



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0044478
(43) 공개일자 2022년04월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/194 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 31/194 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7000256
- (22) 출원일자(국제) 2020년06월10일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년01월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/036987
- (87) 국제공개번호 WO 2020/252014
국제공개일자 2020년12월17일
- (30) 우선권주장
62/859,595 2019년06월10일 미국(US)
62/929,024 2019년10월31일 미국(US)

- (71) 출원인
폰세 드 리온 헬스 테지그네이티드 액티비티 컴퍼니
아일랜드 카운티 라우스 드로이다 라스물란 로드 9 하이버리
- (72) 발명자
페레이라 데이비드 유진
미국 노스캐롤라이나주 27502 에이팩스 103 랜스 브룩 레인
코나르 수마나
인도 데라둔 248110 사하란푸르 로드 40/1 모하베
왈라 인더스트리얼 에어리어
- (74) 대리인
특허법인아주

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **알파-케토글루타레이트의 지속 방출 조성물**

(57) 요약

소정의 실시형태에서, 알파-케토글루타레이트의 지속 방출 조성물이 본 명세서에 기재되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/4866 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 치료적 유효량의 칼슘 알파-케토글루타레이트 및 (b) 제어-방출 기질을 포함하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제어-방출 기질은 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC)를 포함하는, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제어-방출 기질은 약 68,000 내지 95,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함하는, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 제어-방출 기질은 약 115,000 내지 150,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함하는, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 제어-방출 기질은 약 68,000 내지 95,000과 약 115,000 내지 150,000 사이의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함하는, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 상기 조성물의 총중량으로 약 30% 내지 약 65%인, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약 250 내지 약 1000mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트를 포함하는, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약 350 내지 약 1000mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트를 포함하는, 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약 400 내지 약 600mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트를 포함하는, 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약 525mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트를 포함하는, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 약 10% 음식물가(dietary value)의 칼슘을 포함하는, 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 약 15% 음식물가의 칼슘을 포함하는, 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 부형제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 미정질 셀룰로스를 더 포함하는, 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 락토스 일수화물을 더 포함하는, 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 윤활제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 윤활제는 스테아르산마그네슘인, 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 봉해제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 봉해제는 이산화규소인, 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 감미제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 감미제는 아이소말트인, 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 왁스를 더 포함하는, 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 왁스는 카르나우바 왁스 및/또는 짚겨 왁스인, 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 갈습 알파-케토글루타레이트 조성물의 갈습 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 90% 이하인 갈습 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하는, 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 갈습 알파-케토글루타레이트 조성물의 갈습 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 70% 이하인 갈습 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하는, 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 갈습 알파-케토글루타레이트 조성물의 갈습 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 60% 이하인 갈습 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하는, 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 갈습 알파-케

토글루타레이트 조성물의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 50% 이하인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하는, 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 0.5 내지 약 2시간의 시간 후에 약 30% 이하인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고, 상기 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl인, 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 10 내지 약 11시간 후에 약 75% 이상인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고, 상기 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl인, 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼슘 알파-케토글루타레이트는 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물인, 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단위 형태인, 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여용으로 구성된 투여 단위 형태인, 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 형태인, 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐 형태인, 조성물.

청구항 35

525mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물 및 HPMC를 포함하는 정제.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] 알파-케토글루타르산은, 중요한 생물학적 분자이며, 이는 크랩스 회로의 핵심 중간체, 질소 수송체 및 분자 산화의 보조 물질이다. 알파-케토글루타르산 음이온은 주로 호기성 유기체의 대사에 중요한 역할을 한다. 알파-케토글루타레이트의 칼슘염(Ca-AKG)은 알파-케토글루타르산 음이온의 중요한 공급원이다. 현재 사용 가능한 Ca-AKG는 즉시 방출(속방성)(immediate release)용으로 제형화되었다. 이러한 공지된 전달 방법은 짧은 시간 기간 내에 Ca-AKG를 방출하여, 혈액 농도의 스파이크, 더 빠른 배설 및 Ca-AKG의 투여의 빈도 증가를 초래한다. 따라서, Ca-AKG의 전달을 위한 대안적인 방법의 발견이 필요하다.

발명의 내용

[0002] 알파-케토글루타레이트가 위에서 또는 상부 위장(GI)관에서 초기에 방출될 때, 알파-케토글루타레이트의 전반적인 생체이용률이 가변적이고/이거나 낮아서, 덜 예측 가능한 투여 지침 및 덜 예측 가능한 임상 결과를 초래하는 것이 예기치 않게 발견되었다. Ca-AKG의 제어 방출(controlled release), 지속 방출(서방성)(sustained

release), 및/또는 지연 방출(delayed release) 제형이 발견되었다. 본 명세서에서는 제어 방출, 지속 방출 및/또는 지연 방출 특성을 비롯하여 변형된 방출 특성을 가진 알파-케토글루타레이트의 제형이 기재되어 있다. 본 발명의 하나의 예시적인 실시형태에서,

- [0003] (a) 치료적 유효량의 칼슘 알파-케토글루타레이트, 및
- [0004] (b) 제어-방출 기질
- [0005] 을 포함하는 조성물이 본 명세서에 기재되어 있다. 예시적으로, 조성물은, 임의의 제어-방출 기질 없이 제형화되거나 또는 미리 결정된 시간 기간에 걸쳐 또는 동안, 활성 성분이 달리 비제어 방식으로 방출되는 1종 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트 조성물의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 90% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하는 것을 특징으로 하거나, 제공할 수 있거나 또는 제공하도록 제공된다. 비교를 위하여 임의의 제어-방출 기질 없이 제형화된 칼슘 알파-케토글루타레이트 조성물의 예시적인 예는, Simplexa™ 및 Klaire Labs™를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0006] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 칼슘 알파-케토글루타레이트, 및 계면활성제, 방부제, 향미제, 비타민, 향산화제, 감미제, 및 이들의 조합물물로 이루어진 균으로부터 선택된 1종 이상의 제제를 포함하는 조성물이 또한 개시되어 있다.
- [0007] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 또한
- [0008] 525mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물;
- [0009] 1종 이상의 방출조절제
- [0010] 를 포함하고; 그리고 선택적으로 아이소말트, 식물성 왁스(카르나우바 및/또는 쌀겨), 스테아르산, 스테아르산 마그네슘 및 실리카 중 1종 이상을 더 포함하는 조성물이 개시되어 있다.
- [0011] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 또한
- [0012] 500 내지 550mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물;
- [0013] 450 mcg의 레티닐 팔미테이트;
- [0014] 1종 이상의 방출조절제
- [0015] 를 포함하고; 그리고 선택적으로 아이소말트, 식물성 왁스(카르나우바 및/또는 쌀겨), 스테아르산, 스테아르산 마그네슘 및 실리카 중 1종 이상을 더 포함하는 조성물이 개시되어 있다.
- [0016] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에는 또한
- [0017] 500 내지 550mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물;
- [0018] 12.5 mcg(500 IU)의 콜레칼시페롤;
- [0019] 1종 이상의 방출조절제
- [0020] 를 포함하고; 그리고 선택적으로 아이소말트, 식물성 왁스(카르나우바 및/또는 쌀겨), 스테아르산, 스테아르산 마그네슘 및 실리카 중 1종 이상을 더 포함하는 조성물이 개시되어 있다.
- [0021] 본 명세서에 기재된 제형에서, 이러한 방출조절제는 Ca-AKG의 방출을 제어, 지연 또는 지속시키기 위해, 또는 Ca-AKG와 조성물의 추가의 성분 중 1종 이상의 조합, 예컨대, Ca-AKG와 1종 이상의 비타민의 조합물의 방출을 제어, 지연 또는 지속시키기 위해 사용될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0022] 임의의 제어-방출 기질 없이 제형화되거나 또는 활성 성분이 달리 비제어 방식으로 방출되는 대안적인 제형에 비해서, 본 명세서에 기재된 제형은 보다 낮은 용량의 AKG 및/또는 이의 염을 비롯하여 보다 낮은 용량의 활성 성분을 포함할 수 있다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 이론에 의해 얽매이는 일 없이, 본 명세서에 기재된 제형은 보다 높은 생체이용률을 제공하고, 따라서 보다 낮은 용량이 유사한 결과를 달성하도록 투여될 수 있는 것으로 여겨진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명의 예시적인 실시형태는 다음의 조항들에 기재되어 있다:

- [0024] 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 해당 조성물은 (a) 치료적 유효량의 칼슘 알파-케토글루타레이트 및 (b) 제어-방출 기질을 포함한다.
- [0025] 선행하는 조항의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물에 있어서, 제어-방출 기질은 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC)를 포함한다.
- [0026] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC)는 약 22,000 내지 30,000, 약 68,000 내지 95,000, 약 115,000 내지 150,000 및 약 220,000 내지 300,000 및 이들의 조합의 수평균 분자량을 갖는 HPMC로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0027] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 제어-방출 기질은 약 68,000 내지 95,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다.
- [0028] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 제어-방출 기질은 약 115,000 내지 150,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다.
- [0029] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 제어-방출 기질은 약 68,000 내지 95,000과 약 115,000 내지 150,000 사이의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다.
- [0030] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 30% 내지 약 65%; 조성물의 총중량으로 약 40% 내지 약 65%; 조성물의 총중량으로 약 40% 내지 약 60%; 또는 조성물의 총중량으로 약 45% 내지 약 55%이다.
- [0031] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 또는 약 65%인 조성물.
- [0032] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 약 250 내지 약 1000mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 350 내지 약 1000mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 400 내지 약 1000mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 400 내지 약 900mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 400 내지 약 800mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 400 내지 약 700mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 또는 약 400 내지 약 600mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트를 포함하는 조성물.
- [0033] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 약 400mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 425mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 450mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 500mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 525mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 550mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 약 575mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트; 또는 약 600mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트를 포함하는 조성물.
- [0034] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 약 5% 음식물가(dietary value)의 칼슘; 약 6% 음식물가의 칼슘; 약 7% 음식물가의 칼슘; 약 8% 음식물가의 칼슘; 약 9% 음식물가의 칼슘; 약 10% 음식물가의 칼슘; 약 11% 음식물가의 칼슘; 약 12% 음식물가의 칼슘; 약 13% 음식물가의 칼슘; 약 14% 음식물가의 칼슘; 약 15% 음식물가의 칼슘; 약 16% 음식물가의 칼슘; 약 17% 음식물가의 칼슘; 약 18% 음식물가의 칼슘; 약 19% 음식물가의 칼슘; 약 20% 음식물가의 칼슘을 포함하는 조성물.
- [0035] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 1종 이상의 희석제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 결합제 및 현탁제, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 부형제를 더 포함하는 조성물.
- [0036] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 미정질 셀룰로스를 더 포함하되; 미정질 셀룰로스의 양은 조성물의 총중량으로 약 14% 내지 약 27%; 조성물의 총중량으로 약 17% 내지 약 23%; 조성물의 총중량으로 약 17% 내지 약 22% 조성물의 총중량으로; 조성물의 총중량으로 약 17% 내지 약 20%이다.
- [0037] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 락토스 일수화물을 더 포함하되; 락토스 일수화물의 양은 조성물의 총중량으로 약 6% 내지 약 19%; 조성물의 총중량으로 약 8% 내지 약 17%; 조성물의 총중량으로 약 10% 내지 약 15%; 조성물의 총중량으로 약 11% 내지 약 14%이다.
- [0038] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 1종 이상의 윤활제를 더 포

함하되; 율활제는 스테아르산마그네슘이고; 스테아르산마그네슘의 양은 약 1% 내지 약 5%; 조성물의 총중량으로 약 1% 내지 약 3%; 조성물의 총중량으로 약 2% 내지 약 4%이다.

- [0039] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 1종 이상의 붕해제를 더 포함하되; 붕해제는 이산화규소이고; 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 약 1% 내지 약 5%; 조성물의 총중량으로 약 1% 내지 약 3%; 조성물의 총중량으로 약 2% 내지 약 4%이다.
- [0040] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 감미제를 더 포함하되; 감미제는 아이소말트이다.
- [0041] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 왁스를 더 포함하되, 왁스는 카르나우바 왁스 및/또는 쌀겨 왁스이다.
- [0042] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 계면활성제, 방부제, 향미제, 비타민, 항산화제 및 감미제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 제제를 더 포함하는 조성물.
- [0043] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 1종 이상의 비타민 또는 이의 유사체 또는 유도체를 더 포함하되; 비타민은 니코틴아마이드 리보사이드(NR)이고; 비타민은 니코틴아마이드 모노뉴클레오타이드(NMN)이다.
- [0044] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 항산화제를 더 포함하되; 항산화제는 피세틴(fisetin)이다.
- [0045] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 해당 조성물은 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 칼슘 알파-케토글루타레이트 조성물의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 90% 이하; 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 칼슘 알파-케토글루타레이트 조성물의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 70% 이하; 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 칼슘 알파-케토글루타레이트 조성물의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 60% 이하; 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 칼슘 알파-케토글루타레이트 조성물의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 50% 이하; 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 칼슘 알파-케토글루타레이트 조성물의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 40% 이하; 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 칼슘 알파-케토글루타레이트 조성물의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 45% 이하; 비제어되거나 또는 제어-방출 기질 없이 제형화되는 칼슘 알파-케토글루타레이트 조성물의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 약 30% 이하인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 한다.
- [0046] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 해당 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 0.5 내지 약 2시간의 시간 후에 약 30% 이하인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03 M NaCl 및 약 0.08 M HCl이고; 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 0.5 내지 약 1.5시간의 시간 후에 약 25% 이하인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 1시간의 시간 후에 약 25% 이하인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 4 내지 약 8시간의 시간 후에 약 60% 이하인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 8시간의 시간 후에 약 60% 이하인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 또는 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 4 내지 약 6시간의 시간 후에 약 60% 이하인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 또는 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 6시간의 시간 후에 약 60% 이하인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이다.
- [0047] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 해당 조성물은, 75 rpm으로

바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 10 내지 약 11시간의 시간 후에 약 75% 이상인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 10시간의 시간 후에 약 75% 이상인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 9 내지 약 11시간의 시간 후에 약 75% 이상인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 9시간의 시간 후에 약 75% 이상인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 12 내지 약 15시간의 시간 후에 약 90% 이상인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 12 내지 약 14시간의 시간 후에 약 90% 이상인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 13시간의 시간 후에 약 90% 이상인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이고; 또는 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 약 12시간의 시간 후에 약 90% 이상인 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 특징으로 하고 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 약 0.03M NaCl 및 약 0.08M HCl이다.

- [0048] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 칼슘 알파-케토글루타레이트는 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물이다.
- [0049] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 525mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물을 포함하는 조성물.
- [0050] 선행하는 조항 중 어느 하나의, 단위 용량 또는 투여 형태를 포함하는 조성물로서, 투여 단위는 경구 투여용으로 구성되고; 투여 단위는 정제이고; 투여 단위는 캡슐이다.
- [0051] 단위 용량은 525mg의 Ca-AMG 일수화물 및 제어 방출 기질, 아이소말트, 1종 이상의 식물성 왁스, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 실리카를 포함하되, 여기서 제어 방출 기질은 HPMC를 포함한다.
- [0052] 선행하는 조항 중 어느 하나의 단위 용량은 본 명세서에 기재된 코팅을 더 포함한다.
- [0053] 연령 및 노화-관련 질환의 자연적인 쇠퇴의 약리학적 치료 및 예방은 부분적으로는 이러한 목적을 위한 약리학적 제제에 요구되는 엄격한 특성 때문에 의료계에 대한 도전 과제를 제시하였다. 고령화 환자 집단은 생물학적 이용 가능성, 무독성 및 장기 부작용 결여로 인해 약리학적 요법에 비정상적으로 높은 부담을 부과한다. 예방에는 노화-관련 장애의 위험이 있을 수 있지만 증상이 없거나 경미하여 기존 건강에 해를 끼치지 않는 약제가 필요한 환자의 치료가 필요하다. 기존의 연령-관련 질환이 있는 환자의 치료는 기존 건강 상태를 악화시키지 않도록 무독성에 대한 높은 요구 사항을 요구한다. 게다가, 일반적으로 노화-관련 장애의 치료 또는 예방은 수년 동안 약리학적 제제에 의한 치료를 필요로 하므로, 이러한 제제는 장기 계통에 대한 누적 독성 또는 장기간 유효 효과를 결여한다.
- [0054] 최근의 발견은 노화가 동물에서 작동하는 분자 프로그램에 의해 추진되고, 단순히 분자 손상의 축적에 의해 추진되지 않는다는 것을 시사한다. 노화의 분자 메커니즘을 해명하기 위한 인간 및 모델 유기체에서의 연구는 광범위하게 보존된 장수 경로의 존재를 입증했다. 다양한 연구는 식이 제한, 금식 또는 칼로리 제한이 수명을 증가시키고 본 명세서에 기재된 전체 주요 모델 시스템을 포함하여 다양한 유기체에서 다수의 연령-관련 표현형의 발병을 지연시킬 수 있음을 입증하였다.
- [0055] mTOR 신호전달 경로는, 특히, 효모, 선충류 및 초파리에서 식이 제한의 장수 촉진 효과로 인해 저해되는 중추적 노화 촉진 경로로 부상했다. 영양소 고갈에 대한 반응으로, mTOR 활성이 감소하고 이것은 유전자 전사 및 단백질 번역의 변화의 활성화를 통해 수명을 촉진하고 환경 스트레스 요인에 대한 내성을 강화하는 것으로 밝혀진 다운스트림 이벤트뿐만 아니라, 인산화를 통한 mTOR 기질의 변경된 조절을 초래한다. 또한, 식이 제한은 mTOR뿐만 아니라, AMPK 경로(활성화), 시르투인(sirtuin) 경로(단백질 수준 상승), 미토콘드리아 생체 에너지(활성화) 및 IGF-1 경로(저해)와 같은 노화 과정에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.
- [0056] 몇몇 실시형태에서, Ca-AMG는 mTOR 경로를 조절한다. 몇몇 실시형태에서, Ca-AMG는 AMPK 경로를 조절한다. 몇몇

실시형태에서, Ca-AKG는 mTOR 경로 및 AMPK 경로를 조절한다.

- [0057] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용의 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실행 또는 교시에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 하기 기재되어 있다. 상충되는 경우에, 정의를 포함하여 본 명세서가 통제할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 예는 오직 예시적인 것일 뿐, 제한인 것으로 의도되지 않는다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 복수를 포함한다. 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "일," "하나" 및 "이"는 문맥이 달리 명확히 기술하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다는 것에 주목해야 한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함한다", "포함하다" 및 "포함된"의 사용은 제한적이지 않다.
- [0059] "알파-케토글루타레이트", " α -케토글루타레이트" 또는 "AKG"는 알파-케토글루타레이트의 유도체(예컨대, 문헌 [MacKenzie, et al. (2007) Mol Cell Biol 27(9):3282-3289]에 제시된 유도체), 알파-케토글루타레이트의 유사체(예컨대, 포스포네이트 유사체(예컨대, 문헌[Bunik, et al. (2005) Biochemistry 44(31):10552-61]에 인용된 것들), 알파-케토글루타레이트의 에스터(예컨대, 다이메틸 알파-케토글루타레이트 및 옥틸 알파-케토글루타레이트), 및 다양한 중 특이적 유사체, 예컨대, 인간 알파-케토글루타레이트, 돼지 알파-케토글루타레이트, 뮤린 알파-케토글루타레이트, 소 알파-케토글루타레이트 등을 포함한다.
- [0060] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "개체(들)", "대상체(들)" 및 "환자(들)"은 임의의 포유동물을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 포유동물은 인간이다. 몇몇 실시형태에서, 포유동물은 비인간(non-human)이다. 어떤 용어도 의료 종사자(예컨대, 의사, 공인 간호사, 개업 간호사, 의사의 조수, 일반 또는 호스피스 직원)의 감독(예컨대, 지속적 또는 간헐적)을 특징으로 하는 상황을 요구하거나 이에 국한되지 않는다.
- [0061] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 범위 및 양은 "약" 특정 값 또는 범위로서 표현될 수 있다. 약은 또한 정확한 양을 포함된다. 따라서 "약 $5\mu\text{l}$ "는 "약 $5\mu\text{l}$ " 및 " $5\mu\text{l}$ "를 의미한다. 일반적으로, 용어 "약"은 실험 오차 내에 있을 것으로 예상되는 양을 포함한다.
- [0062] 용어 "제어-방출 투여 형태" 및 "제어-방출 층"은 호환 가능하게 사용되고, 시간 경과 및/또는 위치의 약물 방출 특성이 통상의 즉시-방출 투여 형태로 제공되지 않는 치료 또는 편의 목적을 달성하기 위해 선택되는 것으로 정의된다. 제어-방출 층 또는 투여 형태로부터의 활성 약물의 방출속도는 투여 형태의 특징에 의해 그리고/또는 생리학적 또는 환경적 조건 단독보다는 생리학적 또는 환경적 조건과 조합하여 제어된다. 제어-방출 투여 형태는 치료 범위 내에서 약물 혈장 수준을 유지하는 데 사용된다. 소정 실시형태의 제어-방출 투여 형태는 치료적 유효량의 활성 약물을 1일 1회 투여량으로서 전달하여 정상 상태에서 혈장 중 $C_{\text{max}}/C_{\text{min}}$ 비가 치료 지수 미만이 되도록 하고 약물 수준을 일정 시간 기간(예컨대, 24시간 기간)에 걸쳐 치료 유익을 제공하기 위한 일정한 유효 수준으로 약물 수준을 유지하려고 시도한다. 소정의 실시형태에서 제어-방출 투여 형태는 시간에 따라 실질적으로 불변으로 유지되는 혈장 수준을 제공하기 위하여 실질적으로 일정하거나 점진적으로 감소하는 약물 방출 속도를 제공한다. 소정의 실시형태에서 제어-방출 투여 형태는 일정 시간 기간(예를 들어, 24시간 기간) 동안 약물의 치료 범위 내에서 실질적으로 일정하게 유지되는 약물의 혈장 농도의 신속한 증가를 제공하도록 설계된다. 대안적으로, 몇몇 다른 실시형태에서, 제어-방출 투여 형태는, 일정하게 유지되지 않을 수 있지만, 일정 시간 기간(예를 들어, 24시간 기간) 동안 혈장 농도가 치료 범위 내에 유지되도록 하는 속도로 감소하는 약물의 혈장 농도의 신속한 증가를 제공하도록 설계된다.
- [0063] 용어 "제어-방출 기질"은 일정 시간 기간 동안 제어된 속도로 생물활성제(bioactive agent)를 전달할 수 있는 기질, 예컨대, 중합체 기질을 지칭한다. 초기 폭발 단계가 있을 수 있지만, 기질로부터 생물활성제의 전체 방출 동역학은 일반적으로 선형이어서, 원하는 시간 기간에 걸쳐서 생물활성제의 비교적 일정한 공급량이 방출된다. 시간 기간은 생물활성제 및 의도된 용도에 따라 몇 시간에서 며칠까지 다양할 수 있다. 일반적으로, 치료 기간에 걸쳐 제어된 기질로부터 방출된 생물활성제의 백분율이 미방출 생물활성제의 낭비를 회피하기 위하여 비교적 높은(예컨대, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%) 것이 바람직하다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "방출조절제"는 일반적으로 제어-방출 기질의 적어도 일부를 개별적으로 또는 함께 형성하는 성분을 지칭한다.
- [0064] 용어 "즉시-방출" 층 또는 투여 형태는 실질적으로 투여 즉시 활성제의 방출을 지칭한다. 예를 들어, 즉시-방출

은 위액과의 접촉을 포함하지만 이것으로 제한되지 않으며, 약 1시간 이내에 실질적으로 완전한 용해를 초래한다. 즉시-방출 성분은 인스턴트 방출이라고 지칭될 수도 있다. 용어 "즉시-방출"은, 본 명세서에서 논의된 용해 프로파일과 관련하여 사용될 때, 1시간 미만의 시간 기간에 걸쳐 활성제를 전달하는 본 명세서에 개시된 투여 형태의 부분을 지칭한다.

[0065] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "코팅 조성물", "코트 조성물", "코팅 용액", "코트 용액", "코팅 현탁액" 및 "코트 현탁액"은 호환 가능하게 사용되며, 제어-방출 코팅을 생성하는데 사용되는 부형제의 혼합물을 의미하는 것으로 정의된다. 코팅 조성물은 칼슘 알파-케토글루타레이트 코어 상에 적용되어, 중간 코팅을 형성하고, 중간 코팅은 경화되어 제어-방출 코팅을 형성한다.

[0066] 용어 "유효량", "약제학적 유효량" 또는 "치료적 유효량"은 무독성이지만 원하는 생물학적, 치료적 및/또는 예방적 결과를 제공하기에 충분한 양의 제제를 지칭한다. 그 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 저감 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 다른 원하는 변경일 수도 있다. 예를 들어, 치료적 용도를 위한 "유효량"은 질환 또는 병태의 임상적으로 유의한 감소를 제공하는데 필요한 본 명세서에 개시된 바와 같은 칼슘 알파-케토글루타레이트 그 자체 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 칼슘 알파-케토글루타레이트를 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적인 사례에서 적절한 유효량은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수도 있다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 없애지 않고 비교적 무독성인 재료, 예컨대, 담체 또는 희석제를 지칭하며, 즉, 재료는 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키거나 그것이 함유된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하는 일 없이 개체에게 투여된다.

[0068] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 적합한 음이온과 조합된 치료적 활성제의 양이온성 형태, 또는 대안적인 실시형태에서, 적합한 양이온과 조합된 치료적 활성제의 음이온성 형태로 이루어진 치료적 활성제의 형태를 지칭한다. 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCR 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P.H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002]. 약제학적 염은 전형적으로 비이온성 종보다 위액 및 장액에서 더 잘 용해되고 더 빠르게 용해되고, 그래서 고품 투여 형태로 유용하다. 또한, 용해도는 종종 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 한 부분 또는 다른 부분에서 선택적인 용해가 가능하며, 이 기능은 지연 및 지속 방출 거동의 한 양상으로서 조작될 수 있다. 또한, 염-형성 분자가 중성 형태와 평형을 이룰 수 있기 때문에, 생물학적 막을 통한 통과를 조절할 수 있다.

[0069] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는"은 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함하지만 이것으로 제한되지 않는 질환, 장애 또는 의학적 병태와 관련하여 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근을 지칭한다. 치료적 이점은 치료 중인 기저 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료적 이점은, 대상체가 기저 장애를 여전히 앓고 있을 수 있음에도 불구하고, 대상체에서 개선이 관찰되도록 기저 장애와 연관된 하나 이상의 생리학적 증상의 근절 또는 개선으로 달성된다. 소정의 실시형태에서, 예방적 이점을 위해, 조성물은, 이 질환의 진단이 아직 이루어지지 않았더라도, 특정 질환이 발병할 위험이 있는 대상체, 또는 질환의 하나 이상의 생리학적 증상을 보고하는 대상체에게 투여된다.

[0070] "치료적 효과"는, 그 용어가 본 명세서에서 사용됨에 따라서, 위에서 기재된 바와 같은 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함한다. 예방적 효과는 질환 또는 병태의 출현을 지연 또는 제거, 질환 또는 병태의 증상의 발병을 지연 또는 제거, 질환 또는 병태의 진행을 늦추거나, 정지시키거나 또는 역전시키거나, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0071] "약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는, 미국 식품의약국이 인간이나 가축에 사용할 수 있다고 승인된, 제한 없이 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 방부제, 염료, 착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정제, 등장제, 용매 또는 유평제를 포함한다.

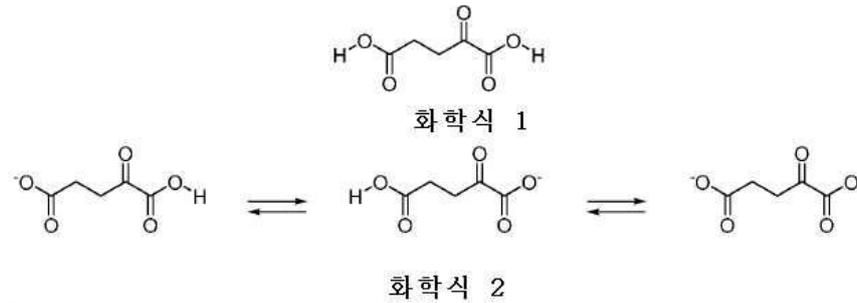
[0072] 알파-케토글루타레이트(AKG)

[0073] 본 명세서에는 알파-케토글루타레이트의 지속 방출 조성물이 기재되어 있다.

[0074] 소정의 양상에서, 본 개시내용은, FDA 승인 없이 인간 소비에 이용 가능하거나 또는 일반적으로 안전한 것으로 인정(GRAS)된 화합물(예컨대, 알파-케토글루타레이트염)을 포함하는 조성물을 제공한다. 이러한 화합물은 또한 다음과 같은 이유로 분류될 수 있다: a) FDA SCOGS 데이터베이스에 존재하고 일반적으로 미국 식품의약국에 의

해 안전한 것으로 인정되기 때문에; 또는 b) 전통적인 식단에 존재하는 식물(예컨대, 과일, 야채, 허브)로부터 유래되고 따라서 과학계에서 소비하기에 안전한 것으로 인정되기 때문에. 몇몇 실시형태에서 GRAS 화합물은 FDA 승인 없이 인간 소비에 사용 가능한 화합물이다.

[0075] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 AKG를 포함한다. 알파-케토글루타레이트 또는 α-케토글루타레이트(화학식 1)는 2-옥소펜탄산, 2-케토글루타르산, 2-옥소글루타르산 및 옥소글루타르산으로도 알려져 있다. 생리학적 pH에서, α-케토글루타레이트는 화학식 2로 묘사된 바와 같이 1개 이상의 탈양성자화된 형태로 존재한다. α-케토글루타레이트는 진핵 생물의 크렙스 회로에서 중간체이고 이러한 유기체에서(크렙스 회로 과정에서) 아이소시트레이트 또는(알라닌 트랜스아미나제를 통해서) L-글루타메이트로부터 생합성된다. α-케토글루타레이트 및 이의 대응하는 염을 둘 다 발효 배양물로부터의 제조(예를 들어 미국 특허 제2,776,926호 참조) 또는 밀접하게 관련된 화합물로부터 화학적 합성을 통해 상업적으로 입수 가능하다.



[0076] α-케토글루타레이트는, 크렙스 회로를 통해서 에너지 생성에서의 그의 역할과 부합하여, 세포에서 생체에너지의 중요한 조절자이고, 미토콘드리아 전자전달 사슬의 부분적 저해의 결과인, ATP 합성효소 소단위 β의 저해제 및 키나제 mTOR의 간접적 저해제로서 관여된다.

[0078] 몇몇 실시형태에서, α-케토글루타레이트는 유리산(α-케토글루타르산)으로서 제공된다. 몇몇 실시형태에서, α-케토글루타레이트는 모노 염 또는 비스 염으로서 제공된다. 다른 실시형태에서, α-케토글루타레이트는 모노나트륨염, 다이나트륨염, 모노칼륨염, 또는 다이칼륨염으로서 제공된다. 또 다른 추가의 실시형태에서, 알파-케토글루타레이트는 미국 FDA 오렌지 북(U.S. FDA Orange Book)에 기재된 다른 양이온과 함께 1가염 또는 2가염으로 제공된다 이러한 양이온은 칼슘, 다이올아민, 리튬, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 트로메타민 및 아연을 포함한다. 추가의 실시형태에서, α-케토글루타레이트의 염은 무수염, 반수화물, 일수화물, 또는 이수화물로서 제공된다.

[0079] 추가로 본 명세서에서는, 소정의 양상에서, α-케토글루타레이트염을 포함하는 조성물이 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에서, α-케토글루타레이트는 칼슘염(Ca-AKG)으로서 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 α-케토글루타레이트는 수화물 칼슘 α-케토글루타레이트일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 α-케토글루타레이트는 일수화물 칼슘 α-케토글루타레이트일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 α-케토글루타레이트는 반수화물 칼슘 α-케토글루타레이트일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 α-케토글루타레이트는 무수 칼슘 α-케토글루타레이트일 수 있다.

[0080] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 α-케토글루타레이트의 에스터를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, α-케토글루타레이트의 에스터는 α-케토글루타레이트의 메틸 에스터이다. 몇몇 실시형태에서, α-케토글루타레이트의 에스터는 α-케토글루타레이트의 다이메틸 에스터이다. 몇몇 실시형태에서, α-케토글루타레이트의 에스터는 α-케토글루타레이트의 에틸 에스터이다. 몇몇 실시형태에서, α-케토글루타레이트의 에스터는 α-케토글루타레이트의 다이에틸 에스터이다.

[0081] 몇몇 실시형태에서, 알파-케토글루타레이트는 모노리튬염, 다이리튬염, 모노나트륨염, 다이나트륨염, 모노포칼륨염, 다이칼륨염, 칼슘염 또는 아연염으로서 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 알파-케토글루타레이트는 칼슘염으로 제공된다. 추가의 실시형태에서, 알파-케토글루타레이트의 칼슘염은 무수염, 일수화물 또는 이수화물로서 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 알파-케토글루타레이트는 미국 FDA 오렌지 북에 기재된 다른 양이온과 함께 1가 또는 2가염으로 제공된다. 이러한 양이온은 칼슘, 다이올아민, 리튬, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 트로메타민 및 아연을 포함한다.

[0082] 알파-케토글루타레이트의 지속 방출 조성물

- [0083] 일 양상에서, 본 명세서에서는 치료적 유효량의 칼슘 알파-케토글루타레이트 및 제어-방출 기질을 포함하는 조성물이 기재되되; 조성물은 미리 결정된 시간 기간에 걸쳐서 또는 그 동안에 어떠한 제어-방출 기질도 없이 제형화된 1종 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 90% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하는 것을 특징으로 하거나 제공할 수 있거나 또는 제공하도록 구성된다.
- [0084] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 어떠한 제어-방출 기질도 없이 제형화된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 80% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 어떠한 제어-방출 기질도 없이 제형화된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 70% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 어떠한 제어-방출 기질도 없이 제형화된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 60% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 어떠한 제어-방출 기질도 없이 제형화된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 50% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 어떠한 제어-방출 기질도 없이 제형화된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 40% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 어떠한 제어-방출 기질도 없이 제형화된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 30% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 어떠한 제어-방출 기질도 없이 제형화된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 20% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 어떠한 제어-방출 기질도 없이 제형화된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 10% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 어떠한 제어-방출 기질도 없이 제형화된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도의 5% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공한다.
- [0085] 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양
- [0086] 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 15% 내지 85%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 15% 내지 75%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 30% 내지 70%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 40% 내지 70%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 30% 내지 65%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 40% 내지 65%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 30% 내지 60%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 40% 내지 60%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 45% 내지 55%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 45% 내지 52%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 46% 내지 53%이다.
- [0087] 몇몇 실시형태에서, 조성물 중 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 10% w/w 내지 약 75% w/w에 상당한다. 다른 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 10% w/w, 약 15% w/w, 약 18% w/w, 약 20% w/w, 약 21% w/w, 약 22% w/w, 약 23% w/w, 약 24% w/w, 약 25% w/w, 약 26% w/w, 약 27% w/w, 약 28% w/w, 약 29% w/w, 약 30% w/w, 약 31% w/w, 약 32% w/w, 약 33% w/w, 약 34% w/w, 약 35% w/w, 약 36% w/w, 약 37% w/w, 약 38% w/w, 약 39% w/w, 약 40% w/w, 약 41% w/w, 약 42% w/w, 약 43% w/w, 약 44% w/w, 약 45% w/w, 약 46% w/w, 약 47% w/w, 약 48% w/w, 약 49% w/w, 약 50% w/w, 약 51% w/w, 약 52% w/w, 약 53% w/w, 약 54% w/w, 약 55% w/w, 약 56% w/w, 약 57% w/w, 약 58% w/w, 약 59% w/w, 약 60% w/w, 약 61% w/w, 약 62% w/w, 약 63 w/w, 약 64 w/w, 약 65 w/w, 약 66 w/w, 약 67 w/w, 약 68 w/w, 약 69 w/w, 약 70 w/w, 약 71 w/w, 약 72 w/w, 약 73 w/w, 약 74 w/w, 또는 약 75% w/w에 상당한다.
- [0088] 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은, 조성물의 총중량으로, 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 또는 65%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 30%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 35%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 40%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 45%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 50%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로

약 55%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 60%이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 조성물의 총중량으로 약 65%이다.

[0089] 제어-방출 기질

[0090] 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, HPMC는 22,000 내지 30,000, 68,000 내지 95,000, 115,000 내지 150,000, 220,000 내지 300,000, 및 이들의 조합의 수평균 분자량을 갖는 HPMC로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 68,000 내지 95,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 115,000 내지 150,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 65,000 내지 102,000 및 103,000 내지 156,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 68,000 내지 95,000 및 115,000 내지 150,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 77,000 내지 95,000 및 109,000 내지 128,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다.

[0091] 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 18,000 내지 44,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 적어도 18,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 최대 44,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 18,000 내지 20,000, 18,000 내지 23,000, 18,000 내지 27,000, 18,000 내지 30,000, 18,000 내지 33,000, 18,000 내지 36,000, 18,000 내지 39,000, 18,000 내지 41,000, 18,000 내지 44,000, 20,000 내지 23,000, 20,000 내지 27,000, 20,000 내지 30,000, 20,000 내지 33,000, 20,000 내지 36,000, 20,000 내지 39,000, 20,000 내지 41,000, 20,000 내지 44,000, 23,000 내지 27,000, 23,000 내지 30,000, 23,000 내지 33,000, 23,000 내지 36,000, 23,000 내지 39,000, 23,000 내지 41,000, 23,000 내지 44,000, 27,000 내지 30,000, 27,000 내지 33,000, 27,000 내지 36,000, 27,000 내지 39,000, 27,000 내지 41,000, 27,000 내지 44,000, 30,000 내지 33,000, 30,000 내지 36,000, 30,000 내지 39,000, 30,000 내지 41,000, 30,000 내지 44,000, 33,000 내지 36,000, 33,000 내지 39,000, 33,000 내지 41,000, 33,000 내지 44,000, 36,000 내지 39,000, 36,000 내지 41,000, 36,000 내지 44,000, 39,000 내지 41,000, 39,000 내지 44,000, 또는 41,000 내지 44,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 18,000, 20,000, 23,000, 27,000, 30,000, 33,000, 36,000, 39,000, 41,000, 또는 44,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다.

[0092] 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 65,000 내지 102,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 적어도 65,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 최대 102,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 65,000 내지 68,000, 65,000 내지 71,000, 65,000 내지 74,000, 65,000 내지 77,000, 65,000 내지 80,000, 65,000 내지 83,000, 65,000 내지 87,000, 65,000 내지 91,000, 65,000 내지 95,000, 65,000 내지 99,000, 65,000 내지 102,000, 68,000 내지 71,000, 68,000 내지 74,000, 68,000 내지 77,000, 68,000 내지 80,000, 68,000 내지 83,000, 68,000 내지 87,000, 68,000 내지 91,000, 68,000 내지 95,000, 68,000 내지 99,000, 68,000 내지 102,000, 71,000 내지 74,000, 71,000 내지 77,000, 71,000 내지 80,000, 71,000 내지 83,000, 71,000 내지 87,000, 71,000 내지 91,000, 71,000 내지 95,000, 71,000 내지 99,000, 71,000 내지 102,000, 74,000 내지 77,000, 74,000 내지 80,000, 74,000 내지 83,000, 74,000 내지 87,000, 74,000 내지 91,000, 74,000 내지 95,000, 74,000 내지 99,000, 74,000 내지 102,000, 77,000 내지 80,000, 77,000 내지 83,000, 77,000 내지 87,000, 77,000 내지 91,000, 77,000 내지 95,000, 77,000 내지 99,000, 77,000 내지 102,000, 80,000 내지 83,000, 80,000 내지 87,000, 80,000 내지 91,000, 80,000 내지 95,000, 80,000 내지 99,000, 80,000 내지 102,000, 83,000 내지 87,000, 83,000 내지 91,000, 83,000 내지 95,000, 83,000 내지 99,000, 83,000 내지 102,000, 87,000 내지 91,000, 87,000 내지 95,000, 87,000 내지 99,000, 87,000 내지 102,000, 91,000 내지 95,000, 91,000 내지 99,000, 91,000 내지 102,000, 95,000 내지 99,000, 95,000 내지 102,000, 또는 99,000 내지 102,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 65,000, 68,000, 71,000, 74,000, 77,000, 80,000, 83,000, 87,000, 91,000, 95,000, 99,000, 또는 102,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다.

[0093] 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 103,000 내지 156,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 적어도 103,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 최대 156,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 103,000 내지 109,000, 103,000 내지 115,000, 103,000 내지 118,000, 103,000 내지 123,000, 103,000 내지 128,000, 103,000 내지 133,000, 103,000 내지 138,000, 103,000 내지 142,000, 103,000 내지 146,000,

103,000 내지 150,000, 103,000 내지 156,000, 109,000 내지 115,000, 109,000 내지 118,000, 109,000 내지 123,000, 109,000 내지 128,000, 109,000 내지 133,000, 109,000 내지 138,000, 109,000 내지 142,000, 109,000 내지 146,000, 109,000 내지 150,000, 109,000 내지 156,000, 115,000 내지 118,000, 115,000 내지 123,000, 115,000 내지 128,000, 115,000 내지 133,000, 115,000 내지 138,000, 115,000 내지 142,000, 115,000 내지 146,000, 115,000 내지 150,000, 115,000 내지 156,000, 118,000 내지 123,000, 118,000 내지 128,000, 118,000 내지 133,000, 118,000 내지 138,000, 118,000 내지 142,000, 118,000 내지 146,000, 118,000 내지 150,000, 118,000 내지 156,000, 123,000 내지 128,000, 123,000 내지 133,000, 123,000 내지 138,000, 123,000 내지 142,000, 123,000 내지 146,000, 123,000 내지 150,000, 123,000 내지 156,000, 128,000 내지 133,000, 128,000 내지 138,000, 128,000 내지 142,000, 128,000 내지 146,000, 128,000 내지 150,000, 128,000 내지 156,000, 133,000 내지 138,000, 133,000 내지 142,000, 133,000 내지 146,000, 133,000 내지 150,000, 133,000 내지 156,000, 138,000 내지 142,000, 138,000 내지 146,000, 138,000 내지 150,000, 138,000 내지 156,000, 142,000 내지 146,000, 142,000 내지 150,000, 142,000 내지 156,000, 146,000 내지 150,000, 146,000 내지 156,000, 또는 150,000 내지 156,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 103,000, 109,000, 115,000, 118,000, 123,000, 128,000, 133,000, 138,000, 142,000, 146,000, 150,000, 또는 156,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다.

[0094] 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 170,000 내지 320,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 적어도 170,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 최대 320,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 170,000 내지 180,000, 170,000 내지 190,000, 170,000 내지 200,000, 170,000 내지 210,000, 170,000 내지 220,000, 170,000 내지 230,000, 170,000 내지 240,000, 170,000 내지 260,000, 170,000 내지 280,000, 170,000 내지 300,000, 170,000 내지 320,000, 180,000 내지 190,000, 180,000 내지 200,000, 180,000 내지 210,000, 180,000 내지 220,000, 180,000 내지 230,000, 180,000 내지 240,000, 180,000 내지 260,000, 180,000 내지 280,000, 180,000 내지 300,000, 180,000 내지 320,000, 190,000 내지 200,000, 190,000 내지 210,000, 190,000 내지 220,000, 190,000 내지 230,000, 190,000 내지 240,000, 190,000 내지 260,000, 190,000 내지 280,000, 190,000 내지 300,000, 190,000 내지 320,000, 200,000 내지 210,000, 200,000 내지 220,000, 200,000 내지 230,000, 200,000 내지 240,000, 200,000 내지 260,000, 200,000 내지 280,000, 200,000 내지 300,000, 200,000 내지 320,000, 210,000 내지 220,000, 210,000 내지 230,000, 210,000 내지 240,000, 210,000 내지 260,000, 210,000 내지 280,000, 210,000 내지 300,000, 210,000 내지 320,000, 220,000 내지 230,000, 220,000 내지 240,000, 220,000 내지 260,000, 220,000 내지 280,000, 220,000 내지 300,000, 220,000 내지 320,000, 230,000 내지 240,000, 230,000 내지 260,000, 230,000 내지 280,000, 230,000 내지 300,000, 230,000 내지 320,000, 240,000 내지 260,000, 240,000 내지 280,000, 240,000 내지 300,000, 240,000 내지 320,000, 260,000 내지 280,000, 260,000 내지 300,000, 260,000 내지 320,000, 280,000 내지 300,000, 280,000 내지 320,000, 또는 300,000 내지 320,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 170,000, 180,000, 190,000, 200,000, 210,000, 220,000, 230,000, 240,000, 260,000, 280,000, 300,000, 또는 320,000의 수평균 분자량을 갖는 HPMC를 포함한다.

[0095] 방출 속도

[0096] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 0.5 내지 2시간의 시간에 30% 이하의 방출 속도의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.

[0097] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 0.5 내지 2시간의 시간에 25% 이하의 방출 속도의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.

[0098] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 0.5 내지 1.5시간의 시간에 25% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.

[0099] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 0.5 내지 1.5시간의 시간에 20% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.

NaCl 및 0.08M의 HCl이다.

- [0115] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 5시간에 50% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0116] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 4시간에 50% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0117] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 4시간에 45% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0118] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 4시간에 40% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0119] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 9 내지 11시간의 시간에 75% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0120] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 9 내지 10시간의 시간에 75% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0121] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 10 내지 11시간의 시간에 75% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0122] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 9시간에 75% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0123] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 10시간에 75% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0124] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 11시간에 75% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0125] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 11 내지 15시간의 시간에 90% 이하의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0126] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 11 내지 14시간의 시간에 90% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0127] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 11 내지 13시간의 시간에 90% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0128] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 11 내지 12시간의 시간에 90% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0129] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 12 내

지 15시간의 시간에 90% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.

- [0130] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 12 내지 14시간의 시간에 90% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0131] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 12 내지 13시간의 시간에 90% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0132] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 11시간에 90% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0133] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 12시간에 90% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0134] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 13시간에 90% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0135] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 75 rpm으로 바스켓 회전하면서 패들 장치에 의해 측정된 바 용해 매질에서 14시간에 90% 이상의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 방출 속도를 제공하되, 용해 매질은 약 37°C에서 900ml의 0.03M NaCl 및 0.08M의 HCl이다.
- [0136] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 1종 이상의 부형제를 포함한다.
- [0137] 몇몇 실시형태에서, 부형제는 희석제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 결합제, 현탁제, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0138] 몇몇 실시형태에서, 부형제는 희석제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0139] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 제1 희석제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제1 희석제의 양은 조성물의 총중량으로 11% 내지 29%이다. 몇몇 실시형태에서, 제1 희석제의 양은 조성물의 총중량으로 적어도 11%이다. 몇몇 실시형태에서, 제1 희석제의 양은 조성물의 총중량으로 최대 29%이다. 몇몇 실시형태에서, 제1 희석제의 양은 조성물의 총중량으로 11% 내지 14%, 11% 내지 17%, 11% 내지 19%, 11% 내지 20%, 11% 내지 21%, 11% 내지 23%, 11% 내지 25%, 11% 내지 27%, 11% 내지 29%, 14% 내지 17%, 14% 내지 19%, 14% 내지 20%, 14% 내지 21%, 14% 내지 23%, 14% 내지 25%, 14% 내지 27%, 14% 내지 29%, 17% 내지 19%, 17% 내지 20%, 17% 내지 21%, 17% 내지 23%, 17% 내지 25%, 17% 내지 27%, 17% 내지 29%, 19% 내지 20%, 19% 내지 21%, 19% 내지 23%, 19% 내지 25%, 19% 내지 27%, 19% 내지 29%, 20% 내지 21%, 20% 내지 23%, 20% 내지 25%, 20% 내지 27%, 20% 내지 29%, 21% 내지 23%, 21% 내지 25%, 21% 내지 27%, 21% 내지 29%, 23% 내지 25%, 23% 내지 27%, 23% 내지 29%, 25% 내지 27%, 25% 내지 29%, 또는 27% 내지 29%이다. 몇몇 실시형태에서, 제1 희석제의 양은 조성물의 총중량으로 약 11%, 약 14%, 약 17%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 23%, 약 25%, 약 27%, 또는 약 29%이다.
- [0140] 몇몇 실시형태에서, 제1 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 미정질 셀룰로스의 양은 조성물의 총중량으로 11% 내지 29%이다. 몇몇 실시형태에서, 미정질 셀룰로스의 양은 조성물의 총중량으로 14% 내지 27%이다. 몇몇 실시형태에서, 미정질 셀룰로스의 양은 조성물의 총중량으로 17% 내지 23%이다. 몇몇 실시형태에서, 미정질 셀룰로스의 양은 조성물의 총중량으로 17% 내지 22%이다. 몇몇 실시형태에서, 미정질 셀룰로스의 양은 조성물의 총중량으로 17% 내지 20%이다. 몇몇 실시형태에서, 미정질 셀룰로스의 양은 조성물의 총중량으로 적어도 11%이다. 몇몇 실시형태에서, 미정질 셀룰로스의 양은 조성물의 총중량으로 최대 29%이다. 몇몇 실시형태에서, 미정질 셀룰로스의 양은 조성물의 총중량으로 11% 내지 14%, 11% 내지 17%, 11% 내지 19%, 11% 내지 20%, 11% 내지 21%, 11% 내지 23%, 11% 내지 25%, 11% 내지 27%, 11% 내지 29%, 14% 내지 17%, 14% 내지 19%, 14% 내지 20%, 14% 내지 21%, 14% 내지 23%, 14% 내지 25%, 14% 내지 27%, 14% 내지 29%, 17% 내지 19%, 17% 내지 20%, 17% 내지 21%, 17% 내지 23%, 17% 내지 25%, 17% 내지 27%, 17% 내지 29%, 19% 내지 20%, 19% 내지 21%,

- [0144] 몇몇 실시형태에서, 운활제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 1% 내지 5%이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 1% 내지 3%이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 2% 내지 4%이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 적어도 1%이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 최대 5%이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 1% 내지 2%, 1% 내지 3%, 1% 내지 4%, 1% 내지 5%, 2% 내지 3%, 2% 내지 4%, 2% 내지 5%, 3% 내지 4%, 3% 내지 5%, 또는 4% 내지 5%이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 1%, 2%, 3%, 4%, 또는 5%이다.
- [0145] 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 약 1%이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 약 2%이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 약 3%이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 약 4%이다. 몇몇 실시형태에서, 스테아르산마그네슘의 양은 조성물의 총중량으로 약 5%이다.
- [0146] 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 붕해제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제의 양은 조성물의 총중량으로 1% 내지 5%이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제의 양은 조성물의 총중량으로 적어도 1%이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제의 양은 조성물의 총중량으로 최대 5%이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제의 양은 조성물의 총중량으로 1% 내지 2%, 1% 내지 3%, 1% 내지 4%, 1% 내지 5%, 2% 내지 3%, 2% 내지 4%, 2% 내지 5%, 3% 내지 4%, 3% 내지 5%, 또는 4% 내지 5%이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제의 양은 조성물의 총중량으로 1%, 2%, 3%, 4%, 또는 5%이다.
- [0147] 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 이산화규소이다. 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 1% 내지 5%이다. 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 1% 내지 3%이다. 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 2% 내지 4%이다. 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 적어도 1%이다. 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 최대 5%이다. 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 1% 내지 2%, 1% 내지 3%, 1% 내지 4%, 1% 내지 5%, 2% 내지 3%, 2% 내지 4%, 2% 내지 5%, 3% 내지 4%, 3% 내지 5%, 또는 4% 내지 5%이다.
- [0148] 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 약 1%이다. 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 약 2%이다. 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 약 3%이다. 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 약 4%이다. 몇몇 실시형태에서, 이산화규소의 양은 조성물의 총중량으로 약 5%이다.
- [0149] 알파-케토글루타레이트의 조성물
- [0150] 또 다른 양상에서, 본 명세서에는 칼슘 알파-케토글루타레이트, 및 계면활성제, 방부제, 향미제, 비타민, 향산화제, 감미제, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 제제를 포함하는 조성물이 기재되어 있다.
- [0151] 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 50mg 내지 5000mg이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 100mg 내지 2000mg이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 약 250mg이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 약 500mg이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 약 525mg이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 약 550mg이다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 양은 약 750mg이다.
- [0152] 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트는 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물이다.
- [0153] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 비타민을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 비타민은 비타민 A이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 100 mcg 내지 3000 mcg; 200 mcg 내지 1000 mcg; 약 250 mcg; 약 450 mcg; 또는 약 650 mcg이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A는 레티닐 팔미테이트이다.
- [0154] 몇몇 실시형태에서, 비타민은 비타민 D이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 50 IU 내지 3000 IU; 200 IU 내지 2000 IU; 또는 약 250 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 750 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D는 콜레칼시페롤이다.
- [0155] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 감미제를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 감미제는 아이소말트이다.
- [0156] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 왁스를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 왁스는 카르나우바 왁스 및/또는 쌀겨

왁스이다.

- [0157] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 1종 이상의 부형제를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 가용화제, 희석제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 결합제, 현탁제, 및 이들의 조합물. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 가용화제, 희석제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0158] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 제1 윤활제를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제1 윤활제는 스테아르산이다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 제2 윤활제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 활택제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 실리카이다.
- [0159] 또 다른 양상에서, 또한 본 명세서에는 500mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물; 450 mcg의 레티닐 팔미테이트를 포함하고; 그리고 아이소말트, 식물성 왁스(카르나우바 및/또는 쌀겨), 스테아르산, 스테아르산마그네슘 및 실리카를 더 포함하는 조성물이 기재되어 있다.
- [0160] 또 다른 양상에서, 또한 본 명세서에는 500mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물; 12.5 mcg(500 IU)의 콜레칼시페롤을 포함하고; 그리고 아이소말트, 식물성 왁스(카르나우바 및/또는 쌀겨), 스테아르산, 스테아르산마그네슘 및 실리카를 더 포함하는 조성물이 기재되어 있다.
- [0161] 제어-방출 기질 제형
- [0162] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 조성물은 제어-방출 기질을 포함한다. 생물활성제가 제어-방출 기질로부터 방출될 수 있는 많은 기전이 있다. 두 기전은 확산 및/또는 분해를 포함한다. 확산은 생물활성제가 중합체 기질 내 기공을 통해서 또는 기질의 중합체 사슬 사이를 통과함으로써 방출될 때 일어난다. 확산 시스템에서, 생물활성제는 기질 전체를 통해서 확산될 수 있거나 또는 기질 내에 또는 기질에 인접한 있는 저장소 내에 국재화될 수 있다. 저장소 시스템에서, 중합체 기질 내 생물활성제, 예를 들어, 고형 약물, 희석 용액 또는 고농도 약물 용액의 저장소는 제어-방출 재료에 의해 둘러싸여 있고, 이 제어-방출 재료를 통해서 생물활성제가 확산될 수 있다. 분해성 시스템에서, 생물활성제는 기질이 생체내 분해됨에 따라서 방출된다. 생물활성제는 또한 두 기전의 조합에 의해 방출될 수 있다. 본 명세서에 기재된 제어-방출 기질의 몇몇 실시형태에서, 생물활성제의 방출은 확산 및 분해 둘 다의 조합에 의해 추진된다. 방출 속도는, 약물 대 중합체 비를 변화시킴으로써 제어될 수 있고(예컨대, 더 높은 약물 농도가 더 신속한 방출 속도를 초래하는 경향이 있음), 중합체성 기질의 화학을 변화시킴으로써 제어될 수도 있다(예컨대, 약 40°C 미만 또는 약 0°C 미만의 Tg를 갖는 중합체의 혼입은 40°C 초과 Tg를 갖는 중합체보다 더 신속한 용리 속도를 초래하는 경향이 있고, 물을 흡수하 중합체는 물을 흡수하지 않는 더욱 소수성인 중합체보다 더 신속하게 약물을 용리시키는 경향이 있다). 이들 변수는 제조 공정에서 사용된 재료의 선택에 의해 제어될 수도 있다.
- [0163] 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 위에서 제시된 바와 같은 생물활성제를 방출하도록 구성된다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 투여 12시간 내에 적어도 약 40%, 최대 약 60%, 또는 적어도 50%의 생물활성제를 방출하도록 구성된다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 투여 24시간 이내에 적어도 약 40% 및 최대 약 60%, 또는 적어도 50%의 생물활성제를 방출하도록 구성된다. 또 다른 실시형태에서, 제어-방출 기질은 투여 후 7일 이내에 적어도 약 80% 또는 최대 약 100%, 또는 적어도 90%의 생물활성제를 방출하도록 구성된다.
- [0164] 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 생분해성이다. 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 생분해성 폴리에스터를 포함한다. 생분해성 폴리에스터의 예는 폴리카프로락톤(PCL), 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 및 이들의 공중합체, 예컨대, 폴리(락트산-코-글리콜산) 중합체(PLGA) 및 폴리(글리콜라이드-코-카프로락톤)(PGC)을 포함한다. 폴리카프로락톤(PCL)은 옥탄산 제1주석(stannous octanoate)과 같은 촉매를 이용해서 ε-카프로락톤의 개환 중합에 의해 제조된 생분해성 폴리에스터를 지칭한다. 폴리카프로락톤은 약 60°C의 용점을 갖고 생리학적 조건 하에 이의 에스터 연결의 가수분해에 의해 분해된다.
- [0165] 폴리락트산(PLA)은 옥수수, 전분 또는 사탕수수과 같은 재생 가능한 자원의 박테리아 발효에 의해 생산될 수 있는 생분해성, 열가소성 폴리에스터이고 약 173°C 내지 약 178°C의 용융 온도를 갖는다.
- [0166] 폴리글리콜라이드(PGA)는 중축합 또는 개환 중합에 의해 글리콜산으로부터 제조된 생분해성, 열가소성 폴리에스터이다. 이것은 약 225°C 내지 약 230°C의 용점을 갖는다.
- [0167] 폴리(락트산-코-글리콜산) 중합체(PLGA)는 글리콜산 및 락트산의 단량체의 랜덤 개환 공중합에 의해 형성된 락트산 및 글리콜산의 생분해성 공중합체를 지칭한다. 중합 동안, 단량체 단위는 에스터 연결에 의해 함께 연결되고, 따라서 지방족 폴리에스터를 수득한다. PLGA는 비정질이고 약 40°C 내지 60°C의 유리전이온도를 갖는다. 일

반적으로, PLGA 공중합체는 약 1000 Da 내지 약 50,000 Da, 또는 약 5000 Da 내지 25,000 Da의 중량평균 분자량을 갖는다. 락트산 대 글리콜산 비는 변할 수 있다. 일반적으로 락트산의 양의 증가는 더욱 서서히 분해되는 중합체를 초래한다. 글리콜산의 증가는 더욱 신속하게 분해되는 중합체를 초래한다. 또한, 글리콜산의 증가는 유리전이온도(Tg) 및 중합체에의 물 침투를 감소시키는 경향이 있고, 이는 화합물의 보다 신속한 방출을 초래할 수 있다. 일반적으로, 락트산 대 글리콜산의 비는 약 100:0 내지 약 25:75, 또는 약 60:40 내지 40:60, 또는 약 50:50이다.

- [0168] 기타 적합한 생분해성 중합체는, 폴리(트라이메틸렌 카보네이트)(PTMC), 폴리다이옥산온(PDO), 폴리(4-하이드록시 부티레이트)(PHB) 및 폴리(부틸렌 설퍼네이트)(PBS), 폴리(트라이메틸렌 카보네이트)(PTMC), 폴리다이옥산온(PDO), 폴리(4-하이드록시 부티레이트)(PHB) 및 폴리(부틸렌 설퍼네이트)(PBS)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0169] 몇몇 실시형태에서, 중합체성 재료 또는 중합체는 생체안정적(biostable)이다. 생체안정적 중합체의 예는 폴리우레탄, 실리콘 고무, 스타이렌-아이소부틸렌-스타이렌 블록 공중합체, 에터-에스터 블록 공중합체(예컨대, RTP Co.로부터의 1500-40D), 및 폴리(에틸렌-코-아세트산비닐)(PEVA)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 비닐 재료를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0170] 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 기질은 탄성체성(또는 "연질") 성분 및 비탄성체성(또는 "경질") 성분과의 공중합체를 포함하는 탄성체성 중합체 재료를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 탄성체성 중합체 재료는 탄성체성 성분 및 비-탄성체성 성분을 갖는 중합체성 블렌드를 포함한다.
- [0171] 몇몇 실시형태에서, 적합성 중합체 또는 중합체성 재료는 열가소성이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "열가소성"은 가열에 의해 연화되고, 냉각에 의해 경화되고, 이어서 재차 반복해서 가열에 의해 연화될 수 있는 중합체 또는 중합체 재료를 지칭한다. 일반적으로, 열가소성 재료는 가교결합되지 않는다. 그러나, 또 다른 실시형태에서, 적합성 중합체 또는 중합체성 재료는 가교결합될 수도 있다.
- [0172] 생물활성제는 당업자에게 공지된 다양한 기술 중 임의의 것을 제어-방출 기질에 혼입될 수 있다. 일 실시형태에서, 생물활성제는 제어-방출 기질 전체에 분산된다. 제어-방출 기질을 제조하는 기술은, 용융 압출 공정, 사출 성형 또는 분무 주조를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0173] 용융 압출 공정에서, 중합체 재료와 생물활성제를 포함하는 혼합물은 압출기에서 결합되고, 중합체 재료가 용해되는 온도까지 가열되고, 이어서 목적하는 단면 형상의 오리피스를 통해 배출된다. 압출된 재료는 제어된 조건(예컨대, 속도, 온도 및 습도) 하에 수집되어 목적하는 치수의 제품을 얻는다. 일 실시형태에서, 압출물의 질량 유량 및 최종 압출된 형태의 수집 속도는 목적하는 물리적 치수를 달성하도록 제어될 수 있다. 예를 들어, 최종 압출된 형태가 필름인 경우, 필름의 수집 속도는 압출물의 질량 유량에 비례하여 증가되어 필름 두께를 감소시키고 반대로 필름 두께를 증가시킬 수 있다. 압출물은 용융 상태에서 오리피스를 통해 배출되어 압출물을 최종 치수로 신장시킨다. 압출물은 후속적으로 주변 조건, 냉각된 액체 또는 가스 배스에 노출되거나 또는 압출물을 고형화하기 위해 냉각된 물리와 같은 온도 제어 표면에 노출되어 냉각된다. 일 실시형태에서, 용융 압출 공정을 사용하여 필름을 형성한다. 대안적인 실시형태에서, 용융 압출 공정을 사용하여, 후속적으로 목적하는 필름 또는 컬러 구성으로 성형될 수 있는 펠릿 또는 비드를 형성한다. 용융 압출 공정의 장점 중 일부는 유기 용매의 부존재 및 고속 대량 처리, 연속 제조를 포함한다. 일반적으로, 가공 온도는 생물활성제의 생물학적 활성에 부정적인 영향을 미치지 않으면서 중합체 재료를 용융시키기에 충분하다. 일반적으로, 처리 온도는 적어도 약 80 °C 또는 약 100 °C, 약 180 °C 미만, 160 °C 미만, 또는 약 110 °C 내지 약 150 °C이다. 몇몇 실시형태에서, 특정 온도는 중합체 재료 및 생물활성제의 용융 및 분해 온도에 따라 다르다. 또한, 용융 처리는 연속 작동 기능, 작동 파라미터 제어 기능 및 제조 규모 확장 기능을 제공한다.
- [0174] 대안적인 실시형태에서, 사출 성형 공정이 사용된다. 사출 성형 공정에서, 중합체 재료와 생물활성제를 포함하는 혼합물을 용기에 공급하여, 중합체 재료를 용해시키기에 충분한 온도로 가열시킨 다음 금형 캐비티에 강제 주입하고 냉각시키고 금형 캐비티의 형태로 경화시킨다. 조건(예컨대, 온도 및 압력)은 성형 중인 재료에 따라서 좌우될 것이다. 일 실시형태에서, 사출 성형 공정이 사용되어 필름 또는 칼라(collar)를 형성한다.
- [0175] 또 다른 실시형태에서, 용매 주조 기술이 사용될 수 있다. 용매 주조 공정에서, 중합체 재료와 생물활성제를 적합한 용매와 배합하여 중합체 용액을 형성하고, 이어서 기재(substrate) 상에 주조한다. 이어서, 용매를 제거하여, 예를 들어, 증발에 의해 필름을 형성한다. 일 실시형태에서, 용매를 진공(예컨대, 용매의 휘발성에 따라서 약 15Hg 내지 약 28Hg) 하에 제거한다. 또 다른 실시형태에서, 용매를 상승된 온도(예컨대, 약 30 °C 내지 약 80

℃)에서 제거한다. 대안적인 실시형태에서, 중합체 용액을 분무 코팅 공정에 의해 기재에 적용한다. 분무 코팅 공정에서, 중합체 용액을 용적식 펌프에 의해 제어된 속도로 예를 들어, 분무 노즐 및 초음파 분무 노즐에 공급한다. 분무 노즐 및 기재는 원하는 코팅 두께를 달성하도록 제어된 속도에서 서로 상대적인 움직임으로 이동시킨다. 분무 노즐은 기재에 대한 분무 헤드의 속도와 위치를 제어할 수 있는 3축 움직임 제어 시스템(xyz)에 장착된다. 또한, 기재가 롤링된 필름인 경우, 해당 기재는 롤투를 풀림 및 권취 장치에 의해 분무 헤드 아래쪽으로 횡단된다. 코팅폭은 기재의 폭을 가로질러 특정 경로로 분무 노즐을 이동시킴으로써 제어된다. 또한, 기재 위쪽의 분무 노즐의 높이(z)는 보다 넓은 코팅 폭을 달성하기 위하여 증가될 수 있다.

[0176] 용매는 중합체 재료의 하나 이상의 성분이 진정된 용액을 형성하는 것일 수도 있다. 생물활성제는 용매에 가용성이거나 용매 전체에 분산액을 형성할 수 있다. 적합한 용매는 알코올(예컨대, 메탄올, 부탄올, 프로판올 및 아이소프로판올), 알칸(예컨대, 할로겐화 또는 비할로겐화 알칸, 예컨대, 헥산, 사이클로헥산, 메틸렌 클로라이드 및 클로로포름), 아미드(예컨대, 다이메틸폼아미드), 에터(예컨대, 테트라하이드로퓨란(THF), 다이옥솔란 및 다이옥산), 케톤(예컨대, 메틸 에틸 케톤, 아세톤), 방향족 화합물(예컨대, 톨루엔 및 자일렌), 나이트릴(예컨대, 아세토나이트릴) 및 에스터(예컨대, 에틸 아세테이트)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. THF 및 클로로포름은 다양한 중합체 및 생물활성제에 대한 우수한 용해력으로 인해 적합한 용매로 밝혀졌다.

[0177] 부형제

[0178] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 조성물은 부형제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 부형제, 예컨대, 현탁제(예컨대, 메틸 셀룰로스), 습윤제(예컨대, 레시틴, 라이소레시틴 및/또는 장쇄 지방 알코올)뿐만 아니라, 착색제, 방부제, 향미제 등을 함유한다.

[0179] 본 명세서에 개시된 조성물은 또한 식품, 예컨대, 크림 치즈, 버터, 샐러드 드레싱 또는 아이스크림에 통합되어 소정의 환자 집단에서 가용화, 투여 및/또는 순응을 촉진시킬 수 있다.

[0180] 경구 용도를 위한 제제는 고형 부형제로서 얻어질 수 있고, 선택적으로 얻어지는 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 가공하여 정제 및 당의정 코어를 얻을 수 있다. 적합한 부형제는, 특히, 충전제, 예컨대, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 향미 요소, 셀룰로스 제제, 예컨대, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거캔트 검, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다. 필요한 경우, 가교 결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대, 알긴산나트륨과 같은 붕해제가 첨가될 수 있다. 활성 화합물은 또한 지속 방출 제제로서 제형화될 수 있다.

[0181] 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공될 수 있다. 이 목적을 위하여, 농축된 당 용액이 사용될 수 있고, 선택적으로 아라비아검, 탭크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴젤, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위하여 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0182] 경구로 사용될 수 있는 제제는 젤라틴으로 만들어진 압입(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 압입 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탭크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제 및 선택적으로 안정제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한 안정제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 조성물은 투여에 적합한 용량이어야 한다.

[0183] 주사를 위해, 본 명세서에 개시된 조성물은 수용액, 바람직하게는 헵크 용액, 링거 용액 또는 생리 식염수 완충액과 같은 생리학적으로 양립 가능한 완충액으로 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 1종 이상의 부형제, 예를 들어, 방부제, 가용화제, 충전제, 윤활제, 안정화제, 알부민 등을 포함할 수 있다. 제형화 방법은, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 최신판, Mack Publishing Co., Easton, Pa]에 개시된 바와 같이, 당업계에 공지되어 있다. 이들 조성물은 또한 점막경유 투여용, 협측 투여 투여용, 흡입에 의한 투여용, 경피 투여용 및 직장 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0184] 개시된 제형에 더하여, 조성물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기간 작용 제형은 이식 또는 경피 전달(예를 들어, 피하 또는 근육내), 근육내 주사 또는 경피 패치의 사용에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일 중 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

- [0185] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조성물의 제형은 수성 액체 분산액, 자가-유화 분산액, 고용체, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고형 투여 형태, 분말, 즉시-방출 제형, 제어-방출 제형, 급속 용해 제형, 정제, 캡슐s, 환제, 지연 방출 제형, 연장 방출 제형, 박동식 방출 제형, 다중미립자(multiparticulate) 제형(예컨대, 나노입자 제형), 및 혼합된 즉시- 및 제어-방출 제형을 포함한다.
- [0186] 몇몇 실시형태에서, 제형은 본 명세서에 개시된 조성물과의 상용성, 및 목적하는 투여 형태의 방출 프로파일 특성에 기초하여 선택된 담체 또는 담체 재료를 포함한다. 상용성 담체 재료는 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스터, 카세인 나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜린산, 포스포티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼슘, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 스테아로일 락틸산나트륨, 카라기난, 모노글리세라이드, 다이글리세라이드, 전호화 전분, 및 이들의 임의의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예컨대, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)] 참조
- [0187] 몇몇 경우에, 제형은, 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-히드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충제를 포함하는, pH 조절제 또는 완충제를 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용 가능한 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.
- [0188] 몇몇 경우에, 제형은 조성물의 삼투압 농도를 허용 가능한 범위로 만드는 데 필요한 양으로 1종 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 염화물, 시트르산염, 아스코르브산염, 붕산염, 인산염, 중탄산염, 황산염, 티오황산염 또는 중아황산염 음이온을 가진 것들을 포함하고; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.
- [0189] 몇몇 경우에, 제형은 응집성 혼합물에서 칼슘 알파-케토글루타레이트 및 불활성 성분을 함께 유지하는 데 사용되는 결합제를 포함한다. 적합한 결합제는 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예컨대, Methocel®), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(예컨대, Hypromellose USP Pharmaccoat-603, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(Aquate HS-LF 및 HS), 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예컨대, Klucel®), 에틸셀룰로스(예컨대, Ethocel®), 및 미정질 셀룰로스(예컨대, Avicel®), 미정질 텍스트로스, 아밀라제, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴리사카라이드 산, 벤토나이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈/아세트산비닐 공중합체, 크로스포비돈, 포비돈, 전분, 전호화 전분, 트래거캔트, 텍스트린, 당, 예컨대, 수크로스(예컨대, Dipac®), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨(예컨대, Xylitab®), 락토스, 천연 또는 합성 검, 예컨대, 아카시아, 트래거캔트, 가티검, 차전자피의 점질물(mucilage), 전분, 폴리비닐피롤리돈(예컨대, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 및 Povidone® K-12), 낙엽송 아라보갈락탄(larch arabogalactan), Veegum®, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨, 및 이들의 임의의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0190] 몇몇 경우에, 제형은, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 안정화시키는 데 사용되는 희석제를 추가로 포함하는데, 이는 보다 안정적인 환경을 제공하기 때문이다. 완충 용액(또한 pH 조절 또는 유지를 제공함)에 용해된 염은, 인산염 완충 식염 용액을 포함하지만 이것으로 제한되지 않는 당업계의 희석제로서 사용된다. 소정의 경우에, 희석제는 압착을 용이하게 하기 위해 캡슐 충전을 위한 균질한 블렌드를 위한 충분한 부피를 생성하기 위하여 조성물의 부피를 증가시킨다. 이러한 화합물은, 예컨대, 락토스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 미정질 셀룰로스, 예컨대, Avicel®; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 이수화물; 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무-건조된 락토스; 전호화 전분, 압착성 당, 예컨대, Di-Pac®(Amstar); 만니톨, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스-기반 희석제, 과자용 설탕; 일염기성 황산칼슘 이수화물, 황산칼슘 이수화물; 락트산칼슘 삼수화물, 텍스트레이트; 가수분해된 곡물 고형분, 아밀라제; 분말화된 셀룰로스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 및 이들의 임의의 조합물을 포함한다.
- [0191] 몇몇 경우에, 제형은 물질의 파괴 또는 분해를 촉진시키기 위하여 분해제 또는 분해제를 포함한다. 용어 "분해

제"는 위액과 접촉될 경우 투여 형태의 용해제 및 분산제를 둘 다 포함한다. 봉해제의 예는, 전분, 예컨대, 천연 전분, 예컨대, 옥수수 전분 또는 감자 전분, 전호화 전분, 예컨대, National 1551 또는 Amijel®, 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예컨대, Promogel® 또는 Explotab®, 셀룰로스, 예컨대, 목재 제품, 메틸결정질 셀룰로스, 예컨대, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel®PH102, Avicel® PH105, Elcema® PI 00, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® 및 Solka-Floc®, 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스, 또는 가교결합된 셀룰로스, 예컨대, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol®), 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 또는 가교결합된 크로스카멜로스, 가교결합된 전분 such as 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 중합체, 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산염, 예컨대, 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대, 알긴산나트륨, 점토, 예컨대, Veegum® HV(마그네슘 알루미늄 실리케이트), 검, 예컨대, 아가, 구아, 로커스트빈, 카라야, 펙틴 또는 트래거캔트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 천연 스펀지, 계면활성제, 수지, 예컨대, 양이온-교환 수지, 감글 펄프, 조합 전분의 라우릴황산나트륨, 및 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0192] 몇몇 경우에, 제형은 충전제, 예컨대, 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 전호화 전분, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트 (HPMCAS), 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0193] 윤활제 및 활택제는 또한 재료의 접착 또는 마찰을 방지, 감소 또는 억제하기 위해 본 명세서에 개시된 제형에 선택적으로 포함된다. 예시적인 윤활제는, 예를 들어, 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 탄화수소, 예컨대, 팜유, 또는 할로겐화 식물성 오일, 예컨대, 수소화된 대두유(Sterotex®), 고급 지방산 및 이들의 알칼리 금속 및 알칼리 토류 금속염, 예컨대, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤, 탈크, 왁스, Stearowet®, 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, Carbowax™, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 나트륨 라우릴 설페이트, 콜로이드성 실리카, 예컨대, Syloid™, Cab-O-Sil®, 전분, 예컨대, 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제, 및 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0194] 가스제는 미세캡슐화 재료 또는 필름 코팅을 연화시켜 덜 취성으로 만드는데 사용되는 화합물을 포함한다. 적합한 가스제는, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트라이에틸 셀룰로스 및 트리아세틴을 포함한다. 가스제는 또한 분산제 또는 습윤제로서 기능한다.

[0195] 가용화제는 트리아세틴, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 다이메틸아세트아마이드, N-메틸 피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 아이소프로필 알코올, 콜레스테롤, 담즙산염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코퓨롤, 트랜스큐톨(transcutol), 프로필렌 글리콜 및 다이메틸 아이소소르바이드, 및 이들의 임의의 조합물과 같은 화합물을 포함한다.

[0196] 안정제는 예컨대 임의의 항산화제, 완충제, 산, 방부제 및 이들의 임의의 조합물과 같은 화합물을 포함한다.

[0197] 현탁제는 화합물, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/아세트산비닐 공중합체(S630), 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가짐), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸 셀룰로스, 나트륨 알긴산염, 검, 예컨대, 트래거캔트검 및 아카시아검, 구아검, 예컨대, 잔탄검, 당, 셀룰로스 당, 셀룰로스 화합물, 예컨대, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알긴산염, 폴리에톡실화 솔비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 솔비탄 모노라우레이트, 포비돈, 및 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0198] 계면활성제는 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, Tween 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 솔비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 플록사머, 담즙산염, 글리세롤 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 예컨대, Pluronic®(BASF), 및 이들의 임의의 조합물과 같은 화합물을 포함한다. 추가의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및

식물성 오일, 예컨대, 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에터 및 알킬페닐 에터, 예컨대, 옥토시놀 10(octoxynol 10), 옥토시놀 40을 포함한다. 때때로, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키거나 다른 목적을 위해 포함된다.

- [0199] 점도 증강제는, 예컨대, 메틸 셀룰로스, 잔탄검, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 카보머, 폴리비닐 알코올, 알긴산염, 아카시아, 키토산 및 이들의 조합물을 포함한다.
- [0200] 습윤제는 예컨대 올레산, 글리세롤 모노스테아레이트, 솔비탄 모노올레에이트, 솔비탄 모노라우레이트, 트라이에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노라우레이트, 나트륨 도큐세이트, 나트륨 올레에이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, Tween 80, 비타민 E TPGS, 암모늄염, 및 이들의 임의의 조합물과 같은 화합물을 포함한다.
- [0201] 소포제는 경구용 액체 제형의 제조 시 거품 형성을 감소시키고 방해하는 화학 첨가제이다. 소포제와 탈포제라는 용어는 흔히 호환 가능하게 사용된다. 통상 사용되는 제제는 불용성 오일, 폴리다이메틸실록산(예컨대, 시메티콘(simethicone)) 및 기타 실리콘, 소정의 알코올, 스테아레이트 및 글리콜이다. 첨가제는 거품 형성을 방지하기 위해 사용되거나 이미 형성된 거품을 파괴하기 위해 첨가된다. 소포제는 수성 분산액의 응고를 초래할 수도 있는 경구 액체 제형의 제조 시 거품을 저감시킨다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 칼슘 알파-케토글루타레이트 조성물은 소포제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 소포제는 시메티콘이다.
- [0202] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 조성물, 제제 및 투여 형태에 사용되는 부형제 간에는 상당한 중복이 있다. 따라서, 상기 나열된 첨가제는 본 명세서에 기재된 조성물의 고품 투여 형태에 포함될 수도 있는 첨가제 유형의 단지 예시로 간주되어야 하며 이것으로 제한되지 않는다.
- [0203] 이중층 제형
- [0204] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 이중층 제형으로서 제형화된다. 몇몇 경우에, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 포함하는 이중층 제형은 향상된 생체이용률을 가지며 더 낮은 투여 용량을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 이중층 제형은 즉시-방출 상부층 및 제어-방출 코어를 포함하는 경구 투여 형태이다.
- [0205] 제어-방출 코팅 제형
- [0206] 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 제어-방출 코팅은 경구 투여 형태의 코어를 둘러싼다. 소정의 실시형태에서, 제어-방출 코팅은 코어를 코팅 조성물로 코팅하여 중간 코팅을 갖는 코팅된 코어를 형성하고, 코팅된 코어를 경화시켜 안정적인 제어-방출 코팅을 형성하는 것을 포함하는 공정에 의해 형성되는 안정적인 제어-방출 모놀리식 코팅이다. 적어도 하나의 실시형태에서, 코팅 조성물은 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체의 수성 분산액, 용점이 55°C 이상인 폴리글리콜, 및 하나 이상의 제2 부형제를 포함한다. 경화는 적어도 폴리글리콜의 용점 이상의 온도에서 수행된다. 적어도 하나의 실시형태에서, 안정적인 제어-방출 코팅은 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체, 적어도 55°C의 용점을 갖는 폴리 글리콜, 및 하나 이상의 제2 부형제를 포함한다.
- [0207] 코팅 조성물은 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체의 수성 분산액을 포함한다. 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체의 수성 분산액은 에틸 아크릴레이트와 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액일 수 있다. 에틸 아크릴레이트와 메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액의 비제한적인 예는 에틸 아크릴레이트와 메틸 메타크릴레이트를 기반으로 한 중성 공중합체의 30% 수성 분산액(예컨대, Eudragit® NE30D), 에틸 아크릴레이트와 메틸 메타크릴레이트를 기반으로 한 중성 공중합체의 40% 수성 분산액(예컨대, Eudragit® NE40D), Eudragit® NM30D, Kollicoat® EMM30D, 및 이들의 조합물을 포함한다. 적어도 하나의 실시형태에서, 제어-방출 코팅 조성물에 사용된 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체는 Eudragit® NE30D, Eudragit® NE40D, 또는 이들의 혼합물이다. 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체는, 소정의 실시형태에서, 사용된 치료 활성제 및 목적하는 제어-방출 프로파일에 따라, 코팅 조성물의 중량으로 약 1% 내지 약 35%의 양으로 존재할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체는 코트의 건조 중량으로 약 20% 내지 약 99.5%의 양으로 존재한다. 다른 실시형태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체는 코트의 건조 중량으로 약 25% 내지 약 60%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체는 코트의 건조 중량으로 약 37% 내지 약 50%의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체는 코트의 건조 중량으로 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 및 약 49%의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체는 정제의 건조 중량으로 약 0.4% 내지 약 39.8%의 양으로 코팅 조성물에 존재한다. 다른 실시형태에서는,

정제의 건조 중량으로 약 0.8% 내지 약 24%의 양으로 존재한다. 몇몇 다른 실시형태에서, 임의의 작용기가 없는 중성 에스터 공중합체는 정제의 건조 중량으로 약 2% 내지 약 5.5%, 예를 들어, 정제의 건조 중량으로 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 약 3%, 약 3.1%, 약 3.2%, 약 3.3%, 약 3.4%, 약 3.5%, 약 3.6%, 약 3.7%, 약 3.8%, 약 3.9%, 약 4%, 약 4.1%, 약 4.2%, 약 4.3%, 약 4.4%, 약 4.5%, 약 4.6%, 약 4.7%, 약 4.8%, 약 4.9%, 약 5%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%의 양으로 코팅 조성물에 존재한다.

[0208] 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 투여 형태는 물 흡수 시 치수적으로 비규제된 방식으로 팽윤되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 물 흡수 시 치수적으로 규제된 방식으로 제어-방출 투여 형태의 약간의 팽윤이 있다. 소정의 실시형태에서, 제어-방출 코팅은 물 흡수 시 투여 형태의 팽윤을 규제한다.

[0209] 코팅 조성물은 또한 적어도 약 55°C의 용점을 갖는 폴리 글리콜을 포함한다. 적어도 약 55°C의 용점을 갖는 폴리 글리콜은 약 4,000 달톤 내지 약 35,000 달톤의 범위의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜일 수 있다. 코팅 조성물과 함께 사용될 수 있는 적어도 약 55°C의 용점을 갖는 폴리 글리콜의 비제한적인 예는 폴리에틸렌 글리콜 4000, 폴리에틸렌 글리콜 4600, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 폴리에틸렌 글리콜 8000, 폴리에틸렌 글리콜 10000, 폴리에틸렌 글리콜 12000, 폴리에틸렌 글리콜 20000, 폴리에틸렌 글리콜 35000, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 6000, 폴리에틸렌 글리콜 8000, 폴리에틸렌 글리콜 10000, 폴리에틸렌 글리콜 12000, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적어도 하나의 실시형태에서, 코팅 조성물에 사용되는 폴리 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 8000이다. 폴리 글리콜은 소정의 실시형태에서 코팅 조성물의 중량으로 약 0.1% 내지 약 10%의 양으로 존재할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 폴리 글리콜은 코트의 건조 중량으로 약 0.5% 내지 약 28%의 양으로 존재한다. 다른 실시형태에서, 폴리 글리콜은 코트의 건조 중량으로 약 4% 내지 약 17%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 폴리 글리콜은 코트의 건조 중량으로 약 7.2% 내지 약 15.2%, 예를 들어, 코트의 건조 중량으로 약 7.3%, 약 7.4%, 약 7.5%, 약 7.6%, 약 7.7%, 약 7.8%, 약 7.9%, 약 8%, 약 8.1%, 약 8.2%, 약 8.3%, 약 8.4%, 약 8.5%, 약 8.6%, 약 8.7%, 약 8.8%, 약 8.9%, 약 9%, 약 9.1%, 약 9.2%, 약 9.3%, 약 9.4%, 약 9.5%, 약 9.6%, 약 9.7%, 약 9.8%, 약 9.9%, 약 10%, 약 10.1%, 약 10.2%, 약 10.3%, 약 10.4%, 약 10.5%, 약 10.6%, 약 10.7%, 약 10.8%, 약 10.9%, 약 11%, 약 11.1%, 약 11.2%, 약 11.3%, 약 11.4%, 약 11.5%, 약 11.6%, 약 11.7%, 약 11.8%, 약 11.9%, 약 12%, 약 12.1%, 약 12.2%, 약 12.3%, 약 12.4%, 약 12.5%, 약 12.6%, 약 12.7%, 약 12.8%, 약 12.9%, 약 13%, 약 13.1%, 약 13.2%, 약 13.3%, 약 13.4%, 약 13.5%, 약 13.6%, 약 13.7%, 약 13.8%, 약 13.9%, 약 14%, 약 14.1%, 약 14.2%, 약 14.3%, 약 14.4%, 약 14.5%, 약 14.6%, 약 14.7%, 약 14.8%, 약 14.9%, 약 15%, 및 약 15.1%의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 폴리 글리콜은 정제의 건조 중량으로 약 0.1% 내지 약 11.2%의 양으로 코팅 조성물에 존재한다. 다른 실시형태에서, 폴리 글리콜은 정제의 건조 중량으로 약 0.1% 내지 약 8%의 양으로 코팅 조성물에 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 폴리 글리콜은 정제의 건조 중량으로 약 0.2% 내지 약 2.8%, 예를 들어, 정제의 건조 중량으로 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 및 약 2.7%의 양으로 코팅 조성물에 존재한다. 약 55°C 이상의 용점을 갖는 기타 적합한 폴리글리콜 유도체는 Poloxamer 188, Poloxamer 338, Poloxamer 407, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0210] 코팅 조성물은, 공중합체 및 폴리 글리콜에 부가해서, 1종 이상의 다른 부형제를 포함한다. 해당 부형제는 점착 방지제, 유회제, 소포제, 친수성 제제, 향미제, 착색제, 감미제 등, 및 이들의 임의의 조합물을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 일련의 방식으로 코트의 특성에 영향을 미칠 수도 있고, 따라서 코트 제형에 사용되는 많은 물질은 다기능으로서 기재될 수 있다. 숙련된 작업자라면, 그의 기술적 지식에 기초하여, 어떤 부형제가 목적하는 제어-방출 코팅 조성물에 적합한지 알 것이다.

[0211] 친수성 제제는 위장액과 접촉할 때 코트의 습윤을 촉진시키기 위해 코트에 포함될 수 있다. 이러한 친수성 제제는 친수성 수용성 중합체, 예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)(예컨대, Pharmacoat® 606 또는 Hypromellose), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈(Povidone® 또는 Kollidon®), 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 비닐피롤리돈-아세트산비닐 공중합체(Kollidon® VA64), 폴리에틸렌 글리콜-폴리비닐 알코올 공중합체(Kollicoat® IR), 이들의 공중합체, 및 이들의 조합물을 포함한다. 적어도 하나의 실시형태에서, HPMC는 코팅 조성물에 사용되는 친수성 제제이다. 소정의 실시형태에서, 친수성 제제는 pH-의존성 중합체를 포함하며, 이의 비제한적인 예는 셀

룰로스 아세테이트 프탈레이트(예컨대, Aquacoat® CPD); 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트) 1:1(예컨대, Eudragit® L30D-55); Kollicoat® MAE 30 D; 폴리(메타크릴산, 에틸 아크릴레이트) 1:1(예컨대, Eudragit® L100-55); Kollicoat® MAE 30 DP; Eudragit® FS 30D; 하이프로멜로스 (Hypromellose) 아세테이트 석시네이트 LF, MF, HF 등급(예컨대, AQOAT®), 폴리아세트산비닐 프탈레이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 친수성 제제가 코팅 조성물에 포함되는 경우, 해당 제제는 소정의 실시형태에서 코팅 조성물의 중량으로 약 0.1% 내지 약 10%의 양으로 존재할 수 있다. 다른 실시형태에서는, 코팅 조성물의 중량으로 약 0.1% 내지 약 5%의 양으로, 또 다른 실시형태에서는 코팅 조성물의 중량으로 약 0.1% 내지 약 3%의 양으로 존재할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 친수성 제제는 코트의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 35%의 양으로 존재한다. 다른 실시형태에서, 친수성 제제는 코트의 건조 중량으로 약 8% 내지 약 30%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 친수성 제제는 코트의 건조 중량으로 약 12% 내지 약 26%, 예를 들어, 코트의 건조 중량으로 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24% 및 약 25%의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 친수성 제제는 정제의 건조 중량으로 약 0% 내지 약 14%의 양으로; 다른 실시형태에서는 정제의 건조 중량으로 약 0.2% 내지 약 6%의 양으로; 그리고 또 다른 실시형태에서는 정제의 건조 중량으로 약 0.8% 내지 약 2.5%의 양으로; 예를 들어, 정제의 건조 중량으로 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 및 약 2.4%의 양으로 코팅 제형에 존재한다.

[0212] 종합체 필름의 점착성은 투여 형태의 코팅과 후속 경화 단계(코팅 후 열처리)에 중요하다. 셀룰로스 또는 아크릴 중합체로 코팅하는 동안, 특히 더 높은 제품 처리 온도에서 원치 않는, 때로는 돌이킬 수 없는 여러 과립 또는 비드의 응집 또는 최악의 경우 전체 배위의 응집이 발생할 수도 있다. 따라서, 코팅 제형에 점착 방지제를 첨가하는 것이 바람직하다. 사용될 수 있는 점착 방지제는 아디프산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 수소화 식물성 오일, 스테로텍스(sterotex), 글리세롤 모노스테아레이트, 텔크(예컨대, 텔크 400), 벤조산나트륨, 나트륨 라우릴 설페이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적어도 하나의 실시형태에서 텔크(예컨대, 텔크 400)는 점착방지제로서 사용된다. 텔크는 습윤제로도 작용할 수 있다. 점착 방지제의 혼합물이 사용 가능하다. 소정의 실시형태의 코팅 조성물 중 점착방지제의 양은 코팅 분산액의 중량으로 약 1% 내지 약 15%의 범위, 소정의 실시형태에서는 코팅 분산액의 중량으로 약 1% 내지 약 7%일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 점착방지제는 코트의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 50%의 양으로 존재한다. 다른 실시형태에서, 점착방지제는 코트의 건조 중량으로 약 2% 내지 약 40%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 점착방지제는 코트의 건조 중량으로 약 10% 내지 약 30%의 양으로; 예를 들어, 코트의 건조 중량으로 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 및 약 29%의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 점착방지제는 정제의 건조 중량으로 약 0% 내지 약 20%의 양으로; 다른 실시형태에서 정제의 건조 중량으로 약 0% 내지 약 12%의 양으로; 그리고 또 다른 실시형태에서 정제의 건조 중량으로 약 0.6% 내지 약 7%의 양으로; 예를 들어, 정제의 건조 중량으로 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 약 3%, 약 3.1%, 약 3.2%, 약 3.3%, 약 3.4%, 약 3.5%, 약 3.6%, 약 3.7%, 약 3.8%, 약 3.9%, 약 4%, 약 4.1%, 약 4.2%, 약 4.3%, 약 4.4%, 약 4.5%, 약 4.6%, 약 4.7%, 약 4.8%, 약 4.9%, 약 5%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%, 약 5.5%, 약 5.6%, 약 5.7%, 약 5.8%, 약 5.9%, 약 6%, 약 6.1%, 약 6.2%, 약 6.3%, 약 6.4%, 약 6.5%, 약 6.6%, 약 6.7%, 약 6.8% 및 약 6.9%의 양으로 코팅 제형에 존재한다.

[0213] 코팅 조성물에 포함될 수 있는 소포제는 실리콘 오일, 시메티콘(예컨대, 시메티콘 에멀션), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적어도 하나의 실시형태에서, 소포제는 시메티콘이다. 소포제는, 존재할 경우, 소정의 실시형태에서 코팅 조성물의 중량으로 최대 약 0.5%의 양으로, 소정의 실시형태에서는 코팅 조성물의 중량으로 약 0.1% 내지 약 0.4%의 양으로 존재할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 소포제는 코트의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 3%의 양으로 존재한다. 다른 실시형태에서, 소포제는 코트의 건조 중량으로 약 0.4% 내지 약 2%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 소포제는 코트의 건조 중량으로 약 0.8% 내지 약 1.5%의 양으로; 예를 들어, 코트의 건조 중량으로 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3% 및 약 1.4%의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 소포제는 정제의 건조 중량으로 약 0% 내지 약 1.2%의 양으로; 다른 실시형태에서는 정제의 건조 중량으로 약 0% 내지 약 0.8%의 양으로; 그리고 또 다른 실시형태에서는 정제의 건조 중량으로 약 0% 내지 약 0.2%의 양으로; 예를 들어, 정제의 건조 중량으로 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09%, 약 0.10%, 약 0.11%, 약 0.12%, 약 0.13%, 약 0.14%, 약 0.15%, 약 0.16%, 약

0.17%, 약 0.18% 및 약 0.19%의 양으로 코팅 제형에 존재한다.

[0214] 유화제(emulsifying agent)(유화제(emulsifier) 또는 에멀전트(emulgent)라고도 불림)의 포함은 코트 제조 동안 실제 유화를 촉진시키고 또한 제품의 저장 수명 동안 유화 안정성을 제공할 수 있다. 코트 조성물에 유용한 유화제는 천연형 재료 및 이의 반합성 유도체, 예컨대, 다당류뿐만 아니라, 글리세롤 에스터, 셀룰로스 에터, 솔비탄 에스터 및 폴리소르베이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 혼합물이 사용 가능하다. 적어도 하나의 실시형태에서, 사용되는 유화제는 폴리소르베이트 80(폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노-올레에이트)(예컨대, Tween® 80)이다. 유화제 또는 유화 제제, 존재할 경우, 소정의 실시형태에서 코트 조성물의 중량으로 0% 초과 내지 약 0.5%의 양으로 존재할 수 있다. 적어도 하나의 실시형태에서, 유화제는 코트 조성물의 중량으로 약 0.1% 내지 약 0.3%의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 유화제는 코트의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 2%의 양으로 존재한다. 다른 실시형태에서, 유화제는 코트의 건조 중량으로 약 0.1% 내지 약 1%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 유화제는 코트의 건조 중량으로 약 0.25% 내지 약 0.75%의 양으로; 예를 들어, 코트의 건조 중량으로 약 0.30%, 약 0.35%, 약 0.40%, 약 0.45%, 약 0.50%, 약 0.55%, 약 0.60%, 약 0.65%, 및 약 0.70%의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서 유화제는 정제의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 0.8%의 양으로; 다른 실시형태에서 정제의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 0.4%의 양으로; 그리고 또 다른 실시형태에서 정제의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 0.2%의 양으로; 예를 들어, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09%, 약 0.10%, 약 0.11%, 약 0.12%, 약 0.13%, 약 0.14%, 약 0.15%, 약 0.16%, 약 0.17%, 약 0.18%, 및 약 0.19%의 양으로 코팅 제형에 존재한다.

[0215] 필름 코트 제형에서 허용되는 임의의 착색제는 변함 없이 수불용성 색재(안료)이다. 안료는 광에 대해서 화학적으로 더 안정적이고, 더 양호한 불투명도 및 커버력을 제공하고, 수증기에 대한 주어진 필름의 불투과성을 최적화하는 경향이 있다는 점에서 수용성 색재에 비해서 소정의 이점을 갖는다. 적합한 착색제의 예는 산화철 안료, 이산화티타늄, 및 알루미늄 레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 혼합물이 사용 가능하다. 적어도 하나의 실시형태에서, 사용되는 안료 또는 착색제는 이산화티타늄이다. 안료 또는 착색제는, 존재할 경우, 소정의 실시형태에서 코트 조성물의 중량으로 약 0.1% 내지 약 10%의 양으로 존재할 수 있다. 적어도 하나의 실시형태에서, 착색제는 코트 조성물의 중량으로 약 0.1% 내지 약 5%의 양으로 존재한다. 적어도 하나의 다른 실시형태에서, 착색제는 코트 조성물의 중량으로 약 0.1% 내지 약 2%의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 착색제는 코트의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 20%의 양으로 존재한다. 다른 실시형태에서, 착색제는 코트의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 10%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 착색제는 코트의 건조 중량으로 약 2.2% 내지 약 6.2% ; 예를 들어, 코트의 건조 중량으로 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 약 3%, 약 3.1%, 약 3.2%, 약 3.3%, 약 3.4%, 약 3.5%, 약 3.6%, 약 3.7%, 약 3.8%, 약 3.9%, 약 4%, 약 4.1%, 약 4.2%, 약 4.3%, 약 4.4%, 약 4.5%, 약 4.6%, 약 4.7%, 약 4.8%, 약 4.9%, 약 5%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%, 약 5.5%, 약 5.6%, 약 5.7%, 약 5.8%, 약 5.9%, 약 6%, 및 약 6.1%의 양으로 존재한다. 소정의 실시형태에서, 착색제는 정제의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 8%의 양으로; 다른 실시형태에서 정제의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 5% 정제의 건조 중량으로; 그리고 또 다른 실시형태에서 정제의 건조 중량으로 약 0% 초과 내지 약 1%의 양으로; 예를 들어, 정제의 건조 중량으로 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8% 및 약 0.9%의 양으로 코팅 제형에 존재한다.

[0216] 적어도 하나의 실시형태에서, 제어-방출 코팅 내의 제2 부형제는 임의의 작용기가 없는 적어도 1종의 중성 에스터 공중합체(예컨대, Eudragit® NE30D, Eudragit® NE40D, Eudragit® NM30D, Kollicoat® EMM30D, 또는 이들의 혼합물), HPMC(예컨대, Pharmacoat®606), 텔크(예컨대, 텔크 400), 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 폴리에틸렌 글리콜 4600, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 폴리에틸렌 글리콜 8000, 폴리에틸렌 글리콜 10000, 폴리에틸렌 글리콜 12000, 폴리에틸렌 글리콜 20000, 폴리에틸렌 글리콜 35000, 또는 이들의 혼합물), 시메티콘, 폴리소르베이트 80, 이산화티타늄, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0217] 적어도 하나의 실시형태에서, 안정적인 제어-방출 코팅은 물에 놓일 때 수화된다. 적어도 하나의 실시형태에서, 제어-방출 코팅으로 코팅되는 투여 형태는 물에 뜬다. 적어도 하나의 실시형태에서, 제어-방출 투여 형태는, 환자에게 경구 투여 시, 환자의 상부 위장관(예를 들어, 위)의 적어도 하나의 영역에 유효량의 활성 약물의 제어-방출을 제공한다.

[0218] 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 코팅은 유기 용매의 사용을 포함하지 않는 공정에 의해 형성된다. 이러한 실시형태에서, 제어-방출 코팅 조성물은 용매 기반이 아닌 수성 기반이다(수성 기반 제어-방출 코팅으로 코팅된 투여 형태의 소정의 예에서 "AQ"로 지칭됨). 몇몇 실시형태에서, 제어-방출 코팅은 용매 기반 공정에 의해 형성된다

(예컨대, "PharmaPASS™" 조성물).

- [0219] 코팅 조성물은 정제 코어의 베드 상에 코팅 조성물(용액 또는 현탁액)의 원자화(분무)를 포함하는 공정에 의해 유효량의 치료 활성제를 포함하는 코어 상에 적용될 수 있다. 필름 코팅에 적합한 장비의 몇몇 예는 ACCELA COTA®(Manesty Machines, 영국 리버풀 소재), HI-COATER®(Freund Company, 일본 소재), DRIACOATER™(Driam Metallprodukt GmbH, 독일 소재), HTF/150™(GS, 이탈리아 소재) 및 IDA™(Dumoulin, 프랑스 소재)를 포함한다. 유동층 원리에 따라 작용하는 장치의 예는 AEROMATIC™(Fielder, 스위스 및 영국 소재) 및 GLATT AG™(스위스 소재)를 포함한다. 적어도 하나의 실시형태에서, 사용되는 장치는 ACCELA COTA®이다.
- [0220] 코팅 조성물은 연동 펌프로부터 목적하는 속도로 코팅 장치로 전달되고 회전 또는 유동화 정제 코어 상에 분무된다. 정제 코어는 약 30℃로 예열된다. 코팅 공정 동안, 제품 온도 범위는 입구 및 출구 공기의 유량, 입구 공기의 온도 및 분무 속도를 조정함으로써 약 25℃ 내지 약 35℃ 사이에서 유지된다. 코팅 조성물의 단일 층을 도포하고, 일단 분무가 완료되면, 코팅된 정제 코어를 낮은 팬 속도 및 낮은 공기 유동에서 약 3분 내지 약 5분 동안 약 30℃ 내지 약 40℃ 사이에서 건조시킨다. 팬은 조그(jog) 속도를 재조정하고, 약 12분 내지 약 15분 동안 계속 건조시킨다.
- [0221] 코팅된 정제 코어를 트레이 위에 놓고 폴리에틸렌 글리콜 또는 이의 유도체의 융점보다 높은 온도에서 전기 또는 스팀 오븐에서 경화(코팅 후 열처리)시킨다. 적어도 하나의 실시형태에서, 경화 온도는 폴리에틸렌 글리콜 또는 이의 유도체의 융점보다 높다. 적어도 하나의 실시형태에서, 경화 시간은 약 2 내지 약 7시간이다. 경화된 코팅된 정제는 후속적으로 대략 실온까지 냉각된다.
- [0222] 소정의 다른 실시형태에서는, 코팅된 정제 코어는 코팅 팬 위에 배치되어, 2-단계로 경화된다. 제1 단계 동안, 코팅된 정제는 제1 경화 온도(예를 들어, 소정의 실시형태에서 약 50℃ 내지 약 59℃)에서 소정 시간 기간(예를 들어, 소정의 실시형태에서 약 15분 내지 약 90분; 그리고 적어도 하나의 실시형태에서 약 60분) 동안 경화된다. 제2 단계 동안, 코팅된 정제는 폴리 글리콜의 융점 이상인 제2 경화 온도(예를 들어, 소정의 실시형태에서 약 60℃ 내지 약 70℃)에서 추가의 시간 기간(예를 들어, 소정의 실시형태에서 약 30분 내지 약 180분; 그리고 적어도 하나의 실시형태에서 약 120분) 동안 경화된다. 적어도 하나의 실시형태에서, 코팅된 정제의 2-단계 경화는 경화 공정에 의해 야기되는 정제에 대한 비기능적 결함을 감소시킨다. 적어도 하나의 실시형태에서 2-단계 경화 공정은 경화 공정에 의해 야기되는 정제에 대한 비기능적 결함을 실질적으로 제거한다. 경화 공정으로 인한 제형의 비기능적 결함은 코팅의 시각적 결함(예컨대, 불량한 색상 균일성 및/또는 흐릿한 외관), 코팅 표면의 결함(예컨대, 코팅 표면의 거칠기 및/또는 코팅의 주름), 및 정제가 서로 그리고/또는 코팅 팬에 달라붙는 것을 포함할 수 있다. 또한, 정제의 색상 및 평활도의 결함이 저감되어 정제의 인쇄를 향상시킨다.
- [0223] 몇몇 실시형태에서, 코팅 제형은 다양한 칼슘 알파-케토글루타레이트 코어를 코팅하는 데 사용되고 목적하는 약물 방출 프로파일을 얻도록 조정될 수 있다. 지연의 길이와 시간은 수화 속도와 코트의 두께에 의해 제어된다. 지연 후의 약물 방출 속도는 수화된 코트의 두께와 투과성에 의해 결정된다. 따라서, 원하는 제어 방출 약물 프로파일 달성될 수 있도록 코트의 수화 속도 및 투과성을 조절하는 것이 가능하다. 코어에 사용되는 약물과 또한 목적하는 제어 방출 프로파일에 따라 달라지므로 선호하는 코트 두께는 없다.
- [0224] 코트의 두께와 조합된 다른 파라미터는 안정적인 코트 조성물의 일부 성분의 농도를 변화시키는 것 및/또는 코팅된 정제 코어를 경화시키는 경화 온도 및 길이를 변화시키는 것을 포함한다. 숙련된 기술자라면 목적하는 제어-방출 프로파일에 대해 변경할 파라미터 또는 파라미터의 조합을 알 것이다.
- [0225] 즉시-방출 코팅 제형
- [0226] 몇몇 실시형태에서, 즉시-방출 코팅은 칼슘 알파-케토글루타레이트 및 본 명세서에 기재된 추가 제제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 즉시 방출 형태의 유효량의 즉시 방출 활성제는 본 명세서에 기재된 제형 상에 코팅된다. 예를 들어, 제형으로부터 칼슘 알파-케토글루타레이트의 연장 방출이 제어-방출 코팅으로 인한 것인 경우, 추가 제제의 즉시-방출 층은 제어-방출 코팅의 상부에 오버코팅될 것이다. 몇몇 실시형태에서, 추가의 제제의 즉시-방출 층은, 칼슘 알파-케토글루타레이트가 제어-방출 기재에 혼입된 기재의 표면 상에 코팅된다. 유효 단위 용량의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 효과적인 단위 용량을 포함하는 복수의 지속 방출 기재(예컨대, 펠릿, 구체, 비드 등을 포함하는 다중미립자 시스템)가 경질 젤라틴 캡슐에 혼입된 경우, 부작용 감소 화합물은 충분한 양의 즉시-방출 항히스타민제 또는 항구토제를 캡슐 내에 분말 또는 과립으로 포함함으로써 젤라틴 캡슐에 혼입될 수 있다. 대안적으로, 젤라틴 캡슐 자체가 추가의 제제의 즉시-방출 층으로 코팅될 수 있다.
- [0227] 항히스타민제 또는 항구토제와 같은 추가의 제제의 즉시-방출을 포함하는 코팅을 제어-방출 정제 코어의 외부에

추가하여 최종 투여 형태를 생성할 수 있다. 이러한 코팅은 프로메타진과 같은 화합물을 폴리비닐피롤리돈(PVP) 29/32 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 및 물/아이소프로필 알코올 및 트라이에틸 아세테이트와 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 즉시-방출 코팅은 정제 코어에 분무 코팅될 수 있다. 즉시-방출 코팅은 80중량%의 프로메타진과 20중량%의 락토스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 유형 2910으로 이루어진 블렌드로 프레스-코팅 공정을 사용하여 적용될 수도 있다.

[0228] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 즉시 방출/제어 방출 투여 형태는 제1 층 및 제2 층을 포함하는 이중층 정제를 형성한다. 이중층 정제의 몇몇 실시형태에서, 제1 층은 즉시-방출 층이고/이거나 제2 층은 제어-방출 층이다.

[0229] 제형 및 투여 경로

[0230] 본 명세서에 개시된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 지속 방출 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 1종 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 본 명세서에 기재된 조성물에 적합한 부형제에 대한 추가의 상세는, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾을 수 있고, 이들 문헌은 그러한 개시내용에 대해서 참조에 의해 인용된다.

[0231] 본 명세서에 기재된 칼슘 알파-케토글루타레이트의 조성물은 경구, 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 흡입, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하는 다수의 투여 경로에 의해 대상체에게 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트를 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물은 주사에 적합한 에멀션, 주사에 적합한 나노현탁액, 수성 경구 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액, 에어로졸, 제어-방출 제형, 급속 용해 제형, 발포성 제형, 동결건조 제형, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 지연 방출 제제, 연장 방출 제형, 박동식 방출 제형, 다중미립자 제제 및 즉시-방출 및 제어-방출 혼합 제형을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 적합한 투여 형태로 제형화된다.

[0232] 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트는 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물이다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 경구 제형, 협측 제형, 비강 제형 또는 흡입 제형이다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 정제 형태 또는 캡슐이다.

[0233] 몇몇 실시형태에서, 경구 용도를 위한 조성물은 정제(현탁 정제, 신속-용해 정제, 교합-붕해(bite-disintegration) 정제, 속봉성 정제, 발포 정제(effervescent tablet) 또는 당의정 포함), 환제, 분말(살균 포장 분말, 디스펜서블 분말 또는 발포성 분말 포함), 캡슐(연질 및 경질 캡슐, 예컨대, 예컨대, 동물-유래 젤라틴 또는 식물-유래 HPMC로 만들어진 캡슐, 또는 "스프링클 캡슐"), 고형 분산액, 고용체, 생체소멸성 투여 형태, 제어-방출 제형, 박동식 방출 투여 형태, 다중미립자 투여 형태, 펠릿, 과립, 또는 에어로졸이다. 몇몇 실시형태에서, 경구 용도를 위한 조성물은 고형 투여 형태, 예컨대, 정제, 발포 정제 및 캡슐이다. 몇몇 실시형태에서, 고형 투여 형태는 칼슘 알파-케토글루타레이트의 입자를, 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 벌크 블렌드 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이러한 벌크 블렌드 조성물을 균질한 것으로 지칭될 때, 이는 칼슘 알파-케토글루타레이트의 입자가 조성물 전체에 고르게 분산되어 조성물이 균등하게 유효한 단위 투여 형태, 예컨대, 정제, 환제 및 캡슐정제, 환제 및 캡슐로 더욱 분할될 수 있다는 것을 의미한다. 개별적인 단위 용량은 또한 경구 섭취 시 또는 희석제와 접촉 시 분해되는 필름 코팅을 포함할 수 있다.

[0234] 경구 투여의 경우, 본 명세서에 개시된 조성물은 활성 화합물(들)을 당업계에 공지된 약제학적으로 허용 가능한 담체와 배합함으로써 용이하게 제형화될 수도 있다. 이러한 담체는, 본 명세서에 개시된 조성물이 치료될 환자에 의해 경구 섭취를 위하여 chewable 정제를 비롯한 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 로젠지, 경질 캔디, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 분말, 현탁액, 엘릭시르, 웨이퍼 등으로서 제형화되게 할 수 있다. 이러한 제형은 고형 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질 및 다양한 비독성 유기 용매를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수도 있다. 일반적으로, 본 명세서에 개시된 조성물은, 바람직한 투여 단위를 제공하는데 충분한 양으로, 경구 투여 형태의 총 조성물의 중량으로 약 0.5%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 또는 약 30% 내지 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90%의 범위의 농도 수준으로 포함될 것이다.

- [0235] 추가의 제제
- [0236] 몇몇 실시형태에서, 칼슘 알파-케토글루타레이트의 지속 방출 조성물은 1종 이상의 제제를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 1종 이상의 제제는 계면활성제, 방부제, 향미제, 비타민, 항산화제 및 감미제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0237] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 비타민을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 비타민은 비타민 A, 비타민 B, 비타민 C 또는 비타민 D이다.
- [0238] 몇몇 실시형태에서, 비타민은 비타민 A이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 500 IU 내지 5000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 1000 IU 내지 3000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 1000 IU 내지 2000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 적어도 500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 최대 5,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 500 IU 내지 750 IU, 500 IU 내지 1,000 IU, 500 IU 내지 1,500 IU, 500 IU 내지 2,000 IU, 500 IU 내지 2,500 IU, 500 IU 내지 3,000 IU, 500 IU 내지 3,500 IU, 500 IU 내지 4,000 IU, 500 IU 내지 4,500 IU, 500 IU 내지 5,000 IU, 750 IU 내지 1,000 IU, 750 IU 내지 1,500 IU, 750 IU 내지 2,000 IU, 750 IU 내지 2,500 IU, 750 IU 내지 3,000 IU, 750 IU 내지 3,500 IU, 750 IU 내지 4,000 IU, 750 IU 내지 4,500 IU, 750 IU 내지 5,000 IU, 1,000 IU 내지 1,500 IU, 1,000 IU 내지 2,000 IU, 1,000 IU 내지 2,500 IU, 1,000 IU 내지 3,000 IU, 1,000 IU 내지 3,500 IU, 1,000 IU 내지 4,000 IU, 1,000 IU 내지 4,500 IU, 1,000 IU 내지 5,000 IU, 1,500 IU 내지 2,000 IU, 1,500 IU 내지 2,500 IU, 1,500 IU 내지 3,000 IU, 1,500 IU 내지 3,500 IU, 1,500 IU 내지 4,000 IU, 1,500 IU 내지 4,500 IU, 1,500 IU 내지 5,000 IU, 2,000 IU 내지 2,500 IU, 2,000 IU 내지 3,000 IU, 2,000 IU 내지 3,500 IU, 2,000 IU 내지 4,000 IU, 2,000 IU 내지 4,500 IU, 2,000 IU 내지 5,000 IU, 2,500 IU 내지 3,000 IU, 2,500 IU 내지 3,500 IU, 2,500 IU 내지 4,000 IU, 2,500 IU 내지 4,500 IU, 2,500 IU 내지 5,000 IU, 3,000 IU 내지 3,500 IU, 3,000 IU 내지 4,000 IU, 3,000 IU 내지 4,500 IU, 3,000 IU 내지 5,000 IU, 3,500 IU 내지 4,000 IU, 3,500 IU 내지 4,500 IU, 3,500 IU 내지 5,000 IU, 4,000 IU 내지 4,500 IU, 4,000 IU 내지 5,000 IU, 또는 4,500 IU 내지 5,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 750 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 1,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 1,500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 2,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 2,500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 3,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 3,500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 4,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 4,500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 A의 양은 약 5,000 IU이다.
- [0239] 몇몇 실시형태에서, 비타민은 비타민 D이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 100 IU 내지 3000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 200 IU 내지 2000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 250 IU 내지 1000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 100 IU 내지 3,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 적어도 100 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 최대 3,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 100 IU 내지 250 IU, 100 IU 내지 500 IU, 100 IU 내지 750 IU, 100 IU 내지 1,000 IU, 100 IU 내지 1,250 IU, 100 IU 내지 1,500 IU, 100 IU 내지 1,750 IU, 100 IU 내지 2,000 IU, 100 IU 내지 2,500 IU, 100 IU 내지 3,000 IU, 250 IU 내지 500 IU, 250 IU 내지 750 IU, 250 IU 내지 1,000 IU, 250 IU 내지 1,250 IU, 250 IU 내지 1,500 IU, 250 IU 내지 1,750 IU, 250 IU 내지 2,000 IU, 250 IU 내지 2,500 IU, 250 IU 내지 3,000 IU, 500 IU 내지 750 IU, 500 IU 내지 1,000 IU, 500 IU 내지 1,250 IU, 500 IU 내지 1,500 IU, 500 IU 내지 1,750 IU, 500 IU 내지 2,000 IU, 500 IU 내지 2,500 IU, 500 IU 내지 3,000 IU, 750 IU 내지 1,000 IU, 750 IU 내지 1,250 IU, 750 IU 내지 1,500 IU, 750 IU 내지 1,750 IU, 750 IU 내지 2,000 IU, 750 IU 내지 2,500 IU, 750 IU 내지 3,000 IU, 1,000 IU 내지 1,250 IU, 1,000 IU 내지 1,500 IU, 1,000 IU 내지 1,750 IU, 1,000 IU 내지 2,000 IU, 1,000 IU 내지 2,500 IU, 1,000 IU 내지 3,000 IU, 1,250 IU 내지 1,500 IU, 1,250 IU 내지 1,750 IU, 1,250 IU 내지 2,000 IU, 1,250 IU 내지 2,500 IU, 1,250 IU 내지 3,000 IU, 1,500 IU 내지 1,750 IU, 1,500 IU 내지 2,000 IU, 1,500 IU 내지 2,500 IU, 1,500 IU 내지 3,000 IU, 1,750 IU 내지 2,000 IU, 1,750 IU 내지 2,500 IU, 1,750 IU 내지 3,000 IU, 2,000 IU 내지 2,500 IU, 2,000 IU 내지 3,000 IU, 또는 2,500 IU 내지 3,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 100 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 250 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 750 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 1,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 1,250 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 1,500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 1,750 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 2,000 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 2,500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 3,000 IU이다.

서, 비타민 D의 양은 약 2,500 IU이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민 D의 양은 약 3,000 IU이다.

[0240] 몇몇 실시형태에서, 비타민은 니코틴아마이드 리보사이드(NR)이다. 몇몇 실시형태에서, 비타민은 니코틴아마이드 모노뉴클레오타이드(NMN)이다.

[0241] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 항산화제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항산화제는 피세틴이다.

[0242] **실시예**

[0243] 다음의 실시예는 예시 목적으로만 제공되며, 본 개시내용을 순수하게 예시하기 위한 것으로 본 명세서에 제공된 청구범위의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0244] 실시예 1. 칼슘 알파-케토글루타레이트 지속 방출 정제에 대한 일반 제조 절차. 예시적인 정제는 유리산을 기준으로 한 중량으로 350 내지 450mg의 알파-케토글루타르산을 포함한다. 또한, 예시적인 정제는 염 형태 및 수화물 형태를 기준으로 한 중량으로 450 내지 650mg의 알파-케토글루타레이트를 포함한다. 또한, 예시적인 정제는 알파-케토글루타레이트가 칼슘염인 경우 중량으로 150 내지 250mg의 칼슘을 포함한다. 비코팅된 정제는 약 1030 mg을 포함하여 약 1000 내지 1000mg의 평균 중량을 갖는다. 코팅된 정제는 약 1060mg을 포함하여 약 1020 내지 1120mg의 평균 중량을 갖는다. 예시적인 정제 코어는 다음을 포함한다:

정제 코어 1

항목	성분	양/캡(mg)	양/배취(gm)
단계: 건조 혼합			
1	칼슘 알파-케토글루타레이트	500	2500
2	미정질 셀룰로스 PH 102 Avicel	190.8	954
3	락토스 일수화물 DCL-11	137.2	686
4	HPMC K4M Methocel	58	290
5	HPMC K15M Methocel	87	435
6	콜로이드성 이산화규소	10	50
7	스테아르산마그네슘	10	50
단계: 윤활			
9	콜로이드성 이산화규소	19.75	98.75
10	스테아르산마그네슘	17.25	86.25
	평균 중량	1030	5150

[0245]

정제 코어 2

항목	성분	양/캡(mg)	양/배취(gm)
단계: 건조 혼합			
1	칼슘 알파-케토글루타레이트	525	2625
2	미정질 셀룰로스 PH 102 Avicel	190.8	954
3	락토스 일수화물 DCL-11	137.2	686
4	HPMC K4M Methocel	58	290
5	HPMC K15M Methocel	87	435
6	콜로이드성 이산화규소	10	50
7	스테아르산마그네슘	10	50
단계: 율활			
9	콜로이드성 이산화규소	19.75	98.75
10	스테아르산마그네슘	17.25	86.25
평균 중량		1030	5150

[0246]

[0247] 예시적인 코팅은 다음을 포함한다:

코팅

항목	성분	양/캡 (mg)	양/배취 (gm)
1	Instamoistshield white (ICMS 2398)	31	155
2	아이소프로필 알코올	충분량	1200 ml
3	메틸렌 염화물	충분량	1750 ml

[0248]

[0249] 계산

[0250] 예를 들어, 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물은 다음에 대응한다:

[0251] 알파-케토글루타르산 = 350mg;

[0252] 전환계수 = 1.26 (알파-케토글루타레이트 무수의 경우);

[0253] 전환 후 양 = 441mg;

[0254] Std LOD = 10%; 표준 검정 = 98%;

[0255] 표준 계산: $(441 \times 100 \times 100) / (98 \times (100 - 10)) = 500\text{mg}$;

[0256] 또한 원소 칼슘 = 19.5 내지 22%를 함유한다;

[0257] 최저값 = 19.5%를 고려하면;

[0258] 500mg CAKG는 97.5mg의 원소 칼슘을 함유한다.

[0259] 표준 제조 절차

[0260] 1. 칭량

[0261] 제조식에 주어진 양에 따라서 모든 성분을 칭량한다.

[0262] 2. 선별

[0263] HPMC K4 290.0 gm 및 HPMC K15 435.0 gm을 더블 콘 블렌더에서 5분 동안 혼합하고 40# 체를 통해 선별한다. 40# 체를 통해 락토스 일수화물 686.0 gm 및 미정질 셀룰로스 954.0 gm을 선별한다. 이어서, 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물 2500.0 gm을 2분 동안 혼합하고 30# 체를 통해 선별한다. 콜로이드성 이산화규소 50.0 gm

을 40# 체를 통해 그리고 스테아르산마그네슘 50.0 gm을 60# 체로 선별한다. 각 선별된 재료를 폴리백에 개별적으로 수집한다. (온도 및 RH는 이 공정을 통해서 NMT 27°C 및 40% RH가 되어야 한다.)

[0264] 3. 혼합 및 과립화

[0265] 상기 선별된 성분(HPMC K4 및 HPMC K15, 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물, 락토스 일수화물, 콜로이드성 이산화규소 및 미정질 셀룰로스)을 더블 콘 블렌더(용량 18 리터)에서 16 rpm으로 25분 동안 혼합한다. 상기 블렌드에 스테아르산마그네슘을 첨가하고, 더블 콘 블렌더(용량 18리터)에서 5분 동안 혼합한다.

[0266] 4. 슬러깅(SLUGGING)

[0267] 압착기로 적합한 펀치 크기를 사용해서 이전 단계에서 얻어진 건조 혼합 재료를 슬러깅하여 정제를 얻는다. 펀치 설명: 19.6×8.4mm, 캡슐 형상, 표준 오목형, 플레인 펀치. 경도: 2 내지 5 kg/cm².

[0268] 5. 디슬러깅(DESLUGGING)

[0269] 6.0mm S.S 스크린 및 18# 체를 사용한 과립의 최종 크기화를 사용하여 정제를 밀링한다. 주석: (적합한 흐름 특성을 가진 과립을 얻기 위해 슬러깅과 디슬러깅을 두 번 수행해야 한다).

[0270] 디슬러깅된 과립 파라미터(목표):

- [0271] 1) 벌크 밀도 - 0.6 내지 0.7 gm/ml;
- [0272] 2) 탭 밀도 - 0.9 내지 1.0 gm/ml;
- [0273] 3) 카 지수(Carr's Index) - 25 내지 30%; 및
- [0274] 4) 하우스너비(Hausner Ratio) - 1.3 내지 1.4.

[0275] 6. 윤활

[0276] 사용하기 전에 체의 온전함을 점검한다. 40# 체를 통해 콜로이드성 이산화규소 98.75 gm을 선별한다. 60# 체를 통해서 스테아르산마그네슘 86.25 gm을 선별한다. 5분 동안 더블 콘 블렌더에서 단계 5의 디슬러깅된 덩어리를 콜로이드성 이산화규소와 혼합한다. 더블 콘 블렌더에서 5분 동안 상기 블렌드에 스테아르산마그네슘을 첨가한다. 윤활된 과립을 이중 폴리에틸렌 백에 수집하고 단단히 닫아 보관한다. 몇몇 실시형태에서, 향미제, 비타민, 향산화제 및 감미제 중 1종 이상이 스테아르산마그네슘 및/또는 콜로이드성 이산화규소와 함께 윤활 단계 동안 조성물에 첨가된다.

[0277] 7. 정제의 압착

[0278] 주위 파라미터:

- [0279] 1) RH-NMT 40%;
- [0280] 2) 온도 - NMT 27°C;
- [0281] 공기 압력차 - NLT 10 파스칼;
- [0282] *펀치의 유형: 'D' 틀링;
- [0283] 19.6×8.4mm, 캡슐 형상, 표준 오목형. 플레인 펀치.

[0284] 핸드 휠을 돌린 후 전기 작동으로 터렛(turret)의 완전한 회전을 점검한다. 과립을 공급하고 원하는 사양에 따라 기계를 설정한다. 1회의 완전한 회전으로부터 정제를 점검한다.

[0285] 8. 정제의 필름 코팅

[0286] Instamoistshield white(ICMS 2398)를 교반 하에 주어진 양의 아이소프로필 알코올에 분산시키기 위하여 첨가한다. 5분 동안 더 교반한다. 계속 교반 하에, 상기 단계의 주어진 양에 염화메틸렌을 첨가하고, 40 내지 45분 동안 더욱 교반하여 백색의 점성의 덩어리 없는 현탁액을 얻는다. 상기 현탁액을 15분 동안 "0" 조정 간격에 의해 콜로이드 밀을 통과시킨다. 200 메시 나일론천을 통해 코팅 현탁액을 여과시킨다. 배기 장치를 켜고 깨끗한 스프레이 건 어셈블리를 사용하여 정제에 필름 코팅 현탁액을 적용하는데(보기 좋음을 보장), 정제를 코팅하는 동안 코팅 현탁액을 계속 교반한다. 적절한 중량 증가(300%) 후 필름 코팅된 정제를 충분히 건조시킨다. 필름 코팅된 정제의 목표 평균 중량 = 1060.0mg. 일단 목표 체중 증가가 달성되면, 코팅 팬에서 30분 동안 필름 코팅된

정제를 건조시킨다.

- [0287] 실시예 2. 칼슘 알파-케토글루타레이트 지속 방출의 용해 프로파일
- [0288] [용해 파라미터]
- [0289] 매질: 효소 없는 900ml 모의 위액(SGF)
- [0290] 장치: 패들(싱커 구비)
- [0291] 속도: 75 rpm
- [0292] 시간: 제1시간, 제4시간, 제8시간 및 제12시간.
- [0293] [크로마토그래피 조건]
- [0294] 칼럼: Inertsil ODS, 3V (250×4.6mm) 5 um 또는 동가량;
- [0295] 유량: 0.8 ml/분
- [0296] 파장: 210nm
- [0297] 주입 용적: 10 uL
- [0298] 오븐 온도: 30℃
- [0299] 샘플 냉각기 온도: 15℃
- [0300] 용리 모드: 등용매
- [0301] 효소 없는 모의 위액(SGF). (용해 매질): 2.0 gm의 염화나트륨 및 7.0ml의 진한 염산을 칭량하고 1000ml의 물에 옮기고 혼합한다.
- [0302] 완충 용액: 1000ml의 물에 2.72 gm의 오쏘인산이수소칼륨을 용해시키고 2.0ml의 오쏘인산을 첨가한다.
- [0303] 이동상: 혼합물 95 용적 완충액 및 5 용적의 아세토나이트릴 믹스 필터를 준비하고 사용 전에 탈기시킨다.
- [0304] 표준 용액: 정확하게 55mg 칼슘 알파-케토글루타레이트 워킹 표준을 칭량하고 100ml 건조 정량 플라스크에 옮기고 50ml의 용해 매질을 첨가한다. 이 용적을 용매 매질로 용해시키고 제조하여 혼합한다.
- [0305] 시험 용액: 용해 파라미터를 설정하고 정제의 표면으로부터 기포를 제거하도록 각 용기에 1개의 정제를 넣고 즉시 장치를 기동시킨다. 제1시간, 제4시간, 제8시간, 및 제12시간 후, 10ml의 매질의 샘플을 빼내고 이 빼낸 용적을 새로운 유체로 대체시킨다. 빼낸 샘플을 0.45-마이크론 나일론 시린지 필터를 통해서 여과하고; 처음 몇 ml의 여과액을 따라버린다.
- [0306] 시스템 적합성: 표준 용액의 5회 반복 주사액을 주입. 반복 주입에 대한 상대 표준 편차는 2% 이하이다.
- [0307] 절차: 10 uL의 각 시험 용액을 액체 크로마토그래피에 주입하고 크로마토그램을 기록한다. 칼슘 알파-케토글루타레이트 피크에 대한 반응을 측정한다. 표준품의 칼슘 알파-케토글루타레이트 피크 면적으로부터 칼슘 알파-케토글루타레이트의 약물 방출 퍼센트를 계산하고 사용된 작업 표준품의 역가 퍼센트를 시험한다.

주입 수순:

수순표		
#	샘플	주입 번호
1	블랭크	1
2	참조 용액	5
3	시험 용액	6
4	브래키팅 표준품(Bracketing Standard)	1

[0308]

계산:

[0309]

[0310] $(AT/AS) \times (W/100) \times (900/LC) \times (p/100) \times 100$

- [0311] 여기서,
- [0312] AT - 각 시험 용액 주입으로부터 얻어진 크로마토그램에서의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 피크 면적;
- [0313] AS - 표준 용액의 5회 반복 주입으로부터 얻어진 크로마토그램에서의 칼슘 알파-케토글루타레이트의 피크 면적;
- [0314] WS - mg 단위의 칼슘 알파-케토글루타레이트 작업 표준품의 중량; LC - 표시내용(label claim);
- [0315] P - 이러한 기준에 대한 칼슘 알파-케토글루타레이트 작업 표준품의 역가.

[0316] 보정계수:

[0317] (이전 시간 간격에서 빼낸 용적×용해된 %(표시내용%))/용해 매질의 용적

[0318] 제1시간 시점의 경우 = 1시간 후 용해된 %;

[0319] 제4시간 시점의 경우 = 제1시간 후 용해된 % + 제4시간 후 용해된 %;

[0320] 제8시간 시점의 경우 = 제1시간에 대한 보정계수 + 제4시간에 대한 보정계수 + 제8시간 후 용해된 %;

[0321] 제12시간 시점의 경우 = 제1시간에 대한 보정계수 + 제4시간에 대한 보정계수 + 제8시간에 대한 보정계수 + 제12시간 후 용해된 %;

[0322] 결과:

로트 A (용해, %)

시간(hr)	샘플 1	샘플 2	샘플 3	샘플 4	샘플 5	샘플 6	평균
1	18.22	15.58	16.3	14.89	16.44	15.58	16.17
4	45.97	48.99	43.58	44.29	43.3	44.94	45.18
8	72.12	68.41	67.41	70.55	71.9	69.99	70.06
12	90.5	89.51	89.57	91.66	90.85	86.34	89.74

[0323]

로트 B (용해, %)

시간(hr)	샘플 1	샘플 2	샘플 3	샘플 4	샘플 5	샘플 6	평균
1	18.19	16.06	15.89	15.39	14.94	14.23	15.78
4	43.61	47.6	42.01	43.29	44.98	44.01	44.25
8	70.45	69.68	69.97	70.82	74.84	69.32	70.85
12	91.3	85.11	87.37	87.05	87.2	87.44	87.58

[0324]

[0325] 본 개시내용의 바람직한 실시형태가 본 명세서에 도시되고 설명되었지만, 당업자에게 이러한 실시형태는 단지 예로서 제공된다는 것이 명백할 것이다. 수많은 변동, 변화 및 치환이 본 발명을 벗어나지 않고 이제 당업자에게 떠오를 것이다. 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시할 때 이용될 수 있음이 이해되어야 한다. 이하의 청구범위는 본 개시내용의 범위를 정의하고, 이러한 청구범위의 범위 내에 있는 방법 및 구조 그리고 이들의 등가물이 이에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

[0326] 방법 실시예 1. 마우스의 건강수명 및/또는 수명 증가. 18개월령의 비유전적 변형 마우스에게 대조군 식이, 선택적으로 대조군 식이에 즉시 방출 제제를 더한 것(양성 대조군), 또는 대조군 식이에 본 명세서에 기재된 조성물을 더한 것(치료군)을 공급한다. 마우스는 희생되지 않고 자연적으로 죽도록 내버려 둔다. 마우스의 수명은 처리군과 대조군, 그리고 선택적으로 양성 대조군 사이에서 비교된다. 수명 결정 외에도, 마우스의 노쇠는 임상적으로 관련된 노쇠 지수로부터 채택된 31개의 관찰로 구성된 비침습적 노쇠 지수에 의해 연구 전반에 걸쳐서 결정된다. 본 명세서에 기재된 조성물은 두 성별 모두에서 대조군 및 양성 대조군과 비교하여 수명, 건강수명 및/또는 노쇠를 개선시킨다. 실시예에 대한 추가의 상세는 문헌[Lucanic, M., Lithgow, G. J., & Alavez, S. (2013). Pharmacological lifespan extension of invertebrates. *Ageing research reviews*, 12(1), 445-458; Searle, S. D., Mitnitski, A., Gahbauer, E. A., Gill, T. M., & Rockwood, K. (2008). A standard procedure for creating a frailty index. *BMC geriatrics*, 8(1), 24; and Whitehead (2014.)]에 기재되어 있다.

- [0327] 방법 실시예 2. 인간(남성 및 여성)의 건강 수명 및/또는 수명의 증가. 여기에 기재된 조성물은 남성 및 여성 지원자에게 경구 또는 비경구로 투여되고, 위약이 투여된 대조군과 비교되고, 선택적으로 즉시 방출 Ca-AKG와 같은 상업적으로 입수 가능한 Ca-AKG가 투여된 양성 대조군과 비교된다. 지원자는 31개의 노쇠 지수 관찰 중 통상의 하나 이상 중 하나 이상을 사용하여 수명, 건강 수명 및 노쇠에 대해 모니터링된다. 연구는 치료군과 대조군, 그리고 선택적으로 양성 대조군을 비교하는 공개 라벨 연구이다. 지원자는 3가지 시점에서 평가된다: 연구 시작(제1일), 3개월 및 6개월. 각 방문 시에, 혈압, 심박수, 체중, 안전 실험실(safety lab), CRP, 혈액 화학, 헤모글로빈 A1C, 및 요산 수준이 얻어지고, 연구 설문지는 각 참여자에 의해 완성된다.
- [0328] 혈액 화학은, 예컨대, 문헌[Belsky, D. W., Caspi, A., Houts, R., Cohen, H. J., Corcoran, D. L., Danese, A., & Sugden, K. (2015). Quantification of biological aging in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(30), E4104-E4110]에 기재된 방법과 같이, 하나 이상의 공개된 알고리즘에 의해 참여자의 생물학적 연령을 계산하는데 사용된다.
- [0329] 하나의 예시적인 연구 설계에서, 지원자는 대조군, 선택적 양성 대조군 또는 치료군에 할당되고, 각 지원자는 6개월 동안 하루에 2개의 정제를 취한다. 대조군은 위약을, 양성 대조군은 즉시 방출 제형을, 치료군은 다음과 같이 2개의 정제를 취한다:
- [0330] 남성: 500mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물; 450 mcg의 레티닐 팔미테이트; 및 1종 이상의 방출조절제를 포함하는 정제;
- [0331] 여성: 500mg의 칼슘 알파-케토글루타레이트 일수화물; 12.5 mcg(500 IU)의 콜레칼시페롤; 및 1종 이상의 방출조절제를 포함하는 정제.
- [0332] 하나 이상의 1차 결과가 각 군에 대해서 평가된다. 1차 결과는 이하의 활력 징후 및 혈액 화학을 평가함으로써 결정된다:

활력 징후

- 키
- 체중
- 혈압
- 심박수

[0333] .

전체혈구계산
WBC (백혈구 수치)
헤모글로빈
헤마토크리트
혈소판수 / μ
MCV (평균적혈구용적)
MCH (평균적혈구혈색소)
MCHC (평균적혈구혈색소농도)
RBC (적혈구수)
RDW-CV (적혈구 분포폭)
MPV (평균혈소판용적)
호중구
호중구 %
림프구수
림프구 %
단핵구수
단핵구 %
호산구
호산구 %
호염기구
호염기구%

[0334]

포괄적 대사 패널
나트륨
칼륨
염화물
이산화탄소 (CO₂)
요소 질소 (BUN)
크레아티닌
글루코스
칼슘
AST (아스파테이트
아미노전달효소)
ALT (알라닌 아미노전달효소)
ALP (알칼리 인산분해효소)
총 빌리루빈
알칼리 인산분해효소
알부민
총 단백질
음이온 갭
사구체 여과율 (eGFR), MDRD
추정치

[0335]

지질 패널

총 콜레스테롤

LDL (저밀도지질단백질) 콜레스테롤

HDL (고밀도지질단백질) 콜레스테롤

트라이글리세라이드

[0336]

추가 실험실 시험

헤모글로빈 A1C

요산

[0337]

[0338]

참조에 의한 원용

[0339]

개시된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 마치 각 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조에 의해 인용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 동일한 정도로 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.