(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년11월01일
(11) 등록번호 10-2462275
(24) 등록일자 2022년10월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/10 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 31/575 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7005440
(22) 출원일자(국제) 2017년08월01일
심사청구일자 2020년07월22일
(85) 번역문제출일자 2019년02월22일
(65) 공개번호 10-2019-0032529
(43) 공개일자 2019년03월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/044934
(87) 국제공개번호 WO 2018/026837
국제공개일자 2018년02월08일
(30) 우선권주장
62/370,200 2016년08월02일 미국(US)
62/470,834 2017년03월13일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP02842547 A1*
US06923988 B2*
WO2015100312 A1*
WO2006047022 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
듀렉트 코퍼레이션
미국 캘리포니아주 95014 쿠퍼티노 버브 로드 10260
(72) 발명자
믹슈탈 앤드류 알
미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 세레사 드라이브 743
린 웨이치
미국 94062 캘리포니아주 에메랄드 힐스 캘리포니아 웨이 590
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 8 항 심사관 : 최홍석

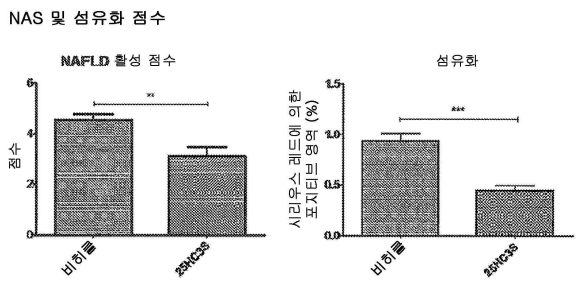
(54) 발명의 명칭 **산소화 콜레스테롤 술페이트, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물**

(57) 요 약

산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 조성물이 제공된다. OCS 는 예를 들어 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 5-콜레스텐, 3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) 이다. 조성물은 다양한 질환 및 병상, 예컨대 장기 부전 (예를 들어, 아세트아미노펜으로 인한 급성 간 부전), 고콜레스테롤/고지질, 및 다양

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도4



한 염증성 질환 및 병상의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/4808 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 3/06 (2018.01)

(72) 발명자
김 미진
미국 94122 캘리포니아주 샌프란시스코 써드 애비뉴 1259 아파트먼트 2
우 홍웨이
미국 95014 캘리포니아주 쿠퍼티노 보니 드라이브 10230
이 민 엘
미국 95070 캘리포니아주 사라토가 파세오 플로레스 12631
차오 웬디
미국 95129 캘리포니아주 샌호세 사우스 블레니 애비뉴 1058

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 조성물:

조성물의 중량을 기준으로 0.5 wt% 내지 50 wt% 범위의 양으로 존재하는 5-콜레스텐-3β, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

용융점이 38 ℃ 내지 55 ℃ 이고 친수성-친유성 균형 (HLB) 이 1 내지 16 인 포화 폴리글리콜화 글리세리드를 포함하고, 포화 폴리글리콜화 글리세리드가 조성물의 총 중량을 기준으로 10 wt% 내지 99 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는, 적어도 하나의 폴리옥실글리세리드;

여기서,

상기 조성물은 25HC3S 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 입자를 포함하고,

상기 입자는 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 0.1 ㎛ 내지 500 ㎛ 범위이고,

상기 조성물은 캡슐 내에 함유됨.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 포화 폴리글리콜화 글리세리드가, 용융점이 38 ℃ 내지 50 ℃ 인 포화 폴리글리콜화 글리세리드, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 스테아로일 폴리옥실글리세리드, 또는 라우로일 폴리옥실글리세리드 및 스테아로일 폴리옥실글리세리드인 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 적어도 하나의 계면활성제, PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세리드, 폴리글리세릴-3 올레에이트, 또는 PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세리드 및 폴리글리세릴-3 올레에이트를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 적어도 하나의 계면활성제가 조성물의 중량을 기준으로 0.01 wt% 내지 20 wt% 또는 0.01 wt% 내지 10 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 조성물의 총 중량을 기준으로 1 wt% 내지 15 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 적어도 하나의 폴리글리세릴 지방산 에스테르를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 하기를 포함하는 조성물:

라우로일 폴리옥실글리세리드; 및

스테아로일 폴리옥실글리세리드.

청구항 7

하기 중 적어도 하나를 위한 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 따른 조성물: 건선의 치료, 비알코올성 지방간염의 치료, 신장 허혈 및 재관류 손상의 치료, 담즙정체성 황달의 치료, 혈청 콜레스테롤의 감소, 및 간 트리글리세리드의 감소.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 조성물의 투여가 구강으로 수행되는 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2016 년 8 월 2 일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/370,200, 및 2017 년 3 월 13 일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/470,834 의 우선권을 주장하고, 이는 본원에서 그 전체가 참조 인용된다.

[0002] **본 개시의 분야**

[0003] 본 개시는 일반적으로 적어도 하나의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS: oxygenated cholesterol sulfate) 를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 조성물은 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함한다. 조성물은 매우 다양한 질환 및 병상, 예컨대 염증에 의해 야기되거나 이와 관련된 병상을 치료하기 위해 및/또는 이를 예방적으로 치료하기 위해 사용될 수 있다.

배 경 기 술

[0004] 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 예컨대 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 및 5-콜레스텐, 3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) 는 매우 다양한 질환 및 병상을 예방 또는 치료하는 것으로 공지되어 있다. 예를 들어, OCS 는 염증의 강력한 매개체인 것으로 공지되어 있고, 염증에 의해 야기되거나 악화되는 질환을 예방 및 치료하는데 성공적으로 사용된다. 이러한 질환은 넓은 범위의 질병, 예를 들어 심장 질환, 장기 부전 등을 포함한다.

[0005] 약물을 예를 들어 이의 치료적 효능을 최대화하기 위해 제형화하는 것에 관하여 공지된 폭넓은 범위의 전략이

존재한다. 그러나, 신규한 약물 화합물에 적용하기에 가장 적절한 전략을 처음부터 예측하는 것은 쉽지 않다.

[0006] 향상된 OCS 의 전달을 위한 조성물이 필요하다. 특히 높은 효능, 낮은 독성, 저장 안정성, 균질성, 주사능 및 등장성 중 하나 이상, 바람직하게는 여러 개 및 가장 바람직하게는 모두를 갖는 조성물이 유익할 것이다.

발명의 내용

[0007] 본 개시는 이러한 요구에 관한 것이고, 하나 이상의 (예를 들어, 적어도 하나의) 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함한다. 다른 징후들 중에서, 조성물은 급성 간 부전을 예방 및 치료하는데 사용될 수 있다. 그러나, 조성물의 사용은 급성 간 부전 (ALF) 의 치료에 제한되지 않으며; 다양한 다른 질환 및 병상, 예를 들어, 고콜레스테롤/고지질, 다양한 염증성 질환 및 병상, 다른 유형의 장기 부전 (예를 들어, 신장) 등이 또한 본원에 기재된 조성물 및 방법에 의해 예방 및/또는 치료될 수 있다.

[0008] 본 개시의 양상은 하기를 포함한다:

[0009] 1. 하기를 포함하는 조성물:

[0010] 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자; 및

[0011] 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜을 포함하는 비히클,

[0012] 여기서, 조성물은 비히클 중 입자의 현탁액을 포함함.

[0013] 2. 양상 1 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 적어도 하나의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 조성물.

[0014] 3. 양상 1 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 적어도 하나의 폴리에틸렌 글리콜로 이루어지는 조성물.

[0015] 4. 양상 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜의 중량 평균 분자량이 약 200 달톤 내지 약 10,000 달톤의 범위인 조성물.

[0016] 5. 양상 4 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜의 중량 평균 분자량이 약 300 달톤 내지 약 7,000 달톤의 범위인 조성물.

[0017] 6. 양상 4 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜의 중량 평균 분자량이 약 500 달톤 내지 약 5,000 달톤의 범위인 조성물.

[0018] 7. 양상 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 50 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0019] 8. 양상 7 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 20 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0020] 9. 양상 7 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0021] 10. 하기를 포함하는 조성물:

[0022] 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자, 여기서 입자는 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 약 0.1 ㎛ 내지 약 500 ㎛ 의 범위임; 및

[0023] 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 비히클,

[0024] 여기서, 조성물은 비히클 중 입자의 현탁액을 포함함.

[0025] 11. 양상 10 에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 중량 평균 분자량이 약 50,000 달톤 내지 약 800,000 달톤의 범위인 조성물.

[0026] 12. 양상 11 에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 중량

평균 분자량이 약 70,000 달톤 내지 약 700,000 달톤의 범위인 조성물.

[0027] 13. 양상 11 에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 중량 평균 분자량이 약 80,000 달톤 내지 약 500,000 달톤의 범위인 조성물.

[0028] 14. 양상 10 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.2 wt% 내지 약 75 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0029] 15. 양상 14 에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 50 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0030] 16. 양상 14 에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 40 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0031] 17. 하기를 포함하는 조성물:

[0032] 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS); 및

[0033] 적어도 하나의 폴리옥실글리세리드.

[0034] 18. 양상 17 에 있어서, 적어도 하나의 폴리옥실글리세리드가 포화 폴리글리콜화 글리세리드를 포함하는 조성물.

[0035] 19. 양상 18 에 있어서, 포화 폴리글리콜화 글리세리드가 용융점이 약 38 ℃ 내지 약 55 ℃ 이고 친수성-친유성 균형 (HLB) 이 약 1 내지 약 16 인 포화 폴리글리콜화 글리세리드인 조성물.

[0036] 20. 양상 18 에 있어서, 포화 폴리글리콜화 글리세리드가 용융점이 약 38 ℃ 내지 약 50 ℃ 이고 HLB 가 약 1 내지 약 16 인 포화 폴리글리콜화 글리세리드인 조성물.

[0037] 21. 양상 18 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 포화 폴리글리콜화 글리세리드가 라우로일 폴리옥실글리세리드 및/또는 스테아로일 폴리옥실글리세리드인 조성물.

[0038] 22. 양상 17 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 폴리옥실글리세리드가 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 내지 약 99 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0039] 23. 양상 22 에 있어서, 적어도 하나의 폴리옥실글리세리드가 조성물의 중량을 기준으로 약 40 wt% 내지 약 85 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0040] 24. 양상 22 에 있어서, 적어도 하나의 폴리옥실글리세리드가 조성물의 중량을 기준으로 약 50 wt% 내지 약 80 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0041] 25. 양상 17 내지 24 및 115 내지 117 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트를 포함하는 입자를 포함하는 조성물.

[0042] 26. 양상 25 에 있어서, 비히클 중 입자의 현탁액을 포함하는 조성물.

[0043] 27. 양상 1 내지 9, 25 및 26 중 어느 하나에 있어서, 입자가 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 약 0.1 ㎛ 내지 약 500 ㎛ 범위인 조성물.

[0044] 28. 양상 10 내지 16 및 27 중 어느 하나에 있어서, 입자가 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 약 0.25 ㎛ 내지 약 50 ㎛ 범위인 조성물.

[0045] 29. 양상 28 에 있어서, 입자가 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 약 0.5 ㎛ 내지 약 25 ㎛ 범위인 조성물.

[0046] 30. 양상 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트가 5-콜레스텐-3β, 25-디올, 3-술페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물.

[0047] 31. 양상 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트가 5-콜레스텐, 3β, 25-디올, 디술페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물.

[0048] 32. 양상 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트가 5-콜레스텐-3β, 25-디올, 3-술페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어지는 조성물.

[0049] 33. 양상 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트가 5-콜레스텐, 3β, 25-디올, 디술페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어지는 조성물.

[0050] 34. 양상 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 50 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0051] 35. 양상 34 에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 20 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0052] 36. 양상 34 에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0053] 37. 양상 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 계면활성제를 추가로 포함하는 조성물.

[0054] 38. 양상 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 비이온성 계면활성제인 적어도 하나의 계면활성제를 추가로 포함하는 조성물.

[0055] 39. 양상 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 폴록사머, 레시틴 소듐 도데실 술페이트 (SDS), 술페이트화 피마자 오일, 벤잘코늄 클로라이드, 세트리미드, 폴리옥실 피마자 오일, d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 (TPGS), 폴리-옥시에틸렌 에스테르, 카프릴릭/카프릭 글리세리드, 폴리글리세릴 올레에이트, 리놀레익 글리세리드, 폴리옥실 스테아레이트, 페퍼민트 오일 및 올레산으로부터 선택되는 적어도 하나의 계면활성제를 추가로 포함하는 조성물.

[0056] 40. 양상 39 에 있어서, 적어도 하나의 계면활성제가 PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세리드 및/또는 폴리글리세릴-3 올레에이트인 조성물.

[0057] 41. 양상 37 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 계면활성제가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.01 wt% 내지 약 20 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0058] 42. 양상 37 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 계면활성제가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.01 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0059] 43. 양상 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 물을 추가로 포함하는 조성물.

[0060] 44. 양상 43 에 있어서, 물이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 99 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0061] 45. 양상 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 항산화제를 추가로 포함하는 조성물.

[0062] 46. 양상 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 항산화제-비함유 (free) 인 조성물.

[0063] 47. 양상 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 메티오닌-비함유인 조성물.

[0064] 48. 양상 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 완충액을 추가로 포함하는 조성물.

[0065] 49. 양상 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 포스페이트 완충액, 소듐 포스페이트 1염기, 소듐 포스페이트 2염기, 시트레이트 및 보레이트로부터 선택되는 적어도 하나의 완충액을 추가로 포함하는 조성물.

[0066] 50. 양상 48 또는 49 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 완충액이 약 1 mM 내지 약 500 mM 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0067] 51. 양상 1 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 염을 추가로 포함하는 조성물.

[0068] 52. 양상 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 소듐 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 및 소듐 술페이트로부터 선택되는 적어도 하나의 염을 추가로 포함하는 조성물.

[0069] 53. 양상 51 또는 52 에 있어서, 적어도 하나의 염이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 5 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0070] 54. 양상 1 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 당을 추가로 포함하는 조성물.

[0071] 55. 양상 1 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 덱스트로스, 만니톨 및 수크로스로부터 선택되는 적어도 하나의 당을 추가로 포함하는 조성물.

[0072] 56. 양상 1 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 보존제를 추가로 포함하는 조성물.

[0073] 57. 양상 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 벤질 알코올을 추가로 포함하는 조성물.

[0074] 58. 양상 1 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 추가로 글리세릴 팔미토스테아레이트를 포함하는 조성물.

[0075] 59. 양상 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 붕괴제 (disintegrant) 를 추가로 포함하는 조성물.

[0076] 60. 양상 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 크로스카멜로스 소듐인 붕괴제를 추가로 포함하는 조성물.

[0077] 61. 양상 59 또는 60 중 어느 하나에 있어서, 붕괴제가 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 5 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0078] 62. 양상 1 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 삼투질농도가 약 150 mmol/kg 내지 약 3000 mmol/kg 범위인 조성물.

[0079] 63. 양상 1 내지 62 중 어느 하나에 있어서, pH 가 약 3 내지 약 10 범위인 조성물.

[0080] 64. 양상 1 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 21 의 게이지를 갖는 0.5 인치 바늘이 장착된 25 ℃ 에서 1 mL 주사기에 넣어지고 10 lbs 의 힘이 적용될 때, 조성물이 주사가능한 조성물.

[0081] 65. 양상 1 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 27 의 게이지를 갖는 0.5 인치 바늘이 장착된 25 ℃ 에서 1 mL 주사기에 넣어지고 10 lbs 의 힘이 적용될 때, 조성물이 주사가능한 조성물.

[0082] 66. 양상 1 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 보틀 내에 함유되는 조성물.

[0083] 67. 양상 1 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 바이알 내에 함유되는 조성물.

[0084] 68. 양상 1 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 캡슐 내에 함유되는 조성물.

[0085] 69. 양상 68 에 있어서, 캡슐이 젤라틴을 포함하는 조성물.

[0086] 70. 양상 68 또는 69 에 있어서, 캡슐이 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하는 조성물.

[0087] 71. 양상 1 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하기를 포함하는 조성물:

[0088] 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트를 포함하는 입자;

[0089] 폴리에틸렌 글리콜;

[0090] 계면활성제;

[0091] 염;

[0092] 물; 및

[0093] 완충액.

[0094] 72. 양상 1 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하기를 포함하는 조성물:

[0095] 25HC3S 을 포함하는 입자;

[0096] 폴리에틸렌 글리콜;

[0097] 폴리소르베이트;

[0098] NaCl;

[0099] 물; 및

[0100] 포스페이트 완충액.

[0101] 73. 양상 1 내지 72 및 105 내지 133 중 어느 하나의 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서의 하기 중 적어도 하나의 치료 방법: 고지혈증 또는 고지혈증에 의해 야기된 질환 또는 병상; 적어도 하나의 장기의 기능장애 또는 부전; 지질 대사 장애; 대사성 장애; 아테롬성 동맥경화증; 허혈에 의해 야기된 손상; 원치 않는 세포사; 패혈증; 급성 방사선 증후군; 간 장애; 지질 축적 장애; 피부 병변; 및 염증성 피부 질환.

[0102] 74. 양상 73 에 있어서, 신장, 간, 췌장, 심장, 폐 및 뇌로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 장기의 기능장애 또는 부전의 치료를 포함하는 방법.

[0103] 75. 양상 74 에 있어서, 아세트아미노펜에 의해 야기된 간의 기능장애 또는 부전의 치료를 포함하는 방법.

[0104] 76. 양상 73 에 있어서, 허혈에 의해 야기된 손상의 치료를 포함하는 방법.

[0105] 77. 양상 73 에 있어서, 허혈/재관류 손상에 의해 야기된 허혈에 의해 야기되는 손상의 치료를 포함하는 방법.

[0106] 78. 양상 73 에 있어서, 간 장애의 치료를 포함하는 방법.

[0107] 79. 양상 73 에 있어서, 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 또는 비알코올성 지방간염 (NASH) 인 간 장애의 치료를 포함하는 방법.

[0108] 80. 양상 73 에 있어서, 염증성 피부 질환의 치료를 포함하는 방법.

[0109] 81. 양상 73 에 있어서, 아토피성 피부염 또는 건선인 염증성 피부 질환의 치료를 포함하는 방법.

[0110] 82. 양상 73 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 투여가 주사에 의해 수행되는 방법.

[0111] 83. 양상 73 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 투여가 정맥 주사로 수행되는 방법.

[0112] 84. 양상 73 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 투여가 국소적으로 수행되는 방법.

[0113] 85. 양상 73 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 투여가 구강으로 수행되는 방법.

[0114] 86. 양상 1 내지 72 및 105 내지 133 중 어느 하나의 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서의 본원에 개시된 임의의 질환 또는 병상의 치료 방법.

[0115] 87. 하기를 포함하는 투여 방법: 친수성 폴리머를 포함하는 비히클에 현탁된 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자를 포함하는 현탁액을 주사하는 것을 포함하는 투여 방법.

[0116] 88. 하기를 포함하는 현탁액의 제조 방법: 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자와 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜을 포함하는 비히클을 혼합하여 현탁액을 형성하는 것.

[0117] 89. 하기를 포함하는 현탁액의 제조 방법: 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자와 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 비히클을 혼합하여 현탁액을 형성하는 것.

[0118] 90. 하기를 포함하는 현탁액의 제조 방법: 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자와 적어도 하나의 폴리옥실글리세리드를 포함하는 비히클을 혼합하여 현탁액을 형성하는 것.

[0119] 91. 양상 88 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 혼합이 수동 진탕을 포함하는 방법.

[0120] 92. 양상 88 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 혼합이 초음파처리 (sonication) 를 포함하는 방법.

[0121] 93. 양상 88 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 혼합이 플랫 베드 진탕기 (flat bed shaker) 에서의 진탕을 포함하는 방법.

[0122] 94. 양상 88 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 현탁액을 균질화시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0123] 95. 양상 88 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트를 제트 밀링하여 입자를 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0124] 96. 양상 88 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트를 체질 (sieving) 하여, 혼합을 위한 입자를 선택하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0125] 97. 양상 88 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 혼합 전에 입자를 멸균하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0126] 98. 양상 88 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 혼합 전에 입자를 오토클레이브하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0127] 99. 양상 88 내지 98 중 어느 하나에 있어서, 혼합 전에 입자를 감마선 조사 (gamma irradiating) 하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0128] 100. 약제로서의 사용을 위한 양상 1 내지 72 및 105 내지 133 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 조성물.

[0129] 101. 본원에서 개시된 임의의 질환 또는 병상의 치료에서의 사용을 위한 양상 1 내지 72 및 105 내지 133 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 조성물.

[0130] 102. 양상 101 에 있어서, 질환 또는 병상이 고지혈증 또는 고지혈증에 의해 야기된 질환 또는 병상; 적어도 하나의 장기의 기능장애 또는 부전; 지질 대사 장애; 대사성 장애; 아테롬성 동맥경화증; 허혈에 의해 야기된 손상; 원치 않는 세포사; 패혈증; 급성 방사선 증후군; 간 장애; 지질 축적 장애; 피부 병변; 및 염증성 피부 질환으로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.

[0131] 103. 본원에서 개시된 임의의 질환 또는 병상의 치료에서 사용하기 위한 약제의 생산에서의 양상 1 내지 72 및 105 내지 133 중 어느 하나에 정의된 조성물의 용도.

[0132] 104. 양상 103 에 있어서, 질환 또는 병상이 고지혈증 또는 고지혈증에 의해 야기된 질환 또는 병상; 적어도 하나의 장기의 기능장애 또는 부전; 지질 대사 장애; 대사성 장애; 아테롬성 동맥경화증; 허혈에 의해 야기된 손상; 원치 않는 세포사; 패혈증; 급성 방사선 증후군; 간 장애; 지질 축적 장애; 피부 병변; 및 염증성 피부 질환으로부터 선택되는 용도.

[0133] 105. 하기를 포함하는 조성물:

[0134] 25HC3S 를 포함하는 입자;

[0135] 라우로일 폴리옥실글리세리드; 및

[0136] 스테아로일 폴리옥실글리세리드.

[0137] 106. 양상 105 에 있어서, 캡슐 중에 있는 조성물.

[0138] 107. 양상 105 또는 106 에 있어서, 하기와 같은 조성물:

[0139] 라우로일 폴리옥실글리세리드는 약 55 wt% 내지 약 95 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재함, 및

[0140] 스테아로일 폴리옥실글리세리드는 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 30 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재함.

[0141] 108. 양상 107 에 있어서, 하기와 같은 조성물:

[0142] 라우로일 폴리옥실글리세리드는 약 60 wt% 내지 약 90 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재함, 및

[0143] 스테아로일 폴리옥실글리세리드는 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 25 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재함.

[0144] 109. 양상 105 내지 108 중 어느 하나에 있어서, PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세리드를 포함하는 조성물.

[0145] 110. 양상 105 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 폴리글리세릴-3 올레에이트를 포함하는 조성물.

[0146] 111. 양상 109 또는 110 중 어느 하나에 있어서, PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세리드가 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 15 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0147] 112. 양상 111 에 있어서, PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세리드가 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0148] 113. 양상 110 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 폴리글리세릴-3 올레에이트가 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 15 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0149] 114. 양상 110 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 폴리글리세릴-3 올레에이트가 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0150] 115. 양상 17 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 폴리옥실글리세리드가 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 25 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0151] 116. 양상 17 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 15 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 적어도 하나의 폴리글리세릴 지방산 에스테르를 추가로 포함하는 조성물.

[0152] 117. 양상 17 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 15 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 적어도 하나의 폴리글리세릴 지방산 에스테르를 추가로 포함하는 조성물.

[0153] 118. 하기를 포함하는 조성물:

[0154] 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자; 및

[0155] 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜을 포함하는 비히클.

[0156] 119. 양상 118 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 적어도 하나의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 조성물.

[0157] 120. 양상 118 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 적어도 하나의 폴리에틸렌 글리콜로 이루어지는 조성물.

[0158] 121. 양상 118 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜의 중량 평균 분자량이 약 200 달톤 내지 약 10,000 달톤의 범위인 조성물.

[0159] 122. 양상 121 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜의 중량 평균 분자량이 약 300 달톤 내지 약 7,000 달톤의 범위인 조성물.

[0160] 123. 양상 121 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜의 중량 평균 분자량이 약 500 달톤 내지 약 5,000 달톤의 범위인 조성물.

[0161] 124. 양상 118 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 50 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0162] 125. 양상 124 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 20 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0163] 126. 양상 124 에 있어서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0164] 127. 하기를 포함하는 조성물:

[0165] 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자, 여기서 입자는 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 약 0.1 ㎛ 내지 약 500 ㎛ 의 범위임; 및

[0166] 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 비히클.

[0167] 128. 양상 127 에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 중량 평균 분자량이 약 50,000 달톤 내지 약 800,000 달톤의 범위인 조성물.

[0168] 129. 양상 128 에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 중량 평균 분자량이 약 70,000 달톤 내지 약 700,000 달톤의 범위인 조성물.

[0169] 130. 양상 128 에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 중량 평균 분자량이 약 80,000 달톤 내지 약 500,000 달톤의 범위인 조성물.

[0170] 131. 양상 127 내지 130 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.2 wt% 내지 약 75 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0171] 132. 양상 131 에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 50 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0172] 133. 양상 131 에 있어서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 40 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

도면의 간단한 설명

[0173] 본 발명은 또한 하기와 같이 나타낸 다수의 비제한적 도면을 참조로 하여, 뒤따르는 발명의 상세한 설명에서 기재된다:

도 1. 다양한 % NaCl 을 갖는 비히클 PEG 3350 에 관한 삼투질농도 vs. % NaCl 플롯.

도 2. 25HC3S 용액, 용액 비히클, 25HC3S 현탁액 또는 현탁액 비히클로 치료된 마우스의 등 피부 (back skin)

의 홍반 (발적).

도 3a 및 3b. ELISA 검정에 의해 측정된 건선 피부/병변에서 도3a, IL-17 및 도3b, TNFα 단백질 수준.

도 4. NAFLD (비알코올성 지방간 질환) 활성 점수 (NAS) 및 섬유화 점수.

도 5. 오일 레드 O 착색 (Oil Red O Staining) (흑색) 은 HFD-급식된 햄스터에서 25HC3S 투여에 의한 지방간증의 감소를 입증한다.

도 6. 코호트 A 마우스에서의 24 hr 평균 효소 및 생화학적 혈청 수준: 아세트아미노펜 (APAP) (300 mg/kg) 챌린지 1 hr 이후 경구 섭식 투여에 의해 주어진 비히클 또는 25HC3S (25 Mg/Kg).

도 7. 수술적으로-유도된 신장 허혈성 랫트에서 25HC3S 치료 이후 혈청 크레아티닌 및 BUN 수준.

도 8-22. 25 ℃ 에서의 저장 이후 t = 0; t = 1, 3 및 7 개월에서; 및 40 ℃ 에서의 저장 이후 t = 0.5, 1, 3 및 7 개월에서 시험된 캡슐 제형으로부터의 용해 프로파일.

도 23. NAFLD 활성 점수. 통계적 시험: 두네트 (Dunnett) 다중 비교와 함께 1원 (one-way) ANOVA.

도 24. 섬유화의 백분율 영역. 두네트 다중 비교와 함께 1원 ANOVA 를 수행함. [a]만-휘트니 시험 (Mann-Whitney test) 으로, 통계적 유의성이 $p<0.05$ 로 향상함을 나타냄.

도 25. 담관 결찰 (BDL) 수술 이후 9 일째에 백분율 체중 변화 및 절대 체온 변화. 두네트 다중 비교와 함께 1원 ANOVA 를 수행함. *p<0.05; **p<0.01.

도 26. BDL 수술 이후 9 일째에 혈청 빌리루빈 수준. 두네트 다중 비교와 함께 1원 ANOVA 를 수행함. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001.

도 27. BDL 수술 이후 9 일째에 체온 변화. 2원 ANOVA 를 수행함. *p<0.05.

도 28. BDL 수술 이후 10 일째에 비장-체중 비율. 스튜던트 t-시험을 수행함. *p<0.05.

도 29. BDL 수술 이후 백분율 체중 변화, 체온 및 질환 점수. 두네트 다중 비교와 함께 1원 ANOVA 를 수행함. *p<0.05; **p<0.01.

도 30-38. 60 % 상대 습도에서 25 ℃ 에서의 저장 이후 t = 0; t = 11 주에서; 및 40 ℃ 및 75% 상대 습도에서의 저장 이후 t = 2 및 11 주에서 시험된 캡슐 제형으로부터의 용해 프로파일.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0174] 적어도 하나의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 조성물이 제공된다. 조성물은 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함한다. 조성물은 매우 다양한 질환 및 병상, 예컨대 고지혈증, 허혈, 패혈증, 심장 질환, 장기 부전 등의 예방 및/또는 치료에 사용된다.

[0175] **정의**

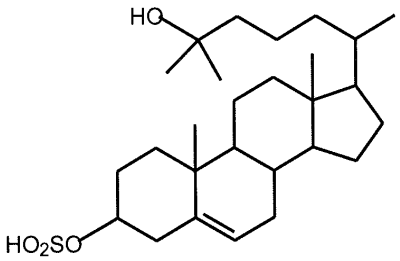
[0176] 하기 정의가 전반에 걸쳐 사용된다:

[0177] 본원에서 사용된 바와 같은, "적어도 하나의" 는 1, 2, 3, 4 또는 그 이상을 의미한다.

[0178] 본원에 기재된 조성물은 하나 이상의 OCS 를 포함한다. 조성물에서 사용된 예시적인 OCS 는 비제한적으로 하기를 포함한다: 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S); 5-콜레스텐, 3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS); 5-콜레스텐, 3, 27-디올, 3-술페이트; 5-콜레스텐, 3, 27-디올, 3, 27-디술페이트; 5-콜레스텐, 3,7-디올, 3-술페이트; 5-콜레스텐, 3,7-디올, 3,7-디술페이트; 5-콜레스텐, 3, 24-디올, 3-술페이트; 5-콜레스텐, 3, 24-디올, 3, 24-디술페이트; 5-콜레스텐, 3-올, 24, 25-에폭시 3-술페이트; 및 이의 염, 특히 이의 약학적으로 허용가능한 염. 25HC3S 의 개시는 예를 들어 본원에서 그 전체가 참조 인용되는 미국 특허 번호 8,399,441 에서 발견된다. 25HCDS 의 개시는 예를 들어 본원에서 그 전체가 참조 인용되는 US 공개 출원 번호 20150072962 에서 발견된다. 특정 양상에서, OCS 는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 및 5-콜레스텐, 3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) (단독으로 또는 조합으로) 로부터 선택된다. 추가 양상에서, OCS 는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 이다.

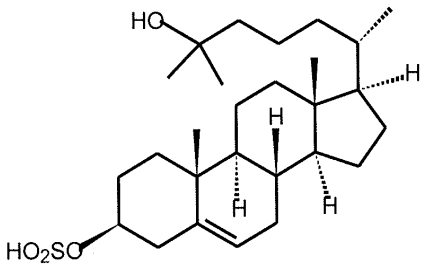
[0179] OCS 는 전형적으로 신체에서 자연적으로 발생하는 OCS 의 합성 버전이다. OCS 는 신체에서 자연적으로 발견되지 않는 형태로, 및 자연적으로 발생하는 것보다 상당히 더 높은 농도로 투여될 수 있다. 25HC3S 의 경우, 자연적 수준은 전형적으로 예를 들어 혈액 또는 혈장 중에서 약 2 ng/ml 이하 약 5 ng/ml 이하의 범위이다. OCS (예를 들어, 25HC3S) 로 치료되는 환자의 혈액 또는 혈장 중 OCS (예를 들어, 25HC3S) 의 농도는 일반적으로 약 5 ng/ml 초과, 및 일반적으로 약 50 ng/ml 내지 약 5000 ng/ml, 예컨대 약 80 ng/ml 내지 약 3000 ng/ml, 예를 들어, 약 100 내지 약 2000 ng/ml, 또는 약 200 내지 약 1000 ng/ml 의 범위이다.

[0180] 한 양상에서, OCS 는 하기 화학식의 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0181] 

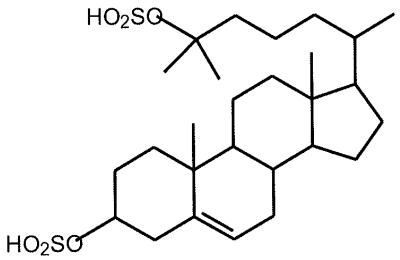
.

[0182] 한 양상에서, OCS 는 하기 화학식의 5-콜레스텐-3β, 25-디올, 3-술페이트 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0183] 

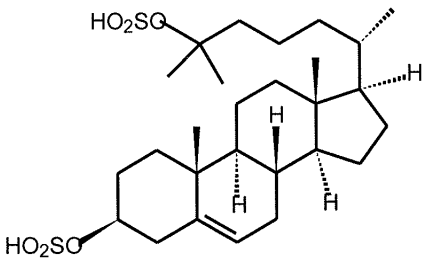
.

[0184] 한 양상에서, OCS 는 하기 화학식의 5-콜레스텐, 3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0185] 

.

[0186] 일부 양상에서, OCS 는 하기 화학식의 5-콜레스텐, 3β, 25-디올, 디술페이트 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0187] 

.

[0188] 일부 양상에서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 양상에서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트는 5-콜레스텐, 3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 양상에

서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진다. 일부 양상에서, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트는 5-콜레스텐, 3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진다.

[0189] **예방 및 치료**

[0190] 본원에서 사용된 바와 같은, "예방적으로 치료" ("예방적 치료", "예방적으로 치료하는" 등) 및 "방지하다 (예방하다)" ("방지 (예방)", "방지하는 (예방하는)" 등) 은, 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥시글리세리드 중 적어도 하나 및 적어도 하나의 OCS 를 포함하는 조성물의 이를 필요로 하는 대상체에 대한 예방적 투여에 의해, 질환 또는 원치 않는 병상 (예컨대 ALF 또는 본원에 기재된 또다른 질환 또는 병상) 의 적어도 하나의 증상의 발생을 막거나 피하는 것을 나타낸다.

[0191] 일반적으로, "예방적" 또는 "예방" 은, 환자가 장애를 발현할 가능성의 감소에 관한 것이다. 전형적으로, 대상체는 질환 또는 원치 않는 병상의 적어도 하나의 증상을 발현할 위험이 있거나 이에 걸리기 쉬운 것으로 당업자에 의해 간주되거나, 의료 개입의 부재 하에 질환/병상의 적어도 하나의 증상을 발현할 것으로 간주된다.

그러나, 일반적으로 "방지 (예방)" 또는 "예방적 치료" 의 경우, 투여는 대상체가 질환의 증상 (병상, 장애, 증후군 등; 달리 나타내지 않는 한, 이러한 용어들은 본원에서 상호교환적으로 사용됨) 을 갖는 것으로 알려지거나 확인되기 전에 발생한다. 다른 말로는, 증상은 아직 명백하거나 관찰가능하지 않을 수 있다. 대상체는 비제한적으로 하기를 포함하는 다양한 요인으로 인해 위험에 처해질 수 있다: 유전적 소인; 임박한 의료 또는 수술 과정 (예를 들어, 수술, 영상화에서의 조영 염료 (contrast dye) 의 사용, 화학요법 등); 독성 작용제 (예를 들어, 독성 화학적 또는 약물, 방사선 등) 에 대한 최근의 확실한 또는 의심되는 또는 불가피한 향후의 노출; 또는 예방되는 질환/병상의 발현과 연관되거나 관련되는 또다른 스트레스 요인 또는 스트레스 요인의 조합에 대한 노출 또는 이의 경험. 예를 들어, 일부 양상에서, 예방되는 것은 장기 기능장애/부전 (예를 들어, ALF) 이고, 대상체는 장기 기능장애/부전의 잠재적인 전조증상, 예를 들어, 허혈, 패혈증, 염증의 유해한 또는 부적절한 수준, 유해한 세포사, 괴사 등의 증상을 이미 나타낼 수 있다. 상기 양상에서, 대상체의 치료는 전조 병상의 유독한 또는 유해한 효과 또는 결말 (결과) 를 예방할 수 있고, 예를 들어 치료는 사망을 예방할 수 있다. 질환 또는 병상의 "방지 (예방)" 또는 "예방적 치료" 는 검출가능한 증상의 발생을 완전히 예방하는 것을 포함할 수 있거나, 대안적으로는 본원에서 제공된 의료 개입의 부재 하에 발생할 질환의 적어도 하나의 증상의 정도, 중증도 또는 지속기간의 약화 또는 감쇠를 포함할 수 있다. 대안적으로, 대상체는 초기 단계 증상을 경험할 수 있고, 예방되는 것은 완전히 진행된 질환으로의 진행이다.

[0192] 본원에서 사용된 "치료하다" (치료, 치료하는, 등) 는 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 적어도 하나의 조성물을 질환의 적어도 하나의 증상을 이미 나타내는 대상체에게 투여하는 것을 나타낸다. 다른 말로는, 질환과 관련하여 공지된 적어도 하나의 파라미터는 대상체에서 측정된, 검출된 또는 관찰된다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이 치료되는 일부 장기 기능장애/부전 및/또는 이의 전조증상은 어느 정도 예측가능한 인자 (예를 들어, APAP 과다복용 (overdose)), 또는 예기치 못한 원인 예컨대 사고 (여가 (recreational) 및 비여가) 로 인한 외상, 전쟁 부상, 미진단된 알러지 또는 다른 위험 인자 등에 의해 야기된다. 질환의 "치료" 는 조성물의 투여 이전 또는 또는 투여시에 존재한 질환의 적어도 하나의 증상의 약화 또는 감쇠, 또는 일부 경우에 완전한 박별을 포함한다. 따라서, 예를 들어 ALF 의 치료는 ALF 와 관련된 손상을 치료하는 것을 포함한다.

[0193] *APAP 과다복용*: 일반적으로 Rumack-Matthew 노모그램에서, 섭취후 4 시간에 140-150 마이크로그램/mL (또는 밀리그램/L) 의 APAP 의 혈청 혈장 농도는 APAP 과다복용 치료에 대한 필요를 나타낸다. Rumack-Matthew 노모그램은 섭취로부터 바로 시작하지는 않고, 섭취후 4 시간부터 시작하여 흡수가 완료된 것으로 여겨지는 이후의 로그 그래프이다. 그러나, 노모그램은 환자가 변경된 정신 상태 (예를 들어, 자살) 를 갖거나, 이력이 신뢰할 수 없는 경우에 단독으로 사용되지 않는다. 오히려, 제 2 수준이 그려지거나 플롯팅되어, 선의 기울기가 노모그램에서 또는 그 위에서 유지되는지를 본다. 형식적 반감기는 또한 예를 들어 시간 (t=0) (환자의 입원시) 및 시간 (t=4 hr) 에서 APAP 혈액 수준을 측정함으로써 측정될 수 있다. 반감기가 4 시간 초과인 경우, 치료는 간독성 및 간 부전을 예방하기에 위해 필요할 수 있다. 그러나, 치료는 예를 들어 아동 또는 노인에서 일부 사람들이 APAP 에 민감한 것으로 보증되는 것으로 간주되는 경우에 더 낮은 혈장 수준에서 시행될 수 있다. 일반적으로, 4000 mg 초과의 APAP 가 24 시간 기간에 섭취되는 경우, 과다복용이 의심될 수 있다.

7000 mg 이상의 섭취는 치료되지 않는 경우 중증 과다복용을 야기할 수 있다. 과다복용의 증상은 하기를 포함하고: 복통, 식욕 상실, 혼수상태, 경련, 설사, 민감성, 황달, 메스꺼움, 발한, 배탈 및 구토; 이들 각각은

본원에 기재된 조성물의 투여에 의해 예방 또는 치료될 수 있다.

[0194] 본원에서 사용된, "주사가능한" 은 바늘 및 주사기로부터 조성물을 충전 및 배출하는 능력을 나타낸다.

[0195] 본원에서 사용된, "현탁액" 은 약물 입자가 현탁액 중에 현탁되어 유지되어, 현탁액이 제조된 이후 8 시간의 고정 실온 저장 기간 동안에 체적으로 인출된 분취액으로부터 측정된 바와 같은, 투약량 균일성이 얻어질 수 있음을 의미한다. 현탁액은 실질적으로 균일한 약물 입자 분산을 나타낼 수 있고, 실질적으로 제조 이후 8 시간의 고정 실온 저장 기간 동안 상 분리를 나타내지 않을 수 있다.

[0196] 본원에서 용어 "투약량 균일성" 은, 현탁액 내에서의 동일한 또는 상이한 위치로부터 인출되고 동시에 또는 상이한 시점에 인출된, 동일한 현탁액으로부터 체적으로 인출된 분취액에 대하여, 모든 분취액은 실질적으로 유사한 양 (즉 ± 약 15%) 의 현탁된 약물 및 실질적으로 유사한 양의 유리 (free) 약물을 함유한다는 것을 의미한다. 주어진 부피의 현탁액 중 약물의 양은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0197] **조성물**

[0198] 본원에 기재된 조성물은 일반적으로 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 양상에서, 하나 이상의 OCS 는 약 0.01 내지 약 75% (w/w), 예를 들어, 약 0.1 내지 약 50% (w/w), 약 1 내지 약 25% (w/w), 약 2 내지 약 20% (w/w), 또는 약 3 내지 약 10% (w/w) 범위의 양으로 조성물에 존재한다.

[0199] 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트는 전형적으로 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 50 wt%, 예컨대 약 0.5 wt% 내지 약 30 wt%, 약 0.5 wt% 내지 20 wt%, 약 0.5 wt% 내지 약 10 wt%, 약 1 wt% 내지 약 15 wt%, 약 1 wt% 내지 약 10 wt%, 약 1 wt% 내지 약 5 wt%, 약 1 wt% 내지 약 4 wt%, 또는 약 1 wt% 내지 3 wt% 범위의 양으로 존재한다.

[0200] 단일 (오로지 하나의) OCS (예를 들어, 25HC3S 또는 25HCDS) 가 액체, 로션 또는 크림 조성물 (액체 용액, 현탁액, 예컨대 액체 현탁액, 로션, 크림 등을 포함함) 에 존재하는 경우, OCS 의 농도는 일반적으로 약 0.01 내지 약 200mg/ml, 또는 약 0.1 내지 100mg/ml 의 범위이고, 일반적으로 약 1 내지 약 50mg/ml 이고, 예를 들어 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50 mg/ml 이다. 다중 OCS 가 용액 조성물 중에 존재하는 경우 (예를 들어 2 이상, 예컨대 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상), 각각의 농도는 전형적으로 약 0.01 내지 약 200 mg/ml, 또는 약 0.1 내지 100mg/ml, 및 일반적으로 약 1 내지 약 50 mg/ml 의 범위이고, 예를 들어 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50 mg/ml 이다.

[0201] 단일 (오로지 하나의) OCS (예를 들어, 25HC3S 또는 25HCDS) 가 고체 또는 반-고체 조성물 (예를 들어, 겔 또는 다른 고형화된 제제) 에 존재하는 경우, OCS 의 농도는 일반적으로 약 0.01 내지 약 75% (w/w) 또는 약 0.1 내지 약 50% (w/w) 의 범위이고, 일반적으로 약 1 내지 약 25% (w/w) 이고, 예를 들어 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50% (w/w) 이다. 다중 OCS 가 고체 또는 반-고체 조성물 중에 존재하는 경우 (예를 들어, 2 개 이상, 예컨대 2, 3, 4, 5 개 또는 그 이상), 각각의 농도는 전형적으로 약 0.01 내지 약 75% (w/w) 또는 약 0.1 내지 약 50% (w/w) 의 범위이고, 일반적으로 약 1 내지 약 25% (w/w) 이고, 예를 들어 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50% (w/w) 이다.

[0202] 단일 (오로지 하나의) OCS (예를 들어, 25HC3S 또는 25HCDS) 가 동결건조된 고체 조성물에 존재하는 경우, OCS 의 농도는 일반적으로 약 0.01 내지 약 100% (w/w), 약 0.1 내지 약 75% (w/w) 의 범위이고, 약 1 내지 약 15% (w/w) 의 범위일 수 있고, 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15% (w/w) 이다. 다중 OCS 가 동결건조된 고체 조성물에 존재하는 경우 (예를 들어, 2 개 이상, 예컨대 2, 3, 4, 5 개 또는 그 이상), 각각의 농도는 전형적으로 약 0.01 내지 약 15% (w/w), 및 일반적으로 약 1 내지 약 11% (w/w) 의 범위이고, 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11% 이다.

[0203] 입자 크기

[0204] 예를 들어 개시된 입자-함유 조성물을 제조하는데 사용되는 하나 이상의 OCS 를 포함하는 입자는, 전형적으로 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 0.1 마이크로미터 내지 500 마이크로미터, 예컨대 0.2 마이크로미터 내지 50 마이크로미터, 0.25 마이크로미터 내지 50 마이크로미터, 0.1 마이크로미터 내지 25 마이크로미터, 0.1 마이크로미터 내지 10 마이크로미터, 0.2 마이크로미터 내지 10 마이크로미터, 0.5 마이크로미터 내지 10 마이크로미터, 0.5 마이크로미터 내지 25 마이크로미터, 0.5 마이크로미터 내지 7 마이크로미터, 또는 1 마이크

로미터 내지 5 마이크로미터, 2 마이크로미터 내지 7 마이크로미터, 또는 3 마이크로미터 내지 5 마이크로미터의 범위이다. 조성물이 주사용인 경우, 입자는 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 약 0.5 ㎛ 내지 약 25 ㎛, 예컨대 약 1 ㎛ 내지 약 20 ㎛, 약 2 ㎛ 내지 약 7 ㎛, 또는 약 3 ㎛ 내지 약 5 ㎛ 의 범위인 경향이 있다.

[0205] 예를 들어 개시된 입자-함유 조성물의 제조에 사용되는 하나 이상의 OCS 를 포함하는 입자는, 전형적으로 레이저 회절에 의해 측정된 D_{90} 입자 크기가 0.1 마이크로미터 내지 1000 마이크로미터, 예컨대 0.2 마이크로미터 내지 500 마이크로미터, 0.25 마이크로미터 내지 250 마이크로미터, 0.1 마이크로미터 내지 150 마이크로미터, 0.1 마이크로미터 내지 100 마이크로미터, 0.2 마이크로미터 내지 75 마이크로미터, 0.5 마이크로미터 내지 60 마이크로미터, 0.5 마이크로미터 내지 50 마이크로미터, 0.5 마이크로미터 내지 40 마이크로미터, 또는 1 마이크로미터 내지 30 마이크로미터, 2 마이크로미터 내지 20 마이크로미터, 또는 3 마이크로미터 내지 10 마이크로미터의 범위이다. 조성물이 주사용인 경우, 입자는 레이저 회절에 의해 측정된 D_{90} 입자 크기가 약 0.5 ㎛ 내지 약 50 ㎛, 예컨대 약 1 ㎛ 내지 약 30 ㎛, 약 2 ㎛ 내지 약 20 ㎛, 또는 약 3 ㎛ 내지 약 10 ㎛ 의 범위인 경향이 있다.

[0206] 입자가 비교적 큰 경우, 예를 들어 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기, 예를 들어 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 20 마이크로미터 초과인 경우, 입자는 더 낮은 점도 제형 중의 현탁액으로부터 떨어져 나가는 (fall out) 경향이 있다. 입자가 비교적 작은 경우, 입자는 상대적으로 취급하기가 어렵다. 입자 크기는 또한 생체이용률에 영향을 줄 수 있다.

[0207] 본 개시의 맥락에서, 반대로 명시되지 않는 한, 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기는 비히클이 첨가되기 전의 입자의 크기를 나타낸다. 따라서, 언급된 입자-함유 조성물은 약학적 활성제 및 하나 이상의 추가의 명시된 성분을 포함하는 입자 "로부터 제조되거나" 또는 상기 입자를 "조합시킴으로써 수득될 수 있다".

[0208] 최종 입자-함유 조성물에서, 하나 이상의 OCS 를 포함하는 입자는 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 0.1 마이크로미터 내지 500 마이크로미터, 예컨대 0.2 마이크로미터 내지 50 마이크로미터, 0.25 마이크로미터 내지 50 마이크로미터, 0.1 마이크로미터 내지 25 마이크로미터, 0.1 마이크로미터 내지 10 마이크로미터, 0.2 마이크로미터 내지 10 마이크로미터, 0.5 마이크로미터 내지 10 마이크로미터, 0.5 마이크로미터 내지 25 마이크로미터, 0.5 마이크로미터 내지 7 마이크로미터, 또는 1 마이크로미터 내지 5 마이크로미터, 2 마이크로미터 내지 7 마이크로미터, 또는 3 마이크로미터 내지 5 마이크로미터의 범위일 수 있다. 조성물이 주사용인 경우, 입자는 레이저 회절에 의해 측정된 중간 입자 크기가 약 0.5 ㎛ 내지 약 25 ㎛, 예컨대 약 1 ㎛ 내지 약 20 ㎛, 약 2 ㎛ 내지 약 7 ㎛, 또는 약 3 ㎛ 내지 약 5 ㎛ 의 범위인 경향이 있다.

[0209] 폴리알킬렌 글리콜

[0210] 본 발명의 조성물은 폴리알킬렌 글리콜, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 폴리알킬렌 글리콜은 반복 단위 [-O-알킬렌-] 를 함유하는 폴리머이다. 알킬렌은 저급 알킬 또는 하이드록실에 의해 치환될 수 있다. 폴리알킬렌 글리콜의 바람직한 예는 C2-3 알킬렌 사슬로 이루어지는 폴리머이고, 이의 더바람직한 예는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜이다. 폴리알킬렌 글리콜은 직쇄, 별모양 (stellate) 및 분지형 중 임의의 것일 수 있다. 일부 양상에서, 폴리알킬렌 글리콜은 폴리에테르 글리콜, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) PEG, 폴리(프로필렌 글리콜) PPG, 및/또는 폴리(테트라메틸렌 글리콜) PTMEG 이다. 본원에서 기재된 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜은 본원에 기재된 폴리옥실글리세리드 및 카르복시메틸 셀룰로오스 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 중 적어도 하나와의 조합으로 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다.

[0211] 일부 양상에서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜은 적어도 하나의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 용어 "PEG" 또는 "폴리에틸렌 글리콜" 은 -(O-CH2-CH2)- 을 함유하는 화합물의 반복 단위를 포함하는 폴리머를 의미한다. 일부양상에서, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜은 적어도 하나의 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진다.

[0212] 용어 "다중-팔 (Multi-Arm) PEG" 는, 다중 PEG 분자가 코어에 공유결합되는 것을 허용하는 코어 분자 주변에 형성되는 PEG 를 나타낸다. 다중-팔 PEG 는 4-팔 PEG, 6-팔 PEG 또는 코어 분자에 부착된 다중 PEG 를 갖는 임의의 PEG 를 나타낸다.

[0213] 용어 "다중-분지 PEG" 는 이에 부착된 사슬내 에폭사이드 모이어티를 갖는 단일 PEG 폴리머를 나타낸다. 다

중-분지형 PEG 는 에폭사이드:에틸렌 옥사이드 모이어티의 특정 비율을 갖는 것에 의해 특징지어질 수 있다. 완전하게 유도된 다중-분지 PEG 는, 2 의 에폭사이드:에틸렌 옥사이드 비율을 가질 것이다. 그러나, 다중-분지형 PEG 는 2 미만의 에폭사이드:에틸렌 옥사이드 비율을 가질 수 있고, 상기 비율은 평균적으로 복수의 PEG 분자에서의 적분일 필요는 없는 것으로 이해되어야 한다.

[0214] 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜은 전형적으로 중량 평균 분자량이 약 200 달톤 내지 약 10,000 달톤, 예컨대 약 300 달톤 내지 약 7000 달톤, 또는 약 500 달톤 내지 약 5000 달톤의 범위이다.

[0215] 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜은 전형적으로 조성물의 중량을 기준으로 약 0.2 wt% 내지 약 75 wt%, 예컨대 약 0.5 wt% 내지 약 50 wt%, 약 0.5 wt% 내지 약 40 wt%, 약 0.5 wt% 내지 약 20 wt%, 또는 약 1 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 존재한다.

[0216] 카르복시메틸 셀룰로오스

[0217] 본 발명의 조성물은 예를 들어 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 적어도 하나의 본원에 기재된 바와 같은 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 카르복시메틸셀룰로오스의 약학적으로 허용가능한 염은 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스의 다른 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 포함한다. 예를 들어, 본원에서 사용된 용어 "카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염" 은 식 -CH2CO2A 의 기로 치환된 셀룰로오스를 포함하고, 여기서 A 는 수소 또는 1가 양이온, 예컨대 K+ 또는 바람직하게는 Na+ 이다. 본원에서 기재된 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 는, 본원에 기재된 폴리알킬렌 글리콜 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나와의 조합으로 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다.

[0218] 일부 양상에서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 중량 평균 분자량이 약 50,000 달톤 내지 약 800,000 달톤, 예컨대 약 70,000 달톤 내지 약 700,000 달톤 또는 약 80,000 달톤 내지 약 500,000 달톤의 범위이다. 일부 양상에서, 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.2 wt% 내지 약 75 wt%, 예컨대 약 0.5 wt% 내지 약 50 wt%, 약 0.5 wt% 내지 약 40 wt%, 약 0.5 wt% 내지 약 20 wt%, 또는 약 1 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 존재한다.

[0219] 폴리옥실글리세리드

[0220] 본 발명의 조성물은 폴리옥시글리세리드, 예를 들어 본원에 기재된 적어도 하나의 폴리옥시글리세리드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서 조성물은 적어도 하나의 폴리옥시글리세리드, 예를 들어 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세리드, 라우로일 폴리옥실글리세리드, 리놀레오일 폴리옥실글리세리드, 올레오일 폴리옥실글리세리드, 스테아로일 폴리옥실글리세리드, 및 Gelucire® (포화 폴리글리콜화 글리세리드 (예를 들어, Gattefosse 브랜드)) 및 Labrasol® (Gattefosse 브랜드) 을 포함한다. 본원에 기재된 적어도 하나의 폴리옥시글리세리드는 본원에 기재된 폴리알킬렌 글리콜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 (또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 중 적어도 하나와의 조합으로 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다.

[0221] 일부 양상에서, 적어도 하나의 폴리옥실글리세리드는, 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 내지 약 99 wt%, 예컨대 약 40 wt% 내지 약 85 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 약 80 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재한다.

[0222] 일부 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 Gelucire® (포화 폴리글리콜화 글리세리드) 및/또는 Labrasol® (PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세리드) (예를 들어, 포화 C8-C10 지방산의 글리세롤 에스테르) 를 포함한다. 적합한 Gelucire® 는 예를 들어, Gelucire® 44/14 (라우로일 폴리옥실글리세리드), Gelucire® 43/01 (경질 지방 EP/NF/JPE), Gelucire® 39/01 (지방산의 글리세롤 에스테르, 예를 들어, 포화 C12-C18 지방산의 글리세롤 에스테르), Gelucire® 48/16 (폴리옥실 스테아레이트 (유형 I) NF), 및 Gelucire® 50/13 (스테아로일 폴리옥실글리세리드) 를 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서 Gelucire®, 예를 들어, Gelucire® 44/14, Gelucire® 43/01, Gelucire® 39/01, Gelucire® 48/16, Gelucire® 50/13, Labrasol® 또는 이의 조합은, 조성물의 중량에 대한 중량 백분율 (wt%) 로 약 10 내지 약 99 wt%, 예를 들어, 약 40 내지 약 85 wt%, 약 50 내지 약 80 wt%, 약 55 내지 약 75 wt%, 또는 약 60 내지 약 70 wt% 으로 본 개시의 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, Gelucire®, 예를 들어 Gelucire® 44/14, Gelucire® 43/01, Gelucire® 39/01, Gelucire® 48/16, Gelucire® 50/13, 또는 Labrasol® 또는 이의 조합은 조성물의 중량에 대해 약 5 wt%, 약 10 wt%, 약 15 wt%, 약 25 wt%, 약 30 wt%, 약 35 wt%, 약 40 wt%, 약 45 wt%, 약 50 wt%, 약 55 wt%, 약 60 wt%, 약 65 wt%, 약

70 wt%, 약 75 wt%, 약 80 wt%, 약 85 wt%, 약 90 wt%, 약 95 wt%, 또는 약 99 wt% 로 본 개시의 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, Gelucire®, 예를 들어, Gelucire® 44/14, Gelucire® 43/01, Gelucire® 39/01, Gelucire® 48/16, Gelucire® 50/13 또는 Labrasol® 또는 이의 조합은, 조성물의 중량에 대해 약 5 wt% 내지 약 10 wt%, 약 10 wt% 내지 약 15 wt%, 약 15 wt% 내지 약 20 wt%, 약 20 wt% 내지 약 25 wt%, 약 25 wt% 내지 약 30 wt%, 약 30 wt% 내지 약 35 wt%, 약 35 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 45 wt%, 약 45 wt% 내지 약 50 wt%, 약 50 wt% 내지 약 55wt%, 약 55 wt% 내지 약 60 wt%, 약 60 wt% 내지 약 65 wt%, 약 65 wt% 내지 약 70 wt%, 약 70 wt% 내지 약 75 wt%, 약 75 wt% 내지 약 80 wt%, 약 80 wt% 내지 약 85 wt%, 약 85 wt% 내지 약 90 wt%, 또는 약 90 wt% 내지 약 99 wt% 로 본 개시의 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 조성물은 조성물의 중량에 대해, Gelucire® 44/14 를 약 60 wt% 내지 약 90 wt% (예를 들어, 약 65 wt% 내지 약 85 wt%) 로 및 Gelucire® 50/13 를 약 1 wt% 내지 약 20 wt% (예를 들어, 약 5 wt% 내지 약 15 wt%) 로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 표 28 에 나타낸 바와 동일하거나 대략 동일한 중량 백분율로 Gelucire® 44/14, Gelucire® 50/13 및/또는 Labrasol을 포함한다.

[0223] 각각의 Gelucire 는 "/" 에 의해 분리된 2 개의 숫자로 디자인되는데, 첫 번째 숫자 (2-자리 수) 는 이의 용융점을 나타내고, 두 번째 숫자는 HLB (친수성-친유성 균형) 를 나타낸다.

[0224] 일부 구현예에서, 조성물은 용융점이 약 38 ℃ 내지 약 55 ℃ 또는 39 ℃ 내지 약 50 ℃ (예를 들어, 약 40 ℃, 약 41 ℃, 약 42 ℃, 약 43 ℃, 약 44 ℃, 약 45 ℃, 약 46 ℃, 약 47 ℃, 약 48 ℃, 또는 약 49 ℃) 이고 HLB 가 약 1 내지 약 16 (예를 들어, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 또는 약 15) 인 포화 폴리글리콜화 글리세리드를 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 용융점이 약 38 ℃ 내지 약 55 ℃ 또는 38 ℃ 내지 약 50 ℃ (예를 들어, 약 39 ℃, 약 40 ℃, 약 41 ℃, 약 42 ℃, 약 43 ℃, 약 44 ℃, 약 45 ℃, 약 46 ℃, 약 47 ℃, 약 48 ℃, 또는 약 49 ℃) 이고, HLB 가 약 1 내지 약 16 (예를 들어, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 또는 약 15) 인 포화 폴리글리콜화 글리세리드는, 약물 조성물의 중량에 대한 중량 백분율 (wt%) 로 약 0.01 내지 약 99 wt%, 예를 들어, 약 10 내지 약 99 wt%, 약 40 내지 약 85 wt%, 약 50 내지 약 80 wt%, 약 55 내지 약 75 wt%, 또는 약 60 내지 약 70 wt% 로 본 개시의 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 용융점이 약 38 ℃ 내지 약 55 ℃ 또는 38 ℃ 내지 약 50 ℃ (예를 들어, 약 39 ℃, 약 40 ℃, 약 41 ℃, 약 42 ℃, 약 43 ℃, 약 44 ℃, 약 45 ℃, 약 46 ℃, 약 47 ℃, 약 48 ℃, 또는 약 49 ℃) 이고 HLB 가 약 1 내지 약 16 (예를 들어, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 또는 약 15) 인 포화 폴리글리콜화 글리세리드는, 조성물의 중량에 대해 약 5 wt%, 약 10 wt%, 약 15 wt%, 약 25 wt%, 약 30 wt%, 약 35 wt%, 약 40 wt%, 약 45 wt%, 약 50 wt%, 약 55 wt%, 약 60 wt%, 약 65 wt%, 약 70 wt%, 약 75 wt%, 약 80 wt%, 약 85 wt%, 약 90 wt%, 약 95 wt%, 또는 약 99 wt% 로 본 개시의 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 용융점이 약 38 ℃ 내지 약 55 ℃ 또는 38 ℃ 내지 약 50 ℃ (예를 들어, 약 39 ℃, 약 40 ℃, 약 41 ℃, 약 42 ℃, 약 43 ℃, 약 44 ℃, 약 45 ℃, 약 46 ℃, 약 47 ℃, 약 48 ℃, 또는 약 49 ℃) 이고 HLB 가 약 1 내지 약 16 (예를 들어, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 또는 약 15) 인 포화 폴리글리콜화 글리세리드는, 조성물의 중량에 대해 약 5 wt% 내지 약 10 wt%, 약 10 wt% 내지 약 15 wt%, 약 15 wt% 내지 약 20 wt%, 약 20 wt% 내지 약 25 wt%, 약 25 wt% 내지 약 30 wt%, 약 30 wt% 내지 약 35 wt%, 약 35 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 45 wt%, 약 45 wt% 내지 약 50 wt%, 약 50 wt% 내지 약 55wt%, 약 55 wt% 내지 약 60 wt%, 약 60 wt% 내지 약 65 wt%, 약 65 wt% 내지 약 70 wt%, 약 70 wt% 내지 약 75 wt%, 약 75 wt% 내지 약 80 wt%, 약 80 wt% 내지 약 85 wt%, 약 85 wt% 내지 약 90 wt%, 또는 약 90 wt% 내지 약 99 wt% 로 본 개시의 조성물에 존재한다.

[0225] 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 하나의 폴리글리세릴 지방산 에스테르, 예를 들어 Plurol® Oleique CC 497 (폴리글리세릴-3 올레에이트) 를 포함하고, 여기서 폴리글리세릴 지방산 에스테르는 조성물의 중량에 대해 약 1 wt% 내지 약 15 wt%, 약 5 wt% 내지 약 10 wt%, 약 10 wt% 내지 약 15 wt%, 약 15 wt% 내지 약 20 wt%, 약 20 wt% 내지 약 25 wt%, 약 25 wt% 내지 약 30 wt%, 약 30 wt% 내지 약 35 wt%, 약 35 wt% 내지 약 40 wt%, 약 40 wt% 내지 약 45 wt%, 약 45 wt% 내지 약 50 wt%, 약 50 wt% 내지 약 55wt%, 약 55 wt% 내지 약 60 wt%, 약 60 wt% 내지 약 65 wt%, 약 65 wt% 내지 약 70 wt%, 약 70 wt% 내지 약 75 wt%, 약 75 wt% 내지 약 80 wt%, 약 80 wt% 내지 약 85 wt%, 약 85 wt% 내지 약 90 wt%, 또는 약 90 wt% 내지 약 99 wt% 로 본 개시의 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 하나의 폴리글리세릴 지방산 에스테르, 예를 들어 Plurol® Oleique CC 497 (폴리글리세릴-3 올레에이트) 를 포함하고, 여기서 폴리글리세릴 지방산 에스테르는 조성물의

중량에 대해 약 1 wt%, 약 5 wt%, 약 10 wt%, 약 15 wt%, 약 25 wt%, 약 30 wt%, 약 35 wt%, 약 40 wt%, 약 45 wt%, 약 50 wt%, 약 55 wt%, 약 60 wt%, 약 65 wt%, 약 70 wt%, 약 75 wt%, 약 80 wt%, 약 85 wt%, 약 90 wt%, 약 95 wt%, 또는 약 99 wt% 로 본 개시의 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 조성물은 적어도 하나의 폴리글리세릴 지방산 에스테르, 예를 들어, Plurol® Oleique CC 497 (폴리글리세릴-3 올레에이트) 를 표 28 에 나타낸 것과 동일한 또는 대략 동일한 중량 백분율로 포함한다.

[0226] 이론에 의한 구속됨 없이, 폴리옥실글리세리드는 OCS 의 생체이용률을 증가시키는 경향이 있는 것으로 여겨진다. 비록 OCS 가 수불용성일 수 있기는 하지만, 폴리옥실글리세리드를 포함하는 제형은 가용화된 상태로 OCS 를 전달하는 것을 도울 수 있다. 폴리옥실글리세리드는 공급된 상태 (fed state) 조건을 촉발시키고, 장세포를 통한 투과도를 증가시키고, 및/또는 림프 수송을 촉진시킴으로써 흡수를 증가시킬 수 있다.

[0227] 조성물은 일반적으로 약학적으로 허용가능하고 활성 성분과 상용성인 적합한 부형제, 엘릭시르, 결합제 등 (일반적으로 "약학적으로 및 생리학적으로 허용가능한 담체" 로 칭함) 을 포함하는 약학적으로 허용가능한 제형으로 투여된다. 약물 담체는 또한 불량한 물 용해도 및/또는 막 투과도를 갖는 많은 약물의 약물동력학적 특성, 구체적으로는 생체이용률을 향상시키는데 사용될 수 있다.

[0228] OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나는, 약학적으로 허용가능한 염 (예를 들어, 알칼리 금속 염 예컨대 소듐, 칼륨, 칼슘 또는 리튬 염, 암모늄 등) 으로서 또는 다른 복합체로서 제형에 존재할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 제형은, 고체, 반-고체 및 액체 투약 형태 예컨대 정제, 캡슐, 크림, 로션, 연고, 겔, 폼, 페이스트, 에어로졸화된 투약 형태, 및 다양한 주사가능 형태 (예를 들어, 정맥내 투여를 위한 형태) 등을 제조하기 위해 통상적으로 이용되는 고체, 반-고체 및 액체 물질을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 적합한 약학적 담체는 비제한적으로 불활성 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수용액 및 비경구 사용을 위한 다양한 유기 용매, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG, 예컨대 PEG 300 및 PEG 400), 에탄올, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 식물성 오일 (참깨, 대두, 옥수수, 피마자, 목화씨 및 땅콩) 및 글리세린을 포함한다. 고체 담체 (희석제, 부형제) 의 예는 락토스, 전분, 통상적인 붕괴제, 코팅물, 락토스, 백토 (terra alba), 수크로스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 셀룰로오스의 저급 알킬 에테르를 포함한다. 액체 담체의 예는 비제한적으로 다양한 수성 또는 오일 기반 비히클, 염수, 덱스트로스, 글리세롤, 에탄올, 이소프로판올, 포스페이트 완충액, 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 인지질, 지방산, 지방산 아민, 폴리옥시에틸렌, 이소프로필 미리스테이트, 에틸 코코에이트, 옥틸 코코에이트, 폴리옥시에틸렌화된 수소화 피마자 오일, 파라핀, 액체 파라핀, 프로필렌 글리콜, 셀룰로오스, 파라벤, 스테아릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로필 미리스테이트, 폐녹시에탄올 등 또는 이의 조합을 포함한다. 물은 조성물에 등장성을 부여하기 위해 통상적인 완충액 및 작용제를 또한 포함할 수 있는 조성물의 제조를 위한 담체로서 사용될 수 있다. 경구 투약 형태는 다양한 증점제, 향미료, 희석제, 유화제, 분산 보조제, 결합제, 코팅물 등을 포함할 수 있다. 본 개시의 조성물은 임의의 상기 추가 성분을 함유하여, 의도된 투여 경로에 적합한 형태의 조성물을 제공할 수 있다. 또한 조성물은, 부수적 양의 보조 물질 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등을 함유할 수 있다. 유사하게, 담체 또는 희석제는 당업계에 공지된 임의의 서방출 물질, 예컨대 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 혼합하여 포함할 수 있다. 다른 잠재적인 첨가제 및 다른 물질 (바람직하게는 일반적으로 안전한 것으로 고려되는 것 [GRAS]) 은 하기를 포함한다: 착색제; 향미료; 계면활성제 (예를 들어, 비이온성 계면활성제 예컨대 폴리소르베이트 (예컨대 TWEEN®20, 40, 60 및 80 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트), 소르비탄 에스테르 (예컨대 Span 20, 40, 60 및 85), 및 폴록사머 (예컨대 Pluronic L44, Pluronic F68, Pluronic F87, Pluronic F108 및 Pluronic F127); 쯔비터이온성 계면활성제 예컨대 레시틴; 음이온성 계면활성제 예컨대 소듐 도데실 술페이트 (SDS) 및 술페이트화 피마자 오일; 및 양이온성 계면활성제 예컨대 벤잘코늄 클로라이드 및 세트리미드. 계면활성제는 폴리옥실 35 피마자 오일 (Cremophor EL), 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 (Cremophor RH 40), 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일 (Cremophor RH 60), d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 (TPGS), 12-하이드록시스테아르산의 폴리-옥시에틸렌 에스테르 (Solutol HS-15), PEG 300 카프릴릭/카프릭 글리세리드 (Softigen 767), PEG 400 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드 (Labrafil M-1944CS), PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세리드 (Labrasol®), 폴리글리세릴 올레에이트 (예를 들어, 폴리글리세릴-3 올레에이트 (Plurol® CC497)), PEG 300 리놀레익 글리세리드 (Labrafil M-2125CS), 폴리옥실 8 스테아레이트 (PEG 400 모노스테아레이트), 폴리옥실 40 스테아레이트 (PEG 1750 모노스테아레이트), 페퍼민트 오일, 올레산, 등); 및 용매, 안정화제, 결합제 또는 캡슐화제 (락토스, 리포솜 등) 를 포함한다. 보존제 예컨대 벤질 알코올, 페놀, 클로로부탄올, 2-

에톡시에탄올, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 클로르헥시딘, 3-크레졸, 티메라솔, 페닐머큐레이트 염, 소듐 벤조에이트, 세트리모늄 브로마이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 알킬트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸 알코올, 스테릴 알코올, 클로로아세트아미드, 트리클로로카르반, 브로노폴, 4-클로로크레졸, 4-클로로자일레놀, 헥사클로로페렌, 디클로로펜, 또는 벤잘코늄 클로라이드가 또한 사용될 수 있다. 제형에 따라, 활성 성분 (예를 들어, 적어도 하나의 OCS) 은 각각 조성물의 약 1 내지 약 99% (w/w) 로 존재하고, 비히클용의 "담체" 는 조성물의 약 1 내지 약 99% (w/w) 를 구성할 것임이 예상된다. 본 개시의 약학 조성물은 임의의 적합한 약학적으로 허용가능한 첨가제 또는 보조물, 이들이 조성물의 치료적 효과(들)을 방해하거나 이를 간섭하지 않을 정도로 포함할 수 있다. 또다른 본 개시에서 사용하는데 적합한 제형은 예를 들어 [Remington's Pharmaceutical Sciences 22nd edition, Allen, Loyd V., Jr editor (Sept 2012)]; 및 [Akers, Michael J. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality; publisher Informa Healthcare (2010)] 에서 찾을 수 있다.

[0229] 또한, ALF 의 치료에 사용된 제형은 임의로는 또한 예를 들어 아세트아미노펜 독성을 예방하는데 사용되는 추가의 적합한 공동-제형화된 (또는 임의로는, 공동-투여된) 작용제, 예컨대 비제한적으로 하기를 포함한다: 메티오닌 및/또는 글루타티온 생합성 경로의 대사물 예컨대 S-아데노실호모시스테인 (SAH), S-메틸메티오닌 (SMM), 시스틴, 베타인 등 또는 이의 다양한 형태 및/또는 염, 예를 들어 아세틸시스테인 (예를 들어, 정맥내 N-아세틸시스테인), 뿐만 아니라 다양한 기능식품, 활성탄 등. 예를 들어, 본원에서 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에서 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은, 임의로는 예를 들어 아세트아미노펜 독성을 방지하는데 사용되는 추가의 적합한 공동-제형화된 (또는 임의로는, 공동-투여된) 작용제를 포함할 수 있다.

[0230] 일부 양상에서, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 적어도 하나의 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 조성물은 또한 적어도 하나의 비이온성 계면활성제를 포함한다. 계면활성제의 예는 비제한적으로 폴리소르베이트, Triton X100 및 SDS 로부터 선택되는 적어도 하나의 계면활성제를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 계면활성제는 조성물의 중량을 기준으로, 약 0.01 wt% 내지 약 20 wt%, 예컨대 약 0.01 wt% 내지 약 10 wt%, 약 0.01 wt% 내지 약 5 wt%, 약 0.03 wt% 내지 약 2 wt%, 약 0.1 wt% 내지 약 0.3 wt%, 또는 약 0.05 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 계면활성제는 조성물의 중량을 기준으로, 약 5 wt% 내지 약 10 wt%, 예컨대 약 6 wt% 내지 약 10 wt%, 약 7 wt% 내지 약 10 wt%, 약 8 wt% 내지 약 10 wt%, 또는 약 9 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재한다.

[0231] 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은, 또한 물을 포함할 수 있다. 물은 전형적으로 조성물의 중량을 기준으로, 약 0.1 wt% 내지 약 99 wt%, 예컨대 약 0.05 wt% 내지 약 98 wt%, 약 70 wt% 내지 약 98 wt%, 약 80 wt% 내지 약 97 wt%, 약 90 wt% 내지 약 96 wt%, 또는 약 1 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 존재한다.

[0232] 일부 경우에, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 또한 적어도 하나의 항산화제를 포함한다. 항산화제의 예는 비제한적으로, 메티오닌, BHT, BHA, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아세틸시스테인, 비타민 A, 소듐 메타바이설파이트, 소듐 티오술페이트, 프로필 갈레이트 및 비타민 E 를 포함한다. 다른 경우에, 조성물은 항산화제-비함유이다. 예를 들어, 조성물은 메티오닌-비함유일 수 있다.

[0233] 일부 양상에서, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 약학적으로 허용가능한 완충액, 또는 완충액들, 예컨대 포스페이트, 아세테이트, 암모니아, 보레이트, 시트레이트, 카보네이트, 글리신, 락테이트, 라이신, 말레익, 숙시네이트, 타르트레이트 또는 트로메타민을 함유한다. 일부

양상에서, 조성물 중 완충액 농도는 약 0.1 내지 약 200 mM 범위이고, 일부 양상에서 이는 약 1 내지 약 50 mM 범위이고, 일부 양상에서 이는 약 5 내지 약 15 mM 범위이다. 일부 양상에서, 조성물은 추가로, 적어도 하나의 완충액을 포함한다. 완충액의 예는 비제한적으로 포스페이트 완충액, 소듐 포스페이트 1염기, 소듐 포스페이트 2염기, 시트레이트 및 보레이트로부터 선택되는 적어도 하나의 완충액을 포함한다. 적어도 하나의 완충액은 전형적으로 약 1 mM 내지 약 500 mM, 예컨대 약 2 mM 내지 약 200 mM, 약 50 mM 내지 약 200 mM, 약 5 mM 내지 약 50 mM, 약 7 mM 내지 약 25 mM, 약 9 mM 내지 약 20 mM, 또는 약 9 mM 내지 약 15 mM 범위의 양으로 조성물에 존재한다.

[0234] 일부 경우에, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 적어도 하나의 염을 추가로 포함한다. 적어도 하나의 염의 예는 비제한적으로 소듐 클로라이드, 칼슘 클로라이드 및 소듐 술페이트로부터 선택되는 적어도 하나의 염을 포함한다. 적어도 하나의 염은 전형적으로 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 5 wt%, 예컨대 약 0.2 wt% 내지 약 2.5 wt%, 약 0.2 내지 약 0.85 wt%, 약 0.2 wt% 내지 약 0.8 wt%, 약 0.3 wt% 내지 약 0.75 wt% 범위의 양으로 존재한다.

[0235] 일부 양상에서, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 적어도 하나의 당을 추가로 포함한다. 적어도 하나의 당의 예는 비제한적으로, 덱스트로스, 만니톨 및 수크로스로부터 선택되는 적어도 하나의 당을 포함한다.

[0236] 일부 경우에, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 적어도 하나의 보존제를 추가로 포함한다. 적어도 하나의 보존제의 예는 비제한적으로 벤질 알코올을 포함한다.

[0237] 일부 양상에서, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 풍미제 (flavoring agent) 를 추가로 포함한다.

[0238] 일부 양상에서, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 점도 향상제를 추가로 포함한다.

[0239] 일부 경우에, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 글리세릴 팔미토스테아레이트를 추가로 포함한다.

[0240] 일부 양상에서, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 또한 붕괴제를 포함한다. 붕괴제의 예는 비제한적으로 크로스카멜로스 소듐을 포함한다. 붕괴제는 전형적으로 조성물의 중량을 기준으로, 약 1 wt% 내지 약 5 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재한다.

[0241] 일반적으로, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은, 삼투질농도가 약 200 내지 약 2000 mmol/kg, 예컨대 약 270 내지 약 340 mmol/kg, 예를 들어 약 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330 또는 340 mmol/kg 이어서, 조성물 (예를 들어, 용액) 이 혈액과 등장성 (동-삼투성 (iso-osmotic)) 이도록 하고, 이에 의해 주사시의 통증을 감소시키고, 등장제를 첨가할 필요가 없게 한다. 일부 경우에, 조성물은 삼투질농도가 약 150 mmol/kg 내지 약 3000 mmol/kg, 예컨대 약 200 mmol/kg 내지 약 500 mmol/kg, 약 270

mmol/kg 내지 약 330 mmol/kg, 약 280 mmol/kg 내지 약 320 mmol/kg 범위이다. 그러나, 높은 약물 농도는 IV 주입 (infusion) 을 위한 멸균수로 제조 및 희석될 수 있다. 반대로, 낮은 약물 농도 제형은, 등장성을 비경구 투약 형태를 위해 예상된 범위내로 만들기 위해, 등장제, 예컨대 소듐 클로라이드 또는 만니톨을 포함할 수 있다.

[0242] 일부 경우에, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 pH 가 약 3 내지 약 10, 예컨대 약 3 내지 약 8, 약 4 내지 약 8, 약 6 내지 약 8, 또는 약 7 내지 약 8 의 범위이다.

[0243] 일부 양상에서, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물이 21 이하, 예컨대 22, 23, 24, 25, 26 또는 27 이하의 게이지를 갖는 0.5 인치 바늘이 장착된 25 ℃ 에서 1 mL 주사기에 넣어지고 10 lbs 의 힘이 적용되는 경우, 조성물이 주사가능하다.

[0244] 일부 경우에, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 사용 준비된 (ready-to-use) 현탁액이다. 다른 경우에서, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은, 분말, 예컨대 예를 들어 사용 전에 복원하기 위한 동결건조 분말이다. 일부 경우에, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 단일-투약 용기 내에 함유된다. 다른 경우에, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 다중-투약 용기 내에 함유된다. 일부 경우에, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 보틀, 바이알, 주사기, 또는 캡슐 내에 함유된다. 캡슐 물질의 예는 비제한적으로, 젤라틴 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함한다.

[0245] 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 전형적으로 액체 용액, 현탁액, 에멀젼 등 또는 주사 및/또는 정맥내 투여에 적합한 액체; 다양한 조절된 방출 제형; 또는 크림 또는 로션; 등으로서 투여된다. 투여에 적합한 고체 형태 또는 투여 전에 액체 중에 용해 또는 현탁되는데 적합한 고체 형태가 또한 포함된다.

[0246] 조절된 방출은 시간에 대응하여 화합물의 제시 또는 전달을 나타내고, 통상적으로 경구 투약 제형에서의 시간 의존적 방출을 나타낸다. 조절된 방출은 몇 개의 변형 예컨대 서방출 (여기서, 지속된 방출이 의도됨), 펄스형 방출 (약물의 분출은 상이한 시간에 방출됨), 지연 방출 (예를 들어, 위장관의 상이한 영역을 표적하기 위함) 등이 있다. 조절된 방출 제형은 약물 작용을 연장시키고 약물 수준을 원하는 치료적 윈도우 (therapeutic window) 내에서 유지하여, 섭취 또는 주사 이후 약물 농도에 있어서의 잠재적으로 위험한 피크를 피하고, 치료적 효율을 최대화시킬 수 있다. 알약, 캡슐 및 주사가능 약물 담체 (이는 흔히 추가 방출 기능을 가짐) 이외에, 조절된 방출 의약의 형태는 겔, 이식물, 장치 및 경피 패치를 포함한다.

[0247] 일부 양상에서, 예를 들어 급성 ALF 의 치료의 경우, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물은, 정맥내 (IV) 투여를 위해 제형화된다. 이 경우, 투여되는 부피는 일반적으로 다른 투

여 방식이 사용되는 경우를 초과하는데, 예를 들어 약 50 내지 1000 ml 이다. 상기 제형에서, OCS 의 양은 여전히 본원의 다른 곳에 기재된 범위이다.

[0248] 대조적으로, 근육내 또는 복강내 주사에 사용되는, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 본원에 기재된 조성물의 경우, 투약량을 전달하는데 사용되는 액체의 부피는 전형적으로 훨씬 더 낮은데, 예를 들어 약 0.5 내지 최대 약 10 ml 이다.

[0249] **예방 및/또는 치료되는 예시적 질환/병상**

[0250] ***장기 기능장애 및 부전***

[0251] 일부 양상에서, 장기 또는 장기계 (organ system) 부전의 예방 및/또는 치료 방법이 제공된다. 방법은 관심 대상인 장기 (예를 들어, 간) 과 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 접촉시키는 것을 포함한다. 관심 대상인 장기가 환자 내에 (생체내) 있는 경우, 접촉은 일반적으로 환자의 하나 이상의 장기 또는 장기계의 기능장애 및/또는 부전을 예방 및/또는 치료하는데 유효한 또는 충분한, 예를 들어 환자에 의해 나타난 장기 기능장애 또는 부전의 적어도 하나의 증상을 예방 또는 치료하는데 치료적으로 효과적인 조성물의 양을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 장기가 이미 대상체로부터 (즉, 공여체로부터) 수확되었고 이에 따라 생체외 (ex vivo) 인 경우, 접촉은 일반적으로 장기와 적어도 하나의 조성물을 접촉시키는 것, 즉 적어도 하나의 조성물을 장기에 적용하여, 장기를 보존하고, 즉 장기가 이식될 때까지 장기의 생존력을 유지하고/하거나 장기의 유지를 향상시키는 것을 포함한다.

[0252] 장기 기능장애 및 부전을 유발하거나, 야기하거나, 이에 의해 야기되거나, 이와 관련된 병상을 예방 및/또는 치료하는 방법, 예를 들어 염증, 세포사 (예를 들어, 괴사), 허혈의 결과, 패혈증 등의 예방 및/또는 치료가 또한 기재된다. 방법은 병상을 예방 및/또는 치료하는데 유효한 또는 충분한, 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 양을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0253] 본원에서 사용된, "장기" 는 유기체의 신체에서 일부 특화된 기능을 수행하는 세포 및 조직을 포함하는 분화된 및/또는 비교적 독립적인 신체 구조를 나타낸다. "장기계" 는 신체 기능의 실행에서 함께 작동하는 둘 이상의 장기를 나타낸다. 중공 장기 (hollow organ) 는 중공 튜브 또는 파우치를 형성하거나 공동을 포함하는 내부 내장 장기 (내장) 이다. 예시적인 장기는 비제한적으로 하기: 심장, 폐 (예를 들어, 예를 들어 만성 천식과 관련된 폐 섬유증에 의해 손상된 폐), 간, 췌장, 신장, 뇌, 창자, 결장, 갑상선 등을 포함하고, 이의 기능장애 또는 부전은 본 발명의 조성물의 투여에 의해 또는 이와의 접촉에 의해 예방 및/또는 치료된다. 일부 경우에, 하나 이상의 OCS 의 투여에 의해 예방 및/또는 치료되는 기능장애 또는 부전은 간 이외의 장기, 예를 들어 심장, 폐, 췌장, 신장, 뇌, 창자, 결장 등을 포함한다. 일반적으로 "장기" 를 나타내는 본원에 기재된 방법 및 조성물은 또한 달리 명시되지 않는 한 "장기계" 를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0254] "장기 기능장애" 는 장기가 이의 예상되는 기능을 수행하지 않는 건강 상태 또는 병상을 나타낸다. 장기 기능은 생리학적 범위 내에서 각각의 장기의 예상되는 기능을 나타낸다. 당업자는 건강 진단 동안 장기의 각각의 기능을 잘 알고 있다. 장기 기능장애는 전형적으로 임의로는 해부학적 손상의 부재 하에서, 장기에서의 진행성 및 잠재적 가역성 생리학적 기능장애의 발현이 있는 임상 증후군을 포함한다.

[0255] "장기 부전" 은 정상적 항상성이 외부 임상 개입 없이 유지될 수 없는 정도로의 장기 기능장애를 나타낸다.

[0256] "급성 장기 기능장애" 는 일반적으로 기존의 질환이 없는 사람에서 빠르게 - 수 일 또는 수 주에 (예를 들어, 26 주 이내, 13 주 이내, 10 주 이내, 5 주 이내, 4 주 이내, 3 주 이내, 2 주 이내, 1 주 이내, 5 일 이내, 4 일 이내, 3 일 이내, 또는 2 일 이내) - 발생하는 저하된 장기 기능을 나타낸다.

[0257] "급성 장기 부전" 은 일반적으로 기존의 질환이 없는 사람에서 빠르게 - 수 일 또는 수 주에 (예를 들어, 26 주 이내, 13 주 이내, 10 주 이내, 5 주 이내, 4 주 이내, 3 주 이내, 2 주 이내, 1 주 이내, 5 일 이내, 4 일 이내, 3 일 이내, 또는 2 일 이내) - 발생하는 장기 기능의 상실을 나타낸다. 예를 들어, 용어 "급성 신장 부전" 은 신체에서의 노폐물의 축적을 야기하기에 충분한 신장 기능의 급속한 악화를 의미한다. 급성 간 부전

은 아래에서 더 상세하게 논의된다.

[0258] 본원에서 사용된, "허혈" 은 장기로의 혈류의 감소를 나타낸다.

[0259] 용어 "패혈증" 및 "셉티세미아 (septicemia)" 는, 미생물 및 이의 관련된 내독소에 의한 혈류의 침습으로부터 야기되는 병적인 병상을 나타낸다.

[0260] "내독소" 는 그램-음성 (Gram-negative) 박테리아 세포 벽으로부터의 지질다당류, 그램-양성 (Gram-positive) 박테리아로부터의 펩티도글리칸, 및 진균 세포벽으로부터의 매넌 (mannan) 과 같은 미생물 세포의 임의의 유해 성분을 나타낸다.

[0261] 당업자는 장기 기능장애, 장기 부전, 및/또는 장기 기능장애 또는 부전의 전조증상인 하나 이상의 병상 중 하나 이상이 동반이환 (comorbid) 되고, 즉 대상체 또는 개체에 동시에 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 대상체는 장기 부전을 야기하는 활성 패혈증을 가질 수 있다. 따라서, 예방 및/또는 치료는, 패혈증의 치료가 동시에 장기 부전의 발생을 예방할 수 있거나; 허혈의 치료가 허혈성 이벤트 이후에 발생하는 염증 (이는 본 발명의 조성물의 투여가 없다면 장기 부전으로 이어질 것임) 을 예방 또는 치료할 수 있다는 점에서 오버랩될 수 있다.

[0262] 일부 양상에서, 이에 따라 본 개시는 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물, 및 본원에 기재된 조성물의 치료적 유효량을 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서의 하나 이상의 장기 또는 장기계의 기능장애 및/또는 부전을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 일부 양상에서, 장기 및/또는 장기계 기능장애 및/또는 부전은 급성, 예를 들어 급성 간 부전이다.

[0263] 방법은 적어도 하나의 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 치료적으로 유효한 또는 충분한 양을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 양은 치료되는 장기(들)의 기능장애의 예방 및/또는 치료에, 또는 치료되는 장기(들)의 부전의 예방 및/또는 치료에 충분하다. 일부 양상에서, 치료되는 장기 부전은 다중 장기 기능장애 증후군 (MODS) 이다. 방법은 일반적으로 상기 치료를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 장기 기능장애 또는 부전에 걸리기 쉽거나 이미 장기 기능장애 또는 부전의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 나타내기 때문에 상기 치료로부터 혜택을 입을 대상체를 식별 또는 진단하는 것을 포함한다. 예를 들어, 대상체는 특정 환자 모집단, 예컨대 급성 손상 (acute insult) (박테리아 감염, 중증 화상, 외상 등으로부터 기인하는 급성 장기 손상), 또는 만성 병상 (장기-손상 약물에 대한 장기간 노출), 및/또는 아래에서 더 상세히 논의되는 다른 원인으로부터 기인하는 질환을 갖는 환자 모집단의 구성원일 수 있다.

[0264] 본 개시에 의해 다루어지는 환자 군(들) 은 또한 아래와 같이 정의될 수 있다. SOFA 시스템은 1994 년에 European Society of Intensive Care Medicine 의 합의 회의에서 창안되었고, 추가로 1996 년에 개정되었다. SOFA 는 매일 다중 장기 부전을 측정하는 6 개-장기 기능장애/부전 점수이다. 각각의 장기는 0 (정상) 내지 4 (가장 비정상) 의 등급이 매겨져, 0 내지 24 점의 일일 점수를 제공한다. SOFA 의 목적은 임상 스탭을 위한 단순하고, 신뢰할 수 있고, 연속적인 점수를 창출하는 것이다. 집중 치료 병동 (ICU) 또는 병원 입원의 첫 며칠 동안 장기 기능장애의 순차적 평가는 예후의 좋은 지표이다. 평균 및 최고 SOFA 점수 모두는 특히 유용한 결과의 예측변수이다.

[0265] 한 양상에서, 본 개시에 따른 환자 군은, 병원 또는 집중 치료 병동 (ICU) 에의 입원일에 호흡, 또는 간, 또는 응고, 또는 심혈관, 또는 CNS, 또는 신장의 임상 기준 중 적어도 하나에 대해 1 인, 적어도 하나의 SOFA 점수를 하부 임계치로서 갖는 환자 군이다. 그러나, 환자는 또한 임상 기준 중 적어도 하나에 대해 1 또는 2 또는 그 이상 (예를 들어 3 또는 4) 의 점수를 가질 수 있다. 따라서, 상기 환자 군은 본 개시에 따른 치료적 개입을 필요로 하고, 이에 따라 장기 기능장애 또는 장기 부전, 예를 들어, 신장, 간, 심장 및/또는 폐 장기 기능장애 또는 장기 부전의 예방 또는 감소를 필요로 한다.

[0266] 초기 점수와 무관하게, 일반적으로 ICU 또는 병원에서 처음 48 시간 동안 SOFA 점수의 증가는 적어도 50 % 의 사망률을 예측한다. 따라서, 또다른 양상에서, 본 개시에 따른 장기 기능장애/부전에 대한 치료적 개입을 필요로 하는 환자 군은, 병원 또는 ICU 에의 입원 이후 초기 48 시간 이내에 증가된 적어도 하나의 SOFA 점수를 갖는 것으로 특징지어진다. 일부 양상에서, 부전에 대한 대상체인 장기, 장기들 또는 장기계는 하기의 적어

도 하나의 구성원을 포함한다: 심혈관, 호흡기, 신장 (renal), 혈액학, 신경학, 위장 장기, 간 장기, 심장, 간, 폐, 창자, 결장, 신장 (kidney), 비장 및 뇌.

[0267] 본 개시의 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 투여는, 장기 기능장애 및 장기 부전의 예방 또는 감소를 위해 적용될 수 있고, 이에 따라 만성 또는 급성 질환 또는 급성 병상 그 자체에 대한 1차 치료 또는 1선 치료의 임의의 방법이 의도될 수 있으나 반드시 그러할 필요는 없고, 이는 이에 따라 기저 질환(들) 로 칭해질 수 있다. 이는 본 개시가 예를 들어 각각의 장기에 위치한 감염, 암, 또는 종양의 치유/치료의 요법을 반드시 제공하지는 않으나, 생리학적 기능에 대하여 각각의 장기를 소생시키는 것을 제공하는 것을 의미한다. 따라서, 본 개시의 범위 내에서 환자의 만성 또는 급성 질환 또는 급성 병상에 관한 요법은 임의의 유형의 장기 부전증, 또는 급성 이벤트로서 불량한 장기 기능을 포함한다.

[0268] **신장 기능장애 및/또는 부전**

[0269] 신장 질환은 급성 또는 만성, 또는 심지어 아래에 논의된 바와 같은 급만성 (acute-on-chronic) 신장 부전일 수 있다.

[0270] 급성 신장 손상 (AKI, 이전에는 급성 신장 부전 (ARF) 으로 칭함) 은, 예를 들어 약 7 일 이내에 발현하는 신장 기능의 갑작스러운 상실을 나타낸다. AKI 는 일반적으로 임의의 원인, 예를 들어 낮은 혈압, 신장에 유해한 물질에 대한 노출, 신장에서의 염증 과정 또는 소변의 흐름을 방해하는 요로의 방해물로부터 감소된 신장 혈류 (신장 허혈) 에 의해 야기된 신장 조직에 대한 손상의 원인을 발생시킨다. 급성 신장 손상의 원인은, 사고, 손상 또는 신장이 연장된 기간 동안 정상 혈류가 박탈되는 수술의 합병증을 포함한다. 심장-우회 수술은 상기 수술의 예이다. 약물 예컨대 항생제 또는 화학요법의 화학적 과부하로부터의 또는 우발적인 약물 과다복용은, 또한 급성 신장 손상의 개시를 야기할 수 있다. AKI 는 특징적인 검사 소견, 예컨대 상승된 혈액 요소 질소 (BUN) 및 크레아티닌, 또는 충분한 양의 소변 (예를 들어 성인에서 1일 당 400 mL 미만, 소아에서 0.5 mL/kg/h 미만, 또는 영아에서 1 mL/kg/h 미만) 을 생성하는 것에 대한 신장의 불능을 기초로 진단된다. 따라서, 본 발명의 방법은 대상체에서 이러한 파라미터 중 하나 이상을 측정 또는 검출하고, 하나 이상의 또는 측정된 파라미터가 양성이고 이에 따라 약 7 일 이내에 발현되는 신장 기능불량 (malfunction) 의 존재를 나타내는 경우, 급성 신장 손상을 진단하고 본원에 기재된 바와 같은 대상체에 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0271] 만성 신장 질환 (CKD) 은 일반적으로 천천히 발현되고, 초기에 환자는 약간의 증상을 나타낼 수 있다. CKD 는 비가역적 급성 질환 또는 질환 진행의 일부의 장기적인 결과일 수 있다. CKD 는 수많은 원인, 예컨대 진성 당뇨병, 장기간 비조절된 고혈압, 다낭성 신장 질환, 감염성 질환 예컨대 한타바이러스, 및 특정 유전적 소인 예를 들어, APOL1 유전자 변형을 갖는다. 본 발명의 방법은 CKD 를 갖는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0272] 일부 경우에, 신장 기능장애/부전에 관하여 환자 군(들) 을 나타내는 임상 기준은 하기와 같다:

[0273] 신장 기능장애/부전의 위험이 있는 환자: GFR 감소 >25%, 혈청 크레아티닌은 1.5 배 증가, 또는 소변 생산 6 시간 동안 <0.5 ml/kg/hr

[0274] 현재 신장 손상이 있는 환자: GFR 감소 >50%, 크레아티닌의 2 배 증가, 또는 소변 생산 12 시간 동안 <0.5 ml/kg/hr

[0275] 신장 부전이 있는 환자: GFR 감소 >75%, 크레아티닌 3 배 증가 또는 크레아티닌 >355 ㎛ol/l (>44 의 상승) (>4 mg/dl), 또는 24 시간 동안 0.3 ml/kg/hr 미만의 요배설량

[0276] 신장 기능의 상실이 있는 환자: 지속적 급성 신장 손상 (AKI) 또는 4 주 초과 동안 신장 기능의 완전한 상실

[0277] 말기 신장 질환: 3 개월 초과 동안 신장 기능의 완전한 상실.

[0278] 다양한 유형의 영상화에 사용된 조영 (contrast) 및 증강 (enhancing) 염료, 특히 요오드 함유 염료는, 또한 특히 노인, 당뇨병 환자, 이미 신장 손상의 일부 형체를 갖는 사람 등과 같은 민감한 모집단에서 신장 손상을 야기하는 것으로 공지되어 있다. 조영제-유도된 신장병은 예를 들어 X-선 또는 컴퓨터 단층 촬영 (CT) 스캔을 위한 염료의 투여에 뒤따른 25% 초과의 혈청 크레아티닌의 증가 또는 0.5 mg/dL 의 혈청 크레아티닌의 절대 증

가로서 정의된다. 요오드 함유 염료는 비제한적으로 이오헥솔 (iohexol), 이오딕사놀 (iodixanol) 및 이오베르솔 (ioversol), 뿐만 아니라 다른 이온성 요오드 염료 예컨대 디아트리조에이트 (Diatrizoate) (Hypaque 50), 메트리조에이트 (Metrizoate) (Isopaque 370), 및 이옥사글레이트 (Ioxaglate) (Hexabrix); 및 비이온성 조영제 예컨대 이오파미돌 (Iopamidol) (Isovue 370), 이오헥솔 (Iohexol) (Omnipaque 350), 이옥실란 (Ioxilan) (Oxilan 350), 이오프로미드 (Iopromide) (Ultravist 370), 및 이오딕사놀 (Iodixanol) (Visipaque 320) 을 포함한다. 본원에 기재된 조성물은 예를 들어 염료에 대한 노출에도 불구하고 정상 수준으로 신장 값을 유지하거나 염료 투여 이후 안전하고 정상적인 범위로 이러한 값을 되돌리는 것을 촉진하거나 가속화시키기 위해, 염료의 투여 이전에 및/또는 염료와 동시에 및/또는 염료 투여 이후에 투여되는 경우 상기 염료의 영향을 예방 또는 감소시킬 수 있다.

[0279] ***간 기능장애 및/또는 부전***

[0280] 본 개시의 예시적인 양상은 급성 간 부전, 특히 괴사에 의해 유발되는 급성 간 부전의 치료를 포함한다. 급성 간 부전은 사전에 알려진 간 질환이 없는 환자에서의 간세포 기능장애, 특히 응고장애 및 정신 상태 변화 (뇌병증) 의 급속한 발전을 수반한다. 이러한 병은, 통상적인 맥락이 간세포의 중증 손상 및/또는 대량 괴사, 예를 들어 간 세포의 80-90% 의 기능 손실인 다수의 병상을 포함한다. 간세포 기능의 소실은, 간 질환의 첫 번째 징후 (예컨대 황달) 직후 중증 합병증의 급속한 출현을 특징으로 하는 다장기 반응을 개시한다. 합병증에는, 예를 들어 혈액 내 혈청 알부민의 수준 및 프로트롬빈 시간으로 측정되는 바와 같은, 간 뇌병증 및 약화된 단백질 합성이 포함된다. 지금까지, 급성 간 부전에 대한 치료 옵션은 제한적이었으며, 간이 원래 손상으로부터 회복되기 시작한 후에도 갑자기 사망하는 경우가 종종 있다.

[0281] 급성 간 부전의 진단 (즉 본 발명의 방법의 시행으로부터 혜택을 얻을 수 있는, 급성 간 부전을 앓고 있는 대상의 식별) 은, 예를 들어 정신 상태 변화, 응고장애, 발병의 급속성 및 사전에 알려진 간 질환의 부재를 확립하기 위해, 일반적으로 신체 검사, 실험실 발견, 환자 이력, 과거 병력을 기반으로 한다. "급속" 의 정확한 정의는, 사용되는 특정 관례에 따라 달라진다. 첫 번째 간 증상의 발병에서 뇌병증의 발병까지의 시간을 기준으로, 상이한 하위구분이 존재한다. 하나의 스킴 (scheme) 은, 임의의 간 증상의 발병 26 주 내 뇌병증의 발전으로서, "급성 간 부전" 을 정의한다. 이는, 8 주 내 뇌병증의 발병이 요구되는 "전격 (fulminant) 간 부전" 과, 8 주 후 26 주 전 뇌병증의 발병으로 설명되는 "아전격 (subfulminant)" 으로 하위구분된다. 또 다른 스킴은, 7 일 내 발병으로서 "초급성" 간 부전, 7 내지 28 일 사이의 발병으로서 "급성" 간 부전, 및 28 일 내지 24 주 사이의 발병으로서 "아급성" 간 부전을 정의한다. 임의의 이러한 기준에 의해 급성 간 부전을 앓고 있는 것으로서 식별된 대상체는, 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0282] 일부 경우에, 간 기능장애/부전에 대한 환자 군은, 빌리루빈 하위 임계치가 >1.2 mg/dL, 예컨대 >1.9 mg/dL, 또는 >5.9 mg/dL 인 것을 특징으로 한다. 급성 간 부전은 다수의 잠재적인 원인을 가지고 있으며, 어느 이유에서든 급성 간 부전을 앓고 있는 것으로 식별된 대상체는 본원에 기재된 방법으로 치료될 수 있다. 가능한 원인에는 하기가 포함된다:

[0283] *아세트아미노펜 (APAP).* 너무 많은 아세트아미노펜 (파라세타몰, Tylenol® 등) 의 복용은, 미국에서 급성 간 부전의 가장 흔한 원인이다. 급성 간 부전은, 단일의 매우 많은 투약량의 APAP 를 한번에 복용하거나, 권장량 초과의 투약량을 수 일 동안 매일 복용한 경우, 발생할 수 있다. 만성 간 질환을 가진 사람들은, 노인, 아주 어린 층과 같이 특히 취약하다. 상기 대상체에서, APAP "과다복용" 은 만성 간 질환을 갖고 있지 않거나, 또는 노인이거나 아주 어리지 않은 사람에 대하여 안전하거나 정상 투약량이 될 수 있는 투약량일 수 있다. 본 개시의 이러한 양상은 하기에 상세하게 논의된다.

[0284] *처방 약제.* 항생제, 비(非)스테로이드성 항염증성 약물 및 항경련제를 비롯한 일부 처방 약제는, 급성 간 부전을 유발할 수 있다.

[0285] *허브 보충제.* 카바 (kava), 에페드라 (ephedra), 스컬캡 (skullcap) 및 페니로열 (pennyroyal) 을 비롯한 허브 약물 및 보충제는, 급성 간 부전과 관련이 있다.

[0286] *간염 및 기타 바이러스.* A 형 간염, B 형 간염 및 E 형 간염은, 급성 간 부전을 유발할 수 있다. 급성 간 부전을 유발할 수 있는 다른 바이러스에는, 엡스테인-바 (Epstein-Barr) 바이러스, 시토메갈로바이러스 및 헤르페스 단순 바이러스가 포함된다.

[0287] 독소. 급성 간 부전을 유발할 수 있는 독소에는, 때때로 식용 종으로 착각하게 되는, 독성 야생 버섯 아마

니타 팔로이데스 (*Amanita phalloides*) 가 포함된다.

[0288] *자가면역 질환.* 간 부전은, 면역계가 간 세포를 공격하여, 염증 및 손상을 유발하는 질환인, 자가면역 간염에 의해 유발될 수 있다.

[0289] *간 내 정맥의 질환.* 혈관 질환, 예컨대 버드-키아리 증후군 (Budd-Chiari syndrome) 은, 간의 정맥에서 혈관을 막아, 급성 간 부전을 유도할 수 있다.

[0290] *대사성 질환.* 희귀 대사성 질환, 예컨대 윌슨병 (Wilson's disease) 및 임신성 급성 지방간은, 급성 간 부전을 유발할 수 있다.

[0291] *암.* 간에서 시작한 암, 또는 체내 다른 위치에서 간으로 퍼지는 암은, 급성 간 부전을 유발할 수 있다.

[0292] *기타.* 기타 원인에는, 약제 (예를 들어 테트라시클린, 트로글리타존) 에 대한 특이체질 반응, 과도한 알코올 섭취 (중증 알코올성 간염), 라이 증후군 (Reye syndrome) (바이러스 감염이 있는 아동에서의 급성 간 부전, 예를 들어 아스피린이 역할을 할 수 있는 수두) 등이 포함된다. 급성 간 부전의 다수의 경우, 명백한 원인이 없다.

[0293] 또한, 간 독성의 다양한 증상은 완전히 진행된 ALF 의 발현 이전에, 본 개시의 방법 및 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물에 의해 예방 및/또는 치료될 수 있다. 예시적인 증상은 비제한적으로 하기를 포함한다: 뇌부종 및 뇌병증 (간 뇌병증, 혼수상태, 뇌 탈출 등을 유도할 수 있음); 응고장애 (예를 들어 프로트롬빈 시간의 연장, 혈소판 기능장애, 혈소판감소증, 뇌내출혈 등); 신부전 (예를 들어 급성 관상 괴사를 초래하는 APAP 과다복용과 같은 원시 발작, 또는 간질 증후군 또는 기능성 신부전을 야기하는 과혈류 순환에 의함); 염증 및 감염 (예를 들어 감염의 존재 또는 부재와 관계없이 패혈증 및 다장기 부전을 야기할 수 있는, 전신 염증성 증후군); 다양한 대사성 교란, 예컨대 저소듐혈증, 저혈당증, 저칼륨혈증, 저인산혈증, 대사성 알칼리증 및 락트산혈증 (아세트아미노펜 과다복용에서 주로 발생함); 혈류역학 및 심장-호흡기 절충 (예를 들어 저혈압, 조직 산소 섭취량 감소, 조직 저산소증 및 락트산혈증); 폐 합병증 (예를 들어 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS) (패혈증 유무에 관계없이), 폐 출혈, 흉수, 무기폐 및 폐내단락 등); 임신 후기 합병증, 여기서 ALF 의 조기 임상 징후에는, 쇠약, 식욕 감소, 농갈색 소변, 심한 황달, 메스꺼움, 구토 및 복부 팽만감 등이 포함됨.
이러한 증상 또는 병상 중 하나 이상을 나타내는 대상체는, 적어도 하나의 OCS 의 투여로부터 혜택을 얻을 수 있다.

[0294] *APAP 독성으로 인한 급성 간 부전*

[0295] 일부 양상에서, 본 개시는 APAP 연관된 독성 및 이와 관련된 증상 또는 이의 특징, 특히 상기 논의된 바와 같은 간 손상 또는 ALF 의 예방 및/또는 치료를 위한, 방법 및 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 제공한다. APAP 독성은 전세계적으로 중독의 가장 흔한 원인 중 하나이며, 미국 및 영국에서는, 급성 간 부전의 가장 흔한 원인이다. APAP 독성을 가진 다수의 개체는 과다복용 후 처음 24 시간 내에 전혀 증상이 없을 수 있다. 다른 이들은 초기에 막연한 복통 및 메스꺼움과 같은 특이하지 않은 불편사항을 가질 수 있다. 진행성 질환의 경우, 간 부전의 징후가 통상적으로 발현하며; 이에는, 낮은 혈당, 낮은 혈액 pH, 쉬운 출혈 및 간 뇌병증이 포함된다. 간에 대한 손상, 또는 간독성은, APAP 그 자체가 아니라, 이의 대사물 중 하나, N-아세틸-p-벤조퀴논이민 (NAPQI) (또한 N-아세틸이미도퀴논으로 공지됨) 에서 기인한다. NAPQI 는 간의 천연 항산화제 글루타티온을 고갈시키고, 간에서 세포를 직접 손상시켜, 간 부전을 야기한다. APAP 독성에 대한 위험 요인에는, 과도한 만성 알코올 섭취, 금식 또는 신경성 식욕부진, 및 특정 약물, 예컨대 이소니아지드의 사용이 포함된다.

[0296] ALF, 특히 APAP 독성과 관련된 간 기능장애 및/또는 급성 간 부전의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 이를 예방 또는 치료하는 방법이, 본 개시에 기재된다. 상기 방법은 APAP 독성을 예방 및/또는 치료하기 위해, 본원에 기재된 바와 같은 조성물을, APAP 의 투여 전, 및/또는 APAP 의 투여와 동시에, 및/또는 APAP 의 투여 후에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0297] ***췌장 기능장애 및 부전***

[0298] 췌장은, 척추동물의 소화계 및 내분비계에서 기능하는 선상 (glandular) 장기이다. 이는, 인슐린, 글루카곤, 소마토스타틴 및 췌장 폴리펩티드를 비롯한 몇몇의 중요한 호르몬을 생성하고, 또한 소장에서의 영양분의 흡수 및 소화를 돕는 소화 효소를 함유하는 췌장액을 분비한다. 췌장의 염증 (췌장염) 에는 몇몇의 원인이 있으며, 전형적으로 즉각적인 치료가 요구된다. 이는, 갑자기 시작되어 수 일 지속되는 급성, 또는 수년에 걸쳐 발생하는 만성일 수 있다 . 췌장염 사례의 80% 는 알코올 또는 담석에 의해 유발되고, 여기서 담석은 급성 췌장염의 단일의 가장 흔한 병인이며, 알코올은 만성 췌장염의 단일의 가장 흔한 병인이다. 중증 췌장염은 장기 부전, 괴사, 감염된 괴사, 가성낭종 및 농양과 관련이 있으며, 사망률은 약 2-9% 이고, 괴사가 발생한 경우에는 더 높다. 중증 췌장염은, 하기 중 적어도 3 가지가 참인 경우에 진단된다: 환자 연령이 55 세 초과임; 혈액 PO2 산소가 60mmHg 또는 7.9kP 미만임; 백혈구 > ㎕ (mcL) 당 15,000 WBC; 칼슘 < 2 mmol/L; 우레아 > 16 mmol/L; 락테이트 데히드로게나아제 (LDH) > 600iu/L; 아스파르테이트 트랜스아미나아제 (AST) > 200iu/L; 알부민 < 32g/L; 및 글루코오스 > 10 mmol/L.

[0299] 본 개시의 양상은 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의한 췌장 기능장애 및/또는 부전의 치료이다. 적합한 환자 또는 환자 모집단은, 상기 열거된 증상 또는 기준 중 적어도 하나를 나타내는 것으로서 숙련된 의료 종사자에 의해 확인된다.

[0300] ***심장 기능장애 및/또는 부전***

[0301] 만성 심부전 (CHF) 을 의미하는 것으로 종종 사용되는 심부전 (HF) 은, 심장이 신체의 필요량을 충족시키는 혈액 흐름을 유지시키도록 충분하게 펌핑할 수 없는 경우에 발생한다. 용어 울혈성 심부전 ((congestive heart failure, CHF) 또는 (congestive cardiac failure, CCF)) 은 종종 만성 심부전과 상호 교환적으로 사용된다. 증상에는, 통상적으로 호흡 곤란 (특히 운동 중, 누워있을 때, 및 밤에 수면 동안), 과도한 피로 및 다리가 붓는 것이 포함된다. 심부전의 통상적인 원인에는, 이전의 심근 경색 (심장 발작), 높은 혈압, 심방 세동, 판막 심장 질환 및 심근병증을 비롯한, 관상동맥 질환이 포함된다. 심부전은 심장 근육의 일부가 죽는 심근 경색, 및 혈액 흐름이 함께 중단되는 심장 정지와는 구별된다.

[0302] 심부전은 전형적으로 증상의 이력, 및 심장 초음파, 혈액 검사 및/또는 흉부 방사선 촬영에 의해 확인되는 신체 검사를 기반으로 진단된다. 심장 초음파는 초음파를 사용하여, 박출량 (stroke volume) (SV, 각각의 박동과 함께 심실을 나간 심장의 혈액량), 확장말기 용적 (EDV, 확장기 말기에서의 혈액의 총량), 및 EDV 에 대한 비율로의 SV (박출 분율 (EF) 로서 공지된 값임) 를 결정한다. 이들 중 하나 이상에 있어서의 비정상은 심장 기능장애 및/또는 부전을 나타내거나 이를 확인시켜 줄 수 있다. 심전도 (ECG/EKG) 는 부정맥, 허혈성 심장 질환, 우 및 좌 심실 비대, 및 전도 지연 또는 비정상 (예를 들어 좌측 속지 (left bundle branch) 차단) 의 존재를 식별하는데 사용된다. 이들 중 하나 이상에 있어서의 비정상은 또한 심장 기능장애 및/또는 부전을 나타내거나 이를 확인시켜 줄 수 있다. 심장 기능장애/부전을 진단하거나 이를 확인시켜 주는데 통상적으로 수행되는 혈액 검사에는, 전해질 (소듐, 칼륨), 신장 기능의 측정, 간 기능 검사, 갑상선 기능 검사, 완전한 혈구 수, 및 감염이 의심되는 경우에 종종 C-반응성 단백질이 포함된다. 이들 중 하나 이상에 있어서의 비정상은 또한 심장 기능장애 및/또는 부전의 존재를 나타내거나 이를 확인시켜 줄 수 있다. 상승된 B 형 소듐이뇨 펩티드 (BNP) 는 심부전의 지표가 되는 특정한 검사이다. 심근 경색이 의심되는 경우, 비제한적으로, 하기를 포함하는, 다양한 심장 마커가 검사될 수 있다: 트로포닌 크레아틴 키나아제 (CK)-MB (크레아틴 키나아제의 동형체); 락테이트 데히드로게나아제; 아스파르테이트 트랜스아미나아제 (AST) (또한 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제로서 언급됨); 미오글로빈; 허혈-개질된 알부민 (IMA); 전뇌 소듐이뇨 펩티드; 글리코겐 포스포릴라아제 동종효소 BB 등. 이들 중 하나 이상에 있어서의 비정상 수준 (통상적으로 비정상적으로 높은 수준) 은, 심장 기능장애 또는 부전의 치료를 필요로 하는 대상체를 식별하는 것으로서 간주된다.

[0303] 심부전은 또한 화학요법, 예를 들어 유방암과 같은 암의 치료로서 받은 화학요법의 부작용으로서 및/또는 후유증으로 발생할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 조성물을, 화학요법을 받고 있는 중이거나 이미 받았던 환자에게 투여하는 것은, 암 화학요법 동안 또는 후에, 심장 (및 다른 장기, 장기계, 조직 및 세포) 에 대한 원치 않는 손상을 방지할 수 있다. 다시 말해서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 화학요법의 유해한 영향을 위한 보호제로서 사용된다.

[0304] 심장 기능장애 또는 부전을 갖거나 의심되는 것으로 확인된 대상체는, 본원에서 기재된 조성물, 예를 들어 본원

에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것에 의해 치료되고, 상기 양은 심장 기능장애 또는 부전의 증상을 충분히 예방하거나, 심장 기능장애 또는 부전의 증상을 완화시키거나, 예를 들어 심장 기능을 정상으로 또는 거의 정상으로 적어도 일부 회복시키거나, 및/또는 환자의 심장 기능 및 건강의 추가 악화를 예방하기에 충분하다.

[0305] ***뇌 기능장애 및/또는 부전***

[0306] 뇌 기능장애 및/또는 부전 (즉 유기 뇌 증후군 "OBS") 은, 정신 질환 이외의 의학적 질환으로 인한 정신 기능 저하를 나타내는 일반적 용어이다. 원인에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다: 외상에 의해 유발되는 뇌 손상; 뇌로의 출혈 (뇌내출혈); 뇌 주변 공간으로의 출혈 (지주막하출혈); 뇌에 압력을 가하는 두개골 내부의 혈병 (경막하혈종); 뇌진탕; 다양한 호흡 병상, 예컨대 체내 낮은 산소 (저산소증) 및 체내 높은 이산화탄소 수준 (과탄산혈증); 다양한 심혈관 장애, 예를 들어 다수의 뇌졸중으로 인한 치매 또는 다발경색 치매, 심장 감염 (심장내막염, 심근염), 뇌졸중 (예를 들어 자발성 뇌졸중) 및 일시적 허혈성 발작 (TIA) 또는 소위 "미니뇌졸중"; 또는 다양한 퇴행성 장애, 예컨대 알츠하이머병, 크로이츠펠트-야콥병 (Creutzfeldt-Jacob disease), 미만성 루이소체 질환, 헌팅턴병 (Huntington disease), 다발성 경화증, 정상 압력 뇌수종, 파킨슨병 (Parkinson disease) 및 픽병 (Pick disease) 으로 인한 것; 대사성 원인, 예컨대 신장, 간 또는 갑상선 질환 및/또는 비타민 결핍 (B1, B12 또는 폴레이트) 으로 인한 치매; 뿐 아니라, 약물 및 알코올-관련 병상, 예를 들어 알코올 금단 상태, 약물 또는 알코올 사용 중독, 베르니케-코르샤코프 (Wernicke-Korsakoff) 증후군 (영양실조 또는 과도한 알코올 소비의 장기간 영향), 및 약물 (특히 수면 진정제 및 코르티코스테로이드) 의 금단; 및 갑작스런 발병 (급성) 또는 장기간 (만성) 감염, 예를 들어 패혈증, 뇌염, 뇌수막염, 프리온 감염 및 말기 매독; 뿐 아니라, 암 또는 암 치료의 합병증. OBS 의 증상에는, 동요, 착란 (confusion); 뇌 기능의 장기간 소실 (치매), 및 뇌 기능의 심각한 단기간 소실 (섬망) 이 포함될 뿐 아니라, 예를 들어 호흡을 제어하는 자율신경계에 영향을 미친다. OBS 의 존재의 진단 또는 확인은, 다양한 방법론, 예컨대 혈액 검사, 뇌파도 (EEG), 두부 CR 스캔, 두부 MRI 및/또는 요추 천자로 검출 또는 측정함으로써 결정되며, 정상 값은 전형적으로 하기 범위이다: 압력: 70 - 180 mmHg; 대뇌 척수액 (CSF) 외관: 맑음, 무색; CSF 총 단백질: 15 - 60 mg/100 mL; 감마 글로불린: 전체 단백질의 3 - 12%; CSF 글루코오스: 50 - 80 mg/100 mL (또는 혈당 수준의 2/3 초과); CSF 세포 수: 0 - 5 개의 백혈구 (모두 단핵), 및 적혈구 세포 없음; 및 CSF 클로라이드: 110 - 125 mEq/L.

[0307] 이러한 시험 또는 분석 또는 증상 중 하나 이상이 비정상인 경우, 대상체는 일반적으로 OBS 에 걸리기 쉽거나 이미 이를 앓고 있는 것으로 여겨진다. OBS (초기 단계 또는 진행 단계) 를 갖는 것으로 확인되거나 갖는 것으로 의심되는 대상체는, 본원에 기재된 적어도 하나의 OCS (예를 들어, 25HC3S) 를 포함하는 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 치료적 유효량의 투여에 의해 치료되고, 상기 양은 OBS 의 증상을 예방하거나, OBS 의 증상을 완화시키거나, 예를 들어 뇌 기능을 정상 또는 거의 정상으로 적어도 일부 회복시키고, 및/또는 환자의 뇌 기능 및 건강의 추가 악화를 예방하기에 충분하다.

[0308] ***외상으로 인한 장기 기능장애 및/또는 부전***

[0309] 일부 양상에서, 장기 기능장애/부전은 외상에서 기인한다. 외상성 손상의 예에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다: 차량 사고로 인한 부상; 총상 (사냥 관련 활동 중 우발적인 것, 및 범죄 행위 또는 전쟁과 관련된 바와 같이 의도적으로 가해지는 것 모두); 둔상 또는 둔기 손상, 예를 들어 충격, 손상 또는 물리적 공격 등에 의한, 예를 들어 신체 부분에 대한 물리적 외상과 같은 비(非)관통적 무딘 힘 외상. 둔상의 예에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다: 뇌진탕, 예를 들어 운동 선수 또는 사고, 낙상 등과 관련된 사람이 고통받는 뇌진탕, 및 낙하물 등과 같은 발사체와 직면한 결과로서 앓고 있는 둔상이 포함된다.

[0310] 상기 둔상에 걸리기 쉬운 개체 (예를 들어, 운동선수, 노인) 는, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 예방적 투여로부터 혜택을 얻을 수 있고, 둔상 예컨대 뇌진탕이 대상체에서 진단되는 경우, 대상체는 손상이 의심되거나 확인된 이후 가능한 한 빨리 투여함으로써 혜택을 얻을 것이다.

[0311] ***허혈에 의해 야기된 병상의 예방 및/또는 치료***

[0312] 허혈은 조직 또는 장기로의 혈액의 불충분한 공급을 나타내며, 이는 조직이 살아있도록 유지시키고 세포 대사에 필요한, 산소 및 글루코오스의 부족을 야기한다. 저산소증 (또한 저산소혈증 또는 무산소혈증으로 공지됨)은 허혈에 의해 유발되며, 신체 또는 신체의 영역에 적절한 산소 공급이 박탈된 상태를 나타낸다. 허혈은 허혈 연쇄반응으로서 공지된 과정에서 조직 손상을 초래한다. 손상은 주로 대사성 노폐물의 축적, 세포막 유지 불능, 미토콘드리아 손상, 및 세포 및 주변 조직으로의 자가분해성 단백질분해 효소의 궁극적 누출의 결과이다. 후속 염증은 또한 세포 및 조직을 손상시킨다. 즉각적인 개입이 없으면, 허혈은 조직 괴사로 빠르게 진행되고, 궁극적으로는, 예를 들어 장기 기능장애 또는 부전으로 이어질 수 있다.

[0313] 또한, 허혈성 조직에의 혈액 공급의 회복은 재관류 손상으로 공지된 부가적인 손상을 유발할 수 있다. 재관류 손상은 초기 허혈보다 더 심하게 손상될 수 있다. 혈액 흐름의 재도입은, 산소를 조직으로 되돌아오게 하여, 세포를 손상시키는 자유 라디칼 및 반응성 산소 종의 보다 많은 생성을 야기한다. 이는, 또한 보다 많은 칼슘 이온을 조직에 공급하여, 칼슘 과부하를 유발할 수 있으며, 잠재적으로 치명적인 심장 부정맥을 초래할 수 있고, 세포 자가 파괴를 촉진시킬 수 있다. 회복된 혈액 흐름은 또한 손상된 조직의 염증 반응을 과장시켜, 백혈구가 손상되었지만 여전히 살아있는 세포를 파괴시킬 수 있게 한다.

[0314] 본 개시는 허혈, 예컨대 허혈/재관류 손상의 유해한 효과 또는 결과를 이를 필요로 하는 대상체에서 예방 및/또는 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 방법은 일반적으로 허혈 및/또는 허혈/재관류의 증상을 예방 또는 치료하기에 충분한, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 또한, 허혈 및/또는 허혈/재관류를 경험하였거나, 경험하고 있거나 또는 경험하게 될 대상체를 식별 또는 진단하는 것을 포함할 수 있다. 허혈 및/또는 허혈/재관류는 질환 과정 (예를 들어 죽상동맥경화증, 혈병 등), 또는 사고 (예를 들어 동맥 또는 다른 혈액 도관의 절단)에서 기인할 수 있거나, 또는 예를 들어 신체의 한정된 또는 제한된 영역으로의 혈액 흐름을 일시적으로 중단하기 위해 일부 심장 또는 다른 수술 동안 발생하는 바와 같이 의도된 (계획된) 것일 수 있다.

[0315] 본원에 기재된 방법과 관련된 허혈의 유형에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다:

[0316] **심장 허혈**, 예를 들어 심장 근육 또는 심근이 불충분한 혈액 흐름을 받을 때 발생하는 심근 허혈. 이는 가장 흔하게는 관상동맥에서 콜레스테롤-풍부 플라크가 장기간 축적되는, 죽상동맥경화증에서 기인한다.

[0317] **장 허혈**: 대장 및 소장 모두 허혈성 손상에 의해 영향을 받을 수 있다. 대장의 허혈성 손상은 허혈성 장염, 및 또한 수술 및 유착 발생의 결과로서 공지된 염증성 과정을 초래할 수 있다. 소장의 허혈은 장간막 허혈로 불린다.

[0318] **뇌 허혈**은 뇌로의 불충분한 혈액 흐름이며, 이는 급성 (즉, 급속) 또는 만성 (즉, 장기간) 일 수 있다. 급성 허혈성 뇌졸중은 신속하게 치료되는 경우 되돌릴 수 있는, 신경학적 응급이다. 뇌의 만성 허혈은 혈관성 치매로 불리는 치매의 형태를 초래할 수 있다. 뇌에 영향을 미치는 허혈의 짧은 에피소드는, 일시적 허혈성 발작 (TIA)으로 불리며, 종종 잘못되게는 "미니뇌졸중"으로도 언급된다.

[0319] **사지 허혈**: 사지로의 혈액 흐름의 부족은 급성 사지 허혈을 초래한다.

[0320] **피부 허혈**은, 피부 층으로의 감소된 혈액 흐름을 나타내며, 이는 피부의 얼룩, 또는 고르지 않은 군데군데의 변색을 초래할 수 있고, 청색증, 또는 다른 병상, 예컨대 압박 궤양 (예를 들어 욕창성 궤양, 욕창 등)의 발병을 유도할 수 있다.

[0321] **가역성 허혈**은, 약제 또는 수술의 사용을 통해 되돌릴 수 있는, 특정 장기로의 혈액 흐름의 부족을 초래하는 병상을 나타낸다. 이는 가장 흔히는, 심장 근육으로의 방해된 혈액 흐름을 나타내지만, 뇌를 비롯한 신체의 임의의 장기를 막는 방해물을 나타낼 수 있다. 허혈이 가역성이 될 수 있는지 여부는, 기저 원인에 따라 달라질 것이다. 동맥에서의 플라크 축적, 약화된 동맥, 낮은 혈압, 혈병 및 비정상적 심장 리듬은 모두 가역성 허혈의 원인이 될 수 있다.

[0322] **정점 (apical) 허혈**은, 심장의 꼭대기 또는 하단 팁으로의 혈액 흐름의 부족을 나타낸다.

[0323] **장간막 허혈**은, 부적절한 혈액 공급으로 인해 발생하는 소장의 염증 및 손상을 나타낸다. 감소된 혈액 흐름의 원인에는, 전신 순환의 변화 (예를 들어 낮은 혈압) 또는 국소적 요인, 예컨대 혈관의 수축 또는 혈병이 포

함될 수 있다.

[0324] **다양한 장기의 허혈**, 비제한적으로, 간 (간 허혈), 신장, 창자 등을 포함한 장기의 허혈.

[0325] 허혈, 허혈/재관류는 또한 염증 및 장기 기능장애/부전과 인과 관계가 있을 수 있다. 예를 들어, 대뇌 (뇌) 허혈은, 전형적으로 사이토카인, 부착 분자, 및 프로스타노이드 및 산화질소를 비롯한 다른 염증성 매개체의 허혈-유도성 발현에 의해 개시되는, 현저한 염증성 반응을 동반한다. 상기 염증을 감쇠시키는 것을 목적으로 하는 개입은, 예를 들어 대뇌 허혈의 후기 동안 발생하는 뇌 손상의 진행을 감소시키는 것으로 공지되어 있다. 또한, 신장내 (신장) 부전 (ARF) 의 가장 흔한 원인은, 일시적 또는 장기간의 신장 저관류 (허혈) 이다.

[0326] 허혈의 영향이 본원에 기재된 바와 같이 치료 또는 예방될 수 있는 다른 유형의 허혈에는, 비제한적으로: 허혈성 뇌졸중, 소혈관 허혈, 허혈/재관류 손상 등이 포함된다.

[0327] 허혈의 진단은, 일반적으로 영향을 받는 특정 장기 또는 장기계 또는 조직 또는 세포에서의 기능불량 중 하나 이상의 증상을 식별함으로써 수행된다. 따라서, 증상에는 개별 장기의 기능장애/부전에 대하여 본원에 열거된 것들, 및 허혈 자체의 기록, 예컨대 환자의 이력을 표기하는 것 (예를 들어 그렇지 않으면 장기 또는 조직에 혈액을 공급하는 동맥의 공지된 폐색, 막힘 또는 절단, 상기와 같은 관찰과 일치하거나 이를 보여주는 영상 등) 이 포함된다.

[0328] 하나 이상의 적합한 시험 또는 분석 또는 증상이 비정상인 경우, 대상체는 일반적으로 허혈에 걸리기 쉽거나 이미 이를 앓고 있는 것으로 여겨진다. 허혈을 갖는 것으로 확인되거나 갖는 것으로 의심되는 (또는 예를 들어 수술 과정 동안 향후 계획된 허혈을 겪을 것으로 알려진) 대상체는, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 치료적 유효량의 투여에 의해 치료될 수 있고, 상기 양은 허혈 및/또는 허혈-재관류 손상의 증상을 예방시키거나, 허혈 및/또는 허혈-재관류 손상의 증상을 완화시키거나, 예를 들어 혈류가 재건될 때 장기 또는 조직 기능을 정상 또는 거의 정상으로 적어도 일부 회복시키거나, 및/또는 환자의 장기 또는 조직 기능 및 건강의 추가 악화를 예방하기에 충분하다.

[0329] **원치 않는 세포사의 효과의 예방 및/또는 치료**

[0330] 능동적인 조절된 세포사는 "프로그래밍된 세포사" 또는 "PCD" 로서 언급되며, 세포내 경로에 의해 매개되는 조절된 과정이다. PCD 는 일반적으로 유기체에 유익하지만, 신호전달의 이상 또는 세포에 대한 압도적인 스트레스의 존재는 바람직하지 않은 PCD 를 발생시킬 수 있다. PCD 의 형태에는, 세포 자살을 유도하는, 스트레스에 대응하여 제어된 세포내 신호전달의 개시인, 아폽토시스 (apoptosis); 및 예를 들어 아폽토시스 신호전달이 바이러스 또는 돌연변이와 같은 내인성 또는 외인성 인자에 의해 차단되는 경우, 아폽토시스에 대한 백업 (backup) 으로서 작용하는 PCD 의 형태인, 네크롭토시스 (necroptosis) 가 포함된다.

[0331] PCD 와 대조적으로, 괴사는, 살아있는 조직에서 세포의 유해한 조기 사멸을 초래하는, 비(非)조절된 수동적 세포사를 나타낸다. 괴사는 전형적으로 감염, 독소, 외상, 허혈 등과 같이, 세포 또는 조직에 대한 외부적 요인에 의해 유발된다. 이론에 구애됨 없이, 괴사는 세포막 완전성의 상실 및 세포사의 생성물의 세포내 공간으로의 비제어된 방출을 포함함으로써, 주변 조직에서 염증 반응을 개시하고, 이는 근처의 식균 세포가 식세포작용에 의해 죽은 세포를 찾아서 제거하는 것을 막는 것으로 알려져 있다. 괴사성 조직의 외과적 제거가 괴사의 확산을 막을 수 있지만, 일부 경우에, 예를 들어 내부 조직 또는 장기가 관련되는 경우, 외과적 개입은 불가능하거나 실행가능하지 않다. 따라서, 내부 장기의 괴사는 종종 위험하고 종종 치명적인 장기 기능장애 및/또는 부전을 유도한다.

[0332] 본 개시는 원치 않는 세포사, 특히 장기 기능장애 및/또는 장기 부전과 관련된 원치 않는 아폽토시스 및 괴사의 영향의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 이를 예방 및/또는 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 세포사는 원치 않는 PCD (예를 들어 원치 않는 또는 해로운 아폽토시스, 자가포식 또는 네크롭토시스), 또는 정의에 의해 원치 않는 괴사; 및/또는 이들의 조합과 관련이 있을 수 있거나 이에서 기인할 수 있다. 방법은 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 상기 양은 원치 않는 세포사가 발생하는 것을 예방하거나, 대상체에서 이미 발생된 원치 않는 세포사의 영향을 치료하기에 충분하다.

[0333] 아폽토시스를 통한 원치 않는 또는 해로운 세포사는, 예를 들어 허혈의 후유증 및 알츠하이머병에서 발생한다. 원치 않는 아폽토시스는 극도로 유해하며, 광범위한 조직 손상을 유발한다.

[0334] 본원에 기재된 방법에 의해 예방 및/또는 치료될 수 있는 괴사의 유형에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다:

[0335] **무균성 괴사**는, 통상적으로 외상성 고관절 탈구 후 대퇴골의 두부에서의, 감염이 없는 괴사이다.

[0336] **급성 관상 괴사**는, 통상적으로 신독성, 주요 수술 후 허혈, 외상 (크러시 (crush) 증후군), 중증 저혈량증, 패혈증 또는 화상에 대하여 이차적인, 관상 세포의 경미한 내지 중증의 손상 또는 괴사를 동반한 급성 신부전을 나타낸다.

[0337] **무혈관 괴사**는, 뼈에의 혈액 흐름의 일시적 또는 영구적 중단의 결과이다. 혈액의 부재는 뼈 조직을 죽게하여, 전체적인 뼈의 골절 또는 붕괴를 초래한다.

[0338] **발세르 (Balser) 지방 괴사**는, 지방 조직의 괴사의 산재성 패치 및 망낭염을 동반한 괴저성 췌장염이다.

[0339] **가교성 괴사**는, 아급성 간 괴사의 특징인 간세동이 (portal triad) 와 간 소엽의 인접한 중심 정맥을 가교하는 합류 괴사의 격막의 괴사이다.

[0340] **건락성 (Caseous) 또는 "치즈 (cheesy)" 괴사**는, 죽은 조직이 습하고 연한 습윤성 괴사와 대조적으로; 결핵 및 매독에서 가장 흔하게 보이는, 조직이 연하고 건조하며 코티지 치즈와 같은 (cottage cheese-like) 괴사이다.

[0341] **중추 괴사**는 간의 영향받은 뼈, 세포 또는 소엽의 중심부에 영향을 미치는 괴사이다.

[0342] **응고 괴사**는, 섬유성 경색이 형성되고, 세포의 원형질이 단백질 요소의 응고에 의해 고정 및 불투명해지고, 세포 외형이 장시간 동안 지속되는, 장기 또는 조직의 일부의 괴사를 나타낸다.

[0343] **액화 또는 액상화 괴사**는, 괴사성 물질이 연화되고 액화되는 것이다.

[0344] **수축대 괴사**는, 과수축된 근원섬유 및 수축대를 특징으로 하며, 죽어가는 세포로의 칼슘 유입에 의해 유발되는 미토콘드리아 손상이 수축된 상태에서 세포의 정지를 초래하는, 심장 병변을 나타낸다.

[0345] **지방 괴사**는, 통상적으로 급성 출혈성 췌장염에서 췌장 및 췌장주위 지방에 영향을 미치는, 지방 조직에서 중성 지방이 지방산 및 글리세롤로 분해되는 것이다.

[0346] **괴저성 괴사**는, 박테리아 작용과 조합된 허혈이 부패를 일으키는 원인이 되는 것이다. "괴저" 는 건식 괴저, 습식 괴저, 가스 괴저, 내부 괴저 및 괴사성 근막염을 포함한다.

[0347] **잇몸 괴사**는, 잇몸의 세포 및 다른 구조적 요소의 사멸 및 퇴화를 나타낸다 (예를 들어 괴사성 궤양성 치은염).

[0348] **치간 괴사**는, 돌기의 조직을 파괴하고, 치간 분화구를 형성하는 진행성 질환이다. 진행된 치간 괴사는 치주 부속장치의 소실을 야기한다.

[0349] **허혈성 괴사**는, 혈액 공급이 방해되어, 대사 유지에 필요한 물질에 대한 접근성을 조직에서 박탈함으로써 생기는, 조직의 사멸 및 붕괴를 나타낸다.

[0350] **황반 변성**: 황반 변성 (습식 및 건식 형태 모두) 는, 황반으로 공지된, 망막의 작은 중심 부분이, 악화되는 경우에 발생한다. 이러한 질환은 사람의 나이에 따라 발전하기 때문에, 종종 연령-관련 황반 변성 (AMD) 으로도 언급된다.

[0351] **거대 간 괴사**는, 또한 간독소 또는 약물 과민증에의 노출에서 기인할 수 있는 바이러스성 간염 (전격 간염) 의 희귀한 합병증인, 간의 거대하고 통상적으로 치명적인 괴사를 나타낸다.

[0352] **인 괴사**는, 인에의 노출로 인한 턱뼈의 괴사이다.

[0353] **산후 뇌하수체 괴사**는, 종종 분만 동안 쇼크 및 과도한 자궁 출혈과 관련이 있으며, 뇌하수체기능 저하증의 다양한 패턴을 유도하는, 산후 기간 동안 뇌하수체의 괴사를 나타낸다.

[0354] **방사선 괴사**는 방사선에 의해 유발되는 조직의 사멸이다.

[0355] **선택적 심근 세포 괴사**는, 근원섬유 퇴화를 나타낸다.

[0356] **젠커 (Zenker) 괴사**는, 줄무늬 근육의 유리질 퇴화 및 괴사를 나타낸다 (또한 젠커 퇴화로 불림).

[0357] 상기와 같은 원치 않는 또는 병리학적 세포사는, 세포사를 예방 또는 치료하고/하거나 인접한 세포로의 세포사

신호전달의 확산을 예방하기에 충분한 양으로의 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물과 영향받은 세포를 접촉시키는 것에 의해 예방 또는 치료될 수 있다. 치료를 위한 후보 세포, 또는 치료를 위한 후보 세포를 함유하는 장기는, 임의의 몇 가지 공지된 기술, 예를 들어 세포사의 명백한 영향 (조직 파괴, 액화, 악취 등) 의 관찰, 락테이트 데히드로게나아제 (LDH) 방출의 검출, 단층촬영 또는 핵 자기 공명과 같은 다양한 스캔, 원인성 박테리아의 존재 검출 (예를 들어 PCR 사용), 항체 사용 등에 의해 식별된다.

[0358] 패혈증 (염증성 반응 증후군, 또는 SIRS) 에 관련된 또는 이에 의해 야기된 증상의 예방 및/또는 치료

[0359] 패혈증은, 면역 반응을 촉발시키는 심각한 감염에 의해 유발되는, 잠재적으로 생명을 위협하는 전신 염증이다. 감염은, 전형적으로 박테리아에 의해 유발되는 것이지만, 또한 혈액, 요로, 폐, 피부 또는 다른 조직 내 진균, 바이러스 또는 기생충에 의한 것일 수도 있다. 불행하게도, 증상은 감염이 사라진 후에도 지속될 수 있다. 중증 패혈증은, 예를 들어 낮은 혈압, 높은 혈중 젖산 및/또는 낮은 소변 배출량에 의해 입증되는, 불량한 장기 기능 또는 불충분한 혈액 흐름을 유발하는 패혈증이다. 사실, 패혈증은 감염에서 다발성 장기 기능장애 증후군 (MODS) 에 이르는 연속 범위 내에 속하는 것으로 간주된다. 패혈증 쇼크는 합리적인 양의 정맥내 유체가 제공된 후 개선되지 않는, 패혈증으로 인한 낮은 혈압이다.

[0360] 지금까지, 패혈증은 전형적으로 종종 집중 치료 병동에서, 정맥내 유체 및 항생제를 이용하여 치료되었다. 다양한 약제 및 다른 개입이 사용될 수 있으며, 예를 들어 인공 호흡기, 투석 및 산소 포화도가 또한 사용될 수 있다. 결과는 사망 위험률에 따른 질환의 중증도에 따라 달라진다: 패혈증 30%, 중증 패혈증 50%, 패혈증 쇼크 80%. 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 패혈증을 예방 또는 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 예를 들어, 본 개시는 내독소혈증 및 패혈성 쇼크를 치료하는데 사용되는 카테콜아민에 의해 유도된 포유동물 내독소혈증 및 셉티세미아 및 신장 및 장간막 혈관수축의 치료를 포함한다. 용어 "내독소혈증" 은 혈류에서의 미생물 내독소의 존재를 나타낸다. 내독소혈증을 갖는 대상체는 일반적으로 또한 셉티세미아를 갖는다. 본 개시는 셉티세미아/내독소혈증의 치료 방법을 포함한다. 본 개시는 또한 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것에 의한 셉티세미아/내독소혈증에 의해 야기된 급성 신장 부전의 치료 방법을 포함한다.

[0361] 나아가, 본 개시는 패혈증/내독소혈증에 의해 유발되는 신장 혈관 수축을 치료하는 방법을 포함한다. 더 나아가, 본 개시는 카테콜아민-유도된 신장 및 장간막 혈관 수축을 감쇠시키는 방법을 제공한다. 나아가, 본 개시는 내독소 및/또는 혈관 수축제의 영향으로 인한 환자의 창자 및 신장에 대한 손상을 예방하는 방법을 포함한다. 패혈증은, 손상된 산소 소비를 야기하며, 패혈증-유도된 다발성 장기 부전을 야기할 수 있는, 미토콘드리아 기능장애와 관련이 있다. 이는 특히 패혈증 환자에서 조직 산소 장력이 상승된 경우에 해당하는데, 이는 산소를 사용하는 장기의 능력이 감소했다는 것을 시사한다. 미토콘드리아 산화적 인산화에 의한 ATP 생성이 총 산소 소비량의 90% 초과에 해당하기 때문에, 미토콘드리아 기능장애는, 패혈증에서 과도하게 생성되고 시험관내 미토콘드리아 호흡을 억제하는 것으로 공지된, 가능하게는 산화질소로 인한, 장기 부전을 직접 초래할 수 있다. 따라서, 본 개시의 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물은, 전신 염증성 반응-증후군 (SIRS) 에서의 장기 기능장애 및 부전, 패혈증, 중증 패혈증, 및 패혈성 쇼크 환자의 예방 방법에서 사용된다.

[0362] 상기 방법은, 예를 들어 패혈증의 적어도 하나의 증상, 예를 들어 비정상적 온도 (101 F (38.3 C) 초과 ("발열"), 또는 96.8 F (36 C) 미만의 체온), 심박수 증가, 호흡 속도 증가, 가능성 있는 또는 확인된 감염, 및 가능하게는 착란을 검출 또는 측정함으로써, 상기와 같은 치료를 필요로 하는 적합한 환자를 식별하는 것을 포함할 수 있다. 중증 패혈증을 앓는 환자는, 장기가 부전일 수 있다는 것을 의미하는, 하기 징후 및 증상 중 적어도 하나를 나타낸다: 유의하게 감소된 소변 배출량, 정신 상태의 갑작스러운 변화, 혈소판 수 감소, 호흡

곤란, 비정상 심장 펌핑 기능 및 복통. 패혈증 쇼크의 진단은, 일반적으로 중증 패혈증의 징후 및 증상을 관찰하는 것, 및 단순 체액 교체에 대하여 적절하게 반응하지 않은 극도로 낮은 혈압을 측정하는 것을 기반으로 한다. 일부 경우에, 대상체는 기침/가래/가슴 통증; 복통/팽창/설사; 가계성 감염; 심장내막염; 배뇨곤란; 경부 강직을 동반한 두통; 봉와지염/상처/관절 감염; 및/또는 임의의 감염에 대하여 양성인 미생물학을 기반으로 하는, 패혈증의 예방적 또는 치료적 치료를 위한 후보일 수 있다. 다른 경우, 대상체는, 패혈증의 진단, 및 하기로부터 선택되는 임의의 장기 기능장애의 적어도 하나의 임상 의심을 기반으로, 중증 패혈증의 OCS 를 이용한 예방적 또는 치료적 치료를 위한 후보일 수 있다: 수축기 혈압 <90/평균; <65 mm HG; 젖산 >2 mmol/L; 빌리루빈 >34 ㎛ol/L; 소변 배출량 2 h 동안 <0.5 mL/kg/h; 크레아티닌 >177 ㎛ol/L; 혈소판 $<100x10^9$/L; 및 SpO_2>90% (O_2 가 제공되지 않는 경우). 일부 경우에, 대상체는, 치료에 반응하지 않는 난치성 저혈압이 있고, 정맥내 전신 체액 투여 단독으로는 저혈압이 되는 것으로부터 환자의 혈압을 유지하는 것이 불충분한 경우, 패혈증 쇼크의 예방적 또는 치료적 치료를 위한 후보일 수 있다. 조기 패혈증, 중증 패혈증 또는 패혈증 쇼크의 진단을 받은 (이의 징후를 나타내는) 환자는, 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 이용한, 예를 들어 상기 조성물의 치료적 유효량의 투여에 의한 치료를 위한 후보이다. 투여되는 양은, 패혈증의 증상이 발전하거나 지속되는 것을 방지하거나, 또는 패혈증의 증상의 영향을 적어도 줄이는데 충분할 수 있다.

[0363] **고지혈증**

[0364] 일부 양상에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물에 의해 치료되는 대상체는, 높은 수준의 지질 즉 고지혈증의 증상을 갖고/갖거나 이로 진단된다. 고지혈증은 또한 상승되는 지질의 유형에 따라 분류되는데, 즉 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증 또는 조합된 고지혈증에서는 모두이다. 지단백질(a) 의 상승된 수준이 또한 포함된다. 고콜레스테롤혈증은 일반적으로 약 200 mg/dl 이상의 범위의 혈청 중 콜레스테롤 수준을 나타낸다. 고트리글리세리드혈증은 예를 들어 경계성 (dL 당 150 내지 199 mg), 또는 높음 (dL 당 200 내지 499 mg) 또는 매우 높음 (dL 당 500 mg 이상) 으로 특징지어진다. 이러한 병상, 이와 관련된 질환 또는 병상으로서 예를 들어 아테롬성 동맥경화증, 심장 질환, 뇌졸중, 알츠하이머병, 담석 질환, 담즙정체성 간 질환, 췌장염 등은 본원에 기재된 조성물에 의해 치료된다.

본원에 개시된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물은 대상체에서 콜레스테롤 및/또는 지질 수준을 낮추는데 사용된다. "콜레스테롤 수준을 낮추는" 은, 환자에서 유리 혈청 콜레스테롤의 수준이, 조성물의 투여 전 대상체에서의 콜레스테롤 수준과 비교하여, 적어도 약 10% 내지 30%, 및 바람직하게는 적어도 약 30 내지 50%, 및 더욱 바람직하게는 적어도 약 50 내지 70%, 및 가장 바람직하게는 적어도 약 70 내지 약 100% 또는 그 이상 감소되는 것을 의미한다. 대안적으로, 감소의 정도는, 화합물이 투여되지 않은 유사한 비(非)치료 대조군 집단과 비교하여 결정될 수 있다. 당업자는 상기와 같은 결정, 예를 들어 대조군의 사용, 또는 콜레스테롤 및/또는 지질을 낮추는 작용제의 투여 전후 혈중 콜레스테롤 수준의 측정에 익숙하다.

[0365] 일부 양상에서, 예방 또는 치료되는 질환 또는 병상은, 고지혈증에 의한 것이거나 또는 이에 의해 유발된다. "고지혈증" 은, 혈액 내 임의의 또는 모든 지질 및/또는 지질단백질의 비정상적으로 상승된 수준의 병상을 의미한다. 고지혈증은 원발성 및 속발성의 아형, 통상적으로 유전적 원인에 의한 원발성 고지혈증 (예컨대 수용체 단백질의 돌연변이), 당뇨병과 같은 다른 기저 원인에서 유발되는 속발성 고지혈증 모두를 포함한다. 대상체에서 상승되고, 본원에 기재된 치료에 의해 저하될 수 있는 지질 및 지질 복합체에는, 비제한적으로, 킬로미크론 (chylomicron), 초저밀도 지질단백질, 중간 밀도 지질단백질, 저밀도 지질단백질 (LDL) 및 고밀도 지질단백질 (HDL) 이 포함된다. 특히, 상승된 콜레스테롤 (고콜레스테롤혈증) 및 트리글리세리드 (고트리글리세리드혈증) 는, 죽상동맥경화증에 대한 영향으로 인해, 혈관 및 심혈관 질환에 대한 위험 요인이 되는 것으로 공지되어 있다. 지질 상승은 또한 대상체를 급성 췌장염과 같은 다른 병상에 대해 민감하게 만들 수 있다.

따라서, 본 개시의 방법은 또한 지질이 상승되었거나 상승된 지질과 관련된 병상의 치료 또는 예방 (예를 들어 예방적 치료) 에 사용될 수 있다. 상기와 같은 병상에는, 예를 들어 비제한적으로, 하기가 포함된다: 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, 지방간 (간 지방증), 대사성 증후군, 심혈관 질환, 관상동맥 심장 질환, 죽상동맥경화증 (즉 동맥경화증 혈관성 질환 또는 ASVD) 및 관련 질병, 급성 췌장염, 다양한 대사성 장애, 예컨대 인슐린 저항 증후군, 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 지방간 질환, 악액질, 비만, 동맥경화증, 뇌졸

중, 담석, 염증성 장질환, 유전된 대사성 장애, 예컨대 지질 저장 장애 등. 또한, 고지혈증과 관련된 다양한 병상은, 발행된 미국 특허 제 8,003,795 호 (Liu 등) 및 제 8,044,243 호 (Sharma 등) 에 기재되어 있으며, 이들 특허는 모두 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

[0366] 일부 양상에서, 예방 또는 치료되는 질환 및 병상에는, 염증, 및/또는 염증과 관련이 있거나, 이를 특징으로 하거나, 또는 이에 의해 유발되는 질환 및 병상이 포함된다. 이에는, 많은 인간 질환의 기초가 되는 많은 종류의 장애가 포함된다. 일부 구현예에서, 염증은, 예를 들어 감염, 손상 등에서 기인하는, 급성이다. 다른 구현예에서, 염증은 만성이다. 일부 구현예에서, 면역계는 알레르기 반응 및 일부 근병증 모두에서 볼 수 있는 바와 같은 염증성 장애와 관련이 있다. 하지만, 암, 죽상동맥경화증 및 허혈성 심장 질환 뿐 아니라, 하기 열거된 다른 것들을 포함하는, 염증 과정에서 병인학적 기원에 따른 다양한 비(非)면역 질환이, 또한 치료될 수 있다.

[0367] 적어도 하나의 OCS 를 사용하여 예방 또는 치료될 수 있는 비정상 염증과 관련된 장애의 예에는, 비제한적으로, 하기가 포함된다: 여드름, 천식, 다양한 자가면역 질환, 셀리악병 (Celiac disease), 만성 전립선염, 사구체신염, 다양한 과민증, 염증성 장질환, 골반 염증성 질환, 재관류 손상, 류마티스성 관절염, 유육종증, 이식 거부, 혈관염 및 간질성 방광염. 또한, 법적으로 처방된 및 불법 약물 모두의 사용 결과로서 발생하는 염증 장애 뿐 아니라, 부정적 인지 또는 이의 결과에 의해 촉발되는, 예를 들어 스트레스, 폭력 또는 박탈에 의해 유발되는 염증이 포함된다.

[0368] 하나의 양상에서, 예방 또는 치료되는 염증성 장애는, 염증을 촉발시키는 부적절한 면역 반응의 결과인, 알레르기 반응 (제 1 형 과민증) 이다. 통상적인 예는, 알레르겐 (allergen) 에 대한 피부 비만 세포에 의한 과민성 반응에 의해 유발되는, 고초열이다. 중증 염증성 반응은 아나필락시스 (anaphylaxis) 로서 공지된 전신 반응으로 성숙될 수 있다. 다른 과민증 반응 (제 2 형 및 제 3 형) 은, 항체 반응에 의해 매개되고, 주변 조직을 손상시키는 백혈구를 끌어당김으로써 염증을 유도하며, 또한 본원에 기재된 바와 같이 치료될 수 있다.

[0369] 다른 양상에서, 염증성 근병증이 예방 또는 치료된다. 상기와 같은 근병증은, 면역계가 부적절하게 근육 구성요소를 공격하여, 근육 염증의 징후를 유도하는 것에 의해 유발된다. 이는 전신성 경화증과 같은 다른 면역 장애와 함께 발생할 수 있으며, 이에는 피부근염, 다발근염 및 봉입체 근염이 포함된다.

[0370] 한 양상에서, 본 개시의 방법 및 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물은 비만과 관련된 전신 염증, 예컨대 대사 증후군 및 당뇨병 (예를 들어, 2형 성년 개시 당뇨병) 과 관련된 염증의 예방 또는 치료에 사용된다. 상기와 같은 염증에서, 관련된 과정은 조직 염증과 동일하지만, 전신 염증은 특정 조직에만 국한되는 것이 아니라, 내피 및 다른 장기계에도 관련이 있다. 전신 염증은 만성일 수 있으며, 하기를 포함하는 염증의 다수의 상승된 마커가 관찰되는, 비만에서 광범위하게 관찰된다: IL-6 (인터류킨-6), IL-8 (인터류킨-8), IL-18 (인터류킨-18), TNF-α (종양 괴사 인자-알파), CRP (C-반응성 단백질), 인슐린, 혈당 및 렙틴. 이러한 마커의 상승된 수준과 관련된 병상 또는 질환은, 본원에 기재된 바와 같이 예방 또는 치료될 수 있다. 일부 구현예에서, 염증은 TNF-α, IL-6 및 CRP 과 같은 사이토카인의 전신 농도에 있어서 2 내지 3 배 증가가 관찰되는, "저등급 만성 염증" 으로 분류될 수 있다. 허리 둘레는 또한 전신 염증성 반응과 유의한 상관관계가 있으며; 이러한 상관 관계에서 우세 인자는, 면역 세포가 박테리아 및 진균과 같은 감염원에 대한 지방 축적물을 "착각하는 (mistake)", 지방 과다에 의해 촉발되는 자가면역 반응에 의한 것이다. 전신 염증은 또한 과식에 의해 촉발될 수 있다. 포화 지방이 높은 식사 뿐 아니라 칼로리가 높은 식사는, 염증성 마커의 증가와 관련이 있으며, 과식이 만성인 경우 반응은 만성이 될 수 있다.

[0371] 본 개시의 방법의 실행은 일반적으로 높은 콜레스테롤 및/또는 지질과 관련된 병상을 앓고 있거나 병상의 발현 위험성이 있는 환자를 식별하고, 본 개시의 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을, 적절한 경로에 의해 허용가능한 형태로 투여하는 것을 포함할 것이다. 투여되는 정확한 투약량은 개별 환자의 연령, 성별, 중량 및 전체적인 건강 상태, 뿐만 아니라 질환의 정확한 병인에 따라 변화될 수 있다. 그러나, 일반적으로 포유 동물 (예를 들어, 인간) 에서의 투여의 경우, 24 hr 마다 약 0.1 내지 약 100 mg 이상의 화합물 / 체중 1 kg, 및 바람직하게는 24 hr 마다 약 0.1 내지 약 50 mg 의 화합물 / 체중 1 kg, 및 더 바람직하게는 24 hr 마다 약 0.1 내지 약 10 mg 의 화합물 / 체중 1 kg 범위의 투약량 (OCS 관련) 이 효과적이다.

[0372] **간 장애**

[0373] 간은 신체에서 지질 항상성의 유지를 담당하고, 본원에 기재된 조성물은 간 질환 및 간 자체의 손상 (예를 들어, NAFLD) 의 예방 및 치료, 및 과도하게 높은 수준의 순환 지질과 관련된 질환의 예방 및 치료, 즉 고지혈증 및 관련된 장애 예컨대 아테롬성 동맥경화증의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다. 일부 양상에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물에 의해 치료된 대상체는, 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD) 및/또는 비알코올성 지방간염 (NASH) 의 적어도 하나의 증상을 갖거나 이로 진단되었다.

[0374] 추가 양상에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물에 의해 치료된 대상체는, 간 장애, 예컨대 간염, 주로 다양한 바이러스에 의해 유발되지만, 또한 일부 독극물 (예를 들어 알코올) 에 의해 유발되는 간의 염증; 자가면역 (자가면역 간염) 또는 유전적 병상; 비알코올성 지방간 질환, 비만과 관련이 있고, 간 내 지방이 풍부한 것을 특징으로 하여, 간염, 즉 지방간염 및/또는 간경변을 유도할 수 있는 범위에 있는 질환; 간경변, 즉 사멸한 간 세포 (간 세포의 사멸은, 예를 들어 바이러스성 간염, 알코올 중독, 또는 다른 간-독성 화학물질과의 접촉에 의해 유발될 수 있음) 의 대체로 인한 간 내 섬유성 반흔 조직의 형성; 혈색소증, 체내 철의 축적을 야기하여, 결국 간 손상을 유도하는 유전적 질환; 간의 암 (예를 들어 원발성 간세포 암종 또는 담관암종, 및 통상적으로 위장관의 다른 부분으로터의 전이성 암); 윌슨병 (Wilson's disease), 신체가 구리를 보유하도록 하는 유전적 질환; 원발성 경화성 담관염, 자연적으로 자가면역 가능성이 있는 담관의 염증성 질환; 원발성 담즙성 간경변, 작은 담관의 자가면역 질환; 버드-키아리 (Budd-Chiari) 증후군 (간 정맥의 방해); 길버트 증후군 (Gilbert's syndrome), 인구의 약 5% 에서 발견되는 빌리루빈 대사의 유전적 장애; 글리코겐 저장 질환 유형 II; 뿐 아니라, 예를 들어 담즙성 폐쇄증, 알파-1 항트립신 결핍, 알라질 증후군, 및 진행성 가족성 간내 담즙정체증 등을 비롯한 다양한 소아 간 질환 중 적어도 하나의 증상을 갖고/갖거나 이를 갖는 것으로 진단되었다.

[0375] 다른 양상에서 본 개시는, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을, 간 세포 증식 및 간 조직 재생 중 적어도 하나를 필요로 하는 대상체에 투여하여, 대상체에서의 간 조직의 재생 또는 간 세포의 증식을 촉진하는 것을 포함하는, 대상체에서의 간 조직 재생 또는 간 세포 증식의 촉진 방법을 포함한다. 일부 양상에서, 투여는 대상체에서의 간 수술, 예를 들어 간 이식 수술 이전, 도중 또는 이후에 수행된다. 대상체는 또한 간경변, 간 손상 및 간염 중 적어도 하나를 가지고 있을 수 있다.

[0376] **렙틴 결핍증, 렙틴 내성 및 지질 저장 질환**

[0377] 본 개시는 또한 비정상적 지질 축적 (LA) 에 의해 특징지어지는 장애의 치료를 위한 조성물 및 그 방법을 제공한다. 기존의 비정상적인 유해한 지질의 침착물 (예를 들어, 간 또는 침착이 부적절한 다른 장기 또는 조직에서의 지질 소구체 (lipid globule)) 을 갖는 포유동물에 대한, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 투여는, 지질 침착물의 감소 또는 제거, 및 추가 지질 축적의 예방을 야기한다.

따라서, 투여는 비정상적 지질 침착을 예방하고, 치료가 시작될 때 잔존하는 지질 침착 (축적) 을 역전시킨다.

[0378] 상기와 같이 치료되는 장애는, "지질 축적 장애", "지질 침착 장애" 등으로 본원에서 언급되며, 비제한적으로, 하기가 포함된다:

[0379] I. 예를 들어, 하기로 인한, 렙틴 활성의 부족 또는 감쇠에서 기인한 장애:

[0380] i) 낮은 수준의 렙틴 생산, 또는 렙틴 결핍 (LD) 에서 나타나는 바와 같은 기능적이지 않거나 불량하게 기능적인 렙틴 분자의 생산을 야기하는, 유전적 돌연변이; 또는

[0381] ii) 예를 들어 렙틴 수용체의 유전적 돌연변이로 인한, 또는 렙틴 내성 (LR) 에서 나타나는 바와 같은

렙틴 결합에 대한 수용체 민감성의 획득된 상실로 인한, 렙틴 수용체의 기능에 있어서의 선천적인 또는 획득된 비정상 또는 결핍에 의해 야기되는, 렙틴 신호전달에 있어서의 결함; 및

[0382] II. 일반적으로 선천적인, 지질 저장 장애.

[0383] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "감쇠된 렙틴 활성" 은, 상기 i) 및 ii) 에서 특징지워지는 렙틴 결핍 (LD) 및 렙틴 내성 (LR) 을 포함한다. 유사하게, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "렙틴-결핍 관련 지질 축적" 은, 상기 i) 및 ii) 에서 특징지워지는 렙틴 결핍 (LD) 및 렙틴 내성 (LR) 과 관련된 지질 축적을 포함한다.

[0384] 따라서, 본원에 기재된 조성물 및 방법에 의해 치료되는 대상체는, 렙틴 결핍 및/또는 렙틴 내성 및/또는 지질 저장 질환 중 적어도 하나의 증상을 가질 수 있다. 이러한 대상체는, i) 낮은 수준의 렙틴 생산, 또는 렙틴 결핍 (LD) 에서 나타나는 바와 같은 기능적이지 않거나 불량하게 기능적인 렙틴 분자의 생산을 야기하는, 유전적 돌연변이 (예를 들어 렙틴을 인코딩하는 *LEP* 유전자의 돌연변이); 또는 ii) 예를 들어 렙틴 수용체의 유전적 돌연변이 (예를 들어 렙틴 수용체를 인코딩하는 Ob (lep) 유전자의 돌연변이) 또는 렙틴 내성 (LR) 에서 나타나는 바와 같은 렙틴 결합에 대한 수용체 민감성의 획득된 상실로 인한, 렙틴 수용체의 기능에 있어서의 선천적인 또는 획득된 비정상 또는 결핍에 의해 야기되는, 렙틴 신호전달에 있어서의 결함; 또는 iii) 선천적일 수 있는, 지질 저장 장애를, 가질 수도 갖지 않을 수도 있다. 지질 저장 장애에는, 예를 들어 중성 지질 저장 질환, 고세병 (Gaucher disease), 니만-픽병 (Niemann-Pick disease), 파브리병 (Fabry disease), 파아버병 (Farber's disease), 강글리오시드 축적증, 예컨대 GM1 강글리오시드 축적증 및 GM2 강글리오시드 축적증 (예를 들어 테이-삭스병 (Tay-Sachs disease) 및 샌드호프병 (Sandhoff disease), 크랩병 (Krabbe disease), 이염성 백질이영양증 (MLD, 유아 후기, 청소년 및 성인 MLD 포함), 및 산 리파아제 결핍 장애, 예컨대 울만병 (Wolman's disease) 및 콜레스테릴 에스테르 저장 질환이 포함된다.

[0385] 방법은 질환 또는 병상을 예방 또는 치료하는데 치료적으로 유효한, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 소정량 투여하는 것을 포함한다.

[0386] **피부 염증**

[0387] 다른 추가의 양상에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법으로 치료되는 대상체는, "염증성 피부 질환" 또는 "염증성 피부 장애" 로 진단받고/받거나 하나 이상의 피부 병변으로 고통받고 있다. 염증성 피부 질환은 전형적으로, 예를 들어 붉어진, 가려운, 건조한, 거친, 벗겨진, 염증이 생긴 및 따끔거리는 피부를 특징으로 하며, 피부는 또한 수포, 비늘같은 플라크 등을 나타낼 수 있다. 일부 양상에서, 염증성 피부 질환은 급성이고, 일반적으로 치료되지 않는 경우에도 수 일 또는 수 주 내 해결되며, 본 개시의 조성물 및 방법은 질환 해소 동안 증상을 완화 (예를 들어 가려움, 발적의 감소 등) 시키고/시키거나 증상의 소실을 촉진시킨다. 대안적으로, 일부 양상에서, 피부 염증성 질환/장애는 만성이며, 예를 들어 치료받지 않거나, 또는 통상적인 치료를 받더라도, 증상은 수 주, 수 개월 또는 수 년, 또는 심지어 무기한으로 계속된다. 일부 양상에서, 본 개시의 조성물 및 방법은, 질환이 지속되는 동안 만성 피부 염증의 증상을 완화 (예를 들어 피부의 가려움증, 발적, 갈라짐 및 벗겨짐 등의 감소) 시키고/시키거나 (경감을 제공함), 또한 그렇지 않은 경우 존재할 수 있는 증상을 부분적으로 또는 완전히 치유 (완전한 또는 거의 완전한 소실을 야기함) 한다.

[0388] "염증성 피부 질환" 은, 특정한, 공지된 또는 식별 가능한 병인학적 제제에의 노출에 의해 유발되는 질환 및 병상, 및 또한 그 원인이 잘 정의되지 않은 질환/병상, 예를 들어 면역 장애 또는 기능불량 (예를 들어 자가면역 반응), 스트레스, 미확인 알레르기, 유전적 소인 등에 의한 것 및/또는 하나 초과의 요인에 의한 것을 포함하는 것으로 의도된다.

[0389] 본원에 사용된 "피부 병변" 은, 가장 일반적으로 그 주위의 피부와 비교하여 비정상적 성장 또는 외관을 갖는 피부의 영역을 나타낸다. 예를 들어, 상기 피부의 영역은, 기저 조직을 노출시키는 외부 피부 층 (적어도 표피, 및 가능하게는 진피 및/또는 피하조직 (하피)) 중 하나 이상의 파열을 나타내는 것일 수 있다. 피부 병변에는, 예를 들어 피부 궤양, 즉 괴사성 염증성 조직의 탈리에 의해 생성된 피부 표면의 국소적 결함, 파괴 또는 굴착을 포함한다. 궤양은, 예를 들어 사실상 욕창성 궤양, 당뇨병성 궤양 (이는 흔히 발 궤양임) 등을 포함하는, 신경학적 또는 허혈성일 수 있다. 전형적으로 다리 또는 발의 정맥 및 동맥 궤양의 치료가, 또한 포함된다. 피부 병변에는, 또한 의도적 또는 우발적 파괴, 예를 들어 염증 또는 감염을 동반하거나 동반하

지 않는, 자상, 찰과상, 절개 등에 의해 유발되는 것들이 포함된다. 피부 병변은 또한 상처, 아물지 않은 상처 등을 나타낼 수 있다. 피부 병변의 기저 원인은, 염증, 감염 (예를 들어 바이러스성 또는 박테리아 감염), 신경병증, 허혈, 괴사 (예를 들어 당뇨병성 궤양에서 발생), 또는 이들 중 하나 이상의 조합일 수 있다.

또한, 많은 피부 질환은, 염증 및 하나 이상의 피부 병변 모두에 의해 유발되고/되거나 이를 특징으로 하며, 상기와 같은 모든 피부 질환 및/또는 병변, 또는 이의 증상은, 본원에 개시된 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0390] 의심을 피하기 위해, 피부 병변에는 피부 괴사가 포함된다. 따라서, 본원에 기재된 방법 및 기술은 피부 괴사를 치료 또는 예방적으로 치료하는데 적합하다.

[0391] 염증성 피부 질환/장애 (특히 만성 염증성 피부 질환) 에는, 비제한적으로, 예를 들어: 아토피 피부염, 모든 유형의 건선, 여드름, 어린선, 접촉성 피부염, 습진, 광피부증, 건성 피부 장애, 단순 포진, 대상포진 (shingles), 일광 화상 (예를 들어 중증 일광 화상) 등이 포함된다. 본원에서 건선에 대한 언급은, 달리 명시되지 않는 한, 모든 유형의 건선을 나타낸다.

[0392] 일부 양상에서, 치료되는 질환/병상은, 모든 유형의 건선, 예컨대 플라크 가소성, 적상, 농포성, 손발톱, 감광성 및 홍피성 건선을 포함하는 건선이다. 건선은 일반적으로 면역 장애로서 인식되고, 감염 (예를 들어 패혈증 인두염 또는 아구창), 스트레스, 피부에 대한 손상 (자상, 찰과상, 벌레 물림, 중증 일광 화상), 특정 약물 (리튬, 항말라리아제, 퀴니딘, 인도메타신 포함) 등과 같은 요인에 의해 유발되거나 이와 관련이 있을 수 있으며, 크론병 (Crohn's disease), 제 2 형 당뇨병, 심혈관 질환, 높은 혈압, 고콜레스테롤, 우울증, 궤양성 장염 등과 같은 다른 면역 병상와 동반이환일 수 있다. 임의의 이러한 원인, 또는 임의의 다른 원인 또는 비공지된 원인에 의한 건선은, 본원에 기재된 제형 및 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0393] 일부 양상에서, 치료되는 질환/병상은 습진이다. 습진은 가렵고 염증이 있는 피부 발진을 유발하는 각종 병상을 기재하는데 사용되는 일반적 용어이며, 초기에는 발적, 가려움, 미세한 구진 및 소포, 흐름, 흘러넘침 및 각질화로, 이후 벗겨짐, 태선화, 및 종종 착색으로 나타나는, 주로 표피와 관련된, 임의의 표재성 염증 과정을 나타낸다. 건조 습진, 포진성 습진, 화폐상 습진, 신경피부염, 건조성 습진 홍반 (가열된 방에서의 낮은 습도가 각질층으로부터의 과도한 수분 소실을 야기하는 경우, 주로 겨울 동안 발생하는, 피부의 건조한 벗겨짐, 미세 균열 및 가려움증) 및 아토피 피부염을 포함하는, 다양한 유형의 습진이 공지되어 있다.

[0394] 습진의 한 형태인 아토피 피부염은, 만성적인 염증이 있는 피부 및 때때로 견딜 수 없는 가려움을 특징으로 하는 비(非)전염성 장애이다. 아토피 피부염은, 천식 및 고초열과 같은 호흡계와 관련된, 종종 스트레스 및 알레르기 장애와 관련이 있는 광범위한 질환을 나타낸다. 아토피 피부염은 어느 연령에서나 나타날 수 있지만, 가장 흔하게는 아동 및 젊은 성인에게서 나타난다 (예를 들어 소아 습진). 피부가 흘러나오고 딱지가 앉게 되는 것이 특징인, 소아 습진은 얼굴 및 두피에서 가장 흔하게 발생한다. 하나의 양상에서, 아토피 피부염은, 예를 들어 알레르기 반응을 유발하는 제제에의 노출에 의해 유발되는 접촉성 알레르기 피부염이다. 아토피 피부염의 통상적인 유발 인자에는, 예를 들어 하기가 포함된다: 비누 및 가정용 세정제 (예를 들어 다용도 세정제, 식기용 세제, 세탁 세제, 창문 세정제, 가구 광택제, 배수구 세정제, 화장실용 소독제 등); 의류 (예를 들어 양모와 같은 거친 직물); 열; 라텍스와의 접촉; 화장품 및 화장품 성분 (예를 들어 아스코르브산, 파라벤 보존제, 및 알파 히드록시산, 예컨대 글리콜산, 말산 및 락트산); 포이즌 아이비 (poison ivy), 덩굴옻나무 (poison oak) 및 거양옻나무 (poison sumac) 와 같은 식물의 오일; 식품, 특히 산성 식품 또는 양념과의 접촉; 니켈, 장식용 보석, 시계 밴드, 지퍼 등의 통상적인 구성 요소; 자외선차단제 및 이의 성분, 예를 들어 파라아미노벤조산 (PABA)-기반 화학물질; 등.

[0395] 본 상세한 설명의 방법은, 질환 또는 병상을 예방 또는 치료하는데 치료적으로 유효한, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 소정량 투여하는 것을 포함한다.

[0396] **둘 이상의 질환/병상의 예방/치료**

[0397] 일부 양상에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법에 의해 치료된 대상체는 둘 이상의 별도의 조성물을 사용한 치료를 받고, 이들 각각은 적어도 하나의 OCS 를 포함하고 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물), 이

들 각각은 상이한 질환 또는 병상에 대하여 처방 또는 사용된다. 예를 들어, 고콜레스테롤을 치료하기 위해, OCS (예를 들어 미국 특허 제 8,399,441 호에 기재됨), 또는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 경구 투여량 형태를 복용하는 대상체는, 또한 본원에 기재된 바와 같은 상이한 조성물의 IV 제형, 또는 심지어 예를 들어 접촉성 피부염을 치료하기 위한 국소 제형과 같은 제 3 조성물을 이용하여, 상이한 장애, 예를 들어 APAP 과다복용으로 인한 급성 간 부전을 치료할 수 있다. 상이한 조성물은 상이한 특성을 가질 수 있으며, 예를 들어 형태가 상이할 수 있고 (예를 들어 정제 vs 액체 vs 크림), 방식 또는 전달이 상이할 수 있고 (예를 들어 경구 vs 정맥내 vs 국소), 조성물 중 OCS 및 다른 성분의 농도가 특정 질환 또는 병상에 맞게 상이할 수 있다. 권장되는 투약법 및 치료의 지속기간이 또한 상이할 수 있지만, 중첩될 수 있으며, 예를 들어 환자는 고콜레스테롤을 위한 경구 제제 (예를 들어 캡슐) 를 복용하는 동안 및/또는 APAP 과다복용으로 인한 ALF 를 치료하는 동안, 국소 크림을 이용하여 피부염을 치료할 수 있다. 고콜레스테롤을 위한 치료는 OCS 의 상대적으로 낮은 투여량을 이용한 수 년 동안의 1 일 1 정제의 투약을 포함할 수 있고; 피부염을 위한 치료는 증상이 사라질 때까지 매일 2 회 크림의 도포를 포함할 수 있고; APAP 과다복용으로 인한 급성 간 부전을 위한 치료는, 매우 높은 OCS 농도로의 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 다량의 투여, 및 1 또는 2 회 볼루스 (boluse) 로, 보다 적은 양 (예를 들어 5% 이하) 의 투여를 포함할 수 있다.

[0398] **조성물 투여의 상세한 설명**

[0399] 방법의 실행은 일반적으로 본원에 기재된 질환 또는 병상을 앓고 있거나 이를 발현할 위험이 있는 환자를 식별하고, 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 적절한 경로에 의해 투여하는 것을 포함한다. 투여되는 정확한 투여량은, 개별 환자의 연령, 성별, 체중 및 전반적인 건강 상태, 또는 환자가 받고 있는 다른 치료 뿐 아니라, 치료하고자 하는 질환 상태의 정도 또는 진행, 및 질환의 정확한 병인론에 따라 달라질 수 있다. 하지만, 일반적으로 포유류 (예를 들어 인간) 에서의 투여의 경우, 24 hr 마다 체중 1 kg 당 약 0.001 내지 약 100 mg 이상의 화합물, 및 바람직하게는 24 hr 마다 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 약 50 mg 의 화합물, 및 더욱 바람직하게는 24 hr 마다 체중 1 kg 당 약 0.1 내지 약 10 mg 의 화합물 범위로의, OCS 의 투약량을 달성하도록 충분한 조성물이 투여된다. 일일 투약량 (OCS 의 관점에서) 은, 일반적으로 1 일 마다 1 인당 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg 범위이다. 일부 양상에서, 투약량은 1 일 마다 1 인당 약 10 mg 내지 약 2000 mg, 또는 1 일 마다 1 인당 약 100 mg 내지 약 1000 mg 이다. 투약량은 투여 경로, 생체이용률, 및 투여되는 특정 제형 뿐 아니라, 예방 또는 치료하고자 하는 병의 성질에 따라 달라질 것이다.

[0400] 투여는 경구 또는 비경구 (정맥내, 근육내, 피하, 피내 주사, 복강내 주사 등 포함) 이거나, 또는 다른 경로 (예를 들어 경피, 설하, 직장 및 협측 전달, 에어로졸의 흡입, 질내, 비강내, 국소적, 점안액, 스프레이를 통해, 이온도입법, 광음향분광법-유도 약물 전달, 미세바늘 전달 등) 에 의해 이루어질 수 있다. 투여 경로는 전형적으로 치료되는 병상의 성질, 및 예를 들어 치료가 예방적인지 또는 존재하는 질환의 치유에 영향을 미치는 것을 목적으로 하는지에 따라 달라진다. 예를 들어 장기 기능장애가 발생하기 전 예방적 효과를 달성하기 위해서는, 특히 경구로 투여되는 OCS 의 우수한 생체이용률의 관점에서, 경구 투약이 충분할 수 있다. 나아가, 임의의 수단에 의한 화합물의 투여는, 단일 방식의 요법으로서, 또는 다른 요법 및 치료법, 예를 들어 수술, 다른 약제 (예를 들어 통증 약물 등), 기능식품, 식이 요법, 운동 등과 함께 수행될 수 있다. 일부 양상에서, 생성물은 정맥내 볼루스, 정맥내 주입 (약학적으로 적절한 희석제로 희석한 경우), 근육내, 피하 또는 경구 경로로 투여될 수 있는, 즉시 사용 가능한 생성물 용액을 포함한다.

[0401] 조성물이 투여되는 대상체는, 일반적으로 포유류, 주로 인간이지만, 항상 그러한 것은 아니다. 이러한 기술의 수의학적 응용은, 또한 예를 들어 반려 동물 (고양이, 개 등), 또는 가축 및 농장 동물, 말, 및 심지어 수의사의 보호 하에 있거나 특별한 가치가 있는 "야생" 동물, 예를 들어 동물 보호소 또는 동물원에 있는 재활중인 부상당한 동물 등에 대하여 고려된다.

[0402] 일부 양상에서, 상기 조성물은 대상체를 괴롭히는 병에 따라, 다양한 통증 완화 약물, 항관절염제, 다양한 화학요법제, 항생제, 다양한 정맥내 유체 (예를 들어 식염수, 글루코오스 등) 등과 같은 다른 치료법과 함께 투여된다. "~ 와 함께" 는, 하나 이상의 부가적인 작용제의 별도의 제제의 투여, 및 또한 본 개시의 조성물 중에 하나 이상의 부가적인 작용제를 포함시키는 것 모두를 나타낸다. 예를 들어, 장기간 복용되는 경우, 또는 특정 취약 군 (예를 들어 매우 어린 층, 노인 등) 이 복용하는 경우, 또는 과다용량이 섭취되는 경우 등에서, 모두 잠재적인 심각한 장기-손상 부작용을 갖는, 아스피린, 이부프로펜 및 아세트아미노펜은, 본원에 기재된 바와 같은 조성물에 포함시킴으로써 투여될 수 있다. 따라서, 적어도 하나의 OCS 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르

복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나, 및 상기 작용제 중 하나 이상을 포함하는 투여량 형태가 고려된다.

[0403] 본 개시의 화합물 (즉, 조성물), 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물의 투여는, 간헐적이거나, 점진적 또는 연속적, 일정한 또는 제어된 속도일 수 있다. 또한, 약학적 제형이 투여되는 하루 중 시간 및 1 일 당 횟수는, 달라질 수 있으며, 의사와 같은 숙련된 임상의에 의해 최적으로 결정된다. 예를 들어, APAP 과다복용의 치료의 경우, 화합물은, 예를 들어 장기 손상을 유발하는 작용제의 과다복용, 1 주 내, 예컨대 1 일 내, 12 시간 내, 4 시간 내, 1 시간 내 또는 10 분 내에 투여될 수 있다. 화합물은, 예를 들어 장기 부전 (예를 들어 의도적인 허혈/재관류를 포함하는 수술) 과 관련된 또는 관계가 있거나 또는 이를 유발할 수 있는 수술의, 수술 전 적어도 1 일 1 회 (예를 들어 매일 2 회), 수술 전 적어도 1 개월 또는 적어도 1 주 또는 적어도 1 일 동안, 또는 심지어 수술 동안 투여될 수 있다. 화합물은 또한 수술 후 적어도 1 일, 적어도 1 주 또는 적어도 1 개월 동안 적어도 매일 (예를 들어 매일 2 회) 투여될 수 있다. 예를 들어, 수술은 심장 수술 (예를 들어 관상동맥 우회술 (CABG)), 심혈관 수술, 심장-폐 이식, 폐 수술 (예를 들어 폐 색전증 수술), 심부정맥 혈전증 (DVT) 수술, 뇌 수술, 간 수술, 담관 수술, 신장 수술 (예를 들어 신장 결석 수술), 위장관 수술 (예를 들어 장, 장폐색, 게실염 또는 장 비틀림 수술) 또는 동맥류 수술일 수 있다. 일부 경우에, 치료되는 하나 이상의 장기가 간을 포함하는 경우, 투여는 14 일 이하, 예컨대 10 일 이하, 8 일 이하, 5 일 이하 또는 1 일 이하 동안 이루어질 수 있다.

[0404] 본 개시의 조성물 (제제), 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어 본원에 기재된 별도로 넘버링된 양상에 기재된 바와 같은, 적어도 하나의 OCS, 및 폴리알킬렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 폴리옥실글리세리드 중 적어도 하나를 포함하는 조성물은, 당업자에 공지된 많은 적합한 방법 중 어느 하나, 예컨대 비제한적으로, 경구로, 주사에 의해, 직장으로, 흡입에 의해, 질내로, 비강내로, 국소적으로, 안약으로서, 스프레이 등에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 일부 양상에서, 투여의 방식은, 경구, 주사 또는 정맥내에 의한다. 전형적으로, 경구 투여는 예방적으로 사용되는 경우, 예를 들어 그렇지 않은 경우 급성으로, 또는 예를 들어 수 주, 수 개월 또는 수 년의 장기간 동안, 장기-손상제를 복용하고/하거나 방사선과 같은 독성제에 노출된 환자에서 발생할 수 있는 장기 손상 (예를 들어 괴사 및/또는 아폽토시스에 의해 유발된 것) 을 예방하는데 특히 효과적이다. 손상이 이미 발생하였고, 특히 질환 증상이 이미 명백한 경우, 투여 경로는 조성물 중 활성제의 전달을 촉진시키기 위해 일반적으로 비경구 또는 정맥내이다.

[0405] 일부 경우에, 투여 방법은 친수성 폴리머를 포함하는 비히클에 현탁된 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자를 포함하는 현탁액을 주사하는 것을 포함한다.

[0406] 일부 경우에, 현탁액의 제조 방법은, 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자와 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜을 포함하는 비히클을 혼합하여 현탁액을 형성하는 것을 포함한다. 다른 경우에, 현탁액의 제조 방법은 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자와 적어도 하나의 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 비히클을 혼합하여, 현탁액을 형성하는 것을 포함한다. 다른 경우에, 현탁액의 제조 방법은 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 포함하는 입자와 적어도 하나의 폴리옥실글리세리드를 포함하는 비히클을 혼합하여, 현탁액을 형성하는 것을 포함한다.

[0407] 일부 양상에서, 혼합은 수동 진탕을 포함한다. 일부 양상에서, 혼합은 초음파처리를 포함한다. 다른 양상에서, 혼합은 플랫 베드 진탕기에서의 진탕을 포함한다.

[0408] 일부 양상에서, 제조 방법은 현탁액의 균질화를 포함한다.

[0409] 일부 경우에서, 제조 방법은 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트를 제트 밀링하여 입자를 형성하는 것을 포함한다.

[0410] 일부 양상에서, 제조 방법은 하나 이상의 산소화 콜레스테롤 술페이트를 체질하여, 혼합을 위한 입자를 선택하는 것을 포함한다.

[0411] 일부 양상에서, 제조 방법은 혼합 이전에 입자를 멸균시키는 것을 포함한다. 일부 경우에, 제조 방법은 혼합 이전에 입자를 오토클레이브하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 제조 방법은 혼합 이전에 입자를 감마선 조사하는 것을 포함한다.

[0412] 본 개시는 하기 실시예에 의해 추가로 설명될 것이다. 이러한 실시예는 비제한적이고, 본 개시의 범위를 제한하지 않는다. 달리 나타내지 않는 한, 실시예에 나타낸 모든 백분율, 부 등은 중량에 의한다.

[0413] **실시예**

[0414] **실시예 1 (입자 제조)**

[0415] **배경**

[0416] 입자 크기 분석을 위해, 2 개의 로트의 25HC3S 소듐 염 (로트# A 및 로트# B) 을 먼저 20 메쉬 또는 35 메쉬 스테인레스강 체를 통해 통과시켰다. 입자 크기를 제트 밀링에 의해 추가 감소시키고, 또다시 분석하였다. 모든 입자 크기 분석은, Malvern Mastersizer 2000 을 사용하여 측정하였다.

[0417] **장비**

[0418] 모든 제트-밀링을 위해 Fluid Energy Model 00 Jet-O-Mizer 를 사용하였다. Hydro 2000S 분산 셀 (dispersion cell) 이 장착된 Malvern Mastersizer 2000 을 입자 크기 분석을 위해 사용하였다.

[0419] **방법**

[0420] **(a) 25HC3S 에 대한 입자 크기 감소 조건**

25HC3S 의 로트#	배치 크기 (g)	입자 크기 감소 방법	공급 속도 (g/min)
A	0.2569	스테인레스강 스패출러를 사용해 수동으로 35 메시 스크린을 통해 가압됨	NA
	3.0504	스테인레스강 스패출러를 사용해 수동으로 20 메시 스크린을 통해 가압됨	NA
	5.999	20 메시 스크린을 통해 통과됨, 이후 제트 밀링-제 1 패스	제어되지 않음
		20 메시 스크린을 통해 통과됨, 이후 제트 밀링-제 2 패스	
		20 메시 스크린을 통해 통과됨, 이후 제트 밀링-제 3 패스	
B	NA	20 메시 스크린을 통해 통과됨	NA
	4.396	20 메시 스크린을 통해 통과됨, 제트 밀링, 제 1 패스 (제 1 샘플)	제어되지 않음
		20 메시 스크린을 통해 통과됨, 제트 밀링, 제 2 패스	
		20 메시 스크린을 통해 통과됨, 제트 밀링, 제 3 패스	
	6.000	20 메시 스크린을 통해 통과됨, 제트 밀링, 제 1 패스 (제 2 샘플)	1

[0421]

[0422] **(b) 입자 크기 분석용 샘플 제조:**

[0423] 약 60 mg의 API 를 4 mL 스크류 캡 바이알에 칭량하고, 1 mL 물, USP 를 바이알에 첨가하였다. 샘플을 2 번 15 회 수동으로 진탕시켜, 균질한 현탁액을 형성하였다. 약 0.21 내지 0.35 mL의 현탁액 또는 페이스트 (로트# B 는 하나의 샘플 분석 이후 페이스트를 형성함) 를 분석을 위해 분산 셀에 첨가하였고, 결과로서 5-15% 의 범위의 차폐 (obscuration) 가 있었다. 각각의 단일 샘플 제조로부터 2중 샘플을 분석하였다.

[0424] **(c) 입자 크기 분석 파라미터**

[0425] 입자 굴절률은 1.53 인 것으로 추정되었고 (굴절계에 의해 측정되지 않음), 입자 흡수 지수는 0.01 이었다.

[0426] 분산제 (물, USP, 25HC3S 로 예비포화됨) 굴절률은 1.33 이었다.

[0427] 펌프 조건: Hydro 2000S 분산 셀에 현탁액을 첨가한 이후, 샘플을 3000 rpm 으로 펌핑하고, 2 min 동안 100 % 에서 초음파처리하고, 이후 입자 크기 측정 이전에 3 min 동안만 펌핑하였다. 측정 전반에 걸쳐 펌프 속도는 초음파처리 없이 3000 rpm 이었다.

[0428] 측정 통합 시간 (measurement integration time) 은 20,000 ms 이었고; 각각의 샘플에 대한 측정 횟수는, 두 측정 사이에 20 초 지연과 함께 5 회였다.

[0429] 분석 모델: 범용

[0430] **결과 및 논의**

[0431] 25HC3S (로트# A 및 로트# B) 에 대한 입자 크기는 표 A 에 요약되어 있다. 표 A 에서 나타낸 바와 같이, 제트 밀링-제 1 패스 (5.180 ㎛) 와 제트 밀링-제 3 패스 (2.755 ㎛) 사이에서 25HC3S 로트# A 에 대하여, d(0.9) (샘플의 90 % 가 이러한 크기 미만인 입자의 크기) 의 유의한 차이가 없다. 또한 25HC3S 로트# B 에 대하여 제트 밀링-제 1 패스 (22.07 ㎛) 와 제트 밀링-제 3 패스 (16.17 ㎛) 의 사이에서 d (0.9) 의 유의한 차이가 없다. 로트# B, 제트-밀링된-제 1 패스에 대하여 조절되지 않은 공급 속도를 사용했을 때 16.17 ㎛ 의 d (0.9) 와 비교하여, 1 g/min 의 공급속도를 사용했을 때 d (0.9) 는 9.09 ㎛ 이다.

[0432] **표 A.** Hydro 2000S 분산 셀이 장착된 Malvern Mastersizer 2000 에 의한 25HC3S (로트# A 및 로트# B) 의 입자 크기 분석[1, 2] 에 관한 요약 표

분석 이전 입자 크기 감소	로트# A			로트# B		
	d (0.1) [3]	d (0.5) [3]	d (0.9) [3]	d (0.1) [3]	d (0.5) [3]	d (0.9) [3]
	(μm)			(μm)		
스테인레스강 스패출러를 사용해 35 메시 체를 통해 가압	2.536	7.147	22.195	이용가능한 No 35 메시 물질		
스테인레스강 스패출러를 사용해 20 메시 체를 통해 가압	2.268	6.324	18.712	4.132	15.439	43.740
	2.474	6.905	20.290	4.947	21.437	68.250
스테인레스강 스패출러를 사용해 20 메시 체를 통해 가압 이후 제트 밀링 제 1 패스	0.705	2.091	5.180	2.148	6.858	29.028
				1.822	5.126	22.070 (제 1 밀링 샘플)
스테인레스강 스패출러를 사용해 20 메시 체를 통해 가압 이후 제트 밀링 제 2 패스	0.384	1.214	4.026	1.431	4.192	15.878
	0.496	1.320	4.035	1.109	3.920	13.196[4]
스테인레스강 스패출러를 사용해 20 메시 체를 통해 가압 이후 제트 밀링 제 3 패스	0.137	0.664	2.896	0.976	4.251	16.170
	0.120	0.580	2.755	0.651	2.329	47.759[4] (공기 버블이 가능하게는 높은 값을 야기함)
스테인레스강 스패출러를 사용해 20 메시 체를 통해 가압 이후 제트 밀링 제 1 패스	ND			1.253	3.172	9.090 (제 2 밀링 샘플)

[0433]

[1] 샘플 준비: ~ 60 mg 의 25HC3S 를 함유하는 4 mL 바이알에 H_2O (1 mL) 을 첨가함. 현탁액을 분석 이전에 2 번 15 회 수동으로 진탕시킴 .

[2] 샘플 크기: H_2O 중 ~ 60 mg/mL 의 샘플 농도를 갖는 0.21-0.35 mL 의 25HC3S
분산제는 굴절률 (RI)=1.33 을 갖는 물임. 입자는 굴절률 (RI)=1.53 을 갖는 25HC3S 임, 입자 흡수 지수는 0.01 로 설정됨.
샘플 분석: 2 min 동안 100 % 에서 초음파처리와 함께 3000 rpm 으로 펌핑, 이후 측정 이전에 2 min 동안 초음파처리 없이 3000 rpm 으로 펌핑. 측정 동안, 초음파처리 없이 3000 rpm 으로 펌핑만을 사용함. 분석 모델: 일반적 목적.

[3] 각 측정에 대해 20 초로의 5 회 연속 측정값의 평균.

[4] 샘플은 걸쭉한 페이스트를 형성함.

[0434]

[0435] **실시예 2A (현탁액 제조)**

[0436] **도입**

[0437] 본 실시예는 25HC3S 소듐 염 현탁액 제형의 개발에 있어서 총 19 개의 연구를 포함한다. 25HC3S 는 다양한 수용액 및 FDA 승인된 유기 용매 또는 오일 중의 낮은 용해도를 나타낸다. 따라서, 현탁액 제형은 25HC3S 를 위한 투약 형태로서, 예를 들어 피하 주사용으로 선택되었다.

[0438] 2 개 로트의 25HC3S 소듐 염 (로트# A 및 로트# B) 을 사용하였다. 로트# B 를 20 메시 스크린을 통해 분쇄하였다. 약물 물질은 바로 사용하거나, 연구를 위한 현탁액의 제조 전에 추가 제트-밀링하였다. 25HC3S 소듐 염 (로트# C) 의 제 3 로트를 먼저 제트-밀링한 후, 바로 사용하거나 연구 전에 20 메시 스크린을 통해 추가 통과시켰다. 10 개 초과의 비히클을 스크리닝하였다. 4 가지 혼합 방법을 평가하였다: 수동 진탕 (혼합 방법 1), 수동 진탕 이후 초음파처리 (혼합 방법 2), 및 초음파 탐침 (sonic probe) 을 사용한 균질화 (혼합 방법 3), 뿐만 아니라 플랫 베드 진탕기 (flat bed shaker) 에서 수평으로 기계적 진탕 (혼합 방법 4). 연구 # 1 내지 13 은 비히클 스크리닝, 혼합 방법 및 주사능 평가를 조합하였다. 주사능에 대한 약물 농도의 효과를 평가하였다 (연구# 10 및 11).

[0439] 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.15 % L-메티오닌과 함께 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 및 0.7% NaCl (L-메티오닌을 갖는 비히클 PEG 3350) 중의 25HC3S 를 초기에 연구# 1-11 을 기초로 하는 바람직한 현탁액 제형으로서 선택하였다. 실온에서 수 개월 동안의 저장 이후, 바람직한 현탁액 제형은 L-메티오닌의 열화로 인할 수 있는 황-유사 (sulfur-like) 악취를 생성하였다. L-메티오닌을 항산화제로서 초기에 첨가하였다. 과산화수소를 갖는 25HC3S 현탁액 제형에 대한 스트레스 연구는, 산화적 열화가 25HC3S 에 대하여 발생하지 않았음을 나타내었다. 따라서, 바람직한 현탁액 제형으로부터 L-메티오닌을 제거하였다. 비히클 PEG 3350 (L-메티오닌 없음) 중 25HC3S 을 추가 주사능 연구 (연구# 12 및 13) 에 사용하였다.

[0440] HPLC 분석에 의해 10 내지 25 mg/mL 으로 25HC3S 바람직한 현탁액 제형 (L-메티오닌을 가짐) 에 관하여, 연구 #14-16 는 균질성을 평가하였고, 연구 #17 은 안정성을 평가하였다. HPLC 기술은 용해도 샘플 중 25HC3S 의 농도를 측정하기 위한 역상 HPLC 를 포함하였다.

[0441] 25 mg/mL 으로의 25HC3S 바람직한 현탁액 제형 (L-메티오닌 없음) 은 NaCl 을 0.7% 로부터 0.75% 로 증가시킴으로써 등장성 조건 (약 300 mmole/kg 의 삼투질농도) 을 만족시키기 위해 추가로 향상되었다 (연구 #18).

[0442] 향상된 현탁액 제형의 최종 조성은 10 mM 포스페이트 수성 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 및 0.75% NaCl 중 25 mg/mL 로의 25HC3S 이었다. 제트-밀링된 약물을 사용해 혼합 방법 4 (45 분 동안 200 rpm 에서 플랫-베드 진탕기에서의 진탕함) 에 의해 현탁액을 제조하였다. 최종 향상된 제형에 대한 삼투질농도는 321 mmole/kg 이었다 (연구 #18). 균질성은 89.3-105.9% 라벨 강도 (label strength) 의 범위였다 (연구# 19). 이러한 현탁액 제형을 이하 나타낸 실시예 3 의 마우스에 대한 랫트 이미퀴모드-유도된 건선-유사 염증 연구에 사용하였다.

[0443] **실험**

[0444] **(A) 물질:**

[0445] <u>활성 약학적 성분 (25HC3S)</u>: 후속적인 제트 밀링과 함께 또는 없이, 스테인레스강 스패출러를 사용하여 20 메시 스크린을 통해 로트# A 를 분쇄하였다. 로트# C 를 제트-밀링하고, 이후 20 메시 스크린에 통과시키거나 통과시키지 않았다.

[0446] <u>불활성 성분</u>:

[0447] 현탁액 비히클을 위한 불활성 성분

명칭/등급	기능	공급사 또는 제조사
PEG 3350/NF	용해도 향상제 또는 습윤제	Spectrum
Plasdone C17	용해도 향상제 또는 습윤제	Ashland
Tween 80 (폴리소르베이트 80)/NF	계면활성제	Spectrum
L-메티오닌/USP	항산화제	Sigma Aldrich JT baker
만니톨/USP	삼투질농도 조절	Spectrum VG0692
소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 (NaCMC)	점도 향상제 증점제	Spectrum
소듐 포스페이트, 1 염기 일수화물/USP	pH 조절용 완충제	Spectrum
소듐 포스페이트, 2 염기, 무수물/USP	pH 조절용 완충제	JT Baker
소듐 클로라이드 (NaCl)/ACS	삼투질농도 조절	BDH
물 (H_2O)/USP	용매	Durect
참기름, NF	용매	Spectrum
프로필렌 글리콜 (PG)/USP	용매	Sigma Aldrich
벤질 벤조에이트 (BB)/USP	용매	Spectrum
벤질 알코올 (BA)/NF	용매	Spectrum

[0448]

[0449] **(B) 장비 및 용품**

[0450] 장비:

[0451] 제트 밀: Fluid Energy Model 00 Jet Mill

[0452] 초음파발생장치: Branson, 모델 8510

[0453] 균질화기: 5x95 mm 플랫 탐침에 부착된 PowerGen 1000

[0454] 플랫 베드 진탕기: IKA 디지털 진탕기, 모델 HS501

[0455] 증기압 삼투압계: Vapor® 증기압 삼투압계, 모델 5520 (Wescor, Inc.)

[0456] HPLC 시스템: Agilent 1100 HPLC 시스템

[0457] 용품

[0458] 주사기: 1 mL BD 주사기 (루어 락 (luer lok) 팁), 레퍼런스 번호: 309628

[0459] 주사능 연구를 위한 바늘: 이하 열거됨

공급사	바늘의 게이지 및 길이
Terumo	UTW*, 20G1”
	UTW, 21G1”
	UTW, 22G1”
	UTW, 25G5/8”
BD	27G1/2” 바늘에 부착된 투베르쿨린 주사기
	21G1”
	22G1”
	20G1.5”
	21G1.5”
Excel	23G1”

[0460] *UTW = 초박벽

[0461] **(C) 현탁액 제형 제조**

[0462] 주사능 연구 (연구 # 1-11) 를 위한 예비 현탁액 제형 제조

[0463] 약 10 내지 100 mg 의 각각의 25HC3S 를 2 mL 바이알에 칭량한다. 각각의 바이알에, 1 mL 의 비히클을 첨가한다. 총 3 개의 혼합 방법을 사용하여, 현탁액을 제조하였다. 혼합 방법 1: 각각의 바이알을 15 내지 45 회 수동으로 진탕시켰다. 1 분 동안 실온 (RT) 에서 저장한 이후 침강을 위해 시각적으로 현탁액을 점검하였다. 주사능 연구를 위해 현탁액을 초음파처리 없이 수동으로 15 회 재진탕시켰다. 혼합 방법 2: 각각의 바이알을 수동으로 30 회 진탕시키고, 이후 주사능 연구를 위해 3 또는 6 분 동안 초음파처리하였다. 혼합 방법 3: 주사능 연구 # 7, 10 및 11 을 위해 30 또는 60 초 동안 4 의 속도 설정에서 5x95 mm 플랫 탐침에 부착된 PowerGen1000 균질화기로 각각의 바이알을 균질화하였다. 총 11 개의 연구를 수행하였다.

[0464] 주사능 연구 (연구 # 12-13) 를 위한 바람직한 현탁액 제형 제조 (L-메티오닌 없이 비히클 PEG 3350 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S)

[0465] 각각 약 125 mg (연구 #12) 또는 75 mg (연구 # 13) 의 25HC3S (로트# C, 20 메시 스크린을 통한 통과와 함께 또는 없이 제트 밀링됨) 를 10 mL 바이알에 칭량한다. 각각의 바이알에 5 mL 또는 3 mL 의 비히클을 25 mg/mL 의 최종 25HC3S 농도로 첨가한다. 바이알을 플랫 베드 진탕기에 수평으로 배치하고, 45 분 이하 동안 100 rpm (연구 # 12) 및 200 rpm (연구 # 13) 으로 진탕시킨다 (혼합 방법 4).

[0466] 균질성 연구 (연구 # 14 및 15) 및 안정성 연구 (연구#17) 를 위한 바람직한 현탁액 제형 제조 (L-메티오닌을 갖는 비히클 PEG 3350 중)

[0467] 80 mg의 25HC3S (로트# B, 20 메시 스크린에 통과되고 제트-밀링됨, 제 3 패스) 를 10 mL 바이알에 칭량한다. 바이알에 8 mL 의 비히클 PEG 3350 (0.15% L-메티오닌 및 0.9% NaCl 을 가짐) 을 첨가한다. 현탁액을 30 회 수동으로 진탕하여 혼합하고, 이후 Branson 모델 8510 초음파발생장치를 사용해 30 분 동안 초음파처리하였다 (혼합 방법 2). 10 mg/mL 으로의 현탁액을 수동으로 10 회 뒤집은 후, HPLC 를 위해 MeOH 를 사용한 희석을 위해 10 mL 부피 플라스크에 각각 1 mL 씩 분배하였다. HPLC 에 의한 균질성 분석 (연구 # 14) 및 안정성 연구 (연구 #17) 를 위해 20G1" 또는 25G5/8" Terumo UTW 바늘에 부착된 1mL BD 주사기를 사용하여 총 9 개의 샘플을 분배하였다.

[0468] 50 및 80 mg 의 25HC3S 를 2 및 10 mL 바이알에 칭량한다. 바이알에 L-메티오닌을 갖는 비히클 PEG 3350 을 2 mL 및 8 mL 첨가한다. 30 회 수동으로 진탕시키고, 이후 Branson 모델 8510 초음파발생장치를 사용하여 30 분 동안 초음파처리하여 현탁액을 혼합하였다 (혼합 방법 2). 바이알을 10 회 뒤집은 이후, HPLC 분석을 위한 메탄올 희석을 위해 부피 플라스크에 0.2 또는 0.9 mL 를 분배하였다 (총 8 및 7 개의 샘플, 각각은 효능 및 안정성에 대한 HPLC 분석을 위함) (연구 # 15).

[0469] 균질성 연구 (연구 # 16) 를 위한 바람직한 현탁액 제형 제조 (L-메티오닌이 없는 비히클 PEG 3350 중)

[0470] 약 125 mg 의 각각의 25HC3S (로트# C, 제트 밀링되고 20 메시 스크린에 통과됨) 을 10 mL 바이알에 칭량하였다. 바이알에 L-메티오닌이 없는 비히클 PEG 3350 을 5 mL 첨가한다. 바이알을 플랫 베드 진탕

기에 수평으로 배치하고, 45 분 이하 동안 100 rpm 에서 진탕시켰다 (혼합 방법 4). 유리 바이알의 벽 및 바닥에 고착된 일부 작은 습식 덩어리가 존재하였다. 현탁액 제형을 25G5/8" Teruma UTW 바늘이 부착된 1 ml BD 주사기를 사용하여 인출하여, HPLC 바이알에 다양한 시점에 2 번 반복하여 각각 100 ㎕ 또는 300 ㎕ 를 인출 및 분배하고, HPLC 에 의한 균질성 분석을 위해 MeOH 를 사용해 1/5 로 희석하였다.

[0471] 등장성 (연구 # 18-1) 을 위한 바람직한 제형 개선

[0472] 0.71%, 0.77% 및 0.80% NaCl 을 갖는 비히클 PEG 3350 (10 mM 포스페이트 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80) 을 제조하고, 삼투질농도를 증기압 삼투압계를 사용하여 측정하였다.

[0473] 삼투질농도 및 균질성 연구 (연구 # 18-2, 19) 를 위한 비히클 PEG 3350 (10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 및 0.75% NaCl) 중의 최종 개선된 현탁액 제형

[0474] 87 mg 의 25HC3S (로트# C, 제트 밀링된 후, 20 메시 스크린에 통과됨) 를 5-mL 바이알에 칭량한다. 바이알에 3 mL 비히클 PEG 3350 (L-메티오닌 없음 및 0.75% NaCl 을 가짐) 을 첨가한다. 45 분 동안 200 rpm 으로 플랫 베드 진탕기에서 진탕시킴으로써 현탁액을 혼합하였다 (혼합 방법 4). 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액의 삼투질농도를 측정하였다 (연구#18-2). 또다른 대략 및 정확하게 90 mg 의 각각의 25HC3S (로트# D 및 로트# B, 마이크로화됨, 1회 패스) 를, 3 mL 의 비히클 PEG 3350 을 갖는 3 개의 별도의 10 mL 바이알에 칭량한다. 바이알을 45 분 동안 200 rpm 으로 플랫 베드 진탕기에 넣었다 (혼합 방법 4). 0.4 ml 의 각각의 현탁액을 1-mL 양 변위 피펫 (positive displacement pipet) 을 사용하여 2 mL 부피 플라스크에 옮기고, HPLC 분석을 위해 MeOH 로 부피로 희석하였다 (총 3 개의 바이알, 각각은 2중 분석됨). 27G1/2" 바늘에 부착된 1 mL BD 주사기를 사용한 것을 제외하고는, 동일한 3 개의 바이알로부터 마찬가지로 제 2 샘플 세트를 제조하였다. 균질성을 측정하였다 (연구 #19).

[0475] **결과 및 논의**

[0476] **(A) 주사능 연구**

[0477] 다양한 비히클에서의 분산의 용이함 및 주사능에 대하여 총 13 개의 연구를 수행하였다. 혼합 방법 뿐만 아니라 약물 농도의 주사능에 대한 효과, 및 제트 밀링 유무에 따른 25HC3S 의 효과를 평가하였다. 시험 결과는 연구 # 1 내지 # 13 에 대하여 아래 표 (표 1-13) 에 요약하였다.

[0478] 연구 #1 (표 1)

[0479] 이는 제트 밀링되거나 제트밀링되지 않고서 20 메시 스크린을 통해 분쇄된, 25HC3S (로트# A) 를 사용하는, 수성 및 비수성 현탁액 비히클 (총 8 개의 비히클) 의 예비 스크리닝이었다. 모든 현탁액은 30 mg/mL 으로 수동 진탕 (혼합 방법 1) 에 의해 혼합하였다. 25HC3S 은, H_2O 중 0.05% Tween 80 를 함유하는 3% PEG 3350 중에 잘 분산되고, 1-mL BD 주사기에 부착된 20G1" Terumo UTW 바늘을 사용하여 주사능이 양호함이 밝혀졌다. 그러나, 21G1" BD 바늘을 사용했을 때 일부 덩어리가 바늘 팁에 고착되었다. 25HC3S 는 H_2O 또는 참기름 중에 0.05% Tween 80 을 함유하는 0.5% 또는 0.25% NaCMC 중에 또한 잘 분산되지 않았다. 비히클들 사이에서, 분산의 용이함 및 주사능은 하기 순서였다: H_2O 중 0.05% Tween 80 을 함유하는 3% PEG 3350 > H_2O 중 0.05% Tween 80 을 함유하는 0.25-0.5% NaCMC > H_2O 중 0.9% NaCl = PG/H_2O=50/50 > 참기름 = 0.05% Tween 80 을 함유하는 참기름 = BA/BB (10/90).

[0480] 25HC3S (로트# A) 을 20 메시 스크린을 통해 통과시키고, 추가로 제트 밀링하였다 (제 3 패스). 일부 큰 응집물이 미립자와 함께 관찰되었다. 큰 응집물 및 미립자를, 또한 H_2O 중 0.05% Tween 80 을 함유하는 3% PEG 3350 에 별도로 현탁시켰다. 큰 응집물은 마찬가지로 분산되지 않았다 (하나의 덩어리가 관찰됨). 미립자 (제트-밀링된 이후, 제 3 패스) 는 잘 분산되었고, 덩어리가 관찰되지 않았고, 22G1" Terumo, UTW 바늘을 사용해 주사능이 양호하였다.

[0481] 이러한 연구는, H_2O 중 0.05% Tween 80 을 함유하는 3% PEG 3350 은 더 양호한 현탁액 비히클이라는 것을 결론지었다. 25HC3S 는 Tween 80 과 함께 또는 없이 0.25 또는 0.5% NaCMC 또는 참기름에 잘 분산되지 않았다. 제트-밀링된 25HC3S 는, 비(非)-제트-밀링된 25HC3S (20G1" Terumo UTW) 의 것보다, H_2O 중 3% PEG 3350+0.05% Tween 80 중에서 더 양호한 주사능 (22G1' Terumo UTW) 을 나타냈다.

[0482] 연구 #2 (표 2)

[0483] 연구는, 20 메시 스크린을 통해 분쇄되지만 제트 밀링되지는 않은 25HC3S (로트# A) 를 사용하여, H_2O 중 3% PEG 3350 또는 0.5% Plasdone C17 를 함유하는 비히클 (총 5 개의 비히클) 에 대한 Tween 80 또는 0.9% NaCl 의 효과를 평가하였다. 25HC3S 에 대한 농도는 30 mg/mL 이다. 수동으로 30 회 진탕한 이후, H_2O 중 0.05% Tween 80 을 함유하는 3% PEG 3350 중의 25HC3S 에 대하여 덩어리가 관찰되지 않았다. 실온 (RT) 에서 1 분 이후 침강은 관찰되지 않았다. 현탁액을 6 분 동안 추가 초음파처리하였다 (혼합 방법 2). 1 mL BD 주사기에 부착된 25G5/8" BD 바늘을 사용하여, 양호한 주사능이 나타났다. 비히클들 사이에서 25HC3S 에 대한 분산의 용이함 및 주사능은 하기 순서였다: H_2O 중 0.05% Tween 80 을 함유하는 3% PEG 3350 > H_2O 중 3% PEG 3350 + 0.05% Tween 80 + 0.9% NaCl = H_2O 중 3% PEG 3350 + 0.9% NaCl > H_2O 중 0.9 % NaCl = H_2O 중 0.5% Plasdone C17 + 0.9% NaCl.

[0484] 이러한 연구는, 3% PEG 3350 을 0.5% Plasdone C17 에 비하여 더 양호한 용해도 향상제 (또는 습윤제) 로서 결론지었다. 0.9% NaCl 의 첨가는 현탁의 용이함을 감소시키는 것으로 보였다. 그러나, 3 일 이후 실온 (RT) 에서, H_2O 중 3% PEG 3350 + 0.05% Tween 및 0.9% NaCl 중 현탁액은 유의한 침강을 나타내지 않았고, 잘 재현탁되었다. 6 분 동안 초음파처리는 주사능을 향상시켰다.

[0485] 연구# 3 (표 3)

[0486] 이러한 연구는 20 메시 스크린을 통해 분쇄되지만 제트-분쇄되지는 않은 로트# A 를 사용하여, 100 mg/mL 으로의 25HC3S 의 농도 효과를 평가하였다. 100 mg/mL 으로의 25HC3S 의 동일한 로트를, 30 mg/mL 으로의 25HC3S 를 사용한 연구 # 2 에서의 것과 동일한 비히클에 현탁시켰다. 100 mg/mL 에서, 25HC3S 은 모든 비히클에 완전히 현탁되지 않았고, 수동으로 진탕 30 회 (혼합 방법 1) 이후에 바이알의 벽 및 바닥에 일부 입자가 고착되었음이 밝혀졌다. 6-분 초음파처리 (혼합 방법 2) 이후, 모든 비히클에 대하여 20G1" 바늘을 사용해 현탁액을 인출하는 것은 여전히 다소 어려웠다.

[0487] 연구는, 연구된 모든 비히클에 완전히 분산되기에, 25HC3S (로트# A, 20 메시 스크린에 통과되지만 제트-밀링되지는 않음) 에 대한 초음파처리와 함께 또는 없이 100 mg/mL 으로의 농도는 너무 높았음을 결론지었다.

[0488] 연구 #4 (표 4)

[0489] 이러한 연구는 20 메시 스크린에 통과된 이후 제트 밀링된 (제 3 패스) 로트# A 를 사용하여, 30 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액의 주사능을 평가하였다. 현탁액은, 하기와 같은 비히클에서, 초음파처리를 사용하지 않고서 (혼합 방법 1), 20G1" Terumo 바늘을 사용하고 3 분 초음파처리하여서 (혼합 방법 2), 22G1" Terumo UTW 바늘을 사용하여서, 양호한 주사능을 나타냈고, 덩어리는 관찰되지 않았다:

[0490] H_2O 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80;

[0491] H_2O 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 + 5% 만니톨; 및

[0492] 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 + 5% 만니톨.

[0493] 현탁액은 하기와 같은 비히클에서, 초음파처리 없이 (일부 덩어리가 관찰됨) 20G1" Terumo 바늘을 사용하여서, 및 3 분 초음파처리와 함께 (일부 덩어리들이 관찰됨) 22G1" Terumo UTW 바늘을 사용하여서 양호한 주사능을 나타냈다:

[0494] H_2O 중 0.5% Plasdone C17 + 0.3% Tween 80;

[0495] H_2O 중 0.5% Plasdone C17 + 0.3% Tween 80 + 5% 만니톨; 및

[0496] 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.5% Plasdone C17 + 0.3% Tween 80 + 5% 만니톨.

[0497] Tween 80 및 용해도 향상제 없이 H_2O 중 5% 만니톨을 갖는 비히클 중의 현탁액은, 초음파처리 없이 (일부 덩어리들이 관찰됨) 20G1" Terumo 바늘을 사용하여서 양호한 주사능을 나타냈고, 22G1" Terumo 바늘을 사용하여 3-분 초음파처리 이후 약간 인출하기 어려웠다.

[0498] 이러한 연구는 비히클에 대한 5% 만니톨의 첨가는 주사능을 감소시키지만, 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 의 첨가는 주사능에 대한 영향을 나타내지 않았음을 결로지었다.

[0499] 연구 #5 (표 5)

[0500] 이러한 연구는 20 메시 스크린에 통과되지만 제트 밀링되지 않은 로트# A 를 사용하여, 30 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액의 주사능을 평가하였다. 연구 #4 를 사용하고, 25HC3S 의 동일한 로트를 제트 밀링하였다. 혼합 방법은 수동으로 진탕 이후 3 분 동안 초음파처리였다 (혼합 방법 2). 동일한 비히클을 연구 #4 및 #5 를 위해 스크리닝하였다.

[0501] 제트 밀링 없이, H_2O 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 중 현탁액에 대하여 22 G1" Terumo 바늘을 사용하여 양호한 주사능 (하나의 덩어리가 관찰됨) 이 나타났고, 인출하기 다소 어렵거나 용이하나, 비히클의 나머지에서 덩어리가 관찰되었다.

[0502] 연구 # 4 및 # 5 는, 초음파처리와 함께 (혼합 방법 2) 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 + 5% 만니톨에서 최상의 주사능을 나타냈다.

[0503] 연구 #6 (표 6)

[0504] 이러한 연구는, 연구 # 5 에서의 것과 동일한 비히클에서, 20 메시 스크린에 통과되었으나 제트-밀링되지 않은 로트# A 를 사용하여, 60 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액의 주사능을 평가하였다. 제트 밀링 및 초음파처리 없이, 덩어리가 관찰되었다. 3-분 초음파처리 이후, H_2O 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 중 현탁액 (하나의 덩어리가 관찰됨) 에 대해 22 G1" Terumo 바늘을 사용하여 양호한 주사능을 나타냈고, 인출하기 다소 어렵거나 용이하나, 비히클의 나머지에서 덩어리가 관찰되었다.

[0505] 연구 #5 및 #6 은, 30 또는 60 mg/mL 의 25HC3S 현탁액 사이에 주사능에서의 유의한 차이가 없었음을 결론지었다.

[0506] 연구 #7 (표 7)

[0507] 본 연구는, 제트 밀링 없이 20 메시 스크린에 통과된 로트# B 를 사용하여, 0.15% L-메티오닌을 첨가한 연구 6 으로부터의 비히클 중 30 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액의 주사능을 평가하였다. 수동으로 30 회 진탕한 이후, 약물은 5% 만니톨 또는 0.9% NaCl 을 함유하는 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 + 0.15% L-메티오닌 중에서, 습윤되기 어려웠고 바이알의 바닥에 가라앉았다. 25HC3S 은 5% 만니톨 또는 0.9% NaCl 을 함유하는 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.5% NaCMC + 0.3% Tween 80 + 0.15% L-메티오닌 중에 잘 분산되지 않았다.

[0508] 모든 제형은 덩어리를 나타냈고, 6-분 초음파처리와 함께 또는 없이 20G1" Terumo 바늘로 인출하기 어려웠다.

[0509] 30 내지 60 초 동안의 균질화는 20G1" 내지 22G1" 바늘을 통해 인출하기 용이하고 바이알에 남은 입자가 없는 현탁액을 생성하였다.

[0510] 연구 #8 (표 8)

[0511] 이러한 연구는, 30 mg/mL 의 동일한 농도에서 동일한 현탁액 비히클 중에서, 제트 밀링된 (연구 #8) vs. 제트 밀링되지 않은 (연구 #7) 25HC3S (로트# B) 의 주사능을 비교하였다.

[0512] 연구 #9 (표 9)

[0513] 이러한 연구는, 25HC3S (로트# A, 20 메시 스크린을 통해 분쇄된 후 제트 밀링됨 (제 3 패스)) 을 사용하여 (침강을 예방하기 위한) 현탁액 비히클 중에서의 0.1 및 0.2% NaCMC 의 효과를 평가하였다. 30 mg/mL 에서, 25HC3S 는 하기 중에 완전히 잘 분산되지 않았음이 밝혀졌다:

[0514] 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.1% NaCMC, 3% PEG3350 + 0.3% Tween 80 + 5% 만니톨 + 0.15% L-메티오닌;

[0515] 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.2% NaCMC, 3% PEG3350 + 0.3% Tween 80 + 5% 만니톨 + 0.15% L-메티오닌;

[0516] 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.1% NaCMC, 3% PEG3350 + 0.3% Tween 80 + 0.9% NaCl + 0.15% L-메티오닌; 및

[0517] 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.2% NaCMC, 3% PEG3350+ 0.3% Tween 80 + 0.9% NaCl + 0.15% L-메티오

닌.

[0518] 모두는 수동으로 30 회 진탕한 이후 덩어리를 형성하였다. 6 분 동안 초음파처리 이후, 여전히 20G1" Terumo UTW 바늘을 사용하여 인출하기 어려웠다.

[0519] 연구 #10 (표 10)

[0520] 이러한 연구는, 제트 밀링 없이 약물을 사용하여 균질화에 의해 제조된, 비히클 PEG 3350 (L-메티오닌을 가짐) 중 10 및 50 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대하여 매우 양호한 주사능을 나타냈다. 현탁액은 50 mg/mL 까지의 25HC3S 농도에서 25G5/8" Terumo, UTW 바늘을 사용하여 인출될 수 있다. 100 mg/mL 에서, 현탁액은 심지어 20G1" Terumo, UTW 바늘을 사용해도 인출될 수 없는 걸쭉한 페이스트를 형성하였다.

[0521] 연구 #11 (표 11)

[0522] 100 mg/mL 에서, 비히클 PEG3350 (L-메티오닌을 가짐) 중 25HC3S 현탁액은 걸쭉한 페이스트를 형성하였다. 주사능은 시험되지 않았다. 50 mg/mL 에서, 20 메시 스크린에 통과된 이후 제트 밀링 제 1 패스가 뒤따른 25HC3S (로트# B) 를 사용하여, 균질화 또는 초음파처리에 의해 제조된 현탁액은 양호한 주사능을 나타냈다. 현탁액은 25G5/8" Terumo, UTW 바늘로 인출될 수 있다. 그러나, 현탁액의 발포로 인해 정확한 부피를 아는 것은 불가능하였다. 바이알을 뒤집었을 때, 약간의 습식 덩어리가 바이알 벽에 고착되었다.

[0523] 연구 # 10 및 11 을 기반으로 하여, 비히클 PEG 3350 (L-메티오닌을 가짐) 중 100 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액은 불량한 주사능을 갖는 걸쭉한 페이스트를 형성하였다. 50 mg/mL 에서, 바이알 벽의 측면 또는 바닥에 고착된 습식 덩어리가 있었다. 비록 덩어리가 주사능에 영향을 주지 않기는 했지만, 이는 균질성 또는 라벨 강도에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 25HC3S 현탁액은 향후 연구를 위해 25 mg/mL 로 감소될 것이다.

[0524] 연구 #12 (표 12)

[0525] 이러한 연구는, 25 mg/mL 으로의 25HC3S 가 50 분 이하 동안 100 rpm 으로 플랫 베드 진탕기에서의 진탕에 의해 비히클 PEG 3350 (L-메티오닌 없음) 에 잘 현탁되지 않았음을 나타냈다. 약간의 습식 덩어리가 바이알 벽 및 바이알 바닥에 고착되었다. 습식 덩어리는 바이알 벽에 고착되었고, 이에 따라 이는 주사능에 영향을 주지 않았다. 그러나, 이는 균질성 또는 % 라벨 강도에 일부 영향을 줄 수 있다.

[0526] 연구 #13 (표 13)

[0527] 이러한 연구는, 25 mg/mL 으로의 25HC3S 가 45 분 이하 동안 더 높은 속도 (200 rpm) 로 플랫 베드 진탕기에서 진탕에 의해 비히클 PEG 3350 (L-메티오닌 없음) 에 잘 분산됨을 나타냈다. (100 rpm 으로의 진탕, 연구 #12 에 비하여) 아주 적은 작은 습식 덩어리가 바이알 벽에 고착되었다. 현탁액은 양호한 주사능을 나타냈다.

[0528] 연구 # 12 및 13 을 기초로, 플랫 베드 진탕기에서 200 rpm 의 향상된 진탕 속도가 혼합 방법 4 에 대해 선택되었다.

[0529] **(B) 균질성 연구**

[0530] 연구 # 14 (표 14)

[0531] 이러한 연구는, 비히클 PEG 3350 (0.15% L-메티오닌 및 0.9% NaCl 을 가짐) 중 25HC3S 현탁액의 10 mg/mL 에 대하여 양호한 균질성 (94.3-98.1% LS, 1.32% RSD, n=9) 을 나타냈다. 25HC3S (로트# B, 제트-밀링됨, 제 3 패스) 을 현탁액을 제조하는데 사용하였다. 혼합 방법은 100 회 수동으로 진탕 이후 30-분 초음파처리 (혼합 방법 2) 였다. 각각 1 mL 의 현탁액 (n=9, 동일한 10 mL 바이알로부터) 을 20G1" Terumo UTW 바늘에 부착된 1mL BD 주사기를 사용하여 인출하고, HPLC 분석을 위해 분배하였다. 100 % 미만의 LS 회수는, 현탁액 제조에 사용된 25HC3S (로트# B) 가 외부 표준 제조에 사용된 25HC3S 소듐 염 (로트# D) 에 비하여 더 낮은 순도를 가졌기 때문일 수 있다. 두 로트 모두는 피크 순도를 위해 조정되지 않았다.

[0532] 연구 #15 (표 15)

[0533] 이러한 연구는 25G5/8" Terumo UTW 바늘 및 1 mL BD 주사기를 사용하여, 비히클 PEG 3350 (0.15% L-메티오닌을 가짐) 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S (96.2-109.4% LS, 4.36% RSD, n=8, 동일한 2 mL 바이알로부터 각각 0.2 mL 분배됨) 및 10 mg/mL 으로의 25HC3S (100.5-103.1% LS, 1.10% RSD, n=7, 동일한 10 mL 바이알로부터 각각 0.9 mL 분배됨) 에 대해 양호한 균질성을 나타냈다. 혼합 방법은 130 회 수동으로 진탕 이후 30 분 동안 초음파

처리 (혼합 방법 2) 였다. 현탁액을 25HC3S (로트# B, 제트-밀링됨, 제 3 패스) 로부터 제조하였고, 외부 표준은 HPLC 분석을 위해 혼합 로트 (로트# E) 로부터 제조하였다.

[0534] 연구 #16 (표 16)

[0535] 이러한 연구는, 비히클 PEG 3350 (0.15% L-메티오닌 없음) 중에 현탁된 25 mg/mL 으로의 25HC3S 에 대해 양호한 균질성을 나타냈다. 혼합 방법은 45 분 동안 100 rpm 으로 플랫 베드 진탕기에서의 진탕이었다 (혼합 방법 4). 제조 이후, 현탁액을 실온에서 저장하였다. 각각의 시점 (시간 0, 1, 2 및 19.5 hr) 에서, 현탁액을 수 회 뒤집고, 각각 25G5/8" Terumo UTW 바늘 및 1 mL BD 주사기를 사용하여 균질성 분석을 위해, 100 ㎕ 각각 (n=2) 및 이후 300 ㎕ 각각 (n=2) 으로 HPLC 바이알에 분배하였다. 균질성은 100 ㎕ 샘플의 경우 90.3 내지 99.1% LS (n=8) 및 300 ㎕ 샘플의 경우 86.3 내지 91.5% LS (n=8) 의 범위였다. 더 낮은 % LS 는, 부분적으로는 외부 참조 표준 (로트# F) 및 현탁액 제형 (로트# C, 제트-밀링되고 20 메시 스크린에 통과됨) 이 2 개의 상이한 로트로부터 제조되기 때문일 수 있다. 표준은 피크 순도를 위해 조정되었으나, 현탁액은 피크 순도를 위해 조정되지 않았다. 바이알 벽에 고착된 일부 습식 덩어리는 HPLC 분석을 위한 샘플 분배를 위한 주사기에 인출되지 않았다. 이는 또한 더 낮은 % LS 에 기여하였다.

[0536] 연구 14-16 을 기초로, 비히클 PEG 3350 (L-메티오닌을 갖거나 없음) 에 현탁된, 10 또는 25 mg/mL 으로의 25HC3S 는, 제트-밀링된 약물을 사용하여 혼합 방법 2 또는 4 에 의해 양호한 균질성 (85-115 % LS 의 허용 기준을 통과함) 을 나타냈다.

[0537] **(C) 안정성 연구**

[0538] 연구 #17-1 및 17-2 (표 17-1 및 17-2)

[0539] 비히클 PEG 3350 (0.15% L-메티오닌을 가짐) 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액은, 주변 실온에서 적어도 2 주 동안 안정하였다. 실온 (RT) 에서 2 주 이후, 25HC3S 에 대한 % 피크 영역은 본질적으로 약 99.17% (25HC3S + 2 개의 불순물의 피크 영역을 100 % 로서 사용함, n = 2, 표 17-2) 에서 변화되지 않고 유지되었고, 약물 효능은 103.7% (시간 0 농도를 100% 로서 사용함, n=2, 표 17-1) 이었다. 주요 열화 생성물은 3β-술페이트, 25-OH-5, 24-디엔 및 3β-술페이트, 25-OH-5, 25-디엔 (RRT=2.6) 및 25-OH 콜레스테롤 (RRT= 3.5) 의 혼합물이었다.

[0540] **(D) 개선을 위한 바람직한 현탁액 제형의 선택**

[0541] 약물 물질을 제트-밀링하거나 하지 않고서 혼합 방법 4 (균질화) 에 의해 및 약물을 제트-밀링하고서 혼합 방법 2 및 4 (수동 진탕, 이후 초음파처리 또는 플랫 베드 진탕기에서 200 rpm 으로 기계적 진탕) 에 의해 제조된, 비히클 PEG3350 (L-메티오닌을 갖거나 갖지 않음) 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액 모두는 양호한 주사능을 나타냈다.

[0542] 현탁액은 적어도 2 주 동안 실온 (RT) 에서 양호한 균질성 및 안정성을 나타냈다. 그러나, 장기간 저장 (1 개월 초과) 이후, L-메티오닌을 갖는 현탁액은 L-메티오닌의 열화로 인할 수 있는 황-유사 악취를 생성하였다. 따라서, L-메티오닌은 추가 개선을 위해 비히클 PEG 3350 으로부터 제거되었다.

[0543] **(E) 등장성을 위한 바람직한 제형의 개선**

[0544] 연구 #18-1 및 # 18-2 (표 18-1 및 18-2)

[0545] 표 18-1 은 0.7 내지 0.8% NaCl 을 갖는 현탁액 비히클 (10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80) 의 삼투질농도를 요약한다. 0.75% NaCl 에서 현탁액 비히클의 삼투질농도는, 삼투질농도 vs. % NaCl 플롯으로부터 보간된, 293 mmol/kg 이었다 (도 1). 25HC3S 의 용해도는, 25HC3S 이 삼투질농도 값에 너무 많이 기여하지 않을 정도로 비히클 중에서 낮을 것으로 예상되었다. 따라서, 이러한 비히클 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액은 등장성 용액을 갖는 비히클 (300 mmol/kg) 에 근접하는 것으로 예상되었다.

[0546] 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 및 0.75% NaCl 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 은, 최종 25HC3S 현탁액 제형으로서 선택되었다.

[0547] 표 18-2 는 플라시보 비히클 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액 제형 및 플라시보 비히클 (비히클 PEG 3350, L-메티오닌을 갖지 않고 0.75% NaCl 을 가짐) 의 삼투질농도를 요약하고 있다. 6 회 연속 측정값의 평균 삼투질농도는, 플라시보 비히클의 경우 0.3% RSD 로 297 mmol/kg 이었고, 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액 제형의

경우 1.4% RSD 로 321 mmol/kg 이었다.

[0548] **(F) 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 및 0.75% NaCl 중 25 mg/mL 으로의 최종 25HC3S 현탁액 제형에 관한 균질성 및 함량 균일성**

[0549] 연구 # 19 (표 19)

[0550] 이러한 연구는, 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 및 0.75% NaCl 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대해 양호한 균질성 및 함량 균일성을 나타냈다. 균질성은, 1 mL 양 변위 피펫으로 0.4 mL 의 현탁액을 옮기고 (n=6), 이후 바늘에 부착된 주사기로 동일한 바이알로부터 0.4 mL 현탁액을 옮기는 것 (n=6) 에 의해 측정되었다. 표 19 에 열거된 바와 같이, HPLC 에 의해 측정된 균질성 및 함량 균일성은, 피펫으로 옮겨진 샘플에 대해 89.3 내지 105.9% 범위의 LS, 5.48% RSD, (n=6) 및 27G1/2" 바늘에 부착된 주사기로 옮겨진 샘플에 대해 98.2 내지 100.4% 범위의 LS, 0.96% RSD, (n=6) 였다. 45 분 동안 200 rpm 으로 플랫-베드 진탕기에서 혼합 방법 4 에 의해 현탁액을 제조하였다.

[0551] **결론**

[0552] 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 및 0.75% NaCl 에 현탁된 25 mg/mL 으로의 25HC3S 은 최종 현탁액 제형으로 선택되었다. 이는 양호한 주사능을 나타냈다. 제형은, 시간 0 에서와 본질적으로 동일한, 피크 영역 정규화에 의해 99.172% 25HC3S 로 14 일 이하 동안 실온에서 안정하였다. 혼합 방법 3 (균질화) 은 아주 적은 가시적인 약물 습식 덩어리를 갖는 현탁액에 대하여 최상의 물리적 외관을 나타냈다. 장기간 안정성 및 멸균 목적으로, 2-바이알 시스템이 제안되었다. 하나의 바이알은 25HC3S 분말 (제트-밀링됨) 로 충전되었고, 다른 바이알은 비히클 PEG 3350 (0.75% NaCl, 메티오닌 없음) 로 충전되었다. 2 개의 바이알은 감마 조사되었다. 원하는 부피의 비히클을 비히클을 함유하는 바이알로부터 인출하고, 25HC3S 분말을 함유하는 바이알에 첨가하고, 45 분 이하 동안 200 rpm 으로 수평으로 플랫 베드 기계적 진탕기에서 혼합하였다 (혼합 방법 4). 25HC3S 은 비히클 PEG 3350 (0.75% NaCl, 메티오닌 없음) 에 잘 분산되었고, 아주 적은 덩어리가 관찰되었다. 균질성 및 함량 균일성은, HPLC 분석 (n=6, 각각의 제제에 대해 2중 주사로 3중의 제형 제조) 에 의해, 89.3 내지 105.9% 범위의 라벨 강도, 5.48% RSD 였다.

[0553] **표 1** 초음파처리 없이 수동 진탕에 의해 다양한 비히클 (수성 또는 유기 용매) 중 30 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 관한 주사능 연구

[0554] 25HC3S (로트# A) 은 추가 제트 밀링과 함께 또는 없이 20 메시 스크린을 통해 분쇄됨

[0555] 혼합 방법 1: 수동 진탕

25HC3S	비히클 조성	혼합 연구		2 mL 바이알 중에서 RT 에서 1 min 이후 침강	바늘 크기	주사능 (1 mL BD 주사기, 루어락)
		수동 혼합	현탁액의 외관			
20 메시 스크린을 통한 분쇄만	H_2O 중 3% PEG 3350 +0.05% Tween 80	진탕 15 회	덩어리 없음	해당 없음		
		진탕 30 회	덩어리 없음	침강 없음	20G 1", Terumo UTW	인출하기 용이함
					21G1", BD	입자가 바늘 팁을 막음. 현탁액을 다시 바이알에 방출한 후, 현탁액을 재인출할 수 있음
					22 G1", BD	21G1" 와 동일
20 메시 스크린을 통과한 후, 제트-밀링됨, 제 3 패스 (신중하게 큰 응집물을 선택함), 연구를 위함		진탕 15 회	일부 덩어리 (또는 큰 입자)	해당 없음		
		진탕 30 회	덩어리 없음 (큰 입자 없음)	바닥에 가라앉은 하나의 덩어리	20G 1", Terumo, UTW	인출하기 용이함. 그러나, 하나의 큰 덩어리가 바이알의 바닥에 남음.
20 메시 스크린을 통과한 후, 제트-밀링됨, 제 3 패스 (신중하게 미립자를 선택함), 연구를 위함		진탕 15 회	덩어리 없음	해당 없음		
		진탕 30 회	덩어리 없음	침강 없음	20G 1", Terumo UTW	인출하기 용이함. 바이알의 바닥에 남은 덩어리 없음
					21G1", BD	
					22 G1", BD	
20 메시 스크린을	H_2O 중 0.5% NaCMC+0.05%	진탕 15 회	바이알의 바닥에 큰	해당 없음		

[0556]

통한 분쇄	Tween 80		입자			
		진탕 30 회	바닥에 큰 입자	침강 없음	20G 1" Terumo, UTW	OK, 일부 더 큰 입자로 인해, 인출하기 약간 어려움
					21G1", BD	상기와 동일
					22 G1", BD	상기와 동일
	H_2O 중 0.25% NaCMC+0.025% Tween 80	진탕 15 회	바이알의 바닥에 큰 입자	해당 없음		
		진탕 30 회	바이알의 바닥에 큰 입자	침강 없음	20G1.5", BD	인출하기에 OK, 그러나 일부 작은 입자가 바이알에 남음
					21G1.5", BD	상기와 동일
					22 G1", BD	상기와 동일
20 메시 스크린을 통한 분쇄만	H_2O 중 0.9% NaCl	진탕 15 회	덩어리 없음	해당 없음		
		진탕 30 회	덩어리 없음	침강 없음	20G 1", Terumo, UTW	OK, 하나의 작은 입자가 바늘을 막음
					21G1", BD	인출하기 어려움, 입자가 바늘을 막음
	PG/H_2O=50/50	진탕 15 회	바닥에 입자	해당 없음		
		진탕 30 회	바닥에 입자	침강 없음	20G 1" Terumo, UTW	현탁액을 인출하기에 문제 없음
					21G1", BD	입자가 바늘을 막음
	참기름	진탕 15 회	바닥에 입자	해당 없음		
		진탕 30 회	바닥에 입자	바닥에 수많은 입자	20G 1", Terumo, UTW	현탁액을 인출할 수 없음, 입자가 바늘을 막음
	참기름+0.05%	진탕 15 회	바닥에	해당 없음		

[0557]

	Tween 80		입자			
		진탕 30 회	바닥에 입자	바닥에 수많은 입자	20G 1" Terumo, UTW	현탁액을 인출할 수 없음, 입자가 바늘을 막음
	BA/BB=10/90	진탕 15 회	바닥에 입자	해당 없음		
		진탕 30 회	바닥에 입자	바닥에 수많은 입자	20G 1", Terumo, UTW	현탁액을 인출할 수 없음, 입자가 바늘을 막음

[0558]

[0559] **표 2** 6 분 동안 초음파처리 이후 30 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액의 분산의 용이함 및 주사능

[0560] 25HC3S (로트# A) 는 제트 밀링됨 없이 20 메시 스크린을 통해 분쇄됨

[0561] 혼합 방법 2: 수동 진탕 이후 6 분 동안 초음파처리

25HC3S 농도 (mg/ml)	비히클 조성	수동 혼합		2 mL 바이알 중에서 RT 에서 1 min 이후 침강	초음파처리 시간 및 외관	바늘 크기	주사능 (1 mL BD 주사기, 루어락)
		수동으로 혼합	현탁액의 외관				
30 mg/mL	물 중 3% PEG 3350+0.05% Tween 80	진탕 15 회	바닥에 입자	침강 없음	6 분, 임의의 큰 덩어리를 시각적으로 볼 수 없음	20G 1" Terumo	인출하는데 어려움 없음
		또다시 진탕 15 회	바닥에 보이는 입자 없음, 그러나 바닥 모서리 주변에 일부 입자 있음			23G 1" Excel	인출하는데 어려움 없음
						25G 5/8 " BD	인출하는데 어려움 없음
30 mg/mL	H_2O 중 3% PEG 3350+0.05% Tween 80 +0.9% NaCl	진탕 15 회	바이알의 벽에 고착된 일부 입자	침강 없음	6 분, 임의의 큰 덩어리를 시각적으로 볼 수 없음	20G 1" Terumo	인출에 어려움 없음, 결국에는 바늘 팁에 고착된 하나의 덩어리, 방출하고 어려움 없이 또다시 인출
		또다시 진탕 15 회	바이알의 벽에 고착된 일부 입자			23G 1" Excel	바늘 팁에 고착된 하나의 덩어리, 인출하기 어려움
						22G 1 " BD	바늘 팁에 고착된 하나의 덩어리, 인출하기 어려움
30 mg/mL	H_2O 중 3% PEG 3350 + 0.9% NaCl	진탕 15 회	바이알의 벽 및 바닥에 고착된 일부 입자	침강 없음	6 분, 임의의 큰 덩어리를 시각적으로 볼	20G 1" Terumo	바늘 팁에 고착된 하나의 덩어리,

[0562]

					수 없음		방출하고 어려움 없이 또다시 인출
		또다시 진탕 15 회	바이알의 벽 및 바닥에 고착된 일부 입자			22G 1 " BD	바늘 팁에 고착된 큰 덩어리, 인출하기 어려움
30 mg/mL	H_2O 중 0.9% NaCl	진탕 15 회	바이알의 벽에 고착된 일부 입자	침강 없음	6 분, 임의의 큰 덩어리를 시각적으로 볼 수 없음	20G 1" Terumo	바늘 팁에 고착된 하나의 덩어리, 인출하기 어려움
		또다시 진탕 15 회	바이알의 벽에 고착된 일부 입자				
30 mg/mL	H_2O 중 0.5% Plasdone C17 + 0.9% NaCl	진탕 15 회	바이알의 벽에 고착된 일부 입자	바닥에 약간의 입자	6 분, 임의의 큰 덩어리를 시각적으로 볼 수 없음	20G 1" Terumo	인출하기에 OK, 그러나 결국에는 바늘 팁에 고착된 하나의 덩어리
		또다시 진탕 15 회	바이알의 벽에 고착된 일부 입자			22G 1 " BD	바늘 팁에 고착된 하나의 덩어리, 인출하기 어려움

[0563]

[0564] **표 3** 6 분 동안 초음파처리 이후 100 mg/mL 으로의 25HC3S 의 분산의 용이함 및 주사능

[0565] 25HC3S (로트# A) 는 제트-밀링됨 없이 20 메시 스크린을 통해 분쇄됨

[0566] 혼합 방법 2: 수동 진탕 이후 6 분 동안 초음파처리

25HC3S 농도 (mg/ml)	비히클 조성	수동 혼합 및 현탁액의 외관	2 mL 바이알 중에서 RT 에서 1 min 이후 침강	초음파처리 시간 및 외관	바늘 크기	주사능 (1 mL BD 주사기, 루어 락)
100 mg/mL	물 중 3% PEG 3350+0.05% Tween 80	진탕 15 회, 바이알의 벽에 고착된 일부 입자	바이알 바닥에 약간의 입자	6 분, 임의의 큰 덩어리를 시각적으로 볼 수 없음	20G 1" Terumo	초기에 인출하기에 OK, 그러나 이후 바늘 팁에 하나의 큰 덩어리 고착, 및 인출하기 어려움
		또다시 진탕 15 회			21G 1" BD	바늘 팁에 고착된 하나의 덩어리, 인출하기 어려움
100 mg/mL	0.9% NaCl 중 3% PEG 3350+0.05% Tween 80	진탕 15 회, 바이알의 벽에 고착된 수많은입자	바이알의 바닥에 약간의 입자	6 분, 임의의 큰 덩어리를 시각적으로 볼 수 없음	20G 1" Terumo	인출하기 어려움.
		또다시 진탕 15 회				
100 mg/mL	0.9% NaCl 중 3% PEG 3350	진탕 15 회, 바이알의 바닥에 일부 입자	바이알 바닥에 일부 입자	6 분, 임의의 큰 덩어리를 시각적으로 볼 수 없음	20G 1" Terumo	약간 인출하기 어려움. 방출 및 재인출, 바늘 팁에 고착된 하나의 큰 덩어리
		또다시 진탕 15 회				
100 mg/mL	0.9% NaCl 중	진탕 15 회, 바이알의 벽 및 바닥에 고착된 많은 입자	바이알의 벽 및 바닥에 고착된 입자	6 분, 임의의 큰 덩어리를 시각적으로 볼 수 없음	20G 1" Terumo	인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 큰 덩어리
		또다시 진탕 15 회				
100 mg/mL	0.9% NaCl 중 0.5% Plasdone C17	진탕 15 회, 바이알의 벽에 고착된 많은 입자	바이알의 벽 및 바닥에 고착된 입자	6 분, 임의의 큰 덩어리를 시각적으로 볼 수 없음	20G 1" Terumo	인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 큰 덩어리
		또다시 진탕 15 회				

[0567]

[0568] **표 4** 30 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대한 주사능 연구

[0569] 25HC3S (로트# A) 는 20 메시 스크린을 통해 분쇄되고 이후 제트 밀링됨 (제 3 패스)

[0570] 혼합 방법 2: 수동 진탕 이후 3 분 동안 초음파처리

비히클 조성	주사능 (초음파처리 이전)	주사능 (3 min 초음파처리 이후)		
	20G1" 바늘 (Terumo, UTW)	20G1" 바늘 (Terumo, UTW)	21G1" 바늘 (Terumo, UTW)	22G1" 바늘 (Terumo, UTW)
H_2O 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80	인출하기 용이함 (덩어리 없음)	인출하기 용이함 (덩어리 없음)	인출하기 용이함 (덩어리 없음)	인출하기 용이함 (덩어리 없음)
H_2O 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5% 만니톨	인출하기 용이함 (덩어리 없음)	인출하기 용이함 (덩어리 없음)	인출하기 용이함 (덩어리 없음)	인출하기 용이함 (덩어리 없음)
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5% 만니톨 +0.15% 메티오닌	인출하기 용이함 (덩어리 없음)	인출하기 용이함 (덩어리 없음)	인출하기 용이함 (덩어리 없음)	인출하기 용이함 (덩어리 없음)
H_2O 중 5% 만니톨	인출하기에 OK, 바늘 팁에 고착된 덩어리	인출하기에 OK, 바이알의 바닥 및 벽에 남은 덩어리	약간 인출하기 어려움, 덩어리는 바늘 팁을 막지 않음	약간 인출하기 어려움, 덩어리는 바늘 팁을 막지 않음
H_2O 중 0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80	인출하기 용이함	인출하기 용이함	인출하기 용이함 (바닥에 덩어리)	인출하기 용이함 (바닥에 덩어리 없음)
H_2O 중 0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80 +5% 만니톨	인출하기 용이함 (바닥에 덩어리 없음)	인출하기 용이함 (바닥에 덩어리 없음)	인출하기 용이함 (바닥에 덩어리 없음)	인출하기 용이함 (바닥에 덩어리 없음)
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80 +5% 만니톨 +0.15% 메티오닌	인출하기 용이함 (바닥에 덩어리 없음)	인출하기 용이함 (바닥에 덩어리 없음)	인출하기 용이함 (바닥에 덩어리 없음)	인출하기 용이함 (바닥에 덩어리 없음)

[0571]

[0572] *25HC3S 를 바이알에 사전칭량하고, 마개로 캡핑하고, 주사능 연구 전에 3 일 동안 rt 에서 저장하였다.*

[0573] *비히클 중 약물을 분산시키기 약간 어려웠다 (아마도 H_2O 흡수로 인함).*

[0574] *현탁액을 45 회 수동으로 진탕시킨 이후, 25HC3S 은 연구를 위해 잘 현탁되었다.*

[0575] **표 5** 30 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액의 주사능에 대한 25HC3S (제트-밀링되지 않음, 연구 #5) 의 효과

[0576] 25HC3S (로트# A) 는 제트 밀링 없이 20 메시 스크린을 통해 분쇄됨

[0577] 혼합 방법 2: 수동 진탕 이후 3 분 동안 초음파처리

비히클 조성	주사능 (초음파처리 이전)	주사능 (3 min 초음파처리 이후)		
	20G1" 바늘 (Terumo, UTW)	20G1" 바늘 (Terumo, UTW)	21G1" 바늘 (Terumo, UTW)	22G1" 바늘 (Terumo, UTW)
H_2O 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80	인출하기 용이함 (바이알의 바닥에 남은 덩어리)	인출하기 용이함 (관찰된 덩어리 없음)	인출하기 용이함 (관찰된 덩어리 없음)	인출하기 용이하나, 인출 중간에 바늘 팁에 고착된 하나의 덩어리
H_2O 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5% 만니톨	인출하기 용이함, 바늘 팁에 고착된 입자	인출하기 용이함 (바이알의 바닥 및 벽에 남은 일부 덩어리)	인출하기 용이함 (바이알의 바닥에 남은 일부 덩어리)	인출하기 어려움 (바늘 팁에 고착된 덩어리)
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350+0.3% Teen 80 +5% 만니톨	인출하기 용이함, 바늘 팁에 고착된 입자	인출하기 용이함, 인출 마지막에 바늘 팁에 고착된 입자	인출하기 용이함 (인출 마지막에 바늘 팁에 고착된 덩어리)	인출하기 용이함, 인출 중간에 바늘 팁에 고착된 입자
H_2O 중 5% 만니톨	인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 입자	인출하기 용이함 (바이알의 바닥에 남은 큰 덩어리)	인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 덩어리	인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 큰 덩어리
H_2O 중 0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80	인출하기 용이하나, 인출 마지막에 바늘 팁에 고착된 덩어리	인출하기 용이함 (바이알의 바닥에 남은 덩어리)	약간 인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 덩어리	인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 덩어리
H_2O 중 0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80 +5% 만니톨	인출하기 용이함, 바이알의 바닥에 남은 덩어리	인출하기 용이함, 바늘 팁에 고착된 작은 덩어리	약간 인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 덩어리	약간 인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 덩어리
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80 +5% 만니톨	인출하기 용이함, 인출 마지막에 바늘 팁에 고착된 작은 덩어리	인출하기 용이함, 바이알의 바닥에 남은 덩어리	인출하기 용이함, 인출 마지막에 바늘 팁에 고착된 덩어리	인출하기 용이함, 인출 마지막에 바늘 팁에 고착된 덩어리

[0578]

[0579]

[0580] **표 6** 60 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액의 주사능에 대한 25HC3S (제트-밀링되지 않음, 연구 #6) 의 효과

[0581] 25HC3S (로트# A) 는 제트 밀링 없이 20 메시 스크린을 통해 분쇄됨

[0582] 혼합 방법 2: 수동 진탕 이후 3 분 동안 초음파처리

비히클 조성	주사능 (초음파처리 이전)	주사능 (3 min 초음파처리 이후)		
	20G1" 바늘 (Terumo, UTW)	20G1" 바늘 (Terumo, UTW)	21G1" 바늘 (Terumo, UTW)	22G1" 바늘 (Terumo, UTW)
H_2O 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80	인출 및 방출하기 용이함	인출하기 용이함, 바이알의 바닥에 덩어리 없음	인출하기 용이함, 바이알의 바닥에 덩어리 없음	인출하기 용이함, 바이알의 바닥에 덩어리 없음
H_2O 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5% 만니톨	인출하기 용이함, 결국에는 바늘 팁에 고착된 입자 조각, 그러나 방출하는데 문제 없음	인출하기에 OK, 결국에는 바늘 팁에 고착된 하나의 덩어리	인출하기에 OK, 덩어리 없음	인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 덩어리
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80 +5% 만니톨 +0.15% 메티오닌	인출 및 방출하기 용이함	인출하기에 OK, 바이알의 바닥에 작은 덩어리	인출하기에 OK, 바이알의 바닥에 작은 덩어리	인출하기에 OK, 바이알의 바닥에 작은 덩어리
H_2O 중 5% 만니톨	바늘이 막힘, 방출 및 재인출은 OK, 바이알의 바닥에 작은 덩어리	인출하기에 OK, 바늘 팁에 고착된 덩어리	약간 인출하기 어려움	약간 인출하기 어려움
H_2O 중 0.5% Plasdone C17+0.3% Tween 80	인출하기 용이함, 그러나 바이알의 바닥 모서리에 큰 덩어리, 방출 및 재인출	인출하기 용이함, 바이알의 바닥에 작은 덩어리	약간 인출하기 어려움, 바늘 팁에 덩어리	인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 덩어리

[0583]

	약간 어려움			
H_2O 중 0.5% Plasdon C17+0.3% Tween 80 +5% 만니톨	인출하기 용이함, 그러나 바이알의 바닥에 작은 덩어리	인출하기 용이함, 그러나 바이알의 바닥에 하나의 덩어리	인출하기에 OK, 바늘 팁에 고착된 덩어리	인출하기에 OK, 바늘 팁에 고착된 덩어리
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.5% Plasdon C17 +0.3% Tween 80 +5% 만니톨 +0.15% 메티오닌	인출하기 용이함, 그러나 바이알의 바닥에 작은 덩어리	인출하기 용이함, 인출 마지막에, 바늘 팁에 고착된 덩어리 조각. 방출 및 재인출은 어려움 없음	인출하기 용이함, 그러나 바이알의 바닥에 큰 덩어리가 보임	인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 덩어리

[0584]

[0585] **표 7** 30 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대한 주사능 연구

[0586] 25HC3S (로트# B) 은 제트 밀링 없이 20 메시 스크린을 통해 분쇄됨

[0587] 혼합 방법 2 또는 3: 수동 진탕 이후 6 분 동안 초음파처리 또는 30-60 초 균질화

비히클 조성	혼합 연구		주사능		
	수동 진탕	현탁액의 외관	바늘 크기	초음파처리 이전	6 분 초음파처리 이후
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80+5% 만니톨+0.15% L-메티오닌	진탕 15 회	습윤시키기 어려움, 바닥에 가라앉은, 바이알 벽 상의 입자	20G1" Terumo	인출하기 용이하나, 바닥에 남은 수많은 입자	인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 덩어리. 바닥에 가라앉은 입자
	또다시 진탕 15 회	습윤시키기 어려움, 바닥에 가라앉은 입자			
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350+0.3% Tween 80+0.9%NaCl +0.15% L-메티오닌	진탕 15 회	바닥에 수많은 입자		인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 입자	인출하기 어려움. 바닥에 가라앉은 입자
	또다시 진탕 15 회				
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.5% NaCMC +0.3% Tween 80+5% 만니톨+0.15% L-메티오닌	진탕 15 회	25HC3S 은 잘 분산되지 않음		시험되지 않음, 약물은 잘 분산되지 않음	인출하기 어려움. 중간에 떠있는 일부 입자와 함께 바닥에 가라앉은 입자
	또다시 진탕 15 회				
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.3% Tween 80+0.9%NaCl+0.15% L-메티오닌	진탕 15 회	습윤시키기 어려움, 바닥에 가라앉은 입자		인출하기 어려움, 바늘 팁에 고착된 입자	인출하기 어려움. 바닥에 가라앉은 입자
	또다시 진탕 15 회				
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 +0.3% Tween 80+5% 만니톨+0.15% L-메티오닌	균질화 30 초 (수동 진탕 없음)	균일	20G1" Terumo 21G1" Terumo 22G1" Terumo	인출하기 용이함 (입자 없음) 인출하기 용이함 (입자 없음) 인출하기 용이함 (입자 없음)	
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.5% NaCMC+0.3% Tween 80+5% 만니톨 +0.15% L-메티오닌	균질화 60 초 (수동 진탕 없음)	균일	20G1" Terumo 21G1" Terumo 22G1" Terumo	인출하기 용이함 (입자 없음) 인출하기에 OK (입자 없음) 인출하기에 OK (입자 없음)	

[0588]

[0589]

[0590] **표 8** 30 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대한 주사능 연구

[0591] 25HC3S (로트# B) 는 20 메시 스크린을 통해 분쇄되고 제트-밀링됨 (제 1 패스)

[0592] 혼합 방법 2: 수동 진탕 이후 6 분 동안 초음파처리

비히클 조성	혼합 연구		주사능	
	수동 진탕	현탁액의 외관	바늘 크기	6 분 초음파처리 이후
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350+ 0.3% Tween 80+5% 만니톨+0.15% L-메티오닌	진탕 15 회	습윤시키기 어려움, 바닥에 가라앉은, 바이알 벽 상의 입자	20G1", 21G1" 및 22G1" Terumo, UTW	인출하기 용이함
	또다시 진탕 15 회	습윤시키기 어려움, 바닥에 가라앉은 입자		
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350+ 0.3% Tween 80+0.9%NaCl +0.15% L-메티오닌	진탕 15 회	바닥에 수많은 입자		인출하기 용이함
	또다시 진탕 15 회			
10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 0.5% NaCMC+0.3% Tween 80+5% 만니톨+0.15% L-메티오닌	진탕 30 회	25HC3S 은 잘 분산되지 않음 바이알 전체에 걸친 입자	20G1" Terumo, UTW	인출하기 용이함, 바닥에 가라앉은 약간의 입자 있음

[0593]

[0594] **표 9** 30 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액의 주사능에 대한 NaCMC 의 효과

[0595] 25HC3S (로트# A) 는 20 메시 스크린을 통해 분쇄되고 이후 제트 밀링됨 (제 3 패스)

[0596] 혼합 방법 2: 수동 진탕 이후 6 분 동안 초음파처리

비히클 조성	혼합 연구		초음파처리 시간 및 외관	바늘 크기	주사능 (1 mL BD 주사기, 루어 락)
	수동으로 혼합	현탁액의 외관			
10 mM 완충액 (pH 7.4) 중 0.1% NaCMC, 3% PEG 3350+ 0.3% Tween 80+ 5% 만니톨 + 0.15% L-메티오닌	진탕 15 회	벽 및 바닥 상에 수많은 입자 및 덩어리	6 분, 상당수의 입자 및 일부 덩어리	20G1" Terumo	인출하는데 어려움 없음, 그러나 수많은 덩어리가 바닥에 남음
	또다시 진탕 15 회	상기와 동일, 벽 및 바닥 상에 입자 및 덩어리			
10 mM 완충액 (pH 7.4) 중 0.2% NaCMC, 3% PEG 3350+ 0.3% Tween 80+ 5% 만니톨 + 0.15% L-메티오닌	진탕 15 회	벽 및 바닥 상에 수많은 입자 및 덩어리	6 분, 상당수의 입자 및 일부 덩어리	20G1" Terumo	인출하는데 어려움 없음, 그러나 수많은 덩어리가 바닥에 남음
	또다시 진탕 15 회	상기와 동일, 벽 및 바닥 상에 입자 및 덩어리			
10 mM 완충액 (pH 7.4) 중 0.1% NaCMC, 3% PEG 3350+ 0.3% Tween 80+ 0.9% NaCl + 0.15% L-메티오닌	진탕 15 회	벽 및 바닥 상에 수많은 입자 및 덩어리	6 분, 일부 입자 또는 작은 덩어리	20G1" Terumo	인출하는데 어려움 없음, 그러나 작은 덩어리가 바닥에 남음
	또다시 진탕 15 회	상기와 동일, 벽 및 바닥 상에 입자 및 덩어리			
10 mM 완충액 (pH 7.4) 중 0.2% NaCMC, 3% PEG 3350+ 0.3% Tween 80+ 0.9% NaCl + 0.15% L-메티오닌	진탕 15 회	벽 및 바닥 상에 수많은 입자 및 덩어리	6 분, 상당수의 입자 및 일부 덩어리	20G 1" Terumo	인출하는데 어려움 없음, 그러나 수많은 덩어리가 바닥에 남음
	또다시 진탕 15 회	상기와 동일, 벽 및 바닥 상에 입자 및 덩어리			

[0597]

[0598] **표 10** 비히클 PEG 3350 (L-메티오닌을 가짐) 중 10, 50 및 100 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대한 주사능

[0599] 25HC3S (로트# B) 은 20 메시 스크린에 통과되지만 제트-밀링되지 않음

[0600] 혼합 방법 3: 30 초 동안 4 의 속도 설정에서 5x95 mm 탐침에 부착된 PowerGen 1000 을 사용한 균질화

바이알 (2mL) #	25HC3S (mg/mL)	비히클 조성	비히클 (mL)	Terumo 바늘 UTW 을 갖는 1 mL BD 주사기	주사능		
					시간 0	균질화 이후 1 hr	균질화 이후 3 hr
1	11.1	10 mM 포스페이트 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350+0.7% NaCl+0.3% Tween 80+0.15% L-메티오닌	1	25G5/8"	인출하기 용이함	인출하기 용이함	인출하기 용이함
2	50.4		1	25G5/8"	인출하기 용이함	걸쭉한 페이스트를 형성함, 바이알을 수동으로 진탕시킴, 인출하기 용이함	걸쭉한 페이스트를 형성함, 바이알을 수동으로 진탕시킴, 인출하기 용이함
3	99.8		1	25G5/8", 22G " 및 20G1"	인출이 불가능함, 제형은 걸쭉한 페이스트를 형성함	인출이 불가능함	인출이 불가능함

[0601]

[0602] **표 11** 비히클 PEG 3350 (L-메티오닌을 가짐) 중 50 및 100 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대한 주사능

[0603] 25HC3S (로트# B) 는 20 메시 스크린에 통과되고, 이후 제트-밀링됨, 제 1 패스

[0604] 혼합 방법: 수동 진탕 이후 초음파처리 (혼합 방법 2), 또는 균질화만 (혼합 방법 3)

25HC3S (mg/mL)	혼합 방법	외관	주사능			코멘트
			22G1" UTW Terumo Surguard 3	23G1" UTW Terumo Surguard 3	25G5/8" UTW Terumo	
50	초음파처리 30 min, 초음파처리 동안 5 min 마다 3 회 바이알을 진탕시킴	우윳빛 걸쭉한 현탁액	인출 및 분배하기 용이함	인출 및 분배하기 용이함	인출 및 분배하기 용이함	제형은 걸쭉함, 인출을 위해 바이알을 뒤집은 이후, 일부 현탁액은 벽 또는 바이알 바닥에 고착됨. 현탁액은 또한 발포체를 형성하고, 얼마나 많은 부피가 주사기에 인출되었는지 말하기 매우 어려움.
50	30 초 동안 균질화	우윳빛 걸쭉한 현탁액	인출 및 분배하기 용이함	인출 및 분배하기 용이함	인출 및 분배하기 용이함	
100	60 초 동안 균질화	백색 페이스트	유동성이 아님, 아무것도 인출할 수 없음	NA	NA	NA

[0605]

[0606] **표 12** 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 + 0.7% NaCl 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대한 주사능

[0607] 25HC3S (로트# C), (제트 밀링됨, 20 메시 스크린을 통한 추가 통과가 있거나 없음)

[0608] 혼합 방법 4: 약 45 분 동안 플랫 베드 진탕기에서 수평으로 100 rpm 으로 진탕

25HC3S	현탁액 제형 바이알	플랫 베드 진탕기	현탁액의 외관	바늘	주사기	주사능 (인출 0.9 mL 및 방출 0.9 mL)
오로지 제트-밀링됨	1	100 rpm/45 min	바이알 벽의 측면 및 바닥에 일부 습식 덩어리	Terumo 23G1", UTW Terumo 25G5/8", UTW Exel 27G11/2"	1mL BD	인출하기 용이하고, 방출하기 용이함
제트-밀링되고, 20 메시 스크린에 통과됨	2	100rpm/45 min	바이알 벽의 측면 및 바닥에 약간의 습식 덩어리	Terumo 23G1", UTW Terumo 25G5/8", UTW Exel 27G11/2"	1mL BD	인출하기 용이하고, 방출하기 용이함
제트-밀링된 후, 20 메시 스크린에 통과됨	3	100rpm/50 min	약간의 입자 (바이알 벽의 측면 및 바닥에 실제로 매우 작은 습식 덩어리)	25Gx1" 26Gx3/8" 26Gx1/2" 27Gx1/2"	1mL BD	인출하기 용이하고, 방출하기 용이함
				27Gx1/2"	BD-1/2mL 투베르쿨린 주사기	인출 및 방출하기 용이함

[0609]

[0610] **표 13** 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 + 0.7% NaCl 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대한 주사능

[0611] 25HC3S (로트# C, 먼저 20 메시 스크린에 통과되지 않고서 제트 밀링됨)

[0612] 혼합 방법 4: 다양한 시간 간격으로 플랫 베드 진탕기에서 수평으로 200 rpm 으로 진탕

25HC3S	현탁액 제형 바이알 #	플랫 베드 진탕기	현탁액의 외관	주사기	주사능 (0.5 mL 를 인출하고 0.5 mL 를 깨끗한 바이알에 방출함), 동일한 주사기로 5 번
오로지 마이크로화됨(20 메시 스크린에 통과되지 않음)	1	200 rpm/15 min	약간의 습식 덩어리가 관찰됨	27Gx1/2" 바늘에 부착된 BD-1/2mL 투베르쿨린 주사기	인출 및 분배하기 용이함
	2	200 rpm/30 min	매우 적은 양의 습식 덩어리가 관찰됨		인출 및 분배하기 용이함
	3	200 rpm/45 min	1 또는 2 개의 습식 덩어리가 관찰됨		인출 및 분배하기 용이함

[0613]

[0614] **표 14** HPLC 에 의한 비히클 PEG 3350 (0.15% L-메티오닌 및 0.9% NaCl 을 가짐) 중 10 mg/mL 으로의 25HC3S

현탁액에 대한 균질성[1]

[0615] 25HC3S (로트# B, 20 메시 스크린에 통과되고 제트-밀링됨, 제 3 패스)

[0616] 혼합 방법 2: 100 회 수동으로 진탕 이후 6 분 동안 초음파처리 (현탁액을 제조하고, 5 일 동안 RT 에서 저장하고, HPLC 분석을 위해 재현탁시킴)

샘플 #	샘플 농도 (mg/mL)[2]	% 라벨 강도 (% LS)
S-1	9.683	96.8
S-2	9.627	96.3
S-3	9.471	94.7
S-4	9.582	95.8
S-5	9.431	94.3
S-6	9.610	96.1
S-7	9.511	95.1
S-8	9.761	97.6
S-9	9.807	98.1
S1-S9	평균 = 9.609 SD = 0.127 % RSD = 1.32	범위; 94.3 내지 98.1% LS

[0617]

[0618] [1]*현탁액을 1 mL BD 주사기에 부착된 20G1" Terumo 바늘을 통해 분배하였다. 각각 동일한 10 mL 바이알로부터의 1 mL 현탁액을 갖는 총 9 개의 샘플을 균질성 연구를 위해 분배하였다. 현탁액은 약간 흐릿했다. HPLC 분석 전에 원심분리는 없었다.*

[0619] [2]*농도를, HPLC 분석을 위한 외부 표준으로서 로트# D 를 사용하여 HPLC 에 의해 수득하였다. 현탁액을 로트 # B 로 제조하였고, 이는 참조 표준으로서 사용된 로트# D 에 비해 더 낮은 효능을 나타냈다.*

[0620] **표 15** HPLC 에 의해 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 + 0.7% NaCl + 0.15% L-메티오닌 중의 25HC3S 10 및 25 mg/mL 현탁액에 대한 균질성

[0621] 25HC3S (로트# B, 20 메시 스크린을 통해 통과되고 제트-밀링됨, 제 3 패스)

[0622] 혼합 방법 2: 100 회 수동으로 진탕 이후 6 분 동안 초음파처리 (HPLC 분석 전에 5 일 동안 RT 에서 현탁액을 저장함)

샘플 농도	샘플 ID	샘플 농도 (mg/mL)	% 라벨 강도 (% LS)
25.19 mg/mL	S-1	25.26	100.3
	S-2	25.81	102.5
	S-3	24.24	96.2
	S-4	26.13	103.7
	S-5	25.43	101.0
	S-6	24.25	96.3
	S-7	24.70	98.1
	S-8	27.57	109.4
	S-1 내지 S-8	평균 = 25.42 SD = 1.11 % RSD = 4.36	범위 96.2 내지 109.4
9.985 mg/mL	S-1	10.14	101.6
	S-2	10.23	102.5
	S-3	10.21	102.3
	S-4	10.28	103.0
	S-5	10.02	100.4
	S-6	10.29	103.1
	S-7	10.03	100.5
	S1-S7	평균 = 10.17 SD = 0.11 % RSD = 1.10	범위 100.5 내지 103.1

[0623]

[0624] *혼합 로트 (로트# E) 를 HPLC 분석을 위한 외부 표준으로서 사용하였다. 현탁액을 로트# B 로 제조하였다.*

[0625] **표 16** 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80, 및 0.7% NaCl 중에 현탁된 25 mg/mL 으로의 25HC3S 에 대한 균질성

[0626] 25HC3S (로트# C, 제트 밀링되고, 이후 20 메시 스크린에 통과됨)

[0627] 혼합 방법 4: 45 분 동안 100 RPM 에서 플랫 베드 진탕기에 배치됨

현탁액 부피-샘플 명칭	현탁액의 외관	제형 준비 이후 분배된 시간	역가 (mg/mL)[1]		% 라벨 강도 [2]
			@ UV 220 nm	@ UV 205 nm	@ UV 205 nm
100 µL-S1	일부 입자를 갖는 우윳빛 현탁액이 관찰됨	시간 0	23.32	22.93	90.3
100 µL-S2			24.43	24.18	95.2
100 µL-S3		1 Hr/RT	25.39	25.16	99.0
100 µL-S4			25.27	25.09	98.8
100 µL-S5		2 Hr /RT	25.43	25.17	99.1
100 µL-S6			25.36	25.16	99.0
100 µL-S7	입자가 없는 우윳빛 현탁액이 관찰됨	19.5 Hr /RT	측정되지 않음	24.74	97.4
100 µL-S8			측정되지 않음	24.58	96.8
NA		평균 (n=6 또는 8))	24.87	24.63	범위: 90.3-99.1% LS
		Std dev (n=6 또는 8)	0.85	0.77	
		% RSD (n=6 또는 8)	3.40	3.13	
300 µL-S1	일부 입자를 갖는 우윳빛 현탁액이 관찰됨	시간 0	22.37	21.93	86.3
300 µL-S2			22.61	22.17	87.3
300 µL-S3		1 Hr /RT	23.57	23.25	91.5
300 µL-S4			23.67	23.18	91.3
300 µL-S5		2 Hr /RT	23.42	22.94	90.3
300 µL-S6			22.96	22.41	88.2
300 µL-S7	입자가 없는 우윳빛 현탁액이 관찰됨	19.5 Hr /RT	측정되지 않음	22.57	88.9
300 µL-S8			측정되지 않음	23.02	90.6
NA		평균 (n=6 또는 8)	23.10	22.68	범위: 86.3-91.5%
		Std dev (n=6 또는 8)	0.54	0.49	
		% RSD (n=6 또는 8)	2.32	2.15	

[0628]

[0629] [1]*농도를, HPLC 분석을 위한 외부 참조 표준 (95.8% 순도로 조정됨) 으로서 로트# F 를 사용하여 HPLC 에 의해 수득하였다. 현탁액을 로트# C 를 사용해 제조하고, 피크 순도에 대해서는 조정하지 않았다. 따라서, % 라벨 강도는 예측보다 더 낮았다.*

[0630] [2]*표적 농도는 25.4 mg/mL 이었다.*

[0631] **표 17-1** HPLC 에 의해 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 + 0.7% NaCl + 0.15% L-메티오닌 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대한 안정성[1]

[0632] 25HC3S (로트# B, 20 메시 스크린에 통과되고 제트-밀링됨, 제 3 패스)

[0633] 혼합 방법 2: 30 회 수동 진탕 이후 6 분 동안 초음파처리

샘플 ID[1]	25HC3S 농도 (mg/mL)		RT 에서 2 주 이후 남은 약물 %
	시간 0	RT/2 주	
1-1	26.40	26.12	
1-2	25.40	27.62	
평균	25.9	26.87	103.7

[0634] [1]연구#14 와 동일한 샘플 현탁액

[0635] **표 17-2** HPLC 에 의한 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 +0.3% Tween 80 + 0.7% NaCl + 0.15%

L-메티오닌 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액에 대한 불순물 프로파일[1]

[0636] 25HC3S (로트# B, 20 메시 스크린에 통과되고 제트-밀링됨, 제 3 패스)

[0637] 혼합 방법 2: 100 회 수동 진탕 이후 6 분 동안 초음파처리

시점	피크 영역 (n=2) %		
	RRT=2.6 (3β-술페이트,25-OH-5, 24-디엔 및 3β-술페이트,25-OH-5, 25-디엔의 혼합물)	RRT=3.5 (25-OH 콜레스테롤)	RRT=1 (25HC3S)
초기 (시간 0)	0.514	0.321	99.166
RT/2 주	0.508	0.320	99.172

[0638] [1] 연구 #14 와 동일한 샘플 현탁액

[0639] **표 18-1** 증기압 삼투압계에 의해 측정된, 다양한 % NaCl 을 함유하는 비히클 PEG 3350 (10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80) 에 대한 삼투질농도

현탁액 비히클 중 NaCl %	삼투질농도 (mmol/kg)
0.707	278
0.768	300
0.799	310

[0640]

[0641] **표 18-2** 향상된 비히클 PEG 3350 및 최종 향상된 25HC3S 에 대한 삼투질 농도

[0642] 증기압 삼투압계에 의해 측정된, 25 mg/mL 으로의 현탁액 제형

[0643] 25HC3S (로트# B, 제트-밀링됨, 1 패스)

런#	삼투질농도 (mmol/kg)	
	비히클 PEG 3350	25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액
1	298	316
2	297	322
3	296	320
4	298	319
5	297	329
6	298	322
평균 삼투질농도 (n=6)	297	321
Std dev (n=6)	0.8	4.4
% RSD	0.3	1.4

[0644]

[0645] **표 19** HPLC 에 의한 10 mM 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 중 3% PEG 3350 + 0.3% Tween 80 및 0.75% NaCl 중 25 mg/mL 으로의 25HC3S 현탁액의 균질성 및 균일 함량

[0646] 25HC3S (로트# B, 제트 밀링됨, 1 패스)

[0647] 혼합 방법 4: 플랫 베드 진탕기에 수평으로 배치하고, 45 분 동안 200 rpm 으로 진탕시킴

샘플 ID	0.4 mL 현탁액 수송 방법	MeOH 중 현탁액의 외관	회수 % (실제/이론)		std dev	% RSD	회수 % 범위
			n=1	n=6	n=6	n=6	n=6
바이알 1-1	1 mL 양 변위 피펫	약물을 용해시키도록 플라스크를 뒤집음	98.93	97.45	5.34	5.48	89.3-105.9
바이알 1-2			97.77				
바이알 2-1		수많은 25HC 3S 과립, 용해시키기 위해 보텍스처리할 필요 있음	105.88				
바이알 2-2		약물을 용해시키도록 플라스크를 뒤집음	96.03				
바이알 3-1			89.28				
바이알 3-2			96.83				
바이알 1-3	BD 27G1/2" 바늘에 부착된 1 mL BD 주사기	약물을 용해시키도록 플라스크를 뒤집음	98.37	99.25	0.96	0.96	98.2-100.4
바이알 1-4			100.08				
바이알 2-3			98.21				
바이알 2-4			98.6				
바이알 3-3			100.35				
바이알 3-4			99.87				

[0648]

[0649] **실시예 2B.** 경구 제형

[0650] 아래의 경구 제형을 하기와 같이 제조하였다. Gelucire 를 쉽게 액화시키기 위해 약 50 내지 70 ℃ 범위의 상승된 온도를 사용하였다. 다른 부형제 및 25HC3S 소듐 염을 교반하면서 첨가하였다. 제형은 여전히 따뜻하였지만, 이를 캡슐에 충전하였다.

[0651] 본 출원인이 시험관내 용해 데이터를 갖고 있는 캡슐 제형의 예는 하기를 포함한다:

[0652] 1. 30% (w/w) 약물 및 70% (w/w) Gelucire 44/14 - 150 mg 약물/캡슐

[0653] 2. 30% (w/w) 약물 및 70% (w/w) Gelucire 50/13 - 150 mg 약물/캡슐

[0654] 3. 30% (w/w) 약물 및 35% (w/w) Gelucire 44/14 및 35% (w/w) PEG-400 - 150 mg 약물/캡슐

[0655] 4. 30% (w/w) 약물 및 32.5% (w/w) Gelucire 44/14 및 32.5% (w/w) PEG-400 및 5% (w/w) 메토셀 E3 - 150 mg 약물/캡슐

[0656] 5. 10% (w/w) 약물 및 90% (w/w) Gelucire 44/14- 50 mg 약물/캡슐

[0657] 6. 10% (w/w) 약물 및 85% (w/w) Gelucire 44/14 및 5% (w/w) Ac-Di-Sol - 50 mg 약물/캡슐

[0658] 7. 10% (w/w) 약물 및 42.5% (w/w) Gelucire 44/14 및 42.5% (w/w) PEG-400 및 5% (w/w) Ac-Di-Sol - 50 mg 약물/캡슐

[0659] 8. 20% (w/w) 약물 및 70% (w/w) Gelucire 44/14 및 10% (w/w) Ac-Di-Sol - 100 mg 약물/캡슐

[0660] 9. 14.3 약물 및 50% (w/w) Gelucire 44/14 및 28.6% (w/w) PEG-400 및 7.1% (w/w) Ac-Di-Sol - 50 mg/캡슐

[0661] 10. 15% (w/w) 약물 및 40% (w/w) Gelucire 44/14 및 40% (w/w) PEG-400 및 5% (w/w) Ac-Di-Sol - 100 mg 약물/캡슐

[0662] 11. 15% (w/w) 약물 및 80% (w/w) Gelucire 44/14 및 5% (w/w) Ac-Di-Sol - 100 mg 약물/캡슐

[0663] 12. 10% (w/w) 약물 및 45% (w/w) Gelucire 44/14 및 45% (w/w) PEG-400 - 50 mg 약물/캡슐

[0664] 13. 10% (w/w) 약물 및 85% (w/w) Gelucire 44/14 및 5% (w/w) Gelucire 50/13 - 50 mg 약물/캡슐

[0665] 14. 10% (w/w) 약물 및 85% (w/w) Gelucire 44/14 및 5% (w/w) Precirol - 50 mg 약물/캡슐

[0666] 15. 10% (w/w) 약물 및 88% (w/w) Gelucire 44/14 및 2% (w/w) Campritol - 50 mg 약물/캡슐

[0667] 16. 10% (w/w) 약물 및 85% (w/w) Gelucire 44/14 및 5% (w/w) Campritol - 50 mg 약물/캡슐

[0668] **실시예 3.** 마우스에서의 이미퀴모드 (IMQ)-유도된 건선 모델에서 진피내로 투여된 25HC3S 의 항-염증성 활성의 평가

[0669] 물질 및 방법

[0670] *동물*

[0671] 연구를 위한 대상체는 40 마리 수컷 Balb/C 마우스 (18-22g) 였다. 72-hr 격리 기간 동안 임상적 고통, 질환 또는 손상의 징후를 나타내지 않는 동물이 연구에 허용되었고, 전반에 걸쳐 일상적인 동물 케어를 받았다. 모든 마우스의 등의 약 1.5 cm x 2 cm 면적을 면도하였다.

[0672] *제형*

[0673] 25HC3S 의 2 가지 제형, 제형 A 및 제형 B 를 연구에 사용하였다.

[0674] 제형 A 는, 용액 비히클 (멸균수 중의, 250 mg/mL 히드록시프로필 베타덱스 (베타 시클로덱스트린, 2-히드록시프로필 에테르, 베타 시클로덱스트린의 부분적으로 치환된 폴리(히드록시프로필) 에테르) 및 10 mM 소듐 포스페이트 완충액) 중의 25HC3S 소듐 염 (30 mg/mL) 의 맑은 용액이었다. 비히클을 2-8℃ 에서 저장하고, 사용 직전 분말화된 25HC3S 와의 혼합 전에, 실온에서 30 min 동안 두었다. 비히클 A 중의 25HC3S 의 용해는 신속하였으며, 혼합 시 완결된 것으로 보였다. 용액 중 25HC3S 소듐 염의 농도는 30 mg/ml 였다.

[0675] 제형 B 는, 현탁액 비히클 (멸균수 중의, 30 mg/mL 폴리에틸렌 글리콜 3350, 3 mg/mL 폴리소르베이트 80, 7.5 mg/mL NaCl 및 10 mM 소듐 포스페이트 완충액) 중의 25HC3S 소듐 염 (25 mg/mL) 의 우윳빛 현탁액이었다. 25HC3S 를 Fluid Energy Model 00 Jet-O-Mizer 를 사용하여, 평균 입자 크기 약 5 미크론까지 (Hydro 2000S 분산 셀이 장착된 Malvern Mastersizer 2000 으로 측정 시) 밀링하였다. 비히클을 2-8℃ 에서 저장하고, 사용 직전 분말화된 25HC3S 와의 혼합 전에, 실온에서 30 min 동안 두었다. 제형 B 가 현탁액이기 때문에, 하기 혼합 프로토콜을 사용하였다: 3.0 mL 의 현탁액 비히클을 사전 칭량된 분말화된 25HC3S 를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 바이알을 플랫베드 진탕기 상에서 15 분 동안 진탕하여, 균일한 백색 현탁액을 만든 후, 5-10 회 수동으로 뒤집고, 5 분 동안 더 진탕하였다. 또한, 투여 직전, 현탁액의 균일성을 보장하기 위해 바이알을 5-10 회 수동으로 뒤집었다.

[0676] *IMQ, 비히클 및 25HC3S 의 투여*

[0677] 건선형 병상을 유도하기 위해, 각각의 마우스의 면도된 등 피부 (50 mg) 및 오른쪽 귀 (12.5 mg) 에, IMQ 를 매일 1 회 아침에 국소적으로 적용하였다.

[0678] 비히클 중의 25HC3S 또는 비히클 단독을, 제 0 일 및 제 1 일에 1 회, 및 제 3 일 및 제 4 일에 1 회 피내 주사로 투여하였다. 주사는 그날의 IMQ 적용 약 6 시간 후에 이루어졌다. 피내 주사 (50 ㎕/주사/마우스) 를 등 피부 병변의 부위에 제공하였다.

[0679] *파라미터의 모니터링 및 측정*

[0680] 마우스를 고통의 징후에 대하여 모니터링하고, 등 병변의 사진을 매일 촬영하였다. 등 피부의 홍반, 벗겨짐 및 두께를 독립적인 점수 (블라인드 (blind)) 에 의해 0 내지 4 범위로 매일 점수매겼다, 0= 없음; 1= 약함; 2= 중간; 3= 뚜렷함; 및 4= 매우 뚜렷함. 누적 점수 (홍반 + 벗겨짐 + 두꺼워짐) 를 염증의 중증도 (0-12 의 범위로) 의 지표로서 계산하였다. 귀 및 등 피부 두께를 부종의 지표로서 전자 캘리퍼를 사용하여 측정하였

다.

[0681] *종결* (제 6 일)

[0682] 연구 중의 모든 마우스를 마취시키고, 방혈시켰다. 혈액을 수집하고, 혈청으로 가공하고, 분석용으로 -80℃에서 보관하였다.

[0683] *조직병리학*

[0684] 면도된 등 피부를 각각의 동물로부터 종결 시에 수집하고, 중량을 측정하고, 2 개의 반쪽으로 절단하였다 (척추를 따라 가운데를 반으로 가름). 하나의 반쪽은 조직병리학을 위해 10% 중성 완충된 포르말린 중에 보존하였다. 등 피부의 다른 반쪽은 사이토카인 TNFα 및 IL-17 의 측정을 위해 균질화시켰다.

[0685] 결과

[0686] 이러한 연구의 결과는 도 2, 및 3a 및 3b 에 제시되어 있다. 도 2 에서 볼 수 있는 바와 같이, 등 피부의 홍반 (발적) 은 제형 B 현탁액으로 치료된 마우스에서 유의하게 감소하였다. 등 피부의 홍반은 제형 A 로 치료된 마우스에서 유의하게 감소되지 않았고, 오른쪽 귀의 홍반은 제형 A 또는 B 로 치료된 마우스에서 유의하게 감소되지 않았다.

[0687] 도 3a 및 3b 는, ELISA 검정으로 측정 시, 건선성 피부/병변에서의, IL-17 및 TNFα 단백질 수준을 각각 나타낸다. 볼 수 있는 바와 같이, IL-17 은, 제형 A 및 이의 비히클 군에서는 큰 차이가 관찰되지 않았지만, 제형 B 군에서는 각각의 비히클 군에 비해 낮은 경향이 있었다. 대조적으로, TNFα 단백질 수준은, 비히클과 비교하여 제형 A-치료된 마우스의 피부 조직에서는 중간정도 감소되었지만, 제형 B-치료된 마우스에서는 이의 각각의 비히클과 비교하여 증가되었다. 이러한 결과는 모순되는 것처럼 보이지만, 이러한 연구의 한 가지 주의 사항은, 조직이 수집되는 곳 (병변의 작은 영역에 포함되었던 피내 주사의 부위 vs. 건선성 병변에 노출되지 않은 영역) 에 따라, 단백질 수준이 치료 군 내에서 극적으로 가변적일 수 있다는 점이다. 결국, 본 발명자들은, 25HC3S 가 건선의 설치류 모델에서 홍반의 감소를 촉진시킨다는 것을 발견하였다.

[0688] **실시예 4.** 전임상 약물동력학적 (PK) 주사 연구

[0689] PEG 를 함유하는 25HC3S 현탁액 제형을 사용하여 2 개의 PK 주사 연구를 수행하였다. 주사 연구를 하기와 같이 수행하였다: I. 개에서의 급성 (단일 투약량) 피하 (SC) 주사 연구, 및 II. 랫트에서의 급성 (단일 투약량) 근육내 (IM) 또는 급성 SC 주사 연구

[0690] I. 비글 개에서의 단일 SC 주사 PK 연구

[0691] 물질 및 방법

[0692] *동물*

[0693] 연구를 위한 대상체는 5 마리의 수컷 비글 개 (4-7 연령; 8-11 kg) 이었다. 순응 기간 이후 임상적 고통, 질환 또는 손상의 징후를 나타내지 않는 동물을 연구에 허용하였고, 전반에 걸쳐 일상적인 동물 케어를 받았다. 모든 동물은 건강한 상태였고, 연구를 위해 입원하였다.

[0694] *제형*

[0695] 25HC3S 소듐 염의 현탁액 제형을 연구에 사용하였다. 비히클은 물 중 3% (w/v) 폴리에틸렌 글리콜 3350, 0.3% (w/v) 폴리소르베이트 80, 0.7% (v/v) 소듐 클로라이드, 0.15% (w/v) L-메티오닌, 10 mM 소듐 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 의 용액이었다. 25HC3S 를 비히클 용액에 혼합하여, 25 mg/mL 의 약물 농도를 야기하였다. 혼합물을 약 30 회 진탕시켜, 25HC3S 분말 및 비히클을 함께 혼합하고, 이후 약 30 분 동안 전출력 (full power) 으로 초음파처리하고, 이후 우윳빛 백색 현탁액을 얻었다. 제형화된 시험 물품을 구성 후 24 시간 이내에 사용하였다.

[0696] *25HC3S 투여*

[0697] 각각의 개는 단일 피하 주사를 맞았다. 25mg/kg 의 투약량 수준을 1 mL/kg 의 투약량 부피로 투여하였다. 전혈 샘플을 투약량 이전, 투약량 이후 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 32 시간 (h) 에 경정맥을 통해 수집하였다. 혈액 샘플을 K_2EDTA 를 함유하는 튜브에 넣었다. 혈액을 가볍게 혼합하여, 항-응고제의 분포를 확보하고, 수득된 혈장 샘플을 분석하여, 25HC3S 수준을 정량화하였다. 일생 동안, 동물들을 제 1 일 및 제

2 일에 투약량 이후 4 시간 이내에 임상 징후에 대하여 관찰하였다. 평가는 비제한적으로, 주사시 통증의 증거, 활동 평가, 자세, 호흡, 구토, 발작, 수화 상태, 주사 부위 평가를 포함하였다. 관찰가능한 임상 징후는 없었다.

[0698] 결과

[0699] 25 mg/kg 25HC3S 의 단일 SC 투약량은 23.2 h 에 최대 혈장 약물 농도로의 평균 시간으로 관찰된 신속 흡수를 야기하였다. 최대 혈장 농도의 상당한 가변성이 관찰되었다. 32 h 에 평균 농도는 157.6 ng/mL 이었다.

[0700] II. 랫트에서 단일 SC 또는 IM 주사 PK 연구

[0701] 물질 및 방법

[0702] *동물*

[0703] 연구를 위한 대상체는 15 마리의 수컷 스프라그 돌리 (Sprague Dawley) 랫트 (8-11 주령; 투약시에 280-327 g) 이었다. 순응 기간 이후 임상적 고통, 질환 또는 손상의 징후를 나타내지 않는 동물을 연구를 위해 허용하고, 전반에 걸쳐 일상적인 동물 케어를 받았다. 모든 동물은 건강한 상태이고, 연구를 위해 입원하였다.

[0704] *제형*

[0705] 25HC3S 의 현탁액 제형을 연구에 사용하였다. 비히클은 물 중 3% (w/v) 폴리에틸렌 글리콜 3350, 0.3% (v/v) 폴리소르베이트 80, 0.7% (w/v) 소듐 클로라이드, 0.15% (w/v) L-메티오닌, 10 mM 소듐 포스페이트 완충액 (pH 7.4) 의 용액이었다. 25HC3S 을 비히클 용액에 혼합하여, 25, 5 및 10 mg/mL 의 약물 농도를 야기하였다. 혼합물을 약 30 회 진탕시켜, 25HC3S 분말 및 비히클을 함께 혼합하고, 이후 약 30 분 동안 전출력으로 초음파처리하고, 이후 우윳빛 백색 현탁액을 얻었다. 제형화된 시험 물품을 구성 후 24 시간 이내에 사용하였다.

[0706] *25HC3S 투여*

[0707] 각각의 랫트는 단일 IM 또는 SC 주사 (2 투약량) (N=5/군) 를 맞았다. IM 주사를 위한 투약량 수준은 25 mg/kg 이었고, 1 mL/kg 의 투약량 부피로 투여하였다. SC 주사 경로를 위하여 2 개의 투약량 군이 있었다. SC 주사를 위한 투약량 수준은, 모든 군 (약물 농도는 각각 5 mg/mL 및 10 mg/mL 였음) 에 대하여 5 mg/mL 의 투약량 부피로 25 mg/kg 및 50 mg/kg 이었다. 전혈 샘플을, 각각의 랫트로부터 투약량 이전, 투약량 이후 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 32 시간 (h) 에 경정맥 또는 턱밑 정맥 (submandibular vein) 을 통해 수집하였으나; 마지막 채혈은 이소플루란에 의해 깊게 마취된 동물로 말단 심장 천자 (terminal cardiac puncture) 에 의해 수집될 수 있다. 혈액 샘플을 K_2EDTA 를 함유하는 튜브에 넣었다. 혈액을 가볍게 혼합하여, 항-응고제의 분포를 확보하고, 생성된 혈장 샘플을 분석하여, 25HC3S 수준을 정량화하였다. 생애 기간 동안, 동물을 임상 징후에 대해 관찰하였다. 평가는 비제한적으로, 활동 평가, 자세, 호흡, 구토, 발작, 수화 상태, 주사 부위 평가 및 전체적인 신체 조건을 포함하였다. 관찰가능한 임상 징후는 없었다.

[0708] *결론*

[0709] 25mg/kg 의 IM 및 SC 투약량 모두는 25HC3S 의 유사한 혈장 농도를 야기하였다. 2 가지 SC 투약량 (25 및 50 mg/kg) 은 비례적 혈장 투약량 농도를 나타내지 않았다. IM 군은 10.4 (±2.2) hr 에서 최대 혈장 약물 농도를 위한 평균 시간을 갖는 것으로 관찰된 한편, 2 개의 SC 군 (25 및 50 mg/kd) 은 7.6 (±4.6) 및 7.2 (±1.8) hr 에서 최대 약물 수준을 달성하는 것으로 관찰되었다. 3 개의 군에 대한 평균 최대 농도는 각각 101.9 (±17.1), 127.1 (±93.8) 및 76 (±15.9) ng/mL 이었고, 32 h 에서의 평균 농도는 30 (±6.9), 35 (±10.3) 및 34.2 (±13.8) ng/mL 이었다.

[0710] **실시예 5. 25HC3S 는 NASH 의 가속화 마우스 모델에서의 효능을 나타냄 - 파트 I**

[0711] 물질 및 방법

[0712] *동물*

[0713] 연구를 위한 대상체는 30 마리의 C57BL/6J 수컷 마우스이었다. 마우스는 생후 제 2 일에 200ug 스트렙토조토신 (STZ) 을 수여받았고, 4 주령에 시작하여 연구의 나머지까지 (9 주령) 고지방 식이 (HFD: high fat diet) 를 급식받았다. 이들의 삶의 초기에서의 이러한 개입은 비알코올성 지방간염 (NASH) 의 가속화된 진행을 유도하고, 매우 특징적이다.

[0714] *제형*

[0715] 25HC3S 소듐 염 및 이의 각각의 비히클의 현탁액 제형을 연구에 사용하였다. 비히클은 물 중 0.5% (w/v) CMC 및 0.05% (v/v) Tween-80 의 용액이었다. 분말화 25HC3S 를 비히클 용액 내로 구성하여, 5 및 10 mg/mL 의 약물 농도를 야기하였다. 현탁액을 조합되는 약 5 분 동안 균질화하였고, 이때 30-40 초마다 10 초 쉬고, 투약 전에 소용돌이치게 하여 균질성을 유지하였다. 제형화된 시험 물품을 매주 제조하고, 실온에서 유지하였다.

[0716] *25CH3S 투여*

[0717] 마우스를 치료 군 (N = 10/군) 으로 나누고, 제 5 주 부터 시작하여 제 9 주 까지 (28 일 치료) 비히클, 10 mg/kg 또는 50 mg/kg 25HC3S 을 사용하여 경구 섭식에 의해 매일 투여하였다.

[0718] 결과

[0719] 연구의 종료시 (제 9 주) 에 수집된 간 부분의 조직병리학적 시험은, 비히클-치료된 마우스에서 보통 내지 중증의 미세수포성 (microvesicular) 및 마크로수포성 (macrovesicular) 지방 침착, 중증 간세포 풍선화 및 염증성 세포 침윤을 나타냈다. 25HC3S 치료는 50 mg/kg 군에서 투약량-의존적 효과를 나타내어, 비히클 군에 비해 NAS (NAFLD 활성 점수) 의 유의한 감소에 의해 반영되는 뚜렷한 향상을 보여주었다 (도 4; p =0.0088). 비히클 군과 25HC3S-10 mg/kg 군 사이의 H&E-염색된 부분에서 명백한 변화는 관찰되지 않았다 (데이터는 나타내지 않음). 감소된 NAS 와 일치하여, 섬유화의 백분율 영역 (시리우스 레드-포지티브 영역) 은 또한 비히클 군과 비교했을 때 50 mg/kg 치료 군에서 유의하게 감소되었다 (도 4; p = 0.0061). 비히클 및 25HC3S -10 mg/kg 치료 군 사이에서 섬유화의 백분율 영역에서 유의한 차이는 없었다 (데이터는 나타내지 않음).

[0720] 요약하여, 4 주 동안 25HC3S (50 mg/kg) 의 매일 경구 치료는 희생시에 비히클에 비하여 NAS 를 유의하게 감소시켰다. 25HC3S (50 mg/kg) 는 또한 비히클 치료에 비하여, 시리우스 레드 착색에 의해 측정된 바와 같은 감소된 섬유화를 나타냈다. 함께, 이러한 결과는 25HC3S 가 항-NASH 효과를 나타냈고, NASH 에서 섬유화의 진행을 늦출 가능성이 있을 수 있음을 시사한다.

[0721] **실시예 6.** 골든 시리안 (Golden Syrian) 햄스터에서 25HC3S 의 비(非)-GLP 약물동력학적 및 약력학적 연구

[0722] 물질 및 방법

[0723] *동물*

[0724] 연구를 위한 대상체는 40 마리의 골든 시리안 (Golden Syrian) 수컷 햄스터였다. 2 개의 코호트는 10 주 동안 보통 식이 (RD) 또는 고지방 식이 (HFD) 를 제공받았다. 25HC3S 치료를 제 11 주의 시작시에 개시하였다. 군 1 은 보통 식이를 유지한 한편, HFD-급식된 햄스터를 무작위로 3 개의 치료 군으로 나누었다 (군 2-4; 표 20).

[0725] *제형*

[0726] 25HC3S 소듐 염 및 이의 각각의 비히클의 현탁액 제형을 연구에 사용하였다. 비히클은 물 중 0.5% (w/v) CMC 및 0.05% (v/v) Tween-80 의 용액이었다. 분말화된 25HC3S 을 비히클 용액 내로 구성하여, 2.5 및 10 mg/mL 의 약물 농도를 야기하였다. 현탁액을 조합되는 약 5 분 동안 균질화하였고, 이때 30-40 초 마다 10 초 쉬고, 투약 전에 소용돌이치게 하여, 균질성을 유지하였다. 제형화된 시험 물품을 매주 제조하고, 실온에서 유지하였다.

[0727] *25HC3S 투여*

[0728] RD 또는 HFD 에서 유지하면서 6 주 동안 매일 경구 섭식에 의해 햄스터를 25HC3S 으로 치료하였다. 각각의 햄스터는, 경구 섭식에 의해 25HC3S 또는 비히클의 매일 투약량을 수여받았다 (N=10/군). 표 20 에 명시된 바와 같이 2 개의 투약량 군 (군 3 및 4): 10 및 50 mg/kg 이 있었고, 이때 투약량 부피는 각각 4 및 5 mL/kg 이었다.

[0729] 약물동력학적 (PK) 분석을 위하여, 제 1 의 25HC3S 투약량 이후 혈액을 수집하였다. 각각의 햄스터로부터 전혈 샘플을 투약량 이전, 투약량 이후 0.5, 2, 4, 8, 12 시간 (h) 에 경정맥을 통해 수집하였으나; 마지막 채혈은 이소플루란에 의해 깊게 마취된 동물로 말단 심장 천자에 의해 수집되었을 수 있다. 혈액 샘플을 K2EDTA 를 함유하는 튜브에 넣었다. 혈액을 가볍게 혼합하여, 항-응고제의 분포를 확보하고, 생성된 혈장

샘플을 분석하여 25HC3S 수준을 정량화하였다.

[0730] 효능의 약력학적 측정을 위해, 연구 절반에 걸쳐 공복 혈청의 수집에 의해 임상 화학 파라미터를 측정하여, RD 상태이고 비히클 대조군을 수여받은 동물과 비교하여 HFD 및 25HC3S 치료의 효과를 평가하였다.

[0731] 생애 기간 동안, 임상 징후에 관해 동물을 관찰하였다. 평가는 비제한적으로, 활동 평가, 자세, 호흡, 구토, 발작, 수화 상태, 주사 부위 평가 및 전체적인 신체 조건을 포함하였다. 연구 중 생애 마지막 부분 (제 16 주) 에, 모든 동물을 희생시키고, 생화학적 및 조직병리학적 분석을 위해 모든 동물을 희생시켰다.

[0732] **표 20.** 25HC3S 투여 (주 11-16)

군	식이	치료	투약량 (mg/kg)
1	보통	비히클	0
2	고지방	비히클	0
3	고지방	25HC3S	10
4	고지방	25HC3S	50

[0733]

[0734] 결과

[0735] 제 1 투약량 이후 HFD-급식된 햄스터에서, 경구 투여에 의한 25HC3S 의 약동학을 측정하였다. 25HC3S 의 평균 최대 혈장 농도를 모든 투약량에 대하여 0.5 h 에 관찰하였고, 이때 농도는 12 h 까지 점차적으로 감소하였다. 평균 반감기는 3 시간인 것으로 관찰되었다. 최대 혈장 농도 및 누적 노출 (AUC) 의 증가는 경구 투약 이후 투약량 의존적이지 않았다. 50 mg/kg 투약량에 대한 정규화된 C_{max} 은 10 mg/kg 투약량 (32.2ng/mL/mg) 의 오로지 절반이었고; 50 mg/kg 투약량에 대한 투약량-정규화된 AUC 는 10 mg/kg 투약량 (195 ng*hr/mL/mg) 과 비교하여 유사한 감소를 나타냈다.

[0736] 6 주 동안 매일 25HC3S 의 PO 투여는, 임의의 주목할 만한 임상 징후를 야기하지 않았다. 비록 통계적으로 유의하지는 않았지만, HFD-급식된 햄스터의 25HC3S 치료는, 높은 투약량 (50 mg/kg) 군 (4 군) 에서 혈청 콜레스테롤 수준의 투약량- 및 시간- 의존적 감소를 발생시켰다. 6 주의 치료 (제 16 주) 는, 높은 투약량 군에서 혈청 콜레스테롤 수준의 감소 (~15-18%) 를 야기하였다. 대조적으로, 혈청 트리글리세리드 수준은 6 주의 치료에 걸쳐서 비히클 군에 비해 치료 군에서 더 높은 경향이 있었다 (비투약량 의존적이고, 통계적으로 유의하지 않음).

[0737] 연구의 마지막 (제 16 주) 에, HDL, LDL 및 ALT, AST 및 ALK 의 혈청 수준을 측정하였다. 예상대로, HFD-급식된 햄스터는 RD-급식된 햄스터에 비하여 유의하게 상승된 HDL 및 LDL 콜레스테롤 수준을 가졌다. 총 혈청 콜레스테롤 수준과 일치하여, 6 주의 25HC3S 치료는 HFD-급식된 햄스터에서 투약량-의존적 방식으로 HDL 및 LDL 콜레스테롤 모두를 감소시켰다. RG 에 비해, HFD-급식된 햄스터는 더 높은 ALT 및 AST 수준을 가져, 간 손상을 나타냈다. 그러나, 25HC3S 치료는 비히클에 비해 ALT 및 AST 수준 모두를 감소시켰다. 이러한 연구에서, ALK 수준은 약물 치료와 무관하게 (RD 급식된 햄스터에 비하여) 모든 HFD-급식된 햄스터에서 감소하였다.

[0738] 25HC3S 치료는 HFD-관련된 간 중량 증가에 대해 통계적으로 유의한 효과를 갖지 않았다. 그러나, 육안적 해부 (gross necropsy) 는, HFD 에서 비히클-치료된 군에서의 "정상으로 보이는" 간 (병리학자 평가에 따름) 의 0 % 발생률과 비교하여, 군 4 동물에서 "장상으로 보이는" 간의 22 % 발생률을 나타냈다 (데이터는 나타내지 않음)

[0739] 간 조직을 RD- 및 HFD-급식된 햄스터에서 총 콜레스테롤, 유리 콜레스테롤, 트리글리세리드 및 유리 지방산 (FFA) 수준에 대하여 정량화하였다. RD-급식된 대조군에 비하여, HFD-급식된 햄스터는 간 총 콜레스테롤, 유리 콜레스테롤 및 트리글리세리드의 유의한 축적이 있었다 (표 21). 유리 지방산 수준은 HFD 에 의해 증가하지 않았다. 6 주 동안 25HC3S 을 사용한 치료는, 더 높은 25HC3S 투약량 (군 4) 에서 간 콜레스테롤 수준을 유의하게 감소시켰고, 10 mg/kg 을 수여받은 햄스터에서는 효과를 보이지 않았다. 비록 결과가 통계적 유의성을 달성하지는 않았지만, 25HC3S 투약량을 증가시킴에 따라, 감소된 간 트리글리세리드 수준이 또한

관찰되었다 (표 21).

[0740] **표 21.** HFD-급식된 햄스터에서 정량화된 간 지질

군	식이	25HC3S 투약량 (mg/kg)	트리글리세리드 (μg/mg 단백질)	총 콜레스테롤 (μg/mg 단백질)	유리 지방산 (Meg/mg 단백질)
1	보통	0	35.9 (±8.4)	20.4 (±1.7)	9.0 (±2.8)
2	고지방	0	60.7 (± 20.9)*	166.7 (±67)*	8.0 (±0.9)
3	고지방	10	66.1 (± 23.3)	155.5 (±37.9)**	7.3 (±0.6)
4	고지방	50	46.4 (±15.6)	75.2 (±45.7)**	6.6 (±1.4)

*군 1 에 비해 $p<0.05$

**군 2 에 비해 $p<0.05$

[0741]

[0742] 연구의 마지막에 수집된 간에 대하여 조직병리학을 수행하였다. 표준 H&E 및 오일 레드 O 착색은, 모든 HFD-급식된 군에 존재하지만 RD 군에는 존재하지 않는 간 미세수포성 지방증 (오일 레드 O 착색에 대하여 양성인 작고, 미세한 공포 (vacuole) 를 갖는 팽창된 세포질) 을 드러냈다. 또한, 가벼운 다병소성 비화농성 염증 및 일부 글리코겐 축적이 또한 HFD-급식된 햄스터 간에 존재하였다. 투약량-의존적 방식으로, HFD-급식된 대조군 동물 (군 2) 과 비교하여, 상당히 적은 미세수포성 변화, 감소된 오일 레드 O 착색 및 가벼운 염증이 25HC3S 치료에 의해 관찰되었다. 도 5 를 참조한다.

[0743] **실시예 7.** 아세트아미노펜 (APAP)-유도된 급성 간 부전의 모델에서 25HC3S 의 비(非)-GLP 약력학적 연구

[0744] 물질 및 방법

[0745] *동물*

[0746] 연구를 위한 대상체는 52 마리의 C57BL/6J 수컷 마우스 (12 주령; 27.4-40g) 였다. 순응 기간 이후 임상적 고통, 질환 또는 손상의 징후를 나타내지 않는 동물을 연구에 허용하고, 전반에 걸쳐 일상적인 동물 케어를 받았다. 모든 동물은 건강한 상태이고, 연구를 위해 입원하였다.

[0747] *제형*

[0748] 25HC3S 소듐 염 및 이의 각각의 비히클의 현탁액 제형을 연구에 사용하였다. 비히클은 물 중 0.5% (w/v) CMC 및 0.05% (v/v) Tween-80 의 용액이었다. 분말화된 25HC3S 을 비히클 용액 내로 구성하여, 3 mg/mL 의 약물 농도를 야기하였다. 조합된 이후 약 5 분 동안 분당 20,000 회 회전 (rpm) 으로 현탁액을 균질화하였고, 이때 30-40 초 마다 10 초를 쉬고, 투약 전에 소용돌이치게 하여 균질성을 유지하였다. 제형화된 시험 물품을 매주 제조하고, 실온에서 유지하였다.

[0749] *APAP 및 25HC3S 투여*

[0750] 2 개의 군의 마우스 (N=14/군) 을 경구 섭식에 의해 APAP 를 300 mg/kg 으로 챌린지하였다. APAP 챌린지 이후 1 시간에 8.33 mL/kg 의 투약량 부피로 경구 섭식에 의해 비히클 또는 25HC3S 의 하나의 투약량 (25 mg/kg) 으로 2 개의 군을 치료하였다. 각각의 군에서 마우스의 절반 (N=6-7/군) 은, 1 hr 에 제 1 투약량에 추가로, APAP 전달 이후 24 시간에 비히클 또는 25HC3S 의 제 2 투약량 (25mg/kg) 을 수여받았다. 코호트 A 마우스 (단일 투약량) 를 APAP-챌린지 이후 24 hr 에 희생시키고, 코호트 B 마우스 (2 회의 투약량) 를 APAP-챌린지 이후 48 시간에 희생시켰다. 비치료된 연령-매칭된 마우스 (경구 섭식에 의해 투여된 APAP 및 비히클 없음) 의 평행 세트 (parallel set) 를 또한 두 시점 모두에서 희생시켜, 베이스라인 측정값 (N=6/시점; 총 12 마리) 을 비교하였다. 밤새 절식한 혈액을, 안락사시에 심장 천자에 의해 수집하였다. 혈액 샘플을 응고시키고, 혈청을 수확하여, 혈청 ALT, AST, ALK, LDH, BUN 및 글루코오스를 측정하였다.

[0751] 결과

[0752] 이러한 연구에서, APAP 는 코호트 A 마우스 (단일 투약량; 24 hr) 에서 LDH, ALT, 및 AST 수준의 큰 및 유사한 증가를 야기하였다. BUN 수준은 또한 약간 상승된 한편, ALK 및 글루코오스 수준은 최소로 변화되었다.

48 hr 에, 비록 측정된 값이 실질적으로 더 낮기는 했지만, 유사한 유도 패턴이 코호트 B 마우스에서 관찰되어, 이러한 실험 조건 하에서의 강한 자기-회복을 나타냈다. 25HC3S (25 mg/kg) 을 사용한 치료는, 이의 각각의 비히클 대조군과 비교하여, 어느 한 코호트에서 측정된 혈청 화학 파라미터에 대한 영향이 없음을 입증하였다 (도 6). 결론적으로, 25HC3S 의 경구 투여는 반(semi)-APAP-유도된 간 부전 이후 혈청 생화학적 마커를 낮추지 않는다.

[0753] **실시예 8.** 랫트에서 신장 허혈/재관류 손상의 예방 및 치료에 있어서 25HC3S 의 효과

[0754] 물질 및 방법

[0755] *동물*

[0756] 연구를 위한 대상체는 18 마리의 성체 수컷 Lewis 랫트 (9-11 주령; 225 - 250 g) 였다. 순응 기간 이후 임상적 고통, 질환 또는 손상의 징후를 나타내지 않은 동물을 연구에 허용하였고, 전반에 걸쳐 일상적인 동물 케어를 받았다. 모든 동물은 건강한 상태였고, 연구를 위해 입원하였다.

[0757] *제형*

[0758] 25HC3S 소듐 염 및 이의 각각의 비히클의 현탁액 제형을 연구에 사용하였다. 비히클은 물 중 0.5% (w/v) CMC 및 0.05% (v/v) Tween-80 의 용액이었다. 분말화된 25HC3S 을 비히클 용액 내로 구성하여, 20 mg/mL 의 약물 농도를 야기하였다. 현탁액을 조합된 이후 약 5 분 동안 분 당 20,000 회전수 (rpm) 로 균질화하였고, 이때 30-40 초 마다 10 초 쉬고, 투약 전에 소용돌이치게 하여, 균질성을 유지하였다. 제형화된 시험 물품을 매주 제조하고, 실온에서 유지하였다.

[0759] *신장 허혈 유도 & 25HC3S 투여*

[0760] 모든 랫트를 펜토바르비탈 (40 mg/kg) 의 복강내 주사로 마취하였다. 혈관 마이크로-클립을 사용하여 50 min 동안 좌측 신장 동맥 및 정맥, 및 요관의 일시적 폐색에 의해 좌측 신장의 허혈을 달성하였다. 허혈 기간 동안 피부를 일시적으로 닫고, 랫트를 37 ℃ 의 온도에서 유지된 가열 패드 위에 두었다. 재관류시에, 우측 신장을 제거한 후, 4-0 실크 봉합사로 복부를 영구적으로 닫았다. 동물을, 4 일 동안 (수술 전날에 (치료전, 제 -1 일) 시작하고, 수술 이후 2 일 동안) 매일 비히클 (N=6) 또는 25HC3S (N=12) 로 치료하였다. 비히클 또는 50 mg/kg 25HC3S 현탁액은 5 mL/kg 의 투약량 부피로 경구 섭식에 의해 수여되었다. 혈청 크레아티닌 (sCr) 수준 및 BUN 수준을, 제 -2 일 (베이스라인), 수술 이후 제 3 일 및/또는 제 7 일에 검사하였다.

[0761] 결과

[0762] 경구 섭식에 의해 4 일 동안 매일 50 mg/kg 25HC3S 치료는, 비록 차이가 통계적 유의성을 달성하지는 못했지만, 비히클 군과 비교하여 제 3 일에 ~20% 및 5% 로 sCr 및 BUN 수준을 감소시켰다 (도 7). 그러나, 데이터는 25HC3S 가 이러한 랫트 모델에서 급성 신장 손상을 완화시킬 수 있음을 시사한다.

[0763] **실시예 9.** 경구 25HC3S 캡슐 제형

[0764] 이 연구를 위해 25HC3S 의 캡슐 투약량 제형 3 가지를 사용하였다. 시험된 상이한 캡슐 제형의 요약이 아래 표 22 에 기재되어 있다.

[0765] **표 22.** 캡슐 투약량 제형 정보

캡슐 제형	A	B	C
25HC3S 투약량	50 mg	50 mg	50 mg
불활성 성분	하이프로멜로오스 (HPMC) 캡슐, 크기 0 Gelucire 48/16 (폴리옥실 스테아레이트)	하이프로멜로오스 (HPMC) 캡슐, 크기 0 Gelucire 44/14 (라우로일 폴리옥실글리세리드) Precirol ATO5 (글리세릴 디스테아레이트)	하이프로멜로오스 (HPMC) 캡슐, 크기 0 Gelucire 44/14 (라우로일 폴리옥실글리세리드) PEG-400 (폴리에틸렌 글리콜 400)

[0766]

[0767] *제형 제조*

[0768] 표 23 에 나타낸 바와 같이, 배치 마다 160 그램으로 각각의 500 mL I-Chem 병에서 3 개의 벌크 제형을 제조하였다. 제형 병을 공정 전반에 걸쳐 60-65 ℃ 에서 유지된 물 배쓰 중에 함침시켰다. Gelucire 48/16 또는 Gelucire 44/14 를 용융될 때까지 60 ℃ 오븐에서 가열하였다. Gelucire 를 분배 전에 스패출러를 사용해 수동으로 혼합하였다.

[0769] 제형 A 의 경우, 분말화된 25HC3S 를 용융된 Gelucire 48/16 에 천천히 첨가하고, 시각적으로 완전히 혼합될 때까지 스패출러를 사용해 혼합하였다. 20 분 동안 500-1000 rpm 에서 오버헤드 혼합기 하에서 제형을 추가로 혼합하였다.

[0770] 제형 B 및 C 의 경우, Precirol ATO5 또는 Pluriol E 400 (PEG-400) 을 용융된 Gelucire 44/14 에 첨가하고, 10-15 분 동안 300-500 rpm 으로 오버헤드 혼합기 하에 혼합하였다. 분말화된 25HC3S 을 이후 천천히 첨가하고, 시각적으로 완전히 혼합될 때까지 스패출러로 혼합하였다. 제형을 추가 20 분 동안 500-1000 rpm 으로 오버헤드 혼합기 하에 추가 혼합하였다.

[0771] 캡슐 당 50 mg 투약량 강도를 달성하기 위해, 500 mg의 표적화된 캡슐 충전 중량으로 크기 0 HPMC 캡슐에 벌크 제형을 수동으로 충전하였다.

[0772] **표 23.** 제형 조성 (%, w/w)

제형 ID	25HC3S	Gelucire 48/16	Gelucire 44/14	Precirol ATO 5	Pluriol E 400
A	10	90	0	0	0
B	10	0	88	2	0
C	10	0	60	0	30

[0773]

[0774] 용해 시험

[0775] USP Apparatus 2 용해 시험기를 사용하여 25HC3S 의 방출 속도를 측정하였다. 각각의 제형으로부터의 3 개의 캡슐을 시험하였다. 0.1N HCl 중 0.5% Triton X-100 1000 mL 를 함유하는 용해 매질을, 2-시간 용해 시험 과정에 걸쳐 75 rpm 패들 속도로 37 ℃ 에서 유지하였다. 표준 샘플링 시점은 0.25, 0.5, 0.75, 1, 및 2 시간이었다. 1 mL 샘플을 각각의 시점에 취하고, HPLC 를 사용하여 분석하였다.

[0776] 결과

[0777] 캡슐 제형 A-C 에 대한 용해 실험의 결과를 각각 도 8-10 에 제공하였다. 도 8-10 에 나타낸 바와 같이, 각각의 캡슐 제형을 25 ℃ 에서 저장 이후 t = 0; t = 1, 3 및 7 개월; 및 40 ℃ 에서의 저장 이후 t = 0.5, 1, 3, 및 7 개월에 시험하였다.

[0778] **실시예 10.** 비글 개에서 25HC3S 경구 캡슐의 비-GLP 약물동력학적 (PK) 평가

[0779] 물질 및 방법

[0780] *동물*

[0781] 연구를 위한 대상체는 5 마리의 수컷 비글 개 (4-7 연령; 8-11 kg) 였다. 순응 기간 이후 임상적 고통, 질환 또는 손상의 징후를 나타내지 않는 동물을 연구에 허용하고, 전반에 걸쳐 일상적인 동물 케어를 받았다. 모든 동물은 건강한 상태였고, 연구를 위해 입원하였다.

[0782] *제형*

[0783] 상기 실시예 9 에 기재된 바와 같은 캡슐 제형 A-C 를 시험하였다. 25HC3S 의 경구 현탁액 제형을, 캡슐 제형 A-C 에 대한 비교자로서 연구에 또한 사용하였다.

[0784] 경구 현탁액 제조: 비히클은, 물 중 0.5% CMC 및 0.05% Tween-80 의 용액이었다. 분말화된 25HC3S 을 비히클 용액 내로 구성하여, 약물 농도 10 mg/mL 을 야기하였다. 현탁액을 조합되는 약 5 분 동안 균질화하였고, 이때 30-40 초마다 10 초를 쉬고 투약 전에 소용돌이치게 하여, 균질성을 유지하였다. 현탁액을 투약 전에 교반 플레이트 상에서 적어도 10 분 동안 두고, 약물 투여 전반에 걸쳐 가볍게 교반되게 두었다. 모든 제형을 실온에서 저장하였다.

[0785] *25HC3S 투여*

[0786] 3 가지 상이한 고체 투약 형태 및 1 가지 경구 현탁액 제형이 있었다. 각각의 개는, 각각의 25HC3S 의 투여 사이에 3-4 일의 휴약기와 함께, 각각의 4 가지 상이한 25HC3S 제형의 단일 경구 투약량을 수여받았다. 현탁액의 경우, 50 mg/kg 의 투약량 수준을 5 mL/kg 의 투약 부피로 투여하였고, 이후 개를 5 mL 의 물로 플러쉬 (flush) 하였다. 각각의 개는 또한 각각의 3 가지 고체 투약 형태를 위한 경구 섭취를 위한 단일 50 mg 25HC3S 캡슐을 투여받았고, 또한 5 mL 의 물로 플러쉬되었다. 전혈 샘플을 투약량 이전, 투약량 이후 1, 2, 4, 8 및 24 시간 (h) 에 경정맥을 통해 수집하였다. 혈액 샘플을 K2EDTA 를 함유하는 튜브에 넣었다. 혈액을 가볍게 혼합하여, 항-응고제의 분포를 확보하고, 생성된 혈장 샘플을 분석하여, 25HC3S 수준을 정량화하였다. 생애 기간 동안, 동물을 연구 전체 (14 일) 의 전반에 걸쳐 임상 징후에 대하여 관찰하였다. 평가는 비제한적으로, 주사시 통증, 활동 평가, 자세, 호흡, 구토, 발작, 수화 상태, 주사 부위 평가의 입증을 포함하였다.

[0787] 결과

[0788] 비글 개에서 50 mg/kg 25HC3S 의 단일 경구 투약량은, 모든 제형에 걸쳐서 1.5-3.5 h 에 최대 혈장 약물 농도로의 평균 시간으로 관찰된 신속한 흡수를 야기하였다. 최대 혈장 농도는 173 - 304 ng/mL 의 범위였고, 이때 캡슐 A 는 최저 C_{max} 를 나타내고, 캡슐 B 는 최고를 나타냈다. 모든 제형에 대한 반감기는 유사하였다 ($t_{1/2}$ = 0.91 - 0.94h). 캡슐 B 는 AUC_{last} (807±156 ng*hr/mL) 에 의해 반영되는 높은 수준의 전신 노출을 나타낸 한편, 캡슐 A 는 최저 (552±153 ng*hr/mL) 를 나타냈다. 표 24 를 참조한다.

[0789] **표 24.** 평균 약물동력학적 파라미터 (SD)

제형	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng*hr/mL)
현탁액	2.2 (1.1)	200 (80)	0.92 (0.13)	589 (152)
캡슐 A	3.4 (1.3)	173 (33)	0.94 (0.20)	552 (153)
캡슐 B	2.0 (1.2)	304 (50)	0.91 (0.13)	807 (156)
캡슐 C	1.4 (0.6)	261 (110)	0.94 (0.25)	763 (205)

[0790]

[0791] **실시예 11.** 캡슐 제형 연구

[0792] 목적

[0793] 1) 시험관내 약물 방출 프로파일에 대한 약물 로딩 및 각각의 부형제의 효과를 더 잘 이해하기 위함.

[0794] 2) 상기 실시예 9 에 기재되고 상기 실시예 10 에서 사용된 캡슐 제형 B 보다 더 빠른 용해를 갖는 일부 제형을 개발하기 위함.

[0795] 배경

[0796] 25HC3S 캡슐 제형 개발 및 표 25 및 표 26 에 나타낸 제형 조성물에 대하여 4 인자 확정적 스크리닝 디자인 (four factor definitive screening design) 을 수행하였다. 평가된 4 개의 변수는 약물 로딩 및 3 개의 부형제 (Gelucire 50/13, Labrasol 및 Plurol CC497) 을 포함하였다. Gelucire 44/14 는 베이스 부형제로서 역할하였고, 이의 양은 100 % 로부터 약물 물질 및 3 개의 부형제의 백분율로의 총량을 뺌으로써 계산된다.

[0797] **표 25.** 디자인에서 사용된 4 개의 변수 및 범위

[0798]

충전 중량 =500 mg	변수	-1	0	1
A	약물 로딩	5%	7.5%	10%
B	Gelucire 50/13	5%	15%	25%
C	Labrasol	0%	5%	10%
D	Plurol CC497	0%	5%	10%

[0799] **표 26.** 확정적 스크리닝 디자인

[0800]

확정적 스크리닝 4 인자	A	B	C	D
1	1	-1	1	0
2	0	0	0	0
3	0	1	1	1
4	-1	-1	0	1
5	1	0	-1	1
6	-1	0	1	-1
7	0	-1	-1	-1
8	1	1	0	-1
9	-1	1	-1	0

[0801] 제형 제조

[0802] 표 27 에서 나타낸 바와 같이 배치 마다 30 그램으로 125 mL I-Chem 병에서 각각의 제형을 제조하였다. 각각의 제형 병을 공정 전반에 걸쳐 50-55 ℃ 에서 유지된 물 배쓰 중에 함침시켰다. Gelucire 44/14 를 용융될 때까지 60 ℃ 오븐에서 가열하였다. 분배 전에 Gelucire 를 스패출러로 수동으로 혼합하였다. 용융된 Gelucire 44/14 를 칭량하고, 각각의 병에 첨가하였다. 이후 개별 부형제를 칭량하고, 용융된 Gelucire 44/14 에 첨가하고, 각각의 첨가 이후 300 rpm 으로 5 분 오버헤드 혼합하였다. 분말화된 25HC3S 를 천천히 혼합물에 첨가하고, 시각적으로 완전하게 혼합될 때까지 스패출러로 혼합하였다. 제형을 10 분 동안 500 rpm 으로 오버헤드 혼합기 하에 추가 혼합하였다. 벌크 제형을 1 분 동안 "1" 을 설정하여 균질화하고, 5 분 동안 500 rpm 으로 오버헤드 혼합하였다. 최종 제형은, 제형 11 (333 mg) 및 제형 12 (400 mg) 를 제외하고는, 500 mg 의 표적 캡슐 충전 중량으로 HPMC 캡슐에 수동으로 충전하였다.

[0803] **표 27.** 제형 조성 (%, w/w)

제형	약물 로딩	Gelucire 44/14	Gelucire 50/13	Labrasol	Plurol CC 497	약물 투약량 (mg)	캡슐 크기
1	10	70	5	10	5	50	0
2	7.5	67.5	15	5	5	37.5	0
3	7.5	47.5	25	10	10	37.5	0
4	5	75	5	5	10	25	0
5	10	65	15	0	10	50	0
6	5	70	15	10	0	25	0
7	7.5	87.5	5	0	0	37.5	0
8	10	60	25	5	0	50	0
9	5	65	25	0	5	25	0
10	5	90	5	0	0	25	0
11	7.5	82.5	5	5	0	25	1
12	6.25	88.75	5	0	0	25	1

제형 1-9: DOE 런

제형 10-12: 예측 런

[0804]

[0805] 용해 시험

[0806] USP Apparatus 2 용해 시험기를 사용하여 25HC3S 의 방출 속도를 측정하였다 (n=4 반복). 0.1N HCl 중 0.5% Triton X-100 를 1000 mL 함유하는 용해 매질을, 4 시간 용해 시험 과정에 걸쳐서 75 rpm 패들 속도로 37 ℃ 에서 유지하였다. 표준 샘플링 시점은 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2 및 4 시간이었다. 1 mL 샘플을 각각의 시점에 취하고, HPLC 를 사용하여 분석하였다.

[0807] 결과

[0808] 캡슐 제형 1-12 에 대한 용해 시험으로부터의 결과를 각각 도 11-22 에 제시하였다. 도 11-22 에 나타낸 바와 같이, 캡슐 제형을 t = 0 에, 및 상이한 시간 동안 상이한 온도에서 저장한 이후에 시험하였다.

[0809] **실시예 12.** 25HC3S 는 NASH 의 가속화된 마우스 모델에서 효능을 나타냄 - 파트 II

[0810] 물질 및 방법

[0811] *동물*

[0812] 연구를 위한 대상체는 36 마리의 C57BL/6J 수컷 마우스였다. 마우스는 출생 2 일 이후에 200 μg 스트렙토조토신 (STZ) 을 수여받았고, 4 주령에 시작하여 연구의 나머지까지 (13 주령) 고지방 식이 (HFD) 를 급식받았다. 이러한 이의 삶에서의 조기 개입은, 비알코올성 지방간염 (NASH) 의 가속화된 진행을 유도하고, 완전히 특성화되었다.

[0813] *제형*

[0814] 25HC3S 소듐 염 및 이의 각각의 비히클의 현탁액 제형을 연구에 사용하였다. 비히클은 물 중 0.5% (w/v) CMC 및 0.05% (v/v) Tween-80 의 용액이었다. 분말화된 25HC3S 을 비히클 용액 내로 구성하여, 10 mg/mL 의 약물 농도를 야기하였다. 현탁액을 약 5 분 동안 균질화 (30-40 초 마다 10 초 쉼) 하고, 투약 전에 소용돌이치게 하여, 균질성을 유지하였다. 제형화된 시험 물품을 매주 제조하고, 실온에서 유지하였다.

[0815] *25HC3S 투여*

[0816] 마우스를 치료 군들 (N = 10/군) 로 나누고, 제 9 주로부터 시작하여 제 13 주까지 (28 일 치료) 물 (대조군), 비히클 또는 50 mg/kg 25HC3S 을 사용해 경구 섭식에 의해 매일 투약하였다.

[0817] 결과

[0818] 연구의 마지막에 (제 13 주) 수집된 간 부분의 조직병리학적 시험은, 물- 및 비히클-치료된 마우스에서 보통 내지 중증 미세수포성 및 거대수포성 지방 침착, 중증 간세포 풍선화 및 염증성 세포 침윤을 나타냈다. 25HC3S 치료는 간세포 풍선화의 유의한 감소 ($p<0.05$) 에 의해 반영되는 바와 같은 개선을 나타냈고, 이는 비히클 군과 비교하여 NAS (NAFLD 활성 점수) 의 감소 경향을 야기하였다 (도 23) (도 23, 우측 패널의 경우, 각각

의 군에 대한 치료 조건은 좌측으로부터 우측으로 하기와 같음: 대조군, 비히클, 50 mg/kg 25HC3S 및 베이스라인). 감소된 NAS 와 일치하여, 섬유화의 백분율 영역 (시리우스 레드-포지티브 영역) 은 또한 비히클 군과 비교하여 25HC3S 치료에 의해 유의하게 감소하였다 (도 24; $p < 0.05$). 섬유화 정도는 또한 제 9 주에 희생된 베이스라인 제 9 주 마우스 (N=6/군) 와 비교하여, 25HC3S-치료된 군에서 더 낮은 경향이 있어, 25HC3S 에 의해 섬유화의 역전이 또한 발생할 수 있음을 시사하였다 (도 24).

[0819] 요약하면, 4 주 동안 25HC3S (50 mg/kg) 의 매일 경구 치료는, 희생시에 비히클과 비교하여, 간세포 풍선화, NAS 의 성분을 상당히 감소시켰다. 25HC3S 는, 또한 비히클 치료와 비교하여 시리우스 레드 착색에 의해 측정된 섬유화의 유의하게 감소된 존재를 야기하였고, 제 9 주 베이스라인 STAM 마우스와 비교하여 섬유화를 감소시켰다. 함께, 이러한 결과는 25HC3S 가 항섬유성 효과를 갖고, NASH 에서 섬유화의 진행을 늦출 가능성이 있음을 시사한다.

[0820] **실시예 13.** 담즙정체증의 설치류 모델에서 25HC3S 의 효능 및 담즙정체증의 설치류 모델: 담관 결찰된 (BDL) 랫트에서 25HC3S 의 약리학적 개입

[0821] 물질 및 방법

[0822] *동물*

[0823] 연구를 위한 대상체는 CD1 수컷 랫트 (8 주령, 200-225 g) 이었다. 랫트는 BDL 수술을 받았는데, 여기서 간외 담관은 봉합에 의해 2 회 단단히 결찰되었고, 이후 두 결찰 사이를 절단하였다. 허위 군 (N=5/군) 은 또한 기재된 연구의 부분집합 (subset) 에 포함되었다.

[0824] *제형*

[0825] 25HC3S 소듐 염 및 이의 각각의 비히클의 현탁액 제형을 연구에 사용하였다. 비히클은 물 중 0.5% (w/v) CMC 및 0.05% (v/v) Tween-80 의 용액이었다. 분말화된 25HC3S 를 비히클 용액 내로 구성하여, 0.833 내지 5 mg/mL 의 약물 농도를 야기하였다. 현탁액을 조합되는 약 5 분 동안 균질화하였고, 이때 30-40 초 마다 10 초 쉬고, 투약 전에 소용돌이 치게 하여, 균질성을 유지하였다. 제형화된 시험 물품을 매주 제조하고, 실온에서 유지하였다.

[0826] *25CH3S 투여*

[0827] 마우스를 치료 군들 (N = 8-10/군) 로 나누고, 경구 섭식에 의해 9 일 동안 매일 또는 3 일 마다 투약하였다. 5, 10, 30 또는 60 mg/kg 25HC3S 또는 비히클을 BDL 수술 1 일 이후 (제 1 일) 에 제공하였다. 제 10 일에, 혈청을 밤새 절식 이후 수집하고, 혈청 생화학에 대하여 측정하였다.

[0828] 결과

[0829] 파일럿 연구에서, 30 또는 60 mg/kg 25HC3S (N=10/군) 으로의 매일 투약은, 비히클 랫트와 비교하여 체온에 대한 유의한 효과를 입증하였다 (도 25, 우측 패널). 30 mg/kg 으로 25HC3S 은, 수술 이후 체중 증가를 유의하게 개선시킨 한편, 60 mg/kg 으로는 보통의 증가가 관찰되었다 (도 25, 좌측 패널). 체온 및 체중 변화 측정값 모두는, 개선의 임상적 지표로 여겨진다. 혈청 빌리루빈을 포함하는 혈청 생화학 피분석물에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (데이터는 나타내지 않음).

[0830] 추적 조사 연구에서, 더 낮은 투약량의 25HC3S 을 동일한 CRO 에 의한 동일한 BDL 모델에서의 효능에 관하여 검사하였다. 랫트를 10 또는 30 mg/kg 25HC3S 또는 비히클 (N=8/군) 로 매일 투약시켰다. BDL 수술은, 혈청 빌리루빈이 약 ~21 내지 25 배 ($p<0.001$) 증가하였고 ALT, ALP, AST 및 담즙산이 허위 군과 비교하여 모든 BDL 군에서 유의하게 상승하였으므로, 후속 연구에서 성공적이었다 (도 26). 혈청 전체, 직접 및 간접 빌리루빈 수준은 거의 모두 비히클-치료된 랫트와 비교하여 25HC3S-치료된 군에서 유의하게 감소된 한편 (도 26), 혈청 간 효소의 감소 경향이 있다는 것이 밝혀졌다 (데이터는 나타내지 않음). 투약량-의존성은 관찰되지 않았다. 조직학적 분석을 또한 간 조직에 대해 수행하였으나, 치료군 사이에 차이는 관찰되지 않았다 (데이터는 나타내지 않음). 이러한 연구의 경우, 체중 및 온도는 측정되지 않았다.

[0831] 5 mg/kg 25HC3S (N=10/군) 의 매일 경구 투약에 의한 효능을 또한 시험하였다. 제 9 일에 체온 및 비장-대-체중 (spleen-to-body weight) 비율은, 비히클에 비하여 유의하게 향상된 한편 (도 27 및 28), 체중 및 다른 혈청 화학 측정값의 변화는 작은 차이를 나타내거나 차이를 나타내지 않았다 (데이터는 나타내지 않음). 이러한 연구로부터의 결과는, 담즙정체증/담관염의 설치류 모델에서 5 mg/kg 투약량이 치료적 이점을 제공하는데

충분하지 않을 수 있음을 시사한다.

[0832] 25HC3S 투약 요법을 또한 이러한 BDL 모델에서의 효능에 대하여 시험하였다. 제 1 일에 시작하여, 10 또는 30 mg/kg 25HC3S 또는 비히클 (N=10/군) 을 구강으로 3 일마다 랫트에게 투약하였다. 랫트는 9 일 기간에 걸쳐 25HC3S 또는 비히클의 총 3 회의 투약량을 수여받았다 (제 1 일, 제 4 일 및 제 7 일). 연구 전반에 걸쳐 수 일에 질환 점수 및 체온의 변화는 유의한 한편 (도 29), 체중, 장기-대-체중 비율 또는 혈청 임상 화학의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

[0833] 요약하면, 25HC3S 는 담관염 및 담즙정체증의 설치류 모델에서 "임상 징후" (체중 손실, 체온 손실) 및 혈청 빌리루빈 수준 모두를 유의하게 완화키는데에 몇 개의 투약량 범위 (10, 30, 60 mg/kg) 에 걸쳐 효과적이었다.

그러나, 25HC3S 의 매일 투약량은 체중 증가의 개선, 체온 유지 및 혈청 빌리루빈 감소에 있어서 3 일 마다의 투약에 비하여 더 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0834] **실시예 14.** 캡슐 제형 후속조치 연구

[0835] 목적

[0836] 1) 시험관내 약물 방출 프로파일에 대한 약물 로딩 및 각각의 부형제의 효과를 더 잘 이해하기 위함.

[0837] 2) 상기 실시예 11 에 기재된 캡슐 제형보다 더 빠르고 더 재현가능한 용해를 갖는 일부 제형을 개발하기 위함.

[0838] 제형 제조

[0839] 배치 마다 100 그램으로 250 mL I-Chem 병에서 8 개의 벌크 제형을 제조하였다. 각각의 제형 병을 공정 전반에 걸쳐 50-55 ℃ 에서 유지되는 물 배쓰에 함침시켰다. Gelucire 44/14 를 용융될 때까지 60 ℃ 오븐에서 가열하였다. Gelucire 을 분배 이전에 스패출러를 사용하여 수동으로 혼합하였다. 용융된 Gelucire 44/14 를 칭량하고, 각각의 병에 첨가하였다. 이후 개별 부형제를 칭량하고, 용융된 Gelucire 44/14 에 첨가하고, 각각의 첨가 이후 400-500 rpm 으로 5 분 오버헤드 혼합하였다. 분말화된 25HC3S 를 천천히 혼합물에 첨가하고, 시각적으로 완전히 혼합될 때까지 스패출러로 혼합하였다. 벌크 제형을 3 분 동안 "2" 의 설정 및 5 분 동안 600-700 rpm 으로의 오버헤드 혼합에 의해 균질화하였다. 캡슐 당 50 mg 투약량 강도를 달성하기 위해 500 mg 의 표적화된 캡슐 충전 중량으로 크기 0 HPMC 캡슐에 최종 제형을 수동 충전하였다.

[0840] **표 28.** 제형 조성 (%, w/w)

제형	약물 로딩	Gelucire 44/14	Gelucire 50/13	Labrasol	Plurol CC 497	Precirol ATO5	약물 투약량 (mg)	캡슐 크기
14-1	10	70	5	10	5	0	50	0
14-2	10	65	15	0	10	0	50	0
14-3	10	60	25	5	0	0	50	0
14-4	10	85	5	0	0	0	50	0
14-C	10	88	0	0	0	2	50	0
14-5	10	75	5	10	0	0	50	0
14-6	10	75	15	0	0	0	50	0
14-7	10	75	7.5	7.5	0	0	50	0
14-8	10	80	5	5	0	0	50	0

[0841]

[0842] 용해 시험

[0843] USP Apparatus 2 용해 시험기를 사용하여 25HC3S 의 방출 속도를 측정하였다 (n=6 반복). 0.1N HCl 중 0.5% Triton X-100 1000 mL 를 함유하는 용해 매질을 4-시간 용해 시험의 과정에 걸쳐 75 rpm 패들 속도로 37 ℃ 에서 유지하였다. 표준 샘플링 시점은 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2 및 4 시간이었다. 1.5 시간 시점을, 25 ℃ 및 60% 상대 습도에서 11 주 동안 저장된 샘플에 대하여 추가하였다. 1 mL 샘플을 각각의 시점에 취하고, HPLC 를 사용하여 분석하였다.

[0844] 결과

[0845] 캡슐 제형 14-1 내지 -8 에 대한 용해 실험으로부터의 결과를 각각 도 30-37 에 제공하였다. 도 30-37 에 나타낸 바와 같이, 캡슐 제형 14-1 내지 -8 을 t = 0 에, 및 상이한 시간 동안 상이한 온도 및 상대 습도에서

저장한 이후에 시험하였다. 도 38 은 t=0 에 캡슐 제형 14-C 및 14-1 내지 -8 에 대한 용해 결과를 나타낸다.

[0846] 달리 언급되지 않는 한, 화합물 또는 성분에 대한 언급은, 화합물 또는 성분 자체 뿐 아니라, 다른 화합물 또는 성분과의 조합, 예컨대 화합물들의 혼합물을 포함한다.

[0847] 본원에 사용된 바, 단수 형태의 표현은, 문맥에서 달리 명백하게 지시되는 않는 한, 복수의 언급을 포함한다.

[0848] 본원에 제공된 모든 수치 범위에 있어서, 범위는, 범위의 최고와 최저 값 사이의 모든 정수 뿐 아니라, 예를 들어 0.1 의 증분으로의, 이들 값 사이에 있는 모든 소수를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

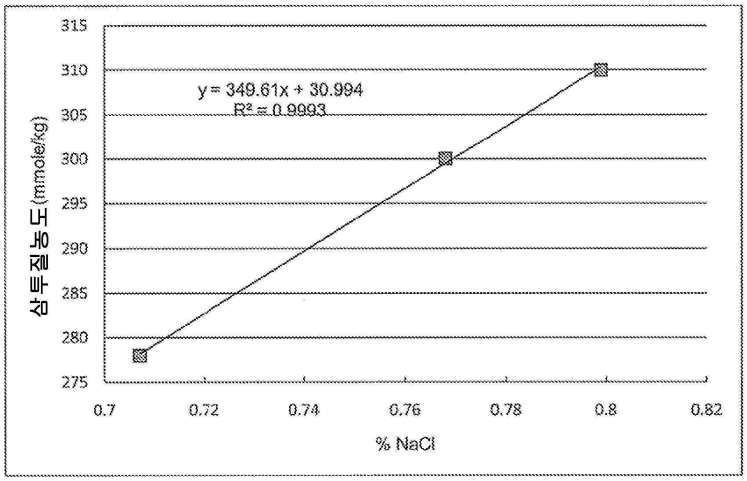
[0849] 본원에 제공된 모든 수치 값에 있어서, 값은 수치 값 주변의 모든 통계적으로 유의한 값을 포함하는 것으로 의도된다.

[0850] 본 개시가 이의 바람직한 구현예의 측면에서 기재되었지만, 당업자는, 본 개시를 첨부된 양상 및 청구범위의 사상 및 범위 내에서 변형하여 실시할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 개시는 상기 기재된 구현예에 제한되어서는 않되며, 본원에 제공된 설명의 사상 및 범위 내에서 이의 모든 변형 및 등가물을 포함해야 한다.

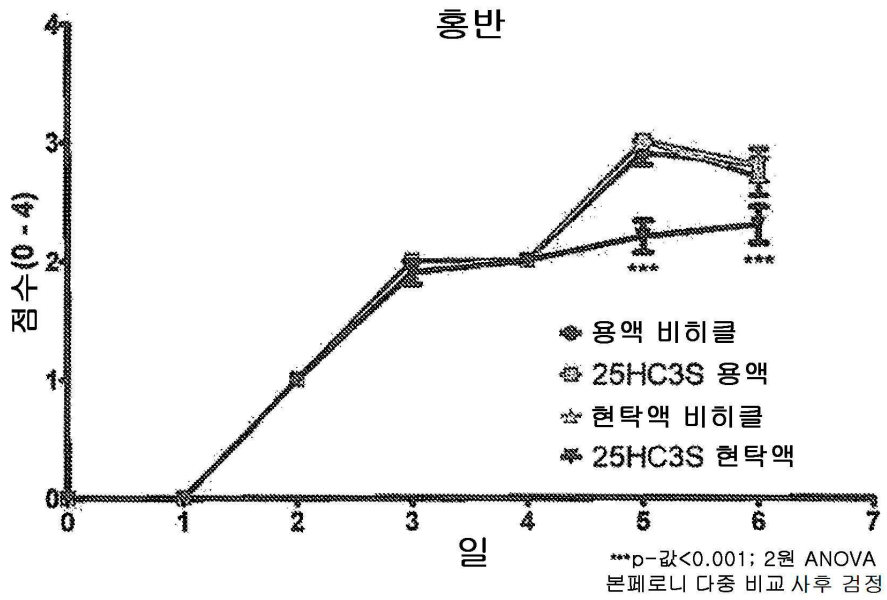
도면

도면1

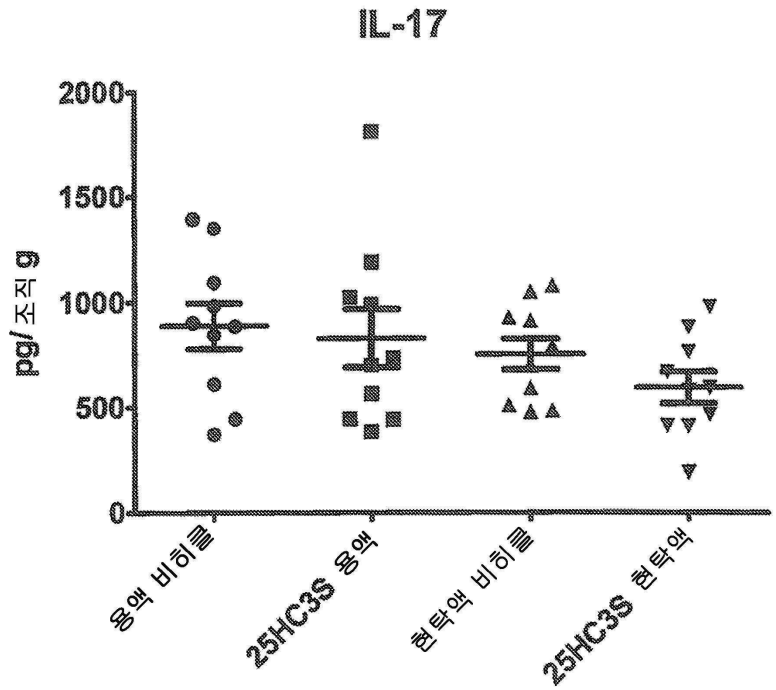
다양한 % NaCl 을 갖는 비히클 PEG 3350 에 관한 삼투질농도 vs. % NaCl 플롯



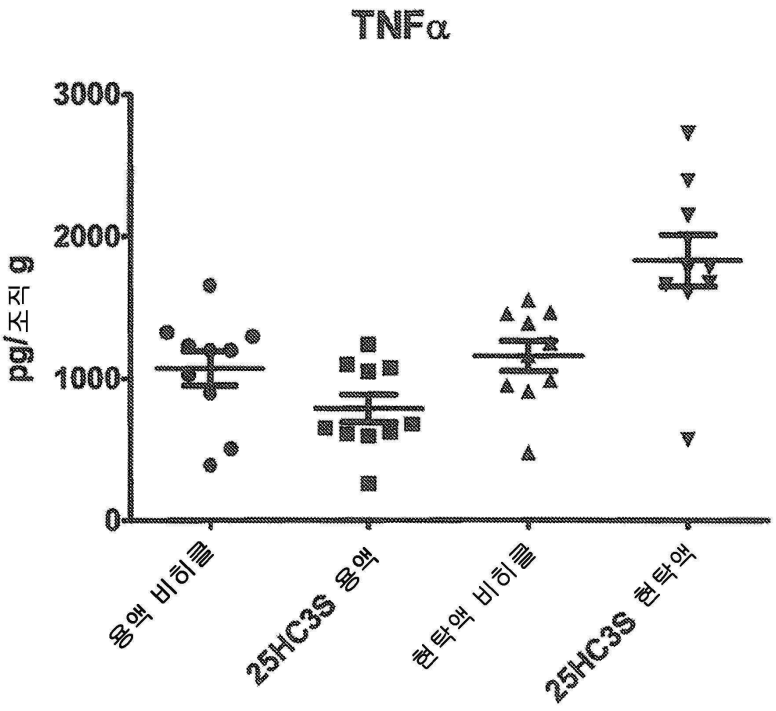
도면2


홍반
점수 (0 - 4)
일
용액 비히클
25HC3S 용액
현탁액 비히클
25HC3S 현탁액
***
***
***p-값<0.001; 2원 ANOVA
본페로니 다중 비교 사후 검정

도면3a

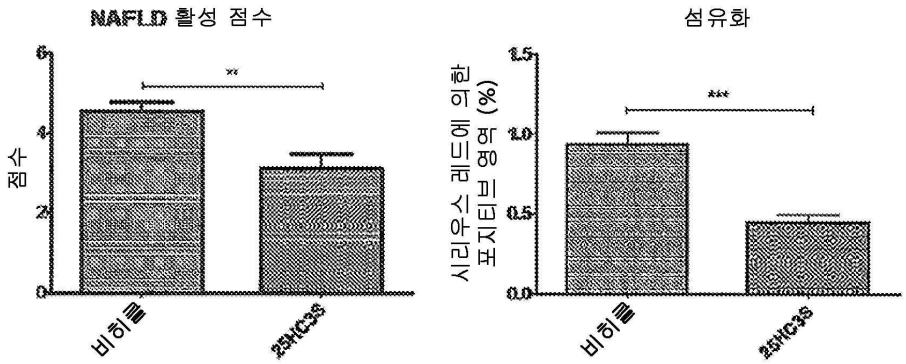

IL-17
pg/조직 g
용액 비히클
25HC3S 용액
현탁액 비히클
25HC3S 현탁액

도면3b



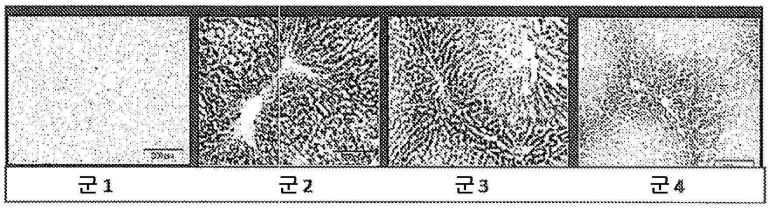
도면4

NAS 및 섬유화 점수



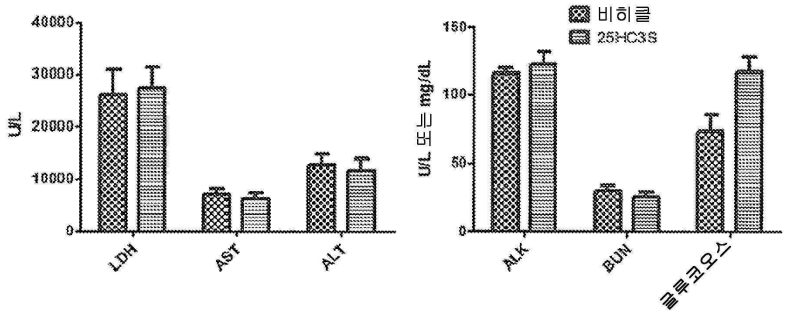
도면5

오일 레드 O 착색 (흑색) 은 HFD-급식된 햄스터에서 25HC3S 투여에 의한 지방간증의 감소를 입증한다.



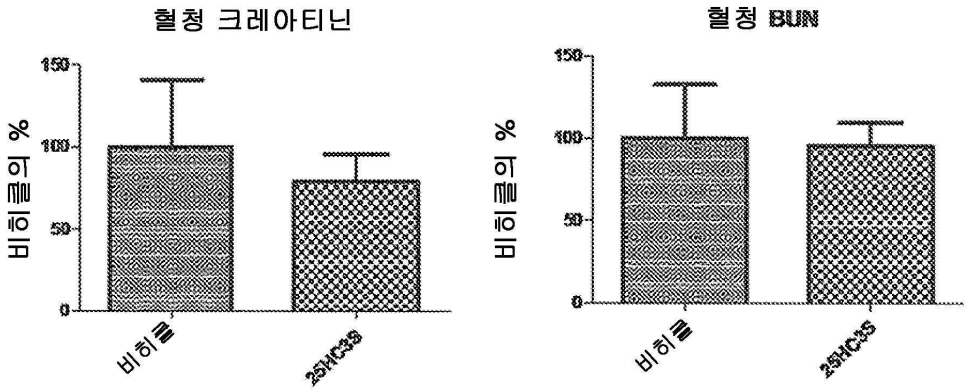
도면6

코호트 A 마우스에서의 24 Hr 평균 효소 및 생화학적 혈청 수준: APAP (300 mg/kg) 챌린지 1 Hr 이후 경구 섭식 투여에 의해 주어진 비히클 또는 25HC3S (25 Mg/Kg)



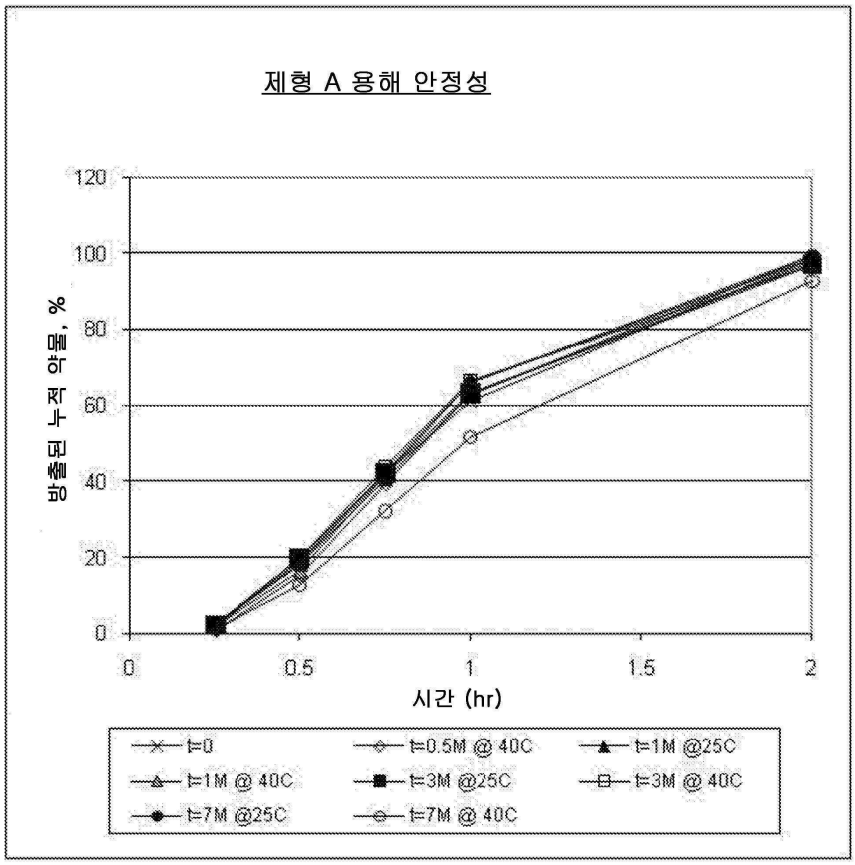
도면7

수술적으로-유도된 신장 허혈성 랫트에서 25HC3S 치료 이후 혈청 크레아티닌 및 BUN 수준



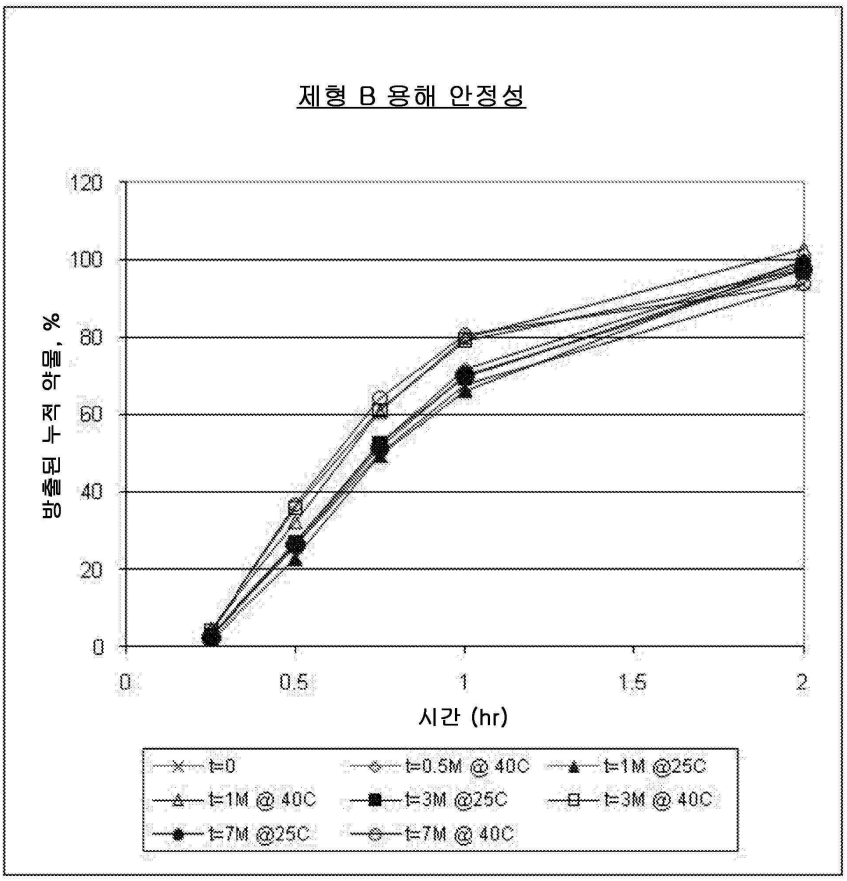
도면8

캡슐 제형 A


제형 A 용해 안정성
120
100
80
60
40
20
0
방출된 누적 약물, %
0
0.5
1
1.5
2
시간 (hr)
t=0
t=0.5M @ 40C
t=1M @25C
t=1M @ 40C
t=3M @25C
t=3M @ 40C
t=7M @25C
t=7M @ 40C

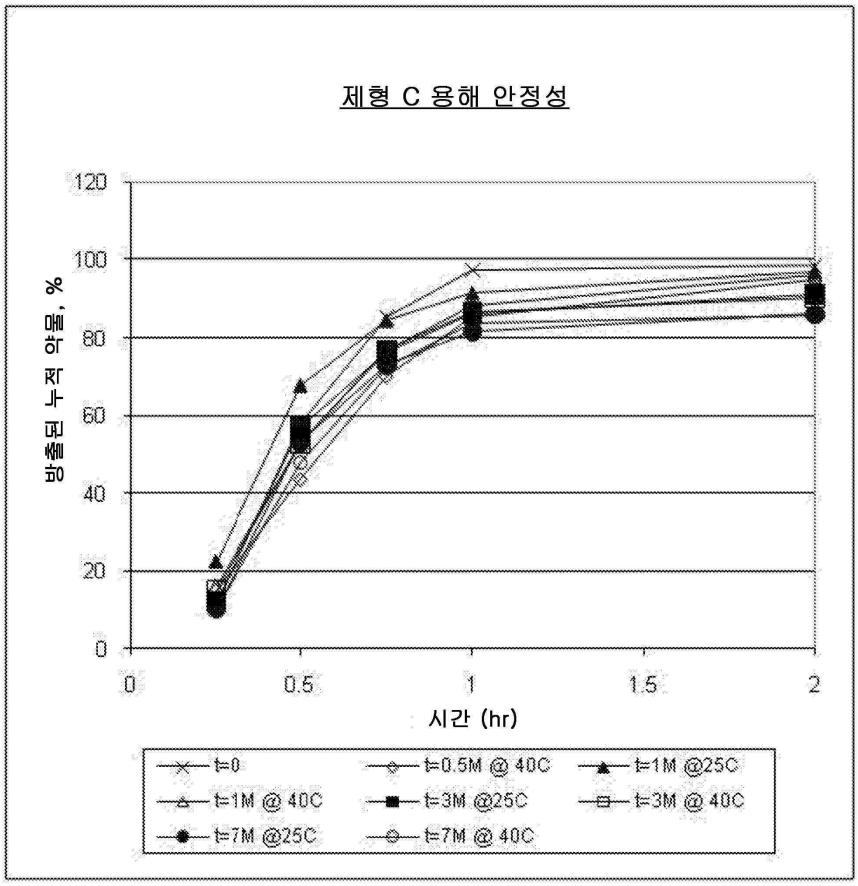
도면9

캡슐 제형 B


제형 B 용해 안정성
120
100
80
60
40
20
0
방출된 누적 약물, %
0
0.5
1
1.5
2
시간 (hr)
t=0
t=0.5M @ 40C
t=1M @25C
t=1M @ 40C
t=3M @25C
t=3M @ 40C
t=7M @25C
t=7M @ 40C

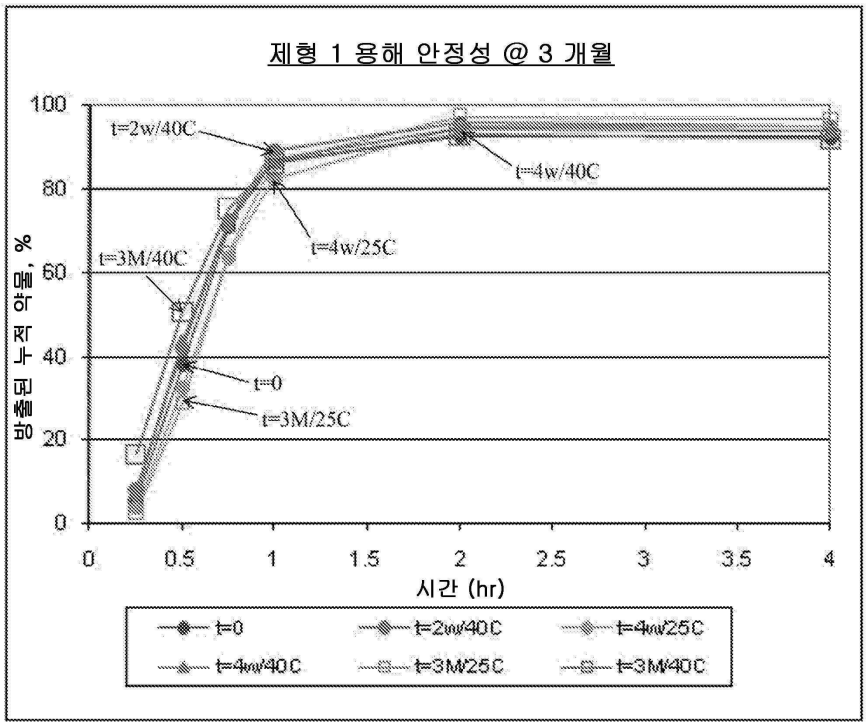
도면10

캡슐 제형 C



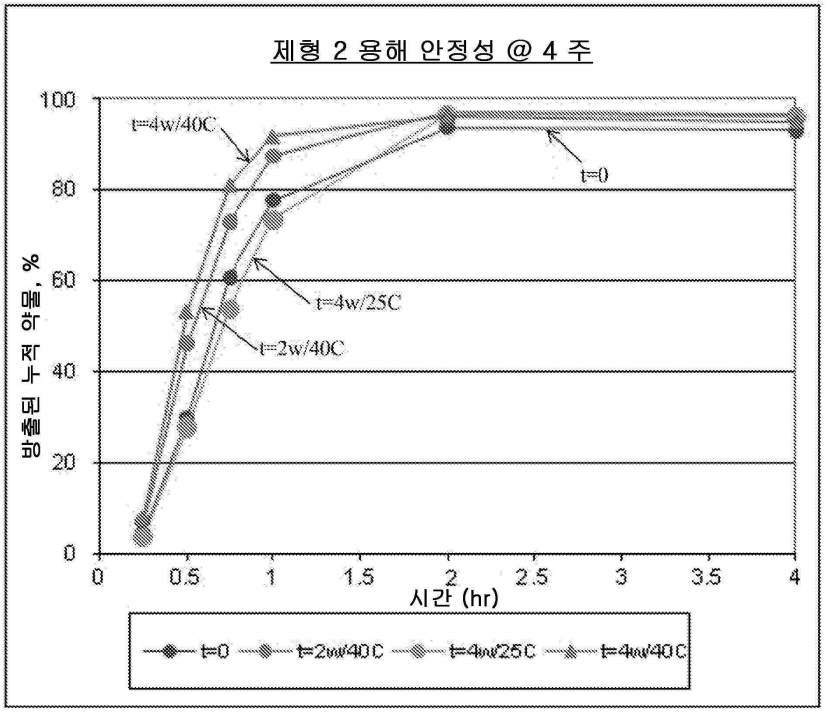
도면11

캡슐 제형 1



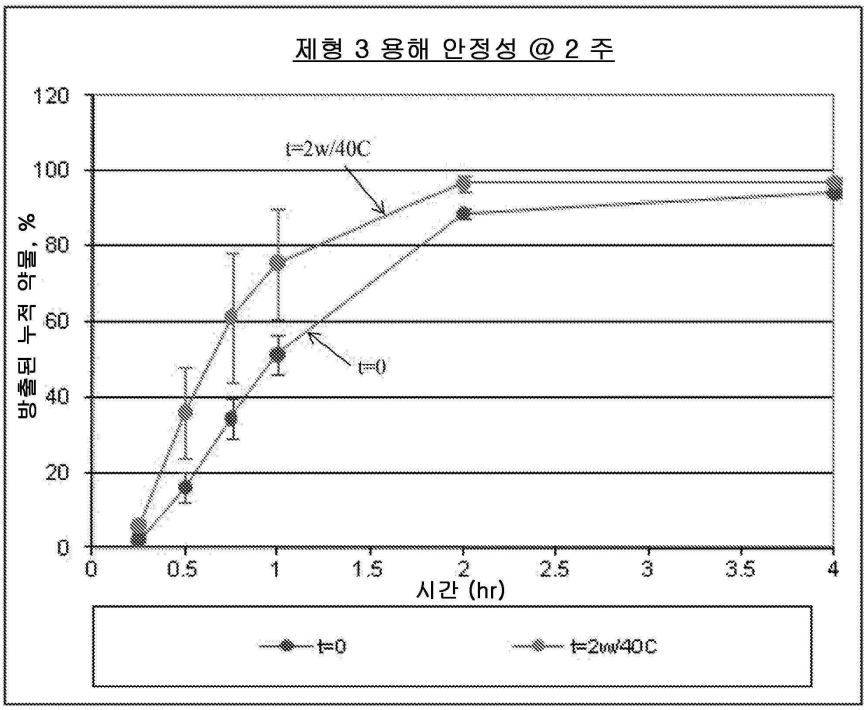
도면12

캡슐 제형 2



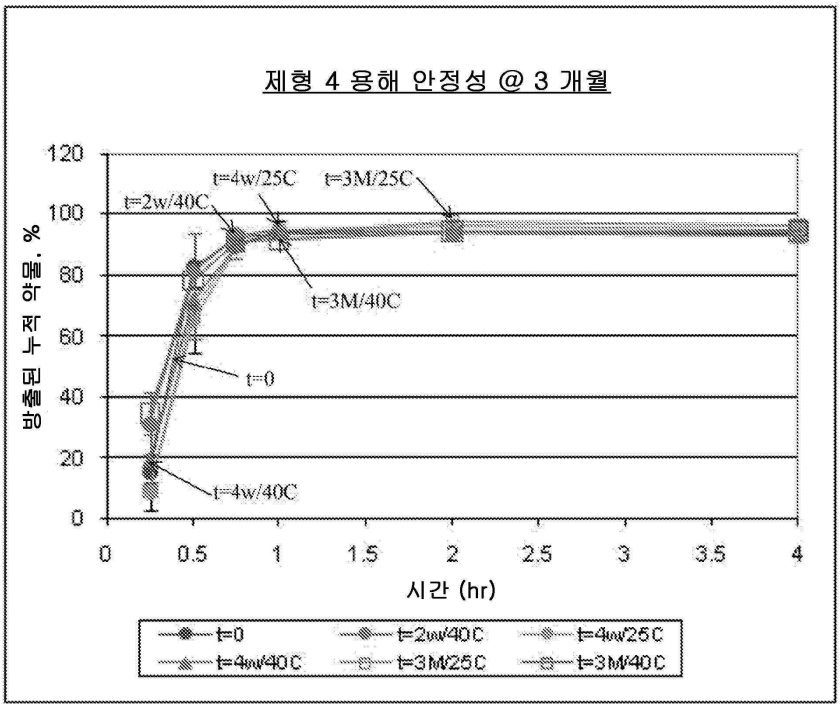
도면13

캡슐 제형 3



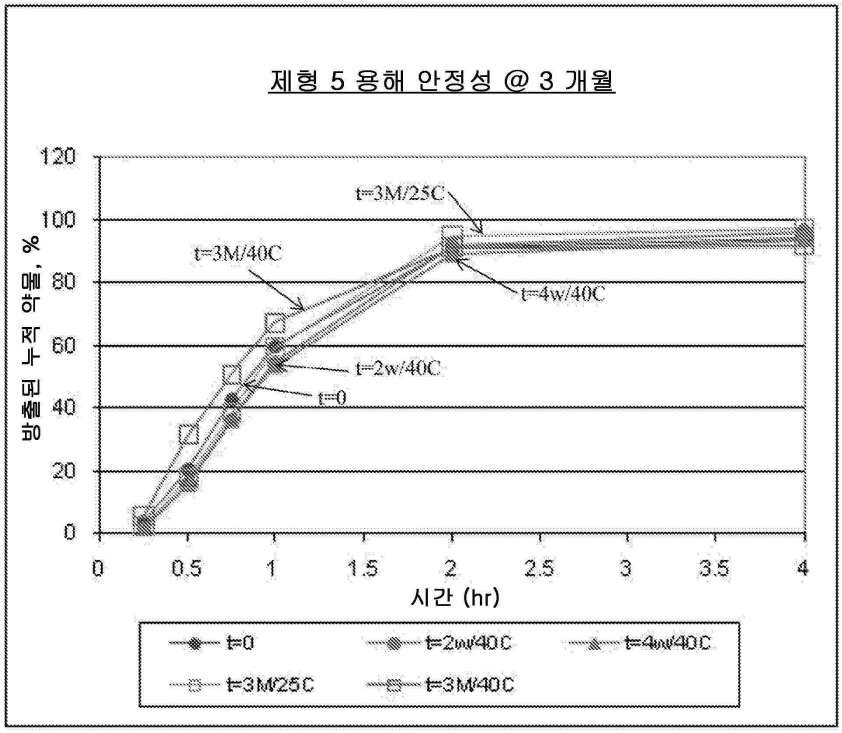
도면14

캡슐 제형 4



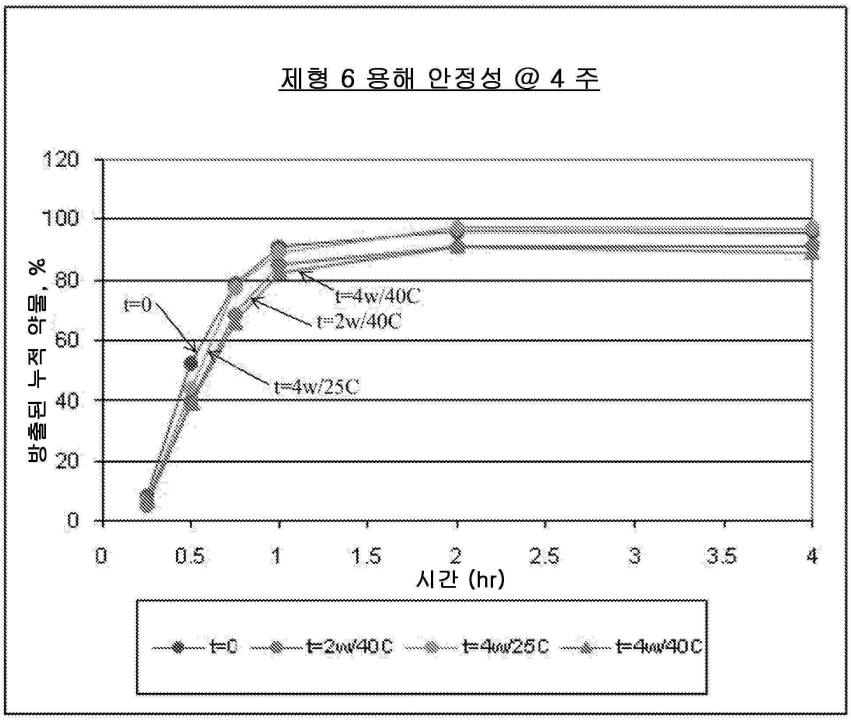
도면15

캡슐 제형 5



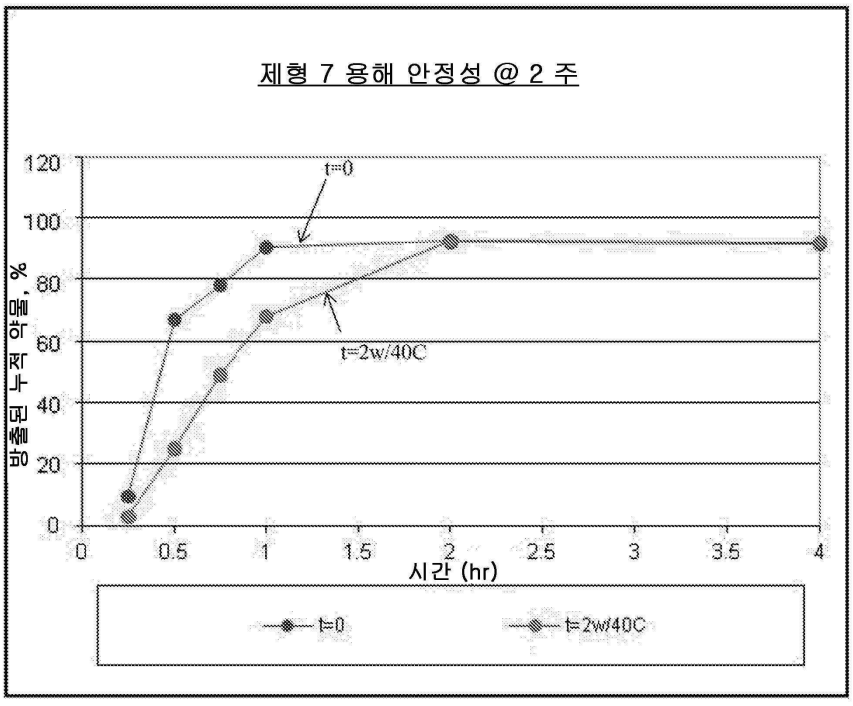
도면16

캡슐 제형 6



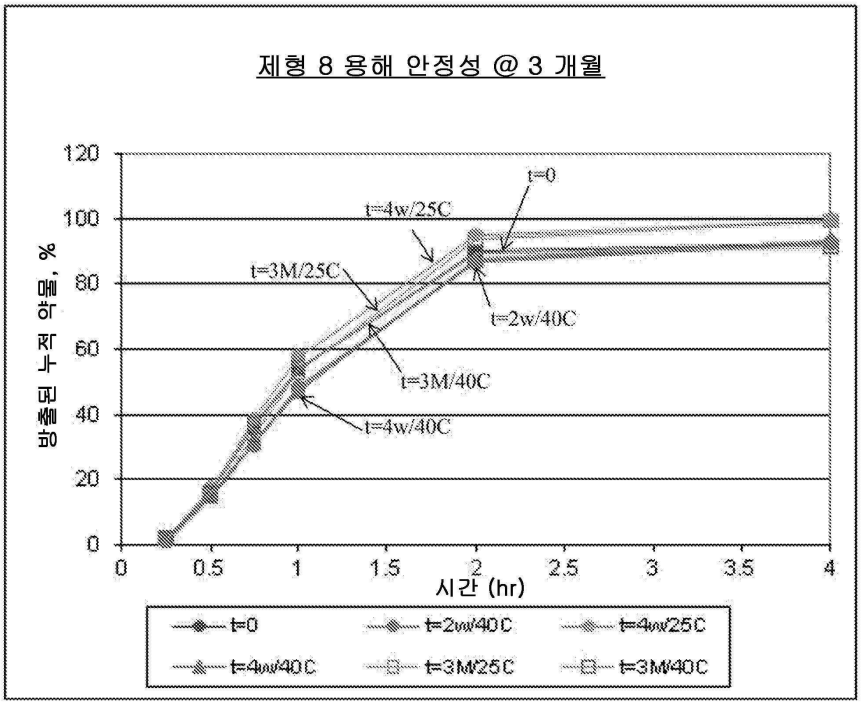
도면17

캡슐 제형 7



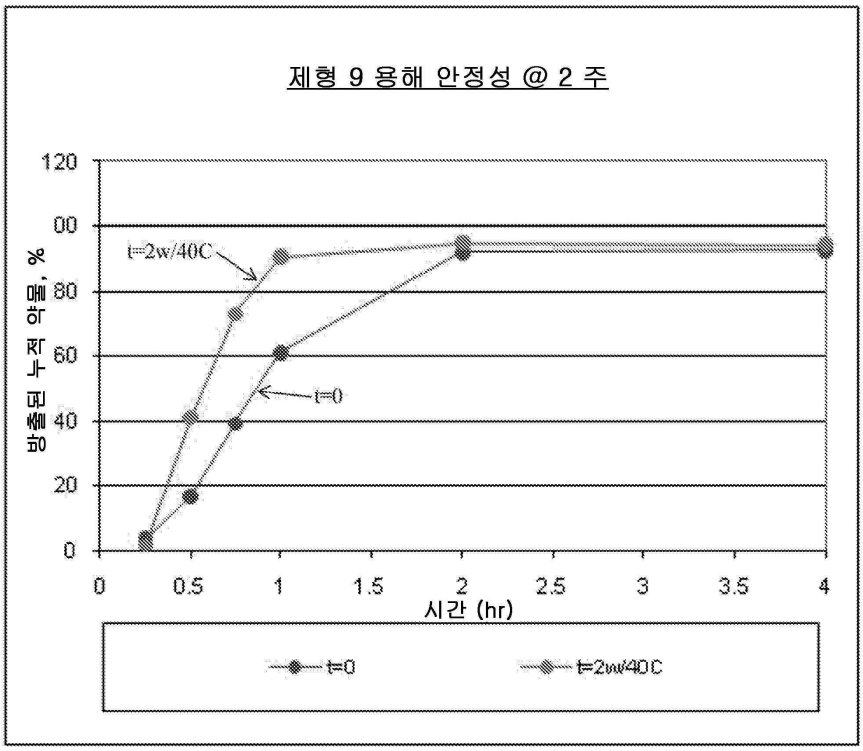
도면18

캡슐 제형 8



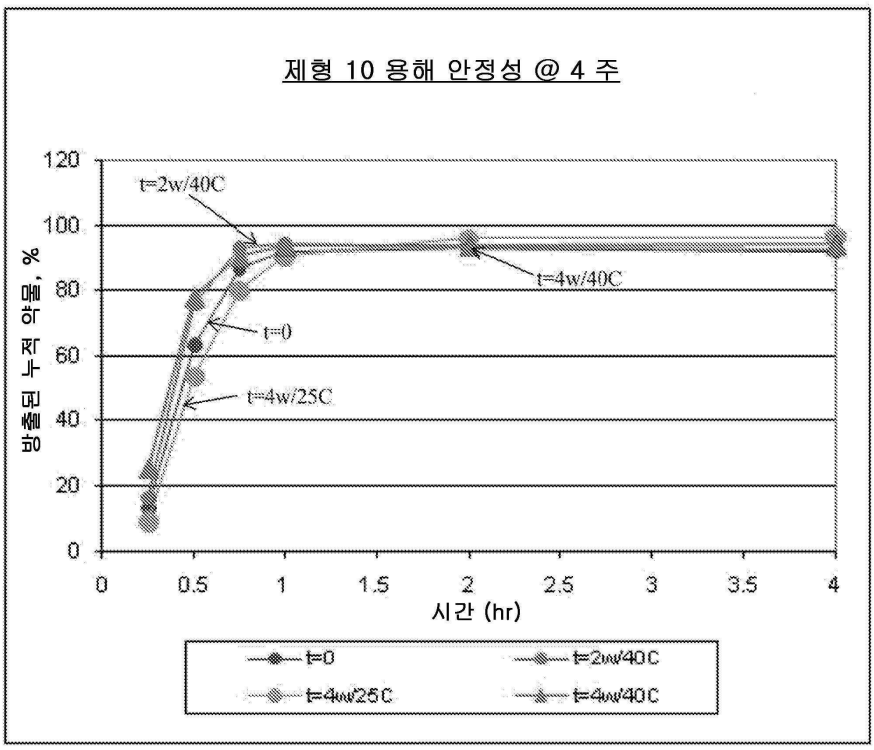
도면19

캡슐 제형 9



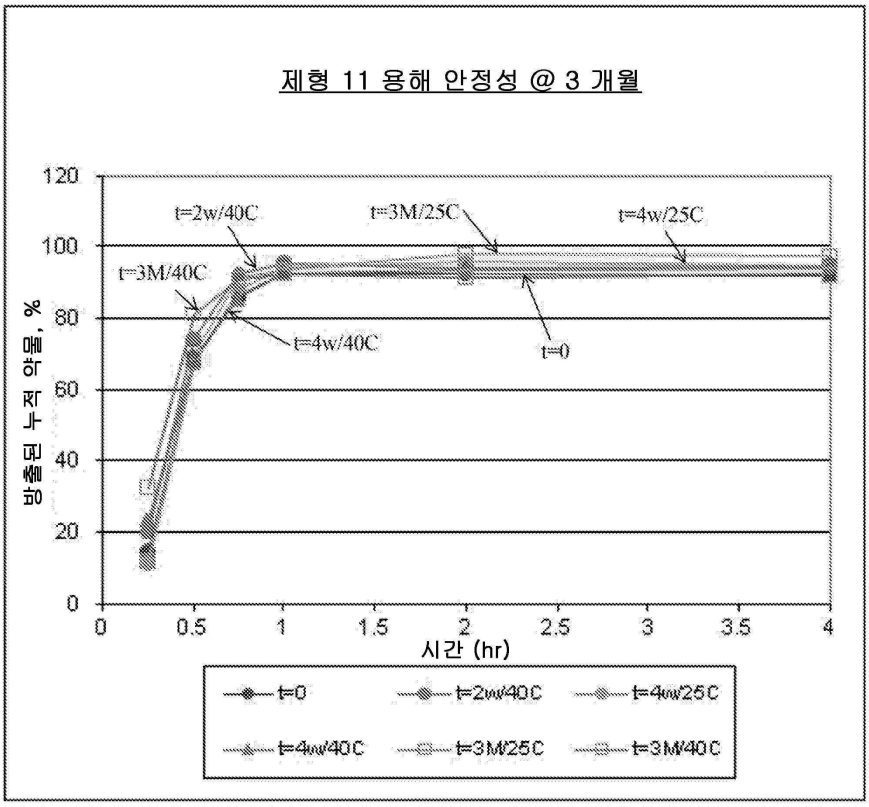
도면20

캡슐 제형 10



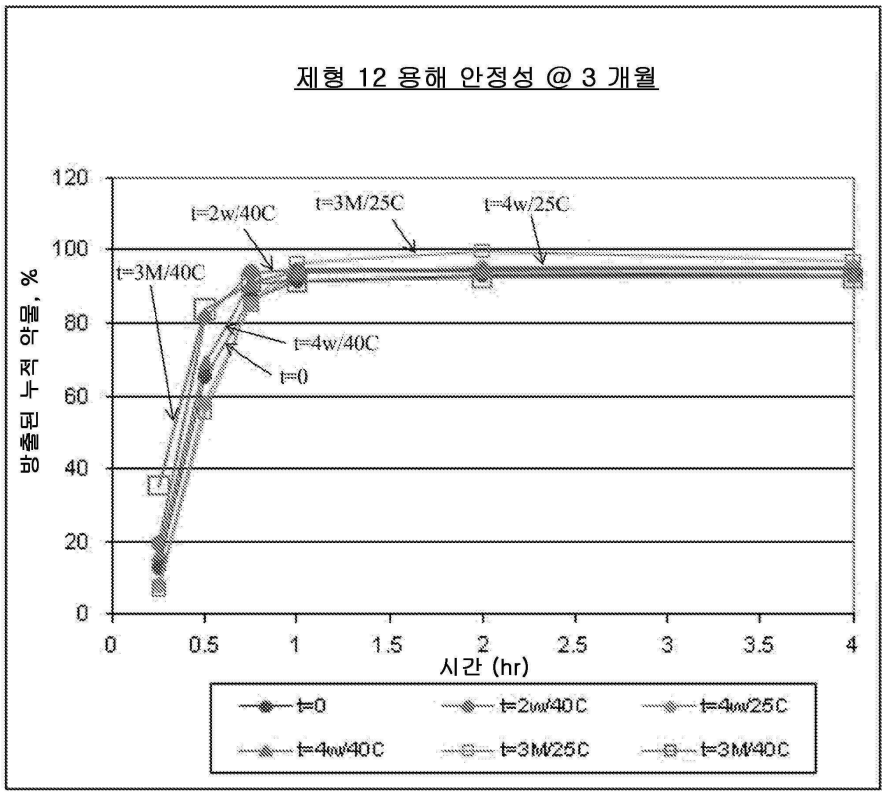
도면21

캡슐 제형 11

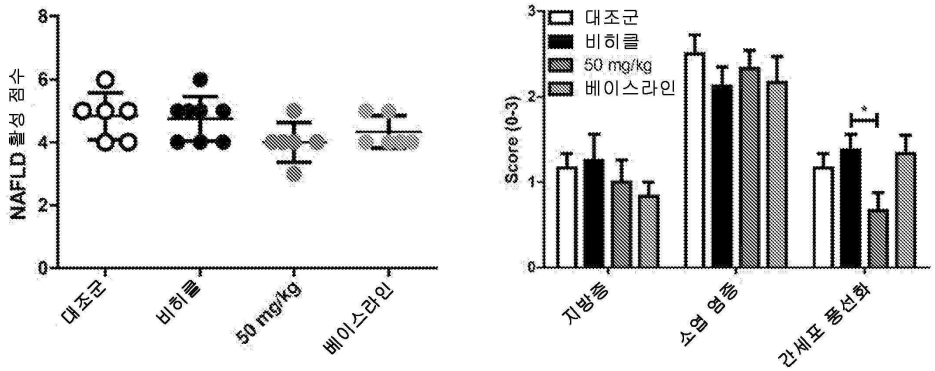


도면22

캡슐 제형 12

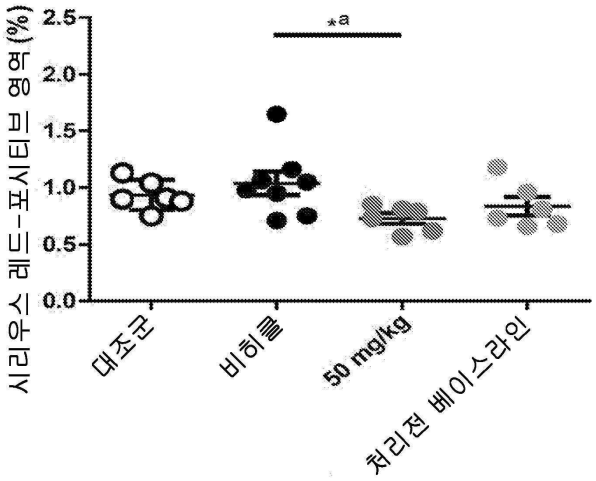


도면23



통계적 시험: 두네트 다중 비교와 함께 1원 ANOVA

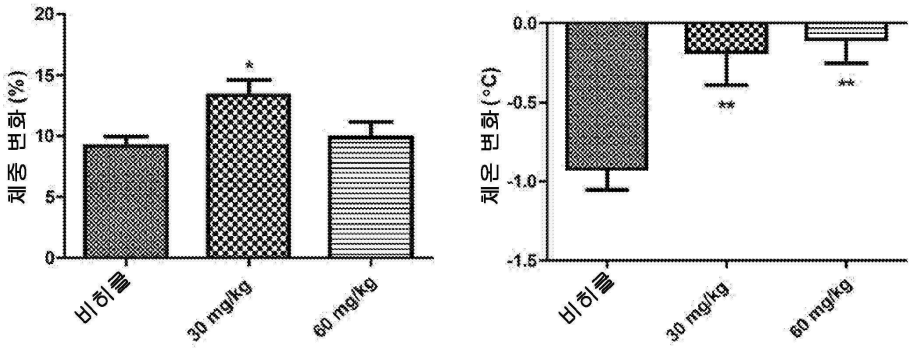
도면24



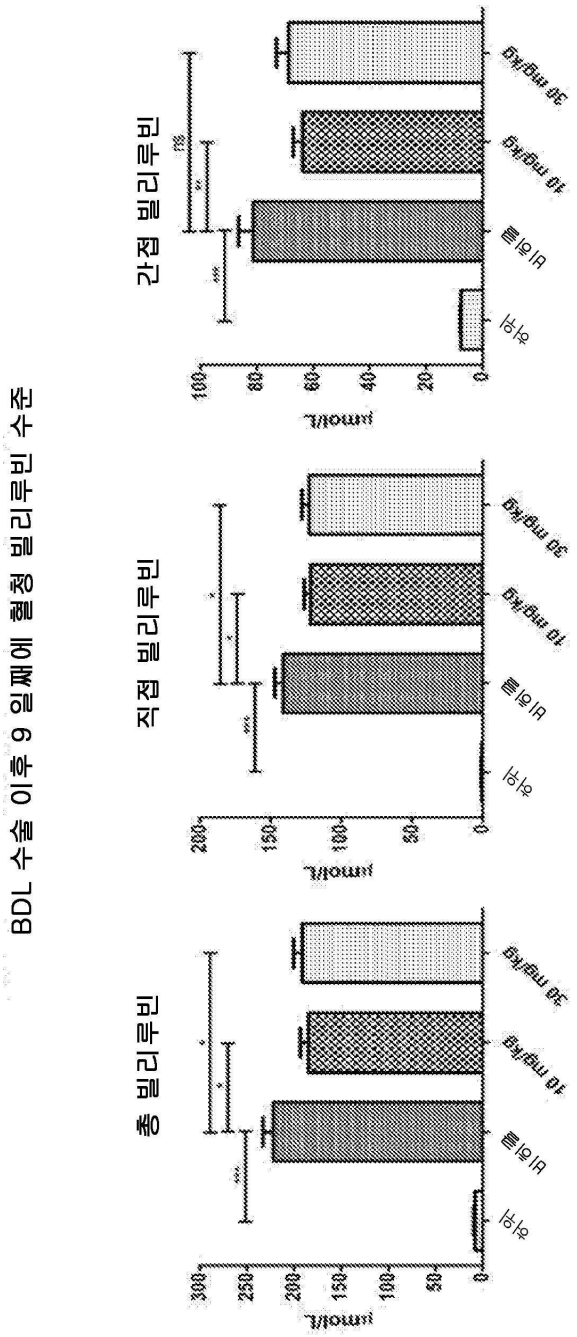
두네트 다중 비교와 함께 1원 ANOVA 를 수행함.
[a]만-휘트니 시험으로, 통계적 유의성이 $p<0.05$ 로 향상함을 나타냄

도면25

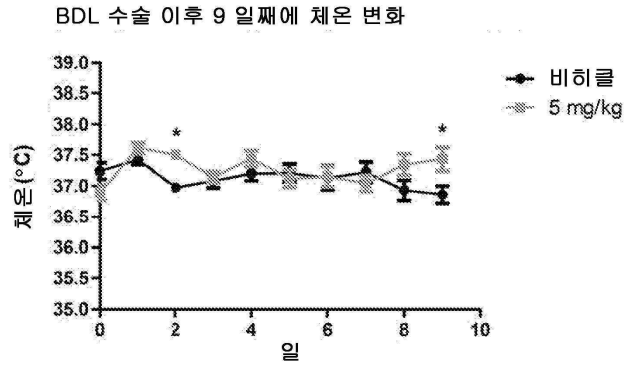
BDL 수술 이후 9 일째에 백분율 체중 변화 및 절대 체온 변화



도면26

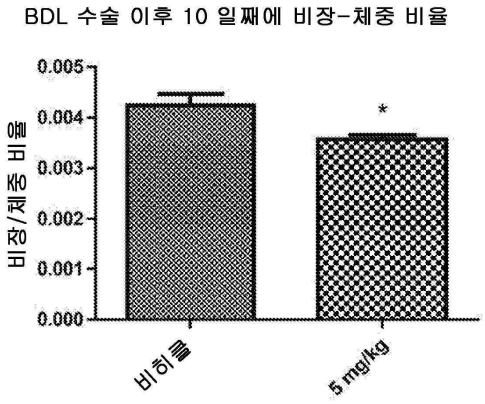

BDL 수술 이후 9 일째에 혈청 빌리루빈 수준
간접 빌리루빈
직접 빌리루빈
총 빌리루빈
μmol/L
100
80
60
40
20
0
200
150
100
50
0
300
250
200
150
100
50
0
정상
비히클
10 mg/kg
30 mg/kg

도면27



2원 ANOVA 를 수행함. *p<0.05.

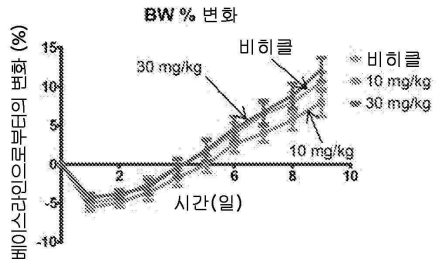
도면28

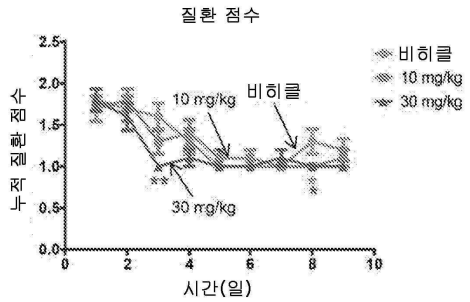


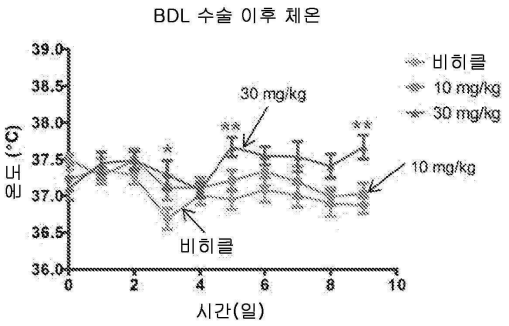
스튜던트 t-시험을 수행함. *p<0.05.

도면29

BDL 수술 이후 백분율 체중 변화, 체온 및 질환 점수

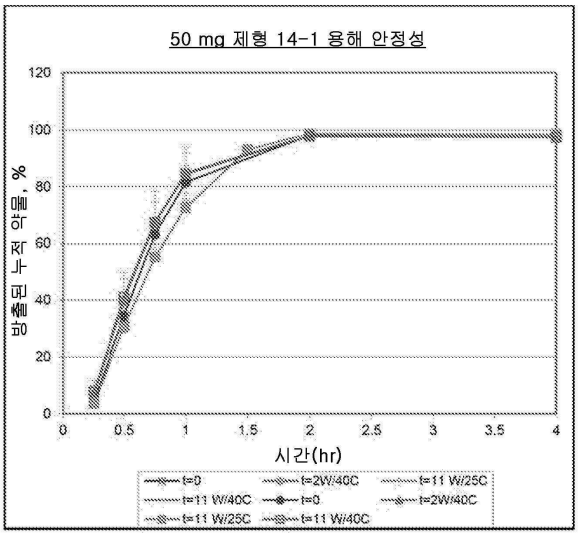




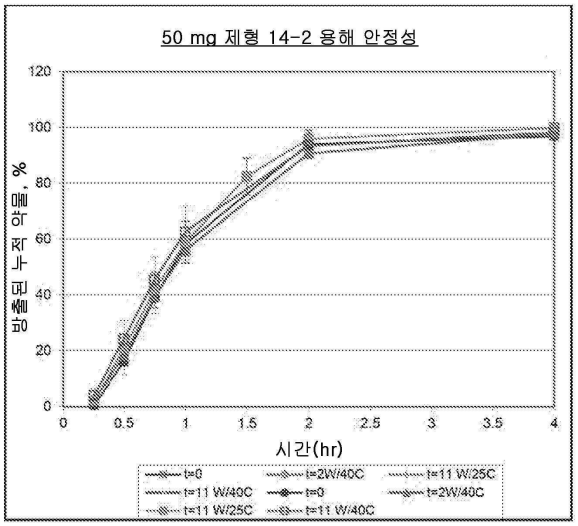


두네트 다중 비교와 함께 1원 ANOVA 를 수행함. *p<0.05; **p<0.01.

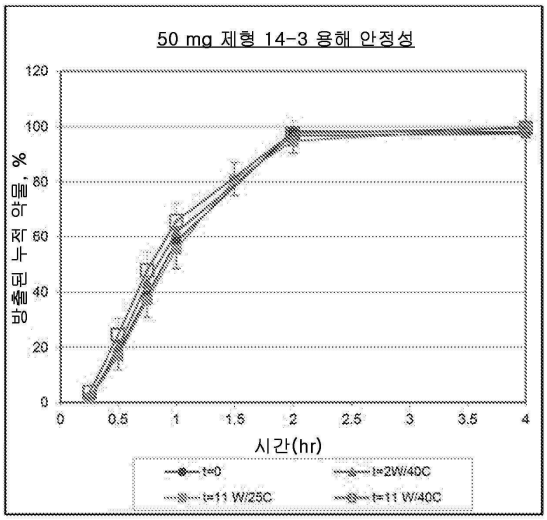
도면30



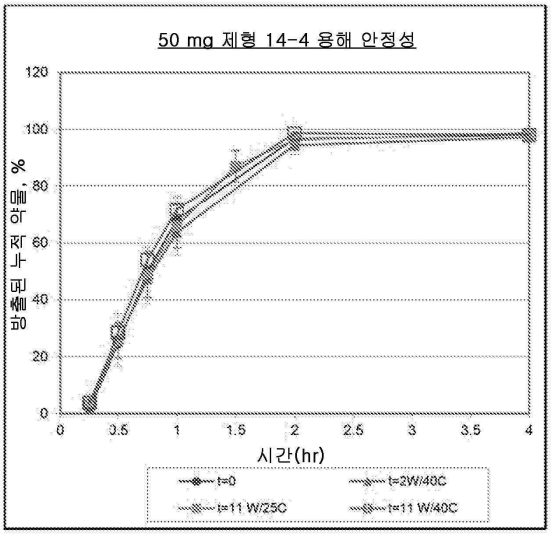
도면31



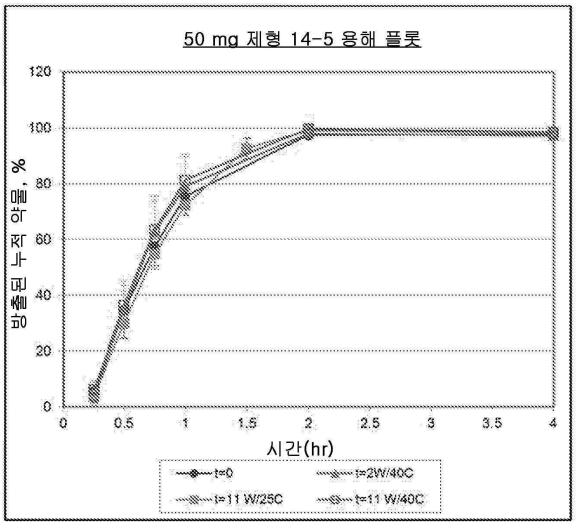
도면32



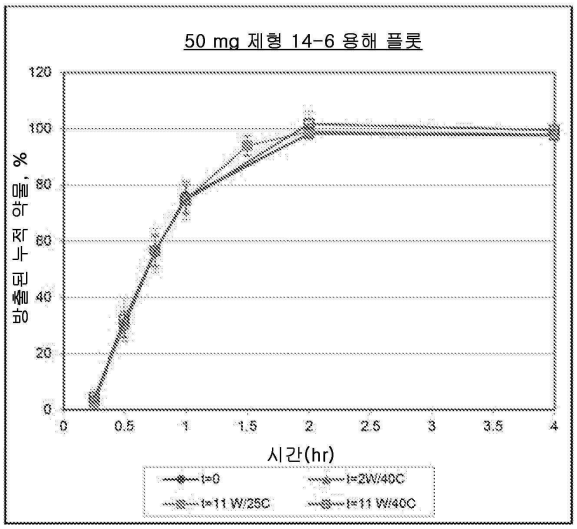
도면33



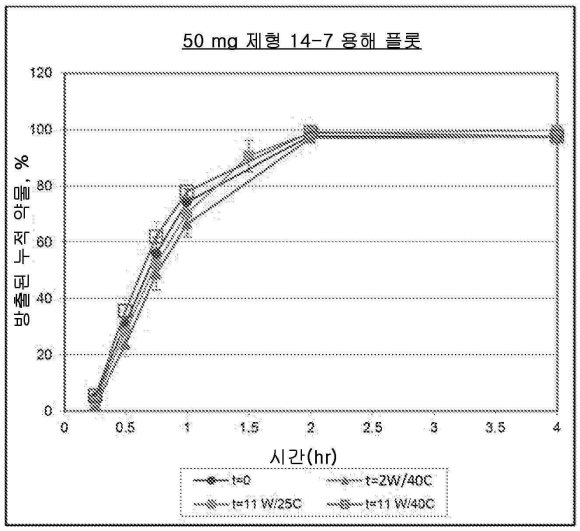
도면34



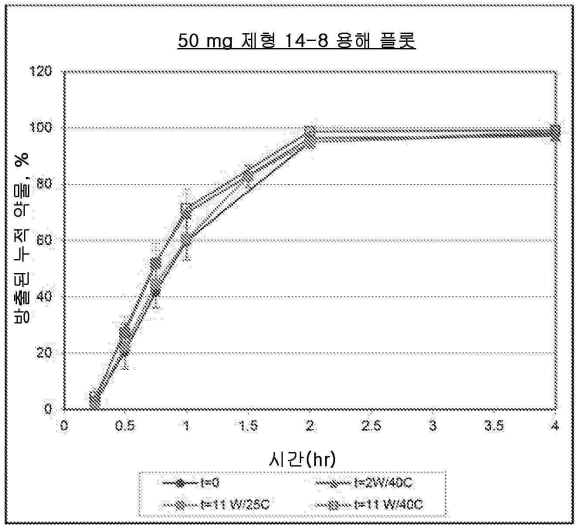
도면35



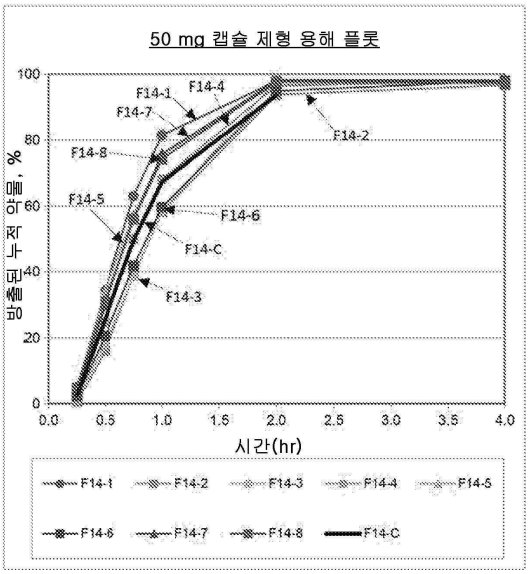
도면36



도면37


50 mg 제형 14-8 용해 플롯
방출된 누적 약물, %
120
100
80
60
40
20
0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
시간(hr)
t=0
t=2W/40C
t=11 W/25C
t=11 W/40C

도면38


50 mg 캡슐 제형 용해 플롯
방출된 누적 약물, %
100
80
60
40
20
0
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
시간(hr)
F14-1
F14-4
F14-7
F14-2
F14-8
F14-5
F14-6
F14-C
F14-3
F14-1
F14-2
F14-3
F14-4
F14-5
F14-6
F14-7
F14-8
F14-C