일자(국제) 2013년06월12일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년12월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/045395
- (87) 국제공개번호 WO 2013/188528
국제공개일자 2013년12월19일
- (30) 우선권주장
61/659,311 2012년06월13일 미국(US)
61/798,043 2013년03월15일 미국(US)

- (71) 출원인
프레드 헛친슨 쉐서 리서치 센터
미국 워싱턴 98109, 시애틀, 1100 페어뷰 애버뉴
엔.,
- (72) 발명자
로스, 마크 비.
미국, 워싱턴 98103, 시애틀, 508 노스 보든 플레이스
모리슨, 마이클 엘.
미국, 워싱턴 98199, 시애틀, 3239 31번 애비뉴
웨스트
이와타, 아키코
미국, 워싱턴 98115, 시애틀, 6825 37번 애비뉴
노스이스트
- (74) 대리인
손민

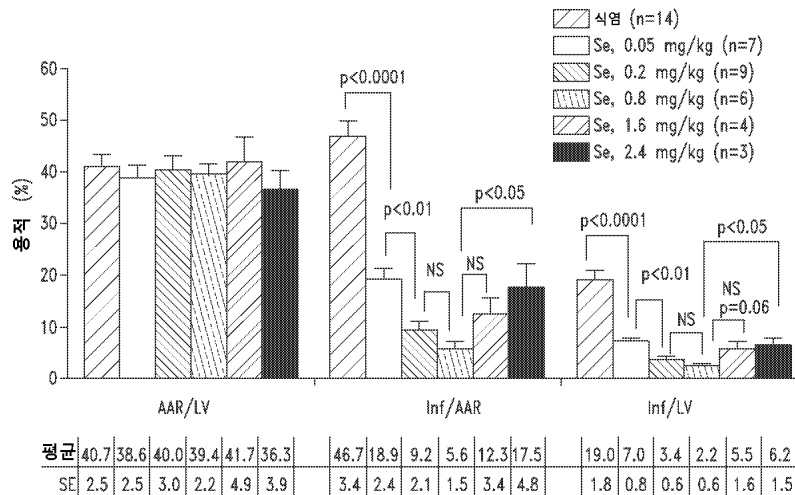
전체 청구항 수 : 총 101 항

(54) 발명의 명칭 칼코게나이드를 포함하는 조성물 및 관련 방법

(57) 요약

본 발명은 환원 형태의 칼코게나이드를 포함하는 조성물 및 환원 형태의 칼코게나이드를 포함하는 조성물을 제조하는 관련방법, 환원 형태의 칼코게나이드를 대상체에 전달하는 장치는 물론, 환원 형태의 칼코게나이드를 포함하는 조성물을 사용하여 손상 및 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법으로서, 대부분의 환원제를 산화시키고 대부분의 칼코젠을 환원시키는데 충분한 조건 및 시간동안 감소된 산소 환경에서 칼코젠 또는 칼코젠의 산 및 환원제를 혼합함으로써, 환원 형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 생산하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 칼코젠이 황 또는 셀레늄인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 칼코젠의 산이 아셀렌산, 아셀렌산 나트륨 또는 원소 셀레늄인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환원제가 약 0.4 V 또는 그 미만의 환원전위(E°)를 갖는 방법,

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환원제가 수소화 붕소 나트륨(NaBH_4)인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환원제 대 칼코젠 또는 칼코젠의 산의 몰비는 약 5:1 내지 약 0.5:1인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 환원제 대 칼코젠 또는 칼코젠의 산의 몰비는 약 2:1인 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 환원제가 수소화 붕소 나트륨이고, 상기 칼코젠이 황 또는 셀레늄이고, 상기 칼코젠의 산이 아셀렌산인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 환원제가 수소화 붕소 나트륨이고, 상기 칼코젠이 셀레늄이고, 수소화 붕소 나트륨 대 셀레늄의 상기 몰비가 약 2:1인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 셀레늄이 약 1 mM 내지 1M (79 mg/L 내지 79 g/L)의 양으로 존재하는 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 수소화 붕소 나트륨이 1M 수용액으로 존재하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 산소 불함유 환경에서 수행되는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 질소 하에 수행되는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 질소가 상기 감소된 산소 환경에 관류되는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 질소가 약 100 cc/분의 속도로 관류되는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 감소된 산소 환경이 산소 불함유 환경을 갖는 용기인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 용기가 튜브 또는 바이알인 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 용기가 밀폐가능한 주입 포트인 방법,

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 용기가 고무 격막을 포함하는 밀봉가능한 튜브, 예를 들면 헹게이트 튜브인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 튜브 내부 및 외부로의 질소의 관류는 격막을 통과하는 두 개의 니들을 통해 일어나며, 여기서 두개의 니들중의 하나는 튜브내로 질소를 운반하는 포트로서 사용되며, 두 개의 니들 중 두번째는 튜브중에서 질소를 제거하는데 사용되는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조건이 대략 실온의 온도를 포함하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시간 경과후에 혼합물을 가열시킴을 추가로 포함하는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시간은 혼합물 용액이 가시적으로 맑게 보일 때 끝나는 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 가열은 임의의 관찰된 기포형성이 멈출 때까지 계속하는 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가열 후에 상기 혼합물을 냉각하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 냉각은 혼합물을 얼음위에 놓고 수행하는 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 냉각은 봉산 나트륨이 혼합물 용액으로부터 침전할 때까지 계속되는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 혼합물 용액을 원심분리하여 침전된 봉산 나트륨으로부터 상청액을 분리한 다음 상기 상청액을 제거함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 상청액이 상기 환원된 칼코게나이드를 포함하는 상기 안정한 조성물을 포함하는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼코게나이드의 적어도 90%가 적어도 1 시간 동안 환원형태로 존재하는 방법.

청구항 31

제8항에 있어서, 상기 혼합물을 산으로 산성화시킨 다음 셀렌화 수소 기체를 용액을 통해 기포형성시킴을 추가로 포함하며, 여기서 산은 환원성이고 비휘발성이며, 상기 용액은 3.9 이상의 pH를 갖는 방법

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 산이 아인산이고 상기 용액이 인산염 완충 식염수 (PBS)인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환원형태의 칼코게나이드가 -2가 산화상태에 있는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환원형태의 칼코게나이드가 H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$ 또는 HSe^- 음이온인 방법.

청구항 35

환원된 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법으로서, 광물유 또는 테트라하이드로푸란 (THF)를 포함하는 용액 중에 원소 셀레늄(Se) 또는 황(S) 및 수소화 나트륨을 혼합하여, 소듐 하이드로셀레나이드 또는 소듐 셀파이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조함을 포함하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 혼합물 용액에 물을 첨가하여 수소화 나트륨을 제거함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 용액이 광물유를 포함하고, 여기서 상기 방법이 혼합물 용액의 수성상을 제거함을 포함하며, 상기 환원된 칼코게나이드는 상기 수성상으로 존재하는 방법.

청구항 38

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 용액이 THF를 포함하고, 여기서 상기 방법이 상기 혼합물 용액을 약 70°C에서 비등시켜 상기 THF를 제거함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 39

환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물로서, 상기 조성물 중에 상기 칼코게나이드의 적어도 90%가 대략 실온에서 저장하였을 때 적어도 1 시간 동안 환원형태로 존재하는 안정한 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 안정한 조성물.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 환원형태의 칼코게나이드는 -2가 산화상태에 있는 칼코젠을 포함하고, 상기 환원형태의 칼코게나이드가 임의로 H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$ 또는 HSe^- 음이온인 안정한 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정한 조성물이 환원제, 등장화제, 안정화제, 계면활성제, 리코프로텍턴트(lycoprotectant), 폴리올, 항산화제 또는 보존제 중의 하나 이상을 추가로 포함하는 안정한 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 원소 칼코겐이 셀레늄 또는 황인 안정한 조성물.

청구항 45

제39항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안정한 조성물이 용매를 추가로 포함하는 안정한 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 용매가 물인 안정한 조성물.

청구항 47

산소 불투과성 용기를 포함하는, 환원형태로 화합물을 유지시키기 위한 장치.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 용기가 유리인 장치.

청구항 49

제47항에 있어서, 상기 용기의 벽이 산소 불투과성 고분자를 포함하는 장치.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 고분자가 실리콘 고무, 천연 고무, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 폴리스티렌(PS), 폴리에틸렌(PE), 폴리카르보네이트(PC), 폴리비닐 아세테이트(PVAc), 비축정성 폴리에틸렌 테레프탈레이트(APET), 폴리비닐 클로라이드(PVC), 나일론 6 (Ny6), 폴리비닐플루오라이드 (PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드(PVdC), 폴리아세토니트릴(PAN), 에틸렌비닐알코올 (EVOH) 및 폴리비닐 알코올(PVA)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 장치.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 상기 고분자의 산소 투과계수는 10^{-10} [$\text{cm}^3(\text{STP})/\text{cm}/(\text{cm}^2\text{sPa})$] 미만인 장치.

청구항 52

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기의 벽이 하나 이상의 산소 불투과성 고분자의 다층을 포함하는 장치.

청구항 53

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기가 폐쇄가능한 주입포트를 포함하는 장치.

청구항 54

제47항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기가 두개 이상의 폐쇄가능한 주입 포트를 포함하는 장치.

청구항 55

제47항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기가 병, 백, 튜브, 바이얼 또는 주사기인 장치.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 장치가 정맥내 백 또는 주사기인 장치.

청구항 57

제47항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기가 고무격막을 포함하는 밀봉가능한 튜브, 예를 들면 형 게이트 튜브인 장치.

청구항 58

제47항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 폐쇄가능한 주입 포트를 통하여 용기에 결합된 전달 장치를 추가로 포함하는 장치.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 전달장치가 용기로부터 용액을 이를 필요로 하는 대상체에게 정맥내 전달하도록 구성된 것인 장치.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 상기 전달장치가 니들 또는 캐놀라를 포함하는 장치.

청구항 61

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전달장치가 감소된 산소 환경을 포함하는 장치.

청구항 62

제47항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 칼코게나이드인 장치.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 환원형태의 칼코게나이드가 H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$ 또는 HSe^- 음이온인 장치.

청구항 64

제47항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 제39항 내지 제46항 중 어느 한 항의 안정한 조성물을 포함하는 장치.

청구항 65

제39항 내지 제46항 중 어느 한 항의 안정한 조성물을 대상체에게 제공함을 포함하는 대상체에서 손상을 감소시키거나 질환을 치료하는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 안정한 조성물이 제47항 내지 제64항 중 어느 한 항의 장치를 사용하여 상기 대상체에게 제공되는 방법.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 상기 손상이 허혈 또는 재판류의 결과인 방법.

청구항 68

제65항 내지 67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 손상이 심장마비 또는 뇌졸중에 기인하는 경색인 방법.

청구항 69

제65항 또는 제66항에 있어서, 상기 손상이 염증, 심장마비, 관상동맥 우회로 수술, 허혈, 장허혈, 간허혈, 신

장허혈, 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 사지허혈, 눈허혈, 폐혈증, 흡연, 화상 또는 급성 폐손상에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 70

제39항 내지 제46항 중 어느 한 항의 안정적인 조성물을 환원형태로 함유시키기 위한 저장소 및 상기 저장소와 유체 연통하는 유체 연통장치(fluid communicator)를 포함하며, 상기 유체 연통장치는 환자에게 전달 과정에서 조성물의 적어도 90%를 환원 형태로 유지하도록 구성되는 것인 약물 전달 장치.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 저장소가 산소 불투과성 고분자로 형성되는 장치.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 고분자가 실리콘 고무, 천연 고무, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 폴리스티렌(PS), 폴리에틸렌(PE), 폴리카르보네이트(PC), 폴리비닐 아세테이트(PVAc), APET, 폴리비닐 클로라이드(PVC), 나일론 6 (Ny6), 폴리비닐플루오라이드 (PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드(PVdC), 폴리아세토니트릴(PAN), 에틸렌비닐알코올(EVOH) 및 폴리비닐 알코올(PVA)로 이루어진 군으로부터 선택되는 장치.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 상기 고분자의 산소투과계수가 10^{-10} [cm³(STP)/cm/(cm²sPa)] 미만이며, 여기서 Pa = 파스칼; STP = 표준온도 및 압력 (섭씨 25도 및 압력 1 기압); 및 s = 초인 장치.

청구항 74

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저장소가 산소 불투과성 고분자의 다층을 포함하는 장치.

청구항 75

제70항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저장소가 재밀봉가능한 포트를 포함하는 장치.

청구항 76

제70항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저장소가 다수개의 재밀봉가능한 포트를 포함하는 장치.

청구항 77

제70항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저장소가 병, 백, 튜브, 바이알 또는 주사기인 장치.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 장치가 정맥내 백 또는 주사기인 장치.

청구항 79

제70항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저장소가 관형부재이고, 상기 관형 부재가 관형부재를 밀폐되게 밀봉하도록 구성된 격막을 갖는 장치.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 관형부재가 헹개이트 튜브인 장치.

청구항 81

제70항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유체 연통장치가 재밀봉가능한 포트를 통해 저장소에 유체적으로 결합되도록 구성된 장치.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 유체 연통장치가 저장소로부터 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 정맥내 공급하도록

록 구성된 것인 장치.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서, 상기 유체 연통장치가 니들 및 케플라 중의 적어도 하나를 포함하는 장치.

청구항 84

제81항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유체 연통장치가 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경에 배치되는 것인 장치.

청구항 85

제70항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 장치.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 환원형태의 칼코게나이드가 H_2Se , Na_2Se 또는 $NaHSe$ 인 장치.

청구항 87

제70항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경에 배치되는 것인 장치.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경이 용기 내이며, 경우에 따라 상기 용기가 백인 장치.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 용기가 산소 불투과성 고분자를 포함하는 장치.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 고분자가 실리콘 고무, 천연 고무, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 폴리스티렌(PS), 폴리에틸렌(PE), 폴리카보네이트(PC), 폴리비닐 아세테이트(PVAc), 비축정성 폴리에틸렌 테레프탈레이트(APET), 폴리비닐 클로라이드(PVC), 나일론 6 (Ny6), 폴리비닐플루오라이드(PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드(PVdC), 폴리아세토니트릴(PAN), 에틸렌비닐알코올 (EVOH) 및 폴리비닐 알코올(PVA)로 이루어진 군으로부터 선택되는 장치.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 상기 고분자의 산소투과계수가 10^{-10} [$cm^3(STP)/cm/(cm^2 \cdot s \cdot Pa)$] 미만인 장치.

청구항 92

제88항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기의 벽이 하나 이상의 산소 불투과성 고분자의 다층을 포함하는 장치.

청구항 93

제39항 내지 제46항 중 어느 한 항의 안정한 조성물을 포유동물에게 제공하여 포유류에서 손상을 감소시키는 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 안정한 조성물이 제70항 내지 제92항 중 어느 한 항의 장치를 사용하여 상기 포유류에게 제공되는 방법.

청구항 95

제93항 또는 제94항에 있어서, 상기 손상이 허혈 또는 재판류의 결과인 방법.

청구항 96

제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 손상이 심장마비 또는 뇌졸중에 의해 유발되는 경색인 방법.

청구항 97

제93항 또는 제94항에 있어서, 상기 손상이 염증에 의해 유발되는 방법.

청구항 98

안정한 치료학적 조성물을 환원형태로 이를 필요로 하는 대상체에게 공급하는 방법으로서,

상기 치료학적 조성물을 저장소에 함유시키고, 상기 저장소는 상기 치료학적 조성물을 환원형태로 유지하도록 구성되며;

저장소와 환자 사이에 유체 연통을 확립하고;

저장소로부터 소정 용적의 치료학적 조성물을 실질적으로 산소가 결여된 환경에서 환자에게 공급하는

것을 포함하는 방법.

청구항 99

제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 글루타티온을 칼코겐 및 환원제와 혼합시킴을 포함하는 방법.

청구항 100

제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 글루타티온을 상기 안정한 조성물에 첨가함을 포함하는 방법.

청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항의 조성물, 방법 또는 장치에 있어서, 상기 안정한 조성물이 글루타티온을 약 1.5 μM 내지 약 10 M, 약 15 μM 내지 약 1 M, 약 150 μM 내지 약 1 M, 약 1.5 mM 내지 약 1 M, 약 10 mM 내지 약 500 mM, 약 10 mM 내지 약 250 mM 또는 약 100 mM, 약 120 mM, 약 150 mM, 약 170 mM 또는 약 200 mM의 농도로 포함하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련출원의 상호참조

[0002] 본 출원은 전체 내용이 본원에서 참고로 포함되는, 2012년 6월 13일자 출원된 미국가출원 제61/659, 311호 및 2013년 3월 15일자 출원된 미국가출원 제61/798, 043호의 이익을 주장한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 환원 형태의 칼코게나이드를 포함하는 조성물 및 환원 형태의 칼코게나이드를 포함하는 조성물을 제조하는 관련방법, 환원 형태의 칼코게나이드를 대상체에 전달하는 장치는 물론, 환원 형태의 칼코게나이드를 포함하는 조성물을 사용하여 상해 및 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 칼코겐 원소, 즉 주기율표 6족(단, 산화물을 제외함)의 원소를 함유하는 화합물은 일반적으로 "칼코게나이드" 또는 "칼코게나이드 화합물"로 불리운다. 이들 원소는 황(S), 셀레늄(Se), 텔루륨(Te) 및 폴로늄(Po)을 포함한

다. 통상의 칼코게나이드는 기타 원소 외에도 S, Se 및 Te를 함유한다.

[0006] 칼코게나이드로 처리하면 생물물질의 스테이시스(stasis)가 유도되고, 생물물질이 저산소성 및 허혈성 손상으로부터 보호된다는 것이 밝혀졌다. 이들 연구에서는, 산소소비의 강력한 억제제인 황화수소(H_2S)기체에 의해 대사 작용이 감소될 수 있고, 저산소성 손상으로부터 마우스 및 래트가 보호될 수 있다는 것이 증명되었다 (PCT공보 W02005/041655호). 황화수소 기체는 일반적으로 의료가스로서 생각되지 않지만, 이러한 예상치 못한 결과는 다수의 동물 및 인간 질환, 특히 저산소 및 허혈 관련 질환 및 손상을 치료 또는 예방할 수 있는 큰 가능성을 나타냈다.

[0007] 특정한 칼코게나이드 화합물(예, H_2S 및 셀렌화수소 (H_2Se))는, 산소와 화학적으로 반응하는 능력이 있기 때문에, 산소의 존재하에 안정하지 않고, 산화되어 화학적 변화를 일으킨다. 강력한 산화제는 산소, 이산화 탄소 및 산화 생성물 (예, 설페이트, 설페이트, 티오설페이트, 폴리설페이트, 디티오네이트, 폴리티오네이트 및 원소 황 또는 셀레늄)의 혼합물을 생산할 수 있는 고유의 금속 불순물을 포함한다. 칼코게나이드 화합물의 화학적 변화는 안정성이 제한되고, 유효기간이 짧아지고, 제조, 저장 또는 사용 과정에서 산화 생성물이 혼입될 가능성이 있기 때문에 의약품으로서의 사용이 제한된다. 그 외에 상업적으로 시판되는 Na_2Se 는 강하게 산화되고 또한 물에 용해되지 않는 상당량의 원소 셀레늄을 함유하며, 따라서 동물내에 그의 주입은 모세혈관에서 혈액의 흐름을 차단할 수 있다.

[0008] 칼코게나이드에 의한 치료가 필요한 세포 또는 대상체에게 약리효과를 제공하기 위해서, 안정하고, 재현가능하게 제조되며, 표준적 투여 경로용으로 설계되는 칼코게나이드 조성물이 요구된다. 명확하게는, 당해 기술분야에서 설페이트 또는 셀레나이드를 함유하는 조성물 등, 칼코게나이드의 안정한 조성물이 요구되고 있으며, 이것은 예를 들면 응급시의 당해분야에서의 치료제로서 질환의 치료를 위해 관리된 의료 환경에 있어서 또는 심각한 상해 또는 생명을 위협하는 의료사건에 대응하여 구멍구급 진료에 있어서, 환자에게 편리하게 투여될 수 있다. 본 발명에서는 칼코게나이드의 안정한 조성물을 제공함으로써 이러한 요구를 충족시키며, 다른 손상 및 질환 상태 뿐만 아니라 저산소성 및/또는 허혈성 상태에 기인하는 손상으로부터 동물을 보호하는 것이 증명된다. 본 발명은 칼코게나이드의 안정한 조성물의 제조 방법을 추가로 제공한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법 및 환원형태의 칼코게나이드를 대상체에 전달하는 관련 방법은 물론, 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 조성물 및 환원형태로 화합물, 예를 들면, 칼코게나이드를 유지시키기 위한 장치를 제공한다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은 허혈과 같은 대상체의 손상 또는 질환을 치료하고, 예방하고, 억제하거나 또는 감소시키는데 유용하다.

[0010] 본 발명의 특정한 실시형태는 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법으로서, 대부분의 환원제를 산화시키고 대부분의 칼코겐을 환원시키는데 충분한 조건 및 시간동안 감소된 산소 환경에서 칼코겐, 칼코겐의 산 및 환원제를 혼합함으로써, 환원 형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 생산하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 하나의 실시형태에서, 칼코겐은 황 또는 셀레늄이다. 다른 실시형태에서, 칼코겐의 산은 소듐 셀레나이트 또는 원소 셀레늄이다.

[0012] 특정의 실시형태에서, 환원제는 약 0.4V 또는 그 미만의 환원전위 (E_0)를 갖는다. 다른 실시형태에서, 환원제는 수소화 붕소 나트륨($NaBH_4$)이다. 하나의 실시형태에서, 환원제 대 칼코겐 또는 칼코겐 산의 몰비는 약 5:1 내지 약 0.5:1이다. 특별한 실시형태에서, 환원제 대 칼코겐 또는 칼코겐 산의 몰비는 약 2:1이다. 특정의 실시형태에서, 환원제는 수소화 붕소 나트륨이고 칼코겐은 황 또는 셀레늄이다. 특정의 실시형태에서, 환원제는 수소화 붕소 나트륨이고, 칼코겐의 산은 아셀렌산이다. 관련 실시형태에서, 환원제는 수소화 붕소 나트륨이고, 칼코겐은 황 또는 셀레늄이고, 칼코겐의 산은 아셀렌산이다. 하나의 실시형태에서, 환원제는 수소화 붕소 나트륨이고

칼코겐은 셀레늄이고, 또한 수소화 붕소 나트륨 대 셀레늄의 몰비는 약 2:1이다. 관련 실시형태에서, 셀레늄은 약 1 mM 내지 1M (79 mg/L 내지 79 g/L)의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 수소화 붕소나트륨은 1M 수용액 중에 존재한다.

[0013] 하나의 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법은 산소 불함유 환경에서 수행된다. 다른 실시형태에서, 본 방법은 질소하에 수행된다. 관련 실시형태에서, 질소는 감소된 산소 환경에서 관류된다. 특별한 실시형태에서, 질소는 약 100 cc/분의 속도로 관류된다.

[0014] 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법의 실시형태에서, 감소된 산소 환경은 산소 불함유 환경을 갖는 용기이다. 특정의 실시형태에서, 상기 용기는 튜브 또는 바이알이다. 다른 실시형태에서, 상기 용기는 폐쇄가능한 주입 포트를 포함한다. 관련 실시형태에서, 상기 용기는 고무 격막을 밀봉가능한 튜브, 예를 들면 헝게이트(Hungate) 튜브이다. 하나의 실시형태에서, 튜브 내부 및 외부로 질소의 관류는 격막을 통과하는 두 개의 니들을 통해 일어나며, 여기서 니들중의 하나는 튜브내에 질소를 운반하는 포트로서 사용되며, 두 개의 니들 중 두번째는 튜브 중에서 질소를 제거하는데 사용된다.

[0015] 또 다른 실시형태에서, 본 방법의 조건은 대략 실온의 온도를 포함하거나 또는 본 방법은 대략 실온에서 수행된다. 하나의 실시형태에서, 본 방법은 시간 경과후에 혼합물을 가열하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 시간은 혼합물 용액이 가시적으로 맑게 보일 때 끝난다. 또 다른 실시형태에서, 가열은 기포형성이 관찰되지 않을 때까지 계속한다. 특정의 실시형태에서, 상기 방법은 가열 후에 상기 혼합물을 냉각하는 것을 추가로 포함한다. 하나의 실시형태에서, 냉각은 얼음 위에 혼합물을 놓고 수행한다. 또 다른 실시형태에서, 냉각은 붕산 나트륨이 혼합물 용액으로부터 침전할 때까지 계속한다. 관련 실시형태에서, 상기 방법은 상기 혼합물 용액을 원심분리하여 침전된 붕산나트륨으로부터 상청액을 분리한 다음 상기 상청액을 제거하는 것을 추가로 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상청액은 환원된 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 포함한다.

[0016] 특정의 실시형태에서, 상기 조성물 중에 칼코게나이드의 적어도 90%는 적어도 1 시간 동안 환원형태로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 본 방법은 상기 혼합물을 산으로 산성화시킨 다음 셀레늄 수소기체를 용액을 통해 기포형성시키는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 상기 산은 환원성이고 비휘발성이며 또한 상기 용액은 3.9 이상의 pH를 가진다. 또 하나의 실시형태에서, 상기 산은 아인산이며 또한 상기 용액은 인산완충 식염수(PBS)이다.

[0017] 하나의 실시형태에서, 상기 환원형태의 칼코게나이드는 -2가 산화상태에 있다. 또 다른 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$ 또는 HSe^- 음이온이다.

[0018] 특정의 실시형태는 환원된 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법으로서, 광물유 또는 테트라하이드로푸란 (THF)을 포함하는 용액 중에 원소 셀레늄(Se) 또는 황(S) 및 수소화 나트륨을 혼합시켜서, 소듐하이드로셀레나이드 또는 황화나트륨을 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0019] 하나의 실시형태에서, 환원된 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법은 상기 혼합물 용액에 물을 첨가하여 수소화 나트륨을 제거하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 용액은 광물유를 포함하며, 또한 상기 방법은 혼합물 용액의 수성상을 제거하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 상기 환원된 칼코게나이드는 수성상으로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 상기 용액은 THF를 포함하며, 또한 상기 방법은 혼합물 용액을 약 70°C에서 비등시켜 THF를 제거하는 단계를 추가로 포함한다.

[0020] 특정의 실시형태는 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물에 관한 것이며, 여기서 조성물 중에 칼코게나이드의 적어도 90%는 실온에서 저장하였을 때 적어도 1 시간 동안 환원형태로 존재한다.

[0021] 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 -2가 산화상태에 있는 칼코겐을 포함한다. 특별한 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 임의로 H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$ 또는 HSe^- 음이온이다. 하나의 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물은 상술한 방법에 의해 제조된다. 특정의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 환원제, 등장화제, 안정화제, 계면활성제, 리코프로텍탄트(Lycoprotectant), 폴리올, 항산화제 또는 보존제 중 하나 이상을 추가로 포함한다. 특별한 실시형태에서, 원소 칼코겐은 셀레늄 또는 황이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 용매를 추가로 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 용매는 물이다.

- [0022] 특정의 실시형태는 화합물, 예를 들면 칼코게나이드를 환원형태로 유지시키기 위한 장치에 관한 것이다. 특별한 실시형태에서, 상기 장치는 산소 불투과성 용기를 포함한다.
- [0023] 하나의 실시형태에서, 상기 용기는 유리이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 용기의 벽은 산소 불투과성 고분자를 포함한다. 관련 실시형태에서, 고분자는 실리콘 고무, 천연 고무, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 폴리스티렌(PS), 폴리에틸렌(PE), 폴리카르보네이트(PC), 폴리비닐 아세테이트(PVAc), 비축정성 폴리에틸렌 테레프탈레이트(APET), 폴리비닐 클로라이드(PVC), 나일론 6 (Ny6), 폴리비닐플루오라이드 (PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드(PVdC), 폴리아세토니트릴(PAN), 에틸렌비닐알코올 (EVOH) 및 폴리비닐 알코올(PVA)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 고분자의 산소 투과계수는 10^{-10} [$\text{cm}^3(\text{STP})/\text{cm}/(\text{cm}^2\text{sPa})$] 미만이다. 하나의 실시형태에서, 상기 용기의 벽은 하나 이상의 산소 불투과성 고분자의 다층을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 용기는 폐쇄 가능한 주입 포트를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 용기는 두개 이상의 폐쇄가능한 주입 포트를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 용기는 병, 백, 바이얼 또는 주사기이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 장치는 정맥내 백 또는 주사기이다. 하나의 실시형태에서, 상기 용기는 고무 격막을 포함하는 밀봉가능한 튜브, 예를 들면 헹게이트 튜브이다.
- [0024] 또 다른 실시형태에서, 상기 장치는 폐쇄가능한 주입 포트를 통하여 용기에 결합된 전달장치를 추가로 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 전달장치는 이를 필요로 하는 대상체에게 용기로부터 용액을 정맥내로 전달하도록 구성된다. 하나의 실시형태에서, 상기 전달장치는 니들 또는 캐놀라를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 전달장치는 감소된 산소 환경을 포함한다.
- [0025] 특정의 실시형태에서, 상기 화합물은 칼코게나이드이다. 하나의 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 H_2Se , Na_2Se , NaHSe 또는 HSe^- 음이온이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 장치는 상술한 안정한 조성물의 어느 하나를 포함한다.
- [0026] 특정의 실시형태는 상술한 바와 같은 안정한 조성물의 어느 하나를 대상체에게 전달하여 대상체의 손상 또는 질환 또는 장애를 치료하고, 예방하고, 억제하거나 또는 감소시키는 단계를 포함하는, 대상체의 손상 또는 질환 또는 장애를 치료하고, 예방하고, 억제하거나 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다. 특별한 실시형태에서, 상기 손상은 저산소성 손상 또는 허혈성 손상 또는 재관류 손상이다. 특정의 실시형태에서, 상기 손상은 예를 들면 혈액상실, 심장마비 또는 뇌졸중으로 인한 조직 손상이다. 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 -2 원자가 상태에 있는 칼코젠, 예를 들면 황 또는 셀레늄을 포함하는 환원형태의 칼코게나이드를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 H_2Se , Na_2Se , NaHSe , HSe^- , H_2S , NaHS , Na_2S 또는 HS^- 이다. 관련 실시형태에서, 칼코게나이드의 환원 형태는 본 명세서에 기술된 방법에 의해 제조된다.
- [0027] 본 발명에 관한 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 상술한 장치의 어느 하나를 사용하여 대상체에게 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 손상은 허혈증 또는 재관류의 결과이다. 하나의 실시형태에서, 상기 손상은 심장마비 또는 뇌졸중에 의해 유발되는 경색이다. 또 하나의 실시형태에서, 상기 손상은 염증, 심장마비, 관상동맥 우회로 수술, 허혈, 장허혈, 간허혈, 신장허혈, 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 사지허혈, 눈허혈, 패혈증, 흡연, 화상 또는 급성 폐손상에 의해 유발된다.
- [0028] 특정의 실시형태는 상술한 안정한 조성물의 어느 하나를 환원 형태로 함유하는 저장소 및 상기 저장소와 유체 연통하는 유체 연통장치(fluid communicator)를 포함하며, 상기 유체 연통장치는 환자에게 전달하는 과정에서 조성물 중에 화합물, 예를 들면 칼코게나이드의 적어도 90%를 환원형태로 유지하도록 구성되는 약물 전달장치에 관한 것이다.
- [0029] 하나의 실시형태에서, 상기 저장소는 산소 불투과성 고분자로 형성된다. 또 다른 실시형태에서, 고분자는 실리콘 고무, 천연 고무, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 폴리스티렌(PS), 폴리에틸렌(PE), 폴리카르보네이트(PC), 폴리비닐 아세테이트(PVAc), APET, 폴리비닐 클로라이드(PVC), 나일론 6 (Ny6), 폴리비닐플루오라이드 (PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드(PVdC), 폴리아세토니트릴(PAN), 에틸렌비닐알코올 (EVOH) 및 폴리비닐 알코올(PVA)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 고분자의 산소 투과계수는 10^{-10} [$\text{cm}^3(\text{STP})/\text{cm}/(\text{cm}^2\text{sPa})$] 미만이며, 여기서 Pa = 파스칼; STP = 표준온도 및 압력 (섭씨 25도 및 압력 1 기압); 및 s = 초이다. 특정의 실시형태에서, 상기 저장소는 산소 불투과성 고분자의 다층을 포함한다.
- [0030] 하나의 실시형태에서, 상기 저장소는 재밀봉가능한 포트를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 저장소는 다수개의 재밀봉가능한 포트를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 저장소는 병, 백, 튜브, 바이알 또는 주사

기이다. 관련 실시형태에서, 상기 장치는 정맥내 백 또는 주사기이다. 하나의 실시형태에서, 상기 저장소는 관형부재이며, 이때 상기 관형부재는 관형부재를 밀폐되게 밀봉하도록 구성된 격막을 갖는다. 특별한 실시형태에서, 상기 관형 부재는 헹개이트 튜브이다.

[0031] 또 다른 실시형태에서, 상기 유체 연통장치는 재밀봉가능한 포트를 통해 저장소에 유체적으로 결합되도록 구성된다. 관련 실시형태에서, 상기 유체 연통장치는 이를 필요로 하는 대상체에게 저장소로부터 조성물을 정맥내로 전달하도록 구성된다. 하나의 실시형태에서, 상기 유체 연통장치는 니들 및 캐놀라의 적어도 하나를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 유체 연통장치는 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경에서 배치된다. 하나의 실시형태에서, 상기 조성물은 환원 형태의 칼코게나이드를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 환원 형태의 칼코게나이드는 H_2Se , Na_2Se 또는 $NaHSe$ 이다.

[0032] 특정의 실시형태에서, 상기 장치는 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경에 배치된다. 하나의 실시형태에서, 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경은 용기내이며, 경우에 따라 상기 용기는 백이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 용기는 산소 불투과성 고분자를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 고분자는 실리콘 고무, 천연 고무, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 폴리스티렌(PS), 폴리에틸렌(PE), 폴리카르보네이트(PC), 폴리비닐 아세테이트(PVAc), 비축경성 폴리에틸렌 테레프탈레이트(APET), 폴리비닐 클로라이드(PVC), 나일론 6 (Ny6), 폴리비닐플루오라이드(PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드(PVdC), 폴리아세토니트릴(PAN), 에틸렌비닐알코올 (EVOH) 및 폴리비닐 알코올(PVA)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 하나의 실시형태에서, 상기 고분자의 산소 투과계수는 10^{-10} [cm^3 (STP)/ $cm/(cm^2 \cdot s \cdot Pa)$] 미만이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 용기의 벽은 하나 이상의 산소 불투과성 고분자의 다층을 포함한다.

[0033] 본 발명의 특정의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 글루타티온을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 글루타티온을 약 1.5 μM 내지 약 10 M, 약 15 μM 내지 약 1 M, 약 150 μM 내지 약 1 M, 약 1.5 mM 내지 약 1 M, 약 10 mM 내지 약 500 mM, 약 10 mM 내지 약 250 mM, 약 100 mM, 약 120 mM, 약 150 mM, 약 170 mM 또는 약 200 mM의 농도로 포함한다.

[0034] 본 발명의 특정한 양상은 상술한 바와 같은 안정한 조성물을 포유류에게 제공하여 대상체에서 손상을 감소시키고, 치료하고, 예방하거나 또는 억제하거나 또는 질환 또는 장애를 치료하고, 예방하고, 감소시키거나 또는 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0035] 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 상술한 장치를 사용하여 포유류에게 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 손상은 허혈증 또는 재관류의 결과이다. 하나의 실시형태에서, 상기 손상은 심장마비 또는 뇌졸중에 의해 유발된 경색이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 손상은 염증에 의해 유발된다.

[0036] 본 발명의 특정한 실시형태는 상기 안정한 치료적 조성물을 환원형태로 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법으로서, 상기 저장소에 상기 치료적 조성물을 함유시키고, 이때 상기 저장소는 상기 치료적 조성물을 환원형태로 유지하도록 구성되고, 환자 내에서 저장소 사이에 유체연통을 확립하고 산소가 실질적으로 없는 환경에서 저장소로부터 소정 용적의 치료적 조성물을 환자에게 전달하는 단계들을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0037] 본 발명의 방법, 상기 조성물 및 장치에 관한 특정의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 칼코겐 외에도 글루카티온을 추가로 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 조성물은 셀레나이드 및 글루타티온을 포함한다. 본 발명의 방법, 상기 조성물 및 장치에 관한 실시형태에서, 환원제 또는 항산화제는 글루타티온, 예를 들면 환원상태의 글루타티온(GSH)이다.

도면의 간단한 설명

[0038] 도 1은 셀레늄이 심근 허혈 및 재관류 후에 마우스의 경색크기를 감소시켰음을 보여주는 막대 그래프이다. 마우스는 60분 동안 LAD 결찰에 이어서 2시간 재관류 하였다. 소듐 셀레나이드($NaHSe$) 또는 식염수를 재관류 5분 전에 대퇴정맥을 통해 정맥내 투여하였다. 좌측에서 우측으로 6개 막대는 식염, 0.05 mg/kg $NaHSe$, 0.2 mg/kg $NaHSe$, 0.8 mg/kg $NaHSe$, 1.6 mg/kg $NaHSe$ 및 2.4 mg/kg $NaHSe$ 처리군을 나타낸다. 상기 좌측 패널은 좌심실(VL)의 비율로서 위험 영역(AAR)을 나타내고, AAR/LV는 모든 군에서 유사한 값이었음을 보여준다. 중앙 패널은 위험 영역의 분율로서 경색 크기(Inf)를 보여준다. 또한 우측 패널은 좌심실의 분율로서 경색 크기를 나타낸다. $NaHSe$ 는 0 내지 0.8 mg/kg의 용량 의존 방식으로 AAR 또는 LV의 분율로서 측정하였을 때 경색크기를 현저하게

약화시켰다.

도 2는 대표적인 중앙심근 횡단면 이미지를 나타낸다. 도 2a 및 도 2b는 TTC 및 에반스 블루(Evans blue) 이중 염색 심장을 나타낸다. 도 2c 및 도 2d는 Photoshop®에서 상수 역치(constant threshold)를 고정시킴으로써 비편견 방식으로 도 2a 및 2b에서의 이미지를 처리하여 유도된 이미지이다. 도 2a 및 2c는 식염을 받은 마우스로부터 심장부를 나타내고, 도 2b 및 2d는 0.8 mg/kg NaHSe를 받은 마우스로부터 심장부를 나타낸다.

도 3은 소듐 셀레나이드 투여가 혈장 심장 트로포닌 I를 감소시켰음을 나타내는 막대 그래프이다. 마우스는 60분 동안 LAD 결찰에 이어서 2시간 재관류 하였다. 재관류 5분 전에 마우스에게 대퇴정맥을 통해 정맥내 주사에 의해 0.2 mg/kg NaHSe, 0.05 mg/kg NaHSe 또는 식염이 제공되었다. 재관류 끝에, 혈액을 수집하였고, 혈장 심장 트로포닌-I (cTnI, ng/mL)를 ELISA로 측정하였다. 셀레나이드 처리는 심근경색 심장에서 혈장 cTnI 수준을 현저하게 감소시켰다. * T-검정에 의한 $p < 0.05$ 대 식염. ** 맨 휘트니 검정(Mann Whitney test)에 의한 $p < 0.01$ 대 식염.

도 4는 재관류 없이 60분 동안 LAD 결찰 직후에(기선) 및 60분 동안 LAD 결찰 후 48 시간 재관류에서 단축율(도 4A) 및 LV 박출율 (도4B)를 나타내는 막대 그래프를 제공한다. 각 세트의 좌측 막대는 식염 처리군을 나타내며 또한 각 세트의 우측 막대는 NaHSe 처리군을 나타낸다.

도 5는 소듐 셀레나이드 투여가 심장 마비 후 동물의 심근에서 호중구의 축적이 감소하였음을 나타내는 현미경 사진(도 5A) 및 막대 그래프 (도 5B)를 제공한다. 호중구는 식염(좌측) 및 소듐 셀레나이드(우측) 처리 동물의 심장에서 카운트 하였다. 화살표는 호중구를 가르킨다.

도 6은 소듐 셀레나이드가 심장마비 모델에서 유익을 제공하지 않는다는 것을 나타내는 막대 그래프이다. 마우스에게 심장마비 모델에서 재관류 지점에서 식염, 0.8 mg/kg NaHSe (셀레나이드) 또는 0.8 mg/kg 소듐 셀레나이드(셀레나이드)를 제공하였다. 소듐 셀레나이드는 유익을 제공하였지만, 소듐 셀레나이드는 경색 크기에 대하여 마우스에 유익을 제공하지 않았다.

도 7은 셀레늄이 혈액중에 고갈되어 있고 (도 7b) 또한 경색 크기 증가의 함수로서 심장에서 증가하였음(도 7b)을 보여주는 두 개의 선 그래프이다. 도 7a에서, 기울기 = 330.0 ± 112.5 ; $X=0.0 = 1741 \pm 2438$ 일 때 Y 절편; $Y=0.0 = -5.277$ 일 때 X-절편; 및 $1/\text{기울기} = 0.003030$; 95% 신뢰구간: 기울기 = -153.9 내지 813.9 ; $X=0.0 = -8747 \pm 12230$ 일 때 Y 절편; $Y=0.0 = -\text{무한대}$ 내지 10.91 일 때 X 절편; 및 적합도에서: R 스퀘어 = 0.8115. 도 7b에서: 최적값, 기울기 = -96.70 ± 17.36 ; $X=0.0 = 3278 \pm 376.2$ 일 때 Y 절편; $Y=0.0 = 33.90$ 일 때 X 절편; 및 $1/\text{기울기} = -0.01034$; 95% 신뢰구간: 기울기 = -171 내지 -22.01 ; $X=0.0 = 1659$ 내지 4897 일 때 Y 절편; $Y=0.0 = 28.09$ 내지 76.66 일 때 X 절편; 및 적합도에서: R 스퀘어 = 0.9395.

도 8은 셀레늄이 허혈 후에 재관류 과정에서 심장에 동원되고 있음을 보여주는 막대 그래프이다. 심장 조직에서 방사성 셀레늄의 상대 측정도는 무처리 마우스, 재관류 없이(No R) 60분 허혈 처리 마우스 및 60분 허혈 후 2시간 재관류 (I/R) 처리 마우스에서 측정되었다. 허혈 및 재관류 심장은 재관류 없이 허혈을 받은 동물로부터의 심장보다 현저하게 더 높은 수준의 셀레늄을 가졌다.

도 9는 글루타티온이 셀레나이드의 산화를 방지하는 것을 입증하는 사진을 제공한다. 사진들은 제조 직후 8분에 걸쳐 물 또는 150 mM GSH중에 50 mM 셀레나이드의 시료를 나타낸다. 산화형태의 셀레나이드는 용액중에서 어두운 것으로 보이며, 글루타티온 중의 시료는 각 시점에서 감소된 산화 수준을 명확하게 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039]

본 발명은 부분적으로는 환원형태의 칼코게나이드, 예를 들면 셀레나이드 또는 셀파이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법의 개발에 기초하고 있다. 환원형태의 특정한 칼코게나이드, 예를 들면 셀레나이드 또는 셀파이드는 산화에 매우 민감하다. 따라서 특정한 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물은 제조 및/또는 저장하기 힘들거나 불가능하며, 따라서 질환 또는 손상의 치료 또는 예방에서 의약으로서 이들의 사용이 제한되고 있다.

[0040]

본 발명은 부분적으로는 글루타티온이 셀레나이드를 포함한 화합물, 예를 들면 칼코게나이드의 산화를 안정화하거나 방지한다는 놀랍고 예기치 않는 발견에 기초하고 있다. 따라서 본 발명은 또한 질환 또는 손상, 예를 들면 저산소, 허혈 또는 재관류와 관련된 것들을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있는, 글루타티온 및, 칼코게나이드와 같은 화합물, 예를 들면 그의 환원 형태 (예를 들어 셀레나이드)를, 임의로 추가적인 활성제와 함께, 포함하는 조성물 (예를 들면, 상기 안정한 조성물)을 포함한다.

- [0041] 본 발명은 조직 또는 동물에서 스타시스(stasis)를 유발할 뿐만 아니라 다양한 질환 및 손상의 치료에서 의약으로서 사용될 수 있는, 셀레나이드 및 셀파이드와 같은 환원형태의 칼코게나이드의 안정한 조성물의 제조를 허용한다. 특별한 실시형태에서, 본 조성물은 정맥내 투여, 주입 투여 또는 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0042] 본 발명의 조성물은 칼코게나이드와 같은 환원된 활성제의 안정한 조성물을 제공하기 때문에 특히 유리하다. 상기 조성물이 글루타티온을 포함하는 특정의 실시형태에서, 글루타티온은 칼코게나이드의 산화를 억제하며, 따라서 상기 조성물을 더욱 안정하게 만들면 그의 저장 수명을 연장한다. 그 외에, 본 발명은 대상체, 예를 들면 동물에게 투여하는 과정에서 환원형태로 칼코게나이드 (또는 다른 화합물 또는 활성제)를 유지시키는 약물 전달 장치를 제공한다.
- [0043] 정의 및 약자
- [0044] 단어 "하나" (a 및 an)는 구체적인 언급이 없는 한 하나 이상을 나타낸다.
- [0045] "약"은 참조 양, 수, 횟수, 백분율, 치수, 크기, 체중 또는 길이에 대해 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1% 정도까지 변화하는 양, 수, 횟수, 백분율, 치수, 크기, 체중 또는 길이를 의미한다. 용어 "약"과 관련하여 사용되는 수치의 문맥에서 논의되는 임의의 실시형태에서는, 용어 "약"이 생략될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다.
- [0046] 본 명세서 및 특허청구범위 전반을 통하여 문맥상 별도로 요구하지 않는 한, 단어 "~들을 포함하다" 및 그의 변형어 "~을 포함하다" 및 "~을 포함하는"은 개방형 포괄적인 의미로 해석되어야 하며, 즉 "~을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다"로 해석되어야 한다.
- [0047] "~으로 이루어진"은 문구 "~으로 이루어진"을 수반하는 것이면 무엇이든 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니라는 것을 의미한다. 따라서 문구 "~으로 이루어진"은 나열된 요소들이 필요하거나 강제적이며 또한 다른 요소들이 존재할 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0048] "~으로 필수적으로 이루어진"은 문구 뒤에 나열된 임의의 요소들을 포함하며, 또한 상기 나열된 요소들에 대한 설명에 명시된 활성 또는 작용을 방해하지 않거나 또는 이들에 기여하는 다른 요소들로 제한된다는 것을 의미한다. 따라서 문구 "~으로 필수적으로 이루어진"은 상기 나열된 요소들이 필요하거나 강제적이지만, 다른 요소들은 임의적이며 이들이 나열된 요소들의 활성 또는 작용에 영향을 미치지 여부 여부에 따라 존재하거나 존재하지 않을 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0049] 본 명세서 전반을 통하여 "하나의 실시형태" 또는 "실시형태"에 대한 언급은 실시형태와 관련하여 기술된 특별한 특성, 구조 및 특징이 본 발명의 적어도 하나의 실시형태에서 포함된다는 것을 의미한다. 따라서 본 명세서 전반을 통하여 여러 곳에서 문구 "하나의 실시형태에서" 또는 "실시형태에서"가 나오는 것은 필수적으로 모두 동일한 실시형태를 언급하는 것은 아니다. 더욱이, 특별한 특성, 구조 또는 특징이 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적절한 방식으로 조합될 수 있다.
- [0050] "증가된" 또는 "증대된" 양은 전형적으로 "통계적으로 유의한" 양이며 또한 본 명세서에 기술된 양 또는 수준의 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 또는 50 배 또는 그 이상 (예를 들면, 100, 500, 1000배) (이들 사이 및 1 이상, 예를 들면 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 등의 모든 정수 및 10진 소수점을 포함함)인 증가를 포함할 수 있다.
- [0051] "감소된" 또는 "저하된" 또는 "줄어든" 양은 전형적으로 "통계적으로 유의적인" 양이며 또한 본 명세서에 기술된 양 또는 수준의 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 또는 50 배 또는 그 이상 (예를 들면, 100, 500, 1000 배) (이들 사이 및 1 이상, 예를 들면, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 등의 모든 정수 및 10진 소수점을 포함함)인 감소를 포함할 수 있다.
- [0052] "조성물"은 활성제, 예를 들면 칼코겐 및 담체, 불활성 또는 활성, 예를 들면 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함할 수 있다. 특별한 실시형태에서, 상기 조성물은 사용된 투여량 또는 농도에서 수령자에게 무균성, 실질적으로 엔도톡신이 없거나 비독성이다.
- [0053] "약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는, 이로 제한되지 않지만, 미국 식품의약품국에서 인간 또는 가축동물에서의 사용을 허용가능한 것으로 승인된, 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 조미료, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유제를 포함

한다.

- [0054] 용어 "생물물질"(biological mass)은 세포, 조직, 기관 및/또는 유기체 및 이의 임의의 조합을 포함하는 임의의 살아있는 생물학적 물질을 언급한다. 본 발명의 방법은 유기체의 일부에서 (예를 들면, 세포에서, 조직에서 및/또는 하나 이상의 기관에서) 실시할 수 있으며, 상기 일부가 유기체 중에 잔류하든지 기관으로부터 또는 전체 유기체상에서 제거 여부에 관계없이 실시할 수 있는 것으로 사료된다. 더욱이, 세포 및 조직과 관련하여 균일계 및 불균일계 세포 집단은 본 발명의 실시형태의 대상일 수 있다고 사료된다. 용어 "생체내 생물물질"은 생체내이고, 즉 유기체에 포함되거나 유기체에 부착되는 생물학적 물질을 언급한다. 더욱이, 용어 "생물물질"은 용어 "생물학적 물질"과 동의어로 이해될 것이다. 특정의 실시형태에서, 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관은 유기체로부터 분리되는 것으로 사료된다. 용어 "분리된"은 이러한 생물물질을 기술하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 생체내에서 및/또는 분리된 생물물질상에서 실시할 수 있는 것으로 사료된다.
- [0055] 용어 "포유류" 및 "대상체"는 인간 및 비인간 포유류, 예를 들면 인간, 마우스, 쥐, 토끼, 원숭이, 암소, 돼지, 양, 말, 개 및 고양이를 포함한다.
- [0056] "약학적으로 허용가능한 염"은 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요다이드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소코티네이트(isomcotinate), 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타트레이트, 울리에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말리에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 캄퍼설포네이트, 파모에이트, 페닐아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 아크릴레이트, 클로로벤조에이트, 디트로벤조에이트(dimtrobenzoate), 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 나프탈렌-2-벤조에이트, 이소부티레이트, 페닐부티레이트, 알파-하이드록시부티레이트, 부탄-1, 4-디카르복실레이트, 헥신-1, 4-디카르복실레이트, 카프레이트, 카프릴레이트, 신나메이트, 글리콜레이트, 헵타노에이트, 힉푸레이트(hippurate), 말레이트, 히드록시말리에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, m코티네이트(mcotinate), 프탈레이트, 테레프탈레이트, 프로피오레이트, 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 세바케이트, 수베레이트, p-브로모벤젠설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 에틸설포네이트, 2-하이드록시에틸설포네이트, 메틸설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 나프탈렌-1, 5-설포네이트, 자일렌설포네이트 및 타타레이트 염을 포함한다. 또한 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 카르복실산 작용기와 같은 산성 작용기를 갖는 화합물의 염 또는 활성제, 예를 들면 칼코게나이드 및 염기를 포함한다. 적절한 염기는, 이들로 제한되지 않지만, 나트륨, 칼륨 및 리튬과 같은 알칼리금속의 하이드록사이드, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속 하이드록사이드, 알루미늄 및 아연과 같은 다른 금속의 하이드록사이드, 암모니아 및 다른 유기 아민, 예를 들면 비치환된 또는 하이드록시 치환된 모노-, 디- 또는 트리-알킬아민, 디시클로헥실아민, 트리부틸아민, 피리딘, N-메틸, N-에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-OH-저급 알킬아민), 예를 들면 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민, 2-하이드록시-tert-부틸아민 또는 트리스-(하이드록시메틸)메틸아민, N, N-디-저급 알킬-N-(하이드록실-저급 알킬)-아민, 예를 들면 N, N-디메틸-N-(2-하이드록시에틸)아민 또는 트리-(2-하이드록시에틸)아민, N-메틸-D-글루카민 및 아미노산 예를 들면 아르기닌, 라이신 등을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 또한 본 발명의 화합물의 수화물을 포함한다.
- [0057] 용어 "조직" 또는 "기관"은 이들의 통상적인 평이한 의미에 따라 사용된다. 조직이 세포로 구성되어 있더라도, 용어 "조직"은 명확한 종류의 구조 물질을 형성하는 유사한 세포의 응집물을 언급하는 것으로 이해될 것이다. 더욱이, 기관은 특별한 유형의 조직이다. 특정의 실시형태에서, 조직 또는 기관은 "분리"되며, 이것은 유기체 내에서 발견되지 않는다는 것을 의미한다.
- [0058] 용어 "저산소증" 또는 "저산소성"은 정상 이하의 산소 수준을 갖는 환경을 의미한다. 저산소증은 정상 생리적 수준의 산소가 세포, 조직 또는 기관에 공급되지 않을 때 일어난다. "산소정상상태"는 문제가 되는 특별한 세포 유형, 세포 상태 또는 조직에 대한 정상 생리적 수준의 산소를 의미한다. "무산소증"은 산소의 부재이다. "저산소성 상태"는 세포, 기관 또는 조직 저산소증을 유도하는 상태이다. 이들 상태는 세포 유형 및 조직 또는 기관의 특이적 건축 또는 위치 뿐만 아니라 세포의 대사상태에 따라 달라진다. 본 발명의 목적을 위하여, 저산소성 상태는 산소농도가 정상 대기 상태 또는 그 미만, 즉 20.8, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0% 미만인 상태를 포함한다. 대안적으로, 이들 수치는 1기압의 압력 (101.3 kPa)에서 기압의 백분율을 나타낼 수 있다. "무산소증"은 산소의 부재이다. 0 퍼센트의 산소농도는 무산소성 상태를 정의한다. 따라서 저산소성 상태는 일부 실시형태에서 0.5% 이상의 저산소성 상태가 실행되더라도 무산소

성 상태를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 "정상산소압"은 대략 20.8% 또는 그 이상의 산소농도를 구성한다.

[0059] 본 명세서에서 사용되는 용어 "완충제"는 약제학적 제제의 pH를 안정화시키는 약학적으로 허용가능한 부형제를 나타낸다. 적절한 완충제는 당해 분야에 잘 알려져 있다. 적절한 약학적으로 허용가능한 완충제는, 이들로 제한되지 않지만, 아세트이트-완충제, 히스티딘-완충제, 시트레이트-완충제, 숙시네이트-완충제, 트리스-완충제 및 포스페이트-완충제를 포함한다. 특정의 실시형태에서, 완충제의 농도는 약 0.01 mM 내지 약 1000 mM, 약 0.1mM 내지 약 1000 mM, 약 0.1mM 내지 약 500 mM, 약 0.1 내지 약 200 mM, 약 0.1 내지 약 100 mM, 약 1 mM 내지 약 1000 mM, 약 1 mM 내지 약 500 mM, 약 1 mM 내지 약 200 mM, 약 1 mM 내지 약 100 mM, 약 1 mM 내지 약 50 mM, 약 2 mM 내지 약 60 mM, 약 4 mM 내지 약 60 mM 또는 약 4 mM 내지 약 40 mM, 약 5 mM 내지 약 20 mM 또는 약 5 mM 내지 약 25 mM이다.

[0060] 약학적으로 허용가능한 "동결보호물질"은 당해 분야에 알려져 있으며 또한, 이들로 제한되지 않지만, 예를 들면 수크로오스, 트레할로오스 및 글리세롤을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 동결보호물질은 동결 및/또는 동결건조의 효과로부터 조성물 또는 그 내부에 하나 이상의 활성성분의 안정성 보호를 제공한다.

[0061] 본 명세서에서 사용되는 용어 "등장화제" 또는 "등장성 조절제"는 조성물의 등장성을 조절하는데 사용되는 약학적으로 허용가능한 약제를 나타낸다. 적절한 등장화제는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 염화 나트륨, 소르비톨, 트레할로오스, 염화 칼륨, 글리세린 및 아미노산, 당의 그룹으로부터 임의의 성분은 물론 그의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 특정의 실시형태에서, 등장화제는 약 1 mM 내지 약 1000 mM, 약 1 mM 내지 약 500 mM, 약 5 mM 내지 약 500 mM, 약 10 mM 내지 약 450 mM, 약 20 mM 내지 약 400 mM, 약 50 mM 내지 약 300 mM, 약 100 mM 내지 약 200 mM 또는 약 125 mM 내지 약 175 mM의 양으로 사용될 수 있다. 특정의 실시형태에서, 등장화제는 약 5 mM 내지 약 500 mM로 조성물 중에 존재하는 아미노산을 포함한다.

[0062] 용어 "안정화제"는 제조, 저장 및 적용 과정에서 화학적 및/또는 물리적 분해로부터 활성 약제학적 성분(들) 또는 약제(들) 및/또는 조성물을 보호하는 약제학적으로 허용가능한 부형제를 나타낸다. 안정화제는 당, 아미노산, 폴리올, 계면활성제, 항산화제, 보존제, 사이클로덱스트린, 예를 들면, 하이드록시-β-사이클로덱스트린, 설포부틸에틸-β-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린, 폴리에틸렌글리콜, 예를 들면 PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, 알부민, 예를 들면 인간 혈청 알부민(HSA), 소혈청 알부민(BSA), 염, 예를 들면 염화 나트륨, 염화 마그네슘, 염화 칼슘 및 길레이트제, 예를 들면 EDTA를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 안정화제는 약 0.1 mM 내지 약 1000 mM, 약 1 mM 내지 약 500 mM, 약 10 내지 약 300 mM 또는 약 100 mM 내지 약 300 mM의 양으로 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0063] 본 명세서에서 사용되는 용어 "계면활성제"는 양친매성 구조를 갖는 약학적으로 허용가능한 유기물질을 의미한다. 즉 이것은 대립 가용성 성향의 그룹, 전형적으로 유용성 탄화수소 사슬 및 수용성 이온그룹으로 이루어진다. 계면활성제는 계면활성제 활성부위의 충전(charge)에 따라 음이온성, 양이온성 및 비이온성 계면활성제로 분류할 수 있다. 계면활성제는 생물학적 물질의 약제학적 조성물 및 제제를 위한 습윤제, 유화제, 가용화제 및 분산제로서 사용될 수 있다. 본 명세서에 기술된 조성물에 관한 일부 실시형태에서, 계면활성제의 양은 중량/용적 퍼센트(w/v) %로 표현되는 백분율로서 기술된다. 적절한 약학적으로 허용가능한 계면활성제는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르(트윈), 폴리옥시에틸렌 알킬에테르(Brij), 알킬페닐폴리옥시에틸렌 에테르(트리톤-X), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 (폴록사머, 플루로닉) 또는 소듐 도데실 설페이트(SDS)의 그룹을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 폴리옥시에틸렌소르비탄-지방산 에스테르는 폴리소르베이트 20 (상품명 트윈 20TM으로 시판됨) 및 폴리소르베이트 80 (상품명 트윈 80TM으로 시판됨)을 포함한다. 폴리옥시에틸렌-폴리프로필렌 공중합체는 상품명 플루로닉TM F68 또는 폴록사머 188TM으로 시판되는 것들을 포함한다. 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르는 상품명 BrijTM으로 시판되는 것들을 포함한다. 알킬페닐폴리옥시에틸렌 에테르는 상품명 트리톤-X로 시판되는 것들을 포함한다. 폴리소르베이트 20 (트윈 20TM) 및 폴리소르베이트 80 (트윈 80TM)은 일반적으로 조성물의 총 용적의 약 0.001% w/v 내지 약 1% w/v 또는 약 0.002% w/v 내지 약 0.1% w/v의 농도 범위 또는 대안적으로 약 0.003% w/v 내지 약 0.007% w/v의 농도범위로 사용된다. 일부 실시형태에서, 트윈 80TM은 약 0.003% w/v, 약 0.004% w/v, 약 0.0045% w/v, 약 0.005% w/v, 약 0.0055% w/v, 약 0.006% w/v 또는 약 0.007% w/v로 사용된다. 일부 실시형태에서, 트윈 80TM은 약 0.005% w/v로 사용된다. 이런 측면에서, "w/v"는 조성물의 총 용적당 계면활성제의 중량을 의도한다.

[0064] "리오프로텍턴트"(lyoprotectant)는 동결건조 중에 단백질, 핵산 또는 다른 활성 약학적 성분(들) 또는

약제(들)을 안정화시키는 약학적으로 허용가능한 물질을 의미한다. 리오프로텍턴트의 예는 수크로오스, 트레할로오스 또는 만니톨을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

- [0065] "폴리올"은 복수 하이드록실기를 함유하는 알코올 또는 당 알코올을 의미한다. 당 알코올은 탄수화물의 수소화된 형태이며, 이들의 카보닐기 (알데히드 또는 케톤, 환원당)은 일차 또는 이차 하이드록실기 (그리하여 알코올)로 환원된다. 당 알코올은 일반식 $H(CH_2O)_nH$ 을 가지는 반면, 당은 $H(CH_2O)_nHCO$ 을 갖는다.
- [0066] "항산화제"는 다른 분자의 산화를 느리게 하거나 방지할 수 있는 분자를 언급한다. 항산화제는 흔히 환원제, 킬레이트제 및 산소 스캐빈저 예를 들어 티올, 아스코브산 또는 폴리페놀이다. 항산화제의 비제한적인 예는 아스코브산(AA, E300), 티오설페인트, 메티오닌, 토코페롤(E306), 프로필 갈레이트(PG, E310), 3차 부틸하이드로퀴논(TBHQ), 부틸화 하이드로아니솔(BHA, E320) 및 부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT, E321)을 포함한다.
- [0067] "보존제"는 미생물 성장에 의해 또는 바람직하지 않은 화학적 변화에 의해 분해를 방지하기 위하여 식품, 약학적 조성물, 페인트, 생물학적 시료, 목재 등과 같은 제품에 첨가되는 천연 또는 합성 화학물질이다. 보존 첨가제는 단독으로 또는 다른 보존 방법과 관련하여 사용될 수 있다. 보존제는 박테리아 및 곰팡이의 성장을 억제하는 항균성 보존제 또는 구성분들의 산화를 억제하는 산소 흡수제와 같은 항산화제일 수 있다. 항균성 보존제의 예는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 클로로헥시딘, 글리세린, 페놀, 포타슘 소르베이트, 티메로살, 설파이트 (이산화 황, 소듐 비설파이트, 포타슘 하이드로젠 설파이트 등) 및 디소듐 EDTA를 포함한다. 다른 보존제는 벤질 알코올, 페놀, m-크레졸, 클로로부탄올 또는 메틸파라벤과 같은 비경구 단백질 조성물에서 통상 사용되는 것들을 포함한다.
- [0068] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용되는 것으로, 별도의 언급이 없는 한, 다음과 같은 용어들은 지시된 의미를 갖는다.
- [0069] "포유류"는 인간 및 가축 예를 들어 실험 동물 및 애완동물 (예를 들면, 고양이, 개, 돼지, 축우, 양, 염소, 말 및 토끼) 및 비가축동물 예를 들면 야생동물 등을 포함한다.
- [0070] "임의적" 또는 "임의로"는 이후에 기술되는 사건 또는 환경이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있고, 상기 설명이 상기 사건 또는 환경이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0071] "약학적 조성물"은 포유류, 예를 들면 인간에게 생물학적 활성 화합물의 전달을 위해 당해 분야에서 일반적으로 허용되는 화합물 및 매개체(medium)의 제형을 의미한다. 따라서 이러한 매개체는 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함할 수 있다.
- [0072] "설파이드"는 -2 원자가 상태에 있는 황, 예를 들면 H_2S 또는 그의 염 (예, $NaHS$, Na_2S , 등)을 의미한다.
- [0073] "셀레나이드"는 -2 원자가 상태에 있는 셀레늄, 예를 들면 H_2Se 또는 그의 염 (예, $NaHSe$, Na_2Se , 등)을 의미한다.
- [0074] "칼코게나이드" 또는 "칼코게나이드 화합물"은 칼코젠 원소를 함유하는 화합물, 즉 산화물을 제외한 주기율표의 6족에 있는 것들을 의미한다. 이들 원소는 황(S), 셀레늄(Se), 텔루륨(Te) 및 폴로늄(Po)이다. 구체적인 칼코게나이드 및 그의 염은 H_2S , Na_2S , $NaHS$, K_2S , KHS , Rb_2S , CS_2S , $(NH_4)_2S$, $(NH_4)HS$, BeS , MgS , CaS , SrS , BaS , H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$, K_2Se , $KHSe$, Rb_2Se , CS_2Se , $(NH_4)_2Se$, $(NH_4)HSe$, $BeSe$, $MgSe$, $CaSe$, $SrSe$, $PoSe$ 및 $BaSe$ 을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0075] 본 명세서에서 사용되는 용어 "산화 생성물"은 예를 들면, 설파이트, 설페인트, 티오설페인트, 폴리설파이드, 디티오네이트, 폴리티오네이트, 원소 황, 셀레나이드, 셀레네이트, 티오셀레네이트, 폴리셀레나이드 및 원소 셀레늄을 포함하는 설파이드 또는 셀레나이드 화학변화로부터 기인하는 생성물을 의미한다. 이러한 설파이드 또는 셀레나이드 산화 생성물은 프로세싱, 제조 또는 저장 (예를 들면, 산화에 의한)의 결과로서 일어날 수 있다.
- [0076] "치료학적 유효량"은 포유류, 바람직하게는 인간에게 투여하였을 때, 포유류, 바람직하게는 인간의 질환 또는 증상의, 상기 정의된 바와 같은 치료를 수행하는데 충분한 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. "치료학적 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 증상 및 그의 중증도, 투여방법 및 치료하려는 포유류의 연령에 따라 변화할 것이지만, 당해 분야에서 통상의 기술자에 의해 그 자신의 지식 및 본 기술내용에 따라 일상적으로 측정될 수 있다.
- [0077] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 목적인 질환 또는 증상을 갖는 포유류, 바람직하게는

인간에서 목적인 질환 또는 증상, 즉 조직 손상의 치료를 포함하며 또한 (i) 특히 포유류가 증상에 취약하게 되지만 아직 증상을 갖는 것으로 진단되지 않는 경우 포유류에서 질환 또는 증상이 발생하는 것을 예방하거나 또는 억제하는 것; (ii) 질환 또는 증상을 억제하고, 즉 그의 진행을 저지하는 것; (iii) 질환 또는 증상을 경감하고, 즉 질환 또는 증상의 후퇴를 유발하는 것; 또는 (iv) 질환 또는 증상으로부터 기인하는 증상을 경감하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "질환", "장애" 및 "증상"은 서로 교환적으로 사용할 수 있거나 또는 특별한 병환 또는 증상이 공지된 원인물질을 가질 수 없고 (따라서 병인론이 아직 산정되지 않았고), 따라서 아직 질환으로는 인정되지 않고 단지 바람직하지 않은 증상 또는 징후로만 인정되며, 여기서 다소 구체적인 징후는 임상 의사에 의해 확인되었다는 점에서 다를 수 있다.

[0078]

A. 안정한 환원된 칼코게나이드 조성물

[0079]

특정의 실시형태에서, 본 발명은 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 조성물 및 이들의 제조 및 사용에 유용한 방법을 포함한다. 특별한 실시형태에서, 환원 형태의 칼코게나이드는 -2 원자가 상태로 칼코젠, 예를 들면 황 또는 셀레늄을 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 조성물은 환원형태의 두 개 이상의 칼코게나이드를 포함한다. 관련 실시형태에서, 상기 조성물은 안정한 조성물이다. 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물일 수 있다.

[0080]

상기 조성물은 환원형태의 칼코게나이드의 안정한 조성물 또는 칼코게나이드 화합물 또는 그의 염 또는 전구체를 포함하며, 치료제로서 그의 효능은 일반적으로 산화 생성물을 생산하는 산화 반응의 결과로서 제조 및 저장 과정에서 최적화된다. 본 발명의 조성물은 저장수명이 증가하며, 용이하게 재생가능하게 제조되며, 표준 투여경로를 위해 설계되며, 또한 이전에 또는 기체상 칼코게나이드 조성물이 검토되었던 질환 및 증상의 치료 및 예방에서 유리하다. 본 발명은 질환 또는 손상, 특히 허혈성 또는 저산소성 손상으로부터 생물학적 조직을 보호하는 방법에서 뿐만아니라 대상체에서 손상 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법에서 이들의 사용을 고려한다.

[0081]

안정한 조성물의 특정한 실시형태에서, 상기 조성물 중에서 칼코게나이드의 적어도 90%는 실온에서 저장하였을 때 또는 4°C, 25°C, 40°C 또는 50°C에서 저장하였을 때 적어도 1시간 동안 상기 환원형태로 존재한다. 관련 실시형태에서, 상기 조성물중에 칼코게나이드의 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%는 실온에서 저장하였을 때 또는 4°C에서 저장하였을 때 적어도 1시간 동안 환원형태로 존재한다. 안정한 조성물의 특정한 실시형태에서, 상기 조성물 중에 칼코게나이드의 적어도 90%는 실온에서 저장하였을 때 또는 4°C, 25°C, 40°C 또는 50°C에서 저장하였을 때 적어도 1일, 적어도 1주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년 동안 환원형태로 존재한다. 관련 실시형태에서, 상기 조성물 중에 칼코게나이드의 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%는 실온에서 저장하였을 때 또는 4°C에서 저장하였을 때 적어도 1일, 적어도 1주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년 동안 환원형태로 존재한다. 특별한 실시형태에서, 상기 조성물 중에 칼코게나이드의 적어도 98%는 4°C에서 저장하였을 때 적어도 1개월 또는 적어도 6개월 동안 환원형태로 존재한다. 관련 실시형태에서, 상기 조성물 중에 칼코게나이드의 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%는 실온에서 저장하였을 때 또는 25°C에서 저장하였을 때 적어도 1일, 적어도 1주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년 동안 환원형태로 존재한다. 특별한 실시형태에서, 상기 조성물 중에 칼코게나이드의 적어도 98%는 실온 또는 25°C에서 저장하였을 때 적어도 1개월 또는 적어도 6개월 동안 상기 환원형태로 존재한다. 관련 실시형태에서, 상기 조성물 중에 칼코게나이드의 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%는 실온에서 저장하였을 때 또는 40°C 또는 50°C에서 저장하였을 때 적어도 1일, 적어도 1주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년 동안 상기 환원형태로 존재한다. 특별한 실시형태에서, 상기 조성물 중에 칼코게나이드의 적어도 98%는 40°C 또는 50°C에서 저장하였을 때 적어도 1개월 또는 적어도 6개월 동안 상기 환원형태로 존재한다.

[0082]

특별한 실시형태에서, 칼코게나이드의 환원형태는 -2 원자가 상태에 있는 칼코젠, 예를 들면 황 또는 셀레늄을 포함한다. 특별한 실시형태에서, 칼코게나이드의 환원형태는 H₂Se, Na₂Se, NaHSe, HS⁻, H₂S, NaHS, Na₂S 또는 HS-이다. 관련 실시형태에서, 칼코게나이드의 환원형태는 본 명세서에 기술된 방법으로 제조한다.

[0083]

특별한 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 안정한 조성물 중의 임의의 것은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 또한, 상기 안정한 조성물중의 임의의 것은 완충제, 환원제, 등장화제, 안정화제,

계면활성제, 리오프로텍턴트, 폴리올, 항산화제 또는 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0084] 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 하나 이상의 용매를 포함할 수 있다. 특별한 실시형태에서, 용매는 물이다. 특별한 실시형태에서, 용매는 인산염-완충 식염수이다.

[0085] 본 발명의 안정한 조성물은 칼코게나이드 또는 칼코게나이드 화합물 또는 그의 염 또는 전구체를 임의의 원하는 농도로 포함할 수 있다. 이 농도는 편리한 방법으로 및 적절한 시간표에 따라 유효한 양을 전달하기 위하여, 예를 들면 치료되는 손상 또는 질환의 유형 및 투여경로에 따라, 용이하게 최적화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 칼코게나이드 또는 칼코게나이드 화합물 또는 그의 염 또는 전구체의 농도는 약 0.001 mM 내지 약 5, 000 mM, 약 1 mM 내지 약 1000 mM, 약 10 mM 내지 약 500 mM, 약 50 mM 내지 약 500 mM, 약 75mM 내지 약 250 mM 또는 약 95 mM 내지 150 mM이다.

[0086] 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 셀레나이드를 약 0.1 mM 내지 약 1000 mM, 약 1 mM 내지 약 1000 mM, 약 5 mM 내지 약 1000 mM, 약 10 mM 내지 약 1000 mM, 약 10 mM 내지 약 750 mM, 약 50 mM 내지 약 500 mM, 약 100 mM 내지 약 500 mM, 약 10 mM 내지 약 500 mM, 1 mM 내지 약 500 mM 또는 약 10 mM 내지 약 250 mM의 농도로 포함한다.

[0087] 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 설파이드를 약 0.1 mM 내지 약 1000 mM, 약 1 mM 내지 약 1000 mM, 약 5 mM 내지 약 1000 mM, 약 10 mM 내지 약 1000 mM, 약 10 mM 내지 약 750 mM, 약 50 mM 내지 약 500 mM, 약 100 mM 내지 약 500 mM, 약 10 mM 내지 약 500 mM, 1 mM 내지 약 500 mM 또는 약 10 mM 내지 약 250 mM의 농도로 포함한다.

[0088] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 안정한 칼코게나이드 조성물 중에 환원형태의 칼코게나이드, 예를 들면 셀레나이드 또는 설파이드의 농도는 약, 적어도 약 또는 많아도 약 0.001, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0 mM 또는 M 또는 그 이상 또는 이로부터 유도가능한 임의 범위 (표준 온도 및 압력(STP)에서)이다.

[0089] 본 명세서에서 사용되는 용어 "%"는, 조건 없이 사용하였을 때 (w/v, v/v 또는 w/w), 액체 중 고체의 용액에 대한 중량/용량(w/v), 액체중 기체의 용액에 대한 중량/용량 (w/v), 액체중 액체의 용액에 대한 용량/용량 % (v/v) 및 고체와 반고체의 혼합물에 대한 중량/중량% (w/w)를 의미한다(Remington's Pharmaceutical Sciences (2005); 21st Edition, Troy, David B. Ed. Lippincott, Williams and Wilkins).

[0090] 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 80%-100% (w/v)로 측정된 셀레나이드 또는 설파이드를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 90%-100% (w/v)로 측정된 셀레나이드 또는 설파이드를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 95%-100%로 측정된 셀레나이드 또는 설파이드를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 98%-100% (w/v)로 측정된 설파이드를 포함한다.

[0091] 특별한 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물의 pH는 3.0-12.0 범위인 반면, 다른 실시형태에서 pH는 5.0-9.0 범위이다. 상기 약학적 조성물의 pH는 생리학적으로 적합한 범위로 조절할 수 있다. 예를 들면, 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물의 pH는 6.5-8.5 범위이다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물은 7.5-8.5 또는 7.4-9.0 범위의 pH를 갖는다.

[0092] 특별한 실시형태에서, 산소는 본 발명의 안정한 조성물 중에 0 μM-5 μM 또는 0 μM-1 μM 또는 0 μM-0.1 μM 또는 0 μM-0.01 μM 범위의 농도로 존재한다. 특별한 실시형태에서, 산소는 안정한 조성물 중에 3 μM 미만, 1 μM 미만, 0.1 μM 미만, 0.01 μM 또는 0.001 μM 미만의 농도로 존재한다.

[0093] 본 발명의 약학적 조성물은 제한된 양의 산화 생성물을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 산화 생성물은 셀레나이트, 티오셀레네이트, 폴리셀레나이드, 원소 셀레늄, 셀레네이트, 설파이트, 설페이트, 티오설페이트, 폴리설파이트, 디티오네이트, 폴리티오네이트 및 원소 황을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 다양한 실시형태에서, 이들 산화 생성물의 하나 이상은 상기 조성물 중에 총 칼코게나이드의 10% 미만, 5.0% 미만, 2.0% 미만, 1.0% 미만, 0.5% 미만, 0.2% 미만, 0.1% 미만, 0.05% 미만 또는 0.01% 미만(w/v)의 양으로 안정한 조성물 중에 존재한다.

[0094] 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 200-400 mOsmol/L의 오스몰 농도를 갖는다. NaCl은 오스몰 농도를 조절하기 위한 부형제로서 사용될 수 있다.

- [0095] 특정의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물의 등장성은 투여시 통증 감소를 초래하고 고장성 또는 저장성 조성물과 관련된 강력한 용혈 효과를 최소화하기 때문에 바람직하다. 따라서 본 발명의 안정한 조성물은 증가된 저장 안정성을 가질 뿐만 아니라, 산 및 산의 염 형태로 이루어진 다른 더욱 전통적인 완충 시스템을 사용하는 제형과 비교하여 투여시 실질적인 통증 감소의 추가 이익을 가질 수 있다.
- [0096] 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 불투과성 용기에 패키징된다. "불투과성 용기"는 기체 분자의 통과에 영구 장벽을 제공하는 용기를 언급한다. 불투과성 용기는 당해 분야의 기술자에게 알려져 있으며 또한 "정맥내 백" 또는 기체 불투과성 건축 재료를 포함하는 주사기 또는 밀봉된 유리 바이알을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 불활성 대기, 불활성 기체 또는 영족 기체(noble gas)를 함유하는 불투과성 용기내에 패키징될 수 있다. 영족기체는 헬륨(He), 네온(Ne), 아르곤(Ar), 크립톤(Kr), 제논(Xe) 및 라돈(Rn)을 언급한다. 불활성 기체는 질소(N₂)를 언급한다. 용어 "불활성 대기"는 용기 중에 질소 또는 아르곤 대기를 언급한다. 특별한 실시형태에서, 상기 용기는 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경을 포함한다. "감소된 산소 환경"은 100만당 100부 미만의 산소농도를 갖는 환경이다. 상기 안정한 조성물은 광보호 바이알 또는 용기, 예를 들면 앰버 바이알(amber vial)중에 패키징될 수 있다. 하나의 실시형태에서, 상기 조성물은 유리 앰플 중에 밀봉 및 저장된다.
- [0097] 일부 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물은 1개월 내지 12 개월 범위 또는 그 이상의 저장 과정에서 칼코게나이드의 산화를 방지하거나 억제하기 위해 첨가된 하나 이상의 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 저장은 1 내지 6개월 범위이다. 일부 실시형태에서, 저장은 3 내지 6 개월 범위이다. 일부 실시형태에서, 저장은 4 내지 5개월 범위이다. 본 발명의 실시형태는 단일 부형제 또는 부형제의 조합을 사용할 수 있다. 여기에는 많은 적합한 부형제가 있다. 그의 예는 킬레이트제, pH 조절제, 환원제, 항산화제, 스핀-트랩제(spin-trap agent) 및 보존제를 포함한다.
- [0098] 하나의 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물은 임의로 킬레이트제 또는 킬레이팅제를 함유할 수 있다. 가용성 금속 착물을 형성하는 킬레이팅제는 또한 금속이온 봉쇄제로 불리운다. 킬레이팅제는 전형적으로 -O-, -NH₂ 또는 COO-와 같은 금속에 전자쌍을 공여하는 적어도 두 개의 작용기를 갖는다. 천연적으로 발생하는 킬레이트제의 예는 폴리사카라이드를 포함하는 탄수화물, 하나 이상의 배위기를 갖는 유기산, 지질, 스테로이드, 아미노산 및 관련 화합물, 펩티드, 포스페이트, 뉴클레오티드, 테트라피롤, 페리옥사민, 이오노포어, 예를 들면 그라미시딘, 모넨신, 발리노마이신 및 페놀류를 포함한다. 합성 킬레이트제의 예는 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA), 디에틸렌트리아민펜타아세트산 펜타소듐 염(DTPA5), CaDTPAH, 디메르카프롤(BAL), 데페록사민, 데스페랄, 2, 2'-비피리딘 디메르카프토프로판올에틸렌디아미노테트라아세트산, 에틸렌디옥시-디에틸렌-디니트릴로-테트라아세트산(EDTA), CaNa₂에틸렌디아민테트라아세트산, 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸)-N, N, N', N'-테트라아세트산(EGTA), 이오노포어, 니트릴로트리아세트산(NTA), 오르토-펜안트롤린, 살리실산, 숙시머(메소-2, 3-디메르카프토숙신산, (DMSA), 트리에탄올아민(TEA), N-(2-하이드록시에틸)에틸렌디아민-N, N', N'-트리아세트산 트리소듐 염(HEDTA), 니트릴로트리아세트산(NTA)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 하나의 실시형태에서, 합성 킬레이트제는 DTPA이다. 특정의 실시형태에서, DTPA의 농도는 약, 적어도 약 또는 많어도 약 0, 0.001, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 mM 또는 M 또는 이로부터 유도가능한 임의 범위이다. 하나의 실시형태에서, DTPA는 0.1 mM 내지 50 mM 범위이다. 하나의 실시형태에서, 합성 킬레이트제는 DTPA5로 이루어진다. 특정의 실시형태에서, DTPA5의 농도는 (0.0001%-0.1%) (w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, DTPA5는 (0%-1.0%) (w/v) 범위이다. 하나의 실시형태에서, DTPA5는 (0% 내지 0.01%) (w/v) 범위이다. 하나의 실시형태에서, 합성 킬레이트제는 CaDTPA이다. 특정의 실시형태에서, CaDTPA의 농도는 (0.0001%-0.1%) (w/v) 범위이다. 하나의 실시형태에서, CaDTPA는 (0% 내지 0.01%) (w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, CaDTPA는 (0%-1.0%) (w/v) 범위이다. 하나의 실시형태에서, 합성 킬레이트제는 데페록사민이다. 특정의 실시형태에서, 데페록사민의 농도는 약, 적어도 약 또는 최대 약 0, 0.001, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 mM 또는 M 또는 이로부터 유도가능한 임의 범위이다. 하나의 실시형태에서, 데페록사민은 0.1 mM 내지 10 mM 범위이다. 하나의 실시형태에서, 합성 킬레이트제는 EDTA이다. 특정의 실시형태에서, EDTA의 농도는 약, 적어도 약 또는 많어도 약 0, 0.001, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 mM 또는 M 또는 이로부터 유도가능한 임의 범위이다. 특정의 실시형태에서, EDTA는 0%-1% (w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, EDTA는 0.0001%-0.1% (w/v) 범위이다. 또 다른 실시형태에서, EDTA는 0%-1.0% (w/v) 범위이다. 하나의 실시형태에서, EDTA는 0% 내지 0.01% (w/v) 범위이다.

- [0099] 본 발명의 안정한 조성물은 하나 이상의 pH 개질제를 추가로 포함할 수 있다. pH 개질제는 무기염, 예를 들면 탄산 아연, 탄산 마그네슘, 탄산 칼슘, 수산화 마그네슘, 인산 수소 칼슘, 아세트산 칼슘, 수산화칼슘, 젖산 칼슘, 말레인산 칼슘, 올레인산 칼슘, 옥살산 칼슘, 인산 칼슘, 아세트산 마그네슘, 인산 수소 마그네슘, 인산 마그네슘, 젖산 마그네슘, 말레인산 마그네슘, 올레인산 마그네슘, 옥살산 마그네슘, 염화 나트륨, 탄산 나트륨, 중탄산 나트륨, 수산화 칼륨, 인산 칼륨, 중탄산칼륨, 티오글리콜산, 아세트산 아연, 인산수소 아연, 인산 아연, 젖산 아연, 말레인산 아연, 올레인산 아연, 옥살산 아연 및 그의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 다른 pH 개질제는 예를 들면 아세트산, 푸마르산, 말산, 질산, 인산, 프로피온산, 황산, 타타르산, 이산화탄소, 카본산, N-메틸-D-글루카민, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 트로메타민, 오로트산 및 염산을 포함한다. 하나의 실시형태에서, pH 개질제는 수산화나트륨이다.
- [0100] pH 개질제는 이미 산성 또는 염기성 용액에 첨가될 때 완충제로서 작용할 수 있으며, 다음에 새로운 pH로 개질되어 유지한다 (참조: The United States Pharmacopeia-National Formulary 29th Edition, (2006) Rockville, Md.; Stahl, P. Wermuth, C. ed. Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use. Wiley (2002)).
- [0101] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물은 예를 들면 글루타티온 (미국특허 제6, 586, 404호 참조), 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드(TSEP), L-시스테인, 시스테인 또는 메티오닌과 같은 환원제인 하나 이상의 부형제를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 환원제는 글루타티온(참조: Vincent et al., Endocrine Reviews (2004) 25:612-628), 디티오프레이톨(DTT) (Weir et al., Respir and Physiol Biol; (2002) 132:121-30) 또는 디티오에리스리톨(DTE)이다. 특정의 실시형태에서, 글루타티온의 농도는 약, 적어도 약 또는 많아도 약 0, 0.001, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 mM 또는 M 또는 그 이상 또는 이로부터 유도가능한 임의 범위이다. 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 글루타티온을 약 1.5 μM 내지 약 10 M, 약 15 μM 내지 약 1 M, 약 150 μM 내지 약 1 M, 약 1.5 mM 내지 약 1 M, 약 10 mM 내지 약 500 mM, 약 10 mM 내지 약 250 mM 또는 약 100 mM, 약 120 mM, 약 150 mM, 약 170 mM 또는 약 200 mM의 농도로 포함한다. 특정의 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물 중에 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 글루타티온은 환원상태(GSH)이다. 특정의 실시형태에서, 디티오프레이톨(DTT)의 농도는 약, 적어도 약 또는 많아도 약 0, 0.001, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 mM 또는 1 M 또는 이로부터 유도가능한 임의 범위이다. 특정의 실시형태에서, 환원제는 약, 적어도 약 또는 많아도 약 0, 0.001, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 mM 또는 M 또는 이로부터 유도가능한 임의 범위로 존재하는 디티오에리스리톨(DTE)이다.
- [0102] 본 발명의 안정한 조성물은 자유 라디칼 스캐빈저 또는 항산화제를 임의로 포함할 수 있다. 자유 라디칼 스캐빈저 또는 항산화제의 예는 아스코르브산 (비타민 C), D-알파 토크페롤 아세테이트, DL-알파-토크페롤(비타민 E), 멜라토닌, 소듐 비셀파이트, 소듐 셀파이트, 소듐 메타비셀파이트, Trolox (6-하이드록시-2, 5, 7, 8-테트라메틸 크로만-2-카르복실산), 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드(TCEP), 멜라토닌, 디티오나이트, 피로셀파이트, 시스테인, 포타슘 디셀파이트, 소듐 티오글리콜레이트, 티오에틸렌 글리콜, L-트레오아스코르브산, 아세틸살리실산, 살리실산, 레시틴, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니톨, 아스보르브산, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시퀴논, 부틸화 하이드록시아니솔, 하이드록시코마린, 부틸화 하이드록시톨루엔, 세팔람(cephalim), 에틸 갈레이트, 프로필 갈레이트, 옥틸 갈레이트, 라우릴 갈레이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 트리하이드록시부티로페논, 디메틸페놀, 레시틴, 에탄올아민, 메글루민 및 그의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다 (US 2005/0106214 참조). 하나의 실시형태에서, 항산화제는 스핀-트랩제이다. 스핀-트랩제의 예는 N-t-부틸-페닐니트론(PBN) (참조: Kotake, Y., Antioxid Redox Signal (1999) 481), 4-하이드록시-2, 2, 6, 6-테트라메틸피페리딘-1-옥실(TEMPOL) (Gariboldi, M. B., et al. (2000), Free Radic. Biol. Med. 29:633; Miura, Y., et al. J. Radiat. Res. (Tokyo) (2000) 41:103; Mota-Filipe, H., et al. (1999), Shock 12:255R: 22-41; S: 39-26 2, 2, 6, 6-테트라메틸피페리딘-N-옥실(TEMPO) (참조: Lapchak, et al., Stroke (2001) 32:147-53); (디소듐-[(tert-부틸이미노)메틸]벤젠-1, 3-디설포네이트 N-옥사이드(NXY-059) (참조: Lapchak et al., CNS Drug Rev (2003) 9:253-62)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 일부 실시형태에서, 스핀-트랩제는 0 mg/kg-1, 000 mg/kg 범위로 존재하는 TEMPO이다. 일부 실시형태에서, 스핀-트랩제는 TEMPO이고 100 mg/kg-1, 000 mg/kg 범위로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 스핀-트랩제는 TEMPO이고 0 mg/kg-100 mg/kg 범위로 존재한다.
- [0103] 본 발명의 안정한 조성물은 하나 이상의 보존제를 임의로 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "보존

제"는 미생물의 성장을 방지하기 위해 사용되는 화합물을 의미하는 것이다. 이러한 화합물은, 예를 들면 제한되지 않지만, 염화 벤즈알코늄, 염화 벤제토늄, 벤조산, 벤질 알코올, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 브롬화 세트리노늄, 염화 세틸피리디늄, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 크레졸, 메틸파라벤 소듐, 페놀, 페녹시 에탄올, 페닐에틸 알코올, 아세트산 페닐 수은, 질산 페닐 수은, 아세트산 페닐 수은, 티머osal, 메타크레졸, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드, 벤조산 칼륨, 소르빈산 칼륨, 벤조산 나트륨, 프로피온산 나트륨, 소르빈산, 티오클리세롤, 티메로살, 티몰 및 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸 파라벤 및 당해 분야의 기술자에게 알려진 다른 것들을 포함한다. 이러한 보존제는 예를 들면 기술된 바와 같이 허용가능한 약학적 프랙티스에 따라 전형적인 농도로 안정한 조성물 중에 사용된다. (참조: The United States Pharmacopeia - National Formulary 29th Edition, (2006) Rockville, Md.; Remington's Pharmaceutical Sciences (2005) 21st Edition, Troy, D B, Ed. Lippincott, Williams and Wilkins). 특정의 실시형태에서, 보존제는 벤질 알코올이고 0%-1.0% (w/v) 범위로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 보존제는 벤질 알코올이고 0%-0.5% (w/v) 범위로 존재한다. 하나의 실시형태에서, 보존제는 0%-0.5% (w/v) 범위의 페놀이다. 특정의 실시형태에서, 보존제는 (0.0%-0.25% (w/v) 범위의 메틸 파라벤이다. 특정의 실시형태에서, 보존제는 0%-0.25% (w/v) 범위의 에틸 파라벤이다. 특정의 실시형태에서, 보존제는 0%-0.25% (w/v) 범위의 프로필 파라벤이다. 특정의 실시형태에서, 보존제는 0%-0.4% (w/v) 범위의 부틸 파라벤이다. 특정의 실시형태에서, 보존제는 0%-0.02% (w/v) 범위의 염화 벤잘코늄이다.

[0104] 본 발명은 본 발명의 안정한 조성물을 포함하는 키트를 추가로 포함한다. 특정의 실시형태에서, 이러한 키트는 본 발명의 안정한 조성물을 저장하기 위해 하나 이상의 용기를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 불활성 또는 영족 기체하에 용기 중에 저장되며 또한 용기는 밀봉되고 또한 산소 불투과성 광 보호 용기 (예를 들면, 엠버 바이알)를 갖는다. 특정의 실시형태에서, 상기 용기는 산소 불투과성 용기이다.

[0105] B. 안정한 환원된 칼코게나이드 조성물의 제조방법

[0106] 특정의 실시형태에서, 본 발명은 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법을 제공하며, 예를 들면, 셀레늄 또는 황을 포함하는 칼코게나이드는 -2 원자가 상태, 예를 들면 셀레나이드 또는 실파이드이다.

[0107] 특정의 칼코게나이드 화합물 (예를 들면, 황화수소, 셀레늄 수소)는 산소와 화학적으로 반응할 수 있는 능력이 있기 때문에 산소의 존재하에 불안정하며, 이들의 산화 및 화학변형을 야기한다. 따라서 산소는 이들 방법에서 사용된 액체 또는 용액으로부터 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 분리할 수 있다. 예를 들면, 이들로 제한되지 않지만, 액체 또는 용액에 부압 (진공 탈기)을 적용시키거나 또는 상기 용액을 접촉시키거나 또는 산소를 결합 또는 킬레이트화하는 시약과 접촉시킴으로써, 용액으로부터 산소를 효과적으로 제거하는 것을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 안정한 조성물을 제조하는 방법들은 제조 및 저장의 각 측면에서 산소 함량을 제한하는 것을 포함한다.

[0108] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법으로서, 대부분의 환원제를 산화시키고 대부분의 칼코겐을 환원시키는데 충분한 조건 및 시간 동안 감소된 산소 환경에서 칼코겐 또는 칼코겐의 산 및 환원제를 혼합시키는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 상기 조건은 대략 실온의 온도를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 시간은 약 1 시간, 약 2 시간, 약 3 시간 또는 하룻밤, 예를 들면 약 12 시간이다. 특별한 실시형태에서, 상기 시간은 혼합물 용액이 가시적으로 명확히 보이거나 기포형성(물과 반응하는 수소화붕소로부터 수소 발생에 기인함)이 정지하거나 더 이상 관찰되지 않을 때 마무리 또는 종료된다.

[0109] 특별한 실시형태에서, 칼코겐은 황 또는 셀레늄이며 또한 환원형태의 칼코게나이드는 -2가 산화상태에 있는 황 또는 셀레늄을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 칼코겐의 산은 아셀렌산 또는 소듐 셀레나이트 또는 원소 셀레늄이며, 또한 환원형태의 칼코게나이드는 -2가 산화상태에 있는 황 또는 셀레늄을 포함한다.

[0110] 특별한 실시형태에서, 환원제는 약 0.4V 또는 그 미만의 환원 전위(E^0)를 갖는다. 하나의 실시형태에서, 환원제는 수소화 붕소 나트륨(NaBH_4)이다. 특정의 실시형태에서, 환원제 대 칼코겐 또는 칼코겐의 산의 몰비는 약 5:1 내지 약 0.5:1 또는 약 3:1 내지 약 1:1이다. 하나의 실시형태에서, 환원제 대 칼코겐 또는 칼코겐의 산의 몰비는 약 2:1이다.

[0111] 특별한 실시형태에서, 환원제는 수소화붕소 나트륨이며, 상기 칼코겐은 황 또는 셀레늄이고, 칼코겐의 산은 아

셀렌산이다. 하나의 특별한 실시형태에서, 환원제는 수소화붕소 나트륨이고, 칼코젠은 셀레늄이고, 수소화 붕소 나트륨 대 셀레늄의 몰비는 약 2:1이다. 특별한 실시형태에서, 셀레늄은 약 1 mM 내지 약 10 M 또는 약 1 mM 내지 1M (79 mg/L 내지 79 g/L)의 양으로 존재한다. 특별한 실시형태에서, 수소화 붕소 나트륨은 물 중 1M 용액에 존재한다.

[0112] 특정의 실시형태에서, 상기 방법은 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경에서 수행된다. 특정의 실시형태에서, 상기 방법은 불활성 또는 영족기체 하에 수행된다. 특정의 실시형태에서, 상기 방법은 질소 하에 수행된다. 예를 들면, 질소는 상기 감소된 산소 환경 내에 관류할 수 있다. 특정의 실시형태에서, 질소는 약 100 cc/분의 속도로 관류된다. 특별한 실시형태에서, 감소된 산소 환경은 산소 불함유 환경을 갖는 용기이다. 특별한 실시형태에서, 상기 용기는 주사기, 상기 정맥내 백, 튜브 또는 바이알이다. 특정의 실시형태에서, 상기 용기는 폐쇄가능한 주입 포트 또는 재밀봉가능한 포트를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 용기는 고무 격막을 포함하는 밀봉가능한 튜브, 예를 들면 헹게이트 튜브이다.

[0113] 이 방법의 특별한 실시형태에서, 상기 용기, 예를 들면 튜브, 내에 및 밖에 질소의 관류는 용기의 격막을 통과하는 두 개의 니들을 통해 발생하며, 여기서 두 개의 니들 중 하나는 질소를 튜브 내에 운반하는 포트로서 사용되며 또한 두 개의 니들의 두 번째는 튜브중에서 질소를 제거하는데 사용된다.

[0114] 특별한 실시형태에서, 상기 방법은 상기 시간 경과 후에 혼합물을 가열하는 단계를 추가로 포함한다. 특별한 실시형태에서, 가열은 임의의 관찰된 기포 형성 이 정지할 때까지 계속한다. 상기 방법은 또한 가열 후에 혼합물을 냉각하는 단계를 포함할 수 있다. 냉각은 예를 들면 얼음 위에 혼합물을 놓고 수행할 수 있다. 특정의 실시형태에서, 냉각은 붕산 나트륨이 혼합물 용액으로부터 침전할 때까지 계속한다.

[0115] 이들 방법은 또한 혼합물 용액을 원심분리하여 침전된 붕산 나트륨으로부터 상청액을 분리하고, 상기 상청액을 제거하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 상기 상청액은 상기 환원된 칼코게나이드를 포함하는 상기 안정한 조성물을 포함한다.

[0116] 특별한 실시형태에서, 상기 방법은 혼합물을 산으로 산성화시킨 다음 용액을 통하여 셀렌화 수소 기체 또는 황화수소 기체를 기포형성시키는 단계를 포함하며, 상기 산은 환원성이고 비휘발성이며, 상기 용액은 3.9 이상의 pH를 갖는다. 임의의 특별한 이론으로 구속되지는 않지만, 비휘발성 산 (예를 들면, 아인산)이 용액중에 원치않는 비휘발성 화합물을 가질 수 있는 환원된 칼코게나이드의 용액에 첨가되는 경우 pH를 칼코게나이드의 pK보다 적은 값으로 낮추어, 기체 형태 (예를 들면, H₂S 또는 H₂Se)를 생성하는 것으로 믿어진다. 기체 형태는 혼합물을 통해 질소를 통과시켜 용액을 블로잉(blow)할 수 있고 더 이상 기체가 아닌 (즉 칼코게나이드를 트래핑하는) 이온형태로 칼코게나이드를 만드는 pK 이상의 pH를 갖는 2차 용액으로 운반된다.

[0117] 특정의 실시형태에서, 산은 아인산이고 상기 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)이다. 이것은 셀렌화 수소 또는 황화수소 기체를 용기내에 트래핑시킨다.

[0118] 본 명세서에 기술된 안정한 조성물을 제조하는 방법의 어느 하나에 대한 특별한 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 -2가 산화 또는 원자가 상태이다. 특정한 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 H₂Se, Na₂Se, NaHSe 또는 HSe-음이온이다.

[0119] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 제조하는 방법으로서, 광물유 또는 테트라하이드로푸란(THF)을 포함하는 용액중에 원소 셀레늄(Se) 또는 황(S) 및 수소화 나트륨을 혼합시켜, 소듐 하이드로셀레나이드 또는 소듐 설파이드를 생성시키는 것을 포함하는 방법을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 상기 방법은 또한 물을 혼합물 용액에 첨가하여, 수소화나트륨을 제거함을 포함한다. 용액이 광물유인 특별한 실시형태에서, 상기 방법은 상기 혼합물 용액의 수성 상을 제거함을 포함하며, 여기서 환원된 칼코게나이드는 수성 상으로 존재한다. 용액이 THF를 포함하는 특별한 실시형태에서, 상기 방법은 상기 혼합물 용액을 약 70°C로 비등시킴을 추가로 포함한다.

[0120] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물을 제조하는 방법은 용액의 pH를 조절하는 것을 추가로 포함한다. 특정의 실시형태에서, pH는 염화수소, 이산화 탄소, 질소 또는 황화수소 중 하나 이상을 첨가하여 조절한다. 또 다른 실시형태에서, pH는 조성물 중에 질소, 이산화 탄소, 셀렌화 수소 또는 황화 수소 또는 임의의 조합을 용해함으로써 조절할 수 있다.

[0121] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물을 제조하는 방법은 글루타티온을 칼코젠 및 환원제와 혼합하거나 또는 이를 안정한 조성물에 첨가하는 것을 포함한다. 글루타티온은 환원된 (GSH) 및 산화된 (GSSG) 상태로

존재한다.

- [0122] 다양한 실시형태에서, 일단 제조되면, 상기 안정한 조성물은 불투과성 용기, 예를 들면 산소 불투과성 용기에 저장된다. 이것은 환원형태의 칼코게나이드의 산화를 방지하는데 특히 바람직하다. 불투과성 용기는 당해 분야의 기술자에게 알려져 있으며 또한, 이들로 제한되지 않지만, 기체 불투과성 건축재료를 포함하는 "정맥내 백" 또는 밀봉된 유리 바이알을 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 불투과성 용기는 10^{-10} [cm³(STP)/cm/(cm²+s+Pa)] 미만의 산소 투과계수를 갖는 산소 불투과성 재료를 포함하며, 여기서 STP = 표준 온도 및 압력(섭씨 25 도 및 압력 1 기압); PA = 파스탈 및 s = 초이다. 예를 들면, 상기 용기의 벽은 산소 불투과성 고분자의 층을 포함할 수 있다. 전형적인 산소 불투과성 고분자는 실리콘 고무, 천연고무, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 폴리스티렌(PS), 폴리에틸렌(PE), 폴리카르보네이트(PC), 폴리비닐아세테이트(PVAc), 비축정성 폴리에틸렌테레프탈레이트(APET), 폴리비닐클로라이드(PVC), 나일론 6 (Ny6), 폴리비닐 플루오로라이드(PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드(PVdC), 폴리아세토니트릴(PAN), 에틸렌 비닐 알코올(EVOH) 및 폴리비닐 알코올(PVA)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 특정의 실시형태에서, 상기 고분자의 산소 투과계수는 10^{-10} [cm³(STP)/cm/(cm²+s+Pa)] 미만이다. 특별한 실시형태에서, 상기 용기의 벽은 하나 이상의 산소 불투과성 고분자의 다층을 포함한다.
- [0123] 추가적인 실시형태에서, 상기 용기는 하나 이상의 재밀봉가능한 또는 폐쇄가능한 주입 포트를 포함한다. 특정의 실시형태에서, 상기 용기는 하나 이상의 재밀봉가능한 또는 폐쇄가능한 주입 포트를 포함한다. 주지한 바와 같이, 구체적인 실시형태에서, 상기 용기는 병, 백, 튜브, 바이알 또는 주사기이다. 특정의 실시형태에서, 상기 용기는 정맥내 백 또는 주사기이다. 특별한 실시형태에서, 상기 용기는 고무 격막을 포함하는 밀봉가능한 튜브, 예를 들면 헹게이트 튜브이다.
- [0124] 관련 실시형태에서, 상기 장치는 재밀봉가능한 또는 폐쇄가능한 주입 포트를 통하여 용기에 결합된 전달장치를 추가로 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 전달장치는 용기로부터 용액을 필요한 대상체에게 정맥내 전달하도록 구성된다. 예를 들면, 상기 전달장치는 캐놀라일 수 있다. 특정의 실시형태에서, 상기 전달장치는 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경을 포함하거나 또는 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경하에 존재한다.
- [0125] 본 발명의 저장 또는 전달장치에 관한 특별한 실시형태에서, 상기 화합물은 칼코게나이드이다. 특정의 실시형태에서, 상기 화합물은 환원 형태의 칼코게나이드, 예를 들면 H₂Se, Na₂Se, NaHSe 또는 HSe⁻음이온 또는 본 명세서에 기술된 다른 것이다. 특정의 실시형태에서, 본 장치는 본 발명의 안정한 조성물을 포함한다.
- [0126] 기체 기밀 저장 용기 중에서 공기에 대한 노출을 방지하기 위하여, 불활성 또는 영족기체, 예를 들면 질소 또는 아르곤은 폐쇄 전에 본 발명의 안정한 조성물내에 도입될 수 있다.
- [0127] 다른 관련 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 광-저항성 또는 광 보호 용기 또는 바이알, 예를 들면 앰버 바이알에 저장된다. 조성물은 글래스 바이알에 패키징화될 수 있다. 조성물의 산화적 붕괴를 방지하거나/느리게 하기 위해 불활성 대기, 예를 들면 질소 하에 약간 과압력으로 충전할 수 있으며, 또한 광이 들어감을 방지하여, 상기 조성물의 광화학적 분해를 방지할 수 있는 형태로 함유될 수 있다. 이것은 앰버 바이알을 사용하여 달성할 수 있다. 용액을 산소 불함유 환경에 저장시키는 추가적인 용기 시스템은 많은 정맥내 용액이 산소에 민감하기 때문에 알려져 있다. 예를 들면, 충전 및 밀봉 과정에서 산소를 피징하는 유리 용기가 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 가용성 플라스틱 용기가 이용가능하며, 이것은 산소에 대해 밀봉하는 오버랩으로 동봉될 수 있다. 기본적으로, 산소가 안정한 조성물과 상호작용하는 것을 방지하는 임의 용기가 사용될 수 있다 (예를 들면 미국특허 제6, 458, 758호 참조). 하나의 실시형태에서, 상기 용기는 하나 이상의 산소 스캐빈저를 포함한다. 예를 들면, 산소 제거성 조성물은 산소 투과에 대한 장벽으로서 작용하는 생생물 지지성 또는 유지성 수단의 내부 표면에 코팅 또는 라이닝으로 적용할 수 있다 (예를 들면, 미국특허 제5, 492, 742호 참조).
- [0128] C. 안정한 환원된 칼코게나이드 조성물의 사용방법
- [0129] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물은 생물학적 물질, 예를 들면 대상체, 예를 들면 인간 등의 포유류의 손상 또는 질환을 치료 또는 예방 또는 억제하는데 사용된다. 특별한 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물은 허혈 또는 저산소 증상 또는 재관류 전에, 도중에 또는 이후에 대상체 (또는 생물학적 물질)를 치료하기 위해 사용된다. 생물학적 물질은 생체내 또는 생체외에서 치료될 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물은 심장마비 또는 심장마비로부터 기인하는 경색에 의해 원인이 된 손상을 치료 또는 예방하기 위해 사용된다.

- [0130] 하나의 실시형태에서, 본 발명의 안정한 조성물은 질환, 상기 손상 또는 중환자 치료를 진행하였거나 또는 진행 중이거나 또는 이들 치료에 민감한 대상들을 치료하는데 사용된다. 특정의 실시형태에서, 상기 손상은 외적 상해, 예를 들면 화상, 창상, 절단, 총상 또는 외과적 외상, 복부 수술, 전립선 수술, 내적 상해, 예를 들면 패혈 쇼크, 뇌졸중 또는 심장정지, 심장 마비에 의해 원인이 될 수 있으며, 예를 들면 이들은 추위 또는 방사선 노출 등의 비침습적 스트레스로 인한 급성 순환 감소 또는 일련의 순환 감소를 초래한다. 세포 레벨에서, 상기 손상은 흔히 저산소에 대한 세포, 조직 및/또는 기관의 노출에 의해 생기며, 따라서 예정 세포사 또는 세포 자멸사를 생기게 한다. 특별한 실시형태에서, 상기 손상은 허혈 사건 이후에 세포, 조직, 기관 또는 포유류내에 산소의 재관류로부터 기인한다.
- [0131] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 조직, 기관, 사지 및 심지어 전체 유기체에 본 발명의 조성물의 유효량을, 이들이 손상의 유해한 효과를 방지하거나 손상의 유해한 효과를 감소시키는 방식으로, 접촉시킴을 고려한다. 본 발명은 또한 지연된 창상 치료 및 조직 재생을 초래할 수 있는 생물학적 과정을 억제하고/방지하고/지연시킴으로써 조직 재생 및 창상 치료를 유발하는 방법을 고려한다. 이와 관련하여, 사지 또는 유기체에 실질적인 창상이 있다는 시나리오에서, 생물학적 물질을 본 발명의 안정한 조성물과 접촉시키면 치료 및 재생을 억제하는 생물학적 과정을 관리함으로써 창상 치료 및 조직 재생 과정을 돕는다. 창상 치료 외에도, 본 발명의 방법은 심장정지 또는 뇌졸중 및 출혈성 쇼크를 예방하고, 억제하거나 또는 치료하기 위해 수행할 수 있다. 본 발명은 개흉술, 개복술 및 비장처치 또는 심장수술, 동맥류, 수술, 뇌수술 등과 같은 긴급수술 절차로부터 외상의 위험에 관하여 중요성을 갖는다.
- [0132] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 방법은 생존가능성을 증가시키거나 또는 허혈 상해를 치료하거나, 억제하거나 또는 예방하거나 또는 예를 들면 심장정지 또는 뇌졸중으로부터 기인하는 재관류 손상을 치료하거나, 억제하거나 또는 예방하기 위해 수행할 수 있다. 따라서, 하나의 실시형태에서, 본 발명은 심근경색 전, 후 또는 전후에 환자에게 본 발명의 안정한 조성물의 유효량을 제공하는 것을 포함하는, 심장정지 또는 뇌졸중을 앓고 있거나 또는 이들의 위험에 있는 대상체에서 생존가능성을 증가시키거나 또는 허혈 또는 재관류 손상을 감소시키는 방법을 포함한다. "허혈"은 세포 대사에 필요한 산소 및 글루코오스의 부족의 원인이 되는, 조직에 대한 혈액공급의 제한을 의미한다. 이것은 감염된 조직에 대한 손상을 유도하는, 혈관에 문제를 유발할 수 있다. 특정의 실시형태에서, 이것은 혈관수축, 혈전증, 심근경색, 뇌졸중 또는 색전증으로부터 기인한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "재관류 손상"은 허혈 또는 산소 결핍 기간 경과 후에 혈액이 조직으로 돌아오게 하는 조직 손상을 의미한다. 허혈 기간 중에 혈액으로부터 산소 및 영양분의 부재는 순환의 회복이 산화적 스트레스의 유발을 통하여 염증 및 산화적 손상을 초래하는 증상을 생기게 한다. 특정의 실시형태에서, 본 방법은 안정한 조성물에 의한 치료의 부재하게 크기에 비하여 감소된 경색 크기를 생기게 한다.
- [0133] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 방법은 허혈, 저산소 또는 재관류 손상 또는 질병 상해 전에 본 발명의 안정한 조성물로 생물학적 물질 예를 들면 대상체를 전처리함을 포함한다. 이들 방법은 허혈 또는 저산소증을 유발할 가능성이 있는 손상 또는 질환이 미리 계획되거나 선택되거나 또는 일어날 가능성이 있는 것으로 미리 예측될 때 사용할 수 있다. 그의 예는 혈액상실이 자연적으로 또는 치료과정의 결과로서 발생할 수 있는 주요한 수술, 혈액의 산소화가 적합화할 수 있거나 혈액의 혈관 공급이 (예를 들면 관상동맥 우회로수술(CABG))의 세팅에서) 또는 장기이식이 필요한 수령자에게 수송 및 이식을 위해 제공자 장기의 제거 전에 장기 제공자의 치료에서 감소될 수 있는 심폐우회술을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 그의 예는 손상 또는 질환 진행의 위험이 (예를 들면, 불안정 협심증, 혈관성형후, 출혈성 동맥증, 출혈성 발작, 후속 주요 외상 또는 혈액 상실과 관련하여) 내재되거나 또는 상기 위험이 의료 진단 시험을 사용하여 진단할 수 있는 의학적 상태를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0134] 관련하여, 본 발명의 추가 실시형태는 생존가능성을 증가시키고 또한 혈액상실 또는 세포 또는 조직에 대한 다른 산소화 결핍, 예를 들면 적절한 산소공급의 결핍으로부터 비가역적 조직손상을 예방하는 것에 관한 것이다. 이것은 예를 들면 실제 혈액 상실의 결과일 수 있거나 또는 세포 또는 조직에 혈류의 차단 원인이 되거나 또는 혈압을 유기체에서 국부적으로 또는 전체적으로 감소시키거나 또는 혈액중에 운반된 산소량을 감소시키거나 또는 혈액중에 세포를 운반하는 산소의 수를 감소시키는 증상 또는 질환으로부터 기인할 수 있다. 연관될 수 있는 증상 및 질환은 혈액응고 및 색전증, 낭종, 증식, 종양, 빈혈증(검상 적혈구 빈혈을 포함), 혈우병, 다른 응고 질환 (예를 들면, 본 빌레브란드 또는 ITP) 및 죽상동맥경화증을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 이러한 증상 및 질환은 또한 손상, 질환 또는 증상 때문에 유기체에서 세포 또는 조직에 대한 저산소 또는 무산소 증상을 필수적으로 생기게 하는 것들을 포함한다.
- [0135] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 출혈쇼크를 겪거나 재관류를 겪는 생물학적 물질 (예를 들면, 포유류 또는 포

유류 내의 조직 또는 장기)의 생존 가능성을 증가시키거나 이들 생물학적 물질에 대한 손상 또는 상해를 감소 또는 예방하는 방법으로서, 출혈쇼크의 위험에 있거나 또는 출혈쇼크 상태에 있는 상기 생물학적 물질을 유효량의 안정한 조성물로 가급적 빨리, 이상적으로는 손상 1시간 이내에 접촉시킴을 포함한다. 이 방법은 대상체를 조절된 환경 (예를 들면, 수술)으로 이송시키고, 여기서 손상의 초기 원인이 설명될 수 있으며 다음에 환자는 조절된 방식으로 정상 기능을 회복할 수 있다. 이런 징후 때문에, "황금시간"으로 언급되는 상해후 첫번째 1시간은 성공적인 결과에 중요하다.

[0136] 다양한 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법은 허혈, 저산소증 또는 재관류와 관련된 신경변성 질환의 치료, 저체온증의 치료, 과잉 증식성 장애의 치료 또는 면역 장애의 치료에서 사용될 수 있다. 다양한 다른 실시형태에서, 생물학적 증상은 다음 질환들: 신경성 질환, 심혈관질환, 대사질환, 감염성 질환, 폐질환, 유전성 질환, 자가면역 질환 및 면역 관련 질환 중 어느 하나 또는 이들의 조합이다.

[0137] 특정의 실시형태에서, 본 발명의 방법은 예를 들면 분리 세포, 조직 및 기관을 포함하는 저산소성 또는 허혈성 증상에 적용되는 체외 생물질의 생존가능성을 증가시키는데 사용된다. 체외 생물학적 물질의 구체에는 혈소판 및 다른 혈액 생성물은 물론 이식될 조직 및 기관을 포함한다.

[0138] 특정의 실시형태에서, 생물학적 물질, 예를 들면 포유류 또는 그의 조직에 제공되는 본 발명의 안정한 조성물의 유효량은 약, 적어도 약 또는 많아도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 441, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000 mg, mg/kg 또는 mg/m^2 또는 m^2 이로부터 유도가능한 임의 범위이다. 대안적으로, 상기 양은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 441, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000 mM 또는 M 또는 이로부터 유도가능한 임의 범위로 표현될 수 있다.

[0139] 본 발명이 방법의 어느 하나에 대한 특별한 실시형태에서, 생물학적 물질, 예를 들면 대상체는 본 발명의 안정한 조성물의 유효량으로 처리되거나 또는 접촉되며, 여기서 유효량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg 또는 약 1.2 mg/kg이다. 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 -2가 상태에 있는 셀레나이드, 예를 들면 소듐 셀레나이드 또는 다른 형태의 셀레나이드를 포함한다.

[0140] 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물의 유효량은 재관류 전에, 예를 들면 재관류 직전 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 10 분 동안 생물학적 물질 예를 들면 조직 또는 대상체에게 투여된다. 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물의 투여는 재관류 손상을 감소를 초래한다. 특정의 실시형태에서, 재관류 손상은 안정한 조성물에 의한 치료의 부재하에 재관류 손상의 80% 미만, 70% 미만, 60% 미만, 50% 미만, 40% 미만 또는 30% 미만이다. 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 -2 원자가 상태에 있는 칼코겐 예를 들어 황 또는 셀레늄을 포함하는 칼코게나이드를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 H_2Se , Na_2Se , NaHS , HSe^- , H_2S , NaHS , Na_2S 또는 HS^- 이다. 관련 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 본 명세서에 기술된 방법으로 제조된다.

[0141] 특별한 실시형태에서, 상기 손상, 예를 들면 심장마비 또는 뇌졸중 후에 본 발명의 안정한 조성물에 의한 생물

학적 물질, 예를 들면 대상체의 치료는 감소된 손상, 예를 들면 경색 크기를 초래한다. 특정의 실시형태에서, 상기 손상 또는 경색 크기는 상기 안정한 조성물에 의한 치료의 부재하에 일어나는 증증도 또는 경색 크기의 80% 미만, 70% 미만, 60% 미만, 50% 미만, 40% 미만 또는 30% 미만이다. 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 -2 원자가 상태의 칼코겐, 예를 들면 황 또는 셀레늄을 포함하는 칼코게나이드를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$, HSe^- , H_2S , $NaHS$, Na_2S 또는 HS^- 이다. 관련 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 본 명세서에 기술된 방법으로 제조된다.

[0142]

특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물을 사용하여 심장마비의 10분 이내, 30분 이내, 1시간 이내 또는 2 시간 이내 생물학적 물질, 예를 들면 대상체의 치료는 상기 안정한 조성물에 의한 치료의 부재하인 경우에 비하여 심장 손상의 감소 또는 단축을 또는 좌심실 기능의 증가를 초래한다. 특별한 실시형태에서, 심장 손상의 감소는 안정한 조성물에 의한 치료의 부재하인 경우에 비하여 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50%이다. 심장 손상의 감소는 치료 후 대상체의 혈액에서 심장 특이적 단백질, 심장 트로포닌 I의 수준을 평가함으로써 탐지할 수 있다. 특별한 실시형태에서, 단축을 또는 좌심실 기능의 증가는 상기 안정한 조성물에 의한 치료의 부재하인 경우에 비하여 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50%이다. 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 -2 원자가 상태의 칼코겐, 예를 들면 황 또는 셀레늄을 포함하는 칼코게나이드를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$, HSe^- , H_2S , $NaHS$, Na_2S 또는 HS^- 이다. 관련 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 본 명세서에서 기술된 방법으로 제조된다.

[0143]

특정의 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 안정한 조성물을 대상체, 예를 들면 포유류의 염증, 심장마비를 감소시키는 방법을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 심장 염증의 감소는 상기 안정한 조성물에 의한 치료의 부재하인 경우에 비하여 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 적어도 50%이다. 염증은 첨부된 실시예에 기술된 바와 같이 측정할 수 있다. 특별한 실시형태에서, 상기 안정한 조성물은 -2 원자가 상태의 칼코겐, 예를 들면 황 또는 셀레늄을 포함하는 칼코게나이드를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 H_2Se , Na_2Se , $NaHSe$, HSe^- , H_2S , $NaHS$, Na_2S 또는 HS^- 이다. 관련 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 본 명세서에 기술된 방법으로 제조된다.

[0144]

본 발명의 방법에 관한 다양한 실시형태에서, 생물학적 물질, 예를 들면 기관, 대상 또는 조직은 본 발명의 안정한 조성물에 약, 적어도 약 또는 많어도 약 30 초, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 분, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일 또는 그 이상 및 이로부터 유도가능한 임의 범위로 노출된다.

[0145]

더욱이, 투여가 정맥내인 경우, 다음의 파라미터들이 적용될 수 있는 것으로 고려된다. 특정의 실시형태에서, 유속은 약, 적어도 약 또는 많어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 gtt/분 또는 μ gtts/분 또는 이로부터 유도가능한 임의 범위이다. 일부 실시형태에서, 상기 안정한 조성물의 양은 안정한 칼코게나이드 조성물의 농도에 따라 용적으로 명시된다. 특정의 실시형태에서, 시간의 범위는 약, 적어도 약 또는 많어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 분, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일, 1, 2, 3, 4, 5 주 및/또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 개월 또는 이로부터 유도가능한 임의 범위일 수 있다.

[0146]

특정의 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 441, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870,

880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000 mls 또는 리터 또는 이로부터 임의 범위의 용적이 전체적으로 또는 단일 세션으로 투여할 수 있다.

[0147] 본 발명의 방법의 다양한 실시형태에 따르면, 생물학적 물질은 본 발명의 안정한 조성물이 예를 들면, 상기 정맥내로, 피내로, 동맥내로, 복강내로, 병변내로, 두개내로, 관절내로, 전립선내로, 흉막내로, 기관내로, 비강내로, 유리체내로, 질내로, 직장내로, 국소적으로, 중앙내로, 근육내로, 복강내로, 안구내로, 피하로, 결막하로, 혈관내로, 소포내로, 점막으로, 심막내로, 제대내로(intraumbilically), 안내로, 경구적으로, 국소적으로, 국부적으로, 주사에 의해, 주입에 의해, 연속 주입에 의해, 흡수에 의해, 흡착에 의해, 침지에 의해, 국소화 주입에 의해, 카테터를 통해 또는 세정을 통해 제공된다. 특별한 실시형태에서는, 비경구적으로, 예를 들면 정맥내로 또는 흡입에 의해 제공된다. "비경구"는 소화관을 통해서 보다는 물질의 임의 투여 경로를 의미한다. 치료제는 활성제이다.

[0148] D. 전달장치

[0149] 추가적인 실시형태에서, 본 발명은 환원형태의 활성 물질, 예를 들면 환원형태의 칼코게나이드의 산화를 제한하거나, 방지하거나 또는 억제하도록 고안된 약물 전달장치를 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 약물 전달장치는 환원형태의 활성제 또는 활성물질, 예를 들면 치료제를 그의 환원형태로 유지한다. 특별한 실시형태에서, 상기 장치는 환원형태의 칼코게나이드, 예를 들면 셀레나이드 또는 셀파이드를 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 상기 약물 장치는 본 발명의 안정한 조성물을 포함한다.

[0150] 제조업자가 제조하고, 예비혼합된 사용준비 완료된 생성물은 이들이 정맥내 약물을 측정하고 회석하는 것과 관련된 오류를 제거하기 때문에 정맥내 약물 안전성에 유용한 접근을 나타낸다. 따라서 특정의 실시형태에서 본 발명은 환원형태의 치료제를 포함하는 사용준비 완료된 생성물의 투여를 위한 약물 전달 장치를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 환원형태의 치료제는 환원형태의 칼코게나이드, 예를 들면 셀레나이드 또는 셀파이드이다.

[0151] 그 외에, 주사기 또는 바이알 내로 치료제를 회수하는 과정에서 치료제를 포함하는 바이알을 주입하는 것을 포함하는 치료제를 공급하기 위한 전통적인 방법은 환원 형태인 치료제의 바람직하지 않은 산화를 초래할 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명은 대상체에 전달하는 과정에서 치료제와 산소와 접촉을 최소화하거나 방지하는 공급장치를 제공한다.

[0152] 하나의 실시형태에서, 본 발명은,

[0153] 본 발명의 안정한 조성물을 함유하는 저장소; 및

[0154] 대상체에 전달하는 과정에서 안정한 조성물 중에 환원형태의 활성제, 예를 들면 칼코게나이드의 적어도 90%를 환원형태로 유지하도록 구성된 유체 연통장치를 포함하는 약물전달 장치를 포함한다. 특별한 실시형태에서는, 대상체에게 투여하는 과정에서 환원 형태의 활성제, 예를 들면 칼코게나이드를 환원형태로 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%를 유지하도록 구성된다. 특정의 실시형태에서, 유체 연통장치는 저장소와 유체 연통한다. 다른 실시형태에서는, 상기 저장소와 유체연통 형태로 놓일 수 있다.

[0155] 특정의 실시형태에서, 상기 저장소는 산소 불투과성이며 및/또는 산소 불투과성 고분자를 형성한다. 특정의 실시형태에서, 상기 저장소는 산소 불투과성 층을 그의 내부 표면에 포함하며, 이것은 폴리에틸렌(LDPE), 폴리스티렌(PS), 폴리에틸렌(PE), 폴리카보네이트(PC), 폴리비닐아세테이트(PVAc), APET, 폴리비닐클로라이드 (PVC), 나일론 6 (Ny6), 폴리비닐 플루오라이드 (PVF), 폴리비닐리덴 클로라이드(PVdC), 폴리아세토니트릴(PAN), 에틸렌 비닐 알코올(EVOH) 또는 폴리비닐 알코올(PVA)을 포함한다. 특정의 실시형태에서, 상기 고분자의 산소투과계수는 10^{-10} [$\text{cm}^3(\text{STP})/\text{cm}/(\text{cm}^2\text{sPa})$] 미만이다. 관련 실시형태에서는, 10^{-9} 미만, 10^{-8} 미만 또는 10^{-7} [$\text{cm}^3(\text{STP})/\text{cm}/(\text{cm}^2\text{sPa})$]미만이다. 관련 실시형태에서, 상기 저장소는 산소 불투과성 고분자의 다층을 포함한다.

[0156] 특별한 실시형태에서, 상기 저장소는 재밀봉가능한 포트를 포함한다. 재밀봉가능한 포트는 본 발명의 안정한 조성물과 같은 치료제를 포함하는 용액을 저장소에 주입하는데 사용할 수 있다. 재밀봉가능한 포트는 유체 연통장치에 결합시키는데 사용할 수 있다. 특별한 실시형태에서, 상기 저장소는 다수개의 밀봉가능한 포트를 포함한다. 특정의 실시형태에서, 상기 저장소는 병, 팩, 튜브, 바이알 또는 주사기이다. 특별한 실시형태에서, 이것은 정맥내 백(i.v. 백) 또는 주사기이다. 특별한 실시형태에서, 이것은 관형 부재이고, 관형 부재는 관형 부재를 밀폐되게 밀봉하도록 구성된 격막을 갖는다. 특별한 실시형태에서, 유체 연통장치는 형게이트 튜브이다.

- [0157] 특별한 실시형태에서, 유체 연통장치는 재밀봉가능한 포트를 통해 저장소에 유체적으로 결합되도록 구성된다. 관련 실시형태에서, 유체 연통장치는 저장소로부터 치료제, 예를 들면 본 발명의 안정한 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 정맥내로 전달하도록 구성된다. 특징의 실시형태에서, 유체 연통장치는 니들 및 캐놀라의 적어도 하나를 포함한다.
- [0158] 특징의 실시형태에서, 유체 연통장치를 포함하는 본 장치는 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경에 배치된다. 특별한 실시형태에서, 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경은 용기 내 이며, 임의로 상기 용기는 백 또는 전성이 있는 용기(malleable container)이고, 예를 들면 이것은 초기에 결합되지 않은 실시형태에서 저장소에 유체 연통장치의 결합과 같은 백을 통한 장치의 부품들의 조종을 허용한다. 특별한 실시형태에서, 상기 용기는 상술한 것들의 어느 것을 포함하는 하나 이상의 산소 불투과성 고분자를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 용기의 벽은 하나 이상의 산소 불투과성 고분자의 다층을 포함한다.
- [0159] 특별한 실시형태에서, 상기 장치는 환원형태의 활성제, 예를 들면 환원형태의 칼코게나이드를 포함하는 안정한 조성물을 저장소내에 포함한다. 특징의 실시형태에서, 환원형태의 칼코게나이드는 H_2Se , Na_2Se 또는 $NaHSe$ 또는 셀파이드 화합물이다.
- [0160] 특별한 실시형태에서, 상기 장치는 환원 형태의 활성제, 예를 들면 환원 형태의 칼코게나이드, 예를 들면 셀레나이드 또는 셀파이드의 공급을 허용하며, 여기서 치료제의 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%는 환원형태로 대상체에게 전달된다.
- [0161] 본 발명은 본 발명의 안정한 조성물을 대상체에게 전달함으로써 대상체의 손상을 감소시키거나 질환을 치료하는 방법을 추가로 포함하며, 여기서 상기 안정한 조성물은 본 발명의 장치를 사용하여 상기 포유류에 제공된다. 특별한 실시형태에서, 상기 손상 또는 질환은 본 명세서에 기술된 것들 중의 어느 하나, 예를 들면, 이에 제한되지 않지만, 허혈 또는 재관류로부터 기인하는 손상이다. 특별한 실시형태에서, 상기 손상은 심장 마비 또는 뇌졸중에 의한 경색이다. 다른 실시형태에서, 상기 손상은 염증에 의해 유발된다.
- [0162] 관련하여, 본 발명은 또한 안정한 치료학적 조성물을 환원형태로 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 방법으로서,
- [0163] 상기 치료제를 저장소에 함유시키는 단계로, 상기 저장소가 상기 치료학적 조성물을 환원형태로 유지하도록 구성되는 단계;
- [0164] 상기 저장소와 환자 사이에 유체 연통을 확립하는 단계;
- [0165] 상기 저장소로부터 소정 용적의 치료학적 조성물을 실질적으로 산소가 결여된 환경에서 환자에게 공급하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.
- [0166] 특별한 실시형태에서, 본 발명의 장치는 하기와 같은 (1) 정맥내 백 및 (2) 튜빙을 포함하며, 여기서 상기 정맥내 백은 본 발명의 안정한 조성물을 포함하는 백이고, 상기 정맥내 백은 산소 불투과성이며; 또한 상기 튜빙은 정맥내 백의 포트를 통하여 튜빙의 첫번째 끝에서 정맥내 백에 결합되며, 상기 튜빙은 정맥내 백의 포트를 통해 튜빙의 첫번째 끝에서 정맥내 백에 결합될 수 있으며, 여기서 상기 튜빙은 튜빙의 두번째 끝에서 니들 또는 캐놀라에 결합되며 또는 상기 튜빙은 튜빙의 두번째 끝에서 니들 또는 캐놀라에 결합될 수 있으며, 여기서 상기 장치는 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경을 포함하는 백 내에서 함유된다. 특별한 실시형태에서, 상기 정맥내 백 및/또는 백은 본 명세서에 기술된 하나 이상의 산소 불투과성 고분자를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 백은 가용성이 있으며, 예를 들면 사용자가 상기 정맥내 백 및/또는 니들에 튜빙을 결합할 수 있고, 이때 상기 장치는 백 내에 밀봉된 상태로 잔류한다.
- [0167] 특별한 실시형태에서, 본 발명의 장치는 하기와 같은 (1) 본 발명의 안정한 조성물을 포함하는 정맥내 백 및 (2) 튜빙을 포함하며, 여기서 상기 정맥내 백은 산소 불투과성이며; 또한 상기 튜빙은 정맥내 백의 포트를 통하여 튜빙의 첫번째 끝에 정맥내 백에 결합되거나 또는 상기 튜빙은 정맥내 백의 포트를 통해 튜빙의 첫번째 끝에서 정맥내 백에 결합될 수 있으며, 여기서 상기 튜빙은 튜빙의 두번째 끝에서 니들 또는 캐놀라에 결합되거나 또는 상기 튜빙은 튜빙의 두번째 끝에서 니들 또는 캐놀라에 결합될 수 있으며, 여기서 상기 장치는 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경을 포함하는 백 내에서 함유된다. 특별한 실시형태에서, 상기 정맥내 백 및/또는 백은 본 명세서에 기술된 하나 이상의 산소 불투과성 고분자를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 백은 가요성이 있으며, 예를 들면 사용자가 정맥내 백 및/또는 니들에 튜빙을 결합할 수 있고, 이때 상기 장치는 백 내에 밀봉된 상태로 잔류하고/하거나 니들 또는 캐놀라를 향하여 또는 이들 내에 튜빙을 통해 상기 안정한 조성물의 유동

을 시작하도록 정맥내 백에 압력이 적용된다.

- [0168] 특별한 실시형태에서, 본 발명의 장치는 본 발명의 (1) 안정한 조성물을 포함하는 주사기 및 (2) 니들 또는 캐놀라를 포함하며, 여기서 상기 주사기는 산소 불투과성이며, 또한 상기 니들 또는 캐놀라는 시린지에서 포트를 통해 주사기에 결합되거나 또는 상기 니들 또는 주사기는 주사기에서 포트를 통하여 주사기에 결합될 수 있으며, 여기서 상기 장치는 감소된 산소 또는 산소 불함유 환경을 포함하는 백내에 함유된다. 특별한 실시형태에서, 상기 주사기 및/또는 백은 본 명세서에 기술된 하나 이상의 산소 불투과성 고분자를 포함한다. 특별한 실시형태에서, 상기 백은 가요성이 있으며, 예를 들면 사용자가 정맥내 백 및/또는 니들에 튜빙을 결합할 수 있고, 이때 상기 장치는 백 내에 밀봉된 상태로 잔류하고/하거나 니들 또는 캐놀라를 향하여 또는 이들 내에 튜빙을 통해 상기 안정한 조성물의 유동을 시작하도록 정맥내 백에 압력이 적용된다.
- [0169] 특별한 실시형태에서, 본 장치는 치료학적 유효량의 치료제 또는 안정한 조성물을 포함한다.
- [0170] 실시예
- [0171] 실시예 1
- [0172] 소듐 셀레나이드는 심근경색 결과를 개선한다.
- [0173] 본 실시예는 소듐 셀레나이드(NaHSe)가 임의의 다른 방법에 의해 보여진 것을 초월하는 정도로 심방마비의 마우스 모델에서 결과를 개선한다는 것을 입증한다. 이러한 결론의 기초는 초음파 심장검사로 판단한 바와 같이 경색 크기의 감소, 용해하는 심근세포의 혈액 마커의 감소, 조직학적 조치 및 개선된 심장 기능 (예를 들면, 박출률 및 단축률)을 포함하는 여러가지 증거로부터 나온다. 결과는 하기와 같이 요약된다.
- [0174] 심장마비 모델
- [0175] 심근경색 모델에서, 좌하행 관상동맥(LAD 결찰)의 개흉 결찰을 마우스에서 수행하였다. 허혈 개시후 55분에, 매개체 또는 시험약을 각 마우스의 대퇴정맥 내에 주입하였다. 심장 근육은 허혈 개시 후 60분에서 결찰을 풀어줌으로써 재관류하였다. 이어서 마우스를 하기에 기술된 바와 같이 각각 경색 크기 및 혈액 분석 또는 심장기능 평가를 위해 재관류후 2시간 또는 2일에 희생시켰다.
- [0176] 경색 크기
- [0177] 심근경색 크기에 대한 NaHSe의 효과를 검사하기 위하여, 마우스에 LAD 결찰을 행하고, 재관류 2시간 후에, 경색 크기를 형태계측으로 측정하였다 (도 1). 6 개의 그룹의 마우스를 본 연구에서 사용하였으며, 이들 그룹은 식염매개그룹 및 50, 200, 800, 1600 및 2400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 NaHSe를 받은 5개의 시험 그룹을 포함한다. 본 연구에서 모든 동물이 유사한 방식으로 처리되었음을 확실하게 하기 위하여, 좌심실의 비율로서 위험 면적(AAR)을 측정하였다 (도 1, 좌 패널).
- [0178] 위험 면적 및 경색 크기(Inf)를 특이적 염료 TTC 및 Evans 블루를 사용하여 측정하였다. 이러한 염색의 결과에 대한 예는 도 2에 나타낸다. 처리된 이미지는 상수 역치(constant threshold)를 고정시키고 도 1를 생성시키기 위해 정량화된 이미지를 Photoshop®에 생성시키는 비편재 방식으로 생성되었다.
- [0179] 이들 결과는 50 내지 2, 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 NaHSe의 증가하는 농도를 받은 모든 5개 그룹과 식염 그룹을 비교할 때 경색 크기에 있어서 통계적으로 유의한 용량 의존 감소가 있었음을 보여준다 (도 1, 중앙 패널). 이 연구에서, 최적 용량은 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 인 것으로 나타났으며, 이것은 비히클 단독에 비하여 경색 크기에서 88% 감소를 초래하였다.
- [0180] 혈액 분석
- [0181] 개선도를 시험하는 독립적인 장치를 제공하기 위하여, 심장 특이적 단백질, 심장 트로포닌 I의 수준을 2시간 재관류기간 후에 동물의 혈액에서 평가하였다. 재관류 5분 전에, 3개 그룹의 마우스에 대퇴정맥을 통한 정맥내 주사에 의해 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ NaHSe, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ NaHSe 또는 식염을 제공하였다. 2시간 재관류 종료 후, 혈액을 수집하

고 혈장 심장 트로포닌 I를 ELISA로 측정하였다. 50 µg/kg 및 200 µg/kg 시험 그룹은 NaHSe 투여가 심장 손상을 감소함을 나타내는 식염 대조군에 비하여 심장 트로포닌 I에서 통계적으로 유의한 감소를 보여주었다(도 3). 셀레나이드 처리는 심근경색 심장에서 혈장 심장 트로포닌 I의 수준을 현저하게 감소시켰다.

[0182] 심장 기능

[0183] NaHSe가 심근경색 후 결과를 개선한다는 가설을 추가로 시험하기 위하여, 마우스를 심장마비 과정 후 2일 동안 생존시킨 다음, 심장 초음파 검사를 하였다. 이 기술을 사용한 경우, 800 µg/kg의 NaHSe의 투여가 단축율 및 우심실 박출율 모두에서 통계적으로 유의한 개선을 초래한 것으로 나타났다 (도 4).

[0184] NaHSe가 심장마비 과정 후에 동물의 심장에서 염증을 감소시켰음을 측정하기 위하여, 호중구를 식염 및 NaHSe 처리 동물의 심장 부분에서 카운트하였다. 이들 결과는 NaHSe 투여가 심장 마비후 심근에서 호중구의 축적을 현저하게 감소시켰음을 보여주었다 (도 5).

[0185] 소듐 셀레나이드에 대비한 소듐 셀레나이드

[0186] 셀레늄은 과산화수소의 분해에 중요한 특이적 단백질의 합성을 위해 필요하다. 과산화수소가 구멍구급 환자의 세포에서 손상의 원인이 되는 것으로 광범위하게 생각되고 있다는 점을 고려하면, 의사들은 임상적 결과를 개선하기 위하여 환자에게 셀레늄을 투여하는데 관심이 있었다. 본 명세서에 기술된 본 발명자들에 의한 작업 전에는, 셀렌 함유 단백질 합성, 셀레나이드를 위한 기질을 만들 수 없었다. 그 결과 셀레나이드 및 셀레나이트가 사용되었다. 셀레나아트를 사용하는 21개의 구멍구급 질환 시험이 있었으며, 이들 모두는 실패하였다 (trials.gov). 따라서 본 모델에서 소듐 셀레나이트와 소듐 셀레나이드를 비교하는 것이 바람직하였다. 3개 그룹의 마우스에게 심장 마비 모델의 주입으로 식염 비히클, 800 µg/kg NaHSe 또는 800 µg/kg 소듐 셀레나이트를 제공하였다. 결과는 소듐 셀레나이트가 유익을 제공하지 않았음을 보여준다 (도 6).

[0187] 심장마비 후 셀레늄 수준

[0188] 다른 것에 의한 10년의 연구는 패혈증, 화상, 간부전, 심장 정지, 심장 바이패스 수술 및 만성 심부전을 포함하는 많은 상이한 질환의 환자들 뿐만 아니라 모든 원인에 대해 집중 치료 단위로 입원한 환자들의 혈액에서 셀레늄 수준이 감소한다는 것을 보여준다. 이 때문에, 심장 및 혈액에서 셀레늄 수준이 경색의 크기에 따라 변할 수 있다는 가설을 시험하였다. 심장 마비 모델은 심장마비 5일 전에 미량의 방사성 셀레늄을 공급한 동물을 사용하여 수행하였다. 셀레늄 수준은 경색 크기의 증가에 따라 심장에서 증가하였고 혈액의 셀레늄 수준은 경색크기의 증가에 따라 감소한 것으로 밝혀졌다 (도 7). 이들 결과는 마우스 모델에서 심장 정지 중에 셀레늄이 혈액에서 심장으로 이동한다는 것을 제안하였다.

[0189] 상기 과정 중에 심장에서 셀레늄이 축적된 때를 알기 위해, 상술한 바와 같이 방사성 셀레늄으로 표지된 동물로부터 허혈 기간 직후에 또는 주입기간 직후에 심장을 수집하였다. 3개 그룹의 마우스 (무처리, 재관류 없이 60분 허혈 및 2시간 재관류와 60분 허혈)로부터 방사성 셀레늄의 상대량을 측정하였다. 심장마비 과정을 진행한 동물의 심장에서 방사성 셀레늄의 재관류 의존성 축적이 있는 것으로 밝혀졌다 (도 8). 추가 분석시, 셀레늄은 무손상 조직에 비하여 경색 조직에서 감소한 것으로 밝혀졌다 (도 9).

[0190] 셀렌함유 단백질 합성

[0191] 셀레늄의 유일한 기능은 셀렌함유 단백질의 합성을 위한 기질이라는 것이다. 셀렌 함유 단백질의 합성을 위해 필요한 셀레늄의 화학형태는 셀레나이드이다. 일부 셀렌 함유 단백질, 예를 들면 글루타티온 퍼옥시다제는 과산화 수소를 분해하며 또한 과산화 수소는 심장마비에서 조직 손상에 관여하는 것으로 믿어진다.

[0192] 따라서 소듐 셀레나이드의 치료적 가치가 글루타티온 퍼옥시다제와 같은 셀렌 함유 단백질의 합성을 위해 주입 중에 심근세포에서 그의 축적에 있다는 가설을 시험하였다. 식염 처리 또는 NaHSe (800 µg/kg) 처리된 동물로부터 심장 부분을 셀렌 함유 단백질 글루타티온 퍼옥시다제 2 (GPX-2)에 특이적인 항체로 염색하였다. 식염 및 모의 (심장마비 없음) 동물로부터 취한 부분과 비교하여 NaHSe를 투여한 동물로부터 취한 부분에서 이 항체에

의한 염색의 두드러진 증가가 있었다 (도 10). 이들 결과는 소듐 셀레나이드로부터 유익이 셀렌 함유 단백질의 발현을 증가시킴으로써 부여되었다는 것을 제안한다.

[0193]

실시예 2

[0194]

글루타티온은 셀레나이드를 안정화한다.

[0195]

글루타티온이 셀레나이드의 산화를 방지한다는 것을 입증하기 위하여, 50 mM의 셀레나이드의 용액을 물 또는 150 mM GSH중에서 제조하였고, 제조 직후에 8분 동안 관찰하였다. 도 9에서 산화 형태의 셀레나이드는 용액 중에 어둡게 보이며, 글루타티온의 시료는 각 시점에서 감소된 수준의 산화를 명확하게 보여준다.

[0196]

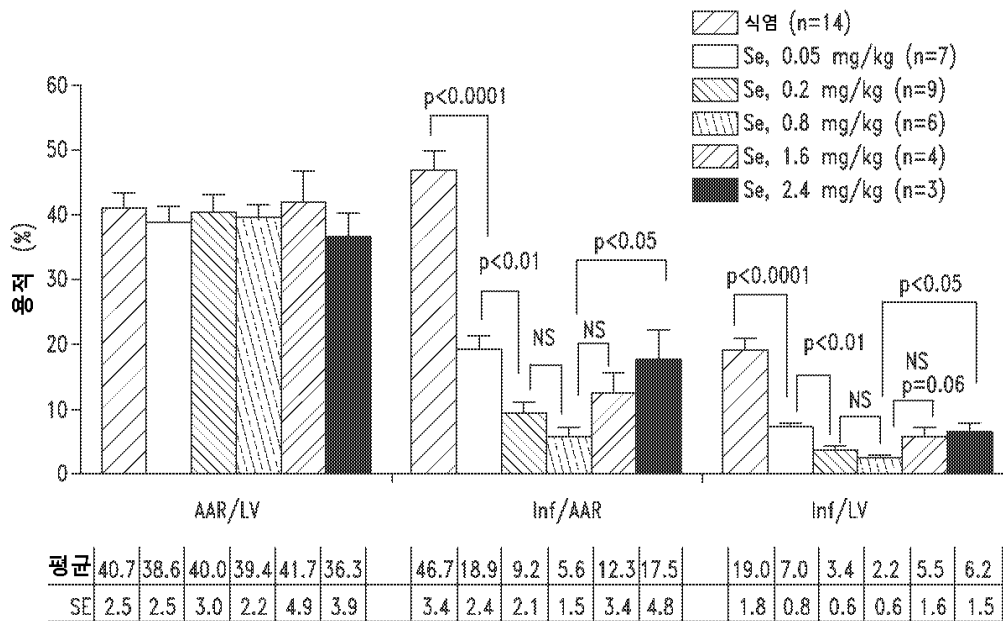
본 명세서에서 인용되고 및/또는 출원 데이터 스위트에 목록된 상기 미국특허, 미국특허출원공보, 미국특허출원, 외국 특허, 외국 특허출원 및 비특허공보는 모두 본 명세서에서 참고로 포함된다.

[0197]

전술한 내용으로부터, 본 발명의 구체적인 실시형태가 예시 목적으로 기술되었지만, 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형이 이루어질 수 있는 것으로 이해될 것이다.

도면

도면1



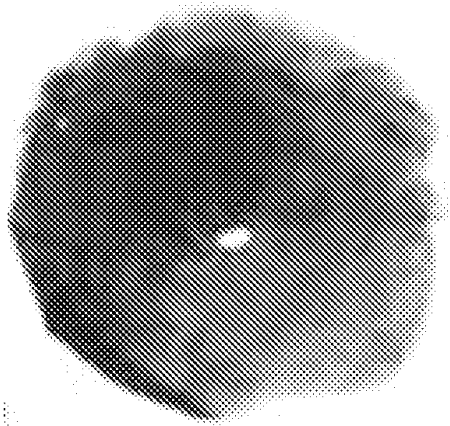
도면2a

식염



도면2b

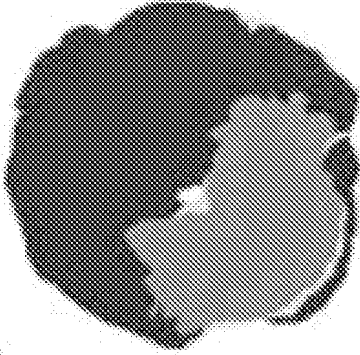
셀레나이드 0.8 mg/kg



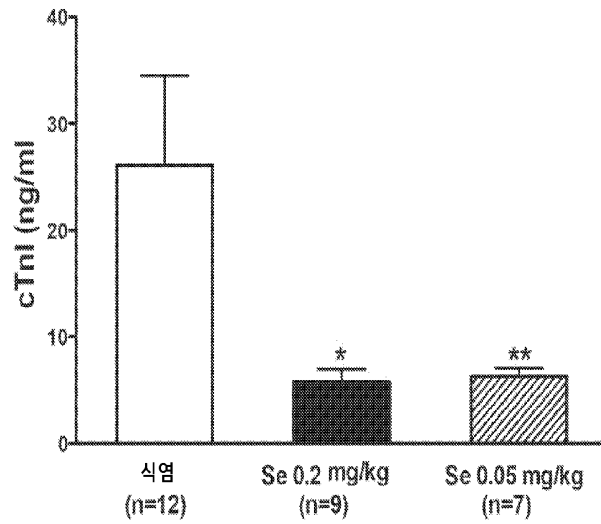
도면2c



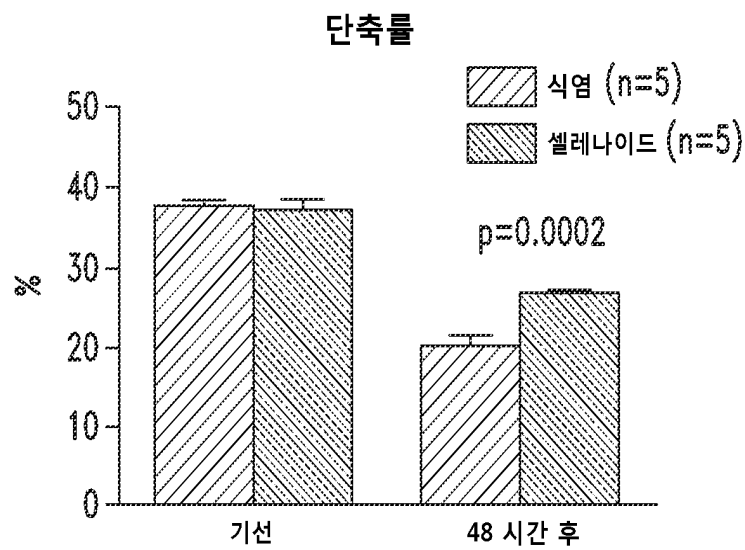
도면2d



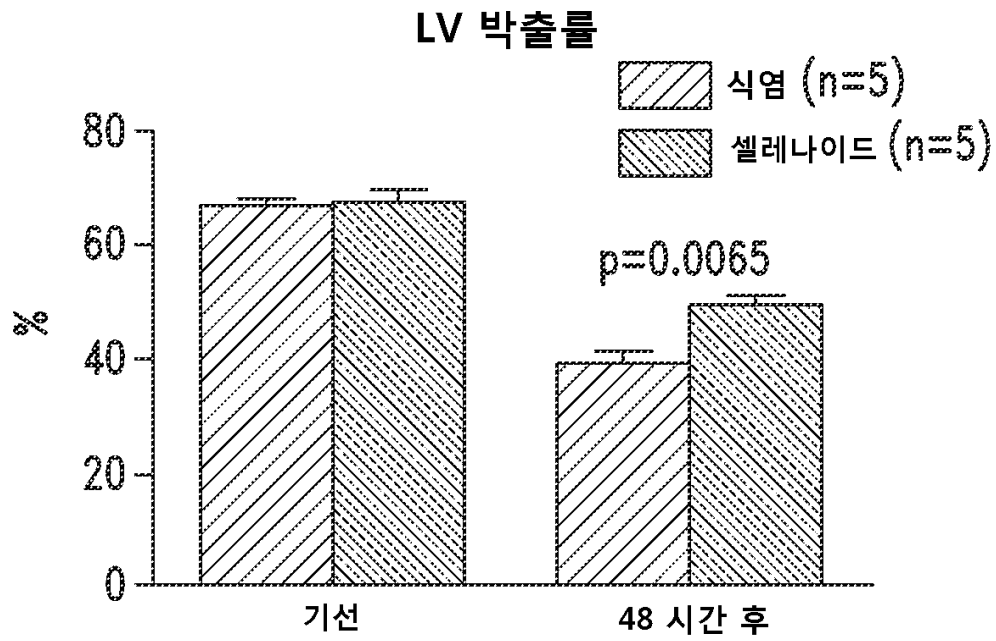
도면3



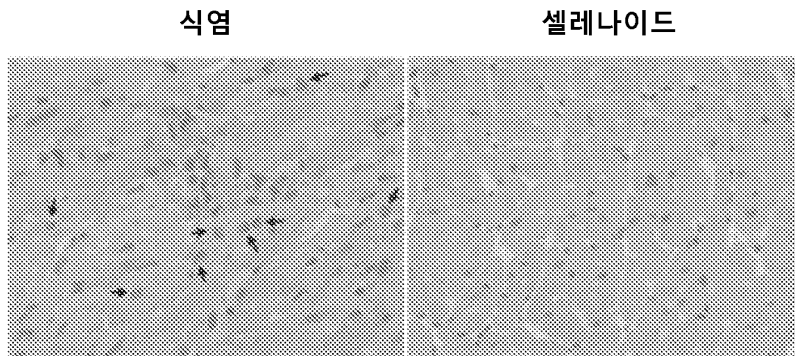
도면4a



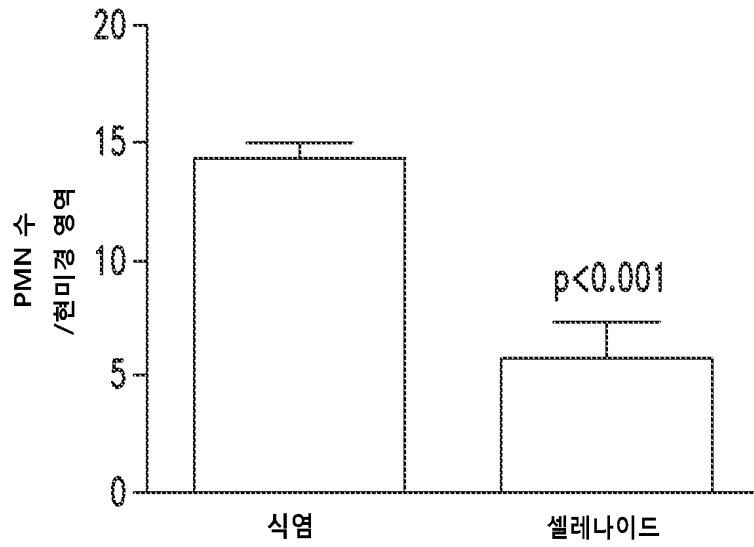
도면4b



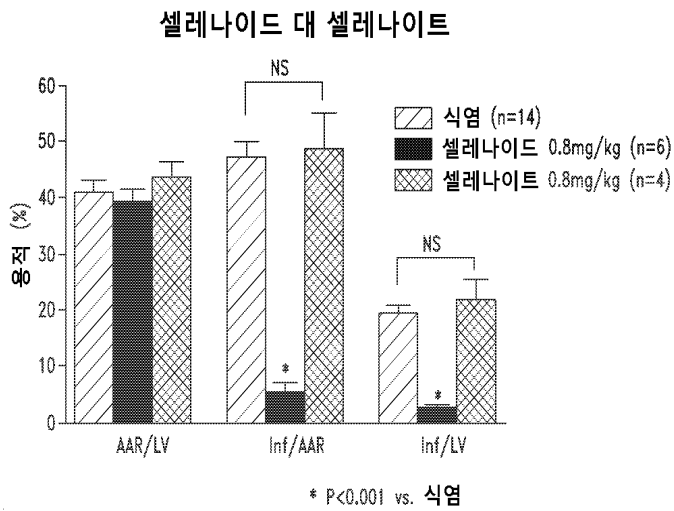
도면5a



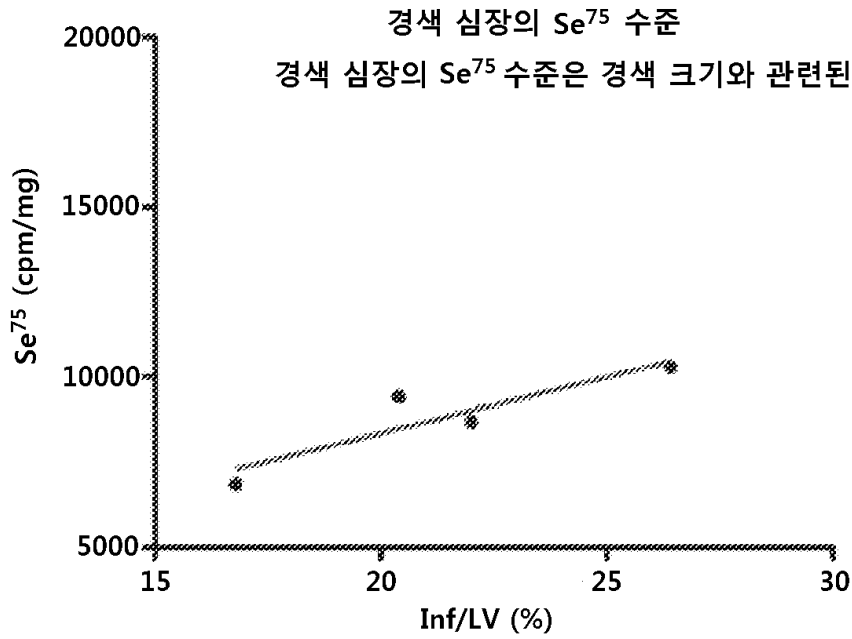
도면5b



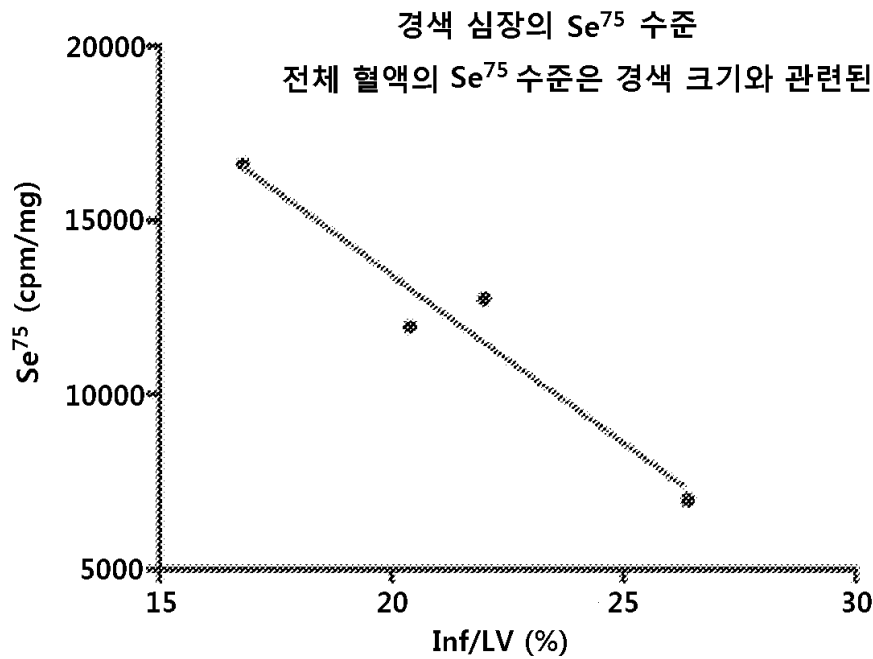
도면6



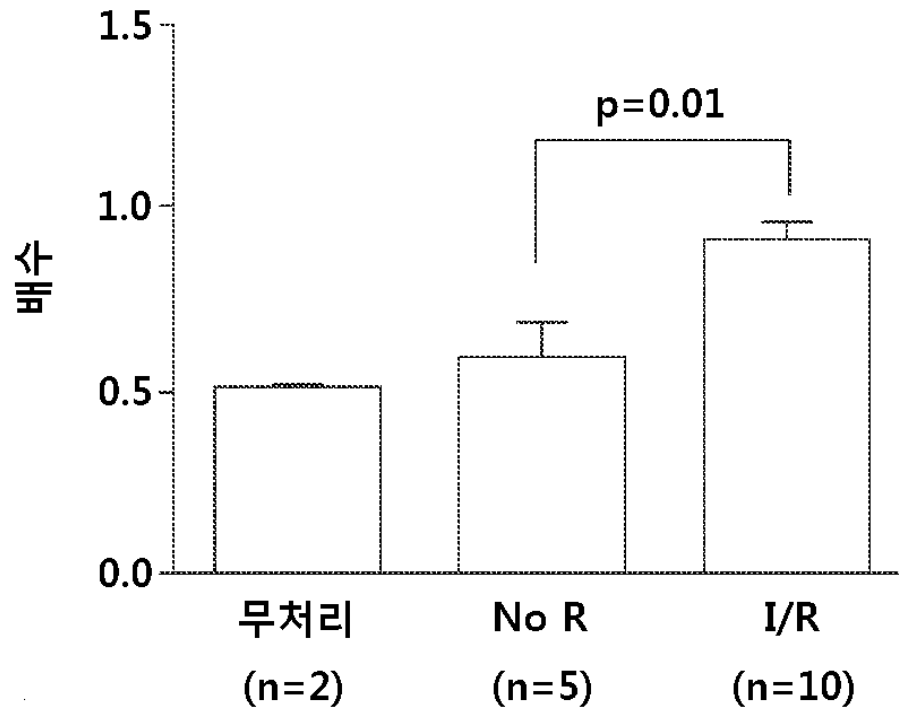
도면7a



도면7b



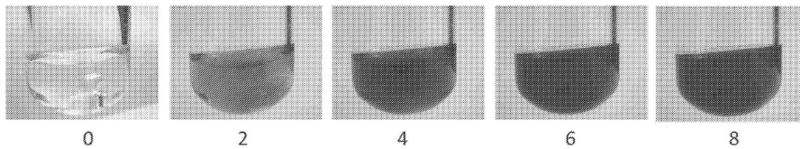
도면8



도면9

물 중의 미세한 50mM 셀레나이드

물



150 mM GSH

