



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0142181
 (43) 공개일자 2017년12월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) *A61K 31/60* (2006.01)
A61K 31/606 (2006.01) *A61K 31/655* (2006.01)
A61K 47/30 (2017.01) *A61K 9/127* (2006.01)
C08L 71/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7033487
- (22) 출원일자(국제) 2016년05월04일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년11월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/030682
- (87) 국제공개번호 WO 2016/179227
 국제공개일자 2016년11월10일
- (30) 우선권주장
 62/156,682 2015년05월04일 미국(US)

(71) 출원인
 더 보드 오브 트러스티스 오브 더 리랜드 스텐포드 주니어 유니버시티
 미합중국 캘리포니아 94305-2038, 스텐포드, 포스트 오피스 박스 20386, 메인 퀸드, 스텐포드 유니버시티, 빌딩 170, 3층 제너럴 카운설

(72) 발명자
 신하, 샷다르타 란지트
 미국 캘리포니아 94305-2038, 스텐포드, 빌딩 170, 스텐포드 대학 고문 변호사실 내
 라자다스 자야쿠마르
 미국 캘리포니아 94305-2038, 스텐포드, 빌딩 170, 스텐포드 대학 고문 변호사실 내
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
 서종완

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 결장내로 치료제 전달을 위한 조성을 및 방법

(57) 요 약

코르티코스테로이드 또는 살리실산 유도체를 함유하는 관장제 조성물을 개시한다. 상기 조성물은 실온에서 액체이나 체온에서는 젤로 변한다. 상기는 염증성 장 질병의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/58 (2013.01)

A61K 31/60 (2013.01)

A61K 31/606 (2013.01)

A61K 31/655 (2013.01)

A61K 47/30 (2013.01)

A61K 9/1272 (2013.01)

C08L 71/02 (2013.01)

C08G 2650/58 (2013.01)

(72) 발명자

하브테지온 아이디

미국 캘리포니아 94305-2038, 스텐포드, 빌딩 170,
스텐포드 대학 고문 변호사실 내

팜나니 레빈더 디.

미국 캘리포니아 94305-2038, 스텐포드, 빌딩 170,
스텐포드 대학 고문 변호사실 내

명세서

청구범위

청구항 1

- a. 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 블록으로 이루어지는 비이온성 블록 공중합체 또는 중합체들의 혼합물;
- b. 인지질 또는 인지질들의 혼합물;
- c. 코르티코스테로이드; 및
- d. 물

을 포함하고 상기 성분 a 내지 d를 포함하는 젤이 32 내지 38 °C의 젤 전이 온도를 나타내도록 하는 관장제 조성물로,

상기 비이온성 블록 공중합체 또는 중합체들의 혼합물의 농도가 200 내지 400 g/L이고; 상기 인지질 또는 인지질들의 혼합물의 농도가 0.04 내지 4 g/L이고; 상기 코르티코스테로이드의 농도가 0.05 내지 5 g/L이고; 상기 부피의 나머지가 물을 포함하는 관장제 조성물.

청구항 2

- a. 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 블록으로 이루어지는 비이온성 블록 공중합체 또는 중합체들의 혼합물;
- b. 인지질 또는 인지질들의 혼합물;
- c. 살리실산 유도체; 및
- d. 물

을 포함하고 상기 성분 a 내지 d를 포함하는 젤이 32 내지 38 °C의 젤 전이 온도를 나타내도록 하는 관장제 조성물로, 상기 비이온성 블록 공중합체 또는 중합체들의 혼합물의 농도가 100 내지 300 g/L이고; 상기 인지질 또는 인지질들의 혼합물의 농도가 4 내지 40 g/L이고; 상기 살리실산 유도체의 농도가 50 내지 100 g/L이고; 상기 부피의 나머지가 물을 포함하는 관장제 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

적어도 하나의 블록 공중합체가, 약 4,000 g/mol의 폴리옥시프로필렌 분자질량 및 약 70% 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 삼중블록 공중합체인 관장제 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

적어도 하나의 블록 공중합체가, 약 1,800 g/mol의 폴리옥시프로필렌 분자질량 및 약 80% 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 삼중블록 공중합체인 관장제 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

250 내지 350 g/L의 블록 공중합체를 포함하는 관장제 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서,

150 내지 250 g/L의 블록 공중합체를 포함하는 관장제 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

인지질 또는 인지질들의 혼합물이 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC) 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC) 중 하나 또는 둘 다인 관장제 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

코르티코스테로이드가 부데소니드, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 프레드니손 중에서 선택되는 관장제 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

코르티코스테로이드가 부데소니드 및 하이드로코르티손 중에서 선택되는 관장제 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

코르티코스테로이드가 부데소니드인 관장제 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

a. 250 내지 350 g/L의, 약 4,000 g/mol의 폴리옥시프로필렌 분자질량 및 약 70% 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 삼중블록 공중합체;

b. 0.1 내지 1 g/L의, 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC) 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC)의 1:1 혼합물;

c. 0.05 내지 0.2 g/L의 부데소니드; 및

d. 나머지 물

로 이루어지는 관장제 조성물.

청구항 12

제2항에 있어서,

살리실산 유도체가 메살라진, 살파살라진, 올살라진 및 발살라지드 중에서 선택되는 관장제 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

살리실산 유도체가 메살라진인 관장제 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

a. 150 내지 250 g/L의, 약 4,000 g/mol의 폴리옥시프로필렌 분자질량 및 약 70% 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 삼중블록 공중합체;

b. 5 내지 20 g/L의, 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC) 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC)의 1:1 혼합물;

c. 60 내지 80 g/L의 메살라진; 및

d. 나머지 물

로 이루어지는 관장제 조성물.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

총 부피 60 ml 내지 100 ml의 관장제 조성물.

청구항 16

염증성 장 질병의 치료가 필요한 환자에게 제1항 또는 제2항에 따른 관장제 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 질병의 치료 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

관장제 조성물을 상기 조성물의 젤 온도 미만의 온도에서 투여하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

관장제 조성물이 투여될 때 30 °C 미만인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

연방 지원 연구

[0002]

본 발명은 국립보건원에 의해 수여된 계약 DK007056하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 일정한 권리를 갖는다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 코르티코스테로이드 또는 살리실산 유도체를 함유하는 관장제 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 실온에서 액체이나 체온에서는 젤로 변한다. 상기는 염증성 장 질병의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0005]

염증성 장 질병(IBD)은 유전적으로 소인이 있는 개인에서 장내 미생물에 대한 과장된 면역반응에 기인하는 것으로 생각되는 만성적인 불치성 질환이다. 대략 150만명의 미국인이 염증성 장 질병(IBD)(크론병(CD) 또는 궤양성 대장염(UC))을 앓고 있으며, 유병률은 세계적으로 증가하고 있다. 상기 두 질병 모두 평생 재발하는 병으로, 유도에 이은 유지 요법이 필요하다. IBD 환자는 종종 다수의 쇠약 증상, 예를 들어 혈변 및 복부 통증으로 고통받으며, 특히 질병이 억제되지 않는 경우 결장직장암의 위험성이 증가한다.

[0006]

전신 및 국소(결장점막에 직접 적용된다) 요법이 존재한다. 현행 전신 요법, 예를 들어 항-TNF제, 면역조절제, 및 스테로이드는 유효하지만, 감염 및 악성종양의 증가된 위험성을 포함하여 다수의 공지되고 잠재적인 부작용을 갖는다. 직장에 전달되는 국소 요법이 제1선 치료로 권장되는데, 이는 효능 및 전신 약물에 비해 적은 부작용을 제공한다. 국소 요법은 많은 환자들에서 급성 악화기의 치료뿐만 아니라 완화의 유지에 유효하다. 실제로, UC 환자의 66% 및 CD 환자의 14%가 각각 원위 결장 및 직장에만 질병을 가지므로 IBD 환자의 대략 절반이 국소 요법 단독으로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0007]

국소 요법의 중심은 관장제이다. 그의 이점에도 불구하고, 활동성 원위 대장염을 갖는 환자들(가장 이익을 얻을 수 있는 환자들)은 종종 급박/경련 및 권장된 투여 및 시간 틀(하루에 1회 또는 2회, 1 내지 3시간 동안 유지됨) 동안 관련된 액체 용액을 유지할 수 없음으로 인해 관장이 허용될 수 없다. 치료제용 담체로서, 액체 관장제가, 염증이 존재할 수 있는 결장의 모든 영역의 도달에 유효하다. 그러나, 액체 관장제는 환자가 시간이

지남에 따라 유지하기 가장 어려우며, 일단 상기 액체가 존재하게 되면 거의 즉각적인 장 운동 충동이 발생한다. 상기 치료제가 상기 담체 관장액으로부터 소화관의 점막벽까지 확산하는 시간을 최대화하기 위해서는 상기 유체의 유지가 중요하다. 전형적으로 필요한 시간 범위는 수시간이지만, 액체 관장 중장을 비우고자 하는 충동은 대개 즉각적이다(5 내지 10분). 국소 요법을 위한 관장제에 대한 대안은 폼 또는 좌약 제제를 포함한다. 상기 옵션은 유지하기에 보다 용이한 경향이 있지만, 관장제에 의해서 접근 가능한 좌결장의 근위 영역에 도달할 수 없다는 현저한 단점을 갖는다. 국소 요법의 유효성에도 불구하고, 기준의 옵션과 관련된 불편 및 불쾌로 인해 부착이 대단히 낫게 유지된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] IBD 환자에 대한 현행 치료는 확실히 이롭지만, 특히 근위 결장을 포함하는 결장염에 대한 관장제만큼 유효하나 보다 허용가능하고 낫은 전신 독성을 유지하는 국소 요법에 대한 상당한 개선의 여지가 남아있다.

과제의 해결 수단

[0009] 발명의 요약

[0010] 하나의 태양에서, 본 발명은

[0011] a. 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 블록으로 이루어지는 비이온성 블록 공중합체 또는 중합체들의 혼합물;

[0012] b. 인지질 또는 인지질들의 혼합물;

[0013] c. 코르티코스테로이드; 및

[0014] d. 물

[0015] 을 포함하고 성분 a 내지 d를 포함하는 젤이 32 내지 38 °C의 젤 전이 온도를 나타내도록 하는 관장제 조성물에 관한 것으로, 여기에서 상기 비이온성 블록 공중합체 또는 중합체들의 혼합물의 농도는 200 내지 400 g/L이고; 상기 인지질 또는 인지질들의 혼합물의 농도는 0.04 내지 4 g/L이고; 상기 코르티코스테로이드의 농도는 0.05 내지 5 g/L이고(모두 전체 조성물을 기준으로 한다); 상기 부피의 나머지는 물을 포함한다.

[0016] 두 번째 태양에서, 본 발명은

[0017] a. 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 블록으로 이루어지는 비이온성 블록 공중합체 또는 중합체들의 혼합물;

[0018] b. 인지질 또는 인지질들의 혼합물;

[0019] c. 살리실산 유도체; 및

[0020] d. 물

[0021] 을 포함하고 상기 성분 a 내지 d를 포함하는 젤이 32 내지 38 °C의 젤 전이 온도를 나타내도록 하는 관장제 조성물에 관한 것으로, 여기에서 상기 비이온성 블록 공중합체 또는 중합체들의 혼합물의 농도는 상기 조성물의 100 내지 300 g/L이고; 상기 인지질 또는 인지질들의 혼합물의 농도는 4 내지 40 g/L이고; 상기 살리실산 유도체의 농도는 50 내지 100 g/L이고; 상기 부피의 나머지는 물을 포함한다.

[0022] 또 다른 태양에서, 본 발명은 상술한 바와 같은 관장제 조성물을 투여함을 포함하는, 염증성 장 질병의 치료 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 액체 관장제의 유지 및 좌약 및 폼의 한계에 대해 공지된 문제로 인해, 우리는 액체 관장제의 이점(보다 인접한 전달)을 갖지만 액체와 관련된 유지 문제는 없는 감열성 관장제 조성물을 개발하였다. 간단히, 이는 실온(23 °C) 부근의 보다 시원한 온도에서 액체이고 이어서 체온(37 °C)에 보다 가까이에서 점성 젤로 변하는 조성물에

의해 완수된다. 상기 조성물의 하나의 성분은 친수성 폴리에틸렌 글리콜 및 소수성 폴리프로필렌 글리콜 블록으로 이루어지는 비이온성 계면활성제 공중합체이다. 온도가 증가함에 따라, 상기 공중합체는 미셀을 형성하고 보다 높은 온도에서, 중합체 젤 기질이 형성된다.

[0024] 일부 실시태양에서 상술한 관장제 조성물은 약 4,000 g/mol의 폴리옥시프로필렌 분자질량 및 약 70% 폴리옥시에틸렌 함량을 갖거나 또는 약 1,800 g/mol의 폴리옥시프로필렌 분자질량 및 약 80% 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 삼중블록 공중합체를 함유한다. 상기와 같은 PEO/PPO 블록 공중합체의 상업적으로 입수할 수 있는 예는 하기와 같다:

표 1

[0025]	폴록사머	평균 분자량	옥시에틸렌 중량%	불포화,mEq/g
	124	2090 내지 2360	46.7±1.9	0.020±0.008
	188	7680 내지 9510	81.8±1.9	0.026±0.008
	237	6840 내지 8830	72.4±1.9	0.034±0.008
	338	12700 내지 17400	83.1±1.7	0.031±0.008
	407	9840 내지 14600	73.2±1.7	0.048±0.017

[0026] 상기 상업적으로 입수할 수 있는 물질은 적합한 산화방지제를 추가로 함유할 수 있다. 상기 차트는 http://www.newdruginfo.com/pharmacopeia/usp28/v28230/ usp28nf23s0_m66210.htm로부터 인용된다. 상기 공중합체는 복잡한 혼합물이기 때문에, 상기를 대개는 "약" x의 평균 분자량 또는 "약" y g/mol의 분자질량 또는 "약" 70%의 PEG 함량을 갖는 것으로서 기재한다. 당해 분야의 숙련가는 보다 큰 정확성이 그다지 실용적이지 않으며 상기와 관련하여 "약"이란 용어의 사용이 불명확함을 안다. 수치를 할당해야 하는 경우, 대부분의 숙련가는 아마도 상기 평균 분자량 또는 분자질량에 대해 ±40%, 및 단량체 함량의 백분율에 대해 ±5%가 편안할 것이다(상기 숫자를 기준으로). 폴록사머 407은 약 12.5 KDa의 평균 분자량 및 약 2:1의 PEO/PPO 비를 갖는 삼중블록(PEO-PPO-PEO) 공중합체이다(Bohorquez et al., *J Colloid Interface Sci* 1999; 216:34-40).

[0027] 가장 편리한 실시태양에서, 즉 냉장을 필요로 하지 않는 실시태양에서, 전이온도에 대한 실용적인 하한은 약 25 °C이며, 이때 26 °C, 27 °C, 28 °C, 29 °C, 30 °C, 31 °C, 32 °C, 33 °C, 34 °C, 35 °C 또는 36 °C의 다른 전이온도도 가능하다. 최적으로, 상기 조성물은 37 °C 부근에서 점성 젤로 변한다. 젤 형성을 위한 상기 전이온도는 상기 온도의 측정에 사용되는 측정 시스템에 다소 의존하는 듯하다. 진동 측정(예를 들어 HAAKE 레오스트레스(RheoStress) 6000, 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))은 회전 방법보다 약간 더 낮은 온도 및 더 예리한 곡선을 제공하는데, 이는 회전이 젤 형성을 파괴하는 경우 상기 회전 검사가 겉보기 전이온도를 상승시킬 수 있기 때문이다. 우리는 우리의 연구에 평행판 유동계를 사용하였지만, 청구항의 목적을 위해 상기 젤 전이를 한정하는 온도는 진동 측정에 의해 측정되어야 한다. 상기 줄-젤 전이 온도를 1 rad.s-1에서 진동 측정을 수행함으로써 측정하며 이러한 동안 상기 온도는 2 °C.min-1씩 증가한다. 상기 줄-젤 전이 온도를 온도의 함수로서 저장 모듈러스(G')를 플롯팅함으로써 측정한다. 본 발명의 목적을 위해서, 우리는 상기 젤 전이 온도를, 1 Hz에서 측정된, 저장 모듈러스 대 온도 곡선의 기울기가 5 kPa/섭씨를 초과하는 온도로서 정의할 것이다.

[0028] 일부 실시태양에서, 상기 관장제 조성물은 100 내지 400 g/L의 공중합체를 포함한다. 다른 실시태양에서, 상기 관장제 조성물은 100 내지 300 g/L의 상기 공중합체를 포함한다. 다른 실시태양에서, 상기 관장제 조성물은 200-400 g/L, 150-250 g/L, 250-350 g/L, 100-200 g/L, 200-300 g/L, 300-400 g/L, 100-150 g/L, 150-200 g/L, 200-250 g/L, 250-300 g/L, 300-350 g/L 또는 350-400 g/L를 포함한다.

[0029] 일부 실시태양에서 상기 인지질 또는 인지질들의 혼합물은 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC) 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC) 중 하나 또는 둘 다이다. 바람직한 인지질은 글리세로인지질, 예를 들어 포스파티드산, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜콜린(레시틴), 포스파티딜세린 및 포스포이노시티드이다. 포스파티딜콜린이 특히 바람직하다.

- [0030] 일부 실시태양에서, 상기 코르티코스테로이드는 부데소니드, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 프레드니손 중에서 선택된다. 일부에서 상기 코르티코스테로이드는 부데소니드 및 하이드로코르티손 중에서 선택된다. 하기의 실시예들에서, 상기 코르티코스테로이드는 부데소니드이다.
- [0031] 하나의 실시태양에서, 상기 관장제 조성물을 30 °C 미만에서 투여한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 관장제 조성물을 25 °C 미만에서 투여한다.
- [0032] 매우 구체적인 실시태양에서, 상기 관장제 조성물은
- [0033] a. 250 내지 350 g/L의, 약 4,000 g/mol의 폴리옥시프로필렌 분자질량 및 약 70% 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 삼중블록 공중합체;
- [0034] b. 0.1 내지 1 g/L의, 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC) 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC)의 1:1 혼합물;
- [0035] c. 0.05 내지 0.2 g/L의 부데소니드; 및
- [0036] d. 나머지 물
- [0037] 로 필수적으로 이루어진다.
- [0038] 일부 실시태양에서, 상기 살리실산 유도체는 메살라진, 설파살라진, 올살라진 및 벌살라지드 중에서 선택된다. 메살라진이 바람직하다. 메살라진(INN, BAN)은 또한 메살라민(USAN) 또는 5-아미노살리실산(5-ASA)으로서 공지되어 있다.
- [0039] 매우 구체적인 실시태양에서, 상기 관장제 조성물은
- [0040] a. 150 내지 250 g/L의, 약 4,000 g/mol의 폴리옥시프로필렌 분자질량 및 약 70% 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜의 삼중블록 공중합체;
- [0041] b. 5 내지 20 g/L의, 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC) 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC)의 1:1 혼합물;
- [0042] c. 60 내지 80 g/L의 메살라진; 및
- [0043] d. 나머지 물
- [0044]로 필수적으로 이루어진다.
- [0045] 본 발명의 조성물은 젤이므로, 분사제(예를 들어 탄화수소 가스)가 없고 폼에는 필요하지만 젤에는 불필요한 성분들이 없다. 전형적으로 본 명세서에 기재된 조성물은 폼 안정제 및 발포제, 예를 들어 나트륨 라우릴 세레이트, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 코코넛 오일, 카라기난, 스테아릭 모노에탄올아민, 겹 트리아칸트, 알기네이트, 젤라틴, 나트륨 CMC, 폴리비닐 글리콜, 글리세롤, 솔비톨, 수소화된 피마자유, 폴리솔베이트 20, 코크아미도프로필 베타인, 및 카프릴릭/카프릭 글리세라이드가 없다. 다른 양상들에 비해 보다 큰 편안함 및 보다 큰 부피를 수용하는 능력은 덜 빈번한 투여 스케줄을 추가로 제공할 수 있다.
- [0046] 결장에서 유지되는 상기 관장제 조성물의 능력을 시험하기 위해서, 3% 메틸렌 블루를 본 명세서에 개시된 바와 같은 제형에 가하고, 관장제를 C57BL/6 마우스에게 투여하였다. 메틸렌 블루를 함유하는 본 발명을 구현하는 조성물은 통상적인 액체 관장액의 메틸렌 블루보다 명백히 더 양호하게 유지되었다.
- [0047] 부데소니드를 갖는 조성물(부데소니드, 중합체, 지질을 "BPL"로서 언급하였다)을 본 발명에 따라 제조하였다: 함량: 부데소니드 10 mg(0.1 mg/ml), 폴록사며 407 30 g(30% 용액), DSPC 20 mg(0.2 mg/ml) 및 DPPC 20 mg(0.2 mg/ml). 방법: DSPC(1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린)(20 mg), DPPC(1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린)(20 mg) 및 부데소니드(10 mg)를 환저 플라스크에서 5 ml의 에탄올 중에 용해시켰다. 용매를 회전 증발기에서 증발시켜 플라스크의 내면에 박막을 형성시켰다. 상기 필름을 수(20 ml) 중에 혼탁시키고 30분 동안 초음파처리하여 리포솜 용액을 수득하였다. 여기에 30 g의 폴록사며를 가하고 부피를 4 °C에서 물로 100 ml까지 만들었다. 이를 30분 동안 교반하고, 포집된 기포를 원심분리에 의해 제거하고, 균질한 용액이 수득될 때까지 교반을 계속하였다. 부데소니드를 0.1 mg/ml 농도가 획득되기에 충분한 용액 중에 용해시켰다.
- [0048] 메살라진을 갖는 조성물(메살라진, 중합체, 지질을 "MPL"로서 언급하였다)을 또한 제조하였다. 방법: 인지질 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC)(50 mg), (코르덴파마(CordenPharma)), 1,2-디팔미토일-

sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC)(50 mg), (코르덴파마), 및 메살라진(667 mg), (AK 사이언티픽(Scientific))을 환저 플라스크에서 30 ml의 에탄올 중에 용해시켰다. 상기 에탄올을 회전 증발기에서 증발시켜 플라스크의 내면에 박막을 형성시켰다. 상기 필름을 물(3.5 ml)에 혼탁시키고 30분 동안 초음파처리하여 균질한 리포솜 용액을 수득하였다. 이어서 물 5 ml 중의 폴록사머 2 g을 함유하는 용액을 4 °C에서 상기 리포솜에 가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반하고 포집된 기포를, 헤레우스 라보퓨즈(Heraeus Labofuge) - 400 원심분리기에서 600 x g에서 원심분리에 의해 제거하였다. 물(~1 ml)을 4 °C에서 가하여 최종 부피 10 ml을 만들어 67 mg/ml의 농도를 획득하였다. 균질한 용액(메살라진-폴록사머-지질, MPL)이 수득될 때까지 4 °C에서 교반을 계속하였다. 최종 용액은 수중에 메살라진(67 mg/ml), 인지질(10 mg/ml) 및 폴록사머(20% w/v)를 함유하였다.

[0049]

인지질 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC)(50 mg), (코르덴파마), 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC)(50 mg), (코르덴파마), 및 메살라진(667 mg), (AK 사이언티픽)을 환저 플라스크에서 30 ml의 에탄올 중에 용해시켰다. 상기 에탄올을 회전 증발기에서 증발시켜 플라스크의 내면에 박막을 형성시켰다. 상기 필름을 물(3.5 ml)에 혼탁시키고 30분 동안 초음파처리하여 균질한 리포솜 용액을 수득하였다. 이어서 물 5 ml 중의 폴록사머 2 g을 함유하는 용액을 4 °C에서 상기 리포솜에 가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반하고 포집된 기포를, 헤레우스 라보퓨즈 - 400 원심분리기에서 600 x g에서 원심분리에 의해 제거하였다. 물(~1 ml)을 4 °C에서 가하여 최종 부피 10 ml을 만들어 67 mg/ml의 농도를 획득하였다. 균질한 용액(메살라진-폴록사머-지질, MPL)이 수득될 때까지 4 °C에서 교반을 계속하였다. 최종 용액은 수중에 메살라진(67 mg/ml), 인지질(10 mg/ml) 및 폴록사머(20% w/v)를 함유하였다.

[0050]

총 60 ml 부피로 6.6% 메살라진을 갖는 또 다른 메살라진 조성물을 또한 제조하였다. 방법: 10 그램의 폴록사머 407(0.79 mmol)을 순 60 °C에서 용융시키고 0.3 g의 DSPC(0.77 mmol)를 가한 다음 0.3 g의 DPPC(0.4 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 교반하고 4 g의 5-아미노살리실산(26.12 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물을 대략 1시간 동안 기계적 교반으로 교반하고, 이어서 4 °C로 냉각시켰다. 60 ml의 탈이온수를 가하고 상기 혼합물을 4 °C에서 밤새 교반하였다. 생성 액체는 32 내지 33 °C의 전이 온도를 나타내었다.

[0051]

상기 제형을 동일한 질량의 전체 약물(메살라진의 경우 4 g, 부데소니드의 경우 6 mg)로 총 100 ml 부피로 확대시킬 수 있다. 농도는 물론 상기 100-ml 부피 용액 중에서 더 낮지만, 여전히 유효하다. 메살라진의 경우, 상기 농도는 40 mg/ml일 것이며, 부데소니드의 경우 상기는 0.06 mg/ml일 것이다.

[0052]

우리는 C57BL/6 마우스에서, 잘-확립된 대장염 모델, 엑스트란 설레이트 나트륨(DSS)(경구 투여된) 모델에서 BPL의 동물 연구를 수행하였다. DSS를 음료수에 가하고 0일에 시작하여 매일 제공하였다. 상기 마우스에게 4 일 및 6일에 관장제 처리를 제공하였다. 체중은 대장염 모델에서 치료 반응을 측정하는데 가장 통상적으로 사용되는 메트릭스 중 하나이므로, 매일 체중을 기록하였다. 상기 BPL 그룹은, 원래 체중과 비교된 체중 손실에 의해 증명되는 바와 같이, 물 및 중합체 대조용, 및 또한 부데소니드 액체(BL)에 대한 개선을 나타내었다. 상기 결과는 총 50마리의 마우스에서 2회의 추가적인 실험에서 반복되었다. 체중 외에, 우리는 또한 모든 마우스에 대해 처리 후 결장 길이를 측정하였다. BPL로 처리된 마우스는 다른 처리 및 대조용 그룹에 비해 보다 긴 결장(토끼똥 변비가 잘 형성되었다)을 가졌다. 외식된 마우스 결장 섹션의 조직병리학은 다른 그룹에 비해 BPL 마우스에서 감소된 백혈구 침윤물 및 보다 보존된 상피 구조를 나타내었다.

[0053]

이어서 우리는 표준 액체 치료 관장제(BL)와 비교된, BPL의 유지 동역학 및 근위 분배를 확립시키기 위한 실험을 수행하였다. BPL이 있는 관장제가 BL과 유사한 근위 분배를 가질 것임을 확인하기 위해서, 우리는 바륨 콘트라스트가 있는 표준화된 관장제를 건강한 및 DSS-유발된 대장염 마우스 모두에게 제공하였다. 이어서 상기 마우스들을 소정의 간격(0.5, 1.5 및 3시간째)에서 컴퓨터 단층촬영으로 영상화하여 상기 관장제에 의해 도달된 최대 역행 거리를 평가하였다. BPL은 상기 건강한 마우스 및 대장염 마우스 모두에서 BL보다 실제로 더 양호한 역행 분배를 갖는 것으로 나타났다. 또한, BPL 대 BL의 가능한 점막점착성을 측정하기 위해서, 우리는 3-D 영상화 소프트웨어를 사용하여 동일한 소정의 간격에서 유지된 관장제의 부피를 평가하였다. 다시, 측정된 모든 시점에서 유지된 관장제의 부피는 상기 건강한 마우스 및 대장염 마우스 모두에서 BL보다 BPL에 대해 실질적으로 더 컸다.

[0054]

BPL에 대한 실험과 유사하게, MPL 제형은 원래 체중과 비교된 체중 손실에 의해 증명되는 바와 같이, 물 및 중합체 대조용, 및 또한 메살라진 액체(ML)에 대한 개선을 나타내었다. 상기 결과는 총 33마리의 마우스에 대한 추가적인 실험에서 반복되었다. MPL로 처리된 마우스는 다른 처리 및 대조용 그룹에 비해 보다 긴 결장을 가졌다. 외식된 마우스 결장 섹션의 조직병리학은 다른 그룹에 비해 MPL 마우스에서 더 건강한 점막을 나타내었다.

[0055]

대장염 치료에서 상기 요법의 확고성을 추가로 시험하기 위해서, Balb/c 마우스에서 또 다른 통상적으로 사용되

는 IBD 대장염 모델 -- 트리니트로벤젠 설폰산(TNBS)-유발된 급성 대장염 모델 --을 또한 사용하여 본 명세서에 기재된 조성물들을 시험하였다. 우리는 BPL 대 BL 및 수 대조용을 시험하였다. 다시, 상기 BPL 그룹은, TNBS 관장제 수용에 이어서 단일 치료 또는 수 관장제 수용 후에 다른 2개 그룹보다 더 빨리 체중이 다시 증가하였다. 상기 실험은 일관된 결과로 반복되었다.

[0056] 상기에 특별히 언급한 성분들 외에, 본 발명의 제형은 약학 젤 분야에 통상적인 다른 작용제들을 포함할 수 있음을 물론이다.

[0057] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는", 또는 "완화시키는" 또는 "개선시키는"이란 용어들은 비체한적으로 치료학적 이점 및/또는 예방학적 이점을 포함하여 이를거나 목적하는 결과를 획득하기 위한 접근법을 지칭한다. 치료학적 이점은, 환자가 근원적인 질환에 여전히 걸려 있을 수도 있음에도 불구하고, 상기 환자에서 개선이 관찰되도록 하는 상기 근원적인 질환과 관련된 생리학적 증상을 중 하나 이상의 근절 또는 개선에 의해 성취된다. 상기 조성물을, 질병의 진단이 이루어지지 않았을 수 있다 하더라도, 염증성 장 질병의 생리학적 시스템 중 하나 이상을 보고하는 환자에게 투여할 수 있다.

[0058] 물질 및 방법

[0059] C57BL/6 마우스를 타코닉(Taconic)(미국 뉴욕주 허드슨 소재)으로부터 구입하고 실험전 1주일 동안 수용하였다. Balb/c 마우스를 잭슨 레보라토리(Jackson Laboratory)(미국 마이애미주 바하마 소재)로부터 구입하고 TNBS 대장염 연구를 위해 내부 사육하였다. 동물의 관리 및 사용은 국립보건원의 지침에 따랐으며 스탠포드 대학 실험동물운영위원회에 의해 승인되었다.

[0060] 공중합체 써모젤의 전단 모듈러스 및 점도를, 평행판 기하로 정확한 온도 조절을 위한 오븐이 구비된 아레스(Ares)(등록상표)(레오메트릭 사이언티픽(Rheometric Scientific)(등록상표))로 측정하였다. 주파수 주사 측정(0.5 내지 200 rad/s)을 1%의 일정한 변형률을 유지하면서 모든 온도에 대해 수행하였다.

[0061] C57BL/6 마우스에게 상기 실험의 지속기간 동안 음료수 중 2%(w/v) 텍스트란 설레이트 나트륨염(36,000 내지 50,000 M.W.; MP 바이오메디칼스(Biomedicals), LLC; 미국 오하이오주 솔론 소재)을 제공하였다. 마우스를 매일 칭량하고 혈변, 설사, 및 일반적인 안녕에 대해서 평가하였다. 처리(BPL, BL) 및 대조용(물, 중합체만) 관장제를 4일 및 6일에 제공하였다. 이소플로란-마취된 마우스에게, 23G 바늘이 부착된 1 mL 루어락(Luer Lock) 주사기 및 폴리에틸렌튜빙(0.048 O.D. in)(이때 튜빙은 ~2 cm 삽입됨)을 통해 150 μL의 지시된 용액을 직장으로 제공하였다. 동물을 9일째, 또는 빈사상태거나 그의 체중 손실이 20%를 초과한 경우 더 일찍 죽였다.

[0062] Balb/c 마우스를 앞서 기재된 바와 같이, 케타민으로 마취하고 100 μL 부피 중의 2 mg 피크릴설폰산(2,4,6-트리니트로벤젠설폰산 용액; 시그마 알드리치; 미국 미주리주 세인트루이스 소재)으로 직장으로 처리하여 TNBS 대장염을 유도하였다. 대조용 마우스는 100 μL의 비히클(40% 에탄올)을 수용하였다. 다음날(1일) 마우스를 DSS 대장염 모델의 경우와 같이, 이소플루란으로 마취시키고 150 μL의 처리 또는 대조용 관장제를 제공하였다. 동물을 매일 칭량 및 평가하고 20% 체중 손실시 또는 상기 손실 전에 죽였다.

[0063] 조직학적 평가를 위해서, 가장-원위의 1 cm 결장 분절을 10% 포르말린-완충 고정시키고, 파라핀-포매하고, 헤마톡실린 및 에오신 염색을 위해 절편화하였다. 조직병리학을 문헌[Ostanin et al. "T cell transfer model of chronic colitis: concepts, considerations, and tricks of the trade." *Am. J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 296, G135-146 (2009)]에 기재된 바와 같이 맹검 방식으로 채점하였다.

[0064] 프리즘 소프트웨어(그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software); 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하여 통계 분석을 수행하였으며 사용된 통계 검정을 도면에 나타내며, 이때 <0.05의 p-값은 유의수준으로 간주한다.

[0065] CT 영상화를 위해서 C57BL/6 마우스에게 2%(w/v) DSS를 함유하는 물을 제공하고 6일에(혈변이 나타날 때) 5%(v/v) 바륨 설레이트 혼탁액(E-Z-EM 인코포레이티드; 미국 뉴욕주 레이크 석세스 소재)을 함유하는 150 μL BPL 또는 BL 관장제를 투여하였다. 상기 관장 튜빙을 표준화된 방식으로, 0.5 내지 1.0 cm 삽입으로 삽입하였다. 상기 동물들을 스탠포드 생체내 영상화 혁신 센터(the Stanford Center for Innovation in In-Vivo Imaging)(미국 캘리포니아주 스탠포드 소재)에서 광역 CT 스캐너(지멘스 메디칼 솔루션즈 유에스에이 인코포레이티드(Siemens Medical Solutions USA, Inc.); 미국 일리노이주 호프만 에스테이츠 소재)를 사용하여 인베온(Inveon) PET-CT로 영상화하였다. 역행 거리 및 관장 부피를 계산하였다.

[0066] 동물 연구는 동물 모델에서 국소적으로 적용된 종양 과자 인자(TNF)-α의 억제제가 대장염 증증도를 개선시킴을

제시한다. (TNF)- α 의 적합한 농도를 부데소니드 및 메살라진의 경우와 유사하게 공식화할 수 있었다.

[0067] 본 발명을 다수의 상이한 형태의 실시태양으로 허용할 수 있지만, 본 발명의 바람직한 실시태양들을 나타낸다. 그러나, 본 명세는 본 발명의 원리의 예시로서 간주되어야 하며 본 발명을 예시된 실시태양들로 제한하고자 하는 것은 아님은 물론이다.