(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0143906
(43) 공개일자 2021년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 31/7004* (2006.01)
A61K 47/24 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1271 (2013.01)
A61K 31/7004 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7035257
(22) 출원일자(국제) 2020년03월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년10월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/025246
(87) 국제공개번호 WO 2020/205530
국제공개일자 2020년10월08일
(30) 우선권주장
62/826,874 2019년03월29일 미국(US)

(71) 출원인
글라이코민 인코포레이티드
미국 94070 캘리포니아주 샌 카를로스 인더스트리얼 로드 733
(72) 발명자
라팔코 아그네스
미국 94070 캘리포니아주 샌 카를로스 인더스트리얼 로드 733 글라이코민 인코포레이티드 씨/오
시라쿠라 뎃페이
미국 94070 캘리포니아주 샌 카를로스 인더스트리얼 로드 733 글라이코민 인코포레이티드 씨/오
그린버그 사무엘 에릭
미국 94070 캘리포니아주 샌 카를로스 인더스트리얼 로드 733 글라이코민 인코포레이티드 씨/오
(74) 대리인
특허법인코리아나

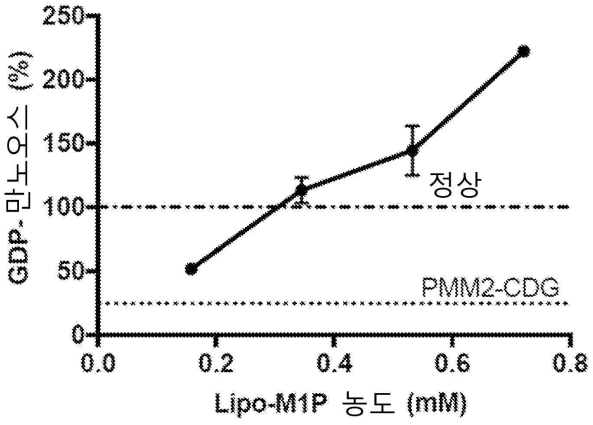
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **리포솜 제제, 및 이의 사용 및 제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은 인산화 탄수화물 및 인지질의 조성물을 포함하는 인산화 탄수화물 대체 요법 (CRT), 뿐만 아니라, 이러한 조성물의 제조 방법을 제공한다. 이러한 조성물은 인산화 탄수화물을 세포 내부, 소포체 및 골지 (Golgi) 에 약학적으로 전달하는데 적합하며, CDG 유형 I 및 CDG 유형 II 질환, 뿐만 아니라, 다른 대사 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도3a



도. 3A

(52) CPC특허분류
A61K 47/24 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 3/10 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 조성물:

i) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 또는 이의 염; 및

ii) (a) 극성 헤드 기 (극성 헤드 기는 글리세롤, 콜린, 포스페이트 및 세린을 함유함) 및 C_{10-28} 지방족 사슬을 함유하는 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 또는

(b) 산성 콜레스테롤 에스테르,

또는 (a) 및 (b) 모두; 및

iii) 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)

을 포함하는 리포솜; 및

리포솜에 캡슐화된 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 극성 헤드 기를 가지는 하나 이상의 인지질이 다음을 포함하는 조성물:

1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린;

1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤;

1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤;

1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트; 또는

1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린,

또는 이의 염,

또는 이들의 임의의 조합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 극성 헤드 기를 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 또는 이의 염을 포함하는 조성물.

청구항 4

다음을 포함하는 조성물:

i) N-도데카노일-1,2-디-(9Z-옥타데세노일)-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 또는 이의 염; 및

ii) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 또는 이의 염

을 포함하는 리포솜; 및

리포솜에 캡슐화된 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 리포솜이 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG 를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 6

다음을 포함하는 조성물:

i) 에탄올아민 헤드 기 및 하나 이상의 불포화 지방산 테일 (각각의 불포화 지방산 테일은 독립적으로 하나 이상의 C_{10-28} 탄소 사슬을 함유함) 을 가지는 하나 이상의 인지질;

ii) 다음 (a) 내지 (c) 중 하나 이상:

a) 극성 헤드 기 및 하나 이상의 포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질,

b) 극성 헤드 기 (극성 헤드 기는 4 차 암모늄 양이온, 글리세롤기 또는 세린기를 함유함) 및 하나 이상의 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 및

c) 하나 이상의 산성 콜레스테롤 에스테르; 및

iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨)

을 포함하는 리포솜; 및

리포솜에 캡슐화된 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, i) 에서의 하나 이상의 인지질의 각각의 불포화 지방산 테일이 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 조성물.

청구항 8

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서, i) 에서의 하나 이상의 인지질의 각각의 불포화 지방산 테일이 하나의 이중 결합을 함유하는 조성물.

청구항 9

제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 불포화 지방산 테일이 하나 이상의 C_{16-20} 탄소 사슬을 함유하는 조성물.

청구항 10

제 6 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 에탄올아민 헤드 기 및 하나 이상의 불포화 지방산 테일을 가지는 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 또는 이의 염인 조성물.

청구항 11

제 6 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, a) 에서의 하나 이상의 인지질의 포화 지방산 테일이 적어도 C_{16-20} 탄소 사슬을 함유하는 조성물.

청구항 12

제 6 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 극성 헤드 기 및 포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포릴글리세롤 또는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트, 또는 이의 염, 또는 이들의 조합물인 조성물.

청구항 13

제 6 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, b) 에서의 하나 이상의 인지질의 극성 헤드 기가 콜린인 조성물.

청구항 14

제 6 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 4 차 암모늄 양이온을 갖는 극성 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 또는 이의 염인 조성물.

청구항 15

제 6 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, b) 에서의 하나 이상의 인지질의 극성 헤드 기가 세린인 조성물.

청구항 16

제 6 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 세린기를 갖는 극성 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 또는 이의 염인 조성물.

청구항 17

제 6 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, b) 에서의 하나 이상의 인지질의 극성 헤드 기가 글리세롤인 조성물.

청구항 18

제 6 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 글리세롤기를 갖는 극성 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 또는 이의 염인 조성물.

청구항 19

제 6 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 산성 콜레스테롤 에스테르가 콜레스테릴 헤미숙시네이트인 조성물.

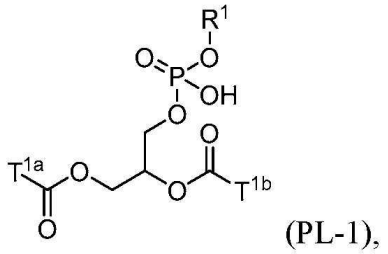
청구항 20

제 1 항 내지 제 3 항 또는 제 5 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질이 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 또는 이의 염인 조성물.

청구항 21

다음을 포함하는 조성물:

i) 화학식 (PL-1) 의 인지질:



(PL-1),

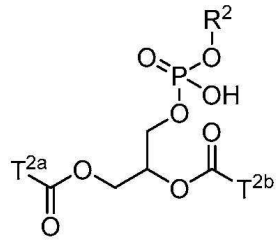
또는 이의 염

(식 중,

T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐을 함유하는 불포화 탄소 사슬이고;

R^1 은 아미노알킬이다);

ii) 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3A) 의 인지질 또는 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르, 또는 이들의 임의의 조합물:



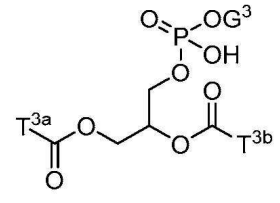
(PL-2),

또는 이의 염

(식 중,

T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각은 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐을 함유하는 불포화 탄소 사슬이고;

R^2 는 4 차 암모늄, 글리세롤로 치환된 알킬, 또는 -COOH 및 $-NH_2$ 로 치환된 알킬이다);



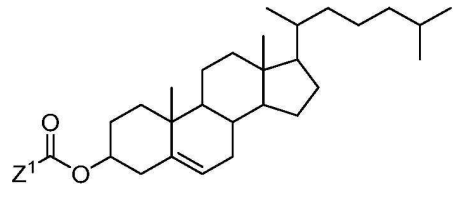
(PL-3A),

또는 이의 염

(식 중,

T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 탄소 사슬이고;

G^3 은 H 또는 하나 이상의 -OH 로 치환된 알킬이다); 및



(CE),

또는 이의 염

(식 중,

Z^1 은 -COOH 로 치환된 알킬이다); 및

iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨)

을 포함하는 리포솜; 및

리포솜에 캡슐화된 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물.

청구항 22

제 21 항에 있어서, T^{1a}, T^{1b}, T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각이 독립적으로 하나의 이중 결합을 함유하는 불포화 탄소 사슬인 조성물.

청구항 23

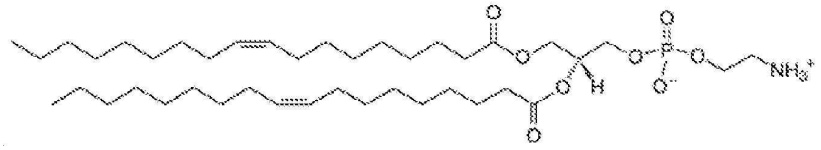
제 22 항에 있어서, 불포화 탄소 사슬이 시스-이성질체인 조성물.

청구항 24

제 21 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 탄소 사슬이 10-28 개의 탄소 원자를 가지는 조성물.

청구항 25

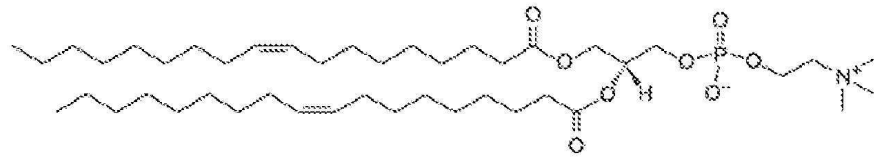
제 24 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-1) 의 인지질이



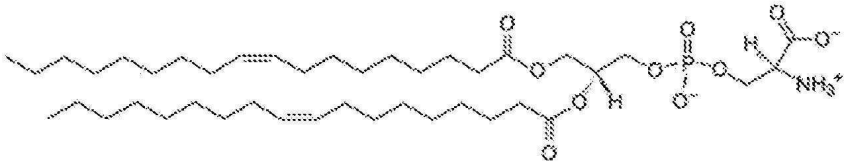
또는 이의 염인 조성물.

청구항 26

제 21 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질이



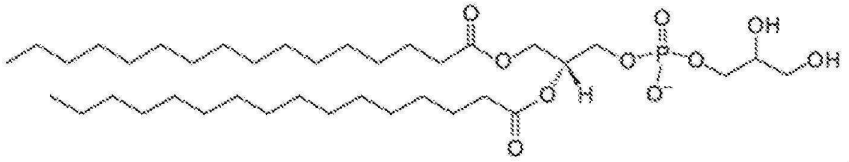
또는



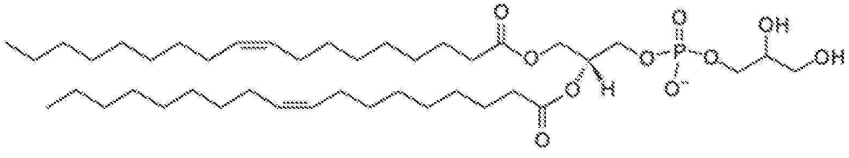
또는 이의 염인 조성물.

청구항 27

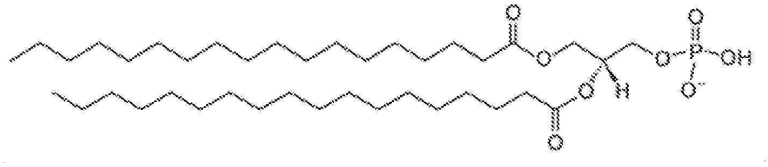
제 21 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-3A) 의 인지질이



,



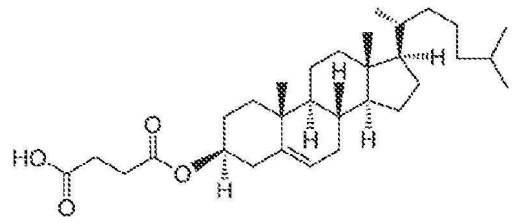
, 또는



또는 이의 염인 조성물.

청구항 28

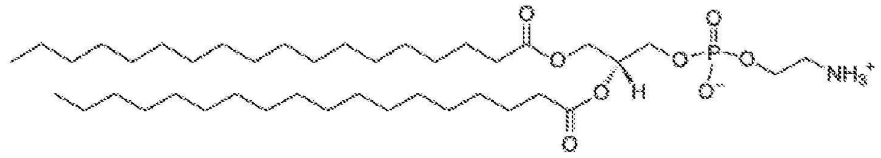
제 21 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르가



또는 이의 염인 조성물.

청구항 29

제 21 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질이

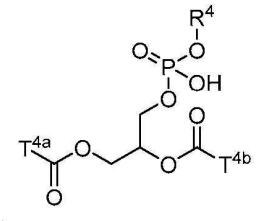


또는 이의 염인 조성물.

청구항 30

다음을 포함하는 조성물:

화학식 (PL-4) 의 인지질:



(PL-4),

또는 이의 염

(식 중,

T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐을 함유하는 불포화 탄소 사슬이고;

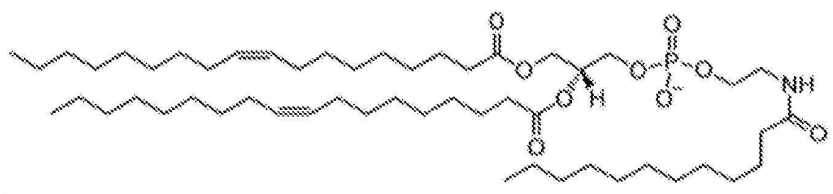
R^4 는 아미드 부분을 함유하는 지방족 사슬이다)

을 포함하는 리포솜; 및

리포솜에 캡슐화된 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물.

청구항 31

제 30 항에 있어서, 화학식 (PL-4) 가



또는 이의 염인 조성물.

청구항 32

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물이 인산화 단당, 인산화 이당, 인산화 올리고당, 인산화 다당, 인산화 만노오스, 인산화 만노푸라노오스, 인산화 만노피라노오스 또는 뉴클레오티드 당, 또는 이들의 임의의 조합물인 조성물.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 인산화 만노오스가 만노오스-1-포스페이트인 조성물.

청구항 34

제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 따른 조성물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 35

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 탄수화물을 이를 필요로 하는 인간에게 전달하는 방법.

청구항 36

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 탄수화물을 이를 필요로 하는 대상의 세포 내부에 전달하는 방법으로서, 투여된 조성물의 적어도 일부는 세포 원형질막을 가로질러 탄수화물을 세포 내부에 전달하는 방법.

청구항 37

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에서 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 를 치료하는 방법.

청구항 38

제 37 항에 있어서, 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 가 CDG-Ia 장애인 방법.

청구항 39

제 37 항 또는 제 38 항에 있어서, 조성물의 투여가, 인간에게 조성물을 투여하지 않은 상태에서의 인간에서의 고차 지질-연결 올리고당의 세포 생산과 비교하여, 인간에서의 고차 지질-연결 올리고당의 세포 생산에서 0.05 배 내지 적어도 3 배 증가를 유도하는 방법.

청구항 40

다음을 포함하는 키트:

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 따른 조성물;

용기; 및

용기 상의 또는 용기에 연결된 라벨 또는 첨부 문서.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019 년 3 월 29 일 출원된 미국 가특허 출원 제 62/826,874 호에 대한 우선권을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 세포 내부에 전달하기 위해 리포솜에 캡슐화된 탄수화물을 포함하는 조성물, 캡슐화된 탄수화물을 세포의 내부에 전달하는 방법, 및 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 와 같은 질환 및 장애를 치료하기 위해 이러한 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명은 세포 내부, 소포체 (ER) 및 골지 (Golgi) 에 약학적 전달을 위한 탄수화물 및 리포솜의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 단백질 및 지질에 대한 탄수화물 (글리칸) 의 효소적 부착인 글리코실화는, 조면 소포체 (ER) 에서 합성되는 단백질의 대부분에 적용되기 때문에 임의의 다른 PTM 보다 더욱 통상적인 동시-번역 및 후-번역 변형 (PTM) 이다.

글리코실화는 막 및 분비된 단백질의 다양한 생물학적 과정에서 중요한 역할을 한다. ER 에서, 글리코실화는 단백질 구조 및 접힘을 정의하며, 적절하게 접힌 단백질을 골지 (Golgi) 로 보내는 것을 지정하거나 또는 잘못 접힌 단백질을 분해의 대상으로 하는 품질 제어 메커니즘으로서 작용한다. 글리칸 부분은 또한 세포 부착을 매개하거나 또는 신호 전달 경로를 자극하기 위해서, 세포 표면 수용체에 대한 리간드로서 작용할 수 있다. CDG 증후군으로도 알려진 글리코실화의 선천적 장애는, 조직 단백질 및/또는 지질이 결함이 있는 글리코실화 및/또는 글리코실화의 결핍을 수반하는 희귀 유전 질환의 그룹이다. 이들 질환은 수많은 효소 결핍과 관련이 있으며, 종종 신경계, 근육, 장, 및 여러 다른 기관계의 심각한, 때로는 치명적인 장애를 유발한다.

[0006] CDG 가 있는 소아의 통상적인 임상 증상은 근육 긴장 저하, 발달 지연, 성장 장애, 간 기능 장애, 응고 장애, 갑상선 기능 저하증, 호산구 증가증, 비정상적인 지방 패턴 및 함몰된 유두, 저혈당증, 발작, 소뇌 형성 부전, 및 발달 지연 어린이의 뇌졸중 유사 에피소드를 포함한다. 청년기 또는 성인기의 보다 많은 연령에서, 증상은 운동 실조, 인지 장애, 여성의 사춘기의 결여, 남성의 작은 고환, 망막 색소 변성증, 척추 측만증, 관절 구축 및 말초 신경병증을 포함할 수 있다.

[0007] CDG 는 다음의 2 개의 그룹으로 분류될 수 있다: CDG 유형 I 및 CDG 유형 II. CDG 유형 I 은 N-연결된 단백질 글리코실화의 초기 단계, 즉, ER 에서 발생하는 돌리콜 피로포스페이트-연결된 올리고당 (DLO) 의 생합성, 또는 DLO 의 신생 폴리펩티드의 아스파라긴 잔기로의 이동에서의 결함을 특징으로 한다. CDG 유형 II 는 단백질-결합된 글리칸의 추가의 처리 (합성 또는 가수분해) 에서의 결함을 포함한다. 현재, 22 개의 CDG 유형 I 및 14 개의 유형 II 변이가 확인되었다. CDG 의 가장 통상적인 하위유형 중 하나는 CDG-Ia (모든 CDG 사례의 대략 70 %) 이며, 이는 세포내 N-글리코실화에서의 결핍 또는 불충분을 유도하는 포스포만노뮤타아제 2 (PMM) 활성의 손실 또는 감소를 특징으로 한다 (Jaeken et al. J. of Inherit. Met. Disease. 2008, 31: 669-672). PMM 은 만노오스-6-포스페이트를 만노오스-1-포스페이트로 전환시키는 역할을 한다.

[0008] CDG 에 대한 치료법을 개발하는 여러 상이한 접근법이 탐구되었지만, 연구자들은 질환 자체를 경감하기 위한 적합한 치유 또는 치료법에 대한 이들의 탐색을 계속하고 있다. 증상에 대한 기존의 치료는, 예를 들어 영양 보조 식품, 경관 영양, 및 위식도 역류증, 지속성 구토, 발달 지연, 안구 이상 및 갑상선 기능 저하증을 치료하기 위해서 시도하는 광범위한 치료법을 포함한다. 환자는 또한 뇌졸중 같은 에피소드에 대한 정맥내 (IV) 수화 및 물리 치료를 필요로 한다. 정형 외과 증상이 있는 성인은 종종 척추 측만증을 위한 휠체어, 이동 장치 및 수술적 치료를 필요로 한다 (Sparks et al., Disorders of Glycosylation Overview. 2005 In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. GeneReviews™. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013).

[0009] 현재, CDG-Ib 는 치료, 즉, 경구 D-만노오스 투여가 가능한 하나의 공지된 CDG 이다. 그러나, 이러한 요법은 CDG-Ia 환자를 치료하는데 효과적이지 않을 수 있으며, 다른 CDG 유형 I 하위유형 및 CDG 유형 II 질환에 대한 치료 옵션은 현재 제한되어 있다. CDG-I 장애에 대한 확립된 요법의 결여 이유 중 하나는, PMM 효소 활성과 직접적인 상관 관계를 나타내지 않는 다수의 불균일한 임상적 표현형이 제시되고 있기 때문일 수 있다.

[0010] PMM 활성의 저하를 앓고 있는 환자는 다기관 장애의 증상과 관련된 만노오스-1-포스페이트 (Man-1-P) 의 생성이 감소하였다. PMM 생성 결핍을 극복하기 위해서는, 하류의 효소에 필요한 기질 (즉, Man-1-P) 을 공급하는 것이 중요하다. 그러나, 체액 내의 세포외 효소가 경구 또는 정맥내 투여에 의해 외인적으로 전달될 때 Man-1-P 를 분해하기 때문에, Man-1-P 의 이러한 전신적 공급의 전달 및 유지는 문제가 있다. 외인적으로 전달된 Man-1-P 의 또다른 문제는, 이의 높은 극성이 Man-1-P 가 세포 내부 (즉, 세포질) 에 침투하는 것을 방지하며, 따라서 PMM 생성의 결핍을 치료한다는 것이다.

[0011] 극성 Man-1-P 의 유도체는 Man-1-P 를 더욱 세포 침투성으로 하기 위해서 합성될 수 있다 (미국 특허 공개 번호 2009/0054353). 그러나, 세포-침투성 Man-1-P 유도체가 임상 사용에 불안정하거나 또는 Man-1-P 유도체의 부산물을 통해 세포독성을 나타냈기 때문에, 이 접근법은 또한 문제가 된다 (Eklund et al., Glycobiology 2005, 15: 1084-1093; Rutschow et al. Bioorg Med Chem 2002, 10: 4043-4049; 및 Hardre et al., Bioorg Med Chem Lett 2007, 17: 152-155).

[0012] 다른 잠재적인 치료법은 포스포만노오스 이소머라아제 (PMI) 의 저해를 통해 Man-1-P 에 대한 전구체인 만노오스-6-포스페이트 (Man-6-P) 를 이화시키는 효소를 저해하는데 중점을 두고 있다. 이 접근법은, PMI 저해제의 사용에 의해 Man-6-P 의 생성에 편중되었을 수 있는 항상성을 최적화하기 위한 반응을 강제하는데 중점을 두고 있다. 그러나, 이들 접근법은 이들의 관련된 독성, 표적 외의 부작용 및 부족한 선택적 조직 침투로 인해, 임상 치료 옵션으로 비효율적이다.

[0013] 또다른 잠재적인 해결책은 Man-1-P 를 캡슐화하고 세포 내부에 전달하기 위해서, 전달 비히클 (예를 들어, 지질 입자) 을 사용하는 것이다 (WO 2015/053910 참조). 그러나, 일반적으로 인산화 탄수화물의 높은 전하 및 극성으로 인해, 최적의 전달 비히클은 안정성, 인산화 탄수화물 적재율 및 농도, 독성 및 전달 효율의 문제를 극복해야 한다.

[0014] 따라서, 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 와 같은 장애를 치료하기 위해서, 이러한 치료를 필요로 하는 대상 (예를 들어, 인간을 포함) 에게, Man-1-P 및 Man-6-P 와 같은 인산화 탄수화물을 세포 내부에 전달하기 위한 개선된 조성물 및 방법에 대한 충족되지 않은 요구가 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명은 세포의 침투 또는 지질 입자를 사용한 인산화 탄수화물의 캡슐화와 관련한, 인산화 탄수화물 적재 효율, 세포독성 및 안정성 문제를 해결하는 특정한 리포솜에 의해 캡슐화된 인산화 탄수화물을 포함하는 조성물 및 키트를 제공함으로써, 상기에서 기술한 충족되지 않은 요구를 충족시킨다. 이러한 인산화 탄수화물은, 예를 들어 만노오스-1-포스페이트를 포함하는 내인성 탄수화물일 수 있다. 세포내 이입 경로를 사용함으로써, 이들 리포솜은 세포 내부에 유입될 수 있으며, 인산화 탄수화물을 세포의 세포질 내에 전달할 수 있다. 인산화 탄수화물을 캡슐화하기 위한 특정한 리포솜의 이러한 사용은 동시에 치료의 용이성을 촉진하여, 보다 많은 투여량의 인산화 탄수화물이 생화학적 글리코실화 경로에 도달할 수 있도록 할 뿐만 아니라, 투여에 대한 잠재적인 완화를 가능하게 한다. 일부 양태에 있어서, 본 발명은 세포 내부, 소포체 및 골지 (Golgi) 에의 약학적 전달을 위해, 특정한 리포솜에 의해 캡슐화된 인산화 탄수화물의 제조 방법을 제공한다. 본 발명은, 비제한적으로, CDG 유형 I 및 CDG 유형 II 의 질환을 치료하기 위한 인산화 탄수화물 대체 요법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 CDG 의 질환과 같은 질환에 대한 효과적인 치료제와 관련된 충족되지 않은 요구, 뿐만 아니라, 이러한 치료제의 전달과 관련된 문제를 다룬다. 일부 양태에 있어서, 본 발명은 만노오스-1-포스페이트와 같은 인산화 탄수화물을 세포의 세포질에 전달하는 방법을 제공한다. 임의의 이론에 구애됨이 없이, 인산화 탄수화물 (예를 들어, 의약의 일부로서) 을 전달하는 이러한 방법은 CDG I 장애에서 만연한 것으로 확인된, 유전적으로 결함이 있는 세포질 효소, 즉, 포스포만노뮤타아제 (PMM) 및 포스포만노오스 이소머라아제 (PMI) 의 작업을 우회할 것이라고 생각된다.

과제의 해결 수단

[0017] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 다음을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0018] i) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE);

[0019] ii) (a) 글리세롤, 콜린, 포스페이트 및 세린으로 이루어진 군에서 선택되는 극성 헤드 기 및 C_{10-28} 지방족 사슬을 함유하는 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 또는

[0020] (b) 산성 콜레스테롤 에스테르,

[0021] 또는 (a) 와 (b) 의 혼합물

[0022] 에서 선택되는 하나 이상의 안정화제; 및

[0023] iii) 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG

[0024] 를 포함하는 리포솜; 및

[0025] 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물 (하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0026] 일부 구현예에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 안정화제는 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC), 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA) 또는 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS) 을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, DOPE 는 최대 80 mol% 의 농도로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 콜레스테롤을 추가로 포함한다.

[0027] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 다음을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0028] i) N-도데카노일-1,2-디-(9Z-옥타데세노일)-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (N-C12-DOPE); 및

[0029] ii) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC)

[0030] 을 포함하는 리포솜; 및

[0031] 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물 (하나 이상의 내인성 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0032] 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG 를 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 콜레스테롤을 추가로 포함한다.

[0033] 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물은 인산화 단당, 인산화 이당, 인산화 올리고당, 인산화 다당, 인산화 만노오스, 인산화 만노푸라노오스, 인산화 만노피라노오스 또는 뉴클레오티드 당, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물은 인산화 만노오스이다. 일부 구현예에 있어서, 인산화 만노오스는 만노오스-1-포스페이트이다. 일부 구현예에 있어서, 인산화 만노오스는 만노오스-6-포스페이트이다. 일부 구현예에 있어서, 내인성 인산화 탄수화물은 약 0.1-75 mM 의 농도로 존재한다.

[0034] 본 발명의 다른 양태는 상기 구현예 중 어느 것의 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0035] 본 발명의 다른 양태는 본원에 기재된 방법 중 어느 것에서 사용하기 위한 상기 구현예 중 어느 것의 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0036] 본 발명의 다른 양태는 상기 구현예 중 어느 것의 조성물을 대상에게 투여함으로써, 인산화 탄수화물을 이를 필요로 하는 대상에게 전달하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 경구, 국소, 피부, 비강, 정맥내, 근육내, 복강내, 뇌척수내, 두개내, 척수내, 피하, 관절내, 활막내 또는 척추강내로 투여된다.

[0037] 본 발명의 다른 양태는 상기 구현예 중 어느 것의 조성물을 대상에게 투여함으로써, 인산화 탄수화물을 이를 필요로 하는 대상의 세포 내부에 전달하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 경구, 국소, 피부, 비강, 정맥내, 근육내, 복강내, 뇌척수내, 두개내, 척수내, 피하, 관절내, 활막내 또는 척추강내로 투여된다.

[0038] 본 발명의 다른 양태는 상기 구현예 중 어느 것의 조성물을 대상에게 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상에서 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에 있어서, 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 는 CDG 유형 I 장애, CDG-Ia 장애, CDG 유형 II 장애, CDG-IIc 장애 및 CDG-IIf 장애에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 는 CDG-Ia 장애이다. 일부 구현예에 있어서, 조성물은 경구, 국소, 피부, 비강, 정맥내, 근육내, 복강내, 뇌척수내, 두개내, 척수내, 피하, 관절내, 활막내 또는 척추강내로 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0039] 본 출원은 명세서에 포함된 첨부 도면과 함께 제시된 다음의 설명을 참조함으로써 가장 잘 이해될 수 있다.

도 1 은 생리학적 조건하에서 생체외 M1P 누출 프로파일을 도시한다; n = 3.

도 2A 는 나노미터 범위의 크기 분포를 갖는 pH 7.4 의 포스페이트 완충 식염수 (PBS) 용액 중에서 Lipo-M1P 의 응집 프로파일을 도시한다. **도 2B** 는 pH 7.4 의 PBS 중에서 Lipo-M1P 의 마이크론 크기 입자의 농도를 도시한다.

도 3A 및 **3B** 는 PMM2-CDG 섬유아세포에서 Lipo-M1P 의 생물 활성을 도시한다. **도 3A** 는 Lipo-M1P 투여량 반응 연구를 도시한다. **도 3B** 는 투여량 반응 연구에서 시험한 농도에서 Lipo-M1P 의 세포 생존율을 도시한다.

도 4 는 Lipo-M1P 로 치료하기 전과 후에 2 명의 환자로부터의 정상 및 PMM2-CDG 섬유아세포에서 LLO 의 FACE 젤을 도시한다.

도 5 는 상이한 농도의 Lipo-M1P 로 미처리 및 처리한 정상 및 PMM2-CDG 섬유아세포에서 ICAM-1 의 웨스턴 블롯 (Western blot) 을 도시한다.

도 6A 는 총 투여량의 백분율로서 표시되는 간에 대한 Lipo-M1P 의 분포를 도시한다. **도 6B** 는 간세포 및 NPC 에 대한 리포솜 흡수를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 본 발명은 특정한 리포솜 조성물이 인산화 탄수화물을 캡슐화하고, 인산화 탄수화물을 세포 내부에 전달하는데 효과적이라는 본 발명자들의 발견에 기초한다. 인산화 탄수화물을, 예를 들어 세포질, 소포체 및 골지 (Golgi) 를 포함한 세포 내부에 전달할 수 있는 이들 리포솜에 의해 캡슐화된 인산화 탄수화물의 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 인산화 탄수화물은 만노오스-1-포스페이트 또는 만노오스-6-포스페이트이다. 또한, 약학 조성물 및 이들 조성물을 포함하는 키트가 본원에서 제공된다. 또한, 인산화 탄수화물을 세포 내부에 전달하는 방법, 또는 이러한 조성물을 대상에게 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상의 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0041] 높은 음전하 및 극성은 일반적으로 인산화 탄수화물이 리포솜의 막을 통과하는 것을 어렵게 만든다. 이러한 어려움은 인산화 탄수화물을 리포솜에 캡슐화하는 방법 및 시기를 제한할 수 있다.

[0042] 달리 정의하지 않는 한, 모든 과학적 및 기술적 용어는 이들이 속하는 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해된다. 본 발명의 목적을 위해, 다음의 용어가 정의된다.

[0043] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "약" 은, 이 기술 분야의 숙련자에게 용이하게 공지된 각각의 값에 대한 통상적인 오차 범위를 지칭한다. 본원에서 값 또는 매개변수 "약" 에 대한 언급은, 그러한 값 또는 매개변수 자체에 관한 구현예를 포함 (및 설명) 한다. 예를 들어, "약 x" 는 "x" 자체를 포함 및 설명한다. 일부 구현예에 있어서, 측정과 관련하여 사용되거나, 또는 값, 단위, 상수 또는 값의 범위를 수정하는데 사용되는 경우, 용어 "약" 은 +/- 2 % 의 변동을 지칭한다.

[0044] 본원에서 2 개의 값 또는 매개변수 "사이" 에 대한 언급은, 그러한 2 개의 값 또는 매개변수 자체를 포함하는 구현예를 포함 (및 설명) 한다. 예를 들어, "x 와 y 사이" 를 언급하는 설명은 "x" 및 "y" 자체에 대한 설명을 포함한다. 또한, "x 와 y 사이" 는 "약 x 내지 y" 또는 "약 x-y" 로도 표현될 수 있다는 것을 또한 이해해야 한다.

[0045] 본원에서 사용되는 바와 같은 몰% 는 또한 "mol%" 로서 지칭된다.

[0046] 본원에서 사용되는 바와 같은 단수형의 "부정관사" 및 "정관사" 는, 문맥이 명백하게 달리 나타내지 않는 한, 복수형의 참조를 포함한다.

[0047] **조성물**

[0048] 하나 이상의 지질 입자 및 하나 이상의 인산화 탄수화물을 포함하는 리포솜을 포함하는 조성물이 본원에서 제공되며, 상기 하나 이상의 인산화 탄수화물은 리포솜에 캡슐화된다.

[0049] 리포솜

[0050] 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 라멜라 상 지질 이중층으로 구성된 소포이다. 당업계에 공지된 임의의 적합한 리포솜이 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 라멜라 나노구조를 가진다.

[0051] 본 발명의 리포솜은 당업계에 공지된 및 본원에 개시된 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 리포솜의 적합한 제조 방법의 예는, 예를 들어 초음파 처리, 박막 수화, 에멀젼, 프렌치 압력 셀, 압출 및 건조된 소포의 재구성을 포함하는 기계적 분산; 에탄올 주입, 에테르 주입, 이중 에멀젼, 역상 및 기화를 포함하는 용매 분산; 및 세제 제거 방법에 의한 것과 같은 생물막의 파괴를 포함한다.

[0052] 특정한 구현예에 있어서, 리포솜은 면역 내성일 수 있는 스텔스 리포솜이다. 일부 구현예에 있어서, 스텔스 리포솜은 대상의 면역 체계에 의한 검출을 피할 수 있는 리포솜이다. 이와 같이, 스텔스 리포솜은 면역 내성일 수 있다. 예를 들어, 대상은 인간일 수 있다.

[0053] 본 발명의 탄수화물과 같은 활성제 또는 치료제가 리포솜에 캡슐화되는 경우, 리포솜은 이러한 활성제 또는 치료제에 완전 캡슐화, 부분 캡슐화, 또는 둘 모두를 제공한다. 일부 변형에 있어서, 탄수화물의 적어도 일부는 리포솜에 의해 캡슐화될 수 있으며, 리포솜의 코어 내에 및/또는 리포솜의 내부 표면 (예를 들어, 막) 내에 국재화될 수 있다. 대안적으로, 다른 변형에 있어서, 전체 탄수화물은 리포솜에 의해 캡슐화될 수 있으며, 리포솜의 코어 내에 및/또는 리포솜의 내부 표면 (예를 들어, 막) 내에 국재화될 수 있다.

[0054] 본 발명의 리포솜은 하나 이상의 지질을 함유한다. 일부 구현예에 있어서, 지질은, 유기 용매에 가용성 또는 부분적으로 가용성이거나, 또는 수성 상에 존재할 때 소수성 환경으로 분할되는 생물학적 또는 합성 기원의 물질을 포함한다. 일부 변형에 있어서, 지질은 적어도 다음의 3 가지 부류로 나눌 수 있다: (1) 예를 들어, 지방, 오일 및 왁스를 포함하는 단순 지질; (2) 예를 들어, 인지질 및 글리코지질을 포함하는 복합 지질; 및 (3) 예를 들어, 스테로이드를 포함하는 유도된 지질.

[0055] 일부 변형에 있어서, 지질은 중성 지질 또는 양친매성 지질일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 중성 지질은 선택된 pH 에서 하전되지 않은 또는 중성 쯔비터 이온 형태로 존재하는 지질이다. 생리학적 pH 에서, 이러한 지질은, 예를 들어 디아실포스파티딜콜린, 디아실포스파티딜에탄올아민, 세라미드, 스핑고미엘린, 세팔린, 콜레스테롤, 세레브로시드 및 디아실글리세롤을 포함할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 양친매성 지질은 극성 수용성 기 및 비-극성 수불용성 기를 모두 함유하는 지질이다.

[0056] 적합한 지질은, 예를 들어 이중층-형성 지질, 비-이중층-형성 지질, 양친매성 지질, 자연 발생 지질, 인지질, 글리세로지질, 스핑고지질, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 리소-지질, 지방산, 스핑고미엘린, 글리코스핑고지질, 글루코지질, 글리코지질, 술파티드, 에테르-연결된 및 에스테르-연결된 지방산을 갖는 지질, 중합 가능한 지질, 합성 지질 및 반-합성 지질을 포함한다. 합성 또는 반-합성 지질은 천연 지질의 탈아실화 또는 재아실화를 통해 생성될 수 있다. 합성 및 반-합성 지질의 적합한 특징은, 예를 들어 미리스토일, 팔미토일 및 스테아로일 지방산을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 지질이 하나 이상의 에스테르-연결된 지방산을 포함하는 경우, 지방산은 미리스토일 지방산이다. 특정한 구현예에 있어서, 지질은 1,2-디미리스토일-글리세롤 (DMG) 또는 이의 염이다. 다른 구현예에 있어서, 지질이 하나 이상의 에스테르-연결된 지방산을 포함하는 경우, 지방산은 스테아로일 지방산이다. 특정한 구현예에 있어서, 지질은 1,2-디아스테아로일 글리세롤 (DSG) 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 2 이상의 유형의 지질의 혼합물을 함유할 수 있다. 이러한 혼합물은 본 발명의 탄수화물을 캡슐화하고, 이러한 탄수화물을 세포 내부에 전달하는데 적합한 임의의 비율로 존재할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 인지질, 글리세로지질, 스핑고지질, 및 이들의 임의의 조합물에서 선택되는 지질을 함유할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 이러한 지질은, 예를 들어 에스테르 연결 또는 에테르 연결에 의해 연결될 수 있는 극성 헤드 기 및 지방산 테일을 가진다.

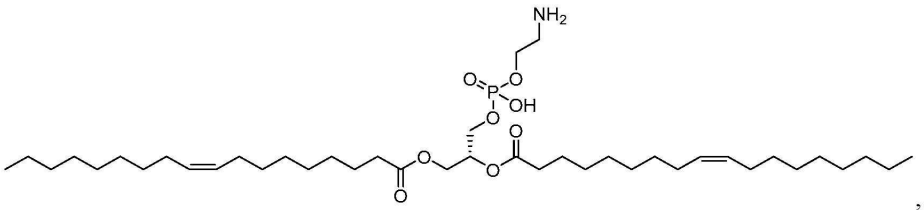
[0057] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 극성 헤드 기를 가지는 하나 이상의 지질을 함유할 수 있다. 지질은 당업계에 공지된 임의의 적합한 극성 헤드 기를 함유할 수 있다. 적합한 극성 헤드 기는, 예를 들어 콜린, 에탄올아민, 세린, 글리세롤, 이노시톨, 및 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0058] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 하나 이상의 인지질을 함유할 수 있다. 본 발명의 리포솜은 당업계에 공지된 임의의 적합한 인지질을 함유할 수 있다. 적합한 인지질은, 예를 들어 포스파티딜콜린 (PC), 포스파티딜에탄올아민 (PE), 포스파티딜세린 (PS), 포스파티딜글리세롤 (PG), 포스파티딜이노시톨 (PI), 및 이들의 임의의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 포스파티딜콜린 (PC) 을 함유할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 포스파티딜에탄올아민 (PE) 을 함유할 수 있다. 특정한 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 포스파티딜콜린 (PC) 및 포스파티딜에탄올아민 (PE) 을 함유할 수 있다.

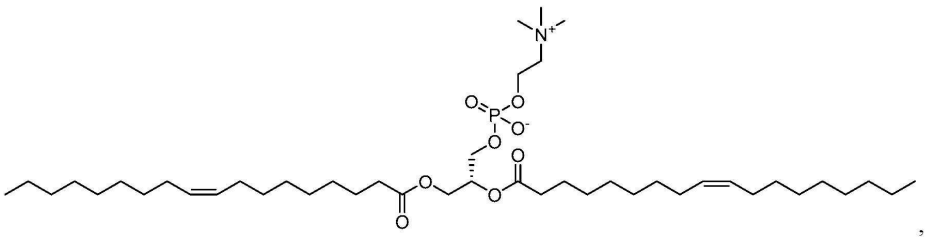
[0059] 일부 구현예에 있어서, 인지질은 2 개의 소수성 지방산 테일을 함유한다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 지방산 테일은 지방족 사슬을 함유한다. 일부 구현예에 있어서, 2 개의 지방산 테일은 동일하다. 일부 구현예에 있어서, 2 개의 지방산 테일은 상이하다. 일부 구현예에 있어서, 지방족 사슬은 불포화이다. 일부 구현예에 있어서, 지방족 사슬은 포화이다. 일부 구현예에 있어서, 지방족 사슬은 임의로 치환되는 알킬, 임의로 치환되는 알케닐 및 임의로 치환되는 알키닐로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 알킬은 선형이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 지방산 사슬은 비치환된 C_{4-28} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 지방산 사슬은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된 C_{4-28} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 지방산 사슬은 비치환된 C_{4-28} 알케닐이다. 일부 구현예에 있어서, 알케닐은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 지방산 사슬은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 이중 결합은 시스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 이중 결합은 트랜스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 지방산 사슬은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된 C_{4-28} 알케닐이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 지방산 사슬은 임의로 치환되는 C_{10-28} 알킬, 임의로 치환되는 C_{10-28} 알케닐 및 임의로 치환되는 C_{10-28} 알키닐로 이루어진 군에서 선택된다. 적합한 인지질은, 예를 들어 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC), 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE), N-도데카노일-1,2-디-(9Z-옥타데세노일)-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (N-C12-DOPE), 또는 이의 염, 또는 이들 중 임의의 것의 조합물을 포함한다.

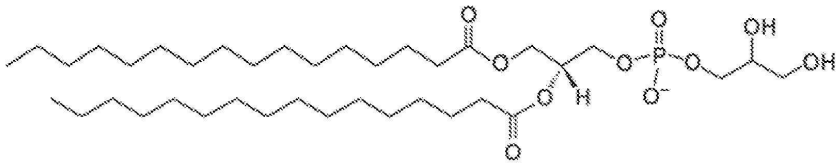
[0060] 일반적으로, DPPG 는 또한 일반적으로 당업계에서 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포-(1'-rac-글리세롤)로서 지칭되고; DOPG 는 또한 일반적으로 당업계에서 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-(1'-rac-글리세롤)로서 지칭되며; N-C12-DOPE 는 또한 일반적으로 당업계에서 (2R)-5-히드록시-2-{[(9Z)-옥타데크-9-에노일]옥시}-5,10-디옥소-4,6-디옥사-9-아자-5λ(5)-포스파헨이코산-1-일 (9Z)-옥타데크-9-에노에이트로서 지칭되는 것으로 이해해야 한다.

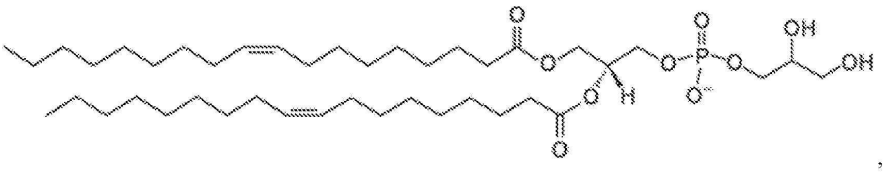
[0061] 하나의 변형에 있어서, 인지질은

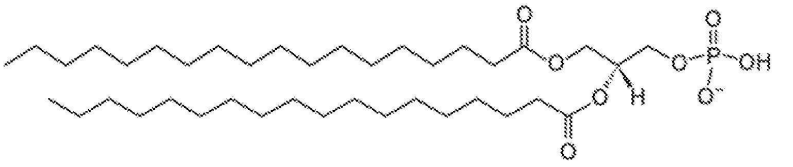


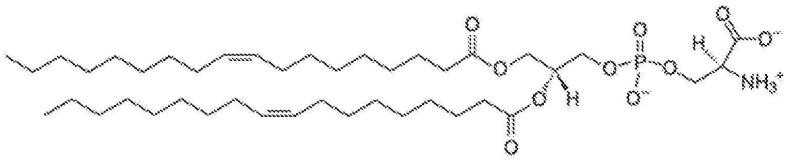
[0062] ,


,

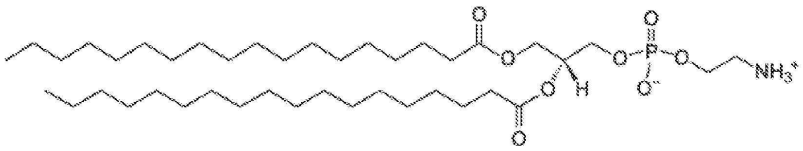

,

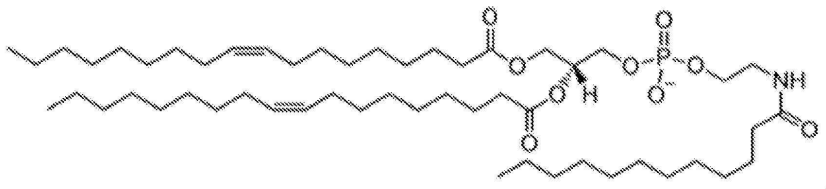

,


,


,

[0063]


,또는


,

[0064]

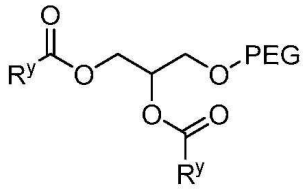
[0065] 또는 이의 염, 또는 이들의 임의의 조합물이다.

[0066] 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 인지질은 최대 약 10 몰%, 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 25 몰%, 약 30 몰%, 약 35 몰%, 약 40 몰%, 약 45 몰%, 약 50 몰%, 약 55 몰%, 약 60 몰%, 약 65 몰%, 약 70 몰%, 약 75 몰%, 약 80 몰%, 약 85 몰% 또는 약 90 몰% 의 농도로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 인지질은 5 몰% 이상, 10 몰% 이상, 15 몰% 이상, 20 몰% 이상, 25 몰% 이상, 30 몰% 이상, 35 몰% 이상, 40 몰% 이상, 45 몰% 이상, 50 몰% 이상, 55 몰% 이상, 60 몰% 이상, 65 몰% 이상, 70 몰% 이상 또는 75 몰% 이상의 농도로 존재한다.

[0067] 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 대상에게 투여할 때 지질 입자의 분해를 최소화할 수 있고 및/또는 지질 입자의 보유를 향상시킬 수 있으며, 및/또는 대상에게 투여할 때 지질 입자를 면역 내성으로 만들 수 있는 분자를 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 분자는 스텔스 분자, 예컨대 에틸렌 옥사이드, 에틸렌 옥사이드 올리고머, 에틸렌 옥사이드 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 또는 이들의 임의의 조합물; 및/또는 PEG 화된

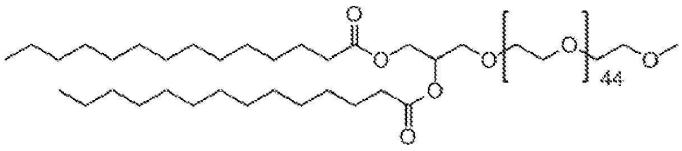
중성 지질이다. 일부 변형에 있어서, PEG 화된 중성 지질은 생리학적 조건에서 하전될 수 있는 것으로 이해해야 한다.

[0068] 일부 구현예에 있어서, PEG 화된 지질은 에스테르-연결된 지방산을 갖는 지질이다. 특정한 구현예에 있어서, PEG 화된 지질은 화학식 (X):

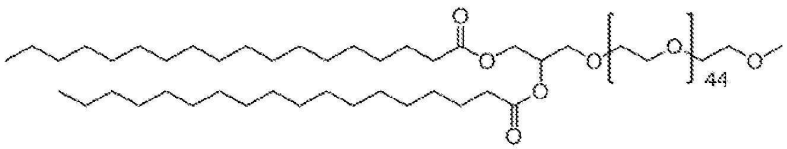


[0069] 또는 이의 염

[0070] (식 중, 각각의 R^y 는 독립적으로 탄소 사슬이다) 의 지질이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 R^y 는 독립적으로 불포화 탄소 사슬이다. 다른 구현예에 있어서, 각각의 R^y 는 독립적으로 포화 탄소 사슬이다. 특정한 구현예에 있어서, 각각의 R^y 는 독립적으로 C_{10-28} 알킬이다. 하나의 구현예에 있어서, PEG 화된 지질의 지질은 1,2-디미리스토일-글리세롤 (DMG) 이다. 하나의 구현예에 있어서, PEG 화된 지질은 PEG(2k)-DMG 이며, 이는 DMG-PEG_{2000} 으로도 알려져 있다. 하나의 구현예에 있어서, PEG 화된 지질은



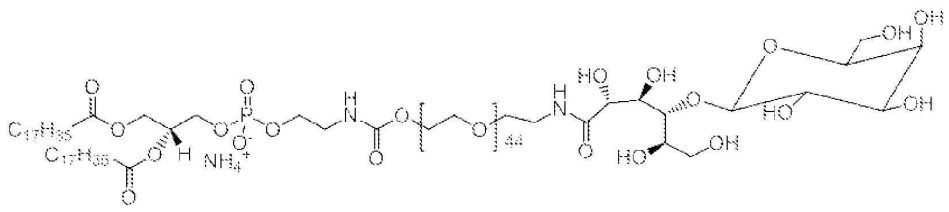
[0071] 또는 이의 염이다. 또다른 구현예에 있어서, PEG 화된 지질의 지질은 1,2-디아스테아로일 글리세롤 (DSG) 이다. 하나의 구현예에 있어서, PEG 화된 지질은 PEG(2k)-DSG 이며, 이는 DSG-PEG_{2000} 으로도 알려져 있다. 하나의 구현예에 있어서, PEG 화된 지질은



[0072]

[0073] 또는 이의 염이다.

[0074] 다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 인지질은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 에 컨쥬게이트된다. 일부 구현예에 있어서, 하나의 인지질은 PEG 에 컨쥬게이트된다. PEG 는 포스파티딜콜린 (PC), 포스파티딜에탄올아민 (PE), 포스파티딜세린 (PS), 포스파티딜글리세롤 (PG), 포스파티딜이노시톨 (PI), 및 이들의 임의의 조합물 중 하나 이상에 컨쥬게이트될 수 있다. 특정한 구현예에 있어서, 본 발명의 지질 입자는 포스파티딜콜린 (PC) 에 컨쥬게이트된 PEG 를 함유할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 인지질은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC), 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS) 또는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE), 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, PEG 화된 인지질은 DSPE-PEG 이다. 일부 구현예에 있어서, PEG 화된 인지질은 DSPE-PEG_{2000} 이다. 일부 구현예에 있어서, DSPE-PEG 는 탄수화물에 추가로 컨쥬게이트된다. 특정한 구현예에 있어서, DSPE-PEG 는 단당에 추가로 컨쥬게이트된다. 일부 구현예에 있어서, DSPE-PEG 는 갈락토오스 부분에 추가로 컨쥬게이트된다. 특정한 구현예에 있어서, DSPE-PEG-갈락토오스는 하기의 구조

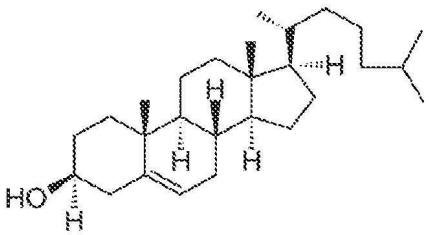
[0075] 

[0076] 또는 이의 염을 가진다.

[0077] 일부 구현예에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 은 약 0.5 몰% 내지 약 20 몰% 의 범위인 농도로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, PEG 는 약 0.5 몰%, 약 1 몰%, 약 2 몰%, 약 3 몰%, 약 4 몰%, 약 5 몰%, 약 6 몰%, 약 7 몰%, 약 8 몰%, 약 9 몰%, 약 10 몰%, 약 11 몰%, 약 12 몰%, 약 13 몰%, 약 14 몰%, 약 15 몰%, 약 16 몰%, 약 17 몰%, 약 18 몰%, 약 19 몰% 또는 약 20 몰% 의 농도로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, PEG 는 약 0.5 몰% 이상, 약 1 몰% 이상, 약 2 몰% 이상, 약 3 몰% 이상, 약 4 몰% 이상, 약 5 몰% 이상, 약 6 몰% 이상, 약 7 몰% 이상, 약 8 몰% 이상, 약 9 몰% 이상, 약 10 몰% 이상, 약 11 몰% 이상, 약 12 몰% 이상, 약 13 몰% 이상, 약 14 몰% 이상, 약 15 몰% 이상, 약 16 몰% 이상, 약 17 몰% 이상, 약 18 몰% 이상, 약 19 몰% 이상 또는 약 20 몰% 이상; 또는 0.5 몰% 내지 50 몰%, 0.5 몰% 내지 40 몰%, 0.5 몰% 내지 30 몰%, 또는 0.5 몰% 내지 20 몰% 의 농도로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다. 특정한 구현예에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 에 컨쥬게이트된 인지질은 약 3 몰% 의 농도로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다. 특정한 구현예에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 에 컨쥬게이트된 인지질은 약 5 몰% 의 농도로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다.

[0078] 일부 구현예에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 은 약 200 Da 내지 약 40,000 Da 의 범위인 분자량으로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 은 약 200 Da 내지 약 10,000 Da 의 범위인 분자량으로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 은 약 200 Da, 약 300 Da, 약 400 Da, 약 500 Da, 약 600 Da, 약 700 Da, 약 800 Da, 약 900 Da, 약 1,000 Da, 약 1,500 Da, 약 2,000 Da, 약 2,500 Da, 약 3,000 Da, 약 3,500 Da, 약 4,000 Da, 약 4,500 Da, 약 5,000 Da, 약 5,500 Da, 약 6,000 Da, 약 6,500 Da, 약 7,000 Da, 약 7,500 Da, 약 8,000 Da, 약 8,500 Da, 약 9,000 Da, 약 9,500 Da 또는 약 10,000 Da; 또는 약 200 Da 내지 약 10,000 Da 의 범위인 분자량으로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다.

[0079] 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 스테롤을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 스테롤은 하나 이상의 중성 스테롤을 포함한다. 다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 스테롤은 하나 이상의 하전된 스테롤을 포함한다. 또다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 스테롤은 중성 스테롤과 하전된 스테롤의 조합을 포함한다. 적합한 인지질은, 예를 들어 콜레스테롤 및 콜레스테릴 헤미숙시네이트 (CHEMS), 디세틸 포스페이트 및 Solulan C24 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 하전된 스테롤은 CHEMS 를 포함한다. 다른 구현예에 있어서, 리포솜은 본원에서 "Chol" 이라고도 하는 콜레스테롤을 추가로 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜은



[0080] 또는 이의 염을 추가로 포함한다.

[0081] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 스테롤, 예컨대 콜레스테롤 또는 CHEMS 는 최대 약 5 몰%, 약 10 몰%, 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 30 몰%, 약 40 몰% 또는 약 50 몰%; 또는 5 몰% 이상, 10 몰% 이상, 15 몰% 이상, 20 몰% 이상, 25 몰% 이상, 30 몰% 이상, 35 몰% 이상 또는 40 몰% 이상; 또는 5 몰% 내지 50 몰% 의 농도로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다. 특정한 구현예에 있어서, 본 발명의 스테롤, 예컨대 콜레스테롤 또는 CHEMS 는 최대 15 몰% 의 농도로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다. 특정한 구현예에 있어서, 본 발명의 스테롤, 예컨대 콜레스테롤 또는 CHEMS 는 약 3 몰%, 약 5 몰%, 약 20 몰% 또는 약 30 몰% 의 농도로 본 발명의 리포솜

에 존재할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 스테롤, 예컨대 콜레스테롤 또는 CHEMS 는 1:1 또는 2:1 의 몰비로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다.

[0082] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 직경 약 0.02 마이크론 내지 직경 약 0.5 마이크론의 범위인 평균 입자 크기를 가진다. 특정한 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 직경 약 0.02 마이크론, 직경 약 0.03 마이크론, 직경 약 0.04 마이크론, 직경 약 0.05 마이크론, 직경 약 0.06 마이크론, 직경 약 0.07 마이크론, 직경 약 0.08 마이크론, 직경 약 0.09 마이크론, 직경 약 0.1 마이크론, 직경 약 0.15 마이크론, 직경 약 0.2 마이크론, 직경 약 0.25 마이크론, 직경 약 0.3 마이크론, 직경 약 0.35 마이크론, 직경 약 0.4 마이크론, 직경 약 0.45 마이크론 또는 직경 약 0.5 마이크론의 평균 입자 크기를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 약 0.025 마이크론 내지 약 0.25 마이크론의 평균 입자 크기를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 리포솜은 약 0.025 마이크론 내지 약 0.05 마이크론, 약 0.05 마이크론 내지 약 0.1 마이크론, 약 0.1 마이크론 내지 약 0.2 마이크론, 약 0.2 마이크론 내지 약 0.3 마이크론, 약 0.3 마이크론 내지 약 0.4 마이크론, 약 0.4 마이크론 내지 약 0.5 마이크론, 또는 약 0.04 마이크론 내지 약 0.22 마이크론의 평균 입자 크기를 가진다.

[0083] 하나의 양태에 있어서, 리포솜은 다음을 포함한다:

[0084] i) 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일 (불포화 지방산 테일은 하나 이상의 C_{10-28} 탄소 사슬을 함유함)을 가지는 하나 이상의 인지질;

[0085] ii) 다음 (a) 내지 (c) 중 하나 이상:

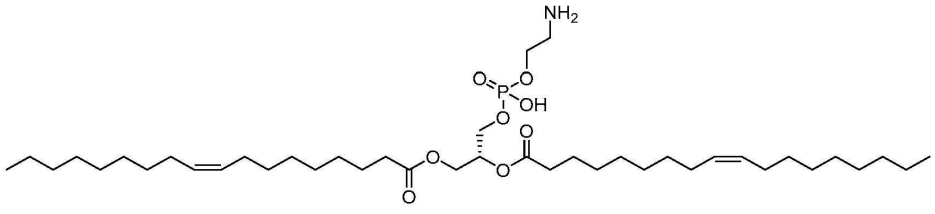
[0086] a) 극성 헤드 기 및 포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질,

[0087] b) 극성 헤드 기 (극성 헤드 기는 4 차 암모늄 양이온, 글리세롤기 또는 세린기를 함유함) 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 및

[0088] c) 하나 이상의 산성 콜레스테롤 에스테르 또는 콜레스테롤; 및

[0089] iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨).

[0090] 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 i) 에서의 불포화 지방산 테일은 임의로 치환되는 C_{10-28} 알케닐 및 임의로 치환되는 C_{10-28} 알키닐로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 지방산 사슬은 비치환된 C_{10-28} 알케닐이다. 일부 구현예에 있어서, 알케닐은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 지방산 사슬은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 시스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 트랜스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 지방산 사슬은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된 C_{10-28} 알케닐이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 i) 에서의 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE) 또는 이의 염이다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜의 i) 에서의 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질은

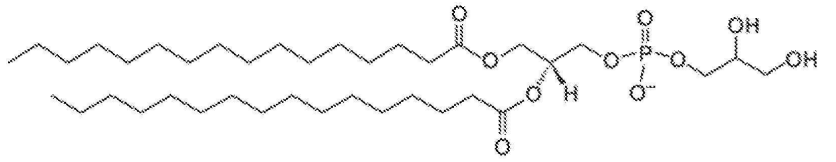
[0091] 

[0092] 또는 이의 염이다.

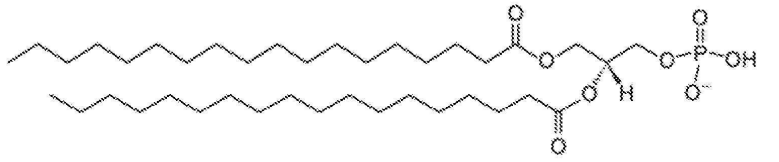
[0093] 일부 구현예에 있어서, i) 에서의 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질은 최대 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 25 몰%, 약 30 몰%, 약 35 몰%, 약 40 몰%, 약 45 몰%, 약 50 몰%, 약 55 몰%, 약 60 몰%, 약 65 몰%, 약 70 몰%, 약 75 몰%, 약 80 몰%, 약 85 몰% 또는 약 90 몰% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, i) 에서의 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질은 약 10 몰% 이상, 약 20 몰% 이상, 약 30 몰% 이상, 약 40 몰% 이상, 약 50 몰% 이상, 약 60 몰% 이상, 약 70

몰% 이상 또는 약 80 몰% 이상; 또는 약 10 몰% 내지 80 몰% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, i) 에서의 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질은 약 10-20 몰%, 약 20-30 몰%, 약 30-40 몰%, 약 40-50 몰%, 약 50-60 몰%, 약 60-70 몰%, 약 70-80 몰%, 약 10-30 몰%, 약 30-50 몰%, 약 50-80 몰%, 약 10-50 몰%, 또는 약 40-80 몰% 의 양으로 존재한다.

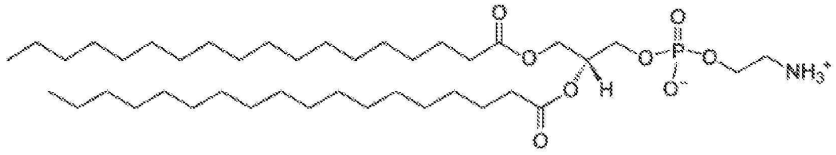
[0094] 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 극성 헤드 기는 글리세롤, 콜린, 포스페이트 및 세린으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 극성 헤드 기는 콜린이다. 일부 구현예에 있어서, 포화 지방산 테일은 임의로 치환되는 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 포화 지방산 테일은 비치환된 C_{4-28} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 포화 지방산 테일은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된 C_{4-28} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 극성 헤드 기 및 포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질은 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 또는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC), 또는 이의 염이다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 극성 헤드 기 및 포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질은



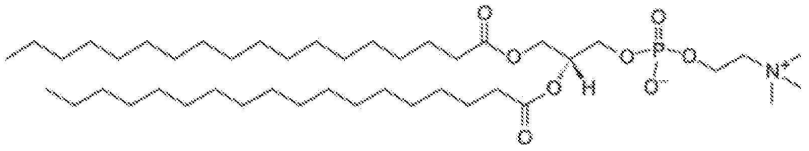
,



,



, 또는

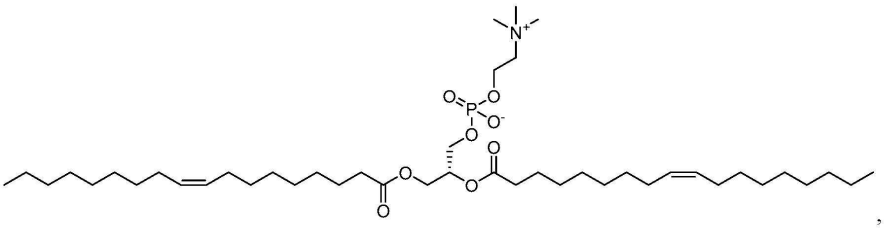


,

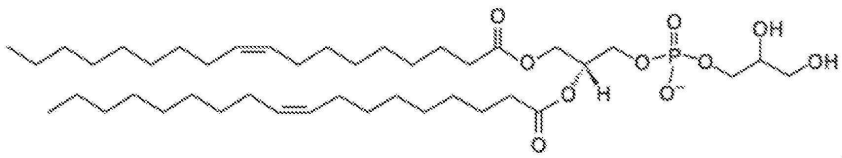
[0095]

[0096] 또는 이의 염이다.

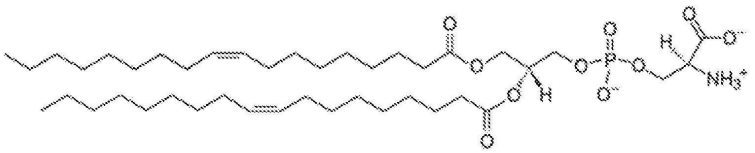
[0097] 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) b) 에서의 불포화 지방산 테일은 임의로 치환되는 알케닐 및 임의로 치환되는 알키닐로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) b) 에서의 불포화 지방산 테일은 비치환된 C_{10-28} 알케닐이다. 일부 구현예에 있어서, 알케닐은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) b) 에서의 불포화 지방산 테일은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 시스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 트랜스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) b) 에서의 불포화 지방산 테일은 비치환된 C_{10-28} 알케닐이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) b) 에서의 불포화 지방산 테일은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된 C_{10-28} 알케닐이다. 적합한 인지질은, 예를 들어 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG) 및 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS), 또는 이의 염을 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 인지질은



,



, 또는

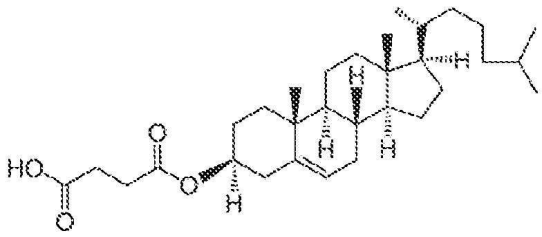


,

[0098]

[0099] 또는 이의 염이다.

[0100] 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) c) 에서의 하나 이상의 산성 콜레스테롤 에스테르는 콜레스테릴 헤미숙시네이트 (CHEMS) 이다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜의 ii) c) 에서의 하나 이상의 산성 콜레스테롤 에스테르는

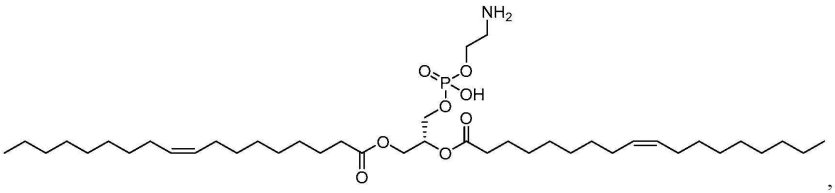


[0101] 또는 이의 염이다.

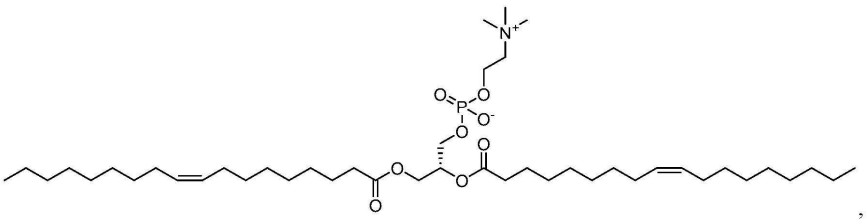
[0102] 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) 에서의 a) - c) 의 하나 이상은 최대 약 5 몰%, 약 10 몰%, 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 25 몰%, 약 30 몰%, 약 35 몰%, 약 40 몰%, 약 45 몰%, 약 50 몰%, 약 55 몰%, 약 60 몰%, 약 65 몰% 또는 약 70 몰% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) 에서의 a) - c) 의 하나 이상은 약 5 몰% 이상, 약 10 몰% 이상, 약 15 몰% 이상, 약 20 몰% 이상, 약 25 몰% 이상, 약 30 몰% 이상, 약 35 몰% 이상, 약 40 몰% 이상, 약 45 몰% 이상, 약 50 몰% 이상, 약 55 몰% 이상 또는 약 60 몰% 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) 에서의 a) - c) 의 하나 이상은 약 5-10 몰%, 약 10-15 몰%, 약 15-20 몰%, 약 20-25 몰%, 약 25-30 몰%, 약 30-35 몰%, 약 35-40 몰%, 약 40-45 몰%, 약 45-50 몰%, 약 50-55 몰%, 약 55-60 몰%, 약 60-65 몰%, 약 65-70 몰%, 약 5-25 몰%, 약 25-50 몰%, 또는 약 50-70 몰% 의 양으로 존재한다.

[0103] 일부 구현예에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질은 포스파티딜콜린 (PC), 포스파티딜에탄올아민 (PE), 포스파티딜세린 (PS), 포스파티딜글리세롤 (PG) 또는 포스파티딜이노시톨 (PI) 이다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 인지질은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC), 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS) 또는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE), 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 또는 이의 염이다.

[0104] 하나의 변형에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 인지질은

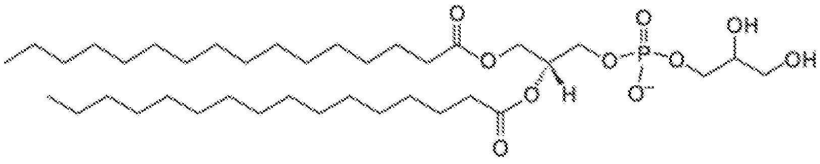


,

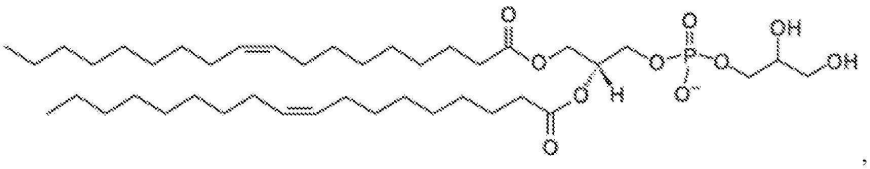


,

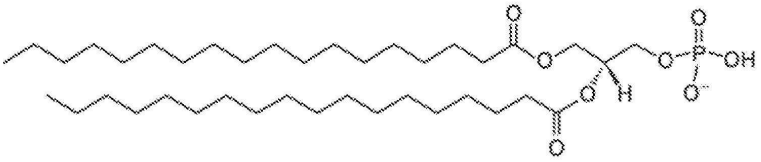
[0105]



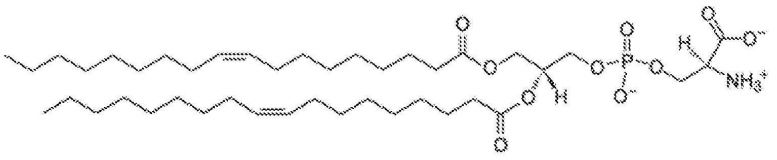
,



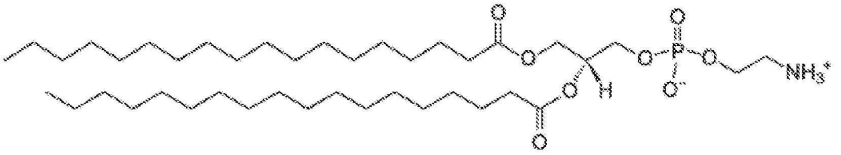
,



,



, 또는



,

[0106]

[0107] 또는 이의 염이다.

[0108] 일부 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 0.5 몰% 내지 약 20 몰% 의 범위인 농도로 리포솜에 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 0.5 몰%, 약 1 몰%, 약 2 몰%, 약 3 몰%, 약 4 몰%, 약 5 몰%, 약 6 몰%, 약 7 몰%, 약 8 몰%, 약 9 몰%, 약 10 몰%, 약 11 몰%, 약 12 몰%, 약 13 몰%, 약 14 몰%, 약 15 몰%, 약 16 몰%, 약 17 몰%, 약 18 몰%, 약 19 몰% 또는 약 20 몰%; 또는 약 0.5 몰% 내지 20 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다. 특정한 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 3 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다. 특정한 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 5 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다.

[0109] 일부 구현예에 있어서, DOPE 는 약 0-80 몰%, 약 10-80 몰%, 약 20-80 몰% 또는 약 30-80 몰%, 약 10-70 몰%, 약 20-70 몰%, 약 30-70 몰%, 약 30-60 몰%, 약 40-60 몰%, 약 30-35 몰%, 약 35-40 몰%, 약 40-45 몰%, 약 45-50 몰%, 약 50-55 몰%, 약 55-60 몰%, 약 60-65 몰%, 약 65-70 몰%, 또는 약 70-75 몰% 의 양으로 리포솜

조성물에 존재한다. 일부 변형에 있어서, DOPE 는 약 0-30 몰%, 약 5-30 몰%, 약 10-30 몰%, 약 15-30 몰%, 약 20-30 몰%, 또는 약 25-30 몰% 의 양으로 존재한다. 다른 변형에 있어서, DOPE 는 약 0-5 몰%, 약 0-10 몰%, 약 0-15 몰%, 약 0-20 몰%, 또는 약 0-25 몰% 의 양으로 존재한다.

[0110] 일부 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 N-C12-DOPE 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, N-C12-DOPE 는 약 0-80 몰%, 약 60-80 몰%, 약 65-80 몰%, 약 70-80 몰%, 또는 약 75-80 몰% 의 양으로 존재한다. 다른 구현예에 있어서, N-C12-DOPE 는 약 60-65 몰%, 약 65-70 몰%, 약 70-75 몰%, 또는 약 75-80 몰% 의 양으로 존재한다.

[0111] 일부 구현예에 있어서, DOPC 는 약 0-75 몰%, 약 10-75 몰%, 약 35-75 몰%, 약 35-70 몰%, 약 35-65 몰%, 약 35-60 몰%, 약 35-55 몰%, 또는 약 35-50 몰% 의 양으로 존재한다. 다른 구현예에 있어서, DOPC 는 약 10-15 몰%, 약 15-20 몰%, 약 20-25 몰%, 약 25-30 몰%, 약 30-35 몰%, 약 35-40 몰%, 약 40-45 몰%, 약 45-50 몰%, 약 50-55 몰%, 약 55-60 몰%, 또는 약 60-65 몰% 의 양으로 존재한다.

[0112] 일부 구현예에 있어서, DSPE-PEG 는 약 0-20 몰%, 약 0-10 몰%, 약 0-9 몰%, 약 0-8 몰%, 약 0-7 몰%, 약 0-6 몰%, 약 0-5 몰%, 또는 약 0-4 몰% 의 양으로 존재한다. 다른 구현예에 있어서, DSPE-PEG 는 약 0.1-10 몰%, 약 0.1-6 몰%, 또는 약 0.1-4 몰% 의 양으로 존재한다.

[0113] 일부 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 스테롤을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 스테롤은 콜레스테롤이다. 다른 구현예에 있어서, 스테롤은 CHEMS 이다. 특정한 구현예에 있어서, 스테롤은 약 0-50 몰%, 약 0-45 몰%, 약 0-40 몰%, 약 30-40 몰%, 약 0-25 몰%, 약 0-20 몰%, 약 0-15 몰%, 약 0-10 몰%, 약 0-7 몰%, 약 0-6 몰%, 또는 약 0-5 몰% 의 양으로 존재한다. 다른 구현예에 있어서, 스테롤은 약 5-10 몰%, 약 10-15 몰%, 약 15-20 몰%, 약 20-25 몰%, 또는 약 25-30 몰% 의 양으로 존재한다. 또다른 구현예에 있어서, 스테롤은 약 5-20 몰% 의 양으로 존재한다.

[0114] 일부 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 DOPE, DOPC 및 DSPE-PEG 를 포함한다. 특정한 구현예에 있어서, DSPE-PEG 는 $DSPE\text{-}PEG_{350\text{-}2000}$, $DSPE\text{-}PEG_{350\text{-}5000}$, $DSPE\text{-}PEG_{350\text{-}10000}$, 또는 $DSPE\text{-}PEG_{350\text{-}40000}$; 또는 $DSPE\text{-}PEG_{1000}$, $DSPE\text{-}PEG_{2000}$, $DSPE\text{-}PEG_{5000}$, 또는 $DSPE\text{-}PEG_{10000}$ 이다. 다른 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 N-C12-DOPE 를 추가로 포함한다. 또다른 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 콜레스테롤을 추가로 포함한다. 또다른 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 CHEMS 를 추가로 포함한다.

[0115] 일부 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 N-C12-DOPE, DOPC 및 DSPE-PEG 를 포함한다. 특정한 구현예에 있어서, DSPE-PEG 는 $DSPE\text{-}PEG_{350\text{-}2000}$, $DSPE\text{-}PEG_{350\text{-}5000}$, $DSPE\text{-}PEG_{350\text{-}10000}$, 또는 $DSPE\text{-}PEG_{350\text{-}40000}$; 또는 $DSPE\text{-}PEG_{1000}$, $DSPE\text{-}PEG_{2000}$, $DSPE\text{-}PEG_{5000}$, 또는 $DSPE\text{-}PEG_{10000}$ 이다. 다른 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 DOPE 를 추가로 포함한다. 또다른 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 콜레스테롤을 추가로 포함한다.

[0116] 본원에 기재된 임의의 리포솜 조성물에서 열거된 각각의 성분은 기재된 양의 임의의 조합으로 존재할 수 있는 것으로 이해해야 한다.

[0117] 하나의 양태에 있어서, 리포솜은 다음을 포함한다:

[0118] i) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE) 또는 이의 염;

[0119] ii) (a) 글리세롤, 콜린, 포스페이트 및 세린으로 이루어진 군에서 선택되는 극성 헤드 기 및 $C_{10\text{-}28}$ 지방족 사슬을 함유하는 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 또는

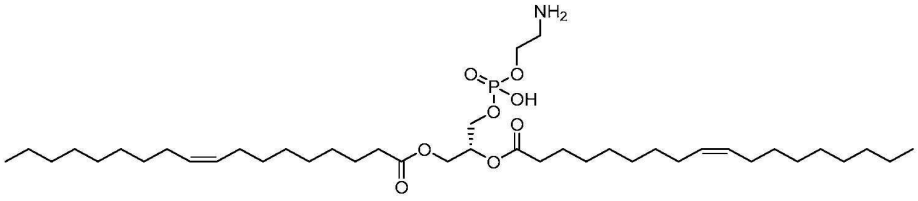
[0120] (b) 산성 콜레스테롤 에스테르,

[0121] 또는 (a) 와 (b) 의 혼합물

[0122] 에서 선택되는 하나 이상의 안정화제; 및

[0123] iii) 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG.

[0124] 하나의 변형에 있어서, 리포솜은 다음을 포함한다:



[0125] i)

[0126] 또는 이의 염;

[0127] ii) (a) 글리세롤, 콜린, 포스페이트 및 세린으로 이루어진 군에서 선택되는 극성 헤드 기 및 C_{10-28} 지방족 사슬을 함유하는 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 또는

[0128] (b) 산성 콜레스테롤 에스테르,

[0129] 또는 (a) 와 (b) 의 혼합물

[0130] 에서 선택되는 하나 이상의 안정화제; 및

[0131] iii) 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG.

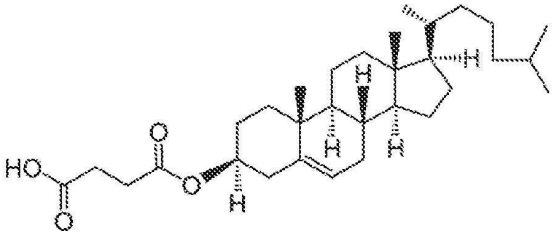
[0132] 일부 구현예에 있어서, i) 에서의 DOPE 는 최대 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 25 몰%, 약 30 몰%, 약 35 몰%, 약 40 몰%, 약 45 몰%, 약 50 몰%, 약 55 몰%, 약 60 몰%, 약 65 몰%, 약 70 몰%, 약 75 몰%, 약 80 몰%, 약 85 몰% 또는 약 90 몰% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, i) 에서의 DOPE 는 약 10 몰% 이상, 약 20 몰% 이상, 약 30 몰% 이상, 약 40 몰% 이상, 약 50 몰% 이상, 약 60 몰% 이상, 약 70 몰% 이상 또는 약 80 몰% 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, i) 에서의 DOPE 는 약 10-20 몰%, 약 20-30 몰%, 약 30-40 몰%, 약 40-50 몰%, 약 50-60 몰%, 약 60-70 몰%, 약 70-80 몰%, 약 10-30 몰%, 약 30-50 몰%, 약 50-80 몰%, 약 10-50 몰%, 또는 약 40-80 몰% 의 양으로 존재한다.

[0133] 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 C_{10-28} 지방족 사슬은 불포화이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 C_{10-28} 지방족 사슬은 포화이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 C_{10-28} 지방족 사슬은 임의로 치환되는 C_{10-28} 알킬, 임의로 치환되는 C_{10-28} 알케닐, 및 임의로 치환되는 C_{10-28} 알키닐로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알킬은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 C_{10-28} 지방족 사슬은 비치환된 C_{10-28} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 C_{10-28} 지방족 사슬은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된 C_{10-28} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 C_{10-28} 지방족 사슬은 비치환된 C_{10-28} 알케닐이다. 일부 구현예에 있어서, 알케닐은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 C_{10-28} 지방족 사슬은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 시스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 트랜스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) a) 에서의 C_{10-28} 지방족 사슬은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된 C_{10-28} 알케닐이다. 적합한 인지질은, 예를 들어 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC), 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS), 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0134] 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 지방족 사슬은 C_{10-26} 지방족 사슬이다. 다른 구현예에 있어서, C_{10-28} 지방족 사슬은 C_{10-24} 지방족 사슬이다. 또다른 구현예에 있어서, C_{10-28} 지방족 사슬은 C_{10-22} 지방족 사슬이다. 다른 구현예에 있어서, C_{10-28} 지방족 사슬은 C_{10-20} 지방족 사슬이다. 또다른 구현예에 있어서, C_{10-28} 지방족 사슬은 C_{10-18} 지방족 사슬이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 지방족 사슬은 C_{10-16} 지방족 사슬이다. 다른 구현예에 있어서, C_{10-28} 지방족 사슬은 C_{10-14} 지방족 사슬이다. 또다른 구현예에 있어서, C_{10-28} 지방족 사슬

은 C_{10-12} 지방족 사슬이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 지방족 사슬은 C_{14-18} 지방족 사슬이다.

[0135] 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) b) 에서의 산성 콜레스테롤 에스테르는 콜레스테릴 헤미숙시네이트 (CHEMS) 이다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜의 ii) b) 에서의 산성 콜레스테롤 에스테르는

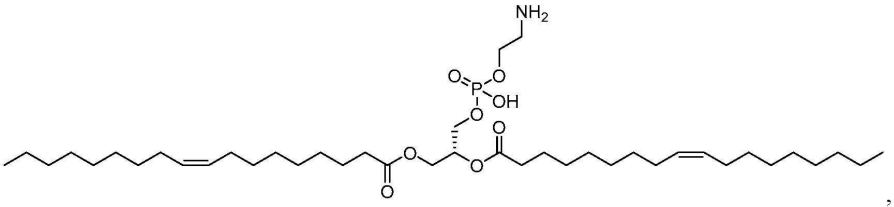


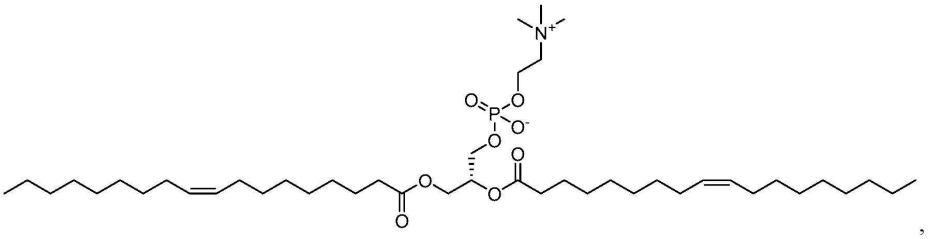
[0136] 또는 이의 염이다.

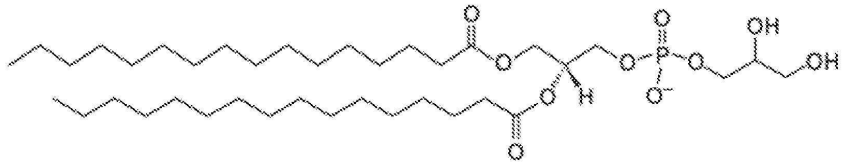
[0137] 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) 에서의 하나 이상의 안정화제는 최대 약 5 몰%, 약 10 몰%, 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 25 몰%, 약 30 몰%, 약 35 몰%, 약 40 몰%, 약 45 몰%, 약 50 몰%, 약 55 몰%, 약 60 몰%, 약 65 몰% 또는 약 70 몰% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) 에서의 하나 이상의 안정화제는 약 5 몰% 이상, 약 10 몰% 이상, 약 15 몰% 이상, 약 20 몰% 이상, 약 25 몰% 이상, 약 30 몰% 이상, 약 35 몰% 이상, 약 40 몰% 이상, 약 45 몰% 이상, 약 50 몰% 이상, 약 55 몰% 이상 또는 약 60 몰% 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜의 ii) 에서의 하나 이상의 안정화제는 약 5-10 몰%, 약 10-15 몰%, 약 15-20 몰%, 약 20-25 몰%, 약 25-30 몰%, 약 30-35 몰%, 약 35-40 몰%, 약 40-45 몰%, 약 45-50 몰%, 약 50-55 몰%, 약 55-60 몰%, 약 60-65 몰%, 약 65-70 몰%, 약 5-25 몰%, 약 25-50 몰%, 또는 약 50-70 몰% 의 양으로 존재한다.

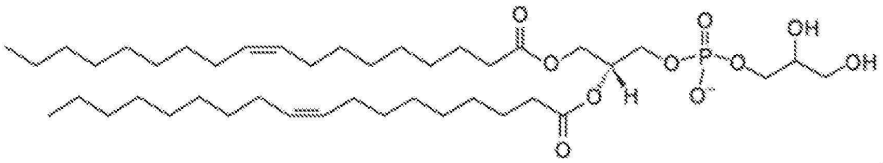
[0138] 일부 구현예에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질은 포스파티딜콜린 (PC), 포스파티딜에탄올아민 (PE), 포스파티딜세린 (PS), 포스파티딜글리세롤 (PG) 및 포스파티딜이노시톨 (PI) 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 인지질은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC), 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS) 또는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE), 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 또는 이의 염이다.

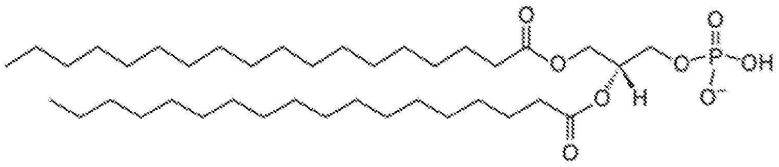
[0139] 하나의 변형에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 인지질은


,

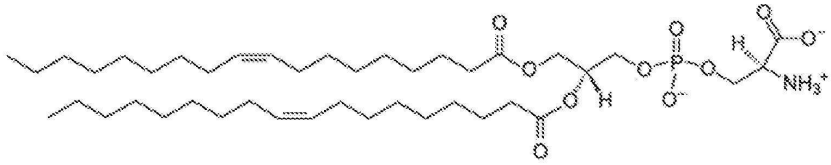

,

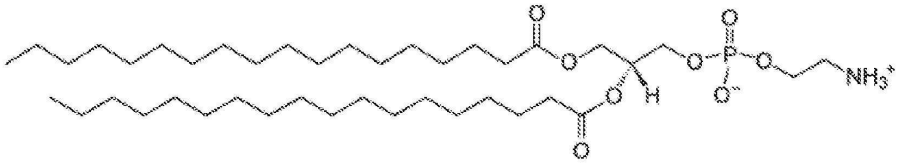

,


,


,

[0140]


, 또는


,

[0141]

[0142] 또는 이의 염이다.

[0143] 일부 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 0.5 몰% 내지 약 20 몰% 의 범위인 농도로 리포솜에 존재한다.

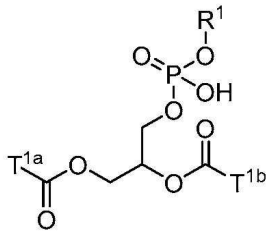
일부 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 0.5 몰%, 약 1 몰%, 약 2 몰%, 약 3 몰%, 약 4 몰%, 약 5 몰%, 약 6 몰%, 약 7 몰%, 약 8 몰%, 약 9 몰%, 약 10 몰%, 약 11 몰%, 약 12 몰%, 약 13 몰%, 약 14 몰%, 약 15 몰%, 약 16 몰%, 약 17 몰%, 약 18 몰%, 약 19 몰% 또는 약 20 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다. 특정한 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 3 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다. 특정한 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 5 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다.

[0144] 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 콜레스테롤을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 콜레스테롤은 최대

약 10 몰%, 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 25 몰%, 약 30 몰%, 약 35 몰% 또는 약 40 몰% 의 양으로 존재한다.

[0145] 또다른 양태에 있어서, 리포솜은 다음을 포함한다:

[0146] i) 화학식 (PL-1) 의 인지질:



(PL-1),

[0147]

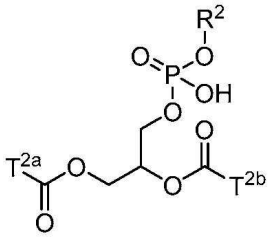
[0148] 또는 이의 염

[0149] (식 중,

[0150] T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 불포화 탄소 사슬이고;

[0151] R^1 은 아미노알킬이다);

[0152] ii) 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3) 의 인지질 또는 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르, 또는 이들의 임의의 조합물:



(PL-2),

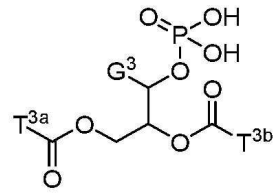
[0153]

[0154] 또는 이의 염

[0155] (식 중,

[0156] T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각은 불포화 탄소 사슬이고;

[0157] R^2 는 4 차 암모늄, 글리세롤로 치환된 알킬, 또는 -COOH 및 $-NH_2$ 로 치환된 알킬이다);



(PL-3),

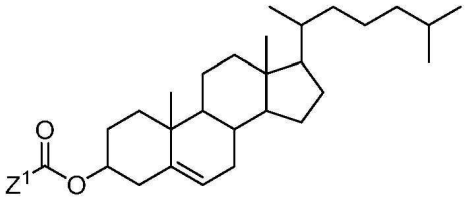
[0158]

[0159] 또는 이의 염

[0160] (식 중,

[0161] T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 포화 탄소 사슬이고;

[0162] G^3 은 H 또는 하나 이상의 -OH 로 치환된 알킬이다); 및

[0163] 
(CE),

[0164] 또는 이의 염

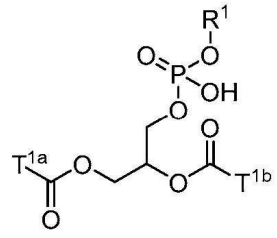
[0165] (식 중,

[0166] Z^1 은 -COOH 로 치환된 알킬이다); 및

[0167] iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨).

[0168] 또다른 양태에 있어서, 리포솜은 다음을 포함한다:

[0169] i) 화학식 (PL-1) 의 인지질:

[0170] 
(PL-1),

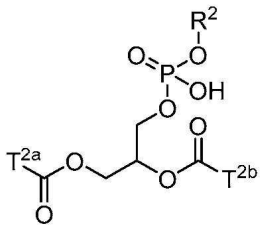
[0171] 또는 이의 염

[0172] (식 중,

[0173] T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 불포화 탄소 사슬이고;

[0174] R^1 은 아미노알킬이다);

[0175] ii) 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3) 의 인지질 또는 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르, 또는 이들의 임의의 조합물:

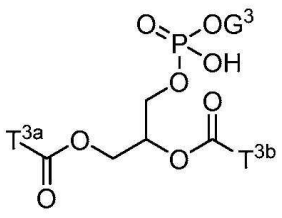
[0176] 
(PL-2),

[0177] 또는 이의 염

[0178] (식 중,

[0179] T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각은 불포화 탄소 사슬이고;

[0180] R^2 는 4 차 암모늄, 글리세롤로 치환된 알킬, 또는 -COOH 및 $-NH_2$ 로 치환된 알킬이다);

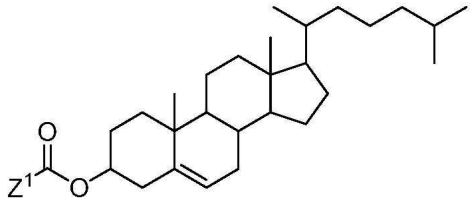
[0181] 
(PL-3A),

[0182] 또는 이의 염

[0183] (식 중,

[0184] T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 탄소 사슬이고;

[0185] G^3 은 H 또는 하나 이상의 -OH 로 치환된 알킬이다); 및

[0186] 
(CE),

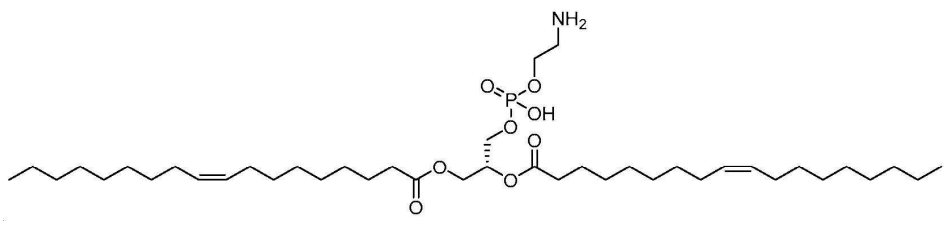
[0187] 또는 이의 염

[0188] (식 중,

[0189] Z^1 은 -COOH 로 치환된 알킬이다); 및

[0190] iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨).

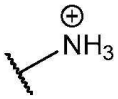
[0191] "아미노알킬" 은 아미노기로 치환된 알킬 사슬을 지칭한다. 따라서, 화학식 (PL-1) 에서, 알킬 사슬은 포스페이트 부분의 산소 원자에 연결된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-1) 의 R^1 은 아미노 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 아미노 치환된 C_{1-6} 알킬은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-1) 의 R^1 은 C_{1-6}알킬-NH_2 이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-1) 의 R^1 은 아미노에틸, $-CH_2CH_2NH_2$ 이다. 일부 구현예에 있어서, T^{1a} 및 T^{1b} 의 각각은 독립적으로 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 시스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 트랜스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-1) 의 인지질은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE) 또는 이의 염이다. 하나의 변형에 있어서, 화학식 (PL-1) 의 인지질은

[0192] 

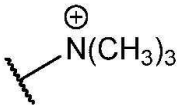
[0193] 또는 이의 염이다.

[0194] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-1) 의 인지질은 최대 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 25 몰%, 약 30 몰%, 약 35 몰%, 약 40 몰%, 약 45 몰%, 약 50 몰%, 약 55 몰%, 약 60 몰%, 약 65 몰%, 약 70 몰%, 약 75 몰%, 약 80 몰%, 약 85 몰% 또는 약 90 몰% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-1) 의 인지질은 약 10 몰% 이상, 약 20 몰% 이상, 약 30 몰% 이상, 약 40 몰% 이상, 약 50 몰% 이상, 약 60 몰% 이상, 약 70 몰% 이상 또는 약 80 몰% 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-1) 의 인지질은 약 10-20 몰%, 약 20-30 몰%, 약 30-40 몰%, 약 40-50 몰%, 약 50-60 몰%, 약 60-70 몰%, 약 70-80 몰%, 약 10-30 몰%, 약 30-50 몰%, 약 50-80 몰%, 약 10-50 몰%, 또는 약 40-80 몰% 의 양으로 존재한다.

[0195] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-2) 의 R^2 는 4 차 암모늄 또는 글리세롤로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-2) 의 R^2 는 4 차 암모늄 또는 글리세롤로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 4 차 암모늄은



[0196] 이다. 다른 구현예에 있어서, 4 차 암모늄은 하나 이상의 C_{1-6} 알킬기를 함유한다. 하나의 구현예에 있어서, 4 차 암모늄은



이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-2) 의 R^2 는 콜린이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-2) 의 R^2 는 -COOH 및 $-NH_2$ 로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-2) 의 R^2 는 -COOH 및 $-NH_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-2) 의 R^2 는 세린이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-2) 의 R^2 는 L-세린이다. 일부 구현예에 있어서, T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각은 독립적으로 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 시스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 트랜스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 비치환된다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-2) 의 인지질은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC) 또는 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS), 또는 이의 염이다.

[0197] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-3) 또는 화학식 (PL-3A) 의 G^3 은 H 이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-3) 또는 화학식 (PL-3A) 의 G^3 은 하나 이상의 -OH 로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-3) 또는 화학식 (PL-3A) 의 G^3 은 2 개의 -OH 로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-3) 또는 화학식 (PL-3A) 의 G^3 은 글리세롤이다. 화학식 (PL-3) 또는 화학식 (PL-3A) 의 일부 구현예에 있어서, T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 독립적으로 포화 탄소 사슬이다. 일부 구현예에 있어서, 포화 탄소 사슬은 임의로 치환되는 C_{10-28} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알킬은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알킬은 비치환된다. 일부 구현예에 있어서, T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 독립적으로 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된 C_{10-28} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-3) 또는 화학식 (PL-3A) 의 인지질은 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG) 또는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA) 이다. 화학식 (PL-3A) 의 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-3A) 에서의 T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 독립적으로 불포화 탄소 사슬이다. 화학식 (PL-3A) 의 일부 구현예에 있어서, 화학

식 (PL-3A) 에서의 T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 독립적으로 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 시스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 트랜스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 비치환된다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된다.

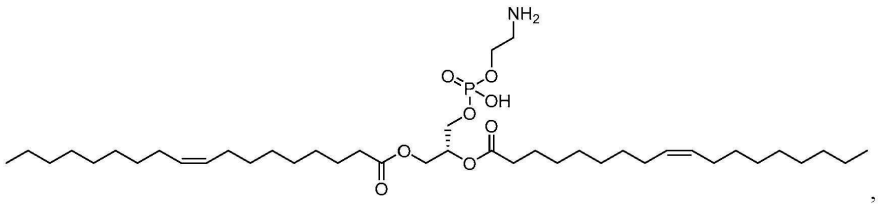
다른 구현예에 있어서, 화학식 (PL-3A) 의 인지질은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG) 또는 이의 염이다.

[0198] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (CE) 의 Z^1 은 -COOH 로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (CE) 는 콜레스테릴 헤미숙시네이트 또는 이의 염이다.

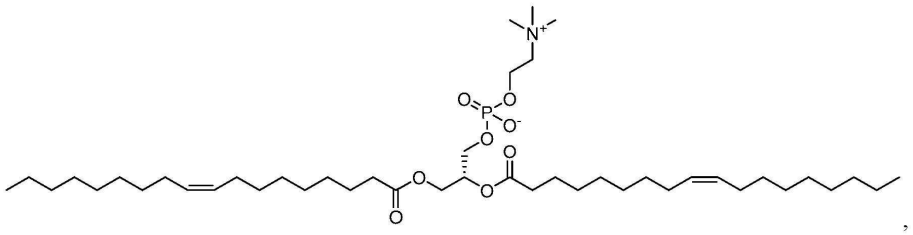
[0199] 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3A) 의 인지질 또는 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르, 또는 이들의 임의의 조합물은 최대 약 5 몰%, 약 10 몰%, 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 25 몰%, 약 30 몰%, 약 35 몰%, 약 40 몰%, 약 45 몰%, 약 50 몰%, 약 55 몰%, 약 60 몰%, 약 65 몰% 또는 약 70 몰% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3A) 의 인지질 또는 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르, 또는 이들의 임의의 조합물은 약 5 몰% 이상, 약 10 몰% 이상, 약 15 몰% 이상, 약 20 몰% 이상, 약 25 몰% 이상, 약 30 몰% 이상, 약 35 몰% 이상, 약 40 몰% 이상, 약 45 몰% 이상, 약 50 몰% 이상, 약 55 몰% 이상 또는 약 60 몰% 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3A) 의 인지질 또는 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르, 또는 이들의 임의의 조합물은 약 5-10 몰%, 약 10-15 몰%, 약 15-20 몰%, 약 20-25 몰%, 약 25-30 몰%, 약 30-35 몰%, 약 35-40 몰%, 약 40-45 몰%, 약 45-50 몰%, 약 50-55 몰%, 약 55-60 몰%, 약 60-65 몰%, 약 65-70 몰%, 약 5-25 몰%, 약 25-50 몰%, 또는 약 50-70 몰% 의 양으로 존재한다.

[0200] 일부 구현예에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질은 포스파티딜콜린 (PC), 포스파티딜에탄올아민 (PE), 포스파티딜세린 (PS), 포스파티딜글리세롤 (PG) 및 포스파티딜이노시톨 (PI) 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 인지질은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC), 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS) 또는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE), 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 이러한 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 또는 이의 염이다.

[0201] 하나의 변형에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 인지질은

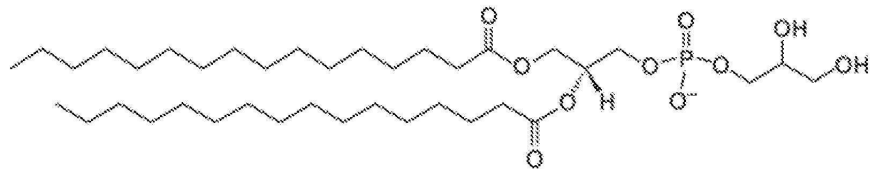


,

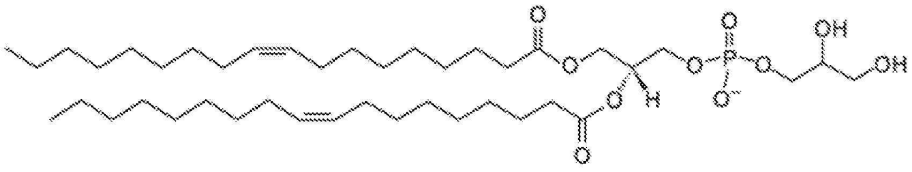


,

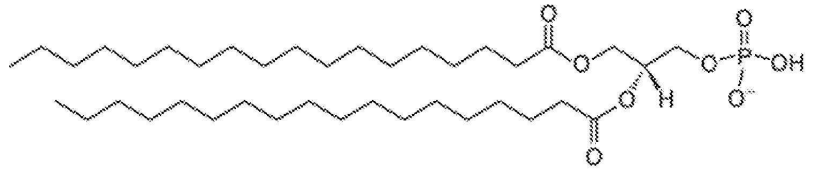
[0202]



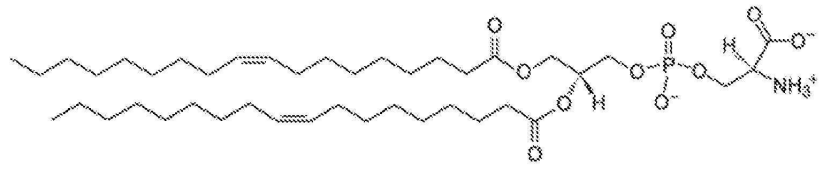
,



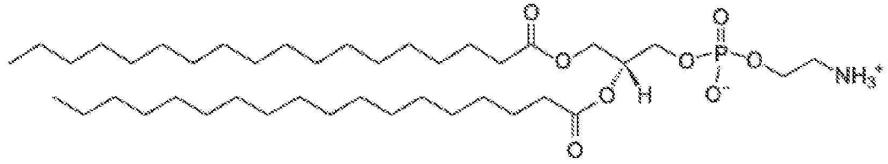
,



,



, 또는



,

[0203]

[0204] 또는 이의 염이다.

[0205] 일부 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 0.5 몰% 내지 약 20 몰% 의 범위인 농도로 리포솜에 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 0.5 몰%, 약 1 몰%, 약 2 몰%, 약 3 몰%, 약 4 몰%, 약 5 몰%, 약 6 몰%, 약 7 몰%, 약 8 몰%, 약 9 몰%, 약 10 몰%, 약 11 몰%, 약 12 몰%, 약 13 몰%, 약 14 몰%, 약 15 몰%, 약 16 몰%, 약 17 몰%, 약 18 몰%, 약 19 몰% 또는 약 20 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다. 특정한 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 3 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다. 특정한 구현예에 있어서, 컨쥬게이트된 PEG 는 약 5 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다.

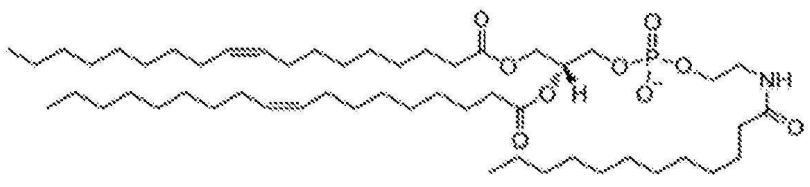
[0206] 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 콜레스테롤을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 콜레스테롤은 최대 약 10 몰%, 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 25 몰%, 약 30 몰%, 약 35 몰% 또는 약 40 몰% 의 양으로 존재한다.

[0207] 또다른 양태에 있어서, 리포솜은 다음을 포함한다:

[0208] i) N-도데카노일-1,2-디-(9Z-옥타데세노일)-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (N-C12-DOPE) 또는 이의 염; 및

[0209] ii) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC) 또는 이의 염.

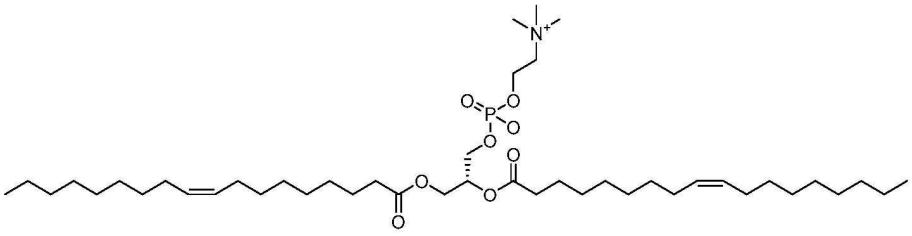
[0210] 또다른 양태에 있어서, 리포솜은 다음을 포함한다:



[0211] i)

[0212] 또는 이의 염; 및

[0213] ii)



[0214]

[0215] 또는 이의 염.

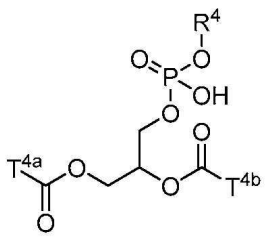
[0216] 일부 구현예에 있어서, N-C12-DOPE 는 최대 약 40 몰%, 약 45 몰%, 약 50 몰%, 약 55 몰%, 약 60 몰%, 약 65 몰%, 약 70 몰%, 약 75 몰%, 약 80 몰%, 약 85 몰% 또는 약 90 몰% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, N-C12-DOPE 는 약 30 몰% 이상, 약 40 몰% 이상, 약 50 몰% 이상, 약 60 몰% 이상, 약 70 몰% 이상 또는 약 80 몰% 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, N-C12-DOPE 는 약 30-40 몰%, 약 40-50 몰%, 약 50-60 몰%, 약 60-70 몰%, 약 70-80 몰%, 약 30-50 몰% 또는 약 50-80 몰%, 또는 약 40-80 몰% 의 양으로 존재한다.

[0217] 일부 구현예에 있어서, DOPC 는 최대 약 5 몰%, 약 10 몰%, 약 15 몰%, 약 20 몰%, 약 25 몰%, 약 30 몰%, 약 35 몰%, 약 40 몰%, 약 45 몰%, 약 50 몰%, 약 55 몰% 또는 약 60 몰% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, DOPC 는 약 5 몰% 이상, 약 10 몰% 이상, 약 15 몰% 이상, 약 20 몰% 이상, 약 25 몰% 이상, 약 30 몰% 이상, 약 35 몰% 이상, 약 40 몰% 이상, 약 45 몰% 이상 또는 약 50 몰% 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, DOPC 는 약 5-10 몰%, 약 10-15 몰%, 약 15-20 몰%, 약 20-25 몰%, 약 25-30 몰%, 약 30-35 몰%, 약 35-40 몰%, 약 40-45 몰%, 약 45-50 몰%, 약 50-55 몰%, 약 55-60 몰%, 약 5-30 몰%, 또는 약 30-50 몰% 의 양으로 존재한다.

[0218] 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG, 콜레스테롤, CHEMS, 또는 이들의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질은 포스파티딜콜린 (PC), 포스파티딜에탄올아민 (PE), 포스파티딜세린 (PS), 포스파티딜글리세롤 (PG) 또는 포스파티딜이노시톨 (PI) 이다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 인지질은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC), 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA), 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS) 또는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE), 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 또는 이의 염이다.

[0219] 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 인지질, 콜레스테롤, CHEMS, 또는 이들의 조합물은 약 0.5 몰% 내지 약 20 몰% 의 범위인 농도로 리포솜에 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 인지질, 콜레스테롤, CHEMS, 또는 이들의 조합물은 약 0.5 몰%, 약 1 몰%, 약 2 몰%, 약 3 몰%, 약 4 몰%, 약 5 몰%, 약 6 몰%, 약 7 몰%, 약 8 몰%, 약 9 몰%, 약 10 몰%, 약 11 몰%, 약 12 몰%, 약 13 몰%, 약 14 몰%, 약 15 몰%, 약 16 몰%, 약 17 몰%, 약 18 몰%, 약 19 몰% 또는 약 20 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다. 특정한 구현예에 있어서, 하나 이상의 인지질, 콜레스테롤, CHEMS, 또는 이들의 조합물은 약 3 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다. 특정한 구현예에 있어서, 하나 이상의 인지질, 콜레스테롤, CHEMS, 또는 이들의 조합물은 약 5 몰% 의 농도로 리포솜에 존재한다.

[0220] 또다른 양태에 있어서, 리포솜은 화학식 (PL-4) 의 인지질:



(PL-4),

[0221]

[0222] 또는 이의 염

[0223] (식 중,

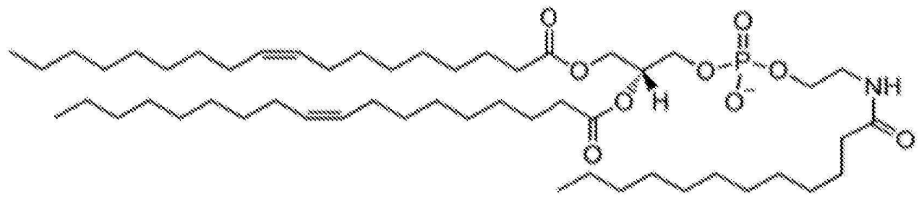
[0224] T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 불포화 탄소 사슬이고;

[0225] R^4 는 아미드 부분을 함유하는 지방족 사슬이다)

[0226] 을 포함한다.

[0227] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-4) 의 R^4 는 아미드 부분을 함유하는 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-4) 의 R^4 는 아미드 부분을 함유하는 C_{10-28} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-4) 의 R^4 는 $-C_{1-12}$알킬-NH-C(O)-C_{1-12}알킬이다. 특정한 구현예에 있어서, 화학식 (PL-4) 의 R^4 는 $-CH_2CH_2$-NH-C(O)-$C_{11}H_{23}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, T^{4a} 및 T^{4b} 의 각각은 독립적으로 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐이다.

일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 선형 또는 분지형이다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 시스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 이중 결합은 트랜스 배치를 가진다. 일부 구현예에 있어서, C_{10-28} 알케닐은 아실, 히드록실, 시클로알킬, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 니트로, 할로, 티올, 티오알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환된다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-4) 의 인지질은 N-도데카노일-1,2-디-(9Z-옥타데세노일)-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (N-C12-DOPE) 또는 이의 염이다. 하나의 변형에 있어서, 화학식 (PL-4) 의 인지질은



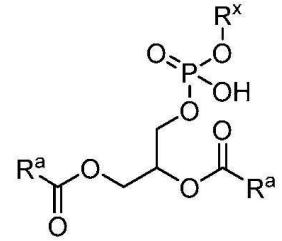
[0228]

[0229] 또는 이의 염이다.

[0230] 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-4) 의 인지질은 최대 약 40 몰%, 약 45 몰%, 약 50 몰%, 약 55 몰%, 약 60 몰%, 약 65 몰%, 약 70 몰%, 약 75 몰%, 약 80 몰%, 약 85 몰% 또는 약 90 몰% 의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-4) 의 인지질은 약 30 몰% 이상, 약 40 몰% 이상, 약 50 몰% 이상, 약 60 몰% 이상, 약 70 몰% 이상 또는 약 80 몰% 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 (PL-4) 의 인지질은 약 30-40 몰%, 약 40-50 몰%, 약 50-60 몰%, 약 60-70 몰%, 약 70-80 몰%, 약 30-50 몰%, 또는 약 50-80 몰%, 또는 약 40-80 몰% 의 양으로 존재한다.

[0231] 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC), 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG, 콜레스테롤, CHEMS, 또는 이들의 조합물을 추가로 포함한다.

[0232] 일부 양태에 있어서, 하나 이상의 화학식 (A) 의 인지질:

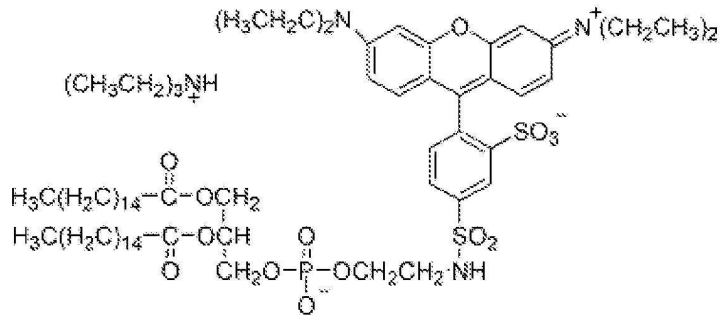


[0233]

[0234] 또는 이의 염

[0235] (식 중, R^X 는 $-SO_2$ 이고, $-SO_2$ 의 S 원자는 임의로 치환되는 로다민으로 치환되며, 각각의 R^a 는 독립적으로 탄

소 사슬이다) 을 포함하는 리포솜이 제공된다. 다른 구현예에 있어서, 각각의 R^a 는 독립적으로 불포화 탄소 사슬이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 R^a 는 독립적으로 포화 탄소 사슬이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 R^b 는 C_{10-28} 알킬이다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜은 RH-DHPE 를 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜은 N-(리사민 로다민 B 술포닐)-1,2-디헥사데카노일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 또는 이의 염을 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-(리사민 로다민 B 술포닐) 또는 이의 염을 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜은

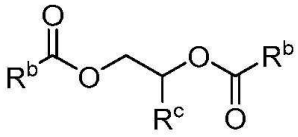


[0236]

[0237] 또는 이의 염을 포함한다.

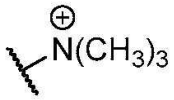
[0238] 상기 양태의 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (A) 의 인지질을 포함하는 리포솜은 본원에 기재된 지질 및/또는 다른 화합물 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 예를 들어, 특정한 변형에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 포스파티딜콜린 또는 포스파티딜에탄올아민을 추가로 포함한다. 다른 변형에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 인지질을 포함한 하나 이상의 지질에 컨쥬게이트된 폴리에틸렌 글리콜을 추가로 포함한다. 특정한 변형에 있어서, 리포솜은 콜레스테롤을 추가로 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜 조성물은 DSPC/DSPE-PEG/RH-DHPE, 또는 DSPC/DSPE-PEG/RH-DHPE/Chol, 또는 DSPC/Chol/DSPE-PEG/DOTAP/RH-DHPE 를 포함한다.

[0239] 일부 양태에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 화학식 (B) 의 화합물:

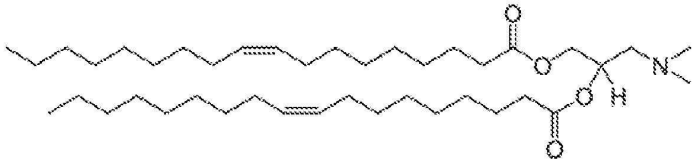


[0240] 또는 이의 염

[0241] (식 중, 각각의 R^b 는 독립적으로 탄소 사슬이고, R^c 는 임의로 치환되는 아미노기 또는 4 차 암모늄으로 치환된 탄소 사슬이다) 을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 R^b 는 포화 탄소 사슬이다. 다른 구현예에 있어서, 각각의 R^b 는 불포화 탄소 사슬이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 R^b 는 C_{10-28} 알케닐이다. 특정한 구현예에 있어서, R^c 는 $-C_{1-6}$알킬-$N(CH_3)_2$ 이다. 다른 구현예에 있어서, R^c 는

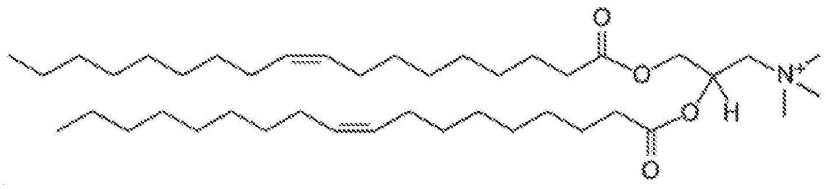


[0242] 로 치환된 $-C_{1-6}$알킬이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (B) 의 화합물은 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판 (DODAP) 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (B) 의 화합물은



[0243]

[0244] 또는 이의 염이다. 특정한 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (B) 의 화합물은 1,2-디올레오일-3-트리메틸암모늄-프로판 (DOTAP) 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (B) 의 화합물은

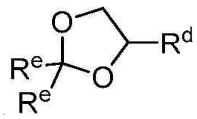


[0245]

[0246] 또는 이의 염이다.

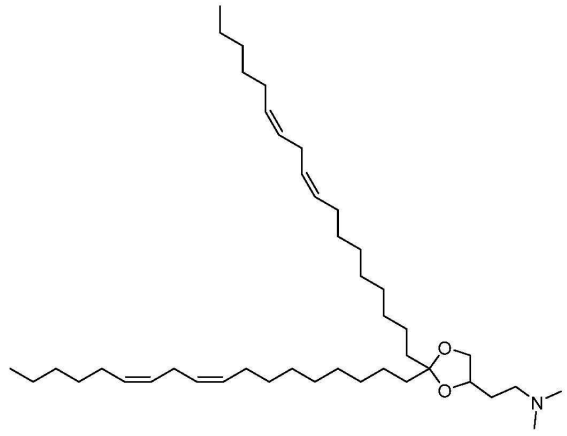
[0247] 상기 양태의 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (B) 의 화합물을 포함하는 리포솜은 본원에 기재된 지질 및 다른 화합물 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 예를 들어, 특정한 변형에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 포스파티딜콜린 또는 포스파티딜에탄올아민을 추가로 포함한다. 다른 변형에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 인지질을 포함한 하나 이상의 지질에 컨쥬게이트된 폴리에틸렌 글리콜을 추가로 포함한다. 특정한 변형에 있어서, 리포솜은 콜레스테롤을 추가로 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜 조성물은 DSPC/Chol/DSPE-PEG/DOTAP/RH-DHPE 를 포함한다.

[0248] 일부 양태에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 화학식 (C) 의 화합물:

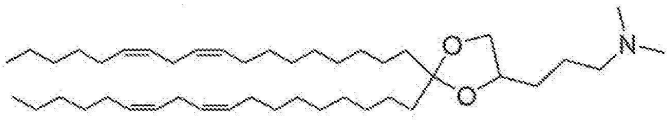


[0249] 또는 이의 염

[0250] (식 중, R^d 는 임의로 치환되는 아미노기로 치환된 탄소 사슬이고, 각각의 R^e 는 독립적으로 탄소 사슬이다) 을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, R^d 는 치환된 아미노기로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 구현예에 있어서, R^d 는 $-C_{1-6}$ 알킬-N(알킬)$_2$ 기이다. 특정한 구현예에 있어서, R^d 는 $-C_{1-6}$ 알킬-N$(CH_3)_2$ 기이다. 특정한 구현예에 있어서, R^d 는 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이다. 다른 구현예에 있어서, R^d 는 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 R^e 는 포화 탄소 사슬이다. 다른 구현예에 있어서, 각각의 R^e 는 불포화 탄소 사슬이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 R^e 는 C_{10-28} 알케닐이다. 일부 구현예에 있어서, 적어도 화학식 (C) 의 화합물은 Dlin-KC2-DMA 이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (C) 의 화합물은 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 또는 이의 염이다. 특정한 구현예에 있어서, 적어도 화학식 (C) 의 화합물은

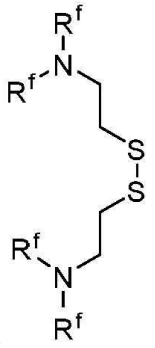


[0251] 또는 이의 염이다. 다른 구현예에 있어서, 적어도 화학식 (C) 의 화합물은 Dlin-KC3-DMA 이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (C) 의 화합물은 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노프로필-[1,3]-디옥솔란 또는 이의 염이다. 특정한 변형에 있어서, 적어도 화학식 (C) 의 화합물은

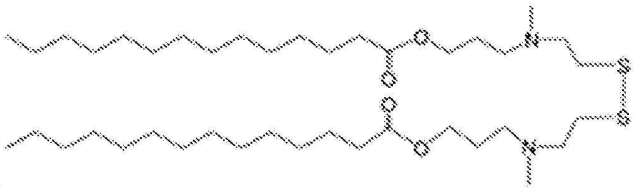
[0252]  또는 이의 염이다.

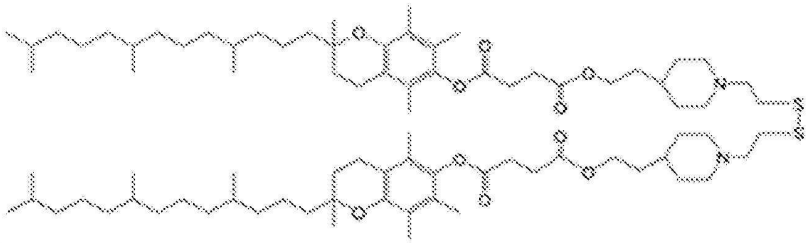
[0253] 상기 양태의 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (C) 의 화합물을 포함하는 리포솜은 본원에 기재된 지질 및 다른 화합물 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 예를 들어, 특정한 변형에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 포스파티딜콜린 또는 포스파티딜에탄올아민을 추가로 포함한다. 다른 변형에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 인지질을 포함한 하나 이상의 지질에 컨쥬게이트된 폴리에틸렌 글리콜을 추가로 포함한다. 특정한 변형에 있어서, 리포솜은 콜레스테롤을 추가로 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜 조성물은 DSPC/DMG-PEG/Dlin-KC2-DMA/Chol 을 포함한다.

[0254] 일부 양태에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물:

[0255]  또는 이의 염

[0256] (식 중, 각각의 R^f 는 독립적으로 임의로 치환되는 탄소 사슬이거나, 또는 동일한 N 원자에 결합된 2 개의 R^f 는 함께 임의로 치환되는 고리를 형성한다) 을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 R^f 는 독립적으로 하나 이상의 -O-C(O)-C_{10-28} 알킬로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다. 다른 구현예에 있어서, 동일한 N 원자에 결합된 2 개의 R^f 는 함께 6-원 고리를 형성하며, 상기 6-원 고리는 C_{1-6} 알킬로 치환되고, 상기 C_{1-6} 알킬은 추가로 임의로 치환된다. 하나의 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물은 비스{2-{N-메틸-N-(테트라데카노일프로필)아미노]에틸} 디술파이드 또는 이의 염에 상응하는 ssPalmm 이다. 하나의 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물은

[0257]  또는 이의 염이다. 다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물은 비스{2-[4-(α-D-토코페롤헤미숙시네이트에틸)피페리딜]에틸} 디술파이드 또는 이의 염에 상응하는 ssPalme 이다. 하나의 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물은

[0258] 

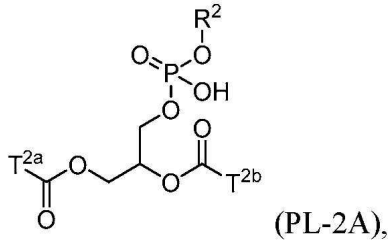
[0259] 또는 이의 염이다.

[0260] 상기 양태의 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물을 포함하는 리포솜은 본원에 기재된 지질 및 다른 화합물 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 예를 들어, 특정한 변형에 있어서, 리포솜은 하나 이상

의 포스파티딜콜린 또는 포스파티딜에탄올아민을 추가로 포함한다. 다른 변형에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 인지질을 포함한 하나 이상의 지질에 컨쥬게이트된 폴리에틸렌 글리콜을 추가로 포함한다. 특정한 변형에 있어서, 리포솜은 콜레스테롤을 추가로 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜 조성물은 ssPalmm/SOPC/PEG(2k)-DSG/Chol; 또는 ssPalme/SOPC/PEG(2k)-DSG/Chol 을 포함한다.

[0261] 또다른 양태에 있어서, 다음을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다:

[0262] 화학식 (PL-2A) 의 인지질:



(PL-2A),

[0263]

[0264] 또는 이의 염

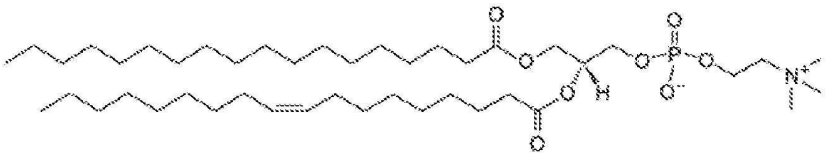
[0265] (식 중,

[0266] T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각은 탄소 사슬이고;

[0267] R^2 는 4 차 암모늄으로 치환된 알킬이다)

[0268] 을 포함하는 리포솜.

[0269] 일부 구현예에 있어서, T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각은 독립적으로 포화 또는 불포화 탄소 사슬이다. 특정한 변형에 있어서, 4 차 암모늄은 $-N^{+}$(알킬)$_3$ 이다. 이의 하나의 변형에 있어서, 알킬은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬, 또는 메틸, 에틸 또는 프로필이다. 하나의 변형에 있어서, 화학식 (PL-2A) 의 인지질은 1-스테아로일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (SOPC) 또는 이의 염이다. 하나의 변형에 있어서, 화학식 (PL-2A) 의 인지질은



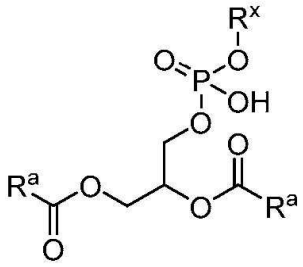
[0270]

[0271] 또는 이의 염이다.

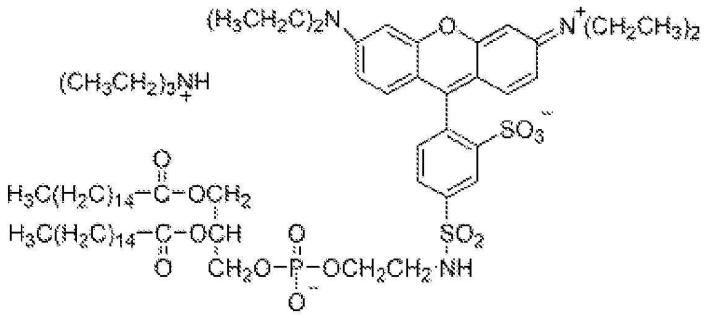
[0272] 상기 양태의 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-2A) 의 인지질을 포함하는 리포솜은 본원에 기재된 지질 및 다른 화합물 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 예를 들어, 특정한 변형에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 포스파티딜콜린 또는 포스파티딜에탄올아민을 추가로 포함한다. 다른 변형에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 인지질을 포함한 하나 이상의 지질에 컨쥬게이트된 폴리에틸렌 글리콜을 추가로 포함한다. 특정한 변형에 있어서, 리포솜은 콜레스테롤을 추가로 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 리포솜 조성물은 ssPalmm/SOPC/PEG(2k)-DSG/Chol; 또는 ssPalme/SOPC/PEG(2k)-DSG/Chol 을 포함한다.

[0273] 하나의 양태에 있어서, 리포솜은 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일 (불포화 지방산 테일은 하나 이상의 C_{10-28} 탄소 사슬을 함유함) 을 가지는 하나 이상의 인지질을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일 (불포화 지방산 테일은 하나 이상의 C_{10-28} 탄소 사슬을 함유함) 을 가지는 하나 이상의 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 PEG 화된 인지질을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 PEG 화된 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민이다. 다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 PEG 화된 지질은 1,2-디미리스토일-글리세롤 (DMG) 이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 상기에서 정의한 바와 같은 하

나 이상의 화학식 (A) 의 화합물:

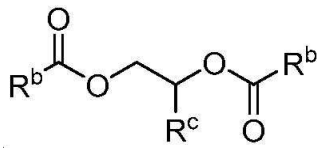


[0274] 또는 이의 염을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (A) 의 화합물은

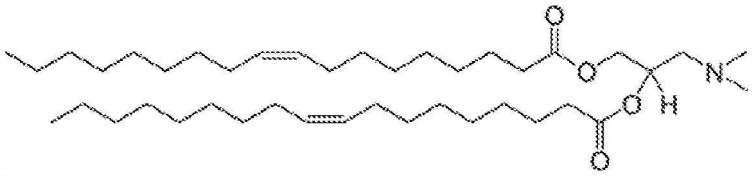


[0275]

[0276] 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 스테롤을 추가로 포함한다. 특정한 구현예에 있어서, 하나 이상의 스테롤은 콜레스테롤이다. 특정한 구현예에 있어서, 리포솜은 상기에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 화학식 (B) 의 화합물:

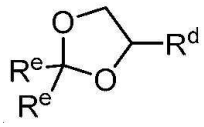


[0277] 또는 이의 염을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (B) 의 화합물은 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄-프로판 (DODAP) 또는 이의 염이다. 특정한 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (B) 의 화합물은

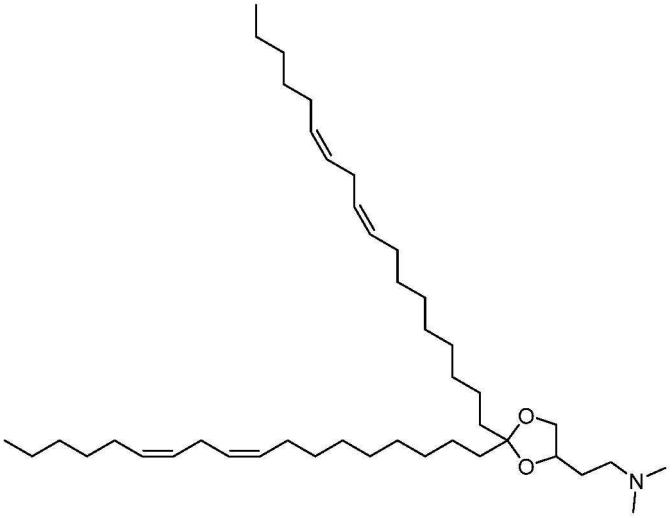


[0278]

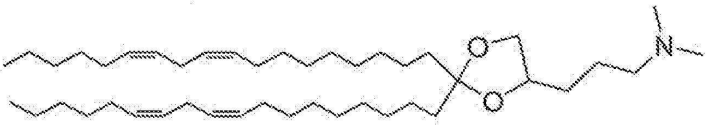
[0279] 또는 이의 염이다. 다른 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 상기에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 화학식 (C) 의 화합물:



[0280] 또는 이의 염을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (C) 의 화합물은 Dlin-KC2-DMA 이다. 다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (C) 의 화합물은 Dlin-KC3-DMA 이다. 특정한 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (C) 의 화합물은

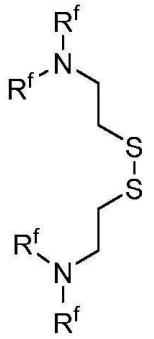


[0281] 또는 이의 염이다. 다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (C) 의 화합물은

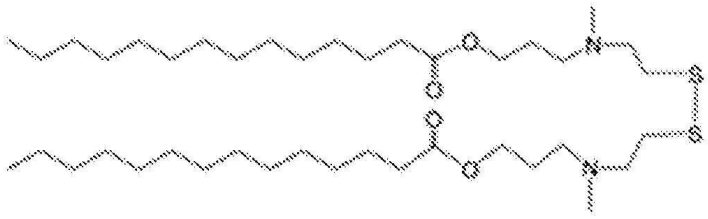


[0282] 또는 이의 염이다.

[0283] 하나의 양태에 있어서, 상기에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물:

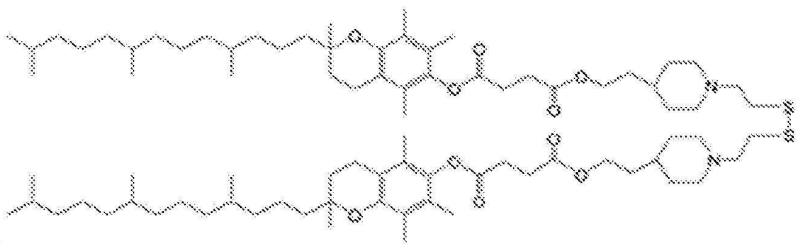


[0284] 또는 이의 염을 포함하는 리포솜 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물은 비스{2-{N-메틸-N-(테트라데카노일프로필)아미노]에틸} 디술파이드 또는 이의 염이다. 하나의 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물은



[0285]

[0286] 또는 이의 염이다. 다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물은 비스{2-[4-(α-D-토코페롤 헤미숙시네이트에틸)피페리딜]에틸} 디술파이드 또는 이의 염에 상응하는 ssPalme 이다. 하나의 구현예에 있어서, 하나 이상의 화학식 (D) 의 화합물은



[0287]

[0288] 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일 (불포화 지방산 테일은 하나 이상의 C_{10-28} 탄소 사슬을 함유함) 을 가지는 하나 이상의 인지질을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일 (불포화 지방산 테일은 하나 이상의 C_{10-28} 탄소 사슬을 함유함) 을 가지는 하나 이상의 인지질은 1-스테아로일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (SOPC) 이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 PEG 화된 인지질을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 PEG 화된 인지질은 1,2-디아스테아로일 글리세롤 (DSG) 이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 PEG 화된 인지질은 PEG(2k)-DSG 이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 스테롤을 추가로 포함한다. 특정한 구현예에 있어서, 하나 이상의 스테롤은 콜레스테롤이다.

[0289] 하나의 양태에 있어서, 글리세롤, 콜린, 포스페이트 및 세린으로 이루어진 군에서 선택되는 극성 헤드 기 및 C_{10-28} 지방족 사슬을 함유하는 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질을 포함하는 리포솜 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 글리세롤, 콜린, 포스페이트 및 세린으로 이루어진 군에서 선택되는 극성 헤드 기 및 C_{10-28} 지방족 사슬을 함유하는 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA) 이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜 조성물은 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일 (불포화 지방산 테일은 하나 이상의 C_{10-28} 탄소 사슬을 함유함) 을 가지는 하나 이상의 인지질을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일 (불포화 지방산 테일은 하나 이상의 C_{10-28} 탄소 사슬을 함유함) 을 가지는 하나 이상의 인지질은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC) 이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 PEG 화된 인지질을 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 PEG 화된 인지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민이다. 일부 구현예에 있어서, 리포솜은 하나 이상의 스테롤을 추가로 포함한다. 특정한 구현예에 있어서, 하나 이상의 스테롤은 콜레스테롤이다.

[0290] 하나의 양태에 있어서, 다음을 포함하는 리포솜 조성물이 제공된다:

[0291] DSPC/DSPE-PEG/RH-DHPE,

[0292] DSPC/DSPE-PEG/RH-DHPE/Chol,

[0293] DSPC/DODAP/DSPE-PEG/Chol,

[0294] DSPC/DMG-PEG/Dlin-KC2-DMA/Chol,

[0295] ssPalmm/SOPC/PEG(2k)-DSG/Chol,

[0296] ssPalme/SOPC/PEG(2k)-DSG/Chol,

[0297] DSPA/DOPC/DSPE-PEG/Chol,

[0298] N-C12-DOPE/DOPC,

[0299] N-C12-DOPE/DOPC/DSPE-PEG,

[0300] N-C12-DOPE/DOPC/DSPE-PEG/Chol,

[0301] N-C12-DOPE/DPPE/DOPC/DSPE-PEG,

[0302] N-C12-DOPE/DOPE/DOPC/DSPE-PEG,

[0303] DOPE/DOPG/DSPE-PEG,

[0304] DOPE/DSPA/DSPE-PEG,

[0305] DOPE/DC-Chol/DSPE-PEG,

[0306] DOPE/DOPC/DSPE-PEG,

[0307] DOPE/DPPG/DOPC/DSPE-PEG,

[0308] DOPE/DOPC/DSPE-PEG/Chol,

[0309] DOPE/DOPS/DSPE-PEG,

[0310] DOPE/CHEMS,

[0311] DOPE/CHEMS/DSPE-PEG,

[0312] DOPE/CHEMS/DSPE-PEG/Chol,

[0313] DOPE/CHEMS/DOPC/DSPE-PEG,

[0314] 또는 이의 염, 또는 이들의 임의의 조합물.

[0315] 이의 일부 변형에 있어서, PEG 는 약 200 Da 내지 약 40,000 Da 의 범위인 분자량으로 리포솜에 존재할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 은 약 200 Da 내지 약 10,000 Da 의 범위인 분자량으로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 은 약 200 Da, 약 300 Da, 약 400 Da, 약 500 Da, 약 600 Da, 약 700 Da, 약 800 Da, 약 900 Da, 약 1,000 Da, 약 1,500 Da, 약 2,000 Da, 약 2,500 Da, 약 3,000 Da, 약 3,500 Da, 약 4,000 Da, 약 4,500 Da, 약 5,000 Da, 약 5,500 Da, 약 6,000 Da, 약 6,500 Da, 약 7,000 Da, 약 7,500 Da, 약 8,000 Da, 약 8,500 Da, 약 9,000 Da, 약 9,500 Da 또는 약 10,000 Da; 또는 약 200 Da 내지 약 10,000 Da 의 범위인 분자량으로 본 발명의 리포솜에 존재할 수 있다.

[0316] 이의 일부 변형에 있어서, 본원에 기재된 인지질을 포함한 지질은 염 형태로 리포솜 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어, 하나의 변형에 있어서, 인지질은 DOPE 또는 이의 염이다.

[0317] 탄수화물

[0318] 본 발명의 다른 양태는 본 발명의 리포솜 내에 캡슐화된 탄수화물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 당업계에 공지된 임의의 적합한 탄수화물이 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 적합한 탄수화물은, 예를 들어 단당, 인산화 단당, 이당, 인산화 이당, 올리고당, 인산화 올리고당, 다당, 인산화 다당, 뉴클레오티드 당, 내인성 탄수화물 및 인산화 내인성 탄수화물을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 탄수화물은 내인성 탄수화물이다. 일부 변형에 있어서, 탄수화물은 인산화 탄수화물이다.

[0319] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 인산화 탄수화물은 내인성 탄수화물이다. 일부 구현예에 있어서, 내인성 탄수화물은 대상 (예를 들어, 인간을 포함) 에서 천연 생성물로서 발견되는 탄수화물이다. 그러나, 내인성 탄수화물은 (i) 대상 (예를 들어, 인간을 포함) 에 의해 천연적으로 발생하고, 이러한 대상의 생체 세포에서 추출될 수 있거나; 또는 (ii) 합성적으로 제조될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 일부 구현예에 있어서, 내인성 탄수화물은 대상 (예를 들어, 인간을 포함) 에 의해 생체내에서 생성된다. 다른 구현예에 있어서, 내인성 탄수화물은 배양된 세포주와 같은 대상 (예를 들어, 인간을 포함) 에서 유래하는 세포에 의해 천연적으로 생성된다. 따라서, 이러한 내인성 탄수화물의 공급원은, 예를 들어 합성 공급원 (예를 들어, 화학적 합성) 또는 천연 공급원 (예를 들어, 내인성 탄수화물을 천연적으로 생성하는 대상 또는 세포, 또는 내인성 탄수화물을 생성하도록 유전자 조작된 박테리아 세포와 같은 재조합 세포로부터의 추출, 단리 또는 정제) 을 포함할 수 있다. 내인성 탄수화물은, 예를 들어 단백질 및 지질 글리코실화에 관여하는 탄수화물을 포함할 수 있다.

[0320] 적합한 내인성 탄수화물은, 예를 들어 단당, 인산화 단당, 이당, 인산화 이당, 올리고당, 인산화 올리고당, 다당, 인산화 다당, 만노오스, 인산화 만노오스, 만노푸라노오스, 인산화 만노푸라노오스, 만노피라노오스, 인산화 만노피라노오스, 만노오스-1-포스페이트, 만노오스-6-포스페이트, 뉴클레오티드 당, 우리딘 디포스페이트, 구아닌 디포스페이트, 시토신 모노포스페이트, 푸코오스, GDP-푸코오스, 시알산, CMP-시알산, N-아세틸뉴라민산 (Neu5Ac) 및 CMP-Neu5Ac 를 포함한다. 하나의 변형에 있어서, 탄수화물은 본원에서 "M1P" 라고도 하는 만노오스-1-포스페이트이다.

[0321] 일부 구현예에 있어서, 탄수화물은 인산화 내인성 탄수화물이다. 일부 구현예에 있어서, 인산화 내인성 탄수화물은, 예를 들어 인산화 단당, 인산화 이당, 인산화 올리고당, 인산화 다당, 인산화 만노오스, 인산화 만노푸라노오스, 인산화 만노피라노오스 또는 뉴클레오티드 당, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 인산화 내인성 탄수화물은 인산화 단당이다. 일부 구현예에 있어서, 인산화 내인성 탄수화물은 만노오스-1-포스페이트이다. 일부 구현예에 있어서, 인산화 내인성 탄수화물은 만노오스-6-포스페이트이다.

[0322] 상기 구현예의 일부 변형에 있어서, 본원에 열거된 임의의 탄수화물은 염 형태로 리포솜 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어, 하나의 변형에 있어서, 인산화 탄수화물은 만노오스-1-포스페이트 또는 이의 염이다.

[0323] 탄수화물을 캡슐화하는 리포솜 조성물

[0324] 본원에 기재된 임의의 리포솜은 리포솜 조성물에서 탄수화물을 캡슐화하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 탄수화물은 리포솜 조성물에서의 리포솜에 캡슐화될 수 있다.

[0325] 하나의 양태에 있어서, 다음을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다:

[0326] i) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE) 또는 이의 염;

[0327] ii) (a) 글리세롤, 콜린, 포스페이트 및 세린으로 이루어진 군에서 선택되는 극성 헤드 기 및 C_{10-28} 지방족 사슬을 함유하는 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 또는

[0328] (b) 산성 콜레스테롤 에스테르,

[0329] 또는 (a) 와 (b) 의 혼합물

[0330] 에서 선택되는 하나 이상의 안정화제; 및

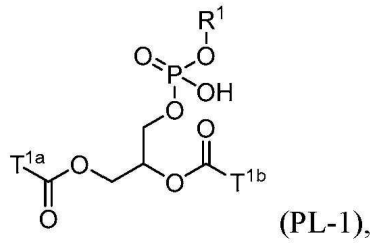
[0331] iii) 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG

[0332] 를 포함하는 리포솜; 및

[0333] 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물 (하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0334] 또다른 양태에 있어서, 다음을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다:

[0335] i) 화학식 (PL-1) 의 인지질:

[0336] 
(PL-1),

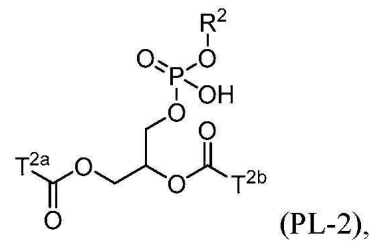
[0337] 또는 이의 염

[0338] (식 중,

[0339] T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 불포화 탄소 사슬이고;

[0340] R^1 은 아미노알킬이다);

[0341] ii) 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3) 의 인지질 또는 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르, 또는 이들의 임의의 조합물:

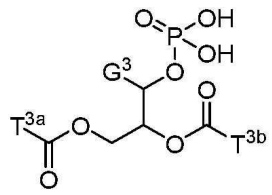
[0342] 
(PL-2),

[0343] 또는 이의 염

[0344] (식 중,

[0345] T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각은 불포화 탄소 사슬이고;

[0346] R^2 는 4 차 암모늄, 글리세롤로 치환된 알킬, 또는 -COOH 및 $-NH_2$ 로 치환된 알킬이다);



(PL-3),

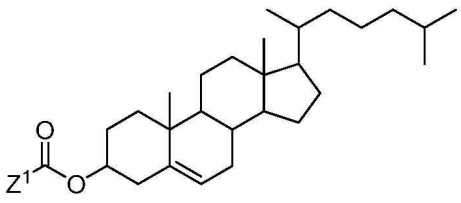
[0347]

[0348] 또는 이의 염

[0349] (식 중,

[0350] T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 포화 탄소 사슬이고;

[0351] G^3 은 H 또는 하나 이상의 -OH 로 치환된 알킬이다); 및



(CE),

[0352]

[0353] 또는 이의 염

[0354] (식 중,

[0355] Z^1 은 -COOH 로 치환된 알킬이다); 및

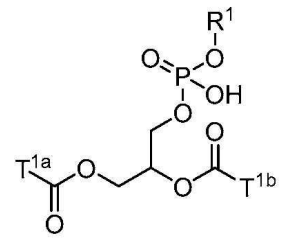
[0356] iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨)

[0357] 을 포함하는 리포솜; 및

[0358] 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물 (하나 이상의 내인성 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0359] 또다른 양태에 있어서, 다음을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다:

[0360] i) 화학식 (PL-1) 의 인지질:



(PL-1),

[0361]

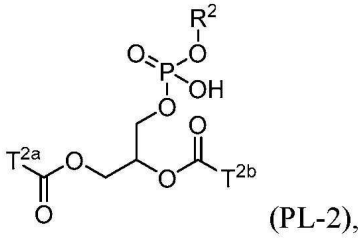
[0362] 또는 이의 염

[0363] (식 중,

[0364] T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 불포화 탄소 사슬이고;

[0365] R^1 은 아미노알킬이다);

[0366] ii) 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3) 의 인지질 또는 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르, 또는 이들의 임의의 조합물:

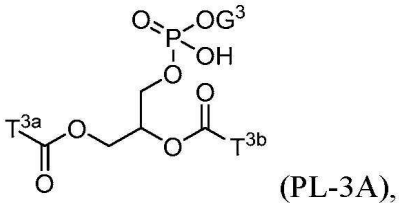
[0367]  (PL-2),

[0368] 또는 이의 염

[0369] (식 중,

[0370] T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각은 불포화 탄소 사슬이고;

[0371] R^2 는 4 차 암모늄, 글리세롤로 치환된 알킬, 또는 -COOH 및 $-NH_2$ 로 치환된 알킬이다);

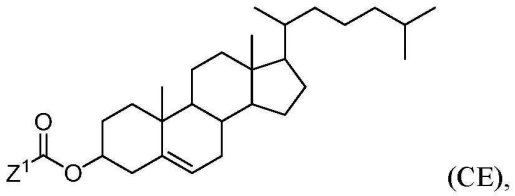
[0372]  (PL-3A),

[0373] 또는 이의 염

[0374] (식 중,

[0375] T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 탄소 사슬이고;

[0376] G^3 은 H 또는 하나 이상의 -OH 로 치환된 알킬이다); 및

[0377]  (CE),

[0378] 또는 이의 염

[0379] (식 중,

[0380] Z^1 은 -COOH 로 치환된 알킬이다); 및

[0381] iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨)

[0382] 을 포함하는 리포솜; 및

[0383] 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물 (하나 이상의 내인성 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0384] 또다른 양태에 있어서, 다음을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다:

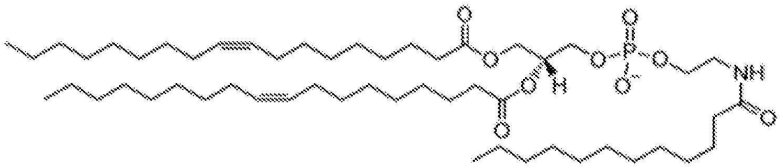
[0385] i) N-도데카노일-1,2-디-(9Z-옥타데세노일)-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (N-C12-DOPE) 또는 이의 염;

[0386] ii) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC) 또는 이의 염

[0387] 을 포함하는 리포솜; 및

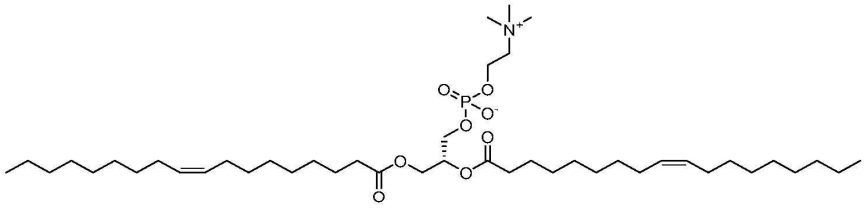
[0388] 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물 (하나 이상의 내인성 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0389] 또다른 양태에 있어서, 다음을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다:



[0390] i)

[0391] 또는 이의 염;



[0392] ii)

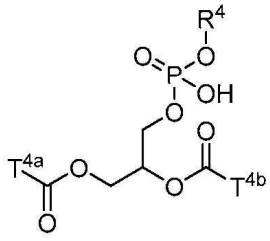
[0393] 또는 이의 염

[0394] 을 포함하는 리포솜; 및

[0395] 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물 (하나 이상의 내인성 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0396] 또다른 양태에 있어서, 다음을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다:

[0397] 화학식 (PL-4) 의 인지질:



(PL-4),

[0398]

[0399] 또는 이의 염

[0400] (식 중,

[0401] T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 불포화 탄소 사슬이고;

[0402] R^4 는 아미드 부분을 함유하는 지방족 사슬이다)

[0403] 을 포함하는 리포솜; 및

[0404] 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물 (하나 이상의 내인성 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0405] 본원에 기재된 조성물의 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물은 약 0.1-75 mM, 약 0.1-0.5 mM, 약 0.1-40 mM, 약 0.1-30 mM, 약 0.1-20 mM, 약 0.1-10 mM, 약 0.5-1.0 mM, 약 1.0-1.5 mM, 약 1.5-2.0 mM, 약 2.0-2.5 mM, 약 2.5-3.0 mM, 약 3.0-3.5 mM, 약 3.5-4.0 mM, 약 4.0-4.5 mM, 약 4.5-5.0 mM, 약 5.0-7.5 mM, 약 7.5-10 mM, 약 10-15 mM, 약 15-20 mM, 약 20-30 mM, 약 30-40 mM, 약 40-50 mM, 약 50-75 mM, 약 0.1-2.5 mM, 약 2.5-5.0 mM, 약 5.0-10 mM, 약 10-25 mM, 약 25-50 mM, 약 50-75 mM, 약 0.1-10 mM, 약 10-30 mM, 또는 약 30-75 mM 의 양으로 존재한다.

[0406] **약학 조성물**

[0407] 본 발명의 리포솜 및 리포솜에 캡슐화된 본 발명의 인산화 탄수화물을 포함하는 본 발명의 조성물은, 조성물을 적절한 담체 (예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함) 와 조합함으로써, 치료 용도 (예를 들어, 투여에 의함) 를 위해, 또는 의약 (예를 들어, 본 발명의 탄수화물을 이를 필요로 하는 대상 및/또는 이

를 필요로 하는 대상의 세포 내부에 전달하기 위함, 및/또는 이를 필요로 하는 대상에서 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 와 같은 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위함) 의 제조에서 다양한 제제에 혼입될 수 있으며, 예를 들어 액체, 에어로졸, 반-고체 또는 분말 형태의 제제로 제제화될 수 있다.

[0408] 일부 구현예에 있어서, 담체는 사용되는 투여량 및 농도에서 세포 또는 이에 노출되는 대상에 비독성인 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정화제를 포함한다. 종종 생리학적으로 허용 가능한 담체는 수성 pH 완충 용액이다. 적합한 생리학적으로 허용 가능한 담체는, 예를 들어 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산을 포함한 산화방지제; 저분자량 (약 10 개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 단당, 이당, 및 글루코오스, 만노오스 또는 덱스트린을 포함한 다른 탄수화물; EDTA 와 같은 킬레이트제; 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당 알코올; 나트륨과 같은 염-형성 반대 이온; 및/또는 TWEEN™, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 PLURONICS™ 와 같은 비이온성 계면활성제를 포함한다. 특정한 구현예에 있어서, 생리학적으로 허용 가능한 담체가 나트륨과 같은 염-형성 반대 이온인 경우, 나트륨 이온은, 예를 들어 클로라이드를 포함한 다른 이온과 함께 용액 중에 존재한다. 특정한 구현예에 있어서, 생리학적으로 허용 가능한 담체는 식염수 용액을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 식염수 용액은 0-200 mM 의 양으로 존재한다. 다른 구현예에 있어서, 식염수 용액은 0-175 mM 의 양으로 존재한다. 또다른 구현예에 있어서, 식염수 용액은 0-150 mM 의 양으로 존재한다.

[0409] 다른 구현예에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 글리세롤, 자일리톨, 수크로오스, 트레할로오스, 폴리소르베이트 80, 알라닌, 프롤린, 타우린, 베타인, 옥토핀, 히스티딘, 칼슘 시트레이트, 황산 암모늄, 우레아 또는 세틸메틸-암모늄이다.

[0410] 적합한 제제는, 예를 들어 용액, 주사제, 흡입제, 미소구체, 에어로졸, 젤, 연고, 크림, 로션, 분말, 건조 소포 분말, 정제 및 캡슐을 포함한다. 약학 조성물은 원하는 제제에 따라, 동물 또는 인간 투여를 위한 약학 조성물을 제제화하는데 통상적으로 사용되는 비히클인, 약학적으로 허용 가능한 비-독성 담체 또는 희석제를 포함할 수 있다. 희석제는 조합물의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않도록 선택된다. 이러한 희석제는, 예를 들어 증류수, 완충수, 생리 식염수, 포스페이트 완충 식염수 (PBS), 링거 용액, 덱스트로오스 용액 및 행크 용액을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물 또는 제제는, 예를 들어 다른 담체 또는 비-독성, 비치료적, 비면역원성 안정화제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 조성물은 또한 생리학적 조건에 접근하기 위해서, pH 조절제 및 완충제, 독성 조절제, 습윤제 및 세제와 같은 추가의 물질을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은, 예를 들어 산화방지제와 같은 임의의 다양한 안정화제를 포함할 수 있다.

[0411] 경구 투여의 경우, 활성 성분은 캡슐, 정제 및 분말과 같은 고체 투여 형태, 또는 엘릭시르, 시럽 및 현탁액과 같은 액체 투여 형태로 투여될 수 있다. 활성 성분은 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 전분, 셀룰로오스 또는 셀룰로오스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 나트륨 사카린, 탈쿰, 탄산 마그네슘과 같은 비활성 성분 및 분말화된 담체와 함께 젤라틴 캡슐에 캡슐화될 수 있다. 바람직한 색상, 맛, 안정성, 완충 능력, 분산 또는 다른 공지의 바람직한 특징을 제공하기 위해서 첨가될 수 있는 추가의 비활성 성분의 예는 적색 산화 철, 실리카 겔, 나트륨 라우릴 술페이트, 이산화 티탄 및 식용 백색 잉크이다. 유사한 희석제는 압축 정제를 제조하는데 사용될 수 있다. 정제 및 캡슐은 모두 수 시간에 걸쳐 약물의 지속적인 방출을 제공하기 위해서 서방성 제품으로서 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의의 불쾌한 맛을 차단하고, 대기로부터 정제를 보호하기 위해서 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있거나, 또는 위장관에서의 선택적인 붕괴를 위해 장용 코팅될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 환자 수용성을 증가시키기 위해서 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0412] 비경구 투여에 적합한 제제는 산화방지제, 완충제, 정균제, 및 제제를 의도하는 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성, 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 방부제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다.

[0413] 약학 조성물을 제제화하는데 사용되는 성분은 바람직하게는 고순도이며, 잠재적으로 유해한 오염 물질 (예를 들어, 적어도 국가 식품 (NF) 등급, 일반적으로 적어도 분석 등급, 및 보다 전형적으로 적어도 약학 등급) 을 실질적으로 함유하지 않는다. 또한, 생체내 사용을 목적으로 하는 조성물은 통상적으로 무균이다. 주어진 화합물을 사용전에 합성해야만 하는 범위에서, 생성된 생성물은 전형적으로 합성 또는 정제 과정 동안에 존재할 수 있는 임의의 잠재적인 독성제, 특히 임의의 내독소를 실질적으로 함유하지 않는다. 비경구 투여를 위한 조성물은 또한 무균이고, 실질적으로 등장성이며, GMP 조건하에서 제조된다.

[0414] 약학적 투여량

[0415] 본 발명의 리포솜 및 리포솜에 의해 캡슐화된 본 발명의 탄수화물을 포함하는 조성물을 포함하는 본 발명의 약학 조성물은 공지의 방법에 따라서, 예컨대 경구 투여, 볼루스로서의 정맥내 투여, 또는 일정 기간 동안 근육내, 복강내, 뇌척수내, 두개내, 척수내, 피하, 관절내, 활막내, 척추강내, 경구, 국소 또는 흡입 경로에 의한 연속 주입에 의해 사용될 수 있다 (예를 들어, 인간 개체와 같은, 본 발명의 탄수화물에 의한 치료를 필요로 하는 대상에게 투여될 수 있다).

[0416] 본 발명의 약학 조성물의 투여량 및 원하는 농도는 예상되는 특정한 용도에 따라 달라질 수 있다. 적절한 투여량 또는 투여 경로의 결정은 당업자의 기술 범위 내에서 충분하다. 동물 실험은 인간 치료에 대한 유효 투여량의 결정을 위한 신뢰할 수 있는 지침을 제공한다. 유효 투여량의 종간 스케일링은 문헌 [Mordenti, J. and Chappell, W. "The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics," In Toxicokinetics and New Drug Development, Yacobi et al., Eds, Pergamon Press, New York 1989, pp.42-46] 에 기재된 원리에 따라 수행될 수 있다.

[0417] 본 발명의 리포솜 및 리포솜에 의해 캡슐화된 본 발명의 탄수화물을 포함하는 본 발명의 조성물 중 임의의 것의 생체내 투여의 경우, 정상 투여량은 10 ng/kg 내지 100 mg/kg 의 대상 체중/일의 범위일 수 있다.

[0418] 본 발명의 리포솜 및 리포솜에 의해 캡슐화된 본 발명의 탄수화물을 포함하는 본 발명의 조성물의 투여는, 예를 들어 수용자의 생리학적 상태, 투여 목적이 치료 또는 예방인지의 여부, 및 숙련된 의사에게 공지된 다른 요인에 따라 연속적 또는 간헐적일 수 있다.

[0419] 상이한 제제가 상이한 치료 및 상이한 장애에 효과적일 것이며, 특정한 기관 또는 조직을 치료하는 것을 의도한 투여가 또다른 기관 또는 조직과는 상이한 방식의 전달을 필요로 할 수 있다는 것은 본 발명의 범위 내에 있다.

또한, 투여량은 하나 이상의 개별 투여에 의해, 또는 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 수 일 이상 동안 반복 투여의 경우에는, 상태에 따라, 질환 증상의 원하는 억제가 일어날 때까지 치료가 지속된다. 그러나, 다른 투여 계획이 유용할 수 있다. 이 요법의 진행은 통상적인 기술 및 분석에 의해 용이하게 모니터된다.

[0420] 따라서, 일부 변형에 있어서, 본원에서 제공되는 조성물은 이를 필요로 하는 대상 (예를 들어, 인간을 포함) 에게 만성적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 특정한 변형에 있어서, 만성적 투여는 장기간 동안 초기 치료 효과 (활성) 를 유지하기 위해서, 급성 모드와는 반대로 약물을 연속적으로 투여하는 것이다. 특정한 변형에 있어서, 간헐적 투여는 중단없이 연속적으로 수행되는 것이 아니라, 오히려 본질적으로 주기적인 치료이다.

[0421] **제조 방법**

[0422] 특정한 양태에 있어서, 본원에 기재된 리포솜 조성물의 제조 방법이 본원에서 제공된다. 특정한 구현예에 있어서, 상기 방법은 a) 지질을 용매에 용해시켜 혼합물을 생성하는 단계; b) 혼합물을 건조시켜 박막을 형성하는 단계; c) 박막을 인산화 탄수화물을 포함하는 수용액으로 수화시키는 단계; d) 단계 c) 에서의 용액을 가열하여 박막을 재현탁시킴으로써 현탁액을 생성하는 단계; 및 e) 현탁액을 하나 이상의 동결-해동 사이클에 적용하여 리포솜 조성물을 생성하는 단계를 포함한다. 일부 변형에 있어서, 상기 방법은 초음파 처리, 압출 또는 미세 유동화, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 리포솜 조성물의 크기를 조정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0423] 이의 일부 변형에 있어서, 상기 방법은 리포솜 조성물의 pH 를 조정하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 변형에 있어서, 상기 방법은 캡슐화되지 않은 인산화 탄수화물을 투석, 고체 상 추출 또는 접선 흐름 여과에 의해 제거하는 단계를 추가로 포함한다.

[0424] 하나의 구현예에 있어서, 리포솜의 지질 성분을 클로로포름에 용해시키고, 생성된 혼합물을 가열하여 지질을 완전히 용해시킨다. 이어서, 혼합물을, 예를 들어 플라스크 또는 튜브 상에서 박막 코팅으로 건조시킨다. 이어서, 박막을 만노오스-1-포스페이트를 함유하는 용액으로 수화시키고, 생성된 현탁액을 가열하고, 와동시키고, 초음파 처리하여 지질의 완전한 현탁액을 생성한다. 이어서, 리포솜 현탁액을 동결-해동 사이클에 적용한 후, 예를 들어 초음파 처리, 압출 또는 미세 유동화를 사용하여 사이징한다. 일부 변형에 있어서, 용액의 pH 를 조정하고, 및/또는 캡슐화되지 않은 만노오스-1-포스페이트를 투석, 고체 상 추출 또는 접선 흐름 여과와 같은 기술을 사용하여 제제로부터 제거한다.

[0425] **치료 용도**

[0426] 본 발명은 탄수화물을 세포의 내부에 전달할 수 있는 본 발명의 리포솜 및 리포솜에 의해 캡슐화된 본 발명의 인산화 탄수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 이들 조성물은 본 발명의 인산화 탄수화물을 이러한 탄수화물을 필요로 하는 대상에게 전달하는데 유용하다.

[0427] 일부 구현예에 있어서, 대상은 인간과 같은 포유동물, 고양이 또는 개 대상과 같은 가축, 농장 동물 (예를 들어, 소, 말, 염소, 양 및 돼지 대상), 야생 동물 (야생에 있든지, 동물원에 있든지), 마우스, 래트, 토끼, 염소, 양, 돼지, 개 및 고양이와 같은 연구 동물, 및 조류이다. 하나의 구현예에 있어서, 대상은 인간이다.

[0428] 일부 변형에 있어서, 대상은 위험에 처할 수 있다. 예를 들어, 하나의 변형에 있어서, 대상은 위험에 처한 인간이다. 선천성 글리코실화 장애와 같은 특정한 질환, 장애 또는 상태를 발병할 위험이 있는 대상은 본원에 기재된 치료 방법 이전에, 검출 가능한 질환 또는 질환의 증상을 가질 수 있거나 또는 가질 수 없으며, 검출 가능한 질환 또는 질환의 증상을 나타낼 수 있거나 또는 나타낼 수 없다. 특정한 변형에 있어서, "위험에 처한" 개체는 당업계에 공지된 바와 같이, 특정한 질환, 장애 또는 상태의 발병과 상관 관계가 있는 측정 가능한 매개변수인 위험 인자를 갖는 개체이다. 이들 위험 인자 중 하나 이상을 갖는 대상은, 이들 위험 인자 중 하나 이상을 갖지 않는 대상에 비해서, 선천성 글리코실화 장애와 같은 특정한 질환, 장애 또는 상태를 발병할 개연성이 더욱 높다.

[0429] 일부 구현예에 있어서, 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 는 다양한 조직 단백질 및/또는 지질의 글리코실화가 결핍되어 있거나 또는 결함이 있는 대사 오류를 초래하는 유전적 장애의 그룹이다. 선천성 글리코실화 장애는 또한 CDG 증후군으로서 알려져 있다. CDG 증후군은 종종 발병한 유아에서 신경계, 뇌, 근육 및 장과 같은 여러 상이한 기관계의 심각한, 때로는 치명적인 기능부전을 일으킬 수 있다. CDG 증후군의 징후는 유아기에서 시작되는 심각한 발달 지연 및 근육 긴장 저하에서부터 정상 발달을 갖는 저혈당증 및 단백질-손실 장병증에 이르기까지 다양할 수 있다. 발달 지연은 CDG 진단에 대한 통상적인 초기 조짐일 수 있다. 가장 통상적인 하위유형의 CDG 증후군 중 하나는, 유전적 결함이 만노오스-6-포스페이트를 만노오스-1-포스페이트로 전환시키는 효소인 포스포만노뮤타아제 2 의 손실을 유도하는, CDG-Ia (PMM2-CDG 로도 알려짐) 이다.

[0430] CDG 증후군은 유형 I (CDG-I) 및 유형 II (CDG-II) 로서 분류될 수 있다. 이러한 분류는 올리고사카릴 전이 효소의 작용과 관련된 대사 경로에서의 생화학적 결함의 특성 및 위치에 따라 달라질 수 있다. CDG 하위유형의 스크리닝 방법은, 예를 들어 등전점 전기영동 또는 ESI-MS 에 의한 트랜스페린 글리코실화 상태의 분석을 포함할 수 있다. CDG 유형 I 은, 예를 들어 Ia (PMM2-CDG), Ib (MPI-CDG), Ic (ALG6-CDG), Id (ALG3-CDG), Ie (DPM1-CDG), If (MPDU1-CDG), Ig (ALG12-CDG), Ih (ALG8-CDG), Ii (ALG2-CDG), Ij (DPAGT1-CDG), Ik (ALG1-CDG), 1L (ALG9-CDG), Im (DOLK-CDG), In (RFT1-CDG), Io (DPM3-CDG), Ip (ALG11-CDG), Iq (SRD5A3-CDG), Ir (DDOST-CDG), DPM2-CDG, TUSC3-CDG, MAGT1-CDG, DHDDS-CDG 및 I/IIx 를 포함한다. CDG 유형 II 는, 예를 들어 IIa (MGAT2-CDG), IIb (GCS1-CDG), IIc (SLC335C1-CDG), IId (B4GALT1-CDG), IIe (COG7-CDG), IIf (SLC35A1-CDG), IIg (COG1-CDG), IIh (COG8-CDG), IIi (COG5-CDG), IIj (COG4-CDG), IIL (COG6-CDG), ATP6V0A2-CDG, MAN1B1-CDG 및 ST3GAL3-CDG 를 포함한다.

[0431] 본 발명의 리포솜 및 리포솜에 의해 캡슐화된 본 발명의 탄수화물을 포함하는 본 발명의 조성물로 치료될 수 있는 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 는, 예를 들어 Ia (PMM2-CDG), Ib (MPI-CDG), Ic (ALG6-CDG) , Id (ALG3-CDG), Ie (DPM1-CDG), If (MPDU1-CDG), Ig (ALG12-CDG), Ih (ALG8-CDG), Ii (ALG2-CDG), Ij (DPAGT1-CDG), Ik (ALG1-CDG), 1L (ALG9-CDG), Im (DOLK-CDG), In (RFT1-CDG), Io (DPM3-CDG), Ip (ALG11-CDG), Iq (SRD5A3-CDG), Ir (DDOST-CDG), DPM2-CDG, TUSC3-CDG, MAGT1-CDG, DHDDS-CDG, I/IIx, IIa (MGAT2-CDG), IIb (GCS1-CDG), IIc (SLC335C1-CDG), IId (B4GALT1-CDG), IIe (COG7-CDG), IIf (SLC35A1-CDG), IIg (COG1-CDG), IIh (COG8-CDG), IIi (COG5-CDG), IIj (COG4-CDG), IIL (COG6-CDG), ATP6V0A2-CDG, MAN1B1-CDG 및 ST3GAL3-CDG 를 포함한다.

[0432] 일부 구현예에 있어서, "치료" 또는 "치료하는" 은, 임상 결과를 포함하는 이로운 또는 원하는 결과를 수득하기 위한 접근법을 포함한다. 이로운 또는 원하는 임상 결과는 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: a) 질환 또는 상태의 저해 (예를 들어, 질환 또는 상태에 기인하는 하나 이상의 증상의 감소, 및/또는 질환 또는 상태의 정도의 약화); b) 질환 또는 상태와 관련된 하나 이상의 임상 증상의 발병의 늦춤 또는 저지 (예를 들어, 질환 또는 상태의 안정화, 질환 또는 상태의 악화 또는 진행의 예방 또는 지연, 및/또는 질환 또는 상태의 확산의 예방 또는 지연); 및/또는 c) 질환의 완화, 즉, 임상 증상의 퇴행의 유발 (예를 들어, 질환 상태의 개선, 질환 또는 상태의 부분적 또는 전체적 관해의 제공, 또다른 의약의 효과의 강화, 질환의 진행의 지연, 삶의 질의 향상, 및/또는 생존의 연장).

[0433] 일부 구현예에 있어서, "예방" 또는 "예방하는" 은 질환 또는 상태의 임상 증상이 발병하지 않도록 하는 질환 또는 상태의 임의의 치료를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 화합물은 질환 또는 상태의 위험이 있거나 가족력이 있는 대상 (인간을 포함) 에게 투여될 수 있다.

[0434] 일부 변형에 있어서, "유효량" 은 원하는 치료 또는 예방 결과를 달성하기 위해서, 필요한 투여에서 및 필요한 시간 동안에 적어도 효과적인 양이다. 유효량은 하나 이상의 투여로 제공될 수 있다.

[0435] 일부 변형에 있어서, "치료적 유효량" 은 선천성 글리코실화 장애와 같은 특정한 질환, 장애 또는 상태의 측정 가능한 개선을 달성하는데 필요한 적어도 최소의 농도이다. 본원에서의 치료적 유효량은 대상의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 대상에서 원하는 반응을 이끌어내는 본 발명의 지질 조성물의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료적 유효량은 또한 본 발명의 지질 조성물의 임의의 독성 또는 유해한 효과가 치료적으로 이로운 효과보다 중요한 양이다.

[0436] 하나의 양태에 있어서, 인산화 탄수화물을 이를 필요로 하는 대상에게 전달하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 방법은 본원에 기재된 조성물 중 임의의 것을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0437] 또다른 양태에 있어서, 인산화 탄수화물을 이를 필요로 하는 대상의 세포 내부에 전달하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 방법은 본원에 기재된 조성물 중 임의의 것을 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 투여된 조성물의 적어도 일부는 세포 원형질막을 가로질러 탄수화물을 세포 내부에 전달한다.

[0438] 또다른 양태에 있어서, 이를 필요로 하는 대상에서 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 상기 방법은 본원에 기재된 조성물 중 임의의 것을 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 는 CDG-Ia 장애이다. 일부 구현예에 있어서, 조성물의 투여는 대상에게 조성물을 투여하지 않은 상태에서의 인간에서의 고차 지질-연결 올리고당의 세포 생산과 비교하여, 인간에서의 고차 지질-연결 올리고당의 세포 생산에서 0.05 배 내지 적어도 3 배 증가를 유도한다.

[0439] **제조 물품 및 키트**

[0440] 본 발명은 또한 본 발명의 리포솜 및 리포솜에 의해 캡슐화된 본 발명의 탄수화물을 포함하는 본 발명의 조성물을 포함하는 제조 물품 및/또는 키트를 제공한다. 본 발명의 제조 물품 및/또는 키트는 본 발명의 정제된 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 적합한 용기는, 예를 들어 보틀, 바이알, 주사기, 및 IV 용액 백을 포함할 수 있다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로부터 형성될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 제조 물품 및/또는 키트는 본 발명의 방법 중 임의의 것에 따라서 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 이들 설명서는 탄수화물을 이를 필요로 하는 대상에게 전달하기 위해서, 탄수화물을 이를 필요로 하는 대상의 세포 내부에 전달하기 위해서, 또는 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 를 치료하기 위해서, 본 발명의 방법 중 임의의 것에 따라서 본 발명의 리포솜 및 리포솜에 의해 캡슐화된 본 발명의 탄수화물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 설명을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 설명서는, 예를 들어 대상에서, 조직 샘플에서, 또는 세포에서 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 를 검출하는 방법에 대한 설명을 포함한다. 제조 물품 및/또는 키트는 대상이 질환을 갖고 있는지의 여부 및 질환의 단계를 식별하는 것에 기초하여, 치료에 적합한 대상을 선택하는 설명을 추가로 포함할 수 있다.

[0441] 설명서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 일정 및 투여 경로에 대한 정보를 포함한다. 용기는 단위 투여량, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중 투여량 패키지) 또는 하위 단위 투여량일 수 있다. 본 발명의 제조 물품 및/또는 키트에 제공되는 설명서는 전형적으로 라벨 또는 첨부 문서 (예를 들어, 제조 물품 및/또는 키트에 포함된 종이 시이트) 상의 서면 설명서이지만, 기계-판독 가능한 설명서 (예를 들어, 자기 또는 광학 저장 디스크 상에 담긴 설명서) 가 또한 허용 가능하다.

[0442] 라벨 또는 첨부 문서는 조성물이 탄수화물을 전달하고 및/또는, 예를 들어 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 를 치료하는데 사용된다는 것을 나타낸다. 본원에 기재된 방법 중 어느 것을 실행하기 위한 설명서가 제공될 수 있다.

[0443] 본 발명의 제조 물품 및/또는 키트는 적합한 포장일 수 있다. 적합한 포장은, 예를 들어 바이알, 보틀, 단지, 및 유연한 포장 (예를 들어, 밀봉된 마일라 (Mylar) 또는 플라스틱 백) 을 포함한다. 또한, 특정한 장치, 예컨대 흡입기, 비강 투여 장치 (예를 들어, 분무기) 또는 미니펌프와 같은 주입 장치와 함께 사용하기 위

한 패키지가 고려된다. 제조 물품 및/또는 키트는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 관통 가능한 스토퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 용기는 또한 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 관통 가능한 스토퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 조성물에서의 하나 이상의 활성제는 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 를 치료할 수 있으며, 및/또는 이의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있는 탄수화물이다. 용기는 제 2 의 약학적 활성제를 추가로 포함할 수 있다.

[0444] 제조 물품 및/또는 키트는 임의로 완충제와 같은 추가의 성분 및 해석 정보를 제공할 수 있다. 통상적으로, 제조 물품 및/또는 키트는 용기, 및 용기 상의 또는 용기에 연결된 라벨 또는 첨부 문서를 포함한다.

[0445] 열거된 구현예

[0446] 하기의 열거된 구현예는 본 발명의 일부 양태를 대표하는 것이다.

[0447] 1. 다음을 포함하는 조성물:

[0448] i) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE);

[0449] ii) (a) 글리세롤, 콜린, 포스페이트 및 세린으로 이루어진 군에서 선택되는 극성 헤드 기 및 C_{10-28} 지방족 사슬을 함유하는 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 및

[0450] (b) 산성 콜레스테롤 에스테르,

[0451] 또는 (a) 와 (b) 의 혼합물

[0452] 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 안정화제; 및

[0453] iii) 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG

[0454] 를 포함하는 리포솜; 및

[0455] 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물 (하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0456] 2. 구현예 1 에 있어서, 리포솜이 콜레스테롤을 추가로 포함하는 조성물.

[0457] 3. 구현예 2 에 있어서, 콜레스테롤이 최대 25 mol% 의 양으로 존재하는 조성물.

[0458] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물이 인산화 단당, 인산화 이당, 인산화 올리고당, 인산화 다당, 인산화 만노오스, 인산화 만노푸라노오스, 인산화 만노피라노오스 또는 뉴클레오티드 당, 또는 이들의 임의의 조합물인 조성물.

[0459] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물이 인산화 만노오스인 조성물.

[0460] 6. 구현예 5 에 있어서, 인산화 만노오스가 만노오스-1-포스페이트인 조성물.

[0461] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 내인성 인산화 탄수화물이 약 0.1-75 mM 의 농도로 존재하는 조성물.

[0462] 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, DOPE 가 최대 80 mol% 의 농도로 존재하는 조성물.

[0463] 9. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 안정화제가 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC) 을 포함하는 조성물.

[0464] 10. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 안정화제가 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤 (DPPG) 을 포함하는 조성물.

[0465] 11. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 안정화제가 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG) 을 포함하는 조성물.

[0466] 12. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 안정화제가 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA) 를 포함하는 조성물.

[0467] 13. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 안정화제가 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS) 을 포함하는 조성물.

[0468] 14. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 안정화제가 최대 70 mol% 의 양으로 존재하는 조성물.

[0469] 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질이 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 인 조성물.

[0470] 16. 구현예 15 에 있어서, PEG-DSPE 가 최대 5 mol% 의 농도로 존재하는 조성물.

[0471] 17. 다음을 포함하는 조성물:

[0472] i) N-도데카노일-1,2-디-(9Z-옥타데세노일)-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (N-C12-DOPE);

[0473] ii) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC)

[0474] 을 포함하는 리포솜; 및

[0475] 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물 (하나 이상의 내인성 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0476] 18. 구현예 17 에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물이 인산화 단당, 인산화 이당, 인산화 올리고당, 인산화 다당, 인산화 만노오스, 인산화 만노푸라노오스, 인산화 만노피라노오스 또는 뉴클레오티드 당, 또는 이들의 임의의 조합물인 조성물.

[0477] 19. 구현예 17 또는 18 에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물이 인산화 만노오스인 조성물.

[0478] 20. 구현예 19 에 있어서, 인산화 만노오스가 만노오스-1-포스페이트인 조성물.

[0479] 21. 구현예 17 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 내인성 인산화 탄수화물이 약 0.1-75 mM 의 농도로 존재하는 조성물.

[0480] 22. 구현예 17 내지 21 중 어느 하나에 있어서, N-C12-DOPE 가 최대 80 mol% 의 양으로 존재하는 조성물.

[0481] 23. 구현예 17 내지 22 중 어느 하나에 있어서, DOPC 가 최대 30 mol% 의 양으로 존재하는 조성물.

[0482] 24. 구현예 17 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 리포솜이 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG 를 추가로 포함하는 조성물.

[0483] 25. 구현예 24 에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질이 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 인 조성물.

[0484] 26. 구현예 25 에 있어서, PEG-DSPE 가 최대 5 mol% 의 농도로 존재하는 조성물.

[0485] 27. 구현예 17 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 리포솜이 콜레스테롤을 추가로 포함하는 조성물.

[0486] 28. 구현예 27 에 있어서, 콜레스테롤이 최대 25 mol% 의 양으로 존재하는 조성물.

[0487] 29. 다음을 포함하는 조성물:

[0488] i) 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일 (불포화 지방산 테일은 하나 이상의 C10-28 탄소 사슬을 함유함) 을 가지는 하나 이상의 인지질;

[0489] ii) 다음 (a) 내지 (c) 중 하나 이상:

[0490] a) 극성 헤드 기 및 포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질,

[0491] b) 극성 헤드 기 (극성 헤드 기는 4 차 암모늄 양이온, 글리세롤기 또는 세린기를 함유함) 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 및

[0492] c) 하나 이상의 산성 콜레스테롤 에스테르; 및

[0493] iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨)

[0494] 을 포함하는 리포솜; 및

[0495] 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물 (하나 이상의 내인성 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0496] 30. 구현예 29 에 있어서, i) 에서의 하나 이상의 인지질의 불포화 지방산 테일이 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 조성물.

[0497] 31. 구현예 29 또는 30 에 있어서, i) 에서의 하나 이상의 인지질의 불포화 지방산 테일이 하나의 이중 결합을 함유하는 조성물.

[0498] 32. 구현예 29 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 불포화 지방산 테일이 하나 이상의 C_{16-20} 탄소 사슬을 함유하는 조성물.

[0499] 33. 구현예 29 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 에탄올아민 헤드 기 및 지방산 테일을 가지는 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE) 인 조성물.

[0500] 34. 구현예 29 내지 33 중 어느 하나에 있어서, a) 에서의 하나 이상의 인지질의 포화 지방산 테일이 적어도 C_{16-20} 탄소 사슬을 함유하는 조성물.

[0501] 35. 구현예 29 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 극성 헤드 기 및 포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포릴글리세롤 (DPPG) 또는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트 (DSPA), 또는 둘 다인 조성물.

[0502] 36. 구현예 29 내지 35 중 어느 하나에 있어서, b) 에서의 하나 이상의 인지질의 극성 헤드 기가 콜린인 조성물.

[0503] 37. 구현예 29 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 4 차 암모늄 양이온을 갖는 극성 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DOPC) 인 조성물.

[0504] 38. 구현예 29 내지 35 중 어느 하나에 있어서, b) 에서의 하나 이상의 인지질의 극성 헤드 기가 세린인 조성물.

[0505] 39. 구현예 38 에 있어서, 세린기를 갖는 극성 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 (DOPS) 인 조성물.

[0506] 40. 구현예 29 내지 35 중 어느 하나에 있어서, b) 에서의 하나 이상의 인지질의 극성 헤드 기가 글리세롤인 조성물.

[0507] 41. 구현예 40 에 있어서, 글리세롤기를 갖는 극성 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (DOPG) 인 조성물.

[0508] 42. 구현예 29 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 산성 콜레스테롤 에스테르가 콜레스테릴 헤미숙시네이트 (CHEMS) 인 조성물.

[0509] 43. 구현예 29 내지 42 중 어느 하나에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질이 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 인 조성물.

[0510] 44. 구현예 29 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 에탄올아민 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 최대 50 mol% 의 농도로 존재하는 조성물.

[0511] 45. 구현예 29 내지 44 중 어느 하나에 있어서, (a) 내지 (c) 중 하나 이상이 최대 70 mol% 의 농도로 존재하는 조성물.

[0512] 46. 구현예 29 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG 가 최대 5 mol% 의 농도로 존재하는 조성물.

[0513] 47. 구현예 29 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG 가 최대 3 mol% 의 농도로 존재하는 조성물.

[0514] 48. 구현예 29 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물이 인산화 단당, 인산화 이당, 인산화 올리고당, 인산화 다당, 인산화 만노오스, 인산화 만노푸라노오스, 인산화 만노피라노오스 또는 뉴클레오티드 당, 또는 이들의 임의의 조합물인 조성물.

[0515] 49. 구현예 29 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물이 인산화 만노오스인 조성물.

[0516] 50. 구현예 49 에 있어서, 인산화 만노오스가 만노오스-1-포스페이트인 조성물.

[0517] 51. 구현예 29 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 내인성 인산화 탄수화물이 약 0.1-75 mM 의 농도로 존재하는 조

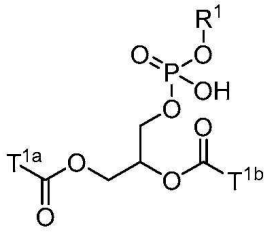
성물.

[0518] 52. 구현예 29 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 리포솜이 콜레스테롤을 추가로 포함하는 조성물.

[0519] 53. 구현예 52 에 있어서, 콜레스테롤이 최대 25 mol% 의 양으로 존재하는 조성물.

[0520] 54. 다음을 포함하는 조성물:

[0521] i) 화학식 (PL-1) 의 인지질:



(PL-1),

[0522]

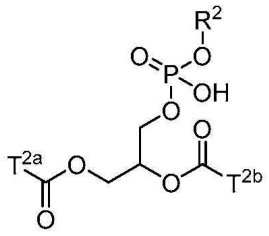
[0523] 또는 이의 염

[0524] (식 중,

[0525] T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐을 함유하는 불포화 탄소 사슬이고;

[0526] R^1 은 아미노알킬이다);

[0527] ii) 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3) 의 인지질 또는 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르, 또는 이들의 임의의 조합물:



(PL-2),

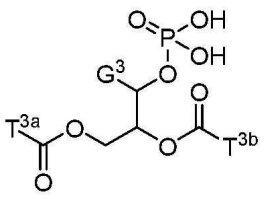
[0528]

[0529] 또는 이의 염

[0530] (식 중,

[0531] T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각은 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐을 함유하는 불포화 탄소 사슬이고;

[0532] R^2 는 4 차 암모늄, 글리세롤로 치환된 알킬, 또는 -COOH 및 $-NH_2$ 로 치환된 알킬이다);



(PL-3),

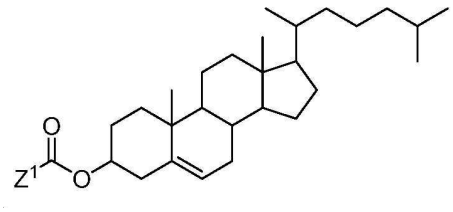
[0533]

[0534] 또는 이의 염

[0535] (식 중,

[0536] T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 포화 탄소 사슬이고;

[0537] G^3 은 H 또는 하나 이상의 -OH 로 치환된 알킬이다); 및

[0538]  (CE),

[0539] 또는 이의 염

[0540] (식 중,

[0541] Z^1 은 -COOH 로 치환된 알킬이다); 및

[0542] iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨)

[0543] 을 포함하는 리포솜; 및

[0544] 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물 (하나 이상의 내인성 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0545] 55. 구현예 54 에 있어서, T^{1a}, T^{1b}, T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각이 독립적으로 하나의 이중 결합을 함유하는 불포화 탄소 사슬인 조성물.

[0546] 56. 구현예 55 에 있어서, 불포화 탄소 사슬이 시스-이성질체인 조성물.

[0547] 57. 구현예 54 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 각각의 탄소 사슬이 10-28 개의 탄소 원자를 가지는 조성물.

[0548] 58. 구현예 54 에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-1) 의 인지질이 DOPE 인 조성물.

[0549] 59. 구현예 54 또는 58 에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질이 DOPC 또는 DOPS 인 조성물.

[0550] 60. 구현예 54, 58 또는 59 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-3) 의 인지질이 DPPG, DOPG 또는 DSPA 인 조성물.

[0551] 61. 구현예 54 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르가 CHEMS 인 조성물.

[0552] 62. 구현예 51 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 리포솜이 콜레스테롤을 추가로 포함하는 조성물.

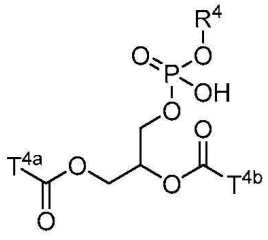
[0553] 63. 구현예 62 에 있어서, 콜레스테롤이 최대 25 mol% 의 양으로 존재하는 조성물.

[0554] 64. 구현예 51 내지 63 중 어느 하나에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질이 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 인 조성물.

[0555] 65. 구현예 64 에 있어서, PEG-DSPE 가 최대 5 mol% 의 농도로 존재하는 조성물.

[0556] 66. 다음을 포함하는 조성물:

[0557] 화학식 (PL-4) 의 인지질:

[0558]  (PL-4),

[0559] 또는 이의 염

[0560] (식 중,

[0561] T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐을 함유하는 불포화 탄소 사슬이고;

[0562] R^4 는 아미드 부분을 함유하는 지방족 사슬이다)

[0563] 을 포함하는 리포솜; 및

[0564] 하나 이상의 인산화 내인성 탄수화물 (하나 이상의 내인성 탄수화물은 리포솜에 캡슐화됨).

[0565] 67. 구현예 66 에 있어서, PL-4 가 N-도데카노일-1,2-디-(9Z-옥타데세노일)-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (N-C12-DOPE) 인 조성물.

[0566] 68. 구현예 66 또는 67 에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물이 인산화 단당, 인산화 이당, 인산화 올리고당, 인산화 다당, 인산화 만노오스, 인산화 만노푸라노오스, 인산화 만노피라노오스 또는 뉴클레오티드당, 또는 이들의 임의의 조합물인 조성물.

[0567] 69. 구현예 66 에 있어서, 하나 이상의 내인성 인산화 탄수화물이 인산화 만노오스인 조성물.

[0568] 70. 구현예 69 에 있어서, 인산화 만노오스가 만노오스-1-포스페이트인 조성물.

[0569] 71. 구현예 66 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 내인성 인산화 탄수화물이 약 0.1-75 mM 의 농도로 존재하는 조성물.

[0570] 72. 상기 구현예 중 어느 하나에 따른 조성물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

[0571] 73. 상기 구현예 중 어느 하나에 따른 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 탄수화물을 이를 필요로 하는 인간에게 전달하는 방법.

[0572] 74. 구현예 1 내지 71 중 어느 하나에 따른 조성물 또는 구현예 72 에 따른 약학 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 탄수화물을 이를 필요로 하는 대상의 세포 내부에 전달하는 방법으로서, 투여된 조성물의 적어도 일부는 세포 원형질막을 가로질러 탄수화물을 세포 내부에 전달하는 방법.

[0573] 75. 구현예 1 내지 71 중 어느 하나에 따른 조성물 또는 구현예 72 에 따른 약학 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에서 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 를 치료하는 방법.

[0574] 76. 구현예 75 에 있어서, 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 가 CDG-Ia 장애인 방법.

[0575] 77. 구현예 76 에 있어서, 조성물의 투여가, 인간에게 조성물을 투여하지 않은 상태에서의 인간에서의 고차 지질-연결 올리고당의 세포 생산과 비교하여, 인간에서의 고차 지질-연결 올리고당의 세포 생산에서 0.05 배 내지 적어도 3 배 증가를 유도하는 방법.

[0576] 78. 구현예 1 내지 71 중 어느 하나에 따른 조성물 또는 구현예 72 에 따른 약학 조성물을 포함하는 키트.

[0577] 79. 구현예 78 에 있어서, 용기, 및 용기 상의 또는 용기에 연결된 라벨 또는 첨부 문서를 추가로 포함하는 키트.

[0578] 80. 다음을 포함하는 조성물:

[0579] i) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 또는 이의 염; 및

[0580] ii) (a) 극성 헤드 기 (극성 헤드 기는 글리세롤, 콜린, 포스페이트 및 세린을 함유함) 및 C_{10-28} 지방족 사슬을 함유하는 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 또는

[0581] (b) 산성 콜레스테롤 에스테르,

[0582] 또는 (a) 및 (b) 모두; 및

[0583] iii) 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)

[0584] 을 포함하는 리포솜; 및

[0585] 리포솜에 캡슐화된 하나 이상의 내인성 탄수화물.

[0586] 81. 구현예 80 에 있어서, 극성 헤드 기를 가지는 하나 이상의 인지질이 다음을 포함하는 조성물:

[0587] 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린;

[0588] 1,2-디팔미토일-포스파티딜-글리세롤;

[0589] 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤;

[0590] 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트; 또는

[0591] 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린,

[0592] 또는 이의 염,

[0593] 또는 이들의 임의의 조합물.

[0594] 82. 구현예 81 에 있어서, 극성 헤드 기를 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 또는 이의 염을 포함하는 조성물.

[0595] 83. 다음을 포함하는 조성물:

[0596] i) N-도데카노일-1,2-디-(9Z-옥타데세노일)-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 또는 이의 염; 및

[0597] ii) 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 또는 이의 염

[0598] 을 포함하는 리포솜; 및

[0599] 리포솜에 캡슐화된 하나 이상의 내인성 탄수화물.

[0600] 84. 구현예 83 에 있어서, 리포솜이 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트된 PEG 를 추가로 포함하는 조성물.

[0601] 85. 다음을 포함하는 조성물:

[0602] i) 에탄올아민 헤드 기 및 하나 이상의 불포화 지방산 테일 (각각의 불포화 지방산 테일은 독립적으로 하나 이상의 C_{10-28} 탄소 사슬을 함유함) 을 가지는 하나 이상의 인지질;

[0603] ii) 다음 (a) 내지 (c) 중 하나 이상:

[0604] a) 극성 헤드 기 및 하나 이상의 포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질,

[0605] b) 극성 헤드 기 (극성 헤드 기는 4 차 암모늄 양이온, 글리세롤기 또는 세린기를 함유함) 및 하나 이상의 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질, 및

[0606] c) 하나 이상의 산성 콜레스테롤 에스테르; 및

[0607] iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨)

[0608] 을 포함하는 리포솜; 및

[0609] 리포솜에 캡슐화된 하나 이상의 내인성 탄수화물.

[0610] 86. 구현예 85 에 있어서, i) 에서의 하나 이상의 인지질의 각각의 불포화 지방산 테일이 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 조성물.

[0611] 87. 구현예 85 또는 86 에 있어서, i) 에서의 하나 이상의 인지질의 각각의 불포화 지방산 테일이 하나의 이중 결합을 함유하는 조성물.

[0612] 88. 구현예 85 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 불포화 지방산 테일이 하나 이상의 C_{16-20} 탄소 사슬을 함유하는 조성물.

[0613] 89. 구현예 85 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 에탄올아민 헤드 기 및 하나 이상의 불포화 지방산 테일을 가지는 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 또는 이의 염인 조성물.

[0614] 90. 구현예 85 내지 89 중 어느 하나에 있어서, a) 에서의 하나 이상의 인지질의 포화 지방산 테일이 적어도 C_{16-20} 탄소 사슬을 함유하는 조성물.

[0615] 91. 구현예 85 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 극성 헤드 기 및 포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포릴글리세롤 또는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트, 또는

이의 염, 또는 이들의 조합물인 조성물.

[0616] 92. 구현예 85 내지 91 중 어느 하나에 있어서, b) 에서의 하나 이상의 인지질의 극성 헤드 기가 콜린인 조성물.

[0617] 93. 구현예 92 에 있어서, 4 차 암모늄 양이온을 갖는 극성 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 또는 이의 염인 조성물.

[0618] 94. 구현예 85 내지 91 중 어느 하나에 있어서, b) 에서의 하나 이상의 인지질의 극성 헤드 기가 세린인 조성물.

[0619] 95. 구현예 94 에 있어서, 세린기를 갖는 극성 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린 또는 이의 염인 조성물.

[0620] 96. 구현예 85 내지 91 중 어느 하나에 있어서, b) 에서의 하나 이상의 인지질의 극성 헤드 기가 글리세롤인 조성물.

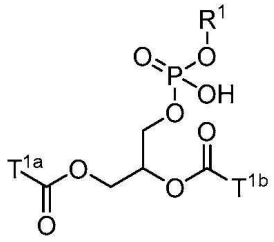
[0621] 97. 구현예 96 에 있어서, 글리세롤기를 갖는 극성 헤드 기 및 불포화 지방산 테일을 가지는 하나 이상의 인지질이 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 또는 이의 염인 조성물.

[0622] 98. 구현예 85 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 산성 콜레스테롤 에스테르가 콜레스테릴 헤미숙시네이트인 조성물.

[0623] 99. 구현예 80 내지 82 또는 84 내지 98 중 어느 하나에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질이 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 또는 이의 염인 조성물.

[0624] 100. 다음을 포함하는 조성물:

[0625] i) 화학식 (PL-1) 의 인지질:



(PL-1),

[0626]

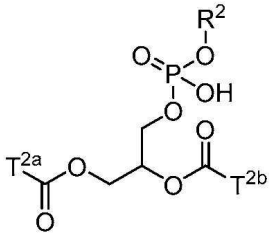
[0627] 또는 이의 염

[0628] (식 중,

[0629] T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐을 함유하는 불포화 탄소 사슬이고;

[0630] R^1 은 아미노알킬이다);

[0631] ii) 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질, 하나 이상의 화학식 (PL-3A) 의 인지질 또는 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르, 또는 이들의 임의의 조합물:



(PL-2),

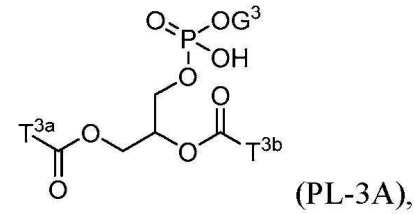
[0632]

[0633] 또는 이의 염

[0634] (식 중,

[0635] T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각은 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐을 함유하는 불포화 탄소 사슬이고;

[0636] R^2 는 4 차 암모늄, 글리세롤로 치환된 알킬, 또는 -COOH 및 $-NH_2$ 로 치환된 알킬이다);

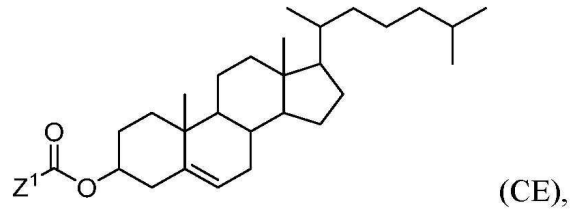
[0637] 
(PL-3A),

[0638] 또는 이의 염

[0639] (식 중,

[0640] T^{3a} 및 T^{3b} 의 각각은 탄소 사슬이고;

[0641] G^3 은 H 또는 하나 이상의 -OH 로 치환된 알킬이다); 및

[0642] 
(CE),

[0643] 또는 이의 염

[0644] (식 중,

[0645] Z^1 은 -COOH 로 치환된 알킬이다); 및

[0646] iii) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PEG 는 하나 이상의 인지질에 컨쥬게이트됨)

[0647] 을 포함하는 리포솜; 및

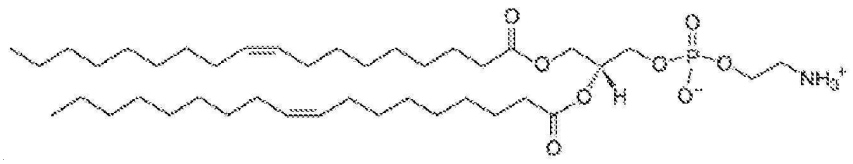
[0648] 리포솜에 캡슐화된 하나 이상의 내인성 탄수화물.

[0649] 101. 구현예 100 에 있어서, T^{1a}, T^{1b}, T^{2a} 및 T^{2b} 의 각각이 독립적으로 하나의 이중 결합을 함유하는 불포화 탄소 사슬인 조성물.

[0650] 102. 구현예 101 에 있어서, 불포화 탄소 사슬이 시스-이성질체인 조성물.

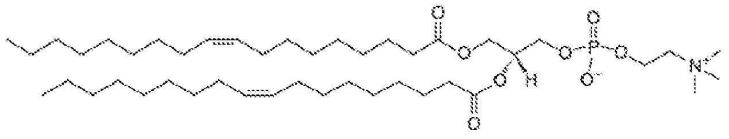
[0651] 103. 구현예 100 내지 102 중 어느 하나에 있어서, 각각의 탄소 사슬이 10-28 개의 탄소 원자를 가지는 조성물.

[0652] 104. 구현예 103 에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-1) 의 인지질이

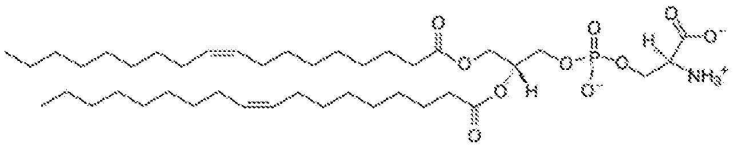
[0653] 

[0654] 또는 이의 염인 조성물.

[0655] 105. 구현예 100 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-2) 의 인지질이



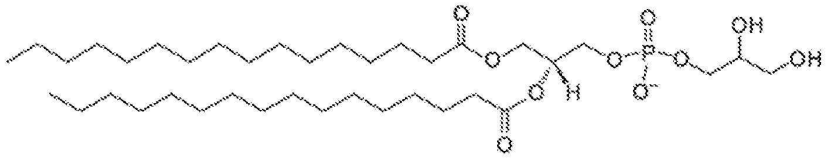
또는



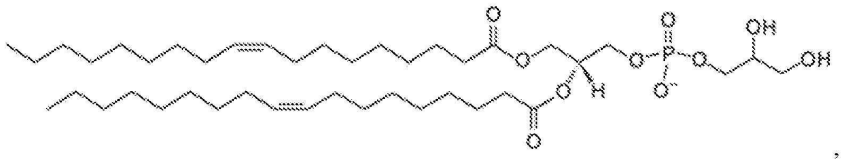
[0656]

[0657] 또는 이의 염인 조성물.

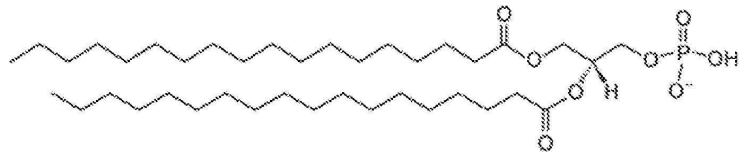
[0658] 106. 구현예 100 내지 105 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 화학식 (PL-3A) 의 인지질이



[0659] ,



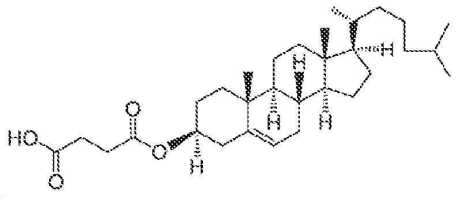
, 또는



[0660]

[0661] 또는 이의 염인 조성물.

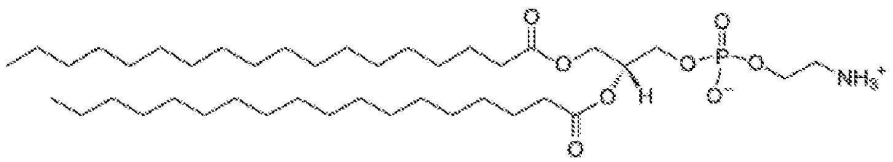
[0662] 107. 구현예 100 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 화학식 (CE) 의 콜레스테롤 에스테르가



[0663]

[0664] 또는 이의 염인 조성물.

[0665] 108. 구현예 80 내지 82 및 84 내지 107 중 어느 하나에 있어서, PEG 에 컨쥬게이트된 하나 이상의 인지질이

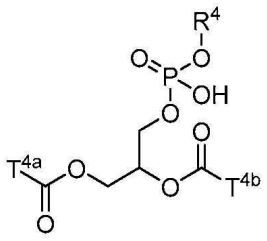


[0666]

[0667] 또는 이의 염인 조성물.

[0668] 109. 다음을 포함하는 조성물:

[0669] 화학식 (PL-4) 의 인지질:



(PL-4),

[0670]

[0671] 또는 이의 염

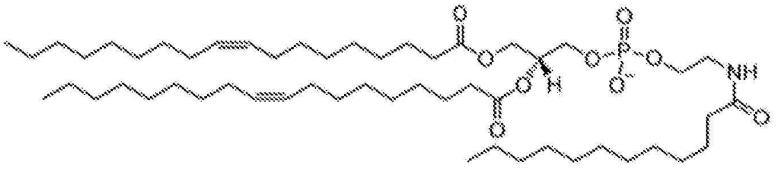
[0672] (식 중, T^{1a} 및 T^{1b} 중 하나 이상은 C_{10-28} 알케닐 또는 C_{10-28} 알키닐을 함유하는 불포화 탄소 사슬이고;

[0673] R^4 는 아미드 부분을 함유하는 지방족 사슬이다)

[0674] 을 포함하는 리포솜; 및

[0675] 리포솜에 캡슐화된 하나 이상의 내인성 탄수화물.

[0676] 110. 구현예 109 에 있어서, PL-4 가



[0677]

[0678] 또는 이의 염인 조성물.

[0679] 111. 구현예 80 내지 110 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 내인성 탄수화물이

[0680] (i) 내인성 인산화 탄수화물; 또는

[0681] (ii) 인산화 단당, 인산화 이당, 인산화 올리고당, 인산화 다당, 인산화 만노오스, 인산화 만노푸라노오스, 인산화 만노피라노오스 또는 뉴클레오티드 당, 또는 이들의 임의의 조합물

[0682] 인 조성물.

[0683] 112. 구현예 111 에 있어서, 인산화 만노오스가 만노오스-1-포스페이트인 조성물.

[0684] 113. 상기 구현예 중 어느 하나에 따른 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

[0685] 114. 상기 구현예 중 어느 하나에 따른 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 탄수화물을 이를 필요로 하는 인간에게 전달하는 방법.

[0686] 115. 구현예 1 내지 113 중 어느 하나에 따른 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 탄수화물을 이를 필요로 하는 대상의 세포 내부에 전달하는 방법으로서, 투여된 조성물의 적어도 일부는 세포 원형질막을 가로질러 탄수화물을 세포 내부에 전달하는 방법.

[0687] 116. 구현예 1 내지 113 중 어느 하나에 따른 조성물을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에서 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 를 치료하는 방법.

[0688] 117. 구현예 116 에 있어서, 선천성 글리코실화 장애 (CDG) 가 CDG-Ia 장애인 방법.

[0689] 118. 구현예 116 또는 117 에 있어서, 조성물의 투여가, 인간에게 조성물을 투여하지 않은 상태에서의 인간에서의 고차 지질-연결 올리고당의 세포 생산과 비교하여, 인간에서의 고차 지질-연결 올리고당의 세포 생산에서 0.05 배 내지 적어도 3 배 증가를 유도하는 방법.

[0690] 119. 다음을 포함하는 키트:

[0691] 구현예 1 내지 113 중 어느 하나에 따른 조성물;

[0692] 용기; 및

[0693] 용기 상의 또는 용기에 연결된 라벨 또는 첨부 문서.

[0694] 실시예

[0695] 하기의 실시예는 단지 예시적이며, 어떠한 식으로든 본 발명의 임의의 양태를 제한하는 것을 의미하지 않는다.

[0696] 리포솜

[0697] 리포솜 제조를 위한 물질은 Avanti Polar Lipids, NOF America Corporation, FormuMax Scientific, Inc., CordenPharma 및 Lipoid 로부터 구입하였다. 하기의 지질: DOPE, DOPC, DPPG, DOPG, DOPS, N-C12-DOPE, Chol, CHEMS 및 DSPE-PEG-Gal 은 Avanti 로부터 구입하였다. 하기의 지질: DSPA, DMG-PEG, ssPalmm, ssPalme, SOPC 및 PEG(2k)-DSG 는 NOF America Corporation 으로부터 구입하였다. 하기의 지질: RH-DHPE, DODAP 및 DOTAP 는 FormuMax Scientific, Inc. 로부터 구입하였다. 하기의 지질: Dlink-KC2-DMA 는 CordenPharma 로부터 구입하였다.

[0698] 지질 원료를 클로로포름에 용해시키고, 완전한 용해를 위해 가온시켰다. 이어서, 혼합물을 건조시켜 박막을 형성하였다. 이어서, 박막을 인산화 탄수화물을 함유하는 수용액으로 수화시켰다. 용액을 가열하고, 충분히 혼합하여 박막을 재현탁시켰다. 현탁액을 3 회의 동결-해동 사이클에 적용하였다. 마지막으로, 초음파 처리, 압출 또는 미세 유동화에 의해 리포솜의 크기를 조정하였다.

[0699] 세포주

[0700] CDG-Ia 인간 진피 섬유아세포 및 야생형 인간 진피 섬유아세포는 Coriell Institute 로부터 구입하였다.

[0701] 배양 배지

[0702] RPMI 배지를 FBS (10 % v/v), Pen-Strep (1 % v/v) 및 L-글루타민 (1 % v/v) 과 혼합하여 완전한 RPMI 배지를 제조하였다. 이 배지를 섬유아세포의 확장에 사용하였다. 이들 모두는 Thermo Fisher Scientific 으로부터 구입하였다.

[0703] **실시예 1**

[0704] **M1P 의 세포내 전달을 위한 지질의 스크리닝 및 선택**

[0705] M1P 의 세포내 전달을 위한 지질의 적절한 조합을 선택하기 위해서, 상이한 Lipo-M1P 제제에 대해, 세포 막을 침투하는 능력, 뿐만 아니라, 엔도솜 탈출 및 M1P 활성 성분의 세포질로의 방출을 촉진하는 능력을 평가하였다. Lipo-M1P 에 의한 치료 전과 후의 GDP-만노오스 수준을 측정하는 기능적 세포-기반 분석을 다양한 리포솜 조성물의 전달 및 생물 활성의 척도로서 사용하였다. 벤치 규모 박막 수화 방법을 사용하여 총 34 개의 상이한 Lipo-M1P 제제를 제조하였다. 세포를 최대 5.4 mM 의 총 지질 농도에서 상이한 Lipo-M1P 제제로 처리하였다. XTT 세포 증식 분석 (Thermo Fisher Scientific) 을 사용하여 세포 생존율을 결정하였으며, 시험한 33 개의 제제 중 28 개는 원하는 80 % 를 초과하는 세포 생존율을 유지하였다. 처리 후, 세포를 수확하고, GDP-만노오스를 추출하고, 액체 크로마토그래피-질량 분석 (LC-MS) 에 의해 분석하였다. 결과를 **표 1** 에 요약한다.

[0706] **표 1. M1P 의 리포솜 제제 및 GDP-만노오스의 합성 및 세포 생존율에 대한 이들의 효과**

ID	리포솜 조성물	지질 비율, mol%	총 지질, mM	Lipo-M1P, mM	GDP-Man, %	세포 생존율, %
1	DSPC/DSPE-PEG/RH-DHPE	95 : 5 : 0.25	5.4	0.77	35	59
2	DSPC/DSPE-PEG/RH-DHPE/Chol	74 : 5 : 0.25 : 21	5.4	0.66	24	99
3	DSPC/DODAP/DSPE-PEG/Chol	25 : 25 : 5 : 45	1.2	0.15	34	99
4	DSPC/DMG-PEG/Dlin-KC2-DMA/Chol	10 : 10 : 40 : 40	1.2	0.09	17	59*
5	ssPalmm/SOPC/PEG(2k)-DSG/Chol	29.1 : 38.8 : 3 : 29.1	5.4	0.44	51	132
6	ssPalme/SOPC/PEG(2k)-DSG/Chol	29.1 : 38.8: 3 : 29.1	4.0	0.15	35	NP
7	DSPA/DOPC/DSPE-PEG/Chol	11.9 : 35.6 : 5 : 47.5	1.2	0.24	33	104
8	N-C12-DOPE/DOPC	71.8 : 28.2	4.0	0.67	220	105
9	N-C12-DOPE/DOPC/DSPE-PEG	77.6 : 19.4 : 3	4.0	0.52	131	102
10	N-C12-DOPE/DOPC/DSPE-PEG	69.6 : 27.4 : 3	5.4	0.80	201	88
11	N-C12-DOPE/DOPC/DSPE-PEG	68.6 : 26.4 : 5	5.4	0.78	270	84
12	N-C12-DOPE/DOPC/DSPE-PEG/Chol	66 : 26 : 3 : 5	5.4	0.47	272	103
13	N-C12-DOPE/DPPE/DOPC/DSPE-PEG	69.6 : 13.7 : 13.7 : 3	4.0	0.58	163	98
14	N-C12-DOPE/DOPE/DOPC/DSPE-PEG	69.6 : 13.7 : 13.7 : 3	4.0	0.41	120	100
15	DOPE/DOPG/DSPE-PEG	38.8 : 58.2 : 3	4.0	0.40	160	112
16	DOPE/DOPG/DSPE-PEG	58.2 : 38.8 : 3	5.4	0.81	191	111
17	DOPE/DSPA/DSPE-PEG	75.4 : 21.6 : 3	5.4	0.58	115	106
18	DOPE/DC-Chol/DSPE-PEG	48.5 : 48.5 : 3	0.022	0.0039	45	19**
19	DOPE/DOPC/DSPE-PEG	38.8 : 58.2 : 3	4.0	0.55	174	131
20	DOPE/DOPC/DSPE-PEG	48.5 : 48.5 : 3	5.4	0.63	261	126
21	DOPE/DOPC/DSPE-PEG	58.2 : 38.8 : 3	5.4	0.72	222	94
22	DOPE/DOPC/DSPE-PEG	30 : 67 : 3	1.23	0.7	365	90
23	DOPE/DOPC/DSPE-PEG	40 : 57 : 3	0.98	0.7	311	93
24	DOPE/DPPG/DOPC/DSPE-PEG	40 : 10 : 47 : 3	0.93	0.7	413	98
25	DOPE/DOPC/DSPE-PEG/Chol	46 : 46 : 3 : 5	5.4	0.79	145	115
26	DOPE/DOPS/DSPE-PEG	58.2 : 38.8 : 3	5.4	0.72	592	66
27	DOPE/CHEMS	60 : 40	1.2	0.18	305	84
28	DOPE/CHEMS/DSPE-PEG	57 : 38 : 5	1.2	0.14	182	95
29	DOPE/CHEMS/DSPE-PEG	58.2 : 38.8 : 3	3.1	0.45	134	78
30	DOPE/CHEMS/DSPE-PEG	77.6 : 19.4 : 3	1.2	0.18	36	134
31	DOPE/CHEMS/DSPE-PEG/Chol	57 : 33 : 5 : 5	1.2	0.14	68	92
32	DOPE/CHEMS/DSPE-PEG/Chol	58.2 : 19.4 : 3 : 19.4	1.2	0.07	22	107
33	DOPE/CHEMS/DSPE-PEG/Chol	58.2 : 33.8 : 3 : 5	5.4	0.61	269	104
34	DOPE/CHEMS/DOPC/DSPE-PEG	72.75 : 9.7 : 14.55 : 3	1.2	0.14	33	113

[0707]

[0708] * 3.2 mM 의 총 지질 농도에서 측정한 세포 생존율

[0709] ** 0.1 mM 의 총 지질 농도에서 측정한 세포 생존율

[0710] NP = 수행되지 않음

[0711] **실시예 2**

[0712] **Lipo-M1P 의 초기 제제 안정성 연구**

[0713] 리포솜으로부터의 M1P 누출의 생체외 평가를 수행하여, 지질 이중층 및 캡슐화된 M1P 의 물리적 상태를 특성화함으로써, 생리학적 조건하에서 리포솜 내부의 M1P 안정성의 이해를 구하였다. 새로 제조한 Lipo-M1P 입자를 세정하여 자유로운 캡슐화되지 않은 M1P 를 제거한 후, Lipo-M1P 를 pH 7.4 의 PBS 에 재현탁시키고, 37 ℃ 에서 보관하였다. 리포솜 조성은 DOPE:DOPC:DSPE-PEG2000 = 48.5:48.5:3 (mol%) 이다. 24 시간까지 여러 시점에서, 입자에서 누출된 M1P 를 10 kDa 분자량 컷-오프 막 (MWCO) 원심 분리 필터를 사용하여 단리하고, 새로운 PBS 를 첨가하여 필터에서의 리포솜을 원래 부피까지 가져왔다. 누출된 M1P 를 함유하는 여과액을 비신코닌산 분석 (BCA 분석) 에 의해 정량화하였다. M1P 누출을 총 Lipo-M1P 의 % 로서 계산하였으며, **도 1** 에 도시한 시간 경과에 따라 플롯하였다. 24 시간 시점에서 단지 2.5 % 방출의 무시할 수 있는 양의 누출이 관찰되었으며, 따라서 이는 Lipo-M1P 입자가 생리학적 완충액에서 양호한 안정성을 나타낸다는 것을 입증한다.

[0714] **도 2A** 및 **2B** 는 4 ℃ 에서 보관 2 일, 18 일 및 30 일째에 pH 7.4 의 PBS 중 Lipo-M1P 에서 측정한 나노입자 크기 분포 및 마이크론 크기 입자의 농도를 도시한다. 2 일째에 측정한 2 내지 5 마이크론 범위의 마이크론

크기 입자의 수는 나노미터 크기 입자와 마이크론 크기 입자의 총 수의 10^-7 % 를 나타낸다. 2 일째와 30 일째 사이에 입자 크기 및 분포의 유의한 변화는 관찰되지 않았으며, 이는 Lipo-M1P 가 냉장 보관 동안에 응집되는 경향이 매우 제한적이라는 것을 입증한다. 데이터는 각각 나노미터 크기 범위 및 마이크론 크기 범위에 대해 NanoSight and FlowCam 입자 영상 시스템을 사용하여 수집하였다.

[0715] 먼저 37 ℃ 에서 18 h 동안 인큐베이션하고, 이어서 4 ℃ 에서 21 일 동안 보관한, 10 % FBS 중에서 Lipo-M1P 나노입자의 응집에 대해 추가의 안정성 데이터를 수집하였다. PBS 에서 2 일째와 FBS 에서 21 일째 사이에 입자 크기 분포의 이동은 관찰되지 않았다 (데이터는 도시하지 않음). 마이크론 크기 입자의 농도에서 약간의 증가가 관찰되었지만, 10^-7 % 의 전체 낮은 백분율은 변경되지 않았다.

[0716] **실시예 3**

[0717] **PMM2-CDG 섬유아세포에서 Lipo-M1P 생물 활성의 생체외 연구**

[0718] 이 실시예는 환자 유래의 배양된 섬유아세포에서 다양한 Lipo-M1P 제제의 생물 활성을 탐구한다. 다음의 3 가지 Lipo-M1P 제제가 사용되었다:

[0719] 제제 A: DOPE/DOPC/DSPE-PEG(2000) = 58.2:38.8:3;

[0720] 제제 B: N-C12-DOPE/DOPC/DSPE-PEG(2000) = 69.6:27.4:3;

[0721] 제제 C: DSPC/Chol/DSPE-PEG/DOTAP/Rh-DHPE = 24:45:5:25:0.5.

[0722] 환자 유래의 배양된 섬유아세포를 0.15 내지 0.72 mM 의 범위의 농도의 제제 A 로 18 시간 동안 처리하였다. 비-치료 환자 및 정상 섬유아세포에 대한 GDP-만노오스 증가를 나타내는 질량 분광 분석을 **도 3A** 에 도시한다. M1P 대사 산물의 수준은 대략 0.35 mM 의 낮은 투여량의 Lipo-M1P 로 밤새 처리하여 정상화하였다. 예상한 바와 같이, GDP-만노오스는 Lipo-M1P 의 농도가 증가함에 따라 증가하였다. 세포 생존율은 탐구한 Lipo-M1P 농도 범위에 걸쳐 거의 100 % 로 유지되었다 (**도 3B**).

[0723] 전장 성숙 LLO 의 수준 감소가 제제 B 에 의해 보정될 수 있는 지를 결정하기 위해서, 환자 섬유아세포를 LLO 연구의 경우 0.24 mM Lipo-M1P 와 함께 인큐베이션하였으며, ICAM-1 의 경우 0.06 내지 0.48 mM 의 범위의 농도의 Lipo-M1P 과 함께 인큐베이션하였다. 18 시간 처리 후, 세포를 수확하고, LLO 를 추출하고, 형광 태그로 표지하고, 형광단-보조된 탄수화물 전기영동 (FACE) 에 의해 검사하였다. 정성적 결과를 **도 4** 에 도시한다. Lipo-M1P 처리는 전장 LLO 의 수준을 증가시켰으며, 이는 전달된 M1P 가 GDP-만노오스로 대사되고, LLO 생합성 경로에 유입되는 것을 나타낸다.

[0724] 단백질 바이오마커 세포간 접착 분자 1 (ICAM-1) 의 수준에 대한 치료 효과를 평가하기 위해서, Mem-PERTM Plus 막 단백질 추출 키트 (Thermo Fisher Scientific) 를 사용하여 ICAM-1 을 추출하고, 항-ICAM-1 항체 (R&D) 를 사용하여 웨스턴 블롯 (Western blot) 으로 시각화하였다. 결과를 **도 5** 에 나타낸다. ICAM-1 의 농도 의존적 증가는, 제제 C 가 N-글리칸 생합성 경로를 회복시키고, 환자 세포에서 단백질 하이포글리코실화를 보정한다는 증거를 제공한다.

[0725] **실시예 4**

[0726] **CD-1 마우스에서 Lipo-M1P 의 생체내 분포 및 약물동태**

[0727] 암컷 CD-1 마우스에서 Lipo-M1P 의 약물동태를 평가하는 연구를 Bayside Biosciences (Santa Clara, CA) 에서 수행하였다. 16 마리의 CD-1 암컷 마우스에, 250 mg/kg 지질 및 12.5 mg/kg M1P 의 투여량을 나타내는 Oregon Green-labeled Lipo-M1P 를 꼬리 정맥 주사를 통해 주사하였다. 리포솜 조성은 DOPE:DOPC:DSPE-PEG 이며, DOPE 와 DOPC 의 비율은 1:1 (mol%) 이었다. 마우스를 4 개의 그룹으로 나누고, 최대 48 시간의 다양한 시점에서 혈액 수집 또는 혈액 및 간 수집을 위해, 각 시점에서 하나의 그룹을 선택하였다. 혈장 및 균질화된 간에서 리포솜의 농도를 Oregon Green label 의 형광을 사용하여 측정하였다. Lipo-M1P 의 약물동태 특징을 **표 2** 에 요약한다.

[0728] **표 2. 마우스에서 Lipo-M1P 의 약물동태 프로파일**

매개변수 (단위)	
C_{max} (mg/mL)	4.5
제거 반감기 (시간)	4.36
AUC (h*kg*mg/mL)	1.12
제 1 분포 부피 (mL/kg)	1754 ± 26
제 2 분포 부피 (mL/kg)	206 ± 98
제 1 클리어런스 (mL/(kg*h))	222 ± 5
제 2 클리어런스 (mL/(kg*h))	226 ± 108

[0729]

[0730] n = 4; 평균 ± 표준 오차

[0731] 모집단 PK 모델링은 Pharsight NLME 7.0 소프트웨어 (Certara) 로 수행하였다. 최상의 적합도는 첨가제 2-구획 클리어런스 모델로 수득하였다.

[0732] 혈장 PK 외에도, 간에서 리포솜 PK 를 평가하고, **도 6A** 에 도시하였다. 간에서의 제거 반감기는 6.22 h 이었다. Lipo-M1P 의 간내 분포를 평가하고, Lipo-M1P 의 간세포에의 전달을 확인하였다. 4 마리의 CD-1 암컷 마우스에게 Oregon Green-labeled Lipo-M1P 를 290 mg/kg 지질 및 15 mg/kg M1P 로 투여하였다. 마우스를 주사 1 시간 후에 희생시키고, 간을 관류시키고, 간 소화 매체 (Thermo Fisher Scientific) 를 사용하여 소화시켰다. Percoll 밀도 구배 원심 분리를 사용하여, 소화된 간 현탁액으로부터 간세포 및 비실질 세포 (NPC) 를 단리하였다. 유세포 분석을 사용하여, 간세포 및 NPC 에서의 리포솜으로부터 형광을 측정하였다. 세포로부터의 자가-형광을 차감하였다. **도 6B** 는, Lipo-M1P 가 간세포에 의해 우선적으로 흡수되는 반면, NPC 에의 Lipo-M1P 의 통계적으로 유의한 흡수는 관찰되지 않았다는 것을 보여준다.

[0733] Lipo-M1P 의 간 흡수에 대한 리포솜의 표면 상에 갈락토오스 부분의 존재 및 PEG 화의 영향을 광범위하게 평가하였다 (데이터는 도시하지 않음). 분자량이 2000 Da 인 PEG 3 % 와 5 % 사이에서, 간 흡수에 유의한 차이는 없었다. PEG 길이를 350 Da 로 감소시키고, 이의 백분율을 7.5 % 로 증가시키면, 세포 흡수가 1 배를 초과하였다; 그러나, 혈장 반감기는 유의하게 감소하였다. 갈락토오스 부분은 생체외 또는 생체내에서 리포솜의 간세포 표적화 능력을 유의하게 개선하지 않았다.

[0734] **실시예 5**

[0735] **래트에서 Lipo-M1P 의 안전성 및 독성**

[0736] Sprague Dawley 래트에서의 투여량 증량 및 반복 투여량 연구를 Charles River Laboratories 에서 수행하였다. 동물은 연구 개시시에 대략 5 주령이었다. Lipo-M1P 를 꼬리 정맥에 정맥내 (느린 볼루스) 주사를 통해 투여하였다. 투여량 증량 단계의 경우, 3 마리 수컷의 4 개 그룹에 단일 투여량의 Lipo-M1P (DOPE/DOPC/DSPE-PEG/M1P; 지질 비율: 48.5 : 48.5 : 3) 를 투여하였다. 그룹 1 은 100 mg 지질/kg 체중을 투여하였고, 그룹 2 는 250 mg/kg 을 투여하였으며, 그룹 3 은 500 mg/kg 을 투여하였고, 그룹 4 는 652.8 mg/kg 을 투여하였다. 투여한 최대 M1P 투여량 (그룹 4) 은 47.1 mg/kg M1P 였다. 그룹 4 투여량은 10 ml/kg 의 최대 실현 가능한 투여량 부피였다. 후속 투여량 그룹으로 진행하기 전에, 24 시간 관찰 기간을 유지하였다. 어떠한 농도에서도 임상 효과는 관찰되지 않았다. 3 마리 암컷의 1 개 그룹은 652.8 mg/kg 지질의 최대 투여량을 투여받았다. 임상 효과는 관찰되지 않았다. 임상 화학 및 혈액학 분석을 위해 투여 7 일 후에 모든 동물로부터 혈액을 채취하였다. 수컷에서, 적혈구 및 혈소판 모두에서 적은 투여량-의존적 증가가 관찰되었다. 결과를 **표 3** 에 요약한다. 최대 실현 가능한 투여량이 864.2 mg/kg (86.42 mg/ml 지질의 10 ml/kg 투여량 부피) 인 Lipo-M1P (N-C12-DOPE/DOPC/DSPE-PEG/M1P; 지질 비율: 69.6 : 27.4 : 3) 를 래트에 투여하기 위해 유사한 프로토콜을 사용하였으며, 어떠한 투여량에서도 유해한 임상 효과는 관찰되지 않았다. 임상 병리 결과를 **표 3** 에 요약한다.

[0737] **표 3. 투여량 증량 단계의 주요 임상 병리 소견의 요약**

	N-C12-DOPE/DOPC/DSPE-PEG 69.6 : 27.4 : 3	DOPE/DOPC/DSPE-PEG 48.5 : 48.5 : 3
투여량	수컷: 100, 250, 500, 864.2 mg/kg 암컷: 864.2 mg/kg 단독	수컷: 100, 250, 500, 652.8 mg/kg 암컷: 652.8 mg/kg 단독
사망	864.2 mg/kg 에서 1 마리 수컷 (사례 불명)	없음
임상 관찰	없음	없음
혈액학	수컷에서, 적혈구 분포 폭 (RDW) 에서의 투여량-의존적 증가 (15.7 % 에서 18.75 %) 암컷에서, 정상 범위를 벗어난 RDW (17.6 % 대 과거의 대조군 데이터에서의 13.7 % 의 최고 값) 수컷에서, 혈소판에서의 투여량-의존적 증가 (648 x 10^3/uL 에서 1556 x 10^3/uL)	수컷에서, RBC 에서의 투여량-의존적 증가 (6.2 x 10^6/uL 에서 6.5 x 10^6/uL) 수컷에서, 혈소판에서의 투여량-의존적 증가 (1115 x 10^3/uL 에서 1273 x 10^3/uL)
응고	수컷에서, 활성화된 프로트롬빈 시간에서의 투여량-의존적 증가 (11.35 에서 14.45 sec)	없음
임상 화학	수컷에서, ALT 에서의 투여량-의존적 감소 (67.3 에서 46 U/L) 수컷에서, 크레아틴 키나아제에서의 다양한 변화 (424.7 에서 2387 U/L), 그러나 투여량-의존적이지 않음	수컷에서, ALT 는 최저 투여량에서의 70.3 U/L 로부터 모든 고 투여량에서의 ≤ 58 U/L 로 감소 수컷에서, 크레아틴 키나아제에서의 다양한 변화 (322 에서 3880 U/L), 그러나 투여량-의존적이지 않음

[0738]

[0739] 62 mg/ml 의 지질 농도로 Lipo-M1P 를 사용하여 반복 투여량 연구를 수행하였다. 3 마리 수컷 및 3 마리 암컷의 1 개의 그룹은 각각 연속 7 일 동안 620 mg/kg 지질 (34.3 mg/kg M1P) 로 매일 IV 볼루스 주사를 투여받았다. 이 투여량은 10 ml/kg 의 최대 실현 가능한 투여량 부피를 나타냈다. 투여량 단계 동안에 어떠한 임상 효과도 관찰되지 않았다. 최종 투여량 투여 1 일 후, 임상 화학 및 혈액학 분석을 위해 혈액을 채취하고, 부검 검사를 수행하였다. 눈에 보이는 병변은 관찰되지 않았다. 임상 병리 결과를 **표 4** 및 **5** 에 요약한다.

[0740] **표 4. 반복된 Lipo-M1P 투여 단계의 주요 임상 화학 소견의 요약**

	수컷 1	수컷 2	수컷 3	정상 범위	95 % 확산 (정상 범위)	암컷 1	암컷 2	암컷 3	정상 범위	95 % 확산 (정상 범위)
나트륨 (mEq/L)	140	136	133	123-151	139-147	N.D.	136	139	125-148	137-146
인 (mg/dL)	11.7	13.0	11.3	6.67-12.25	7.03-10.92	N.D.	13.9	15.0	4.9-11.97	5.58-9.72
알칼리성 포스파타아제 (U/L)	383	284	276	73.0-598.0	93.0-397.0	N.D.	231	265	38.0-379.0	50.0-225.0
알부민 (g/dL)	2.6	2.4	2.8	2.31-3.59	2.67-3.34	N.D.	2.8	2.6	2.22-4.07	2.77-3.75
총 단백질 (g/dL)	4.5	4.1	4.6	4.54-6.43	4.8-6.12	N.D.	4.7	4.5	4.37-7.25	4.94-6.71
콜레스테롤 (mg/dL)	**298**	**491**	**348**	19.0-149.0	32.0-113.0	N.D.	**311**	**423**	14.0-132.0	38.0-112.0

[0741]

[0742] **표 5. 반복된 Lipo-M1P 투여 단계의 주요 혈액학/응고 소견의 요약**

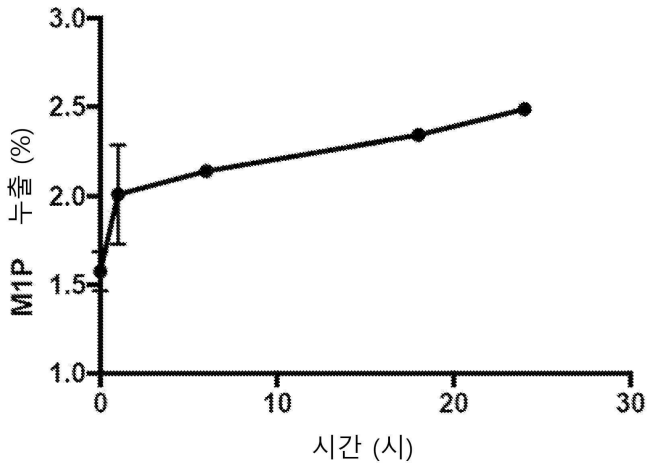
	수컷 1	수컷 2	수컷 3	정상 범위	95 % 확산 (정상 범위)	암컷 1	암컷 2	암컷 3	정상 범위	95 % 확산 (정상 범위)
백혈구 ($10^3/\mu\ell$)	4.04	2.59	N.D.	1.42-19.95	4.89-15.39	N.D.	5.53	4.93	2.58-22.07	3.85-13.92
호중구 ($10^3/\mu\ell$)	0.54	0.21	N.D.	0.33-8.02	0.58-3.74	N.D.	0.75	0.42	0.29-5.56	0.39-2.60
림프구 ($10^3/\mu\ell$)	3.30	2.23	N.D.	1.05-16.04	3.82-12.55	N.D.	4.39	4.25	2.12-16.28	2.85-11.60
헤모글로빈 (g/dL)	12.1	12.5	N.D.	9.20-17.80	12.70-16.10	N.D.	11.8	12.4	6.50-17.40	12.00-15.80
혈소판 ($10^3/\mu\ell$)	520	1028	N.D.	496.0-1800.0	841.0-1548.0	N.D.	1308	1447	457.0-1968.0	858.0-1606.0
단핵구 ($10^3/\mu\ell$)	0.08	0.11	N.D.	0.04-1.10	0.09-0.53	N.D.	0.29	0.19	0.04-0.95	0.07-0.46

[0743]

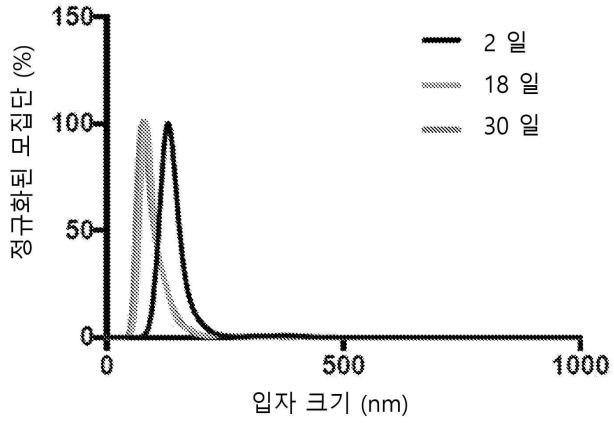
[0744] 652.8 mg/kg 의 Lipo-M1P (즉, 47.1 mg/kg 의 M1P) 까지의 래트에서의 단일 투여량 상승 연구는 어떠한 임상 효과도 나타내지 않았다. 이어서, 620 mg/kg 의 Lipo-M1P (즉, 34.3 mg/kg 의 M1P) 의 반복 투여를 7 일 동안 3 마리 수컷 및 3 마리 암컷 래트에서 매일 볼루스 주사로서 수행하였다. 부검에서 눈에 띄는 임상 증상 및 눈에 띄는 병변은 없었다. 수컷 및 암컷 모두에서 혈장 콜레스테롤이 증가하였다.

도면

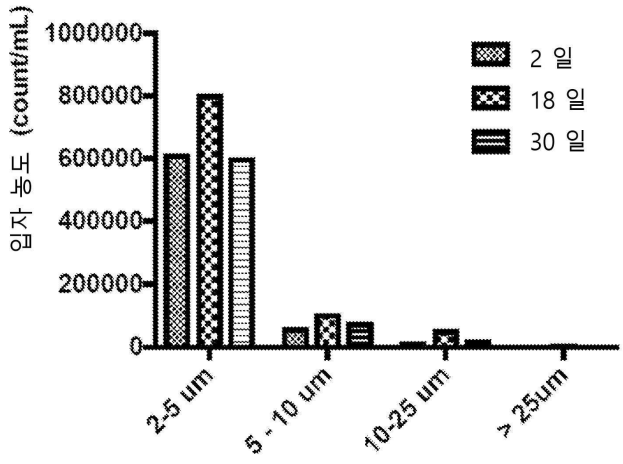
도면1



도면2

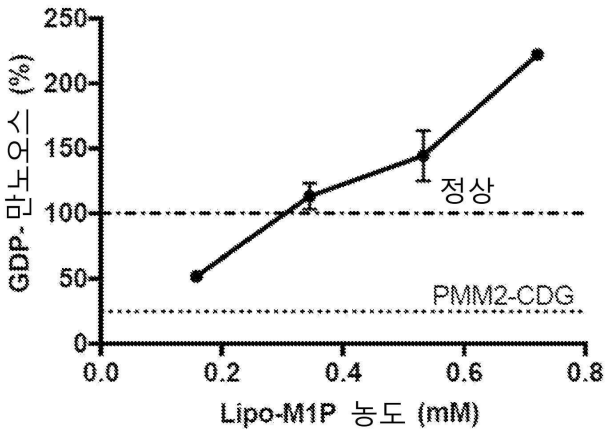


도. 2A



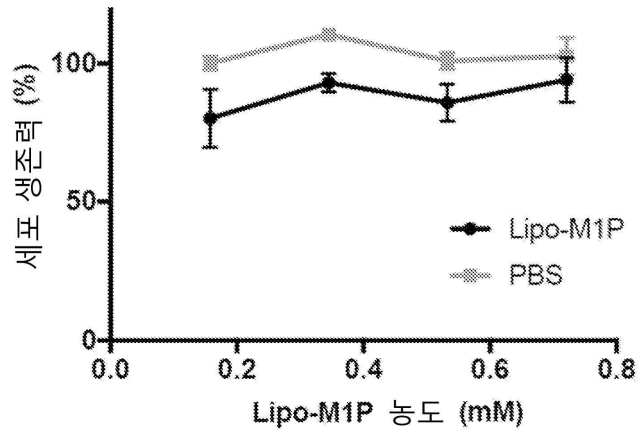
도. 2B

도면3a



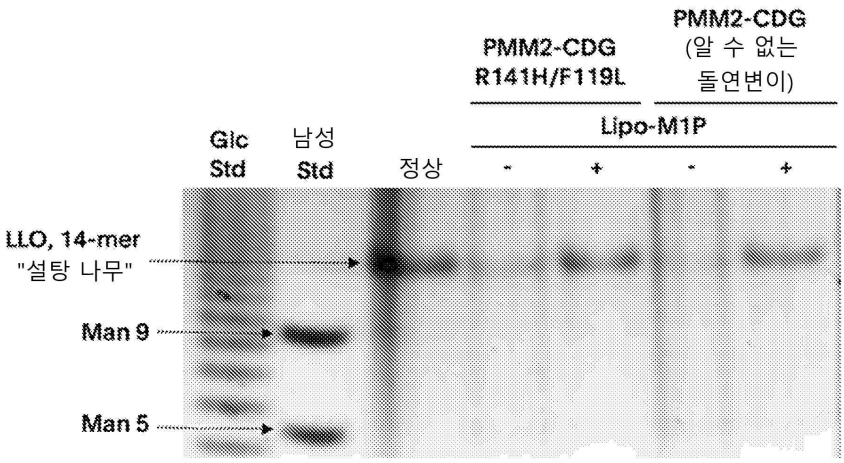
도. 3A

도면3b

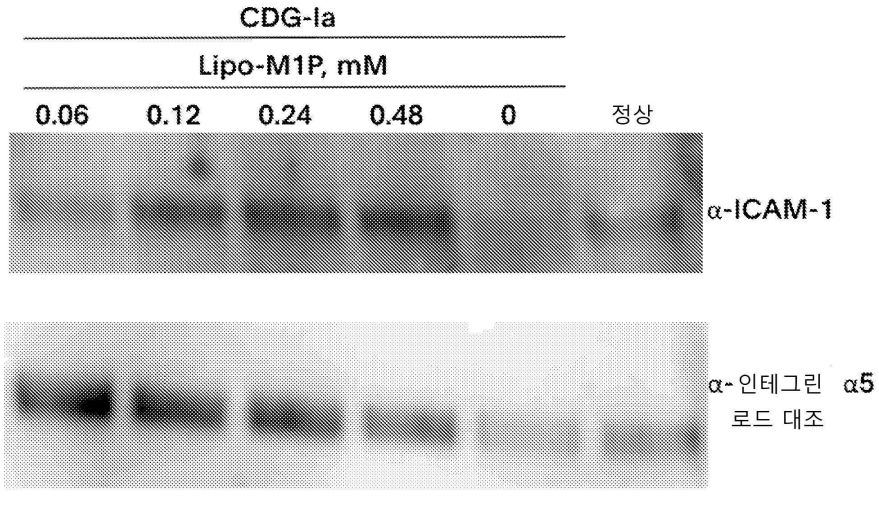

세포 생존율 (%)
100
50
0
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
Lipo-M1P 농도 (mM)
Lipo-M1P
PBS

도. 3B

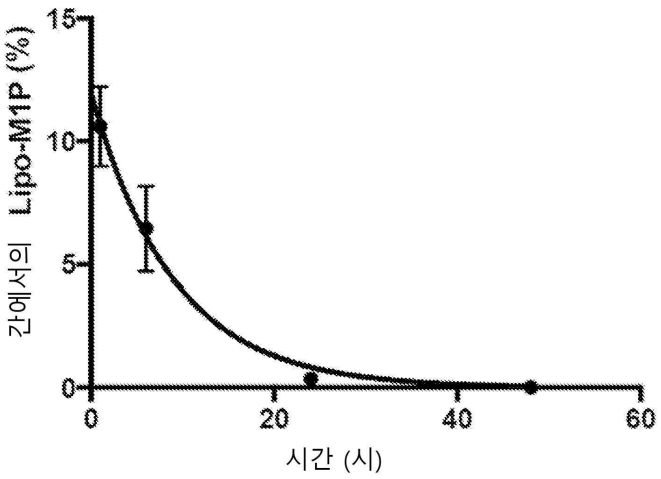
도면4


PMM2-CDG
R141H/F119L
PMM2-CDG
(알 수 없는
돌연변이)
Lipo-M1P
Glc
Std
남성
Std
정상
-
+
-
+
LLO, 14-mer
"설탕 나무"
Man 9
Man 5

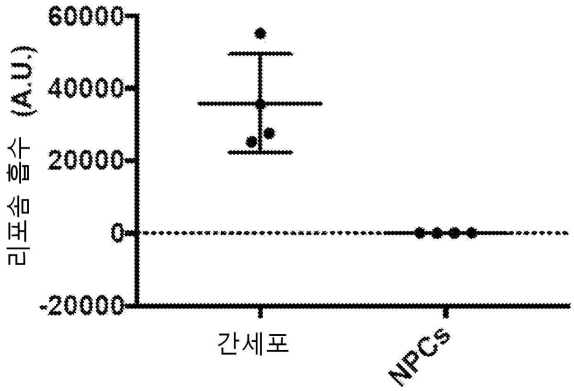
도면5



도면6


간에서의 Lipo-M1P (%)
15
10
5
0
0
20
40
60
시간 (시)

도. 6A


리포솜 흡수 (A.U.)
60000
40000
20000
0
-20000
간세포
NPCs

도. 6B