



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년06월03일

(11) 등록번호 10-2113707

(24) 등록일자 2020년05월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C08B 37/00 (2006.01) *A23L 1/30* (2006.01)
A23L 33/155 (2016.01) *A61K 31/715* (2006.01)
A61K 47/36 (2017.01) *A61K 9/20* (2006.01)
C08L 5/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C08B 37/0009 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2015-7030658

(22) 출원일자(국제) 2014년03월31일

심사청구일자 2018년12월17일

(85) 번역문제출일자 2015년10월23일

(65) 공개번호 10-2015-0139877

(43) 공개일자 2015년12월14일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/056451

(87) 국제공개번호 WO 2014/161815

국제공개일자 2014년10월09일

(30) 우선권주장

13162453.8 2013년04월05일
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US20120190726 A1*

WO2006040335 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아지엔드 키미셰 리유나이트 안젤리니 프란체스코
에이.씨.알.에이.에프. 에스.피.에이

이탈리아 아이-00181 로마 70 비알레 아멜리아

(72) 발명자

루소 빈첸초

이탈리아 아이-04011 아프릴리아 (엘티) 64/에이
비아 아우렐리오 사피

리베라티 엘리자

이탈리아 아이-00149 로마 9 비아 알베레제

톤지아니 세레나

이탈리아 아이-00045 젠차노 디 로마 (로마) 89
비아 셀바

(74) 대리인

석혜선, 김용인

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 글리코젠-기반 수용성 향상제

(57) 요약

본 발명은 글리코젠-기반 폴리머 및 친유성 화합물의 수용성을 향상시키기 위한 이의 용도, 친유성 화합물과 상기 글리코젠-기반 폴리머의 복합체 및 친유성 화합물을 투여하기 위한 이의 용도, 및 상기 복합체를 포함하는 의약품, 식의약품 및 화장품 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A23L 33/155 (2016.08)

A61K 31/715 (2013.01)

A61K 47/36 (2013.01)

A61K 9/205 (2013.01)

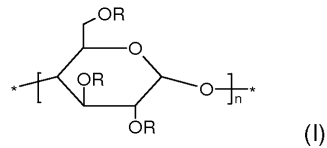
C08L 5/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음 화학식(I)로 나타내어진 적어도 하나의 반복 단위를 포함하는 글리코젠-기반 폴리머로서



여기서

동일하거나 다를 수 있는 각각의 R기는 수소 원자, 1 내지 9개 탄소 원자를 가진 알킬기, 2 내지 12개 탄소 원자를 가진 알켄일기, 7 내지 18개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기 또는 8 내지 18개 탄소 원자를 가진 아릴알켄일기이며, 여기서 상기 알킬기 또는 알켄일기는 선택적으로 수산기에 의해 치환되거나, 또는 선택적으로 산소 원자에 의해 차단되거나, 또는 선택적으로 수산기에 의해 치환되고 산소 원자에 의해 차단되며, 상기 작용기의 아릴 잔기는 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환되며, 단 상기 R기의 적어도 하나는 수소와 다르며,

여기서 글리코젠-기반 폴리머를 제조하는데 사용된 글리코젠의 분자량은 점도 측정법(viscosimetric method)에 의해 측정된 적어도 2.7×10^5 달톤인 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 알킬기는 2 내지 8개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 알킬기는 4 내지 8개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 알켄일기는 2 내지 10개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 알켄일기는 2 내지 8개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 알켄일기는 4 내지 8개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 아릴알킬기는 8 내지 16개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 아릴알킬기는 8 내지 14개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 아릴알킬기는 10 내지 14개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 아릴알킬기는 8 내지 16개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 아릴알킬기는 8 내지 14개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 아릴알킬기는 10 내지 14개 탄소 원자를 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

동일하거나 다를 수 있는 상기 R기의 각각은 수소 원자; 2 내지 10개 탄소 원자를 가진 알킬기 또는 8 내지 16개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기인 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

동일하거나 다를 수 있는 상기 R기의 각각은 수소 원자; 2 내지 9개 탄소 원자를 가진 알킬기 또는 8 내지 14개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기인 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

동일하거나 다를 수 있는 상기 R기의 각각은 수소 원자; 2 내지 8개 탄소 원자를 가진 알킬기 또는 10 내지 14개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기인 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

상기 글리코젠-기반 폴리머를 제조하는데 사용된 글리코젠은 점도 측정법에 의해 측정된 2.7×10^5 내지 3.5×10^6 달톤의 분자량을 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

상기 글리코젠-기반 폴리머를 제조하는데 사용된 글리코젠은 점도 측정법에 의해 측정된 $(2.5 \pm 0.1) \times 10^6$ 달톤의 분자량을 가지는 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 정의된 글리코젠-기반 폴리머와 친유성 화합물의 복합체.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 친유성 화합물은 수 난용성 약물, 카로티노이드 또는 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 복합체.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

상기 수 난용성 약물은 (i) BCS 종류 II 약물 및 (ii) BCS 종류 IV 약물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 복합체.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 BCS 종류 II 약물은 아미오다론, 아토바스타틴, 아지트로마이신, 카바마제핀, 카베딜올, 셀레콕시브, 콜로프로마진, 시스아프라이드, 시프로플록사신, 사이클로스포린, 다나졸, 답손, 다이클로페낙, 다이플루니살, 다이곡신, 에리트롬빈, 플루비프로펜, 글리피지드, 글리부리드, 그리세오폴빈, 이부프로펜, 인디나비르, 인도메타신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 란소프라졸엘, 로바스타틴, 메벤다졸, 나프록센, 네피나비르, 오픈록사신, 옥사프로진, 페나조피리딘, 페니토인, 피록시캄, 락속시펜, 레파글리니드, 리토나비르, 사퀴나비르, 시물리무스, 스피로노락톤, 타크로리무스, 탈리놀올, 타목시펜, 및 터페나딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 복합체.

청구항 22

제 20 항에 있어서,

상기 BCS 종류 IV 약물은 암포테리신 B, 클로탈리돈, 클로로티아지드, 콜리스틴, 시프로플록사신, 도세탁셀, 푸로세미드, 하이드로클로로티아지드, 메벤다졸, 메토크세이트, 네오마이신, 및 파클리탁셀로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 복합체.

청구항 23

제 18 항에 있어서,

상기 친유성 화합물은 (i) 카로틴, (ii) 잔토필, (iii) 아포카로테노이드, (iv) 비타민 A 레티노이드, (v) 레티노이드 약물 및 (vi) 다른 친유성 비타민/영양 인자로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 복합체.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

상기 (i) 카로틴은 α -카로틴, β -카로틴, γ -카로틴, δ -카로틴, ϵ -카로틴, 리코펜, 피토엔, 피토플루엔 및 토루엔을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 복합체.

청구항 25

제 23 항에 있어서,

상기 (ii) 잔토필은 안테라잔틴, 아스타잔틴, 캔타잔틴, 시트라나잔틴, 크립토잔틴, 다이아디노잔틴, 다이아토잔틴, 다이노잔틴, 플라보잔틴, 푸코잔틴, 루테인, 네오잔틴, 로도잔틴, 루비잔틴, 바이오라잔틴 및 제아잔틴을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 복합체.

청구항 26

(i) 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 정의된 글리코젠-기반 폴리머와 카로티노이드 또는 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 친유성 화합물의 복합체, 및 (ii) 적어도 하

나의 식품-등급의 부형제를 포함하는 식품 조성물.

청구항 27

(i) 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 정의된 글리코젠-기반 폴리머와 카로티노이드 또는 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된 친유성 화합물의 복합체, 및 (ii) 적어도 하나의 화장품적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 화장품 조성물.

청구항 28

친유성 화합물의 수용성을 향상시키는데 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 정의된 글리코젠-기반 폴리머.

청구항 29

친유성 화합물을 투여하는데 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 정의된 글리코젠-기반 폴리머와 친유성 화합물의 복합체.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 글리코젠-기반 수용성 향상제 폴리머, 글리코젠-기반 폴리머와 적어도 하나의 친유성 화합물을 포함하는 복합체(complex) 및 친유성 화합물을 투여하기 위한 복합체의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 예를 들어, 친유성 약물 또는 친유성 비타민과 같은 친유성 화합물을 위한 수용성 향상제로서 사용된 글리코젠의 유도체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 여러 약물과 비타민은 단지 물에 약하게 또는 조금만 용해되어서 적하 용액 또는 주사 용액과 같은 적절한 투여 제형이, 예를 들어, 프로필렌 글리콜과 같은 다른 극성 첨가제를 사용하여 제조된다. 약물 분자가 염기성 또는 산성기를 가진 경우, 염 형성에 의해 수용성을 증가시킬 추가 가능성이 존재한다. 그 결과 감소된 효과 또는 손상된 화학적 안정성을 초래한다. 이동된 분포 평형에 의해 약물은 비-용해된 부분의 농도에 상응하게 단지 느리게 지질막을 침투할 수 있을 뿐만 아니라 이온 부분은 빠른 가수분해를 일으킬 수 있다.

[0003] 약물의 수용성은 가장 바람직한 생리학적 특성들 중 하나이다. 낮은 수용성은 위장관으로부터 약물 흡수를 효과적으로 제한할 수 있어서, 부적절하고 가변적인 생체이용성 및 위장관 점막 독성을 유도한다. 게다가, 약학적 의약 개발의 초기 단계에서, 나쁜 수용성은 약리학적, 독성학적 및 약동학적 연구를 실행하기 어렵게 할 수 있다.

[0004] 생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System) 또는 BCS는 약물을 용해도 및 투과도에 따라 4개 종류로 나뉜다. BCS에 따라, 낮은 용해도와 높은 투과도를 가진 약물은 종류 II에 속하며 낮은 용해도와 낮은 투과도를 가진 약물은 종류 IV에 속한다.

[0005] 약물 종류의 예는 항감염제(항바이러스제, 항균제, 항생제 및 항기생충제), 항류마티스제, 항알레르기제, 항암제, 항염증제, 항고혈압제, 항콜레스테롤제, 항간질제, 진통제, 저혈당제, 식욕감퇴제, 항고혈압제, 항비만제, 호르몬 및 합성 호르몬이다.

- [0006] 종류 II 약물의 예는, 예를 들어, 아미오다론, 아토바스타틴, 아지트로마이신, 카바마제핀, 카베딜올, 셀레콕시브, 콜로프로마진, 시스아프라이드, 시프로플록사신, 사이클로스포린, 다나졸, 답손, 다이클로페낙, 다이플루니살, 다이곡신, 에리트롬빈, 플루비프로펜, 글리피지드, 글리부리드, 그리세오폴빈, 이부프로펜, 인디나비르, 인도메타신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 란소프라졸, 로바스타틴, 메벤다졸, 나프록센, 네피나비르, 오플록사신, 옥사프로진, 페나조피리딘, 페니토인, 피록시캄, 락옥시펜, 레파글리니드, 리토나비르, 사퀴나비르, 시롤리무스, 스피로노락톤, 타크로리무스, 탈리놀올, 타목시펜, 티페나딘 등이다.
- [0007] 종류 IV 약물의 예는, 예를 들어, 암포테리신 B, 클로탈리돈, 클로로티아지드, 콜리스틴, 시프로플록사신, 도세탁셀, 푸로세미드, 하이드로클로로티아지드, 메벤다졸, 메토티렉세이트, 네오마이신, 파클리탁셀 등이다.
- [0008] 제약 산업에서 개발된 최근 40% 이상의 새로운 화학 물질은 친유성이며 나쁜 수용성 때문에 시장에 나오는데 실패된다. 따라서, 약물 수용성의 개선은 특히 경구 약물 전달 시스템을 위한 약물 개발 과정의 가장 도전적인 양태들 중 하나로 남아있다. 다양한 방법들이 나쁜 약물 용해도와 관련된 문제를 극복하기 위해 개발되었다. 이런 방법들 중에서 가용해제의 용도는 널리 보급된 주의 및 용도를 가지고 있다.
- [0009] 카로테노이드는 영양제 및 항산화제 특성을 위해 식품 산업에서 사용된다. 카로테노이드는 테트라테페노이드의 항목에 속한다(즉, 40개 탄소 원자를 함유하여, 각각 10개 탄소 원자를 함유하는 4개의 테르펜 단위로부터 만들어진다). 구조적으로, 카로테노이드는 때때로 고리로 종결되는 폴리엔 탄화수소 사슬 형태를 가지며 부착된 추가 산소 원자를 가질 수 있거나 가질 수 없다.
- [0010] β -카로틴은 각 말단에 고리화된 8개 이소프렌 단위로 구성된 상대적으로 고분자량의 카로티노이드이다. 여러 보고는 β -카로틴은 심혈관 질환, 동맥경화, 퇴행성 안 질환뿐만 아니라 연령과 암과 관련된 병변에 대항하는 보호를 암시하는 생물학적 특성을 갖고 있다는 것을 암시한다. 이런 탄화수소는 분명하게 1mg/L 미만의 수용성을 가진다. 결정 β -카로틴의 경구 투여는 혈장에서 유효한 약물 수준을 만들지 않는다.
- [0011] (i) 카로틴의 종류에 속하는 다른 유용한 카로티노이드는 α -카로틴, γ -카로틴, δ -카로틴, ϵ -카로틴, 리코펜, 피토엔, 피토플루엔 및 토루렌이다. 카로티노이드는 (ii) 아스타잔틴, 칸타잔틴, 시트라나잔틴, 크립토잔틴, 다이아디노잔틴, 다이아토잔틴, 다이노잔틴, 플라보잔틴, 푸코잔틴, 루테인, 네오잔틴, 로도잔틴, 루비잔틴, 바이오라잔틴 및 제아잔틴과 같은 잔토펜; (iii) 압시스산, 아포카로테날, 빅신, 크로세틴, 로노네스, 페리딘과 같은 아포카로티노이드; (iv) 레티날, 레티노산 및 레티놀(비타민 A)과 같은 비타민 A 레티노이드; 및 (v) 아시트레틴, 아다팔렌, 알리트레티노인, 벡사로텐, 에트레티네이트, 펜레티나이드, 아이소트레티노인, 타자로틴 및 트레티노인과 같은 레티노이드 약물을 더 포함한다. 카로티노이드와 구조적으로 관련된 다른 친유성 화합물은 E, D 및 K 비타민과 같은 다른 지용성 비타민과 같은 비타민/영양 인자이다.
- [0012] 불행히도, 카로티노이드뿐만 아니라 카로티노이드와 구조적으로 관련된 다른 친유성 화합물은 장 유체에 쉽게 용해되지 않으며, 따라서 신체 속으로 이들의 흡수는 주로 매우 낮다.
- [0013] 사이클로텍스트린은 포접 복합체형성(inclusion complexation)을 통해 나쁜 수용성 약물의 용해도를 증가시키는 약학적 부형제로서 광범위하게 사용된다. 사이클로텍스트린은 주로 각각 α , β 또는 γ 사이클로텍스트린으로 불리는 소수성 내부와 α -1,4-결합에 의해 결합된 6, 7 또는 8 글루코피라노오스 단위로 이루어진 사이클릭 올리고사카라이드이다. 수용액에서, 사이클로텍스트린은 약물 분자 또는 분자의 일부 친유성 모이어티를 중앙 공동 속에 흡수시킴으로써 여러 약물과 포접 복합체를 형성할 수 있다. 복합체 형성 동안 공유 결합이 형성되거나 깨지지 않으며 복합체의 약물 분자는 용액에서 유리 분자와 빠르게 평형상태에 있다.
- [0014] 사이클로텍스트린(예를 들어, β -사이클로텍스트린)은 구조성 카로티노이드 유사체의 비경구 주사를 위한 수용성을 증가시키기 위해 특별히 사용될 수 있다. 카로티노이드의 흡수와 생체이용성을 증가시키기 위한 사이클로텍스트린의 용도는 미국특허 7,781,572 및 7,446,101에 개시되며, 카로티노이드와 사이클로텍스트린의 복합체를 포함하는 영양 보충제 및 부드러운 젤라틴 캡슐이 개시된다.
- [0015] 당업계에서 공지된 이전 결과에도 불구하고, 나쁜 수용성 약물, 카로티노이드의 흡수와 생체이용성뿐만 아니라 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물의 흡수를 증가시키기 위한 조성물과 방법이 계속 연구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 출원인은 나쁜 수용성 약물, 카로티노이드와 같은 친유성 화합물 및 이와 구조적으로 관련된 화합물의 수용성을 증가시키는데 사용될 수 있는 새로운 용해도 향상제를 개발하는 문제를 처리하면서, 위장관 속으로 이들의 흡수 및 생체이용성을 개선하고 경구 또는 주사 제제용 수용액을 개발하는 것을 목표로 한다.

과제의 해결 수단

[0017] 놀랍게도, 본 출원인은 글리코젠이 친유성 화합물을 위한 수용성 향상제로서 사용될 수 있는 새로운 글리코젠-기반 폴리머를 얻도록 변형될 수 있다는 것을 발견하였다.

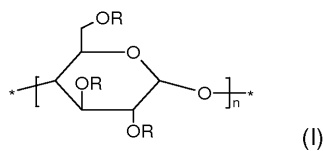
[0018] 본 출원인은 또한 새로운 글리코젠-기반 폴리머가 천연 글리코젠 또는 구입가능한 사이클로덱스트린에 의해 얻을 수 있는 카로티노이드의 수용성에 대해 수십배의 카로티노이드의 수용성을 증가시켰다는 것을 놀랍게 발견하였다.

[0019] 유리하게는, 상기 새로운 글리코젠-기반 폴리머는 낮은 세포독성을 특징으로 한다.

[0020] 본 출원인은 새로운 글리코젠-기반 폴리머는 유래된 천연 폴리머의 생체적합성 특성을 보유한다는 것을 발견하였다.

[0021] 본 출원인은 또한 이런 새로운 글리코젠-기반 폴리머가 넓은 범위 내에서 크기와 분자량을 가진 친유성 화합물과 복합체를 형성할 수 있다는 것을 발견하였다.

[0022] 첫 번째 양태에서, 따라서 본 발명은 새로운 글리코젠-기반 폴리머에 관한 것이며, 특히 본 발명은 다음 화학식 (I)로 나타내어진 적어도 하나의 반복 단위를 포함하는 글리코젠-기반 폴리머에 관한 것이다.



[0023] 여기서

[0024]

[0025] 동일하거나 다를 수 있는 각각의 R기는 수소 원자, 1 내지 12개 탄소 원자를 가진 알킬기, 2 내지 12개 탄소 원자를 가진 알켄일기, 7 내지 18개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기 또는 8 내지 18개 탄소 원자를 가진 아릴알켄일기이며, 상기 작용기의 알킬 또는 알켄일 사슬은 수산기에 의해 선택적으로 치환 및/또는 산소 원자에 의해 차단될 수 있으며, 상기 작용기의 아릴 잔기는 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환되며, 단 상기 R기의 적어도 하나는 수소와 다르며,

[0026] n은 1 이상의 정수이다.

[0027] 제 2 양태에서, 본 발명은 위에서 정의된 글리코젠-기반 폴리머와 친유성 화합물의 복합체에 관한 것이다.

[0028] 한 바람직한 실시태양에 따라, 상기 친유성 화합물은 나쁜 수용성 약물, 카로티노이드 또는 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물이다.

[0029] 제 3 양태에서, 본 발명은 위에서 정의된 글리코젠-기반 폴리머와 친유성 화합물의 복합체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0030] 제 4 양태에서, 본 발명은 글리코젠-기반 폴리머와 친유성 화합물의 복합체, 및 적어도 하나의 식의약적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 식의약적 조성물에 관한 것이다.

[0031] 제 5 양태에서, 본 발명은 글리코젠-기반 폴리머와 친유성 화합물의 복합체, 및 적어도 하나의 화장품적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 화장품 조성물에 관한 것이다.

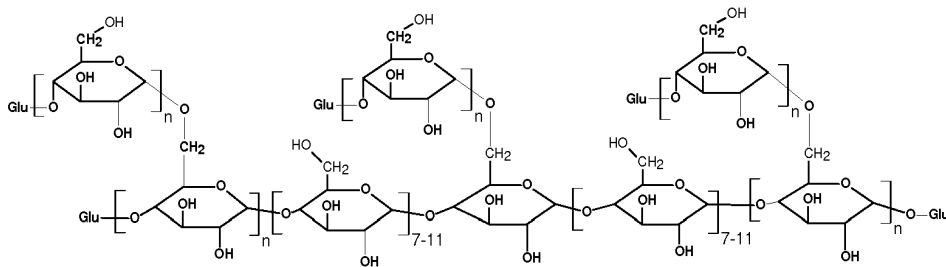
발명의 효과

[0032] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 다음의 상세한 설명 및 청구항에서, 용어 "글리코젠"은, 일반적으로, 적어도 2.7×10^5 달톤의 분자량과 높은 정

도의 가지화를 특징으로 하는 글루코오스 호모폴리머를 나타내며, 글루코오스 모노머는 선형 사슬에서 α -(1,4) 결합에 의해 결합되는 반면, 가지들은 다음 화학식으로 나타내어진, 일반적으로 각각 7-11개 글루코오스 모노머 이하 이에 제한되지 않는 α -(1,6) 결합에 의해 그라프트된다:



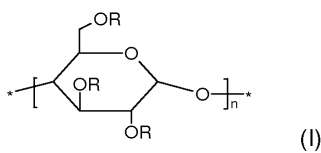
다음의 본 발명의 상세한 설명 및 청구항을 위해, 표현 "글리코젠-기반"은 폴리머가 본 발명에 따른 양이온 폴리머를 얻기 위해 부분적으로 변형된 상기한 글리코젠 구조를 포함하는 것을 나타내기 위해 사용된다.

본 발명의 상세한 설명을 위해, 용어 "유래된"은 에터기 -OR의 형성을 의미하며 R은 다음 화학식(I)에서 정의된 의미를 가진다.

다음의 본 발명의 상세한 설명 및 청구항을 위해, 표현 "반복 단위"는 본 발명에 따른 양이온 폴리머에 적어도 한 번 존재하는 모노머를 나타낸다.

다음의 본 발명의 상세한 설명 및 청구항을 위해, 용어 "복합체"는 비-공유 상호작용(예를 들어, 소수성, π , 정전기, 이온성 또는 반데르발스 상호작용, 수소 결합 등)을 통한 본 발명에 따른 글리코젠-기반 폴리머와 적어도 하나의 친유성 화합물의 상호작용에 의해 얻은 생성물을 나타낸다.

특히 본 발명은 다음 화학식(I)로 나타내어진 적어도 하나의 반복 단위를 포함하는 글리코젠-기반 폴리머에 관한 것이다.



여기서

동일하거나 다를 수 있는 각각의 R기는 수소 원자, 1 내지 12개 탄소 원자를 가진 알킬기, 2 내지 12개 탄소 원자를 가진 알켄일기, 7 내지 18개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기 또는 8 내지 18개 탄소 원자를 가진 아릴알켄일기이며, 상기 작용기의 알킬 또는 알켄일 사슬은 수산기에 의해 선택적으로 치환 및/또는 산소 원자에 의해 차단될 수 있으며, 상기 작용기의 아릴 잔기는 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환되며, 단 상기 R기의 적어도 하나는 수소와 다르며,

n은 1 이상의 정수이다.

R로 나타내어진 알킬기는 2 내지 10개 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2 내지 9개 탄소 원자, 더욱더 바람직하게는 2 내지 8개 탄소 원자 및 가장 바람직하게는 4 내지 8개 탄소 원자를 가진 알킬기이다.

R로 나타내어진 알켄일기는 2 내지 10개 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2 내지 8개 탄소 원자, 및 가장 바람직하게는 4 내지 8개 탄소 원자를 가진 알킬기이다.

R로 나타내어진 아릴알킬기는 8 내지 16개 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 8 내지 14개 탄소 원자, 및 가장 바람직하게는 10 내지 14개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기이다.

R로 나타내어진 아릴알켄일기는 8 내지 16개 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 8 내지 14개 탄소 원자, 및 가장 바람직하게는 10 내지 14개 탄소 원자를 가진 아릴알켄일기이다.

바람직하게는, 동일하거나 다를 수 있는 각각의 그룹 R은 수소 원자; 2 내지 10개 탄소 원자를 가진 알킬기 또는 8 내지 16개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기이다.

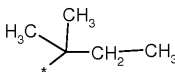
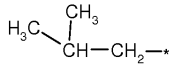
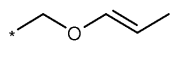
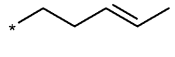
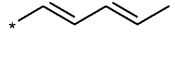
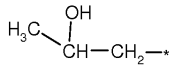
더욱 바람직하게는, 동일하거나 다를 수 있는 각각의 그룹 R은 수소 원자; 2 내지 9개 탄소 원자를 가진 알킬기

또는 8 내지 14개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기이다.

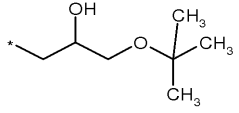
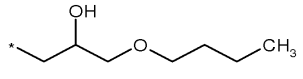
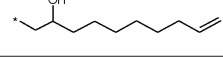
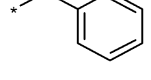
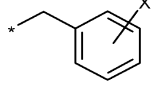
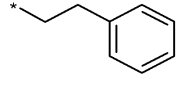
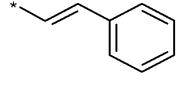
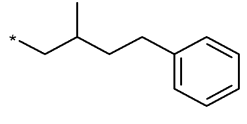
- [0050] 더욱더 바람직하게는, 동일하거나 다를 수 있는 각각의 그룹 R은 수소 원자; 2 내지 8개 탄소 원자를 가진 알킬기 또는 10 내지 14개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기이다.
- [0051] 1 내지 12개 탄소 원자를 가진 알킬기의 유용한 예는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, sec-헥실, 네오헥실, n-헵틸, 아이소헵틸, sec-헵틸, n-옥틸, iso-옥틸, n-논일, iso-논일, n-데실, iso-데실, n-운데실, n-도데실 등을 포함한다.
- [0052] 한 바람직한 실시태양에서, R로 나타내어진 알킬기는, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸과 같은 6개 미만의 탄소 원자를 가진다.
- [0053] 2 내지 12개 탄소 원자를 가진 알켄일기의 유용한 예는 에텐일, 프로펜일, n-부텐일, 아이소부텐일, n-펜텐일, n-헥센일, n-데센일 등을 포함한다.
- [0054] 7 내지 18개 탄소 원자를 가진 아릴알킬기의 유용한 예는 벤질, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐아이소프로필, 페닐-n-부틸, 페닐아이소부틸, 페닐-sec-부틸, 페닐-tert-부틸, 페닐-n-펜틸, 페닐-sec-펜틸, 페닐-3-펜틸, 페닐아이소펜틸, 페닐네오펜틸, 페닐-n-헥실, 페닐-sec-헥실, 페닐-네오헥실, 페닐-n-헵틸, 페닐-아이소헵틸, 페닐-sec-헵틸, 페닐-n-옥틸, 페닐-아이소옥틸, 페닐-n-논일, 페닐-아이소논일, 페닐-n-데실, 페닐-아이소데실, 페닐-n-운데실, 페닐-n-도데실 등을 포함한다.
- [0055] 8 내지 18개 탄소 원자를 가진 아릴알켄일기의 유용한 예는 페닐에텐일, 페닐프로펜일, 페닐-n-부텐일, 페닐아이소부텐일, 페닐-n-펜텐일, 페닐-n-헥센일, 페닐-n-데센일 등을 포함한다.
- [0056] 본 발명의 한 실시태양에 따라, 상기 작용기의 알킬 또는 알켄일 사슬의 하나 이상의 수소 원자는 수산기 또는 알콕시기로 치환될 수 있다.
- [0057] 본 발명의 다른 실시태양에 따라, 상기 작용기의 알킬 또는 알켄일 사슬의 하나 이상의 탄소 원자는 산소 원자로 대체될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 다른 실시태양에 따라, 상기 작용기의 아릴 잔기의 하나 이상의 수소 원자는 염소 원자, 불소 원자 또는 요오드 원자와 같은 할로겐 원자로 대체될 수 있다.
- [0059] R기의 유용한 예는 아래 표 A에 나타내어진다.

[0060]

표 A

$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$


$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$



$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$
$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$
$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$


[0061]





 X = Cl, Br, or I




[0062]

- [0063] 표시 *는 화학식(I)에 도시된 대로
- [0064] 글리코겐의 산소와의 결합을 의미한다
- [0065] 본 발명에 따른 글리코겐-기반 폴리머를 제조하는데 사용된 글리코겐은 약 2.7×10^5 내지 약 3.5×10^6 달톤의 분자량을 가진다.
- [0066] 본 발명에 따른 글리코겐-기반 폴리머는 본 발명에 정의된 R기에 의한 글루코오스 잔기의 수산기의 수소의 일부의 치환 때문에, 출발 글리코겐의 분자량과 유사하거나 높은 분자량을 가진다.
- [0067] 본 발명에 따른 글리코겐-기반 폴리머는 출발 글리코겐의 동일한 구조성 주쇄를 가진다.
- [0068] 본 발명에 따른 글리코겐-기반 폴리머를 제조하는데 사용된 글리코겐은 당업계에서 공지된 방법들 중 하나에 따라 얻을 수 있다.
- [0069] 바람직하게는, 글리코겐은 국제특허출원 WO 94/03502에 기술된 대로 제조된다.
- [0070] 바람직하게는, 상기 글리코겐은 진주담치(*Mytilus edulis*) 및 지중해담치(*Mytilus galloprovincialis*) 종으로부터 얻는다.
- [0071] 본 발명을 위해 사용될 수 있는 글리코겐의 다른 원료는 굴과 크레피둘라 포르니카타(*Crepidula fornicata*)와 같은 조개 및 간과 근육과 같은 척추동물의 글리코겐-풍부 기관을 포함한다.
- [0072] 바람직하게는, 상기 글리코겐은 질소를 포함하는 화합물 및 환원당이 실질적으로 없다. 다음 상세한 설명 및 청구항에 사용된 대로, 표현 "질소를 포함하는 화합물 및 환원당이 실질적으로 없다"는 질소 함량이 킬달 방법(kjeldahl method)에 의해 측정된 60ppm 미만이며, 환원당의 함량은 F.D. 스넬 및 스넬("Colorimetric Methods of Analysis", New York, 1954, vol. III, p. 204)의 방법에 의해 측정된 0.25% 미만이다.
- [0073] 바람직하게는, 본 발명에 따라 사용된 글리코겐은 약 44% 내지 약 45%의 탄소 함량, 점도 측정법(viscosimetric method)에 의해 측정된 약 $(2.5 \pm 0.1) \times 10^6$ 달톤의 분자량 및 197 ± 2.0 의 광회전(α_D^{20}) (물에서, c=1)을 특징으로 한다.
- [0074] 더욱 바람직하게는, 본 발명에 따라 사용된 글리코겐은 아지엔드 키미체 리유나이트 안젤리니 프란체스코에 이.씨.알.에이.에프.에스.피.에이에 의해 생산된 PolglumytTM 글리코겐이다.
- [0075] 당업자는 본 발명은 본질적으로 치료 효과를 가진 화합물들의 신규한 종류에 대한 것은 아니라는 것을 쉽게 이해할 것이다. 오히려, 본 발명은 적어도 하나의 친유성 화합물과 복합체를 형성하기 위한 상기한 글리코겐-기반 폴리머의 용도에 관한 것이다.
- [0076] 제 2 양태에서, 본 발명은 글리코겐-기반 폴리머와 친유성 화합물 사이의 복합체에 관한 것이며, 상기 글리코겐-기반 폴리머는 상기한 적어도 하나의 반복 단위(I)를 포함한다.
- [0077] 한 바람직한 실시태양에 따라, 상기 친유성 화합물은 나쁜 수용성 약물, 카로티노이드 또는 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물이다.
- [0078] 바람직하게는, 상기 나쁜 수용성 약물은 (i) BCS 종류 II 및 (ii) BCS 종류 IV 약물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 생물약제학적 분류체계(BCS) 지침에 따라, 최고 복용량 농도는 1 내지 7.5의 pH 범위에 걸쳐 250ml 미만의 물에 용해되지 않을 때, 약물은 가용성이 낮은 것으로 생각되고, BCS 종류 II 또는 IV로 분류된다.
- [0079] 유리하게는, BCS 종류 II에 속하는 유용한 나쁜 수용성 약물은 아미오다론, 아토바스타틴, 아지트로마이신, 카바마제핀, 카베딜올, 셀레코시브, 콜로프로마진, 시스아프라이드, 시프로플록사신, 사이클로스포린, 다나졸, 답손, 다이클로페낙, 다이플루니살, 다이곡신, 에리트롬빈, 플루비프로펜, 글리피지드, 글리부리드, 그리세오폴빈, 이부프로펜, 인디나비르, 인도메타신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 란소프라졸, 로바스타틴, 메벤다졸, 나프록센, 네피나비르, 오픈록사신, 옥사프로진, 페나조피리딘, 페니토인, 피록시캄, 랄옥시펜, 레파글리니드, 리토나비르, 사퀴나비르, 시롤리무스, 스피로노락톤, 타크로리무스, 탈리놀올, 타목시펜, 테페나딘 등이다.
- [0080] 유리하게는, BCS 종류 IV에 속하는 유용한 나쁜 수용성 약물은 암포테리신 B, 클로탈리돈, 클로로티아지드, 콜리스트인, 시프로플록사신, 도세탁셀, 푸로세미드, 하이드로클로로티아지드, 메벤다졸, 메토티렉세이트, 네오마이

신, 파클리탁셀 등이다.

- [0081] 바람직하게는, 상기 카로티노이드 또는 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물은 (i) 카로틴, (ii) 잔토피, (iii) 아포카로테노이드, (iv) 비타민 A 레티노이드, (v) 레티노이드 약물 및 (vi) 다른 친유성 비타민/영양 인자로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0082] 유리하게는, (i) 카로틴의 종류에 속하는 유용한 카로티노이드는 α -카로틴, β -카로틴, β -카로틴, γ -카로틴, δ -카로틴, ϵ -카로틴, 리코펜, 피토엔, 피토플루엔 및 토루렌이다.
- [0083] 카로티노이드는 (ii) 안테라잔틴, 아스타잔틴, 캔타잔틴, 시트라나잔틴, 크립토잔틴, 다이아디노잔틴, 다이아토잔틴, 다이노잔틴, 플라보잔틴, 푸코잔틴, 루테인, 네오잔틴, 로도잔틴, 루비잔틴, 바이오라잔틴 및 제아잔틴과 같은 잔토피; (iii) 압시스산, 아포카로테날, 빅신, 크로세틴, 로노네스, 페리디닌과 같은 아포카로티노이드; (iv) 레티날, 레티노산 및 레티놀(비타민 A)과 같은 비타민 A 레티노이드; 및 (v) 아시트레틴, 아다팔렌, 알리트레티노인, 백사로텐, 에트레티네이트, 펜레티나이드, 아이소트레티노인, 타자로틴 및 트레티노인과 같은 레티노이드 약물을 더 포함한다.
- [0084] 카로티노이드와 구조적으로 관련된 다른 친유성 화합물은 (vi) E, D 및 K 비타민과 같은 다른 지용성 비타민과 같은 비타민/영양 인자이다.
- [0085] 한 바람직한 실시태양에 따라, 상기 복합체는 상기 글리코젠-기반 폴리머의 중량에 대해 0.1중량% 내지 90중량%의 상기 친유성 화합물의 양을 포함한다.
- [0086] 바람직하게는, 상기 복합체는 상기 글리코젠-기반 폴리머의 중량에 대해 0.5중량% 내지 70중량%의 상기 친유성 화합물의 양을 포함한다.
- [0087] 더욱 바람직하게는, 상기 복합체는 상기 글리코젠-기반 폴리머의 중량에 대해 1중량% 내지 50중량%의 상기 친유성 화합물의 양을 포함한다.
- [0088] 글리코젠-기반 폴리머와 친유성 화합물 사이의 복합체는 유리하게는 약학적 조성물로서 제조될 수 있다.
- [0089] 제 3 양태에서, 본 발명은 글리코젠-기반 폴리머와 친유성 화합물 사이의 복합체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이며, 상기 글리코젠-기반 폴리머는 상기한 화학식(I)로 나타낸 적어도 하나의 반복 단위를 포함한다.
- [0090] 한 바람직한 실시태양에 따라, 상기 친유성 화합물은 나쁜 수용성 약물, 카로티노이드 또는 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물이다.
- [0091] 바람직하게는, 상기 나쁜 수용성 약물은 상기한 대로 (i) BCS 종류 II 및 (ii) BCS 종류 IV 약물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0092] 바람직하게는, 상기 카로티노이드 또는 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물은 상기한 대로, (i) 카로틴, (ii) 잔토피, (iii) 아포카로테노이드, (iv) 비타민 A 레티노이드, (v) 레티노이드 약물 및 (vi) 다른 친유성 비타민/영양 인자로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0093] 용어 "부형제"는 제형을 제조하는데 적합한 당업계에 공지된 임의의 물질을 의미한다.
- [0094] 본 발명에 따라 적합한 부형제의 예들은 방부제, 안정제, 계면활성제, 삼투압 조절염, 유화제, 감미료, 향미제, 염료 등이다.
- [0095] 상기 약학적 조성물은 당업계에 공지된 방법에 따라 단위 제형으로 제조될 수 있다.
- [0096] 바람직하게는, 상기 약학적 조성물은, 예를 들어, 수용액, 현탁액 또는 유탁액과 같은 주사용이며 또는 정맥내, 근육내, 피하, 경피 또는 복강 투여를 위한 수용액, 현탁액 또는 유탁액의 제조를 위해 재구성될 분말 형태일 수 있다.
- [0097] 선택적으로, 상기 약학적 조성물은, 예를 들어, 경구 투여용 정제, 캡슐, 코팅 정제, 과립, 용액 및 시럽; 경피 투여용 약품첨가 플라스터, 용액, 페이스트, 크림 또는 포마드; 직장 투여용 좌약; 에어로졸 투여용 살균 용액; 즉시 및 지연 방출의 형태일 수 있다.
- [0098] 제 4 양태에서, 본 발명은 위에서 정의한 글리코젠-기반 폴리머와 친유성 화합물의 복합체, 및 적어도 하나의 식의약적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 식의약적 조성물에 관한 것이다.

- [0099] 한 바람직한 실시태양에 따라, 상기 친유성 화합물은 상기한 대로, 카로티노이드 또는 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물이다.
- [0100] 식의약적 조성물(예를 들어, 인간 섭취를 위한 식품 또는 천연적으로 발생하는 식품 보충제 및 인간 건강에 대해 유익한 효과를 갖는 것으로 생각되는 식품 또는 천연적으로 발생하는 식품 보충제)은 예방적 및 의학적 품질을 위해 일반적으로 사용된다.
- [0101] 이런 식의약적 조성물은 단일 요소를 포함할 수 있고 또는 선택적으로 특정한 효과를 제공하는 식의약품을 생성하는 물질의 복합 조합을 포함할 수 있다.
- [0102] 식의약적 조성물은 완전한 식품, 식품 보충제, 위-장 투여, 예를 들어 코-위 및 코-장 튜브를 통해 투여된 장 공급을 위한 영양 용액, 비경구를 위한 영양 용액 또는 당뇨병 환자를 위한 식품 또는 보충제 형태일 수 있다.
- [0103] 본 발명에 따른 식의약적 조성물 속에 사용될 식의약적으로 허용가능한 부형제는, 예를 들어, 착색제, 방부제, 향산화제, 산성 조절제, 점증제, 안정제, 유화제, 향미 향상제, 향료, 습윤제 및 감미료와 같이 외관, 상쾌함 및 보존성을 개선할 수 있다.
- [0104] 제 5 양태에서, 본 발명은 위에서 정의한 글리코젠-기반 폴리머와 친유성 화합물의 복합체, 및 적어도 하나의 화장품적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 화장품 조성물에 관한 것이다.
- [0105] 한 바람직한 실시태양에 따라, 상기 친유성 화합물은 상기한 대로, 카로티노이드 또는 카로티노이드와 구조적으로 관련된 친유성 화합물이다.
- [0106] 본 발명에 따른 화장품 조성물은 액체 또는 반-고체 제제를 포함한다.
- [0107] 본 발명에 따른 화장품 용도를 위한 액체 제제는 용액, 에멀전, 미세에멀전, 로션, 거품, 우유, 오일, 완화제 또는 점도를 다양하게 변화시키는 현탁액을 포함한다.
- [0108] 액체 제제는, 예를 들어, 수용액, 물-알코올 용액, 유성 용액, 수성상에 유성상을 분산시켜 얻은 에멀전(수중유) 또는 반대로 유성상에 수성상을 분산시켜 얻은 에멀전(유중수) 및 특정 점도를 가진 수성 또는 유성 액체로 일반적으로 나타내어진 분산 매질에 고체 입자를 포함하는 분산상을 분산시켜 얻은 현탁액일 수 있다.
- [0109] 본 발명에 따른 화장품 용도를 위한 반-고체 제제는 크림, 겔, 연고, 페이스트, 크림-겔, 스틱 및 왁스를 포함한다.
- [0110] 본 발명의 화장품 용도를 위한 제제는 화장품 제조에 유용하고 당업자에게 공지된, 예를 들어, 유화제, 수화제, 용매, 피부 연화제, 안정제, 점도제, 방부제, 윤활제, 격리제 또는 킬레이트제, 충전제, 방향제, 향수, 흡수제, 착색제 및 불투명화제, 향산화제, 식물 추출물 및 오일, 비타민, 거품 물질, 에센셜 오일, 케라틴-활성 물질 및 아미노산과 같은 다양한 화장품적으로 허용가능한 첨가제 또는 운반제를 포함할 수 있다.
- [0111] 이하 실시예는 본 발명을 설명하나 어떠한 방식으로든 이를 제한하지 않는다.
- [0112] **실시예**
- [0113] 실시예 1
- [0114] 단위(I)를 포함하는 글리코젠-기반 폴리머의 제조
- [0115] PolglumytTM 글리코젠(5g; 30.86mmol의 글루코오스)을 수일 동안 60℃에서 진공하에서 건조시켜 물리적으로 흡착된 물을 제거하였다. 실온으로 냉각 후, 질소 분위기하에서, 폴리머를 자석 교반기와 환류 응축기가 장착된 2구 둥근 바닥 플라스크에서 건조된 다이메틸설폭사이드(100mL)에 용해하였다.
- [0116] 그런 후에, 수소화나트륨(NaH)을 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 후에, 시약(R-X)을 첨가하고 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. mmol로 나타낸 수소화나트륨과 시약 R-X의 양이 표 1에 보고된다.
- [0117] 다음날, 300mL의 에탄올을 첨가하고 혼합물을 원심분리하였다. 침전물을 회수하고 100mL의 아세톤으로 2회 세척하고, 원심분리하고 고체 생성물을 회수하였다. 얻은 고체를 물(150mL)에 용해하고 마지막으로 전도성이 일정할 때까지(약 2-3 μS와 동일) 증류수에 대하여 재생 셀룰로오스 튜브(컷-오프 15,000)에서 투석하였다. 얻은 용액을 0.45 μm 필터를 통해 여과하고, 진공하에서 농축하고 마지막으로 동결건조하였다. 합성 수율은 아래 표 1에서

대조된다.

표 1

[0118]

폴리머	AP 코드	NaH의 mmol	시약(RX)	RX의 mmol	수율 %
1	AP104	46.30	1-클로로엑센	3.09	75
2	AP105	61.73	1-클로로엑센	6.17	75
3	AP106	84.50	1-클로로엑센	10.80	80
4	AP107	105.73	1-클로로엑센	15.43	65
5	AP110	105.73	1-클로로엑센	30.86	70
6	AP111	123.46	1-클로로엑센	46.29	75
7	AP112	46.29	벤질 브로마이드	3.09	75
8	AP113	61.73	벤질 브로마이드	6.17	65

[0119]

PolglumytTM 글리코젠(5g; 30.86mmol의 글루코오스)을 자석 교반기와 환류 응축기가 장착된 2구 둥근 바닥 플라스크에서 31mL의 1N NaOH에 용해하였다. 용해가 완료된 후, 혼합물을 70℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다.

[0120]

그런 후에, 시약(R-X)을 첨가하고 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. mmol로 나타낸 시약 R-X의 양이 표 2에 보고된다.

[0121]

다음날, 가열을 멈추고 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 그런 후에 미정제 반응 생성물을 200mL의 아세톤 속에 천천히 부었다. 첨가가 완료된 후, 얻은 현탁액을 약 30분 동안 교반하였다. 교반을 멈춘 후, 상청액과 침전물의 분리를 다시 얻을 때까지 혼합물을 침전시켰다.

[0122]

상청액을 버리고 얻은 침전물을 아세톤(100mL)으로 2회 세척하였다. 이렇게 얻은 고체를 여과하고, 200mL의 증류수에 용해하고, 1N HCl 용액으로 중성 pH를 만들고 마지막으로 전도성이 일정할 때까지(약 2-3 μ S와 동일) 증류수에 대하여 재생 셀룰로오스 튜브(컷-오프 15,000)에서 투석하였다. 얻은 용액을 0.45 μ m 필터를 통해 여과하고, 진공하에서 농축하고 마지막으로 동결건조하였다. 합성 수율은 아래 표 2에서 대조된다.

표 2

[0123]

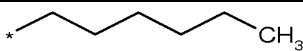
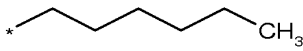
폴리머	AP 코드	시약 (RX)	(RX)의 mmol	수율 %
9	AP2	tert-부틸 글리시딜 에터	30.86	70
10	AP4	부틸 글리시딜 에터	30.86	75
11	AP15	1,2-에폭시-9-데센	30.86	75
12	AP22	3-클로로-1-프로판올	30.86	70

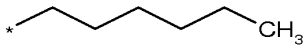
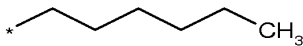
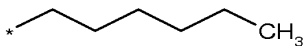
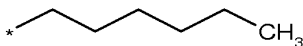
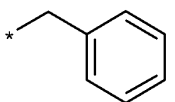
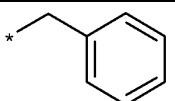
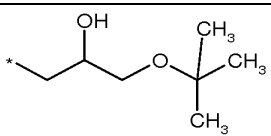
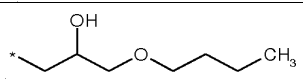
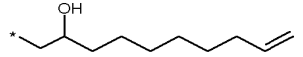
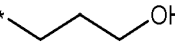
[0124]

다음 표 3은 위에서 합성한 화합물 1 내지 12의 ¹H-NMR(D₂O) 또는 IR 데이터를 요약한다.

표 3

[0125]

폴리머	AP 코드	R	¹ H-NMR(D ₂ O) 또는 IR 데이터
1	AP104		¹ H-NMR: δ ppm: 1.22(CH ₃ -CH ₂), 1.64(CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 1.90(-CH ₂ -CH ₂ -O-), 3.65-4.5(multiplet), 5.25-5.85(multiplet H anomeric)
2	AP105		¹ H-NMR: δ ppm: 1.17(CH ₃ -CH ₂), 1.59(CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 1.86(-CH ₂ -CH ₂ -O-), 3.65-4.5(multiplet), 5.25-5.85(multiplet H anomeric)

3	AP106		¹ H-NMR: δ ppm: 1.22(CH ₃ -CH ₂), 1.64(CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 1.91(-CH ₂ -CH ₂ -O-), 3.65-4.5(multiplet), 5.25-5.85(multiplet H anomeric)
4	AP107		¹ H-NMR: δ ppm: 1.22(CH ₃ -CH ₂), 1.64(CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 1.91(-CH ₂ -CH ₂ -O-), 3.65-4.5(multiplet), 5.25-5.85(multiplet H anomeric)
5	AP110		¹ H-NMR: δ ppm: 1.21(CH ₃ -CH ₂), 1.64(CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 1.91(-CH ₂ -CH ₂ -O-), 3.65-4.5(multiplet), 5.25-5.85(multiplet H anomeric)
6	AP111		¹ H-NMR: δ ppm: 1.21(CH ₃ -CH ₂), 1.63(CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 1.91(-CH ₂ -CH ₂ -O-), 3.65-4.5(multiplet), 5.25-5.85(multiplet H anomeric)
7	AP112		¹ H-NMR: δ ppm: 3.6-4.5 (multiplet), 4.90-6.05 (multiplet H anomeric), 7.76 (H aromatic)
8	AP113		¹ H-NMR: δ ppm: 3.6-4.5 (multiplet), 4.90-6.05 (multiplet H anomeric), 7.75 (H aromatic)
9	AP2		¹ H-NMR: δ ppm 1.26 (CH ₃), 3.35-4.1 (multiplet), 5.25-5.85 (multiplet H anomeric)
10	AP4		¹ H-NMR: δ ppm 0.91 (CH ₃), 1.41 (CH ₃ -CH ₂ -), 1.59 (CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -), 3.25-4.5 (multiplet), 5.25-5.85 (multiplet H anomeric)
11	AP15		¹ H-NMR: δ ppm 1.0-2.6(multiplet), 3.45-4.65 (multiplet), 5.05-6.25 (multiplet)
12	AP22		¹ H-NMR: δ ppm 1.84 (-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 3.25-4.25 (multiplet), 5.25-5.80 (multiplet H anomeric)

[0126] 실시예 2

[0127] 용해도 향상의 평가

[0128] 실시예 1에서 합성한 각 화합물의 5mg/mL를 함유하는 12개 수용액을 제조하였다. 현탁액을 24시간 동안 교반하면서 방치하였다. 용액 A 내지 N을 얻었다.

[0129] 유사하게, 다음 표 4의 화합물의 5mg/mL를 함유하는 4개 수용액을 제조하였다. 현탁액을 24시간 동안 교반하면

서 방지하였다. 용액 O 내지 R을 얻었다.

표 4

[0130]

화합물	명칭
13	천연 글리코젠 (Poliglumyl [®])
14	γ -사이클로텍스트린 (CAVAMAX W8)
15	β -사이클로텍스트린 (CAVAMAX W7)
16	HP- β -사이클로텍스트린 (CAVASOL W7 HP)

[0131]

과량의 β -카로틴(5mg/mL)을 1mL의 각 용액 A 내지 R에 첨가하였다. 현탁액을 24시간 동안 실온에서 실험실 교반기를 사용하여 혼합하였다. 용해된 β -카로틴의 농도(mg/mL)를 HPLC 분석에 의해 측정하였다. 샘플을 0.45 μ m MCE 필터를 통해 여과하여 크로마토그래피 분석을 위해 제조하였다.

[0132]

크로마토그래피 시스템(Waters)은 용매 전달 모듈(Model Alliance e2695), 가변-파장 UV 분광 측광 탐지기(Model 2489) 및 크로마토그래피 데이터 제어 및 취득 시스템(Empower)으로 이루어졌다. X-Bridge[™] Shield RP18 컬럼(4.6 x 150 mm)을 사용하였다. 용액에서 약물의 양을 정량하기 위한 적절한 HPLC 분석 방법을 개발하였다.

[0133]

89:11의 중량비에서 1.5mL/min의 유속으로 아세노나이트릴/메틸렌 클로라이드로 등용매적으로 용출을 실행하였다. 흡광도를 450nm에서 관찰하였고 주입 부피는 5 μ L이었다. 이런 크로마토그래피 조건에서, β -카로틴을 약 5.5분 후에 용출하였다.

[0134]

교정 곡선을 위해, β -카로틴 표준 용액을 다음과 같이 제조한 원료 용액을 다이메틸폭사이드로 희석함으로써 제조하였다: 1.145mg의 β -카로틴을 550 μ L의 메틸렌 클로라이드에 용해하고 18.32mL의 다이메틸설폭사이드에 첨가하였다(β -카로틴 최종 농도는 0.0607 mg/mL이었다). 원료 용액을 다이메틸설폭사이드로 희석하여 9.5×10^{-4} mg/mL의 β -카로틴 농도까지 농도가 감소하는 표준 용액을 얻었다. 분석물 피크 면적비 대 샘플의 동일한 조건 하에서 크로마토그래피를 거친 표준 용액의 농도를 사용하여 교정 곡선을 만들었다.

[0135]

각 샘플의 적절한 희석을 다이메틸설폭사이드로 실행하여, β -카로틴 최종 농도는 HPLC 컬럼 상에 주입 이전에, 표준 곡선의 직선 부분 내에 있었다.

[0136]

mg/mL인 β -카로틴의 양을 교정 곡선 일치-방정식에 분석물 피크 면적을 주입하고 결과를 희석 인자와 곱함으로써 계산하였다.

[0137]

본 발명의 화합물(샘플 1 내지 12)의 존재하에서 및 천연 글리코젠(샘플 13) 또는 사이클로텍스트린(샘플 14 내지 16)의 존재하에서 β -카로틴의 수용성(mg/mL)이 표 5에 보고된다.

표 5

[0138]

용액	화합물	용해도
A	1	0.81
B	2	0.76
C	3	0.54
D	4	0.55
E	5	0.90
F	6	0.44
G	7	0.53
H	8	0.59
I	9	0.07
L	10	0.13
M	11	0.18
N	12	0.01
O	13	0.00
P	14	0.01
Q	15	0.00
R	16	0.05

- [0139] 핵심 및 벤질 글리코젠 유도체(화합물 1 내지 8)는 β -카로틴의 용해도에 최고 증가를 일으켰다. 이들은 사이클로텍스트린과 비교하여 수십 배까지 약물 수용성을 증가시켰다. 결과를 용액의 시각적 측면으로 확인하였다. β -카로틴과 핵심 및 벤질 글리코젠 유도체를 혼합하여 오렌지색, 투명한 용액을 얻은 반면 사이클로텍스트린 용액은 무색이었다. HP- β -사이클로텍스트린 용액(샘플 16)에서 단지 얻은 분홍색이 관찰되었으나, 색 강도는 본 발명의 화합물의 용액에 의해 얻은 것보다 낮았다.
- [0140] 천연 글리코젠은 β -카로틴의 용해도를 개선하지 않았다. 화합물 10 내지 11은 β -카로틴의 용해도에 더 낮은 증가를 일으켰고 화합물 9 내지 12는 β -카로틴의 용해도에 가장 느린 증가를 일으켰다.
- [0141] 이런 결과는 본 발명의 화합물은 β -카로틴의 용해도를 향상시킬 수 있다는 것을 입증하였다.
- [0142] 실시예 3
- [0143] 용해도 향상의 평가
- [0144] 과량의 아스타잔틴(1mg/mL)의 추가량을 실시예 2와 같이 제조된 1mL의 각 용액 A 내지 R에 첨가하였다. 현탁액을 24시간 동안 실온에서 실험실 교반기를 사용하여 혼합하였다. 용해된 아스타잔틴의 농도(mg/mL)를 HPLC 분석에 의해 측정하였다. 샘플을 0.45 μ m MCE 필터를 통해 여과하여 크로마토그래피 분석을 위해 제조하였다.
- [0145] 크로마토그래피 시스템(Waters)은 용매 전달 모듈(Model Alliance e2695), 가변-과장 UV 분광 측광 탐지기(Model 2489) 및 크로마토그래피 데이터 제어 및 취득 시스템(Empower)으로 이루어졌다. X-BridgeTM Shield RP18 컬럼(4.6 x 150 mm)을 사용하였다. 용액에서 아스타잔틴의 양을 정량하기 위한 적절한 HPLC 분석 방법을 개발하였다.
- [0146] 채널 A에서 70:30의 중량비로 아세노나이트릴/테트라하이드로퓨란의 혼합물 및 채널 B에서 물을 사용하여 농도구배 용출에 의해 용출을 실행하였다. 유속은 1mL/min이었다. 농도구배 용출 파라미터는 다음과 같았다:
- | Time (min) | % A | % B | 주석 |
|---------------|-------|-------|--------------|
| 0:00 - 7:00 | 75 | 25 | 등용매 용출 |
| 7:00 - 8:00 | 75→50 | 25→50 | 1분 후 농도구배 용출 |
| 8:00 - 12:00 | 50 | 50 | 등용매 용출 |
| 12:00 - 13:00 | 50→75 | 50→25 | 1분 후 농도구배 용출 |
| 13:00 - 15:00 | 75 | 25 | 등용매 용출 |
- [0147]
- [0148] 흡광도를 489nm에서 관찰하였고 주입 부피는 6 μ L이었다. 이런 크로마토그래피 조건에서, 아스타잔틴을 약 4.0 분 후에 용출하였다.
- [0149] 교정 곡선을 위해, 아스타잔틴 표준 용액을 다음과 같이 제조한 원료 용액을 다이메틸폭사이드로 희석함으로써 제조하였다: 4mg의 아스타잔틴을 4mL의 다이메틸설폭사이드에 용해하였다. 원료 용액을 다이메틸설폭사이드로 희석하여 9.7*10⁻⁴ mg/mL의 아스타잔틴 농도까지 농도가 감소하는 표준 용액을 얻었다. 분석물 피크 면적비 대 샘플의 동일한 조건하에서 크로마토그래피를 거친 표준 용액의 농도를 사용하여 교정 곡선을 만들었다.
- [0150] 각 샘플의 적절한 희석을 다이메틸설폭사이드로 실행하여, 아스타잔틴 최종 농도는 HPLC 컬럼 상에 주입 이전에, 표준 곡선의 직선 부분 내에 있었다.
- [0151] mg/mL인 아스타잔틴의 양을 교정 곡선 일치-방정식에 분석물 피크 면적을 주입하고 결과를 희석 인자와 곱함으로써 계산하였다.
- [0152] 본 발명의 화합물(샘플 1 내지 12)의 존재하에서 및 천연 글리코젠(샘플 13) 또는 사이클로텍스트린(샘플 14 내지 16)의 존재하에서 아스타잔틴의 수용성(mg/mL)이 표 6에 보고된다.

표 6

용액	화합물	용해도
A	1	0,0371
B	2	0,0504
C	3	0,0455
D	4	0,0554
E	5	0,0595

F	6	0,0712
G	7	0,0271
H	8	0,0336
I	9	0,0221
L	10	0,0331
M	11	0,0444
N	12	0,0198
O	13	0,0079
P	14	0,0012
Q	15	0,0005
R	16	0,0007

- [0154] 모든 테스트된 화합물은 사이클로텍스트린과 비교하여 수십 배까지 아스타잔틴 수용성을 증가시켰다. 결과를 용액의 시각적 측면으로 확인하였다. 아스타잔틴과 글리코젠 유도체를 혼합하여 적색, 투명한 용액을 얻은 반면 사이클로텍스트린 용액은 무색이었다.
- [0155] 천연 글리코젠은 아스타잔틴의 용해도를 개선하지 않았다. 이 경우에, 화합물 9 내지 12는 화합물 1 내지 8의 결과와 필적할만한 결과를 나타내었다.
- [0156] 이런 결과는 본 발명의 화합물은 아스타잔틴의 용해도를 향상시킬 수 있다는 것을 입증하였다.
- [0157] 실시예 4
- [0158] 점도의 평가
- [0159] 실시예 1에서 합성된 각 화합물의 10mg/mL(1% w/w)를 함유하는 12개 용액을 제조하였다. 현탁액을 24시간 동안 교반하면서 방치하였다. 용액 A' 내지 N'를 얻었다.
- [0160] 점도 측정을 25℃에서 Peltier Bohlin 장비로 자동온도조절되게 유지된 콘-플레이트 기하학 2° /55mm이 장착된 Bohlin R6 40.5.32 소프트웨어에 의해 조종된 Bohlin Gemini 150 회전 유량계를 사용하여 실행하고 1 내지 5 Pa의 전단 응력 범위로 "제어된 응력" 모드로 실행하였다. 예를 들어, 표 7은 단일 응력 값(2.5Pa)에서 측정된 다양한 유도체의 점도 값을 보고한다.
- [0161] 용액 A' 내지 N'는 다음 표 7에 요약된 전부 약 1-2mPa*s인 매우 낮은 점도 값을 나타내었다.
- [0162] 본 발명의 화합물로 얻은 용액의 이런 낮은 점도 값은 용액을 주사 체제를 위한 이상적인 용해도 향상제로 만든다.

표 7

[0163]

용액	화합물	2.5 Pa에서 점도 (mPa*s)
A'	1	1.90
B'	2	1.94
C'	3	1.89
D'	4	1.95
E'	5	1.96
F'	6	1.95
G'	7	2.01
H'	8	1.95
I'	9	1.93
L'	10	1.94
M'	11	1.95
N'	12	1.93

- [0164] 실시예 5
- [0165] 다음 표 8 내지 10은 본 발명에 따른 조성물의 구체적인 실시예를 나타낸다.

표 8

[0166]

약학적 제제

성분	단위	양
베타-카로틴	mg	10
화합물 1	mg	90
미세결정 셀룰로오스	mg	160
전분	mg	39
스테아르산 마그네슘	mg	1

표 9

[0167]

식의약적 제제, 약 100mL의 물에서 용해력

성분	단위	양
베타-카로틴	mg	30
화합물 1	mg	200
말토덱스트린	g	20
텍스트로스	g	10
단백질	g	10
글루타민	g	2
마그네슘	mg	25
나트륨	mg	345
칼륨	mg	145
염화물	mg	130
글루코사민	mg	200
비타민 B1	%RDA	50%
비타민 B2	%RDA	50%
비타민 B5	%RDA	50%
비타민 B6	%RDA	50%
비타민 B12	%RDA	50%
비타민 A	%RDA	50%
비타민 C	%RDA	200%
비타민 E	%RDA	200%

[0168]

RDA = 권장 규정량 허용치

표 10

[0169]

화장품 제제, 크림, 100g

성분	단위	양
베타-카로틴	g	0.2
화합물 1	g	1
세토스테아릴 알코올	g	5
소듐 세토스테아릴 설페이트	g	0.5
다이메티콘 350 CST	g	0.5
메틸-p-하이드록시벤조에이트	g	0.18
프로필-p-하이드록시벤조에이트	g	0.02
물	g	92.6

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 20

【변경전】

나쁜 수용성

【변경후】

수 난용성

【식권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 19

【변경전】

나쁜 수용성

【변경후】

수 난용성