



등록특허 10-2291310



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월23일
(11) 등록번호 10-2291310
(24) 등록일자 2021년08월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/20 (2006.01) *A61K 31/201* (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/20 (2013.01)
A61K 31/201 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7013964
- (22) 출원일자(국제) 2014년11월14일
심사청구일자 2019년11월06일
- (85) 번역문제출일자 2016년05월25일
- (65) 공개번호 10-2016-0084407
- (43) 공개일자 2016년07월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/065693
- (87) 국제공개번호 WO 2015/073816
국제공개일자 2015년05월21일
- (30) 우선권주장
61/904,369 2013년11월14일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20060004099 A1*
WO2011159634 A1*
CN101919453 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
울트라제닉스 파마수티컬 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94949, 노바토, 60 레베로니 코트

(72) 발명자
클롭 존
미국 캘리포니아주 94131 샌 프란시스코 산체스 스트리트 1485
모리스 가브리엘
미국 캘리포니아주 94949 노바토 #177 이그나시오 로드 448
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인태평양

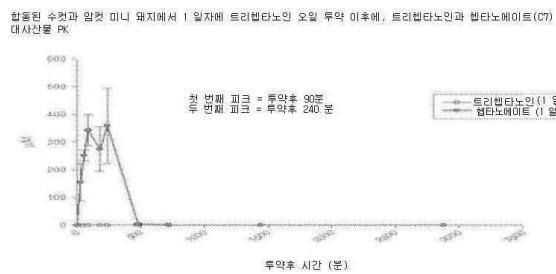
전체 청구항 수 : 총 33 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 트리글리세리드의 고체 조성물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 하나 또는 그 이상의 지방산, 예를 들면, 트리헵타노인 및 글리세롤 페닐부티레이트를 갖는 트리글리세리드의 고체 조성물, 그리고 이들의 치료적 용도를 포함한다. 고체 조성물은 분무 건조 또는 다른 과정에 의해 제조될 수 있다.

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61K 31/202 (2013.01)

A61K 9/16 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

A61K 9/1664 (2013.01)

(72) 발명자

카키스 에밀

미국 캘리포니아주 94901 산 라파엘 비스케인 드라

이브 546

정글스 스티븐

미국 일리노이주 60540 네이퍼빌 더글라스 애비뉴
216

명세서

청구범위

청구항 1

트리헵타노인 오일 및 고체 담체를 포함하는 질환, 장애, 또는 이상의 치료에 사용하기 위한 제약학적 조성물로서,

상기 트리헵타노인 오일은 98% 이상의 순도를 갖고;

상기 조성물은 상기 조성물의 적어도 50 중량%의 트리헵타노인 오일을 포함하고, 상기 조성물은 1.0% w/w 이하의 글리세롤 및 0.45% w/w 이하의 물을 포함하고; 및

상기 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때 75% 상대 습도에서 40°C에 4 주의 노출 후 1.0% w/w 이하의 글리세롤을 포함하고;

상기 질환, 장애, 또는 이상은

(a) 지방산 산화 장애 또는 결핍; 성인 폴리글루코산 본체 질환; 글리코겐 축적병; 글루코오스 전달체 유형 1(GLUT1) 결핍 증후군; 또는 미토콘드리아 근육병증; 또는

(b) 요소 회로 장애(UCD) 또는 간 뇌병증(HE);이고, 및

상기 고체 담체는 SiO_2 , TiO_2 , Al_2O_3 , 제올라이트, Cab-O-Sil, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 훈증된 실리카인 제약학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 조성물의 적어도 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% w/w의 트리헵타노인 오일을 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은 하나 이상의 지속된 방출 중합체를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 4

청구항 3에 있어서,

상기 지속된 방출 중합체는 필름-형성, 수불용성 중합체인 제약학적 조성물.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 필름-형성, 수불용성 중합체는 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세트산염, 셀룰로오스 프로피온산염(저분자량, 중분자량 또는 고분자량), 셀룰로오스 아세트산염 프로피온산염, 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염, 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염, 셀룰로오스 트리아세테이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌) 저밀도, 폴리(에틸렌) 고밀도, 폴리(프로필렌), 폴리(에틸렌 산화물), 폴리(에틸렌 테레프탈염산), 폴리(비닐 이소부틸 에테르), 폴리(비닐 아세트산염), 폴리(비닐 염화물) 또는 폴리우레탄, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제약학적 조성물.

청구항 6

청구항 4에 있어서,

상기 필름-형성, 수불용성 중합체는 셀룰로오스 아세트산염인 제약학적 조성물.

청구항 7

청구항 3에 있어서,

상기 하나 이상의 지속된 방출 중합체는 하나 이상의 pH 의존성 중합체를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 pH 의존성 중합체는 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세트산염 숙신산염, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈산염, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세트산염 숙신산염(하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염), 폴리비닐 아세트산염 프탈산염(PVAP), 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 알긴산염 및 스테아르산, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제약학적 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서,

분말의 형태인 제약학적 조성물.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

상기 조성물의

50 중량% 내지 80 중량%의 트리헵타노인 오일;

10 중량% 내지 30 중량%의 고체 담체; 및

10 중량% 내지 30 중량%의 지속된 방출 중합체;를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 트리헵타노인 오일, 고체 담체, 및 지속된 방출 중합체는 2:1:1의 중량 비율인 제약학적 조성물.

청구항 12

청구항 9에 있어서,

상기 분말은 10 마이크론 이하의 평균 직경을 갖는 입자를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서,

상기 입자는 9 마이크론 이하, 8 마이크론 이하, 7 마이크론 이하, 6 마이크론 이하, 5 마이크론 이하, 4 마이크론 이하, 3 마이크론 이하, 2 마이크론 이하, 1000 nm 이하, 900 nm 이하, 800 nm 이하, 700 nm 이하, 600 nm 이하, 500 nm 이하, 400 nm 이하, 300 nm 이하, 290 nm 이하, 280 nm 이하, 270 nm 이하, 260 nm 이하, 250 nm 이하, 240 nm 이하, 230 nm 이하, 220 nm 이하, 210 nm 이하, 200 nm 이하, 190 nm 이하, 180 nm 이하, 170 nm 이하, 160 nm 이하, 150 nm 이하, 140 nm 이하, 130 nm 이하, 120 nm 이하, 110 nm 이하, 100 nm 이하, 90 nm 이하, 80 nm 이하, 70 nm 이하, 60 nm 이하, 50 nm 이하, 40 nm 이하, 30 nm 이하, 20 nm 이하, 10 nm 이하, 9 nm 이하, 8 nm 이하, 7 nm 이하, 6 nm 이하, 또는 5 nm 이하의 평균 직경을 갖는 제약학적 조성물.

청구항 14

청구항 1 내지 청구항 13 중 어느 한 항에 있어서,
제약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 15

청구항 1에 있어서,
상기 트리헵타노인 오일은 밀봉된 용기에서 포장될 때 60% 상대 습도에서 25°C에 4 주의 노출 후 98% 이상의 순도를 갖는 제약학적 조성물.

청구항 16

청구항 1에 있어서,
상기 트리헵타노인 오일은 밀봉된 용기에서 포장될 때 75% 상대 습도에서 40°C에 4 주의 노출 후 98% 이상의 순도를 갖는 제약학적 조성물.

청구항 17

청구항 1에 있어서,
상기 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때 75% 상대 습도에서 40°C에 4 주의 노출 후 0.45% w/w 이하의 수분 함량을 갖는 제약학적 조성물.

청구항 18

청구항 1에 있어서,
개체에서 질환, 장애, 또는 이상의 치료에 사용하기 위한 것이며, 상기 질환, 장애, 또는 이상은 카르니틴 팔미토일 전달효소 I, 카르니틴 팔미토일 전달효소 II, 카르니틴 아실카르니틴 전위효소, 매우 긴 사슬 아실-CoA 탈수소효소, 삼중기능성 단백질, 긴 사슬 히드록시아실-CoA 탈수소효소, 복수 아실-CoA 탈수소효소, 짧은 사슬 아실 CoA 탈수소효소, 알파 글루코시다아제, 분지 효소, 탈분지 효소, 근육인산분해효소, 또는 포스포프럭토키나아제에서의 결합인 제약학적 조성물.

청구항 19

청구항 1에 있어서,
상기 조성물은 식품, 음료, 또는 먹을 수 있는 조성물과 공동투여되는 제약학적 조성물.

청구항 20

청구항 1에 있어서,
상기 글리코겐 축적병은 글리코겐 축적병 유형 II인 제약학적 조성물.

청구항 21

트리헵타노인 오일을 포함하는 질환, 장애, 또는 이상의 치료에 사용하기 위한 제약학적 조성물로서,
상기 트리헵타노인 오일은 98% 이상의 순도를 갖고, 상기 제약학적 조성물은 1.0% w/w 이하의 글리세롤 및 0.45% w/w 이하의 물을 포함하고;
상기 제약학적 조성물은 1.5% w/w 이하의 디헵타노에이트 및 1.0% w/w 이하의 헥사노-디헵타노에이트를 포함하고, 상기 디헵타노에이트 및 헥사노-디헵타노에이트의 총합은 트리헵타노인의 2% w/w 이하이며, 모노헵타노에이트는 제약학적 조성물 내에 검출되지 않고;
상기 질환, 장애, 또는 이상은

(a) 지방산 산화 장애 또는 결핍; 성인 폴리글루코산 본체 질환; 글리코겐 축적병; 글루코오스 전달체 유형

1(GLUT1) 결핍 증후군; 또는 미토콘드리아 근육병증; 또는
(b) 요소 회로 장애(UCD) 또는 간 뇌병증(HE);인 제약학적 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서,

상기 트리헵타노인 오일은 1% w/w 이하의 비-C7 트리글리세리드 또는 비-C7 트리글리세리드의 조합을 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 23

청구항 21에 있어서,

0.01% w/w 이하의 회분을 추가로 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 24

청구항 21에 있어서,

0.04% w/w 이하의 물을 추가로 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 25

청구항 21에 있어서,

2% w/w 이하의 비-C7 트리글리세리드 또는 비-C7 트리글리세리드의 조합을 추가로 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 26

청구항 21에 있어서,

상기 트리헵타노인 오일은 밀봉된 용기에서 포장될 때 60% 상대 습도에서 25°C에 4 주의 노출 후 98% 이상의 순도를 갖는 제약학적 조성물.

청구항 27

청구항 21에 있어서,

상기 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때 75% 상대 습도에서 40°C에 4 주의 노출 후 1% w/w 이하의 글리세롤을 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 28

청구항 21에 있어서,

상기 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때 75% 상대 습도에서 40°C에 4 주의 노출 후 0.5% w/w 이하의 글리세롤을 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 29

청구항 21에 있어서,

상기 조성물은 식품, 음료, 또는 먹을 수 있는 조성물과 공동투여되는 제약학적 조성물.

청구항 30

트리헵타노인 오일을 포함하는 질환, 장애, 또는 이상의 치료에 사용하기 위한 제약학적 조성물로서,

상기 트리헵타노인 오일은 98% 이상의 순도를 갖고;

상기 조성물은 적어도 50% w/w의 트리헵타노인 오일을 포함하고, 상기 조성물은 1.0% w/w 이하의 글리세롤 및 0.45% w/w 이하의 물을 포함하고;

상기 트리헵타노인 오일은 밀봉된 용기에서 포장될 때 60% 상대 습도에서 25°C에 4 주의 노출 후 98% 이상의 순

도를 갖고; 및

상기 제약학적 조성물은 1.5% w/w 이하의 디헵타노에이트 및 1.0% w/w 이하의 헥사노-디헵타노에이트를 포함하고, 상기 디헵타노에이트 및 헥사노-디헵타노에이트의 총합은 트리헵타노인의 2% w/w 이하이며, 모노헵타노에이트는 제약학적 조성물 내에 검출되지 않고;

상기 질환, 장애, 또는 이상은

- (a) 지방산 산화 장애 또는 결핍; 성인 폴리글루코산 본체 질환; 글리코겐 축적병; 글루코오스 전달체 유형 1(GLUT1) 결핍 증후군; 또는 미토콘드리아 근육병증; 또는
- (b) 요소 회로 장애(UCD) 또는 간 뇌병증(HE)인 제약학적 조성물.

청구항 31

청구항 21 또는 청구항 30에 있어서,

카르니틴 팔미토일 전달효소 I, 카르니틴 팔미토일 전달효소 II, 카르니틴 아실카르니틴 전위효소, 매우 긴 사슬 아실-CoA 탈수소효소, 삼중기능성 단백질, 긴 사슬 히드록시아실-CoA 탈수소효소, 복수 아실-CoA 탈수소효소, 짧은 사슬 아실 CoA 탈수소효소, 알파 글루코시다아제, 분지 효소, 탈분지 효소, 근육인산분해효소, 또는 포스포프럭토키나아제에서의 결합으로부터 선택되는 질환, 장애, 또는 이상의 치료에 사용하기 위한 제약학적 조성물.

청구항 32

청구항 30에 있어서,

상기 조성물은 식품, 음료, 또는 먹을 수 있는 조성물과 공동투여되는 제약학적 조성물.

청구항 33

청구항 21 또는 청구항 30에 있어서,

상기 글리코겐 축적병은 글리코겐 축적병 유형 II인 제약학적 조성물.

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련된 출원에 대한 교차 참조

[0002]

본 출원은 2013년 11월 14자 제출된 U.S. 특허가출원 번호 61/904,369에 우선권을 주장하고, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0003]

발명의 분야

[0004] 본 발명은 하나 또는 그 이상의 지방산, 예를 들면, 트리헵타노인 및 글리세롤 페닐부티레이트를 갖는 트리글리세리드의 고체 조성물, 그리고 이들의 치료적 용도에 관계한다.

배경기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 트리글리세리드 약물, 예를 들면, 트리헵타노인의 현재 약형은 오일의 경도를 갖는 액체이다. 이의 물리적 성질과 생리학적 성질로 인해, 여러 문제가 액체 약형과 연관된다. 첫째, 액체 약형, 예를 들면, 오일은 식품 또는 음료와의 낮은 혼화성으로 인해 투여되기 어렵다. 둘째, 오일 제제는 취급되고, 운반되고, 그리고 분여되기 어렵다. 게다가, 투여 시에, 오일 조성물은 가수분해되고 위에서 급속히 방출되어 위장 전도, 위 정체, 그리고 아마도 가스트린-관련된 위 연축과 구토를 야기한다. 이에 더하여, 오일 제제는 오일 비밀을 개질하고 무기질-오일 유사 과잉 윤활을 유발함으로써 설사를 유발할 수 있다. 오일의 반복 투여 시에, 일부 환자는 구토 및/또는 설사를 유발하는 위 스트레스를 경험한다. 따라서, 오일 형태에서 내약성은 용량 제한 독성이거나 또는 부정적인 효과를 야기할 수 있고, 그리고 감소된 투여가능한 용량은 지방산 산화 장애 또는 결핍 (FAOD); 성인 폴리글루코산 본체 질환; 미토콘드리아 지방 산화 결함; 글리코겐 축적병; 미토콘드리아 근육병증; 글루코오스 전달체 유형 1 (GLUT1) 결핍 증후군, 또는 다른 관련된 질환에 대한 치료 효과에 부정적인 충격을 줄 것이다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) US 2006/0004099 A1 공개공보

(특허문헌 0002) US 2014/0221482 A1 공개공보

(특허문헌 0003) US 5,968,979 A 등록공보

(특허문헌 0004) WO 2013/158616 A1 공개공보

(특허문헌 0005) WO 2011/159634 A1 공개공보

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 발명의 요약

[0008] 그 중에서도 특히, 본 발명은 활성 성분으로서 폴리올 및 하나 또는 그 이상의 지방산으로부터 유래된 에스테르, 그리고 고체 물질을 포함하는 고체 조성물에 관계한다. 에스테르의 실례를 제공하자면, 하나 또는 그 이상의 지방산을 갖는 트리글리세리드가 본 발명에 따른 이용에 적합하다.

[0009] 한 양상에서, 본 발명은 활성 성분으로서 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드, 그리고 고체 물질을 포함하는 고체 조성물을 제공하고; 여기서 활성 성분은 98%보다 큰 순도를 갖고, 그리고 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산은 C5, C7, C9, C11, C13, C15 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되고; 그리고 고체 조성물은 중량으로 최소한 약 50% 트리글리세리드를 포함한다. 본 발명은 또한, 복수의 고체 입자를 포함하는 고체 조성물을 제공하고, 각 입자는 고체 물질 위에 흡착된, 활성 성분으로서 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드를 포함하고; 여기서 활성 성분은 98%보다 큰 순도를 갖고, 그리고 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산은 C5, C7, C9, C11, C13, C15 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되고; 그리고 고체 조성물은 중량으로 최소한 약 50% 트리글리세리드를 포함한다.

[0010] 다른 양상에서, 본 발명은 활성 성분으로서 하나 또는 그 이상의 페닐알칸산 및/또는 페닐알켄산을 갖는 트리글리세리드, 그리고 고체 물질을 포함하는 고체 조성물을 제공하고; 여기서 활성 성분은 95%보다 큰 순도를 갖고, 그리고 고체 조성물은 중량으로 최소한 약 50% 트리글리세리드를 포함한다. 본 발명은 또한, 복수의 고체 입자를 포함하는 고체 조성물을 제공하고, 각 입자는 고체 물질 위에 흡착된, 활성 성분으로서 하나 또는 그 이상의 페닐알칸산 및/또는 페닐알켄산을 갖는 트리글리세리드를 포함하고; 여기서 활성 성분은 95%보다 큰 순도를 갖

고, 그리고 고체 조성물은 중량으로 최소한 약 50% 트리글리세리드를 포함한다.

[0011] 일부 구체예에서, 고체 조성물은 조성물의 중량으로 최소한 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 또는 약 90%의 활성 성분을 포함한다.

[0012] 일부 구체예에서, 고체 물질은 고체 담체를 포함한다. 고체 담체는 훈증된 실리카일 수 있다. 추가적으로 또는 대안으로, 고체 담체는 SiO_2 , TiO_2 , Al_2O_3 , 제올라이트, Cab-O-Sil, 그리고 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[0013] 고체 물질은 하나 또는 그 이상의 지속된 방출 중합체를 더욱 포함할 수 있다.

[0014] 일부 구체예에서, 지속된 방출 중합체는 필름-형성, 물 불용성 중합체이다. 필름-형성, 물 불용성 중합체는 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세트산염, 셀룰로오스 프로피온산염 (저분자량, 중분자량 또는 고분자량), 셀룰로오스 아세트산염 프로피온산염, 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염, 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염, 셀룰로오스 트리아세테이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌) 저밀도, 폴리(에틸렌) 고밀도, 폴리(프로필렌), 폴리(에틸렌 산화물), 폴리(에틸렌 테레프탈염산), 폴리(비닐 이소부틸 에테르), 폴리(비닐 아세트산염), 폴리(비닐 염화물) 또는 폴리우레탄, 또는 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 한 구체예에서, 필름-형성, 물 불용성 중합체는 셀룰로오스 아세트산염이다.

[0015] 일부 구체예에서, 지속된 방출 중합체는 하나 또는 그 이상의 pH 의존성 중합체를 포함한다. pH 의존성 중합체는 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세트산염 숙신산염, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈산염, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세트산염 숙신산염 (하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염), 폴리비닐 아세트산염 프탈산염 (PVAP), 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 알긴산염 및 스테아르산, 그리고 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[0016] 일부 구체예에서, 고체 조성물은 조성물의 중량으로, 약 50% 내지 약 80%의 활성 성분; 약 10% 내지 약 30%의 고체 담체; 그리고 약 10% 내지 약 30%의 지속된 방출 중합체를 포함한다. 일부 구체예에서, 활성 성분, 고체 담체, 그리고 지속된 방출 중합체는 약 2:1:1의 중량 비율에 있다.

[0017] 본 발명에 따른 고체 조성물은 분말의 형태일 수 있다. 일부 구체예에서, 분말은 약 10 마이크론보다 적은 평균 직경을 갖는 입자를 포함한다. 입자는 약 9 마이크론보다 적은, 약 8 마이크론보다 적은, 약 7 마이크론보다 적은, 약 6 마이크론보다 적은, 약 5 마이크론보다 적은, 약 4 마이크론보다 적은, 약 3 마이크론보다 적은, 약 2 마이크론보다 적은, 약 1000 nm보다 적은, 약 900 nm보다 적은, 약 800 nm보다 적은, 약 700 nm보다 적은, 약 600 nm보다 적은, 약 500 nm보다 적은, 약 400 nm보다 적은, 약 300 nm보다 적은, 약 290 nm보다 적은, 약 280 nm보다 적은, 약 270 nm보다 적은, 약 260 nm보다 적은, 약 250 nm보다 적은, 약 240 nm보다 적은, 약 230 nm보다 적은, 약 220 nm보다 적은, 약 210 nm보다 적은, 약 200 nm보다 적은, 약 190 nm보다 적은, 약 180 nm보다 적은, 약 170 nm보다 적은, 약 160 nm보다 적은, 약 150 nm보다 적은, 약 140 nm보다 적은, 약 130 nm보다 적은, 약 120 nm보다 적은, 약 110 nm보다 적은, 약 100 nm보다 적은, 약 90 nm보다 적은, 약 80 nm보다 적은, 약 70 nm보다 적은, 약 60 nm보다 적은, 약 50 nm보다 적은, 약 40 nm보다 적은, 약 30 nm보다 적은, 약 20 nm보다 적은, 약 10 nm보다 적은, 약 9 nm보다 적은, 약 8 nm보다 적은, 약 7 nm보다 적은, 약 6 nm보다 적은, 또는 약 5 nm보다 적은 평균 직경을 가질 수 있다.

[0018] 일부 구체예에서, 고체 물질은 최소한 $20 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 표면적을 갖는다.

[0019] 일부 구체예에서, 고체 입자는 활성 성분으로서 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드, 그리고 고체 물질을 포함하는 스프레이 혼탁액을 분무 건조함으로써 형성된다.

[0020] 본 발명에 따른 고체 조성물은 7개 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 C5, C9, C11, C13, C15 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드를 더욱 포함한다.

[0021] 일부 구체예에서, 트리글리세리드는 활성 성분으로서 약 98% 이상 순수한 글리세롤 트리헵타노에이트를 포함하는 트리헵타노인 오일이다. 트리헵타노인 오일은 1% w/w보다 적은 비-C7 트리글리세리드 또는 비-C7 트리글리세

리드의 조합을 포함할 수 있다.

[0022] 본 발명에 따른 고체 조성물은 제약학적으로 허용되는 부형제를 더욱 포함할 수 있다.

[0023] 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 60% 상대 습도에서 약 25°C에 약 4 주의 노출 후, 97%보다 큰 순도를 갖는 활성 성분을 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 60% 상대 습도에서 약 25°C에 약 4 주의 노출 후, 중량으로 1.0% 이내의 수분 함량을 갖는다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 60% 상대 습도에서 약 25°C에 약 4 주의 노출 후, 98%보다 큰 순도를 갖는 활성 성분을 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 60% 상대 습도에서 약 25°C에 약 4 주의 노출 후, 중량으로 0.5% 이내의 수분 함량을 갖는다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 60% 상대 습도에서 약 25°C에 약 4 주의 노출 후, 99%보다 큰 순도를 갖는 활성 성분을 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 60% 상대 습도에서 약 25°C에 약 4 주의 노출 후, 중량으로 0.35% 이내의 수분 함량을 갖는다.

[0024] 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 75% 상대 습도에서 약 40°C에 약 4 주의 노출 후, 97%보다 큰 순도를 갖는 활성 성분을 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 75% 상대 습도에서 40°C에 약 4 주의 노출 후, 중량으로 1.0% 이내의 수분 함량을 갖는다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 75% 상대 습도에서 약 40°C에 약 4 주의 노출 후, 98%보다 큰 순도를 갖는 활성 성분을 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 75% 상대 습도에서 40°C에 약 4 주의 노출 후, 중량으로 0.5% 이내의 수분 함량을 갖는다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 75% 상대 습도에서 약 40°C에 약 4 주의 노출 후, 99%보다 큰 순도를 갖는 활성 성분을 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 조성물은 밀봉된 용기에서 포장될 때, 약 75% 상대 습도에서 40°C에 약 4 주의 노출 후, 중량으로 0.45% 이내의 수분 함량을 갖는다.

[0025] 본 발명은 개체에서 질환, 장애, 또는 이상을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명에 따른 고체 조성물의 치료 효과량을 개체에 경구 투여하는 것을 포함하고, 여기서 질환, 장애, 또는 이상은 다음 중에서 임의의 한 가지 또는 그 이상에서 선택된다: 지방산 산화 장애 또는 결핍; 성인 폴리글루코산 본체 질환; 미토콘드리아 지방 산화 결함 (가령, 카르니틴 팔미토일 전달효소 I, 카르니틴 팔미토일 전달효소 II, 카르니틴 아실카르니틴 전위효소, 매우 긴 사슬 아실-CoA 탈수소효소, 삼중기능성 단백질, 긴 사슬 히드록시아실-CoA 탈수소효소, 복수 아실-CoA 탈수소효소, 짧은 사슬 아실 CoA 탈수소효소, 알파 글루코시다아제, 분지 효소, 탈분지효소, 근육인산분해효소, 또는 포스포프로토키나아제에 관련됨); 글리코겐 축적병 (가령, 글리코겐 축적병 유형 II); 글루코오스 전달체 유형 1 (GLUT1) 결핍 증후군; 그리고 미토콘드리아 근육병증.

[0026] 본 발명에 따른 고체 조성물의 치료 효과량을 개체에 경구 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환, 장애, 또는 이상을 치료하는 방법이 또한 제공되고, 여기서 질환, 장애, 또는 이상은 다음 중에서 임의의 한 가지 또는 그 이상에서 선택된다: 요소 회로 장애 (UCD) 및 간 뇌병증 (HE).

[0027] 일부 구체예에서, 고체 조성물은 식품, 음료, 또는 먹을 수 있는 조성물과 공동투여된다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도면의 간단한 설명

도면 1은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에, 트리헵타노인과 헵타노에이트의 대사산물 약물동력학 (PK) 프로필이다.

도면 2는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말-ER 투약 이후에, 트리헵타노인과 헵타노에이트의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 3은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말 투약 이후에, 트리헵타노인과 헵타노에이트의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 4는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 헵타노에이트의 최대 48 시간 (왼쪽) 또는 8 시간 (오른쪽)의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 5는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말-ER 투약 이후에, B-히드록시부티르산 (C4-OH) 및 B-히드록시발레르산 (C5-OH)의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 6은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에, B-히드록시부티르산

(C4-OH) 및 B-히드록시발레르산 (C5-OH)의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 7은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말 투약 이후에, B-히드록시부티르산 (C4-OH) 및 B-히드록시발레르산 (C5-OH)의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 8은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, B-히드록시부티르산 (C4-OH)의 최대 48 시간 (왼쪽) 또는 8 시간 (오른쪽)의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 9는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, B-히드록시발레르산 (C5-OH)의 최대 48 시간 (왼쪽) 또는 8 시간 (오른쪽)의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 10은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말-ER 투약 이후에, 아스파르트산염의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 11은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에, 아스파르트산염의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 12는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말 투약 이후에, 아스파르트산염의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 13은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말-ER 투약 이후에, 글루타민산염의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 14는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에, 글루타민산염의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 15는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말 투약 이후에, 글루타민산염의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 16은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말-ER 투약 이후에, 피멜산, 3-히드록시프로피온산염과 프로피오닐 글리신의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 17은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에, 피멜산, 3-히드록시프로피온산염과 프로피오닐 글리신의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 18은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말 투약 이후에, 피멜산, 3-히드록시프로피온산염과 프로피오닐 글리신의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 19는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말-ER 투약 이후에, 평균 에너지와 대체 대사산물의 프로필이다.

도면 20은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에, 평균 에너지와 대체 대사산물의 프로필이다.

도면 21은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말 투약 이후에, 평균 에너지와 대체 대사산물의 프로필이다.

도면 22는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에, 헵탄산의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 23은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, C4-히드록시의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 24는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, C5-히드록시의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 25는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 아스파르트산의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 26은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 글루타민산의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 27은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이

후에, 피엘산의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 28은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 3-히드록시프로파온산염의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 29는 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 프로피오닐 글리신의 대사산물 PK 프로필이다.

도면 30은 합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 모든 대사산물 PK 프로필의 합계이다.

도면 31은 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, C4-히드록시의 대사산물 PK 프로필 (오일 투약에 비하여 배수적 변화)이다.

도면 32는 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, C5-히드록시의 대사산물 PK 프로필 (오일 투약에 비하여 배수적 변화)이다.

도면 33은 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 헵탄산의 대사산물 PK 프로필 (오일 투약에 비하여 배수적 변화)이다.

도면 34는 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 피엘산의 대사산물 PK 프로필 (오일 투약에 비하여 배수적 변화)이다.

도면 35는 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 글루타르산의 대사산물 PK 프로필 (오일 투약에 비하여 배수적 변화)이다.

도면 36은 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 아스파르트산의 대사산물 PK 프로필 (오일 투약에 비하여 배수적 변화)이다.

도면 37은 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 글루타민산의 대사산물 PK 프로필 (오일 투약에 비하여 배수적 변화)이다.

도면 38은 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 알라닌의 대사산물 PK 프로필 (오일 투약에 비하여 배수적 변화)이다.

도면 39는 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 3-히드록시프로파온산염의 대사산물 PK 프로필 (오일 투약에 비하여 배수적 변화)이다.

도면 40은 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 프로피오닐 글리신의 대사산물 PK 프로필 (오일 투약에 비하여 배수적 변화)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029]

발명의 상세한 설명

[0030]

본 발명에 따른 고체 조성물은 활성 성분으로서 폴리올 및 하나 또는 그 이상의 지방산으로부터 유래된 에스테르, 그리고 고체 물질을 포함한다. 용어 "폴리올"은 2개 또는 그 이상의 히드록실 기를 내포하는 알코올을 표시한다. 폴리올의 실례는 디올 (가령, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 그리고 레소르시놀), 트리올 (가령, 글리세롤 및 에탄-1,1,2-트리올), 테트라올 (가령, 펜타에리트리톨), 그리고 당 알코올 (가령, 말티톨, 소르비톨, 자일리톨, 그리고 에리트리톨,)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 한 구체예에서, 폴리올은 글리세롤이다.

[0031]

한 구체예에서, 본 발명의 고체 조성물은 특히, 향상된 물리적 성질과 생리학적 성질 둘 모두를 갖는 제약학적 제제로서 유용하다. 한 구체예에서, 고체 조성물은 더욱 쉽게 투여되는데, 그 이유는 이들이 식품, 음료, 또는 다른 먹을 수 있는 조성물과 용이하게 혼화하기 때문이다. 다른 구체예에서, 고체 조성물, 예를 들면, 분말 또는 과립 약형은 휴대가 더욱 용이하고, 그리고 규칙적인 매일 이용 동안 또는 여행하면서 취급하고 분여하는 것이 더욱 쉽다. 다른 구체예에서, 고체 조성물은 저장 동안 더욱 안정되고, 그리고 제조와 상업화 동안 더욱 쉽게 취급되고 수송된다. 다른 구체예에서, 고체 조성물은 가려진 맛을 가질 수 있고, 그리고 용량 내약성을 향상시키고 부작용을 감소시킬 수 있다. 다른 구체예에서, 고체 조성물, 예를 들면, 분말 약형은 위에서 지체된 방출 특징을 갖고, 위장 전도, 곤란, 또는 연축이 제한된다. 다른 구체예에서, 고체 조성물은 GI 관의 과잉 유통

을 야기하는 오일의 지체된 방출 및 안정된 물리적 존재를 통해 상기 오일로부터 설사를 유발하지 않고, 위장관에서 통과 동안 더욱 우수하고 더욱 완전한 소화를 허용한다. 다른 구체예에서, 고체 조성물은 복수의 입자를 포함하고, 여기서 활성 성분 오일이 고체 물질의 표면 상에 흡착되고, 따라서 기질 입자 상에서 오일의 표면적을 증강한다. 오일의 이런 증강된 표면적은 각 용량에 대한 흡수 효율을 증강하고, 따라서 효력을 향상시키는 것과 동시에 설사를 감소시킬 수 있다. 한 구체예에서, 고체 조성물은 위 스트레스와 다른 부작용을 감소시키고, 치료 효과를 증강하고, 그리고 환자 순응도를 향상시킬 수 있다. 다른 구체예에서, 고체 조성물은 위와 설사 내약성 문제를 감소시키고, 트리헵타노인의 더욱 높은 일일량이 달성될 수 있도록 허용하고, 그리고 GI 관에서 높은 표면적을 갖는 혼탁된 안정된 입자를 통한 더욱 우수하고 더욱 완전한 소화와 흡수를 허용할 수 있다.

[0032] 트리글리세리드 고체 조성물

본 발명에서, "트리글리세리드"는 글리세롤 및 하나 또는 그 이상의 지방산으로부터 유래된 에스테르를 지칭한다. 지방산은 임의선택적으로 치환된 알킬, 임의선택적으로 치환된 알케닐, 또는 임의선택적으로 치환된 아릴인 탄소 사슬을 가질 수 있다.

"알킬"은 그것만으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 부모 알칸의 단일 탄소 원자로부터 한 수소 원자의 제거에 의해 유래된 포화된 분자된, 칙쇄 또는 환상 일가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 용어 "알킬"은 아래에 본원에서 규정된 바와 같은 "시클로알킬"을 포함한다. 전형적인 알킬 기는 메틸; 에틸; 프로필, 예를 들면, 프로판-1-일, 프로판-2-일 (이소프로필), 시클로프로판-1-일 등; 부타닐, 예를 들면, 부탄-1-일, 부탄-2-일 (sec-부틸), 2-메틸-프로판-1-일 (이소부틸), 2-메틸-프로판-2-일 (*t*-부틸), 시클로부탄-1-일 등; 기타 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 20개 탄소 원자 (C_1 - C_{20} 알킬)를 포함한다. 다른 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 10개 탄소 원자 (C_1 - C_{10} 알킬)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 6개 탄소 원자 (C_1 - C_6 알킬) 또는 1 내지 4개 탄소 원자 (C_1 - C_4 알킬)를 포함한다. C_1 - C_6 알킬은 또한, "저급 알킬"로서 알려져 있다.

"알케닐"은 그것만으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 부모 알켄의 단일 탄소 원자로부터 한 수소 원자의 제거에 의해 유래된, 최소한 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화된 분자된, 칙쇄 또는 환상 일가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 용어 "알케닐"은 아래에 본원에서 규정된 바와 같은 "시클로알케닐"을 포함한다. 상기 기는 이중 결합(들)에 관해 시스 (*cis*) 또는 트랜스 (*trans*) 입체형태일 수 있다. 전형적인 알케닐 기는 에테닐; 프로페닐, 예를 들면, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일 (알릴), 프로프-2-엔-2-일, 시클로프로프-1-엔-1-일; 시클로프로프-2-엔-1-일; 부테닐, 예를 들면, 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 시클로부트-1-엔-1-일, 시클로부트-1-엔-3-일, 시클로부타-1,3-디엔-1-일 등; 기타 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 알케닐 기는 2 내지 20개 탄소 원자 (C_2 - C_{20} 알케닐)를 포함한다. 다른 구체예에서, 알케닐 기는 2 내지 10개 탄소 원자 (C_2 - C_{10} 알케닐)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 알케닐 기는 2 내지 6개 탄소 원자 (C_2 - C_6 알케닐) 또는 2 내지 4개 탄소 원자 (C_2 - C_4 알케닐)를 포함한다. C_2 - C_6 알케닐은 또한, "저급 알케닐"로서 알려져 있다.

"아릴"은 그것만으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 본원에서 규정된 바와 같이, 부모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 한 수소 원자의 제거에 의해 유래된 일가 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 전형적인 아릴기는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥실렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페릴렌, 페닐렌, 페난트렌, 피센, 플레이아렌, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 트리나프탈렌 등으로부터 유래된 기를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 아릴 기는 6 내지 20개 탄소 원자 (C_6 - C_{20} 아릴)를 포함한다. 다른 구체예에서, 아릴 기는 6 내지 15개 탄소 원자 (C_6 - C_{15} 아릴)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 아릴 기는 6 내지 10개 탄소 원자 (C_6 - C_{10} 아릴)를 포함한다. 특정한 구체예에서, 아릴 기는 페닐 기를 포함한다.

용어 "치환된"은 당분야에서 통상적인 하나 또는 그 이상의 치환을 특이적으로 구상하고 허용한다. 하지만, 치환체는 화합물의 유용한 특징에 부정적으로 영향을 주거나 또는 이의 기능을 부정적으로 간섭하지 않도록 선별되어야 하는 것으로 당업자에 의해 일반적으로 이해된다. 적합한 치환체는 예로서, 할로젠 기, 퍼플루오로알킬

기, 퍼플루오로알콕시 기, 알킬 기, 알케닐 기, 알키닐 기, 헤드록시 기, 옥소 기, 메르캅토 기, 알킬티오 기, 알콕시 기, 아릴 또는 헤테로아릴 기, 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시 기, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 기, 아릴알콕시 또는 헤테로아릴알콕시 기, 아미노 기, 알킬-파 디알킬아미노 기, 카르바모일 기, 알킬카르보닐 기, 카르복실 기, 알콕시카르보닐 기, 알킬아미노카르보닐 기, 디알킬아미노 카르보닐 기, 아릴카르보닐 기, 아릴옥시카르보닐 기, 알킬술포닐 기, 아릴술포닐 기, 시클로알킬 기, 시아노 기, C₁-C₆ 알킬티오 기, 아릴티오 기, 니트로 기, 케토 기, 아실 기, 보로네이트 또는 보로닐 기, 인산염 또는 포스포닐 기, 술파밀 기, 술포닐 기, 술피닐 기, 그리고 이들의 조합을 포함할 수 있다. 치환된 조합, 예를 들면, "치환된 아릴알킬"의 경우에, 아릴 또는 알킬 기 중에서 어느 하나가 치환될 수 있거나, 또는 아릴과 알킬 기 둘 모두 하나 또는 그 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 추가적으로, 일부 경우에, 적합한 치환체는 당업자에게 공지된 바와 같이 합동하여 하나 또는 그 이상의 고리를 형성할 수 있다.

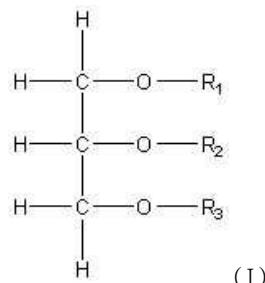
[0038] 용어 "임의선택적으로 치환된"은 치환체 기(들)의 존재 또는 부재를 표시한다. 다시 말하면, 이것은 "치환된 또는 치환되지 않은"을 의미한다. 가령, 임의선택적으로 치환된 알킬은 치환되지 않은 알킬 및 치환된 알킬 둘 모두를 포함한다. 특정된 기를 대체하는데 이용된 치환체는 전형적으로, 상기 특정된 다양한 기에서 선택되는 동일하거나 상이한 기 중에서 하나 또는 그 이상으로 더욱 치환될 수 있다.

[0039] 일부 구체예에서, 트리글리세리드는 글리세롤, 그리고 C5, C7, C9, C11, C13과 C15의 홀수 탄소 지방산에서 독립적으로 선택되는 3개의 지방산으로부터 유래된 에스테르이다. 일부 구체예에서, 트리글리세리드는 글리세롤, 그리고 페닐알칸산 및 페닐알켄산에서 독립적으로 선택되는 3개의 지방산으로부터 유래된 에스테르이다.

[0040] 본 발명은 식품 등급보다 큰 순도를 갖는 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산, 예를 들면, C5, C7, C9, C11, C13, C15 및 이들의 임의의 조합을 갖는 트리글리세리드가 고체 조성물을 형성하기 위해 고체 물질로 조제될 수 있다는 발견에 부분적으로 기초된다. 한 구체예에서, 고체 조성물은 중량으로 최소한 약 50% 트리글리세리드를 내포하고, 이들은 고체 물질로 조제되기에 앞서, 고체 또는 오일 형태일 수 있다. 한 구체예에서, 트리글리세리드는 고체 조성물을 형성하기 위해 고체 물질로 조제되기에 앞서 오일이다.

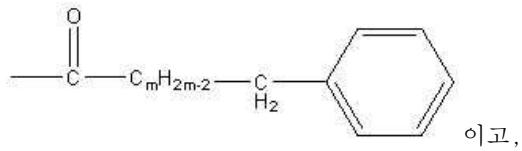
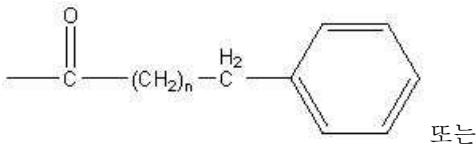
[0041] 한 구체예에서, 본 발명은 활성 성분으로서 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드, 그리고 고체 물질을 포함하는 고체 조성물을 제공하고; 여기서 활성 성분은 98%보다 큰 순도를 갖고, 그리고 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산은 C5, C7, C9, C11, C13, C15 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되고; 그리고 고체 조성물은 중량으로 최소한 약 50% 트리글리세리드를 포함한다. 한 구체예에서, 트리글리세리드는 글리세롤, 그리고 C5, C7, C9, C11, C13과 C15의 홀수 탄소 지방산에서 독립적으로 선택되는 3개의 지방산으로부터 유래된 에스테르이다. 특정한 구체예에서, 트리글리세리드는 글리세롤 및 3개의 C7 지방산으로부터 유래된 에스테르, 다시 말하면, 트리헵타노인이다. 한 구체예에서, 고체 조성물은 7개 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드를 포함한다. 다른 구체예에서, 고체 조성물은 C5, C9, C11, C13, C15 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드를 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 7개 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드는 활성 성분으로서 약 98% 이상 순수한 글리세롤 트리헵타노에 이트를 포함하는 트리헵타노인 오일이다.

[0042] 일부 구체예에서, 본 발명은 활성 성분으로서 하나 또는 그 이상의 페닐알칸산 및/또는 페닐알켄산을 갖는 트리글리세리드, 그리고 고체 물질을 포함하는 고체 조성물을 제공하고; 여기서 활성 성분은 95%보다 큰 순도를 갖고, 그리고 고체 조성물은 중량으로 최소한 약 50% 트리글리세리드를 포함한다. 한 구체예에서, 트리글리세리드는 글리세롤, 그리고 페닐알칸산 및 페닐알켄산에서 독립적으로 선택되는 3개의 지방산으로부터 유래된 에스테르이다. 한 구체예에서, 트리글리세리드는 화학식 (I)의 화합물이다:



[0043] 여기서 R₁, R₂, 그리고 R₃은 독립적으로 H,

[0044] 여기서 R₁, R₂, 그리고 R₃은 독립적으로 H,



[0047] 그리고 n은 0 또는 2 내지 24의 짹수이고, 그리고 m은 2 내지 24의 짹수이고, 단서로서 R₁, R₂, 그리고 R₃ 중에서 최소한 하나는 H가 아니다. 한 구체예에서, n과 m은 2 내지 24의 짹수이다. 한 구체예에서, n과 m은 0, 2, 4, 또는 6이다. 특정한 구체예에서, 트리글리세리드는 글리세롤 및 3개의 페닐부티레이트로부터 유래된 에스테르, 다시 말하면, 글리세롤 페닐부티레이트 (가령, RAVICTI®)이다. 하나 또는 그 이상의 페닐알칸산 및/또는 페닐알켄산을 갖는 트리글리세리드의 실례는 U.S. 5,968,979에서 더욱 설명되고, 이의 내용은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0048] 한 구체예에서, 고체 조성물은 최소한 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 또는 약 90%의 트리글리세리드를 포함한다. 다른 구체예에서, 고체 조성물은 최소한 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 또는 약 85%의 트리글리세리드를 포함한다. 특정한 구체예에서, 고체 조성물은 약 60%의 트리글리세리드를 포함한다. 특정한 구체예에서, 고체 조성물은 약 75%, 약 80%, 또는 약 85%의 트리글리세리드를 포함한다.

[0049] 일부 구체예에서, 고체 조성물에서 활성 성분은 약 또는 최소한 약 95, 95.5, 96, 96.5, 97, 97.5, 97.6, 97.7, 97.8, 97.9, 98, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.7, 98.8, 98.9, 99.0, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 또는 99.9% 또는 그 이상, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 범위의 순도를 갖는다.

[0050] 한 구체예에서, 고체 조성물은 복수의 입자를 포함하는 분말 형태이고, 그리고 각 입자는 고체 물질 위에 흡착된 활성 성분으로서 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드를 포함한다. 한 구체예에서, 고체 물질은 최소한 20 m²/g의 표면적을 갖는다.

[0051] 한 구체예에서, 고체 물질은 고체 담체를 포함한다. 용어 "고체 담체"는 본원에서 이용된 바와 같이, 임의의 제약학적으로 허용되는 고체 물질을 표시하고, 이것은 높은 표면적을 갖고 본 발명의 트리글리세리드와 부정적으로 상호작용하지 않는다. "높은 표면적"은 고체 담체가 최소한 20 m²/g, 또는 최소한 30 m²/g, 또는 최소한 50 m²/g, 또는 최소한 70 m²/g, 또는 최소한 100 m²/g, 또는 최소한 150 m²/g, 또는 최소한 180 m²/g의 표면적을 갖는 것으로 의미된다. 한 구체예에서, 고체 담체는 최대 200 m²/g, 최대 400 m²/g, 또는 최대 600 m²/g, 또는 그 이상의 표면적을 가질 수 있다. 기질의 표면적은 당분야에서 널리 공지된 표준 절차, 예를 들면, 브루나워, 에먼 및 텔러 (BET) 방법에 근거된 낮은 온도 질소 흡착을 이용하여 계측될 수 있다.

[0052] 한 구체예에서, 입자는 약 100 마이크론보다 적은 평균 직경을 갖는다. 한 구체예에서, 입자는 약 90 마이크론보다 적은, 약 80 마이크론보다 적은, 약 70 마이크론보다 적은, 약 60 마이크론보다 적은, 약 50 마이크론보다 적은, 약 40 마이크론보다 적은, 약 30 마이크론보다 적은, 약 20 마이크론보다 적은, 또는 약 10 마이크론보다 적은 평균 직경을 갖는다. 다른 구체예에서, 입자는 약 9 마이크론보다 적은, 약 8 마이크론보다 적은, 약 7 마이크론보다 적은, 약 6 마이크론보다 적은, 약 5 마이크론보다 적은, 약 4 마이크론보다 적은, 약 3 마이크론보다 적은, 약 2 마이크론보다 적은, 약 1000 nm보다 적은, 약 900 nm보다 적은, 약 800 nm보다 적은, 약 700 nm보다 적은, 약 600 nm보다 적은, 약 500 nm보다 적은, 약 400 nm보다 적은, 약 300 nm보다 적은, 약 290 nm보다 적은, 약 280 nm보다 적은, 약 270 nm보다 적은, 약 260 nm보다 적은, 약 250 nm보다 적은, 약 240 nm보다 적은, 약 230 nm보다 적은, 약 220 nm보다 적은, 약 210 nm보다 적은, 약 200 nm보다 적은, 약 190 nm보다 적은, 약 180 nm보다 적은, 약 170 nm보다 적은, 약 160 nm보다 적은, 약 150 nm보다 적은, 약 140 nm보다 적은, 약 130 nm보다 적은, 약 120 nm보다 적은, 약 110 nm보다 적은, 약 100 nm보다 적은, 약 90 nm보다 적은, 약 80 nm보다 적은, 약 70 nm보다 적은, 약 60 nm보다 적은, 약 50 nm보다 적은, 약 40 nm보다 적은, 약 30 nm보다 적은, 약 20 nm보다 적은, 약 10 nm보다 적은, 약 9 nm보다 적은, 약 8 nm보다 적은, 약 7 nm보다 적은, 약

6 nm보다 적은, 또는 약 5 nm보다 적은 평균 직경을 갖는다. 분말은 먼저, 약 5 nm 내지 약 1 마이크론, 또는 약 10 nm 내지 약 50 nm, 또는 약 20 nm 내지 약 100 nm 크기의 범위에서 변하는 작은 입자의 형태에서 형성될 수 있다. 이를 입자는 차례로, 약 10 nm 내지 약 100 마이크론, 또는 20 nm 내지 약 100 마이크론, 또는 약 50 nm 내지 약 100 마이크론 크기의 범위에서 변하는 집괴를 형성한다.

[0053] 고체 담체의 실례는 훈증된 실리카 및 무기 산화물, 예를 들면, SiO_2 , TiO_2 , ZnO_2 , ZnO , Al_2O_3 , MgAl규산염, Ca 규산염, $\text{Al}(\text{OH})_2$, 제올라이트, 그리고 다른 무기 분자체; 물 불용성 중합체, 예를 들면, 교차연결된 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염, 교차연결된 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세트산염 숙신산염, 교차연결된 폴리비닐 피롤리디논, (교차 포비돈으로서 또한 알려져 있음) 미정질 셀룰로오스, 폴리에틸렌/폴리비닐 알코올 공중합체, 폴리에틸렌 폴리비닐 피롤리돈 공중합체, 교차연결된 카르복시메틸 셀룰로오스, 나트륨 전분 글리콜산염, 교차연결된 폴리스티렌 디비닐 벤젠; 그리고 중합체의 탄화에 의해 만들어진 것들을 비롯한 활성화된 탄소, 예를 들면, 폴리아미드, 폴리아실로니트릴, 폐놀성 수지, 셀룰로오스 아세트산염, 재생된 셀룰로오스, 그리고 레이온을 포함한다. 일부 특정한 구체예에서, 고체 담체는 Cab-O-Sil, 노이실린, 하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염 (HPMCAS), 카제인, 또는 이들의 조합일 수 있다. 한 구체예에서, 고체 담체는 훈증된 실리카이다. 적합한 훈증된 실리카는 다양한 제품명 하에 임의의 주요 생산업체, 예를 들면, Evonik (이것을 에어로실의 이름으로 판매한다), Cabot Corporation (Cab-O-Sil), Wacker Chemie (HDK), Dow Corning, 그리고 OCI (코나실)로부터 가용하다.

[0054] 한 구체예에서, 고체 물질은 하나 또는 그 이상의 지속된 방출 중합체를 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 지속된 방출 중합체는 하나 또는 그 이상의 pH 의존성 중합체를 포함한다. 한 구체예에서, pH 의존성 중합체는 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세트산염 숙신산염, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈산염, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세트산염 숙신산염 (하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염), 폴리비닐 아세트산염 프탈산염 (PVAP), 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 알긴산염 및 스테아르산, 그리고 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택된다.

[0055] 한 구체예에서, 고체 조성물은 하나 또는 그 이상의 추가 제약학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면, 충전제, 계면활성제, 그리고 풍미제를 더욱 포함할 수 있다. 이들 부형제는 분말 유동성, 가용성, 그리고 맛을 향상시키기 위해 첨가될 수 있다.

[0056] "제약학적으로 허용되는"은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 기타 등등 없이, 인간과 동물의 조직과 접촉하여 이용에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 비례하고, 그리고 건전한 의학적 판단의 범위 내에 그들의 의도된 용도에 효과적이라는 것을 지칭한다. "부형제"는 활성 성분과 함께 투여되는 희석제, 어쥬번트, 운반제 또는 담체를 표시한다. 제약학적으로 허용되는 부형제의 실례는 충전제 (또는 희석제), 결합제, 붕괴제, 윤활제, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0057] 충전제는 압축성 및 우수한 흐름을 제공할 수 있는 하나 또는 그 이상의 화합물이다. 충전제의 실례는 미정질 셀룰로오스, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 말토덱스트린, 소르비톨, 텍스트로스, 규산, 이염기성 인산칼슘, 또는 전술한 충전제 중에서 최소한 하나를 포함하는 조합을 포함한다. 예시적인 락토오스 형태는 락토오스 일수화물, NF (Fast Flo), 락토오스 분무건조된 일수화물, 그리고 락토오스 무수성을 포함한다. 예시적인 미정질 셀룰로오스 (MCC)는 예로서, AVICEL® PH101 및 AVICEL® PH102를 포함하는데, 이들은 FMC Biopolymer, Philadelphia, PA로부터 상업적으로 가용하다.

[0058] 결합제는 제제, 예를 들면, 정제 제제에 점성 속성을 부여하는데 이용될 수 있고, 그리고 따라서, 정제가 암밀 후 무손상 상태로 남아있도록 담보한다. 결합제의 실례는 전분 (가령, 전분 1500® 또는 전호화된 전분), 알긴산염, 젤라틴, 카르복시메틸셀룰로오스, 당 (가령, 수크로오스, 글루코오스, 텍스트로스, 그리고 말토덱스트린), 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 자연과 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 그리고 셀룰로오스 중합체 (가령, 미정질 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 그리고 히드록시에틸 셀룰로오스), 그리고 전술한 결합제 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 조합을 포함한다.

[0059] 붕괴제는 투여 후, 조성물, 예를 들면, 정제의 붕괴 또는 "분해"를 용이하게 하는데 이용된다. 붕괴제의 실례는 나트륨 전분 글리콜산염, 나트륨 크로스카르멜로스 (교차연결된 카르복시 메틸 셀룰로오스), 교차연결된 폴리비닐피롤리돈 (PVP-XL), 무수성 칼슘 수소 인산염, 한천-한천, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 또는 전술한 붕괴제 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 조합을 포함한다.

[0060] 윤활제는 우수한 분산을 획득하기 위해 최소 기간 동안 조성물에 첨가될 수 있다. 윤활제의 실례는 마그네슘 스

테아르산염, 칼슘 스테아르산염, 아연 스테아르산염, 스테아르산, 활석, 글리세릴 베네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 산화물, 나트륨 라우릴 황산염, 마그네슘 라우릴 황산염, 나트륨 올레산염, 나트륨 스테아릴 푸마르산염, DL-류신, 콜로이드성 실리카, 또는 전술한 윤활제 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 조합을 포함한다.

[0061] 원하는 경우에, 고체 조성물은 소량의 비독성 보조 물질, 예를 들면, 적심제 또는 유화제, 또는 pH 완충제, 예를 들면, 아세트산나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 아세트산나트륨, 트리에탄올아민 올레산염, 나트륨 라우릴 황산염, 디옥틸 나트륨 솔포숙시네이트, 그리고 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르를 임의선택적으로 포함할 수 있다.

[0062] 본 발명의 다른 구체예에서, 고체 조성물은 하나 또는 그 이상의 지속된 방출 중합체를 포함한다. 한 구체예에서, 고체 물질은 하나 또는 그 이상의 지속된 방출 중합체를 포함한다. "지속된 방출 중합체"는 원하는 방출 프로필을 획득하는 방식으로 조성물로부터 활성 성분의 방출을 제어할 수 있는 임의의 중합체인 것으로 의미된다. 한 구체예에서, 지속된 방출 중합체는 친수성 중합체이다. 용어 "친수성 중합체"는 물에 대한 강한 친화성을 갖는 중합체를 지칭하고, 그리고 물에 용해되거나, 물과 혼합되거나, 또는 물에 의해 습윤되는 경향이 있다. 친수성 중합체의 실례는 폴리에틸렌 산화물, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 폴리아크릴산, 말토덱스트린, 전호화된 전분, 구아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐 알코올, 키토산, 로커스트 콩 검, 아밀라아제, 임의의 다른 수팽창 중합체, 그리고 이들의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 다른 구체예에서, 지속된 방출 중합체는 필름-형성, 물 불용성 중합체이다. 필름-형성, 물 불용성 중합체의 실례는 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세트산염, 셀룰로오스 프로파온산염 (저분자량, 중분자량 또는 고분자량), 셀룰로오스 아세트산염 프로파온산염, 셀룰로오스 아세트산염 부티르산염, 셀룰로오스 아세트산염 프탈산염, 셀룰로오스 트리아세테이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리(에틸렌), 폴리(에틸렌) 저밀도, 폴리(에틸렌) 고밀도, 폴리(프로필렌), 폴리(에틸렌 산화물), 폴리(에틸렌 테레프탈염산), 폴리(비닐 이소부틸 에테르), 폴리(비닐 아세트산염), 폴리(비닐 염화물) 또는 폴리우레탄, 또는 임의의 다른 물 불용성 중합체, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 다른 구체예에서, 지속된 방출 중합체는 필름-형성, 수용성 중합체이다. 필름-형성, 수용성 중합체의 실례는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐파리돈, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 폴리에틸렌 글리콜, 플루로닉 F108, 플루로닉 F127, 플루로닉 F68 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 한 구체예에서, 본 발명의 고체 조성물은 하나 또는 그 이상의 필름-형성, 물 불용성 중합체를 포함한다. 특정한 구체예에서, 본 발명의 고체 조성물은 셀룰로오스 아세트산염을 포함한다.

[0063] 다른 구체예에서, 지속된 방출 중합체는 하나 또는 그 이상의 pH 의존성 중합체를 포함한다. "pH 의존성 중합체"는 고도로 산성 pH에서는 가용성이 아니지만 중성 내지 염기성 pH 환경에서 가용성인 중합체인 것으로 의미된다. pH 의존성 중합체의 실례는 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세트산염 숙신산염, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈산염, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세트산염 숙신산염 (하이프로멜로스 아세트산염 숙신산염), 폴리비닐 아세트산염 프탈산염 (PVAP), 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 알긴산염 및 스테아르산, 그리고 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 게다가, 물질, 예를 들면, 지방산, 왁스, 셀락, 플라스틱, 그리고 식물 섬유 역시 pH 의존성 중합체에 적합할 수 있다.

[0064] 본원에서 설명된 바와 같은 고체 조성물은 다양한 목적을 위해, 예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 치료 방법에서 단독으로 이용될 수 있다. 이점에 관해서, 고체 조성물은 제약학적으로 허용될 수 있다.

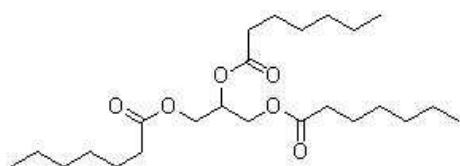
[0065] 본 발명의 고체 조성물은 분무 건조 과정에 의해 형성될 수 있다. 한 구체예에서, 고체 입자는 활성 성분으로서 하나 또는 그 이상의 홀수 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드, 그리고 고체 물질을 포함하는 스프레이 혼탁액을 분무 건조함으로써 형성된다. 스프레이 혼탁액은 용매에서 용해된 트리글리세리드 및 그 안에 혼탁된 고체 물질을 내포한다. 이런 스프레이 혼탁액은 용매를 신속하게 제거함으로써 고체 분말을 형성하기 위해 분무건조된다. 형성된 분말 입자는 트리글리세리드가 고체 물질의 표면 상에 흡착되거나 또는 트리글리세리드 및 고체 물질이 서로 산재되어 매트릭스를 형성할 수 있다. 다른 구체예에서, 고체 조성물은 지속된 방출 중합체를 더욱 포함한다. 가령, 고체 입자는 용매에서 용해된 트리글리세리드 및 지속된 방출 중합체를 포함하는 스프레이 혼탁액을 분무 건조함으로써 형성될 수 있고, 고체 물질이 그 안에 혼탁된다. 스프레이 혼탁액은 용매를 신속하게

제거함으로써 고체 분말을 형성하기 위해 분무건조된다.

[0066] 한 구체예에서, 일부 분말 제제 (고체 담체 상에 트리헵타노인의 75%, 80%, 85%, 그리고 90% 적하)가 제조되었다. 본원에서 설명된 바와 같은 트리헵타노인 오일은 먼저, 아세톤에서 용해되고, 그리고 이후, 고체 담체, 예를 들면, Cab-O-Sil과 혼합되어, 혼탁액을 형성하였다. 지속된 방출 중합체, 예를 들면, Eudragit가 임의선택적으로 첨가되었다. 결과의 혼탁액은 분무건조되어 분말이 획득되었다. 분무건조된 분말은 이후, 용매 (아세톤)의 양을 바람직한 수준까지 감소시키기 위해 더욱 건조된다.

트리헵타노인 오일

[0068] 한 구체예에서, 본 발명의 고체 조성물에서 트리글리세리드는 트리헵타노인 오일이다. 본원에서 설명된 바와 같이 트리헵타노인 오일은 7개 탄소 지방산을 갖는 트리글리세리드를 포함한다. 글리세롤 트리헵타노에이트, 글리세롤 트리에난테이트, 글리세릴 트리헵타노에이트, 1,3-디(헵타노일옥시)프로판-2-일 헵타노에이트, 트리에난틴, 1, 2, 3-트리에난토일글리세롤, 그리고 프로판-1,2,3-트리일 트리헵타노에이트로서 또한 알려져 있는 트리헵타노인은 7개 탄소 (C7) 지방산 헵타노에이트의 트리글리세리드 (CAS 등록 번호 620-67-7)이고 다음의 구조를 갖는다:



[0069] [0070] 본원에서 설명된 바와 같은 트리헵타노인 오일은 식품 등급 트리헵타노인 오일보다 큰 순도 또는 등급이다. 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 초고순도 제약학적 등급 트리헵타노인 오일인 것으로 고려된다.

[0071] 한 구체예에서, 본 발명의 트리헵타노인 오일은 표 1에서 열거된 일반적인 성질을 갖는다:

표 1

물리적 성질 및 화학적 성질	제약학적 등급 순도를 갖는 트리헵타노인
형태	액체
칼라	엷은 황색
흐름점	< 0 °C
인화점	ca. 220 °C
증기압	< 0.01 hPa; 20 °C
상대적 밀도	ca. 0.96 g/cm ³ ; 20 °C
물 용해도	< 0.01g/1; 20 °C
분배 계수 (n-옥탄올/물)	로그 Pow: > 3.0; 포화된 C ₇ 지방산의 글리세리드
점성, 동적	ca. 20 °C에서 20 mPa.s
굴절률	1.4440 내지 1.4465

[0073] 전형적으로, 트리헵타노인 오일에서 불순물의 전체 농도는 식품 등급 트리헵타노인 오일에서 불순물의 전체 농도보다 적다. 일부 구체예에서, 식품 등급 트리헵타노인 오일은 약 또는 기껏해야 약 95, 95.5, 96, 96.5, 97, 또는 97.5%, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 범위의 순도를 가질 수 있다.

[0074] 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일에서 전체 불순물은 5% w/w보다 적은 양이 된다. 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일에서 전체 불순물은 5, 4.5, 4, 3.5, 3, 2.5, 2, 1.5, 1, 또는 0.5% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 범위의 양이다.

[0075] 한 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 2% w/w보다 적은, C7 산 이외에 산 (가령, C2, C3, C4, C5, C6, C8, 또는 C9 산, 또는 다른 것들, 또는 이들의 조합 ("비-C7 트리글리세리드"))으로 에스테르화된 트리글리세리드를 포함한다. 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 또는 0.1% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 범위의 비-C7 트리글리세리드를 포함한다.

[0076] 한 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 97.5%보다 큰 순도의 글리세롤 트리헵타노에이트를 포함한다. 일부 구체예

에서, 트리헵타노인 오일은 약 또는 최소한 약 97.5, 97.6, 97.7, 97.8, 97.9, 98, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.7, 98.8, 98.9, 99.0, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 또는 그 이상, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 범위의 순도의 글리세롤을 트리헵타노에이트를 포함한다.

[0077] 한 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 0.01% w/w보다 적은 회분을 포함한다. 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 약 0.01, 0.009, 0.008, 0.007, 0.006, 0.005, 0.004, 0.003, 0.002, 또는 0.001% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 회분을 포함한다.

[0078] 한 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 0.04% w/w보다 적은 물을 포함한다. 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 약 0.04, 0.035, 0.03, 0.025, 0.02, 0.015, 0.01, 0.005, 또는 0.001% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 물을 포함한다.

[0079] 한 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 2.5% w/w보다 적은 글리세롤을 포함한다. 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, 2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.3, 또는 1.2% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 글리세롤을 포함한다.

[0080] 한 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 1.5% w/w보다 적은 모노헵타노에이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 모노헵타노에이트를 포함한다.

[0081] 한 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 3.0% w/w보다 적은 디헵타노에이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 3.0, 2.9, 2.8, 2.7, 2.6, 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, 1.9, 1.8, 또는 1.7% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 디헵타노에이트를 포함한다.

[0082] 한 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 2.5% w/w보다 적은 헥사노-디헵타노에이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, 2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.3, 또는 1.2% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 헥사노-디헵타노에이트를 포함한다.

[0083] 한 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 2.5% w/w보다 적은 헥사노익산을 포함한다. 일부 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, 2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.3, 또는 1.2% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론가능한 임의의 글리세롤을 포함한다.

[0084] 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 바와 같은 트리헵타노인 오일은 낮은 점성의 무색, 무취와 무미 오일이다. 본원에서 설명된 바와 같은 트리헵타노인 오일은 전형적으로, 실온에서 보관되고 광으로부터 보호되고, 그리고 이의 안정성은 이런 조건 하에 24 개월을 초과할 수 있다.

[0085] 한 구체예에서, 본 발명은 활성 성분으로서 트리헵타노인; 훈증된 실리카; 그리고 셀룰로오스 아세트산염을 포함하는 고체 조성물을 제공한다. 추가 구체예에서, 고체 조성물은 복수의 고체 입자를 포함하고, 각 입자는 훈증된 실리카 및 셀룰로오스 아세트산염을 포함하는 고체 물질 위에 흡착된 트리헵타노인을 포함한다. 추가 구체예에서, 고체 조성물은 조성물의 중량으로, 약 50% 내지 약 80%의 트리헵타노인; 약 10% 내지 약 30%의 훈증된 실리카; 그리고 약 10% 내지 약 30%의 셀룰로오스 아세트산염을 포함한다. 다른 구체예에서, 고체 조성물은 조성물의 중량으로, 약 60%의 트리헵타노인; 약 20%의 훈증된 실리카; 그리고 약 20%의 셀룰로오스 아세트산염을 포함한다.

[0086] 특정한 구체예에서, 본 발명의 트리헵타노인 오일은 표 2에서 열거된 특징을 갖는다:

표 2

파라미터	명세	방법
정체		
트리헵타노에이트	찹조에 필적	Ph.Eur. 2.2.28
속성		
모습	투명한 물질과 물질은 찹조 용액 Y_3 보다 강렬 하게 착색되지 않는다	Ph.Eur. 2.2.1, 2.2.2. 방법 I
상대적 밀도	0.95 - 0.98	Ph.Eur. 2.2.5
굴절률	1.4440 - 1.4465	Ph.Eur. 2.2.6
점성	15 mPa.s - 23 mPa.s	Ph.Eur. 2.2.9

순도		
지방산의 조성		Ph.Eur. 2.4.22 방법 C
헵탄산	> 99 %	
헥사노익산	최대 0.8 %	
모든 다른 것들, 각각	< 0.03 %	
비누화 값	360 내지 410 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.6
산가	최대 0.2 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.1
히드록실 값	최대 10 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.3 방법 A
과산화물 값	최대 1.0 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.5 방법 A
물	최대 0.2 %	Ph.Eur. 2.5.12
총 회분	최대 0.1 %	Ph.Eur. 2.4.16
중금속	최대 10 ppm	Ph.Eur. 2.4.8
효능/강도		
트리헵타노에이트	90% 내지 110%	Ph.Eur. 2.2.28

[0088] 특정한 구체예에서, 본 발명의 트리헵타노인 오일은 표 3에서 열거된 특징을 갖는다:

표 3

파라미터	명세	방법
정체		
트리헵타노에이트	참조에 필적	Ph.Eur. 2.2.28
IR (적외선)	참조에 필적	Ph.Eur. 2.2.24
속성		
모습		
투명성 및 단백광	투명한 물질	Ph.Eur. 2.2.1
칼라	물질은 참조 용액 Y ₃ 보다 강렬하게 착색되지 않는다	Ph.Eur. 2.2.2. 방법 I
순도		
지방산의 조성		Ph.Eur. 2.4.22 방법 C
헵탄산	≥ 99.0 %	
헥사노익산	≤ 1.0 %	
개별 미확인된 불순물	≤ 0.10 %	
불순물		
글리세롤	≤ 1.0 %	
모노헵타노에이트	≤ 0.5 %	
디헵타노에이트	≤ 1.5 %	Ph.Eur. 2.2.28
헥사노-디헵타노에이트	≤ 1.0 %	
개별 미확인된 불순물	≤ 0.5 %	
총 불순물	≤ 5.0 %	
원소 불순물		
As	≤ 0.02 ppm	Ph.Eur. 2.2.57 또는 2.2.58
Cd	≤ 0.19 ppm	
Pb	≤ 0.08 ppm	
Hg	≤ 0.12 ppm	
산가	최대 0.2 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.1
물	최대 0.2 %	Ph.Eur. 2.5.12
총 회분	최대 0.1 %	Ph.Eur. 2.4.16
검정		
트리헵타노에이트	95% 내지 103%	Ph.Eur. 2.2.28

[0090] 일정한 특정 구체예에서, 트리헵타노인 오일은 표 4에서 열거된 특징을 갖는다:

표 4

파라미터	실례 A	실례 B
트리헵타노에이트	참조에 필적	참조에 필적
트리헵타노에이트	99.0%	98.2%
불순물:		
글리세롤	검출되지 않음	검출되지 않음
모노헵타노에이트	검출되지 않음	검출되지 않음
디헵타노에이트	0.66 %	0.62 %
헥사노-디헵타노에이트	0.39 %	0.40 %
개별 미확인된 불순물	0.20 % (RRT* 1.258)	0.18 % (RRT 1.258)
총 불순물	1.25 %	1.20 %
원소 불순물		
As	검출되지 않음	검출되지 않음
Cd	검출되지 않음	검출되지 않음
Pb	검출되지 않음	검출되지 않음
Hg	검출되지 않음	검출되지 않음

[0092] *RRT: 상대적 체류 시간.

트리헵타노인 오일 전구체 및 트리헵타노인 오일의 제조

[0094] 트리헵타노인 오일의 전구체 역시 본원에서 제공된다. 일부 구체예에서, 전구체는 n-헵탄산이다. n-헵탄산은 다음과의 구조를 갖는다:



[0095] 본원에서 설명된 바와 같은 n-헵탄산은 식품 등급 n-헵탄산보다 큰 순도 또는 등급이다. 일부 구체예에서, 식품 등급 n-헵탄산의 순도는 90% 내지 98%이다. 일부 구체예에서, 식품 등급 n-헵탄산의 순도는 95% 내지 98%이다. 일부 구체예에서, 식품 등급 n-헵탄산의 순도는 95% 내지 97.5%이다. 일부 구체예에서, 식품 등급 n-헵탄산의 순도는 98, 97.9, 97.6, 97.5, 97.4, 97.3, 97.2, 97.1, 97.0, 96.9, 96.8, 96.7, 96.6, 96.5, 96.4, 96.3%, 96.2, 96.1, 96.0, 95.9, 95.8, 95.7, 95.6, 95.5, 95.4, 95.3, 95.2, 또는 95.1%의 최고 순도를 갖는다.

[0097] 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 바와 같은 n-헵탄산은 초고순도 제약학적 등급 n-헵탄산인 것으로 고려된다.

[0098] 전형적으로, n-헵탄산에서 불순물의 전체 농도는 식품 등급 n-헵탄산에서 불순물의 전체 농도보다 적다. 일부 구체예에서, n-헵탄산에서 전체 불순물은 4.0% w/w보다 적은 양이 된다. 일부 구체예에서, 전체 불순물은 약 4.0, 3.9, 3.8, 3.7, 3.6, 3.5, 3.4, 3.3, 3.2, 3.1, 3.0, 2.9, 2.8, 2.7, 2.6, 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, 2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 또는 0.01% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론 가능한 임의의 범위의 양이 된다.

[0099] 한 구체예에서, n-헵탄산은 2% w/w보다 적은, C7 산 이외에 산 (가령, C2, C3, C4, C5, C6, C8, 또는 C9 산, 또는 다른 것들, 또는 이들의 조합 ("비-C7 트리글리세리드"))으로 에스테르화된 트리글리세리드를 포함한다. 일부 구체예에서, n-헵탄산은 2, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 또는 0.1% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론 가능한 임의의 범위의 비-C7 트리글리세리드를 포함한다.

[0100] 한 구체예에서, n-헵탄산 조성물은 97%보다 큰 순도를 갖는 C7 카르복실산의 총계를 포함한다. 일부 구체예에서, 순도는 97, 97.1, 97.2, 97.3, 97.4, 97.5, 97.6, 97.7, 97.8, 97.9, 98, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.7, 98.8, 98.9, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8 또는 99.9%, 또는 그 이상, 또는 그 안에 추론 가능한 임의의 범위보다 크다. n-헵탄산을 포함하는 조성물, 예를 들면, 제약학적 조성물 역시 제공된다. 게다가, n-헵탄산을 포함하는 임의의 조성물은 임의선택적으로, 제약학적 조성물로서

더욱 규정될 수 있다.

[0101] 트리헵타노인 오일은 본원에서 설명된 바와 같은 n-헵탄산 또는 n-헵탄산을 포함하는 조성물로부터 제조될 수 있다. 가령, n-헵탄산은 예로서, 염기성 촉매제 및 열의 존재에서 글리세롤로 에스테르화되어 트리헵타노인 오일을 생산할 수 있다.

[0102] 한 구체예에서, n-헵탄산 조성물은 3.0% w/w보다 적은 2-메틸헥사노익산을 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 3.0, 2.9, 2.8, 2.7, 2.6, 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, 2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 또는 0.1% w/w, 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론 가능한 임의의 범위의 2-메틸헥사노익산을 포함한다.

[0103] 한 구체예에서, n-헵탄산 조성물은 0.1% w/w보다 적은 물을 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 또는 0.01% w/w 또는 그 이하보다 적은, 또는 그 안에 추론 가능한 임의의 범위의 물을 포함한다.

[0104] 한 구체예에서, n-헵탄산 조성물은 0.2% w/w보다 적은 카르보닐 함량을 포함한다. 카르보닐 함량 치수는 당분야에서 널리 공지된다. 일부 구체예에서, 카르보닐 함량은 0.15, 0.1, 0.05, 또는 0.01% w/w, 또는 그 이하보다 적거나, 또는 그 안에 추론 가능한 임의의 범위이다.

[0105] 한 구체예에서, n-헵탄산 조성물은 0.5%보다 적은 요오드 숫자를 포함한다. 요오드 숫자 치수는 당분야에서 널리 공지된다. 일부 구체예에서, 요오드 숫자는 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 또는 0.1% 또는 그 이하보다 적거나, 또는 그 안에 추론 가능한 임의의 범위이다.

[0106] 한 구체예에서, n-헵탄산 조성물은 0.2 mg/kg보다 적은 철을 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 0.2, 0.15, 0.1, 0.05, 또는 0.01 mg/kg보다 적거나, 또는 그 안에 추론 가능한 임의의 범위의 철을 포함한다.

[0107] 한 구체예에서, n-헵탄산을 포함하는 조성물은 0.25보다 적은 백금/코발트 색수를 갖는다. 백금/코발트 색수의 결정은 당분야에서 널리 공지된다. 일부 구체예에서, 백금/코발트 색수는 0.25, 0.2, 0.15, 0.1, 또는 0.05 또는 그 이하보다 적거나, 또는 그 안에 추론 가능한 임의의 범위이다.

치료적 처치

[0109] 일부 구체예에서 치료를 위해 본 발명의 고체 조성물을 이용하는 방법이 본원에서 제공된다. 고체 조성물은 개체를 치료하는데 효과적인 양으로 치료가 필요한 개체에 투여될 수 있다.

[0110] 가령, 개체는 다음 중에서 임의의 한 가지 또는 그 이상을 겪을 수 있다: 지방산 산화 장애 또는 결핍; 성인 폴리글루코산 본체 질환; 미토콘드리아 지방 산화 결함 (가령, 카르니틴 팔미토일 전달효소 I, 카르니틴 팔미토일 전달효소 II, 카르니틴 아실카르니틴 전위효소, 매우 긴 사슬 아실-CoA 탈수소효소, 삼중기능성 단백질, 긴 사슬 히드록시아실-CoA 탈수소효소, 복수 아실-CoA 탈수소효소, 짧은 사슬 아실 CoA 탈수소효소, 알파 글루코시다 아제, 분지 효소, 탈분지 효소, 근육인산분해효소, 또는 포스포프력토키나아제에 관련됨); 글리코겐 축적병 (가령, 글리코겐 축적병 유형 II); 글루코오스 전달체 유형 1 (GLUT1) 결핍 증후군; 또는 미토콘드리아 근육병증. 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 바와 같은 트리헵타노인 오일 또는 트리헵타노인 오일을 포함하는 제약학적 조성물이 U.S. 특허 번호 8,106,093에서 설명된 임의의 질환을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0111] 다른 구체예에서, 개체는 요소 회로에 관련된 효소를 비롯하여, 암모니아로부터 요소의 합성에 필요한 효소 또는 전달체의 여러 유전된 결핍을 포함하는 요소 회로 장애 (UCD); 또는 경변증 또는 일정한 다른 유형의 간 질환을 앓는 개체에서 빈번하게 일어나는 고암모니아혈증으로부터 발생하는 것으로 생각되는 넓은 스펙트럼의 신경학적 징후와 증상인 간 뇌병증 (HE)을 겪을 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 바와 같은 글리세롤 페닐부티레이트 또는 글리세롤 페닐부티레이트를 포함하는 제약학적 조성물이 이들 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 글리세롤 페닐부티레이트를 이용한 치료의 방법의 추가 상세는 U.S. 8,404,215 및 U.S. 8,642,012에서 발견될 수 있고, 이들의 내용은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0112] 한 구체예에서, 고체 조성물은 식품, 음료, 또는 다른 먹을 수 있는 조성물과 혼합하지 않으면서, 다양한 약형 (가령, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 기타 등등)에서 환자에 직접적으로 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 고체 조성물, 예를 들면, 분말 또는 과립은 고체 조성물을 식품, 음료, 또는 먹을 수 있는 조성물 내로 혼합함으로써, 식품, 음료, 또는 다른 먹을 수 있는 조성물과 함께 합쳐질 수 있다. 식품, 음료, 또는 먹을 수 있는 조성물은 액체, 고체, 반고체, 포말성 물질, 페이스트, 젤, 크림, 로션, 그리고 이들의 조합을 비롯한 임의의 형태일 수 있다. 고체 조성물은 위장 전도 및 가스트린 방출을 최소화하면서 치료 효과를 제공할 수 있고, 그리고 식품,

음료, 또는 다른 먹을 수 있는 조성물과의 공동투여는 이런 내약성 이익을 증강할 수 있다. 이에 더하여, 식품, 음료, 또는 다른 먹을 수 있는 조성물 및 고체 조성물의 공동투여는 활성 성분의 지연된 및/또는 연장된 방출을 제공하고, 그리고 따라서 덜 빈번한 투약, 더욱 긴 기간의 에너지 노출, 그리고 GI 관으로부터 흡수에서 잠재적으로 더욱 높은 효율을 허용할 수 있다. 고체 조성물의 특징을 이루는 지연된 및/또는 연장된 방출이 또한, 앞서 논의된 바와 같은 고체 조성물에 하나 또는 그 이상의 지속된 방출 중합체를 포함함으로써 독립적으로 달성될 수 있다.

[0113] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "효과적인" (가령, "효과량")은 원하는, 예상된, 또는 의도된 결과를 달성하는데 적합하다는 것을 의미한다. 효과량은 치료 효과량일 수 있다. "치료 효과량"은 개체에 투여될 때, 특정 질환 또는 장애의 이런 치료를 달성하는데 충분한 활성 성분의 양을 지칭한다. "치료 효과량"은 예로서, 질환 또는 장애, 질환 또는 장애의 심각도, 그리고 치료되는 개체의 연령, 체중 등에 따라 변할 것이다.

[0114] 일반적으로, 임의의 이상, 질환 또는 장애를 "치료하는" 또는 이의 "치료"는 일부 구체예에서, 이상, 질환 또는 장애를 개선하는 (즉, 질환 또는 이의 임상적 증상 중에서 최소한 한 가지의 발달을 저지하거나 또는 감소시키는) 것을 지칭한다. 일부 구체예에서 "치료하는" 또는 "치료"는 개체에 의해 식별되지 않을 수도 있는 최소한 하나의 물리적 파라미터를 개선하는 것을 지칭한다. 일부 구체예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 이상, 질환 또는 장애를 물리적으로, (가령, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (가령, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 모두 저해하는 것을 지칭한다. 일부 구체예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 이상, 질환, 또는 장애의 개시를 지연시키는 것을 지칭한다.

[0115] 실시예

[0116] 실시예 1

[0117] 표 5는 높은 순도의 예시적인 트리헵타노인 오일 표본 및 본 발명에 따른 트리헵타노인 오일을 포함하는 고체 표본을 보여준다.

[0118] 게다가, 트리헵타노인 오일을 포함하는 예시적인 고체 조성물 (표 5에서 고체 표본 2)의 안정성이 시험되었다. 계측은 이중 LDPE (저밀도 폴리에틸렌) 가방 내에 60cc 도입 밀봉된 HDPE (고밀도 폴리에틸렌) 병에서 25°C /60%RH (상대 습도)에서 보관 후 수행되었고, 그리고 결과는 표 6에서 도시된다. 계측은 또한, 이중 LDPE 가방 내에 60cc 도입 밀봉된 HDPE 병에서 40°C/75% RH에서 보관 후 수행되었고, 그리고 결과는 표 7에서 도시된다.

표 5

[0119]

초기 순도 시험 결과

파라미터	명세	오일 표본 1	오일 표본 2	고체 표본 1	고체 표본 2	고체 표본 3
불순물						
글리세롤	≤ 1.0 %	ND	ND	ND	ND	ND
모노헵타노에이트	≤ 0.5 %	ND	ND	ND	ND	ND
디헵타노에이트	≤ 1.5 %	1.2%	0.7%	1.1%	1.1%	1.1%
헥사노-디헵타노에이트	≤ 1.0 %	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%
개별 미확인된 불순물: RRT* (%)	≤ 0.5 %	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11% 2.6%	RRT 1.26: 0.20% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11% 2.6%	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11% 2.6%	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11% 2.6%	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11% 2.6%
총 불순물	≤ 5.0 %		1.3%			

[0120] RRT = 상대적 체류 시간.

ND = 검출되지 않음.

표 6

25°C/ 60%RH에서 보관된 예시적인 고체 조성물에 대한 안정성 연구 결과:

파라미터	명세	시점 (개월)		
		0	1	
모습	백색 내지 회백색 분말	합치	합치	합치
불순물				
글리세롤	≤ 1.0 %	ND	ND	ND
모노헵타노에이트	≤ 0.5 %	ND	ND	ND
디헵타노에이트	≤ 1.5 %	1.1%	1.1%	1.1%
헥사노-디헵타노에이트	≤ 1.0 %	0.4%	0.4%	0.4%
개별 미확인된 불순물: RRT (%)	≤ 0.5 %	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11% 2.6%	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.24% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11% 2.6%	RRT 0.91: 0.05% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.09% RRT 1.36: 0.09% 2.5%
총 불순물	≤ 5.0 %			
물	NMT 5%	NS	0.29%	0.35%
트리헵타노에이트	90%-110%	99%	101%	100%

아세톤	≤ 200 ppm	< 100 ppm	NS	NS
-----	----------------	-------------	----	----

[0122] RRT = 상대적 체류 시간. NMT = 보다 많지 않음. ND = 검출되지 않음.

표 7

[0123] 40°C/ 75%RH에서 보관된 예시적인 고체 조성물에 대한 안정성 연구 결과:

파라미터	명세	새로 만들어짐 (5 개월 전)	시점 (개월)	
모습	백색 내지 회백색 분말	합치	합치	합치
불순물				
글리세롤	≤ 1.0 %	ND	ND	ND
모노헵타노에이트	≤ 0.5 %	ND	ND	ND
디헵타노에이트	≤ 1.5 %	1.1%	1.1%	1.1%
헥사노-디헵타노에이트	≤ 1.0 %	0.4%	0.4%	0.4%
개별 미확인된 불순물: RRT (%)	≤ 0.5 %	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11%	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.24% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11%	RRT 0.91: 0.05% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.09% RRT 1.36: 0.10%
총 불순물	≤ 5.0 %	2.6%	2.6%	2.5%
물	NMT 5%	NS	0.29%	0.45%
트리헵타노에이트	90%–110%	99%	101%	98%
아세톤	≤ 200 ppm	< 100 ppm	NS	NS

[0124] RRT = 상대적 체류 시간. NMT = 보다 많지 않음. ND = 검출되지 않음.

실시예 2

[0126] 투약후 48 시간까지 완전한 약물동력학 (PK) 프로필로 각 아암 (arm)의 단일 용량 연구가 언제 대사산물이 기준선으로 복귀하는지 (각 아암 사이에 1 주 체외배출)뿐만 아니라 가스트린 및 콜레시스토카닌 (CCK) 호르몬의 급성 방출이 연축성 위 수축을 유발하는지를 결정하기 위해 수행되었다. 혈액 표본은 0-90 분 + 위 통증이 관찰되면 이러한 원도우를 벗어나 언제든지 각 아암으로부터 수집되었다.

[0127] 더욱 구체적으로, 동물 (n=3/성별)은 투약에 앞서 단식되고 투약후 4 시간에 사양되었다. 트리헵타노인과 대사산물의 PK 분석을 위한 혈액 표본이 투약전 내지 투약후 48 시간에서 수집되었다. 복수 용량 연구 (실시예 3)에서 목격되는 바와 같이, 수컷과 암컷 사이에 별다른 차이가 없었고, 따라서 데이터가 모든 대사산물에 대해 합동되었다.

[0128] 도면 1에서 - 21마리 동물은 트리헵타노인 오일 표본 (즉, 오일) 또는 본 발명에 따른 트리헵타노인 오일을 포함하는 예시적인 고체 표본의 단일 경구 위관영양 용량 수준이 투여되었다. 2가지 예시적인 고체 조성물은 각각, 1) 60%:20%:20%의 트리헵타노인 오일: Cab-0-Sil: 셀룰로오스 아세트산염 (즉, 분말-ER); 그리고 2) 80%:20%의 트리헵타노인 오일: Cab-0-Sil (즉, 분말)을 포함한다.

트리헵타노인 및 헵탄산

[0130] 트리헵타노인은 헵탄산으로 물질대사된다. 3가지 표본에 대한 대사산물 PK 프로필은 도면 1-4에서 도시된다. 생물형식 피크가 3가지 아암에서 헵탄산에 대해 관찰되었다. 1) 첫 번째 피크는 트리헵타노인이 위와 부딪힐 때일 수 있고, 그리고 두 번째 피크는 트리헵타노인이 십이지장과 부딪힐 때일 수 있고; 2) 지용성 물질은 위에서 용

해될 수 있지만, 유리 헵타노인은 십이지장에서 흡수되고 (분말의 경우에 더욱 높은 2번째 피크); 그리고 3) 분말-ER 제제에서 셀룰로오스 아세트산염은 전달을 ~1 시간 지연시키는 것으로 예상된다.

[0131] 에너지 대사산물: 케톤

도면 5-9에서 목격되는 바와 같이, 우리는 오일 처리 및 분말-ER 처리에서 필적하는 수준의 케톤을 관찰하였다. C4 케톤의 전달은 분말에서 더욱 빨랐지만, 또한 분말에 의해 평활화되었다. 비율 C4 케톤: C5 케톤은 영양공급의 상태를 지시한다; 이러한 비율이 증가함에 따라서, 이것은 트리헵타노인이 칼로리의 공급원으로서 이용되고 있다는 것을 지시한다.

[0133] 에너지 대사산물: 아스파르트산염

3가지 표본의 아스파르트산염의 수준은 도면 10-12에서 도시된다. 우리는 분말-ER에서 지속된 방출을 관찰하였다. 이것은 또한, 방출에서 지연 때문에, 글루코네오제닉 전구체에 대한 더욱 긍정적인 효과를 보여주었다. 오일과 분말의 아스파르트산염의 수준은 8 시간에서 기준선으로 복귀하고, 반면 분말-ER의 아스파르트산염의 수준은 투약후 24 시간에서 기준선으로 복귀한다.

[0135] 에너지 대사산물: 글루타민산염

3가지 표본의 글루타민산염의 수준은 도면 13-15에서 도시된다. 글루타민산염이 증가할 때, 경향은 트리헵타노인이 저혈당증에 대항하여 보호한다는 것을 지시한다. 트리헵타노인은 글루코오스로 만들어질 수 있는 화학물질을 증가시킨다. 미니 돼지에서 간은 혈액 내에 존재에 근거하여, 글루코네오제닉 전구체를 글루타민산염의 형태에서 저장한다.

[0137] 대체 대사산물

피멜산, 3-히드록시프로파온산염 및 프로파오닐 글리신을 비롯한 대체 대사산물의 대사산물 PK 프로필은 도면 16-18에서 도시된다. 피멜산 및 3-히드록시프로파온산염 생산은 오일과 비교할 때, 분말-ER에서 증가되지 않았다. 이들 수준은 분말의 경우에 더욱 낮았다. 3-히드록시프로파온산염은 장내 세균에 의해 만들어진 정상적인 산이지만, 개별 동물에 매우 의존한다.

우리는 트리헵타노인을 제공함으로써 보조효소 A 활성을 증가시켰다. 이에 더하여, 평균 에너지와 대체 대사산물의 수준이 도면 19-21에서 도시된다.

[0140] 실시예 3

복수 용량 연구가 실시예 2에서 이용된 바와 같이 오일, 분말 및 분말-ER에서 수행되었고, 그리고 결과가 아래에 도시된다.

[0142] 분말 아암:

1 일자: 동물 #6501이 투약후 ~1 시간에 구토하였다

3 일자: 동물 #6502가 구토하였다

3 일자: 동물 #6510에서 위 통증이 관찰되었다

[0146] 오일 아암:

1 일자: 동물 #6501이 투약후 ~3 시간에 구토하였다

1 일자: 동물 #6516이 투약후 ~3 시간에 구토하였다

5 일자: 동물 #6509에서 위 통증이 관찰되었다

[0150] 분말 ER 아암:

구토 또는 위 통증이 전혀 관찰되지 않음

[0152] 용량 균을 교차하여 헵탄산

전반적으로, 예상한 결과대로, 트리헵타노인은 헵탄산을 방출한다. 도면 22를 참조하면, 트리헵타노인은 간에서 C7 지방산 및 케톤체로 일차적으로 물질대사되었고, 이들은 순환을 통해, 다른 조직으로 유포되어 에너지 공급원을 제공한다. 오일 아암에서 트리헵타노인 값이 없었다. 모든 트리헵타노인 오일이 C7로 전환되었다.

- [0154] 미량의 트리헵타노인이 분말 아암에서 관찰되었다. 분말 매트릭스는 지질분해효소 작용에서 지연을 유발할 수 있었는데, 이러한 지연은 C7의 방출을 늦춘다. 분말 ER 아암은 분말 아암보다 약간 더 높은 수준의 헵탄산을 방출했지만 오일만큼 높지는 않았다.
- [0155] **에너지 대사산물**
- [0156] 도면 23과 24에서 목격되는 바와 같이, 베타 히드록시 수준은 안정 상태를 10-배 초과하여 상승하였고, 반면 케톤체는 1 일자부터 7 일자까지 증가하지 않았는데, 이것은 케톤증에 대한 가능성 없음을 지시하였다.
- [0157] 도면 25와 26을 참조하면, 우리는 글루타민산과 아스파르트산이 증가하고, 그리고 분말이 분말 ER보다 더욱 높은 수준의 양쪽 대사산물을 갖는다는 것을 관찰하였다. 글루타민산과 아스파르트산은 글루코네오제닉 아미노산이고, 그리고 에너지의 신규한 공급원을 나타낼 수 있다.
- [0158] 도면 27-29는 1 일자와 7 일자에 투약 이후에, 추가 대사산물의 PK 프로필을 보여준다: A) 피멜산, B) 3-히드록시프로피온산염, 그리고 C) 프로피오닐 글리신. 오일은 분말과 비교하여 가장 높은 양의 피멜산을 가졌다. 3-히드록시프로피온산염이 3가지 군 모두에서 증가했지만, 분말-ER은 가장 작은 증가 및 가장 낮은 수준을 가졌다. 프로피오닐 글리신은 오일 및 분말-ER의 경우에 본질적으로 제로이지만, 분말 투약은 증가를 유발하였다. 전반적으로, 분말 ER은 최소량의 과잉 대사산물을 생산하였다.
- [0159] 모든 대사산물의 PK 프로필은 도면 30에서 도시된다. 대사산물은 트리헵타노인, C4 (히드록시 및 케토), C5 (히드록시 및 케토), 헵탄산, 피멜산, 글루타르산, 아스파르트산, 글루타민산, 알라닌, 그리고 3-히드록시프로피온산을 포함한다.
- [0160] 오일의 결과와 비교하여 분말과 분말-ER의 결과는 도면 31-40에서 도시된다. 분말 ER은 C5-히드록시 수준을 모든 처리 중에서 가장 높게 상승시켰는데, 이것은 분말 ER이 지방산을 세포에 전달하는데 가장 효과적이라는 것을 지시한다. 우리는 분말의 경우에 1 일자와 7 일자 사이에 차이를 관찰하였다. 7 일자 수준은 1 일자보다 낮았고, 1 일자에 240분에서 스파이크가 나타나는데, 이것은 PK 표본추출이 더욱 길게 수행될 수 있다는 것을 지시한다. 분말-ER 투약은 가장 낮은 수준의 피멜산을 유발하였다. 분말은 분말-ER보다 아스파르트산의 더욱 높은 방출을 가졌다. 분말은 분말-ER보다 더욱 높은 수준의 글루타민산과 알라닌을 가졌다. 분말은 또한, 분말-ER보다 더욱 높은 수준의 3-히드록시프로피온산염을 가졌다.
- [0161] 오래된 특허 법 규약에 따라서, 단수 용어 ("a", "an", 그리고 "the")는 청구항을 비롯하여, 본 출원에서 이용될 때 "하나 또는 그 이상"을 지칭한다.
- [0162] 청구항에서 용어 "또는"의 이용은 단지 대안만을 지칭하는 것으로 명시적으로 지시되지 않으면 또는 이를 대안이 상호간에 배타적이지 않으면, "및/또는"을 의미하는데 이용된다. 용어 "또는"을 이용한 항목의 열거는 이를 열거된 항목 중에서 임의의 한 가지가 또한, 관련된 구체예로부터 특이적으로 배제될 수 있다는 것을 의미하는 것으로 특이적으로 예기된다.
- [0163] 본 출원 전반에서, 용어 "약"은 값이 이러한 값을 결정하는데 이용되는 장치 또는 방법에 대한 오차의 표준 편차를 포함한다는 것을 지시하는데 이용된다.
- [0164] 달리 정의되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 출원이 속하는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 비록 본원에서 설명된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법과 재료가 본 출원의 실시 또는 시험에 이용될 수 있지만, 대표적인 방법과 재료가 본원에서 설명된다.
- [0165] 본원에서 열거된 특허는 당분야에서 일반적인 기술을 설명하고, 그리고 마치 각각이 참조로서 편입되는 것으로 특정적으로 및 개별적으로 지시되는 것과 동일한 정도로, 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 인용된 참고문헌과 본 명세서 사이에 충돌의 경우에, 본 명세서가 우선할 것이다. 본 출원의 구체예를 설명함에 있어서, 특정한 용어가 명료성을 위해서 이용된다. 하지만, 본 발명은 이렇게 선별된 특정한 용어에 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 본 명세서에서 어느 것도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 고려되지 않아야 한다. 제공된 모든 실례는 대표적이고 무제한적이다. 상기-설명된 구체예에는 상기 교시에 비추어 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서 변형되거나 또는 변화될 수 있다.

도면

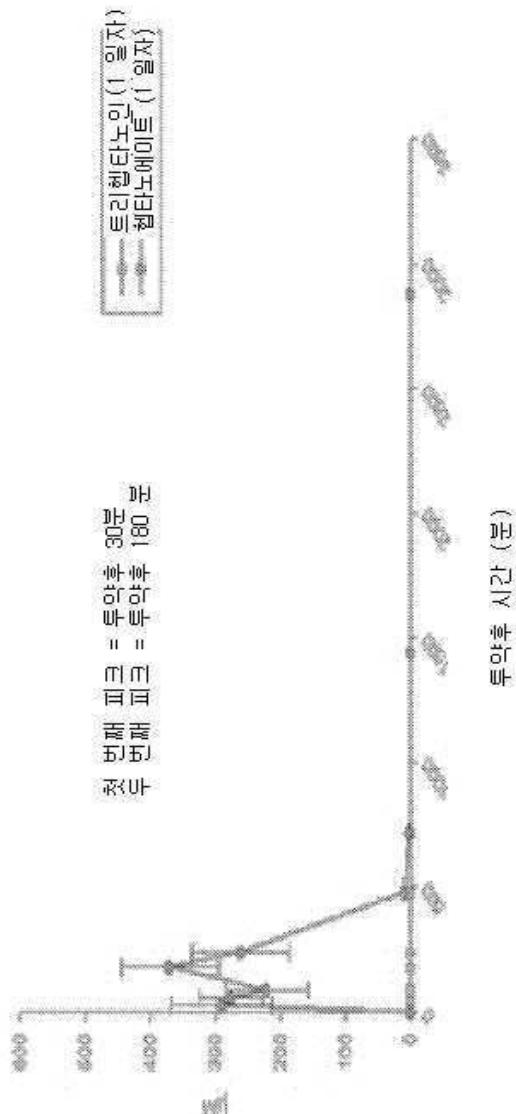
도면1

활동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헬타노인 오일 투약 이후에, 트리헬타노인과 헬타노에이트(C7) 대사산물 PK



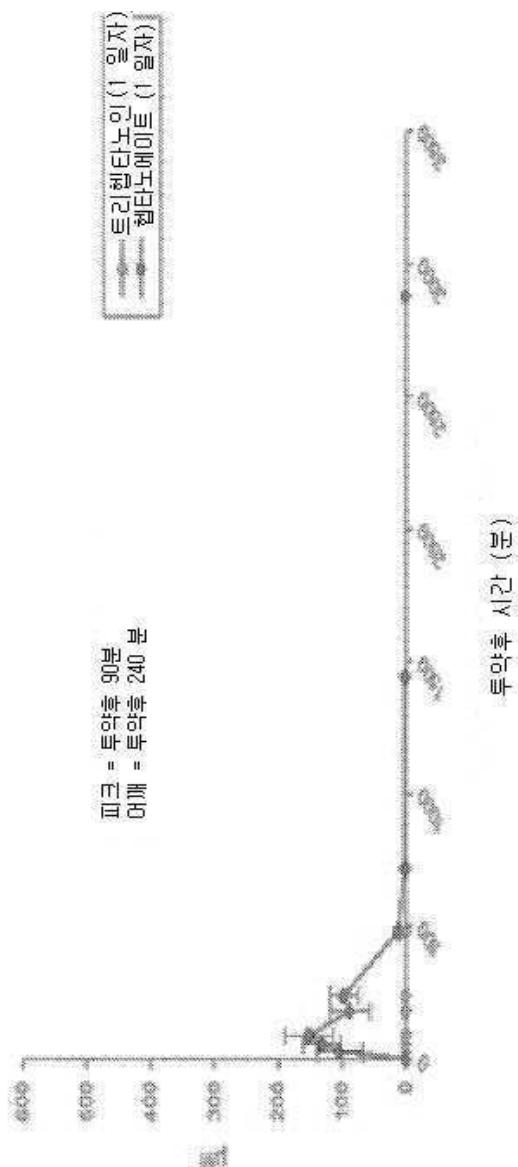
도면2

협동원 수장과 일정 미니 왜지에서 1 일자에 트리뷴타노인 운동-TB 투약 이후에, 트리뷴타노인과 헨타노에이트(C7) 대사선을 PK



도면3

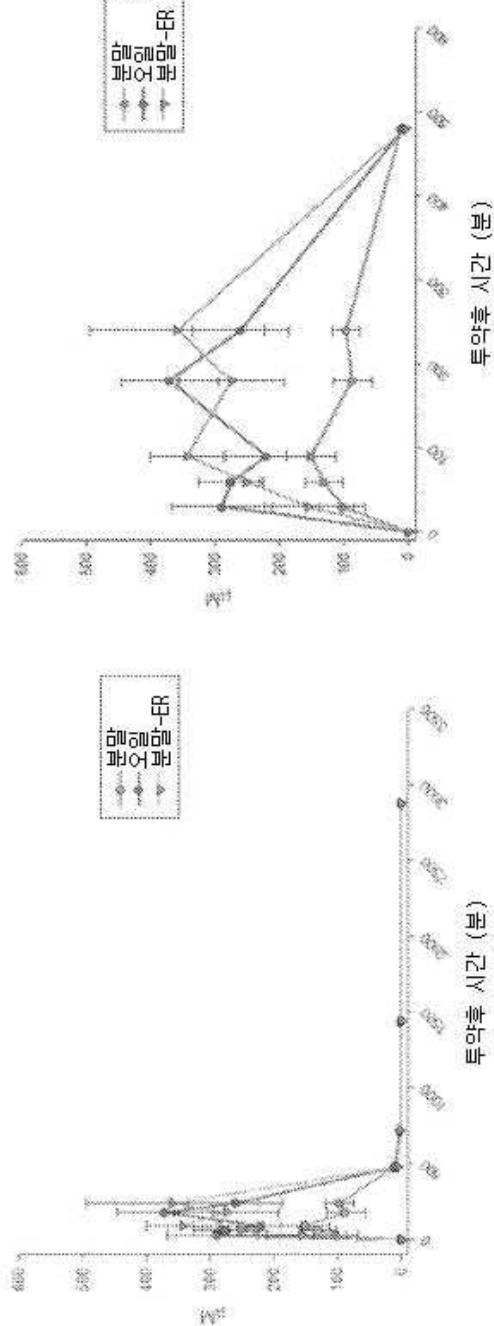
활동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말 투약 이후에, 트리헵타노인과 헬타노에이트(C7) 대사산을 PK



도면4

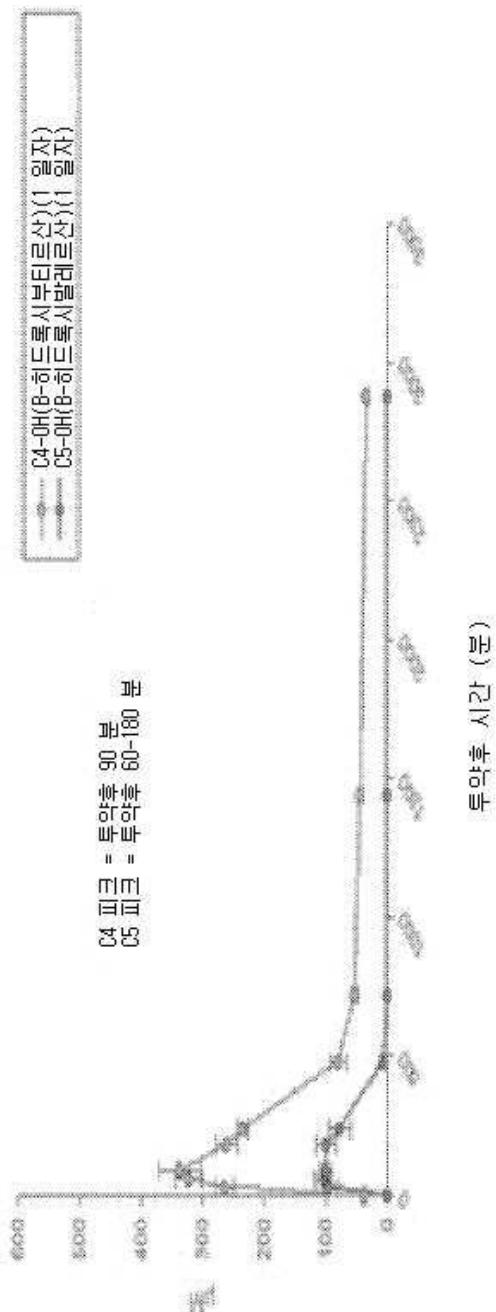
48 시간 시점까지 PK

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 혈타노네이트(C7) 대사산을 PK



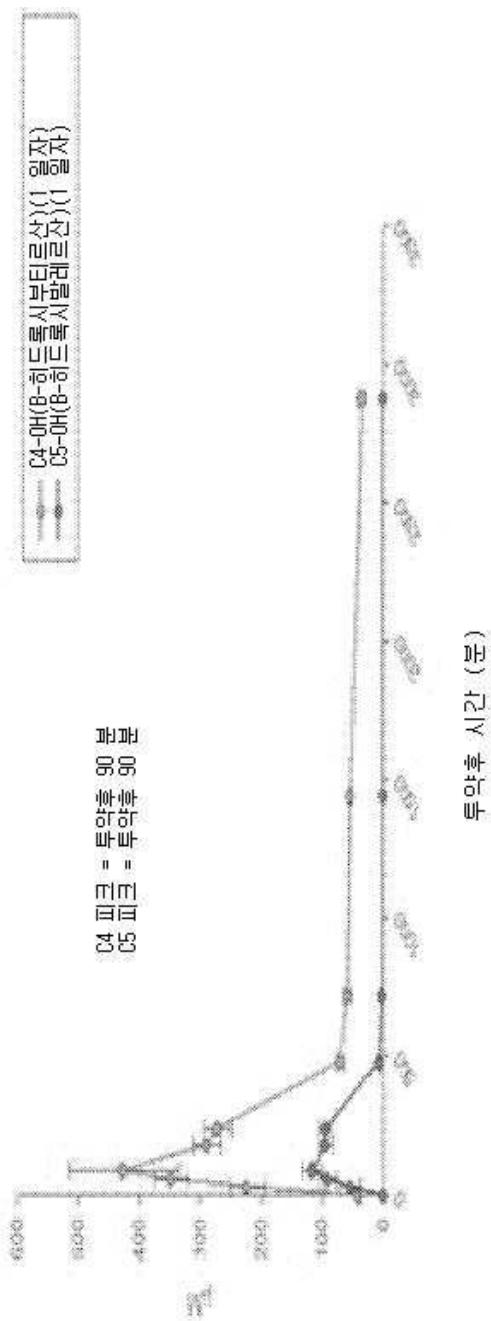
도면5

활동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말-ER 투약 이후에, B-하드록시부티로산 (C4-OH) 및 B-하드록시발레르산 (C5-OH) 대사산을 PK



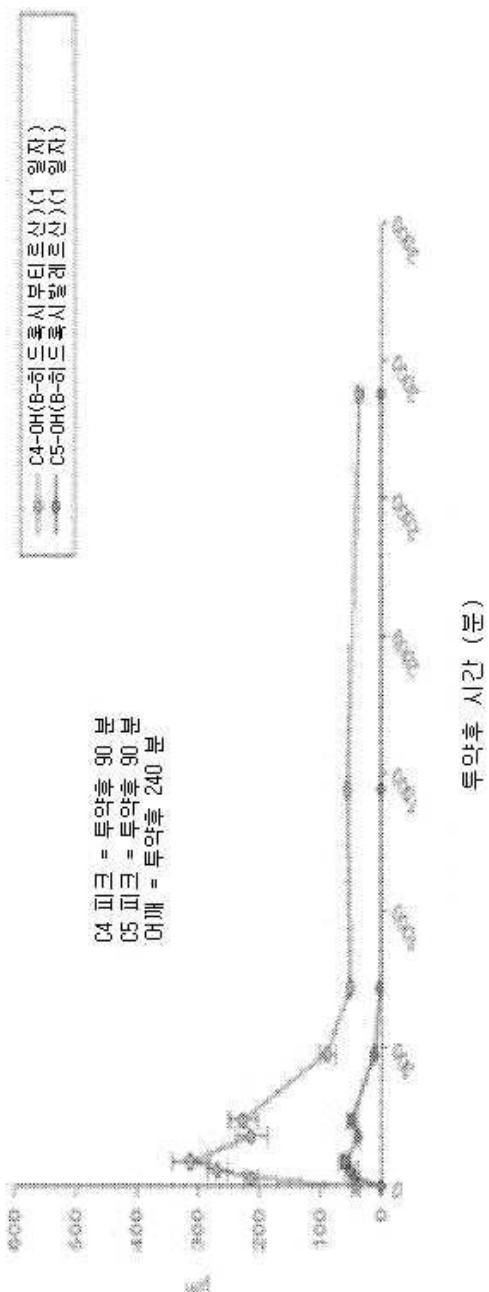
도면6

항동원 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에, B-히드록시부티로산 (C4- OH) 및 B-히드록시발레르산 (C5-OH) 대사산을 PK



도면7

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말 투약 이후에, B-하이드록시부티로산 (C4-OH) 및 B-하이드록시발레트산 (C5-OH) 대사산을 PK



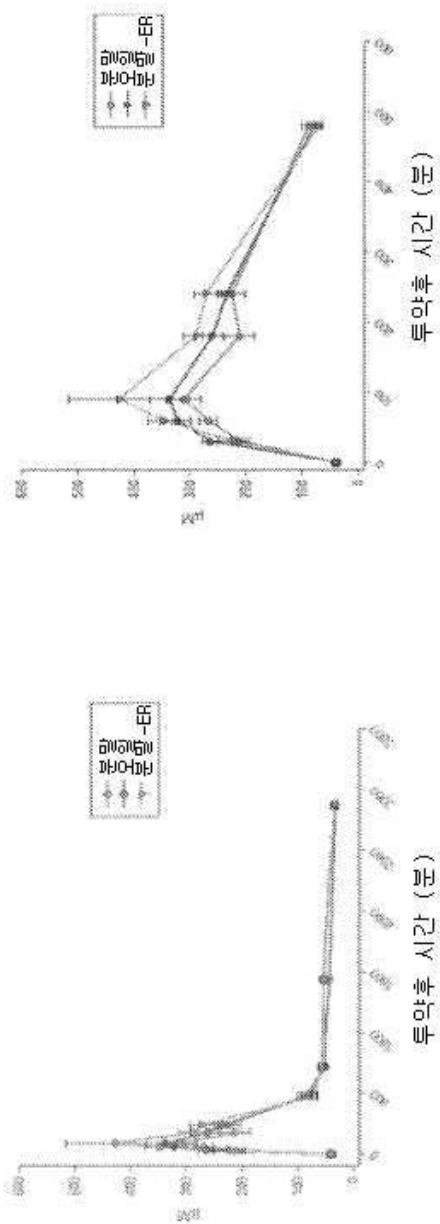
도면8

8 시간 시점까지 PK

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵티노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, B-히드록시부티로산 (04-0H) 대사산을 PK 및 분말-ER 투약 이후에, B-히드록시부티로산 (04-0H) 대사산을 PK

48 시간 시점까지 PK

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵티노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, B-히드록시부티로산 (04-0H) 대사산을 PK 및 분말-ER 투약 이후에, B-히드록시부티로산 (04-0H) 대사산을 PK

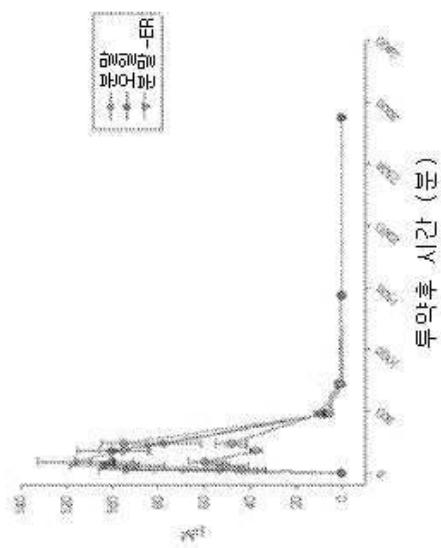


도면9

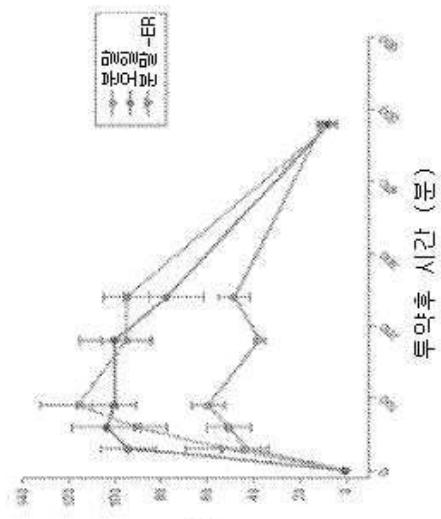
48 시간 시점까지 PK

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, B-히드록시발레르산 (55-04) 대사산을 PK

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, B-히드록시발레르산 (55-04) 대사산을 PK

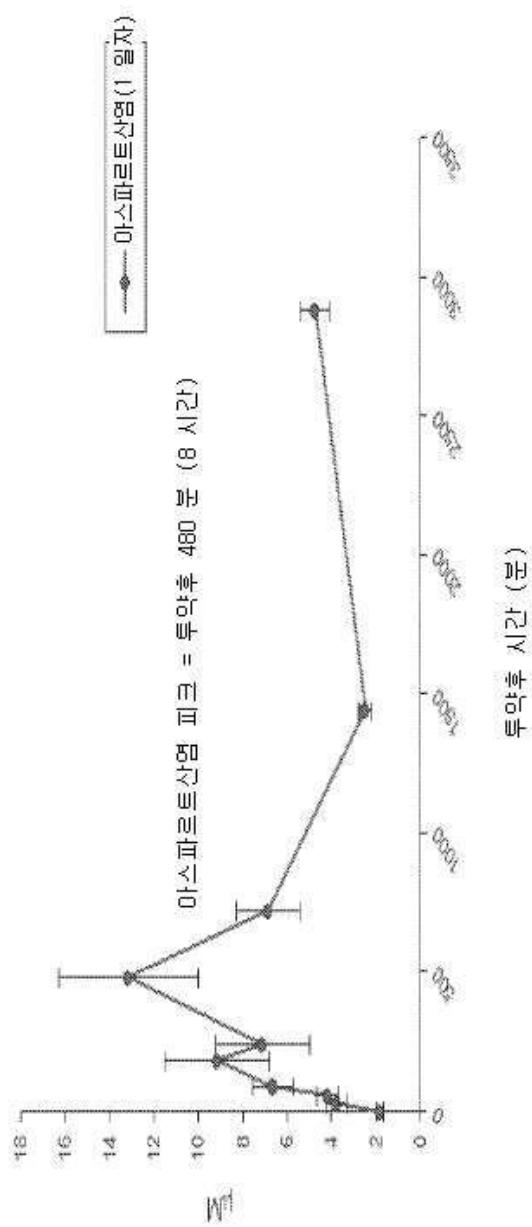
8 시간 시점까지 PK

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, B-히드록시발레르산 (55-04) 대사산을 PK



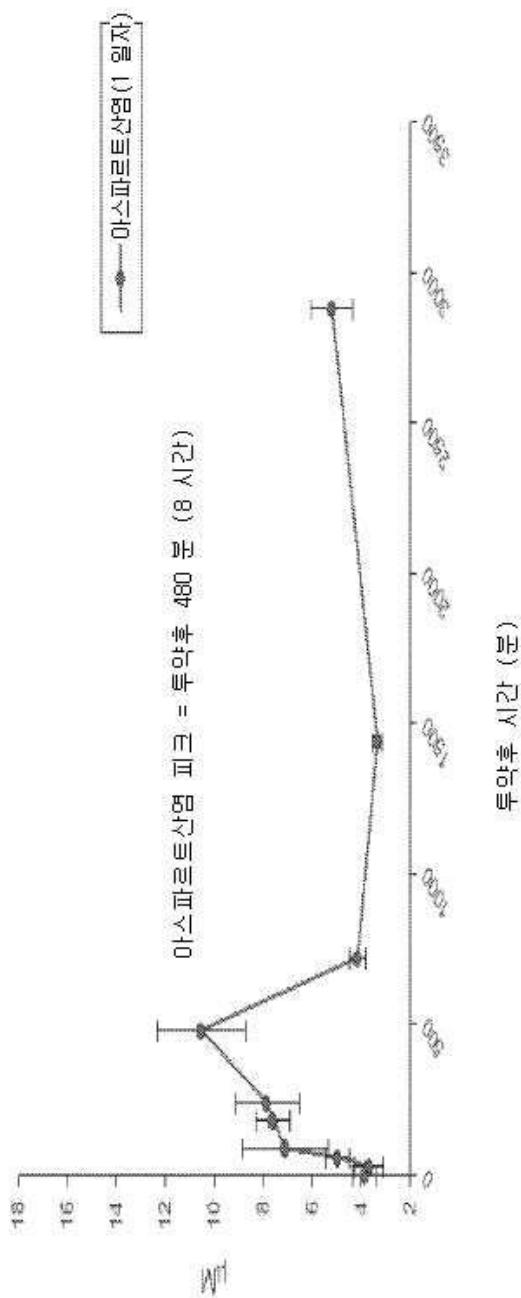
도면10

활동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말-ER 투약 이후에, 아스파르트산염의 수준



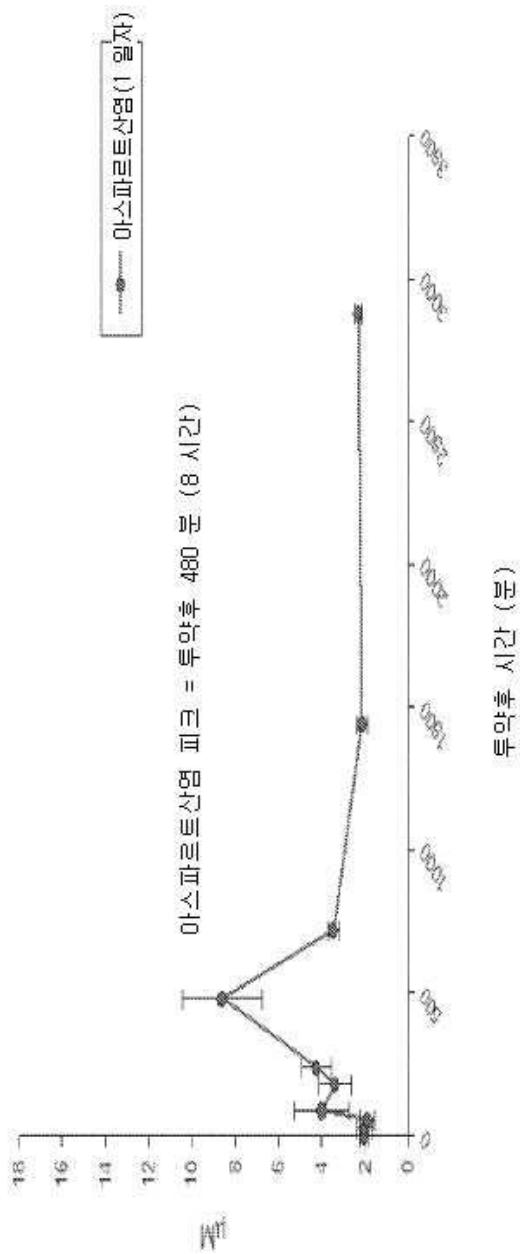
도면11

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에, 아스파르트산염의 수준



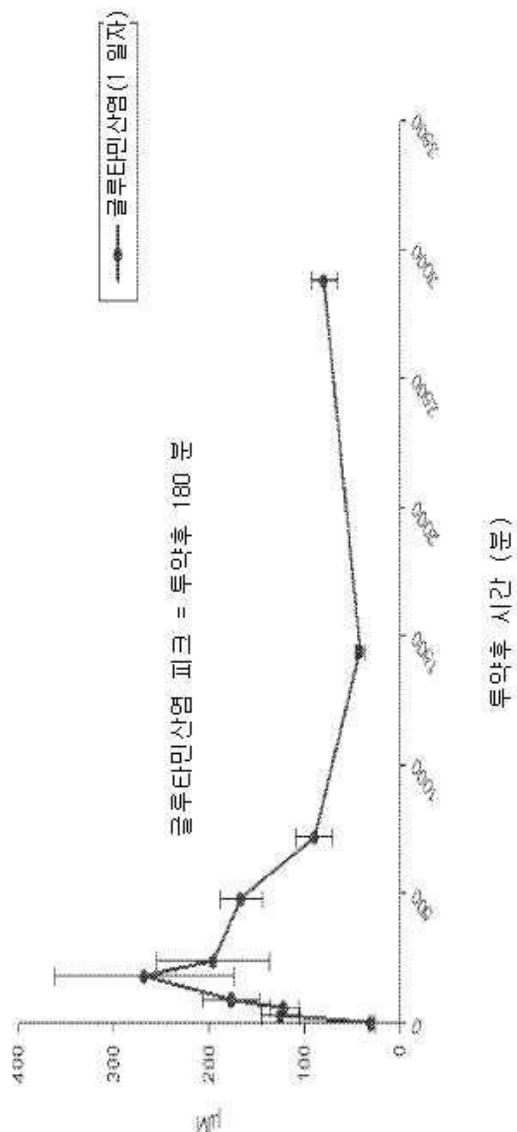
도면12

활동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말 투약 이후에, 마스파르트산염의 수준



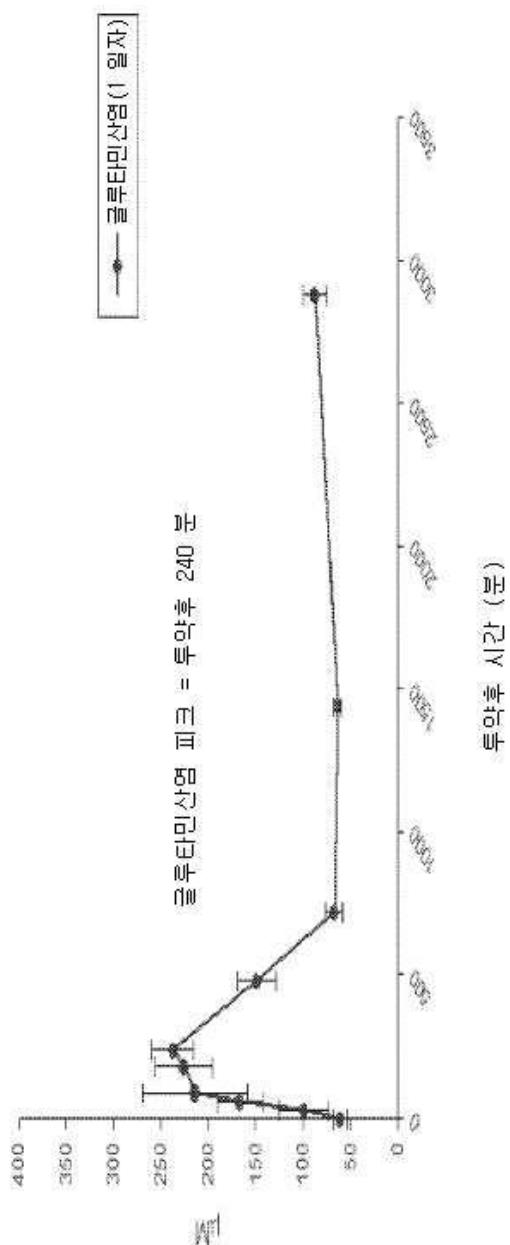
도면13

활동원 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말-타투약 이후에, 글루타민산염의 수준



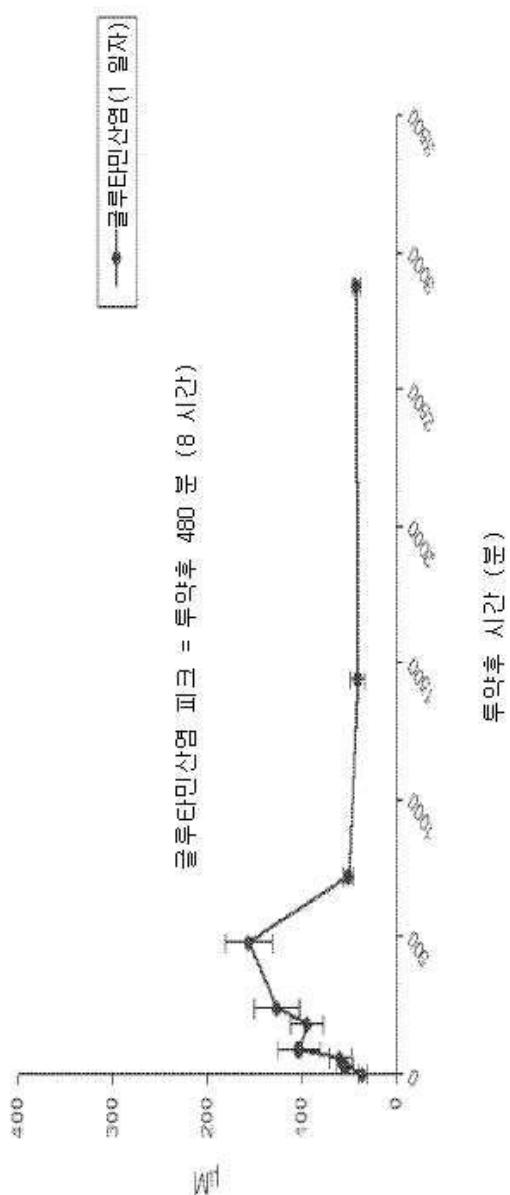
도면14

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에, 글루타민산염의 수준



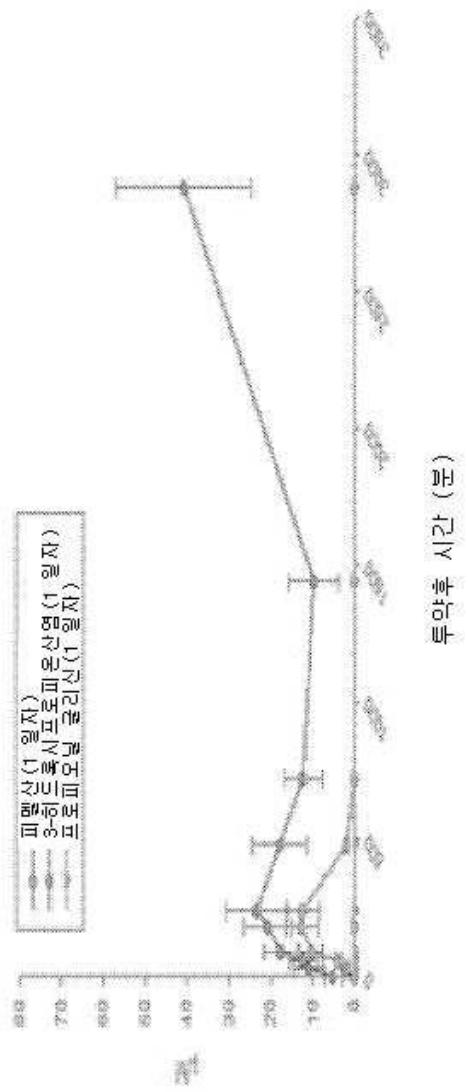
도면 15

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말 투약 이후에, 글루타민산염의 수준



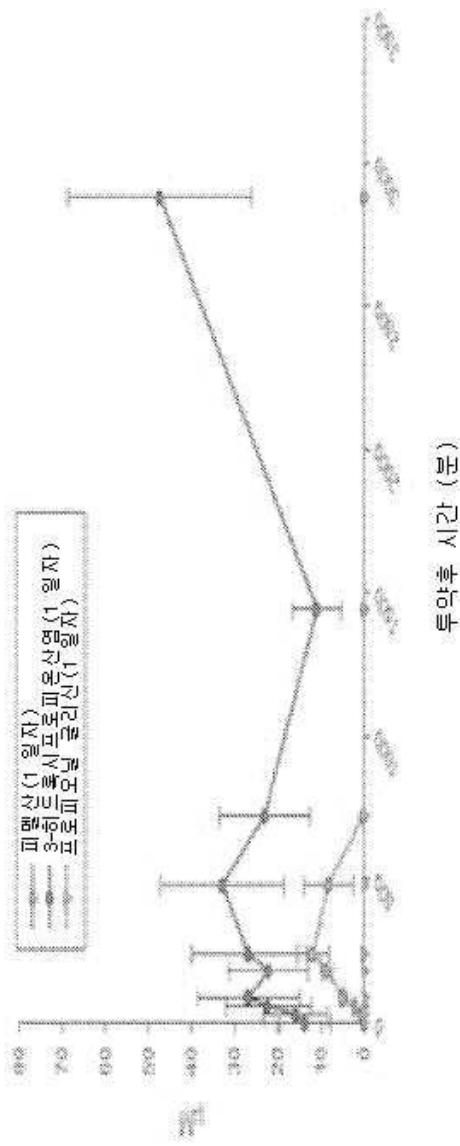
도면16

활동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리벌타노인 분말-ER 투약 이후에, 피렐산, 3-히드록시피로피온산염과
프로피오닐 글리신 대사산을 PK



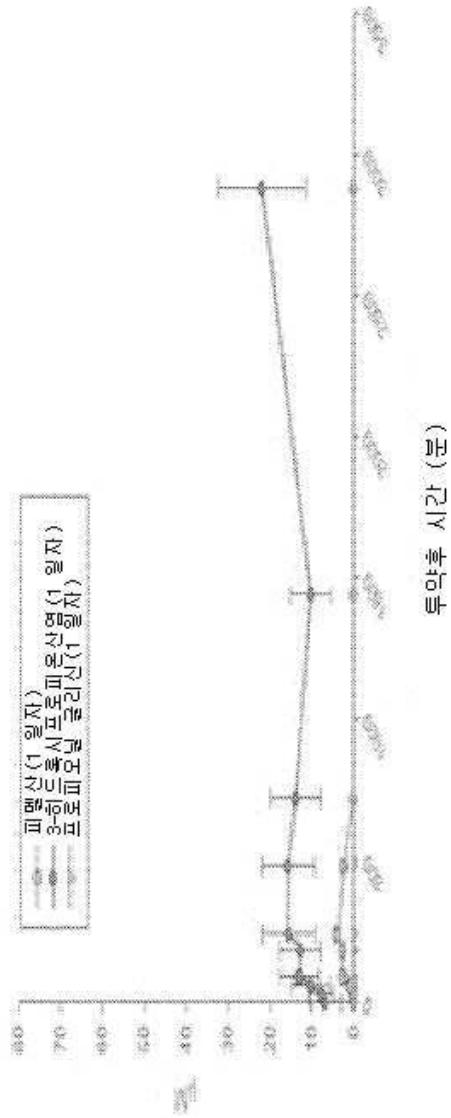
도면17

활동된 수컷과 암컷 미니 배지에서 1 일자에 트리헬타노인 오일 투약 이후에, 피별산, 3-하이드록시프로피온산염과
프로피오닐 글리신 대사산물 PK



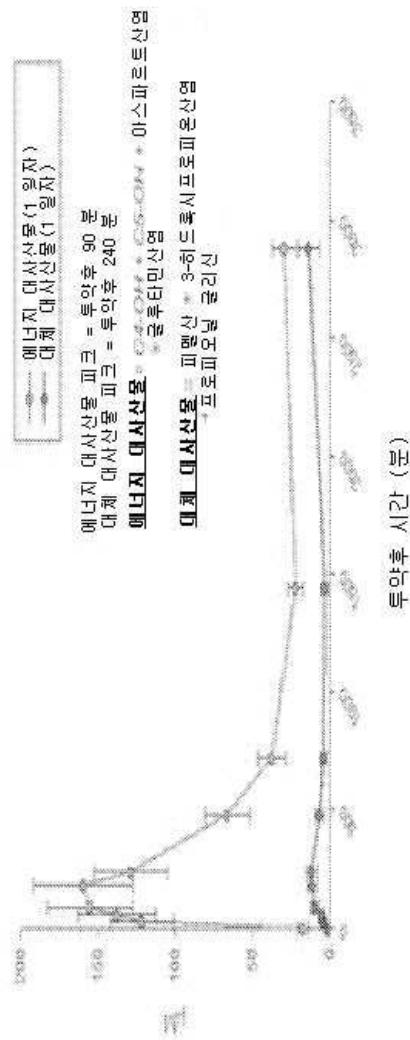
도면18

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헬타노인 분말 투약 이후에, 피렐산, 3-히드록시프로피온산염과
프로피오닐 글리신 대사산을 PK



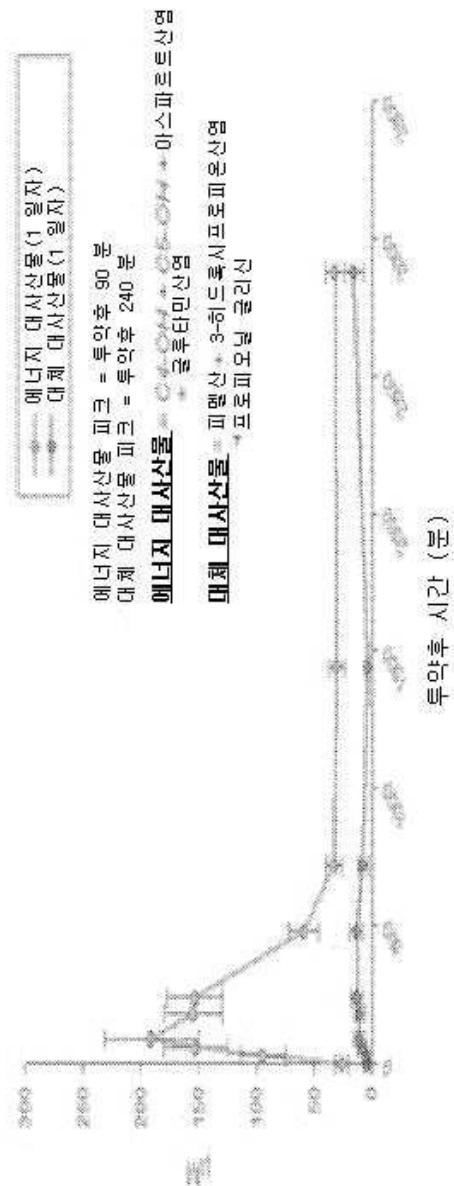
도면19

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 분말-ER 투약 이후에 각 시점에서 평균 에너지와 대체 대사산물



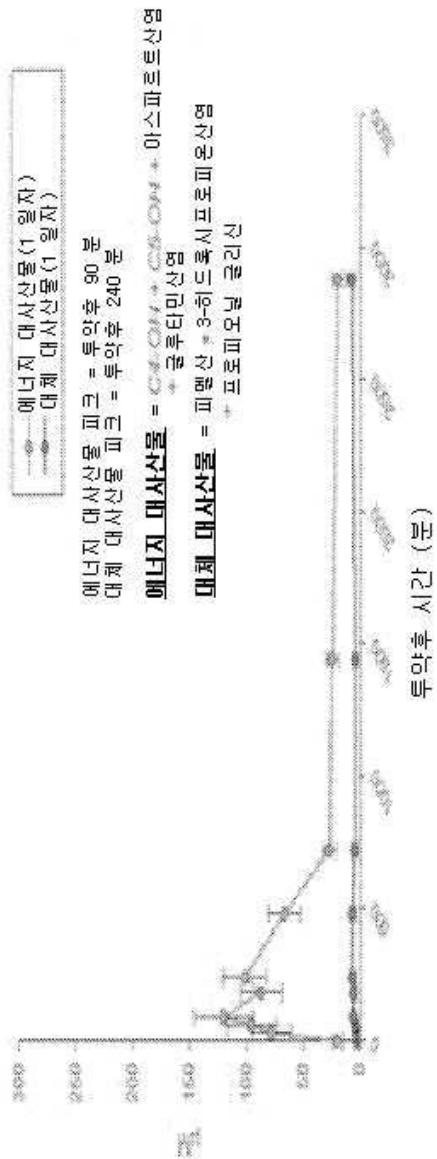
도면20

합동된 수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자에 트리헵타노인 오일 투약 이후에 각 시점에서 평균 에너지와 대체 대사산물



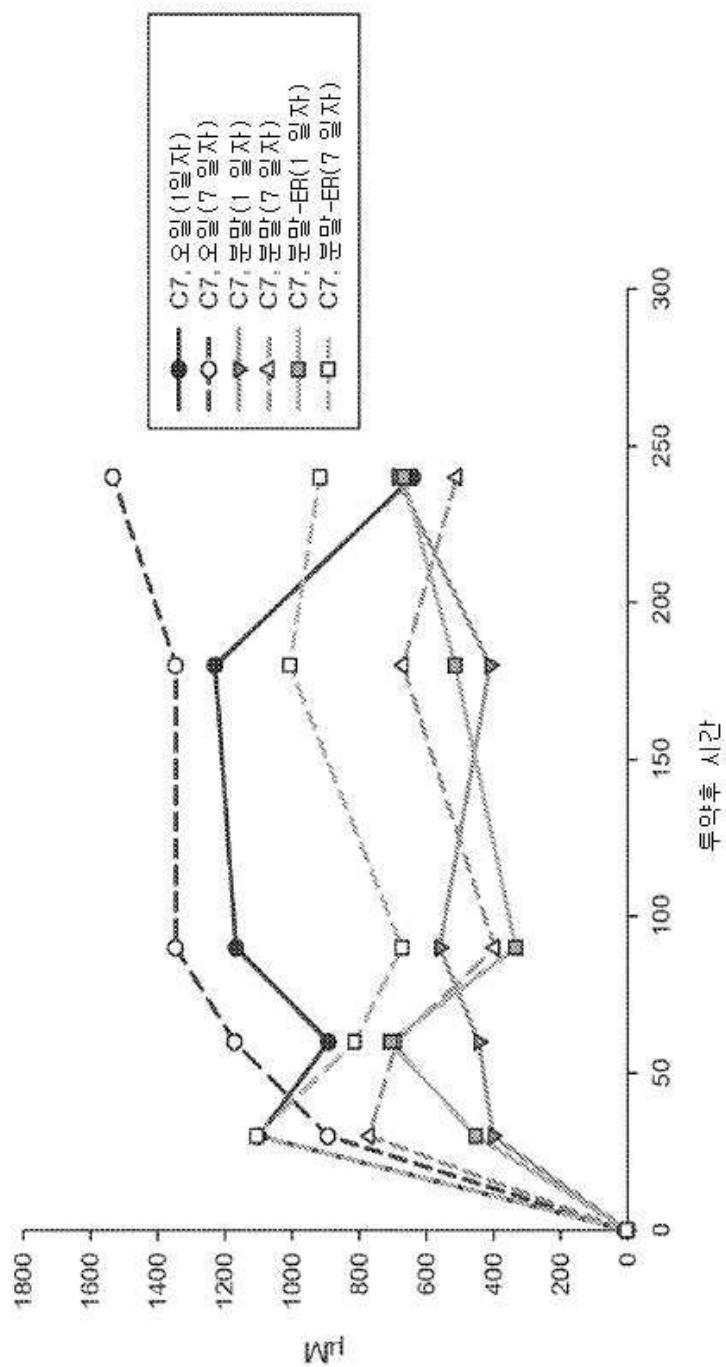
도면21

미니 혀지에서 1 일자리에 트리뷴노트인 운동을 말해온 대신에 시점에서 풍운에나지와 대체 대신을



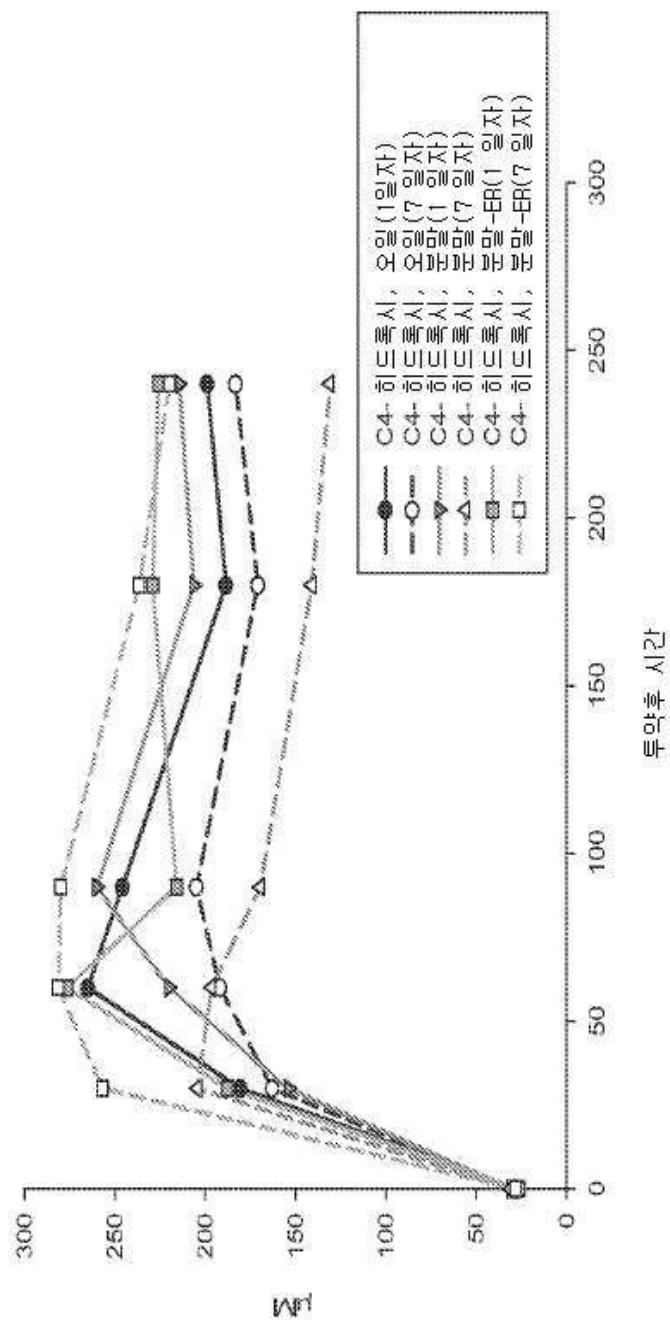
도면22

활동된 수컷/암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 헬탄산(C7) 대사산물 PK



도면23

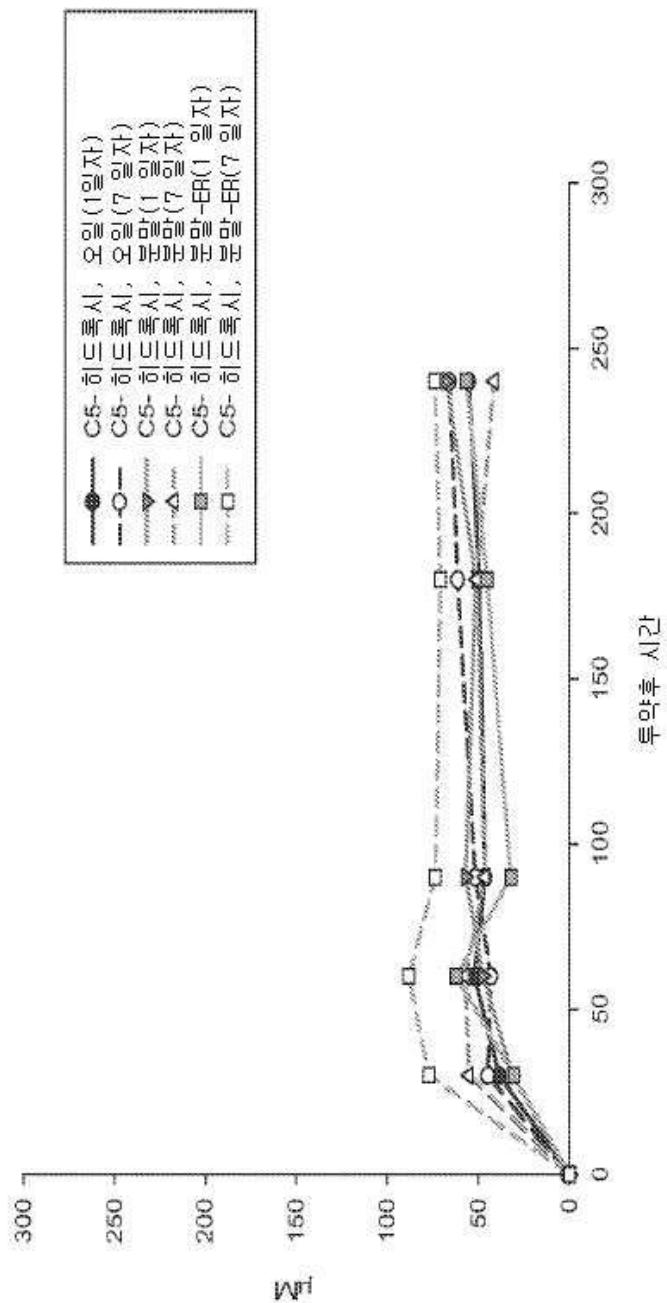
합동된 수컷/암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리直升노인 오일, 운발 및 운발-ER 투약 이후에, C4 대사산을 PK



도면24

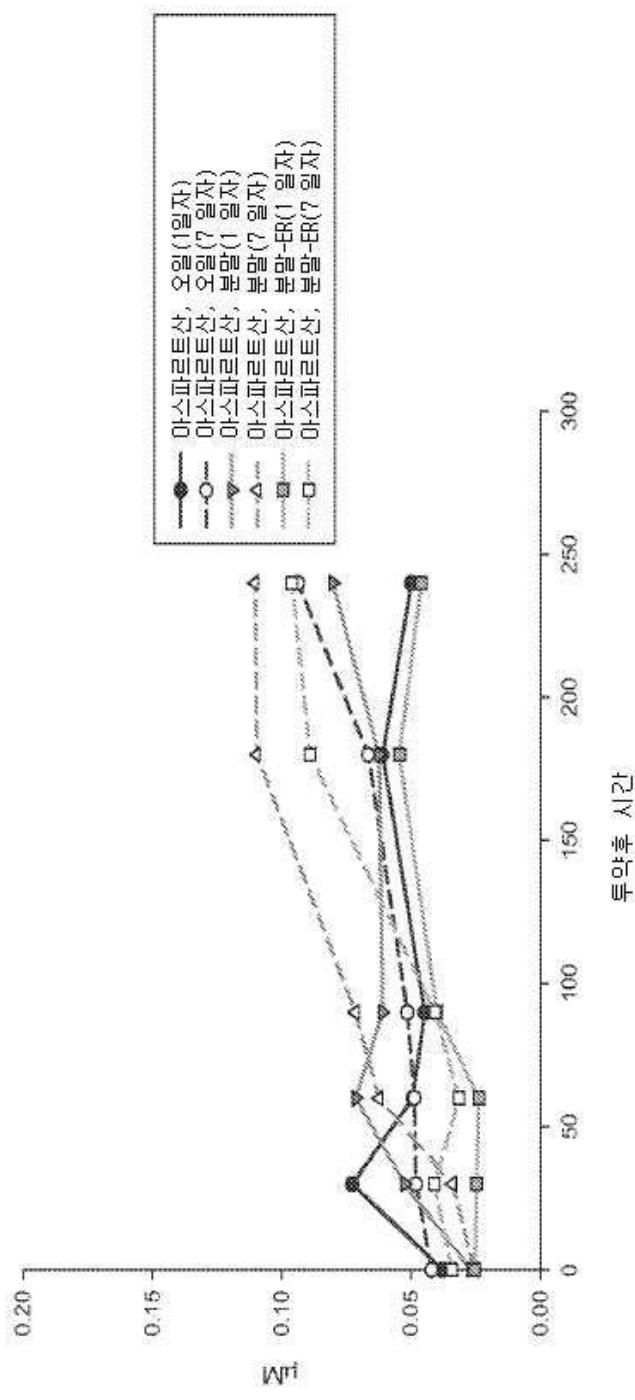
합동된 수컷/암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에,

C5 대사산물 PK



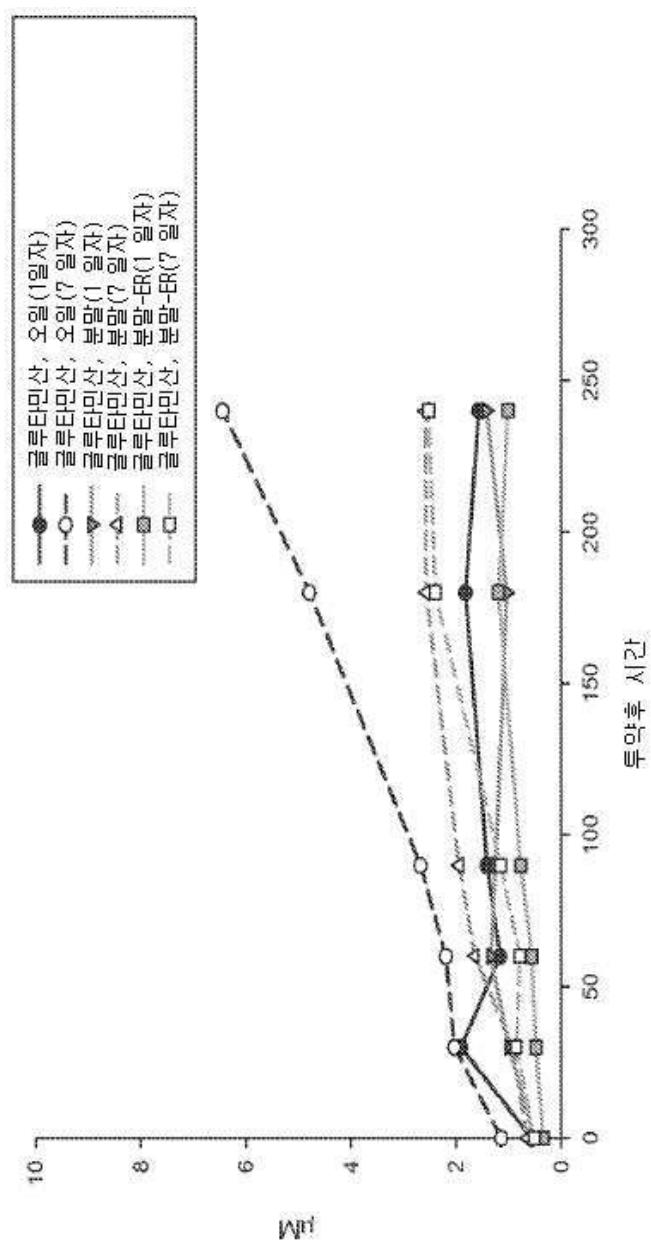
도면25

활동권 수컷/암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 마스파르트산 대사산물 PK (알라닌에 정규화됨)



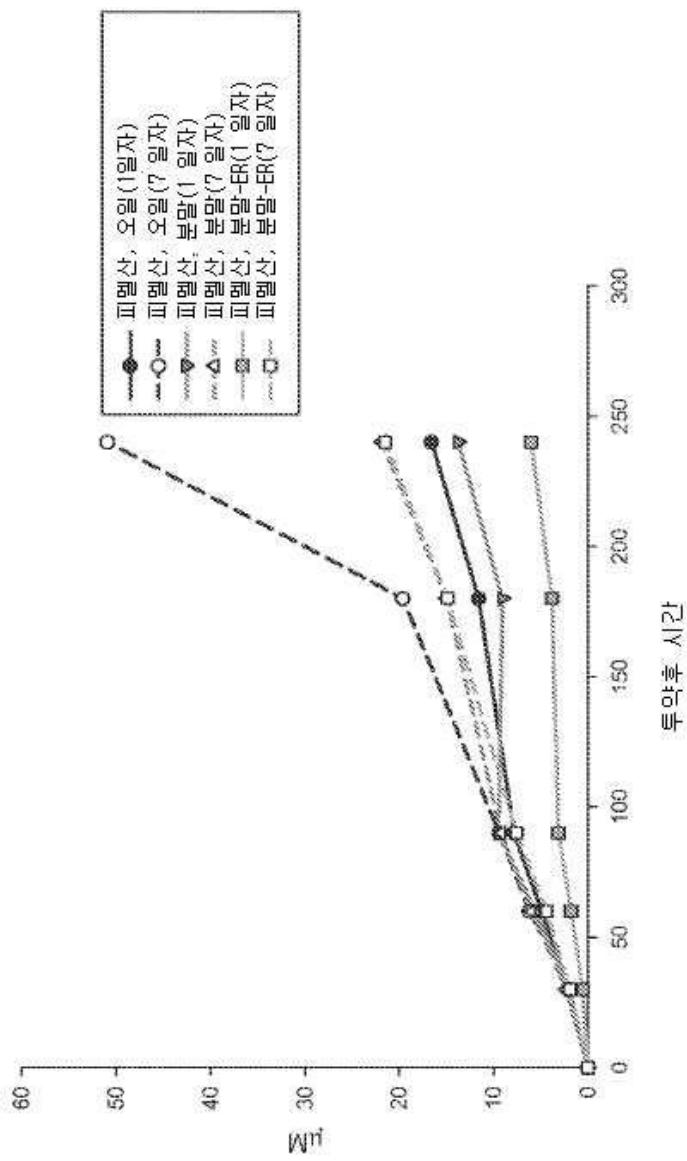
도면26

활동된 수컷/암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헨타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이전에, 글루타민산 대사산물 PK (알라닌에 비하여)



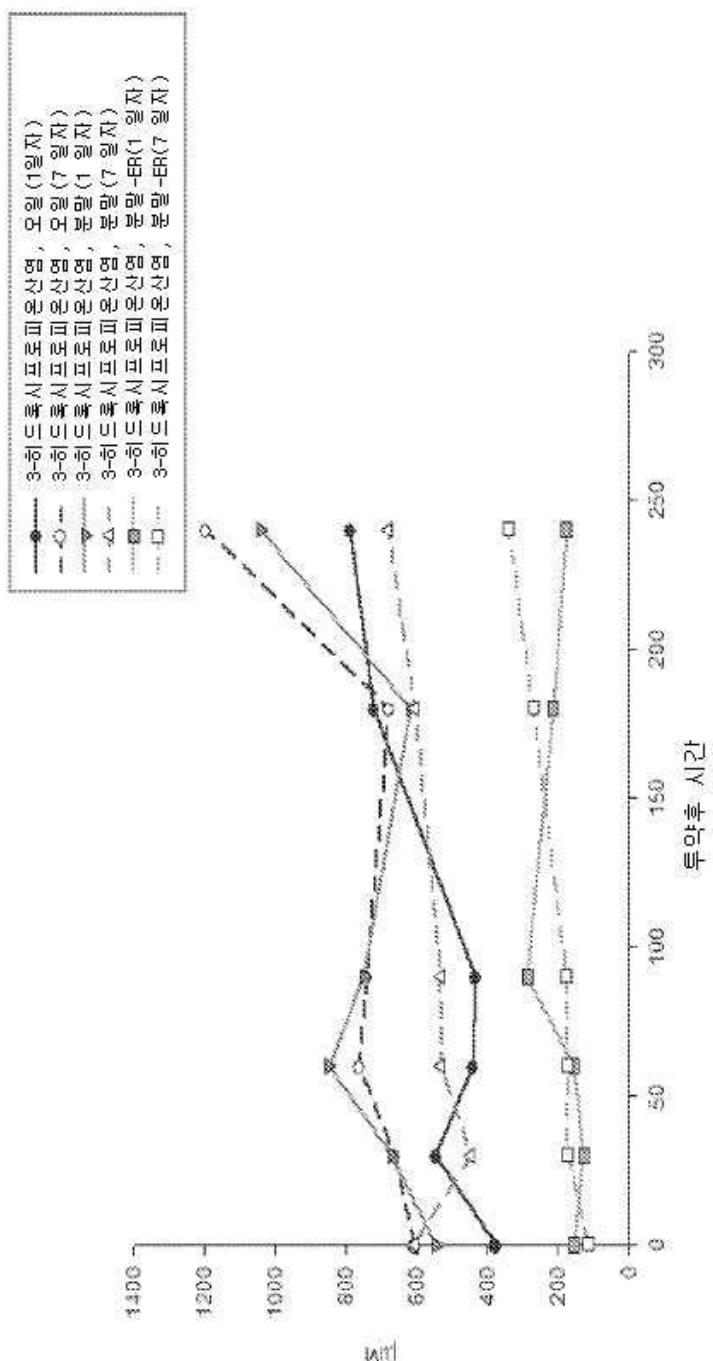
도면27

합동된 수컷/암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 피렐산 대사산물 PK



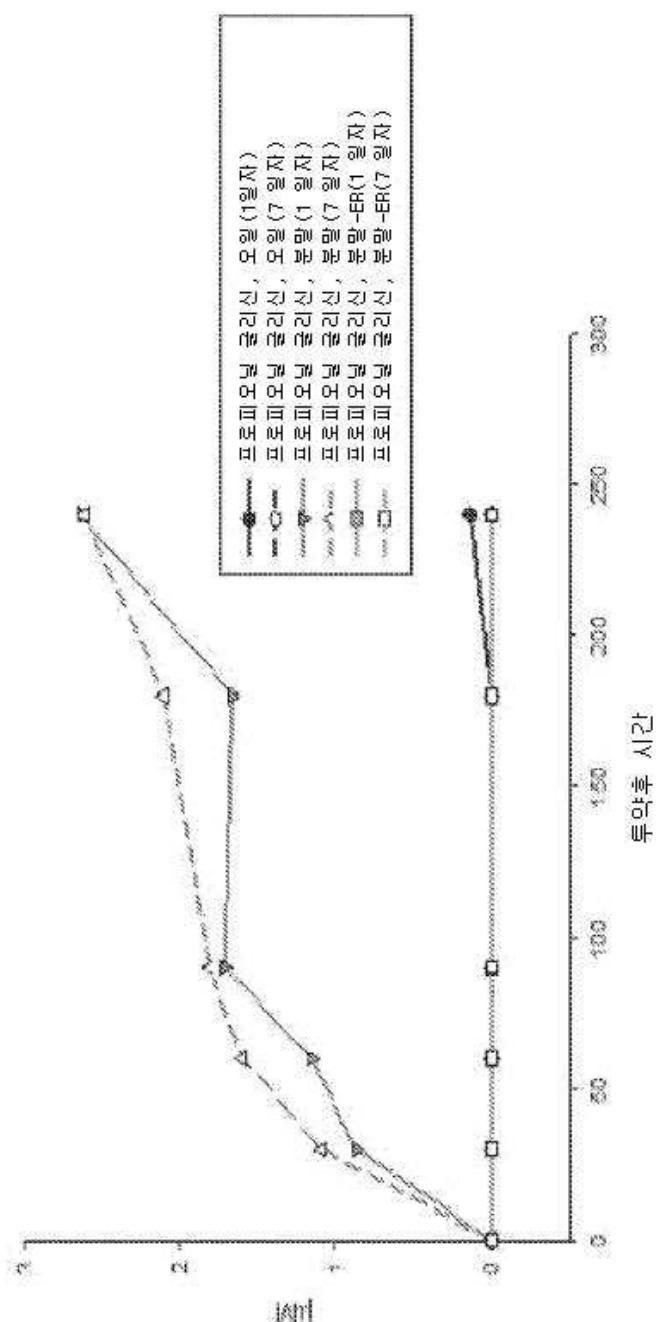
도면28

활동된 수컷/암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에, 3-히드록시프로파온산염 대사산물 PK



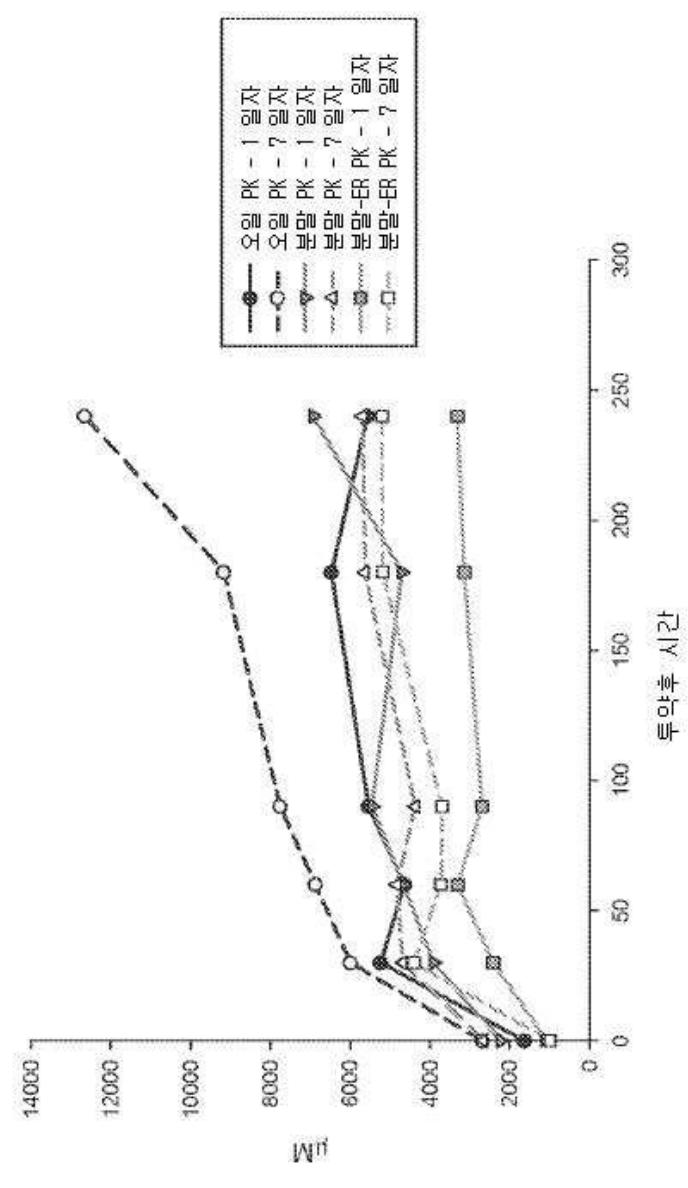
도면29

활동된 수컷/암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에
프로피오닐 글리신 대사산물 PK



도면30

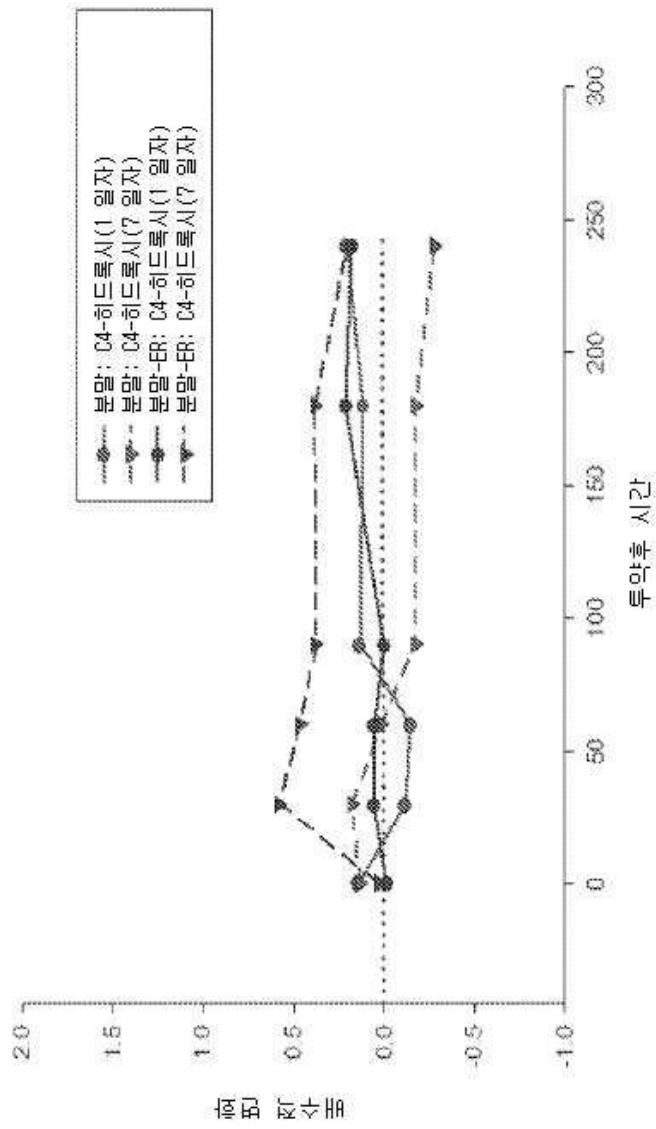
활동권 수컷/암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리હ르타노인 오일, 분말 및 분말-ER 투약 이후에 PK 시점 동안 모든 대사산물의 합계



도면31

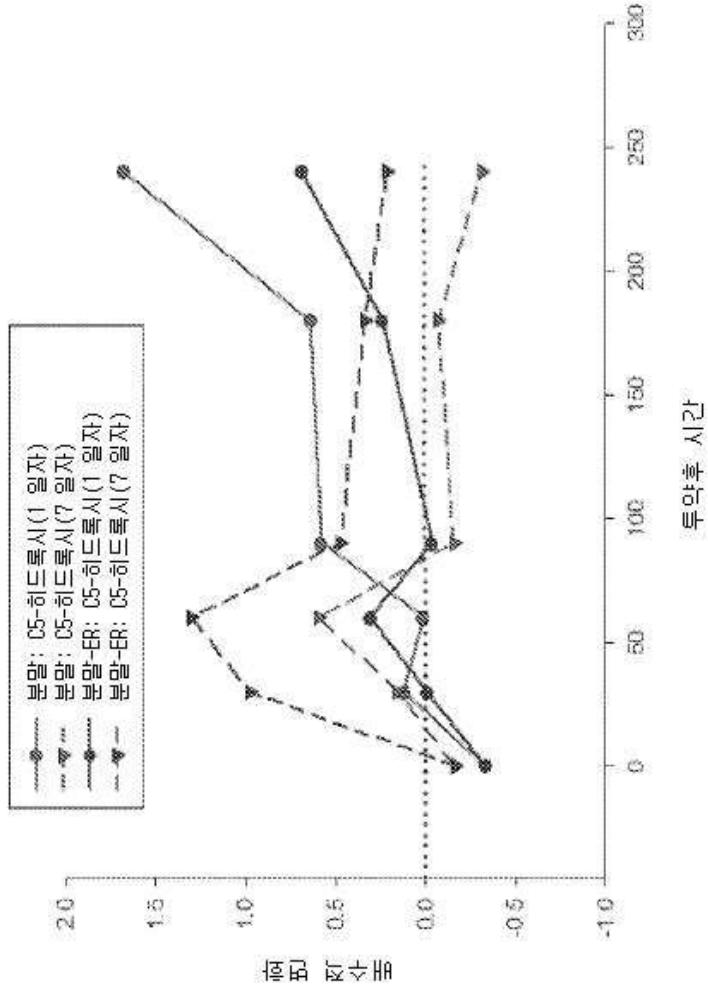
수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말-ER 투약 이후에, C4-히드록시 대사산물 PK

(오일 투약에 비하여 배수적 변화)



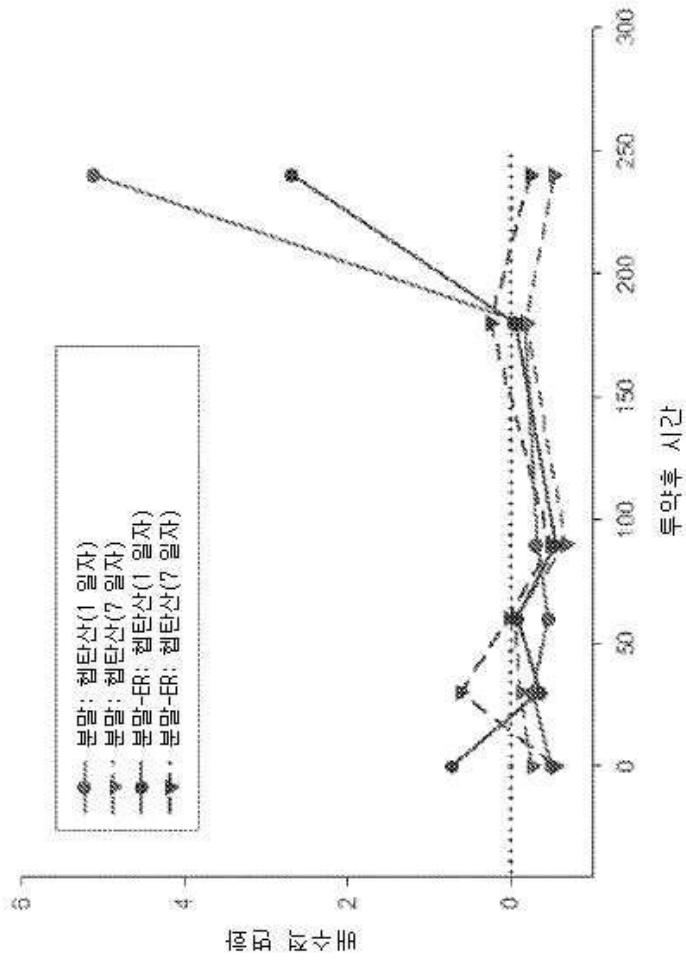
도면32

수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헬타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 05-히드록시 대사산물 PK (오늘 투약에 비하여 배수율 변화)



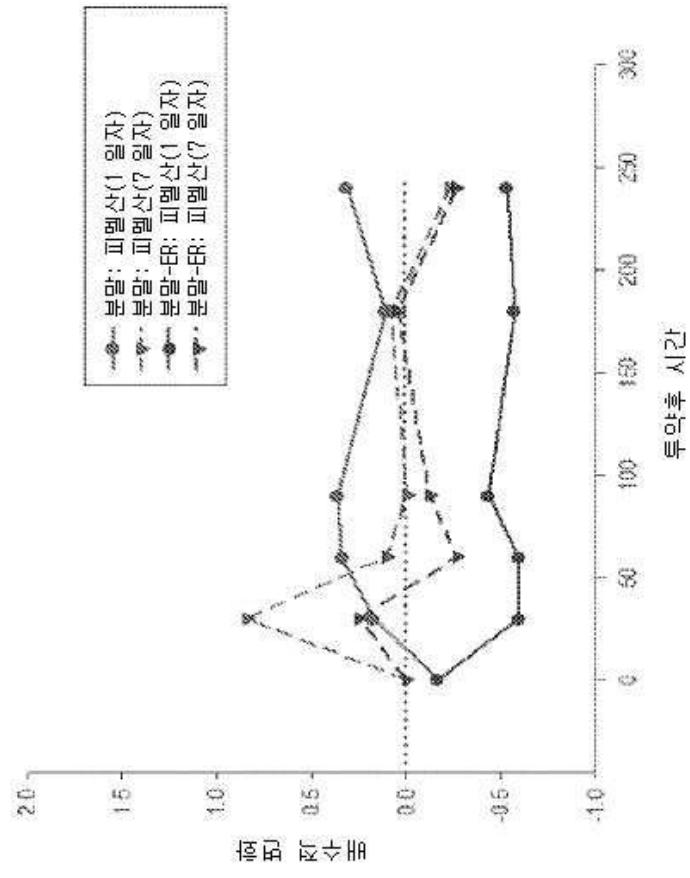
도면33

수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헬티노인 룬말과 룬말-ER 투약 이후에, 헬탄산 대사산물 PK
(오일 투약에 비하여 배수적 변화)



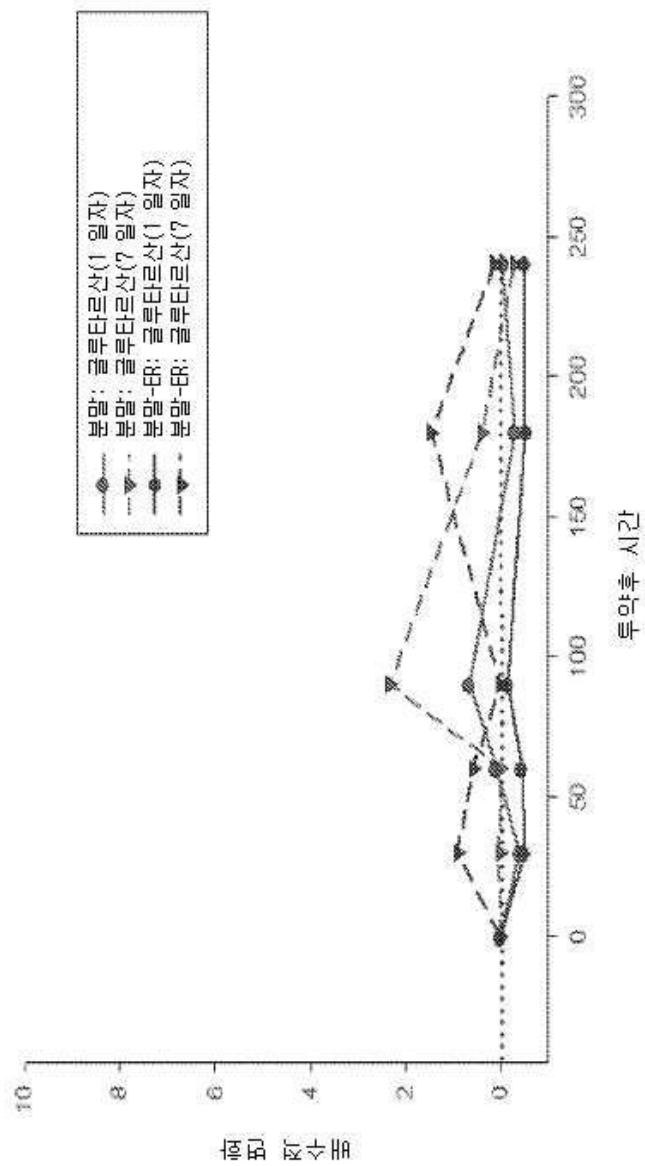
도면34

수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에,
피벌산 대사산물 PK (오일 투약에 비하여 배수적 변화)



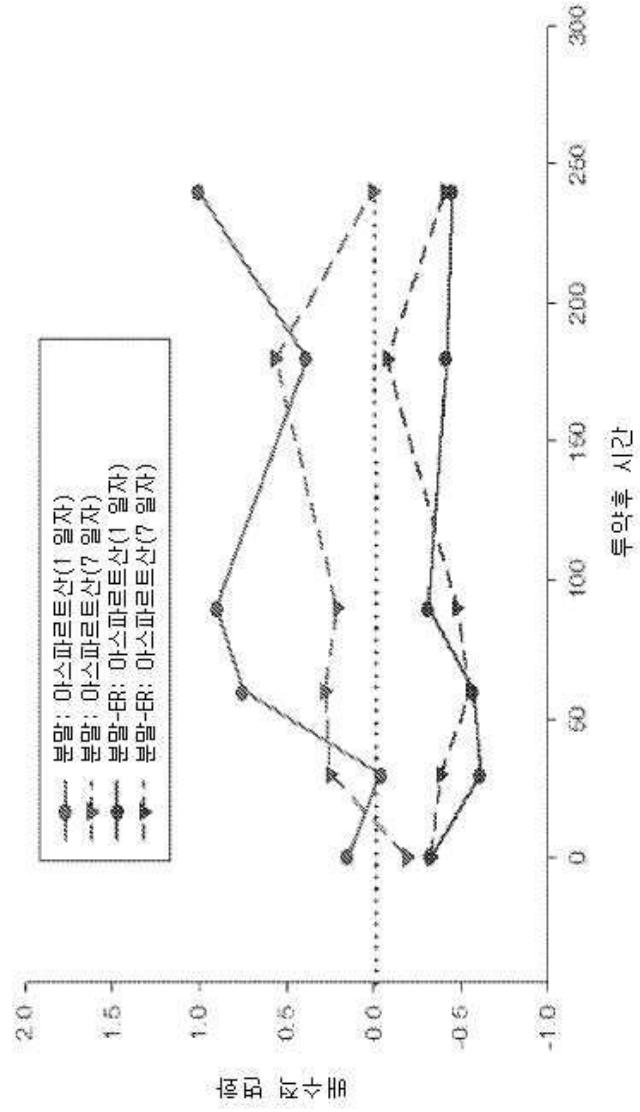
도면35

수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헬타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 글루타로산 대사산물 PK
(오일 투약에 비하여 배수적 변화)



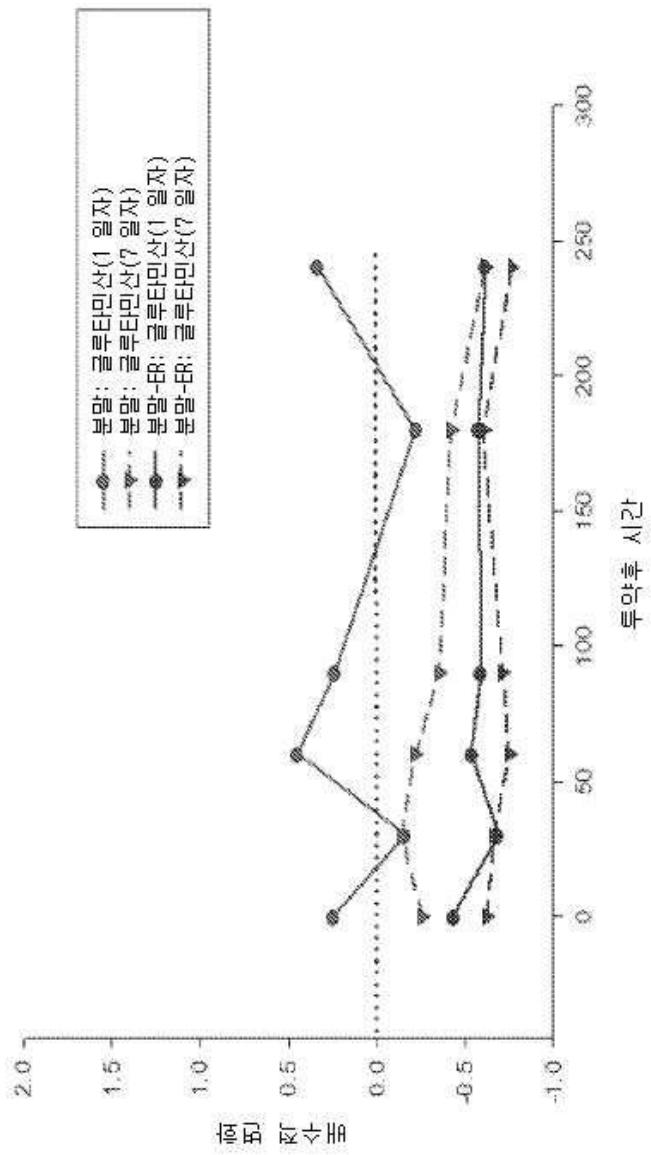
도면36

수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 아스파르트산 대사산을 PK
(오일 투약에 비하여 배수적 변화)



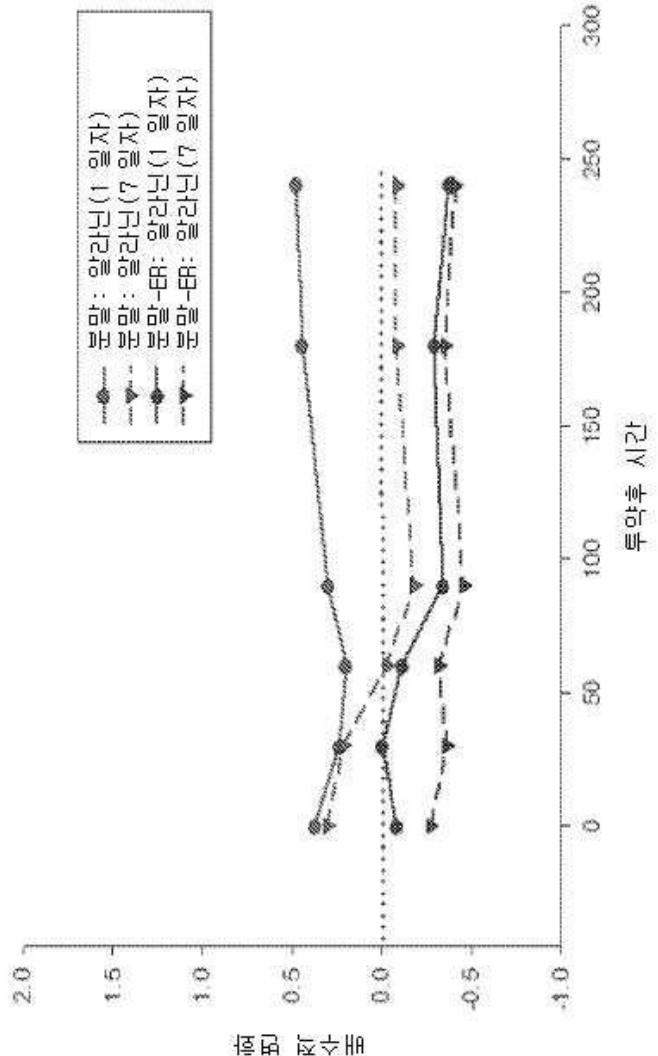
도면37

수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리벨타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 글루타민산 대사산물 PK
(오일 투약에 비하여 배수적 변화)



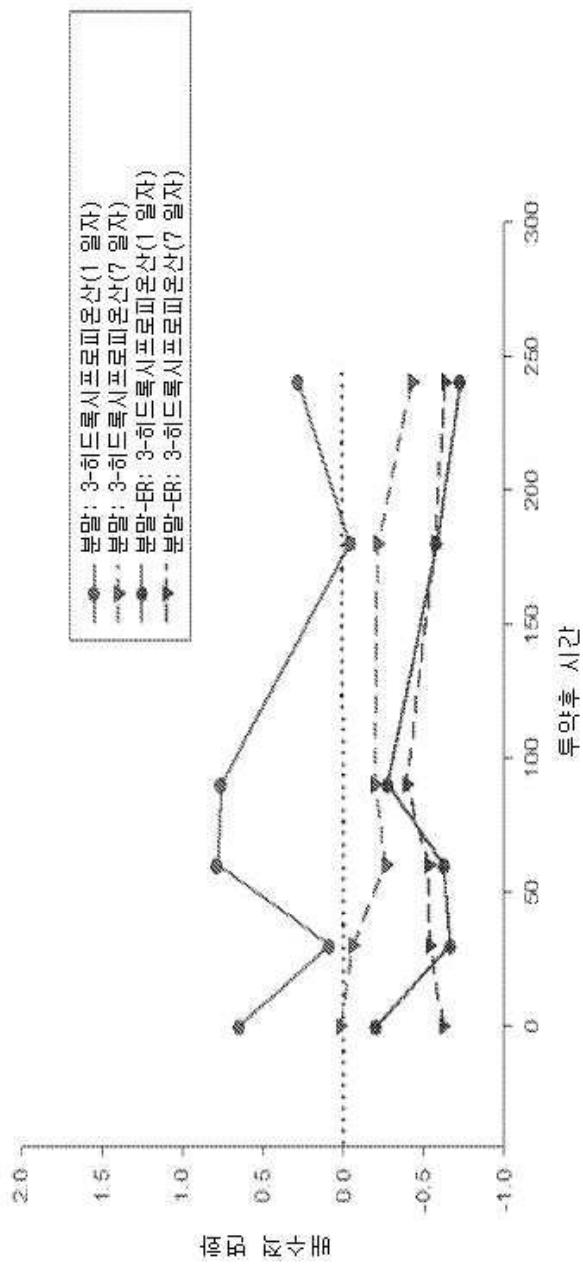
도면38

수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 알라닌 대사산물 PK
(오일 투약에 비하여 배수적 변화)



도면39

수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 3-히드록시프로피온산 대사산물 PK (오일 투약에 비하여 배수적 변화)



도면40

수컷과 암컷 미니 돼지에서 1 일자와 7 일자에 트리헵타노인 분말과 분말-ER 투약 이후에, 프로피오닐 글리신 대사산을 PK
(오일 투약에 비하여 배수적 변화)

