



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107072967 B

(45) 授权公告日 2021.01.12

(21) 申请号 201580049486.0

盛荣·李

(22) 申请日 2015.08.10

(74) 专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107072967 A

有限公司 11291

(43) 申请公布日 2017.08.18

代理人 黄志华 石磊

(30) 优先权数据

62/035,393 2014.08.09 US

(51) Int.CI.

A61K 31/05 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 47/08 (2006.01)

2017.03.14

A61K 47/24 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/661 (2006.01)

PCT/US2015/044501 2015.08.10

(56) 对比文件

US 4874795 A, 1989.10.17

(87) PCT国际申请的公布数据

US 2003077297 A1, 2003.04.24

W02016/025401 EN 2016.02.18

US 4619794 A, 1986.10.28

(73) 专利权人 阿文蒂极性脂类有限公司

EP 0102324 A2, 1984.03.07

地址 美国阿拉巴马州

EP 2526971 A1, 2012.11.28

审查员 王芳菲

(72) 发明人 沃尔特·肖 斯蒂芬·W·伯吉斯

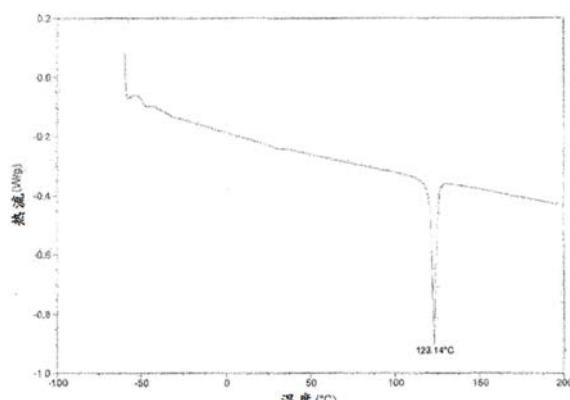
权利要求书1页 说明书17页 附图3页

(54) 发明名称

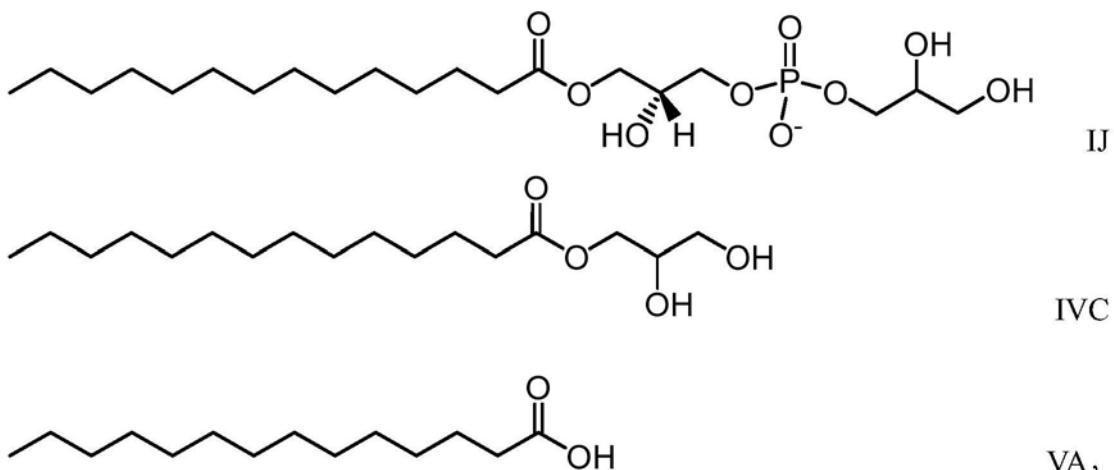
用于递送药物和其他物质的口服组合物

(57) 摘要

本公开提供一种可用于溶解药剂或口服施用药剂的组合物，所述组合物包含溶血磷脂酰化合物以及单酸甘油酯和游离脂肪酸中的至少一种。在某些实施方案中，所述组合物包含溶血磷脂酰化合物、单酸甘油酯和游离脂肪酸。在某些实施方案中，所述组合物包含药剂、溶血磷脂酰化合物、单酸甘油酯和游离脂肪酸。



1. 一种用于溶解药剂的组合物, 所述组合物包含: 通式IJ的溶血磷脂酰化合物、通式IVC的单酸甘油酯以及通式VA的游离脂肪酸,



其中, 所述组合物的组分的比率为1:4:2摩尔%的溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸, 并且所述组合物形成共晶体。

2. 如权利要求1所述的组合物, 其中, 所述游离脂肪酸和所述单酸甘油酯占所述组合物的70摩尔%至99摩尔%, 且所述溶血磷脂酰化合物占所述组合物的30摩尔%至1摩尔%。

3. 如权利要求1所述的组合物, 其中, 所述药剂为姜黄素, 所述组合物的组分和姜黄素的比率为1:4:2:0.8摩尔%的溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸:姜黄素, 并且所述组合物能够与姜黄素形成共晶体。

4. 如权利要求3所述的组合物, 其中, 溶血磷脂酰化合物、单酸甘油酯、游离脂肪酸、姜黄素的混合物具有通过差示扫描量热分析所测定的在56.27°C下的单一相转变。

用于递送药物和其他物质的口服组合物

[0001] 发明人:沃尔特·肖、斯蒂芬·W·伯吉斯和盛荣·李

背景技术

[0002] 将活性剂诸如治疗剂递送至身体可能是有问题的。在口服施用药物的情况下,实现全身性循环的药剂的量可以远少于所施用的剂量。另外,口服递送的药物由于各种因素(例如,在肠内的溶解度差、降解性等)而往往具有不良生物利用度。已进行规避此问题的许多尝试。然而,本领域仍然需要用于口服递送药剂的改进的组合物。本公开提供一种用于优异溶解活性剂并用于配制口服施用的活性剂的新型组合物。

发明内容

[0003] 本公开提供一种用于溶解药剂的组合物。本公开还提供一种用于口服递送药剂的组合物。

[0004] 在总体方面,本公开提供一种组合物,所述组合物包含药剂、溶血磷脂酰化合物以及单酸甘油酯和游离脂肪酸中的至少一种。

[0005] 在第一方面,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IV单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IV单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0006] 在第二方面,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVA单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IVA单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0007] 在第三方面,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVC单酸甘油酯、通式VA游离脂肪酸或通式IVC单酸甘油酯与通式VA游离脂肪酸的组合。

[0008] 在第四方面,所述组合物包含式II溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IV单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IV单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0009] 在第五方面,所述组合物包含式II溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVA单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IVA单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0010] 在第六方面,所述组合物包含式II溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVC单酸甘油酯、通式VA游离脂肪酸或通式IVC单酸甘油酯与通式VA游离脂肪酸的组合。

[0011] 在第七方面,所述组合物包含式III溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IV单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IV单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0012] 在第八方面,所述组合物包含式III溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVA单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IVA单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0013] 在第九方面,所述组合物包含式III溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVC单酸甘油酯、通式VA游离脂肪酸或通式IVC单酸甘油酯与通式VA游离脂肪酸的组合。

[0014] 在第十方面,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物、至少一种式II或式III溶血磷脂酰化合物以及至少一种通式IV单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IV单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0015] 在第十一方面,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物、至少一种式II或式III溶

血磷脂酰化合物以及以下中的至少一种:通式IVA单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IVA单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0016] 在第十二方面,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物、至少一种式II或式III溶血磷脂酰化合物以及以下中的至少一种:通式IVC单酸甘油酯、通式VA游离脂肪酸或通式IVC单酸甘油酯与通式VA游离脂肪酸的组合。

[0017] 在第十三方面,所述组合物包含式IJ溶血磷脂酰化合物、通式IVC单酸甘油酯和通式VA游离脂肪酸。

[0018] 在第十四方面,所述组合物包含式IID溶血磷脂酰化合物、通式IVC单酸甘油酯和通式VA游离脂肪酸。

[0019] 在第十五方面,所述组合物包含式IIIC溶血磷脂酰化合物、通式IVC单酸甘油酯和通式VA游离脂肪酸。

[0020] 在前述方面的任一方面中,所述组合物呈共晶体形式。

[0021] 在前述方面的任一方面中,所述组合物用于溶解药剂。在一个实施方案中,所述药剂为表现出差的水溶解度的药剂。在另一个实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于100ml水溶液。在另一个实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于250ml水溶液。在另一个实施方案中,所述药剂为BCS II类或IV类药剂。在另一个实施方案中,所述化合物为BCS III类化合物。

[0022] 在前述方面的任一方面中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解于所述组合物中。在一个实施方案中,所述组合物和所述药剂形成共晶体。在一个实施方案中,所述药剂为表现出差的水溶解度的药剂。在另一个实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于100ml水溶液。在另一个实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于250ml水溶液。在另一个实施方案中,所述药剂为BCS II类或IV类药剂。在另一个实施方案中,所述化合物为BCS III类化合物。

[0023] 在前述方面的任一方面中,所述组合物还包含药剂并且所述组合物用于将药剂口服递送至受试者。在一个实施方案中,所述组合物和所述药剂形成共晶体。在一个实施方案中,所述药剂为表现出差的水溶解度的药剂。在另一个实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于100ml水溶液。在另一个实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于250ml水溶液。在另一个实施方案中,所述药剂为BCS II类或IV类药剂。在另一个实施方案中,所述化合物为BCS III类化合物。

附图说明

[0024] 图1示出姜黄素样品的差示扫描量热分析。

[0025] 图2示出包含溶血磷脂酰甘油(14:0)、单酸甘油酯(14:0)和脂肪酸(14:0)的脂质混合物的差示扫描量热分析。

[0026] 图3示出姜黄素与包含溶血磷脂酰甘油(14:0)、单酸甘油酯(14:0)和脂肪酸(14:0)的脂质混合物的混合物的差示扫描量热分析。

[0027] 图4示出包含溶血磷脂酰胆碱(14:0)、单酸甘油酯(14:0)和脂肪酸(14:0)的脂质混合物的差示扫描量热分析。

[0028] 图5示出姜黄素与包含溶血磷脂酰胆碱(14:0)、单酸甘油酯(14:0)和脂肪酸(14:0)的脂质混合物的混合物的差示扫描量热分析。

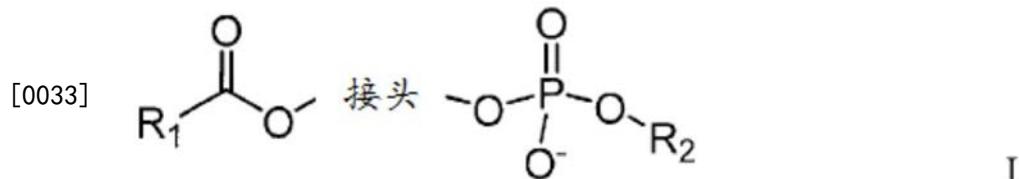
具体实施方式

[0029] 本文所定义的术语具有与本发明相关的领域中的普通技术人员通常所理解的相同的含义。术语诸如“一个/种(a/an)”和“所述(the)”并不意图是指仅单一实体,而且包括特定实例可用于说明的一般类别。本文中的术语用于描述本发明的具有实施方案,但是其使用并不限制本发明,除了如权利要求书中所列出的之外。

[0030] 在其最普通的实施方案中,本公开提供一种适于溶解药剂的组合物,其包含通式I、通式II或通式III溶血磷脂酰化合物、式IV单酸甘油酯和式V游离脂肪酸。

[0031] 溶血磷脂酰化合物

[0032] 在前述组合物的一个实施方案中,溶血磷脂酰化合物具有通式I:



[0034] 其中,

[0035] R₁为饱和或不饱和碳链;

[0036] R₂为H、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯烃、取代或未取代的炔烃或氨基酸部分;并且

[0037] 接头为连接部分。

[0038] 如以上所述的,R₁为饱和或不饱和碳链。在一个实施方案中,R₁为饱和的碳链。在另一个实施方案中,R₁为不饱和碳链;当R₁为不饱和碳链时,所述碳链可含有1至6、1至4或1至3个双键或三键。在一个实施方案中,R₁为不饱和碳链;含有1至6、1至4或1至3个双键。此类不饱和碳链可以顺式或反式构型或者顺式与反式构型的混合物存在。

[0039] 在另一个实施方案中,R₁是长度多至5个碳的碳链、长度为6至12个碳的碳链、长度为13至21个碳的碳链以及长度大于22个碳的碳链。在一个具体方面,R₁是长度为13至21个碳的碳链。无论长度如何,此类碳链包括偶数和奇数链长度并且可为饱和或不饱和的;在一个实施方案中,碳链为饱和的。在另一个实施方案中,R₁为具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30或更多个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₁为具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₁为具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₁为具有12、13、14、15或16个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₁为具有13个碳的碳链,其为饱和的。

[0040] 用于本发明的非限制性示例性溶血磷脂酰化合物包括月桂酰-溶血磷脂酰化合物、肉豆蔻酰溶血磷脂酰化合物、棕榈酰-溶血磷脂酰化合物、硬脂酰-溶血磷脂酰化合物、

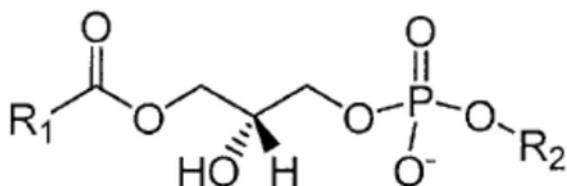
花生四烯酰-溶血磷脂酰化合物、油酰-溶血磷脂酰化合物、亚油酰-溶血磷脂酰化合物、亚麻酰-溶血磷脂酰化合物以及芥子酰溶血磷脂酰化合物。

[0041] 在一个实施方案中, R_2 为取代的烷基链。在一个实施方案中, R_2 为 1 至 10 个碳的取代的烷基链。在一个实施方案中, R_2 为取代的烷基链, 例如 1 至 10 个碳的取代的烷基链, 其中所述烷基链被一个或多个、1 至 5 个或 1 至 2 个羟基、取代的 N 基团或 NH_3^+ 基团取代。在一个具体的实施方案中, 取代的 N 基团被 1 至 3 个 $C1-C6$ 烷基取代。在另一个实施方案中, R_2 为 $-(CH_2)_2-(N)(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-CH(OH)$ 或 $(CH_2)_2-NH_3^+$ 。在一个实施方案中, R_2 并不含有 N 基团。在一个实施方案中, R_2 不是 $-(CH_2)_2-(N)(CH_3)_3$ 。

[0042] 在一个实施方案中, R_2 基团为式 $-CH_2-CH(R_3)-C=O(O^-)$ 的氨基酸部分, 其中 R_3 为天然存在或非天然存在的氨基酸的侧链。在一个具体的实施方案中, R_3 为 NH_3^+ 。

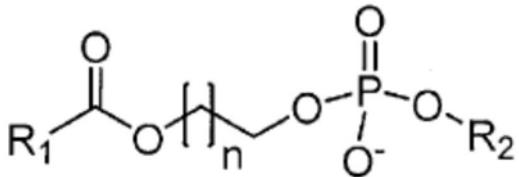
[0043] 在以上一个方面, 接头为非免疫原性的亲水性聚合物。代表性亲水性聚合物包括但不限于线性或支化聚(葡聚糖)、线性或支化聚(纤维素)、线性和支化聚(乙二醇)、线性和支化聚(环氧烷烃)、线性和支化聚(乙烯基吡咯烷酮)、线性和支化聚(乙烯醇)、线性和支化聚噁唑啉、线性和支化聚(丙烯酰基吗啉)及其衍生物。在以上一个方面, 接头为线性聚(乙二醇)。在以上任一方面中, 聚合物的重复单元从 1 至 50, 更具体地从 1 至 25、从 1 至 15、从 1 至 8 或从 1-3 之间变化。

[0044] 在以上一个方面, 接头为甘油部分或取代或未取代的烷基链并且溶血磷脂酰化合物具有通式 IA 或 IB 的结构。



IA

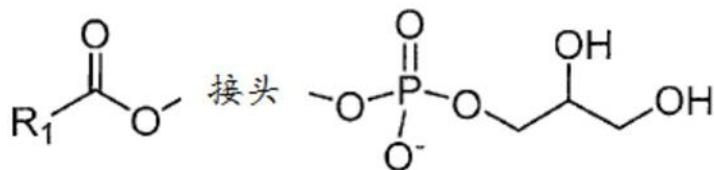
[0045]



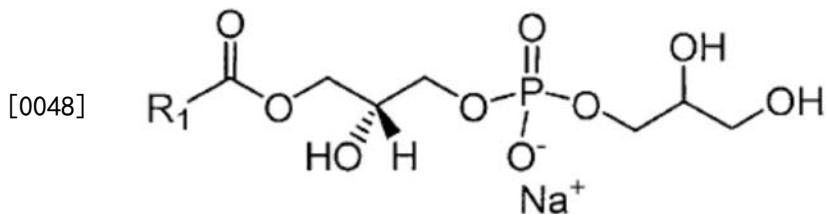
IB

[0046] 其中 R_1 和 R_2 如上所定义并且 n 为 1 至 20、1 至 10 或 1 至 6。在一个具体方面, n 为 1 至 6、1 至 4 或 1 至 2 并且烷基链为未取代的烷基链。

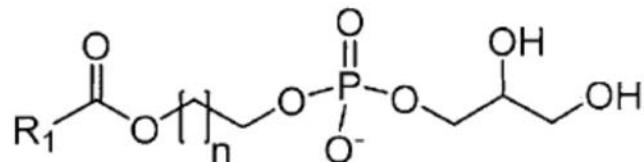
[0047] 在一个实施方案中, 溶血磷脂酰化合物为溶血磷脂酰甘油。在另一个方面, 溶血磷脂酰甘油为 1-肉豆蔻酰基-2-羟基-sn-甘油-3-磷酸-(1'-外消旋-甘油)。代表性溶血磷脂酰甘油化合物包括以下 IC 至 IE 所示的那些化合物, 其中 R_1 如上所定义。



IC



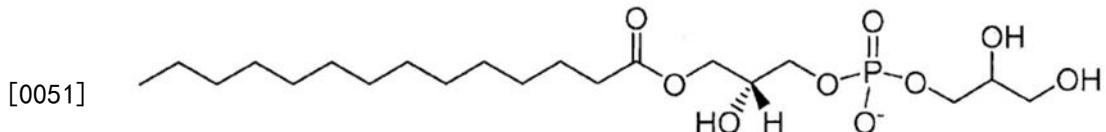
ID



1E

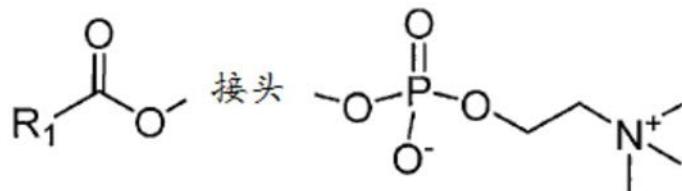
[0049] 在一个具体实施方案中, R_1 是长度为13个碳的饱和碳链。

[0050] 在一个具体实施方案中, 溶血磷脂酰化合物具有结构IJ:

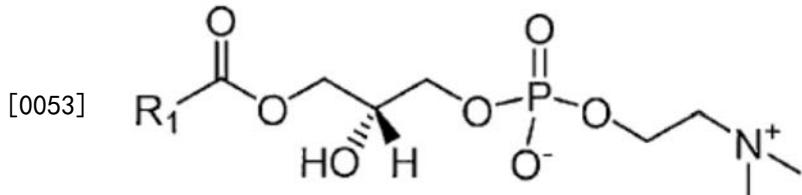


IJ。

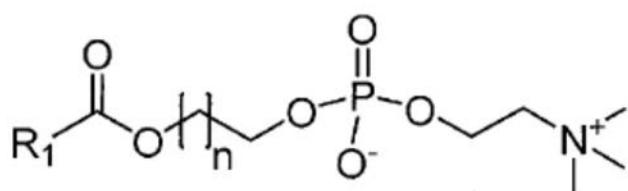
[0052] 在一个实施方案中, 溶血磷脂酰化合物为溶血磷脂酰胆碱。在另一方面, 所述溶血磷脂酰胆碱为1-肉豆蔻酰基-2-羟基-sn-甘油-3-磷酸胆碱。代表性溶血磷脂酰胆碱化合物包括以下IF和IH所示的那些化合物, 其中 R_1 和n为如以上所定义的。



IF



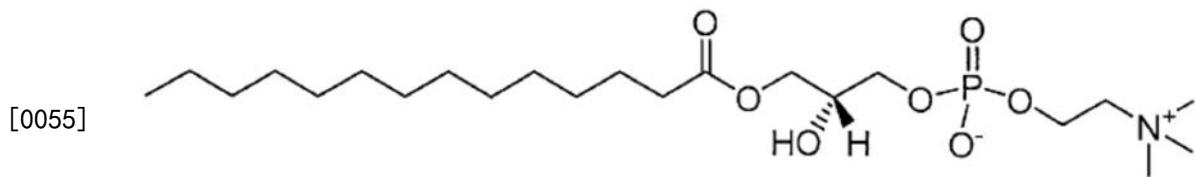
IG



IH

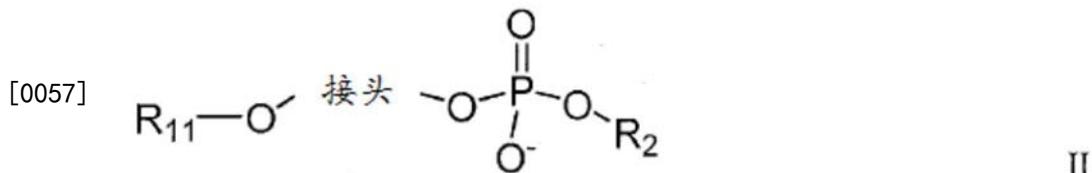
[0054] 在一个具体实施方案中, R_1 是长度为13个碳的饱和碳链并且所述化合物具有结构

IK



IK。

[0056] 在以上组合物的另一个实施方案中,溶血磷脂酰化合物具有通式II:



[0058] 其中,

[0059] R₂为如以上在通式I中所定义的;

[0060] R₁₁为饱和或不包含碳链;并且

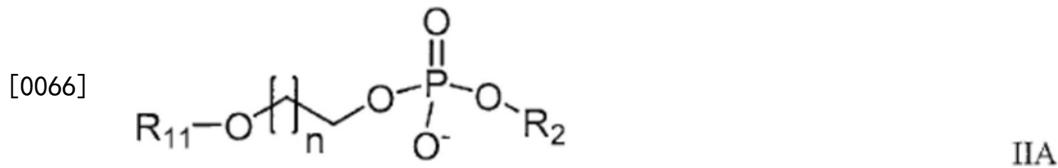
[0061] 接头为连接部分。

[0062] 如以上所述的,R₁₁为饱和或不饱和碳链。在一个实施方案中,R₁₁为饱和碳链。在另一个实施方案中,R₁₁为不饱和碳链;当R₁₁为不饱和碳链时,所述碳链可含有1至6、1至4或1至3个双键或三键。在一个实施方案中,R₁₁为不饱和碳链;含有1至6、1至4或1至3个双键。此类不饱和碳链可以顺式或反式构型或者顺式与反式构型的混合物存在。

[0063] 在另一个实施方案中,R₁₁是长度多至5个碳的碳链、长度为6至12个碳的碳链、长度为13-21个碳的碳链以及长度大于22个碳的碳链。在一个具体方面,R₁₁是长度为13至21个碳的碳链。无论长度如何,此类碳链包括奇数和偶数碳链并且可为饱和或不饱和的;在一个实施方案中,碳链为饱和的。在另一个实施方案中,R₁₁为具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30或更多个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₁₁为具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₁₁为具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₁₁为具有12、13、14、15或16个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₁₁为具有14个碳的碳链,其为饱和的。

[0064] 在以上一个方面,接头为非免疫原性的亲水性聚合物。代表性亲水性聚合物包括但不限于线性或支化聚(葡聚糖)、线性或支化聚(纤维素)、线性和支化聚(乙二醇)、线性和支化聚(环氧烷烃)、线性和支化聚(乙烯基吡咯烷酮)、线性和支化聚(乙烯醇)、线性和支化聚噁唑啉、线性和支化聚(丙烯酰基吗啉)及其衍生物。在以上一个方面,接头为线性聚(乙二醇)。在以上任一方面中,聚合物的重复单元从1至50,更具体地从1至25、从1至15、从1至8或从1至3之间变化。

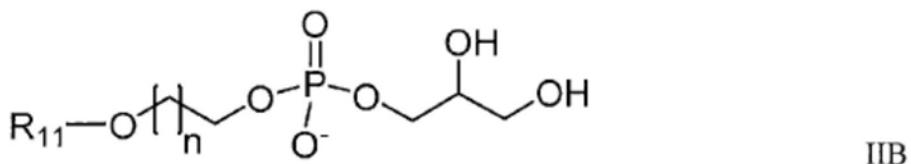
[0065] 在以上一个方面,接头为烷基链并且溶血磷脂酰化合物具有通式IIA的结构。



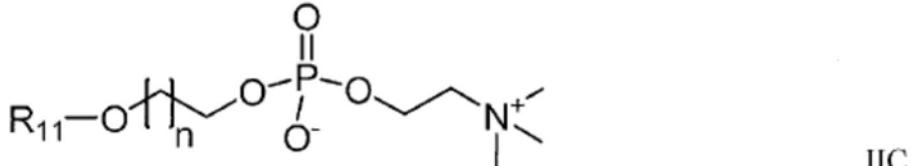
[0067] 其中R₁₁和R₂如上所定义并且n为1至20、1至10或1至6。

[0068] 在一个具体方面,n为1至6、1至4或1至2。式IIA化合物所具有的优点为当向受试者(包括人受试者)施用时溶血磷脂酰化合物不可水解或者耐受水解(当相较于通式I化合物时)。

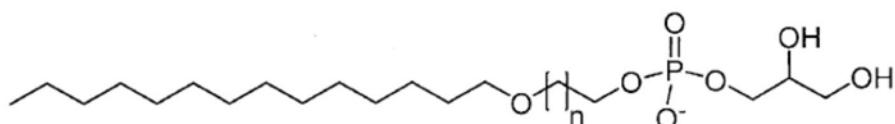
[0069] 由一般结构IIA所表示的代表性溶血磷脂酰化合物包括以下IIB和IIC所示的那些化合物,其中R₁₁和n为如以上所定义的。



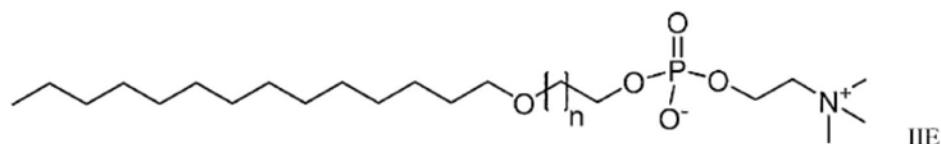
[0070]



[0071] 在一个具体实施方案中,R₁₁是长度为14个碳的饱和碳链并且所述化合物具有结构IID或IIE:



[0072] IID



[0073] 在以上组合物的另一个实施方案中,溶血磷脂酰化合物具有通式III:



[0075] 其中,

[0076] R₂为如以上在通式I中所定义的;并且

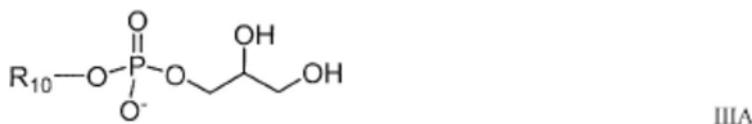
[0077] R₁₀为饱和或不饱和碳链。

[0078] 如以上所述的,R₁₀为饱和或不饱和碳链。在一个实施方案中,R₁₀为饱和的碳链。在另一个实施方案中,R₁₀为不饱和碳链;当R₁₀为不饱和碳链时,所述碳链可含有1至6、1至4或1至3个双键或三键。在一个实施方案中,R₁₀为不饱和碳链;含有1至6、1至4或1至3个双键。此

类不饱和碳链可以顺式或反式构型或者顺式与反式构型的混合物存在。

[0079] 在另一个实施方案中, R_{10} 是长度多至 5 个碳的碳链、长度为 6 至 12 个碳的碳链、长度为 13 至 21 个碳的碳链以及长度大于 22 个碳的碳链。在一个具体方面, R_{10} 是长度为 13 至 21 个碳的碳链。无论长度如何, 此类碳链包括偶数和奇数链长度并且可为饱和或不饱和的; 在一个实施方案中, 碳链为饱和的。在另一个实施方案中, R_{10} 为具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 或更多个碳的碳链, 其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中, R_{10} 为具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 个碳的碳链, 其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中, R_{10} 为具有 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 个碳的碳链, 其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中, R_{10} 为具有 12、13、14、15 或 16 个碳的碳链, 其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中, R_{10} 为具有 14 个碳的碳链, 其为饱和的。

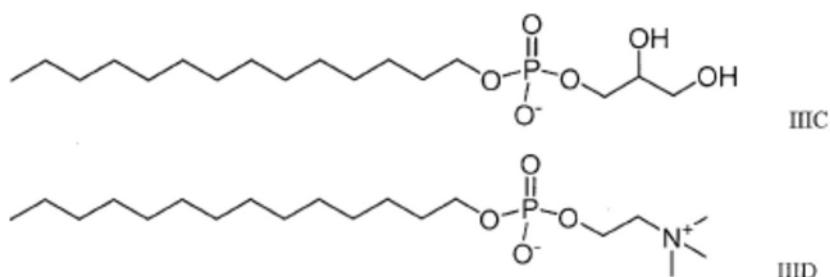
[0080] 由一般结构 III 所表示的代表性溶血磷脂酰化合物包括以下 IIIA 和 IIIB 所示的那些化合物, 其中 R_{10} 为如以上所定义的。



[0081]



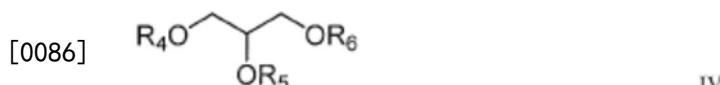
[0082] 在一个具体实施方案中, R_{10} 是长度为 14 个碳的饱和碳链并且所述化合物具有结构 IIIC 或 IIID:



[0083]

[0084] 单酸甘油酯

[0085] 单酸甘油酯由甘油分子组成, 其中所述甘油分子已与正好一个脂肪酸分子形成酯键。单酸甘油酯还称为酰基甘油和单酰基甘油。用于本公开的单酸甘油酯具有通式 IV:



[0087] 其中: R_4 、 R_5 和 R_6 中的一个为 $-C(O)-R_7$ 并且其余各自独立地选自 H 或 R_8 , 其中 R_7 为饱和或不饱和的碳链并且 R_8 是长度为 1 至 10 个碳的饱和或不饱和碳链。

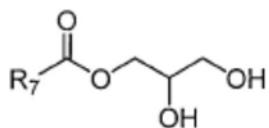
[0088] 如以上所述的, R_7 为饱和或不饱和碳链。在一个实施方案中, R_7 为饱和的碳链。在另一个实施方案中, R_7 为不饱和的碳链; 当 R_7 为不饱和碳链时, 所述碳链可含有 1 至 6、1 至 4 或 1 至 3 个双键或三键。在一个实施方案中, R_7 为不饱和碳链; 含有 1 至 6、1 至 4 或 1 至 3 个双键。此

类不饱和碳链可以顺式或反式构型或者顺式与反式构型的混合物存在。

[0089] 在另一个实施方案中, R_7 是长度多至 5 个碳的碳链、长度为 6 至 12 个碳的碳链、长度为 13 至 21 个碳的碳链以及长度大于 22 个碳的碳链。在一个具体方面, R_7 是长度为 13 至 21 个碳的碳链。无论长度如何, 此类碳链包括偶数和奇数链长度并且可为饱和或不饱和的; 在一个实施方案中, 碳链为饱和的。在另一个实施方案中, R_7 为具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 或更多个碳的碳链, 其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中, R_7 为具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 个碳的碳链, 其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中, R_7 为具有 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或 21 个碳的碳链, 其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中, R_7 为具有 12、13、14、15 或 16 个碳的碳链, 其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中, R_7 为具有 13 个碳的碳链, 其为饱和的。

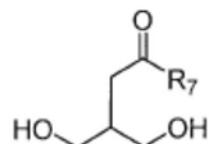
[0090] 在一个实施方案中, R_4 、 R_5 和 R_6 中的一个为 $-C(0)-R_7$ 并且其余为 H。在一个实施方案中, R_4 、 R_5 和 R_6 中的一个为 $-C(0)-R_7$ 并且其余独立地为 H 或 长度为 1 至 4 或 1 至 2 个碳的饱和碳链。

[0091] 单酸甘油酯为 1- 单酰基甘油或 2- 单酰基甘油, 这取决于酯键在甘油部分上的位置。在一个实施方案中, 单酸甘油酯为 1- 单酰基甘油。代表性 1- 单酰基甘油和 2- 单酰基甘油为如下所示出的, 其分别具有通式 IVA 和 IVB, 其中 R_7 如上所定义。



IVA

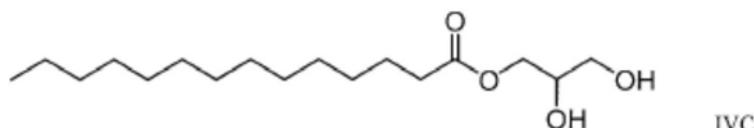
[0092]



IVB

[0093] 在一个具体实施方案中, R_7 是长度为 13 个碳的饱和碳链。在一个具体实施方案中, 单酸甘油酯化合物具有结构 IVC。

[0094]



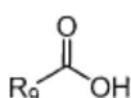
IVC

[0095] 用于本发明的非限制性示例性单酸甘油酯化合物包括但不限于其中酯化脂肪酸为以下各项的单酸甘油酯: 月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、肉豆蔻脑酸、棕榈油酸、十六碳烯酸 (sapienic acid)、油酸、反油酸、十八碳四烯酸、异油酸、亚油酸、反亚油酸 (linoelaidic acid)、 γ -亚麻酸以及 α -亚麻酸。

[0096] 游离脂肪酸

[0097] 用于本公开的游离脂肪酸具有通式 V

[0098]



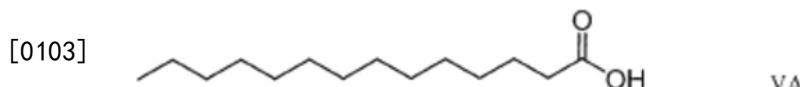
V

[0099] 其中R₉为饱和或不饱和碳链。

[0100] 如以上所述的,R₉为饱和或不饱和碳链。在一个实施方案中,R₉为饱和碳链。在另一个实施方案中,R₉为不饱和碳链;当R₉为不饱和碳链时,所述碳链可含有1至6、1至4或1至3个双键或三键。在一个实施方案中,R₉为不饱和碳链;含有1至6、1至4或1至3个双键。此类不饱和碳链可以顺式或反式构型或者顺式与反式构型的混合物存在。

[0101] 在另一个实施方案中,R₉是长度多至5个碳的碳链、长度为6至12个碳的碳链、长度为13至21个碳的碳链以及长度大于22个碳的碳链。在一个具体方面,R₉是长度为13至21个碳的碳链。无论长度如何,此类碳链包括偶数和奇数链长度并且可为饱和或不饱和的;在一个实施方案中,碳链为饱和的。在另一个实施方案中,R₉为具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30或更多个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₉为具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₉为具有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₉为具有12、13、14、15或16个碳的碳链,其为饱和或不饱和的。在另一个实施方案中,R₉为具有13个碳的碳链,其为饱和的。

[0102] 在一个具体实施方案中,R₉是长度为13个碳的饱和碳链。在一个实施方案中,脂肪酸化合物具有结构VA。



[0104] 用于本公开的非限制性游离脂肪酸包括但不限于月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、肉豆蔻脑酸、棕榈油酸、十六碳烯酸、油酸、反油酸、十八碳四烯酸、异油酸、亚油酸、反亚油酸、γ-亚麻酸以及α-亚麻酸。

[0105] 组合物

[0106] 在第一实施方案中,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IV单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IV单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0107] 在第二实施方案中,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVA单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IVA单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0108] 在第三实施方案中,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVC单酸甘油酯、通式VA游离脂肪酸或通式IVC单酸甘油酯与通式VA游离脂肪酸的组合。

[0109] 在前述第一至第三实施方案中,式I溶血磷脂酰化合物可为式IA或式IB或前述的组合的化合物。在前述第一至第三实施方案中,所述式I溶血磷脂酰化合物可为式IC、式ID、式IE、式IJ或前述的组合的化合物。另外,在前述第一至第三实施方案中,所述式I溶血磷脂酰化合物可为式IF、式IG、式IH、式IK或前述的组合的化合物。另外,在前述第一至第三实施方案中,所述式I溶血磷脂酰化合物可为式IC、式ID、式IE、式IJ、式IF、式IG、式IH、式IK或前述的组合的化合物。另外,在前述第一至第三实施方案中,所述式I溶血磷脂酰化合物可为式IC、式ID、式IE、式IJ、式IH或前述的组合的化合物。还另外,在前述第一至第三实施方案中,所述式I溶血磷脂酰化合物可为式IJ化合物。

[0110] 在前述第一至第三实施方案中,所述组合物包含溶血磷脂酰化合物、单酸甘油酯

和游离脂肪酸。在前述第一至第三实施方案中,溶血磷脂酰化合物(R_1)的烷基链具有与游离脂肪酸(R_9)和单酸甘油酯(R_4 、 R_5 和 R_6 中的一个)的烷基链相等的长度。

[0111] 在第四实施方案中,所述组合物包含式II溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IV单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IV单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0112] 在第五实施方案中,所述组合物包含式II溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVA单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IVA单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0113] 在第六实施方案中,所述组合物包含式II溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVC单酸甘油酯、通式VA游离脂肪酸或通式IVC单酸甘油酯与通式VA游离脂肪酸的组合。

[0114] 在前述第四至第六实施方案中,式II溶血磷脂酰化合物可为式IIA化合物。另外,在前述第四至第六实施方案中,式II溶血磷脂酰化合物可为式IIB、式IIC或前述的组合的化合物。还另外,在前述第四至第六实施方案中,式II溶血磷脂酰化合物可为式IID或式IIE化合物。还另外,在前述第四至第六实施方案中,所述式II溶血磷脂酰化合物可为式IID化合物。还另外,在前述第四至第六实施方案中,所述式II溶血磷脂酰化合物可为式IIE化合物。

[0115] 在前述第四至第六实施方案中,所述组合物包含溶血磷脂酰化合物、单酸甘油酯和游离脂肪酸。在前述第四至第六实施方案中,溶血磷脂酰化合物(R_{11})的烷基链具有与游离脂肪酸(R_9)和单酸甘油酯(R_4 、 R_5 和 R_6 中的一个)的烷基链相等的长度。

[0116] 在第七实施方案中,所述组合物包含式III溶血磷脂酰化合物和至少一种通式IV单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IV单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0117] 在第八实施方案中,所述组合物包含式III溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVA单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IVA单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0118] 在第九实施方案中,所述组合物包含式III溶血磷脂酰化合物和以下中的至少一种:通式IVC单酸甘油酯、通式VA游离脂肪酸或通式IVC单酸甘油酯与通式VA游离脂肪酸的组合。

[0119] 在前述第七至第九实施方案中,所述式III溶血磷脂酰化合物可为式IIIA、式IIIB或前述的组合的化合物。另外,在前述第七至第九实施方案中,所述式III溶血磷脂酰化合物可为式IIIC或式IID化合物。另外,在前述第七至第九实施方案中,所述式III溶血磷脂酰化合物可为式IIIC化合物。另外,在前述第七至第九实施方案中,所述式III溶血磷脂酰化合物可为式IID化合物。

[0120] 在前述第七至第九实施方案中,所述组合物包含溶血磷脂酰化合物、单酸甘油酯和游离脂肪酸。在前述第七至第九实施方案中,溶血磷脂酰化合物(R_{10})的烷基链具有与游离脂肪酸(R_9)和单酸甘油酯(R_4 、 R_5 和 R_6 中的一个)的烷基链相等的长度。

[0121] 在第十实施方案中,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物、至少一种式II或式III溶血磷脂酰化合物以及以下中的至少一种:通式IV单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IV单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0122] 在第十一实施方案中,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物、至少一种式II或式

III溶血磷脂酰化合物以及以下中的至少一种:通式IVA单酸甘油酯、通式V游离脂肪酸或通式IVA单酸甘油酯与通式V游离脂肪酸的组合。

[0123] 在第十二实施方案中,所述组合物包含式I溶血磷脂酰化合物、至少一种式II或式III溶血磷脂酰化合物以及以下中的至少一种:通式IVC单酸甘油酯、通式VA游离脂肪酸或通式IVC单酸甘油酯与通式VA游离脂肪酸的组合。

[0124] 在前述第十至第十二实施方案中,所述组合物可包含式I溶血磷脂酰化合物和式II溶血磷脂酰化合物、式I溶血磷脂酰化合物和式III溶血磷脂酰化合物或者式I溶血磷脂酰化合物和式II和式III溶血磷脂酰化合物。

[0125] 在前述第十至第十二实施方案中,所述式I溶血磷脂酰化合物可为: (i) 式IA或式IB或前述的组合的化合物; (ii) 式IC、式ID、式1E、式IJ、式IF、式IG、式IH、式1K或前述的组合的化合物; (iii) 式IC、式ID、式1E、式IJ或前述的组合的化合物; (iv) 式IF、式1G、式IH、式IK或前述的组合的化合物; 或 (v) 式IJ化合物。

[0126] 在前述第十至第十二实施方案中,所述式II溶血磷脂酰化合物可为: (i) 式IIA化合物; (ii) 式IIB、式IIC或前述的组合的化合物; (iii) 式IID或式IIE化合物; (iv) 式IID化合物; 或 (v) 式IIE化合物。

[0127] 在前述第十至第十二实施方案中,所述式III溶血磷脂酰化合物可为: (i) 式IIIA、式IIIB或前述的组合的化合物; (ii) 式IIIC或IID化合物; (iii) 式IIIC化合物; 或 (iv) 式IID化合物。

[0128] 在前述第十至第十二实施方案中,所述组合物包含式IJ溶血磷脂酰化合物和式IID溶血磷脂酰化合物、式IJ溶血磷脂酰化合物和式IIIC溶血磷脂酰化合物或者式IJ溶血磷脂酰化合物、式IID溶血磷脂酰化合物和式IIIC溶血磷脂酰化合物。

[0129] 在前述第十至第十二实施方案中,所述组合物包含如上所述组合中的至少一种溶血磷脂酰化合物、单酸甘油酯和游离脂肪酸。在前述第十至第十二实施方案中,溶血磷脂酰化合物(R₁、R₁₀或R₁₁)的烷基链具有与游离脂肪酸(R₉)和单酸甘油酯(R₄、R₅和R₆中的一个)的烷基链相等的长度。

[0130] 在第十三实施方案中,所述组合物包含式IJ溶血磷脂酰化合物、通式IVC单酸甘油酯以及通式VA游离脂肪酸。

[0131] 在第十四实施方案中,所述组合物包含式IID溶血磷脂酰化合物、通式IVC单酸甘油酯以及通式VA游离脂肪酸。

[0132] 在第十五实施方案中,所述组合物包含式IIIC溶血磷脂酰化合物、通式IVC单酸甘油酯以及通式VA游离脂肪酸。

[0133] 在第十六实施方案中,所述组合物包含式IJ溶血磷脂酰化合物和至少一种式IID或式IIIC溶血磷脂酰化合物、通式IVC单酸甘油酯以及通式VA游离脂肪酸。

[0134] 在第十七实施方案中,所述组合物包含式IJ溶血磷脂酰化合物和式IID溶血磷脂酰化合物、通式IVC单酸甘油酯以及通式VA游离脂肪酸。

[0135] 在第十八实施方案中,所述组合物包含式IJ溶血磷脂酰化合物和式IIIC溶血磷脂酰化合物、通式IVC单酸甘油酯以及通式VA游离脂肪酸。

[0136] 在第十九实施方案中,所述组合物包含式IJ溶血磷脂酰化合物和式IID和式IIIC溶血磷脂酰化合物、通式IVC单酸甘油酯以及通式VA游离脂肪酸。

- [0137] 在前述第一至第十九实施方案中,所述组合物可形成共晶体。
- [0138] 将药剂溶解在化合物中
- [0139] 本公开的组合物适于溶解药剂。
- [0140] 在第二十实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案1-19的组合物中的任一种中。
- [0141] 在第二十一实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案13的组合物中。
- [0142] 在第二十二实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案14的组合物中。
- [0143] 在第二十三实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案15的组合物中。
- [0144] 在第二十四实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案16的组合物中。
- [0145] 在第二十五实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案17的组合物中。
- [0146] 在第二十六实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案18的组合物中。
- [0147] 在第二十七实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案19的组合物中。
- [0148] 在前述第二十至第二十七实施方案中,所述药剂可为表现出差的水溶解度的药剂。在前述第二十至第二十七实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于100ml水溶液。
- [0149] 在前述第二十至第二十七实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于250ml水溶液。在前述第二十至第二十七实施方案中,所述药剂可为BCS II类或IV类药剂。在前述第二十至第二十七实施方案中,所述药剂可为BCS III类化合物。在前述第二十至第二十七实施方案中,所述组合物和所述药剂可形成共晶体。
- [0150] 用于口服施用药剂的化合物
- [0151] 本公开的组合物适于口服递送药剂。
- [0152] 在第二十八实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案1-19的组合物的任一种中并且所述组合物用于将药剂口服递送至受试者。
- [0153] 在第二十九实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案13的组合物中并且所述组合物用于将药剂口服递送至受试者。
- [0154] 在第三十实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案14的组合物中并且所述组合物用于将药剂口服递送至受试者。
- [0155] 在第三十一实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案15的组合物中并且所述组合物用于将药剂口服递送至受试者。
- [0156] 在第三十二实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案16的组合物中并且所述组合物用于将药剂口服递送至受试者。

[0157] 在第三十三实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案17的组合物中并且所述组合物用于将药剂口服递送至受试者。

[0158] 在第三十四实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案18的组合物中并且所述组合物用于将药剂口服递送至受试者。

[0159] 在第三十五实施方案中,所述组合物还包含药剂,其中所述药剂溶解在以上实施方案19的组合物中并且所述组合物用于将药剂口服递送至受试者。

[0160] 在前述第二十八至第三十五实施方案中,所述药剂可为表现出差的水溶解度的药剂。在前述第二十八至第三十五实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于100ml水溶液。在前述第二十八至第三十五实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于250ml水溶液。在前述第二十八至第三十五实施方案中,所述药剂可为BCS II类或IV类药剂。在前述第二十八至第三十五实施方案中,所述药剂可为BCS III类化合物。在前述第二十八至第三十五实施方案中,所述组合物和所述药剂可形成共晶体。

[0161] 用于口服递送药剂的组合物可与提高组合物和/或药剂的生物利用度的助剂结合使用。在一个实施方案中,所述助剂为小肠外排转运体的抑制剂(即,小肠外排抑制剂)。代表性小肠外排转运体包括但不限于ABC家族的转运体,诸如MDR1 (P-糖蛋白、P-gp、ABCB1)、BCRP (ABCG2) 和MRP2 (ABCC2)。在一个实施方案中,小肠外排抑制剂选自由以下组成的组:维拉帕米、环孢菌素A、环孢菌素D、红霉素、奎宁、氟非那噪、利血平、孕酮、他莫昔芬、米托坦、蒽环霉素 (annamycin)、比立考达 (biricodar)、依拉克达 (elacridar)、它利唑达 (tariquidar) 以及唑达 (zosuquidar)。所述助剂可为组合物的一部分。所述助剂可与组合物分开。在一个实施方案中,所述助剂在本公开的组合物之前施用。在一个实施方案中,所述助剂与本公开的组合物同时或在此之后施用。

[0162] 因此,在第二十八至第三十五实施方案中,所述组合物可与助剂一起施用。

[0163] 组分的比率

[0164] 如以上所讨论的,单酸甘油酯和溶血磷脂酰组分的游离(非酯化)脂肪酸和酯化脂肪酸可为饱和或不饱和的。如果所述组合物的游离脂肪酸为饱和的,则可任选地添加足够量的单价和二价阳离子,以形成脂肪酸盐。在一个实施方案中,所述阳离子以脂肪酸摩尔量的大约一半的摩尔浓度存在。适合的阳离子包括钠离子和钙离子。另外,本公开的溶血磷脂酰化合物和单酸甘油酯化合物也可作为盐存在。

[0165] 在一个实施方案中,游离脂肪酸和单酸甘油酯以约2:1与1:2之间(包括其间的任何子范围,诸如1:1)的摩尔比存在于组合物中。在一个实施方案中,游离脂肪酸和单酸甘油酯占所述组合物的约70摩尔%至99摩尔%,且溶血磷脂酰化合物占所述组合物的约30摩尔%至1摩尔%。以上摩尔百分比是相对于组合物的脂质组分来表示的。

[0166] 在所述组合物的示例性实施方案中,游离脂肪酸和单酸甘油酯以约2:1的摩尔比存在于所述组合物中并且所述溶血磷脂酰化合物占约5摩尔%至20摩尔%。在所述组合物的另一个示例性实施方案中,游离脂肪酸和单酸甘油酯以约2:1的摩尔比存在于所述组合物中并且所述溶血磷脂酰化合物占约10摩尔%至18摩尔%。在所述组合物的示例性实施方案中,游离脂肪酸和单酸甘油酯分别具有通式VA和IVC,并且以约2:1的摩尔比存在于所述组合物中,并且通式IJ溶血磷脂酰化合物占约5摩尔%至20摩尔%或10摩尔%至18摩尔%。

[0167] 在一个实施方案中,组合物中各组分的比率为约1:4:2溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸。在另一个实施方案中,组合物中各组分的比率为约1:3:3溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸。在又一个实施方案中,组合物中各组分的比率为约1:2:4溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸。在另一个实施方案中,组合物中各组分的比率为约2:4:2溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸。

[0168] 以上关于组分特定范围的讨论适用于所有本文所讨论的实施方案中。在一个特定实施方案中,关于组分特定范围的讨论适用于以上所述的第一至第十九实施方案中。在一个特定实施方案中,关于组分特定范围的讨论适用于以上所述的第十三至第十九实施方案中。在一个特定实施方案中,关于组分特定范围的讨论适用于以上所述的第十三实施方案中。在一个特定实施方案中,关于组分特定范围的讨论适用于以上所述的第十四实施方案中。在一个特定实施方案中,关于组分特定范围的讨论适用于以上所述的第十五实施方案中。在一个特定实施方案中,关于组分特定范围的讨论适用于以上所述的第十六实施方案中。在一个特定实施方案中,关于组分特定范围的讨论适用于以上所述的第十七实施方案中。在一个特定实施方案中,关于组分特定范围的讨论适用于以上所述的第十八实施方案中。在一个特定实施方案中,关于组分特定范围的讨论适用于以上所述的第十九实施方案中。

[0169] 药剂

[0170] 本公开的组合物可用于提供任何药剂的口服递送。在一个实施方案中,所述药剂为治疗剂。此类治疗剂可用于治疗和/或预防多种疾病或病状,诸如但不限于心脏、过敏反应、感染或癌症相关的疾病或病状。

[0171] 在一个实施方案中,所述药剂为脂溶性的。在一个实施方案中,所述药剂为具有低溶解度、低渗透性或前述的组合的药剂。在一个实施方案中,所述药剂为BCS II类、III类或IV类化合物。代表性BCS II类、III类或IV类化合物包括但不限于阿昔洛韦、阿米洛利、阿莫西林、阿替洛尔、阿托品、二磷酸盐、比索米特、卡托普利、头孢唑啉、西替立嗪、甲氰咪胍、环丙沙星、氯唑西林、双氯青霉素、红霉素、法莫替丁、两性霉素、氯噻酮、氯噻嗪、粘菌素、呋塞米、氢氯噻嗪、甲苯咪唑、甲氨蝶呤以及新霉素。在一个实施方案中,所述药剂为姜黄素。

[0172] 在一个实施方案中,所述药剂可为表现出差的水溶解度的药剂。在一个实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于100ml水溶液。在一个实施方案中,所述药剂是这样的一种药剂,即在pH 1至7范围内治疗受试者所需剂量强度的该药剂不溶于250ml水溶液。

[0173] 在一个实施方案中,所述组合物和所述药剂形成共晶体。

[0174] 在一个实施方案中,所述药剂以与溶血磷脂酰化合物呈1:1的摩尔浓度(1:1药剂:溶血磷脂酰化合物)存在。在另一个实施方案中,所述药剂以与溶血磷脂酰化合物呈小于1:1的摩尔浓度存在。在另一个实施方案中,所述药剂以与溶血磷脂酰化合物呈0.8:1的摩尔浓度存在。在另一个实施方案中,所述药剂以与溶血磷脂酰化合物呈0.5:1的摩尔浓度存在。在另一个实施方案中,所述药剂以与溶血磷脂酰化合物呈0.1:1的摩尔浓度存在。

[0175] 示例性制剂包括其中组分以摩尔比1:4:2:1溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸:药剂存在的组合物。另一种示例性制剂包括其中组分以摩尔比1:4:2:0.8溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸:药剂存在的组合物。另一种示例性制剂包括其中组分

以摩尔比1:4:2:0.5溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸:药剂存在的组合物。

[0176] 在一个实施方案中,所述药剂以与溶血磷脂酰化合物呈大于1:1的摩尔浓度(药剂:溶血磷脂酰化合物)存在。在另一个实施方案中,所述药剂以与溶血磷脂酰化合物呈2:1的摩尔浓度存在。在另一个实施方案中,所述药剂以与溶血磷脂酰化合物呈5:1的摩尔浓度存在。在另一个实施方案中,所述药剂以与溶血磷脂酰化合物呈10:1的摩尔浓度存在。

[0177] 所述组合物可为本文所述的任何组合物。在一个实施方案中,所述组合物为以上所述第一至第十九实施方案的组合物。在另一个实施方案中,所述组合物为以上所述第十三至第十九实施方案的组合物。在一个特定实施方案中,所述组合物为以上所述的第十三实施方案的组合物。在一个特定实施方案中,所述组合物为以上所述的第十四实施方案的组合物。在一个特定实施方案中,所述组合物为以上所述的第十五实施方案的组合物。在一个特定实施方案中,所述组合物为以上所述的第十六实施方案的组合物。在一个特定实施方案中,所述组合物为以上所述的第十七实施方案的组合物。在一个特定实施方案中,所述组合物为以上所述的第十八实施方案的组合物。在一个特定实施方案中,为以上所述的第十九实施方案。

[0178] 制备组合物的方法

[0179] 本公开的组合物可通过本领域已知的多种方法来制备。在一个实施方案中,本公开的组合物通过称量适量的粉末形式的个别组分,将所述组分混合在一起,将所述组分溶解在水性缓冲液中,超声处理所述组分并且将所述混合物冻干来制备。在一个实施方案中,混合物的脂质组分以比率1:4:2摩尔%溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸存在。在一个实施方案中,超声步骤在约50度至70度下进行30分钟至5小时。

[0180] 所得冻干粉末可在基质中作为纯粉末施用(例如,可食用蜡或类似物,或者可与液体或食物混合。另外,所述组合物可形成为食物制品,诸如面包条、面粉、饼干等。

[0181] 实施例

[0182] 通过称量适量粉末形式的个别组分(式IJ溶血磷脂酰化合物;式IVC单酸甘油酯;以及式VA游离脂肪酸)和姜黄素并且将所述组分混合在一起形成本公开含有溶血磷脂酰甘油的组合物(图2-图3)。将所得组合物溶解在水中并且在60度下超声处理60分钟。将所得混合物冻干至粉末形式。

[0183] 以相同方式制备含有溶血磷脂酰胆碱(式IK溶血磷脂酰化合物;式IVC单酸甘油酯;以及通式VA游离脂肪酸)(图4和图5)的组合物。

[0184] 在以下实施例中,混合物的组分以比率1:4:2:0.8摩尔%溶血磷脂酰化合物:单酸甘油酯:游离脂肪酸:姜黄素存在。

[0185] 对所述组合物进行差示扫描量热分析。结果示出在图1-图5中。

[0186] 图1示出姜黄素样品的差示扫描量热分析,其示出在185.12°C下的相转变。图2示出包含溶血磷脂酰甘油(14:0)、单酸甘油酯(14:0)和脂肪酸(14:0)(摩尔比1:4:2)的脂质混合物的差示扫描量热分析,其示出在55.71°C下的相转变。图3示出姜黄素与包含溶血磷脂酰甘油(14:0)、单酸甘油酯(14:0)和脂肪酸(14:0)(摩尔比1:4:2)的脂质混合物的混合物的差示扫描量热分析,其示出在56.27°C下的相转变。所述混合物的单一相转变指示组合物为共晶体。

[0187] 图4示出包含溶血磷脂酰胆碱(14:0)、单酸甘油酯(14:0)和脂肪酸(14:0)(摩尔比

1:4:2)的脂质混合物的差示扫描量热分析,其示出在26.74°C下的相转变。图5示出姜黄素与包含溶血磷脂酰胆碱(14:0)、单酸甘油酯(14:0)和脂肪酸(14:0)(摩尔比1:4:2)的脂质混合物的混合物的差示扫描量热分析。与先前使用含有溶血磷脂酰甘油的、含有姜黄素的组合物的结果不同,含有溶血磷脂酰胆碱、含有姜黄素的组合物显示在26.35°C和152.86°C下的相转变,这指示所述组合物不是共晶体。

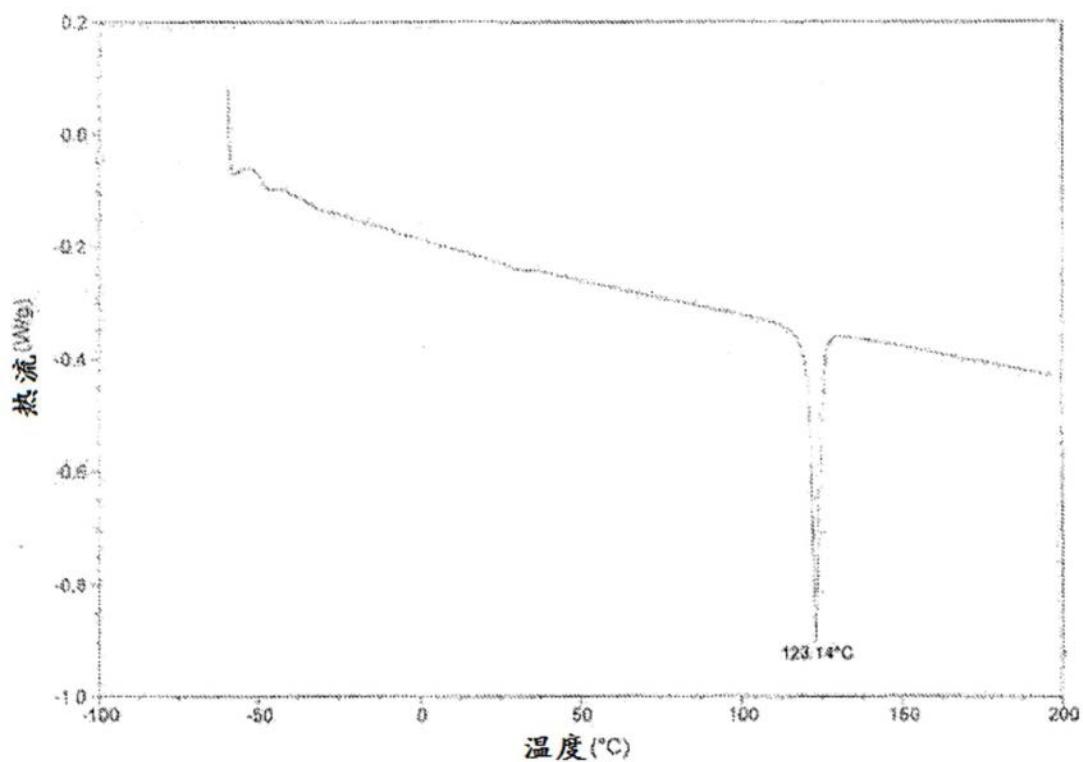


图1

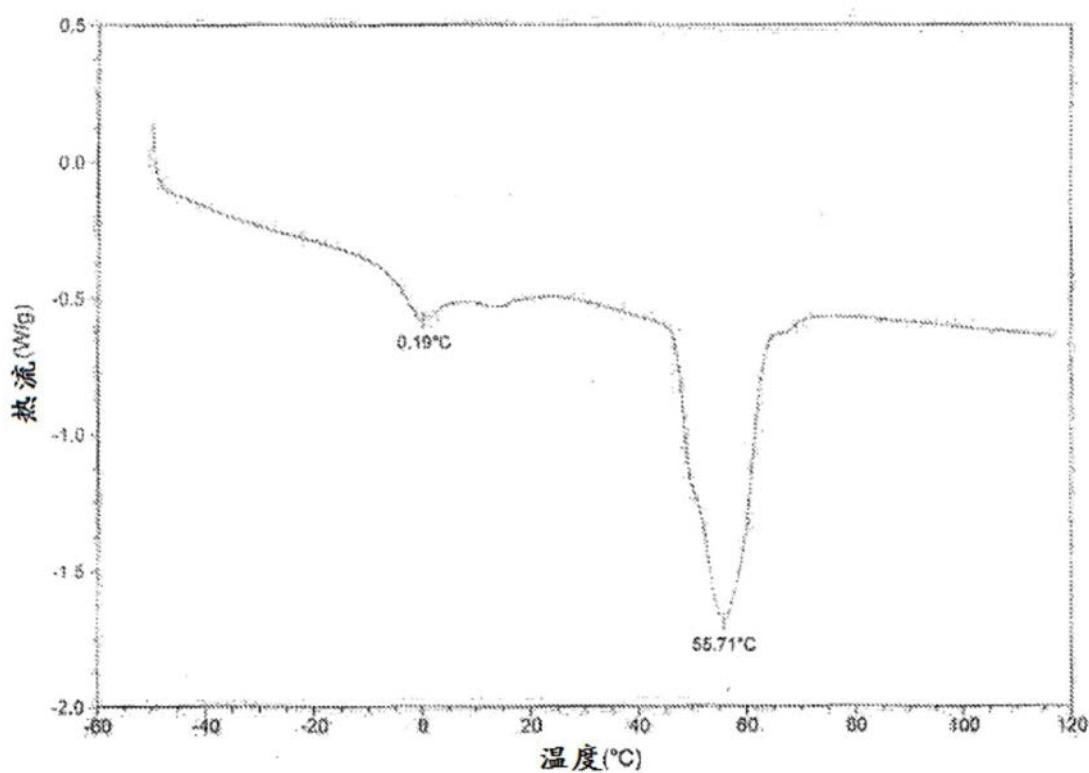


图2

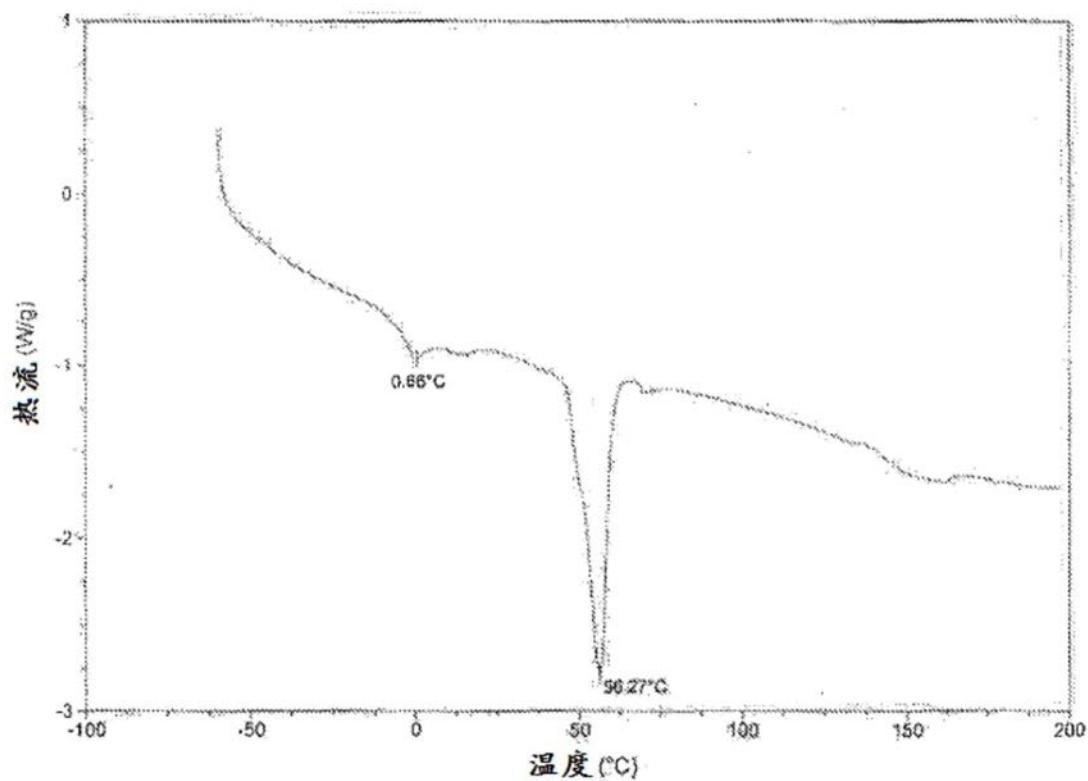


图3

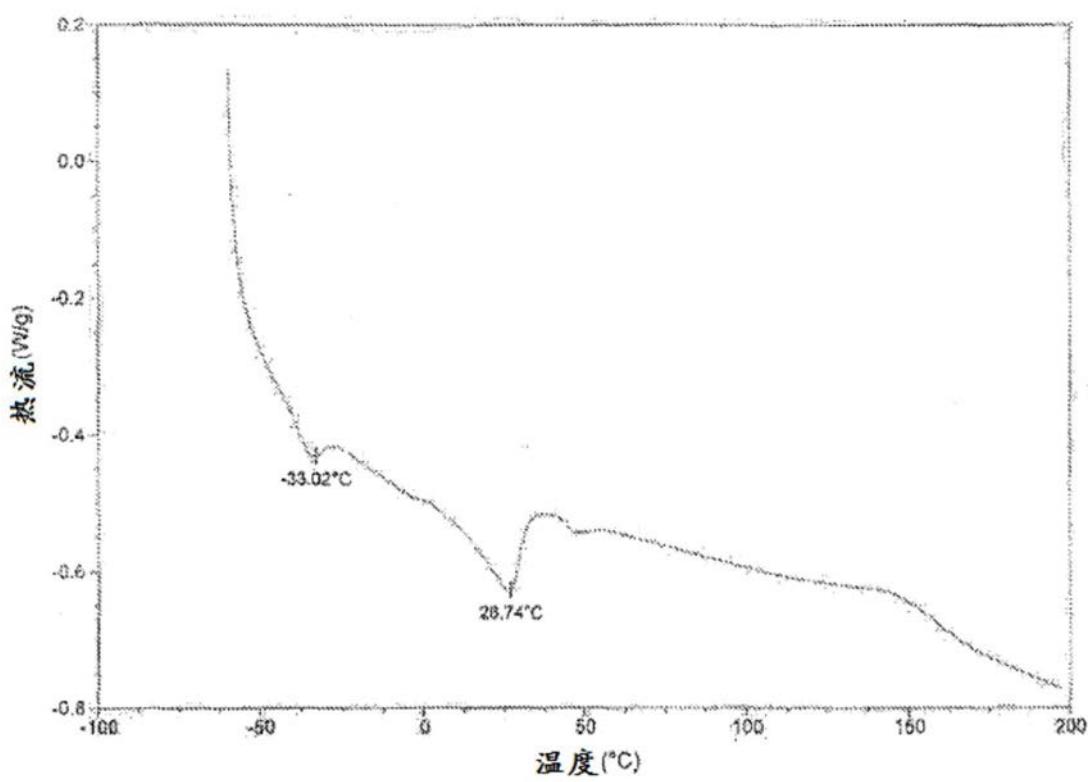


图4

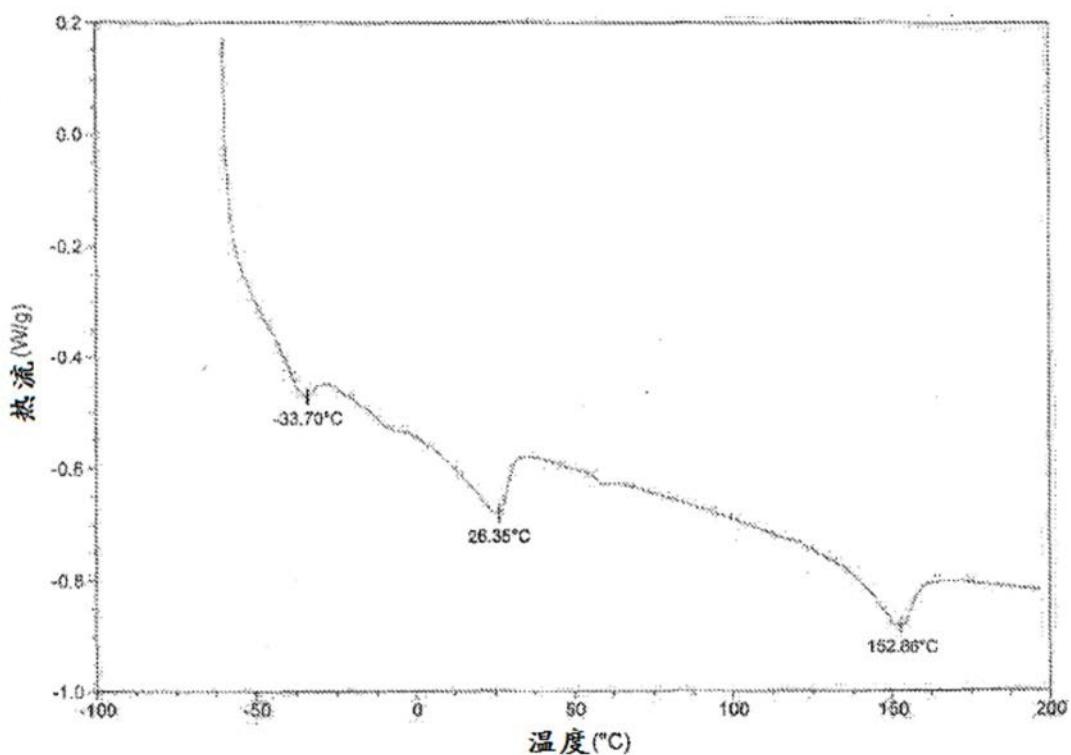


图5