(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년01월16일
(11) 등록번호 10-1939430
(24) 등록일자 2019년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/66 (2006.01) *A61K 47/24* (2017.01)
A61K 9/48 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7008443
(22) 출원일자(국제) 2012년08월31일
심사청구일자 2017년08월16일
(85) 번역문제출일자 2014년03월28일
(65) 공개번호 10-2014-0078641
(43) 공개일자 2014년06월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/053533
(87) 국제공개번호 WO 2013/033642
국제공개일자 2013년03월07일
(30) 우선권주장
61/529,989 2011년09월01일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2011083465 A1*
WO2010041242 A1
WO2010052718 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
바스큘라 바이오제닉스 리미티드
이스라엘 60376 오 예후다, 요니 네타냐휴 스트리트 6
(72) 발명자
셔, 나미트
이스라엘, 76248 로호보트, 3 팔디 스트리트
영, 빅토르, 엠.
영국, 미들로디언 이에이치30 9알유, 에든버그, 사우스 퀸스페리, 45 에클라인 그로브
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

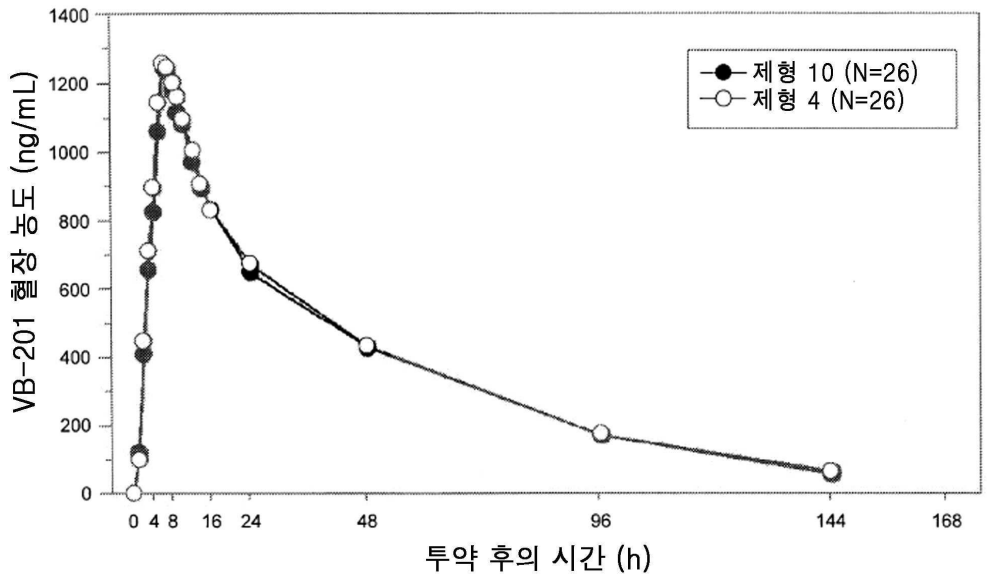
전체 청구항 수 : 총 19 항 심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 **산화된 인지질의 제형 및 투약형**

(57) 요 약

본 발명은 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-201)과 같은 산화된 인지질, 및 열연화성 담체, 예를 들어, 폴록사머를 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이 약제학적 조성물은 탈크와 같은 항부착제 및/또는 요변성제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명은 추가로, 상기 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로, 상기 약제학적 조성물을 함유하는 캅셀제를 제공한다. 또한, 본 발명은 염증성 장애를 치료하는데 있어서의 이러한 약제학적 조성물 및 캅셀제의 용도를 개시한다.

대 표 도 - 도9



(72) 발명자

맥노튼, 알린

영국, 웨스트 로디언 이에이치54 9에이치지, 리빙스턴, 무리스톤, 40 피딕 드라이브

바흐셰이, 마수드

영국, 글래스고 지41 3엑스에이, 149 온슬로우 드라이브, 플랫 2/2

와일딩, 이안, 로버트

영국, 노팅엄 엔지9 아이비제트, 비스톤, 10 글리브 스트리트

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)에 따르는 구조를 갖는 산화된 인지질, 열연화성 담체, 및 항부착제를 포함하고,

상기 열연화성 담체는 40℃ 내지 100℃의 융점을 갖고,

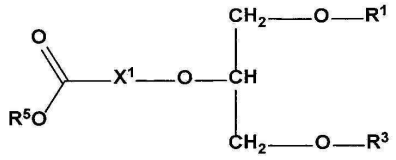
상기 항부착제 대 상기 산화된 인지질의 중량비는 1:5 내지 5:1이고,

상기 열연화성 담체는 폴록사머 또는 폴리에틸렌 글리콜이고,

상기 항부착제는 탈크인,

약제학적 조성물:

[화학식 I]



상기 식에서,

R^1은 C_{14}-C_{30} 직쇄 또는 분지된 알킬이고;

R^3은 포스포릴에탄올아민, 포스포릴콜린, 포스포릴에탄올아민-N-글루타르산, 및 포스포릴세린으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

R^5는 H, 음전하, 메틸, 및 에틸로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

X^1은 C_4, C_5, 또는 C_6 알킬렌이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 열연화성 담체가 폴록사머인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 폴록사머가 폴록사머 188인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 열연화성 담체가 폴리에틸렌 글리콜인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 항부착제 대 상기 산화된 인지질의 중량비가 1:4인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 요변성제를 추가로 포함하고,

상기 요변성제가 훈증 실리콘 디옥사이드, 규조토, 검, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 전분, 폴리머, 유화제, 아민 처리된 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 벤토나이트 콜로이드성 규산, 백색 스멕타이트 점토, 표백

토, 애타펄자이트, 운모, 합성 마그네슘 필로실리케이트, 층상 실리케이트, 개질된 스멕타이트, 헥토라이트, 및 세피올라이트로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 요변성제가 훈증 실리콘 디옥사이드인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 액체-충진 조성물인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산화된 인지질이 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-*sn*-글리세로-3-포스포콜린 (VB-201)인, 약제학적 조성물.

청구항 10

하기 화학식 (I)에 따르는 구조를 갖는 산화된 인지질, 열연화성 담체, 및 항부착제를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법으로서,

상기 열연화성 담체를 상기 열연화성 담체의 융점 이상의 온도로 가열하는 단계, 상기 산화된 인지질을 항부착제와 함께 밀링하는 단계, 및 상기 산화된 인지질 및 항부착제를 상기 열연화성 담체와 접촉시켜 상기 약제학적 조성물을 수득하는 단계를 포함하고,

상기 열연화성 담체는 40℃ 내지 100℃의 융점을 갖고,

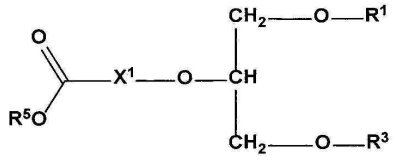
상기 항부착제 대 상기 산화된 인지질의 중량비는 1:5 내지 5:1이고,

상기 열연화성 담체는 폴록사머 또는 폴리에틸렌 글리콜이고,

상기 항부착제는 탈크인,

방법:

[화학식 I]



상기 식에서,

R^1은 C_{14}-C_{30} 직쇄 또는 분지된 알킬이고;

R^3은 포스포릴에탄올아민, 포스포릴콜린, 포스포릴에탄올아민-N-글루타르산, 및 포스포릴세린으로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

R^5는 H, 음전하, 메틸, 및 에틸로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

X^1은 C_4, C_5, 또는 C_6 알킬렌이다.

청구항 11

열연화성 담체;

1 mg 내지 100 mg의 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-*sn*-글리세로-3-포스포콜린(VB-201);

1:5 내지 5:1의 중량비 (항부착제:VB-201)의 항부착제; 및

상기 열연화성 담체와 요변성제의 조합 중량에 대해 0.25 중량% 내지 10 중량%의 농도의 요변성제를 포함하고,

상기 열연화성 담체는 폴록사머 또는 폴리에틸렌 글리콜이고,

상기 항부착제는 탈크이고,

상기 요변성제가 훈증 실리콘 디옥사이드, 규조토, 검, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 전분, 폴리머, 유화제, 아민 처리된 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 벤토나이트 콜로이드성 규산, 백색 스멕타이트 점토, 표백토, 애타펄자이트, 운모, 합성 마그네슘 필로실리케이트, 층상 실리케이트, 개질된 스멕타이트, 헥토라이트, 및 세피올라이트로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인,

액체-충진 캅셀제.

청구항 12

제11항에 있어서,

40 mg의 VB-201;

40 mg의 탈크;

12 mg의 상기 요변성제; 및

388 mg의 상기 열연화성 담체를 포함하는, 액체-충진 캅셀제.

청구항 13

제12항에 있어서,

40 mg의 VB-201;

40 mg의 탈크;

12 mg의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및

388 mg의 폴록사머 188을 포함하는, 액체-충진 캅셀제.

청구항 14

제11항에 있어서,

40 mg의 VB-201;

10 mg의 탈크;

4 mg의 상기 요변성제; 및

396 mg의 상기 열연화성 담체를 포함하는, 액체-충진 캅셀제.

청구항 15

제14항에 있어서,

40 mg의 VB-201;

10 mg의 탈크;

4 mg의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및

396 mg의 폴록사머 188을 포함하는, 액체-충진 캅셀제.

청구항 16

제11항에 있어서,

80 mg의 VB-201;

20 mg의 탈크;

4 mg의 상기 요변성제; 및

396 mg의 상기 열연화성 담체를 포함하는, 액체-충진 캅셀제.

청구항 17

제16항에 있어서,

80 mg의 VB-201;

20 mg의 탈크;

4 mg의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및

396 mg의 폴록사머 188을 포함하는, 액체-충진 캅셀제.

청구항 18

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 염증 질환 또는 장애의 치료에 사용되는 약제학적 조성물.

청구항 19

제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 염증 질환 또는 장애의 치료에 사용되는 액체-충진 캅셀제.

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

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약물학의 분야, 더욱 특히, 제한적이지 않지만, 산화된 인지질의 신규한 경구 투약형에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 산화된 인지질은 예를 들어, 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 및 염증성 질환 및 장애와 같은 의학적 상태의 치료에 유용한 것으로 이전에 기술되었다.

[0003] 본 출원인에 의한 국제특허출원 PCT/IL2004/000453 (공개 WO 04/106486)은 내인성 산화 지질과 연관된 염증의

예방 및 치료를 기술하고 있다. 이러한 예시적인 화합물은 본 기술분야에서 또한 VB-201로도 불리는 CI-201 (1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린)으로 기술되고, 공지되어 있다. VB-201은 아테롬성 동맥경화증, 건선, 다발성 경화증, 류마티스 관절염 및 염증성 장질환과 같은 염증성 장애의 치료에 유용한 경구적 활성 약물인 것으로 밝혀졌다.

[0004] 본 출원인에 의한 국제특허출원 PCT/IL01/01080 (공개 WO 02/41827)은 아테롬성 동맥경화증 및 관련된 질환의 예방 및 치료를 위한 산화된 지질을 기술하고 있다.

[0005] 추가의 배경 기술에는 국제특허출원 PCT/IL05/000735 (공개 WO 06/006161), PCT/IL02/00005 (공개 WO 02/053092) 및 PCT/IL08/000013 (공개 WO 08/084472) (이들은 모두 본 출원인에 의한 것임)이 포함된다.

[0006] 상기 인용된 공보들 모두 본 명세서에 충분히 서술된 것처럼 참고로 포함된다.

[0007] 최근에, 그리고 VB-201의 유망한 치료학적 효과에 비추어, 경구적으로 투여된 VB-201의 독성, 효능 및 약력학적 매개변수를 평가하기 위하여 임상적 연구가 수행되었다. 수득된 결과는 1일에 80 ㎎ VB-201 또는 그 미만의 1일 투약량이 안전하고, 내성이 우수하며, 염증성 과정을 억제하는데 효과적이고, VB-201의 상당한 백분율이 혈류내로 흡수되며, VB-201의 혈장 농도는 VB-201이 1일 1 회 투여되는 경우에 비교적 안정함을 나타내었고, 본 명세서에서 충분히 서술된 것처럼 참고로 포함되는 2011년 1월 5일 출원된 국제특허출원 PCT/IL2011/000008에 기술되어 있다.

[0008] 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)의 잠재적인 치료학적 효과에 비추어, 활성 성분으로서 VB-201과 같은 산화된 인지질을 함유하는 산업적이며 약제학적으로 적용 가능한 제형에 대한 필요성이 제기되고 있다.

발명의 내용

[0009] 발명의 요약

[0010] 본 발명은 본 발명에 기술된 바와 같은 구조 (참조: 예를 들어, 화학식 (I), (II), 및 (III))를 갖는 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 및 열연화성 담체 (thermosoftening carrier)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이들 조성물은 캅셀제 (예를 들어, 경질-외피 젤라틴 캅셀제)과 같은 약제학적 저장소 내에 배치될 수 있는 액체 충진 조성물로서 유용하다. 본 발명자들은 본 발명의 특정한 산화된 인지질이 부착성 (즉, 점착성)이며, 임의로 흡습성인 경향이 있음을 발견하였다. 이들 물리적 특성은 비교적 낮은 온도에서 (예를 들어, 약 25-30℃에서) 상전이가 일어나는 것으로부터 기인할 수 있다. 그 결과로, 이들 산화된 인지질은 액체 조성물로 충진된 캅셀제 또는 정제와 같은 전통적인 투약형으로 제형화하기 어렵다. 예시적인 산화된 인지질은 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-201)이다.

[0011] 캅셀제는 약제학적 및 건강 식품 제품을 위한 주요 투약형 (dosage form) 중의 하나를 구성한다. 액체-충진 캅셀제의 가공은 전형적으로 다양한 어려움과 연관된다. 예를 들어, 연질 캅셀제와 함께 사용될 수 있는 액체 충진 조성물에서, 활성 성분은 용매 혼합물 내에 가용화된 상태인 것이 필요하다. 약제학적 활성 물질의 적절한 용액을 수득하는 것은 도전적일 수 있다. 비용 및 환자 수용력의 관점에서 적절한 크기의 캅셀제를 생산하기에 충분히 작은 용매 용적에 약제학적 활성 물질을 용해시키는 것은 종종 가능하지 않다. 더구나, 용매, 담체 또는 비히클 그 자체는 캅셀 외피를 수화, 용해 또는 변색시키기 않으면서 동시에 합리적으로 농축된 용액을 생산하도록 약제학적 활성 물질의 바람직한 양을 용해시키기에 충분한 용매력 (solvating power)을 가져야 한다. 더구나, 충진 조성물은 전체적으로 캅셀 물질과 화학적으로 상화적이어야 하며, 일단 이것이 캅셀화되면 물질의 분해를 피하여야 할 뿐만 아니라, 활성 성분과의 부정적인 화학적 상호작용에 불활성이거나, 그를 감소시켜야 한다. 활성 성분의 생물학적 활성은 상당히 손상되지 않아야 한다. 따라서, 개발적인 도전은 활성 성분의 화학적 성질을 설명하면서 이들 모든 특징을 균형 잡히게 하는 데서 발생할 수 있다.

[0012] 본 발명자들은 액체 담체 중에 산화된 인지질을 함유하는 캅셀이 충분히 안정하지 않음 (예를 들어, 누출 및 분해가 일어남)을 발견하였다.

[0013] 액체-충진 경질 캅셀 기술은 상업적으로 이용할 수 있는 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 제형을 생산하는 것과 연관된 상당한 도전을 극복하는 것으로 생각되었다. 경질 캅셀제는 전형적으로 젤라틴, 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈 (HPMC) 또는 기타 적합한 물질로 만들어지며, 목적에 따라 만들어진 (purpose-built) 고속 충진 기계 상에서 충진된다. 캅셀제는 분말, 과립, 펠릿, 다른 캅셀, 액체, 반-고체 또는 열경화성 물질과 같은 물질로 충진될 수 있다.

[0014] 액체-충진 경질 캅셀 기술은 산화된 인지질의 제형화에 적합한 것으로 발견되었다. 산화된 인지질을 열연화성 담체를 함유하는 액체 충진 조성물로 제형화하기 위한 실험이 수행되었다. 예를 들어, 더 고온, 예를 들어, 60 ℃ 이상에서, 약제학적 조성물은 조성물을 캅셀제와 같은 약제학적 저장소 내에 충진시키기에 충분하게 액체(유동성)이다. 냉각시키면, 본 조성물은 균질성을 보존하고, 저장소 (예를 들어, 캅셀제)의 누출 및 분해를 방지하도록 충분하게 고화한다. 냉각시키면, 고화된 충진-조성물은 캅셀제의 고체 또는 반고체 매트릭스를 형성한다.

[0015] 놀랍게도, 본 발명자들은 본 약제학적 조성물, 충진-조성물, 및 따라서 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 함유하는 캅셀제의 배치 (batches)의 균질성이 예를 들어, 산화된 인지질을 용융된 열연화성 담체와 접촉시키기 전에, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 항부착제 (anti-adherent agent)와 혼합시킴으로써 개선될 수 있다는 것을 추가로 밝혀냈다. 예를 들어, (예를 들어, 용융된 열연화성 담체 중에서) 거의 또는 전혀 용해도가 없는 항부착제의 사용이 최종 제형의 균질성을 증가시킨다는 것은, 전형적으로 이러한 첨가가 (예를 들어, 침강 및/또는 응고에 의해서) 액체-충진 조성물의 균질성을 감소시키는 것으로 예상될 것이기 때문에 놀라운 일이다.

[0016] 따라서, 일부의 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 항부착제를 추가로 포함한다. 예를 들어, 약제학적 조성물의 균질성은 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 항부착제와 함께 분쇄(grinding)하거나 밀링 (milling)하여, 예를 들어, 분말 블렌드 (blend)를 형성함으로써 더욱 증가될 수 있다. 일부의 구체예에서는, 산화된 인지질을 열연화성 담체와 접촉시키기 전에 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 항부착제와 혼합시킨다 (예를 들어, 함께 밀링시킴). 예를 들어, 산화된 인지질과 항부착제의 밀링은 최종 조성물 내의 산화된 인지질의 공간적 분포에 관해서 고화된 약제학적 조성물의 균질성을 증가시킨다.

[0017] 본 발명자들은 추가로, 약제학적 조성물 (즉, 액체-충진 조성물)에 대한 요변성제 (thixotropic agent)의 첨가가 최종 제형의 상술한 균질성을 더 증가시킨다는 것을 발견하였다. 따라서, 상기의 구체예들 중의 어떤 것에 따르는 일부의 예에서, 약제학적 조성물은 요변성제 또는 겔화제를 추가로 포함한다. 예를 들어, 약제학적 조성물에 대해 요변성제 또는 겔화제를 첨가하는 것은 조성물의 점도를 증가시키고, 예를 들어, 조성물을 냉각시켜 고화시키기 전에 성분들의 분리를 방지함으로써 약제학적 조성물의 균질성을 추가로 증가시킨다. 예를 들어, 요변성제는 교반을 중지하면 조성물이 "겔-상"으로 되도록 야기할 수 있고, 조성물은 충진 및 최종 냉각 전에 정치하도록 허용되기 때문에, 요변성제는 본 발명의 약제학적 조성물에 특히 유용하다. 요변성제는 또한, 일단 조성물이 캅셀 내에 충진되면 조성물의 더 빠른 고화를 허용함으로써 균질성을 개선시킬 수 있다.

[0018] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219), 및 열연화성 담체를 포함하는 고체 또는 반고체 매트릭스를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다. 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219), 및 열연화성 담체 및 항부착제를 포함하는 고체 또는 반고체 매트릭스를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다. 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219), 및 열연화성 담체, 항부착제 및 요변성제를 포함하는 고체 또는 반고체 매트릭스를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0019] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 캅셀은 젤라틴, 풀루란, 전분 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 (HPMC)로 구성된 그룹으로부터 선택된 외피 물질을 포함한다.

[0020] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 외피 물질은 젤라틴을 포함한다.

[0021] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-201), 및 열연화성 담체를 포함하는 고체 또는 반고체 매트릭스를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0022] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 열연화성 담체는 약 40℃ 내지 약 100℃ 범위의 융점을 갖는다.

[0023] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 열연화성 담체는 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 글리콜 유도체, 및 왁스로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 오일이 열연화성 담체에 첨가될 수 있다.

[0024] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 폴리알킬렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 및 그의 코폴리머로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0025] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 열연화성 담체는 폴록사머이다.

[0026] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 폴록사머는 약 2000 내지 약 18000 달톤 범위의 분자량을 갖는다.

[0027] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 폴록사머는 약 7000 내지 약 10000 달톤 범위의 분자량을 갖는다.

[0028] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 폴록사머는 약 40 내지 약 90 중량% 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0029] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 폴록사머는 폴록사머 188이다.

[0030] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 열연화성 담체는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0031] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 폴리에틸렌 글리콜은 약 1500 내지 약 8000 달톤 범위의 분자량을 갖는다.

[0032] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 폴리에틸렌 글리콜은 약 6000의 분자량을 갖는다.

[0033] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 항부착제는 탈크이다.

[0034] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, VB-201의 양에 대한 항부착제의 양의 비는 약 1:5 내지 5:1 (예를 들어, 약 1:4 내지 5:1, 약 1:4 내지 약 1:1, 또는 약 1:3 내지 약 5:1)의 범위이다.

[0035] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 약제학적 조성물 또는 매트릭스 내의 항부착제의 농도는 약 1 내지 약 30 중량%의 범위이다.

[0036] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 약제학적 조성물 또는 캅셀의 매트릭스는 요변성제 및/또는 겔화제를 추가로 포함한다.

[0037] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 약제학적 조성물 또는 매트릭스는 요변성제를 포함한다.

[0038] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 요변성제는 훈증 실리카 (fumed silica)이다.

[0039] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 약제학적 조성물 또는 매트릭스 내의 요변성제의 농도는 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%의 범위이다.

[0040] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 캅셀제는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 VB-201을 포함한다.

[0041] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 캅셀제는 약 20 mg 내지 약 80 mg의 VB-201을 포함한다.

[0042] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 캅셀제는 20 mg의 VB-201을 포함한다.

[0043] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 캅셀제는 40 mg의 VB-201을 포함한다.

[0044] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 캅셀제는 80 mg의 VB-201을 포함한다.

[0045] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 캅셀제는 사이즈 0의 캅셀이다.

[0046] 본 발명은 추가로, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 및 열연화성 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 생산하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 열연화성 담체를 열연화성 담체의 융점 이상의 온도로 가열하고, 산화된 인지질을 열연화성 담체와 접촉시킴으로써 약제학적 조성물을 수득하는 것을 포함한다. 이 방법은 예를 들어, 산화된 인지질을 열연화성 담체와 접촉시키기 전에, 산화된 인지질을 항부착제와 접촉 (예를 들어, 혼합 또는 밀링)시키는 것을 추가로 포함할 수 있다. 이 방법은 예를 들어, 산화된 인지질을 열연화성 담체와 접촉시키기 전에, 열연화성 담체를 요변성제와 혼합시키는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0047] 본 발명은 또한, 캅셀 외피를 VB-201 및 열연화성 담체를 포함하는 액체-충진 조성물로 충진시킴으로써 캅셀제를 생산하는 것을 포함하여, 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-201)을 포함하는 액체-충진 캅셀제를 생산하는 방법을 제공한다.

[0048] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, VB-201을 실온 이상의 온도에서 열연화성 담체와 혼합시킴으로써 액체-충진 조성물을 수득하는 것을 포함하여, VB-201을 포함하는 액체-충진 조성물을 생산하는 방법이 제공된다.

[0049] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 액체-충진 캅셀제를 생산하는 상기 언급된 방법에 의해서 제조된 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0050] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 충진 (filling)은 실온 이상의 온도에서 수행되며, 액체 조성물은 실온으로 냉각되면 고체 또는 반고체 매트릭스를 형성한다.

[0051] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 상기 방법은 VB-201을 담체와 혼합시킴으로써 VB-201을 포함하는 조성물을

수득하는 것을 추가로 포함한다.

[0052] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 상기 방법은 VB-201과 담체를 혼합시키기 전에 VB-201을 항부착제와 혼합시키는 것을 추가로 포함한다.

[0053] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 항부착제는 VB-201과 약 1:5 내지 약 5:1 (예를 들어, 약 1:4 내지 약 1:1, 또는 약 1:3 내지 약 5:1) 범위의 비로 혼합된다.

[0054] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 조성물 내의 항부착제의 최종 농도는 1 내지 30 중량%의 범위이다.

[0055] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 상기 방법은 요변성제 및/또는 겔화제를 담체 및 VB-201과 혼합시키는 것을 추가로 포함한다.

[0056] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 상기 방법은 요변성제를 담체 및 VB-201과 혼합시키는 것을 추가로 포함한다.

[0057] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 상기 방법은 액체-충진 조성물과 요변성제 및/또는 겔화제와 혼합시키는 것을 추가로 포함한다.

[0058] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 상기 방법은 액체-충진 조성물을 요변성제와 혼합시키는 것을 추가로 포함한다.

[0059] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 요변성제는 조성물 내의 요변성제의 최종 농도가 0.25 중량% 내지 10 중량%의 범위가 되도록 첨가된다.

[0060] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 담체는 40℃ 내지 100℃ 범위의 융점을 가지며, 혼합은 융점 이상에서 수행된다.

[0061] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 캅셀제는 염증성 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0062] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 필요한 대상체에게 본 발명에 기술된 약제학적 조성물 또는 캅셀제를 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0063] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 염증성 질환 또는 장애는 내인성 산화 지질과 연관된다.

[0064] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 염증성 질환 또는 장애는 특발성 염증성 질환 또는 장애, 만성 염증성 질환 또는 장애, 급성 염증성 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 전염성 질환 또는 장애, 염증성 악성 질환 또는 장애, 염증성 이식-관련된 질환 또는 장애, 염증성 퇴행성 질환 또는 장애, 과민증과 연관된 질환 또는 장애, 염증성 심혈관 질환 또는 장애, 염증성 뇌혈관 질환 또는 장애, 말초혈관 질환 또는 장애, 염증성 선 질환 또는 장애, 염증성 위장 질환 또는 장애, 염증성 피부 질환 또는 장애, 염증성 간 질환 또는 장애, 염증성 신경 질환 또는 장애, 염증성 근육-골격 질환 또는 장애, 염증성 신장 질환 또는 장애, 염증성 생식 질환 또는 장애, 염증성 전신 질환 또는 장애, 염증성 결합 조직 질환 또는 장애, 염증성 종양, 괴사, 염증성 이식-관련 질환 또는 장애, 염증성 노화 과정, 면역결핍 질환 또는 장애, 증식성 질환 또는 장애 및 염증성 폐 질환 또는 장애로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0065] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 상기 질환 또는 장애는 건선, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 아테롬성 동맥경화증, 및 동맥의 염증으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0066] 다른 구체예에서, 본 발명은 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 인간 대상체에게 경구적으로 투여되는 경우에, 약 1,000 ng/㎖ 내지 약 1,600 ng/㎖의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax) 및 약 5 시간 내지 약 10 시간의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도까지의 중간 시간 (median time; Tmax) 을 제공하는, VB-201을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

[0067] 다른 식으로 정의되지 않는 한, 여기에서 사용된 모든 기술적 및/또는 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상적으로 숙련된 전문가에 의해서 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 비록 본 발명에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 구체예를 실시하거나 시험하는데 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및/또는 물질은 이하에 기술된다. 상충되는 경우에는, 정의를 포함하는 본 명세서가 컨트롤할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 예는 단지 예시적인 것이며, 반드시 제한적인 것을 의도하지는 않는다.

도면의 간단한 설명

[0068] 본 발명의 일부의 구체예는 첨부된 도면을 참고 하여 단지 예로서 본 명세서에 기술된다. 이하 도면들을 상세하게 구체적으로 참고 하여, 상세한 것은 예로서, 및 본 발명의 구체예의 예시적 거론을 위해 나타낸 것임이 강조된다. 이에 관해서, 도면과 함께 기재된 설명은 본 발명의 구체예를 어떻게 실행할 수 있는 지를 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 명백하게 한다.

도 1A 및 1B는 중량측정 증기 수착 분석 (gravimetric vapor sorption analysis)에 의해서 측정된 것으로서, 다양한 상대적 습도에서 VB-201에 의한 물의 흡수를 나타내는 그래프이이다. 도 1A는 시간의 함수로서 흡수 중량 백분율 (Wt (% d.b.)) 및 상대 습도 (RH (%)) 둘 다를 나타내는 동력학 데이터를 나타낸다. 도 1B는 수착 (Iso 01 Sorp) 및 탈착 (Iso 01 Desorp) 중의 상대 습도의 함수로서 흡수 중량 백분율에 대한 평형값을 나타낸다;

도 2는 88 ㎎ VB-201의 등온 열량측정의 결과를 나타내는 그래프이다;

도 3은 262 ㎎ 라우로글리콜 (Lauroglycol) FCC의 등온 열량측정의 결과를 나타내는 그래프이다;

도 4는 시간의 함수로서 파워 (power)를 나타내는, 262 ㎎ 라우로글리콜 FCC와 혼합된 88 ㎎ VB-201의 등온 열량측정의 결과를 나타내는 그래프이다;

도 5는 VB-201을 10℃/분의 속도로 가열 (실선)한 다음에 냉각 (점선)함으로써 수득된 시차 주사 열량측정 온도기록도 (differential scanning calorimetry thermograph)이다;

도 6은 VB-201을 10℃/분의 속도로 가열하여 수득된 VB-201의 감량 프로파일을 나타내는 그래프이다;

도 7은 1, 10 및 30 Hz에서 0.05 ㎜의 최대 변위 (maximum displacement), 및 2℃/분의 가열 속도를 사용하여, 온도의 함수로서 VB-201의 저장 계수 (storage modulus)를 나타내는 그래프이다;

도 8은 1, 10 및 30 Hz에서 0.05 ㎜의 최대 변위, 및 2℃/분의 가열 속도를 사용하여, 온도의 함수로서 VB-201의 댐핑 매개변수 (damping parameter) (tanδ)를 나타내는 그래프이다;

도 9는 인간 대상체에게 실시예 13의 제형 10 및 실시예 11의 제형 4로서 40 ㎎ 단일 경구 용량의 VB-201을 투여한 후의 VB-201의 혈장 농도 (ng/㎖)를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] 본 발명의 원리 및 작동은 도면 및 첨부된 설명을 참조 하여 더 잘 이해될 수 있다.

[0070] 본 발명의 적어도 하나의 구체예를 상세하게 설명하기 전에, 본 발명은 그의 적용에 있어서 이하의 설명에 제시되거나 실시예에 의해 예시된 상세한 사항으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 다른 구체예일 수 있거나, 다양한 방식으로 실행되거나 수행될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 문구 및 용어는 설명을 목적으로 하는 것이며, 제한하는 것으로 간주되어서는 안되는 것으로 이해되어야 한다.

[0071] 본 발명자들은 VB-201과 같은 산화된 인지질을 투여에 편리하고, 적은 비용으로 쉽게 생산될 수 있으며, 안전하고, 장기간 지속형이며, 신뢰할 수 있는 단위 투약형으로 제형화하는데 대한 다수의 장애를 확인 및 극복하는데 충분한 노력을 기울였다. 몇 가지 장애의 확인 및 해결책은 실시예 항목에 기술되어 있다.

[0072] VB-201 (또한, 본 명세서 및 본 기술분야에서는 CI-201로 칭함)은 염증성 상태의 다양한 시험관내 모델 및 생체내 동물 모델에서 치료학적 활성 제제로서의 상당한 유망성을 나타내었다. VB-201은 현재 다양한 염증성 상태의 치료를 위한 II상 임상실험 중에 있다.

[0073] VB-201 및 다른 산화된 인지질에 의한 치료를 용이하게 하기 위한 시도로, 본 발명자들은 이러한 화합물들에 대한 적합한 제형 및 단위 투약형을 고안하였다.

[0074] 이제 도면을 참조하면, 도 1A 및 1B는 VB-201과 같은 특정의 산화된 인지질이 흡습성이고, 특히 40% 또는 그 이상의 상대 습도에서, 주변으로부터 상당한 양의 물을 흡수함을 나타낸다.

[0075] 도 2는 VB-201이 주변 환경에 노출되는 경우에 전이를 겪는다는 것을 보여주는 등온 열량측정 데이터를 나타낸다. 도 3 및 4는 라우로글리콜 FCC (비-극성 용매)가 이러한 전이를 겪지 않으며, 그 안에 용해된 VB-201이 이러한 전이를 겪는 것을 방지할 수 있음을 보여주는 등온 열량측정 데이터를 나타낸다. 도 2-4는 VB-201이 흡습성이라는 상기 언급된 결과를 확인하고, VB-201에 의한 물의 흡수가 비-수성 환경을 제공함으로써 방지될 수 있음을 시사한다.

[0076] 도 5는 약 25℃로 가열하였을 때 VB-201이 상전이를 겪는다는 것을 보여주는 시차 주사 열량측정 데이터를 나타낸다. 도 6은 관찰된 전이가 VB-201 샘플로부터의 휘발성 화합물의 제거와 연관되지 않음을 나타낸다.

[0077] 도 7은 VB-201의 저장 계수가 VB-201을 약 30℃로 가열하면 상당히 감소함을 나타낸다. 도 8은 VB-201의 댐핑 매개변수 (tanδ)가 VB-201을 가열하는 경우에 약 25℃에서 최고에 달하며, 댐핑 매개변수가 최고에 달하는 온도는 진동의 빈도에 따라 좌우됨을 나타낸다.

[0078] 도 5-8은 VB-201이 약 25-30℃의 온도 범위에서 상전이를 겪음을 보여준다. 도 7 및 8에 제시된 데이터는 전이가 유리 전이임을 시사한다. 이들 결과는 VB-201이 25-30℃에서 점착성 (sticky) 및 응집성 (cohesive)으로 된다는 시각적 관찰을 확인한다.

[0079] 본 발명의 특정한 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)은 실온에서 점착성 및 응집성이기 때문에, 이들 물질 (예를 들어, VB-201)을 통상적인 경구용 고체 투약형 (예를 들어, 정제 또는 분말 블렌드 캅셀제)으로 제형화하는 것은 실행이 가능하지 않으며, 즉 대규모 생산이 불가능하다. 따라서, 가용화된 약물 (이것은 액체 상태로 유지된다)의 액체-충진 캅셀제 또는 냉각시키면 고체 또는 반고체가 되는 용융 담체의 액체-충진 캅셀제를 개발하기 위한 연구가 수행되었다.

[0080] 이하의 실시예 항목에 제시된 실험 결과들에 기술된 바와 같이, 예시적인 산화된 인지질인 VB-201은 액체 담체 중에서 안정하였지만, 이러한 제형은 액체 담체 중에 VB-201을 함유하는 캅셀의 누출 및 분해를 야기하였다. VB-201의 흡습성 성질이 액체 제형 충진된 캅셀제의 불안정성에 책임이 있을 수 있다.

[0081] 본 발명에 더 기술된 바와 같이, 상기 언급된 누출 및 분해는 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)을 실온에서 고화하여 고체 매트릭스를 형성하는 용융 담체 (열연화성 담체)로 액체-충진킴으로써 캅셀화하여 회피되었다. 그러나, 캅셀 내의 VB-201의 균일성은 최적이 아니었다.

[0082] 상당한 실험을 통하여, 본 발명자들은 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)을 용융 담체와 혼합시킨 경우에, 특정의 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)의 점착성 및 응집성이 캅셀 균일성의 감소를 야기함을 밝혀냈다. 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)의 점착성 및 응집성은 또한, 고체-충진 (예를 들어, 분말화된 VB-201을 사용)에 의한 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)의 캅셀화를 캅셀화의 덜 바람직한 방법으로 만든다.

[0083] 실시예 항목에서 더 입증하는 바와 같이, 본 발명자들은 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)의 점착성 및 응집성을 극복함으로써 높은 균일성을 특징으로 하는 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201) 제형의 생산을 허용하는 신규의 방법을 고안하였다. 일부의 예에서, 개선된 제형은 고체 또는 반고체 매트릭스를 갖는 캅셀제이다. 매트릭스는 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)에 의한 흡수를 감소시킴으로써 분해 및 누출과 같은 흡수의 부작용을 방지한다.

[0084] **약제학적 조성물**

[0085] 따라서, 본 발명은 활성 약제학적 성분으로서 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219), 및 본 발명에 기술된 바와 같은 열연화성 담체를 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들어, 액체-충진 조성물)을 제공한다. 상기의 약제학적 조성물에서 유용한 산화된 인지질 및 열연화성 담체는 본 명세서에 기술된다. 한가지 예로서, 약제학적 조성물은 예를 들어, 가열하면 액체 조성물을 생산하는, 캅셀 (예를 들어, 액체-충진 경질 외피 캅셀)과 같은 약제학적 저장소 내에 충진시키는데 적합하다.

[0086] 일부의 구체예에서, 본 발명은 활성 약제학적 성분으로서 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219), 본 발명에 기술된 바와 같은 열연화성 담체, 및 본 발명에 기술된 바와 같은 항부착제를 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들어, 액체-충진 조성물)을 제공한다.

[0087] 다른 구체예에서, 본 발명은 활성 약제학적 성분으로서 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219), 본 발명에 기술된 바와 같은 열연화성 담체, 본 발명에 기술된 바와 같은 항부착제, 및 본 발명에 기술된 바와 같은 요변성제를 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들어, 액체-충진 조성물)을 제공한다.

[0088] 따라서, 일부의 구체예에서 본 발명은 VB-201 및 열연화성 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 예시적인 열연화성 담체는 본 명세서에 기술된다.

[0089] 다른 구체예에서, 본 발명은 VB-201, 열연화성 담체, 및 항부착제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 예시적인 열연화성 담체 및 항부착제는 본 명세서에 기술된다. 기술된 열연화성 담체 및 항부착제의 모든 조합이

고려된다.

[0090] 다른 구체예에서, 본 발명은 VB-201, 열연화성 담체, 항부착제, 및 요변성제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 예시적인 열연화성 담체, 항부착제, 및 요변성제는 본 명세서에 기술된다. 기술된 열연화성 담체, 항부착제, 및 요변성제의 모든 조합이 고려된다.

[0091] 일부의 구체예에서, 본 발명은 열연화성 담체; 열연화성 담체 및 요변성제의 조합 중량 (combined weight)에 관하여 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%의 농도로 요변성제; 예를 들어, 약제학적 조성물의 총중량에 관하여 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%의 농도로, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219); 및 약 1:5 내지 약 5:1 항부착제:산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)의 중량비로 항부착제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0092] 일부의 구체예에서, 본 발명은 열연화성 담체; 열연화성 담체 및 요변성제의 조합 중량에 관하여 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량% (예를 들어, 약 1 중량% 내지 약 3 중량%)의 농도로 요변성제; 예를 들어, 약제학적 조성물의 총중량에 관하여 약 4 중량% 내지 약 18 중량%의 농도로, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219); 및 약 1:4 내지 약 2:1 항부착제:산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)의 중량비로 항부착제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0093] **액체-충진 캅셀제**

[0094] 일부의 구체예에서, 본 발명은 본 발명에 기술된 바와 같은 열연화성 담체 및 산화된 인지질을 포함하는 고체 또는 반고체 매트릭스를 포함하는 제형, 예를 들어, 액체-충진 캅셀제를 제공한다. 액체-충진 캅셀제는 본 발명에 기술된 바와 같은 항부착제, 및 임의로 본 발명에 기술된 바와 같은 요변성제를 추가로 포함할 수 있다.

[0095] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 열연화성 담체 (예를 들어, 폴록사머 188); 약 1 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 20 mg 내지 약 80 mg)의 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201); 약 1:5 내지 5:1 (항부착제:산화된 인지질 (예를 들어, VB-201))의 중량비로 항부착제; 및 열연화성 담체와 요변성제의 조합 중량에 관해서 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량% (예를 들어, 1 중량% 내지 약 3 중량%)의 농도로 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리콘 디옥사이드)를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0096] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 열연화성 담체 (예를 들어, 폴록사머 188); 약 1 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 20 mg 내지 약 80 mg)의 VB-201; 약 1:5 내지 5:1 (탈크:VB-201)의 중량비로 탈크; 및 상기 열연화성 담체와 상기 요변성제의 조합 중량에 관해서 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량% (예를 들어, 약 1 중량% 내지 약 3 중량%)의 농도로 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리콘 디옥사이드)를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0097] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188) 및 약 6000 내지 약 8000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택된 열연화성 담체; 약 1 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 20 mg 내지 약 80 mg)의 VB-201; 약 1:4 내지 약 1:1 (탈크:VB-201)의 중량비로 탈크; 및 상기 열연화성 담체와 상기 요변성제의 조합 중량에 관해서 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량% (예를 들어, 약 1 중량% 내지 약 3 중량%)의 농도로 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리콘 디옥사이드)를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0098] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188) 및 약 6000 내지 약 8000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택된 열연화성 담체; 약 20 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 20 mg 내지 약 80 mg)의 VB-201; 약 1:4 내지 약 1:1 (탈크:VB-201)의 중량비로 탈크; 및 상기 열연화성 담체와 상기 요변성제의 조합 중량에 관해서 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 농도로 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리콘 디옥사이드)를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0099] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 약 400 mg 내지 약 600 mg의 고체 또는 반고체 매트릭스를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공되며, 여기에서 매트릭스는 약 20 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 20 mg 내지 약 80 mg)의 VB-201; 약 5 mg 내지 약 100 mg (예를 들어, 약 10 mg 내지 약 80 mg)의 항부착제; 약 2 mg 내지 약 20 mg (예를 들어, 약 4 mg 내지 약 12 mg)의 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리콘 디옥사이드); 및 나머지로 열연화성 담체로 구성된다. 열연화성 담체는 예를 들어, 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188) 및 약 6000 내지 약 8000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택될 수 있다.

[0100] 일부의 구체예에 따르면, 캅셀 외피 및 충진 조성물 (매트릭스)을 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공되며, 여기에서 충진 조성물은 열연화성 담체; 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%의 농도로 산화된 인지질; 약 1:5 내지 약

5:1 항부착제:산화된 인지질의 중량비로 항부착제; 및 열연화성 담체와 요변성제의 조합 중량에 관해서 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%의 농도로 요변성제를 포함한다.

[0101] 일부의 구체예에 따르면, 캅셀 외피 및 충진 조성물 (매트릭스)을 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공되며, 여기에서 충진 조성물은 열연화성 담체; 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%의 농도로 VB-201; 약 1:5 내지 약 5:1 항부착제:VB-201의 중량비로 항부착제; 및 열연화성 담체와 요변성제의 조합 중량에 관해서 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%의 농도로 요변성제를 포함한다.

[0102] 일부의 구체예에 따르면, 캅셀 외피 및 충진 조성물 (매트릭스)을 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공되며, 여기에서 충진 조성물은 열연화성 담체; 약 4 중량% 내지 약 25 중량%의 농도로 VB-201; 약 1:4 내지 약 2:1 항부착제:VB-201의 중량비로 항부착제; 및 열연화성 담체와 요변성제의 조합 중량에 관해서 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 농도로 요변성제를 포함한다.

[0103] 임의로, 캅셀제는 약 400 mg 내지 약 600 mg의 상기 언급된 성분들을 포함하는 충진 조성물을 포함한다. 임의로, 캅셀제는 약 440 mg 내지 약 600 mg의 상기 언급된 조성물을 포함하는 충진 조성물을 포함한다. 임의로, 캅셀제는 약 440 mg 내지 약 480 mg의 상기 언급된 조성물을 포함하는 충진 조성물을 포함한다. 임의로, 캅셀제는 약 560 mg 내지 약 600 mg의 상기 언급된 조성물을 포함하는 충진 조성물을 포함한다.

[0104] 상기 구체예들의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 캅셀제 내의 열연화성 담체 및 요변성제 (존재하는 경우)의 총 중량은 약 400 mg이다. 일부의 구체예에서, 이러한 캅셀제는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 포함한다.

[0105] 일부의 구체예에서, VB-201에 대한 항부착제 (예를 들어, 탈크)의 비는 캅셀제가 예를 들어, 각각 20 mg씩의 VB-201 및 항부착제, 각각 40 mg씩의 VB-201 및 항부착제, 각각 80 mg씩의 VB-201 및 항부착제, 또는 각각 100 mg씩의 VB-201 및 항부착제를 포함하도록 1:1이다.

[0106] 일부의 구체예에서, 캅셀제는 20 mg의 VB-201, 20 mg 항부착제 (예를 들어, 탈크), 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 440 mg의 충진 조성물). 다른 구체예에서, 캅셀제는 40 mg의 VB-201, 40 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 480 mg의 충진 조성물). 다른 구체예에서, 캅셀제는 80 mg의 VB-201, 80 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 560 mg의 충진 조성물). 다른 구체예에서, 캅셀제는 100 mg의 VB-201, 100 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 600 mg의 충진 조성물).

[0107] 다른 구체예에서, VB-201에 대한 항부착제 (예를 들어, 탈크)의 비는 캅셀제가 예를 들어, 20 mg의 VB-201 및 10 mg의 항부착제, 40 mg의 VB-201 및 20 mg의 항부착제, 60 mg의 VB-201 및 30 mg의 항부착제, 80 mg의 VB-201 및 40 mg의 항부착제, 또는 100 mg의 VB-201 및 50 mg의 항부착제를 포함하도록 1:2이다.

[0108] 일부의 구체예에서, 캅셀제는 20 mg의 VB-201, 10 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 430 mg의 충진 조성물). 다른 구체예에서, 캅셀제는 40 mg의 VB-201, 20 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 460 mg의 충진 조성물). 다른 구체예에서, 캅셀제는 60 mg의 VB-201, 30 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 490 mg의 충진 조성물). 다른 구체예에서, 캅셀제는 80 mg의 VB-201, 40 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 520 mg의 충진 조성물). 다른 구체예에서, 캅셀제는 100 mg의 VB-201, 50 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 550 mg의 충진 조성물).

[0109] 다른 구체예에서, VB-201에 대한 항부착제의 비는 캅셀제가 예를 들어, 20 mg의 VB-201 및 5 mg의 항부착제, 40 mg의 VB-201 및 10 mg의 항부착제, 60 mg의 VB-201 및 15 mg의 항부착제, 80 mg의 VB-201 및 20 mg의 항부착제, 또는 100 mg의 VB-201 및 25 mg의 항부착제를 포함하도록 1:4이다.

[0110] 일부의 구체예에서, 캅셀제는 20 mg의 VB-201, 5 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 425 mg의 충진 조성물). 다른 구체예에서, 캅셀제는 40 mg의 VB-201, 10 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 450 mg의 충진 조성물). 다른 구체예에서, 캅셀제는 60 mg의 VB-201, 15 mg의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 mg의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 475 mg의 충진 조성물). 다른 구체예에

서, 캅셀제는 80 ㎎의 VB-201, 20 ㎎의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 ㎎의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 500 ㎎의 충진 조성물). 다른 구체예에서, 캅셀제는 100 ㎎의 VB-201, 25 ㎎의 항부착제 (예를 들어, 탈크) 및 400 ㎎의 열연화성 담체와 요변성제를 포함한다 (예를 들어, 캅셀당 525 ㎎의 충진 조성물).

[0111] 상기 구체예들 중의 임의의 예에 따르는 한가지 예에서, 담체는 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188)이다. 임의로, 담체는 약 6000 (예를 들어, ±10%)의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0112] 캅셀제가 약 400 ㎎의 열연화성 담체 및 요변성제를 포함하는 구체예에서, 캅셀제는 예를 들어, 캅셀당 20 ㎎의 VB-201, 20 ㎎의 항부착제, 및 총 440 ㎎의 충진 조성물; 캅셀당 40 ㎎의 VB-201, 40 ㎎의 항부착제, 및 480 ㎎의 충진 조성물; 또는 캅셀당 80 ㎎의 VB-201, 80 ㎎의 항부착제 및 560 ㎎의 충진 조성물을 포함한다. 임의로, 담체는 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188)이다. 임의로, 담체는 6000 (±10%)의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이다. 400 ㎎의 열연화성 담체와 요변성제는 예를 들어, 12 ㎎의 요변성제와 388 ㎎의 담체, 10 ㎎의 요변성제와 390 ㎎의 담체, 또는 4 ㎎의 요변성제와 396 ㎎의 열연화성 담체로 구성될 수 있다.

[0113] 요변성제는 임의로, 요변성제와 열연화성 담체의 조합 중량에 대해서 약 1 내지 약 5 중량%, 예를 들어, 약 1 내지 약 3, 약 2 내지 약 3, 또는 약 2.5 내지 약 3 중량% 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리카)이다. 예를 들어, 충진 조성물은 12 ㎎의 요변성제 및 388 ㎎의 열연화성 담체, 10 ㎎의 요변성제 및 390 ㎎의 열연화성 담체, 9 ㎎의 요변성제 및 351 ㎎의 열연화성 담체, 또는 7 ㎎의 요변성제 및 273 ㎎의 열연화성 담체를 함유할 수 있다. 다른 예에서, 충진 조성물은 9 ㎎의 요변성제 및 391 ㎎의 열연화성 담체, 8 ㎎의 요변성제 및 392 ㎎의 열연화성 담체, 7 ㎎의 요변성제 및 393 ㎎의 열연화성 담체, 6 ㎎의 요변성제 및 394 ㎎의 열연화성 담체, 5 ㎎의 요변성제 및 395 ㎎의 열연화성 담체, 4 ㎎의 요변성제 및 396 ㎎의 열연화성 담체, 또는 3 ㎎의 요변성제 및 397 ㎎의 열연화성 담체를 함유할 수 있다.

[0114] 일부의 구체예에서, 열연화성 담체는 폴리에틸렌 글리콜 담체이며, 충진 조성물은 약 2.5 중량%의 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리카), 예를 들어, 10 ㎎의 요변성제와 함께 390 ㎎의 폴리에틸렌 글리콜 담체 (예를 들어, PEG 6000)를 포함한다. 다른 구체예에서, 충진 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 담체 (예를 들어, PEG 6000) 및 약 1 중량%의 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리카), 예를 들어, 4 ㎎의 요변성제와 함께 396 ㎎의 담체를 포함한다.

[0115] 일부의 구체예에서, 열연화성 담체는 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188)이며, 충진 조성물은 약 3 중량%의 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리카), 예를 들어, 12 ㎎의 요변성제와 함께 388 ㎎의 담체를 포함한다. 일부의 구체예에서, 열연화성 담체는 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188)이며, 충진 조성물은 약 1 중량%의 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리카), 예를 들어, 396 ㎎의 열연화성 담체 및 4 ㎎의 요변성제를 포함한다.

[0116] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 0.1 중량% 내지 25 중량%의 범위의 농도로 VB-201; 1:3 내지 5:1 항부착제:VB-201의 중량비로 항부착제; 0.25 중량% 내지 10 중량% 범위의 농도로 요변성제; 및 나머지로 열연화성 담체를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0117] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 약 20 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 VB-201; 5 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 항부착제; 2 ㎎ 내지 약 12 ㎎의 요변성제; 및 388 ㎎ 내지 약 398 ㎎의 열연화성 담체를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0118] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 20 ㎎의 VB-201; 20 ㎎의 항부착제; 12 ㎎의 요변성제; 및 388 ㎎의 열연화성 담체를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0119] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 20 ㎎의 VB-201; 20 ㎎의 탈크; 12 ㎎의 훈증 실리카; 및 388 ㎎의 폴록사머 188을 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0120] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 40 ㎎의 VB-201; 40 ㎎의 항부착제; 12 ㎎의 요변성제; 및 388 ㎎의 열연화성 담체를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0121] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 40 ㎎의 VB-201; 40 ㎎의 탈크; 12 ㎎의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및 388 ㎎의 폴록사머를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0122] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 40 ㎎의 VB-201; 40 ㎎의 탈크; 12 ㎎의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및 388 ㎎의 폴록사머 188을 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0123] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 40 ㎎의 VB-201; 10 ㎎의 항부착제; 4 ㎎의 요변성제; 및 396 ㎎의 열연화

성 담체를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0124] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 40 mg의 VB-201; 10 mg의 탈크; 4 mg의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및 396 mg의 폴록사머를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0125] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 40 mg의 VB-201; 10 mg의 탈크; 4 mg의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및 396 mg의 폴록사머 188을 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0126] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 60 mg의 VB-201; 15 mg의 항부착제; 4 mg의 요변성제; 및 396 mg의 열연화성 담체를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0127] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 60 mg의 VB-201; 15 mg의 탈크; 4 mg의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및 396 mg의 폴록사머를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0128] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 60 mg의 VB-201; 15 mg의 탈크; 4 mg의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및 396 mg의 폴록사머 188을 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0129] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 80 mg의 VB-201; 80 mg의 항부착제; 12 mg의 요변성제; 및 388 mg의 열연화성 담체를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0130] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 80 mg의 VB-201; 80 mg의 탈크; 12 mg의 훈증 실리카; 및 388 mg의 폴록사머 188을 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0131] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 80 mg의 VB-201; 20 mg의 항부착제; 4 mg의 요변성제; 및 396 mg의 열연화성 담체를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0132] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 80 mg의 VB-201; 20 mg의 탈크; 4 mg의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및 396 mg의 폴록사머를 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0133] 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 80 mg의 VB-201; 20 mg의 탈크; 4 mg의 훈증 실리콘 디옥사이드; 및 396 mg의 폴록사머 188을 포함하는 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0134] 다른 구체예에서, 본 발명은 VB-201 및 열연화성 담체를 포함하는 캅셀제를 제공한다.

[0135] **액체-충진 조성물**

[0136] 액체-충진 조성물은 약제학적 저장소 (예를 들어, 액체-충진 캅셀) 내에 충진시키기에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물이다. 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, VB-201, VB-208, VB-219, 및/또는 VB-221, 및 본 발명에 기술된 바와 같은 열연화성 담체, 및 임의로, 본 발명에 기술된 바와 같은 항부착제, 요변성제 및/또는 겔화제 중의 하나 이상을 포함하는 액체-충진 조성물이 제공된다. 임의로, 액체-충진 조성물은 단지 실온 이상의 온도 (즉, 25℃ 이상)에서 액체이다. 본 발명의 다른 구체예에 따르면, VB-201 및 본 발명에 기술된 바와 같은 열연화성 담체, 및 임의로, 본 발명에 기술된 바와 같은 항부착제, 요변성제 및/또는 겔화제 중의 하나 이상을 포함하는 액체-충진 조성물이 제공된다. 임의로, 액체-충진 조성물은 단지 실온 이상의 온도 (즉, 25℃ 이상)에서 액체이다.

[0137] 액체-충진 조성물의 성분들의 양, 비율 및 농도는 약제학적 조성물과 관련하여 본 발명에 기술된다. 또한, 본 발명에는 성분들을 혼합하여 액체-충진 조성물을 수득하는 방법 및 절차들이 기술된다.

[0138] **약력학적 매개변수를 제공하는 제형**

[0139] 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 구체예 중의 임의의 예에 따르는 약제학적 조성물 또는 액체-충진 캅셀제는 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 1,000 ng/㎖ 내지 약 1,600 ng/㎖ (예를 들어, 약 1,100 ng/㎖ 내지 약 1,500 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,400 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,300 ng/㎖)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax)를 제공한다.

[0140] 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 구체예 중의 임의의 예에 따르는 약제학적 조성물 또는 액체-충진 캅셀제는 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 5 시간 내지 약 10 시간 (예를 들어, 약 5 시간 내지 약 7.5 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 6.5 시간)의 VB-201의 평균

최대 혈장 농도까지의 중간 시간 (Tmax)을 제공한다.

[0141] 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 구체예 중의 임의의 예에 따르는 약제학적 조성물 또는 액체-충진 캅셀제는 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 45,000 내지 약 70,000 ng h/㎖, 예를 들어, 약 50,000 내지 약 65,000 ng h/㎖, 또는 약 55,000 내지 약 60,000 ng h/㎖ 범위의 곡선하 평균 면적 (mean area under the curve; AUC_{∞})을 갖는 혈장 농도 시간 곡선을 제공한다.

[0142] 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 구체예 중의 임의의 예에 따르는 약제학적 조성물 또는 액체-충진 캅셀제는 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 32 내지 약 42 시간 (예를 들어, 약 35 내지 약 40 시간, 또는 약 36 내지 약 38 시간, 또는 약 37 시간)의 평균 말단 반감기 ($t_{1/2}$)를 제공한다.

[0143] 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 구체예 중의 임의의 예에 따르는 약제학적 조성물 또는 액체-충진 캅셀제는 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 1,000 ng/㎖ 내지 약 1,600 ng/㎖ (예를 들어, 약 1,100 ng/㎖ 내지 약 1,500 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,400 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,300 ng/㎖)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax), 및 약 5 시간 내지 약 10 시간 (예를 들어, 약 5 시간 내지 약 7.5 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 6.5 시간)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도까지의 중간 시간 (Tmax)을 제공한다.

[0144] 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 구체예 중의 임의의 예에 따르는 약제학적 조성물 또는 액체-충진 캅셀제는 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 1,000 ng/㎖ 내지 약 1,600 ng/㎖ (예를 들어, 약 1,100 ng/㎖ 내지 약 1,500 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,400 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,300 ng/㎖)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax), 약 5 시간 내지 약 10 시간 (예를 들어, 약 5 시간 내지 약 7.5 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 6.5 시간)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도까지의 중간 시간 (Tmax), 및 약 45,000 내지 약 70,000 ng h/㎖ (예를 들어, 약 50,000 내지 약 65,000 ng h/㎖, 또는 약 55,000 내지 약 60,000 ng h/㎖) 범위의 곡선하 평균 면적 (AUC_{∞})을 제공한다.

[0145] 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 구체예 중의 임의의 예에 따르는 약제학적 조성물 또는 액체-충진 캅셀제는 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 1,000 ng/㎖ 내지 약 1,600 ng/㎖ (예를 들어, 약 1,100 ng/㎖ 내지 약 1,500 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,400 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,300 ng/㎖)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax), 약 5 시간 내지 약 10 시간 (예를 들어, 약 5 시간 내지 약 7.5 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 6.5 시간)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도까지의 중간 시간 (Tmax), 약 45,000 내지 약 70,000 ng h/㎖ (예를 들어, 약 50,000 내지 약 65,000 ng h/㎖, 또는 약 55,000 내지 약 60,000 ng h/㎖) 범위의 곡선하 평균 면적 (AUC_{∞}), 및 약 32 내지 약 42 시간 (예를 들어, 약 35 내지 약 40 시간, 또는 약 36 내지 약 38 시간, 또는 약 37 시간)의 평균 말단 반감기 ($t_{1/2}$)를 제공한다.

[0146] 일부의 구체예에서, 본 발명은 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 1,000 ng/㎖ 내지 약 1,600 ng/㎖ (예를 들어, 약 1,100 ng/㎖ 내지 약 1,500 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,400 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,300 ng/㎖)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax)를 제공하는 VB-201 제형을 제공한다.

[0147] 일부의 구체예에서, 본 발명은 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 5 시간 내지 약 10 시간 (예를 들어, 약 5 시간 내지 약 7.5 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 6.5 시간)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도까지의 중간 시간 (Tmax)을 제공하는 VB-201 제형을 제공한다.

[0148] 일부의 구체예에서, 본 발명은 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 45,000 내지 약 70,000 ng h/㎖ (예를 들어, 약 50,000 내지 약 65,000 ng h/㎖, 또는 약 55,000 내지 약 60,000 ng h/㎖) 범위의 곡선하 평균 면적 (AUC_{∞})을 갖는 혈장 농도 시간 곡선을 제공하는 VB-201 제형을 제공한다.

[0149] 일부의 구체예에서, 본 발명은 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 32 내지 약 42 시간 (예를 들어, 약 35 내지 약 40 시간, 또는 약 36 내지 약 38 시간, 또는 약 37 시간)의 평균 말단 반감기 ($t_{1/2}$)를 제공하는 VB-201 제형을 제공한다.

[0150] 일부의 구체예에서, 본 발명은 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 1,000 ng/㎖ 내지 약 1,600 ng/㎖ (예를 들어, 약 1,100 ng/㎖ 내지 약 1,500 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,400 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,300 ng/㎖)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax), 및 약 5 시간 내지 약 10 시간 (예를 들어, 약 5 시간 내지 약 7.5 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 6.5 시간)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도까지의 중간 시간 (Tmax)을 제공하는 제형을 제공한다.

[0151] 일부의 구체예에서, 본 발명은 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 1,000 ng/㎖ 내지 약 1,600 ng/㎖ (예를 들어, 약 1,100 ng/㎖ 내지 약 1,500 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,400 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,300 ng/㎖)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax), 약 5 시간 내지 약 10 시간 (예를 들어, 약 5 시간 내지 약 7.5 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 6.5 시간)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도까지의 중간 시간 (Tmax), 및 약 45,000 내지 약 70,000 ng h/㎖ (예를 들어, 약 50,000 내지 약 65,000 ng h/㎖, 또는 약 55,000 내지 약 60,000 ng h/㎖) 범위의 곡선하 평균 면적 (AUC_{∞})을 갖는 혈장 농도 시간 곡선을 제공하는 제형을 제공한다.

[0152] 다른 구체예에서, 본 발명은 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, 약 1,000 ng/㎖ 내지 약 1,600 ng/㎖ (예를 들어, 약 1,100 ng/㎖ 내지 약 1,500 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,400 ng/㎖, 또는 약 1,200 ng/㎖ 내지 약 1,300 ng/㎖)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax), 약 5 시간 내지 약 10 시간 (예를 들어, 약 5 시간 내지 약 7.5 시간, 또는 약 6 시간 내지 약 6.5 시간)의 VB-201의 평균 최대 혈장 농도까지의 중간 시간 (Tmax), 약 45,000 내지 약 70,000 ng h/㎖ (예를 들어, 약 50,000 내지 약 65,000 ng h/㎖, 또는 약 55,000 내지 약 60,000 ng h/㎖) 범위의 곡선하 평균 면적 (AUC_{∞})을 갖는 혈장 농도 시간 곡선, 및 약 32 내지 약 42 시간 (예를 들어, 약 35 내지 약 40 시간, 또는 약 36 내지 약 38 시간, 또는 약 37 시간)의 평균 말단 반감기 ($t_{1/2}$)를 제공하는 VB-201을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

[0153] 다른 구체예에서, 본 발명은 인간 대상체에게 예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201의 단일 경구 용량으로 경구 투여되는 경우에, Cmax, Tmax, AUC 및 $t_{1/2}$에 대한 하기의 평균값과 제시된 표준 편차 (SD)를 제공하는 VB-201을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다:

[0154] Cmax (ng/㎖): 1289.74 (SD: 232.25)

[0155] Tmax (h): 6.00 (평균) (5.00 내지 10.00)

[0156] AUC_T (ng·h/㎖): 53200 (SD: 12500)

[0157] AUC_{∞} (ng·h/㎖): 57500 (SD: 12000)

[0158] $t_{1/2}$ (h): 37.4 (SD: 4.98)

[0159] Cmax (ng/mL): 1298.08 (SD: 230.97)

[0160] Tmax (h): 6.50 (평균) (5.00 내지 9.00)

[0161] AUC_T (ng·h/㎖): 55000 (SD: 13900)

[0162] AUC_{∞} (ng·h/㎖): 58900 (SD: 14500)

[0163] $t_{1/2}$ (h): 37.2 (SD: 6.07)

[0164] 일부의 예에서, 상기의 구체예 중의 어떤 것에 따르면 VB-201 제형은 본 발명에 기술된 액체-충진 캅셀 제형 (예를 들어, 약 40 ㎎의 VB-201을 함유하는 액체-충진 캅셀제)으로부터 선택된다. 일부의 예에서, 상기 구체예 중의 어떤 것에 따르면 제형은 실시예 13의 제형 10, 실시예 11의 제형 4, 및 실시예 12의 제형 7로부터 선택된다.

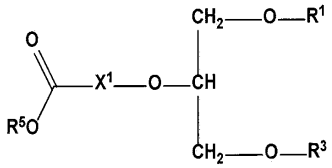
[0165] 일부의 구체예에서, 상술한 약력학적 매개변수는 실시예 15에 기술된 바와 같이 측정된다.

[0166] **산화된 인지질**

[0167] 일부의 구체예에서, 본 발명의 제형, 약제학적 조성물, 액체-충진 조성물, 캅셀제, 및 방법에서 유용한 활성 약제학적 성분은 적어도 하나의 산화된 인지질을 포함한다. 산화된 인지질은 실온 (즉, 25℃)에서 적어도 특정한 정도의 부착성 또는 점착성을 특징으로 할 수 있다.

[0168] 본 발명에 기술된 구체예들 중의 임의의 예에 따르는 한가지 예에서, 산화된 인지질은 하기 화학식 (I)에 따르는 구조를 갖는다:

[0169] [화학식 I]

[0170] 

(I)

[0171] 상기 화학식 (I)에서, R^1은 C_{10}-C_{30} 직쇄 또는 분지된 알킬이다. 일부의 예에서, R^1은 C_{12}-C_{30} 직쇄 또는 분지된 알킬이다. 일부의 예에서, R^1은 C_{14}-C_{30} 직쇄 또는 분지된 알킬이다. 다른 예에서, R^1은 C_{12}-C_{25} 직쇄 또는 분지된 알킬이다. 다른 예에서, R^1은 C_{12}-C_{20} 직쇄 또는 분지된 알킬이다. 다른 예에서, R^1은 C_{14}-C_{20} 직쇄 또는 분지된 알킬이다. 다른 예에서, R^1은 C_{16}-C_{20} 직쇄 또는 분지된 알킬이다. 다른 예에서, R^1은 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실, 아이코사닐, 시스-9-헥사데세닐, 및 (2-옥틸)도데실로부터 선택된다. 다른 예에서, R^1은 분지된 C_{10}-C_{30} 알킬이다. 또 다른 예에서, R^1은 분지된 C_{12}-C_{20} 알킬이다. 또 다른 예에서, 화학식 (I)에서의 R^1은 헥사데실 ($-C_{16}H_{33}$)이다.

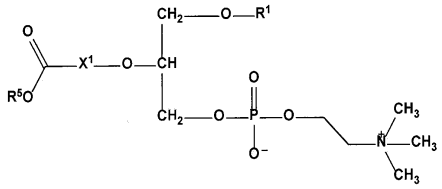
[0172] 화학식 (I)에서, R^3은 포스포릴에탄올아민, 포스포릴콜린, 티오포스포릴콜린, 포스파티틸에탄올아민-N-글루타르산, 및 포스포릴세린으로부터 선택된다. 한가지 예에서, R^3은 포스포릴에탄올아민 및 포스포릴콜린으로부터 선택된다. 일부의 구체예에서, R^3은 포스포릴콜린이다.

[0173] 화학식 (I)에서 R^5는 H, 음전하, 및 C_1-C_6 직쇄 또는 분지된 알킬로부터 선택된 멤버 (member)이다. 일부의 예에서, R^5는 C_1-C_4 직쇄 또는 분지된 알킬이다. 다른 예에서, R^5는 H, 음전하, 메틸, 및 에틸로부터 선택된다. 일부의 예에서, R^5는 H 및 음전하로부터 선택된다. 다른 예에서, 화학식 (I)에서의 R^5는 H이다. 또 다른 예에서, 화학식 (I)에서의 R^5는 메틸이다.

[0174] 화학식 (I)에서, X^1은 C_2-C_6 알킬렌이다. 일부의 예에서, X^1은 C_3-C_6 알킬렌이다. 다른 예에서, X^1은 C_3, C_4, C_5 또는 C_6 알킬렌이다. 다른 예에서, X^1은 C_4 또는 C_5 알킬렌이다. 다른 예에서, 화학식 (I)에서의 X^1은 C_4 알킬렌 ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$)이다.

[0175] 일부의 예에서, 화학식 (I)에서의 R^3은 포스포릴콜린이고, 산화된 인지질은 하기 화학식 (II)에 따르는 구조를 갖는다:

[0176] [화학식 II]



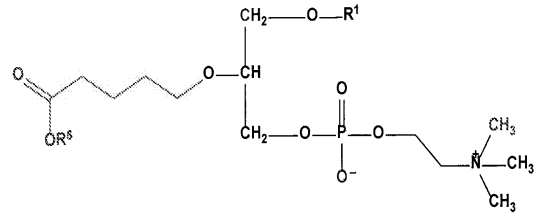
(II)

[0177]

[0178] 여기에서 R^1, R^5, 및 X^1은 화학식 (I)에 대해서와 같이 정의된다. 화학식 (II)에서의 한가지 예에서, R^1은 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실, 아이코사닐, 시스-9-헥사데세닐, 및 (2-옥틸)도데실로부터 선택된다. 또 다른 예에서, 화학식 (II)에서의 R^1은 헥사데실 ($-C_{16}H_{33}$)이다. 화학식 (II)에서의 또 다른 예에서, X^1은 C_4 또는 C_5 알킬렌이다. 또 다른 예에서, 화학식 (II)에서의 X^1은 C_4 알킬렌 ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$)이다. 화학식 (II)에서의 한가지 예에서, R^5는 H, 음전하 또는 메틸이다. 화학식 (II)에서의 또 다른 예에서, R^1은 테트라데실, 펜다데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실, 아이코사닐, 시스-9-헥사데세닐, 및 (2-옥틸)도데실로부터 선택되고, X^1은 C_4 또는 C_5 알킬렌이며, R^5는 H, 음전하 또는 메틸이다.

[0179] 다른 예에서, 화학식 (II)에서의 X^1은 C_4 알킬렌 ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$)이며, 산화된 인지질은 하기 화학식 (III)의 구조를 갖는다:

[0180] [화학식 III]



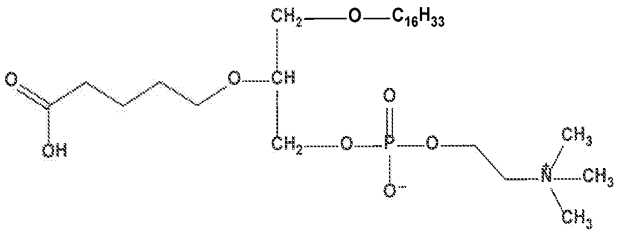
(III)

[0181]

[0182] 여기에서 R^1 및 R^5는 화학식 (I)에 대해서와 같이 정의된다. 화학식 (III)에서의 한가지 예에서, R^1은 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실, 아이코사닐, 시스-9-헥사데세닐, 및 (2-옥틸)도데실로부터 선택된다. 화학식 (III)에서의 또 다른 예에서, R^5는 H, 음전하 또는 메틸이다. 화학식 (III)에서의 또 다른 예에서, R^5는 H 또는 음전하이다. 화학식 (III)에서의 또 다른 예에서, R^1은 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실, 아이코사닐, 시스-9-헥사데세닐, 및 (2-옥틸)도데실로부터 선택되며, R^5는 H, 음전하 또는 메틸이다. 또 다른 예에서, 화학식 (III)에서의 R^1은 헥사데실 ($-C_{16}H_{33}$)이다. 또 다른 예에서, 화학식 (III)에서의 R^1은 헥사데실 ($-C_{16}H_{33}$)이고, R^5는 H, 음전하 또는 메틸이다.

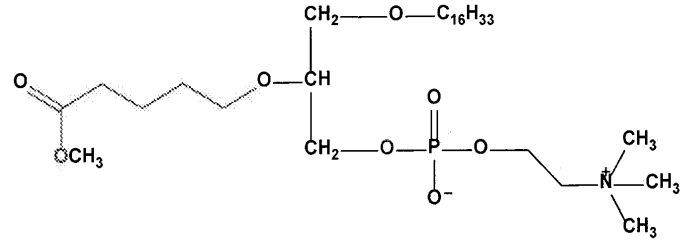
[0183] 화학식 (I), (II), 및 (III)의 구조는 모든 입체이성체 및 그의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0184] 일부의 구체예에서, 산화된 인지질은 하기 화학식을 갖는 VB-201 [1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린]이다:



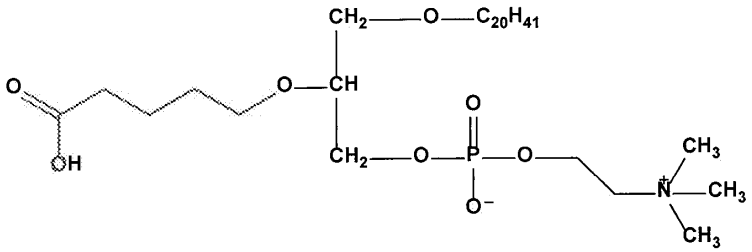
[0185]

[0186] 일부의 구체예에서, 산화된 인지질은 하기 화학식을 갖는 VB-208 [1-헥사데실-2-(4'-메틸-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린]이다:



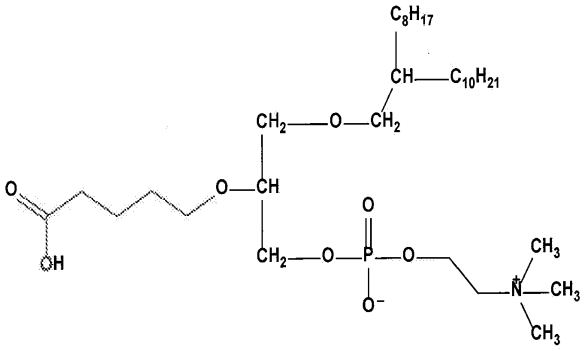
[0187]

[0188] 일부의 구체예에서, 산화된 인지질은 하기 화학식을 갖는 VB-219 [1-아이코사닐-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린]이다:



[0189]

[0190] 일부의 구체예에서, 산화된 인지질은 하기 화학식을 갖는 VB-221 [1-(2'-옥틸)도데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린]이다:



[0191]

[0192] 본 발명의 구체예에 따르는 VB-201은 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린의 키랄 에난티오머, 즉 *(R)*-에난티오머 (*(R)*-1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-*sn*-글리세로-3-포스포콜린) 또는 *(S)*-에난티오머 (*(S)*-1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린), 또는 이들의 혼합물 (예를 들어, 라세메이트)일 수 있다. 예시적인 구체예에 따르면, VB-201은 *(R)*-1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-*sn*-글리세로-3-포스포콜린이다.

[0193] 일부의 구체예에서, 본 발명의 조성물은 각각 본 발명에 기술된 것들로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 산화된 인지질, 예를 들어, 2, 3, 또는 그 이상의 산화된 인지질을 포함한다.

[0194] **캡셀제**

[0195] 본 명세서에서 사용되는, 일반적 용어 "캡셀" 또는 "캡셀들"은 경구적 섭취에 적합한 모든 적합한 캡셀형 용기

또는 케이스 (case), 예를 들어, 액체-충진 조성물과 함께 사용하기에 적합한 것들을 포함하도록 의도된다. 용어 "캅셀"은 젤라틴, 전분, 셀룰로즈, 셀룰로즈 유도체 (예를 들어, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈), 하이드로콜로이드, 검, 카라게난, 또는 액체 조성물을 캅셀화하기 위해서 사용될 수 있으며, 동물에 의해서 섭취될 수 있는 모든 다른 천연 또는 합성 물질과 같은 연질 및/또는 경질 물질로 구성된 외피를 갖는 캅셀들을 포함한다. 임의로, 외피 물질은 젤라틴 및/또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈이다. 임의의 구체예에서, 외피 물질은 젤라틴이다. 용어 "캅셀"은 다양한 캅셀 형상 및 크기를 포함하도록 의도되며, 투약형을 특정한 타입 또는 형상으로 제한하고자 하는 것은 아니다. 모든 상업적으로 이용할 수 있는 캅셀 외피 또는 외피 물질이 고려된다.

[0196] 일부의 구체예에서, 캅셀은 사이즈 0의 캅셀이다. 일부의 구체예에서, 캅셀은 사이즈 1의 캅셀이다. 일부의 구체예에서, 캅셀은 사이즈 2의 캅셀이다. 일부의 구체예에서, 캅셀은 사이즈 3의 캅셀이다. 그 밖의 다른 캅셀 크기도 또한 고려된다.

[0197] 캅셀은 예를 들어, 경구 투여를 위해서, 또는 좌제로서 제형화될 수 있다. 예시적인 구체예에 따르면, 캅셀은 경구 투여를 위해서 제형화될 수 있다.

[0198] 따라서, 본 구체예에 따르는 캅셀은 그 안에 약제학적 활성 성분 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 함유하는 매트릭스, 및 매트릭스를 캅셀화하는 외피로 구성된다.

[0199] 일부의 구체예에서, 캅셀은 액체-충진 캅셀제이다.

[0200] 용어 "액체-충진 캅셀제"는 캅셀화 과정 중에 액체인 충진 조성물로 충진된 캅셀을 나타낸다. 충진 조성물은 캅셀화한 후에 액체로 유지될 필요는 없으며, 따라서 용어 "액체-충진"은 반드시 최종 캅셀이 어떤 액체를 함유하여야 하는 것을 나타내지는 않는 것으로 이해되어야 한다. 한가지 예에서, 액체-충진 캅셀제는 경질-외피 캅셀제 (예를 들어, 경질-외피 젤라틴 캅셀제)이다.

[0201] 일부의 구체예에서, 활성 약제학적 성분 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 포함하는 액체-충진 캅셀제는 활성 성분을 함유하는 매트릭스 (예를 들어, 약제학적으로 허용되는 담체) 내에 가용화된 형태이다.

[0202] 일부의 구체예에서, 액체-충진 캅셀제는 활성 약제학적 성분 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 함유하는 매트릭스가 고체 또는 반고체 매트릭스가 되도록 한다.

[0203] 문구 "고체 또는 반고체 매트릭스"는 여기에서 실온 (예를 들어, 25℃)에서 고체 또는 반고체 매트릭스인 매트릭스를 나타낸다. 용어 "반고체"는 겔 및 고점성 물질, 예를 들어, 적어도 약 50,000 센티포아즈, 및 임의로 적어도 약 200,000 센티포아즈의 점도를 특징으로 하는 물질을 포함한다.

[0204] 전형적으로, 고체 또는 반고체 매트릭스는 액체-충진 조성물의 성분들로부터 (예를 들어, 냉각시킴으로써) 형성된다.

[0205] 고체 또는 반고체 매트릭스는 캅셀로부터 쉽게 누출하지 않을 것이기 때문에, 고체 또는 반고체 매트릭스를 포함하는 캅셀제는 누출에 대해서 저항성인 것으로 인정되어야 한다.

[0206] 임의의 특별한 이론에 의해서 구속되는 것은 아니지만, 고체 또는 반고체 매트릭스는 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 수분으로부터 차폐시켜, 분해를 촉진시키는 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 의한 주변으로부터의 수분 흡수를 방지함으로써 캅셀의 분해 및 캅셀 내용물의 누출을 방지할 것으로 또한 믿어진다.

[0207] **담체**

[0208] 본 명세서에서 사용되는, 용어 "담체"는 캅셀의 제조 및 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)의 투여를 용이하게 하기 위하여 첨가된 물질 또는 물질의 혼합물, 임의로 불활성 물질을 나타낸다. 일부의 구체예에서, 담체는 약제학적으로 허용되는 담체이다. 여기에서, 문구 "약제학적으로 허용되는 담체"는 대상체에게 상당한 자극을 야기하지 않고, 활성 약제학적 성분 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)의 생물학적 활성 및 특성을 무효화하지 않는 담체 또는 희석제를 설명한다. 담체는 열연화성 담체를 포함하며, 다른 부형제, 희석제, 착색제 등과 같은 추가의 성분들을 포함할 수 있다.

[0209] **열연화성 담체**

[0210] 본 명세서에서 사용되는, 용어 "열연화성 담체"는 실온 이상의 온도로 가열하면 연질 (예를 들어, 유체)이 되는 담체를 나타낸다. 열연화성 담체는 활성 약제학적 성분 (예를 들어, 산화에 의해서) 또는 열연화성 담체 그 자체에 손상을 주지 않는 온도에서 연질이 된다. 가열에 의한 연화는 상전이를 특징으로 할 수 있거나 (예를 들어, 고체에서 액체로 전이), 상전이를 특징으로 할 수 없다 (예를 들어, 무정형 물질의 연화). 열연화성은 가역적이어서 연화된 담체는 실온으로 다시 냉각시키면 더 경질로 된다. 일부의 구체예에서, 열연화성 담체는 2개 또는 그 이상의 제제의 혼합물이다.

[0211] 열연화성 담체는 열연화성 담체가 연질인 온도에서 액체-충진 조성물의 제조 및 그에 의한 캅셀의 충진뿐만 아니라 냉각 (예를 들어, 실온으로의 냉각)에 따른 고체 또는 반고체 매트릭스의 형성을 용이하게 한다. 한가지 예에서, 열연화성 담체는 35℃ 이하, 또는 30℃ 이하 (예를 들어, 실온, 즉 25℃)의 온도에서 고체 또는 반고체이다. 한가지 예에서, 열연화성 담체는 비-흡습성이다. 열연화성 담체는 약제학적으로 허용되는 담체이다.

[0212] 임의로, 열연화성 담체는 약 150℃ 이하의 온도에서, 임의로 약 100℃ 또는 90℃ 이하의 온도에서 연질이 된다.

[0213] 일부의 구체예에서, 열연화성 담체는 약 40℃ 내지 약 100℃ 범위의 융점을 갖는다. 임의로, 융점은 약 50℃ 내지 약 80℃의 범위이다. 다른 예에서, 열연화성 담체의 융점은 약 50℃ 내지 약 70℃, 또는 약 50℃ 내지 약 60℃, 및 임의로 약 55℃ 내지 약 65℃의 범위이다. 따라서, 이러한 온도에서 열연화성 담체는 경질에서 연질 물질로의 변형, 및 그 반대의 변형을 겪는다. 한가지 예에서, 그의 융점 이상의 온도에서 열연화성 담체는 담체를 캅셀에 (예를 들어, 경질 젤라틴 캅셀)에 충진시키는데 충분하게 연질이다.

[0214] 열연화성 담체의 예로는 왁스, 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188), 마크로골 글리세라이드, 고분자량 PEGs (예를 들어, PEG6000 또는 PEG 8000), 글리세롤 모노올리에이트 또는 모노스테아레이트, 수소화 또는 부분적으로 수소화된 글리세라이드 (예를 들어, 수소화된 야자핵유 또는 수소화된 면실유), 겔루시레 (Gelucires™), 및 비스왁스와 같은 경질 지방이 포함된다. 그 밖의 다른 예시적인 열연화성 담체에는 소프티산 (Softisan™) 및 헥사데칸-1-올이 포함된다.

[0215] 열연화성 담체는 폴리알킬렌 글리콜일 수 있다. 한가지 예에서, 폴리알킬렌 글리콜은 고분자량, 예를 들어, 폴리알킬렌 글리콜 담체가 비-흡습성이 되도록 하기에 충분한 분자량 (예를 들어, 적어도 약 1000 달톤, 또는 적어도 약 1500 달톤의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜)을 갖는다. 한가지 예에서, 폴리알킬렌 글리콜은 적어도 약 2000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 예에서, 폴리알킬렌 글리콜은 적어도 약 3000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 예에서, 폴리알킬렌 글리콜은 적어도 약 4000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 예에서, 폴리알킬렌 글리콜은 적어도 약 5000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 예에서, 폴리알킬렌 글리콜은 적어도 약 6000 달톤의 분자량을 갖는다. 본 발명에 기술된 폴리알킬렌 글리콜과 연관된 분자량은 이러한 화합물에 대해서 통상적으로 사용된 명칭에 따르는 평균 분자량을 나타내는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 적합한 폴리알킬렌 글리콜에는 제한이 없이 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 및 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188, 237, 338 및 407)와 같은 이들의 코폴리머가 포함된다.

[0216] 일부의 구체예에서, 폴리알킬렌 글리콜은 폴록사머이다. 따라서, 일부의 구체예에서 열연화성 담체는 폴록사머이다.

[0217] 폴록사머는 비교적 친수성인 2개의 폴리에틸렌 글리콜 쇄가 측면에 있는, 비교적 소수성인 중앙 폴리프로필렌 글리콜 쇄를 포함하는 삼중블럭 (triblock) 폴리알킬렌 글리콜이다. 소수성 및 친수성 쇄들의 이 조합은 계면활성제 특성을 갖는 폴록사머를 제공한다.

[0218] 폴록사머는 전형적으로, 폴록사머의 폴리프로필렌 글리콜 코어 (core)의 분자량, 및 폴리에틸렌 글리콜 대 폴리프로필렌 글리콜의 비율에 의해서 특정화된다. 이들 매개변수는 통상적으로 폴록사머를 세 자릿수로 특정화함으로써 설명되며, 여기에서 100을 곱한 처음 두 자릿수는 폴리프로필렌 글리콜 코어의 분자량 (달톤으로)을 제공하는 반면에, 마지막 자릿수는 10을 곱한 경우에 폴리에틸렌 글리콜의 백분율을 제공한다. 따라서, 예를 들어, 폴록사머 188은 1800 달톤의 분자량을 갖는 폴리프로필렌 글리콜 코어를 갖고, 폴리에틸렌 글리콜이 80%이며 (따라서, 대략 9000 달톤의 총분자량을 갖는다), 그 반면에 폴록사머 407은 4000 달톤의 분자량을 갖는 폴리프로필렌 글리콜 코어를 갖고, 폴리에틸렌 글리콜이 70%이다 (따라서, 대략 13000 달톤의 총분자량을 갖는다).

[0219] 일부의 구체예에 따르면, 폴록사머는 약 2000 내지 약 18000 달톤 범위의 분자량을 갖는다. 임의로, 폴록사머는 약 4000 내지 15000 달톤, 임의로 약 6000 내지 약 12000 달톤 범위의 분자량을 갖는다. 예시적인 구체예에서,

폴록사머의 분자량은 약 7000 내지 약 10000 달톤의 범위이다. 다른 예에서, 폴록사머는 약 4000 내지 약 18,000 달톤, 약 6000 내지 약 18,000 달톤, 약 6000 내지 약 14,000 달톤, 또는 약 8000 내지 약 10,000 달톤의 분자량을 갖는다. 한가지 예에서, 폴록사머는 약 9000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0220] 한가지 구체예에 따르면, 폴록사머의 폴리프로필렌 코어는 약 1000 내지 약 5000 달톤 범위의 분자량을 갖는다. 임의로, 폴록사머의 폴리프로필렌 코어는 약 1200 내지 약 2400 달톤, 임의로 약 1500 내지 약 2100 달톤 범위의 분자량을 갖는다. 예시적인 구체예에서, 폴록사머의 폴리프로필렌 코어의 분자량은 약 1800 달톤이다.

[0221] 일부의 구체예에 따르면, 폴록사머는 적어도 약 20 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 임의로 적어도 약 30 중량%, 임의로 적어도 약 40 중량%, 임의로 적어도 약 50 중량%, 임의로 적어도 약 60 중량%, 임의로 적어도 약 70 중량%, 및 임의로 적어도 약 80 중량%의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0222] 일부의 구체예에서, 폴록사머 내의 폴리에틸렌 글리콜의 비율은 40 내지 90 중량%, 임의로 50 내지 90 중량%, 임의로 60 내지 90 중량%, 및 임의로 70 내지 90 중량%의 범위이다. 예시적인 구체예에서, 폴록사머는 약 80 중량%의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0223] 폴록사머 188은 예시적인 폴록사머이다. 따라서, 일부의 구체예에서, 열연화성 담체는 폴록사머 188이다.

[0224] 일부의 구체예에서, 열연화성 담체는 폴리에틸렌 글리콜이다. 임의로, 폴리에틸렌 글리콜은 약 1500 내지 약 10,000 달톤, 또는 약 1500 내지 약 8000 달톤, 임의로 약 4000 내지 약 8000 달톤, 임의로 약 5000 내지 약 7000 달톤 범위의 분자량을 갖는다. 예시적인 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 6000 달톤의 분자량을 갖는다. 한가지 예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 적어도 약 2000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 적어도 약 3000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 적어도 약 4000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 적어도 약 5000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 적어도 약 6000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0225] 한가지 구체예에서, 열연화성 담체는 PEG6000, 폴록사머 188, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0226] 본 명세서에서 사용된 것으로서 문구 "폴리(알킬렌 글리콜)" 또는 "폴리알킬렌 글리콜"은 하기 화학식을 공유하는 폴리에테르 폴리머의 패밀리를 포함한다: -O-[(CR_2)m-O-]n- (여기에서, 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 알킬이며, m은 각각의 알킬렌 글리콜 유니트에서 폴리머의 골격 내의 탄소 원자의 수를 나타내고, n은 반복 유니트의 수를 나타낸다).

[0227] 예를 들어, m = 2이고, R이 수소인 경우에, 폴리머는 폴리에틸렌 글리콜로서 불린다. m = 3이고, R이 수소인 경우, 또는 m = 2이고, 각 유니트 내의 하나의 R이 메틸 (다른 R 기들은 수소임)인 경우에, 폴리머는 폴리프로필렌 글리콜로서 불린다.

[0228] 일부의 구체예에서, m은 1 보다 큰 정수 (예를 들어, m = 2, 3, 4 등)이다.

[0229] 임의로, m은 폴리(알킬렌 글리콜) 쇄의 유니트에 따라 달라진다. 예를 들어, 폴리(알킬렌 글리콜) 쇄는 함께 결합된 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 둘 다를 포함할 수 있다.

[0230] 열연화성 담체는 또한 폴리알킬렌 글리콜 유도체일 수도 있다. 문구 "폴리알킬렌 글리콜 유도체"는 여기에서 그의 적어도 일부분 (예를 들어, 1-50%)이 본 발명에서 정의한 바와 같은 알킬렌 글리콜 이외의 다른 부분들을 포함하도록 개질된, 본 발명에서 정의한 바와 같은 폴리알킬렌 글리콜을 나타낸다. 일부의 구체예에서, 폴리알킬렌 글리콜 유도체는 그의 말단들 중의 하나 또는 둘 다에서 추가의 부분들을 포함하도록 개질된 폴리알킬렌 글리콜이다. 본 발명의 구체예와 관련하여 사용하기에 적합한 예시적인 폴리알킬렌 글리콜 유도체에는 제한이 없이 겔루시레 (Gelucires™) (예를 들어, 겔루시레 40/01™) 및 토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트와 같은 폴리알킬렌 글리콜 글리세라이드가 포함된다.

[0231] 열연화성 담체는 또한 오일 또는 하나 이상의 오일의 조합을 포함할 수 있다. 치료학적 적용을 위한 열연화성 담체로서 사용하기에 적합한 다수의 오일은 본 기술분야에서 공지되어 있다. 예로는 제한이 없이 글리콜의 트리글리세라이드 및 디에스테르 (예를 들어, 프로필렌 글리콜)와 같은 지방산의 에스테르가 포함된다. 그 밖의 다른 오일, 예를 들어, 분획화된 코코넛 오일 또는 대두유가 점도를 감소/미세 조정하기 위하여 열연화성 담체에 첨가될 수 있다.

[0232] 본 명세서의 실시예 항목에서 예시된 바와 같이, 액체-충진 캅셀제 내에서 열연화성 담체의 사용은 캅셀제의 분해 및 누출을 방지하였지만, 캅셀제를 충진시키기 위해서 사용된 액체-충진 조성물의 비-균질성과 연관되었다.

[0233] **항부착제**

[0234] 상기에 더 기술되고, 하기 실시예 항목에 예시된 바와 같이, 본 발명자들은 놀랍게도, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 함유하는 캅셀제의 배치의 균질성이 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 항부착제와 혼합시킴으로써 상당히 개선될 수 있음을 밝혀냈다.

[0235] 따라서, 본 발명의 일부의 구체예에 따르면, 고체 또는 반고체 매트릭스는 항부착제를 추가로 포함한다.

[0236] 캅셀제의 액체-충진 조성물 내에 항부착제를 포함시키는 것은 이전에 제안되지도 실행되지도 않았던 것으로 인식되어야 한다. 추가로, 캅셀화를 위해서 액체 충진 기술을 이용하는 경우에, 전형적으로는 부착의 문제가 일어나지 않는 것으로 인식되어야 한다.

[0237] 본 명세서에서 사용된 것으로서, 문구 "항부착제"는 물질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)의 입자들 사이의 응집성 및/또는 고체 표면 (예를 들어, 용기 및/또는 캅셀화 기계의)에 대한 이러한 입자들의 부착성을 감소시키는 제제를 나타낸다. 예를 들어, 항부착제에 의해서 야기된 응집성의 감소는 작용제의 첨가에 의한 물질의 단순한 희석에 의해서 야기된 응집성의 감소보다 더 크다.

[0238] 임의로, 항부착제는 캅셀제의 다른 성분들 (예를 들어, 열연화성 담체) 내에서 용해도가 거의 또는 전혀 없는 물질 (예를 들어, 분말과 같은 고체)이다. 항부착제는 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 부착하여 예를 들어, 그레인 (grains) 및/또는 분말 입자를 형성시킴으로써 작용할 수 있다. 그 결과로, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)의 다른 표면 (예를 들어, 다른 VB-201 그레인 및/또는 분말 입자, 용기 및/또는 캅셀화 기계의 표면)에 대한 부착성이 감소된다.

[0239] 액체-충진 조성물 내에서의 균질성을 증가시키기 위하여 용해도가 거의 또는 전혀 없는 물질을 사용하는 것은 신규하며, 놀랍게도 불용성 물질로서 전형적으로는 액체 내에서의 불균질성을 증가시키고 (예를 들어, 침강, 응고에 의해서), 따라서 균질성을 증가시키는 것으로는 예상될 수 없을 것으로 이해된다.

[0240] 임의의특별한 이론에 구속되는 것은 아니지만, 항부착제는 항부착제에 부착된 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)의 그레인 및/또는 분말 입자의 균일한 분산액의 형성을 야기하는 것으로 제안된다.

[0241] 항부착제의 예로는 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 셀룰로즈 (예를 들어, 미세결정성 셀룰로즈), 셀룰로즈 유도체 (예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 (HPMC)), 락토즈, 젤라틴, 알기네이트, 알루미늄 하이드록사이드, 마그네슘 옥사이드, 점토, 애타펄자이트 (attapulgite), 벤토나이트, 카라기난, 코포비돈, 헥토라이트 (hectorite), 폴리메타크릴레이트, 나트륨 도쿠세이트, 에리트리톨, 포비돈, 크로스카멜로즈 나트륨, 덱스트레이트, 전분, 산화철, 카올린, 실리케이트 (예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트), 옥수수 가루, 슈가, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 비카보네이트 (예를 들어, 칼륨 또는 나트륨의), 시트레이트 염류 (예를 들어, 칼륨 시트레이트) 및 티타늄 디옥사이드가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0242] 실시예 항목에서 예시된 바와 같이, 탈크가 효과적인 항부착제에 대한 예이다.

[0243] 한가지 예에서, 예를 들어, 약제학적 조성물 (즉, 액체-충진 조성물) 내에서 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:5 내지 약 5:1 (항부착제:산화된 인지질)의 범위이다. 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:4 내지 약 5:1, 약 1:3 내지 약 5:1, 약 1:2 내지 약 5:1, 또는 약 1:1 내지 약 5:1의 범위이다.

[0244] 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:5 내지 약 4:1, 약 1:5 내지 약 3:1, 약 1:5 내지 약 2:1, 또는 약 1:5 내지 약 1:1이다.

[0245] 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:4 내지 약 4:1, 약 1:4 내지 약 3:1, 약 1:4 내지 약 2:1, 또는 약 1:4 내지 약 1:1이다.

[0246] 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:3 내지 약 4:1, 약 1:3 내지 약 3:1, 약 1:3 내지 약 2:1, 또는 약 1:3 내지 약 1:1이다.

[0247] 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:2 내지 약 4:1, 약 1:2 내지 약 3:1, 약 1:2 내지 약 2:1, 또는 약 1:2 내지 약 1:1, 또는 약 1:2 내지 약 1.5:1이다.

[0248] 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 또는 약 1:1 내지 약 1.5:1의 범위이다.

[0249] 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:1이다. 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:2이다. 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:3이다. 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:4이다. 다른 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 중량비는 약 1:5이다.

[0250] 따라서, 항부착제 : 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 비는 예를 들어, 약 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:1.2, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.8, 1.2:1, 1.4:1, 1.5:1, 1.6:1, 1.8:1, 2:1, 2.5:1, 3:1, 3.5:1, 4:1, 4.5:1, 또는 5:1일 수 있다. 그 밖의 다른 비도 또한 고려된다.

[0251] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 한가지 예에서, 항부착제는 탈크이다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 또 다른 예에서, 항부착제는 탈크이고, 산화된 인지질은 VB-201이다. 예를 들어, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 등량의 탈크 (1:1 중량비)와 함께 밀링한다. 또 다른 예에서는, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 또는 약 1:5의 탈크:산화된 인지질 중량비로 탈크와 함께 밀링한다. 다른 예에서는, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 약 2:1, 약 3:1, 또는 약 4:1의 탈크:산화된 인지질 중량비로 탈크와 함께 밀링한다.

[0252] 본 발명자들은 산화된 인지질에 대한 항부착제의 중량비가 예를 들어, 열연화성 담체 또는 최종 조성물 내의 산화된 인지질의 분포와 관련한 균질성 (즉, 충분한 용량 함량 균일성)에, 및/또는 최종 제형의 장기간 안정성에 영향을 미친다는 것을 인식하였다. 따라서, 일부의 구체예에서, 항부착제 대 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 중량비는 약 1:1 또는 그 미만 (예를 들어, 1:2 또는 그 미만, 또는 1:3 또는 그 미만)이다.

[0253] 다른 구체예에서, 항부착제 대 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 중량비는 약 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 또는 약 1:2이다. 일부의 구체예에서, 항부착제 대 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 중량비는 약 1:2 또는 그 미만이다.

[0254] 다른 구체예에서, 항부착제 대 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 비는 적어도 약 1:1, 적어도 약 2:1, 적어도 약 3:1, 적어도 약 4:1, 또는 적어도 약 5:1이다. 예를 들어, VB-201의 경우에는 적어도 약 1:2 (예를 들어, 적어도 약 1:1)의 비가 만족스러운 용량 함량 균일성과 연관되었다.

[0255] 임의로, 캅셀제 내의 VB-201의 양에 대한 항부착제의 양의 비는 1:3 내지 5:1 (항부착제 : VB-201), 임의로 1:2 내지 3:1의 범위이다. 따라서, 항부착제:VB-201 비는 예를 들어, 1:3, 1:2, 1:1.5, 1:1.2, 1:1, 1.2:1, 1.5:1, 2:1, 2.5:1, 3:1, 4:1 또는 5:1일 수 있다. 그 밖의 다른 비도 또한 고려된다.

[0256] 예시적인 구체예에서, 항부착제 대 VB-201 비는 약 1:1이다.

[0257] 여기에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 비는 중량비를 나타낸다.

[0258] 일부의 구체예에서, 약제학적 조성물 (즉, 매트릭스) 내의 항부착제의 농도는 약 1 내지 약 50 중량%, 약 1 내지 약 40 중량%, 또는 약 1 내지 약 30 중량%, 임의로 약 2 내지 약 25 중량%, 및 임의로 약 3 내지 약 20 중량%의 범위이다. 항부착제의 이러한 백분율은 임의로, 본 발명에 기술된 바와 같은 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 비에 상응할 수 있다. 일부의 구체예에서, 약제학적 조성물 (즉, 매트릭스) 내의 항부착제의 농도는 약 2 내지 약 20 중량%, 약 2 내지 약 15 중량%, 약 2 내지 약 10 중량%, 또는 약 2 내지 약 5 중량%의 범위이다. 다른 구체예에서, 약제학적 조성물 (즉, 캅셀제의 매트릭스)

내의 항부착제의 농도는 약 1 내지 약 20 중량%, 약 1 내지 약 10 중량%, 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 범위이다. 일부의 구체예에서, 약제학적 조성물 (즉, 매트릭스) 내의 항부착제의 농도는 약 5 내지 약 40 중량%, 약 5 내지 약 30 중량%, 약 5 내지 약 20 중량%, 또는 약 5 내지 약 15 중량%의 범위이다. 다른 구체예에서, 약제학적 조성물 (즉, 캅셀제의 매트릭스) 내의 항부착제의 농도는 약 7 내지 약 15 중량%의 범위이다.

[0259] *탈크*

[0260] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 한가지 예에서, 항부착제는 탈크이다. 어떤 약제학적-등급 또는 식품-등급의 탈크 (예를 들어, 분말화 탈크)라도 사용될 수 있다. 약제학적 조성물, 액체-충진 조성물, 캅셀제 등에서 사용될 수 있는 탈크의 예시적인 등급이 본 발명에서의 구체예이며, 문헌 (Dawoodbhai et al., "Pharmaceutical and Cosmetic Uses of Talc," Drug Development and Industrial Pharmacy, 16(16):2409-2429 (1990); 및 Dawoodbhai et al., "Glidants and Lubricant Properties of Several Types of Talcs," Drug Development and Industrial Pharmacy, 13(13):2441-2467 (1987); 이들은 각각 본 발명에 온전히 참고로 포함됨)에 기술되어 있다. 일부의 예에서, 탈크는 USP 등급의 것이다. 다른 예에서, 탈크는 분말화 탈크이며, USP 등급이다.

[0261] *요변성제*

[0262] 일부의 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 캅셀제는 요변성제 (또한, 본 명세서에서는 틱소트로프 (thixotrop)로 칭함), 겔화제 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 일부의 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 캅셀제는 요변성제를 추가로 포함한다. 하기 실시예 항목에 예시된 바와 같이, 캅셀제에 요변성제 (예를 들어, 훈증 실리카)를 포함시키는 것은 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 함량의 더 큰 균일성을 갖는 캅셀제를 제공한다.

[0263] 임의의 특별한 이론에 구속되는 것은 아니지만, 요변성제에 의해서 야기된 충진 조성물의 점도 증가는 고체 또는 반고체 매트릭스가 형성되기 전에 담체로부터의 충진 조성물의 성분들 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219 및/또는 탈크)의 분리를 방지함으로써 충진 조성물의 균질성을 증가시키는 것으로 믿어진다.

[0264] 따라서, 일부의 구체예에 따르면, 매트릭스는 요변성제 및/또는 겔화제와 같이 가열에 의해서 연화된 열연화성 담체 (예를 들어, 용융 담체)의 점도를 증가시키는 작용제를 추가로 포함한다. 한가지 예에서, 요변성제 및/또는 겔화제는 충진 조성물이 제조되는 온도에서 (예를 들어, 충진 조성물이 캅셀에 충진되기 전에 가열되는 온도에서) 약제학적 조성물 (즉, 충진 조성물)의 점도를 증가시킬 수 있다 (예를 들어, 작용제는 이러한 온도에서 분해하지 않아야 한다).

[0265] 본 명세서에서 사용된 것으로서, "겔화제"는 액체에 첨가하는 경우에 겔을 형성하는 작용제를 나타낸다.

[0266] 본 명세서에서 사용된 것으로서, "요변성제"는 액체에 첨가하는 경우에 액체의 점도를 증가시키는 작용제를 나타낸다. 본 기술분야에서 공지된 바와 같이, "요변성 (thixotropy)"은 진탕 또는 교반과 같은 전단 응력이 적용되는 경우에 액화하거나, 다른 식으로 교란시키는 점성 액체의 가역적 거동이다.

[0267] 요변성제를 함유하는 점성 액체는 요변성을 나타내며, 여기에서 점성은 응력 (예를 들어, 교반, 가열 및/또는 전단력의 적용) 하에서 감소된다. 따라서, 액체-충진 조성물 내의 성분들 (예를 들어, 담체, VB-201, 요변성제 및/또는 항부착제)은 교반 중에 점성이 감소되기 때문에 교반에 의해서 쉽게 혼합될 수 있지만, 충진 조성물은 교반을 중지하면 점성이 증가하기 때문에 성분들의 분리에 대해서 비교적 저항성이다.

[0268] 본 구체예와 관련하여 사용하는데 적합한 요변성제의 예로는 훈증 실리카 (예를 들어, 에어로실 (Aerosils®) 및 카보실 (Cab-O-Sil®) 제품으로 이용할 수 있음), 규조토 (kieselguhr), 검 (예를 들어, 크산탄 검, 구아 검, 로커스트콩 (locust bean) 검, 알기네이트), 셀룰로즈 유도체 (예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈), 전분, 폴리머 (예를 들어, 폴리비닐 알콜, 폴리아크릴레이트, 소수성으로 개질된 폴리아크릴레이트), 유화제, 및 점토 유도체 (예를 들어, 아민 처리된 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 벤토나이트 콜로이드성 규산, 백색 스멕타이트 (smectite) 점토 및 표백토, 애타펄자이트, 운모, 합성 마그네슘 필로실리케이트 (라포나이트 (Laponite)), 층상 실리케이트, 개질된 스멕타이트, 헥토라이트, 및 세피올라이트 (sepiolite)가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 임의로, 요변성제는 훈증 실리카 및/또는 애타펄자이트를 포함한다.

[0269] 약제학적 조성물 (예를 들어, 액체-충진 조성물 또는 캅셀제의 매트릭스) 내의 요변성제의 농도는 다른 식으로 나타내지 않는 한, 열연화성 담체와 요변성제의 조합 중량에 관하여 결정된다. 예를 들어, 2.5 중량%의 요변성제인 경우에, 약제학적 조성물은 10 ㎎의 요변성제 및 390 ㎎의 열연화성 담체를 함유할 수 있다 (10/400 = 2.5%).

[0270] 일부의 구체예에서, 요변성제의 농도는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 0.25 내지 10 중량%, 또는 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%, 또는 약 0.5 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 0.5 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 3 중량%, 임의로 약 2 중량% 내지 약 3 중량%이다.

[0271] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 한가지 예에서, 요변성제는 열연화성 담체와는 상이한 물질이다 (즉, 요변성제는 열연화성 담체와 화학적으로 별개의 것이다). 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 또 다른 예에서, 요변성제는 항부착제와 상이한 물질이다 (즉, 요변성제는 항부착제와 화학적으로 별개의 것이다). 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 다른 예에서, 요변성제는 열연화성 담체 및 항부착제와 상이한 물질이다 (즉, 요변성제는 열연화성 담체 및 항부착제와 화학적으로 별개의 것이다).

[0272] **단위 투약형**

[0273] 본 발명의 약제학적 조성물 또는 충진 조성물은 특정한 양의 활성 성분을 포함하는 단위 투약형 (예를 들어, 캅셀제)을 생산하기 위해서 사용될 수 있다. 일부의 구체예에서, 본 발명은 약 1 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 활성 약제학적 성분을 포함하는 단위 투약형을 제공한다.

[0274] 활성 약제학적 성분은 본 명세서에 기술된 산화된 인지질 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 따라서, 일부의 구체예에서, 본 발명은 약 1 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-219, 또는 VB-221), 또는 약 10 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 산화된 인지질, 또는 약 20 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 산화된 인지질, 또는 약 20 ㎎ 내지 약 80 ㎎의 산화된 인지질을 포함하는 단위 투약형을 제공한다.

[0275] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 한가지 예에서, 활성 약제학적 성분은 VB-201이다. 따라서, 일부의 구체예에서, 본 발명은 약 1 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 VB-201, 또는 약 10 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 VB-201, 또는 약 20 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 VB-201, 또는 약 20 ㎎ 내지 약 80 ㎎의 VB-201을 포함하는 단위 투약형을 제공한다.

[0276] 일부의 구체예에서, 단위 투약형은 캅셀제이다. 따라서, 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 캅셀당 약 1 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219), 또는 캅셀당 약 10 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 산화된 인지질, 또는 캅셀당 약 20 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 산화된 인지질, 또는 캅셀당 약 20 ㎎ 내지 약 80 ㎎의 산화된 인지질을 포함한다. 일부의 구체예에 따르면, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 캅셀당 약 1 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 VB-201, 또는 캅셀당 약 10 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 VB-201, 또는 캅셀당 약 20 ㎎ 내지 약 80 ㎎의 VB-201을 포함한다.

[0277] 본 발명의 다른 구체예들에 따르면, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 약 20 ㎎의 산화된 인지질을 포함한다. 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 약 20 ㎎의 VB-201을 포함한다. 다른 구체예에 따르면, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 약 40 ㎎의 산화된 인지질을 포함한다. 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 약 40 ㎎의 VB-201을 포함한다. 다른 구체예에 따르면, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 약 80 ㎎의 산화된 인지질을 포함한다. 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 약 80 ㎎의 VB-201을 포함한다.

[0278] 일부의 구체예에 따르면, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 약 100 ㎎의 산화된 인지질을 포함한다. 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 약 100 ㎎의 VB-201을 포함한다. 더 큰 양의 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219), 예를 들어, 약 110 ㎎, 약 120 ㎎, 약 130 ㎎, 약 140 ㎎, 약 150 ㎎ 또는 약 200 ㎎을 함유하는 캅셀제도 또한 고려된다. 그러나, 더 큰 양의 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)은 더 큰 캅셀을 필요로 할 수 있음을 주목하여야 한다.

[0279] 일부의 구체예에 따르면, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 충진 조성물 또는 매트릭스의 총중량의 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%, 및 임의로 약 1 중량 내지 약 25 중량%의 산화된 인지질을 포함한다. 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물 또는 매트릭스의 총중량의 약 2 중량% 내지 약 23 중량%의 산화된 인지질을 포함한다. 다른 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물 또는 매트릭스의 총중량의 약 4 중량% 내지 약 18 중량%의

산화된 인지질을 포함한다.

[0280] 다른 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물 또는 매트릭스의 총중량의 약 4 중량% 내지 약 5 중량%의 산화된 인지질을 포함한다. 다른 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물 또는 매트릭스의 총중량의 약 8 중량% 내지 약 9 중량%의 산화된 인지질을 포함한다. 다른 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물 또는 매트릭스의 총중량의 약 14 중량% 내지 약 17 중량%의 산화된 인지질을 포함한다.

[0281] 일부의 구체예에 따르면, 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제는 충진 조성물 또는 매트릭스의 총중량에 대해서 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%의 VB-201, 및 임의로 약 1 중량% 내지 약 25 중량%의 VB-201을 포함한다. 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물 또는 매트릭스 내에 약 2 중량% 내지 약 23 중량%의 VB-201을 포함한다. 다른 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물 또는 매트릭스 내에 약 4 중량% 내지 약 18 중량%의 VB-201을 포함한다.

[0282] 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 4.5 중량%의 농도로 산화된 인지질을 포함한다. 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 4.5 중량%의 농도로 VB-201을 포함한다.

[0283] 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 8 중량%의 농도로 산화된 인지질을 포함한다. 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 8 중량%의 농도로 VB-201을 포함한다. 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 9 중량%의 농도로 VB-201을 포함한다.

[0284] 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 14 중량%의 농도로 산화된 인지질을 포함한다. 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 14 중량%의 농도로 VB-201을 포함한다. 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 17 중량%의 농도로 VB-201을 포함한다. 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 18 중량%의 농도로 VB-201을 포함한다.

[0285] 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 23 중량%의 농도로 VB-201을 포함한다.

[0286] 일부의 구체예에서, 캅셀제는 충진 조성물의 총중량의 약 28 중량%의 농도로 VB-201을 포함한다.

[0287] **조성물의 추가 성분들**

[0288] 본 발명에 기술된 약제학적 조성물, 충진 조성물 또는 캅셀 매트릭스는 임의로, 부형제, 윤활제, 완충제, 항균제, 벌크화제 (예를 들어, 만니톨), 항산화제 (예를 들어, 아스코르빈산 또는 나트륨 비설파이트) 등을 포함한 추가의 화학적 성분들을 추가로 포함할 수 있다. 여기에서, 용어 "부형제"는 활성 성분의 투여를 더 용이하게 하는 약제학적 조성물에 첨가된 불활성 물질을 나타낸다. 이들 또는 그 밖의 다른 성분들이 캅셀제의 외피 내에 함유될 수 있다.

[0289] 하기 실시예 항목에 예시된 바와 같이, 캅셀제는 코팅제 (예를 들어, 장용성 코팅제)로 코팅될 수 있다. 본 기술분야에서 공지된 이러한 코팅제 중의 어떤 것이라도 고려된다. 코팅을 형성하는데 적합한 물질에는 단독으로 또는 조합으로 사용하여 장용성 코팅을 형성할 수 있는 유드라짓 (Eudragit®), 오파드리 (Opadry®) (예를 들어, 오파드리 (Opadry®) AMB) 및 아크릴-Eze (Acryl-Eze®)가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

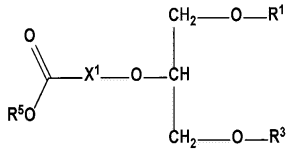
[0290] 약물의 제형화 및 투여를 위한 예시적인 부형제 및 기술은 본 발명에 온전히 참고로 포함된 문헌 ("Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition)에서 찾을 수 있다.

[0291] **방법**

[0292] 실시예 항목에 예시된 바와 같이, 본 발명자들은 탁월한 함량 균일성을 갖는 액체-충진 캅셀제를 제공하고, 저장시에 (예를 들어, 누출 또는 분해에 의해서) 나빠지지 않는 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)의 캅셀화를 위한 방법을 개발하였다.

[0293] 따라서, 일부의 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)에 따르는 구조를 갖는 산화된 인지질 및 열연화성 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 생산하는 방법을 제공한다:

[0294] [화학식 I]

[0295] 

(I)

[0296] 여기에서 R^1, R^3, R^5, 및 X^1은 본 발명에서 상기에 화학식 (I)에 대해서와 같이 정의된다. 이 방법은 상기 열연화성 담체를 열연화성 담체의 융점 이상의 온도로 가열하고, 산화된 인지질을 열연화성 담체와 접촉시킴으로써 상기 약제학적 조성물을 수득하는 단계를 포함한다.

[0297] 상기 방법에서 유용한 산화된 인지질은 본 발명에 기술된 것들로부터 선택된다. 일부의 구체예에서, 상기 방법의 산화된 인지질은 상기에 기술된 바와 같은 화학식 (II) 또는 화학식 (III)에 따르는 구조를 가질 수 있다. 한가지 예에서, 산화된 인지질은 VB-201이다.

[0298] 상기 방법에서 유용한 열연화성 담체는 본 발명에 기술된 것들로부터 선택된다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 열연화성 담체는 약 40℃ 내지 약 100℃의 융점을 갖는다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 다른 예에서, 열연화성 담체는 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 글리콜 유도체, 및 왁스로부터 선택된다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 열연화성 담체는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 및 이들의 코폴리머로부터 선택된 멤버이다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 다른 예에서, 열연화성 담체는 폴록사머이다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 다른 예에서, 폴록사머는 약 2000 내지 약 18000 달톤의 분자량을 갖는다. 다른 예에서, 폴록사머는 약 7000 내지 약 10000 달톤의 분자량을 갖는다. 다른 예에서, 폴록사머는 약 40 내지 약 90 중량%의 폴리프로필렌 글리콜을 포함한다. 다른 예에서, 폴록사머는 폴록사머 188 (즉, 루트롤 (Lutrol) F68)이다.

[0299] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 다른 예에서, 열연화성 담체는 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 약 1500 내지 약 8000 달톤, 또는 약 6000 달톤의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0300] 일부의 구체예에서, 상기 방법은 추가로, 예를 들어, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 열연화성 담체와 접촉시키기 전에, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 항부착제와 함께 밀링, 분쇄 또는 혼합시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0301] 상기 방법에서 유용한 항부착제는 본 기술분야에서 공지된 임의의 항부착제라도 될 수 있으며, 본 발명에 기술된 것들로부터 선택될 수 있다. 상기 구체예에 따르는 일부의 예에서, 항부착제는 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 셀룰로즈, 셀룰로즈 유도체, 락토즈, 젤라틴, 알기네이트, 알루미늄 하이드록사이드, 마그네슘 옥사이드, 점토, 애타펄자이트, 벤토나이트, 카라기난, 코포비돈, 헥토라이트, 폴리메타크릴레이트, 나트륨 도쿠세이트, 에리트리톨, 포비돈, 크로스카멜로즈 나트륨, 덱스트레이트, 전분, 산화철, 카올린, 실리케이트, 옥수수 가루, 슈가, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 비카보네이트, 시트레이트 염류 및 티타늄 디옥사이드로부터 선택된다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 항부착제는 탈크이다.

[0302] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 항부착제는 본 발명에 기술된 바와 같은 중량비 (참조: 항목 "항부착제")로, 예를 들어, 약 1:5 내지 약 5:1, 약 1:4 내지 약 2:1, 또는 약 1:4 내지 약 1:1로 산화된 인지질과 함께 밀링한다. 일부의 예에서, 약제학적 조성물 내의 항부착제의 최종 농도는 약 1 내지 약 30 중량%이다. 그 밖의 다른 예시적인 항부착제:산화된 인지질 중량비는 본 발명에 기술된다.

[0303] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 상기 방법은 추가로, 열연화성 담체를 요변성제, 겔화제 또는 이들의 조합과 혼합시키는 단계를 추가로 포함한다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 상기 방법은 추가로, 예를 들어, 열연화성 담체와 산화된 인지질을 접촉시키기 전에, 열연화성 담체를 요변성제와 혼합시키는 단계를 추가로 포함한다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 요변성제는 훈증 실리콘 디옥사이드 (또한, 훈증 실리카로도 칭함)이다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 요변성제는 에어로실 200이다.

[0304] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 요변성제의 농도 (열연화성 담체와 요변성제의 조합 중량

에 관하여)는 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%이다. 그 밖의 다른 유용한 중량 백분율은 본 발명에 기술된다.

[0305] 일부의 구체예에서, 상기 방법은 추가로 약제학적 조성물을 캅셀 외피에 충진시킴으로써 캅셀제를 형성시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부의 예에서, 충진은 열연화성 담체의 융점 이상의 온도에서 수행되며, 약제학적 조성물은 열연화성 담체의 융점 이하로 냉각시키면 고체 또는 반고체 매트릭스를 형성한다. 일부의 예에서, 캅셀제는 젤라틴, 풀루란, 전분, 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 (HPMC)로 구성된 그룹으로부터 선택된 외피 물질을 포함한다. 다른 예에서, 외피 물질은 젤라틴이다.

[0306] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 한가지 예에서, 산화된 인지질은 VB-201이다.

[0307] 일부의 구체예에서, 본 발명은 상기 방법 또는 그의 구체예 및 실시예 중의 임의의 것에 의해서 제조된 액체-충진 캅셀제를 제공한다. 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)을 본 발명에 기술된 바와 같이 실온 이상의 온도에서 열연화성 담체 (예를 들어, 본 발명에 기술된 바와 같은 담체)와 접촉 (예를 들어, 혼합)시키는 단계를 포함하여, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 포함하는 액체-충진 조성물을 생산하는 방법이 제공된다. 임의로, 상기 방법은 항부착제를 첨가하는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어, 상기 방법은 산화된 인지질을 예를 들어, 산화된 인지질과 열연화성 담체와 접촉시키기 전에 항부착제와 혼합 (예를 들어, 밀링)시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 요변성제를 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 열연화성 담체를 예를 들어, 산화된 인지질 (예를 들어, 항부착제와 함께 밀링된)을 열연화성 담체와 접촉시키기 전에, 요변성제, 겔화제 또는 이들의 조합과 혼합시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0308] 일부의 구체예에 따르면, 본 발명은 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201)을 포함하는 액체-충진 캅셀제를 생산하는 방법을 제공한다. 한가지 구체예에서, 상기 방법은 캅셀 외피를 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 및 본 발명에 기술된 바와 같은 열연화성 담체 (예를 들어, 본 발명에 기술된 폴리알킬렌 글리콜)를 포함하는 액체-충진 조성물 (예를 들어, 본 발명에 기술된 바와 같은 조성물)로 충진시키는 단계를 포함한다. 임의로, 충진은 실온 이상의 온도 (예를 들어, 적어도 40℃, 적어도 50℃, 적어도 60℃)에서 수행되며, 액체-충진 조성물은 실온으로 냉각시키면 고체 또는 반고체 매트릭스를 형성한다.

[0309] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 캅셀 외피는 임의로 젤라틴, HPMC, 풀루란, 전분 및/또는 본 발명에 기술된 임의의 외피 물질을 포함한다.

[0310] 일부의 구체예에서, 상기 방법은 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) (예를 들어, 과립화 VB-201 또는 분말화 VB-201)을 열연화성 담체와 접촉 (예를 들어, 혼합)시켜 액체-충진 조성물을 수득하는 단계를 추가로 포함한다. 열연화성 담체는 임의로, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 열연화성 담체와 혼합시키기 전에 담체를 연화시키도록 가열된다 (예를 들어, 용융에 의해서).

[0311] 일부의 구체예에서, 상기 방법은 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 열연화성 담체와 접촉 (예를 들어, 혼합)시키기 전에, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 항부착제 (예를 들어, 본 발명에 기술된 바와 같은 항부착제)와 혼합 (예를 들어, 밀링 또는 분쇄)시키는 단계를 추가로 포함한다. 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 및 항부착제는 본 발명에 기술된 임의의 중량비로나, 예를 들어, 약 1:3 내지 약 5:1 항부착제:산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)의 비로 혼합될 수 있다. 임의로, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 및 항부착제는 분말 형태이고, 혼합되어 분말 블렌드를 형성하거나, 함께 밀링되어 분말-블렌드를 형성한다.

[0312] 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)과 항부착제의 혼합은 본 기술분야에서 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 수행될 수 있다. 임의로, 혼합은 균질한 혼합물 (예를 들어, 균질한 분말 블렌드)을 제공하도록 선택된 방법에 의해서 수행된다. 예시적 방법에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201) 및 항부착제는 함께 분쇄 또는 밀링되어 균질한 분말 블렌드를 형성한다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201) 및 항부착제는 분쇄되는 물질의 잠재적인 온도 증가를 최소화하는데 적합한 밀 (mill)/분쇄기를 사용하여 분쇄 또는 밀링된다. 적합한 기계에는 빠르게 회전하는 칼날 (예를 들어, 전속력으로 약 9000 rpm)의 원리로 작용하는 것과 같은 칼날 분쇄기 (bladed grinders)가 포함된다. 예시적인 밀은 피츠패트릭 밀 (Fitzpatrick mill)이다. 이상적으로, 밀은 분쇄 과정의 임의의 너무 큰 잔류물을 보유하기 위한 산출 체 (output sieve) 또는 스크린 (screen)이 장치된다. 스크린은 다양한 메쉬 크기를 가질 수 있다. 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 스크린은 약 20 메쉬 내지 약 80 메쉬, 또는 약

30 메쉬 내지 약 80 메쉬, 또는 약 40 메쉬 내지 약 80 메쉬, 또는 약 40 메쉬 내지 약 60 메쉬, 또는 약 50 메쉬를 갖는다.

[0313] 그 후, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)와 항부착제의 혼합물을 열연화성 담체 (예를 들어, 용융 담체)와 접촉시키거나 조합하여 (예를 들어, 그에 첨가) 충진 조성물 내의 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219) 및/또는 항부착제의 바람직한 농도 (예를 들어, 본 발명에 기술된 농도)를 제공하는 양으로 조성물을 형성시킨다.

[0314] 대안적으로, 항부착제는 혼합물을 형성하도록 열연화성 담체와 조합 (예를 들어, 그에 첨가)한 다음에, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 혼합물과 조합한다 (예를 들어, 그에 첨가한다).

[0315] 임의로, 조성물 내의 항부착제의 최종 농도는 약 1 내지 약 30 중량%, 임의로 약 2 내지 약 25 중량%, 및 임의로 약 3 내지 약 20 중량%의 범위이다. 항부착제의 이러한 백분율은 임의로, 본 발명에 기술된 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)에 대한 항부착제의 비에 상응할 수 있다.

[0316] 임의의 구체예에 따르면, 상기 방법은 충진 조성물이 요변성 겔 및/또는 겔화제를 포함하도록, 충진 조성물의 다른 성분들에 요변성 겔 및/또는 겔화제 (예를 들어, 본 발명에 기술된 작용제)를 첨가하는 단계를 추가로 포함한다. 요변성 겔 및/또는 겔화제는 상기 방법의 임의의 단계에서라도, 예를 들어, VB-201을 담체와 혼합시키기 전에, VB-201을 담체와 혼합시키는 것과 동시에, 및/또는 VB-201을 담체와 혼합시키고 이어서 VB-201과 및/또는 담체와 혼합시킬 수 있다. 예시적인 구체예에서, 요변성 겔 및/또는 겔화제는 VB-201을 담체와 혼합시키기 전에 담체에 첨가된다.

[0317] 임의로, 요변성제를 조성물에 첨가하여 본 발명에 기술된 바와 같은 요변성제의 최종 농도, 예를 들어, 0.25 중량% 내지 10 중량% 범위의 요변성제의 최종 농도를 수득한다.

[0318] 충진 조성물의 성분들 (예를 들어, VB-201, 담체, 항부착제, 요변성 겔 및/또는 겔화제)은 본 발명에 기술된 성분의 임의의 최종 양 및/또는 농도로 캅셀에 충진시키는데 적합한 충진 조성물을 수득하도록 하는 양 및 비율로 혼합시킬 수 있다.

[0319] 성분들의 혼합은 예를 들어, 고전단 믹서, 패들 (paddle) 믹서, 블렌더 (blender), 리본 (ribbon) 블렌더, 더블 콘 (double cone) 블렌더, 유성 (planetary) 믹서, 정적 믹서 (static mixer), 및 초음파를 포함한 본 기술분야에서 공지된 임의의 기술이라도 사용함으로써 수행될 수 있다.

[0320] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 예를 들어, 본 발명에 기술된 바와 같은 액체-충진 조성물을 사용하여, 본 발명에 기술된 방법에 따라 제조된 액체-충진 캅셀제가 제공된다.

[0321] **캅셀의 충진**

[0322] 본 발명에 기술된 바와 같은 캅셀제를 수득하기 위한 충진 조성물에 의한 캅셀의 충진 및 조성물의 캅셀화는 본 기술분야에서 공지된 임의의 방법에 따라서 수행될 수 있다.

[0323] 경질 외피 캅셀의 다양한 설계는 본 기술분야에서 공지되어 있으며, 본 발명의 구체예들에서 사용될 수 있다. 임의의 제시된 설계의 캅셀을 충진시키는 기술은 해당 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지될 것이다.

[0324] 이하에는 캅셀제를 수득하기 위한 예시적인 방법을 기술한다. 공 캅셀은 일반적으로, "이전잠긴 (prelocked)" 조건으로 충진 기계에 공급되며, 여기에서 캅셀 바디 (body)는 여기에 느슨하게 부착된 캡 (cap)을 갖는다. 일반적으로, 캡이 바디에 느슨하게 부착되도록 할 수 있는 일련의 링 (rings) 또는 돌출부가 캡 또는 바디의 접합면 (mating surfaces)에 제공되어, 캡과 바디가 저장 중에는 함께 결합하지만, 캅셀의 충진 전에 캡이 제거되도록 할 수 있다. 일단 캅셀이 충진되면, 캡을 다시 놓고, 이전잠긴 위치를 넘어서 완전히 잠긴 위치로 밀어 넣는다. 대안적으로, 다른 타입의 캅셀 충진 기계는 캅셀 바디 및 캡의 별도의 공급을 수용하도록 설계된다.

[0325] 캅셀은 충진 후에 고속으로 밀폐되며, 비록 대부분은 그들의 캡 또는 바디 설계에 몇 가지 형태의 통풍구 (air vent)을 갖지만, 이것은 정상적인 충진 속도에서 캅셀 내의 공기 또는 다른 가스의 트래핑을 제거함으로써 압력이 외부와 평형을 유지할 때까지 충진된 캅셀을 가압된 상태 (예를 들어, 1 바아 (bar)까지)로 있게 하는데 완전히 효과적일 수 없을 수도 있다.

[0326] 캅셀을 밀폐시키는 중에, 캡을 바디 상에 끼우고, 바디를 이것이 캡 상에서 잠길 때까지 밀어 올린다. 캡은 꼭

끼워 맞추고, 통상적으로 대략 바디의 길이의 절반이며, 따라서 이것은 잠그기 전에 캅셀 바디의 상당한 거리를 아래쪽으로 이동한다. 이것은 캅셀을 트래핑 및 가압하는데 피스톤의 효과를 갖는다. 과잉의 가스는 통상적으로 캡과 바디 사이의 갭을 통해서 배출되고, 과잉 압력의 배출을 용이하게 하기 위해서 통풍구가 이 부분에 제공될 수 있다. 대안적으로, 캅셀은 통풍구 대신에 특별한 밀착 잠김 기전 (tight locking mechanism)을 이용할 수도 있다 (예를 들어, 캡수겔 리캅스 (Capsugel Licaps®) 캅셀에서와 같이).

[0327] 일부의 구체예에서, 캅셀은 캡과 바디 사이의 접합부 주위에 폴리머 용액의 밴드를 적용함으로써 밴드를 두른다. 폴리머 용액은 임의로, 그를 위한 용매 중의 캅셀 캡 및/또는 바디와 동일한 폴리머의 용액이다. 밴딩 (banding)은 예를 들어, 캅셀의 캡과 바디 사이의 이동 (이것은 캅셀을 파괴시킬 수도 있음)을 방지하는, 코팅을 위한 평활한 캅셀 표면을 제공하는데 특히 적합하다.

[0328] 캅셀이 투여하기 전에 고체 상태로 되는 용융 액체로 충진되는 경우에, 충진은 임의로, 캅셀 내의 고체 상태가 예정된 형상 (예를 들어, 플러그 (plug) 형상)이 되도록 하는 조건 하에서 수행된다. 예정된 형상은 그 안에 함유된 약제학적 활성 작용제에 대한 방출 프로파일의 예측 가능성을 증진시킬 수 있다.

[0329] **포장 및 키트**

[0330] 임의로, 캅셀제는 포장 재료로 포장되고, 질병 또는 장애, 예를 들어, 염증성 질환 및 장애의 치료에서 사용하기 위해 포장 재료 내에 또는 포장 재료 상에 용도에 대해서 확인된다.

[0331] 본 발명에 따르는 캅셀제는 필요한 경우에, 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219)을 함유하는 하나 이상의 캅셀제를 함유할 수 있는, FDA (the U.S. Food and Drug Administration) 승인된 키트와 같은 팩 (pack) 또는 디스펜서 (dispenser) 장치 내에 제공될 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 예를 들어, 블리스터 팩 (blister pack)과 같은 (단, 이것으로 제한되지는 않음) 금속 또는 플라스틱 포일로 이루어질 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 설명서를 동반할 수 있다. 팩은 또한, 약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부기관에 의해서 규정된 형태로 용기와 연관된 통지서 (notice)를 동반할 수 있으며, 이 통지서는 인간에게 투여하기 위한 조성물의 형태의 기관에 의한 승인을 나타낸다. 이러한 통지서는 예를 들어, 처방 약물에 대한 미국 FDA에 의해서 승인된 라벨링 (labeling), 또는 승인된 제품 인서트 (insert)의 형태일 수 있다. 캅셀제는 또한 제조하여, 적절한 용기 내에 배치하고, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 염증성 질환 및 장애의 치료에 대해서 라벨링될 수 있다.

[0332] **치료의 방법**

[0333] 일부의 구체예에 따르면, 본 발명에 기술된 약제학적 조성물, 충진 조성물 및 캅셀제는 염증성 질환 및 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0334] 본 발명은 추가로, 필요한 대상체에게 본 발명의 약제학적 조성물, 즉 본 발명에 기술된 바와 같은 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-221, 또는 VB-219), 열연화성 담체, 및 임의로 항부착제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 염증성 질환 및 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0335] 본 발명은 추가로, 필요한 대상체에게 본 발명에 기술된 바와 같은 산화된 인지질 (예를 들어, VB-201, VB-208, VB-219, 또는 VB-221)을 포함하는 캅셀제를 투여 (예를 들어, 경구적으로)하는 것을 포함하여 염증성 질환 및 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0336] 임의의 구체예에 따르면, 염증성 질환 및 장애는 내인성 산화 지질과 연관된 염증성 질환 및 장애이다.

[0337] 본 명세서에서 사용된 것으로서, 문구 "내인성 산화 지질"은 염증성 및 다른 세포- 또는 체액-매개된 과정의 결과로 생체 내에 존재하거나 형성되는 하나 이상의 산화 지질을 나타낸다. 산화된 저밀도 지단백질 (산화된-LDL)은 염증성 질환 및 장애와 연관된 내인성 산화 지질의 예이다.

[0338] 본 발명의 예시적 구체예에 따르는 염증성 질환 및 장애에는 건선 (예를 들어, 플라크 (plaque) 건선), 류마티스 관절염, 및 아테롬성 동맥경화증, 및 혈관 염증, 즉 동맥의 염증 (예를 들어, 경동맥의 염증 및/또는 대동맥의 염증)과 같은 관련된 상태가 포함된다.

[0339] 본 발명의 예시적 구체예에 따르는 염증성 질환 및 장애의 추가의 예로는 다발성 경화증 및 염증성 장질환 (예

를 들어, 만성 염증성 장질환)이 포함된다.

[0340] 본 발명의 구체예에 따르는 대표적인 염증성 질환 및 장애에는 예를 들어, 본 명세서의 이하에서 상세히 명시된 바와 같이 특발성 염증성 질환 또는 장애, 만성 염증성 질환 또는 장애, 급성 염증성 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 전염성 질환 또는 장애, 염증성 악성 질환 또는 장애, 염증성 이식-관련된 질환 또는 장애, 염증성 퇴행성 질환 또는 장애, 과민증과 연관된 질환 또는 장애, 염증성 심혈관 질환 또는 장애, 염증성 뇌혈관 질환 또는 장애, 말초혈관 질환 또는 장애, 염증성 선 질환 또는 장애, 염증성 위장 질환 또는 장애, 염증성 피부 질환 또는 장애, 염증성 간 질환 또는 장애, 염증성 신경 질환 또는 장애, 염증성 근육-골격 질환 또는 장애, 염증성 신장 질환 또는 장애, 염증성 생식 질환 또는 장애, 염증성 전신 질환 또는 장애, 염증성 결합 조직 질환 또는 장애, 염증성 종양, 괴사, 염증성 이식-관련 질환 또는 장애, 염증성 노화 과정, 면역결핍 질환 또는 장애, 증식성 질환 및 장애 및 염증성 폐 질환 또는 장애가 포함된다.

[0341] 과민증의 비-제한적 예에는 타입 I 과민증, 타입 II 과민증, 타입 III 과민증, 타입 IV 과민증, 즉시형 과민증, 항체 매개된 과민증, 면역 복합체 매개된 과민증, T 림프구 매개된 과민증, 지연형 과민증, 헬퍼 T 림프구 매개된 과민증, 세포독성 T 림프구 매개된 과민증, TH1 림프구 매개된 과민증, 및 TH2 림프구 매개된 과민증이 포함된다.

[0342] 염증성 심혈관 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 폐쇄성 질환 또는 장애, 아테롬성 동맥경화증, 심장 판막 질환, 협착증, 재발협착증, 스텐트-내-협착증 (in-stent-stenosis), 심근 경색, 관상 동맥 질환, 급성 관동맥 증후군, 울혈성 심부전, 협심증, 심근 허혈, 혈전증, 베게너 (Wegener's) 육아종증, 타카야수 (Takayasu's) 동맥염, 카와사키 (Kawasaki) 증후군, 항-인자 VIII 자가면역 질환 또는 장애, 괴사성 소형 혈관 혈관염, 현미경적 다발성 맥관염, 처그와 스트라우스 (Churg and Strauss) 증후군, 파우시 (pauci)-면역 병소 괴사성 사구체신염, 반월형 사구체신염, 항인지질 증후군, 항체 유도된 심부전, 혈소판감소성 자반병, 자가면역 용혈성 빈혈, 심장 자가면역성, 샤가스 (Chagas') 질환 또는 장애, 및 항-헬퍼 T 림프구 자가면역성이 포함된다.

[0343] 협착증은 통상적으로 아테롬성 플라크 및 증진된 혈소판 활성에 의해서 야기되며, 가장 중요하게는 관상 맥관 구조에 영향을 미치는 맥관 구조의 폐쇄성 질환이다.

[0344] 재발협착증은 종종 협착성 맥관 구조에서의 폐쇄의 감소에 따르는 진행성 재-폐쇄이다. 맥관 구조의 개방성 (patency)이 스텐트의 기계적 지지를 필요로 하는 경우에, 처리된 혈관을 재-폐쇄시키는 스텐트-내-협착증이 일어날 수 있다.

[0345] 뇌혈관 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 뇌졸중, 뇌혈관 염증, 뇌출혈 및 척추 동맥 부전증이 포함된다.

[0346] 말초 혈관 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 괴저, 당뇨병성 혈관병증, 허혈성 장질환, 혈전증, 당뇨병성 망막증 및 당뇨병성 신장병증이 포함된다.

[0347] 자가면역 질환 또는 장애의 비-제한적 예는 자가항원 등에 대한 자가항체 또는 세포-매개된 면역성과 같은 면역 반응에 의해서 야기된 모든 질환을 포함한다. 대표적인 예는 만성 류마티스 관절염, 연소기 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 경피증, 혼합 결합 조직 질환, 결절성 다발성 동맥염, 다발성근염/피부근염, 쇼그렌 (Sjogren) 증후군, 베체트 (Bechet) 병, 다발성 경화증, 자가면역 당뇨병, 하시모토 (Hashimoto) 병, 건선, 일차 점액수종, 악성 빈혈, 중증 근무력증, 만성 활성 간염, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 포도막염, 맥관염 및 헤파린 유도된 혈소판감소증이다.

[0348] 염증성 선 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 췌장 질환 또는 장애, 타입 I 당뇨병, 갑상선 질환 또는 장애, 그레이브스 (Graves') 병, 갑상선염, 자발적 자가면역 갑상선염, 하시모토 (Hashimoto) 갑상선염, 특발성 점액수종, 난소 자가면역성, 자가면역 항-정자 불임증, 자가면역 전립선염 및 타입 I 자가면역 다선성 증후군이 포함된다.

[0349] 염증성 위장 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 대장염, 회장염, 크론 (Crohn) 병, 만성 염증성 장 질환, 염증성 장 증후군, 염증성 장 질환, 소아 지방변증, 궤양성 대장염, 궤양, 피부 궤양, 욕창, 위궤양, 소화성 궤양, 구강 궤양, 비인두 궤양, 식도 궤양, 십이지장 궤양 및 위장 궤양이 포함된다.

[0350] 염증성 피부 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 여드름, 자가면역 수포성 피부 질환, 심상성 천포창, 수포성 류천포창, 낙엽성 천포창, 접촉 피부염 및 약 물 발진이 포함된다.

[0351] 염증성 간 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 자가면역 간염, 간경변증, 및 담즙성 간경변증이 포함된다.

[0352] 염증성 신경 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 다발성 경화증, 알츠하이머 (Alzheimer) 병, 파킨슨 (Parkinson) 병, 중증 근무력증, 운동 신경병증, 길리앙-바레 (Guillain-Barre) 증후군, 자가면역 신경병증, 램버트-이튼 (Lambert-Eaton) 근무력 증후군, 부종양성 신경 질환 또는 장애, 부종양성 소뇌 위축증, 비-부종양성 강직 인간 증후군, 진행성 소뇌 위축증, 라스무센 (Rasmussen) 뇌염, 근위축성 측삭 경화증, 사이데함 무도병 (Sydeham chorea), 질레 드라 뚜렛 (Gilles de la Tourette) 증후군, 자가면역 다발성 내분비병증, 면역불량 신경병증, 후천적 신경근 긴장증, 다발성 관절구측증 (arthrogryposis multiplex), 헌팅톤 (Huntington) 병, AIDS 연관 치매, 근위축성 측삭 경화증 (AML), 다발성 경화증, 뇌졸중, 염증성 망막 질환 또는 장애, 염증성 안 질환 또는 장애, 시신경염, 해면양 뇌증, 편두통, 두통, 군발성 두통, 및 강직-인간 증후군이 포함된다.

[0353] 염증성 결합 조직 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 자가면역 근염, 일차 쇼그렌 (Sjogren) 증후군, 평활근 자가면역 질환 또는 장애, 근염, 건염, 인대 염증, 연골염, 관절 염증, 활액 염증, 손목 관절 (carpal tunnel) 증후군, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 강직성 척추염, 골격 염증, 자가면역 귀 질환 또는 장애, 및 내이의 자가면역 질환 또는 장애가 포함된다.

[0354] 염증성 신 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 자가면역 간질성 신염 및/또는 신장암이 포함된다.

[0355] 염증성 생식 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 반복성 유산, 난소 낭종, 또는 월경 관련된 질환 또는 장애가 포함된다.

[0356] 염증성 전신 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 전신 홍반성 루푸스, 전신 경화증, 폐혈성 쇼크, 독성 쇼크 증후군, 및 악액질이 포함된다.

[0357] 전염성 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 만성 전염성 질환 또는 장애, 아급성 전염성 질환 또는 장애, 급성 전염성 질환 또는 장애, 바이러스 질환 또는 장애, 박테리아 질환 또는 장애, 원생동물 질환 또는 장애, 기생충 질환 또는 장애, 진균 질환 또는 장애, 마이코플라즈마 질환 또는 장애, 괴저, 패혈증, 프리온 질환 또는 장애, 인플루엔자, 결핵, 말라리아, 후천성 면역결핍 증후군, 및 중증 급성 호흡기 증후군이 포함된다.

[0358] 염증성 이식-관련된 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 이식 거부반응, 만성 이식 거부반응, 아급성 이식 거부반응, 급성 이식 거부반응, 초급성 이식 거부반응, 및 이식편대 숙주 질환 또는 장애가 포함된다. 예시적인 이식에는 보철 이식, 유방 이식, 실리콘 이식, 치아 이식, 음경 이식, 심장 이식, 인공 관절, 골절 수복 장치, 골치환 이식, 약물 송달 이식, 카테터, 심박조율기 (pacemaker), 인공 심장, 인공 심장 판막, 약물 방출 이식, 전극, 및 호흡기 관이 포함된다.

[0359] 염증성 종양의 비-제한적 예로는 악성 종양, 양성 종양, 고형 종양, 전이성 종양 및 비-고형 종양이 포함된다.

[0360] 염증성 폐 질환 또는 장애의 비-제한적 예로는 천식, 알레르기성 천식, 폐기종, 만성 폐쇄성 폐 질환 또는 장애, 유육종증 및 기관지염이 포함된다.

[0361] 증식성 질환 또는 장애의 예는 암이다.

[0362] 상기 구체예 중의 임의의 예에 따르는 일부의 예에서, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 본 발명의 캅셀제는 본 발명에 기술된 바와 같은 산화된 인지질이 아닌 또 다른 활성 약제학적 작용제와 수반하여 대상체에게 투여된다 (공동-요법). 예를 들어, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 캅셀제는 대상체에게 스타틴과 수반하여 투여된다 (즉, 대상체는 산화된 인지질을 대상체에게 투여하는 시기에 스타틴 요법을 받는다). 한가지 구체예에서, 스타틴은 별개의 투약형으로 투여된다. 산화된 인지질은 스타틴과 동일한 시기에, 또는 상이한 시기에 투여될 수 있다.

[0363] **다른 정의들**

[0364] 본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "약" (about)은 ±10%를 나타낸다.

[0365] 용어 "포함하다" (comprise), "포함하는", "포함하다" (includes), "포함하는", "갖는" (having) 및 이들의 컨쥬게이트 (conjugates)는 "~를 포함하나 이들로 제한되지는 않는다"를 의미한다.

[0366] 용어 "로 구성되는"은 "~를 포함하며, 이들로 제한된다"를 의미한다.

[0367] 단어 "예시적"은 본 명세서에서 "예, 사례 또는 실례로서 작용하는"을 의미하는 것으로 사용된다. "예시적"인 것으로 기술된 임의의 구체예라도 반드시 다른 구체예보다 바람직하거나 유리한 것으로 이해되지는 않아야 하고

/하거나, 다른 구체예로부터의 특징을 제외시키는 것은 아니다.

[0368] 단어 "임의로"는 본 명세서에서 "일부의 구체예에서는 제공되지만, 다른 구체예에서는 제공되지 않는" 것을 의미한다. 본 발명의 임의의 특별한 구체예는 이러한 특징들이 상충하지 않는 한, 다수의 "임의의" 특징을 포함할 수 있다.

[0369] 본 명세서에서 사용된 것으로서, 단수 형태 "한"("a", "an") 및 "상기"("the")는 문맥이 명백하게 다른 식으로 명시하지 않는 한, 복수 형태를 포함한다. 예를 들어, 용어 "화합물" 또는 "적어도 하나의 화합물"은 그의 혼합물을 포함한 다수의 화합물들을 포함할 수 있다.

[0370] 본 출원 전체에 걸쳐 본 발명의 다양한 구체예는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식으로의 기재는 단순히 편리함 및 간결함을 위한 것으로 이해되어야 하며, 본 발명의 범주에 대한 융통성이 없는 제한으로 이해되어서는 안 된다. 따라서, 범위의 기재는 가능한 하위 범위 (subrange) 뿐만 아니라 그 범위 이내의 개별적인 수치 모두를 구체적으로 기술한 것으로 생각되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 기재는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위 범위 뿐만 아니라 그 범위 이내의 개별적인 수치, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6을 구체적으로 기술한 것으로 고려되어야 한다. 이것은 범위의 폭과는 무관하게 적용된다.

[0371] 본 명세서에 수치적 범위를 나타내는 경우에는 언제나, 이것은 지시된 범위 내에서 임의의 인용된 수치 (분수 또는 정수)라도 포함하는 것을 의미한다. 문구 첫 번째 나타낸 숫자와 두 번째 나타낸 숫자 "사이의 범위에 이르는 (ranging)/범위 (ranges)" 및 첫 번째 나타낸 숫자로"부터" 두 번째 나타낸 숫자 "까지"의 "범위에 이르는/범위"는 본 명세서에서 상호 교환하여 사용되며, 첫 번째 및 두 번째 나타낸 숫자 및 그들 사이의 모든 분수 및 정수를 포함하는 것을 의미한다.

[0372] 본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "방법"은 화학, 약물학, 생물학, 생화학 및 의학적 분야의 전문가에게 공지되거나, 그들에 의해서 공지된 방식, 수단, 기술 및 절차로부터 쉽게 개발된 이들 방식, 수단, 기술 및 절차를 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않음), 소정의 임무를 수행하기 위한 방식, 수단, 기술 및 절차를 나타낸다.

[0373] 본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "치료하는 (treating)"은 상태를 폐지, 실질적으로 억제, 둔화 또는 반전시키거나, 상태의 임상적 또는 심미적 증상을 실질적으로 개선시키거나, 또는 상태의 임상적 또는 심미적 증상의 출현을 실질적으로 방지하는 것을 포함한다.

[0374] 본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "알킬"은 다른 식으로 언급되지 않는 한, 지정된 탄소 원자의 수 (예를 들어, C_1-C_{10}은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 의미한다)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 래디칼을 의미한다.

본 출원과 관련하여, 예를 들어, 화학식 (I), (II) 및 (III)에서의 변수 R^1에 관해서, 알킬기는 전형적으로 1 내지 30 개의 탄소 원자, 예를 들어, 10 내지 30 개의 탄소 원자, 12 내지 30 개의 탄소 원자, 또는 14 내지 30 개의 탄소 원자를 갖는 가질 것이다. 다른 예시적인 알킬기는 14 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 알킬기는 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실, 아이코사닐, 시스-9-헥사데세닐, 및 (2-옥틸)도데실을 포함한다. 다른 예에서, 예를 들어, 화학식 (I), (II) 및 (III)에서의 변수 R^3에 관해서, 알킬기는 1 내지 10 개의 탄소 원자, 1 내지 8 개의 탄소 원자, 1 내지 6 개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알킬"기이다. "저급 알킬" 래디칼의 예로는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, *tert*-부틸, 이소-부틸, *sec*-부틸 뿐만 아니라 예를 들어, *n*-펜틸, *n*-헥실, *n*-헵틸 및 *n*-옥틸의 동족체 및 이성체를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 용어 "알킬"은 2가 및 다가 래디칼을 포함한다. 예를 들어, 용어 "알킬"은 적절한 경우에는 언제나, 예를 들어, 화학식이 알킬기가 2가임을 나타내는 경우에는 "알킬렌"을 포함한다. 용어 "알킬"은 본 발명에서 정의된 바와 같은 "알케닐" 및 "알키닐"을 포함한다.

[0375] 용어 "알킬렌"은 알킬이 본 발명에서 정의된 것인 2가 (디래디칼) 알킬기를 의미한다. 전형적으로, "알킬렌"기는 1 내지 30 개의 탄소 원자를 가질 것이다. 탄소 원자의 수에 대한 다른 예시적인 범위는 "알킬"에 대해서 기술된 것이다. "알킬렌"은 부틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)으로 예시되지만, 이것으로 제한되지 않는다.

[0376] 용어 "알케닐"은 2 내지 30 개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 래디칼을 나타낸다. 탄소 원자의 수에 대한 다른 예시적인 범위는 "알킬"에 대해 기술된 것이다. 전형적인 "알케닐"기는 12 내지 30 개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 갖는다. 한가지 구체예에서, "알케닐"기는 14 내지 30 개의 탄소 원자 또는 14 내지 20 개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 갖는다. 예시적인

"알케닐"기는 시스-9-헥사데세닐이다. 2 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 6, 또는 2 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 예시적인 "저급 알케닐"기는 비닐, 2-프로페닐, 1-부트-3-에닐, 크로틸, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 2-이소펜테닐, 1-펜트-3-에닐, 1-헥스-5-에닐 등을 포함한다.

[0377] 용어 "알키닐"은 2 내지 30 개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄, 불포화 또는 다중 불포화된 탄화수소 래디칼을 나타낸다. 탄소 원자의 수에 대한 다른 예시적인 범위는 "알킬"에 대해서 기술된 것이다. 본 출원과 관련하여, "알키닐"기는 전형적으로 12 내지 30 개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는다. 본 발명의 일부의 예에서, "알키닐" 기는 12 내지 20 개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는다. "알키닐"기는 추가로 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다. 다른 "알키닐"기는 프로프-1-이닐, 프로프-2-이닐 (즉, 프로파길), 에티닐 및 3-부티닐을 포함하는, 2 내지 10 개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 6 개의 탄소 원자)를 갖는 "저급 알키닐" 그룹이다.

[0378] 명확성을 위해서 별개의 구체예들과 관련하여 기술된 본 발명의 특정한 특징들은 또한, 단일 구체예에서 조합하여 제공될 수도 있는 것으로 인식된다. 역으로, 간결성을 위해서 단일 구체예와 관련하여 기술된 본 발명의 다양한 특징들은 또한 별도로, 또는 임의의 적합한 하위 조합으로, 또는 본 발명의 임의의 다른 기술된 구체예에서 적합한 것으로 제공될 수도 있다. 다양한 구체예와 관련하여 기술된 특정한 특징들은 구체예가 이들 요소가 없이는 이용할 수 없지 않는 한, 이들 구체예의 필수적인 특징으로 생각되지 않는다. 상기에서 묘사되고, 이하의 특허청구범위 항목에서 청구된 바와 같은 본 발명의 다양한 구체예 및 관점은 이하의 실시예에서 실험적 뒷받침을 찾는다.

[0379] **실시예**

[0380] 이제는 상기의 설명과 함께 비-제한적 방식으로 본 발명의 일부의 구체예를 예시하는 이하의 실시예에 대한 언급이 이루어진다.

[0381] **재료 및 방법**

[0382] ***재료:***

[0383] 아크릴-EZE (Acryl-EZE®)는 Colorcon으로부터 수득하였으며;

[0384] 젤라틴은 DG Stoess로부터 수득하였고;

[0385] 라우로글리콜 FCC는 Gattefosse로부터 수득하였으며;

[0386] 마그네슘 스테아레이트는 Procter & Gamble로부터 수득하였고;

[0387] 오파드리 (Opadry®) AMB는 Colorcon으로부터 수득하였으며;

[0388] PEG6000은 BASF로부터 수득하였고;

[0389] 폴록사머 188 (루트롤 (Lutrol®) F 68)은 BASF로부터 수득하였고;

[0390] 사이즈 0 젤라틴 캅셀은 Qualicaps 및 Capsugel로부터 수득하였으며;

[0391] 탈크 (Ph Eur)는 Fluka로부터 수득하였고;

[0392] 토코페롤 폴리에틸렌글리콜 석시네이트 (TPGS)는 Eastman Chemical Co.로부터 수득하였으며;

[0393] 트윈 80은 Riedel-de-Haen으로부터 수득하였고;

[0394] VB-201은 Cordenpharma (이전의 Genzyme)로부터 수득하였다.

[0395] **중량측정 증기 수착**

[0396] 수착은 이가솝 수분 수착 분석기 (IGAsorp Moisture Sorption Analyser; Hiden Analytical)를 사용하여 분석하였다. VB-201의 샘플을 조심스럽게 기구의 초미량 천칭 (ultra-microbalance) 상에 배치하고, 평형에 도달할 때까지 건조 질소 (<0.1% 상대 습도)의 스트림 (250 표준 ㎤/분) 하에서 건조시켰다. 그 후, 샘플을 하기 수분 상

대 습도 프로파일인 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 및 90% 상대 습도에 노출시켜 평형이 각각의 단계에서 달성되도록 하였다 (99.5% 단계 완료). 연구는 3일의 기간 동안 계속되었다. 수착 등온선 (sorption isotherm)은 각 단계에서 평형 질량값 (equilibrium mass values)으로부터 계산하였다.

[0397] **등온 열량측정**

[0398] 88 mg VB-201, 262 mg 라우로글리콜 FCC, 및 262 mg 라우로글리콜 FCC와 조합된 88 mg VB-201의 샘플을 신선하게 제조하고, 즉시 열량측정계 (calorimeter; TAM, Thermometric AB, Sweden) 내에 부하시킨 다음에, 유니트는 30분의 기간 동안 25℃에서 평형화하도록 허용하였다. 데이터를 전용 소프트웨어 패키지인 디지탐 (Digitam) 4.1을 사용하여 24 시간의 기간 동안 매 15 초마다 수집하였다. 350 mg의 물을 함유하는 샘플을 참조로 사용하였다. 데이터 분석은 그래픽 소프트웨어 패키지인 오리진 (Origin; Microcal Software Inc., USA)을 사용하여 수행하였다. 열량측정계는 전기적 치환방법을 사용하여 검정하고, 300 μW의 증폭기 범위로 주행시켰다.

[0399] **시차 주사 열량측정 (DSC):**

[0400] 대략 5 mg의 샘플을 알루미늄 DSC 팬에 배치하고, 핀-홀 뚜껑 (pin-hole lid)으로 밀폐시켰다. 샘플을 10℃로 유지시킨 파이리스 (Pyris) 1 시차 주사 열량측정계 (Perkin Elmer) 내에 부하시킨 다음에 -20℃로 냉각시켰다. 평형화시킨 후에, 샘플을 10℃/분의 속도로 -20℃로부터 100℃로 가열하고, 1 분 동안 100℃에서 유지시키고, 20℃/분의 속도로 100℃로부터 -20℃로 냉각시켰다. 온도 사이클 중에, 샘플을 20 ㎖/분의 유속으로 질소에 의해서 퍼지하여 산화를 방지하였다.

[0401] 분석하기 전에, 열량측정계를 인듐 참조 표준을 사용하여 온도-검정하고, 열류-검정하였다.

[0402] **열중량측정 (Thermogravimetric) 분석 (TGA):**

[0403] 대략 5-10 mg의 샘플을 백금 팬에서 레이싱하고 (laced), 주위 온도로 유지시킨 TGA 1 열중량측정 분석기 내에 부하시켰다. 그 후, 샘플을 샘플의 중량을 모니터링하면서 10℃/분의 속도로 5℃로부터 300℃로 가열하였다. 질소를 사용하여 샘플을 20 ㎖/분의 유속으로 퍼지하여 가열에 의한 산화를 방지하였다.

[0404] 분석하기 전에, 기구를 알루멜 (alumel) 참조 표준을 사용하여 온도 검정하고, 100 mg 검정 중량을 사용하여 중량 검정하였다.

[0405] **분말-포켓 동력학 (Powder-pocket dynamic) 기계적 분석:**

[0406] 동력학 기계적 분석 (Dynamic mechanical analysis; DMA)은 온도의 함수로서 샘플의 기계적 특성을 측정한다. 고체 샘플을 샘플 내에서 진동 스트레인 (oscillating strain)을 야기하는 진동 응력에 적용한다. 적용된 힘 및 생성된 변위의 진폭 및 상 (phase)을 기록한다.

[0407] 대부분의 물질들은 진동 스트레인이 위상차 (phase difference) δ에 의해서 적용된 진동 응력보다 뒤처지도록 점탄성적으로 행동한다. 따라서, 계수 (modulus) (변형 또는 스트레인에 대한 힘 또는 응력의 비)는 탄성 반응에 해당하며, 저장 계수로서 정의되는 동위상 성분 (in-phase component) 뿐만 아니라 손실 계수로서 정의되는 이상 (out-of-phase) 점성 성분을 갖는다. 저장 계수에 대한 손실 계수의 비는 각각의 사이클에 관한 저장된 기계적 에너지에 대한 소멸된 기계적 에너지 (주로 열로서)의 비에 비례하는 댐핑 매개변수 tanδ와 동등하다.

[0408] 분말-포켓 DMA는 분말을 스틸의 얇은 플레이트 사이에 유지시킴으로써 분말의 분석을 가능하게 한다. 실험은 퍼킨 엘머 (Perkin Elmer) DMA 8000 장치를 사용하여 수행하였다. 대략 50 mg의 샘플 분말을 금속 포켓 내에 부하시키고, 이것을 밀폐시켜 포켓 내에 매립된 대략 0.4 ㎜의 분말의 얇은 샌드위치를 형성시켰다. 그 후, 포켓을 하나의 말단을 세로로 하여 강성 프레임 내에, 다른 말단은 이동 구동축 (moving driveshaft)에 부착시켜 기구 내에 직접 클램핑하였다. 소프트웨어에서 힘 데이터를 결정하기 위해서 사용된 실험적 기하학은 단일 빈도 변형 모드를 사용하는 단일 캔틸레버 벤딩 (single cantilever bending)에서 직사각형 횡단면이었다. 포켓을 포켓의 두 개의 플레이트 사이의 분말의 수평 전단을 강요하는, 평면을 들락거리는 벤딩 진동 운동 (bending oscillatory motion)에 적용하였다.

[0409] 샘플을 2℃/분의 속도로 -20℃로부터 50℃로 가열하였다. 최적화된 실험 조건을 사용하였으며, 즉 1 Hz, 10 Hz 및 30 Hz의 주파수 하에서의 동적 변위를 사용하였다. 그 후, 계수는 측정된 동력학 변위 진폭으로부터 계산하였다.

[0410] 기구는 인듐의 융점 (156.6℃)을 사용하여 온도에 대해서, 및 제조자의 지시에 따라 수동축 상에 대략 100 그램의 기지 중량을 배치함으로써 힘에 대해 검정하였다.

[0411] *개관:*

[0412] VB-201은 공개된 절차 (참조: 예를 들어, 미국 특허출원 제 11/650,973 호)에 의해서 합성적으로 제조되고, 감압 하에서의 증발에 의해 용매로부터 건조되고, 오븐 건조되었다. 이것은 실온 18-22℃에서 쉽게 부서지며 분말화하는 왁스상 고체 물질로 수득된다. VB-201은 매우 흡습성인 것으로 더 특정화되었다. API (활성 약제학적 성분)의 이들 물리화학적 특성은 통상적인 고체 경구 투약형 (예를 들어, 정제 또는 분말 블렌드 캅셀제)이 개발될 수 없었음을 시사한다. 따라서, 가용화된 약물 (액체로서 머문다)의 액체-충진 캅셀제 또는 냉각시키면 고체가 되는 용융 담체의 액체-충진 캅셀제를 개발하기 위한 연구가 이루어졌다.

[0413] 이하의 실시예들은 VB-201의 적합한 경구 투약형을 개발하기 위한 경로를 기술한다.

[0414] **실시예 1**

[0415] **라우로글리콜 FCC 담체를 사용하는 젤라틴 캅셀 내의 VB-201의 캅셀화**

[0416] 라우로글리콜 FCC (프로필렌 글리콜 라우레이트) 내에서의 VB-201의 용해도를 시험하였으며, 적어도 255 ㎎/g인 것으로 확인되었다. VB-201은 또한, 66일의 기간에 걸쳐 라우로글리콜 FCC 내에서 안정한 것으로 확인되었다 (데이터는 제시되지 않음). 이들 결과를 기초로 하여, 라우로글리콜 FCC는 VB-201에 대해 적합한 액체 담체인 것으로 생각되었다.

[0417] 젤라틴 캅셀 내에서 VB-201의 안정성을 시험하기 위해서, 사이즈 0 캅셀을 라우로글리콜 FCC 내의 255 ㎎/그램 VB-201로 충진시킨 다음에 밀폐시켰다. 캅셀제를 이하의 저장 조건 하에서 저장하였다; a) 4℃에서 주위 상대 습도; b) 실온에서 65% 상대 습도; 및 c) 40℃에서 75% 상대 습도.

[0418] 표 1에 나타낸 바와 같이, 캅셀제 내의 VB-201 함량은 캅셀의 부재 하에서 라우로글리콜 FCC 내의 VB-201에 대해 수득된 결과와는 대조적으로 감소하였다.

[0419] VB-201이 분석에 대해서 불응성이 되도록 야기하는 방식으로 VB-201이 젤라틴과 상호 작용하는지 여부를 결정하기 위해서, VB-201을 젤라틴 캅셀제로부터 추출하여 젤라틴과 상호 작용한 모든 VB-201을 회수하였다. 캅셀은 24일 또는 59일 후에 저장으로부터 제거하였다.

[0420] 이하의 표 1에 나타낸 바와 같이, VB-201을 캅셀의 추출에 의해서 시험한 경우에, VB-201의 상당한 손실은 주위 상대 습도 하에 4℃에서, 또는 65% 상대 습도 하에 실온에서 59일을 저장한 후에 조차도 관찰되지 않았다. 75% 상대 습도 하에 40℃에서 저장된 캅셀제 의 VB-201 함량은 대략 20%까지 감소하였다.

[0421] **표 1:**

[0422] **밀폐되지 않은 캅셀제를 샘플링함으로써, 및 VB-201을 캅셀로부터 추출함으로써 결정된 것으로서 젤라틴 캅셀 내에서의 VB-201의 안정성**

		상이한 저장시간 후의 VB-201의 회수율 (%)			
초기 회수율 (저장 없음)	저장 조건	밀폐되지 않은 캅셀제 샘플링		캅셀의 추출	
		10일	16일	24일	59일
96.74 %	4℃, 주위 상대 습도	87.7	84.7	96.7	96.8
	실온, 65% 상대 습도	87.0	91.8	90.9	99.1
	40℃, 75% 상대 습도	56.3	62.6	92.1	79.6

[0423]

[0424] 상기 결과는 VB-201이 저장 중에 젤라틴 캅셀과 상호 작용하지만, VB-201은 캅셀을 파괴하면 회수된다는 것을 시사한다. 따라서, VB-201은 캅셀제가 장에서 파괴되면 흡수에 이용될 수 있을 것이다.

[0425] 그 후, VB-201을 대규모로 캅셀화하였다. VB-201을 대략 40℃의 온도에서 라우로글리콜 FCC에 용해시켰다. 그 후, 용액을 보쉬 (Bosch) 1500L 충진기를 사용하여 유사하게 약간 상승된 온도에서 젤라틴 캅셀 내에 캅셀화시켰다. 그 후, 캅셀을 쿠알리실 (Qualiseal) S100 밴딩기 상에서 젤라틴으로 밴딩하였다. 5, 20, 25 및 100 ㎎의 VB-201을 갖는 캅셀제를 제조하였다. VB-201이 없이 라우로글리콜 FCC를 함유하는 위약 캅셀제를 또한 제조하였

다.

[0426] 그 후, 캅셀제는 감압 하에서 누출 시험하고, 적절한 경우에 약제학적 장용성 코팅 제형인 아크릴-EZE로 코팅하기 위해서 마네스티 아셀라코타 (Manesty Accelacota) 코팅기 내로 옮겼다. 수분 장벽 서브-코트 (sub-coat)인 오파드리 AMB의 언더코트 (undercoat)를 적용하여 용해 시험 중에 캅셀을 연화 및 왜곡시키는, 아크릴-EZE 코트를 통한 수분 이동을 방지하였다.

[0427] 장용성 코트로 코팅하기 전에 캅셀제에서 누출이 나타났음이 알려졌다. 누출의 근원은 캅셀제 내의 모든 VB-201의 손실을 초래할 수 있는 캅셀제의 점진적 분해로 확인되었다. 분해는 코팅된 캅셀제 또는 비코팅된 위약 캅셀제 (즉, VB-201이 없음)에서는 관찰되지 않았다.

[0428] 상기의 결과는 VB-201이 액체-충진 캅셀제로 캅셀화될 수 있지만, VB-201은 비코팅된 젤라틴 캅셀의 분해를 야기함을 나타낸다.

[0429] **실시예 2**

[0430] ***VB-201의 흡습성***

[0431] VB-201이 실시예 1에 기술된 바와 같이 젤라틴 캅셀제의 분해를 야기하는 기전을 이해하기 위해서 VB-201의 물리적 특성을 검사하였다.

[0432] VB-201의 수용성은 VB-201을 0.1 M HCl의 용액 (pH 1) 중에, 또는 50 mM 포스페이트 완충액 (pH 5 및 7) 중에 현탁시킴으로써 결정하였다. 초기 핸드 믹싱 후에, 제제를 소용돌이 (vortexing) 및 배쓰 초음파 처리 (bath sonication)에 의해서 더 혼합시켜 약물의 용해를 유도하였다. 광학 현미경검사를 사용하여 미용해 물질의 존재에 대해서 검사하였다. 이 방법을 사용하여, 시험한 각각의 pH 값들에서의 VB-201의 용해도는 225 mg/g 이상인 것으로 결정되었다. 따라서, VB-201은 비교적 수용성이다.

[0433] VB-201에 의한 습도의 흡수는 재료 및 방법 항목에 기술된 바와 같이, 중량측정 증기 수착 방법에 의해서 결정되었다.

[0434] 도 1A 및 1B에 나타낸 바와 같이, VB-201을 0% 상대 습도에 노출시키는 경우에, 경미한 중량 손실이 관찰되었다.

[0435] 이 결과는 VB-201이 약간의 흡수된 물을 함유하였음을 나타냈다.

[0436] 도 1A 및 1B에 더 나타낸 바와 같이, VB-201은 상대 습도가 40%까지 점진적으로 증가함에 따라서 중량이 경미하게 (대략 3.5%만큼) 증가하였으며, 이어서 상대 습도가 40%를 넘어서, 특히 40% 내지 60% 상대 습도의 범위로 증가함에 따라서 중량의 큰 증가 (> 30%)가 이어졌다.

[0437] 이들 결과는 상전이가 40% 내지 60%의 상대 습도에서 수화된 상태의 형성, 또는 과포화된 용액의 형성에 의해 VB-201에서 일어났음을 시사한다.

[0438] 도 1B에서 더 나타낸 바와 같이, 수착 및 탈착 프로파일은 60% 내지 90% 상대 습도의 범위에서 유사하였으며, 그 반면에 0% 내지 60% 상대 습도의 범위에서의 프로파일 (이력현상 (hysteresis)) 사이에서는 상당한 차이가 있었다.

[0439] 이들 결과는, 60% 내지 90% 상대 습도에서 물은 샘플과 화학적으로 상호 작용함이 없이 단순히 구조의 벌크 내로 흡수 (물리 흡착)되는 반면에, 0% 내지 60% 상대 습도에서는 샘플로부터 더 강력하게 결합된 물 종의 수착 및 탈착을 시사한다.

[0440] 상기 결과들은 추가로, VB-201이 매우 흡습성임을 나타낸다. VB-201은 상대 습도가 40% 이하로 유지되는 한은 흡습성에 관해서 물리적으로 안정하다. 40%보다 큰 상대 습도는 VB-201의 가능한 조해 (deliquescence)에 의해서 과포화된 용액의 형성을 제공한다.

[0441] 매우 흡습성인 물질은 소수성 오일상 (예를 들어, 라우로글리콜 FCC) 내에 용해된 경우에 조차도 외부 환경으로부터 잠재적으로 물을 흡수할 수 있기 때문에, 흡습성은 특히 연질 젤라틴 캅셀이 사용된다면 제형 및/또는 캅셀의 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 젤라틴 캅셀이 안정한 상대 습도 범위는 35% 내지 65% 사이에 있으며, VB-201은 이 범위에서 매우 흡습성이다.

[0442] 거의 모든 화학적 또는 물리적 과정들은 열의 변화를 수반하기 때문에, VB-201 및 라우로글리콜 FCC (단독으로 및 조합하여)는 또한 재료 및 방법 항목에 기술된 바와 같이 등온 열량측정을 사용하여 검사하였다. 예비적 결과는 도 2, 3 및 4에 나타낸다.

[0443] 도 2에 나타낸 바와 같이, VB-201은 처음 11 시간에 걸쳐서 대략 -6 μW의 흡열성 시그날을 나타내었다. 이 결과는 VB-201의 불안정성을 나타낸다.

[0444] 도 3 및 4에 나타낸 바와 같이, 라우로글리콜 FCC (도 3), 또는 VB-201과 라우로글리콜 FCC (도 4)에 대해서는 유의적인 시그날이 관찰되지 않았다.

[0445] 이들 결과는 VB-201은 변화를 겪지만, 라우로글리콜 FCC가 이 변화를 방지하는 것을 나타낸다. 결과는 VB-201이 수분을 흡수하고, 라우로글리콜 FCC는 수분을 배제함으로써 VB-201에 의한 흡수를 제한한다는 기전과 일치한다.

[0446] 상기의 결과는 실시예 1에 기술된 VB-201과 젤라틴 사이의 상호 작용과 함께, 실시예 1에 기술된 바와 같은 젤라틴 캅셀의 VB-201-연관된 분해 및 후속 누출이 VB-201의 흡습성 특성에 기인한다는 것을 시사한다.

[0447] **실시예 3**

[0448] ***고체 담체를 사용하는 젤라틴 캅셀 내의 VB-201의 캅셀화***

[0449] VB-201을 함유하는 더 안정한 젤라틴 캅셀제를 제공하기 위해서, VB-201을 용융 부형제에 첨가함으로써 VB-201을 저융점을 갖는 고체 부형제에 혼입시켰다.

[0450] 고체 제형은 누출이 가능하지 않고, VB-201이 고정화되며, 따라서 젤라틴 외피 벽과 상호 작용하는 것을 방지하고, VB-201에 의한 물의 흡수가 제한될 것이기 때문에 유리한 것으로 예상되었다.

[0451] HPLC 분석을 용이하게 하기 위해서, 부형제는 UV 흡수가 거의 없고, 수용성이도록 선택되었다. 부형제는 추가로, FDA-승인되도록 하기 위해서 선택되었다. 상기 언급된 기준에 근거하여, PEG6000 (6000 달톤의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜) 및 TPGS (토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트)가 적합한 부형제로 선택되었으며, 임의의 부형제가 최상의 안정성을 제공하는지를 결정하기 위해서 시험하였다. TPGS의 융점은 약 40℃이며, PEG6000의 융점은 약 60℃이다.

[0452] 2상 믹스 (binary mix)는 100 ㎎ 투약형에서의 VB-201 농도에 부합하는 TPGS 및 PEG6000 중의 20% (w/w) VB-201로 제조하였다. 부형제를 오일배쓰 중에서 용융시키고, 분쇄된 VB-201을 고전단 혼합에 의해 믹스 내에 혼입시켰다. 두 가지 블렌드는 모두 시각적 검사에 의해서 균일한 믹스를 형성한 것으로 나타났다. 두 가지 부형제 (VB-201이 없음) 및 2상 믹스의 샘플은 4 주일 동안 75% 상대 습도 하에 40℃에서, 또는 5℃에서 밀폐된 호박색 유리병에 저장하였다. 또한, 대략 500 ㎎의 믹스를 사용하여 2 개의 제조자 (Shionogi 및 Capsugel) 중의 하나로부터 수득된 사이즈 0 젤라틴 캅셀을 충진시키고, 캅셀을 밴딩한 다음에 상기 언급된 조건 하에서 저장하였다.

[0453] 일주일 후에, TPGS-기본 제형으로 충진된 캅셀제는 분해 또는 변형을 나타내지 않았지만, 누출이 관찰되었고, 거의 모든 캅셀제는 부서지기 쉬었다.

[0454] 그러나, PEG6000-기본 제형으로 충진된 캅셀제는 분해 또는 변형을 나타내지 않는 것 이외에, 4 주일 후에 조차도 누출 또는 메짐성 (embrittlement)을 나타내지 않았다. 이 결과를 기초로 하여, PEG6000이 후속 시험을 위한 부형제로 선택되었다.

[0455] **실시예 4**

[0456] ***PEG6000 담체와 VB-201의 기계 캅셀화***

[0457] 25 ㎎ 또는 100 ㎎ VB-201을 함유하는 VB-201 젤라틴 캅셀제를 기계 캅셀화에 의해서 대규모 (12,000-24,000)로 제조하였다. PEG6000을 슈바이처 믹서 (Schweizer mixer) 내에서 65℃에서 용융시킨 다음에, VB-201을 질소 하의 소규모 칼날 블렌더 (bladed blender)에서 생산된 분말로서 혼입시켰다. 믹스를 패들 교반 및 전속력 고전단 혼합을 사용하여 혼합시켰다.

[0458] 믹스를 탈기시키고, 보쉬 풀스케일 충진기 (Bosch full scale filling machine)의 가열된 호퍼 (hopper)에 옮

졌으며, 여기에서 제형은 65℃의 표적 온도에서 캅셀화되었다. 그 후, 캅셀을 실시예 1에 기술된 바와 같이 밴딩하고, 아크릴-EZE 장용성 코팅으로 코팅하였다.

[0459] 5, 10 또는 25 ㎎의 VB-201을 갖는 캅셀제의 추가의 배치를 상술한 것과 유사한 절차를 사용하여 더 소규모(3,400)로 제조하였다. VB-201을 스테인레스 용기 내에서 용융 PEG6000 내에 혼입시키고, 스파툴라 (spatula)에 의해서 혼합시킨 다음에, 벤치 규모의 고전단 믹서를 사용하여 분포시켰다. 그 후, 믹스를 상술한 바와 같이 탈기 및 캅셀화시켰지만, 캅셀은 밴딩하거나 코팅하지 않았다.

[0460] 고전단 혼합시킨 후에, 믹스는 시각적 검사에 의해서 임의의 불균질성도 갖는 것으로 보이지 않았지만, 이들이 "벽지용 풀 (wallpaper paste)" 점조성을 갖는 것을 알아내었다. 또한, VB-201은 혼입시에 점착성이 되었으며, 약간의 덩어리는 이들이 고전단 헤드를 통과하기 전에 스파툴라에 의해서 분산시키는 것이 필요하였다.

[0461] VB-201 함량의 정확성 및 균일성을 시험하기 위해서 VB-201 함량을 분석하였으며, 결과는 이하의 표 2에 요약하였다.

[0462] **표 2:**

[0463] **PEG6000 담체를 사용한 캅셀제의 VB-201 함량 및 균일성**

배취 No.	생산 규모	표적 VB-201 함량	VB-201 함량 (표적의 %)	VB-201 함량의 균일성 (RSD = 상대 표준 편차)
103/029/2	24,000	25 ㎎	106.2	9/10 캅셀은 평균의 ±15% 이내 1 캅셀은 평균의 117.5%
103/029/3	12,000	100 ㎎	105.3	10/10 캅셀은 평균의 ±15% 이내
103/032/2	24,000	25 ㎎	101.7	9/10 캅셀은 평균의 ±15% 이내 10/10은 평균의 ±25% 이내
103/032/3	13,000	100 ㎎	104.6	8/10 캅셀은 평균의 ±15% 이내 1/10 캅셀은 평균의 ±25% 밖
VC2434	3,400	5 ㎎	103.47	범위: 표적의 80.33% - 119.79% RSD = 11.08% 배취 L1 값 = 29.48
VC2436	3,400	10 ㎎	102.7	범위: 표적의 92.70% - 108.79% RSD = 4.80% 배취 L1 값 = 13.04
VC2438	3,400	25 ㎎	106.67	범위: 표적의 99.00% - 146.91% RSD = 13.41% 배취 L1 값 = 39.52

[0464]

[0465] 표 2에 나타낸 바와 같이, 모든 배치에서의 평균 VB-201 함량은 표적의 100%에 가까웠다. 그러나, 일부의 배치에서 함량의 균일성은 비교적 낮았다. 캅셀제는 균일한 중량을 갖기 때문에, 비교적 낮은 균일성은 불균질성이 믹스 내에 존재하였음을 나타내었다.

[0466] 불균질성이 VB-201을 용융 PEG6000에 첨가한 경우에 형성된 점성 덩어리에 기인하여 믹스 내에 존재한 것으로 가설이 제기되었다. 따라서, VB-201의 PEG6000 내로의 혼입을 용이하게 하기 위해서 VB-201을 PEG6000에 첨가하기 전에 PEG6000과 함께 분쇄하는 벤치 규모의 실험이 수행되었다.

[0467] 1 부의 분쇄된 VB-201을 실온에서 1, 2 또는 3 부의 분쇄된 PEG6000과 조합하여 자유 유동성 분말 블렌드를 형성시켰다. 이들 블렌드는 VB-201의 용융 PEG6000 내로의 혼입의 용이성을 크게 증가시켰으며, 2:1 PEG6000:VB-201의 비가 추가의 실험을 위한 최상의 절충안으로 선택되었다.

[0468] 그 후, 캅셀의 배치 (3,400 캅셀)를 VB-201/PEG6000 블렌드를 스테인레스 용기 내에서 용융 PEG6000 내에 혼입시킴으로써 제조하고, 스파툴라에 의해서 혼합시킨 다음에, 벤치 규모 고전단 믹서를 사용하여 분포시켰다. 그 후, 믹스를 상술한 바와 같이 탈기 및 캅셀화시켰다. 캅셀들은 장용성 코팅으로 코팅되지 않았다.

[0469] VB-201의 혼입은, 혼입 시에 점성 덩어리가 형성되지 않으면서 상당히 개선되었다. 혼합시킨 후에 불균질성을 볼 수 없었으며, 믹스는 어떤 어려움도 없이 65℃에서 캅셀을 충진시키는데 사용되었다.

[0470] VB-201 함량의 정확성 및 균일성을 시험하기 위해서 VB-201 함량을 분석하였으며, 결과는 이하의 표 3 요약하였다.

[0471] **표 3:**

[0472] **PEG6000과 함께 분쇄된 VB-201로부터 제조된 캅셀제의 VB-201 함량 및 균일성**

배취 No.	표적 VB-201 함량	VB-201 함량 (표적의 %)	VB-201 함량의 균일성 (RSD = 상대 표준 편차)
VE2480	10 mg	93.75	범위: 표적의 57.49% - 102.31% RSD = 15.06% 배취 L1 값 = 38.63
VE2482	20 mg	97.93	범위: 표적의 72.55% - 112.38% RSD = 8.95% 배취 L1 값 = 18.11

[0473]

[0474] 표 3에 나타낸 바와 같이, 모든 배치 내의 평균 VB-201 함량은 표적의 100%에 가까웠지만, 함량 균일성은 불량하였다.

[0475] ***실시예 5***

[0476] ***PEG6000 담체와 VB-201의 핸드 캅셀화***

[0477] 균질성을 개선시키기 위해서, 물질을 믹스 밖으로 분리, 부착 및/또는 여과해 낼 수 있는 기계 충진의 사용이 없이 10 mg VB-201을 함유하는 캅셀제를 제조하였다.

[0478] 믹스는 실시예 4에 기술된 절차를 사용하여 1 부의 VB-201 및 2 부의 PEG6000을 함유하는 블렌드로부터 제조하였다. 그 후, 캅셀을 65℃의 온도에서 일회용 플라스틱 시린지를 사용하여, 고전단 헤드의 배출물 (outlet)로부터 취한 물질로 핸드-충진시켰다. 모든 캅셀은 표적 중량까지 개별적으로 충진시켰으며, 여기에서 표적 VB-201 함량은 10 mg이다. VB-201 함량의 정확성 및 균일성을 시험하기 위해서 VB-201 함량을 분석하였다. 평균 VB-201 함량은 표적 함량 (10 mg)의 89.41%였으며, VB-201 함량의 범위는 표적 함량의 56.21% 내지 102.23%였다. 따라서, 평균 VB-201 함량은 상당하게 표적 이하였으며, 결과는 불량한 균질성이 기계 충진 그 자체에 기인하지 않음을 나타낸다.

[0479] **실시예 6**

[0480] ***PEG6000 내에서의 VB-201의 용해도에 대한 온도의 영향***

[0481] VB-201 캅셀의 균일성을 더 증진시키기 위해서, 용해/침전이 불량한 균질성에 기여하는지 여부를 결정하도록 PEG6000 내에서의 VB-201 용해도에 대한 온도의 영향을 연구하였다.

[0482] 9 조각의 케이킹된 (caked) 비-분쇄 VB-201을 65℃에서 용융 PEG6000 내에 침지시키고, 패들 믹서를 사용하여 서서히 교반하였다. 믹스를 대략 2 시간 동안 이 온도에서 유지시키고, VB-201의 용해 상태에 대해서 시각적으로 검사한 다음에, 액체 PEG6000의 3 개의 샘플을 분석을 위해서 취하였다. 그 후, 온도를 10℃만큼 상승시키고, 과정을 반복하였다. 과정은 믹스가 105℃의 최종 온도에 도달할 때까지 10℃ 단계에서 반복하였다. 전체 과정은 30 시간 동안 지속하였다.

[0483] 30 시간 후 및 105℃의 온도에서, PEG6000은 서서히 담황색 (공기 중에서 PEG6000의 장기간 가열의 경우에 정상)으로 변하였지만, VB-201의 유의적인 시각적 용해 또는 VB-201 조각의 크기의 감소는 없었다. 최종 분석용 샘플을 취한 후에, VB-201 조각을 용융물로부터 제거하여, PEG6000으로부터 건조시키고, 중량을 측정하였다. 기록된 중량 (32 그램)은, 일부의 PEG6000이 고체 VB-201에 대해 상당히 부착된 것을 고려하는 경우에 초기 중량 (25 그램)으로부터 유의적인 변화는 없는 것을 나타내었다.

[0484] 고체 VB-201을 제거한 후에, PEG6000은 105℃로부터 65℃로 냉각하도록 두었다. 믹스로부터 물질의 침전은 없었다.

[0485] PEG6000 샘플의 화학적 분석은 검출 가능한 VB-201이 없음을 나타내었으며, 이것은 VB-201 농도가 대략 0.5 mg/그램 미만이었음을 시사한다.

[0486] 상기의 결과는 VB-201이 용융 PEG6000 내에서 무시할 수 있는 정도의 용해도를 갖거나 용해도가 없으며, 용해/침전 기전은 관찰된 가변적 균질성의 원인이 아님을 나타낸다

[0487] 그 후, 28-30℃의 온도에서 사용 또는 봉쇄 백 (containment bags)으로부터의 제거 전의 고체 VB-201은 잘 부서지는 고체로부터 고무상의 신축성이 있는 점착성 물질로 변형한 것으로 관찰되었다.

[0488] 캅셀화 및 나머지 믹스의 제거 후에 세심한 검사에 의해서, 충진기 호퍼 및 슈바이처 믹서의 벽이 표면 상에 딤플링 (dimpling)을 나타내었음이 관찰되었다. 벽의 외관은 입자가 벽 상에 남아 있음을 시사하였지만, 분리된 입자들을 볼 수는 없었다. 비록 믹스가 거의 투명한 것으로 보이지만, PEG6000 및 VB-201의 굴절률은 입자들이 보이지 않도록 충분하게 유사할 수 있다.

[0489] 또한, 고전단 헤드는 통상적으로 일어나지 않는 현상으로, 그의 출구 슬롯 (exit slots) 주변에 남아 있는 물질의 림 (rims)을 갖는 것으로 관찰되었다.

[0490] 상기의 관찰결과는, VB-201이 필요한 용융 PEG6000의 상승된 온도 (적어도 65℃)에 기인하여, 용융 PEG6000에 첨가되는 경우에 연질이고 점착성이 되었으며, VB-201은 분산되기 보다는 고전단 헤드로부터 압출되도록 하기에 충분히 연질이었음을 나타낸다. 그 후, 믹스는 불혼화성 액체들과 유사한 방식으로 행동하였다. 믹스의 불량한 균질성은 용융 PEG6000 내에서 VB-201의 응집, 부착 및/또는 분리에 의해서 야기될 수 있었다.

[0491] VB-201이 약 28-30℃의 온도에서 자유 유동성 분말과 같은 부서지기 쉬운 고체로부터 고무상의 신축성이 있는 점착성 물질로 변형한다는 관찰결과는 시차 주사 열량측정 및 동력학 기계적 분석으로부터 수득된 결과에 의해서 확인되었다.

[0492] 저속 주사형 시차 주사 열량측정은 재료 및 방법 항목에서 기술된 바와 같이 고체 VB-201에 대해서 수행되었다.

[0493] 도 5에 나타낸 바와 같이, 흡열성 전이는 VB-201을 약 25℃로 가열한 경우에 일어났다. 그 안에서 더 나타낸 바와 같이, 상응하는 전이는 중등도로 더 낮은 온도에서 냉각시키는 중에 일어났다. 냉각 중의 더 낮은 전이 온도는 VB-201의 과냉각을 시사한다.

[0494] 관찰된 전이가 휘발성 화합물의 제거에 기인하는지 여부를 결정하기 위해서, 열중량측정 분석이 재료 및 방법 항목에 기술된 바와 같이 수행되었다.

[0495] 도 6에 나타낸 바와 같이, VB-201을 약 25℃로 가열하는 경우에는 상당한 중량 손실이 관찰되지 않는다.

[0496] 이들 결과는 VB-201의 상전이가 약 25℃로 가열하는 경우에 일어나며, 관찰된 전이가 휘발성 화합물의 제거에 기인하지 않음을 나타낸다.

[0497] 고체 VB-201의 분말-포켓 동력학 기계적 분석 (DMA)은 재료 및 방법 항목에 기술된 바와 같이 수행되었다.

[0498] 도 7에 나타낸 바와 같이, VB-201의 저장 계수는 0℃ 이상으로 가열하면 점진적으로 감소한다. 감소는 약 30℃에서 갑자기 종료한다. 이들 결과는, VB-201은 상전이를 겪기 시작하기 때문에 VB-201은 0℃ 이상으로 가열하면 점진적으로 연화하고, 상전이는 약 30℃에서 완료됨을 나타낸다.

[0499] 도 8에 나타낸 바와 같이, VB-201의 tanδ 값은 0℃ 이상으로 가열하면 점진적으로 증가한 다음에, 약 25℃ 이상의 온도에서 갑자기 떨어진다. 그 안에서 더 나타낸 바와 같이, tanδ가 최대인 온도는 진동 주파수가 증가함에 따라서 증가한다.

[0500] 상기의 결과는 전형적으로 샘플이 Tg를 거쳐서 가열되는 경우에는 저장 계수의 단계적 저하로서, 및 tanδ의 큰 피크로서 나타나는 무정형 물질의 유리 전이 (Tg)와 일치한다. tanδ가 최대인 온도의 주파수-의존성은, 이러한 전이가 열역학적으로 구동되며, 따라서 주파수 의존성과 연관되지 않기 때문에 상전이는 결정성에서 액체로의 전이가 아님을 나타낸다. 그러나, 유리 전이는 동적이며, 따라서 주파수-의존적일 수 있다.

[0501] 상기의 시차 주사 열량측정 및 동력학 기계적 분석 결과들은 VB-201이 약 25℃에서 상전이를 겪으며, 이것은 VB-201이 약 25℃ 이상의 온도에서 고무상의 신축성이 있는 점착성 물질로 개질된다는 시각적 관찰결과를 확인하는 것이다.

[0502] **실시예 7**

[0503] ***첨가제 및 PEG6000 담체와 VB-201의 혼합***

[0504] VB-201 과립을 코팅하고, 이들이 믹스 내에서 함께 점착성이 되는 것을 방지할 수 있는 물질을 확인하기

위하여, 분쇄된 VB-201을 용융 PEG6000과 혼합시키기 전에 다양한 첨가제와 실온에서 조합하였다.

[0505] 다음의 조합을 시험하였다:

[0506] 1) 1 그램의 라우로글리콜 FCC로 습윤된 2.5 그램의 분쇄된 VB-201;

[0507] 2) 1 그램의 트윈 80으로 습윤된 2.5 그램의 분쇄된 VB-201;

[0508] 3) 5 그램의 PEG6000과 함께 분쇄된 다음에 1 그램의 라우로글리콜 FCC로 습윤된 2.5 그램의 VB-201;

[0509] 4) 5 그램의 PEG6000과 함께 분쇄된 다음에 1 그램의 트윈 80으로 습윤된 2.5 그램의 VB-201;

[0510] 5) 0.3 그램의 마그네슘 스테아레이트와 함께 분쇄된 2.5 그램의 VB-201;

[0511] 6) 0.3 그램의 마그네슘 스테아레이트 및 5 그램의 PEG6000과 함께 분쇄된 2.5 그램의 VB-201;

[0512] 7) 3 부의 탈크 및 2 부의 PEG2000과 함께 분쇄된 1 부의 VB-201;

[0513] 8) 3 부의 탈크와 함께 분쇄된 1 부의 VB-201;

[0514] 9) 2 부의 탈크와 함께 분쇄된 1 부의 VB-201;

[0515] 10) 1 부의 탈크와 함께 분쇄된 1 부의 VB-201;

[0516] 11) 0.5 부의 탈크와 함께 분쇄된 1 부의 VB-201; 및

[0517] 12) 0.25 부의 탈크와 함께 분쇄된 1 부의 VB-201.

[0518] 라우로글리콜 FCC 또는 트윈 80의 첨가 (PEG6000의 존재 또는 부재 하에)는 점착성 물질을 제공하는 반면에, 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크의 첨가 (PEG6000의 존재 또는 부재 하에) 자유-유동성 분말을 제공하였다.

[0519] 그 후, 조합된 물질을 밀폐된 호박색 유리병 내에 배치하고, 40℃에서 안정성 캐비넷 내에 배치하였다. 40℃에서 1 시간 후에, 40℃에서 몇 시간 동안 (전형적으로 밤새) 저장한 후에 조차도 자유-유동성을 유지하는 탈크를 포함하는 조합물을 제외한 모든 조합물은 점착성이고/이거나 융합된 것으로 보였지만, 1 부의 VB-201/0.25 부의 탈크 혼합물을 40℃에서 24 시간 후에 응집하였다.

[0520] 라우로글리콜 FCC, 트윈 80 또는 마그네슘 스테아레이트를 함유하는 혼합물을 65℃에서 50 그램의 용융 PEG6000에 첨가하고, 고전단 혼합시켰다. 샘플을 65℃의 온도에서 유지시키고, 탈기시킨 다음에, 시각적으로 검사하였다. 모든 샘플에서, VB-201은 표면에서 매스를 형성하였으며, 덩어리가 존재하였다. 샘플은 더 사용되지 않았다.

[0521] 유사한 시험에서, 40℃에서 자유-유동성인 탈크-함유 분말은 모두 스파툴라를 사용하여 용융 PEG6000 (65℃에서) 내에 혼입시켰다. 분말은 PEG6000 내에 쉽게 분포되고 균일한 믹스를 형성하는 것으로 보이기 때문에, 고전단 혼합은 사용되지 않았다. 모든 믹스는 20 ㎎의 VB-201을 총 420 ㎎의 매스에 혼입시키는 농도로 제조되었다.

[0522] 65℃에서 밤새 유지시키면, 탈크는 바닥에 서서히 두꺼운 층으로 침강하였다. 탈크는 간단한 교반에 의해서 쉽게 재분포되었다.

[0523] 정치시킨 후에 PEG6000의 표면 상에 VB-201의 징후는 없었으며, VB-201의 과립은 용기 벽 상에 나타나지 않았고, 믹스는 탈크가 없이 이전에 제조된 VB-201/PEG6000 믹스에서 나타난 것과 같은 "벽지용 풀"의 외관도 갖지 않았다.

[0524] VB-201/탈크 조합물은 PEG6000의 바닥에 서서히 침강하는 것으로 보였지만, 탈크가 없는 VB-201은 동일한 조건하에서 상승한다. 이것은 VB-201에 부착하는 탈크가 PEG6000의 밀도 이상으로 VB-201/탈크 조합물의 평균 밀도를 증가시키는 것을 나타낸다.

[0525] 상기 언급된 믹스를 사용하여 손으로 캅셀을 충진시켰다. VB-201/탈크의 1:1 비로 분말을 사용하여 제조된 캅셀제의 내용물을 분석하였다. 이들 캅셀제 내에서 VB-201의 평균 함량은 2.38%의 상대 표준 편차로 표적의 100.39% (범위: 97.04-103.49%)였다.

[0526] 이들 결과는 적어도 0.5:1인 탈크 대 VB-201의 비로 탈크와 혼합된 VB-201 분말이 바람직한 양의 VB-201을 갖고, 캅셀들 사이에서 높은 균일성이 있는 캅셀제의 제조를 용이하게 하는 것을 나타낸다.

[0527] **실시예 8**

[0528] ***탈크 및 PEG6000을 사용하여 제조된 VB-201 캅셀제의 시간 경과에 따른 균일성***

[0529] VB-201 캅셀제의 2 개의 5 kg 전문적 규모 배치를 실시예 7에 기술된 탈크의 혼입을 사용하여 제조하였다.

[0530] 탈크는 VB-201을 탈크와 함께 분쇄함으로써 1:0.5의 VB-201 대 탈크의 비로 혼입시켰다. 분쇄된 믹스를 70℃에서 용융 PEG6000에 첨가하고, 저전단 혼합에 이은 온도 조절된 201 슈바이처 믹서 내에서 저속 (믹서 리드아웃 (readout) 상에서 50)에서의 10 분 동안의 고전단 혼합을 사용하여 혼합시켰다. 믹스를 탈기시키고, 보쉬 1500L 충진기를 사용하여 호퍼 내에서의 패들 혼합 (중등도 속도)에 의해 캅셀화하였다.

[0531] 일차 전문적 배치에서 충진은 30 분에 걸쳐서 계속하였으며, 여기에서 분석용 캅셀제 샘플은 주행의 시작, 중간 및 말기에 취하였다. 충진기 속도는 30,300 캅셀/시간/호퍼였다. 각각의 샘플에 대해서, 10 개의 캅셀제를 충진물의 VB-201 함량 및 균일성에 대해서 분석하였다. 결과는 이하의 표 4에 나타내었다:

[0532] **표 4:**

[0533] **PEG6000 내에서 탈크에 대한 VB-201의 1:0.5 비를 사용하여 제조된 캅셀제의 VB-201 함량 및 균일성 (일차 배치)**

[0534]

샘플	VB-201 함량 (표적의 %)	상대 표준 편차 (%)	범위 (표적의 %)
주행의 시작	102.53	3.68	97.43 - 108.63
주행의 중간	106.86	5.34	95.26 - 113.24
주행의 말기	86.89	14.17	67.43 - 101.38

[0535] 표 4에 나타낸 바와 같이, 배치 내의 캅셀제의 함량 및 균일성은 주행의 시작 및 중간으로부터 취한 캅셀제의 경우에 비교적 우수하였으며, VB-201 함량의 균일성 및 정확성은 둘 다 주행의 말기까지는 상당히 악화되었다.

[0536] 이들 결과는 VB-201이 호퍼 내에서 분리되고, 가라앉기 시작하여 추가의 VB-201을 중간 구역에 첨가하고, VB-201이 호퍼 내의 상부층으로부터 고갈하였음을 시사한다. 중간 구역에서의 강화된 믹스를 사용하여 높은 VB-201 함량을 갖는 주행의 중간으로부터의 캅셀을 충진시켰으며, 상부층에서의 고갈된 믹스를 사용하여 낮은 VB-201 함량을 갖는 주행의 말기로부터의 캅셀을 충진시켰다.

[0537] 이들 결과를 확인하기 위하여, 2차 전문적 배치를 제조하였으며, 여기에서 배치에서 생산된 캅셀제는 3 개의 서브-로트의 2 개의 세트로 세분하여 총 6 개의 서브-로트를 제공하였다. 또한, 추가의 교반을 제공하여 이것이 VB-201의 뚜렷한 분리를 제거하였는지 또는 감소시켰는지를 결정하였다.

[0538] 3 개의 서브-로트의 각각의 세트에 대해서, 충진기 호퍼를 상술한 믹스의 절반으로 충진시키고, 캅셀은 시작 시에 제조된 캅셀제를 함유하는 하나의 서브-로트, 중간에 제조된 캅셀제를 함유하는 하나의 서브-로트, 및 말기에 제조된 캅셀제를 함유하는 하나의 서브-로트로 충진시켰다. 나머지 믹스는 슈바이처 믹서 내에서 교반하면서 유지시켰다.

[0539] 일단 3 개의 서브-로트 (서브-로트 1-3으로 번호를 붙임)의 제1 세트를 호퍼 내의 믹스의 거의 모두를 사용하여 제조하고 나면, 믹스의 나머지 반을 믹서로부터 호퍼에 옮기고, 3 개의 서브-로트의 제1 세트에 대해 본 명세서에 기술된 동일한 방법을 사용하여 3 개의 서브-로트 (서브-로트 4-6으로 번호를 붙임)의 제2 세트를 제조하는데 사용하였다.

[0540] 두 가지 세트 모두의 경우에, 격렬한 패들 혼합 (최대 실용 속도)을 기계 호퍼에 적용하였다. 제1 세트에 대해 사용된 속도는 충진 펌프 내로 믹스의 유동을 경미하게 지연시킬 정도로 격렬한 것으로 보였기 때문에, 제2 세트의 혼합의 속도는 경미하게 감소되었다 (중량은 호퍼가 비워짐에 따라 연속적으로 증가하였다).

[0541] 배치의 캅셀제는 모두 70 분의 기간 후에 충진되었다. 그러나, 이 기간 중의 상당한 부분은 믹스의 두 번째 절반의 호퍼 내로의 전이에 기인하였다. 그 후, 충진기 속도를 18,000 캅셀/시간/호퍼로 경미하게 감소시켰다. 서

브-로트의 제2 세트가 완료된 후에 남아 있는 최종 찌꺼기를 수집하고, 서브-로트 7로 지정하였다.

[0542] 각각의 서브-로트에 대해, 10 개의 캡셀을 충진물의 VB-201 함량 및 균일성에 대해서 분석하였다. 결과는 이하의 표 5에 나타내었다:

[0543] **표 5:**

[0544] **PEG6000 내의 VB-201 대 탈크의 1:0.5 비를 사용하여 제조된 캡셀제의 VB-201 함량 및 균일성 (제2 배치)**

[0545]

샘플	VB-201 함량 (표적의 %)	상대 표준 편차 (%)	범위 (표적의 %)
서브-로트 1 (시작)	101.22	3.36	96.62 - 105.46
서브-로트 2 (중간)	105.62	3.60	101.38 - 109.32
서브-로트 3 (말기)	95.62	12.96	73.99 - 107.60
서브-로트 4 (시작)	109.25	9.85	102.12 - 137.49
서브-로트 5 (중간)	104.12	1.43	102.69 - 107.93
서브-로트 6 (말기)	94.86	17.05	74.91 - 131.10
서브-로트 7 (찌꺼기)	125.89	5.72	114.18 - 132.97

[0546] 표 5에 나타낸 바와 같이, 제2 배치는 제1 배치의 경우와 유사한 경향을 나타내었다.

[0547] 제1 세트로부터의 처음 2 개의 서브-로트 (서브-로트 1 및 2)는 비교적 우수한 균일성과 함께 표적에 가까운 VB-201 함량을 나타낸 반면에, 마지막 서브-로트 (서브-로트 3)는 함량의 낮은 균일성과 함께 감소된 VB-201 함량을 나타내었다.

[0548] 유사하게, 서브-로트의 제2 세트는 첫 번째 서브-로트 (서브-로트 4)에서는 높은 VB-201 함량 및 함량의 중등도 균일성을 가졌으며, 중간의 서브-로트는 탁월한 균일성과 함께 표적에 가까운 VB-201 함량을 나타내고, 세 번째 서브-로트는 감소된 VB-201 함량 및 함량의 낮은 균일성을 가졌다. 그러나, 서브-로트 4는 상응하는 서브-로트 1보다 상당히 더 불량한 함량의 정확성 및 균일성을 나타내었고, 서브-로트 6의 낮은 함량 및 균일성은 상응하는 서브-로트 3의 경우보다 더 낮기 때문에, 제2 세트는 제1 세트보다 열등하였다.

[0549] 표 5에 더 나타낸 바와 같이, 마지막 찌꺼기 (서브-로트 7)는 매우 높은 VB-201 함량을 나타내었다.

[0550] 상기의 결과는 VB-201 함량의 정확성 및 균일성이 기계 호퍼 내에서 믹스에 의해서 소비된 시간의 함수로서 감소하였음을 나타낸다 (예를 들어, 서브-로트 3 및 6은 서브-로트 1, 2, 4 및 5보다 열등하였다).

[0551] 상기의 결과는 추가로, VB-201 함량의 정확성 및 균일성이 믹서 내의 믹스에 의해서 소비된 시간의 함수로서 감소하였음을 나타낸다 (예를 들어, 서브-로트 7은 전체로서 서브-로트 1-3보다 열등한 서브-로트 4-6보다 열등하였다).

[0552] 따라서, 상기의 결과는 VB-201 함량의 정확성 및 균일성이 믹스가 그 시간 중에 어떻게 취급되었는지와는 무관하게 시간이 경과함에 따라 감소하는 것을 시사한다.

[0553] **실시예 9**

[0554] ***탈크 및 PEG6000을 사용하여 제조된 VB-201 캡셀제의 균일한 대규모 배치***

[0555] 실시예 8에 제시된 결과는 캡셀제의 VB-201 함량의 정확성 및 균일성이 캡셀제의 제조 중에 시간의 경과에 따라 감소하는 것을 나타내기 때문에, 약전 표준을 충족시키기 위하여 이하의 캡셀화 방법을 고안하였다. 간략하면, 캡셀제를 상기에 기술된 탈크-함유 믹스로 빠르게 충진시키고, 캡셀제의 각각의 배치를 처음에 서브-로트로 분리시키고, 이것을 분석하였다. 만족스러운 서브-로트만을 유지시킨 다음에, 조합하여 방출을 위한 배치를 제공하였다. 이들 절차를 사용하여, 20 ㎎ VB-201 및 40 ㎎ VB-201을 갖는 캡셀제를 제조하였다.

[0556] VB-201을 벤치 규모 칼날 분쇄기를 사용하여 동등한 중량의 탈크와 함께 분쇄하였다. 분쇄된 믹스를 70℃에서 용융 PEG6000에 첨가하고, 실시예 8에 기술된 바와 같이 혼합, 탈기 및 캡셀화시켰다.

[0557] 소량의 믹스 (20 ㎎ 또는 40 ㎎ 투약 유니트에 적합함)를 사용하여 충진 중량을 설정하고, 충진기를 펌핑하여 건고시킨 다음에, 모든 믹스를 옮기고, 기계를 모든 물질이 캡셀화될 때까지 전속력 (30,600/시간/펌프)으로 주행시켰다. 생성물을 각각 대략 1000 캡셀씩의 10 개의 서브-로트로 수집하였다. 충진은 20 ㎎ 및 40 ㎎ 투약 유

니트에 대해서 각각 21 및 23 분이 소요된다.

[0558] 20 mg 및 40 mg 투약 유니트 둘 다에 대한 배치 사이즈는 5-5.5 kg의 공칭 믹스 양으로 11,400 캅셀을 표적으로 하였다.

[0559] 각각의 서브-로트로부터의 10 개의 캅셀 샘플을 취하고, 충진물의 VB-201 함량 및 균일성에 대해서 분석하였다.

[0560] 승인된 시험 기준은 서브-로트가 불합격할 때까지 각각의 서브-로트를 분석할 수 있는 것이었다. 그 후, 불합격한 서브-로트 직전의 서브-로트를 시험하였다. 불합격인 것으로 발견된 첫 번째 서브-로트까지의 모든 합격한 서브-로트들을 합하여 추가의 방출 시험을 위한 배치를 생성시켰다. 서브-로트 시험의 결과는 이하의 표 6에 나타낸다. 배치 L1 값은 20 mg 캅셀에 대해서 5.3, 및 40 mg 캅셀에 대해서 3.7이었다 (합격값은 L1≤15였다).

[0561] 표 6:

[0562] **20 mg 및 40 mg VB-201의 표적 투약 유니트에 대한 배치 서브-로트에서 캅셀제의 VB-201 함량 및 균일성**

투약 유니트	서브-로트	VB-201 함량 (표적의 %)	상대 표준 편차 (%)	범위 (표적의 %)	합격 또는 불합격
20 mg	1				합격
	2	100.32	2.4	95.97 - 104.26	합격
	3				합격
	4	101.74	3.2	94.23 - 106.20	합격
	5				합격
	6	100.64	2.3	96.6 - 103.7	합격
	7				합격
	8	99.49	1.8	97.2 - 102.6	합격
	9	92.81	7.3	81.1 - 101.3	불합격
	10	113.2	12.7	77.2 - 129.1	불합격
	1-8 조합	100.72	2.18	97.2 - 105.1	합격
40 mg	1				합격
	2	98.41	1.6	95.59 - 100.23	합격
	3				합격
	4	99.43	1.0	98.12 - 101.05	합격
	5				합격
	6	100.38	1.0	98.98 - 102.05	합격
	7				합격
	8	99.30	1.4	96.6 - 101.8	합격
	9	99.91	2.1	96.7 - 102.4	합격
	10	104.74	10.2	76.5 - 111.2	불합격
	1-9 조합	98.53	1.57	95.2 - 101.5	합격

[0563]

[0564] 표 6에 나타낸 바와 같이, 상술한 바와 같이 제조된 배치는 만족스러운 생성물을 산출하였으며, 모든 불합격품, 폐기 및 품질관리 샘플링 후에 20 mg VB-201을 갖는 7746 캅셀 및 40 mg VB-201을 갖는 8732 캅셀의 이용 가능성을 제공하는 전문적 배치가 수득되었다.

[0565] 이 과정은 2 개의 펌프 조작을 사용하여 유사한 수율로 반복됨으로써 유사한 생성물 품질을 갖는 2 배로 큰 배치 사이즈를 수득하였다.

[0566] **실시예 10**

[0567] ***PEG6000, 탈크 및 요변성제와 함께 VB-201의 캅셀화***

[0568] 실시예 8에 기술된 바와 같이, 캅셀화를 위한 VB-201/PEG6000 믹스의 품질은 아마도 VB-201의 분리에 기인하여 시간의 경과에 따라 감소한다. 점도를 증가시키고, 따라서 분리 과정을 둔화시킴으로써 믹스 균질성을 개선시키기 위해서 요변성제를 믹스에 첨가하였다. 훈증 실리카가 요변성제로 사용되었다.

[0569] 20 mg, 40 mg 또는 80 mg VB-201을 함유하는 캅셀제는 용융 PEG6000과 2.5% 에어로실 (Aerosil®) 200 훈증 실리카 ("에어로실 200")의 혼합물 중에 등량의 VB-201 및 탈크를 함유하는 믹스로부터 제조되었다.

[0570] PEG6000을 슈바이처 믹서 내에서 70±2℃로 가열하였다. 훈증 실리카를 용융 PEG6000에 첨가하고, 고전단 혼합에 의해서 혼입시켰다. 그 후, 혼합물을 탈기시켰다. VB-201 및 탈크를 균일한 분말 혼합물이 수득될 때까지 1:1 비 (중량)로 분쇄하였다. 분말 혼합물을 빠르게 믹서 내로 옮기고, 스파툴라에 의해서 철저하게 교반하여

분말을 습윤 및 분산시켰다. 그 후, 믹스는 모든 물질이 균일하게 분포된 것으로 보일 때까지 패들 믹서를 사용하여 교반한 다음에, 믹스가 균질하게 보일 때까지 고전단 믹서로 교반하였다. 그 후, 믹스는 탈기시켰다.

[0571] 그 후, 믹스를 캡셀화를 위한 보쉬 1500L 충진기의 호퍼에 옮겼다. 캡셀화 중에, 믹스를 70±2℃의 항온에서 유지시켰다. 캡슈겔 (Capsugel) 사이즈 0 캡셀을 믹스로 충진시켰다. 각각의 캡셀제는 10 mg 훈증 실리카, 390 mg PEG6000, 지시된 양의 VB-201 (20, 40 또는 80 mg) 및 등량의 탈크를 함유하였다. 따라서, 지시된 성분들을 함유하는 이하의 조성물들이 제조되었다:

[0572] 제형 1: 20 mg VB-201; 20 mg 탈크; 10 mg 에어로실 200; 390 mg PEG6000.

[0573] 제형 2: 40 mg VB-201; 40 mg 탈크; 10 mg 에어로실 200; 390 mg PEG6000.

[0574] 제형 3: 80 mg VB-201; 80 mg 탈크; 10 mg 에어로실 200; 390 mg PEG6000.

[0575] 매 2 개의 서브-로트 중의 하나를 분석하였다. 각각의 시험한 서브-로트에 대해서 6 개의 캡셀제를 분석을 위해서 취하였다.

[0576] 40 mg VB-201 캡셀제의 분석의 결과는 이하의 표 7에 나타낸다. 캡셀화는 대략 6 시간 동안 지속하였다.

[0577] **표 7:**

[0578] **탈크 및 요변성제를 사용하여 제조된 캡셀제 내의 VB-201 함량 (표적의 %) 및 상대 표준 편차 (RSD)**

집단	1	3	5	7	9	11	13
1	98.59	99.66	98.49	102.69	96.03	103.93	102.39
2	103.61	101.03	103.03	97.56	97.30	104.34	100.21
3	101.14	99.03	97.24	98.65	95.10	101.56	102.71
4	95.16	98.14	98.98	103.14	100.10	98.65	100.28
5	98.61	100.93	98.56	98.19	99.05	101.21	105.99
6	99.31	99.09	99.40	96.19	100.16	98.86	99.13
평균 VB-201 함량	99.40	99.65	99.28	99.40	97.96	101.43	101.79
RSD	2.8%	1.1%	2.0%	2.9%	2.2%	2.4%	2.4%
전반적인 평균 VB-201 함량 = 99.84				전반적인 RSD = 2.5%			

[0579]

[0580] 표 7에 나타낸 바와 같이, 평균 VB-201 함량은 표적량에 매우 가까웠으며 (표적의 99.84%), 높은 균일성 (RSD = 2.5%)을 가졌다. 그 안에서 더 나타낸 바와 같이, 제조방법의 6 시간의 과정에 걸쳐서 균일성에는 거의 변화가 없었다.

[0581] 이들 결과는 요변성제가 캡셀화의 지속기간 동안 믹스를 안정화시키고, 수득된 캡셀제의 균일성을 증가시키는데 효과적이었음을 나타낸다.

[0582] **실시예 11**

[0583] ***폴록사머 188, 탈크 및 요변성제를 사용한 VB-201의 캡셀화***

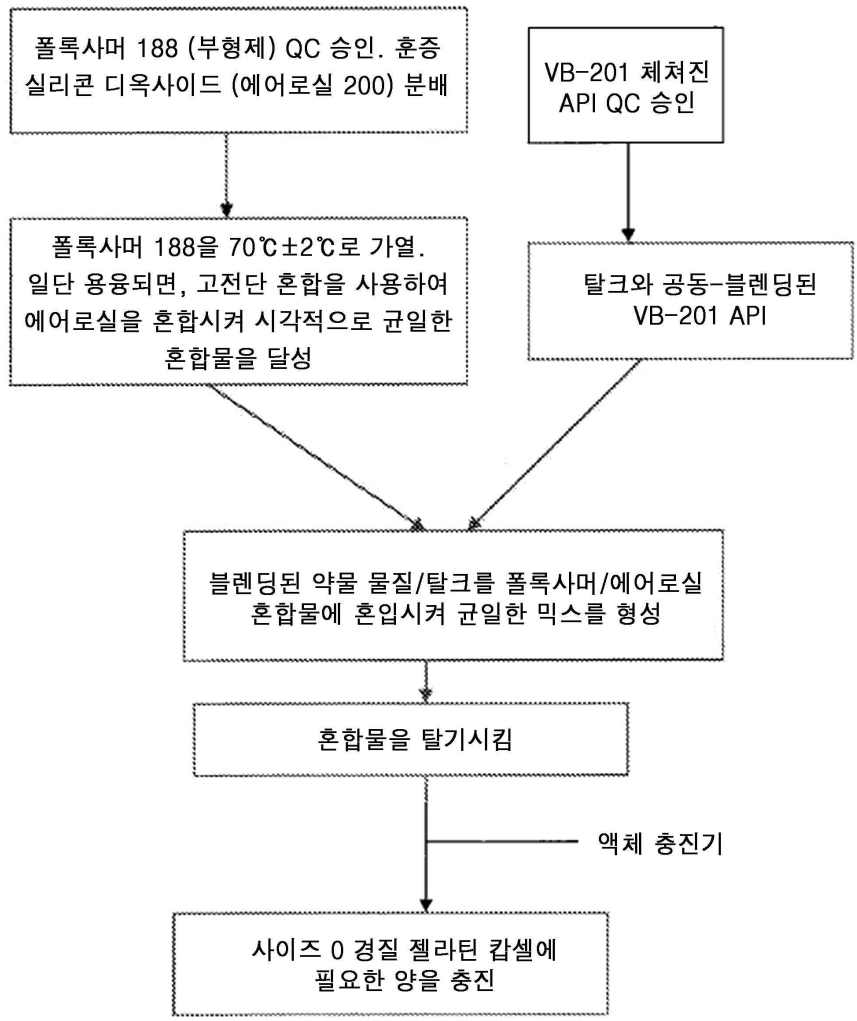
[0584] PEG 내의 퍼옥사이드 불순물들은 잠재적으로, 가공된 생성물의 용해 성능의 악화를 초래할 수 있는 젤라틴 교차결합을 야기할 수 있다. 따라서, PEG에 대한 대체 담체로서 폴록사머의 사용을 조사하였다.

[0585] VB-201은 열연화성 담체로서 PEG6000 대신에 폴록사머 188 (루트롤 (Lutrol®) F 68)을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 10에 기술된 바와 같이 열연화성 담체, 항부착제로서 탈크, 및 요변성제로서 에어로실 훈증 실리카를 사용하여 캡셀화되었다.

[0586] 20 mg, 40 mg 또는 80 mg의 VB-201을 함유하는 캡셀제는 용융 폴록사머 188과 3% 에어로실 200 훈증 실리카의 혼합물 내에 등량의 VB-201 및 탈크를 함유하는 믹스로부터 제조되었다.

[0587] 훈증 실리카를 용융 폴록사머 188과 혼합시켰다. VB-201 및 탈크를 균일한 분말 혼합물이 수득될 때까지 1:1 비 (중량)로 분쇄하였다. 그 후, 믹스를 각각의 캡셀제가 12 mg 훈증 실리카, 388 mg 폴록사머 188, 지시된 양의 VB-201 및 등량의 탈크를 함유하도록 캡셀화시켰다.

[0588] VB-201 약물 생성물 제조 방법에 대한 예시적인 흐름도는 이하에 나타내었다:

[0589] 

[0590] 따라서, 하기의 제형들이 제조되었다:

[0591] 제형 4: 40 mg VB-201과 40 mg 탈크, 12 mg 에어로실 200 및 388 mg 폴록사머 188.

[0592] 제형 5: 20 mg VB-201과 20 mg 탈크, 12 mg 에어로실 200 및 388 mg 폴록사머 188.

[0593] 제형 6: 80 mg VB-201과 80 mg 탈크, 12 mg 에어로실 200 및 388 mg 폴록사머 188.

[0594] 상기 각각의 조성물을 사이즈 0의 백색 젤라틴 캅셀에 첨가하였다.

[0595] 40 mg VB-201을 함유하는 10 개의 캅셀제의 균일성은 유럽 약전의 2.9.40 장에 따라 결정되었다.

[0596] 10 개의 개별적인 캅셀제들은 VB-201의 표적량의 105.3%, 102.8%, 103.1%, 106.5%, 102.1%, 107.9%, 102.2%, 103.0%, 106.1% 및 102.0%를 함유하였다. 평균 VB-201 함량은 표적량의 104.08%였다 (RSD = 2.05%; L1 값 = 7.71).

[0597] 이들 결과는 제조된 캅셀제의 큰 균일성을 나타낸다.

[0598] **실시예 12**

[0599] ***폴록사머 188, 탈크 및 요변성제를 사용한 VB-201의 캅셀화***

[0600] VB-201을 감소된 양의 탈크 및 에어로실 200을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 11에 기술된 바와 같이, 열연화성 담체로서 폴록사머 188, 항부착제로서 탈크, 및 요변성제로서 에어로실 훈증 실리카를 사용하여 캅셀화시

켰다. 40 mg, 60 mg 또는 80 mg VB-201을 함유하는 캅셀제는 용융 폴록사머 188과 약 1%의 에어로실 200 훈증 실리카의 혼합물 중에 약 1:4의 탈크:VB-201의 중량비로 탈크 및 VB-201을 함유하는 믹스로부터 제조되었다.

[0601] 따라서, 하기의 제형들이 제조되었다:

[0602] 제형 7: 40 mg VB-201과 10 mg 탈크, 4 mg 에어로실 200 및 396 mg 폴록사머 188.

[0603] 제형 8: 60 mg VB-201과 15 mg 탈크, 4 mg 에어로실 200 및 396 mg 폴록사머 188.

[0604] 제형 9: 80 mg VB-201과 20 mg 탈크, 4 mg 에어로실 200 및 396 mg 폴록사머 188.

[0605] 상기 각각의 조성물을 사이즈 0, 흰색 젤라틴 캅셀에 첨가하였다.

[0606] **실시예 13**

[0607] ***PEG6000 및 탈크를 사용한 VB-201의 캅셀화 (요변성제 없음)***

[0608] 실시예 10에 기술된 바와 같이, 요변성제를 첨가하지 않는다는 차이를 가지고 VB-201을 열연화성 담체로서 PEG6000과 함께 제형화하였다. 40 mg VB-201을 함유하는 하기 제형은 용융 PEG6000의 혼합물 중에 등량의 VB-201 및 탈크를 함유하는 믹스로부터 제조되었다:

[0609] 제형 10: 40 mg VB-201; 40 mg 탈크; 400 mg PEG6000.

[0610] 상기의 조성물을 사이즈 0, 흰색 젤라틴 캅셀에 첨가하였다.

[0611] 유사한 방식으로 하기 제형들을 제조할 수 있다:

[0612] 제형 11: 20 mg VB-201; 20 mg 탈크; 400 mg PEG6000.

[0613] 제형 12: 60 mg VB-201; 60 mg 탈크; 400 mg PEG6000.

[0614] 제형 13: 80 mg VB-201; 80 mg 탈크; 400 mg PEG6000.

[0615] 상기 조성물들은 사이즈 0, 흰색 젤라틴 캅셀에 첨가할 수 있다.

[0616] **실시예 14**

[0617] ***폴록사머 188, 탈크 및 요변성제를 사용한 산화된 인지질의 캅셀화***

[0618] VB-201에 구조적으로 관련된 다른 화합물들은 VB-201에 대해 본 명세서에서 기술된 바와 같이 제형화될 수 있다. 본 발명에 따라 제형화될 수 있는 예시적인 화합물들은 그의 개시내용이 본 발명에 온전히 참고로 포함되는 국제특허출원 공개 WO2010/052718에 기술되어 있다. 예를 들어, 하기의 화합물들이 VB-201을 이들 화합물 중의 하나 이상으로 대체시킴으로써 실시예 10-13에 기술돈 절차 및 제형화를 사용하여 캅셀화될 수 있다. 예를 들어, 하기 유사체 각각은 예를 들어, 실시예 11 및 12에 기술된 바와 같이 열연화성 담체로서 폴록사머 188, 항부착제로서 탈크, 및 요변성제로서 에어로실 훈증 실리카를 사용하여 캅셀화될 수 있다:

[0619] 1-헥사데실-2-(4'-메틸카복시부틸)-글리세로-3-포스포에탄올아민;

[0620] 1-헥사데실-2-(4'-메틸카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-208);

[0621] 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포에탄올아민 (VB-202);

[0622] 1-헥사데실-2-(3'-카복시프로필)-글리세로-3-포스포에탄올아민 (VB-206);

[0623] 1-헥사데실-2-(3'-카복시프로필)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-205);

[0624] 1-헥사데실-2-(6'-카복시헥사닐)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-203);

[0625] 1-도데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-209);

[0626] 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-글루타르산 (VB-210);

[0627] 1-(15'-카복시펜타데실)-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-213);

[0628] 1-(15'-카복시펜타데실)-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포에탄올아민 (VB-214);

[0629] 1-옥타데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-215);

[0630] 1-옥타데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포에탄올아민 (VB-216);

[0631] 1-헥사데실-2-(2'-카복시에틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-217);

[0632] 1-S-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (1-S-VB-201);

[0633] 1-S-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포에탄올아민 (1-S-VB-202);

[0634] 1-(*시스*-9-헥사데세닐)-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린;

[0635] 1-옥틸-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-207);

[0636] 1-옥틸-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포에탄올아민;

[0637] 1-아이코사닐-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-219);

[0638] 1-아이코사닐-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포에탄올아민 (VB-220);

[0639] 1-(2'-옥틸)도데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포콜린 (VB-221);

[0640] 1-(2'-옥틸)도데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포에탄올아민 (VB-222); 및

[0641] 1-헥사데실-2-(4'-카복시부틸)-글리세로-3-포스포세린 (VB-223).

[0642] **실시예 15**

[0643] ***제형 10 및 4로부터 VB-201의 약력학적 (PK) 데이터***

[0644] 약력학적 연구는 2 개의 상이한 VB-201 제형 (실시예 13의 제형 10 및 실시예 11의 제형 4)을 사용하여 수행되었다. 40 ㎎ VB-201의 단일 경구 용량을 각각의 제형에 대해 26 명의 인간 대상체에게 투여하고, VB-201 혈장 농도를 각각의 대상체에 대한 투약 후에 144 시간의 기간 동안 측정하였다.

[0645] 도 9에 나타낸 바와 같이, 인간에 대한 제형 10 및 제형 4의 투여 후에 VB-201의 평균 혈장 농도는 유사한 시간 (중앙 T_{max}: 6-6.5 h) 및 유사한 농도 (평균 C_{max}: 1,290-1,298 ng/㎖)에서 최고였다. 흡수-후/분포-후 상에서, VB-201의 혈장 농도는 유사한 단일-지수 (mono-exponential) 방식으로 감소하였다 (도 9에 분명하게 나타내지 않음). 두 가지 제형의 투여 후의 평균 말단 반감기 ($t_{1/2}$)는 약 37 시간이었다. VB-201 혈장 농도는 모든 대상체에서 적어도 96 시간 동안의 정량화의 분석 한계 이상이었다.

[0646] 전반적으로, 두 가지 제형 중 하나의 투여로 인한 혈장 약력학은 계산된 매개변수의 규모 및 대상체-간 가변성에 있어서 현저하게 유사하였다. 상대적 생체이용율 Fr (제형 10에 대한 제형 4의 AUC_{∞} 비) 및 제형 10에 대비한 제형 4의 C_{max} 비는 각각 103% 및 102%였으며, 이들 PK 매개변수 비는 둘 다 유사한 대상체-간 가변성 (즉, 16-20%)을 나타내었다. 제형 10 및 제형 4로 투여되는 경우의 VB-201의 40-㎎의 단일 경구 용량에 대한 생물학적 동등성에 관한 통계학적 평가의 결과는 이하의 표 8에 나타낸다:

[0647] **표 8:**

[0648] **VB-201 C_{max} 및 AUC 매개변수의 기하 평균비에 대한 90% 신뢰구간 (CI)의 요약**

매개변수	제형 10 (N=26)			제형 4 (N=26)		
	평균	SD	CV%	평균	SD	CV%
C_{max}, ng/mℓ	1289.74	232.25	18.01	1298.08	230.97	17.79
T_{max} [a], h	6.00	(5.00-10.00)	NA	6.50	(5.00-9.00)	NA
AUC_T, ng·h/mℓ	53200	12500	23.5	55000	13900	25.3
AUC_∞ ng·h/mℓ	57500	12000	20.8	58900	14500	24.6
CL/F, L/h	0.725	0.154	21.3	0.725	0.205	28.3
λ_z, 1/h	0.0185	0.00246	13.3	0.0186	0.00303	16.2
$t_{1/2}$, h	37.4	4.98	13.3	37.2	6.07	16.3
Rsq	0.997	0.00267	0.268	0.997	0.00515	0.517
Fr, %	NA	NA	NA	103	16.6	16.2
C_{max} 비, %	NA	NA	NA	102	20.6	20.1
[a] 중앙 및 범위로 표현됨.						
[b] 잭나이프 분산 (jackknife variance)에 근거한 조화 평균 및 위표준편차로 표현됨.						
NA = 적용할 수 없음.						

[0649]

[0650] 표 9는 VB-201의 40-mg의 단일 경구 용량 후의 제형 4와 제형 10 사이의 생물학적 동등성에 대한 통계학적 평가의 결과를 나타낸다. C_{max}, AUC_T, 및 AUC_∞의 경우에, 기하 평균비에 대한 90% 신뢰 한계는 80% 내지 125%의 허용되는 생물학적 동등성 비 이내였으며, 이것은 제형 4가 제형 10에 대해 생물학적으로 동등함을 나타낸다. 이들 3 가지 별개의 분석의 통계학적 검증력은 99% 이상이었다.

[0651] **표 9:**

[0652] **VB-201 C_{max} 및 AUC 매개변수의 기하 평균비 (GMR)에 대한 90% 신뢰구간 (CI)의 요약**

매개변수	제형	기하 최소 제곱 평균	GMR[(a)]	GMR에 대한 90% CI		p-값[(b)]	검증력[(c)]
				하한	상한		
C_{max}, ng/mℓ	10	1270.56					
	4	1275.14	100.36	94.01	107.14	0.926	>99.9
AUC_T, ng·h/mℓ	10	51700					
	4	53000	102.58	96.87	108.62	0.454	>99.9
AUC_∞ ng·h/mℓ	10	56300					
	4	56900	101.01	95.66	106.66	0.754	>99.9
(a) 제형 4 (시험) 및 제형 10 (참조)의 기하 평균비; %로 표현됨. (b) 제형 B (시험) 및 제형 A (참조) 사이의 자연적 로그-변형된 매개변수에서의 차이를 시험하기 위한 *p*-값. (c) %로 표현됨.							

[0653]

[0654] 제형 10과 4 사이의 차이에 대한 통계학적 검증은 또한 T_{max} (윌콕슨 부호 순위 시험 (Wilcoxon signed rank test)을 사용)에 대해서, 및 말기 속도 상수 (terminal rate constant) (λ_z, 짝지음 (paired) t-검정을 사용)에 대해서 수행하였다. 이하의 표 10에 나타낸 바와 같이, 이들 PK 매개변수 중의 어느 하나에서 제형-관련된 통계학적 차이는 없었다.

[0655] **표 10:**

[0656] **VB-201 말기 속도 상수 (λ_z) 및 최대의 관찰된 혈장 농도까지의 시간 (T_{max})의 통계학적 비교**

매개변수	N	제형	산술 평균 (λ_z) 또는 중앙 (T_{max})	SD (λ_z) 또는 범위 (T_{max})	p-값[a]
λ_z, 1/h	26	10	0.0185	0.00246	
	26	4	0.0186	0.00303	0.835
T_{max}, h	26	10	6.00	5.00-10.00	
	26	4	6.50	5.00-9.00	0.747
[a] 처리들 사이의 통계학적 추론.					
주): λ_z는 짝지음 t-검정에 의해서 통계학적으로 평가되었으며, T_{max}는 윌콕슨 부호 순위 시험에 의해 통계학적으로 평가되었으며, 여기에서 유의성은 두 경우에 모두 ≤0.05로 설정되었다.					

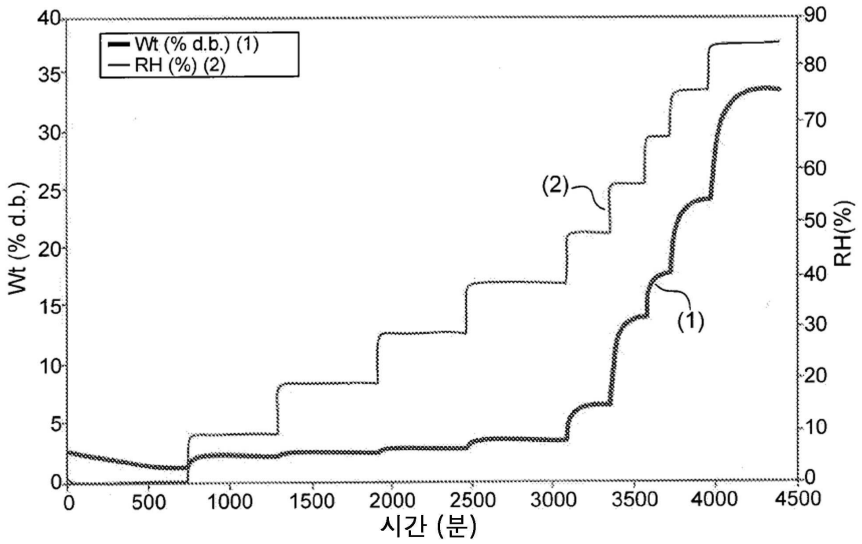
[0657]

[0658] 비록 본 발명이 그의 특정한 구체예와 관련하여 기술되었지만, 다수의 대체, 변형 및 변화는 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 자명할 것임이 명백하다. 따라서, 첨부된 특허청구범위의 정신 및 넓은 범주에 속하는 이러한 대체, 변형 및 변화는 모두 포함시키고자 한다.

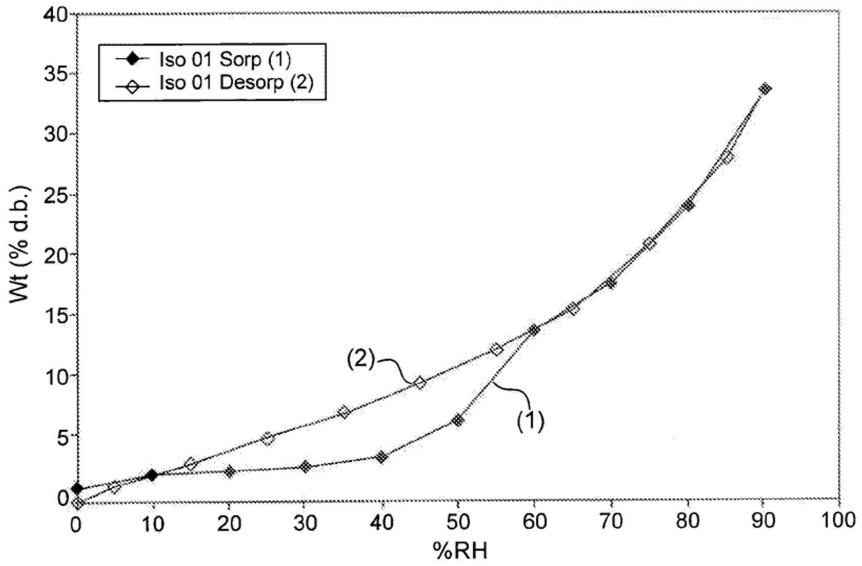
[0659] 본 명세서에 언급된 모든 문헌, 특허 및 특허출원들은 마치 각각의 개별적인 문헌, 특허 또는 특허출원이 본 명세서에 참고로 포함된 것으로 구체적이고 개별적으로 나타내어진 것처럼 동일한 정도로 본 명세서에 온전히 참고로 포함된다. 또한, 본 출원에서 모든 참고문헌의 인용 또는 확인은 이러한 참고문헌을 본 발명에 대한 선행기술로서 이용할 수 있음을 시인하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 항목의 제목이 사용된 정도까지 이들은 반드시 제한적인 것으로 이해되어서는 안 된다.

도면

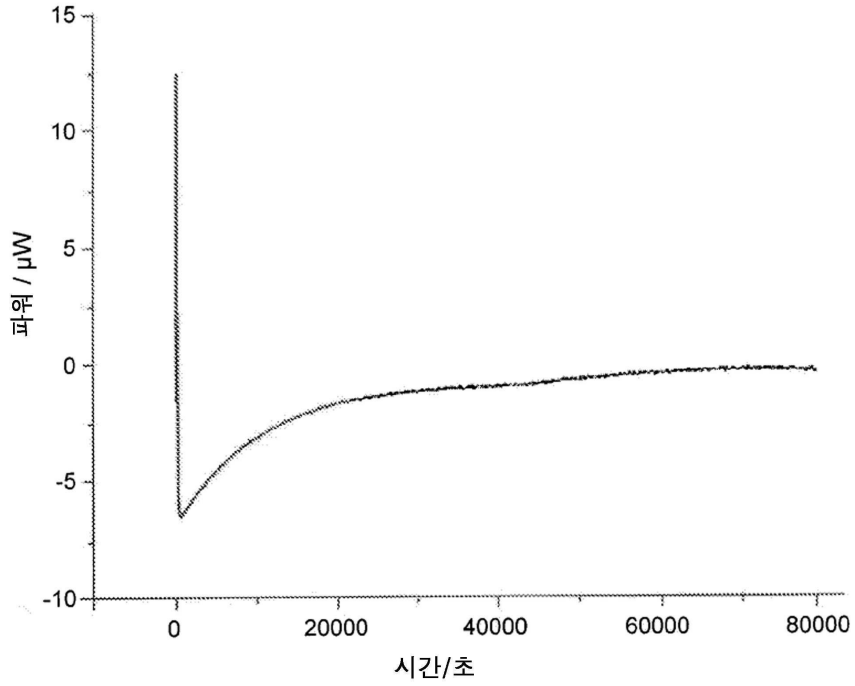
도면1a



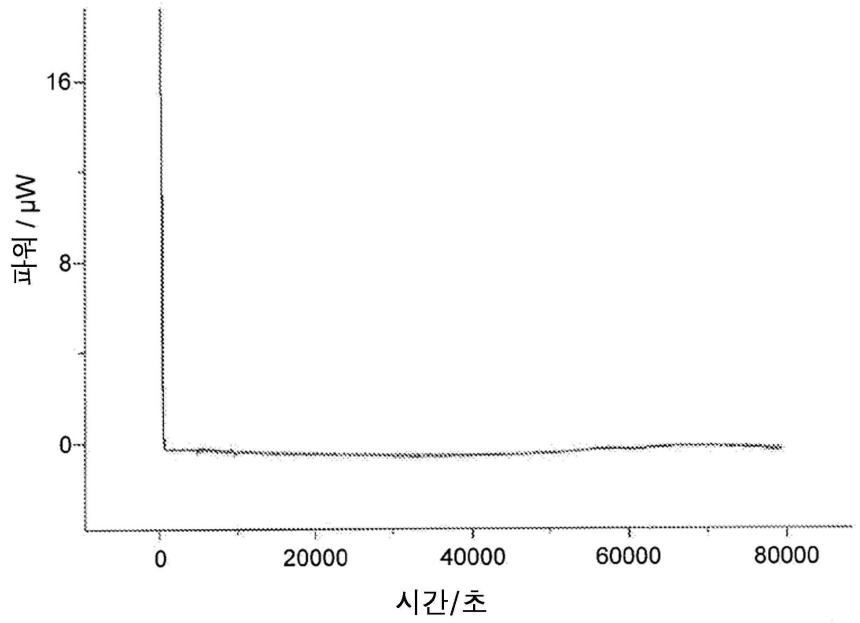
도면1b


Iso 01 Sorp (1)
Iso 01 Desorp (2)
Wt (% d.b.)
%RH
(2)
(1)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

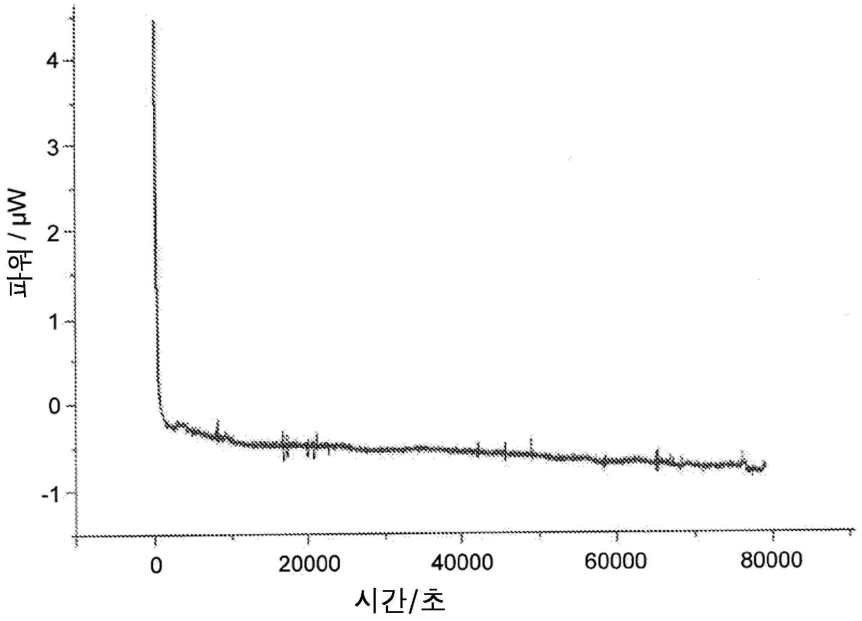
도면2


파워 / μW
시간/초
15
10
5
0
-5
-10
0
20000
40000
60000
80000

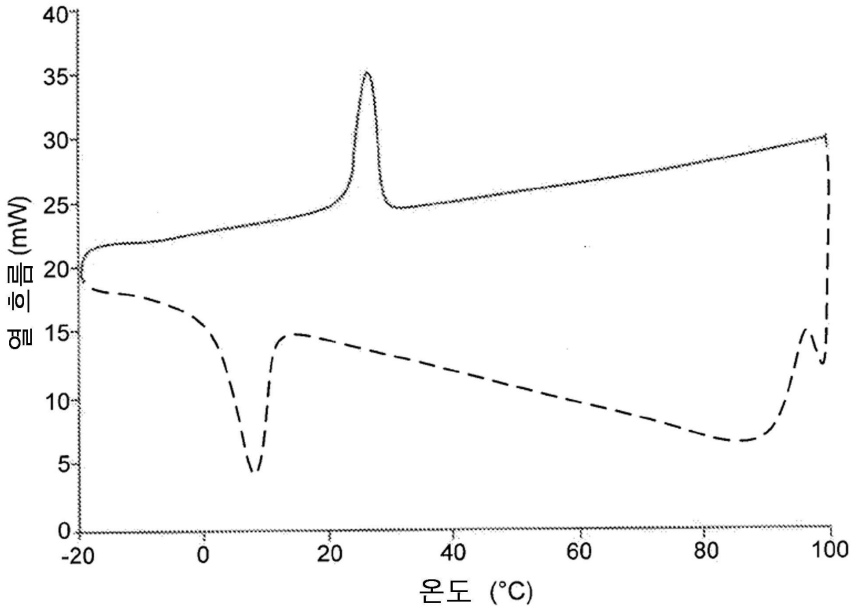
도면3


16
8
0
μW / 밝기
0
20000
40000
60000
80000
시간/초

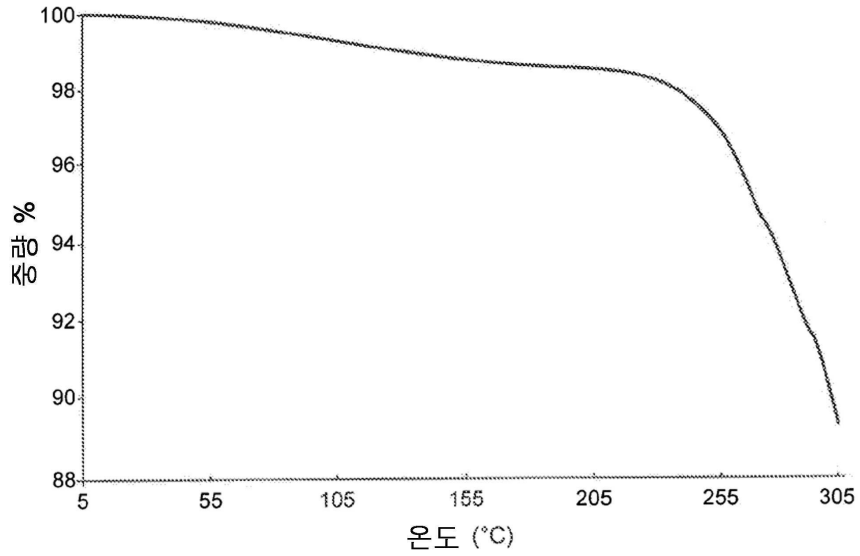
도면4


4
3
2
1
0
-1
μW / 밝기
0
20000
40000
60000
80000
시간/초

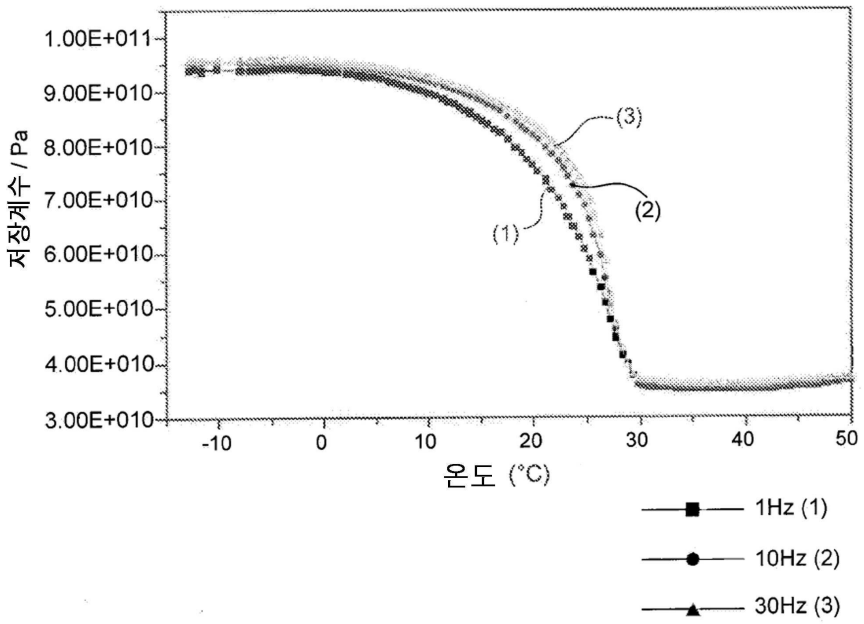
도면5


40
35
30
25
20
15
10
5
0
열 흐름 (mW)
-20
0
20
40
60
80
100
온도 (°C)

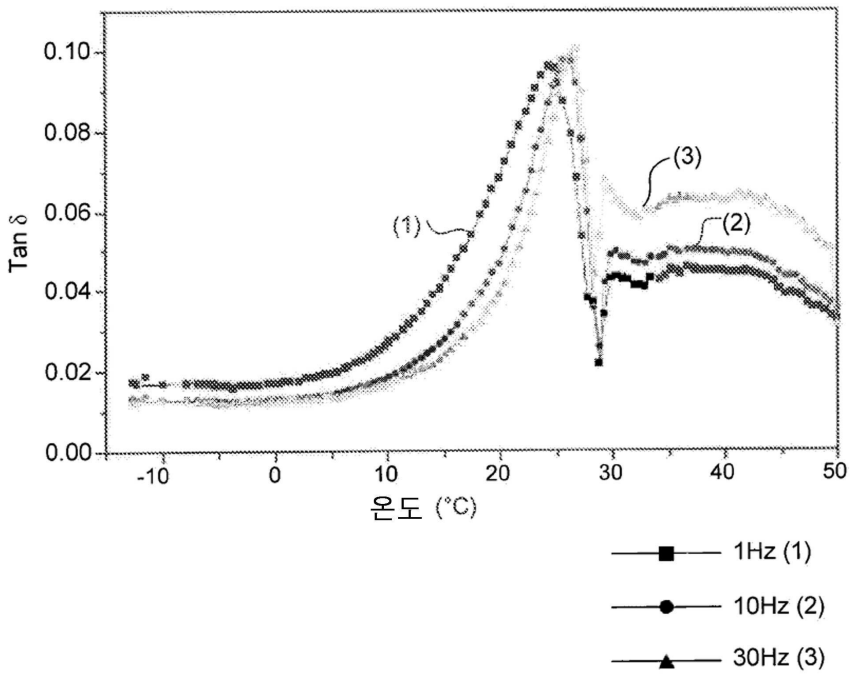
도면6


100
98
96
94
92
90
88
중량 %
5
55
105
155
205
255
305
온도 (°C)

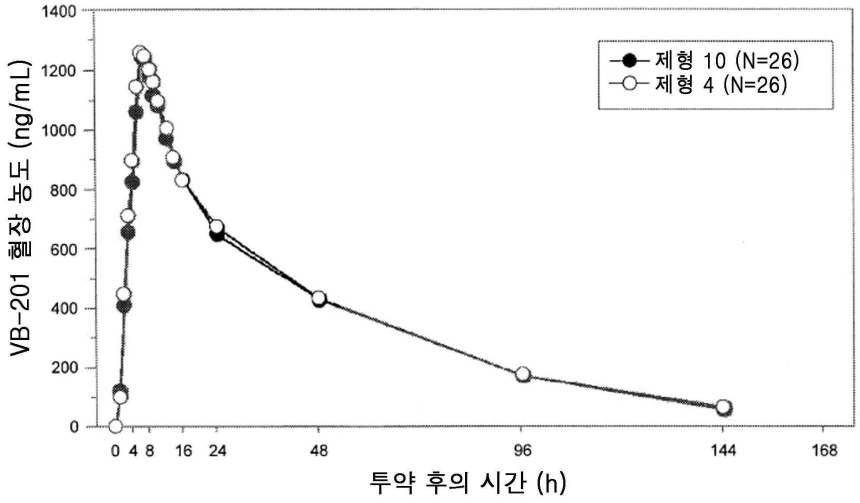
도면7


1.00E+011
9.00E+010
8.00E+010
7.00E+010
6.00E+010
5.00E+010
4.00E+010
3.00E+010
저장계수 / Pa
-10
0
10
20
30
40
50
온도 (°C)
(1)
(2)
(3)
1Hz (1)
10Hz (2)
30Hz (3)

도면8


0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
Tan δ
-10
0
10
20
30
40
50
온도 (°C)
(1)
(2)
(3)
1Hz (1)
10Hz (2)
30Hz (3)

도면9


1400
1200
1000
800
600
400
200
0
VB-201 혈장 농도 (ng/mL)
0 4 8 16 24 48 96 144 168
투약 후의 시간 (h)
제형 10 (N=26)
제형 4 (N=26)