



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0033442
(43) 공개일자 2017년03월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/24 (2017.01) A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01) A61K 31/661 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/14 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/24 (2013.01)
A61K 31/05 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7006233
(22) 출원일자(국제) 2015년08월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/044501
(87) 국제공개번호 WO 2016/025401
국제공개일자 2016년02월18일
(30) 우선권주장
62/035,393 2014년08월09일 미국(US)

(71) 출원인
아반티 폴라 리퍼즈, 인코포레이티드
미국, 앨라배마 35007-9105, 알바스터, 700 인터
스트리얼 파크 드라이브
(72) 발명자
쇼 월터
미국 35243 앨라배마주 버밍햄 돌리 리지 로드
4621
버지스 스티븐 더블유.
미국 35043 앨라배마주 첼시 트웰브 오크스 서클
150
리 성룡
미국 35226 앨라배마주 버밍햄 캐슬힐 드라이브
196
(74) 대리인
유미특허법인

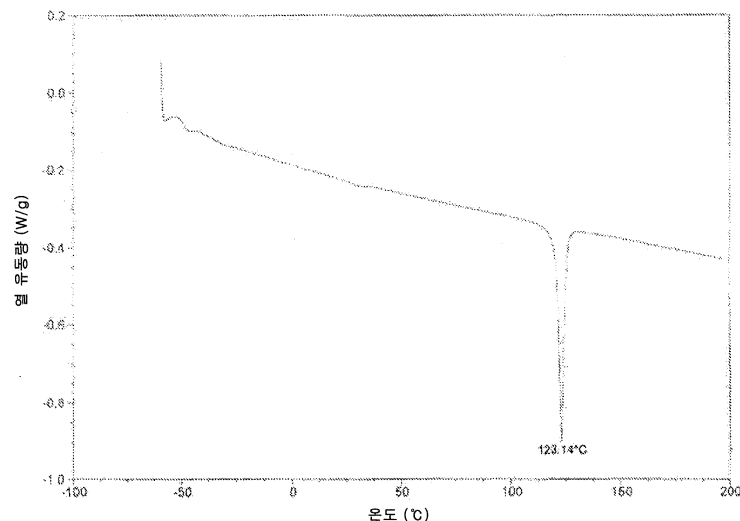
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 약물 및 기타 물질 전달용 경구 조성물

(57) 요약

본 개시내용은 제제를 가용화시키거나 제제를 경구 투여하는데 사용될 수 있는, 리소포스파티딜 화합물, 및 모노글리세리드 및 유리 지방산 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 리소포스파티딜 화합물, 모노글리세리드 및 유리 지방산을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 제제, 리소포스파티딜 화합물, 모노글리세리드 및 유리 지방산을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/12 (2013.01)

A61K 31/661 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 9/0095 (2013.01)

A61K 9/1617 (2013.01)

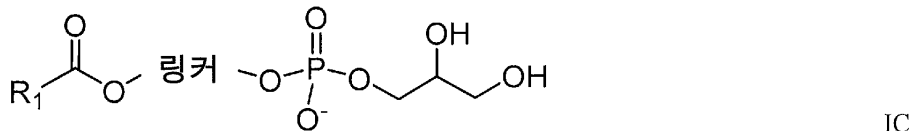
명세서

청구범위

청구항 1

제제를 가용화시키기 위한 조성물로서,

하기 일반 화학식 IC의 리소포스파티딜 화합물, 하기 일반 화학식 IV의 모노글리세리드 및 하기 일반 화학식 V의 유리 지방산을 포함하는, 조성물:



상기 식에서,

R₁은 포화 또는 불포화 탄소 채이고;

링커는 연결 부분이고;

R₄, R₅ 및 R₆ 중 하나는 -C(O)-R₇이고 R₄, R₅ 및 R₆의 나머지는 각각 독립적으로 H 또는 R₈로부터 선택되고;

R₇ 및 R₉는 각각 독립적으로, 길이가 1 내지 21개의 탄소로 된 포화 또는 불포화 탄소 채이며;

R₈은 길이가 1 내지 10개의 탄소로 된 포화 또는 불포화 탄소 채이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 제제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, R₁, R₇ 및 R₉가 각각 독립적으로, 길이가 6 내지 12개의 탄소로 된 포화 탄소 채, 길이가 13 내지 21개의 탄소로 된 포화 탄소 채, 또는 길이가 22개 초과인 탄소로 된 포화 탄소 채인, 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, R₁, R₇ 및 R₉가 길이가 6 내지 12개의 탄소로 된 포화 탄소 채 또는 길이가 13 내지 21개의 탄소로 된 포화 탄소 채인, 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 링커가 비-면역원성, 친수성 폴리머, 글리세롤 모이어티 또는 알킬 채인, 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 폴리머가 선형 또는 분지형 폴리(텍스트란), 선형 또는 분지형 폴리(셀룰로오스), 선형 및 분지형 폴리(에틸렌 글리콜), 선형 및 분지형 폴리(알킬렌 옥사이드), 선형 및 분지형 폴리(비닐 피롤리

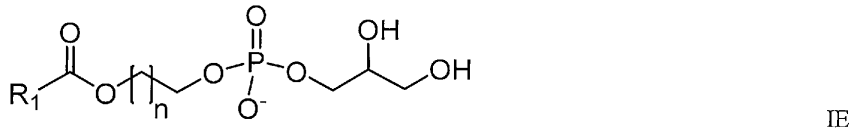
돈), 선형 및 분지형 폴리(비닐 알콜), 선형 및 분지형 폴리옥사졸린, 또는 선형 및 분지형 폴리(아크릴로일모폴린)이고, 그리고 상기 폴리머가 1 내지 25개, 1 내지 15개, 1 내지 8개 또는 1 내지 3개의 반복 단위체를 갖는, 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 링커가 선형 폴리(에틸렌 글리콜)이고, 그리고 상기 폴리머가 1 내지 8개의 반복 단위체를 갖는, 조성물.

청구항 8

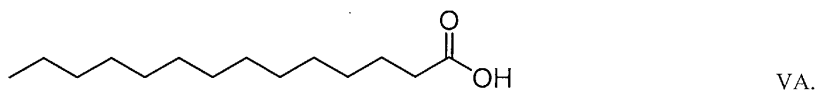
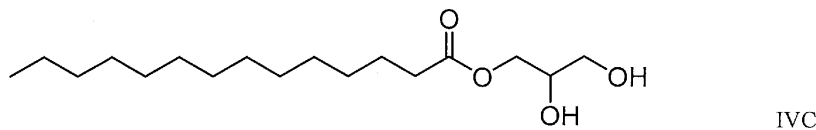
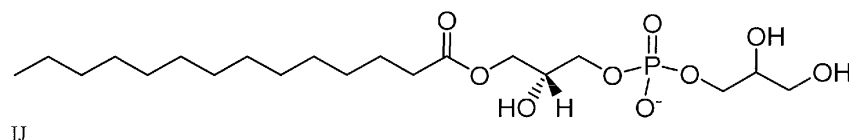
청구항 1에 있어서, 상기 링커가 비치환된 알킬 쇠이고, 그리고 상기 리소포스파티딜 화합물이 하기 일반 구조 IE를 갖는, 조성물:



상기 식에서, n은 1 내지 20, 1 내지 10 또는 1 내지 6이다.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 리소포스파티딜 화합물이 하기 일반 화학식 IJ를 갖고, 상기 모노글리세리드가 하기 일반 화학식 IVC의 것이고, 그리고 유리 지방산이 하기 일반 화학식 VA의 것인, 조성물:



청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 유리 지방산 및 모노글리세리드가 약 2:1, 1:1, 및 1:2 사이의 몰 비로 상기 조성물 중에 존재하는, 조성물.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 상기 유리 지방산 및 상기 모노글리세리드가 상기 조성물의 약 70 몰% 내지 99 몰%로 포함되고, 상기 리소포스파티딜 화합물이 상기 조성물의 약 30 몰% 내지 1 몰%로 포함되는, 조성물.

청구항 12

청구항 9에 있어서, 상기 조성물의 상기 성분의 상기 비가 1:4:2, 1:3:3, 2:4:2, 또는 1:2:4 몰%의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산인, 조성물.

청구항 13

청구항 9에 있어서, 상기 제제를 추가로 포함하고 공융물(eutectic)을 형성하는, 조성물.

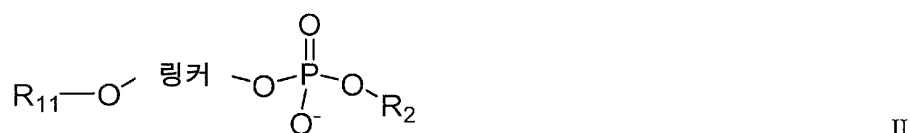
청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 제제가 상기 리소포스파티딜 화합물에 대하여 1:1 또는 그 미만의 몰 농도에서 존재하는, 조성물.

청구항 15

제제를 가용화시키기 위한 조성물로서,

하기 일반 화학식 II 또는 III의 리소포스파티딜 화합물, 하기 일반 화학식 IV의 모노글리세리드 및 하기 일반 화학식 V의 유리 지방산을 포함하는, 조성물:



상기 식에서,

R_{10} 및 R_{11} 은 각각 포화 또는 불포화 탄소쇄이고;

R_2 는 H, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 알켄, 치환 또는 비치환된 알킨 또는 아미노산 모이어티이고;

링커는 연결 부분이고;

R_4 , R_5 및 R_6 중 하나는 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$ 이고, R_4 , R_5 및 R_6 의 나머지는 각각 독립적으로 H 또는 R_8 로부터 선택되고;

R_7 및 R_9 는 각각 독립적으로, 길이가 1 내지 21개의 탄소로 된 포화 또는 불포화 탄소쇄이고; 그리고

R_8 은 길이가 1 내지 10개의 탄소로 된 포화 또는 불포화 탄소쇄이다.

청구항 16

청구항 15에 있어서, R_{10} 및 R_{11} , R_7 및 R_9 가 각각 독립적으로, 길이가 6 내지 12개의 탄소로 된 포화 탄소쇄, 길이가 13 내지 21개의 탄소로 된 탄소쇄, 또는 길이가 22개 미만의 탄소로 된 포화 탄소쇄인, 조성물.

청구항 17

청구항 15에 있어서, R_{10} 및 R_{11} , R_7 및 R_9 가 길이가 6 내지 12개의 탄소로 된 포화 탄소쇄 또는 길이가 13 내지 21개의 탄소로 된 탄소쇄인, 조성물.

청구항 18

청구항 15에 있어서, R_2 가 치환된 알킬쇄이고, 상기 알킬쇄는 하나 이상의 하이드록실기에 의해 치환되는,

조성물.

청구항 19

청구항 15에 있어서, 상기 링커가 비-면역원성, 친수성 폴리머, 글리세롤 모이어티 또는 알킬 쇠인, 조성물.

청구항 20

청구항 20에 있어서, 상기 폴리머가 선형 또는 분지형 폴리(텍스트란), 선형 또는 분지형 폴리(셀룰로오스), 선형 및 분지형 폴리(에틸렌 글리콜), 선형 및 분지형 폴리(알킬렌 옥사이드), 선형 및 분지형 폴리(비닐 피롤리돈), 선형 및 분지형 폴리(비닐 알콜), 선형 및 분지형 폴리옥사졸린, 또는 선형 및 분지형 폴리(아크릴로일모폴린)이고, 그리고 상기 폴리머가 1 내지 25개, 1 내지 15개, 1 내지 8개 또는 1 내지 3개의 반복 단위체를 갖는, 조성물.

청구항 21

청구항 15에 있어서, 상기 유리 지방산 및 모노글리세리드가 약 2:1, 1:1, 및 1:2 사이의 몰 비로 상기 조성물 중에 존재하는, 조성물.

청구항 22

청구항 15에 있어서, 상기 유리 지방산 및 모노글리세리드가 상기 조성물의 약 70 몰% 내지 99 몰%로 포함되고, 상기 리소포스파티딜 화합물이 상기 조성물의 약 30 몰% 내지 1 몰%로 포함되는, 조성물.

청구항 23

청구항 15에 있어서, 상기 조성물의 상기 성분 상기 비가 1:4:2, 1:3:3, 2:4:2, 또는 1:2:4 몰%의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산인, 조성물.

청구항 24

청구항 15에 있어서, 상기 제제를 추가로 포함하고 공융물을 형성하는, 조성물.

청구항 25

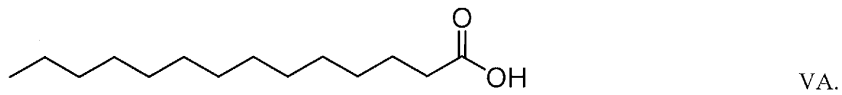
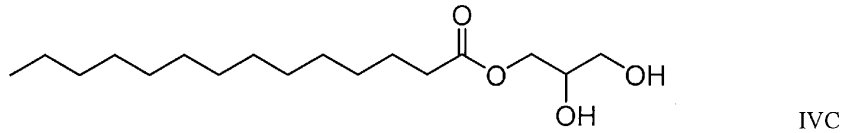
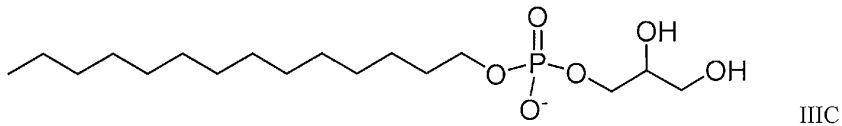
청구항 24에 있어서, 상기 제제가 상기 리소포스파티딜 화합물에 대하여 1:1 또는 그 미만의 몰 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 26

청구항 15에 있어서, 상기 리소포스파티딜 화합물이 일반 화학식 III의 화합물인, 조성물.

청구항 27

청구항 27에 있어서, 상기 리소포스파티딜 화합물이 하기 일반 화학식 IIIC를 갖고, 상기 모노글리세리드가 하기 일반 화학식 IVC의 것이고, 그리고 유리 지방산이 하기 일반 화학식 VA의 것인, 조성물:



청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 제제를 추가로 포함하고 공용물을 형성하는, 조성물.

청구항 29

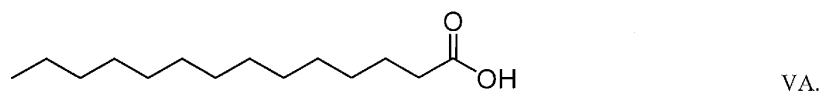
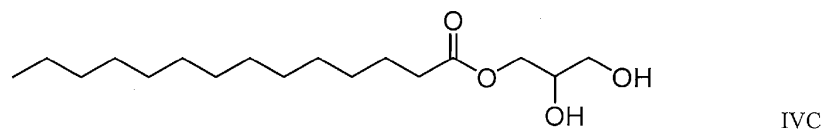
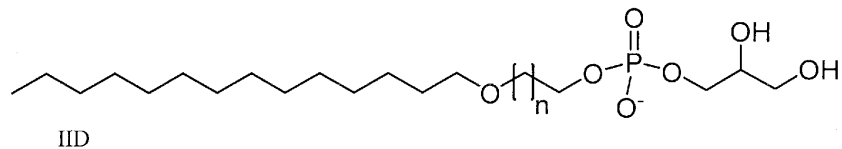
청구항 28에 있어서, 상기 제제가 상기 리소포스파티딜 화합물에 대하여 1:1 또는 그 미만의 몰 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 30

청구항 15에 있어서, 상기 리소포스파티딜 화합물이 일반 화학식 II의 것인, 조성물.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 리소포스파티딜 화합물이 하기 일반 화학식 IID를 갖고, 상기 모노글리세리드가 하기 일반 화학식 IVC의 것이고, 유리 지방산이 하기 일반 화학식 VA의 것인, 조성물:



청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 제제를 추가로 포함하고 공용물을 형성하는, 조성물.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 제제가 상기 리소포스파티딜 화합물에 대하여 1:1 또는 그 미만의 몰 농도에서 존재하는, 조성물.

발명의 설명

배경 기술

- [0001] 제제, 예컨대 치료제의 신체로의 전달은 문제될 수 있다. 경구적으로 투여된 약물의 경우에, 체순환에 도달하는 상기 제제의 양은 투여된 용량보다 훨씬 적을 수 있다. 더욱이, 경구적으로 전달된 약물은 종종 다양한 인자 (예를 들면, 창자 내 좋지 못한 용해도, 분해 등)로 인해 좋지 못한 생체이용율을 갖는다. 이 문제를 회피하기 위한 많은 시도가 이루어져 왔다. 그러나, 당해 분야에서는 제제의 경구 전달을 위한 개선된 조성물이 계속적으로 필요하다. 본 개시내용은 경구 투여용 제제의 우수한 가용화를 위한 및 상기 제제를 제형화하기 위한 신규 조성물을 제공한다.

발명의 내용

- [0002] **개시내용의 요약**
- [0003] 본 개시내용은 제제의 가용화를 위한 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 제제의 경구 전달을 위한 조성물을 제공한다.
- [0004] 일반적인 양태에서, 본 개시내용은 제제, 리소포스파티딜 화합물 및 모노글리세리드 및 유리 지방산 중 적어도 하나를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0005] 제1 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IV의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IV의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0006] 제2 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVA의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVA의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0007] 제3 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVC의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 VA의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산의 조합.
- [0008] 제4 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IV의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IV의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0009] 제5 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVA의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVA의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0010] 제6 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVC의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 VA의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산의 조합.
- [0011] 제7 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IV의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IV의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0012] 제8 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVA의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVA의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0013] 제9 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVC의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 VA의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산의 조합.
- [0014] 제10 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물, 적어도 하나의 화학식 II 또는 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IV의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IV의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.

- [0015] 제11 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물, 적어도 하나의 화학식 II 또는 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVA의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVA의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0016] 제12 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물, 적어도 하나의 화학식 II 또는 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVC의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 VA의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산의 조합.
- [0017] 제13 양태에서, 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 IJ의 리소포스파티딜 화합물, 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산.
- [0018] 제14 양태에서, 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 IID의 리소포스파티딜 화합물, 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산.
- [0019] 제15 양태에서, 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 IIIC의 리소포스파티딜 화합물, 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산.
- [0020] 전술한 측면 중 임의 것에서, 본 조성물은 공융물(eutectic) 형태이다.
- [0021] 전술한 측면 중 임의 것에서, 본 조성물은 제제를 가용화시키는데 유용하다. 한 구현예에서, 상기 제제는 좋지 못한 수성 용해도를 나타내는 것이다. 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 100 ml의 수용액 중에 가용되지 않는 것이다. 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 250 ml의 수용액 중에 가용되지 않는 것이다. 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 BCS 부류 II 또는 IV 제제이다. 또 하나의 구현예에서, 화합물은 BCS 부류 III 화합물이다.
- [0022] 전술한 측면 중 임의 것에서, 본 조성물은 이 조성물 중에 가용되는 제제를 추가로 포함한다. 한 구현예에서, 본 조성물 및 상기 제제는 공융물을 형성한다. 한 구현예에서, 상기 제제는 좋지 못한 수성 용해도를 나타내는 것이다. 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 100 ml의 수용액 중에 가용되지 않는 것이다. 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 250 ml의 수용액 중에 가용되지 않는 것이다. 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 BCS 부류 II 또는 IV 제제이다. 또 하나의 구현예에서, 화합물은 BCS 부류 III 화합물이다.
- [0023] 전술한 측면 중 임의 것에서, 본 조성물은 제제를 추가로 포함하고, 본 조성물은 상기 제제의 대상체로의 경구 전달을 위해 사용된다. 한 구현예에서, 본 조성물 및 상기 제제는 공융물을 형성한다. 한 구현예에서, 상기 제제는 좋지 못한 수성 용해도를 나타내는 것이다. 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 100 ml의 수용액 중에 가용되지 않는 것이다. 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 250 ml의 수용액 중에 가용되지 않는 것이다. 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 BCS 부류 II 또는 IV 제제이다. 또 하나의 구현예에서, 화합물은 BCS 부류 III 화합물이다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 커큐민 샘플의 시차 주사 열량측정법을 도시한다.
- 도 2는 리소포스파티딜글리세롤 (14:0), 모노글리세리드 (14:0) 및 지방산 (14:0)을 포함하는 지질 혼합물의 시차 주사 열량측정법을 도시한다.
- 도 3은 리소포스파티딜글리세롤 (14:0), 모노글리세리드 (14:0) 및 지방산 (14:0)을 포함하는 지질 혼합물과 커큐민의 혼합물의 시차 주사 열량측정법을 도시한다.
- 도 4는 리소포스파티딜콜린 (14:0), 모노글리세리드 (14:0) 및 지방산 (14:0)을 포함하는 지질 혼합물의 시차 주사 열량측정법을 도시한다.
- 도 5는 리소포스파티딜콜린 (14:0), 모노글리세리드 (14:0) 및 지방산 (14:0)을 포함하는 지질 혼합물과 커큐민의 혼합물의 시차 주사 열량측정법을 도시한다.

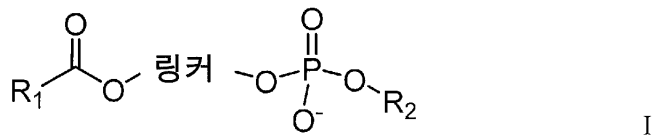
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본원에서 정의된 용어들은, 본 발명이 속하는 분야에서 숙련된 자에 의해 일반적으로 이해된 의미를 갖는다. 단수 형태와 같은 용어들은 단지 단수 실재물을 칭하도록 의도되는 것이 아니라, 특정한 예가 예시를 위해 사용될 수 있는 일반적인 부류를 포함한다. 본원에서의 용어는 본 발명의 특정한 구현예를 설명하는데 사용되지만, 이들의 사용은 청구범위에 개략된 바를 제외하고 본 발명을 한정짓는 것은 아니다.

[0026] 그 가장 일반적인 구현예에서, 본원은, 일반 화학식 I, II 또는 III의 리소포스파티딜 화합물, 화학식 IV의 모노글리세리드 및 화학식 V의 유리 지방산을 포함하는, 제제를 가용화시키는데 적합한 조성물을 제공한다.

[0027] 리소포스파티딜 화합물

[0028] 전술한 조성물의 일 구현예에서, 리소포스파티딜 화합물은 하기 일반 화학식 I을 갖는다:



[0029]

[0030] 상기 식에서,

[0031] R_1 은 포화 또는 불포화 탄소쇄이며;

[0032] R_2 는 H, 치환 또는 비치환된 아실, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 알켄, 치환 또는 비치환된 알킨 또는 아미노산 모이어티이고; 그리고

[0033] 링커는 연결 부분이다.

[0034] 상기 기술한 바와 같이, R_1 은 포화 또는 불포화 탄소쇄이다. 일 구현예에서, R_1 은 포화 탄소쇄이다. 또 다른 구현예에서, R_1 은 불포화 탄소쇄이며; R_1 이 불포화 탄소쇄일 경우, 탄소쇄는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 일 구현예에서, R_1 은 불포화 탄소쇄이며; 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 상기 불포화 탄소쇄는 시스 또는 트랜스 입체배치, 또는 시스 및 트랜스 입체배치의 혼합물에서 존재할 수 있다.

[0035] 또 다른 구현예에서, R_1 은 하기이다: 5개 이하의 탄소 길이의 탄소쇄, 6 내지 12 탄소 길이의 탄소쇄, 13-21개 탄소 길이의 탄소쇄, 22개 초과 탄소 길이의 탄소쇄. 특정 양태에서, R_1 은 길이가 13 내지 21개의 탄소 길이의 탄소쇄이다. 상기 탄소쇄는, 길이에 상관 없이, 짝수의, 그리고 홀수의쇄 길이 둘 모두를 포함하고, 포화 또는 불포화될 수 있으며; 일 구현예에서, 탄소쇄는 포화된다. 또 다른 구현예에서, R_1 는 포화 또는 불포화된, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 이상의 탄소의 탄소쇄이다. 또 다른 구현예에서, R_1 는 포화 또는 불포화된, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 탄소의 탄소쇄이다. 또 다른 구현예에서, R_1 는 포화 또는 불포화된, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 탄소의 탄소쇄이다. 또 다른 구현예에서, R_1 는 포화 또는 불포화된, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 탄소의 탄소쇄이다. 또 다른 구현예에서, R_1 는 포화된 13개의 탄소의 탄소쇄이다.

[0036] 본 발명과 함께 사용되기 위한 비제한적 예시적 리소포스파티딜 화합물은 하기를 포함한다: 라우로일-리소포스파티딜 화합물, 미리스토일리소포스파티딜 화합물, 팔미토일-리소포스파티딜 화합물, 스테아로일-리소포스파티딜 화합물, 아라키도일-리소포스파티딜 화합물, 올레일-리소포스파티딜 화합물, 리놀레오일리소포스파티딜 화합물, 리놀레노일-리소포스파티딜 화합물 및 이루코일 리소포스파티딜 화합물.

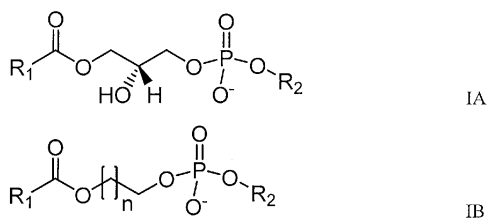
[0037] 일 구현예에서, R_2 는 치환된 알킬쇄이다. 일 구현예에서, R_2 는 1 내지 10개 탄소의 치환된 알킬쇄이다. 일 구현예에서, R_2 는 치환된 알킬쇄, 예를 들어 1 내지 10개 탄소의 치환된 알킬쇄이며, 여기서 상기 알킬쇄는 1종 이상, 1 내지 5개 또는 1 내지 2개의 하이드록시 기, 치환된 N 기 또는 NH_3 기로 치환된다. 특정 구현예에서, 치환된 N 기는 1 내지 3개의 C1-C6 알킬기로 치환된다. 또 다른 구현예에서, R_2 는 $-(\text{CH}_2)_2-(\text{N})(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})$ 또는 $(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_3$ 이다. 일 구현예에서, R_2 는 N 기를 함유하지 않는다. 일 구현예에서,

R_2 는 $-(CH_2)_2-(N)(CH_3)_3$ 이 아니다.

[0038] 일 구현예에서, R_2 기는 화학식 $-CH_2-CH(R_3)-C(=O)O^-$ 의 아미노산 모이어티이며, 여기서 R_3 은 자연 발생 또는 비-자연 발생 아미노산의 측쇄이다. 특정 구현예에서, R_3 는 $-NH_3$ 이다.

[0039] 전술한 것들 중 일 양태에서, 링커는 비-면역원성, 친수성 폴리머이다. 대표적인 친수성 폴리머는 비제한적으로 하기를 포함한다: 선형 또는 분지형 폴리(텍스트란), 선형 또는 분지형 폴리(셀룰로오스), 선형 및 분지형 폴리(에틸렌 글리콜), 선형 및 분지형 폴리(알킬렌 옥사이드), 선형 및 분지형 폴리(비닐 피롤리돈), 선형 및 분지형 폴리(비닐 알코올), 선형 및 분지형 폴리옥사졸린, 선형 및 분지형 폴리(아크릴로일모폴린), 및 이의 유도체. 전술한 것들 중 일 양태에서, 링커는 선형 폴리(에틸렌 글리콜)이다. 전술한 것들 중 임의의 것에서, 폴리머의 반복 단위는 하기에서 변화할 수 있다: 1 내지 50개, 더욱 특히 1 내지 25개, 1 내지 15개, 1 내지 8 개 또는 1-3개.

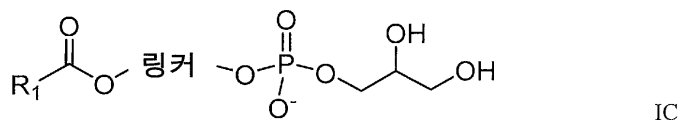
[0040] 전술한 것들 중 일 양태에서, 링커는 글리세롤 모이어티 또는 치환 또는 비치환 알킬 섀이코, 리소포스파티딜 화합물은 일반 화학식 IA 또는 IB의 구조를 갖는다.



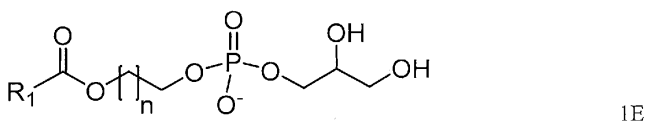
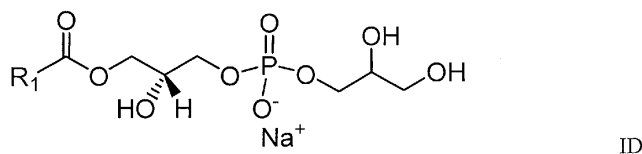
[0041]

[0042] 식 중, R_1 및 R_2 는 상기 정의된 바와 같고, n 은 1 내지 20, 1 내지 10 또는 1 내지 6이다. 특정 양태에서, n 은 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 2이고, 알킬 섀는 비치환된 알킬 섀이다.

[0043] 일 구현예에서, 리소포스파티딜 화합물은 리소포스파티딜글리세롤이다. 또 다른 양태에서, 리소포스파티딜글리세롤은 1-미리스토일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포-(1' -*rac*-글리세롤)이다. 대표적인 리소포스파티딜글리세롤 화합물은 하기 IC 내지 IE에 나타난 것들을 포함하고, 여기서 R_1 및 n 은 상기 정의된 바와 같다.



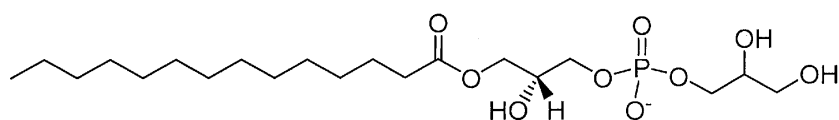
[0044]



[0045]

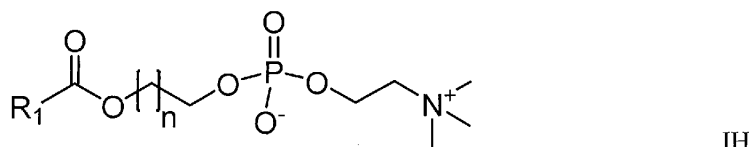
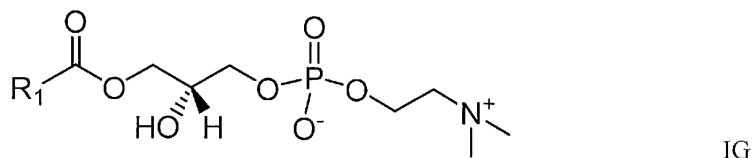
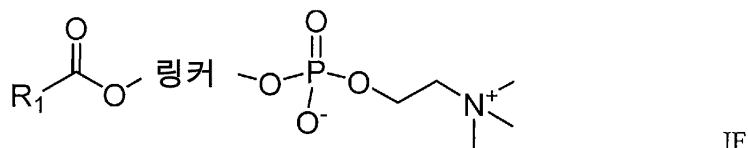
[0046] 특정 구현예에서, R_1 은 13개의 탄소 길이의 포화 탄소 섀이다.

[0047] 특정 구현예에서, 리소포스파티딜 화합물은 구조 IJ를 갖는다:



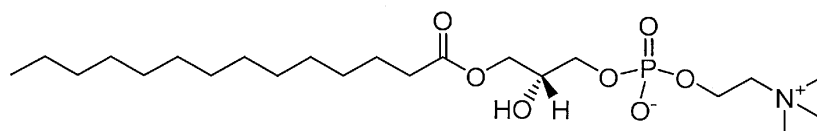
[0048]

[0049] 일 구현예에서, 리소포스파티딜 화합물은 리소포스파티딜콜린이다. 또 다른 양태에서, 리소포스파티딜콜린은 1-미리스토일-2-하이드록시-*sn*-글리세로-3-포스포콜린이다. 대표적인 리소포스파티딜콜린 화합물은 하기 IF 내지 IH에 나타난 것들을 포함하고, 여기서 R₁ 및 n은 상기 정의된 바와 같다.



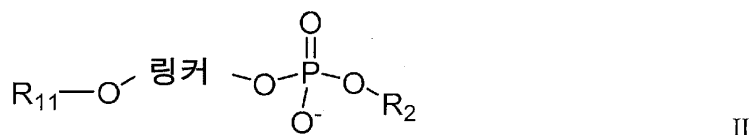
[0050]

[0051] 특정 구현예에서, R₁ 은 13개의 탄소 길이의 포화 탄소 쇠이고, 화합물은 구조 IK를 갖는다



[0052] IK.

[0053] 전술한 조성물의 또 다른 구현예에서, 리소포스파티딜 화합물은 하기 일반 화학식 II를 갖는다:



[0054]

[0055] 상기 식에서,

[0056] R₂ 는 일반 화학식 I에서 상기 정의된 바와 같으며;

[0057] R₁₁ 은 포화 또는 불포화 탄소 쇠이며; 그리고

[0058] 링커는 연결 부분이다.

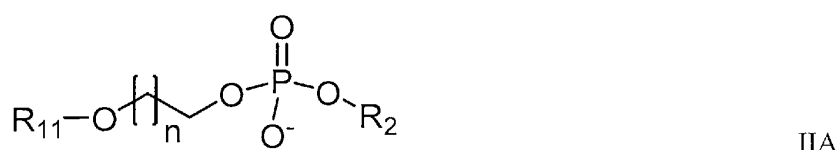
[0059] 상기 기술한 바와 같이, R₁₁ 은 포화 또는 불포화 탄소 쇠이다. 일 구현예에서, R₁₁ 은 포화 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R₁₁ 은 불포화 탄소 쇠이며; R₁₁ 이 불포화 탄소 쇠일 경우, 탄소 쇠는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 일 구현예에서, R₁₁ 은 불포화 탄소 쇠이며; 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 상기 불포화 탄소 쇠는 시스 또는 트랜스 입체배치, 또는 시스 및 트랜스 입체배치의 혼합물에서 존재할 수 있다.

[0060] 또 다른 구현예에서, R₁₁ 은 하기이다: 5개 이하의 탄소 길이의 탄소 쇠, 6 내지 12 탄소 길이의 탄소 쇠, 13-21 개 탄소 길이의 탄소 쇠, 22개 초과 탄소 길이의 탄소 쇠. 특정 양태에서, R₁₁ 은 13 내지 21개의 탄소 길이의 탄소 쇠이며, 상기 탄소 쇠는, 길이에 상관 없이, 짝수의, 그리고 홀수의 쇠 길이 둘 모두를 포함하고, 포화 또는 불포화될 수 있으며; 일 구현예에서, 탄소 쇠는 포화된다. 또 다른 구현예에서, R₁₁ 는 포화 또는 불포화된, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 이상의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R₁₁ 는 포화 또는 불포화된, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R₁₁ 는 포화 또는 불포화된, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R₁₁ 은 포화 또는 불포화된, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R₁₁ 은 포화 또는 불포화된, 14개의 탄소의 탄소 쇠이다.

[0061] 전술한 것들 중 일 양태에서, 링커는 비-면역원성, 친수성 폴리머이다. 대표적인 친수성 폴리머는 비제한적으로 하기를 포함한다: 선형 또는 분지형 폴리(텍스트란), 선형 또는 분지형 폴리(셀룰로오스), 선형 및 분지형 폴리(에틸렌 글리콜), 선형 및 분지형 폴리(알킬렌 옥사이드), 선형 및 분지형 폴리(비닐 피롤리돈), 선형 및 분지형 폴리(비닐 알코올), 선형 및 분지형 폴리옥사졸린, 선형 및 분지형 폴리(아크릴로일모폴린), 및 이의 유도체. 전술한 것들 중 일 양태에서, 링커는 선형 폴리(에틸렌 글리콜)이다. 전술한 것들 중 임의의 것에서, 폴리머의 반복 단위는 하기에서 변화할 수 있다: 1 내지 50개, 더욱 특히 1 내지 25개, 1 내지 15개, 1 내지 8 개 또는 1 내지 3개.

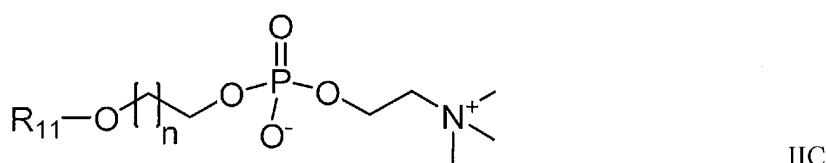
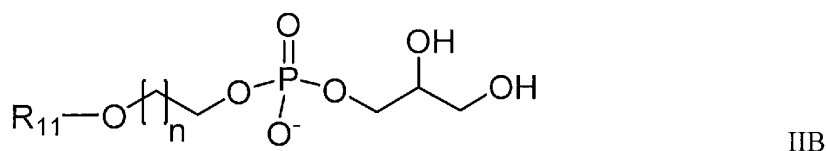
[0062] 전술한 것들 중 일 양태에서, 링커는 알킬 쇠이고, 리소포스파티딜 화합물은 일반 화학식 IIA의 구조를 갖는다.



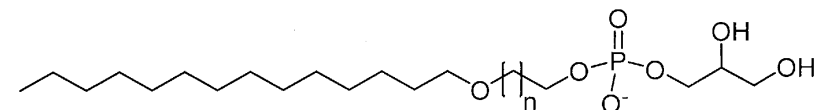
[0063] 식 중, R₁₁ 및 R₂ 는 상기 정의된 바와 같고, n은 1 내지 20, 1 내지 10 또는 1 내지 6이다.

[0064] 특정 양태에서, n은 1 내지 6이다. 1 내지 4 또는 1 내지 2. 화학식 IIA의 화합물은, 인간 대상체를 포함한, 대상체에게 투여될 경우, 리소포스파티딜 화합물이 (일반 화학식 I의 화합물과 비교할 경우) 가수분해되는 것에 대해 내성이거나, 가수분해가능하지 않은 장점을 갖는다.

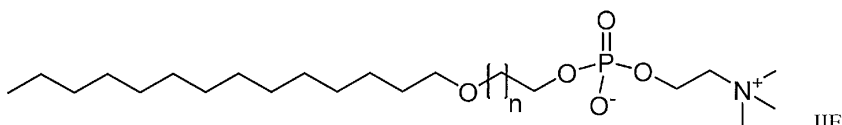
[0065] 일반 구조 IIA로 나타난 대표적 리소포스파티딜 화합물은 하기 IIB 내지 IIC에 나타난 것들을 포함하고, 여기서 R₁₁ 및 n 은 상기 정의된 바와 같다.



[0066] 특정 구현예에서, R₁₁ 은 14개의 탄소 길이의 포화 탄소 쇠이고, 화합물은 구조 IID 또는 IIE를 갖는다.

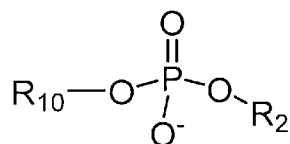


IID



[0069]

[0070] 전술한 조성물의 또 다른 구현예에서, 리소포스파티딜 화합물은 하기 일반 화학식 III을 갖는다:



III

[0071]

[0072] 상기 식에서,

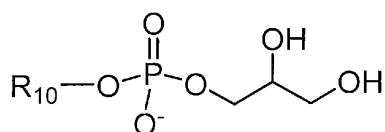
[0073] R_2 는 일반 화학식 I에서 상기 정의된 바와 같으며; 그리고

[0074] R_{10} 은 포화 또는 불포화 탄소쇄이며;

[0075] 상기 기술한 바와 같이, R_{10} 은 포화 또는 불포화 탄소쇄이다. 일 구현예에서, R_{10} 은 포화 탄소쇄이다. 또 다른 구현예에서, R_{10} 은 불포화 탄소쇄이며; R_{10} 이 불포화 탄소쇄일 경우, 탄소쇄는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 일 구현예에서, R_{10} 은 불포화 탄소쇄이며; 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 상기 불포화 탄소쇄는 시스 또는 트랜스 입체배치, 또는 시스 및 트랜스 입체배치의 혼합물에서 존재할 수 있다.

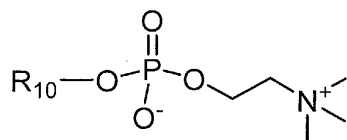
[0076] 또 다른 구현예에서, R_{10} 은 하기이다: 5개 이하의 탄소 길이의 탄소쇄, 6 내지 12 탄소 길이의 탄소쇄, 13-21개 탄소 길이의 탄소쇄, 22개 초과 탄소 길이의 탄소쇄. 특정 양태에서, R_{10} 은 길이가 13 내지 21개의 탄소 길이의 탄소쇄이다. 상기 탄소쇄는, 길이에 상관 없이, 짝수의, 그리고 홀수의 탄소 길이 둘 모두를 포함하고, 포화 또는 불포화될 수 있으며; 일 구현예에서, 탄소쇄는 포화된다. 또 다른 구현예에서, R_{10} 는 포화 또는 불포화된, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 이상의 탄소의 탄소쇄이다. 또 다른 구현예에서, R_{10} 는 포화 또는 불포화된, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 탄소의 탄소쇄이다. 또 다른 구현예에서, R_{10} 는 포화 또는 불포화된, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 탄소의 탄소쇄이다. 또 다른 구현예에서, R_{10} 은 포화 또는 불포화된, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 탄소의 탄소쇄이다. 또 다른 구현예에서, R_{10} 은 포화 또는 불포화된, 14개의 탄소의 탄소쇄이다.

[0077] 일반 구조 III으로 나타낸 대표적 리소포스파티딜 화합물은 하기 IIIA 및 IIIB에 나타난 것들을 포함하고, 여기서 R_{10} 은 상기 정의된 바와 같다.



IIIA

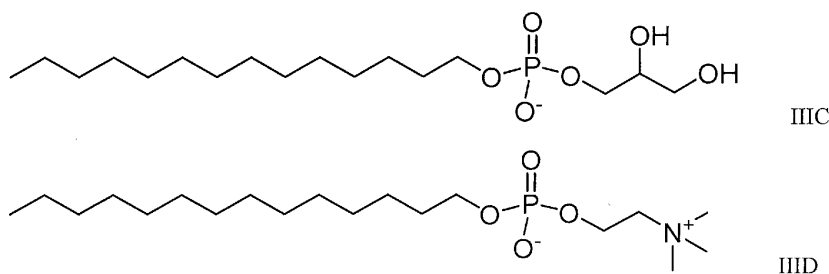
[0078]



IIIB

[0079]

[0080] 특정 구현예에서, R_{10} 은 14개의 탄소 길이의 포화 탄소 쇠이고, 화합물은 구조 IIIC 또는 IID를 갖는다:



[0081]

[0082] 모노글리세리드

[0083] 모노글리세리드는 글리세롤 분자로 이루어지며, 여기서 상기 글리세롤 분자는 정확히 1개의 지방산 분자를 갖는 에스테르 결합을 형성하였다. 모노글리세리드는 또한 아실글리세롤 및 모노아실글리세롤로 지칭된다. 본 개시내용에서 사용되기 위한 모노글리세리드는 하기 일반 화학식 IV를 갖는다:



[0084]

[0085] 식 중: R_4 , R_5 및 R_6 중 하나는 $-C(O)-R_7$ 이고, 나머지는 각각 독립적으로 H 또는 R_8 로부터 선택되고, 여기서 R_7 은 포화 또는 불포화 탄소 쇠이며, 그리고 R_8 은 1 내지 10개의 탄소 길이의 포화 또는 불포화 탄소 쇠이다.

[0086]

상기 기술한 바와 같이, R_7 은 포화 또는 불포화 탄소 쇠이다. 일 구현예에서, R_7 은 포화 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R_7 은 불포화 탄소 쇠이며; 하기 경우, R_7 이 불포화 탄소 쇠일 경우, 탄소 쇠는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 일 구현예에서, R_7 은 불포화 탄소 쇠이며; 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 상기 불포화 탄소 쇠는 시스 또는 트랜스 입체배치, 또는 시스 및 트랜스 입체배치의 혼합물에서 존재할 수 있다.

[0087]

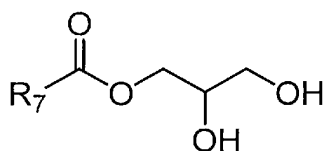
또 다른 구현예에서, R_7 은 하기이다: 5개 이하의 탄소 길이의 탄소 쇠, 6 내지 12 탄소 길이의 탄소 쇠, 13-21개 탄소 길이의 탄소 쇠, 22개 초과 탄소 길이의 탄소 쇠. 특정 양태에서, R_7 은 길이가 13 내지 21개의 탄소 길이의 탄소 쇠이다. 상기 탄소 쇠는, 길이에 상관 없이, 짝수의, 그리고 홀수의 쇠 길이 둘 모두를 포함하고, 포화 또는 불포화될 수 있으며; 일 구현예에서, 탄소 쇠는 포화된다. 또 다른 구현예에서, R_7 는 포화 또는 불포화된, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 이상의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R_7 는 포화 또는 불포화된, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R_7 는 포화 또는 불포화된, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R_7 은 포화 또는 불포화된, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R_7 은 포화 또는 불포화된, 13개의 탄소의 탄소 쇠이다.

[0088]

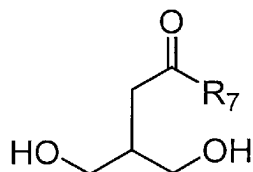
일 구현예에서, R_4 , R_5 및 R_6 중 하나는 $-C(O)-R_7$ 이고, 나머지는 H이다. 일 구현예에서, R_4 , R_5 및 R_6 중 하나는 $-C(O)-R_7$ 이고, 나머지는 각각 독립적으로 H 또는 1 내지 4개의, 또는 1 내지 2개의 탄소 길이의 포화 탄소 쇠이다.

[0089]

모노아실글리세롤은 글리세롤 모이어티 상의 에스테르 결합의 위치에 따라, 1-모노아실글리세롤 또는 2-모노아실글리세롤이다. 일 구현예에서, 모노글리세리드는 1-모노아실글리세롤이다. 일반 화학식 IVA 내지 IVB를 각각 갖는, 대표적 1-모노아실글리세롤 및 2-모노아실글리세롤이 하기에 나타나고, 여기서 R_7 은 상기 정의된 바와 같다.

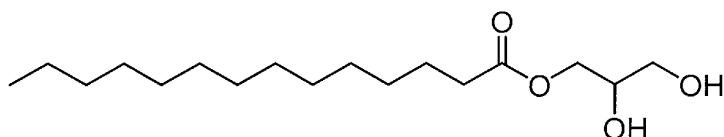


IVA



IVB

특정 구현예에서, R_7 은 13개의 탄소 길이의 포화 탄소 쇠이다. 특정 구현예에서, 모노글리세리드 화합물은 구조 IVC를 갖는다.

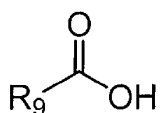


IVC

본 발명과 함께 사용되기 위한 비제한적 예시적 모노글리세리드 화합물은 하기를 비제한적으로 포함한다: 에스테르화 지방산이 라우르산, 트리테실산, 미리스트산, 펜타테실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 미리스트올레산, 팔미톨레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 스테아리돈산, 박센산, 리놀레산, 리노엘라이드산, γ -리놀렌산 및 α -리놀렌산인, 모노글리세리드.

유리 지방산

본 개시내용에서 사용되기 위한 유리 지방산은 하기 일반 화학식 V을 갖는다:



V

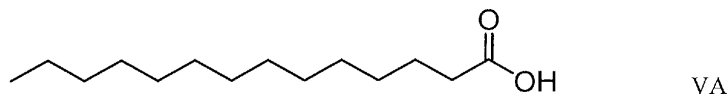
식 중, R_9 는 포화 또는 불포화 탄소 쇠이며;

상기 기술한 바와 같이, R_9 은 포화 또는 불포화 탄소 쇠이다. 일 구현예에서, R_9 은 포화 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R_9 은 불포화 탄소 쇠이며; R_9 이 불포화 탄소 쇠일 경우, 탄소 쇠는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 일 구현예에서, R_9 은 불포화 탄소 쇠이며; 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 상기 불포화 탄소 쇠는 시스 또는 트랜스 입체배치, 또는 시스 및 트랜스 입체배치의 혼합물에서 존재할 수 있다.

또 다른 구현예에서, R_9 은 하기이다: 5개 이하의 탄소 길이의 탄소 쇠, 6 내지 12 탄소 길이의 탄소 쇠, 13-21개 탄소 길이의 탄소 쇠, 22개 초과 탄소 길이의 탄소 쇠. 특정 양태에서, R_9 은 길이가 13 내지 21개의 탄소 길이의 탄소 쇠이다. 상기 탄소 쇠는, 길이에 상관 없이, 짝수의, 그리고 홀수의 쇠 길이 둘 모두를 포함하고, 포화 또는 불포화될 수 있으며; 일 구현예에서, 탄소 쇠는 포화된다. 또 다른 구현예에서, R_9 는 포화 또는 불포화된, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 이상의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R_9 는 포화 또는 불포화된, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R_9 는 포화 또는 불포화된, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구현예에서, R_9 은 포화 또는 불포화된, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 탄소의 탄소 쇠이다. 또 다른 구

현예에서, R_9 은 포화 또는 불포화된, 13개의 탄소의 탄소 쇠이다.

[0101] 특정 구현예에서, R_9 은 13개의 탄소 길이의 포화 탄소 쇠이다. 일 구현예에서, 지방산 화합물은 구조 VA를 갖는다.



[0102]

[0103] 본 발명과 함께 사용되기 위한 비제한적 예시적 지방산은 하기를 비제한적으로 포함한다: 라우르산, 트리데실산, 미리스탄산, 펜타데실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 미리스톨레산, 팔미톨레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 스테아리돈산, 박센산, 리놀레산, 리노엘라이드산, γ -리놀렌산 및 α -리놀렌산인, 모노글리세리드.

[0104] 조성물

[0105] 제1 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IV의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IV의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.

[0106] 제2 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVA의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVA의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.

[0107] 제3 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVC의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 VA의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산의 조합.

[0108] 전술한 제1 내지 제3 구현예에서, 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IA 또는 IB의 화합물 또는 상기의 조합일 수 있다. 전술한 제1 내지 제3 구현예에서, 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IC, ID, IE, IJ의 화합물 또는 상기의 조합일 수 있다. 추가로, 전술한 제1 내지 제3 구현예에서, 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IF, IG, IH, IK의 화합물 또는 상기의 조합일 수 있다. 추가로, 전술한 제1 내지 제3 구현예에서, 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IC, ID, IE, IJ, IF, IG, IH, IK의 화합물 또는 상기의 조합일 수 있다. 추가로, 전술한 제1 내지 제3 구현예에서, 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IC, ID, IE, IJ, IH의 화합물 또는 상기의 조합일 수 있다. 또한 추가로, 전술한 제1 내지 제3 구현예에서, 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IJ의 화합물 또는 상기의 조합일 수 있다.

[0109] 전술한 제1 내지 제3 구현예에서, 조성물은 리소포스파티딜 화합물, 모노글리세리드 및 유리 지방산을 포함한다. 전술한 제1 내지 제3 구현예에서, 리소포스파티딜 화합물 (R_1)의 알킬 쇠는 유리 지방산 (R_9) 및 모노글리세리드 (R_4 , R_5 및 R_6 중 하나)의 알킬 쇠와 길이가 동일하다.

[0110] 제4 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IV의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IV의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.

[0111] 제5 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVA의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVA의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.

[0112] 제6 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVC의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 VA의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산의 조합.

[0113] 전술한 제4 내지 제6 구현예에서, 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IIA의 화합물일 수 있다. 추가로, 전술한 제4 내지 제6 구현예에서, 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IIB, IIC의 화합물 또는 상기의 조합일 수 있다. 또한 추가로, 전술한 제4 내지 제6 구현예에서, 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IID 또는 IIE의 화합물일 수 있다. 또한 추가로, 전술한 제4 내지 제6 구현예에서, 화학식 II의 리소포스

파티딜 화합물은 화학식 IID의 화합물일 수 있다. 또한 추가로, 전술한 제4 내지 제6 구현예에서, 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IIE의 화합물일 수 있다.

- [0114] 전술한 제4 내지 제6 구현예에서, 조성물은 리소포스파티딜 화합물, 모노글리세리드 및 유리 지방산을 포함한다. 전술한 제4 내지 제6 구현예에서, 리소포스파티딜 화합물 (R_{11})의 알킬쇄는 유리 지방산 (R_9) 및 모노글리세리드 (R_4 , R_5 및 R_6 중 하나)의 알킬쇄와 길이가 동일하다.
- [0115] 제7 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IV의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IV의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0116] 제8 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVA의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVA의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0117] 제9 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVC의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 VA의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산의 조합.
- [0118] 추가로, 전술한 제7 내지 제9 구현예에서, 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IIIA, IIIB의 화합물 또는 상기의 조합일 수 있다. 추가로, 전술한 제7 내지 제9 구현예에서, 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IIIC 또는 IIID의 화합물일 수 있다. 추가로, 전술한 제7 내지 제9 구현예에서, 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IIIC의 화합물일 수 있다. 추가로, 전술한 제7 내지 제9 구현예에서, 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물은 화학식 IIID의 화합물일 수 있다.
- [0119] 전술한 제7 내지 제9 구현예에서, 조성물은 리소포스파티딜 화합물, 모노글리세리드 및 유리 지방산을 포함한다. 전술한 제7 내지 제9 구현예에서, 리소포스파티딜 화합물 (R_{10})의 알킬쇄는 유리 지방산 (R_9) 및 모노글리세리드 (R_4 , R_5 및 R_6 중 하나)의 알킬쇄와 길이가 동일하다.
- [0120] 제10 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물, 적어도 하나의 화학식 II 또는 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IV의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IV의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0121] 제11 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물, 적어도 하나의 화학식 II 또는 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVA의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 V의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVA의 모노글리세리드 및 일반 화학식 V의 유리 지방산의 조합.
- [0122] 제12 구현예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물, 적어도 하나의 화학식 II 또는 III의 리소포스파티딜 화합물 및 일반 화학식 IVC의 적어도 하나의 모노글리세리드, 일반 화학식 VA의 유리 지방산, 또는 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산의 조합.
- [0123] 전술한 제10 내지 제12 구현예에서, 조성물은 하기를 포함할 수 있다: 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물 및 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물, 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물 및 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물 또는 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물 및 화학식 II 및 III의 리소포스파티딜 화합물.
- [0124] 전술한 제10 내지 제12 구현예에서, 화학식 I의 리소포스파티딜 화합물은 하기일 수 있다: (i) 화학식 IA 또는 IB의 화합물 또는 상기의 조합; (ii) 화학식 IC, ID, 1E, 1J, 1F, 1G, 1H, 1K의 화합물 또는 상기의 조합; (iii) 화학식 IC, ID, 1E, 1J의 화합물 또는 상기의 조합; (iv) 화학식 1F, 1G, 1H, 1K의 화합물 또는 상기의 조합; 또는 (v) 화학식 1J의 화합물.
- [0125] 전술한 제10 내지 제12 구현예에서, 화학식 II의 리소포스파티딜 화합물은 하기일 수 있다: (i) 화학식 IIA의 화합물; (ii) 화학식 IIB, IIC의 화합물 또는 상기의 조합; (iii) 화학식 IID 또는 IIE의 화합물 또는 상기의 조합; (iv) 화학식 IID의 화합물; 또는 (v) 화학식 IIE의 화합물.
- [0126] 전술한 제10 내지 제12 구현예에서, 화학식 III의 리소포스파티딜 화합물은 하기일 수 있다: (i) 화학식 IIIA, IIIB의 화합물 또는 상기의 조합; (ii) 화학식 IIIC 또는 IIID의 화합물; (iii) 화학식 IIIC의 화합물; (iv) 화학식 IID의 화합물.

- [0127] 전술한 제10 내지 제12 구현예에서, 조성물은 하기를 포함할 수 있다: 화학식 IJ의 리소포스파티딜 화합물 및 화학식 IID의 리소포스파티딜 화합물, 화학식 IJ의 리소포스파티딜 화합물 및 화학식 IIIC의 리소포스파티딜 화합물, 또는 화학식 IJ의 리소포스파티딜 화합물, 화학식 IID의 리소포스파티딜 화합물 및 화학식 IIIC의 리소포스파티딜 화합물.
- [0128] 전술한 제10 내지 제12 구현예에서, 조성물은 상기 기술된 조합 중 적어도 하나의 리소포스파티딜 화합물, 모노글리세리드 및 유리 지방산을 포함한다. 전술한 제10 내지 제12 구현예에서, 리소포스파티딜 화합물 (R_1 , R_{10} 또는 R_{11})의 알킬쇄는 유리 지방산 (R_9) 및 모노글리세리드 (R_4 , R_5 및 R_6 중 하나)의 알킬쇄와 길이가 동일하다.
- [0129] 제13 구현예에서, 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 IJ의 리소포스파티딜 화합물, 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 화학식 VA의 유리 지방산.
- [0130] 제14 구현예에서, 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 IID의 리소포스파티딜 화합물, 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 화학식 VA의 유리 지방산.
- [0131] 제15 구현예에서, 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 IIIC의 리소포스파티딜 화합물, 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 화학식 VA의 유리 지방산.
- [0132] 제16 구현예에서, 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 IJ의 리소포스파티딜 화합물 및 화학식 IID 또는 IIIC의 적어도 하나의 리소포스파티딜 화합물, 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산.
- [0133] 제17 구현예에서, 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 IJ의 리소포스파티딜 화합물 및 화학식 IID의 리소포스파티딜 화합물, 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산.
- [0134] 제18 구현예에서, 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 IJ의 리소포스파티딜 화합물 및 화학식 IIIC의 리소포스파티딜 화합물, 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산.
- [0135] 제19 구현예에서, 조성물은 하기를 포함한다: 화학식 IJ의 리소포스파티딜 화합물 및 화학식 IID 및 IIIC의 리소포스파티딜 화합물, 일반 화학식 IVC의 모노글리세리드 및 일반 화학식 VA의 유리 지방산.
- [0136] 전술한 제1 내지 제19 구현예에서, 조성물은 공융물(eutectic)을 형성할 수 있다.
- [0137] 화합물 내 제제의 가용화
- [0138] 본 개시내용의 조성물은 제제의 가용화를 위하여 조정된다.
- [0139] 제 12 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 1-19의 조성물 중 임의의 하나에서 가용화된다.
- [0140] 제 21 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 13의 조성물 중 가용화된다.
- [0141] 제 22 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 14의 조성물 중 가용화된다.
- [0142] 제 23 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 15의 조성물 중 가용화된다.
- [0143] 제 24 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 16의 조성물 중 가용화된다.
- [0144] 제 25 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 17의 조성물 중 가용화된다.
- [0145] 제 26 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 18의 조성물 중 가용화된다.
- [0146] 제 27 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 19의 조성물 중 가용화된다.
- [0147] 전술한 제 20 내지 제 27 구현예에서, 상기 제제는 좋지 못한 수성 용해도를 나타내는 것일 수 있다. 전술한 제 20 내지 제 27 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 100 ml의 수용액 중에서 가용되지 않는 것일 수 있다.
- [0148] 전술한 제 20 내지 제 27 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 250 ml의 수용액 중에서 가용되지 않는 것일 수 있다. 전술한 제 20 내지 제 27 구현예에서, 상기 제제는 BCS 부류 II 또는 IV 제제이다. 전술한 제 20 내지 제 27 구현예에서, 상기 제제는 BCS 부류 III 화합물이다. 전술한 제 20 내지 제 27 구현예에서, 상기 조성물 및 상기 제제는 공융물을 형성할 수 있다.
- [0149] 제제의 경구 투여를 위한 화합물

- [0150] 본 개시내용의 조성물은 제제의 경구 전달을 위하여 조정된다.
- [0151] 제 28 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 1-19의 조성물 중 임의의 하나에서 가용화되고, 상기 조성물은 대상체에 대한 상기 제제의 경구 전달을 위하여 사용된다.
- [0152] 제 29 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 13의 조성물 중에서 가용화되고, 상기 조성물은 대상체에 대한 상기 제제의 경구 전달을 위하여 사용된다.
- [0153] 제 30 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 14의 조성물 중에서 가용화되고, 상기 조성물은 대상체에 대한 상기 제제의 경구 전달을 위하여 사용된다.
- [0154] 제 31 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 15의 조성물 중에서 가용화되고, 상기 조성물은 대상체에 대한 상기 제제의 경구 전달을 위하여 사용된다.
- [0155] 제 32 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 16의 조성물 중에서 가용화되고, 상기 조성물은 대상체에 대한 상기 제제의 경구 전달을 위하여 사용된다.
- [0156] 제 33 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 17의 조성물 중에서 가용화되고, 상기 조성물은 대상체에 대한 상기 제제의 경구 전달을 위하여 사용된다.
- [0157] 제 34 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 18의 조성물 중에서 가용화되고, 상기 조성물은 대상체에 대한 상기 제제의 경구 전달을 위하여 사용된다.
- [0158] 제 35 구현예에서, 조성물은 제제를 추가로 포함하며, 상기 제제는 상기 구현예 19의 조성물 중에서 가용화되고, 상기 조성물은 대상체에 대한 상기 제제의 경구 전달을 위하여 사용된다.
- [0159] 전술한 제 28 내지 제 35 구현예에서, 상기 제제는 좋지 못한 수성 용해도를 나타내는 것일 수 있다. 전술한 제 28 내지 제 35 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 100 ml의 수용액 중에서 가용되지 않는 것일 수 있다. 전술한 제 28 내지 제 35 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 250 ml의 수용액 중에서 가용되지 않는 것일 수 있다. 전술한 제 28 내지 제 35 구현예에서, 상기 제제는 BCS 부류 II 또는 IV 제제이다. 전술한 제 28 내지 제 35 구현예에서, 상기 제제는 BCS 부류 III 화합물이다. 전술한 제 28 내지 제 35 구현예에서, 본 조성물 및 상기 제제는 공용물을 형성할 수 있다.
- [0160] 제제를 경구 전달하기 위한 조성물은 이 조성물 및/또는 제제의 생체이용율을 개선시키는 보조제와 함께 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 상기 보조제는 소장 유출 수송체의 억제제 (즉, 소장 유출 억제제)이다. 대표적인 소장 유출 수송체에는 비제한적으로 ABC 패밀리, 예컨대 MDR1 (P-당단백질, P-gp, ABCB1), BCRP (ABCG2), 및 MRP2 (ABCC2)의 수송체가 포함된다. 한 구현예에서, 상기 소장 유출 억제제는 베라파밀, 사이클로스포린 A, 사이클로스포린 D, 에리트로마이신, 퀴닌, 플루페나진, 레서핀, 프로게스테론, 타목시펜, 미토탄, 안나마이신, 비리코다르, 엘라크리다르, 타리퀴다르 및 조서퀴다르로 구성되는 군으로부터 선택된다. 상기 보조제는 조성물의 일부일 수 있다. 상기 보조제는 조성물로부터 분리될 수 있다. 한 구현예에서, 상기 보조제는 본원의 조성물에 앞서 투여된다. 한 구현예에서, 상기 보조제는 본원의 조성물과 동시에 또는 그 후에 투여된다.
- [0161] 따라서, 제 28 내지 제 35 구현예에서, 본 조성물은 보조제와 함께 투여될 수 있다.
- [0162] 성분 비
- [0163] 상기 논의된 대로, 모노글리세리드 및 리소포스파티딜 성분의 유리 (비-에스테르화된) 지방산 및 에스테르화된 지방산은 포화 또는 불포화될 수 있다. 본 조성물의 유리 지방산이 포화되는 경우에, 충분한 양의 1가 및 2가 양이온이 임의로 부가되어 지방산 염을 형성할 수 있다. 한 구현예에서, 상기 양이온은 지방산 몰 양의 대략 1/2의 몰 농도로 존재한다. 적합한 양이온에는 나트륨 및 칼슘 이온이 포함된다. 더욱이, 본원의 리소포스파티딜 화합물 및 모노글리세리드 화합물은 또한 염으로 존재할 수 있다.
- [0164] 한 구현예에서, 유리 지방산 및 모노글리세리드는 약 2:1 내지 1:2 (그 내에서의 임의 하위범위, 예컨대 1:1을 포함함)의 몰 비로 조성물 중에 존재한다. 한 구현예에서, 유리 지방산 및 모노글리세리드는 조성물의 약 70 내지 99몰%로 포함되며 리소포스파티딜 화합물은 조성물의 약 30 내지 1몰%로 포함된다. 상기 몰%는 조성물의 지질 성분에 대하여 표시된다.
- [0165] 본 조성물의 예시적인 구현예에서, 유리 지방산 및 모노글리세리드는 약 2:1의 몰 비로 조성물 중에 존재하며,

리소포스파티딜 화합물은 약 5 내지 20몰%로 존재한다. 본 조성물의 또 하나의 예시적인 구현예에서, 유리 지방산 및 모노글리세리드는 약 2:1의 몰 비로 조성물 중에 존재하며, 리소포스파티딜 화합물은 약 10 내지 18몰%로 포함된다. 본 조성물의 예시적인 구현예에서, 유리 지방산 및 모노글리세리드는 각각 일반 화학식 VA 및 IVC로 표시되고, 약 2:1의 몰 비로 조성물 중에 존재하며, 일반 화학식 IJ의 리소포스파티딜 화합물은 약 5 내지 20몰% 또는 10 내지 18몰%로 포함된다.

[0166] 한 구현예에서, 본 조성물의 성분 비는 약 1:4:2의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산이다. 또 하나의 구현예에서, 본 조성물의 성분 비는 약 1:3:3의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산이다. 더욱 또 하나의 구현예에서, 본 조성물의 성분 비는 약 1:2:4의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산이다. 또 하나의 구현예에서, 본 조성물의 성분 비는 약 2:4:2의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산이다.

[0167] 성분의 특정 범위에 관한 전술한 논의는 본원에 기재된 모든 구현예에 적용된다. 특정한 구현예에서, 성분의 특정 범위에 관한 논의는 상기 제 1 내지 제 19 구현예에 적용된다. 특정한 구현예에서, 성분의 특정 범위에 관한 논의는 상기 제 13 내지 제 19 구현예에 적용된다. 특정한 구현예에서, 성분의 특정 범위에 관한 논의는 상기 제 13 구현예에 적용된다. 특정한 구현예에서, 성분의 특정 범위에 관한 논의는 상기 제 14 구현예에 적용된다. 특정한 구현예에서, 성분의 특정 범위에 관한 논의는 상기 제 15 구현예에 적용된다. 특정한 구현예에서, 성분의 특정 범위에 관한 논의는 상기 제 16 구현예에 적용된다. 특정한 구현예에서, 성분의 특정 범위에 관한 논의는 상기 제 17 구현예에 적용된다. 특정한 구현예에서, 성분의 특정 범위에 관한 논의는 상기 제 18 구현예에 적용된다. 특정한 구현예에서, 성분의 특정 범위에 관한 논의는 상기 제 19 구현예에 적용된다.

[0168] 제제

[0169] 본원의 조성물은 임의 제제의 경구 전달을 제공하는데 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 상기 제제는 치료제이다. 그와 같은 치료제는 비제한적으로 심장, 알레르기, 감염, 또는 암 관련된 질환 또는 병태와 같은 다양한 질환 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0170] 한 구현예에서, 상기 제제는 지용성이다. 한 구현예에서, 상기 제제는 낮은 용해도, 낮은 투과성 또는 상기의 조합을 갖는 것이다. 한 구현예에서, 상기 제제는 BCS 부류 II, 부류 III 또는 부류 IV 화합물이다. 대표적인 BCS 부류 II, 부류 III 및 IV 화합물에는 비제한적으로 아시클로버, 아밀로라이드, 아목시실린, 아테놀롤, 아트로핀, 비스포스포네이트, 비디소마이드, 카프토프릴, 세파졸린, 세티리진, 시메티딘, 시프로플록사신, 클록사실린, 디클록사실린, 에리트로마이신, 파모티딘, 암포테리신, 클로르탈리돈, 클로로티아지드, 콜리스틴, 푸로세마이드, 하이드로클로로티아지드, 메벤다졸, 메토크세이트, 및 네오마이신이 포함된다. 한 구현예에서, 상기 제제는 커큐민이다.

[0171] 한 구현예에서, 상기 제제는 좋지 못한 수성 용해도를 나타내는 것일 수 있다. 한 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 100 ml의 수용액 중에 가용되지 않는 것일 수 있다. 한 구현예에서, 상기 제제는 대상체의 치료에 필요한 용량 강도가 1 내지 7의 pH 범위에 걸쳐 250 ml의 수용액 중에 가용되지 않는 것일 수 있다.

[0172] 한 구현예에서, 본 조성물 및 상기 제제는 공용물을 형성한다.

[0173] 한 구현예에서, 상기 제제는 리소포스파티딜 화합물과 1:1 몰 농도 (1:1 제제:리소포스파티딜 화합물)로 존재한다. 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 리소포스파티딜 화합물과 1:1 미만의 몰 농도로 존재한다. 더욱 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 리소포스파티딜 화합물과 0.8:1의 몰 농도로 존재한다. 더욱 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 리소포스파티딜 화합물과 0.5:1의 몰 농도로 존재한다. 더욱 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 리소포스파티딜 화합물과 0.1:1의 몰 농도로 존재한다.

[0174] 예시적인 제형에는, 성분이 몰 비 1:4:2:1의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산:제제로 존재하는 조성물이 포함된다. 부가적인 예시적인 제형에는, 성분이 몰 비 1:4:2:0.8의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산:제제로 존재하는 조성물이 포함된다. 더욱 부가적인 예시적인 제형에는, 성분이 몰 비 1:4:2:0.5의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산:제제로 존재하는 조성물이 포함된다.

[0175] 한 구현예에서, 상기 제제는 리소포스파티딜 화합물과 1:1 초과 몰 농도 (제제:리소포스파티딜 화합물)로 존재한다. 더욱 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 리소포스파티딜 화합물과 2:1의 몰 농도로 존재한다. 더욱 또 하나의 구현예에서, 상기 제제는 리소포스파티딜 화합물과 5:1의 몰 농도로 존재한다. 더욱 또 하나의 구현예에

서, 상기 제제는 리소포스파티딜 화합물과 10:1의 몰 농도로 존재한다.

[0176] 본 조성물은 본원에 기재된 임의의 조성물일 수 있다. 한 구현예에서, 본 조성물은 상기 제 1 내지 제 19 구현예의 조성물이다. 또 하나의 구현예에서, 본 조성물은 상기 제 13 내지 제 19 구현예의 조성물이다. 특정한 구현예에서, 본 조성물은 상기 제 13 구현예의 조성물이다. 특정한 구현예에서, 본 조성물은 상기 제 14 구현예의 조성물이다. 특정한 구현예에서, 본 조성물은 상기 제 15 구현예의 조성물이다. 특정한 구현예에서, 본 조성물은 상기 제 16 구현예의 조성물이다. 특정한 구현예에서, 본 조성물은 상기 제 17 구현예의 조성물이다. 특정한 구현예에서, 본 조성물은 상기 제 18 구현예의 조성물이다. 특정한 구현예에서, 본 조성물은 상기 제 19 구현예의 조성물이다.

[0177] 조성물의 제조 방법

[0178] 본원의 조성물은 당해 분야에 공지되어 있는 다양한 방법에 의해서 제조될 수 있다. 한 구현예에서, 본원의 조성물은 분말 형태의 적절한 양의 개별 성분을 칭량하고, 상기 성분을 함께 혼합시키고, 상기 성분을 수성 완충제 중에 용해시키고, 상기 성분을 초음파처리하고, 혼합물을 동결건조시켜서 제조된다. 한 구현예에서, 상기 혼합물의 지질 성분은 비 1:4:2 몰%의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산으로 존재한다. 한 구현예에서, 상기 초음파처리 단계는 50 내지 70도의 온도에서 30분 내지 5시간 동안 수행된다.

[0179] 수득한 동결건조된 분말은 매트릭스 (예를 들면, 식용 왁스 등) 중에 순수한 분말로 투여될 수 있거나, 액체 또는 음식물과 혼합될 수 있다. 부가적으로, 본 조성물은 비제한적으로 막대, 분말, 쿠키 등과 같은 식품으로 형성될 수 있다.

[0180] 실시예

[0181] 분말 형태의 적절한 양의 개별 성분 (식 IJ의 리소포스파티딜 화합물; 식 IVC의 모노글리세리드; 및 식 VA의 유리 지방산)을 커큐민과 함께 칭량하고 상기 성분을 함께 혼합시켜서, 리소포스파티딜글리세롤을 함유하는 본원의 조성물 (도 2-3)을 제조하였다. 수득한 조성물을 물에 가용화시키고, 60도에서 60분 동안 초음파처리하였다. 수득한 혼합물을 분말 형태로 동결 건조시켰다.

[0182] 리소포스파티딜콜린 (식 IK의 리소포스파티딜 화합물; 화학식 IVC의 모노글리세리드; 및 화학식 VA의 유리 지방산)을 함유하는 조성물 (도 4 및 5)을 동일한 방식으로 제조하였다.

[0183] 하기 실시예에서, 혼합물의 성분은 비 1:4:2:0.8몰%의 리소포스파티딜 화합물:모노글리세리드:유리 지방산:커큐민으로 존재한다.

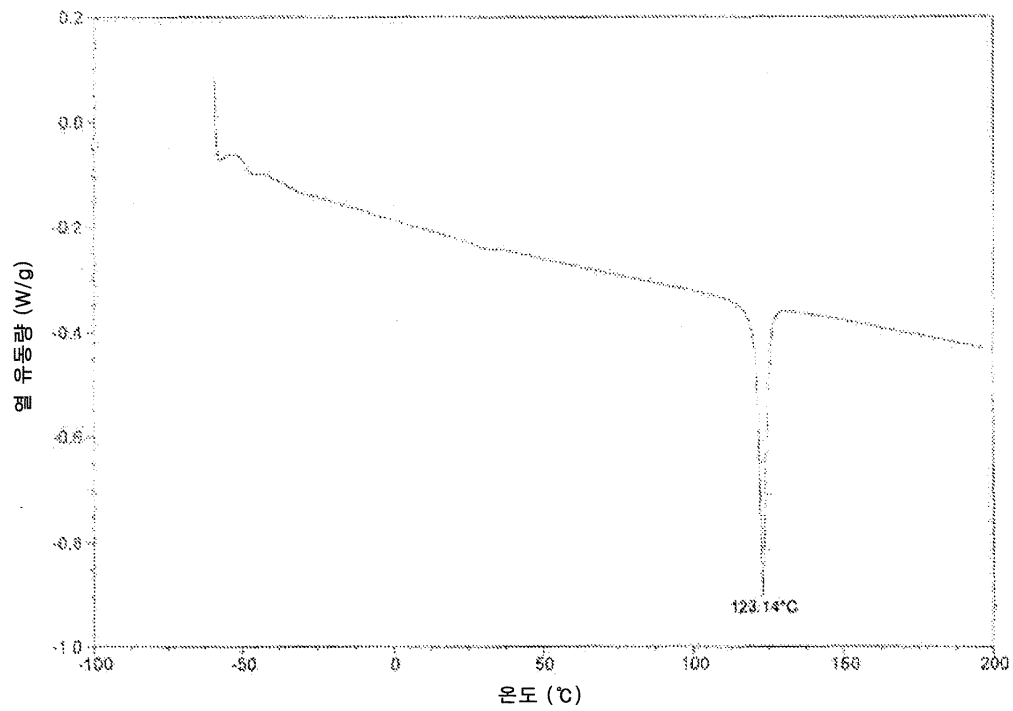
[0184] 상기 조성물에 시차 주사 열량측정법을 수행하였다. 결과가 도 1 내지 5에 나타나 있다.

[0185] 도 1에는 185.12℃에서 상 전이를 보이는 커큐민 샘플의 시차 주사 열량측정법이 도시되어 있다. 도 2에는 55.71℃에서 상 전이를 보이는 리소포스파티딜글리세롤 (14:0), 모노글리세리드 (14:0) 및 지방산 (14:0) (몰 비 1:4:2)을 포함하는 지질 혼합물의 시차 주사 열량측정법이 도시되어 있다. 도 3에는 56.27℃에서 단일 상 전이를 보이는 리소포스파티딜글리세롤 (14:0), 모노글리세리드 (14:0) 및 지방산 (14:0) (몰 비 1:4:2)을 포함하는 지질 혼합물과 커큐민의 혼합물의 시차 주사 열량측정법이 도시되어 있다. 상기 혼합물의 단일 상 전이는 조성물이 공융물임을 나타낸다.

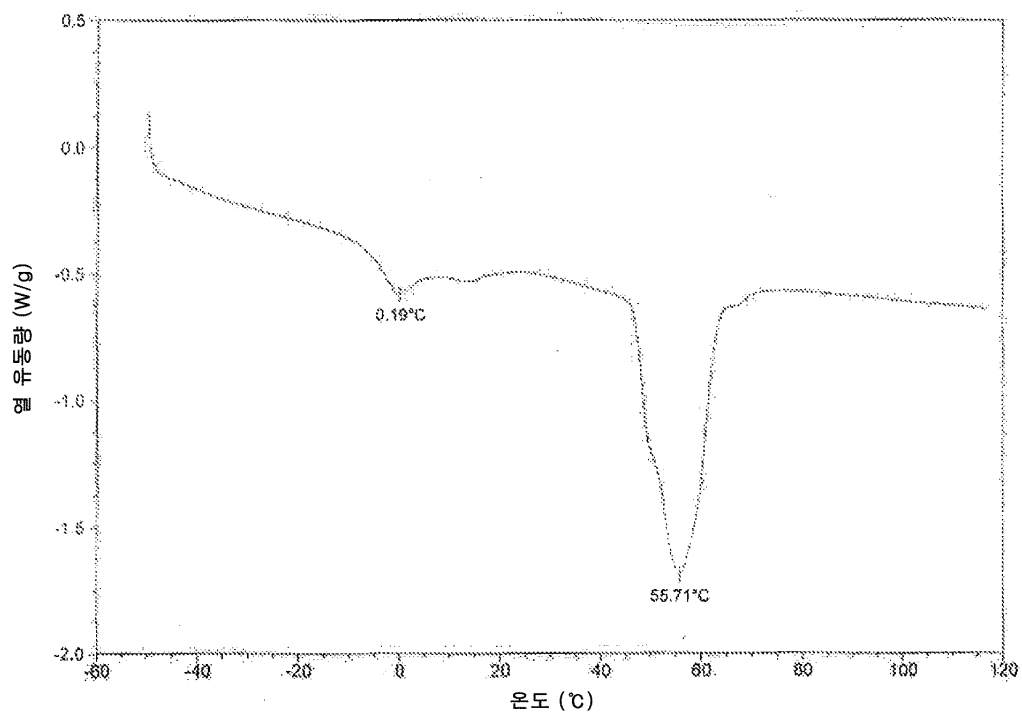
[0186] 도 4에는 26.74℃에서 상 전이를 보이는 리소포스파티딜콜린 (14:0), 모노글리세리드 (14:0) 및 지방산 (14:0) (몰 비 1:4:2)을 포함하는 지질 혼합물의 시차 주사 열량측정법이 도시되어 있다. 도 5에는 리소포스파티딜콜린 (14:0), 모노글리세리드 (14:0) 및 지방산 (14:0) (몰 비 1:4:2)을 포함하는 지질 혼합물과 커큐민의 혼합물의 시차 주사 열량측정법이 도시되어 있다. 커큐민을 함유하는 리소포스파티딜글리세롤 함유 조성물을 사용한 이전 결과와는 다르게, 커큐민을 함유하는 리소포스파티딜콜린 함유 조성물은 26.35 및 152.86℃에서 상 전이를 보였는데, 이는 상기 조성물이 공융물이 아니었음을 나타낸다.

도면

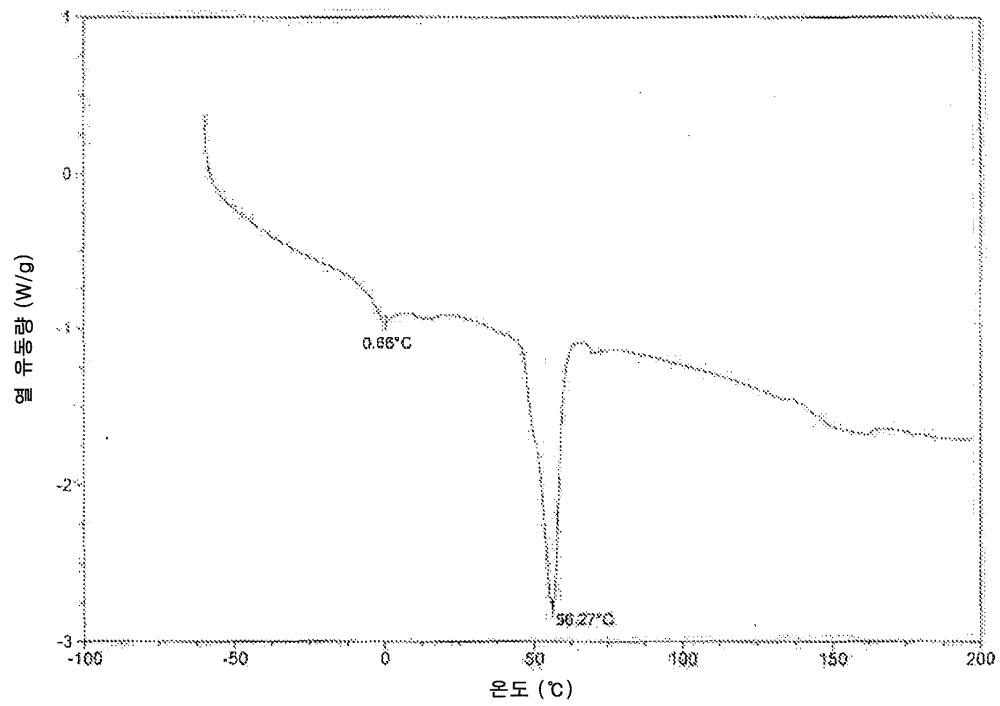
도면1



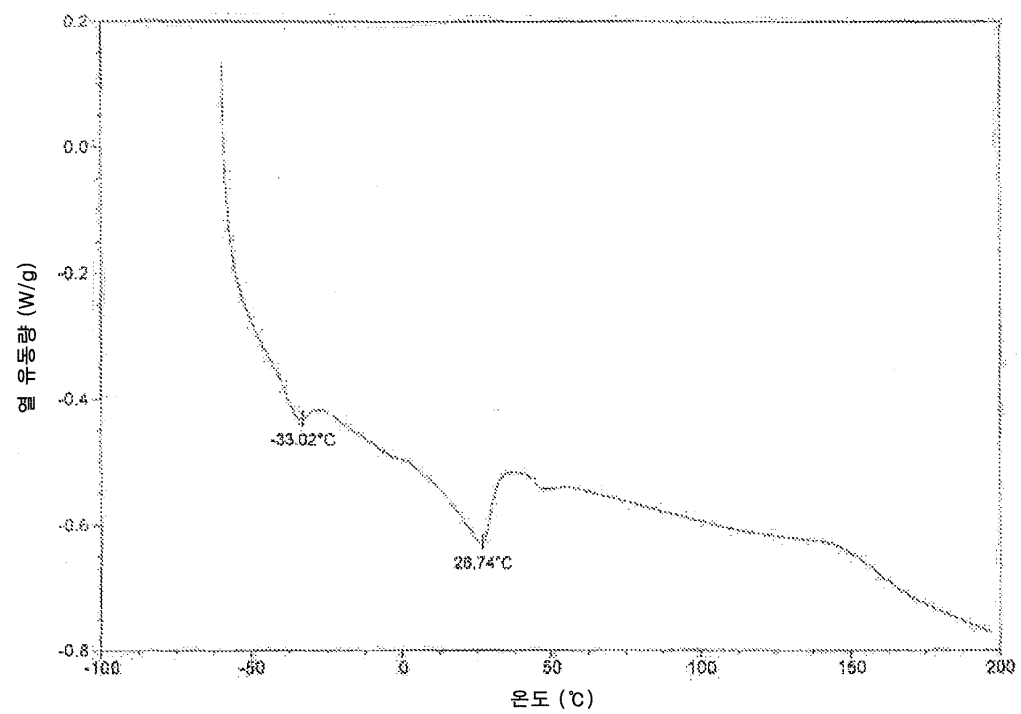
도면2



도면3



도면4



도면5

