



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0077984
(43) 공개일자 2009년07월16일

(51) Int. Cl.

A61K 47/48 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7013793(분할)

(22) 출원일자 2004년08월02일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2006-7002163

원출원일자 2006년01월31일

심사청구일자 2007년04월18일

(85) 번역문제출일자 2009년07월01일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/024807

(87) 국제공개번호 WO 2005/011600

국제공개일자 2005년02월10일

(30) 우선권주장

60/491,568 2003년07월31일 미국(US)

(71) 출원인

더 보드 오브 리전츠 오브 더 유니버시티 오브 텍
사스 시스템

미국 텍사스주 78701 오스틴 웨스트 7번 스트리트
201

(72) 발명자

리히텐버거 레너드 엠

미국 텍사스주 77096 휴스턴 다르널 5427

다이얼 엘리자베스 제이

미국 텍사스주 77025 휴스턴 블루 보넷 불러바드
3643

(74) 대리인

손영태

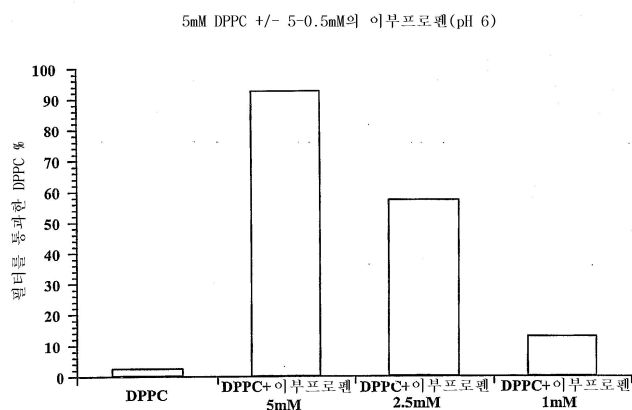
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 인지질과 소염성 약제의 멸균 제제

(57) 요약

본원에서는 인지질 및 소염성 약제의 필터 멸균된 조성물이 기술되며, 이때 소염성 약제는 비스테로이드계 소염성 약물(NSAID), 사이클로옥시게나제 2(COX-2) 억제제 또는 이들의 혼합물이다. 이들 멸균 조성물의 제조 방법이 또한 기술되며, 당해 방법은 멸균 여과 막을 통한 여과 단계를 포함한다. 주사, 국소 투여 또는 투여 프로토콜에 따른 투여를 통해 사고 및 전쟁터 손상을 치료하거나, 특히 무의식 환자의 신경계에 대한 손상을 치료하기 위한 당해 멸균 조성물의 사용 방법이 기술된다.

대표도 - 도6



특허청구의 범위

청구항 1

주사로 투여될 수 있는 멸균 조성물을 생성할 수 있도록 0.22 μ m 이하의 기공 크기를 갖는 멸균 필터를 통해 통과될 수 있는, 인지질과 소염성 약제의 결합된 복합체를 포함하며,

이때 상기 인지질은 포스파티딜콜린(PC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 이포화 포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜 세린, 스펅고미엘린, 디미리스토일 포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린, 디리놀레오일-포스파티딜콜린(DLL-PC), 대두 포스파티딜콜린(대두-PC 또는 PC_s), 난(卵) 포스파티딜콜린(난-PC 또는 PC_e), 및 이의 혼합물 또는 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 포스파티딜콜린 부류이고,

상기 소염성 약제는 디클로페낙 나트륨, 디클로페낙 칼륨, 에토돌락, 인도메타신, 케토롤락 트로메타민 및 케토롤락으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아세트산 약물; 페노프로펜 칼슘, 플루르비프로펜, 수프로펜, 베녹사프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 나프록센 나트륨 및 옥사프로진으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 프로피온산 약물; 또는 디플루니살 및 아스피린으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 살리실산 약물인,

염증, 통증 또는 발열을 완화시키기 위한 필터 멸균된 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 인지질이 디팔미토일 포스파티딜콜린, 포스파티딜콜린 및 이들의 혼합물 또는 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 경구 투여, 국소 투여, 정맥내 투여, 동맥내 투여 또는 조직 부위로 직접 투여되는 필터 멸균된 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 투여 단계가 단일 투여 단계, 주기적 투여 단계, 간헐적 투여 단계 또는 투여 프로토콜을 포함하는 필터 멸균된 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 투여 프로토콜이 1회 이상의 경구 투여 단계, 국소 투여 단계, 정맥내 투여 단계, 동맥내 투여 단계 또는 조직 부위로의 직접 투여 단계를 포함하는 필터 멸균된 조성물.

청구항 6

약제학적 유효량의 필터 멸균된 결합된 인지질/소염성 약제(PL-AIP)를 포함하며,

이때, 상기 인지질은 포스파티딜콜린(PC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 이포화 포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜 세린, 스펅고미엘린, 디미리스토일 포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린, 디리놀레오일-포스파티딜콜린(DLL-PC), 대두 포스파티딜콜린(대두-PC 또는 PC_s), 난(卵) 포스파티딜콜린(난-PC 또는 PC_e), 및 이의 혼합물 또는 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 포스파티딜콜린 부류이고,

상기 소염성 약제는 디클로페낙 나트륨, 디클로페낙 칼륨, 에토돌락, 인도메타신, 케토롤락 트로메타민 및 케토롤락으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아세트산 약물; 페노프로펜 칼슘, 플루르비프로펜, 수프로펜, 베녹사프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 나프록센 나트륨 및 옥사프로진으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 프로피온산 약물; 또는 디플루니살 및 아스피린으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 살리실산 약물인,

염증, 통증 또는 발열을 완화시킴으로써 신경세포(neuron)를 포함한 조직 손상을 치료하기 위한 필터 멸균된 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 신경세포를 포함한 조직이 척수, 중추 신경계, 말초 신경계 및 이들의 혼합물 또는 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 필터 멸균된 조성물.

청구항 8

약제학적 유효량의 필터 멸균된 결합된 인지질/소염성 약제(PL-AIP)를 포함하며,

이때, 상기 인지질은 포스파티딜콜린(PC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 이포화 포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜 세린, 스펡고미엘린, 디미리스토일 포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린, 디리놀레오일-포스파티딜콜린(DLL-PC), 대두 포스파티딜콜린(대두-PC 또는 PC_s), 난(卵) 포스파티딜콜린(난-PC 또는 PC_e), 및 이의 혼합물 또는 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 포스파티딜콜린 부류이고,

상기 소염성 약제는 디클로페낙 나트륨, 디클로페낙 칼륨, 에토돌락, 인도메타신, 케토롤락 트로메타민 및 케토롤락으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아세트산 약물; 페노프로펜 칼슘, 플루르비프로펜, 수프로펜, 베녹사프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 나프록센 나트륨 및 옥사프로진으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 프로피온산 약물; 또는 디플루니살 및 아스피린으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 살리실산 약물인,

손상 부위의 궤양화를 방지하거나 손상 부위와 관련된 소수성 막, 소수성 층, 또는 소수성 막과 층 모두의 완전성을 유지하면서 염증, 통증 또는 발열을 완화시킴으로써, 사고 및 전투 손상을 포함한 현장 손상을 치료하기 위한 필터 멸균된 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 수술 후 상태의 관리를 위한 필터 멸균된 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 인지질(PL), 및 비스테로이드계 소염성 약제(NSAID), 사이클로옥시게나제 2(COX-2) 억제제 등 또는 이들의 혼합물 또는 배합물과 같은 소염성 약제(AIP)를 포함하는 멸균 조성물, 이의 제조 방법 및 이의 용도에 관한 것으로, 이때 제제는 의학적 용도를 위해 멸균된 것으로 고려되는 여액을 생성할 수 있을 정도로 충분히 작은 기공 크기를 갖는 필터를 통해 통과될 수 있다.

<2> 보다 특히, 본 발명은 인지질(PL) 및 소염성 약제(AIP)를 포함하는 막-여과 가능한 멸균 PL-AIP 조성물에 관한 것으로, 이때 AIP는 NSAID, COX-2 억제제 등 또는 이들의 혼합물 또는 배합물을 포함하며, 바람직하게는, PL-AIP 조성물은 PL 및 AIP의 결합 복합체이다. 본 발명은 또한 멸균 제제의 제조 방법에 관한 것으로, 이때 본 방법은 소염성 약제를 인지질 리포솜 및/또는 인지질 미셀을 포함하는 수성 조성물에 가하여 의학적 용도를 위해 멸균된 것으로 고려되는 여과 가능한 조성물을 형성하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 멸균 조성물을 사용하는 방법에 관한 것으로, 이때 본 방법은 염증, 통증, 발열, 또는 NSAID 및 COX-2 억제제가 완화시키는 것으로 공지된 다른 증상을 완화시키기 위하여 멸균 조성물을 경구, 국소, 정맥내, 동맥내 투여하거나 사람을 포함한 동물의 조직 부위에 직접 투여하는 단계를 포함한다.

배경 기술

<3> 인지질 및 소염성 약제의 배경에 대해서는 본 명세서에 참조로 인용된 미국 특허 제4,918,063호, 제5,043,329호, 제4,950,656호, 제5,032,585호, 제5,763,422호 및 제5,955,451호 및 PCT/US01/51605호를 참조한다.

<4> 수술후 통증 관리에 있어서, 건강 관리 전문가는 일반적으로 아편양 제제, 다른 효능있는 진통제 또는 이들 둘 다를 투여하도록 요구된다. 이들 약제는 통증 관리 특성이 입증되었지만, 이들은 또한 오심, 구토, 변비, 소양증, 요폐, 호흡 곤란 및 진정을 포함하는 상당수의 부작용을 갖는다. 비스테로이드계 소염성 약물(NSAID)은 소

염 및 진통 효과를 제공하지만, 이들은 경구 또는 직장내 투여로 제한되어 수술후 상태하에 NSAID의 사용이 상당히 제한된다. 통상, 케토롤락 트로메타민은 정맥내, 근육내 또는 경구 투여될 수 있는 유일한 NSAID이다.

- <5> 따라서, 소염성 약제의 소염성 잇점이 소수성 막 및/또는 층에 대한 동시 손상없이 발휘될 수 있거나, 조성물이 멸균되기 때문에 내부로 투여될 수 있도록 인지질과 배합된 광범위한 소염성 약제의 개선된 멸균 제제가 당해 분야에 요구되고 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <6> 본 발명은 인지질(PL)과, NSAID, COX-2 억제제 등 또는 이들의 혼합물 또는 배합물을 포함하는 소염성 약제(AIP)를 포함하는 멸균 조성물을 제공하며, 이때 당해 조성물은 여과를 실시하기에 충분한 pH 범위에서 멸균 여과될 수 있으며, 필터는 의학적 용도를 위해 멸균된 것으로 고려되는 PL-AIP 조성물을 형성할 수 있을 정도로 충분히 작은 기공 크기를 갖는다. 본 발명의 조성물은 하나 이상의 인지질과 하나 이상의 소염성 약제를 포함할 수 있는데, 즉 하나 이상의 인지질과 하나의 소염성 약제를 포함하는 조성물, 하나의 인지질과 하나 이상의 소염성 약제를 포함하는 조성물 또는 하나 이상의 인지질과 하나 이상의 소염성 약제를 포함하는 조성물이 포함된다. 이러한 조성물은 별도로 제조된 PL-AIP 조성물들의 혼합물 또는 하나 이상의 인지질 및/또는 하나 이상의 소염성 약제를 포함하는 조성물일 수 있고, 단 의학적 용도를 위해, 특히 조성물이 사람을 포함한 동물로 직접 주사되는 통증 관리를 위해 멸균된 것으로 고려되는 조성물을 형성하기 위하여 멸균 필터를 통한 조성물의 통과를 용이하게 하는 pH 범위가 존재해야 한다.
- <7> 본 발명은 인지질과, NSAID, COX-2 억제제 등 또는 이들의 혼합물 또는 배합물을 포함하는 소염성 약제의 멸균 조성물을 제공하며, 이때 당해 조성물은, 당해 조성물이 필터를 통해 통과되어 의학적으로 멸균된 조성물을 형성할 수 있도록 하기에 충분한 pH 범위에서 멸균 여과될 수 있다.
- <8> 본 발명은 인지질 및 소염성 약제를 포함한 수성 조성물을 실시가능한 pH 범위에서 교반 조건하에 접촉시켜 교반된 인지질/소염성 약제(PL-AIP) 제제를 형성하는 단계를 포함하는 멸균 조성물의 제조 방법을 제공하며, 이때 실시가능한 pH 범위는 PL-AIP 제제가 멸균 필터를 통과할 수 있도록 하는 범위이다. 본 방법은 또한, 유효량의 통증 관리 조성물이 사람을 포함한 동물의 신체로 직접 주사되는 것이 요구되는 의학적 용도에서 사용하기 위한 필터 멸균된 PL-AIP 조성물을 생성할 수 있을 정도로 충분히 작은 기공 크기를 갖는 막-필터와 같은 필터를 통해 교반된 PL-AIP 제제를 통과시키는 단계를 포함한다.
- <9> 본 발명은 유효량의 본 발명의 조성물을 경구 투여, 국소 투여, 정맥내 투여, 동맥내 투여 또는 조직 부위로 직접 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 유효량의 필터 멸균된 인지질/소염성 약제(PL-AIP)의 투여 방법을 제공하며, 이때 투여는 단독 투여, 주기적 투여, 간헐적 투여, 또는 하나 이상의 경구, 국소, 정맥내, 동맥내, 조직 부위로의 직접 투여 또는 이들 투여 방식의 병용을 포함할 수 있는 임의의 투여 프로토콜에 따르는 투여일 수 있다.
- <10> 본 발명은 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 발작, 말초 신경계 손상, 중추 신경계 손상 또는 신경 조직을 갖는 다른 시스템의 손상을 치료하는 방법을 제공하며, 바람직하게는 손상은 염증과 관련이 있고, 이때 본 방법은 본 발명의 조성물을 사람을 포함한 동물에게 또는 사람을 포함한 동물의 손상 부위나 혈액 또는 다른 체액에 직접 투여하는 단계를 포함한다.
- <11> 본 발명은 전투 손상 또는 사고 손상과 같은 현장 손상의 치료법을 제공하며, 이때 본 방법은 손상 부위로 또는 주변 조직으로 직접 소정량의 본 발명의 조성물을 투여하여, 손상의 궤양화를 방지하거나 손상 부위와 관련될 수 있는 소수성 막 및/또는 층의 완전성을 유지하면서 염증을 감소시키는 단계를 포함하고, 투여되는 조성물의 양은 원하는 약리학적 효과를 유발하기에 충분한 양이다.
- <12> 본 발명은 인지질(예: 포스파티딜콜린(PC)) 및 소염성 약제(예: 비스테로이드계 소염성 약물(NSAID), COX-2 억제제 또는 이들의 혼합물 또는 배합물)를 포함하는 멸균 여과 제형의 제조 방법을 제공하며, 이때 본 방법은 인지질을 포함하는 용매 용액을 건조시켜 인지질 막을 형성하는 단계를 포함한다. 그 다음에, 인지질 막은 초음파 처리 또는 다른 동등한 교반 기술과 같은 교반하에 NSAID, COX-2 억제제 또는 이들의 혼합물 또는 배합물의 용액에 재현탁시키며, 이때 용액은 PC-NSAID 리포솜 또는 미셀을 포함하는 수성 조성물을 형성하는 NSAID의 pK_a 에 근접한 pH에서 유지한다. 이어서, 수성 조성물은 기공 크기가 멸균 여과된 조성물을 생성할 수 있을 정도로 충분히 작은 필터를 통해 통과시키거나 압출시키고, 이때 기공 크기는 약 $0.22\mu m$ 이하이다. 생성된 멸균 여과

된 조성물(수용액)은 정맥내 주사, 동맥내 주사, 근육내 주사, 조직 부위로 직접 주사 또는 손상 부위로 직접 주사하기에 적합한 주사제가 되도록 하는 생리학적 pH로 조절한다. 이상적으로는, 당해 조성물은 정맥내, 동맥내 또는 감염된 조직으로의 직접 주사와 같은 신체로의 직접 주사를 통해 염증, 통증 및 다른 수술후 증상을 감소시키기 위하여 수술후 투여하기에 적합하다. 멸균 조성물은 상처 드레싱, 상처용 연고 또는 현장, 특히 전쟁터 상황하의 현장에서 상처로 직접 투여될 수 있는 다른 물질에 사용될 수 있다.

- <13> 본 발명은 또한 목적하는 약리학적 효과를 유발하기에 충분한 용적의 본 발명의 조성물을 포함하는 저장소, 저장소에 작동적으로 연결된 플런저 및 저장소의 다른 말단에 작동적으로 연결된 바늘을 포함한 주사 장치를 제공하며, 이때 상기 용적은 플런저를 누르는 경우에 바늘을 통해 주사된다.
- <14> 본 발명은 또한 멸균된 주사가 가능한 통증 완화용 PL-AIP 조성물을 즉각적 투여하기 위한 키트를 제공하며, 이때 키트는 수동 또는 전동 시린지, 무바늘(needleless) 주사 시스템 또는 사람을 포함한 동물의 신체로 조성물을 주사할 수 있는 다른 장치를 포함한 주사기 장치를 포함한다. 키트는 또한 원하는 약리학적 효과를 유발하기에 충분한 용량의 PL-AIP 조성물 하나 이상을 포함하는 용기를 포함한다.

과제 해결수단

- <15> 달리 제시되지 않는 한, 다음 용어들은 하기의 의미를 갖는다:
- <16> 용어 "유체"는 제한없이, 액체중 고체(들)의 분산액, 에멀전, 슬러리, 마이크로에멀전, 콜로이드성 현탁액, 현탁액, 리포솜 현탁액 또는 미셀 현탁액 등을 포함하여, 유체 특성을 갖는, 예를 들면, 표준 온도 및 압력에서 유동성이거나 상당한 유동성을 갖는 액체 및 액체와 고체의 특정 혼합물을 의미한다.
- <17> 용어 "분자 결합 또는 결합 복합체"는 공지된 안정한 원자 또는 분자 수준의 상호작용 또는 이들의 조합을 통해 결합된 둘 이상의 분자 그룹의 배합물을 의미하며, 이때 상호작용에는 제한없이, 공유 결합, 이온 결합, 수소 결합, 배위 결합 또는 다른 분자 결합 상호작용, 정전기적 상호작용, 극성 또는 소수성 상호작용, 또는 다른 공유의 또는 양자역학적 안정한 원자 또는 분자 상호작용과 같은 결합 상호작용이 포함된다.
- <18> 용어 "리포솜"은 이의 벽이 인지질 2층인, 인공적으로 생성된 작은 구체로서 정의된다. 이는 무수 인지질(예: 난황)을 물에 혼합하여 제조한다. 지질 이중층은 세포막내 지질과 융합되고, 따라서 리포솜은 세포로 직접 약물 또는 다른 화학물질을 전달하기 위한 제제로서 유지될 가능성이 크다. 리포솜은 일반적으로 직경이 약 100 내지 약 2000nm인 구형 입자이다.
- <19> 용어 "미셀"은 임계 미셀 농도로서 공지된 규정된 농도에서 발생하는 양극성(계면 활성제) 분자의 콜로이드성 응집체로서 정의된다. 미셀중 응집된 분자의 통상의 수(응집수)는 50 내지 100이다. 미셀은 일반적으로 직경이 약 2 내지 약 10 nm인 구형 입자이다.
- <20> 용어 "동물"은 포유동물을 포함한 동물 계의 임의의 부류로서 정의된다.
- <21> 용어 "포유동물"은 사람을 포함한 온혈 고등 척추동물의 임의의 부류로서 정의된다.
- <22> 용어 "인지질"은 이의 분자 구조내에 공유 결합된 포스페이트 그룹을 갖는 지질 또는 지방산을 의미한다.
- <23> 용어 "쓰비터 이온성 인지질"은 분자 구조에 양성자 수용체를 가짐으로써, 포스페이트 그룹이 음전하를 가질 수 있고 양성자 수용체가 분자내 산-염기 반응으로 인하여 양전하를 띌 수 있는 인지질을 의미한다.
- <24> 용어 "헤테로사이클릭"은 하나 또는 두 개의 환 및 N, O와 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 포화 또는 불포화 5 내지 7원 헤테로사이클릭 그룹을 의미한다.
- <25> 용어 "아릴"은 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 푸릴, 티에닐 또는 피리딜 그룹 또는 이들 그룹의 융합된 환 시스템(예: 나프틸)을 나타낸다.
- <26> 용어 "치환된 아릴"은 하나 이상의 알킬, 알콕시, 할로젠, 아미노, 티올, 니트로, 하이드록시, 아실, 아릴 또는 시아노 그룹에 의해 치환된 상기 정의한 바와같은 아릴 그룹을 나타낸다.
- <27> 용어 "콜로이드성 금속"은 콜로이드성 현탁액 또는 분산액으로 형성될 수 있는 임의의 금속 또는 금속 함유 화합물을 나타낸다.
- <28> 용어 "금속 착물"은 원소 주기율표에서와 같이 분류된 임의의 금속의 착물 및 바람직하게는, 비-알칼리 금속의 착물을 나타낸다.

- <29> 용어 "다가 금속 착물"은 금속이 1보다 큰, 일반적으로 2 내지 6의 양전하를 갖거나, 전달하거나, 포함할 수 있는 금속의 착물을 나타낸다.
- <30> 용어 "즈비터 이온"은 양전하 그룹 및 음전하 그룹을 모두 갖는 분자를 나타낸다.
- <31> 용어 "즈비터 이온 형태"는 양전하 그룹 및 음전하 그룹을 갖는 분자를 나타낸다. 일반적으로, 반응 조건은 분자내 수소 이온 전달이 일어날 수 있도록 조절한다.
- <32> 용어 "약제학적 유효량"은 통증 감소, 발열 감소, 염증 감소 등과 같은 NSAID의 영향을 받는 증상에서 측정가능한 감소를 유발하는데 필요한 NSAID의 양을 나타낸다.
- <33> 용어 "멸균 여액"은 제제가 세균 오염되지 않거나 실질적으로 세균 오염되지 않도록 하기에 충분히 작은 기공 크기를 갖는 필터를 통해 통과된 제제를 의미한다. 세균은 일반적으로 크기가 약 0.2 내지 약 600 μ m의 범위이며, 대부분의 세균은 크기가 약 1 내지 약 10 μ m의 범위이다. 기공 크기가 약 0.22 μ m 이하인 필터가 멸균 여액을 생성하는 것으로 고려되며, 필터 멸균된 조성물을 생성할 정도로 충분히 작다. 이러한 필터 및 필터 키트는 다른 제조업체 뿐만 아니라, 밀리포어 코포레이트(Millipore Corporate; 290 Concord Rd., Billerica, MA 01821 USA)에서 시판중이다.
- <34> 본 발명자들은, 일반적으로는 여과 멸균할 수 없는 리포솜을 형성하는 인지질의 조성물이, 인지질이 NSAID, COX-2 억제제 또는 유사한 소염제 또는 이들의 혼합물 또는 배합물을 포함한 소염성 약제와 배합되는 경우에 필터 멸균될 수 있음을 밝혀내었다. 그 다음에, 이들 멸균 여과된 조성물은 염증, 통증, 발열 또는 관련 증상의 예방, 치료 또는 완화를 위하여 경구, 국소, 정맥내, 동맥내 투여하거나 조직 또는 손상 부위로 직접 투여할 수 있다. 인지질/소염성 약제(PL-AIP) 조성물은 염증, 통증, 발열 또는 관련 증상의 예방, 치료 또는 완화를 위한 동물 모델에서 증진된 효능을 갖는 것으로 공지되어 있다. 본 발명자들은 소염성 약제의 부재하에 인지질은 의학적 용도를 위해 멸균된 것으로 고려되는 조성물을 생성할 수 있는 필터를 통해 이들을 전체적으로 여과되지 않거나 최소한만 여과 가능하도록 하는 크기의 리포솜으로서 존재한다고 사료하고 있다. 본 발명자들은, 일단 소염성 약제를 교반하에 PL 리포솜 제제에 부가하면, 효과에 대한 특정 설명으로 제한하고자 의도함이 없이, 입자 크기가 감소되어 여과를 용이하게 한다고 사료한다. 입자의 크기가 감소된 경우에, 소염성 약제는 입자를 다중 라멜라 리포솜으로부터 단일 라멜라 리포솜 또는 미셀 입자 또는 이들의 혼합물 또는 배합물로 전이시키는 것으로 사료된다. 또한, 리포솜성 인지질 제제에 대한 소염성 약제의 부가로 리포솜은 보다 더 변형 가능하게 되어, 이들은 적절한 압출 압력하에 멸균 여과된 조성물을 형성할 수 있을 정도로 충분히 작은 기공 크기를 갖는 필터의 기공을 통해 통과될 수 있다.
- <35> 본 발명의 조성물은 멸균 투여가 바람직한 투여 형태인 상황하에 통증 관리에 이상적으로 적합하다. 본 발명의 멸균 조성물은 다른 통증 관리 약제(예: 아편제)의 실질적인 부작용 없이 위급 상황하에 수술후 통증 관리, 전생태의 통증 관리, 사고 통증 관리 또는 다른 통증 관리에 사용될 수 있다.
- <36> 본 발명은 광범위하게, 인지질(PL) 및 소염성 약제(AIP)를 포함하는 조성물에 관한 것으로, 여기서 조성물은 필터 멸균된 PL-AIP 조성물을 형성하기 위하여 멸균 여과될 수 있다.
- <37> 본 발명은 광범위하게, 여과에 의해 멸균되어 주사로 투여하기 위한 멸균 PL-AIP 조성물을 형성할 수 있는, 인지질(PL)(예: 포스파티딜콜린(PC)) 및 소염성 약제(AIP)[예: 비스테로이드계 소염성 약물(NSAID), COX-2 억제제 또는 이들의 혼합물 또는 배합물]를 포함하는 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 본 방법은 여과 멸균을 용이하게 하기에 충분한 pH 범위에서 NSAID, COX-2 억제제 또는 이들의 혼합물을 포함하는 완충액과 인지질을 접촉시키는 단계를 포함한다. 이어서, 용액을 멸균 여과될 수 있는 PL-AIP 제형을 형성하기에 충분한 시간 및 온도에서 교반한다. 교반 시간은 일반적으로 약 1 내지 약 60분, 바람직하게는 약 5분 내지 약 50분이며, 특히 약 10분 내지 40분, 보다 특히 약 10분 내지 약 30분, 특히 약 10분 내지 약 20분이다. 온도는 일반적으로 주위 온도 또는 실온이지만, 약 0 내지 약 75 °C의 온도가 또한 사용될 수 있으며, 단 성분들은 이들 온도에서 안정해야 한다. 가열이 필요한 경우에, 교반 온도는 주위 온도 내지 약 75 °C이다. 이어서, 생성된 교반된 제형을 멸균 PL-AIP 조성물을 형성하기에 적합한 압출 압력하에 충분히 작은 기공 크기를 갖는 막 필터와 같은 필터를 통해 통과시킨다. 압출 압력은 사용되는 정확한 필터에 따라 좌우되지만, 일반적으로 약 대기압 내지 14 bar 또는 그 이상이다. 그 다음에, 이들 멸균 PL-AIP 제형을 생물학적 pH로 조절하고, 주사용 조성물로서 저장한다.
- <38> NSAID 및 COX-2 억제제는 입으로 섭취할 수 있는 효과적인 통증-완화제 및 소염제이다. 그러나, 두부에 대한 외상 또는 다른 두부 손상으로 고생하는 무의식 환자에 있어서, 건강 관리 전문가는 주사를 통해 약물을 투여해

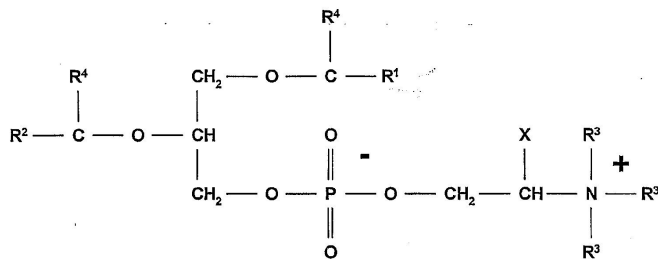
야 한다.

<39> 인지질-소염성 약제(PL-AIP) 제형은 통상의 NSAID 또는 COX-2 억제제 또는 이들의 혼합물보다 부작용이 더 적고, GI 독성이 감소된 약제 제형이다. PL-AIP 제형은 소수성 막 또는 층을 손상시키는 경향이 없기 때문에, PL-AIP 제형은 만성 상태 치료용 약제를 필요로 하는 환자에 안전하다. PL-AIP 제형은 또한 통상의 NSAID보다 혈뇌 장벽을 통과하여 더 신속히 흡수될 수 있는데, 이는 PL 성분이 혈뇌 장벽의 소수성 특성과 사실상 유사하기 때문이다. 따라서, 멸균되어 정맥내, 동맥내, 근육내 투여되거나 조직 또는 손상 부위로 직접 투여될 수 있는 PL-AIP 제형의 제조 방법은 외상 환자를 통기시키거나, 사고 및 전쟁터 손상을 치료하는데 유용하다.

<40> 용해도 제한 때문에, 단지 소수의 NSAID만이 주사용으로 승인되었으며, 이들중 어떠한 것도 PL에 복합체화되지 않는다. 당해 신규 방법은 대부분의 NSAID가, PL에 복합체화되는 경우에, 비경구적으로 사용될 수 있도록 하며, 부작용을 보다 적게 유발하고, 이들이 투여되는 중추 신경계, 손상 부위 또는 조직으로의 보다 신속한 흡수를 나타낼 수 있다. 본 발명자들은 PC-아스피린, PC-인도메타신 및 PC-이부프로펜과 같은 멸균되고 여과될 수 있으며 주사 가능한 PL-AIP 조성물의 제조를 입증하였으며, 여기서 DPPC는 디팔미토일포스파티딜콜린이다.

<41> 초음파 처리가 바람직한 교반 기술이지만, 음속 또는 이에 근접한 속도에서 작은 노즐을 통해 용액을 진행시키는 고속 교반, 또는 성분들을 철저히 혼합한 다음 형성된 입자 크기를 감소시키는 것으로 공지된 다른 교반 기술과 같은 다른 기술이 또한 사용될 수 있다.

<42> 본 발명에 사용하기에 적합한 인지질에는 제한없이, 하기 화학식의 인지질이 포함된다.



<43>

<44> 상기 화학식에서,

<45> R¹는 H, OH 또는 Cl이며,

<46> R은 (a) 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 헤테로사이클릴에 의해 임의로 치환된 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹(여기서, 알킬아미노 및 디알킬아미노 치환체내 알킬 그룹은 탄소수가 1 내지 5이며, 디알킬아미노 치환된 알킬 그룹의 경우에 동일하거나 상이하다); (b) 할로젠, (c) 바람직하게는 클로로 치환된 아릴티오, (d) 탄소수 5 내지 7의 사이클로알킬아미노 또는 (e) 1 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 포화 5 또는 6원의 질소 함유 헤테로사이클릴이고,

<47> R₁ 및 R₂는 탄소수 8 내지 32의 포화 또는 불포화 치환체이며,

<48> R₃은 H 또는 CH₃이고,

<49> X는 H 또는 COOH이며,

<50> R₄는 =O 또는 H₂이다.

<51> 상기 화학식의 켜비터 이온성 인지질의 혼합물 및 배합물, 또는 NSAID의 혼합물 및 배합물이 또한 사용될 수 있다.

<52> 화학식 II의 켜비터 이온성 인지질의 예시적 예에는 제한없이, 포스파티딜콜린(PC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 다른 이포화 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜 세린, 스핑고미엘린 또는 다른 세라마이드, 다른 다양한 켜비터 이온성 인지질, 콩으로부터 유도된 레시틴 오일과 같은 오일을 함유한 인지질, 디미리스토일 포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린, 디리놀레오일포스파티딜콜린(DLL-PC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 대두 포스파티딜콜린(대두-PC 또는 PC_s) 및 난(卵) 포스파티딜콜린(난-PC 또는 PC_e)과 같은 포스파티딜콜린이 포함된다. 포화 인지질인 DPPC에서, 포화 지방족 치환체 R₁ 및 R₂는

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}$ 이고, R_3 은 CH_3 이며, X 는 H 이다. 불포화 인지질인 DLL-PC에서, R_1 및 R_2 는 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7$ 이며, R_3 은 CH_3 이고, X 는 H 이다. 불포화 인지질의 혼합물인 난 PC에서, R_1 은 주로 포화 지방족 치환체(예: 팔미트산 또는 스테아르산)를 함유하며, R_2 는 주로 불포화 지방족 치환체(예: 올레산 또는 아라키돈산)이다. 대두-PC에서, 이는 포화 인지질(팔미트산 및 스테아르산) 이외에, 불포화 인지질[올레산, 리놀레산 및 리놀렌산]의 혼합물이다. 바람직한 켄비터 이온성 인지질에는 제한없이, 디팔미토일 포스파티딜콜린, 포스파티딜 콜린 또는 이들의 혼합물이 포함된다.

<53> 적절한 NSAID에는 제한없이, 프로피온산 약물[예: 페노프로펜 칼슘(Nalfon. RTM.), 플루르비프로펜(Ansaid. RTM.), 수프로펜, 베크사프로펜, 이부프로펜(치방약 Motrin. RTM.), 이부프로펜(200mg, 비치방약 Nuprin, Motrin IB. RTM.), 케토프로펜(Orduis, Oruvall. RTM.), 나프록센(Naprosyn. RTM.), 나프록센 나트륨(Aleve, Anaprox, Aflaxen. RTM.), 옥사프로진(Daypro. RTM.) 등]; 아세트산 약물[예: 디클로페낙 나트륨(Voltaren. RTM.), 디클로페낙 칼륨(Cataflam. RTM.), 에토돌락(Lodine. RTM.), 인도메타신(Indocin. RTM.), 케톨락 트로메타민(Acular, Toradol. RTM. 근육내), 케톨락(경구용 Toradol RTM.) 등]; 케톤 약물[예: 나부메톤(Relafen. RTM.), 솔린닥(Clinoril. RTM.), 톨메틴 나트륨(Tolectin. RTM.) 등]; 페나메이트 약물[예: 메클로페나메이트 나트륨(Meclofen. RTM.), 메페남산(Ponstel. RTM.) 등]; 옥시캄 약물[예: 피록시캄(Dolibid. RTM.) 등]; 살리실산 약물[예: 디플루니살(Feldene. RTM.), 아스피린 등]; 피라졸린산 약물[예: 옥시펜부타존(Tandearil. RTM.), 페닐부타존(Butazolidin. RTM.) 등]; 아세트아미노펜(Tylenol. RTM.) 등, 또는 이들의 혼합물 또는 배합물이 포함된다.

<54> 본 발명에 사용하기 위한 적절한 COX-2 억제제에는 제한없이, 셀레코시브, 멜록시캄, 디클로페낙, 멜록시캄, 피록시캄 또는 새로 승인된 COX-2 억제제 또는 이들의 혼합물 또는 배합물이 포함된다.

<55> 인지질을 용해시키기 위한 적절한 용매에는 제한없이, 염소화 용매(예: 클로로포름, 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 디클로로에탄, 트리클로로에탄), 알칸(예: 헥산, 헵탄, 옥탄) 또는 인지질을 용해시키는 다른 용매가 포함된다.

<56> 일반적으로, NSAID 대 켄비터 이온성 인지질의 중량비는 약 1:0.01 내지 약 1:100이고, 약 1:0.02 내지 1:50의 비가 바람직하며, 약 1:0.1 내지 1:10의 비가 특히 바람직하고, 약 1:1 내지 약 1:5의 비가 특히 바람직하다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 NSAID의 유효량은 조성물에 사용되는 NSAID 및 인지질에 따라 용량당 약 1 내지 약 1000mg의 범위이며, 유효량은 용량당 약 50 내지 약 1000mg이 바람직하며, 용량당 83mg 또는 용량당 약 100mg, 용량당 약 200mg, 용량당 약 400mg, 용량당 약 500mg, 용량당 약 600mg, 용량당 약 800mg 및 용량당 약 1000mg이 특히 바람직하다. 충분한 양의 인지질은 일반적으로 용량당 약 0.1 내지 약 5000mg의 인지질의 양이며, 용량당 약 1 내지 약 2500mg의 양이 바람직하고, 용량당 2 내지 약 250mg의 양이 특히 바람직하며, 용량당 약 2 내지 약 100mg의 양이 특히 바람직하다. 물론, 본 발명의 PL-AIP 조성물중 NSAID 또는 COX-2 억제제의 정확한 양은 NSAID 및 COX-2 억제제 각각에 대해 일반적으로 사용되는 용량에 상응하도록 조절한다.

<57> 본 발명의 결합된 복합체는 본 명세서에 참조로 인용된 하기의 미국 특허 제5,955,451호, 제5,763,422호, 제5,260,287호, 제5,260,284호, 제5,134,129호, 제5,043,329호, 제5,032,464호, 제4,950,658호 및 제4,918,063호 및 동시 계류중인 미국 특허원 제10/433454호에 제시된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<58> 본 발명의 조성물은 제한없이, 생체 적합성 매질(예: 물)중 PL-AIP 제형의 현탁액, 분산액, 용액 또는 다른 주사 가능한 형태를 포함한, 원하는 주사 가능한 형태일 수 있다. 본 발명에서, 분산액 또는 현탁액은 멸균 조성물을 생성할 수 있을 정도로 충분히 작은 크기의 필터를 통해 통과되는 PL-AIP 조성물을 의미한다.

효 과

<59> 본원 발명에서는 특정의 인지질과 소염성 약제의 결합된 복합체가 특정 pH에서 필터-멸균될 수 있으므로, 정제 단계가 요구되지 않으며, 주사로 비경구적으로 투여되어, 부작용을 적게 유발하며, 투여 부위에서 신속히 흡수될 수 있습니다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<60> 실험 부분

<61> 일반적 방법

<62> 하기 실험에서, 인지질은 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)이 사용된다. 당해 방법은 유리 바이알에서 DPPC 샘플을 용매(예: 클로로포름)에 용해시키면서 출발한다. 이러한 DPPC의 용매 용액에 미량의 방사능 표지된 ³H-DPPC를 가한다. 용매를 질소 기체하에 증발시켜 인지질 막을 형성한다. 그 다음에, 인지질 막을 욕 초음파 처리(bath sonication)에서 소정의 시간 동안 초음파 처리하여 2.5% 중탄산나트륨(pH 8.2) 또는 다양한 pH 값을 갖는 67 mM 인산염 완충액과 같은 완충액에 재현탁시킨다. PC-NSAID 제형의 제조시, NSAID는 완충액을 인지질 막에 가하기 전에 완충액에 용해시킨다. NSAID 완충액을 가한 후에, 제형을 일반적으로 약 10 내지 약 20분의 제시된 시간 동안 초음파 처리한다. 그 다음에, 생성된 제형을 0.2 μ m 막 필터를 통해 통과시킨다. 여액 뿐만 아니라 여과되지 않은 물질을 신틸레이션 계수기에서 트리튬에 대해 계수한다. 결과는 필터를 통과한 인지질의 %로서 나타낸다.

<63> 실시예 1

<64> 본 실시예에서는, 5 mM DPPC 용액 및 5 mM DPPC/5 mM 인도메타신(INDO) 용액을 0.2 μ m 막 필터를 통해 여과한다.

<65> 용액은 pH 8의 2.5% 중탄산나트륨 완충액에서 상기 기술한 바와 같이 제조한다. 도 1에 제시된 바와 같이, DPPC 제제는 필터를 통과하지 못하였다(2% 미만). 그러나, INDO에 복합체화된 경우, DPPC/INDO 제제는 용이하게 필터를 통과하였다(거의 80%).

<66> 실시예 2

<67> 본 실시예에서, DPPC 용액, DPPC/INDO 용액 및 DPPC/이부프로펜(IBU)을 0.2 μ m 막 필터를 통해 여과한다.

<68> DPPC/INDO 및 DPPC/IBU 용액은 pH 8의 2.5% 중탄산나트륨 완충액을 사용하여 제조한다. 도 2에 제시된 바와 같이, DPPC 제제는 또한 필터를 통과하지 못한 반면에(2% 미만), DPPC/INDO 제제는 용이하게 필터를 통과하였다(대략 80%). 그러나, DPPC/IBU 제제는 필터를 통과하였다(1% 미만).

<69> 실시예 3

<70> DPPC 및 이부프로펜(IBU)의 배합물이 pH에 의해 영향을 받는지를 시험하기 위하여, 광범위한 pH 값에 걸쳐 조절될 수 있는 인산염을 기본으로 하는 완충액 시스템을 사용한다. DPPC 제제를 pH 5, 6, 7 또는 8.2에서 IBU의 존재 및 부재하에 완충액 중에서 형성시킨다. 샘플을 10 및 20분간 초음파 처리 후에 여과한다. 도 3 및 4에 제시된 바와 같이, 6보다 큰 pH 값에서, DPPC/IBU 용액은 필터를 용이하게 통과하지 못하지만, 7 미만의 pH 값에서 DPPC/IBU 용액은 필터를 용이하게 통과한다. 당해 도면들은 초음파 처리 시간도 또한 필터를 통과하는 물질의 %에 영향을 준다는 것을 보여준다. pH 6에서 10분간의 초음파 처리 후에, DPPC/IBU 용액의 50% 미만이 필터를 통과한 반면에, pH 6에서 20분간의 초음파 처리 후에, DPPC/IBU 용액의 거의 100%가 필터를 통과하였다. pH 5에서, DPPC/IBU 용액의 거의 100%가 필터를 통과하였다.

<71> 실시예 4

<72> 다음 두 연구에서, DPPC 및 이부프로펜(IBU) 농도 변화의 효과를 검사한다. 먼저, IBU 농도는 5 mM로 일정하게 유지하고, DPPC 농도는 0.5 내지 5 mM로 변화시킨다. 도 5에 제시된 바와 같이, 거의 모든 DPPC가 단독으로는 상기와 같이 필터를 통과하지 못하였지만, DPPC/IBU 제제의 거의 모두는 모든 DPPC 농도에서 필터를 통과하였다. 둘째로, DPPC 농도는 5 mM로 일정하게 유지하고, IBU 농도는 1 내지 5 mM로 변화시킨다. 도 6에 제시된 바와 같이, IBU의 양이 감소함에 따라 필터를 통과하는 복합체의 능력의 확실한 용량-의존성 감소가 존재한다. 이들 결과는 DPPC/IBU 제제의 여과를 용이하게 하는데 필요한 임계 IBU 농도가 존재함을 제시한다. 임계 IBU 농도는 거의 등몰 농도인 것으로 나타났다.

<73> 실시예 5

<74> DPPC와의 복합체 제형 및 여과능에 대해 측정될 다른 NSAID는 아스피린(ASA)이다. DPPC/ASA 및 DPPC/INDO(비교용으로) 제제는 pH 8의 2.5% 중탄산나트륨 완충액에서 등몰 농도로 제조하고, 20분 동안 초음파 처리한다. 도 7에 제시된 바와 같이, DPPC/ASA 제제는 필터를 전혀 통과하지 못하지만, DPPC/INDO 제제는 통상적으로 통과한다.

<75> 실시예 6

<76> DPPC/ASA 복합체가 다른 pH에서 필터를 통과하는지를 측정하기 위하여, DPPC/ASA 제제를 pH 값이 상이한 인산염

완충액을 사용하여 제조한다. 당해 제제는 모두 5mM DPPC 및 5mM ASA를 함유하고, 3 내지 8의 pH에서 20분 동안 초음파 처리한다. 도 8에 제시된 바와 같이, pH 3.5 이하에서 DPPC/ASA 제제는 필터를 용이하게 통과한다.

<77> 결론

<78> 상기 실시예들은 인지질(예: PC)이 소염성 약제와 미리 복합체화되거나 미리 결합되어 여과 가능한 인지질/소염성 약제(PL-AIP) 제제를 형성하는 경우에, 필터-멸균될 수 있음을 입증하며, 이때 소염성 약제에는 NSAID, COX-2 억제제 또는 이들의 혼합물이 포함되는데, 물론 pH는 제제가 필터를 통과할 수 있도록 허용하는 값으로 조절되어야 하고, 교반은 여과 가능한 조성물을 형성하기에 충분한 시간 동안 계속되어야 한다. 이어서, 이러한 필터-멸균된 PL-AIP는 정맥내 투여, 동맥내 투여, 국소 투여 또는 정맥, 동맥, 조직 및 손상 부위로 직접 투여하기에 적합하며, 이때 PC-AIP 입자를 함유하는 여액의 pH는 비경구 투여 전에 7.4로 조절될 것이다.

<79> 본 명세서에 인용된 모든 문헌은 참조로 인용된다. 본 발명을 전체적으로 완전히 기술하였지만, 첨부된 청구의 범위내에서, 본 발명은 구체적으로 기술된 것과 다르게 실행될 수 있다. 본 발명이 이의 바람직한 양태를 참조로 기술하였지만, 본 명세서를 읽음으로써 당해 분야의 숙련가는 상기 기술되고 이후에 청구되는 바와 같은 본 발명의 범위 및 취지를 벗어나지 않고 수행할 수 있는 변화 및 변형을 알 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

<80> 본 발명은 첨부된 예시적 도면과 함께 상기의 상세한 설명을 참조로 하여 보다 잘 이해할 것이며, 이때 유사한 요소는 동일하게 번호가 매겨진다:

<81> 도 1은 초음파 처리한지 10분 후에 pH 8에서 인도메타신(INDO)의 존재 또는 부재하에 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC) 리포솜의 여과 멸균의 그래프를 도시한 것이다.

<82> 도 2는 초음파 처리한지 10분 후에 pH 8에서 인도메타신 및 이부프로펜의 존재 또는 부재하에 DPPC 제제의 여과 멸균 그래프를 도시한 것이다.

<83> 도 3은 초음파 처리한지 10분 후에 pH 5 내지 8에서 이부프로펜의 존재 또는 부재하에 DPPC 제제의 여과 멸균 그래프를 도시한 것이다.

<84> 도 4는 초음파 처리한지 20분 후에 pH 5 내지 8에서 이부프로펜의 존재 또는 부재하에 DPPC 제제의 여과 멸균 그래프를 도시한 것이다.

<85> 도 5는 초음파 처리한지 10분 후에 고정된 이부프로펜 농도를 유지하면서 상이한 DPPC:이부프로펜 비에서 pH 6에서 이부프로펜의 존재 또는 부재하에 DPPC 제제의 여과 멸균 그래프를 도시한 것이다.

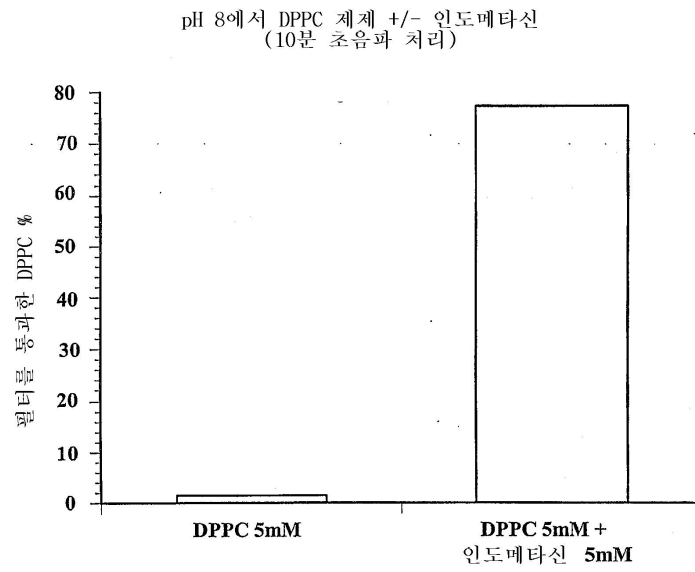
<86> 도 6은 초음파 처리한지 10분 후에 고정된 DPPC 농도를 유지하면서 상이한 DPPC:이부프로펜 비에서 pH 6에서 이부프로펜의 존재 또는 부재하에 DPPC 제제의 여과 멸균 그래프를 도시한 것이다.

<87> 도 7은 초음파 처리한지 20분 후에 pH 8에서 아스피린(ASA) 및 인도메타신(INDO)의 존재 또는 부재하에 DPPC 제제의 여과 멸균 그래프를 도시한 것이다.

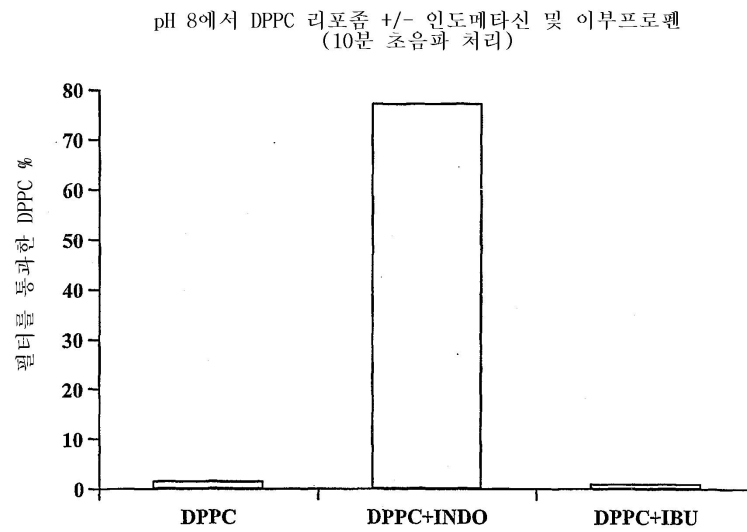
<88> 도 8은 초음파 처리한지 20분 후에 pH 3 내지 8에서 아스피린(ASA)의 존재 또는 부재하에 DPPC 제제의 여과 멸균 그래프를 도시한 것이다.

도면

도면1

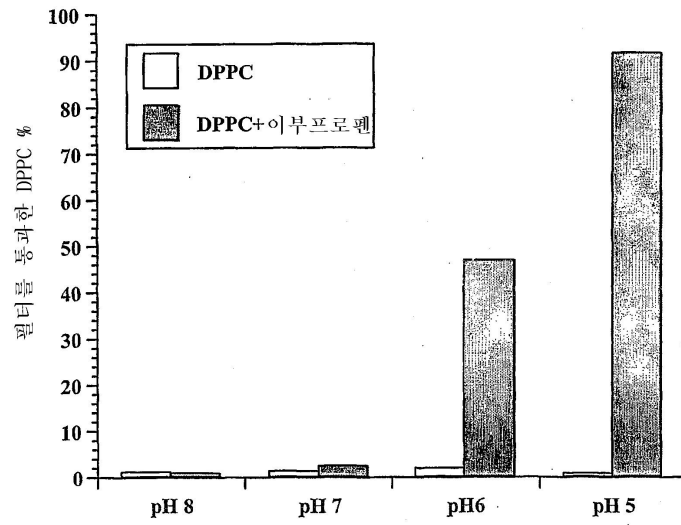


도면2



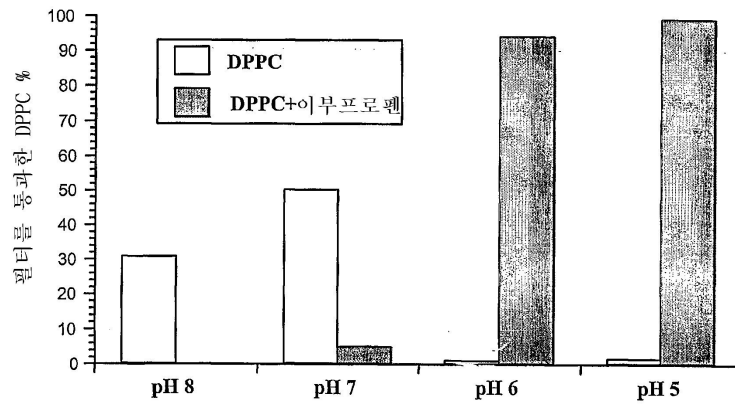
도면3

pH 5-8에서 DPPC 제제 +/- 이부프로펜
(10분 초음파 처리)

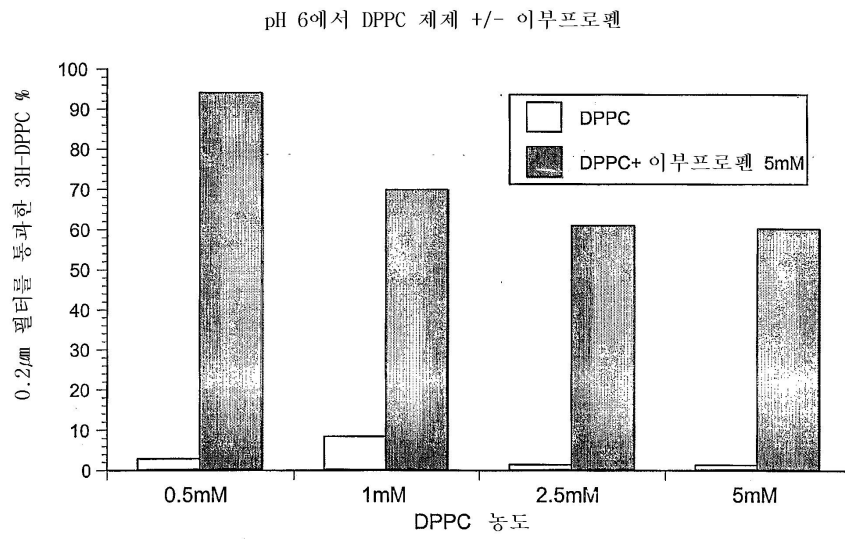


도면4

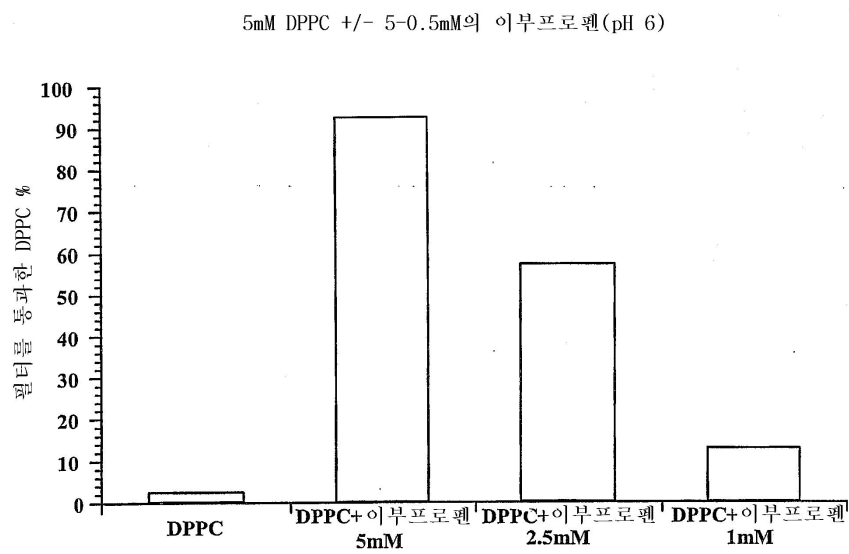
pH 5-8에서 DPPC 제제 +/- 이부프로펜
(20분 초음파 처리)



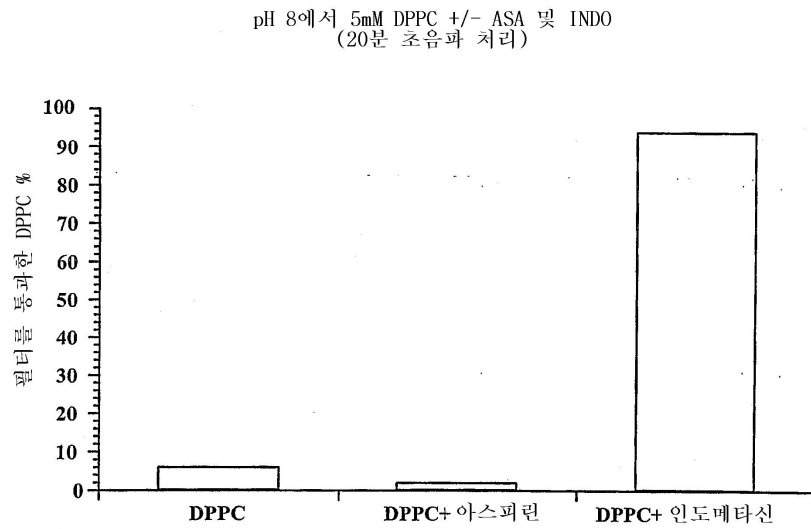
도면5



도면6



도면7



도면8

