



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0043318
(43) 공개일자 2010년04월29일

(51) Int. Cl.

A61K 9/113 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0102305

(22) 출원일자 2008년10월20일

심사청구일자 2008년10월20일

(71) 출원인

조선대학교산학협력단

광주광역시 동구 서석동 375, 조선대학교 산학기
획팀

(72) 발명자

최후균

광주광역시 동구 학동 768 평화맨션 3-1408

한효경

대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 510동
801호

강진욱

광주광역시 북구 두암동 968-1 주공아파트 112동
1404호

(74) 대리인

이병현

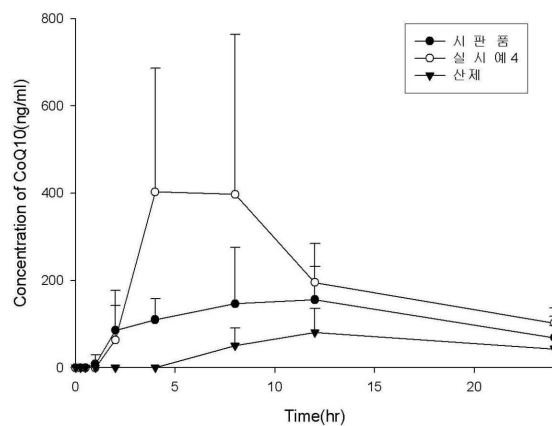
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 수소화 코코-글리세라이드를 이용한 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물

(57) 요약

본 발명은 수소화 코코-글리세라이드에 높은 용해도를 나타내는 활성성분을 함유하는 자가유화형 나노에멀전 조성물로서, 코엔자임 Q10과 같이 수소화 코코-글리세라이드에 용해도가 20 mg/ml 이상인 성분 1종 이상을 활성성분으로 포함하여 물에 난용성 약물의 용해도를 개선하고 제제의 안정성을 유지하도록 고안된 자가유화형 나노에멀전 조성물을 제공한다. 코엔자임 Q10은 항산화제와 심혈관계 질환 치료 등에 이용되고 있지만 용해도가 낮기 때문에 생체이용율이 낮다. 따라서 수소화 코코-글리세라이드에 용해도가 20 mg/ml 이상인 코엔자임 Q10과 같은 활성성분의 용해도를 개선시켜 낮은 생체이용율을 향상시킬 수 있는 자가유화형 나노에멀전 조성물을 제공하고자 한다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

난용성 활성성분의 용해제로 수소화 코코-글리세라이드를 함유하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 (self-emulsifying nanoemulsion) 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 난용성 활성성분이 수소화 코코-글리세라이드에 20 mg/mL이상의 용해도를 갖는 물질인 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 난용성 활성성분이 코엔자임 Q10 인것을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 난용성 활성성분의 함량은 조성물 전체중량의 0.5 내지 40 중량% 임을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전(self-emulsifying nanoemulsion) 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 용해제인 수소화 코코-글리세라이드의 함량은 조성물 전체중량의 5 내지 40 중량% 임을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서, 친수친유평형(hydrophilic lipophilic balance)이 9 내지 17인 값을 갖는 유화제가 추가로 첨가됨을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 유화제는 마크로골 15 히드록시스테아레이트(Macrogol 15 hydroxystearate), 폴리옥실 35 피마자유(Polyoxyl 35 castor oil), 폴리에틸렌 글리콜 40 수소화 피마자유(PEG40 hydrogenated castor oil), 폴리옥시에틸렌 소르비탄류(Tween 20, 40, 60, 80), 글리세릴에스터, 폴리옥시에틸렌4 라우릴 에테르 (POE(4) lauryl ether), 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르(polyethylene glycol dodecyl ether), 포화 폴리글리코라이즈드 C8-C10 글리세라이드(Saturated polyglycolized C8-C10 glyceride) 중에서 선택되는 1종 이상 임을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 유화제의 함량은 조성물 전체중량의 10 내지 90 중량% 임을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 친수친유평형(hydrophilic lipophilic balance)이 1 내지 8인 값을 갖는 공계면활성제(co-surfactant)가 추가로 첨가됨을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 공계면활성제(co-surfactant)는 에톡시디글리콜(ethoxydiglycol), 프로필렌 글리콜 라우레이트(propylene glycol laurate), 올레오일 마크로골 6 글리세라이드류(Macrogol-6 glycerides), 글리세릴 모노카프릴레이트(glyceryl monocaprylate), 글리세릴 모노와 디카프레이트(glyceryl mono and dicaprates), 글리세릴 모노스테아레이트(glyceryl monostearate), 글리세롤 지방산 에스테르, 소르비탄 모노스테아레이트(Sorbitan monostearate:스판 60) 중에서 선택되는 1종 이상 임을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 공계면활성제의 함량은 조성물 전체중량의 1 내지 30 중량% 임을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물.

청구항 12

제6항 또는 제9항에 있어서, 에탄올, propylene glycol(PG) 또는 polyethylene glycol(PEG)을 조성물 전체중량의 1% 내지 30% 중량% 함유하는 것을 특징으로 하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001]

본 발명은 수소화 코코-글리세라이드를 활성성분의 용해제로 사용하고 유화제를 이용하여 자가유화형 나노에멀전(self-emulsifying nanoemulsion)을 제조하는 방법 및 그 조성물에 관한 것으로, 활성성분으로는 코엔자임 Q10(coenzyme Q10) 와 같이 물에 난용성이지만 수소화 코코-글리세라이드에 20 mg/mL 이상의 높은 용해도를 갖는 물질을 포함하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 코엔자임 Q10와 같이 물에 난용성 약물의 수용액에서의 용해도를 향상시킴으로서 생체이용율(bioavailability)을 개선시킬 수 있다.

배경기술

[0002]

본 발명에서 활성성분으로 사용하는 코엔자임 Q10은 유비퀴논(ubiquinone)이라고도 알려져 있으며 퀴논(quinone)계에 속하는 유기화합물의 일종으로서 항산화제로 이용될 뿐만 아니라 심혈관계 질환 치료 등에도 이용되고 있다. (S. Greenberg, W.H. Fishman, Coenzyme Q₁₀: A new drug for cardiovascular disease, J. Clin. Pharmacol. 30 (1990) pp. 590-608) 하지만 물에 대한 용해도가 매우 낮기 때문에 약물 흡수가 저하되어 낮은 생체이용율을 나타낸다. 왜냐하면 약물이 생체막을 통해 흡수되기 위해서는 우선 약물의 용해가 이루어져야 한다. 용해되지 않는 약물은 생체막을 통과하기가 매우 어렵다. 또한 위장관 내에서 약물 농도가 높을수록 약물의 흡수는 증진된다고 보고되었다. (T. Maeda, H. Takenaka, Y. Yamahira and T. Noguchi, Use of rabbits for GI drug absorption studies: relationship between dissolution rate and bioavailability of griseofulvin tablets, J. Pharm. Sci. 68 (1979) pp. 1286-1289; Y. Chiba, N. Kohri, K. Iseki and K. Miyazaki, Improvement of dissolution and bioavailability for mebendazole, an agent for human echinococcosis, by preparing solid dispersion with polyethylene glycol, Chem. Pharm. Bull. 39 (1991) pp. 2158-2160) 따라서 난용성 약물의 경우, 약물의 낮은 용해도로 인하여 위장관 막을 통한 약물의 흡수율이 낮기 때문에 낮은 생체이용율을 보일 수 있다. 경피흡수의 경우에도 마찬가지로 용해되지 않는 약물이 피부를 통해 흡수되지는 않는다.

[0003]

따라서 코엔자임 Q10과 같은 난용성 약물의 용해도 개선을 위한 여러 종래 기술들이 제시되었다. 미국공개특허 제20040014817호에 5 내지 35%의 유비퀴논, 30 내지 90%의 용융 가공이 가능한 부형제, 2 내지 25%의 계면활성제 그리고 기타 약제학적 부형제로 이루어진 경구용 고체분산체 제형을 제시하였다. 그러나 상기 제조 기술로 약물의 용해도를 대략 200 µg/ml로 증가시킬 수 있지만 여전히 용해도 개선의 여지가 있고 제조 후 보존기간 중에 약물의 재결정으로 인한 무정형 약물의 물리적인 안정성이 낮을 수 있다는 등의 문제가 있었다. 또한 상기 서술한 제형을 제조하기 위한 성형온도는 비교적 높은 온도인 80 내지 100°C로 기술되어 있다. 하지만 이와 같이 높은 성형 온도는 약물의 안정성에 영향을 미칠 수 있기 때문에 바람직하지 않다.

[0004]

미국특허 제7030102호에 코엔자임 Q10과 사이클로덱스트린(cyclodextrin) 사이에 복합체를 형성시킨 조성물을 제시하였다. 하지만 이 발명에서 제시한 방법대로 코엔자임 Q10과 베타사이클로덱스트린을 사용하여 제제를 제조하여 용해도를 측정하였을 때 용해도가 2 µg/ml 이하로 낮게 측정되었다. 따라서 코엔자임 Q10의 용해도를 향상시켜 약물의 생체이용율을 개선하기 위한 제제로 사용하기에는 바람직하지 않다.

[0005]

미국공개특허 제20030147927호에 Cremophor[®], Capmul[®], 레몬 오일과 코엔자임 Q10으로 구성된 자가유화형 약물 전달시스템을 제시하였다. 하지만 이 발명에서 기술된 대로 제제를 제조할지라도 나노에멀전을 제조하기가 용이

하지 않았으며 나노에멀전 제조를 위한 구체적인 방법이 결여되어 있다는 문제점이 있다.

- [0006] 미국공개특허 제20050147659호에 유중수중유형(O/W/O type) 에멀전을 제조하여 미세공(microporous) 무기물 또는 물에서 팽윤하는(swelling) 고분자에 흡착시킨 조성물을 제시하였다. 하지만 이 기술을 이용하여 제제를 제조할 경우 제조 공정이 복잡하기 때문에 제조비용의 상승을 초래할 수 있으며 약물의 용출이 무기물과의 결합으로 지연되거나 억제될 수 있다.
- [0007] WO 제9856368호에 코엔자임 Q10을 코코넛 오일(coconut oil)에 용해시켜 젤라틴 캡슐에 봉입한 제제를 제시하였다. 그러나 단순히 용해도만 높이기 위하여 식물유에 용해시킬 경우 체내에 투여하여도 유효가 잘 안되기 때문에 우수한 흡수도를 기대하기 어렵고 또 사람마다 오일을 유효시키는 능력에 차이가 있어 고른 효능을 기대하기 힘들다.
- [0008] 대한민국특허 제10-0553160호에 피부노화 억제를 목적으로 코엔자임 Q10을 포함하는 나노 크기의 인지질 리포솜 조성물을 제시하였다. 하지만 이 기술을 이용하여 제제를 제조할 경우 코엔자임 Q10의 함량이 0.01 내지 0.5 중량%로 비교적 낮으며 리포솜 조성물을 제조하는 방법이 복잡하고 리포솜의 안정성이 좋지 않은 문제점이 있다.
- [0009] 대한민국특허 제10-0712823호에 코엔자임 Q10의 생체이용율을 개선하기 위해 코엔자임 Q10, 용해제, 계면활성제, 오일, pH 조정제 및 항산화제를 포함하는 나노에멀전 농축액을 제조하여 연질캡슐에 봉입한 제제를 제시하였다. 하지만 이 기술을 이용하여 제제를 제조할 경우 제제 내에서 코엔자임 Q10을 제외한 첨가제의 함량이 높기 때문에 코엔자임 Q10의 함량을 통상의 복용량으로 제조할 때 나노에멀전 조성물 전체의 용량이 증가하여 환자가 복용하기에는 부담이 되기 때문에 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- [0010] 이에 본 발명자들은 자가유화형 나노에멀전 제제를 제조하여 난용성 약물의 용해도를 개선시킬 수 있는 방안을 집중 연구한 결과, 종래 기술과는 달리 수소화 코코-글리세라이드를 난용성 약물의 용해제로 사용하여 나노에멀전으로 제조하는 방법을 알게되었으며 수소화 코코-글리세라이드에 20 mg/mL 이상의 용해도를 갖는 활성성분을 녹인 후 본 발명에 따라 나노에멀전을 만들면 활성성분의 용해도를 크게 개선시킬 수 있음을 알게되었다.
- [0011] 따라서 본 발명의 목적은 수소화 코코-글리세라이드를 함유하는 자가유화형 나노에멀전을 이용하여 코엔자임 Q10 처럼 수소화 코코-글리세라이드에 20 mg/mL 이상의 용해도를 갖는 활성성분의 용해도를 현저하게 개선시켜 경구 및 경피 생체이용율을 높일 수 있는 자가유화형 나노에멀전 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

- [0012] 본 발명은 수소화 코코-글리세라이드를 함유하는 자가유화형 나노에멀전을 이용하여 코엔자임 Q10 처럼 수소화 코코-글리세라이드에 20 mg/mL 이상의 용해도를 갖는 활성성분의 수용액에서의 용해도를 개선시킬 수 있는 자가유화형 나노에멀전 조성물에 관한 것이다.
- [0013] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0014] 수소화 코코-글리세라이드는 코엔자임 Q10 등의 활성성분을 용해시키기 위한 용해제로 사용된다. 용해제의 함량은 조성물 전체중량의 5 내지 40 중량%, 더욱 바람직하게는 7 내지 25 중량%를 함유한다. 용해제의 함량이 5 중량% 이하에서는 함유된 활성성분을 완전히 용해시키기 어렵기 때문에 활성성분의 충분한 용해도를 기대하기 어려우며 40 중량% 이상에서는 유화제를 사용하여도 활성성분과 용해제 혼합물을 물에 희석할 때 나노크기의 입자를 형성하기 어려워 활성성분의 용해도가 저하될 수 있다.
- [0015] 활성성분으로 사용된 코엔자임 Q10은 코엔자임 Q의 기본 구조에서 터펜노이드 곁사슬(terpenoid side chain) 부분이 1 내지 12개의 모노-불포화 트랜스-이소프레노이드(mono-unsaturated trans-isoprenoid units)로 구성된 것을 포함한다. 이 때 코엔자임 Q10 및 수소화 코코-글리세라이드에 20 mg/mL 이상의 높은 용해도를 나타내는 활성성분의 함량은 조성물 전체중량의 0.5 내지 40 중량%, 더욱 바람직하게는 5 내지 30 중량%를 함유하는 것이다. 활성성분의 함량이 40 중량% 이상에서는 원액 내에서 약물이 완전히 용해되지 않기 때문에 더 이상의 용해도 향상을 기대하기 어렵다. 경구 투여의 경우에는 활성성분이 0.5 중량% 이하에서는 활성성분의 함량을 통상의 복용량으로 제조할 때 나노에멀전 원액 전체의 용량이 증가하여 환자가 복용하기에는 부담이 되기 때문에 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있어 바람직하지 않다. 여기서 활성성분의 함량은 액체 형태로 경구투여하거나 연고,

크림, 젤 형태로 경피투여하기 위하여 나노에멀전 원액을 물, 에탄올 등의 용매나 약제학적으로 사용 가능한 부형제로 희석 한 후에는 희석 배율에 따라 0.5 중량% 이하로 내려갈 수 있다는 것은 자명한 것이다. 그 예로서 자가유화형 나노에멀전을 물과 혼합하여 제조하는 드링크류 및 적절한 용매와 희석하고 점도를 조절하여 제조하는 화장품 등의 외용제를 들 수 있다.

[0016] 나노에멀전 원액을 제조하기 위한 유화제(emulsifying agent)는 친수친유평형(hydrophilic lipophilic balance)이 9 내지 17인 값을 갖는 통상의 유화제를 사용하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는 Solutol HS 15라는 상품명으로 판매되는 마크로골 15 히드록시스테아레이트(Macrogol 15 hydroxystearate), Cremophor ELP 라는 상품명으로 판매되는 폴리옥실 35 피마자유(Polyoxyl 35 castor oil), Cremophor RH40이라는 상품명으로 판매되는 PEG40 수소화 피마자유(PEG40 hydrogenated castor oil), 폴리옥시에틸렌 소르비탄류(Tween 20, 40, 60, 80), Imwitor 375 및 380의 상품명으로 판매되는 글리세틸에스터, Brij 30(POE(4) lauryl ether), Brij 35(polyethylene glycol dodecyl ether), Labrasol이라는 상품명으로 판매되는 Saturated polyglycolized C8-C10 glyceride로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 유화제를 사용하는 것이다. 유화제의 함량은 조성물 전체중량의 10 내지 90 중량%, 더욱 바람직하게는 30 내지 60 중량%를 함유하는 것이다. 유화제의 함량이 10 중량% 이하에서는 물에 희석할 때 나노 크기의 에멀전을 제조하기가 어렵고 유화제가 충분히 용해제를 유화시키지 못하여 그 본래의 효과를 발휘할 수 없다. 90 중량% 이상에서는 코엔자임 Q10의 나노에멀전 원액에서의 함량이 감소하여 원액을 경구 투여하고자 할 때 통상의 복용량에서 용량이 증가하여 환자가 복용하기에는 부담이 되기 때문에 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있다.

[0017] 공계면활성제(co-surfactant)는 나노에멀전을 쉽고 균일하게 분산시킬 뿐만 아니라 안정화에 도움을 주어 조성의 균일성을 제공할 수 있다. 본 발명의 나노에멀전 조성물을 제조하기 위한 공계면활성제로는 친수친유 평형값이 1 내지 8인 값을 갖는 통상의 계면활성제를 사용할 수 있다. 더욱 바람직하게는 Transcutol이라는 상품명으로 판매되는 에톡시디글리콜(ethoxydiglycol), Lauroglycol FCC라는 상품명으로 판매되는 프로필렌 글리콜 라우레이트(propylene glycol laurate), Labrafil M 1944 CS 또는 M2125CS라는 상품명으로 판매되는 올레오일 마크로골 6 글리세라이드류(Macrogol-6 glycerides), Capmul MCM C8이라는 상품명으로 판매되는 글리세틸 모노카프릴레이트(glyceryl monocaprylate), MCM C10이라는 상품명으로 판매되는 글리세틸 모노와 디카프레이트(glyceryl mono and dicaprate), 글리세틸 모노스테아레이트(glyceryl monostearate), Gelucire라는 상품명으로 판매되는 글리세롤 지방산 에스테르, 스판 60(Sorbitan monostearate) 으로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 공계면활성제를 사용 할 수 있다. 공계면활성제는 조성물 전체중량의 30 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 15 중량% 이하를 함유하는 것이다. 공계면활성제의 함량이 30 중량% 이상에서는 유화제에 의한 유화가 일어나지 않아 오히려 제형의 흡수를 저하시킬 수 있다. 또한 활성성분의 함량을 통상의 복용량으로 제조할 때 나노에멀전 원액의 용량이 증가하여 환자가 복용하기에는 부담이 되기 때문에 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있다.

[0018] 또한 나노에멀전 원액에 에탄올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜을 첨가하면 반고형인 원액이 체내에서 보다 신속하게 액화될 수 있다.

[0019] 나노에멀전 원액 제조 방법은 용융법(melting method) 또는 용매법(solvent method)을 사용할 수 있다. 하지만 나노에멀전 원액의 제조를 위한 방법이 위의 두가지 방법에 한정되는 것은 아니다. 용융법을 이용할 때, 제조온도는 80°C 이하로 유지하는 것이 바람직하고 60°C 이하로 유지하는 것이 더욱 바람직하다. 활성성분이 80°C 이상에서는 열안정성에 다소 문제를 일으킬 수 있으며 80°C 이상에서 활성성분과 용해제가 모두 용융상태로 존재하기 때문에 80°C 이상으로 가열하는 것은 의미가 없다. 상기 용융된 나노에멀전 조성물을 상온에 보관하여 액화 또는 반고형화된 나노에멀전 조성물을 제조한다. 용매법은 약물과 첨가제들을 에탄올 등의 유기용매에 용해 시켜 제조하는 방법이다.

[0020] 상기와 같이 제조한 나노에멀전 원액은 다른 성분과 혼합하지 않고 그 자체로 사용할 수도 있으며 나노에멀전 조성물을 물 또는 약제학적으로 사용 가능한 부형제로 희석하여 정제, 캡셀제, 산제, 액제, 연고제, 크림제, 토닉 등의 제형으로 사용할 수도 있다. 나노에멀전 조성물이 상온에서 액상일 경우에는 캡셀에 충전하거나 적절한 흡착제에 흡착시킨 후 정제, 캡셀제 또는 산제로 제조할 수도 있다. 나노에멀전 원액이 상온에서 반고형인 경우 캡셀에 충전시켜 사용할 수 있으며 약간의 흡착제와 함께 정제나 산제로 만들 수도 있다. 또한 나노에멀전 조성물을 물로 희석한 후 음료 등으로 사용할 수 있으며 나노에멀전 조성물을 물 또는 오일 성분을 더하고 점도를 적절히 조절하여 외용제 또는 화장품으로 제조할 수도 있다.

효 과

[0021] 본 발명은 수소화 코코-글리세라이드를 활성성분의 용해제로 사용하고 유화제를 이용하여 자가유화형 나노에멀전(self-emulsifying nanoemulsion)을 제조하는 방법 및 그 조성물에 관한 것으로, 활성성분으로는 코엔자임 Q10(coenzyme Q10) 와 같이 물에 난용성이지만 수소화 코코-글리세라이드에 20 mg/mL 이상의 높은 용해도를 갖는 물질을 포함하는 난용성 약물의 자가유화형 나노에멀전 조성물을 제공한다. 본 발명은 코엔자임 Q10와 같이 물에 난용성 약물의 수용액에서의 용해도를 향상시킴으로서 생체이용율(bioavailability)을 개선시킬 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0022] 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명하면 다음과 같은 바, 본 발명이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0023] [실시예]

[0024] 실시예 1

[0025] 코엔자임 Q10 100mg에 수소화 코코-글리세라이드(Witepsol H35) 100mg과 마크로콜 15 히드록시스테아레이트(Solutol H15) 400mg의 균일한 혼합물을 40℃에서 가하고 magnetic bar를 이용하여 교반기 위에서 균일하게 교반시켜 나노에멀전 원액을 얻는다.

[0026] 실시예 2

[0027] 실시예 1에 물 933mg을 넣어서 일반적인 방법으로 혼합하였을 때 황색의 수중유적 유화형 코엔자임 Q10 함유 조성물을 얻었다. 이 때 코엔자임 Q10 의 유화입자의 평균 유화 입자직경은 약 100nm였다.

[0028] 실시예 3

[0029] 코엔자임 Q10 100 mg에 수소화 코코-글리세라이드(Witepsol H35) 3.2 g, 마크로콜 15 히드록시스테아레이트(Solutol H15) 1.5g, 프로필렌 글리콜 라우레이트(Lauroglycol FCC) 700 mg을 가하여 나노에멀전 원액을 제조한 후 알긴산 나트륨 350 mg을 가하여 오일젤을 제조하였다.

[0030] 실시예 4

[0031] 코엔자임 Q10 100mg에 수소화 코코-글리세라이드(Witepsol H35) 70mg, 마크로콜 15 히드록시스테아레이트(Solutol H15) 400mg, 프로필렌 글리콜 라우레이트(Lauroglycol FCC) 200mg으로 이루어진 균질한 혼합물을 가하여 40℃에서 녹여 나노에멀전 원액을 제조하였다.

[0032] 실시예 5

[0033] 실시예 4에 물 930mg을 가하여 황색의 수중유적 유화형 코엔자임 Q10 함유 조성물을 얻었다. 이 때 코엔자임 Q10의 유화입자의 평균 유화 입자직경은 약 35nm였다.

[0034] 실시예 6

[0035] 코엔자임 Q10 100mg을 40℃에서 수소 코코글리세라이드(Witepsol H35) 100mg에 녹이고 여기에 폴리에틸렌글리콜 40 수소화 피마자유 (Cremophor RH40) 400mg을 가하여 잘 교반하여 나노에멀전 원액을 제조하였다.

[0036] 실시예 7

[0037] 코엔자임 Q10 100mg을 40℃에서 수소 코코글리세라이드(Witepsol H35) 100mg에 녹이고 여기에 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(Tween 80) 400mg을 가하여 잘 교반하여 나노에멀전 원액을 제조하였다.

[0038] 실시예 8

[0039] 실시예 1에 순수 에탄올 100mg을 첨가하여 황색의 수중유적 유화형 코엔자임 Q10 함유 조성물을 얻었다. 이 때 물을 넣기 전의 조성물은 상온에서는 반고형화 되지만 37℃에서는 수초내에 다시 투명한 에멀전으로 변하는 특징을 가졌다.

[0040] [비교예]

[0041] 비교예 1

[0042] 미국공개특허 제 0147927호에 명시된 방법대로 하여 10mg의 코엔자임 Q10을 함유하게 조성물을 제조하고 이 조성물과 실시예 1, 4, 6 의 물에 대한 용해도를 각각 측정해 보았을 때 pH 6.8 인산염완충액에서 미국공개특허

제 0147927호 의 경우에 용해도가 3 mg/mL 이었지만 실시예 1,4,6의 경우에 용해도는 8 mg/mL 이상이였다.

[실험예]

코엔자임 Q10의 체내에서의 약동학적 거동을 비교 평가하기 위하여 실시예 4, 시판중인 제품 및 코엔자임 Q10산제를 실험동물인 흰쥐(Sprague-Dawley Rats)에 투여하였다. 30 mg/kg 또는 이에 상당하는 투여량을 각각의 실험용 흰쥐에 경구 투여하였다. 산제는 5% PEG/95%MC(0.5%) 에 현탁시켜 투여하고 시판품과 실시예 4는 추가적인 희석 없이 개발된 제형 그대로 투여하였다. 시험약물을 정해진 투여량 만큼 각각의 실험용 흰쥐 (Male Sprague-Dawley rats 270-300g)에 경구 투여한 후, 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 hr에서 혈액 샘플을 채취하였다. 혈액샘플을 4500 rpm으로 5분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후 분석할 때 까지 냉동 보관하였다. 혈장샘플은 HPLC로 정량하여 시간의 변화에 따른 약물의 혈중농도를 측정하였다. 얻어진 혈중농도 결과를 토대로 WinNonlin 프로그램을 이용하여 약물의 약동학적 특성을 평가하였다.

실험결과

각 실험동물에게 시험물질을 투여한 후 얻어진 혈장 중 약물농도-시간 곡선은 도 1 에 나타내었고 약동학적 파라미터는 표 1에 나타냈다. 결론적으로 본 발명에 의한 실시예 4가 산제에 비하여는 월등히 우수함을 알 수 있고 현재 시판중인 국내 D사의 연질캡슐제에 비해서도 AUC는 2~4배, Cmax 값은 2~5배 정도 높게 나타나 생체내이용률이 크게 증가함을 알 수 있다.

표 1

실험용 흰쥐에 일회 경구 투여한 후 얻어진 CoQ10 의 약동학적 파라미터 (평균± 표준편차)

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24 (ng*hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24 (ng*hr/mL)	R.B. (%)
산제	12±7.6	86.6±57.8	1110±774	2.89±1.93	37.1±25.8	100
실시예 4	6.0±2.1	480±347	5070±2770	15.4±11.2*	162±90.1*	438
시판품	8.6±4.7	235±81.1	3190±832	6.69±2.18	90.9±23.3	245

*p<0.05, 산제와 비교시 통계학적 유의성

RB: 산제와 비교시 상대적 생체내 이용률.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 의한 혈장 중 약물농도-시간 곡선을 보여주는 것이다.

도면

도면1

