



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년08월28일 10-0752000 2007년08월17일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7015052	(65) 공개번호	10-2002-0011992
(22) 출원일자	2001년11월24일	(43) 공개일자	2002년02월09일
심사청구일자	2005년05월23일		
번역문 제출일자	2001년11월24일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2000/014578	(87) 국제공개번호	WO 2000/72827
국제출원일자	2000년05월25일	국제공개일자	2000년12월07일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장	60/136,323	1999년05월27일	미국(US)
	60/158,659	1999년10월08일	미국(US)
	09/433,486	1999년11월04일	미국(US)
	60/186,310	2000년03월02일	미국(US)

(73) 특허권자

아쿠스피어 인코포레이티드.
미합중국, 매사츄세츠 02139, 캠브리지, 38 시드니 스트리트

(72) 발명자

줄리스트라움
미합중국매사츄세츠주01890원체스터100캠브리지스트리트

하워드번스타인
미합중국매사츄세츠주02138캠브리지33에이트로우브리지스트리트

도날드이직커링
미합중국매사츄세츠주01701프라밍햄3홀리웨이

사왓캐택
미합중국매사츄세츠주02139캠브리지98파인스트리트

그레그랜달
미합중국매사츄세츠주02180스톤햄100레지우드드라이브

(74) 대리인 문창화
 장재용

(56) 선행기술조사문헌
GB 1 265 615 A DE 37 13 326 A
WO 99 56731 A EP 0 655 237 A
WO 98 31346 A

심사관 : 김문경

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 다공성 약물 매트릭스의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 약물, 특히 저수용성인 약물을 다공성 매트릭스 형태, 바람직하게는 마이크로입자 형태로 제공하여, 상기 약물의 수성 매질에서의 용해도를 향상시키는 것과 관련된다. 상기 약물 매트릭스는 (i) 약물, 바람직하기로는 저수용성인 약물을 휘발성 용매에 용해시켜 약물용액을 형성시키는 단계, (ii) 상기 약물용액을 적어도 하나의 미세공 형성제와 혼합시켜 유제, 현탁액 또는 제2 용액을 형성시키는 단계, (iii) 상기 유제, 현탁액 또는 제2 용액으로부터 상기 휘발성 용매 및 미세공 형성제를 제거하여 다공성 약물 매트릭스를 형성시키는 단계를 포함하는 공정을 이용하여 제조되는 것이 바람직하다. 상기 미세공 형성제는 상기 약물용매와 섞이지 않는 휘발성 액체 또는 휘발성 고체 화합물, 바람직하기로는 휘발성 염일 수 있다. 바람직한 실시예에서, 스프레이식 건조 방법이 상기 용매 및 미세공 형성제를 제거하는데 사용된다. 수득된 다공성 매트릭스는 비다공성 약물 매트릭스 형태와 비교하여 환자에게 투여된 후 보다 빠른 용해율을 보인다. 바람직한 실시예에서, 상기 다공성 약물 매트릭스의 마이크로입자들은 수성 매질에 녹여서(reconstituted) 비경구적으로 투여되거나, 또는 표준기술을 이용한 처리에 의해 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐로 된다. 파클리탁셀 또는 도세탁셀은 다공성 매트릭스 형태로 제공될 수 있어, 상기 약물은 용해제 없이 제형화되어 볼루스(bolus) 형태로 투여될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

- (a) 약물을 유기 휘발성 용매(organic volatile solvent)에 용해시켜 약물용액을 형성시키는 단계와,
- (b) 상기 약물용액을 적어도 하나의 미세공 형성제와 혼합시켜 유제(emulsion), 현탁액(suspension) 또는 용액(solution)을 형성시키는 단계와,
- (c) 상기 (b)단계에 의해 얻어진 유제(emulsion), 현탁액(suspension) 또는 용액(solution)에 적어도 하나의 습윤제(wetting agent)를 혼합시키는 단계와,

(d) 상기 얻어진 유제(emulsion), 현탁액(suspension) 또는 용액(solution)으로부터 상기 휘발성 용매 및 상기 미세공 형성제를 제거하는 단계를 포함하는 다공성 약물 매트릭스의 제조방법.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 약물은 저 수용성(low aqueous solubility)인 것을 특징으로 하는 다공성 약물 매트릭스의 제조방법.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

상기 (d)단계는 스프레이식 건조, 증발, 유동층 건조, 동결건조, 진공식 건조, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 공정을 이용하여 실행되는 것을 특징으로 하는 다공성 약물 매트릭스의 제조방법.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

상기 약물용액 또는 상기 미세공 형성제는 친수성 중합체들, 당(sugars), 폐길화된 첨가제들(pegylated excipients) 및 토니시티 작용제들(tonicity agents)로 이루어진 군으로부터 선택되는 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 다공성 약물 매트릭스의 제조방법.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

상기 미세공 형성제는 휘발성 염(salt)인 것을 특징으로 하는 다공성 약물 매트릭스의 제조방법.

청구항 7.

제 6 항에 있어서,

상기 휘발성 염은 암모늄 바이카보네이트, 암모늄 아세테이트, 암모늄 클로라이드, 암모늄 벤조에이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 다공성 약물 매트릭스의 제조방법.

청구항 8.

제 1 항에 있어서,

상기 제조방법은 습윤제 및 약물의 마이크로입자들로부터 형성되는 다공성 매트릭스를 제조하는 것으로, 상기 마이크로입자들은 0.01 내지 5 μ m의 평균직경과 0.5m²/mL 이상의 총표면적을 가지며, 상기 다공성 매트릭스는 건조된 분말 형태인 것을 특징으로 하는 다공성 약물 매트릭스의 제조방법.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

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.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 약물의 제형, 특히 낮은 용해도(solubility)를 갖는 약물의 제형(formulations)에 관한 것으로, 보다 상세하게는 용해율(rate of dissolution)을 향상시킨 약물의 제형을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

어떤 약물의 생체이용률(bioavailability)은 약물의 투여(administration)후 수성(aqueous) 체액에 대해 약물이 잘 용해되지 않는 것에 의하여 제한될 수 있다. 그러므로 이러한 속도제한(rate-limiting) 단계는 치료학적으로 유효한 약물 수준으로 이르게 하는데 있어서 중요할 수 있다.

저용해성 약물의 비경구 전달(parenteral delivery)에 대한 전통적인 접근방법은 수성 희석제(diluents), 용해제(solubilizing agents), 세제(detergents), 비수성 용매(non-aqueous solvents) 또는 비생리화학적(non-physiological) pH 용액을 다량 사용하는 것을 포함한다. 그러나 이러한 제형(formulations)은 약물 조성에 있어서의 전신 독성을 증대시키거나 약물투여 부위에서 신체조직을 손상시킬 수 있다.

예를 들면, 파클리탁셀(paclitaxel)은 세포독성(cytotoxic) 및 항종양(antitumor) 활성을 갖는 것으로 밝혀진 천연물로서, 엄청난 치료적 잠재성에 대하여 의문의 여지가 없는 평가를 받고 있는 반면에, 일부 환자들에 있어서는 치료제로서 결점(drawback)을 갖는다. 이는 물에서의 극히 낮은 용해도로부터 기인하는 것으로서, 이로 인해 파클리탁셀은 적합한 투여 형태(dosage form)를 제공하는 것이 어렵다. 파클리탁셀(paclitaxel)의 낮은 수용성으로 인하여, 현재 승인(미국, FDA)된 임상 제형(formulation)은, 50% 폴리옥시에틸화된 피마자유(polyoxyethylated castor oil/CREMOPHOR ELTM)과 50% 탈수 알코올(dehydrated alcohol)하에서의 파클리탁셀(paclitaxel) 6mg/ml로 구성되어 있다(Am.J. Hosp. Pharm., 48:1520-24(1991)). 어떤 경우에는 저수용성을 보충하기 위해 파클리탁셀(paclitaxel)과 함께 투여된 크레모포

(CREMOPHORTM)와 관련하여 과민증(hypersensitivity)을 포함하는 심각한 반응이 일어난다. 시판되는 파클리탁셀(paclitaxel) 제형에 대한 과민 반응(hypersensitivity reaction) 발생률 및 혈액 내 파클리탁셀(paclitaxel)의 침전 가능성으로 인하여, 상기 제형(formulation)은 여러 시간에 걸쳐 주입되어야 한다. 더구나, 환자들은 주입 전에 스테로이드와 항히스타민제(antihistamines)로 사전 처리되어야 한다. 상기 크레모포(CREMOPHORTM)와 관련된 과민증, 항종양제(antineoplastic)로서의 파클리탁셀(paclitaxel)의 가능성에 대한 인식 확대, 그리고 수시간에 걸쳐 파클리탁셀(paclitaxel)을 주입해야만 하는 부적당함의 결과로서, 볼루스 주사(bolus injection) 방식으로 투입될 수 있도록 파클리탁셀(paclitaxel)의 개선된 제형을 발전시킬 필요성이 요구되고 있다. 유사하게, 현재 실행되는 바와 같이 100% 폴리솔베이트 80(Polysorbate 80)에 도세탁셀을 용해시킨 후에 주입시키는 것보다, 볼루스 주사(bolus injection) 방식으로 도세탁셀(docetaxel)을 투여하는 것이 유리할 것이다.

저용해성 약물의 비경구 전달에 대한 다른 접근방법은 약물 자체의 물리적 형태에 주안점을 둔 것이었다. 약물 입자의 용해율은 투여부위 또는 흡수부위에서 수성 매질과 접촉가능한 표면적과 직접적으로 관련되어 있기 때문에, 약물의 표면적을 최대화하기 위한 노력의 일환으로서 나노미립자(nanoparticulate) 형태로 약물을 제조하는 방법들이 개발되어 왔다. 그 일례가 De Castro의 미국특허번호 제5,534,270호 및 Wong의 미국특허번호 제5,587,143호에 기술되어 있다. 그러나, 나노입자들은 응집(flocculate) 또는 집적(agglomerate)되는 경향을 보이기 때문에 안정된 형태로 제조되고 유지되는 것이 어려울 수 있는데, 나노입자들 상에 흡착되거나 코팅되는 표면개질제(surface modifying agents)가 없는 경우에 특히 그러하다. 더욱이, 나노입자화(nanonization)에 통상 사용된 밀링(milling) 또는 웨트 그라인딩(wet grinding) 기술은 부적절할 수 있는데, 이는 단일 회분식 처리(batch)에 수일이 걸릴 수 있고, 밀링(milling) 또는 그라인딩(grinding) 처리에 대한 스케일링-업(scaling-up)이 어렵고 비싸며, 상기 공정을 무균적으로 수행하는 것이 어려울 수 있으며, 밀링 매체(milling media)가 생성물로 흘러들어가는 것을 배제하는 것이 어렵기 때문이다.

용해율을 향상시키는 것을 목적으로 하는 다른 노력들은 전형적으로 중합체 미립자 형태의 수용성 또는 생분해성(biodegradable) 매트릭스(matrix)에 약물을 분산시켜 전달하는데 주안점을 두고 있었다. 예를 들어, 텍사메타손(dexamethasone)의 용해율은 스프레이식 건조(spray-drying)방식으로 제조된 키토산 미소구체(chitosan microspheres)에 약물을 포획시킴(entrapping)으로써 개선된다고 보고된 바가 있다(Genta, et al., S.T.P. Pharma Sciences 5(3):202-07(1995)). 유사하게, 용해율은 잘 용해되지 않는 약물 파우더를 수용성 젤라틴과 혼합하여 약물의 표면을 친수성이 되게 함으로써 증가된다고 하는 것이 보고된 바가 있다(Imai, et al., J. Pharm. Pharmacol., 42:615-19 (1990)).

여러 노력들은 낮은 용해성 약물에 대해 상대적으로 크고 다공성의 매트릭스를 형성하는 것에 주안점을 두고 있었다. 예를 들면, Roland & Paeratakul의 "구형의 비수용성 약물 덩어리"("Spherical Agglomerates of Water-Insoluble Drugs", J. Pharma. Sci., 78(11):964-67(1989))에서는 저용해성(low solubility drug) 약물의 함량이 98%에 달하는 비즈(beads)를 제조하는 것에 대해 기술하고 있는데, 여기서의 비즈들은 다공성 내부구조를 갖는다. 그러나, 이와 같은 거대한 비즈들은 비경구(parenteral) 투여용으로는 적당하지 않고, 작은 입자들보다 표면적이 작고 용해속도가 느리다.

그러므로 본 발명의 목적은 약물, 특히 저수용성 약물의 용해율을 향상시킨 조성물(composition)과 이와 같은 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 국소적, 국부적 또는 전신적인 효과를 위한 비경구, 점막(mucosal), 경구 및 국소(topical) 투여를 포함하는(그러나 이에 제한되지 않음) 다양한 경로로 투여되기에 적합한 제형(formulation)에서 약물, 특히 저수용성 약물의 용해도를 향상시키는 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 국소적, 국부적 또는 전신적인 효과를 위한 비경구, 점막(mucosal), 경구 및 국소 투여를 포함하는(그러나 이에 제한되지 않음) 다양한 경로의 투여에 적합한 제형(formulation)에서 파클리탁셀(paclitaxel)의 용해도를 향상시키는 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 현재 시판되는 제형에서 필요한 용해제가 없는 파클리탁셀(paclitaxel) 또는 도세탁셀(docetaxel)의 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 정맥주입(infusion) 대신 볼루스 주사(bolus injection) 방식으로 투여되는 조성물, 특히 파클리탁셀(paclitaxel) 또는 도세탁셀(docetaxel) 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 요약

본 발명의 약물은 다공성 매트릭스 형태로 제공되는데, 여기서 상기 매트릭스가 수성 매질(medium)과 접촉할 때 상기 약물의 용해율은 향상된다. 바람직한 실시예에서, 저수용성 약물은 다공성 매트릭스 형태로 제공되며, 이러한 다공성 매트릭스는 수성 매질과 접촉할 때 미립자를 형성하게 된다. 저수용성 약물을 갖는 다공성 매트릭스는 수성 매질과 접촉시 약 0.01 내지 5 μ m 사이의 평균 직경과 약 0.5m²/mL 이상의 총표면적을 갖는 미립자를 생성한다. 건조된 다공성 매트릭스는 1.0 g/mL 보다 작거나 이와 같은 TAP 밀도를 갖는 건조 파우더 형태인 것이 바람직하다.

바람직한 실시예에서, 상기 약물은 타산(taxane)이다. 예를 들면, 파클리탁셀(paclitaxel) 또는 도세탁셀(docetaxel)은 다공성 매트릭스 형태로 제공될 수 있는데, 이러한 다공성 매트릭스는 수성 매질과 접촉할 때 나노입자 내지 마이크로입자의 약물을 형성하게 된다.

상기 약물을 포함하고 있는 다공성 매트릭스들은 (i) 약물을 휘발성 용매에 용해시켜 약물용액을 형성시키는 단계, (ii) 상기 약물용액을 적어도 하나의 미세공(pore) 형성제와 혼합시켜(combining) 유제(emulsion), 현탁액(suspension) 또는 제2 용액(second solution)을 형성시키는 단계, (iii) 상기 유제(emulsion), 현탁액(suspension) 또는 제2 용액(second solution)으로부터 상기 휘발성 용매 및 미세공 형성제를 제거하여 다공성 약물 매트릭스를 형성시키는 단계를 포함하는 공정을 이용하여 제조되는 것이 바람직하다. 이러한 공정을 통하여 얻어진 다공성 매트릭스는 비다공성 약물 매트릭스 형태에 비하여 환자에게 투여된 후, 보다 빠른 용해속도(dissoluton rate)를 갖게 된다. 상기 미세공 형성제는 상기 약물용매와 혼합될 수 없는 휘발성 액체 또는 휘발성 고체 화합물, 바람직하기로는 휘발성 염(salt)일 수 있다. 만약 미세공 형성제가 액체라면, 이 형성제는 상기 약물용액과 유제화(에멀선화)된다. 상기 미세공 형성제가 고체라면, 이 형성제는 (i) 상기 약물용액에 용해되거나, (ii) 상기 약물용매에 혼합되지 않는 용매에 용해된 다음, 상기 약물용액과 유제화(에멀선화)되거나, (iii) 상기 약물용액에 고체 미립자로서 현탁된다. 선택적으로, 친수성 첨가제(excipients), 습윤제(wetting agent) 및/또는 토니시티 작용제(tonicity agent)가 상기 약물용매와 상기 미세공 형성제 용매 각각에 또는 이들 모두에 첨가될 수 있다. 상기 약물용액에 상기 미세공 형성제를 용액화, 유제화 또는 현탁화시킨 후, 미세공 형성제 용매 뿐만 아니라, 상기 약물용매 및 상기 미세공 형성제도 제거된다. 바람직한 실시예에서는, 스프레이식 건조 후, 선택적으로 동결건조(lyophilization), 유동층 건조(fluid bed drying) 또는 진공식 건조(vacuum drying)를 수행하여 상기 용매들 및 상기 미세공 형성제를 제거한다.

바람직한 실시예에서, 상기 다공성 약물 매트릭스는 수성 매질과 섞은(reconstituted) 다음, 근육 내(intramuscularly), 피하(subcutaneously) 또는 정맥 내(intravenously) 투여와 같은 비경구적인 방식으로 투여된다. 대안으로, 상기 다공성 약물 매트릭스는 구강투여를 위한 정제(tablets) 또는 캡슐화시키거나 직장용 좌약(rectal suppository)화시키는 표준기술을 이용하여 더 가공되거나, 폐(pulmonary) 투여를 위한 건조 분말 흡입기(dry power inhaler)를 이용하여 전달되거나, 국소적인 투여를 위한 크림(cream) 또는 연고(ointment)화되도록 혼합/가공될 수 있다.

상기 다공성 약물 매트릭스 제형의 장점은, 통상 침전되지 않으면서 주입되어야만 하는 파클리탁셀(paclitaxel)과 같은 약물이 볼루스 주사(bolus injection)로 투여될 수 있다는 것이다. 생체 내에서(*in vivo*) 약물이 침전되지 않기 때문에, 상기 제형들은 또한 동맥 내(intrarterially), 정맥 내(intravenously), 국소(locally), 두개골 내(intracranially), 수막 내(intrathecaly) 투여될 수 있고, 또는 적절하다면 직접 종양(tumor)에 투여될 수 있다. 또 다른 장점은 상기 제형이 감소된 용적으로 투여될 수도 있다는 것이다.

본 발명의 하나의 실시예에서, 상기 매트릭스는 상기 약물과 함께, 폐길화된 인지질(pegylated phospholipid)과 같은 폐길화된 첨가제(pegylated excipient: 즉, 폴리에틸렌글리콜화된 첨가제)를 더 포함하고 있다. 상기 폐길화된 첨가제(pegylated excipient)는 약물이 대식세포에 의해 섭취되는 것을 차단하여 약물의 반감기(half-life)를 연장시키거나 약물의 생체이용률(bioavailability)을 향상시킨다.

발명의 상세한 설명

약물의 용해율은 그 약물을 다공성 매트릭스 형태로 만듦으로써 향상될 수 있는데, 이는 약물 조성물의 투여부위에서 수성의 체액(biological fluids)과 접촉가능한 약물 표면적을 실질적으로 증대시키고 이로써 약물의 용해율이 향상된다. 다공성 약물 매트릭스 제조방법은 (a) 약물을 휘발성 용매에 용해시켜 약물용액을 형성시키는 단계, (b) 상기 약물용액을 적어도 하나의 미세공(pore) 형성제와 혼합시켜(combining) 유제(emulsion), 현탁액(suspension) 또는 제2 용액(second solution)을 형성시키는 단계, 및 (c) 상기 유제(emulsion), 현탁액(suspension) 또는 제2 용액(second solution)으로부터 상기 휘발성 용매 및 미세공 형성제를 제거하는 단계를 포함하여 이루어진다.

바람직한 실시예에서는, 용해제(solubilizing agent)인 크레모포(CREMOPHORTM) 또는 폴리솔베이트 80(Polysorbate 80) 없이 파클리탁셀(paclitaxel) 또는 도세탁셀(docetaxel)에 대한 약제학적 조성물(pharmaceutical compositions)이 제공되고, 상기 약제학적 조성물은 볼루스(bolus)로 투여될 수 있다. 상기 약제학적 조성물이 다공성 건조 파우더인 경우, 수성 매질의 첨가시 약물에 대한 나노입자(nanoparticles) 및 마이크로입자(microparticles) 현탁액을 형성하게 된다.

I. 약물 매트릭스 조성물(Drug Matrix Compositions)

다공성 약물 매트릭스는 중량을 기준으로 하여 적어도 1 내지 95%, 바람직하기로는 적어도 약 10%, 보다 바람직하기로는 약 10 내지 70%의 약물 함량을 갖는다. 상기 매트릭스는 또한 수용성 중합체 또는 당(sugars)과 같은 친수성 첨가제(hydrophilic excipients), 계면활성제(surfactants)와 같은 습윤제(wetting agents), 그리고 토니시티 작용제(tonicity agents)를 포함할 수 있다.

상기 약물 매트릭스(약물 분말)의 형태는 용해율에 있어 결정적으로 중요하다. 상기 매트릭스는 바람직하기로는 약 0.01 내지 5 μm , 보다 바람직하기로는 약 0.1 내지 5 μm 정도의 평균 직경을 갖는 약물 마이크로입자를 포함하여야 한다. 하나의 실시예에서, 상기 마이크로입자의 평균직경은 약 1 내지 5 μm 이다. 상기 다공성 매트릭스에 내포된 상기 마이크로입자의 평균 총표면적은 전형적으로 건조 분말의 형태에서, 0.5 m^2/mL 이상, 바람직하기로는 0.9 m^2/mL 이상이다. 상기 마이크로입자의 총표면적 값은 표준 Coulter Counter 장치와 기술을 이용하여 결정될 수 있다.

상기 약물 매트릭스는 수성 매질과 접촉시 전술한 매개변수들을 갖는 마이크로입자들을 생성하기 위해 충분히 다공성이어야 한다. 상기 약물 매트릭스의 다공도(porosity)를 특징짓는데 유용한 척도로는 벌크 밀도(bulk density) 또는 건조된 다공성 매트릭스(건조 파우더)의 '트랜스축 압력'(transaxial pressure, TAP) 밀도와 건조된 다공성 매트릭스의 총 표면적(내외부 표면적의 합)이 있다. 상기 TAP 밀도는 바람직하기로는 1.0 g/mL 이하, 보다 바람직하기로는 0.8 g/mL 미만이다. 밀도에 의해 특징되는 상기 매트릭스의 다공도 수준은 건조된 다공성 매트릭스의 습윤(wetting)을 향상시키고 약물의 용해도를 향상시키기에 충분한 표면적을 제공한다. 상기 다공성 매트릭스의 총표면적은 예를 들면 BET(Brunauer, Emmett & Teller, 이하, "BET"라 한다) 표면적 분석에 의해 측정될 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 상기 다공성 매트릭스의 총표면적은 바람직하기로는 0.1 m^2/g 보다 크며, 더욱 바람직하기로는 0.2 m^2/g 이상이다. 이러한 총 표면적의 수준은 상기 건조된 다공성 매트릭스의 습윤을 향상시키고 약물 용해를 향상시키기에 충분한 표면적을 제공한다.

1. 약물(Drugs)

광범위하고 다양한 약물들이 본 명세서에 기술된 방법들과 조성물들에 있어서 유용하다. 바람직한 실시예에서, 상기 약물은 저 수용성 약물이다. "저 수용성(low aqueous solubility)"이라는 용어는 상기 약물이 대략적으로 생리적 온도와 pH 하에서, 수성 매질에 약 10 mg/mL 미만, 바람직하기로는 약 5 mg/mL 미만인 용해도를 갖는 것을 의미한다. "약물(drug)"이라는 용어는 생체내에서(in vivo) 치료, 진단, 또는 예방(prophylactic) 효과를 제공하는 화학적 또는 생물학적 분자(molecules)를 의미한다. 특히 바람직한 약물류는 타산(taxanes)이다.

(i) 타산(Taxanes)

타산(Taxanes)은 세포의 미세소관(microtubules)을 안정화시키는 항암성 세포독성제(cytotoxics)이다. 본 명세서에 기술된 조성물 및 방법에 유용한 타산 화합물은 항암 또는 항-안지오제닉(anti-angiogenic)(항-신혈관 형성) 활성을 갖는 이들의 천연 및 합성 유사체(analogs) 뿐만 아니라 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel)을 포함한다. 파클리탁셀(paclitaxel)과 도세탁셀(docetaxel)은 중요한 활성을 지니고 있는데, 이들 작용제 중 하나 또는 둘 모두는 말기 유방(advanced breast)암종, 폐(lung)암종, 및 난소(ovarian) 암종(carcinomas)에 대한 치료성분으로 널리 인정되고 있다. 파클리탁셀(paclitaxel)은 최근 미국에서 초기단계의 임파절 양성(node-positive) 유방암에 대한 보조치료제(adjuvant treatment)로 승인받았다. 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel)을 포함하는 타산(taxanes)의 화학적 구조는 도 9에 도시되어 있다.

(ii) 다른 약물들(Other Drugs)

본 명세서에 기술된 조성물에 사용될 수 있는 다른 약물들로는 하기의 약물 카테고리 및 예들, 그리고 대체 염 형태(salts forms), 자유산(free acid) 형태, 자유염기(free base) 형태 및 수화물(hydrate)과 같은 약물들의 대체 형태들이 포함된다:

진통제(analgesics)/해열제(antipyretics) (예를 들면, 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센 나트륨(naproxen sodium), 부프레노르핀(buprenorphine), 프로폭시페네 염산염(propoxyphene hydrochloride), 프로폭시페네 나프시레이트(propoxyphene napsylate), 메페리딘 염산염(meperidine hydrochloride), 하이드로모르폰 염산염(hydromorphone hydrochloride), 몰핀(morphine), 옥시코돈(oxycodone), 코데인(codeine), 디하이드로코데인 비타르트레이트(dihydrocodeine bitartrate), 펜타조신(pentazocine), 하이드로코돈 비타르트레이트(hydrocodone bitartrate), 레보르파놀(levorphanol), 디플루니살(diflunisal), 트롤아민 살리실산염(trolamine salicylate), 날부핀 염산염(nalbuphine hydrochloride), 메페나믹 산(mefenamic acid), 부토파놀(butorphanol), 콜린 살리실산염(choline salicylate), 부탈비탈(butalbital), 페닐토록사민 구연산염(phenyltoloxamine citrate), 디펜하이드라민 구연산염(diphenhydramine citrate), 메토티메프라진(methotrimепrazine), 시나메드린 염산염(cinnamedrine hydrochloride), 그리고 메프로바메이트(meprobamate)) ;

항천식제(antiasthmatics) (예를 들면, 케토티펜(ketotifen), 트라사녹스(traxanox)) ;

항생물질(antibiotics) (예를 들면, 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 클로르암페니콜(chloramphenicol), 세팔로스포린(cephalosporin), 암피실린(ampicillin), 페니실린(penicillin), 테트라시클린(tetracycline), 그리고 시프로플록사신(ciprofloxacin)) ;

항울제(antidepressants) (예를 들면, 네포팜(nefopam), 옥시페르틴(oxypertine), 도세핀(doxepin), 아목사핀(amoxapine), 트라조돈(trazodone), 아미트립티린(amitriptyline), 마프로티린(maprotiline), 페넬진(phenelzine), 데시프라민(desipramine), 노르트립티린(nortriptyline), 트라닐시프로민(tranylcypromine), 플루옥세틴(flouxetine), 도세핀(doxepin), 이미프라민(imipramine), 이미프라민 파모에이트(imipramine pamoate), 이소카르복사지드(isocarboxazid), 트리미프라민(trimipramine), 그리고 프로트립티린(protriptyline)) ;

항당뇨제(antidiabetics) (예를 들면, 비구아니드(biguanides)와 술폰일우레아(sulfonylurea) 유도체) ;

항진균제(antifungal agents) (예를 들면, 그리세오폴빈(griseofulvin), 케토코나졸(ketoconazole), 이트라코니졸(itraconazole), 암포테리신 B(amphotericin B), 니스타틴(nystatin), 그리고 칸디시딘(candididin)) ;

항고혈압작용제(antihypertensive agents) (예를 들면, 프로파노롤(propanolol), 프로파페논(propafenone), 옥시프레놀롤(oxyprenolol), 니페디핀(nifedipine), 레제르핀(reserpine), 트리메타판(trimethaphan), 페녹시벤자민(phenoxybenzamine), 파르기린 염산염(pargyline hydrochloride), 테제르피딘(deserpidine), 디아조옥사이드(diazoxide), 구아네티딘 모노설페이트(guanethidine monosulfate), 미녹시딜(minoxidil), 레스시나민(rescinnamine), 소듐 니트로프루시드(sodium nitroprusside), 라우윌피아 세르펜티나(rauwolfia serpentina), 알제르옥시론(alseroxylon), 그리고 펜톨아민(phentolamine)) ;

항염증제(anti-inflammatories) (예를 들면, (비-스테로이드)인도메타신((non-steroid)indomethacin), 케토프로펜(ketoprofen), 플루르바이프로펜(flurbiprofen), 나프록센(naproxen), 이부프로펜(ibuprofen), 라미페나존(ramifenazone), 피록시캄(piroxicam), (스테로이드)코르티손((steroidal) cortisone), 덱사메타손(dexamethasone), 플루아자코르트(fluzacort), 세레콕시브(celecoxib), 로페콕시브(rofecoxib), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 프레드니손(prednisolone), 그리고 프레드니손(prednisone)) ;

삭제

삭제

삭제

항종양제(antineoplastics) (예를 들면, 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 액티노마이신(actinomycin), 블레오마이신(bleomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 미토마이신(mitomycin), 메소트렉세이트(methotrexate), 플루오로우라실(flourouracil), 카르보플라틴(carboplatin), 카르무스틴(carmustine)(BCNU), 메틸-CCNU, 시스플라틴(cisplatin), 에토포시드(etoposide), 캄프토테신(camptothecin)과 그 유도체, 페네스테린(phenesterine), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 타목시펜(tamoxifen), 그리고 피포술폴(piposulfan)) ;

항불안제(antianxiety agents)(예를 들면, 로라제팜(lorazepam), 부스피론(buspirone), 프라제팜(prazepam), 클로르디아제폭사이드(chlordiazepoxide), 옥사제팜(oxazepam), 클로라제페이트

디포타슘(clorazepate dipotassium), 디아제팜(diazepam), 하이드록시진 파모에이트(hydroxyzine pamoate), 하이드록시진 염산염(hydroxyzine hydrochloride), 알프라조람(alprazolam), 드로페리돌(droperidol), 하라제팜(halazepam), 클로르메자논(chlormezanone), 그리고 단트로렌(dantrolene));

면역억제제(immunosuppressive agents)(예를 들면, 시클로스포린(cyclosporine), 아자티오프린(azathioprine), 미조리빈(mizoribine), 그리고 FK506(tacrolimus));

항편두통제(antimigraine agents)(예를 들면, 에르고타민(ergotamine), 프로판놀롤(propanolol), 이소메텡텐 뮤케이트(isometheptene mucate), 그리고 디클로랄페나존(dichloralphenazone));

진정제(sedatives)/취면제(hypnotics)(예를 들면, 펜토바르비탈(pentobarbital), 펜토바르비탈(pentobarbital) 및 세코바르비탈(secobarbital)과 같은 바르비투르산염(barbiturates); 그리고 플루라제팜 염산염(flurazepam hydrochloride), 트리아조람(triazolam), 및 미다조람(midazolam)과 같은 벤조디아자핀(benzodiazapines));

항협심증제(antianginal agents)(예를 들면, 베타-아드레날린성 차단제(beta-adrenergic blockers); 니페디핀(nifedipine), 딜티아젠클(diltiazem)과 같은 칼슘 채널 차단제(calcium channel blockers); 그리고 니트로글리세린(nitroglycerin), 이소소르비드 디니트레이트(isosorbide dinitrate), 펜타에리트리톨 테트라니트레이트(pentaerythritol tetranitrate), 및 에리스리틸 테트라니트레이트(erythrityl tetranitrate)와 같은 질산염(nitrates));

항정신병제(antipsychotic agents)(예를 들면, 할로페리돌(haloperidol), 록사핀 석시네이트(loxapine succinate), 록사핀 염산염(loxapine hydrochloride), 티오리다진(thioridazine), 티오리다진 염산염(thioridazine hydrochloride), 티오틱센(thiothixene), 플루페나진(fluphenazine), 플루페나진 데카노에이트(fluphenazine decanoate), 플루페나진 에난테이트(fluphenazine enanthate), 트리플루오페라진(trifluoperazine), 클로르프로마진(chlorpromazine), 페르페나진(perphenazine), 구연산리튬(lithium citrate), 그리고 프로클로르페라진(prochlorperazine));

항조병제(antimanic agents)(예를 들면, 탄산리튬(lithium carbonate));

항부정맥제(antiarrhythmics)(예를 들면, 브레티리움 토실레이트(bretylium tosylate), 에스모롤(esmolol), 베라파밀(verapamil), 아마오다론(amiodarone), 엔카이니드(encainide), 디곡신(digoxin), 디기톡신(digitoxin), 멕실레틴(mexiletine), 디소피라미드 인산염(disopyramide phosphate), 프로카인아미드(procainamide), 퀴니딘 설페이트(quinidine sulfate), 퀴니딘 글루코네이트(quinidine gluconate), 퀴니딘 폴리갈락투로네이트(quinidine polygalacturonate), 플레카이니드 아세테이트(flecainide acetate), 토카이니드(tocainide), 그리고 리도카인(lidocaine));

항관절염약제(antiarthritic agents)(예를 들면, 페닐부타존(phenylbutazone), 수린닥(sulindac), 페니실아민(penicillamine), 살사레이트(salsalate), 피록시캄(piroxicam), 아자티오프린(azathioprine), 인도메타신(indomethacin), 메클로페나메이트(meclofenamate), 골드소듐 티오말레이트(gold sodium thiomalate), 케토프로펜(ketoprofen), 오라노핀(auranofin), 오로티오글루코스(aurothioglucose), 그리고 톨메틴 소듐(tolmetin sodium));

항통풍제(antigout agents)(예를 들면, 콜키신(clochicine), 그리고 알로프리놀(allopurinol));

항혈액응고제(anticoagulants)(예를 들면, 헤파린(heparin), 헤파린 소듐(heparin sodium), 그리고 와르파린 소듐(warfarin sodium));

혈전용해제(thrombolytic agents)(예를 들면, 우로키나제(urokinase), 스트렙토키나제(streptokinase), 그리고 알테플라제(alteplase));

항섬유소용해제(antifibrinolytic agents)(예를 들면, 아미노카프로산(aminocaproic acid));

헤모레올로지 약제(hemorheologic agents)(예를 들면, 펜톡시필린(pentoxifylline));

항혈소판제(antiplatelet agents) (예를 들면, 아스피린)

경련방지제(anticonvulsants) (예를 들면, 발프로익 산(valproic acid), 디발프로엑스 소듐(divalproex sodium), 페니토인(phenytoin), 페니토인 소듐(phenytoin sodium), 클로나제팜(clonazepam), 프리미돈(primidone), 페노바르비톨(phenobarbital), 카르바마제핀(carbamazepine), 아모바르비탈 소듐(amobarbital sodium), 메쓰석시미드(methsuximide), 메쓰아비탈(metharbital), 메포바르비탈(mephobarbital), 메페니토인(mephenytoin), 펜석시미드(phensuximide), 파라메타디온(paramethadione), 에토토인(ethotoin), 페나세미드(phenacemide), 세코바르비톨 소듐(secobarbital sodium), 클로라제페이트 디포타슘(clorazepate dipotassium), 그리고 트리메타디온(trimethadoin)) ;

항파킨슨제(antiparkinson agents) (예를 들면, 에토석시미드(ethosuximide)) ;

항히스타민제(antihistamines)/항소양증제(antipruritics) (예를 들면, 하이드록시진(hydroxyzine), 디펜히드라민(diphenhydramine), 클로르페니라민(chlorpheniramine), 브롬페니라민 말레산염(brompheniramine maleate), 시프로헵타딘 염산염(cyproheptadine hydrochloride), 테르페나딘(terfenadine), 클레마스틴 푸마레이트(clemastine fumarate), 트리프로리딘(triprolidine), 카르비녹사민(carbinoxamine), 디페닐피랄린(diphenylpyraline), 페닌다민(phenindamine), 아자타딘(azatadine), 트리페렌아민(tripelennamine), 텍스클로르페니라민 말레산염(dexchlorpheniramine maleate), 그리고 메쓰디라진(methdilazine)) ;

칼슘조절을 위해 유용한 작용제(agents useful for calcium regulation) (예를 들면, 칼시토닌(calcitonin), 그리고 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone)) ;

항균성제(antibacterial agents) (예를 들면, 아미카신 설페이트(amikacin sulfate), 아즈트레오남(aztreonam), 클로르암페니콜(chloramphenicol), 클로르암페니콜 팔미테이트(chloramphenicol palmitate), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 클린다마이신(clindamycin), 클린다마이신 팔미테이트(clindamycin palmitate), 클린다마이신 포스페이트(clindamycin phosphate), 메트로니다졸(metronidazole), 메트로니다졸 염산염(metronidazole hydrochloride), 겐타미신 설페이트(gentamicin sulfate), 린코마이신 염산염(lincomycin hydrochloride), 토브라마이신 설페이트(tobramycin sulfate), 반코마이신 염산염(vancomycin hydrochloride), 폴리믹신 B 설페이트(polymyxin B sulfate), 콜리스티메테이트 소듐(colistimethate sodium), 그리고 콜리스틴 설페이트(colistin sulfate)) ;

항바이러스제(antiviral agents) (예를 들면, 인터페론 알파, 베타 또는 감마(interferon alpha, beta or gamma), 지도부딘(zidovudine), 아만타딘 염산염(amantadine hydrochloride), 리바비린(ribavirin), 그리고 어시클로비어(acyclovir)) ;

항균제(antimicrobials) (예를 들면, 세파조린 소듐(cefazolin sodium), 세프라딘(cephradine), 세파클로르(cefaclor), 세파피린 소듐(cephapirin sodium), 세프티죽심 소듐(ceftizoxime sodium), 세포페라존 소듐(cefoperazone sodium), 세포테탄 디소듐(cefotetan disodium), 세프록심 악세틸(cefuroxime axetil), 세포탁심 소듐(cefotaxime sodium), 세파드록실 모노하이드레이트(cefadroxil monohydrate), 세파렉신(cephalexin), 세파로틴 소듐(cephalothin sodium), 세파렉신 하이드로클로라이드 모노하이드레이트(cephalexin hydrochloride monohydrate), 세파만돌 나페이트(sefamandole nafate), 세폭시틴 소듐(cefroxitin sodium), 세포니시드 소듐(cefonicid sodium), 세포라니드(ceforanide), 세프트리악손 소듐(ceftriaxone sodium), 세프타지딤(ceftazidime), 세파드록실(cefadroxil), 세프라딘(cepharadine), 및 세프록심 소듐(cefuroxime sodium)과 같은 세팔로스포린(cephalosporins)류; 암피실린(ampicillin), 아목시실린(amoxicillin), 페니실린 G 벤자틴(penicillin G benzathine), 시클라실린(cyclacillin), 암피실린 소듐(ampicillin sodium), 페니실린 G 포타슘(penicillin G potassium), 페니실린 V 포타슘(penicillin V potassium), 피페라실린 소듐(piperacillin sodium), 옥사실린 소듐(oxacillin sodium), 바캄피실린 염산염(bacampicillin hydrochloride), 클록사실린 소듐(cloxacillin sodium), 티카르실린 디소듐(ticarillin disodium), 아즈로실린 소듐(azlocillin sodium), 카르베니실린 인다닐 소듐(carbenicillin indanyl sodium), 페니실린 G 프로카인(penicillin G procaine), 메티실린 소듐(methicillin sodium), 및 나프실린 소듐(nafcillin sodium)과 같은 페니실린(penicillins)류; 에리트로마이신 에틸석시네이트(erythromycin ethylsuccinate), 에리트로마이신(erythromycin), 에리트로마이신 에스테레이트(erythromycin estolate), 에리트로마이신 락토비오네이트(erythromycin lactobionate), 에리트로마이신 스테아레이트(erythromycin stearate), 및 에리트로마이신 에틸석시네이트(erythromycin ethylsuccinate)와 같은 에리트로마이신(erythromycins)류; 그리고 테트라시클린 염산염(tetracycline hydrochloride), 독시시클린 하이드로클로라이드(doxycycline hyclate), 및 미노시클린 염산염(minocycline hydrochloride), 아지트로마이신(azithromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin)과 같은 테트라시클린(tetracyclines)류);

항감염제(anti-infectives) (예를 들면, GM-CSF) ;

기관지확장제(bronchodilators) (예를 들면, 에피네프린 염산염(epinephrine hydrochloride), 메타프로테레놀 설페이트(metaproterenol sulfate), 테르부탈린 설페이트(terbutaline sulfate), 이소에타린(ISOETHARINE), 이소에타린 메실레이트(ISOETHARINE MESYLATE), 이소에타린 염산염(ISOETHARINE HYDROCHLORIDE), 알부테롤 설페이트(albuterol sulfate), 알부테롤(albuterol), 비톨테롤메실레이트(bitolterololmesylate), 이소프로테레놀 염산염(isoproterenol hydrochloride), 테르부탈린 설페이트(terbutaline sulfate), 에피네프린 비타르테이트(epinephrine bitartrate), 메타프로테레놀 설페이트(metaproterenol sulfate), 에피네프린(epinephrine), 및 에피네프린 비타르테이트(epinephrine bitartrate)와 같은 교감신경흥분제(sympathomimetics); 이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide)와 같은 항콜린제(anticholinergic agents); 아미노필린(aminophylline), 디필린(dyphylline), 메타프로테레놀 설페이트(metaproterenol sulfate), 및 아미노필린(aminophylline)과 같은 크산틴(xantines); 크로몰린 소듐(cromolyn sodium)과 같은 비만세포 안정제(mast cell stabilizers); 베클로메타손 디프로피오네이트(beclomethasone dipropionate(BDP)), 및 베클로메타손 디프로피오네이트 모노하이드레이트(beclomethasone dipropionate monohydrate)와 같은 흡입 코르티코스테로이드(inhalant corticosteroids); 살부타몰(salbutamol); 이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide); 부데소니드(budesonide); 케토티펜(ketotifen); 살메테롤(salmeterol); 크시나포에이트(xinafoate); 테르부탈린 설페이트(terbutaline sulfate); 트리암시놀론(triamcinolone); 테오피릴린(theophylline); 네도크로밀 소듐(nedocromil sodium); 메타프로테레놀 설페이트(metaproterenol sulfate); 알부테롤(albuterol); 플루니솔리드(flunisolide); 플루티카손 프로프리오네이트(fluticasone propionate);

스테로이드 화합물 및 호르몬(steroidal compounds and hormones) (예를 들면, 다나졸(danazol), 테스토스테론 시피오네이트(testosterone cypionate), 플루옥시메스테론(flouxymesterone), 에틸테스토스테론(ethyltestosterone), 테스토스테론 에나테이트(testosterone enanthate), 메틸테스토스테론(methyltestosterone), 플루옥시메스테론(flouxymesterone), 및 테스토스테론 시피오네이트(testosterone cypionate)와 같은 안드로젠(androgens); 에스트라디올(estradiol), 에스트로피페이트(estropipate), 및 복합 에스트로젠(conjugated estrogens)과 같은 에스트로젠(estrogens); 메톡시프로게스테론 아세테이트(methoxyprogesterone acetate), 및 노르에틴드론 아세테이트(norethindrone acetate)와 같은 프로게스틴(progestins); 트리암시놀론(triamcinolone), 베타메타손(betamethasone), 베타메타손 소듐 포스페이트(betamethasone sodium phosphate), 덱사메타손(dexamethasone), 덱사메타손 소듐 포스페이트(dexamethasone sodium phosphate), 덱사메타손 아세테이트(dexamethasone acetate), 프레드니손(prednisone), 메틸프레드니손론 아세테이트 현탁액(methylprednisolone acetate suspension), 트리암시놀론 아세토니드(triamcinolone acetone), 메틸프레드니손론(methylprednisolone), 프레드니손론 소듐 포스페이트(prednisolone sodium phosphate), 메틸프레드니손론 소듐 석시네이트(methylprednisolone sodium succinate), 하이드로코르티손 소듐 석시네이트(hydrocortisone sodium succinate), 트리암시놀론 헥사아세토니드(triamcinolone hexacetone), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 하이드로코르티손 시피오네이트(hydrocortisone cypionate), 프레드니손론(prednisolone), 플루드로코르티손 아세테이트(fludrocortisone acetate), 파라메타손 아세테이트(paramethasone acetate), 프레드니손론 테부테이트(prednisolone tebutate), 프레드니손론 아세테이트(prednisolone acetate), 프레드니손론 소듐 포스페이트(prednisolone sodium phosphate), 및 하이드로코르티손 소듐 석시네이트(hydrocortisone sodium succinate)와 같은 코르티코스테로이드(corticosteroids); 그리고 레보티록신 소듐(levothyroxine sodium)과 같은 갑상선 호르몬(thyroid hormones);

저혈당제(hypoglycemic agents) (예를 들면, 인간 인슐린(human insulin), 정제된 소 인슐린(purified beef insulin), 정제된 돼지 인슐린(purified pork insulin), 글리부리드(glyburide), 클로르프로파미드(chlorpropamide), 글리피지드(glipizide), 톨부타미드(tolbutamide), 그리고 톨라자미드(tolazamide));

지방감소제(hypolipidemic agents) (예를 들면, 클로피브레이트(clofibrate), 덱스트로티록신 소듐(dextrothyroxine sodium), 프로부콜(probucol), 프라바스타틴(pravastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 그리고 니아신(niacin));

단백질(proteins) (예를 들면, DNase, 알기나제(alginase), 슈퍼옥사이드 디스무타제(superoxide dismutase), 그리고 리파아제(lipase));

핵산(nucleic acid) (예를 들면, 본 명세서에 기술된 임의의 단백질을 포함하는 치료상으로 유용한 임의의 단백질을 암호화하는 센스(sense) 또는 안티센스(anti-sense) 핵산);

적혈구 생성 자극을 위한 작용제(agents useful for erythropoiesis stimulation) (예를 들면, 에리트로포이에틴(erythropoietin));

항궤양(antiulcer)/역류방지(antireflux) 작용제 (예를 들면, 파모티딘(famotidine), 시메티딘(cimetidine), 그리고 라니티딘 염산염(ranitidine hydrochloride));

메스꺼움방지제(antinauseants)/구토방지제(antiemetics) (예를 들면, 메크리진 염산염(meclizine hydrochloride), 나빌론(nabilone), 프로클로르페라진(prochlorperazine), 디멘하이드리네이트(dimenhydrinate), 프로메타진 염산염(promethazine hydrochloride), 티에틸페라진(thiethylperazine), 그리고 스코폴아민(scopolamine));

지용성 비타민(oil-soluble vitamins) (예를 들면, 비타민 A, D, E, K, 기타 등등);

그 외에도 미토탄(mitotane), 할로니트로소우레아(halonitrosoureas), 안트로시클린(anthrocyclines), 그리고 엘립티신(ellipticine)과 같은 다른 약품들도 포함된다. 이들 그리고 다른 분류의 유용한 약품들에 대한 설명 및 각 분류(class) 내 부류(species)에 대한 리스트는 Martindale, *The Extra Pharmacopoeia, 30th Ed.*(The Pharmaceutical Press, London 1993)에서 찾아 볼 수 있다.

삭제

본 명세서에 기술된 조성물과 방법들에 유용한 다른 약물들의 예로는 세프트리악손(ceftriaxone), 케토코나졸(ketoconazole), 세프타지딴(ceftazidime), 옥사프로진(oxaprozin), 알부테롤(albuterol), 바라시클로비어(valacyclovir), 우로폴리트로핀(urofollitropin), 팜시클로비어(famciclovir), 플루타미드(flutamide), 에날라프릴(enalapril), 메프포르민(mefformin), 이트라코나졸(itraconazole), 부스피론(buspiron), 가바펜틴(gabapentin), 포시노프릴(fosinopril), 트라마돌(tramadol), 아카르보스(acarbose), 로라제판(lorazepan), 폴리트로핀(follitropin), 글리피지드(glipizide), 오메프라졸(omeprazole), 플루옥세틴(fluxetine), 리시노프릴(lisinopril), 트람스돌(tramsdol), 레보플로사신(levofloxacin), 자피르루카스트(zafirlukast), 인터페론, 성장호르몬, 인터루킨(interleukin), 에리트로포이에틴(erythropoietin), 과립성 백혈구 자극소(granulocyte stimulating factor), 니자티딘(nizatidine), 부프로피온(bupropion), 페린도프릴(perindopril), 에르부민(erbumine), 아데노신(adenosine), 알렌드로네이트(alendronate), 알프로스타딜(alprostadil), 베나제프릴(benazepril), 베타소롤(betaxolol), 브레오마이신 설페이트(bleomycin sulfate), 텍스펜플루라민(dexfenfluramine), 딜티아젠펜(diltiazem), 펜타닐(fentanyl), 플레카이니드(flecainid), 젬시타빈(gemcitabine), 글라티라머 아세테이트(glatiramer acetate), 그라니세트론(granisetron), 라미부딘(lamivudine), 만가포디피르 트리소듐(mangafodipir trisodium), 메살아민(mesalamine), 메토프롤롤 푸마레이트(metoprolol fumarate), 메트로니다졸(metronidazole), 미그리톨(miglitol), 모엑시프릴(moexipril), 몬텔레우카스트(monteleukast), 옥트레오티드 아세테이트(octreotide acetate), 올로파타딘(olopatadine), 파리칼시톨(paricalcitol), 소마트로핀(somatropin), 수마트립탄 석시네이트(sumatriptan succinate), 타크린(tacrine), 베라파밀(verapamil), 나부메톤(nabumetone), 트로바플록사신(trovafloxacin), 도라세트론(dolasetron), 지도부딘(zidovudine), 피나스테라이드(finasteride), 토브라마이신(tobramycin), 이스라디핀(isradipine), 톨카폰(tolcapone), 에녹사파린(enoxaparin), 플루코나졸(fluconazole), 란소프라졸(lansoprazole), 테르비나핀(terbinafine), 파미드로네이트(pamidronate), 디다노신(didanosine), 디클로페낙(diclofenac), 시사프라이드(cisapride), 벤라파신(venlafaxine), 트로그리타존(troglitazone), 플루바스타틴(fluvastatin), 로사르탄(losartan), 이미글루세라제(imiglucerase), 도네페질(donepezil), 올란자핀(olanzapine), 발사르탄(valsartan), 펙소페나딘(fexofenadine), 칼시토닌(clacitonin), 그리고 이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide)가 포함된다. 이 약물들은 일반적으로 수용성으로 여겨진다.

바람직한 약물들에는 알부테롤(albuterol) 또는 알부테롤 설페이트(albuterol sulfate), 아다파렌(adapalene), 독사조신 메실레이트(doxazosin mesylate), 모메타손 푸로에이트(mometasone furoate), 우르소디올(ursodiol), 암포테리신(amphotericin), 에날라프릴 말레산염(enalapril maleate), 페로디핀(felodipine), 네파조돈 염산염(nefazodone hydrochloride), 발루비신(valrubicin), 알벤다졸(dlbendazole), 복합 에스트로젠(conjugated estrogens), 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate), 니카르디핀 염산염(nicardipine hydrochloride), 졸피뎀 타르trate(zolpidem tartrate), 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate), 에티닐 에스트라디올(ethinyl estradiol), 오메프라졸(omeprazole), 루비테칸(rubitecan), 암로디핀 베실레이트/베나제프릴 염산염(amlodipine besylate/benazepril hydrochloride), 에토도락(etodolac), 파록세틴 염산염(paroxetine hydrochloride), 아토바쿰(atovaquone), 페로디핀(felodipine), 포도피록스(podofilox), 파리칼시톨(paricalcitol), 베타메타손 디프로피오네이트(betamethasone dipropionate), 펜타닐(fentanyl), 프라미펙솔 디하이드로클로라이드(pramipexole dihydrochloride), 비타민 D₃ 및 이와 관련된 유사체(analogues), 피나스테라이드(finasteride), 쿠에티아핀 푸마레이트(quetiapine fumarate), 알프로스타딜(alprostadil), 칸데사르탄(candesartan), 시렉세틸(cilexetil), 플루코나졸(fluconazole), 리토나비어(ritonavir), 부숴판

(busulfan), 카르바마제핀(carbamazepine), 플루마제닐(flumazenil), 리스페리돈(risperidone), 카르베마제핀(carbemazepine), 카르비도파(carbidopa), 레보도파(levodopa), 간시클로비어(ganciclovir), 사퀴나비어(saquinavir), 암프레나비어(amprenavir), 카르보플라틴(carboplatin), 글리부라이드(glyburide), 세르트랄린 염산염(sertraline hydrochloride), 로페콕시브 카르베딜롤(rofecoxib carvedilol), 할로베타솔프로프리오네이트(halobetasolpropionate), 실테나필 시트레이트(sildenafil citrate), 세레콕시브(celecoxib), 클로르탈리돈(chlorthalidone), 이미퀴모드(imiquimod), 심바스타틴(simvastatin), 시타로프람(citalopram), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 이리노테칸 염산염(irinotecan hydrochloride), 스파르플록사신(sparfloxacin), 에파비렌즈(efavirenz), 시사프라이드 모노하이드레이트(cisapride monohydrate), 란소프라졸(lansoprazole), 탐솔로신 염산염(tamsulosin hydrochloride), 모파피닐(mofafinil), 아지쓰로마이신(azithromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 레트로졸(letrozole), 테르비나핀 염산염(terbinafine hydrochloride), 로시글리타존 말레산염(rosiglitazone maleate), 디클로페낙 소듐(diclofenac sodium), 로메플록사신 염산염(lomefloxacin hydrochloride), 티로피반 염산염(tirofiban hydrochloride), 텔미사르탄(telmisartan), 디아자팜(diazepam), 로라타딘(loratadine), 토레미펜 시트레이트(toremifene citrate), 탈리도마이드(thalidomide), 디노프로스톤(dinoprostone), 메플로퀸 염산염(mefloquine hydrochloride), 트란도라프릴(trandolapril), 도세탁셀(docetaxel), 미톡산트론 염산염(mitoxantrone hydrochloride), 트레티노인(tretinoin), 에토도락(etodolac), 트리암시놀론 아세테이트(triamcinolone acetate), 에스트라디올(estradiol), 우르소디올(ursodiol), 넬피나비어 메실레이트(nelfinavir mesylate), 인디나비어(indinavir), 베클로메타손 디프로피오네이트(beclomethasone dipropionate), 옥사프로진(oxaprozin), 플루타미드(flutamide), 파모티딘(famotidine), 니페디핀(nifedipine), 프레드니손(prednisone), 세프록심(cefuroxime), 로라제팜 lorazepam), 디곡신(digoxin), 로바스타틴(lovastatin), 그리세오퍼빈(griseofulvin), 나프록센(naproxen), 이부프로펜(ibuprofen), 이소트레티노인(isotretinoin), 타목시펜 시트레이트(tamoxifen citrate), 니모디핀(nimodipine), 아미오다론(amiodarone), 그리고 알프라조람(alprazolam)이 포함된다.

2. 첨가제(Excipients)

본 발명의 매트릭스는 부피 조정제(bulking agents) 또는 습윤제(wetting agents)로서 작용할 수 있는 수용성 중합체 또는 당(sugars)과 같은 친수성 첨가제(hydrophilic excipients)와, 계면활성제 또는 당(sugars)과 같은 습윤제(wetting agents)와, 토니시티 작용제(등장화제, tonicity agents)를 포함할 수 있다. 본 발명의 매트릭스가 수성 매질과 접촉시, 물은 고도로 다공성인 매트릭스를 관통하게 되어 매트릭스 내의 수용성 첨가제(excipients)를 용해시킨다. 저수용성 약물의 경우에, 약물입자가 수성 매질에 현탁된 상태로 남게 된다. 그 결과 얻어진 저수용성 약물 마이크로입자들의 총 표면적은 가공되지 않은 약물에 비하여 증가되고, 약물의 용해율도 증가된다.

당업자는 투여되는 약물, 투여경로, 투여량(dosage) 및 바람직한 용해율과 같은 다양한 요인을 고려하여 상기 약물 매트릭스 조성물에 사용되는 적절한 첨가제(excipients)를 선택할 수 있다. 예를 들면, 상기 첨가제(excipients)는 부피 조정제(bulking agents), 방출 조절제(release modifiers), 습윤제(wetting agents), 토니시티 작용제(tonicity agents), 또는 이들의 조합으로서 작용할 수 있다. 바람직한 첨가제(excipients)로는 친수성 중합체, 습윤제 및 당(sugars)이 포함된다. 상기 약물 매트릭스 내 첨가제(excipient)의 양은 약물 매트릭스 중량을 기준으로 약 95% 미만, 보다 바람직하기로는 약 80% 미만이다.

매트릭스 생성 동안에, 친수성 첨가제(excipients), 습윤제 및 토니시티 작용제(tonicity agents)가 상기 약물용액 및 상기 미세공 형성제 각각 또는 이들 둘 모두에 첨가될 수 있다.

(i) 친수성 중합체

본 명세서에 기재된 상기 약품 매트릭스들에 사용될 수 있는 중합체들에는 생분해성(biodegradable) 또는 비-생분해성(non-biodegradable)인 합성 및 천연중합체 모두가 포함된다. 대표적인 합성 중합체들로는 폴리에틸렌글리콜(이하, "PEG"라 한다), 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone), 폴리메타크릴레이트(polymethacrylates), 폴리리신(polylysine), 폴록사머(poloxamers), 폴리비닐 알코올, 폴리아크릴산, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리에티옥사졸린(polyethyloxazoline)이 포함된다. 대표적인 천연 중합체들로는 알부민, 알기네이트(alginate), 젤라틴, 아카시아(acacia), 키토산, 셀룰로즈 텍스트란, 피콜(ficoll), 전분(starch), 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시-프로필메틸 셀룰로즈, 히알루론산(hyaluronic acid), 카르복시에틸 셀룰로즈, 카르복시메틸 셀룰로즈, 디아세틸레이티드 키토산(deacetylated chitosan), 텍스트란 설페이트, 및 이들의 유도체들이 포함된다. 바람직한 친수성 중합체들에는 PEG, 폴리비닐 피롤리돈, 폴록사머(poloxamers), 하이드록시프로필 셀룰로즈 및 하이드록시에틸 셀룰로즈가 포함된다.

삭제

특정 약물 매트릭스 제형(formulation)에 사용되는 친수성 중합체는 중합체 분자량, 중합체 친수성도 및 중합체 고유 점도(polymer inherent viscosity)와 같은 다양한 요소에 기초하여 선택된다. 상기 친수성 중합체는 부피 조정제(bulking agent) 또는 습윤제(wetting agent)로서 사용될 수 있다.

(ii) 당(Sugars)

상기 약물 매트릭스에 사용될 수 있는 대표적인 당(sugars)에는 만니톨(mannitol), 소르비톨(sorbitol), 자일리톨(xylitol), 글루시톨(glucitol), 두시톨(ducitol), 이노시톨(inositol), 아라비니톨(arabinitol), 아라비톨(arabitol), 갈락티톨(galactitol), 이디톨(iditol), 알리톨(allitol), 프럭토즈(fructose), 소르보즈(sorbose), 글루코즈, 자일로오스(xylose), 트레할로즈(trehalose), 알로즈(allose), 텍스트로즈(dextrose), 알트로즈(altrose), 구로즈(gulose), 이도즈(idose), 갈락토즈, 탈로즈(talose), 리보오스(ribose), 아라비노즈(arabinose), 라이소스(lyxose), 수크로즈(sucrose), 말토즈(maltose), 락토즈, 락룰로즈(lactulose), 푸코즈(fucose), 람노오스(rhamnose), 메레지토즈(melezitose), 말토티리오스(maltotriose) 및 라피노즈(raffinose)들이 포함된다. 바람직한 당(sugars)들에는 만니톨, 락토즈, 수크로즈, 소르비톨, 트레할로즈, 글루코즈가 포함되고, 상기 당들은 비경구적으로 투여된 경우 몰랄삼투압농도(osmolality)를 제공하도록 조절되거나, 다공성 약물 매트릭스 또는 매트릭스 내 약물 마이크로입자의 습윤(wetting)을 제공하도록 조절된다.

(iii) 습윤제(Wetting Agents)

삭제

습윤제는 용해를 촉진시키기 위해 매트릭스 내로의 물의 침윤(ingress)을 촉진하고 약물의 습윤(wetting)을 촉진하는데 사용될 수 있다. 습윤제의 대표적인 예들에는 젤라틴, 카세인, 레시틴(lecithin)(인지질, phosphatides), 검 아카시아(gum acacia), 콜레스테롤, 트래거캔쓰(tragacanth), 스테아르산(stearic acid), 염화 벤즈알코늄(benzalkonium chloride), 칼슘 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알코올(cetostearyl alcohol), 세토마크로골 유제화 왁스(cetomacrogol emulsifying wax), 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(예를 들면, 세토마크로골 1000과 같은 마크로골 에테르(macrogol ethers)), 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들면, TWEENTMs), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 콜로이드 실리콘 디옥사이드(colloidal silicon dioxide), 포스페이트, 소듐 도데실설페이트, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시 프로필셀룰로오스, 하이드록시 프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 비결정성 셀룰로오스(noncrystalline cellulose), 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알코올 및 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, PVP)이 포함된다. 티록사폴(tyloxapol)(알킬 아릴 폴리에테르 알코올 타입의 비이온성(nonionic) 액체 중합체, 또한 슈퍼리논(superinone) 또는 트리톤(triton)으로 알려져 있다)은 다른 유용한 습윤제이다. 이들 습윤제들 대부분은 약제학적 첨가제(pharmaceutical excipients)로 알려져 있고, American Pharmaceutical Association 및 The Pharmaceutical Society of Great Britain에서 공동출간한 '약제학적 첨가제 핸드북(Handbook of Pharmaceutical Excipients)'에 상세히 기술되어 있다(The Pharmaceutical Press, 1986).

삭제

바람직한 습윤제로서는 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone), 폴리에틸렌글리콜(이하, "PEG"라 한다), 티록사폴(tyloxapol), 에틸렌 옥사이드(ethylene oxide) 및 프로필렌 옥사이드(propylene oxide)의 블록공중합체로서 PLURONICTM F68, F127 및 F108과 같은 폴록사머(poloxamers), 에틸렌디아민에 프로필렌 옥사이드와 에틸렌 옥사이드를 순차적으로 첨가하여 얻어지는 4관능성 블록공중합체(tetrafunctional block copolymer)로서 TETRONICTM908 (또한 POLOXAMINETM908로도 알려져 있다)과 같은 폴록사민(Poloxamines)(BASF社로부터 입수가 가능), 텍스트란, 레시틴(lecithin), 소듐 술포숙신산의 디옥틸(dioctyl) 에스테르인 AEROSOLTM OT와 같은 소듐 술포숙신산(sodium sulfosuccinic acid)의 디알킬에스테르(American Cyanimid社로부터 입수가 가능), 소듐 라우릴 설페이트인 DUPONOLTM P (DuPont社로부터 입수가 가능), 알킬 아릴 폴리에테르 술포네이트인 TRITONTM X-200(Rohm and Haas社로부터 입수가 가능), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르인 TWEENTM20 및 TWEENTM80(ICI Specialty Chemicals社로부터 입수가 가능), 폴리에틸렌 글리콜인 Carbowax 3550 및 934(Union Carbide社로부터 입수가 가능), 수크로즈 스테아레이트와 수크로즈 디스테아레이트의 혼합물인 Crodesta F-110 및 Crodesta SL-40(둘 모두 Croda Inc.社로부터 입수가 가능), 그리고 C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃)CH₂(CHOH)₄CH₂OH)₂인 SA90HCO이 있다.

특히 유용한 것으로 알려진 습윤제로는 Tetronic 908, Tweens, Pluronic F-68 및 폴리비닐피롤리돈이 포함된다. 다른 유용한 습윤제로는 데카노일-N-메틸글루카미드(decanoyl-N-methylglucamide); n-데실-β-D-글루코피라노시드(n-decyl-β-D-glucopyranoside); n-데실-β-D-말토피라노시드; n-도데실-β-D-글루코피라노시드; n-도데실 β-D-말토시드(maltoside); 헵타노일-N-메틸글루카미드 (methylglucamide); n-헵틸-β-D-글루코피라노시드; n-헵틸-β-D-티오글루코시드 (thioglucoside); n-헥실-β-D-그루코피라노시드; 노나노일-N-메틸글루카미드 (nonanoyl-N-methylglucamide); n-노일-β-D-글루코피라노시드; 옥타노일-N-메틸글루카미드; n-옥틸-β-D-글루코피라노시드; 그리고 옥틸-β-D-티오글루코피라노시드가 포함된다. 또 다른 바람직한 습윤제로는 Olin-10G 또는 Surfactant 10-G(상업적으로 Olin Chemicals社로부터 10G로 입수가 가능)라고도 알려진 p-이소노닐페녹시폴리(글리시돌)(p-isononylphenoxypoly(glycidol))가 있다. 이와 같은 둘 이상의 습윤제가 조합되어 사용될 수도 있다.

(iv) 토니시티 작용제(등장화제, Tonicity agent) 또는 몰랄삼투압농도 조정제(Osmolality agent)

상기 다공성 약물 매트릭스에는 염(salts)(예를 들면, 염화나트륨 또는 염화칼륨) 또는 당(sugars)(예를 들면, 만니톨, 텍스트로즈, 수크로즈, 또는 트레할로즈)과 같은 하나 이상의 토니시티 작용제(등장화제)가 포함되어 저장성(低張性, hypotonic) 약물용액을 등장성(等張性, isotonic) 약물용액으로 조정할 수 있고, 이에 따라 상기 약물이 용액 상태로 있을 때 생리학적으로 환자의 신체조직 세포에 적합하게 될 수 있다. 토니시티 작용제의 유형과 함량은 공지된 기술을 사용하여 당업자에 의하여 선택될 수 있다.

삭제

(v) 페길화된 첨가제(Pegylated Excipients)

하나의 실시예에서, 상기 매트릭스는 페길화된 첨가제(pegylated excipient)를 더 포함할 수 있다. 이와 같은 페길화된 첨가제에는 페길화된 인지질, 페길화된 단백질, 페길화된 펩티드, 페길화된 당(sugars), 페길화된 폴리사카라이드, 블록들 중 하나는 PEG인 페길화된 블록공중합체, 및 페길화된 콜레스테롤과 같은 페길화된 소수성 화합물이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 상기 페길화된 첨가제는 대식세포 섭취(macrophage uptake)로부터 약물을 감싸거나 차폐하여, 약물의 반감기(half-life)를 연장시키거나 약물의 생체이용률을 향상시킨다.

다른 폴리알킬렌옥사이드가 폴리에틸렌의 대신에 사용될 수 있다.

II. 휘발성 용매(Volatile Solvents)

용매는 약물에 따라 선택된다. 바람직한 실시예에서, 상기 용매는 휘발성인 유기용매로 상대적으로 낮은 끓는 점을 갖고 있거나, 또는 진공하에서 제거될 수 있고, 인체에 극소량이 투여되는 것이 허용된다. 대표적인 용매로는 아세트산, 아세트알데히드 디메틸 아세탈, 아세톤, 아세토니트릴(acetonitrile), 클로로포름, 클로로플루오로카본, 디클로로메탄, 디프로필 에테르, 디이소프로필 에테르, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 포라미드(foramide), 디메틸 설펍사이드(demethyl sulfoxide, DMSO), 디옥산(dioxane), 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 포메이트, 에틸 비닐 에테르, 메틸 에틸 케톤(MEK), 글리세롤, 헵탄, 헥산, 이소프로판올, 메탄올, 이소프로판올, 부탄올, 트리에틸아민, 니트로메탄, 옥탄, 펜탄, 테트라히드로푸란 (THF), 톨루엔, 1,1,1-트리클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에틸렌, 물, 크실렌, 및 이들의 조합물이 포함된다. 일반적으로, 약물은 0.01 내지 80%, 보다 바람직하기로는 0.025 내지 30% 중량/부피(w/v)의 농도를 갖는 약물 용액을 형성하도록 휘발성 용매에 용해된다.

삭제

수성용매, 또는 물-알코올 혼합물과 같은 수성 용매와 유성 용매의 혼합물이 약물을 용해하는데 사용될 수 있다.

III. 미세공 형성제(Pore Forming Agent)

미세공 형성제는 얻어지는 매트릭스에 다공성을 형성시키는 공정에서 사용되는 휘발성 물질들이다. 미세공 형성제는 휘발성 고체이거나 휘발성 액체일 수 있다.

1. 액체 미세공 형성제(Liquid Pore Forming Agent)

액체 미세공 형성제는 약물 용매와 혼합되어서는 안되고 약물과 양립할 수 있는(compatible) 처리조건하에서 휘발될 수 있어야 한다. 미세공이 형성되도록 하기 위하여, 상기 미세공 형성제는 먼저 약물 용매와 유제화(에멀션화)된다. 다음으로, 상기 유제(에멀션)는 증발, 진공식 건조, 스프레이식 건조, 유동층 건조(fluid bed drying), 동결 건조(lyophilization), 또는 이들 기술의 조합을 사용하여 상기 약물용매 및 상기 미세공 형성제를 동시에 또는 순차적으로 제거하는 공정을 거치게 된다.

삭제

액체 미세공 형성제는 약물용매에 따라 선택될 수 있다. 대표적인 액체 미세공 형성제로는 물; 디클로로메탄; 에탄올, 메탄올, 또는 이소프로판올과 같은 알코올; 아세톤, 에틸 아세테이트, 에틸 포메이트; 디메틸술폭사이드; 아세토니트릴; 톨루엔; 크실렌; 디메틸포라미드; THF, 디에틸에테르, 또는 디옥산과 같은 에테르; 트리에틸아민; 포라미드; 아세트산; 메틸 에틸 케톤; 피리딘; 헥산; 펜탄; 퓨란; 물; 및 시클로헥산이 포함된다.

상기 액체 미세공 형성제는 약물용매 유제(에멀션)에서 1 내지 50%(v/v), 바람직하기로는 5 내지 25%(v/v)의 양이 사용된다.

2. 고체 미세공 형성제(Solid Pore Forming Agent)

고체 미세공 형성제는 약물 조성물에 손상을 가하지 않는 공정 조건하에서 휘발될 수 있어야 한다. 상기 고체 미세공 형성제는 (i) 상기 약물 용액에 용해될 수 있거나, (ii) 상기 약물 용매와 섞이지 않는 용매에 용해되어 용액을 형성한 후, 상기 약물용액과 유제화될 수 있거나, 또는 (iii) 고체 미립자 상태로 상기 약물용액에 첨가될 수 있다. 그리고 나서, 약물용액 내에서의 미세공 형성제 용액, 미세공 형성제 유제, 또는 미세공 형성제 현탁액은 증발, 스프레이식 건조, 유동층 건조, 동결 건조, 진공식 건조, 또는 이들 기술의 조합을 통하여 상기 약물용매, 상기 미세공 형성제, 및 적절하다면 상기 미세공 형성제를 위한 용매를 동시에 또는 순차적으로 제거하는 공정을 거치게 된다.

바람직한 실시예에서, 상기 고체 미세공 형성제는 휘발성 염(salt)으로서, 예를 들어, 휘발성 산과 휘발성 염기의 염을 들 수 있다. 휘발성 염은 가해진 열 및/또는 진공을 이용하여 고체나 액체에서 기체상태로 변화할 수 있는 물질이다. 휘발성 염기의 예로는 암모니아, 메틸아민(methylamine), 에틸아민(ethylamine), 디메틸아민(dimethylamine), 디에틸아민(diethylamine), 메틸에틸아민(methylethylamine), 트리메틸아민(trimethylamine), 트리에틸아민(triethylamine) 및 피리딘(pyridine)을 들 수 있다. 휘발성 산의 예로는 탄산(carbonic acid), 염산(hydrochloric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 요오드화수소산(hydroiodic acid), 포름산(formic acid), 아세트산(acetic acid), 프로피온산(propionic acid), 부티르산(butyric acid), 및 벤조산(benzoic acid)을 들 수 있다. 바람직한 휘발성 염으로는 탄화수소 암모늄(ammonium bicarbonate), 초산암모늄(ammonium acetate), 염화암모늄(ammonium chloride), 안식향산암모늄(ammonium benzoate) 및 그 혼합물을 들 수 있다.

삭제

다른 고체 미세공 형성제의 예에는 요오드(iodine), 페놀, 벤조산(염이 아닌 산의 형태로), 및 나프탈렌이 포함된다.

상기 고체 미세공 형성제는 상기 약물에 대하여 0.5 내지 1000%(w/w), 바람직하기로는 10 내지 600%(w/w), 보다 바람직하기로는 1 내지 100%(w/w)의 양이 사용된다.

삭제

IV. 다공성 약물 매트릭스의 제조방법(Method of Making the Porous Drug Matrix)

상기 다공성 약물 매트릭스는 바람직하기로는 (i) 약물, 바람직하기로는 저수용성을 갖는 약물을 휘발성 용매에 용해시켜 약물용액을 형성시키는 단계, (ii) 상기 약물용액을 적어도 하나의 미세공(pore) 형성제와 혼합시켜(combining) 유제(emulsion), 현탁액(suspension) 또는 제2 용액(second solution)을 형성시키는 단계, 및 (iii) 상기 유제(emulsion), 현탁액(suspension) 또는 제2 용액(second solution)으로부터 상기 휘발성 용매 및 미세공 형성제를 제거하는 단계로 이루어진 공정에 의하여 제조된다. 바람직한 실시예에서, 선택적으로 동결건조 또는 진공식 건조와 함께 스프레이식 건조 방법이 상기 용매를 및 미세공 형성제를 제거하는데 사용된다. 상기 미세공 형성제의 제거는 미소방울(droplet)을 고체화시키는 충분한 용매의 제거와 동시에 또는 용매 제거에 이어서 수행될 수 있다. 제조공정은 연속, 일괄(batch), 또는 반-연속(semi-continuous) 공정을 이용하여 수행될 수 있다.

먼저, 선택된 약물을 적절한 용매에 용해시킨다. 얻어지는 약물용액에서 상기 약물의 농도는 전형적으로 약 0.01 내지 80%(w/v), 바람직하기로는 약 0.025 내지 30%(w/v) 이다.

다음으로, 약물용액은 전형적으로 혼합조건 하에서 미세공 형성제 또는 미세공 형성제 용액과 혼합된다. 만약 액체 미세공 형성제가 사용된다면, 우선 약물용액에 유제화시켜 약물용액 전체에 걸쳐 분산된 미세공 형성제 미소방울(droplet)을 형성시킨다. 만약 고체 미세공 형성제가 사용된다면, 직접 약물용액에 용해시켜 약물/미세공형성제 용액을 형성시키거나, 또는 먼저 제2 용매에 용해시키는 방법이 사용된다. 만약 상기 제2 용매가 상기 약물용매와 혼합되지 않는다면, 상기 미세공 형성제 용액은 상기 약물용액과 유제화되어 약물용액 전체에 걸쳐 분산된 미세공 형성제 미소방울을 형성하게 된다. 만약 상기 제2 용매가 상기 약물용액과 혼합될 수 있다면, 상기 두 용액은 혼합되어 단일 약물용액을 형성하게 된다. 대안으로, 고체 미세공 형성제는 고체 미립자, 바람직하기로는 약 100nm 내지 10 μ m 크기인 미립자 형태로 직접 상기 약물용액에 첨가되어, 상기 약물용액 내에서 미세공 형성제 현탁액을 형성할 수 있다. 후속적으로 상기 고체 미세공 형성제 입자 크기는, 예를 들어 공지된 균질화(homogenization) 또는 초음파분해(sonication) 기술을 이용하여 상기 얻어진 현탁액을 추가로 처리함으로써 감소될 수 있다.

다음으로, 상기 용액, 유제, 또는 현탁액은 증발, 스프레이식 건조, 유동층 건조, 동결건조, 진공식 건조, 또는 이들의 조합 기술을 이용하여 상기 약물용매 및 미세공 형성제를 동시에 또는 순차적으로 제거하는 공정을 거치게 된다. 바람직한 실시예에서 상기 용액, 유제, 또는 현탁액은 스프레이식으로 건조된다. 본 명세서에서 사용된 "스프레이식 건조(spray dry)"에 따르면, 상기 용액, 유제, 또는 현탁액은 분무되어(atomize) 미소방울(고체 또는 액체 미세공 형성제가 분산된 약물용액의 미소방울) 안개를 형성하게 되고, 상기 미소방울이 즉시 건조실(예를 들어, 용기(vessel), 탱크, 도관(tubing), 또는 코일)로 투입되어 건조실에서 건조 가스와 접촉하게 된다. 상기 용매 및 미세공 형성제가 상기 미소방울로부터 상기 건조 가스로 증발됨으로써 상기 미소방울은 고체화되고, 동시에 상기 고체 전체에 걸쳐 미세공들이 형성된다. 그리고 나서, 상기 고체(전형적으로 분말, 미립자 형태임)는 상기 건조 가스로부터 분리되어 수집된다.

상기 공급 용액, 분무 가스, 및 건조가스의 유동율(flow rate) 뿐만 아니라, 상기 건조실의 입구(inlet) 및 출구(outlet) 온도는 원하는 생성물을 얻도록 제어될 수 있다. 특히 바람직한 실시예에서, Straub 등의 미국특허 제5,853,698호에 기재된 스프레이식 건조 방법은 본 발명의 약물 매트릭스 제조에 알맞게 적용된다.

생성된 고체 또는 분말에 존재하는 약물은 결정 또는 부정형 상태일 수 있고, 이들 두 상태의 혼합형태일 수 있다. 일반적으로 결정 또는 부정형 상태는 미소방울의 건조방식 및 존재하는 첨가제에 따라 결정된다.

유제 안정화(Emulsion Stabilization)

적어도 하나의 미세공 형성제가 약물용액과 혼합되어 유제를 형성하게 되는 실시예들에서, 계면활성제(surfactant) 또는 유화제(emulsifying agent)가 유제의 안정화를 향상시키도록 첨가될 수 있다. 다양한 계면활성제가 이 공정에 혼합될 수 있는데, 그 양은 바람직하기로는 0.1 내지 5 중량% 이다. 사용될 수 있는 대표적인 유화제(emulsifier) 또는 계면활성제로는 가장 생리학적으로 적합한 유화제, 예를 들어 난황 레시틴(egg lecithin) 또는 콩 레시틴(soy bean lecithin), 또는 예를 들어 디미리스토일 포스파티딜 콜린(dimyristoyl phosphatidyl chlorine), 디팔미토일 포스파티딜 콜린 또는 디스테아로일(distearoyl) 포스파티딜 콜린과 같은 포화 합성 레시틴 또는 디올레일(dioleoyl) 포스파티딜 콜린 또는 디리놀레일(dilinoleyl) 포스파티딜 콜린과 같은 불포화 합성 레시틴과 같은 합성 레시틴이 포함된다. 다른 소수성 또는 양친매성(amphipathic) 화합물, 예를 들어 콜레스테롤이 인지질 대신에 사용될 수 있다. 또한 유화제에는 자유 지방산, 폴리옥시프로필렌 글리콜 및 폴리옥시에틸렌 글리콜과 같은 폴리옥시알킬렌 화합물과 지방산의 에스테르화물; 폴리옥시알킬렌 글리콜과 지방산의 에스테르화물; 폴리옥시알킬화된 소르비탄(sorbitan)과 지방산의 에스테르화물; 비누; 글리세롤-폴리알킬렌스테아레이트(stearate); 글리세롤-폴리옥시에틸렌 리시놀리에이트(ricinoleate); 폴리알킬렌 글리콜의 호모폴리머 및 공중합체; 폴리에톡실화된 대두유(soya-oil) 및 피마자유(castor oil) 그리고 수소화된(hydrogenated) 유도체; 수크로오스 또는 다른 탄수화물과 지방산, 지방알콜, 선택적으로 폴리옥시알킬화된 지방산, 지방알콜의 에스테르화물 및 에스테르화물; 포화 또는 불포화 지방산의 모노-, 디- 및 트리-글리세라이드(glyceride), 대두유 및 수크로오스의 글리세라이드와 같은 계면활성제들이 포함된다.

다른 유화제로는 천연 및 합성 담즙염 혹은 담즙산(아미노산이 접합되거나 접합되지 않을 수 있음), 예를 들어 타우로데옥시콜레이트(taurodeoxycholate) 및 콜린산(cholic acid)이 있다.

삭제

삭제

V. 다공성 약물 매트릭스들의 응용(Porous Drug Matrix Applications)

본 명세서에 기술된 상기 다공성 약물 매트릭스들은 환자에게 필요한 약물을 투여하기 위한 제형(formulations)에 유용하다. 여기서 "환자"란 포유류, 바람직하기로 인간을 포함한 동물을 의미한다. 상기 제형은 상기 약물의 치료 또는 예방상으로 효과적인 양을 환자에 전달한다.

바람직한 실시예에서, 파클리탁셀 또는 도세탁셀 매트릭스들은 이들을 필요로 하는 환자에게 투여되기 위한 제형에 사용된다. 이들 약물의 약제학적인 조성물은 볼루스(bolus) 투여를 위해 CREMOPHORTM, Polysorbate 80, 또는 다른 안정화제 없이 제공되는 것이 바람직하다. 상기 조성물은 수성 매질의 첨가시 나노입자 및 마이크로입자의 약물 현탁액을 형성하는 다공성 건조 분말이다.

상기 다공성 매트릭스들, 또는 이들의 제형들은 국소, 국부 또는 전신적인 효과를 위하여 비경구, 점막(mucosal), 경구, 국소(topical)/경피(transdermal) 투여와 같은 다양한 경로로 약물을 투여하는데 적합하다. 비경구적 경로의 예에는 정맥내(intravenous), 동맥내(intraarterial), 심장내(intracardiac), 수막내(intrathecal), 골내(intraosseous), 관절내(intraarticular), 활액내(intrasynovial), 피부내(intracutaneous), 피하(subcutaneous) 및 근육 내(intramuscular) 투여가 있다. 점막적인 경로의 예에는 폐(pulmonary(intrarespiratory)), 구강(buccal), 혀(sublingual), 비강내(intranasal), 직장(rectal) 및 질(vaginal) 투여가 있다. 또한, 상기 다공성 매트릭스들은 안구내(intraocular), 결막(conjunctival), 귀(aural), 요도(urethral), 두개골내(intracranial), 상처부위(intralesional) 및 종양내(intratumoral) 투여를 위하여 제형화될 수 있다.

바람직한 실시예에서, 상기 약물 매트릭스는 생리적 식염수와 같은 수성 매질에 의해 재구성될 수 있는 분말형태이고, 근육내, 피하, 또는 정맥내 투여와 같은 비경구적 방식으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 제형의 장점은, 반드시 주입되어야만 하는 약물(예를 들어 볼루스 주사 다음에 약물이 침전되는 것을 피하기 위하여)을 볼루스(bolus) 제형으로 전환하되, 생체 내 전달 또는 국소적인 전달의 경우 적합하지 않은 약물의 침전을 피할 수 있다는 점이다. 대안으로, 상기 약물 매트릭스는 표준기술을 사용하여 경구 투여용 정제 또는 캡슐 형태로, 직장 좌약의 형태로, 폐 투여용 건조분말 흡입제 형태로, 혹은 국소 투여용 크림 혹은 연고 형태로 제조될 수 있다. 이 표준기술들은 Ansel 등의 "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems," 6th Ed.,(Williams & Wilkins 1995)에 기술되어 있다.

본 발명은 다음의 비제한적인 실시예들을 참조하여 더 명확하게 이해될 것이다.

개요(Overview)

실시에 1 내지 10은 서로 다른 미세공 형성제들, 서로 다른 약물들 및 서로 다른 용매들을 사용하여 다공성 매트릭스들을 제조하는 것을 설명하고 있다. 실시에 1 내지 8은 매트릭스들을 제조하는데 에멀션 제형을 사용하는 반면에, 실시에 9 및 10은 용액 제형을 사용하고 있다. 실시에 11 내지 13은 실시에 1 내지 10에서 제조된 다공성 약물 매트릭스들을 특성화하기 위해 사용되는 분석들을 설명하고 있다. 이러한 특성들에는 밀도, 약물의 무결성(integrity) 및 용해 특성이 포함된다.

삭제

실시에 14는 다공성 약물 매트릭스들에 일체화된 저수용성 약물 입자들의 입자 크기 분석 및 표면적 분석을 설명하고 있다. 실시에 15 내지 17은 미세공 형성제들에 의해 생성된 다공성 약물 매트릭스들의 증가된 내부 표면적을 설명하는 실험과 관련된 것이다. 실시에 18 내지 21은 다공성 약물 매트릭스들 중 하나의 성분으로서 포함되는 습윤제의 장점 또는 필요성을 설명하는 실험과 관련된 것이다. 실시에 22는 정맥 볼루스(intravenous bolus)로서 다공성 약물 매트릭스를 투여하는 것을 설명하는 실험과 관련된 것이다. 실시에 23 및 24는 미세공 형성제 및 폐길화된 인지질(pegylated phospholipids)에 의해 생성되는 다공성 약물 매트릭스의 제조와 관련된 것이다.

다음과 같은 재료 및 장비가 실시예들에서 사용되었다. PEG 3350, PEG 8000, 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone) K-15, 니페디핀(nifedipine), 나프록센(naproxen), 프레드니손(prednisone), SPANTM 40, 레시틴, TWEENTH 80, PLURONICTH F127, 암모늄 클로라이드, 암모늄 바이카보네이트, 및 암모늄 아세테이트는 Spectrum Chemicals社(Gardena, CA)로부터 입수하였다. 그리세오폴빈(Griseofulvin)은 Aldrich Chemicals社(Milwaukee, WI)로부터 입수하였다. 파클리탁셀은 Hauser社(Boulder, CO)로부터 입수하였다. 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[폴리(에틸렌 글리콜)-5000](PEG 5000 PE) 및 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[폴리(에틸렌 글리콜)-2000](PEG 2000 PE)는 Avanti Polar Lipids Inc.社(Alabaster, AL)로부터 입수하였다. 메틸렌 클로라

이드는 EM Science社(Gibbstown, NJ)로부터 입수하였다. 모든 유제들(emulsions)은 Virtis IQ² 균질기(homogenizer) (Virtis, Gardiner, NY)를 이용하여 제조하였다. 제형들은 공기 분무 노즐을 이용하는 벤치탑(benchtop) 스프레이식 건조기에서 스프레이 건조되었다.

삭제

삭제

실시에 1: 습윤제로 SPANTM 40과 PEG 8000과 함께 기공형성제로 암모늄 바이카보네이트를 이용하는 다공성 프레드니손 매트릭스의 제조

PEG 8000 5.46g, 프레드니손 0.545g, 및 SPANTM 40 0.055g을 메틸렌 클로라이드 182ml에 용해시켰다. 수성 용액은 암모늄 바이카보네이트 3.27g을 탈이온수 물 18.2mL에 녹여 제조하였다. 상기 수성 용액은 상기 유기용액에 1:10의 상비율(phase ratio)로 첨가시킨 후, 16,000 RPM으로 5분간 균질화시켰다. 얻어진 유제를 공기 분무 노즐 및 건조가스로 질소를 이용하는 벤치탑 스프레이식 건조기에서 스프레이 건조시켰다. 스프레이식 건조 공정조건은 용액 유동율 20mL/min, 건조 가스 속도 60kg/hr, 출구 온도 36℃이었다.

실시에 2: 습윤제로 PEG 8000, TWEENTM 80, 레시틴과 미세공 형성제로 암모늄 바이카보네이트를 이용하는 다공성 프레드니손 매트릭스의 제조

삭제

PEG 8000 5.46g, 프레드니손 0.545g, TWEENTM 80 0.003g, 및 레시틴(lecithin) 0.003g을 메틸렌 클로라이드 182ml에 용해시켰다. 수성 용액은 상기 실시예 1의 것과 같이 준비하였다. 상기 수성 용액은 상기 유기용액에 1:10의 상비율(phase ratio)로 첨가시킨 후, 실시예 1에서와 같이 15분간 균질화시켰다. 얻어진 유제를 실시예 1에서와 같이 스프레이 건조시켰다. 스프레이식 건조 공정조건은 용액 유동율 20mL/min, 건조 가스 속도 60kg/hr, 출구 온도 36℃이었다.

실시에 3: 습윤제로 PEG 8000, TWEENTM 80, 레시틴과 미세공 형성제로 암모늄 아세테이트를 이용하는 다공성 프레드니손 매트릭스의 제조

삭제

프레드니손이 포함된 유기 용액은 실시예 2에서와 같이 제조되었다. 수성 용액은 암모늄 아세테이트 3.27g을 탈이온수 18.2mL에 용해시켜 준비하였다. 상기 수성 용액 및 상기 유기 용액은 실시예 2에서와 같이 균질화시킨 후, 스프레이식으로 건조시켰다.

실시에 4: 습윤제로 PEG 8000, TWEENTM 80, 레시틴과 미세공 형성제로 암모늄 클로라이드를 이용하는 다공성 프레드니손 매트릭스의 제조

삭제

프레드니손이 포함된 유기 용액은 실시예 2에서와 같이 제조되었다. 수성 용액은 암모늄 클로라이드 3.27g을 탈이온수 18.2mL에 용해시켜 준비하였다. 상기 수성 용액 및 상기 유기 용액은 실시예 1에서와 같이 균질화시킨 후, 실시예 2에서와 같이 스프레이식으로 건조시켰다.

실시에 5: 습윤제로 PEG 3350, TWEENTM 80, 레시틴과 미세공 형성제로 암모늄 바이카보네이트를 이용하는 다공성 그리세오폴빈 매트릭스의 제조

삭제

PEG 3350 9.09g, 그리세오폴빈 4.55g, TWEENTM 80 0.01g, 및 레시틴 0.01g을 메틸렌 클로라이드 182ml에 용해시켰다. 수성 용액은 암모늄 바이카보네이트 3.27g과 PEG 3350 1.09g을 탈이온수 18.2mL에 녹여 제조하였다. 상기 수성 용액 및 상기 유기 용액은 실시예 1에서와 같이 균질화시켰다. 얻어진 유제를 용액 유동율 20mL/min, 건조 가스 속도 80kg/hr, 출구 온도 12℃인 스프레이식 건조 공정조건 하에서 실시예 1에서와 같이 스프레이 건조시켰다.

실시예 6: 습윤제로 PEG 3350, 레시틴과 미세공 형성제로 암모늄 바이카보네이트를 이용하는 다공성 니페디핀 매트릭스의 제조

삭제

PEG 3350 9.09g, 니페디핀(nifedipine) 2.27g, 및 레시틴 0.009g을 메틸렌 클로라이드 182ml에 용해시켰다. 수성 용액은 암모늄 바이카보네이트 3.27g을 탈이온수 18.2mL에 녹여 제조하였다. 상기 수성 용액 및 상기 유기 용액은 실시예 1에서와 같이 균질화시켰다. 얻어진 유제를 용액 유동율 20mL/min, 건조 가스 속도 60kg/hr, 출구 온도 20℃인 스프레이식 건조 공정조건 하에서 실시예 1에서와 같이 스프레이 건조시켰다.

실시예 7: 습윤제로 PEG 3350, 레시틴과 미세공 형성제로 암모늄 클로라이드를 이용하는 다공성 나프록센 매트릭스의 제조

삭제

나프록센이 포함된 유기 용액은 PEG 3350 10.91g, 나프록센 2.73g, 및 레시틴 0.109g을 메틸렌 클로라이드 182ml에 용해시켜 준비하였다. 수성 용액은 실시예 4에서와 같이 제조하였다. 상기 수성 용액 및 상기 유기 용액은 실시예 1에서와 같이 균질화시켰다. 얻어진 유제를 용액 유동율 20mL/min, 건조 가스 속도 100kg/hr, 출구 온도 20℃인 스프레이식 건조 공정조건 하에서 스프레이 건조시켰다.

실시예 8: 습윤제로 PEG 3350, 레시틴과 미세공 형성제로 암모늄 바이카보네이트를 이용하는 다공성 파클리탁셀 매트릭스의 제조

삭제

파클리탁셀이 포함된 유기 용액은 PEG 3350 15.0g, 파클리탁셀 3.0g, 및 레시틴 15.7mg을 메틸렌 클로라이드 100ml에 용해시켜 준비하였다. 암모늄 바이카보네이트 1.8g과 PEG 3350 0.6g을 탈이온수 10mL에 녹여 제조한 수성용액을 상기 유기 용액에 상비율 1:10으로 첨가하였다. 상기 혼합물은 16,000RPM으로 5분간 균질화시켰다. 얻어진 유제를 용액 유동율 10mL/min, 건조 가스 속도 60kg/hr, 출구 온도 25℃인 스프레이식 건조 공정조건 하에서 스프레이 건조시켰다.

실시예 9: 습윤제로 PEG 3350, TWEENTM 80, 미세공 형성제로 암모늄 바이카보네이트, 부피 조정제로 폴리비닐피롤리돈, 그리고 용매로 에탄올을 이용하는 다공성 니페디핀 매트릭스의 제조

삭제

삭제

니페디핀이 포함된 유기 용액은 니페디핀 0.76g, PEG 3350 0.28g 및 폴리비닐피롤리돈 K-15 2.72g을 에탄올 170ml에 용해시켜 준비하였다. 암모늄 바이카보네이트 1.62g과 TWEENTM 80 3mg을 탈이온수 30mL에 녹여 제조한 수성용액을 상기 에탄올 용액에 첨가하여 혼합시켰다. 얻어진 용액은 용액 유동율 20mL/min, 건조 가스 속도 100kg/hr, 출구 온도 36℃인 스프레이식 건조 공정조건 하에서 스프레이 건조시켰다.

실시예 10: 습윤제로 PEG 3350, PLURONICTM F127, 미세공 형성제로 암모늄 바이카보네이트, 부피 조정제로 폴리비닐피롤리돈, 그리고 용매로 에탄올을 이용하는 다공성 니페디핀 매트릭스의 제조

삭제

삭제

니페디핀이 포함된 유기 용액은 니페디핀 0.76g, PEG 3350 0.28g 및 폴리비닐피롤리돈 K-15 2.72g을 에탄올 170ml에 용해시켜 준비하였다. 암모늄 바이카보네이트 1.62g과 PLURONICTM F127 3mg을 탈이온수 30mL에 녹여 제조한 수성 용액을 상기 에탄올 용액에 첨가하여 혼합시켰다. 얻어진 용액은 용액 유동율 20mL/min, 건조 가스 속도 100kg/hr, 출구 온도 36℃인 스프레이식 건조 공정조건 하에서 스프레이 건조시켰다.

삭제

실시예 11: 다공성 약물 매트릭스들의 시험관내 용해

상기 실시예 1 내지 10에서 제조된 분말들의 시험관내(*in vitro*) 용해율을 관심 대상인 벌크(bulk) 약물의 용해율과 비교하였다.

분석 방법

모든 용해 연구는 실온 하에서 오버헤드 혼합(overhead mixing)을 이용하여 유리 비이커에 담긴 PBS(phosphate buffered saline)에서 실시하였다. 사용된 혼합기는 교반 속도(stirring rate)가 5인 R1342 임펠러 샤프트(impeller shaft)를 갖는 IKARW16 Basic Mixer였다. 샘플들은 피펫을 이용하여 제거하고, 0.22 미크론(micron) CA 시린지 필터를 통하여 여과시킨 후, 분석하였다. UV-vis 스펙트로스코피는 휴렛 팩커드 Model 8453을 이용하여 실행하였다. 용해도 곡선은 완전 용해에 대한 %로 나타내었다.

그리세오폴빈의 경우, 2.4mg의 그리세오폴빈을 함유하도록 PBS(600mL)가 적정량의 테스트 대상 재료에 첨가되었다. UV 분석은 291nm에서 실행되었다.

나프록센의 경우, 100mg의 나프록센을 함유하도록 PBS(100mL)가 적정량의 테스트 대상 재료에 첨가되었다. 고체 또는 용액 상태의 나프록센을 함유하고 있는 모든 용기들(vessels)에 대하여 빛을 차단시켰다. UV 분석은 332nm에서 실행되었다.

니페디핀의 경우, 2.4mg의 니페디핀을 함유하도록 PBS(600mL)가 적정량의 테스트 대상 재료에 첨가되었다. 고체 또는 용액 상태의 니페디핀을 함유하고 있는 모든 용기들(vessels)에 대하여 빛을 차단시켰다. UV 분석은 237nm에서 실행되었다.

프레드니손의 경우, 5mg의 프레드니손을 함유하도록 PBS(250mL)가 적정량의 테스트 대상 재료에 첨가되었다. UV 분석은 244nm에서 실행되었다.

파클리탁셀의 경우, 연구는 0.08% TWEENTM 80을 함유하는 PBS(T80/PBS)에서 실행되었다. 15mL 폴리프로필렌 원뿔형 튜브에서, 5mg의 파클리탁셀을 함유하도록 T80/PBS(10mL)가 적정량의 테스트 대상 재료에 첨가되었고, 현탁액은 3-4분간 와류시켰다(vortexed). 다음으로 상기 현탁액(0.25mL)을 용해도 분석을 위하여 600mL 유리 비이커에 있는 T80/PBS 250mL에 첨가시켰다. HPLC 분석은 실시예 13에 기재된 파클리탁셀 HPLC 방법을 이용하여 여과된 수용액에 대해 직접 실행하였다.

결 과

실시예 1 내지 10에서 제조된 다공성 약물 매트릭스들의 시험관내 용해율을 도 1 내지 도 6에 나타내었다. 상기 다공성 약물 매트릭스들의 시험관내 용해도를 관심대상인 벌크 약물과 비교하였다. 모든 경우에 있어서, 상기 다공성 약물 매트릭스들의 80% 용해 시간은 벌크 약물의 경우 보다 4 내지 50 배 짧았다. 곡선의 기울기로 근접시킨(approximated) 용해율은 특정의 관심대상 벌크 약물과 비교하여 실시예 1 내지 10의 다공성 약물 매트릭스들이 10 내지 1400배 컸다.

삭제

실시예 12: 다공성 약물 매트릭스들의 밀도

상기 실시예 1 내지 7에서 제조된 건조 분말들의 밀도를 <표 1>에 요약하였다. 밀도는 8뉴턴의 강화력(consolidation force)으로 Micromeritics社의 GeoPyc 1360을 이용하여 '트랜스축 압력'(Transaxial Pressure, TAP)으로 측정하였다. 모든 경우에 있어서, 매트릭스들은 출발 벌크 약물에 비해 덜 조밀하였는데, 이는 상기 다공성 약물 매트릭스들이 통상적인 벌크 약물들보다 더 다공성인 것을 나타낸다.

<표 1>

물 질	밀도(g/mL)
프레드니손 벌크	0.68
실시예 1	0.48
실시예 2	0.55
실시예 3	0.51
실시예 4	0.49
그리세오폴빈 벌크	0.80
실시예 5	0.55
니페디핀 벌크	1.01
실시예 6	0.56
나프록센 벌크	0.69
실시예 7	0.58

실시예 13: 다공성 약물 매트릭스내 약물 무결성(integrity) 분석방법

삭제

가공 후 약물 무결성은 고압 액체 크로마토그래피(High Pressure Liquid Chromatography, HPLC)(휴렛 팩커드 일련번호 1100 HPLC)에 의하여 평가되었다. USP 크로마토그래피 조건은 프레드니손, 나프록센, 니페디핀 및 그리세오폴빈에 대하여 사용하였다. 나프록센 또는 니페디핀 용액이 함유된 용기(vessels) 및 바이알(vials)에 대하여는 빛을 차단시켰다. 파클리탁셀의 경우, 크로마토그래피 조건으로서 뉴클레오실 칼럼(Nucleosil column)(5:μm, C18, 100Å, 250 × 4.6mm), 유동율 1.5mL/min에서의 2mM H₃PO₄/아세트니트릴(2:3) 유동상(mobile phase), 227nm에서의 UV 검사(detection) 및 운전시간 25분이 포함된다.

삭제

실시예 1 내지 9의 가공 후 약물들의 무결성에 대해서는 다음의 <표 2>에서 순도(purities)로 나타내었다. 약물을 다공성 매트릭스로 형성시키는 공정은 약물의 순도를 변경시키지 않는다는 것을 알 수 있다.

삭제

<표 2> 약물의 무결성 분석

물질	순도(%)
프레드니손 분말	100
실시예1	99.8
실시예2	99.8
실시예3	99.8
실시예4	99.8
그리세오폴빈 벌크	95.7
실시예5	95.7
니페디핀 벌크	100
실시예6	100
실시예9	100
실시예10	100

나프록센벌크	100
실시예7	100
파클리탁셀 벌크	100
실시예8	100

실시예 14: 습윤된 다공성 약물 매트릭스 내 약물 입자들에 대한 입자크기 및 표면적 분석

분석방법

삭제

삭제

입자 크기 분석은 사이펀(siphon) 방식을 이용하는 50미크론 구경(aperture)을 갖는 Coulter MultisizerⅡ를 사용하여 실행하였다. 전해액(electrolyte)은 관심 약물로 미리 포화되었고, 분석 동안에 로트(lot)내 약물의 일부가 용해되지 않도록 하기 위해 분석을 위한 로트들의 첨가 전에 0.22미크론 필터를 통하여 여과되었다.

결과

실시예 1 내지 7에서 제조된 다공성 약물 매트릭스들이 수성 매질에 섞일 때 생성되는 약물 입자들의 평균 입자 크기 및 총 표면적을 <표 3>에 정리하였다.

<표3> 입자크기 및 표면적 분석

삭제

물 질	크기(미크론)	표면적 (마이크로입자들의 m ² /mL)
프레드니손 벌크	2.07	1.43
실시예 1	1.58	1.66
실시예 2	1.39	2.53
실시예 3	1.39	3.02
실시예 4	1.24	3.36
그리세오폴빈 벌크	2.42	0.88
실시예 5	2.16	1.28
니페디핀 벌크	2.64	0.57
실시예 6	1.78	1.98
나프록센 벌크	2.89	0.66
실시예 7	1.34	2.79

모든 경우에 있어서, 다공성 약물 매트릭스의 습윤(wetting)으로 얻어진 약물 입자들의 입자 크기는 출발 벌크 재료에 비하여 10 내지 54% 감소되었고, 상기 얻어진 약물 입자들의 총표면적은 출발 벌크 약물에 비하여 16 내지 320% 증가되었다.

삭제

실시예 15: 미세공 형성제와 함께 그리고 미세공 형성제 없이 제조된 습윤제를 함유하는 니페디핀 약물 매트릭스들

니페디핀 2.0g, PEG 3550 8.0g과 레시틴 8mg을 메틸렌 클로라이드 200mL에 용해시켜 니페디핀/PEG 용액을 제조하였다(실시예 15A). 니페디핀이 포함된 동일한 제2 유기용액을 제조하였다. 탈이온수 20mL에 암모늄 바이카보네이트 1.8g으로 구성된 수성 용액을 제1유기용액에 첨가(상비율 1:10)하였다. 이 혼합용액을 16,000RPM으로 5분 동안 균질화하였다. 니페디핀 용액(실시예 15A)과 니페디핀 유제(실시예 15B)를, 20mL/min의 용액 유동율, 60kg/hr의 건조가스속도, 21℃의 출구온도의 공정조건을 사용하여 벤치탑 스프레이 건조기에서 각각 스프레이 건조하였다.

실시예 16: 미세공 형성제와 함께 그리고 미세공 형성제 없이 제조된 습윤제를 함유하는 그리세오폴빈 약물 매트릭스들

삭제

그리세오폴빈 5.0g, PEG 3550 11.2g, TWEEN™ 11mg과 레시틴 11mg을 메틸렌 클로라이드 200mL에 용해시켜 그리세오폴빈/PEG 용액을 제조하였다(실시예 16A). 그리세오폴빈이 포함된 동일한 제2 유기용액을 제조하였다. 탈이온수 20mL에 암모늄 바이카보네이트 1.8g으로 구성된 수성 용액을 제1유기용액에 첨가(상비율 1:10)하였다. 이 혼합용액을 16,000RPM으로 5분 동안 균질화하였다. 그리세오폴빈 용액(실시예 16A)과 그리세오폴빈 유제(실시예 16B)를, 20mL/min의 용액 유동율, 80kg/hr의 건조가스속도, 13℃의 출구온도의 공정조건을 사용하여 벤치탑 스프레이 건조기에서 스프레이 건조하였다.

실시예 17: 미세공 형성제와 함께 그리고 미세공 형성제 없이 제조되고 습윤제를 함유한 다공성 약물 매트릭스들의 내부 표면적

삭제

삭제

실시예 15 및 16에서 제조된 약물 매트릭스들의 내부 표면적은 크립톤(Krypton) BET에 의하여 측정하였다. BET 비표면적 분석은 기체상인 크립톤을 이용한 다중점(multi-point) 표면적 분석을 이용하여 실시하였다. 샘플들은 분석에 앞서 20℃하에서 20 미크론 진공으로 기체를 배출시켰다(outgas). <표 4>에 나타난 결과는, 미세공 형성제를 사용할 경우 수득된 약물 매트릭스의 내부 표면적이 2.3 내지 3.5배 정도 증가되는 것을 보여준다.

<표 4> 약물 매트릭스들의 내부 표면적

매트릭스 (실시예 No.)	표면적 (m ² /g 매트릭스)
습윤제를 함유한 니페디핀 (15A)	0.40
습윤제와 암모늄 바이카보네이트를 함유한 니페디핀 (15B)	1.4
습윤제를 함유한 그리세오폴빈 (16A)	0.41
습윤제와 암모늄 바이카보네이트를 함유한 그리세오폴빈 (16B)	0.95

실시예 18: 미세공 형성제 및 습윤제 없이 제조된 니페디핀 약물 매트릭스

삭제

메틸렌 클로라이드 200mL에 니페디핀 10.0g을 용해하여 5%의 니페디핀 용액을 제조하였다. 이 용액을 20mL/min의 용액 유동율, 60kg/hr의 건조가스속도, 22℃의 출구온도의 공정조건을 사용하여 벤치탑 스프레이 건조기에서 스프레이 건조하였다.

실시예 19: 미세공 형성제 및 습윤제 없이 제조된 그리세오폴빈 약물 매트릭스

메틸렌 클로라이드 200mL에 그리세오폴빈 16.2g을 용해하여 8.1%의 그리세오폴빈 용액을 제조하였다. 이 용액을 20mL/min의 용액 유동율, 80kg/hr의 건조가스속도, 13℃의 출구온도의 공정조건을 사용하여 벤치탑 스프레이 건조기에서 스프레이 건조하였다.

삭제

실시예 20: 미세공 형성제 및 습윤제와 함께/없이 제조된 니페디핀 약물 매트릭스들의 시험관내 용해

삭제

삭제

실시에 15 내지 18에서 제조된 니페디핀 매트릭스들의 시험관내 용해율을 도 6에 나타내었다. 습윤제, 또는 습윤제 및 미세공 형성제와 함께 제조된 약물 매트릭스들의 시험관내 용해에 있어서는 약물 하나만으로 제조된 약물 매트릭스에 비하여 용해율이 증가됨을 보이고 있다. 습윤제 및 미세공 형성제 모두와 함께 제조된 매트릭스는 가장 큰 용해율을 보인다.

삭제

실시에 21: 미세공 형성제 및 습윤제와 함께/없이 제조된 그리세오폴빈 약물 매트릭스들의 시험관내 용해

실시에 16 내지 19에서 제조된 그리세오폴빈 매트릭스들의 시험관내 용해율을 도 7에 나타내었다. 습윤제, 또는 습윤제 및 미세공 형성제와 함께 제조된 약물 매트릭스들의 시험관내 용해에 있어서는 약물 하나만으로 제조된 약물 매트릭스에 비하여 용해율이 증가됨을 보이고 있다. 습윤제 및 미세공 형성제 모두와 함께 제조된 매트릭스는 가장 큰 용해율을 보인다.

실시에 22: 정맥 볼루스로서 다공성 약물 매트릭스의 개에의 투여

삭제

다공성 니페디핀 약물 매트릭스의 현탁액은 2.5mg/mL 농도로 5% 텍스트로즈 용액에서 제조하였다. 상기 현탁액(2mL)은 볼루스 방식으로 8 내지 10 kg인 네 마리 비글(beagle) 개에 투여하였다. 혈액 샘플들은 1분에서 24시간까지의 시간범위의 시점에서 채취하였다. 상기 샘플들을 혈장으로 처리한 후, 냉동보관하고, 액체 크로마토그래피-매스 스펙트로메트리를 이용한 분석시까지 빛으로부터 차단시켰다. 모든 동물들은 볼루스 방식으로 투여되는 현탁액으로 처리되었다. 정맥내 투여된 현탁액의 평균 혈장내 수준을 도 8에 나타내었다.

삭제

실시에 23: 폐길화된 인지질, 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[폴리(에틸렌 글리콜)-5000]을 이용한 다공성 니페디핀 매트릭스의 제조

삭제

니페디핀이 포함된 유기용액은 PEG 3350 30.0g, 니페디핀(nifedipine) 2.0g, 레시틴 4mg 및 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[폴리(에틸렌 글리콜)-5000](PEG 5000 PE) 4mg을 메틸렌 클로라이드 202ml에 용해시켜 제조하였다. 암모늄 바이카보네이트 1.8g을 탈이온수 20mL에 녹여 제조한 수용액을 상기 유기용액에 상비율 1:10으로 첨가하였다. 이 혼합물을 16,000RPM으로 5분간 균질화시켰다. 얻어진 유제를 용액 유동율 20mL/min, 건조 가스 속도 60kg/hr, 출구 온도 21°C인 공정조건 하에서 스프레이 건조시켰다.

실시에 24: 폐길화된 인지질, 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[폴리(에틸렌 글리콜)-2000]을 이용한 다공성 니페디핀 매트릭스의 제조

삭제

삭제

니페디핀이 포함된 유기용액은 PEG 3350 30.0g, 니페디핀(nifedipine) 2.0g, 레시틴 4mg 및 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[폴리(에틸렌 글리콜)-2000](PEG 2000 PE) 4mg을 메틸렌 클로라이드 202ml에 용해시켜 제조하였다. 암모늄 바이카보네이트 1.8g을 탈이온수 20mL에 녹여 제조한 수용액을 상기 유기용액에 상비율 1:10으로 첨가하였다. 이 혼합물을 16,000RPM으로 5분간 균질화시켰다. 얻어진 유제를 용액 유동율 20mL/min, 건조 가스 속도 60kg/hr, 출구 온도 21°C인 공정조건 하에서 스프레이 건조시켰다.

본 발명의 변경 및 변형은 전술한 상세한 설명으로부터 당업자에 의하여 가능한 것이 명백하며, 이러한 변형 및 변경은 하기 청구범위에 속하는 것으로 해석되어야 한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 제형화되지 않은(non-formulated) 프레드니손(prednisone) 및 다공성 매트릭스 형태의 프레드니손에 대한 시험관내(*in vitro*) 용해율(시간에 대한 용해 %)을 나타내는 그래프,

도 2는 제형화되지 않은(non-formulated) 그리세오폴빈(griseofulvin) 및 다공성 매트릭스 형태의 그리세오폴빈(griseofulvin)에 대한 시험관내(*in vitro*) 용해율(시간에 대한 용해 %)을 나타내는 그래프,

도 3은 제형화되지 않은(non-formulated) 니페디핀(nifedipine) 및 다공성 매트릭스 형태의 니페디핀(nifedipine)에 대한 시험관내(*in vitro*) 용해율(시간에 대한 용해 %)을 나타내는 그래프,

도 4는 제형화되지 않은(non-formulated) 나프록센(naproxen) 및 다공성 매트릭스 형태의 나프록센(naproxen)에 대한 시험관내(*in vitro*) 용해율(시간에 대한 용해 %)을 나타내는 그래프,

도 5는 제형화되지 않은(non-formulated) 파클리탁셀(paclitaxel) 및 다공성 매트릭스 형태의 파클리탁셀(paclitaxel)에 대한 시험관내(*in vitro*) 용해율(시간에 대한 용해 %)을 나타내는 그래프,

도 6은 다양한 다공성 매트릭스 형태의 니페디핀(nifedipine)에 대한 시험관내(*in vitro*) 용해율(시간에 대한 용해 %)을 나타내는 그래프,

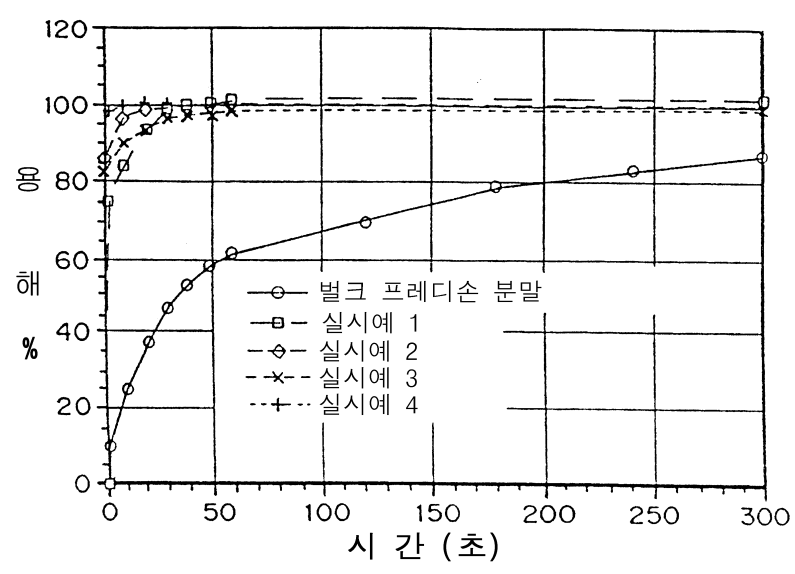
도 7은 다양한 다공성 매트릭스 형태의 그리세오폴빈(griseofulvin)에 대한 시험관내(*in vitro*) 용해율(시간에 대한 용해 %)을 나타내는 그래프,

도 8은 수성 매질과 섞은 니페디핀(nifedipine) 매트릭스를 개에게 정맥 내(intravenous) 투여한 후, 시간 경과에 따른 니페디핀의 혈장 내 수준을 나타내는 그래프,

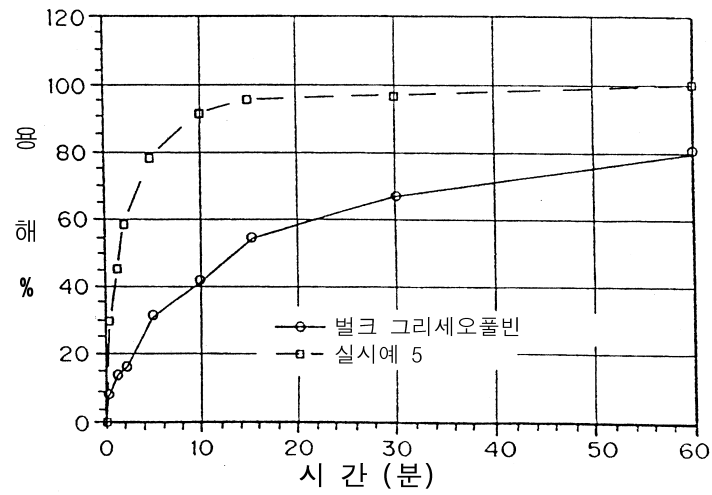
도 9는 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel)을 포함하는 탁산(taxane) 화합물의 화학구조를 나타내는 도면이다.

도면

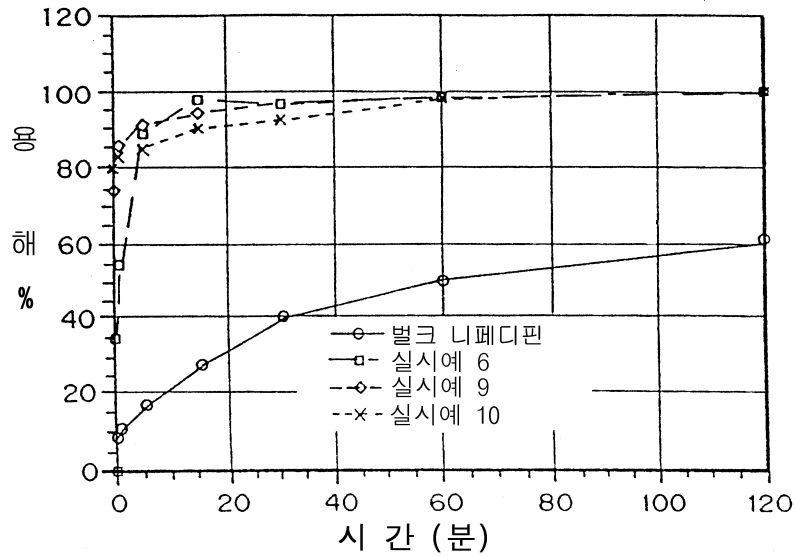
도면1



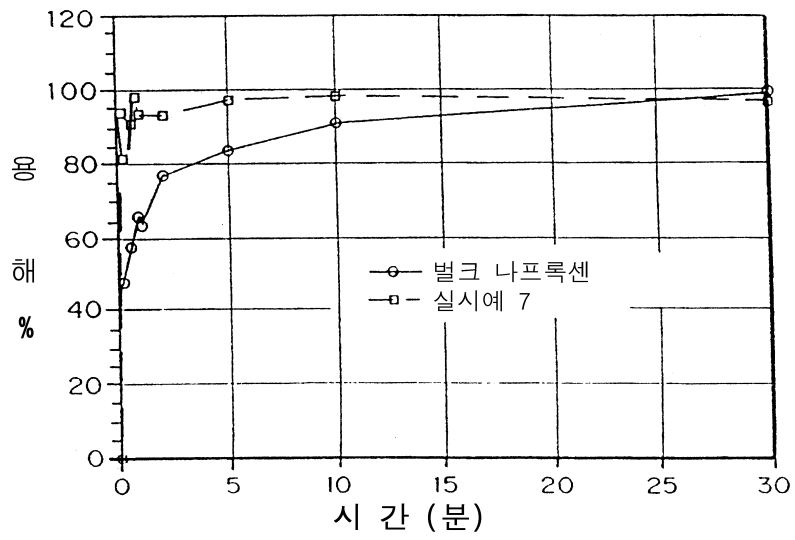
도면2



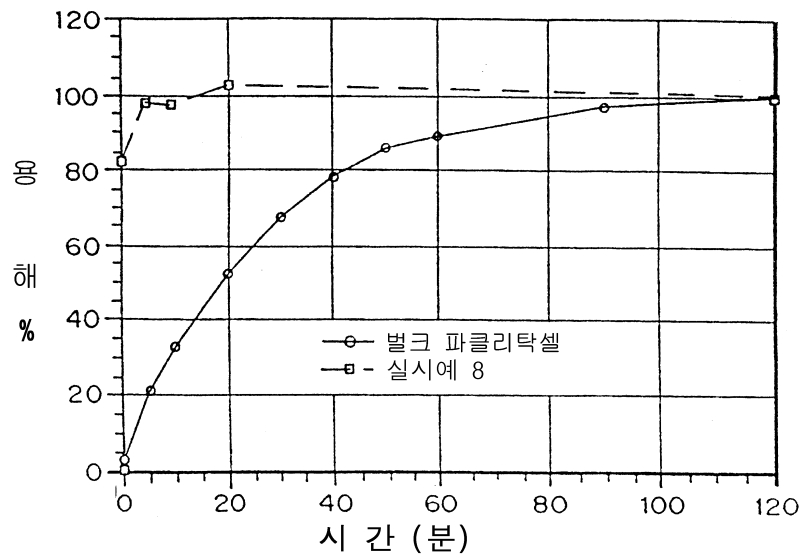
도면3



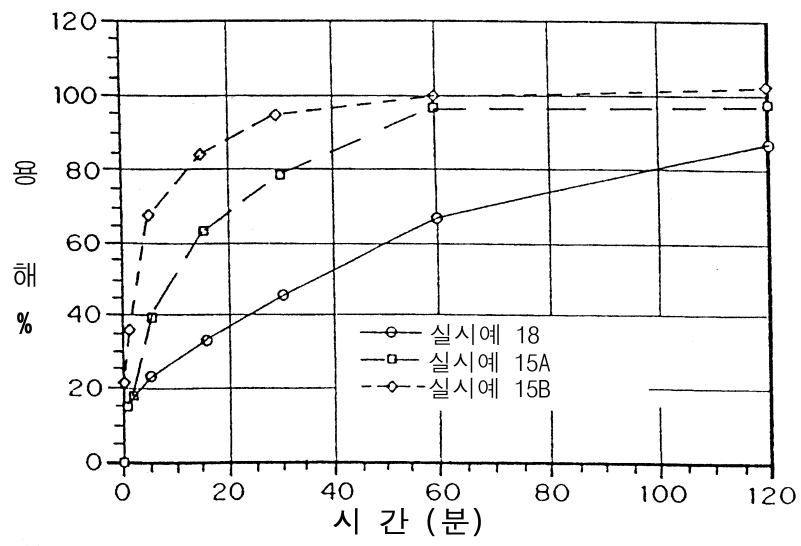
도면4



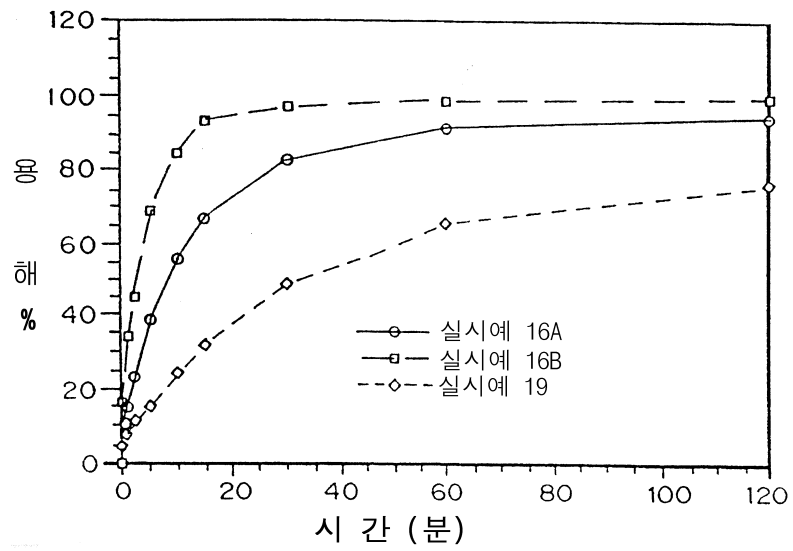
도면5



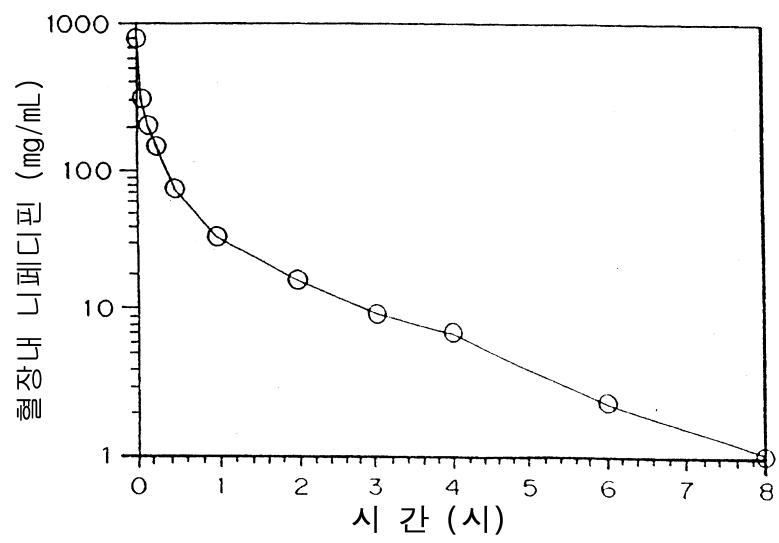
도면6



도면7

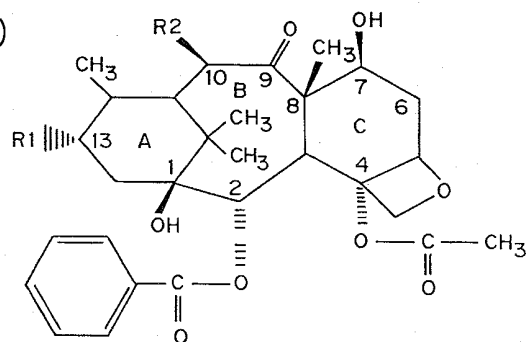


도면8

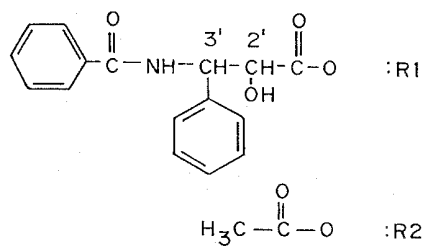


도면9

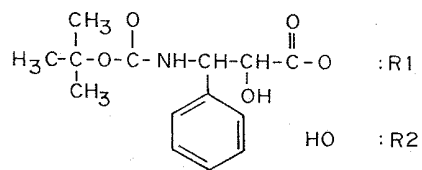
탁 산
(Taxanes)



파클리탁셀



도세탁셀



10-데아세틸바카틴 Ⅲ
(10-DEACETYLBACCATIN Ⅲ)

HO :R1

HO :R2

세팔로만닌
(CEPHALOMANNINE)

