

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. A61K 9/51 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년09월11일 10-0622285 2006년09월04일
--------------------------------------	-------------------------------------	--

(21) 출원번호 (22) 출원일자	10-1999-0016580 1999년05월10일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-1999-0088156 1999년12월27일
------------------------	--------------------------------	------------------------	--------------------------------

(30) 우선권주장      98810422.0      1998년05월11일      유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자      시바 스페셜티 케미칼스 홀딩 인크.  
스위스 체하-4057 바젤 클라이백스트라쎄 141

페지파르트 아게  
스위스 6340 바아르 쇠힐러베크 4

(72) 발명자      주피작소안드레아스베르너  
스위스6340바르피슈테른벡1

베더한스게오르그  
스위스8803뤼솔리콘알데란트슈트라쎄84베

휘글린디트마  
독일79591아이펠딩겐도르프슈트라쎄3

뢰딩요아힘프리드리히  
독일79410바덴바일러첼린플라츠4

(74) 대리인      김영관  
이병호  
홍동오  
정상구

심사관 : 신영신

(54) 나노분산액을 사용한 약제학적 최종 제형의 제조 방법, 나노분산액의 예비상 및 나노분산액

요약

본 발명은 약제학적 최종 제형내에,

(a) 막 형성 분자,

(b) 공유화제 및

(c) 친지성 성분을 포함하고, 추가의 에너지 공급 없이,

(a) 성분 (a), (b) 및 (c)를 혼합하여 균질한 투명 액체를 수득하는 단계 및

(β) 단계 (a)에서 수득한 액체를 약제학적 최종 제형의 수 상에 첨가하는 단계를 수행하여 수득할 수 있는 나노분산액의 용도에 관한 것이다.

본 발명에 따라 사용된 나노분산액은 약제학적 활성 물질용 운반 비히클로서 적합하다.

### 색인어

나노분산액, 공유화제, 약제학적 최종 제형, 친지성 성분, 비히클.

### 명세서

#### 발명의 상세한 설명

##### 발명의 목적

##### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 약제학적 최종 제형내의 나노분산액의 용도, 이 나노분산액을 포함하는 약제학적 최종 제형 및 이러한 최종 제형의 상이한 약제학적 용도에 관한 것이다.

본원에서 약제학적 최종 제형은 약제학적 제형을 형성하는 기본 물질 이외에, 기타 기능성 활성 물질을 포함하는 제형을 의미하는 것으로 이해된다. 이들은 약제학적 기본 제형에 부가되어, 신경계, 내분비계, 심혈관계, 기도, 위장관, 신장 및 원심성 요로, 운동 기관(locomotor apparatus), 면역계, 피부 및 점막의 치료 및 감염성 질환의 치료에 사용될 수 있다.

이러한 물질들은 목적하는 부위에서 효과를 갖기 위해, 각 부위로 이동해야 한다. 작용 부위에서 이들의 유용성을 최적화하기 위해, 다수의 활성 물질이 소위 담체 및 운반 비히클(담체 시스템), 예를 들면 혼합 마이셀, 리보솜 또는 나노에멀전(나노입자)의 수단에 의해 적용된다. 이러한 활성 물질의 예는 암포테리신(NeXstar, Sequus, TLC), 다우노루비신(NeXstar), 독소루비신(Sequus), 불활성 A형 간염 바이러스(Berna) 또는 에코나졸(Cilag)이다. 이러한 활성 물질을 상기 담체 시스템을 사용하여 적용시킴으로써 보다 낮은 부작용 또는 보다 우수한 백신 효과와 같은 치료적 이점을 수득한다.

##### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

놀랍게도, 본 발명에 이르러 소위 적합한 조성물의 나노 분산액은 약제학적 최종 제형내에서 약제 효능을 증진시킬 수 있다고 밝혀졌다.

##### 발명의 구성 및 작용

따라서, 본 발명은 약제학적 최종 제형내에,

(a) 막 형성 분자,

(b) 공유화제(coemulsifier) 및

(c) 친지성 성분을 포함하고, 추가의 에너지 공급 없이,

(a) 성분 (a), (b) 및 (c)를 혼합하여 균질한 투명 액체(일명, 나노분산액 예비상)를 수득하는 단계 및

(β) 단계 (a)에서 수득한 액체를 약제학적 최종 제형의 수 상에 첨가하는 단계를 수행하여 수득할 수 있는 나노분산액의 용도에 관한 것이다.

단계 (α)는 일반적으로, 경우에 따라 가열하면서 정상압 조건하의 실온에서 수행된다. 표준 교반 기구, 예를 들면 프로펠러, 각진 패들 또는 자기 교반기를 사용하고 특정한 기계적 교반 보조기를 전혀 사용하지 않고서 혼합한다.

성분 (a), (b) 및 (c)(=단계 (α))를, 즉 물을 가할 필요가 없는 무수 매질내에서 혼합한다.

단계 (β)는 단계 (α)에서 수득한 액체, 즉, 나노분산액 예비상을 약제학적 최종 제형의 수성 상에 가함으로써 수행된다. 이러한 성분 (a), (b) 및 (c)의 특정한 선택에 의해 초미세, 단분산성(monodisperse) 나노분산액이 직접 수득된다. 이러한 경우, 거친 분산 시스템 또는 적어도 이중 분산 시스템을 미세 단분산성 시스템으로 전환시키기 위해 일반적으로 수행되는, 노즐, 로터 스테이터 또는 초음파 균질기를 사용하는 균질화를 생략하는 것이 가능하다. 따라서 단계 (β)는 고전단력 또는 공동(cavitation)력의 부재(absence)에 의해 특성화된다.

단계 (β)는 일반적으로 각각의 오일/수 상 전환 온도(PIT) 범위인 실온에서 수행된다.

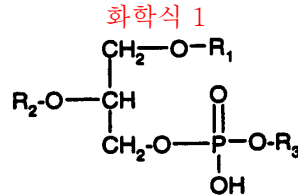
공정 단계 (α) 및 (β)에 의해 특성화된 나노분산액은 평균 직경 <50nm, 통상적으로 30nm 미만인 입자를 함유한다. 분포는 단분산성이고 가우스 분포를 따른다.

(a) 막 형성 분자로서 소위 이중층을 형성하기에 적합한 물질,

(b) 공유화제로서 바람직하게는 O/W 구조를 형성하는 물질 및

(c) 친지성 성분으로서 약제학적 제제에서 통상적으로 사용되는 친지성 물질을 함유하는 나노분산액을 사용하는 것이 바람직하다.

나노분산액은 바람직하게는 성분 (a)로서 화학식 1의 인지질, 수화되거나 부분적으로 수화된 인지질, 라이소인지질, 세라마이드 또는 이들 화합물의 혼합물, 또는 이들 화합물의 염을 함유한다.



상기식에서,

R<sub>1</sub>은 C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>아실이고,

R<sub>2</sub>는 수소 또는 C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>아실이고,

R<sub>3</sub>은 수소, 2-트리메틸아미노-1-에틸, 2-아미노-1-에틸; 비치환되거나 하나 또는 수개의 카복시, 하이드록시 또는 아미노 그룹으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬; 이노시톨 또는 글리세릴 그룹이다.

C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>아실은 바람직하게는 짝수의 탄소원자를 함유하는 직쇄 C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>알카노일 및 이중결합 및 짝수의 탄소원자를 함유하는 직쇄 C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>알케노일이다.

짝수의 탄소원자를 함유하는 직쇄 C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>알카노일은, 예를 들면 n-도데카노일, n-테트라데카노일, n-헥사데카노일 또는 n-옥타데카노일이다.

이중결합 및 짝수의 탄소원자를 함유하는 직쇄 C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>알케노일은, 예를 들면 6-시스- 또는 6-트랜스-, 9-시스 또는 9-트랜스-도데세노일, -테트라데세노일, -헥사데세노일, -옥타데세노일 또는 -에이코세노일, 바람직하게는 9-시스-옥타데세노일(올레오일)이고, 또한 9,12-시스-옥타데카디에노일 또는 9,12,15-시스-옥타데카트리에노일이다.

$R_3$ 이 2-트리메틸아미노-1-에틸인 화학식 1의 인지질은 통상적으로 레시틴이라고 칭하고,  $R_3$ 이 2-아미노-1-에틸인 화학식 1의 인지질은 통상적으로 세팔린이라고 칭한다. 예를 들면 동일하거나 상이한 아실 그룹을 갖는 천연 세팔린 또는 레시틴(예: 콩 또는 계란으로 부터의 세팔린 또는 레시틴) 또는 이의 혼합물이 적합하다.

화학식 1의 인지질은 또한 합성 기원일 수 있다. "합성 인지질"이란 표현은  $R_1$  및  $R_2$ 에 대한 균일한 조성을 갖는 인지질을 정의하는데 사용된다. 이러한 합성 인지질은 바람직하게는 상기 정의한 레시틴 및 세팔린이고, 여기서 아실 그룹  $R_1$  및  $R_2$ 는 정의한 구조를 갖고 약 95% 이상의 순도를 갖는 정의된 지방산으로부터 유도된다.  $R_1$  및  $R_2$ 는 동일하거나 상이하고 불포화되거나 포화될 수 있다. 바람직하게는  $R_1$ 이 불포화, 예를 들면 n-헥사데카노일이고,  $R_2$ 는 불포화, 예를 들면 9-시스-옥타데세노일(올레오일)이다.

"천연" 인지질이란 표현은  $R_1$  및  $R_2$ 에 대해 균일한 조성을 갖지 않는 인지질을 의미한다. 이러한 천연 인지질은 마찬가지로 아실 그룹  $R_1$  및  $R_2$ 가 천연 지방산 혼합물로부터 유도되는 레시틴 및 세팔린이다.

"실질적으로 순수한" 화학식 1의 인지질의 요건은 적합한 측정 방법, 예를 들면 종이 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, HPLC 또는 효소적 착색 시험에 의해 나타낼 수 있는 90중량% 초과 순도, 바람직하게는 95중량% 초과 순도의 화학식 1로 정의한다.

화학식 1의 인지질에서,  $C_1$ - $C_4$ 알킬로서 정의한  $R_3$ 은, 예를 들면 메틸 또는 에틸이다. 바람직하게는 메틸이다.

하나 또는 수개의 카복시, 하이드록시 또는 아미노 그룹으로 치환된  $C_1$ - $C_5$ 알킬로서 정의된  $R_3$ 은, 예를 들면 2-하이드록시에틸, 2,3-디하이드록시-n-프로필, 카복시메틸, 1- 또는 2-카복시에틸, 디카복시메틸, 2-카복시-2-하이드록시에틸 또는 3-카복시-2,3-디하이드록시-n-프로필, 3-아미노-3-카복시-n-프로필 또는 2-아미노-2-카복시-n-프로필, 바람직하게는 2-아미노-2-카복시에틸이다.

이러한 그룹을 함유하는 화학식 1의 인지질은 염 형태, 예를 들면 나트륨 또는 칼륨 염으로 존재할 수 있다.

$R_3$ 이 이노시톨 또는 글리세릴 그룹인 화학식 1의 인지질은 포스파티딜이노시톨 및 포스파티딜글리세롤로 공지되어 있다.

화학식 1의 인지질에서 아실 라디칼은 또한 하기에 제시된 명칭으로 공지되어 있다:

9-시스-도데세노일(라우올레오일), 9-시스-테트라데세노일(미리스톨레오일), 9-시스-헥사데세노일(팔미톨레오일), 6-시스-옥타데세노일(페트로셀로일), 6-트랜스-옥타데세노일(페트로셀라이도일), 9-시스-옥타데세노일(올레오일), 9-트랜스-옥타데세노일(엘라이도일), 9,12-시스-옥타데카디에노일(리놀레오일), 9,12,15-시스-옥타데카트리에노일(리놀레노일), 11-시스-옥타데세노일(박세노일), 9-시스-에이코세노일(가돌레오일), 5,8,11,14-시스-에이코사테트라에노일(아라키도노일), n-도데카노일(라우로일), n-테트라데카노일(미리스토일), n-헥사데카노일(팔미토일), n-옥타데카노일(스테아로일), n-에이코사노일(아라키도일), n-도코사노일(베헤노일), n-테트라코사노일(리그노세로일)이다.

화학식 1의 인지질의 염은 바람직하게는 약제학적으로 허용된다. 염은 치환체  $R_3$ 에서 염-형성 그룹의 존재 및 인 원자에서의 유리 하이드록실 그룹에 의해 정의된다. 내부 염의 형성 또한 가능하다. 알칼리 금속 염, 특히 나트륨 염이 바람직하다.

본 발명의 특히 바람직한 양태에서, LIPOID S 100 또는 S 75 품질의 콩으로부터 정제한 레시틴 또는 모노그래프 USP23/NF 18에서 정의된 레시틴이 사용된다.

성분 (a)는 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 하여, 바람직하게는 약 0.1 내지 30중량%의 농도로 사용된다.

성분 (b)는 바람직하게는 바람직한 O/W 구조를 형성하는 유화제 또는 유화제 혼합물이다.

특히 바람직한 유화제는:

- 지방산의 알칼리, 암모늄 및 아민 염. 이러한 염의 예는 리튬, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 트리에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 또는 트리에탄올아민 염이다. 나트륨, 칼륨 또는 암모늄( $NR_1R_2R_3$ ) 염(여기서  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ 이 각각 서로 독립적으로 수소,  $C_1$ - $C_4$ 알킬 또는  $C_1$ - $C_4$ 하이드록시알킬이다)을 사용하는 것이 바람직하다.

- 포화 및 불포화 알킬 설페이트, 예를 들면 나트륨 도데실설페이트 및 알칸 설포네이트(예: 나트륨 도데칸설포네이트),

- 콜산 염, 예를 들면 나트륨 콜레이트, 나트륨 글리콜레이트 및 나트륨 타우로콜레이트,

- 역성 비누(퀴트), 예를 들면 염화제틸피리디늄,

- 솔비탄의 부분 지방산 에스테르, 예를 들면 솔비탄 모노라우레이트,

- 지방산의 당 에스테르, 예를 들면 슈크로즈 모노라우레이트,

- 알킬글루코사이드, 예를 들면 n-옥틸글루코사이드 또는 n-도데실글루코사이드,

- 알킬말토사이드, 예를 들면 n-도데실말토사이드,

- 지방산 부분 글리세라이드, 예를 들면 라우르산 모노글리세라이드,

-  $C_8$ - $C_{18}$ 베타인,  $C_8$ - $C_{24}$ 알킬아미도- $C_1$ - $C_4$ 알킬렌베타인 및  $C_8$ - $C_{18}$ 설포베타인,

- 단백질, 예를 들면 카제인,

- 지방산의 폴리글리세롤 에스테르,

- 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르,

- 지방산의 락테이트, 예를 들면 나트륨 스테아로일락틸-2-락테이트,

- 지방 알코올 포스포레이트이다.

폴리옥시에틸렌 유형의 유화제가 매우 특히 바람직하다. 이러한 유화제의 예는:

- 폴리에톡실화 솔비탄 지방산 에스테르, 예를 들면 폴리솔베이트 80,

- 폴리에톡실화 지방 알코올, 예를 들면 올레트(oleth)-20,

- 폴리에톡실화 지방산, 예를 들면 폴리옥실 20 스테아레이트,

- 폴리에톡실화 비타민 E 유도체, 예를 들면 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트,

- 폴리에톡실화 라놀린 및 이의 유도체, 예를 들면 라네트(Laneth)-20,

- 폴리에톡실화 지방산 부분 글리세라이드, 예를 들면 디에틸렌 글리콜 모노스테아레이트,

- 폴리에톡실화 알킬페놀, 예를 들면 에틸페놀폴리(에틸렌 글리콜 에테르) 11,

- 황산 세미에스테르 폴리에톡실화 지방 알코올 및 이의 염, 예를 들면  $C_{12}$ - $C_{14}$  지방 알코올 에테르 설페이트-2 EO-나트륨 염,

- 폴리에톡실화 지방 아민 및 지방산 아미드,
- 폴리에톡실화 탄수화물,
- 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 중합체, 예를 들면 폴록사머 188이다.

성분 (b)는 본 발명에 따라 사용된 나노분산액내에 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 약 1 내지 약 50중량%의 농도로 존재한다.

성분 (c)는 바람직하게는 천연 또는 합성, 또는 부분 합성 디- 또는 트리글리세라이드, 미네랄 오일, 실리콘 오일, 왁스, 지방 알코올, 게르베(gerbet) 알코올 또는 이들의 에스테르, 치료적 오일, 친지성 약제학적 활성 물질 또는 이들 물질의 혼합물이다.

약제학적 용도에 적합한 활성 물질은 특히, 문헌(참조: Arzneimittelkompendium 1997)에서 밝혀졌다. 적합한 활성 물질의 예는: 진통제, 제산제/궤양 치료제, 항알레르기제, 빈혈억제 약물, 우울증억제제, 당뇨병 치료제, 지사제, 해독제/중독-콤배팅제/구토제, 구토억제제/현기증억제제, 간질 치료제, 출혈억제제, 고혈압 치료제, 저혈압 치료제, 감염억제제, 응고억제제, 류마티스 치료제/소염제, 식욕 억제제, 베타 차단제, 기관지 확장제, 콜린성 제제, 피부병 치료제, 살균제, 진단제, 식이제, 이노제, 혈류 촉진제, 위장병 치료제, 통풍 치료제, 인플루엔자 치료제, 부인과 질환 치료제, 치질 치료제, 호르몬, 진해제, 최면제, 면역제, 정맥 주입제, 심장 치료제, 피임제, 조영제, 부신피질성 스테로이드, 완하제, 간 및 담즙 치료제, 지질 대사 제제, 국소 마취제, 편두통 진통제, 미네랄 대사 제제, 근육 이완제, 마취제, 신경 이완제, 치과제, 안제, 이비인후제 (ORL), 항과킨슨 약물, 각성제, 진정제, 진경제, 강장제(tonics/roborants), 신경안정제, 항결핵제, 비뇨제, 정맥류용 제제, 유합제 및 사이토스테틱제이다.

성분 (c)는 본 발명에 따라 사용된 나노분산액내에 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 약 0.1 내지 약 80중량%의 농도로 존재한다.

본 발명에 따라 사용된 나노분산액은 임의 성분 (d)로서 용해제, 바람직하게는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알코올, 예를 들면 에탄올 또는 프로필렌 글리콜을 임의로 포함한다.

성분 (a), (b), (c) 및 임의의 (d)를 함유하는 나노분산액은 용해된 기능적 약제학적 활성 물질의 유리한 상(phase) 특성에 의해 특성화된다. 따라서 입사광에 대해 유백광 및 투명인 경우, 매우 극히 적은 혼탁도는 분산액이 고유 분자 용액의 이상적인 상태와 물리화학적으로 여전히 상이함을 나타내는 것이다. 전자 현미경 화상에서는 98% 이상의 개체가 입도 약 50nm 미만, 통상적으로 약 30nm 미만의 입자(나노입자)의 현탁액으로서 가우스 분포로 존재하는 것으로 나타난다. 그러나, 고유 용액과의 이러한 차이는, 예를 들면 수 개월 동안 실온 이하의 온도에서 저장한 후에도 전혀 분리되지 않는 놀라운 고 저장 안정성(외삽법에 의해 기대될 안정성: 2년 이상)에 의해 입증될 수 있는 분산액의 특히 우수한 균질성으로 인해, 허용될 수 있다.

레이저 광 산란 측정 및 전자 현미경 분석(Cryo-TEM)에 의해 매우 작은 크기 및 탁월한 균질성의 나노 입자가 나노분산액내에 존재함을 확인한다.

본 발명에 따라 사용된 나노분산액의 또 다른 이점은 제조하기 용이하다는 것이다.

청구항 1에 의해 특징화된 나노분산액은 약제학적 최종 제형을 위해 본 발명에 따라서 사용된다.

본 발명은 또한, 하기 성분들

- (a) 막 형성 분자,
- (b) 공유화제,
- (c) 친지성 성분 및, 임의의

(d) C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>알코올, 바람직하게는 프로필렌 글리콜 및 더욱 바람직하게는 에탄올을 균질한 투명 액체가 수득될 때까지 무수 매질에서 혼합함으로써 수득가능한, 단계 (a)에 의해 특징화되는 소위 나노분산액 예비상에 관한 것이다.

본 발명에 따라서, 나노분산액 예비상 또는 나노분산액은 약제학적 최종 제형을 위해 직접적으로 사용된다.

약제학적 최종 제형은 바람직하게는 액제, 반고체 또는 고체 제제이다.

약제학적 액체 최종 제형의 예는 주사가능한 용액, 주입 용액, 점적제, 분사제, 에어로졸, 에멀전제, 로션제, 현탁제, 드링크 용액제, 가글제 및 흡입제이다.

약제학적 반고체 최종 제형의 예는 경피 시스템을 포함하는, 연고, 크림(O/W 에멀전제), 리치 크림(W/O 에멀전제), 젤제, 로션제, 포말제, 페이스트, 현탁제, 배란제, 고약이다.

약제학적 고체 최종 제형의 예는 정제, 제피정, 캡슐제, 과립제, 발포성 과립제, 발포성 정제, 로젠지제, 흡수성 및 추잉성 정제, 좌제, 이식제, 친액제, 흡습제 또는 산제이다.

본 발명은 또한 이러한 최종 제형에 관한 것이다.

최종 제형은 나노분산액을 0.01 내지 100중량%, 바람직하게는 0.05 내지 20중량% 및 더욱 바람직하게는 0.1 내지 10중량% 농도로 함유한다.

액체 및 반고체 약제학적 완제품을 제조하기 위해(실시예 20 내지 29), 나노분산액은 완제품의 수성 성분내로 혼입된다. 또한 나노분산액 대신 상응하는 나노분산액 예비상을 약제학적 최종 제형의 수성 상에 첨가할 수 있다. 나노분산액 예비상은 교반하면서, 바람직하게는 각 오일/수성 상 전환 온도(PIT)의 범위에서 물에 가해진다.

정제(실시예 30), 발포성 정제, 제피정, 과립제, 발포성 과립제 및 고약과 같은 고체 약제학적 완제품은 분무되거나 칩지시킴으로써 나노분산액을 사용하여 피복하거나 로딩한다. 특정 경우에, 나노분산액의 탈수형을 고체 혼합물과 혼합하는 것이 용이하다. 나노분산액은 일반적으로 통상의 부형제의 존재하에 냉동- 또는 분무-건조시킴으로써 탈수된다. 캡슐제, 특히 탄성 젤라틴 캡슐제는 또한 나노분산액 예비상을 사용하여 로딩할 수 있다(실시예 31).

매트릭스- 또는 막-조절 약제학적 적용 시스템, 예를 들면 경구 캡슐제, 경피 시스템, 주사가능한 소형캡슐제 또는 이식체는 통상의 방법으로 나노분산액을 사용하여 로딩한다. 경구 캡슐제는 또한 나노분산액 예비상을 사용하여 로딩할 수도 있다.

약제학적 제형을 제공하기 위한 부형제이외에, 약제학적 최종 제형은 또한 기타 성분, 예를 들면 안정화제, 파라벤과 같은 방부제, 산화방지제 및 방향제, 향제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

약제학적 최종 제형은 감염성 질환, 종양 및 비타민 및 미네랄 결핍 질환의 치료뿐 아니라 바람직하게는 신경계, 내분비계, 심혈관계, 기도, 위장관, 신장 및 원심성 요로, 운동 기관, 면역계, 피부 및 점막의 치료에 사용된다.

신규한 약제학적 최종 제형은 바람직하게는 외피, 구강, 혀, 설하, 장(=경구), 직장, 비내, 폐, 흡입, 결막, 질내, 요도내, 심장내, 동맥내, 정맥내, 요부내, 경막내, 관절내, 피부내, 피하, 근육내 및 복막내로 적용된다.

하기 실시예에서, 퍼센트는 중량%이다. 다른 언급이 없는 한, 사용된 화합물의 양은 순수한 물질을 기준으로 한다.

나노분산액 예비상에 대한 적용 실시예

실시예 1: 미글리올(Miglyol) 812 나노분산액 예비상

콩 레시틴 17.30%

폴리슬베이트 80 34.00%

미글리올 812 34.50%

에탄올 14.20%

제조: 미글리올 812 및 폴리솔베이트 80을 혼합한다. 콩 레시틴을 에탄올에 용해시키고 이 혼합물에 첨가하여 균질한 투명 액체를 수득한다.

실시예 2: 미글리올 812 나노분산액 예비상

콩 레시틴 17.30%

올레트-20 34.00%

미글리올 812 34.50%

에탄올 14.20%

제조: 미글리올 812 및 올레트-20을 가열하면서 혼합한다. 콩 레시틴을 에탄올에 용해시키고 이 혼합물에 첨가하여 균질한 투명 액체를 수득한다.

실시예 3: 미글리올 812 나노분산액 예비상

콩 레시틴 17.30%

라네트-20 34.00%

미글리올 812 34.50%

에탄올 14.20%

제조: 미글리올 812 및 라네트-20을 가열하면서 혼합한다. 콩 레시틴을 에탄올에 용해시키고 이 혼합물에 첨가하여 균질한 투명 액체를 수득한다.

실시예 4: 미글리올 812 나노분산액 예비상

콩 레시틴 17.30%

비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트 34.00%

(비타민 E TPGS, Eastman)

미글리올 812 34.50%

에탄올 14.20%

제조: 미글리올 812 및 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트를 가열하면서 혼합한다. 콩 레시틴을 에탄올에 용해시키고 이 혼합물에 첨가하여 균질한 투명 액체를 수득한다.

실시예 5: 비타민 E 아세테이트 나노분산액 예비상

콩 레시틴 9.00%

폴리솔베이트 80 34.00%

비타민 E 아세테이트 36.60%

미글리올 812 13.00%

에탄올 7.40%

제조: 미글리올 812, 비타민 E 아세테이트 및 폴리솔베이트 80을 혼합한다. 콩 레시틴을 에탄올에 용해시키고 이 혼합물에 첨가하여 균질한 투명 액체를 수득한다.

실시예 6: 비타민 A 팔미테이트 나노분산액 예비상

콩 레시틴 17.30%

폴리솔베이트 80 34.00%

비타민 A 팔미테이트( $1.7 \times 10^6$  IU/g) 4.50%

미글리올 812 30.00%

에탄올 14.20%

제조: 비타민 A 팔미테이트, 미글리올 812 및 폴리솔베이트 80을 혼합한다. 콩 레시틴을 에탄올에 용해시키고 이 혼합물에 첨가하여 균질한 투명 액체를 수득한다.

실시예 7: 트리데실 살리실레이트 나노분산액 예비상

콩 레시틴 11.00%

폴리솔베이트 80 26.00%

트리데실 살리실레이트 40.50%

미글리올 812 13.50%

에탄올 9.00%

제조: 트리데실 살리실레이트, 미글리올 812 및 폴리솔베이트 80을 혼합한다. 콩 레시틴을 에탄올에 용해시키고 이 혼합물에 첨가하여 균질한 투명 액체를 수득한다.

나노분산액의 적용 실시예

실시예 8: 미글리올 812 나노분산액

콩 레시틴 1.73%

폴리솔베이트 80 3.40%

미글리올 812 3.45%

에탄올 1.42%

10mm 인산염 완충액(pH 6) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제조: 수 상(예: 90kg)을 50℃에서 교반하면서(예: 자기 교반기) 용기내에 넣는다. 실시예 1의 액체 나노분산액 예비상(예: 10kg)을 교반하면서(예: 자기 교반기) 수 상에 가한다.

실시예 9: 미글리올 812 나노분산액

콩 레시틴 1.73%

올레트-20 3.40%

미글리올 812 3.45%

에탄올 1.42%

10mm 인산염 완충액(pH 6) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

나노분산액을 실시예 8의 방법과 유사하게 제조한다.

실시예 10: 미글리올 812 나노분산액

콩 레시틴 1.73%

라네트-20 3.40%

미글리올 812 3.45%

에탄올 1.42%

10mm 인산염 완충액(pH 6) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

나노분산액을 실시예 8의 방법과 유사하게 제조한다.

실시예 11: 미글리올 812 나노분산액

콩 레시틴 1.73%

비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트 3.40%

(비타민 E TPGS, Eastman)

미글리올 812 3.45%

에탄올 1.42%

10mm 인산염 완충액(pH 6) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

나노분산액을 실시예 8의 방법과 유사하게 제조한다.

실시예 12: 텍스판테놀 나노분산액

텍스판테놀 5.00%

콩 레시틴 1.73%

폴리솔베이트 80 3.40%

미글리올 812 3.45%

에탄올 1.42%

10mm 인산염 완충액(pH 6) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제조: 텍스판테놀을 포함하는 수 상(예: 90kg)을 50℃에서 교반하면서(예: 자기 교반기) 용기내에 넣는다. 실시예 1의 액체 나노분산액 예비상(예: 10kg)을 교반하면서(예: 자기 교반기) 수 상에 가한다.

실시예 13: 텍스판테놀 나노분산액

텍스판테놀 5.00%

콩 레시틴 1.73%

폴리솔베이트 80 3.40%

미글리올 812 3.45%

에탄올 1.42%

10mm 인산염 완충액(pH 7.4) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

나노분산액을 실시예 12의 방법과 유사하게 제조한다.

실시예 14: 비타민 E 아세테이트 나노분산액

비타민 E 아세테이트 2.00%

콩 레시틴 0.49%

폴리솔베이트 80 1.86%

미글리올 812 0.71%

에탄올 0.63%

10mm 인산염 완충액(pH 6) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제조: 수 상(예: 94.54kg)을 50℃에서 교반하면서(예: 자기 교반기) 용기내에 넣는다. 실시예 5의 액체 나노분산액 예비상(예: 5.46kg)을 교반하면서(예: 자기 교반기) 수 상에 가한다.

실시예 15: 비타민 E 아세테이트 나노분산액

비타민 E 아세테이트 2.00%

콩 레시틴 0.49%

폴리솔베이트 80 1.86%

미글리올 812 0.71%

에탄올 0.63%

10mm 인산염 완충액(pH 7.4) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

나노분산액을 실시예 14의 방법과 유사하게 제조한다.

실시예 16: 비타민 A 팔미테이트 나노분산액

비타민 A 팔미테이트( $1.7 \times 10^6$  IU/g) 0.45%

콩 레시틴 1.73%

미글리올 812 3.00%

폴리솔베이트 80 3.40%

에탄올 1.42%

10mm 인산염 완충액(pH 6) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

나노분산액을 실시예 8의 방법과 유사하게 제조한다.

실시예 17: 비타민 A 팔미테이트 나노분산액

비타민 A 팔미테이트( $1.7 \times 10^6$  IU/g) 0.45%

콩 레시틴 1.73%

미글리올 812 3.00%

폴리솔베이트 80 3.40%

에탄올 1.42%

10mm 인산염 완충액(pH 7.4) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

나노분산액을 실시예 8의 방법과 유사하게 제조한다.

실시예 18: 솔코세릴 나노분산액

솔코세릴 1.00%

콩 레시틴 1.73%

폴리솔베이트 80 3.40%

미글리올 812 3.45%

에탄올 1.42%

10mm 인산염 완충액(pH 6) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제조: 솔코세릴을 포함하는 수 상(예: 90kg)을 50℃에서 교반하면서(예: 자기 교반기) 용기내에 넣는다. 실시예 1의 액체 나노분산액 예비상(예: 10kg)을 교반하면서(예: 자기 교반기) 수 상에 가한다.

실시예 19: 트리데실 살리실레이트 나노분산액

트리데실 살리실레이트 4.05%

콩 레시틴 1.10%

폴리솔베이트 80 2.60%

미글리올 812 1.35%

에탄올 0.90%

10mm 인산염 완충액(pH 6) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제조: 수 상(예: 90kg)을 50℃에서 교반하면서(예: 자기 교반기) 용기내에 넣는다. 실시예 7의 액체 나노분산액 예비상(예: 10kg)을 교반하면서(예: 자기 교반기) 수 상에 가한다.

나노분산액의 입도 및 입도 분포는 하기 표 1에 상응한다.

**[표 1]**

나노분산액	입경 <sup>1</sup> [nm]	표준 편차[nm]	입도 분포
미글리올 812 나노분산액 실시예 8	13.8	4.1	가우스
덱스판테놀 나노분산액 실시예 12	19.7	5.4	가우스
비타민 E 아세테이트 나노분산액 실시예 14	12.2	5.5	가우스
비타민 A 팔미테이트 나노분산액 실시예 16	10.1	3.9	가우스
솔코세릴 나노분산액 실시예 18	7.3	3.4	가우스
트리데실 살리실레이트 나노분산액 실시예 19	16.3	6.6	가우스

<sup>1</sup> 입경 및 입도 분포는 레이저 광 산란기를 통해 측정한다[Nicomp 370 Submicron Particle Sizer, number weighting].

하기 표에서 나타낸 바대로 나노분산액은 또한 우수한 저장 안정성을 갖는다.

덱스판테놀 나노분산액(실시예 12)

**[표 2]**

저장 조건		pH	직경 <sup>2</sup> [nm]	표준 편차[nm]	덱스판테놀 <sup>3</sup> 함량[%]
기간(개월)	온도(℃)				

0		6.1	19.7	5.4	5.37
3	7	6.1	19.0	6.7	5.36
	25	6.1	22.2	7.7	5.32
	40	6.3	36.6	14.2	5.23
6	7	6.1	20.8	7.3	5.30
	25	6.2	24.1	9.2	5.26
	40	6.4	35.4	17.7	5.20

<sup>2</sup> 입경 및 입도 분포는 레이저 광 산란기를 통해 측정한다[Nicomp 370 Submicron Particle Sizer, volume weighting).  
<sup>3</sup> 텍스판테놀 함량은 HPLC를 통해 측정된다.

비타민 E 아세테이트 나노분산액(실시예 14)

**[표 3]**

저장 조건		pH	직경 <sup>2</sup> [nm]	표준 편차[nm]	비타민 E 아세테이트 <sup>5</sup> 함량[%]
기간(개월)	온도(℃)				
0		6.1	12.2	5.5	2.04
3	7	6.1	16.1	6.6	2.02
	25	6.1	17.5	7.0	2.04
	40	6.0	15.4	6.8	2.01
6	7	6.1	17.0	6.9	2.04
	25	6.0	17.6	7.2	2.03
	40	6.0	20.8	7.9	2.02

<sup>4</sup> 입경 및 입도 분포는 레이저 광 산란기를 통해 측정한다.  
<sup>5</sup> 비타민 E 아세테이트 함량은 HPLC를 통해 측정된다.

나노분산액 또는 나노분산액 예비상을 사용한 약제학적 최종 제형에 대한 적용 실시예

실시예 20: 텍스판테놀 5% 조절된 용량 비-에어로졸 분무

실시예 12에 따른 나노분산액 100.00%

제제는 우수한 소염 작용을 갖는다.

실시예 21: 텍스펜탄올 비타민 E 아세테이트 로션

세라 유화제 세토마크로글리스 3.0%

올레일륨 올레이니쿰 6.0%

프로필렌 글리콜림 3.0%

실시예 12의 나노분산액 10.0%

실시예 14의 나노분산액 10.0%

정제수 총량이 100.0%가 되게 하는 양

제제는 우수한 소염 작용을 갖는다.

실시예 22: 텍스판테놀 2.5% 점안액

만니톨 4.70%

실시예 13의 나노분산액 50.00%

10mm 인산염 완충액(pH 7.4) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제제는 우수한 소염 작용을 갖는다.

실시예 23: 비타민 A 팔미테이트 0.1% 크림

세틸 알코올 10.00%

경화 땅콩 오일 20.00%

폴리솔베이트 60 5.00%

프로필렌 글리콜 20.00%

페녹시에탄올 0.50%

실시예 16의 나노분산액 23.00%

정제수 총량이 10.00%가 되게 하는 양

제제는 우수한 비타민 A 작용을 갖는다.

실시예 24: 비타민 A 팔미테이트 0.1% 에어로졸

나트륨 EDTA 0.05%

만니톨 4.70%

실시예 17의 나노분산액 23.00%

10mm 인산염 완충액(pH 7.4) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제제는 우수한 비타민 A 작용을 갖는다

실시예 25: 트리데실 살리실레이트 1.0% 연고

시트르산 0.75%

암모니아 용액 0.09%

중쇄 트리글리세라이드 5.00%

운젠텀 알코올럼 라니 아쿠오섬

(unguentum alcoholum lanae aquosum) DAB 9 40.00%

실시예 19의 나노분산액 25.00%

정제수 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제제는 우수한 케라틴 분해 작용을 갖는다.

실시예 26: 슐코세틸 0.5% 하이드로겔

나트륨 카복시메틸셀룰로즈 450 cP 3.50%

실시예 18의 나노분산액 50.00%

정제수 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제제는 천천히 냉각되고 우수한 소염 작용을 갖는다.

실시예 27: 슐코세틸 1.0% 조절된 용량 비-에어로졸 분무

실시예 18의 나노분산액 100.00%

제제는 우수한 소염 작용을 갖는다.

실시예 28: 비타민 E 아세테이트 드링크 애플

시트르산 0.40%

글루코즈 7.50%

방향제 0.50%

실시예 14의 나노분산액 50.0%

정제수 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제제는 우수한 산화방지 작용을 갖는다.

실시예 29: 비타민 E 아세테이트 주사가능한 용액

만니톨 4.70%

실시예 15의 나노분산액 75.00%

10mm 인산염 완충액(pH 7.4) 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제제는 우수한 산화방지 작용을 갖는다.

실시예 30: 비타민 E 아세테이트 정제

하이드록시프로필메틸셀룰로즈 15.00%

(메토셀 E4M CR 급)

마그네슘 스테아레이트 0.70%

비타민 E 아세테이트<sup>6</sup> 1.00%

락토오스 총량이 100.00%가 되게 하는 양

제제는 우수한 산화방지 작용을 갖는다.

<sup>6</sup> 비타민 E 아세테이트를 과립화하는 동안 나노분산액의 형태로 혼입시킨다. 즉 실시예 14의 나노분산액을 과립화 액체로서 사용한다.

실시예 31: 비타민 E 아세테이트 탄성 젤라틴 캡슐

탄성 젤라틴 캡슐은 실시예 5의 나노분산액 예비상으로 충전한다.

제제는 우수한 산화방지 작용을 갖는다.

**발명의 효과**

본 발명은 (a) 막 형성 분자, (b) 공유화제 및 (c) 친지성 성분을 포함하고, 추가의 에너지 공급 없이, (a) 성분 (a), (b) 및 (c)를 혼합하여 균질한 투명 액체를 수득하는 단계 및 (β) 단계 (α)에서 수득한 액체를 약제학적 최종 제형의 수성 상에 첨가하는 단계를 수행하여 수득할 수 있는, 약제학적 활성 물질용 비히클로서 적합한 나노분산액을 사용함으로써 약제 효능이 증진된 약제학적 최종 제형을 제공하는 것이다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

(a) 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 하여, 0.1 내지 30중량%의 인지질,

(b) 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 하여, 1 내지 50중량%의, 폴리에톡실화 지방 알코올, 폴리에톡실화 지방산, 폴리에톡실화 비타민 E 유도체, 폴리에톡실화 라놀린 및 이의 유도체, 폴리에톡실화 지방산 부분 글리세라이드, 폴리에톡실화 알킬페놀, 황산 세미에스테르 폴리에톡실화 지방 알코올 및 이의 염, 폴리에톡실화 지방 아민 및 지방산 아미드, 폴리에톡실화 탄수화물, 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 중합체로부터 선택된 유화제,

(c) 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 하여, 0.1 내지 80중량%의, 친지성, 천연 또는 합성, 또는 부분 합성 디- 또는 트리글리세라이드, 및 친지성 기능성 약제학적 활성 물질, 및

(d) 에탄올을 포함하고,

추가의 에너지 공급 없이,

(a) 성분 (a), (b), (c) 및 (d)를 혼합하여 균질한 투명 액체(일명, 나노분산액 예비상)를 수득하는 단계 및

(β) 단계 (α)에서 수득한 액체를 약제학적 최종 제형의 수 상에 첨가하는 단계를 수행하여 수득되는 나노분산액을 사용하여 약제학적 최종 제형을 제조하는 방법.

**청구항 2.**

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

제1항에 있어서, 약제학적 최종 제형이 액체, 반고체 또는 고체 제제임을 특징으로 하는 방법.

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

**청구항 20.**

삭제

**청구항 21.**

삭제

**청구항 22.**

삭제

**청구항 23.**

삭제

**청구항 24.**

삭제

**청구항 25.**

(a) 인지질,

(b) 폴리에톡실화 지방 알코올, 폴리에톡실화 지방산, 폴리에톡실화 비타민 E 유도체, 폴리에톡실화 라놀린 및 이의 유도체, 폴리에톡실화 지방산 부분 글리세라이드, 폴리에톡실화 알킬페놀, 황산 세미에스테르 폴리에톡실화 지방 알코올 및 이의 염, 폴리에톡실화 지방 아민 및 지방산 아마이드, 폴리에톡실화 탄수화물, 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 중합체로부터 선택된 유화제,

(c) 친지성, 천연 또는 합성, 또는 부분 합성 디- 또는 트리글리세라이드, 및 친지성 기능성 약제학적 활성 물질, 및

(d) 에탄올을 균질한 투명 액체가 수득될 때까지 무수 매질에서 혼합함으로써 수득되는 나노분산액 예비상.

**청구항 26.**

삭제

**청구항 27.**

(a) 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 하여, 0.1 내지 30중량%의 인지질,

(b) 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 하여, 1 내지 50중량%의, 폴리에톡실화 지방 알코올, 폴리에톡실화 지방산, 폴리에톡실화 비타민 E 유도체, 폴리에톡실화 라놀린 및 이의 유도체, 폴리에톡실화 지방산 부분 글리세라이드, 폴리에톡실화 알킬페놀, 황산 세미에스테르 폴리에톡실화 지방 알코올 및 이의 염, 폴리에톡실화 지방 아민 및 지방산 아마이드, 폴리에톡실화 탄수화물, 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 중합체로부터 선택된 유화제,

(c) 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 하여, 0.1 내지 80중량%의, 친지성, 천연 또는 합성, 또는 부분 합성 디- 또는 트리글리세라이드, 및 친지성 기능성 약제학적 활성 물질, 및

(d) 에탄올을 포함하고,

추가 에너지 공급 없이,

(a) 성분 (a), (b), (c) 및 (d)를 혼합하여 균질한 투명 액체를 수득하는 단계 및

(β) 단계 (α)를 수행하여 수득한 액체를 수 상에 첨가하는 단계에 의해 수득되는 나노분산액.