(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0033383
(43) 공개일자 2008년04월16일

(51) Int. Cl.
A61K 9/10 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7003313
(22) 출원일자 2008년02월11일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년02월11일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2006/000933
국제출원일자 2006년08월09일
(87) 국제공개번호 WO 2007/021228
국제공개일자 2007년02월22일
(30) 우선권주장
0501807-2 2005년08월12일 스웨덴(SE)

(71) 출원인
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
린드포르스,레나르트
스웨덴 에스-431 83 묄른달 아스트라제네카 알 앤 디 묄른달
스칸츠, 우르반
스웨덴 에스-431 83 묄른달 아스트라제네카 알 앤 디 묄른달
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 방법

(57) 요 약

본 발명은 수성 매질 중 입자, 특히 서브마이크론 입자의 안정한 분산액의 제조 방법 및 액체 매질 중 입자의 안정한 분산액에 관한 것이다. 상기 제공되는 방법은 1) a) 연속적 수성상; 억제제; 안정화제를 포함하는 에멀젼을 b) 실질적으로 수불용성인 물질과 합하는 단계; 및 2) 온도를 실질적으로 수불용성인 물질의 용융 온도 근처로 증가시키는 단계를 포함한다. 상기 제공되는 서브마이크론 분산액은 저장하는 동안 입자 성장이 감소되거나 실질적으로는 없으며, 실질적으로 수불용성인 활성 화합물의 감소된 결정화 속도를 나타낸다.

특허청구의 범위

청구항 1

1) a) 연속적 수성상;

억제제; 및

안정화제

를 포함하는 에멀젼을

b) 실질적으로 수불용성인 물질

과 합하며, 여기서 실질적으로 수불용성인 물질 대 억제제의 비가 10:1 (w/w) 미만인 단계; 및

2) 온도를 실질적으로 수불용성인 물질의 용융 온도 근처로 증가시키는 단계

를 포함하는, 수성 매질 중 고체 비정질 서브마이크론(submicron) 입자의 안정한 분산액의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 실질적으로 수불용성인 물질이 결정질 상태로 존재하는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 실질적으로 수불용성인 물질이 비정질인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 결정질 상태인 실질적으로 수불용성인 물질이 현탁액으로서 첨가되는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 수불용성인 물질이 실질적으로 수불용성인 약리 활성 화합물인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 수불용성 물질의 융점이 300℃ 미만인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 수불용성 물질의 융점이 225℃ 이하인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 수불용성 물질의 융점이 200℃ 이하인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 수불용성 물질의 융점이 175℃ 이하인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 매질이 물로 이루어지는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 2)를 고압하에 수행하는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제가, 실질적으로 수불용성인 물질 및 억제제의 실질적으로 단일 상 혼합물을 포함하는 분산액 중에서 고체 입자를 형성하도록 상기 물질과 충분히 혼화성인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제가 글리세롤을 중쇄(中鎖) 지방산의 혼합물로 에스테르화하여 수득가능한 트리글리세리드의 혼합물인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 억제제가 지방산의 모노-, 디- 또는 트리글리세리드, C_{2-10} 디올의 지방산 모노- 또는 디-에스테르, 알칸올 또는 시클로알칸올의 지방산 에스테르, 왁스, 장쇄 지방족 알콜 및 수소첨가 식물유로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 2종 이상의 억제제의 조합인 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 억제제가 탄소 원자수 8 내지 12의 아실기를 함유하는 중쇄 트리글리세리드로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 억제제가 미글리올(Miglyol) 810N, 미글리올 812N, 미글리올 818N으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 억제제가 미글리올 812N으로 이루어진 것인 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 수불용성 물질 및 억제제의 비가 중량 기준으로 2:1 w/w인 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 수불용성 물질 및 억제제의 비가 중량 기준으로 1:1 w/w인 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 단계 1a)에서의 에멀젼이 공동-억제제를 더 함유하는 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 공동-억제제가 지방산의 모노-, 디- 또는 트리글리세리드, C_{2-10} 디올의 지방산 모노- 또는 디-에스테르, 알칸올 또는 시클로알칸올의 지방산 에스테르, 왁스, 장쇄 지방족 알콜 및 수소첨가 식물유를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 공동-억제제가 탄소 원자수 8 내지 12의 아실기를 함유하는 중쇄 트리글리세리드, 6 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 장쇄 지방족 알콜, 폴리프로필렌 글리콜 2000, 및 소수성 블록 공중합체로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 공동-억제제가 미글리올 812N, 1-헥산올 및 1-데칸올로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 분산액로부터 고체 입자를 단리하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 온도를 활성 물질의 용융 온도 ± 20℃의 온도로 증가시키는 것인 방법.

청구항 26

제4항에 있어서, 안정화제를 현탁액에 첨가하는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제가 중합체성 분산제 또는 계면활성제, 또는 그의 혼합물로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 수성상이 안정화제를 0.01 내지 10 중량%의 양으로 함유하게 되는 것인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법으로 수득가능한 비정질 서브마이크론 입자의 분산액.

청구항 30

제29항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 분산액.

청구항 31

제29항에 따른 분산액 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 수성 매질 중 입자, 특히 서브마이크론(submicron) 입자의 안정한 분산액의 제조 방법 및 액체 매질 중 입자의 안정한 분산액에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 수성 매질 중에 실질적으로 수불용성인 약리 활성 비정질 화합물을 고농도로 포함하는 입자의 분산액의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 분산액은 실질적으로 수불용성인 활성 화합물의 감소된 결정화 속도를 나타낸다. 또한, 상기 입자는 수성 매질에서 저장시 크기 증가가 실질적으로 없으며, 특히 입자의 수성 분산액은 오스트왈드 숙성(Ostwald ripening)으로 매개되는 입자 성장이 실질적으로 없다.

배 경 기 술

<2> 액체 매질 중 고체 물질의 분산액은 페인트, 잉크, 살충제 분산액 및 기타 농약, 살생물제 분산액 및 약리 활성 화합물의 분산액을 비롯한 수많은 상이한 용도로 요구된다. 제약 업계에서, 많은 약리 활성 화합물들이 매우 낮은 수용해도를 가지며, 이로 인해 생체이용률이 낮을 수 있다. 이러한 화합물의 생체이용률은 화합물의 입도를, 특히 서브마이크론 크기로 감소시킴으로써 개선될 수 있는데, 이는 이로 인해 용해율이 개선되어 화합물의 흡수가 개선되기 때문이다. 이러한 효과는 비정질 입자를 이용하여 훨씬 더욱 뚜렷할 것이라 예상된다.

<3> 약리 활성 화합물의 수성 현탁액, 특히 서브마이크론 입도를 갖는 현탁액으로서의 제형화는 화합물을 정맥내 투여할 수 있게 하여, 경구 투여에 비하여 생체이용률을 증가시킬 수 있는 또다른 투여 경로를 제공한다.

<4> 그러나, 소정 범위의 입도가 매질에 분산되는 경우, 일반적으로 용해율이 상이할 것이다. 상이한 용해 속도는 열역학적 안정성에 영향을 주는데, 보다 작은 입자는 큰 입자에 비해 열역학적으로 불안정하다. 이는 보다 작은 입자로부터 큰 입자로의 물질의 유입을 가져온다. 상기 효과는 보다 작은 입자가 매질에 용해되는 반면, 보다 큰 입자에 물질이 침착되어 입도 증가를 야기한다는 것이다. 이러한 입자 성장에 대한 한 메카니즘은 오스트왈드 숙성이라고 알려져 있다 (Ostwald, Z Phys. Chem. (34), 1900, 495-503). 분산액에서의 입자 성장은 분산액으로부터의 입자 침강으로 인해, 저장하는 동안 분산액의 불안정성을 야기할 수 있다. 입도 변화는 화합물의 생체이용률, 및 그로 인한 효능에 영향을 주기 쉽기 때문에, 약리 활성 화합물의 분산액 중의 입도는 일정하게 유지되는 것이 특히 중요하다. 또한, 분산액을 정맥내 투여에 사용할 것이라면, 분산액에서의 입자 성장은 분산액을 정맥내 투여 목적에 부적합하게 만들 수 있다.

<5> 이론상, 분산액 중 모든 입자가 동일한 크기라면 오스트왈드 숙성으로 유발되는 입자 성장은 없을 것이다. 그

러나, 실제적으로 완전히 균일한 입도를 달성하는 것은 불가능하며, 입도에서의 작은 차이조차도 입자 성장을 야기할 수 있다.

<6> 고체 물질의 수성 현탁액은 기계적 파쇄, 예를 들어 분쇄로 제조할 수 있다. US 5,145,684는 수성 매질 중 난용성 화합물 현탁액의 습식 분쇄를 기재한다. 그러나, 습식 분쇄를 이용할 때의 주된 단점은 상기 방법에 사용되는 비드로부터의 오염이다. 또한, 기계적 파쇄는 비결정질 출발 물질에 적용하는 경우 입도 감소면에서 덜 효율적이다.

<7> US 4,826,689호에는 온도 및 주입 속도가 제어되는 조건하에 유기 액체내 고체의 용액내로 수성 침전액을 주입하여 입도를 제어함으로써 균일한 크기의 고체 입자를 제조하는 방법이 기술되어 있다.

<8> US 4,997,454호에는 침전액이 비수성인 유사한 방법이 기술되어 있다. 그러나, 입자가 침전 매질에서의 작지만 뚜렷한 용해도를 갖는 경우, 입자가 침전된 후에 입도 성장이 관찰된다. 상기 방법을 이용하여 특정 입도를 유지하기 위해서는, 입자 성장을 최소화하도록 침전되자마자 입자를 단리하는 것이 필수적이다. 결과적으로, 상기 방법에 따라 제조한 입자는 분산액으로서 액체 매질 중에 저장될 수 없다. 또한, 일부 물질의 경우, 오스트왈드 숙성의 속도가 너무 빨라서 현탁액으로부터 작은 입자 (특히 나노-입자)를 단리하는 것은 실용적이지 않다.

<9> US 5,100,591호는 수성 매질로 수불용성 물질 및 인지질을 공동침전시켜 제조한 수불용성 물질과 인지질 사이에 복합체를 포함하는 입자의 제조 방법을 기재한다. 일반적으로 인지질 대 물질의 몰비는 복합체가 형성되도록 보장하기 위해 1:1이다.

<10> US 6,197,349호는 결정질 화합물을 용융시키고, 화합물을 안정화제, 예를 들어 인지질과 혼합하고, 승온에서 고압 균질화를 이용하여 상기 혼합물을 수중에 분산시키고, 그 후 온도를 예를 들어 주위 온도로 강하시켜 비정질 입자를 제조하는 방법을 기재한다.

<11> WO 03/059319는 수불혼화성 유기 용매에 용해된 약물 용액을 템플레이트 수중유 에멀젼에 첨가하고, 그 후 수불혼화성 유기 용매를 증발시키는 것에 의한 소입자의 형성을 기재한다. 그 후 예를 들어 분무건조 방법을 이용하여 물을 제거하여 분말을 수득한다.

<12> US 5,700,471호는 물에 분산된 결정질 물질을 가열하고 용융 온도 초과로 격하게 혼합하고, 생성된 용융 에멀젼을 즉시 분무건조하거나 냉각에 의해 현탁액으로 전환시키는, 작은 비정질 입자의 제조 방법을 기재한다. 그러나, 이러한 현탁액은 오스트왈드 숙성으로 매개되는 입자 성장을 나타낼 것이다. 또한, US 5,700,471에 따르면, 일부 물질은 입자 응집 때문에 추가의 유기 용매를 사용하지 않고는 이러한 방법에 적용불가능하다. 이러한 한 화합물이 페노피브레이트이다.

<13> WO 03/013472는 침전 방법을 기재한다. 이는 비정질 나노입자의 분산액 형성을 위해 수불혼화성 용매가 필요없는 침전 방법이다. 여기서 제조된 분산액은 오스트왈드 숙성으로 매개되는 침전 후에 입자 성장이 거의 없거나 전혀 없다.

발명의 상세한 설명

<14> 놀랍게도, 실질적으로 수불용성인 물질을 오스트왈드 숙성을 억제하는 성분, 즉 "억제제"를 포함하는 연속적 수성상과 혼합하고, 수득된 혼합물을 실질적으로 수불용성인 물질이 억제제에 의해 형성된 오일상으로 이동하도록 처리하는 방법으로 비정질 서브마이크론 입자의 안정한 분산액을 제조할 수 있음을 발견하였다. 따라서, 본 발명에 따른 방법은 침전이 없어서, 보다 대규모로 작업하는 경우에 유리하다.

<15> 상기 성질을 갖는 억제제는 또한 물질을 가열할 때 형성되는 실질적으로 수불용성인 물질의 비정질 상과 완전히 혼화성인 것이 적합하다. 수불용성 물질 대 억제제의 비는 10:1 (w/w) 미만이다. 그 후, 혼합물을 단기간 동안 실질적으로 수불용성인 물질의 융점 근처로 가열하고, 그 후 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨다. 수득된 분산액은 고농도의 실질적으로 수불용성인 물질을 갖는 서브마이크론 입자를 포함한다. 기재된 방법은 침전 방법이 아니기 때문에, 수성 시스템에서 고농도를 수득할 수 있다 (Vitale et al., Langmuir 19, 4105 (2003)).

<16> 방법

<17> 본 발명에 따른 방법으로, 매우 작은 비정질 입자, 특히 500 nm 미만의 직경을 갖는 입자의 안정한 분산액을 입자 성장 및 결정화 속도를 감소시키기 위해 액체 매질로부터 입자를 빠르게 단리할 필요가 없이 고농도로 제조할 수 있다. 상기 방법에 의해 수득가능한 서브마이크론 입자의 분산액은 즉시 사용할 수 있다. 그러나, 경우

에 따라, 입자가 분산액으로부터 회수될 수 있다. 예를 들어 수성상을 제거하기에 적합한 방법은 증발, 분무건조, 분무과립화, 동결과립화 또는 동결건조이다. 분산액은 또한 예를 들어 진공하에 분산액을 가열하는 것, 역삼투, 투석, 한외 여과 또는 횡류 여과에 의해 분산액으로부터 여분의 물을 제거함으로써 농축될 수도 있다.

<18> 본 발명의 한 측면에 따르면, 수성 매질 중 서브마이크론 크기의 비정질 입자의 안정한 분산액의 제조 방법이 제공된다. 상기 방법은

<19> 1) a) 연속적 수성상;

<20> 억제제; 및

<21> 안정화제

<22> 를 포함하는 에멀젼을

<23> b) 결정질 상태인 실질적으로 수불용성인 물질

<24> 과 합하는 단계; 및

<25> 2) 온도를 실질적으로 수불용성인 물질의 용융 온도 근처로 증가시키는 단계

<26> 를 포함한다.

<27> 그 후, 단계 2) 동안의 혼합물을 결정질 상태 형태인 실질적으로 수불용성인 물질이 용융되어 비정질 상태로 이동할 때까지 상기 온도에서 유지할 수 있다. 그 후, 온도를 예를 들어 주위 온도로 낮추고, 비정질 서브마이크론 입자의 분산액을 수득한다.

<28> 융점이 100℃ 초과인 물질의 경우, 수성 매질의 비점 때문에 상기 방법을 예를 들어 고압 반응기를 사용하여 가압하에 수행한다.

<29> 본 발명의 방법에 의해 수득된 입자, 즉 "서브마이크론 입자"는 10 ㎛ 미만, 예를 들어 5 ㎛ 미만, 또는 1 ㎛ 미만 또는 심지어 500 ㎚ 미만의 평균 입도를 갖는다. 분산액 중의 입자가 10 내지 500 ㎚, 예를 들어 50 내지 300 ㎚, 또는 100 내지 200 ㎚의 평균 입도를 갖는 것이 특히 바람직하다. 입자의 평균 크기를 통상적인 기술을 이용하여, 예를 들어 동적 광 산란으로 측정하여 세기 평균 입도를 수득할 수 있다.

<30> 비정질 입자는 수성 분산액으로 저장시 궁극적으로는 열역학적으로 보다 안정한 결정질 형태로 되돌아갈 것이다. 이러한 입자가 결정화되기 위해 요구되는 시간은 제약상 활성 화합물 분산액 및 입자의 성분에 의존하며, 수시간에서 수주까지 달라질 수 있다. 일반적으로 이러한 재결정화는 또한 입자 성장을 유발할 것이다. 보다 큰 결정질 입자의 형성은 약제 투여에 부적합하며, 이들은 또한 분산액으로부터 침강되는 경향이 있다. 결정 핵형성 및 성장에 의한 비정질 물질에서 결정질 물질로의 전환은 일반적으로 제어하기 어렵다. 그러나, 본 발명에 따르면, 완전히 혼화성인 비정질 약물/억제제 시스템은 결정 핵형성에 영향을 줄 수 있을 뿐 아니라 결정 성장 속도를 감소시키게 한다. 이러한 장점은 수불용성 물질 대 억제제의 비율을 10:1 (w/w), 예를 들어 4:1, 또는 2:1 (w/w) 미만으로 함으로써 얻어진다.

<31> 본 발명의 방법으로 수득되는 서브마이크론 분산액은 안정한데, 이는 분산액 중의 입자가 오스트왈드 숙성에 의해 매개되는 입자 성장이 감소되거나 실질적으로 없을 뿐 아니라 상기 입자가 저장 동안 비정질로 유지됨을 의미한다. 상기 비정질 물질은 결정화가 감소되거나 실질적으로 없으며, 서브마이크론 분산액은 상당히 장시간 동안 비정질 상태로 유지된다는 의미에서 안정할 수 있고, 즉 결정화 속도가 현저히 감소될 수 있다.

<32> 용어 "결정화가 감소되거나 실질적으로 없음"은 수득된 비정질 분산액 중의 결정화 속도가 보다 낮은 억제제/약물 비를 사용하여 제조된 입자에 비해 보다 높은 억제제/약물 비를 사용함으로써 감소됨을 의미한다.

<33> 용어 "감소된 입자 성장"은 오스트왈드 숙성으로 매개되는 입자 성장의 속도가 억제제를 사용하지 않고 제조된 입자에 비해 감소됨을 의미한다. 용어 "입자 성장이 실질적으로 없음"은 수성 매질 중 입자의 평균 크기가 본 발명의 방법에 따라 형성된 후 주위 온도에서 1시간의 기간 동안 10% 초과로는 증가되지 않음, 예를 들어 5% 이하임을 의미한다. 상기 입자는 입자 성장이 실질적으로 없는 것이 바람직하다.

<34> 수불용성 물질과 함께 억제제의 존재는 상기 기재한 바와 같이 오스트왈드 숙성으로 매개되는 입자 성장을 현저히 감소시키거나 제거한다.

<35> 에멀젼 및 실질적으로 수불용성인 물질을 혼합하고, 온도를 상기 방법의 단계 2)에 기재한 바와 같이 증가시키

면, 실질적으로 수불용성인 물질은 억제제를 포함하는 상으로 이동하는데, 이 때 억제제는 실질적으로 수불용성인 물질의 비정질 상과 완전히 혼화성일 것이 요구된다.

<36> 비정질 서브마이크론 입자의 개선된 안정성을 달성하기 위하여, 모든 결정질 물질은 비정질 상태로 이동한다. 이는 단계 2)에서의 온도를 실질적으로 수불용성인 물질의 용융 온도 근처로, 예를 들어 적합하게는 상기 융점 ± 20℃, 또는 융점 ± 15℃, 또는 융점 ± 10℃, 또는 융점 ± 5℃의 온도로 증가시킴으로써 수행한다. 모든 결정질 물질이 비정질 상태로 이동하지 않은 경우에는, 남아 있는 결정질 물질이 결정화를 위한 시드로서 작용할 수 있다.

<37> 본 발명에 따른 방법에 의해, 매우 작은 비정질 입자, 특히 서브마이크론 입자의 안정한 분산액을, 입자 성장을 막기 위해 액체 매질로부터 입자를 빠르게 단리할 필요가 없이 고농도로 제조할 수 있다. 본원에서 "고농도"는 본 발명의 분산액 중 실질적으로 수불용성인 물질의 총 농도의 1 내지 30 중량%, 예를 들어 5, 10, 15, 20 또는 25 중량%를 의미한다. 상기 언급한 바와 같이, 비정질 입자는 결정화를 나타낼 수 있고, 즉 형성된 입자 중 비정질 물질은 비정질 상태에서 결정질 상태로 이동할 수 있으며, 이 방법은 열역학 규칙에 의한다. 그러나, 상기 열역학적으로 결정된 방법의 속도는 수불용성 물질 대 억제제의 비를 10:1 (w/w), 예를 들어 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 또는 1:1 (w/w) 미만으로 감소시킴으로써 낮출 수 있다. 상기 비를 감소시킴으로써, 비정질 서브마이크론 입자의 분산액 중 벌크 농도, 즉 비정질 용해도를 낮출 수 있다. 예를 들어 수중 비정질 용해도는 수불용성 물질의 비정질 분산액 소부피를 물을 함유하는 형광 큐벳에 순차적으로 첨가하여 원하는 농도를 수득함으로써 수불용성 물질의 비정질 현탁액의 희석의 함수로서 정적 광 산란을 측정함으로써 측정할 수 있다. 최적의 비는 수불용성 물질 및 선택된 억제제 또는 억제제/공동-억제제에 따라 달라진다.

<38> 또한, 본 발명은 수불용성 물질의 농도가 입자간에 상이한 경우에조차 동일한 크기의 입자가 수득되는 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 입자의 형성이 독립적 핵형성이고 침전 유형 방법과 상이하기 때문에, 이러한 입자가 본 발명의 방법에서 수득되는 것이다.

<39> 수불용성 물질

<40> 본 발명의 한 실시양태에서, 에멀젼은 최초에 결정질 상태로 존재하는 수불용성 물질의 입자와 혼합된다. 상기 결정질 입자는 1 ㎛ 이상, 예를 들어 1 ㎛ 내지 500 ㎛ 또는 1 ㎛ 내지 200 ㎛ 중의 임의의 크기일 수 있다.

<41> 한 실시양태에서, 수불용성 물질의 결정질 입자는 먼저, 경우에 따라 1종 이상의 안정화제를 함유하는 수성상 중의 현탁액으로 제조되며, 경우에 따라 상기 안정화제는 또한 다른 수혼화성 용매와 함께 존재할 수도 있다. 수성상은 물, 또는 1종 이상의 수혼화성 유기 용매와 혼합된 물로 이루어질 수 있다.

<42> 이해하겠지만, 수혼화성 유기 용매의 선택은 실질적으로 수불용성인 물질의 성질에 의존할 것이다. 이러한 수혼화성 용매의 예로는 수혼화성 알콜, 예를 들어 메탄올, 에탄올, n-프로필 알콜, 이소프로필 알콜, tert-부틸 알콜, 에틸렌 글리콜; 디메틸술폭사이드; 수혼화성 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란; 수혼화성 니트릴, 예를 들어 아세토니트릴; 수혼화성 케톤, 예를 들어 아세톤 또는 메틸 에틸 케톤; 아미드, 예를 들어 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드 또는 2종 이상의 상기 언급된 수혼화성 유기 용매의 혼합물이 포함된다. 바람직한 수혼화성 유기 용매는 에탄올, 디메틸술폭사이드, 디메틸아세트아미드이다.

<43> 한 실시양태에서, 수불용성 물질은 비정질 형태로 에멀젼에 첨가된다. 비정질 형태인 수불용성 물질은 예를 들어 분무건조, 분무동결, 동결건조 또는 분무과립화로 수득할 수 있다. 상기 나열된 건조 방법으로 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 방법은 결정질 상태로 이용불가능한 비정질 물질에도 적합하다.

<44> 실질적으로 수불용성인 물질은 바람직하게는 실질적으로 수불용성인 유기 물질이다. "실질적으로 수불용성인"이란 25℃에서 수중 용해도가 0.5 mg/ml 미만, 바람직하게는 0.1 mg/ml 미만, 특히 0.05 mg/ml 미만인 물질을 의미한다.

<45> 25℃에서 수중 용해도가 0.05 ㎍/ml 초과인 경우에 오스트왈드 숙성 억제에 대한 가장 큰 효과가 관찰된다. 바람직한 실시양태에서, 물질은 0.005 ㎍/ml 내지 0.5 mg/ml, 예를 들어 0.05 ㎍/ml 내지 0.05 mg/ml의 범위의 용해도를 갖는다.

<46> 수중 결정질 상태인 물질의 용해도는 통상적인 기술을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 25℃에서 물에 과량의 물질을 첨가하고 용액을 48시간 동안 평형화시켜 물질의 포화 용액을 제조한다. 여분의 고체를 원심분리 또는 여과로 제거하고, 물질의 수중 농도를 HPLC와 같은 적합한 분석 기술로 측정한다.

<47> 본 발명에 의해, 융점이 300℃ 이하인 실질적으로 수불용성인 물질을 포함하는 서브마이크론 입자의 제조 방법이 제공된다. 예를 들어 실질적으로 수불용성인 물질은 250℃ 미만, 예를 들어 200℃ 미만, 또는 175℃ 미만, 예를 들어 150℃의 융점을 갖는다.

<48> 본 발명에 따른 방법을 사용하여 광범위한 실질적으로 수불용성인 물질의 안정한 수성 분산액을 제조할 수 있다. 적합한 물질로는 안료, 농약, 제초제, 살진균제, 산업용 살생제, 화장품, 약리 활성 화합물 및 약리학적 불활성 물질, 예를 들어 제약상 허용되는 담체 및 희석제가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

<49> 바람직한 실시양태에서, 실질적으로 수불용성인 물질은 실질적으로 수불용성인 약리 활성 화합물이다. 약리 활성 화합물의 수많은 종류가 본 발명에 사용하기에 적합하며, 여기에는 실질적으로 수불용성인 항암제 (예를 들어 비칼루타미드), 스테로이드, 바람직하게는 글루코코르티코스테로이드 (특히 항염증성 글루코코르티코스테로이드, 예를 들어 부데소나이드), 항고혈압제 (예를 들어, 펠로디핀 또는 프라조신), 베타-차단제 (예를 들어, 핀돌롤 또는 프로프라놀롤), 지질저하제 (예를 들어 페노피브레이트), 항응고제, 항혈전제, 항진균제 (예를 들어, 그리세오풀빈), 항바이러스제, 항생제, 항세균제 (예를 들어, 시프로플록사신), 항정신병제, 항우울제, 진정제, 마취제, 항염증제 (위장 염증 질환의 치료용 화합물, 예를 들어 WO99/55706에 기재된 화합물 및 기타 항염증 화합물, 예를 들어 케토프로펜을 포함함), 항히스타민제, 호르몬 (예를 들어, 테스토스테론), 면역조절제 또는 피임제가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 상기 물질은 단독의 실질적으로 수불용성인 물질 또는 2종 이상의 상기 물질의 조합을 포함할 수 있다.

<50> 에멀젼

<51> 본 발명의 에멀젼은 연속적 수성상 및 억제제로 구성된 오일상을 포함하는 에멀젼이며, 즉, 연속 수성상으로서 물을 선택한 경우, 수중유 에멀젼이다. 물, 또는 수혼화성 용매와 혼합된 물을 본 발명에 따른 방법에 사용하는 경우, 억제제를 포함하는 에멀젼이 형성된다. 에멀젼은 수중유 에멀젼이다. 에멀젼은 또한 하기 정의한 바와 같은 추가의 성분을 포함할 수도 있다.

<52> 에멀젼은 통상적인 방법으로 제조되며, 예를 들면, 억제제, 안정화제 및 물로 혼합물을 형성한 후 이를 균질화한다. 균질화는 예를 들어 초음파처리 또는 고압 균질화로 수행한다.

<53> 바람직하게는, 본 발명의 방법은 연속 수성상이 물로 이루어지는 수계 방법이다. 그러나, 연속 수성상을 위한 다른 선택, 예를 들어 수혼화성 용매와 혼합된 물도 가능하다. 수혼화성 용매는 상기 나열한 것 또는 그의 혼합물로부터 선택할 수 있다. 또한, 수성상을 위한 다른 선택은 물 및 저분자량 당의 혼합물일 수 있다. 이러한 성분은 예를 들어 동결건조, 분무건조 또는 분무과립화에 의한 비정질 현탁액의 건조 상태로의 전환을 촉진시키기 위하여 첨가된다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 방법에 물을 사용한다. 물의 사용은 환경 관점에서 중요한 측면이다. 수계 방법은 또한 입자 중 미량의 유기 용매를 피할 수 있기 때문에 유리하다.

<54> 안정화제

<55> 에멀젼은 또한 에멀젼 소적의 응집을 막는 1종 이상의 안정화제를 포함한다. 유사한 방법으로, 비정질 입자는 안정화제가 존재하지 않으면 최종 분산액에서 응집하는 경향이 있다.

<56> 분산액 중 입자 응집을 막기에 적합한 안정화제는 당업자에게 공지되어 있다. 적합한 안정화제로는 분산제 및 계면활성제 (이는 음이온성, 양이온성 또는 비이온성일 수 있음) 또는 이의 조합이 포함된다. 적합한 분산제로는 중합체성 분산제, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜 또는 셀룰로스 유도체, 예를 들어 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 에틸히드록시에틸 셀룰로스 또는 카르복시메틸 셀룰로스가 포함된다. 적합한 음이온성 계면활성제로는 알킬 또는 아릴 술포네이트, 술페이트 또는 카르복실레이트, 예를 들어 알칼리 금속 알킬 및 아릴 술포네이트 또는 술페이트, 예를 들어 나트륨 도데실 술페이트가 포함된다. 적합한 양이온성 계면활성제로는 4급 암모늄 화합물 및 지방 아민이 포함된다. 적합한 비이온성 계면활성제로는, 폴리옥시에틸렌 잔기를 함유하거나 함유하지 않을 수 있는 소르비탄의 모노에스테르, 지방 알콜과 폴리옥시에틸렌 글리콜로부터 형성된 에테르, 폴리옥시에틸렌-폴리프로필렌 글리콜, 에톡실화 피마자유 (예를 들어 크레모포르(Cremophor) EL), 에톡실화 수소첨가 피마자유, 에톡실화 12OH-스테아르산 (예를 들어 솔루톨(Solutol) HS15), 인지질, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)의 쇄로 치환된 인지질이 포함된다. 이의 예는 DPPE-PEG (PEG2000 또는 PEG5000로 치환된 디팔미토일 포스파티딜에탄올아민) 또는 DSPE-PEG5000 (PEG5000으로 치환된 디스테아로일 포스파티딜에탄올아민)이다. 수성상에 존재하는 안정화제는 단일 안정화제이거나, 2종 이상의 안정화제의 혼합물일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 수성상은 중합체성 분산제 및 계면활성제 (바람직하게는 음이온성 계면활성제), 예를 들어 폴리비닐피롤리돈 및 나트륨 도데실 설페이트를 함유한다. 실질적으로 수불용성인 물

질이 약리 활성 화합물인 경우, 안정화제는 제약상 허용되는 물질인 것이 바람직하다.

<57> 일반적으로 수성상은 안정화제 0.01 내지 10 중량%, 예를 들어 0.01 내지 5 중량%, 바람직하게는 0.05 내지 3 중량%, 특히 0.1 내지 2 중량%를 함유할 것이다.

<58> 억제제

<59> 억제제는 하기 조건을 만족시키는 것이 본 발명에 적합하다:

<60> - 억제제는 물에 실질적으로 불용성인 화합물이다;

<61> - 억제제는 실질적으로 수불용성인 물질보다 덜 수용성이다; 및

<62> - 억제제는 실질적으로 수불용성인 물질의 비정질 상과 완전히 혼화성이다.

<63> 오스트왈드 숙성에 영향을 주는 억제제가 비정질 약물과 완전히 혼화성인 것이 본 발명에 중요하다. WO 03/013472에서와 같이, 혼화성은 브래그-윌리암스 상호작용 파라미터 χ로 특성화될 수 있다. 2.5 미만, 더욱 바람직하게는 2 미만인 χ 값은 비정질 약물과 오스트왈드 숙성 억제제와의 충분한 혼화성을 특성화할 수 있다.

<64> 억제제는 제1 용액에 존재하는 실질적으로 수불용성인 물질보다 덜 수용성인 화합물이다. 바람직하게는, 억제제는 소수성 유기 화합물이다. 본 발명의 방법에 적합한 억제제는 WO 03/013472에 기재된 바와 같이 오스트왈드 숙성으로 매개되는 입자 성장에 영향력을 갖는다.

<65> 적합한 억제제는 0.1 mg/l 미만, 더욱 바람직하게는 0.01 mg/l 미만의 25℃에서의 수용해도를 갖는다. 본 발명의 실시양태에서, 억제제의 25℃에서의 수용해도는 0.05 ㎍/ml 미만, 예를 들어 0.1 ng/ml 내지 0.05 ㎍/ml이다.

<66> 본 발명의 실시양태에서, 억제제는 2000 미만, 예를 들어 1000 미만의 분자량을 갖는다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 억제제는 1000 미만, 예를 들어 600 미만의 분자량을 갖는다. 예를 들어, 억제제는 200 내지 2000 범위의 분자량, 바람직하게는 400 내지 1000, 더욱 바람직하게는 400 내지 600 범위의 분자량을 가질 수 있다.

<67> 구체적으로, 적합한 억제제는 하기 기재된 종류 (i) 내지 (vi)로부터 선택된 억제제 또는 상기 억제제 2종 이상의 조합을 포함한다:

<68> (i) 지방산의 모노-, 디- 또는 (더욱 바람직하게는) 트리-글리세리드. 적합한 지방산은 8 내지 12개, 더욱 바람직하게는 8 내지 10개 탄소 원자를 함유하는 중쇄(中鎖) 지방산 또는 12개 초과의 탄소 원자, 예를 들어 14 내지 20개 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 14 내지 18개 탄소 원자를 함유하는 장쇄 지방산을 포함한다. 지방산은 포화 또는 불포화되거나 포화 및 불포화 산의 혼합물일 수 있다. 지방산은 예를 들어 리시놀레산과 같이 경우에 따라 1종 이상의 히드록실기를 함유할 수 있다. 글리세리드는 공지된 기술에 의해, 예를 들어, 글리세롤을 1종 이상의 장쇄 또는 중쇄 지방산으로 에스테르화함으로써 제조할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 억제제는 글리세롤을 장쇄 또는 바람직하게는 중쇄 지방산의 혼합물로 에스테르화함으로써 수득가능한 트리글리세리드의 혼합물이다. 지방산의 혼합물은 천연 산물, 예를 들어 팜유와 같은 천연유로부터의 추출로 수득할 수 있다. 팜유로부터 추출된 지방산은 데칸산 대략 50 내지 80 중량% 및 옥탄산 20 내지 50 중량%를 함유한다. 글리세롤을 에스테르화하기 위한 지방산 혼합물의 사용으로 상이한 아실쇄 길이의 혼합물을 함유하는 글리세리드의 혼합물을 수득한다. 장쇄 및 중쇄 트리글리세리드는 시판된다. 예를 들어, 8 내지 12개, 더욱 바람직하게는 8 내지 10개 탄소 원자를 갖는 아실기를 함유하는 바람직한 중쇄 트리글리세리드 (MCT)는 팜유로부터 추출된 지방산으로 글리세롤을 에스테르화하여 제조되어, 8 내지 12개, 더욱 바람직하게는 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아실기를 함유하는 트리글리세리드의 혼합물을 제공한다. 상기 MCT는 미글리올 812N (사솔(Sasol), 독일)으로 시판된다. 기타 시판되는 MCT로는 미글리올 810 및 미글리올 818 (사솔, 독일)이 포함된다. 추가의 적합한 중쇄 트리글리세리드는 트리라우린 (글리세롤 트리라우레이트)이다. 시판되는 장쇄 트리글리세리드로는 대두유, 참기름, 해바라기유, 피마자유 또는 포도씨유가 포함된다.

<69> 모노 및 디- 글리세리드는 글리세롤을 적합한 지방산 또는 지방산의 혼합물로 부분 에스테르화하여 수득할 수 있다. 필요하다면, 모노- 및 디- 글리세리드를 분리하고, 통상적인 기술을 이용하여, 예를 들어 에스테르화 후 반응 혼합물로부터의 추출에 의해 정제할 수 있다. 모노-글리세리드를 사용하는 경우, 장쇄 모노 글리세리드, 예를 들어 글리세롤을 18개 탄소 원자를 함유하는 지방산으로 에스테르화하여 형성된 모노 글리세리드가 바람직하다;

<70> (ii) C_{2-10} 디올의 지방산 모노- 또는 (바람직하게는) 디-에스테르. 바람직하게는, 디올은 포화 또는 불포화될 수 있는 지방족 디올, 예를 들어 직쇄 또는 분지쇄 디올일 수 있는 C_{2-10}-알칸 디올이다. 더욱 바람직하게는, 디올은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 C_{2-6}-알칸 디올, 예를 들어 에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜이다. 적합한 지방산으로는 글리세리드와 관련하여 상기 기재한 중쇄 및 장쇄 지방산이 포함된다. 바람직한 에스테르는 8 내지 10개 탄소 원자를 함유하는 1종 이상의 지방산을 가진 프로필렌 글리콜의 디-에스테르, 예를 들어 미글리올 840 (사솔, 독일)이다;

<71> (iii) 알칸올 또는 시클로알칸올의 지방산 에스테르. 적합한 알칸올로는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 C_{1-10}-알칸올, 더욱 바람직하게는 C_{2-6}-알칸올, 예를 들어 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, sec-부탄올 또는 tert-부탄올이 포함된다. 적합한 시클로알칸올로는 C_{3-6}-시클로알칸올, 예를 들어 시클로헥산올이 포함된다. 적합한 지방산으로는 글리세리드와 관련하여 상기 기재한 중쇄 및 장쇄 지방산이 포함된다. 바람직한 에스테르는 8 내지 10개, 또는 더욱 바람직하게는 12 내지 29개 탄소 원자를 함유하는 포화 또는 불포화될 수 있는 1종 이상의 지방산을 가진 C_{2-6}-알칸올의 에스테르이다. 적합한 에스테르로는 예를 들어 이소프로필 미리스테이트 또는 에틸 올레에이트가 포함된다;

<72> (iv) 왁스. 적합한 왁스로는 12개 이상의 탄소 원자를 함유하는 알콜을 갖는 장쇄 지방산의 에스테르가 포함된다. 알콜은 지방족 알콜, 방향족 알콜, 지방족 및 방향족기를 함유하는 알콜 또는 상기 알콜 2종 이상의 혼합물일 수 있다. 알콜이 지방족 알콜인 경우, 이는 포화 또는 불포화될 수 있다. 지방족 알콜은 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭일 수 있다. 적합한 지방족 알콜로는 12개 초과의 탄소 원자, 바람직하게는 14개 초과의 탄소 원자, 특히 18개 초과의 탄소 원자, 예를 들어 12 내지 40개, 더욱 바람직하게는 14 내지 36개, 특히 18 내지 34개 탄소 원자를 함유하는 것이 포함된다. 적합한 장쇄 지방산으로는 글리세리드와 관련하여 상기 기재한 것, 바람직하게는 14개 초과의 탄소 원자, 특히 18개 초과의 탄소 원자, 예를 들어 14 내지 40개, 더욱 바람직하게는 14 내지 36개, 특히 18 내지 34개 탄소 원자를 함유하는 것이 포함된다. 왁스는 천연 왁스, 예를 들어 비즈왁스, 식물로부터 유도된 왁스 또는 지방산 및 장쇄 알콜의 에스테르화로 제조된 합성 왁스일 수 있다. 다른 적합한 왁스로는 석유 왁스, 예를 들어 파라핀 왁스가 포함된다;

<73> (v) 장쇄 지방족 알콜. 적합한 알콜로는 6개 이상의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 8개 이상의 탄소 원자, 예를 들어 12개 이상의 탄소 원자, 예를 들어 12 내지 30개, 예를 들어 14 내지 20개 탄소 원자를 갖는 것이 포함된다. 장쇄 지방족 알콜이 6 내지 20개, 더욱 특히 6 내지 14개 탄소 원자, 예를 들어 8 내지 12개 탄소 원자를 갖는 것이 특히 바람직하다. 알콜은 직쇄, 분지쇄, 포화 또는 불포화일 수 있다. 적합한 장쇄 알콜의 예로는 1-헥산올, 1-데칸올, 1-헥사데칸올, 1-옥타데칸올, 또는 1-헵타데칸올 (더욱 바람직하게는 1-데칸올)이 포함된다; 또는

<74> (vi) 수소첨가 식물유, 예를 들어 수소첨가 피마자유.

<75> 본 발명의 한 실시양태에서 억제제는 6 내지 12개, 바람직하게는 10 내지 20개 탄소 원자를 함유하는 중쇄 트리글리세리드 및 장쇄 지방족 알콜로부터 선택된다. 바람직한 중쇄 트리글리세리드 및 장쇄 지방족 알콜은 상기 정의한 바와 같다. 바람직한 실시양태에서, 억제제는 8 내지 12개 탄소 원자를 갖는 아실기를 함유하는 중쇄 트리글리세리드 또는 상기 트리글리세리드 (바람직하게는 미글리올 812N)의 혼합물 및 10 내지 14개 탄소 원자를 함유하는 지방족 알콜 (바람직하게는 1-데칸올) 또는 그의 혼합물 (예를 들어 미글리올 812N 및 1-데칸올을 포함하는 혼합물)로부터 선택된다.

<76> 적합하게는, 억제제는 주위 온도 (25℃)에서 액체이다. 실질적으로 수불용성인 물질이 약리 활성 화합물인 경우, 억제제는 바람직하게는 제약상 불활성 물질이다. 입자 중 억제제의 양은 현탁액내 입자의 오스트왈드 숙성을 막기에 충분하다. 바람직하게는 억제제는 억제제 및 실질적으로 수불용성인 물질을 포함하는 본 발명의 방법으로 형성된 비정질 입자에서 소수 성분일 것이다. 그러므로, 바람직하게는 억제제는 오스트왈드 숙성을 막고 결정화 속도를 허용되는 수준으로 감소시키기에 충분한 양으로만 존재한다.

<77> 적합하게는, 억제제는 실질적으로 수불용성인 물질과 상용성이며, 즉, 비정질 상 중의 수불용성 물질은 억제제와 혼화성이다. 본 발명의 방법으로 수득된 고체 입자에서 수불용성 물질 및 억제제의 혼화성을 규정하는 한 방법은 물질 및 억제제의 혼합물에 대한 상호작용 파라미터 χ에 의한 것이다. 일반적으로, 실질적으로 수불용성인 물질의 비정질 상태는 억제제와 완전히 혼화성인 것이 적합하다. 이론에 구속됨이 없이, 이는 브래그-윌리암스 이론에서 파라미터 χ가 2 미만인 것으로 정의될 수 있다.

<78> χ 파라미터는 공지된 브래그-윌리암스 또는 정규 용액 이론으로부터 유도될 수 있다 (예를 들어 문헌 [Jonsson, B. Lindman, K. Holmberg, B. Kronberg, "Surfactants and Polymers in Solution", John Wiley & Sons, 1998] 및 [Neau et al, Pharmaceutical Research, 14, 601 1997] 참조). 이상적인 혼합물에서, χ는 0이고, 브래그-윌리암스 이론에 따르면, 2-성분 혼합물은 χ<2인 경우 상 분리되지 않을 것이다.

<79> WO 03/013272에 개시된 바와 같이, χ가 2.5 이하인 경우, 오스트왈드 숙성을 거의 또는 전혀 나타내지 않는 농축된 입자 분산액을 제조할 수 있다. χ가 약 2.5 초과인 시스템은 상분리되기 쉽고, 오스트왈드 숙성에 대해 덜 안정하다고 여겨진다. 적합하게는, 물질-억제제 혼합물의 χ 값은 2 이하, 예를 들어 0 내지 2, 바람직하게는 0.1 내지 2, 예를 들어 0.2 내지 1.8이다. 그러나, 본 발명의 방법은 상기 이론에 구속되지 않을 것이다.

<80> 많은 소분자 유기 물질 (Mw < 1000)이 결정질 형태로 이용가능하거나, 통상적인 기술을 이용하여 (예를 들어 적합한 용매계로부터의 재결정화로) 결정질 형태로 제조할 수 있다. 이 경우, 물질 및 억제제 혼합물의 χ 파라미터는 하기 수학식 I로 쉽게 결정된다:

수학식 I

<81>
$$\chi = \frac{-\Delta S_m \ln[T_m/T]/R - \ln x^s_1}{(1-x^s_1)^2}$$

<82> 상기 식에서,

<83> ΔS_m은 실질적으로 수불용성인 결정질 물질의 용융 엔트로피 (DSC 측정과 같은 통상적인 기술을 이용하여 측정함)이고;

<84> T_m은 실질적으로 수불용성인 결정질 물질의 융점 (K) (DSC 측정과 같은 통상적인 기술을 이용하여 측정함)이고;

<85> T는 용해도 실험시의 온도이고;

<86> R은 기체 상수이고;

<87> χ^s_1은 억제제 중 실질적으로 수불용성인 결정질 물질의 몰 분율 용해도 (예를 들어 상기 기재한 바와 같은 용해도를 측정하기 위한 통상적인 기술을 이용하여 측정함)이다. 상기 수학식에서, T_m 및 ΔS_m은 물질의 결정질 형태의 융점을 나타낸다. 물질이 상이한 다형체의 형태로 존재할 수 있는 경우, T_m 및 ΔS_m은 용해도 실험에 사용된 물질의 다형태 형태에 대해 결정한다. 이해하겠지만, ΔS_m, T_m 및 χ^s_1의 측정은 본 발명에 따른 분산액을 형성하기 전 실질적으로 수불용성인 결정질 물질로 수행하며, 이로써 실질적으로 수불용성인 물질을 위한 바람직한 억제제가 벌크 결정질 물질에 대한 단순 측정을 수행함으로써 선별될 수 있다.

<88> 억제제 중 실질적으로 수불용성인 결정질 물질의 몰 분획 용해도 (χ^s_1)는 단순히 억제제 중 물질의 포화 용액에 존재하는 억제제 몰 당 물질의 몰 수이다. 상기 수학식으로 알겠지만, 이는 물질 및 억제제의 2성분 시스템에 대해 유도된다. 억제제가 하나 이상의 화합물을 함유하는 이러한 시스템에서는 (예를 들어 미글리올 812N과 같은 트리글리세리드의 혼합물을 포함하는 중쇄 트리글리세리드의 경우, 또는 억제제들의 혼합물을 사용하는 경우에), 억제제의 혼합물의 "겉보기 몰농도" 면에서 χ^s_1을 계산하는 것이 충분하다.

<89> 상기 혼합물의 겉보기 몰농도는 하기와 같이 억제제 성분의 혼합물에 대해 계산된다:

<90> 겉보기 몰농도 = 억제제 혼합물 1L의 질량 * [(a/Mwa) + (b/Mwb) + ... (n/Mwn)]

<91> 상기 식에서,

<92> a, b .. n은 억제제 혼합물 중 각 성분의 몰분율이고 (예를 들어 성분 a의 경우, 이는 성분 a/100 (%w/w));

<93> Mwa ... Mwn은 혼합물 중의 각 성분 a .. n의 분자량이다.

<94> 이 때, χ^{s}_{1}은 하기와 같이 계산된다:

$$x^{s}_{1} = \frac{\text{억제제 혼합물 중 결정질 물질의 몰 용해도 (mol/l)}}{\text{억제제 혼합물의 겉보기 몰농도 (mol/l)}}$$

<95>

<96> 억제제가 분산액이 제조되는 온도에서 고체인 경우, 몰 분획 용해도 χ^{s}_{1}은 억제제의 융점 초과의 일련의 온도에서 몰 분획 용해도를 측정하고, 용해도를 원하는 온도로 외삽함으로써 평가할 수 있다. 그러나, 상기 언급한 바와 같이, 억제제는 분산액을 제조하는 온도에서 액체인 것이 바람직하다. 이는 무엇보다도 액체 억제제의 사용이 χ^{s}_{1} 값을 직접 측정할 수 있게 하기 때문에 유리하다.

<97> 어떤 경우에, 특히 비정질일 수 있는 보다 큰 유기 분자의 경우에, 결정질 형태인 실질적으로 수불용성인 물질을 수득하는 것이 가능하지 않을 수 있다. 이러한 경우, 바람직한 억제제는 원하는 물질:억제제 비율로 혼합한 경우 실질적으로 단일 상 혼합물 (상기 이론에 따르면 χ<2)을 형성하기 위해 실질적으로 수불용성인 물질과 충분히 혼화성인 것이다. 실질적으로 수불용성인 물질 중 억제제의 혼화성은 일상적인 실험을 이용하여 결정할 수 있다. 예를 들어, 물질 및 억제제를 적합한 유기 용매에 용해시킨 후, 용매를 제거하여 물질 및 억제제의 혼합물을 남길 수 있다. 그 후, 혼합물이 단일상 시스템인지 아닌지를 결정하기 위하여, 생성된 혼합물을 DSC 특성화와 같은 일상적인 기술을 이용하여 특성화할 수 있다. 상기 경험적 방법에 의해 특정 물질에 바람직한 억제제를 선택할 수 있으며, 본 발명에 따라 제조된 분산액 중의 실질적으로 단일 상 입자가 제공될 것이다.

<98> 공동-억제제

<99> 본 발명의 추가의 실시양태에서, 적합한 공동-억제제가 본 발명의 방법에서의 제1 용액에 존재한다. 이러한 경우, 억제제는 가성(pseudo)-일성분 혼합물로서 취급된다. 공동-억제제의 존재는 물질 및 억제제 혼합물의 혼화성을 증가시킴으로써, χ 값을 감소시키고, 추가로 오스트왈드 숙성을 감소시키거나 막는다. 적합한 공동-억제제는 상기 정의한 바와 같은 억제제, 바람직하게는 상기 나열된 종류 (i) 내지 (vi)로부터 선택된 억제제를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 억제제가 탄소 원자수 8 내지 12의 아실기를 함유하는 중쇄 트리글리세리드 (또는 미글리올 812N과 같은 상기 트리글리세리드의 혼합물)인 경우, 바람직한 공동-억제제는 6개 이상의 탄소 원자 (바람직하게는 6 내지 14개 탄소 원자)를 함유하는 장쇄 지방족 알콜, 예를 들어 1-헥산올 또는 더욱 바람직하게는 1-데칸올이다. 다른 적합한 공동-억제제로는 소수성 중합체, 예를 들어 폴리프로필렌 글리콜 2000, 및 소수성 블록 공중합체, 예를 들어 트리-블록 공중합체 플루로닉(Pluronic) L121이 포함된다. 억제제:공동-억제제의 중량비는 물질 및 억제제의 혼합물 (혼합물)의 원하는 χ 값을 수득하도록 선택되며, 광범위한 한계 너머까지, 예를 들어 10:1 내지 1:10 (w/w), 예를 들어 1:2 (w/w) 및 대략 1:1 (w/w)로 다양할 수 있다. 바람직한 χ 값은 상기 정의한 바와 같다.

<100> 본 발명의 한 실시양태에서, 수성 매질 중 실질적으로 수불용성인 약리 활성 물질 입자의 안정한 분산액이 제공된다. 상기 실시양태에 따라 제조된 분산액은 저장 동안 오스트왈드 숙성으로 유발되는 입도 성장이 거의 없거나 전혀 없다.

<101> 한 실시양태에서, 실질적으로 수불용성인 물질 및 억제제의 혼화성은 분산액 중의 실질적으로 단일 상 입자를 제공하기에 충분한 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 억제제/물질 혼합물은 2.5 미만, 더욱 바람직하게는 2 이하, 예를 들어 0 내지 2의 χ 값을 갖고, 여기서 χ 값은 상기 정의한 바와 같다.

<102> 한 실시양태에서, 억제제는 바람직하게는 8 내지 12개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 아실기를 함유하는 중쇄 트리-글리세리드 (MCT), 또는 그의 혼합물, 예를 들어 미글리올 812N이다. 물질과 억제제의 혼화성은 상기 기재한 바와 같은 공동-억제제를 사용하여 증가될 수 있다. 예를 들어, 상기 실시양태에서 적합한 억제제/공동-억제제는 상기 정의한 바와 같은 중쇄 트리-글리세리드 (MCT) 및 6 내지 12개, 더욱 바람직하게는 8 내지 12개, 예를 들어 10개의 탄소 원자를 갖는 장쇄 지방족 알콜, 또는 2종 이상의 상기 억제제, 예를 들어 1-헥산올 또는, 더욱 바람직하게는 1-데칸올을 포함하는 혼합물을 포함한다. 상기 실시양태에서 사용하기에 바람직한 억제제의 혼합물/공동-억제제는 미글리올 812N 및 1-데칸올의 혼합물이다.

<103> 필요하다면, 본 발명에 따라 제조된 분산액에 존재하는 입자는 수성 매질로부터 단리될 수 있다. 입자는 예를 들어 원심분리, 역삼투, 막여과, 동결건조 또는 분무건조에 의한 통상적인 기술을 사용하여 분리할 수 있다. 입자의 단리는 이로 인해 입자가 세척되고 멸균 수성 매질에 재현탁되어 온혈 포유동물, 특히 인간에게, 예를

들어 경구 또는 비경구, 예컨대 정맥내 투여하기에 적합한 현탁액을 제공하기 때문에 유용하다.

<104> 한 실시양태에서, 단리, 예를 들어 분무건조, 분무과립화 또는 동결건조 중에 고체 입자의 응집을 막기 위해 입자의 단리 전에 현탁액에 약제를 첨가할 수 있다. 적합한 약제로는 예를 들어 당, 예컨대 만니톨이 포함된다.

<105> 현탁액으로부터의 입자의 단리는 입자를 분말로서 저장하는 것이 바람직한 경우에 또한 유용하다. 그 후, 분말을 사용 전 수성 매질에 재현탁시킬 수 있다. 이는 실질적으로 수불용성인 물질이 약리 활성 물질인 경우에 특히 유용하다. 그 후, 물질의 단리된 입자를 예를 들어 바이알에 분말로 저장할 수 있고, 그 후 상기 기재한 바와 같이 환자에 투여하기에 적합한 액체 매질에 재현탁시킬 수 있다.

<106> 다르게는 단리된 입자를 사용하여, 예를 들어 입자를 적합한 부형제/담체와 블렌딩하고 생성된 혼합물을 과립화하거나 압착하여 경구 투여에 적합한 정제 또는 과립제를 형성함으로써 고체 제제를 제조할 수 있다. 다르게는 입자를 적합한 매트릭스 시스템, 예를 들어 생체적합성 중합체 매트릭스, 예를 들어 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 폴리락타이드-코-글리클로이드 중합체에 현탁, 분산 또는 캡슐화시켜 제어 또는 지속 방출 제제를 제공할 수 있다.

<107> 본 발명의 다른 실시양태에서, 방법을 상기 고온에서 수행하여 추가의 정제 또는 멸균 단계를 필요로 하지 않고 전술한 바와 같이 온혈 포유동물에게 투여될 수 있는 멸균 분산액을 직접 제공할 수 있다.

<108> 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 입자가 분산된 연속적 수성상을 포함하는 안정한 수성 분산액이 제공된다. 상기 분산된 입자는 억제제 및 실질적으로 수불용성인 물질을 포함하고, 상기 분산액은 본 발명에 따른 방법으로 수득가능하며, 여기서,

<109> (i) 억제제는 물에 실질적으로 불용성인 화합물이고;

<110> (ii) 억제제는 실질적으로 수불용성인 물질보다 덜 수용성이고;

<111> (iii) 억제제는 실질적으로 수불용성인 물질의 비정질 상과 완전히 혼화성이다.

<112> 본 발명의 상기 측면에 따른 분산액은 오스트왈드 숙성으로 매개되는 입자 성장이 거의 없거나 전혀 없고 (즉, 분산액은 상기 정의한 바와 같은 안정한 분산액임), 비정질 서브마이크론 입자의 감소된 결정화 속도를 나타낸다.

<113> 입자는 바람직하게는 1 ㎛ 미만, 더욱 바람직하게는 500 ㎚ 미만의 평균 직경을 갖는다. 분산액 중의 입자가 10 내지 500 ㎚, 더욱 특히 50 내지 300 ㎚, 더욱 특히 100 내지 200 ㎚의 평균 입도를 갖는 것이 특히 바람직하다.

<114> 입자는 단일의 실질적으로 수불용성인 물질, 또는 상기 물질의 2종 이상을 함유할 수 있다. 입자는 단일의 억제제 또는 억제제 및 상기 정의한 바와 같은 1종 이상의 공동-억제제의 조합을 함유할 수 있다.

<115> 의료 용도

<116> 물질이 실질적으로 수불용성인 약리 활성 물질인 경우, 본 발명에 따른 분산액을 예를 들어 경구 또는 비경구 (예를 들어 정맥내) 투여에 의해 온혈 포유동물 (특히 인간)에 투여할 수 있다. 다른 실시양태에서, 분산액을 습식 과립화 공정에서 과립화액으로서 사용하여, 경우에 따라 여분의 수성 매질을 제거함으로써 분산액을 농축시킨 후에, 실질적으로 수불용성인 약리 활성 물질 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 과립을 제조할 수 있다. 그 다음, 생성된 과립은, 예를 들어 캡슐에 충전시킴으로써 직접 사용하여 과립을 함유하는 단위 투여량을 제공할 수 있다. 다르게는, 과립을 임의로는 추가의 부형제, 붕해제, 결합제, 윤활제 등과 혼합하여 경구 투여에 적합한 정제로 압축될 수 있다. 필요하다면, 정제를 코팅하여 정제의 방출 특성을 제어하거나 또는 붕해, 예를 들어 광 및/또는 습기에의 노출에 의한 붕해로부터 보호할 수 있다. 정제 제형화에 사용하기에 적합한 습식 과립화 기법 및 부형제는 당업계에 널리 공지되어 있다.

<117> 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 본 발명에 따른 방법에 의해 수득가능한 억제제 및 실질적으로 수불용성인 물질을 포함하는 고체 입자가 제공되며, 여기서 물질 및 억제제는 상기 정의한 바와 같다.

<118> 바람직한 입자는 본 발명에 따른 분산액에 대해 본원에 정의한 것, 특히 실질적으로 수불용성인 물질이 예를 들어 본원에 정의한 바와 같은 실질적으로 수불용성인 약리 활성 물질인 것이다.

<119> 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 의약으로서 사용하기 위한, 본 발명에 따른 방법에 의해 수득가능한 억제제

및 실질적으로 수불용성인 약리 활성 물질을 포함하는 고체 입자가 제공되며, 여기서 물질 및 억제제는 상기 정의한 바와 같다.

<120> 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 본 발명에 따른 방법에 의해 수득가능한 억제제 및 실질적으로 수불용성인 약리 활성 물질을 포함하는 고체 입자와 함께 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

<121> 적합한 제약상 허용되는 담체 또는 희석제는 제약 제제의 제조에 사용되는 공지된 부형제, 예를 들어 충전재, 결합제, 윤활제, 붕해제 및/또는 방출 제어/조절 부형제이다.

<122> 본 발명은 하기 실시예로 추가로 예시되며, 여기서 모든 부는 달리 기술하지 않는 한 중량부이다.

실 시 예

<123> 하기에 따른 광 산란 방법은 비정질 서브마이크론 분산액에서 벌크 농도의 측정을 위해 하기 실시예에 사용되었다:

<124> 비정질 용해도, 즉 비정질 서브마이크론 분산액에서의 벌크 농도는, 순수한 액체를 함유하는 형광 큐벳에 차례로 소부피의 약물 현탁액을 첨가하고 원하는 농도를 얻기 위해 혼합하여 측정하였다. 700 nm에서의 광 산란 세기를 90° 의 산란각에서 약물 농도의 함수로서 기록하였다. 광 산란 기구로서, 방출 및 여기 파장 모두를 700 nm로 설정한 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) LS 55 발광 분광광도계를 사용하였다 (Mougan, M.A. et al., Journal of Chemical Education., 72, 284 (1995)). 용해도를 광 산란 세기 대 약물 농도의 플롯팅으로부터 산란 세기에서 직선 증가의 시작으로서 결정하였다. 도 1에서 상이한 펠로디핀/억제제 비율 (w/w)에 대한 펠로디핀의 비정질 서브마이크론 분산액 중 벌크 농도 (비정질 용해도)의 측정으로부터 나타난 결과를 실시예 1a 및 1b에 사용하였다.

<125> **실시예 1a - 10% 펠로디핀 비정질 서브마이크론 분산액 (펠로디핀/미글리올 4:1 (w/w))**

<126> 10% (w/w) 미글리올 812N, 0.45% (w/w) 폴리비닐 피롤리돈 K30 (PVP) 및 0.18% (w/w) 나트륨 도데실술페이트 (SDS)를 함유하는 수중유 에멀젼을 60분 동안 초음파처리를 이용하여 (엘마 트랜소닉 배쓰(Elma Transonic Bath) T460) 제조하였다. 에멀젼 소적 크기를 동적 광 산란 (브룩하벤(Brookhaven) 화이버-옵틱(Fiber-Optic) 콰시-엘라스틱(Quasi-Elastic) 광 산란; FOQELS)을 이용하여 측정하니 195 nm이었다.

<127> 레이저 회절 (말베른 매스터사이저(Malvern Mastersizer) 2000)로 측정했을 때 부피-평균 입도가 13.4 ㎛인, 0.32% (w/w) SDS를 함유하는 수중 결정질 펠로디핀의 20% (w/w) 현탁액을 초음파처리 및 교반으로 제조하였다. 에멀젼 0.25 mL를 물 0.25 mL 및 현탁액 0.5 mL과 혼합하고, 고압 바이알에서 10분 동안 300 rpm의 자기 교반하에 155℃로 가열하였다 (바이오티지(Biotage), 스웨덴). 이어서, 혼합물을 교반 없이 실온으로 냉각시키고, 입도를 동적 광 산란을 이용하여 측정하니 250 nm이었다.

<128> 실온에서 3시간 저장한 후, 결정이 바이알의 바닥에 보였고, 대략 1일 후에는 전체 현탁액이 결정질이었다.

<129> **실시예 1b - 10% 펠로디핀 비정질 서브마이크론 분산액 (펠로디핀/미글리올/L121 3:1:2 (w/w/w))**

<130> 20% (w/w) 미글리올 812N/플루로닉 L121 (1:2 w/w) 및 0.57% (w/w) 나트륨 도데실 술페이트 (SDS)를 함유하는 수중유 에멀젼을 하기와 같이 제조하였다; 20% (w/w) 미글리올 812N 및 1.7% (w/w) 나트륨 도데실 술페이트 (SDS)를 함유하는 수중유 에멀젼을 폴리트론(Polytron) 균질화기, 이어서 고압 균질화 (라니(Rannie))를 이용하여 제조하였다. 상기 에멀젼에 공동-억제제 플루로닉 L121 및 물을 첨가하고, 대략 0℃에서 1시간 동안 교반하여 혼합하고, 3 x 5분 초음파처리로 방해하여, 6.7% (w/w) 미글리올 812N, 13.3% (w/w) 플루로닉 L121 및 0.57% (w/w) SDS를 함유하는 최종 에멀젼을 수득하였다. 동적 광 산란을 이용하여 에멀젼 소적 크기를 측정하니 120 nm이었다.

<131> 레이저 회절로 측정했을 때 부피-평균 입도가 13.4 ㎛인, 0.32% (w/w) SDS를 함유하는 수중 결정질 펠로디핀의 20% (w/w) 현탁액을 초음파처리 및 교반으로 제조하였다. 에멀젼 0.5 mL를 현탁액 0.5 mL과 혼합하고, 고압 바이알에서 10분 동안 155℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 입도를 동적 광 산란을 이용하여 측정하니 135 nm이었다.

<132> 실온에서 2주 저장한 후, 결정이 나노현탁액에서 보이지 않았고, 즉, 결정화 속도의 현저한 감소가 있었다.

<133> **실시예 2a - 10% 페노피브레이트 비정질 서브마이크론 분산액 (페노피브레이트/미글리올 4:1 (w/w))**

<134> 10% (w/w) 미글리올 812N, 0.4% 나트륨 도데실 술페이트 (SDS) 및 10 mM NaCl을 함유하는 수중유 에멀젼을 60분 동안 초음파처리를 이용하여 제조하였다. 에멀젼 소적 크기를 동적 광 산란을 이용하여 측정하니 160 nm이었다.

<135> 레이저 회절로 측정했을 때 부피-평균 입도가 10.0 ㎛인, 1.6% (w/w) 폴리비닐 피롤리돈 K30 (PVP) 및 0.32% SDS를 함유하는 수중 결정질 펠로디핀의 20% (w/w) 현탁액을 초음파처리 및 교반으로 제조하였다. 에멀젼 0.25 mL를 H_2O 0.25 ml 및 현탁액 0.5 mL과 혼합하고, 보통의 바이알에서 10분 동안 100℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 입도를 동적 광 산란을 이용하여 측정하니 204 nm이었다.

<136> 실온에서 2시간 저장한 후, 결정이 바이알의 바닥에 보였고, 대략 2일 후에는 전체 현탁액이 결정질이었다.

<137> **실시예 2b - 10% 페노피브레이트 비정질 서브마이크론 분산액 (페노피브레이트/미글리올 2:1 (w/w))**

<138> 10% (w/w) 미글리올 812N, 0.4% 나트륨 도데실 술페이트 (SDS) 및 10 mM NaCl을 함유하는 수중유 에멀젼을 60분 동안 초음파처리를 이용하여 제조하였다. 에멀젼 소적 크기를 동적 광 산란을 이용하여 측정하니 160 nm이었다.

<139> 레이저 회절로 측정했을 때 부피-평균 입도가 10.0 ㎛인, 1.6% (w/w) 폴리비닐 피롤리돈 K30 (PVP) 및 0.32% SDS를 함유하는 수중 결정질 펠로디핀의 20% (w/w) 현탁액을 초음파처리 및 교반으로 제조하였다. 에멀젼 0.5 mL를 현탁액 0.5 mL과 혼합하고, 보통의 바이알에서 10분 동안 100℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 입도를 동적 광 산란을 이용하여 측정하니 190 nm이었다.

<140> 실온에서 2주 저장한 후, 결정이 서브마이크론 분산액에서 보이지 않았다.

<141> **실시예 3a - 10% 트리클로산(Triclosan) 비정질 서브마이크론 분산액 (트리클로산/미글리올 4:1 (w/w))**

<142> 5% (w/w) 미글리올 812N, 0.2% (w/w) 나트륨 도데실 술페이트 (SDS) 및 5 mM NaCl을 함유하는 수중유 에멀젼을 60분 동안 초음파처리를 이용하여 제조하였다. 에멀젼 소적 크기를 동적 광 산란을 이용하여 측정하니 185 nm이었다.

<143> 레이저 회절로 측정했을 때 부피-평균 입도가 92 ㎛인, 0.32% (w/w) SDS를 함유하는 수중 결정질 트리클로산의 20% (w/w) 현탁액을 초음파처리 및 교반으로 제조하였다. 에멀젼 0.5 mL를 현탁액 0.5 mL과 혼합하고, 보통의 바이알에서 10분 동안 100℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 입도를 동적 광 산란을 이용하여 측정하니 200 nm이었다.

<144> 실온에서 2시간 저장한 후, 결정이 바이알의 바닥에 보였고, 대략 1일 후에는 전체 현탁액이 결정질이었다.

<145> **실시예 3b - 10% 트리클로산 비정질 서브마이크론 분산액 (트리클로산/미글리올 2:1 (w/w))**

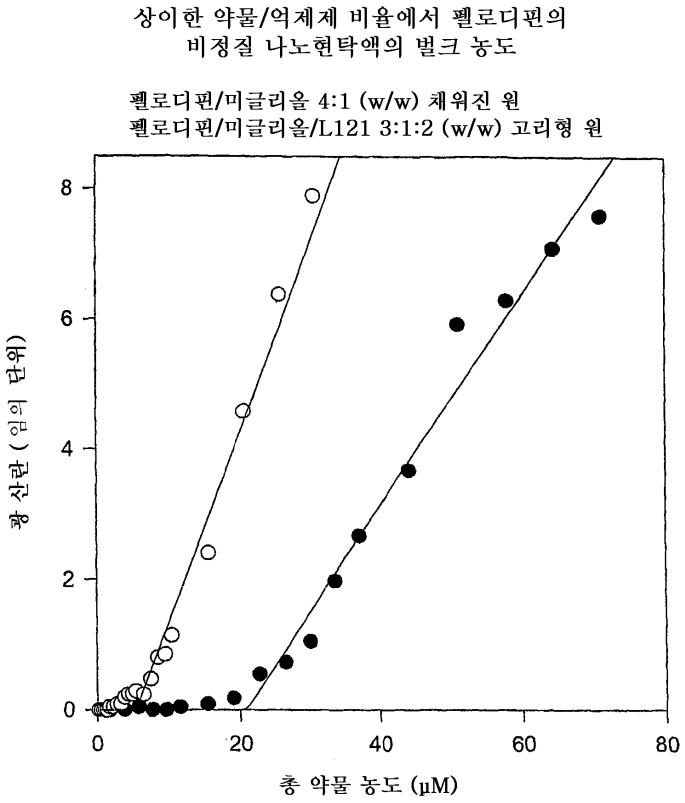
<146> 10% (w/w) 미글리올 812N, 0.4% (w/w) 나트륨 도데실 술페이트 (SDS) 및 10 mM NaCl을 함유하는 수중유 에멀젼을 60분 동안 초음파처리를 이용하여 제조하였다. 에멀젼 소적 크기를 동적 광 산란을 이용하여 측정하니 185 nm이었다.

<147> 레이저 회절로 측정했을 때 부피-평균 입도가 92 ㎛인, 0.32% (w/w) SDS를 함유하는 수중 결정질 트리클로산의 20% (w/w) 현탁액을 초음파처리 및 교반으로 제조하였다. 에멀젼 0.5 mL를 현탁액 0.5 mL과 혼합하고, 보통의 바이알에서 10분 동안 100℃로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 입도를 동적 광 산란을 이용하여 측정하니 185 nm이었다.

<148> 실온에서 2주 저장한 후, 결정이 서브마이크론 분산액에서 보이지 않았다.

도면

도면1


상이한 약물/억제제 비율에서 펠로디핀의
비정질 나노현탁액의 벌크 농도
펠로디핀/미글리올 4:1 (w/w) 채워진 원
펠로디핀/미글리올/L121 3:1:2 (w/w) 고리형 원
광 산란 (임의 단위)
0
2
4
6
8
0
20
40
60
80
총 약물 농도 (μM)