(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 9/51
A61K 9/10

(11) 공개번호 10-2005-0114255
(43) 공개일자 2005년12월05일

(21) 출원번호 10-2005-7017689
(22) 출원일자 2005년09월21일
번역문 제출일자 2005년09월21일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/001589
국제출원일자 2004년02월19일
(87) 국제공개번호 WO 2004/082666
국제공개일자 2004년09월30일

(30) 우선권주장 103 12 763.1 2003년03월21일 독일(DE)

(71) 출원인 이에프아체 게엠베하 운트 콤파니 카게
독일 47138 뒤스부르크 쿠프만 스트라쎄 59아 인스티투트 휘르 안게반테 콜로이드테크놀로지

(72) 발명자 담스, 게르트
독일 47138 뒤스부르크 쿠프만 스트라쎄 59 아
지델, 홀거
독일 47055 뒤스부르크 임 호르트 43

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 막-구조화 고체 나노입자 분산액 및 그의 제조 방법

요약

본 발명은 10 내지 10,000 nm 범위의 평균 직경을 가지고, 25℃에서 고체이며, 전체 나노입자들을 침투시키는 막이 형성되도록 활성 화합물 비히클 입자들 및 유화제의 조합을 가져 상기 유화제가 나노입자의 내부 및 표면상에 존재하는 것인, 막-구조화 고체 나노입자(membrane-structured solid nanoparticle)에 관한 것이다.

본 발명은 또한 왁스, 중합체 또는 지질을 기재로 하고 10 내지 10,000 nm 범위의 평균 직경을 갖는 고체 활성 화합물 비히클 입자들이 존재하는 수성 비히클 분산액의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 입자들은 하나 이상의 제약, 화장품 및(또는) 식품 기술상의 활성 화합물을 포함한다. 상기 분산액은,

(a) 왁스-기재, 중합체-기재 또는 지질-기재상의 활성 화합물 비히클을 포함하는 활성 화합물을 하기 단계 (b)에서 친액성(lyotropic) 액정 혼합상을 형성시키는 하나 이상의 유화제와 함께 상기 활성 화합물 비히클의 융점 또는 연화점보다 높은 온도에서 혼합하여 상 B를 형성하는 단계;

(b) 상기 상 B를 유화제를 포함할 수 있는 수성상 A와 1:5 내지 5:1의 상 B 대 상 A의 중량비로 상기 활성 화합물 비히클의 융점 또는 연화점보다 높은 온도에서 고압 균질화시키지 않으면서 기계적으로 혼합하여 친액성 액정 혼합상을 형성하는 단계; 및

(c) 상기 혼합상을 유화제를 포함할 수 있는 수성상으로 상기 활성 화합물 비히클의 융점 또는 연화점 미만의 수성상 온도에서 교반하에 고압 균질화시키지 않으면서 희석하여 원하는 최종 농도의 분산액을 수득하는 단계에 의해 제조된다.

대표도

도 1

색인어

막-구조화 고체 나노입자, 수성 비히클 분산액, 활성 화합물 비히클, 유화제, 친액성 액정 혼합상

명세서

기술분야

본 발명은 수성 활성 화합물 비히클 분산액의 제조 방법, 이러한 종류의 분산액, 및 이를 포함하는 약물, 화장품 또는 식품 첨가물에 관한 것이다. 상기 활성 화합물 비히클은 막-구조화 고체 나노입자(membrane-structured solid nanoparticle, MSSN)를 포함한다.

배경기술

제약, 화장품 및(또는) 식품 기술상의 활성 화합물은 활성 화합물의 의도된 방출을 수득하거나 활성 화합물이 화학적으로 분해되지 않도록 보호하기 위해서 활성 화합물 비히클내에 캡슐화되는 경우가 많다. 이러한 활성 화합물 비히클은 특정 분야를 위해 적합하게 변형될 수 있으며, 활성 화합물을 적절히 계측 및 방출할 수 있게 한다. 종래에는 SLN으로 지칭되는 고체 지질 나노입자들이 개발되어 있었다. 이들 나노입자들은 유화액 및 리포좀을 대체하는 담체 시스템을 나타낸다. 나노입자들은 친수성 또는 소수성의 활성 제약 화합물을 포함할 수 있으며, 경구적으로 또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 이 경우, 통상적으로는 50 nm 내지 1 ㎛ 범위의 평균 직경을 갖는 나노입자들이 사용된다. 공지된 유화액과는 달리, 사용되는 매트릭스 물질은 고체 지질이다. 높은 생체적합성 및 양호한 생체내 분해성을 보장하기 위해서, 생리학적으로 적합한 지질 또는 생리학적 성분을 포함하는 지질, 예를 들어 내인성 지방산으로부터의 글리세리드가 주로 사용된다. 제조 과정에서는 유화제 또는 계면활성제를 사용하는 것이 통상적이다. 제조 방법은 고압 균질화를 이용하여 수행된다. 그 경우, 사용되는 지질 매트릭스는 용융되며 활성 제약 화합물은 용융물에 용해되거나 분산된다. 활성 화합물 용융물은 통상적으로 수성 계면활성제 용액에 동일 온도에서 교반하에 분산된다. 이와 같이 수득된 분산액은 이어서 고압 균질화기, 예를 들어 플런저/슬롯(plunger/slot) 균질화기에서 200 내지 1500 bar 범위의 압력에서 고온 상태로 균질화된다. 이를 냉각하면, 지질상이 고체 지질 나노입자로 재결정화되는 유화액이 수득된다.

또다른 가능한 방법은 냉각 균질화를 수행하는 것으로, 이때도 활성 제약 화합물은 용융된 지질상으로 도입된다. 생성된 혼합상은 이어서 냉각되며, 고체는 50 내지 100 ㎛ 범위의 입경으로 분쇄된다. 이렇게 수득된 지질 입자들은 이어서 냉각된 계면활성제 용액에 분산되며, 생성된 분산액은 그다음 고압 균질화된다.

SLN 분산액의 제조 방법은, 예를 들어 제EP-B-0 167 825호에 기재되어 있다. 여기에 기재된 지질 나노펠렛(nanopellet)은 경구 투여용 약물의 비히클 시스템으로 사용된다. 지질 나노펠렛은 용융된 지질을 고속 진탕기를 사용하여 물에 분산시킴으로써 제조된다. 이어서 초음파 처리로 원하는 입경 분포도로 고정된다. 교반은 일반적으로 20,000 분$^{-1}$의 속도로 수행된다. 수득된 입자들은 100 내지 1000 nm 범위의 평균 직경을 갖는다.

제EP-B 0 605 497호에는 고체 지질 입자들(고체 지질 나노구들(nanosphere)(SLN))을 포함하는 약물 비히클이 기재되어 있다. 이는 500 내지 1550 bar의 압력에서 고압 균질화 또는 고압 분산에 의해 제조된다. 사용되는 고압 균질화기는, 예를 들어 슬롯 균질화기 또는 고속 균질화기이다. 일반적으로 예비 분산이 회전자/고정자(rotor/stator) 분산기를 사용하여 수행된다.

유사한 방법이 제US 5,885,486호에 기재되어 있다. 콜로이드성으로 분산된 고체 지질 입자들은 지질 용융물을 수성상과 함께 고압 균질화시켜 제조된다. 역시 500 bar 이상의 압력에서 작동된다.

고체 지질 나노입자들을 제약 및 화장품상의 활성 화합물용 담체로서 사용하는 것에 관한 고찰은 문헌[*J. Microencapsulation*, 1999, vol. 16, No. 6, pages 751 내지 767]에서 확인된다. 이 문헌에는 특히 비타민 E가 SLN 시스템내로 도입되는 방법에 대한 기재내용이 포함되어 있다. 고체 지질 나노입자들내로 도입된 결과, 비타민 E가 피부에 대해 어떻게 개선된 침투 및 작용을 나타내는지도 기재되어 있다.

문헌[*J. Cosmet. Sci.*, 52, pages 313 내지 324]에는 고체 지질 나노입자들의 흡수 효과가 기재되어 있다. 구체적인 연구 주제는 피부 습윤 효과이다. 수중 40% 세틸 팔미테이트 및 5% 계면활성제를 함유하는 SLN 배합물은 고속 진탕기를 사용하여 실현되었다(상기 문헌의 표 I에서 배합물 CPe를 참조한다). 평균 3 ㎛의 입자 직경이 확인되었다(상기 문헌의 표 II를 참조한다).

종래 기술에 따라 작은 평균 입자 직경을 갖는 고체 지질 나노입자의 제조 방법은 일반적으로 고압 균질화기를 사용하여야 하기 때문에, 비용이 많이 들며 불편하다. 단순한 고속 교반에 의해서는 3 ㎛의 비교적 큰 평균 입자 직경만이 생성된다. 이 경우, 지질 입자들의 충전 용량(loading capacity)이 제한되며, 이들의 형태를 항상 즉시 제어할 수 없게 된다. 특정하게 표면 변형시키기도 어렵다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은, 공지된 나노입자들에 비해, 더 큰 충전 용량을 가지고 더 넓은 범위에서 활성 화합물 비히클과 계면활성제를 선택할 수 있게 하며 분산액중에 고농도로 존재할 수 있는 고체 나노입자의 혁신적인 시스템, 및 또한 공지된 방법의 단점들이 없고 실시하는데 있어서 비용이 많이 들거나 불편하지 않는 고체 나노입자 분산액의 제조 방법을 제공하는 것이다. 본 발명은 특히 작은 입자 직경을 적은 기계적 혼합 노력으로 수득하고자 한다. 또한, 본 발명은 나노입자들과 같이 특히 큰 충전 용량을 가지고, 광범위한 활성 화합물 비히클과 유화제를 사용할 수 있게 하며, 표면 변형시킬 수 있는 혁신적인 고체 나노입자 분산액을 제공하는 것이다.

상기 목적은, 본 발명에 따라,

(a) 활성 화합물을 왁스-기재, 중합체-기재 또는 지질-기재 활성 화합물 비히클 및 하기 단계 (b)에서 친액성(lyotropic) 액정 혼합상을 형성시키는 하나 이상의 유화제와 함께 상기 활성 화합물 비히클의 융점 또는 연화점보다 높은 온도에서 혼합하여 상 B를 형성하는 단계;

(b) 상기 상 B를 유화제를 포함할 수 있는 수성상 A와 1:5 내지 5:1의 상 B 대 상 A의 중량비로 상기 활성 화합물 비히클의 융점 또는 연화점보다 높은 온도에서 고압 균질화시키지 않으면서 기계적으로 혼합하여, 바람직하게는 겔 형상의 친액성 액정 혼합상을 형성하는 단계; 및

(c) 상기 혼합상을 유화제를 포함할 수 있는 수성상으로 상기 활성 화합물 비히클의 융점 또는 연화점 미만, 예를 들어 적어도 5℃ 미만, 바람직하게는 적어도 15℃ 미만의 수성상 온도에서 교반하에 고압 균질화시키지 않으면서 희석하여 원하는 최종 농도의 분산액을 수득하는 단계

에 의한, 왁스, 중합체 또는 지질을 기재로 하고 10 내지 10,000 nm 범위의 평균 직경을 가지며 하나 이상의 제약, 화장품 및(또는) 식품 기술상의 활성 화합물, 방향제 또는 향미제를 포함하는 고체 활성 화합물 비히클 입자들이 존재하는, 특히 막-구조화 고체 나노입자들을 포함하는 수성 비히클 분산액의 제조 방법에 의해 달성된다.

본 발명에 이르러, 지질 용융물이 동일 온도로 가열된 수성상과 1:5 내지 5:1의 한정된 중량비로 혼합된다면, 10 내지 1000 nm 범위의 평균 직경을 갖는 고체의 지질-기재 활성 화합물 비히클 입자들이 존재하는 수성 활성 화합물 비히클 분산액이 유리하게 수득될 수 있음이 밝혀졌다. 이 경우, 혼합 공정은 가정용 믹서(또는 가정용 주방 믹서)의 진탕 성능을 갖는 통상적인 기계적 진탕기를 사용하여 수행될 수 있다. 실험실 작업에서는, 예를 들어 총 50 mm의 직경을 갖는 이중-날개 프로펠러(double-armed propeller) 형태의 혼합 헤드(head)를 갖는 브라운(Braun, 등록상표) 주방 믹서를 사용하여 충분히 진탕시킬 수 있었다. 혼합용 프로펠러는 63 mm의 직경을 갖는 보호 고리로 둘러싸여 있었다. 상기 주방 믹서의 최대 전력은 350 W이었다. 해당 모델은 MR 550, 유형 4189이었다.

상기 단계 (b)의 기계적 혼합 공정 및 상기 단계 (c)의 교반 공정은 바람직하게는 1 내지 20 m/s, 더욱 바람직하게는 1 내지 3 m/s 범위의 원주 속도를 갖는 진탕기로 수행된다.

상기 진탕기의 전단 작용은 바람직하게는 전술한 표준 상품 유형의 가정용 주방 믹서의 전단 작용에 상응한다.

상 A와 상 B의 비율을 관찰함으로써, 낮은 전단 에너지를 주입하여도 매우 강한 혼합 작용을 달성할 수 있다.

어떠한 이론에 구속되는 것은 아니지만, 상 B가 수성상 A와 혼합되는 경우 얻어지는 친액성 액정 미세유화액(microemulsion)은 2개의 상호침투 네트워크 시스템으로 이해될 수 있으므로, 미세유화액은 1상 거동을 나타낸다. 미세유화액은 전단 하에서 낮은 점도를 갖는다.

단계 (b)에서 상 B 대 상 A의 중량비는 바람직하게는 1:2 내지 2:1, 더욱 바람직하게는 1:1.5 내지 1.5:1이다.

상기 목적은 또는 본 발명에 따라, 10 내지 10,000nm 범위의 평균 직경을 가지고, 25℃에서 고체이며, 전체 나노입자를 침투시키는 막이 형성되도록 활성 화합물 비히클 입자 및 유화제의 조합을 가져 상기 유화제가 나노입자의 내부 및 표면 상에 존재하는 것인, 막-구조화 고체 나노입자에 의해 달성된다.

바람직하게는, 나노입자의 횡단면상에서 막 구조가 없는 영역은 본질적으로 없다. 바람직하게는, 막은 물의 존재 하에서 자가-유화되는 친액성 액정 혼합상으로 형성된다.

알려진 SLN과 대비하여, 본 발명의 나노입자의 유화제는 입자의 내부에 존재한다. 전체 입자는 하나의 막 또는 막들로 이루어지는 반면, SLN에서 활성 화합물 비히클의 고체 코어는 유화제 층에 의해 둘러싸인다. 그 결과로, 나노입자는, 본질적으로 이것이 보여지는 크기와 무관하게, 막 구조를 포함하는 균일한 구조를 갖는다. 막-구조화 고체 나노입자(MSSN)는 상기에 기재된 방법에 의해 본 발명에 따라 제조될 수 있다. SLN과 비교하면, 이는 입자 전체에 산재된 막 구조에 의해 구별된다. 그 결과로, 내부에 활성 화합물이 넣어지는 실질적으로 더 큰 막 표면적이 존재한다. 따라서, 본 발명에 따라 다량의 제약, 화장품 및(또는) 식품 기술상의 활성 화합물을 막 내 또는 나노입자 내에 도입하는 것이 가능하다. 예로써, 충전된 나노입자에 기초하여 70 중량% 이하, 바람직하게는 60 중량% 이하의 양이 도입될 수 있다. 이들 활성 화합물은 막 내의 나노입자의 표면 영역뿐만 아니라 입자 전체에 보관된다. 이것은 활성 화합물이 연장된 기간에 걸친 방출을 포함하여 매우 의도된 방식으로 방출될 수 있게 한다. 따라서, 나노입자들 또는 지질 입자들 전부가 입자를 침투시키는 막을 구성한다. 이러한 상호침투가 본 발명의 MSSN의 특징이다.

막 구조는 알려진 액정 시스템, 예컨대 라멜라, 6각형 또는 입방 액정 시스템에 의해 달성될 수 있다.

액정 혼합상은 통상 이방성이므로 혼탁하거나 불투명하다.

막-구조화 또는 친액성 액정 혼합상은 물의 존재 하에 자가-유화성을 갖는다. 환원하면, 유화 과정이 물과의 계면에서 자연적으로 발생한다. 높은 수준의 지질 충전에서조차, 막-구조화 또는 친액성 액정 혼합상은 전기 전도성을 나타낸다. 상기에 기재된 방법에 의한 제조 과정에서, 액정 겔 상태는 물을 이용한 희석 이전 또는 도중에 형성된다. 제조 방법에서 얻어진 분산액은 MSSN 상의 넓은 중량비 내에서 자유-유동성이다. 예를 들어, 전체 분산액에 기초하여, 60 중량% 이하의 MSSN 상을 갖는 분산액이 자유-유동성이다. 따라서, 예를 들어 40 내지 60 중량%의 MSSN 상을 갖는 자유-유동성 분산액을 제조할 수 있다.

MSSN은, 이하에서 더욱 상세하게 설명하는 바와 같이, 매우 폭넓은 다양한 활성 화합물 중 임의의 것으로 충전될 수 있다. 최대 달성가능한 충전 수준은 무엇보다도 충전되는 물질(활성 화합물)의 융점에 따라 좌우된다. 활성 화합물이 활성 화합물 비히클에 높은 용해도를 갖고 있는 한, 높은 수준의 충전을 달성할 수 있다.

본 발명의 MSSN은 다수의 장점을 갖는다. 활성 화합물은 의도되고 지연된 방식으로 방출될 수 있다. 제조 과정에서 입자 크기뿐만 아니라 방출 특성까지도 제어할 수 있다.

피부에 적용시, 피부 내로의 활성 물질의 침투는 "석고 효과(plaster effect)"의 결과로 일어날 수 있다. 이 경우, 피부는 팽윤하게 되고, 모공이 개방되며, 활성 화합물이 스며들 수 있다. MSSN으로 경피 수분 손실을 감소시킬 수 있다.

MSSN은 다수의 유화제 및(또는) 계면활성제를 사용하여 제조될 수 있다. 원칙적으로, (거의) 모든 통상의 계면활성제가 사용될 수 있으며, 일부의 경우 적절한 조합물이 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 추가의 가능성은 계면활성제의 보조하에 MSSN에서 표면을 변형시킬 수 있다는 것이다. 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 추가의 계면활성제의 동시 사용 또는 후속 적용을 통해, 활성 화합물 비히클의 충전비 및 표면 구조를 개질시킬 수 있으며, 이의 흡착 특성을 최적화시킬 수 있다.

특히, 본 발명에 따라 제약적으로 허용가능하고(하거나) 식품법 하에서 허가받은 유화제를 사용할 수 있다.

유화제의 농도는 매우 낮은 농도로 하향 제어될 수 있다. 예로써, 활성 화합물 비히클에 기초하여, 5 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 3 중량% 이하의 계면활성제를 사용할 수 있으며, 적용 분야에 따라, 계면활성제 양에 대한 하한치는 대략 0.05 중량%이다.

본 발명의 MSSN 분산액은 보관 중에 안정하고, 심지어 높은 나노입자 농도로 매우 우수한 유동성을 갖는다.

또한, 계면을 안정화하거나 또는 변형시키기 위한 목적으로, 추가로 하이드로콜로이드를 사용할 수 있다.

입자의 고체 형태 및 입자 내의 활성 화합물의 함유는, 산소의 진입이 크게 감소되기 때문에, 함유된 활성 화합물을 산화적 분해에 대해 보호한다.

본 발명의 MSSN은, 수성상을 통한 물질 전달에 의해 특정 환경 하에서 막-활성 유화액 액적과 상호작용할 수 있다. 이는 오스트왈드 숙성 원리(Ostwald ripening principle)의 반전을 내포한다. 이러한 상호작용은 성능 특성에 대해 유리하게 이용될 수 있다.

SLN 기술과 비교하면, 사용될 수 있는 계면활성제 및 왁스 또는 지질 구조의 선택은 크게 확장된다. 게다가, 표면 변형도 가능하다. 이미 언급한 바와 같이, MSSN은 큰 비용 또는 불편함 없이 제조될 수 있으며, 높은 충전 용량을 가질 수 있다. 활성 화합물 비히클과 관계 없이, 이 특성들은 특정 필요조건에 적합하게 될 수 있다. 예를 들어, 상이한 활성 화합물이 알코올 용액 또는 상, 예를 들어 에탄올 용액 또는 상에 의해 활성 화합물 비히클 상 내로 도입되고 의도된 방식으로 넣어질 수 있다.

막 구조가 소수성 및 친수성 영역을 모두 가지므로, 소수성, 양친매성(amphiphilic) 및 친수성 활성 화합물이 본 발명의 MSSN 내에 동시에 넣어질 수 있다.

첨부된 도면에서, 도 1은 내부상의 점도 n 및 부피 f 사이의 관계를 나타낸다. 유화액의 통상적인 제조는 유화액 내, 즉 2- 또는 3-상 시스템에서 최대 내부상 부피 fmax보다 훨씬 밑으로 작용하는 반면, 본 발명은 이 범위보다 약간 위로 작용하여 혼합된 친액성 액정상이 달성된다.

활성 화합물 비히클, 라멜라 구조를 형성하는 적합한 유화제, 적합한 제약, 화장품 및 식품 기술상의 활성 화합물, 및 수성 활성 화합물 비히클 분산액의 추가의 가능한 성분이 이하에 더욱 상세하게 설명된다.

사용되는 활성 화합물 비히클 입자들은 바람직하게는 지질-기재 입자들이다. 이는 지질 및 지질형 구조를 포함한다. 적합한 지질의 예는, 탄소수 12 내지 30을 갖는 포화 직쇄 지방산(예컨대, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세린산, 세로트산 및 멜레신산)의 디- 및 트리글리세리드, 및 이들과 탄소수 4 내지 22, 바람직하게는 12 내지 22를 갖는 다른 포화 지방 알코올, 예컨대 라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 아라키딜 알코올, 베헤닐 알코올, 탄소수 24 내지 30을 갖는 포화 왁스 알코올, 예컨대 리그노세릴 알코올, 세틸 알코올, 세테아릴 알코올 및 미리스틸 알코올과의 에스테르이다. 디- 및 트리글리세리드, 지방 알코올, 이들의 에스테르 또는 에테르, 왁스, 지질 펩티드 또는 이들의 혼합물이 바람직하다. 특히, 개별 물질로서의 또는 혼합물 형태의, 예컨대 경질 지방 형태의 합성 디- 및 트리글리세리드가 사용된다. 글리세릴 트리-지방산 에스테르의 예로는, 글리세릴 트리라우레이트, 글리세릴 트리미리스테이트, 글리세릴 트리팔미테이트, 글리세릴 트리스테아레이트 또는 글리세릴 트리베헤네이트가 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 왁스는 천연 왁스(예컨대, 식물성 왁스, 동물성 왁스, 미네랄 왁스 및 석유화학적 왁스), 화학적으로 개질된 왁스(예컨대, 경질 왁스) 및 합성 왁스이다. 적합한 왁스 목록에 대해, 문헌 [Roempp Chemielexikon, 9th edition, entry "Waxes"]를 참고할 수 있다. 적합한 왁스의 예로는, 밀랍, 카르나우바 왁스, 칸델릴라 왁스, 파라핀 왁스, 이소파라핀 왁스 및 라이스 왁스(rice wax)가 있다. 적합한 왁스의 추가예로는, 세틸 팔미테이트 및 세라 알바(cera alba)(표백 왁스(bleached wax), DAB [German Pharmacopeia] 9)가 있다. 추가로, 적합한 에스테르는, 예를 들어 분지쇄 지방산 및 지방 알코올, 글리세롤, 소르비탄, 프로필렌 글리콜, 메틸글리코시드, 시트르산, 타르타르산 및 멜리트산으로부터 유도된다. 또한, 세라미드, 피토스핑고시드, 콜레스테롤 및 피토스테롤을 사용할 수 있다.

중합체, 예컨대 실리콘 왁스 및 PVP 유도체를 사용하는 것 또한 가능하다. 예를 들어, 알킬-치환 PVP 유도체, 예를 들어 트리콘타닐-PVP, PVP-헥사데센 공중합체 및 PVP/에이코센 공중합체가 있다. 이들은, 예를 들어 단독으로 또는 비히클 물질로서 지질과의 혼합물로서 사용될 수 있다.

또한, 액체, 반고체 및(또는) 고체 우레탄 유도체, 예컨대 알조 인터내셔널 인코포레이티드(ALZO International Inc.)에 의해 판매되는 것들을 사용할 수 있다. 이들은, 예를 들어, 지방 알코올 (분지) 이량체/IPDI, 지방 알코올 (선형) 이량체/IPDI, 에톡실화 지방 알코올 (분지) 이량체/IPDI, 에톡실화 지방 알코올 (선형) 이량체/IPDI, 디메티콘올/IPDI 공중합체, 트리글리세리드 에스테르 (수소화)/IPDI 공중합체, 에톡실화 트리글리세리드 에스테르 (수소화)/IPDI 공중합체, 아민화 에톡실화 및 비-에톡실화 트리글리세리드 에스테르/IPDI 공중합체를 포함한다.

총 수성 활성 화합물 비히클 분산액을 기준으로 한 활성 화합물 비히클 입자들의 양은 바람직하게는 0.1 내지 70 중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 60 중량%이며, 예를 들어 0.1 내지 30 중량% 또는 1 내지 10 중량%이다. 지질에 더하여, 분산액 안정화제를 사용할 수 있다. 이는, 예를 들어 0.01 내지 20 중량%, 바람직하게는 0.05 내지 5 중량%의 양으로 사용될 수 있다. 적합한 물질의 예로는, 계면활성제, 특히 알킬 락틸레이트(예컨대, 스테아로일 락틸레이트), 이세티오네이트, 알킬 술페이트(예컨대, 소듐 세틸 술페이트), 디아미드 에테르 술페이트, 알킬폴리글리코시드, 인산 에스테르(예컨대, 소듐 이소트리데실 포스페이트), 타우레이트, 술포숙시네이트, 알킬폴리글리코시드, 알킬 사르코시네이트(예컨대, 소듐 라우릴 사르코시네이트) 및 알킬 글루타메이트(예컨대, 소듐 라우릴 글루타메이트), 에톡실화 소르비탄 지방산 에스테르, 블록 중합체 및 블록 공중합체 (예컨대 폴옥사머 및 폴옥사민), 폴리글리세롤 에테르 및 에스테르, 다양한 기원의 레시틴 (예를 들어, 달걀 레시틴 또는 콩 레시틴), 화학적으로 개질된 레시틴 (예를 들어, 수소화 레시틴), 및 또한 인지질 및 스핑고지질, 레시틴과 인지질의 혼합물, 스테롤 (예를 들어, 콜레스테롤 및 콜레스테롤 유도체, 및 또한 스티그마스테롤), 당 또는 당 알코올의 지방산 또는 지방 알코올과의 에스테르 및 에테르 (예를 들어, 수크로오스 모노스테아레이트), 입체적 안정화 물질, 예컨대 폴옥사머 및 폴옥사민 (폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체), 에톡실화 소르비탄 지방산 에스테르, 에톡실화 모노- 및 디글리세리드, 에톡실화 지질 및 유지질, 에톡실화 지방 알코올 또는 지방산, 및 전하 안정화제 또는 전하 캐리어(carrier), 예컨대 디세틸 포스페이트, 포스파티딜글리세롤, 및 포화 및 불포화 지방산, 소듐 콜레이트, 소듐 글리콜콜레이트, 소듐 타우로콜레이트 또는 이들의 혼합물, 아미노산 또는 펩타이저, 예컨대 시트르산나트륨 (문헌 [J.S. Lucks, B.W. Mueller, R.H. Mueller, Int. J. Pharmaceutics 63, pages 183 내지 18 (1990)] 참조), 점도 증진제, 예컨대 셀룰로오스 에테르 및 셀룰로오스 에스테르 (예를 들어, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스), 폴리비닐 유도체, 예컨대 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 아세테이트, 알기네이트, 폴리아크릴레이트 (예를 들어, 카르보폴), 크산탄 및 펙틴이 있다.

수성상 A로, 물, 수용액 또는 물과 수-혼화성 액체, 예컨대 글리세롤 또는 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물을 사용할 수 있다. 또한, 수성상에 대한 추가 성분으로는, 예를 들어, 만노오스, 글루코오스, 프럭토오스, 크실로오스, 트레할로오스, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨 또는 기타 폴리올, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 및 또한 전해질, 예컨대 염화나트륨이 있다. 이들 추가 성분은 수성상 A를 기준으로 1 내지 60 중량%, 예를 들어 1 내지 30 중량%의 양으로 사용될 수 있다.

또한, 필요에 따라, 제EP-B-0 605 497호에 기재된 바와 같이 점도 증진제 또는 전하 캐리어를 사용할 수 있다. 사용될 수 있는 증점제로는, 예를 들어, 다당류, 폴리알킬 아크릴레이트, 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리알킬비닐피롤리돈, 아크릴 중합체, 폴리락트산 또는 폴리락티드를 포함한다.

친액성 LC 구조 또는 라멜라 구조를 형성하는 유화제로, 천연 또는 합성 산물을 사용할 수 있다. 계면활성제 혼합물도 또한 사용할 수 있다. 적합한 유화제의 예로는, 생리적 담즙산염, 예컨대 소듐 콜레이트, 소듐 데히드로콜레이트, 소듐 데옥시콜레이트, 소듐 글리코콜레이트 및 소듐 타우로콜레이트가 있다. 동물성 및 식물성 인지질, 예컨대 레시틴과 이의 수소화 형태 및 또한 폴리펩티드, 예컨대 젤라틴과 이들의 개질된 형태도 또한 사용할 수 있다.

적합한 합성 계면-활성 물질로는, 술포숙신산 에스테르, 폴리옥시에틸렌산 베타인 에스테르, 산 베타인 에스테르 및 소르비탄 에테르, 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에테르, 폴리옥시에틸렌스테아르산 에스테르, 및 폴리옥시에틸렌-메트폴리옥시프로필렌 에틸렌, 에톡실화 포화 글리세리드, 부분 지방산 글리세리드 및 폴리글리시드의 상응하는 혼합 축합물의 염류가 있다. 적합한 계면활성제의 예로는, 바이오베이스(Biobase) (등록상표) EP 및 세랄루션(Ceralution) (등록상표) H가 있다.

추가로, 적합한 유화제의 예로는, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 소르비톨 에스테르, 지방 알코올, 프로필렌 글리콜 에스테르, 알킬글루코시톨 에스테르, 당 에스테르, 레시틴, 실리콘 공중합체, 라놀린, 및 이들의 혼합물 또는 유도체가 있다. 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 알콕실레이트 및 지방 알코올, 및 또한 이소알

코올은, 예를 들어 피마자 지방산, 12-히드록시스테아르산, 이소스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 스테아르산, 미리스트산, 라우르산 및 카프르산으로부터 유도될 수 있다. 언급된 에스테르 외에도, 지방산의 숙시네이트, 아미드 또는 에탄올아미드가 또한 존재할 수 있다. 특히 적합한 지방산 알콕실레이트로는, 에톡실레이트, 프로폭실레이트 또는 혼합 에톡실레이트/프로폭실레이트가 있다. 실리콘 계면활성제, 예컨대 실리콘 코폴리올 및 실리콘 베타인 또한 사용할 수 있다.

본 발명에 따라 공-유화제(coemulsifier) (겔 네트워크 형태, 예컨대 지방 알코올, 지방산, 소르비탄 에스테르 등) 및 특정 계면활성제의 혼합물이 물과의 계면에서 미엘린 구조를 형성하는 유화제 시스템을 사용하는 것이 바람직하다. 적합한 계면활성제로는, 예를 들어, 폴리글리세릴-10 트리카프릴레이트, 폴리글리세릴-10 트리라우레이트, 폴리글리세릴-2 올레에이트, 소듐 라우로일 락틸레이트, 소듐 코코일 락틸레이트 및 글리세릴 코코에이트 시트레이트 락틸레이트를 포함한다.

또한, 안정된 복합 유화제를 사용하는 것이 바람직할 수 있다.

MSSN을 제조하기 위한 친수성 계면활성제 대 공-유화제의 최적비는, 바람직하게는 겔 네트워크의 형성에 대한 최적비보다 더 크다.

왁스/중합체/지질 및 유화제는 바람직하게는 50:1 내지 2:1, 더 바람직하게는 15:1 내지 30:1의 중량비로 사용된다.

제약, 화장품 및(또는) 식품 기술상의 활성 화합물은, 상 B에 기초하여, 바람직하게는 0.1 중량% 내지 80 중량%, 더 바람직하게는 1 중량% 내지 10 중량%의 양으로 사용된다.

예로서 아래 열거된 것은, 예를 들면, 유리 형태, 염, 또는 에스테르 또는 에테르로서 사용될 수 있는 활성 제약 화합물들이다:

몰핀, 코데인, 피리트라미드, 펜타닐 및 펜타닐 유도체, 레보메타돈, 트라마돌, 디클로페낙, 이부프로펜, 인도메타신, 나프록센, 피록시캄, 페니실라민 같은 진통제/소염제;

페니라민, 디메틴덴, 터페나딘, 아스테미졸, 로라타딘, 독실아민, 메클로진, 바미핀, 클레마스틴 같은 항알레르기제;

콜리스틴, 폴리믹신 B, 테이코플라닌, 반코마이신 같은 폴리펩티드 항생제와 같은 항생제/화학요법제;

퀴닌, 할로판트린, 메플로퀸, 클로로퀸 같은 말라리아 예방제;

간시클로버, 포스카넷, 지도부딘, 아시클로비르 같은 항바이러스제 및 답손, 포스포마이신, 푸사펀진, 트리메토프림 같은 다른 것들;

페니토인, 메숙시미드, 에토숙시미드, 프리미돈, 페노바르비탈, 발프르산, 카르바마제핀, 클로나제팜 같은 항간질제;

내복용: 니스타틴, 나타마이신, 암포테리신 B, 플루시토신, 미코나졸, 플루코나졸, 이트라코나졸 및 외용: 클로트리마졸, 이코나졸, 티오코나졸, 펜티코나졸, 비포나졸, 옥시코나졸, 케토코나졸, 이소코나졸, 톨나프테이트 같은 항진균제;

알도스테론, 플루드로코르티손, 베타메타손, 덱사메타손, 트리암시놀론, 플루오코르톨론, 히드록시코르티손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 클로프레드놀, 메틸프레드니솔론 같은 코르티코이드(내복용);

테트라시클린, 에리트로마이신, 네오마이신, 겐타마이신, 클린다마이신, 프라마이세틴, 타이로트리신, 클로르테트라시클린, 무피로신, 푸시딘산 같은 항생제, 상기 언급한 것들 및 포도필로톡신, 비다라빈, 트로만타딘 같은 항바이러스제, 상기 언급한 것들 및 암시노니드, 플루프레드니덴, 아클로메타손, 클로베타졸, 디플로라손, 할시노니드, 플루오시놀론, 클로코르톨론, 플루메타손, 디플루오코르톨론, 플루드록시코르티드, 할로메타손, 데속시메타손, 플루오시놀리드, 플루오코르틴 부틸, 플루프레드니덴, 프레드니카르베이트, 데소나이드 같은 코르티코이드 같은 피부 보호제;

지질 또는 유지질 또는 다른 분자에 공유 결합되거나 착물 형태의 Te99m, In111 또는 I131 같은 방사성 동위 원소, 예를 들면 지질과 같은 고도로 치환된 요오드-함유 화합물과 같은 진단 시약;

혈액 응고 인자 VIII, IX 같은 지혈제;

시클로바르비탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 메타쿠알론, 벤조디아제핀(플루라제팜, 미다졸람, 네트라제팜, 로르메타제팜, 플루니트라제팜, 트라졸람, 브로티졸람, 테마제팜, 로프라졸람) 같은 수면제, 진정제;

코르티코트로핀, 테트라코삭티드, 융모성 고나도트로핀, 유로폴리트로핀, 유로고나도트로핀, 소마트로핀, 미터골린, 브로모크립틴, 털리프레신, 데스모프레신, 옥시토신, 아르기프레신, 오르니프레신, 루프로렐린, 트립토렐린, 고나도렐린, 부세렐린, 나파렐린, 고세렐린, 소마토스타틴 같은 뇌하수체 호르몬, 시상하부 호르몬, 조절 펩티드 및 그들의 억제제;

디메프라놀 4-아세트아미도벤조에이트, 타이모펜틴, α-인터페론, β-인터페론, 필그라스팀, 인터루킨, 아자티오프린, 시클로스포린 같은 면역치료제 및 시토킨;

내복용: 부타닐리케인, 메피바케인, 부피바케인, 에티도케인, 리도케인, 아르티케인, 프릴로케인, 및 외용: 프로피토케인, 옥시부프로케인, 에트라케인, 벤조케인 같은 국소 마취제;

프록시바르발, 리수리드, 메티세르기드, 디히드로에르고타민, 클로니딘, 에르고타민, 피조티펜 같은 편두통약;

메톡헥시탈, 프로포폴, 에토미데이트, 케타민, 알펜타닐, 티오펜탈, 드로페리돌, 펜타닐 같은 마취제;

디히드로타키스테롤, 칼시토닌, 클로드론산, 에티드론산 같은 부갑상선 호르몬, 칼슘 대사 조절자;

아트로핀, 시클로드린, 시클로펜톨레이트, 호마트로핀, 트로픽아미드, 스코폴아민, 폴레드린, 에독수딘, 이독수리딘, 트로만타딘, 아시클로비르, 아세트아졸아미드, 디클로펜아미드, 카르테올올, 티몰올, 메티프라놀올, 베탁솔올, 핀돌올, 베푸놀올, 부프라놀올, 레보부놀올, 카르바콜, 필로카르핀, 클로니딘, 네오스티그민 같은 안과용 제재;

벤조디아제핀(로라제팜, 디아제팜), 클로메티아졸 같은 향정신제;

1-티록신, 카르비마졸, 티아마졸, 프로필티오우라실 같은 갑상선 치료제;

일반적으로 그리고 구체적으로 간염 유형, 풍진, 사이토메갈로바이러스, 광견병, TBE, 수두대상포진, 파상풍, 리서스(rhesus) 인자와 같은 면역 글로불린,

보툴리즘 항독소, 디프테리아, 가스 괴저, 뱀 독, 전갈 독 같은 면역 혈청, 및

유행성 감기, 결핵, 콜레라, 디프테리아, 간염 유형, TBE, 풍진, 혜모필루스 간염, 홍역, 임질, 유행성 이하선염, 급성 회백수염, 파상풍, 광견병, 발진티푸스 같은 백신과 같은 혈청, 면역 글로불린, 백신;

동화제, 안드로겐, 항안드로겐, 게스타겐, 에스트로겐, 항에스트로겐(타목시펜 등) 같은 성호르몬 및 그 억제제;

니무스틴, 멜팔란, 카르무스틴, 로무스틴, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 부술판, 트레오술판, 프레드니무스틴, 티오테파 같은 알킬화제,

시타라빈, 플루오로우라실, 메토트렉세이트, 머캅토푸린, 티오구아닌 같은 항대사물질, 및

빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 같은 알칼로이드와 같은 세포 증식 억제제 및 전이 억제제;

아클라루비신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신 및 플리카마이신 같은 항생제;

카르보플라틴, 시스플라틴 같은 전이금속 원소들(예를 들면, Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt)의 착물, 및 티타노센 디클로리드 같은 메탈로센 화합물;

암사크린, 다카르바진, 에스트라무스틴, 에토포시드, 히드록시카르바미드, 미톡산트론, 프로카르바진 및 테미포시드,

알킬아미도 인지질(문헌[J.M. Zeidler, F. Emling, W. Zimmermann and H.J. Roth, Archiv der Pharmazie, 324(1991), 687]에 기술됨), 및

문헌[R. Zeisig, D. Arndt and H. Brachwitz, Pharmazie 45(1990), 809 내지 818]에 기술된 헥사데실포스포콜린, 일모포신 및 유사체 같은 에테르 지질.

추가의 적합한 활성 화합물의 예는 디클로페낙, 이부프로펜, 아세틸살리실산, 살리실산, 에리트로마이신, 케토프로펜, 코르티손, 및 글루코코르티코이드를 포함한다.

또다른 적합한 것은, 특별히 산화 또는 가수분해에 민감한, 예를 들면, 폴리페놀 같은 활성 화장품 화합물이다. 카테친(예를 들면, 에피카테친, 에피카테친 3-갈레이트, 에피갈로카테친, 에피갈로카테친 3-갈레이트), 플라보노이드(예를 들면, 루테올린, 아피게닌, 루틴, 쿠에르시틴, 피세틴, 카엠페롤, 람네틴), 이소플라본(예를 들면, 제니스타인, 다이드제인, 글리시타인, 프루네틴), 쿠마린(예를 들면, 다프네틴, 움벨리페론), 에모딘, 레스베라트롤, 및 오레고닌을 예로 들 수 있다.

적합한 비타민은 레티놀, 토코페롤, 아스코르브산, 리보플라빈, 및 피리독신을 포함한다.

또한, 상기 분자 또는 분자의 집단을 포함하는 식물로부터의 전체 추출물이 적합하다.

본 발명의 한 실시태양에 의하면, 활성 화합물은 차광제(sunscreen agent)이다. 그것은 실온(25℃)에서 액체 또는 고체 형태의 유기 차광제의 형태로 존재할 수 있다. 적합한 차광제(UV 필터)는, 예를 들면, 벤조페논, 디페닐 시아노아크릴레이트 또는 p-아미노벤조산에 기초한 화합물이다. 구체적인 예(INCI 또는 CTFA 명칭)는 벤조페논-3, 벤조페논-4, 벤조페논-2, 벤조페논-6, 벤조페논-9, 벤조페논-1, 벤조페논-11, 에토크릴렌, 옥토크릴렌, PEG-25 PABA, 페닐벤즈이미다졸 술폰산, 에틸헥실 메톡시신나메이트, 에틸헥실 디메틸 PABA, 4-메틸벤질리덴 캄포, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 에틸헥실 살리실레이트, 호모살레이트, 및 메틸렌-비스-벤조트리아졸일 테트라메틸부틸페놀(2,2'-메틸렌-비스{6-(2H-벤조트리아졸-2-일)-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페놀}), 2-히드록시-4-메톡시벤조페논-5-술폰산, 및 2,4,6-트리아닐리노-p-(카르보-2'-에틸헥실-1'-옥시)-1,3,5-트리아진이다.

추가의 유기 차광제는 옥틸트리아존, 아보벤존, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥틸 살리실레이트, 벤조트리아졸, 및 트리아진이다.

본 발명의 또다른 실시태양에 의하면, 사용된 활성 화합물은 화장품 또는 제약 제제에 관습적으로 존재하는 것과 같은 활성 비듬방지용 첨가제이다. 그 한 예는 피록톤 올라민(Piroctone Olamine)(1-히드록시-4-메틸-6-(2,4,4-디메틸펜틸)-2-(1H)-피리돈, 바람직하게는 2-아미노에탄올과 조합하여(1:1))이다. 비듬을 치료하기 위한 다른 적합한 제재는 숙련된 작업자에게 공지되어 있다.

또한, 적합한 활성 화합물로는, 예를 들어 모든 감산화성(oxidation-sensitive) 활성 화합물, 예컨대 토코페롤을 포함한다.

본 발명의 하나의 추가 실시태양에 따르면, 유기 염료가 활성 화합물로서 또는 그 대신에 사용된다.

추가의 적합한 활성 화합물은 방충제, 및 식품 기술 분야에서의 방향제 및 향미제이다. 적합한 방향제 및 향미제는 당업자에게 알려져 있다.

게다가, 색소성 무기 고체, 예컨대 TiO_2 및 ZnO를 활성 화합물 비히클 내로 혼입시킬 수도 있다.

유화제로, 유니라멜라(unilamella) 또는 멀티라멜라(multilamella) 시스템 또는 친액성 액정 혼합상을 형성할 수 있다.

활성 화합물 입자의 평균 직경은 바람직하게는 50 내지 1000nm, 더욱 바람직하게는 100 내지 500nm이다.

또한, 본 발명은 상기 방법에 따라 얻을 수 있는 수성 활성 화합물 비히클 분산액을 제공한다.

게다가, 본 발명은 상기에 기재된 바와 같이 제조된 분산액을 추가의 폴리올상 또는 오일상과 혼합하여 다중 분산액을 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명은 이로부터 제조된 다중 분산액도 제공한다. 다중 유화제는, 예를 들어 제DE-A-43 41 113호에 기재되어 있다.

게다가, 본 발명은 상기 기재된 분산액 또는 다중 분산액을 포함하는 약물, 화장품 또는 식품 첨가물을 제공한다.

본 발명에 따라 제조된 수성 활성 화합물 비히클 분산액의 추가 성분은 제EP-B-0 605 497호, 제EP-B-0 167 825호 및 제US 5,885,486호에 기재되어 있다. 특히, 적합한 안정화 물질 및 전하 안정화제와 관련하여, 제EP-B-0 605 497호를 참조한다.

본 발명의 한 실시태양에 따르면, 활성 화합물 비히클 분산액은 할로겐화 유기 용매를 사용하지 않고 제조된다.

약물은 정맥 내로, 근육 내로, 관절 내로, 강 내로, 피하로, 진피 내로, 장으로, 폐로, 그리고 또한 국소적 또는 안과적 적용에 의해 투여될 수 있다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 더욱 상세히 설명된다.

실시예

하기 실시예에서는 다음의 화합물들이 사용되었다.

[표 1]

상표명	제조사	CTFA/INCI
파티오닉(Pationic, 등록상표) 138 C	RITA	소듐 라우로일 락틸레이트
플루로닉(Pluronic, 등록상표) F	BASF	폴옥사머 237
트윈(Tween, 등록상표)	Uniqema	폴리소르베이트 20 [판독불가]
켈트롤(Keltrol, 등록상표)	NutraSweet	크산툼 검
타일로스(Tylose, 등록상표) C 300 P 2	Clariant	소듐 카르복시메틸셀룰로오스
소프티산(Softisan, 등록상표) 142	Huels AG	수소화 코코글리세리드
세티올(Cetiol, 등록상표) MM	Cognis	미리스틸 미리스테이트
쿠티나(Cutina, 등록상표) CP	Cognis	세틸 팔미테이트
토코페롤(등록상표)	Roche	토코페롤
세랄루션(Ceralution, 등록상표) H	Sasol	글리세릴 스테아레이트, C18-C22 알코올, C20-C22 알코올, 나트륨 디코코일에틸렌
페노닙(Phenonip, 등록상표)	Nipa	페녹시에탄올, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 이소
파티오닉(등록상표) SSI	RITA	소듐 스테아로일 락틸레이트
라네테(Lanette, 등록상표) E	Cognis	소듐 세테아릴 술페이트
시스테마(Sistema, 등록상표) L 70.C	Sisterna	수크로오스 라우레이트, 물, 에탄올
바이오베이스(Biobase, 등록상표) EP	Tri-K	글리세릴 스테아레이트, 세테아릴 알코올, 소듐 스테아로일 락틸레이트, 레시틴
거미 아라비쿰(Gummi Arabicum)	Merck	아라비아 검
구아 HV 7000 CPS	B+V S.R.L.	
펙틴 USP	Dansico	펙틴
비에넨바치스(Bienenwachs)	Paramelt	밀랍
칸델릴라바치스 (Candelillawachs)	Strahl + Pitch	칸델릴라 왁스 (candelilla wax)
세랄루션(등록상표) F	Sasol	소듐 디코코일에틸렌디아민 PEG-15 술페이트, 소듐 라우로일 락틸레이트

후술하는 상 A와 상 B를 개별적으로 60℃로 가열하여 수성 활성 화합물 비히클 분산액을 제조하였다. 그다음 상 B를 상 A에 넣고 교반하고, 50 mm의 진탕-블레이드(blade) 직경을 갖는 브라운 주방 믹서(최대 전력 350 W)를 사용하여 액적 크기가 350 nm 미만일 때까지 혼합물을 균질화시켰다. 그다음, 실온에서, 역시 실온의 상 C를 상기 고온 유화액에 첨가하였다. 다시 브라운 주방 믹서로 진탕시켰다.

하기 표들의 마지막 3개의 행들은 평균 입자 직경, 1 ㎛ 미만의 직경을 갖는 입자들의 중량 분율 및 비표면적(㎠/㎤)을 특정한다. 개개의 상들의 조성 및 상기 변수들은 하기 표들에 명확하게 나타나 있다.

[표 2]

실시예	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
상 A												
팔이온수	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
파티오닉	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75		0.75	0.35	0.35	0.5	0.5	0.25
130 A												
플루로닉						0.75	0.5					
F 127												
트윈 20				0.5	0.5	0.5		0.3	0.75	0.75	0.75	0.38
퀜트롤	0.35	0.35		0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
타일로스 C 300			0.354									
P 2												
상 B												
소프티산 142	20	20	20		20	20	20	20	20	20		
세티올 MM				20								
루리나 CP											20	20
토코페롤	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
세탈루션 H	1.75	1.75	1.75	1.75	1.25	1.25	1.25	1.85	1.4	1.25	1.25	0.63
상 C												
팔이온수	65.55	67.55	67.55	67.55	67.55	67.55	67.55	67.55	67.55	67.55	67.55	68.79
페노닙	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
PSA												
중앙값 [μm]	0.40	0.39	0.39	0.39	0.35	0.44	0.40	0.41	0.36	0.35	0.34	0.50
< 1 μm [%]	99.8	99.7	99.8	99.8	100.0	97.7	99.7	99.7	100.0	100.0	100.0	97.0
cm^2/cm^3	145 062	150 707	151 944	150 731	168 821	128 440	148 410	144 299	164 057	171 685	174 428	116 703

[표 3]

실시예	13	14	15	16	17	18	19	20
상 A								
탈이온수	8	8	8	8	8	8	8	8
파티오넉 138 A	0.75	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.25
라네티 E			0.5					
시스터넬 L 70 C				0.5				
트윈 20		0.5			0.75	0.75	0.75	0.38
켈트롤	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
상 B								
소프티산 142	20	20	20	20	20	20		
세티올 MM							20	20
토코페롤	1	1	1	1	1	1	1	1
바이오베이스 EP	1.75	1.5	1.5	1.5	1.5	1.25	1.25	0.63
상 C								
탈이온수	67.55	67.55	67.55	67.55	67.55	67.55	67.55	68.79
페녹넷	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	100	100	100	100	100	100	100	100
PSA								
중앙값 [μm]	0.51	0.35	0.39	0.43	0.35	0.34	0.34	0.5
< 1 μm [%]	94.0	100.0	99.6	99.5	100.00	100.00	100.00	97.1
cm^2/cm^3	109 422	172 693	148 338	137 636	169 830	172 249	173 520	115 983

[표 4]

실시예		21	22	23	24	25	26
상 A							
탈이온수	g	g	g	g	g	g	g
퍼티오닉 130 A	0.5	0.5	0.5	0.5	0.15	0.5	
트윈 20	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	
켈트롤	0.35	0. 5	0.35	0.35			
구아 HV 7000 CPS					0.35		
폐틴 USP						0.35	
상 B							
세티올 MM	20	20	18		20	20	
밀랍 케어 144				20			
토코페롤	1	1	3	1	1	1	
세탈루션 H	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	
상 C							
탈이온수	67.55	67.4	67.55	67.55	67.55	67.55	
페노닐	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	
PSA							
중앙값 [μm]	0.34	0.33	0.35	0.38	0.43	0.41	
< 1 μm [%]	100.0	100	100	98.2	98.8	98.4	
cm^2/cm^3	176 844	181 470	168 608	137 601	135 134	131 861	

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(a) 활성 화합물을 왁스-기재, 중합체-기재 또는 지질-기재 활성 화합물 비히클 및 하기 단계 (b)에서 친액성(lyotropic) 액정 혼합상을 형성시키는 하나 이상의 유화제와 함께 상기 활성 화합물 비히클의 융점 또는 연화점보다 높은 온도에서 혼합하여 상 B를 형성하는 단계;

(b) 상기 상 B를 유화제를 포함할 수 있는 수성상 A와 1:5 내지 5:1의 상 B 대 상 A의 중량비로 상기 활성 화합물 비히클의 융점 또는 연화점보다 높은 온도에서 고압 균질화시키지 않으면서 기계적으로 혼합하여, 바람직하게는 겔 형상의 친액성 액정 혼합상을 형성하는 단계; 및

(c) 상기 혼합상을 유화제를 포함할 수 있는 수성상으로 상기 활성 화합물 비히클의 융점 또는 연화점 미만의 수성상 온도에서 교반하에 고압 균질화시키지 않으면서 희석하여 원하는 최종 농도의 분산액을 수득하는 단계

에 의한, 왁스, 중합체 또는 지질을 기재로 하고 10 내지 10,000 nm 범위의 평균 직경을 가지며 하나 이상의 제약, 화장품 및(또는) 식품 기술상의 활성 화합물, 방향제 또는 향미제를 포함하는 고체 활성 화합물 비히클 입자들이 존재하는, 수성 비히클 분산액의 제조 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 단계 (b)의 기계적 혼합 공정 및 단계 (c)의 교반 공정을 1 내지 20 m/s 범위의 원주 속도를 갖는 진탕기에서 수행하는 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서, 진탕기의 전단 작용이 가정용 주방 믹서의 전단 작용에 상응하는 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상 B 대 상 A의 중량비가 1:2 내지 2:1임을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 화합물 비히클 입자들이 디글리세리드, 트리글리세리드, 지방 알코올, 이들의 에스테르 또는 에테르, 왁스, 지질 펩티드 또는 이들의 혼합물을 기재로 하는 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 화합물 비히클 입자의 평균 직경이 50 내지 1000 nm임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득될 수 있는 수성 활성 화합물 비히클 분산액.

청구항 8.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 제조된 분산액을 추가의 폴리올상 또는 오일상과 혼합함으로써 다중 분산액을 제조하는 방법.

청구항 9.

제8항에 따른 방법에 의해 수득될 수 있는 다중 분산액.

청구항 10.

제7항에 따른 분산액 또는 제9항에 따른 다중 분산액을 포함하는 약물, 화장품 또는 식품 첨가물.

청구항 11.

10 내지 10,000 nm 범위의 평균 직경을 가지고, 25℃에서 고체이며, 전체 나노입자들을 침투시키는 막이 형성되도록 활성 화합물 비히클 입자들 및 유화제의 조합을 가져 상기 유화제가 나노입자의 내부 및 표면상에 존재하는 것인, 막-구조화 고체 나노입자(membrane-structured solid nanoparticle).

청구항 12.

제11항에 있어서, 횡단면상에서 막 구조가 없는 영역이 필수적으로 존재하지 않는 것임을 특징으로 하는 나노입자.

청구항 13.

제11항 또는 제12항에 있어서, 막이 물의 존재하에 자가-유화되는 친액성 액정 혼합상으로 형성된 것임을 특징으로 하는 나노입자.

청구항 14.

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 충전된 나노입자의 중량을 기준으로 60 중량% 이하의 양의 하나 이상의 제약, 화장품 및(또는) 식품 기술상의 활성 화합물로 충전된 것임을 특징으로 하는 나노입자.

청구항 15.

제14항에 있어서, 차광제(sunscreen agent)로 충전된 것임을 특징으로 하는 나노입자.

청구항 16.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 제조될 수 있는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 나노입자.

도면

도면1

