(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0133375
(43) 공개일자 2012년12월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/48 (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01) *A61K 31/685* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7020564
(22) 출원일자(국제) 2011년01월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년08월03일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2011/000008
(87) 국제공개번호 WO 2011/083465
국제공개일자 2011년07월14일
(30) 우선권주장
61/282,250 2010년01월07일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
바스큘라 바이오제닉스 리미티드
이스라엘 60376 오 예후다, 요니 네타냐휴 스트리트 6
(72) 발명자
코헨, 야엘
이스라엘 키르야트-오노 55602, 스턴 스트리트 100
셔르, 나미트
이스라엘 레초보트 76248, 팔디 스트리트 3
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 **ＶＢ-２０１을 이용한 치료**

(57) 요 약

1 mg 내지 100 mg의 VB-201 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하고, 경구 투여용으로 제형화된 단위 투약 형태와, 염증성 질환 또는 장애를 치료하기 위해 1일 1회 또는 2회 VB-201의 경구 투여를 포함하는 치료 요법이 본원에 기술된다.

(72) 발명자

멘델, 이트자크

이스라엘 레초보트 76452, 슈피노자 스트리트 20/7

야코브, 니바

이스라엘 텔-아비브 69705, 하다 요세프 스트리트 22/15

브레이트바트, 에얄

이스라엘 하슈모나임 73127, 하이츠할 스트리트 27

(30) 우선권주장

61/292,226 2010년01월05일 미국(US)

61/351,975 2010년06월07일 미국(US)

61/389,318 2010년10월04일 미국(US)

61/423,112 2010년12월15일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

1 mg 내지 100 mg의 VB-201 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하고, 경구 투여용으로 제형화되는 약제학적 조성물 단위 투약 형태.

청구항 2

1 mg 내지 100 mg의 VB-201을 포함하고 경구 투여용으로 제형화되는, 염증성 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 단위 투약 형태의 제조에 있어 VB-201의 용도.

청구항 3

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 10 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 4

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 20 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 5

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 30 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 6

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 40 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 7

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 50 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 60 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 70 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 80 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 90 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 100 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 10 mg 내지 30 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 15 mg 내지 25 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 18 mg 내지 22 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 70 mg 내지 90 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 단위 투약 형태가 75 mg 내지 85 mg의 VB-201을 포함하는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태 또는 용도.

청구항 18

제1항 및 제3항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 포장재 내에 포장되고, 포장재 내 또는 그 위에, 인쇄되어 표시되는, 약제학적 조성물 단위 투약 형태.

청구항 19

제18항에 있어서, 1일 1회 사용되는 것으로 표시되는 약제학적 조성물 단위 투약 형태.

청구항 20

제18항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 일일 투여량이 상기 약제학적 조성물 단위 투약 형태의 1개 또는 2개 단위로 구성되도록 사용되는 것으로 표시되는 약제학적 조성물 단위 투약 형태.

청구항 21

제20항에 있어서, 일일 투여량이 상기 약제학적 조성물 단위 투약 형태의 1개 단위로 구성되도록 사용되는 것으로 표시되는 약제학적 조성물 단위 투약 형태.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 식사 동안, 또는 식사 후에 사용되는 것으로 표시되는 약제학적 조성물 단위 투약 형태.

청구항 23

치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 치료학적 유효량이 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위인, 염증성 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 24

치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 치료학적 유효량이 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위인, 건선을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 25

치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 치료학적 유효량이 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위인, 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 26

치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 치료학적 유효량이 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위인, 경동맥의 염증 및 대동맥의 염증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 염증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 VB-201이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 28

치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 투여가 1일 1회 또는 2회 이루어지는 것인, 염증성 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 29

제28항의 방법에 있어서, 상기 투여가 1일 1회 이루어지는 것인 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위인 것인 방법.

청구항 31

치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 투여가 1일 1회 또는 2회 이루어지는 것인, 건선을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 32

치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 투여가 1일 1회 또는 2회 이루어지는 것인, 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 33

치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 투여가 1일 1회 또는 2회 이루어지는 것인, 경동맥의 염증 및 대동맥의 염증으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 염증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 1일 1회 이루어지는 것인 방법.

청구항 35

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위인 것인 방법.

청구항 36

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 20 mg VB-201인 것인 방법.

청구항 37

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 20 mg VB-201인 것인 방법.

청구항 38

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 30 mg VB-201인 것인 방법.

청구항 39

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 40 mg VB-201인 것인 방법.

청구항 40

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 50 mg VB-201인 것인 방법.

청구항 41

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 60 mg VB-201인 것인 방법.

청구항 42

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 70 mg VB-201인 것인 방법.

청구항 43

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 80 mg VB-201인 것인 방법.

청구항 44

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 90 mg VB-201인 것인 방법.

청구항 45

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 100 mg VB-201인 것인 방법.

청구항 46

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 10 mg 내지 30 mg VB-201의 범위인 것인 방법.

청구항 47

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 15 mg 내지 25 mg VB-201의 범위인 것인 방법.

청구항 48

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 18 mg 내지 22 mg VB-201의 범위인 것인 방법.

청구항 49

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 70 mg 내지 90 mg VB-201의 범위인 것인 방법.

청구항 50

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량이 일일 75 mg 내지 85 mg VB-201의 범위인 것인 방법.

청구항 51

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 및 제3항 내지 제17항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물 단위 투약 형태의 1개 또는 2개 단위를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 약제학적 조성물 단위 투약 형태의 1개 단위를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 53

제23항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 VB-201이 식사 동안, 또는 식사 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 54

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물 단위 투약 형태, 제2항 내지 제16항 중 어느 한 항의 용도, 또는 제23항 및 제28항 내지 제30항 중 어느 한 항의 방법에 있어서, 상기 염증성 질환 또는 장애가 내인성 산화 지질과 연관된 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태, 용도, 또는 방법.

청구항 55

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물 단위 투약 형태, 제2항 내지 제16항 중 어느 한 항의 용도, 또는 제23항 및 제28항 내지 제30항 중 어느 한 항의 방법에 있어서, 상기 염증성 질환 또는 장애가 특발성 염증성 질환 또는 장애, 만성 염증성 질환 또는 장애, 급성 염증성 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 감염성 질환 또는 장애, 염증성 악성 질환 또는 장애, 염증성 이식-관련 질환 또는 장애, 염증성 퇴행성 질환 또는 장애, 과민성 관련 질환 또는 장애, 염증성 심혈관 질환 또는 장애, 염증성 뇌혈관 질환 또는 장애, 말초 혈관 질환 또는 장애, 염증성 샘 (glandular) 질환 또는 장애, 염증성 위장 질환 또는 장애, 염증성 피부 질환 또는 장애, 염증성 간 질환 또는 장애, 염증성 신경질환 또는 장애, 염증성 근-골격 질환 또는 장애, 염증성 신장 질환 또는 장애, 염증성 생식 질환 또는 장애, 염증성 전신 질환 또는 장애, 염증성 결합조직 질환 또는 장애, 염증성 종양, 괴사, 염증성 임플란트-관련 질환 또는 장애, 염증성 노화 과정, 면역결핍 질환 또는 장애, 증식성 질환 또는 장애 및 염증성 폐질환 또는 장애로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태, 용도, 또는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 건선, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장질환, 죽상동맥경화증, 경동맥의 염증 및 대동맥의 염증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 것인 약제학적 조성물 단위 투약 형태, 용도 또는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 일부 실시양태에서, 약리학 분야에 관한 것이며, 더욱 구체적으로, 이들로 한정되지는 않지만, 예를 들어, 죽상동맥경화증 및 관련 장애, 및 건선, 관절염, 다발성 경화증 및 염증성 장질환과 같은 자가면역 질환 또는 장애와 같은 염증 관련 질환 및 장애의 치료 또는 예방에 효과적으로 사용할 수 있는, 산화 인지질 VB-201의 신규한 투약 형태 및 치료 요법에 관한 것이다.

배 경 기 술

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

[0003] 본 양수인에 의한, 국제특허출원 PCT/IL2004/000453호 (공개번호 WO 04/106486호)는 내인성 산화 지질과 연관된 염증의 치료 또는 예방을 위한 산화 지질을 기술한다. 이러한 화합물의 예로 CI-201 (1-헥사데실-2-(4'-카르복시부틸)-글리세롤-3-포스포콜린; 또한 당해 기술분야에서 VB-201로 지칭됨)가 기술되고 공지된다.

[0004] 본 양수인에 의한, 국제특허출원 PCT/IL01/01080호 (공개번호 WO 02/41827호)는 아테롬성 동맥경화증 및 관련 질환의 예방 및 치료를 위한 산화 지질을 기술한다.

[0005] 추가적인 배경 기술에 국제특허출원 PCT/IL05/000735호 (공개번호 WO 06/006161호), PCT/IL02/00005호 (공개번호 WO02/053092호) 및 PCT/IL08/000013호 (공개번호 WO 08/084472호)가 포함되며, 이들 모두는 또한 본 양수인에 의한 것이다.

[0006] 상기에 인용된 모든 문헌은 본원에 그 전체가 참조로서 포함된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 발명의 요약

[0008] 본 발명자들은 본원에서 1-헥사데실-2-(4'-카르복시부틸)-글리세롤-3-포스포콜린 (VB-201)의 약물동력학적 파라미터를 평가하기 위한 분석을 고안하여, 염증을 유리하게 치료하는데 필요한 투여량 및 요법을 결정하였다.

[0009] 이에 본 발명자들은 VB-201의 반감기 소실이 약 27 내지 51시간 범위 (즉, 1일 초과)이며, VB-201의 혈장 농도는 VB-201이 1일 1회 투여될 경우 상대적으로 안정함을 밝혀냈다. 본 발명자들은 하루에 80 mg 이하의 VB-201의 일일 투여량이 안정하고 내성이 우수하며, 상당 비율의 VB-201이 혈류 내로 흡수되고, 상기 흡수는 개체가 최근에 음식을 섭취했는지 여부에 크게 영향을 받지 않음을 또한 밝혀냈다. 본 발명자들은 또한 80 mg 이하의 일일 투여량이 VB-291 염증성 과정을 억제하는데 효과적임을 추가로 밝혀냈다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 1 mg 내지 100 mg의 VB-201 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물 단위 투약 형태를 제공하며, 상기 약제학적 조성물 단위 투약 형태는 경구 투여용으로 제형화된 것이다.

[0011] 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 염증성 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 단위 투약 형태의 제조에 있어 VB-201의 용도를 제공하며, 상기 단위 투약 형태는 1 mg 내지 100 mg의 VB-201을 포함하고 경구 투여용으로 제형화된 것이다.

[0012] 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 염증성 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 치료학적 유효량은 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위이다.

[0013] 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 건선을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 치료학적 유효량은 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위이다.

[0014] 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 치료학적 유효량은 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위이다.

[0015] 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 경동맥의 염증 및 대동맥의 염증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 염증을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 치료학적 유효량은 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위이다.

[0016] 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 염증성 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 투여는 1일 1회 또는 2회 이루어진다.

[0017] 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 건선을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 투여는 1일 1회 또는 2회 이루어진다.

[0018] 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 투여는 1일 1회 또는 2회 이루어진다.

[0019] 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 경동맥의 염증 및 대동맥의 염증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된

염증을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 투여는 1일 1회 또는 2회 이루어진다.

[0020] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 10 mg의 VB-201을 포함한다.

[0021] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 20 mg의 VB-201을 포함한다.

[0022] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 30 mg의 VB-201을 포함한다.

[0023] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 40 mg의 VB-201을 포함한다.

[0024] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 50 mg의 VB-201을 포함한다.

[0025] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 60 mg의 VB-201을 포함한다.

[0026] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 70 mg의 VB-201을 포함한다.

[0027] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 80 mg의 VB-201을 포함한다.

[0028] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 90 mg의 VB-201을 포함한다.

[0029] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 100 mg의 VB-201을 포함한다.

[0030] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 10 mg 내지 30 mg의 VB-201을 포함한다.

[0031] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 15 mg 내지 25 mg의 VB-201을 포함한다.

[0032] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 18 mg 내지 22 mg의 VB-201을 포함한다.

[0033] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 70 mg 내지 90 mg의 VB-201을 포함한다.

[0034] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 75 mg 내지 85 mg의 VB-201을 포함한다.

[0035] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 약제학적 조성물 단위 투약 형태는 염증성 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 포장재 (packaging material) 내에 포장되고, 포장재 내 또는 그 위에, 인쇄되어 표시된다.

[0036] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 약제학적 조성물 단위 투약 형태는 1일 1회 사용하는 것으로 표시된다.

[0037] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 약제학적 조성물 단위 투약 형태는 일일 투여량이 1개 또는 2개 단위의 약제학적 조성물 단위 투약 형태로 구성되게 사용하는 것으로 표시된다.

[0038] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 약제학적 조성물 단위 투약 형태는 일일 투여량이 1개 단위의 약제학적 조성물 단위 투약 형태로 구성되게 사용하는 것으로 표시된다.

[0039] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 약제학적 조성물 단위 투약 형태는 식사 동안, 또는 식사 후에 사용하는 것으로 표시된다.

[0040] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량의 VB-201은 1일 1회 투여된다.

[0041] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 10 mg의 VB-201이다.

[0042] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 20 mg의 VB-201이다.

[0043] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 30 mg의 VB-201이다.

[0044] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 40 mg의 VB-201이다.

[0045] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 50 mg의 VB-201이다.

[0046] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 60 mg의 VB-201이다.

[0047] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 70 mg의 VB-201이다.

[0048] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 80 mg의 VB-201이다.

[0049] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 90 mg의 VB-201이다.

[0050] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 100 mg의 VB-201이다.

[0051] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 10 mg 내지 30 mg 범위의 VB-201이다.

[0052] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 15 mg 내지 25 mg 범위의 VB-201이다.

[0053] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 18 mg 내지 22 mg 범위의 VB-201이다.

[0054] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 70 mg 내지 90 mg 범위의 VB-201이다.

[0055] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 일일 75 mg 내지 85 mg 범위의 VB-201이다.

[0056] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 본원에 기술된 방법은 본원에 기술된 약제학적 조성물 단위 투약 형태의 1개 또는 2개 단위를 투여하는 것을 포함한다.

[0057] 일부 실시양태에서 따르면, 본원에 기술된 방법은 본원에 기술된 약제학적 조성물 단위 투약 형태의 1개 단위를 투여하는 것을 포함한다.

[0058] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량의 VB-201은 식사 동안, 또는 식사 후에 투여된다.

[0059] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 염증성 질환 또는 장애는 내인성 산화 지질과 연관된다 .

[0060] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 염증성 질환 또는 장애는 특발성 염증성 질환 또는 장애, 만성 염증성 질환 또는 장애, 급성 염증성 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 감염성 질환 또는 장애, 염증성 악성 질환 또는 장애, 염증성 이식-관련 질환 또는 장애, 염증성 퇴행성 질환 또는 장애, 과민성 관련 질환 또는 장애, 염증성 심혈관 질환 또는 장애, 염증성 뇌혈관 질환 또는 장애, 말초혈관 질환 또는 장애, 염증성 샘 (glandular) 질환 또는 장애, 염증성 위장 질환 또는 장애, 염증성 피부 질환 또는 장애, 염증성 간 질환 또는 장애, 염증성 신경질환 또는 장애, 염증성 근-골격 질환 또는 장애, 염증성 신장 질환 또는 장애, 염증성 생식 질환 또는 장애, 염증성 전신 질환 또는 장애, 염증성 결합조직 질환 또는 장애, 염증성 종양, 괴사, 염증성 임플란트-관련 질환 또는 장애, 염증성 노화 과정, 면역결핍 질환 또는 장애, 증식성 질환 또는 장애 및 염증성 폐질환 또는 장애로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0061] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 염증성 질환 또는 장애는 건선, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장질환, 죽상동맥경화증, 경동맥의 염증 및 대동맥의 염증으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0062] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및/또는 과학적 용어는 발명이 속한 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사 또는 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시양태의 실시 또는 검사에 사용될 수 있을지라도, 예시적인 방법 및/또는 재료가 하기에 기술된다. 상충하는 경우, 정의를 포함하여, 본 특허 명세서가 우선할 것이다. 또한, 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것으로 반드시 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0063] 본 발명의 일부 실시양태는, 단지 예시의 수단으로서, 첨부된 도면과 관련하여 본원에 기술된다. 세부적으로 도면에 대한 특정 참조와 관련하여, 나타낸 상세한 내용은 예시이고 본 발명의 실시양태의 예시적인 논의를 목적으로 하는 것이 강조된다. 이와 관련하여, 도면과 함께 고려된 본 명세서는 기술분야의 통상의 기술자가 본 발명의 실시양태를 어떻게 실현할 수 있는지를 명백하게 해준다.

도면에서:

도 1은 1 mg (집단 1), 3 mg (집단 2), 10 mg (집단 3), 30 mg (집단 4), 및 50 mg (집단 7) VB-201 캡슐의 일회량 경구 투여 후 시간의 함수로서 평균 VB-201 혈장 농도를 나타내는 그래프이고;

도 2는 5 mg (집단 1), 10 mg (집단 2), 20 mg (집단 3b) 및 30 mg (집단 4) VB-201의 일일 경구 투여 후, 1일 및 14일째에 시간의 함수로서 평균 VB-201 혈장 농도를 나타내는 그래프이고;

도 3은 장용 코팅 캡슐 (코팅) 및 비코팅 캡슐 (비코팅)의 어느 하나를, 절식 개체 (절식) 또는 섭식 개체 (섭식)의 어느 한 개체에, 1회 (1x10) 또는 2회 (10+10) 10 mg 캡슐의 일회량 투여 후 시간의 함수로서 평균 VB-201 혈장 농도를 나타내는 그래프이고;

도 4는 40 mg VB-201 (집단 1)의 일일 경구 투여 후 1일째 및 14일째, 및 80 mg VB-201 (집단 2)의 일일 경구 투여 후 14일째에 시간의 함수로서 평균 VB-201 혈장 농도를 나타내는 그래프이고;

도 5a 내지 5c는 고 민감성 CRP (hsCRP) 분석에 의해 결정된 바와 같은, 14일간의 40 mg VB-201 (도 5a), 14일간의 80 mg VB-201 (도 5b) 또는 28일간의 80 mg VB-201 (도 5c)의 일일 경구 투여 전 (0일째) 또는 후 (14일째 또는 28일째)에 평균 C-반응 단백질 (CRP) 혈장 수준을 나타내는 그래프이고 (N은 검사된 개체의 수를 나타내고, CRP 수준의 % 감소가 표시됨);

도 6a 내지 6d는 투약 전 (0일째)에 검출가능한 수준의 IL-23을 나타내고 14일간 매일 40 mg VB-201 (도 6a 및 6b) 및 28일간 매일 80 mg VB-201 (도 6c 및 6d)를 투여받은 개체에서 인터루킨-23 (IL-23) 혈장 수준 (도 6a 및 6c) 및 인터페론-ν (IFN-ν) 수준 (도 6b 및 6d)을 나타내는 그래프이고;

도 7은 3.5 시간에 걸쳐서, 인간 CD14 세포 (8 μM VB-201 또는 대조군 용매로 30분간 사전-처리됨)의 RANTES (100 ng/ml), MIP-1α (50 ng/ml), MCP-1 (50 ng/ml) 또는 MCP-3 (50 ng/ml)으로의 이동 정도 (이동된 세포의 개수로 표시됨)를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 본 발명은, 일부 실시양태에서, 산화 인지질 VB-201의 신규한 투약 형태 및 치료 요법에 관한 것으로, 산화 인지질 VB-201은 예를 들어 죽상동맥경화증 및 관련 장애, 염증성 장질환 및 건선 및 관절염과 같은 자가면역 질환 또는 장애와 같은 염증성 질환 및 장애를 치료 또는 예방하는데 효과적으로 사용될 수 있다.

[0065] 본 발명의 원리 및 작용은 도면 및 수반되는 설명을 참조로 하여 더욱 잘 이해되어 질 수 있다.

[0066] 본 발명의 적어도 일 실시양태를 자세히 설명하기에 앞서, 본 발명은 하기의 설명에 개시되거나 실시예에 예시된 세부사항으로 그의 적용이 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 다른 실시양태일 수 있거나 다양한 방식으로 실행되거나 수행될 수 있다. 또한, 본원에 적용된 어법 및 용어들은 설명을 위한 목적이며 제한하는 것으로 간주되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0067] VB-201 (본원 및 당해 기술분야에서 CI-201로 지칭됨)은 염증성 상태의 다양한 시험관 내 모델 및 생체 내 동물 모델에서 치료학적 활성 제제로서 상당한 가능성을 나타낸다.

[0068] 염증성 질환 및 장애의 치료를 개선하기 위한 시도로, 본 발명자들은 인간 개체에서 VB-201의 안전성, 내약성 및 약물동력학을 자세히 연구하였다. 이를 위해, 본 발명자들은 인간 개체에서 VB-201의 안전성, 내약성 및 약물동력학을 측정하기 위한 약리학적 분석을 고안하는데 상당히 노력하였다. 이러한 분석을 위한 프로토콜은 하기의 실시예 항목에서 자세히 기술된다. 수행된 임상 연구에서 수득된 데이터를 근거로, 본 발명자들은 최적의 치료 요법 및 단위 투약 형태를 개발하였다.

[0069] 이제 도면 및 표를 참조하여, 도 1은 1 내지 50 mg의 VB-201을 경구 투여한 후에 VB-201의 혈장 농도의 시간 프로파일 (본원에서 "농도-시간 곡선"으로 지칭됨)을 보여준다. 실시예 항목에 제시된 표 1은 농도-시간 곡선에서 유래한 다양한 약물동력학적 파라미터의 값을 제공한다. 예를 들어, 표 1은 상당한 비율의 VB-201이 혈류 내로 흡수됨을 보여준다.

[0070] 도 2는 5 내지 30 mg VB-201의 일일 경구 투여 요법의 1일째 및 14일째 농도-시간 곡선을 보여준다. 혈액 내 VB-201의 축적이 표 2에서 명확히 확인된다. 실시예 항목에서 제시된 표 2는 1일째와 14일째 모두에서 다양한 약물동력학적 파라미터의 값을 제공한다.

[0071] 도 3은 VB-201의 혈장 농도 수준이 섭식 또는 절식 시에 VB-201이 개체에 투여되는지 여부에 의해서 크게 영향받지 않았음을 보여준다. 도 3은 또한 VB-201 캡슐의 장용 코팅이 흡수되는 VB-201의 양을 감소시키고, 특히 개체가 투여 전에 음식물을 섭취했을 경우, 장용 코팅이 VB-201의 흡수를 지연시킴을 보여준다. 실시예 항목에서 제시된 표 3은 섭식 및 절식 개체 모두, 및 코팅과 비코팅 캡슐 모두에 대한 다양한 약물동력학적 파라미터의 값을 제공한다.

[0072] 도 4는 40 또는 80 mg VB-201의 일일 경구 투여 요법의 14일째 농도-시간 곡선을 보여준다. 1일째 농도-시간 곡선이 일일 40 mg의 VB-201에 대해 제시되며, 혈액 내 VB-201의 축적이 상기 곡선 내에 명확하게 나타난다. 실시예 항목에서 제시된 표 4는 1일째와 4일째에 대한 데이터로부터 유래한 다양한 약물동력학적 파라미터의 값을

제공한다.

[0073] 상기 언급된 도 1 내지 4 및 표 1 내지 4는 VB-201의 혈장 농도가 VB-201의 투여량에 비교적 선형으로 비례함을 보여준다.

[0074] 도 2 및 4는 또한 VB-201이 1일 1회 규칙적으로 투여될 경우 VB-201의 혈장 농도가 하루에 걸쳐 비교적 안정함을 보여준다. 따라서, 24시간 동안에 최저 농도는 같은 기간 동안에 최대 농도의 적어도 약 66.7%이었다.

[0075] 도 5a 내지 5c는 일일 40 mg 내지 일일 80 mg VB-201의 투여가 염증 마커인 C-반응성 단백질 수준을 상당히 감소시킴을 나타낸다. 도 6a 내지 6d는 일일 40 mg 또는 80 mg VB-201의 투여가 전-염증성 사이토카인 인터루킨-23 및 인터페론-γ의 수준을 감소시킴을 보여준다. 이러한 결과는 본원에 기술된 투여량이 염증성 과정을 억제하는데 효과적임을 나타낸다.

[0076] 하기의 실시예 항목에 제시된 실험 결과에서 증명된 바와 같이, 80 mg의 일일 투여량으로 VB-201의 반복적 경구 투여는 개체에게 잘-용인되었으며, 어떠한 실질적인 독성도 관찰되지 않았다.

[0077] 따라서, 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에 경구 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법이 제공된다. 치료학적 유효량은 일일 1 mg 내지 일일 100 mg의 범위이다. 선택적으로, 치료학적 유효량은 일일 10 mg 내지 일일 100 mg 범위이다.

[0078] 본원에 기술된 치료학적 유효량은 성인 개체에 투여를 위한 치료학적 유효량을 지칭한다. 선택적으로, 어린이에게 투여되는 VB-201의 양은, 예를 들어 어린이의 체중에 따라서 조정된다.

[0079] 일부 실시양태에 따르면, 본원에 기술된 치료학적 유효량은 절대적인 것으로, 성인 평균에서 벗어난 체중을 가진 개체 (예컨대, 어린이)를 임의로 제외하고는, 개체의 체중에 좌우되지 않는다.

[0080] 대안적인 실시양태에 따르면, 본원에 기술된 치료학적 유효량은 평균 체중 (예컨대, 70 kg)의 개체에 적합한 것으로 고려되며, 투여되는 양은 VB-201을 받는 개체의 체중에 따라 조정된다. 예를 들어, 본원에 언급된 일일 100 mg의 투여량은 70 kg 체중당 일일 100 mg의 투여량 (즉, 일일 1.43 mg/kg)을 지칭하는 것으로 선택적으로 이해된다.

[0081] 하기의 실시예 항목에서 제시된 실험 결과에서 추가로 증명된 바와 같이, VB-201의 소실 반감기 ($T_{1/2}$)는 약 27 내지 51시간의 범위 내 (즉, 1일 초과)이다. 또한, VB-201은 투여 후에 점차 혈류로 유입되는데, 대개 최고 혈장 농도는 투여 후 대략 6 내지 11시간 사이에 발생한다. 전술한 VB-201 혈장 농도의 동역학 결과로서, VB-201의 혈장 농도는 VB-201이 1일 1회 투여될 경우 비교적 안정하며, VB-201이 일일 2회 투여될 경우에는 더 더욱 안정한 것으로 기대된다.

[0082] 따라서, 본 발명의 일부 실시양태의 관점에 따르면, 치료학적 유효량의 VB-201을 이를 필요로 하는 개체에 경구 투여하는 것을 포함하고, VB-201의 투여가 1일 1회 또는 2회 이루어지는, 염증성 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법이 제공된다.

[0083] 예시적인 실시양태에 따르면, VB-201의 투여는 1일 1회 이루어진다.

[0084] 치료학적 유효 제제의 1일 1회 또는 2회 투여 (및 특히 1일 1회 투여)를 포함하는 요법은, 제제의 약물동력학이 이러한 요법에 적합할 경우, 상기 투여가 일과에 용이하게 편입될 수 있기 때문에, 특히 편리하고 유용하다. 따라서, 제제를 투여하는 것을 잊는 것이 발생할 가능성이 적다. 더욱이, 제제의 1일 1회 또는 2회 투여는 제제를 투여하는 개체 또는 임의의 다른 사람 (예컨대, 투여하는 전문 의료진)에게 특별히 부담스럽지 않다. 따라서, 투여를 수용하고/하거나 제공하는 데 대한 거부가 발생할 가능성이 적다. 전술된 요인들의 결과로서, 1일 1회 또는 2회 투여 요법은 상기 요법의 높은 순응도를 유도하는 경향이 있다. 1일 1회 투여의 요법은 특히 높은 순응도를 유도하는 것 같다.

[0085] 일부 실시양태에 따르면, VB-201의 치료학적 유효량은 일일 1 mg 내지 일일 100 mg 범위, 선택적으로 일일 10 mg 내지 일일 100 mg 범위이며, 이러한 양의 투여는 사용된 단위 투약 형태에 의존적으로, 1일 1회 또는 2회 이루어지고, 이하에 상술된 바와 같이, 선택적으로 1일 1회 이루어진다.

[0086] 일부 실시양태에서, 치료학적 유효량은 일일 10 mg이고, 일부 실시양태에서 이는 일일 20 mg이고, 일부 실시양태에서 이는 일일 30 mg이고, 일부 실시양태에서 이는 일일 40 mg이고, 일부 실시양태에서 이는 일일 50 mg이고, 일부 실시양태에서 이는 일일 60 mg이고, 일부 실시양태에서 이는 일일 70 mg이고, 일부 실시양태에서

이는 일일 80mg이고, 일부 실시양태에서 이는 일일 90 mg이고, 일부 실시양태에서 이는 일일 100 mg이다. 일일 1 내지 100 mg 사이의 임의의 정수가 또한 고려된다.

[0087] 일부 예시적인 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 대략 일일 20 mg (예컨대, 일일 10 mg 내지 일일 30 mg 범위)이다. 선택적으로, 상기 양은 일일 15 mg 내지 일일 25 mg 범위이며, 선택적으로 일일 18 mg 내지 일일 22 mg 범위이다.

[0088] 다른 예시적인 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 대략 일일 80 mg (예컨대, 일일 70 mg 내지 일일 90 mg 범위)이다. 선택적으로, 상기 양은 일일 75 mg 내지 일일 85 mg 범위이며, 선택적으로 일일 88 mg 내지 일일 92 mg 범위이다.

[0089] 일부 실시양태에 따르면, VB-201의 치료학적 유효량은 식사 동안 또는 식사 후에 투여된다.

[0090] 본원 사용된 바와 같이, 용어 "동안"은 식사의 시작 전 60분부터, 선택적으로 식사 전 30분, 선택적으로 식사 전 10분, 및 선택적으로 식사 전 5분부터, 식사가 끝난 후 60분, 선택적으로 식사 후 30분, 선택적으로 식사 후 10분, 및 선택적으로 식사 후 5분까지의 시간을 지칭한다.

[0091] 일부 실시양태에 따르면, 문구 "식사 후"는 식사가 끝난 후 6시간, 선택적으로 식사 후 4시간, 선택적으로 식사 후 3시간, 및 선택적으로 식사 후 2시간까지 지속되는 기간을 지칭한다.

[0092] 대안적으로 또는 부가적으로, "식사 후"는 개체가 "공복 (empty stomach)" 보다는 "만복 (full stomach)"의 감정을 느끼는 동안의 기간을 포함한다.

[0093] 임의의 특정한 이론에 구속되지 않으면서, 식사 동안 또는 이후의 투여는 VB-201의 가능한 부작용을 경험할 가능성을 줄이는 것으로 여겨진다.

[0094] 하기의 실시예 항목에서 예시된 바와 같이, VB-201은 코팅 (예컨대, 장용 코팅) 내로 투여될 수 있다. 코팅 형성을 위한 예시적인 재료에는 유드라짓 (Eudragit®), 오파드리 (Opadry®)(예컨대, Opadry®, amb) 및 아크릴-에제 (Acryl-Eze®)가 포함되며, 이들은 장용 코팅을 형성하기 위해 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0095] 코팅은, 예를 들어, VB-201 또는 VB-201과 동시 투여되는 임의의 물질 (예컨대, 담체)로부터 소화계 (예컨대, 위)의 일부를 보호하기 위해 (예컨대, 부작용을 최소화하기 위해), VB-201 또는 VB-201과 동시 투여되는 임의의 물질 (예컨대, 담체)의 맛을 은폐하고/하거나 (예컨대, 감칠맛을 향상시키기 위해), (예컨대, VB-201의 더욱 안정한 혈장 농도를 제공하기 위해) VB-201의 방출 및/또는 흡수를 제어하기 위해 (예컨대, 방출 및/또는 흡수를 지연시키기 위해) 사용될 수 있다.

[0096] 실시예 항목에서 증명된 바와 같이, 장용 코팅은 VB-201이 섭식 개체에 투여될 경우 가장 현저하게 VB-201의 흡수를 지연시킨다. 결과적으로, 코팅 (예컨대, 장용 코팅)이 흡수 지연을 목적으로 하는 실시양태에서, VB-201은 식사 동안 또는 식사 후에 선택적으로 투여된다.

[0097] VB-201이 장용 코팅 없이 투여되는 실시양태에서, VB-201은 절식 개체 또는 섭식 개체 중 하나에 투여될 수 있다.

[0098] 본 발명의 실시양태에 따라 적합한 것으로 밝혀진 비교적 좁은 범위의 투여량은 본원에 기술된 VB-201의 치료학적 유효량의 쉽고 간편한 투여를 위해 고안된 약제 (예컨대, 약제학적 조성물)의 단위 투약 형태의 생산을 가능하게 한다. 임의의 일시점에 2개를 초과하는 투약 형태의 투여가 어려울 수 있기 때문에 치료학적 유효량은 2개를 초과하는 고체 유닛 투약 형태를 넘지 않게 구성하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 2개 이상의 고체 단위 투약 형태 (예컨대, 환제, 정제, 캡슐제, 등)를 삼키는 것을 일반적으로 어렵다. 더욱이, 임의의 일시점에 2개를 초과하는 단위 투약 형태의 투여는 혼란의 가능성 및 적절치 않은 용량의 투여를 증가시킨다.

[0099] 따라서, 선택적 실시양태에 따르면, 상기 방법은 각각의 투여에서 1개 또는 2개 단위의 단위 투약 형태를 투여하는 것을 포함한다. 선택적으로, 투여 당 1개 단위의 단위 투약 형태를 투여한다.

[0100] 일부 실시양태에 따르면, 상기 방법은 본원에 기술된 1개 또는 2개 단위 (선택적으로 1개 단위)의 단위 투약 형태를 투여함으로써 달성된다.

[0101] 본 발명의 실시양태의 또 다른 관점에 따르면, 상기에 언급한 적합한 단위 투약 형태의 이점을 고려하여, 염증성 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 단위 투약 형태의 제조에 있어 VB-201의 용도가 제공되고, 상기 단위 투약 형태는 1 mg 내지 100 mg의 VB-201을 포함하며, 경구 투여용으로 제형화된다. 선택적

으로, 상기 단위 투약 형태는 10 mg 내지 100 mg의 VB-201을 포함한다.

[0102] 본원에 기술된 임의의 방법 및 용도에서, VB-201은 그 자체로 또는 약제학적 조성물의 일 부분으로 사용될 수 있으며, 이는 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.

[0103] 따라서, 본 발명의 실시양태의 또 다른 관점에 따르면, 1 mg 내지 100 mg의 VB-201 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물 단위 투약 형태가 제공한다. 약제학적 조성물 단위 투약 형태는 경구 투여용으로 제형화된다. 선택적으로, 약제학적 조성물 단위 투약 형태는 1 mg 내지 100 mg의 VB-201을 포함한다.

[0104] 본 발명의 임의의 실시양태에 따르면, 이러한 약제학적 조성물 단위 투약 형태는 염증성 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 포장재 내에 포장되고, 포장재 내 또는 그 위에, 인쇄되어 표시된다. 일부 실시양태에서, 복수 개의 단위 투약 형태가 염증성 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 포장재 내에 포장되고, 포장재 내 또는 그 위에, 인쇄되어 표시된다. 적합한 염증성 질환 또는 장애는 본원의 다른 부분에서 더욱 상세히 논의된다.

[0105] 본원에서 사용된 바와 같이, "약제학적 조성물"은 이들로 한정되지는 않지만, 생리학적으로 적합한 담체, 부형제, 윤활제, 완충제, 항균제, 증량제 (예컨대, 만니톨), 항산화제 (예컨대, 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨) 등을 포함하는 다른 화학적 성분과 함께, VB-201 (활성성분으로서), 또는 그의 생리학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물의 조제물을 지칭한다. 약제학적 조성물의 목적은 개체에 VB-201의 투여를 용이하게 하는 것이다.

[0106] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단위 투약 형태"는 물리적으로 분리된 단위를 지칭하는데, 각각의 단위는 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합과 공동으로, 바람직한 치료 효과를 발휘하도록 계산된 미리 결정된 양의 VB-201을 포함한다.

[0107] 본원에서, 문구 "생리학적으로 허용가능한 담체" 및 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 상호교환적으로 사용되며, 개체에 유의미한 자극을 유발하지 않으면서 VB-201의 생물학적 활성 및 특성을 해치지 않는 담체 또는 희석제를 지칭한다.

[0108] 본원 사용된 바와 같이, 용어 "담체"는 그와 함께 치료제가 투여되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 매개체(vehicle)를 지칭한다.

[0109] 본원 용어 "부형제"는 활성성분의 투여를 더욱 용이하게 하기 위해 약제학적 조성물에 첨가되는 비활성 물질을 지칭한다.

[0110] 약의 제형화 및 투여를 위한 기술은 본원에 참조로서 포함되는, 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Publishing Co., Easton, PA 최신판]에서 찾을 수 있다.

[0111] 따라서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 부형제 또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 사용하는 통상적인 방식으로 경구 투여를 위해 제형화될 수 있으며, 이는 약제학적으로 사용될 수 있는 조제물 내로 화합물의 가공을 용이하게 한다.

[0112] 일부 실시양태에 따른 약제학적 조성물 단위 투여량은 당해 기술분야에 공지된 약제학적으로 허용가능한 담체와 VB-201을 조합하여 손쉽게 제형화될 수 있다. 활성성분 (VB-201)은 이러한 담체를 사용하여 예를 들어, 향낭 (sachet), 환제, 당의정, 캡슐제, 정제, 드라제-코어 (dragee-cores) 또는 분리된 (예컨대, 개별적으로 패키징된) 단위 분말, 과립제, 또는 현탁액 또는 물 또는 비-수성 배지 내 용액으로 제형화된다. 증점제, 희석제, 향미제, 분산 보조제, 유화제 또는 결합제가 바람직할 수 있다.

[0113] 경구 사용을 위한 약리학적 조제는, 바람직한 경우 적합한 보조제를 첨가한 후, 고형 부형제를 사용하고, 선택적으로 수득된 혼합물을 분쇄하며, 과립제의 혼합물을 가공하여 정제 또는 드라제 코어를 수득하도록 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 특히, 락토오스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 소디움 카르보메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로스 제제; 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)과 같은 생리학적으로 허용가능한 중합체이다. 필요에 따라, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 그의 염을 첨가할 수 있다.

[0114] 드라제 코어는 적합한 코팅과 함께 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 이는 선택적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 티타늄 다이옥사이드, 래

커 (lacquer) 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 색소가 식별을 위해 또는 활성 용량의 상이한 조합을 특정하기 위해, 정제 또는 드라제 코어 코팅에 첨가될 수 있다.

[0115] 경구용으로 사용될 수 있는, 약제학적 조성물에는 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-핏 (push-fit) 캡슐뿐만 아니라 또한 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제으로 만들어진 연질의 밀봉 캡슐이 포함된다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 탈크 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 및, 선택적으로 안정화제의 혼합물로서 활성성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성성분은 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체 내에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 바람직하게, 경구 투여용 제형은 위장관에서 제제의 효소적 분해를 보호 또는 지연시킬 목적으로, 보호 코팅을 추가로 포함할 수 있다.

[0116] 본 실시양태에 따른 조성물 단위 투약 형태는, 바람직한 경우, VB-201을 함유하는 하나 이상의 단위 투약 형태를 함유할 수 있는, FDA (미국 식품의약국) 승인 키트와 같은, 팩 (pack) 또는 디스펜서 (dispenser) 장치 내에 존재할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는, 예들 들어, 이들로 제한되지는 않지만, 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 설명서가 첨부될 수 있다. 팩은 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부당국에 의해 정해진 형식으로 용기와 결부된 통지가 첨부될 수 있는데, 이러한 통지는 인간 투여용 조성물의 형태에 대한 당국의 승인을 반영한다. 이러한 통지는 예를 들어, 처방 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 관한 미국 식품의약품국에 의해 승인된 라벨일 수 있다. 합당한 약제학적 담체 내에 제형화된 VB-201을 포함하는 조성물 단위 투약 형태가 또한 본원에 기술된 바와 같이 제조되어 적절한 용기에 담기고, 염증성 질환 또는 장애의 치료용으로 표시될 수 있다.

[0117] 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 1일 1회 또는 2회, 선택적으로 1일 1회 사용을 위한 것으로 (예컨대, 투여를 위해 상기 언급된 설명에서) 표시된다.

[0118] 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 일일 투여량이 1개 또는 2개 단위의 단위 투약 형태, 및 선택적으로 1개 단위의 단위 투약 형태로 구성되도록 사용을 위한 것으로 (예컨대, 상기 언급된 투여를 위한 설명서에서) 표시된다.

[0119] 일부 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 본원에 기술된 바와 같이, 식사 동안 또는 식사 후에 사용을 위한 것으로 (예컨대, 투여를 위해 상기 언급된 설명에서) 표시된다.

[0120] 일부 실시양태에서, 단위 투약 형태는 10 mg의 VB-201을 포함한다. 이러한 단위 투약 형태는 일일 10 mg의 VB-201 또는 일일 20 mg의 VB-201을 투여하기에 (예컨대, 1일 2회 1개 단위 투약 형태를 투여함으로써 또는 1일 1회 2개 단위 투약 형태를 투여함으로써) 특히 적합하다. 이러한 단위 투약 형태는 또한 일일 30 mg 또는 40 mg VB-201을 투여하기에 (예컨대, 1일 3개 또는 4개 단위 투약 형태를 투여함으로써, 임의로 1일 2회 1개 또는 2개 단위 투약 형태를 투여함으로써) 비교적 적합하다.

[0121] 일부 실시양태에서, 단위 투약 형태는 20 mg의 VB-201을 포함한다. 이러한 단위 투약 형태는 일일 20 mg의 VB-201 또는 일일 40 mg의 VB-201을 투여하기에 (예컨대, 1일 2회 1개 단위 투약 형태를 투여함으로써 또는 1일 1회 2개 단위 투약 형태를 투여함으로써) 특히 적합하다. 이러한 단위 투약 형태는 또한 일일 60 mg 또는 80 mg VB-201을 투여하기에 (예컨대, 1일 3개 또는 4개 단위 투약 형태를 투여함으로써, 임의로 1일 2회 1개 또는 2개 단위 투약 형태를 투여함으로써) 비교적 적합하다.

[0122] 일부 실시양태에서, 단위 투약 형태는 30 mg의 VB-201을 포함한다. 이러한 단위 투약 형태는 일일 30 mg의 VB-201 또는 일일 60 mg의 VB-201을 투여하기에 (예컨대, 1일 2회 1개 단위 투약 형태를 투여함으로써 또는 1일 1회 2개 단위 투약 형태를 투여함으로써) 특히 적합하다. 이러한 단위 투약 형태는 또한 일일 90 mg VB-201을 투여하기에 (예컨대, 1일 3개 단위 투약 형태를 투여함으로써, 임의로 1일 2회 1개 또는 2개 단위 투약 형태를 투여함으로써) 비교적 적합하다.

[0123] 일부 실시양태에서, 단위 투약 형태는 40 mg의 VB-201을 포함한다. 이러한 단위 투약 형태는 일일 40 mg의 VB-201 또는 일일 80 mg의 VB-201을 투여하기에 (예컨대, 1일 2회 1개 단위 투약 형태를 투여함으로써 또는 1일 1회 2개 단위 투약 형태를 투여함으로써) 특히 적합하다.

[0124] 일부 실시양태에서, 단위 투약 형태는 50 mg의 VB-201을 포함한다. 이러한 단위 투약 형태는 일일 50 mg의 VB-201 또는 일일 100 mg의 VB-201을 투여하기에 (예컨대, 1일 2회 1개 단위 투약 형태를 투여함으로써 또는 1일 1회 2개 단위 투약 형태를 투여함으로써) 특히 적합하다.

[0125] 일부 실시양태에서, 단위 투약 형태는 60 mg의 VB-201을 포함한다. 이러한 단위 투약 형태는 일일 60 mg의 VB-201을 투여하기에 특히 적합하다.

[0126] 일부 실시양태에서, 단위 투약 형태는 70 mg의 VB-201을 포함하고, 일부 실시양태에서 단위 투약 형태는 80 mg의 VB-201을 포함하고, 일부 실시양태에서 단위 투약 형태는 90 mg의 VB-201을 포함하고, 일부 실시양태에서 단위 투약 형태는 100 mg의 VB-201을 포함한다. 이러한 단위 투약 형태는 각각 일일 70 mg, 일일 80 mg, 일일 90 mg, 및 일일 100 mg의 VB-201을 포함한다.

[0127] 일부 실시양태에서, 단위 투약 형태는 80 mg의 VB-201을 포함한다. 이러한 단위 투약 형태는 일일 80 mg의 VB-201을, 1일 1회 투여하기에 특히 적합하다.

[0128] 일부 예시적인 실시양태에 따르면, 단위 투약 형태는 대략 20 mg의 VB-201 (예컨대, 10 mg 내지 30 mg 범위로)을 포함한다. 선택적으로, 단위 투약 형태에서 VB-201의 양은 15 mg 내지 25 mg 범위이고, 선택적으로 18 mg 내지 22 mg 범위이다.

[0129] 다른 예시적인 실시양태에 따르면, 치료학적 유효량은 대략 80 mg (예컨대, 70 mg 내지 90 mg 범위)이다. 선택적으로 단위 투약 형태에서 VB-201의 양은 75 mg 내지 85 mg 범위이고, 선택적으로 88 mg 내지 92 mg 범위이다.

[0130] 선택적으로, 단위 투약 형태는 하나의 단위 투약 형태를 2개의 절반-단위 투약 형태로 분할하는 것이 용이하도록 고안된다. 예를 들어, 환제, 정제 또는 당의정은 손쉽게 절반으로 쪼개질 수 있도록 선이 그어질 수 있다.

[0131] 본 발명의 실시양태에 따른 VB-201 (1-헥사데실-2-(4'-카르복시부틸)-글리세롤-3-포스포콜린)은 1-헥사데실-2-(4'-카르복시부틸)-글리세롤-3-포스포콜린의 키랄형 에난티오머, 즉 (*R*)-에난티오머 ((*R*)-1-헥사데실-2-(4'-카르복시부틸)-*sn*-글리세롤-3-포스포콜린) 또는 (*S*)-에난티오머 ((*S*)-1-헥사데실-2-(4'-카르복시부틸)-글리세롤-3-포스포콜린), 또는 이들의 혼합물 (예컨대, 라세미체)일 수 있다. 예시적인 실시양태에 따르면, VB-201은 (*R*)-1-헥사데실-2-(4'-카르복시부틸)-*sn*-글리세롤-3-포스포콜린이다.

[0132] 본원에 기술된 방법, 용도 및 약제학적 조성물 단위 투약 형태의 선택적 실시양태에 따르면, 본 발명의 실시양태에 따라 치료가능한 염증성 질환 또는 장애는 내인성 산화 지질과 연관된 염증성 질환 또는 장애이다.

[0133] 본원에 사용된 바와 같이, 문구 "내인성 산화 지질"은 염증성 및 다른 세포- 또는 체액-매개 과정의 결과로서, 생체 내에서 존재하거나 형성된 하나 이상의 산화 지질을 지칭한다. 저-밀도 산화-지질 단백질 (산화-LDL)은 염증성 질환 또는 장애와 연관된 내인성 산화 지질의 일 예이다.

[0134] 본 발명의 예시적인 실시양태에 따른 치료가능한 염증성 질환 또는 장애에는 건선 (예컨대, 판상형 건선), 류마티스 관절염, 및 죽상동맥경화증 및 관련 상태, 예컨대 동맥의 염증 (예컨대, 경동맥의 염증 및/또는 대동맥의 염증)이 포함된다.

[0135] 본 발명의 예시적인 실시양태에 따른 치료가능한 염증성 질환 또는 장애의 추가적인 예에는 다발성 경화증 및 염증성 장질환 (예컨대, 만성 염증성 장질환)이 포함된다.

[0136] 본 발명의 실시양태에 따른 치료가능한 대표적인 염증성 질환 및 장애에는 이하에 상술된 바와 같이, 예를 들어, 특발성 염증성 질환 또는 장애, 만성 염증성 질환 또는 장애, 급성 염증성 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 감염성 질환 또는 장애, 염증성 악성 질환 또는 장애, 염증성 이식-관련 질환 또는 장애, 염증성 퇴행성 질환 또는 장애, 과민성 관련 질환 또는 장애, 염증성 심혈관 질환 또는 장애, 염증성 뇌혈관 질환 또는 장애, 말초혈관 질환 또는 장애, 염증성 샘 질환 또는 장애, 염증성 위장 질환 또는 장애, 염증성 피부 질환 또는 장애, 염증성 간 질환 또는 장애, 염증성 신경질환 또는 장애, 염증성 근-골격 질환 또는 장애, 염증성 신장 질환 또는 장애, 염증성 생식 질환 또는 장애, 염증성 전신 질환 또는 장애, 염증성 결합조직 질환 또는 장애, 염증성 종양, 괴사, 염증성 임플란트-관련 질환 또는 장애, 염증성 노화 과정, 면역결핍 질환 또는 장애, 증식성 질환 및 장애 및 염증성 폐질환 또는 장애가 포함된다.

[0137] 과민증의 비제한적인 예에는 타입 I 과민증, 타입 II 과민증, 타입 III 과민증, 타입 IV 과민증, 즉각 과민증, 항체 매개 과민증, 면역 복합체 매개 과민증, T 림프구 매개 과민증, 지연형 과민증, 헬퍼 T 림프구 매개 과민증, 세포독성 T 림프구 매개 과민증, TH1 림프구 매개 과민증, 및 TH2 림프구 매개 과민증이 포함된다.

[0138] 염증성 심혈관 질환 또는 장애의 비제한적인 예에는 폐색성 질환 또는 장애, 죽상동맥경화증, 심장판막질환, 협착증, 재협착증, 인-스텐트-협착증, 심근경색증, 관상동맥질환, 급성 관동맥 증후군, 울혈성 심부전, 협심증, 심금허혈, 혈전증, 베게너육아종증 (Wegener's granulomatosis), 타카야수동맥염 (Takayasu's arteritis), 가

와사키 증후군 (Kawasaki syndrome), 항-요소 VIII 자가면역 질환 또는 장애, 괴사성 소혈관 염증, 다발성 혈관염, 척 앤 스트라우스 증후군 (Churg and Strauss syndrome), 소수-면역 초점 괴사 사구체신염, 초승달형 사구체신염, 항인지질항체 증후군, 항체 유도성 심부전, 혈소판감소성 자반병, 자가면역 용혈성 빈혈, 심장성 자가면역, 샤가스병 또는 장애, 항-헬퍼 T 림프구 자가면역이 포함된다.

[0139] 협착증은 맥관 구조의 폐색성 질환으로, 보통 동맥경화반 및 증가된 혈소판 활성에 의해 야기되며, 심장 맥관 구조에 가장 심각하게 영향을 미친다.

[0140] 재협착증은 종종 협착성 맥관 구조에서 폐색의 경감 후에 수반되는 진행성 재발-폐색이다. 맥관 구조의 개방이 스텐트의 기계적인 지지를 필요로 하는 경우, 치료된 혈관을 재폐색시킬 수 있는 인-스텐트 협착증이 발생할 수 있다.

[0141] 뇌혈관 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 뇌졸증, 뇌혈관 염증, 뇌일혈 및 척추 동맥 부전이 포함된다.

[0142] 말초 혈관 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 괴저, 당뇨병성 혈관병증, 허혈성 장질환, 혈전증, 당뇨병성 망막병증 및 당뇨성 신장병이 포함된다.

[0143] 자가면역 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 자가항체 또는 자가항원에 대한 세포-매개 면역성 등과 같은 면역 반응에 의해 야기되는 모든 질환이 포함된다. 대표적인 예는 만성 류마티스 관절염, 청소년기 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루프스, 강피증, 혼합 결합조직병, 결절성 다발 동맥염, 다발성 근염/피부근염, 쇼그렌 증후군 (Sjogren's syndrome), 베체트병 (Bechet's disease), 다발성 경화증, 자가면역 당뇨, 하시모토병, 건선, 일차성 점액수종, 악성 빈혈, 중증 근무력증, 만성 활동 간염, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 포도막염, 맥관염 및 헤파린 유도성 혈소판 감소증이 포함된다.

[0144] 선 (glandular) 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 췌장 질환 또는 장애, 타입 I 당뇨병, 갑상선 질환 또는 장애, 그레이브스 병 (Graves' disease), 갑상선염, 자발성 자가면역 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 특발성 점액수종, 난소 자가면역, 자가면역 항-정자 불임, 자가면역 전립선염 및 타입 I 자가면역 다선증후군이 포함된다.

[0145] 염증성 위장 질환 및 장애의 비-제한적인 예에는 대장염, 회장염, 크론병, 만성 염증성 창자 질환, 염증성 장증후군, 염증성 장질환, 만성소화장애증 (celiac disease), 궤양성 대장염, 궤양, 피부 궤양, 욕창, 위궤양, 소화성 궤양, 구강 궤양, 비인두 궤양, 식도 궤양, 십이지장 궤양 및 위궤양이 포함된다.

[0146] 피부 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 여드름, 자가면역 수포성 피부 질환, 심상성천포창, 수포성 유천포창, 낙엽성천포장, 접촉성 피부염 및 약물 발진이 포함된다.

[0147] 간 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 자가면역 간염, 간경변 및 담즙성 간경변이 포함된다.

[0148] 염증성 신경계 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 중증 근무력증, 운동 신경병증, 길랄-바레 증후군 (Guillain-Barre syndrome), 자가면역 신경병증, 램버트-이튼 근무력 증후군 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome), 부종양 신경계 질환 또는 장애, 부종양 소뇌 위축증, 비-부종양 강직 인간 증후군, 진행형 소뇌 위축증, 라스무센 뇌염 (Rasmussen's encephalitis), 근위축성 측색 경화증, 사이데함 무도증 (Sydeham chorea), 질드라투렛 증후군 (Gilles de la Tourette syndrome), 자가면역 다발성 내분비병증, 이상면역 신경병, 후천성 신경근육긴장증, 다발성 관절 구축증, 헌팅톤병, AIDS 관련 치매, 근위축성 측생 경화증 (AML), 다발성 경화증, 뇌졸증, 염증성 망막 질환 또는 장애, 염증성 안질환 또는 장애, 시신경염, 해면양뇌증, 편두통, 두통, 군집성 두통, 및 강직 인간 증후군이 포함된다.

[0149] 염증성 결합조직 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 자가면역 근염, 일차 쇼그렌 증후군 (primary Sjogren's syndrome), 평활근 자가면역 질환 또는 장애, 근염, 건염, 인대 염증, 연골염, 관절 염증, 활액 염증, 수근터널 증후군, 관절염, 류마티스 관절염, 골 관절염, 강직성 척수염, 골격계 염증, 자가면역 귀 질환 또는 장애, 및 내이의 자가면역 질환 또는 장애가 포함된다.

[0150] 염증성 신장 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 자가면역 간질성신염 및/또는 신장암이 포함된다.

[0151] 염증성 생식 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 습관성 유산, 난포낭종, 또는 월경 관련 질환 또는 장애가 포함된다.

[0152] 염증성 전신 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 전신성 홍반성 루푸스, 전신성 경화증, 패혈성 쇼크, 독성 쇼크 증후군, 및 악액질이 포함된다.

[0153] 감염성 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 만성 감염성 질환 또는 장애, 아급성 감염성 질환 또는 장애, 급성 감염성 질환 또는 장애, 바이러스성 질환 또는 장애, 세균성 질환 또는 장애, 원생동물성 질환 또는 장애, 기생충성 질환 또는 장애, 진균성 질환 또는 장애, 마이코플라즈마성 질환 또는 장애, 괴저, 패혈증, 프리온성 질환 또는 장애, 인플루엔자, 결핵, 말라리아, 후천선 면역결핍증, 및 중증의 급성 호흡기 증후군이 포함된다.

[0154] 염증성 이식-관련 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 이식편거부, 만성 이식편거부, 아급성 이식편거부, 급성 이식편거부, 초급성 이식편거부, 및 이식편 대 숙주 질환 또는 장애가 포함된다. 예시적인 이식물에는 보철 이식물, 유방 이식물, 실리콘 이식물, 치과 이식물, 음경 이식물, 심장 이식물, 인공관절, 골절 회복 장치, 골 치환 이식물, 약물 전달 이식물, 카테터, 박동조율기, 인공 심장, 인공 심장 판막, 약물 방출 이식물, 전극 및 호흡 튜브가 포함된다

[0155] 염증성 종양의 비-제한적인 예에는 악성 종양, 양성 종양, 고형 종양, 전이성 종양 및 비고형 종양 (non-solid tumor)이 포함된다.

[0156] 염증성 호흡계 질환 또는 장애의 비-제한적인 예에는 천식, 알러지성 천식, 폐기종, 만성 폐색성 폐질환 또는 장애, 유육종증 및 기관지염이 포함된다.

[0157] 증식성 질환 또는 장애의 예는 암이다.

[0158] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 ±10%를 지칭한다.

[0159] 용어 "포함하다 (comprises)", "포함하는 (comprising)", "포함하다 (includes)", "포함하는 (including)", "갖는" 및 그들의 활용태는 "포함하나 이로 제한되지 않는" 것을 의미한다.

[0160] 용어 "구성되는"은 "포함하되 이로 제한되는" 것을 의미한다.

[0161] 단어 "예시적인"은 "예시, 사례 또는 실례를 제공하는" 것을 의미하는 것으로 본원에 사용된다. "예시적으로" 기술된 임의의 실시양태가 반드시 다른 실시양태에 비해 바람직하거나 유리한 것으로 해석되고/되거나 다른 실시양태로부터의 특징 도입을 배제하는 것은 아니다.

[0162] 단어 "선택적으로"는 "일부 실시양태에서는 제공되지만 일부 다른 실시양태에서는 제공되지 않는"것을 의미하는 것으로 본원에 사용된다. 본 발명의 임의의 특정 실시양태는 이러한 특징들이 상충하지 않는 한 복수 개의 "선택적" 특징들을 포함할 수 있다.

[0163] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 맥락이 명백히 다른 것을 지시하지 않는 한 복수형의 언급을 포함한다. 예를 들어, 용어 "화합물" 또는 "적어도 하나의 화합물"은 그의 혼합물을 비롯한, 복수 개의 화합물을 포함할 수 있다.

[0164] 본 명세서 전체에서, 본 발명의 다양한 실시양태가 범위 형태로 제시될 수 있다. 범위 형태의 설명은 단지 편의성 및 간결성을 위한 것이고 발명의 범위에 대한 불변의 제한으로 해석되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 범위의 설명은 그 범위 내 개별적인 수치뿐만 아니라 모든 가능한 부분 범위를 명확하게 기술하는 것으로 고려되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 그 범위 내 개별적인 숫자, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 및 6뿐만 아니라, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 부분 범위를 명확하게 기술하는 것으로 고려되어야 한다. 이는 범위의 폭에 상관 없이 적용된다.

[0165] 수적 범위가 본원에 지시되는 경우에는 언제나, 그 지시된 범위 내 임의의 언급된 숫자 (분수 또는 정수)를 포함하는 것을 의미한다. 첫 번째 지시 숫자와 두 번째로 지시 숫자 "사이 범위인/사이 범위이다" 또는 첫 번째 지시 숫자"로부터" 두 번째로 지시 숫자"까지 범위인/까지 범위이다"라는 문구는 본원에서 상호 호환적으로 사용되고 첫 번째 및 두 번째 지시된 숫자와 이들 사이의 모든 분수 및 정수 숫자를 포함하는 것을 의미한다.

[0166] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "방법"은 이들로 제한되는 것은 아니지만, 화학, 약리학, 생물학, 생화학 및 의학 분야의 전문가들에게 공지된 방식, 수단, 기술 및 절차 또는 그들에 의해 공지된 방식, 수단, 기술 및 절차로부터 용이하게 개발된 것들을 포함하는, 소정의 과제를 달성하기 위한 방식, 수단, 기술 및 절차를 지칭한다.

[0167] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는"은 상태의 진행을 폐기, 실질적으로 억제, 지연 또는 역전시키는 것, 상태의 임상적 또는 외적 증상을 실질적으로 완화하는 것, 또는 상태의 임상적 또는 외적 증상의 출현을 실질적으로 예방하는 것이 포함된다.

[0168] 명확성을 위해, 별개의 실시양태의 맥락으로 기술되는, 발명의 특정한 특징들은 단일 실시양태에서 조합하여 제

공될 수도 있는 것으로 이해된다. 반대로, 간결성을 위해, 단일 실시양태의 맥락으로 기술되는, 발명의 다양한 특징들은 개별적으로 또는 임의의 적합한 하부 조합으로 또는 발명의 임의의 다른 기술된 실시양태에 적합한 것으로 또한 제공될 수 있다. 다양한 실시양태의 맥락 내에서 기술된 특정한 특징들은 실시양태가 이러한 구성요소들 없이 작동이 불가능하지 않는 한 이들 실시양태의 필수적인 특징으로 간주되지 않는다.

[0169] 상기에 서술되고 하기 청구항 항목에서 청구된 본 발명의 다양한 실시양태 및 관점은 하기 실시예에서 실험적 근거가 발견된다.

[0170] **실시예**

[0171] 이하 다음 실시예들에 대해 언급되며, 이는 상기의 기술내용과 함께 본 발명의 일부 실시양태를 비-제한적 방식으로 설명한다.

[0172] **실험 방법**

[0173] **혈장 농도 측정:**

[0174] 혈장에서 VB-201 농도의 측정은 HPLC-MS/MS (직열 질량 분석 검출을 이용한 고성능 액체 크로마토그래피) 분석을 사용해 수행하였다. 낮은 투여량의 경우에는 5 내지 500 ng/ml 범위에 대해서, 높은 투여량의 경우에는 50 내지 5000 ng/ml 범위에 대해서 보정하였다.

[0175]

[0176] **약물동력학적 분석:**

[0177] 약물동력학적 파라미터는 AUC (곡선 하 면적)을 제외하고는, 비-구획적 방법을 사용해 평가하였고, AUC는 이전 최저치 이상의 면적으로서 (log-) 사다리꼴 공식을 이용하여 결정되었다.

[0178] 모든 계산은 PKWizard (Russell Barbare 및 Dr. Shayne Gad에 의해 개발됨)을 사용하였고, 이는 FDA-인증 허가된 프로그램인 WinNonlin (Pharsight Corp.)에 대하여 입증되었다. 약물동력학적 파라미터는 당해 기술분야에서 사용되는 표준 방법에 따라 이 프로그램에 의해 계산되었다.

[0179] 약물동력학적 특징은 사전 투여 시점을 0으로 설정하여, 실제 혈액 채취 시점 (시간으로)을 기초로 계산하였다. LLOQ (정량 하한치: 4.974 ng/ml) 미만의 농도는 0인 것으로 간주하였다.

[0180] **고 민감성 C-반응성 단백질 (hsCRP) 분석:**

[0181] 혈장 시료 내 C-반응성 단백질 (CRP) 수준은 CRP 라텍스 분석 키트 (Olympus) 및 AU400® 면역-분석기 (Olympus)를 사용하여 측정하였다.

[0182] **사이토카인 분석:**

[0183] 인터루킨-23 (IL-23) 및 인터페론-γ (IFN-γ)의 혈장 수준은 제조사의 지시에 따라 전술한 사이토카인에 대해 플로우사이토믹스 휴먼 심플렉스 키트 (FlowCytomix human simplex kits)(Bender Medsystems)를 사용하여 측정하였다. 시료 획득은 FacsCalibur (Becton Dickinson)를 사용하여 수행하였다. 결과는 플로우사이토믹스 프로 2.2 소프트웨어를 사용해 분석하였다.

[0184] **이동 분석:**

[0185] 인간 단핵세포 ($CD14^+$ 세포)를 건강한 공여자의 전혈로부터 분리하였다. Ficoll-Paque 및 류코셉 튜브 (leucosep tubes)를 사용해 전혈로부터 PBMC (말초 혈액 단핵구 세포)를 분리한 후, 특이적인 CD14 마이크로 비드 (Miltenyi Biotech)를 사용해 $CD14^+$ 세포를 분리하였다. 특이적인 단일클론 CD14 항체를 사용한 FACS 분석에

의해 $CD14^+$ 집단의 순도를 확인하였다. 화학주성인자의 경우, RANTES (100 ng/ml), MIP-1α (대식세포 염증성 단백질-1α; 50 ng/ml), MCP-1 (단핵세포 화학주성 단백질-1; 50 ng/ml) 또는 MCP-3 (50 ng/ml)을 2% 소태아혈청/RPMI-1640에 용해시키고, QCM™ 24-웰 이동 분석 플레이트 (Corning-Costar)의 하부 챔버에 위치시켰다. CD14+ 세포는 용매 (1% 에탄올/PBS) 또는 8 μM의 VB-201 (또는 1.7 내지 17 μM 범위의 상이한 농도, 나타내지 않음)과 함께 30분간 사전-배양하였다. 상부 챔버에 300,000개의 처리된 세포를 접종하고, 이어서 3 내지 4 시간 동안 배양하고, 이후 이동된 세포의 수를 FACS (형광 활성화 세포 분류)에 의해 측정함으로써 이동 분석을 수행하였다.

[0186] **안전성 및 내약성 평가:**

[0187] VB-201의 안전성 및 내약성은 하기의 측정에서 비정상적인 결과의 발생 빈도를 측정함으로써 판단하였다:

[0188] 활력 징후: 수축기 및 확장기 혈압, 심박수, 호흡률, 체온;

[0189] 신체 검사;

[0190] 12-리드 심전도;

[0191] 하기에 대한 혈액 시료의 실험실 검사: 전혈구 계산, 프로트롬빈 시간/부분 트롬보플라스틴 시간, LDL- 및 HDL-콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 중성지질, 글루코스, 혈중 요소 질소, 나트륨, 칼륨, 크레아티닌, 칼슘, 인, 크레아티닌 포스포키나제, 락테이트 데하이드로게나제, 아스파르테이트 트랜스아미나제, 알라닌 트랜스미나제, γ-글루타밀 트랜스퍼라제, 알칼라인 포스파타제, 단백질, 알부민, 총 빌리루빈, 총 IgM 및 IgG 항체, 인터루킨-12/23 p40, 종양 괴사 인자-α, 및 인터루킨-6, 또한 통상적인 요검사; 및

[0192] 심각한 것으로 고려되는지 여부에 관계없이, 그리고 시험용 제제와 관련된 것으로 고려되는지 여부에 관계없이, 의약품임상시험관리기준 (Good Clinical Practice)의 표준에 따른 모든 유해사례.

[0193] 치료 후 발생한 (Treatment-emergent) 유해사례는 VB-201의 첫 번째 투여량의 투여 시 또는 투여 후 시작되고, 마지막 투여량의 투여 후 30일 이하이거나, 첫 번째 투여되는 시점에서 진행 중이고 치료 동안에 심각성 또는 빈도가 악화되는 임의의 유해사례로 정의하였다.

[0194] **실시예 1**

[0195] **일회량의 VB-201의 안전성, 내약성 및 약물동력학**

[0196] **연구 계획:**

[0197] 경구로 섭취된 일회량의 VB-201의 안전성, 내약성 및 약물동력학을 조사하기 위해 무작위, 이중맹검, 위약-제어 연구를 수행하였다.

[0198] 모든 개체는 건강한 남자 지원자였다. 6명 개체의 5개 집단은 각각 1, 3, 10, 30, 또는 50 mg VB-201의 일회량을 투여받았다. 10명 개체는 위약을 투여받았다. VB-201은 유드라짓®으로 장용 코팅된 젤라틴 캡슐 내에 제형화되었다.

[0199] 혈액 시료를 투약 전, 및 투약 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 48, 72 및 168시간째에 취하였다.

[0200] **임상 약물동력학:**

[0201] 시간에 따른 VB-101의 평균 혈장 농도를 도 1에 나타내었다.

[0202] 상기 결과들로부터 다양한 약물동력학적 파라미터들을 계산하였고, 하기의 표 1에 나타내었다. 일차 표적 파라미터 AUC (농도-시간 곡선 하 면적) 및 C_{max} (최대 혈장 농도)에 대해 상대적인 생체이용률을 평가하였다.

[0203] 일차 표적 파라미터의 로그-변형된 값을 하기의 변수를 갖는 변동 (ANOVA) 모델 분석에 적용하였다: 순서, 순서

내 개체, 기간 및 처리. ANOVA를 기초로 하여, 처리에 대한 90% 신뢰 구간을 계산하였다.

[0204] [표 1]

[0205] 1, 3, 10, 30 및 50 mg VB-201의 일회량 투여 후 혈장 내 VB-201의 약물동력학적 파라미터 (결과는 괄호 안의 범위와 함께 평균±표준편차로 제시됨)

	1 mg	3 mg	10 mg	30 mg	50 mg
AUC(0-168) 시간*ng/ml	501 ±241 (230-888)	2575 ±1027 (1512-4206)	6138 ±2259 (3105-8751)	23243 ±7277 (12084-31975)	58816 ±31297 (30284-100174)
AUC(0-마지막 비-BLQ) 시간*ng/ml	388 ±168 (158-626)	2234 ±1259 (1134-4206)	5634 ±2705 (2408-8751)	23243 ±7277 (12084-31975)	58816 ±31297 (30284-100174)
AUC(0-무한대) 시간*ng/ml	840 ±309 (336-1141)	2886 ±1262 (1591-4699)	6395 ±2551 (3083-9232)	24668 ±7941 (12453-34104)	65628 ±37141 (31956-119994)
C_{max} ng/ml	12.52 ±2.42 (9.98-15.83)	53.21 ±19.43 (35.88-90.10)	131.7 ±29.47 (88.91-163.5)	495.0 ±154.2 (263.4-659.8)	1172 ±459.4 (735.1-1777)
C_{avg}**(0-168)** ng/ml	2.98 ±1.43 (1.37-5.29)	15.33 ±6.11 (9.00-25.03)	36.53 ±13.44 (18.48-52.09)	138.4 ±43.32 (71.93-190.3)	350.1 ±186.3 (180.3-596.3)
$T_{1/2}$ 시간	51 ±19 (21-65)	48 ±10 (38-66)	37 ±5 (31-46)	39 ±4 (32-44)	47 ±9 (38-61)
T_{max} 시간	8.0 ±2.1 (5-10)	8.2 ±3.9 (6-16)	7.1 ±1.9 (4.5-10)	6.0 ±0.9 (5-7)	6.5 ±0.8 (6-8)
AUMC 시간^2*ng/ml	70178 ±38633 (11639-105421)	214719 ±133999 (91371-412681)	333614 ±227308 (66795-623656)	1463889 ±520387 (656277-2030839)	4719948 ±3532459 (1727351-10830296)
K_e 리터/시간	0.0165 ±0.0099 (0.0106-0.0337)	0.0150 ±0.0027 (0.0104-0.0181)	0.0191 ±0.0026 (0.0151-0.0222)	0.0180 ±0.0021 (0.0158-0.0216)	0.0150 ±0.0027 (0.0113-0.0182)
MTT 시간	76 ±27 (35-96)	70 ±16 (56-99)	46 ±20 (22-68)	59 ±4 (53-65)	67 ±14 (52-90)

[0206]

Cl/F 리터/시간	1.44 ±0.087 (0.88-2.97)	1.21 ±0.49 (0.64-1.89)	1.83 ±0.84 (1.08-3.24)	1.37 ±0.58 (0.88-2.41)	0.97 ±0.46 (0.42-1.56)
Vz/F 리터	88 ±10 (76-102)	79 ±21 (47-109)	93 ±32 (60-151)	74 ±22 (51-111)	63 ±25 (30-92)
측정된 순환량 mg	0.26 ±0.05 (0.21-0.33)	1.12 ±0.41 (0.75-1.89)	2.77 ±0.62 (1.87-3.43)	10.40 ±3.24 (5.53-13.86)	24.61 ±9.65 (15.44-37.32)
측정된 최소 생체이용률 %	26 ±5 (21-33)	37 ±14 (25-63)	28 ±6 (19-34)	35 ±11 (18-46)	49 ±19 (31-75)

[0207]

[0208] AUC (0-168) = 0시간부터 168시간까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0209] AUC (0-마지막 비-BLQ) = 정량 한계 이상인 0시간부터 마지막 측정까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0210] AUC (0-무한대) = 0시간부터 무한대 시간까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0211] C_{max} = 최대 혈장 농도

[0212] C_{avg} (0-168) = 0시간부터 168시간까지의 평균 농도

[0213] $T_{1/2}$ = 소실 반감기

[0214] T_{max} = 최대 혈장 농도에 이를 때까지의 시간

[0215] AUMC = 농도-시간 곡선의 순 곡선 하 면적

[0216] MTT = 평균 통과 시간

[0217] K_e = 소실률 상수

[0218] Cl/F = 소거율

[0219] Vz/F = 경구 투여 후 말기 동안 분포 겉보기 용적

[0220] 도 1 및 표 1에 나타난 바와 같이, VB-201의 약물동력학은 AUC (농도-시간 곡선 하 면적) 및 C_{max} (최대 혈장 농도)와 관련하여 투여량-선형이고 거의 투여량-비례적이었다.

[0221] 도 1 및 표 1에 추가로 나타난 바와 같이, T_{max} 값은 투여량 농도 (6 내지 8시간 범위에서)에 비교적 독립적이었다. VB-201 혈장 수준은 T_{max}에 이를 때까지 대체로 선형으로 상승하였다. 평균 반감기 ($T_{1/2}$)는 37 내지 51시간이었다.

[0222] 표 1에 추가로 나타난 바와 같이, 소거율 파라미터 평균 통과 시간 (MTT), 겉보기 소거율 (Cl/F), 및 분배의 겉보기 용적 (Vz/F)은 투여량 수준에 비교적 독립적이었다.

[0223] 이러한 결과는 소실기 동안에 대략 선형 흡수 및 단일 구획 동역학과 일치하는데, 이는 단일 구획 동역학이 본 연구에 사용된 투여량 범위에 걸쳐 VB-201의 약물동력학에 대해 상당한 근사치임을 나타낸다.

[0224] 가장 낮고 가장 높은 생체이용률 추정치는 개별적으로 각각 18% 및 75%로 관찰되었다. 생체이용률 값은, 최고치 (49% 평균)가 50 mg의 투여량에서 관찰되었다고 할지라도, 검사된 투여량 범위에 걸쳐 비슷하였다. 50 mg의 투여량을 투여받은 2명의 개체는 추정된 생체이용률에 대해 특히 높은 값 (동일 집단 내 4명의 다른 개체의 경우 평균 38%와 비교할 때 75% 및 71%)을 가졌다. 이들 2명의 개체를 제외하면, 50 mg 투여 집단에 대한 평균은 다른 집단의 평균과 유사하였을 것이다.

[0225] 이러한 생체이용률 계산이, 대략 체질량의 30%로 추정되는, 세포외액 구획 내의 양만을 포함한다고 가정할 때,

상대적으로 높은 수치는 높은 흡수율, 세포외액 구획 내에서 구획화에 대한 강한 경향, 또는 이 둘의 일부 조합을 나타낼 수 있다.

[0226] **안전성 및 내약성:**

[0227] 안전성 및 내약성은 상기에 기술된 바와 같이 측정하였다.

[0228] 어떠한 처리 그룹에서도 심각한 유해사례가 일어나지 않았다.

[0229] 치료 후 발생한 83회의 유해사례가 40명의 개체 중 27명에서 보고되었다. 12명의 개체 중에서 치료 후 발생한 32회의 유해사례가 약물 관련된 것으로 고려되었다. 치료 후 발생한 모든 유해사례는 경미하거나 중증 강도였고 심각한 강도의 사례는 없었다. 유해사례의 발생 빈도는 투여량과 관련된 것으로 보이지 않았다.

[0230] 실험치 이상을 열거하기 위한 컷-오프 (Cut-offs)는 "배경 잡음"을 배제하기 위해 ≥1.5 x 정상치 상한 (ULN) 및 ≤0.8 x 정상치 하한 (LLN)인 이상만을 보고하고 특정 규모의 실험치 파라미터 변화에 집중하도록 무작위로 설정하였다. 대부분의 이상은 일시적이며, 임상적으로 무관한 것이었고, 어떠한 약물-유도성 실험실 파라미터 변화의 징후도 나타나지 않았다. 실험실 이상은 임상적으로 관련이 있는 것으로 나타나지 않았다.

[0231] 유해사례 및 실험실 이상은 다른 개체에 비해 매우 높은 VB-201에 노출된 2명의 개체에서 오히려 덜 빈번하였다.

[0232] 면역세포 반응, 혈청 항체, 및 사이토카인 수준에서 어떠한 현저한 변화도 검출되지 않았다.

[0233] 활력 징후 (심박수, 수축기 및 확장기 혈압, 체온, 및 호흡률)의 변화는 임상적으로 유의미하지 않았다.

[0234] VB-201을 투여받은 개체 중 누구도 임상적으로 유의미한 심전도 소견을 나타내지 않았다. 열의 발생 빈도와 연관된 동빈맥의 일 사례가 위약 그룹의 개체에서 발견되었다.

[0235] 이러한 결과는 위약에 필적하는 VB-201의 안전성 프로파일을 나타내었다.

[0236] **실시예 2**

[0237] **VB-201의 반복 투여량의 안전성, 내약성 및 약물동력학**

[0238] **연구 계획:**

[0239] 반복적 일일 투여량으로, 경구로 투여된 VB-201의 안전성, 내약성 및 약물동력학을 조사하기 위해 무작위, 이중 맹검, 위약-제어 연구를 수행하였다. 개체는 모두 건강한 지원자였다. 6명의 개체 집단 각각은 14일간, 적어도 10시간 동안 금식 후, 아침에 일일 투여량 5, 10, 20 및 30 mg의 VB-201을 투여받았다. 그 후 10명의 개체는 위약을 투여받았다. VB-201은 오파드리 AMB 및 아크릴레즈 화이트로 장용 코팅된 젤라틴 캡슐 내에 제형화되었다.

[0240] 20 mg의 투여량은 원래 20 mg의 캡슐 형태였다. 20 mg 캡슐을 사용할 경우 현저히 감소된 흡수 및 지연된 섭취로 인해, 결과를 무효 처리하였고, 20 mg 투여 집단은 새로운 개체에 5 mg 캡슐 4개를 투여하는 방식으로 반복하였다.

[0241] VB-201 측정을 위한 약물동력학 혈액 시료를 0일째 및 14일째에, 투약 전 및 투약 후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 및 24시간째에 수집하였다. 혈액 시료를 또한 14일째에 VB-201 투여 후 48, 72, 96, 120, 144, 168 및 192시간째 (즉, 16일 내지 22일째)에 취하였다. 약물동력학 시료를 또한 투약 전, 12일째 및 13일째에 수집하였다.

[0242] 전체 순응도는 예상된 시험 약물 섭취의 99.4% 내지 100%로 상당히 양호하였다.

[0243] **임상 약물동력학:**

[0244] 농도-시간 곡선을 각각 1일째 및 14일째에서 24시간의 기간에 대해 작성하였다. 1일째 및 14일째 동안에 VB-101의 평균 혈장 농도를 도 2에 나타내었다.

[0245] 다양한 약물동력학적 파라미터들을 그 결과로부터 계산하였고, 하기의 표 2에 나타내었다.

[0246] [표 2]

[0247] 5, 10, 20 및 30 mg VB-201의 일일 투여 후 1일째 및 14일째에 혈장 내 VB-201의 약물동력학적 파라미터 (결과는 평균±표준편차로 제시됨)

	5 mg		10 mg		20 mg		30 mg	
	1 일째	14 일째	1 일째	14 일째	1 일째	14 일째	1 일째	14 일째
AUC(0-24) 시간*ng/ml	1731 ±815	6238 ±2363	3494 ±1682	12617 ±3788	4186 ±1435	20553 ±9341	6409 ±3247	30555 ±10739
AUC (0-무한대) 시간*ng/ml	6005 ±2717	15913 ±7107	9912 ±2782	36183 ±28897	12721 ±7032	47828 ±27941	67386 ±74614	64120 ±21886
C_{max} ng/ml	117.34 ±37.62	340.31 ±122.14	227.92 ±80.36	665.80 ±189.59	294.23 ±110.73	1275.65 ±574.51	416.58 ±202.82	1821.40 ±727.99
T_{max} 시간	10 ±7.04	9.67 ±7.53	11.33 ±7.23	11 ±7.56	12.33 ±9.07	7.33 ±2.73	19 ±7.97	10 ±7.69
AUMC (0-24) 시간^2*ng/ml	23670 ±10104	71173 ±27589	45924 ±20238	148375 ±45976	58323 ±18564	229287 ±102760	92749 ±47518	358861 ±121334
AUMC (0-무한대) 시간^2*ng/ml	341432 ±236622	821875 ±650679	440602 ±259681	2596242 ±3551596	752013 ±843032	2070644 ±1614473	11648110 ±15845277	2456341 ±1351432
MTT 시간	14.51 ±3.28	11.41 ±0.53	14.44 ±4.01	11.72 ±0.48	14.04 ±1.83	11.16 ±0.28	14.73 ±1.39	11.78 ±0.76
Cl/F(0-24) 리터/시간	3.92 ±3.03	0.90 ±0.33	4.92 ±5.77	0.87 ±0.32	5.21 ±1.59	1.46 ±1.45	8.55 ±10.49	1.09 ±0.39
Vd/F 리터	120.84 ±47.16	40.98 ±38.25	105.40 ±61.73	40.64 ±18.45	205.91 ±154.58	47.71 ±40.51	316.00 ±302.96	39.39 ±22.14
K_e 시간$^{-1}$	0.0250 ±0.0112	0.0278 ±0.0123	0.0285 ±0.0097	0.0267 ±0.0122	0.0307 ±0.0163	0.0338 ±0.0196	0.0220 ±0.0234	0.0333 ±0.0128
$T_{1/2}$ 시간	32.18 ±13.25	30.95 ±17.71	27.09 ±10.98	34.27 ±24.82	30.91 ±23.61	25.09 ±10.53	72.30 ±76.83	23.64 ±9.27
Accum.	NA	4.75 ±4.16	NA	5.06 ±4.23	NA	4.90 ±1.94	NA	7.07 ±6.64
$T_{1/2}$ (rec. ph.) 시간	NA	44.17 ±6.82	NA	35.77 ±8.87	NA	30.89 ±6.66	NA	32.78 ±3.37

[0248]

[0249]

[0250] AUC (0-24) = 투여 후 0시간부터 24시간까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0251] AUC (0-무한대) = 0시간부터 무한대까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0252] C_{max} = 최대 혈장 농도

[0253] T_{max} = 최대 혈장 농도에 이를 때까지의 시간

[0254] $T_{1/2}$ = 소실 반감기

[0255] $T_{1/2}$ (rec. ph.) = 회복기 동안의 소실 반감기

[0256] AUMC (0-24) = 투여 후 0시간부터 24시간까지의 농도-시간 곡선의 순각 곡선 하 면적

[0257] AUMC (0-무한대) = 0시간부터 무한대까지의 농도-시간 곡선의 순간 곡선 하 면적

[0258] MTT = 평균 통과 시간

[0259] K_e = 소실률 상수

[0260] Cl/F (0-24) = 투여 후 0 내지 24시간의 소거율

[0261] Vd/F = 분포 용적

[0262] Accum. = 축적

[0263] NA = 적용할 수 없음

[0264] 도 2 및 표 2에 나타난 바와 같이, VB-201의 약물동력학은 AUC (농도-시간 곡선 하 면적) 및 C_{max} (최대 혈장 농도) 값은 대체로 5 내지 10 mg의 용량 범위에 걸친 투여량과 선형으로 관련되었으나, 완벽한 선형 상관으로부터 기대된 것에 비하여 20 mg 및 30 mg 투여량에 대해 약간 낮았다.

[0265] 이 변화는 4개의 5 mg 캡슐 (20 mg 투여량의 경우) 및 6개의 5 mg 캡슐 (30 mg 투여량의 경우) 각각의 섭취 후에 위 배출의 결과일 수 있다.

[0266] 표 2에 추가로 나타난 바와 같이, 평균 축적률은 대략 5였으나, 30 mg 투여량의 경우에는 약간 더 높았다.

[0267] 말기 소실 반감기는 화합물에 대한 긴 $T_{1/2}$로 인해 0 내지 24시간 범위에 걸쳐 신뢰성 있게 계산할 수 없었다. 더 신뢰할만한 측정치가 회복기 (14일 내지 22일)로부터 계산되었다.

[0268] 표 2에 나타난 바와 같이, 투여량이 증가함에 따라 $T_{1/2}$에서 약간의 하향 경향이 나타났다. 이러한 소실 데이터를 기초로 한 평가는 1일 1회 스케줄에 따른 지속적 투약이 단일 투약의 대략 4배의 다중-일자 축적을 만들어 낼 수 있음을 보여주는데, 이는 관찰된 축적 범위와 일치한다.

[0269] 표 2에 추가로 나타난 바와 같이, 소거율 파라미터 Cl/F (소거율) 및 MTT (평균 통과 시간)는 투여량과 비교적 독립적이었다. MTT 값은 검사한 모든 투여량 수준에서 유사하였다.

[0270] 5 mg 및 10 mg의 투여량에서 소거율 값은 비슷하였다 (특히 2개의 가외치를 제외하는 경우). 소거율 값은 20 및 30 mg 투여량에서 다소 더 높았다. 1일째 값과 14일째 값 사이의 차이는 긴 반감기의 허상일 수 있으며, 이는 둘 모두의 계산에 영향을 미친다.

[0271] 소거율 및 MTT에 대한 투여량 효과의 부재는 VB-201이 검사된 투여량 범위에 걸쳐 대사의 유의미한 유도 또는 억제를 나타내지 않으며 검사된 투여량이 대사적 포화에 근접하지 않음을 나타낸다.

[0272] 또한, 30 mg VB-201을 투여받은 개체로부터의 뇨 시료를 고성능 액체 크로마토그래피-직열 질량 분광분석기를 이용해 VB-201에 대해 분석하였다. 어떠한 뇨 시료에서도 VB-201의 흔적이 검출되지 않았다. 검출 한계는 1 ng/ml이었다.

[0273] **안전성 및 내약성:**

[0274] 안전성 및 내약성을 상기에 기술된 바와 같이 측정하였다.

[0275] 심각하거나 중증의 유해사례는 전혀 일어나지 않았다.

[0276] 유해사례는 위약 그룹, 10 mg 그룹 및 20 mg 그룹 각각에서 1명의 개체에서 일어났다. 모든 유해사례는 VB-201과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

[0277] 실험실 평가 (혈액학, 혈액 화학, 절식 지질 파라미터 및 요검사), 활력 징후 (BP, HR, 온도 및 RR), 심전도 및 신체검사에서 어떠한 유해효과도 보고되지 않았고 어떠한 안전성 우려도 드러나지 않았다.

[0278] 이러한 결과는 5 mg 내지 30 mg 범위의 일일 투여량으로 14일간 투여된 VB-201이 위약과 같이 안전하며 내약성임을 나타낸다.

[0279] **실시예 3**

[0280] **일회량의 VB-201의 안전성, 내약성 및 약물동력학에 대한 음식 및 캡슐 코팅의 효과**

[0281] **연구 계획:**

[0282] 장용 코팅 및 비-코팅 VB-201 캡슐의 약물동력학에 대한 음식의 효과를 이중-맹검, 위약-제어 연구에서 건강한 개체를 개체으로 조사하였다. 6명의 개체 집단 각각은 일회량의 10 mg, 2 x 10 mg 또는 20 mg의 VB-201을 아침에 투여받았다. 각각의 투여량 수준에 대해, 한 집단은 장용 코팅 캡슐을 투여받았고 한 집단은 비-코팅 캡슐을 투여받았다. 12명의 개체는 위약을 투여받았다.

[0283] 음식물을 섭취하는 경우 (즉, 표준의 고지방 식이의 완료 후) 또는 절식하는 경우 (즉, 적어도 10시간 동안 금식)에 약물을 투여받도록 개체들을 무작위로 배정하였다. 혈액 시료를 투약 후 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28, 48, 72, 96, 120 및 144시간째에 취하였다. 그리고 나서 8일간의 추가적인 약효 세척 (washout) 기간을 거친 후, 개체에 2회째 투여를 수행하였다. 절식할 때 1회째 투여를 받은 개체는 섭식할 때 2회째 투여를 받았고, 섭식할 때 1회째 투여를 받은 개체는 절식할 때 2회째 투여를 받았다. 2회째 투여 후에, 혈액 시료를 이전과 같이 투여 후 동일한 시점에서 취하였다.

[0284] 위약 그룹의 1명의 개체를 제외하고, 모든 개체들은 시험을 완료하였다.

[0285] **임상 약물동력학:**

[0286] 농도-시간 곡선을 최대 144시간의 기간에 대해 작성하였다. 처음 24시간 및 전체 144시간에 대한 데이터를 기초로 약물동력학적 파라미터를 계산하였다. 144시간을 포함하는 데이터로부터 계산된 파라미터는 대사 파라미터의 더욱 정확한 측정값을 제공한다. 그럼에도 불구하고, 파라미터를 이전 시험 연구와 비교하기 위해 처음 24시간을 포함하는 데이터로부터 파라미터를 계산하였다.

[0287] 투여량, 코팅 대 비-코팅 캡슐, 섭식 대 절식 및 코팅-섭식 상호작용의 통계학적 비교는 PROC MIXED를 이용하는 SAS 8.02 소프트웨어 패키지 (SAS 인스티튜트, Cary, NC)에서 혼합 모델 ANOVA를 사용하여 수행하였다.

[0288] 최초 24시간 동안에 VB-101의 평균 혈장 농도를 도 3에 나타내었다.

[0289] 그 결과로부터 계산된 다양한 약물동력학적 파라미터를 하기 표 3에 나타내었다.

[0290] [표 3]

[0291] 10, 2x10 및 20 mg VB-201의 단일 투여 후 혈장 내 VB-201의 평균 약물동력학적 파라미터에 대한 섭식 및 장용 코팅의 효과

[0292]

	1 x10 mg				1 x 20 mg [2 x 10 mg]			
	코팅 절식	코팅 섭식	비코팅 절식	비코팅 섭식	코팅 절식	코팅 섭식	비코팅 절식	비코팅 섭식
AUC(0-24) 시간*ng/ml	2602	2202	5759	4855	5362 [6427]	4655 [5008]	10013 [10036]	8334 [8708]
AUC(0-144) 시간*ng/ml	7397	8583	14544	13717	14579 [20269]	14968 [21417]	26650 [24028]	24282 [24104]
AUC (0-무한대, 24부터) 시간*ng/ml	4801	5898	9375	7019	9794 [10388]	20054 [15799]	16958 [14643]	23552 [15305]
AUC (0-무한대, 144부터) 시간*ng/ml	8017	9751	15995	16062	15637 [24950]	16687 [24463]	29478 [25734]	26424 [25822]
C_{max} ng/ml	171.4	186.4	364.5	343.3	366.3 [424.6]	306.6 [422.3]	660.4 [724.4]	546.4 [652.1]
T_{max} 시간	9.33	13.67	7.67	10.17	8.17 [9.67]	11.67 [14.33]	8.33 [8.67]	8.17 [8.50]
AUMC (0-24) 시간^2*ng/ml	33556	32798	67186	60611	68472 [83132]	66330 [74749]	122207 [117485]	111005 [109878]
AUMC (0-무한대) 시간^2*ng/ml	467760	699311	924243	1254665	849853 [2246560]	1070977 [1794144]	1763607 [1319516]	1555946 [1409500]
MTT (0-24) 시간	12.8	15.1	11.7	12.5	12.8 [12.9]	14.9 [15.1]	12.0 [11.7]	13.0 [12.7]

MTT (144부터) 시간	60.7	70.7	54.2	70.3	53.8 [69.2]	62.9 [64.6]	61.0 [51.5]	57.2 [54.3]
Cl/F (0-24) 리터/시간	3.293	1.883	1.184	1.552	3.188 [3.318]	1.400 [2.067]	1.301 [1.444]	1.197 [1.394]
Cl/F (144부터) 리터/시간	1.580	1.091	0.695	0.702	2.387 [1.815]	1.583 [1.239]	0.702 [0.810]	0.852 [0.802]
Vd/F (0-24) 리터	75.5	57.8	21.4	23.7	101.3 [65.0]	82.9 [54.2]	27.2 [24.8]	35.2 [28.8]
Vd/F (144부터) 리터	92.1	70.0	36.5	43.1	105.9 [89.5]	88.0 [60.8]	44.8 [42.7]	44.4 [41.8]
K_e (24부터) 시간$^{-1}$	0.0438	0.0352	0.0575	0.0670	0.0385 [0.0493]	0.0230 [0.0427]	0.0486 [0.0606]	0.0332 [0.0528]
K_e (144부터) 시간$^{-1}$	0.0201	0.0166	0.0190	0.0180	0.0203 [0.0174]	0.0179 [0.0196]	0.0166 [0.0195]	0.0193 [0.0195]
$T_{1/2}$ (24부터) 시간	17.8	23.4	13.6	11.2	19.9 [14.9]	53.2 [22.8]	14.6 [11.7]	25.2 [15.4]
$T_{1/2}$ (144부터) 시간	37.6	45.0	39.7	47.7	35.6 [48.0]	39.6 [37.7]	43.5 [36.3]	36.4 [36.1]

[0293]

[0294] AUC (0-24) = 투여 후 0시간부터 24시간까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0295] AUC (0-144) = 투여 후 0시간부터 144시간까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0296] AUC (0-무한대, 24부터) = 0부터 24시간까지의 데이터를 기초로 계산된 바와 같은, 0시간부터 무한대까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0297] AUC (0-무한대, 144부터) = 0부터 144시간까지의 데이터를 기초로 계산된 바와 같은, 0시간부터 무한대까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0298] C_{max} = 최대 혈장 농도

[0299] T_{max} = 최대 혈장 농도에 이를 때까지의 시간

[0300] $T_{1/2}$ (24부터) = 0부터 24시간까지의 데이터를 기초로 계산된 소실 반감기

[0301] $T_{1/2}$ (144부터) = 0부터 144시간까지의 데이터를 기초로 계산된 소실 반감기

[0302] AUMC (0-24) = 투여 후 0시간부터 24시간까지의 농도-시간 곡선의 순간 곡선 하 면적

[0303] AUMC (0-무한대) = 0시간부터 무한대까지의 농도-시간 곡선의 순간 곡선 하 면적 (0부터 144시간까지의 데이터를 기초로 계산됨)

[0304] MTT (0-24) = 0 내지 24시간에 걸쳐 계산된 평균 통과 시간

[0305] MTT (144부터) = 0부터 144시간까지의 데이터를 기초로 계산된 평균 통과 시간

[0306] K_e (24부터) = 0부터 24시간까지의 데이터를 기초로 계산된 소실률 상수

[0307] $K_{e\ (144부터)}$ = 0부터 144시간까지의 데이터를 기초로 계산된 소실률 상수

[0308] Cl/F (0-24) = 투여 후 0 내지 24시간에 걸쳐 계산된 소거율

[0309] Cl/F (144부터) = 0부터 144시간까지의 데이터를 기초로 계산된 소거율

[0310] Vd/F (0-24) = 투여 후 0 내지 24시간에 걸친 분포 용적

[0311] Vd/F (144부터) = 0부터 144시간까지의 데이터를 기초로 계산된 분포 용적

[0312] Vd/F (144부터) = 0부터 144시간까지의 데이터를 기초로 계산된 분포 용적

[0313] 도 3 및 표 3에 나타난 바와 같이, AUC 및 C_{max} 값은 투여량에 비례하였는데, 이는 선형 투여량 반응을 나타낸다.

[0314] 도 3 및 표 3에 추가로 나타난 바와 같이, 코팅 캡슐은 AUC 및 C_{max} 값을 유의미하게 낮추었다.

[0315] AUC 및 C_{max} 값과 관련하여, 섭식 및 절식 개체 사이에 통계학적으로 유의미한 차이점은 없었다. 또한, 통계학적으로 유의미한 코팅-섭식 상호작용도 없었다.

[0316] 표 3에 추가로 나타난 바와 같이, 장용 코팅은 T_{max}을 증가시켰다. 그러나, 절식한 개체는 음식을 섭취한 개체보다 T_{max}에서 상당히 적은 코팅-유도성 증가를 나타내었다.

[0317] 도 3 및 표 3에 추가로 나타난 바와 같이, 말기 소실 반감기 ($T_{1/2}$) 및 평균 통과 시간 (MTT)은 투여량 수준, 코팅 또는 섭식에 의해 영향을 받지 않았다.

[0318] 그러나, $T_{1/2}$ 및 MTT 값 모두는 0 내지 24시간의 기간에 걸쳐 계산되는 경우에 비해 0 내지 144시간의 기간에 걸쳐 계산되는 경우에 더 높았다. 이러한 결과는 VB-201의 대사가 제1차 동역학 (first-order kinetics)과 일치하지 않음을 나타낸다.

[0319] 검사된 약물동력학적 파라미터 중 어느 것도 개체가 1개의 20 mg 캡슐을 투여받은 것인지 2개의 10 mg 캡슐을 투여받은 것인지 여부에 의해 유의미하게 영향을 받지 않았다.

[0320] **안전성 및 내약성:**

[0321] 안전성 및 내약성은 상기에 기술한 바와 같이 측정하였다.

[0322] 심각하거나 치료 후 발생한 어떠한 유해사례도 발생하지 않았다. 유해효과의 전체적인 발생 빈도는 낮았으며 (4명의 개체에서 5회의 유해효과), 모든 유해효과는 온건하였고 시험 약물과 연관이 없는 것으로 고려되었다.

[0323] 실험실 값, 활력 징후, 심전도 또는 신체 검사와 관련하여 어떠한 유해효과도 보고되지 않았다.

[0324] 이러한 결과는 10 내지 20 mg의 VB-201 함유 장용 코팅 및 비-코팅된 캡슐이, 절식하는 동안 또는 섭식 후와 관계없이 위약과 같이 안전하고 내약성임을 나타낸다.

[0325] **실시예 4**

[0326] **반복적 증가된 투여량의 VB-201의 C-반응성 단백질에 대한 안전성, 내약성, 약물동력학 및 효과**

[0327] **연구 계획:**

[0328] 반복적 일일 투여량으로 경구 투여된, VB-201의 안전성, 내약성 및 약물동력학을 조사하기 위해서 무작위, 이중-맹검, 위약-제어 연구를 수행하였다. 개체는 모두 건강한 지원자였다. 6명의 개체 집단은 각각은 14일간, 적어도 10시간 절식 후 아침에 40 또는 80 mg VB-201의 일일 투여량을 투여받았다. 6명의 개체는 위약을 투여받았다. VB-201은 비-장용 코팅된 캡슐로 제형화되었다.

[0329] 추가적인 집단을 개체으로 추가 연구를 수행하였는데, 이는 상기에 기술된 바와 같이, 28일간 80 mg VB-201의

일일 투여량을 6명의 개체에 투여하는 것을 포함하였다. 추가적인 2명의 개체는 위약을 투여받았다.

[0330] 약물동력학 평가를 위해 1일째 (40 mg 집단) 및 14일째 (40 mg 및 80 mg 집단)에 혈액을 수집하였다.

[0331] 혈장 시료를 각 집단 (14일간 40 mg, 14일간 80 mg, 28일간 80 mg)의 개체로부터 0일째 (투약-전) 및 14일째와, 28일간 80 mg의 VB-201을 투여받은 집단의 개체들로부터 28일째에 수득하여, 상기에 기술된 고 민감성 CRP 분석에 의해 C-반응성 단백질 (CRP)에 대해 분석하였다.

[0332] **임상 약물동력학:**

[0333] 투여 후 24시간 동안 VB-201의 평균 혈장 농도를 40 mg 집단의 1일째 및 14일째, 80 mg 집단의 14일째에 대해 측정하였고, 각각의 이러한 기간을 나타내는 데이터에 대해 약물동력학적 파라미터를 측정하였다. 평균 혈장 농도를 도 4에 나타내었다.

[0334] 데이터로부터 계산된 다양한 약물동력학적 파라미터를 하기 표 4에 나타내었다.

[0335] [표 4]

[0336] 40 및 80 mg VB-201의 일일 투여 후 1일째 및 14일째 혈장 내 VB-201의 약물동력학적 파라미터 (결과는 평균±표준편차로 제시됨)

	40 mg		80 mg
	1 일째	14 일째	14 일째
AUC(0-24) 시간*ng/ml	1595 ± 5983	47393 ± 16792	89779 ± 21751
AUC(0-무한대) 시간*ng/ml	31952 ± 9680	117013 ± 55816	206918 ± 62474
C_{max} ng/ml	923.7 ± 287.4	2544.6 ± 800.5	4820.2 ± 930.3
T_{max} 시간	8.7 ± 3.8	4.2 ± 2.0	6.0 ± 1.1
MTT(0-24) 시간	12.0 ± 0.5	11.1 ± 0.4	11.0 ± 0.4
MTT(0-무한대) 시간	41.3 ± 17.6	45.2 ± 18.8	41.5 ± 7.8
Cl/F(0-24) 리터/시간	2.837 ± 1.064	0.970 ± 0.436	0.941 ± 0.247
CI/F(0-무한대) 리터/시간	1.346 ± 0.401	0.405 ± 0.172	0.422 ± 0.144
Vd/F(0-24) 시간	127.83 ± 99.22	44.72 ± 37.40	38.35 ± 10.57
Vd/F(0-무한대) 리터	49.69 ± 22.44	16.58 ± 9.23	16.87 ± 4.65

[0337]

[0338]

K_e 시간$^{-1}$	0.0305 ± 0.0124	0.0270 ± 0.0111	0.0251 ± 0.0048
$T_{1/2}$ 시간	26.8 ± 13.0	30.2 ± 13.6	28.5 ± 5.8
축적	NA	3.01 ± 0.58	NA

[0339] AUC (0-24) = 투여 후 0시간부터 24시간까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0340] AUC (0-무한대) = 0시간부터 무한대까지의 농도-시간 곡선 하 면적

[0341] C_{max} = 최대 혈장 농도

[0342] T_{max} = 최대 혈장 농도에 이를 때까지의 시간

[0343] $T_{1/2}$ = 소실 반감기

[0344] MTT (0-24) = 0 내지 24시간에 걸쳐 계산된 평균 통과 시간

[0345] MTT (0-무한대) = 0 시간 내지 무한대에 걸쳐 계산된 평균 통과 시간

[0346] K_e = 소실률 상수

[0347] Cl/F (0-24) = 투여 후 0 내지 24시간에 걸쳐 계산된 소거율

[0348] Cl/F (0-무한대) = 0시간 내지 무한대에 걸쳐 계산된 소거율

[0349] Vd/F (0-24) = 투여 후 0 내지 24시간에 걸쳐 계산된 분포 용적

[0350] Vd/F (0-무한대) = 0시간 내지 무한대에 걸쳐 계산된 분포 용적

[0351] NA = 적용할 수 없음

[0352] 도 4 및 표 4에 나타난 바와 같이, 14일째에 AUC 및 C_{max} 값은 투여량 수준에 비례하였다.

[0353] 도 4 및 표 4에 추가로 나타난 바와 같이, 14일째와 1일째 사이에 관찰된 축적률은 대략 3이었다 (40 mg 집단에서만 측정됨).

[0354] 표 4에 추가로 나타난 바와 같이, 소실 반감기 ($T_{1/2}$) 및 평균 통과 시간 (MTT)은 투여량 수준에 독립적이었다.

[0355]

[0356] **C-반응성 단백질 (CRP) 농도:**

[0357] C-반응성 단백질 (CRP)은 염증성 과정에 대한 공지의 마커이다.

[0358] 도 5a, 5b 및 5c에서 나타난 바와 같이, 14일간 일일 40 mg VB-201의 투여, 14일간 일일 80 mg VB-201의 투여, 및 28일간 일일 80 mg VB-201의 투여는 평균적으로 CRP 값을 각각 49%, 43% 및 45% 감소시켰다.

[0359] 이러한 결과는 일일 40 mg VB-201 및 일일 80 mg VB-201 모두 염증을 효과적이며 신속하게 감소시킴을 나타낸다.

[0360] **안전성 및 내약성:**

[0361] 안전성 및 내약성은 상기에 기술된 바와 같이 결정하였다.

[0362] 14일째 또는 28일째 집단 중 어느 집단에서도 심각한 유해사례가 보고되지 않았다.

[0363] 실험실 이상이 단 1명의 개체에서 관찰되었는데, 이는 VB-201에서 비롯된 것이기보다는 개체가 전날 심한 운동을 한 것에서 비롯된 것이었고, 상기 이상은 다시 발생하지 않았다.

[0364] 투약 후 활력 징후, 신체 검사 또는 심전도에서 어떠한 임상적으로 유의미한 변화도 관찰되지 않았다.

[0365] 이러한 결과는 최대 28일간 최대 80 mg VB-201의 투여량이 안정하면서 또한 내약성이 우수함을 나타낸다.

[0366] **실시예 5**

[0367] **사이토카인 수준에 대한 일일 80 mg VB-201의 효과**

[0368] 인터루킨-23 (IL-23)은 감염에 대한 염증성 반응의 중요한 부분이며, 수많은 염증성 분자의 생성을 촉진한다. IL-23은 다발성 경화증 및 염증성 장질환의 증상발달에 중요한 역할을 하는데, 이는 염증성 질환 경로에서 IL-23의 중요성을 강조한다.

[0369] 인터페론-γ (IFN-γ)은 Th1 세포에 의해 발현되는 사이토카인이며 Th2 세포의 활성을 저해한다. IFN-γ는 백혈구 이동을 촉진한다. IFN-γ 발현은 수많은 자가-염증성 및 자가면역 질환과 관련이 있다.

[0370] 실시예 4에서 기술된 절차에 따라, 건강한 개체에 1일 1회 40 mg 또는 80 mg의 VB-201을 처리하였다. 혈장을 0일째 (투약-전), 투약 후 14일째, 및 투약 후 28일째 (투여가 28일간 지속될 경우)에 수집하였다. 인터루킨-23 (IL-23) 및 인터페론-γ (IFN-γ)의 혈장 수준을 상기에 기술된 바와 같이 측정하였다. IL-23 및 IFN-γ의 투약-전 수준은 다수의 개체에서 낮았다. 높은 투약-전 사이토카인 수준을 갖는 개체로부터의 결과를 도 6a 내지 6d에서 나타내었다.

[0371] 도 6a에 나타난 바와 같이, 일일 40 mg VB-201의 투여는 IL-23의 검출가능한 사전-투약 수준을 나타냈던 2명의 개체 모두에서 IL-23 수준을 상당히 감소시켰다.

[0372] 도 6b에 나타난 바와 같이, 일일 40 mg VB-201의 투여는 한 개체에서 IFN-γ 수준을 상당히 감소시켰으나, 두 번째 개체는 투여 전 또는 후에 검출가능한 IFN-γ 수준을 나타내지 않았다.

[0373] 도 6c에 나타난 바와 같이, 일일 80 mg VB-201 투여는 3명의 개체 모두에서 IL-23 수준을 상당히 감소시켰다.

[0374] 도 6d에 나타난 바와 같이, 일일 80 mg VB-201의 투여는 2명의 개체에서 IFN-γ 수준을 상당히 감소시켰으나, 세 번째 개체는 투여 전 또는 후에 검출가능한 IFN-γ 수준을 나타내지 않았다.

[0375] 이러한 결과는 VB-201이 자가-염증성 반응에서 중요한 역할을 하는 전-염증성 사이토카인을 억제함을 나타낸다.

[0376] 이러한 결과는 또한 VB-201이 다발성 경화증 및 염증성 장질환과 같은 염증성 질환 및 장애에 대하여 효과적임을 나타낸다.

[0377] **실시예 6**

[0378] **활성 류마티스 관절염 (RA) 환자에서 메토트렉세이트 (MTX)와 함께 VB-201의 효능**

[0379] VB-201은 이전에 보조제-유도성 관절염 및 콜라겐-유도성 관절염의 생체 내 동물 모델에서 효과적인 것으로 나타났다. VB-201은 또한 류마티스 관절염 (RA)의 진행을 지연시킬 수 있는 면역조절 효과를 갖는 것으로 나타냈다. 이에, 인간에서 RA 치료에 있어서 VB-201의 효능을 조사하였다.

[0380] 메토트렉세이트 (MTX)만 단독으로 투여받은 개체와 비교하여 MTX와 동시에 VB-201을 투여받는 활성 RA 환자에서 무작위, 이중맹검, 임상 II기 연구를 수행하였다.

[0381] RA의 진단은 류마티스 관절염의 분류에 대하여 1987년 개정된 미국 류마티즘 연합 표준을 근거로 한다. MTX를 이미 투여받은 (적어도 6개월 동안, 주당 적어도 12.5 mg) 개체가 선택된다. 생물제제 (예컨대, TNF-γ 억제제, T-세포 억제제, 및 B-세포 억제제)로 이전에 RA 치료를 받은 이력이 등록된 개체의 수는 모든 개체의 30%로 제한된다.

[0382] 기저선을 선별하고 확립한 후, 12주 동안 일일 20 mg VB-201, 일일 80 mg VB-201, 또는 위약을 투여받도록 적격의 개체들을 무작위로 배정하였다. 투여량은 아침 식사 시간에 경구로 투여된다. 모든 개체들은 연구 개시 전에 사용된 동일 투여량으로 XTM를 계속 투여받았다.

[0383] VB-201 (80 mg/일)의 최대 투여량은 실시예 4에 제시된 내약성 결과에 따라 결정되었다.

[0384] 위약 및 MTX 단독 그룹 대비 각 투여량 수준의 VB-201의 효능은 2, 4, 8, 12 및 16주째에 ARC 성분들 각각에 대한 기저선으로부터의 평균 변화 및 ACR20, ACR50 및 ACR70 반응을 획득한 환자의 비율을 측정함으로써 결정된다 (미국 류마티스학회에 의해 정의된 바와 같음).

[0385] 부가적인 기준에는 구조 중재를 요구한 개체의 비율과, 2, 4, 8, 12 및 16주째에 질환 활성 점수 28 (DAS28)에 따라 계산된 바와 같은, 낮은 질병 활성 (3.2 미만의 점수), 완화 (2.6 미만의 점수), "우수한" 반응 또는 "온건한" 반응을 획득한 개체의 비율이 포함된다.

[0386] VB-201 투여의 안전성은 상기에 기술된 바와 같이 신체검사, 유해효과의 발생 빈도, 활력 징후, 임상 화학, 혈액학, 요검사 및 심전도에 의해 평가된다.

[0387] 5% 수준의 유의성으로 양면 비교 (two-sided comparison)를 이용해 통계학적 비교를 수행한다.

[0388] **실시예 7**

[0389] **판상형 건선 환자에서 VB-201의 효능**

[0390] 중등 내지 중증 판상형 건선을 갖는 환자에서 이 상태를 치료하는데 있어 VB-201의 효능을 결정하기 위하여 무작위, 이중-맹검 임상 II기 연구를 수행한다.

[0391] 체표면의 적어도 10%에 감염되고 적어도 12의 건선 부위 중증도 지수 (PASI) 점수를 갖는 중등 (즉, 0 내지 5점의 의사평가기준 (PGA)에서 적어도 3점을 기록함) 내지 중증의, 안정하고 활성인 보통 판상형 건선 환자들을 선택한다. 환자들은 반드시 임의의 처리 후에 약효 세척 기간을 거쳐야 한다.

[0392] 기저선의 선별 및 확립 후, 적격의 개체들을 무작위로 12주 동안에 일일 20 mg VB-201, 일일 80 mg VB-201 또는 일일 위약을 투여 받도록 배정한다. 투여량은 음식과 함께 아침 식사 시에 경구로 투여된다.

[0393] VB-201의 최대 투여량 (80 mg/일)은 실시예 4에 제시된 내약성 결과에 따라서 결정하였다.

[0394] 위약 대비 VB-201의 각 투여량 수준의 효능은 12주째에 기저선 PASI보다 적어도 50% 또는 75% 개선을 달성한 환자의 비율에 따라서 결정된다.

[0395] 부가적인 기준에는 12주째에 기저선으로부터 감염된 체표면 면적의 변화, 12주째에 기저선으로부터 PGA 점수의 변화, 기저선 PASI 점수에 관한 임의의 변화, 및 12주째에 기저선으로부터 환자 건선 전반적 평가 점수의 변화가 포함된다.

[0396] VB-201 약물동력학과 혈장 사이토카인 수준을 평가하기 위하여 4, 8 및 12주째에 혈액 시료를 취하였다.

[0397] VB-201 투여의 안정성을 진찰, 유해효과의 발생 빈도, 활력 징후, 임상 화학, 혈액학, 요검사 및 심전도에 의해 상기에 기술된 바와 같이 평가한다.

[0398] 5% 수준의 유의성으로 양면 비교를 이용해 통계학적 비교를 수행한다.

[0399]

[0400] **실시예 8**

[0401] **이상 기저선 ^{18}FDG 스캔을 갖는 환자에게서 경동맥 및 오름 대동맥 ^{18}FDG 섭취량에 대한 VB-201의 효과**

[0402] 경동맥 및 오름 대동맥 염증에 대한 일일 20 mg 및 일일 80 mg VB-201의 처리 효과를 조사한다. 표적 대 배경 비율 (TBR)로서 ^{18}FDG (^{18}F-플루데옥시글루코스) 섭취량을 정량하기 위한 양전자 방출 단층 촬영기 (PET-CT)에 의해 염증을 측정한다.

[0403] 기저선 ^{18}FDG 섭취량을 결정하기 위해 개체를 PET-CT로 스캔하고, 경동맥 또는 오름 대동맥의 어느 하나에서 적어도 1.6의 TBR을 갖는 개체를 연구를 위해 선택한다.

[0404] 기저선의 선별 및 확립 후, 적격의 개체들을 무작위로 12주 동안에 일일 20 mg VB-201, 일일 80 mg VB-201 또는 일일 위약을 투여 받도록 배정한다. 투여량은 음식과 함께 아침 식사 시에 경구로 투여된다.

[0405] VB-201의 최대 투여량 (80 mg/일)은 실시예 4에 제시된 내약성 결과에 따라서 결정하였다.

[0406] 각 개체의 TBR을 처리 12주째에 PET-CT에 의해 다시 결정한다. 처리 전 및 후에 수득된 TBR 값을 비교하여 효능을 결정한다.

[0407] 본 연구의 이 개체들은 제2 연구 (즉, 실시예 7에 기술된 연구)의 개체들의 아집단이 될 수 있고, 이 연구는 제2 연구와 동시에 수행될 수 있다.

[0408]

[0409] **실시예 9**

[0410] **단핵세포 이동에 대한 VB-201의 효과**

[0411] 세포 이동은 발생의 많은 시기 및 성인 일생에서 필수적인 과정이다. 세포는 개별적으로 이동하거나 또는 조직의 환경 내에서 이동할 수 있다. 이동은 내부적 및 외부적 신호에 의해 제어되는데, 이는 세포골격의 매우 역동적이고 국소화된 재형성, 세포-세포 및 세포-기질 상호작용을 초래하는 복잡한 신호 전달 캐스케이드를 활성화시킨다. 화학유인물질은 구조적으로 관련된 이종삼량체 (heterotrimeric) 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 (G 단백질)-연결 수용체의 특정 패밀리의 활성화를 통해 세포 이동을 유도한다. 케모카인 또는 화학주성 사이토카인은 DC를 비롯한 백혈구뿐만 아니라 간질세포의 이동 및 활성화를 조절하는 8- 내지 10-kDa의 분비 단백질이다. 화학주성반응은 세포외 공간에서 케모카인의 국소적 구배에 대하여 일어난다.

[0412] 트랜스-웰 분석을 이용하여 염증성 케모카인을 향한 인간 일차 단핵세포의 이동에 미치는 가능한 효과에 대해 VB-201을 상기에 기술된 바와 같이 시험관 내에서 검사하였다. 광범위 분석을 위하여, 상이한 케모카인 수용체들에 대해 리간드로 제공되는 수개의 화학유인물질을 사용하였다. 각 화학유인물질에 대해 2가지 분석을 3회 수행하였다.

[0413] 도 7에 나타난 바와 같이, VB-201은 하기 단핵세포 유인물질 모두를 향한 인간 일차 단핵세포의 이동을 유의미하게 ($P < 0.05$) 감소시켰다: MCP-1, MCP-3, MIP-1α 및 RANTES. 인간 내피세포 배지를 유인물질로 사용한 경우에 유사한 반응이 관찰되었다.

[0414] 시험관 내에서 VB-201에 의해 나타난 단핵세포 이동의 억제는 투여량 의존적이었다.

[0415] 이러한 결과는 VB-201이 면역세포 이동의 유의미한 억제제로서 작용할 수 있음을 나타낸다.

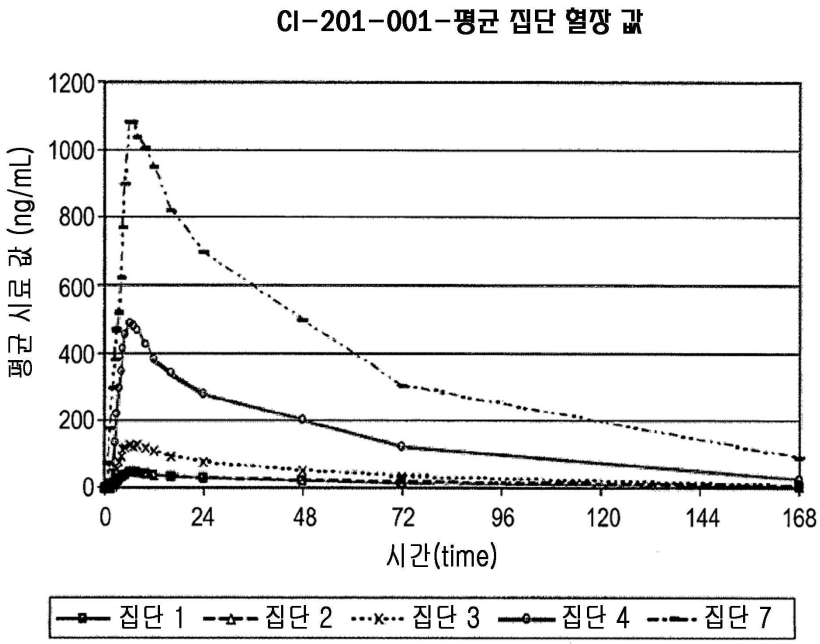
[0416]

[0417] 본 발명이 그의 구체적인 실시양태와 관련하여 기술되었다고 하더라도, 많은 대체, 변형 및 변동이 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것임이 명백하다. 따라서, 첨부된 청구범위의 요지 및 광범위한 범위에 속하는 모든 이러한 대체, 변형 및 변동을 포함하는 것으로 의도된다.

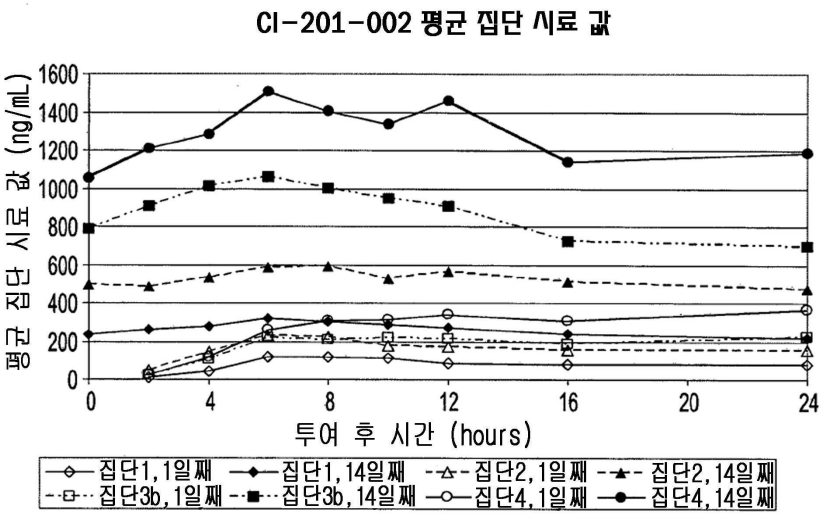
[0418] 이 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별적인 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로서 본원에 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 지시되는 것과 같은 정도로 명세서 내에 참조로서 온전히 그대로 포함된다. 또한, 본 출원에서 임의의 참조의 인용 또는 제시는 이러한 참조가 본 발명의 선행 기술로서 이용 가능하다는 승인으로 해석되지 않아야 한다. 항목 표제가 사용된 경우에, 이들은 당연히 제한적인 것으로 해석되지 않아야 한다.

도면

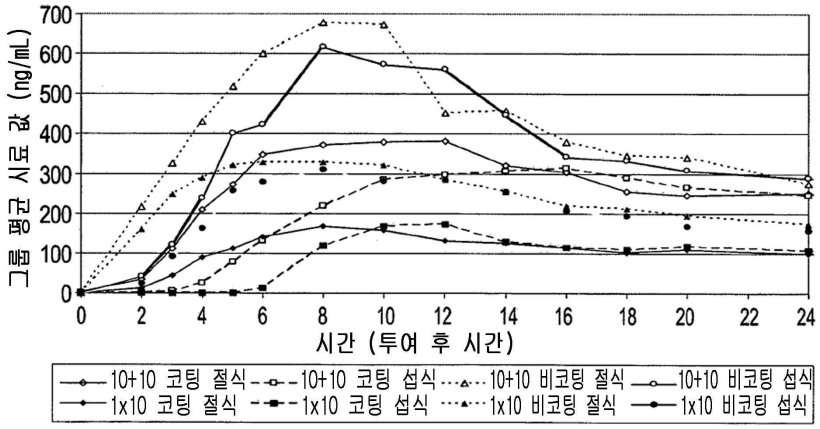
도면1


CI-201-001-평균 집단 혈장 값
평균 시료 값 (ng/mL)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
24
48
72
96
120
144
168
시간(time)
집단 1
집단 2
집단 3
집단 4
집단 7

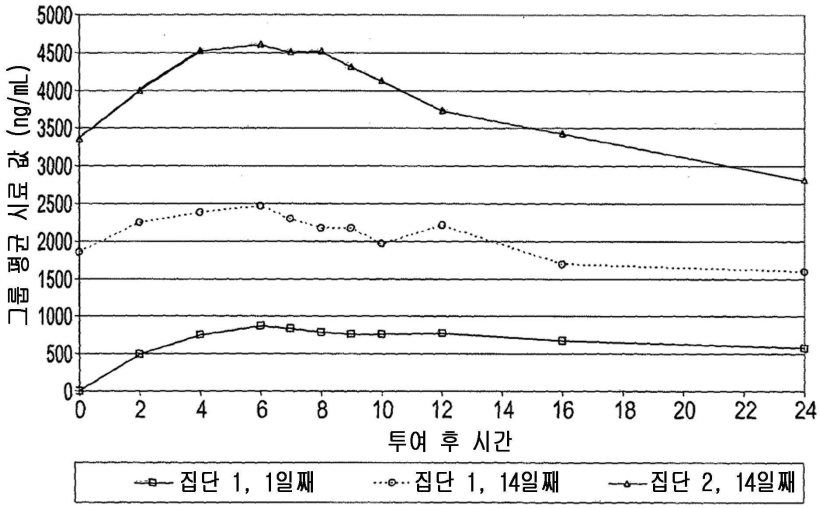
도면2


CI-201-002 평균 집단 시료 값
평균 집단 시료 값 (ng/mL)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
4
8
12
16
20
24
투여 후 시간 (hours)
집단1, 1일째
집단1, 14일째
집단2, 1일째
집단2, 14일째
집단3b, 1일째
집단3b, 14일째
집단4, 1일째
집단4, 14일째

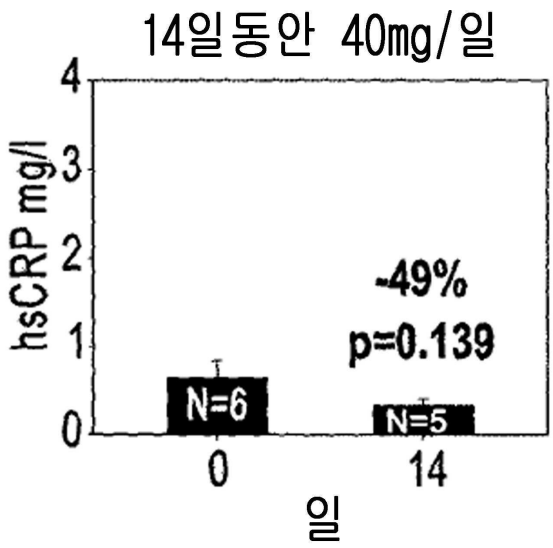
도면3


그룹 평균 시료 값 (ng/mL)
시간 (투여 후 시간)
10+10 코팅 절식
10+10 코팅 섭식
10+10 비코팅 절식
10+10 비코팅 섭식
1x10 코팅 절식
1x10 코팅 섭식
1x10 비코팅 절식
1x10 비코팅 섭식

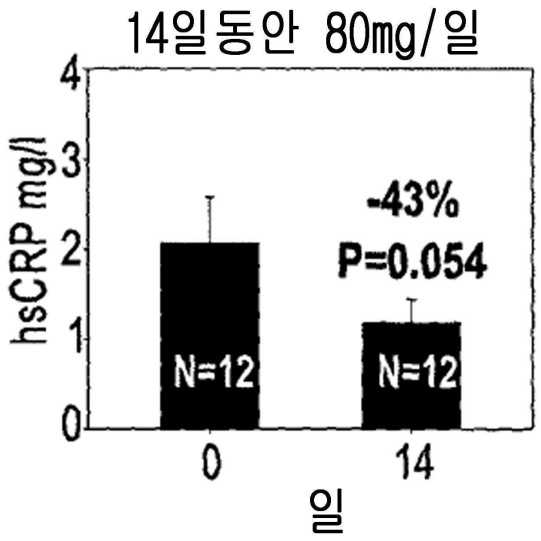
도면4


그룹 평균 시료 값 (ng/mL)
투여 후 시간
집단 1, 1일째
집단 1, 14일째
집단 2, 14일째

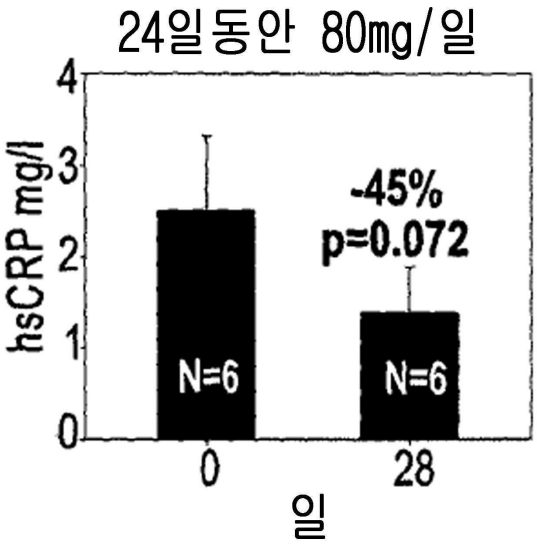
도면5a


14일동안 40mg/일
hsCRP mg/l
-49%
p=0.139
N=6
N=5
일

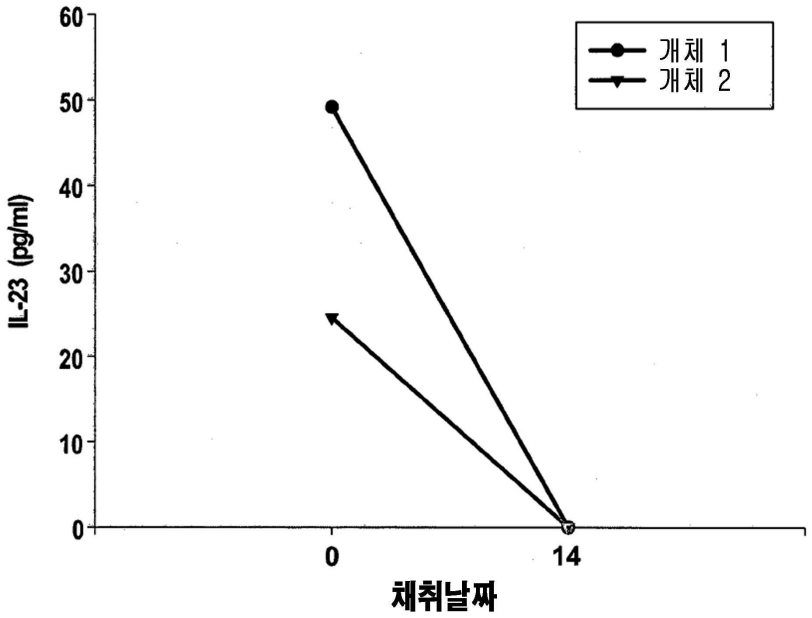
도면5b


14일동안 80mg/일
hsCRP mg/l
4
3
2
1
0
-43%
P=0.054
N=12
N=12
0
14
일

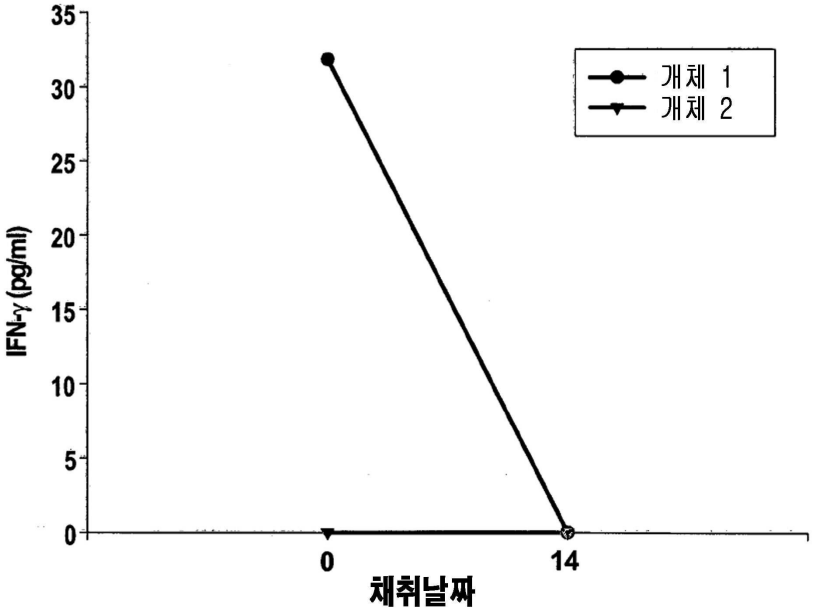
도면5c


24일동안 80mg/일
hsCRP mg/l
4
3
2
1
0
-45%
p=0.072
N=6
N=6
0
28
일

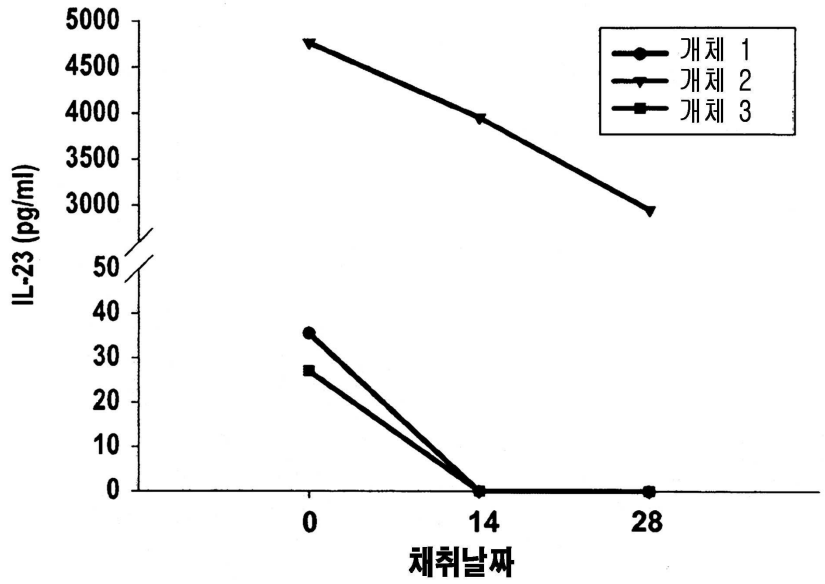
도면6a


60
50
40
30
20
10
0
IL-23 (pg/ml)
개체 1
개체 2
0
14
채취날짜

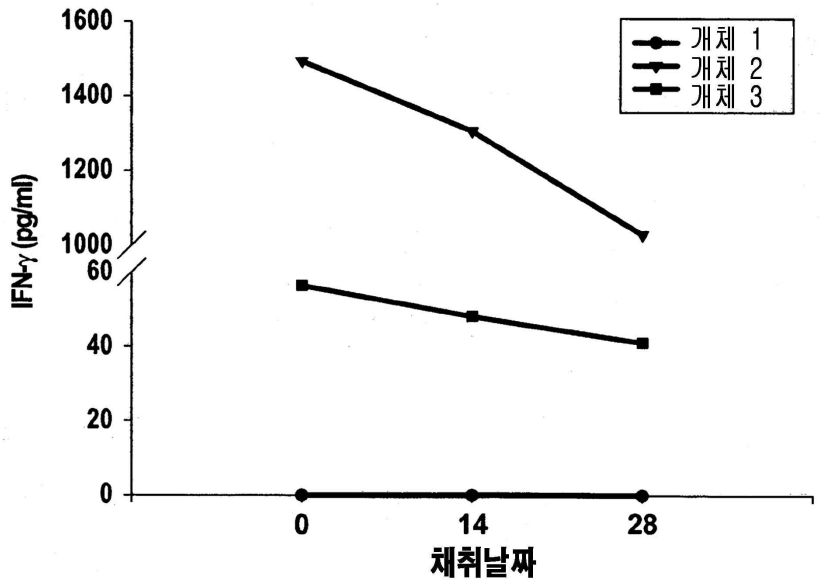
도면6b


35
30
25
20
15
10
5
0
IFN-γ (pg/ml)
개체 1
개체 2
0
14
채취날짜

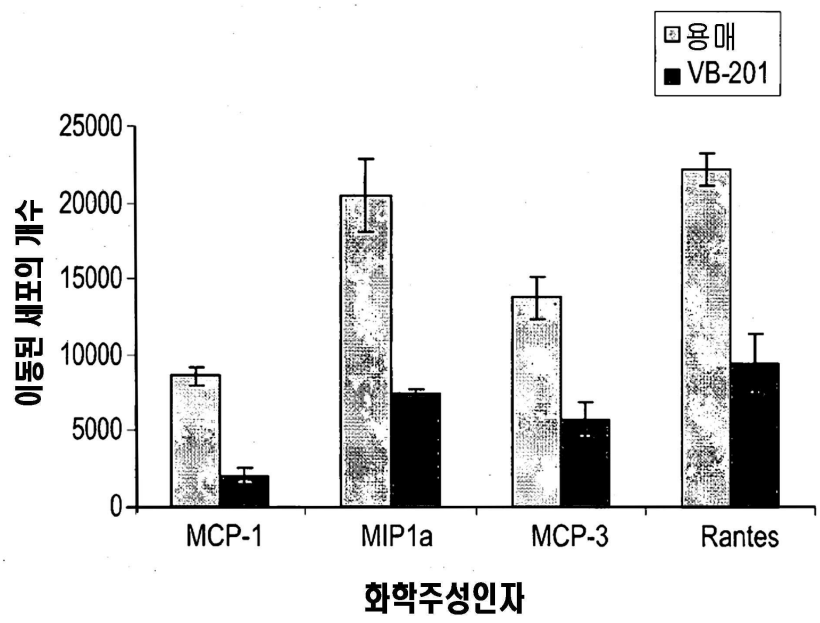
도면6c


5000
4500
4000
3500
3000
50
40
30
20
10
0
IL-23 (pg/ml)
0
14
28
채취날짜
개체 1
개체 2
개체 3

도면6d


1600
1400
1200
1000
60
40
20
0
IFN-γ (pg/ml)
0
14
28
채취날짜
개체 1
개체 2
개체 3

도면7


용매
VB-201
25000
20000
15000
10000
5000
0
이동된 세포의 개수
MCP-1
MIP1a
MCP-3
Rantes
화학주성인자