(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0002095
(43) 공개일자 2025년01월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/18 (2017.01) *A61K 38/12* (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01) *A61K 9/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/186 (2013.01)
A61K 38/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7018318
(22) 출원일자(국제) 2023년04월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2023/015658
(87) 국제공개번호 WO 2023/214509
국제공개일자 2023년11월09일
(30) 우선권주장
JP-P-2022-075833 2022년05월02일 일본(JP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5쵸메 5반 1고
(72) 발명자
나카에 신이치
일본 가나가와켄 요코하마시 도쓰카쿠 도쓰카초 216반치 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
다카노 류스케
일본 가나가와켄 요코하마시 도쓰카쿠 도쓰카초 216반치 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **계면활성제와 병용하기 위한 펩타이드 화합물을 포함하는 조성물**

(57) 요 약

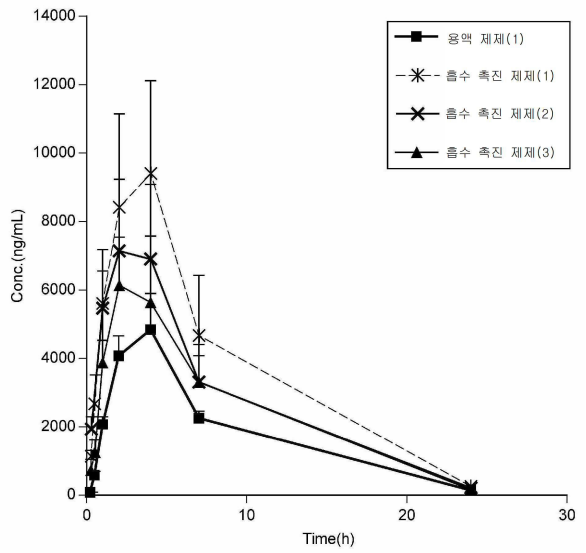
본 발명은, 하기 (2)와 병용하기 위한, 하기 (1)을 포함하는 조성물에 관한 것이다;

(1) 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 펩타이드 화합물;

(i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



(ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및

(iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물.

(2) 하기 (iv) 및 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 계면활성제;

(iv) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제, 및

(v) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

(52) CPC특허분류
A61K 38/13 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)

(72) 발명자
탕 헝민
일본 가나가와켄 요코하마시 도쓰카쿠 도쓰카초 216반치 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
사쿠라이 유지
일본 가나가와켄 요코하마시 도쓰카쿠 도쓰카초 216반치 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

(30) 우선권주장
22192611.6 2022년08월29일
유럽특허청(EPO)(EP)
22200995.3 2022년10월12일
유럽특허청(EPO)(EP)
111138589 2022년10월12일 대만(TW)
PCT/JP2022/038128 2022년10월12일 일본(JP)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 (2)와 병용하기 위한, 하기 (1)을 포함하는 조성물:

(1) 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 펩타이드 화합물;

(i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

(ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및

(iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

(2) 하기 (iv) 및 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 계면활성제;

(iv) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제, 및

(v) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

(3) 용해성 개선제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 조성물 중에 포함되는 액체 성분 100체적% 중에서 차지하는 상기 용해성 개선제의 함유량이 0.05체적% 이상 100체적% 이하인, 조성물.

청구항 4

제 2 항 또는 제 3 항에 있어서,

상기 용해성 개선제가 폴리옥시에틸렌 구조를 포함하는, 조성물.

청구항 5

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용해성 개선제가 폴리옥시에틸렌 피마자유인, 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 병용되는 계면활성제의 사용량이, 상기 펩타이드 화합물 1질량부에 대해서, 0.05질량부 이상 300질량부 이하인, 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 N 치환 아미노산 잔기의 질소 원자 상의 치환기가 C_1-C_6 알킬기인, 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 펩타이드 화합물이 환상 펩타이드 화합물인, 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 펩타이드 화합물의 분자량이 5000g/mol 이하인, 조성물.

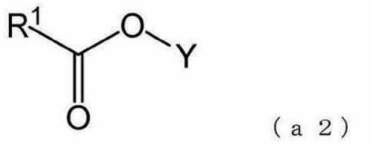
청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

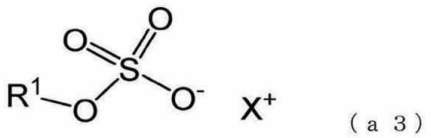
상기 계면활성제가 하기 일반식(a1)~(a3)의 어느 것으로 표시되는, 조성물.



(a 1)

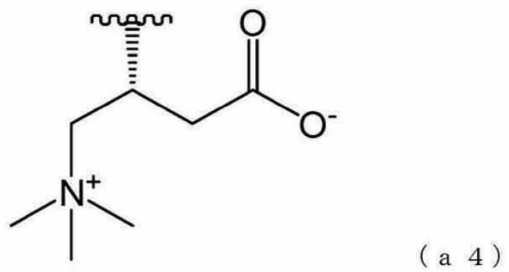


(a 2)



(a 3)

[일반식(a1)~(a3) 중, R^1은 치환기를 갖고 있어도 되는, 포화 또는 불포화의, 직쇄의 탄소 원자수 5 이상 13 이하의 알킬기를 나타내고, X는 나트륨 또는 칼륨을 나타내고, Y는 하기 식(a4)로 표시되는 기 또는 그의 입체 이성체를 나타낸다.]



(a 4)

[식(a4) 중,



는 결합손을 나타낸다.]

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 계면활성제가 중쇄 지방산 에스터, 중쇄 지방산 나트륨 또는 중쇄 지방산 칼륨인, 조성물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 계면활성제가 아실카르니틴인, 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 계면활성제가 라우로일-L-카르니틴인, 조성물.

청구항 14

하기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시키는 방법으로서,

하기 (1)의 펩타이드 화합물을 함유하는 조성물과, 하기 (2)의 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법:

(1) 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 펩타이드 화합물;

(i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

(ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및

(iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

(2) 하기 (iv) 및 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 계면활성제;

(iv) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제, 및

(v) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

청구항 15

하기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시키는 방법으로서,

하기 (1)의 펩타이드 화합물과, 하기 (2)의 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법:

(1) 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 펩타이드 화합물;

(i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

(ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및

(iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

(2) 하기 (iv) 및 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 계면활성제;

(iv) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제, 및

(v) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 계면활성제와 병용하기 위한 펩타이드 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 근년, 중분자 화합물(예를 들면, 분자량 500~2000g/mol)을 이용하여, 단백-단백 상호작용 저해, 아고니스트, 분자 샤페론으로 대표되는 tough target으로의 창약을 가능하게 하는 창약 기술 개발이 주목을 모으고 있다.

[0003] 일반적으로 분자량 500g/mol 이상의 화합물은, 막투과성이 낮아, 흡수성에 과제가 있다고 생각되고 있다. 중분자 화합물의 일례인 펩타이드 화합물도 마찬가지이다. 펩타이드 화합물의 막투과성을 향상시키는 궁리로서, N 치환 아미노산 잔기(예를 들면, N 메틸아미노산 잔기)를 구성 성분에 포함하는 펩타이드 화합물, 환상 구조를

포함하는 펩타이드 화합물의 창출 등이 행해지고 있다(예를 들면, 특허문헌 1). 또한, 펩타이드 화합물과 계면활성제를 조합하여 흡수성을 향상시키는 궁리도 이루어지고 있다. 예를 들면, 특허문헌 2에는, 생리적으로 활성인 펩타이드제, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 pH 저하제, 및 활성제의 생물학적 이용능을 높이는 데 유효한 적어도 하나의 흡수 촉진제를 포함하는, 경구 송달에 적응한 완성 의약품이 개시되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2013/100132호

(특허문헌 0002) 일본 특허공표 2009-518437호 공보

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 특허문헌 2에 개시되는 바와 같은 펩타이드 화합물과 계면활성제인 라우로일카르니틴 등을 조합하여 흡수성을 향상시키는 방법은, 펩타이드 화합물 자체의 구조 등을 변화시킬 필요가 없기 때문에, 펩타이드 화합물의 기능(예를 들면, 타겟 단백질과의 결합성 등)에 영향이 미치는 것을 회피할 수 있다. 한편, 하기 (1)에 기재된 펩타이드 화합물 등과 계면활성제를 조합하여 흡수성을 높인 예는, 지금까지 알려져 있지 않다.

[0006] 본 발명은, 펩타이드 화합물의 막투과성 및/또는 흡수성이 높아진, 펩타이드 화합물 및 계면활성제를 포함하는 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다. 또한, 계면활성제와 병용하기 위한 펩타이드 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다. 나아가서는, 펩타이드 화합물의 막투과성 및/또는 흡수성을 향상시키기 위한, 계면활성제의 사용 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은, 예를 들면, 이하의 각 발명에 관한 것이다.

[0008] [1]

[0009] 하기 (2)와 병용하기 위한, 하기 (1)을 포함하는 조성물:

[0010] (1) 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 펩타이드 화합물;

[0011] (i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

[0012] (ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및

[0013] (iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10 mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

[0014] (2) 하기 (iv) 및 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 계면활성제;

[0015] (iv) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제, 및

[0016] (v) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0017] [2]

[0018] 하기 (1)과 병용하기 위한, 하기 (2)를 포함하는 조성물:

[0019] (1) 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 펩타이드 화합물;

[0020] (i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

[0021] (ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및

[0022] (iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

[0023] (2) 하기 (iv) 및 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 계면활성제;

[0024] (iv) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제, 및

[0025] (v) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0026] [3]

[0027] (3) 용해성 개선제를 추가로 포함하는, [1] 또는 [2]에 기재된 조성물.

[0028] [4]

[0029] 상기 조성물 중에 포함되는 액체 성분 100체적% 중에서 차지하는 상기 용해성 개선제의 함유량이 0.05체적% 이상 100체적% 이하인, [3]에 기재된 조성물.

[0030] [5]

[0031] 상기 조성물 중에 포함되는 액체 성분 100체적% 중에서 차지하는 상기 용해성 개선제의 함유량이, 0.3체적% 이상 30체적% 이하, 바람직하게는 0.5체적% 이상 15체적% 이하, 보다 바람직하게는 0.8체적% 이상 10체적% 이하인, [3] 또는 [4]에 기재된 조성물.

[0032] [6]

[0033] 상기 용해성 개선제가 폴리옥시에틸렌 구조를 포함하는, [3]~[5] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0034] [7]

[0035] 상기 용해성 개선제에 있어서의 산화 에틸렌의 평균 부가 몰수가 2 이상 100 이하인, [6]에 기재된 조성물.

[0036] [8]

[0037] 상기 용해성 개선제가 폴리옥시에틸렌 피마자유 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터인, [3]~[7] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0038] [9]

[0039] 상기 용해성 개선제가 폴리머를 포함하는, [3]~[8] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0040] [10]

[0041] 상기 폴리머가 상기 펩타이드 화합물과 고체 분산체를 형성하고 있는, [9]에 기재된 조성물.

[0042] [11]

[0043] 상기 폴리머가, 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리바이닐피롤리돈, 코포비돈, 폴리바이닐 알코올, 셀룰로스계 폴리머, 및 메타크릴산 메타크릴산 코폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되는, [9] 또는 [10]에 기재된 조성물.

[0044] [12]

[0045] 상기 폴리머가, 폴리바이닐 알코올, 폴리바이닐 알코올 폴리아세트산 바이닐 코폴리머, 폴리바이닐피롤리돈, 코포비돈, 아크릴레이트 및 메타크릴산 코폴리머, 폴리에틸렌 폴리바이닐 알코올 코폴리머, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 코폴리머(폴록사머라고도 불린다), 폴리에틸렌 글라이콜, 아세트산 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMCA), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 아세트산 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시에틸에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시메틸셀룰로스 에틸 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 하이드록시프로필메틸 아세테이트 말레에이트, 하이드록시프로필메틸 트라이멜리테이트, 카복시메틸에틸셀룰로스, 폴리바이닐 뷰티레이트 프탈레이트, 폴리바이닐 알코올 아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산/에틸 아크릴레이트 코폴리머(바람직하게는 질량비 1:99 내지 99:1), 메타크릴산/메타크릴산 메틸 코폴리머(바람직하게는 질량비 1:99 내지 99:1), 메타크릴산 코폴리머, 아미노알킬 메타크릴산 코폴리머 E, 및 폴리바이닐아세탈 다이에틸아미노아세테이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는, [9] 또는 [10]에 기재된 조성물.

[0046] [13]

[0047] 상기 폴리머가, 아세트산 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMCA)인, [9] 또는 [10]에 기재된 조성물.

[0048] [14]

[0049] 상기 병용되는 계면활성제의 사용량이, 상기 펩타이드 화합물 1질량부에 대해서, 0.05질량부 이상 300질량부 이하인, [1]~[13] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0050] [15]

[0051] 상기 병용되는 계면활성제의 사용량이, 상기 펩타이드 화합물 1질량부에 대해서, 0.075질량부 이상 80질량부 이하, 바람직하게는 0.1질량부 이상 60질량부 이하, 보다 바람직하게는 0.2질량부 이상 40질량부 이하, 더 바람직하게는 0.3질량부 이상 30질량부 이하인, [1]~[14] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0052] [16]

[0053] 상기 N 치환 아미노산 잔기의 질소 원자 상의 치환기가 C_1-C_6 알킬기인, [1]~[15] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0054] [17]

[0055] 상기 N 치환 아미노산 잔기의 질소 원자 상의 치환기가 메틸기 및 에틸기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, [16]에 기재된 조성물.

[0056] [18]

[0057] 상기 N 치환 아미노산 잔기의 질소 원자 상의 치환기가 메틸기인, [16]에 기재된 조성물.

[0058] [19]

[0059] 상기 펩타이드 화합물이 환상 펩타이드 화합물인, [1]~[18] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0060] [20]

[0061] 상기 환상 펩타이드 화합물의 환상부를 구성하는 아미노산 잔기수가 5 이상 15 이하인, [19]에 기재된 조성물.

[0062] [21]

[0063] 상기 환상 펩타이드 화합물의 환상부를 구성하는 아미노산 잔기수가 6 이상 14 이하, 바람직하게는 7 이상 14 이하, 보다 바람직하게는 8 이상 12 이하, 더 바람직하게는 9 이상 11 이하인, [19] 또는 [20]에 기재된 조성물.

[0064] [22]

[0065] 상기 펩타이드 화합물의 분자량이 5000g/mol 이하인, [1]~[21] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0066] [23]

[0067] 상기 펩타이드 화합물의 분자량이 2000g/mol 이하인, [1]~[22] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0068] [24]

[0069] 상기 펩타이드 화합물의 분자량이 500g/mol 이상인, [1]~[23] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

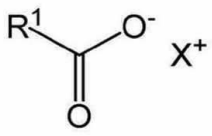
[0070] [25]

[0071] 상기 펩타이드 화합물의 분자량이 1000g/mol 이상, 바람직하게는 1100g/mol 이상, 보다 바람직하게는 1200g/mol 이상인, [1]~[24] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

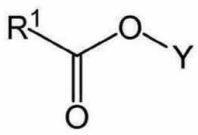
[0072] [26]

[0073] 상기 계면활성제가 하기 일반식(a1)~(a3)의 어느 것으로 표시되는, [1]~[25] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

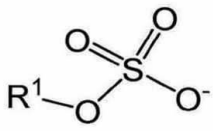
[0074] [화학식 1]

[0075] 
(a 1)

[0076] [화학식 2]

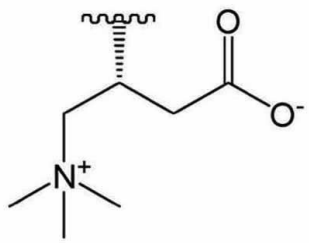
[0077] 
(a 2)

[0078] [화학식 3]

[0079] 
(a 3)

[0080] [일반식(a1)~(a3) 중, R^1은 치환기를 갖고 있어도 되는, 포화 또는 불포화의, 직쇄의 탄소 원자수 5 이상 13 이하의 알킬기를 나타내고, X는 나트륨 또는 칼륨을 나타내고, Y는 하기 식(a4)로 표시되는 기 또는 그의 입체 이성체를 나타낸다.]

[0081] [화학식 4]

[0082] 
(a 4)

[0083] [식(a4) 중,

[0084] [화학식 5]

[0085] 

[0086] 는 결합손을 나타낸다.]

[0087] [27]

[0088] 상기 R^1이, 포화의, 탄소 원자수 7 이상 13 이하의 직쇄 알킬기인, [26]에 기재된 조성물.

[0089] [28]

[0090] 상기 R^1이, 치환기를 갖지 않는 직쇄 알킬기인, [26]에 기재된 조성물.

[0091] [29]

[0092] 상기 R^1이, 탄소 원자수 8 이상 12 이하의 직쇄 알킬기를 나타내는, [26]에 기재된 조성물.

[0093] [30]

[0094] 상기 R^1이, 탄소 원자수 10 이상 12 이하의 직쇄 알킬기를 나타내는, [26]에 기재된 조성물.

[0095] [31]

[0096] 상기 계면활성제가 중쇄 지방산 에스터, 중쇄 지방산 나트륨 또는 중쇄 지방산 칼륨인, [1]~[30] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0097] [32]

[0098] 상기 계면활성제가 아실카르니틴인, [1]~[31] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0099] [33]

[0100] 상기 계면활성제가 라우로일-L-카르니틴인, [1]~[32] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0101] [34]

[0102] 상기 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값이, 상기 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우, 1.0E-9 이상인, [1]~[33] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0103] [35]

[0104] 상기 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값이, 상기 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우, 1.0E-7 이상인, [1]~[34] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0105] [36]

[0106] 의약 조성물인, [1]~[35] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0107] [37]

[0108] 상기 펩타이드 화합물을 유효 성분으로서 함유하는, [36]에 기재된 조성물.

[0109] [38]

[0110] 약학상 허용되는 부형제를 포함하는, [1]~[37] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0111] [39]

[0112] 약학상 허용되는 담체를 포함하는, [1]~[38] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0113] [40]

[0114] 상기 N 치환 아미노산 잔기가, 비천연의 N 치환 아미노산 잔기인, [1]~[39] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0115] [41]

[0116] 상기 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수가 5 이상 30 이하인, [1]~[40] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0117] [42]

[0118] 상기 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수가 7 이상 25 이하, 바람직하게는 8 이상 15 이하, 보다 바람직하게는 9 이상 13 이하인, [1]~[41] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0119] [43]

[0120] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP/아미노산 잔기수가 1.0 이상인, [1]~[42] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0121] [44]

[0122] 상기 계면활성제가 라우로일카르니틴인, [1]~[43] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0123] [45]

[0124] 상기 계면활성제가 양이온 계면활성제인, [1]~[44] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0125] [46]

[0126] 상기 계면활성제가 단리된 성분인, [1]~[45] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0127] [47]

[0128] 상기 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우의, 상기 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값이, 상기 계면활성제를 포함하지 않는 계에 있어서 측정된 경우와 비교하여, 2배 이상인, [1]~[46] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0129] [48]

[0130] 상기 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우의, 상기 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값이, 상기 계면활성제를 포함하지 않는 계에 있어서 측정된 경우와 비교하여, 3배 이상, 바람직하게는 5배 이상, 보다 바람직하게는 10배 이상인, [1]~[47] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0131] [49]

[0132] 투여용 조성물인, [1]~[48] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0133] [50]

[0134] 경구 투여용 조성물인, [1]~[49] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0135] [51]

[0136] 펩타이드 화합물의 흡수 촉진용 조성물인, [1]~[50] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0137] [52]

[0138] 약리 활성 물질이 펩타이드 화합물인, [1]~[51] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0139] [53]

[0140] 상기 펩타이드 화합물이 2 이상, 바람직하게는 3 이상, 보다 바람직하게는 4 이상, 더 바람직하게는 5 이상의 N 치환 아미노산을 함유하는, [1]~[52] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0141] [54]

[0142] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP가, 6 이상 23 이하, 바람직하게는 8 이상 21 이하, 보다 바람직하게는 9 이상 20 이하인, [1]~[53] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0143] [55]

[0144] 상기 ClogP/아미노산 잔기수가, 1.0 이상 1.8 이하, 바람직하게는 1.1 이상 1.6 이하인, [1]~[54] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0145] [56]

[0146] 상기 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 5mg/mL 이하, 바람직하게는 2.5mg/mL 이하, 보다 바람직하게는 2mg/mL 이하인, [1]~[55] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0147] [57]

[0148] 상기 계면활성제가, 탄소 원자수 6 이상 13 이하, 바람직하게는 8 이상 12 이하, 보다 바람직하게는 10 이상 12 이하, 보다 바람직하게는 11의 직쇄 알킬렌 구조를 갖는, [1]~[56] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0149] [58]

[0150] [1]~[57] 중 어느 하나에 기재된 조성물과 계면활성제의 조합을 포함하는, 키트.

[0151] [59]

[0152] 추가로 사용 설명서 또는 첨부 문서를 포함하는, [58]에 기재된 키트.

[0153] 전술한 [1]에 기재된 조성물은, 이하에 기재하는 태양의 조성물을 포함한다.

[0154] [1-1]

[0155] 하기 (2)와 병용하기 위한, 하기 (1)을 포함하는 조성물;

[0156] (1) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

[0157] (2) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제.

[0158] [1-2]

[0159] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP가 4 이상 25 이하인, [1-1]에 기재된 조성물.

[0160] [1-3]

[0161] 상기 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인, [1-1] 또는 [1-2]에 기재된 조성물.

[0162] [1-4]

[0163] 상기 계면활성제가 카르니틴 잔기를 갖는, [1-1]~[1-3] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0164] [2-1]

[0165] 하기 (2)와 병용하기 위한, 하기 (1)을 포함하는 조성물;

[0166] (1) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물,

[0167] (2) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제.

[0168] [2-2]

[0169] 상기 펩타이드 화합물이 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는, [2-1]에 기재된 조성물.

[0170] [2-3]

[0171] 상기 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인, [2-1] 또는 [2-2]에 기재된 조성물.

[0172] [2-4]

[0173] 상기 계면활성제가 카르니틴 잔기를 갖는, [2-1]~[2-3] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0174] [3-1]

[0175] 하기 (2)와 병용하기 위한, 하기 (1)을 포함하는 조성물;

[0176] (1) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

[0177] (2) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제.

[0178] [3-2]

[0179] 상기 펩타이드 화합물이 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는, [3-1]에 기재된 조성물.

[0180] [3-3]

[0181] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP가 4 이상 25 이하인, [3-1] 또는 [3-2]에 기재된 조성물.

[0182] [3-4]

[0183] 상기 계면활성제가 카르니틴 잔기를 갖는, [3-1]~[3-3] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0184] [4-1]

[0185] 하기 (2)와 병용하기 위한, 하기 (1)을 포함하는 조성물;

[0186] (1) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

[0187] (2) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0188] [4-2]

[0189] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP가 4 이상 25 이하인, [4-1]에 기재된 조성물.

[0190] [4-3]

[0191] 상기 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인, [4-1] 또는 [4-2]에 기재된 조성물.

[0192] [4-4]

[0193] 상기 계면활성제가 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인, [4-1]~[4-3] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0194] [5-1]

[0195] 하기 (2)와 병용하기 위한, 하기 (1)을 포함하는 조성물;

[0196] (1) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물,

[0197] (2) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0198] [5-2]

[0199] 상기 펩타이드 화합물이 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는, [5-1]에 기재된 조성물.

[0200] [5-3]

[0201] 상기 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인, [5-1] 또는 [5-2]에 기재된 조성물.

[0202] [5-4]

[0203] 상기 계면활성제가 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인, [5-1]~[5-3] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0204] [6-1]

[0205] 하기 (2)와 병용하기 위한, 하기 (1)을 포함하는 조성물;

[0206] (1) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

[0207] (2) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0208] [6-2]

[0209] 상기 펩타이드 화합물이 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는, [6-1]에 기재된 조성물.

[0210] [6-3]

[0211] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP가 4 이상 25 이하인, [6-1] 또는 [6-2]에 기재된 조성물.

[0212] [6-4]

[0213] 상기 계면활성제가 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인, [6-1]~[6-3] 중 어느 하나에 기재된 조성물.

[0214] 본 발명은 또한, 예를 들면, 이하의 각 발명에 관한 것이다.

[0215] [A1]

[0216] 하기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시키는 방법으로서,

[0217] 하기 (1)의 펩타이드 화합물을 함유하는 조성물과, 하기 (2)의 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법:

[0218] (1) 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 펩타이드 화합물;

[0219] (i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

[0220] (ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및

[0221] (iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

[0222] (2) 하기 (iv) 및 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 계면활성제;

[0223] (iv) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제, 및

[0224] (v) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0225] [A2]

[0226] 하기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시키는 방법으로서,

[0227] 하기 (1)의 펩타이드 화합물과, 하기 (2)의 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법:

[0228] (1) 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 펩타이드 화합물;

[0229] (i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

[0230] (ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및

[0231] (iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

[0232] (2) 하기 (iv) 및 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 계면활성제;

[0233] (iv) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제, 및

[0234] (v) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0235] [A3]

[0236] 상기 조성물이, (3) 용해성 개선제를 추가로 포함하는, [A1]에 기재된 방법.

[0237] [A4]

[0238] 상기 조성물 중에 포함되는 액체 성분 100체적% 중에서 차지하는 상기 용해성 개선제의 함유량이 0.05체적% 이상 100체적% 이하인, [A3]에 기재된 방법.

[0239] [A5]

[0240] 상기 조성물 중에 포함되는 액체 성분 100체적% 중에서 차지하는 상기 용해성 개선제의 함유량이, 0.3체적% 이상 30체적% 이하, 바람직하게는 0.5체적% 이상 15체적% 이하, 보다 바람직하게는 0.8체적% 이상 10체적% 이하인, [A3] 또는 [A4]에 기재된 방법.

[0241] [A6]

[0242] 상기 용해성 개선제가 폴리옥시에틸렌 구조를 포함하는, [A3]~[A5] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0243] [A7]

[0244] 상기 용해성 개선제에 있어서의 산화 에틸렌의 평균 부가 몰수가 2 이상 100 이하인, [A6]에 기재된 방법.

[0245] [A8]

[0246] 상기 용해성 개선제가 폴리옥시에틸렌 피마자유 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터인, [A3]~[A7] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0247] [A9]

[0248] 상기 용해성 개선제가 폴리머를 포함하는, [A3]~[A8] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0249] [A10]

[0250] 상기 폴리머가 상기 펩타이드 화합물과 고체 분산체를 형성하고 있는, [A9]에 기재된 방법.

[0251] [A11]

[0252] 상기 폴리머가, 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리바이닐피롤리돈, 코포비돈, 폴리바이닐 알코올, 셀룰로스계 폴리머,

및 메타크릴산 메타크릴산 코폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되는, [A9] 또는 [A10]에 기재된 방법.

[0253] [A12]

[0254] 상기 폴리머가, 폴리바이닐 알코올, 폴리바이닐 알코올 폴리아세트산 바이닐 코폴리머, 폴리바이닐피롤리돈, 코포비돈, 아크릴레이트 및 메타크릴산 코폴리머, 폴리에틸렌 폴리바이닐 알코올 코폴리머, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 코폴리머(폴록사머라고도 불린다), 폴리에틸렌 글라이콜, 아세트산 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMCA), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 아세트산 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시에틸에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시메틸셀룰로스 에틸 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 하이드록시프로필메틸 아세테이트 말레에이트, 하이드록시프로필메틸 트라이멜리테이트, 카복시메틸에틸셀룰로스, 폴리바이닐 뷰티레이트 프탈레이트, 폴리바이닐 알코올 아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산/에틸 아크릴레이트 코폴리머(바람직하게는 질량비 1:99 내지 99:1), 메타크릴산/메타크릴산 메틸 코폴리머(바람직하게는 질량비 1:99 내지 99:1), 메타크릴산 코폴리머, 아미노알킬 메타크릴산 코폴리머 E, 및 폴리바이닐아세탈 다이에틸아미노아세테이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는, [A9] 또는 [A10]에 기재된 방법.

[0255] [A13]

[0256] 상기 폴리머가, 아세트산 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMCA)인, [A9] 또는 [A10]에 기재된 방법.

[0257] [A14]

[0258] 상기 병용되는 계면활성제의 사용량이, 상기 펩타이드 화합물 1질량부에 대해서, 0.05질량부 이상 300질량부 이하인, [A1]~[A13] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0259] [A15]

[0260] 상기 병용되는 계면활성제의 사용량이, 상기 펩타이드 화합물 1질량부에 대해서, 0.075질량부 이상 80질량부 이하, 바람직하게는 0.1질량부 이상 60질량부 이하, 보다 바람직하게는 0.2질량부 이상 40질량부 이하, 더 바람직하게는 0.3질량부 이상 30질량부 이하인, [A1]~[A14] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0261] [A16]

[0262] 상기 N 치환 아미노산 잔기의 질소 원자 상의 치환기가 C_1-C_6 알킬기인, [A1]~[A15] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0263] [A17]

[0264] 상기 N 치환 아미노산 잔기의 질소 원자 상의 치환기가 메틸기 및 에틸기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, [A16]에 기재된 방법.

[0265] [A18]

[0266] 상기 N 치환 아미노산 잔기의 질소 원자 상의 치환기가 메틸기인, [A16]에 기재된 방법.

[0267] [A19]

[0268] 상기 펩타이드 화합물이 환상 펩타이드 화합물인, [A1]~[A18] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0269] [A20]

[0270] 상기 환상 펩타이드 화합물의 환상부를 구성하는 아미노산 잔기수가 5 이상 15 이하인, [A19]에 기재된 방법.

[0271] [A21]

[0272] 상기 환상 펩타이드 화합물의 환상부를 구성하는 아미노산 잔기수가 6 이상 14 이하, 바람직하게는 7 이상 14 이하, 보다 바람직하게는 8 이상 12 이하, 더 바람직하게는 9 이상 11 이하인, [A19] 또는 [A20]에 기재된 방법.

[0273] [A22]

[0274] 상기 펩타이드 화합물의 분자량이 5000g/mol 이하인, [A1]~[A21] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0275] [A23]

[0276] 상기 펩타이드 화합물의 분자량이 2000g/mol 이하인, [A1]~[A22] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0277] [A24]

[0278] 상기 펩타이드 화합물의 분자량이 500g/mol 이상인, [A1]~[A23] 중 어느 하나에 기재된 방법.

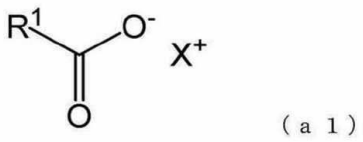
[0279] [A25]

[0280] 상기 펩타이드 화합물의 분자량이 1000g/mol 이상, 바람직하게는 1100g/mol 이상, 보다 바람직하게는 1200g/mol 이상인, [A1]~[A24] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0281] [A26]

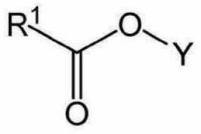
[0282] 상기 계면활성제가 하기 일반식(a1)~(a3)의 어느 것으로 표시되는, [A1]~[A25] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0283] [화학식 6]

[0284] 

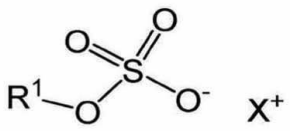
(a 1)

[0285] [화학식 7]

[0286] 

(a 2)

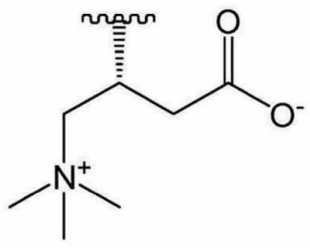
[0287] [화학식 8]

[0288] 

(a 3)

[0289] [일반식(a1)~(a3) 중, R^1은 치환기를 갖고 있어도 되는, 포화 또는 불포화의, 직쇄의 탄소 원자수 5 이상 13 이하의 알킬기를 나타내고, X는 나트륨 또는 칼륨을 나타내고, Y는 하기 식(a4)로 표시되는 기 또는 그의 입체 이성체를 나타낸다.]

[0290] [화학식 9]

[0291] 

(a 4)

[0292] [식(a4) 중,

[0293] [화학식 10]

[0294] 

[0295] 는 결합손을 나타낸다.]

[0296] [A27]

[0297] 상기 R^1이, 포화의, 탄소 원자수 7 이상 13 이하의 직쇄 알킬기인, [A26]에 기재된 방법.

[0298] [A28]

[0299] 상기 R^1이, 치환기를 갖지 않는 직쇄 알킬기인, [A26]에 기재된 방법.

[0300] [A29]

[0301] 상기 R^1이, 탄소 원자수 8 이상 12 이하의 직쇄 알킬기를 나타내는, [A26]에 기재된 방법.

[0302] [A30]

[0303] 상기 R^1이, 탄소 원자수 10 이상 12 이하의 직쇄 알킬기를 나타내는, [A26]에 기재된 방법.

[0304] [A31]

[0305] 상기 계면활성제가 중쇄 지방산 에스터, 중쇄 지방산 나트륨 또는 중쇄 지방산 칼륨인, [A1]~[A30] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0306] [A32]

[0307] 상기 계면활성제가 아실카르니틴인, [A1]~[A31] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0308] [A33]

[0309] 상기 계면활성제가 라우로일-L-카르니틴인, [A1]~[A32] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0310] [A34]

[0311] 상기 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값이, 상기 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우, 1.0E-9 이상인, [A1]~[A33] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0312] [A35]

[0313] 상기 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값이, 상기 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우, 1.0E-7 이상인, [A1]~[A34] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0314] [A36]

[0315] 상기 조성물이, 의약 조성물인, [A1] 및 [A3]~[A35] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0316] [A37]

[0317] 상기 의약 조성물이, 상기 펩타이드 화합물을 유효 성분으로서 함유하는, [A36]에 기재된 방법.

[0318] [A38]

[0319] 상기 조성물이, 약학상 허용되는 부형제를 포함하는, [A1] 및 [A3]~[A37] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0320] [A39]

[0321] 상기 조성물이, 약학상 허용되는 담체를 포함하는, [A1] 및 [A3]~[A38] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0322] [A40]

[0323] 상기 N 치환 아미노산 잔기가, 비천연의 N 치환 아미노산 잔기인, [A1]~[A39] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0324] [A41]

[0325] 상기 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수가 5 이상 30 이하인, [A1]~[A40] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0326] [A42]

[0327] 상기 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수가 7 이상 25 이하, 바람직하게는 8 이상 15 이하, 보다 바람직하게는 9 이상 13 이하인, [A1]~[A41] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0328] [A43]

[0329] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP/아미노산 잔기수가 1.0 이상인, [A1]~[A42] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0330] [A44]

[0331] 상기 계면활성제가 라우로일카르니틴인, [A1]~[A43] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0332] [A45]

[0333] 상기 계면활성제가 양이온 계면활성제인, [A1]~[A44] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0334] [A46]

[0335] 상기 계면활성제가 단리된 성분인, [A1]~[A45] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0336] [A47]

[0337] 상기 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우의, 상기 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값이, 상기 계면활성제를 포함하지 않는 계에 있어서 측정된 경우와 비교하여, 2배 이상인, [A1]~[A46] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0338] [A48]

[0339] 상기 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우의, 상기 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값이, 상기 계면활성제를 포함하지 않는 계에 있어서 측정된 경우와 비교하여, 3배 이상, 바람직하게는 5배 이상, 보다 바람직하게는 10배 이상인, [A1]~[A47] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0340] [A49]

[0341] 상기 조성물이, 투여용 조성물인, [A1] 및 [A3]~[A48] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0342] [A50]

[0343] 상기 조성물이, 경구 투여용 조성물인, [A1] 및 [A3]~[A49] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0344] [A51]

[0345] 상기 조성물이, 펩타이드 화합물의 흡수 촉진용 조성물인, [A1] 및 [A3]~[A50] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0346] [A52]

[0347] 상기 펩타이드 화합물이 2 이상, 바람직하게는 3 이상, 보다 바람직하게는 4 이상, 더 바람직하게는 5 이상의 N 치환 아미노산을 함유하는, [A1]~[A51] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0348] [A53]

[0349] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP가, 6 이상 23 이하, 바람직하게는 8 이상 21 이하, 보다 바람직하게는 9 이상 20 이하인, [A1]~[A52] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0350] [A54]

[0351] 상기 ClogP/아미노산 잔기수가, 1.0 이상 1.8 이하, 바람직하게는 1.1 이상 1.6 이하인, [A1]~[A53] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0352] [A55]

[0353] 상기 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 5mg/mL 이하, 바람

직하게는 2.5mg/mL 이하, 보다 바람직하게는 2mg/mL 이하인, [A1]~[A54] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0354] [A56]

[0355] 상기 계면활성제가, 탄소 원자수 6 이상 13 이하, 바람직하게는 8 이상 12 이하, 보다 바람직하게는 10 이상 12 이하, 보다 바람직하게는 11의 직쇄 알킬렌 구조를 갖는, [A1]~[A55] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0356] [A57]

[0357] 상기 조성물과 상기 계면활성제를 포유류에 투여하는 것을 포함하는, [A1] 및 [A3]~[A56] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0358] [A58]

[0359] 상기 조성물과 상기 계면활성제 중 어느 한쪽의 투여 후 24시간 이내에 다른 쪽이 투여되는, [A57]에 기재된 방법.

[0360] [A59]

[0361] 상기 조성물과 상기 계면활성제 중 어느 한쪽의 투여 후 12시간 이내에 다른 쪽이 투여되는, [A57]에 기재된 방법.

[0362] [A60]

[0363] 상기 조성물과 상기 계면활성제 중 어느 한쪽의 투여 후 6시간 이내에 다른 쪽이 투여되는, [A57]에 기재된 방법.

[0364] [A61]

[0365] 상기 조성물과 상기 계면활성제 중 어느 한쪽의 투여 후 1시간 이내에 다른 쪽이 투여되는, [A57]에 기재된 방법.

[0366] [A62]

[0367] 상기 펩타이드 화합물과 상기 계면활성제를 포유류에 투여하는 것을 포함하는, [A2]~[A56] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0368] [A63]

[0369] 상기 펩타이드 화합물과 상기 계면활성제 중 어느 한쪽의 투여 후 24시간 이내에 다른 쪽이 투여되는, [A62]에 기재된 방법.

[0370] [A64]

[0371] 상기 펩타이드 화합물과 상기 계면활성제 중 어느 한쪽의 투여 후 12시간 이내에 다른 쪽이 투여되는, [A62]에 기재된 방법.

[0372] [A65]

[0373] 상기 펩타이드 화합물과 상기 계면활성제 중 어느 한쪽의 투여 후 6시간 이내에 다른 쪽이 투여되는, [A62]에 기재된 방법.

[0374] [A66]

[0375] 상기 펩타이드 화합물과 상기 계면활성제 중 어느 한쪽의 투여 후 1시간 이내에 다른 쪽이 투여되는, [A62]에 기재된 방법.

[0376] 전술한 [A1]에 기재된 방법은, 이하에 기재하는 태양의 방법을 포함한다.

[0377] [A1-1]

[0378] 하기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시키는 방법으로서,

[0379] 하기 (1)의 펩타이드 화합물을 함유하는 조성물과, 하기 (2)의 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법:

[0380] (1) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

[0381] (2) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제.

[0382] [A1-2]

[0383] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP가 4 이상 25 이하인, [A1-1]에 기재된 방법.

[0384] [A1-3]

[0385] 상기 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인, [A1-1] 또는 [A1-2]에 기재된 방법.

[0386] [A1-4]

[0387] 상기 계면활성제가 카르니틴 잔기를 갖는, [A1-1]~[A1-3] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0388] [A2-1]

[0389] 하기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시키는 방법으로서,

[0390] 하기 (1)의 펩타이드 화합물을 함유하는 조성물과, 하기 (2)의 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법:

[0391] (1) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물,

[0392] (2) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제.

[0393] [A2-2]

[0394] 상기 펩타이드 화합물이 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는, [A2-1]에 기재된 방법.

[0395] [A2-3]

[0396] 상기 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인, [A2-1] 또는 [A2-2]에 기재된 방법.

[0397] [A2-4]

[0398] 상기 계면활성제가 카르니틴 잔기를 갖는, [A2-1]~[A2-3] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0399] [A3-1]

[0400] 하기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시키는 방법으로서,

[0401] 하기 (1)의 펩타이드 화합물을 함유하는 조성물과, 하기 (2)의 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법:

[0402] (1) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

[0403] (2) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제.

[0404] [A3-2]

[0405] 상기 펩타이드 화합물이 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는, [A3-1]에 기재된 방법.

[0406] [A3-3]

[0407] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP가 4 이상 25 이하인, [A3-1] 또는 [A3-2]에 기재된 방법.

[0408] [A3-4]

[0409] 상기 계면활성제가 카르니틴 잔기를 갖는, [A3-1]~[A3-3] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0410] [A4-1]

[0411] 하기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시키는 방법으로서,

[0412] 하기 (1)의 펩타이드 화합물을 함유하는 조성물과, 하기 (2)의 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법:

[0413] (1) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

[0414] (2) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0415] [A4-2]

[0416] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP가 4 이상 25 이하인, [A4-1]에 기재된 방법.

[0417] [A4-3]

[0418] 상기 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인, [A4-1] 또는 [A4-2]에 기재된 방법.

[0419] [A4-4]

[0420] 상기 계면활성제가 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인, [A4-1]~[A4-3] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0421] [A5-1]

[0422] 하기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시키는 방법으로서,

[0423] 하기 (1)의 펩타이드 화합물을 함유하는 조성물과, 하기 (2)의 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법:

[0424] (1) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물,

[0425] (2) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0426] [A5-2]

[0427] 상기 펩타이드 화합물이 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는, [A5-1]에 기재된 방법.

[0428] [A5-3]

[0429] 상기 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인, [A5-1] 또는 [A5-2]에 기재된 방법.

[0430] [A5-4]

[0431] 상기 계면활성제가 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인, [A5-1]~[A5-3] 중 어느 하나에 기재된 방법.

[0432] [A6-1]

[0433] 하기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시키는 방법으로서,

[0434] 하기 (1)의 펩타이드 화합물을 함유하는 조성물과, 하기 (2)의 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법:

[0435] (1) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물,

[0436] (2) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0437] [A6-2]

[0438] 상기 펩타이드 화합물이 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는, [A6-1]에 기재된 방법.

[0439] [A6-3]

[0440] 상기 펩타이드 화합물의 ClogP가 4 이상 25 이하인, [A6-1] 또는 [A6-2]에 기재된 방법.

[0441] [A6-4]

[0442] 상기 계면활성제가 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인, [A6-1]~[A6-3] 중 어느 하나에 기재된 방법.

발명의 효과

[0443] 본 발명에 의하면, 펩타이드 화합물의 막투과성 및 흡수성이 높아진, 펩타이드 화합물 및 계면활성제를 포함하는 조성물을 제공할 수 있다. 본 발명에 의하면 또한, 계면활성제와 병용하기 위한 펩타이드 화합물을 포함하는 조성물을 제공할 수 있다. 본 발명에 의하면 더욱이, 펩타이드 화합물의 막투과성 및/또는 흡수성을 향상시키기 위한, 계면활성제의 사용 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0444] 도 1은 화합물 1의 각 제제의 혈중 농도 추이(래트, 30mg/kg)를 나타내는 그래프이다.

도 2는 화합물 2의 각 제제의 혈중 농도 추이(래트, 30mg/kg)를 나타내는 그래프이다.

도 3은 화합물 3의 각 제제의 혈중 농도 추이(래트, 30mg/kg)를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0445] 이하, 본 발명을 실시하기 위한 형태에 대하여 상세히 설명한다. 단, 본 발명은 이하의 실시형태로 한정되는 것은 아니다.

[0446] 본 명세서에 있어서 「1개 또는 복수의」란, 1개 또는 2개 이상의 수를 의미한다. 「1개 또는 복수의」가, 어떤 기의 치환기에 관련되는 문맥에서 이용되는 경우, 이 용어는, 1개부터 그 기가 허용하는 치환기의 최대수까지의 수를 의미한다. 「1개 또는 복수의」로서 구체적으로는, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 및/또는 그보다 큰 수를 들 수 있다.

[0447] 본 명세서에 있어서, 범위를 나타내는 「~」이란 그 양단의 값을 포함하고, 예를 들면, 「A~B」는, A 이상이고, 또한 B 이하인 범위를 의미한다.

[0448] 본 명세서에 있어서, 「약」이라고 하는 용어는, 수치와 조합하여 사용되는 경우, 그 수치의 +10% 및 -10%의 값 범위를 의미한다.

[0449] 본 발명에 있어서, 「및/또는」이라는 용어의 의의는, 「및」과 「또는」이 적절히 조합된 모든 조합을 포함한다. 구체적으로는, 예를 들면, 「A, B 및/또는 C」에는, 이하의 7가지의 베리에이션이 포함된다; (i) A, (ii) B, (iii) C, (iv) A 및 B, (v) A 및 C, (vi) B 및 C, (vii) A, B 및 C.

[0450] 비한정된 일 태양에 있어서, 본 실시형태에 따른 조성물은, 하기 (1)을 포함하고, 하기 (2)와 병용하기 위한 조성물이다.

[0451] (1) 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 펩타이드 화합물;

[0452] (i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

[0453] (ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및

[0454] (iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물.

[0455] (2) 하기 (iv) 및 (v)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 계면활성제;

[0456] (iv) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제, 및

[0457] (v) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제.

[0458] 〔펩타이드 화합물〕

[0459] 본 명세서에 있어서, 「펩타이드 화합물」은, 아미노산 잔기가 아마이드 결합 또는 에스터 결합에 의해 연결되는 펩타이드 화합물이면 특별히 한정되지 않는다. 펩타이드 화합물로서는, 2 이상의 아미노산 잔기가 아마이드 결합에 의해 연결된 것이 바람직하다. 이 경우, 뎁시펩타이드와 같이 주쇄의 일부에 에스터 결합을 갖고 있어도 된다. 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수는, 특별히 제한은 없지만, 예를 들면 5 이상, 7 이상, 8 이상, 또는 9 이상이어도 된다. 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수는 또한, 예를 들면 30 이하, 25 이하, 15 이하, 또는 13 이하여도 된다. 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수는, 예를 들면, 5 이상 30 이하, 7 이상 25 이하, 8 이상 15 이하, 및 9 이상 13 이하여도 된다. 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수는, 예를 들면 8 이상 20 이하여도 되고, 바람직하게는 9 이상 15 이하이고, 보다 바람직하게는 10 이상 14 이하이며, 가장 바람직하게는 11이다. 펩타이드 화합물은, 분기 구조를 갖고 있어도 된다.

[0460] 모든 용어는, 그 기술 분야에 있어서 일반적으로 이해되는 대로의 의미로 이용되고 있다. 각 용어의 의미는 하기에 예시되는 대로이지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0461] 본 명세서에 있어서, 「아미노산」에는, 천연 아미노산, 및 비천연 아미노산(아미노산 유도체라고 하는 경우가

있다.)이 포함된다. 또한, 본 명세서에 있어서, 「아미노산 잔기」에는, 천연 아미노산 잔기, 및 비천연 아미노산(아미노산 유도체) 잔기가 포함된다.

[0462] 천연 아미노산이란, 글라이신(Gly), L-알라닌(Ala), L-세린(Ser), L-트레오닌(Thr), L-발린(Val), L-류신(Leu), L-아이소류신(Ile), L-페닐알라닌(Phe), L-타이로신(Tyr), L-트립토판(Trp), L-히스티딘(His), L-글루탐산(Glu), L-아스파르트산(Asp), L-글루타민(Gln), L-아스파라긴(Asn), L-시스테인(Cys), L-메싸이오닌(Met), L-라이신(Lys), L-아르기닌(Arg), 및 L-프롤린(Pro)을 가리킨다.

[0463] 비천연 아미노산(아미노산 유도체)은 특별히 한정되지 않지만, β-아미노산, D형 아미노산, N 치환 아미노산(Pro를 제외한다.), α,α-다이치환 아미노산, 측쇄가 천연 아미노산과 상이한 아미노산, 하이드록시카복실산 등이 예시된다. 본 명세서에 있어서, 비천연의 N 치환 아미노산은, Pro 이외의 N 치환 아미노산을 의미한다.

[0464] 본 명세서에 있어서의 아미노산으로서는, 임의의 입체 배치가 허용된다. 아미노산의 측쇄의 선택은 특별히 제한을 마련하지 않지만, 수소 원자 외에도 예를 들면 알킬기, 알켄일기, 알킨일기, 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 헤테로아르알킬기, 사이클로알킬기, 스파이로 결합한 사이클로알킬기로부터 자유롭게 선택된다. 각각에는 치환기가 부여되어 있어도 되고, 그들 치환기도 제한되지 않고, 예를 들면, 할로젠 원자, O 원자, S 원자, N 원자, B 원자, Si 원자, 또는 P 원자를 포함하는 임의의 치환기 중에서 독립적으로 1개 또는 2개 이상 자유롭게 선택되어도 된다. 즉, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 알콕시기, 알켄일기, 알킨일기, 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 사이클로알킬기 등, 또는 옥소, 아미노카보닐, 할로젠 원자 등이 예시된다. 일 실시형태에 따른 아미노산은, 동일 분자 내에 카복시기와 아미노기를 갖는 화합물이어도 된다(이 경우여도, 프롤린, 하이드록시프롤린과 같은 이미노산도 아미노산에 포함된다.).

[0465] 할로젠 유래의 치환기로서는, 플루오로(-F), 클로로(-Cl), 브로모(-Br), 아이오도(-I) 등을 들 수 있다.

[0466] O 원자 유래의 치환기로서는, 하이드록시(-OH), 옥시(-OR), 카보닐(-C(=O)-R), 카복시(-CO_2H), 옥시카보닐(-C(=O)-OR), 카보닐옥시(-O-C(=O)-R), 싸이오카보닐(-C(=O)-SR), 카보닐싸이오(-S-C(=O)-R), 아미노카보닐(-C(=O)-NHR), 카보닐아미노(-NH-C(=O)-R), 옥시카보닐아미노(-NH-C(=O)-OR), 설폰일아미노(-NH-SO_2-R), 아미노설폰일(-SO_2-NHR), 설파모일아미노(-NH-SO_2-NHR), 싸이오카복시(-C(=O)-SH), 카복시카보닐(-C(=O)-CO_2H)을 들 수 있다.

[0467] 옥시(-OR)의 예로서는, 알콕시, 사이클로알콕시, 알켄일옥시, 알킨일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시 등을 들 수 있다.

[0468] 카보닐(-C(=O)-R)의 예로서는, 폼일(-C(=O)-H), 알킬카보닐, 사이클로알킬카보닐, 알켄일카보닐, 알킨일카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아르알킬카보닐 등을 들 수 있다.

[0469] 옥시카보닐(-C(=O)-OR)의 예로서는, 알킬옥시카보닐, 사이클로알킬옥시카보닐, 알켄일옥시카보닐, 알킨일옥시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시카보닐, 아르알킬옥시카보닐 등을 들 수 있다.

[0470] 카보닐옥시(-O-C(=O)-R)의 예로서는, 알킬카보닐옥시, 사이클로알킬카보닐옥시, 알켄일카보닐옥시, 알킨일카보닐옥시, 아릴카보닐옥시, 헤테로아릴카보닐옥시, 아르알킬카보닐옥시 등을 들 수 있다.

[0471] 싸이오카보닐(-C(=O)-SR)의 예로서는, 알킬싸이오카보닐, 사이클로알킬싸이오카보닐, 알켄일싸이오카보닐, 알킨일싸이오카보닐, 아릴싸이오카보닐, 헤테로아릴싸이오카보닐, 아르알킬싸이오카보닐 등을 들 수 있다.

[0472] 카보닐싸이오(-S-C(=O)-R)의 예로서는, 알킬카보닐싸이오, 사이클로알킬카보닐싸이오, 알켄일카보닐싸이오, 알킨일카보닐싸이오, 아릴카보닐싸이오, 헤테로아릴카보닐싸이오, 아르알킬카보닐싸이오 등을 들 수 있다.

[0473] 아미노카보닐(-C(=O)-NHR)의 예로서는, 알킬아미노카보닐, 사이클로알킬아미노카보닐, 알켄일아미노카보닐, 알킨일아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 헤테로아릴아미노카보닐, 아르알킬아미노카보닐 등을 들 수 있다. 이들에 더하여, -C(=O)-NHR 중의 N 원자와 결합한 H 원자가, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬로 더 치환된 화합물을 들 수 있다.

[0474] 카보닐아미노(-NH-C(=O)-R)의 예로서는, 알킬카보닐아미노, 사이클로알킬카보닐아미노, 알켄일카보닐아미노, 알킨일카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 아르알킬카보닐아미노 등을 들 수 있다. 이들에 더하여, -NH-C(=O)-R 중의 N 원자와 결합한 H 원자가, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬로 더 치환된 화합물을 들 수 있다.

[0475] 옥시카보닐아미노(-NH-C(=O)-OR)의 예로서는, 알콕시카보닐아미노, 사이클로알콕시카보닐아미노, 알켄일옥시카보닐아미노, 알킨일옥시카보닐아미노, 아릴옥시카보닐아미노, 헤테로아릴옥시카보닐아미노, 아르알킬옥시카보닐아미노 등을 들 수 있다. 이들에 더하여, -NH-C(=O)-OR 중의 N 원자와 결합한 H 원자가 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬로 더 치환된 화합물을 들 수 있다.

[0476] 설폰일아미노(-NH-SO_2-R)의 예로서는, 알킬설폰일아미노, 사이클로알킬설폰일아미노, 알켄일설폰일아미노, 알킨일설폰일아미노, 아릴설폰일아미노, 헤테로아릴설폰일아미노, 아르알킬설폰일아미노 등을 들 수 있다. 이들에 더하여, -NH-SO_2-R 중의 N 원자와 결합한 H 원자가 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬로 더 치환된 화합물을 들 수 있다.

[0477] 아미노설폰일(-SO_2-NHR)의 예로서는, 알킬아미노설폰일, 사이클로알킬아미노설폰일, 알켄일아미노설폰일, 알킨일아미노설폰일, 아릴아미노설폰일, 헤테로아릴아미노설폰일, 아르알킬아미노설폰일 등을 들 수 있다. 이들에 더하여, -SO_2-NHR 중의 N 원자와 결합한 H 원자가 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬로 더 치환된 화합물을 들 수 있다.

[0478] 설파모일아미노(-NH-SO_2-NHR)의 예로서는, 알킬설파모일아미노, 사이클로알킬설파모일아미노, 알켄일설파모일아미노, 알킨일설파모일아미노, 아릴설파모일아미노, 헤테로아릴설파모일아미노, 아르알킬설파모일아미노 등을 들 수 있다. 또, -NH-SO_2-NHR 중의 N 원자와 결합한 2개의 H 원자는 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 및 아르알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기로 치환되어 있어도 되고, 또한 이들 2개의 치환기는 환을 형성해도 된다.

[0479] S 원자 유래의 치환기로서, 싸이올(-SH), 싸이오(-S-R), 설핀일(-S(=O)-R), 설폰일(-$S(O)_2$-R), 설포(-SO_3H), 펜타플루오로설판일(-SF_5) 등을 들 수 있다.

[0480] 싸이오(-S-R)의 예로서는, 알킬싸이오, 사이클로알킬싸이오, 알켄일싸이오, 알킨일싸이오, 아릴싸이오, 헤테로아릴싸이오, 아르알킬싸이오 등을 들 수 있다.

[0481] 설핀일(-S(=O)-R)의 예로서는, 알킬설핀일, 사이클로알킬설핀일, 알켄일설핀일, 알킨일설핀일, 아릴설핀일, 헤테로아릴설핀일, 아르알킬설핀일 등을 들 수 있다.

[0482] 설폰일(-$S(O)_2$-R)의 예로서는, 알킬설폰일, 사이클로알킬설폰일, 알켄일설폰일, 알킨일설폰일, 아릴설폰일, 헤테로아릴설폰일, 아르알킬설폰일 등을 들 수 있다.

[0483] N 원자 유래의 치환기로서, 아자이드(-N_3, 「아자이도기」라고도 한다), 사이아노(-CN), 1급 아미노(-NH_2), 2급 아미노(-NH-R), 3급 아미노(-NR(R')), 아미디노(-C(=NH)-NH_2), 치환 아미디노(-C(=NR)-NR'R''), 구아니디노(-NH-C(=NH)-NH_2), 치환 구아니디노(-NR-C(=NR''')-NR'R''), 아미노카보닐아미노(-NR-CO-NR'R'') 등을 들 수 있다.

[0484] 2급 아미노(-NH-R)의 예로서는, 알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 알켄일아미노, 알킨일아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 아르알킬아미노 등을 들 수 있다.

[0485] 3급 아미노(-NR(R'))의 예로서는, 예를 들면 알킬(아르알킬)아미노 등, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 등 중에서 각각 독립적으로 선택되는, 임의의 2개의 치환기를 갖는 아미노기를 들 수 있고, 이들 임의의 2개의 치환기는 환을 형성해도 된다.

[0486] 치환 아미디노(-C(=NR)-NR'R'')의 예로서는, N 원자 상의 3개의 치환기 R, R', 및 R''가, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 중에서 각각 독립적으로 선택된 기, 예를 들면 알킬(아르알킬)(아릴)아미디노 등을 들 수 있다.

[0487] 치환 구아니디노(-NR-C(=NR''')-NR'R'')의 예로서는, R, R', R'', 및 R'''가, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 중에서 각각 독립적으로 선택된 기, 및 이들이 환을 형성한 기 등을 들 수 있다.

[0488] 아미노카보닐아미노(-NR-CO-NR'R'')의 예로서는, R, R', 및 R''가, 수소 원자, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 중에서 각각 독립적으로 선택된 기, 및 이들이 환을 형성한 기 등을 들 수

있다.

[0489] B 원자 유래의 치환기로서, 보릴(-BR(R')), 및 다이옥시보릴(-B(OR)(OR')) 등을 들 수 있다. 이들 2개의 치환기 R 및 R'는, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 등 중에서 각각 독립적으로 선택된 기, 또는 이들이 환을 형성한 기여도 된다. 구체적으로는, 환상 보릴기를 들 수 있고, 더 구체적으로는, 피나콜레이토보릴기, 네오펜테인다이올레이토보릴기, 카테콜레이토보릴기 등을 들 수 있다.

[0490] 아미노산의 주쇄 아미노기는, 비치환($-NH_2$)이어도, 치환되어 있어도 된다(즉, -NHR. R은, 예를 들면, 치환기를 갖고 있어도 되는 알킬기, 알켄일기, 알킨일기, 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 사이클로알킬기 등을 나타내고, 또한 프롤린과 같이 N 원자에 결합한 탄소쇄와 α위의 탄소 원자가 환을 형성하고 있어도 된다.).

[0491] 본 명세서에 있어서, 주쇄 아미노기가 치환되어 있는 아미노산을 「N 치환 아미노산」이라고 칭한다. 본 명세서에 있어서의 「N 치환 아미노산」으로서는, 바람직하게는 N-알킬아미노산, N-C_1-C_6 알킬아미노산, N-C_1-C_5 알킬아미노산, N-C_1-C_4 알킬아미노산, N-C_1-C_3 알킬아미노산, N-에틸아미노산, N-메틸아미노산, N-C_7-C_{14} 아르알킬아미노산, N-벤질아미노산, N-페네틸아미노산이 예시되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0492] 본 명세서에 있어서의 N 치환 아미노산의 질소 원자 상의 치환기(전술한 -NHR의 R)로서 구체적으로는, 알킬기(바람직하게는 C_1-C_6 알킬기, 보다 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기, 보다 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 더 바람직하게는 에틸기 또는 메틸기), C_7-C_{14} 아르알킬기, 벤질기, 페네틸기 등이 예시된다. N 치환 아미노산의 질소 원자 상의 치환기로서는, 에틸기 또는 메틸기가 보다 바람직하고, 메틸기가 특히 바람직하다(즉, N 치환 아미노산으로서, N 메틸아미노산이 특히 바람직하다).

[0493] 본 명세서에 있어서의 「아미노산」에는 각각에 대응하는 모든 동위체를 포함한다. 「아미노산」의 동위체는, 적어도 1개의 원자가, 원자 번호(양자수)가 동일하고, 질량수(양자와 중성자의 수의 합)가 상이한 원자로 치환된 것이다. 본 명세서의 「아미노산」에 포함되는 동위체의 예로서는, 수소 원자, 탄소 원자, 질소 원자, 산소 원자, 인 원자, 황 원자, 불소 원자, 염소 원자 등이 있고, 각각, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl 등이 포함된다.

[0494] 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물은, 환상 펩타이드 화합물이어도 된다. 본 명세서에 있어서 「환상 펩타이드 화합물」이란, 5 이상의 아미노산 잔기에 의해 구성되는 환상부를 갖는 펩타이드 화합물이면 특별히 한정되지 않는다. 환상 펩타이드 화합물의 환상부를 구성하는 아미노산 잔기수는, 5 이상 15 이하, 6 이상 15 이하, 6 이상 14 이하, 7 이상 14 이하, 8 이상 14 이하, 7 이상 13 이하, 7 이상 12 이하, 8 이상 12 이하, 8 이상 11 이하, 9 이상 11 이하, 10 또는 11이어도 된다. 환상 펩타이드 화합물의 환상부를 구성하는 아미노산 잔기수는, 예를 들면 8 이상 20 이하여도 되고, 바람직하게는 9 이상 15 이하이고, 보다 바람직하게는 10 이상 14 이하이며, 가장 바람직하게는 11이다. 환상부는, 아마이드 결합, 탄소-탄소 결합 형성 반응, S-S 결합, 싸이오에터 결합, 트라이아졸 결합 등의 공유 결합을 개재시켜 형성되는 것이 바람직하다. 환화는, 아마이드 결합과 같은 탄소-질소 결합에 의한 환화, 에스터 결합 및 에터 결합과 같은 탄소-산소 결합에 의한 환화, 싸이오에터 결합과 같은 탄소-황 결합에 의한 환화, 탄소-탄소 결합에 의한 환화, 또는 헤테로환 구축에 의한 환화 등, 어떠한 형태여도 된다. 이들 중에서는, 아마이드 결합 및 탄소-탄소 결합 등의 공유 결합을 개재시킨 환화가 바람직하고, 측쇄의 카복시기와 주쇄의 아미노기에 의한 아마이드 결합을 개재시킨 환화가 보다 바람직하다. 환화에 이용되는 카복시기 및 아미노기 등의 위치는, 주쇄상의 것이어도, 측쇄상의 것이어도 되고, 환화 가능한 위치에 있으면, 특별히 제한되지 않는다.

[0495] 환상 펩타이드 화합물은, 환상부에 더하여, 직쇄부를 갖고 있어도 된다. 환상 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수의 구체적 태양은, 전술한 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수의 구체적 태양과 마찬가지이다. 환상 펩타이드 화합물이 직쇄부를 갖는 경우, 환상부와 직쇄부를 합친 아미노산 잔기수가 동 범위에 들어가는 것이 바람직하다. 또한, 환상 펩타이드 화합물이 직쇄부를 갖는 경우, 환상부를 구성하는 아미노산 잔기수는, 5 이상 15 이하, 6 이상 15 이하, 6 이상 14 이하, 7 이상 14 이하, 8 이상 14 이하, 7 이상 13 이하, 7 이상 12 이하, 8 이상 11 이하, 9 이상 11 이하, 10 또는 11이어도 되고, 직쇄부를 구성하는 아미노산 잔기수는, 1 이상 8 이하, 1 이상 7 이하, 1 이상 6 이하, 1 이상 5 이하, 1 이상 4 이하여도 되고, 1 이상 3 이하여도 된다. 환상 펩타이드 화합물이 직쇄부를 갖는 경우, 환상부를 구성하는 아미노산 잔기수는, 예를 들면 8 이상 20 이하여도 되고, 바람직하게는 9 이상 15 이하이고, 보다 바람직하게는 10 이상 14 이하이며, 가장 바람직하게는 11이고, 직쇄부를 구성하는 아미노산 잔기수는, 예를 들면 1 이상 8 이하여도 되고, 바람직하게는 1 이상 6 이하이

고, 보다 바람직하게는 1 이상 4 이하이며, 가장 바람직하게는 1 이상 3 이하이다.

[0496] 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 분자량은, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 500g/mol 이상, 550g/mol 이상, 600g/mol 이상, 650g/mol 이상, 700g/mol 이상, 750g/mol 이상, 800g/mol 이상, 850g/mol 이상, 900g/mol 이상, 950g/mol 이상, 1000g/mol 이상, 1100g/mol 이상, 1200g/mol 이상, 1300g/mol 이상, 또는 1400g/mol 이상이어도 된다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 분자량의 상한으로서는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 5000g/mol 이하, 4000g/mol 이하, 3000g/mol 이하, 2500g/mol 이하, 또는 2000g/mol 이하여도 된다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 분자량의 범위로서는, 예를 들면 500 이상 2,000 이하이고, 바람직하게는 1,000 이상 1,800 이하이고, 보다 바람직하게는 1,300 이상 1,600 이하이며, 가장 바람직하게는 1,400 이상 1,500 이하이다. 본 명세서에 있어서의 분자량은, 화합물 분자를 구성하는 원자의 원자량의 총합(단위: 「g/mol」)을 의미하고, 분자 구조식에 포함되는 원자의 원자량의 총합을 산출함으로써 얻어진다(단위 「g/mol」). 본 명세서에 있어서는 분자량의 단위를 생략하는 경우가 있다. 한편, 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 분자량은, 본 기술 분야에 있어서 알려져 있는 어느 방법으로도 측정할 수 있으며, 바람직하게는 액체 크로마토그래피에 의해 측정할 수 있고, 보다 바람직하게는 실시예에 기재된 액체 크로마토그래피 질량 분석(LC/MS)에 의해 측정할 수 있다.

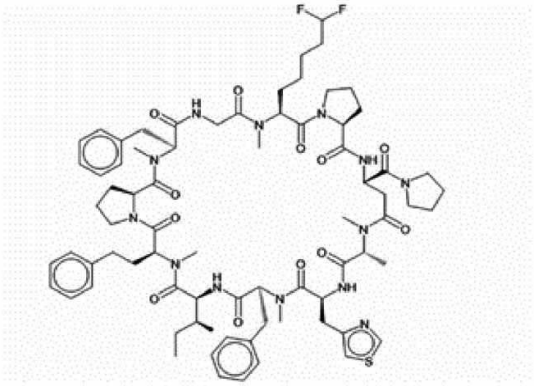
[0497] 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물은, ClogP가, 예를 들면, 4 이상 25 이하여도 된다. ClogP는, 컴퓨터로 계산한 분배 계수이고, 「CLOGP Reference Manual Daylight Version 4.9(릴리스일: 2011년 8월 1일, https://www.daylight.com/dayhtml/doc/clogp/)」에 기재된 원칙에 의거하여 구할 수 있다. ClogP를 계산하는 방법의 일례로서, Daylight Chemical Information Systems, Inc.의 Daylight Version 4.95(릴리스일: 2011년 8월 1일, ClogP 알고리즘 version 5.4, 데이터베이스 version 28, https://www.daylight.com/dayhtml/doc/release_notes/index.html)를 이용하여 계산하는 것을 들 수 있다.

[0498] 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP는, 24 이하인 것이 보다 바람직하고, 23 이하인 것이 더 바람직하고, 22 이하인 것이 보다 더 바람직하고, 21 이하인 것이 또한 보다 더 바람직하며, 20 이하인 것이 특히 바람직하다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP의 하한은, 5 이상인 것이 보다 바람직하고, 6 이상인 것이 더 바람직하고, 7 이상인 것이 보다 더 바람직하고, 8 이상인 것이 보다 더욱더 바람직하며, 10 이상인 것이 특히 바람직하다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP의 범위로서, 예를 들면, 5 이상 24 이하, 6 이상 23 이하, 7 이상 22 이하, 8 이상 21 이하, 9 이상 20 이하, 및 10 이상 20 이하, 11 이상 18 이하, 11.2 이상 16.1 이하가 예시된다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP의 범위로서는, 예를 들면 4 이상 25 이하이고, 바람직하게는 6 이상 23 이하이고, 보다 바람직하게는 8 이상 21 이하이며, 가장 바람직하게는 9 이상 20 이하이다.

[0499] 사이클로스포린 A(ClogP: 14.36)에 대한 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP의 백분율은, 174% 이하여도 되고, 167% 이하여도 되고, 160% 이하여도 되고, 153% 이하여도 되고, 146% 이하여도 되며, 139% 이하여도 된다. 또한, 28% 이상이어도 되고, 35% 이상이어도 되고, 42% 이상이어도 되고, 49% 이상이어도 되고, 56% 이상이어도 되고, 63% 이상이어도 되며, 70% 이상이어도 된다. 사이클로스포린 A(ClogP: 14.36)에 대한 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP의 백분율은, 28% 이상 174% 이하여도 되고, 35% 이상 174% 이하여도 되고, 42% 이상 167% 이하여도 되고, 49% 이상 160% 이하여도 되고, 56% 이상 153% 이하여도 되고, 63% 이상 146% 이하여도 되며, 70% 이상 139% 이하여도 된다.

[0500] 따라서, 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP는, ClogP의 값, 또는 사이클로스포린 A의 ClogP에 대한 백분율로 나타낼 수 있고 이들은 상호 변환하여 이용할 수 있다. 또한, 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP는, 실시예에 기재된 화합물 4인, 하기의 구조를 갖는 화합물의 ClogP 이상인 것이 바람직하다.

[0501] [화학식 11]

[0502] 

[0503] 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물은, ClogP/아미노산 잔기수가 1.0 이상이어도 된다. 여기에서 「아미노산 잔기수」는, 펩타이드 화합물을 구성하는 아미노산 잔기의 총수를 의미한다. 예를 들면, 환상부가 10개의 아미노산 잔기로 이루어지고, 직쇄부가 1아미노산 잔기로 이루어지는 환상 펩타이드 화합물의 아미노산 잔기수는 11이다. ClogP/아미노산 잔기수는, 펩타이드 화합물의 ClogP를 해당 펩타이드 화합물에 포함되는 아미노산 잔기수로 나누는 것에 의해 산출되는 값이다. 예를 들면, 펩타이드 화합물의 ClogP가 14.0이고, 해당 펩타이드 화합물에 포함되는 아미노산 잔기수가 7일 때, 해당 펩타이드 화합물의 ClogP/아미노산 잔기수는 2.0으로 계산된다.

[0504] 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP/아미노산 잔기수는, 1.1 이상이어도 되고, 1.2 이상이어도 된다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP/아미노산 잔기수의 상한은, 1.8 이하, 1.7 이하, 1.6, 1.5 이하여도 된다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 ClogP/아미노산 잔기수의 범위로서, 예를 들면, 1.0 이상 1.8 이하여도 되고, 바람직하게는 1.0 이상 1.7 이하이고, 보다 바람직하게는 1.1 이상 1.6 이하이며, 가장 바람직하게는 1.1 이상 1.5 이하이다.

[0505] 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물은, 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하여도 된다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도는 5mg/mL 이하여도 되고, 2.5mg/mL 이하여도 되고, 2.0mg/mL 이하여도 되고, 1mg/mL 이하여도 되고, 0.5mg/mL 이하여도 되고, 0.25mg/mL 이하여도 되고, 0.1mg/mL 이하여도 되고, 0.05mg/mL 이하여도 되고, 0.025mg/mL 이하여도 되고, 0.01mg/mL 이하여도 되고, 0.005mg/mL 이하여도 되고, 0.0025mg/mL 이하여도 되며, 0.001mg/mL 이하여도 된다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도는, 예를 들면 0μg/mL를 초과하고, 10,000μg/mL 이하여도 되고, 바람직하게는 0.1μg/mL 이상 10,000μg/mL 이하이고, 보다 바람직하게는 0.5μg/mL 이상 200μg/mL 이하이며, 가장 바람직하게는 1.0μg/mL 이상 100μg/mL 이하이다. 한편, 「용해도」는, 37℃, 1atm의 조건하에서의 용해도를 의미한다.

[0506] 용해도는 이하의 수순에 의해 측정할 수 있다.

[0507] 동결 건조한 과잉량의 화합물 분말에 50mM 인산 완충액(PPB: Phosphate buffer, pH 6.5)을 첨가하고, 진탕(37℃, 1atm, 1800rpm, 22~24시간) 후, 필터 여과하고, LC/MS/MS로 여과액의 화합물 농도를 측정한다. 측정된 화합물 농도로부터, 용해도(μg/mL)를 산출한다.

[0508] 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물은, 생물약제학 분류 시스템(Biopharmaceutics Classification System)에서 클래스 IV로 분류되는 펩타이드 화합물인 것이 바람직하다. BCS는, 의약품을 그 용해성 및 흡수율에 기초하여 4개의 클래스(클래스 I~클래스 IV)로 분류함으로써, 당해 의약품의 소화관 흡수 특성을 예측하는 지침이다. 본 명세서에 있어서 「흡수」란 소화관 흡수를 의미해도 된다.

[0509] BCS에 있어서의 용해성(D_0: Dose Number)은, D_0=1을 경계로 해서, $D_0 \leq 1$일 때에 용해성이 높다(높은 용해성)고 판정되고, $D_0 \geq 1$일 때에 용해성이 낮다(낮은 용해성)고 판정된다. BCS에 있어서의 흡수율(F_a: 소화관으로부터 흡수되는 율)은, 90%의 흡수율을 경계로 해서, $F_a \leq 0.9$일 때에 흡수율이 낮다(낮은 흡수율)고 판정되고, $F_a \geq 0.9$일 때에 흡수율이 높다(높은 흡수율)고 판정된다. BCS의 클래스 I~클래스 IV는, 이하와 같이 정의된다.

[0510] 클래스 I: 높은 용해성($D_0 \leq 1$) 또한 높은 흡수율($F_a \geq 0.9$)

[0511] 클래스 II: 낮은 용해성($D_0 \geq 1$) 또한 높은 흡수율($F_a \geq 0.9$)

[0512] 클래스 III: 높은 용해성($D_0 \leq 1$) 또한 낮은 흡수율($F_a \leq 0.9$)

[0513] 클래스 IV: 낮은 용해성($D_0 \geq 1$) 또한 낮은 흡수율($F_a \leq 0.9$)

[0514] 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값은, 본 실시형태에 따른 (2)의 계면활성제가 존재하지 않는 계에 있어서 측정된 경우, 1.0E-5 이하, 9.0E-6 이하, 8.0E-6 이하, 7.0E-6 이하, 6.0E-6 이하, 5.0E-6 이하, 4.0E-6 이하, 3.0E-6 이하, 2.0E-6 이하, 1.8E-6 이하, 1.6E-6 이하, 1.4E-6 이하, 1.2E-6 이하, 1.0E-6 이하, 9.8E-7 이하, 9.6E-7 이하, 9.4E-7 이하, 9.2E-7 이하, 9.0E-7 이하, 8.8E-7 이하, 8.6E-7 이하, 8.4E-7 이하, 8.2E-7 이하, 8.0E-7 이하, 7.8E-7 이하, 7.6E-7 이하, 7.4E-7 이하, 7.2E-7 이하, 7.0E-7 이하, 6.8E-7 이하, 6.6E-7 이하, 6.4E-7 이하, 6.2E-7 이하, 6.0E-7 이하, 5.8E-7 이하, 5.6E-7 이하, 5.4E-7 이하, 5.2E-7 이하, 5.0E-7 이하, 4.8E-7 이하, 4.6E-7 이하, 4.4E-7 이하, 4.2E-7 이하, 4.0E-7 이하, 3.8E-7 이하, 3.6E-7 이하, 3.4E-7 이하, 3.2E-7 이하, 3.0E-7 이하, 2.8E-7 이하, 2.6E-7 이하, 2.4E-7 이하, 2.2E-7 이하, 2.0E-7 이하, 1.8E-7 이하, 1.6E-7 이하, 1.4E-7 이하, 1.2E-7 이하, 또는 1.0E-7 이하여도 된다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값은, 본 실시형태에 따른 (2)의 계면활성제가 존재하지 않는 계에 있어서 측정된 경우, 예를 들면 1.0E-10 이상 1.0E-5 이하여도 되고, 바람직하게는 1.0E-9 이상 5.0E-7 이하이고, 보다 바람직하게는 3.0E-9 이상 1.0E-7 이하이며, 가장 바람직하게는 5.0E-9 이상 5.0E-8 이하이다. 한편, E-n(n은 자연수)은, 10^{-n}을 의미한다(예를 들면, 1.0E-5=1.0×10^{-5}).

[0515] 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값은, 본 실시형태에 따른 (2)의 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우, 1.0E-9 이상, 1.0E-8 이상, 2.0E-8 이상, 3.0E-8 이상, 4.0E-8 이상, 5.0E-8 이상, 6.0E-8 이상, 7.0E-8 이상, 8.0E-8 이상, 9.0E-8 이상, 1.0E-7 이상, 1.1E-7 이상, 1.2E-7 이상, 1.3E-7 이상, 1.4E-7 이상, 1.5E-7 이상, 1.6E-7 이상, 1.7E-7 이상, 1.8E-7 이상, 1.9E-7 이상, 2.0E-7 이상이어도 된다. 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값은, 본 실시형태에 따른 (2)의 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우, 예를 들면 1.0E-9 이상 1.0E-5 이하여도 되고, 바람직하게는 5.0E-9 이상 5.0E-6 이하이고, 보다 바람직하게는 1.0E-8 이상 1.0E-6 이하이며, 가장 바람직하게는 3.0E-8 이상 5.0E-7 이하이다.

[0516] 또한, 본 실시형태에 따른 (2)의 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우의, 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값은, (2)의 계면활성제를 포함하지 않는 계에 있어서 측정된 경우와 비교하여, 2배 이상, 3배 이상, 5배 이상, 10배 이상, 15배 이상이어도 된다. 본 실시형태에 따른 (2)의 계면활성제가 존재하는 계에 있어서 측정된 경우의, 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 Caco-2 Papp(cm/sec)의 값은, (2)의 계면활성제를 포함하지 않는 계에 있어서 측정된 경우와 비교하여, 예를 들면 1.1배 이상 100배 이하여도 되고, 바람직하게는 1.3배 이상 60배 이하이고, 보다 바람직하게는 1.5배 이상 40배 이하이며, 가장 바람직하게는 2.0배 이상 30배 이하이다.

[0517] Caco-2 Papp(cm/sec)의 값은, 세포막에 있어서의 막투과성의 지표가 되는 값이며, 이하의 방법에 의해 측정할 수 있다.

[0518] (공정 1) Caco-2 세포를 플레이트(예를 들면, 96 well 트랜스웰 및 Falcon(등록상표) 96 등) 상에서 3주간 배양한 후에, Apical측에 평가 대상으로 하는 조성물과, FaSSIF/HBSS 완충액(pH 6.5)을 첨가하고, Basal측에 4% BSA를 포함하는 HBSS 완충액(pH 7.4)을 첨가한다(투과성 시험의 개시).

[0519] (공정 2) 각 well은 5% CO_2, 37℃, 80rpm에서 진탕하고, 개시 180분 후에 Basal측의 샘플을 채취하여, 액체 크로마토그래피 질량 분석법(LC/MS/MS)으로 펩타이드 화합물의 투과량을 측정한다.

[0520] (공정 3) 측정된 투과량으로부터 투과 계수(Caco-2 Papp(cm/sec))를 산출한다.

[0521] 한편, 상기 측정에 있어서는, 상기 FaSSIF/HBSS 완충액 및 상기 HBSS 완충액에 각각 Pgp 저해제(예를 들면 Zosquidar 등)를 첨가할 수 있다.

[0522] 또한, 상기 공정(공정 1) 후, (공정 2) 전에, 각 well을 5% CO_2, 37℃, 80rpm에서 20~24시간 정치하는 것에 의해 프리인큐베이션을 행할 수 있다.

[0523] 또, 프리인큐베이션을 행한 후에, Basal측의 용액을 제거·세정하고, 동일 조성의 새로운 용액을 첨가할 수 있

다. 당해 용액에도 Pgp 저해제를 첨가할 수 있다. 프리인큐베이션을 행하는 경우는, HBSS 완충액(pH 7.4) 대신에 4% BSA를 포함하는 DMEM 용액(pH 7.4)을 이용하는 것이 바람직하다.

[0524] 또한, 상기 공정(공정 3)에서 투과 계수를 계산할 때에 이용하는 도너측 평가 대상 물질의 농도를 초기에 첨가한 농도로 할 수 있는 것 외에, 프리인큐베이션을 개시하기 전이나 상기 공정(공정 2)에서 진탕을 개시하기 전에 Apical측의 용액을 채취하여 측정한 농도를 이용할 수도 있다. 특히, 프리인큐베이션을 행하는 경우는, 프리인큐베이션 전까지 채취한 Apical측의 용액 농도를 이용하는 것이 바람직하다.

[0525] 구체적으로는, 실시예에 기재된 방법에 의해 측정할 수 있다.

[0526] 이와 같이 본 실시형태에 따른 조성물의 Caco-2 Papp(cm/sec)를 측정할 때의 측정 대상 물질은, 조성물에 포함되는 펩타이드 화합물이다.

[0527] 본 실시형태에 따른 조성물은, 펩타이드 화합물을 포함한다. 본 실시형태에 따른 조성물에 포함되는 펩타이드 화합물은, (i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물, (ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및 (iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상이다.

[0528] 본 실시형태에 따른 (i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물은, 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물인 한에 있어서, 전술한 펩타이드 화합물의 구체적 태양을 제한 없이 적용할 수 있다.

[0529] 본 실시형태에 따른 (i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물은, 예를 들면, 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 것이며, 적어도 3개의 N 치환 아미노산 잔기를 포함하는 것이 바람직하고, 적어도 4개의 N 치환 아미노산 잔기를 포함하는 것이 보다 바람직하며, 적어도 5개의 N 치환 아미노산 잔기를 포함하는 것이 가장 바람직하다. N 치환 아미노산 잔기는, N 치환 환상 펩타이드 화합물 중에 연속해서 존재하고 있어도, 불연속으로 존재하고 있어도 된다.

[0530] 본 실시형태에 따른 (i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물의 구체예로서는, 예를 들면, 후술하는 실시예에 기재된 화합물 1~화합물 12를 들 수 있다.

[0531] 본 실시형태에 따른 (ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물은, ClogP가 4 이상 25 이하인 한에 있어서, 전술한 펩타이드 화합물의 구체적 태양을 제한 없이 적용할 수 있다.

[0532] 본 실시형태에 따른 (iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물은, 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 한에 있어서, 전술한 펩타이드 화합물의 구체적 태양을 제한 없이 적용할 수 있다.

[0533] 본 실시형태에 따른 (iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물의 구체예로서는, 예를 들면, 사이클로스포린 A 등을 들 수 있다.

[0534] 본 실시형태에 있어서, 상기 모든 특징을 갖는 펩타이드 화합물의 바람직한 예로서, 하기 실시예에 기재된 화합물 1~12를 들 수 있다.

[0535] 〔계면활성제〕

[0536] 본 실시형태에 따른 조성물은, (2)의 계면활성제와 병용하기 위한 조성물이어도 된다. 본 실시형태에 따른 계면활성제는, (iv) 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제, 및 (v) 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상이다. 계면활성제는, 1종만이어도 되고, 2종 이상이 병용되어도 된다. 한편, 이하에 기재하는 계면활성제의 구체예는, 염(예를 들면, 염산염, 나트륨염)의 형태로 사용해도 된다.

[0537] 일 실시형태에 따른 계면활성제는, 펩타이드 화합물의 유화, 분산을 촉진하는 성분이어도 되고, 세포내 경로(Transcellular pathway)를 통한 흡수를 촉진하는 성분이어도 되며, 세포간 경로(Paracellular pathway)를 통한 흡수를 촉진하는 성분이어도 된다.

[0538] 일 실시형태에 따른 계면활성제는, 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 직쇄 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하이다. 상기 탄소 원자수는 6 이상, 7 이상, 8 이상, 10 이상, 11이어도 된다. 상기 직쇄 알킬렌 구조에 포함되는 탄소 원자수로서는, 6 이상 13 이하, 7 이상 13 이하, 8 이상 12 이하, 10 이상 12 이하,

또는 11이어도 된다. 상기 직쇄 알킬렌 구조에 포함되는 탄소 원자수로서는, 예를 들면 5 이상 13 이하여도 되고, 바람직하게는 7 이상 11 이하이고, 보다 바람직하게는 9 이상 11 이하이며, 가장 바람직하게는 11이다.

[0539] 본 발명에 있어서의 바람직한 계면활성제의 예를, 하기에 나타낸다(괄호 내의 숫자는 직쇄 알킬렌 구조 중의 탄소수를 나타낸다).

[0540] (a) 카프로산(5)

[0541] (b) 카프릴산(7)

[0542] (c) 카프르산(9)

[0543] (d) 라우르산(11)

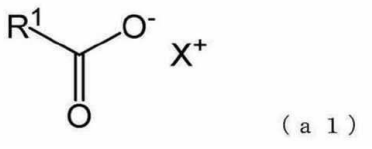
[0544] (e) 라우로일카르니틴(11)

[0545] (f) 라우로일-L-카르니틴(11)

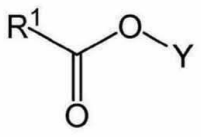
[0546] (g) 팔미트산 카르니틴(15)

[0547] 또한, 일 실시형태에 따른 계면활성제는, 하기 일반식(a1)~(a3)의 어느 것으로 표시되는 화합물인 것이 바람직하다.

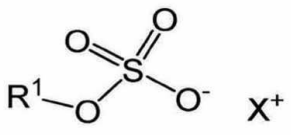
[0548] [화학식 12]

[0549] 
(a 1)

[0550] [화학식 13]

[0551] 
(a 2)

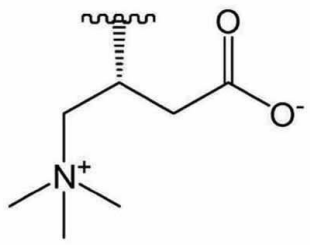
[0552] [화학식 14]

[0553] 
(a 3)

[0554] 일반식(a1)~(a3) 중, R^1은 치환기를 갖고 있어도 되는, 포화 또는 불포화의, 직쇄의 탄소 원자수 5 이상 13 이하의 알킬기를 나타내고, X는 나트륨 또는 칼륨을 나타내고, Y는 하기 식(a4)로 표시되는 기 또는 그의 입체 이성체를 나타낸다.

[0555] 한편, 불포화의 알킬기는, 불포화의 탄화수소기라고 할 수도 있다.

[0556] [화학식 15]

[0557] 
(a 4)

[0558] 일반식(a1)~(a3) 중, R^1은, 탄소 원자수 5 이상 13 이하의 알킬기인 것이 바람직하고, 탄소 원자수 7 이상 13 이하의 알킬기인 것이 보다 바람직하고, 탄소 원자수 8 이상 12 이하의 알킬기인 것이 더 바람직하고, 탄소 원자수 10 이상 12 이하의 알킬기인 것이 보다 더 바람직하며, 탄소 원자수가 11인 알킬기인 것이 특히 바람직하다. 또한, 직쇄의 알킬기인 것이 바람직하다. 또한, 포화 알킬기인 것이 바람직하다. 또한, 치환기를 갖지 않는 알킬기인 것이 바람직하다. 한편, 식(a4) 중,

[0559] [화학식 16]

[0560] 

[0561] 는 결합손을 나타낸다.

[0562] 또한, 일 실시형태에 따른 계면활성제는, 중쇄 지방산 구조를 포함한다. 중쇄 지방산이란, 탄소 원자수가 6 이상 12 이하인 지방산을 가리킨다. 중쇄 지방산 구조의 탄소 원자수는 8 이상, 10 이상, 또는 12여도 된다. 중쇄 지방산 구조의 탄소 원자수는, 예를 들면 6 이상 12 이하여도 되고, 바람직하게는 8 이상 12 이하이고, 보다 바람직하게는 10 이상 12 이하이며, 가장 바람직하게는 12이다.

[0563] 또한, 일 실시형태에 따른 계면활성제는, 중쇄 지방산 에스터, 중쇄 지방산 나트륨 또는 중쇄 지방산 칼륨이어도 된다. 중쇄 지방산 에스터는, 중쇄 지방산의 카복시기와 하이드록시기 함유 화합물의 하이드록시기 사이에서 에스터 결합이 형성된 화합물이다. 중쇄 지방산으로서는, 이것으로 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 카프로산, 에난트산, 카프릴산, 펠라르곤산, 카프르산, 운데실산, 및 라우르산 등을 들 수 있고, 그 중에서도, 보다 바람직하게는 카프릴산, 카프르산 및 라우르산, 더 바람직하게는 라우르산이 예시된다. 하이드록시기 함유 화합물로서는, 이것으로 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 지방족 알코올, 다가 알코올, 하이드록시기 함유 베타인(카르니틴, 트라이메틸글라이신 및 프롤린 베타인 등) 등을 들 수 있다.

[0564] 또한, 일 실시형태에 따른 계면활성제는, 바람직하게는 아실카르니틴이고, 더 바람직하게는 라우로일카르니틴 또는 팔미트산 카르니틴이고, 더 바람직하게는 라우로일카르니틴이며, 특히 바람직하게는 라우로일-L-카르니틴이다.

[0565] 일 실시형태에 따른 계면활성제는, 카르니틴 잔기를 갖는다. 카르니틴 잔기를 갖는 계면활성제는 바람직하게는 아실카르니틴이어도 된다. 아실카르니틴은, 카르니틴의 하이드록시기와 카복시기 함유 화합물의 카복시기 사이에서 에스터 결합이 형성된 화합물이다. 카르니틴은, D체여도 되고, L체여도 된다. 카복시기 함유 화합물로서는, 유기산이어도 되고, 포화 지방산 및 불포화 지방산 등의 중쇄 지방산인 것이 바람직하고, 포화 지방산인 것이 보다 바람직하다. 중쇄 지방산의 탄소 원자수는, 6 이상, 8 이상, 10 이상, 또는 12여도 된다. 중쇄 지방산의 탄소 원자수는, 예를 들면 6 이상 12 이하여도 되고, 바람직하게는 8 이상 12 이하이고, 보다 바람직하게는 10 이상 12 이하이며, 가장 바람직하게는 12이다. 포화 지방산의 탄소 원자수로서는, 6 이상, 8 이상, 10 이상, 또는 12여도 된다. 포화 지방산의 탄소 원자수는, 예를 들면 6 이상 12 이하여도 되고, 바람직하게는 8 이상 12 이하이고, 보다 바람직하게는 10 이상 12 이하이며, 가장 바람직하게는 12이다. 본 발명에 있어서의 포화 지방산으로서, 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 및 라우르산이 예시된다. 본 발명에 있어서의 아실카르니틴으로서는, 라우로일카르니틴 또는 팔미트산 카르니틴이 보다 바람직하고, 라우로일카르니틴이 더 바람직하며, 라우로일-L-카르니틴이 특히 바람직하다.

[0566] 또한, 일 실시형태에 따른 계면활성제는, 음이온 계면활성제, 양이온 계면활성제, 양성 계면활성제, 비이온 계면활성제여도 된다. 또한, 음이온 계면활성제 또는 양이온 계면활성제인 것이 바람직하고, 양이온 계면활성제인 것이 보다 바람직하다. 음이온 계면활성제로서는 카복실산염, 설폰산염 및 황산 에스터염 등을 들 수 있고, 바람직하게는 설폰산염이며, 더 바람직하게는 라우릴 황산 나트륨(도데실 황산 나트륨)이다.

[0567] 일 실시형태에 따른 계면활성제는, 단리된 성분으로서, 또는 동 계면활성제를 포함하는 조성물로서, 본 실시형태에 따른 조성물과 병용된다. 일 실시태양에 있어서, 계면활성제는, (1)의 펩타이드 화합물의 흡수 촉진제로서 사용되어도 된다.

[0568] 〔용해성 개선제〕

[0569] 본 실시형태에 따른 조성물은, 펩타이드 화합물의 용해성을 개선하는 용해성 개선제를 추가로 포함하고 있어도 된다. 펩타이드 화합물의 용해성을 개선하는 성분으로서는, 예를 들면, 여러 가지 유성 성분, 펩타이드 화합물

과 고체 분산체(Amorphous Solid Dispersion, 이하 「ASD」라고 한다)를 형성하는 폴리머, 및 pH를 조정하는 성분 등을 들 수 있다. 용해성 개선제는, 1종만이어도 되고, 2종 이상이 병용되어도 된다.

[0570] 유성 성분의 바람직한 구체예로서, 예를 들면, 올레산, 스테아르산, 리놀레산, 팔미트산, 리놀렌산, 미리스트산 등의 지방산, 올리브유, 아몬드유, 야자유, 카카오지, 마카다미아 너트유, 아보카도유, 홍화유, 대두유, 아마씨유, 유채씨유, 피마자유, 팜유, 하이 올레익 해바라기유, 하이 올레익 홍화유, 해바라기유, 면실유, 옥수수유, 참기름, 땅콩유, 살구씨유, 쿠쿠이 너트유, 포도 종자유, 피스타치오 종자유, 해바라기유, 헤이즐넛유, 호호바유, 메도우폼유, 로즈힙유, 트라이카프로인(Tricaproin), 트라이카프릴린(Tricaprylin), 트라이카프린(Tricaprin), 트라이팔미톨레인(Tripalmitolein), 트라이올레인(Triolein), 트라이리놀레인(Trilinolein), 트라이리놀레닌(Trilinolenin), 트라이에이코세노인(Trieicosenoin), 트라이에루신(Trierucin) 등을 들 수 있다. 유성 성분으로서는, 상기에 예로 든 것 이외에, 식물로부터 채취되는 식물유, 그들의 가수분해 처리에 의해 일부 분해시킨 것이나, 분리 정제한 것이어도 된다. 또한 합성 수법에 의해 합성하여 얻어진 것이어도 된다.

[0571] 유성 성분으로서는, 상기 유성 성분에 폴리옥시에틸렌 구조를 부가한 화합물을 용해성 개선제로서 이용하는 것을 더 바람직하게 들 수 있다. 폴리옥시에틸렌 구조는, $-(CH_2-CH_2-O)_n-$으로 표시된다. 당해 화합물에 있어서, 산화 에틸렌의 평균 부가 몰수는, 2 이상 100 이하인 것이 바람직하고, 3 이상 80 이하인 것이 보다 바람직하고, 3 이상 60 이하인 것이 더 바람직하며, 3 이상 50 이하인 것이 보다 더 바람직하다. 또한 산화 에틸렌의 평균 부가 몰수는, 5 이상 40 이하인 것이 바람직하고, 10 이상 40 이하인 것이 보다 바람직하고, 20 이상 40 이하인 것이 더 바람직하며, 30 이상 40 이하인 것이 보다 더 바람직하다.

[0572] 폴리옥시에틸렌 구조를 부가한 화합물의 구체예로서, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 피마자유, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터 등을 들 수 있다. 이들 중에서도 폴리옥시에틸렌 피마자유, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터가 바람직하고, 폴리옥시에틸렌 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터가 보다 바람직하고, 산화 에틸렌의 평균 부가 몰수가 30 이상 40 이하인 폴리옥시에틸렌 피마자유, 산화 에틸렌의 평균 부가 몰수가 10 이상 40 이하인 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터가 더 바람직하며, 폴리옥시에틸렌 피마자유 35, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트(Tween80)가 보다 더 바람직하다.

[0573] 또한, 펩타이드 화합물과 ASD를 형성하는 폴리머로서는, 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리바이닐피롤리돈, 코포비돈, 폴리바이닐 알코올, 셀룰로스계 폴리머, 메타크릴산 메타크릴산 코폴리머 등을 들 수 있다. 구체예로서는, 하이드록실, 알킬아실옥시, 및 환상 아마이드를 포함하는 기로부터 선택되는 적어도 1개의 치환기를 갖는 바이닐 폴리머 및 코폴리머; 적어도 1개의 친수성의 하이드록실 함유 반복 단위와 적어도 1개의 소수성의 알킬- 또는 아릴 함유 반복 단위의 바이닐 코폴리머; 폴리바이닐 알코올; 적어도 비가수분해(아세트산 바이닐)형의 반복 단위의 부분을 갖는 폴리바이닐 알코올; 폴리바이닐 알코올 폴리아세트산 바이닐 코폴리머; 폴리바이닐피롤리돈; 코포비돈; 아크릴레이트 및 메타크릴산 코폴리머; 폴리에틸렌 폴리바이닐 알코올 코폴리머; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 코폴리머(폴록사머라고도 불린다), 폴리에틸렌 글라이콜, 아세트산 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMCA), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 아세트산 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시에틸에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트, 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시메틸셀룰로스 에틸 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 하이드록시프로필메틸 아세테이트 말레에이트, 하이드록시프로필메틸 트라이멜리테이트, 카복시메틸에틸셀룰로스, 폴리바이닐 뷰티레이트 프탈레이트, 폴리바이닐 알코올 아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산/에틸 아크릴레이트 코폴리머(바람직하게는 질량비 1:99 내지 99:1), 메타크릴산/메타크릴산 메틸 코폴리머(바람직하게는 질량비 1:99 내지 99:1), 메타크릴산 코폴리머, 아미노알킬 메타크릴산 코폴리머 E, 및 폴리바이닐아세탈 다이에틸아미노아세테이트 등을 들 수 있다.

[0574] 또한, pH 조정제의 구체예로서는, 락트산, 석신산, 글루콘산, 시트르산, 시트르산 수화물, 시트르산 삼나트륨, 인산, 탄산 칼륨, 탄산수소 나트륨, 타타르산, 말산, 아스코르브산, 푸마르산, 아스파르트산, 글루탐산, 글루탐산 염산염, 말론산, 말레산, 메글루민, 아르기닌, 라이신, 글라이신, 탄산 나트륨, 인산수소 나트륨 등을 들 수 있다.

[0575] 〔자기 유화 제제〕

[0576] 본 실시형태에 따른 조성물은, 자기 유화형 제제(Self Emulsifying Drug Delivery System, 이하, 「SEDDS」라

고 한다)와 같은, (3) 용해성 개선제가 미리 혼합된 상태의 성분을 포함할 수도 있다.

[0577] 〔조성물〕

[0578] 본 실시형태에 따른 조성물은, (1) 펩타이드 화합물을 적어도 포함한다. 본 실시형태에 따른 조성물과 병용되는 (2)의 계면활성제의 사용량으로서는, (1) 펩타이드 화합물 1질량부에 대해, (2) 계면활성제가 0.05질량부 이상, 0.075질량부 이상, 0.1질량부 이상, 0.2질량부 이상, 또는 0.3질량부 이상이어도 된다. 또한, (1) 펩타이드 화합물 1질량부에 대해, (2) 계면활성제가 300질량부 이하, 200질량부 이하, 150질량부 이하, 100질량부 이하, 80질량부 이하, 60질량부 이하, 40질량부 이하, 또는 30질량부 이하여도 된다. 더욱이 (1) 펩타이드 화합물 1질량부에 대해, (2) 계면활성제의 사용량이 0.05질량부 이상 300질량부 이하, 0.05질량부 이상 200질량부 이하, 0.05질량부 이상 150질량부 이하, 0.05질량부 이상 100질량부 이하, 0.075질량부 이상 80질량부 이하, 0.1질량부 이상 60질량부 이하, 0.2질량부 이상 40질량부 이하, 또는 0.3질량부 이상 30질량부 이하여도 된다.

[0579] (1) 펩타이드 화합물 1질량부에 대한 (2)의 계면활성제의 사용량은, 예를 들면 0.05질량부 이상 300질량부 이하여도 되고, 바람직하게는 0.1질량부 이상 100질량부 이하이고, 보다 바람직하게는 1.0질량부 이상 50질량부 이하이며, 가장 바람직하게는 1.5질량부 이상 30질량부 이하이다. 한편, 상기 범위는, (1) 펩타이드 화합물이 2종 이상의 펩타이드 화합물을 포함하는 경우는, 그 총량에 대한 것이다. (2) 계면활성제에 대해서도 마찬가지이다. (1) 및 (2)는, 액체 크로마토그래피 질량 분석법(LC-MS), 액체 크로마토그래피 하전화 입자 검출기 또는 핵자기 공명 장치(NMR)에 의해 정량할 수 있다.

[0580] 본 실시형태에 따른 조성물이 (3) 용해성 개선제를 포함하는 경우, 조성물 중의 성분(1) 및 성분(3)의 함유량은, (1) 펩타이드 화합물 1질량부에 대해, (3) 용해성 개선제가 0.1질량부 이상이어도 되고, 0.2질량부 이상이어도 되고, 0.3질량부 이상이어도 되고, 0.4질량부 이상이어도 되고, 0.5질량부 이상이어도 되고, 1질량부 이상이어도 되고, 3질량부 이상이어도 되고, 4질량부 이상이어도 되고, 5질량부 이상이어도 되고, 6질량부 이상이어도 되며, 7질량부 이상이어도 된다. 또한, 100질량부 이하여도 되고, 80질량부 이하여도 되고, 60질량부 이하여도 되고, 40질량부 이하여도 되며, 20질량부 이하여도 된다. 한편, 상기 범위는, (1) 펩타이드 화합물이 2종 이상의 펩타이드 화합물을 포함하는 경우는, 그 총량에 대한 것이다.

[0581] 또한, (3) 용해성 개선제가 25℃에 있어서 액체인 경우는, (3) 용해성 개선제 자신도 포함시킨 조성물 중에 포함되는 액체 성분 100체적%에서 차지하는 (3) 용해성 개선제의 함유량은, 0.05체적% 이상, 0.075체적% 이상, 0.1체적% 이상, 0.2체적% 이상, 0.3체적% 이상, 0.5체적% 이상, 또는 1.0체적% 이상이어도 된다. 또한, 100체적% 이하, 85체적% 이하, 50체적% 이하, 40체적% 이하, 30체적% 이하, 20체적% 이하, 15체적% 이하, 또는 10체적% 이하여도 된다. (3) 용해성 개선제가 25℃에 있어서 액체인 경우에 있어서의, (3) 용해성 개선제 자신도 포함시킨 조성물 중에 포함되는 액체 성분 100체적%에서 차지하는 (3) 용해성 개선제의 함유량은, 예를 들면 0.05체적% 이상 100체적% 이하이고, 바람직하게는 0.1체적% 이상 30체적% 이하이고, 보다 바람직하게는 0.5체적% 이상 20체적% 이하이며, 가장 바람직하게는 1.0체적% 이상 10체적% 이하이다.

[0582] 본 실시형태에 따른 조성물 중의 (1) 펩타이드 화합물의 함유량은, 펩타이드 화합물의 종류, 조성물의 용도 등에 따라서 적절히 설정해도 된다. 본 실시형태에 따른 조성물 중의 (1) 펩타이드 화합물의 함유량으로서, 이것으로 한정되는 것은 아니지만, 본 실시형태에 따른 조성물 중에 포함되는 액체 성분 1mL에 대해서, 0.01mg/mL 이상 300mg/mL 이하, 0.03mg/mL 이상 200mg/mL 이하, 0.1mg/mL 이상 100mg/mL 이하, 0.3mg/mL 이상 50mg/mL 이하, 1mg/mL 이상 25mg/mL 이하, 3mg/mL 이상 10mg/mL 이하를 예시할 수 있다.

[0583] 본 실시형태에 따른 조성물은, 의약으로서 허용될 수 있는 담체를 포함하고 있어도 된다. 담체로서는, 예를 들면, 식염수, 완충 식염수, 물, 등장 수성 완충액 및 그들의 조합을 들 수 있다.

[0584] 본 실시형태에 따른 조성물은, 본 발명에 의한 효과를 해치지 않는 범위에 있어서, 의약으로서 허용될 수 있는 기타 성분을 포함하고 있어도 된다. 기타 성분으로서는, 예를 들면, 안정화제, 방부제, 항산화제, 붕괴제, 부형제, 결합제, 유동화제·활택제 등을 들 수 있다. 안정화제로서는, 포스파티드산, 아스코르브산, 글리세린, 세탄올 등이 예시된다. 방부제로서는, 파라옥시벤조산 에틸, 파라옥시벤조산 프로필 등이 예시된다. 항산화제로서는, 뷰틸레이트화 하이드록시톨루엔, 뷰틸레이트화 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 갈산 프로필 등이 예시된다. 붕괴제로서는, 카멜로스 칼슘, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포피돈, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로스 등이 예시된다. 부형제로서는, 콘스타치 등의 전분류, 유당, 포도당, D-만니톨 등이 예시된다. 결합제로서는, 자당, 젤라틴, 아라비아 고무 분말, 메틸셀룰로스 등이 예시된다. 유동화제·활택제로서는, 경질무수 규산, 함수 이산화 규산, 스테아르산 마그네슘, 탤크 등이 예시된다.

[0585] 본 실시형태에 따른 계면활성제는, 막투과성이 낮은 펩타이드 화합물의 경구 흡수 촉진을 높이기 위해, 펩타이드 화합물의 흡수 촉진제로서 사용할 수 있다.

[0586] 또한, 본 실시형태에 따른 조성물은, 사용하는 펩타이드 화합물의 종류에 따라서, 예를 들면, 단백-단백 상호작용 저해, 아고니스트, 분자 샤페론 등의 tough target을 대상으로 하는 의약 조성물로서 사용할 수 있다. 본 실시형태에 따른 의약 조성물은, 유효 성분(약리 활성 물질)으로서 (1)의 펩타이드 화합물을 포함하고 있어도 된다.

[0587] 또, 본 실시형태에 따른 조성물은, 생체에의 투여용 조성물, 특히 경구 투여용 조성물로서 사용할 수 있다. 투여 대상으로서는, 포유류, 구체적으로는 마우스, 래트, 토끼, 개, 원숭이 및 인간을 들 수 있고, 특히 인간에의 투여에 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물은, 의약용 조성물로서 사용할 수 있다. 또, 본 발명은, 본 발명에 따른 조성물의 유효량을, 그것을 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0588] 본 실시형태에 따른 조성물과 (2)의 계면활성제의 대상에의 투여의 순번에는 특별히 제한이 없으며, 상기 조성물을 최초로 투여하고, 다음으로 상기 계면활성제를 투여해도 되고, 상기 계면활성제를 최초로 투여하고, 다음으로 상기 계면활성제를 투여해도 된다. 이들 중 어느 한쪽의 투여 후, 예를 들면 24시간 이내에 다른 쪽이 투여되어도 되고, 12시간 이내가 바람직하고, 6시간 이내가 보다 바람직하며, 1시간 이내가 가장 바람직하다.

[0589] 〔본 실시형태에 따른 조성물 및 계면활성제를 포함하는 키트〕

[0590] 본 실시형태에 따른 조성물과 (2)의 계면활성제는, 각각을 조합하여 키트로 할 수 있다. 키트에는, 사용 설명서 또는 첨부 문서를 포함하고 있어도 된다.

[0591] 〔본 발명의 다른 측면〕

[0592] 비한정된 일 태양에 있어서, 본 실시형태에 따른 조성물은, 하기 (1)의 펩타이드 화합물을 포함한다:

[0593] (1) 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 펩타이드 화합물;

[0594] (i) 1개 또는 복수의 N 치환 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 화합물,

[0595] (ii) ClogP가 4 이상 25 이하인 펩타이드 화합물, 및

[0596] (iii) 50mM 인산 완충액(pH 6.5)에 대한 37℃, 1atm에 있어서의 용해도가 10mg/mL 이하인 펩타이드 화합물.

[0597] 이 태양에 있어서, 당해 조성물은, 계면활성제와 병용됨으로써, 본 실시형태에 따른 펩타이드 화합물의 흡수성을 향상시킬 수 있다. 당해 조성물은, 전술한 각 태양을 제한 없이 적용할 수 있다. 당해 조성물과 병용하는 경우의 계면활성제의 사용량은, 본 실시형태에 따른 조성물 중의 (1)의 펩타이드 화합물 1질량부에 대해, 0.05질량부 이상, 0.075질량부 이상, 0.1질량부 이상, 0.2질량부 이상, 또는 0.3질량부 이상이어도 된다. 또한, (1)의 펩타이드 화합물 1질량부에 대해, 계면활성제의 사용량이 300질량부 이하, 200질량부 이하, 150질량부 이하, 100질량부 이하, 80질량부 이하, 60질량부 이하, 40질량부 이하, 또는 30질량부 이하여도 된다. 또 (1)의 펩타이드 화합물 1질량부에 대해, 계면활성제의 사용량이 0.05질량부 이상 300질량부 이하, 0.05질량부 이상 200질량부 이하, 0.05질량부 이상 150질량부 이하, 0.05질량부 이상 100질량부 이하, 0.075질량부 이상 80질량부 이하, 0.1질량부 이상 60질량부 이하, 0.2질량부 이상 40질량부 이하, 또는 0.3질량부 이상 30질량부 이하여도 된다. 또한, (1)의 펩타이드 화합물 1질량부에 대한 계면활성제의 사용량은, 예를 들면 0.05질량부 이상 300질량부 이하여도 되고, 바람직하게는 0.1질량부 이상 100질량부 이하이고, 보다 바람직하게는 1.0질량부 이상 50질량부 이하이며, 가장 바람직하게는 1.5질량부 이상 30질량부 이하이다. 한편, 상기 범위는, (1)이 2종 이상의 펩타이드 화합물 등을 포함하는 경우는, 그 총량에 대한 것이다. 계면활성제에 대해서도 마찬가지이다.

[0598] 비한정된 일 태양에 있어서, 본 발명은, 상기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수를 향상시키는 방법으로서, (1)의 펩타이드 화합물을 포함하는 조성물과, 계면활성제를 병용하는 것을 포함하는, 방법이라고 인식할 수도 있다. 본 실시형태에 따른 방법에 있어서의 구체적인 태양으로서, 본 발명에 따른 조성물에서 설명한 태양을 특별히 제한 없이 적용할 수 있다. 또한, 본 실시형태에 따른 방법에 있어서, 계면활성제는, 본 명세서에 기재한 계면활성제를 특별히 제한 없이 적용할 수 있지만, 라우로일-L-카르니틴, 카프릴산 나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 및 N-(8-[2-하이드록시벤조일]아미노)카프릴산 나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 것이 바람직하고, 라우로일-L-카르니틴인 것이 보다 바람직하다. 본 태양에 있어서, (1)의 펩타이드 화합물을 포함하는 조성물 대신에 (1)의 펩타이드 화합물 그 자체를 사용해도 된다.

[0599] 비한정된 일 태양에 있어서, 본 발명은, 상기 (1)의 펩타이드 화합물의 흡수를 향상시키기 위한, 계면활성제의 사용이어도 된다. 본 실시형태에 따른 방법에 있어서의 구체적인 태양으로서, 본 발명에 따른 조성물에서 설명한 태양을 특별히 제한 없이 적용할 수 있다. 또한, 본 실시형태에 따른 방법에 있어서, 계면활성제는, 본 명세서에 기재한 계면활성제를 특별히 제한 없이 적용할 수 있지만, 라우로일-L-카르니틴, 카프릴산 나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 및 N-(8-[2-하이드록시벤조일]아미노)카프릴산 나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 것 것이 바람직하고, 라우로일-L-카르니틴인 것이 보다 바람직하다.

[0600] 비한정된 일 태양에 있어서, 본 발명은, 상기 (1)의 펩타이드 화합물 그 자체, 또는 상기 (1)의 펩타이드 화합물을 포함하는 조성물과 병용하기 위한, 계면활성제를 포함하는 조성물이어도 된다. 본 실시형태에 있어서, 계면활성제는, 본 명세서에 기재한 계면활성제를 특별히 제한 없이 적용할 수 있지만, 라우로일-L-카르니틴, 카프릴산 나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 및 N-(8-[2-하이드록시벤조일]아미노)카프릴산 나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 것이 바람직하고, 라우로일-L-카르니틴인 것이 보다 바람직하다. 본 태양에 있어서, (1)의 펩타이드 화합물을 포함하는 조성물 대신에 (1)의 펩타이드 화합물 그 자체를 사용해도 된다.

[0601] **실시예**

[0602] 이하, 본 발명의 적합한 구체적 태양을 실시예로서 설명하지만, 본 발명은 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[0603] 〔합성예〕 환상 펩타이드 화합물의 합성

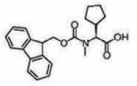
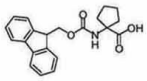
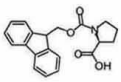
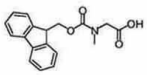
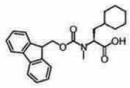
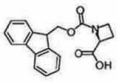
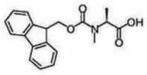
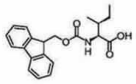
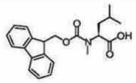
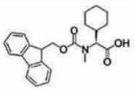
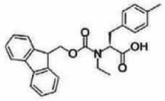
[0604] 표 1에 나타낸 아미노산 서열을 갖는 환상 펩타이드 화합물 1~12(간단히 화합물 1~12라고도 한다.)는, 국제 공개 제2013/100132호, 국제 공개 제2018/225864호 또는 국제 공개 제2021/90855호에 기재된 방법과 마찬가지의 방법으로 합성하여, 최종물을 건조물로서 얻었다. 표 1 중의 우단에 존재하는 부위가 C 말단을 형성한다. 또한, 아미노산의 약호의 설명을 표 2-1~표 2-3에 기재했다. 또, 화합물 1~12 및 사이클로스포린 A의 구조식을 표 3-0~표 3-4에 나타냈다.

[0605] [표 1]

화합물 1	MeLeu	Ile	MeGly	MeGly	MeCha	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	Pro	cLeu	MeChg	MeAsp2	pip
화합물 2	MeLeu	Ile	MeAla	Aze(2)	MeCha	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	Pro	cLeu	MeGly(cPent)	MeAsp2	mor
화합물 3	MeLeu	Ile	MeAla	Aze(2)	E)Phe(4-Me)	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	Pro	cLeu	MeGly(cPent)	MeAsp2	mor
화합물 4	D-MeAla	Ala(4-Thz)	MePhe	Ile	MeHph	Pro	MePhe	Gly	MeHnl(7-F2)	Pro	Asp2	pyrro
화합물 5	D-MeAla	Nle	Pro	Nle	MePhe	MeSer(nPr)	Phe(3-Cl)	Pic(2)	Ile	Pro	MeAsp2	pyrro
화합물 6	D-Leu	Pro	Ser(tBu)	MeLeu	Hyp(Et)	MeLeu	Thr	MePhe	Phe	MeLeu	Asp2	pip
화합물 7	MeGly	MePhe	Ile	MeLeu	Thr	MeGly	MeHph	MeLeu	Ser(tBu)	MeLeu	Asp2	pip
화합물 8	MeLeu	Ile	MeAla	Aze(2)	MeCha	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	Pro	cLeu	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
화합물 9	MeLeu	Ile	MeAla	Aze(2)	MeCha	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	MeAla	Ala	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
화합물 10	MeLeu	Ile	Ala	Aze(2)	MeGly(cPent)	MeGly	Hph(4-CF3-3-Cl)	Pro	cLeu	MeGly(cPent)	MeAsp2	mor
화합물 11	D-Leu	MePhe	Val	MeLeu	Thr	nBuGly	MeLeu	Phe(3-OMe-4-CONHMs)	MeLeu	MeLeu	Asp2	pip
화합물 12	MeGly	MePhe(3-Cl)	Phe(3-OMe-4-CONHMs)	MeLeu	Thr	nBuGly	MeLeu	MeLeu	Ser(tBu)	MeLeu	Asp2	pip

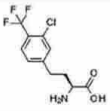
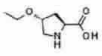
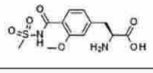
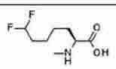
[0606]

[0607] [표 2-1]

약칭	구조	명칭
Fmoc-MeGly(cPent)-OH		(2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세트산
Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH		(2S)-4-[3-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)뷰탄산
Fmoc-cLeu-OH		1-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)사이클로펜테인-1-카복실산
Fmoc-Pro-OH		(2S)-1-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐)피롤리딘-2-카복실산
Fmoc-MeGly-OH		2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세트산
Fmoc-MeCha-OH		(2S)-3-사이클로헥실-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로판산
Fmoc-Aze(2)-OH		(2S)-1-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐)아제티딘-2-카복실산
Fmoc-MeAla-OH		(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]프로판산
Fmoc-Ile-OH		(2S,3S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐아미노)-3-메틸펜탄산
Fmoc-MeLeu-OH		(2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-메틸펜탄산
Fmoc-MeChg-OH		(2S)-2-사이클로헥실-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세트산
Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH		(2S)-2-[에틸(9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐)아미노]-3-(4-메틸페닐)프로판산

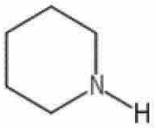
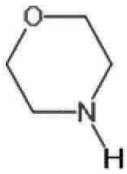
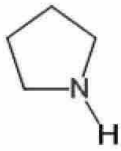
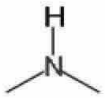
[0608]

[0609] [표 2-2]

약칭	아미노산 구조식	약칭	아미노산 구조식
Ala		MeHph	
Ala(4-Thz)		MeLeu	
Aze(2)		MePhe	
cLeu		MePhe(3-Cl)	
D-Leu		MeSer(nPr)	
D-MeAla		nBuGly	
Gly		Nle	
Hph(4-CF3-3-Cl)		Phe	
Hyp(Et)		Phe(3-Cl)	
Ile		Phe(3-OMe-4-CONHMs)	
MeAla		Pic(2)	
MeCha		Pro	
MeGly		Ser(tBu)	
MeGly(cPent)		Thr	
MeHnl(7-F2)		Val	

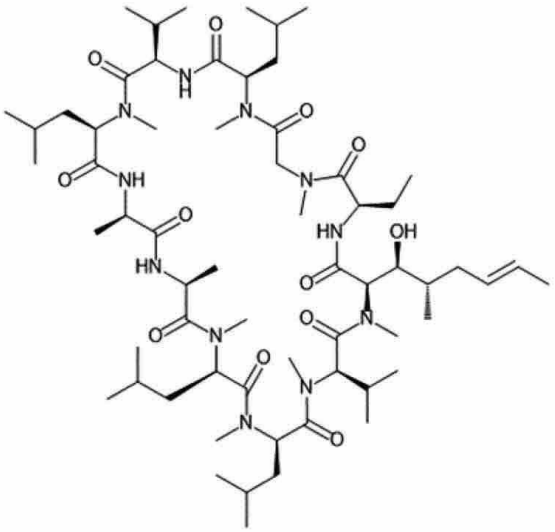
[0610]

[0611] [표 2-3]

약호	구조
pip	
mor	
pyrro	
NMe2	

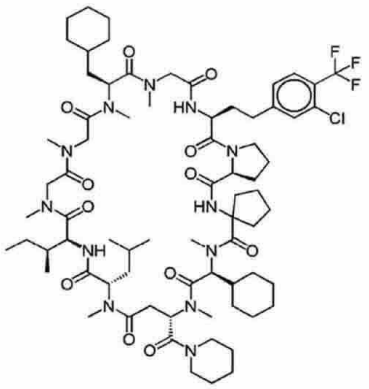
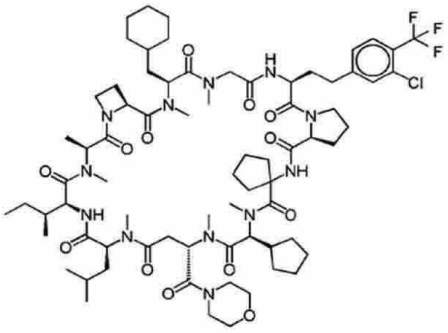
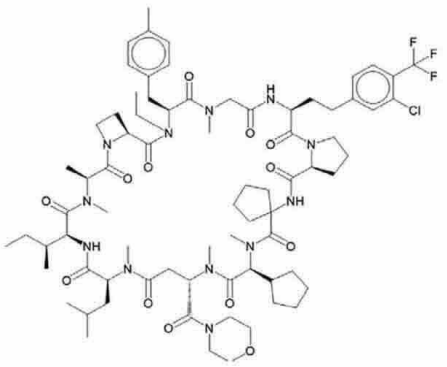
[0612]

[0613] [표 3-0]

사이클로스포린 A	

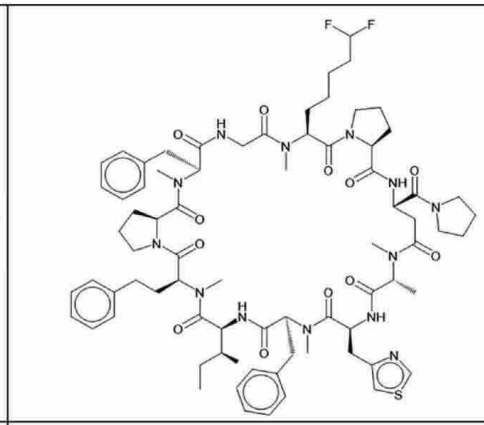
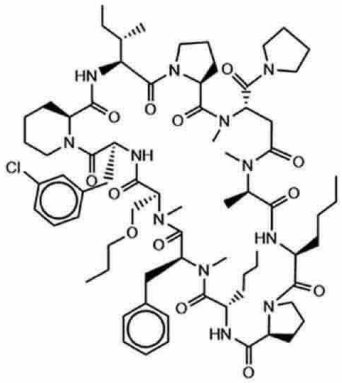
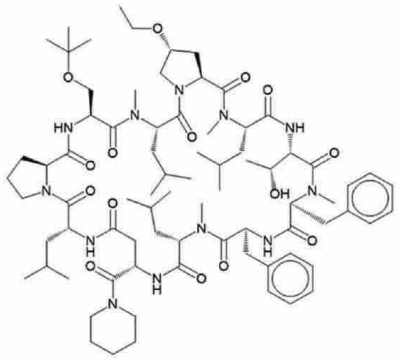
[0614]

[0615] [표 3-1]

화합물 1	
화합물 2	
화합물 3	

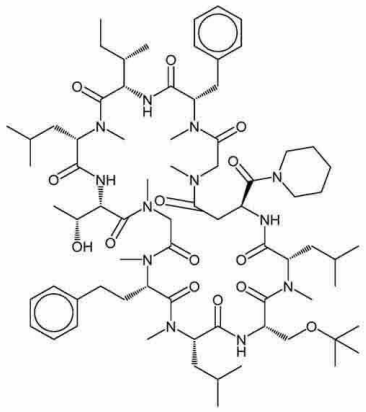
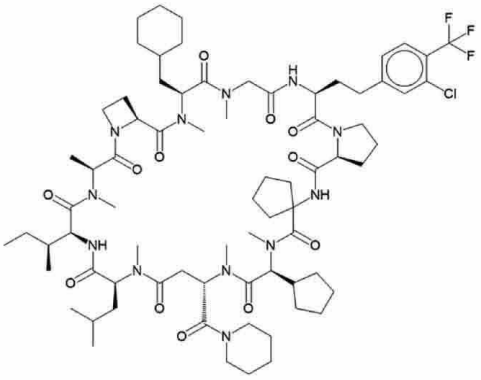
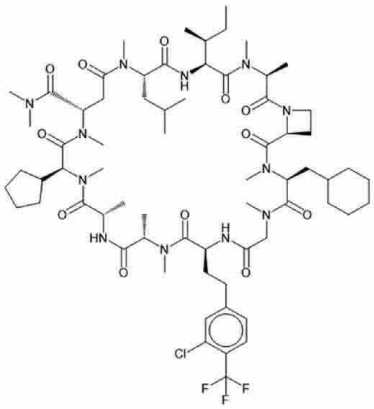
[0616]

[0617] [표 3-2]

화합물 4	
화합물 5	
화합물 6	

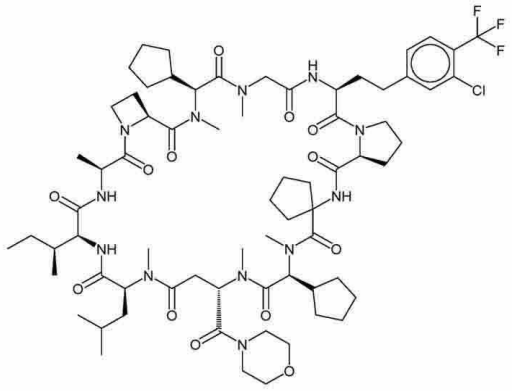
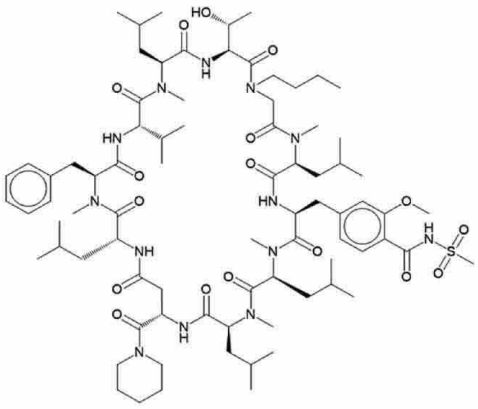
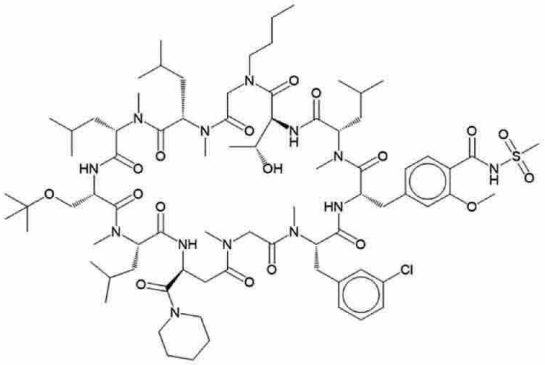
[0618]

[0619] [표 3-3]

화합물 7	
화합물 8	
화합물 9	

[0620]

[0621] [표 3-4]

화합물 10	
화합물 11	
화합물 12	

[0622]

[0623] 화합물 1~12의 보다 구체적인 합성 수순을 이하에 나타낸다.

[0624] 〔합성예 1: 화합물 2의 합성〕

[0625] 액체 크로마토그래피 질량 분석(LC/MS)의 측정 조건을 표 4에 나타낸다.

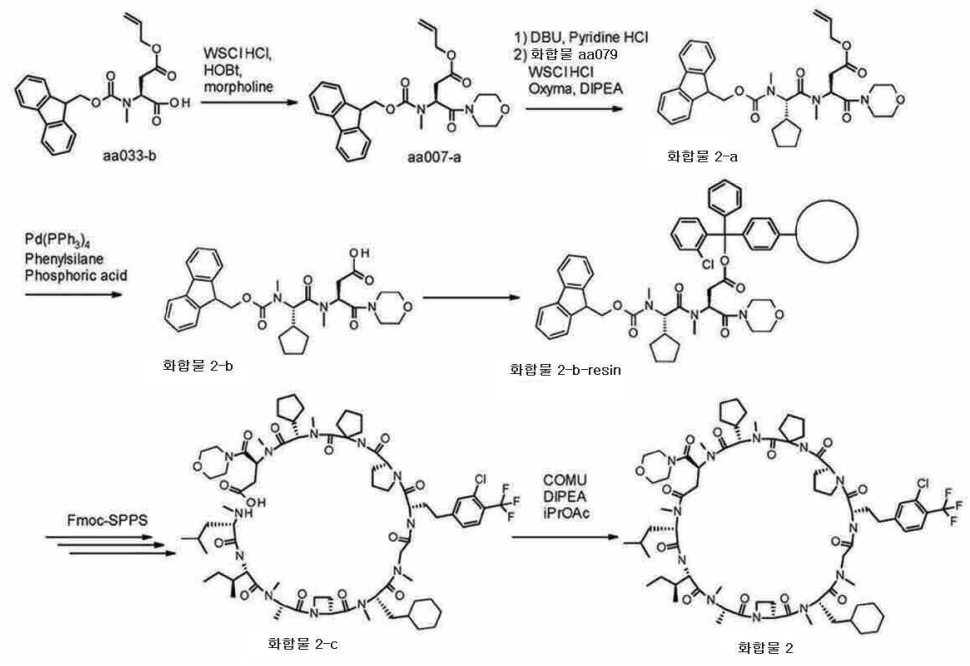
[0626] [표 4]

분석 조건	장치	칼럼 (I.D.×길이)(mm)	이동상	구배(A/B)	유속 (ml/분)	칼럼 온도(℃)	파장
SQDFA05	Acquity UPLC/SQD 혹은 Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA water B) 0.1% FA acetonitrile	95/5 (initial) ⇒ 0/100 (1.0분간) ⇒ 0/100 (0.4분간)	1.0	35	210-400nm PDA total
SSC-FA-03	Nexera UC/2020	XSelect CSH C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA water B) 0.1% FA acetonitrile	95/5 (initial) ⇒ 0/100 (1.75분간) ⇒ 0/100 (1.25분간)	1.0	35	210-400nm PDA total
SSC-TFA-07	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.05% TFA water B) 0.05% TFA acetonitrile	95/5 (initial) ⇒ 0/100 (1.5분간) ⇒ 0/100 (0.5분간)	1.0	35	210-400nm PDA total
SMDFA05long	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA water B) 0.1% FA acetonitrile	95/5 (initial) ⇒ 0/100 (4.5분간) ⇒ 0/100 (0.5분간)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDAA50	Acquity UPLC/SQD 혹은 Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM Ammonium methanoate, water B) Methanol	50/50 (initial) ⇒ 0/100 (0.7분간) ⇒ 0/100 (0.7분간)	1.0	35	210-400nM PDA total
SQDFA05	Acquity UPLC/SQD 혹은 Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA water B) 0.1% FA acetonitrile	95/5 (initial) ⇒ 0/100 (1.0분간) ⇒ 0/100 (0.4분간)	1.0	35	210-400nM PDA total
SQDFA50L	Acquity UPLC/SQD 혹은 Acquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA water B) 0.1% FA acetonitrile	50/50 (initial) ⇒ 0/100 (4.5분간) ⇒ 0/100 (0.5분간)	1.0	35	210-400nM PDA total
SSC-AF-00	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM Ammonium methanoate, water B) Methanol	95/5 (initial) ⇒ 0/100 (1.75분간) ⇒ 0/100 (1.25분간)	1.0	35	210-400nM PDA total
SSC-A-FA-01	Nexera UC/2020	XSelect CSH C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA water B) 0.1% FA acetonitrile	70/30 ⇒ 10/90 (7.5분간) ⇒ 0/100 (0.01분간) ⇒ 0/100 (2.49분간)	0.5	50	210-400nM PDA total

[0627]

[0628] 화합물 2는, 이하의 스킴에 따라 합성했다.

[0629] [화학식 17]



[0630]

[0631] (1) 화합물 aa007-a의 합성

[0632] 질소 분위기하, 실온에서, 국제 공개 제2021/090855호에 기재된 방법으로 제조한 화합물 aa033-b((2S)-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]-4-옥소-4-프로프-2-엔옥시뷰탄산, Fmoc-MeAsp(OAl)-OH)(87.94g, 215mmol)의 다이메틸폼아마이드(DMF)(430ml) 용액에, 1-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)(31.9g, 236mmol)과 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(WSCI·HCl)(49.4g, 258mmol)을 가하고, 30분 교반했다. 그 후, 반응액을 0℃로 냉각하고, 모폴린(20.44mL, 236mmol)을 적하로 가하고, 0℃에서 45분 교반했다. 반응액에 물(180mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 추가로 물(180mL)을 가하고, 실온에서 105분 교반했다. 석출된 고체를 여과 채취하여, 감압하 건조함으로써 화합물 aa007-a를 얻었다(86.83g, 수율 84%).

[0633] LCMS(ESI) m/z=479$(M+H)^+$

[0634] 유지 시간: 2.57분(분석 조건 SMDFA05long)

[0635] (2) 화합물 2-a의 합성

[0636] 국제 공개 제2021/090855호에 기재된 방법으로 제조한 화합물 aa079((2S)-2-사이클로펜틸-2-[9H-플루오렌-9-일메톡시카보닐(메틸)아미노]아세트산)(22.6g, 59.6mmol)와 사이아노(하이드록시이미노)아세트산 에틸(Oxyma)(10.69g, 75mmol)의 DMF(203mL) 용액에, WSCI·HCl(16.83g, 88mmol)을 실온에서 가하고, 30분 교반하여 용액 A를 얻었다.

[0637] 질소 분위기하, 화합물 aa007-a(30g, 62.7mmol)의 DMF(203mL) 용액에 다이아자바이사이클로운데센(DBU)(9.45mL, 62.7mmol)을 실온에서 적하로 가하고, 5분 교반했다. 거기에 피리딘 염산염(7.97g, 69mmol)을 가하고, 5분 교반했다. 얻어진 반응액에 용액 A와 N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA)(10.95mL, 62.7mmol)을 가하고, 질소 분위기하, 실온에서 2.5시간 교반했다. 반응액을 아세트산 에틸(300mL)로 희석하고, 염산(1mol/L, 300mL)으로 2회 세정했다. 얻어진 수상을 아세트산 에틸(300mL)로 2회 추출했다. 모든 유기상을 혼합하고, 물(300mL)로 세정하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액과 물의 혼합 용액(1:1, 300mL)으로 2회 세정하고, 추가로 포화 식염수와 물의 혼합 용액(1:1, 300mL)으로 순서대로 세정 후, 얻어진 유기상을 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매 증류 제거했다. 얻어진 잔사에 다이클로로메테인(DCM)(300mL)을 가하고, 여과로 고형물을 제거했다. 얻어진 용액을 감압하 용매 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥세인/아세트산 에틸)로 정제하여, 화합물 2-a를 얻었다(23.8g, 수율 61.5%).

[0638] LCMS(ESI) m/z=640.4$(M+Na)^+$

[0639] 유지 시간: 0.97분(분석 조건 SQDFA05)

[0640] (3) 화합물 2-b의 합성

[0641] 질소 분위기하, 실온에서 화합물 2-a(23.8g, 38.5mmol)의 DCM(77mL) 용액에, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.445g, 0.385mmol)을 가하고, 추가로 페닐실레인(3.32mL, 27mmol)을 가하고, 30분 교반했다. 반응액을 메틸 tert-뷰틸 에터(MTBE)(240mL)로 희석하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액과 물의 혼합 용액(1:1, 240mL)으로 추출했다. 얻어진 유기상을 물(50mL)로 추출했다. 모든 수상을 혼합하여 DCM(240mL)을 가하고, 거기에 인산(13.44ml, 231mmol)을 적하로 가하고, 유기상을 분리 후, 수상을 DCM(240mL)으로 추출했다. 얻어진 유기상을 혼합하고, 포화 식염수와 물의 혼합 용액(1:1, 240mL)으로 세정 후, 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매 증류 제거하여 화합물 2-b를 얻었다(21.35g, 수율 96%).

[0642] LCMS(ESI) m/z=578.4$(M+H)^+$

[0643] 유지 시간: 0.80분(분석 조건 SQDFA05)

[0644] (4) 화합물 2-b-resin의 합성

[0645] 필터 부착된 반응 용기에 2-클로로트라이틸 클로라이드 레진(1.36mmol/g, 46.2g, 62.8mmol)을 세팅하고, DCM(462mL)을 가하고, 실온에서 45분 진탕 후, 필터로부터 용매를 배출했다. 반응 용기에 화합물 2-b(21.35g, 37mmol)와 메탄올(11.96mL, 296mmol)과 DIPEA(30.9mL, 177mmol)의 DCM(323mL) 용액을 가하고, 실온에서 60분 진탕하고, 필터로부터 용액을 배출했다. 계속해서, 반응 용기에 메탄올(44.85mL, 1.1mol)과 DIPEA(30.9mL, 177mmol)의 DCM(323mL) 용액을 가하고, 실온에서 90분 진탕하고, 필터로부터 용액을 배출했다. 반응 용기에 DCM(323mL)을 가하고 5분 진탕하고, 필터로부터 용매를 배출했다. 이 레진의 세정 조작을 4회 더 반복하고, 얻어진 레진을 감압하 건조하여 화합물 2-b-resin을 얻었다(59.1g). 국제 공개 제2013/100132호, 국제 공개 제2018/225864호 또는 국제 공개 제2021/90855호에 기재된 레진의 정량법에 의해, 담지량을 0.433mmol/g으로 산출했다.

[0646] (5) 화합물 2-c의 합성

[0647] 이후의 Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH(화합물 aa132, 국제 공개 제2021/090855호에 기재된 방법으로 제조), Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-MeCha-OH, Fmoc-Aze(2)-OH, Fmoc-MeAla-OH, Fmoc-Ile-OH 및 Fmoc-MeLeu-OH의 신장은, Fmoc 고상 합성법에 의해 행했다.

[0648] (5-1) Fmoc-cLeu-OH의 신장

[0649] 화합물 2-b-resin(0.433mmol/g, 59g, 25.5mmol)을 필터 부착된 반응 용기에 가했다. 이 고상 반응 용기에 DCM(600mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다. 이 고상 반응 용기에 DBU의 DMF 용액(2v/v%, 420mL)을 첨가하고, 실온에서 10분 진탕 후에 용액을 프릿으로부터 배출했다.

[0650] 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 트라이에틸아민 염산염(7.03g, 51.1mmol)의 DCM(420mL) 용액을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다.

[0651] Fmoc-cLeu-OH(35.9g, 102mmol)와 Oxyma(9.08g, 63.9mmol)의 DMF 용액(180ml)과, N,N'-다이아이소프로필카보다이이미드(DIC)의 DMF 용액(10v/v%, 216mL)을 실온에서 혼합하고, 2분 후, 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 가했다. 이 고상 반응 용기를 50℃에서 24시간 진탕 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다.

[0652] (5-2) Fmoc-Pro-OH의 신장

[0653] 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 DBU의 DMF 용액(2v/v%, 420mL)을 첨가하고, 실온에서 10분 진탕 후에 용액을 프릿으로부터 배출했다.

[0654] 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 트라이에틸아민 염산염(7.03g, 51.1mmol)의 DCM(420mL) 용액을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다.

[0655] Fmoc-Pro-OH(17.24g, 51.1mmol)와 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸(HOAt)(4.35g, 31.9mmol)의 DMF(240mL) 용액에, DIC(11.54mL, 74.1mmol)를 실온에서 혼합하고, 2분 후, 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 가했다. 이 고상 반응 용기를 30℃에서 17시간 진탕 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 얻어진 레진을 감압하 건조하여, 63.1g의 레진을 얻었다.

[0656] (5-3) Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH(화합물 aa132)의 신장

[0657] 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 DCM(600mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다. 여기에 DBU의 DMF 용액(2v/v%, 420mL)을 첨가하고, 실온에서 10분 진탕 후에 용액을 프릿으로부터 배출했다.

[0658] 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 트라이에틸아민 염산염(7.03g, 51.1mmol)의 DCM(420mL) 용액을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다.

[0659] Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH(화합물 aa132)(25.7g, 51.1mmol)와 HOAt(4.35g, 31.9mmol)의 DMF(240mL) 용액에, DIC(11.54mL, 74.1mmol)를 실온에서 혼합하고, 2분 후, 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 가했다. 이 고상 반응 용기를 30℃에서 21시간 진탕 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다.

[0660] (5-4) Fmoc-MeGly-OH의 신장

[0661] 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 DBU의 DMF 용액(2v/v%, 420mL)을 첨가하고, 실온에서 10분 진탕 후에 용액을 프릿으로부터 배출했다.

[0662] 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 트라이에틸아민 염산염(7.03g, 51.1mmol)의 DCM(420mL) 용액을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다.

[0663] Fmoc-MeGly-OH(15.91g, 51.1mmol)와 HOAt(4.35g, 31.9mmol)의 DMF(240mL) 용액에, DIC(11.54mL, 74.1mmol)를 실온에서 혼합하고, 2분 후, 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 가했다. 이 고상 반응 용기를 30℃에서 32시간 진탕 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다.

[0664] (5-5) Fmoc-MeCha-OH의 신장

[0665] 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 DBU의 DMF 용액(2v/v%, 420mL)을 첨가하고, 실온에서 10분 진탕 후에 용액을 프릿으로부터 배출했다.

[0666] 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 트라이에틸아민 염산염(7.03g, 51.1mmol)의 DCM(420mL) 용액을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부

터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다.

[0667] Fmoc-MeCha-OH(20.82g, 51.1mmol)와 HOAt(4.35g, 31.9mmol)의 DMF(240mL) 용액에, DIC(11.54mL, 74.1mmol)를 실온에서 혼합하고, 2분 후, 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 가했다. 이 고상 반응 용기를 30℃에서 12시간 진탕 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DCM에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 얻어진 레진을 감압하 건조하여 72.4g의 레진을 얻었다.

[0668] (5-6) Fmoc-Aze(2)-OH의 신장

[0669] 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 DCM(600mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다. 여기에 DBU의 DMF 용액(2v/v%, 420mL)을 첨가하고, 실온에서 10분 진탕 후에 용액을 프릿으로부터 배출했다.

[0670] 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 트라이에틸아민 염산염(7.03g, 51.1mmol)의 DCM(420mL) 용액을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다.

[0671] Fmoc-Aze(2)-OH(16.52g, 51.1mmol)와 HOAt(4.35g, 31.9mmol)의 DMF(240mL) 용액에, DIC(11.54mL, 74.1mmol)를 실온에서 혼합하고, 2분 후, 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 가했다. 이 고상 반응 용기를 30℃에서 21시간 진탕 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DCM에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 얻어진 레진을 감압하 건조하여, 73.1g의 레진을 얻었다.

[0672] (5-7) Fmoc-MeAla-OH의 신장

[0673] 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 DCM(600mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다. 여기에 DBU의 DMF 용액(2v/v%, 420mL)을 첨가하고, 실온에서 10분 진탕 후에 용액을 프릿으로부터 배출했다.

[0674] 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 트라이에틸아민 염산염(7.03g, 51.1mmol)의 DCM(420mL) 용액을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다.

[0675] Fmoc-MeAla-OH(16.63g, 51.1mmol)와 HOAt(4.35g, 31.9mmol)의 DMF(240mL) 용액에, DIC(11.54mL, 74.1mmol)를 혼합하고, 2분 후, 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 가했다. 이 고상 반응 용기를 30℃에서 16시간 진탕 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DCM에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 얻어진 레진을 감압하 건조하여, 76.4g의 레진을 얻었다.

[0676] (5-8) Fmoc-Ile-OH의 신장

[0677] 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 DCM(600mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다. 여기에 DBU의 DMF 용액(2v/v%, 420mL)을 첨가하고, 실온에서 10분 진탕 후에 용액을 프릿으로부터 배출했다.

[0678] 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 트라이에틸아민 염산염(7.03g, 51.1mmol)의 DCM(420mL) 용액을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후,

용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다.

[0679] Fmoc-Ile-OH(36.1g, 102mmol), HOAt(8.69g, 63.9mmol)의 DMF 용액(180mL)에, DIC(10v/v%)의 DMF 용액(216mL)을 혼합하고, 2분 후, 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 가했다. 이 고상 반응 용기를 40℃에서 8시간 진탕 후, 30℃에서 14시간 진탕했다. 그 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 3회 더 반복했다. 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DCM에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 톨루엔(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 톨루엔에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다.

[0680] (5-9) Fmoc-MeLeu-OH의 신장

[0681] 상기에 의해 얻어진 고상 반응 용기에 DBU의 톨루엔 용액(2v/v%, 420mL)을 첨가하고, 실온에서 10분 진탕 후에 용액을 프릿으로부터 배출했다.

[0682] 이 고상 반응 용기에 톨루엔(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 톨루엔에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DCM에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다. 여기에 Fmoc-MeLeu-OH(37.6g, 102mmol), [에틸사이아노(하이드록시이미노)아세테이토-O^2]트라이-1-피롤리딘일포스포늄헥사플루오로인산(PyOxym)(53.9g, 102mmol) 및 DIPEA(26.8mL, 153mmol)의 DCM(300mL) 용액을 가하고, 30℃에서 2시간 진탕했다. 그 후, 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(420mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DCM(420mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DCM에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 얻어진 레진을 감압하 건조하여, 80.9g의 레진을 얻었다. 얻어진 레진 중 40.4g(화합물 2-b-resin의 담지량으로부터 환산하여 13mmol 상당량)을 다른 필터 부착 고상 반응 용기로 옮겨, 다음의 반응을 행했다.

[0683] (6) 화합물 2-c의 합성(펩타이드의 레진으로부터의 절출)

[0684] 상기에 의해 얻어진 레진의 40.4g(화합물 2-b-resin의 담지량으로부터 환산하여 13mmol 상당량)을 포함하는 고상 반응 용기에, DCM(300mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DMF(210mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 1회 더 반복했다. 여기에 DBU의 DMF 용액(2v/v%, 210mL)을 첨가하고, 실온에서 10분 진탕 후에 용액을 프릿으로부터 배출했다. 이 고상 반응 용기에 DMF(210mL)를 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DMF에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다. 추가로 이 고상 반응 용기에 DCM(210mL)을 가하고, 실온에서 5분 진탕한 후, 용매를 프릿으로부터 배출했다. 이 DCM에 의한 레진의 세정 공정을 4회 더 반복했다.

[0685] 상기에 의해 얻어진 레진을 포함하는 고상 반응 용기에, 2,2,2-트라이플루오로에탄올(TFE)(270mL)과 DCM(270mL)과 DIPEA(4.01mL, 23mmol)의 혼합 용액을 가하고, 실온에서 2시간 진탕했다. 그 후, 용액을 프릿으로부터 회수했다. 이 고상 반응 용기에 TFE(150mL)와 DCM(150mL)의 혼합 용액을 가하고, 실온에서 20분간 진탕 후, 용액을 프릿으로부터 회수했다. 추가로 이 고상 반응 용기에, TFE(150mL)와 DCM(150mL)의 혼합 용액을 가하고, 실온에서 20분간 진탕 후, 용액을 프릿으로부터 회수했다. 회수한 모든 용액을 혼합하고, 감압하에서 용매 증류 제거하여 화합물 2-c를 조(粗)생성물로서 얻었다(18.9g).

[0686] LCMS(ESI) m/z=1474.0$(M+H)^+$

[0687] 유지 시간: 0.69분(분석 조건 SQDFA05)

[0688] (7) 화합물 2의 합성(펩타이드의 환화와 정제)

[0689] 상기에 의해 얻어진 화합물 2-c(9.6g)를 아세트산 아이소프로필(1246mL)과 DIPEA(1.959mL, 11.21mmol)의 혼합액에 용해하고, (1-사이아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)다이메틸아미노-모폴리노-카베늄 헥사플루오로인산염(COMU)(4g, 9.35mmol)을 가하고, 실온에서 14시간 교반했다. 그 후, 반응액을 포화 염화 암모늄 수용액

(350mL)과 물(350mL)의 혼합 용액으로 세정 후, 포화 식염수(700ml)로 더 세정했다. 얻어진 유기상을 황산 나트륨으로 건조하고, 감압하 용매 증류 제거하여 약 8g의 잔사를 얻었다. 추가로 화합물 2-c(9.3g)에 대해서도 마찬가지의 조작을 행하고, 얻어진 모든 잔사를 역상 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출액으로서 아세토나이트릴(0.1%의 폼산을 포함한다)/물(0.1%의 폼산을 포함한다)을 사용)로 정제하여, 조생성물(8.1g)을 얻었다. 얻어진 조생성물 중 7.9g을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(DCM/메탄올)로 정제하여 화합물 2(6.9g, 37%)를 얻었다. 얻어진 화합물 2의 매스 스펙트럼의 값과 액체 크로마토그래피의 유지 시간은 표 5에 기재했다.

[0690] 〔합성예 2: 화합물 1의 합성〕

[0691] 화합물 2-b-resin의 합성과 마찬가지의 방법으로 제조한 다이펩타이드를 담지한 레진(30g)을 원료로 하여, 화합물 2의 합성과 유사한 합성법에 의해 화합물 1(6.53g, 56%)을 얻었다. 얻어진 화합물 1의 매스 스펙트럼의 값과 액체 크로마토그래피의 유지 시간은 표 5에 기재했다.

[0692] 〔합성예 3: 화합물 3의 합성〕

[0693] 화합물 2-b-resin과 동일한 수법으로 제조한 레진(120g)을 원료로 하여, 화합물 2의 합성과 유사한 합성법에 의해 화합물 3(23g, 30.5%)을 얻었다. 얻어진 화합물 3의 매스 스펙트럼의 값과 액체 크로마토그래피의 유지 시간은 표 5에 기재했다.

[0694] 〔합성예 4: 화합물 4～12의 합성〕

[0695] 국제 공개 제2013/100132호 또는 국제 공개 제2018/225864호에 기재된 Fmoc법에 의한 펩타이드 합성법에 따라, 하기의 기본 루트로 펩타이드의 신장을 행했다. 즉,

[0696] 1) Asp 측쇄의 카복실산을 2-클로로트라이틸 레진에 담지시킨 것의, 아미노산의 N 말단으로부터의 Fmoc법에 의한 펩타이드 신장 반응,

[0697] 2) 2-클로로트라이틸 레진으로부터의 펩타이드의 절출 과정,

[0698] 3) 절출 과정에 의해 2-클로로트라이틸 레진으로부터 떨어져 생긴 Asp 측쇄의 카복실산과 펩타이드쇄 N 말단의 아미노기의 축합에 의한 아마이드 환화,

[0699] 4) 펩타이드쇄에 포함되는 측쇄 작용기의 보호기의 탈보호,

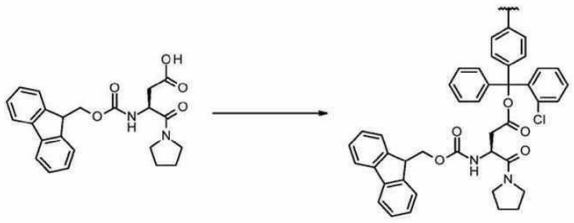
[0700] 5) preparative HPLC에 의한 화합물의 정제의 5단계의 공정이다.

[0701] 또한, 모든 출발 물질 및 시약은 상업적 공급업자로부터 입수, 또는 공지된 방법을 이용하여 합성했다.

[0702] 이하, 화합물 4 및 5의 합성에 대하여 상세히 설명한다. 한편, 화합물 6～12에 대해서도 상기 펩타이드 합성법에 따라, 합성했다.

[0703] <(S)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-4-옥소-4-(피롤리딘-1-일)뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)-Resin)-pyrro)의 합성>

[0704] [화학식 18]

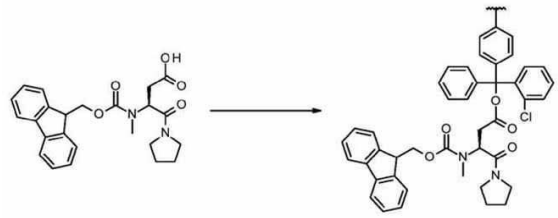


[0705]

[0706] (S)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-4-옥소-4-(피롤리딘-1-일)뷰탄산으로부터, 국제 공개 제2013/100132호에 기재된 방법으로 합성했다.

[0707] <(S)-3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐(메틸)아미노)-4-옥소-4-피롤리딘-1-일뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)-Resin)-pyrro)의 합성>

[0708] [화학식 19]

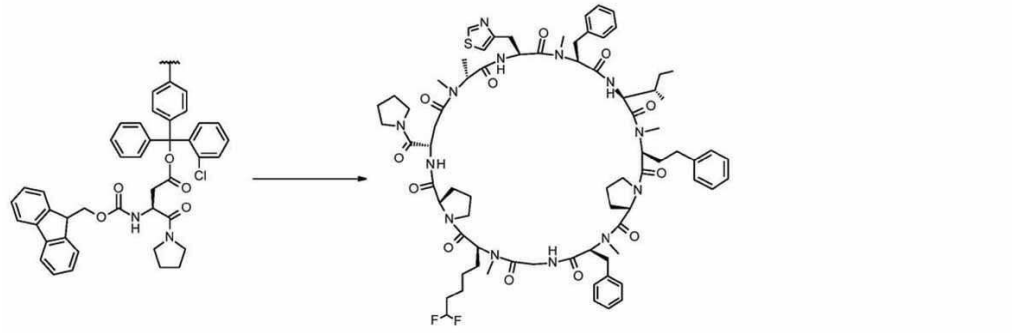


[0709]

[0710] (S)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐(메틸)아미노)-4-옥소-4-(피롤리딘-1-일)뷰탄산으로부터, 국제 공개 제2021/090855호에 기재된 방법으로 합성했다.

[0711] <화합물 4의 합성>

[0712] [화학식 20]

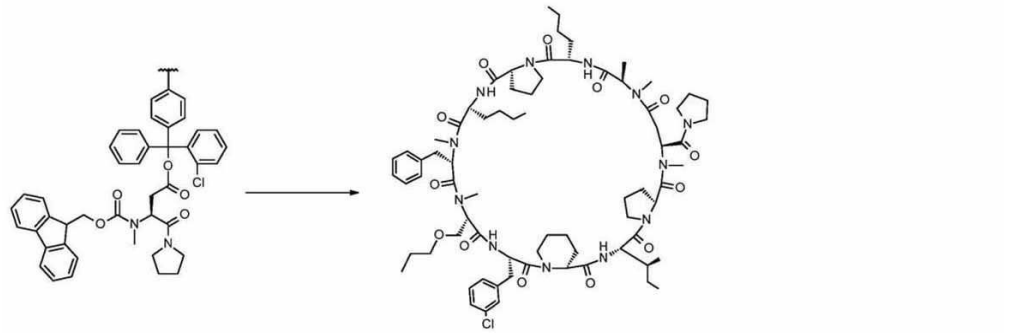


[0713]

[0714] (S)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-4-옥소-4-(피롤리딘-1-일)뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-Asp(O-Trt(2-Cl)-Resin)-pyrro)(0.459mmol/g, 3.2g, 1.469mmol)을 이용하여, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-MeHnl(7-F2)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-MePhe-OH, Fmoc-MeHph-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Ala(4-Thz)-OH, 및 Fmoc-D-MeAla-OH를 이용한, 전술한 펩타이드 신장 반응, 신장된 펩타이드의 레진으로부터의 절출, 절출된 펩타이드의 환화(환화 시약으로서 O-(7-아자-1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)를 사용), 및 환상 펩타이드의 정제를 행하여, 목적으로 하는 화합물 4(570mg)를 얻었다. 얻어진 화합물 4의 매스 스펙트럼의 값과 액체 크로마토그래피의 유지 시간은 표 5에 기재했다.

[0715] <화합물 5의 합성>

[0716] [화학식 21]



[0717]

[0718] (S)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시카보닐(메틸)아미노)-4-옥소-4-(피롤리딘-1-일)뷰탄산-2-클로로트라이틸 레진(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)-Resin)-pyrro)(0.470mmol/g, 1.6g, 0.752mmol)을 이용하여, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Pic(2)-OH, Fmoc-Phe(3-Cl)-OH, Fmoc-MeSer(nPr)-OH, Fmoc-MePhe-OH, Fmoc-Nle-OH, 및 Fmoc-D-MeAla-OH를 이용한, 전술한 펩타이드 신장 반응, 신장된 펩타이드의 레진으로부터의 절출, 절출된 펩타이드의 환화(환화 시약으로서 O-(7-아자-1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)를 사용), 및 환상 펩타이드의 정제를 행하여, 목적으로 하는 화합물 5(273mg)를 얻었다. 얻어진 화합물 5의 매스 스펙트럼의 값과 액체 크로마토그래피의 유지 시간은 표 5에 기재했다.

[0719] [표 5]

화합물 번호	측정 조건	유지 시간(분)	MS Found(m/z)	MS polarity
화합물 1	SSC-TFA-07	1.637	1441.8	(M+H)+
화합물 2	SSC-FA-03	1.856	1453.9	(M-H)-
화합물 3	SQDFA05	1.01	1478.3	(M+H)+
화합물 4	SQDFA50L	1.21	1445	(M-H)-
화합물 5	SQDFA05	1.08	1396	(M-H)-
화합물 6	SQDAA50	0.88	1468	(M+H)+
화합물 7	SQDFA05	1.10	1400	(M+H)+
화합물 8	SSC-FA-03	2.020	1451.8	(M-H)-
화합물 9	SSC-AF-00	2.117	1359.9	(M-H)-
화합물 10	SSC-A-FA-01	4.709	1411.9	(M-H)-
화합물 11	SQDFA05	1.12	1577	(M+H)+
화합물 12	SQDFA05	1.11	1613	(M+H)+

[0720]

[0721] 한편, 화합물 1~12 및 사이클로스포린 A의 분자량은 이하와 같다.

[0722] 화합물 1: 1442.2g/mol

[0723] 화합물 2: 1456.2g/mol

[0724] 화합물 3: 1478.2g/mol

[0725] 화합물 4: 1446.7g/mol

[0726] 화합물 5: 1398.2g/mol

[0727] 화합물 6: 1467.9g/mol

[0728] 화합물 7: 1399.8g/mol

[0729] 화합물 8: 1454.2g/mol

[0730] 화합물 9: 1362.1g/mol

[0731] 화합물 10: 1414.1g/mol

[0732] 화합물 11: 1577.0g/mol

[0733] 화합물 12: 1613.4g/mol

[0734] 사이클로스포린 A: 1202.6g/mol

[0735] 또한, 화합물 1~12 및 사이클로스포린 A에 있어서의, Daylight Version 4.95(Daylight Chemical Information Systems, Inc.)에 의해 얻어진 ClogP는 이하와 같다.

[0736] 화합물 1: 16.1

[0737] 화합물 2: 15.1

[0738] 화합물 3: 14.9

[0739] 화합물 4: 11.2

[0740] 화합물 5: 13.8

[0741] 화합물 6: 13.5

[0742] 화합물 7: 13.7

[0743] 화합물 8: 15.9

[0744] 화합물 9: 14.2

[0745] 화합물 10: 13.3

[0746] 화합물 11: 15.1

[0747] 화합물 12: 14.4

[0748] 사이클로스포린 A: 14.36

[0749] (평가예 1) Caco-2 막투과성 평가

[0750] Caco-2 세포를 96 well 트랜스웰 상에서 3주간 배양한 후에, Apical측에 화합물 1~12의 어느 것을 10μM과, 라우로일-L-카르니틴(Sigma-Aldrich사제 또는 시노켐 재팬(주)사제) 5mM을 포함하는 FaSSIF/HBSS 완충액(pH 6.5)을 첨가하고, Basal측에 4% BSA를 포함하는 HBSS 완충액(pH 7.4)을 첨가하는 것에 의해 투과성 시험을 개시했다. 각 well은 5% CO_2, 37℃, 80rpm에서 진탕하고, 개시 180분 후에 Basal측의 샘플을 채취하여, 액체 크로마토그래피 질량 분석법(LC/MS/MS)으로 화합물의 투과량을 측정했다. 그 투과량으로부터 투과 계수(Caco-2 Papp(cm/sec))를 산출하고, 그 결과를 표 6에 나타냈다.

[0751] 비교예로서, 5mM 라우로일-L-카르니틴을 포함하지 않는 FaSSIF/HBSS 완충액(pH 6.5)을 사용한 것 이외에는, 상기와 마찬가지의 수순으로 투과량을 측정했다. 즉, Apical측에는, 화합물 1~12의 어느 것과, FaSSIF/HBSS 완충액(pH 6.5)을 첨가했다. 측정한 투과량으로부터 투과 계수를 산출하고, 그 결과를 표 6에 나타냈다.

[0752] [표 6]

[0753]

화합물	5mM 라우로일-L-카르니틴 있음 투과 계수 (Caco-2 Papp) (cm/sec)	5mM 라우로일-L-카르니틴 없음 투과 계수 (Caco-2 Papp) (cm/sec)
화합물 1	2.53E-07	1.42E-08
화합물 2	2.65E-07	4.91E-08
화합물 3	3.66E-07	2.15E-07
화합물 4	1.20E-08	<1.07E-08
화합물 5	2.64E-08	3.72E-09
화합물 6	6.57E-07	1.27E-08
화합물 7	5.26E-07	<9.44E-08
화합물 8	1.54E-07	4.20E-08
화합물 9	2.14E-08	9.49E-09
화합물 10	1.40E-08	<9.76E-09
화합물 11	3.02E-08	9.21E-09
화합물 12	3.97E-08	2.65E-08

[0754] (평가예 2) 용해성 평가

[0755] 화합물 1~12의 용해성 평가를 행했다. 동결 건조한 과잉량의 화합물 분말에 50mM 인산 완충액(PPB: Phosphate buffer, pH 6.5)을 첨가하고, 진탕(37℃, 1atm, 1800rpm, 22~24시간) 후, 필터 여과하고, LC/MS/MS로 여과액의 화합물 농도를 측정했다. LC/MS/MS의 측정 조건은 표 7에 나타냈다. 측정된 화합물 농도로부터, 용해도(μg/mL)를 산출했다. 결과를 표 8에 나타냈다.

[0756] [표 7]

장치	칼럼 (I.D.×길이)(mm)	이동상	구배(A/B)	유속 (ml/분)	칼럼 온도(℃)	MS 이온화 방법	MS 측정 방법	MS 온도(℃)
Acquity UPLC/QTRAP 6500+	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM Ammonium ethanoate, water B) 10mM Ammonium ethanoate, methanol	95/5 (initial) => 60/50 (0.45분간) => 2/98 (0.75분간) => 95/5 (1.32분간)	0.9	50	ESI	MRM	650

[0757]

[0758] [표 8]

화합물	PPB 용해도(μg/mL)
화합물 1	1.12
화합물 2	1.18
화합물 3	1.81
화합물 4	102.94
화합물 5	<1.09
화합물 6	20.27
화합물 7	5.76
화합물 8	1.13
화합물 9	9.18
화합물 10	101.20
화합물 11	16.24
화합물 12	99.16

[0759]

[0760] 〔실시예 1〕 흡수 촉진 제제(1)의 조제

[0761] 화합물 1, 라우로일-L-카르니틴(Sigma-Aldrich사제 또는 시노켐 재팬(주)사제), 주사용수((주)오쓰카 제약공장제), 다이메틸설폭사이드(와코 순약(주)제) 및 크레모포르 EL(일반명: 폴리옥시에틸렌 피마자유, 산화 에틸렌의 평균 부가 몰수 35)(Sigma-Aldrich사제, 「Kolliphor EL」. 이하, 특별히 주석이 없는 경우는 동일하다.)이 표 9-1의 조성이 되도록 혼합, 교반하여 흡수 촉진 제제(1)을 조제했다. 한편, 화합물 1은 다이메틸설폭사이드에 60mg/mL가 되도록 용해시킨 상태에서 혼합했다. 또한, 라우로일-L-카르니틴 및 크레모포르 EL은 각각 수용액으로서 첨가하고, 혼합했다.

[0762] 〔실시예 2~62, 비교예 1~41 및 제조예 1~19〕 흡수 촉진 제제(2)~(62), 용액 제제(1)~(41) 및 iv 제제(1)~(19)의 조제

[0763] 화합물 1~12, 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제(라우로일-L-카르니틴, 라우로일-L-카르니틴 염산염, 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 팔미토일-L-카르니틴 염산염, 또는 라우릴 황산 나트륨), 주사용수 또는 생리 식염수((주)오쓰카 제약공장제), 다이메틸설폭사이드, 크레모포르 EL 및 Tween80(나칼라이 테스크(주)제)이 표 9-1~표 9-4의 조성이 되도록 혼합한 것 이외에는, 실시예 1과 마찬가지의 방법으로 흡수 촉진 제제(2)~(62), 용액 제제(1)~(41) 및 iv 제제(1)~(19)를 조제했다. 한편, 화합물 1~12는, 표 9-1~표 9-4에 나타낸 농도(다이메틸설폭사이드 중 화합물 농도)가 되도록 다이메틸설폭사이드에 용해시킨 상태에서 혼합했다. 또한, 실시예 8~48, 비교예 4~38 및 제조예 3~19에 있어서는, 상기 계면활성제, 크레모포르 EL 및 Tween80은 각각 수용액으로 하지 않고, 분말 또는 원액인 그대로 첨가하고, 혼합했다. 한편, 크레모포르 EL과 비교해서 Tween80은 대사되기 쉽기 때문에, 크레모포르 EL 대신에 Tween80을 이용한 경우, Tween80이 본원 명세서에 있어서의 펩타이드 화합물과 상호작용하기 어려워, 보다 정확한 PK 프로파일을 측정하는 것이 용이해진다.

[0764] 〔실시예 63 및 64〕 흡수 촉진제(63) 및 (64)의 조제

[0765] 화합물 3 및 HPMCAS(신에쓰 화학공업제)를, 화합물 3 및 HPMCAS가 표 9-5에 기재된 비율이 되도록, 또한 고체 농도로서 12wt/vol%가 되도록 테트라하이드로퓨란에 첨가하여, 현탁액을 조제했다. 이 현탁액을 분무 건조하여, 고체 분산체를 얻었다. 이 고체 분산체를 표 9-5에 기재된 비율이 되도록 라우릴 황산 나트륨(BASF제), 또는 라우릴 황산 나트륨 및 라우로일-L-카르니틴 염산염과 혼합하여, 흡수 촉진제(63) 및 (64)를 조제했다.

[0766] 〔실시예 65 및 66〕 흡수 촉진제(65) 및 (66)의 조제

[0767] 표 9-6에 기재된 비율이 되도록 모노카프릴산 프로필렌 글라이콜(닛코 케미컬즈사제), 크레모포르 EL(BASF제) 및 올레산(NOF제)을 혼합하고, 화합물 3을 용해시켰다. 이 용해액을 통상적 방법에 의해 캡슐화하여 흡수 촉진제(65)를 조제했다. 또한, 라우로일-L-카르니틴 염산염을 통상적 방법에 의해 캡슐화하여, 라우로일-L-카르니틴 염산염의 캡슐을 얻었다. 흡수 촉진제(66)은, 흡수 촉진제(65)의 캡슐과, 라우로일-L-카르니틴 염산염의 캡슐을 조합하여 사용하는 것으로서 조제했다. 조합할 때의 각 성분의 비율은, 표 9-6에 기재된 바와 같다.

[0768] 표 9-1~표 9-6 중, (*1)은, 용매 1mL 중의 함유량을 나타내고, (*2)는, 용매 100체적%에서 차지하는 함유량을

나타낸다.

[0769] [표 9-1]

		용장		용매						다이메틸설폭사이드 중 화합물 농도
		화합물		계면활성제			용해성 개선제	주사용수	다이메틸설폭사이드	
		종류	mg/mL(*1)	종류	mg/mL(*1)		크레모포르 EL 체적%(*2)	체적%(*2)	체적%(*2)	mg/mL
실시예 1	흡수 촉진 제제(1)	화합물 1	6	라우로일-L-카르니틴	20		5	85	10	60
실시예 2	흡수 촉진 제제(2)	화합물 1	6	라우로일-L-카르니틴	10		5	85	10	60
실시예 3	흡수 촉진 제제(3)	화합물 1	6	라우로일-L-카르니틴	5		5	85	10	60
비교예 1	용액 제제(1)	화합물 1	6	-	0		5	85	10	60
실시예 4	흡수 촉진 제제(4)	화합물 1	1	라우로일-L-카르니틴	20		1	89	10	10
비교예 2	용액 제제(2)	화합물 1	1	-	0		1	89	10	10
실시예 5	흡수 촉진 제제(5)	화합물 2	6	라우로일-L-카르니틴	20		5	85	10	60
실시예 6	흡수 촉진 제제(6)	화합물 2	6	라우로일-L-카르니틴	10		5	85	10	60
실시예 7	흡수 촉진 제제(7)	화합물 2	6	라우로일-L-카르니틴	5		5	85	10	60
비교예 3	용액 제제(3)	화합물 2	6	-	0		5	85	10	60
실시예 8	흡수 촉진 제제(8)	화합물 2	1	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		1	89	10	10
비교예 4	용액 제제(4)	화합물 2	1	-	0		1	89	10	10
실시예 9	흡수 촉진 제제(9)	화합물 3	6	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		5	85	10	60
실시예 10	흡수 촉진 제제(10)	화합물 3	6	라우로일-L-카르니틴 염산염	10		5	85	10	60
실시예 11	흡수 촉진 제제(11)	화합물 3	6	라우로일-L-카르니틴 염산염	5		5	85	10	60
비교예 5	용액 제제(5)	화합물 3	6	-	0		5	85	10	60
실시예 12	흡수 촉진 제제(12)	화합물 3	1	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		1	89	10	10
비교예 6	용액 제제(6)	화합물 3	1	-	0		1	89	10	10
실시예 13	흡수 촉진 제제(13)	화합물 9	1	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		1	89	10	10
비교예 7	용액 제제(7)	화합물 9	1	-	0		1	89	10	10
실시예 14	흡수 촉진 제제(14)	화합물 9	12	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		10	80	10	120
비교예 8	용액 제제(8)	화합물 9	12	-	0		10	80	10	120
실시예 15	흡수 촉진 제제(15)	화합물 10	1	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		1	89	10	10
비교예 9	용액 제제(9)	화합물 10	1	-	0		1	89	10	10
실시예 16	흡수 촉진 제제(16)	화합물 10	12	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		10	80	10	120
비교예 10	용액 제제(10)	화합물 10	12	-	0		10	80	10	120

[0770]

[0771] [표 9-2]

	용질			계면활성제			용매				
	화합물						용해성 개선제		주사용수	디이메틸설폭사이드	디이메틸설폭사이드 중 화합물 농도
	종류	mg/mL(*1)		종류	mg/mL(*1)		크레모포르 EL				
							체적%(*2)		체적%(*2)	체적%(*2)	mg/mL
실시예 17	흡수 촉진 제제(17)	화합물 1	0.2	라우로일-L-카르니틴 염산염	10		0.4		89.6	10	2
비교예 11	용액 제제(11)	화합물 1	0.2	-	0		0.4		89.6	10	2
실시예 18	흡수 촉진 제제(18)	화합물 1	1	라우로일-L-카르니틴 염산염	5		2		88	10	10
실시예 19	흡수 촉진 제제(19)	화합물 1	1	라우로일-L-카르니틴 염산염	10		2		88	10	10
비교예 12	용액 제제(12)	화합물 1	1	-	0		2		88	10	10
실시예 20	흡수 촉진 제제(20)	화합물 2	0.2	라우로일-L-카르니틴 염산염	10		0.3		89.7	10	2
비교예 13	용액 제제(13)	화합물 2	0.2	-	0		0.3		89.7	10	2
실시예 21	흡수 촉진 제제(21)	화합물 2	1	라우로일-L-카르니틴 염산염	10		1.5		88.5	10	10
비교예 14	용액 제제(14)	화합물 2	1	-	0		1.5		88.5	10	10
실시예 22	흡수 촉진 제제(22)	화합물 2	3	라우로일-L-카르니틴 염산염	5		4		86	10	30
실시예 23	흡수 촉진 제제(23)	화합물 2	3	라우로일-L-카르니틴 염산염	10		4		86	10	30
비교예 15	용액 제제(15)	화합물 2	3	-	0		4		86	10	30
실시예 24	흡수 촉진 제제(24)	화합물 3	0.6	라우로일-L-카르니틴 염산염	2		1		89	10	6
실시예 25	흡수 촉진 제제(25)	화합물 3	0.6	라우로일-L-카르니틴 염산염	5		1		89	10	6
실시예 26	흡수 촉진 제제(26)	화합물 3	0.6	라우로일-L-카르니틴 염산염	10		1		89	10	6
비교예 16	용액 제제(16)	화합물 3	0.6	-	0		1		89	10	6
실시예 27	흡수 촉진 제제(27)	화합물 1	0.3	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		0.4		89.6	10	3
비교예 17	용액 제제(17)	화합물 1	0.3	-	0		0.4		89.6	10	3
실시예 28	흡수 촉진 제제(28)	화합물 1	3	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		4		86	10	30
비교예 18	용액 제제(18)	화합물 1	3	-	0		4		86	10	30
실시예 29	흡수 촉진 제제(29)	화합물 2	0.3	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		0.4		89.6	10	3
비교예 19	용액 제제(19)	화합물 2	0.3	-	0		0.4		89.6	10	3
실시예 30	흡수 촉진 제제(30)	화합물 2	3	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		4		86	10	30
비교예 20	용액 제제(20)	화합물 2	3	-	0		4		86	10	30
실시예 31	흡수 촉진 제제(31)	화합물 3	0.3	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		0.4		89.6	10	3
비교예 21	용액 제제(21)	화합물 3	0.3	-	0		0.4		89.6	10	3
실시예 32	흡수 촉진 제제(32)	화합물 3	3	라우로일-L-카르니틴 염산염	20		4		86	10	30
비교예 22	용액 제제(22)	화합물 3	3	-	0		4		86	10	30

[0772]

[0773] [표 9-3]

	용잡			계면활성제		용매				다이메틸설폭사이드 중 화합물 농도
	화합물					용해성 개선제	주사용수	다이메틸설폭사이드		
	종류	mg/mL(*1)	종류	mg/mL(*1)		크레모포르 EL 체적%(*2)	체적%(*2)	체적%(*2)		mg/mL
실시예 33	흡수 촉진 제제(33)	화합물 4	1	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	1	89	10		10
비교예 23	용액 제제(23)	화합물 4	1	-	0	1	89	10		10
실시예 34	흡수 촉진 제제(34)	화합물 4	10	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	10	80	10		100
비교예 24	용액 제제(24)	화합물 4	10	-	0	10	80	10		100
실시예 35	흡수 촉진 제제(35)	화합물 5	1	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	1	89	10		10
비교예 25	용액 제제(25)	화합물 5	1	-	0	1	89	10		10
실시예 36	흡수 촉진 제제(36)	화합물 5	10	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	10	80	10		100
비교예 26	용액 제제(26)	화합물 5	10	-	0	10	80	10		100
실시예 37	흡수 촉진 제제(37)	화합물 6	0.5	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	1	89	10		5
비교예 27	용액 제제(27)	화합물 6	0.5	-	0	1	89	10		5
실시예 38	흡수 촉진 제제(38)	화합물 6	5	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	10	80	10		50
비교예 28	용액 제제(28)	화합물 6	5	-	0	10	80	10		50
실시예 39	흡수 촉진 제제(39)	화합물 7	9	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	10	80	10		90
비교예 29	용액 제제(29)	화합물 7	9	-	0	10	80	10		90
실시예 40	흡수 촉진 제제(40)	화합물 8	0.3	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	0.4	89.6	10		3
비교예 30	용액 제제(30)	화합물 8	0.3	-	0	0.4	89.6	10		3
실시예 41	흡수 촉진 제제(41)	화합물 9	1.2	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	1	89	10		12
비교예 31	용액 제제(31)	화합물 9	1.2	-	0	1	89	10		12
실시예 42	흡수 촉진 제제(42)	화합물 9	12	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	10	80	10		120
비교예 32	용액 제제(32)	화합물 9	12	-	0	10	80	10		120
실시예 43	흡수 촉진 제제(43)	화합물 10	1.2	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	1	89	10		12
비교예 33	용액 제제(33)	화합물 10	1.2	-	0	1	89	10		12
실시예 44	흡수 촉진 제제(44)	화합물 10	12	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	10	80	10		120
비교예 34	용액 제제(34)	화합물 10	12	-	0	10	80	10		120
실시예 45	흡수 촉진 제제(45)	화합물 11	0.5	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	1	89	10		5
비교예 35	용액 제제(35)	화합물 11	0.5	-	0	1	89	10		5
실시예 46	흡수 촉진 제제(46)	화합물 11	5	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	10	80	10		50
비교예 36	용액 제제(36)	화합물 11	5	-	0	10	80	10		50
실시예 47	흡수 촉진 제제(47)	화합물 12	0.8	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	1	89	10		8
비교예 37	용액 제제(37)	화합물 12	0.8	-	0	1	89	10		8
실시예 48	흡수 촉진 제제(48)	화합물 12	8	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	10	80	10		80
비교예 38	용액 제제(38)	화합물 12	8	-	0	10	80	10		80

[0774]

[0775] [표 9-4]

	용질					용매				다이메틸설폭사이드 중 화합물 농도
	화합물		종류		용해성 개선제		주사용수	다이메틸설폭사이드		
	종류	mg/mL(*1)		mg/mL(*1)	크레모포르 EL 체적%(*2)		체적%(*2)	체적%(*2)		mg/mL
실시예 49	흡수 촉진 제제(49)	화합물 1	6	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	5	85	10		60
실시예 50	흡수 촉진 제제(50)	화합물 1	6	라우로일-L-카르니틴	20	5	85	10		60
실시예 51	흡수 촉진 제제(51)	화합물 1	6	카프릴산 나트륨	20	5	85	10		60
실시예 52	흡수 촉진 제제(52)	화합물 1	6	카프르산 나트륨	20	5	85	10		60
실시예 53	흡수 촉진 제제(53)	화합물 1	6	팔미토일-L-카르니틴 염산염	20	5	85	10		60
실시예 54	흡수 촉진 제제(54)	화합물 1	6	라우릴 황산 나트륨	20	5	85	10		60
비교예 39	용액 제제(39)	화합물 1	6	-	0	5	85	10		60
실시예 55	흡수 촉진 제제(55)	화합물 2	6	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	5	85	10		60
실시예 56	흡수 촉진 제제(56)	화합물 2	6	라우로일-L-카르니틴	20	5	85	10		60
실시예 57	흡수 촉진 제제(57)	화합물 2	6	카프릴산 나트륨	20	5	85	10		60
실시예 58	흡수 촉진 제제(58)	화합물 2	6	카프르산 나트륨	20	5	85	10		60
실시예 59	흡수 촉진 제제(59)	화합물 2	6	팔미토일-L-카르니틴 염산염	20	5	85	10		60
실시예 60	흡수 촉진 제제(60)	화합물 2	6	라우릴 황산 나트륨	20	5	85	10		60
비교예 40	용액 제제(40)	화합물 2	6	-	0	5	85	10		60
실시예 61	흡수 촉진 제제(61)	화합물 3	6	라우로일-L-카르니틴 염산염	20	5	85	10		60
실시예 62	흡수 촉진 제제(62)	화합물 3	6	라우로일-L-카르니틴	20	5	85	10		60
비교예 41	용액 제제(41)	화합물 3	6	-	0	5	85	10		60

[0776]

[0777] [표 9-5]

	화합물		계면활성제				용해성 개선제	
			라우릴 황산 나트륨		라우로일-L-카르니틴		HPMCAS	
	종류	mg/kg	mg/kg		종류	mg/kg	mg/kg	
실시예 63	흡수 촉진 제제(63)	화합물 3	3		–	0	6	
실시예 64	흡수 촉진 제제(64)	화합물 3	3		염산염	10	6	

[0778]

[0779] [표 9-6]

	화합물		계면활성제				용해성 개선제	유성 성분
			모노카프릴산 프로필렌 글라이콜		라우로일-L-카르니틴		크레모포르 EL	올레산
	종류	mg/mL(*1)	제적%(*2)	종류	mg/kg	제적%(*2)	제적%(*2)	
실시예 65	흡수 촉진 제제(65)	화합물 3	50	55	–	0	30	15
실시예 66	흡수 촉진 제제(66)	화합물 3	50	55	염산염	10	30	15

[0780]

[0781] (평가예 3) 래트 PK 시험(30mg/kg)

[0782] 비교예 1에서 조제한 용액 제제(1), 및 실시예 1~3에서 조제한 흡수 촉진 제제(1)~(3)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가했다. 웅성 래트(WIST, 7주령, 니혼 에스엘시 주식회사제: 1군 3마리)에, 비교예 1에서 조제한 용액 제제(1), 또는 실시예 1~3에서 조제한 흡수 촉진 제제(1)~(3)의 어느 1개를 화합물 1이 30mg/kg이 되는 용량으로 경구 투여하고, 투여 후 24시간까지의 혈액을 항응고제로서 헤파린 처리 완료된 주사통을 이용하여, 경정맥으로부터 경시(經時)적으로 채취했다. 또한 제조예 1에서 조제한 iv 제제(1)을 화합물 1이 1mg/kg이 되는 용량으로 정맥내 투여하고, 투여 후 24시간까지의 혈액을 항응고제로서 헤파린 처리 완료된 주사통을 이용하여, 경정맥으로부터 경시적으로 채취했다. 혈액은 원심분리에 의해 혈장을 분리하고, 아세토나이트릴에 의한 제단백 처리 후, LC/MS/MS 장치(XEVO TQ-XS, WATERS사제)를 이용하여, 화합물 1의 혈장중 농도를 측정했다. 각 제제의 혈중 농도 추이를 도 1에 나타냈다. 또한, 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 해석 소프트웨어 Phoenix WinNonlin 8.2(Certara L.P.사제)를 이용하여, 논컴파트먼트 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산

출한 결과를 표 10에 나타냈다.

[0783] 약물 동태 파라미터로서, 혈장중 농도-시간 곡선하 면적(AUC; ng·h/mL), 경구 투여 후의 최고 혈장중 농도(Cmax; ng/mL), 바이오어베일러빌리티(BA), 및 상대적 바이오어베일러빌리티(rBA)를 산출했다. 혈장중 농도가 정량 하한 이하인 경우는, 농도를 0ng/mL로서 취급했다. AUC는 투여로부터 24시간까지의 값의 면적을 산출한 후, 실제의 투여 용액 중의 화합물 농도로부터 투여량이 30mg/kg이 되도록 환산한 수치를 이용했다. BA는 동일 화합물 투여 시에 있어서의 iv 제제의 AUC(AUCiv)에 대한, 용액 제제의 AUC(AUCsol) 또는 흡수 촉진 제제의 AUC(AUCLC)의 비(AUCsol/AUCiv 또는 AUCLC/AUCiv)로서 산출했다. rBA는, 동일 화합물 투여 시에 있어서의 용액 제제의 AUC(AUCsol)에 대한, 흡수 촉진 제제의 AUC(AUCLC)의 비(AUCLC/AUCsol)로서 산출했다. 화합물 1에 있어서는, 실시예 1~3의 흡수 촉진 제제(1)~(3) 투여군의 AUC는 모두, 비교예 1의 용액 제제(1) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 10). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0784] [표 10]

화합물 1의 각 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 30mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA(%)	rBA (%)
용액 제제(1)	33800	4840	23.8	100
흡수 촉진 제제(1)	74200	9410	52.3	220
흡수 촉진 제제(2)	57400	7150	40.4	170
흡수 촉진 제제(3)	48100	6450	33.9	142

[0785]

[0786] (평가예 4) 래트 PK 시험(5mg/kg)

[0787] 비교예 2에서 조제한 용액 제제(2), 및 실시예 4에서 조제한 흡수 촉진 제제(4)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가했다. 웅성 래트(WIST, 7주령, 니혼 에스엘시 주식회사제: 1군 3마리)에, 비교예 2에서 조제한 용액 제제(2), 또는 실시예 4에서 조제한 흡수 촉진 제제(4)를 화합물 1이 5mg/kg이 되는 용량으로 경구 투여하고, 투여 후 24시간까지의 혈액을 항응고제로서 헤파린 처리 완료된 주사통을 이용하여, 경정맥으로부터 경시적으로 채취했다. 혈액은 원심분리에 의해 혈장을 분리하고, 아세토나이트릴에 의한 제단백 처리 후, LC/MS/MS 장치(XEVO TQ-XS, WATERS사제)를 이용하여, 화합물 1의 혈장중 농도를 측정했다. 또한, 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 해석 소프트웨어 Phoenix WinNonlin 8.2(Certara L.P.사제)를 이용하여, 논컴파트먼트 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 11에 나타냈다. 그 결과, 실시예 4의 흡수 촉진 제제(4) 투여군의 AUC는 모두, 비교예 2의 용액 제제(2) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인되었다(표 11). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0788] [표 11]

화합물 1의 각 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 5mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(2)	219	63
흡수 촉진 제제(4)	2790	398

[0789]

[0790] (평가예 5) 래트 PK 시험(30mg/kg)

[0791] 비교예 3에서 조제한 용액 제제(3), 및 실시예 5~7에서 조제한 흡수 촉진 제제(5)~(7)의 래트에 있어서의 경구 투여 후 및 제조예 2에서 조제한 iv 제제(2)의 정맥내 투여 후의 혈중 동태를 평가예 3과 마찬가지의 방법으로 평가했다. 각 제제의 혈중 농도 추이를 도 2에 나타냈다. 또한, 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 3과 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 12에 나타냈다. 그 결과, 실시예 5~7의 흡수 촉진 제제(5)~(7) 투여군의 AUC는 모두, 비교예 3의 용액 제제(3) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 12). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0792] [표 12]

화합물 2의 각 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 30mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA(%)	rBA (%)
용액 제제(3)	40000	7000	39.7	100
흡수 촉진 제제(5)	60100	9470	59.6	150
흡수 촉진 제제(6)	68300	10300	67.8	171
흡수 촉진 제제(7)	63500	11600	62.9	159

[0793]

[0794] (평가예 6) 래트 PK 시험(5mg/kg)

[0795] 비교예 4에서 조제한 용액 제제(4), 및 실시예 8에서 조제한 흡수 촉진 제제(8)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 13에 나타냈다. 그 결과, 실시예 8의 흡수 촉진 제제(8) 투여군의 AUC는 모두, 비교예 4의 용액 제제(4) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 13). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0796] [표 13]

화합물 2의 각 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 5mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(4)	748	199
흡수 촉진 제제(8)	2510	559

[0797]

[0798] (평가예 7) 래트 PK 시험(30mg/kg)

[0799] 비교예 5에서 조제한 용액 제제(5), 및 실시예 9~11에서 조제한 흡수 촉진 제제(9)~(11)의 래트에 있어서의 경구 투여 후 및 제조예 3에서 조제한 iv 제제(3)의 정맥내 투여 후의 혈중 동태를 평가예 3과 마찬가지의 방법으로 평가했다. 각 제제의 혈중 농도 추이를 도 3에 나타냈다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 3과 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 14에 나타냈다. 그 결과, 실시예 9~11의 흡수 촉진 제제(9)~(11) 투여군의 AUC는 모두, 비교예 5의 용액 제제(5) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 14). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0800] [표 14]

화합물 3의 각 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 30mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA(%)	rBA (%)
용액 제제(5)	16600	3010	39.0	100
흡수 촉진 제제(9)	33400	5810	78.4	201
흡수 촉진 제제(10)	37600	7130	88.1	227
흡수 촉진 제제(11)	33700	6410	79.1	203

[0801]

[0802] (평가예 8) 래트 PK 시험(5mg/kg)

[0803] 비교예 6에서 조제한 용액 제제(6), 및 실시예 12에서 조제한 흡수 촉진 제제(12)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 15에 나타냈다. 그 결과, 실시예 12의 흡수 촉진 제제(12) 투여군의 AUC는, 비교예 6의 용액 제제(6) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 15). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0804] [표 15]

화합물 3의 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 5mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(6)	686	149
흡수 촉진 제제(12)	2780	591

[0805]

[0806] (평가예 9) 래트 PK 시험(5mg/kg)

[0807] 비교예 7에서 조제한 용액 제제(7), 및 실시예 13에서 조제한 흡수 촉진 제제(13)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 16에 나타냈다. 그 결과, 실시예 13의 흡수 촉진 제제(13) 투여군의 AUC는, 비교예 7의 용액 제제(7) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 16). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0808] [표 16]

화합물 9의 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 5mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(7)	8.22	4.83
흡수 촉진 제제(13)	32.4	12.8

[0809]

[0810] (평가예 10) 래트 PK 시험(60mg/kg)

[0811] 비교예 8에서 조제한 용액 제제(8), 및 실시예 14에서 조제한 흡수 촉진 제제(14)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 17에 나타냈다. 그 결과, 실시예 14의 흡수 촉진 제제(14) 투여군의 AUC는, 비교예 8의 용액 제제(8) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 17). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0812] [표 17]

화합물 9의 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 60mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(8)	430	226	0.567
흡수 촉진 제제(14)	5010	2040	7.46

[0813]

[0814] (평가예 11) 래트 PK 시험(5mg/kg)

[0815] 비교예 9에서 조제한 용액 제제(9), 및 실시예 15에서 조제한 흡수 촉진 제제(15)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 18에 나타냈다. 그 결과, 실시예 15의 흡수 촉진 제제(15) 투여군의 AUC는, 비교예 9의 용액 제제(9) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 18). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0816] [표 18]

화합물 10의 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 5mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(9)	1.43	0.948
흡수 촉진 제제(15)	61.8	29.5

[0817]

[0818] (평가예 12) 래트 PK 시험(60mg/kg)

[0819] 비교예 10에서 조제한 용액 제제(10), 및 실시예 16에서 조제한 흡수 촉진 제제(16)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 19에 나타냈다. 그 결과, 실시예 16의 흡수 촉진 제제(16) 투여군의 AUC는, 비교예 10의 용액 제제(10) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 19). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0820] [표 19]

화합물 10의 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 60mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(10)	318	236	0.354
흡수 촉진 제제(16)	8720	3850	13.0

[0821]

[0822] (평가예 13) 원숭이 PK 시험(1mg/kg)

[0823] 비교예 11에서 조제한 용액 제제(11), 및 실시예 17에서 조제한 흡수 촉진 제제(17)의 원숭이에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 20에 나타냈다. 그 결과, 실시예 17의 흡수 촉진 제제(17) 투여군의 AUC는, 비교예 11의 용액 제제(11) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 20). 또한, 각 개체의 AUC의 격차를 나타내는 CV(AUC의 표준 편차/AUC의 평균값)의 값도 저감되어 있었다. 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성 및 흡수량의 격차의 억제를 나타내는 것이 확인되었다.

[0824] [표 20]

화합물 1의 제제의 약물 동태 파라미터(원숭이, 1mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
용액 제제(11)	1280	187	12.4	70.3
흡수 촉진 제제(17)	1880	291	14.0	25.0

[0825]

[0826] (평가예 14) 원숭이 PK 시험(5mg/kg)

[0827] 비교예 12에서 조제한 용액 제제(12), 및 실시예 18~19에서 조제한 흡수 촉진 제제(18)~(19)의 원숭이에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 21에 나타냈다. 그 결과, 실시예 18~19의 흡수 촉진 제제(18)~(19) 투여군의 AUC는, 비교예 12의 용액 제제(12) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 21). 또한, CV의 값도 저감되어 있었다. 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성 및 흡수량의 격차의 억제를 나타내는 것이 확인되었다.

[0828] [표 21]

화합물 1의 제제의 약물 동태 파라미터(원숭이, 5mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
용액 제제(12)	5100	767	7.58	105
흡수 촉진 제제(18)	13400	1920	19.8	48.5
흡수 촉진 제제(19)	17500	2460	25.8	53.1

[0829]

[0830] (평가예 15) 원숭이 PK 시험(1mg/kg)

[0831] 비교예 13에서 조제한 용액 제제(13), 및 실시예 20에서 조제한 흡수 촉진 제제(20)의 원숭이에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와

마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 22에 나타냈다. 그 결과, 실시예 20의 흡수 촉진 제제(20) 투여군의 AUC는, 비교예 13의 용액 제제(13) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 22). 또한, CV의 값도 저감되어 있었다. 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성 및 흡수량의 격차의 억제를 나타내는 것이 확인되었다.

[0832] [표 22]

화합물 2의 제제의 약물 동태 파라미터(원숭이, 1mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
용액 제제(13)	1180	233	29.6	94.9
흡수 촉진 제제(20)	1680	387	32.1	9.52

[0833]

[0834] (평가예 16) 원숭이 PK 시험(5mg/kg)

[0835] 비교예 14에서 조제한 용액 제제(14), 및 실시예 21에서 조제한 흡수 촉진 제제(21)의 원숭이에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 23에 나타냈다. 그 결과, 실시예 21의 흡수 촉진 제제(21) 투여군의 AUC는, 비교예 14의 용액 제제(14) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 23). 또한, CV의 값도 저감되어 있었다. 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성 및 흡수량의 격차의 억제를 나타내는 것이 확인되었다.

[0836] [표 23]

화합물 2의 제제의 약물 동태 파라미터(원숭이, 5mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
용액 제제(14)	6000	1170	29.9	76.3
흡수 촉진 제제(21)	21600	3810	81.9	31.5

[0837]

[0838] (평가예 17) 원숭이 PK 시험(15mg/kg)

[0839] 비교예 15에서 조제한 용액 제제(15), 및 실시예 22~23에서 조제한 흡수 촉진 제제(22)~(23)의 원숭이에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 24에 나타냈다. 그 결과, 실시예 22~23의 흡수 촉진 제제(22)~(23) 투여군의 AUC는, 비교예 15의 용액 제제(15) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 24). 또한, CV의 값도 저감되어 있었다. 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성 및 흡수량의 격차의 억제를 나타내는 것이 확인되었다.

[0840] [표 24]

화합물 2의 제제의 약물 동태 파라미터(원숭이, 15mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
용액 제제(15)	12700	1950	16.1	101
흡수 촉진 제제(22)	23600	3340	29.9	69.1
흡수 촉진 제제(23)	48700	5880	61.8	65.7

[0841]

[0842] (평가예 18) 원숭이 PK 시험(3mg/kg)

[0843] 비교예 16에서 조제한 용액 제제(16), 및 실시예 24~26에서 조제한 흡수 촉진 제제(24)~(26)의 원숭이에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 25에 나타냈다. 그 결과, 실시예 24~26의 흡수 촉진 제제(24)~(26) 투여군의 AUC는, 비교예 16의 용액 제제(16) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, BA의 증가도 인정되었다(표 25). 또한, CV의 값도 저감되어 있었다. 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높

은 흡수성 및 흡수량의 격차의 억제를 나타내는 것이 확인되었다.

[0844] [표 25]

화합물 3의 제제의 약물 동태 파라미터(원숭이, 3mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	BA (%)	CV (%)
용액 제제(16)	1130	15.8	70.8
흡수 촉진 제제(24)	1790	25.2	49.7
흡수 촉진 제제(25)	2490	34.8	51.8
흡수 촉진 제제(26)	1790	25.3	43.0

[0845]

[0846] (평가예 19) 마우스 PK 시험(3mg/kg)

[0847] 비교예 17에서 조제한 용액 제제(17), 및 실시예 27에서 조제한 흡수 촉진 제제(27)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 26에 나타냈다. 그 결과, 실시예 27의 흡수 촉진 제제(27) 투여군의 AUC는, 비교예 17의 용액 제제(17) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 26). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0848] [표 26]

화합물 1의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 3mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(17)	979	144
흡수 촉진 제제(27)	1630	193

[0849]

[0850] (평가예 20) 마우스 PK 시험(30mg/kg)

[0851] 비교예 18에서 조제한 용액 제제(18), 및 실시예 28에서 조제한 흡수 촉진 제제(28)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 27에 나타냈다. 그 결과, 실시예 28의 흡수 촉진 제제(28) 투여군의 AUC는, 비교예 18의 용액 제제(18) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 27). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0852] [표 27]

화합물 1의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 30mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(18)	108000	11200	60.6
흡수 촉진 제제(28)	149000	15800	83.9

[0853]

[0854] (평가예 21) 마우스 PK 시험(3mg/kg)

[0855] 비교예 19에서 조제한 용액 제제(19), 및 실시예 29에서 조제한 흡수 촉진 제제(29)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 28에 나타냈다. 그 결과, 실시예 29의 흡수 촉진 제제(29) 투여군의 AUC는, 비교예 19의 용액 제제(19) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 28). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0856] [표 28]

화합물 2의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 3mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(19)	890	193
흡수 촉진 제제(29)	1800	293

[0857]

[0858] (평가예 22) 마우스 PK 시험(30mg/kg)

[0859] 비교예 20에서 조제한 용액 제제(20), 및 실시예 30에서 조제한 흡수 촉진 제제(30)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 29에 나타냈다. 그 결과, 실시예 30의 흡수 촉진 제제(30) 투여군의 AUC는, 비교예 20의 용액 제제(20) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 29). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0860] [표 29]

화합물 2의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 30mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(20)	56000	6610	71.9
흡수 촉진 제제(30)	109000	13400	140

[0861]

[0862] (평가예 23) 마우스 PK 시험(3mg/kg)

[0863] 비교예 21에서 조제한 용액 제제(21), 및 실시예 31에서 조제한 흡수 촉진 제제(31)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 30에 나타냈다. 그 결과, 실시예 31의 흡수 촉진 제제(31) 투여군의 AUC는, 비교예 21의 용액 제제(21) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 30). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0864] [표 30]

화합물 3의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 3mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(21)	1150	154
흡수 촉진 제제(31)	3230	437

[0865]

[0866] (평가예 24) 마우스 PK 시험(30mg/kg)

[0867] 비교예 22에서 조제한 용액 제제(22), 및 실시예 32에서 조제한 흡수 촉진 제제(32)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 31에 나타냈다. 그 결과, 실시예 32의 흡수 촉진 제제(32) 투여군의 AUC는, 비교예 22의 용액 제제(22) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 31). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0868] [표 31]

화합물 3의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 30mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(22)	42500	5900	74.2
흡수 촉진 제제(32)	77900	8120	136

[0869]

[0870] (평가예 25) 마우스 PK 시험(10mg/kg)

[0871] 비교예 23에서 조제한 용액 제제(23), 및 실시예 33에서 조제한 흡수 촉진 제제(33)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 32에 나타냈다. 그 결과, 실시예 33의 흡수 촉진 제제(33) 투여군의 AUC는, 비교예 23의 용액 제제(23) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 32). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0872] [표 32]

화합물 4의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 10mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(23)	57.8	13.8	0.340
흡수 촉진 제제(33)	308	112	0.968

[0873]

[0874] (평가예 26) 마우스 PK 시험(100mg/kg)

[0875] 비교예 24에서 조제한 용액 제제(24), 및 실시예 34에서 조제한 흡수 촉진 제제(34)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 33에 나타냈다. 그 결과, 실시예 34의 흡수 촉진 제제(34) 투여군의 AUC는, 비교예 24의 용액 제제(24) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 33). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0876] [표 33]

화합물 4의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 100mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(24)	1160	445	0.420
흡수 촉진 제제(34)	5020	1780	3.37

[0877]

[0878] (평가예 27) 마우스 PK 시험(10mg/kg)

[0879] 비교예 25에서 조제한 용액 제제(25), 및 실시예 35에서 조제한 흡수 촉진 제제(35)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 34에 나타냈다. 그 결과, 실시예 35의 흡수 촉진 제제(35) 투여군의 AUC는, 비교예 25의 용액 제제(25) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 34). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0880] [표 34]

화합물 5의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 10mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(25)	117	38.9
흡수 촉진 제제(35)	850	263

[0881]

[0882] (평가예 28) 마우스 PK 시험(100mg/kg)

[0883] 비교예 26에서 조제한 용액 제제(26), 및 실시예 36에서 조제한 흡수 촉진 제제(36)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 35에 나타냈다. 그 결과, 실시예 36의 흡수 촉진 제제(36) 투여군의 AUC는, 비교예 26의 용액 제제(26) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 35). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0884] [표 35]

화합물 5의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 100mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(26)	7920	2720	4.98
흡수 촉진 제제(36)	20100	4080	12.6

[0885]

[0886] (평가예 29) 마우스 PK 시험(5mg/kg)

[0887] 비교예 27에서 조제한 용액 제제(27), 및 실시예 37에서 조제한 흡수 촉진 제제(37)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 36에 나타냈다. 그 결과, 실시예 37의 흡수 촉진 제제(37) 투여군의 AUC는, 비교예 27의 용액 제제(27) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 36). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0888] [표 36]

화합물 6의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 5mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(27)	1030	229
흡수 촉진 제제(37)	1350	236

[0889]

[0890] (평가예 30) 마우스 PK 시험(50mg/kg)

[0891] 비교예 28에서 조제한 용액 제제(28), 및 실시예 38에서 조제한 흡수 촉진 제제(38)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 37에 나타냈다. 그 결과, 실시예 38의 흡수 촉진 제제(38) 투여군의 AUC는, 비교예 28의 용액 제제(28) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 37). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0892] [표 37]

화합물 6의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 50mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(28)	37000	6470	40.5
흡수 촉진 제제(38)	65300	10200	71.7

[0893]

[0894] (평가예 31) 마우스 PK 시험(90mg/kg)

[0895] 비교예 29에서 조제한 용액 제제(29), 및 실시예 39에서 조제한 흡수 촉진 제제(39)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 38에 나타냈다. 그 결과, 실시예 39의 흡수 촉진 제제(39) 투여군의 AUC는, 비교예 29의 용액 제제(29) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 38). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0896] [표 38]

화합물 7의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 90mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(29)	132000	15300	58.6
흡수 촉진 제제(39)	195000	20800	82.7

[0897]

[0898] (평가예 32) 마우스 PK 시험(3mg/kg)

[0899] 비교예 30에서 조제한 용액 제제(30), 및 실시예 40에서 조제한 흡수 촉진 제제(40)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 39에 나타냈다. 그 결과, 실시예 40의 흡수 촉진 제제(40) 투여군의 AUC는, 비교예 30의 용액 제제(30) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 39). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0900] [표 39]

화합물 8의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 3mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(30)	2200	293
흡수 촉진 제제(40)	3850	466

[0901]

[0902] (평가예 33) 마우스 PK 시험(12mg/kg)

[0903] 비교예 31에서 조제한 용액 제제(31), 및 실시예 41에서 조제한 흡수 촉진 제제(41)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 40에 나타냈다. 그 결과, 실시예 41의 흡수 촉진 제제(41) 투여군의 AUC는, 비교예 31의 용액 제제(31) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 40). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0904] [표 40]

화합물 9의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 12mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(31)	155	42.0
흡수 촉진 제제(41)	728	228

[0905]

[0906] (평가예 34) 마우스 PK 시험(120mg/kg)

[0907] 비교예 32에서 조제한 용액 제제(32), 및 실시예 42에서 조제한 흡수 촉진 제제(42)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 41에 나타냈다. 그 결과, 실시예 42의 흡수 촉진 제제(42) 투여군의 AUC는, 비교예 32의 용액 제제(32) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 41). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0908] [표 41]

화합물 9의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 120mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(32)	17600	6420	4.18
흡수 촉진 제제(42)	40300	10400	9.56

[0909]

[0910] (평가예 35) 마우스 PK 시험(12mg/kg)

[0911] 비교예 33에서 조제한 용액 제제(33), 및 실시예 43에서 조제한 흡수 촉진 제제(43)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 42에 나타냈다. 그 결과, 실시예 43의 흡수 촉진 제제(43) 투여군의 AUC는, 비교예 33의 용액 제제(33) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 42). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0912] [표 42]

화합물 10의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 12mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(33)	27.9	10.8	0.187
흡수 촉진 제제(43)	251	107	1.69

[0913]

[0914] (평가예 36) 마우스 PK 시험(120mg/kg)

[0915] 비교예 34에서 조제한 용액 제제(34), 및 실시예 44에서 조제한 흡수 촉진 제제(44)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 43에 나타냈다. 그 결과, 실시예 44의 흡수 촉진 제제(44) 투여군의 AUC는, 비교예 34의 용액 제제(34) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 43). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0916] [표 43]

화합물 10의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 120mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(34)	572	297	0.386
흡수 촉진 제제(44)	20600	7810	13.9

[0917]

[0918] (평가예 37) 마우스 PK 시험(5mg/kg)

[0919] 비교예 35에서 조제한 용액 제제(35), 및 실시예 45에서 조제한 흡수 촉진 제제(45)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 44에 나타냈다. 그 결과, 실시예 45의 흡수 촉진 제제(45) 투여군의 AUC는, 비교예 35의 용액 제제(35) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 44). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0920] [표 44]

화합물 11의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 5mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(35)	18.4	6.32	0.102
흡수 촉진 제제(45)	1510	648	8.39

[0921]

[0922] (평가예 38) 마우스 PK 시험(50mg/kg)

[0923] 비교예 36에서 조제한 용액 제제(36), 및 실시예 46에서 조제한 흡수 촉진 제제(46)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 45에 나타냈다. 그 결과, 실시예 46의 흡수 촉진 제제(46) 투여군의 AUC는, 비교예 36의 용액 제제(36) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 45). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0924] [표 45]

화합물 11의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 50mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(36)	10500	3000	5.82
흡수 촉진 제제(46)	52000	12800	32.5

[0925]

[0926] (평가예 39) 마우스 PK 시험(8mg/kg)

[0927] 비교예 37에서 조제한 용액 제제(37), 및 실시예 47에서 조제한 흡수 촉진 제제(47)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 46에 나타냈다. 그 결과, 실시예 47의 흡수 촉진 제제(47) 투여군의 AUC는, 비교예 37의 용액 제제(37) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 46). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0928] [표 46]

화합물 12의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 8mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(37)	640	298	2.06
흡수 촉진 제제(47)	1350	604	4.32

[0929]

[0930] (평가예 40) 마우스 PK 시험(80mg/kg)

[0931] 비교예 38에서 조제한 용액 제제(38), 및 실시예 48에서 조제한 흡수 촉진 제제(48)의 마우스에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 47에 나타냈다. 그 결과, 실시예 48의 흡수 촉진 제제(48) 투여군의 AUC는, 비교예 38의 용액 제제(38) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 증가도 인정되었다(표 47). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0932] [표 47]

화합물 12의 제제의 약물 동태 파라미터(마우스, 80mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
용액 제제(38)	71700	19300	23.1
흡수 촉진 제제(48)	103000	21800	33.2

[0933]

[0934] (평가예 41) 래트 PK 시험(30mg/kg)

[0935] 비교예 39에서 조제한 용액 제제(39), 및 실시예 49~54에서 조제한 흡수 촉진 제제(49)~(54)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 48에 나타냈다. 그 결과, 실시예 49~54의 흡수 촉진 제제(49)~(54) 투여군의 AUC는, 비교예 39의 용액 제제(39) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 48). 이것으로부터, 계면활성제로서, 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제를 이용함으로써, 이들 계면활성제를 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다. 이들 계면활성제 중에서도 특히 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 특히 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0936] [표 48]

화합물 1의 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 30mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(39)	25200	4320
흡수 촉진 제제(49)	58700	9520
흡수 촉진 제제(50)	56600	8060
흡수 촉진 제제(51)	37000	6140
흡수 촉진 제제(52)	31100	4880
흡수 촉진 제제(53)	41500	6520
흡수 촉진 제제(54)	38900	7240

[0937]

[0938] (평가예 42) 래트 PK 시험(30mg/kg)

[0939] 비교예 40에서 조제한 용액 제제(40), 및 실시예 55~60에서 조제한 흡수 촉진 제제(55)~(60)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 49에 나타냈다. 그 결과, 실시예 55~60의 흡수 촉진 제제(55)~(60) 투여군의 AUC는, 비교예 40의 용액 제제(40) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확

인된 데다가, Cmax의 값도 동등 또는 그 이상이 되었다(표 49). 이것으로부터, 계면활성제로서, 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제를 이용함으로써, 이들 계면활성제를 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다. 이들 계면활성제 중에서도 특히 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 특히 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0940] [표 49]

화합물 2의 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 30mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(40)	30800	5850
흡수 촉진 제제(55)	43800	8040
흡수 촉진 제제(56)	54300	9400
흡수 촉진 제제(57)	34000	7460
흡수 촉진 제제(58)	33400	5820
흡수 촉진 제제(59)	33800	6170
흡수 촉진 제제(60)	32300	6000

[0941]

[0942] (평가예 43) 래트 PK 시험(30mg/kg)

[0943] 비교예 41에서 조제한 용액 제제(41), 및 실시예 61~62에서 조제한 흡수 촉진 제제(61)~(62)의 래트에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 50에 나타냈다. 그 결과, 실시예 61~62의 흡수 촉진 제제(61)~(62) 투여군의 AUC는, 비교예 41의 용액 제제(41) 투여군의 AUC보다도 큰 것이 확인된 데다가, Cmax의 증가도 인정되었다(표 50). 이것으로부터, 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다.

[0944] [표 50]

화합물 3의 제제의 약물 동태 파라미터(래트, 30mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)
용액 제제(41)	17800	3660
흡수 촉진 제제(61)	26500	5030
흡수 촉진 제제(62)	31400	6690

[0945]

[0946] (평가예 44) 원숭이 PK 시험(3mg/kg)

[0947] 실시예 63~64에서 조제한 흡수 촉진 제제(63)~(64)를 각각 다른 캡슐에 넣고, 원숭이에 있어서의 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 51에 나타냈다. 그 결과, 실시예 63의 흡수 촉진제(63) 투여군에 있어서는, 충분한 AUC, Cmax 및 BA가 확인되었다. 또, 실시예 64의 흡수 촉진 제제(64) 투여군의 AUC는, 실시예 63의 흡수 촉진제(63) 투여군의 AUC보다도 더 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 더한층의 증가도 인정되었다(표 51). 또한, 각 개체의 AUC의 격차를 나타내는 CV의 값도 저감되어 있었다. 이것으로부터, 계면활성제로서, 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제를 이용함으로써, 충분히 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다. 또 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 더 높은 흡수성 및 흡수량의 격차의 억제를 나타내는 것이 확인되었다.

[0948] [표 51]

화합물 3의 제제의 약물 동태 파라미터(원숭이, 3mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
흡수 촉진 제제(63)	1230	222	17.2	86.2
흡수 촉진 제제(64)	2870	602	40.2	42.2

[0949]

[0950] (평가예 45) 원숭이 PK 시험(3mg/kg)

[0951] 실시예 65에서 조제한 흡수 촉진 제제(65)가 들어간 캡슐을 2개 준비하고, 실시예 65의 평가에 있어서는, 당해 캡슐 1개만을 원숭이에 경구 투여하고, 실시예 66의 평가에 있어서는, 당해 캡슐 1개 및 라우로일-L-카르니틴 염산염이 들어간 캡슐 1개의 합계 2개를 동시에 원숭이에 경구 투여하고, 경구 투여 후의 혈중 동태를 평가예 4와 마찬가지의 방법으로 평가했다. 한편, 실시예 66의 평가에 있어서의 흡수 촉진제(65) 및 라우로일-L-카르니틴 염산염의 합계 중량 3mg에 있어서의 각 성분의 비율은 표 9-6에 나타낸 바와 같다. 얻어진 혈장중 농도 추이로부터, 평가예 4와 마찬가지의 해석에 의해 약물 동태 파라미터를 산출한 결과를 표 52에 나타냈다. 그 결과, 실시예 65의 흡수 촉진제(65) 투여군에 있어서는, 충분한 AUC, Cmax 및 BA가 확인되었다. 또, 실시예 66의 흡수 촉진 제제(66) 투여군의 AUC는, 실시예 65의 흡수 촉진제(65) 투여군의 AUC보다도 더 큰 것이 확인된 데다가, Cmax 및 BA의 더한층의 증가도 인정되었다(표 52). 또한, 각 개체의 AUC의 격차를 나타내는 CV의 값도 저감되어 있었다. 이것으로부터, 계면활성제로서, 직쇄 알킬렌 구조를 갖고, 상기 알킬렌 구조 중에 포함되는 탄소 원자수가 5 이상 13 이하인 계면활성제를 이용함으로써, 충분히 높은 흡수성을 나타내는 것이 확인되었다. 또 라우로일-L-카르니틴을 이용함으로써, 저막투과성의 화합물이, 라우로일-L-카르니틴을 이용하지 않는 경우와 비교하여, 더 높은 흡수성 및 흡수량의 격차의 억제를 나타내는 것이 확인되었다.

[0952] [표 52]

화합물 3의 제제의 약물 동태 파라미터(원숭이, 3mg/kg)

제제	AUC (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)	CV (%)
흡수 촉진 제제(65)	1820	465	25.6	54.4
흡수 촉진 제제(66)	2840	725	39.6	44.4

[0953]

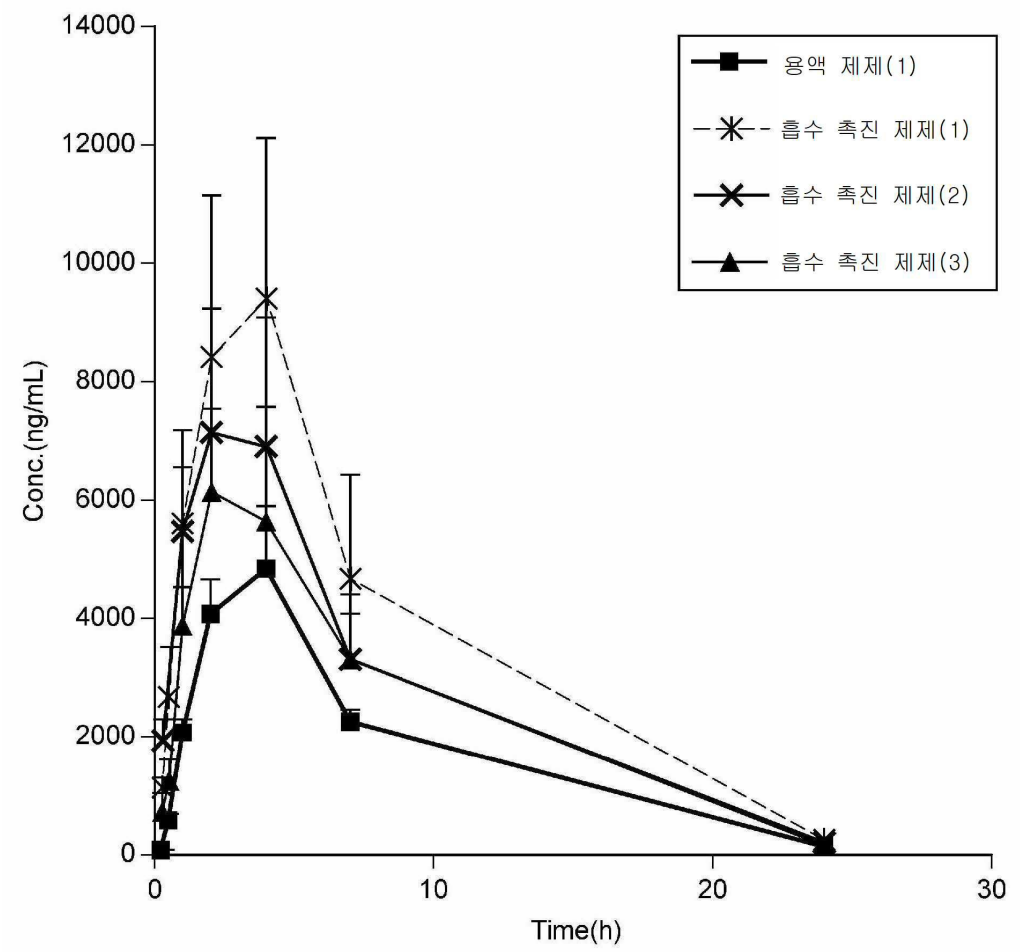
[0954] 펩타이드 화합물의 흡수성이 라우로일-L-카르니틴의 첨가에 의해 향상되는 이유에 대해서는 확실하지는 않지만, 타이트 정션을 넓히는 세포간 경로(Paracellular pathway)를 통한 흡수의 촉진, 및 세포막의 유동성을 향상시키는 세포내 경로(Transcellular pathway)를 통한 흡수의 촉진의 양면으로부터 흡수성을 향상시키고 있는 것이라고 추측된다.

[0955] 즉, 라우로일-L-카르니틴은 클라우딘 단백의 발현을 억제하여 타이트 정션을 넓힌다는 보고가 있어(Drug Metab. Pharmacokinet., 26(2): 162170(2011)), 펩타이드 화합물이 타이트 정션을 통과하여 세포내에 도입되도록 보조하고 있다고 생각할 수 있다. 또한, 라우로일-L-카르니틴은 계면활성제로서의 기능을 갖기 때문에, 세포막 중에 존재하는 지용성 성분인 인지질을 인발하여, 세포막 표면을 「성김」인 상태로 하거나, 인지질막에 들어감으로써 펩타이드 화합물이 세포막을 통과하기 쉽게 하고 있다고도 생각할 수 있다.

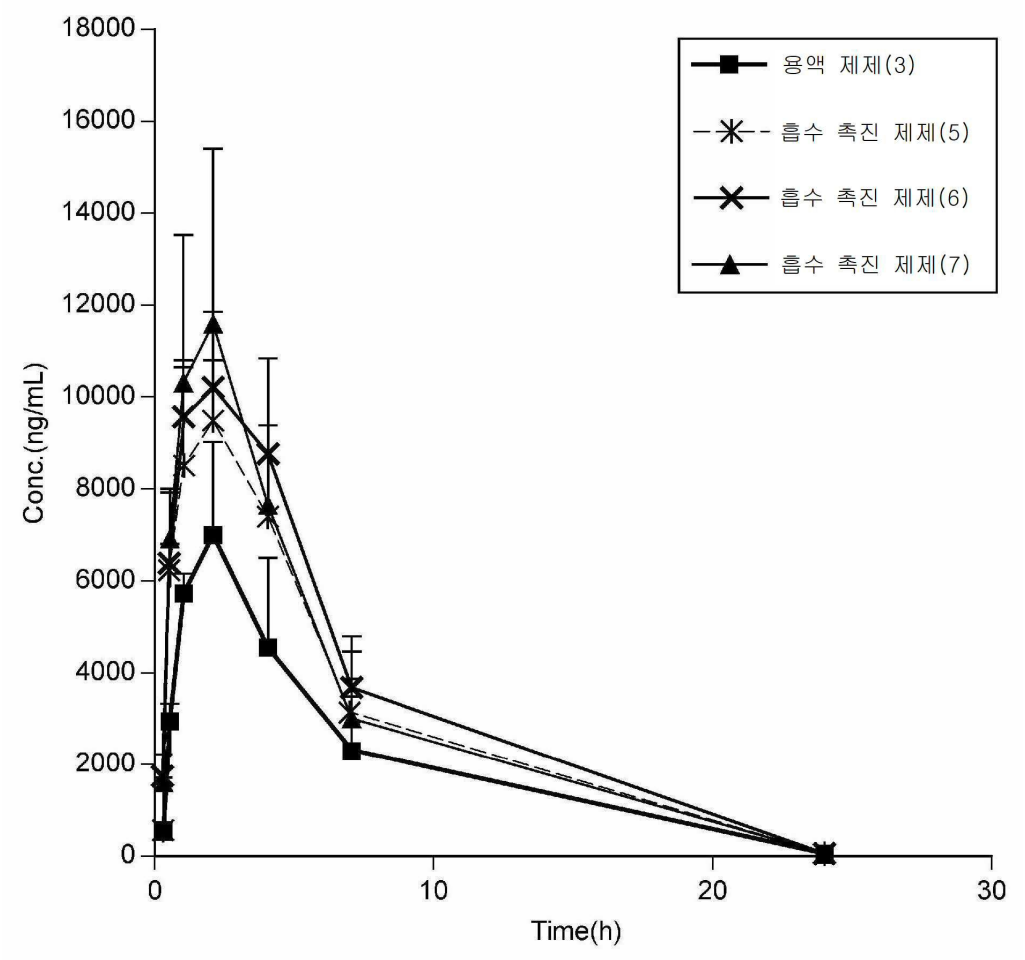
[0956] 그러나, 라우로일-L-카르니틴을 다른 펩타이드에 첨가하더라도, 바이오어베일러빌리티는 한 자릿수% 정도에 머무는 것이 알려져 있는 데 반해(Pharmaceutics, 2019, 11(1), 41), 본 실시예에서 나타내는 대로, 본 발명에 따른 펩타이드 화합물에 라우로일-L-카르니틴을 첨가한 경우, 그 바이오어베일러빌리티는 수 십% 정도의 폭으로 크게 향상되고 있다. 이것으로부터, 본 발명에 따른 펩타이드 화합물과 본 발명에 따른 계면활성제의 조합이, 펩타이드 화합물의 막투과성 및 흡수성에 대하여 특별 현저한 효과를 발현하고 있는 것을 알 수 있다. 또한, 현시점에서는 발견되어 있지 않은, 전술한 것 이외의 특별한 작용 기서가 작용하고 있을 가능성도 있다. 마찬가지로, 펩타이드 화합물의 흡수량의 격차가 라우로일-L-카르니틴의 첨가에 의해 억제되고 있기 때문에, 본 발명에 있어서의 펩타이드 화합물과 라우로일-L-카르니틴을 병용함으로써 종래 기술로부터 보아 이질적인 효과가 얻어지고 있는 것을 알 수 있다.

도면

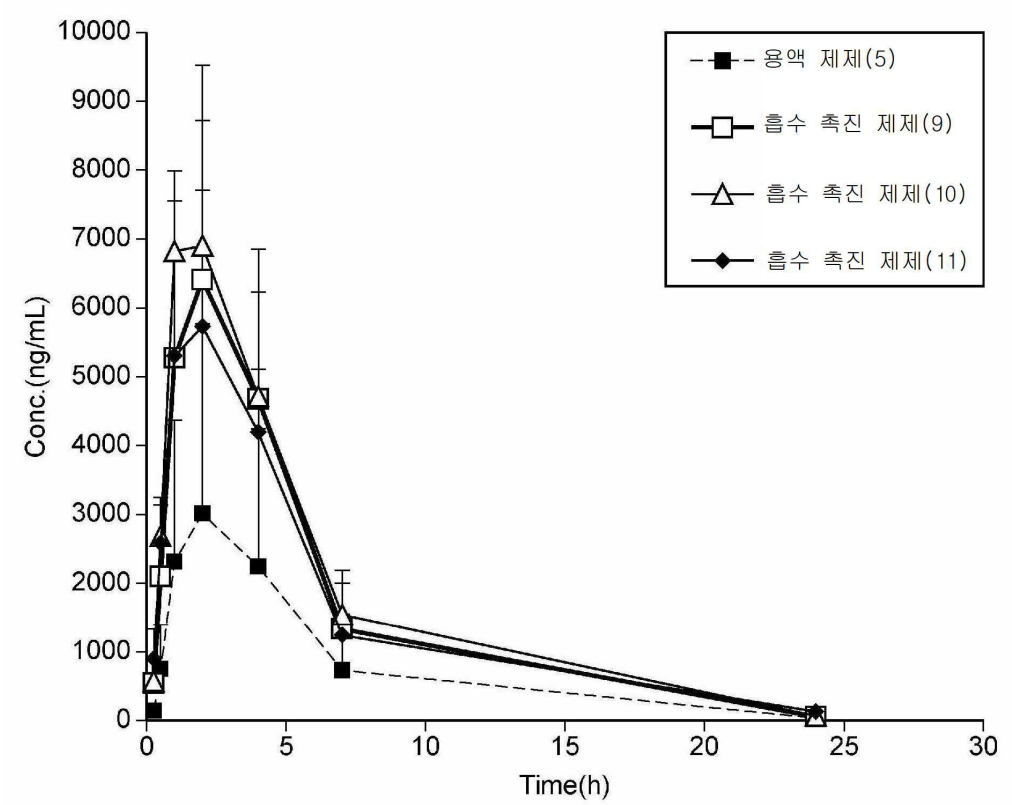
도면1


14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
Conc.(ng/mL)
0
10
20
30
Time(h)
용액 제제(1)
흡수 촉진 제제(1)
흡수 촉진 제제(2)
흡수 촉진 제제(3)

도면2


18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
Conc.(ng/mL)
0
10
20
30
Time(h)
용액 제제(3)
흡수 촉진 제제(5)
흡수 촉진 제제(6)
흡수 촉진 제제(7)

도면3


10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Conc.(ng/mL)
0
5
10
15
20
25
30
Time(h)
용액 제제(5)
흡수 촉진 제제(9)
흡수 촉진 제제(10)
흡수 촉진 제제(11)