(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0054910
(43) 공개일자 2020년05월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/194 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07C 51/47* (2006.01)
C07C 59/305 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/194 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2019-7031929
(22) 출원일자(국제) 2018년04월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년10월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/028113
(87) 국제공개번호 WO 2018/195163
국제공개일자 2018년10월25일
(30) 우선권주장
62/486,728 2017년04월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
젬파이어 세러퓨틱스 인코포레이티드
미국 48113 미시간 앤 아버 피.오. 박스 130235
(72) 발명자
오니씨유 다니엘라 카르멘
미국 32505 플로리다 게인즈빌 노스웨스트 34 드라이브 4148
비스가이어 찰스 래리
미국 48105 미시건 앤 알버 탱글우드 드라이브 3605
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
석혜선, 김용인

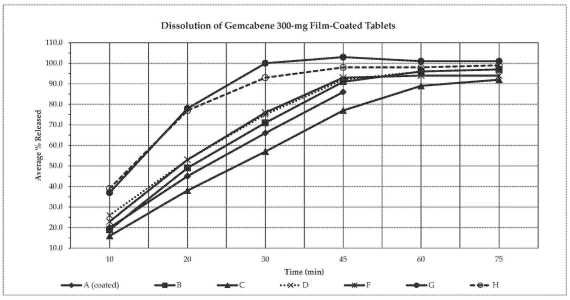
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 **젬카빈, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 조성물 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 35㎛ 내지 약 90㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 약학적으로 허용 가능한 염, 미정제 젬카빈을 정제하기 위한 방법, 정제된 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염, 젬카빈 약학적으로 허용 가능한 염의 약학적 조성물 및 이상지질혈증을 포함하는 다양한 상태에 유용한 치료 및 예방 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61P 1/18 (2018.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 19/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 3/06 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C07C 51/47 (2013.01)
C07C 59/305 (2013.01)
(72) 발명자
고메즈 호세 루이
스위스 4059 바젤 하센마트스트라쎄 3
헥크호프 스테판
독일 79541 뢰어라흐 슐로스스트라쎄 51 에이

(30) 우선권주장
62/486,822 2017년04월18일 미국(US)
62/569,358 2017년10월06일 미국(US)
62/584,576 2017년11월10일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 약학적으로 허용 가능한 염은 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 가지며 약 50mg/일 내지 약 900mg/일의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200㎍·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000㎍·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 약학적으로 허용 가능한 염은 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 가지며 인간 대상에 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여 후 약 50㎍·hr/mL 내지 약 7500㎍·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공하는 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 또는 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 % 용해 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 갖는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염은 칼슘염인 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

미정제 젬카빈의 정제 방법으로서, 여기서 미정제 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 3% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함하며, 상기 방법은

헵테인에 미정제 젬카빈을 용해하여 미정제 젬카빈의 헵테인 용액을 제공하는 단계; 및

헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도로 냉각시켜 젬카빈을 침전시키는 단계을 포함하며, 여기서 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 면적에 의해 0.5% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함하는 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

젬카빈을 헵테인에 용해시켜 젬카빈의 헵테인 용액을 제공하는 단계; 및

헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도로 냉각시켜 재결정화된 젬카빈을 침전시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

2 이상의 몰 당량의 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트를 1 몰 당량의 비스-(4-할로부틸)에터와 반

응하여 미정제 젬카빈 염을 제공하는 단계 및

미정제 젬카빈 염을 산성화시켜 미정제 젬카빈을 제공하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 8

제 5 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 젬카빈.

청구항 9

제 8 항의 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염은 칼슘염인 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염은 칼-피셔 분석에 의해 측정된 바와 같이 약학적으로 허용 가능한 염의 3% w/w 내지 5% w/w의 물을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제 9 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염은 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 약학적으로 허용 가능한 염의 0.07% w/w 이하의 아이소부티르산을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제 9 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염은 기체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이2.5ppm 이하의 비스-(4-클로로부틸)에터를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제 9 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염은 기체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이2.5ppm 이하의 6-(4-클로로부톡시)-2,2-다이메틸-헥산산을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제 9 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염은 기체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 2.5ppm 이하의 1-클로로-4-하이드록시부테인을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 17

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 간 질환 또는 비정상적인 간 상태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 18

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 지단백질 대사 장애의 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

지단백질 대사의 장애는 이상지질혈증, 이상지질단백혈증, 혼합 이상지질혈증, 죽상 경화성 심혈관 질환(ASCVD), IIb형 고지혈증, 가족성 혼합 고지혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 킬로미크론혈증 증후군, 고트라이글리세라이드혈증, 이상베타지질단백질혈증, 대사 증후군, 지단백질 과생산, 지단백질 결핍, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 담즙에서의 비정상 지질 제거, 대사 장애, 담즙에서의 비정상 인지질 제거, 담즙에서의 비정상적인 옥시스테롤 제거, 비정상적인 담즙 생성, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증 또는 내장 비만인 방법.

청구항 20

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 대상의 총 콜레스테롤 농도, 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 저밀도 지단백질 농도, 매우 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 매우 저밀도 지단백질 농도, 비 HDL 콜레스테롤 농도, 비 HDL 농도, 아포지단백질 B 농도, 트라이글리세라이드 농도, 아포지단백질 C-III 농도, C-반응성 단백질 농도, 피브리노겐 농도, 지단백질(a) 농도, 인터루킨-6 농도, 안지오포이에틴-유사 단백질 3 농도, 안지오포이에틴-유사 단백질 4 농도, PCSK9 농도 또는 혈청 아밀로이드 A 농도를 감소시키는 방법.

청구항 21

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 장애 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 장애 또는 질환은 혈전증, 혈액 응고, 일차 심혈관 사건, 이차 심혈관 사건, 비 알코올성 지방 간 질환으로의 진행, 비 알코올성 지방 간염, 간경변, 간세포 암종, 간부전, 췌장염, 폐 섬유증 또는 고지단백혈증 IIB형인 방법.

청구항 22

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 혈전증, 혈액 응고, 일차 심혈관 사건, 이차 심혈관 사건, 비 알코올성 지방 간 질환으로의 진행, 비 알코올성 지방 간염, 간경변, 간세포 암종, 간부전, 췌장염, 폐 섬유증 또는 고지단백혈증 IIB형을 발생시킬 대상의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 23

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 간에서 섬유증, 지방증, 풍선확장 또는 염증의 진행을 감소 또는 억제하는 방법.

청구항 24

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 식후 지방혈증을 감소시키거나 지속된 식후 지방혈증을 예방하는 방법.

청구항 25

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 섬유증 점수 또는 비 알코올성 지방간 질환 활성 점수를 감소시키는 방법.

청구항 26

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요

로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 섬유증 점수 또는 비 알코올성 지방간 질환 활성 점수를 안정화, 회귀 또는 유지하는 방법

청구항 27

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 섬유증 점수 또는 비 알코올성 지방간 질환 활성 점수의 진행을 늦추는 방법.

청구항 28

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 간에서 지방 함량을 감소시키는 방법.

청구항 29

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 글루코오스 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 30

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 심혈관 질환 또는 관련 혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 31

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 염증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

염증은 환자의 혈장 또는 혈청에서 C-반응성 단백질의 증가된 농도에 의해 나타내어지는 방법.

청구항 33

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 췌장염의 발병 위험을 예방 또는 감소시키는 방법.

청구항 34

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 폐 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 35

제 34 항에 있어서,

폐 장애는 만성 폐쇄성 폐 질환 또는 특발성 폐 섬유증인 방법.

청구항 36

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 근골격계 불편을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 37

제 1 항, 제 2 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항의 유효량의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 LDL-C 농도를 낮추는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산("젬카빈")의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 여기서 약학적으로 허용 가능한 염은 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 35㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 가지며, (i) 유효량의 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 여기서 약학적으로 허용 가능한 염은 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 35㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 가진다 및 (ii) 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 추가로 미정제 젬카빈을 헵테인에 용해시켜 미정제 젬카빈의 헵테인 용액을 제공하는 단계 및 헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도로 냉각시켜 젬카빈을 침전시키는 단계를 포함하는 미정제 젬카빈의 정제 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 의해 합성 또는 정제된 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 조성물은 간 질환 또는 비정상적인 간 상태, 지단백질 또는 글루코오스 대사 장애, 심혈관 또는 관련 혈관 장애, 섬유증으로 인한 질환(간 섬유증), 또는 염증과 관련된 질환(예를 들어, 간 염증)을 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

배 경 기 술

[0002] 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 및 트라이글리세라이드의 증가된 수준은 IIb형 고지혈증을 비롯한 혼합 이상지질혈증과 관련이 있다. IIb형은 LDL-C 및 트라이글리세라이드 수준의 상승에 더하여, 아포지단백질 B, 매우 저밀도 지단백질 콜레스테롤(VLDL-C), 중간 밀도의 지단백질 콜레스테롤(IDL) 및 작은 조밀한 저밀도 지단백질(LDL) 수준의 상승을 특징으로 한다.

[0003] IIb형 고지혈증 환자를 포함하여 혼합 이상지질혈증 환자는 심혈관 질환 발병률이 증가하고 가족성 복합 고지혈증(FCHL) 환자는 조기 관상 동맥 질환의 발생률이 높다. 가족성 고지혈증은 전기영동 또는 초 원심분리에서의 지단백질 이동 패턴에 기초한 프레드릭슨 분류에 따라 분류될 수 있다. 또한, IIb형 환자는 간 트라이글리세라이드 과잉 생산 및 축적으로 인해 발생할 수 있는 지방간 형태인 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및 비알코올성 지방증 간염(NASH)이 발생할 위험이 높다. NAFLD는 비만, 인슐린 저항성, 제 2 형 당뇨병 및 이상지질혈증을 포함하는 대사 증후군의 특징과 강하게 관련되어 있다. NASH는 간을 팽창시켜 손상시킬 수 있다. NASH는 과체중 또는 비만이거나, 당뇨병, 또는 이상지질혈증, 고콜레스테롤 또는 고 트라이글리세라이드 또는 염증성 상태인 사람들에게서 발생하는 경향이 있다. NASH는 간세포 풍선확장 및 간 염증으로 표시되는데, 이는 간 손상을 유발할 수 있으며, 이는 알코올 사용으로 인한 손상과 유사한 반흔 및 돌이킬 수 없는 변화로 진행될 수 있다.

[0004] NAFLD, NASH 또는 지방간은 간 효소의 상승, 섬유증, 간경변, 간세포 암종 및 간부전을 포함하는 대사 합병증을 유발할 수 있다. 간부전은 생명을 위협하며, 따라서 IIb형 환자 및 지방간 질환의 위험이 있거나 존재하는 다른 환자에서와 같이, 지방간의 발달을 지연시키고, 형성을 예방하거나 또는 상태를 역전시키기 위한 요법을 개발할 필요가 있다.

[0005] IIb형 고지혈증에 대한 현재의 치료 옵션은 제한적이다. 스타틴은 LDL-C를 낮추는 데 매우 효과적이지만, 일반적으로 트라이글리세라이드 농도를 낮추는 데는 효과적이지 않다. 또한, 고용량 스타틴 요법은 근육 통증(근육통)을 유발하고 횡문근융해증과 같은 심각한 근육 독성에 대한 환자의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 종종 내약성이 좋지 않다. 또한, 스타틴과 함께 제공되는 일반적으로 사용되는 트라이글리세라이드 저하제는 내약성이 좋지 않다. 스타틴과 함께 투여될 때 피브레이트는 약물-약물 상호작용을 갖는 것으로 알려져 스타틴 혈액 약물 수준을 증가시키고 안전성 위험을 증가시킨다. 실제로, 스타틴, 베이콜(세리바스타틴)과 피브레이트, 겜피브로질의 상호작용은 심각한 근육 독성과 사망을 초래했으며 시장에서 베이콜의 제거를 초래한 안전성 문제를 일으켰다. 피브레이트는 근육통과 근육 독성 위험 증가와 관련이 있고, 어유는 매일 여러 번 섭취해야 하며 어유 뒷맛, 트림 또는 역류와 관련이 있고, 니아신은 특히 스타틴과 조합 투여시 홍조를 유발한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 최소의 위험과 부작용으로 LDL-C 농도 및 트라이글리세라이드 농도 중 하나 또는 둘 다를 낮출 수 있는 IIb형 고지혈증에 대한 안전하고 효과적인 치료, 간 질환 또는 비정상적인 간 상태, 지단백질 또는 글루코오스 대사의 장애, 심혈관 또는 관련 혈관 장애, 섬유증 수준 증가로 인한 질환 또는 염증 증가와 관련된 질환의 치료 또는 예방을 위한 필요가 존재한다.

[0007] 또한, 30㎛ 미만의 PSD90을 가진 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염은 낮은 밀도 및/또는 증가된 정전기 특성 때문에 처리가 어려울 수 있다. 임의의 이론에 구속되지 않으면서, 저밀도 및/또는 높은 정전기 특성을 갖는 입자는 특히 제조 공정에서 이들 입자의 정제를 어렵게 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 약학적으로 허용 가능한 염은 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 35㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 가지며 약 50mg/일 내지 약 900mg/일의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200㎍·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000㎍·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0009] 본 발명은 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 약학적으로 허용 가능한 염은 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 35㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 가지며 인간 대상에게 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여 후 약 50㎍·hr/mL 내지 약 7500㎍·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0010] 본 발명은 또한 미정제 젬카빈의 정제 방법을 더 제공하며, 여기서 미정제 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 1% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함하며, 상기 방법은 헵테인에 미정제 젬카빈을 용해하여 미정제 젬카빈의 헵테인 용액을 제공하는 단계; 및 헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도로 냉각시켜 젬카빈을 침전시키는 단계를 포함하며, 여기서 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 면적에 의해 0.5% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함한다.

[0011] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 의해 정제된 젬카빈을 더 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 의해 정제된 젬카빈으로부터 제조된 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0013] 본 발명에 개시된 젬카빈 약학적으로 허용 가능한 염은 "본 발명의 화합물"이다.

[0014] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 추가로 제공한다(각 조성물은 "본 발명의 조성물"이다).

[0015] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 간 질환 또는 비정상적인 간 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 지단백질 대사 장애의 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0017] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 대상의 총 콜레스테롤 농도, 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 저밀도 지단백질 농도, 매우 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 매우 저밀도 지단백질 농도, 비 HDL 콜레스테롤 농도, 비 HDL 농도, 아포지단백질 B 농도, 트라이글리세라이드 농도, 아포지단백질 C-III 농도, C-반응성 단백질 농도, 피브리노겐 농도, 지단백질(a) 농도, 인터루킨-6 농도, 안지오포이에틴-유사 단백질 3 농도, 안지오포이에틴-유사 단백질 4 농도, PCSK9 농도 또는 혈청 아밀로이드 A 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 대상의 고밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 고밀도 지단백질 농도, 고밀도 콜레스테롤 트라이글리세라이드 농도, 아디포넥틴 농도 또는 아포지단백질 A-I 농도를 대상의 혈장 또는 혈청을 상승시키는 방법을 더 제공한다.

[0019] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 혈전증, 혈액 응고, 일차 심혈관 사건, 이차 심혈관 사건, 비 알코올성 지방 간 질환으로의 진행, 비 알코올성 지방 간염, 간경변, 간세포 암종, 간부전, 췌장염, 폐 섬유증 또는 고지단백혈증 IIB형을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0020] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 혈전증, 혈액 응고, 일차 심혈관 사건, 이차 심혈관 사건, 비 알코올성 지방 간 질환으로의 진행, 비 알코올성 지방 간염,

간경변, 간세포 암종, 간부전, 췌장염, 폐 섬유증 또는 고지단백혈증 IIB형을 발생시킬 대상의 위험을 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 간에서 섬유증, 지방증, 풍선확장 또는 염증의 진행을 감소 또는 억제하는 방법을 더 제공한다.

[0022] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 식후 지방혈증을 감소시키거나 지속된 식후 지방혈증을 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0023] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 섬유증 점수 또는 비 알코올성 지방간 질환 활성 점수를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0024] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 섬유증 점수 또는 비 알코올성 지방간 질환 활성 점수를 안정화, 회귀 또는 유지하는 방법을 더 제공한다.

[0025] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 섬유증 점수 또는 비 알코올성 지방간 질환 활성 점수의 진행을 늦추는 방법을 더 제공한다.

[0026] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 간에서 지방 함량을 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0027] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 글루코오스 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0028] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 심혈관 질환 또는 관련 혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0029] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 염증의 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0030] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 췌장염의 발병 위험을 예방 또는 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0031] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 폐 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0032] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 근골격계 불편을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0033] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 LDL-C 농도를 낮추는 방법을 더 제공한다.

발명의 효과

[0034] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0035] 도 1a는 필름-코팅 정제 형태의 본 발명의 조성물로부터 젬카빈의 용해 프로파일을 나타내는 선 그래프이다.

도 1b는 필름-코팅 정제 형태의 본 발명의 조성물로부터 젬카빈의 용해 프로파일을 나타내는 선 그래프이다.

도 2는 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 약 58㎛의 PSD90을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 주사 전자 현미경 사진이다.

도 3은 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90를 특징으로 하는 입자 크기 분포를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1에 의한 치료 과정 동안 측정된 바와 같이 3명의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자(1F, 2M 및 3M)의 LDL-C 농도를 나타내는 선 그래프이다(젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1, 300mg 강도 필름 코팅 정제, 정제 D).

도 4는 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90를 특징으로 하는 입자 크기 분포를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1에 의한 치료 과정 동안 측정된 바와 같이 도 3에 도시된 3명의 가족성 고콜레스테롤

혈증 환자(1F, 2M 및 3M)의 LDL-C 농도의 기준선으로부터의 퍼센트 변화에 대한 값을 나타내는 선 그래프이다(젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1, 300mg 강도 필름 코팅 정제, 정제 D).

도 5a는 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(ID: 306) 또는 비히클(ID: 208)로 치료된 STAM™ 모델 마우스의 헤마톡실린 및 에오신-염색 간 부분의 현미경 사진 및 비히클(ID: 103)로 치료된 정상 마우스의 헤마톡실린 및 에오신-염색 간 부분의 현미경 사진을 도시한다.

도 5b는 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(ID: 402 및 508)로 치료된 STAM™ 모델 마우스의 헤마톡실린 및 에오신-염색 간 부분의 현미경 사진 및 참조 화합물 텔미사르탄으로 치료된 정상 마우스의 헤마톡실린 및 에오신-염색 간 부분의 현미경 사진을 도시한다.

도 6은 비히클(ID: 208), 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(ID: 303, 403, 501) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(ID: 606)으로 치료된 STAM™ 모델 마우스의 시리우스 적색 염색 간 부분의 현미경 사진 및 비히클(ID: 102)로 치료된 정상 마우스의 시리우스 적색 염색 간 부분의 현미경 사진을 도시한다.

도 7은 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 또는 참조 화합물 텔미사르탄으로 치료된 STAM™ 모델 마우스 및 비히클로 치료된 정상 마우스의 NAFLD 활성 점수(NAS)의 구성요소를 갖는 그래프를 도시한다.

도 8a는 (a) 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 또는 참조 화합물 텔미사르탄으로 치료된 STAM™ 모델 마우스에서 NAS의 그래프를 도시한다. 도 8b는 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 또는 참조 화합물 텔미사르탄으로 치료된 STAM™ 모델 마우스에서 간 시리우스-적색 양성 영역(섬유증 영역)의 그래프를 도시한다.

도 9는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 비 금식 혈장 트라이글리세라이드 농도를 도시하는 그래프이다.

도 10은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 설파타제 2(Sulf-2)의 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 11은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 아포지단백질 C-III(ApoC-III)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 12는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 스테롤 조절 요소 결합 전사 인자 1(SREBP-1)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 13은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 케모카인(C-C 모티프) 리간드 4(MIP-1β)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 14는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 케모카인(C-C 모티프) 수용체 5(CCR5)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 15는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 케모카인(C-C 모티프) 수용체 2(CCR2)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하

는 그래프이다.

도 16은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 B 세포 1(NF-κB)에서 카파 경 폴리펩타이드 유전자 인핸서의 간 핵 인자에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 17은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 C- 반응성 단백질, 펜트랙신 관련(CRP)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 18은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 저밀도 지단백질 수용체(LDL-수용체)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 19는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 아세틸-코엔자임 A 카복실라제 알파(ACC1)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 20은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 아세틸-코엔자임 A 카복실라제 베타(ACC2)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 21은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 3(PNPLA3)을 함유하는 간 파타틴-유사 포스포리파아제 도메인에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 22는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 매트릭스 메탈로프로테이나제 2(MMP-2)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 23은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 알코올 탈수소 효소 4(클래스 II), pi 폴리펩타이드(ADH4)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 24는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 종양 괴사 인자 알파(TNF-α)에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 25는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 간 케모카인(C-C 모티프) 리간드 2(MCP-1)에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 26은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 액틴, 알파 평활근 액틴(α-SMA)에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 27은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖

는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 메탈로프로테이나제 1(TIMP-1)의 간 조직 억제제에 대한 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 28은 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 분말 X-선 회절도이다(표 2의 샘플 4).

도 29는 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 62㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 분말 X-선 회절도이다(표 2의 샘플 7).

도 30은 비정질 젬카빈 칼슘 입자 크기 분포의 측정치를 도시한다.

도 31은 당뇨병 마우스 모델에서 간 ApoC-III 또는 간 Sulf-2와 혈장 트라이글리세라이드 사이의 상관관계에 대한 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 효과를 도시한다.

도 32는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 인터루킨 6(IL-6)에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 33은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 인터루킨 1β(IL-1β)에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 34는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 1(CXCL1/KC)에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 35는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 스테아로일-조효소 A 탈포화효소(SCD)에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 36은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 지단백질 리파아제(LPL)에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 37은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 안지오포이에틴-유사 단백질 3(ANGPTL3)에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 38은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 안지오포이에틴-유사 단백질 4(ANGPTL4)에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 39는 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 안지오포이에틴-유사 단백질 8(ANGPTL8)에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 40은 비히클로 치료된 정상 마우스 및 비히클, 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(30, 100 또는 300mg/kg) 또는 참조 화합물 텔미사르탄(10mg/kg)으로 3주 동안 치료된 NASH-유도된 마우스에서 페투인-A에 대한 간 유전자 발현 수준을 도시하는 그래프이다.

도 41a는 선형 축에 표시된 투여 후 0-24시간에 수집된 시점에 대해 투여량에 의해 중첩된 시간에 대한 젬카빈(±SD)의 산술 평균 농도를 도시한다.

도 41b는 반-로그 축 상에 표시된 투여 후 0-24 시간에 수집된 시점에 대해 투여량에 의해 중첩된 시간에 대한 젬카빈(±SD)의 산술 평균 농도를 도시한다.

도 42a는 투여량에 의해 중첩된 시간에 대한 젬카빈(±SD)의 산술 평균 전투여량(C_{trough}) 농도를 도시한다.

도 42b는 배제된 환자 006-003으로부터 900mg Day 28 최저 농도로 투여량에 의해 중첩된 시간에 대한 젬카빈(±SD)의 산술 평균 전투여량(C_{trough}) 농도를 도시한다.

도 43은 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90를 특징으로 하는 입자 크기 분포를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(젬카빈 칼슘 염 수화물 결정 형태 1, 300mg 강도 필름 코팅 정제, 정제 D)에 의한 치료 과정 동안 측정된 바와 같이 실시예 19에서 8명의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 LDL-C 농도의 기준선으로부터 퍼센트 변화에 대한 값을 도시하는 선 그래프이다.

도 44는 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90를 특징으로 하는 입자 크기 분포를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(젬카빈 칼슘 염 수화물 결정 형태 1, 300mg 강도 필름 코팅 정제, 정제 D)에 의한 치료 과정 동안 측정된 바와 같이 시험 후 유전자 평가에 기초하여 동형 접합성 가족성 고콜레스테롤 혈증(HoFH) 유전자형을 갖는 것으로 결정된 3명의 가족성 고콜레스테롤 혈증 환자의 LDL-C 농도의 기준선으로부터의 퍼센트 변화에 대한 값을 도시하는 선 그래프이다.

도 45는 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 52㎛의 PSD90을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1, 300mg 강도 필름 코팅 정제, 정제 D)에 의한 치료 과정 동안 측정된 바와 같이 시험 후 유전자 평가에 기초하여 이형 접합성 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH) 유전자형을 갖는 것으로 결정된 3명의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 LDL-C 농도의 기준선으로부터의 퍼센트 변화에 대한 값을 도시하는 선 그래프이다.

도 46은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)을 수용하는 안정한 중등도 및 고강도 스타틴에 대한 고콜레스테롤혈증 대상에서 기준선으로부터의 동맥생성 바이오마커의 최소 제곱(LS) 평균% 변화를 도시한다.

도 47은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)을 수용하는 안정한 중등도 및 고강도 스타틴에 대한 고콜레스테롤혈증 대상에서 위약으로부터의 동맥생성 바이오마커의 최소 제곱(LS) 평균% 변화를 도시한다.

도 48은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)을 수용하는 안정한 중등도 및 고강도 스타틴에 대한 혼합 이상 지질 혈증 대상(LDL-C ≥ 100mg/dL 및 트라이글리세라이드 ≥ 200 및 <500mg/dL)에서 위약으로부터의 동맥생성 바이오마커의 최소 제곱(LS) 평균% 변화를 도시한다.

도 49는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)을 수용하는 안정한 중등도 및 고강도 스타틴에 대한 고콜레스테롤혈증 대상에서 기준선으로부터의 염증 마커의 최소 제곱(LS) 평균% 변화를 도시한다.

도 50은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)을 수용하는 안정한 중등도 및 고강도 스타틴에 대한 고콜레스테롤혈증 대상에서 위약으로부터의 염증 마커의 최소 제곱(LS) 평균% 변화를 도시한다.

도 51은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)을 수용하는 안정한 중등도 및 고강도 스타틴에 대한 혼합 이상 지질 혈증 대상(LDL-C ≥ 100mg/dL 및 트라이글리세라이드 ≥ 200 및 <500mg/dL)에서 위약으로부터의 염증 마커의 최소 제곱(LS) 평균% 변화를 나타낸다.

도 52a는 비결정 젬카빈 칼슘염의 X-선 분말 회절도이다.

도 52b는 비결정 젬카빈 칼슘염의 열 중량 분석(TGA) 열분석도 및 시차 열 분석(DTA) 열분석도의 오버레이이다.

도 52c는 비결정 젬카빈 칼슘염의 시차 주사 열량 측정(DSC) 열분석도이다.

도 53a는 젬카빈 칼슘염 결정 형태 2의 X-선 분말 회절도이다.

도 53b는 젬카빈 칼슘염 결정 형태 2의 열 중량 분석(TGA) 열분석도 및 시차 열 분석(DTA) 열분석도의 오버레이이다.

도 54a는 젬카빈 칼슘염 결정 형태 C3의 X-선 분말 회절도이다.

도 54b는 젬카빈 칼슘염 결정 형태 C3의 열 중량 분석(TGA) 열분석도 및 시차 열 분석 (DTA) 열분석도의 오버레이이다.

도 54c는 젬카빈 칼슘염 결정 형태 C3의 시차 주사 열량 측정(DSC) 열분석도이다.

도 55a는 결정질 젬카빈 칼슘염 에탄올 용매화물의 X-선 분말 회절도이다.

도 55b는 결정질 젬카빈 칼슘염 에탄올 용매화물의 열 중량 분석(TGA) 열분석도 및 시차 열 분석(DTA) 열분석도의 오버레이이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 본 발명은 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈의 비결정 또는 결정 약학적으로 허용 가능한 염이다. 젬카빈은 예를 들어 미국 특허 제5,648,387호에 이미 기술되어 있으며, 이 특허는 그 전문이 본 발명에 참조로 포함된다. 다양한 젬카빈 칼슘염 수화물은 예를 들어 미국 특허 제6,861,555호에 이미 기술되어 있으며, 이는 그 전문이 본 발명에 참조로 포함된다.

[0037] 본 발명은 본 발명의 조성물을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 추가의 약학적 활성제를 더 포함한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 둘 이상의 추가의 약학적 활성제를 더 포함한다. 본 발명의 조성물은 간 질환 또는 비정상적인 간 상태, 지단백질 또는 포도당 대사 장애, 심혈관 또는 관련 혈관 장애, 증가된 수준의 섬유증에 의한 질환 또는 증가된 염증과 관련된 질환을 포함하는 다양한 질환을 치료 또는 예방하는 데 유용하다. 본 발명은 이를 필요로 하는 대상에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하여 간 질환 또는 비정상적인 간 상태, 지단백질 또는 포도당 대사 장애, 심혈관 또는 관련 혈관 장애, 증가된 수준의 섬유증으로 인한 질환 또는 염증 증가와 관련된 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0038] 본 발명에 개시된 각각의 치료 또는 예방 방법의 각각은 "본 발명의 치료 또는 예방 방법"이다.

[0039] 본 발명의 화합물은 35㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 35㎛ 내지 약 85㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 35㎛ 내지 약 80㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 35㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 45㎛ 내지 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 50㎛ 내지 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다.

[0040] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 210nm의 검출 파장을 사용하는 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하에서 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액 중 적어도 80%의 값을 갖는 용해 프로파일을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 45분 이하에서 적어도 85%의 값을 갖는 용해 프로파일을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 45분 이하에서 적어도 90%의 값을 갖는 용해 프로파일을 갖는다.

[0041] 일부 실시태양에서, 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 210nm의 검출 파장을 사용하는 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하에서 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액 중 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 갖는다.

[0042] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 비결정 고체이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 결정 다형체이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카센 칼슘염 수화물 결정 형태 1이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카센 칼슘염 수화물 결정 형태 2이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C1이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C2이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 비결정 젬카빈 칼슘염이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 비정질 젬카빈 칼슘염 수화물이다.

[0043] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 2% w/w 내지 약 5% w/w의 물 함량을 갖는다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 2% w/w 내지 약 4% w/w의 물 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 물

함량은 약 3% w/w 내지 약 5% w/w이다. 다른 실시태양에서, 물 함량은 약 3% w/w 내지 약 4% w/w이다.

[0044] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 용매화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 알코올 용매화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 에탄올 용매화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 n-프로필 용매화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 아이소프로필 용매화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 메탄올 용매화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 n-부틸 용매화물이다.

[0045] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 0% w/w 내지 약 0.5% w/w의 에탄올 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 에탄올 함량이 약 0.5% w/w 내지 약 8% w/w의 에탄올 함량을 갖는다.

[0046] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 유효량의 추가의 약학적 활성제를 더 포함한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 유효량의 둘 이상의 추가의 약학적 활성제를 더 포함한다.

[0047] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 스타틴이다. 일부 실시 양태에서, 스타틴은 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 플루바 스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 메바스타틴, 달바스타틴, 다이하이드로콤팩틴 또는 세리바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시태양에서, 스타틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 칼슘염이다. 일부 실시태양에서, 스타틴은 아토르바스타틴 칼슘이다.

[0048] 다른 예시적인 추가의 약학적 활성제는 지질 저하제, PCSK9(프로 단백질 전환효소 서브틸리신/케신 유형 9) 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, ACC(아세틸-CoA 카복실라제) 억제제, ApoC-III(아포지단백질 C-III) 억제제, ApoB(아포지단백질 B) 합성 억제제, ANGPTL 3(안지오포이에틴-유사 단백질 3) 억제제, ANGPTL 4(안지오포 이에틴-유사 단백질 4) 억제제, ANGPTL 8(안지오포이에틴-유사 단백질 8) 억제제, ACL(아데노신 트라이포스페이트 시트레이트 라이아제) 억제제, 마이크로솜 전이 단백질 억제제, 페노피브릭산, 어유, 피브레이트, 갑상선 호르몬 베타 수용체 효현제, 파네소이드 X 수용체(FXR), CCR2/CCR5(C-C 케모카인 수용체 유형 2(CCR2) 및 5(CCR5)) 억제제 또는 길항제, 카스파제 프로테아제 억제제, ASK-1(세포자멸사 신호 조절 키나아제 1) 억제제, 갈렉틴-3 단백질, NOX(니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드 포스페이트 옥시다제) 억제제, 회장 담즙산 수송체, PPAR(퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체) 효현제, PPAR 이중 효현제, pan-PPAR 효현제, 나트륨-글루코오스 공동-수송체 1 또는 2(SGLT1 또는 SGLT2) 억제제, 다이펩티딜 펩티다제 4(DPP4) 억제제, 지방산 신타아제(FAS) 억제제, 톨-유사 수용체 길항제, 갑상선 호르몬 수용체-베타(THR-β) 효현제, 간 지향적, 선택적 THR-β 효현제, ACO1 조절제, 1-미엘로퍼옥시다제 억제제, 1-케토헥소키나아제(1-KHK) 억제제, 산화 스트레스 억제제, 섬유아세포 성장 인자 21(FGF21) 또는 19(FGF19) 억제제, 형질전환 성장 인자 베타-1(TGF-β1) 효현제, 간장 신생 지질형성(DNL) 억제제, 에노일 CoA 하이드라타제 억제제, 콜레스테롤 7-알파 하이드록실라제(Cyp7A1) 효현제, 콜라겐 유형 3 억제제, 및 CETP(콜레스테릴에스터 전이 단백질) 억제제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 에제티미브이다.

[0049] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 피임제이다. 본 발명에 사용된 "피임제"는 수정, 수태, 임신의 예방을 촉진하거나 임신 가능성을 예방 또는 감소시키는 임의의 약학적 활성제를 의미한다. 일부 실시태양에서, 피임제는 에티닐 에스트라다이올 및 노르에틴드론의 하나 또는 둘 다이다. 일부 실시태양에서, 피임제는 에티닐 에스트라다이올 및 노라에틴드론의 조합이다. 일부 실시태양에서, 피임제는 에스트로겐, 에스트로겐 유도체, 프로게스틴 또는 프로게스틴 유도체이다.

[0050] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여, 간 질환 또는 비정상적인 간 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적인 간 질환 또는 비정상적인 간 상태는 비 알코올성 지방간 질환, 비 알코올성 지방 간염, 알코올성 지방 간염, 간경변, 염증, 섬유증, 부분 섬유증, 일차 담즙성 간경변, 일차 경화성 담관염, 간부전, 간세포 암종, 간암, 간 지방증, 간세포 풍선확장, 간 소엽 염증 및 간 트라이글리세라이드 축적을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 간 질환 또는 간 상태는 비 알코올성 지방간 질환 또는 비 알코올성 지방 간염이다.

[0051] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여, 대상의 내부 기관의 비정상적 섬유증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 내부 장기의 비정상적 섬유증은 인간 대상에 있다.

[0052] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여, 대상에서 기관

의 염증 반응에 의해 발생된 질환 또는 비정상 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 염증 반응은 내부 장기에 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 인간이다.

[0053] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여, 지단백질 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 지단백질 대사의 예시적인 장애는 이상지질혈증, 이상지질단백혈증, 혼합 이상지질혈증, 죽상 경화성 심혈관 질환(ASCVD), IIb형 고지혈증, 가족성 혼합 고지혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 킬로미크론혈증 증후군, 고트라이글리세라이드혈증, 이상베타지단백혈증, 지단백질 과생산, 지단백질 결핍, 총 콜레스테롤 상승, 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도 상승, 매우 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도 상승, 비-HDL 콜레스테롤 농도 상승, 아포지단백질 B 농도 상승, 아포지단백질 C-III 농도 상승, C-반응성 단백질 농도 상승, 피브리노겐 농도 상승, 지단백질(a) 농도 상승, 인터루킨-6 농도 상승, 안지오포이에틴-유사 단백질 3 농도 상승, 안지오포이에틴-유사 단백질 4 농도 상승, 혈청 아밀로이드 A 농도 상승, PCSK9 상승, 혈전증의 위험 증가, 혈전의 위험 증가, 낮은 HDL-콜레스테롤 농도, 저밀도 지단백질 농도 상승, 매우 저밀도 지단백질 농도 상승, 트라이글리세라이드 농도 상승, 연장된 식후 지방 혈증, 담즙에서의 지질 제거, 대사 장애, 담즙에서의 인지질 제거, 담즙에서의 옥시스테롤 제거, 비정상적인 담즙 생성, 퍼옥시좀 증식제 활성화 수용체-관련 장애, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증 및 내장 비만을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 지단백질 대사 장애는 혼합 이상 지질혈증, 죽상 경화성 심혈관 질환(ASCVD), IIb형 고지혈증 또는 가족성 혼합 고지혈증이다. 일부 실시태양에서, 지단백질 대사 장애는 가족성 고콜레스테롤혈증이다.

[0054] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 매우 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 비-HDL 콜레스테롤 농도, 아포지단백질 B 농도, 아포지단백질 C-III 농도, C-반응성 단백질 농도, 피브리노겐 농도, 지단백질(a) 농도, 인터루킨-6 농도, 안지오포이에틴-유사 단백질 3 농도, 안지오포이에틴-유사 단백질 4 농도, 혈청 아밀로이드 A 농도, PCSK9 농도, 저밀도 지단백질 농도, 매우 저밀도 지단백질 농도 또는 트라이글리세라이드 농도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여, 대상의 트라이글리세라이드 농도 또는 LDL-콜레스테롤을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0055] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈장에서 대상의 콜레스테롤 풍부 잔여 ApoB-지단백질 또는 트라이글리세라이드 풍부 잔여 ApoB-지단백질 농도를 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 일부 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장에서 대상의 콜레스테롤- 및 트라이글리세라이드-풍부 잔존 ApoB-지단백질(C-TRLs)을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0056] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 콜레스테롤 풍부 잔여 ApoB-지단백질 또는 트라이글리세라이드 풍부 잔여 ApoB-지단백질의 간 클리어런스를 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 C-TRL의 간 클리어런스를 향상시키거나 증가시키는 방법을 제공한다. 이론에 구애받지 않고, C-TRL의 빠른 간 클리어런스는 동맥에서 적은 콜레스테롤 침착(플라크 형성 감소)을 초래한다. 따라서, 콜레스테롤 풍부 잔여 ApoB-지단백질, 트라이글리세라이드 풍부 잔여 ApoB-지단백질, 또는 C-TRL의 간 클리어런스를 증가시키는 것은 죽상 동맥 경화증을 포함하는 심혈관 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0057] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈전증 또는 혈액 응고 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0058] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 글루코오스 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 글루코오스 대사의 예시적 장애는 인슐린 저항성, 손상된 글루코오스 내성, 손상된 공복 글루코오스(혈중 농도), 당뇨병, 가족성 부분 지방 이영양증, 지방 이영양증, 비만, 말초 지방질 영양증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막증, 신장 질환 및 패혈증을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 비만은 복부 비만이다.

[0059] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 죽상대사 증후군을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 죽상대사 증후군을 유발할 수 있는 대상의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 제 2 형 당뇨병과 같은 죽상대사 증후군은 콜레스테롤 및 트라이글리세라이드 풍부 잔존 ApoB-

지단백질(C-TRL)의 혈장 수준을 증가시킨다. 일부 실시태양에서, 죽상대사 증후군은 복부 비만, 손상된 글루코오스 내성, 이상지질혈증 및 혈압 증가를 포함하는 일련의 증상에 의해 정의될 수 있는 대사 증후군을 포함한다. 일부 실시태양에서, 죽상대사 증후군은 심혈관 질환의 위험 증가와 관련된 하나 이상의 상태 또는 혈압 증가, LDL-C 증가, HDL-C 감소 및/또는 혈당 증가와 관련된 하나 이상의 상태를 포함한다.

[0060] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 심혈관 장애 또는 관련 혈관 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적인 심혈관 장애 또는 관련 혈관 장애는 동맥경화증, 죽상동맥 경화증, 고혈압, 관상 동맥 질환, 심근 경색, 부정맥, 심방 세동, 심장 판막 질환, 심부전, 심근병증, 근병증, 심낭염, 발기부전 및 혈전 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0061] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 C-반응성 단백질 관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, C-반응성 단백질 관련 장애는 염증, 허혈성 괴사 또는 혈전 장애이다.

[0062] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 염증 마커 또는 C-반응성 단백질의 조절과 관련된 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 염증 마커 또는 C-반응성 단백질 조절과 관련된 장애는 염증, 허혈성 괴사 또는 혈전 장애이다.

[0063] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 알츠하이머 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0064] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 파킨슨 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0065] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 췌장염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 췌장염 발병 위험을 예방 또는 감소시키는 방법을 제공한다.

[0066] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 폐 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 폐 장애는 만성 폐쇄성 폐 질환 또는 특발성 폐 섬유증이다.

[0067] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 근골격계 불편을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 근골격계 불편은 근육통이다. 다른 실시태양에서, 근골격계 불편은 근염이다.

[0068] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 설파타제-2-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 설파타제-2-관련 장애는 간 설파타제-2-관련 장애이다. 일부 실시태양에서, 설파타제-2-관련 장애는 지방 생성 또는 지질 조절의 장애이다.

[0069] 지방 생성 장애의 예는 당뇨병 및 관련 상태, 비만, 간 지방증, 비 알코올성 지방간염, 암, 심혈관 질환(고 트라이글리세라이드혈증) 및 피부 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0070] 지질 조절 장애의 예는 총 콜레스테롤 상승, 상승된 저밀도 지단백질 콜레스테롤 상승(LDL-C), 상승된 아포지단백질 B(Apo B), 상승된 트라이글리세라이드 및 상승된 비 고 밀도 지단백질 콜레스테롤을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0071] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 간 설파타제-2 발현을 하향 조절하는 방법을 제공한다.

[0072] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 ApoC-III 관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, ApoC-III 관련 장애는 본 발명에 기술된 지방 생성 또는 지질 조절의 장애이다.

[0073] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 ACC1 관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, ACC1 관련 장애는 본 발명에 기술된 지방 생성 또는 지질 조절의 장애이다.

[0074] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 ADH-4-관련 장애

를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, ADH-4-관련 장애는 본 발명에 기술된 지방 생성 또는 지질 조절의 장애이다.

[0075] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 TNF-α-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, TNF-α-관련 장애는 염증이다.

[0076] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 MCP-1-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, MCP-1-관련 장애는 염증이다.

[0077] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 MIP-1β-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, MIP-1β-관련 장애는 염증이다.

[0078] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 CCR5-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, CCR5-관련 장애는 염증이다.

[0079] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 CCR2-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, CCR2-관련 장애는 염증이다.

[0080] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 NF-κB-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, NF-κB-관련 장애는 염증이다.

[0081] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 TIMP-1-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, TIMP-1-관련 장애는 섬유증이다. 일부 실시태양에서, 섬유증은 간 섬유증이다.

[0082] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 MMP-2-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, MMP-2-관련 장애는 간 발암 또는 암이다.

[0083] 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 추가의 약학적 활성제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 둘 이상의 추가의 약학적 활성제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 스타틴이다. 일부 실시태양에서, 스타틴은 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 플루 바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 메바스타틴, 달바스타틴, 다이하이드로코팩틴, 또는 세리바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시 양태에서, 스타틴은 아토르바스타틴 칼슘이다.

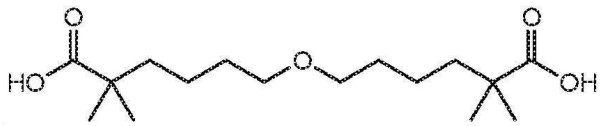
[0084] 예시적인 추가의 약학적 활성제는 본 발명에 개술된 바와 같다. 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 인간 호르몬 FGF19이다.

[0085] 정의

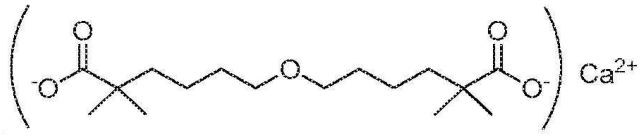
[0086] 수치 바로 앞에 있을 때 "약"이라는 용어는 수치의 ± 최대 20%를 의미한다. 예를 들어, "약" 수치는 수치의 ± 최대 20%, 일부 실시태양에서 ± 최대 19%, ± 최대 18%, ± 최대 17%, ± 최대 16%, ± 최대 15%, ± 최대 14%, ± 최대 13%, ± 최대 12%, ± 최대 11%, ± 최대 10%, ± 최대 9%, ± 최대 8%, ± 최대 7%, ± 최대 6%, ± 최대 5%, ± 최대 4%, ± 최대 3%, ± 최대 2%, ± 최대 1%, ± 최대 1% 미만 또는 그 안의 임의의 다른 값 또는 값의 범위를 의미한다.

[0087] "대상"은 인간 또는 인간이 아닌 포유동물, 예를 들어 소, 말, 고양이, 개, 설치류 또는 인간이 아닌 영장류이다. 인간은 남성 또는 여성, 아동, 청소년 또는 성인일 수 있다. 여성은 월경 전 또는 월경 후일 수 있다.

[0088] 본 발명에 사용된 "젬카빈"(미국 채택 명칭)은 화학 명칭 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산을 가지며, 이는 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시) -2,2-다이메틸 헥산산 또는 6,6'-옥시비스(2,2-다이메틸헥산산)으로 알려져 있으며, 다음 구조를 갖는다:

[0089] 

[0090] 본 발명에 사용된 "젬카빈 칼슘염"은 다음 구조를 갖는다:

[0091] 

[0092] 염기성 화합물의 예시적인 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 또는 유기산의 염, 예를 들어, 염산, 황산, 인산, 메테인설폰산, 캄포설폰산, 옥살산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 포름산, 브롬화수소산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 살리실산, 만델산 또는 탄산의 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 산 부가염을 형성하기에 적합한 무기 또는 유기산의 예는 염산, 황산, 인산, 메테인설폰산, 캄포술폰산, 옥살산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 포름산, 브롬화수소산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 살리실산, 만델산, 탄산 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0093] 산성 화합물, 예를 들어 젬카빈의 예시적인 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속염(예를 들어, 리튬, 나트륨 및 칼륨염), 알칼리 토금속염(예를 들어, 칼슘 및 마그네슘염), 알루미늄염, 암모늄염, 벤자틴(N,N'-다이벤질에틸렌다이아민), 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 메글루민(N-메틸글루카민), 베네타민(N-벤질펜에틸아민), 다이에틸아민, 피페라진, 트로메타민(2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로페인다이올) 및 프로카인과 같은 유기 아민과의 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 무기 염기로부터 유도된 약학적으로 허용 가능한 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 유기 염기로부터 유도된 약학적으로 허용 가능한 염은 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 암모니아, 아이소프로필아민, 에탄올아민, 디아놀, 2-다이메틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 및 등과 같은 사이클릭 아민과 염기성 이온 교환 수지를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0094] 본 발명의 화합물과 관련하여 사용될 때 "유효량"은, 장애 또는 비정상 상태를 치료 또는 예방하기 위해 대상에게 투여될 때, 단독으로 또는 추가의 약학적 활성제와 조합으로 장애 또는 비정상 상태를 치료 또는 예방하는 데 효과적인 추가의 약학적 활성제의 양을 의미한다.

[0095] 추가의 약학적 활성제와 관련하여 사용될 때 "유효량"은 장애 또는 비정상 상태를 치료 또는 예방하기 위해 대상에게 투여될 때, 단독 또는 본 발명의 화합물과 조합으로 장애 또는 비정상 상태를 치료 또는 예방하는 데 효과적인 추가의 약학적 활성제의 양을 의미한다.

[0096] 달리 지시되지 않는 한, 본 발명에 언급된 모든 중량 백분율(즉, "중량%" 및 "wt.%" 및 w/w)은 경우에 따라 혼합물 또는 조성물의 총 중량에 비례한다.

[0097] 본 발명에 사용된 "D_{90}" 또는 "PSD90"은 본 발명의 화합물 입자의 90%가 표시된 직경보다 작은 직경을 갖는 것을 의미한다. 예를 들어, D_{90} 또는 PSD90의 75㎛은 본 발명의 표시된 화합물 입자의 누적 부피의 90%가 75㎛ 미만의 직경을 갖는 것을 의미한다. 유사하게, 본 발명에 사용된 "D_{50}"또는 "PSD50"은 본 발명의 화합물의 입자의 누적 부피의 50%가 표시된 직경보다 작은 직경을 갖는 것을 의미한다. 또한, 본 발명에 사용된 "D_{10}" 또는 "PSD10"은 본 발명의 화합물의 입자의 누적 부피의 10%가 표시된 직경보다 작은 직경을 갖는 것을 의미한다.

[0098] 본 발명에 사용된 "즉시 방출" 조성물은 대상에게 투여한 후 1시간 이내에 본 발명의 화합물의 적어도 75%(중량) 방출하는 본 발명의 조성물을 의미한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 즉시 방출 조성물은 대상에 대한 투여 45분 이내에 본 발명의 화합물의 적어도 75중량%, 적어도 80중량%, 적어도 85중량% 또는 적어도 90중량%를 방출한다.

[0099] 본 발명에 사용된 "$AUC_{(0-24)}$"는 화합물의 투여 후 0 내지 24시간에서 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적을 의미한다.

[0100] "$AUC_{(0-tldc)}$", "$AUC_{(0-tlqc)}$", "$AUC_{(0-tc)}$" 및 "$AUC_{(0-t)}$와 동의어인 본 발명에 사용된 "AUC_{last}"는 시간 0에서 투여 후 화합물의 최종 검출 가능한 농도까지의 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적을 의미한다. 본 발명에 사용된 "기준선 혈장 또는 혈청 LDL-C"는 본 발명의 화합물의 투여 전에 측정된 바와 같이 대상의 혈장 또는 혈청 LDL-C를 의미

한다.

[0101] 본 발명에서 사용된, 스타틴과 같은 지질 저하 의약, 약물 또는 제제의 "안정적 투여량을 복용하는" 대상은 동일한 용량의 지질 저하 약물을 복용 한 대상체 (예를 들어, 스타틴) LDL-C의 대상의 혈청 또는 혈장 농도가 안정화되는 기간 동안 동일한 투여량의 지질 저하 의약(예를 들어, 스타틴)을 복용하고 있는 대상을 의미한다. 본 발명에 사용된 "안정화된"은 대상의 혈청 또는 혈장 농도에서 LDL-C의 새로운 정상 상태 수준이 지질 강하 의약을 시작한 후 일정 시간에 성취되었고 새로운 정상 상태 수준의 합리적인 차이(±15%) 내에서 비교적 일정하게 유지됨을 의미한다.

[0102] 본 발명에 사용된 "스타틴 요법"은 대상에게 스타틴이 투여되는 치료를 의미한다. 일부 실시태양에서, 대상은 "진행중인 스타틴 요법"이며, 즉 스타틴과 함께 투여된다. 일부 실시태양에서, 염색 요법은 최대 허용 스타틴 요법이다. 일부 실시태양에서, 스타틴 요법은 본 발명에 개시된 바와 같은 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는 데 효과적이지 않다. 일부 실시태양에서, 스타틴 요법은 대상의 LDL-C 농도를 낮추거나, 대상의 트라이글리세라이드 농도를 낮추거나, 대상의 HDL-C 농도를 정상 값 또는 대상의 목표 값으로 올리는 데 효과적이지 않다. 본 발명에 사용된 "최대 허용 스타틴 요법"은 특정 대상에 대한 최대 허용 투여량인 스타틴의 일일 투여량의 투여를 포함하는 치료 요법을 의미한다. "최대 허용 투여량"은 대상에서 허용할 수 없는 부작용을 유발하지 않으면서 대상에게 투여될 수 있는 최고 투여량의 스타틴을 의미한다.

[0103] 본 발명에 사용된 "동형 접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)을 갖는 대상"또는 "HoFH 대상"은 유전자 확인 또는 임상 진단에 의해 HoFH를 갖는 것으로 결정된 대상이다. HoFH(1)를 갖는 대상은 LDL-수용체, 아포지단백질 B, PCSK9 또는 LDL-RAP1(LDL-수용체 어댑터 단백질 1) 유전자좌에서 2개의 돌연변이 대립 유전자의 유전자 확인을 갖는다. 예를 들어, 대상은 LDL-수용체, 아포지단백질 B, PCSK9 또는 LDL-RAP1 유전자 좌위 상의 대립 유전자에서 쌍을 이루거나 동일한(동질) 또는 2개의 짝을 이루지 않거나 유사하지 않은(화합물 동형 접합 또는 화합물 이형 접합) 돌연변이를 가질 수 있고; 또는 (2) 10세 이전에 피부 또는 건 황색종의 출현 또는 부모 모두에서 이형 접합 가족성 고콜레스테롤혈증의 증거와 함께 임상적으로 (a) 치료되지 않은 LDL-C> 500mg/dL(12.92mmol/L) 또는 치료된 LDL-C ≥ 300mg/dL(7.76mmol/L) 또는 (b) 최대 허용 지질-저하 약물 요법에 대해 LDL-C> 300mg/dL(7.76mmol/L)을 갖는 것으로 임상적으로 결정되었다. 임상 진단(표현형)은 HoFH만을 나타내는 것이지만 임상 LDL-C 제한을 충족하지 않는 일부 대상이 있다. (예를 들어, LDL-C ≤ 500mg/dL 또는 LDL-C <300mg/dL을 갖는 대상) 유전자 확인으로 HoFH가 있다. 유사하게, 대상은 HoFH를 갖는 것으로 임상적으로 진단될 수 있지만 유전자 확인에 의해서는 그렇지 않다.

[0104] 본 발명에 사용된 "이종 접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH)을 갖는 대상체" 또는 "HeFH 대상"은 유전자 확인 또는 임상 진단에 의해 HeFH를 갖는 것으로 결정된 대상이다. HeFH를 가진 대상은 임상적으로 LDL-C≥190mg/dL을 갖는 것으로 결정되었다.

[0105] 분석이 길고 비싸며 결과의 해석이 논란의 여지가 있기 때문에 4개의 유전자 각각에 대한 유전자형 분석은 일반적으로 수행되지 않는다. 예를 들어, 단일 아미노산 또는 작은 변화를 초래하는 DNA의 다형성 변화는 단백질의 기능적 변화를 거의 또는 전혀 초래하지 않을 수 있지만, 이러한 유전자 변이는 집단에서 우세한 유전자의 "돌연변이" 또는 "변이"로 간주된다. 기능적 활동의 느슨한 해석은 유전자 분류에서 정밀성을 허용하지 않다. 또한, 다른 유전적 및 환경적 요인은 표현형 변이를 초래한다. 상기 이유로, 의학적 실무에서, 가족성 고콜레스테롤혈증, 보다 구체적으로 동형 접합 가족성 고콜레스테롤혈증의 분류는 일반적으로 임상적 해석에 기초한다. 임상적 해석은 때때로 대상 및 가능한 경우 부모, 형제자매 및 다른 친척에 대한에 대한 LDL-수용체, 아포지단백질 B, PCSK9 및 LDL-RAP1의 두 대립 유전자에 대한 후속 유전자 서열 분석에 의해 뒷받침된다.

[0106] [표 A]

[0107] 가족성 고콜레스테롤혈증의 유전적 유전과 용어의 예

		어머니로부터 유전된 유전자				
아버지로부터 유전된 유전자	돌연변이	없음	LDL-R (위치 1)	LDL-R (위치 2)	ApoB (위치 1)	LDL-R (위치 1) plus ApoB (위치 1)
	없음	정상	이형	이형	이형	화합물 이형
	LDL-R (위치 1)	이형	동형	화합물 동형	화합물 이형	동형
	LDL-R(위치 2)	이형	화합물 동형	동형	화합물 이형	화합물 동형
	ApoB (위치 1)	이형	화합물 이형	화합물 이형	동형	동형
	LDL-R (위치 1) + ApoB (위치 1)	화합물 이형	동형	화합물 동형	동형	이중 동형

[0108]

[0109] 입자 크기 분포

[0110] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 PSD90은 입자 크기를 감소시킴으로써, 예를 들어 마이크로화 또는 밀링에 의해 달성된다. 일부 실시태양에서, 미세화 또는 밀링은 핀밀을 사용하여 달성된다. 일부 실시태양에서, 미세화 또는 밀링은 피츠밀을 사용하여 달성된다.

[0111] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 35㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 36㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 37㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 38㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 39㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 40㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 갖는다.

[0112] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 35㎛ 내지 약 85㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 36㎛ 내지 약 85㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 37㎛ 내지 약 85㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 38㎛ 내지 약 85㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 39㎛ 내지 약 85㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 40㎛ 내지 약 85㎛ 범위의 PSD90을 갖는다.

[0113] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 35㎛ 내지 약 80㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 36㎛ 내지 약 80㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 37㎛ 내지 약 80㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 38㎛ 내지 약 80㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 39㎛ 내지 약 80㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 40㎛ 내지 약 80㎛ 범위의 PSD90을 갖는다.

[0114] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 35㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 36㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 37㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 38㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 39㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다.

[0115] 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 45㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 45㎛ 내지 약 85㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 45㎛ 내지 약 80㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다.

[0116] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 50㎛ 내지 약 90㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 50㎛ 내지 약 85㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 50㎛ 내지 약 80㎛ 범위의 PSD90을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는다.

[0117] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 35㎛, 36㎛, 37㎛, 38㎛, 39㎛, 40㎛, 41㎛, 42㎛, 43㎛, 44㎛, 45㎛, 46㎛, 47㎛, 48㎛, 49㎛, 50㎛, 51㎛, 52㎛, 53㎛, 54㎛, 55㎛, 56㎛, 57㎛, 58㎛, 59㎛, 60㎛, 61㎛, 62㎛,

63㎛, 64㎛, 65㎛, 66㎛, 67㎛, 68㎛, 69㎛, 70㎛, 71㎛, 72㎛, 73㎛, 74㎛, 75㎛, 76㎛, 77㎛, 78㎛, 79㎛, 80㎛, 81㎛, 82㎛, 83㎛, 84㎛, 85㎛, 86㎛, 87㎛, 88㎛, 89㎛, 90㎛ 또는 이들 직경의 임의의 것으로부터 임의의 것까지의 범위의 값의 PSD90을 갖는다.

[0118] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 44㎛, 약 45㎛, 약 46㎛, 약 47㎛, 약 48㎛, 약 49㎛, 약 50㎛, 약 51㎛, 약 52㎛, 약 53㎛, 약 54㎛, 약 55㎛, 약 56㎛, 약 57㎛, 약 58㎛, 약 59㎛, 약 60㎛, 약 61㎛, 약 62㎛, 약 63㎛, 약 64㎛, 약 65㎛, 약 66㎛, 약 67㎛, 약 68㎛, 약 69㎛, 약 70㎛, 약 71㎛, 약 72㎛, 약 73㎛, 약 74㎛, 약 75㎛, 약 76㎛, 약 77㎛, 약 78㎛, 약 79㎛, 약 80㎛, 약 81㎛, 약 82㎛, 약 83㎛, 약 84㎛, 약 85㎛, 약 86㎛, 약 87㎛, 약 88㎛, 약 89㎛, 약 90 ㎛, 또는 이들 직경의 임의의 것으로부터 임의의 것까지의 범위의 값의 PSD90을 갖는다.

[0119] 이론에 결부되지 않고, 약 50㎛ 내지 약 62㎛의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물은 특히 높은 약물 로딩, 우수한 압축성, 빠른 용해 프로파일 및 최소 내지 열분해 없음과 같은 원하는 특성을 가진 압축 정제 제형을 가능하게 한다.

[0120] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 입자 크기 분포 및 PSD90은 레이저 광 회절 입자 크기 분포 분석에 의해 결정된다. 입자 크기 분포는 프라운호퍼 광 회절 법에 따라 결정된다. 이 방법에서, 응집성 레이저 빔은 샘플을 통과하고, 결과적인 회절 패턴은 다중 요소 검출기에 집중된다. 회절 패턴은 다른 파라미터 중에서도 입자 크기에 의존하기 때문에, 입자 크기 분포는 샘플의 측정된 회절 패턴에 기초하여 계산될 수 있다. 이 방법은 USP38-NF33, <429> 입자 크기의 광 회절 측정에 보다 상세하게 기술되어 있다.

[0121] 용해 프로파일

[0122] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 시간에 따른 이의 (%용해)를 특징으로 하는 용해 프로파일을 갖는다. 예를 들어, 용출 프로파일은 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 37℃±5℃에서 pH 5.0 아세트산 칼륨 완충액에서 45분 이하 후에 적어도 80%의 (% 용해) 값을 가질 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 칼슘염이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염은 칼슘염 수화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 비정질 고체이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 결정 다형체이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염 수화물은 칼슘염 수화물 결정 형태 1이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염 수화물은 칼슘염 수화물 결정 형태 2이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C2이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C1이다.

[0123] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 칼슘염 용매화물이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염 용매화물은 칼슘염 에탄올 용매화물이다.

[0124] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 37℃±5℃에서 pH 5.0 아세트산 칼륨 완충액에서 45분 이하 후에 적어도 85%의% 용출 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 37℃±5℃에서 pH 5.0 아세트산 칼륨 완충액에서 45분 이하 후에 적어도 90%의% 용출 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 갖는다.% 용해 값을 결정하는 상세한 방법은 실시예 13 참조.

[0125] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 37℃±5℃에서 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 pH 5.0 아세트산 칼륨 완충액에서 45분 이하 후 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 또는 적어도 95% 또는 이런 백분율(예를 들어, 85%-90% 용해)로부터의 범위의 임의의 값의% 용해 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 갖는다.

[0126] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 37℃±5℃에서 pH 5.0 아세트산 칼륨 완충액에서 30분 이하 후에 적어도 70%의% 용출 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 칼슘염이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염은 칼슘염 수화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 비정질 고체이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 결정 다형체이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염 수화물은 칼슘염 수화물 결정 형태 1이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염 수화물은 칼슘염 수화물 결정 형태 2이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태

C2이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C1이다.

[0127] [표 B]

[0128] 젬카빈 칼슘의 예시적인 다형성 형태의 요약

	결정 형태 1	결정 형태 2	결정 형태 C3	젬카빈 칼슘염 에탄올 용매화물	비정질
외관	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체	백색 고체
열 분석 (TGA/DTA)	최대 180℃의 TGA에서 3.6%의 중량 손실이 나타난다. DTA에 의한 개시 133℃(153℃에서 피크)에서 단일 흡열 사건.	약 200℃까지 TGA에서 3.6 wt.%의 중량 손실이 나타난다.	약 200℃까지 TGA에서 5.5%의 중량 손실이 나타난다.	최대 160℃의 TGA에서 4.8%의 중량 손실이 나타난다. DTA에 의한 개시 110℃(137℃에서 피크)에서 단일 흡열 사건.	약 150℃까지 TGA에서 3.1 wt.%의 중량 손실이 나타난다.
열 분석 (DSC)	N/A	개시 49℃(피크 62℃)에서 단일 발열, 이어서 개시 176℃ (피크 194℃)에서 단일 흡열이 DSC에 의해 관찰된다.	개시 31℃(피크 35℃)에서 단일 흡열, 이어서 개시 150℃(피크 167℃)에서 단일 흡열이 DSC에 의해 관찰된다.	N/A	열 이벤트가 DSC에 나타나지 않는다.
잔여 용매 (GC)	에탄올 - 1100ppm	에탄올 - 288ppm	에탄올 - 76070ppm	에탄올 - 28628ppmt-부틸 메틸 에터- 511ppm	N/A
물 함량 (KF)	평균 3.5% w/w	평균 3.1% w/w	평균 2.1% w/w	N/A	평균 2.6% w/w
% 젬카빈[1] (HPLC/CAD)	87.52% (w/w%)	89.57% (w/w%)	83.98% (w/w%)	90.51% (w/w%)	88.85% (w/w%)
입자 크기 (PSD)	D10 = 8.9㎛ D50 = 24.3㎛ D90 = 44.1㎛	D10 = 5.0㎛ D50 = 14.4㎛ D90 = 38.2㎛	D10 = 8.8㎛ D50 = 20.4㎛ D90 = 44.3㎛	D10 = 3.3㎛ D50 = 31.8㎛ D90 = 85.0㎛	D10 = 5.2㎛ D50 = 26.4㎛ D90 = 60.3㎛

[0129]

[0130] [1]% 젬카빈은 중량 백분율을 나타내며, 이는 젬카빈 컨쥬게이트 기본 성분에 기인하며, 이는 칼슘 또는 물 함량을 제외한다.

[0131] TGA = 열 중량 분석; DTA = 시차 열 분석; DSC = 시차 주사 열량 측정법; GC = 기체 크로마토그래피; KF = 칼-피셔; HPLC/CAD = 하전 에어로졸 검출기를 갖춘 고성능 액체 크로마토그래피; PSD = 입자 크기 분포

[0132] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 37℃±5℃에서 pH 5.0 아세트산 칼륨 완충액에서 45분 이하 후에 적어도 85%의% 용출 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 37℃±5℃에서 pH 5.0 아세트산 칼륨 완충액에서 45분 이하 후에 적어도 90%의% 용출 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 갖는다.

[0133] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 210nm의 검출 파장을 사용하는 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 30분 이하 후에, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 또는 적어도 75% 또는 이런 백분율의 임의의 것으로부터 임의의 것까지의 범위의 값의% 용해 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 갖는다.

[0134] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 포함하는 용해 프로파일을 갖는 젬카빈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 비정질 형태 또는 결정 형태를 포함한다.

[0135] 본 발명은 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 더 제공하며, 약학적으로 허용 가능한 염은 (a) 레이저 광 회

절에 의해 측정된 바와 같이 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90 및 (b) (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의% 용해 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 갖는다.

[0136] 일부 실시태양에서, 용해 프로파일은 본 발명의 조성물을 사용하여 측정된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 용해 프로파일은 정제 형태인 본 발명의 조성물을 사용하여 측정된다. 일부 실시태양에서, 정제는 압축 정제이다. 일부 실시 양태에서, 압축 정제는 필름 코팅 압축 정제이다.

[0137] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 용해 프로파일은 캡슐 형태인 본 발명의 조성물을 사용하여 측정된다.

[0138] 물과 에탄올 성분

[0139] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 1% w/w 내지 약 6% w/w의 물 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 2% w/w 내지 약 5% w/w의 물 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 물 함량은 본 발명의 화합물의 약 2% w/w 내지 약 5%, 약 2% w/w 내지 약 4% w/w, 약 3% w/w 내지 약 5% w/w, 또는 약 3% w/w 내지 약 4% w/w, 또는 중량 백분율 값의 임의의 것으로부터 임의의 것까지의 범위의 값이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 물 함량은 본 발명의 화합물의 약 2.0중량%, 약 2.1중량%, 약 2.2중량%, 약 2.3중량%, 약 2.4중량%, 약 2.5중량%, 약 2.6중량%, 약 2.7중량%, 약 2.8중량%, 약 2.9중량%, 약 3.0중량%, 약 3.1중량%, 약 3.2중량%, 약 3.3중량%, 약 3.4중량%, 약 3.5중량%, 약 3.6중량%, 약 3.7중량%, 약 3.8중량%, 약 3.9중량%, 약 4.0중량%, 약 4.1중량%, 약 4.2중량%, 약 4.3중량%, 약 4.4중량%, 약 4.5중량%, 약 4.6중량%, 약 4.7중량%, 약 4.8중량%, 약 4.9중량%, 또는 약 5.0중량%이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 물 함량은 본 발명의 화합물의 약 3.4중량%, 약 3.5중량%, 약 3.6중량% 또는 약 3.7중량%이다.

[0140] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 0% w/w 내지 약 0.5% w/w의 에탄올 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 에탄올 함량은 본 발명의 화합물의 약 0.0중량%, 약 0.1중량%, 약 0.2중량%, 약 0.3중량%, 약 0.4중량%, 또는 약 0.5중량%이다.

[0141] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 5000ppm 미만의 에탄올 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 4000ppm 미만의 에탄올 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 3000ppm 미만의 에탄올 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 2000ppm 미만의 에탄올 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 에탄올 함량은 약 500ppm 미만, 약 600ppm 미만, 약 700ppm 미만, 약 800ppm 미만, 약 900ppm 미만, 약 1000ppm 미만, 약 1100ppm 미만, 약 1200ppm 미만, 약 1300ppm 미만, 약 1400ppm 미만, 약 1500ppm 미만, 약 1600ppm 미만, 약 1700ppm 미만, 약 1800ppm 미만, 약 1900ppm 미만 또는 약 2000ppm 미만이다.

[0142] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 0.5% w/w 내지 약 8% w/w의 에탄올 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 0.5% w/w 내지 약 8% w/w의 에탄올 함량을 갖는 에탄올 용매화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 에탄올 함량은 본 발명의 화합물의 약 0.5중량%, 약 0.6중량%, 약 0.7중량%, 약 0.8중량%, 약 0.9중량%, 약 1.0중량%, 약 1.1중량%, 약 1.2중량%, 약 1.3중량%, 약 1.4중량%, 약 1.5중량%, 약 1.6중량%, 약 1.7중량%, 약 1.8중량%, 약 1.9중량%, 2.0중량%, 약 2.1중량%, 약 2.2중량%, 약 2.3중량%, 약 2.4중량%, 약 2.5중량%, 약 2.6중량%, 약 2.7중량%, 약 2.8중량%, 약 2.9중량%, 약 3.0중량%, 약 3.1중량%, 약 3.2중량%, 약 3.3중량%, 약 3.4중량%, 약 3.5중량%, 약 3.6중량%, 약 3.7중량%, 약 3.8중량%, 약 3.9중량%, 약 4.0중량%, 약 4.1중량%, 약 4.2중량%, 약 4.3중량%, 약 4.4중량%, 약 4.5중량%, 약 4.6중량%, 약 4.7중량%, 약 4.8중량%, 약 4.9중량%, 약 5.0중량%, 약 5.1중량%, 약 5.2중량%, 약 5.3중량%, 약 5.4중량%, 약 5.5중량%, 약 5.6중량%, 약 5.7중량%, 약 5.8중량%, 약 5.9중량%, 약 6.0중량%, 약 6.1중량%, 약 6.2중량%, 약 6.3중량%, 약 6.4중량%, 약 6.5중량%, 약 6.6중량%, 약 6.7중량%, 약 6.8중량%, 약 6.9중량%, 약 7.0중량%, 약 7.1중량%, 약 7.2중량%, 약 7.3중량%, 약 7.4중량%, 약 7.5중량%, 약 7.6중량%, 약 7.7중량%, 약 7.8중량%, 약 7.9중량% 또는 약 8.0중량%이다.

[0143] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 에탄올 함량이 본 발명의 화합물의 약 20,000ppm 내지 약 40,000ppm이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 20,000ppm 내지 약 40,000ppm의 에탄올 함량을 갖는 에탄올 용매화물이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 20,000ppm, 약

21,000ppm, 약 22,000ppm, 약 23,000ppm, 약 24,000ppm, 약 25,000ppm, 약 26,000ppm, 약 27,000ppm, 약 28,000ppm, 약 29,000ppm, 약 30,000ppm, 약 31,000ppm, 약 32,000ppm, 약 33,000ppm, 약 34,000ppm, 약 35,000ppm, 약 36,000ppm, 약 37,000ppm, 약 38,000ppm, 약 39,000ppm, 약 40,000ppm인 에탄올 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약 28,000ppm, 약 28,100ppm, 약 28,200ppm, 약 28,300ppm, 약 28,400ppm, 약 28,500ppm, 약 28,600ppm, 약 28,700ppm, 약 28,800ppm, 또는 약 28,900ppm의 에탄올 함량을 갖는다.

[0144] 약동학

[0145] 일부 실시태양에서, 대상에서 젬카빈의 정상 상태 혈장 농도는 본 발명의 화합물의 반복 용량 투여 개시 후 또는 본 발명의 화합물의 일일 투여량 증가 후 약 5-20일 이내에 달성된다. 일부 실시태양에서, 대상에서 젬카빈의 정상 상태 혈장 농도는 본 발명의 화합물의 반복 용량 투여 개시 후 또는 본 발명의 화합물의 일일 투여량 증가 후 약 14일 이내에 달성된다. 일부 실시태양에서, 정상 상태는 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 본 발명의 화합물의 일일 투여 시작 후 또는 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 본 발명의 화합물의 일일 투여량의 증가 후 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15일 이내에 달성된다.

[0146] 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0147] 본 발명은 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 약학적으로 허용 가능한 염은 (a) 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 40 μm 내지 약 75 μm 범위의 PSD90을 특징으로 하는 입자 크기 분포 및 (b) (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 % 용해 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 가지며; 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0148] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 5750 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 300 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 5500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0149] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg의 젬카빈 내지 하루당 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg의 젬카빈 내지 하루당 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg의 젬카빈 내지 하루당 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 5750 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg의 젬카빈 내지 하루당 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 300 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 5500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를

제공한다.

[0150] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 또는 하루당 약 50mg의 젬카빈 내지 하루당 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL, 약 250 μg·hr/mL, 약 300 μg·hr/mL, 약 350 μg·hr/mL, 약 400 μg·hr/mL, 약 450 μg·hr/mL, 약 500 μg·hr/mL, 약 550 μg·hr/mL, 약 600 μg·hr/mL, 약 650 μg·hr/mL, 약 700 μg·hr/mL, 약 750 μg·hr/mL, 약 800 μg·hr/mL, 약 850 μg·hr/mL, 약 900 μg·hr/mL, 약 950 μg·hr/mL, 약 1000 μg·hr/mL, 약 1100 μg·hr/mL, 약 1200 μg·hr/mL, 약 1300 μg·hr/mL, 약 1400 μg·hr/mL, 약 1500 μg·hr/mL, 약 1600 μg·hr/mL, 약 1700 μg·hr/mL, 약 1800 μg·hr/mL, 약 1900 μg·hr/mL, 약 2000 μg·hr/mL, 약 2100 μg·hr/mL, 약 2200 μg·hr/mL, 약 2300 μg·hr/mL, 약 2400 μg·hr/mL, 약 2500 μg·hr/mL, 약 2600 μg·hr/mL, 약 2700 μg·hr/mL, 약 2800 μg·hr/mL, 약 2900 μg·hr/mL, 약 3000 μg·hr/mL, 약 3100 μg·hr/mL, 약 3200 μg·hr/mL, 약 3300 μg·hr/mL, 약 3400 μg·hr/mL, 약 3500 μg·hr/mL, 약 3600 μg·hr/mL, 약 3700 μg·hr/mL, 약 3800 μg·hr/mL, 약 3900 μg·hr/mL, 약 4000 μg·hr/mL, 약 4100 μg·hr/mL, 약 4200 μg·hr/mL, 약 4300 μg·hr/mL, 약 4400 μg·hr/mL, 약 4500 μg·hr/mL, 약 4600 μg·hr/mL, 약 4700 μg·hr/mL, 약 4800 μg·hr/mL, 약 4900 μg·hr/mL, 약 5000 μg·hr/mL, 약 5100 μg·hr/mL, 약 5200 μg·hr/mL, 약 5300 μg·hr/mL, 약 5400 μg·hr/mL, 약 5500 μg·hr/mL, 약 5600 μg·hr/mL, 약 5700 μg·hr/mL, 약 5800 μg·hr/mL, 약 5900 μg·hr/mL, 또는 약 6000 μg·hr/mL의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0151] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day, 약 60mg/day, 약 70mg/day, 약 80mg/day, 약 90mg/day, 약 100mg/day, 약 110mg/day, 약 120mg/day, 약 130mg/day, 약 140mg/day, 약 150mg/day, 약 160mg/day, 약 170mg/day, 약 180mg/day, 약 190mg/day, 약 200mg/day, 약 210mg/day, 약 220mg/day, 약 230mg/day, 약 240mg/day, 약 250mg/day, 약 260mg/day, 약 270mg/day, 약 280mg/day, 약 290mg/day, 300mg/day, 약 310mg/day, 약 320mg/day, 약 330mg/day, 약 340mg/day, 약 350mg/day, 약 360mg/day, 약 370mg/day, 약 380mg/day, 약 390mg/day, 400mg/day, 약 410mg/day, 약 420mg/day, 약 430mg/day, 약 440mg/day, 약 450mg/day, 약 460mg/day, 약 470mg/day, 약 480mg/day, 약 490mg/day, 500mg/day, 약 510mg/day, 약 520mg/day, 약 530mg/day, 약 540mg/day, 약 550mg/day, 약 560mg/day, 약 570mg/day, 약 580mg/day, 약 590mg/day, 600mg/day, 약 610mg/day, 약 620mg/day, 약 630mg/day, 약 640mg/day, 약 650mg/day, 약 660mg/day, 약 670mg/day, 약 680mg/day, 약 690mg/day, 700mg/day, 약 710mg/day, 약 720mg/day, 약 730mg/day, 약 740mg/day, 약 750mg/day, 약 760mg/day, 약 770mg/day, 약 780mg/day, 약 790mg/day, 800mg/day, 약 810mg/day, 약 820mg/day, 약 830mg/day, 약 840mg/day, 약 850mg/day, 약 860mg/day, 약 870mg/day, 약 880mg/day, 약 890mg/day, 또는 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위 또는 정상 상태에서 약 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0152] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 500mg, 약 510mg, 약 520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 약 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg, 600mg, 약 610mg, 약 620mg, 약 630mg, 약 640mg, 약 650mg, 약 660mg, 약 670mg, 약 680mg, 약 690mg, 700mg, 약 710mg, 약 720mg, 약 730mg, 약 740mg, 약 750mg, 약 760mg, 약 770mg, 약 780mg, 약 790mg, 800mg, 약 810mg, 약 820mg, 약 830mg, 약 840mg, 약 850mg, 약 860mg, 약 870mg, 약 880mg, 약 890mg, 또는 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위 또는 정상 상태에서 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0153] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day의 투여량 또는 하루당 약 50mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 1000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day의 투여량 또는 하루당 약 50mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0154] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 150mg/day의 투여량 또는 하루당 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 300 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 1500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 150mg/day의 투여량 또는 하루당 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 500 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 1200 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0155] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 300mg/day의 투여량 또는 하루당 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 500 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 2500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 300mg/day의 투여량 또는 하루당 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 1000 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 2000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0156] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 450mg/day의 투여량 또는 하루당 약 450mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 750 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 3250 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 450mg/day의 투여량 또는 하루당 약 450mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 1250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 3000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0157] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 600mg/day의 투여량 또는 하루당 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 1500 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 5000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 600mg/day의 투여량 또는 하루당 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 1500 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 4500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 600mg/day의 투여량 또는 하루당 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 2000 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 4000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0158] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 900mg/day의 투여량 또는 하루당 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 3000 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 900mg/day의 투여량 또는 하루당 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 3250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 5750 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0159] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 300mg/day 내지 900mg/day 범위의 투여량 또는 하루당 약 300mg 내지 900mg의 젬카빈의 범위의 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 500 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 450mg/day 내지 750mg/day 범위의 투여량 또는 하루당 약 450mg 내지 750mg의 젬카빈의 범위의 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 1500 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 5250 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 500mg/day 내지 700mg/day 범위의 투여량 또는 하루당 약 500mg 내지 700mg의 젬카빈의 범위의 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 1500 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 5250 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공한다.

[0160] 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 인간 대상에 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여 후 약 50 μg·hr/mL 내지 약 7500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{1sdy}를 제공하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0161] 본 발명은 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 약학적으로 허용 가능한 염은 (a) 레이저 광 회절에 의해 측정된 바와 같이 40 μm 내지 약 75 μm 범위의 PSD90을 특징으로 하는 입자 크기 분포 및 (b) (1)

210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 또는 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의% 용해 값을 특징으로 하는 용해 프로파일을 가지며 인간 대상에 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 약 50 μg·hr/mL 내지 약 7500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0162] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 인간 대상에 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 약 50 μg·hr/mL 내지 약 7500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 인간 대상에 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 약 150 μg·hr/mL 내지 약 5750 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 인간 대상에 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 약 500 μg·hr/mL 내지 약 5250 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0163] 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg의 젬카빈 내지 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물의 단일 투여량 투여 후 약 50 μg·hr/mL 내지 약 7500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg의 젬카빈 내지 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물의 단일 투여량 투여 후 약 150 μg·hr/mL 내지 약 5750 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg의 젬카빈 내지 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물의 단일 투여량 투여 후 약 400 μg·hr/mL 내지 약 5500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg의 젬카빈 내지 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물의 단일 투여량 투여 후 약 500 μg·hr/mL 내지 약 5250 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg의 젬카빈 내지 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물의 단일 투여량 투여 후 약 500 μg·hr/mL 내지 약 5500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0164] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여 후 또는 약 50mg의 젬카빈 내지 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물의 단일 투여량 투여 후 약 50 μg·hr/mL, 약 100 μg·hr/mL, 약 150 μg·hr/mL, 약 200 μg·hr/mL, 약 250 μg·hr/mL, 약 300 μg·hr/mL, 약 350 μg·hr/mL, 약 400 μg·hr/mL, 약 450 μg·hr/mL, 약 500 μg·hr/mL, 약 550 μg·hr/mL, 약 600 μg·hr/mL, 약 650 μg·hr/mL, 약 700 μg·hr/mL, 약 750 μg·hr/mL, 약 800 μg·hr/mL, 약 850 μg·hr/mL, 약 900 μg·hr/mL, 약 950 μg·hr/mL, 약 1000 μg·hr/mL, 약 1100 μg·hr/mL, 약 1200 μg·hr/mL, 약 1300 μg·hr/mL, 약 1400 μg·hr/mL, 약 1500 μg·hr/mL, 약 1600 μg·hr/mL, 약 1700 μg·hr/mL, 약 1800 μg·hr/mL, 약 1900 μg·hr/mL, 약 2000 μg·hr/mL, 약 2100 μg·hr/mL, 약 2200 μg·hr/mL, 약 2300 μg·hr/mL, 약 2400 μg·hr/mL, 약 2500 μg·hr/mL, 약 2600 μg·hr/mL, 약 2700 μg·hr/mL, 약 2800 μg·hr/mL, 약 2900 μg·hr/mL, 약 3000 μg·hr/mL, 약 3100 μg·hr/mL, 약 3200 μg·hr/mL, 약 3300 μg·hr/mL, 약 3400 μg·hr/mL, 약 3500 μg·hr/mL, 약 3600 μg·hr/mL, 약 3700 μg·hr/mL, 약 3800 μg·hr/mL, 약 3900 μg·hr/mL, 약 4000 μg·hr/mL, 약 4100 μg·hr/mL, 약 4200 μg·hr/mL, 약 4300 μg·hr/mL, 약 4400 μg·hr/mL, 약 4500 μg·hr/mL, 약 4600 μg·hr/mL, 약 4700 μg·hr/mL, 약 4800 μg·hr/mL, 약 4900 μg·hr/mL, 약 5000 μg·hr/mL, 약 5100 μg·hr/mL, 약 5200 μg·hr/mL, 약 5300 μg·hr/mL, 약 5400 μg·hr/mL, 약 5500 μg·hr/mL, 약 5600 μg·hr/mL, 약 5700 μg·hr/mL, 약 5800 μg·hr/mL, 약 5900 μg·hr/mL, 약 6000 μg·hr/mL, 약 6100 μg·hr/mL, 약 6200 μg·hr/mL, 약 6300 μg·hr/mL, 약 6400 μg·hr/mL, 약 6500 μg·hr/mL, 약 6600 μg·hr/mL, 약 6700 μg·hr/mL, 약 6800 μg·hr/mL, 약 8900 μg·hr/mL, 약 7000 μg·hr/mL, 약 7100 μg·hr/mL, 약 7200 μg·hr/mL, 약 7300 μg·hr/mL, 약 7400 μg·hr/mL, 약 7500 μg·hr/mL의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0165] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 500mg, 약 510mg, 약

520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 약 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg, 600mg, 약 610mg, 약 620mg, 약 630mg, 약 640mg, 약 650mg, 약 660mg, 약 670mg, 약 680mg, 약 690mg, 700mg, 약 710mg, 약 720mg, 약 730mg, 약 740mg, 약 750mg, 약 760mg, 약 770mg, 약 780mg, 약 790mg, 800mg, 약 810mg, 약 820mg, 약 830mg, 약 840mg, 약 850mg, 약 860mg, 약 870mg, 약 880mg, 약 890mg, 또는 약 900mg의 단일 투여 후 약 50 μg·hr/mL 내지 약 7500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0166] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 500mg, 약 510mg, 약 520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 약 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg, 600mg, 약 610mg, 약 620mg, 약 630mg, 약 640mg, 약 650mg, 약 660mg, 약 670mg, 약 680mg, 약 690mg, 700mg, 약 710mg, 약 720mg, 약 730mg, 약 740mg, 약 750mg, 약 760mg, 약 770mg, 약 780mg, 약 790mg, 800mg, 약 810mg, 약 820mg, 약 830mg, 약 840mg, 약 850mg, 약 860mg, 약 870mg, 약 880mg, 약 890mg, 또는 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물의 단열 투여 후 약 50 μg·hr/mL 내지 약 7500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0167] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg의 투여량 또는 약 50mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 50 μg·hr/mL 내지 약 750 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg의 투여량 또는 약 50mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 100 μg·hr/mL 내지 약 500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0168] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 150mg의 투여량 또는 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 100 μg·hr/mL 내지 약 1250 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 150mg의 투여량 또는 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 200 μg·hr/mL 내지 약 1000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0169] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 300mg의 투여량 또는 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 500 μg·hr/mL 내지 약 2250 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 300mg의 투여량 또는 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 750 μg·hr/mL 내지 약 2000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0170] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 600mg의 투여량 또는 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 1000 μg·hr/mL 내지 약 4000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 600mg의 투여량 또는 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 1500 μg·hr/mL 내지 약 3500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 600mg의 투여량 또는 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 1750 μg·hr/mL 내지 약 3750 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0171] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 900mg의 투여량 또는 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 2500 μg·hr/mL 내지 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 900mg의 투여량 또는 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 2750 μg·hr/mL 내지 약 5500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0172] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 300mg 내지 약 900mg의 투여량 또는 약 300mg 내지 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 500 μg·hr/mL 내지 약 5500 μg·hr/mL 범위의

혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 450mg 내지 약 750mg의 투여량 또는 약 450mg 내지 약 750mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 750 μg·hr/mL 내지 약 5000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 500mg 내지 약 700mg의 투여량 또는 약 500mg 내지 약 700mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에 대한 단일 투여 후 약 1000 μg·hr/mL 내지 약 4500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공한다.

[0173] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-C)의 약 1% 내지 약 80% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 LDL-C의 약 5% 내지 약 75% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 LDL-C의 약 10% 내지 약 75% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 LDL-C의 약 15% 내지 약 70% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 LDL-C의 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80% 감소를 제공한다.

[0174] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 LDL-C의 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 16%, 적어도 약 17%, 적어도 약 18%, 적어도 약 19%, 적어도 약 20%, 적어도 약 21%, 적어도 약 22%, 적어도 약 23%, 적어도 약 24%, 적어도 약 25%, 적어도 약 26%, 적어도 약 27%, 적어도 약 28%, 적어도 약 29%, 적어도 약 30%, 적어도 약 31%, 적어도 약 32%, 적어도 약 33%, 적어도 약 34%, 적어도 약 35%, 적어도 약 36%, 적어도 약 37%, 적어도 약 38%, 적어도 약 39%, 적어도 약 40%, 적어도 약 41%, 적어도 약 42%, 적어도 약 43%, 적어도 약 44%, 적어도 약 45%, 적어도 약 46%, 적어도 약 47%, 적어도 약 48%, 적어도 약 49%, 적어도 약 50%, 적어도 약 51%, 적어도 약 52%, 적어도 약 53%, 적어도 약 54%, 적어도 약 55%, 적어도 약 56%, 적어도 약 57%, 적어도 약 58%, 적어도 약 59%, 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80% 감소를 제공한다.

[0175] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 인간 대상에게 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 그 안의 모든 하위 범위를 포함하여 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈장 총 콜레스테롤의 약 1% 내지 약 80% 감소를 제공한다.

[0176] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg 내지 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈장 LDL-C의 약 1% 내지 약 80% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg 내지 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈장 LDL-C의 약 5% 내지 약 75%, 약 10% 내지 약 75% 또는 약 15% 내지 약 70% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg 내지 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈장 LDL-C의 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%,

약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 또는 약 80% 감소를 제공한다.

[0177] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg 내지 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈장 LDL-C의 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 16%, 적어도 약 17%, 적어도 약 18%, 적어도 약 19%, 적어도 약 20%, 적어도 약 21%, 적어도 약 22%, 적어도 약 23%, 적어도 약 24%, 적어도 약 25%, 적어도 약 26%, 적어도 약 27%, 적어도 약 28%, 적어도 약 29%, 적어도 약 30%, 적어도 약 31%, 적어도 약 32%, 적어도 약 33%, 적어도 약 34%, 적어도 약 35%, 적어도 약 36%, 적어도 약 37%, 적어도 약 38%, 적어도 약 39%, 적어도 약 40%, 적어도 약 41%, 적어도 약 42%, 적어도 약 43%, 적어도 약 44%, 적어도 약 45%, 적어도 약 46%, 적어도 약 47%, 적어도 약 48%, 적어도 약 49%, 적어도 약 50%, 적어도 약 51%, 적어도 약 52%, 적어도 약 53%, 적어도 약 54%, 적어도 약 55%, 적어도 약 56%, 적어도 약 57%, 적어도 약 58%, 적어도 약 59%, 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80% 감소를 제공한다.

[0178] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg 내지 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 그 안의 모든 하위 범위를 포함하여 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈장 총 콜레스테롤의 약 1% 내지 약 80% 감소를 제공한다.

[0179] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 500mg, 약 510mg, 약 520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 약 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg, 600mg, 약 610mg, 약 620mg, 약 630mg, 약 640mg, 약 650mg, 약 660mg, 약 670mg, 약 680mg, 약 690mg, 700mg, 약 710mg, 약 720mg, 약 730mg, 약 740mg, 약 750mg, 약 760mg, 약 770mg, 약 780mg, 약 790mg, 800mg, 약 810mg, 약 820mg, 약 830mg, 약 840mg, 약 850mg, 약 860mg, 약 870mg, 약 880mg, 약 890mg, 900mg, 약 910mg, 약 920mg, 약 930mg, 약 940mg, 약 950mg, 약 960mg, 약 970mg, 약 980mg, 약 990mg, 또는 약 1000mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 LDL-C의 약 1% 내지 약 80% 또는 약 1% 내지 약 75% 감소를 제공한다.

[0180] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 아포지단백질 B(Apo B)의 약 1% 내지 약 50% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 Apo B의 약 1% 내지 약 40% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 Apo B의 약 1% 내지 약 30% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 Apo B의 약 5% 내지 약 30% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 Apo B의 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 Apo B의 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도

약 16%, 적어도 약 17%, 적어도 약 18%, 적어도 약 19%, 적어도 약 20%, 적어도 약 21%, 적어도 약 22%, 적어도 약 23%, 적어도 약 24%, 적어도 약 25%, 적어도 약 26%, 적어도 약 27%, 적어도 약 28%, 적어도 약 29%, 적어도 약 30%, 적어도 약 31%, 적어도 약 32%, 적어도 약 33%, 적어도 약 34%, 적어도 약 35%, 적어도 약 36%, 적어도 약 37%, 적어도 약 38%, 적어도 약 39%, 적어도 약 40%, 적어도 약 41%, 적어도 약 42%, 적어도 약 43%, 적어도 약 44%, 적어도 약 45%, 적어도 약 46%, 적어도 약 47%, 적어도 약 48%, 적어도 약 49%, 적어도 약 50%, 적어도 약 51%, 적어도 약 52%, 적어도 약 53%, 적어도 약 54%, 적어도 약 55%, 적어도 약 56%, 적어도 약 57%, 적어도 약 58%, 적어도 약 59%, 또는 적어도 약 60% 감소를 제공한다.

[0181] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg 내지 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 Apo B의 약 1% 내지 약 50% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg 내지 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 Apo B의 약 1% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 30% 또는 약 5% 내지 약 30% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg 내지 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈장 Apo B의 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 또는 약 60% 감소를 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg 내지 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 Apo B의 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 16%, 적어도 약 17%, 적어도 약 18%, 적어도 약 19%, 적어도 약 20%, 적어도 약 21%, 적어도 약 22%, 적어도 약 23%, 적어도 약 24%, 적어도 약 25%, 적어도 약 26%, 적어도 약 27%, 적어도 약 28%, 적어도 약 29%, 적어도 약 30%, 적어도 약 31%, 적어도 약 32%, 적어도 약 33%, 적어도 약 34%, 적어도 약 35%, 적어도 약 36%, 적어도 약 37%, 적어도 약 38%, 적어도 약 39%, 적어도 약 40%, 적어도 약 41%, 적어도 약 42%, 적어도 약 43%, 적어도 약 44%, 적어도 약 45%, 적어도 약 46%, 적어도 약 47%, 적어도 약 48%, 적어도 약 49%, 적어도 약 50%, 적어도 약 51%, 적어도 약 52%, 적어도 약 53%, 적어도 약 54%, 적어도 약 55%, 적어도 약 56%, 적어도 약 57%, 적어도 약 58%, 적어도 약 59%, 또는 적어도 약 60% 감소를 제공한다.

[0182] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하루당 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 500mg, 약 510mg, 약 520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 약 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg, 600mg, 약 610mg, 약 620mg, 약 630mg, 약 640mg, 약 650mg, 약 660mg, 약 670mg, 약 680mg, 약 690mg, 700mg, 약 710mg, 약 720mg, 약 730mg, 약 740mg, 약 750mg, 약 760mg, 약 770mg, 약 780mg, 약 790mg, 800mg, 약 810mg, 약 820mg, 약 830mg, 약 840mg, 약 850mg, 약 860mg, 약 870mg, 약 880mg, 약 890mg, 또는 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 인간 대상에게 투여될 때 인간 대상의 기준선 혈장 또는 혈청 Apo B의 약 1% 내지 약 50% 감소를 제공한다.

[0183] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (a) 비정질 형태 또는 결정질 형태 및 (b) (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0184] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨

아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 비정질 형태 또는 결정 형태의 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0185] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (a) 비정질 형태 또는 결정질 형태 및 (b) (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0186] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 비정질 형태 또는 결정 형태의 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0187] 일부 실시태양에서, 본 발명은 비정질 형태 또는 결정 형태를 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 비정질 형태 또는 결정 형태를 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0188] 일부 실시태양에서, 본 발명은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 비정질 형태 또는 결정 형태의 본 발명의 화합물을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 비정질 형태 또는 결정 형태의 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0189] 일부 실시태양에서, 본 발명은 비정질 형태 또는 결정 형태를 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0190] 일부 실시태양에서, 본 발명은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 비정질 형태 또는 결정 형태의 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0191] 일부 실시태양에서, 본 발명은 비정질 형태 또는 결정 형태를 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0192] 일부 실시태양에서, 본 발명은 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 비정질 형태 또는 결정 형태의 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0193] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여

량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 비정질 또는 결정질 화합물을 제공한다.

[0194] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 비정질 또는 결정질 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0195] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 비정질 또는 결정질 화합물을 제공한다.

[0196] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 200 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 비정질 또는 결정질 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0197] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 비정질 또는 결정질 화합물을 제공한다.

[0198] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 비정질 또는 결정질 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0199] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 비정질 또는 결정질 화합물을 제공한다.

[0200] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 약 50mg/day 내지 약 900mg/day의 투여량으로 인간 대상에게 투여될 때 정상 상태에서 약 250 μg·hr/mL 내지 정상 상태에서 약 6000 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 $AUC_{(0-24)}$를 제공하는 본 발명의 비정질 또는 결정질 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한

다.

[0201] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (a) 비정질 형태 또는 결정질 형태 및 (b) (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 인간 대상에 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여 후 약 50 μg·hr/mL 내지 약 7500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0202] 일부 실시태양에서, 본 발명은 (1) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 45분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 80% 및 (2) 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 30분 이하 후 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 적어도 70%의 값을 갖는 용해 프로파일을 가지며 인간 대상에 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여 후 약 50 μg·hr/mL 내지 약 7500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공하는 비정질 형태 또는 결정 형태의 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0203] 일부 실시태양에서, 본 발명은 비정질 형태 또는 결정질 형태를 가지며 인간 대상에 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여 후 약 50 μg·hr/mL 내지 약 7500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공하는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0204] 일부 실시태양에서, 본 발명은 인간 대상에 대한 약 50mg 내지 약 900mg의 단일 투여량 투여 후 약 50 μg·hr/mL 내지 약 7500 μg·hr/mL 범위의 혈장 젬카빈 AUC_{last}를 제공하는 비정질 형태 또는 결정 형태의 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0205] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 치료 4주 후 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C)에서 ≥10% 평균 감소를 달성하는 투여량일 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 4주 치료 후 LDL-C에서 ≥15% 이상의 평균 감소를 달성하는 투여량일 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 4주 치료 후 LDL-C에서 ≥5%, ≥6%, ≥7%, ≥8%, ≥9%, ≥10%, ≥11%, ≥12%, ≥13%, ≥14% 또는 ≥15% 평균 감소를 달성하는 투여량일 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 하루당 약 50mg 내지 약 900mg으로 본 발명의 화합물의 일일 투여의 4주 후 ≥5%, ≥6%, ≥7%, ≥8%, ≥9%, ≥10%, ≥11%, ≥12%, ≥13%, ≥14% 또는 ≥15% 평균 감소를 달성하는 투여량일 수 있다.

[0206] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 약동학적 값 및 특성은 정제 형태인 본 발명의 조성물로 측정된다. 일부 실시태양에서, 정제는 압축 정제이다. 일부 실시태양에서, 압축 정제는 필름 코팅 압축 정제이다.

[0207] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 약동학적 값 및 특성은 캡슐 형태인 본 발명의 조성물을 사용하여 측정된다.

[0208] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 $AUC_{(0-24)}$ 또는 AUC_{last}는 정제 형태인 본 발명의 조성물로 측정된다. 일부 실시태양에서, 정제는 압축 정제이다. 일부 실시태양에서, 압축 정제는 필름 코팅 압축 정제이다.

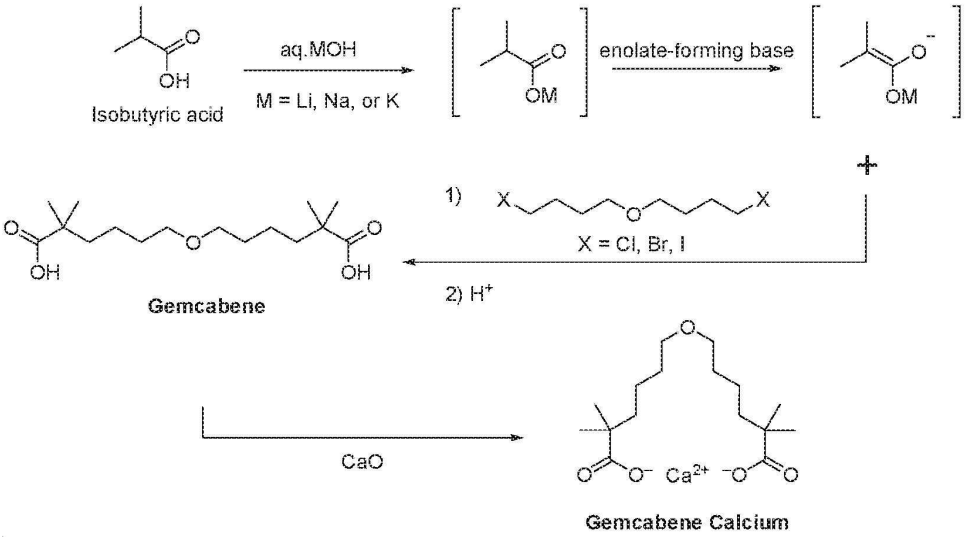
[0209] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물의 $AUC_{(0-24)}$ 또는 AUC_{last}는 캡슐 형태인 본 발명의 조성물을 사용하여 측정된다.

[0210] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 약동학적 값 및 특성은 인간 대상과 관련이 있다.

[0211] 젬카빈 제조 방법

[0212] 본 발명은 젬카빈의 제조 방법을 더 제공한다. 젬카빈은 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용하다. 젬카빈 또는 젬카빈 칼슘은 반응식 1에 도시된 바와 같은 합성 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0213] 반응식 1. 젬카빈 또는 젬카빈 칼슘의 합성



[0214]

[0215] 아이소부티르산은 알칼리 금속염으로 전환된다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산은 알칼리 금속 수산화물을 사용하여 알칼리 금속염으로 전환된다. 일부 실시태양에서, 알칼리 금속 수산화물은 리튬 수산화물, 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨이다. 일부 실시태양에서, 알칼리 금속 수산화물은 수산화 나트륨이다.

[0216] 일부 실시태양에서, 알칼리 금속 수산화물은 아이소부티르산을 아이소부티르산 리튬으로 전환시키는 수산화 리튬이다. 일부 실시태양에서, 알칼리 금속 수산화물은 아이소부티르산을 아이소부티르산 나트륨으로 전환시키는 수산화 나트륨이다. 일부 실시태양에서, 알칼리 금속 수산화물은 아이소부티르산을 아이소부티르산 칼륨으로 전환시키는 수산화 칼륨이다.

[0217] 일부 실시태양에서, 알칼리 금속 수산화물은 수용액 또는 현탁액에 존재한다. 일부 실시태양에서, 알칼리 금속 수산화물은 수용액에서 약 30%(w/w)로 존재한다.

[0218] 일부 실시태양에서, 알칼리 금속염은 수산화 나트륨이다. 일부 실시태양에서, 수산화 나트륨은 수용액에 존재한다. 일부 실시태양에서, 수산화 나트륨 수용액은 30%(w/w)이다.

[0219] 일부 실시태양에서, 아이소부티르산은 유기 용매의 존재하에 알칼리 금속염으로 전환된다. 일부 실시태양에서, 유기 용매는 탄화수소 용매이다. 일부 실시태양에서, 탄화수소 용매는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 또는 알케인이다. 일부 실시태양에서, 알케인은 C_5-C_{12} 알케인이다. 일부 실시태양에서, 알케인은 펜테인, 헥세인 또는 헵테인이다. 일부 실시태양에서, 알케인은 n-펜테인, n-헥세인 또는 n-헵테인이다. 일부 실시태양에서, 알케인은 n-헵테인이다.

[0220] 에놀레이트-형성 염기를 잔류 물과 반응시킬 수 있기 때문에 에놀레이트-형성 염기를 첨가하기 전에 아이소부티레이트 알칼리 금속염을 포함하는 반응 혼합물로부터 실질적으로 모든 물을 제거하는 것이 중요하다. 일부 실시태양에서, 물은 에놀레이트-형성 염기를 첨가하기 전에 불균일 공비 증류(공비 조성물: 12.9% 물 및 87.1% 헵테인; b.p. 79.2℃)에 의해 제거된다. 일부 실시태양에서, 물의 불균일 공비 증류는 약 100 내지 약 110℃에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 물의 불균일 공비 증류는 약 105℃에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 물의 불균일 공비 증류는 약 900mbar 내지 약 1100mbar에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 물의 불균일 공비 증류는 약 1000mbar에서 수행된다.

[0221] 에놀레이트-형성 염기를 첨가하기 전에, 반응 혼합물로부터 실질적으로 모든 물을 효과적으로 제거하기 위해, 예를 들어 불균일 공비 증류에 의한 물의 제거를 부피로 측정될 수 있다. 다른 실시태양에서, 칼-피셔 분석이 수행될 수 있다. 일부 실시태양에서, 존재하는 경우, 에놀레이트-형성 염기의 첨가 이전에 반응 혼합물에 존재하는 물은 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 반응 혼합물의 ≤0.05% w/w이다. 일부 실시태양에서, 존재하는 경우, 에놀레이트-형성 염기의 첨가 이전에 반응 혼합물에 존재하는 물은 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 반응 혼합물의 0.05% w/w 이하, 0.04% w/w 이하, 0.03% w/w 이하, 0.02% w/w 이하, 0.015% w/w 이하, 0.0125% w/w 이하, 또는 0.01% w/w 이하이다. 일부 실시태양에서, 존재하는 경우, 에놀레이트-형성 염기의 첨가 이전에 반응 혼합물에 존재하는 물은 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 반응 혼합물의 0.05% w/w 미만,

0.04% w/w 미만, 0.03% w/w 미만, 0.02% w/w 미만, 0.015% w/w 미만, 0.0125% w/w 미만, 또는 0.01% w/w 미만이다.

[0222] 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 알칼리 금속염은 에놀레이트-형성 염기를 사용하여 에놀레이트로 전환된다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기는 리튬 헥사메틸다이실라지드, 리튬 다이아이소프로필아마이드(LDA), 리튬 테트라 메틸피페리디드(LiTMP) 또는 리튬 다이에틸아마이드($LiNEt_2$)이다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기는 LDA이고 다이아이소프로필아민 및 유기리튬 시약, 예컨대 n-부틸리튬, n-헥실리튬 또는 n-헵틸리튬을 사용하여 제 위치에서 제조된다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기는 비 양성자성 용매에서 생성된다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기는 상업적으로 얻어지고 비 양성자성 용매에 존재한다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기는 THF 또는 THF를 포함하는 용매 혼합물에서 생성된다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기는 THF 또는 THF를 포함하는 용매 혼합물에 있다.

[0223] 일부 실시태양에서, LDA는 특히 유기리튬 시약의 고 발열성 특성의 관점에서 미리 제조되고 상업적으로 얻어진다. 일부 실시태양에서, LDA는 사전 제조된다. 일부 실시태양에서, 사전 제조된 LDA는 용액에 존재한다. 일부 실시태양에서, 사전 제조된 LDA 용액은 약 25% w/w 내지 약 30% w/w LDA이다. 일부 실시태양에서, LDA는 헵테인/THF/에틸벤젠 속 28% w/w이다. 일부 실시태양에서, 사전 제조된 LDA는 용액에 존재한다. 일부 실시태양에서, 사전 제조된 LDA 용액은 약 1.5M 내지 약 2.5M이다. 일부 실시태양에서, LDA는 헵테인/THF/에틸벤젠 속 2.0M 내지 2.2M이다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기의 첨가는 무수 조건하에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기의 첨가는 실질적으로 무수 조건하에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기의 첨가는 물 함량이 칼 피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 반응 혼합물의 ≤0.05% w/w인 조건하에서 수행된다.

[0224] 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기는 아이소부티르산의 알칼리 금속염과 혼합되어 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트를 제공한다. 에놀레이트-형성 염기는 아이소부티르산의 알칼리 금속염에 첨가될 수 있으며, 그 반대도 가능하다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기는 LDA이고, 아이소부티르산의 알칼리 금속염은 나트륨 아이소부티레이트이고 LDA는 나트륨 아이소부티레이트에 첨가된다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 에놀레이트-형성 염기 및 알칼리 금속염은 약 10℃ 내지 약 15℃ 범위의 온도에서 혼합된다. 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기 및 아이소부티르산의 알칼리 금속염이 혼합된 후, 반응 혼합물을 42℃±2℃에서 가열된다. 일부 실시태양에서, 반응 혼합물은 42℃±2℃에서 약 30분 내지 2시간 동안 가열된다. 일부 실시태양에서, 반응 혼합물은 42℃±2℃에서 약 1시간 동안 가열된다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 에놀레이트-형성 염기 및 알칼리 금속염은 헵테인, 테트라하이드로푸란(THF) 또는 이들의 조합의 존재하에 혼합된다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 에놀레이트-형성 염기 및 알칼리 금속염은 n-헵테인, 테트라하이드로푸란(THF) 또는 이들의 조합의 존재하에 혼합된다.

[0225] 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트는 비스-(4-할로부틸)에터와 혼합된다. 에놀레이트는 비스-(4-할로부틸)에터에 첨가될 수 있으며, 그 반대도 가능하다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 비스-(4-클로로부틸)에터이고; 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 비스-(4-브로모부틸)에터이고; 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 비스-(4-요오도부틸)에터이다.

[0226] 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트의 약 2 당량은 비스-(4-할로부틸)에터와 혼합된다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트의 약 2 내지 약 3 당량은 비스-(4-할로부틸)에터와 혼합된다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트의 2.2 내지 2.5 당량은 비스-(4-할로부틸)에터와 혼합된다.

[0227] 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 에놀레이트에 적가된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 약 1시간 내지 약 5시간에 걸쳐 에놀레이트에 적가된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 약 1시간 내지 약 4시간에 걸쳐 에놀레이트에 적가된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 약 40℃ 내지 약 45℃ 범위의 온도에서 에놀레이트에 첨가된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 40℃ 내지 44℃ 범위의 온도에서 에놀레이트에 첨가된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 THF 용액으로서 에놀레이트에 첨가된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 비스-(4-클로로부틸)에터이고, 에놀레이트는 나트륨 아이소부티레이트의 리튬 에놀레이트이고, 비스-(4-클로로부틸)에터는 THF 용액으로서 40℃ 내지 44℃ 범위의 온도에서 나트륨 아이소부티레이트의 리튬 에놀레이트에 첨가된다.

[0228] 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터의 첨가 후, 반응 혼합물은 약 40℃ 내지 약 45℃ 범위의 온도에서 교반된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터의 첨가 후, 반응 혼합물은 40℃ 내지 44℃ 범위의 온도에

서 교반된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터의 첨가 후, 반응 혼합물은 약 8시간 내지 약 30시간 동안 교반된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터의 첨가 후, 반응 혼합물은 적어도 10시간 동안 교반된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터의 첨가 후, 반응 혼합물은 약 10시간 내지 약 24시간 동안 교반된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터의 첨가 후, 반응 혼합물은 약 14시간 내지 약 24시간 동안 교반된다.

[0229] 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터의 첨가 후, 반응 혼합물은 40℃ 내지 44℃ 범위의 온도에서 및 정량적 ^{1}H NMR 분석이 반응 혼합물 속 ≤5% 비스-(4- 할로부틸)에터(예를 들어, 비스-(4-할로부틸)에터의 ≥95% 전환)를 나타낼 때까지 교반된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터의 첨가 후, 반응 혼합물은 40℃ 내지 44℃ 범위의 온도에서 및 정량적 ^{1}H NMR 분석이 반응 혼합물 속 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 또는 1.5% 이하의 비스-(4-할로부틸)에터를 나타낼 때까지 교반된다.

[0230] 비스-(4-할로부틸)에터 반응이 실질적으로 완료되면(예를 들어, 정량적 ^{1}H NMR 분석은 ≤5% 비스-(4-할로부틸)에터를 나타낸다), 수성 워크업이 젬카빈 염 생성물을 수성 상으로 추출하도록 수행될 수 있다. 젬카빈 염이 수성 상에 함유되면, 수성 상은, 예를 들어, 염산과 같은 무기산으로 산성화될 수 있다. 수성 상이 산성화되고, 젬카빈 염이 젬카빈으로 전환되면, 젬카빈은 유기 용매로 추출될 수 있다. 유용한 유기 용매는 헵테인, 헥세인, 메틸 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 사이클로헥세인, 2-부타논 및 다이아이소프로필 에터를 포함한다. 일부 실시태양에서, 유기 용매는 헵테인이다. 일부 실시태양에서, 유기 용매는 n-헵테인이다. 일부 실시태양에서, 수성 상은 유기 용매로 여러 번 추출된다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터 반응이 완료된 후 또는 실질적으로 완료된 후 추출에 사용된 유기 용매는 약 40℃ 내지 약 60℃ 범위의 온도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터 반응이 완료된 후 또는 실질적으로 완료된 후 추출에 사용되는 유기 용매는 약 48℃ 내지 약 54℃ 범위의 온도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 추출은 약 40℃ 내지 약 60℃ 범위의 온도에서 수행된다 (온도는 추출에 사용된 용매의 온도를 나타낸다).

[0231] 젬카빈을 함유하는 유기층은 실질적으로 건조될 때까지 증발될 수 있다. 생성된 미정제 젬카빈은 물과 혼합될 수 있으며, 이후에 증발될 수 있다. 일부 실시태양에서, 물은 ≤60℃에서 증발된다. 추가의 생성된 미정제 젬카빈은 헵테인과 같은 유기 용매에 용해될 수 있고, 유기 용액은 물으로 세척하고 실질적으로 건조될 때까지 증발될 수 있다. 이 과정은 한 번 이상 반복될 수 있다. 일부 실시태양에서, 이 과정은 2회 수행된다. 일부 실시태양에서, 이 과정은 적어도 두 번 수행된다.

[0232] 일부 실시태양에서, 예를 들어, 비스-(4-할로부틸)에터의 당량당 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트의 2 당량 초과의 사용으로 인한 아이소부티르산 불순물은 물과의 공증류에 의해 제거될 수 있다. 이론에 구속되지 않고, 아이소부티르산은 공비 혼합물로서 물과 함께 제거된다고 생각된다. 미정제 젬카빈에서 아이소부티르산 불순물의 존재는 결정화 및 결정화된 젬카빈의 순도에 악영향을 줄 수 있다.

[0233] 일부 실시태양에서, 물의 공증류는 약 100℃ 내지 약 110℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 물의 공증류는 약 100℃ 내지 약 105℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 물의 공증류는 주위 압력에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 물의 공증류는 감압에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 물의 공증류는 감압에서 수행되어 물의 공증류는 약 35℃ 내지 약 70℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 물의 공증류는 감압에서 수행되어 물의 공증류는 약 40℃ 내지 약 60℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일부 실시태양에서, 물의 공증류는 약 10mbar 내지 약 100mbar에서 수행된다.

[0234] 일부 실시태양에서, 물과의 제 1 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 5% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다. 일부 실시태양에서, 물과의 제 1 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 5% w/w 이하, 4% w/w 이하, 3% w/w 이하, 2% w/w 이하 또는 1% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다. 일부 실시태양에서, 물과의 제 1 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 5% w/w 미만, 4% w/w 미만, 3% w/w 미만, 2% w/w 미만 또는 1% w/w 미만의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다. 일부 실시태양에서, 물과의 제 1 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 0.9% w/w 이하, 0.8% w/w 이하, 0.7% w/w 이하, 0.6% w/w 이하 또는 0.5% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다. 일부 실시태양에서, 물과의 제 1 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 0.9% w/w 미만, 0.8% w/w 미만, 0.7% w/w 미만, 0.6% w/w 미만 또는 0.5% w/w 미만의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다. 일부 실시태양에서,

물과의 제 1 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 0.8% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다.

[0235] 일부 실시태양에서, 물과의 제 2 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 1% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다. 일부 실시태양에서, 물과의 제 2 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 1.0% w/w 이하, 0.9% w/w 이하, 0.8% w/w 이하, 0.7% w/w 이하, 0.6% w/w 이하, 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하 또는 0.2% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다. 일부 실시태양에서, 물과의 제 2 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 1.0% w/w 미만, 0.9% w/w 미만, 0.8% w/w 미만, 0.7% w/w 미만, 0.6% w/w 미만, 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만 또는 0.2% w/w 미만의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다. 일부 실시태양에서, 물과의 제 2 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하 또는 0.2% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다. 일부 실시태양에서, 물과의 제 2 공증류는 이온 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 0.3% w/w 미만의 아이소부티르산 불순물을 포함하는 미정제 젬카빈을 제공한다.

[0236] 물의 증류 및/또는 증발 및 아이소부티르산 불순물의 제거 후, 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 실질적으로 모든 물 함량을 제거하기 위해 물/헵테인 불균일 공비 증류가 수행될 수 있다. 일부 실시태양에서, 존재하는 경우, 물 함량은 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 반응 혼합물의 ≤0.05% w/w이다. 일부 실시태양에서, 존재하는 경우, 물 함량은 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 반응 혼합물의 0.05% w/w 이하, 또는 0.04% w/w 이하이다. 일부 실시태양에서, 존재하는 경우, 물 함량은 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 반응 혼합물의 0.05% w/w 미만, 또는 0.04% w/w 미만이다.

[0237] 일부 실시태양에서, 젬카빈의 결정화 전에, 미정제 젬카빈은 실리카 겔을 통과되어 임의의 유색 또는 극성 불순물과 같은 불순물을 제거한다. 일부 실시태양에서, 실리카 겔 여과는 용리제로서 헵테인 속 5%(v/v) THF를 사용하여 수행된다. 일부 실시태양에서, 실리카 겔 여과 후, 실리카 겔은 헵테인만으로 세척된다. 일부 실시태양에서, 헵테인은 n-헵테인이다.

[0238] 실리카 겔 여과로부터의 젬카빈-함유 분획은 실질적으로 건조될 때 증발될 수 있고 생성된 잔류물은 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물로부터 결정화될 수 있다. 일부 실시태양에서, 유기 용매는 헵테인 또는 헵테인과 THF의 혼합물이다. 일부 실시태양에서, 유기 용매는 THF가 없는 헵테인이다. 일부 실시태양에서, 헵테인은 n-헵테인이다.

[0239] 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈은 약 20℃ 내지 약 50℃ 범위의 온도에서 유기 용매에 용해된다. 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈은 35℃ 내지 50℃ 범위의 온도에서 유기 용매에 용해된다.

[0240] 일부 실시태양에서, 일단 미정제 젬카빈이 유기 용매에 용해되면, 유기 용액은 15℃±2℃로 냉각된다. 일부 실시태양에서, 유기 용액은 15℃±2℃로 냉각되고 이어서 하나 이상의 젬카빈 결정으로 씨딩된다. 일부 실시태양에서, 유기 용매는 헵테인이다. 일부 실시태양에서, 유기 용매는 n-헵테인이다.

[0241] 일부 실시태양에서, 젬카빈은 9℃ 내지 16℃ 범위의 온도에서 결정화된다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도에서 결정화된다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 10℃ 내지 14℃ 범위의 온도에서 결정화된다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 10℃, 11℃, 12℃, 13℃, 14℃ 또는 15℃의 온도에서 결정화된다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 12℃의 온도에서 결정화된다.

[0242] 일부 실시태양에서, 재결정화 전 미정제 젬카빈은 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함한다. 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도에서 젬카빈을 헵테인으로부터 결정화하면 10℃ 미만의 온도에서 헵테인으로부터 결정화되는 젬카빈보다 실질적으로 적은 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 함유하는 젬카빈을 생성한다. 또한, 표 C에 도시된 바와 같이, 추가 냉각 없이 12-14℃에서 유지된 헵탄으로부터 결정화된 표제 4의 젬카빈은 다른 표제의 젬카빈에 함유된 실질적으로 적은 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 함유하였다. 일부 실시태양에서, 헵테인은 n-헵탄이다.

[0243] [표 C]

[0244] 온도 및 시간 변화에 따른 결정화 실험의 요약

[0245]

표제	1st 온도 시간	1st 시간 내지 2nd 시간의 램프 타임	2nd 온도 시간	전체 교반 시간 (≤15℃)	젬카빈의 수율	HPLC-CAD에 의한 TMODA의 양
1	15℃ 4 h	2.5 h 5℃/h	5-6℃ 20.5 h	27 h	85%	0.41% w/w
2	15℃ 2.8 h	1.2 h ~10.7℃/h	5-8℃ 2.8 h	6.5 h	76%	0.10% w/w
3	15℃ 18.5 h	2.4 h 5℃/h	5-6℃ 4 h	26 h	85%	0.32% w/w
4	12-14℃ 20.5 h	-	-	21.5 h	83%	0.03% w/w
5	15-16℃ 1.8 h	1.2 h 10℃/h	5-8℃ 2.2 h	5.3 h	85%	0.13% w/w

[0246] TMODA = 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산; HPLC-CAD = 하전 에어로졸 검출기가 장착된 고성능 액체 크로마토그래피; 결정화된 젬카빈의% w/w

[0247] 일부 실시태양에서, 9℃ 내지 16℃ 범위의 온도에서 헵테인으로부터 제 1 젬카빈 결정화는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정화될 때 ≤0.5% w/w의 결정화된 젬카빈에 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함하는 젬카빈을 생성한다. 일부 실시태양에서, 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도에서 헵테인으로부터 제 2 젬카빈 결정화는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정화될 때 결정화된 젬카빈의 ≤0.5% w/w의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함하는 젬카빈을 생성한다. 일부 실시태양에서, 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도에서 n-헵테인으로부터 제 1 젬카빈 결정화는 HPLC에 의해 결정화될 때, 존재하는 경우, 결정화된 젬카빈의 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하, 0.2% w/w 이하, 0.15% w/w 이하, 0.1% w/w 이하, 또는 0.05% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함하는 젬카빈을 생성한다. 일부 실시태양에서, 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도에서 헵테인으로부터 제 1 젬카빈 결정화는 HPLC에 의해 결정화될 때, 결정화된 젬카빈의 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만, 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함하는 젬카빈을 생성한다. 일부 실시태양에서, 12℃의 온도에서 헵테인으로부터 제 1 젬카빈 결정화는 HPLC에 의해 결정화될 때 결정화된 젬카빈의 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함하는 젬카빈을 생성한다. 일부 실시태양에서, HPLC는 하전 에어로졸 검출기(CAD)가 장착된다. 일부 실시태양에서, HPLC는 자외선 검출기(UV)가 장착된다. 일부 실시태양에서, 헵테인은 n-헵테인이다.

[0248] 일부 실시태양에서, 10℃ 내지 14℃ 범위의 온도에서 헵테인으로부터 제 1 젬카빈 결정화는 HPLC에 의해 결정화될 때, 결정화된 젬카빈의 0.5% w/w 내지 0.1% w/w, 0.4% w/w 내지 0.1% w/w, 0.3% w/w 내지 0.1% w/w 또는 0.2% w/w 내지 0.1% w/w의 범위의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함하는 젬카빈을 생성한다. 일부 실시태양에서, 10℃ 내지 14℃ 범위의 온도에서 헵테인으로부터 제 1 젬카빈 결정화는 HPLC에 의해 결정화될 때, 결정화된 젬카빈의 0.5% w/w 내지 0.01% w/w, 0.4% w/w 내지 0.01% w/w, 0.3% w/w 내지 0.01% w/w 또는 0.2% w/w 내지 0.01% w/w의 범위의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함하는 젬카빈을 생성한다. 일부 실시태양에서, 10℃ 내지 14℃ 범위의 온도에서 헵테인으로부터 제 1 젬카빈 결정화는 HPLC에 의해 결정화될 때, 결정화된 젬카빈의 0.5% w/w 내지 0.001% w/w, 0.4% w/w 내지 0.001% w/w, 0.3% w/w 내지 0.001% w/w 또는 0.2% w/w 내지 0.001% w/w의 범위의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함하는 젬카빈을 생성한다. 일부 실시태양에서, 헵테인은 n-헵테인이다.

[0249] 일부 실시태양에서, 결정화 용액의 농도는 젬카빈의 회수에 영향을 미친다. 일부 실시태양에서, 결정화 용액은 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물에서 0.3g/mL 초과의 미정제 젬카빈 농도를 가진다. 일부 실시태양에서, 결정화 용액은 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물에서 ≥0.4g/mL, ≥0.5g/mL 또는 ≥0.6g/mL의 미정제 젬카빈의 농도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 결정화 용액은 0.3g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인 내지 0.9g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인 범위의 농도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 결정화 용액은 0.5g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인 내지 0.8g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인 범위의 농도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 결정화 용액은 0.5g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인 내지 0.7g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인 범위의 농도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 결정화 용액은 0.6g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인의 농도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 헵테인은 n-헵테인이다.

[0250] 젬카빈의 수율은 비스-(4-할로부틸)에터와 관련하여 아이소부티르산, 알칼리 금속 수산화물 또는 에놀레이트 형성 염기의 당량가에 의해 영향을 받을 수 있다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산, 알칼리 금속 수산화물 및

에놀레이트-형성 염기의 각각의 2.05 내지 3.00 범위의 몰 당량은 비스-(4-할로부틸)에터의 1.00 몰 당량과 비교하여 사용된다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산, 알칼리 금속 수산화물 및 에놀레이트-형성 염기의 각각의 2.15 내지 2.50 범위의 몰 당량은 비스-(4-할로부틸)에터의 1.00 몰 당량과 비교하여 사용된다.일부 실시태양에서, 아이소부티르산, 알칼리 금속 수산화물 및 에놀레이트-형성 염기의 각각의 2.20 내지 2.40 범위의 몰 당량은 비스-(4-할로부틸)에터의 1.00 몰 당량과 비교하여 사용된다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산, 알칼리 금속 수산화물 및 에놀레이트-형성 염기의 각각의 2.20 당량은 비스-(4-할로부틸)에터의 1.0 몰 당량과 비교하여 사용된다. 일부 실시태양에서, 알칼리 금속 수산화물은 수산화 나트륨이고 에놀레이트-형성 염기는 LDA이다. 일부 실시태양에서, 알칼리 금속 수산화물은 수산화 나트륨이고, 에놀레이트-형성 염기는 LDA이고 비스-(4-할로부틸)에터는 비스-(4-요오도부틸)에터이다.

[0251] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 제조된 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 약 85% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 약 90% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 약 95% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 약 99% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 약 99.0% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 약 99% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, HPLC에는 하전 에어로졸 검출기(CAD) 또는 자외선 검출기(UV)가 장착된다.

[0252] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 제조된 젬카빈은 이온 크로마토그래피(IC)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 ≤0.5% w/w의 아이소부티르산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 IC에 의해 결정화될 때, 존재하는 경우, 젬카빈의 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하, 0.2% w/w 이하, 0.15% w/w 이하, 0.1% w/w 이하, 또는 0.05% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 IC에 의해 결정화될 때 젬카빈의 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만, 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 아이소부티르산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 아이소부티르산 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 중 아이소부티르산 불순물은 IC의 정량 한계 미만이다. 일부 실시태양에서, IC를 사용하는 아이소부티르산의 정량 한계는 0.05% w/w이다.

[0253] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 제조된 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 ≤0.5% w/w의 6-(4-하이드록시부톡시)-2,2-다이메틸헥산산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하, 0.2% w/w 이하, 0.15% w/w 이하, 0.1% w/w 이하, 또는 0.05% w/w 이하의 6-(4-하이드록시부톡시)-2,2-다이메틸헥산산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이, 존재하는 경우, 젬카빈의 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만, 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 6-(4-하이드록시부톡시)-2,2-다이메틸헥산산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, HPLC는 하전 에어로졸 검출기(CAD) 또는 자외선 검출기(UV)가 장착된다.

[0254] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 제조된 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 결정될 때 젬카빈의 ≤0.5% w/w의 (Z)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 결정될 때 젬카빈의 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만, 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 (Z)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 결정될 때, 존재하는 경우, 젬카빈의 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하, 0.2% w/w 이하, 0.15% w/w 이하, 0.1% w/w 이하, 또는 0.05% w/w 이하의 (Z)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, HPLC는 하전 에어로졸 검출기(CAD) 또는 자외선 검출기(UV)가 장착된다.

[0255] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 제조된 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 결정될 때 젬카빈의 ≤1.0% w/w의 (E)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 제조된 젬카빈은 HPLC에 결정될 때 젬카빈의 ≤0.5% w/w의 (E)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 결정될 때 젬카빈의 1.0% w/w 미만, 0.9% w/w 미만, 0.8% w/w 미만, 0.7% w/w 미만, 0.6% w/w 미만, 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만, 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 (E)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 결정될 때, 존재하는 경우, 젬카빈

의 1.0% w/w 이하, 0.9% w/w 이하, 0.8% w/w 이하, 0.7% w/w 이하, 0.6% w/w 이하, 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하, 0.2% w/w 이하, 0.15% w/w 이하, 0.1% w/w 이하, 또는 0.05% w/w 이하의 (E)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, HPLC는 하전 에어로졸 검출기(CAD) 또는 자외선 검출기(UV)가 장착된다.

[0256] 본 발명은 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 제조된 젬카빈을 더 제공한다. 본 발명은 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 정제된 젬카빈을 더 제공한다. 본 발명은 미정제 젬카빈을 헵테인에 용해시키고 헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도로 냉각시켜 젬카빈을 침전시킴으로써 정제된 젬카빈을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 헵테인은 n-헵테인이다.

[0257] 본 발명은 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 더 제공하며, 여기서 젬카빈은 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 합성된다. 본 발명은 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 더 제공하며, 여기서 젬카빈은 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 정제된다. 본 발명은 또한 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 더 제공하며, 여기서 젬카빈은 미정제 젬카빈을 헵테인에 용해시키고 헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도로 냉각시켜 젬카빈을 침전시킴으로써 정제된다. 일부 실시태양에서, 헵테인은 n-헵테인이다.

[0258] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈은 젬카빈 칼슘으로 전환될 수 있다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 산화 칼슘과 반응하게 된다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 에탄올에서 산화 칼슘과 반응하게 된다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 환류 조건하에서 에탄올에서 산화 칼슘과 반응하게 된다. 젬카빈이 산화 칼슘과 반응된 후, 반응 혼합물은 22℃±2℃에서 약 1시간 동안 교반된 다음 여과될 수 있다. 그런 후에 여과된 생성물은 진공하에서 건조될 수 있다. 일부 실시태양에서, 건조는 진공하에 질소 흐름하에서 수행된다.

[0259] 일부 실시태양에서, 정제수는 건조된 젬카빈 칼슘에 첨가되고 가열된다. 일부 실시태양에서, 정제수는 대기압에서 건조된 젬카빈 칼슘에 첨가되고 약 80 내지 약 110℃의 온도 범위로 가열된다. 일부 실시태양에서, 정제수는 대기압에서 건조된 젬카빈 칼슘에 첨가되고 약 5시간 내지 약 10시간 동안 약 85℃ 내지 약 95℃의 온도 범위로 가열된다. 일부 실시태양에서, 정제수는 대기압에서 건조된 젬카빈 칼슘에 첨가되고 약 6시간 동안 90℃로 가열된다. 젬카빈 칼슘을 정제수로 가열하면 젬카빈 칼슘염 수화물을 제공한다.

[0260] 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물은 진공 하에서 건조된다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물은 약 80℃ 내지 약 110℃의 온도 범위에서 진공 건조된다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물은 약 85℃ 내지 약 95℃의 온도 범위에서 적어도 5시간, 적어도 10시간 또는 적어도 15시간 동안 진공 건조된다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물은 진공하에 90℃의 온도에서 16시간 이상 동안 건조되어 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 생성한다. 유사하게, 젬카빈 칼슘염 용매화물은 에탄올과 같은 알코올 용매로 수득될 수 있다.

[0261] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로부터 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 약 85% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 약 90% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 약 95% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 약 98% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 약 99% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 약 99.5% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 99.5% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 99.7% w/w 내지 100% w/w 범위의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, HPLC는 하전 에어로졸 검출기(CAD) 또는 자외선 검출기(UV)가 장착된다.

[0262] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 합성된 젬카빈으로부터 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 ≤0.5% w/w의 6-(4-하이드록시부톡시)-2,2-다이메틸헥산산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이, 존재하는 경우, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만, 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 6-(4-하이드록시부톡시)-2,2-다이메틸헥산산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에

서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하, 0.2% w/w 이하, 0.15% w/w 이하, 0.1% w/w 이하, 또는 0.05% w/w 이하의 6-(4-하이드록시부톡시)-2,2-다이메틸헥산산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, HPLC는 하전 에어로졸 검출기(CAD) 또는 자외선 검출기(UV)가 장착된다.

[0263] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 합성된 젬카빈으로부터 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 ≤0.5% w/w의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만, 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이, 존재하는 경우, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하, 0.2% w/w 이하, 0.15% w/w 이하, 0.1% w/w 이하, 또는 0.05% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, HPLC는 하전 에어로졸 검출기(CAD) 또는 자외선 검출기(UV)가 장착된다.

[0264] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 합성된 젬카빈으로부터 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 이온 크로마토그래피(IC)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 ≤0.5% w/w의 아이소부티르산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 IC에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만, 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 아이소부티르산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 IC에 의해 결정된 바와 같이, 존재하는 경우, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하, 0.2% w/w 이하, 0.15% w/w 이하, 0.1% w/w 이하, 또는 0.05% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 IC에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.07% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 IC에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.05% w/w 이하의 아이소부티르산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 아이소부티르산 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물 중 아이소부티르산 불순물은 IC의 정량 한계 미만이다. 일부 실시태양에서, IC를 사용하는 아이소부티르산의 정량 한계는 0.05% w/w이다.

[0265] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 합성된 젬카빈으로부터 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 결정될 때 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 ≤0.5% w/w의 (Z)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 결정될 때 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만, 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 (Z)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 결정될 때, 존재하는 경우, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하, 0.2% w/w 이하, 0.15% w/w 이하, 0.1% w/w 이하, 또는 0.05% w/w 이하의 (Z)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, HPLC는 하전 에어로졸 검출기(CAD) 또는 자외선 검출기(UV)가 장착된다.

[0266] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 합성된 젬카빈으로부터 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 결정될 때 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 ≤0.5% w/w의 (E)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 HPLC에 결정될 때 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.5% w/w 미만, 0.4% w/w 미만, 0.3% w/w 미만, 0.2% w/w 미만, 0.15% w/w 미만, 0.1% w/w 미만, 또는 0.05% w/w 미만의 (E)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 HPLC에 결정될 때, 존재하는 경우, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 0.5% w/w 이하, 0.4% w/w 이하, 0.3% w/w 이하, 0.2% w/w 이하, 0.15% w/w 이하, 0.1% w/w 이하, 또는 0.05% w/w 이하의 (E)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, HPLC는 하전 에어로졸 검출기(CAD) 또는 자외선 검출기(UV)가 장착된다.

[0267] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수

화물 또는 용매화물은 기체 크로마토그래피(GC)에 의해 결정된 바와 같이 ≤2.5ppm의 (비스-(4-클로로부틸)에터 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 GC에 의해 결정된 바와 같이 2.5ppm 미만, 2.0ppm 미만, 1.5ppm 미만 또는 1.0ppm 미만의 (비스-(4-클로로부틸) 에터 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 GC에 의해 결정된 바와 같이 2.5ppm 이하, 2.0ppm 이하, 1.5ppm 이하 또는 1.0ppm 이하의 (비스-(4-클로로부틸)에터 불순물을 포함한다.

[0268] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로부터 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 기체 크로마토그래피(GC)에 의해 결정된 바와 같이 ≤2.5ppm의 6-(4-클로로부톡시)-2,2-다이메틸-헥산산 불순물을 함유한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 GC에 의해 결정된 바와 같이 2.5ppm 미만, 2.0ppm 미만, 1.5ppm 미만 또는 1.0ppm 미만의 6-(4- 클로로부톡시)-2,2-다이메틸-헥산산 불순물을 함유한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 GC에 의해 결정된 바와 같이 2.5ppm 이하, 2.0ppm 이하, 1.5ppm 이하, 또는 1.0ppm 이하의 6-(4-클로로부톡시)-2,2-다이메틸-헥산산 불순물을 함유한다.

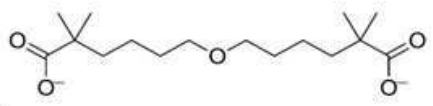
[0269] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로부터 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 기체 크로마토그래피(GC)에 의해 결정된 바와 같이 ≤2.5ppm의 1-클로로-4-하이드록시부테인 불순물을 함유한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 GC에 의해 결정된 바와 같이 2.5ppm 미만, 2.0ppm 미만, 1.5ppm 미만 또는 1.0ppm 미만의 1-클로로-4-하이드록시부테인 불순물을 함유한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 GC에 의해 결정된 바와 같이 2.5ppm 이하, 2.0ppm 이하, 1.5ppm 이하, 또는 1.0ppm 이하의 1-클로로-4-하이드록시부테인 불순물을 함유한다.

[0270] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로부터 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 기체 크로마토그래피(GC)에 의해 결정된 바와 같이 총 합 ≤8ppm의 1-클로로-4-하이드록시부테인, 6-(4-클로로부톡시)-2,2-다이메틸-헥산산 및 (비스-(4-클로로부틸)에터 불순물을 함유한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 GC에 의해 결정된 바와 같이 총 합 7.0ppm 미만, 6ppm 미만 또는 5.0ppm 미만의 1-클로로-4-하이드록시부테인, 6-(4-클로로부톡시)-2,2-다이메틸-헥산산 및 (비스-(4-클로로부틸)에터 불순물을 함유한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 GC에 의해 결정된 바와 같이 8ppm 이하, 7.5ppm 이하, 7.0ppm 이하 또는 6.5ppm 이하의 1-클로로-4-하이드록시부테인 불순물을 함유한다.

[0271] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물은 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물의 약 2.0% w/w 내지 약 5.0% w/w 범위의 물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물은 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물의 2.0% w/w 내지 5.0% w/w 범위의 물을 포함한다.

[0272] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 유도 결합 플라즈마 광 방출 분광법(ICP-OES)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 약 10% m/m 내지 약 15% m/m 범위의 칼슘을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 ICP-OES에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 약 10% m/m 내지 약 14% m/m 범위의 칼슘을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 ICP-OES에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 9.8% m/m 내지 13.8% m/m 범위의 칼슘을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 ICP-OES에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 11.5% m/m 내지 12.5% m/m 범위의 칼슘을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 ICP-OES에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 약 11.77% m/m 범위의 칼슘을 포함한다.

[0273] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토 그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 약 82% w/w 내지 약 92% w/w 범위의 젬카빈 컨쥬게이트 기본 성분을 포함하며, 여기서 젬카빈 컨쥬게이트는 기본 성분은 다음 구조를 갖는다:

[0274] 

[0275] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 따라 합성된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 82% w/w 내지 92% w/w 범위의 젬카빈 컨쥬게이트 기본 성분을 포함한다. 젬카빈 컨쥬게이트 기본 성분은 물, 용매 및 칼슘 함량을 고려하지 않은 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 백분율이다. 일부 실시태양에서, HPLC는 자외선 검출기(UV)가 장착된다.

[0276] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 제조된 젬 카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 약 98% w/w 내지 약 105% w/w 범위의 무수 젬카빈 칼슘 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 제조된 젬 카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 98% w/w 내지 105% w/w 범위의 무수 젬카빈 칼슘 함량을 갖는다.

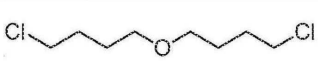
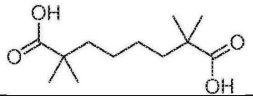
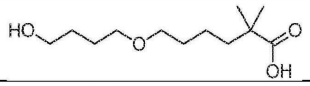
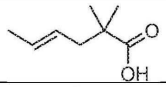
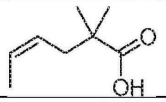
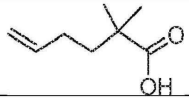
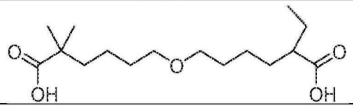
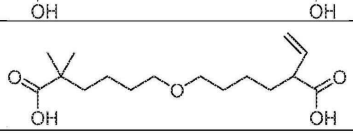
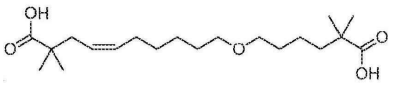
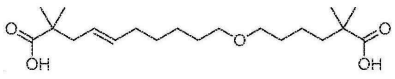
[0277] ● 무수 젬카빈 칼슘 함량 = (있는 그대로의 젬카빈 칼슘%)/(100% - 칼-피셔 분석에 의한 물%)

[0278] ● 있는 그대로의 젬카빈 칼슘 = (젬카빈%) * [(젬카빈 칼슘의 분자량)/(젬카빈의 분자량)]

[0279] 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 제조된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 총 불순물의 2.0% 이하를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 제조된 젬카빈으로 제조된 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈 칼슘염 수화물 또는 용매화물의 2.0% 미만의 총 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, HPLC는 하전 에어로졸 검출기(CAD) 또는 자외선 검출기(UV)가 장착된다. 다른 HPLC 기기의 불순물 분석이 추가되어 불순물의 합계를 제공할 수 있다. 본 발명에 사용된 "불순물"은 HPLC에 의해 탐지가능한 젬카빈 또는 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염이 아닌 임의의 유기 화합물을 의미한다. 예를 들어, 아이소부티르산 및 비스-(4-할로부틸)에터가 불순물의 예이다. 관련 물질의 다른 예가 표 D에 제공된다.

[0280] [표 D]

[0281] 관련 물질의 예

불순물	화학식
아이소부티르산 $C_4H_8O_2$ MW 88.11	
비스-(4-클로로부틸)에터 $C_4H_{16}C_{12}O$ MW 199.12	
2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 $C_{12}H_{22}O_4$ MW 230.30	
6-(4-하이드록시부톡시)-2,2-다이메틸헥산산 $C_{12}H_{24}O_4$ MW 232.32	
(*E*)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 $C_8H_{14}O_2$ MW 142.20	
(*Z*)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산 $C_8H_{14}O_2$ MW 142.20	
2,2-다이메틸-헥스-5-에노산 $C_8H_{14}O_2$ MW 142.20	
6-((5-카복시헵틸)옥시)-2,2-다이메틸헥산산 $C_{16}H_{30}O$ MW 302.41	
6-(7-카복시-7-메틸-5-에텐일-옥틸옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 $C_{20}H_{36}O_5$ MW 356.50	
(*Z*)-6-(9-카복시-9-메틸-덱-6-엔일옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 $C_{20}H_{36}O_5$ MW 356.50	
(*E*)-6-(9-카복시-9-메틸-덱-6-엔일옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 $C_{20}H_{36}O_5$ MW 356.50	

[0282]

[0283] 본 발명은 미정제 젬카빈의 정제 방법을 더 제공하며, 여기서 미정제 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 5% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함하고, 미정제 젬카빈을 헵테인에 용해시켜 미정제 젬카빈의 헵테인 용액을 제공하는 단계; 및 헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도로 냉각시켜 젬카빈을 침전시키는 단계를 포함하며, 여기서 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 0.5% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함한다.

[0284] 본 발명은 미정제 젬카빈의 정제 방법을 더 제공하며, 여기서 미정제 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 3% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함하고, 미정제 젬카빈을 헵테인에 용해시켜 미정제 젬카빈의 헵테인 용액을 제공하는 단계; 및 헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도로 냉각시켜 젬카빈을 침전시키는 단계를 포함하며, 여기서 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 0.5% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 2.5% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 2% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 1.5% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 1% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함한다.

[0285] 본 발명은 미정제 젬카빈의 정제 방법을 더 제공하며, 여기서 미정제 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에

의해 결정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 1% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함하고, 미정제 젬카빈을 헵테인에 용해시켜 미정제 젬카빈의 헵테인 용액을 제공하는 단계; 및 헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도로 냉각시켜 젬카빈을 침전시키는 단계를 포함하며, 여기서 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 0.5% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함한다.

[0286] 일부 실시태양에서, 정제 이전 미정제 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 0.7% w/w 초과 및 1% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 이전 미정제 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 0.5% w/w 초과 및 1% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 이전 미정제 젬카빈은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 0.1% w/w 내지 0.5% w/w 범위의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 불순물을 포함한다.

[0287] 일부 실시태양에서, 정제 이후 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 0.01% w/w 내지 0.5% w/w 범위의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함한다.

[0288] 일부 실시태양에서, 정제를 위한 헵테인 용액의 온도는 10℃ 내지 14℃ 범위이다. 일부 실시태양에서, 정제를 위한 헵테인 용액의 온도는 12℃이다. 일부 실시태양에서, 결정화 동안 헵테인 용액의 온도는 10℃ 내지 14℃ 범위이다. 일부 실시태양에서, 결정화 동안 헵테인 용액의 온도는 12℃이다.

[0289] 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈은 이온 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 0.5% w/w 이하의 아이소부티르산을 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈은 이온 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 미정제 젬카빈의 0.3% 이하의 아이소부티르산을 포함한다.

[0290] 일부 실시태양에서, 헵테인 용액 속 미정제 젬카빈의 농도는 0.3g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인 내지 0.8g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인의 범위이다. 일부 실시태양에서, 헵테인 용액 속 미정제 젬카빈의 농도는 0.5g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인 내지 0.7g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인의 범위이다. 일부 실시태양에서, 헵테인 용액 속 미정제 젬카빈의 농도는 0.6g의 미정제 젬카빈/mL의 헵테인이다.

[0291] 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈의 정제 방법은 젬카빈을 헵테인에 용해시켜 젬카빈의 헵테인 용액을 제공하는 단계; 및 헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도로 냉각시켜 재결정화된 젬카빈을 침전시키는 단계를 더 포함한다.

[0292] 미정제 젬카빈의 정제 방법의 일부 실시태양에서, 헵테인은 n-헵테인이다.

[0293] 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈의 정제 방법은 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트를 비스-(4-할로부틸)에터와 반응하여 미정제 젬카빈 염을 제공하는 단계 및 미정제 젬카빈 염을 산성화시켜 미정제 젬카빈을 제공하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 반응하는 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트는 실질적으로 물이 없는 조건하에서 비스-(4-할로부틸)에터와 반응하게된다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 나트륨 아이소부티레이트가 에놀레이트-형성 염기와 반응하여 나트륨 아이소부티레이트의 에놀레이트를 제공하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 아이소부티르산이 수산화 나트륨과 반응하여 나트륨 아이소부티레이트를 제공하는 단계를 더 포함한다.

[0294] 일부 실시태양에서, 비스-(4-할로부틸)에터는 비스-(4-클로로부틸)에터이다.

[0295] 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트는 나트륨 아이소부티레이트의 에놀레이트이다.

[0296] 일부 실시태양에서, 에놀레이트-형성 염기는 리튬 헥사메틸다이실라지드, 리튬 다이아이소프로필아마이드, 리튬 테트라메틸피페리디드 또는 리튬 다이에틸아마이드이다.

[0297] 일부 실시태양에서, 수산화 나트륨은 수용액 속에 있으며, 아이소부티르산을 수산화 나트륨과 반응시킨 후 및 나트륨 이소부티레이트를 에놀레이트-형성 염기와 반응시키기 전에 증발을 통해 물을 제거하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 나트륨 아이소부티레이트는 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 나트륨 아이소부티레이트를 포함하는 반응 혼합물의 0.05% w/w 이하의 물 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 나트륨 아이소부티레이트는 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 나트륨 아이소부티레이트를 포함하는 반응 혼합물의 약 0.05% w/w 이하의 물 함량을 갖는다.

[0298] 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트는 2 이상의 몰 당량의 양으로 존재하고 비스

-(4-할로부틸)에터는 1 몰 당량의 양으로 존재한다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 알칼리 금속염의 에놀레이트는 2.1 내지 2.4 몰 당량의 양으로 존재하고 비스-(4-할로부틸)에터는 1 몰 당량의 양으로 존재한다.

[0299] 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈은 아이소부티르산을 더 포함한다.

[0300] 일부 실시태양에서, 적어도 일부 아이소부티르산은 미정제 젬카빈 염을 산성화하기 이후 및 10℃ 내지 15℃ 범위의 온도에서 헵테인 용액으로부터 젬카빈을 침전시키기 이전에 증류를 통해 미정제 젬카빈으로부터 제거된다. 일부 실시태양에서, 아이소부티르산의 제거는 아이소부티르산의 적어도 일부를 제거하기 전에 미정제 젬카빈과 물을 혼합하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 증류는 물 및 아이소부티르산을 제거한다. 일부 실시태양에서, 미정제 젬카빈과 물을 혼합하고 물 및 아이소부티르산의 적어도 일부를 제거하는 단계는 적어도 2회 수행된다.

[0301] 일부 실시태양에서, 증류 이후 미정제 젬카빈은 이온 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 증류된 미정제 젬카빈의 0.5% w/w 이하의 아이소부티르산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 증류 이후 미정제 젬카빈은 이온 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 증류된 미정제 젬카빈의 0.3% w/w 이하의 아이소부티르산을 포함한다.

[0302] 본 발명은 본발명에 개시된 방법 중 임의의 하나에 의해 제조되거나 정제된 젬카빈을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 이온 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 0.10% w/w 이하의 아이소부티르산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈은 이온 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 0.05% w/w 이하의 아이소부티르산을 포함한다.

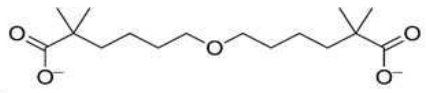
[0303] 본 발명은 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 의해 제조되거나 정제된 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 칼슘염이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염은 수화물이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염 수화물은 결정 형태 1이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염 수화물은 결정 형태 2이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염 수화물은 결정 형태 C3이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염은 에탄올 용매화물이다.

[0304] 일부 실시태양에서, 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 걸정될 때 약학적으로 허용 가능한 염의 0.5% w/w 이하의 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염 젬카빈은 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 2% w/w 내지 5% w/w의 물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염은 이온 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 0.5% w/w 이하의 아이소부티르산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염은 이온 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 0.10% w/w 이하의 아이소부티르산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염은 이온 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 0.05% w/w 이하의 아이소부티르산을 포함한다.

[0305] 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염 젬카빈은 기체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 2.5ppm 이하의 비스-(4-클로로부틸)에터를 포함한다. 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염 젬카빈은 기체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 2.5ppm 이하의 6-(4-클로로부톡시)-2,2-다이메틸-헥산산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염 젬카빈은 기체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 2.5ppm 이하의 1-클로로-4-하이드록시부테인을 포함한다. 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염 젬카빈은 기체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 비스-(4-클로로부틸)에터, 1-클로로-4-하이드록시부테인 및 6-(4-클로로부톡시)-2,2-다이메틸-헥산산을 포함하나 이에 제한되지 않는 8ppm 이하의 모든 유전 독성 불순물의 합을 포함한다.

[0306] 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 2.0% w/w 이하의 총 불순물을 포함한다.

[0307] 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염 젬카빈은 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 82% w/w 내지 92% w/w 범위의 젬카빈 컨쥬게이트 기분 성분을 포함하고, 여기서 젬카빈 컨쥬게이트 기본 성분은 다음 구조를 갖는다:

[0308] .

[0309] 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염 젬카빈은 유도 결합 플라즈마 광 방출 분광법에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 약 10% m/m 내지 약 14% m/m의 칼슘을 포함한다. 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염 젬카빈은 유도 결합 플라즈마 광 방출 분광법에 의해 결정된 바와 같이 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 약 9.8% m/m 내지 약 13.8% m/m의 칼슘을 포함한다.

[0310] 본 발명은 또한 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능 담체 또는 비히클을 포함하는 약학적 조성물을 더 제공하며, 여기서 젬카빈은 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 합성된다. 본 발명은 또한 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능 담체 또는 비히클을 포함하는 약학적 조성물을 더 제공하며, 여기서 젬카빈은 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 정제된다. 본 발명은 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능 담체 또는 비히클을 포함하는 약학적 조성물을 더 제공하며, 여기서 젬카빈은 미정제 젬카빈을 헵테인에 용해시키고 헵테인 용액을 10℃ 내지 15℃의 온도 범위로 냉각시켜 젬카빈을 침전시킴으로써 본 발명에 개시된 방법 중 어느 하나에 따라 정제된다. 일부 실시태양에서, 헵테인은 n-헵테인이다.

[0311] 치료 또는 예방 방법

[0312] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 본 발명에 개시된 바와 같은 다양한 질환 및 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 인간이다.

[0313] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 간 질환 또는 비정상적인 간 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0314] 간 질환 또는 간 상태의 예는 비 알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비 알코올성 지방 간염(NASH), 알코올성 지방간염, 간경변, 염증, 간섬유증, 부분 섬유증, 일차 담즙성 간경변, 일차 경화성 담관염, 간부전, 간세포 암종(HCC), 간암, 간 지방증, 간세포 풍선확장(hepatocyte ballooning)(또한 간세포 풍선확장(hepatocellular ballooning)으로도 알려짐), 간 소엽 염증 및 간 트라이글리세라이드 축적을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 간 질환 또는 간 상태는 NAFLD 또는 NASH이다. 일부 실시태양에서, 간 질환 또는 간 상태는 NAFLD이다. 다른 실시태양에서, 간 질환 또는 간 상태는 NASH이다. 일부 실시태양에서, 간 질환 또는 간 상태는 간 지방증이다. 일부 실시태양에서, 간 질환 또는 간 상태는 간 섬유증이다.

[0315] 일부 실시태양에서, 간 섬유증, NAFLD 또는 NASH의 치료 또는 예방은 간 섬유증, NAFLD 또는 NASH의 퇴행, 안정화 또는 진행의 억제를 포함한다.

[0316] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 간 지방(간 지방 함량)을 감소시키고, 간 지방의 양을 안정화시키거나, 간 지방의 축적을 감소시키는 방법을 더 제공한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 간 지방증(간 지방 함량)을 감소시키고, 간 트라이글리세라이드의 양을 안정화시키거나, 간 트라이글리세라이드의 축적을 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0317] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 소엽 염증 또는 간세포 풍선확장을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 소엽 염증 또는 간세포 풍선확장의 치료 또는 예방은 소엽 염증 또는 간세포 풍선확장의 진행을 늦추고 안정화시키거나 감소시킨다.

[0318] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 지단백질 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0319] 지단백질 대사 장애의 예는 이상지질혈증, 이상지질단백혈증, 혼합 이상지질혈증, 죽상 경화성 심혈관 질환(ASCVD), IIb형 고지혈증, 가족성 혼합 고지혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 킬로미크론혈증 증후군, 고트라이글리세라이드혈증, 이상베타지단백혈증, 지단백질 과생산, 결핍, 총 콜레스테롤 상승, 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도 상승, 매우 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도 상승, 비-고-밀도 지단백질(비-HDL) 콜레스테롤 농도 상승, 아포지 단백질 B 농도 상승, 아포지 단백질 C-III 농도 상승, C-반응성 단백질 농도 상승, 피브리노겐 농도 상승, 지단백질(a) 농도 상승, 인터루킨-6 농도 상승, 안지오포이에틴-유사 단백질 3 농도 상승, 안지오포이에틴-유사 단백질 4 농도 상승, 혈청 아밀로이드 A 농도 상승, PCSK9 상승, 혈전증의 위험 증가, 혈전의 위험 증가, 낮은 고-밀도 지단백질(HDL)-콜레스테롤 농도, 저밀도 지단백질 농도 상승, 매우 저밀도 지단백질 농도 상승, 트라이글리세라이드 농도 상승, 연장된 식후 지방 혈증, 담즙에서의 지질 제거, 대사 장애, 담즙에

서의 인지질 제거, 담즙에서의 옥시스테롤 제거, 비정상적인 담즙 생성, 퍼옥시좀 증식제 활성화 수용체-관련 장애, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증 및 내장 비만을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0320] 일부 실시태양에서, 지단백질 대사 장애는 이상지질혈증, 이상지질단백혈증, 혼합 이상지질혈증, 죽상 경화성 심혈관 질환(ASCVD), IIb형 고지혈증, 가족성 혼합 고지혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 킬로미크론혈증 증후군, 고트라이글리세라이드혈증, 이상베타지질단백질혈증, 대사 증후군, 지단백질 과생산, 지단백질 결핍, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 담즙에서의 비정상 지질 제거, 대사 장애, 담즙에서의 비정상 인지질 제거, 담즙에서의 비정상적인 옥시스테롤 제거, 비정상적인 담즙 생성, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증 또는 내장 비만이다. 다른 실시태양에서, 지단백질 대사 장애는 혼합 이상지질혈증, 죽상 경화성 심혈관 질환(ASCVD), IIb형 고지혈증, 가족성 혼합 고지혈증 또는 가족성 고콜레스테롤혈증이다. 일부 실시태양에서, 지단백질 대사 장애는 고트라이글리세라이드혈증이다. 일부 실시태양에서, 지단백질 대사 장애는 고콜레스테롤혈증이다. 다른 실시태양에서, 고트라이글리세라이드혈증은 중증 고트라이글리세라이드혈증이다. "중증 고트라이글리세라이드혈증"은 대상이 500mg/dl 이상의 기준 혈장 트라이글리세라이드 농도를 갖는 경우이다. 일부 실시태양에서, 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)은 동형 접합 FH(HoFH) 또는 이형 접합 FH(HeFH)이다.

[0321] 본 발명은 퍼옥시좀 증식제 활성화 수용체-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0322] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0323] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 대상의 총 콜레스테롤 농도, 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 저밀도 지단백질 농도, 매우 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 매우 저밀도 지단백질 농도, 비 HDL 콜레스테롤 농도, 비 HDL 농도, 아포지단백질 B 농도, 트라이글리세라이드 농도, 아포지단백질 C-III 농도, C-반응성 단백질 농도, 피브리노겐 농도, 지단백질(a) 농도, 인터루킨-6 농도, 안지오포이에틴-유사 단백질 3 농도, 안지오포이에틴-유사 단백질 4 농도, PCSK9 농도 또는 혈청 아밀로이드 A 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청 총 콜레스테롤 농도를 감소시키고 대상의 혈장 또는 혈장 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 저밀도 지단백질 농도, 매우 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 매우 저밀도 지단백질 농도, 비 HDL 콜레스테롤 농도, 비 HDL 농도, 아포지단백질 B 농도, 트라이글리세라이드 농도, 아포지단백질 C-III 농도, C-반응성 단백질 농도, 피브리노겐 농도, 지단백질(a) 농도, 인터루킨-6 농도, 안지오포이에틴-유사 단백질 3 농도, 안지오포이에틴-유사 단백질 4 농도, PCSK9 농도 또는 혈청 아밀로이드 A 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 대상의 트라이글리세라이드 농도 또는 저밀도 지단백질 콜레스테롤 농도를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0324] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 대상의 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 대상은 안정한 투여량의 스타틴을 복용하고 있다.

[0325] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 대상의 고밀도 지단백질 콜레스테롤 농도, 고밀도 지단백질 농도, 고밀도 콜레스테롤 트라이글리세라이드 농도, 아디포넥틴 농도 또는 아포지단백질 A-I 농도를 증가시키는 방법을 제공한다.

[0326] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 내피 세포 및 상피 세포로부터 대상의 혈장 또는 혈청으로 콜레스테롤 또는 트라이글리세라이드 이동 및 제거와 배설을 위한 수송 방법을 제공한다.

[0327] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 혈전증, 혈액 응고, 일차 심혈관 사건, 이차 심혈관 사건, 비 알코올성 지방 간 질환으로의 진행, 비 알코올성 지방 간염, 간경변, 간세포 암종, 간부전, 췌장염, 폐 섬유증 또는 IIB형 고지단백혈증의 발병 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 대상의 췌장염 발병 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0328] 본 발명은 대상의 ApoC-II 결핍증 발병 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0329] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여, 대상의 간에서 섬유증, 지방증, 풍선확장 또는 염증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상의 간에서 풍선확장 또는 염증을 치료 또는 예방하는 것은 대상의 간에서 풍선확장 또는 염증을 감소시키는 것이다. 본

발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 간에서 섬유증, 지방증, 풍선확장 또는 염증의 진행을 감소시키거나 억제하는 것을 더 제공한다.

[0330] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 식후 지방혈증을 감소시키거나 연장된 식후 지방혈증을 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 식후 지방혈증의 정도 및 지속 기간을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 식후 지방혈증의 정도 및 지속 기간을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0331] 본 발명은 저 알파지단백질혈증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0332] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 식후 지방혈증의 크기 또는 지속 기간을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0333] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 간 지방 함량을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 간 지방증을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0334] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈전증 또는 혈액 응고 위험을 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0335] 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 대상의 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 약 200mg/dl 미만 또는 약 150mg/dl 미만으로 감소시키는 데 효과적이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 본 발명의 화합물 투여 후 약 8 내지 약 12주 내에 대상의 혈장 또는 혈장 트라이글리세라이드 농도를 약 200mg/dl 미만 또는 약 150mg/dl 미만으로 감소시키는 데 효과적이다.

[0336] 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 기준 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도가 500mg/dl 이상인 대상에서 대상의 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 적어도 10% 감소시키는 데 효과적이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 기준 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도가 500mg/dl 이상인 대상에서 대상의 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60% 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 범위로 감소시키는 데 효과적이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 기준 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도가 500mg/dl 이상인 대상에서 대상의 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 최대 약 60% 감소시키는 데 효과적이다.

[0337] 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 기준 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도가 200mg/dl 이상인 대상에서 대상의 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 적어도 10% 감소시키는 데 효과적이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 기준 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도가 200mg/dl 이상인 대상에서 대상의 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 임의의 이들 값 사이의 임의의 범위로 감소시키는 데 효과적이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 기준 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도가 200mg/dl 이상인 대상에서 대상의 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 최대 약 35%, 최대 약 36%, 최대 약 37%, 최대 약 38%, 최대 약 39% 또는 최대 약 40% 감소시키는 데 효과적이다.

[0338] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청 LDL 콜레스테롤 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0339] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 ApoB 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 대상의 ApoB 농도를 약 120mg/dl 미만으로 감소시키는 데 효과적이다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 투여 후 약 8 내지 약 12주 내에 대상의 ApoB 농도를 약 120mg/dl 미만으로 감소시키는 데 효과적이다.

[0340] 일부 실시태양에서, 대상은 죽상경화 증후군, 대사 증후군, 제 2 형 당뇨병, 포도당 내성 손상, 비만, 이상지질혈증, B형 간염, C형 간염, 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염 또는 윌슨병, 글리코겐 저장 장애, 갈락토오스혈증과 같은 대사 장애, 염증 상태 또는 대상의 성별, 연령 또는 키에 정상인 것보다 높은 체질량 지수를 갖는다. 이론에 구애받지 않고, 대사 증후군, 제 2 형 당뇨병, 포도당 내성 손상, 비만, 이상지질혈증, B형 간염, C형 간염, HIV 감염 또는 윌슨 병, 글리코겐 저장 장애 또는 갈락토오스혈증과 같은 대사 장애는 지방간(지방증) 발병의 위험 인자인 것으로 생각된다.

[0341] 일부 실시태양에서, 대상은 HIV 감염을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 HIV 감염을 갖고 대상은 항레트로바이러스 억제제와 같은 고 활성 항레트로바이러스 요법(HAART) 작용제와 함께 투여되고 있다. 이론에 구속되지 않고, 본 발명의 화합물은 항레트로바이러스 억제제 치료를 받는 HIV 대상을 치료할 때 항레트로바이러스 억제제를 대사하는 동일한 P450 효소에 의해 훨씬 적은 정도로 이화되는 것으로 생각된다.

[0342] 일부 실시태양에서, 본 발명은 HIV-관련 간 질환 또는 간 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 HIV-관련 NAFLD를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 HIV-관련 지방 이영양증을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 HIV 감염 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 간 질환 또는 간 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 HIV 감염 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 NAFLD를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0343] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 글루코오스 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0344] 포도당 대사 장애의 예는 인슐린 저항성, 포도당 내성 손상, 공복 포도당 손상(혈중 농도), 당뇨병, 지방 이영양증, 가족성 부분 지방 이영양증, 비만, 말초 지방성 영양소증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막증, 신장 질환 및 패혈증을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 비만은 복부 비만이다.

[0345] 일부 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 HIV 감염 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 포도당 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 유효량의 본 발명의 화합물을 HIV 감염 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 지방 이영양증을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0346] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 심혈관 질환 또는 관련 혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0347] 심혈관 장애 및 관련 혈관 장애의 예는 동맥 경화, 동맥 경화, 고혈압, 관상 동맥 질환, 심근 경색, 부정맥, 심방세동, 심장 판막 질환, 심부전, 심근 병증, 근병증, 심낭염, 발기 부전 및 혈전 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0348] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 심혈관 또는 혈관 사건이 발생할 위험을 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0349] 일부 실시태양에서, 심혈관 또는 혈관 사건은 일차 심혈관 사건이다. 다른 실시태양에서, 심혈관 사건은 이차 심혈관 사건이다. 심혈관 사건의 예는 심근 경색, 뇌졸중, 협심증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 우회 이식 수술 및 심혈관 사망을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일차 심혈관 사건은 대상이 경험하는 제 1 심혈관 사건이다. 동일한 대상이 제 2 심혈관 사건을 경험한다면, 제 2 심혈관 사건은 이차 심혈관 사건이다.

[0350] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 증가된 수준의 섬유증에 의해 야기된 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 증가된 수준의 섬유증에 의해 야기된 질환은 폐 질환이다. 일부 실시태양에서, 증가된 수준의 섬유증에 의해 야기된 질환은 심장 질환이다. 일부 실시태양에서, 증가된 수준의 섬유증에 의해 야기된 질환은 피부 질환이다. 증가된 수준의 섬유증에 의해 야기되는 질환의 예는 만성 폐쇄성 폐 질환, 낭성 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 폐기종, 신 섬유증, 자궁 내막 섬유증, 골막 섬유증, 간 섬유증, 심근 섬유증, 급성 폐 손상, 암 치료 후 방사선 유발 폐 손상, 진행성 대량 섬유증, 석탄 노동자의 폐렴(폐)의 복합증, 간경변(간), 심방 섬유증, 심내막 섬유증, 오래된 심근 경색, 동맥 경화(심장), 아교 흉터(뇌), 관절 섬유증(무릎, 어깨, 기타 관절), 크론병(소장), 듀피트렌 구축(손, 손가락), 켈로이드(피부), 종격동 섬유증(종격동 연조직), 골수 섬유증(골수), 파이로니병(남근), 신생 전신 섬유증(피부), 후복막 섬유증(후복막 연조직), 경피증/전신 경화증(피부, 폐) 및 일부 유착성 관절낭염(어깨)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 증가된 수준의 섬유증에 의해 야기되는 질환은 만성 폐쇄

성 폐 질환 또는 특발성 폐 섬유증이다.

[0351] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 염증 증가와 관련된 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 염증 증가와 관련된 질환은 자가면역 질환이다.

[0352] 염증 증가와 관련된 질환의 예는 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 셀리악병, 크론병, 항인지질 증후군, 죽상동맥경화증, 자가 면역 뇌척수염, 자가 면역성 간염, 그레이브스병, 궤양성 대장염, 다발성 경화증, 중증근무력증, 근염, 다발성 근염, 레이노 현상, 류마티스 관절염, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 전신성 루푸스, 1형 당뇨병 및 포도막염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 염증 증가와 관련된 질환은 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 셀리악병 또는 크론병이다.

[0353] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 염증 증가와 관련된 질환으로 인한 사망을 예방하거나 생존을 증가시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 염증 증가와 관련된 질환은 인플루엔자, 패혈증 또는 바이러스성 질환이다.

[0354] 바이러스성 질환의 예는 인플루엔자, 인간 면역 결핍 바이러스 감염, B형 간염 및 C형 간염을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0355] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 염증을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 염증은 환자의 혈장 또는 혈청에서 증가된 농도의 C-반응성 단백질에 의해 나타난다.

[0356] C- 반응성 단백질 관련 장애의 예는 염증, 허혈성 괴사 및 혈전 장애를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0357] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 설파타제-2-관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 설파타제-2-관련 장애의 예는 지방 형성 장애 또는 지질 조절 장애, 혈장 또는 혈청 중성 지방 또는 고지혈증, 고콜레스테롤 혈증, 당뇨병, 지방간 질환, 비만, 죽상 동맥 경화증 및/또는 심혈관 질환을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0358] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 아포지단백질 C-III 관련 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 아포지단백질 C-III 관련 장애의 예는 지방생성 또는 지질 조절 장애, 증가된 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 또는 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 지방간 질환, 비만, 죽상동맥경화증 및/또는 심혈관 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0359] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 알츠하이머병을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0360] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 파킨슨병을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0361] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 췌장염을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0362] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 췌장염 발병 위험을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0363] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 폐 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 폐 질환은 만성 폐쇄성 폐 질환 또는 특발성 폐 섬유증이다.

[0364] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 근골격계 불편을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0365] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청 피브리노겐 농도를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0366] 일부 실시태양에서, 대상의 혈장 또는 혈청 피브리노겐 농도는 300mg/dl 초과이다. 일부 실시태양에서, 대상의 혈장 또는 혈청 피브리노겐 농도는 400mg/dl 초과이다.

[0367] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 섬유증

점수 또는 비 알코올성 지방간 질환 활성 점수를 감소시키는 방법을 제공한다. 비 알코올성 지방간 질환 활동 점수(NAS 또는 NAFLD 점수)는 치료 시험 동안 NAFLD의 변화를 측정하는 복합 점수이다. NAS는 지방증, 소엽 염증 및 간세포 풍선확장에 대한 점수를 포함하는 3가지 구성요소로 구성된 종합 점수이다(표 15). NAS는 지방증, 소엽 염증 및 간세포 벌룬에 대한 점수의 비가중 합이다. 지방증 등급은 지방 방울을 포함하는 간세포의 백분율로 정량화된다. 간 섬유증 단계는 간 소엽의 주변 영역에서 콜라겐의 시리우스 레드 염색 강도의 조직학적 평가에 의해 NAS와 별도로 평가된다.

[0368] 본 발명은 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 NAS의 성분의 진행을 늦추는 방법을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 NAS의 성분의 진행을 늦추는 방법을 제공한다.

[0369] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 지방증, 소엽 염증 또는 간세포 풍선확장의 진행을 늦추는 방법을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 지방증, 소엽 염증 또는 간세포 풍선확장의 진행을 늦추는 방법을 제공한다.

[0370] 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 지방증의 진행을 늦추는 방법을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 소엽 염증의 진행을 늦추는 방법을 제공한다. 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 간세포 벌룬의 진행을 늦추는 방법을 제공한다.

[0371] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 증가된 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백질 B(Apo B), 트라이글리세라이드 또는 비 고밀도 지단백질 콜레스테롤을 감소시키는 방법을 더 제공한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 고밀도 지단백질 콜레스테롤을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 일차 고지혈증을 갖는다. 일부 실시태양에서, 일차 고지혈증은 이형 접합 가족성이다. 일부 실시태양에서, 일차 고지혈증은 동형 접합 가족성이다. 일부 실시태양에서, 일차 고지혈증은 비가족성이다. 일부 실시태양에서, 대상은 혼합 고지혈증을 앓고 있다.

[0372] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 설파타제-2(Sulf-2) mRNA의 간 과다발현과 관련된 상태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 임의의 이론에 구속되지 않으면서, Sulf-2는 C-TRL의 간 처리를 억제하여, 대상에서 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 증가시키는 것으로 여겨진다. Sulf-2의 간 과발현과 관련된 상태 또는 질환은 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 또는 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 지방간 질환, 비만, 죽상동맥경화증 및/또는 심혈관 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0373] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 ApoC-III mRNA의 간 과발현과 관련된 상태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 임의의 이론에 구속되지 않으면서, ApoC-III mRNA의 과발현은 대상에서 증가된 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 유도하는 것으로 여겨진다. ApoC-III의 간 과발현과 관련된 상태 또는 질병은 증가된 혈청 트라이글리세라이드 또는 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 지방간 질환, 비만, 죽상동맥경화증 및/또는 심혈관 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0374] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 ANGPTL3 mRNA의 간 과발현과 관련된 상태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 임의의 이론에 구속되지 않으면서, ANGPTL3 mRNA의 과발현은 대상에서 지단백질 리파아제 활성의 차단 및 증가된 혈장 또는 혈장 트라이글리세라이드 농도를 유도하는 것으로 여겨진다. ANGPTL3의 간 과발현과 관련된 상태 또는 질환은 증가된 혈청 트라이글리세라이드 또는 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 지방간 질환, 비만, 죽상동맥경화증 및/또는 심혈관 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0375] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 ANGPTL4 mRNA의 간 과발현과 관련된 상태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 임의의 이론에 구속되지 않으면서, ANGPTL4 mRNA의 과발현은 대상에서 지단백질 리파아제 활성의 차단 및 증가된 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 유도하는 것으로 여겨진다. ANGPTL4의 간 과발현과 관련된 상태 또는 질환은 증가된 혈청 트라이

글리세라이드 또는 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 지방간 질환, 비만, 죽상동맥경화증 및/또는 심혈관 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0376] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 ANGPTL8 mRNA의 간 과발현과 관련된 상태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 임의의 이론에 구속되지 않으면서, ANGPTL8 mRNA의 과발현은 대상에서 지단백질 리파아제 활성의 차단 및 증가된 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 유도하는 것으로 여겨진다. ANGPTL8의 간 과발현과 관련된 상태 또는 질환은 증가된 혈청 트라이글리세라이드 또는 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 지방간 질환, 비만, 죽상동맥경화증 및/또는 심혈관 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0377] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청 LDL-C 농도를 낮추는 방법을 제공한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 증가된 총 콜레스테롤 또는 증가된 LDL-C를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 동형 접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 HoFH를 갖는 것으로 공지되어 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 이형 접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH)을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 HeFH를 갖는 것으로 공지되어 있다. 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 추가의 약학적 활성제를 대상에게 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 대상에게 2개 이상의 추가의 약학적 활성제를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 안정한 투여량의 스타틴을 복용하고 있다.

[0378] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 LDL-C 농도를 낮추는 방법을 제공하며, 여기서 대상은 안정한 투여량의 스타틴을 복용하고 있다.

[0379] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 스타틴, 지질 저하제, PCSK9 억제제, 비타민 E, ANGPTL3 억제제, ANGPTL4 억제제, ANGPTL8 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, ACC 억제제, ApoC-III 억제제, ACL 억제제, 어유, 피브레이트, 갑상선 호르몬 베타 수용체 작용제, 파네소이드 X 수용체(FXR), CCR2/CCR5(C-C 케모카인 수용체 유형 2(CCR2) 및 5(CCR5)) 억제제 또는 길항제, 카스파제 프로테아제 억제제, ASK-1(세포자멸사 신호 조절 키나아제 1) 억제제, 갈렉틴-3 단백질, NOX(니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드 포스페이트 옥시다제) 억제제, 회장 담즙산 수송체, PPAR(퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체) 효현제, PPAR 이중 효현제, pan-PPAR 효현제, 나트륨-글루코오스 공-수송체 1 또는 2(SGLT1 또는 SGLT2) 억제제, 다이펩티딜 펩티다제 4(DPP4) 억제제, 지방산 신타아제(FAS) 억제제, 톨-유사 수용체 길항제, 갑상선 호르몬 수용체-베타(THR-β) 효현제, 간-지향적, 선택적 THR-β 효현제, ACO1 조절제, 1-미엘로퍼옥시다제 억제제, 1-케토헥소키나아제(1-KHK) 억제제, 산화 스트레스 억제제, 섬유아세포 성장 인자 21(FGF21) 또는 19(FGF19) 억제제, 변형 성장 인자 베타-1(TGF-β1) 효현제, 간장 신생 지질 생성(DNL) 억제제, 에노일 CoA 히드라타제 억제제, 콜레스테롤 7-알파 하이드록실라제(Cyp7A1) 효현제, 콜라겐 유형 3 억제제 또는 CETP 억제제이다. 추가의 치료제는 지질 저하 치료제 또는 약제일 수 있다. 지질 저하 치료제 또는 약제는 에제티미브일 수 있다.

[0380] 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 스타틴 및 에제티미브를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0381] 일부 실시태양에서, 대상은 위 우회 수술을 받고 있다.

[0382] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 이형 접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 동맥 경화성 심혈관 질환(ASCVD)을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 추가의 실시태양에서, 죽상 경화성 심혈관 질환은 임상 죽상 경화성 심혈관 질환이다. 일부 실시태양에서, 대상은 성인이다. 일부 실시태양에서, 대상은 스타틴 요법 중에 있다. 일부 실시태양에서, 스타틴 요법은 최대 허용 스타틴 요법이다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 스타틴을 대상에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 대상은 비정상적으로 높은 혈장 또는 혈청 LDL-C를 갖는다. 일부 실시태양에서, 최대 허용 스타틴 요법은 대상의 혈장 또는 혈청 LDL-C를 낮추기에 충분하지 않다. 일부 실시태양에서, 최대 허용 스타틴 요법은 대상의 혈장 또는 혈청 LDL-C를 대상의 목표 혈장 또는 혈청 LDL-C 농도로 낮추기에는 불충분하다.

[0383] 대상의 목표 혈장 또는 혈청 LDL-C 농도는 대상의 위험 인자 또는 인자들, 기존 상태 및/또는 건강 상태에 따라 변한다. 예를 들어, CHD(관상 심장 질환) 및 다른 임상 형태의 죽상 경화증 질환을 갖는 인간 대상을 포함하여 모든 인간 대상에 대한 LDL-C 목표 농도는 100mg/dL 미만이어야 한다. 또한, CHD 및 다른 임상 형태의 죽상 경

화증 질환을 갖는 모든 인간 대상에 대한 합리적 또는 바람직한 LDL-C 목표 농도는 70mg/dL 미만일 수 있다(Smith et al. *Circulation*. 2006; 113: 2363-2372).

[0384] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 HoFH를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 하나 이상의 다른 저밀도 지단백질(LDL) 저하 요법 중에 있다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 LDL 저하 요법을 대상에게 투여하는 단계를 더 포함한다. LDL-저하 요법의 비 제한적 예는 스타틴, 에제티미브 및 LDL 아페레시스를 포함한다. 일부 실시태양에서, 대상은 비정상적으로 높은 LDL-C를 갖는다. 일부 실시태양에서, 다른 LDL 저하 요법은 대상의 LDL-C를 낮추기에 충분하지 않다. 일부 실시태양에서, 다른 LDL 저하 요법은 대상의 LDL-C를 대상체의 목표 농도로 낮추기에 충분하지 않다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 본 발명에 개시된 바와 같은 하나 이상의 추가의 약학적 활성제를 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0385] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 심혈관 사건의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 관상 동맥 심장 질환(CHD)을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 급성 관상 동맥 증후군(ACS)의 이력을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 이전에 스타틴으로 치료받았다. 다른 실시태양에서, 대상은 이전에 스타틴으로 치료되지 않았다.

[0386] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 일차 고콜레스테롤혈증을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일차 고콜레스테롤혈증은 HeFH 또는 비가족성 고콜레스테롤혈증일 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 혼합 고지혈증을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상 또는 대상의 증상은 스타틴 요법만으로는 효과적으로 치료되지 않는다. 본 발명에 사용된 "스타틴 요법만으로는 효과적으로 치료되지 않는다"는 대상의 혈장 또는 혈청 LDL-C가 소정의 치료로 대상의 목표 농도로 낮아지지 않음을 의미한다. 일부 실시태양에서, 대상은 본 발명의 화합물의 투여 전에 스타틴 및/또는 에제티미브를 투여받았다. 일부 실시태양에서, 대상은 본 발명의 화합물의 투여 전에 미리 스타틴 및/또는 에제티미브로 처리되었다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 스타틴 및 에제티미브 중 하나 또는 둘 다를 대상에게 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0387] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 HoFH를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 보조 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 보조 치료제는 스타틴, 에제티미브 및 LDL 아페레시스 중 하나 이상일 수 있다. 일부 실시태양에서, 보조 치료제는 LDL 저하 요법이다. 일부 실시태양에서, 보조 치료제는 스타틴, 에제티미브, LDL 아페레시스, PCSK9 억제제 및 담즙산 격리제 중 하나 이상일 수 있다. 일부 실시태양에서, 보조 치료제는 스타틴, 에제티미브, LDL 아페레시스, PCSK9 억제제, 담즙산 격리제, 로미타피드(Juxtapid®) 및 미포메르센(Kynamro®) 중 하나 이상일 수 있다. 일부 실시태양에서, 보조 치료는 본 발명에 개시된 바와 같은 하나 이상의 추가의 약학적 활성제일 수 있다.

[0388] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 심근 경색증, 뇌졸중, 혈관 재생 절차 또는 협심증의 위험을 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 관상 동맥 심장 질환(CHD)을 갖지 않는다. 일부 실시태양에서, 대상은 CHD에 대한 하나 이상의 위험 인자를 갖는다. CHD에 대한 위험 인자의 예는 고 혈장 또는 혈청 콜레스테롤, 고 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드, 고혈압, 당뇨병, 전당뇨병, 과체중 또는 비만, 흡연, 신체 활동 부족, 건강에 해로운 음식, 스트레스를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 초기 CHD의 연령, 성별 및 가족력은 CHD의 위험 요소일 수 있다.

[0389] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 심근 경색 또는 뇌졸중 위험을 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 제 2 형 당뇨병을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 제 2 형 당뇨병을 가지며 CHD를 갖지 않는다. 일부 실시태양에서, 대상은 CHD에 대한 하나 이상의 위험 인자를 갖는다.

[0390] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 비치명적 심근 경색 위험, 치명적 뇌졸중 또는 비치명적 뇌졸중의 위험, 혈관 재생 절차의 필요성, 울혈성 심부전(CHF)의 위험 또는 협심증의 위험을 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 CHD를 갖는다.

[0391] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 증가된 총 콜레스테롤, LDL-C, Apo B 또는 트라이글리세라이드 농도를 감소시키는 방법을 더 제공

한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 고밀도 지단백질 콜레스테롤을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 성인이다. 일부 실시태양에서, 대상은 일차 고지혈증을 갖는다. 일차 고지혈증은 이형 접합 가족성 또는 비 가족성일 수 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 혼합 이상지질혈증을 갖는다.

[0392] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 증가된 트라이글리세라이드 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 고트라이글리세라이드혈증을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 일차 이상베타지단백혈증을 가진다. 또 다른 일부 실시태양에서, 대상은 저알파지단백질혈증을 갖는다.

[0393] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 총 콜레스테롤 또는 LDL-C 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상체는 HoFH를 갖는다.

[0394] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 증가된 총 콜레스테롤, LDL-C 또는 Apo B 농도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 10-17세의 인간 남성 또는 인간 여성(예를 들어, 월경 후 여성)이다. 일부 실시태양에서, 대상은 HeFH를 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상의 식이요법은 대상의 증가된 총 콜레스테롤, LDL-C 또는 Apo B를 감소시키기에 충분하지 않다. 일부 실시태양에서, 대상의 라이프 스타일 또는 식이요법 및 라이프 스타일은 대상의 증가된 총 콜레스테롤, LDL-C 또는 Apo B을 감소시키기에 불충분하다.

[0395] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 사망률, CHD 사망, 치명적이지 않은 심근 경색증, 뇌졸중 또는 혈관 재생 절차의 필요성을 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 관상 동맥 사건의 위험이 높다.

[0396] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 증가된 총 콜레스테롤, LDL-C, Apo B 또는 트라이글리세라이드 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 고밀도 지단백질 콜레스테롤을 증가시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 일차 고지혈증을 갖는다. 일부 실시태양에서, 일차 고지혈증은 HeFH이다. 일부 실시태양에서, 일차 고지혈증은 비가족성 고지혈증이다. 일부 실시태양에서, 대상은 혼합 이상지질혈증을 갖는다.

[0397] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 증가된 트라이글리세라이드 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 고트라이글리세라이드혈증을 갖는다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 트라이글리세라이드 또는 초 저밀도 지단백질 콜레스테롤(VLDL-C)을 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 일차 이상베타지단백혈증을 가진다.

[0398] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 증가된 총 콜레스테롤 또는 LDL-C 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 성인이다. 일부 실시태양에서, 대상은 HoFH를 갖는다.

[0399] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 고트라이글리세라이드혈증을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 대상의 식이요법을 조절하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 방법은 대상에게 저지방 식이요법을 시키는 단계를 더 포함한다.

[0400] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 일차 이상베타지단백혈증을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 일차 이상베타지단백혈증은 III형 과지단백질혈증이다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 대상의 식이요법을 조절하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 방법은 대상에게 저지방 식이요법을 시키는 단계를 더 포함한다.

[0401] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 총 콜레스테롤, LDL-C 또는 Apo B 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 HoFH를 갖는다.

[0402] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또

는 혈청에서 증가된 LDL-C, 총 콜레스테롤, Apo B 또는 트라이글리세라이드 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 고밀도 지단백질 콜레스테롤 농도를 증가시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 성인이다. 일부 실시태양에서, 대상은 일차 고콜레스테롤혈증을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 혼합 이상지질혈증을 갖는다.

[0403] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 중증 고트라이글리세라이드혈증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 성인이다.

[0404] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 심근 경색증 또는 뇌졸중의 발생률 또는 발생률을 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 급성 관상 동맥 증후군(ACS)을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 비-ST-분절 상승 ACS(불안정 협심증(UA)/비-ST-상승 심근 경색(NSTEMI))을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 ST-상승 심근 경색(STEMI)을 갖는다. 심전도에서, ST 분절은 QRS 컴플렉스와 T파를 연결한다. 일부 실시태양에서, 대상은 이전의 심근 경색, 이전 뇌졸중 또는 확립된 말초 동맥 질환을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 최근의 심근 경색증 또는 최근의 뇌졸중을 갖는다. 일부 실시태양에서, 최근의 심근 경색 또는 최근의 뇌졸중은 1년 이내에 사건을 일어켰다. 일부 실시태양에서, 최근의 심근 경색증 또는 최근의 뇌졸중은 3개월 이내에 사건을 일으켰다.

[0405] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 총 콜레스테롤, LDL-C 또는 Apo B 농도를 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 일차 고콜레스테롤혈증을 갖는다. 일차 고콜레스테롤 혈증은 이종 접합 가족성 또는 비 가족성일 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 HMG-CoA 환원 효소 억제제를 대상에게 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0406] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 총 콜레스테롤 또는 LDL-C 농도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 HoFH를 갖는다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 추가의 지질 저하 치료제를 대상에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 추가의 지질 저하 치료제는 스타틴(예를 들어, 아토르바스타틴 또는 심바스타틴) 또는 LDL 아페레시스일 수 있다.

[0407] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상의 혈장 또는 혈청에서 증가된 시토스테롤 또는 캄페스테롤 농도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 동형 접합 가족성 시토스테롤혈증을 갖는다.

[0408] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 IV형 또는 V형 고지혈증을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 췌장염의 위험이 있다. 일부 실시태양에서, 대상의 식이요법 변화는 대상의 혈장 또는 혈청 트라이글리세라이드 농도를 적절하게 낮추지 못한다. 일부 실시태양에서, 정상 혈청 트라이글리세라이드 농도는 혈청 트라이글리세라이드의 ATP III 분류(National Institute of Health Publication No. 01-3305; May 2001; Cholesterol Guidelines)에 따라 150mg/dL 미만이다. 일부 실시태양에서, 대상은 비정상적으로 높은 혈청 트라이글리세라이드 농도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 2000mg/dL 초과의 혈청 트라이글리세라이드 농도를 가지며 임의로 VLDL-콜레스테롤의 상승 또는 공복 킬로미크론혈증을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 1000 내지 2000mg/dL의 트라이글리세라이드를 가지며 임의로 췌장염 또는 췌장염의 전형적인 재발성 복통의 이력을 갖는다.

[0409] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 관상 동맥 심장 질환 발병 위험을 감소시키는 방법을 더 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 IIb형 고지혈증을 갖는다. 일부 실시태양에서, 대상은 기존 관상 동맥 심장 질환의 이력 또는 증상을 갖지 않는다. 일부 실시태양에서, 대상은 체중 감소, 식이 요법, 운동을 가졌거나 대상의 고지혈증 치료에 효과가 없는 다른 약리학적 제제(예를 들어, 담즙산 격리제 또는 니코틴산)를 투여 받았다. 일부 실시태양에서, 대상은 대상의 혈장 또는 혈청에, 비정상적으로 낮은 HDL- 콜레스테롤 농도, 비정상적으로 높은 LDL-콜레스테롤 농도 및 비정상적으로 높은 트라이글리세라이드 농도 중 하나 이상을 갖는다.

[0410] 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 추가의 약학적 활성제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 둘 이상의 추가의 약학적 활성제를 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0411] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 스타틴이다. 일부 실시태양에서, 스타틴은 아토르바스타틴, 심바스

타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 플루바 스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 메바스타틴, 달바스타틴, 다이하이드로콤팩틴 또는 세리바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시태양에서, 스타틴은 아토르바스타틴 칼슘이다.

[0412] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 스타틴이다. 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 HMG-CoA(3-하이드록시-3-메틸-글루타릴-코엔자임 A) 환원효소 억제제이다.

[0413] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 지질 변형제, 지질 저하제, 항 섬유화제 또는 항염증제이다. 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 콜레스테롤 저하제이다. 다른 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 콜레스테롤 흡수 억제제이다. 다른 실시태양에서, 콜레스테롤 흡수 억제제는 에제티미브이다.

[0414] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 PCSK9(프로 단백질 전환효소 서브틸리신/케신 유형 9) 억제제, 비타민 E, ANGPTL3 억제제, ANGPTL4 억제제, ANGPTL8 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, ACC(아세틸-CoA 카복실라제) 억제제, ApoC-III(아포지단백질 C-III) 억제제, ApoB(아포지단백질 B) 합성 억제제, ACL(아데노신 트라이포스페이트 시트레이트 라이아제) 억제제, 마이크로솜 전이 단백질 억제제, 페노피브릭산, 어유, 피브레이트, 갑상선 호르몬 베타 수용체 효현제, 파네소이드 X 수용체(FXR), CCR2/CCR5(C-C 케모카인 수용체 유형 2(CCR2) 및 5(CCR5)) 억제제 또는 길항제, 카스파제 프로테아제 억제제, ASK-1(세포자멸사 신호 조절 키나아제 1) 억제제, 갈렉틴-3 단백질, NOX(니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드 포스페이트 옥시다제) 억제제, 회장 담즙산 수송체, PPAR(퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체) 효현제, PPAR 이중 효현제, pan-PPAR 효현제, 나트륨-글루코오스 공동-수송체 1 또는 2(SGLT1 또는 SGLT2) 억제제, 다이펩티딜 펩티다제 4(DPP4) 억제제, 지방산 신타아제(FAS) 억제제, 톨-유사 수용체 길항제, 갑상선 호르몬 수용체-베타(THR-β) 효현제, 간 지향적, 선택적 THR-β 효현제, ACO1 조절제, 1-미엘로퍼옥시다제 억제제, 1-케토헥소키나아제(1-KHK) 억제제, 산화 스트레스 억제제, 섬유아세포 성장 인자 21(FGF21) 또는 19(FGF19) 억제제, 형질전환 성장 인자 베타-1(TGF-β1) 효현제, 간장 신생 지질형성(DNL) 억제제, 에노일 CoA 하이드라타제 억제제, 콜레스테롤 7-알파 하이드록실라제(Cyp7A1) 효현제, 콜라겐 유형 3 억제제, 또는 CETP(콜레스테릴에스터 전이 단백질) 억제제이다. 다른 실시태양에서, 추가의 지질 저하제는 PCSK9 억제제이다. 일부 실시태양에서, 추가의 지질 강하제는 벰페도산, 니코틴산, 젬피브로질, 니아신, 담즙산 수지, 섬유산 유도체 또는 콜레스테롤 흡수 억제제이다. 일부 실시태양에서, 추가의 지질 저하제는 벰페도산, 니코틴산 또는 젬피브로질이다. 일부 실시태양에서, 지질-감소제는 젬피브로질이다. 일부 실시태양에서, 하나 이상의 약학적 활성제는 벰페도산이다.

[0415] 어유의 예는 연어 유, 정어리 유, 대구 간유, 참치 유, 청어 유, 멘하덴 유, 고등어 유, 정제된 어유 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 어유는 오메가-3 지방산: 에이코사펜타엔산 및 도코사헥사엔산을 포함한다. 일부 실시태양에서, 어유는 처방 어유이다. 일부 실시태양에서, 에이코사펜타엔산은 에틸 에스터와 같으나 이에 제한되지 않는 농축되거나 에스터화된다. 일부 실시태양에서, 에이코사펜타엔산은 농축되고 에스터화된다.

[0416] 일부 실시태양에서, CETP 억제제는 달세트라피브(CAS 211513-37-0), 토르세트라피브(CAS 262352-17-0), 아나세트라피브(CAS 875446-37-0), 에바세트라피브(CAS 1186486-62-3), BAY 60-5521(CAS 893409-49-9), 오비세트라피브(866399-87-3), ATH-03(Affris), DRL-17822(Dr. Reddy's), DLBS-1449(Dexa Medica), *S*-[2- [1-(2-에틸부틸)사이클로헥실카본일아미노]페닐]-2-메틸티오프로피오네이트, 1-(2- 에틸-부틸)-사이클로헥실카복실산(2-메르캅토-페닐)-아마이드 또는 비스[2-[1-(2에틸부틸)사이클로헥실카본일아미노]페닐]다이설파이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0417] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 CETP에 대한 항체이다. 일부 실시태양에서, CETP에 대한 항체는 단클론 항체이다. 다른 실시태양에서, CETP에 대한 항체는 CETP에 대한 단클론 항체(Mab, TP1)이다.

[0418] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 CETP에 대한 항체이다. 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 CETP에 대한 항체를 유도하고 백신이다. 일부 실시태양에서, 백신은 TT/CETP(Rittershaus, C. W. *et al.*, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000;20:2106-2112)이다. 다른 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 CETP에 대한 항체를 유도하고 CETi-1(Celldex Therapeutics)이다.

[0419] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 대상을 CETP 또는 CETP 단백질 단편으로 면역시킨다.

[0420] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 SiRNA를 CETP mRNA로 억제함으로써 CETP를 감소시킨다.

[0421] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 DNAi를 CETP 유전자에 투여함으로써 CETP 전사를 표적으로 한다.

다른 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 Smarticle™과 같은 적절한 전달 비히클에 DNAi를 투여함으로써 CETP 전사를 표적으로 한다.

[0422] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 항응고제 또는 지질 조절제이다. 일부 실시태양에서, 항응고제는 아스피린, 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반 클로피도그렐, clopNPT(3-나이트로피리딘-2-티올과 클로피도그렐의 컨쥬게이트), 프라수그렐, 티카그렐로, 캔그레로르, 혈소판 $P2Y_{12}$ 수용체 억제제, 티에노피리딘, 와파린(쿠마딘) 아세노쿠마롤, 펜프로코우몬, 아트로멘틴, 페닌디온, 에독사반, 베트릭사반, 레탁사반, 에리바사반, 히루딘, 레피루딘, 비발리루딘, 아르가트로반, 다비가트란, 지메라가트란, 바트록소빈, 헤멘틴, 헤파린 또는 비타민 E이다.

[0423] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 심투주맙(CAS 1318075-13-6), 셀론세르티브(CAS 1448428-04-3), GS-9674(Gilead Sciences), GS-0976(Gilead Sciences), 오베티콜산(CAS 459789-99-2; Intercept), 또는 세니리비로크(CAS 497223-25-3; Allergan-Takeda), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 엘라피브라노(Genfit), 셀라델파(Cymabay), 또는 EDP-305(Enanta Pharmaceuticals)이다.

[0424] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 항염증제, 항고혈압제, 항당뇨병제, 항비만제, 항 섬유증제 또는 항응고제이다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 추가의 약학적 활성제는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염은 염기성인, 예를 들어, 약학적 활성제가 염기성 질소를 포함하는 산 첨가염일 수 있고 양이온성 염일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적 활성제가 산성인 염기 첨가염일 수 있다.

[0425] 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 간독성 또는 근골격계 장애를 유도하지 않는다.

[0426] 일부 실시 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조성물이 투여되는 대상은 스타틴 요법 중이다. 일부 실시태양에서, 스타틴은 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 메바스타틴, 달바스타틴, 다이하이드로콤팩틴 또는 세리바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시태양에서, 스타틴은 아토르바스타틴 칼슘이다.

[0427] 일부 실시태양에서, 본 발명의 치료 또는 예방 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 치료 또는 예방 방법 중 임의의 하나는 유효량의 본 발명의 화합물 대신에 유효량의 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 개시된 치료 또는 예방 방법 중 임의의 하나는 본 발명의 유효량의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0428] 본 발명의 조성물

[0429] 본 발명의 조성물은 (i) 유효량의 본 발명의 화합물 및 (ii) 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클을 포함한다.

[0430] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은, 본 발명에 개시된 바과 같은 유효량의 추가의 약학적 활성제를 더 포함한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 본 발명에 개시된 바와 같은 유효량의 2종 이상의 추가의 약학적 활성제를 더 포함한다.

[0431] 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클은 결합제, 충전제, 희석제, 붕해제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 염료-이동 억제제, 감미제 또는 향료를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0432] 결합제 또는 과립화제는 압축 후 정제가 손상되지 않도록 정제에 응집력을 부여한다. 적합한 결합제 또는 과립화제는 전분, 예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분 및 선젤라틴화 전분(예를 들어, STARCH 1500); 젤라틴; 수크로오스, 글루코오스, 덱스트로스, 당밀 및 락토오스와 같은 당; 아카시아, 알긴산, 알지네이트, 아일랜드 선류의 추출물, 판워 검, 가티 검, 이삽골 껍질의 점액, 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리바이닐피롤리돈(PVP), 비검, 낙엽송 아라비노갈락탄, 분말형 트라가칸트 및 구아검과 같은 천연 및 합성 검; 에틸 셀룰오로스, 셀룰로오스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC)와 같은 셀룰로오스; AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA)와 같은 미정질 셀룰로오스; 및 이의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0433] 적합한 충전제는 탈크, 탄산 칼슘, 미정질 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 덱 스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 선젤라틴화 전분 및 이의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 결합제는 하이드록시프로필셀룰로오스이다.

[0434] 결합제 또는 충전제는 본 발명에 제공된 본 발명의 조성물의 약 2중량% 내지 약 49중량% 또는 이들 값 내의 임의의 범위로 존재할 수 있다. 일부 실시태양에서, 결합제 또는 충전제는 본 발명의 조성물에 약 5중량% 내지 약 15중량%로 존재한다. 일부 실시태양에서, 결합제 또는 충전제는 본 발명의 조성물에 약 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 또는 15중량% 또는 이들 값 중 임의의 범위로 존재한다.

[0435] 적합한 희석제는 인산 이칼슘, 황산 칼슘, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스, 이노시톨, 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분 및 분말형 당을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 만니톨, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스 및 이노시톨과 같은 특정 희석제는 충분한 양으로 존재할 때 씹는 것으로 인해 입안에서 붕해되는 일부 압축된 정제에 특성을 부여할 수 있다. 이러한 압축된 정제는 씹을 수있는 정제로 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 희석제는 락토오스 일수화물이다. 다른 실시태양에서, 희석제는 락토스일 수화물 Fast-Flo 316 NF이다.

[0436] 본 발명의 조성물은 조성물의 약 5중량% 내지 약 49중량%의 희석제 또는 이들 값 중 임의의 범위의 희석제를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 희석제는 본 발명의 조성물에 약 15중량% 내지 약 30중량%로 존재한다. 일부 실시태양에서, 희석제는 본 발명의 조성물에 약 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% 또는 30중량% 또는 이들 값 중 임의의 범위로 존재한다.

[0437] 적합한 붕해제는 한천; 벤토나이트; 메틸셀룰로오스 및 카복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스; 목재 제품; 천연 스펀지; 양이온 교환 수지; 알긴산; 구아검 및 비검 HV와 같은 검; 감귤류 펄프; 크로스카멜로오스와 같은 가교 셀룰로오스; 크로스포비돈과 같은 가교 폴리머; 가교 전분; 탄산 칼슘; 전분 글리콜산 나트륨과 같은 미정질 셀룰로오스; 폴라크릴린 칼륨; 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분 및 선젤라틴화 전분과 같은 전분; 점토; 얼라인스(aligns); 및 이의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물에서 붕해제의 양은 제제의 유형에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시태양에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이다. 일부 실시태양에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨 NF(Ac-Di-Sol)이다.

[0438] 본 발명의 조성물은 약 0.5 중량% 내지 약 15중량% 또는 약 1 중량% 내지 약 10중량%의 붕해제를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 조성물의 약 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 또는 15중량% 또는 이들 값 중 임의의 범위 내의 양으로 붕해제를 포함한다.

[0439] 적합한 윤활제는 스테아르산 칼슘; 스테아르산 마그네슘; 미네랄 오일; 경질 미네랄 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 베헨산 글리세롤 및 폴리에틸린 글리콜(PEG)과 같은 글리세롤; 스테아르산; 황산 라우릴 나트륨; 활석; 땅콩 기름, 면실유, 해바라기 기름, 참기름, 올리브 기름, 옥수수 기름 및 콩기름을 포함하는 수소화 식물성 기름; 스테아르산 아연; 올레산 에틸; 라우르산 에틸; 한천; 전분; 석송화석; AEROSIL® 200(W.R. Grace Co., Baltimore, MD) 및 CAB-O-SIL®(Cabot Co., Boston, MA)과 같은 실리카 또는 실리카겔; 및 이의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 윤활제는 스테아르산 마그네슘이다.

[0440] 본 발명의 조성물은 약 0.1중량% 내지 약 5중량%의 윤활제를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 조성물의 약 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 0.8%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 또는 3.0중량% 또는 이들 값 중 임의의 범위 내의 양으로 윤활제를 포함한다.

[0441] 적합한 활택제는 콜로이드성 이산화 규소, CAB-O-SIL®(Cabot Co., Boston, MA) 및 석면을 함유하지 않은 활석을 포함한다.

[0442] 착색제는 승인되고, 인증된 수용성 FD & C 염료 및 알루미나 수화물 상에 현탁된 수 불용성 FD & C 염료 및 칼라 레이크 및 이의 혼합물 중 임의의 것을 포함한다.

[0443] 향미제는 과일과 같은 식물에서 추출한 천연 향료 및 페퍼민트 및 메틸 살리 실레이트와 같은 즐거운 맛 감각을 생성하는 화합물의 합성 배합물을 포함한다.

[0444] 감미제는 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 시럽, 글리세린, 수크랄로스 및 인공 감미료, 예컨대 사카린 및 아스파탐을 포함한다.

[0445] 적합한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트라가캔트, 벤토나이트, 및 폴리옥시 에틸렌 소르비탄 모노올레에이트

(TWEEN® 20), 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노올레에이트 80(TWEEN® 80) 및 트리에탄올아민 올레에이트와 같은 계면 활성제를 포함한다. 현탁 및 분산제는 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 펙틴, 트라가캔트, 비검, 아카시아, 카보메틸셀룰로오스 나트륨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리바이닐피롤리돈을 포함한다. 방부제에는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조산 나트륨 및 알코올을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터를 포함한다.

[0446] 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다.

[0447] 에멀젼에 사용되는 비 수성 액체의 예는 광유 및 면실유를 포함한다. 유기산은 시트르산과 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 중탄산 나트륨과 탄산나트륨을 포함한다.

[0448] 여러 담체 및 부형제가 동일한 제제 내에서도 여러 기능을 수행할 수 있음을 이해해야 한다.

[0449] 본 발명의 화합물 및 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 항원보강제 및 비히클을 함유하는 제제로 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소 또는 직장을 포함하는 다양한 수단으로 투여하기 위해 제제화될 수 있다. 본 발명에 사용된 용어 "비경구"는 다양한 주입 기술을 이용하는 피하, 정맥내, 근육내 및 동맥내 주사를 포함한다. 본 발명에 사용된 동맥 내 및 정맥내 주사는 카테터를 통한 투여를 포함한다.

[0450] 본 발명의 화합물 및 본 발명의 조성물은 원하는 투여 경로에 적합한 일상적인 절차에 따라 제제화될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정 화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 화합물 및 본 발명의 조성물은 이식 또는 주사에 적합한 제제로 제제화될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염 및 본 발명의 조성물은 적합한 폴리머성 또는 소수성 재료(예를 들어, 허용 가능한 오일 중의 에멀젼) 또는 이온 교환 수지, 또는 난용성 유도체(예를 들어, 난용성 염)으로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 본 발명의 조성물은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열 물질이 없는 물로 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다. 이들 각각의 투여 방법에 적합한 제제는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA에서 찾을 수 있다.

[0451] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 경구 투여에 적합하다. 이들 조성물은 경구 투여에 적합한 고체, 반고체, 겔매트릭스 또는 액체 제형을 포함할 수 있다. 본 발명에 사용된 바와 같이, 경구 투여는 협측, 설측 및 설하 투여를 포함한다. 적합한 경구 제형은 정제, 캡슐, 환제, 트로키제, 마름모꼴, 토필, 카세트, 펠렛, 약용 츄잉껌, 과립제, 벌크 분말, 발포성 또는 비 발포성 분말 또는 과립제, 용액, 유제, 현탁액, 용액, 웨이퍼, 스프링클, 엘릭서, 시럽 또는 이의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 정제의 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 캡슐의 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 캡슐에 함유된다.

[0452] 일부 실시태양에서, 캡슐은 즉시 방출 캡슐이다. 캡슐의 비 제한적인 예는 coni-snap® 경질 젤라틴 캡슐이다.

[0453] 본 발명의 조성물은 압축 정제, 정제 분쇄물, 씹을 수 있는 마름모꼴, 신속하게 용해되는 정제, 다중 압축 정제 또는 장용 코팅 정제, 당-코팅된 또는 필름-코팅된 정제의 형태일 수 있다. 장용성 코팅된 정제는 위산의 작용에 저항하지만 장에서 용해되거나 분해되어 위의 산성 환경으로부터 활성 성분을 보호하는 물질로 코팅된 압축된 정제이다. 장용성 코팅은 지방산, 지방, 페닐살리실레이트, 왁스, 쉘락, 암모니아 처리 쉘락 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 당 코팅된 정제는 불쾌한 맛이나 냄새를 은폐하고 산화로부터 정제를 보호하는 데 유용할 수 있는 당 코팅제로 둘러싸인 압축된 정제이다. 필름 코팅제는 수용성 재료의 얇은 층 또는 필름으로 덮인 압축된 정제이다. 필름 코팅제는 하이드록시에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함되나 이에 제한되지 않는다. 필름 코팅제는 설탕 코팅제와 동일한 일반 특성을 부여한다. 다중 압축된 정제는 층화된 정제 및 압축 코팅 또는 건식 코팅 정제를 포함하는 하나 이상의 압축 사이클에 의해 제조된 압축된 정제이다.

[0454] 일부 실시태양에서, 코팅은 필름 코팅이다. 일부 실시태양에서, 필름 코팅은 오파드리 화이트 및 시메티콘 에멀젼 30% USP를 포함한다.

[0455] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 정제에 함유된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 압축 정제에 함유된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 필름-코팅된 압축 정제에 함유된다. 일부 실시태양에서, 본

발명의 조성물은 필름-코팅된 압축 정제 형태이다.

[0456] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 비히클 또는 부형제와 함께 본 발명의 화합물의 유동층 과립화에 의해 제조된다. 일부 실시태양에서, 유동층 과립화 공정에 의해 제조된 본 발명의 조성물은 우수한 유동성, 우수한 압축성, 빠른 용해, 우수한 안정성 및/또는 최소 크래킹 내지 없는 정제 제제를 제공할 수 있다. 일부 실시태양에서, 유동층 과립화 공정은 본 발명의 화합물의 70% 초과 또는 75% 초과와 같은 높은 약물 적재량을 갖는 제제의 제조를 허용한다.

[0457] 본 발명의 조성물은 연질 또는 경질 캡슐일 수 있으며, 이는 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 전분 또는 알긴산 칼슘으로 제조될 수 있다. 건식 충전 캡슐(DFC)로도 알려진 경질 젤라틴 캡슐은 하나가 다른 섹션 위로 미끄러져서 활성 성분을 완전히 둘러싸는 2개의 섹션으로 구성된다. 연질 탄성 캡슐(SEC)은 글리세린, 소르비톨 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화되는 젤라틴 껍질과 같은 부드럽고 구형인 껍질이다. 연질 젤라틴 껍질은 미생물의 성장을 막기 위해 방부제를 함유할 수 있다. 적합한 방부제는 메틸- 및 프로필-파라벤 및 소르브산을 포함하여 본 발명에 기재된 것들이다. 본 발명에 제공된 액체, 반고체 및 고형 제형은 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 적합한 액체 및 반고체 제형은 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일 또는 트라이글리세라이드 속 용액 및 현탁액을 포함한다. 이러한 용액을 함유하는 캡슐은 미국 특허 제4,328,245호; 제4,409,239호; 및 제4,410,545호에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 캡슐은 또한 활성 성분의 용해를 변형시키거나 유지하기 위해 당업자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.

[0458] 본 발명의 조성물은 에멀젼, 용액, 현탁액, 엘릭서 및 시럽을 포함하는 액체 및 반고체 제형으로 제공될 수 있다. 에멀션은 2상 시스템으로, 하나의 액체가 수중유 또는 유중수일 수 있는 다른 액체를 통해 작은 구체 형태로 분산된다. 에멀젼은 약학적으로 허용 가능한 비 수성 액체 또는 용매, 유화제 및 방부제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약학적으로 허용 가능한 현탁제 및 방부제를 포함할 수 있다. 수성 알코올 용액은 약학적으로 허용 가능한 아세탈, 예를 들어, 저급 알킬 알데하이드의 다이(저급 알킬)아세탈 (용어 "저급"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미함), 예를 들어, 아세트알데하이드 다이에틸 아세탈; 및 프로필렌 글리콜 및 에탄올과 같은 하나 이상의 하이드록실기를 갖는 수 혼화성 용매를 포함한다. 엘릭서는 맑고, 달고, 수 알콜성 용액이다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크오로스의 농축 수용액이며, 또한 방부제를 함유할 수 있다. 액체 제형의 경우, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 속의 용액은 투여하기에 편리하게 측정될 충분한 양의 약학적으로 허용 가능한 액체 담체, 예를 들어, 물로 희석될 수 있다.

[0459] 경구 투여를 위한 본 발명의 조성물은 또한 리포좀, 미셀, 미세구 또는 나노시스템의 형태로 제공될 수 있다. 미셀러(Miccellar) 제형은 미국 특허 제6,350,458호에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0460] 본 발명의 조성물은 액체 제형으로 재구성될 비 발포성 또는 발포성, 과립 및 분말로서 제공될 수 있다. 비-발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제는 유기산 및 이산화 탄소 공급원을 포함할 수 있다.

[0461] 착색제 및 향미제는 상기 모든 제형에서 사용될 수 있다. 그리고, 향미제 및 감미료는 씹을 수 있는 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.

[0462] 본 발명의 조성물은 지연, 확장, 펄스, 조절, 표적화 및 프로그램 방출 형태를 포함하는 즉시 또는 변형된 방출 제형으로서 제제화될 수 있다.

[0463] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 필름-코팅을 포함한다.

[0464] 본 발명의 조성물은 조성물의 치료 또는 예방 효과를 손상시키지 않는 다른 활성 성분 또는 조성물의 효과를 증가시키거나 보충하는 물질을 포함할 수 있다.

[0465] 정제 제형은 분말, 결정 또는 과립 형태의 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있고 결합제, 붕해제, 제어 방출 폴리머, 윤활제, 희석제 또는 착색제를 포함하는 본 발명에 기술된 담체 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.

[0466] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 50mg 내지 약 900mg, 약 150mg 내지 약 600mg, 또는 약 150mg 내지 약 300mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약

280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 약 500mg, 약 510mg, 약 520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 약 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg, 약 600mg, 약 610mg, 약 620mg 약 630mg, 약 640mg, 약 650mg, 약 660mg, 약 670mg, 약 680mg, 시합 690mg, 약 700mg, 약 710mg, 약 720mg, 약 730mg, 약 740mg, 약 750mg, 약 760mg, 약 770mg, 약 780mg, 약 790mg, 약 800mg, 약 810mg, 약 820mg, 약 830mg, 약 840mg, 약 850mg, 약 860mg, 약 870mg, 약 880mg, 약 890mg, 약 900mg, 또는 이들 값 중 임의의 범위의 양으로 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 50mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 300mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 600mg의 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0467] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 50mg 내지 약 900mg, 약 150mg 내지 약 600mg, 또는 약 150mg 내지 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 약 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 약 500mg, 약 510mg, 약 520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 약 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg, 약 600mg, 약 610mg, 약 620mg, 약 630mg, 약 640mg, 약 650mg, 약 660mg, ab 670mg, 약 680mg, 약 690mg, 약 700mg, 약 710mg, 약 720mg, 약 730mg, 약 740mg, 약 750mg, 약 760mg, 약 770mg, 약 780mg, 약 790 ㎎, 약 800mg, 약 810mg, 약 820mg, 약 830mg, 약 840mg, 약 850mg, 약 860mg, 약 870mg, 약 880mg, 약 890mg 또는 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양 또는 이들 값 중 임의의 범위의 양으로 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 50mg에 대한 몰 당량인 양으로 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물을 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 300mg에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 600mg에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명이 화합물을 포함한다.

[0468] 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 50mg, 약 75mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 275mg, 약 300mg, 약 325mg, 약 350mg, 약 375mg, 약 400mg, 약 425mg, 약 450mg, 약 475mg, 약 500mg, 약 525mg, 약 550mg, 약 575mg, 약 600mg, 약 625mg, 약 650mg, 약 675mg, 약 700mg, 약 725mg, 약 750mg, 약 775mg, 약 800mg, 약 825mg, 약 850mg, 약 875mg, 약 900mg의 양, 또는 이들 값 중 임의의 값 범위 내의 양으로 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C1이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C2이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 비정질 젬카빈 칼슘염 수화물이다.

[0469] 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 50mg, 약 75mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 275mg, 약 300mg, 약 325mg, 약 350mg, 약 375mg, 약 400mg, 약 425mg, 약 450mg, 약 475mg, 약 500mg, 약 525mg, 약 550mg, 약 575mg, 약 600mg, 약 625mg, 약 650mg, 약 675mg, 약 700mg, 약 725mg, 약 750mg, 약 775mg, 약 800mg, 약 825mg, 약 850mg, 약 875mg, 또는 약 900mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양, 또는 이들 값에 이르는 범위의 임의의 양으로 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C1이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C2이다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 비정질 젬카빈 칼슘염 수화물이다.

[0470] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다.

[0471] 한 양태에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 50mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 한 양태에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 50mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 한 양태에서, 정제 또는 캡슐은 약 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 50mg의 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0472] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 50mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 50mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 50mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0473] 한 양태에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 한 양태에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 한 양태에서, 정제 또는 캡슐은 약 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0474] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0475] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0476] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0477] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0478] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량로 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0479] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다.

[0480] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다.

[0481] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 50㎛ 내지 약 75

㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다.

[0482] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다.

[0483] 다른 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 900mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 다른 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 900mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 다른 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 900mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 다른 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다.

[0484] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다.

[0485] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다.

[0486] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다.

[0487] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다.

[0488] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 900mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다.

[0489] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 900mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다.

[0490] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다. 일부 실시태양에서, 본

발명의 조성물은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함하고 정제 또는 캡슐 형태이다.

[0491] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 150mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다.

[0492] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 300mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다.

[0493] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다.

[0494] 일부 실시태양에서, 정제 또는 캡슐은 40㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 900mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 45㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 900mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 약 900mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로, 40㎛ 내지 약 75㎛, 45㎛ 내지 약 75㎛ 또는 50㎛ 내지 약 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3를 포함한다.

[0495] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 총 중량의 약 38.5중량% 내지 약 99.9중량%, 약 79중량% 내지 약 98중량%, 약 65중량% 내지 약 98중량% 또는 약 50중량% 내지 약 70중량%의 양으로 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 조성물의 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5%, 또는 약 99.9중량%의 양 또는 이들 값 중 임의의 값 범위 내의 양으로 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0496] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 총 중량의 약 38.5중량% 내지 약 99.9중량%, 약 79중량% 내지 약 98중량%, 약 65중량% 내지 약 98중량% 또는 약 50중량% 내지 약 70중량%의 양으로 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 총 중량의 약 38.5중량% 내지 약 99.9중량%, 약 79중량% 내지 약 98중량%, 약 65중량% 내지 약 98중량% 또는 약 50중량% 내지 약 70중량%의 양으로 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 총 중량의 약 38.5중량% 내지 약 99.9중량%, 약 79중량% 내지 약 98중량%, 약 65중량% 내지 약 98중량% 또는 약 50중량% 내지 약 70중량%의 양으로 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 총 중량의 약 38.5중량% 내지 약 99.9중량%, 약 79중량% 내지 약 98중량%, 약 65중량% 내지 약 98중량% 또는 약 50중량% 내지 약 70중량%의 양으로 비정질 젬카빈 칼슘염 수화물을 포함한다.

[0497] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 다른 약학적 활성제를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 0.1mg 내지 약 100mg, 약 5mg 내지 약 80mg, 약 10mg 내지 약 60mg 또는 약 10mg 내지 약 40mg의 스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 더 포함한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 0.1mg, 약

0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 0.6mg, 약 0.7mg, 약 0.8mg, 약 0.9mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 11mg 약 12mg, 약 13mg, 약 14mg, 약 15mg, 약 16mg, 약 17mg, 약 18mg, 약 19mg, 약 20mg, 21mg, 약 22mg, 약 23mg, 약 24mg, 약 25mg, 약 26mg, 약 27mg, 약 28mg, 약 29mg, 약 30mg, 31mg, 약 32mg, 약 33mg, 약 34mg, 약 35mg, 약 36mg, 약 37mg, 약 38mg, 약 39mg, 약 40mg, 41mg, 약 42mg, 약 43mg, 약 44mg, 약 45mg, 약 46mg, 약 47mg, 약 48mg, 약 49mg, 약 50mg, 51mg, 약 52mg, 약 53mg, 약 54mg, 약 55mg, 약 56mg, 약 57mg, 약 58mg, 약 59mg, 약 60m g, 61mg, 약 62mg, 약 63mg, 약 64mg, 약 65mg, 약 66mg, 약 67mg, 약 68mg, 약 69mg, 약 70mg, 71mg, 약 72mg, 약 73mg, 약 74mg, 약 75mg, 약 76mg, 약 77mg, 약 78mg, 약 79mg, 약 80mg, 81mg, 약 82mg, 약 83mg, 약 84mg, 약 85mg, 약 86mg, 약 87mg, 약 88mg, 약 89mg, 약 90mg, 91mg, 약 92mg, 약 93mg, 약 94mg, 약 95mg, 약 96mg, 약 97mg, 약 98mg, 약 99mg, 약 100mg, 또는 이들 값 범위의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 스타틴은 아토르바스타틴 칼슘이다.

[0498] 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물은 조성물의 약 0.001중량% 내지 약 75중량%, 약 0.005중량% 내지 약 61.5중량%, 약 2중량% 내지 약 35중량%, 또는 약 2중량% 내지 약 21중량%의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 더 포함한다. 본 발명의 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 조성물의 약 0.001%, 약 0.002%, 약 0.003%, 약 0.004%, 약 0.005%, 약 0.006%, 약 0.007%, 약 0.008%, 약 0.009%, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09%, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, ab 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 또는 약 75중량%의 양, 또는 이들 값 범위의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 발명의 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 조성물의 약 61%, 약 61.1%, 약 61.2%, 약 61.3%, 약 61.4%, 약 61.5%, 약 61.6%, 약 61.7%, 약 61.8%, 약 61.9% 또는 약 62.0중량%, 또는 이들 값의 범위의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0499] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 0.1mg 내지 약 50mg, 약 1mg 내지 약 30mg, 약 5mg 내지 약 20mg 또는 약 10mg의 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 더 포함한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 0.1mg, 약 0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 0.6mg, 약 0.7mg, 약 0.8mg, 약 0.9mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 11mg, 약 12mg, 약 13mg, 약 14mg, 약 15mg, 약 16mg, 약 17mg, 약 18mg, 약 19mg, 약 20mg, 21mg, 약 22mg, 약 23mg, 약 24mg 약 25mg, 약 26mg, 약 27mg, 약 28mg, 약 29mg, 약 30mg, 31mg, 약 32mg, 약 33mg, 약 34mg, 약 35mg, 약 36mg, 약 37mg, 약 38mg, 약 39mg, 약 40mg, 41mg, 약 42mg, 약 43mg, 약 44mg, 약 45mg, 약 46mg, 약 47mg, 약 48mg, 약 49mg, 또는 약 50mg의 양, 또는 이들 값의 범위의 양으로 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 2개의 약학적 활성제를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 a) 약 0.1mg 내지 약 50mg, 약 1mg 내지 약 30mg, 약 5mg 내지 약 20mg 또는 약 10mg의 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 b) 약 0.1mg 내지 약 100mg, 약 5mg 내지 약 80mg, 약 10mg 내지 약 60mg 또는 약 10mg 내지 약 40mg의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 더 포함한다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 a) 약 0.1mg, 약 0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 0.6mg, 약 0.7mg, 약 0.8mg, 약 0.9mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 11mg, 약 12mg, 약 13mg, 약 14mg, 약 15mg, 약 16mg, 약 17mg, 약 18mg, 약 19mg, 약 20mg, 21mg, 약 22mg, 약 23mg, 약 24mg, 약 25mg, 약 26mg, 약 27mg, 약 28mg, 약 29mg, 약 30mg, 31mg, 약 32mg, 약 33mg, 약 34mg, 약 35mg, 약 36mg, 약 37mg, 약 38mg, 약 39mg, 약 40mg, 41mg, 약 42mg, 약 43mg, 약 44mg, 약 45mg, 약 46mg, 약 47mg, 약 48mg, 약 49mg, 또는 약 50mg, 또는 이들 값 범위의 양으로 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 b) 약 0.1mg, 약 0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 0.6mg, 약 0.7mg, 약 0.8mg, 약 0.9mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg; 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 11mg, 약 12mg, 약 13mg, 약 14mg, 약 15mg, 약 16mg 약 17mg, 약 18mg, 약 19mg, 약 20mg, 21mg, 약 22mg, 약 23mg, 약 24mg, 약 25mg, 약 26mg, 약 27mg, 약 28mg, 약 29mg, 약 30mg, 31mg, 약 32mg, 약 33mg, 약 34mg, 약 35mg, 약 36mg, 약 37mg, 약 38mg, 약 39mg, 약 40mg, 41mg, 약 42mg, 약 43mg, 약 44mg, 약 45mg, 약 46mg, 약 47mg, 약 48mg, 약 49mg, 약 50mg, 51mg, 약 52mg, 약 53mg, 약 54mg, 약 55mg, 약 56mg,

약 57mg, 약 58mg, 약 59mg, 약 60mg, 61mg, 약 62mg, 약 63mg, 약 64mg, 약 65mg, 약 66mg, 약 67mg, 약 68mg, 약 69mg, 약 70mg, 71mg, 약 72mg, 약 73mg, 약 74mg, 약 75mg, 약 76mg, 약 77mg, 약 78mg, 약 79mg, 약 80mg, 81mg, 약 82mg, 약 83mg, 약 84mg, 약 85mg, 약 86mg, 약 87mg, 약 88mg, 약 89mg, 약 90mg, 91mg, 약 92mg, 약 93mg, 약 94mg, 약 95mg, 약 96mg, 약 97mg, 약 98mg, 약 99mg, 약 100mg의 양, 또는 이들 값 범위의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 스타틴은 아토르바스타틴 칼슘이다.

[0500] 일부 실시태양에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 2 또는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C3을 포함하는 본 발명의 조성물은 조성물의 약 0.001중량% 내지 약 75중량%, 약 0.005중량% 내지 약 61.5중량%, 약 2중량% 내지 약 35중량%, 또는 약 2중량% 내지 약 21중량%의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 더 포함한다.

[0501] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 50mg 내지 약 900mg의 양으로 본 발명의 화합물 및 약 1mg 내지 약 80mg의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg 내지 약 600mg의 양으로 본 발명의 화합물 및 약 10mg 내지 약 40mg의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg 내지 약 300mg의 양으로 본 발명의 화합물 및 약 10mg 내지 약 40mg의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg 내지 약 900mg의 양으로 본 발명의 화합물 및 약 10mg 내지 약 60mg의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0502] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 50mg 내지 약 900mg의 양으로 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 및 약 1mg 내지 약 80mg의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg 내지 약 600mg의 양으로 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 및 약 10mg 내지 약 40mg의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg 내지 약 300mg의 양으로 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 및 약 10mg 내지 약 40mg의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg 내지 약 900mg의 양으로 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 및 약 10mg 내지 약 60mg의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0503] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 38.5중량% 내지 약 99.9중량%의 양으로 본 발명의 화합물 및 조성물의 약 0.1중량% 내지 약 61.5중량%의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 65중량% 내지 약 98중량%의 양으로 본 발명의 화합물 및 조성물의 약 2중량% 내지 약 35중량%의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 79중량% 내지 약 98중량%의 양으로 본 발명의 화합물 및 조성물의 약 2중량% 내지 약 21중량%의 양으로 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 칼슘염이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염은 칼슘염 수화물이다. 일부 실시태양에서, 칼슘염 수화물은 칼슘염 수화물 결정 형태 1이다.

[0504] 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 본 발명의 조성물에서 약 10mg 내지 100mg 또는 약 5mg 내지 50mg의 양으로 존재한다. 일부 실시태양에서, 추가의 약학적 활성제는 약 10mg, 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 또는 본 발명의 조성물 중 임의의 이들 값 사이의 임의의 범위의 양으로 존재한다.

[0505] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 부형제, 예컨대 희석제, 붕해제, 습윤제, 결합제, 활택제, 윤활제 또는 이들의 임의의 조합을 더 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 정제는 결합제를 포함한다. 또한, 일부 실시태양에서, 결합제는 미정질 셀룰로오스, 이염기성 인산 칼슘, 자당, 옥수수 전분, 폴리바일닐피리돈, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 다른 실시태양에서, 정제는 붕해제를 포함한다. 다른 실시태양예에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨, 전분 글리콜산 나트륨 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 다른 실시태양에서, 정제는 윤활제를 포함한다. 또한, 일부 실시태양에서, 윤활제는 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 수소화된 오일, 스테아릴푸마르산 나트륨 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0506] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 본 발명에 기재된 임의의 결합제와 같은 결합제를 포함하는 정제의 형태이다.

[0507] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 본 발명에 기재된 임의의 붕해제와 같은 붕해제를 포함하는 정제 형태이다.

[0508] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 본 발명에 기재된 임의의 윤활제와 같은 윤활제를 포함하는 정제 형태이다.

[0509] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 변형 방출 또는 제어 방출 투여 제형일 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 특정 방출 프로파일을 나타내는 입자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 즉시 방출 형태의 본 발명의 화합물을 포함할 수 있고, 또한 모두 단일 정제로 압축된 변형 방출 형태의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 방출 프로파일의 다른 조합 및 변형은 당업자에 의해 이해될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 적합한 변형 방출 제형의 예는 제한 없이, 미국 특허 No. Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 및 6,699,500에 기술된다.

[0510] 일부 실시태양에서, 약학적 조성물은 매트릭스-제어 방출 제형이다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 매트릭스-제어 방출 형태로 제공된 약 300mg 내지 약 600mg의 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 매트릭스-제어 방출 형태는 추가의 약학적 활성제를 더 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물 및 추가의 약학적 활성제의 방출 프로파일은 동일하거나 다르다. 적합한 매트릭스-제어 방출 제형은, 예를 들어, Takada et al in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999에 기술된다.

[0511] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 10mg 내지 약 40mg의 스타틴 및 약 300mg 내지 약 600mg의 본 발명의 화합물을 포함하며, 여기서 조성물은 매트릭스-제어 변형 방출 제형이다.

[0512] 일부 실시태양에서, 매트릭스-제어 방출 형태는 폴리사카라이드 및 단백질과 같은 합성 중합체 및 천연 중합체 및 유도체를 포함하는 수팽윤성, 부식성 또는 가용성 폴리머를 포함하는 부식성 매트릭스를 포함한다.

[0513] 일부 실시태양에서, 매트릭스-제어 방출 형태의 부식성 매트릭스는 키틴, 키토산, 덱스트란 또는 풀루란; 한천 고무, 아라비아 고무, 카라야 고무, 로커스트 콩 고무, 트라가칸트 고무, 카라기난, 가티 검, 구아 검, 잔탄 검 또는 스클레로글루칸; 덱스트린 또는 말토덱스트린과 같은 전분; 펙틴과 같은 친수성 콜로이드; 레시틴과 같은 포스파티드; 알지네이트; 프로필렌 글리콜 알지네이트; 젤라틴; 콜라겐; 에틸 셀룰로오스(EC), 메틸에틸 셀룰로오스(MEC), 카복시메틸 셀룰로오스(CMC), 카복시메틸 에틸 셀룰로오스(CMEC), 하이드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 프로피오네이트(CP), 셀룰로오스 부티레이트(CB), 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), 셀룰오오스 에세테이트 프탈레이트(CAP), 셀룰롱스 이세테이트 트라이멜리테이트(CAT), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), HPMCP, HPMCAS, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트라이멜리테이트(HPMCAT) 또는 에틸하이드록시 에틸셀룰로오스(EHEC)와 같은 셀룰로오스 아세테이트; 폴리바이닐 피롤리돈; 폴리바이닐 알코올; 폴리바이닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스터; 폴리아크릴아마이드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체(EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락티드; L-글루탐산과 에틸-L-글루타메이트의 공중합체; 분해 가능한 락트산-글리콜산 코폴리머; 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산; 또는 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-다이메틸아미노에틸)메타크릴레이트 또는 (트라이메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 호모폴리머 및 코폴리머와 같은 다른 아크릴산 유도체; 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0514] 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 비 부식성 매트릭스를 포함하는 매트릭스-제어 변형 방출 형태이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 화합물인 스타틴은 불활성 매트릭스에 용해되거나 분산되며 일단 투여된 불활성 매트릭스를 통한 확산에 의해 주로 방출된다. 일부 실시태양에서, 매트릭스-제어 방출 형태의 비 부식성 매트릭스는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아이소프렌, 폴리아이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 염소화 폴리에틸렌, 폴리바이닐 클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 코폴리머, 에틸렌-바이닐아세테이트 코폴리머, 에틸렌/프로필렌 코폴리머, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 코폴리머, 바이닐 아세테이트, 바이닐리덴 클로라이드, 에틸렌 또는 프로필렌과의 바이닐클로라이드 코폴리머, 아이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/바이닐 알코올 코폴리머, 에틸렌/바이

닐 아세테이트/바이닐 알코올 터폴리머 및 에틸렌/바이닐옥시에탄올 코폴리머, 폴리바이닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 코폴리머와 같은 불용성 폴리머 또는 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 크로스포비돈 또는 가교 결합 부분 친수성 폴리바이닐 아세테이트과 같은 친수성 폴리머; 카나우바 왁스, 미정질 왁스 또는 트라이글리세라이드와 같은 지방 화합물; 또는 이의 임의의 조합과 하나 이상의 불용성 가소제를 포함한다.

[0515] 변형 방출 제형인 본 발명의 조성물은 직접 압축, 건식 또는 습식 과립화 후 압축, 용융-과립화 후 압축을 포함하는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0516] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 경질 젤라틴 캡슐에 다용도 미니 정제를 포함하는 다기능 및 다중 단위 시스템인 캡슐 내 정제 시스템을 포함한다. 미니 정제는 신속 방출, 연장 방출, 박동, 지연-개시 연장 방출 미니 정제 또는 이의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시태양에서, 미니 정제의 조합 또는 다중 API를 포함하는 미니 정제 및 미니 비드의 조합은 방출 증대 박동 약물 전달 시스템(DDS), 부위-특이적 DDS, 느림-빠름 DDS. 빠름/느름 DDS 및 0차 DDS의 특이적 지연 시간을 갖는다.

[0517] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 삼투-제어 방출 제형이다.

[0518] 일부 실시태양에서, 삼투-제어 방출 장치는 한 챔버 시스템, 두 챔버 시스템, 비대칭 막 기술(AMT), 압출 코어 시스템(ECS) 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 일반적으로, 이런 장치는 적어도 2개의 구성 요소를 갖는다: (a) 활성 약제(들)를 함유하는 코어; 및 (b) 코어를 캡슐화하는 적어도 하나의 운반 포트를 갖는 반투막. 반투막은 운반 포트(들)를 통한 압출에 의한 약물 방출을 유발할 수 있도록 수성 환경에서 코어로 물의 유입을 제어한다.

[0519] 일부 실시태양에서, 삼투 장치의 코어는 선택적으로 삼투제를 포함하며, 삼투제는 사용 환경으로부터 장치의 코어 속으로의 물의 운반을 위한 구동력을 생성한다. 본 발명에서 유용한 한 부류의 삼투제는 알긴산 칼슘, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리 프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴)산, 폴리(메타크릴)산, 폴리바이닐피롤리돈(PVP), 가교 PVP, 폴리바이닐 알코올(PVA), PVA/PVP 코폴리머, 메틸 메타크릴레이트 및 바이닐 아세테이트와 같은 소수성 모노머를 갖는 PVA/PVP 코폴리머, 대형 PEO 블록을 함유하는 친수성 폴리우레탄, 소듐 크로스카멜로오스, 카라기난, 하이드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 카복시메틸 셀룰로오스(CMC) 및 카복시에틸 셀룰로오스(CEC), 알긴산 나트륨, 폴리카보필, 젤라틴, 잔탄검 및 글리콜산 나트륨 전분과 같은 친수성 바이닐 및 아크릴 폴리머, 폴리사카라이드를 포함하나 이에 제한되지 않는 "삼투폴리머" 또는 "하이드로겔"로도 불리는 수-팽창성 친수성 폴리머를 포함한다.

[0520] 삼투제의 또 다른 부류는 주위 코팅의 장벽을 가로 질러 삼투압 구배에 영향을 주기 위해 물을 흡수할 수 있는 오스모겐(osmogen)을 포함한다. 적합한 오스모 겐은 황산 마그네슘, 염화 마그네슘, 염화 칼슘, 염화 나트륨, 염화 리튬, 황산 칼륨, 인산 칼륨, 탄산 나트륨, 아황산 나트륨, 황산 리튬, 염화 칼륨 및 황산 나트륨과 같은 무기 염; 덱스트로스, 프룩토오스, 글루코오스, 이노시톨, 락토오스, 말 토오스, 만니톨, 라피노오스, 소르비톨, 수크로오스, 트레할로스 및 자일리톨과 같은 당; 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세박산, 소르브산, 아 디프산, 에디트산, 글루탐산, p-톨루엔설폰산, 숙신산 및 타르타르산과 같은 유기산; 요소; 및 이의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0521] 상이한 용해 속도의 삼투제가 투여 이후 본 발명의 화합물이 얼마나 빨리 용해되는지에 영향을 미치는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 만노지미 EZ(SPI Pharma, Lewes, DE)와 같은 무정형 당은 원하는 치료 효과를 신속하게 생성하기 위해 처음 수 시간(예를 들어, 약 1 내지 약 5시간) 동안보다 빠른 운반을 제공하기 위해 사용될 수 있고, 장기간에 걸쳐 원하는 수준의 치료 또는 예방 효과를 유지하기 위해 잔여량을 점차적으로 및 지속적으로 방출한다. 일부 실시태양에서, 젬카빈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 환자가 대사하고 배출하는 본 발명의 화합물의 양을 대체할 수 있는 속도로 본 발명의 조성물로부터 방출된다.

[0522] 코어는 또한 제형의 성능을 향상시키거나 안정성 또는 가공을 촉진시키기 위해 본 발명에 기술된 바와 같은 매우 다양한 다른 부형제 및 담체를 포함할 수 있다.

[0523] 반투막을 형성하는 데 유용한 재료는 생리학적으로 관련이 있는 pH에서 물 투과성 및 수 불용성이거나 가교와 같은 화학적 변형에 의해 수 불용성이 될 수 있는 다양한 등급의 아크릴, 바이닐, 에터, 폴리아마이드, 폴리에스터 및 셀룰로오스 유도체를 포함한다. 코팅제를 형성하는데 유용한 적합한 폴리머의 예는 가소화, 비가소화 및 강화 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로스 다이아세테이트, 셀룰로오스 트라이아세테이트, CA 프로피오네이

트, 셀룰로오스 나이트레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CA 에틸 카바메이트, CAP, CA 메틸 카바메이트, CA 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트라이멜리테이트(CAT), CA 다이메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 설포네이트, CA 부틸 설포네이트, CA p-톨루엔 설포네이트, 아가 아세테이트, 아밀로오스 트라이아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트라이아세테이트, 아세트알데하이드 다이메틸 아세테이트, 로커스트 빈 검의 트라이아세테이트, 하이드록실레이트 에틸렌-바이닐아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 코폴리머, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴)산 및 에스터 및 폴리-(메타크릴)산 및 에스터 및 이의 코폴리머, 전분, 덱스트란, 덱스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에터, 폴리설폰, 폴리에터설폰, 폴리스티렌, 폴리바이닐 헬라이드, 폴리바이닐 에스터 및 에터, 천연 왁스 및 합성 왁스를 포함한다.

[0524] 반투막은 또한 소수성 미세다공성 막일 수 있으며, 여기서 세공은 미국 특허 제5,798,119호에 기술된 바와 같이 실질적으로 가스로 채워지며 수성 매질에 의해 습윤되지 않지만 수증기를 투과할 수 있다. 이러한 소수성이지만 수증기 투과성인 막은 전형적으로 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오르에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에터, 폴리설폰, 폴리에터설폰, 폴리스티렌, 폴리바이닐 헬라이드, 폴리바이닐리덴 플루오라이드, 폴리바이닐 에스터 및 에터, 천연 왁스, 및 합성 왁스와 같은 소수성 폴리머로 구성된다.

[0525] 반투막 상의 운반 포트(들)는 기계적 또는 레이저 드릴링에 의해 사후 코팅으로 형성될 수 있다. 운반 포트(들)는 또한 수용성 재료의 마개의 부식에 의해 또는 코어의 함몰부 위의 막의 더 얇은 부분의 파열에 의해 원위치에서 형성될 수 있다. 또한, 미국 특허 제5,612,059호 및 제5,698,220호에 개시된 유형의 비대칭 막 코팅의 경우에서와 같이, 코팅 공정 중에 운반 포트가 형성될 수 있다.

[0526] 방출된 본 발명의 화합물의 총량 및 방출 속도는 실질적으로 반투막의 두께 및 다공성, 코어의 조성물, 및 운반 포트의 수, 크기 및 위치를 통해 조절될 수 있다.

[0527] 일부 실시태양에서, 삼투 제어 방출 제형의 약학적 조성물은 제제의 성능 또는 가공성을 향상시키기 위해 본 발명에 기술된 바와 같은 추가의 통상적인 부형제를 더 포함할 수 있다.

[0528] 삼투 제어 방출 제형은 당업자에게 공지된 통상적인 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다(*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Santus and Baker, *J. Controlled Release* **1995**, *35*, 1-21; Verma et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, *26*, 695-708; Verma et al., *J. Controlled Release* **2002**, *79*, 7-27 참조).

[0529] 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 약학적 조성물은 활성 성분(들) 및 다른 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투막을 포함하는 비대칭 막 기술(AMT) 제어 방출 제형으로 제제화된다. 미국 특허 제5,612,059호 및 WO 2002/17918 참조. AMT 제어 방출 제형은 직접 압축, 건식 과립화, 습식 과립화 및 딥-코팅 방법을 포함하는 당업자에게 공지된 통상적인 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0530] 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공되는 약학적 조성물은 본 발명의 화합물, 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 다른 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투막을 포함하는 ESC 제어 방출 제형으로 제제화된다.

[0531] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 직경이 약 10㎛ 내지 약 3mm, 약 50㎛ 내지 약 2.5mm, 또는 약 100㎛ 내지 1mm의 범위인 복수의 입자, 과립 또는 펠렛, 미립자, 비드, 미세캡슐 및 미세정제를 포함하는 다중미립자 제어 방출 제형으로서 제조되는 변형 방출 제형을 포함한다.

[0532] 다중미립자 제어 방출 제형은 향상된 생체 이용률을 갖는 지연 방출 제형을 제공할 수 있다. 본 발명의 화합물의 방출 속도를 유지하기에 적합한 담체는 에틸 셀룰로오스, HPMC, HPMC-프탈레이트, 콜로이드 이산화규소 및 유드라지트-RSPM을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0533] 제공된 조성물 및 치료 또는 예방 방법에 사용하기에 적합한 펠렛은 약 50 내지 80%(w/w)의 약물 및 20 내지 50%(w/w)의 미정질 셀룰로오스 또는 다른 폴리머를 함유한다. 적합한 폴리머는 미정질 왁스, 선겔화 전분 및 말토오스 덱스트린을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0534] 비드는 캡슐 및 정제 제형으로 제조될 수 있다. 정제 제형의 비드는 캡슐 형태의 미립자보다 느린 용해 프로파일을 나타낼 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법에 적합한 미립자 충전제는 소르비탄 모노올레에이트(Span 80), HPMC 또는 이의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 제어 방출 라텍스에 적합한 분산액은 예를 들어, 에틸-아크릴레이트 및 메틸-아크릴레이트를 포함한다.

[0535] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 미세캡슐 및/또는 미세정제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 미세캡슐은 다양한 용해도 특성을 갖는 스타틴 및 본 발명의 화합물을 함유하는 연장된 방출 폴리머 미세캡슐을 포함한다. 연장된 방출 폴리머 미세캡슐은 수성 환경에서 콜로이드성 폴리머 분산액으로 제조될 수 있다. 다른 실시태양에서, 본 발명에서 제공된 조성물 및 방법에 적합한 미세캡슐은 통상적인 마이크로 캡슐화 기술을 사용하여 제조될 수 있다(Bodmeier & Wang, 1993).

[0536] 이런 다중미립자는 습식 및 건식-과립화, 압출/구형화, 롤러 압축, 용융 응고 및 시드 코어의 분무 코팅제를 포함하는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; and *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989 참조. 이런 기술을 위한 부형제는 구입 가능하고 US 약전에 기술되며 젬카빈 염은 미국 특허 제6,861,555호 또는 국제 출원 공개공보 WO2016/077832에 기술된 바와 같이, 젬카빈 칼슘염 단일 다형체로서 제조된다.

[0537] 본 발명에 기술된 다른 부형제는 다중미립자의 가공 및 형성을 돕기 위해 약학적 조성물과 혼합될 수 있다. 생성된 입자는 그 자체로 다중미립자 제형을 구성할 수 있거나 장용성 폴리머, 수 팽윤성 또는 수용성 폴리머와 같은 다양한 필름 형성 재료에 의해 코팅될 수 있다. 다중미립자는 캡슐 또는 정제로서 추가로 가공될 수 있다.

[0538] 다른 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 순간 방출 성분 및 하나 이상의 지연 방출 성분을 함유하는 제형을 포함하고, 0.1시간 내지 24시간의 시간으로 분리된 적어도 2개의 연속 펄스의 형태로 화합물의 불연속 방출을 제공할 수 있다.

[0539] 본 발명은 본 발명의 조성물 및 이의 사용 지침을 포함하는 키트를 더 제공한다. 키트는 추가의 약학적 활성제를 포함하는 조성물을 더 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 키트는 약 50mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물 및 약 0.1mg 내지 약 80mg의 스타틴을 포함하는 다른 조성물; 및 이의 사용 지침을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 약 50mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물 및 약 10mg 내지 약 80mg의 스타틴을 포함하는 다른 조성물; 및 이의 사용 지침을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 약 150mg 내지 약 600mg의 본 발명의 화합물 및 약 10mg 내지 약 40mg의 스타틴을 포함하는 본 발명의 조성물; 및 이의 사용 지침을 포함한다.

[0540] 일부 실시태양에서, 키트는 약 50mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물 및 약 5mg 내지 약 80mg의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 다른 조성물; 및 이의 사용 지침을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 약 50mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물 및 약 10mg 내지 약 80mg의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 다른 조성물; 및 이의 사용 지침을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 약 150mg 내지 약 600mg의 본 발명의 화합물 및 약 10mg 내지 약 40mg의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 다른 조성물; 및 이의 사용 지침을 포함한다.

[0541] 일부 실시태양에서, 키트는 약 50mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물 및 약 5mg 내지 약 20mg의 에지티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 다른 조성물; 및 이의 사용 지침을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 약 50mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물 및 약 10mg의 에지티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 다른 조성물; 및 이의 사용 지침을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 약 150mg 내지 약 600mg의 본 발명의 화합물 및 약 10mg의 에지티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 다른 조성물; 및 이의 사용 지침을 포함한다.

[0542] 일부 실시태양에서, 키트는 a) 약 50mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물, b) 약 5mg 내지 약 80mg의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, c) 약 5mg 내지 약 20mg의 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, 및 d) 이의 사용 지침을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 a) 약 50mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물, b) 약 10mg 내지 약 80mg의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, c) 약 10mg의 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, 및 d) 이의 사용 지침을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 a) 약 150mg 내지 약 600mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물, b) 약 10mg 내지 약 40mg의 스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, c) 약 10mg의 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, 및 d) 이의 사용 지침을 포함한다.

[0543] 일부 실시태양에서, 키트는 a) 약 50mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물, b) 약 5mg 내지 약 80mg의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, c) 약 5mg 내지

약 20mg의 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, 및 d) 이의 사용 지침을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 a) 약 50mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물, b) 약 10mg 내지 약 80mg의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, c) 약 10mg의 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, 및 d) 이의 사용 지침을 포함한다. 일부 실시태양에서, 키트는 a) 약 150mg 내지 약 600mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물, b) 약 10mg 내지 약 40mg의 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, c) 약 10mg의 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물, 및 d) 이의 사용 지침을 포함한다.

[0544] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물 및 다른 조성물은 별도의 용기에 함유된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물 및 다른 조성물은 동일한 용기에 함유된다.

[0545] 일부 실시태양에서, 용기는 병, 바이알, 블리스터팩 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시태양에서, 용기는 병, 바이알, 블리스터팩, 또는 폐쇄부(예를 들어, 폐쇄 시스템에서 본 발명의 조성물을 제공하기 위한 캡, 상단 또는 밀봉된 패키지)를 구비한 이들의 임의의 조합이다.

[0546] 일부 실시태양에서, 스타틴은 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 메바스타틴, 달바스타틴, 다이하이드로콤팩틴 또는 세리바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시태양에서, 스타틴은 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0547] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물 또는 다른 조성물은 정제 형태이다.

[0548] 일부 실시태양에서, 정제는 희석제, 붕해제, 습윤제, 결합제, 활택제, 윤활제 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0549] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 이를 필요로 하는 대상에게 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 단위 제형이다. 본 발명에 사용된 바와 같이 일부 실시태양에서, "단위 투여량" 또는 "단위-투여량"은 특정량의 본 발명의 화합물을 함유하는 특정 제제를 의미한다. 비 제한적인 예에서, 단위 투여량은 약 300mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 정제일 수 있다. 일부 실시태양에서, 단위 투여량은 약 50mg, 약 150mg, 약 300mg 또는 약 600mg의 본 발명의 화합물을 포함한다. 다른 실시태양에서, 단위 투여량은 약 150mg, 약 300mg 또는 약 600mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0550] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 이를 필요로 하는 대상에게 일일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 600mg 내지 약 900mg의 본 발명의 화합물의 일일 투여량을 허용하는 방식으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 600mg 내지 약 900mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 일일 투여량을 허용하는 방식으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여된다. 일부 실시태양에서, 일일 투여량은 약 600mg의 본 발명의 화합물이다. 다른 실시태양에서, 일일 투여량은 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양이다.

[0551] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 300mg의 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 1회 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 300mg의 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 2회 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 300mg의 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 3회 투여된다.

[0552] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 1회 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 2회 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 300mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 3회 투여된다.

[0553] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 600mg의 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 1회에 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 600mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 1회 투여된다.

[0554] 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 2회에 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함하

고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 3회에 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함하고 이를 필요로 하는 대상에게 일일 1회에 투여된다.

[0555] 일부 실시태양에서, 각각 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 2개의 개별 단위 투여량이 이를 필요로 하는 대상에게 일일 1회 투여된다. 일부 실시태양에서, 각각 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 2개의 개별 단위 투여량이 이를 필요로 하는 대상에게 일일 2회 투여된다(총 600mg/day). 일부 실시태양에서, 각각 약 150mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 2개의 개별 단위 투여량이 이를 필요로 하는 대상에게 일일 3회 투여된다(총 900mg/day).

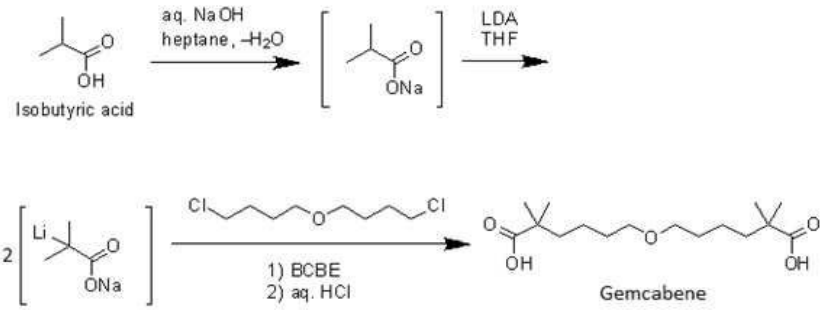
[0556] 일부 실시태양에서, 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물은 이를 필요로 하는 대상에게 일일 1회 투여된다. 일부 실시태양에서, 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물은 이를 필요로 하는 대상에게 일일 2회 투여된다. 일부 실시태양에서, 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물은 이를 필요로 하는 대상에게 일일 3회 투여된다. 일부 실시태양에서, 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물은 이를 필요로 하는 대상에게 일일 3회 투여된다. 일부 실시태양에서, 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하는 본 발명의 조성물은 이를 필요로 하는 대상에게 일일 4회 투여된다.

[0557] 일부 실시태양에서, 각각 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하는 2개의 개별 단위 투여량이 이를 필요로 하는 대상에게 일일 1회 투여된다. 일부 실시태양에서, 각각 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하는 2개의 개별 단위 투여량이 이를 필요로 하는 대상에게 일일 2회 투여된다(총 600mg/day = 2개의 개별 단위 투여량(150mg x 2) x 2(일일 2회). 일부 실시태양에서, 각각 약 150mg의 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하는 2개의 개별 단위 투여량이 이를 필요로 하는 대상에게 일일 3회 투여된다(총 900mg/day).

[0558] 실시예

[0559] **실시예 1: 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 화학 합성**

[0560] 반응식 2: 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸헥산산(젬카빈)의 합성

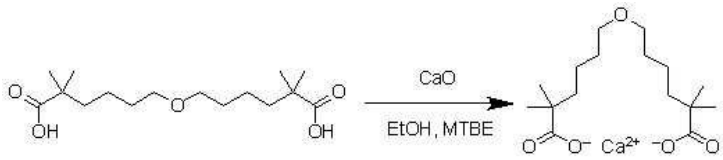


[0561]

[0562] 단계 1. 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸헥산산(젬카빈): 반응기 (ST-1005, 유리 라이닝, 16001)에, 아이소부티르산(41.0kg, 466mol, 2.2당량) 및 헵테인(276kg)을 합하고 몰 당량의 30% 수산화 나트륨을 충전하고(62.1kg), 이어서 교반하면서 물(1.1kg) 및 헵테인(126kg)을 충전하였다. 물 제거 속도가 효과적으로 멈출 때까지 물 제거로 혼합물을 환류시켰다. 이어서, 물의 칼-피셔 분석을 수행하여 물의 제거를 확인하였다(측정된 물 함량 0.012%). 테트라하이드로푸란(THF)(279kg)에 이어서 10℃-15℃에서 리튬 다이아이소프로필아마이드 용액(헵테인/THF/에틸벤젠 속 리튬 다이아이소프로필아마이드 28% w/w, 174.6kg, 2.2당량)을 첨가하였다. THF(33.8kg)로 플러싱 한 후, 혼합물을 42℃±2℃에서 약 1시간 동안 가열하였다. THF(11.6kg)로 희석된 비스-(4-클로로부틸)에터(42.0kg, 211mol, 1.0당량, BCBE)를 4시간 동안 40℃ 내지 45℃에서 첨가하였다. THF(11.4kg)로 플러싱한 후 혼합물을 42℃±2℃에서 14-24시간 동안 가열하였다. 물(159kg)을 첨가하고 생성된 침전물을 52℃±2℃에서 용해시켰다. 이어서 수성 층을 분리하였다. 50℃±2℃에서 상부 유기층에 추가의 물(159kg)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 제 1 수성층과 합하고 유기층을 버렸다. 수성층을 헵테인(177kg)과 합하고 과량의 농축 염산(299kg)을 25℃ 내지 50℃에서 첨가하였다. 생성물 함유 유기층을 분리하고, 수성층을 헵테인(106kg)으로 50℃±2℃에서 추출하였다. 이어서 수성층을 버렸다. 합한 생성물-함유 헵테인 층을 50℃±2℃에서 물(64kg)로 2회 세척하고 수성층을 버렸다. 헵테인 층을 ≤60℃에서 증발 건조시켰다. 생성된

잔류물을 물(세척 당 320kg)과 2회 혼합하고 ≤60℃에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 22℃±2℃에서 헵테인(286kg)에 용해시키고 물(193kg)로 세척하고 수성층을 버렸다. 헵테인 층을 ≤60℃에서 증발 건조시키고 헵테인(각 109kg)으로 3회 공동 증발시켰다. 칼-피셔 분석은 물 함량이 0.04%이었다는 것을 나타내었다. 생성된 잔류물을 22℃±2℃에서 헵테인(130kg) 및 THF(1.4kg)에 용해시키고, 실리카 겔(64.0kg)을 통해 여과하고 실리카겔을 먼저 헵테인(246kg)/THF(16.0kg)의 혼합물과 헵테인(492kg)의 혼합물로만 세척하였다. 수집된 여과액을 ≤60℃에서 약 150L의 부피로 농축시켰다. 용액을 헵테인(44kg)을 사용하여 더 작은 용기(ST-164, 유리 라이닝, 160l)로 옮긴 후, ≤60℃에서 증발 건조시켰다. 미정제 물질의 ^{1}H NMR 분석은 96.7% 순도를 나타내었다. 미정제 젬카빈을 40℃±5℃에서 헵테인(55.0kg)에 용해시키고 헵테인 용액을 15℃±2℃로 냉각시켰다. 젬카빈 결정(30g)에 의한 씨딩 후, 용액을 12℃로 냉각시켰다. 18시간 동안 결정화한 후, 생성물을 필터 드라이어 (FT-1001, 스테인레스 스틸, 1000l)에서 분리하고, 차가운 헵테인(3 x 9.6kg)으로 3부분으로 세척하고 15시간 동안 35℃±2℃에서 진공에서 건조하여 50.7kg(167 mol)을 수득하였다. 최종 수율은 약 79%이었다. 정제된 젬카빈은 0.4% 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산을 함유하였다.

[0563] 반응식 3. 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸헥산산 칼슘(젬카빈 칼슘염) 수화물 결정 형태 1의 합성



[0564]

[0565] 단계 2. 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸헥산산 칼슘(젬카빈 칼슘염) 수화물 결정 형태 1: 젬카빈(단계 1로부터 50.5 kg; 167 mol, 1.00 equiv) 에탄올(347kg, 1% 사이클로헥세인으로 변성)에 용해시키고 반응 용기(ST-1005, 유리 라이닝, 1600l)에서 1.2 μm 필터를 통해 여과하였다. 장비를 추가 에탄올 (38kg)로 플러싱하였다. 산화 칼슘(9.35kg, 167 mol, 1.00 equiv)을 22℃에서 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 환류에서 20 내지 25시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 52℃±2℃로 냉각시키고 tert-부틸 메틸 에터(125kg, 1.2㎛ 필터를 통해 여과)를 충전시켰다. 22℃±2℃로 냉각한 후, 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 결정질 에틸 알코올 용매화물을 교반 필터 건조기(FT-1001, 스테인레스 스틸, 1000l)에서 여과하여 단리하고 3 부분(3 x 37 kg, 1.2 μm 필터를 통해 여과)으로 tert-부틸 메틸 에터로 세척하였다. 결정질 에틸 알코올 용매화물을 재킷 온도 30℃에서 66분, 50℃에서 30분, 70℃에서 30분, 및 90℃에서 적어도 12시간 동안 간격 교반(3분 교반, 15분 교반하지 않음)으로 20L/h 질소의 스트림으로 진공에서 건조하였다. 진공을 질소로 파괴하고 정제수(6.29 kg, 349 mol, 2.09 equiv)를 교반하면서 첨가하고, 90℃에서 6시간 동안 대기압에서 교반을 계속하였다. 진공을 다시 확립하고, 결정성 수화물을 90℃에서 적어도 16시간 동안 건조시켜 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(53.2 kg, 157 moles)을 수득하였다. 생성된 양은 약 94%수율이고, 이 샘플은 "신선한" 또는 "신선한 것으로 얻어진"(사전 밀링) 샘플로 지칭된다.

[0566] 단계 3. 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸헥산산 칼슘(젬카빈 칼슘염) 수화물 결정 형태 1의 밀링: 단계 2에서 수득된 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(53.2 kg, 157 mol)을 질소 흐름 하에서 4개의 핀 열(n. 699)이 장착된 전용 로터와 고정자가 있는 핀밀(MP160)을 사용하여 밀링되었다. 40㎛ 내지 75㎛ 범위의 PSD90을 갖는 49.3kg의 젬카빈 칼슘 결정 형태 1의 4양이 93% 수율로 수득하였다.

[0567] **방법**

[0568] 달리 언급되지 않는 한, 하기 방법을 사용하여 젬카빈의 순도 및 불순물 및 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염을 결정하였다.

[0569] **고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) - 불순물**

[0570] 작동 파라미터:

장비 형태:	Agilent 1200 Series 또는 ThermoScientific Ultimate 3000 UHPLC (QC-HPLC-26), 또는 동등물
컬럼:	Ace Excel 3 C4, 150 mm x 2.1 mm, 3 μm (CPS 164/x), 또는 적절한 동등물
흐름 속도:	0.4 mL/min
런 타임:	60분
이동상 A:	물 + 0.1% v/v 폼산
이동상 B:	아세토나이트릴 + 0.1% v/v 폼산
컬럼 온도:	40℃
주입 부피:	5 μL (샘플 및 블랭크)
검출:	205nm UV 충전된 에어로졸 검출기(CAD) (네뷸라이저: 30℃, 게인 범위: 200 pA, 필터: 4 또는 코로나)
획득 시간	43min
샘플 농도	10mg/mL
샘플 용매, 블랭크, 플러쉬 용액	아세토나이트릴/물/폼산 430:570:1 v/v/v

[0571]

[0572] *구배:*

[0573]

시간(분)	이동상 A(%)	이동상 B(%)
0.0	90	10
1.0	90	10
30.0	5	95
35.0	5	95
35.1	90	10
43.0	90	10

[0580] *샘플 용액(10mg/mL)* : 100mg(±5mg) 샘플을 10mL-플라스크에 첨가하고 샘플 용매를 마크에 첨가하였다.

[0581] *기준 혼합 원료 용액(젬카빈의 경우 0.5mg/mL 및 다른 물질의 경우 0.25mg/L)*: 10mg(±1mg) 젬카빈 + 5mg(±1mg) 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산 + 5mg(±1mg) 6-(4-하이드록시부톡시)-2,2-다이메틸헥산산 + 5mg(±1mg) 2,2-다이메틸-헥스-4-에노산(E / Z 비율 약 5:1)을 20mL-플라스크에 첨가하고 샘플 용매를 마크(기준 혼합 원료)에 첨가하였다. 2.0mL의 기준 혼합 원료를 20mL-플라스크에 첨가하고 샘플 용매를 마크(희석된 기준 원료)에 첨가하였다.

[0582] 예시적인 주입 순서

주입 No.	주입 부피	샘플	기준에 의존하는 탐지 방법
1	5.0 μL	블랭크	
2	5.0 μL	블랭크	
3	0.5 μL	희석된 기준 원료	CAD
4	1.0 μL	희석된 기준 원료	CAD
5	2.0 μL	희석된 기준 원료	CAD + UV
6	5.0 μL	희석된 기준 원료	CAD + UV
7	1.0 μL	기준 혼합 원료	CAD + UV
8	2.0 μL	기준 혼합 원료	UV
9	5.0 μL	기준 혼합 원료	UV
10	10.0 μL	기준 혼합 원료	UV
11	5.0 μL	블랭크	
12	5.0 μL	샘플 1	
13	5.0 μL	샘플 1 반복	
14	5.0 μL	블랭크	
15	5.0 μL	샘플 2	
16	5.0 μL	샘플 2 반복	
17	5.0 μL	블랭크	

[0583]

[0584] *시스템 적합성 테스트 기준*:

[0585] ● 블랭크에 간섭 피크가 없음

[0586] ● 교정 기준: $R^2 \geq 0.98$

[0587] *평가:*

[0588] UV: 보고 역치: 0.05% w/w

[0589] ● (E)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산의 불순물 함량은 기준 재료의 교정에 대해 평가하였다.

[0590] ● (Z)-2,2-다이메틸-헥스-4-에노산의 불순물 함량은 기준 재료의 교정에 대해 평가하였다.

[0591] ● CAD로 감지되지 않은 알려진 모든 불순물은 표준 2,2-다이메틸-헥스-4- 에노산(E/Z 혼합물)으로 교정하였다.

[0592] CAD: 보고 임계값: 0.05% w/w

[0593] ● 6-(4-하이드록시부톡시)-2,2-다이메틸헥산산의 불순물 함량은 기준 재료의 교정에 대해 평가하였다.

[0594] ● 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산의 불순물 함량은 기준 재료의 교정에 대해 평가하였다.

[0595] ● 임의의 공지되지 않은 불순물은 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산의 교정에 대해 평가하였다.

[0596] 총 HPLC 불순물(% w/w) = UV에 의한 불순물의 합 및 CAD에 의한 불순물의 합.

[0597] **고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) - 젬카빈 칼슘 순도 및 젬카빈 성분 분석의 컨쥬게이트 염기**

[0598] **작동 파라미터:**

장비 형태:	Agilent 1200 Series 또는 ThermoScientific Ultimate 3000 UHPLC (QC-HPLC-26), 또는 동등물
컬럼:	Ace Excel 3 C4, 150mm x 2.1mm, 3μm (CPS 164/x), 또는 적절한 동등물
흐름 속도:	0.4 mL/min
런 타임:	60분
이동상 A:	물 + 0.1% v/v 폼산
이동상 B:	아세토나이트릴 + 0.1% v/v 폼산
컬럼 온도:	40℃
주입 부피:	2.0μL (샘플 및 블랭크)
탐지:	210nm UV
획득 시간	43분
샘플 농도	10mg/mL
샘플 용매, 블랭크, 세척 용액	아세토나이트릴/물/폼산 430:570:1 v/v/v

[0599]

[0600] *구배:*

[0601]

시간(분)	이동상 A(%)	이동상 B(%)
0.0	90	10
1.0	90	10
30.0	5	95
35.0	5	95
35.1	90	10
43.0	90	10

[0602]

[0603]

[0604]

[0605]

[0606]

[0607]

[0608] *샘플 용액(10mg/mL)* : 100mg(±5mg) 샘플을 10mL-플라스크에 첨가하고 샘플 용매를 마크에 첨가하였다.

[0609] *기준 젬카빈 용액(10mg/mL)*: 100mg(±5mg) 젬카빈을 10mL 플라스크에 첨가하고 샘플 용매를 마크(기준)에 첨가하였다.

[0610] 예시적인 주입 순서

주입 No.	주입 부피	샘플
1	2.0 μL	블랭크
2	2.0 μL	블랭크
3	2.0 μL	기준 1
4	2.0 μL	기준 2
5	2.0 μL	기준 3
6	2.0 μL	기준 4
7	2.0 μL	기준 5
8	2.0 μL	기준 6
9	2.0 μL	기준 드리프트 체크
10	2.0 μL	블랭크
11	2.0 μL	샘플 1
12	2.0 μL	샘플 1 반복
13	2.0 μL	블랭크
14	2.0 μL	샘플 2
15	2.0 μL	샘플 2 반복
16	2.0 μL	블랭크
17	2.0 μL	기준 드리프트 체크
18	2.0 μL	블랭크

[0611]

[0612] *시스템 적합성 테스트 기준*:

[0613] ● 블랭크에 간섭 피크가 없음

[0614] ● 상대 표준 편차(6개의 기준 주입) ≤ 2.0%

[0615] ● 회수(각 기준 주입) 98.0-102.0% w/w

[0616] *평가*:

[0617] UV: 표준 재료의 교정에 대해 젬카빈 순도를 평가하였다.

[0618] **이온 크로마토그래피(IC)**

[0619] 작동 파라미터:

[0620]

장비 타입:	Dionex ICS-5000+ SP, ICS-5000+ EG, Dionex ICS-5000+DC, Autosampler AS, 또는 동등물
IC 컬럼:	Dionex ion pac AS11-HC (147/ xx) 또는 동등물
흐름 속도:	0.4mL/min
런 타임:	60분
이동상	물(IC 품질) 용출액 발생기 KOH (예를 들어, Dionex EGC III KOH 용출액 발생기 카트리지 - Product no. 074532)
서프레서 설정	112mA
셀 온도:	35℃
주입 부피:	10 μL
오븐 온도	30℃
흐름 속도	1.5mL/min
샘플 농도	5mg/mL
샘플 용매 및 표준 용액을 위한 블랭크	표준 용액: 물(IC 품질) 샘플 용액: 물/아세토나이트릴(IC 품질) 1:1 + 0.05% 트라이플루오로아세트산(HPLC 등급)

[0621] *구배:*

[0622]

시간(분)	KOH 구배(mM)	흐름 속도(mL/min)
0.0	1	1.5
5.0	1	1.5
14.0	15	1.5
23.0	30	1.5
23.1	1	1.5
30.0	1	1.5

[0629] *샘플 용액(5mg/mL)*: 25mg(±1.0mg) 샘플을 5mL-플라스크에 첨가하고 물/아세토나이트릴 1:1 + 0.05% 트라이플루오로아세트산으로 용해시키고 마크에 채웠다. 플라스크를 10분 동안 초음파 수조에 넣은 후 약 1시간 동안 냉각시켰다. 그런 후에, 용액이 투명하고 입자가 없는지(퇴적물이 없음) 확인되었다. 입자가 있는 경우, 샘플을 주사기 필터(예를 들어, 필터 0.45 um - 유기 PTFE 용액의 경우)를 통해 바이알로 여과하였다(필터를 포화시키기 위해 2-3ml 여과물을 미리 버렸다). 입자가 없으면, 샘플은 여과 없이 분석될 수 있다.

[0630] *표준 원료 용액(1000μg/mL)*: 50μℓ 아이소부티르산을 50mL-플라스크에 첨가하고 물을 마크(기준 원료)에 첨가하였다.

[0631] *표준 원료 용액(100μg/mL)*: 1.0mL의 참조 원료를 물로 10mL로 희석하였다. 다른 표준 용액은 아래와 같이 제조되었다.

[0632]

표준 용액의 농도 (μg/mL)	100 μg/mL 원료 용액의 부피	첨가된 물의 부피
25	250 μL	750 μL
15	150 μL	850 μL
10	100 μL	900 μL
5	50 μL	950 μL
2.5	100 μL의 25 μL 원료 용액	900 μL

[0633] 예시적 주입 순서

주입 No.	샘플
1	블랭크 - 물 (3회 주입)
2	표준 2.5 μg/mL
3	표준 5.0 μg/mL
4	표준 10.0 μg/mL
5	표준 15.0 μg/mL
6	표준 25.0 μg/mL
7	표준 2.5 μg/mL
8	블랭크 - 물
9	블랭크 - 물/아세토나이트릴 1:1 + 0.05% 트라이플루오로아세트산
10	샘플 1
11	샘플 2
12	블랭크 - 물 (3회 주입)
13	확인 표준 25.0 μg/mL
14	블랭크 - 물 (2회 주입)

[0634]

[0635] *시스템 적합성 테스트 기준*:

[0636] ● $R^2 \geq 0.99$

[0637] ● % 드리프트 합의: 97% - 103%

[0638] ● 최저 개수 표준 25.0 μg/mL ≥ 2500

[0639] ● 비대칭(대상) 표준 25.0 μg/mL ≤ 2.0

[0640] ● S/N (신호 대 잡음비) 표준 25.0 μg/mL ≥ 10

[0641] *평가*: 정량 한계는 0.05% w/w에 해당하는 2.50 μg/mL이었다.

[0642] **기체 크로마토그래피(GC) - 비스-(4-클로로부틸)에터 및 잔류 용매**

[0643] 작동 파라미터:

장비 타입:	Agilent 68900N 또는 동등물
검출기:	FID (불꽃 이온화 검출기)
데이터 시스템:	다이오넥스-크로멜론
흐름 분리:	16 mL/min
분리 비율:	1:10
컬럼:	캐필러리, 융합 실리카, 30m x 0.25mm x 0.5 μm
정지상:	RTX-5 아민
캐리어 가스(흐름)	He 4.6(0.6mL/min; 일정한 흐름)
압력	117 Kpa
보충 가스(흐름)	N_2 (35 mL/min)
합성 공기	450 mL/min
수소 가스	35 mL/min
주입기 온도/검출기 온도	220℃/220℃
주입 부피	100 μL

[0644]

[0645] *온도 프로그램*:

[0646] <u>온도(℃)</u> <u>시간(분)</u> <u>속도(℃/분)</u>

[0647] 45 9 20

[0648] 205 3.1 --

[0649] *원료 비스-(4-클로로부틸)에터*: 정확히 125mg(5 ppm*)의 비스-(4-클로로부틸)에터를 10ml의 N-메틸-2-피롤리돈(NMP)을 함유하는 20mL 부피 플라스크에 첨가 하였다. 부피 플라스크를 NMP로 마크에 채웠다. *ppm 단위의 값은 100 μl의 원료 향상 및 125mg 공칭 중량을 의미한다.

[0650] *원료 용액*: 125mg(1000ppm*) n-헥세인, 250mg(2000ppm*) THF, 125mg (1000ppm*) 다이아이소프로필아민, 250mg(2000ppm*) 에틸벤젠 및 125mg(1000ppm*)의 사이클로헥세인은 정확하게 대략 10mL의 NMP를 함유하는 20mL 부피 플라스크로 측정하였다. 부피 플라스크를 NMP로 마크에 채우고 용액이 균질해질 때까지 혼합하였다. *ppm 단위의 값은 100㎕의 원료 향상 및 125mg 공칭 중량을 의미한다.

[0651] *스파이킹 용액*: 정확히 250mL(10000ppm*)의 각각의 n-헵테인, t-부틸 메틸 에터 및 에탄올을 대략 10mL NMP를 함유하는 20mL 부피 플라스크 내로 계량하였다. 20㎕의 원료 비스-(4-클로로부틸)에터 및 4mL의 원료 용액을 부피 플라스크에 첨가하였다. 그런 후에, 부피 플라스크를 NMP로 마크에 채우고 용액이 균질해질 때까지 혼합하였다. *ppm 단위의 값은 100㎕의 원료 향상 및 125mg 공칭 중량을 의미한다.

[0652] *샘플 제조*: 대략 110-140mg의 미세 분말 젬카빈 칼슘을 GCHS 바이알에 계량하고 정확한 질량을 기록하였다. 3mL의 물에 피펫을 첨가하고 100㎕ NMP를 마이크로리터 주사기로 첨가하고 바이알을 즉시 닫았다. 샘플 용액을 초음파 처리를 통해 약 5분 동안 혼합하였다.

[0653] *스파이크 샘플 제조*: 대략 110-140mg의 미세 분말 젬카빈 칼슘을 GCHS 바이알에 계량하여 정확한 질량을 기록하였다. 3mL의 물에 피펫을 첨가하였다. 그런 후에, 적절한 양의 스파이킹 용액(10㎕, 20㎕, 30㎕, 40㎕, 50㎕ 등) 및 NMP(스파이킹 용액과 함께 100㎕이어야 함)을 첨가하였다. 바이알은 즉시 닫았다. 샘플 용액을 초음파 처리를 통해 약 5분 동안 혼합하였다.

[0654] **유도 결합 플라즈마 광 방출 분광법(ICP-OES)**

[0655] 방법은 Ph. Eur., chapter 2.2.57 "Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry" and USP-NF, chapter <730> "Plasma Spectrochemistry"에 기초한다.

[0656] 작동 파라미터 및 시약:

[0657]

장비:	ICP - 광 방출 분광기(Vista-PRO, Agilent 또는 적절한 동등물)
방출 파장	317.93nm
플라즈마 관찰	Axial
플라즈마 파워	1200W
플라즈마 가스 흐름	16.5L/min Ar
보조 가스 흐름	1.5L/min Ar
네뷸라이저	원형
분사 챔버	사이클론 분사 챔버
네뷸라이저 가스 흐름	0.75L/min
펌프 속도	20rpm
시약:	
물	탈이온화 또는 고순도
질산	분석 또는 고순도를 위한 농축액(min 65% m/m), 예를 들어, suprapur®
염산	30%, 분석 또는 고순도, 예를 들어, suprapur®
Ca 표준 용액 (1000 mg/L)	ICP에 대한 단일 요소 표준(예를 들어, AccuTrace, ICP-09N-1)
품질 제어 재료	보정 용액의 제조에 사용된 것 이외의 분석물을 함유하는 기준 물질, 예를 들어, 칼슘 D-글루코네이트 일수화물

[0658] *시스템 적합성 테스트*

[0659]

품질 제어:	품질 관리 샘플을 적어도 한 번 분석하였다. 예상 분석 물질 농도와의 상대 편차는 분석 물질에 대해 ±10%를 초과하지 않아야 한다.
선형성 체크:	선형 회귀 계산에서 데이터를 평가하였다. 상관 계수는 ≥0.999이어야 한다
블랭크 용액:	블랭크 용액을 분석하였다. 바흐 측정의 경우, 블랭크 용액의 Ca 농도는 테스트 용액의 최저 농도의 1%를 초과하지 않아야 한다

[0660] *용액*:

[0661]

교정 용액	알려진 적절한 성분을 가진 실험실 준비 혼합물 농도. 물로 적절히 희석하고 2mL의 진한 물을 첨가하여 원료 표준 용액으로부터 4개 이상의 교정 용액 (제로 용액 포함)을 제조하였다. 100mL 당 HNO_3; 예상 분석 물질 농도에 따라 보정 범위를 선택하였다. 예를 들어, 11.8% m/m (8.0, 12.0 및 16.0) mg/L의 원소 함량은 적합한 농도가 될 것이다.
제로 용액	표준 용액을 추가하지 않고 교정 용액에 대해 기술된 대로 준비하였다.
테스트 용액	테스트 용액을 이중으로 제조하였다. 약 25mg의 테스트 물질을 소화 용기 내로 정확하게 계량하였다(0.01 mg 이내). 테스트 물질에 질산 2.0 mL 및 염산 0.2 mL를 첨가하였다. 소화 용기를 막았다. 혼합물을 실온에서 초음파 수조에서 약 15분 동안 반응시켰다. 느슨하게 뚜껑이 달린 용기를 소화 오토클레이브에 넣었다. 제조업체의 지침에 따라 소화 오토 클레이브를 작동하였다. 분해 절차를 완료한 후, 소화 용기를 주위 온도로 냉각시킨 후 질산 3.0mL를 첨가하고 부피 플라스크를 사용하여 탈 이온수로 250mL로 희석하였다. 비율이 동일하게 유지되는 한 부피가 조정될 수 있다.
블랭크 용액	테스트 물질 없이 테스트 용액과 유사하게 이중으로 제조하였다.
품질 제어 샘플 용액	물에 의한 적절한 희석에 의해 상응하는 소화 후 품질 제어 재료로부터 품질 제어 용액을 제조하였다(테스트 용액 참조). 분석 물 농도는 보정된 범위 내에 있어야 한다.

[0662] 측정: 제로 용액 및 교정 용액의 방출은 적절한 기기 파라미터를 사용하여 측정하였다(상기 참조). 블랭크 용액, 품질 관리 용액 및 테스트 용액의 방출을 측정하였다. 필요한 경우, 테스트 용액을 제로 용액(희석 계수 f)으로 희석하여 교정 범위 내에서 판독 값을 얻었다. 대안적으로, 교정 범위를 적응시키기 위해 새로운 교정 용액을 준비하였다.

[0663] 계산: 교정 기능은 상응하는 판독 값을 사용하여 결정하였다. 제로 용액의 판독값을 뺀 교정 기능으로 측정된 방출로부터 테스트 용액에서 분석물 원소 농도를 계산하였다. 분석 물질 농도를 아래의 식을 사용하여 테스트 물질에서 계산하였다. 이러한 계산은 기기 소프트웨어에 의해 수행하였다.

[0664]
$$c = \frac{a \times V \times f}{m \times 10000}$$

[0665] ● c = 최소 물질 중 분석 물질의 농도(% m/m)

[0666] ● a = 테스트 용액의 분석물 농도(mg/L)

[0667] ● V = 테스트 용액의 부피(mL)

[0668] ● f = 희석 계수, 예를 들어, 테스트 용액이 희석되지 않은 경우 f = 1.0

[0669] ● m = 테스트 물질의 질량(g)

[0670] ● 10000은 환산 계수(mg/kg 내지 % m/m)이다.

[0671] 이중 결정의 값(소수점 2개) 및 평균값(소수점 1개)을 보고하였다.

[0672] **칼-피셔 분석**

[0673] 칼-피셔 분석은 Ph. Eur. 2.5.32에 따라 수행하였다. 칼-피셔 분석의 경우, 정량 한계는 0.05% w/w이었다.

[0674] **실시예 2: 젬카빈 칼슘염 결정 형태 1의 용해도 연구**

[0675] 대략 20mg의 젬카빈 칼슘 결정 형태 1을 5 x 2 mL 바이알에 첨가하였다. 용매 첨가 방법을 사용하여 5가지 용매에서의 용해도를 테스트하였다. 용매는 아세톤, 에탄올, 에틸 아세테이트, t-부틸 메틸 에터(t-BME) 및 물을 포함하였다. 용해 또는 총 2 mL가 첨가될 때까지 용매를 5 부피(100 μL) 분취량으로 첨가하였다. 각각의 첨가 사이에, 샘플을 60℃(아세톤 및 t-BME의 경우 40℃)로 가열하였다. 대기에서 24시간 후에 남아있는 임의의 고체를 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 분석하였다. 물 샘플은 <5℃에서 48시간 후에도 용해되고 침전되지 않았다. 용해성 연구 결과를 표 1에 나타낸다.

[0676] [표 1]

[0677] 젬카빈 칼슘염 결정 형태 1의 용해도

[0678]

용매	용해도 (mg/mL)	결정 형태
아세톤	<10	형태 1
에탄올	<10	형태 1
에틸 아세테이트	<10	형태 1
t-부틸 메틸 에터(*t*-BME)	<10	형태 1
물	33	N/A

[0679] **실시예 3: 비정질 젬카빈 칼슘염**

[0680] 젬카빈 칼슘염 결정 형태 1을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. 대략 40g의 젬카빈 칼슘염 결정 형태 1을 계량하였다. 여기에, 대략 800mL의 물을 첨가하고 용해를 위해 주위 온도에서 혼합하였다. 대략 4시간 후, 고체가 용해된 것을 발견하고 용액을 2L 둥근 바닥 플라스크로 옮겼다. 이어서, 용액을 동결 건조기 상에 놓기 전에 대략 72시간 동안 동결시켰다. 복합 로트 물질의 X-레이 분말 회절(XRPD) 분석은 회절 분석이 기준 비정질 데이터와 일치함을 보여주었다(도 52a). 편광 현미경(PLM) 이미지는 제한된 복 굴절률을 갖는 유리 유사 입자를 보여주었다. 열 중량 분석(TGA)은 최대 150℃까지 3.1%의 중량 손실을 보여주었다(도 52b). 시차 열 분석(DTA) 또는 시차 주사 열량 측정(DSC)에서 열 사건이 관찰되지 않았다(도 52b 및 52c). 상기 물질의 수분 함량은 칼-피셔 적정에 의해 2.62%인 것으로 측정되었다. 비정질 젬카빈 칼슘염은 하전 에어로졸 검출기(HPLC-CAD)가 장착된 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 % w/w 기준으로 88.85%의 젬카빈 함량(% 젬카빈)을 갖는 것으로 결정되었다. 입자 크기 분포(PSD) 분석은 5.2㎛의 D10 값, 26.4㎛의 D50 값 및 60.3㎛의 D90 값을 나타내었다.

[0681] 대규모(1kg 규모 초과)로, 젬카빈 칼슘 에탄올 용매화물을 건조시켜 비정질 형태를 수득하였다. 비정질 고체는 정전기 특성 및 <0.3 g/mL의 비교적 낮은 겉보기 밀도(다짐)로 인해 다루기가 어려웠다.

[0682] **실시예 4: 젬카빈 칼슘염 결정 형태 2**

[0683] 젬카빈 칼슘염 결정 형태 1을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. 70℃에서 유지된 5L 유리 반응기에, 대략 2.4L의 에탄올:물(90:10 v/v%) 용액과 함께 대략 160g의 젬카빈 칼슘염 결정 형태 1을 첨가하였다. 그런 후에, 슬러리를 약 2시간 동안 4 피치 블레이드 PTFE 임펠러를 사용하여 120RPM에서 혼합하였다. 2시간 후, 추가의 824mL의 물을 슬러리(에탄올:물의 새로운 용매 비율(67:33 v/v%))에 첨가하고 그런 후에 재료를 대략 18시간 동안 슬러리로 두었다. 그런 후에, 결정화를 40℃로 냉각시키고 교반 속도를 100RPM으로 감소시켰다. 결정화를 2시간 동안 유지 한 다음 여과로 분리하였다. 그런 후에, 고체를 80℃에서 48시간 동안 건조시켰다. 대략 69%의 단리된 수율이 회수되었다. 습윤 및 건조된 재료의 샘플을 X-선 분말 회절(XRPD) 분광법(도 53a)에 의해 분석하였고 젬카빈 칼슘염 결정 형태 2인 것으로 확인되었다. 건조된 고체의 편광 현미경(PLM) 이미지는 제한된 복굴절을 가진 응집된 입자를 나타내었다. 저중량 분석 결과 용매 손실과 관련하여 최대 200℃에서 4.1%의 중량 손실이 나타났다(도 53b). 단일 흡열 사건은 141℃에서 개시하여 154℃에서 최고점으로 차등 열 분석(DTA)에서 기록되며, 용매 손실과 관련이 있을 수 있다(도 53b). 모액은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 18.47mg/mL의 농도를 갖는 것으로 결정되었다. 젬카빈 칼슘염 결정 형태 2는 86.91% w/w의 젬카빈 함량(% 젬카빈)을 갖는 것으로 결정되었다. 재료의 기체 크로마토그래피 분석은 61ppm의 잔류 에탄올 함량을 나타내었다. 입자 크기 분포(PSD) 분석을 수행하여 5.0㎛의 D10 값, 14.4㎛의 D50 및 38.2㎛의 D90를 제공하였다.

[0684] **실시예 5: 젬카빈 칼슘염 결정 형태 C3**

[0685] 비정질 형태의 젬카빈 칼슘염은 실시예 3에 기재된 바와 같이 제조하였다. 큰 결정화 접시에, 대략 50g의 비정질 젬카빈 칼슘염을 첨가하였다. 결정화 접시에, 250mL 에탄올을 50mL 분취량으로 첨가하고, 재료를 첨가 사이에 혼합하여 용매 분배가 균일하게 되도록 하였다. 건조 동안 혼합물을 여러 번 혼합하여 큰 응집물 형성을 최소화하였다. 그런 후에, 재료를 진공하에 대략 72시간 동안 대기에서 건조시켰다. X-선 분말 회절(XRPD) 분광법 분석은 건조된 재료가 젬카빈 칼슘염 결정 형태 C3과 일치함을 보여주었다. 편광 현미경(PLM) 이미지는 제한된 복굴절률을 갖는 응집된 입자를 보여주었다. 열 중량 분석은 160℃까지 5.5%의 중량 손실을 나타내었다(도 54b). 단일 흡열 사건은 121℃에서 개시하고 129℃에서 최고점을 갖는 차등 열 분석(DTA)에서 기록되었다(도 54b). 시차 주사 열량 측정(DSC) 분석은 31℃에서 개시하여 35℃에서 최고점을 갖는 발열 사건을 나타내었고, 150℃에서 개시하여 167℃에서 최고점을 갖는 단일 흡열 사건을 나타내었다(도 53c). 재료의 수분 함량은 칼-피셔 적정에 의해 2.1%인 것으로 결정되었다. 젬카빈 칼슘염 결정 형태 C3은 % w/w 기준으로 83.98%의 젬카빈 함량(% 젬카빈)을 갖는 것으로 결정되었고, 하전 에어로졸 검출기(HPLC-CAD)가 장착된 고성능 액체 크로마토그래

피에 의해 결정되었다. 기체 크로마토그래피 분석은 76070ppm의 잔류 에탄올 함량을 나타내었다. 입자 크기 분포(PSD) 분석은 8.8㎛의 D10 값, 20.4㎛의 D50 값 및 44.3㎛의 D90 값을 나타내었다.

[0686] **실시예 6: 젬카빈 칼슘염 에탄올 용매화물**

[0687] 70℃에서 5L 유리 반응기에, 대략 266g의 젬카빈을 1L의 에탄올에 용해시켰다. 용액에 대략 1당량의 산화 칼슘(약 49.3g) 및 추가의 1.5L 에탄올을 첨가하였다. 그런 후에, 슬러리를 대략 18시간 동안 4 피치 블레이드 PTFE 임펠러를 사용하여 150RPM에서 혼합하였다. 그런 후에, 용액을 25℃로 냉각시키고 1시간 동안 유지시켰다. 그런 후에, 총 840mL의 t-부틸 메틸 에터(t-BME)를 반 용매로서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합 속도를 120RPM으로 낮추고 용기를 이러한 조건에서 2시간 동안 유지한 다음, 침전물을 여과하였다. t-BME를 사용하여 고체를 세척하기 전에 용기를 헹구었다. 그런 후에, 고체를 필터에서 대략 10분 동안 건조되도록 두었다. 그런 후에, 습윤 고체를 결정화 접시에 넣고 주위 온도에서 90시간 동안 건조시켰다. 대략 63%의 분리 수율이 스케일 업으로부터 회수되었다. 습윤 및 건조된 재료의 샘플을 X-선 분말 회절(XRPD) 분광법(도 55a)으로 분석하고, 결정성 젬카빈 칼슘염 에탄올 용매화물인 것으로 확인되었다. 건조된 고체의 편광 현미경(PLM) 이미지는 제한된 복굴절을 갖는 응집된 입자를 나타낸다. 열 중량 분석은 용매 손실과 관련하여 최대 200℃까지 4.9%의 중량 손실을 나타내었다(도 55b). 단일 흡열 사건은 110℃에서 개시하고 137℃에서 최고점을 갖는 차등 열 분석(DTA)에서 기록되었고, 용매 손실과 관련이 있을 수 있다(도 55b). 모액은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 21.59mg/mL의 농도를 갖는 것으로 결정되었다. 결정성 젬카빈 칼슘염 에탄올 용매화물은 90.51% w/w의 젬카빈 함량(% 젬카빈)을 갖는 것으로 결정되었다. 재료의 기체 크로마토그래피 분석은 28628ppm의 잔류 에탄올 함량 및 511ppm의 잔류 t-BME 함량을 나타내었다. 입자 크기 분포(PSD) 분석을 수행하여 3.3㎛의 D10 값, 31.8㎛의 D50 및 85㎛의 D90를 제공하였다.

[0688] **실시예 7: 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C1, C2 및 C3(종합적으로, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C)**

[0689] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 C1-C3을 습식 비정질 형태의 젬카빈 칼슘염 수화물 생성물을 80℃의 온도에서 적어도 24시간 동안 그런 후에, 24시간 이상 동안 최대 100℃까지 그보다 더 높은 시간 동안 교반된 팬 건조기에 충전함으로써 장기간 건조에 의해 수득하였다. 건조 온도 및 건조 기간에 따라, 결정 형태 C1, 결정 형태 C2 및 결정 형태 C3을 비롯한 다양한 형태의 결정 형태 C를 수득하였다.

[0690] **실시예 8: 레이저 광 회절에 의한 입자 크기 분포의 결정**

[0691] **재료 및 방법**

[0692] *레이저 광 회절에 의한 입자 크기 분포*: 입자 크기 분포는 프라운호퍼 광 회절 방법에 따라 결정되었다. 간섭성 레이저 빔이 샘플을 통과하고, 생성된 회절 패턴이 다중 요소 검출기에 집중되었다. 회절 패턴은 다른 파라미터 중에서도 입자 크기에 의존하기 때문에, 입자 크기 분포(PSD)는 샘플의 측정된 회절 패턴에 기초하여 계산되었다.

[0693] 원료 분산 용액은 몇 방울의 분산 보조제(예를 들어, 스팬 80, 플루카 (85548-250ml)와 같은 백유의 세제의 1% w/w 용액)를 적절한 양의 물질에 첨가하여 조심스럽게 혼합하여 첨가함으로써 제조하였다. 그런 후에, 분산액을 와류하면서 약 10ml의 최종 부피로 천천히 희석시켰다. 기기(Hol 2000S 샘플 분산 장치가 장착된 Malvern Mastersizer 2000)의 현탁액 셀에 분산 매체를 채우고 백그라운드 측정을 수행하였다. 5% 내지 15%의 광학 농도에 도달할 때까지 원료 분산액을 현탁액 셀에 첨가하였다. 측정이 초기화되면, 최종 초음파 농도는 내부 초음파 처리 단계 후에 증가하였고 25%를 초과하지 않았다. 누적 부피 분포는 기기의 사용 설명서에 따라 결정하였다.

[0694] PSD10, PSD50 및 PSD90 값은 각 측정의 누적 부피 분포로부터 결정되었다. 10㎛보다 작은 값은 소수점 이하 한 자리까지 보고하였다. 10㎛보다 큰 결과는 단일 숫자 값으로 보고하였다. 분석에 사용된 샘플 파라미터는 아래에 도시된다:

[0695]

분석 모델:	일반적인 목적	민감성:	보통
분산 보조장치:	Hydro 2000S	재순환 속도:	1500 RPM
입자 RI:	0	흡수	0
분산제 RI:	1.430	샘플 질량:	대략 100 mg
초음파 처리 시간:	60초	내부 초음파처리 파워:	100%
흐릿함:	5-20%	선측정 지연:	300초
분산제:	스토다드 용매에서 0.2% Span-80, 백그라운드 측정 전 5분의 평형		

[0696] *주사 전자 현미경*: 5kV의 가속 전압을 사용하여 FEI 페놈 SEM을 이용하여 주사 전자 현미경 사진을 얻었다. 양

면 카본 테이프 조각을 사용하여 소량(약 1mg-10mg)의 샘플을 알루미늄 샘플 스터브에 장착함으로써 이미지를 준비하였다. 대전 효과가 이미징 프로세스를 방해하는 것을 방지하기 위해 전도성 금/팔라듐 코팅이 샘플에 적용되었다. 그런 후에 전자 현미경 사진을 수집하였다. 확대, 이미지 높이 및 눈금이 있는 마이크론 막대는 각 현미경 사진의 하단에서 찾을 수 있다.

[0697] 다양한 밀링 기술을 사용하여 다양한 입자 크기를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 제조하였다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 총 9개의 샘플(샘플 1-9, 표2)에 레이저 광 회절 입자 크기 분석을 수행하였다. 레이저 광 회절에 의해 결정된 각 샘플의 PSD90이 표 2에 도시된다.

[0698] *샘플 1-3(표 2)*: 이들 샘플은 상이한 조건하에서 *샘플 5*(표 2)를 밀링함으로써 제조하였다. 샘플 1은 80 메쉬 스크린을 통해 고속(8946 RPM)으로 Fitzpatrick Comminuting Machine 모델 L1A를 사용하여 샘플 5를 밀링하여 제조하였다. 밀링 후 생성된 입자 크기는 약 150㎛의 PSD90을 가졌다. 핀밀을 사용하여 샘플 1을 추가로 밀링하여 샘플 2를 제조하였다. 샘플 2의 PSD90은 약 75㎛이었다. Fitzpatrick Comminuting Machine 모델 L1A를 사용하여 샘플 1을 추가로 밀링하여 샘플 3을 제조하였다. 샘플 3의 PSD90은 약 110㎛이었다.

[0699] *샘플 4, 5, 6 및 9(표 2)*: 이들 샘플은 직접 재결정화(순수함)에 의해 제조하였다. 샘플 4 및 6은 각각 52㎛의 PSD90를 가졌다. 샘플 5 및 9는 또한 직접 재결정화에 의해 제조하였다; 그러나, 이들 샘플은 각각 431㎛ 및 996㎛의 PSD90을 갖는다. 다른 두 개의 순수한 샘플에 비해 비정상적으로 높은 PSD90은 더 높은 함량의 특정 불순물(예를 들어, 2,2,7,7-테트라메틸-옥테인-1,8-다이오산) 및 더 많은 양의 잔류 용매(예를 들어, 에탄올)에 의해 설명될 수 있다.

[0700] *샘플 7 및 8*: 이들 샘플을 깔끔하게 침전시켜 결정화시킨 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 다양한 배치로부터 제조한 다음, 핀밀로 밀링하였다.

[0701] [표 2]

[0702] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 배치의 PSD90

[0703]

샘플	PSD90(㎛)
1	151
2	76
3	110
4	52
5	431
6	52
7	62
8	48
9	996

[0704] 샘플 4 (표 2)의 주사 전자 현미경 사진은 도 2에 도시된 바와 같다.

[0705] 하기 실시 예 6 및 7에 기술된 바와 같이, 샘플 1-4 및 6-8의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(표 2)을 사용하여 유동층에서 습식 과립화에 의해 약물 생성물 정제를 제조하였다. 입자 크기 분포가 너무 커서 입자가 유동층 과립 화에서 유동화되지 않았기 때문에 샘플 5 및 9(표 2)로부터 정제를 제조할 수 없었다. 또한, PSD90이 약 30㎛ 미만인 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1은 정전 특성 및 낮은 느슨한 밀도로 인해 제제화 공정에 어려움을 나타냈다.

[0706] **실시예 9: 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 및 물 및 에탄올 함량의 분말 회절 연구**

[0707] 분말 X-선 회절(PXRD)은 CuKα 방사선(λ = 1.54056Å)을 사용하는 Panalytical X'Pert 분말 회절계를 사용하여 수행하였다. 샘플을 평평한 샘플 지지대에 장착하였다. 주변 조건하에서 5-45° 2Θ 범위에서 0.004178° 의 스캔 단계 크기 및 5.08초의 단계당 시간으로 데이터를 수집하였다. 동일한 조건하에서 배경을 수집하고 빼서, 주로 샘플의 회절을 남겼다.

[0708] 피크 핏 기능을 이용하여 GSAS II 결정학 데이터 분석 소프트웨어 프로그램을 사용하여 각각의 PXRD 패턴을 분석하였다. 피크를 선택하고 최대 위치에서 피크 위치, 강도 및 전체 폭("FWHM")을 자유롭게 조정할 수 있었다. 작은 잔차 배경은 자유롭게 다듬어 질 수 있는 5항 다항식 함수를 사용하여 맞췄다.

[0709] 샘플 4 및 7(표 2)에 대한 PXRD 결과는 두 샘플 모두가 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1임을 나타내었다(도

28 및 29). 따라서, 입자 크기는 회절 패턴에 최소한의 영향을 미치며, 결정 형태 1은 밀링 공정 동안 보존된다. 물 함량은 샘플 4 및 6-8(표 2)이 젬카빈 칼슘염 몰당 약 0.78당량의 물에 해당하는 3.5 %w/w의 물 함량을 갖는 일수화물임을 나타낸다(표 3). 물 함량 규격은 일수화물에 해당하는 2% w/w 내지 5% w/w이다. 55㎛의 PSD90(샘플 10) 및 47㎛의 PSD90(샘플 11)을 갖는 2개의 다른 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 샘플의 물 함량은 각 샘플에서 약 3.7% w/w 인 것으로 측정되었으며, 이는 젬카빈 칼슘염의 몰당 약 0.82당량의 물에 해당한다. 따라서, 47㎛ 내지 62㎛ 범위의 PDS90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 물 함량은 젬카빈 칼슘염의 몰당 약 0.78 내지 약 0.82당량의 물에 해당하는 약 3.5% w/w 내지 약 3.7% w/w의 물 함량을 가졌다.

[0710] 에탄올 함량 규격은 5000ppm 미만이다. 예를 들어, 샘플 4 및 6-10의 에탄올 함량은 710ppm 내지 1840ppm 범위인 것으로 결정되었다.

[0711] 샘플 4 및 6-10의 느슨한 겉보기 밀도는 0.25g/mL 내지 0.30g/mL의 범위이고 샘플 4 및 6-10의 다져진 겉보기 밀도는 0.33g/mL 내지 0.49g/mL의 범위이었다(표 3).

[0712] [표 3]

[0713] 물 및 에탄올 함량 및 겉보기 밀도

[0714]

	샘플 4	샘플 6	샘플 7	샘플 8	샘플 10	샘플 11
PSD90	52 ㎛	52 ㎛	62 ㎛	48 ㎛	55 ㎛	47 ㎛
물 함량	3.5% w/w	3.5% w/w	3.5% w/w	3.5% w/w	3.7% w/w	3.7% w/w
에탄올 함량	1100 ppm	1480 ppm	1620 ppm	1781 ppm	710 ppm	1840 ppm
느슨한 겉보기 밀도	0.25 g/mL	0.25 g/mL	0.30 g/mL	0.26 g/mL	0.27 g/mL	0.26 g/mL
다진 겉보기 밀도	0.39 g/mL	0.41 g/mL	0.49 g/mL	0.39 g/mL	0.33 g/mL	0.36 g/mL

[0715] **실시예 10: 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 과립화**

[0716] 표 2의 각각의 샘플 1-4 및 6-8로부터의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 유동층 과립화 공정을 사용하여 부형제로 과립화시켰다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 과립화를 위한 샘플 배치식이 표 4에 도시된다.

[0717] *혼합 제제-과립 내*

[0718] 41.06kg의 정제수를 계량하고 스테인레스 스틸 믹서에 첨가하고 혼합하여 결합 용액을 제조하였다. 혼합은 약 1.5-2.5시간이 걸렸다. 하이드록실프로필 셀룰로오스를 혼합하면서 물에 천천히 첨가하였다. 기포 발생 없이 하이드록시프로필 셀룰로오스를 충분히 혼합하기 위해 혼합기 속도를 유지하였다. 하이드록시프로필 셀룰로오스가 완전히 용해되어 투명한 균질한 용액이 얻어질 때까지 혼합을 계속하였다.

[0719] 스프레이 펌프는 100 내지 350g/분의 하이드록시프로필 셀룰로오스 용액의 속도를 전달하는 것으로 확인되었다.

[0720] Glatt 30 유동층 과립기는 시간당 500m^3의 공정 공기 부피, 70℃의 입구 공기 온도 및 45℃ ± 10℃의 배기 온도로 설정하였다.

[0721] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 및 락토스 일수화물을 45R 메시 스크린, 예를 들어 라운드 임펠러(45R 스크린; 0.045" 개구 크기; 라운드)가 장착된 퀴드로 코밀(Quadro Comil) 197 울트라로 밀링하여, 상기 재료를 폴리에틸렌 백으로 이중 안감을 댄 용기에 포획하였다.

[0722] 예열 후, 유동층 과립기에 덩어리 제거 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 및 락토스 일수화물을 충전시켰다. 분말 유동화가 시작되면, 결합 용액을 분말에 분무하였다. 분말을 적신 후, 분무 속도를 감소시키고 모든 결합제 용액이 분무될 때까지 공기 부피를 조정하였다. 과립의 유동화를 보장하기 위해 유입 공기량을 조정하고 목표 온도를 약 28℃로 유지하였다. 모든 결합제 용액을 도포한 후, 물로 과립화를 계속하여 허용 가능한 시각적 과립화 종점을 달성하였다. 과립을 2.0% 이하의 건조 손실(LOD) 값으로 건조시켰다.

[0723] 결합 용액의 분무 속도는 과립의 규모 등에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 22L 과립기/건조 보울 크기 규모의 경우, 결합제의 분무 속도는 이론적 양이 분무될 때까지 처음 30-45분 동안 75-90g/분일 수 있고 남은 시간 동안 50-65g/분일 수 있다. 또한, 필요한 경우, 건조 전에 시각적으로 허용 가능한 과립화가 달성될 때까지 과립화를 계속하기 위해 정제수를 첨가할 수 있다.

[0724] 실시 예 8, 표 2의 샘플 1-4 및 6-8로부터 제조된 겉보기 건조 과립화된 샘플을 각각 샘플 1G, 2G, 3G, 4G, 6G, 7G 및 8G로 지칭한다.

[0725] 겉보기 건조 과립화 샘플 1G, 2G, 3G, 4G, 6G, 7G 및 8G를 각각 39R 메쉬 스크린을 통해 밀링하고 폴리에틸렌 백(예를 들어, 라운드 바 임펠라가 장착된 쿼드로 코밀(Quadro Comil) 197 울트라)에 수집하여 각각 샘플 1M, 2M, 3M, 4M, 6M, 7M 및 8M을 제공하였다.

[0726] [표 4]

[0727] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 과립화 샘플 제제

[0728]

구성요소	% w/w
과립 내	
젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1	63.8
락토오스 일수화물 Fast-Flo 316 NF	23.4
하이드록시프로필 셀룰로오스(Klucel EF)	8.0
과립 외	
크로스카멜로오스 나트륨 NF	4.0
스테아르산 마그네슘 NF	0.8
	총: 100

[0729] *혼합 제제-과립 외*

[0730] 밀링된 샘플 1M-4M 및 6M-8M을 V-블렌더에 충전시켰다. 크로스카르멜로스 소듐을 20 메쉬 핸드 스크린에 통과시키고 과립과 함께 V-블렌더에 충전하고 10분 동안 블렌딩하였다. 스테아르산 마그네슘 성분을 함유하는 백을 과립화 블렌드로 세정하였다. 혼합물을 20 메쉬 스크린을 통해 여과하고, V-블렌더에 첨가하고 약 3분 동안 블렌딩하였다. 최종 과립화 블렌드를 드럼 내로 배출하고, 이를 폴리에틸렌 백으로 이중 안감을 대고 밀봉하였다.

[0731] 압축 공정을 진행하기 전에 완성된 최종 블렌드를 배출 및 계량하였다. 샘플 1M-4M 및 6M-8M에 기초한 배출된 최종 블렌드는 각각 샘플 1FB, 2FB, 3FB, 4FB, 6FB, 7FB 및 8FB로 지칭된다.

[0732] **실시예 11: 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 필름-코팅 정제 제제**

[0733] 샘플 1FB-4FB 및 6FB-8FB는 압축된 300mg 필름 코팅 정제이었다. 샘플 정제 공식이 표 5에 도시된다.

[0734] [표 5]

[0735] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 필름-코팅된 정제 제제

[0736]

구성요소	% w/w
코어 성분	
젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 샘플 1FB-4FB 및 6FB-8FB, 실시예 10	100.00
코팅 성분	
오파드리 화이트 YS 1-7040	2.98
시메티콘 에멀젼 30% USP	0.02
	총: 103.0

[0737] 각각의 샘플 1FB-4FB를 힘 공급 장치가 장착된 정제 프레스에 별도로 첨가하였다. 샘플 1FB-4FB를 표 6의 특정 파라미터에 따라 각각 압축하였다. 정제 중량 및 경도를 정제 중량 및 경도를 목표로 조정하고, 금속 검출기 및 정제 탈진기를 통과시키고 이중 안감 폴리에틸렌 백에 수집하였다.

[0738] 샘플 1FB, 2FB, 3FB, 4FB, 6FB, 7FB 및 8FB를 0.2759" X 0.6285" 타원형 툴링을 사용하여 회전식 정제 프레스에서 이론적 충전 중량 470mg으로 압축하였다. 압축 파라미터, 배치 중량 변동 및 정제 특성에 대해서는 아래 표 6을 참조. 모든 정제는 잘 압축되었고 정제 중량 변화에 대해 낮은 상대 표준 편차(RSD)를 가졌다. 샘플 1FB, 2FB, 3FB, 4FB, 6FB, 7FB 및 8FB로부터 제조된 정제는 각각 정제 A, B, C, D, F, G 및 H로 지칭된다.

[0739] [표 6]

[0740] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 300mg 필름-코팅 정제의 압축 파라미터 및 정제 특성

	정제 A	정제 B	정제 C	정제 D
최종 블렌드 샘플	샘플 1FB	샘플 2FB	샘플 3FB	샘플 4FB
각 샘플에서 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 D_{90}	151 μm	76 μm	110 μm	52 μm
압축				
정제 도구 크기	0.2759" X 0.6285" 타원형			
정제 프레스	MiniPress	MiniPress	MiniPress	Stokes GEM
사전 압축력 (kN)	n/a	n/a	n/a	8
압축력 (kN)	n/a	n/a	n/a	7
터렛 속도	32 Dial Setting	13 RPM	17 RPM	41.1 RPM
호퍼 형태	중력 피더	중력 피더	중력 피더	힘 피더
피더 속도 (RPM)	n/a	n/a	n/a	39.9
정제 중량 변화				
10개 정제의 표적 중량(g)	4.700			
10개 정제의 표적 중량 범위 (±5%) (g)	4.465 - 4.935			
인-프로세스 평균 중량(g)	4.7809	4.6845	4.7293	4.715
인-프로세스 중량 변화(%RSD)	0.554	0.532	1.482	1.466
인-프로세스 중량 변화 범위(g)	± 0.053	± 0.089	± 0.137	± 0.152
표적 개별 정제 중량(g)	0.470			
표적 개별 정제 중량 범위 (±10%) (g)	0.423 - 0.517			
엔드어브런(End of Run) 평균 중량(g)	0.4718	0.4696	0.4645	0.469
엔드어브런 중량 변화 (%RSD)	1.312	1.036	3.275	2.586
엔드어브런 중량 변화 범위(g)	± 0.022	± 0.014	± 0.058	± 0.045
정제 특성				
평균 정제 경도(kp)	17.5	16.2	14.9	16.2
평균 정제 두께 (mm)	6.08	6.02	5.74	6.21
엔드어브런 취성 (%)	0.0	0.0	0.2	0.0

[0741]

[0742] 각각의 배치는 실험적인 벡터 코터 LDCS 기기(정제 A-C, 표 6) 또는 GMP Compu-Lab 24(정제 D, 표 6)에서 필름 코팅하였다. 필름-코팅 현탁액은 오파드라이 화이트 YS 1-7040 및 시메티콘 에멀젼 30% USP로 구성되었다.

[0743] 정제수를 스테인레스 스틸 용기 내로 계량하고 와류를 만들기 위해 혼합하였다. 시메티콘 에멀젼 및 오파드라이 화이트 YS 1-7040을 정제수에 첨가하고, 최소 50분 동안 또는 현탁액이 시각적으로 균일해질 때까지 혼합하였다. 정제 A-D를 개별적으로 2개의 배치로 나누고 코팅을 위해 계량하였다. 정제를 출구 온도 42℃(± 2℃)로 가열된 코팅 팬에 충전시켰다. 정제를 필름 코팅하여 3.0% 중량 증가(± 1.0%)를 얻었다. 각각의 배치에 대한 이론적 양의 필름-코팅 현탁액의 90%를 분무한 후, 평균 중량을 점검하고 분무를 지속하여 2.0% 내지 4.0%의 중량 증가를 달성하였다. 정제를 건조시키고 냉각시켰다. 정제를 폴리에틸렌 백으로 이중 안감을 댄 포장 용기에 포장하였다.

[0744] 필름-코팅된 정제 F-H는 정제 D를 제조하는 데 사용된 동일한 공정에 의해 제조하였다.

[0745] **실시예 12: 젬카빈 칼슘염 비정질 형태의 과립화**

[0746] 젬카빈 칼슘염의 비정질 형태는 실험실 규모 과립 배치의 제조에 이용되었다. 실험실 규모의 유동층 과립화 장비는 상부-분무 공정을 위해 구성된 프로인드-벡터(Freund-Vector) MFL-01 실험실 유동층 처리기였으며, 이는 임상 배치의 과립화에 사용되는 스케일 다운된 Glatt 장비이다. 표 7A는 정제 제형의 정량적 이론적 조성 및 실험실 규모 배치 크기를 제공한다.

[0747] [표 7A]

[0748] 젬카빈 정제의 조성(300 mg)

[0749]

성분	농도 % w/w	mg/정제	양/배치(g)
과립 내 재료			
젬카빈 칼슘, 비정질	63.83	300.0[1]	75.0[1]
락토오스 일수화물, NF (316 Fast-Flo)	23.37	109.84[1]	27.46[1]
하이드록시프로필 셀룰로오스, NF (Klucel EF)	8.0	37.6	9.4
정제수[2]	N/A[2]	N/A[2]	178.6[2]
과립 외 재료			
크로스카멜로오스 나트륨, NF (Ac-Di-Sol)	4.0	18.8	4.7[3]
스테아르산 마그네슘	0.80	3.76	0.94[3]
총	100.0	470.0	117.5

[0750] [1] 젬카빈 칼슘 및 락토오스를 각각의 정제에 대해 조정하여 300mg 젬카빈의 몰 당량의 비정질 형태의 젬카빈 칼슘염을 제공하였다.

[0751] [2] 처리하는 동안 물을 제거하고 배치 중량 또는 정제 중량을 고려하지 않는다.

[0752] [3] 과립 외 구성요소 양은 예상 과립화 수율에 따라 조정된다.

[0753] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 비정질 젬카빈 칼슘이 80.9%(w/w) 몰 당량의 젬카빈을 함유함을 나타내었다. 따라서, 배치에 충전된 비정질 젬카빈 칼슘의 양은 이 인자에 의해 조정되어, 92.71g의 비정질 젬카빈 칼슘이 락토오스 일수화물의 양이 9.75g으로 동일한 감소로 분배하였다. 비정질 젬카빈 칼슘을 스크리닝하여 #40 메쉬(425㎛) 체를 사용하여 과립화 공정에 사용하기 위한 균일한 분말을 형성하고, 92.72g의 스크리닝된 재료를 과립기에 분배하였다. 과도한 스크린 재료를 사용하여 레이저 회절에 의한 겉보기 및 다져진 밀도 테스팅 및 입자 크기 분석을 수행하였다. 100mL 눈금 실린더를 사용하여 USP <616> 당 겉보기 및 다져진 밀도 테스팅을 수행하였다. 젬카빈 칼슘염 결정 형태 1에 대해 실시예 8에 기재된 건조 분말 분산 방법을 갖는 Cilas 1180LD 레이저 회절 입자 크기 분석기를 사용하여 레이저 회절 입자 크기 분석을 수행하였다(레이저 회절 입자 크기 분석 조건에 대해서는 표 7B 참조). 표 7C는 물리적 테스트 결과를 보고한다. 입자 크기 결과는 부피 분포 측면에서 3회 반복 측정의 평균으로 보고되며 도 30은 이들 3가지 측정으로부터 얻어진 입자 크기 분포의 오버레이를 표시한다.

[0754] [표 7b]

[0755] Cilas 1180LD를 사용하는 입자 크기 분석 조건

[0756]

분석 파라미터	**값**
분석 모드	건조 분말
광학 모델	프라운호퍼
분산 매질	공기
분산 매질 RI	1.000
분말 분산기 주파수 (Hz)	50
분말 분산기 파워(%)	90
호퍼 갭핵 설정	2
분산 공기 압력(mb)	3000
백그라운드 측정(sec.)	10
샘플 측정 (sec.)	10
샘플 크기 (mg)	500

[0757] [표 7c]

[0758] 비정질 젬카빈 칼슘의 입자 크기 및 밀도

평균 입자 크기 ㎛(%RSD)	
D_{10}	2.833
	(2.3)
D_{50}	17.006
	(0.9)
D_{90}	54.580
	(2.1)
분말 밀도	
겉보기 밀도(g/mL)	0.11
다져진 밀도 (g/mL)	0.25
카르 인덱스	56.0%

[0759]

[0760] 비정질 젬카빈 칼슘 및 락토오스 일수화물을 유동층의 팽창 챔버에 채우고 분당 50L의 공정 기류(LPM)를 사용하여 2분 동안 혼합되도록 하였다. 그런 후에, 물 및 하이드록시프로필 셀룰로오스(Klucel® EF)로 이루어진 과립화 용액을 첨가하여 유동층 충전물을 과립화하였다. 이 용액을 유동층의 공기 원자화 분무 노즐로부터 원자화 분무로서 과립기에 분배하였다. 대규모 과립화 공정으로부터 MFL-01 유동층에 대해 표적 과립화 공정 파라미터를 스케일링하였다. 표 7d는 대상 처리 파라미터를 보고한다.

[0761] [표 7d]

[0762] 프로인드 벡터 MFL-01 유동층에 대한 표적 과립화 파라미터

파라미터	표적 값
입구 온도	70℃
생성물 온도	<37℃
공기 흐름	50 LPM
용액 흐름	5 g/min
원자화 압력	10 psi

[0763]

[0764] 비정질 젬카빈 칼슘에 대한 과립화 유체의 첨가는 비정질 젬카빈 칼슘 입자의 심한 응집을 초래하였다. 응집을 방지하기 위해 최초 5g/분 목표 속도의 50%, 37% 및 24%의 과립화 유체 첨가 속도를 평가하였다. 그러나, 임의의 양의 과립화 유체의 첨가로 인해 응집이 계속되고 악화되었다. 응집량이 증가함에 따라, 분말 층의 유동화를 유지하기 위해 공정 공기량을 계속 증가시켰다. 과립화 유체 첨가 속도가 더 느린 공정 공기량은 응집 문제를 줄이는 것으로 보이지 않았다. 더 높은 기류 및 더 낮은 분무 속도에서 지속되는 응집은 분말층에 이미 존재하는 다량의 큰 응집체로 인한 것일 수 있거나, 분말층의 빠른 건조에도 임의의 양의 수성 과립 화 유체가 과도한 응집을 유발할 수 있음을 나타낼 수 있다. 전형적으로, 낮은 분무 속도 및 높은 기류의 조합은 과립화 유체의 빠른 건조를 초래하여, 분말 표면이 용매에 노출되는 시간을 감소시키고 폴리머 결합제의 빠른 증착에 영향을 미친다. 이러한 조건은 응집 가능성을 감소시키지만, 비정질 젬카빈 칼슘의 밀도가 매우 낮기 때문에 모든 약물 물질 입자를 분무 지역 밖으로 그리고 필터 속으로 강제하기 않고 높은 공정 공기량으로 유동층 과립화 공정을 시작할 수는 없다. 본 연구에서 평가한 비정질 젬카빈 칼슘의 용해도 및 밀도 특성은 현재의 제형 및 공정을 사용한 과립화에 도움이 되지 않는다는 결론을 내렸다.

[0765] **실시예 13: 다양한 PSD90 값을 갖는 젬카빈 칼슘염 결정 형태 1로부터 제조된 젬카빈 필름 코팅 정제(300mg)의 용해 프로파일**

[0766] *용해*: 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 300mg 필름-코팅된 정제 A-D 및 F-H에 대한 용해 프로파일을 50rpm로 설정된 USP 장치 2(패들)를 사용하여 900mL pH 5.0 칼륨 아세테이트(50mM) 완충액에서 측정하였다. 210nm의 검출 파장을 사용하여 HPLC에 의해 각각의 % 용해 시점을 정량화하였다(도 1a, 도 1b 및 표 8). 평균 용해를 나타내는 도 1a 및 1b는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 입자 크기 분포가 즉시 방출 정제의 용해 프로파일에 영향을 준다는 것을 입증한다. 151㎛ 및 110㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로 제조된 정제, 정제 A 및 C는 각각 76㎛ 및 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로 제조된 정제 B 및 D보다 상당히 낮은 방출 프로파일을 나타내었다. 구체적으로, 정제 B 및 D의 % 용해와 비교할 때 20, 30 및 45분에서의 평균 % 방출 값은 정제 A 및 C에 의해 더 낮다. 예를 들어, 45분에 검출된 젬카빈의 양은 더 작은 입자 크기(정제 B 및 D)를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로 제조된 정제보다 정제 A 및 C에 대해 더 낮

다. 62㎛ 및 48㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로 제조된 정제 G 및 H는 10분에 거의 40% 평균 방출 및 30분에 본질적으로 100% 평균 방출을 갖는 더욱 유리한 용해 프로파일을 나타낸다. 한편, 약물 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 순수하게 사용하는 경우(재결정만), 용해 프로파일은 보다 낮은 방출 프로파일을 나타낸다.

[0767] [표 8]

[0768] 젬카빈 칼슘 결정 형태 1 및 이들의 상응하는 즉시 방출 300mg 강도 정제의 용해 프로파일에 대한 PSD90

젬카빈 칼슘 샘플 No. (실시예 8, 표 2)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
밀링 조건	밀링-피츠밀	밀링-핀밀	밀링-피츠밀	순수	순수	순수	밀링-핀밀	밀링-핀밀	순수-재결정
D_{10}	6.3㎛	4.8㎛	5.3㎛	5.8㎛	7.8㎛	7.8㎛	5.4㎛	8.2㎛	17㎛
D_{50}	50.4㎛	22.9㎛	32.2㎛	22㎛	101㎛	25㎛	20㎛	24㎛	386㎛
D_{90}	151㎛	76㎛	110㎛	52㎛	431㎛	52㎛	62㎛	48㎛	996㎛
정제 용해(방출된 평균 %)									
정제 (실시예11)	A	B	C	D		F	G	H	
10분	20	19	16	26		23	37	39	
20분	45	49	38	53		53	78	77	
30분	66	71	57	75		76	100	93	
45분	86	91	77	92		93	103	98	
60분	N/A	96	89	96		94	101	98	
75분	N/A	97	92	97		94	101	99	

[0769]

[0770] *용해 매질*(50 mM 아세트산 칼륨): 245g의 아세트산 칼륨을 분취량의 탈이온수에 용해시켜 제조하였다. 분취량을 50L 카보이로 옮기고 부피로 희석시켰다. 빙초산을 사용하여 pH를 5.0±0.05로 조정하였다. 용해 매질은 헬륨 살포 또는 다른 적절한 수단을 사용하여 배기시켰다.

[0771] 표준: 이중으로, 39mg 젬카빈을 정확하게 계량하고 100mL 부피 플라스크로 옮긴 다음, 약 10mL의 아세토나이트릴(ACN)에 용해시켰다. 필요한 경우, 초음파 처리를 사용하여 젬카빈을 용해시킬 수 있다. 젬카빈 용액을 용해 매질로 부피로 희석시켰다.

[0772] 용해 파라미터:

용해 매질:	물 속 50mM 아세트산 칼슘, 빙초산으로 pH 5.0으로 조절
용해 장치:	USP 타입 2, 패들
회전 속도:	50 rpm
샘플:	젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 300mg; n = 6 정제; 바스켓 싱커에서 용기 당 1 정제
용액 부피:	900 mL
용액 온도:	37℃ ± 5℃
샘플링 시간:	10, 20, 30, 45, 60, 및/또는 75분
샘플링 기술:	주사기와 45㎛ 필터 팁을 가진 스테인리스강 캐눌라로 2mL 샘플을 HPLC 바이알로 제거한다

[0773]

[0774] 작동 파라미터 :

[0775] a) 다이 패들을 50rpm의 회전 속도로 설정하였다.

[0776] b) 각 용기에 900mL의 용해 매질을 채웠다.

[0777] c) 무작위로 6개의 정제를 선택하고 각각의 중량을 기록하였다.

[0778] d) 각 정제를 일본 바구니 싱커 안에 넣었다.

[0779] e) 패들은 패들의 상단과 유체의 상단 사이 및 유체의 상단과 샤프트와 용기의 측면 사이의 중간으로 회전하면

서 교정된 온도계를 사용하여 중앙 용기 중 하나에서 온도를 측정하였다. 온도는 37℃±5℃이어야 한다.

[0780] f) 적절한 샘플링 시간을 허용하기 위해 하나의 정제를 정확한 시간 간격으로 싱커 내에 두었다.

[0781] g) 2mL 샘플 분취액을 45ml 필터 팁이 장착된 적절한 주사기 및 스테인레스 스틸 캐뉼라를 사용하여 HPLC 바이알에 넣었다. 용기의 측면과 패들 사이의 중간 지점에서 그리고 패들의 상단과 유체 표면 사이의 중간 지점에서 샘플을 회수하였다. 샘플링 시간은 10, 20, 30, 45, 60 및/또는 75 분이었다.

[0782] *크로마토그래피 절차*:

[0783] a) 일정한 기준선이 달성될 때까지 HPLC 시스템을 평형화하였다.

[0784] b) 용해 매질을 한 번 주입했다.

[0785] c) 최소 5번의 작업 표준 복제품을 주입하였다.

[0786] d) 체크 표준을 적어도 한 번 주입하였다.

[0787] e) 샘플 용액을 주입하였다.

[0788] f) 실행 전반에 걸쳐, 즉 샘플을 브라켓하기 위해 12개 샘플마다 작업 표준의 산재 주입하였다.

[0789] g) 최종 작업 표준을 주입하였다.

[0790] *용해에 대한 HPLC 파라미터*:

[0791] *칼럼* : 애질런트 Zorbax SB-C18; 4.6mm x 150mm 3. 5 마이크론 입자 크기

[0792]

흐름 속도:	1.1mL/minute
런 타임:	8분
오토샘플러 온도:	주위 온도
컬럼 온도:	30℃
주입 부피:	100 µL
검출	210nm UV
이동상	55% 물 및 45% 아세토나이트릴 속 0.1% 트라이플루오로아세트산(2L를 제조하기 위해, 1100mL 물과 900mL ACN 및 2mL TFA를 혼합한다)

[0793] *계산*:

[0794] 샘플 용액의 농도(mg/mL)는 다음과 같이 각 시점에 대해 또는 OpenLAB와 같은 검증된 소프트웨어 또는 동등 물을 사용하여 계산되었다.

[0795] $$\text{샘플 농도}(mg/mL) = \frac{\text{샘플 면적}}{\text{평균 표준 면적}}$$

[0796] 젬카빈은 다음과 같이 또는 DataCal, OpenLAB 또는 등가의 검증된 소프트웨어를 사용하여 각각의 용기에 대해 계산되는 "방출된 젬카빈"으로 용해 매질 (pH 5.0 칼륨 아세테이트)에서 검출(mg)되었다.

[0797] 방출된 mg = Un × [Vdf-(n-1)Va] + Va × (이전 시점으로부터의 농도의 합)

[0798] 여기서:

[0799] n = 샘플링 시점(풀 번호)

[0800] Un = 시점 n에서 샘플 용액의 농도

[0801] Va = 각 시점에서 용해 시험으로부터 취한 mL 단위의 분취량 Vdf = 초기 용해 유체 부피

[0802] 방출 백분율의 계산은 다음에 의해 결정된다:

[0803] $$\%\ \text{방출} = \frac{\text{mg 방출된 젬카빈 x 100}}{300\text{mg}^{*}\ (\text{이론적})}$$

[0804] * 각 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 300-mg 필름-코팅된 정제는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 300mg 젬카빈에 대한 몰 당량인 양으로 포함한다.

[0805] 정제 A-D 및 F-H에 대한 용해 데이터는 각각 하기 표에 도시되어 있다: 표 8a 및 8b; 표 9; 표 10; 표 11; 표 12; 표 13; 및 표 14, 젬카빈의 방출이 상기 기재된 HPLC 방법에 의해 측정된 젬카빈의 양에 의해 결정된다. 정제 A-D 및 F-H의 용해 프로파일은 도 1a에 도시되어 있고 정제 B-D의 용해 프로파일은 도 1b에 개별적으로 도시되어 있다.

[0806] 정제 B, D 및 F-H의 용해 프로파일은 각각 보다 높은 PSD90, 151㎛ 및 110㎛를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함하는 정제 A 및 C의 용해 프로파일보다 더 양호하였다. 임의의 이론에 구속되지 않으면서, 보다 유리한(빠른) 용해 프로파일은 우수한 생체 이용률을 갖는 정제의 유용한 지표인 것으로 여겨진다. 또한, 110㎛의 PSD90인 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함하는 정제 C는 현저하게 느린 용해 프로파일을 갖는다는 것을 예상되지 않았다.

[0807] [표 8a]

[0808] 정제 A 코어의 용해(코팅 없음)

[0809]

% 방출된 젬카빈				
용기	10분	20분	30분	45분
1	26.185	49.647	70.120	87.055
2	24.456	47.671	67.379	88.133
3	23.504	46.602	65.245	86.151
4	22.655	46.022	64.617	85.128
5	24.655	48.552	67.436	87.689
6	23.645	46.601	64.776	85.748
평균	24.183	47.516	66.595	86.651
낮음	22.655	46.022	64.617	85.128
높음	26.185	49.647	70.120	88.133
SD	1.216	1.382	2.135	1.168
RSD	5.027	2.908	3.206	1.348

[0810] [표 8b]

[0811] 정제 A의 용해(필름-코팅 있음)

[0812]

% 방출된 젬카빈				
용기	10분	20분	30분	45분
1	19.421	43.714	64.599	84.468
2	15.499	39.490	59.544	83.413
3	23.398	49.853	69.968	89.379
4	20.957	45.741	66.079	86.129
5	25.111	50.627	69.757	89.009
6	16.243	41.722	63.072	84.596
평균	20.105	45.191	65.503	86.166
낮음	15.499	39.490	59.544	83.413
높음	25.111	50.627	69.968	89.379
SD	3.827	4.434	4.015	2.503
RSD	19.034	9.812	6.129	2.905

[0813] [표 9]

[0814] 정제 B의 용해(필름-코팅 있음)

% 방출된 졸카비						
용기	10분	20분	30분	45분	60분	75분
1	18.531	47.224	71.161	92.173	96.435	97.046
2	15.373	43.974	65.189	86.578	96.564	97.946
3	20.488	53.624	75.229	94.020	95.657	96.345
4	19.044	46.574	66.740	86.923	95.778	96.698
5	18.372	49.163	72.574	93.673	95.258	95.428
6	18.301	45.257	66.152	86.938	96.151	97.477
평균	18.352	47.636	69.507	90.051	95.974	96.824
낮음	15.373	43.974	65.189	86.578	95.258	95.428
높음	20.488	53.624	75.229	94.020	96.564	97.946
SD	1.671	3.422	4.061	3.603	0.499	0.887
RSD	9.104	7.184	5.842	4.001	0.519	0.916

[0815]

[0816] [표 10]

[0817] 정제 C의 용해(필름-코팅 있음)

% 방출된 졸카비						
용기	10분	20분	30분	45분	60분	75분
1	17.741	41.468	60.825	80.464	89.915	92.809
2	12.074	32.037	50.139	69.983	82.200	88.409
3	14.699	41.048	63.126	83.968	92.724	93.998
4	18.698	42.520	61.312	79.153	87.457	89.530
5	20.750	46.465	67.330	87.000	95.459	97.243
6	14.373	35.472	52.447	73.099	85.753	89.800
평균	16.389	39.835	59.196	78.944	88.918	91.965
낮음	12.074	32.037	50.139	69.983	82.200	88.409
높음	20.750	46.465	67.330	87.000	95.459	97.243
SD	3.216	5.199	6.577	6.434	4.807	3.346
RSD	19.623	13.052	11.111	8.149	5.406	3.638

[0818]

[0819] [표 11]

[0820] 정제 D의 용해(필름-코팅 있음)

% 방출된 졸카비						
용기	10분	20분	30분	45분	60분	75분
1	25.770	50.495	72.020	92.076	94.268	94.986
2	29.914	60.458	80.483	95.123	95.552	95.794
3	32.129	58.965	77.012	92.797	98.039	97.950
4	28.373	55.191	73.012	89.905	95.555	96.125
5	26.092	53.150	76.424	94.140	95.621	95.250
6	31.105	58.851	78.952	93.448	94.130	93.925
평균	28.897	56.185	76.317	92.915	95.528	95.672
낮음	25.770	50.495	72.020	89.905	94.130	93.925
높음	32.129	60.458	80.483	95.123	98.039	97.950
SD	2.618	3.890	3.292	1.813	1.404	1.350
RSD	9.060	6.924	4.313	1.951	1.470	1.411

[0821]

[0822] [표 12]

[0823] 정제 F의 용해(필름-코팅 있음)

% 방출된 젬카빈						
용기	10분	20분	30분	45분	60분	75분
1	37.879	77.964	97.609	102.938	103.238	103.353
2	36.379	75.350	99.708	103.297	104.917	105.165
3	40.569	82.713	98.911	100.091	100.608	100.575
4	45.200	90.337	98.665	98.762	98.921	98.885
5	42.600	86.051	97.941	98.373	98.474	98.453
6	38.683	81.721	100.230	100.309	100.774	100.766
평균	40.219	82.356	98.844	100.628	101.155	101.200
낮음	36.379	75.350	97.609	98.373	98.474	98.453
높음	45.200	90.337	100.230	103.297	104.917	105.165
SD	3.261	5.408	1.004	2.069	2.495	2.602
RSD	8.109	6.567	1.016	2.056	2.466	2.571

[0824]

[0825] [표 13]

[0826] 정제 G의 용해(필름-코팅 있음)

% 방출된 젬카빈						
용기	10분	20분	30분	45분	60분	75분
1	37.879	77.964	97.609	102.938	103.238	103.353
2	36.379	75.350	99.708	103.297	104.917	105.165
3	40.569	82.713	98.911	100.091	100.608	100.575
4	45.200	90.337	98.665	98.762	98.921	98.885
5	42.600	86.051	97.941	98.373	98.474	98.453
6	38.683	81.721	100.230	100.309	100.774	100.766
평균	40.219	82.356	98.844	100.628	101.155	101.200
낮음	36.379	75.350	97.609	98.373	98.474	98.453
높음	45.200	90.337	100.230	103.297	104.917	105.165
SD	3.261	5.408	1.004	2.069	2.495	2.602
RSD	8.109	6.567	1.016	2.056	2.466	2.571

[0827]

[0828] [표 14]

[0829] 정제 H의 용해(필름-코팅 있음)

% 방출된 젬카빈						
용기	10분	20분	30분	45분	60분	75분
1	29.083	59.044	86.406	98.545	95.413	98.720
2	41.482	83.201	96.143	97.923	97.529	98.017
3	32.032	64.900	87.653	100.838	101.299	101.551
4	47.784	90.267	95.939	97.080	97.218	97.222
5	41.097	82.074	96.770	98.167	98.308	98.577
6	41.810	83.249	97.292	98.101	98.131	98.173
평균	38.881	77.122	93.367	98.442	97.983	98.710
낮음	29.083	59.044	86.406	97.080	95.413	97.222
높음	47.784	90.267	97.292	100.838	101.299	101.551
SD	6.963	12.231	4.948	1.270	1.925	1.488
RSD	17.908	15.859	5.299	1.290	1.964	1.507

[0830]

[0831] **실시예 14: 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 정제의 함량 균일성**

[0832] *함량 균일성 분석*: 정제를 USP <905>에 따라 HPLC를 사용하여 함량 균일성에 대해 테스트하였다.

[0833] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 300mg 필름-코팅된 정제(실시예 13 참조)의 함량 균일성을 측정하였다. 개별적으로 10개의 정제 (예를 들어, 정제 A 그룹으로부터의)를 계량하고 중량을 기록하였다. 각 테스트에 대해, 1개의 정제를 200mL 부피 플라스크에 넣었다. 플라스크를 물:아세토나이트릴:포름산(60:40:0.1; 이동상 A) 용액으로 약 절반 정도 채우고, 초음파 처리하여 가끔 용해시켰다. 용액을 휘저어 실온으로 평형화시켰다. 용액을 이동상 A로 부피로 희석하고 잘 혼합하였다. 약 5mL의 용액을 0.45㎛ PTFE(폴리테트라플루오로에틸렌) 25mm 필

터를 통해 여과하여 처음 5mL를 버리고 나머지를 HPLC 바이알에 수집하였다.

[0834] 샘플 용액을 감도 용액, 작업 표준, 체크 표준, 마커 용액 및 이동상 A 블랭크에 대해 HPLC를 통해 평가하였다. 검증된 HPLC 시스템 소프트웨어를 사용하여 데이터를 수집하였다. 함량 균일성 결과는 모든 배치에서 일관되며 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 입자 크기 분포에 의해 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

[0835] *작동 파라미터*:

[0836]

흐름 속도:	1.0 mL/분
런 타임:	60분
오토샘플러 온도:	주위 온도
컬럼 온도:	40℃
주입 부피:	50 μL
탐지:	UV at 214 nm
이동상 A:	60:40:0.1 물:아세토나이트릴:폼산
이동상 B:	10:90:0.1 물:아세토나이트릴:폼산

[0837] *용해 연구용 HPLC 시스템*:

[0838] *칼럼*: 워터스 대칭 C18 3.5㎛, 4.6 mm x 150 mm, 부품 번호 WAT 200632 또는 균등물

[0839] *구배*:

[0840]

시간(분)	이동상 A(%)	이동상 B(%)
0.0	100	0
20.0	100	0
40.0	60	40
45.0	0	100
45.1	100	0
60.0	100	0

[0847] *젬카빈 작업/확인 표준*: 이중으로, 약 60.0 mg의 젬카빈 기준 표준을 25mL 부피 플라스크에 계량하고 이동상 A로 부피로 희석하여 2.4mg/mL의 농도를 수득하였다(유리 이산으로 표시됨).

[0848] *감도 용액*: 1.0mL의 젬카빈 작업 또는 확인 표준을 100mL 부피 플라스크로 옮기고, 이동상 A로 부피로 희석하고 잘 혼합하였다. 이 용액 1.0mL를 20mL 부피 플라스크로 옮겼다. 이동상 A를 사용하여 부피로 희석하고 1.2㎍/mL의 젬카빈의 공칭 농도를 위해 잘 혼합하였다.

[0849] *계산*: 함량 균일성은 하기 식에 기초하여 계산되었다.

[0850]
$$\text{방출된 \%} = \frac{\text{PAsmp x DF x C x P x 100\%}}{\text{PAstd x N x 300mg}^{*}}$$

[0851] 여기서: PAsmp = 젬카빈의 피크 면적

[0852] DF = 샘플의 희석 계수

[0853] C = 작동 표준 농도 mg/mL(젬카빈으로 표시)

[0854] P = 기준 표준의 순도 계수

[0855] PAstd = 모든 작업 표준 주입에서 젬카빈의 평균 피크 면적

[0856] N = 플라스크에 첨가된 정제의 수

[0857] * 각각의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 300-mg 필름-코팅된 정제는 각각의 테스트된 300mg 정제에서 300mg 젬카빈 이론상 젬카빈 몰 당량의 젬카빈 칼슘염에 대한 몰 당량인 양으로 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 포함한다.

[0858] [표 15]

[0859] 내용 균일성 분석 결과

정제 로트 No.	정제 A	정제 B	정제 C	정제 D
젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 PSD90	151 μm	76 μm	110 μm	52 μm
정제 테스트 No.	방출 %	방출 %	방출 %	방출 %
1	96.7	94.9	92.0	94.7
2	95.6	94.7	93.1	96.2
3	96.0	97.7	88.8	94.1
4	93.5	96.6	89.5	97.1
5	96.2	96.0	92.2	95.5
6	92.9	94.4	93.3	96.0
7	92.5	96.9	89.9	100.6
8	92.8	97.6	94.7	98.9
9	93.0	95.1	94.4	97.0
10	93.0	96.0	95.7	96.0
%RSD	1.8	1.24	2.53	2.0
평균 방출 %	94.2	96.0	92.4	96.6
허용 값	8.3	5.4	11.7	6.5

[0860]

[0861] 실시예 10의 각각의 과립화는 과도하게 젖지 않았거나 완료하기 위해 추가의 물을 필요로 하지 않았다. 각각의 과립화는 탁월한 유동 특성을 갖는 블렌드 및 낮은 취성을 갖는 적절한 경도의 정제를 생성하였다. 따라서, 더 큰 배치 크기에서 수행하려면 추가 최적화가 필요할 수 있다.

[0862] 함량 균일성 테스트는 모든 과립으로부터 정제에 대해 낮은 RSD 및 허용 가능한 수용 값(AV) 값을 나타내었다(표 15). 입자 크기의 효과는 정제의 용해 프로파일에 반영되었다. 예를 들어, 110μm의 PSD90(정제 C) 및 151 μm의 PSD90(정제 A)을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로부터 제조된 정제는 40㎛ 내지 약 75㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로부터 제조된 정제보다 45분 시점에서 8%-15% 느리게 방출되는 것으로 나타내었다. 이는 현저한 감소이며 다른 정제와 다른 프로파일을 제공한다.

[0863] 또한, 50-65㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로 제조된 3개의 다른 로트의 300mg 정제의 함량 균일성 및 용해 특성을 표 16에 나타낸 바와 같이 측정하였다.

[0864] [표 16]

[0865] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로 제조된 300mg 필름 코팅 정제의 함량 균일성 및 용해 특성

정제	정제 D	정제 F	정제 G	
젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 PSD90	52 ㎛	52 ㎛	62 ㎛	**평균 (n=3 로트)**
평균 (N = 10) mg/정제	289.8	283.5	305.1	**292.8**
함량 균일성:	96.6%	94.5%	101.70%	**97.6%**
% CV	2.0%	1.8%	1.4%	**1.7%**
용해:				
용해된 평균 (N = 6)%:				
10분	26	23	37	**28.7**
20분	53	53	78	**61.3**
30분	75	76	100	**83.7**
45분	92	93	103	**96**

[0866]

[0867] **실시예 15: 비 알코올성 지방증 간염(NASH)의 뮤린 모델-간세포 암종 (HCC)(NASH-HCC의 뮤린 STAM™ 모델)인 STAM™ 마우스에서 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 효과.**

[0868] NASH-HCC의 뮤린 STAM™ 모델에서 비 알코올성 지방증 간염(NASH)을 치료할 때 레이저 광 회절에 의해 측정된 52㎛의 PSD90를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 효능을 평가하기 위한 연구를 수행하였다. NASH-HCC의 뮤린 STAM™ 모델은 고지방 열량(HFC) 급식 마우스 모델로, 병리학 적 진행은 간 지방증, 염증 및 부분 섬유증이다(Kohli and Feldstein, *J Hepatol*, 155, 941-943, doi:10.1016/j.jhep.2011.04.010 (2011)).

[0869] 간단히, 2일령 신생아 C57BL/6 수컷 마우스에 저 투여량 스트렙토조토신(STZ)을 투여한 후, 4주령부터 HFC 식이를 공급하였다. 이 모델에서, 마우스는 전형적으로 간 지방증 및 당뇨병을 발생시키고, 3주 내에 지방 간염에

도달한 후, 8주 내에 간경변이 발생하고, 16주 내에 암종이 발생한다. 현재 연구에서, 마우스는 6주령부터 시작하여 매일 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 투여받았고, 9주차에 희생시켰다. 텔미사르탄(STAM™ 마우스에서 항지방증, 항염증 및 항섬유증 효과를 가짐)은 양성 비교기로서 사용하였다. 기준선 기준 그룹은 2일령에 비히클을 투여하였고, 6주령부터 비히클 처리하였고 식사를 제공하였다. 2일령에 5개의 STAM™ 그룹에 스트렙토조신을 처리하고 4주령부터 HFC-식이를 공급하였다. 이 STAM™ 그룹은 6주령부터 다음 중 하나를 경구투여하였다: 물-비히클, 매일 30, 100 및 300mg/kg에 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 또는 매일 텔미사르탄(MICARDIS®) 10mg/kg.텔미사르탄(MICARDIS®)은 독일의 베링거인겔하임 GmbH에서 구입하여 순수한 물에 용해시켰다. 모든 그룹을 9주차에 희생시켰다. 치료 스케줄은 표 17에 요약되어있다. 비히클, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 또는 텔미사르탄은 1일 1회 경구 위관 영양으로 투여되었다.

[0870] [표 17]

[0871] 치료 스케줄

[0872]

그룹	No. 마우스	마우스	테스트 물질	투여량 (mg/kg)	부피 (mL/kg)	요법	희생 (wks)
1	8	정상	비히클	-	10	PO[1], QD[2], 6 wks - 9 wks	9
2	8	STAM™	비히클	-	10	PO, QD, 6 wks - 9 wks	9
3	8	STAM™	젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1	30	10	PO, QD, 6 wks - 9 wks	9
4	8	STAM™	젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1	100	10	PO, QD, 6 wks - 9 wks	9
5	8	STAM™	젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1	300	10	PO, QD, 6 wks - 9 wks	9
6	8	STAM™	텔미사르탄	10	10	PO, QD,6 wks - 9 wks	9

[0873] [1]PO: 입에 의함

[0874] [2]QD: 하루에 한 번

[0875] 이 연구에서 테스트된 마우스의 간, 전혈 및 생화학 파라미터를 분석하였다. 생화학 패널(간 지질, 공복 포도당, 트랜스아미나제 및 기타 파라미터) 결과는 표 18에 도시되어 있다.

[0876] [표 18]

[0877] 생화학 결과

파라미터	정상 비히클	NASH 비히클	젬카빈[1] 30 mg/kg	젬카빈[1] 100 mg/kg	젬카빈[1] 300 mg/kg	엘미사르탄 10 mg/kg
(평균 ± SD)	Day 18: n=8 Day 21: n=8	Day 18: n=8 Day 21: n=8	Day 18: n=8 Day 21: n=8	Day 18: n=8 Day 21: n=8	Day 18: n=8 Day 21: n=8	Day 18: n=8 Day 21: n=7
금식 8시간 후 종료 전 3일(18일)						
공복 혈당(mg/dL)	117 ± 27	440 ± 53	437 ± 42	441 ± 46	407 ± 15	742 ± 90
혈장 인슐린 (ng/mL)	0.89 ± 0.44	0.12 ± 0.04	0.13 ± 0.04	0.17 ± 0.06	0.13 ± 0.04	0.16 ± 0.04
종료시 (21일)						
비 공복 혈당(mg/dL)	168 ± 11	584 ± 60	607 ± 48	653 ± 53	638 ± 63	856 ± 62
혈장 알라닌 아미노트랜스페라제 (U/L)	18 ± 3	50 ± 23	41 ± 15	27 ± 7	32 ± 14	39 ± 15
혈장 아스파르테이트 아미노트랜스페라제 (U/L)	61 ± 13	116 ± 48	100 ± 44	88 ± 32	147 ± 122	121 ± 38
혈장 알칼리성 포스파타제(U/L)	313 ± 35	394 ± 68	382 ± 78	642 ± 167	794 ± 57	567 ± 104
혈장 감마-글루타밀 트랜스페라제 (U/L)	1± 0	1± 0	1± 0	1± 0	1± 0	1± 0
혈장 혈액 요소 질소(mg/dL)	30.2 ± 2.6	28.5 ± 5.7	25.0 ± 3.9	29.8 ± 4.3	30.1 ± 5.8	85.0 ± 17.4
혈장 크레아티닌 (mg/dL)	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0
혈장 총 빌리루빈 (mg/dL)	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
혈장 케톤체 (m M)	0.44 ± 0.21	9.28 ± 2.77	9.43 ± 2.35	5.75 ± 3.24	5.68 ± 3.08	8.11 ± 3.27
간 트라이글리세라이드(mg/g liver)	5.1 ± 1.4	49.1 ± 9.8	49.2 ± 8.6	58.4 ± 14.5	56.0 ± 13.9	31.7 ± 6.4
간 하이드록시프롤린(μg/mg 총 단백질)	0.71 ± 0.11	0.74 ± 0.10	0.66 ± 0.12	0.74 ± 0.38	0.70 ± 0.10	0.91 ± 0.12
혈장 트라이글리세라이드 (mg/dL)	184 ± 33	555 ± 262	319 ± 198	191 ± 57	149 ± 32	569 ± 256
혈장 총 콜레스테롤(mg/dL)	96 ± 8	160 ± 22	194 ± 17	228 ± 37	234 ± 45	208 ± 19
혈장 ApoC-III (gg/mL)	6.6 ± 0.4	7.5 ± 1.4	6.6 ± 0.8	6.0 ± 2.5	6.2 ± 0.7	6.2 ± 0.7
혈장 렙틴(ng/mL)	3.4 ± 1.5	4.6 ± 2.9	3.1 ± 1.2	4.3 ± 1.2	3.2 ± 1.1	2.9 ± 1.1
혈장 CRP (gg/mL)	2.0 ± 0.3	2.8 ± 0.4	2.5 ± 0.3	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.4	3.0 ± 0.4
혈장 아디포넥틴 (gg/mL)	6.5 ± 1.1	4.1 ± 0.8	4.1 ± 0.9	4.1 ± 0.5	4.9 ± 0.5	6.8 ± 0.9
간 유리 지방산 (pEq/g liver)	16.2 ± 5.6	28.2 ± 6.4	35.1 ± 8.4	38.4 ± 8.5	46.0 ± 5.5	46.8 ± 10.7

[0878]

[0879] [1]젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)

[0880] **간 생화학의 측정**

[0881] 간 트라이글리세라이드 및 유리 지방산 함량의 측정

[0882] 간 총 지질-추출물을 Folch J. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1957;226: 497의 방법에 따라 수득하였다. 간 샘플을 20 부피의 클로로포름-메탄올(2:1, v/v)에서 균질화하고 실온에서 밤새 배양하였다. 클로로포름-메탄올-물(8:4:3, v/v/v)로 세척한 후, 더 낮은 클로로포름 상의 추출물을 증발 건조시키고 아이소프로판올에 용해시켰다. 간 트라이글리세라이드 및 유리 지방산 함량을 각각 트라이글리세라이드 E-테스트 및 NEFA C-테스트(Wako Pure Chemical Industries)로 측정하였다.

[0883] 간 하이드록시프롤린 함량의 측정

[0884] 간 하이드록시프롤린 함량을 정량하기 위해, 냉동 간 샘플을 다음과 같이 알칼리성 산 가수 분해 방법으로 처리하였다. 간 샘플을 100% 아세톤으로 탈지시키고, 공기 중에서 건조시키고, 65℃에서 2N NaOH에 용해시키고, 121

℃에서 20분 동안 가압멸균하였다. 용해된 샘플(400 μL)을 121℃에서 20분 동안 400μL의 6N HCl로 산 가수 분해하고, 10mg/mL 활성탄을 함유하는 400μL의 4N NaOH로 중화시켰다. AC 완충액(2.2 M 아세트산/0.48 M 시트르산, 400μL)을 샘플에 첨가한 후, 원심 분리하여 상청액을 수집하였다. 16㎍/mL에서 출발하는 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린 (Sigma-Aldrich)의 연속 희석으로 하이드록시프롤린의 표준 곡선을 구축하였다. 제조된 샘플 및 표준(각 400μL)을 400μL 클로라민 T 용액(Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan)과 혼합하고 25분 동안 실온에서 배양하였다. 이어서 샘플을 에를리흐 용액(400 μL)과 혼합하고 65℃에서 20분 동안 가열하여 색상을 현상시켰다. 샘플을 얼음 위에서 냉각시키고 침전물을 제거하기 위해 원심 분리한 후, 각각의 상청액의 광학 밀도를 560nm에서 측정하였다. 하이드록시프롤린의 농도는 하이드록시프롤린 표준 곡선으로부터 계산하였다. BCA 단백질 분석 키트(Thermo Fisher Scientific, USA)를 사용하여 간 샘플의 단백질 농도를 측정하고 계산된 하이드록시프롤린 값을 정규화하는 데 사용하였다. 간 하이드록시프롤린 수준은 단백질 당 mg 당 ㎍으로 표현하였다.

[0885] **생화학**

[0886] 생화학 결과는 표 18에 요약되어 있다.

[0887] *8시간의 금식 후 종료 3일 전에 혈액 분석*

[0888] 공복 전 혈당

[0889] 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 그룹과 비교하여 공복 전 혈당 농도의 현저한 증가를 보여주었다. 텔미사르탄-치료된 마우스는 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 공복 전 혈당 농도의 현저한 증가를 보여주었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52μm)-치료된 마우스 사이의 공복 전 혈당 농도에 유의한 차이가 없었다.

[0890] 공복 혈장 인슐린

[0891] 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 공복 혈장 인슐린 농도의 현저한 감소를 보여주었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 임의의 다른 처리 그룹 사이의 공복 혈장 인슐린 농도에 유의한 차이는 없었다.

[0892] *종료시 혈액 분석(표 18)*

[0893] 전 혈당

[0894] 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 전 혈당 수준에서 유의미한 증가를 나타내었다. 텔미사르탄-치료된 마우스는 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 전 혈당 수준에서 유의한 증가를 나타내었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52μm)-치료된 마우스 사이의 전 혈당 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0895] 혈장 알라닌 아미노트랜스페라제(ALT)

[0896] 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 혈장 ALT 수준의 현저한 증가를 보여주었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52μm)-치료된 100mg/kg 마우스는 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 혈장 ALT 수준의 현저한 감소를 나타내었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 임의의 다른 처리 그룹 사이의 혈장 ALT 농도에 유의한 차이가 없었다.

[0897] 혈장 아스파테이트 아미노트랜스페라제(AST)

[0898] 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 임의의 처리 그룹 사이의 혈장 AST 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0899] 혈장 알칼리성 포스파타제(ALP)

[0900] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1-치료된 100 및 300mg/kg 마우스 및 텔미 사르탄-치료된 마우스는 비히클-치료된 NASH 그룹과 비교하여 혈장 ALP 수준에서 현저한 증가를 나타내었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 임의의 다른 처리 그룹 사이의 혈장 ALP 수준에 유의한 차이는 없었다.

[0901] 혈장 감마-글루타밀 트랜스페라제(GGT)

[0902] 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 임의의 처리 그룹 사이의 혈장 GGT 수준에 유의한 차이는 없었다.

[0903] 혈장 혈액 요소 질소(BUN)

[0904] 텔미사르탄-치료된 마우스는 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 혈장 BUN 수준에 유의한 증가를 나타내었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 임의의 다른 처리 그룹 사이의 혈장 BUN 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0905] 혈장 크레아티닌

[0906] 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 혈장 크레아티닌 수준의 현저한 감소를 보여주었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 (PSD90 = 52㎛)-치료된 300 mg/kg 마우스는 비히클-치료된 STAM™ 그룹과 비교하여 혈장 크레아티닌 수준에서 유의한 증가를 나타내었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 임의의 다른 처리 그룹 사이의 혈장 크레아티닌 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0907] 혈장 총 빌리루빈

[0908] 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 임의의 처리 그룹 사이의 혈장 총 빌리루빈 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0909] 플라즈마 케톤체

[0910] 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 혈장 케톤체 수준에 유의한 증가를 나타내었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 임의의 다른 처리 그룹 사이의 혈장 케톤 신체 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0911] 간 트라이글리세라이드

[0912] 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 간 트라이글리세라이드 함량의 유의한 증가를 나타내었다. 텔미사르탄-치료된 마우스는 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 간 트라이글리세라이드 함량의 현저한 감소를 나타내었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1-치료된 그룹 사이의 간 트라이글리세라이드 함량에 유의한 차이가 없었다.

[0913] 간 하이드록시프롤린

[0914] 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 임의의 처리 그룹 사이에서 간 하이드록시프롤린 함량에 유의한 차이가 없었다.

[0915] 혈장 트라이글리세라이드

[0916] 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 혈장 트라이글리세라이드 농도의 현저한 증가를 보여주었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 마우스는 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 혈장 트라이글리세라이드 농도에서 용량-의존적 방식으로 현저한 감소를 나타내었다(도 9 참조). 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 텔미사르탄-치료된 마우스 사이의 혈장 트라이글리세라이드 농도에 유의한 차이가 없었다.

[0917] 혈장 총 콜레스테롤

[0918] 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 혈장 총 콜레스테롤 농도의 현저한 증가를 보여주었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 100 및 300mg/kg 마우스 및 텔미사르탄-치료된 마우스는 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 혈장 총 콜레스테롤 농도에서 현저한 증가를 나타내었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 30mg/kg 마우스 사이의 혈장 총 콜레스테롤 농도에 유의한 차이가 없었다.

[0919] **조직학적 분석**

[0920] 헤마톡실린 및 에오신(H & E) 염색의 경우, 부인 용액에 미리 고정된 간 조직의 파라핀 블록으로부터 절편을 절단하고 릴리-마이어의 헤마톡실린(Muto Pure Chemicals Co., Ltd., Japan) 및 에오신 용액(Wako Pure Chemical Industries)으로 염색하였다. NAFLD 활동 점수(NAS)는 Kleiner, DE. *Et al.*, *Hepatology*, 2005; 41:1313-1321의 기준에 따라 계산하였다. 콜라겐 침착을 시각화하기 위해, 부인의 고정된 간 절편을 피크로-시리우스 레드 용액(Waldeck, Germany)을 사용하여 염색하였다. 마슨 트라이크롬 염색의 경우, 제조업체의 지침에 따라 절편을 마슨 트라이크롬 염색 키트(Sigma, USA)로 염색하였다.

[0921] 섬유증 영역의 정량적 분석을 위해, 200배 배율에서 디지털 카메라(DFC295; Leica, Germany)를 사용하여 중앙 정맥 주위에서 시리우스 레드 염색 절편의 밝은 시야 이미지를 캡처하고, 5개 필드/절편은 ImageJ 소프트웨어(National Institute of Health, USA)를 사용하여 측정하였다. 샘플을 맹검 방식으로 분석하였다.

[0922] **결과**

[0923] 다양한 NASH 파라미터에 대한 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)의 효과를 분석하고 아래에 요약하였다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 효능에 대한 관련 파라미터는 간 질환과 관련이 있으며 다음과 같이 나타내어진다: 간 병리학(도 5 및 6), NAFLD 점수(NAS, 지방증의 복합, 소엽 염증 및 간세포 풍선확장(표 19, 도 7 및 8a) 및 섬유증(도 8b). 도 7에서, 점수는 간 지방증, 소엽 염증 및 풍선확장 퇴화에 대한 점수의 가중되지 않은 합이다.

[0924] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)은 미세 및 거대-소포 간 지방 침착, 간세포 풍선확장 및 염증 세포 침윤을 감소시켰다. 헤마톡실린 및 에오신(H & E)-염색 간 절편의 대표적인 현미경 사진이 도 5a 및 도 5b에 제시되어 있다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스로부터의 H&E-염색 간 절편은 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 미세 및 거대 수포성 지방 침착, 간세포 풍선확장(간 세포 및 핵의 변성) 및 염증 세포 침윤을 나타내었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된(30 및 300mg/kg) 및 텔미사르탄-치료된 마우스는 비히클-치료된 STAM™ 마우스보다 더 적은 지방증을 나타내었다(도 5a 및 5b 참조).

[0925] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 (30 및 300mg/kg) 및 텔미사르탄-치료된 마우스는 일반적으로 소엽 염증 및 풍선확장(간 세포 및 핵의 변성) 점수가 비히클-치료된 STAM™ 마우스(도 5a, 도 5b, 도 7, 표 19, 상단)는 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 NAS(도 8A)의 현저한 감소를 나타내었다. 300mg/kg의 간 지방증 점수 및 풍선확장 점수는 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 유의한 감소를 나타내었다(도 8a, 표 19, 하단). 비록 추세가 더 낮지만, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된(100mg/kg) 및 비히클-치료된 STAM™ 마우스 사이의 NAS에 유의한 차이는 없었다.

[0926] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)은 섬유증 면적을 상당히 감소시켰다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스로부터의 시리우스 레드 염색된 간 절편(도 6)은 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 간 소엽 주변 영역에서 증가된 콜라겐 침착을 나타내었다. 모든 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 및 텔미사르탄-치료된 그룹은 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 섬유증 면적의 현저한 감소를 나타내었다(도 6).

[0927] [표 19]

[0928] NAFLD 활동 점수(NAS)의 개요

그룹	n	점수											NAS (평균 ± SD) (P 값)
		간 지방증				소엽 염증				간 세포 풍선확장			
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
보통 비히클	8	8	-	-	-	8	-	-	-	8	-	-	0.0 ± 0.0
NASH 비히클	8	-	8	-	-	-	-	7	1	-	3	5	4.8 ± 0.5 (p<0.0001)[a]
젬카빈[1] 30mg/kg	8	-	8	-	-	1	2	4	1	4	2	2	3.4 ± 1.1 (p<0.05)[b]
젬카빈[1] 100mg/kg	8	-	8	-	-	2	1	5	-	1	4	3	3.6 ± 1.4 (ns)b
젬카빈[1] 300mg/kg	8	3	5	-	-	2	2	4	-	4	3	1	2.5 ± 0.8 (p<0.0001)[b]
텔미사르탄 10mg/kg	7	1	6	-	-	2	4	1	-	2	4	1	2.6 ± 1.0 (p<0.001)[b]

항목	점수	범위
간 지방증	0	<5%
	1	5-33%
	2	>33-66%
	3	>66%
소엽 염증	0	No foci
	1	<2 foci/200x
	2	2-4 foci/200x
	3	>4 foci/200x
간세포 풍선확장	0	없음
	1	소수의 풍선 세포
	2	많은 세포/두드러진 풍선확장

		NASH 비히클	젬카빈[1]			텔미사르탄 10 mg/kg
			30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	
		(vs. 보통 비히클)	(vs. NASH 비히클) (P 값)			
조직학적 분석	NAFLD 활성 점수	▲ (p<0.0001)	▼ (p<0.05)	(NS)	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.001)
	간 지방증 점수	▲ (p<0.0001)	(NS)	(NS)	▼ (p<0.05)	(NS)
	염증 점수	▲ (p<0.0001)	(NS)	(NS)	(NS)	▼(p<0.01)
	풍선확장 점수	▲ (p<0.0001)	(NS)	(NS)	▼(p<0.05)	(NS)
	섬유증 면적	▲ (p<0.0001)	▼(p<0.001)	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.0001)

[0929]

[0930] [1]젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)

[0931] - 큰 차이가 없음; ▲ 현저한 증가; ▼ 현저한 감소

[0932] [a]보통 비히클과 비교; [b]NASH 비히클과 비교

[0933] **정량적 RT-PCR**

[0934] 간 대사의 다양한 유전자 발현 마커를 모든 마우스 그룹에서 실시간 PCR (RT-PCR)에 의해 평가하였다. 제조사의 지시에 따라 RNAiso(Takara Bio, Japan)를 사용하여 간 샘플로부터 총 RNA를 추출하였다. 4.4㎍의 RNA를 4.4 mM $MgCl_2$(F. Hoffmann-La Roche, Switzerland), 40U RNase 억제제(Toyobo, Japan), 0.5mM dNTP(Promega, USA), 6.28㎛M 랜덤 헥사머(Promega), 5x 1차 스트랜드 버퍼(Promega), 10mM 다이티오트레이톨(Invitrogen, USA) 및 200U MMLV-RT(Invitrogen)를 최종 부피 20㎛L로 함유하는 반응 혼합물을 사용하여 1㎍의 RNA를 역전사하였다. 반응을 37℃에서 1시간 동안 수행한 다음 99℃에서 5분 동안 수행하였다. 실시간 PCR은 실시간 PCR DICE 및 SYBR 프리믹스 Taq(Takara Bio)를 사용하여 수행되었다. 상대 mRNA 발현 수준을 계산하기 위해, 각 유전자의 발현을 참조 유전자 36B4의 발현으로 정규화하였다(유전자 기호 : Rplp0). PCR-프라이머 세트의 정보는 표 20a-20c에 기재되어있다. GraphPad Prism 6(GraphPad Software Inc., USA)에 관한 본페로니 다중 비교 테스트를 사용하여 통계 분석을 수행하였다. P 값 <0.05는 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. 결과는 평균 ± SD로 표시된다.

[0935] [표 20a]

[0936] 정량적 RT-PCR 프라이머

유전자	Set ID	서열	
36B4	MA057856	포워드	5'-TTCCAGGCTTTGGGCATCA-3' (SEQ ID NO:1)
		리버스	5'-ATGTTCAGCATGTTCAGCAGTGTG-3' (SEQ ID NO:2)
TNF-α	MA117190	포워드	5'-TATGGCCCAGACCCTCACA-3' (SEQ ID NO:3)
		리버스	5'-GGAGTAGACAAGGTACAACCCATC-3' (SEQ ID NO:4)
MCP-1	MA066003	포워드	5'-GCATCCACGTGTTGGCTCA-3' (SEQ ID NO:5)
		리버스	5'-CTCCAGCCTACTCATTGGGATCA-3' (SEQ ID NO:6)
Alpha-SMA	MA057911	포워드	5'-AAGAGCATCCGACACTGCTGAC-3' (SEQ ID NO:7)
		리버스	5'-AGCACAGCCTGAATAGCCACATAC-3' (SEQ ID NO:8)
TIMP-1	MA098519	포워드	5'-TGAGCCCTGCTCAGCAAAGA-3' (SEQ ID NO:9)
		리버스	5'-GAGGACCTGATCCGTCCACAA-3' (SEQ ID NO:10)
SREBP-1	MA096955	포워드	5'-GGGACAGCTTAGCCTCTACACCAA-3' (SEQ ID NO:11)
		리버스	5'-GACTGGTACGGGCCACAAGAA-3' (SEQ ID NO:12)
MIP-1β	MA112918	포워드	5'-GAGACCAGCAGTCTTTGCTCCA-3' (SEQ ID NO:13)
		리버스	5'-GGAGCTGCTCAGTTCAACTCCA-3' (SEQ ID NO:14)
CCR5	MA173758	포워드	5'-ACCGCTGGGTTCCTGAAAG-3' (SEQ ID NO:15)
		리버스	5'-TCAGGCACATCCATAGACAGCA-3' (SEQ ID NO:16)
CCR2	MA028237	포워드	5'-GCAAGTTCAGCTGCCTGCAA-3' (SEQ ID NO:17)
		리버스	5'-ATGCCGTGGATGAACTGAGGTAA-3' (SEQ ID NO:18)
NF-κB	MA128217	포워드	5'-ACCACTGCTCAGGTCCACTGTC-3' (SEQ ID NO:19)
		리버스	5'-GCTGTCACTATCCCGGAGTTCA-3' (SEQ ID NO:20)

36B4 : 리보솜 단백질, 큰 P0 (Rplp0)
TNF-α : 종양 괴사 인자 (Tnf)
MCP-1 : 케모카인 (C-C 모티프) 리간드 2 (Ccl2)
알파-SMA : 액틴, 알파 2, 평활근, 대동맥 (Acta2)
TIMP-1 : 메탈로프로테이나제 1 (Timp1)의 조직 억제제
SREBP-1 : 스테롤 조절 요소 결합 전사 인자 1 (Srebf1)
MIP-1β : 케모카인 (C-C 모티프) 리간드 4 (Ccl4)
CCR5 : 케모카인 (C-C 모티프) 수용체 5 (Ccr5)
CCR2 : 케모카인 (C-C 모티프) 수용체 2 (Ccr2)
NF-κB : B 세포 1, p105 (Nfkb1)에서 카파 경 폴리펩타이드 유전자 인핸서의 핵 인자

[0937]

[0938] [표 20b]

[0939] 정량적 RT-PCR 프라이머

유전자	Set ID	서열	
CRP	MA095073	포워드	5'-ATGTGGGACTTTGTGCTATCTCCAG-3' (SEQ ID NO:21)
		리버스	5'-AGTTCAGTGCCCGCCAGTTC-3' (SEQ ID NO:22)
LDL receptor	MA133540	포워드	5'-TGACCTTCATCCCAGAGCCTTC-3' (SEQ ID NO:23)
		리버스	5'-GGCATGAGCGGGTATCCATC-3' (SEQ ID NO:24)
ACC1	MA082176	포워드	5'-GGATGACAGGCTTGCAGCTATG-3' (SEQ ID NO:25)
		리버스	5'-GGAACGTAAGTCGCCGGATG-3' (SEQ ID NO:26)
ACC2	MA093896	포워드	5'-GAAGCGGGACTCTGTCCTCAAG-3' (SEQ ID NO:27)
		리버스	5'-CAGCAGCTGAGCCACCTGTATC-3' (SEQ ID NO:28)
ApoC-III	MA165386	포워드	5'-CTAAGTAGCGTGCAGGAGTCCGATA-3' (SEQ ID NO:29)
		리버스	5'-CAGAAGCCGGTGAACTTGTCAGTA-3' (SEQ ID NO:30)
Sulf-2	MA133987	포워드	5'-GGTGCTTGAGGACCATAAATGAGA-3' (SEQ ID NO:31)
		리버스	5'-GCACGTGCAGTTGGTTAAGGAC-3' (SEQ ID NO:32)
PNPLA3	MA120996	포워드	5'-GTGACCTCATTGCCTGTGACC-3' (SEQ ID NO:33)
		리버스	5'-TTAAGCACCAGACTTCACCCAGAC-3' (SEQ ID NO:34)
MMP-2	MA079820	포워드	5'-GATAACCTGGATGCCGTCGTG-3' (SEQ ID NO:35)
		리버스	5'-CTTCACGCTCTTGAGACTTTGGTTC-3' (SEQ ID NO:36)
ADH4	MA088910	포워드	5'-TGGACGTTATATTGGGCCGTTC-3' (SEQ ID NO:37)
		리버스	5'-GTAGGGCATGGGTCACCAGTAAG-3' (SEQ ID NO:38)

CRP : C 반응성 단백질, 펜트랙신 관련 (Crp)
LDL 수용체 : 저밀도 지단백질 수용체 (Ldlr)
ACC1 : 아세틸-코엔자임 A 카복실라제 알파 (Acaca)
ACC2 : 아세틸-코엔자임 A 카복실라제 베타 (Acacb)
ApoC-III : 아포지 단백질 C-III (Apoc3)
설프 -2 : 설파타제 2 (설프 2)
PNPLA3 : 3을 함유하는 파타틴-유사 포스포리파제 도메인 (Pnpla3)
MMP-2 : 매트릭스 메탈로펩티다제 2 (Mmp2)
ADH4 : 알코올 탈수소 효소 4 (class II), pi 폴리펩타드 (Adh4)

[0940]

[0941] [표 20c]

[0942] 정량적 RT-PCR 프라이머

유전자	Set ID	서열	
36B4	MA057856	포워드	5'-TTCCAGGCTTTGGGCATCA-3' (SEQ ID NO:39)
		리버스	5'-ATGTTCAGCATGTTCAGCAGTGTG-3' (SEQ ID NO:40)
IL-6	MA152279	포워드	5'-CAACGATGATGCACTTGCAGA-3' (SEQ ID NO:41)
		리버스	5'-CTCCAGGTAGCTATGGTACTCCAGA-3' (SEQ ID NO:42)
IL-1β	MA025939	포워드	5'-TCCAGGATGAGGACATGAGCAC-3' (SEQ ID NO:43)
		리버스	5'-GAACGTCACACACCAGCAGGTTA-3' (SEQ ID NO:44)
CXCL1/KC	MA104685	포워드	5'-TGCACCCAAACCGAAGTC-3' (SEQ ID NO:45)
		리버스	5'-GTCAGAAGCCAGCGTTCACC-3' (SEQ ID NO:46)
CXCL2/MIP-2	MA152904	포워드	5'-GCCAAGGGTTGACTTCAAGAACA-3' (SEQ ID NO:47)
		리버스	5'-AGGCTCCTCCTTTCCAGGTCA-3' (SEQ ID NO:48)
SCD	MA027072	포워드	5'-GCCTGTACGGGATCATACTGGTTC-3' (SEQ ID NO:49)
		리버스	5'-CCAGAGCGCTGGTCATGTAGTAGA-3' (SEQ ID NO:50)
LPL	MA106741	포워드	5'-AGAGGCTATAGCTGGGAGCAGAAAC-3' (SEQ ID NO:51)
		리버스	5'-GCAAGGGCTAACATTCCAGCA-3' (SEQ ID NO:52)
ANGPTL3	MA109144	포워드	5'-AAAGACTGGTATTCAAGAACCCTCA-3' (SEQ ID NO:53)
		리버스	5'-CCTCTGTTATAAACGGCAGAGCA-3' (SEQ ID NO:54)
ANGPTL4	MA128743	포워드	5'-CTCTACTTGGGACCAAGACCATGA-3' (SEQ ID NO:55)
		리버스	5'-CCATTGAGATTGGAATGGCTACAG-3' (SEQ ID NO:56)
ANGPTL8	MA077126	포워드	5'-CGGGACACTGTACGGAGACTACAA-3' (SEQ ID NO:57)
		리버스	5'-GTGGCCAGTGAGAGCCCATAA-3' (SEQ ID NO:58)
페투인-A	MA164631	포워드	5'-TGTGACTTCCACATCCTGAAACAA-3' (SEQ ID NO:59)
		리버스	5'-GCACCGTGGGCACAACTTAC-3' (SEQ ID NO:60)

36B4 : 리보솜 단백질, 큰 P0 (Rplp0)
IL-6 : 인터루킨 6 (I16)
IL-1β : 인터루킨 1 베타 (11b)
CXCL1 / KC : 케모카인 (C-X-C 모티프) 리간드 1 (Cxcl1)
CXCL2 / MIP-2 : 케모카인 (C-X-C 모티프) 리간드 2 (Cxcl2)
SCD : 스테아로일-코엔자임 A 불포화 효소 1 (Scd1)
LPL : 지단백질 리파아제 (Lpl)
ANGPTL3 : 안지오포이에틴-유사 3 (Angptl3)
ANGPTL4 : 안지오포이에틴-유사 4 (Angptl4)
ANGPTL8 : 안지오포이에틴-유사 8 (Angptl8)
페투인-A : 알파-2-HS- 당 단백질 (Ahsg)

[0943]

[0944] 상대 mRNA 발현 수준을 계산하기 위해, 각 유전자의 발현을 참조 유전자 36B4(유전자 기호 : Rplp0)의 발현으로 정규화하였다. 유전자 발현 수준을 정량적 RT-PCR에 의해 측정하였다. 비히클-치료된 정상 그룹에 대한 값으로 결과를 표준화하였다. 유전자 발현 분석은 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52μm) 처리에 의한 많은 염증, 섬유증, 세포 신호 전달 및 암 유전자의 하향 조절을 나타내었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52μm)은 간 항상성 및 손상에 중요한 역할을 하는 많은 간 유전자의 mRNA 발현을 조절하였다.

[0945] 표 21은 처리되지 않은 그룹에 대해 정규화된 유전자 발현 RT-PCR 측정 결과 및 유전자 기능의 요약을 제시한다. 표 22는 유전자 발현 결과를 요약한 것이다. 도 10 및 11-27은 상대 유전자 발현 데이터의 그래프를 나타낸다.

[0946] 염증성, 섬유증, 세포 신호 전달 및 암 유전자의 유전자 발현. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52μm)은 간 항상성과 부상에 중요한 역할을 하는 많은 간 유전자의 mRNA 발현을 조절하였다(Bertola, A. et al., PLOS One 5, e13577, doi : 10.1371/journal.pone.0013577(2010)). 표 21은 처리되지 않은 그룹에 대해 정규화된 유전자 발현 RT-PCR 측정 결과 및 유전자 기능의 요약을 제시한다.

[0947] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1-치료된 100 및 300mg/kg 그룹은 TNF-α mRNA 발현(각각 2.0 ± 0.8 및 1.9 ± 0.7)을 유의하게 억제하였고, 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 TNF-α mRNA 수준(3.6 ± 1.0)에서 유의한 상승 조절을 나타내었다. 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 임의의 다른 처리 그룹 사이의 TNF-α mRNA 수준에 유의한 차이는 없었다.

[0948] 유사하게, NF-κB mRNA 수준은 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 비히클-치료된 STAM™ 마우스 (1.1 ± 0.1)에서 약간 상향 조절되었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 100 및 300mg/kg은 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 NF-κB mRNA 발현 수준(각각 0.9 ± 0.1 및 0.8 ± 0.1)을 하향 조절하였다.

[0949] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52μm) 100 및 300 mg/kg 처리 그룹은 비히클-치료된 STAM™ 그룹 (1.0 ± 0.2)과 비교하여 CRP mRNA 수준(각각 0.6 ± 0.1 및 0.5 ± 0.1)의 현저한 감소를 나타내었고, 젬카빈

칼슘염 수화물 결정 형태 1 정제에 의한 관찰된 혈장의 임상적 감소와 일치한다(Stein, E. *et al.*, *J Clin Lipidol* 10, 1212-1222, doi:10.1016/j.jacl.2016.08.002 (2016)). 다른 치료 그룹, 특히 텔미사르탄에 대해서는 CRP mRNA 수준에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

[0950] 비히클-치료된 STAM™ 마우스에서 단핵구 화학 유인 물질 단백질-1(MCP-1/CCL2) mRNA는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 유의하게 상향 조절되었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 100 및 300mg/kg 치료된 마우스는 비히클-치료된 STAM™ 마우스(각각 1.7 ± 0.7 및 1.6 ± 0.7, vs 3.6 ± 1.7)와 비교하여 MCP-1 mRNA 발현 수준을 유의하게 하향 조절하였고 텔미사르탄(2.1 ± 1.0) 보다 높다.

[0951] 섬유성 유전자의 발현은 유사한 패턴을 나타내었다. 간 성상 세포에서의 TNF-α 유도는 평활근 α-액틴(α-SMA)의 발현 및 침착을 초래한다. 비히클 치료된 정상 마우스(1.0 ± 0.3)와 비교하여 비히클 치료된 STAM™ 마우스(3.1 ± 0.9)에서 α-SMA mRNA 발현의 유의한 증가가 관찰되었다. 다른 모든 처리 그룹의 α-SMA mRNA 발현 수준은 하향 조절되었다.

[0952] SREBP-1 유전자는 지방 생성과 관련되며, 그의 수준은 콜레스테롤, 인슐린 및 다른 내인성 분자에 의해 간접적으로 조절된다. 이 실험에서, 비히클-치료된 STAM™ 마우스 및 임의의 다른 처리 그룹 사이에 SREBP-1 mRNA 수준에 차이가 없었다.

[0953] 매트릭스 메탈로프로테이나제-2(MMP-2) mRNA 수준은 비히클-치료된 STAM™ 마우스(1.9 ± 0.7)에서 상향 조절되는 반면, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52 ㎛)-치료된 마우스는 100 및 300mg/kg 투여량은 MMP-2 mRNA 발현 수준(각각 0.5 ± 0.2 및 0.9 ± 0.2)을 유의하게 하향 조절하였다.

[0954] 메탈로프로테이나 1(TIMP-1) mRNA 수준의 조직 억제제는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 비히클-치료된 STAM™ 마우스(12.9 ± 9.0)에서 유의미하게 상향 조절되었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 100 및 300mg/kg 처리 그룹은 TIMP-1 mRNA 발현을 상당히 하향 조절하였다(각각 3.8 ± 1.6 및 4.4 ± 2.1).

[0955] 대식세포 염증성 단백질-1β(MIP-1β)로도 알려진 케모카인(C-C 모티프) 리간드 4, CCL4는 NAFLD에서 상승되는 것으로 알려져 있다. 간 MIP-1β mRNA 수준은 비히클 치료된 정상 마우스와 비교하여 비히클 치료된 STAM™ 마우스(5.6 ± 2.0)에서 유의하게 더 높았다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 100 및 300mg/kg 치료된 마우스 및 텔미사르탄은 MIP-1β mRNA 수준(각각, 2.3 ± 0.9, 2.8 ± 1.4 및 3.9 ± 1.5)의 유의한 하향 조절을 나타내었다.

[0956] Sulf-2는 세포외 간 매트릭스에서 헤파란 설페이트 프로테오글리칸(HSPG), 특히 신데칸-1의 설페이트 상태를 조정하고 다수의 중요한 신호 전달 경로를 조정하는 설파타제 중 하나이다. 이의 상향 조절은 간 발암과 관련이 있고, Rosen, S. D. & Lemjabbar-Alaoui, H. *Expert Opin Ther Targets* 14, 935-949, doi:10.1517/14728222.2010.504718 (2010). 현재의 연구에서, 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 그룹과 비교하여 Sulf-2 mRNA 수준(5.2 ± 1.2)의 유의한 상향 조절을 나타내었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 100 및 300mg/kg 치료된 마우스는 Sulf-2 mRNA 발현 수준(각각 3.8 ± 0.7 및 3.3 ± 0.9)을 유의하게 하향 조절하였다.

[0957] CCR2 및 CCR5 mRNA의 발현. C-C 케모카인 수용체 타입 2(CCR2)와 이의 리간드인 CCL2 사이의 상호 작용은 단핵구/대식세포 동원 및 조직 침윤뿐만 아니라 간 성상 세포 활성화를 촉진함으로써 섬유화를 매개한다(Lefebvre, E. *et al.*, *PLOS One* 11, e0158156, doi:10.1371/journal.pone.0158156(2016)). 비히클-치료된 STAM™ 마우스는 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 CCR2 mRNA 발현 수준(3.5 ± 1.7)에서 유의미한 상향 조절을 나타내었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52 ㎛) 100 및 300mg/kg 처리 그룹은 텔미사르탄과 비교할 때 더 큰 정도로 CCR2 mRNA 발현 수준(각각 1.6 ± 0.4 및 1.7 ± 0.7)에서 유의미한 하향 조절을 나타내었다(2.4 ± 0.8).

[0958] 케모카인 CCL5/RANTES 및 이의 수용체 CCR5는 간 염증 및 섬유증의 진행에서 중요한 역할을 한다(Lefebvre, E. *et al. PLOS One* 11, e0158156, doi:10.1371/journal.pone.0158156 (2016)). 비히클-치료된 NASH 그룹은 CCR5 mRNA 수준의 현저한 증가를 나타내었다(2.3 ± 0). 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 100 및 300mg/kg 및 텔미사르탄-치료된 그룹은 CCR5 mRNA 발현 수준을 유의하게 하향 조절하였다(각각 1.4 ± 0.3, 1.3 ± 0.3 및 1.5 ± 0.3).

[0959] 지방 생성 및 지질 대사 유전자: ACC-1, ApoC-III 및 PNPLA3. Acetyl CoA 카복실라제 1 및 2(ACC-1 및 ACC-2)는 말로닐-CoA, 지방산 합성을 위한 기질 및 지방산 산화 조절제, NAFLD 발병기전의 주요 원인의 합성에 촉매

작용을 미친다(Savage, D. B. *et al.*, *J Clin Invest* 116, 817-824, doi:10.1172/JCI27300 (2006)). 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 100mg/kg 및 텔미사르탄 처리 마우스는 비히클 치료된 STAM™ 마우스와 비교하여 ACC-1 mRNA 발현 수준을 하향 조절하였다(0.9 ± 0.2와 비교하여 0.7 ± 0.1) .

[0960] 파타틴-유사 포스포리파아제 도메인-함유 단백질 3(PNPLA3) mRNA 발현 Hazlehurst, J. M. *et al.*, *Metabolism* 65, 1096-1108, doi:10.1016/j.metabol.2016.01.001 (2016), (Speliotes, E. K. *et al. Hepatology* 52, 904-912, doi:10.1002/hep.23768 (2010)은 비히클-치료된 정상 마우스와 비교하여 비히클-치료된 STAM™ 마우스에서 유의하게 하향 조절하였다. 그러나, 비히클-치료된 STAM™ 마우스와 임의의 처리 그룹 사이의 PNPLA3 mRNA 발현 수준에 유의한 차이는 없었다.

[0961] 이 모델에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 및 텔미사르탄은 LDL 수용체 유전자 발현에 영향을 미치지 않았다.

[0962] 인간 알코올 탈수소 효소 4(ADH-4) 유전자의 조절. NAFLD와 관련된 ADH-4는 중간 농도 및 고농도에서 에탄올 대사에 기여한다(Baker, S. S. *et al.*, *PLOS One* 5, e9570, doi:10.1371/journal.pone.0009570 (2010). STAMTM에서 NASH의 유도 마우스는 ADH-4 mRNA 수준에 유의한 영향을 미치지 않았다(비히클-치료된 NASH 및 비히클-치료된 정상 그룹은 유사한 값을 가짐). 그러나 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 100 및 300mg/kg 및 텔미사르탄-치료된 그룹은 비히클-처리 된 STAM™ 그룹과 비교하여 ADH-4 mRNA 발현 수준을 하향 조절하였다 (각각 0.9 ± 0.3에 비해 0.6 ± 0.1, 0.5 ± 0.1 및 0.6 ± 0.2).

[0963] [표 21]

[0964] 유전자 발현 분석

[0965]

파라미터 (평균 ± SD)	정상 비히클 (n=8)	[a]NASH 비히클 (n=8)	[b]젬카빈[1] 30 mg/kg (n=8)	[b]젬카빈[1] 100 mg/kg (n=8)	[b]젬카빈[1] 300 mg/kg (n=8)	[b]텔미사르탄 10 mg/kg (n=7)	기능
TNF-α	1.0 ± 0.3	3.6 ± 1.0 (p<0.0001)	4.0 ± 1.8 (NS)	2.0 ± 0.8 (p<0.05)	1.9 ± 0.7 (p<0.05)	3.0 ± 1.2 (NS)	염증 - NFLD에서 ↑
NF-κB	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.2 (p<0.001)	1.3 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.1 (p<0.0001)	0.8 ± 0.1 (p<0.0001)	1.1 ± 0.1(p<0.05)	↑전 염증성 유전자 (사이토 카인, 케모카인 및 접착 분자)
CRP	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.2 (NS)	0.6 ± 0.1 (p<0.0001)	0.5 ± 0.1 (p<0.0001)	0.9 ± 0.1 (p<0.0001)	NASH에서 간 염증의 대리 표지
MCP-1	1.0 ± 0.4	3.6 ± 1.7 (p<0.001)	3.2 ± 1.5 (NS)	1.7 ± 0.7 (p<0.01)	1.6 ± 0.7 (p<0.01)	2.1 ± 1.0 (p<0.05)	↑ 정상 세포 NAFLD에서 염증을 일으킨 케모카인
α-SMA	1.0 ± 0.3	3.1 ± 0.9 (p<0.0001)	2.6 ± 0.6 (NS)	2.4 ± 0.9 (NS)	2.5 ± 0.7 (NS)	2.3 ± 0.7 (NS)	↑ TNF-α ↑ α-SMA의 발현 및 증착
SREBP-1	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.2 (NS)	0.7 ± 0.1 (NS)	0.7 ± 0.2 (NS)	지방 생성에 필요한 유전자를 조절한다. ↑ 신생 C 합성 및 흡수 및 FA 합성

MMP-2	1.0 ± 0.2	1.9 ± 0.7 (p<0.01)	1.7 ± 0.5 (NS)	0.5 ± 0.2 (p<0.0001)	0.9 ± 0.2 (p<0.001)	1.4 ± 0.7 (NS)	IV 형 콜라겐을 분해한다; NAFLD 병인에 관여
TIMP-1	1.0 ± 0.3	12.9 ± 9.0 (p<0.0001)	9.9 ± 4.9 (NS)	3.8 ± 1.6 (p<0.01)	4.4 ± 2.1(p<0.01)	8.6 ± 5.1 (NS)	↓ 콜라게나제 활성
MIP-1β	1.0 ± 0.2	5.6 ± 2.0 (p<0.0001)	5.4 ± 3.2 (NS)	2.3 ± 0.9 (p<0.01)	2.8 ± 1.4 (p<0.05)	3.9 ± 1.5 (NS)	↑ 발열원, 유사분열은 섬유아세포 및 대식세포로부터 IL-1, IL-6 및 TNF-α와 같은 전 염증성 사이토카인의 합성 및 방출을 유도한다
Sulf-2	1.0 ± 0.3	5.2 ± 1.2 (p<0.001)	5.1 ± 1.1 (NS)	3.8 ± 0.7 (p<0.05)	3.3 ± 0.9 (p<0.001)	3.9 ± 0.9 (NS)	세포 외 간 매트릭스에서 헤파란 설페이트 프로테오글리칸 (HSPG), (즉, Syndecan-1)의 황화, 중요한 신호 전달 경로
CCR5	1.0 ± 0.2	2.3 ± 0.7 (p<0.0001)	2.4 ± 0.9 (NS)	1.4 ± 0.3 (p<0.01)	1.3 ± 0.3 (p<0.01)	1.5 ± 0.3 (p<0.05)	간 염증 및 섬유증의 진행
CCR2	1.0 ± 0.2	3.5 ± 1.7 (p<0.0001)	3.3 ± 1.0 (NS)	1.6 ± 0.4 (p<0.001)	1.7 ± 0.7 (p<0.01)	2.4 ± 0.8 (NS)	단핵구/대식세포 모집 및 조직 침윤, 간 성상 세포 활성화
ACC1	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2 (NS)	1.0 ± 0.1 (NS)	0.7 ± 0.1 (p<0.05)	0.8 ± 0.1 (NS)	0.7 ± 0.1 (p<0.01)	간 지방 생성 (CoA 합성, FFA 합성 및 산화)
ACC2	1.0 ± 0.2	0.5 ± 0.1 (p<0.0001)	0.6 ± 0.2 (NS)	0.4 ± 0.1 (NS)	0.5 ± 0.1 (NS)	0.3 ± 0.1 (p<0.05)	
ApoC-III	1.0 ± 0.2	0.7 ± 0.1 (p<0.001)	0.7 ± 0.1 (NS)	0.5 ± 0.0 (p<0.01)	0.4 ± 0.1 (p<0.0001)	0.8 ± 0.2 (NS)	트라이글리세라이드가 풍부한 지단백질의 제거
PNPLA3	1.0 ± 0.4	0.3 ± 0.1 (p<0.0001)	0.3 ± 0.1 (NS)	0.2 ± 0.1 (NS)	0.2 ± 0.2 (NS)	0.1 ± 0.0 (NS)	인슐린 저항성과 NASH와 관련된 동형
ADH-4	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.3 (NS)	0.8 ± 0.2 (NS)	0.6 ± 0.1 (p<0.05)	0.5 ± 0.1 (p<0.001)	0.6 ± 0.2 (p<0.01)	알데하이드 및 케톤으로의 에탄올의 산화; NAD를 NADH로 환원.

[0966]

LDL receptor	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.2 (NS)	0.9 ± 0.2 (NS)	0.8 ± 0.1 (NS)	0.7 ± 0.3 (NS)	C 항상성, 세포 신호
IL-6	1.0 ± 0.6	5.3 ± 5.4	4.6 ± 4.7	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.4	염증 증가와 관련된 사이토카인
IL-1β	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.5	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2	염증 증가와 관련된 사이토카인
CXCL1/KC	1.0 ± 1.3	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.4	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.6 ± 0.3	염증 혈관 형성, 상처 치유 및 종양 성장과 관련된 호중구 유인 활성을 갖는 대식세포, 호중구 및 상피 세포에서 발현된 사이토카인
CXCL2/MIP-2	-	-	-	-	-	-	단핵구 및 대식세포에 의해 분비된 사이토카인은 다핵 백혈구 및 조혈 줄기 세포에 대한 화학유인 물질이다
SCD1	1.0 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.1 ± 0.0	팔미토일-CoA 및 스테아리토일-CoA에 이중 결합을 도입하는 신생 지방산 합성 효소
LPL	1.0 ± 0.2	2.2 ± 0.4	3.8 ± 0.9	7.4 ± 0.9	6.9 ± 1.1	2.4 ± 0.5	VLDL 및 VLDL 잔존물에서 가수분해 TG가 조직 전달을 위해 FA를 방출하는 세포막 결합 단백질
ANGPTL 3	1.0 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.7 ± 0.2	LPL 활성을 억제하는 혈장 단백질
ANGPTL 4	1.0 ± 0.5	2.8 ± 0.3	2.9 ± 0.5	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.3	2.1 ± 0.3	LPL 활성을 억제하는 혈장 단백질
ANGPTL 8	1.0 ± 0.6	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	LPL 활성을 억제하는 혈장 단백질

[0967]

Fetuin-A	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.4	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	1.0 ± 0.1	전신 석회화 억제제, 지방산 유도 인슐린 저항성을 향상시킨다. 또한 전 염증 활성으로 인해 NASH와 관련이 있지만, 반대로 항염증 활성과도 관련이 있다. 또한 음성 급성기-반응물-은 패혈증, 내독소 혈증, 상처 치유 촉진 및 신경 보호에 효과적이다.

[0968]

[0969] [1]젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52 μm)

[0970] [a]정상 비히클과 비교; [b]NASH 비히클와 비교

[0971] 약어 : ACC = 아세틸-CoA 카복실라제; ADH = 알코올 탈수소효소; C = 콜레스테롤; CCR = C-C 케모카인 수용체;

CRP = C-반응성 단백질; FA = 지방산; FFA = 유리 지방산; HSPG = 헤파란 설페이트 프로테오글리칸; LDL = 저밀도 지단백질; MCoA = 말로닐-CoA; MCP = 단핵구 화학주성 단백질; MMP = 매트릭스 메탈로프로테이나제; MIP = 대식세포 염증성 단백질; NAD = 니코틴아마이드 아데닌다이뉴클레오티드; NF-κB = 핵 인자-카파 B; PNPLA = 파타틴-유사 포스포리파아제-함유 도메인; SMA = 평활근 액틴; SPF = 특정 병원체 비 함유; SREBP = 스테롤 조절 요소-결합 단백질; Sulf = 설파타제; TIMP = 메탈로프로테이나제의 조직 억제제; TNF = 종양 괴사 인자.

[0972] [표 22]

[0973] 유전자 발현 요약

		NASH 비히클	젬카빈[1]			텔미사르탄
			30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	10 mg/kg
		(vs 정상 비히클)	*(vs NASH 비히클)*			
유전자 발현 분석	TNF-alpha	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.05)	▼ (p<0.05)	NS
	MCP-1	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.05)
	Alpha-SMA	▲ (p<0.0001)	NS	NS	NS	NS
	TIMP-1	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.01)	NS
	SREBP-1	NS	NS	NS	NS	NS
	MIP-1Beta	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.05)	NS
	CCR5	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.05)
	CCR2	▲ (p<0.0001)	NS	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.01)	NS
	NF-κB	▲ (p<0.001)	NS	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.05)
	CRP	NS	NS		▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.0001)
	LDL 수용체	NS	NS	NS	NS	NS
	ACC1	NS	NS	(p<0.05)	NS	▼ (p<0.05)
	ACC2	▼ (p<0.001)	NS	NS	NS	▼ (p<0.05)
	ApoC-III	▼ (p<0.001)	NS	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.0001)	NS
	Sulf-2	▲ (p<0.001)	NS	▼ (p<0.05)	▼ (p<0.001)	NS
	PNPLA3	▼ (p<0.0001)	NS	NS	NS	NS
	MMP-2	▲ (p<0.01)	NS	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.001)	NS
	ADH4	NS	NS	(p<0.05)	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.01)
혈장 및 간 생화학 분석	혈장 랩틴	NS	NS	NS	NS	NS
	혈장 CRP	▲ (p<0.001)	NS	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.0001)	NS
	혈장 다이포넥틴	▼ (p<0.0001)	NS	NS	NS	▲ (p<0.0001)
	간 트라이글리세라이드	▲ (p<0.0001)	NS	NS	NS	▼ (p<0.01)
	간 유리 지방산	▲ (p<0.05)	NS	NS	▲ (p<0.0001)	▲ (p<0.0001)
	간 하이드록시프롤린	NS	NS	NS	NS	NS

[0974]

[0975]

조직학적 분석	NAFLS 활성 점수	▲ (p<0.0001)	▼ (p<0.05)	NS	▼ (p<0.0001)	▼ (p<0.001)
	간 지방증 점수	▲ (p<0.0001)	NS	NS	▼ (p<0.05)	NS
	염증 점수	▲ (p<0.0001)	NS	NS	NS	▼ (p<0.01)
	풍선확장 점수	▲ (p<0.0001)	NS	NS	▼ (p<0.05)	NS
	섬유증 점수	▲ (p<0.001)	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.001)	▼ (p<0.01)	▼ (p<0.0001)
	NAFLD 활성 점수	4.8	3.4	3.6	2.5	2.6
	시리우스 레드-양의 면적	0.84%	0.56%	0.53%	0.59%	0.48%

[0976] NS = 유의한 차이가 없음; ▲ 대폭 증가; ▼ 대폭 감소

[0977] [1]젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 (PSD90 = 52㎛)

[0978] 간 ApoC-III 또는 간 Sulf-2와 혈장 트라이글리세라이드 농도 사이의 상관 관계에 대한 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)의 효과가 혈장 트라이글리세라이드 농도와의 관계가 도 31에 도시되어 있다. 당뇨병성 마우스 모델에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1은 Sulf-2 mRNA 수준의 감소를 나타내었다. 이론에 구속되지 않으면서, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 갖는 Sulf-2 효소의 감소는 다수의 중요한 신호 경로를 조절하는 신데칸-1 활성의 구조 또는 회복을 나타낸다. 건강한 대상의 간에서, 신데칸-1 수용체는 약 60분의 내재화 반감기를 갖는 고용량의 잔존물을 함유하는 콜레스테롤이 풍부한 트라이글리세라이드에 결합하는 반면, LDL-수용체는 낮은 용량 및 약 10분의 반감기를 갖는 이러한 입자를 결합시킨다. 그러나, 당뇨병 환자에서, 신데칸-1 수용체는 Sulf-2의 높은 간 발현에 의해 차단된다.

[0979] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52 ㎛)의 잔류 수용체의 구조에 대한 효과는 PCSK9 억제제의 LDL-수용체의 구조와 유사하다. 따라서, 이론에 구애받지 않고, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 C-TRL 감소 효과는 죽상 경화성 심혈관 질환(ASCVD) 사건의 잔류 위험을 줄일 수 있다.

[0980] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1은 염증(TNF-α, MCP-1, MIP-1β, CCR5, CCR2, NF-κB), 지방 생성 및 지질 조절(ApoC-III, ACC1, ADH-4, Sulf-2), 섬유증(TIMP-1) 및 간 발암(MMP-2)을 유의하게 하강 조절하였다. 이러한 효과는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 투여가 본 발명의 조성물 및 방법, 특히 지방증, 염증 및 간세포 풍선확장(즉, NAS 점수 감소)의 치료 및 예방, 및 섬유증 진행의 억제에 특히 유용하다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 치료로 섬유증 진행의 억제가 관찰되었다.

[0981] NASH 그룹의 비히클은 정상 그룹의 비히클과 비교하여 IL-6 mRNA 발현 수준에서 유의한 상향 조절을 나타내었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 100 및 300mg/kg 그룹 및 텔미사르탄 그룹은 NASH 그룹의 비히클과 비교하여 IL-6 mRNA 발현 수준에서 유의한 하향 조절을 나타내었다. NASH 그룹의 비히클과 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 30mg/kg 그룹 사이의 IL-6 mRNA 발현 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0982] 정상 그룹의 비히클과 NASH 그룹의 비히클 사이의 IL-1β mRNA 발현 수준에 유의한 차이가 없었다. NASH 그룹의 비히클과 처리 그룹 사이의 IL-1β mRNA 발현 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0983] NASH 그룹의 비히클은 정상 그룹의 비히클과 비교하여 CXCL1/KC mRNA 발현 수준에서 하향 조절을 나타내었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 100 및 300mg/kg 그룹은 NASH 그룹의 비히클과 비교하여 CXCL1/KC mRNA 발현 수준에서 현저한 하향-조절을 나타내었다. STAM 마우스 또는 정상 마우스의 간 샘플에서 CXCL2/MIP-2 mRNA의 증폭이 검출되지 않았다. 기준 유전자 36B4를 예상대로 두 샘플에서 증폭시켰다. CXCL2/MIP-2 증폭은 DSS-유도된 대장염 모델로부터의 결장 샘플에서 검출되었으며, 이는 RT-PCR 시스템 및 CXCL2/MIP-2에 대한 프라이머 세트가 효과가 있음을 시사한다.

[0984] NASH 그룹의 비히클은 정상 그룹의 비히클과 비교하여 SCD mRNA 발현 수준에서 유의미한 하향 조절을 나타내었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 300mg/kg 그룹은 NASH 그룹의 비히클과 비교하여 SCD mRNA 발현 수준에서 유의한 상향 조절을 나타내었다. NASH 그룹의 비히클과 다른 처리 그룹 사이의 SCD mRNA 발현 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0985] NASH 그룹의 비히클은 정상 그룹의 비히클과 비교하여 간 LPL mRNA 발현 수준에서 유의한 상향 조절을 나타냈다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 치료된 30, 100 및 300mg/kg 그룹은 NASH 그룹의 비히클과 비교하여 간 LPL mRNA 발현 수준에 유의한 상향 조절을 나타내었다. NASH 그룹의 비히클과 텔미사르탄 그룹의 간 LPL mRNA 발현 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0986] NASH 그룹의 비히클은 정상 그룹의 비히클과 비교하여 ANGPTL3 mRNA 발현 수준에서 유의한 하향 조절을 나타내었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 100 및 300mg/kg 그룹은 NASH 그룹의 비히클과 비교하여 ANGPTL3 mRNA 발현 수준에서 유의한 하향 조절을 나타내었다. NASH 그룹의 비히클과 다른 치료 그룹 사이의 ANGPTL3 mRNA 발현 수준에 유의한 차이는 없었다.

[0987] NASH 그룹의 비히클은 정상 그룹의 비히클과 비교하여 ANGPTL4 mRNA 발현 수준에서 유의한 상향 조절을 나타내었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 100 및 300mg/kg 그룹 및 텔미사르탄 그룹은 NASH 그룹의 비히클과 비교하여 ANGPTL4 mRNA 발현 수준에서 유의한 하향 조절을 나타내었다. NASH 그룹의 비히클과 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 30mg/kg 그룹 사이의 ANGPTL4 mRNA 발현 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0988] NASH 그룹의 비히클은 정상 그룹의 비히클과 비교하여 ANGPTL8 mRNA 발현 수준에서 유의한 하향 조절을 나타내었다. NASH 그룹의 비히클과 처리 그룹 사이의 ANGPTL8 mRNA 발현 수준에 유의한 차이가 없었다.

[0989] 페투인-A mRNA 발현 수준의 정상 그룹의 비히클과 NASH 그룹의 비히클 사이에 유의한 차이가 없었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-처리 된 100mg/kg 그룹은 NASH 그룹의 비히클과 비교하여 페투인-A mRNA 발현 수준에 유의한 하향 조절을 나타내었다. NASH 그룹의 비히클과 다른 치료 그룹 사이의 페투인-A mRNA 발현 수준에 유의한 차이는 없었다. 증가된 페투인-A mRNA 발현은 증가 된 인슐린 저항성 및 NASH의 발달과 관련이 있다.

[0990] 간 조직학 및 염증과 관련된 유전자 발현 수준에 대한 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)의 효과는 NAFLD/NASH의 치료로서 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 임상 평가를 지지한다. 본 연구에서, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)-치료된 STAM™ 마우스는 NAS 및 섬유증 진행 모두에서 유의 한 조직학적 감소를 입증하였다. 또한, 염증 관련 유전자 TNF-α, MCP-1, MIP-1β, CCR5, CCR2 및 NF-κB의 간 발현의 분석은 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염이 다수의 표적에 부딪히고 간 병리에 간 보호 효과를 갖는다는 것을 시사한다. 또한, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1은 대사 관련 유전자 ACC1, ApoC-III, Sulf-2 및 ADH4의 mRNA 발현 수준을 감소시켰다. 혈장 CRP 수준은 또한 인간 데이터와 일치하는 CRP 유전자 발현의 하향 조절과 함께 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 처리에 의해 감소되었다. 이전의 비 임상 및 임상 연구의 데이터는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1이 혈장 TG, apoC-III mRNA 및 혈장 수준을 감소시키고 VLDL 제거를 향상시키는 것으로 밝혀졌다.

[0991] STAM™ 모델은 췌장 인슐린 생산의 거의 완전한 손실과 함께 STZ로 유도되었으므로, 인슐린 감작에 대한 약물의 번역 효과는 예상되지 않았다. 그러나, 이 모델은 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 다중-모달 병용 요법 접근법과 같은 다항성 약물이 NASH에 대한 치료를 효과적으로 안내할 수 있음을 입증하였다. 초기 임상 결과로 확증된 현재의 비 임상 데이터는 인간에서 NASH의 분석에서 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 평가를 지원한다.

[0992] **실시예 16: 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로 고콜레스테롤혈증의 치료**

[0993] 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)을 갖고 안정한 지질 저하 요법을 받고 있는 환자를 치료하는 데 있어서 정제 D의 효능을 평가하기 위한 연구를 수행하였다. (1) 10세 이전에 황색종의 출현 또는 부모 모두에서 가족성 고콜레스테롤 혈증의 증거와 함께 치료되지 않은 LDL-C 농도> 500mg/dl(12.92mmol/L)의 병력 또는 최대 허용 지질-저하 약물 요법에 대한 LDL-C> 300mg/dl(7.76mmol/L)에 근거하여 유전자 확인 또는 임상 진단으로 FH로 진단된 ≥17세의 남성 및 여성 환자를 이 연구에 등록하였다. 환자는 안정적이고 저지방 저 콜레스테롤 식이를 하면서 기존의 지질 강하 요법 (즉, 스타틴, PCSK9에 대한 단클론 항체, 콜레스테롤 흡수 억제제, 담즙산 격리제 또는 니코틴산, 또는 이들의 임의의 조합)과 병용하여 공복 LDL-C 값 >130mg/dl(3.36mmol/L) 및 트라이글리세라이드(TG) 값 ≤400mg/dl(4.52mmol/L)를 가졌다.

[0994] 이 연구는 300mg, 600mg 및 900mg 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)의 연속적으로 증가하는 투여량을 사용하는 3-주기, 3-치료 연구이었다. 모든 환자는 한 번에 4주 동안 각각의 연속 용량을 투여받았다.

환자는 연구 내내 안정적이고 지질을 낮추는 치료법을 유지하였다.

[0995] 각 환자는 4주 동안 300mg 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 정제(정제 D)를 경구 QD(또는 대안적으로 q.d.; "1일 1회"를 의미함)로 투여받았다. 이어서 동일한 환자는 4주 동안 600mg 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 경구 QD로 투여받았다. 600mg 투여량은 2개의 300mg 정제(정제 D x 2)로 구성되었다. 마지막으로, 동일한 환자는 4주 동안 900mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 경구 QD로 투여받았다. 900mg 투여량은 3개의 300mg 정제(정제 D x 3)로 구성되었다. 임상적으로 중요한 안전성 문제가 젬카빈의 일시적 또는 영구적 중단을 초래하지 않는 한, 300mg에서 600mg 투여량으로 변경하거나 600mg에서 900mg 투여량으로 변경시 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 투약 중단은 없었다.

[0996] LDL-C 값은 환자에게 각 투여 수준에 대해 2주 동안 정제 D를 투여한 후 및 각 투여의 마지막 날에 측정하였다. 각각의 증가된 투여량에 대해, LDL-C의 기준선으로부터의 백분율 변화를 기준선 LDL-C 값 및 각 투여량에 대해 측정된 최종 LDL-C 값을 사용하여 계산하였다. 기준선은 1일 전 14일 및 1일(투여 전)까지 일어나는 스크리닝 방문에서 수행된 측정의 평균으로 정의되었다. LDL-C 수준에 대한 중간 임상 시험 데이터는 도 3 및 도 4에 도시되어 있다. 도 3은 연구 과정 동안 측정된 3명의 환자의 LDL-C 농도(1F, 2M 및 3M)를 나타낸다. 도 4는 동일한 3명의 환자에 대한 기준선으로부터 LDL-C 농도 백분율 변화에 대한 값을 나타낸다.

[0997] 정제 D에 의한 증가하는 투여량 치료 전에 모든 환자는 최대 허용된 콜레스테롤 저하 요법 중이었다. 환자 1F는 스타틴 내약성이었고 그녀의 콜레스테롤 저하 요법은 제티아 10mg, 콜레스티라민 4g 및 크릴 오일 350mg을 포함하였다. 환자 2M의 콜레스테롤 저하 요법은 크레스터 40mg을 포함하였다. 환자 3M의 콜레스테롤 저하 요법은 아토르바스타틴 80mg 및 제티아 10mg을 포함하였다. 3명의 환자 각각은 정제 D 경구 QD 치료의 4주 투여량 간격마다 각각의 기준선과 비교하여 상당한 LDL-C 감소를 나타내었다. 환자 1F는 각각 300mg, 600mg 및 900mg의 경구 QD 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1에 의한 치료 후 55.2%(4주), 49.8%(8주) 및 54.5%(12주)의 LDL-C 감소를 나타내었다. 환자 2M은 각각 300mg, 600mg 및 900mg의 경구 QD 정제 D에 의한 치료 후 28.7%(4주), 32.4%(8주) 및 28.7%(12주)의 LDL-C 감소를 나타내었다. 환자 3M은 각각 300mg, 600mg 및 900mg의 경구 QD 정제 D에 의한 치료 후 18.3%(4주), 22.9%(8주) 및 32.7%(12주)의 LDL-C 감소를 나타내었다. LDL-C 감소는 12주 개입 기간 동안 지속되었다(도 3 및 4).

[0998] **실시예 17: 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 300mg 정제에 대한 약동학 및 안전성 연구**

[0999] 다양한 정도의 신장 손상을 갖는 환자 및 정상 신장 기능을 갖는 건강한 매칭 대조군 대상에서 구강 젬카빈의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 공개-라벨, 비-랜덤화 연구를 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로 제조된 00mg 압축 필름-코팅 정제(정제 F)를 수행하였다. 이 연구의 근거는 정상 신장 기능을 가진 건강한 남성 및 여성 대상 및 다양한 정도의 신장 손상(RI)을 가진 대상에서 단일 600mg 경구 투여량(정제 F x 2)의 약동학(PK) 및 안전성과 내약성을 평가함으로써 젬카빈의 잠재적 사용을 탐구하는 것이었다. 단일 600mg 투여량 수준은 인간 대상에서 테스트된 젬카빈에 대한 낮은 노출을 나타내며 모든 이용 가능한 데이터에 기초하여 안전하고 잘 견디는 것으로 나타났다.

[1000] PK 평가는 RI 환자에게 적절한 투여 권장 사항을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 이 연구의 주요 목표는 정상 신장 기능을 갖는 건강한 매칭 대조군 대상과 비교하여 다양한 정도의 RI를 갖는 환자에서 경구 투여 후 젬카빈의 PK 프로파일을 평가하는 것이었다. 이 연구의 두 번째 목적은 다양한 정도의 신장 기능을 가진 환자에서 구강 젬카빈의 안전성과 내약성을 평가하는 것이었다.

[1001] 연구에서 모든 대상은 18세 내지 75세 사이이며, 18 내지 35kg/m^2의 체질량 지수를 갖는 남성 또는 여성이다. 코호트 1의 8명의 대상은 의학적 및 수술 이력 검토, 정의된 완전한 신체 검사 및 활력 징후 측정, ECG 및 실험실 검사 결과에 근거하여 건강하였고, 스크리닝시에 추정된 크레아틴 청소율(CLcr) ≥90mL/min을 가지며, 비 흡연자였으며 코호트 2(심각한 RI)의 대상과 인구 통계학적으로(성별, BMI±20%, ±10세) 일치하였다. 코호트 2-4의 환자는 경증, 중등도 또는 중증의 RI를 가졌으며 비 흡연자 또는 가벼운 흡연자(하루당 10개 미만의 흡연)이었다. 코호트 1 대상은 1일째에 600mg 젬카빈의 단일 경구 투여량을 투여받았으며, PK 및 안전성 평가를 위해 11일(240시간) 동안 추적되었다. 12시간(즉, 0 [투여 전], 1, 2, 3, 6, 12시간)까지 및 이를 포함하는 PK 수집 시점의 경우, 윈도우는 표시된 공칭 시간의 ±5분이었다. 24시간, 48시간, 72시간 및 96시간의 PK 수집 시점의 경우, 윈도우는 표시된 공칭 시간의 ±10분이었다. 이후의 시점(즉, 투여 후 120, 144, 192, 240 및 336시간)에 대해, 윈도우는 표시된 공칭 시간의 ±60분이었다.

[1002] 코호트 2는 중증 신장 손상(RI)을 갖는 8명의 환자(추정된 사구체 여과율 (동위 원소 희석 질량 분석법(IDMS)

추적 가능한 신장 질환에서 식이의 변형(MDRD) 방정식을 기초로 한 eGFR < 30mL/min/1.73m^2)로 구성되었다. 코호트 2 환자는 1일에 52㎛의 PSD90를 갖는 단일 투여량의 600mg 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(정제 F x 2)을 투여받았고 PK 및 안전성 평가를 위해 15일(336시간) 동안 추적하였다.

[1003] 코호트 3은 경증 RI(IDMS 추적 가능한 MDRD 방정식에 기초한 eGFR ≥ 60 내지 <90mL/min/1.73m^2)를 갖는 6명의 환자로 구성되었다. 이들 환자는 1일에 52㎛의 PSD90를 갖는 단일 투여량의 600mg 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 투여받았고 PK 및 안전성 평가를 위해 15일(336시간) 동안 추적하였다.

[1004] 코호트 4는 중간 정도의 신장 손상을 갖는 6명의 환자(IDMS 추적 가능한 MDRD 방정식에 기초한 eGFR ≥30 내지 <60 mL/min/1.73m^2)로 구성되었다. 이들 환자는 1일에 52㎛의 PSD90를 갖는 단일 투여량의 600mg 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 투여받았고 PK 및 안전성 평가를 위해 15일(336시간) 동안 추적하였다.

[1005] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛)을 밤새 ≥8 금식 이후에 2개의 300mg 정제(정제 F)(240mL의 물)로 제공된 600mg의 단일 용량으로 경구 투여하였다. 대상은 투여 후 4시간 동안 (투여 전후 1시간 동안 물 없이) 공복 상태를 유지하였다. 각각의 투여량의 연구 약물의 투여를 감독, 확인 및 기록하였다.

[1006] 본 연구에 사용된 300-mg 필름-코팅된 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 정제는 표 23에 도시된 바와 같이 210nm의 검출 파장을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정된 바와 같이 37℃±5℃에서 pH 5.0 칼륨 아세테이트 완충액에서 높은 용해 값을 가졌다(실시예 13 참조).

[1007] [표 23]

[1008] 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1로 제조된 300-mg 필름-코팅 정제의 용해(정제 F)

[1009]

	용해된 평균 (N = 6)%:
10분	23
20분	53
30분	76
45분	93

[1010] 다음 약동학적 파라미터는, 가능한 경우, 혈장 젬카빈 농도에 기초하여 비구획 방법을 사용하여 계산하였다: 최대 농도(C_{max}), 시간 대 최대 농도(t_{max}), 투여 후 0 내지 48시간에서 농도-시간 곡선 하의 면적 $AUC_{(0-48)}$, 0시간으로부터 최종 정량 가능한 농도까지 농도-시간 곡선 하의 면적 AUC_{last}, 무한대로 외삽된 농도-시간 곡선 하의 면적 $AUC_{(0-\infty)}$, 겉보기 종말 상수(λz), 단자 상 반감기($t_{1/2}$), 겉보기 총체 제거율(CL/F), 겉보기 분포 부피(Vz/F), 결합되지 않은 혈장 농도(Cu), 혈장 내 결합되지 않은 분획(Fu) 및 혈장 내 결합된 분획(Fb).

[1011] 표 24는 52㎛의 PSD90를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(정제 F)을 함유하는 2 x 300mg 압축 필름 코팅 정제(600mg)의 약동학적 변수를 나타낸다.

[1012] [표 24]

[1013] 코호트 1에 대한 약동학적 변수

[1014]

파라미터	젬카빈 칼슘염 수화물 형태 1를 갖는 정제(PSD90 = 52㎛) 평균(±표준 편차) N = 8
C_{max} (㎍/mL)	64.2 (6.29)
t_{max} (hr)	1.4 (0.55)
AUC_{last} (㎍·hr/mL)	2961 (599)
AUC_{inf} (㎍·hr/mL)	3021 (640)
Half-life (hr)	38.6 (10.1)
CL/F (mL/hr)	207 (47.2)
Vz/F (mL)	10990 (1354)

[1015] **실시예 18: 단일 투여량에 대한 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 정상 상태 효과**

[1016] 건강한 여성 피험자에서 경구 피임약의 단일-용량 약동학(PK)에 대한 젬카빈의 정상 상태 효과를 평가하기 위한

공개-레이블, 2-순서, 교차-오버 연구는 52㎛의 PSD90를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 함유하는 300mg 정제(정제 F)로 수행되었다. 16개의 적격 여성 대상을 표 25에 제시된 바와 같이 2개의 치료 서열 중 하나의 1:1 비로 무작위화하였다.

[1017] [표 25]

[1018] 치료 순서

치료 순서	대상의 수	기간 1 (연구 일 1-9)		기간 2 (연구 일 22-30)
1	n = 8	치료 A - ON 1/35 (연구 일 7) (참조)	세척 (연구 일 10-21)	치료 B - ON 1/35 (연구 일 28) 및 매일 젬카빈 600mg (연구일 22-29) (테스트)
2	n = 8	치료 B - ON 1/35 (연구 일 7) 및 매일 젬카빈 600mg(연구일 1-8) (테스트)		치료 A - ON 1/35 (연구 일 28) (참조)

[1019] ON 1/35 = 오르쏘 노붐 1/35.

[1020] 본 연구를 위한 집단은 일반적으로 가임 가능성(≥18 내지 ≤35 세)의 건강한 성인 여성 대상이었다. 이 모집단은 ON 1/35(오르쏘 노붐 1/35; 조합된 에티닐 에스트라다이올/노르에틴드론 경구 피임약)의 단일 투여량의 PK에 대한 정상 상태에서 52㎛의 PSD90을 갖는 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 영향을 평가하기 위한 연구의 전체 목표를 지지한다. 이 연구의 주요 목적은 ON 1/35의 약동학(PK)에 대한 정상 상태에서 52㎛의 PSD90을 갖는 매일 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 영향을 평가하기 위한 것이었다. 이 연구의 보조 목표는 단일 투여량 ON 1/35와 함께 매일 젬카빈 600mg의 안전성과 내약성을 평가하고 52㎛의 PSD90을 갖는 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(정제 F x 2)의 정상 상태 PK를 평가하는 것이었다.

[1021] 52㎛의 PSD90을 갖는 600mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 2회 300mg 정제(300-mg 정제 F x 2)(240mL의 물과 함께)로 제공하여 600mg의 단일 투여량으로 경구 투여하였다. 52㎛(600mg)의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 매일 같은 시간에 투여하였다.

[1022] C_{max}, 최대 관찰된 혈장 농도까지의 시간(T_{max}), 0에서 시간까지의 마지막 검출 가능한 농도의 시간(AUC_{last}) 및 가능한 경우 무한한 시간으로 외삽된 AUC(AUC_{∞}), 순방향 외삽으로부터 얻은 AUC_{∞}의 백분율($AUC_{extrap\%}$), 겉보기 단말 속도 상수(λz), 겉보기 단말 반감기(to), 겉보기 총체 제거율(CL/F) 및 에티닐 에스트라다이올 및 노르에틴드론에 대한 말단 상의 겉보기 분포 부피(Vz/F)를 포함하는 비 구획적 PK 단일-투여량 파라미터를 얻었다. 표 26은 매일의 효과에 대한 ANOVA 분석 결과를 제공한다.

[1023] [표 26]

[1024] 에티닐 에스트라다이올 및 노르에틴드론에 대한 약동학적 파라미터

PK 파라미터 (단위)	비율 Geom. LS 평균 (치료 B/치료 A) (%)	90% CI 비율 (%)
에티닐 에스트라다이올		
C_{max} (pg/mL)	70.50	63.01, 78.89
AUC_{0-12} (h*pg/mL)	78.54	70.63, 87.33
AUC_{last} (h*pg/mL)	86.70	74.27, 101.22
노르에틴드론		
C_{max} (pg/mL)	90.56	80.40, 102.01
AUC_{last} (h*pg/mL)	85.94	75.87, 97.36
AUC_{inf} (h*pg/mL)	86.33	75.77, 98.37

치료 A = 단일 투여량의 ON 1/35 단독; 치료 B = 단일 투여량의 ON 1/35 및 매일 젬카빈 600mg.
AUC_{0-12} = 시간 0 내지 1 시간의 농도-시간 곡선 아래 면적; AUC_{inf} = 무한 시간으로 삽 된 농도 시간 곡선 아래 면적; AUC_{last} = 시간 0에서 최종 측정 가능한 농도 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적; C_{max} = 최대 약물 농도; CI = 신뢰 구간; 기하 = 기하 평균; LS = 최소 제곱; ON 1/35 = 오르쏘 노붐 1/35; PK = 약동학.

[1025]

[1026] 기하 최소 제곱(LS) 평균 비율은 에티닐 에스트라다이올 및 노르에틴드론에 대한 노출에 대한 약한 약물-약물 상호 작용이 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 존재하에서 약간 감소함을 나타내었다. 6개 파라미터 중 5개에 대한 90% 신뢰 구간(CI) 값의 하부 범위는 80% 내지 125%의 미리 정해진 범위 아래에 떨어져서, 젬카빈 칼슘

염 수화물 결정 형태 1의 존재하에서 에티닐 에스트라디올 및 노르에틴드론에 대한 노출의 감소를 지원한다. 평균 혈장 젬카빈 최저 농도는 치료 B 동안 6, 7, 및 8일에 98.77㎍/mL, 106.37㎍/mL 및 104.27㎍/mL이었다. PK 파라미터 분석 세트에 대한 정상 상태 혈장 젬카빈 PK 파라미터는 177.73㎍/mL의 평균 C_{max} 및 102.68㎍/mL의 C_{min}를 나타내었다.

[1027] 연구 전반에 걸쳐, 치료 A에서 2명(12.5%)의 대상; 치료 B의 젬카빈 단독 치료 동안 4명(26.7%)의 대상, 및 치료 B의 ON 1/35 치료에 의한 젬카빈 동안 3명 (20%)의 대상은 치료-발급 부작용(TEAE)을 가졌다. 치료 B의 젬카빈 단독 치료에서 오직 1명의 대상은 위장 변비의 약물 관련 TEAE를 가졌다. 모든 TEAE는 경증 또는 중등도로 간주되었다. 연구 동안 심각한 부작용(SAE)은 없었다. 전체적으로, 단일 투여량의 1/35의 젬카빈으로의 처리는 잘 견뎌내었다.

[1028] **실시예 19: 안정한 지질 저하 요법에서 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)을 가진 환자에서 52㎛의 PDS90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 사용한 치료 연구**

[1029] 이것은 가족성 고콜레스테롤 혈증(FH)으로 임상적으로 진단된 환자에서 52㎛의 PSD90을 갖는 300mg, 600mg 및 900mg의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 갖는 연속적으로 증가하는 투여량을 사용하는 공개-라벨, 투여량-찾기, 3주기, 3-치료 연구이었다. 치료 계획은 투여량 수준 사이의 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 투약을 중단하지 않고 한 번에 4주 동안 연속적인 각각의 투여량을 매일 8명의 환자에게 제공하는 것이었다. 즉, 8명의 FH 환자는 1-28일에 300mg/day, 29-56일에 600mg/day 및 57-84일에 900mg/day에 52㎛의 PSD90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 경구 투여량을 매일 투여받았다. 약동학 혈장 샘플을 투여 전 및 투여 후 28일, 56일 및 84일에 0.5, 1, 2, 3, 5 및 12시간에 수집하였다. 추가(최저) 샘플을 14일, 42일, 70일 및 조기 종료 방문(해당되는 경우)에 투여 전 수집하였다. 이들 샘플로부터의 혈장을 젬카빈 농도 및 PK 분석에 사용된 데이터에 대해 분석하였다. 84일에 900mg 투여 후 결과가 보고되지 않은 1명의 환자를 제외한 모든 환자에 대해 혈장 시료 농도를 약동학적 분석에 이용할 수 있었다. 투여 량 수준 사이에 휴무가 없었기 때문에, 600mg 및 900mg 치료 기간을 위한 시작 혈장 농도는 각각 300mg 및 600mg의 정상 상태 농도이었다.

[1030] 1-28일 동안, 환자는 52㎛의 PSD90를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1을 함유하는 하나의 300mg 강도 정제(정제 D)를 투여받았다; 29-56 일 동안, 환자는 2개의 300mg 강도 정제(2 x 정제 D)를 투여받았다; 57-84 일 동안, 환자는 하루에 3개의 300mg 강도 정제 3 x 정제 D)를 투여받았다.

[1031] 본 연구의 목적 중 하나는 효능, 약동학(PK) 및 안전성 데이터에 의해 평가되는 임상 연구에 사용하기에 적절한 용량을 결정하고 52㎛의 PSD90를 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 투여량 300mg, 600mg 및 900mg에서 젬카빈의 최저 혈장 농도를 평가하는 것이었다. 일부 실시태양에서, 유효량은 치료 4주 후 저밀도 지단백질 콜레스테롤 LDL-C에서 15% 이상의 평균 감소를 달성하는 투여량으로 정의된다.

[1032] 표 27은 이 연구에서 8명의 환자의 인구 통계를 보여준다. 동시에 투여되는 각 환자의 안정한 지질 저하 요법은 표 27에 나타낸 바와 같다.

[1033] [표 27]

[1034] 환자 인구 통계

연령	성별	인종	치료 후 유전자 평가	동시 지질 저하 약물 치료
58	남성	백인	HeFH	아토르바스타틴 80 mg 에제티미브 10 mg
71	여성	백인	HeFH	에제티미브 10 mg 콜레스티라민 4 g 크릴 오일 350 mg
56	남성	백인	HeFH	로수바스타틴 40 mg
47	남성	백인	HoFH(LDL-C 수용체 결핍)	아토르바스타틴 80 mg
42	남성	백인	HoFH (LDL-C 수용체 결핍)	아토르바스타틴 80 mg 에제티미브 10 mg 에볼로쿠맙 140 mg
59	여성	백인	HeFH	에볼로쿠맙 140 mg
25	남성	백인	HoFH (LDL-C 수용체 결핍)	아토르바스타틴 80 mg 에제티미브 10 mg 에브톨 100 mg
65	여성	백인	HeFH	에제티미브 10 mg

[1035]

[1036] *약동학 (PK)*

[1037] PK 파라미터 추정치는 Phoenix® WinNonlin® 버전 6.4의 검증된 설비를 사용하는 표준 비 구획 분석 방법에 의해 도출되었다. 실제 샘플링 시간은 PK 파라미터 계산에 사용되었다.

[1038] 누락된 것으로 보고된 모든 혈장 농도는 누락된 것으로 취급되었다. QD 투여 후 28일 동안 정상 상태로 가정되었으므로, 투여 후 24시간에서의 혈장 젬카빈 농도를 투여 전 농도로 사용하였다.

[1039] 혈장 농도-시간 데이터로부터 각각의 환자에 대해 하기 젬카빈 PK 파라미터를 계산하였다:

[1040]

C_{max}	최대 관찰된 혈장 농도
T_{max}	최대 관찰 된 혈장 농도까지의 시간
AUC_{last}	투약 후 시간 0에서 최종 정량화할 수 있는 시간까지의 농도-시간 곡선 아래 면적
$AUC_{(0-24)}$	시간 0에서 24시간 시점까지의 농도-시간 곡선 아래 면적
CL/Fss	정상 상태에서 명백한 구강 청소
T_{last}	마지막 정량화 가능한 샘플이 발생한 시간

[1041] AUC_{last} 및 $AUC_{(0-24)}$는 선형 상향 및 로그 다운 보간을 갖는 사다리꼴 규칙을 사용하여 수치 적분에 의해 계산되었다. 젬카빈 반감기 및 겉보기 분포 부피는 이들 데이터로부터 말단 상을 정확하게 추정할 수 없기 때문에 추정되지 않았다.

[1042] *통계적 방법*

[1043] WinNonlin을 사용하여 요약 통계를 생성하였다. 모든 누락 혈장 농도는 누락으로 처리되었다.

[1044] log(투여량)에 대한 log(C_{max}), log(AUC_{last}) 및 log(AUC_{0-24})의 선형 회귀로부터 기울기와 95% 신뢰 구간(CI)을 추정함으로써 GraphPad Prism® v6.07(LaJolla, CA)을 사용하여 투여량 비례를 평가하였다. 투여량 비례에 대한 기준은 값 "1"을 포함하는 기울기 주변의 95% CI이다.

[1045] *데이터 디스플레이*

[1046] 개별 환자 및 젬카빈 농도-시간 데이터는 생체 분석 실험실에 의해 제공된 유효 자릿수 또는 소수 자릿수 및 명목 샘플 시간을 사용하여 열거되고, 투여량 수준 및 방문(최저 샘플)에 따라 표 형식으로 설명적으로 요약된다. PK 분석 결과는 2개의 유효 숫자로 반올림 된 T_{max}를 제외하고 3개의 유효 숫자로 반올림 되었고, 투여량 비례 분석의 결과는 4개의 유효 숫자로 표시되었다. 모든 요약 통계는 T_{max}(2개의 유효 숫자)를 제외한 3개의 유효 숫자로 반올림 된다.

[1047] 젬카빈 혈장 농도 대 시간의 도표는 공칭 샘플 시간을 사용하는 그래프 패드 프리즘을 사용하여 생성되었고 선형 축에만 도시된 최저 농도의 도표를 제외하고 선형 및 반 로그 축 모두에 표시되었다.

[1048] *결과*

[1049] 환자 기록에 따르면, 연구에서 8명의 환자는 84일 방문 전 900mg 복용(정제 D x 3)을 중단한 환자 006-001을 제외하고 각 투여량 수준에서 모든 환자에 대해 평균 98% 순응도를 가졌다. 이 환자는 900mg 투여량 연구 분석에서 제거되었다. 투여 후 0-24시간을 수집한 시점에 대해 투여량에 의해 중첩된, 산술-평균 젬카빈 농도(±SD) 대 시간의 도표를 도 41a 및 41b에 나타내고 및 최저 샘플에 대해 도 42에 나타낸다.

[1050] 하나의 환자에 대해 보고된 84일 혈장 샘플 농도가 없었다(006-001). 하나의 최저 샘플이 누락되었다: 환자 004-004, 방문 3(14일), 300mg/day 치료 기간. 이러한 결과의 누락이 이 연구의 PK 결과에 영향을 미치지 않았을 것으로 예상된다. 84일에 하나의 환자(006-003)에 대해 예상치 못하게 낮은 젬카빈 혈장 농도가 보고되었지만, 이 환자에 대한 프로토콜 당 투여량을 확인한 기록이 있으므로, 모든 분석에서 데이터가 유지되었다.

[1051] 젬카빈에 대한 주요 PK 파라미터는 표 28의 각 투여량 수준에 대해 요약되어있다. 28일 매일 경구 투여 후, 젬카빈이 빠르게 흡수되어, 제 1 샘플 시점(0.5시간)에 혈장에 나타났고 최대 혈장 농도가 대부분 환자에서 투여 후 1 내지 2시간에 달성되었다. 중앙값 T_{max}(최소-최대)는 각각 300mg, 600mg 및 900mg 투여량 수준에 대해 1.6시간(1.0-2.0시간), 1.5시간(0.93-3.0시간) 및 1.9시간(0.98-3.0시간)이었다. 중앙값은 900mg/day 투여량에서 약간 증가하였지만, 개별 환자에서 투여량에 따른 T_{max}의 일관된 증가는 없었다. 정량화 가능한 젬카빈 혈장 농도는 각 수준에서 투여된 모든 환자에 대해 투여 후 24시간 공칭 샘플링 기간을 통해 보고되었다. AUC_{0-24} 및

AUC_{last}에 대한 계산은 AUC_{0-24}가 시점 사이에 외삽 또는 보간하여 투여 후 24시간에 농도를 추정할 수 있고, 따라서 파라미터 값 사이에 약간의 차이를 생성한다는 점에서 상이하다.

[1052] [표 28]

[1053] PK 파라미터의 요약

투여량 (mg)		C_{max} (μg/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{last} (μg·h/mL)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	CL/Fss (L/h)	T_{last}[a] (h)
300	n	8	8	8	8	8	8
	평균	84.8	1.6	1590	1550	0.213	25.2
	SD	23.0	1.0-2.0	556	551	0.0653	22.3-25.7
600	n	8	8	8	8	8	8
	평균	149	1.5	2700	2680	0.234	24.6
	SD	21.8	0.93-3.0	597	667	0.0445	22.3-25.9
900	n	7	7	7	7	7	7
	평균	195	1.9	3490	3530	0.271	23.8
	SD	35.4	0.98-3.0	849	945	0.0749	22.4-25.7

[1054]

[1055] [a]중앙값 및 최소-최대

[1056] 300mg/day 및 600mg/day 치료 기간 내에서뿐만 아니라 300mg/day 내지 600mg/day 투여량 수준 사이에서 정제 D의 14일 및 28일의 일일 투여 이후 따라 평균 젬카빈 최저 혈장 농도가 증가되었다. 평균 최저 농도는 900mg/day의 낮은 용량 수준과 비교하여 900mg/day 동안 증가했지만 900mg/day 치료 기간의 14일과 28일 사이에 감소하였다(도 42a). 이는 1명의 환자에 대한 28일 최저값(006-003)에 기인한 것으로, 이는 14일 122μg/mL 내지 28일 43.5μg/mL로 감소하였다(도 42b).

[1057] 개별 환자 최저 젬카빈 혈장 농도의 검사는 일반적으로 매일 젬카빈 투여 후 14일 이내에 정상 상태에 도달한 것으로 밝혀졌지만, 모든 환자가 14일 내지 28일에 농도의 정체를 나타내지는 않았다.

[1058] 일반적으로, 젬카빈 C_{max} 및 AUC_{0-24} 값은 정제 D 매일 투여량 증가에 따라 증가하였다(표 29). log AUC_{0-24}의 경사 대 log 투여량의 95% CI는 통계적 기준에 따라 "1"을 포함한다. C_{max} 증가는 투여량 비례보다 약간 작았다; log C_{max} 및 AUC_{last}에 대한 95% CI의 상한은 각각 0.9767 및 0.9993이었다.

[1059] [표 29]

[1060] 용량 비례의 평가

파라미터	경사 (± SE)	95% CI
C_{max}	0.7834 ± 0.09292	0.5902 내지 0.9767
AUC_{last}	0.7468 ± 0.1214	0.4944 내지 0.9993
$AUC_{(0-24)}$	0.7749 ± 0.1265	0.5118 내지 1.038

[1061]

[1062] 본 연구는 젬카빈이 1.5 내지 1.9시간 범위의 중간 T_{max} 값으로 빠르게 흡수되고, 이는 투여량 수준과 무관하다는 것을 입증하였다.

[1063] 이 연구는 또한 정제 D 매일 투여량이 증가함에 따라 젬카빈 C_{max} 및 $AUC_{(0-24)}$가 증가함을 입증하였다. $AUC_{(0-24)}$는 300mg/day 내지 900mg/day의 투여량 범위에 걸쳐 투여량을 비례적으로 증가시켰다. C_{max}의 증가는 투여량 비례보다 약간 작았다.

[1064] 연구 후, 8명의 환자는 3명의 환자가 동형 접합성 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH) 유전자형을 가졌고 5명의 환자가 이형 접합성 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH) 유전자형을 갖는 것으로 결정된 유전자 확인에 의해 평가되었다(표 27). 치료 과정에서 측정된 HoFH 및 HeFH 유전자형 그룹으로 나누어진 8명의 환자(도 43)의 LDL-C 농도의 기준선으로부터의 백분율 변화가 도 44 및 도 45에 도시되어 있다.

[1065] **실시예 20. 안정적인 중등도 및 고강도 스타틴에서 고콜레스테롤혈증 환자에서 52μm의 PDS90을 갖는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 치료 연구**

[1066] 적어도 12주 동안 적절한 식이 요법 및 안정한 스타틴 요법에서 이형 접합성 가족성 고콜레스테롤혈증(HeFH) 또

는 죽상 경화성 심혈관 질환(ASCVD) 및 LDL-C ≥ 100mg/dL(2.59mmol/L) 및 트라이글리세라이드 < 500mg/dL(5.65mmol/L)를 갖는 전부가 아닌 일부를 포함하는 고위험 환자를 12주, 위약-대조, 병렬 그룹, 이중-맹검 연구로 무작위화하여 LDL-C 및 기타 지단백질 및 hsCRP(고감도 C-반응성 단백질)에 대한 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(PSD90 = 52㎛) 600mg(300mg 정제 D x 2) QD의 효능을 평가하였다. 안전성과 내약성도 또한 평가되었다. 환자는 각 계층에 52명의 환자(2 x 정제 D에 의해 투여된 600mg 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1에 26명의 환자 및 위약에 26명의 환자("위약"))를 표적으로 에제티미브를 포함하거나 포함하지 않는 고강도 또는 중강도의 스타틴 요법에 의해 계층화되었다. 이 연구는 105명의 환자(53% 여성, 77% 백인, 평균 61세)를 등록하였다. 모든 환자에 대한 평균 기준선 LDL-C는 대략 134mg/dL(3.48mmol/L)이었으며, 대부분 환자는 아토르바스타틴에 대해 고강도 스타틴 계층에 있고 대부분 환자는 심바스타틴 또는 아토르바스타틴에 대해 중간 강도 계층에 있었다.

[1067] 본 연구의 목적은 동맥경화 바이오마커(LDL-C, 비-HDL-C, ApoB, ApoE 및 트라이글리세라이드(TG)) 및 염증 바이오마커(hsCRP, 혈청 아밀로이드 A(SAA))를 포함하는 혈청 바이오마커에 대한 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 안전성 및 내약성을 특성화하고 스타틴에 대한 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 첨가제 영향을 결정하는 것이었다.

[1068] 기준선 고강도(HI) 스타틴에 대한 50명의 환자(600mg에 24명의 환자(정제 D x2); 26명 위약)는 아토르바스타틴 40mg 또는 80mg QD; 또는 로수바스타틴 20mg 또는 40mg QD를 투여받았다. 기준선 중간 강도(MI) 스타틴에 대한 55명의 환자(600mg의 GEM에 대한 29명의 환자; 26명 위약)에서 아토르바스타틴 10mg 또는 20mg의 QD; 로수바스타틴 5mg 또는 10mg QD; 또는 심바스타틴 20 또는 40mg QD를 투여받았다. 기준선 LDL-C는 MI 스타틴 및 HI 스타틴 계층에서 각각 127mg/dL 및 134mg/dL이었다.

[1069] 전체적으로, 젬카빈 칼슘염 수화물 형태 1은 잘 견뎌졌다. 연구에서 심각한 부작용(AE)은 없었으며 사망은 보고되지 않았다. 연구 동안 적어도 하나의 AE를 보고한 정제 D 그룹에서 54명 환자 중 33명(61.1%)과 위약 그룹에서 51명의 환자 중 24명(47.1%). 가장 흔한 AE는 감염과 관련된 것들이었다. 보고된 AE는 MI 및 HI 스타틴 계층에서 유사하였다. 위약과 정제 D 환자 그룹 사이에 근육통에 차이가 없었다. 트랜스아미나제 상승> 3 x ULN이 없었고 임상적으로 유의한 CK 상승이 없었다.

[1070] 젬카빈을 투여받은 HI 스타틴 환자의 38%는 최고 투여량의 아토르바스타틴 또는 로수바스타틴을 복용하였고, 젬카빈을 투여받은 MI 스타틴 환자의 62%는 이 계층에 대한 최고 아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 심바스타틴 투여량에 있었다. 환자 인구통계는 표 30에 도시되어 있고 환자의 기본 혈장 지질 값은 표 31에 도시되어 있다. 환자의 기준선 지질 값은 혈장 또는 혈청에서 얻을 수 있다.

[1071] [표 30]

[1072] 환자 인구 통계

[1073]

특성	정제 D x 2 N = 53	위약 N = 52	총 N = 105
연령	62.7	59.0	60.8
여성 n (%)	29 (55%)	27 (52%)	56 (53%)
BMI (kg/m2)	30.2	31.0	30.6
중간 강도 스타틴 계층 n(%)	29 (55%)	26 (50%)	55 (52%)
고강도 스타틴 계층 n (%)	24 (45%)	26 (50%)	50 (48%)
혼합 이상지질혈증 TGs≥200 g/dL	10 (19%)	8 (15%)	18 (17%)

[1074] [표 31]

[1075] 환자 혈장 기준선 특성

기준선 지질 값	정제 D x 2 N = 53	위약 N = 52	총 N = 105	혼합 이상지질혈증 N = 18
LDL-C (mg/dL)	134	126	130	146
Non-HDL-C (mg/dL)	162	154	158	193
TC-C (mg/dL)	217	206	211	238
TG(mg/dL)*	142	139	140	247
VLDL-C (mg/dL)	28	28	28	47
HDL-C (mg/dL)	55	52	53	46
ApoB (mg/dL)	108	100	104	127
ApoE (mg/dL)	4.3	4.2	4.3	4.6
hsCRP(mg/L)	1.5	1.7	1.7	3.9
SAA(mg/L)	5.1	5.8	5.8	6.5

[1076]

[1077] * 대상 중 87명(83%)은 기준선 TG <200 mg/dL을 가졌다. 이전 연구에서, 젬카빈은 200 mg/dL 초과일 때 TG 수준에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다.

[1078] 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1(정제 D x 2)의 투여는 다수의 동맥경화 바이오마커(도 46 및 47) 및 염증 마커(도 49 및 50)에 영향을 미치는 것으로 입증되었다.

[1079] 연구 집단 내에서, 혼합 이상지질혈증(LDL-C ≥ 100 mg/dL 및 트라이글리세라이드 ≥ 200 및 <500mg/dL)을 갖는 환자의 소집단에서 분석을 수행하였다. 142mg/dL의 기준선 평균 LDL-C 수준, 247mg/dL의 기준선 평균 트라이글리세라이드 수준 및 34kg/m^2의 BMI를 갖는 18명의 환자(10명(정제 D x 2) 환자 및 8명 위약 환자)를 분석하였다(도 48). 본 실시예의 소집단에서 측정되지는 않았지만, 일부 심근대사 환자는 상승된 설파타제-2(Sulf-2) 수준을 가질 수 있으며, 이는 동맥경화 잔존 지단백질의 감소된 신데칸-1("잔여 수용체"로도 알려짐)-매개 제거를 일으키는 것으로 생각된다. 임의의 이론에 구속되지 않으며, 도 48에 도시된 데이터는 본 발명의 화합물을 포함하는 정제 D의 투여가 잔여 수용체 활성을 구제한다는 본 발명자들의 믿음을 지지한다.

[1080] 이 연구는 최고 투여량의 스타틴 복용 환자에서 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 안전성을 크게 다루기 위해 디자인되었다. 고콜레스테롤혈증 환자에서, MI 및 HI 스타틴 복용 중임에도 불구하고, 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1은 근육 또는 간 독성의 증가의 증거 없이 동맥경화 및 염증 마커에 유의한 감소를 일으켰다(도 46, 47, 49 및 50).

[1081] 완료된 임상 연구로부터, 모든 배경 요법을 포함하는 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1 효능의 통합 분석은 약 21%의 평균 LDL-C 감소를 나타냈다. 정상 상태 스타틴 위에 제공된 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1은 스타틴 강도 의존 효과를 나타냈다. 임의의 이론에 구속되지 않으며, 스타틴-강도 의존적 효과는 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 작용 메커니즘과 관련된 3가지 요인과 관련이 있다: 1) 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염은 혈관 내 LDL-C 형성을 감소시키는 VLDL 잔존물의 제거를 향상시킨다; 2) 혈관 내 LDL-C 생성의 감소는 기저 LDL 수용체 수준이 기존의 작은 LDL-C 풀을 보다 효과적으로 제거할 수 있게 한다; 및 3) 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염은 간 콜레스테롤 및 트라이글리세라이드 합성을 차단하여 간 VLDL 생성을 감소시킬 수 있다. 스타틴은 콜레스테롤 합성을 억제하고 LDL 수용체 발현을 상향 조절하여 LDL-C 감소에 영향을 미친다. 스타틴이 더 강력할수록 이러한 과정에 더 큰 영향을 미친다.

[1082] 임의의 이론에 구속되지 않으며, 스타틴 강도가 증가할 때 LDL-C의 감소 백분율이 작을수록 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염이 간 콜레스테롤 생성을 감소시키는 데 미칠 수 있는 효과가 적을 수 있다고 생각된다. 저강도 스타틴은 간 콜레스테롤 합성 및 LDL 수용체 발현에 대한 효과를 최적화하지 않았기 때문에, 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염은 잔여 수용체를 통한 동맥경화 전구체의 제거율을 향상시킬뿐만 아니라 간 콜레스테롤 합성의 추가 억제를 추가함으로써 LDL-C 저하를 더 크게 나타낸다. 이 실시예에서와 같이, 최고 스타틴 수준에서, 콜레스테롤 합성은 이미 현저하게 억제되므로, 이론에 구속되지 않으며, LDL 수용체가 고도로 발현되고 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가적인 간 콜레스테롤 합성 효과를 제한하지만 여전히 혈관 내 LDL-C 생성을 감소시키는 능력을 유지할 것이다.

[1083] 이 연구는 LDL-C 이외의 다른 동맥경화 지단백질이 환자의 잔류 심혈관(CV) 위험에 영향을 미칠 수 있고, ApoB 및 비-HDL-C의 감소는 CV 결과 개선과 더 잘 관련될 수 있다는 것을 지지한다. 최근의 멘델리안 무작위 분석은 LDL-C를 감소시키는 임상적 이점이 ApoB-함유 지단백질 입자의 감소와 관련될 수 있음을 제안하였다(Ference et al. JAMA 2017; 318 (10) 947-956). 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염의 작용 기전과 일치하여, 혼합 이상지

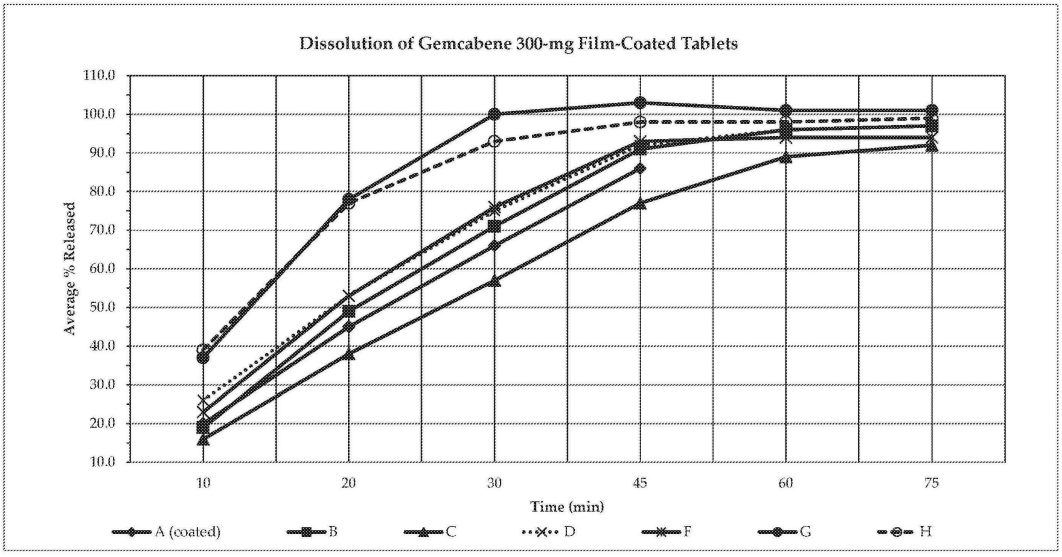
질혈증 환자는 LDL-C, 비 HDL-C, ApoB, ApoE 및 TG에서 각각 23%, 19%, 26%, 34% 및 33%의 더 큰 감소를 나타내었다(도 48).

[1084] CANTOS 연구(Novartis)는 스타틴에 첨가될 때 카나키누맙이 염증을 감소시킴으로써 CV 위험 감소에 대한 개념 증명을 제공하는 LDL-C 또는 다른 지질을 조절하지 않고 hsCRP를 추가로 감소시킨다고 보고하였다. 따라서, 임의의 이론에 구속되지 않고, 동맥경화 지단백질 및 hsCRP 둘 모두를 감소시키는 젬카빈의 약학적으로 허용 가능한 염과 같은 작용제는 지질 감소 단독으로 볼 때보다 더 큰 CV 위험 이점을 가질 수 있다.

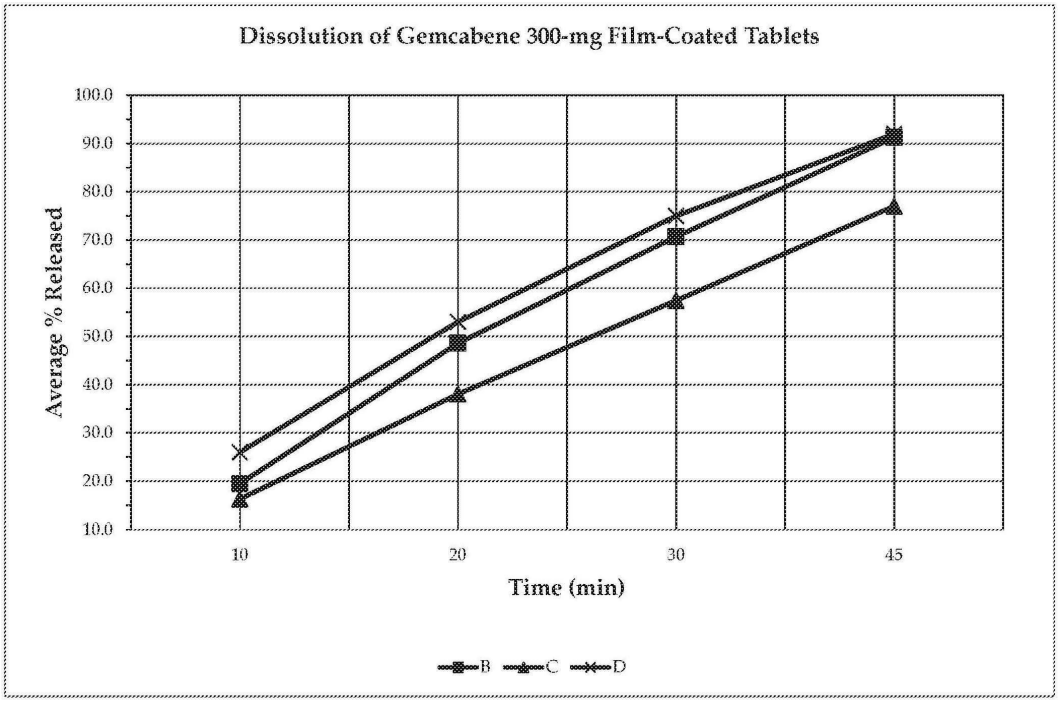
[1085] 요약하면, 최고 투여량의 백그라운드 스타틴에 대한 추가 요법으로서의 젬 카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1은 내약성이 우수하고 LDL-C 감소를 나타내었다. 근육 또는 간 관련 독성의 증거는 관찰되지 않았다. 비 HDL-C, apoB 및 apoE에서 반영된 감소에 의한 경감된 동맥경화 부담이 관찰되었다. 감소된 염증은 혈청 hsCRP가 감소함에 따라 관찰되었다. 젬카빈 칼슘염 수화물 결정 형태 1의 큰 효과는 심근 대사 집단에서, 특히 높은 동맥경화 입자 부담을 갖는 혼합 이상지질혈증 환자에서 관찰되었다. 또한, 동맥경화 지단백질 및 hsCRP 둘 다에 대한 안전성, 내약성 및 효능은 지속적인 임상 개발을 지지하였다.

도면

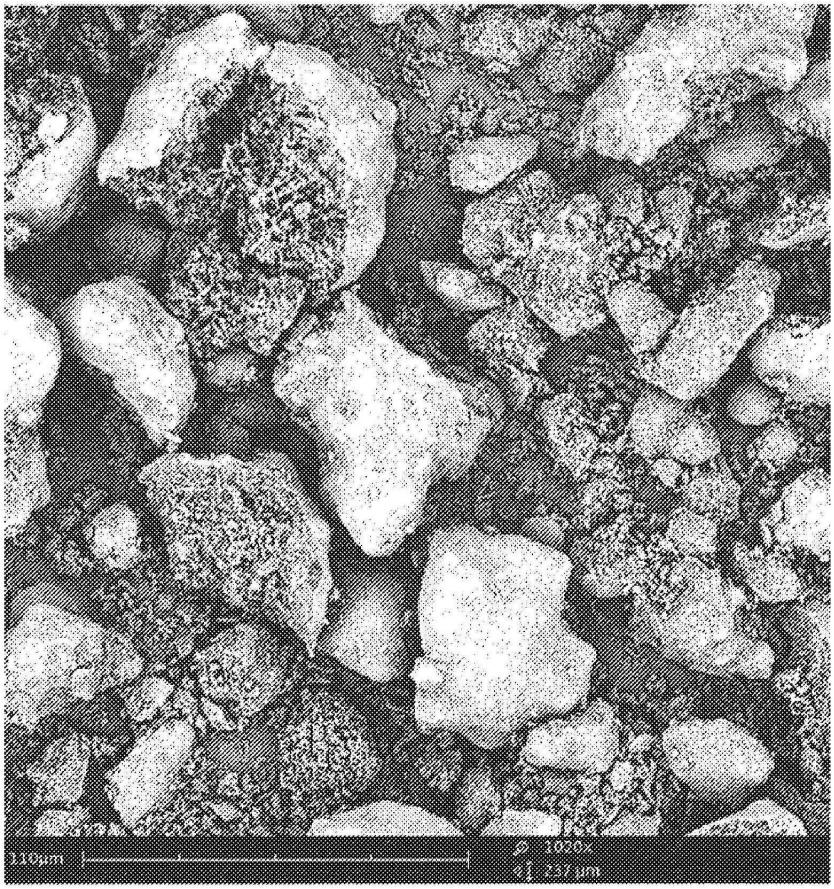
도면1a



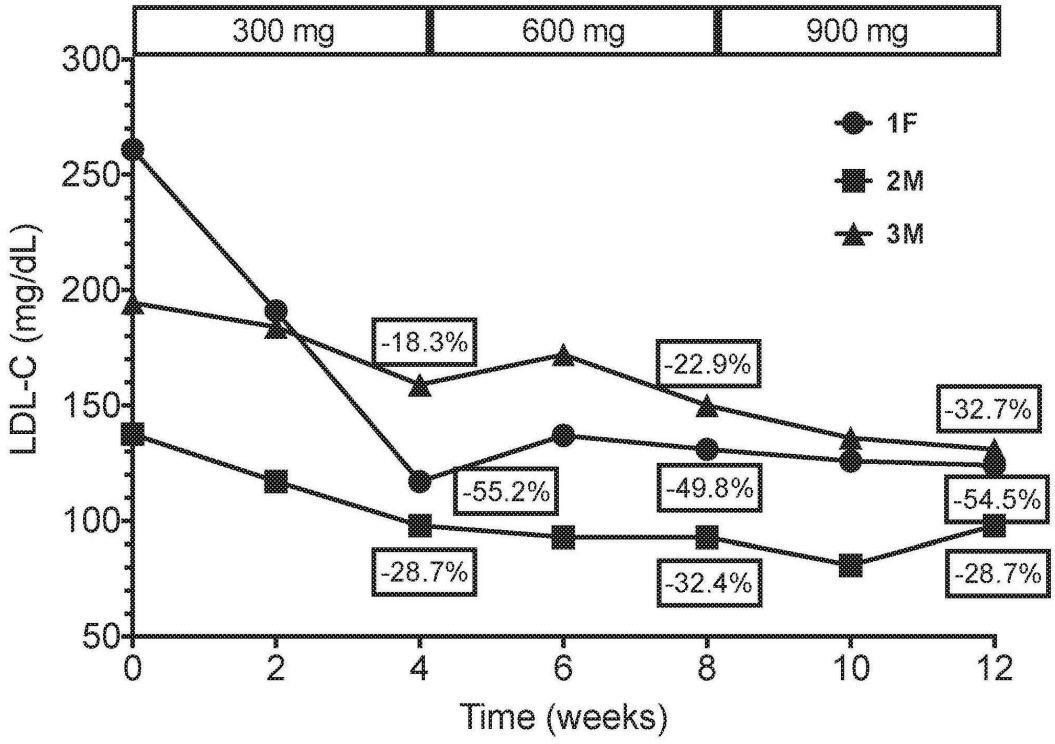
도면1b


Dissolution of Gemcabene 300-mg Film-Coated Tablets
Average % Released
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
10
20
30
45
Time (min)
B
C
D

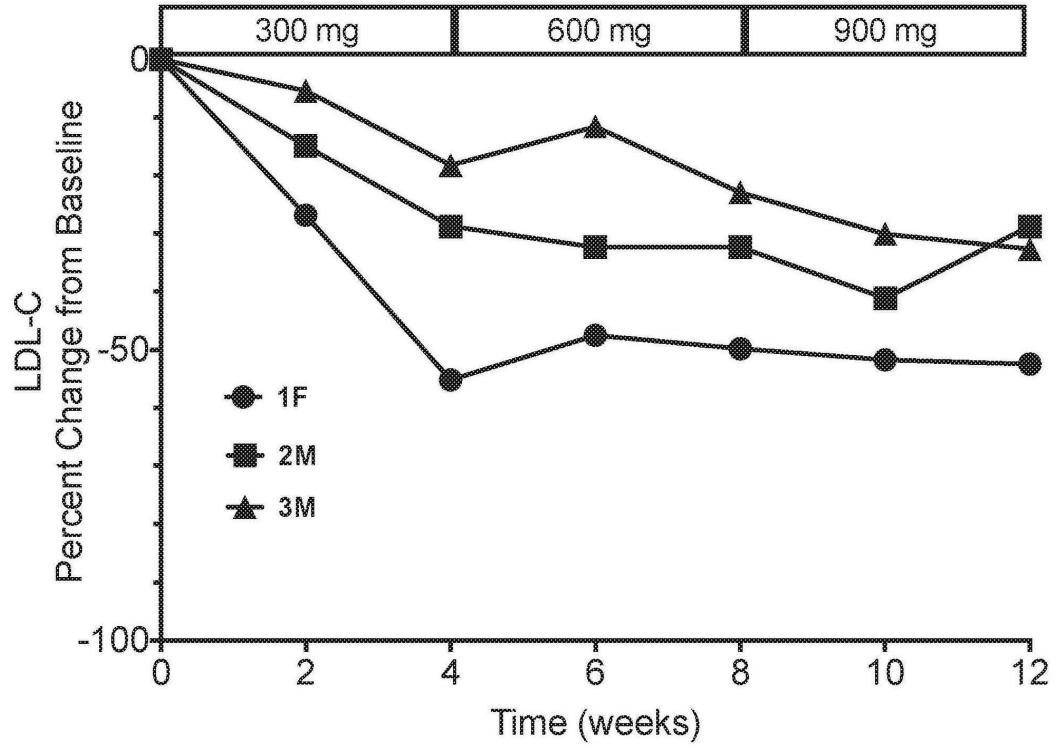
도면2


110µm
1020x
237 µm

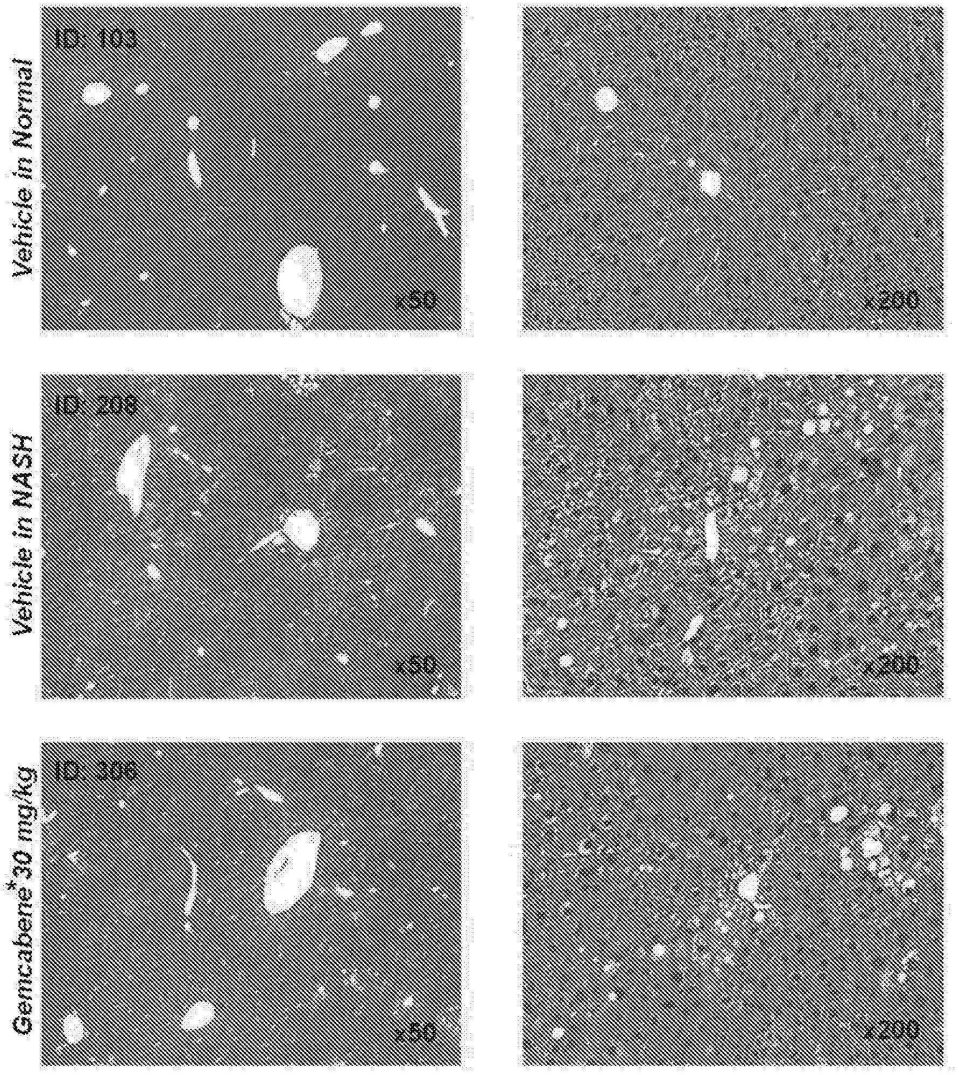
도면3


300 mg
600 mg
900 mg
LDL-C (mg/dL)
300
250
200
150
100
50
0
2
4
6
8
10
12
Time (weeks)
1F
2M
3M
-18.3%
-55.2%
-28.7%
-22.9%
-49.8%
-32.4%
-32.7%
-54.5%
-28.7%

도면4

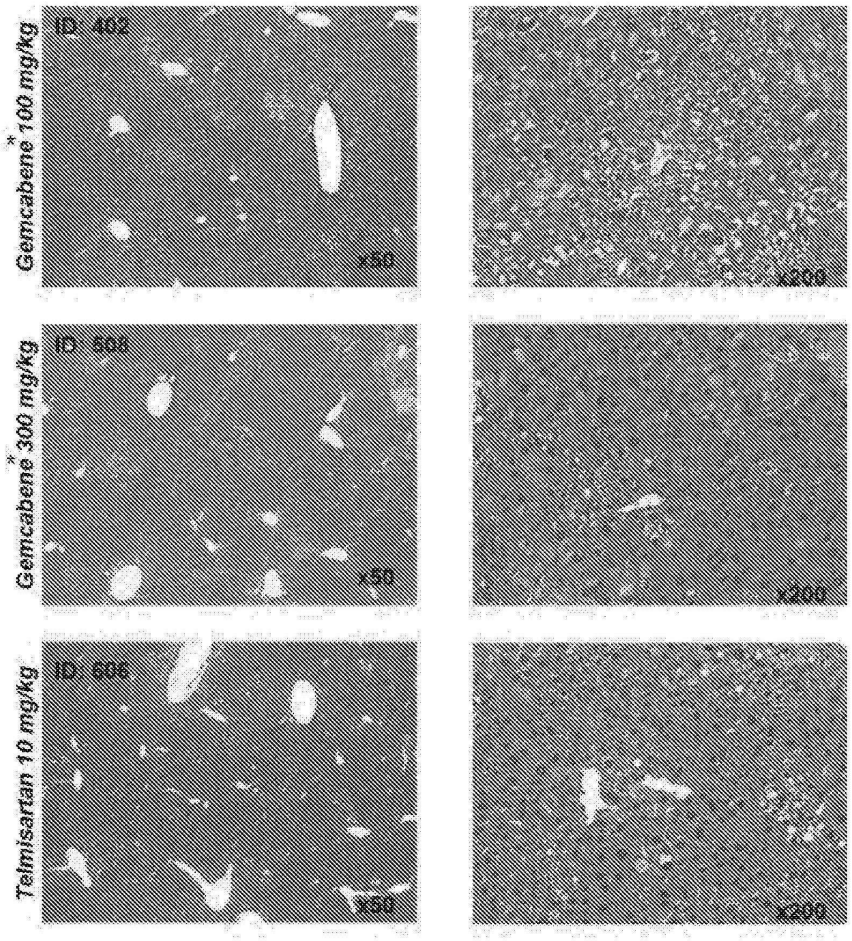

300 mg
600 mg
900 mg
LDL-C
Percent Change from Baseline
0
-50
-100
0
2
4
6
8
10
12
Time (weeks)
1F
2M
3M

도면5a



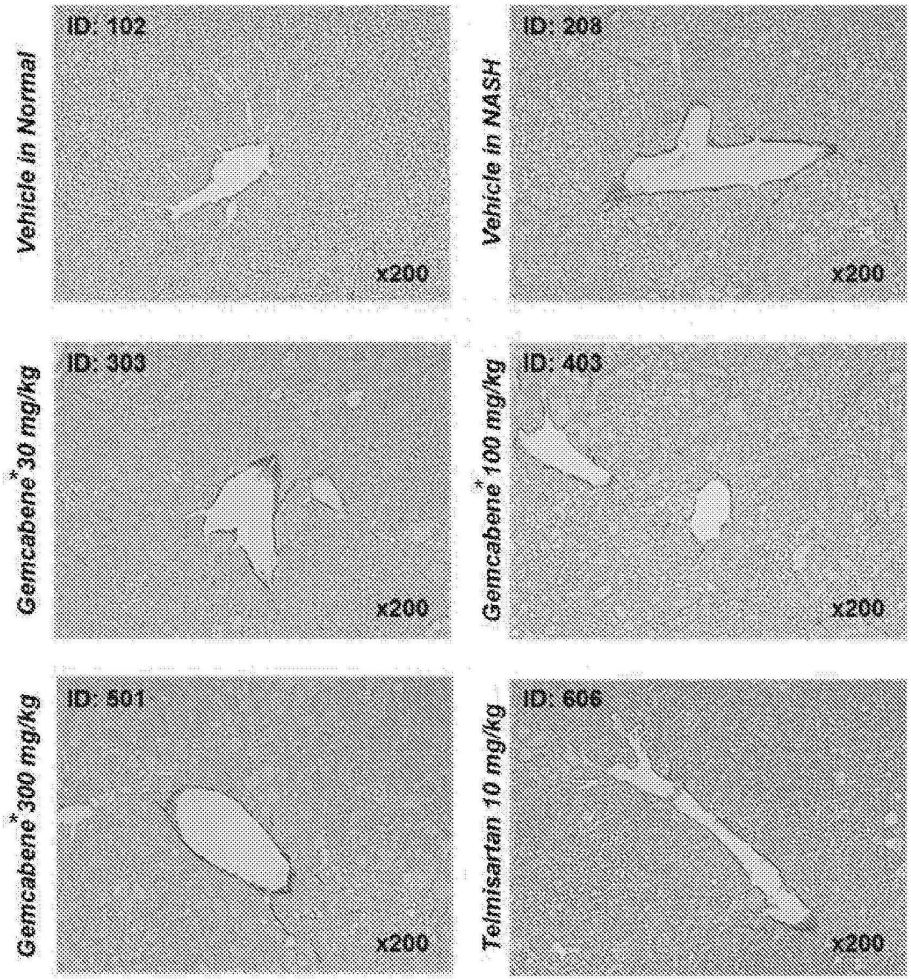
*Gemcabene calcium salt hydrate Crystal Form 1 (PSD90 = 52 μm)

도면5b



*Gemcabene calcium salt hydrate Crystal Form 1 (PSD90 = 52 μm)

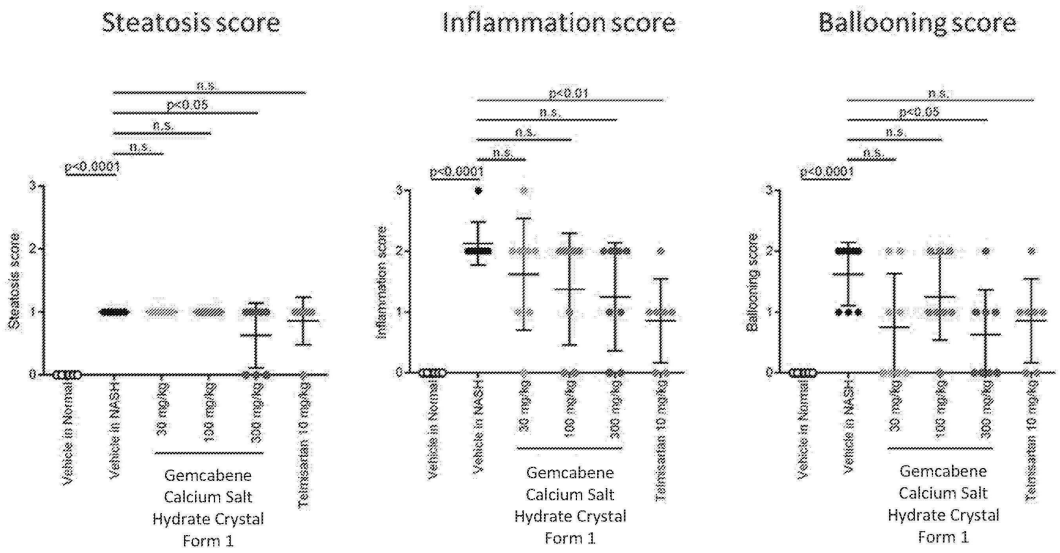
도면6



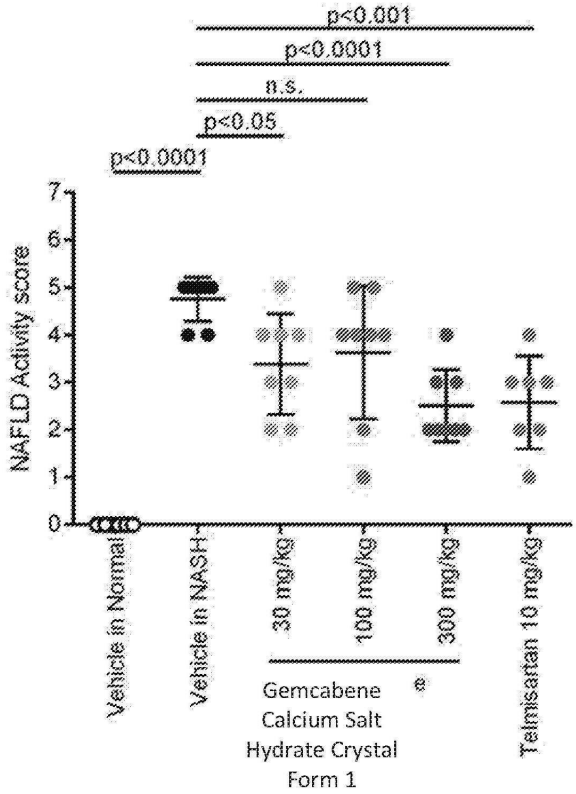
Parameter (mean ± SD)	Vehicle in Normal (n=8)	Vehicle in NASH (n=8)	Gemcabene* 30 mg/kg (n=8)	Gemcabene* 100 mg/kg (n=8)	Gemcabene* 300 mg/kg (n=8)	Telmisartan 10 mg/kg (n=7)
Sirius red-positive area (%)	0.19 ± 0.03	0.84 ± 0.12	0.56 ± 0.18	0.53 ± 0.18	0.59 ± 0.16	0.48 ± 0.09

*Gemcabene calcium salt hydrate Crystal Form 1 (PSD90 = 52 μm)

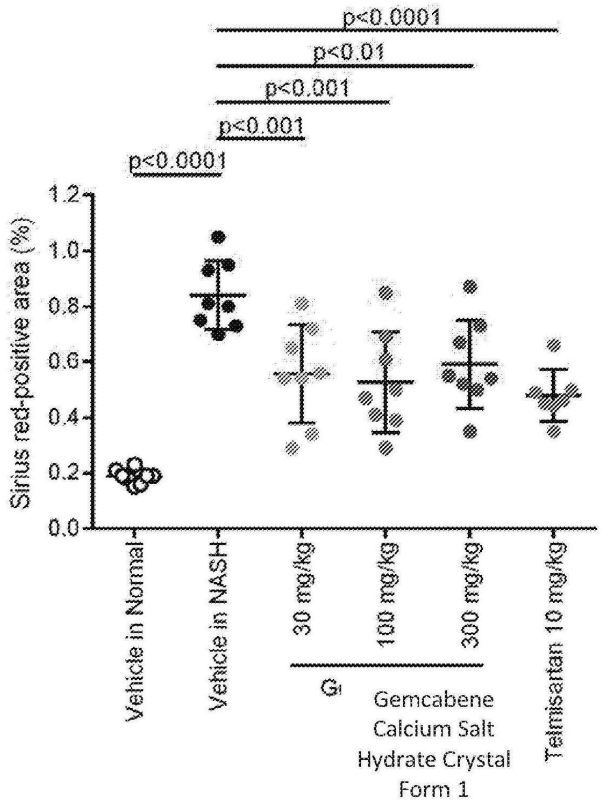
도면7


Steatosis score
Inflammation score
Ballooning score
Steatosis score
Inflammation score
Ballooning score
n.s.
p<0.05
p<0.01
p<0.0001
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

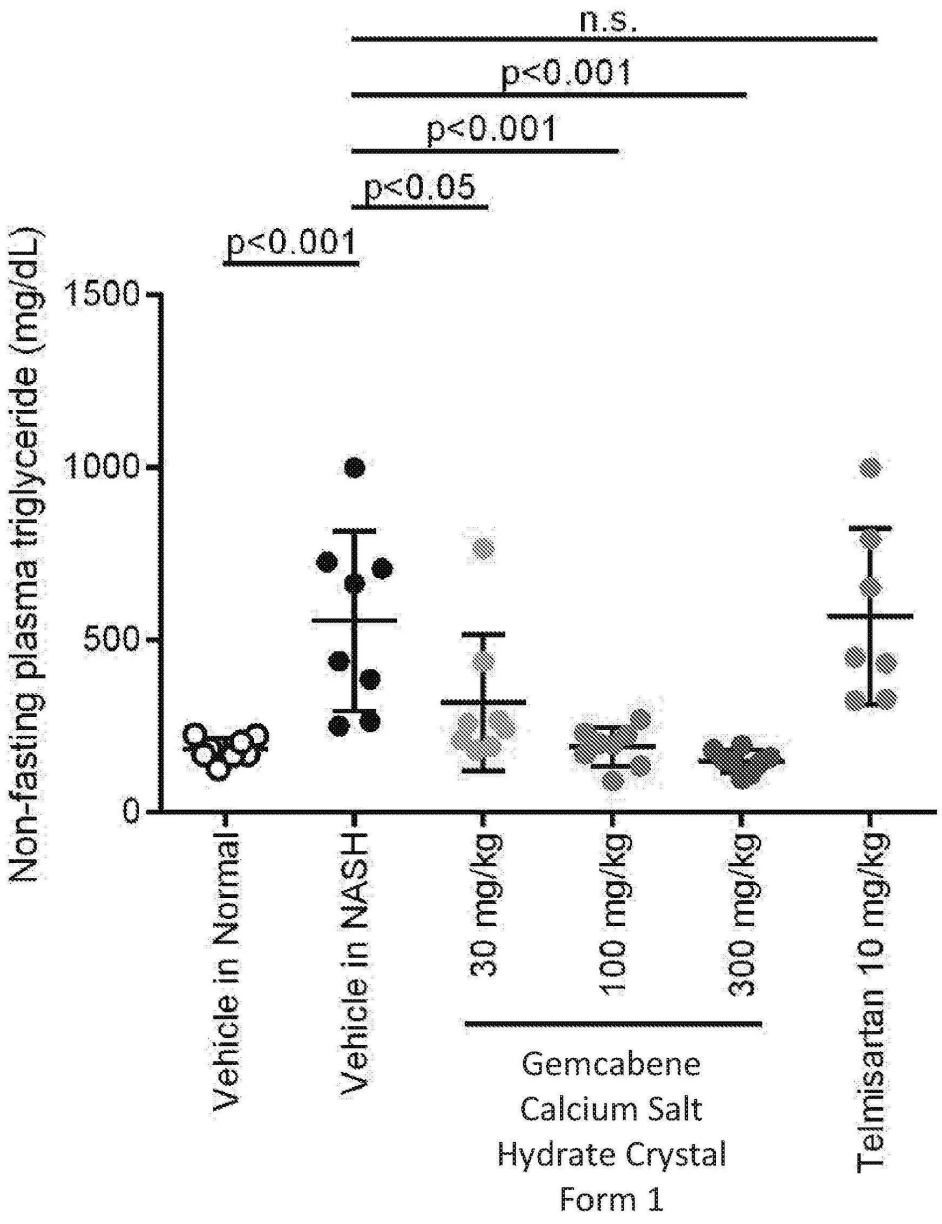
도면8a


p<0.001
p<0.0001
n.s.
p<0.05
p<0.0001
NAFLD Activity score
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

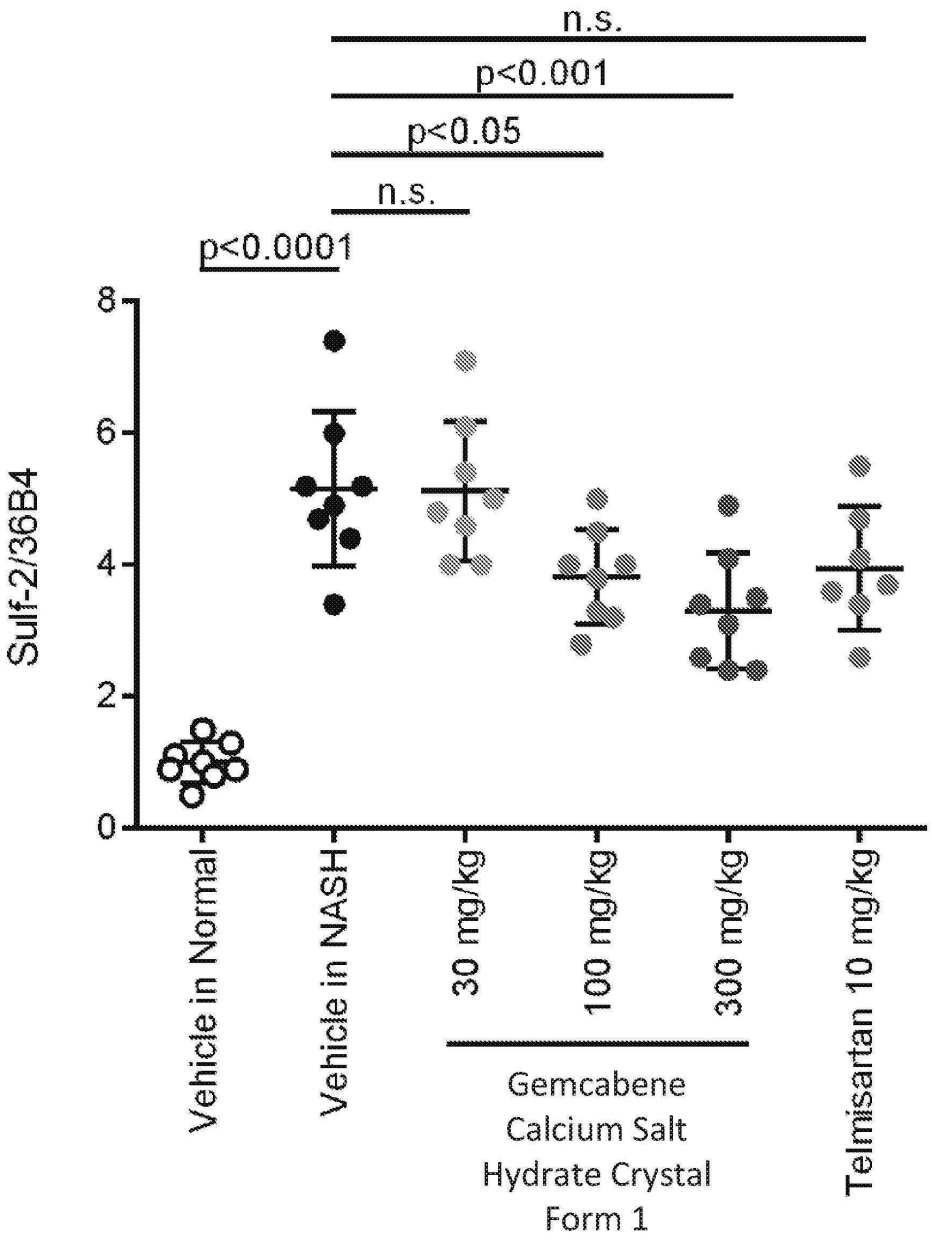
도면8b


p<0.0001
p<0.01
p<0.001
p<0.001
p<0.0001
Sirius red-positive area (%)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
G
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

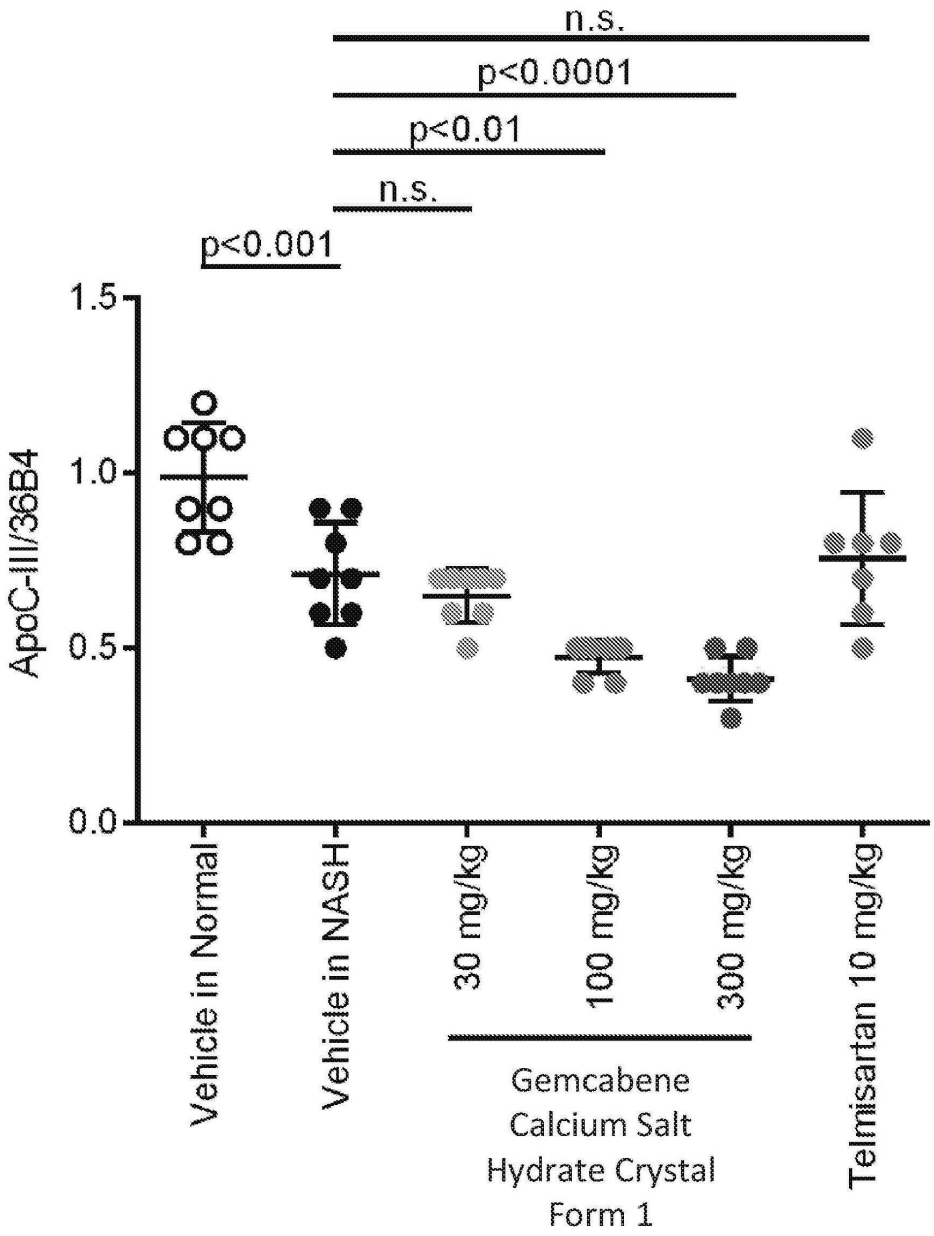
도면9


n.s.
p<0.001
p<0.001
p<0.05
p<0.001
Non-fasting plasma triglyceride (mg/dL)
1500
1000
500
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1
Telmisartan 10 mg/kg

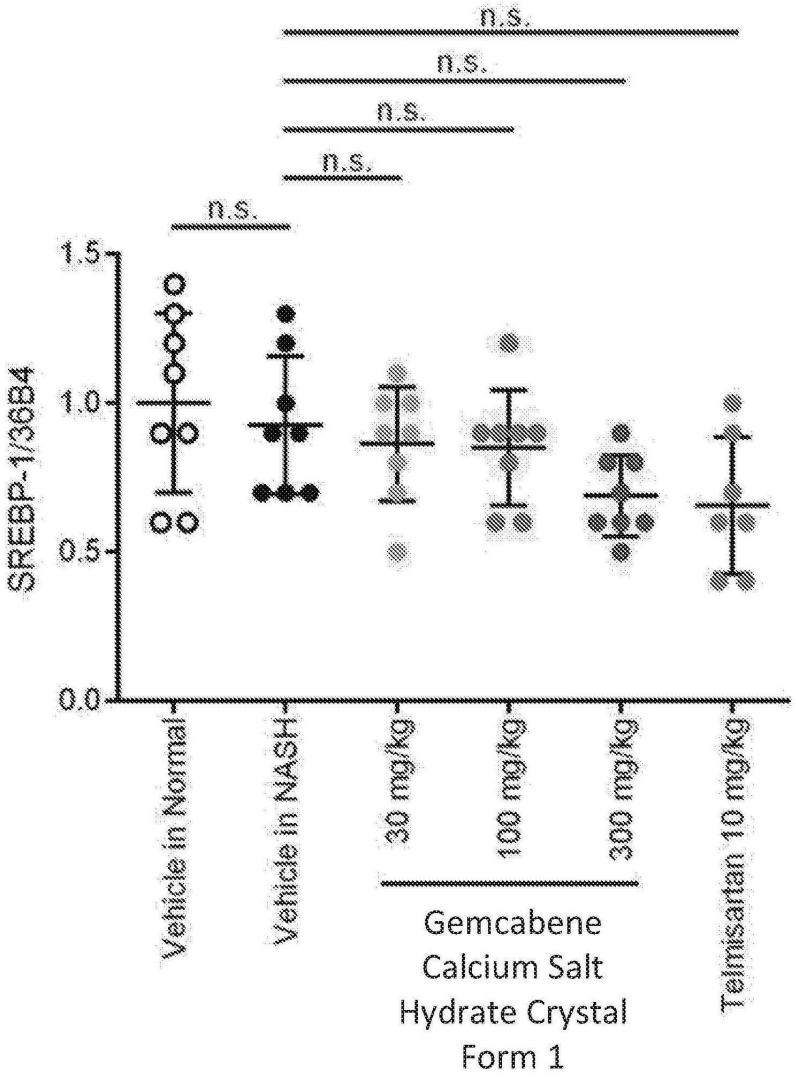
도면10


n.s.
p<0.001
p<0.05
n.s.
p<0.0001
Sulf-2/36B4
8
6
4
2
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1
Telmisartan 10 mg/kg

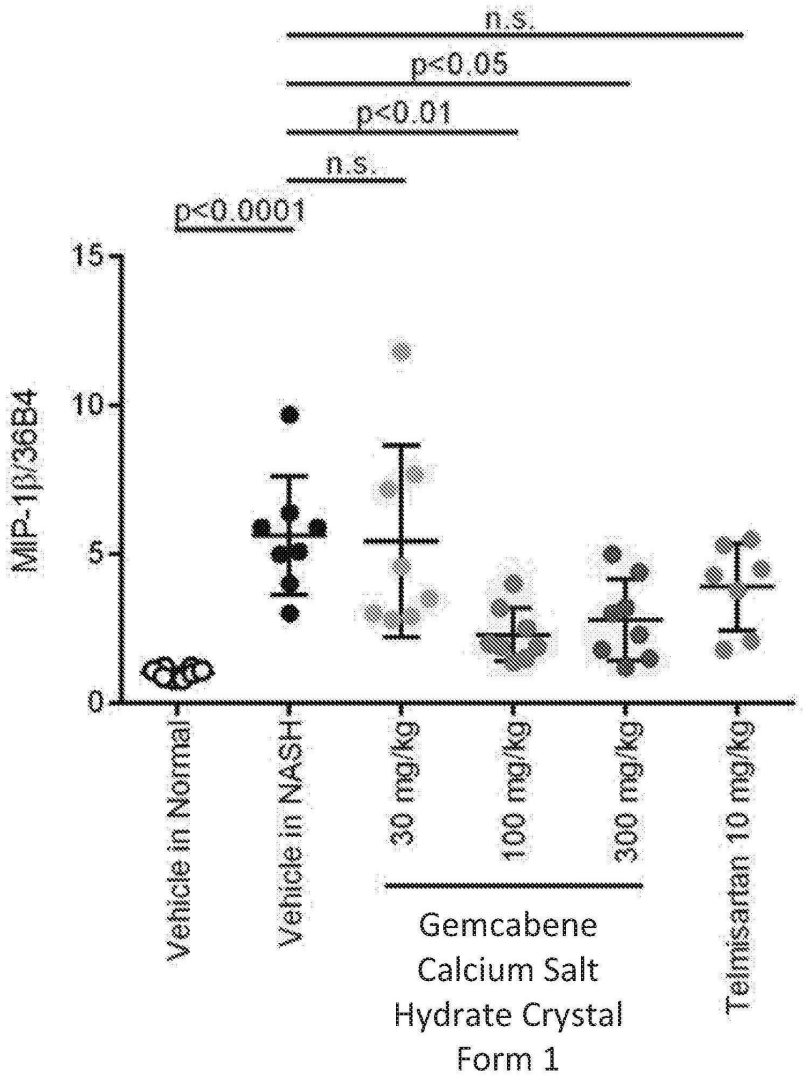
도면11


n.s.
p<0.0001
p<0.01
n.s.
p<0.001
ApoC-III/36B4
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1
Telmisartan 10 mg/kg

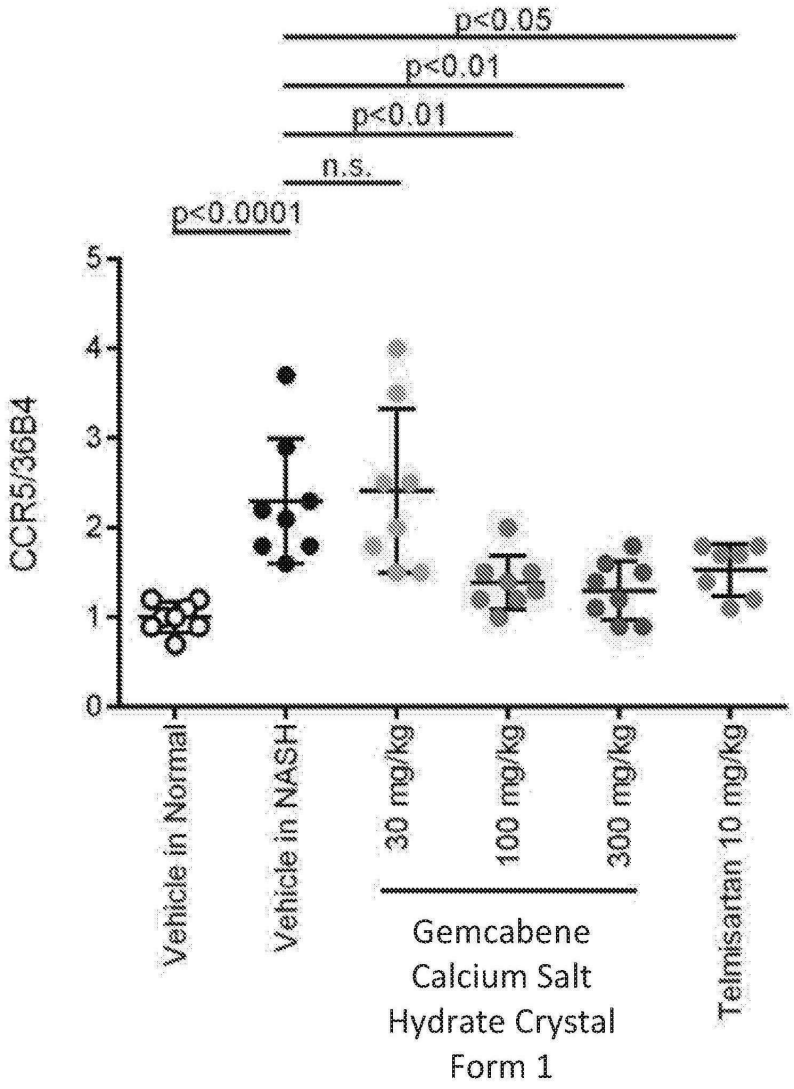
도면12


n.s.
n.s.
n.s.
n.s.
n.s.
SREBP-1/36B4
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene
Calcium Salt
Hydrate Crystal
Form 1

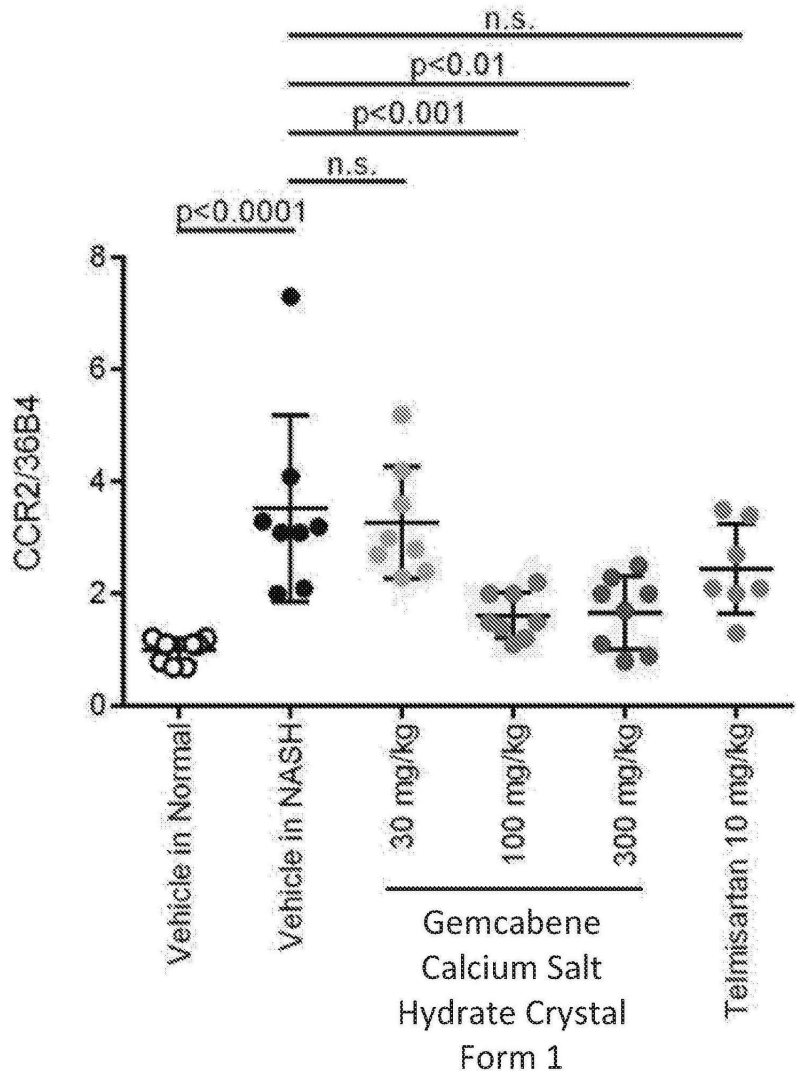
도면13


n.s.
p<0.05
p<0.01
n.s.
p<0.0001
MIP-1β/36B4
15
10
5
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene
Calcium Salt
Hydrate Crystal
Form 1

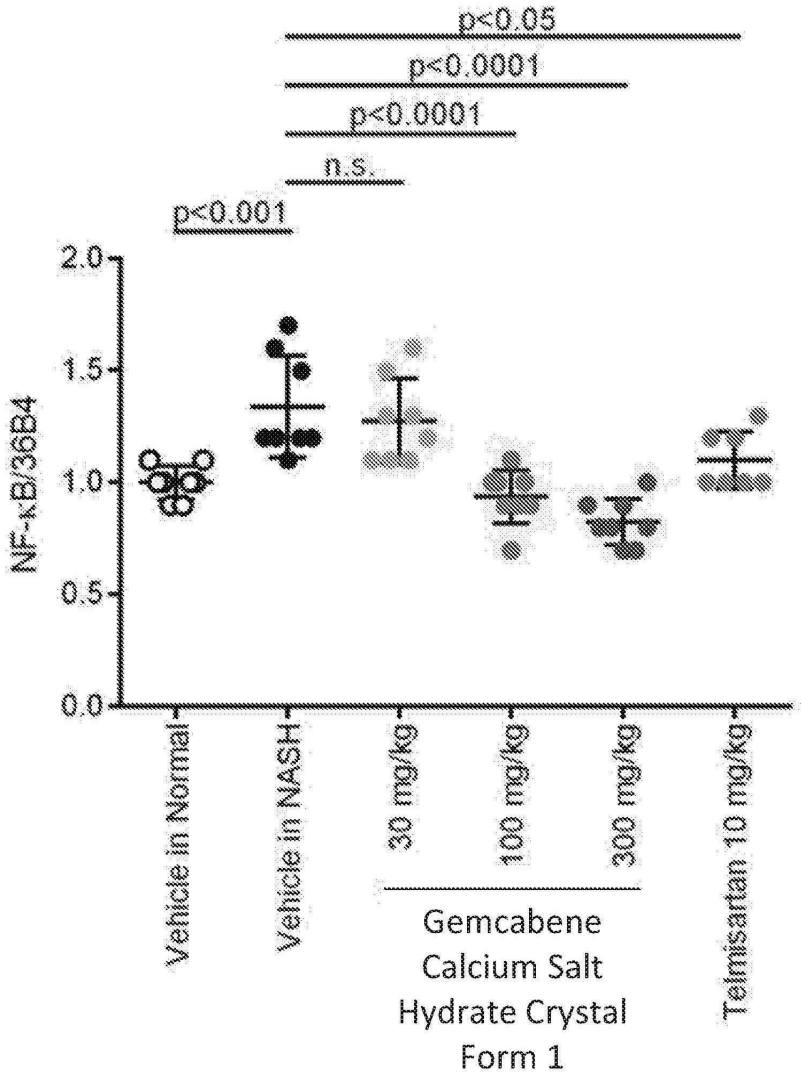
도면14


p<0.05
p<0.01
p<0.01
n.s.
p<0.0001
CCR5/36B4
5
4
3
2
1
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

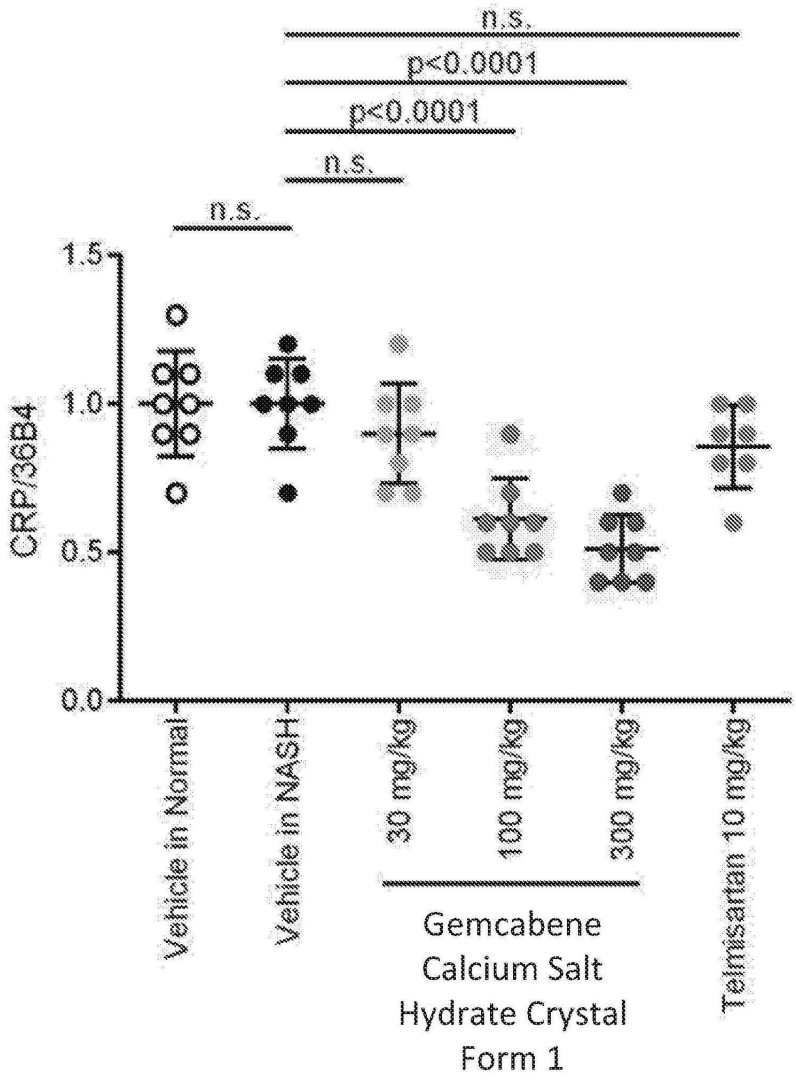
도면15


n.s.
p<0.01
p<0.001
n.s.
p<0.0001
CCR2/36B4
8
6
4
2
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene
Calcium Salt
Hydrate Crystal
Form 1

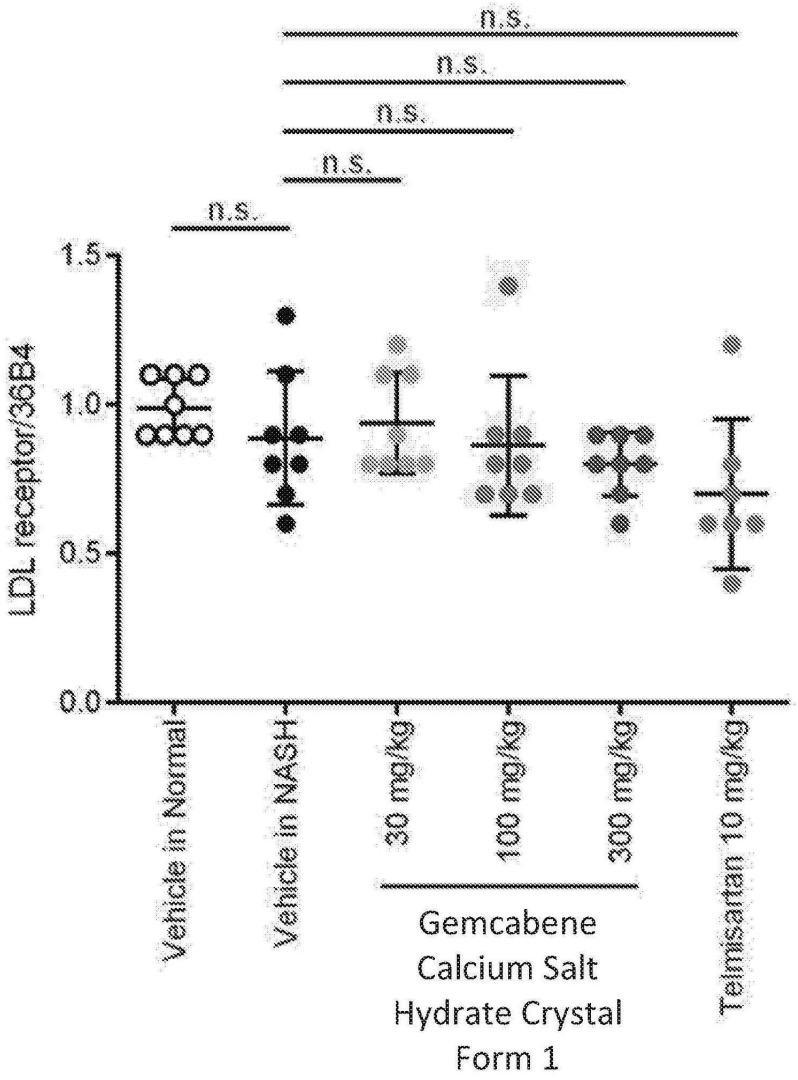
도면16


p<0.05
p<0.0001
p<0.0001
n.s.
p<0.001
NF-κB/36B4
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

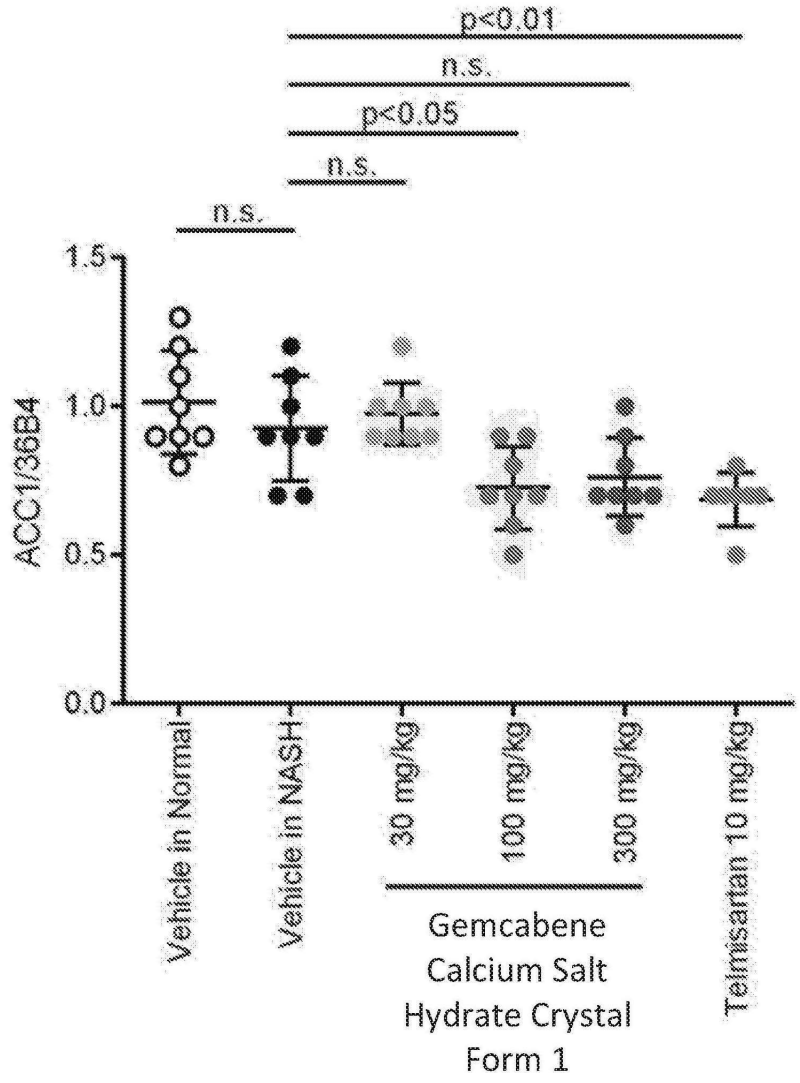
도면17


n.s.
p<0.0001
p<0.0001
n.s.
n.s.
1.5
1.0
0.5
0.0
CRP/36B4
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

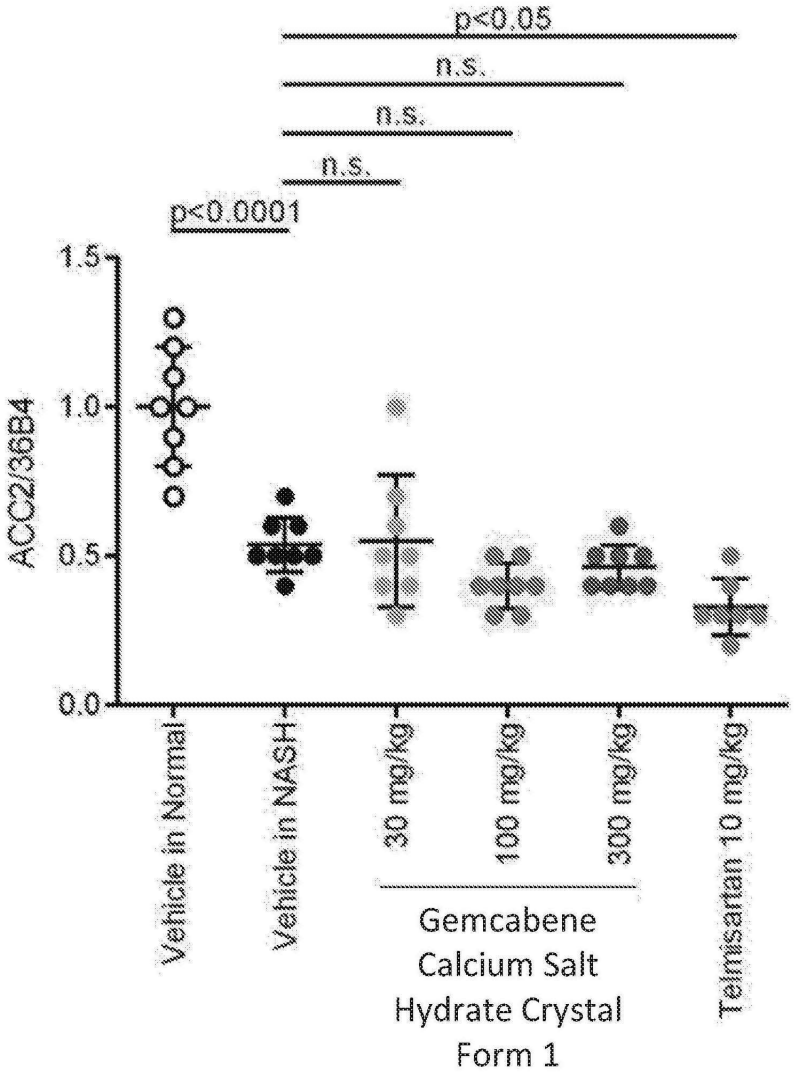
도면18


n.s.
n.s.
n.s.
n.s.
n.s.
LDL receptor/36B4
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1
Telmisartan 10 mg/kg

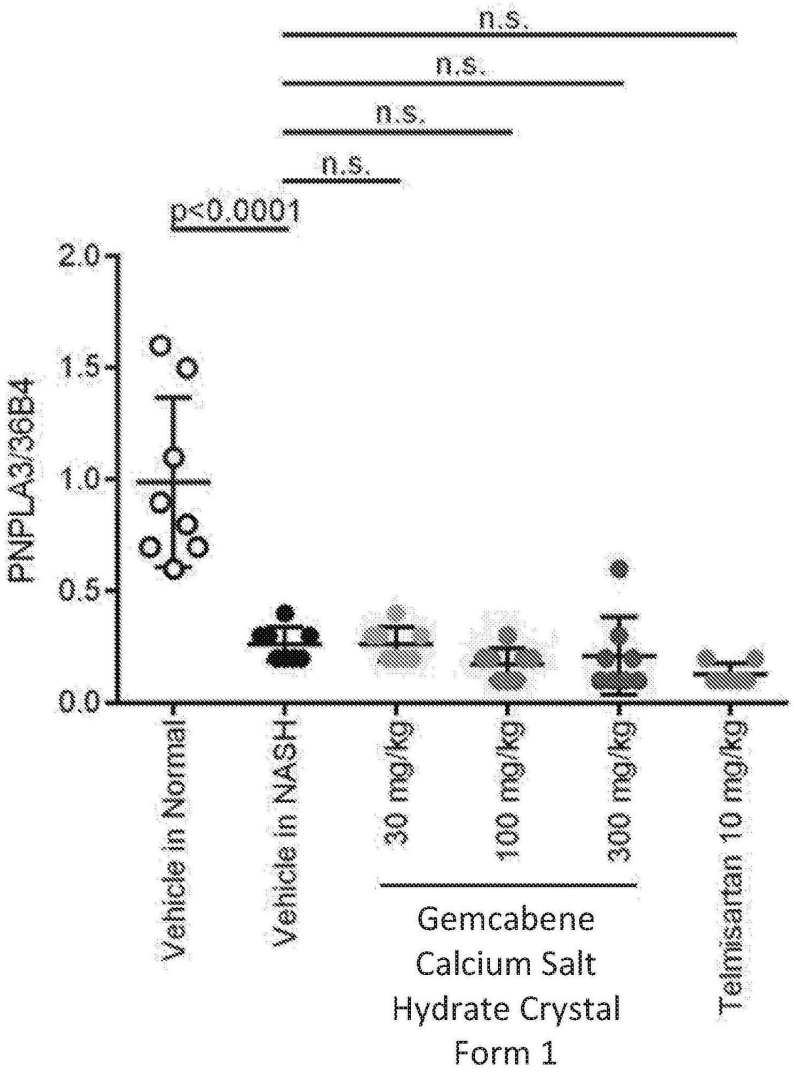
도면19


p<0.01
n.s.
p<0.05
n.s.
n.s.
ACC1/36B4
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

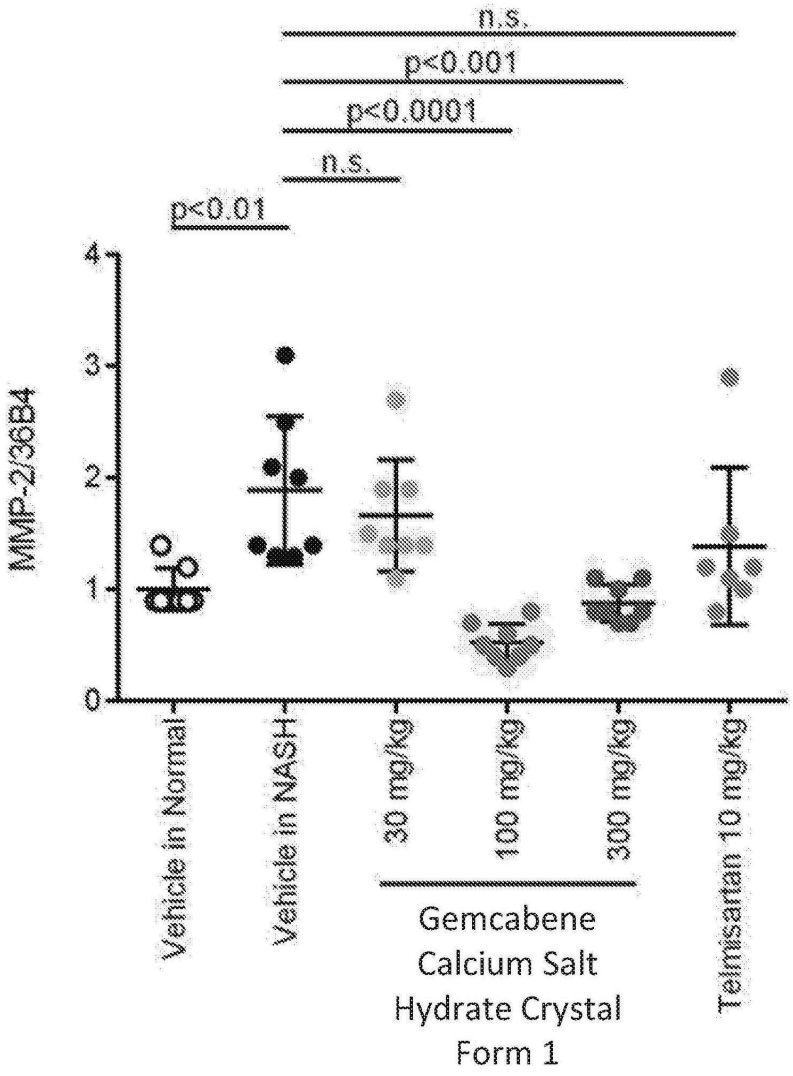
도면20


p<0.05
n.s.
n.s.
n.s.
p<0.0001
ACC2/36B4
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

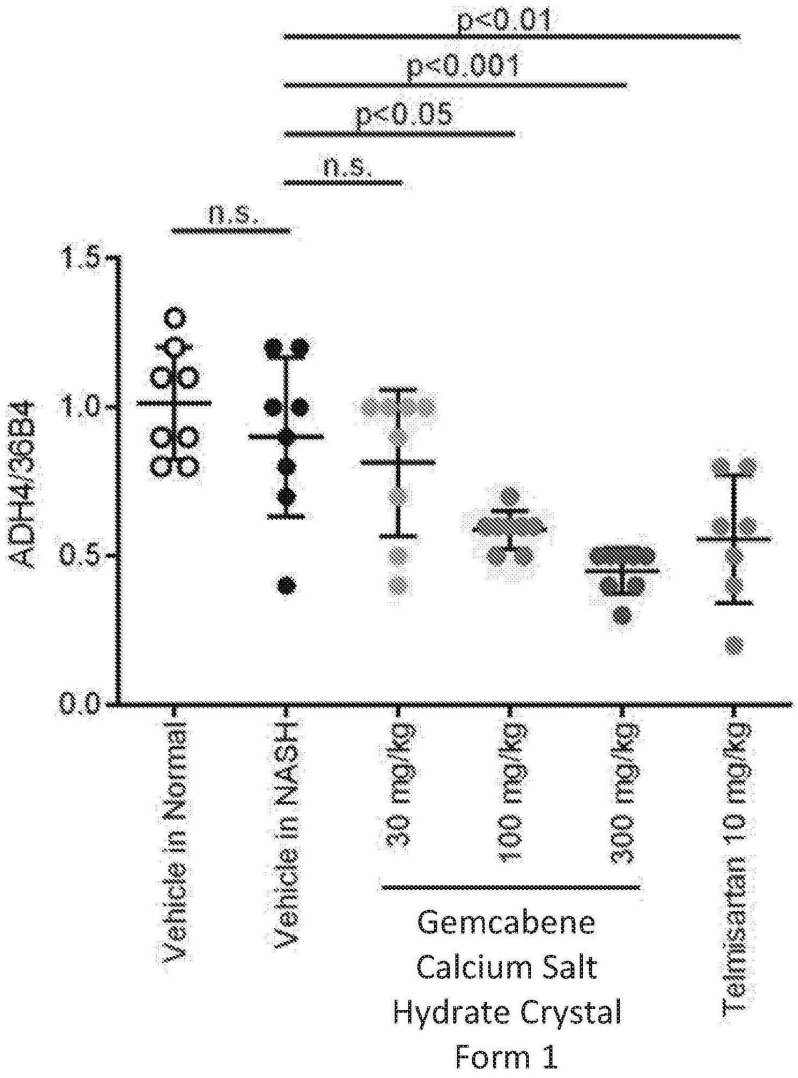
도면21


n.s.
n.s.
n.s.
n.s.
p<0.0001
PNPLA3/36B4
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1
Telmisartan 10 mg/kg

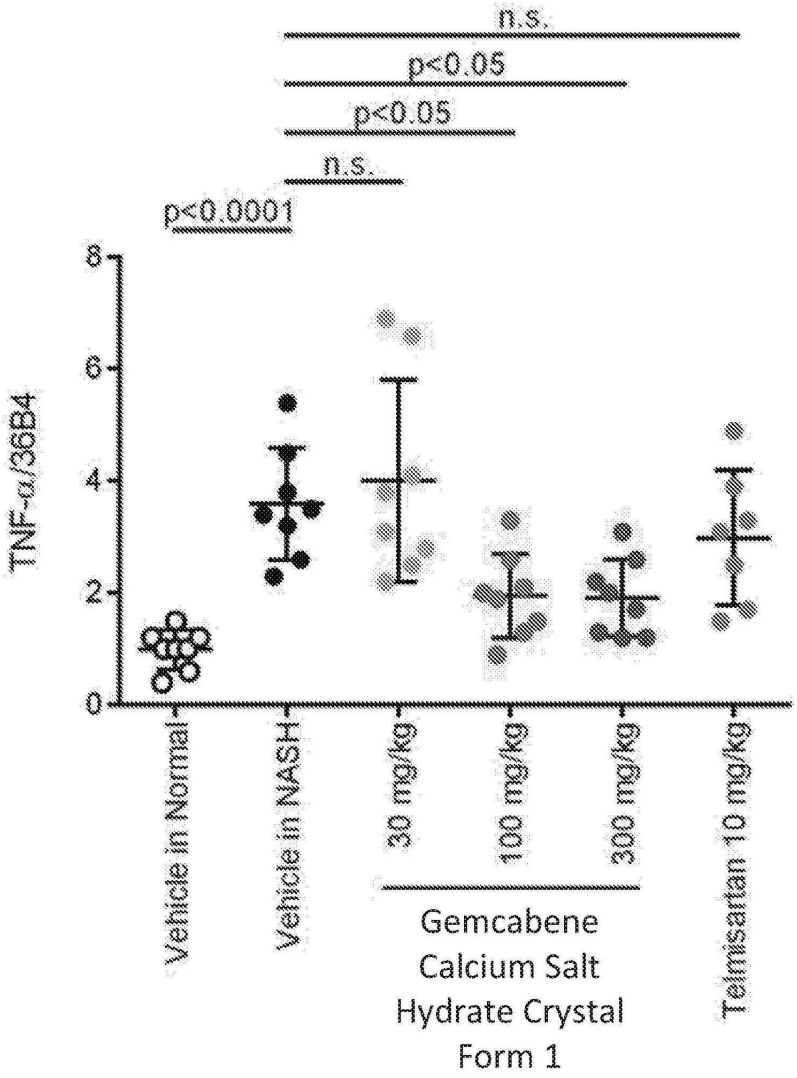
도면22


n.s.
p<0.001
p<0.0001
n.s.
p<0.01
MMP-2/36B4
0
1
2
3
4
a
b
b
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

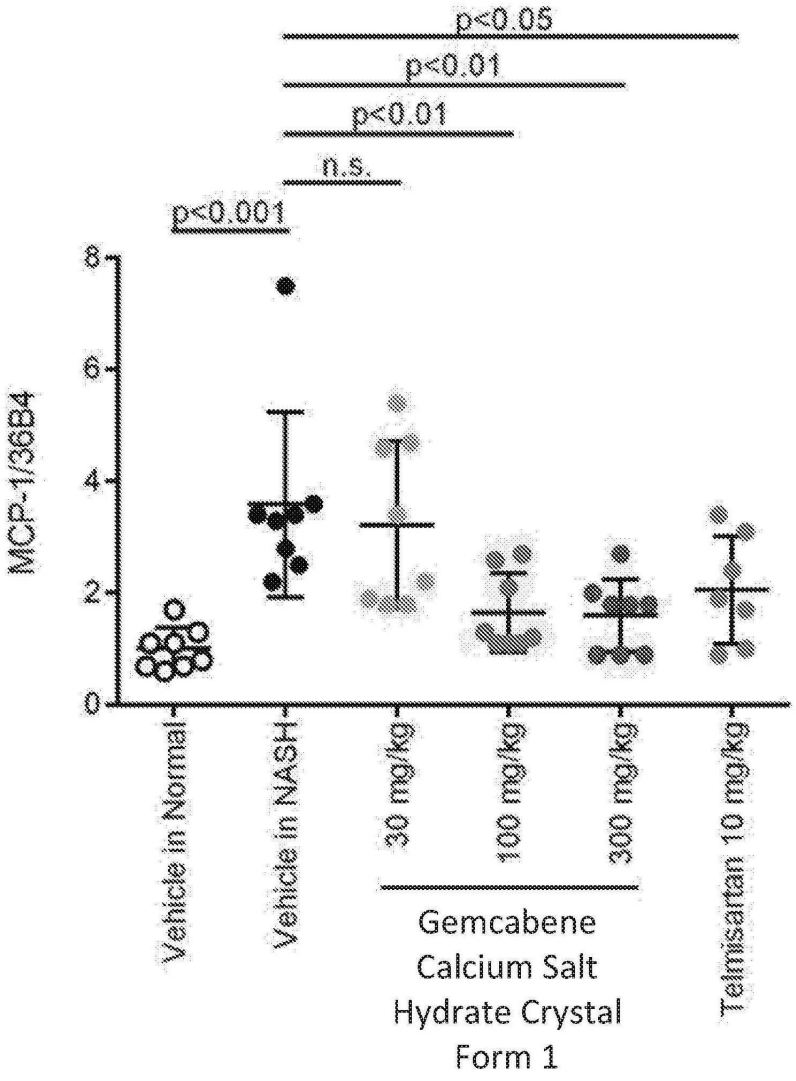
도면23


p<0.01
p<0.001
p<0.05
n.s.
n.s.
ADH4/36B4
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

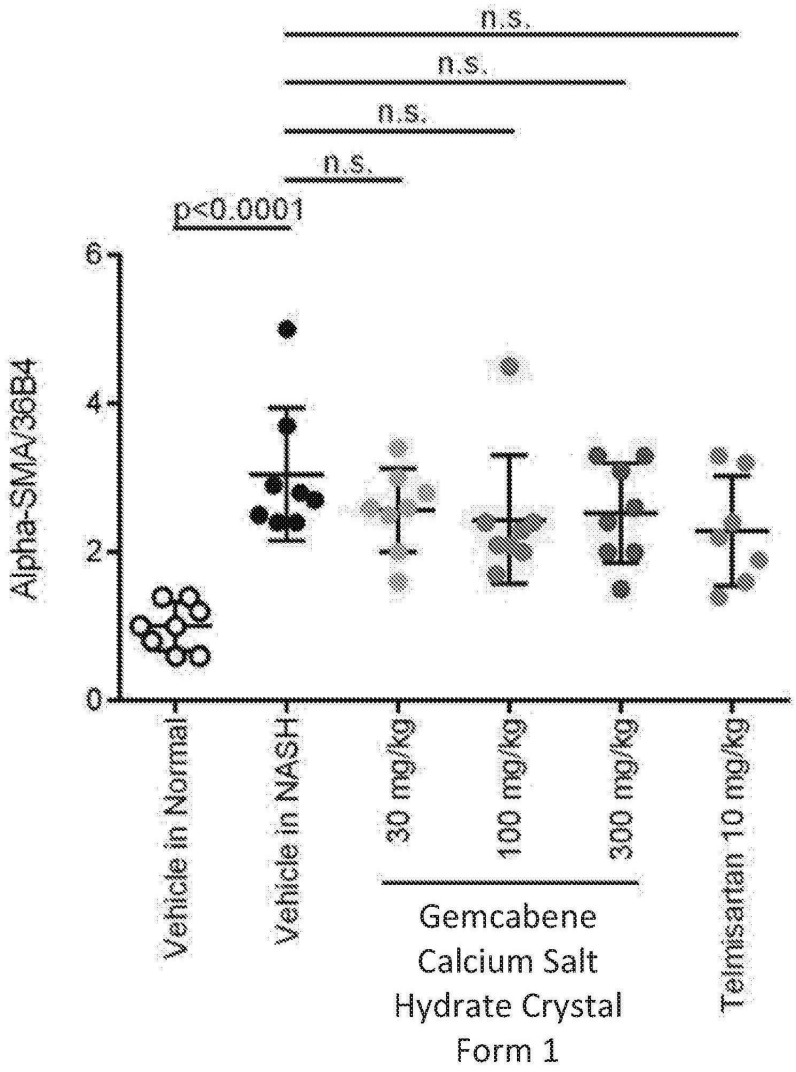
도면24


n.s.
p<0.05
p<0.05
n.s.
p<0.0001
TNF-α/36B4
8
6
4
2
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1
Telmisartan 10 mg/kg

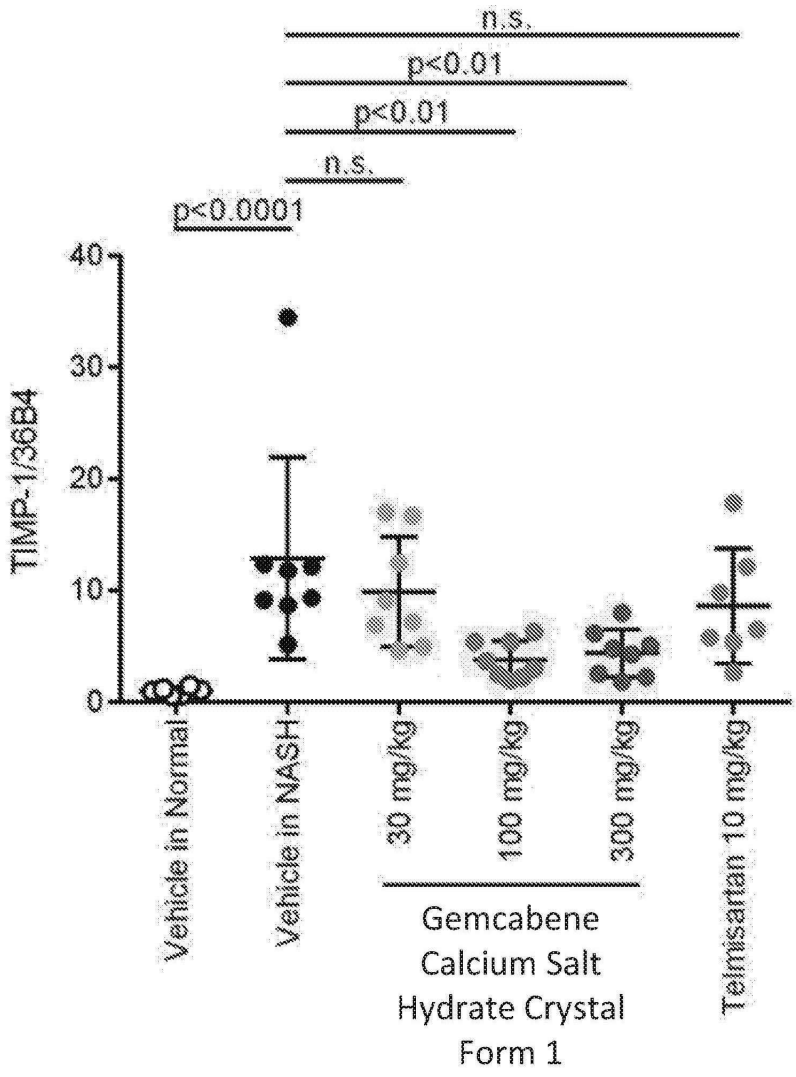
도면25


p<0.05
p<0.01
p<0.01
n.s.
p<0.001
MCP-1/36B4
8
6
4
2
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene
Calcium Salt
Hydrate Crystal
Form 1

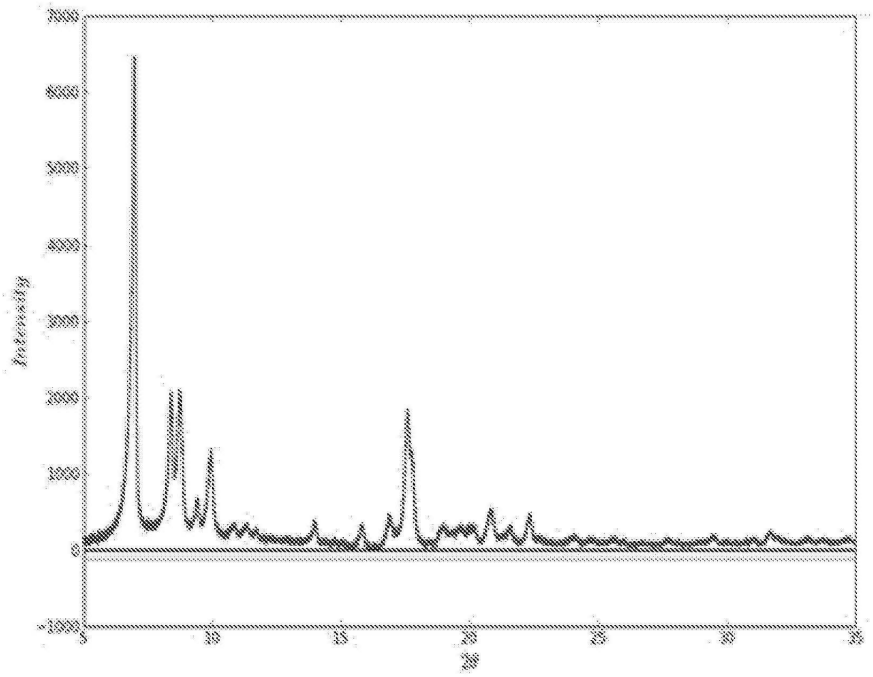
도면26


n.s.
n.s.
n.s.
n.s.
p<0.0001
Alpha-SMA/36B4
6
4
2
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1
Telmisartan 10 mg/kg

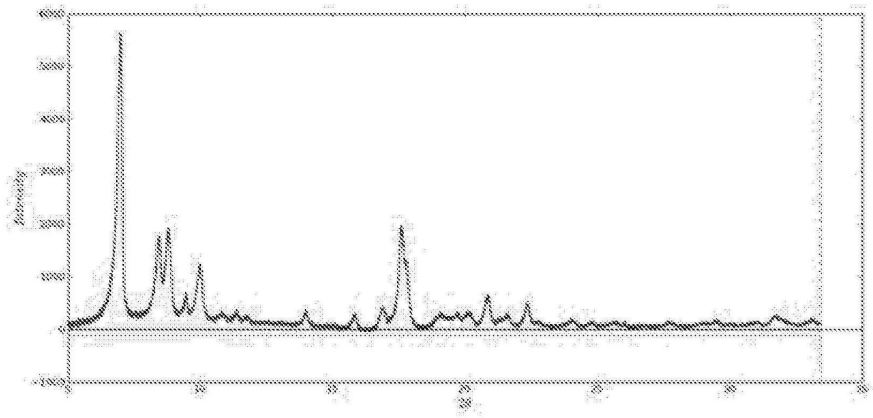
도면27


n.s.
p<0.01
p<0.01
n.s.
p<0.0001
TIMP-1/36B4
40
30
20
10
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1
Telmisartan 10 mg/kg

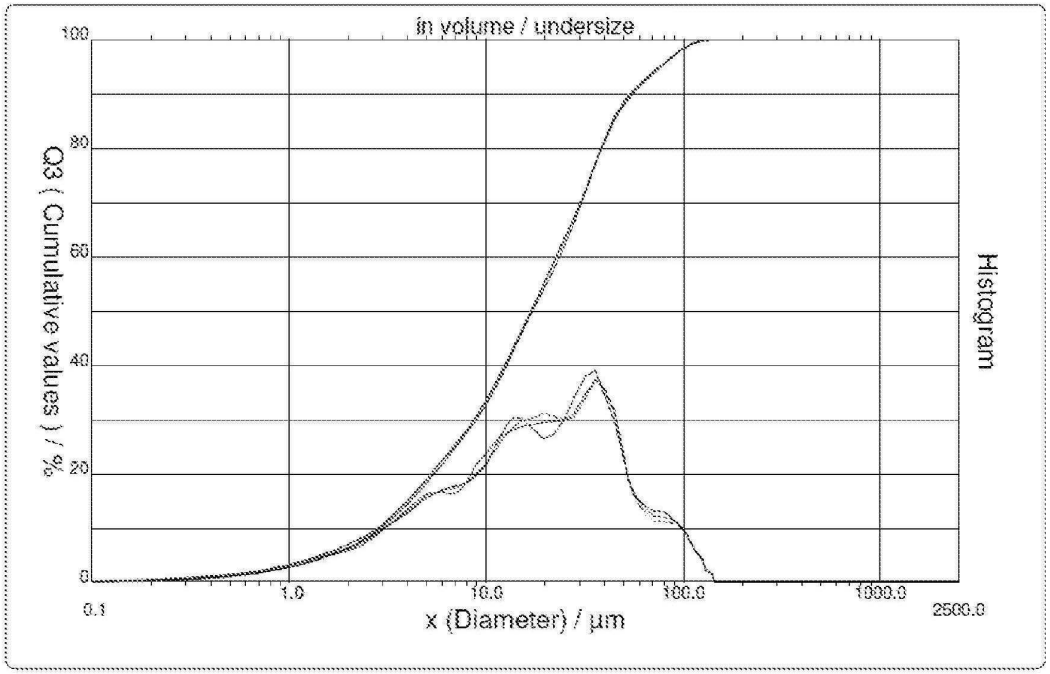
도면28



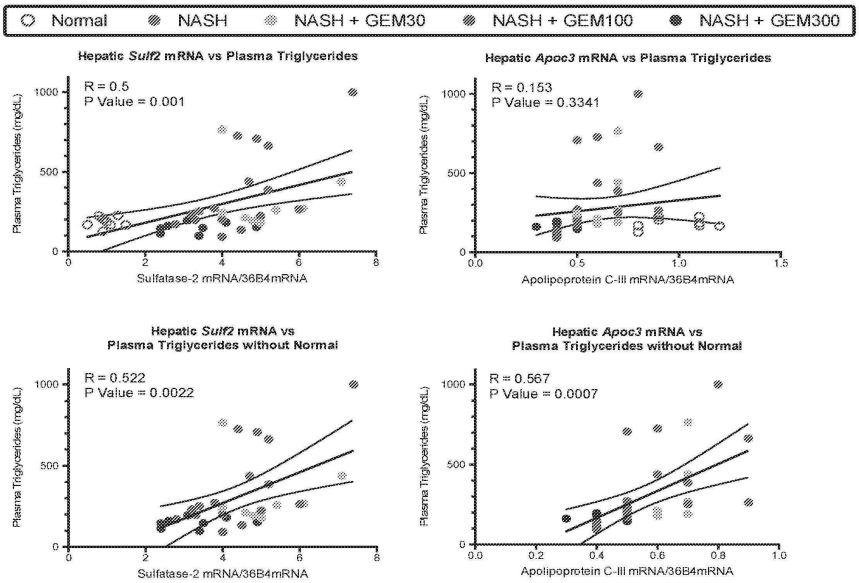
도면29



도면30

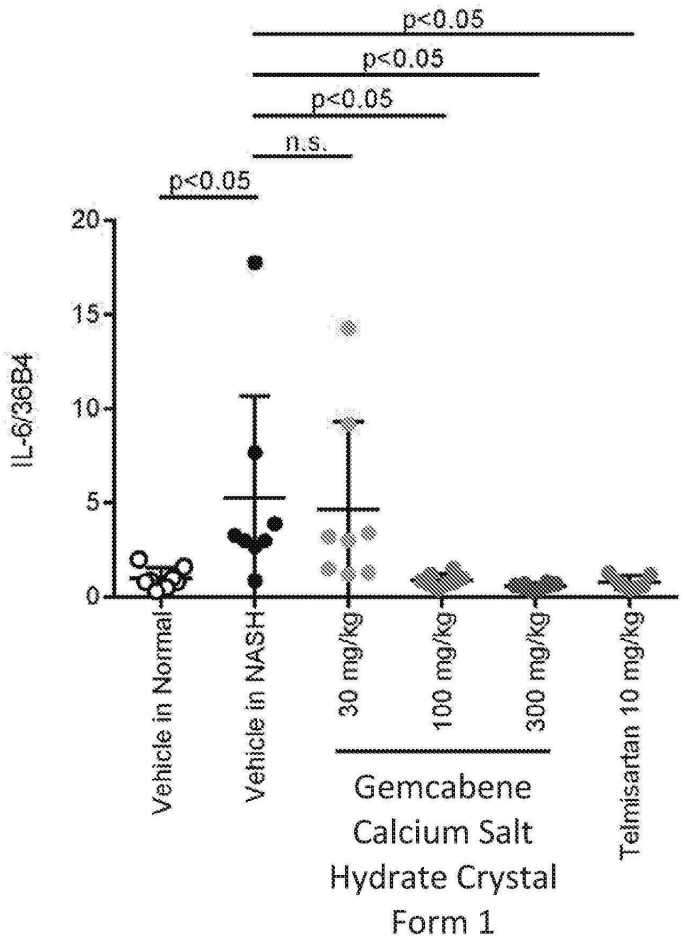


도면31

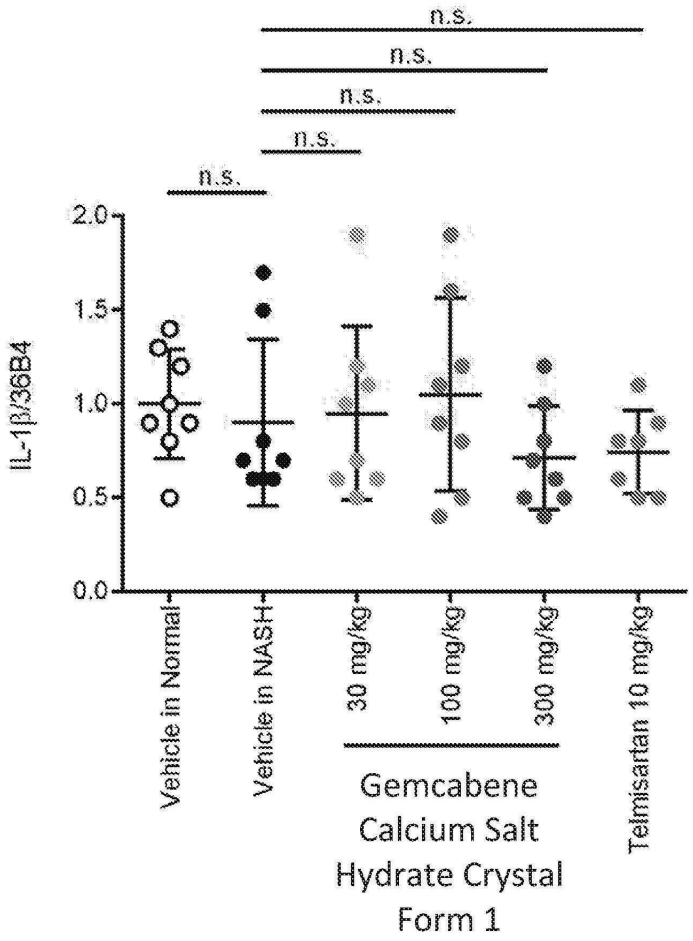


GEM = gemcabene calcium salt hydrate Crystal Form 1 (PSD90 = 52 µm); GEM 30 indicates 30 mg/kg of gemcabene calcium salt hydrate Crystal Form 1 (PSD90 = 52 µm)

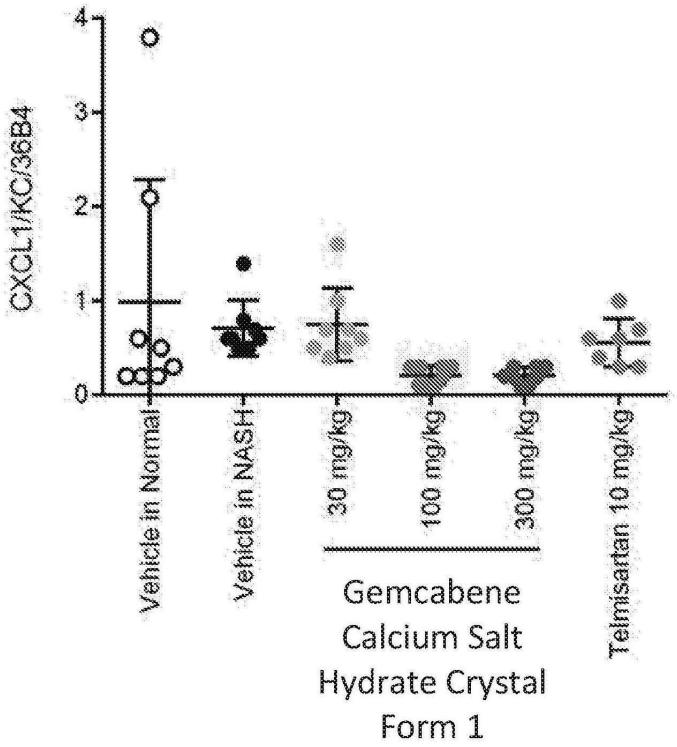
도면32


p<0.05
p<0.05
p<0.05
n.s.
p<0.05
IL-6/36B4
20
15
10
5
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

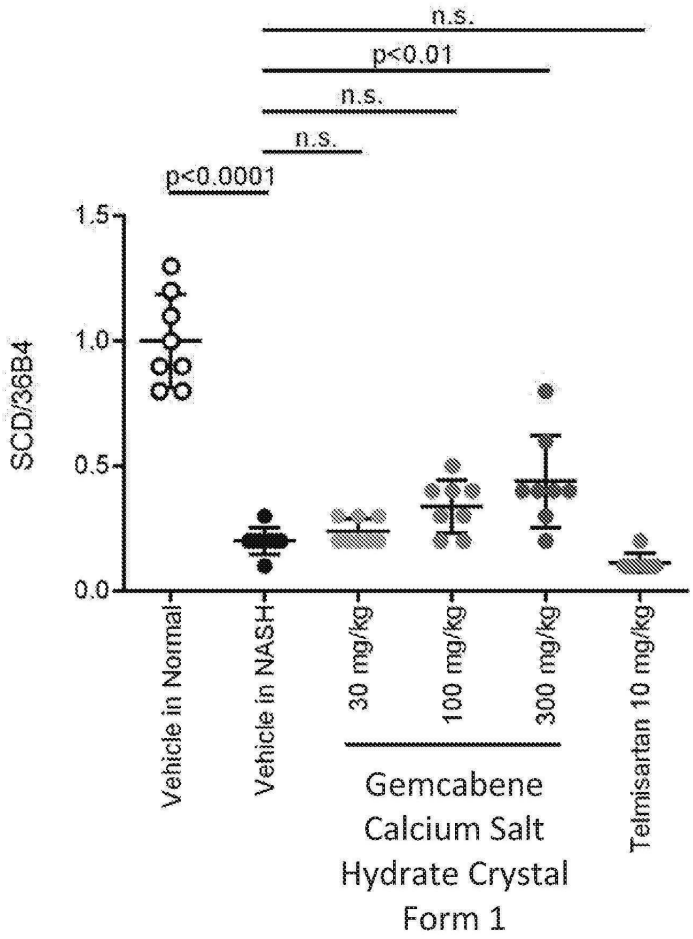
도면33


n.s.
n.s.
n.s.
n.s.
n.s.
IL-1β/36B4
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

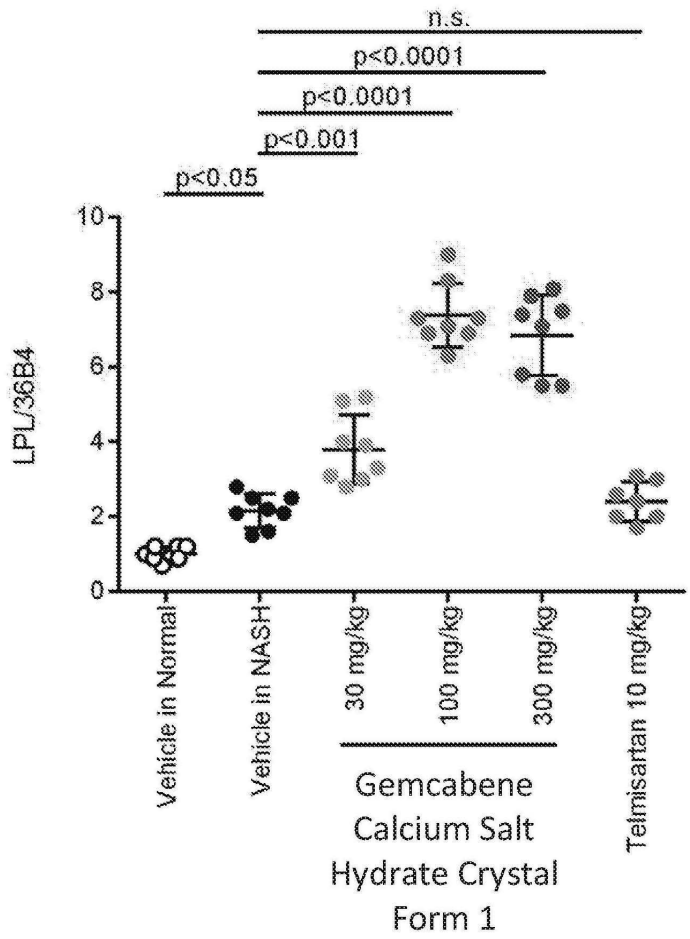
도면34


CXCL1/KC/36B4
4
3
2
1
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

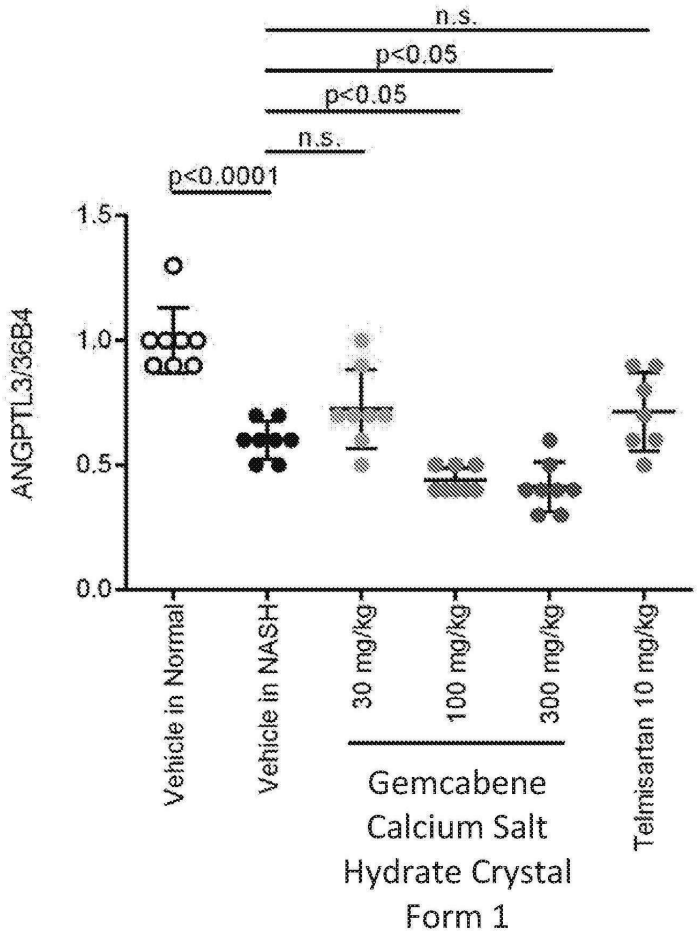
도면35


n.s.
p<0.01
n.s.
n.s.
p<0.0001
SCD/36B4
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

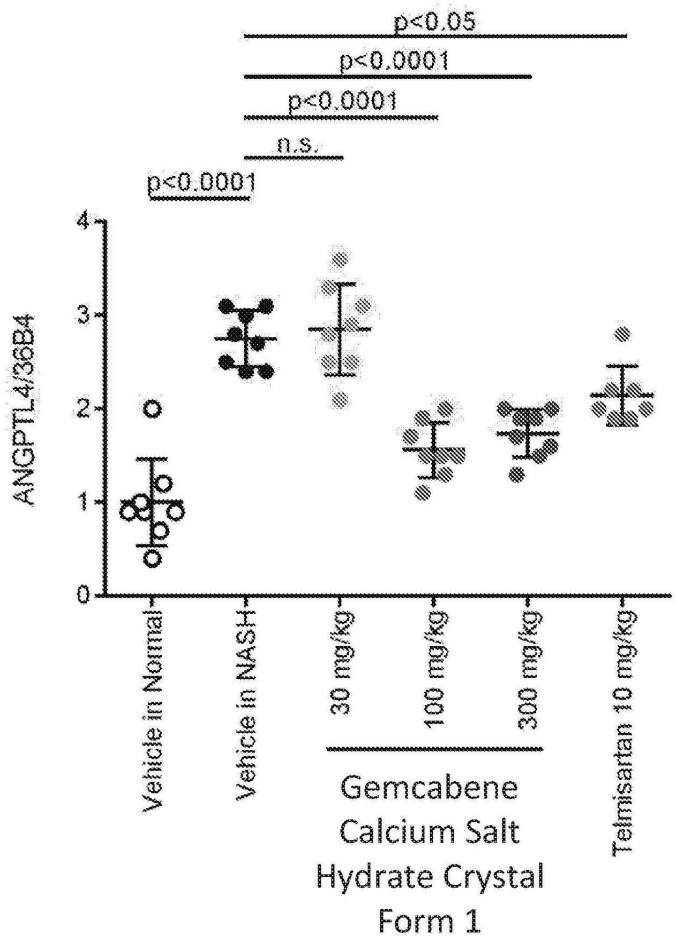
도면36


n.s.
p<0.0001
p<0.0001
p<0.001
p<0.05
LPL/36B4
10
8
6
4
2
0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1
Telmisartan 10 mg/kg

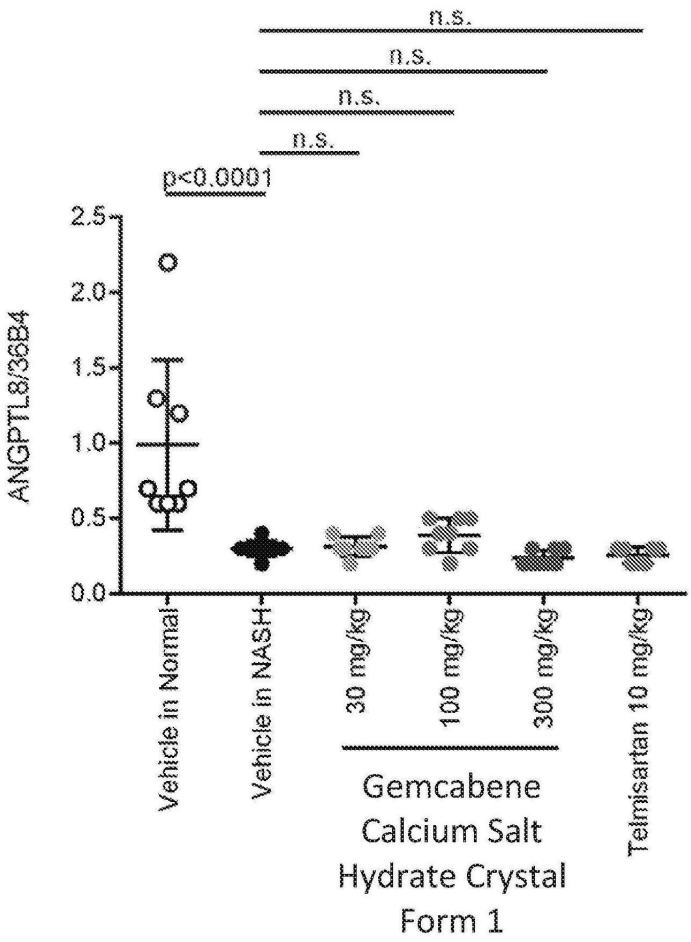
도면37


n.s.
p<0.05
p<0.05
n.s.
p<0.0001
ANGPTL3/36B4
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

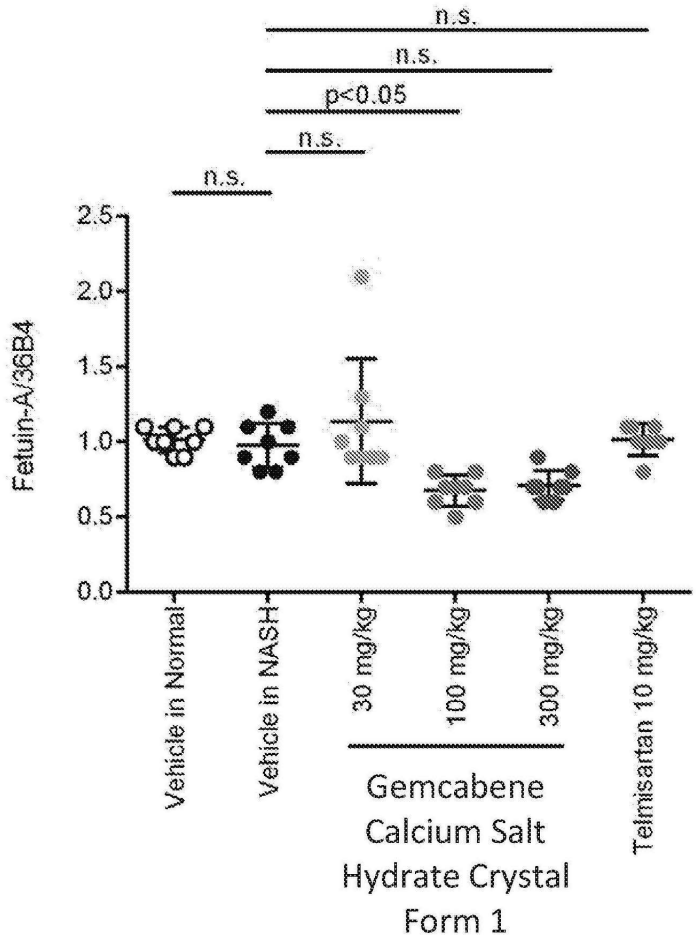
도면38


p<0.05
p<0.0001
p<0.0001
n.s.
p<0.0001
ANGPTL4/36B4
0
1
2
3
4
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

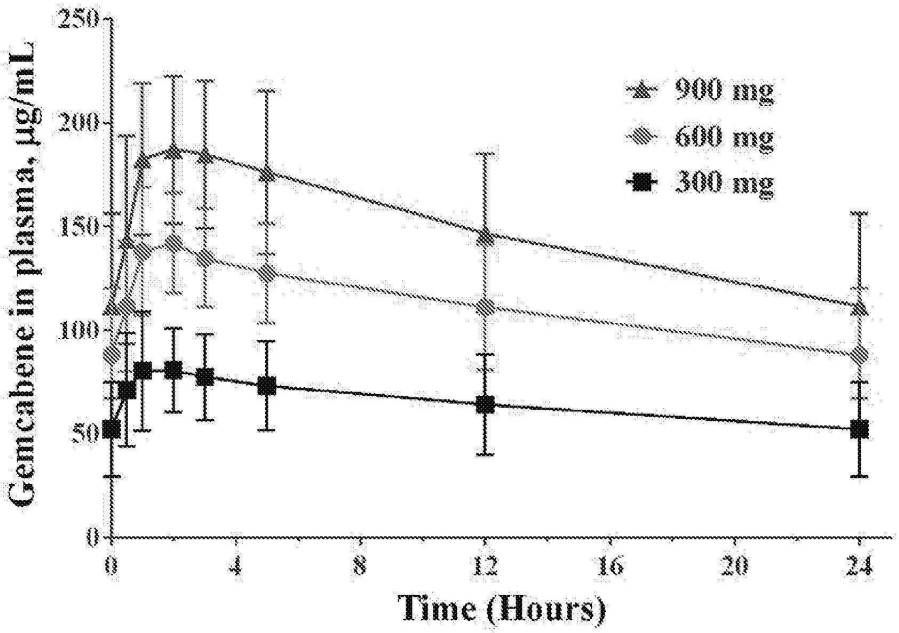
도면39


n.s.
n.s.
n.s.
n.s.
p<0.0001
ANGPTL8/36B4
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1
Telmisartan 10 mg/kg

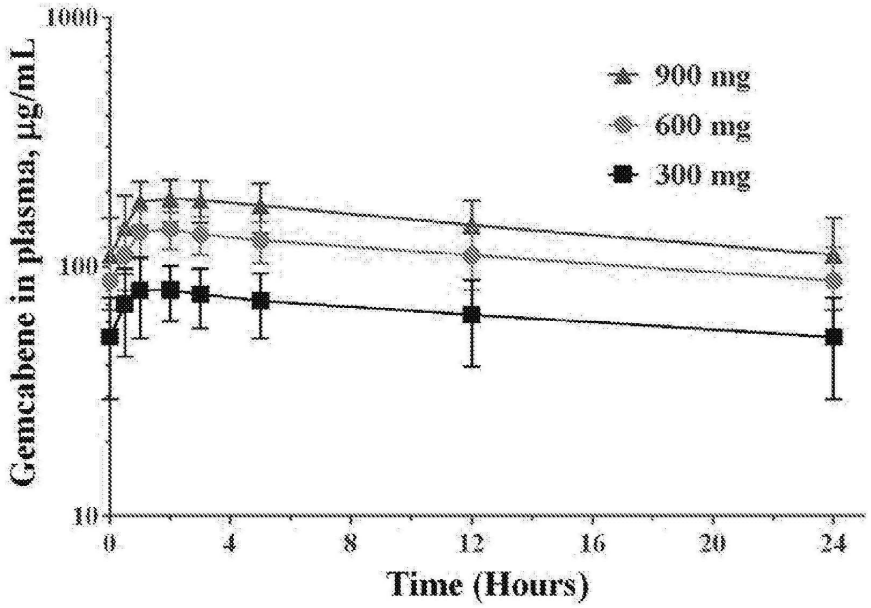
도면40


n.s.
n.s.
p<0.05
n.s.
n.s.
Fetuin-A/36B4
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Vehicle in Normal
Vehicle in NASH
30 mg/kg
100 mg/kg
300 mg/kg
Telmisartan 10 mg/kg
Gemcabene Calcium Salt Hydrate Crystal Form 1

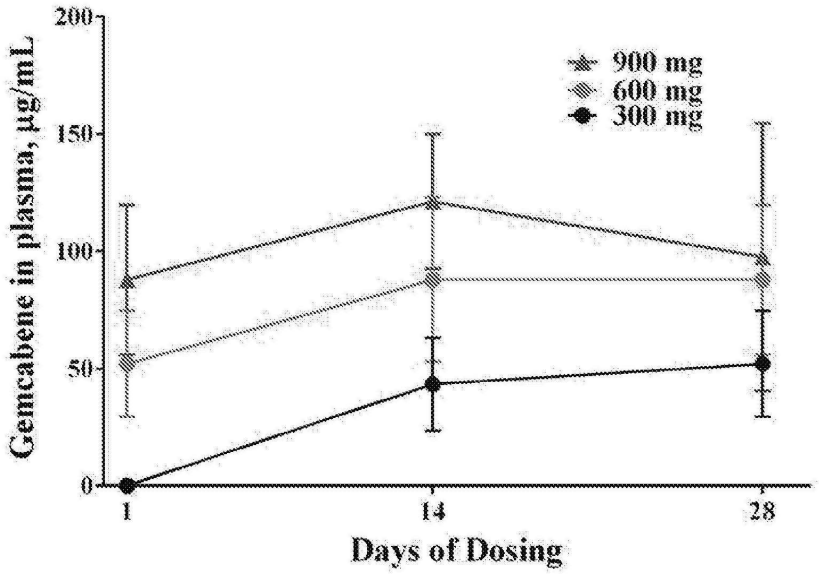
도면41a


Gemcabene in plasma, µg/mL
250
200
150
100
50
0
0
4
8
12
16
20
24
Time (Hours)
900 mg
600 mg
300 mg

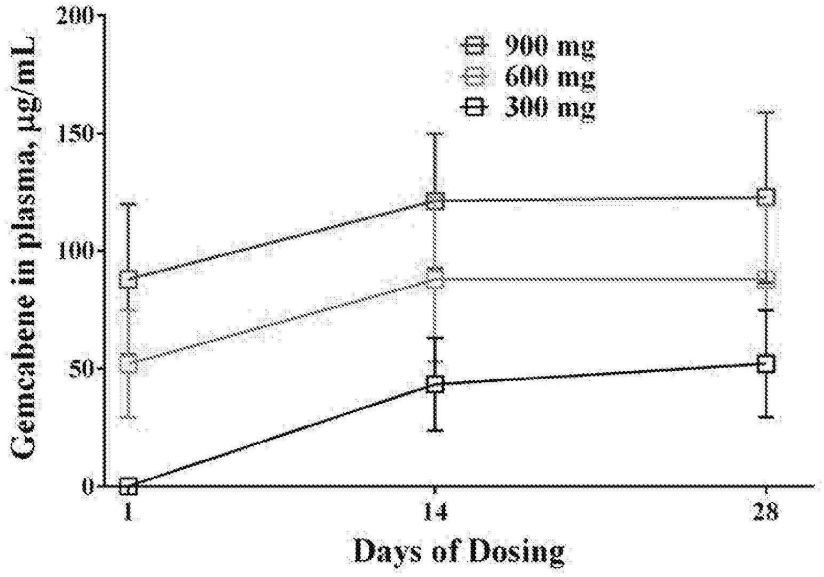
도면41b


1000
100
10
Gemcabene in plasma, µg/mL
900 mg
600 mg
300 mg
0
4
8
12
16
20
24
Time (Hours)

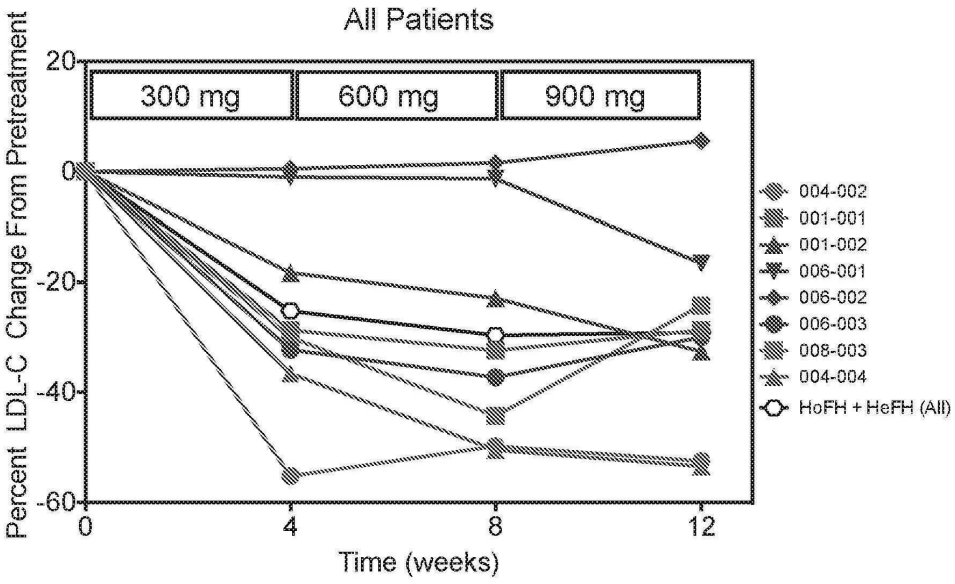
도면42a


200
150
100
50
0
Gemcabene in plasma, µg/mL
900 mg
600 mg
300 mg
1
14
28
Days of Dosing

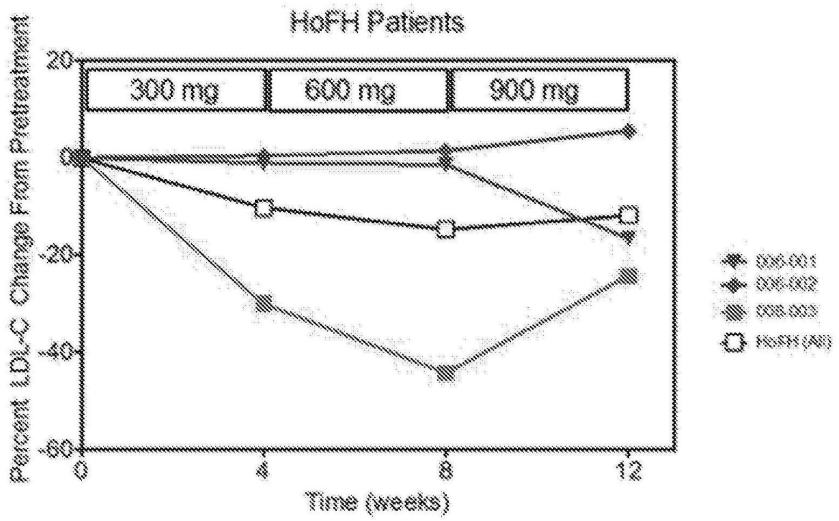
도면42b


900 mg
600 mg
300 mg
Gemcabene in plasma, µg/mL
200
150
100
50
0
1
14
28
Days of Dosing

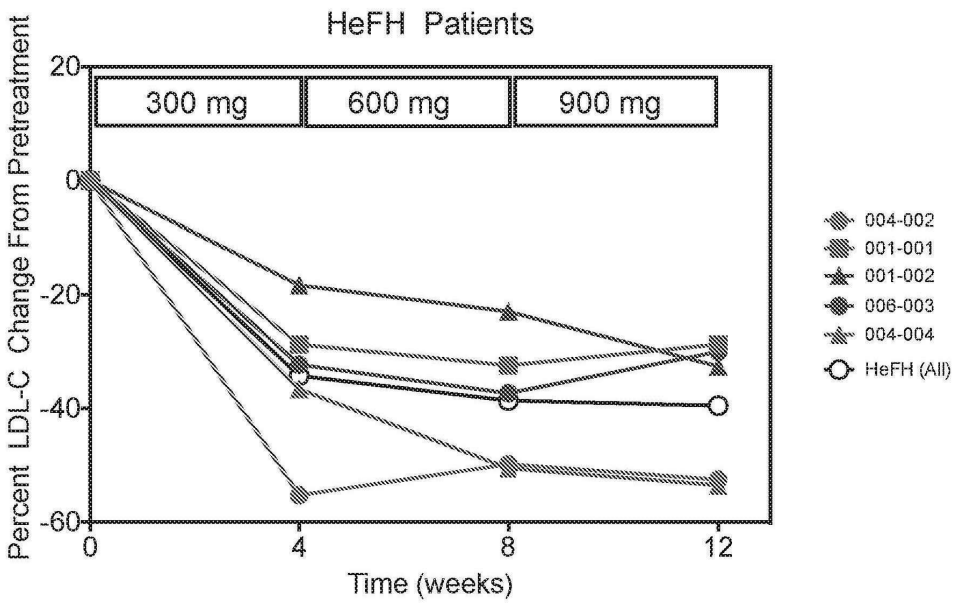
도면43


All Patients
300 mg
600 mg
900 mg
Percent LDL-C Change From Pretreatment
20
0
-20
-40
-60
0
4
8
12
Time (weeks)
004-002
001-001
001-002
006-001
006-002
006-003
008-003
004-004
HoFH + HeFH (All)

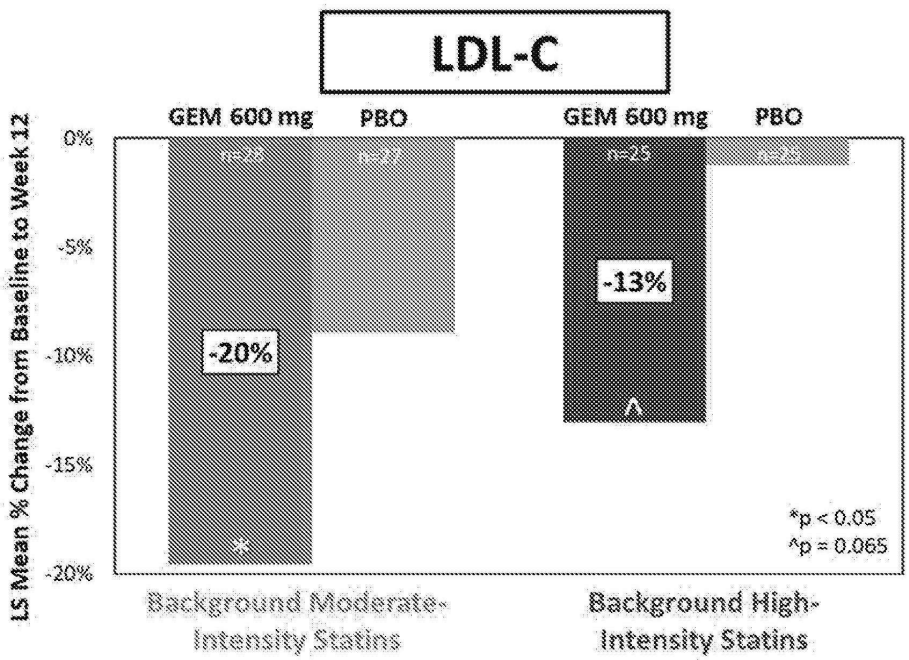
도면44


HoFH Patients
300 mg
600 mg
900 mg
Percent LDL-C Change From Pretreatment
20
0
-20
-40
-60
0
4
8
12
Time (weeks)

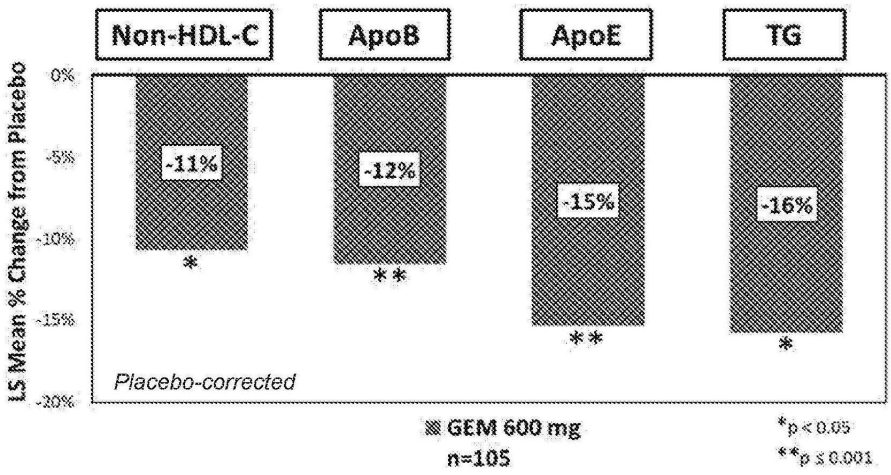
도면45


HeFH Patients
300 mg
600 mg
900 mg
Percent LDL-C Change From Pretreatment
20
0
-20
-40
-60
0
4
8
12
Time (weeks)
004-002
001-001
001-002
006-003
004-004
HeFH (All)

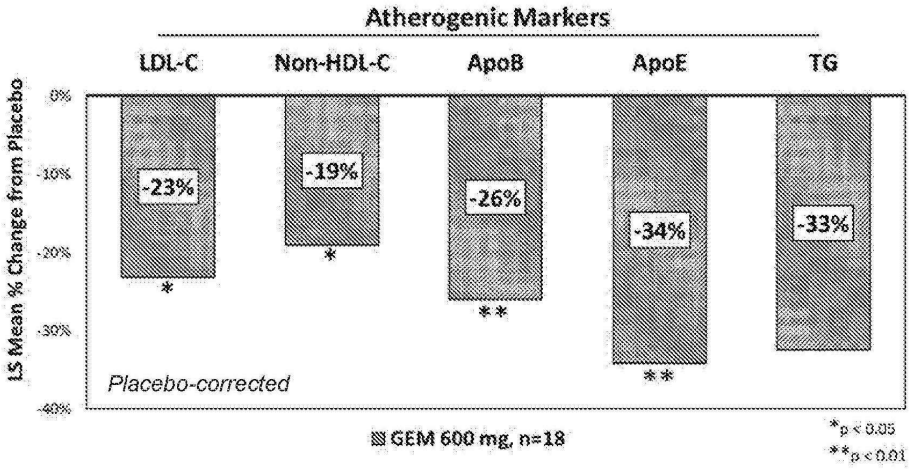
도면46


LDL-C
GEM 600 mg
PBO
GEM 600 mg
PBO
n=29
n=27
n=25
n=25
LS Mean % Change from Baseline to Week 12
0%
-5%
-10%
-15%
-20%
-20%
-13%
*
^
*p < 0.05
^p = 0.065
Background Moderate-Intensity Statins
Background High-Intensity Statins

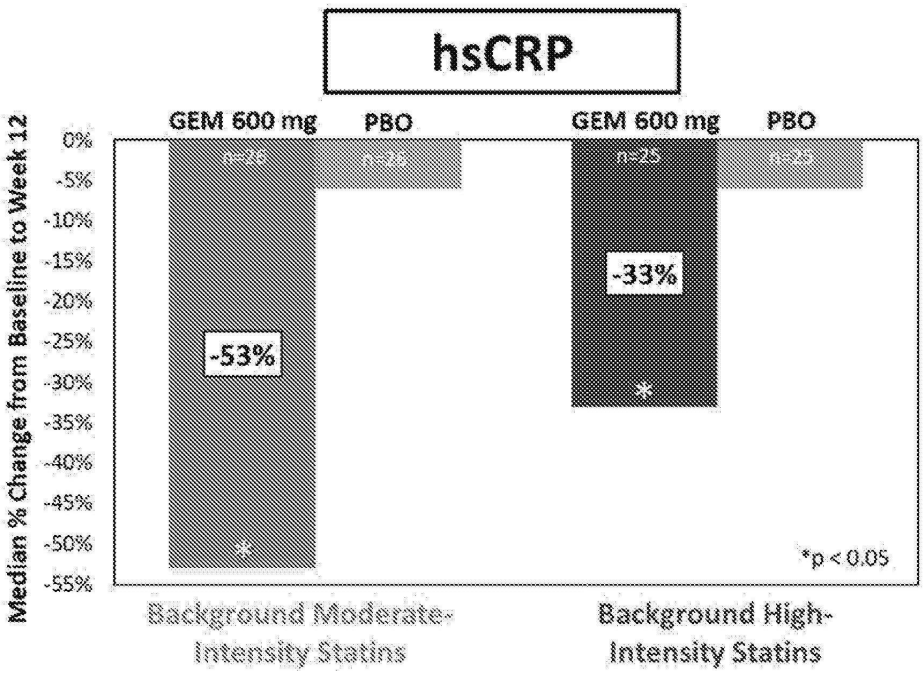
도면47


Non-HDL-C
ApoB
ApoE
TG
LS Mean % Change from Placebo
0%
-5%
-10%
-15%
-20%
-11%
-12%
-15%
-16%
*
**
**
*
Placebo-corrected
GEM 600 mg
n=105
*p < 0.05
**p ≤ 0.001

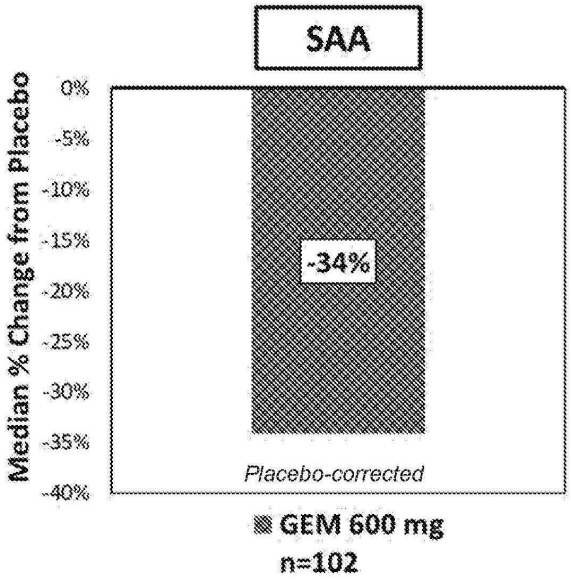
도면48


Atherogenic Markers
LDL-C
Non-HDL-C
ApoB
ApoE
TG
LS Mean % Change from Placebo
0%
-10%
-20%
-30%
-40%
-23%
-19%
-26%
-34%
-33%
*
*
**
**
Placebo-corrected
GEM 600 mg, n=18
*p < 0.05
**p < 0.01

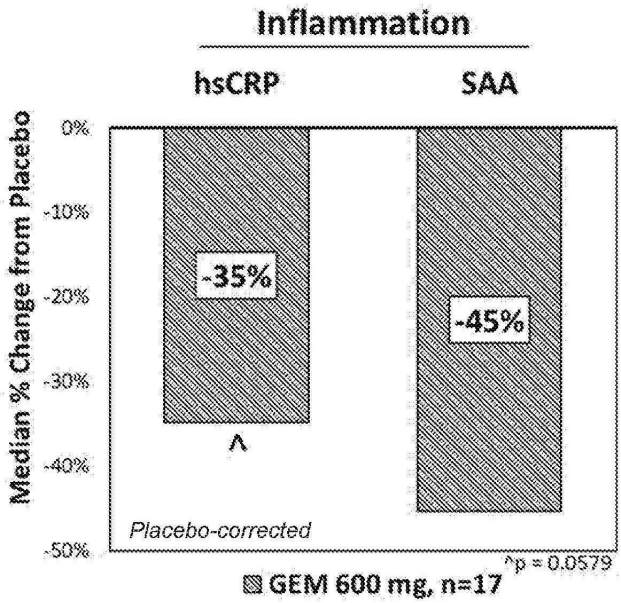
도면49


hsCRP
GEM 600 mg
PBO
GEM 600 mg
PBO
Median % Change from Baseline to Week 12
0%
-5%
-10%
-15%
-20%
-25%
-30%
-35%
-40%
-45%
-50%
-55%
n=25
n=25
-53%
-33%
*
*
*p < 0.05
Background Moderate-Intensity Statins
Background High-Intensity Statins

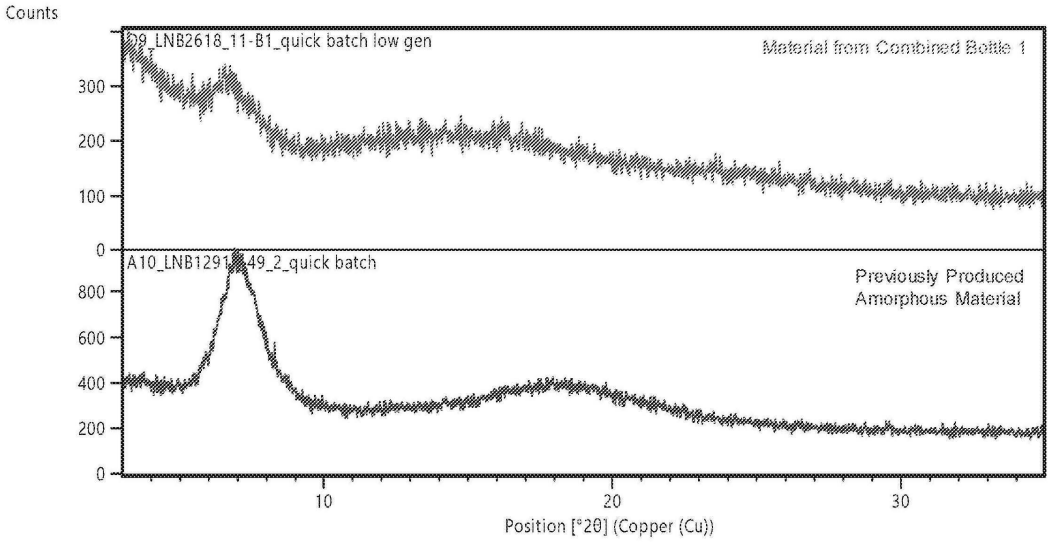
도면50


SAA
Median % Change from Placebo
0%
-5%
-10%
-15%
-20%
-25%
-30%
-35%
-40%
-34%
Placebo-corrected
GEM 600 mg
n=102

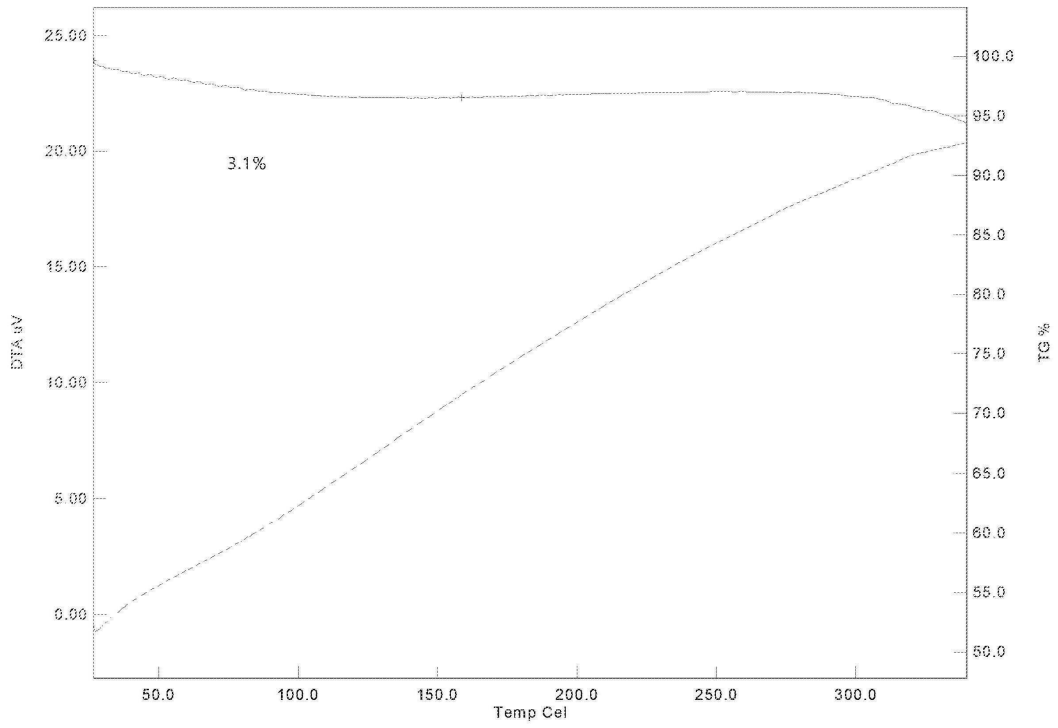
도면51


Inflammation
hsCRP
SAA
Median % Change from Placebo
0%
-10%
-20%
-30%
-40%
-50%
-35%
-45%
^
Placebo-corrected
^p = 0.0579
GEM 600 mg, n=17

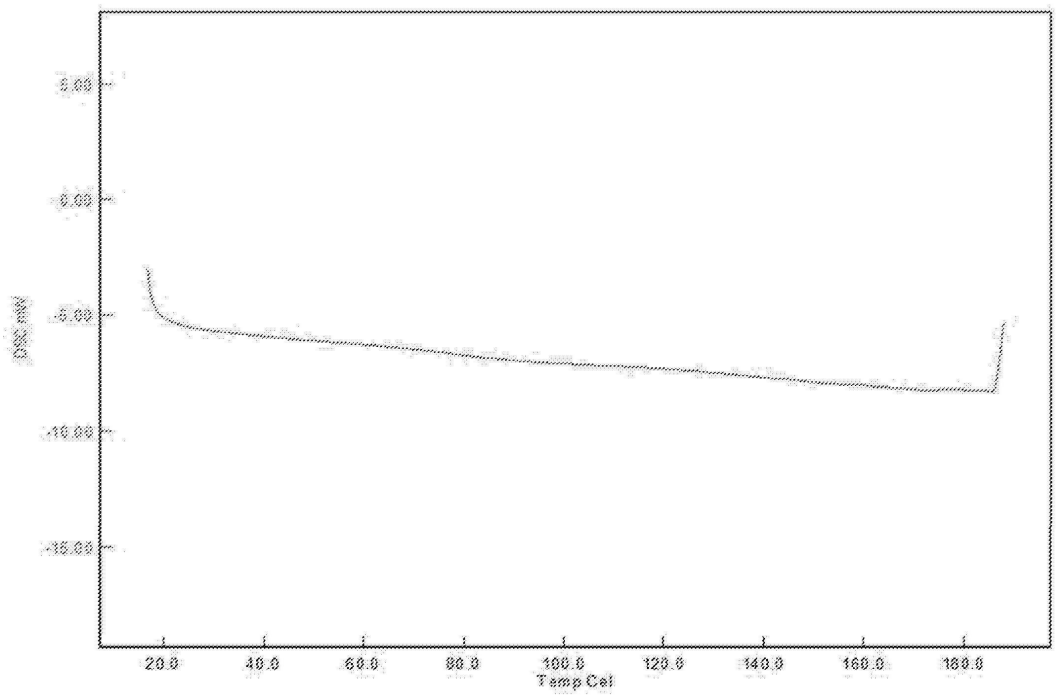
도면52a


Counts
09_LNB2618_11-B1_quick batch low gen
Material from Combined Bottle 1
300
200
100
0
A10_LNB1291_49_2_quick batch
Previously Produced
Amorphous Material
800
600
400
200
0
10
20
30
Position [°2θ] (Copper (Cu))

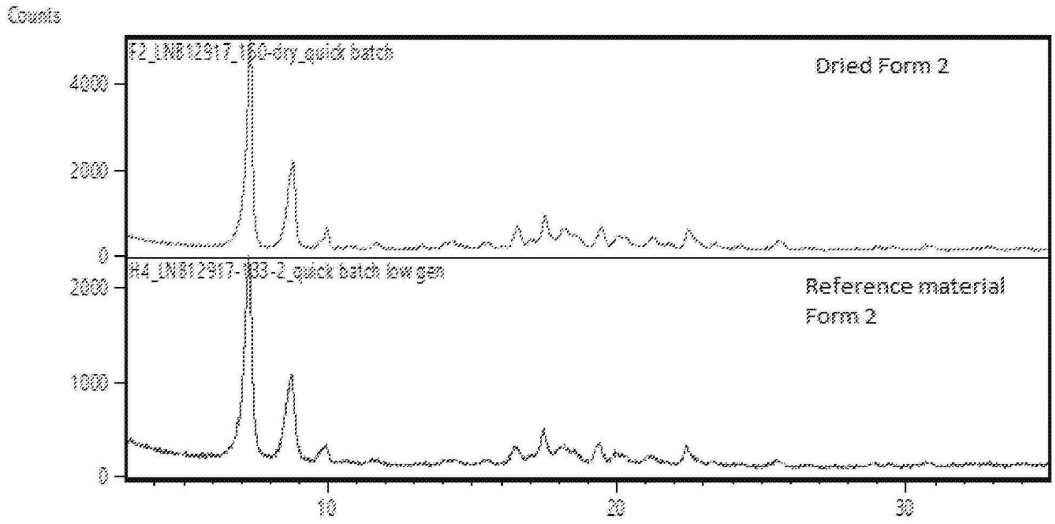
도면52b


25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
DTA uV
3.1%
100.0
95.0
90.0
85.0
80.0
75.0
70.0
65.0
60.0
55.0
50.0
TG %
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
300.0
Temp Cel

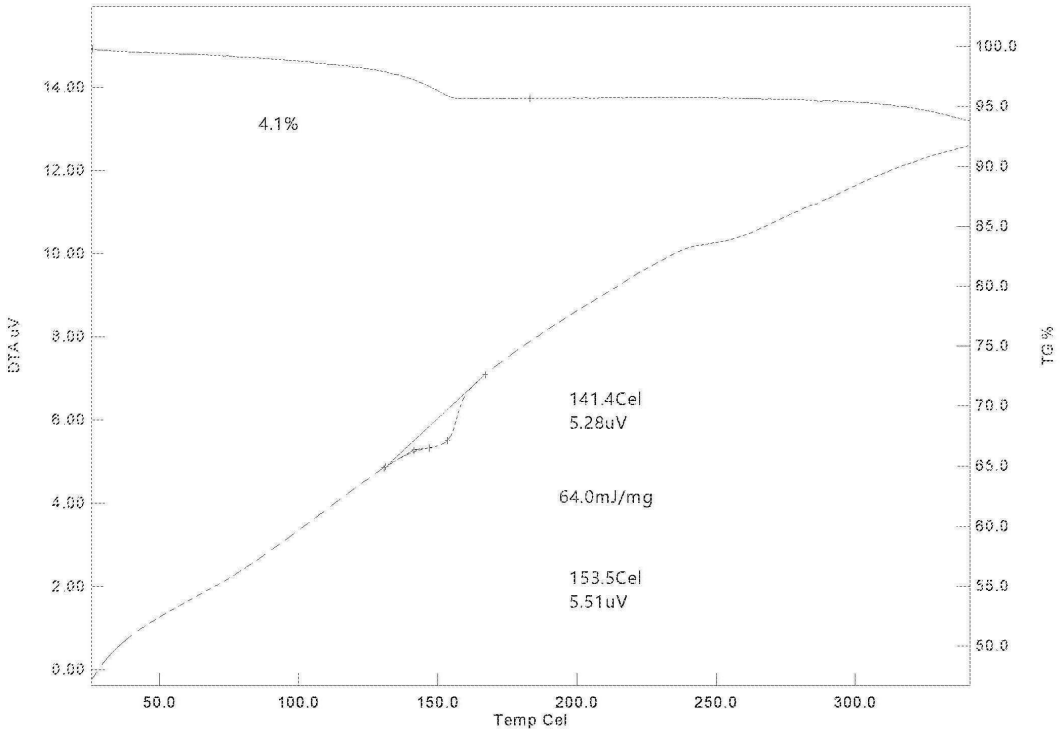
도면52c


0.00
-5.00
-10.00
-15.00
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
140.0
160.0
180.0
Temp Cel

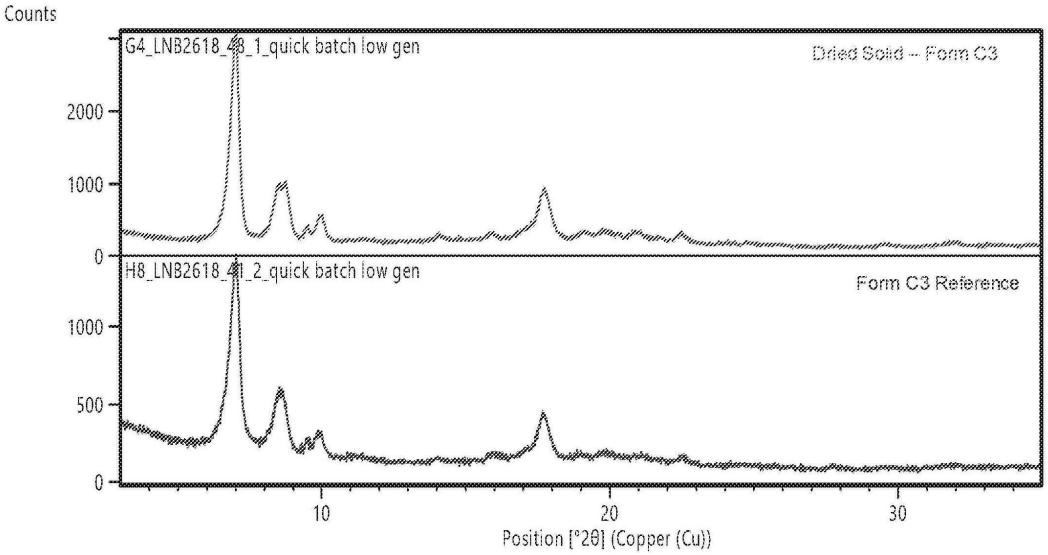
도면53a


Counts
F2_LN812917_150-dry_quick batch
Dried Form 2
4000
2000
0
H4_LN812917-333-2_quick batch low gen
Reference material
Form 2
2000
1000
0
10
20
30

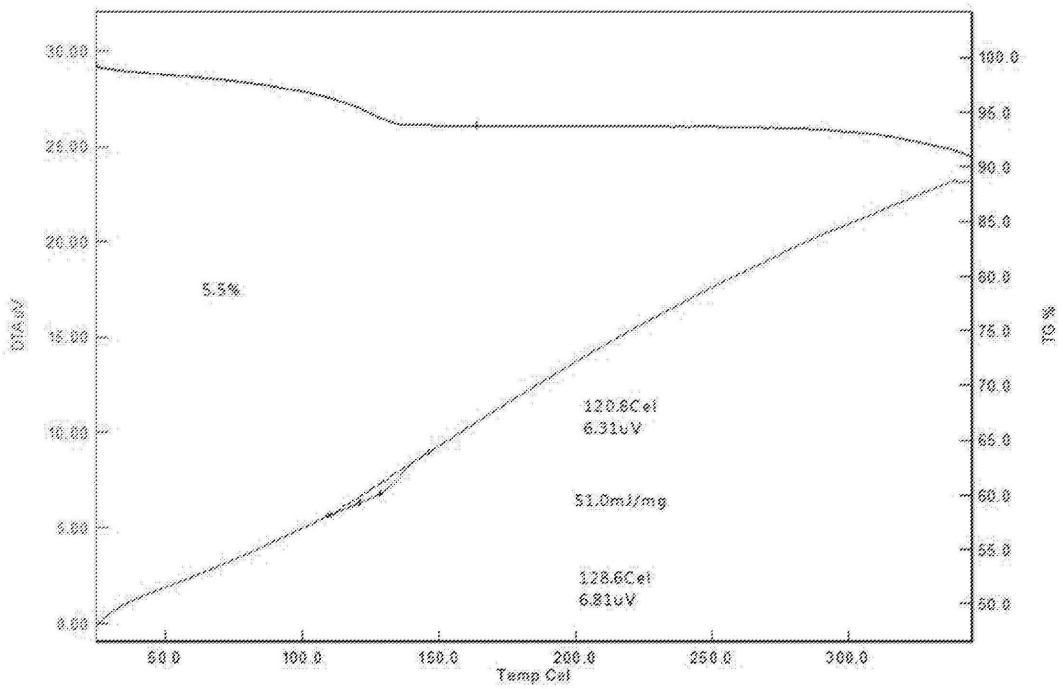
도면53b


4.1%
141.4Cel
5.28uV
64.0mJ/mg
153.5Cel
5.51uV
DTA uV
TG %
Temp Cel

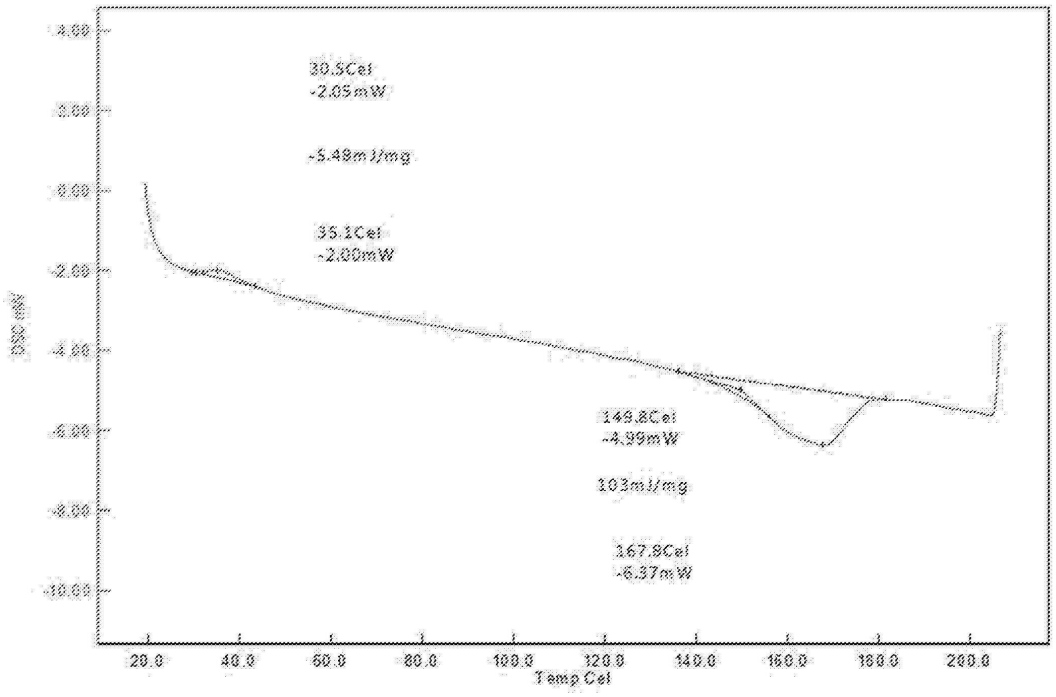
도면54a


Counts
G4_LNB2618_48_1_quick batch low gen
Dried Solid – Form C3
H8_LNB2618_41_2_quick batch low gen
Form C3 Reference
Position [°2θ] (Copper (Cu))

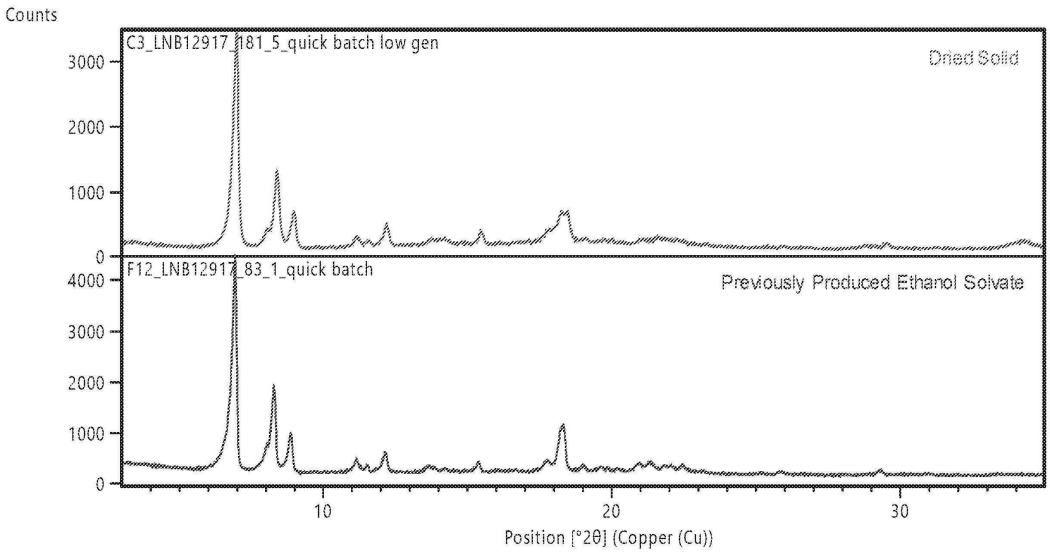
도면54b


30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
DTA uV
100.0
95.0
90.0
85.0
80.0
75.0
70.0
65.0
60.0
55.0
50.0
TG %
5.5%
120.6Cel
6.31uV
51.0mJ/mg
128.6Cel
6.81uV
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
300.0
Temp Cel

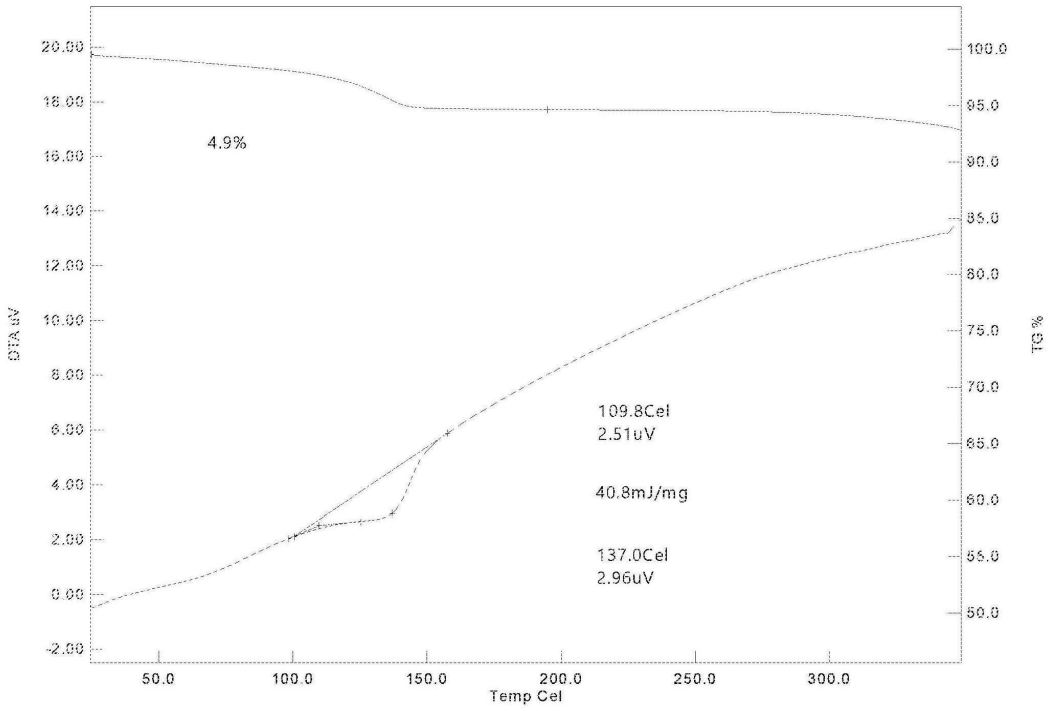
도면54c


4.00
2.00
0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
DSC mW
30.5Cel
-2.05mW
-5.48mJ/mg
35.1Cel
-2.00mW
149.8Cel
-4.99mW
103mJ/mg
167.8Cel
-6.37mW
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
140.0
160.0
180.0
200.0
Temp Cel

도면55a


Counts
C3_LNB12917_181_5_quick batch low gen
Dried Solid
F12_LNB12917_83_1_quick batch
Previously Produced Ethanol Solvate
Position [°2θ] (Copper (Cu))

도면55b


4.9%
109.8Cel
2.51uV
40.8mJ/mg
137.0Cel
2.96uV
DTA uV
TG %
Temp Cel