



등록특허 10-2822365



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월17일  
(11) 등록번호 10-2822365  
(24) 등록일자 2025년06월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/20 (2006.01)  
A61K 31/366 (2006.01) A61K 47/14 (2017.01)  
A61K 47/24 (2017.01) A61P 21/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/08 (2013.01)  
A61K 31/20 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7012842(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2016년08월26일  
심사청구일자 2024년05월17일  
(85) 번역문제출일자 2024년04월18일  
(65) 공개번호 10-2024-0060826  
(43) 공개일자 2024년05월08일  
(62) 원출원 특허 10-2018-7007291  
원출원일자(국제) 2016년08월26일  
심사청구일자 2021년08월23일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/070255  
(87) 국제공개번호 WO 2017/036992  
국제공개일자 2017년03월09일  
(30) 우선권주장  
1515387.7 2015년08월28일 영국(GB)  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020140021535 A\*  
WO2015097231 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
아마젠티스 에스에이  
스위스 로잔 이피에프엘 이노베이션 파크 바티먼  
트 씨 (우: 1015)
- (72) 발명자  
안드레옥, 페넬로페  
스위스 체하-1006 로잔 아브 드'에비앙 3  
린슈, 크리스토퍼  
스위스 체하-1110 모르게스 뤼 데 로잔 60  
블랑코-보제, 빌리엄  
스위스 체하-1010 로잔 체민 찬트멀레 13테
- (74) 대리인  
특허법인(유)남아이피그룹

전체 청구항 수 : 총 18 항

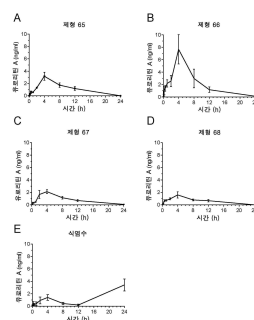
심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 유로리틴 화합물을 포함하는 조성물

(57) 요약

본 발명은 중간 쇠 트리글리세리드 및 유로리틴을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 근육-관련 병리학적 병태의 치료 및/또는 예방에서 약제,식이 보충물, 기능성 식품 또는 의약 식품과 같은 조성물의 용도 및 이와 관련된 방법 또는 이의 사용 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 31/366* (2013.01)

*A61K 47/14* (2013.01)

*A61K 47/24* (2013.01)

*A61P 21/00* (2018.01)

---

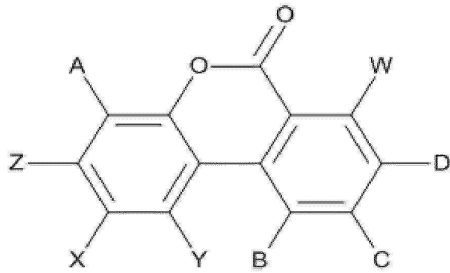
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물:

화학식 I



상기 식에서,

A, B 및 C는 H이고;

W, X 및 Y는 H이고;

Z 및 D는 OH이며,

화합물 또는 염이 25  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{50}$  크기 및 50  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{90}$  크기를 가지는 입자 크기 분포를 갖는다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물 또는 염이 20  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{50}$  크기 및 25  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{90}$  크기를 갖는, 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물 또는 염이 20  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{50}$  크기 및 20  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{90}$  크기를 갖는, 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물 또는 염이 10  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{50}$  크기 및 20  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{90}$  크기를 갖는, 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물 또는 염이 0.5 내지 25  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{50}$  크기 및 5 내지 50  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{90}$  크기를 갖는, 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물 또는 염이 0.5 내지 20  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{50}$  크기 및 5 내지 50  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{90}$  크기를 갖는, 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물 또는 염이 1 내지 10  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{50}$  크기 및 5 내지 20  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{90}$  크기를 갖는, 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물이 8.2 내지 16.0  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{90}$  크기, 2.8 내지 5.5  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{50}$  크기 및 0.5 내지 1.0  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{10}$  크기를 갖는, 조성물.

#### 청구항 9

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물.

#### 청구항 10

식이 보충물, 기능성 식품 또는 의약 식품으로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물.

#### 청구항 11

제9항에 있어서, 근육 소모, 근병증, 듀켄씨 근이영양증, 근감소증, 급성 근감소증, 근위축증 및/또는 악액질로부터 선택되는 근육-관련 병리학적 병태의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 조성물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 근육-관련 병리학적 병태가 근감소증 또는 급성 근감소증인, 조성물.

#### 청구항 13

근육 수행능의 증진, 지구력의 개선, 또는 근육 기능의 개선, 유지 또는 근육 기능 상실의 감소 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물.

#### 청구항 14

제13항의 근육 수행능의 증진 방법에 있어서, 대상체가 근육 기능에서의 연령-관련 쇠퇴, 연령-관련 근감소증, 연령-관련 근육 소모, 신체적 피로, 근육 피로를 겪고/겪거나, 노쇠 또는 노쇠 전(pre-frail)인, 조성물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 대상체가 노쇠 또는 노쇠 전(pre-frail)인, 조성물.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 증진된 근육 수행능은 개선된 근육 기능, 개선된 근육 강도, 개선된 근육 지구력 및 개선된 근육 회복 중 하나 이상으로부터 선택되는, 조성물.

#### 청구항 17

제14항에 있어서, 근육 수행능은 스포츠 수행능인, 조성물.

#### 청구항 18

신체 지구력의 개선, 신체 피로의 억제 또는 지연, 작업 능력 및 지구력의 증진, 근육 피로의 감소, 심근 및 심혈관 기능의 증진 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물.

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은 유로리틴 및 중간 쇠 트리글리세리드의 영양학적 및 의학적 제형에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002] 유로리틴은 다수의 건강한 병태의 개선에 대한 강력한 효과를 가지며 이들은 시험관내 및 생체내에서 고도로 생물학적 활성인 것으로 나타났다. 유로리틴은 비만, 기억 감퇴, 감소된 대사율, 대사 증후군, 진성 당뇨병, 심혈관 질환, 고지혈증, 신경퇴행성 질환, 인지 장애, 기분 장애, 스트레스, 불안 장애, 지방 간 질환 (예를 들어, NAFLD 또는 NASH)을 포함하는, 부적당한 미토콘드리아 활성과 관련된 병태를 포함하는 다양한 병태의 치료제로서 그리고 간 기능 및 체중 관리를 개선하기 위해 제안되어 왔다. 특히, 유로리틴은 근육 기능의 증진에 이로울 효과를 갖는 것으로 나타났다.

[0003] 낮은 근육량 또는 불량한 근육 수행능은 많은 질환 및 병태의 특징이다. 근육-관련 병리학적 병태는 근병증, 신경근육 질환, 예를 들어, 듀켄씨 근이영양증, 급성 근감소증, 예를 들어, 근위축증 및/또는 악액질, 예를 들어, 화상, 장기 요양 (bed rest), 다리 부동화, 또는 주요 흉부, 복부, 경부 및/또는 정형 외과 수술과 관련된 근위축증 및/또는 악액질을 포함한다. 연령-관련 근육-손실은 특히 만연된 병태이다. 장기 부동화 또는 다른 질환, 예를 들어, 암으로 인한 악액질은 흔히 불량한 근육 수행능을 특징으로 하는 다른 병태이다.

[0004] 양호한 근육 수행능은 건강한 개체 뿐만 아니라 질환을 앓는 개체, 특히 노인의 삶의 모든 단계에서 효과적인 생존에 중요하다. 개선된 근육 수행능은 또한 운동선수들에게 특정 중요하다. 예를 들어, 근육 수축 강도에서의 증가, 근육 수축 정도의 증가, 또는 자극과 수축 간의 근육 반응 시간의 단축은 모두 개체, 특히 운동선수들에게 이롭다.

[0005] 심각한 근위축증의 경우에, 메탄드로스테놀론과 같은 단백동화 스테로이드는 치유 과정을 돕기 위해 환자에게 투여된다. 상기 약물은 수많은 부작용을 가질 수 있으므로 이들의 장기간 사용을 피하는 것이 바람직하다.

[0006] 유로리틴 화합물은 이들이 근육 기능의 증진을 포함하는 다양한 병태의 치료 및 예방에 유용하도록 하는 성질을 갖는다. 그러나, 식염수 중 단순한 현탁액에서, 유로리틴은 초기 피크 후 일부 시간에서 혈당 수준에서 지연된

제2 증가를 갖는 불리한 약리역학적 프로필을 나타내어 상기 현탁액이 투여되기 어렵게 한다.

[0007] 시간 경과에 따라 농도에서 2개 이상의 피크를 갖는 혈액 유체내 경구 투여된 화합물의 다중 피킹 (peaking)은 하기를 포함하는 다수의 인자들로 인한 것일 수 있다: (i) 부형제의 선택과 같은 제형; (ii) 호르몬 및 식이 인자들에 의해 조절되는 담즙의 pH 및 성분을 포함하는, 위장관 자체의 생리학 (iii) 흡수 및 이에 따른 다수의 피킹을 위한 윈도우의 생성을 유도할 수 있는 위장관의 국부 영역에서 생화학적 차이; 및 (iv) 창자간 재순환. 경구로 생활성 화합물을 투여하는 경우, 화합물의 혈장 농도는 다수의 피크 프로필을 갖는 것 보다 차라리 단일 피크로서 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 경구 투여 후 활성 화합물의 단일 피크를 가능하게 하는 제형은 혈액 유체에 다수의 피크를 유도하는 제형과 비교하여 투여 횟수 뿐만 아니라 투여될 용량의 최적화를 촉진시킨다. 결론적으로, 단일 피크를 산출하는 제형이 요구될 수 있고 화합물이 포유동물에서 건강 이득을 발휘할 수 있는 치료학적 투여 용량 윈도우의 확립을 촉진시킨다.

[0008] 많은 세팅에서 단순 식염수 현탁액의 목적하지 않은 약리역학적 성질에 추가로, 화합물은 제한된 생체이용률로 인해 어려움을 겪는다. 따라서, 유로틴 제형은 허용가능한 약리역학적 프로필 및 개선된 생체이용률 둘 다를 가질 필요가 있다.

### 발명의 내용

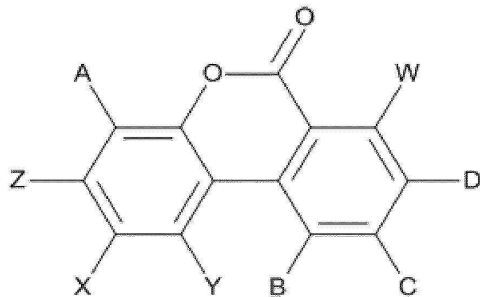
[0009] 발명의 요약

[0010] 본 발명은,

[0011] a) 중간-쇄 트리글리세리드; 및

[0012] b) 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0013] [화학식 I]



[0014]

상기 식에서,

[0015]

[0016] A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 H 및 OH로부터 선택되고;

[0017]

[0018] W, X 및 Y는 각각 독립적으로 H 및 OH로부터 선택되고;

[0019]

[0020] Z는 H 및 OH로부터 선택된다.

[0021]

[0019] 화학식 I의 화합물은 유로틴 계열의 구성원이고; 특히, 화학식 I의 화합물은 유로틴 A일 수 있다. 중간-쇄 트라이글리세리드 및 유로틴 A의 조성물 중 유로틴 A는 놀랍게도 단순한 식염수 현탁액 중 유로틴 A 자체와 비교하여 개선된 생체이용률 및 약리역학적 프로필을 갖는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 조성물은 따라서 다양한 질환 및 병태, 특히 부적당한 미토콘드리아 활성을 특징으로 하는 병태의 치료 및 예방 뿐만 아니라 일반 건강의 개선 및 건강한 개체의 일반 건강 관리에서 유용하다. 특히, 상기 조성물은 손상된 신체 수행능, 손상된 지구력 및 손상된 근육 기능을 갖는 개체를 포함하는, 개선된 근육 기능으로부터 이익을 얻을 수 있는 건강한 개체의 치료 및 관리에 사용된다. 상기 조성물은 또한 낮은 근육량 또는 불량한 근육 수행능을 특징으로 하는 질환 및 병태의 치료, 예방 또는 관리 및 근육 성장 및/또는 근육 수행능의 증진에 사용된다. 이것은 또한 근육 기능을 유지하는데 유용하다.

[0020] 본 발명은 추가로 비만, 감소된 대사율, 대사 증후군, 진성 당뇨병, 심혈관 질환, 고지혈증, 기억 감퇴, 신경퇴행성 질환, 인지 장애, 기분 장애, 스트레스 및 불안 장애, 지방간 질환 (예를 들어, NAFLD 또는 NASH)을 포함하는, 부적당한 미토콘드리아 활성과 관련된 병태를 포함하는 다양한 병태의 치료에 사용하기 위해 그리고 간

기능 및 체중 관리를 개선하기 위해 본 발명의 조성물을 제공한다. 특히, 본 발명은 근육-관련 병리학적 병태의 치료에 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여 대상체에서 근육-관련 병리학적 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 근육 수행능을 증진시키는데 사용하기 위한 본 발명의 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여함에 의해 근육 수행능을 증진시키는 방법을 제공한다.

[0021] 본 발명은 추가로 0.5 내지 50  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{50}$  크기 및 5 내지 100  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{90}$  크기를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공한다. 바람직하게, 상기 화합물 또는 염은 8.2 내지 16.0  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{90}$  크기, 2.8 내지 5.5  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{50}$  크기 및 0.5 내지 1.0  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{10}$  크기를 갖는다. 상기 입자 크기를 갖는 본 발명의 화합물은 우수한 분산 및 용해 성질, 및 증진된 생체이용률을 갖는 것으로 밝혀졌다.

### 도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 래트에 유로리틴 A 및 식염수 또는 중간-쇄 트리글리세리드와 같은 다양한 다른 성분을 포함하는 조성물을 공급하고 혈중 유로리틴 A의 수준을 평가한 실험 결과를 보여준다.

도 2는 래트 및 인간에 유로리틴 A 및 중간-쇄 트리글리세리드를 포함하는 제형을 공급하고 혈중 유로리틴 A의 수준을 평가한 실험 결과를 보여준다.

도 3은 래트에 유로리틴 A 및 중간-쇄 트리글리세리드를 포함하는 제형을 공급하고 혈중 유로리틴 A의 수준을 평가한 실험 결과를 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 상기된 바와 같이, 본 발명은 중간-쇄 트리글리세리드 및 유로리틴을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0024] 중간-쇄 트리글리세리드는 전형적으로 본 발명의 조성물 중 적어도 1 % w/w, 예를 들어, 적어도 5 % w/w, 예를 들어, 적어도 10 % w/w, 예를 들어, 적어도 15 % w/w를 구성한다. 중간-쇄 트리글리세리드는 바람직하게 조성물의 중량을 기준으로 조성물 중 20 % w/w 이상, 예를 들어, 25 % w/w 이상, 예를 들어, 30 % w/w 이상을 구성한다. 예를 들어, 중간-쇄 트리글리세리드는 조성물 중 1-40 % w/w, 조성물 중 2-40 % w/w, 조성물 중 5-40 % w/w; 조성물 중 10-40 % w/w; 조성물 중 1-99 % w/w, 조성물 중 5-99 % w/w, 조성물 중 10-99 % w/w, 조성물 중 20-99 % w/w, 조성물 중 5-90 % w/w, 조성물 중 10-90 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 20-90 % w/w, 조성물 중 20-80 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 30-80 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 30-70 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 30-60 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 30-50 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 30-40 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 30-35 % w/w를 구성할 수 있다. 예를 들어, 중간-쇄 트리글리세리드는 조성물 중 40-70 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 50-70 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 55-65 % w/w를 구성할 수 있다.

[0025] 중간-쇄 트리글리세리드 성분 대 유로리틴의 중량비는 일반적으로 0.01:1 내지 100:1, 예를 들어 0.5:1 내지 100:1, 예를 들어 0.5:1 내지 50:1, 예를 들어 0.5:1 내지 5:1, 또는 예를 들어 1:1 내지 75:1, 예를 들어 1:1 내지 50:1, 예를 들어 1:1 내지 20:1, 예를 들어 1:1 내지 10:1, 예를 들어 1:1 내지 2.5:1, 예를 들어 1:1 내지 2:1, 예를 들어 1:1 내지 1.5:1의 범위에 있다. 중간-쇄 트리글리세리드 성분 대 유로리틴의 중량비는 0.01:1 내지 10:1, 예를 들어 0.1:1 내지 10:1 또는 0.01:1 내지 5:1, 예를 들어 0.01:1 내지 0.1:1의 비율 수 있다. 본 발명의 조성물은 일반적으로 점성 액체 또는 페이스트의 일관성 (consistency)을 갖고 이것은 대상체의 일반식이 (예를 들어, 막대, 젤 또는 소프트젤 캡슐, 경질 캡슐로 또는 음료수에 희석된)에 대한 단일 제공 보충물로서 제공될 수 있고; 대안적으로, 이것은 모든 식사 일부 또는 전부로서 제공될 수 있다.

[0026] 유로리틴은 전형적으로 본 발명의 조성물 중 0.1 내지 80 % w/w, 예를 들어, 0.1 내지 60 % w/w, 예를 들어, 0.25 내지 50 % w/w를 구성한다. 예를 들어, 유로리틴은 조성물 중 0.5-50 % w/w를 구성할 수 있다. 조성물이 식사의 일부 또는 전부로서 제공되는 경우, 유로리틴은 예를 들어, 조성물 중 0.25-5 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 0.3-3 % w/w를 구성할 수 있다. 본 발명의 조성물이 대상체의 일반 식이에 대한 단일 제공 보충물로서 제공되는 경우, 유로리틴은 전형적으로 본 발명의 조성물 중 20 내지 80 % w/w, 예를 들어, 20 내지 40 % w/w, 예를 들어, 25 내지 35 % w/w를 구성한다. 예를 들어, 유로리틴은 조성물 중 26-34 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 28-33 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 29 내지 32 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 29-31 % w/w를 구성한다.

[0027] 중간-쇄 트리글리세리드

[0028] 중간-쇄 트리글리세리드는 화학식  $\text{CH}_2(\text{OR}^1)-\text{CH}(\text{OR}^2)-\text{CH}_2(\text{OR}^3)$ 의 화합물이고, 여기서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 일반적으로 화학식  $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  (여기서,  $n$ 은 4 내지 10의 범위, 예를 들어 6 내지 8이다)의 중간 쇠 지방산 그룹이다. 중간-쇄 지방산은 6-12개 탄소 원자의 지방족 꼬리를 갖는 지방산이다. 지방족 꼬리는 주로 포화된다. 특정 중간-쇄 지방산은 카프로산 (헥사노산, C6:0), 카프릴산 (옥타노산, C8:0), 카프르산 (데카노산, C10:0) 및 라우르산 (도데카노산, C12:0)을 포함한다. 미리스트산 (테트라데카노산, C14:0)은 또한 소량으로 존재할 수 있다. 가장 통상적으로 일반적으로 사용되는 중간-쇄 트리글리세리드는 카프릴산 및 카프르산의 트리글리세리드의 혼합물을 갖고 95 % 이상의 포화 지방산을 함유한다. 본 발명의 조성물 중 중간 쇠 트리글리세리드 성분은 균일한 단일의 중간 쇠 트리글리세리드 화합물 유형으로 이루어질 수 있고; 보다 통상적으로, 본 발명의 조성물 중 중간 쇠 트리글리세리드 성분은 2개 이상의 상이한 중간 쇠 트리글리세리드 화합물의 혼합물이다.

[0029] 유럽 약전은 코코스 누시페라 엘 (*Cocos nucifera* L.) (코코넛)의 내배유의 경질의 건조된 분획으로부터 또는 엘라에이스 귀네니스 자크 (*Elaeis guineensis* Jacq) (아프리카 오일 팜)의 건조된 내배유로부터 추출된 고정유로서 중간-쇄 트리글리세리드를 기재한다. 유럽 약전 및 USPNF 둘 다는 다음과 같이 특정 지방산의 존재를 필요로 하는 중간-쇄 트리글리세리드에 대한 세부사항을 갖는다: 카프로산 (C6)  $\leq 2.0$  %; 카프릴산 (C8) 50.0-80.0 %; 카프르산 (C10) 20.0-50.0 %; 라우르산 (C12)  $\leq 3.0$  %; 및 미리스트산 (C14)  $\leq 1$  %.

[0030] 특히, 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 중간-쇄 트리글리세리드는 하기의 비율로 존재하는 지방산 쇠와 트리글리세리드의 혼합물을 포함한다: C6  $\leq 5$  %; C8 50-70 %; C10 30-50 %; 및 C12  $\leq 12$  %, 예를 들어, C6  $\leq 0.5$  %; C8 55-65 %; C10 35-45 %; 및 C12  $\leq 1.5$  %.

[0031] 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 중간-쇄 트리글리세리드는 임의의 공지되거나 다른 적합한 공급원으로부터 유래할 수 있다. 중간-쇄 트리글리세리드는 천연 공급원으로부터 추출될 수 있거나, 적당한 조건하에서 글리세롤 및 적합한 지방산으로부터 합성될 수 있다. 중간-쇄 트리글리세리드 (또는 중간 쇠 트리글리세리드의 합성에 사용될 수 있는 중간-쇄 지방산에 대해)의 추출을 위한 상업적 공급원의 비제한적 예는 식이 지방, 특히 버터 뿐만 아니라 코코넛유 및 팜유를 포함한다. 중간-쇄 트리글리세리드의 공급원 또는 유형의 배합물이 사용될 수 있다.

[0032] 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 중간-쇄 트리글리세리드는 액체 또는 고체 제제로서 및 당, 비타민, 필수 지방산 및 무기물과의 단순하거나 복잡한 배합물로서 상업적으로 수득될 수 있다. 중간-쇄 트리글리세리드는 또한 오일 또는 마가린 형태로 가용하다.

[0033] **유로리틴:**

[0034] 유로리틴은 인간, 장내 세균분석을 포함하는 포유동물의 엘라기타닌 및 엘라그산에 대한 작용에 의해 생성된 대사물이다. 엘라기타닌 및 엘라그산은 석류, 너트 및 베리와 같은 식품에서 통상적으로 발견되는 화합물이다. 엘라기타닌은 관내 자체에서 최소로 흡수된다. 유로티닌은 상기 나타낸 대표적 구조식 I을 갖는 화합물 부류이다. 일부 특히 통상의 유로티닌의 구조는 구조식 I을 참조로 하기 표 1에 기재되어 있다.

	구조식 I의 치환					
	A	B	C	D	W, X 및 Y	Z
유로리틴 A	H	H	H	OH	H	OH
유로리틴 B	H	H	H	H	H	OH
유로리틴 C	H	H	OH	OH	H	OH
유로리틴 D	OH	H	OH	OH	H	OH
유로리틴 E	OH	OH	H	OH	H	OH
이소유로리틴 A	H	H	OH	H	H	OH
이소유로리틴 B	H	H	OH	H	H	H
유로리틴 M-5	OH	OH	OH	OH	H	OH
유로리틴 M-6	H	OH	OH	OH	H	OH
유로리틴 M-7	H	OH	H	OH	H	OH

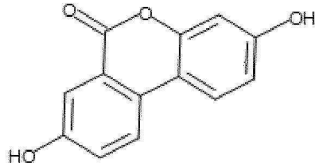
[0035]

[0036] 실제로, 상업적 규모의 생성물의 경우, 유로리틴을 합성하는 것이 편리하다.



[0037] 합성 경로는 예를 들어, W02014/004902에 기재되어 있다.

[0038] 구조식 I에 따른 임의의 구조의 유로티닌은 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 화합물은 천연 유로티닌이다. 따라서, Z는 바람직하게 OH이고, W, X 및 Y는 바람직하게 모두 H이다. W, X 및 Y가 모두 H이고, A, 및 B가 둘 다 H이고, C, D 및 Z가 모두 OH인 경우, 상기 화합물은 유로티닌 C이다. W, X 및 Y가 모두 H이고, A, B 및 C가 모두 H이고, D 및 Z가 둘 다 OH인 경우, 화합물은 유로티닌 A이다. 바람직하게, 본 발명의 제형에 사용되는 유로티닌은 유로티닌 A, 유로티닌 B, 유로티닌 C 또는 유로티닌 D이다. 가장 바람직하게, 본 발명의 제형에 사용되는 유로티닌은 유로티닌 A이다.



[0039]

[0040] 유로티닌 A

[0041] 바람직하게, 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 유로티닌은 미분화되어 있다. 미분화는 유로티닌이 보다 신속하게 분산되거나 용해될 수 있도록 한다. 미분화된 유로티닌이 사용되는 경우, 바람직하게 유로티닌은 100  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{50}$  크기를 갖고, 즉 유로티닌 50 질량%는 100  $\mu\text{m}$  이하의 직경 크기를 갖는다. 보다 바람직하게, 유로티닌은 75  $\mu\text{m}$  이하, 예를 들어, 50  $\mu\text{m}$  이하, 예를 들어, 25  $\mu\text{m}$  이하, 예를 들어, 20  $\mu\text{m}$  이하, 예를 들어, 10  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{50}$  크기를 갖는다. 보다 바람직하게, 유로티닌은 0.5-50  $\mu\text{m}$ , 예를 들어, 0.5 내지 20  $\mu\text{m}$ , 예를 들어 0.5 내지 10  $\mu\text{m}$ , 예를 들어 1.0 내지 10  $\mu\text{m}$ , 예를 들어, 1.5 내지 7.5  $\mu\text{m}$ , 예를 들어 2.8 내지 5.5  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{50}$ 를 갖는다. 바람직하게, 유로티닌은 100  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{90}$  크기를 갖는다. 보다 바람직하게, 유로티닌은 75  $\mu\text{m}$  이하, 예를 들어, 50  $\mu\text{m}$  이하, 예를 들어, 25  $\mu\text{m}$  이하, 예를 들어, 20  $\mu\text{m}$  이하, 예를 들어, 15  $\mu\text{m}$  이하의  $D_{90}$  크기를 갖는다. 바람직하게, 유로티닌은 5 내지 100  $\mu\text{m}$ , 예를 들어, 5 내지 50  $\mu\text{m}$ , 예를 들어, 5 내지 20  $\mu\text{m}$ , 예를 들어, 7.5 내지 15  $\mu\text{m}$ , 예를 들어 8.2 내지 16.0  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{90}$ 를 갖는다.

[0042] 바람직하게, 유로티닌은 0.5 내지 10.0  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{10}$ 를 갖는다. 바람직하게, 유로티닌은 8.2 내지 16.0  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{90}$ , 2.8 내지 5.5  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{50}$  및 0.5 내지 1.0  $\mu\text{m}$  범위의  $D_{10}$ 를 갖는다. 미분화는 당업계에 확립된 방법, 예를 들어, 압축력 분쇄, 해머 분쇄, 범용 또는 핀 분쇄, 또는 제트 분쇄 (예를 들어, 스파이럴 제트 분쇄 또는 유동화-베드 제트 분쇄)가 사용될 수 있다. 제트 분쇄가 특히 적합하다.

[0043] 포스파티딜콜린

[0044] 본 발명의 조성물은 유리하게 하나 이상의 인지질을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 특히 바람직한 인지질은 포스파티딜콜린이다. 포스파티딜콜린에 의해 유발되는 이점은 적어도 부분적으로 이들의 양친매성으로 인한 것일 수 있다.

[0045] 본 발명에 사용하기 위한 인지질, 특히 포스파티딜콜린의 특히 유용한 공급원은 레시틴이고 본 발명의 조성물은 유리하게 레시틴을 포함한다. 레시틴은 본 발명의 조성물에 존재하는 경우, 전형적으로 본 발명의 조성물 중 적어도 0.5 % w/w, 바람직하게 본 발명의 조성물 중 적어도 1 % w/w를 구성한다. 레시틴은 바람직하게 조성물의 중량을 기준으로 조성물 중 10 % w/w 이상, 예를 들어, 20 % w/w 이상, 예를 들어, 30 % w/w 이상을 구성한다. 예를 들어, 레시틴은 조성물 중 0.5-80 % w/w, 예를 들어 1-80 % w/w, 예를 들어 20-80 % w/w, 예를 들어, 40-80 % w/w, 대안적으로 예를 들어 조성물 중 0.5-75 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 1-40 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 30-40 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 30-35 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 30-75 %를 구성할 수 있다. 대안적으로, 레시틴은 조성물 중 0.5-5 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 1-5 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 1-3 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 0.5-2 % w/w, 예를 들어, 조성물 중 1-2 %를 구성할 수 있다. 존재하는 경우 레시틴과 유로티닌 간의 중량비는 일반적으로 0.02:1 내지 3:1, 예를 들어 0.03:1 내지 1.2:1, 예를 들어 1:1 내지 1.2:1, 예를 들어 1.1:1 내지 1.2:1의 범위에 있다.

[0046] '레시틴'은 동물 및 식물 조직에 존재하는 임의의 그룹의 지방 물질을 지정하고 이는 인산, 콜린, 지방산, 글리

세를, 당지질, 트리글리세리드 및 인지질 (예를 들어, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 및 포스파티딜이노시톨)을 포함한다. 특히, 대두 및 해바라기로부터 수득된 시판되는 레시틴은 인지질 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 이노시톨, 포스파티딜 에탄올아민, 및 포스파티드산을 포함한다. 레시틴은 헥산, 에탄올, 아세톤, 석유 에테르 또는 벤젠과 같은 비-극성 용매 중에서 이의 공급원으로부터 화학적 추출에 의해 또는 기계적 추출에 의해 수득될 수 있다. 특히, 레시틴은 대두, 달걀, 밀크, 평지씨, 면화씨 및 해바라기를 포함하는 공급원으로부터 추출에 의해 수득될 수 있다. 식용 제형에 사용하기 위한 시판되는 레시틴은 용이하게 구입할 수 있다.

[0047] 상업용으로 제조된 레시틴은 본 발명의 제형 중에 사용될 수 있고 전형적으로 하기의 주요 성분들을 함유한다: 33-35 % 대두유, 20-21 % 이노시톨 포스파티드, 19-21 % 포스파티딜콜린, 8-20 % 포스파티딜에탄올아민, 5-11 % 다른 포스파티드, 5 % 유리된 탄수화물, 2-5 % 스테로이드 및 1 % 수분.

[0048] 상업적으로 제조된 레시틴은 본 발명의 제형에 사용될 수 있고 레시틴에서 최소 5 % w/w의 포스파티딜콜린을 갖는, 예를 들어, 레시틴에서 최소 10 % w/w의 포스파티딜콜린을 갖는, 예를 들어, 레시틴에서 최소 15 % w/w의 포스파티딜콜린을 갖는, 예를 들어, 레시틴에서 최소 20 % w/w의 포스파티딜콜린을 갖는, 예를 들어, 레시틴에서 최소 25 % w/w의 포스파티딜콜린을 갖는, 예를 들어, 레시틴에서 최소 30 % w/w의 포스파티딜콜린을 갖는, 예를 들어, 레시틴에서 최소 32 % w/w의 포스파티딜콜린을 갖는, 예를 들어, 레시틴에서 최소 40 % w/w의 포스파티딜콜린을 갖는 포스파티딜콜린과 함께 집적될 수 있다.

[0049] 레시틴은 또한 이들의 성질을 조정하기 위해 하기의 방법 중 하나 이상에 의해 변형될 수 있다: 상이한 인지질의 변형된 비로 레시틴을 제조하기 위한 특정 인지질의 알코올 추출; 오일을 제거하기 위해 아세톤 추출하여 분말화된 또는 과립화된 인지질 블렌드를 수득하는 것; 캐리어로서 단백질 상으로의 분무 건조; 플레이크되거나 분말화된 생성물을 제조하기 위한 높은 용점의 모노- 및 디-글리세리드와 같은 합성 유화제를 사용한 분무 냉각; 효소 작용(포스포리파제, 통상적으로 특히 포스포리파제 A2)에 의한 변형, 특히 현저한 유화 행동을 갖는 레시틴을 제조하기 위한 부분적 가수분해; 산 및 알칼리에 의한 지방산 그룹의 가수분해; 아세틸화; 및 지방산쇄 및 아미노 그룹의 하이드록실화.

[0050] *조성물의 형태:*

[0051] 본 발명의 조성물은 임의의 적합한 물리적 형태를 취할 수 있다. 이들은 고체 (예를 들어, 막대), 반-고체 (예를 들어, 소프트젤, 캡슐 (예를 들어, 경질 캡슐) 또는 당의정), 또는 액체 (에멀전 포함) 형태일 수 있다. 많은 경우에, 본 발명의 조성물은 점성 유체 또는 페이스트 형태이다. 적합한 중간쇄 트리글리세리드 및 부형제를 선택함에 의해, 조성물의 물리적 형태는 미지의 생성물의 요건으로 조정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물일 수 있다. 본 발명의 조성물은 영양학적 조성물일 수 있다.

[0052] 소프트젤 조성물은 쉘을 갖는 캡슐로 제공될 수 있다. 상기 쉘은 통상적인 유형일 수 있고, 예를 들어, 연질 젤라틴-기반 쉘일 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 경질 캡슐 유형의 쉘의 내부일 수 있다.

[0053] 막대는 임의의 적합한 유형일 수 있고 이것은 스낵 막대의 제조를 위해 통상적으로 사용되는 성분을 함유할 수 있다.

[0054] 반-고체 형태는 또한 당업계에 통상적인 부형제를 함유할 수 있다. 부형제는 예를 들어, 목적하는 경도, 저장수명 및 향을 제공할 수 있어 상기 조성물은 허용되는 맛, 매력적인 외관 및 양호한 저장 안정성을 갖는다. 반-고체 형태는 페이스트 형태일 수 있다.

[0055] 액체 조성물은 의약 형태, 식이 보충물 또는 음료일 수 있고 각각은 경구 소비를 위한 것이다. 액체 제형은 용액, 에멀전, 슬러리 또는 다른 반-액체일 수 있다. 액체 조성물 중의 부형제는 예를 들어, 저장수명, 시각적 외관, 향 및 식감을 제공할 수 있어, 상기 조성물은 허용되는 맛, 매력적인 외관 및 양호한 저장 안정성을 갖는다. 특정 수준의 희석시, 음료는 대상체가 이를 마시기 전에 흔들어서 심지어 활성 성분의 현탁액을 유지할 필요가 있을 수 있다.

[0056] *본 발명의 조성물 중 추가의 성분:*

[0057] 본 발명에 따른 조성물은 유로리틴 및 중간-쇄 트리글리세리드 외에 추가의 성분을 함유할 수 있다. 추가의 성분은 건강 이득을 제공하는 화합물일 수 있고 예를 들어, 비타민, 무기물, 다불포화 지방산 및 다른 화합물로부터 선택된다.

[0058] 비타민 중에서도 구체적으로 비타민 A, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 B12 및 비타민 K2가 언급될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "비타민 D"는 임의의 공지된 형태의 비타민 D를 언급하고, 구체적으로 비타민

D2 (에르고칼시페롤), 비타민 D3 (콜레스테롤), 비타민 D 전구체, 대사물 및 또 다른 유사체, 및 이들의 배합물, 및 다양한 활성 및 불활성 형태의 비타민 D를 포함한다. 예를 들어, 비타민 D3은 콜레칼시페롤로서 이의 하이드록실화되지 않은 불활성 형태로 제공될 수 있거나 칼시트리올로서 이의 하이드록실화된 형태로 제공될 수 있다.

[0059] 크레아틴은 근육 장애의 치료에 이로운 효과를 갖는 것으로서 기재되었다. 이것은 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다.  $\beta$ -하이드록실- $\beta$ -메틸부티레이트 (HMB)는 근육 장애의 치료에 이로운 효과를 갖는 것으로서 기재되었다. 이것은 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다.

[0060] 다불포화 지방산은 골격에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 지방산이다. 상기 부류는 필수 지방산, 예를 들어, 오메가-3 및 오메가-6 지방산과 같은 많은 중요한 화합물을 포함한다. 장쇄 다불포화 지방산이 적합하고 바람직하게 분자내 적어도 20개 탄소 원자를 갖는 것들이다. 상기 장쇄 오메가-3 지방산은 시스-11,14,17-에이코사트리에노산 (ETE) C20:3, 시스-8,11,14,17-에이코사테트라에노산 (ETA) C20:4, 시스-5,8,11,14,17-에이코사펜타에노산 (EPA) C20:5, 시스-7,10, 13,16,19-도코사펜타에노산 (DPA, 클루파돈산) C22:5, 시스-4,7,10,13,16,19-도코사헥사에노산 (DHA) C22:6, 시스-9,12,15,18,21-테트라코사펜타에노산 C24:5; 시스-6,9,12,15,18,21-테트라코사헥사에노산 (니신산) C24:6을 포함한다. 적어도 20개 탄소 원자를 갖는 장쇄 오메가-6 지방산은 시스-11,14-에이코사디에노산 C20:2, 시스-8,11,14-에이코사트리에노산 (디호모-감마-리놀렌산) (DGLA) C20:3, 시스-5,8,11,14-에이코사테트라에노산(아라키돈산) (AA) C20:4, 시스-13,16-도코사디에노산 C22:2, 시스-7,10,13,16-도코사테트라에노산 (아드렌산) C22:4, 시스-4,7,10, 13,16-도코사펜타에노산 (오스본드산) C22:5를 포함한다. 본 발명에 따른 조성물은 바람직하게 EPA, DHA 또는 이들의 배합물을 예를 들어, 제공 당 10 내지 1,000 mg의 양, 예를 들어, 제공 당 25 내지 250 mg의 양으로 함유한다.

[0061] 본 발명의 약제학적 조성물은 추가의 약제학적 활성 화합물을 포함할 수 있다.

[0062] 일부 예시 양태에서, 본 발명의 조성물은 중간-쇄 트리글리세리드 및 유로리틴에 추가로 하나 이상의 추가의 다량영양소, 전형적으로 지방 또는 탄수화물 또는 지방 및 탄수화물을 포함할 수 있다.

[0063] 본원에 기재된 조성물에 사용하기에 적합한 지방 또는 이의 공급원의 비제한적인 예는 코코넛유; 분획화된 코코넛유; 대두유; 옥수수유; 올리브유; 해바라기유; 고올레산 해바라기유; 팜유 및 팜핵유; 팜 올레인; 카놀라유; 해양유 (marine oil); 면실유; 다불포화 지방산, 예를 들어, 도코사헥사에노산 (DHA), 아라키돈산 (ARA), 에이코사펜타에노산 (EPA); 및 이들의 배합물을 포함한다.

[0064] 본원에 기재된 조성물에 사용하기에 적합한 탄수화물 또는 공급원의 비제한적인 예는 말토덱스트린, 가수분해된 또는 변형된 전분 또는 옥수수전분, 글루코스 폴리머, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고체, 쌀-유래된 탄수화물, 글루코스, 프럭토스, 락토스, 고프럭토스 옥수수 시럽, 타피오카 덱스트린, 이소말톨로스, 슈크로말트, 말티톨 분말, 글리세린, 프럭토올리고사카라이드, 대두 섬유, 옥수수 섬유, 구아 검, 곤약 가루, 폴리덱스트로스, 꿀, 당알코올 (예를 들어, 말티톨, 에리트리톨, 소르비톨), 및 이들의 배합물을 포함할 수 있다. 말토덱스트린, 슈크로로스 및 프럭토스가 특히 바람직하다.

[0065] 지방 및 탄수화물 및 다른 성분의 총 농도 또는 양은 의도된 사용자의 영양 필요성에 따라 달라질 수 있다.

[0066] 본 발명의 조성물 중 추가의 성분은 대상체에게 건강 이득을 제공하지 않지만 대신 일부 다른 방식으로 조성물을 개선시키는, 예를 들어, 상기 언급된 바와 같은 이의 맛, 질감 또는 저장 수명을 개선시키는 화합물일 수 있다. 본 발명의 조성물은 따라서 유화제, 착색제, 보존제, 감, 경화제, 증점제, 감미제 및 향제로부터 선택되는 하나 이상의 화합물을 함유할 수 있다.

[0067] 적합한 유화제, 안정화제, 착색제, 보존제, 감, 경화제 및 증점제는 에멀전 및 다른 반-액체의 제조 분야에 널리 공지되어 있다. 유화제는 포스포티딜콜린, 레시틴, 폴리소르베이트, 예를 들어 폴리소르베이트 60 또는 폴리소르베이트 80 (Tween-60 및 Tween-80), 및 글리세롤 모노스테아레이트 (GMS) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 글리세롤 모노스테아레이트는 또한 글리세릴 모노스테아레이트로서 공지되어 있다. 금속 킬레이터 또는 격리제, 예를 들어, 에틸렌디아민 테트라 아세트산 (EDTA)의 나트륨 칼슘 염이 또한 사용될 수 있다. 본 발명의 제형에 포함될 수 있는 다른 성분은 폴리에틸렌 글리콜, 이산화규소, 식물성 쇼트닝 및 밀랍을 포함한다.

[0068] 안정화제는 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 본 발명의 많은 조성물은 첨가된 안정화제가 필요 없이 안정한 현탁액이다. 안정한 현탁액은 시간 경과에 따라 상 분리되지 않는 현탁액이다. 본 발명의 특정 조성물에 대해, 안정성은 첨가된 첨가제를 포함시켜 개선될 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 안정화제는 글리세롤 모노스테아레이트 (GMS), 이산화규소 및 식물성 쇼트닝을 포함한다. 예시적 안정화제는 GMS이고 본 발명의

바람직한 조성물은 GMS를 함유한다. 이의 성질은 또한 GMS가 예를 들어, 레시틴에서 발견되는 것과 같은 인지질에 대한 우수한 용매가 되게한다. GMS는 2개의 다형태로 존재한다:  $\alpha$ -형태는 분산성 및 발포성이고 이는 유화제 또는 방부제로서 유용하다.  $\beta$ -형태는 왁스 매트릭스에 적합하다.  $\alpha$ -형태는 50 °C로 가열되는 경우  $\beta$ -형태로 전환된다.

[0069] GMS는 2개의 독특한 등급으로 나누어진다: 40-55 %의 모노글리세리드, 및 90 % 모노글리세리드. 유럽 약전에 의해 정의된 바와 같은 40-55 %의 모노글리세리드는 모노아실글리세로스의 혼합물로서, 대부분 일정량의 디- 및 트리-글리세롤과 함께 모노스테아로일글리세롤로서 GMS를 기재한다. 특히, 40-55 등급은 40-55 %의 모노아실글리세롤, 30-45 %의 디아실글리세롤 및 5-15 %의 트리아실글리세롤을 함유한다. 99 % 등급은 90 % 이상의 모노글리세리드를 함유한다. 상업적 GMS 생성물에서 모노글리세리드는 글리세릴 모노스테아레이트와 글리세릴 모노팔미테이트의 다양한 비율의 혼합물이다. 유럽 약전은 추가로 글리세릴 모노스테아레이트 40-55를 혼합물 중 스테아르산 에스테르의 비율에 따라 3개 유형으로 나눈다. 1형은 40.0-60.0 % 스테아르산을 함유하고 팔미트산과 스테아르산의 합계는  $\leq 90$  %이다. 2형은 60.0-80.0 % 스테아르산을 함유하고 팔미트산과 스테아르산의 합계는  $\leq 90$  %이다. 3형은 90.0-99.0 % 스테아르산을 함유하고 팔미트산과 스테아르산의 합계는  $\leq 96$  %이다. 임의의 형태의 GMS는 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다.

[0070] 향제는 특히 본 발명의 조성물에 이로울 수 있다. 액체 또는 반-고체 조성물에서, 과일 향제가 과일 소스 또는 푸레를 포함시켜 제공될 수 있다. 전형적인 향제는 딸기, 산딸기, 블루베리, 살구, 석류, 복숭아, 파인애플, 레몬, 오렌지 및 사과를 포함한다. 일반적으로, 과일 향제는 과일 추출물, 과일 방부제 또는 과일 푸레를 감미제, 전분, 안정화제, 천연 및/또는 인공 향제, 착색제, 방부제, 물 및 시트르산 또는 pH 조절에 적합한 다른 산의 배합물과 함께 포함한다.

[0071] 투여 용량

[0072] 취해질 조성물의 유효량은 투여 방식, 대상체의 연령, 체중 및 일반 건강에 따라 달라질 것이다. 대상체의 질환 상태, 연령 및 체중과 같은 인자들은 중요할 수 있고 투여 용량 용법은 최적의 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다.

[0073] 유로리틴 (예를 들어, 유로리틴 A) 성분의 하루 섭취량은 전형적으로 하루 10 mg 내지 5 g, 예를 들어, 하루 20 mg 내지 2500 mg, 예를 들어, 하루 50 mg 내지 1500 mg, 예를 들어, 하루 100 mg 내지 1,500 mg, 예를 들어, 하루 150 mg 내지 1,500 mg, 예를 들어, 하루 200 mg 내지 1,500 mg, 예를 들어, 하루 250 mg 내지 1500 mg, 예를 들어, 하루 50 mg 내지 1000 mg, 예를 들어, 하루 250 mg 내지 1000 mg의 범위에 있다. 하나의 양태에서, 조성물은 약 0.2 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일 초과 범위의 유로리틴의 용량을 제공하는 양으로 취해진다. 예를 들어, 유로리틴의 용량은 0.2 내지 100, 0.2 내지 50, 0.2 내지 40, 0.2 내지 25, 0.2 내지 10, 0.2 내지 7.5, 0.2 내지 5, 0.25 내지 100, 0.25 내지 25, 0.25 내지 25, 0.25 내지 10, 0.25 내지 7.5, 0.25 내지 5, 0.5 내지 50, 0.5 내지 40, 0.5 내지 30, 0.5 내지 25, 0.5 내지 20, 0.5 내지 15, 0.5 내지 10, 0.5 내지 7.5, 0.5 내지 5, 0.75 내지 50, 0.75 내지 25, 0.75 내지 20, 0.75 내지 15, 0.75 내지 10, 0.75 내지 7.5, 0.75 내지 5, 1.0 내지 50, 1 내지 40, 1 내지 25, 1 내지 20, 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 7.5, 1 내지 5, 2 내지 50, 2 내지 25, 2 내지 20, 2 내지 15, 2 내지 10, 2 내지 7.5, 또는 2 내지 5 mg/kg/일일 수 있다.

[0074] 본 발명의 단위 용량 조성물은 바람직하게 10 mg 내지 5 g의 유로리틴, 예를 들어, 20 mg 내지 2500 mg, 예를 들어, 50 mg 내지 1500 mg, 예를 들어, 250 mg 내지 1500 mg, 예를 들어, 50 mg 내지 1000 mg, 예를 들어, 100 mg 내지 1000 mg, 예를 들어, 250 mg 내지 1000 mg을 함유한다. 단위 용량은 스낵 막대 형태일 수 있고; 25 내지 150 g (예를 들어, 40 내지 100g) 중량의 스낵 막대는 필요한 양의 유로리틴을 함유할 수 있다. 단위 용량 조성물은 대안적으로 음료 형태일 수 있고, 예를 들어, 단일 용량 (예를 들어, 100 내지 300 ml)을 위해 적합한 용적의 컨테이너 (예를 들어, 파우치)내에 제공된다. 25 ml 내지 500 ml (예를 들어, 50 ml 내지 300 ml)의 음료는 필요한 양의 유로리틴을 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물을 제공하는 음료는 ml 당 0.1 내지 50 mg의 농도, ml 당 0.25 내지 25 mg, 예를 들어 ml 당 0.5 내지 10 mg, 예를 들어, ml 당 1 내지 5 mg의 농도로 유로리틴을 함유할 수 있다. 단위 용량은 대안적으로 하나 이상의 반-고체 용량 형태, 예를 들어, 소프트젤 또는 페이스트로 존재할 수 있다. 단일 소프트젤 캡슐은 예를 들어, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg 또는 500 mg, 예를 들어 250 mg의 유로리틴 용량을 함유할 수 있다.

[0075] 본 발명의 조성물의 성분들의 비 범위는 상기되어 있다. 본 발명의 조성물은 10 mg 내지 15 g의 중간-쇄 트리글리세리드 및 10 내지 5000 mg의 유로리틴; 예를 들어 20 내지 7500 mg의 중간-쇄 트리글리세리드 및 20 내지 2500 mg의 유로리틴; 예를 들어, 25 mg 내지 2,500 mg의 중간-쇄 트리글리세리드 및 50 내지 1500 mg의 유로리



틴; 예를 들어, 50 mg 내지 4500 mg의 중간-쇄 트리글리세리드 및 50 내지 1500 mg의 유로리틴; 예를 들어, 250 내지 4500 mg의 중간-쇄 트리글리세리드 및 250 내지 1500 mg의 유로리틴; 예를 들어 50 내지 3000 mg의 중간-쇄 트리글리세리드 및 50 내지 1000 mg의 유로리틴; 예를 들어, 250 내지 3000 mg의 중간-쇄 트리글리세리드 및 250 내지 1000 mg의 유로리틴을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 바람직하게 레시틴을 추가로 함유한다. 상기 조성물은 또한 바람직하게 추가의 안정화제, 예를 들어, 글리세롤 모노스테아레이트를 함유한다.

[0076] 대표적인 조성물은 표 1에 나타낸다:

표 1:

대표적인 제형 A:

조성물	100 g 당
중간-쇄 트리글리세리드	10-85 g
유로리틴 A	10-50 g
레시틴 (최소 포스파티딜콜린 함량 32 % w/w 포함)	10-50 g
글리세롤 모노스테아레이트	0-5g

[0077]

[0078] 본 발명의 조성물은 유로리틴 및 중간-쇄 트리글리세리드를 함유한다. 본 발명의 조성물은 예를 들어, 20-85 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드 및 15-70 % w/w 유로리틴, 예를 들어 40-80 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드 및 20-60 % w/w의 유로리틴, 예를 들어, 50-70 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드 및 30-50 % w/w의 유로리틴, 예를 들어, 60-75 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드 및 25-40 % w/w의 유로리틴을 함유할 수 있다.

[0079]

본 발명의 바람직한 조성물은 유로리틴, 중간-쇄 트리글리세리드 및 포스파티딜콜린과 같은 유화제, 예를 들어, 레시틴을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 10-80 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드, 5-70 % w/w의 유로리틴 및 0.5-65 % w/w의 레시틴을 함유할 수 있고; 본 발명의 조성물은 20-70 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드, 15-70 % w/w의 유로리틴 및 0.5-50 % w/w의 레시틴; 예를 들어, 25-50 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드, 20-50 % w/w의 유로리틴 및 20-50 % w/w의 레시틴; 예를 들어, 30-40 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드, 25-35 % w/w의 유로리틴 및 30-40 % w/w의 레시틴을 함유할 수 있다. 대안적으로, 유로리틴, 중간-쇄 트리글리세리드 및 레시틴을 포함하는 본 발명의 조성물은 예를 들어, 60-75 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드, 25-40 % w/w의 유로리틴 및 0.5-5 % w/w의 레시틴을 함유할 수 있다.

[0080]

본 발명의 추가의 바람직한 조성물은 유로리틴, 중간-쇄 트리글리세리드, 레시틴과 같은 유화제 및 GMS와 같은 안정화제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 20-75 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드, 20-50 % w/w의 유로리틴, 0.5-50 % w/w의 레시틴, 및 0.5-5 % w/w의 GMS, 예를 들어, 30-40 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드, 25-35 % w/w의 유로리틴, 30 내지 40 % w/w의 레시틴 및 0.5-3 % w/w의 GMS를 함유할 수 있다. 대안적으로, 유로리틴, 중간-쇄 트리글리세리드, 레시틴 및 GMS를 포함하는 본 발명의 조성물은 예를 들어, 60-75 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드, 25-40 % w/w의 유로리틴, 0.5 내지 5 % w/w의 레시틴 및 0.5-3 % w/w의 GMS를 함유할 수 있다.

[0081]

본 발명의 추가의 조성물은 유로리틴, 중간-쇄 트리글리세리드, 레시틴 및/또는 Tween (폴리소르베이트)와 같은 유화제 및 GMS와 같은 안정화제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 20-75 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드, 20-50 % w/w의 유로리틴, 0.5-50 % w/w의 레시틴, 0.5-5 % w/w의 GMS, 및 1-10 % w/w Tween-60, 예를 들어, 60-75 % w/w의 중간-쇄 트리글리세리드, 25-40 % w/w의 유로리틴, 0.5-5 % w/w의 레시틴, 0.5-3 % w/w GMS 및 1.5 % w/w의 Tween-60을 함유할 수 있다.

[0082]

치료:

[0083]

본 발명의 조성물은 단일 치료제 또는 보다 통상적으로 일련의 치료제로서 취할 수 있다. 하나의 예에서, 대상체는 운동 전 또는 후에 용량을 취한다. 운동할 수 없는 대상체에 대해, 조성물의 용량은 예를 들어, 하루 1회, 2회 또는 3회 또는 주당 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회 취할 수 있다. 또 다른 예에서, 증제는 운동하는 대상체의 능력 또는 필요성과 무관하게 대상체에 의해 취해질 수 있다. 또한 화합물의 유효 용량은 특정 치료 과정 동안 증가하거나 감소할 수 있음을 이해할 것이다.

- [0084] *의학적 및 비-의학적 치료:*
- [0085] 본 발명의 조성물은 약제로서 사용하기 위한 것일 수 있다. 상기 조성물은 식이 보충물로서, 기능성 식품으로서 그리고 의약 식품으로서 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 따라서 질환인 것으로 고려되지 않는 건강 상태 뿐만 아니라 다양한 질환의 치료에 유용하다. 특히, 질환 및 비-질환 건강 상태는 부적당한 미토콘드리아 활성을 특징으로 할 수 있다. 상기 조성물은 질환 및 질환 상태 둘 다의 치료에 사용된다. 상기 조성물은 불량한 신체 수행능, 손상된 지구력 및 손상된 근육 기능을 특징으로 하는 병태의 건강한 개체에서 정상적인 생리학적 기능의 관리에 사용된다. 본 발명의 조성물은 젊은 개체 및 노인 개체를 포함하는, 질환을 앓는 개체에서 신체 수행능을 개선시킬 수 있다. 본 발명의 조성물은 운동선수, 비-운동선수 개체, 비활동성 (sedentary) 개체 및 노인을 포함하는 건강한 개체에서 신체 수행능, 예를 들어, 단기 수행능 또는 장기 수행능을 개선시킬 수 있다. 수행능의 개선은 특정 거리를 보행하거나 구보하기에 소비되는 시간 (예를 들어, 6분 보행 시험 (NWT) 동안에 개선된 수행능), 특정 거리를 구보하는데 개선된 시간, 국제 신체 활동 설문지 상에서 개선된 IPAQ 스코어, 특정 시간에 앉기-서기의 증가된 수 또는 신체 수행능을 측정하기 위해 디자인된 또 다른 시험에 의해 측정될 수 있다.
- [0086] 본 발명의 조성물은 지구력의 개선을 위해 추가로 제공된다. 지구력은 일정한 작업량에서, 일반적으로 < 80 %  $\text{VO}_{2\text{max}}$  강도에서 운동하는 경우 피로해지는 시간을 언급한다. 본 발명의 조성물은 젊은 개체 및 노인 개체를 포함하는, 질환을 앓는 개체에서 지구력을 개선시킬 수 있다. 본 발명의 조성물은 운동선수, 비-운동선수 개체, 비활동성 개체 및 노인을 포함하는 건강한 개체에서 지구력을 개선시킬 수 있다. 본 발명은 특정 활동, 예를 들어, 피트니스 트레이닝, 걷기, 달리기, 수영 또는 사이클링을 수행하는 동안 피로해지는 시간을 증가시키는 방법을 제공한다. 이러한 지구력의 개선은 객관적 측정 (예를 들어, 속도, 산소 소비 또는 심박율)으로 평가될 수 있거나, 이것은 자체-보고된 측정 (예를 들어, 검증된 설문지를 사용하여)일 수 있다.
- [0087] 본 발명은 추가로 근육 기능을 개선시키거나, 유지하거나, 근육 기능의 상실을 감소시키기 위한 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 젊은 개체 및 노인 개체를 포함하는, 질환을 앓는 개체에서 근육 기능을 개선시키거나, 유지하거나, 근육 기능의 상실을 감소시킬 수 있다. 본 발명의 조성물은 운동선수, 비-운동선수 개체, 비활동성 개체 및 노인을 포함하는 건강한 개체에서 근육 기능을 개선시키거나, 유지하거나, 이의 근육 기능의 상실을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 운동, 예를 들어, 역기를 드는 능력의 증가 또는 손의 잡는 힘의 증가와 같은 신체 활동을 수행하는 것의 개선에 의해 입증된 바와 같이 근육 강도를 증가시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 예를 들어, 정상 근육 기능, 쇠퇴하는 근육 기능 또는 손상된 근육 기능의 조건에서 근육량을 증가시키거나 유지함에 의해 근육 구조를 개선시킬 수 있다.
- [0088] 본 발명은 추가로 개체에 의해 인지되는 바와 같은 신체 수행능 또는 지구력을 개선시키기 위한 조성물을 제공한다. 예를 들어, 자체-보고 설문지를 사용하여 결정된 바와 같은 운동 또는 활동 동안에 인지된 활동 또는 노력의 감소에 의해.
- [0089] 본 발명은 또한 비만, 감소된 대사율, 대사 증후군, 진성 당뇨병, 심혈관 질환, 고지혈증, 기억감퇴, 신경퇴행성 질환, 인지 장애, 기분 장애, 스트레스, 및 불안 장애, 지방 간 질환 (예를 들어, NAFLD 또는 NASH)을 포함하는 부적당한 미토콘드리아 활성과 관련된 병태를 포함하는 다양한 병태의 치료에 사용하고 간 기능을 개선하고 체중 관리를 위한 본 발명의 조성물을 제공한다. 특히 본 발명의 조성물은 근육-관련 병리학적 병태의 치료에서 용도를 발견한다. 따라서, 본 발명은 근육-관련 병리학적 병태의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 근육-관련 병리학적 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 근육-관련 병태는 병리학적 병태 뿐만 아니라 일반적으로 건강한 개체에 영향을 미치는 병태 둘 다를 포함한다. 건강한 사람들 또는 질환에 의해 영향받은 사람들에서 발견되는 상기 근육 병태는 근골격계 질환 또는 장애; 약액질; 근육 소모; 연령 관련 근육 기능의 감퇴; 노쇠 전 (pre-frailty); 노쇠; 근병증; 신경근육 질환, 예를 들어, 듀센씨 근이영양증 및 다른 이영양증; 연령-관련 근감소증; 급성 근감소증; 근위축증 및/또는 약액질, 예를 들어, 화상, 장기 요양, 다리 부동화, 또는 흉부, 복부 및/또는 정형외과 수술을 포함한 주요 수술과 관련된 근위축증 및/또는 약액질; 및 근육 퇴행성 질환을 포함한다.
- [0090] 본 발명의 조성물로 치료될 수 있는 연령-관련 병태의 예는 근감소증 및 근육 소모를 포함한다.
- [0091] 상기 근병증은 또한 근이영양증 증후군, 예를 들어, 뒤센 (Duchenne)에 의해 유발될 수 있다.
- [0092] W02014/111580에서 유로리틴 B (유로리틴 A가 아님)는 시험관내 근관의 평균 직경을 증가시키는 것으로 보고되

었다. 효과는 유로리틴 A에서는 나타나지 않았다.

[0093] 비-의학적 치료:

[0094] 본 발명의 조성물은 근육 수행능을 증진시키는데 유용하다. 따라서, 본 발명은 근육 수행능을 증진시키는데 사용하기 위한 본 발명의 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여함에 의해 근육 수행능을 증진시키는 방법을 제공한다. 투여는 자기-투여일 수 있다. 증진된 근육 수행능은 하나 이상의 개선된 근육 기능, 개선된 근육 강도, 개선된 근육 지구력 및 개선된 근육 회복일 수 있다.

[0095] 본 발명의 조성물은 따라서 신체 지구력 (예를 들어, 운동, 신체 노동, 스포츠 활동과 같은 신체 과제를 수행하는 능력)을 개선시키고, 신체 피로를 억제하거나 지연시키고, 작업 능력 및 지구력을 증진시키고, 근육 피로를 감소시키고, 심근 및 심혈관 기능을 증진시키는 방법에 사용될 수 있다.

[0096] 개선된 근육 기능은 특히 연령-관련 병태의 결과로서 감소된 근육 기능을 갖는 노인 대상체에서 이로울 수 있다. 예를 들어, 개선된 근육 기능이 이로울 수 있는 대상체는 노쇠 전 및 노쇠를 유도하는 근육 기능에서의 감소를 경험할 수 있다. 상기 대상체는 근육 기능에서의 이의 감소에 추가로 근육 소모를 필연적으로 경험하지 않을 수 있다. 일부 대상체는 근육 소모 및 근육 기능에서의 감퇴 둘 다를 경험하고 예를 들어, 근감소증을 앓는 대상체이다. 본 발명의 조성물은 노쇠 또는 노쇠 전인 대상체에게 본 발명의 조성물을 투여함에 의해 근육 수행능을 증진시키는데 사용될 수 있다.

[0097] 근육 수행능은 스포츠 수행능일 수 있고, 이것은 스포츠 활동에 참여하는 경우 수행되는 운동선수 근육의 능력을 말한다. 증진된 스포츠 수행능, 강도, 속도 및 지구력은 근육 수축 강도에서의 증가, 근육 수축 정도의 증가 또는 자극과 수축 사이에 근육 반응 시간의 단축에 의해 측정된다. 운동선수란, 임의의 수준에서 스포츠에 참여하고 이들의 수행능에서 개선된 수준의 강도, 속도 또는 지구력을 성취하고자 하는 개체, 예를 들어, 보디빌더, 사이클 타는 사람, 장거리 육상 선수 및 단거리 육상 선수를 언급한다. 증진된 스포츠 수행능은 근육 피로를 극복하는 능력, 장기간동안 활동을 유지하는 능력에 의해 나타나고 보다 효과적인 운동능력을 갖는다.

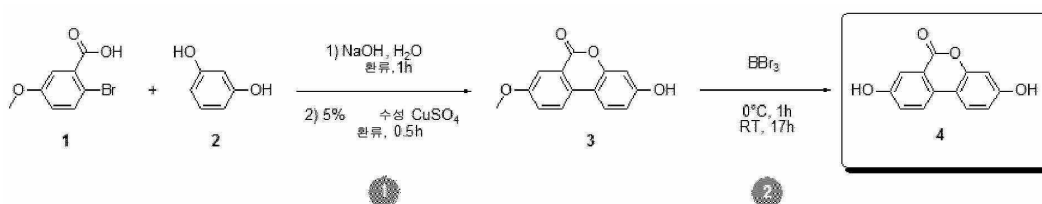
[0098] 실시예

[0099] 하기의 실시예는 본 발명을 설명한다.

[0100] 화합물

[0101] 유로리틴 A는 다음과 같이 제조하였다.

[0102] 유로리틴 A (4)는 2-브로모-5-메톡시벤조산 1 및 레소르시놀 2로부터 개시하는 2단계로 제조하였다. 순수한 화합물은 담황색 분말로서 수득되었다.



[0103]

[0104] 단계 1:

[0105] 물 (120 mL) 중에서 2-브로모-5-메톡시벤조산 1 (27.6 g; 119 mmol; 1.0 당량), 레소르시놀 2 (26.3 g; 239 mmol; 2.0 당량) 및 수산화나트륨 (10.5 g; 263 mmol; 2.2 당량)의 혼합물을 1시간 환류하에 가열하였다. 황산 구리의 5 % 수용액 (50 ml 물 중 3.88 g의 CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O; 15.5 mmol; 0.1 당량)을 이어서 첨가하고 혼합물은 추가로 30분 동안 환류하였다. 상기 혼합물은 실온으로 냉각되도록 방치하고 고체는 부호너 필터 상에서 여과하였다. 잔사를 냉수로 세척하여 고온 MeOH에서 얻어진 담적색 고체를 수득하였다. 현탁액은 4 °C에서 밤새 방치하였다. 수득한 침전물은 여과하고 냉 MeOH로 세척하여 담갈색 고체로서 표제 화합물 3을 수득하였다.

[0106] 단계 2:

[0107] 무수 디클로로메탄 (100 mL) 중의 3 (10.0 g; 41 mmol; 1.0 당량)의 현탁액에 0 °C에서 무수 디클로로메탄 중의 1 M 용액의 삼브롬화붕소 (110 mL의 무수 디클로로메탄 중 11.93 mL의 순수 BBr<sub>3</sub>; 124 mmol; 3.0 당량)를 적가하였다. 혼합물은 1시간 동안 0 °C에서 방치하고 이어서 실온으로 가온되도록 방치한다. 용액은 17시간 동안 상

기 온도에서 교반하였다. 이어서 얼음을 혼합물에 완전히 첨가하였다. 황색 침전물을 여과하고 냉수로 세척하여 황색 고체를 수득하고 이를 아세트산 중에서 3시간 동안 가열 환류시켰다. 고온 용액을 신속히 여과하고 침전물을 아세트산으로 세척하고 이어서 디에틸 에테르로 세척하여 황색 고체로서 표제 화합물 4를 수득하였다. <sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>CNMR은 4의 구조와 일치하였다.

**실시예 1: 중간-쇄 트리글리세리드의 존재 또는 부재하에 제형화된 유로리틴 A의 생체이용률 연구**

수컷 스프라그-돌리 래트는 밤새 단식 후 어떠한 추가의 부형제 없이 유로리틴 A의 식염 현탁액 또는 60 mg/kg/일에 상응하는 용량으로 다양한 부형제를 사용한 유로리틴 A의 추가의 제형을 경구 위관영양법에 의해 투여하였다. 상기 제형 중에 사용되는 유로리틴은 D<sub>90</sub> = 9 μm 내지 15 μm 및 D<sub>50</sub> = 2 μm 내지 9 μm의 입자 크기 분포로 미분화하였다. 실제 입자 크기는 D<sub>90</sub> = 11.5, D<sub>50</sub> = 3.9 및 D<sub>10</sub> = 0.7 μm였다. 사용된 제형의 성분 % w/w는 하기 표 2에 나타낸다.

표 2:

생체이용률 연구에 사용된 제형

성분	제형 65	제형 66	제형 67	제형 68
유로리틴 A	30.1	30.1	26.3	26.3
중간-쇄 트리글리세리드	64.3	34.2		
레시틴	1.1	34.2	72.9	70.3
글리세롤 모노스테아레이트	1.4	1.4	0.8	0.8
Tween - 60	3.0			2.6

중간-쇄 트리글리세리드는 제조사 (Cremer Oleo GmbH & Co KG)로부터 상표명 CremerCOOR MCT 60/40 EP 하에 구입였고, 이는 C6 ≤ 0.5 %; C8 55-65 %; C10 35-45 %; 및 C12 ≤ 1.5 %를 함유한다.

레시틴은 제조사 (Cargill, Inc.)로부터 상표명 Epikuron® 135 F IP 하에 수득하였고, 이는 최소 32 % 포스파티딜콜린을 함유한다.

글리세롤 모노스테아레이트는 제조사 (Cremer Oleo GmbH & Co KG)로부터 상표명 IMWITOR® 900 (F) P 하에 수득하였고, 이는 40.0-50.0 % 모노아실글리세롤, 30.0-45.0 디아실글리세롤 및 5.0-15.0 % 트리아실글리세롤을 함유한다.

혈액은 상이한 시점에서 경정맥 배관 삽입에 의해 래트로부터 수거하고, 유로리틴 A는 혈장에서 정량하여 상이한 제형 중 약리역학적 프로필을 결정하였다. 각각의 제형의 연구는 총 6마리의 래트에서 반복하였다. 도 1은 사용된 각각의 제형의 수득한 약리역학적 프로필을 보여준다. 수집된 데이터는 하기의 표 3에서 요약한다.



표 3:

생체이용률 연구 결과

파라미터	식염수	65	66	67	68
$C_{max}$ (ng/ml)	3.417	3.177	7.670	2.130	1.606
상대적 $C_{max}$ (제형 66 $C_{max}$ 의 %)	44.5%	41.3%	100%	27.7%	20.9%
$T_{max}$ (h)	24	4	4	4	4
AUC	29.97	28.77	51.49	20.04	15.70
상대적 생체이용률 (제형 66 의 % AUC)	58.20%	55.87%	100%	38.92%	30.49%

[0115]

[0116]

식염수 중 유로리틴 A의 현탁액은 이중 피크 곡선을 보여주고, 24시간의 상당히 지연된  $T_{max}$  값을 갖고 4시간째에 혈액 수준에서 보다 작은 피크를 갖는다. 대조적으로, 부형제를 포함하는 제형 65-68 각각은 단지 단일 피크를 나타내고 4시간의  $T_{max}$ 를 갖는다. 제형 65-68의 단일 피크 약리역학적 프로파일은 이들이 투여의 용량 및 횟수의 최적화를 촉진시킴에 따라서 식염수 현탁액에 의해 나타나는 이중-피크 보다 경구 투여를 위해 보다 우호적일 수 있다.

[0117]

표 3 및 도 1에 나타난 바와 같이, 유로리틴 A는 중간-쇄 트리글리세리드로 제형화되는 경우 (제형 65 및 66) 또한 보다 높은  $C_{max}$  및 AUC 값에 의해 나타난 바와 같이 중간-쇄 트리글리세리드를 포함하지 않는 제형 (제형 67 및 68) 보다 더 생체이용률이 높다. 배합되어 중간-쇄 트리글리세리드와 레시틴 둘 다를 함유하는 제형 66은 상당히 큰  $C_{max}$  및 AUC를 갖고, 상기 제형의 유로리틴 A는 단지 레시틴을 함유하고 어떠한 중간-쇄 트리글리세리드도 함유하지 않는 제형 (제형 67)에서 보다 더 생체이용률이 높고, 레시틴 제형으로 Tween 60의 첨가는 생체이용률을 개선시키지 않는다 (제형 68). 제형 65와 68에서 주요 차이는 중간-쇄 트리글리세리드를 레시틴으로 대체한 것이었다. 중간-쇄 트리글리세리드의 사용은 제형 68에서 1.606에서 제형 65에서 3.177로의  $C_{max}$  (ng/ml)의 증가 또는 약 98 %의 증가를 유도하였다. 또한 제형 65는 AUC 15.7을 갖는 제형 68에 비해 AUC 28.77을 나타냈고 이는 중간-쇄 트리글리세리드가 레시틴 대신 사용되는 경우 83 %의 생체이용률에서의 증가를 입증한다.

[0118]

본 발명에 따른 제형 65 및 66 둘 다는 따라서 단독의 식염수 중에서 제형화되지 않은 유로리틴과 비교하여 증진된 생체이용률 뿐만 아니라 혈액 농도에서 단지 단일 피크를 포함하는 보다 선호될 수 있는 약리역학적 프로필을 나타내어 이들이 유로니틴의 경구 투여에 유용하도록 한다.

[0119]

실시예 2: 래트 및 인간 둘 다에서 제형 66에서 유로니틴 A의 약리역학적 프로파일의 비교

[0120]

인간에서 제형 66에서 유로니틴 A의 약리역학적 프로파일은 래트에서 관찰되는 것들과 비교하였다. 래트와 인간 사이의 표면적 비에 의한 결정시 유로니틴 A의 균등한 용량이 인간에서 전달되었다. 약리역학적 시험은 래트에서 60 mg/kg/d의 용량으로 제형 66과 함께 수행하였다. 표면 비를 기초로 하는 용량 전환에 대한 FDA 지침에 따라 인간 균등한 용량은 본 용량을 전환 인자 6.2로 나누어 결정하고 인간에 대해 9.68 mg/kg/d의 인간 균등한 용량을 수득한다. 성인에 대한 평균 체중이 60 내지 70 kg이라고 가정하면, 이것은 580 내지 680 mg의 유로니틴 A의 하루 용량이 발생한다. 인간은 소프트겔로 전달된 500 mg/일의 유로니틴 A의 유사 균등 용량을 투여받았다. 2개의 경우에, 제형 중에 사용되는 유로리틴 A는  $D_{90} = 8 \mu m$  내지  $20 \mu m$  및  $D_{50} = 2 \mu m$  내지  $8 \mu m$  및  $D_{10} = 0.5 \mu m$  내지  $2 \mu m$ 의 입자 크기 분포를 가졌다.

[0121]

제형 66에 대한 약리역학적 프로파일은 밤새 단식 후 60 mg/kg/일에 상응하는 용량에서 경구 위관영양법에 의해 제형 66에서 유로리틴 A를 투여받은 수컷 스프라그-돌리 래트에서 결정하였다. 제형의 성분 % w/w는 하기 표 4에 나타낸다.

표 4:

생체이용률 연구에 사용된 제형

성분	제형 66
유로리틴 A	30.1
중간-쇄 트리글리세리드	34.2
레스틴	34.2
글리세롤 모노스테아레이트	1.4

[0122]

[0123]

중간-쇄 트리글리세리드는 제조사 (Cremer Oleo GmbH & Co KG)로부터 상표명 CremerCOOR MCT 60/40 EP 하에 구입하였고, 이는 C6 ≤ 0.5 %; C8 55-65 %; C10 35-45 %; 및 C12 ≤ 1.5 %를 함유한다. 레시틴은 제조사 (Cargill, Inc.)로부터 상표명 Epikuron® 135 F IP 하에 구입하였고, 이는 최소 32 % 포스파티딜콜린을 함유한다.

[0124]

글리세롤 모노스테아레이트는 제조사 (Cremer Oleo GmbH & Co KG)로부터 상표명 IMWITOR® 900 (F) P 하에 취득하였고, 이는 40.0-50.0 % 모노아실글리세롤, 30.0-45.0 및 디아실글리세롤 및 5.0-15.0 % 트리아실글리세롤을 함유한다.

[0125]

혈액은 상이한 시점에서 경정맥 배관 삽입에 의해 래트로부터 수거하고, 유로리틴 A는 혈장에서 정량하여 이의 약리역학적 프로필을 결정하였다. 제형의 연구는 총 6마리의 래트에서 반복하였다. 도 2는 1의 상대적  $C_{max}$ 로 표준화된 수득한 약리역학적 프로필을 보여준다.

[0126]

60 mg/kg/d의 용량에서 래트에서 관찰된 것과 인간에서 약리역학적 프로필을 비교하기 위해, 제형 66에서 각각 250 mg의 유로리틴 A를 함유하는 소프트겔 캡슐은 표준 방법에 의해 제조하였다.

[0127]

제형 66을 함유하는 소프트겔에 의해 전달된 유로리틴 A의 약리역학적 프로필이 래트에서 관찰된 것과 유사한지를 결정하기 위해, 3명의 남성과 3명의 여성 성인인 6명의 건강한 개체에게 2개의 소프트겔로 전달되는 500 mg의 유로리틴 A를 투여하였다. 개체는 밤새 단식시키고 T0h에서 경구 투여하였는데 2개의 소프트겔 각각은 물과 함께 제형 66에서 250 mg의 유로리틴 A를 함유한다.

표 5:

생체이용률 연구의 디자인

시험 물품	인간 N=	용량 (mg)	비히클	혈장 샘플링 시점
유로리틴 A	6	500 mg	2 개의 소프트겔 중 제형 66	투여전, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 및 36 시간

[0128]

[0129]

혈액을 하기의 시점에서 샘플 채취하였다: 투여 전, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 및 36시간. 각각의 시점에서, 6 mL의 혈액 샘플은 K2-EDTA 코팅된 튜브로 인출하였다. 혈액 샘플은 항응고제와 완전하게 혼합하기 위해 위아래로 흔들어주었다. 혈액 수거 후 30분 이내에, 각각의 혈액 샘플은 4 °C에서 10분 동안 1500 g에서 원심분리하였다. 원심분리 후 30분 이내에, 인간 혈장의 상부 층은 표지전 폴리프로필렌 튜브에 이동시켰다. 유로리틴 A의 수준은 각각의 시점에 대해 혈장 샘플에서 정량하여 약리역학적 프로필을 결정하였다. 도 2는 래트 및 인간 샘플 둘 다에서 제형 66에 대해 수득한 약리역학적 프로필을 보여준다. 이들 프로필의 비교를 위해, 혈액에서 발견되는 최대 농도 또는  $C_{max}$ 는 1의 값으로 설정하였다.

[0130]

도 2에서 관찰된 바와 같이, 소프트겔에 의해 인간으로 전달된 유로리틴 A는 래트에서 관찰된 것과 유사한 약리역학 프로필을 나타냈고 단일의 신속한 피크를 갖는다. 래트에 대한  $T_{max}$ 는 설치류의 경우 4시간이었고 인간의 경우 6시간이었다. 곡선에서 상기 시프트는 설치류에서 단순한 위관영양법 또는 인간에서 소프트겔에 의한 제형 66의 투여 차이에 인한 것일 가능성이 있다. 또한, 인간에서 본원 발명자는 설치류 데이터로부터 예상되지 않았

던 혈중 유로리틴 A의 지속적 수준을 관찰하고 추가로 유로리틴의 인간으로의 경구 전달에서 중간-쇄 트리글리세리드의 유용성을 강조하였다.

[0131] 이것은 중간-쇄 트리글리세리드를 함유하는 제형 66이 인간 및 다른 포유동물에서 유로리틴 A를 전달하는데 유용함을 보여준다. 이들 결과는 유로리틴 A가 MCT를 함유하는 제형 66으로 제형화되는 경우 인간 및 래트 둘 다에서 매력적인 생체이용률 프로필을 나타내고 선호될 수 있는 약리역학적 프로필을 보여주어 이들이 유로리틴의 경구 투여에 유용하게 함을 입증한다.

[0132] **실시예 3: 유로리틴 A 생체이용률에 대한 입자 크기의 효과**

[0133] 유로리틴 A의 입자 크기는 240 g/hr의 공급 속도, 12 bar의 벤투리 압력 (Venturi pressure) 및 12 bar의 밀 압력으로 여과된 질소를 사용하여 MC50 스파이럴 제트밀 (Spiral Jetmill)을 사용하여 제어된 방식으로 감소시켰다. 유로리틴 A의 상이한 입자 크기 분포는 맬버른 입자 크기 분석기 (Malvern Particle Size analyzer) (Malvern Instruments, UK) 상에서 결정하였다. 3개의 샘플은 상세히 평가하였다. 유로리틴 A의 샘플 #1은 D<sub>10</sub> 1.03 $\mu$ m, D<sub>50</sub> 53.4  $\mu$ m 및 D<sub>90</sub> 365  $\mu$ m의 입자 크기 분포를 가졌다. 유로리틴 A의 샘플 #2는 D<sub>10</sub> 0.272  $\mu$ m, D<sub>50</sub> 2.17  $\mu$ m 및 D<sub>90</sub> 6.84  $\mu$ m의 입자 크기 분포를 가졌다. 유로리틴 A의 샘플 #3은 D<sub>10</sub> 0.597 $\mu$ m, D<sub>50</sub> 5.67  $\mu$ m 및 D<sub>90</sub> 40.1  $\mu$ m의 입자 크기 분포를 가졌다.

표 6:

미분화 전 및 후 유로리틴 A의 입자 크기 결정

유로리틴 A	D <sub>10</sub>	D <sub>50</sub>	D <sub>90</sub>
샘플 #1	1.03 $\mu$ m	53.4 $\mu$ m	365 $\mu$ m
샘플 #2	0.272 $\mu$ m	2.17 $\mu$ m	6.84 $\mu$ m
샘플 #3	0.597 $\mu$ m	5.67 $\mu$ m	40.1 $\mu$ m

[0134]

[0135] 생체이용률에 대한 특정 입자 크기 분포의 영향을 입증하기 위해, 수컷 스프라그-돌리 래트는 밤새 단식시키고 이어서 15 % DMSO, 85 % (물 중 0.5 % 메틸 셀룰로스, 0.25 % Tween 80) 중에 현탁된 유로리틴 A의 샘플 #1, 샘플 #2, 또는 샘플 #3을 25 mg/kg/일에 상응하는 용량으로 위관영양법에 의해 투여하였다.

표 7:

생체이용률 연구의 디자인

시험 물품	동물 N=	용량 (mg/kg )	투여 용액 농도 (mg/mL)	투여 용적 (mL/kg )	비히클	혈장 샘플링 시점
유로리틴 A 샘플 #1	3	25	5	5	15 % DMSO 85 % (물 중 0.5% 메틸 셀룰로스 /0.25 % Tween 80)	투여 전, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 48 시간
유로리틴 A 샘플 #2	3	25	5	5	15 % DMSO 85 % (물 중 0.5% 메틸 셀룰로스 /0.25 % Tween 80)	투여 전, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 48 시간
유로리틴 A 샘플 #3	3	25	5	5	15 % DMSO 85 % (물 중 0.5% 메틸 셀룰로스 /0.25 % Tween 80)	투여 전 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 48 시간

[0136]

[0137] 위관영양법을 위한 용액은 다음과 같이 제조하였다: 35 mg의 유로리틴 A 산제는 물 중 7 mL의 15 % DMSO, 0.5 % 메틸 셀룰로스/0.25 %, Tween 80 중에서 희석시켜 5 mg/mL의 미세 현탁액을 수득하였다. DMSO는 제조사 (BDH)로부터 구입하였고 메틸 셀룰로스는 제조사 (Sigma)로부터 구입하였고 Tween 80은 제조사 (Sigma-Aldrich)로부터

구입하였다.

[0138] 혈액은 상이한 시점에서 경정맥 배관 삽입에 의해 래트로부터 수거하고, 유로리틴 A는 혈장에서 정량하여 샘플 #1, 샘플 #2, 및 샘플 #3의 경구 위관영양법 후 약리역학적 프로필을 결정하였다. 상기 연구는 각각의 샘플에 대해 3마리 래트에 대해 반복하였다. 도 3은 유로리틴 샘플 #1 및 샘플 #2의 수득한 약리역학적 프로필을 보여 준다. 수집된 데이터는 하기의 표 8에서 요약한다.

표 8:

상이한 입자 크기를 갖는 유로리틴 A 에 대한 생체이용률 연구의 결과

파라미터	샘플 #1	샘플 e #2	샘플 #3
$C_{max}$ (ng/ml)	17.1	37	17.4
상대적 $C_{max}$ (비-미분화된 $C_{max}$ %)	100%	216%	102%
$T_{max}$ (h)	0.25	0.33	0.50
AUC	75.1	96.2	94.8
상대적 생체이용률 (비-미분화된 유로리틴 A 의 % AUC)	100%	128%	126%

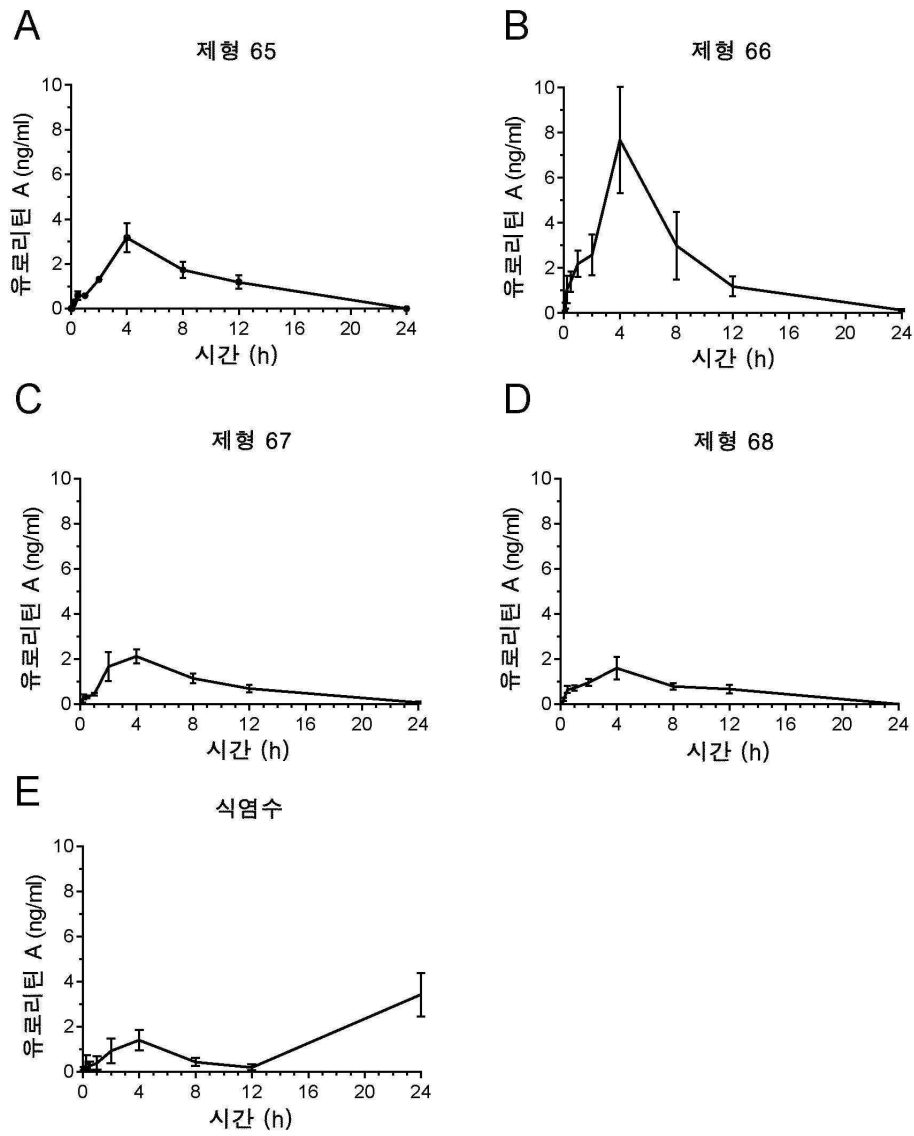
[0139]

[0140] 유로리틴 A는 입자 크기가  $D_{90}$  50  $\mu\text{m}$  미만으로 감소된 경우 생체이용률에서 증가를 보여주었다. 샘플 #2에 대해, 샘플 #1과 비교하여  $C_{max}$  116 %의 상대적 증가 (2.16-배 증가) 및 AUC 28 % 증가가 있었다. 샘플 #3에 대해, AUC 26 %의 상대적 증가가 있었다.

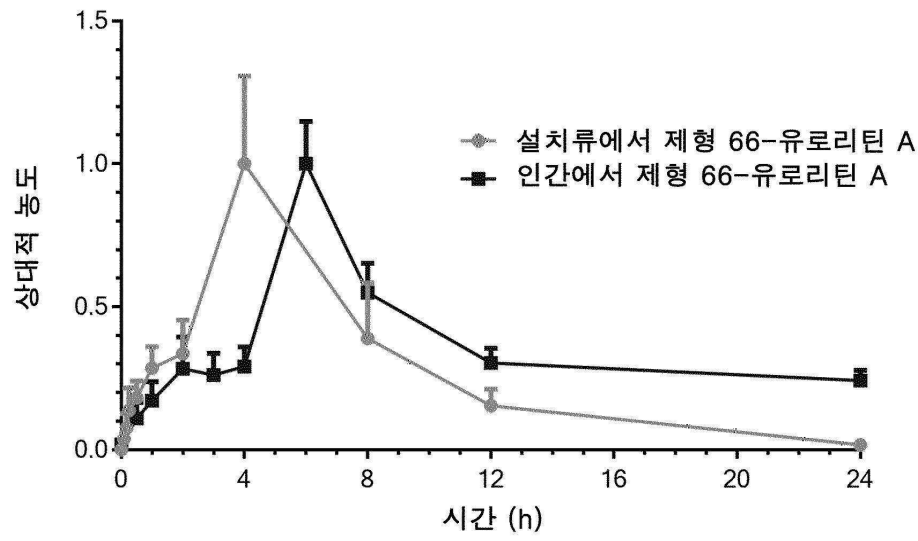
[0141] 이들 결과는  $D_{90} < 50 \mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖는 유로리틴 A 제제가  $D_{90} > 300 \mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖는 유로리틴 A 제제와 비교하는 경우 일관되게 보다 높은 생체이용률을 보여줌을 입증한다. 추가로,  $D_{90} < 20 \mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖는 유로리틴 A 제제가 특히 유리하고  $C_{max}$ 가 2배 초과로 성취됨에 따라 급격히 보다 높은 피크 유로리틴 A 혈액 수준을 성취할 수 있게 하는 것으로 관찰되었다.

도면

도면1



도면2



도면3

