

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
A61K 9/10

(11) 공개번호 특2003 - 0000799
(43) 공개일자 2003년01월06일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 0036930
(22) 출원일자 2001년06월27일

(71) 출원인 한미약품공업 주식회사
경기 화성군 팔탄면 하저리 893 - 5

(72) 발명자 우종수
경기도수원시장안구천천동333천천주공아파트118 - 203
이흥기
경기도화성군매송면어천1리효도빌라디동101호

(74) 대리인 이현실
장성구

심사청구 : 있음

(54) 난용성 항진균제의 경구투여용 조성물 및 이의 제조 방법

요약

본 발명은 생체이용률이 증가된 난용성 항진균제의 경구투여용 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게 난용성 항진균제, 인산, 계면활성제 및 오일을 포함하는 본 발명의 조성물은 고점도의 마이크로에멀전 예비농축액으로서, 난용성 항진균제를 인산 수용액과 용해보조제의 혼합액에 균질하게 용해시킨 후 이 용액에 계면활성제 및 오일을 가해 마이크로에멀전 예비농축액을 얻은 다음 용해보조제를 제거하여 제조된다.

대표도

도 1

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 한 태양에 따른 이트라코나졸 제제의 생체이용률을 시판되는 대조 제제(스포라녹스^R캡셀, 스포라녹스^R액)와 비교하여 나타낸 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 생체이용률이 증가된 난용성 항진균제의 경구투여용 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

이트라코나졸은 우수한 항진균 활성에도 불구하고 난용성이어서 경구투여될 경우 생체이용률이 저조하다는 단점이 있다. 실제로 이트라코나졸의 물에 대한 용해도는 1 µg/ml 이하이고, pKa 값이 3.7이어서 매우 낮은 pH에서만 이온화되어 용해된다. 또한 경구투여된 이트라코나졸의 생체이용률(흡수 또는 혈중 농도)은 개체에 따라 편차가 크며, 섭취된 음식물의 영향을 크게 받는 것으로 알려져 있다.

따라서, 이트라코나졸의 물에 대한 용해도를 증가시켜 생체이용률을 증가시키기 위한 시도로서 이트라코나졸과 사이클로덱스트린의 포접 화합물을 사용하는 방법이 시도된 바 있으나(국제공개 제 85/002767 호 및 미국특허공보 제 4,764,604 호), 이 방법은 이트라코나졸의 물에 대한 용해도를 거의 개선시키지 못하고 있을 뿐만 아니라, 실제 생산공정에 있어서도 포접물 형성을 위해 여러 단계의 복잡한 공정을 필요로 하기 때문에 바람직하지 못하다.

최근에는 약학적으로 불활성 또는 중성의 설탕, 덱스트린, 전분 등으로 이루어진 코아 위에 이트라코나졸과 친수성 고분자가 코팅되고 다시 그 위에 폴리에틸렌글리콜 등의 고분자로 코팅된 3층 구조의 비드가 안센사에 의해 개발되어 시판되고 있다(국제공개 제 94/05263 호, 제품명; 스포라녹스 캡셀). 그러나 이 방법은 직경 600 내지 700 µm인 작은 코아를 사용하므로 코팅 과정 중에 뭉치는 현상이 발생하는 등 생산공정상의 어려움이 있으며, 체내에서 그 흡수율이 음식물의 영향을 많이 받아 식전과 식후의 흡수율 차이가 큰 단점이 있다.

한편, 이트라코나졸의 생체이용률이 증가되고 기존 시판제제의 문제점이던 음식물에 의한 영향을 거의 받지 않는 제제로, 용융-압출(melt-extrusion) 방법에 따라 이트라코나졸과 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 등의 수용성 고분자 혼합물을 245 내지 265 °C로 가열하여 용융된 이트라코나졸을 용융되지 않은 수용성 고분자에 분산시킨 고체분산체(solid dispersion)가 개발된 바 있으나(국제공개 제 97/44014 호, 제품명; 스포라녹스 정, 안센), 이트라코나졸의 용융-압출 과정이 245 내지 265 °C의 고온에서 수행되어야 하고, 또한 용융된 이트라코나졸을 고분자에 매우 균일하게 분산시켜야 하는 등 용융압출물의 제조에 어려움이 있고, 더 나아가 용융되지 않은 이트라코나졸이 잔존하면서 용출이나 흡수에 영향을 미칠 수 있어 재현성있는 제품을 얻기가 어렵다는 단점이 있다. 더구나, 흡수율 증가에 대한 구체적인 효과는 아직 확인되지 않고 있다.

또한 안센사에 의해 시판되는 스포라녹스 액은 식전에 복용되더라도 그 흡수율이 높은 장점이 있으나, 제제 중 이트라코나졸 농도가 낮아 많은 양(10mg/ml)을 복용하여야 하고, 제제가 수용액 상태이지만 장액과 접촉시 즉시 침전을 생성하는 제제학적 단점이 있으며 그 적응증도 식도의 진균성 감염증에 국한되는 단점이 있다.

최근 국제공개 제 98/55148 호에는 난용성 약물, 사이클로덱스트린, 수용성 산 및 수용성 유기 중합체를 함유하는 고점도의 조성물이 높은 용출률을 보이며 절식시에 복용되더라도 흡수율이 향상되어 음식물의 영향을 받지 않음이 개시되어 있다. 그러나 이 조성물은 높은 부형제 용량으로 인해 복용에 어려움이 있고, 고점도로 인해 조성물을 캡셀 등에 충전하기 어려워 제제화에도 문제점이 있다. 또한 이 조성물은 장액과 같은 pH 6.8 이상의 알칼리 조건하에서는 1% 미만의 낮은 용출율을 나타냄으로써 생체이용률이 저조한 단점이 있다.

본 발명자들은 난용성 항진균제, 인산, 공계면활성제, 계면활성제 및 오일을 포함하는 마이크로에멀전 예비농축액 조성물이 난용성 항진균제를 완전히 용해시킴으로써 생체이용률을 향상시킴을 발견하여 특허출원 제 2000-83717 호로 출원한 바 있다. 이 조성물은 pH 6.8 이상의 알칼리 조건하에서 유화 안정성이 기존의 제제보다는 향상되었으나, 충분하지 못해 용출율이 낮은 단점이 있었다.

이에 본 발명자들은 pH 6.8 이상의 알칼리 조건하에서도 용출율이 높아 생체이용률이 향상된 제제를 개발하기 위해 예의 연구하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 생체이용률이 증가된 난용성 항진균제의 경구투여용 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 조성물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적에 따라, 본 발명에서는 난용성 항진균제, 인산, 계면활성제 및 오일을 포함하는 마이크로에멀전 예비농축액 조성물을 제공한다.

상기 다른 목적에 따라, 본 발명에서는 (a) 난용성 항진균제를 인산 수용액 및 용해보조제의 혼합액에 균질하게 용해시킨 후, (b) 이 용액에 계면활성제 및 오일을 가한 다음, (c) 용해보조제를 제거하는 단계를 포함하는, 상기 조성물의 제조 방법을 제공한다.

이하 본 발명의 조성물을 제조하는 데 사용되는 성분들을 상세히 설명한다.

(1) 활성성분

본 발명에서 활성성분으로는 난용성 항진균제들이 모두 사용될 수 있는데, 예를 들면 아릴아민계, 이미다졸계, 트리아졸계 항진균제 등이 있으며, 특히 트리아졸계 항진균제인 이트라코나졸이 바람직하다.

(2) 용해제

본 발명에서 이트라코나졸을 용해시킬 목적으로 사용되는 용해제로는 인산이 바람직하며, 주로 85% 인산 수용액이 바람직하고, 경우에 따라 더욱 희석된 인산 수용액을 사용할 수도 있다.

(3) 용해보조제

본 발명에서 조성물의 제조에 사용되는 용해보조제는 제조 과정 중에 제거되므로 최종 조성물에는 포함되지 않지만, 인산에 의한 항진균제의 용해를 보조할 뿐만 아니라, 인산의 사용량을 감소킴으로써 항진균제가 용해된 인산 수용액의 점도를 저하시켜 본 발명의 조성물의 제조를 용이하게 해준다. 이러한 용해보조제로는 약 100 °C 미만의 온도에서 휘산하기 쉬운 유기용매를 사용할 수 있으며, 최종 조성물에 잔류하더라도 인체에 무해하여 경구섭취 가능한 것이 바람직하다. 그 대표적인 예로는 에탄올, 프로판올, 이소프로필 알콜 등의 알콜이 있으며, 특히 에탄올이 바람직하다.

(4) 계면활성제

본 발명에서 계면활성제로는 오일 성분 및, 인산, 용해보조제 등의 친수성 성분을 수중에서 안정하게 유화시킴으로써 안정한 마이크로에멀전을 형성시킬 수 있는 약학적으로 허용되는 계면활성제는 어느 것이나 사용할 수 있으며, 대표적인 예는 다음과 같다.

① 천연 또는 수소화 식물성 오일과 에틸렌 글리콜의 반응 생성물:

폴리옥시에틸렌 글리콜화된 천연 또는 수소화된 식물성 오일로서, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 글리콜화된 천연 또는 수소화 피마자유(제품명: Cremophor^R (BASF), HCO^R (Nikkol))가 있다.

② 폴리옥시에틸렌 - 소르비탄 - 지방산 에스테르류:

예를 들어 모노, 트리 라우릴, 팔미틸, 스테아릴, 올레일의 에스테르(제품명: Tween^R, ICI)가 있다.

③ 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르류:

예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르(제품명: Myrj)가 있다.

④ 폴리옥시에틸렌 - 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체(제품명: Poloxamer, Pluronic 또는 Lutrol)

⑤ 소듐 디옥틸설포숙시네이트 또는 소듐 라우릴 설페이트

⑥ 인지질류

⑦ 프로필렌 글리콜 모노 - 지방산 에스테르 또는 프로필렌 글리콜 디 - 지방산 에스테르류:

예를 들어 프로필렌글리콜 디카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌글리콜 디라우레이트, 프로필렌글리콜 이소스테아레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트 및 프로필렌글리콜 리시노레이트 등을 들 수 있으며 이 중 프로필렌글리콜 모노라우레이트가 바람직하다.

⑧ 천연 식물성 오일 트리글리세리드 및 폴리알킬렌 폴리올의 트랜스 - 에스테르화 반응산물(제품명: Labrafil M)

⑨ 모노 -, 디 - 또는 모노/디 - 글리세리드:

예를 들어 카프릴릭/카프릭산 모노 - 및 디 - 글리세리드(제품명: Imwitor)가 있다.

⑩ 소르비탄 지방산 에스테르:

예를 들어 소르비탄 모노라우릴, 소르비탄 모노팔미틸 및 소르비탄 모노스테아릴(제품명: Span)이 있다.

⑪ 스테롤 및 그의 유도체류:

예를 들어 콜레스테롤, 파이토스테롤 및 시토스테롤이 있다.

이 중 수소화 식물성 오일의 폴리옥시에틸렌 생성물, 폴리옥시에틸렌 - 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 등이 바람직하다.

(5) 오일 성분

본 발명에서 사용되는 오일 성분은 계면활성제와 잘 혼화되며 수중에서 안정하게 유화되어 안정한 마이크로에멀전을 형성시킬 수 있는 약학적으로 허용되는 오일이면 어느 것이나 사용할 수 있으며, 대표적인 예는 다음과 같다.

① 지방산 트리글리세라이드류:

바람직하게는 중급 지방산 트리글리세라이드(Medium chain fatty acid triglyceride)로 제품명 미글리올(Miglyol)로 시판되는 코코넛유(fractionated coconut oil)이다.

② 모노 -, 디 - 및 모노/디 - 글리세라이드류:

바람직하게는 올레산의 모노 - 및 디 - 글리세라이드류이다.

③ 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물:

탄소수 8 내지 20의 지방산과 탄소수 2 내지 3의 일가 알칸올의 에스테르 화합물로, 예를 들어 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 에틸 리놀레이트, 에틸 올레이트 등이 있다.

④ 천연 식물유 또는 동물성 오일:

예를 들어 옥수수유, 올리브유, 대두유, 어유 등이 있다.

⑤ 탄화수소류:

예를 들어 스쿠알렌, 스쿠알란 등이 있다.

⑥ 토크페롤류:

예를 들어 토크페롤 또는, 토크페롤 아세테이트, 토크페롤 숙시네이트, 폴리에틸렌글리콜 - 1000 - 토크페롤 숙시네이트 (TPGS) 등이 있다.

⑦ 프로필렌글리콜 지방산 에스테르

예를들면 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌글리콜 디카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트 등이 있다.

이 중 특히 토크페롤류, 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물 또는 프로필렌글리콜 지방산 에스테르가 바람직하다.

본 발명의 조성물은, (a) 상기 난용성 항진균제를 인산 수용액 및 용해보조제의 혼합액에 균질하게 용해시킨 후, (b) 이 용액에 계면활성제 및 오일을 가한 다음, (c) 용해보조제를 제거하여 제조될 수 있다. (c) 단계에서 용해보조제는 통상적인 방법으로 제거할 수 있는데, 예를 들어 상압하에서 가열하거나 감압하에서 가열하여 용해보조제를 휘발시키는 것으로, 바람직하게는 약 40 내지 100 °C, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 80 °C 정도의 온도로 가열하는 것이다. 상기 제조 과정에서 활성 성분, 인산, 용해보조제, 계면활성제 및 오일 성분은 중량을 기준으로 하여 1 : 0.5 15 : 0.5 20 : 0.5 15 : 0.5 15의 비율로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1 : 1 10 : 1 15 : 1 10 : 1 10의 비이다. 또한, 용해보조제를 제거하여 얻은 최종 조성물은 활성 성분, 인산, 계면활성제 및 오일 성분을 중량을 기준으로 하여 1 : 0.5 15 : 0.5 15 : 0.5 15의 비율로 포함하며, 바람직하게는 1 : 1 10 : 1 10 : 1 10의 비이다.

이렇게 얻어진 조성물은 고점도를 가지며 난용성 항진균제를 완전 용해된 상태로 포함하는 마이크로에멀전 예비농축액으로, 경구투여될 경우 매우 안정한 미세유화 입자를 형성한다. 특히 이 조성물은 장액에서와 같은 pH 6.8 이상의 알칼리 조건하에서도 안정한 미세유화 입자를 유지하면서 항진균제를 높은 용출률로 방출함으로써 생체이용률이 현저하게 증가되며, 음식물에 의한 흡수율의 차이가 적은 장점이 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 통상적인 방법에 따라 연질캡셀, 경질캡셀로 제형화될 수 있다.

또한 본 발명의 조성물에는 상기 성분들 외에 항산화제 등과 같은 약제학적으로 허용되는 첨가제가 추가로 포함될 수 있다.

이하 본 발명을 실시예에 의하여 상세히 설명하나, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1: 경질캡셀제의 제조

성 분 함량(mg/제제)

이트라코나졸 50

85% 인산 수용액 200

(에탄올) (300)

폴리옥시에틸렌 - 50 - 수소화 피마자유(HCO - 50) 80

크레모포어 EL 80

폴록사머 124NF 64

트윈 20 64

dl - α - 토코페롤 96

프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 32

약물학적 활성성분인 이트라코나졸에 인산 수용액 및 에탄올을 가해 균질하게 용해시킨 후 여기에 나머지 성분을 차례로 가해 녹인 다음 이 혼합액을 55 °C에서 4 시간 가온 농축하여 에탄올을 휘발시켜 마이크로에멀전 예비농축액을 얻었다. 이 예비농축액을 대한약전 제제 총칙 중 경질캡셀항의 제조방법에 따라 경질캡셀에 충전하여 경질캡셀제를 제조하였다.

실시예 2: 연질캡셀제의 제조

성 분 함량(mg/제제)

이트라코나졸 50

85% 인산 수용액 200

(에탄올) (300)

폴리옥시에틸렌 - 50 - 수소화 피마자유(HCO - 50) 80

크레모포어 EL 80

폴록사머 124NF 64

트윈 20 64

dl - α - 토코페롤 96

프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 32

상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 마이크로에멀전 예비농축액을 얻은 후, 대한약전 제제총칙 중 연질캡셀항의 제조방법에 따라 연질캡셀을 제조하였다.

실시예 3: 경질캡셀제의 제조

성 분 함량(mg/제제)

이트라코나졸 50

85% 인산 수용액 200

(에탄올) (300)

폴리옥시에틸렌 - 50 - 수소화 피마자유(HCO - 50) 160

폴록사머 124NF 64

트윈 20 64

dl - α - 토코페롤 96

프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 32

상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 경질캡셀제를 제조하였다.

실시예 4: 경질캡셀제의 제조

성 분 함량(mg/제제)

이트라코나졸 50

85% 인산 수용액 200

(에탄올) (300)

폴리옥시에틸렌 - 50 - 수소화 피마자유(HCO - 50) 160

폴록사머 124NF 124

dl - α - 토코페롤 96

프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 32

상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 경질캡셀제를 제조하였다.

실시예 5: 경질캡셀제의 제조

성 분 함량(mg/제제)

이트라코나졸 50

85% 인산 수용액 200

(에탄올) (300)

폴리옥시에틸렌 - 50 - 수소화 피마자유(HCO - 50) 160

폴록사머 124NF 124

dl - α - 토코페롤 140

상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 경질캡셀제를 제조하였다.

실시예 6: 경질캡셀제의 제조

성 분 함량(mg/제제)

이트라코나졸 50

85% 인산 수용액 200

(에탄올) (300)

크레모포어 EL 160

트윈 20 124

dl - α - 토코페롤 120

상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 경질캡셀제를 제조하였다.

실시예 7: 경질캡셀제의 제조

성 분 함량(mg/제제)

이트라코나졸 50

85% 인산 수용액 200

(에탄올) (300)

크레모포어 EL 160

트윈 20 124

프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 120

상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 경질캡셀제를 제조하였다.

실시예 8: 경질캡셀제의 제조

성 분 함량(mg/제제)

이트라코나졸 100

85% 인산 수용액 200

(에탄올) (300)

크레모포어 EL 200

트윈 20 160

프로필렌글리콜 디카프릴레이트 30

dl - α - 토코페롤 130

상기 성분들을 사용하여 실시예 1의 방법과 동일하게 실시하여 경질캡셀제를 제조하였다.

비교예: 경질캡셀제의 제조

성 분 함량(mg/제제)

이트라코나졸 50

85% 인산 수용액 200

에탄올 300

폴리옥시에틸렌 - 50 - 수소화 피마자유(HCO - 50) 80

크레모포어 EL 80

폴록사머 124NF 64

트윈 20 64

dl - α - 토코페롤 96

프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 32

약물학적 활성성분인 이트라코나졸에 인산 수용액 및 에탄올을 가해 균질하게 용해시킨 후 여기에 나머지 성분을 차례로 가해 녹여 마이크로에멀전 예비농축액을 얻었다. 이 예비농축액은 별도의 에탄올 제거 공정 없이 제조되었으므로, 에탄올을 그대로 포함하며, 이 에탄올은 예비농축액이 수용액과 접촉되어 유화될 때 계면활성제의 역할을 돕는 공계면활성제로서 작용한다. 이 예비농축액을 대한약전 제제총칙 중 경질캡셀항의 제조방법에 따라 경질캡셀에 충전하여 경질캡셀제를 제조하였다.

시험예 1: 비교용출시험

실시에 1과 비교예에서 제조된 제제와, 대조제제로서 시판 이트라코나졸 제피과립(스포라녹스 캡셀, 안센사), 용융정(스포라녹스 정, 안센사) 및 용액 제제(스포라녹스 액, 안센사)를 대한약전 일반시험법중 용출시험법 제 2 법(패들법)에 따라 시험하고, 45 분 후 용출액을 취하여 1 μ m 멤브레인필터를 사용하여 여과한 다음 용출량을 아래 분석법에 따라 결정하였다.

용출시험장치 : Erweka DT 80

용출액 : pH 1.2 인공위액 900 ml 및 pH 6.8 인산염 완충액

용출액의 온도 : 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C

회전속도 : 100 $\pm$ 4 rpm

분석법 : 액체 크로마토그래피법

칼 럼 - Cosmosil C₁₈ (150 mm $\times$ 4.6 mm)

이동상 - 아세토니트릴 : pH 7.0 인산염 완충액(60:40)

주입량 - 10 μ l

유 속 - 1.2 ml/분

검출기 - UV 255 nm

그 결과는 하기 표 1 및 2와 같다.

[표 1] pH 1.2 인공위액에서의 용출율

검체	실시에 1	비교예	스포라녹스 캡셀	스포라녹스 정	스포라녹스 액
용출률(45분)	99%	97%	50%	92%	98%

[표 2] pH 6.8 인산염 완충액에서의 용출율

검체	실시에 1	비교예	스포라녹스 캡셀	스포라녹스 정	스포라녹스 액
용출률(45분)	95%	70%	0.6%	0.5%	5.5 %

표 1 및 2에서 보듯이, 본 발명의 마이크로에멀전 예비농축액은 0.1 N 염산 뿐만 아니라 pH 6.8의 인산염 완충액 중에서도 안정한 미세유화 입자를 형성하여 pH 변화에 따른 활성성분의 침전과 같은 변화가 없으며, 특히 pH 6.8의 인산염 완충액에서의 용출율이 비교예 및 대조 제제보다도 현저하게 높게 나타났다.

시험예 2: 비교흡수시험

본 발명의 제제의 생체이용률을 조사하기 위해, 시험제제인 실시에 1의 제제와 대조제제로서 시판 제제인 스포라녹스 캡셀(안센사)과 스포라녹스액(안센사)을 사용하여 흡수시험을 실시하였다.

실험동물로는 스프라그 - 다우리게 웅성 랫트(체중 300g, 14 - 15 주령)를 검체당 각각 10 마리씩 사용하였으며, 랫트는 우리속에서 동일한 조건으로 4일 이상 일정한 통상의 랫트용 고체사료 및 물을 공급하여 사육하였다. 랫트는 48 시간 이상 절식시킨 후 시험에 사용하였으며 절식시에는 물을 자유롭게 마실 수 있게 하였다.

랫트에 시험제제 또는 대조제제를 랫트 체중 1 kg당 이트라코나졸로서 20mg 해당량으로 경구투여용 기구를 이용하여 물과 함께 밀어넣어 투여하였다. 투여 전과 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 7 및 24 시간이 경과된 때에 각각 채혈하였다.

혈장 500 μ l에 내부표준용액 50 μ l(질산에코나졸 500 μ g/ml 메탄올 용액) 및 1 M 탄산완충액(pH 10) 200 μ l를 가하고 혼합한 후 추출용매(n-헵탄 : 이소아밀알콜 = 9 : 1) 7 ml를 가하고 진탕추출하였다. 이 액을 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상등액 6 ml를 취해 50°C 질소기류하에서 증발농축하였다. 이 잔류물에 이동상 200 μ l를 가하여 용해시킨 후 HPLC를 다음과 같이 실시하였다.

칼럼: Inertsil ODS2(4.6 $\times$ 250 mm, 5 μ m)

이동상: 0.05 % 트리에틸아민이 포함된 65% 아세토니트릴 수용액(pH7.0)

주입용량: 100 μ l

유속: 1.2 ml/분

검출: 258 nm

그 결과를 표 3 및 도 1에 나타내었다.

[표 3]

변수 제제	AUC (ng · hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (시)
대조제제 1(스포라녹스 캡셀)	3838.2 $\pm$ 1189.8 (31.0%)	388.8 $\pm$ 97.0 (24.9%)	2.8 $\pm$ 1.0 (35.7%)
대조제제 2(스포라녹스 액)	1170.3 $\pm$ 667.9 (57.1%)	232.3 $\pm$ 134.7 (58.0%)	2.2 $\pm$ 1.1 (50.0%)
실시예 1	5144.0 $\pm$ 526.9 (10.2%)	446.6 $\pm$ 43.3 (9.7%)	4.3 $\pm$ 1.2 (27.9%)

AUC: 최종 채혈된 24시간까지의 혈중농도곡선하면적으로 사다리꼴공식으로 구함. C_{max} : 최고 혈중농도로, 직접 최고혈중농도를 나타낸 시간에서의 농도를 사용했음. T_{max} : 최고혈중 농도를 나타낼 때의 시간.

표 3의 AUC 수치와 도 1에서 보듯이, 실시예 1의 제제는 대조제제인 스포라녹스 캡셀에 비해서는 약 4 배 이상 증가된 생체이용률을 나타내었고 스포라녹스액에 비해서는 약 1.4 배 증가되었다. 또한 CV(%)로 비교해 볼 때 개체간 차이가 훨씬 감소되었다. 이러한 결과로부터 본 발명에 따른 마이크로에멀전 예비농축액은 체액과 접촉하여 유화될 때 매우 안정한 미세유화 입자를 형성하고 pH 변화에 따른 활성성분의 침전과 같은 유화의 변화가 없어 생체내 흡수율이 일정하고 향상되었음을 알 수 있다.

발명의 효과

본 발명의 조성물은 별도의 공계면활성제를 포함하지 않고도 이트라코나졸과 같은 난용성 항진균제를 완전 용해된 상태로 포함하는 마이크로에멀전 예비농축액으로서, 경구투여될 경우 매우 안정한 미세유화 입자를 형성하여 난용성 항진균제의 생체이용률이 현저하게 증가시키며 pH의 영향을 받지 않아 음식물에 의한 영향과 개인 흡수차가 현저히 감소되므로 제제학적으로 매우 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

난용성 항진균제, 인산, 계면활성제 및 오일을 포함하는, 경구투여용 마이크로에멀전 예비농축액 조성물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 난용성 항진균제, 인산, 계면활성제 및 오일이 중량을 기준으로 하여 1 : 0.5 15 : 0.5 15 : 0.5 15의 비율로 포함된 조성물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

상기 난용성 항진균제가 이트라코나졸인 조성물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

상기 계면활성제가 수소화 식물성 오일의 폴리옥시에틸렌 생성물, 폴리옥시에틸렌 - 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르인 조성물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

상기 오일이 토코페롤, 프로필렌글리콜 지방산 에스테르 또는 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물인 조성물.

청구항 6.

(a) 난용성 항진균제를 인산 수용액 및 용해보조제의 혼합액에 균질하게 용해시킨 후, (b) 이 용액에 계면활성제 및 오일을 가한 다음, (c) 이 혼합액에서 용해보조제를 제거하는 단계를 포함하는, 제 1 항에 따른 조성물의 제조 방법.

청구항 7.

제 6 항에 있어서,

상기 용해보조제가 알콜인 방법.

도면

도면 1

