(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 31/727 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0044805
(43) 공개일자 2007년04월30일

(21) 출원번호 10-2006-7023930
(22) 출원일자 2006년11월15일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2006년11월15일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/004183
국제출원일자 2005년04월14일
(87) 국제공개번호 WO 2006/097793
국제공개일자 2006년09월21일

(30) 우선권주장 60/562,345 2004년04월15일 미국(US)

(71) 출원인 키아스마, 인코포레이티드
이스라엘 헤어젤리야 46131 피.오.박스 3290

(72) 발명자 벤-쌔손, 쉬무엘, 에이.
이스라엘 예루살렘 96555 엡스타인 스트리트 3

(74) 대리인 강승옥
김진회

전체 청구항 수 : 총 93 항

(54) 생물학적 장벽 투과를 촉진시킬 수 있는 조성물

(57) 요약

본 발명은 수용성 조성물 내에 하나 이상의 이펙터를 포함하는 신규한 투과 조성물에 관한 것으로, 이는 소수성 매질에 침지되어 있다. 본 발명은 또한 이러한 투과 조성물을 감염된 대상에게 투여하여 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

수용성 조성물 내에 치료적 유효량의 하나 이상의 이펙터를 포함하는 조성물로서, 상기 수용성 조성물은 하나 이상의 막 유동화제와 함께 소수성 매질 내에 침지시키며, 상기 조성물은 상기 하나 이상의 이펙터를 생물학적 장벽을 가로질러 전위시킬 수 있는 것인 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 5% 이상의 상기 하나 이상의 이펙터가 생물학적 장벽을 가로질러 전위되는 것인 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 10% 이상의 상기 하나 이상의 이펙터가 생물학적 장벽을 가로질러 전위되는 것인 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 20% 이상의 상기 하나 이상의 이펙터가 생물학적 장벽을 가로질러 전위되는 것인 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 수용성 조성물은 물, 모노알콜, 디알콜, 트리알콜, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 친수성 또는 부분 친수성 용매에 용해시키는 것인 조성물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 상기 모노알콜은 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 7.

제5항에 있어서, 상기 디알콜은 프로필렌 글리콜인 것인 조성물.

청구항 8.

제5항에 있어서, 상기 트리알콜은 글리세롤인 것인 조성물.

청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 소수성 매질은 지방족 분자, 시클릭 분자, 방향족 분자, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 지방족 소수성 매질은 미네랄 오일, 파라핀, 지방산, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 에테르, 및 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 11.

제10항에 있어서, 상기 트리글리세리드는 장쇄 트리글리세리드, 중쇄 트리글리세리드, 단쇄 트리글리세리드, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 장쇄 트리글리세리드는 피마자유인 것인 조성물.

청구항 13.

제11항에 있어서, 상기 단쇄 트리글리세리드는 글리세릴 트리부티레이트인 것인 조성물.

청구항 14.

제9항에 있어서, 상기 시클릭 소수성 매질은 테르페노이드, 콜레스테롤, 콜레스테롤 유도체, 및 지방산의 콜레스테롤 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 15.

제14항에 있어서, 상기 콜레스테롤 유도체는 콜레스테롤 설페이트인 것인 조성물.

청구항 16.

제9항에 있어서, 상기 방향족 소수성 매질은 벤질 벤조에이트인 것인 조성물.

청구항 17.

제1항에 있어서, 상기 막 유동화제는 직쇄형 알콜, 분지쇄형 알콜, 환형 알콜, 방향족 알콜, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 18.

제17항에 있어서, 상기 직쇄형 알콜은 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 헵탄올, 옥탄올, 노난올, 데칸올, 운데칸올, 도데칸올, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 19.

제17항에 있어서, 상기 분지쇄형 알콜은 게라니올 또는 파르네솔인 것인 조성물.

청구항 20.

제17항에 있어서, 상기 환형 알콜은 멘톨인 것인 조성물.

청구항 21.

제17항에 있어서, 상기 방향족 알콜은 벤질 알콜, 4-히드록시신남산 및 페놀계 화합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 22.

제21항에 있어서, 상기 페놀계 화합물은 페놀, m-크레솔, m-클로로크레솔, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 23.

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 이펙터는 불투과성 분자를 포함하는 것인 조성물.

청구항 24.

제23항에 있어서, 상기 불투과성 분자는 단백질, 펩타이드, 폴리사카라이드, 핵산, 또는 핵산 모방체인 것인 조성물.

청구항 25.

제24항에 있어서, 상기 폴리사카라이드는 헤파린; 헤파린 유도체; 헤파란 설페이트; 콘드로이틴 설페이트; 더마탄 설페이트; 히알루론산; 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택하는 글리코스아미노글리칸인 것인 조성물.

청구항 26.

제25항에 있어서, 상기 헤파린 유도체는 에녹사파린, 달테파린, 폰다파리눅스, 및 틴자파린로 이루어진 군으로부터 선택하는 저분자량 헤파린인 것인 조성물.

청구항 27.

제24항에 있어서, 핵산 또는 핵산 모방체는 DNA, DNA-모방체, RNA, 또는 RNA-모방체로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 28.

제23항에 있어서, 상기 불투과성 분자는 인슐린; 에리트로포이에틴 (EPO); 글루칸 유사 펩타이드 1 (GLP-1); 멜라닌 생성 세포 자극 호르몬 (αMSH); 부갑상선 호르몬 (PTH); 부갑상선 호르몬 아미노산 1-34 (PTH(1-34)); 성장 호르몬; 칼시

토닌; 펩타이드 YY 아미노산 3-36 (PYY(3-36)); 인터루킨-2 (IL-2); α1-항트립신; 과립구/단핵세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF); 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF); T20; 항-TNF 항체; 인터페론 α; 인터페론 β; 인터페론 γ; 황체 형성 호르몬 (LH); 여포 자극 호르몬 (FSH); 엔케팔린; 달라르긴; 쿄토르핀; 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF); 히루딘; 히루로그; 황체 형성 호르몬 방출 호르몬 (LHRH) 유사체; 뇌 유래의 나트륨 이뇨성 펩타이드(brain-derived natriuretic peptide, BNP); 글라티라머 아세테이트; 및 신경영양성 인자로 이루어진 군으로부터 선택하는 생활성 분자인 것인 조성물.

청구항 29.

제23항에 있어서, 상기 불투과성 분자는 호르몬; 성장 인자; 인크레틴, 신경영양성 인자; 항응고제; 생활성 분자; 독소; 항생제; 항진균제; 항병원균제; 항원; 항체; 모노클로날 항체; 항체 단편; 면역조절제; 가용성 수용체; 비타민; 항종양제; 효소; 및 치료제로 이루어진 군으로부터 선택하는 약학 활성제인 것인 조성물.

청구항 30.

제29항에 있어서, 상기 약학 활성제는 비타민 B12, 비스포스포네이트, 탁솔, 카스포푼진, 또는 아미노글리코시드 항생제로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 31.

제1항에 있어서, 상기 이펙터는 추가로 하나 이상의 화학적 변형을 포함하는 것인 방법.

청구항 32.

제31항에 있어서, 상기 하나 이상의 이펙터는 인슐린; 에리트로포이에틴 (EPO); 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1); 멜라닌 생성 세포 자극 호르몬 (αMSH); 부갑상선 호르몬 (PTH); 부갑상선 호르몬 아미노산 1-34 (PTH(1-34)); 성장 호르몬; 칼시토닌; 펩타이드 YY 아미노산 3-36 (PYY(3-36)); 인터루킨-2 (IL-2); α1-항트립신; 과립구/단핵세포 콜로니 자극 인자 (GM- CSF); 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF); T20; 항-TNF 항체; 인터페론 α; 인터페론 β; 인터페론 γ; 황체 형성 호르몬 (LH); 여포 자극 호르몬 (FSH); 엔케팔린; 달라르긴; 쿄토르핀; 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF); 히루딘; 히루로그; 황체 형성 호르몬 방출 호르몬 (LHRH) 유사체; 뇌 유래의 나트륨 이뇨성 펩타이드 (BNP); 글라티라머 아세테이트; 및 신경영양성 인자로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 33.

제31항에 있어서, 화학적 변형은 이펙터에 결합된 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 잔기를 포함하는 것인 조성물.

청구항 34.

제1항에 있어서, 상기 수용성 조성물은 다가 양이온성 분자, 다가 음이온성 분자, 비하전된 중합체, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 단백질 구조의 안정화제를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 35.

제34항에 있어서, 상기 다가 양이온성 분자는 폴리아민인 것인 조성물.

청구항 36.

제35항에 있어서, 상기 폴리아민은 스퍼민인 것인 조성물.

청구항 37.

제34항에 있어서, 상기 다가 음이온성 분자는 피트산 및 수크로스 옥타설페이트로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 38.

제34항에 있어서, 상기 비하전된 중합체는 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐 알콜로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 39.

제1항에 있어서, 상기 수용성 조성물은 음이온성 또는 양이온성 양친매성 상대 이온을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 40.

제39항에 있어서, 상기 음이온성 양친매성 분자는 카르복실레이트, 설포네이트 및 포스포네이트 음이온으로 이루어진 군으로부터 선택하는 유기산을 포함하며, 상기 음이온성 양친매성 분자는 소수성 부분을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 41.

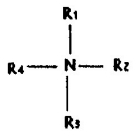
제40항에 있어서, 음이온성 상대 이온은 나트륨 도데실 설페이트 및 디옥틸 설포숙시네이트로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 42.

제39항에 있어서, 상기 양이온성 양친매성 분자는 소수성 부분을 포함하는 4급 아민인 것인 조성물.

청구항 43.

제42항에 있어서, 상기 4급 아민은 하기 구조식을 가지는 것인 조성물:



상기 식 중, R1, R2, R3 및 R4는 알킬 또는 아릴 잔기이다.

청구항 44.

제43항에 있어서, 상기 4급 아민은 벤잘코늄 유도체인 것인 조성물.

청구항 45.

제39항에 있어서, 상기 상대 이온은 이온성 액체 형성 양이온인 것인 조성물.

청구항 46.

제45항에 있어서, 상기 이온성 액체 형성 양이온은 이미다졸륨 유도체, 피리디늄 유도체, 포스포늄 화합물 및 테트라알킬 암모늄 화합물으로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 47.

제46항에 있어서, 상기 이미다졸륨 유도체는 1-R1-3-R2-이미다졸륨의 구조식을 가지며, 여기서 R1 및 R2는 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬인 것인 조성물.

청구항 48.

제47항에 있어서, 상기 이미다졸륨 유도체는 할로겐 또는 알킬기 치환을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 49.

제46항에 있어서, 상기 이미다졸륨 유도체는 1-에틸-3-메틸이미다졸륨; 1-부틸-3-메틸이미다졸륨; 1-헥실-3-메틸이미다졸륨; 1-메틸-3-옥틸이미다졸륨; 1-메틸-3-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-트리데카플루오르옥틸)-이미다졸륨; 1,3-디메틸이미다졸륨; 및 1,2-디메틸-3-프로필이미다졸륨으로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 50.

제46항에 있어서, 상기 피리디늄 유도체는 1-R1-3-R2-피리디늄의 구조식을 가지며, 여기서 R1은 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬이고, R2는 H 또는 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬인 것인 조성물.

청구항 51.

제50항에 있어서, 상기 피리디늄 유도체는 할로겐 또는 알킬기 치환을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 52.

제46항에 있어서, 상기 피리디늄 유도체는 3-메틸-1-프로필피리디늄, 1-부틸-3-메틸피리디늄 및 1-부틸-4-메틸피리디늄으로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 53.

제45항에 있어서, 상기 이온성 액체 형성 양이온은 수용성 염의 성분인 것인 조성물.

청구항 54.

제1항에 있어서, 상기 조성물은 이온성 세제, 비이온성 세제, 또는 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 계면활성제를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 55.

제54항에 있어서, 상기 이온성 세제는 지방산 염, 레시틴, 담즙산 염, 및 이의 조합물로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 56.

제55항에 있어서, 상기 지방산 염은 나트륨 옥타노에이트, 나트륨 데카노에이트, 나트륨 도데카노에이트, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 57.

제54항에 있어서, 상기 비이온성 세제는 폴록사머, Solutol HS 15, 부형제(cremophore), 폴리에틸렌 글리콜 지방 알콜 에테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 58.

제57항에 있어서, 상기 소르비탄 지방산 에스테르는 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 59.

제1항에 있어서, 상기 조성물은 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 및 카보폴로 이루어진 군으로부터 선택하는 접착성 중합체를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 60.

제1항에 있어서, 상기 조성물은 글리세릴 모노옥타노에이트, 글리세릴 모노데카노에이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 글리세릴 모노올레이트, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 모노글리세리드를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 61.

제1항에 있어서, 하나 이상의 보호제를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 62.

제61항에 있어서, 상기 보호제는 아프로티닌; Bowman-Birk 억제제; 대두 트립신 억제제; 닭 난점질(chicken ovomucoid); 닭 단백질 분해효소 억제제(chicken ovoinhibitor); 인간 췌장 트립신 억제제; 카모스테이트 메실레이트; 플라보노이드 억제제; 안티페인; 류펩틴; p-아미노벤즈아미딘; AEBSF; TLCK; APMSF; DFP; PMSF; 폴리(아크릴레이트) 유도체; 키모스타틴; 벤질옥시카르보닐-Pro-Phe-CHO; FK-448; 당 바이페닐보론산 착체; β-페닐프로피오네이트; 엘라스타티날; 메톡시숙시닐-Ala-Ala-Pro-Val-클로로메틸케톤 (MPCMK); EDTA; 키토산-EDTA 콘쥬게이트; 아미노산; 디펩타이드; 트리펩타이드; 아마스타틴; 베스타틴; 푸로마이신; 바시트라신; 포스핀산 디펩타이드 유사체; α-아미노보론산 유도체; Na-글리코콜레이트; 1,10-페난트롤린; 아시비신; L-세린-보레이트; 티오르판; 포스포르아미돈, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 프로테아제 억제제인 것인 조성물.

청구항 63.

제1항에 있어서, 조성물은 비이온성 세제, 이온성 세제, 접착성 중합체, 모노글리세리드, 프로테아제 억제제, 설포히드릴기 상태 변형제, 및 항산화제로 이루어진 군으로부터 선택하는 2가지 이상의 물질의 혼합물을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 64.

제63항에 있어서, 비이온성 세제는 폴록사머, 부형제, 폴리에틸렌 글리콜 지방 알콜 에테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 또는 Solutol HS 15인 것인 조성물.

청구항 65.

제63항에 있어서, 상기 접착성 중합체는 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 및 카보폴로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 66.

제63항에 있어서, 상기 모노글리세리드는 글리세릴 모노옥타노에이트, 글리세릴 모노데카노에이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 글리세릴 모노올레이트, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 67.

제63항에 있어서, 이온성 세제는 지방산 염인 것인 조성물.

청구항 68.

제63항에 있어서, 프로테아제 억제제는 아프로티닌; Bowman-Birk 억제제; 대두 트립신 억제제; 닭 난점질; 닭 단백질 분해효소 억제제; 인간 췌장 트립신 억제제; 카모스테이트 메실레이트; 플라보노이드 억제제; 안티페인; 류펩틴; p-아미노벤즈아미딘; AEBSF; TLCK; APMSF; DFP; PMSF; 폴리(아크릴레이트) 유도체; 키모스타틴; 벤질옥시카르보닐-Pro-Phe-CHO; FK-448; 당 바이페닐보론산 착체; β-페닐프로피오네이트; 엘라스타티날; 메톡시숙시닐-Ala-Ala-Pro-Val-클로로메틸케톤 (MPCMK); EDTA; 키토산-EDTA 콘쥬게이트; 아미노산; 디펩타이드; 트리펩타이드; 아마스타틴; 베스타틴;

푸로마이신; 바시트라신; 포스핀산 디펩타이드 유사체; α-아미노보론산 유도체; Na-글리코콜레이트; 1,10-페난트롤린; 아시비신; L-세린-보레이트; 티오르판; 포스포르아미돈, 및 이의 다양한 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 69.

제63항에 있어서, 설포히드릴기 상태 변형제는 N-아세틸-L-시스테인 및 디아미드로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 70.

제63항에 있어서, 항산화제는 토코페롤, 데테록심 메실레이트, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 아스코르빈산, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 조성물.

청구항 71.

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제(excipient), 약학적으로 허용가능한 담체, 또는 이의 조합물을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 72.

제1항에 있어서, 상기 수용성 조성물은 임의로 동결 건조되는 것인 조성물.

청구항 73.

제1항의 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은 친수성 또는 부분 친수성 용매 중에 하나 이상의 이펙터를 용해 또는 현탁시키는 단계, 및 소수성 매질 중에 상기 생성된 용액 또는 현탁액을 막 유동화제와 함께 침지시켜 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 74.

제1항의 조성물의 제조 방법으로서, 상기 방법은 친수성 또는 부분 친수성 용매 중에 수용성 조성물을 용해 또는 현탁시키는 단계, 수용성 조성물을 동결 건조시키는 단계, 및 소수성 매질 중에 상기 동결 건조된 물질을 막 유동화제와 함께 침지시켜 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 75.

제74항에 있어서, 동결 건조 단계는 대안적으로 안정화제 또는 담체 또는 부형제의 임의의 다른 성분과 함께 이펙터를 먼저 임의로 동결 건조시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 76.

제1항의 조성물을 생물학적 장벽에 도입하여 하나 이상의 이펙터를 상기 생물학적 장벽을 가로질러 전위시키는 단계를 포함하는 하나 이상의 이펙터를 생물학적 장벽을 가로질러 전위시키는 방법.

청구항 77.

제76항에 있어서, 생물학적 장벽을 가로지르는 전위는 상피 세포 및 내피 세포로 이루어진 군으로부터 선택하는 세포를 포함하는 조직 내에서 발생하는 것인 방법.

청구항 78.

제77항에 있어서, 상기 생물학적 장벽은 밀착 결합부(tight junction) 및 원형질막으로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 방법.

청구항 79.

제76항에 있어서, 상기 생물학적 장벽은 위장관 점막 및 뇌혈관 장벽을 포함하는 것인 방법.

청구항 80.

점막성 백신 접종 방법으로서, 상기 방법은 백신 접종이 필요한 대상에게 제1항의 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 하나 이상의 이펙터는 백신 접종에 적합한 항원을 포함하는 것인 방법.

청구항 81.

제80항에 있어서, 백신 접종에 적합한 항원은 탄저병에 대한 백신으로 사용되는 PA 및 B형 간염에 대한 백신으로 사용되는 HBs Ag로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 방법.

청구항 82.

질병 또는 병리학적 질환의 치료 또는 예방 방법으로서, 상기 방법은 이러한 치료 또는 예방이 적합한 대상에게 제1항의 조성물을 상기 대상의 상기 질병 또는 상기 병리학적 질환을 치료 또는 예방하는데 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 83.

제82항에 있어서, 상기 질병 또는 상기 병리학적 질환은 내분비 질환; 당뇨병; 불임; 호르몬 결핍증; 골다공증; 안과학적 장애; 신경퇴행성 질환; 알츠하이머병; 치매; 파킨슨병; 다발성 경화증; 헌팅턴병; 심혈관계 질환; 죽상동맥경화증; 과응고 상태; 저응고 상태; 관상동맥 질환; 뇌혈관 장애; 대사 장애; 비만; 비타민 결핍증; 신장 질환; 신부전; 혈액 장애; 다양한 실체의 빈혈증; 면역학적 및 류머티즘적 장애; 자가 면역 질환; 면역 결핍증; 감염성 질환; 바이러스성 감염; 박테리아성 감염; 진균성 감염; 기생충 감염; 신생물성 질환; 다인자성 질환; 발기부전; 만성 통증; 우울증; 다양한 섬유증 상태; 및 저신장증으로 이루어진 군으로부터 선택하는 것인 방법.

청구항 84.

제82항에 있어서, 조성물은 경구; 비강; 경피; 구강; 설하; 항문, 직장; 기관지; 폐; 안와내(intraorbital); 비경구; 및 국소로 이루어진 군으로부터 선택하는 투여 경로를 통해 투여하는 것인 방법.

청구항 85.

하나 이상의 용기에 치료학적 또는 예방학적 유효량의 제1항의 조성물을 포함하는 키트.

청구항 86.

제1항에 있어서, 상기 조성물은 장용 피복되는 것인 조성물.

청구항 87.

제1항에 있어서, 상기 조성물은 캡슐 내에 포함되는 것인 조성물.

청구항 88.

제1항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 에멀젼, 크림, 연고, 좌약, 또는 비강 스프레이의 형태인 것인 조성물.

청구항 89.

스퍼민, 폴리비닐피롤리돈 및 나트륨 도데카노에이트와 함께 용해된 치료적 유효량의 하나 이상의 이펙터를 포함하는 조성물로서, 생성된 수용성 조성물은 동결 건조된 후 피마자유 중에서 옥탄올 및 게라니올의 혼합물과 함께 현탁되거나, 또는 중쇄 트리글리세리드 또는 글리세릴 트리부티레이트 및 피마자유의 혼합물 중에 현탁되며, 상기 조성물은 생물학적 장벽을 가로질러 상기 하나 이상의 이펙터를 전위시킬 수 있는 것인 조성물.

청구항 90.

제89항에 있어서, 상기 조성물은 추가로 소르비탄 모노팔미테이트를 포함하는 것인 조성물.

청구항 91.

제89항에 있어서, 상기 조성물은 추가로 글리세릴 모노올레이트를 포함하는 것인 조성물.

청구항 92.

제89항에 있어서, 상기 조성물은 추가로 메틸 셀룰로스를 포함하는 것인 조성물.

청구항 93.

제89항에 있어서, 상기 조성물은 추가로 콜레스테롤 설페이트를 포함하는 것인 조성물.

명세서

기술분야

본 발명은 이펙터를 생물학적 장벽을 가로질러 효율적인 전위가 가능하게 하는 신규한 투과 조성물에 관한 것이다.

배경기술

대상 물질을 생물학적 장벽을 가로질러 효율적으로 이동시키는 기법은 생명공학 분야에서는 상당한 관심 분야이다. 예를 들어, 이러한 기법은 밀착 결합부 (즉, 내장 및 호흡기 상피를 포함하는 점막성 상피, 및 뇌혈관 장벽을 포함하는 혈관 상피)에 의해 조절되는 생물학적 장벽을 통과하여 다양한 물질들을 이동시키는 데 사용될 수 있다.

내장 상피는 경구 투여된 화합물, 예를 들어, 약물 및 펩타이드의 전신성 순환계로의 흡수에 대한 주요 장벽을 의미한다. 상기 장벽은 원주형 상피 세포 (주로 장세포, 배상 세포, 내분비 세포, 및 파네트(paneth) 세포)의 단일층으로 이루어져 있으며, 이는 밀착 결합부에 의해 이들의 선단부 표면에서 접합되어 있다. 문헌[Madara et al., PHYSIOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT; 2판, Johnson, ed., Raven Press, New York, pp. 1251-66 (1987)]을 참고한다.

내장 강에 존재하는 화합물은 능동 또는 촉진성 수송, 수동 경세포로 수송, 또는 수동 경세포측로 수송를 통해 혈류로 진입할 수 있다. 능동 또는 촉진성 수송은 세포성 담체를 통해 발생하며, 단백질 및 당과 같은 복합체 분자, 예를 들어, 아미노산, 펜토스, 및 헥소스의 저분자량 분해 생성물의 수송에만 제한된다. 수동 경세포 수송은 선단부 및 기조측막 모두에 있어서 분자의 분획화가 필요하다. 이러한 공정은 상대적으로 작은 소수성 화합물에 제한된다. 문헌[Jackson, PHYSIOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT; 2판, Johnson, ed., Raven Press, New York, pp. 1597-1621 (1987)]을 참고한다. 결과적으로, 능동 또는 촉진성 기작에 의해 수송되는 분자들의 경우를 제외하고는, 보다 크며, 보다 친수성인 분자는, 대부분의 경우, 경세포측로 경로로 제한된다. 그러나, 경세포측로 경로를 통한 분자들의 출입은 주로 밀착 결합부의 존재로 제한된다. 문헌[Gumbiner, Am. J. Physiol., 253:C749-C758 (1987); Madara, J. Clin. Invest., 83:1089-94 (1989)]을 참조한다.

밀착 결합부를 "느슨하게(loosenig)" 함으로써 경세포측로 수송을 증가시키는 방법을 강구하는데 지대한 관심이 모아졌다. 경세포측로 수송의 제한을 극복하는 한가지 방법은 흡수 증강제와 생물학적 활성 성분을 혼합물로서 공동 투여하는 것이다. 일반적으로, 내장/호흡기 흡수 증강제는, 이에 제한되지는 않지만, 칼슘 킬레이트제, 예컨대 시트레이트 및 에틸렌디아민 사아세트산 (EDTA); 계면활성제, 예컨대 나트륨 도데실 설페이트, 담즙산 염, 팔미토일카르니틴, 및 지방산의 나트륨 염을 포함한다. 예를 들어, 칼슘 킬레이트에 의해 밀착 결합부를 붕괴시키는 것으로 공지된 EDTA는, 낭포성 섬유증이 있는 환자에서 유전자의 기관지 상피세포로의 이동의 효율성을 증강시킨다. 문헌[Wang, et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 22:129-138 (2000)]을 참조한다. 그러나, 상기 방법들 모두 위장관강 또는 기도강에 존재하는 임의의 인접 분자의 무차별 투과를 촉진시킨다는 한가지 흠결을 지닌다. 또한, 각각의 이러한 내장/호흡기 흡수 증강제는 생물학적 장벽을 가로질러 다양한 분자의 흡수를 촉진하는 수단으로서 이들의 일반적인 유용성을 제한하는 특성을 가진다.

더욱이, 거친 계면활성제의 사용과 관련하여, 이러한 제제들의 잠재적인 용해성은 안전성과 관련된 관심이 증가되었다. 구체적으로, 내장 및 호흡기 상피는 외부 침입자인 독소, 박테리아 및 바이러스의 출입에 대한 장벽을 제공한다. 따라서, 계면활성제를 이용한 상피의 박리 가능성 뿐만 아니라, 증가된 상피 복구로부터 발생되는 잠재적인 합병증은 내장/호흡기 흡수 증강제로서 계면활성제의 사용의 안전성에 관한 관심을 증대시켰다.

칼슘 킬레이트제가 내장/호흡기 흡수 증강제로서 사용되는 경우, Ca^{+2} 고갈은 밀착 결합부에 직접적으로 작용하지는 않지만, 미세 섬유의 붕괴, 접합부의 붕괴, 감소된 세포 융착, 및 단백질 키나아제의 활성화를 포함하는 세포 내의 전체적인 변화를 유도한다. 문헌[Citi, J. Cell Biol., 117:169-178 (1992)]를 참조한다. 더욱이, 전형적인 칼슘 킬레이트제는 점액질 표면에만 접근할 수 있고, 내강의 Ca^{+2} 농도는 다를 수 있으므로, 충분량의 킬레이트제는 일반적으로 신속하고, 가역적이며, 재현성 있는 방식으로 밀착 결합부를 개구시키기 위해서는 더 낮은 Ca^{+2} 농도로 투여될 수는 없다.

추가로, 일부 독소 예컨대 *클로스트리듐 디피실(Clostridium difficile)* 독소 A 및 B는, 경세포측로 투과성을 비가역적으로 증가시키는 것으로 보이는데, 따라서 이는 밀착 결합부 복합체의 붕괴와 관련있다. 문헌[Hecht, et al., J. Clin. Invest., 82:1516-24 (1988)]; [Fiorentini 및 Thelestam, Toxicon, 29:543-67 (1991)]를 참조한다. 다른 독소 예컨대 *비브리오 콜레라(Vibrio cholerae)* 폐쇄 연접 독소(zonula occludens toxin, ZOT)는 세포간 밀착 결합부의 구조를 조절한다. 결과로서, 내장 점막은 보다 투과성으로 되지만, 비선택적인 방식이다. 문헌[Fasano, et al., Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 8:5242-46 (1991); U.S. Pat. No. 5,827,534]를 참조한다. 상기 조작은 또한 설사를 초래한다.

생활성 펩타이드 및 단백질의 경구 전달은 효소적 분해 및 화학적 변형을 초래하는 거친 위장관내 환경에의 이들의 순응성 때문에 특별한 주목을 받고 있다. 다양한 약물 전달 비히클은 리포좀, 지질 또는 중합체성 나노입자, 및 마이크로에멀젼 중에서 사용되어 왔다. 이들은 대부분 이들이 제공하는 보호 효과에 의해 특정 약물의 경구 생이용성을 개선시켰다. 그러나, 이들 비히클은 상피 장벽의 불투과성에 초점을 맞춘 것은 아니다. 따라서, 대부분의 관련 약물에 있어서, 흡수는 5% 이상으로는 일어나지 않으며, 최소한의 치료 목적을 달성하는데 실패하였다.

따라서, 큰 생활성 분자 예컨대 폴리펩타이드, 거대분자 약물 및 다른 치료제의 전달에 있어서 다양한 생물학적 장벽을 표적으로 하는 효율적이고, 특이적이며, 비침입성이고, 위험성이 적은 방법에 대한 필요성이 대두되고 있다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 치료적 활성 분자, 즉 이펙터, 아니면 불투과성인 분자를 이러한 분자들을 수용성 조성물 중에 포함시켜 생물학적 장벽을 통해 효율적으로 전위시키기 위한 조성물을 제공한다. 한 구체예에서, 수용성 조성물은 소수성 매질 중에 침지될 수 있다. 대안적으로, 수용성 용액은 먼저 동결 건조된 후, 소수성 매질 내에 현탁된다. 본 발명은 또한 생물학적 장벽을 통해 상기 하나 이상의 이펙터의 전위를 향상시키기 위한 막 유동화제의 사용에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "효율적인 전위" 또는 "유효한 전위"는 생물학적 장벽으로의 조성물의 도입으로 생물학적 장벽을 통한 이펙터의 전위율 5% 이상, 바람직하게는 10% 이상, 및 보다 바람직하게는, 20% 이상의 전위율을 유도하는 것을 의미한다.

본원에서 사용된 "투과 조성물" 이라는 용어는 하나 이상의 막 유동화제를 이용하여 생물학적 장벽을 통해 물질, 예를 들어, 하나 이상의 이펙터의 효율적인 전위를 촉진시키는 소수성 매질 중에 침지된 수용성 조성물의 임의의 조성물을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "수용성 조성물" 은 친수성 또는 부분 친수성 용매 중에 용해될 수 있는 조성물을 지칭한다. 친수성 또는 부분 친수성 용매는 물, 또는 비수성 매질 예컨대 모노알콜, 디알콜, 또는 트리알콜로 이루어질 수 있다. 적절한 모노알콜의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 및 부탄올을 포함한다. 디알콜의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 프로필렌 글리콜을 포함한다. 트리알콜의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 글리세롤을 포함한다.

본 발명의 방법 및 조성물에 따르면, 수용성 조성물은 소수성 매질 중에 침지된다. 대안적으로, 수용성 용액은 먼저 동결 건조된 후, 소수성 매질 중에 현탁된다. 소수성 매질은 지방족, 시클릭, 또는 방향족 분자로 이루어질 수 있다. 적절한 지방족 소수성 매질의 예로서는 미네랄 오일 (예를 들어 파라핀), 지방산, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 에테르, 및 에스테르를 포함한다. 트리글리세리드의 예로서는 장쇄 트리글리세리드, 중쇄 트리글리세리드, 및 단쇄 트리글리세리드를 포함한다. 예를 들어, 장쇄 트리글리세리드는 피마자유일 수 있고, 단쇄 트리글리세리드는 글리세릴 트리부티레이트일 수 있다. 적절한 시클릭 소수성 매질의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 테르페노이드, 콜레스테롤, 콜레스테롤 유도체 (예를 들어, 콜레스테롤 설페이트), 및 지방산의 콜레스테롤 에스테르를 포함한다. 방향족 소수성 매질의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 벤질 벤조에이트를 포함한다.

투과 조성물은 추가로 막 유동화제에 의해 보충된다. 본원에서 사용된 용어 "막 유동화제" 는 유동성을 증가시키고 생물학적 막의 지질 정도를 감소시키는 분자를 지칭한다. 예를 들어, 막 유동화제는 직쇄형, 분지쇄형, 환형, 또는 방향족 알콜일 수 있다. 적절한 직쇄형 알콜의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 헵탄올, 옥탄올, 노난올, 데칸올, 운데칸올, 및 도데칸올을 포함한다. 분지쇄형 알콜의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 게라니올 및 파르네솔을 포함한다. 환형 알콜의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 멘톨을 포함한다. 적절한 방향족 알콜의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 벤질 알콜, 4-히드록시신남산, 및 페놀계 화합물을 포함한다. 페놀계 화합물의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 페놀, m-크레솔, 및 m-클로로크레솔을 포함한다.

본원에서 사용된 용어 "생물학적 장벽"은 생물학적 막 예컨대 원형질막 뿐만 아니라 밀착 결합부 (또는 폐쇄 결합부) 예컨대 점막성 또는 혈관 상피, (이에 제한되지는 않지만, 위장관 또는 호흡기 상피 포함), 및 뇌혈관 장벽에 의해 봉인되는 임의의 생물학적 구조를 포함하는 것을 의미한다. 더욱이, 당업자는 전위가 세포 예컨대 상피 세포 또는 내피 세포를 포함하는 조직 내에서 생물학적 장벽을 통해 발생할 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다.

본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제, 또는 이의 조합물을 포함하는 투과 조성물을 제공한다. 다양한 구체예들에서, 본 발명의 조성물은 캡슐 내에 포함될 수 있거나, 또는 정제, 에멀젼, 크림, 연고 좌약 또는 비강 스프레이의 형태를 취할 수 있다.

투과 조성물은 하나 이상의 이펙터를 포함한다. 하나 이상의 이펙터는 이에 제한되지는 않지만, 핵산, 글리코스아미노글리칸, 단백질, 펩타이드, 또는 약학 활성제, 예컨대, 예를 들어, 호르몬, 성장 인자, 인크레틴, 신경영양성 인자, 항응고제, 생활성 분자, 독소, 항생제, 항진균제, 항병원균제, 항원, 항체, 모노클로날 항체, 항체 단편, 가용성 수용체, 면역조절제, 비타민, 항종양제, 효소, 성선 자극 호르몬, 사이토카인, 또는 다른 치료제를 포함하는 치료학적 활성 불투과성 분자일 수 있다. 예를 들어, 불투과성 화합물로서 작용하는 글리코스아미노글리칸의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 헤파린, 헤파린 유도체, 헤파란 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 더마탄 설페이트, 및 히알루론산을 포함한다. 헤파린 유도체의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 저분자량 헤파린 예컨대 에녹사파린, 달테파린, 틴자파린, 및 폰다파리눅스를 포함한다. 불투과성 분자로서 작용하는 핵산의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 특이적 DNA 서열 (예를 들어, 코딩 유전자), 특이적 RNA 서열 (예를 들어, RNA 앱타머, 안티센스 RNA 또는 특이적 억제 RNA (RNAi)), 폴리 CpG, 또는 폴리 I:핵산의 C 합성 중합체를 포함한다. 다른 적절한 단백질의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 인슐린, 에리트로포이에틴 (EPO), 글루칸 유사 펩타이드 1 (GLP-1), 멜라닌 생성 세포 자극 호르몬 (αMSH), 부갑상선 호르몬 (PTH), 부갑상선 호르몬 아미노산 1-34 (PTH(1-34)), 성장 호르몬, 펩타이드 YY 아미노산 3-36 (PYY(3-36)), 칼시토닌, 인터루킨-2 (IL-2), α1-항트립신, 과립구/단핵세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF), 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF), T20, 항-TNF 항체, 인터페론 α, 인터페론 β, 인터페론 ɣ, 황체 형성 호르몬 (LH), 여포 자극 호르몬 (FSH), 엔케팔린, 달라르긴, 쿄토르핀, 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF), 히루딘, 히루로그, 황체 형성 호르몬 방출 호르몬 (LHRH) 유사체, 뇌 유래의 나트륨 이뇨성 펩타이드 (brain-derived natriuretic peptide, BNP), 글라티라머 아세테이트, 및 신경영양성 인자를 포함한다.

적절한 이펙터는 또한 비타민 B12, 비스포스포네이트, 탁솔, 카스포푼진, 또는 아미노글리코시드 항생제로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학 활성제를 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "불투과성 분자"는 생물학적 장벽, 예컨대 세포막 또는 밀착 결합부를 효율적으로 통과할 수 없는 분자이다. 보통, 본 발명의 불투과성 분자의 분자량은 200 달턴 이상이다. 음이온성 불투과성 분자는 바람직하게는 폴리사카라이드, 즉, 글리코스아미노글리칸, 핵산, 또는 전체 음으로 하전된 단백질인 반면, 양이온성 불투과성 분자는 바람직하게는 전체 양으로 하전된 단백질이다.

단백질의 총 전하는 1) 산성 아미노산 대 염기성 아미노산의 총수, 및 2) 양이온성 또는 음이온성 잔기를 나타내는 특이적 용매 pH 환경의 두 가지 요인에 의해 결정된다. 본원에서 사용되는 용어 "전체 양으로 하전된 또는 전체 음으로 하전된 단백질"은 비변성 pH 환경 하에서, 전체 양이온성 또는 전체 음이온성인 전기적 전하를 가지는 단백질이다. 예를 들어, 인터페론은 23개의 양으로 하전된 잔기 (라이신 및 아르기닌), 및 18개의 음으로 하전된 잔기 (글루탐산 또는 아스파르트산 잔기)를 포함하는 단백질이다. 따라서, 중성 또는 산성 pH 환경 하에서, 인터페론 β는 전체 양으로 하전된 단백질을 구성한다. 반대로, 인슐린은 두 개의 양으로 하전된 잔기, 2개의 양으로 하전된 잔기, 하나의 라이신 및 하나의 아르기닌, 및 4개의 음으로 하전된 글루탐산 잔기를 포함하는 51 아미노산 단백질이다. 따라서, 중성 또는 염기성 pH 환경 하에서, 인슐린은 전체 음으로 하전된 단백질을 구성한다. 일반적으로, 당업자는 모든 단백질은 이들의 pH 및/또는 용매 환경에 따라, 아미노산 조성에 관계없이 "전체 음으로 하전된 단백질" 또는 "전체 양으로 하전된 단백질"로 간주될 수 있다. 예를 들어, 상이한 용매들은 용매 pH에 따라 음이온성 또는 양이온성 측쇄를 드러낼 수 있다.

본 발명의 수용성 조성물은 추가로 단백질 구조의 안정화제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "단백질 구조의 안정화제"는, 수성 또는 비수성 조건 하에서 단백질 구조를 안정화시킬 수 있는 임의의 화합물, 예컨대 다가 양이온성 분자, 다가 음이온성 분자, 및 비하전된 중합체를 지칭한다. 단백질 안정화제로서 작용할 수 있는 다가 양이온성 분자의 한 예로서는 폴리아민 예컨대 스퍼민이 있다. 단백질 안정화제로서 작용할 수 있는 다가 음이온성 분자의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 피트산 및 수크로스 옥타설페이트를 포함한다. 단백질 안정화제로서 작용할 수 있는 비하전된 중합체의 비제한적인 예로서는 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐 알콜을 포함한다.

본 발명의 수용성 조성물은 추가로 양친매성 상대 이온을 포함할 수 있다. 상대 이온은, 예를 들어, 음이온성 또는 양이온성 양친매성 분자를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 음이온성 또는 양이온성 상대 이온은 음으로 (음이온성) 또는 양으로 (양이온성) 하전된 이온이며 소수성 부분을 포함할 수 있다. 적절한 조건 하에서, 음이온성 또는 양이온성 상대 이온은 양이온성 또는 음이온성 불투과성 분자와 각각 정전기적 상호작용을 형성할 수 있다. 이러한 복합체의 형성은 전기적 중화를 야기하여, 원래 소수성의 상대 이온의 경우에 추가의 소수성 특성을 갖는 새로운 비하전된 실체를 생성하게 된다.

고려될 수 있는 양이온성 상대 이온은 4급 아민 유도체, 예컨대 벤잘코늄 유도체를 포함한다. 적절한 4급 아민은 소수성 잔기로 치환될 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 의해 고려될 수 있는 4급 아민은 1-R1-2-R2-3-R3-4-R4-N의 구조를 가지며, 여기서 R1, R2, R3, 또는 R4는 알킬 또는 아릴 유도체이다. 또한, 4급 아민은 이온성 액체 형성 양이온, 예컨대 이미다졸륨 유도체, 피리디늄 유도체, 포스포늄 화합물 또는 테트라알킬암모늄 화합물일 수 있다. 예를 들어, 이미다졸륨 유도체는1-R1-3-R2-이미다졸륨의 구조를 가지며, 여기서 R1 및 R2는 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬이다. 이러한 이미다졸륨 유도체는 예를 들어 할로겐 또는 알킬기로 추가로 치환될 수 있다. 특이적 이미다졸륨 유도체의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 1-에틸-3-메틸이미다졸륨, 1-부틸-3-메틸이미다졸륨, 1-헥실-3-메틸이미다졸륨, 1-메틸-3-옥틸이미다졸륨, 1-메틸-3-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-트리데카플루오르옥틸)-이미다졸륨, 1,3-디메틸이미다졸륨, 및 1,2-디메틸-3-프로필이미다졸륨을 포함한다.

피리디늄 유도체는 1-R1-3-R2-피리디늄의 구조를 가지며, 여기서 R1은 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬이며, R2는 H 또는 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬이다. 이러한 피리디늄 유도체는 예를 들어 할로겐 또는 알킬기로 추가로 치환될 수 있다. 피리디늄 유도체의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 3-메틸-1-프로필피리디늄, 1-부틸-3-메틸피리디늄, 및 1-부틸-4-메틸피리디늄을 포함한다. 본원에 기술된 이온성 액체 형성 양이온은 또한 수용성 염의 성분일 수 있다.

적절한 음이온성 상대 이온은 음으로 하전된 잔기 예컨대 카르복실레이트, 설포네이트 또는 포스포네이트 음이온을 갖는 이온이며, 또한 소수성 부분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 음이온성 상대 이온의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 나트륨 도데실 설페이트, 디옥틸 설포숙시네이트 및 유기산으로부터 유도된 다른 음이온성 화합물을 포함한다.

본 발명의 투과 조성물은 또한 계면활성제를 포함할 수 있다. 적절한 계면활성제는 이온성 및 비이온성 세제를 포함한다. 이온성 세제는 지방산 염, 레시틴, 또는 담즙산 염일 수 있다. 지방산 염의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 나트륨 옥타노에이트, 나트륨 데카노에이트, 및 나트륨 도데카노에이트를 포함한다. 비이온성 세제의 비제한적인 예로서는 부형제, 폴리에틸렌 글리콜 지방 알콜 에테르, 소르비탄 지방산 에스테르, Solutol HS15, 또는 폴록사머를 포함한다. 소르비탄 지방산 에스테르의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 및 소르비탄 모노팔미테이트를 포함한다.

본 발명의 투과 조성물은 또한 접착성 중합체 예컨대 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 또는 카보폴을 포함할 수 있다. 추가로, 본 발명의 투과 조성물은 또한 모노글리세리드를 포함할 수 있다. 모노글리세리드의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 글리세릴 모노옥타노에이트, 글리세릴 모노데카노에이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 및 글리세릴 모노올레이트를 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명의 투과 조성물은 스퍼민, 폴리비닐피롤리돈, 및 나트륨 도데카노에이트와 함께 하나 이상의 이펙터를 포함하고, 이는 피마자유와 같은 식물성유 중에서 옥탄올 및 게라니올과 함께 침지되거나, 또는 중쇄 트리글리세리드, 또는 글리세릴 트리부티레이트 및 피마자유의 혼합물로서 현탁된다. 조성물은 추가로 소르비탄 모노팔미테이트 및/또는 글리세릴 모노올레이트 및/또는 메틸셀룰로스 및/또는 콜레스테롤 설페이트를 포함할 수 있다.

본 발명의 투과 조성물은 추가로 보호제를 포함할 수 있다. 보호제의 예로서는 프로테아제 억제제가 있다. 투과 조성물에 첨가될 수 있는 적절한 프로테아제 억제제는 문헌[Bernkop-Schnurch et al., J. Control. Release, 52:1-16 (1998)]에 기술되어 있다. 이들은, 예를 들어, 내강 분비 프로테아제의 억제제, 예컨대 아프로티닌, Bowman-Birk 억제제, 대두 트립신 억제제, 닭 난점질(chicken ovomucoid), 닭 단백질 분해효소 억제제(chicken ovoinhibitor), 인간 췌장 트립신 억제제, 카모스테이트 메실레이트, 플라보노이드 억제제, 안티페인, 류펩틴, p-아미노벤즈아미딘, AEBSF, TLCK, APMSF, DFP, PMSF, 폴리(아크릴레이트) 유도체, 키모스타틴, 벤질옥시카르보닐-Pro-Phe-CHO, FK-448, 당 바이페닐보론산 착체, β-페닐프로피오네이트, 엘라스타티날, 메톡시숙시닐-Ala-Ala-Pro-Val-클로로메틸케톤 (MPCMK), EDTA, 및 키토산-EDTA 콘쥬게이트를 포함한다. 적절한 프로테아제 억제제는 또한 막 결합 프로테아제의 억제제, 예컨대 아미노산, 디- 및 트리펩타이드, 아마스타틴, 베스타틴, 푸로마이신, 바시트라신, 포스핀산 디펩타이드 유사체, α-아미노보론산 유도체, Na-글리코콜레이트, 1,10-페난트롤린, 아시비신, L-세린-보레이트, 티오르판, 및 포스포르아미돈을 포함한다.

바람직한 조성물의 예로서는, 예를 들어, 장용 피복된 정제 및 젤라틴, 또는 활성 성분과 함께 a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신; b) 프로테아제 억제제 예컨대 아프로티닌 또는 트라실올; c) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 탈크, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염, 폴록사머 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제에 있어서는 또한 d) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸

셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; e) 이온성 계면활성제 예컨대 폴록사머, Solutol HS15, 부형제, 인지질 및 담즙산, 필요하다면 f) 붕해제, 예를 들어, 전분, 아가, 알긴산 또는 이의 나트륨 염, 또는 비등성 혼합물; 및/또는 g) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 포함하는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 캡슐을 포함한다. 좌제는 유리하게는 지방 에멀젼 또는 현탁액으로부터 제조된다. 조성물은 멸균될 수 있거나 및/또는 보조제, 예컨대 보존제, 환원제 예를 들어, NAC (N-아세틸-L-시스테인), 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 버퍼를 포함한다. 또한, 이들은 다른 치료적으로 유용한 물질을 포함할 수 있다. 조성물은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법으로 제조될 수 있으며, 약 0.001% 내지 75%, 및 바람직하게는 약 0.01% 내지 10%의 활성 성분을 포함한다.

조성물은 비이온성 세제, 이온성 세제, 접착성 중합체, 모노글리세리드, 프로테아제 억제제, 설포히드릴기 상태 변형제, 및 항산화제로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 물질을 혼합물을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 비이온성 세제는 폴록사머, 부형제, 폴리에틸렌 글리콜 지방 알콜 에테르, 소르비탄 지방산 에스테르 또는 Solutol HS 15일 수 있으며; 이온성 세제는 지방산 염일 수 있고; 접착성 중합체는 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 또는 카보폴일 수 있으며; 모노글리세리드는 글리세릴 모노옥타노에이트, 글리세릴 모노데카노에이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 또는 글리세릴 모노올레이트일 수 있고; 프로테아제 억제제는 아프로티닌, Bowman-Birk 억제제, 대두 트립신 억제제, 닭 난점질, 닭 단백질 분해효소 억제제, 인간 췌장 트립신 억제제, 카모스테이트 메실레이트, 플라보노이드 억제제, 안티페인, 류펩틴, p-아미노벤즈아미딘, AEBSF, TLCK, APMSF, DFP, PMSF, 폴리(아크릴레이트) 유도체, 키모스타틴, 벤질옥시카르보닐-Pro-Phe-CHO, FK-448, 당 바이페닐보론산 착체, β-페닐프로피오네이트, 엘라스타티날, 메톡시숙시닐-Ala-Ala-Pro-Val-클로로메틸케톤 (MPCMK), EDTA, 키토산-EDTA 콘쥬게이트, 아미노산, 디펩타이드, 트리펩타이드, 아마스타틴, 베스타틴, 푸로마이신, 바시트라신, 포스핀산 디펩타이드 유사체, α-아미노보론산 유도체, Na-글리코콜레이트, 1,10-페난트롤린, 아시비신, L-세린-보레이트, 티오르판, 및 포스포르아미돈으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며; 설포히드릴기 상태 변형제는 N-아세틸-L-시스테인 (NAC) 또는 디아미드일 수 있고; 및/또는 항산화제는 토코페롤, 데테록심 메실레이트, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 및 아스코르빈산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

본 발명은 또한 치료학적 또는 예방학적 유효량의 본 발명의 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기를 갖는 키트를 제공한다.

본 발명의 약학 조성물의 제조 및 사용 방법도 본 발명의 범위 내에 있다.

본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 이용하여 하나 이상의 이펙터를 생물학적 장벽을 가로질러 효율적으로 전위시킬 수 있는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 하나 이상의 이펙터는 수용성 조성물 내에 포함될 수 있으며, 임의로는 이후에 동결 건조되고, 소수성 매질 중에 침지되어 본 발명에 따른 조성물을 형성한 후, 이 조성물은 생물학적 장벽에 도입되어, 이펙터를 생물학적 장벽을 가로질러 효율적으로 전위시킬 수 있게 된다.

질병 또는 병리학적 질환의 치료 또는 예방 방법으로서, 이러한 치료 또는 예방이 필요한 대상에게 본 발명의 조성물을 상기 대상의 상기 질병 또는 상기 병리학적 질환을 치료 또는 예방하는데 충분한 양으로 투여하여, 질병 또는 병리학적 질환을 치료 또는 예방하는 방법도 기술되어 있다. 예를 들어, 치료되는 질병 또는 질환의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 당뇨병, 불임, 호르몬 결핍증 및 골다공증을 비롯한 내분비 질환; 안과학적 장애; 알츠하이머병을 비롯한 신경퇴행성 질환, 및 다른 형태의 치매, 파킨슨병, 다발성 경화증, 및 헌팅턴병; 죽상동맥경화증을 비롯한 심혈관계 질환, 혈액 과응고 상태 및 혈액 저응고 상태, 관상동맥 질환, 및 뇌혈관 장애; 비만 및 비타민 결핍증을 비롯한 대사 장애; 신부전을 비롯한 신장 질환; 다양한 실체의 빈혈증을 비롯한 혈액 장애; 자가 면역 질환, 및 면역 결핍증을 비롯한 면역학적 및 류머티즘적 장애; 바이러스성, 박테리아성, 진균성 및 기생충 감염을 비롯한 감염성 질환; 신생물성 질환; 및 발기부전, 만성 통증, 우울증, 다양한 섬유증 상태, 및 저신장증을 비롯한 다인자성 질환을 포함한다.

본원에 기술된 활성 화합물 및 염의 투여는 치료제의 임의의 적합한 투여 경로를 통해 달성될 수 있다. 이러한 방법은 경구, 구강, 항문, 직장, 기관지, 폐, 비강, 설하, 안와내, 비경구, 경피, 또는 국소 투여 경로를 포함한다.

본원에 기술된 조성물의 제조 방법도 본 발명에 포함된다. 예를 들어, 이펙터를 포함하는 수용성 조성물은 친수성 또는 부분 친수성 용매에 용해 또는 현탁될 수 있으며, 이는 추가로 소수성 매질 중에 막 유동화제와 함께 침지되어 조성물을 생성하게 된다. 대안적으로, 이펙터, 또는 이펙터, 단백질 안정화제, 및/또는 상대 이온의 임의의 조합을 포함하는 수용성 조성물은 함께 동결 건조된 후, 소수성 매질 중에서 막 유동화제와 함께 현탁될 수 있다. 일반적으로, 전체 수용성 조성물은 먼저 동결 건조된 후, 소수성 매질 중에 현탁된다. 조성물의 다른 성분들도 임의로 동결 건조되거나 또는 동결 건조되는 물질들의 재구성 동안 첨가될 수 있다.

본원에서는 백신 접종이 필요한 대상에게 유효량의 본 발명의 조성물의 투여하는 단계를 포함하는 점막성, 즉, 경구, 비강, 직장, 질, 또는 기관지 백신 접종 방법이 제공되며, 여기서 이펙터는 백신 접종에 적합한 항원을 포함한다. 한 구체예에서, 이펙터는 탄저병에 대한 백신으로 사용되는 보호 항원 (PA)일 수 있다. 다른 구체예에서, 이펙터는 B형 간염에 대한 백신으로 사용되는 B형 간염 표면 항원 (HBs)일 수 있다.

본 발명의 하나 이상의 구체예의 상세한 설명이 하기 첨부되는 상세한 설명에 기술되어 있다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질을 하기에 기술한다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 장점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다. 발명의 상세한 설명 및 청구범위에서, 단수 형태는 본원에서 명백하게 달리 언급하지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 당업자에게 통상적으로 이해될 수 있는 동일한 의미를 가진다. 본원에 인용된 모든 특허 및 간행물은 본원에 참조로서 포함된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 투과 조성물을 사용하여 래트에서 장을 가로질러 인슐린을 전위시킨 결과로서 혈당 수준의 점진적이고 도 현저한 강하를 보여준다. 제제는 i.m. 또는 직장 투여하였으며, 혈당 수준을 이후 다양한 시간 간격에서 측정하였다.

도 2는 본 발명의 투과 조성물을 사용하여 래트에서 장을 가로질러 인터페론α를 전위시킨 결과로서, 포스페이트 버퍼 식염수 중의 인터페론 α의 대조군 용액과 비교하여 혈류 중에서 검출된 인터페론α의 현저한 농도를 보여준다. 제제들을 직장 투여하고, 혈청 샘플을 이후 다양한 시간 간격으로 수집하였다.

도 3은 본 발명의 투과 조성물을 사용하여 래트에서 비강 점막을 가로질러 인터페론 α를 전위시킨 결과로서, 혈류 중에서 검출된 인터페론 α의 현저한 농도를 보여준다. 제제들을 비강 투여하고, 혈청 샘플을 이후 다양한 시간 간격으로 수집하였다.

도 4는 본 발명의 투과 조성물을 사용하여 장을 가로질러 GLP-1을 전위시킨 결과로서, 래트에서의 경구 글루코스 면역 테스트에 대한 반응의 감소를 나타낸다. 래트에게 경구 글루코스 투여한 후 제제를 i.p. 또는 직장 투여하고, 또한 GLP-1이 없는 대조군 제제를 투여하고, 혈당 수준을 이후 다양한 시간 간격으로 측정하였다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 생물학적 장벽을 가로질러 약물 및 기타 치료제의 전달을 위해, 다양한 조직, 특히 상피 및 내피 세포를 포함하는 조직을 특이적으로 표적하는 투과용 조성물을 제공한다. 당업계에 공지된 기존의 수송 시스템은 이들이 비효율적이고, 활성 물질의 생물학적 특성을 변화시키며, 표적 세포와 반응을 제대로 하지 못하며, 생물학적 장벽을 비가역적으로 파괴하고 및/또는 인간 대상에서 사용되기에는 많은 위험 요소가 있어 사용할 수 없기 때문에, 너무 제한되어 일반적인 용도로만 사용되어 왔다. 본 발명의 한 구체예에서, 조성물은 막 유동화제와 함께 수용성 조성물 내에 불투과성 이펙터를 포함한다. 상기 복합체는 임의로 동결 건조된 후 소수성 매질에 침지될 수 있다. 하나 이상의 이펙터, 또는 이의 동결건조물을 포함하는 수용성 조성물의 소수성 매질에의 침지는 이펙터와 투과성 향상 화합물 사이에 강하고 독특한 결합을 유발하여, 불투과성 이펙터가 생물학적 장벽을 가로질러 효율적으로 전위되는 것을 가능하게 한다. 본 발명의 조성물은 이들이 상피 장벽을 가로질러 하나 이상의 이펙터의 5% 이상 (바람직하게는 10% 또는 20%)의 전위를 가능케 해야 하기 때문에 이들의 효능으로서 정의될 수 있다. 이들 효능은 보통 이펙터의 약 1-3%만 전위시키는 당업계에 공지된 다른 조성물의 효능 이상이다.

본 발명의 조성물은 선택적으로 생물학적 장벽을 가로지르는 이펙터의 전위를 허용한다. 소수성 매질은 방어물로서 작용하여, 이웃하는 분자, 예컨대 단백질, 독소, 또는 다른 "방관자(bystander)" 분자가 하나 이상의 이펙터와 함께 생물학적 장벽을 공동 전위하는 것을 방지한다.

최근, 많은 신규한 약물, 펩타이드 및 단백질 치료제가 개발되고 승인되었다. 많은 기타의 것들은 임상적 시험의 발전된 단계에 있다. 그러나, 이러한 신속하게 발전하는 치료제를 위한 만족스런 전달 시스템의 개발은 진보되지 않고 있다. 이들 신규한 약물은 아주 낮은 위장관 흡수율을 가지며 이들 중 많은 것들은 짧은 생체내 반감기를 가져, 종종 주입 또는 잦은 주사로 이들을 전달해줘야 한다.

나노입자 및 마이크로입자를 사용하여 흡수율이 불량한 약물의 경구 생이용성을 향상시키거나 점막 면역 반응을 유도하는 것이 일부 성공하였다. 문헌[review by Delie in Adv. Drug Del. Rev., 34:221-233 (1998)]을 참조한다. 나노입자는 경구 약물 전달을 위해 작용하는 콜로이드 중합체성 약물 담체로 제조될 수 있다. 이들 중합체성 투여 제제는 조직으로의 서방형이며 지속적인 전달, 캡슐화 및 분해 효소로부터 보호의 장점을 제공하며, 부위 특이적 전달을 향상시킨다. 거대분자, 예컨대 호르몬은, 중합체성 입자 내에 포획된다. 경구 헤파린-로딩된 중합체성 나노입자의 평가에 대해서는, 문헌[Jiao et al., Circulation, 105:230-235 (2002)]을 참고한다.

신규한 경구 투여 제제의 개발에서는, 지질계 시스템의 개발에 특히 강조점을 둔다. 대부분의 초점은 약물 가용화 및 흡수 향상 시스템으로서 마이크로에멀젼의 개발에 있다. 문헌[review by Constantinides et al., in Pharm. Res., 11 (10) :1385-1390 (1994)]을 참조한다.

흔히 사용되는 마이크로에멀젼은 3 종 이상의 성분들 - 오일, 물, 및 계면활성제의 혼합물과 관련되는, 하나의 액체 상이 또다른 하나에 분산되는 열역학적으로 안정한 분산액이다. 유중수 (w/o) 및 수중유 (o/w) 마이크로에멀젼 모두 약물의 경구 생이용성을 향상시키기 위해 제안되었다. 이들은 향상된 약물 가용화 및 효소적 가수분해에 대한 보호를 제공할 뿐 아니라 계면활성제 유도된 막 투과성 변화에 의해 수득된 향상된 잠재적 흡수력을 제공한다. 예를 들어, 유중수 마이크로에멀젼 중의 인슐린 경구 방출 및 생활성은 문헌[Watnasirichaikul et al., in J. Pharm. Pharm., 54:473-480 (2002)]에 기술되어 있다.

상기 기술된 바와 같이, 본 발명의 투과 조성물은 소수성 매질에 침지된 수용성 조성물 내에 하나 이상의 이펙터를 포함하여, 하나 이상의 이펙터의 생물학적 장벽을 가로지르는 효율적인 전위를 촉진시킨다. 물이 제제의 필수 성분인 에멀젼과는 달리, 본 발명에 따른 수용성 조성물은, 물 또는 비수성 매질 예컨대, 예를 들어, 모노알콜, 디알콜, 또는 트리알콜 중에 용해될 수 있다. 더욱이, 본 발명에 따른 수용성 조성물은 소수성 매질로의 현탁 전에 동결 건조를 통해 모두 증발될 수 있다.

추가로, 계면활성제가 필수적인 유중수 (w/o) 및 수중유 (o/w) 마이크로에멀젼과는 달리, 본 발명의 투과 조성물은 계면활성제의 추가가 선택적인 경구 전달 시스템을 제공한다.

적절한 소수성 매질은, 예를 들어, 지방족, 시클릭, 또는 방향족 분자를 포함할 수 있다. 적절한 지방족 소수성 매질의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 미네랄 오일 (예를 들어, 파라핀), 지방산, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 에테르, 및 에스테르를 포함한다. 트리글리세리드의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 장쇄 트리글리세리드, 중쇄 트리글리세리드, 및 단쇄 트리글리세리드를 포함한다. 예를 들어, 장쇄 트리글리세리드는 피마자유일 수 있으며, 단쇄 트리글리세리드는 글리세릴 트리부티레이트일 수 있다. 적절한 시클릭 소수성 매질의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 테르페노이드, 콜레스테롤, 콜레스테롤 유도체 (예를 들어, 콜레스테롤 설페이트), 및 지방산의 콜레스테롤 에스테르를 포함한다. 방향족 소수성 매질의 비제한적인 예로서는 벤질 벤조에이트를 포함한다.

본 발명에 의해 고려될 수 있는 투과 조성물의 한 예로서는 물 중에 용해된 인슐린을 포함하는데, 이는 이후 동결 건조되어 피마자유, 또는 피마자유 및 중쇄 트리글리세리드 ("MCT") 또는 글리세릴 트리부티레이트의 혼합물에 침지된다. 막 유동화제, 예컨대 옥탄올 및 게라니올은, 예를 들어, 이펙터의 전위를 추가로 촉진시키기 위해 소수성 매질 내에도 포함될 수 있다.

추가의 구체예에서, 본 발명의 조성물은 막 유동화제를 사용한다. 예를 들어, 막 유동화제는 직쇄형, 분지쇄형, 환형, 또는 방향족 알콜일 수 있다. 적절한 직쇄형 알콜의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 헵탄올, 옥탄올, 노난올, 데칸올, 운데칸올, 및 도데칸올을 포함한다. 분지쇄형 알콜의 비제한적인 예로서는 게라니올 및 파르네솔을 포함한다. 환형 알콜의 예로서는 멘톨을 포함한다. 적절한 방향족 알콜의 예로서는 벤질 알콜, 4-히드록시신남산, 및 페놀계 화합물을 포함할 수 있다. 페놀계 화합물의 예로서는 페놀, m-크레솔, 및 m-클로로크레솔을 포함할 수 있다.

상기 기술된 바와 같이, 막 유동화제는 유동성을 증가시키고 생물학적 막의 지질 정도를 감소시킨다. 이러한 상기 막 동역학의 변화는 형광성 막 프로브, 예컨대 1,6-디페닐-1,3,5-헥사트리엔의 정상 상태 이방성의 감소에 의해 검출될 수 있다. 보통 알콜, 또는 n-알칸올은 막 유동화제로 공지되어 있다. 이들의 양친매성 특성 때문에, 이들은 인지질 극성 헤드기 부근의 히드록실 부분을 갖는 막 지질 이중층을 분획하고, 이들의 지방족 사슬은 인지질의 지방 아실 사슬 사이에 삽입된다. 증가된 사슬 길이의 알칸올은 이중층을 더 깊이 투과하여, 이중층 질서 및 동역학에 영향을 다르게 주게 된다. 문헌[Zavoico et al., Biochim. Biophys Acta, 812:299-312 (1985)]을 참조한다.

특히, 문헌은, 막 유동성의 유도와 경세포측로 경로를 향상시키는 능력 사이에 아무런 상관 관계가 없기 때문에, 경세포측로 수송을 개선하기 위해 막 유동화제를 사용하는 것과는 다른 것을 교시한다. 문헌[Ouyang et al., J. Med. Chem., 45:2857-2866 (2002)]을 참조한다.

다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 추가로 단백질 구조의 안정화제를 포함한다. 상기 기술된 바와 같이, 단백질 구조의 안정화제는 수성 또는 비수성 조건 하에서 단백질 구조를 안정화시키는 화합물이다. 단백질 구조의 안정화제는 다가 음이온성 분자, 예컨대 피트산 및 수크로스 옥타설페이트, 또는 다가 양이온성 분자, 예컨대 스퍼민일 수 있다. 비하전된 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐 알콜도 적절한 안정화제이다.

피트산 및 이의 유도체는 높은 친화도를 갖는 일부 단백질과 결합하는 것으로 알려진 생물학적으로 활성인 화합물이다. 피트산은 시클로헥산 고리에 결합된 6개의 포스페이트 잔기를 포함하여, 아르기닌의 일부 구아니디늄기가 결합하게 한다. 예를 들어 문헌[Filikov et al., J. Comput. Aided Mol. Des. 12:229-240 (1998)]을 참조한다.

본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 양친매성인 양이온성 또는 음이온성 상대 이온은 하나 이상의 이펙터의 생물학적 장벽을 가로지는 효율적인 전위를 가능하게 하거나 촉진시키기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 양이온성 상대 이온은 양으로 하전된 이온이며, 또한 소수성 부분을 포함할 수 있다. 본 발명의 음이온성 상대 이온은 음으로 하전된 이온이며, 또한 소수성 부분을 포함할 수 있다. 적절한 조건 하에서, 양이온성 또는 음이온성 상대 이온은 음이온성 또는 양이온성 불투과성 분자와 각각 정전기적 상호작용을 형성할 수 있다. 이러한 복합체의 형성은 전기적 중화를 야기시켜, 본래 소수성의 상대 이온의 경우 추가로 소수성 특성을 갖는, 신규한 비하전된 실체를 발생시킨다.

본원에 기술된 투과 조성물의 사용은 광범위하게 다양한 치료적 분자에 있어서 높은 재현성, 광범위하고 간단한 적용을 허용하며, 유기체에서 생물학적 장벽을 통해 고도의 효율적 전달을 위한 잠재력을 허용한다. 따라서, 이러한 조성물은 핵산을 포함하는 많은 거대분자의 효율적인 전달을 위해 통상적인 수송자 예컨대 리포좀 또는 바이러스에 대한 개선 잠재력을 가진다. 본 발명의 방법은 수용성 조성물 내에 포함되는 이펙터를 사용하여, 이를 임의로 동결 건조하고, 이어서 소수성 매질에 침지시켜, 생물학적 장벽을 가로질러 효율적으로 거대분자를 수송할 수 있는 투과 조성물을 제조한다.

본 발명의 조성물은 비변경된 생물학적 활성 물질(즉, 이펙터)의 효율적이고, 비침입적인 전달성을 나타내어, 다수의 용도를 갖는다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 당뇨병의 치료에 사용될 수 있다. 혈류 중 인슐린 수준은 빈틈없이 조절되어야 한다. 본 발명의 조성물은 인슐린을, 예를 들어, 점막성 상피를 가로질러, 높은 수율로 전달하는데 사용될 수 있다. 당업계에 이전에 공지된 다른 비침입성 인슐린 전달 방법은, 전형적으로 1-4%의 수율을 가져 흡수된 인슐린의 양에 있어 수용할 수 없는 변동을 야기한다. 상승된 혈당 수준에 대한 또다른 치료는 글루칸 유사 펩타이드 1 (GLP-1)의 사용과 관련된다. GLP-1은 음식물 주사시 위장관 내에서 내생적으로 분비되는 잠재적 호르몬이다. GLP-1의 중요한 생리학적 작용은 글루코스 의존성 방식으로 인슐린의 분비를 증가시키므로, 당뇨 상태를 치료할 수 있다.

덧붙여, 이러한 조성물은 죽상동맥경화증, 및 혈전 및 색전의 형성, 예컨대 심근경색증 및 뇌혈관 사고로 인한 질환의 치료에 사용될 수 있다. 구체적으로, 조성물은 헤파린 또는 저분자량 헤파린을 점막성 상피를 가로질러 전달하는데 사용될 수 있다. 헤파린은 이미 확립된 효율적이고 안전한 항응고제이다. 그러나, 이의 치료적 용도는 비경구 투여가 필요한 곳에만 제한된다. 따라서, 지금까지는 장에서 헤파린의 흡수를 증가시키는 방향으로의 성공은 제한되었고, 서방형 전신성 항응고 효과는 달성되지 못하였다.

본 발명의 조성물은 혈액학적 성장 인자의 투여를 받을 수 있는 혈액학적 질병 및 결핍 상태를 치료하는데도 사용될 수 있다. 예를 들어, 에리트로포이에틴은 적혈구 세포 생성을 자극하는 당단백질이다. 이는 신장에서 제조되며 골수에서 적혈구 전구세포의 분할 및 분화를 자극한다. 내생적으로, 산소결핍 및 빈혈증은 일반적으로 에리트로포이에틴의 생성을 증가시켜, 이는 적혈구 생성을 자극한다.그러나, 만성 신부전 (CRF)을 갖는 환자에서는, 에리트로포이에틴의 생성은 감소된다. 이러한 에리트로포이에틴 결핍은 이들의 빈혈증의 주요 요인이다. 재조합 EPO는 투석 중인 환자 뿐만 아니라 정기적인 투석을 받지 않는 환자들을 포함하는 CRF를 갖는 빈혈증 환자에서 적혈구 생성을 자극한다. EPO에 의해 치료되는 추가의 빈혈증 상태는 지도부딘(Zidovudine) 치료된 HIV-감염된 환자, 및 화학요법 치료 중인 암 환자를 포함한다. 암 환자에서 관찰되는 빈혈증은 질병 자체 또는 동시 투여되는 화학요법제의 효과와 관련될 수 있다.

또다른 광범위한 빈혈증은 악성 빈혈증으로, 이는 비타민 B12의 부족에 의해 야기된다. 위장관 내에서 비타민 B12 흡수의 복합 기전은 분비 및 내인성 인자로의 결합과 관련이 있다. 이러한 기전은 악성 빈혈증 환자에서는 비정상이어서, 비타민 B12 흡수의 부족 및 빈혈증을 초래한다. 본 발명의 투과 조성물은 점막성 상피를 가로질러 비타민 B12를 높은 수율로 전달하는데 사용될 수 있다.

콜로니 자극 인자는 특이적 세포 표면 수용체에 결합하여 증식, 분화, 위임(commitment), 및 일부 말단 세포 작용성 활성을 자극함으로써 적혈구 생성 세포 상에 작용하는 당단백질이다. 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF)는 골수에서의 호중구 생성을 조절하며 호중구 전구 세포 증식, 분화 및 선택된 말단 세포 작용성 활성, 예컨대 향상된 식세포 능력, 호흡 급증(respiratory burst)과 관련된 세포성 물질대사의 시작, 항체 의존성 사멸, 및 세포 표면 항원과 관련된 일부 작용의 증가된 발현에 영향을 줄 수 있다. 암 환자에서, 재조합 과립구-콜로니 자극 인자는 안전하고, 다양한 처방 후의 호중구 수의 회복을 촉진하는데 있어서 효율적인 것으로 나타났기 때문에, 해로운 감염을 예방한다. G-CSF는 또한 골수 이식 후 투여되는 경우 골수 회복기를 단축시킨다.

본 발명의 조성물은 다양한 징후에 대해 모노클로날 항체를 투여하는데에도 사용될 수 있다. 예를 들어, 종양 괴사 인자(TNF)의 신호를 차단하는 항체의 투여는 병리학적 염증성 질환, 예컨대 류마티스 관절염 (RA), 다관절성(polyarticular-course) 소아기 류마티스 관절염 (JRA), 뿐만 아니라 생성된 합병증을 치료하는데 사용될 수 있다.

추가로, 본 발명의 조성물은 골다공증을 치료하는데 사용할 수 있다. 재조합 PTH 주사시, 부갑상선 호르몬 (PTH)에의 간헐적 노출은 부갑상선 기능 항진증에서 보여지는 바와 같이 상승된 PTH 수준에 서서히 노출시켜 유도되는 잘 알려진 이화 반응 보다는 동화 반응을 유도하는 것으로 최근 밝혀졌다. 따라서, PTH의 비침입성 투여는 골다공증을 비롯한 다양한 결핍 상태에서 골질량을 증가시키는데 유익할 수 있다. 문헌[Fox, Curr. Opin. Pharmacol., 2:338-344 (2002)]을 참조한다.

최근, 이펙터의 전달 (예를 들어, 인슐린, 에리트로포이에틴, 또는 헤파린의 혈류로의 전달)은 침입성 기법, 예컨대 정맥내 또는 근육내 주사를 필요로 한다. 본 발명의 조성물의 한 장점은 이들이 예를 들어 경구, 구강, 비강, 직장, 흡입(inhalation 또는 insufflation), 경피, 또는 저장기(depository)로부터의 투여를 포함하는 비침입성 투여를 통해 이러한 이펙터를 생물학적 장벽을 가로질러 전달할 수 있다는 것이다. 또한, 본 발명의 조성물의 추가의 장점은 이들이 뇌혈관 장벽을 가로질러, 중추신경계 (CNS)로 이펙터를 전달할 수 있다는 것이다.

본 발명의 조성물은 생물학적 장벽, 특히 밀착 결합부에 의해 봉인된 세포 또는 그 사이를 통과하여 물질(예를 들어, 이펙터)의 효율적인 통과, 전위, 또는 투과를 촉진한다. 전위는 예를 들어, 문헌[Schilfgaarde, et al., Infect. 및 Immun., 68(8):4616-23 (2000)]에 기술된 바와 같은 파라사이토시스 분석법(paracytosis assay)과 함께, 방사선 표지 및/또는 소수성 조성물 내에 포함된 형광 프로브 또는 염료와 같은 이미지화 화합물을 사용하는 방법을 포함하는, 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 검출 및 정량화될 수 있다. 일반적으로, 파라사이토시스 분석법은 a) 본 발명에 기술된 조성물로 세포층을 배양시키는 단계; b) 세포층의 횡단면을 제조하는 단계; 및 c) 이펙터, 또는 본 발명의 조성물의 임의의 기타 성분의 존재를 검출하는 단계로 수행된다. 검출 단계는 본 발명의 조성물의 성분으로 처방된 항체로 표지된 고정 세포 횡단면을 배양하고, 이어서 성분과 표지된 항체 사이의 면역학적 반응을 검출함으로써 수행될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 성분은 성분의 경세포 위치를 직접적으로 시각화하기 위해 방사선 표지, 형광 표지, 또는 염료를 사용하여 표지될 수 있다. 또한, 생분석이 조성물의 전위를 모니터링하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 조성물 내에 포함되는 생활성 분자, 예컨대 인슐린을 사용하여, 혈당 수준의 강하를 측정할 수 있다.

본원에서 사용되는 용어 "효율적인 전위" 또는 "유효한 전위" 는 생물학적 장벽으로의 조성물의 도입이 생물학적 장벽을 가로지는 이펙터의 전위를 5% 이상, 바람직하게는 10% 이상, 및 보다 바람직하게는 20% 이상인 것을 의미한다.

본원에서 사용되는 용어 "이펙터" 는 예를 들어, 생물학적, 치료적, 약학적, 또는 진단적 제제로서 작용하는 임의의 불투과성 분자 또는 화합물을 지칭한다. 음이온성 불투과성 분자는 다양한 기원, 특히 인간, 바이러스, 동물, 진핵세포 또는 원핵세포, 식물, 또는 합성 기원 등의 핵산(리보핵산, 데옥시리보핵산)으로 이루어질 수 있다. 대상 핵산은 다양한 크기, 예를 들어, 간단한 미량의 뉴클레오티드에서 유전체 단편, 또는 유전체 전체에 이르는 크기일 수 있다. 이는 바이러스 유전체 또는 플라스미드일 수 있다.

대안적으로, 대상 이펙터는 또한 단백질, 예컨대, 예를 들어, 효소, 호르몬, 인크레틴, 글리코스아미노글리칸, 사이토카인, 아포리포단백질, 성장 인자, 생활성 분자, 항원, 또는 항체, 등일 수 있다. 글리코스아미노글리칸의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 헤파린, 헤파린 유도체, 헤파란 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 더마탄 설페이트, 및 히알루론산을 포함한다. 헤파린 유도체의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 저분자량 헤파린 예컨대 에녹사파린, 달테파린, 틴자파린, 및 폰다파리눅스를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "생활성 분자"는 대체로 살아있는 세포, 조직, 또는 유기체에 영향을 주거나 이로부터 반응을 유도하는 화합물을 지칭한다. 생활성 분자의 비제한적인 예는 단백질이다. 생활성 분자의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만 인슐린, 에리트로포이에틴 (EPO), 글루칸 유사 펩타이드 1 (GLP-1), 멜라닌 생성 세포 자극 호르몬 (αMSH), 부갑상선 호르몬 (PTH), 부갑상선 호르몬 아미노산 1-34 (PTH(1-34)), 성장 호르몬, 펩타이드 YY 아미노산

3-36 (PYY(3-36)), 칼시토닌, 인터루킨-2 (IL-2), α1-항트립신, 과립구/단핵세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF), 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF), T20, 항-TNF 항체, 인터페론 α, 인터페론 β, 인터페론 γ, 황체 형성 호르몬 (LH), 여포 자극 호르몬 (FSH), 엔케팔린, 달라르긴, 쿄토르핀, 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF), 히루딘, 히루로그, 황체 형성 호르몬 방출 호르몬 (LHRH) 유사체, 뇌 유래의 나트륨 이뇨성 펩타이드 (BNP), 글라티라머 아세테이트, 및 신경영양성 인자를 포함한다.

게다가, 이펙터는 약학 활성제, 예컨대, 예를 들어, 독소, 치료제, 또는 항병원균제, 예컨대 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 또는 항기생충 제제일 수 있다. 대상 이펙터는 그 자체가 바로 활성일 수 있거나 또는 조성물, 특정 물질 또는 환결적 조건에 의해 현장 활성화될 수 있다. 적절한 약학 활성제의 예로서는 비타민 B12, 비스포스포네이트, 탁솔, 카스포푼진, 또는 아미노글리코시드 항생제를 포함한다.

용어 "약학 활성제" 및 "치료제"는 유기체에 투여되는 경우 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 유도하는 화학 물질 또는 화합물을 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

본 발명에 따른 조성물은 이들의 투과 성능이 사실상 조성물에 포함되는 이펙터의 성질에 의존한다는 사실이 특징이다.

본 발명에 따른 "상대 이온"는 또한 음이온성 또는 양이온성 양친매성 분자, 즉, 극성 및 비극성 도메인 모두를 갖거나, 또는 친수성 및 소수성 특성 모두를 갖는 것들을 포함할 수 있다. 본 발명의 음이온성 또는 양이온성 상대 이온은 음으로 하전된 (음이온성) 또는 양으로 하전된 (양이온성) 이온이며, 소수성 부분을 포함할 수 있다. 적절한 조건 하에서, 음이온성 또는 양이온성 상대 이온은 양이온성 또는 음이온성 불투과성 분자와 각각 정전기적 상호작용을 형성할 수 있다. 이러한 복합체의 형성은 전기적 중화를 야기하여, 본래 소수성의 상대 이온의 경우 추가의 소수성 특성을 갖는 신규한 비하전된 실체를 생성한다.

적절한 음이온성 상대 이온은 음으로 하전된 잔기 예컨대 카르복실레이트, 설포네이트 또는 포스포네이트 음이온을 갖는 이온이며, 이는 또한 소수성 부분을 포함할 수 있다. 이러한 음이온성 상대 이온의 예로서는 나트륨 도데실 설페이트, 디옥틸 설포숙시네이트 및 유기산으로부터 유도된 다른 음이온성 화합물을 포함한다.

이온성 액체는 예컨대 이미다졸륨 이온, 피리디늄 이온과 같은 양이온, 및 예컨대 BF_4^-, PF_6^- 과 같은 음이온으로 이루어진 염이며, 이는 상대적으로 저온에서 액체이다. 이온성 액체는 광범위한 온도 범위에 걸쳐서 특질상 액체 상태이며, 높은 이온 전도성을 가진다. 이온성 액체가 반응 용매로서 사용되는 경우, 용질은 이온으로서만 용매화되어, 물 또는 통상의 유기 용매가 사용되는 경우의 것과는 총체적으로 다른 환경을 야기시킨다. 이는 높은 선택성을 가능하게 하여, 이의 응용 범위는 계속 확장된다.

적절한 양이온성 상대 이온은 4급 아민 유도체, 예컨대 벤잘코늄 유도체 또는 소수성 잔기로 치환될 수 있는 다른 4급 아민을 포함한다. 일반적으로, 본 발명에 의해 고려되는 4급 아민은 1-R1-2-R2-3-R3-4-R4-N의 구조를 가지며, 여기에서 R1, R2, R3, 또는 R4는 알킬 또는 아릴 유도체이다. 또한, 4급 아민은 이온성 액체 형성 양이온, 예컨대 이미다졸륨 유도체, 피리디늄 유도체, 포스포늄 화합물 또는 테트라알킬암모늄 화합물일 수 있다.

예를 들어, 이미다졸륨 유도체는 1-R1-3-R2-이미다졸륨의 구조를 가지며, 여기서 R1 및 R2는 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬일 수 있다. 이러한 이미다졸륨 유도체는 또한 예를 들어 할로겐 또는 알킬기로 추가로 치환될 수 있다. 특이적 이미다졸륨 유도체의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 1-에틸-3-메틸이미다졸륨, 1-부틸-3-메틸이미다졸륨, 1-헥실-3-메틸이미다졸륨, 1-메틸-3-옥틸이미다졸륨, 1-메틸-3-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-트리데카플루오르옥틸)-이미다졸륨, 1,3-디메틸이미다졸륨, 및 1,2-디메틸-3-프로필이미다졸륨을 포함한다.

피리디늄 유도체는 1-R1-3-R2-피리디늄의 구조를 가지며, 여기서 R1은 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬이며, R2는 H 또는 1 내지 12개의 탄소를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬이다. 이러한 피리디늄 유도체는 예를 들어 할로겐 또는 알킬기로 추가로 치환될 수 있다. 피리디늄 유도체의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 3-메틸-1-프로필피리디늄, 1-부틸-3-메틸피리디늄, 및 1-부틸-4-메틸피리디늄을 포함한다.

본 발명의 투과 조성물은 추가로 계면활성제를 포함할 수 있다. 상기 기술된 바와 같이, 적절한 계면활성제는 이온성 및 비이온성 세제를 포함한다. 이온성 세제의 예로서는 지방산 염, 레시틴, 및 담즙산 염을 포함한다. 지방산 염의 예로서는 나

트륨 옥타노에이트, 나트륨 데카노에이트, 및 나트륨 도데카노에이트를 포함한다. 비이온성 세제의 예로서는 부형제, 폴리에틸렌 글리콜 지방 알콜 에테르, 소르비탄 지방산 에스테르, Solutol HS15, 또는 폴록사머를 포함한다. 소르비탄 지방산 에스테르의 예로서는 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 및 소르비탄 모노팔미테이트를 포함한다.

본 발명의 투과 조성물은 추가로 접착성 중합체 예컨대 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 또는 카보폴을 포함한다. 이러한 접착성 중합체는 결합 형성 및/또는 이의 점막성 표면에의 접착을 도울 수 있다. 추가로, 본 발명의 투과 조성물은 또한 모노글리세리드를 포함할 수 있다. 모노글리세리드의 예로서는 글리세릴 모노옥타노에이트, 글리세릴 모노데카노에이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 및 글리세릴 모노올레이트를 포함한다.

본 발명의 투과 조성물은 보호제를 추가로 포함할 수 있다. 보호제의 예로서는 프로테아제 억제제가 있다. 투과 조성물에 첨가될 수 있는 적절한 프로테아제 억제제는 문헌[Bernkop-Schnurch et al., J. Control. Release, 52:1-16 (1998)]에 기술되어 있다. 이러한 것의 예로서는, 예를 들어, 내강 분비 프로테아제의 억제제, 예컨대 아프로티닌, Bowman-Birk 억제제, 대두 트립신 억제제, 닭 난점질, 닭 단백질 분해효소 억제제, 인간 췌장 트립신 억제제, 카모스테이트 메실레이트, 플라보노이드 억제제, 안티페인, 류펩틴, p-아미노벤즈아미딘, AEBSF, TLCK, APMSF, DFP, PMSF, 폴리(아크릴레이트) 유도체, 키모스타틴, 벤질옥시카르보닐-Pro-Phe-CHO, FK-448, 당 바이페닐보론산 착체, β-페닐프로피오네이트, 엘라스타티날, 메톡시숙시닐-Ala-Ala-Pro-Val-클로로메틸케톤 (MPCMK), EDTA, 및 키토산-EDTA 콘쥬게이트를 포함한다. 이들은 또한 막 결합 프로테아제의 억제제, 예컨대 아미노산, 디- 및 트리펩타이드, 아마스타틴, 베스타틴, 푸로마이신, 바시트라신, 포스핀산 디펩타이드 유사체, α-아미노보론산 유도체, Na-글리코콜레이트, 1,10-페난트롤린, 아시비신, L-세린-보레이트, 티오르판, 및 포스포르아미돈을 포함한다.

본원에 기술된 조성물의 제조 방법 또한 본 발명에 포함된다. 예를 들어, 한 구체예에서, 이펙터는 친수성 또는 부분 친수성 용매 중에 용해 또는 현탁될 수 있고, 이는 막 유동화제와 함께 소수성 매질 내에 침지되어, 본 발명에 의해 고려되는 조성물을 생성한다. 대안적으로, 이펙터, 또는 이펙터 및 수용성 조성물을 형성하는 단백질 안정화제의 임의의 혼합물은 함께 동결 건조된 후, 막 유동화제와 함께 소수성 매질 내에 현탁된다. 조성물의 다른 성분들도 동결 건조된 물질의 재구성 동안 임의로 동결 건조되거나 첨가될 수 있다.

단백질은 추가로 화학적으로 변형시켜 순환시 단백질 반감기를 향상시킬 수 있다는 것은 당업계에 공지된 사실이다. 비제한적인 예로서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 잔기가 본 발명의 이펙터에 결합될 수 있다. 페길화로 공지된 방법인 생분자의 PEG와의 콘쥬게이션은 단백질의 순환 반감기를 증가시키는 확립된 방법이다. 폴리에틸렌 글리콜은 이의 큰 수역학 체적 때문에, 페길화 분자 주위에 방어막을 생성시키는 무독성 수용성 중합체여서, 신장 클리어랜스, 효소적 분해 뿐만 아니라 면역계의 세포에 의한 인지로부터 이를 보호한다.

제제-특이적 페길화 방법이 최근 수년간 사용되어, "모(parent)" 분자와 같거나 그 이상인 생물학적 활성을 갖는 페길화 분자 (예를 들어, 약물, 단백질, 제제, 효소, 등)를 생성하였다. 이러한 제제들은 페그필그라스팀(pegfilgrastim)의 자기 조절된 클리어랜스, 페길화된 인터페론 α-2a의 연장된 흡수 반감기에 의해 예시되는 바와 같이, 생체내 현저한 약동학적 및 약력학적 특성을 가진다. 페길화된 분자는 환자들의 삶의 질에 유익한 효과를 줄 수 있는 환자들에게 보다 편리하고 보다 수용될 수 있는 투여량 계획을 가질 수 있다 (예를 들어, Yowell S. L. et al., Cancer Treat Rev 28 Suppl. A:3-6 (April 2002)를 참조한다).

본 발명은 또한 생물학적 장벽을 통해 유효한 투과를 가능하도록 충분량의 본 발명의 조성물과 생물학적 장벽을 접촉시키는 방법을 포함한다. 본 발명의 조성물은 시험관내, 생체외, 또는 생체내로 제공될 수 있다. 게다가, 본 발명에 따른 조성물은 포함된 물질의 생물학적 활성을 개선시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 또다른 목적은 이펙터의 생물학적 활성을 증가시키기 위한 본 조성물의 사용 방법이다.

투과 조성물의 이펙터 이외에, 본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 염기 또는 산 부가염, 수화물, 에스테르, 용매화물, 프로드러그, 대사물, 입체이성체, 또는 이의 혼합물을 제공한다. 본 발명은 또한 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 프로테아제 억제제, 계면활성제, 또는 부형제와 관련한 투과 조성물을 포함하는 약학적 제제를 포함한다. 계면활성제의 예로서는, 예를 들어, 폴록사머, Solutol HS15, 부형제, 인지질, 또는 담즙산/염을 포함할 수 있다.

용어 "약학적으로 허용가능한 염" 에 포함되는 염은 본 발명의 화합물의 비독성 염을 지칭하며, 이는 일반적으로 유리 염기를 적절한 유기 또는 무기산 또는 용매와 반응시켜 본원에 기술된 화합물의 "약학적으로 허용가능한 산부가 염"을 생성시켜 제조된다.

이러한 화합물들은 생물학적 효율성 및 유리 염기의 특성을 보유한다. 이러한 염의 대표적인 예로서는 수용성 및 비수용성 염, 예컨대 아세테이트, 암소네이트 (4,4-디아미노스틸벤-2,2'-디설포네이트), 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 중탄산염, 바이설페이트, 바이타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 클라불라리에이트, 디히드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴라르사닐레이트, 헥사플루오로포스페이트, 헥실레소르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄염, 3-히드록시-2-나프토에이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트 (1,1-메틸렌-비스-2-히드록시-3-나프토에이트, 엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 피카레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 설페이트, 설포살리컬레이트, 수라메이트, 타네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 및 발레레이트 염을 포함한다.

본 발명의 방법에 따르면, 환자, 즉, 인간 또는 동물은, 약리학적 또는 치료적 유효량의 본 발명의 조성물로 치료될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "약리학적 또는 치료적 유효량" 은 연구자 또는 임상시험자에 의해 조달된 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도해 내는 약물 또는 약학적 제제 (이펙터)의 양을 의미한다.

본 발명은 또한 대상 이펙터를 생물학적 장벽을 가로질러 도입하기에 적절한 약학적 조성물을 포함한다. 조성물은 바람직하게는 내용도로 적절하며, 유효량의 본 발명의 약리학적 활성 화합물을, 단독으로 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와의 조합으로 포함한다. 화합물은 가능하다면, 아주 낮은 독성을 가지는 것이 특히 유용하다.

바람직한 약학적 조성물은, 활성 성분을 a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신; b) 프로테아제 억제제, 예컨대, 이에 제한되지는 않지만, 아프로티닌, Bowman-Birk 억제제, 대두 트립신 억제제, 닭 난점질, 닭 단백질 분해효소 억제제, 인간 췌장 트립신 억제제, 카모스테이트 메실레이트, 플라보노이드 억제제, 안티페인, 류펩틴, p-아미노벤즈아미딘, AEBSF, TLCK, APMSF, DFP, PMSF, 폴리(아크릴레이트) 유도체, 키모스타틴, 벤질옥시카르보닐-Pro-Phe-CHO; FK-448, 당 바이페닐보론산 착체, β-페닐프로피오네이트, 엘라스타티날, 메톡시숙시닐-Ala-Ala-Pro-Val-클로로메틸케톤 ("MPCMK"), EDTA, 키토산-EDTA 콘쥬게이트, 아미노산, 디펩타이드, 트리펩타이드, 아마스타틴, 베스타틴, 푸로마이신, 바시트라신, 포스핀산 디펩타이드 유사체, α-아미노보론산 유도체, Na-글리코콜레이트, 1,10-페난트롤린, 아시비신, L-세린-보레이트, 티오르판, 및 포스포르아미돈; c) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 탈크, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염, 폴록사머 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제에 있어서는, d) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 필요하다면, e) 붕해제, 예를 들어, 전분, 아가, 알긴산 또는 이의 나트륨 염, 또는 비등성 혼합물; 및/또는 f) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 함께 포함하는, 장용 피복된, 정제 및 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스 ("HPMC") 캡슐이다. 조성물은 멸균될 수 있거나 및/또는 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 버퍼를 포함한다. 또한, 이들은 다른 치료적으로 유용한 물질을 포함할 수 있다. 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.001% 내지 75%, 바람직하게는 약 0.01% 내지 10%의 활성 성분을 포함한다.

본 명세서에 서술된 활성 화합물 및 염의 투여는 치료제의 투여에 적합한 임의의 방식을 통해 이루어질 수 있다. 이러한 방법에는 경구, 구강, 항문, 직장, 기관지, 폐, 비강, 설하, 안와내, 비경구, 경피, 또는 국소 투여 방식이 포함된다. 본 명세서에서 사용한 "비경구"란, 소화관이 아닌 일부 다른 경로, 예컨대, 경피, 근육내, 안와내 (즉, 안와 내로 또는 안구 뒤로), 관절낭내, 척수내, 또는 정맥내로 주사되는 것을 의미한다.

의도된 투여 방식에 따라, 조성물은 고체, 반고체 또는 액체 투여 형태, 예를 들어, 정제, 에멀젼, 크림, 연고, 좌제, 환약, 지연형-방출 캡슐, 분말, 액체, 현탁액, 스프레이, 에어로졸 등일 수 있으며, 단위 투여량으로 존재하는 것이 바람직하다. 조성물은 유효량의 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 것이며, 또한, 약학 분야에서 통상 사용되는 임의의 통상적인 약학적 부형제 및 다른 의학적 또는 약학적 약물 또는 제제, 담체, 보조제, 희석제, 프로테아제 억제제 등을 포함할 수도 있다.

고체 조성물의 경우, 부형제로, 약학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 등이 사용될 수 있다. 전술한 활성 화합물은 또한, 예를 들어, 폴리알킬렌 글리콜, 예를 들어, 프로필렌 글리콜을 담체로 사용한 좌제로 제제화될 수 있다.

액체 조성물은, 예를 들어, 용해, 분산, 유화 등에 의해 제조될 수 있다. 활성 화합물을 약학적으로 순수한 용매, 예를 들어, 물, 염수, 수성 덱스트로스, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 에탄올 등에 용해되거나 이들과 혼합하여, 용액 또는 현탁액을 형성할 수 있다.

필요하다면, 투여되는 약학 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 물질, 예를 들어, 습윤제 또는 유화제, pH 버퍼제, 및 다른 물질, 예를 들어, 나트륨 아세테이트, 트리에탄올아민 올레이트 등을 함유한다.

당업자는 본 발명의 투과 조성물이 또한 점막성 백신 접종에 사용될 수 있다는 것을, 즉, 백신 접종이 바람직한 항원을 가지는, 경구, 비강, 직장, 질, 또는 기관지 백신이 이펙터로 제공된다는 것을 알 수 있을 것이다. 이러한 백신에는, 이에 제한되지는 않지만, 탄저균의 보호 항원 (PA) 성분, 또는 B형 간염의 B형 간염 표면 항원 (HBs)을 포함하는 소정의 항원 서열이 포함될 수 있다. 이러한 조성물은 이후 백신 접종을 필요로 하는 대상에 경구 또는 비강 투여될 수 있다. 점막성 백신 접종용 조성물은 인간 또한 다른 동물에 투여될 수 있다. 이들을 일반적으로 "대상" 또는 "환자"로 일컫는다. 이러한 동물에는 가축, 예컨대, 소, 양, 염소, 말, 닭, 또한 고양이, 개, 및 수의학적 치료가 필요한 임의의 다른 동물이 포함된다.

"항원"이란 추가로 동물 또는 인간에서 항원의 에피토프에 결합할 수 있는 항체의 생성을 유도하는, 면역 반응을 자극할 수 있는 분자 또는 분자의 부분이다. "에피토프" 란 주조직 적합 복합체 ("MHC") 분자에 의해 인식 및 결합될 수 있고, T 세포에 의해 인식 또는 항체에 의해 결합될 수 있는 임의의 분자의 부분이다. 전형적인 항원은 하나의 에피토프 보다 하나 이상의 에피토프를 가진다. 특이적 인식이란 항원이 매우 선택적인 방식으로 이와 대응되는 MHC 및 T 세포, 또는 항체와 반응하며, 다른 항원에 의해 초래될 수 있는 다양한 다른 항체와는 반응하지 않는 것을 나타낸다.

펩타이드가 MHC에 결합하거나, T 세포에 의해 인식되거나, 펩타이드 내에 포함된 특이적 에피토프의 인식(또는 정확한 일치)으로 인해 항체에 결합하는 경우, 펩타이드는 T 세포 또는 항체와 "면역학적으로 반응"하는 것이다. 면역학적 반응성은 시험관내 T 세포 반응을 측정하거나, 항체 결합에 의해, 보다 상세하게는 항체 결합의 운동론에 의해, 또는 항체 또는 T 세포 반응이 일어나는 에피토프를 포함하는 공지된 펩타이드를 경쟁자로 이용한 결합 경쟁에 의해 측정할 수 있다.

펩타이드가 T 세포 또는 항체와 면역학적으로 반응하는지를 결정하는데 사용되는 기술은 당업계에 공지되어 있다. 시험관내 또는 생체내 분석을 통해 펩타이드를 효능에 대해 스크리닝할 수 있다. 이러한 분석법은, 동물, 예를 들어, 마우스, 토끼 또는 영장류를 펩타이드로 면역화하고, 생성된 항체 수를 측정한다.

또한, 다양한 병원균에 대한 방어시 가장 먼저 제공되는, 대응되는 항원에 대한 분비형 항체 (IgA)의 생성을 초래할 수 있는 백신도 본 발명에 포함된다. 백신 접종을 다양한 방식, 예를 들어, 경구, 국소, 또는 비경구, 즉, 경피, 복막내, 바이러스 감염, 혈관내 등으로 투여할 수 있으나, 비침투적인 투여 경로라는 이점을 가지는 점막성 백신 접종이 분비형 항체를 얻기 위한 바람직한 면역화 수단이다.

본 발명의 조성물은 경구 투여 제제, 예컨대, 정제, 캡슐 (각각 지연형 방출 및 서방형 방출 제제 포함), 환약, 분말, 과립, 엘릭시르(elixir), 팅크(tincture), 현탁액, 시럽, 크림, 스프레이 및 에멀젼으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 비강 투여 제제, 예컨대, 스프레이, 겔, 에멀젼 또는 크림으로 투여될 수 있다.

본 화합물을 사용하는 투여 섭생법은, 환자의 유형, 인종, 나이, 체중, 성별 및 의학적 질환; 치료될 질환의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간장 기능; 및 사용되는 특정 화합물 또는 이의 염과 같은 다양한 인자를 고려하여 선택된다. 당업자인 의사나 수의사라면 질환의 진행을 방지, 방해 또는 정지시키는데 요구되는 약물의 유효량을 쉽게 결정하여 처방할 수 있을 것이다.

지시된 효과를 위해 사용되는 본 발명의 경구 투여는, 0.001, 0.0025, 0.005, 0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100.0, 250.0, 500.0 또는 1000.0 mg의 활성 성분을 함유하는 눈금이 새겨있는(scored) 정제 또는 캡슐의 형태로 제공될 수 있다.

본 발명의 화합물은 단일 일일 투여량으로 투여될 수 있거나, 총 일일 투여량을 하루에 2번, 3번 또는 4번으로 나누어 투여할 수 있다. 게다가, 본 발명에 바람직한 화합물은 적절한 구강 비히클의 국소 사용을 통해 구강 형태로, 적절한 에어로졸 또는 흡입제를 통해 기관지 형태로, 적절한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해 비강내 형태로, 당업계에 공지된 경피 피부 패치를 사용하여 경피 경로로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하기 위해서는, 투여 섭생법을 통해 간헐적으로 투여하기 보다는 연속적으로 투여할 것이다. 다른 바람직한 국소 제제에는, 크림, 연고, 로션, 에어로졸 스프레이 및 젤이 포함되며, 이때, 활성 성분의 농도는 0.001% 내지 50%, w/w 또는 w/v일 것이다.

본 명세서에서 상세히 서술된 화합물이 활성 성분을 형성할 수 있으며, 이는 의도된 투여 형태, 즉, 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르, 시럽 등에 따라 적절히 선택된, 적절한 약학적 희석제, 부형제 또는 담체 (이들을 합쳐 본 명세서에서는 "담체" 물질로 언급함)와 함께 보통 투여되며, 통상적인 약학적 관습에 따른다.

예를 들어, 정제 또는 캡슐의 형태의 경구 투여에 있어서, 활성 약물 성분은 경구, 비독성인 약학적으로 허용가능한 불활성 담체 예컨대 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 물 등과 혼합될 수 있다. 더욱이, 필요한 경우, 적절한 결합제, 윤활제, 프로테아제 억제제, 붕해제 및 착색제도 혼합물에 포함될 수 있다. 적절한 결합제로서는 전분, 젤라틴, 천연 당 예컨대 글루코스 또는 β-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸스 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로스, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 상기 용량 형태에서 사용되는 윤활제는 나트륨 올레이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제의 예로서는, 이에 제한되지는 않으나, 전분, 메틸셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 표적가능한 약물 담체와 같은 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필-메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스판아미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리라이신을 포함할 수 있다. 게다가, 본 발명의 화합물은 약물, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르소에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 히드로겔의 가교성 또는 양친매성 블록 공중합체의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해가능한 중합체 부류와 커플링될 수 있다.

임의의 상기 조성물은 활성 성분으로서 0.001-99%, 바람직하게는 0.01-50%의 활성 화합물을 포함할 수 있다.

본 발명의 바람직한 구체예들을 보다 충분하게 예시하기 위해 하기 실시예를 기술한다. 이러한 실시예는 어떠한 식으로든 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

실시예

실시예 1: 상피 장벽을 가로질러 인슐린의 효율적인 전위를 가능하게 하기 위한 본 발명의 조성물의 사용

a) 래트에서의 혈당 수준 측정:

NaOH를 포함하는 재증류수 ("DDW") 중에서 인간 인슐린을 스퍼민 및 피트산과 함께 용해시켜 본 발명에 의해 고려되는 조성물을 제조하였다. 이후 용액을 동결 건조하고 미네랄 오일, 중쇄 트리글리세리드 (MCT) 오일 및 피마자유의 혼합물 중에서 나트륨 도데카노에이트 (SD), 옥탄올 및 게라니올과 함께 현탁시켰다. 성분들 및 농도를 표 1에 나타내었다.

표 1

인슐린 전위를 위한 조성물

DDW 중 7mM NaOH 에서의 인간 인슐린 (pH 9.0)	스퍼민 (DDW 중 50 mg/ml)	피트산 (DDW 중 50 mg/ml)	동결건조	프로필렌 글리콜 중 10%SD	옥탄올: 게라니올 1:1	미네랄 오일: MCT:피마자유 1:1:1	초음파	인슐린 농도
1mg/985μl	0.5mg (10μl)	0.25mg (5μl)		90μl	90μl	820μl	30"	1mg/ml

175-200 그램의 8마리의 수컷 SD 래트를 실험 18시간 전에 절식시켰다. 동물을 2 군으로 나누어 85% 케타민, 15% 크실라진의 용액(0.1 ml/100 g의 체중)으로 마취시켰다. 각각의 제제를 i.m. (100 ul/래트, 1.11 IU 인슐린 포함) 또는 직장 투여 (100 ul/래트, 2.8 IU 인슐린 포함)하였다. 직장 투여는 연질 코팅으로 보호된 플라스틱 캐뉼러를 직장 구멍을 통해 2 cm의 깊이로 조심스레 삽입하여 수행하였다. 투여 후 꼬리 끝에서 추출한 혈액 샘플에서 혈당 수준을 다양한 시간 간격으로 측정하였다 (도 1 참조).

도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 조성물을 직장 투여한 후, 글루코스 수준은 점진적이며 현저하게 강하하였는데, 이는 장으로부터 혈류로의 인슐린 흡수가 되고 있다는 것을 의미한다.

b) 래트에서의 혈청 인슐린 수준의 측정

NaOH를 포함하는 DDW 중에서 인간 인슐린을 스퍼민 및 피트산과 함께 용해시켜 조성물을 제조하였다. 이후 용액을 동결 건조하고 미네랄 오일, 중쇄 트리글리세리드 (MCT) 오일 및 피마자유의 혼합물 중에서 나트륨 도데카노에이트 (SD), 옥탄올 및 게라니올과 함께 현탁시켰다. 성분들 및 농도를 표 2에 나타내었다.

표 2

인슐린 전위를 위한 조성물

DDW 중 7mM NaOH 에서의 인간 인슐린 (pH 9.0)	스퍼민 (DDW 중 50 mg/ml)	피트산 (DDW 중 50 mg/ml)	동결건조	프로필렌 글리콜 중 10%SD	옥탄올: 게라니올 1:1	미네랄 오일: MCT:피마자유 1:1:1	초음파	인슐린 농도
1mg/985μl	0.5mg (10μl)	0.25mg (5μl)		90μl	90μl	820μl	30"	1mg/ml

175-200 그램의 8마리의 수컷 SD 래트를 실험 18시간 전에 절식시켰다. 동물을 2 군으로 나누어 85% 케타민, 15% 크실라진의 용액(0.1 ml/100 g의 체중)으로 마취시켰다. 각각의 제제를 i.m. (100 ul/래트, 1.11 IU 인슐린 포함) 또는 직장 투여 (100 ul/래트, 2.8 IU 인슐린 포함)하였다. 직장 투여는 연질 코팅으로 보호된 플라스틱 캐뉼러를 직장 구멍을 통해 2 cm의 깊이로 조심스레 삽입하여 수행하였다. 투여 후 꼬리 끝에서 추출한 혈액 샘플에서 혈당 수준을 다양한 시간 간격으로 측정하였다. 추가로, 인슐린 방사선 면역분석을 수행하여 혈청 중의 인슐린 수준을 평가하였다 (표 3 참조).

표 3

		글루코스(mg/dL) 및 인슐린(μU) 투여 후 시간							
	투여경로	0	5	10	20	30	45	60	90
래트#5	혈당(mg/dL)	75	84	78	56	49	21	18	23
i.m.	글루코스(%)	100	112.00	104.00	74.67	65.33	28.00	24.00	30.67
	인슐린 25 μl	15.49	103.6	81.82	78.41	110.55	86.53	86.08	13.73
래트#6	혈당(mg/dL)	78	89	87	63	48	25	22	26
i.m.	글루코스(%)	100	114.10	111.54	80.77	61.54	32.05	28.21	33.33
	인슐린 25 μl	19.37	63.22	80.98	42.75	41.31	49.25	56.54	57.51
래트#7	혈당(mg/dL)	84	90	81	56	39	18	18	18
i.m.	글루코스(%)	100	107.14	96.43	66.67	46.43	21.43	21.43	21.43
	인슐린 25 μl	20.36	153.22	135.29	152.57	114.8	133.38	122.7	20.01
래트#8	혈당(mg/dL)	80	79	78	77	63	52	41	38
i.m.	글루코스(%)	101	98.75	97.50	96.25	78.75	65.00	51.25	47.50
	인슐린 25 μl	7.17	32.37	31.96	28.49	19.37	19.16	19.52	18.31
래트#1	혈당(mg/dL)	74	85	77	61	43	34	28	42
직장 투여	글루코스(%)	100	114.86	104.05	82.43	58.11	45.95	37.84	56.76
	인슐린 25 μl	14.08	119.41	118.49	46.99	25.79	26.36	20	10
래트#2	혈당(mg/dL)	60	82	73	57	41	32	24	36
직장 투여	글루코스(%)	100	136.67	121.67	95.00	68.33	53.33	40.00	60.00
	인슐린 25 μl	10.42	99.71	88.98	48.39	35.3	30.32	46.069	19.48
래트#3	혈당(mg/dL)	67	83	81	64	39	30	37	54
직장 투여	글루코스(%)	100	123.88	120.90	95.52	58.21	44.78	55.22	80.60
	인슐린 25 μl	19.3	83.38	114.59	32.9	24.56	21.69	13.87	14.63
래트#4	혈당(mg/dL)	63	78	75	61	46	23	18	23
직장 투여	글루코스(%)	101	123.81	119.05	96.83	73.02	36.51	28.57	36.51
	인슐린 25 μl	12.98	141.25	210.18	92	53.04	37.29	40.78	15.14

혈당 수준은 장에서 혈류로 흡수되는 인슐린의 양(즉, 흡수되는 인슐린의 양과 서로 관련되는 양으로)과 관련하여 감소된다. 따라서, 상기 약물 전달 시스템은 인슐린 주사에 대한 요구를 대체하여, 당뇨병 환자들을 위한 효율적이고, 안전하며 편리한 투여 경로를 제공한다.

c) 돼지에서의 혈당 및 혈청 인슐린 수준의 측정:

NaOH를 포함하는 DDW 중에서 인간 인슐린을 스퍼민 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP-40), 나트륨 도데카노에이트 (SD) 및 메틸셀룰로스 (MC-400)와 함께 용해시켜 조성물을 제조하였다. 이후 용액을 동결 건조하고 중쇄 트리글리세리드 (MCT) 오일 및 피마자유, 추가로 소르비탄 모노팔미테이트 (Span-40)를 포함하는 혼합물 중에서 옥탄올 및 게라니올과 함께 현탁시켰다. 성분들 및 농도를 표 4에 나타내었다.

표 4

인슐린 전위를 위한 조성물

DDW 중 7mM NaOH 에서의 인간 인슐린 (pH 9.0)	스퍼민 (DDW 중 50 mg/ml)	PVP-40 (DDW 중 200mg/ml)	프로필렌 글리콜 중 10%SD	0.2% MC-400	동결건조	게라니올: 옥탄올 1:1	MCT 중 1% Span-40: 피마자유 1:1	초음파
1mg/985μl	0.5mg	5mg	9mg	1mg		100μl	900μl	30"

45-50 kg인 6마리의 암컷 어린 돼지를 실험 18시간 전에 절식시켰다. 동물을 2 군으로 나누어 66% 케타민, 33% 크실라진의 용액(0.3 ml/100 g의 체중)으로 마취시켰다. 상대정맥을 캐뉼러로 경피 관통시켜 혈액 수집을 수행하였다. 각각의 제제를 i.m. (0.22 IU/kg 인슐린) 또는 직장 투여 (1.1 IU/kg 인슐린)하였다. 직장 투여는 플라스틱 주사기를 직장 구멍을 통해 2 cm의 깊이로 조심스레 삽입하여 수행하였다. 투여 후 혈당 수준을 다양한 시간 간격으로 측정하였고, 인슐린 방사선 면역분석을 수행하여 혈청 중의 인슐린 수준을 평가하였다 (표 5 참조).

표 5

		글루코스(mg/dL) 및 인슐린(μU) 투여 후 시간							
Pig #	투여경로	0	5	10	20	30	45	60	90
519	혈당(mg/dL)	87	82	84	71	64	55	48	39
SCD, i.m.	글루코스(%)	100	94.25	96.55	81.61	73.56	63.22	55.17	44.83
	인슐린 25 μl	14.74	34.95	36.9	31.57	32.81	41.09	32.07	36.71
526	혈당(mg/dL)	47	47	40	30	22	18	18	18
SCD, i.m.	글루코스(%)	100	100.00	85.11	63.83	46.81	38.30	38.30	38.30
	인슐린 25 μl	31.56	65.51	84.88	54.93	61.47	57.62	52.83	48.07
518	혈당(mg/dL)	54	55	52	48	38	31	21	22
SCD,직장 투여	글루코스(%)	100	101.85	96.30	88.89	70.37	57.41	38.89	40.74
	인슐린 25 μl	21.11	71.56	60.92	89.19	64.12	23.29	32.4	21.45
520	혈당(mg/dL)	104	95	95	84	57	31	18	22
SCD,직장 투여	글루코스(%)	100	91.35	91.35	80.77	54.81	29.81	17.31	21.15
	인슐린 25 μl	8.99	170.96	124.38	189.6	166.58	76.96	68.06	24.67
525	혈당(mg/dL)	73	77	75	51	32	20	18	24
SCD,직장 투여	글루코스(%)	100	105.48	102.74	69.86	43.84	27.40	24.66	32.88
	인슐린 25 μl	38.23	63.65	146.43	94.39	51.07	26.99	22.27	15.86
527	혈당(mg/dL)	72	68	68	51	28	18	18	21
SCD,직장 투여	글루코스(%)	100	94.44	94.44	70.83	38.89	25.00	25.00	29.17
	인슐린 25 μl	11.83	60.06	116.63	95.79	42.2	27.03	25.85	25

표 5에서 볼 수 있는 바와 같이, 조성물을 직장 투여한 후, 글루코스 수준은 혈청 인슐린 수준의 증가에 따라 점진적이며 현저하게 강하하였는데, 이는 장으로부터 혈류로의 인슐린 흡수가 되고 있다는 것을 의미한다.

d) 스트렙토조토신 유발 당뇨병(Streptozotocin-Induced Diabetic) 래트에서의 혈당 및 혈청 인슐린 수준의 측정:

NaOH, 옥탄올 및 게라니올을 포함하는 DDW 중에서 인간 인슐린을 스퍼민 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP-40), 및 나트륨 도데카노에이트 (SD)와 함께 용해시켜 조성물을 제조하였다. 이후 용액을 동결 건조하고 중쇄 트리글리세리드 (MCT) 오일 및 피마자유, 추가로 소르비탄 모노팔미테이트 (Span-40), 메틸셀룰로스 (MC-400), 및 글리세릴 모노올레이트 (GMO)를 포함하는 혼합물 중에서 추가량의 옥탄올 및 게라니올과 함께 현탁시켰다. 성분들 및 농도를 표 6에 나타내었다.

표 6

인슐린 전위를 위한 조성물

DDW 중 7mM NaOH에서의 인간 인슐린 (pH 9.0)	스퍼민 (DDW 중 50 mg/ml)	PVP-40 (DDW 중 200mg/ml)	DDW 중 10%SD	게라니올	옥탄올	동결건조	게라니올	옥탄올	MCT 중 1% Span-40, 2% GMO, 0.2% MC-400: 피마자유 1:2	초음파	인슐린 농도
4mg/3ml	2mg (40μl)	20mg (100μl)	180μl	20μl	20μl		150μl	150μl	700μl	40''	4 mg/ml

200-250 그램의 6마리의 수컷 SD 래트의 꼬리 정맥에 스트렙토조토신(50 mg/kg)을 i.v. 주사하여 인슐린 의존성 당뇨병을 유발시켰다. 스트렙토조토신 주사 72시간 후, 300-400 mg/dL의 절식 혈당 수준의 측정으로 당뇨 상태를 확인하였다.

5마리의 이러한 당뇨병 래트를 실험 18시간 전에 절식시켰다. 동물을 2 군으로 나누어 85% 케타민, 15% 크실라진의 용액(0.1 ml/100 g의 체중)으로 마취시켰다. 각각의 제제를 i.m. (100 ul/래트, 0.56 IU 인슐린 포함) 또는 직장 투여 (100 ul/래트, 11.2 IU 인슐린 포함)하였다. 직장 투여는 연질 코팅으로 보호된 플라스틱 캐뉼러를 직장 구멍을 통해 2 cm의 깊이로 조심스레 삽입하여 수행하였다. 투여 후 꼬리 끝에서 추출한 혈액 샘플에서 혈당 수준을 다양한 시간 간격으로 측정하였다. 추가로, 인슐린 방사선 면역분석을 수행하여 혈청 중의 인슐린 수준을 평가하였다 (표 7 참조).

표 7

		글루코스(mg/dL) 및 인슐린(μU) 투여 후 시간						
	투여경로	0	5	10	20	30	45	60
래트# 1	혈당(mg/dL)	242	270	223	205	220		20
SCD,직장 투여	글루코스(%)	100	111.57	92.15	84.71	90.91	0.00	8.26
	인슐린 25 ㎕	15.51	124.75	179.89	47.5	342.1		
래트# 2	혈당(mg/dL)	30	49	32	27	32	23	20
SCD,직장 투여	글루코스(%)	100	163.33	106.67	90.00	106.67	76.67	66.67
	인슐린 25 ㎕	23.47	242.59	492.25	664.44	668.93	1687.44	423.36
래트# 3	혈당(mg/dL)	437	411	411	398	378	377	358
SCD,직장 투여	글루코스(%)	100	94.05	94.05	91.08	86.50	86.27	81.92
	인슐린 25 ㎕	26.35	288.24	408.6	299.75	597.4	387.62	593.73
래트# 4	혈당(mg/dL)	437	401	402	398	406	380	373
SCD, i.m.	글루코스(%)	100	91.76	91.99	91.08	92.91	86.96	85.35
	인슐린 25 ㎕	18.13	47.46	117.91	149.07	216.61	218.97	252.95
래트# 5	혈당(mg/dL)	239	288	358	269	306	323	299
SCD, i.m.	글루코스(%)	100	120.50	149.79	112.55	128.03	135.15	125.10
	인슐린 25 ㎕	18.49	50.79	58.61	78.92	113.47	52.93	116.72

표 7에서 볼 수 있는 바와 같이, 조성물을 직장 투여한 후, 글루코스 수준은 혈청 인슐린 수준의 증가에 따라 점진적이며 현저하게 강하하였는데, 이는 장으로부터 혈류로의 인슐린 흡수가 되고 있다는 것을 의미한다.

실시예 2: 상피 장벽을 가로질러 헤파린의 효율적인 전위를 가능하게 하기 위한 본 발명의 조성물의 사용

NaOH를 포함하는 DDW 중에서 인간 비분획화된 헤파린을 스퍼민, 및 나트륨 도데카노에이트와 함께 용해시켜 본 연구에서 사용되는 조성물을 제조하였다. 이후 용액을 동결 건조하고 중쇄 트리글리세리드 (MCT) 오일 및 피마자유, 추가로 소르비탄 모노팔미테이트 (Span-40), 메틸셀룰로스 (MC-400), 및 글리세릴 모노올레이트 (GMO), 및 플루론산 (F-127)를 포함하는 혼합물 중에서 옥탄올 및 게라니올과 함께 현탁시켰다. 성분들 및 농도를 표 8에 나타내었다.

표 8

헤파린	스퍼민	SD	7mM NaOH 중 동결건조	게라니올	옥탄올	MCT 중 1% Span-40, 1% Pluronic F-127, 0.2% MC-400: 피마자유 1:2
10mg	5 mg	180μl		100μl	100μl	800 μl

9-10주령의 5마리의 수컷 CB6/F1 마우스를 2 군으로 나누어 85% 케타민, 15% 크실라진의 용액(0.1 ml/10 g의 체중)으로 마취시켰다. 각각의 제제를 i.p. (100 ul/마우스, 0.2 mg 헤파린 포함) 또는 직장 투여 (100 ul/마우스, 1 mg 헤파린 포함)하였다. 직장 투여는 연질 코팅으로 보호된 플라스틱 캐뉼러를 직장 구멍을 통해 1 cm의 깊이로 조심스레 삽입하여 수행하였다. 투여 후 꼬리 끝에서 추출하여 유리 모세관으로부터의 혈액 샘플에서 응고 시간을 다양한 시간 간격으로 측정하였다 (표 9 참조).

표 9

마우스에 헤파린 투여 후 응고시간

		투여후 응고시간(분)						
pH	투여경로	0	5	15	30	45	60	90
마우스 # 1	[redacted]	1	1	1	4	7	10	15
마우스 # 2	[redacted]	1	6	5	10	14	9	10
마우스 # 3	직장 투여	1	3	4	5	4	4	4
마우스 # 4	직장 투여	1.5	3	6	11	14	16	14
마우스 # 5	직장 투여	1	5	2	13	12	12	12

응고 시간은 장에서 혈류로 흡수되는 헤파린의 양(즉, 흡수되는 헤파린의 양과 서로 관련되는 양으로)과 관련하여 증가된다. 따라서, 상기 약물 전달 시스템은 헤파린 주사의 사용을 대체할 수 있다.

실시예 3: 상피 장벽을 가로질러 인터페론 α의 효율적인 전위를 가능하게 하기 위한 본 발명의 조성물의 사용

NaOH를 포함하는 DDW 중에서 인간 인터페론 α를 스퍼민, 폴리비닐피롤리돈 (PVP-40), 및 나트륨 도데카노에이트 (SD)와 함께 용해시켜 본 발명에 의해 고려되는 조성물을 제조하였다. 이후 용액을 동결 건조하고 중쇄 트리글리세리드 (MCT) 오일 및 피마자유, 추가로 소르비탄 모노팔미테이트 (Span-40), 메틸셀룰로스 (MC-400), 및 글리세릴 모노올레이트 (GMO)를 포함하는 혼합물 중에서 옥탄올 및 게라니올과 함께 현탁시켰다. 성분들 및 농도를 표 10에 나타내었다.

표 10

인터페론 α 전위를 위한 조성물

PBS 중 IFN-α (200 ㎍/ml)	DDW 중 7mM NaOH	스퍼민 (DDW 중 50 mg/ml)	PVP-40 (DDW 중 200mg/ml)	DDW 중 10%SD	동결건조	게라니올	옥탄올	MCT 중 1% Span-40, 0.2% MC-400, 2% GMO: 피마자유 1:2	초음파	IFN-α 농도
250㎕ (50㎍)	375㎕	0.5mg (10㎕)	2.5mg (25㎕)	45㎕		25㎕	25㎕	450㎕	30''	100㎍/ml

175-200 그램의 6마리의 수컷 래트를 2 군으로 나누어 85% 케타민, 15% 크실라진의 용액(0.1 ml/100 g의 체중)으로 마취시켰다. 이후 외경정맥을 표피를 제거하여 노출시켰다. 조성물을 비강 (25 ul/래트, 2.5 mcg 인터페론-α 포함) 또는 직장 투여 (50 ul/래트, 5 mcg 인터페론-α 포함)하였다. 비강 투여는 외부 비강 구멍에 걸쳐서 조성물을 발라 수행하였다. 직장 투여는 연질 코팅으로 보호된 플라스틱 캐뉼러를 직장 구멍을 통해 2 cm의 깊이로 조심스레 삽입하여 수행하였다. 투여 후 다양한 시간 간격으로 경정맥에서 혈액 샘플을 추출하였다(도 2-3). 혈청을 ELISA 면역 분석에 의해 IFN-α의 검출을 위해 분석하였다.

도 2-3에서 볼 수 있는 바와 같이, IFN-α의 비강 및 직장 투여 모두 혈류 중의 현저한 수준의 IFN-α를 유발하였는데, 이는 장으로부터 혈류로의 인터페론-α의 흡수가 일어나고 있다는 것을 의미한다.

비교로서, 래트 당 동량의 IFN-α를 이용하여 포스페이트 버퍼 식염수에 용해된 IFN-α의 직장 투여 결과도 도 2에 나타내었다. 이들은 혈류 중에 IFN-α가 없음을 나타내며, 따라서, 장에서의 흡수가 검출되지 않았다.

실시예 4: 상피 장벽을 가로질러 GLP-1의 효율적인 전위를 가능하게 하기 위한 본 발명의 조성물의 사용

NaOH를 포함하는 DDW 중에서 인간 GLP-1을 스퍼민, 폴리비닐피롤리돈 (PVP-40), 나트륨 도데카노에이트 (SD) 및 메틸셀룰로스 (MC-400)와 함께 용해시켜 조성물을 제조하였다. 이후 용액을 동결 건조하고 중쇄 트리글리세리드 (MCT) 오일 및 피마자유, 추가로 소르비탄 모노팔미테이트 (Span-40)를 포함하는 혼합물 중에서 옥탄올 및 게라니올과 함께 현탁시켰다. 성분들 및 농도를 표 11에 나타내었다. GLP-1을 첨가하지 않은 대조군 조성물을 상기 기술된 대로 제조하였다.

표 11

GLP-1 전위를 위한 조성물

7mM NaOH 중 GLP-1(7-36) 아미드	스퍼민	PVP-40	SD	MC-400	동결건조	게라니올	옥탄올	MCT 중 1% Span-40: 피마자유 1:2
0.5 mg	0.25mg	2.5mg	9mg	2 mg		50㎕	50㎕	900㎕

175-200 그램의 6마리의 수컷 SD 래트를 실험 18시간 전에 절식시켰다. 동물들을 3 군으로 나눠, 각 동물에 경구 위관 영양법으로 물 중 50% 글루코스 용액으로부터 200 mg 글루코스를 주입하였다. 10분 후, 각각의 제제를 i.p. (50 ul/래트, 25 mcg GLP-1 포함) 또는 직장 투여 (200 ul/래트, 100 mcg GLP-1 포함)하였다. 직장 투여는 연질 코팅으로 보호된 플라스틱 캐뉼러를 직장 구멍을 통해 2 cm의 깊이로 조심스레 삽입하여 수행하였다. 투여 후 꼬리 끝에서 추출한 혈액 샘플에서 혈당 수준을 다양한 시간 간격으로 측정하였다 (도 4 참조).

도 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 직장 투여된 GLP-1은 비경구 투여된 GLP-1의 것과 유사한 정도까지 대조군 동물에서 보여지는 혈당의 증가를 감소시켰는데, 이는 장에서 혈류로의 흡수가 일어나고 있다는 것을 의미한다.

실시예 5: 점막성 백신 접종용 조성물의 사용

점막성 백신 접종용 조성물은 목적하는 항원 서열, 즉, 탄저균의 PA 항원, 및 단백질 안정화제, 즉, 스퍼민 및 피트산을 포함하여, 이는 용해된 후 추가의 성분들 예컨대 폴리비닐피롤리돈 및 계면활성제, 즉, Na 도데카노에이트와 함께 동결 건조된 후, 막 유동화제, 즉, 옥탄올 및 게라니올와 함께, 소수성 매질, 즉, MCT 오일 또는 글리세릴 트리부티레이트 및 피마자유의 혼합물 중에서 현탁된다. 조성물의 추가적으로 가능한 성분들은 기술되어 있다. 이러한 조성물은 백신 접종이 필요한 대상에게 비강 또는 경구 투여될 수 있다.

상기 방법은 백신 접종이 필요한 다수의 집단의 간단하고 신속한 백신 접종을 가능케 한다. 상기 방법의 또다른 이점은 IgA 항체의 높은 적정 농도로 생성되는 것이며, 항원에의 노출 부위인 상피 점막 내의 IgA 항체가 이어서 존재한다는 것이다.

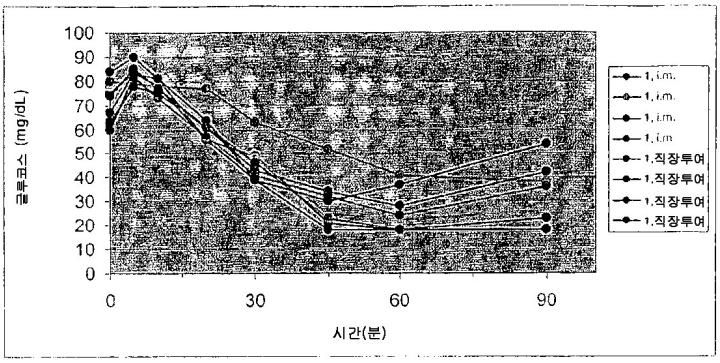
백신 접종의 효능은 특히 IgA에 대해서는 특이적 항체 적정 농도 측정에 의해서 뿐만 아니라, 면역학적 반응의 측정, 예를 들어, 항원의 경피 투여에 대한 피부 과민감성 반응을 통해 증명할 수 있다.

기타 구체예

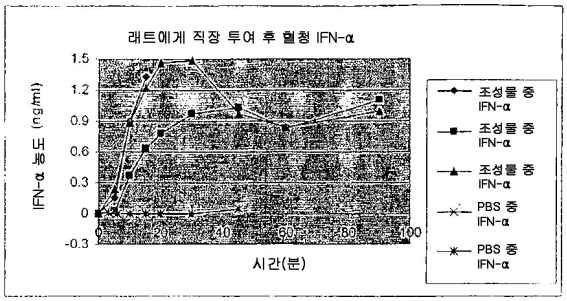
본 발명의 구체예의 상기 상세한 설명으로부터, 상피 및 내피 장벽을 가로지는 독특한 전위 방법이 기술되었음은 명백하다. 특정 구체예들이 본원에 상세히 기술되었지만, 이는 설명의 목적으로 예로서 보여진 것이지 하기하는 첨부된 청구범위의 범위와 관련하여 한정하려는 의도는 아니다. 특히, 청구범위에 정의된 바와 같이 본 발명의 개념과 범위를 벗어나지 않고 본 발명에 다양한 치환, 변형, 및 변화를 가할 수 있음은 명백하다. 예를 들어, 특정 유형의 조직의 선택, 또는 전위될 특정 이펙터의 선택은 본원에 기술된 구체예를 알고 있는 당업자에게 있어서는 자명한 것으로 생각된다.

도면

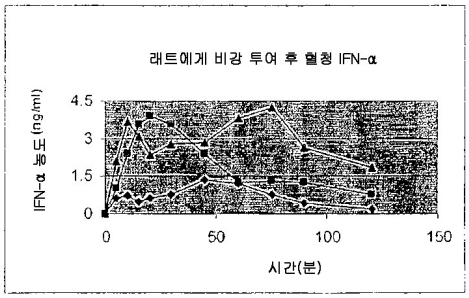
도면1



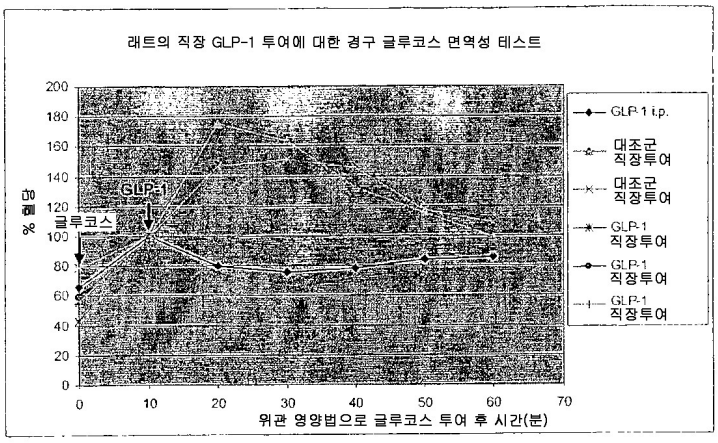
도면2



도면3


래트에게 비강 투여 후 혈청 IFN-α
IFN-α 농도 (ng/ml)
4.5
3
1.5
0
0
50
100
150
시간(분)

도면4


래트의 직장 GLP-1 투여에 대한 경구 글루코스 면역성 테스트
% 혈당
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
GLP-1
글루코스
0
10
20
30
40
50
60
70
위관 영양법으로 글루코스 투여 후 시간(분)
GLP-1 i.p.
대조군 직장투여
대조군 직장투여
GLP-1 직장투여
GLP-1 직장투여
GLP-1 직장투여