(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/107

(45) 공고일자 1996년10월02일
(11) 공고번호 특1996-0013281

(21) 출원번호	특1988-0014049	(65) 공개번호	특1989-0006225
(22) 출원일자	1988년10월28일	(43) 공개일자	1989년06월12일
(30) 우선권주장	특원소62-272770 1987년10월28일 일본(JP)		

닛본 신야쿠 가부시기가이샤 아만 히데아키
일본국 쿄오도시 미나미구 킷쇼오인 니시노쇼오 몬구찌쬬오 14반지

(72) 발명자 스기야마신
일본국 쿄오도시 미나미구 킷쇼오인 니시노쇼오 몬구찌 쬬오 14반지 닛본신야쿠 가부시기가이샤 내
오키타 아쓰이코
일본국 쿄오도시 미나미구 킷쇼오인 니시노쇼오 몬구찌 쬬오 14반지 닛본신야쿠 가부시기가이샤 내
세키 준조
일본국 쿄오도시 미나미구 킷쇼오인 니시노쇼오 몬구찌 쬬오 14반지 닛본신야쿠 가부시기가이샤 내
(74) 대리인 나영환

심사관 : 이병현 (책자공보 제4661호)

(54) 지방유제 형태의 비경구용 약물담체

요약

내용 없음.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

지방유제 형태의 비경구용 약물담체

[도면의 간단한 설명]

제1도는 실시예 8에서 제조한 본 발명의 약물담체의 입자크기를 광산락 입자크기 측정장치로 측정한 결과를 나타낸 것이다. 종축은 입자수, 횡축은 입자크기를 대수눈금으로 나타낸 것이다.

제2도는 시험예 2-1에서 검토한 검체시료와 대조시료를 생쥐(rat)에 정맥내 투여했을 때 혈장중 총 방사능의 추이를 나타낸 것이다. 종축은 방사능으로 확산된 덱사메타존 농도(ng/ml)를, 횡축은 투여 후의 경과시간(시간)을 나타낸다. ● 로 표시된 선은 검체시료를, ○ 로 표시된 선은 대조시표를 각각 나타낸다.

제3도는 시험예 2-2에서 검토한 검체시료와 대조시료를 생쥐에게 정맥내 투여했을 때의 항염증 활성를 카라게닌 부종의 억제율을 지표로해서 산출한 용량 작용곡선이다. 종축은 카라게닌 부종의 억제율을 %로 표시한 것이며, 횡축은 약물투여량을 덱사메타존으로 환산하여 대수눈금으로 나타낸 것이다. ● 로 표시된 선은 검체시료를, Δ 로 표시된 선은 인산덱사메타존을, ○ 로 표시된 선은 대조시료를 각각 나타낸다.

제4도는 시험예 2-9에서 검토한 검체시료와 비교용시료를 생쥐에게 정맥내 투여했을때의 혈장중 총 방사능의 추이를 나타낸 것이다. 종축은 방사능으로 환산된 덱사메타존 농도(ng/ml)를, 횡축은 투여 후의 경과시간(시간)을 나타낸다. ▲ 로 표시된 선은 검체시료를, ● 로 표시된 선은 비교용 시료를 각각 나타낸다.

제5도는 시험예 2-11에서 검토한 2종의 검체시료와 2종의 대조시료를 생쥐에 점안한 후 안구중으로 이동된 약물의 양을 나타낸 것이다. 종축은, 안구중의 약물농도(ng/g, 구아이아즐렌으로 환산)을, 횡축은 점안후의 시간경과 (시간)를 나타낸다. ▲ 로 표시된 선은, 검체시료-(1)를, Δ 로 표시된 선은

검체시료-(2)를, ■ 로 표시된 선은 대조시료-(1)를, ○ 로 표시된 선은 대조시료-(2)를 각각 나타낸다.

제6도는 시험예 2-13에서 검토한 검체시료와 대조시료를 생쥐에게 투여했을때의 혈관투과성에 대한 억제효과의 시간추이를 나타낸 것이다. 종축은 혈관투과성의 억제율을 퍼센트로, 횡축은 시료투여후의 시간경과(시간)를 나타낸다. ● 로 표시된 선은 검체시료를, ○ 로 표시된 선은 대조시료를 각각 나타낸다.

제7도는 시험예 2-13에서 검토한 검체시료와 대조시료를 생쥐에게 투여했을때의 혈관투과성에 대한 억제효과의 용량작용곡선을 나타낸 것이다. 종축은 혈관투과성의 억제율을 퍼센트로, 횡축은 약물투여량을 염산 디펜히드라민으로 환산하여 대수눈금으로 나타낸 것이다. ●로 표시된 선은 검체시료를, ○ 로 표시된 선은 대조시료를 각각 나타낸다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은, 그중에 함유된 약물의 혈액중에서 이행성 또는 적용부위에서 병변조직으로의 이행성을 개선시키기 위해 개량된 비경구용 약물담체에 관한 것이다.

함유된 약물의 혈액중 이행성 또는 적용부위에서 병변조직으로의 이행성을 개선시키기 위한 약물 담체에 관한 연구는 지금까지 많이 수행되어 왔다.

예를들면, 인지질로 조제한 리포솜에 약물을 포함시켜서 이용한 방법이 있다 (「Drug Carriers in Biology and Medicine」(1979), G 그레고리아디스 편찬, 대학출판부).

그러나, 이 방법은 ① 수층을 2중 지질층에 포함시킨 리포솜이 보존시 안정성에 문제가 많다는 점, ② 혈액중에 투여했을 경우, 거의 모든 약물이 간장 및 비장등의 세망내피계(RES)의 발달 조직에 흡수되어 기타 세포나 조직에 분배되기 힘들다는 점등의 결점을 지닌다. 이것은, 리포솜이 2개의 인지질 분자막에 의해 내외의 수층이 구별되는 구조를 갖고 있으므로 각종 힘에 대해 안정되지 않을 것으로 생각되어, 응집에 의한 입자크기의 증대도 보존시의 결점으로 공지되어 있다.

최근의 연구로는, 종래부터 고칼로리의 수액으로서 영양 보급을 위해 임상적으로 사용되고 있는 대두유와 난황 레시틴으로 구성된 입자크기 0.2㎛의 지방 유제에 여러가지 약물을 용해시켜 사용하는 기술이 있는데, 이는 상기 목적에 대해 양호한 결과를 내고 있다(최신의학. 40, 1806-1813(1980)). 이것은 내부에 수층을 지니지 않은 리포솜에 비해 극히 안정하게 보존될 수 있는 것을 특징으로 한다.

그러나, 이것은 상기 간장등의 세망내피계에 신속하게 흡수되는 성질을 지닌다. 이와같이, 대사가 신속한 것은, 고칼로리 수액으로서는 바람직하나, 상기 목적에 적합한 약물 담체의 경우에는 다른조직으로의 약물 분배도가 낮아지는 문제점을 지니므로 반드시 바람직한 것은 아니었다.

또한, 공표 특허공보(특표소 63-500456호 공보)에는, 90%가 100±30nm의 지방유제를 약물 담체로 하는 기술이 공지되어 있다. 이것도 간장이나 비장등의 세망내피계로의 집적성을 지니는 것을 특징으로 하나, 상술한 바와 같이 다른 조직으로의약물 분배상의 문제점을 갖고 있었다.

상기 문제점을 해결하는 수단으로서, 단순 지질(스테롤류 포함, 본 명세서와 동일), 복합 지질, 및 아폴리포 단백으로 구성된 혈청 리포단백을 약물 담체로 응용하는 기술이 공지되어 있다(특개소 60-163824호공보).

그러나, 이러한 경우 리포 단백이 생리적으로 특이한 인식능을 지님에 따라 약물이 세포로 도입되는데 있어서의 수용체를 통해 약물이 신속하게 조직으로 이행되기 때문에, 혈중에서의 소실이 비교적 빨리 이루어지고, 이로 인해 수용체 활성이 낮은 조직으로의 이행이 충분치 않으며, 또한 아폴리포 단백이 필수적인 구성성분이 됨에 따라 제조 비용이 높아지는 공업 기술상의 결점을 지니고 있다.

또한, 입자크기가 200nm인 지방유제를 다시 미세화하는 시험(특개소 62-029511호 공보)이 공지되어 있으나, 이것은 사용되는 난황 레시틴이 적어 생성되는 미세입자가 시간이 지남에 따라 재응집되므로 안정성의 문제를 갖고 있었다. 또한, 생체내에서의 안정성에도 결점이 있고, 다른 조직으로의 이행성면에서도 바람직하지 않다.

통상적으로, 투여된 약물은 그 약물 분자의 고유 성질에 따라 생체내로 이동분포한다. 따라서, 작용부위에 도달한후 약효가 발휘된다. 이때 약효 발현이 필요한 부위에만 약물이 집중되는 것이 바람직하나, 일반적으로는 신체에 약물이 분포되어 불필요한 부위에도 약물이 이동한다. 특히 이와 같은 점이 부작용의 원인이 된다. 이러한 점으로 인해, 약물의 체내 이동상태에 대한 개선의 중요성 및 필요성이 발생한다.

본 발명자들은 상기와 같은 점을 감안하여, (1) 약물의 약리작용에 영향을 미치지않고, (2) 병소 조직내로만 약물이 효율적으로 선택적으로 이행할 수 있게 하고, (3) 또한, 세망내피계에 의한 흡수를 저하시키고, (4) 약물의 혈중 농도를 지속시키고, (5) 요구되는 약물 투여량을 감소시킬 수 있는 새로운 약물 담체를 계속 검토한 결과, 본 발명을 완성시키는데 성공하였다.

본 발명의 요지는 다음과 같다 :

(1) 약물 담체가, 핵이 되는 지용성 물질 및 그 표면을 덮고 있는 지용성 물질로 구성된 지방유체로서 존재하되, 리포솜과 같이 내부에 수층을 지닌 형태는 아닌점 ; (2) 약물담체중에서 약물이 분산, 용해, 혼합되어 미셀을 형성하거나, 또는 지질과 화학적 결합 상태로 존재하고 있는점 ; (3) 입자크기가 5nm 이상 100nm 미만의 범위내에 있는 점.

이는 하기에서 자세히 설명한다.

본 발명의 약물담체는 안정한 지방유제로서의 형태를 지닌다.

그 입자크기는 5nm 이상 200nm 미만의 범위내에 있는 것이 세망 내피계에 의한 흡수를 방지하는데 바람직하다. 이러한 초미세화를 통해, 직경이 0.2㎛ 정도인 지망유제에 비해 혈중농도를 높게 유지할 수 있다.

특히, 100nm 이하가 보다 바람직하다. 이는 혈관 투과성이 항진된 부위로부터 혈관외로의 누출이 용이하기 때문이다.

혈관에는 여러가지 기공시스템(직경 9nm 이하의 작은 기공 시스템과 직경 25-70nm의 큰 기공 시스템이 존재하며, 신생혈관을 포함한 각종 병변부위에서는 투과성이 더욱 증가하는 것으로 알려져 있다)으로 일컬어지는 부위, 또는 기타 세포간극이 존재하는데, 염증, 종창, 죽종(atheroma)을 비롯한 각종 병변부위에서는 혈관 투과성이 항진된다는 점은 공지되어 있으며, 이와같은 부위에서는 본 발명의 약물담체가 혈관보다 많이 선택적으로 누출되어, 병변 조직내로 이동한다. 이와 동시에, 상기 약물 담체에 포함되어 있는 약물도 병소내로 이동한다. 이로써 약물이 선택적으로 용이하게 병변부로 이동하므로, 병변부위에서의 약물 농도가 높아져서 그 효과가 증재될 수 있다. 또한, 본 발명의 약물 담체를 사용할 경우에는, 지질과 함께 약물이 투여되므로 약물의 서방성 및 약물의 임파 지향성도 개선된다. 본 발명의 약물 담체는 또한 빈식세포에 대한 피빈식성을 지닌다.

본 발명의 특징은 초미립자화된 지질(지방유제 입자)을 약물담체로서 사용하는 것이다. 이 초미립자화를 통해, 상술한 효과뿐만 아니라 세망내피계 조직에 의한 흡수를 억제하는 등의 상기 문제점을 모두 해결할 수 있다.

이로써, 약물의 혈중농도가 지속되는 효과도 얻을 수 있다.

본 발명의 약물 담체는, 대두유와 난황 레시틴으로 구성된 고칼로리 수액을 응용한 종래 기술에 비해, 핵(예를들면, 단순지질)에 대한 표층(예를들면, 복합지질)의 비율을 높임으로써 초미립자화한 것을 특징으로 한다.

본 발명의 약물담체를 초미립자화하기 위해서는, 표층(예를들면, 복합지질)의 함량비율을 15% 이상 70%이하로 하는 것이 바람직하다. 이는, 초미립자화에 의해 약물담체 핵의 표면적이 증대하므로, 표층으로 핵을 덮어 안정화 하기 위해서는 복합지질의 양을 증가시킬 필요가 있기 때문이다. 15% 미만의 복합지질을 사용한 경우에는, 직경이 0.2㎛ 이상인 입자가 혼입되며, 70% 이상의 복합지질을 사용한 경우에는 리포솜 입자가 혼입된다. 이러한 성분 구성에 의해 안정한 미립자화 유제가 수득되는데, 이것은 극히 우수한 약물담체로 이용될 수 있음이 본 발명에 의해 비로소 밝혀졌다.

즉, 본 발명의 약품 담체는 핵이 되는 물질과 표층이 되는 물질로 구성된 지방유제의 형태를 지니는 것으로 생각되며, ① 지방유제의 핵을 구성하는 물질이 단순지질, 유도지질, 또는 약물 그자체, 또는 이들의 혼합물로서, 약물담체중의 그 함유비율을 30-85%이고 ; ② 지방유제의 표층을 구성하는 물질은 복합지질, 유도지질, 또는 약물 그자체, 또는 이들의 혼합물로서, 약물 담체중의 그 함유 비율은 15-70%이며 ; 또한 상기 ①과 ②의 성질을 동시에 지닌, 평균입자 크기가 100nm 미만인 약물을 함유한 약물담체(지방유제입자)를 얻을 수 있다.

본 발명에 있어서, 적용된 약물이 약물 담체로부터 쉽게 유리되지 않도록 하기 위해, 그 함유형태는 약물 담체중에 분산, 용해도거나, 약물담체 구성성분과 혼합되어 미셀을 형성한 상태, 또는 약물 담체 구성 성분과 화학적 결합된 상태가 요구된다.

본 발명의 약물담체에 사용되는 지질로서는, 천연 동·식·광물로부터 추출된 단순지질, 유도지질 및 복합지질 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 예를 들면, 난황, 대두, 목화, 채종, 옥수수, 깨, 땅콩, 홍화, 소의 조직, 돼지조직, 양조직 등에서 취한 단순지질, 유도지질, 또는 복합지질, 또는 순합성적으로 제조된 단순지질, 유도지질, 또는 복합지질중 임의의 것을 선택할 수 있다.

단순지질로서는, 예를들면 정제 대두유, 면실유, 채종유, 참기름, 옥수수기름, 땅콩기름, 잇꽃유, 트리올레인, 트리리놀레인, 트리팔미틴, 트리스테아린, 트리미리스틴, 트리아라키도닌 등의 중성 지질을 들 수 있다.

또한, 콜레스테릴 올레이트, 콜레스테릴 리놀레이트, 콜레스테릴 미리스테이트, 콜레스테릴 팔미테이트, 콜레스테릴 아라키데이트 등의 스테롤 유도체도 들 수 있다. 이는, 혈관내피등에 존재하는 여러가지의 리파제류에 의해 중성 지질은 비교적 용이하게 분해되는데 비해, 콜레스테롤 유도체는 라파제류에 의한 분해가 어려우므로, 체내에서의 안정성이 더욱 증가하는 것에 기인하 것이다.

유도지질로서는, 예를들면 콜레스테롤 및 스테아린산, 팔미틴산, 올레인산, 리놀산, 리놀렌산, 에이코사펜타엔산등의 지방산이나 그 유도체, 및 스쿠알렌 등을 들 수 있다. 이들은 유화보조제로서도 사용된다. 또, 아존등의 유상 화합물도 들 수 있다.

복합지질로서는, 예를들면, 난황, 대두, 소의 조직, 돼지조직 등에서 추출된 인지질 또는 순합성적으로 수득된 인지질 및 당지질을 들 수 있다.

인지질로서는 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜셀린, 포스파티딜이노시톨 등을 들 수 있다. 예를들면, 난황 포스파티딜콜린, 대두포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디미리스토일포스 파티딜콜린, 디스테아로일 포스파티딜콜린, 디올레오일포스파티딜콜린, 디팔미토일 포스파티딜 이노시톨 등을 들 수 있다. 이들의 수소첨가물도 사용할 수 있다.

그중에서도 바람직한 대표예로서, 난황 포스파티딜콜린을 들 수 있다.

당지질로서는 세레브로시드 등을 들 수 있다. 스테릴글루코시드류, 예를들면 β-시토스테릴-β-D-글루코시드등도 들 수 있다. 또한, 약물 담체에 표면하전을 부여하기 위하여 스테아릴아민, 디세틸포스페이트, 포스파티딘산 등의 하전을 지닌 지질도 사용할 수 있다.

본 발명을 적용시킬 수 있는 약물로는 의약상 허용되는 모든 것이 가능하다.

물에 불용성 또는 난용성인 약물도 사용할 수 있다. 본 발명의 약물은 담체와 용이하게 복합체를 형성한다.

수용성 약물은 담체의 구성성분(예를들면, 지질등)과 화학적으로 결합시켜 사용함으로써, 본 발명의 약물담체를 형성할 수 있다.

약물은 생체내에서 불안정하므로, 지금까지는 투여가 불가능했으나, 본 발명의 약물담체를 사용할 경우, 용이하게 투여할 수 있다. 본 발명의 약물 담체에 수용된 약물은 지질의 기름방울중에 존재하여 주위의 환경으로부터 차단된 상태로 존재하므로, 효소적 또는 비효소적인 분해를 억제할 수 있다.

본 발명의 약물담체를 적용할 수 있는 약물은 상술된 바와 같이 특별히 제한되어 있지 않다. 예를들면, 항염증제, 진통제, 항알레르기제, 항생물질, 화학요법제, 항암제, 항바이러스제, 항동맥경화제, 항지혈증제, 항궤양제, 면역조절제, 백신류, 라디칼 제거제, 기관지 확장제, 최면제, 트랭퀼라이저, 국소마취제, 진단약등을 들 수 있다. 이들의 예로는 안시타빈, 플루오로 우라실, 마이토마신 C, 마이토마이신 C 팔네실산아미드, 마이토마이신 C 팔네실초산아미드, 카르모플, 프토라플 팔미틴산 에스테르, 5-플루오로 우라실 미리스틴산 에스테르, 아드리아 마이신, 다우노마이신, 아크랄비신, 마크랄비신, 빈블라스틴, 빈클리스틴, 시타라빈 지방산 에스테르, 미토탄, 에스트람스틴 등의 항암제, 또는 디클로로프라벤 등의 항바이러스제, 스테로이드제(예를들면, 덱사메타존 팔미틴산 에스테르, 하이드로코티존 팔미틴산 에스테르, 플레드니졸론 팔미틴산 에스테르, 덱사메타존 스테아린산 에스테르, 메틸 플레드니졸론, 파라메타존, 플루오시놀론 아세토니드, 벡타메타존 프로피온산 에스테르, 하이드로코티존 지방산 에스테르, 알도스테론, 스필로노락톤등), 및 비스테로이드제(예를들면, 이브플로펜, 플루페남산, 케토프로펜, 페나세틴, 안티피린, 아미노피린, 페닐부타존인돌초산 에스테스, 비페닐프로피온산 유도체, 인도메타신, 인도메사신 에톡시 카르보닐 메틸 에스테르, 인도메타신 스테아릴 에스테르, 금(金)티올린고산세틸에스테르, 디클로페낙, 아세틸 살리실산 및 그 유도체 등)를 들 수 있다.

트라니라스트, 케토티펜, 아젤라스틴 등의 항알레르기제도 사용할 수 있다. 항생물질 및 화학 요법제로서는, 예를들어 테트라사이클린류, 에리스로마이신, 미데카마이신, 아마포테리신, 나리딕스산, 글리세오푸르빈, 미노사이클린 등을 들 수 있다. 프로스타그란딘제의 예로서는, PGE 1, PGA 1, PGA 1 알칼에스테르, PGE 1 알킬 에스테르, PGE 1 유도체, PG1 2유도체, PGD 2유도체 등을 사용할 수 있다. 디펜히드라민, 올페나디린, 클로로페녹사민, 클로르페닐라민, 포르메탄딘, 메크리딘, 시플로헵타딘, 록사티딘 아세테이트 등의 항히스타민제도 들 수 있다. 또, 리도카인, 벤조카인, 단트롤렌, 코카인, 테트라타인, 피페로카인, 메피라카인 등 및 이들의 유도체 등의 국소마취제도 들 수 있다. 간장해 개선제 (예를들면, 마로티라이트, 글리틸레틴산, 아세틸 글리틸레틴산 에틸에스테르, 글리틸레틴산 메틸 에스테르 등)나 항궤양제(예를들면, 팔네솔, 게라니올, 게팔네이트, 테플레논, 푸라우노틀, 소팔콘 등)를 들 수 있다.

중추신경 작용약(예를들면, 페노베르비탈, 메타카론, 헤로인, 디아제팜, 메타제팜, 푸라제팜, 클로티아제팜, 에티조람, 메클리딘, 브클리딘, 아디페닌, 메탄페타민, 이미플라민, 클로르이미플라민, 아미트리프틸린, 미안세린, 트리메타디온, 펜스키시미드, 테트라벤자미드, 벤즈키나미드, 칸플, 디모폴라민, 스트리키니네, 클로르프로마딘, 프로메타진, 프로클로르페라딘, 멕타딘, 트리플루프로마딘, 레보메프로마딘, 디페니돌등 및 이들의 유도체)도 들 수 있다. 뇌혈관 확장제(예를들면, 신나리딘 등)도 들 수 있다. 기관지 확장제로서는 베스트필린이나 기타 테오필린 유도체, 메틸에페드린 등을 들 수 있다. 항콜린제(예를들면, 벤즈트로핀, 피조스티그민, 아트로핀, 스코폴라민 등), 부교감신경 차단제(예를들면, 옥시펜시클리민, 피렌제핀, 에토미드린 등), 칼슘 차단제(예를들면, 딜티아젬, 니페디핀, 베라파밀 등), α-차단제(예를들면, 디벤자민, 페녹시벤자민 등), 진해제(예를들면, 노스카핀, 덱스트로메톨판, 펜톡시베린, 벤프로펠린 등), 전립선비대 치료제(예를들면, 가스트론, 옥센데론 등), 녹내장 치료약(예를들면, 필로카르핀 등), 평활근 작용약(예를들면, 스팔테인, 파파베린 등), 항지혈증 치료약(예를들면, 클로피블레이트, 심피브레이트, 프로브콜등)등도 들 수 있다. 기타, 예를들면 아미노산, 비타민류, 딜라젭, 유비데카레논, 플라복세이트, 사이클로스포린, 인플루엔자 등의 백신, 디벤즈티온, 디페닐피라린, 페노바륨, 메타디온, 토피소팜, 리모넨 등도 들 수 있다.

항산화제 (예를 들면, 토코페롤, 플라본 유도체, 몰식자산(沒食子酸) 유도체, 코피산 유도체, 고시폴, 세자몰, 옥시지방산류, 칸펜, 시네올, 로스마놀, 오이게놀, 필로즐신류, 카테킨류, 리그난류 연체, p-쿠마린산, 스테롤류, 터펜류, 브로모페놀 등)도 본 약물담체의 구성요소의 하나로서 본 발명 약물담체를 형성시킬 수 있다.

또한, 구아이아즐렌이나 정유성 생약(예를들면, 행인유, 회향유, 타임유, 테레핀유, 유칼리유, 팜유, 케시유, 동백 기름, 박하유, 종향유, 민트유, 세지유, 기타 향신용 생약성분 등)도 본 약물담체의 구성요소의 하나로서 본 발명의 약물담체를 형성시킬 수 있다.

진단약으로서는, 예를들면 방사성 도위원소로 표식된 화합물, 방사성 약품이나 요오드계 X선 조영제인 요오드화 게시유 지방산 에스테르 등을 들 수 있다.

본 발명의 약물담체를 적용시킬 수 있는 약물은, 상술한 바와 같이 특별히 제한되지는 않으나, 약물담체가 지닌 특성을 판단할대, 염증, 종창, 혈관, 또는 면역·임파계에 관하여는 약물이 일반적으로 바람직하다.

본 발명의 약물담체의 약물농도는, 약물의 생물학적 활성에 따라, 약물 담체중 함량 비율이 85%를 넘지않는 범위에서 적당히 증감시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 약물담체를 사용한 제제중의 본 발명의 약물담체의 농도는 필요에 따라 임의로 적당히 증감될 수 있다.

본 발명의 약물담체 및 이것을 사용한 제제의 제조시에는 종래부터 수행된 여러 가지 유제제조법을 응용할 수 있다. 예를들면, 약물을 함유한 전체 구성성분을 만톤-가울린형 균질화기, 미세액화기, 초음파 균질화기 등으로 충분히 미세화하여 형성시키는 방법, 또는 계면활성제(예를들면, 담즙산), 수용성 용매(예를들면, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜) 등으로 가용화한 후 투석이나 겔 여과방식으로 계면활성제나 수용성 용매 등을 제거하여 형성시키는 방법등으로 제조할 수 있다. 이때, 유화보조제로서 지방산 또는 그 유도체 등을 첨가할 수도 있다. 또한, 상기된 방법으로 제조한 직경 200㎚ 이상의 입자를 포함하지 않는 지방유제에 약물을 첨가하여 수득할 수도 있다.

본 발명의 약물담체의 형상이나 입자크기는, 전자현미경, 광산란 방식의 입자크기 분석장치, 막여과기에 의한 여과등으로 용이하게 확인할 수 있다.

본 발명의 약물담체 제제의 임의 성분으로는, 일반 주사제에 사용되는 첨가가제 및 보조물질 등을 들 수 있다. 예를들면, 산화방제, 방부제, 안정화제, 등장화제, 완충제 등을 들 수 있다. 이들의 첨가제, 보조물질 등의 요구량 및 최적량을 그 목적에 따라서 변화될 수 있다.

상기와 같이하여 수득된 본 발명의 약물 담체는, 필요에 따라서 멸균(예를들면 여과멸균이나 고압증기멸균)하여, 질소가스와 함께 앰플중에 봉입할 수 있다. 또, 필요에 따라서 동결건조 시킬 수 있다. 동결건조된 본 발명의 약물담체는, 적당한 용액을 첨가하여 복원시킬 수 있다.

본 발명의 약물담체는, 사람 또는 동물의 정맥내에 투여하는 것이 일반적이지만, 필요에 따라서 동맥내, 근육내, 및 피하등에 투여할 수도 있다.

또한, 본 발명의 약물담체는, 점안제, 점비제, 경구투여제, 또는 좌제등으로서도 사용할 수 있다. 이 경우에 있어서는, 의약상 허용되는 기제, 부형제등의 첨가제를 임의의 성분으로 들 수 있다.

[효과]

본 발명에 의하면 약물의 이용가치를 현저하게 높일 수 있다. 본 발명 약물담체의 효과는 종래의 문제점을 극복하여, ① 병소로의 약물이행성을 개선한 점, ② 세망내피계로의 흡수를 억제시킨 점, ③ 함유된 약물의 혈중농도를 지속시킨 점, ④ 보존시 안정성을 확보시킨 점, ⑤ 제조비용을 절감시킨 점 등에 집약될 수 있다.

이들 효과는 본 발명에 의해 비로소 이루어진 것이다.

본 발명의 약물담체의 구성성분은, 종래부터 의료 현장에서 의료용으로 사용된 의료상 허용되는 지질을 주성분으로 하기 때문에 매우 안전하게 사용할 수 있는 것을 특징으로 한다.

[실시예]

이하에서는 본 발명의 약물담체의 제조에 관한 실시예를 들어서 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명이 이것들만에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

트리올레인 27㎎에 난황 레시틴 38㎎ 및 구아이아즐렌(항염증제) 10㎎을 첨가하고, 이것에 생리식염수 10㎖를 가한후, 프로브형 초음파 균질화기(브랜슨 소니파이어 모델 185)를 사용하여, 빙냉하에서 60분간 초음파 처리를 실시하였다. 생성된 구아이아즐렌-함유 약물담체는 청색이었다. 이것은 광산란 입자크기 측정장치로 측정한 결과, 평균 입자크기는 26.4㎚였다. 또, 전자현미경으로 형태를 관찰한 결과 균일한 구형의 초미립자로서 밝혀졌다.

리포솜과 같은 지질 2분자막은 확인되지 않았다. 또, 0.2㎛의 여과막을 100% 모두 통과함에 따라, 0.2㎛ 이상의 입자는 포함되지 않음을 알았다.

실시예 2

난황 레시틴 2.5㎎, 및 구아이아즐렌 10㎎을 가하고, 이것에 생리식염수 10㎖을 가한 후, 프로브형 초음파 균일화기(브랜슨 소니파이어 모델 185)를 사용하여 빙냉하에서 60분간 초음파 처리를 실시하였다. 생성된 구아이아즐렌-함유 약물 담체를 광산란 입자크기 측정장치로 측정한 결과, 평균 입자크기는 48.4㎚이었다. 또, 0.2㎛의 여과막을 100% 모두 통과함에 따라, 0.2㎛ 이상의 입자는 포함되지 않음을 알았다.

실시예 3

트리올레인 100㎎에, 난황 레시틴 100ng 및 덱사메타존(항염증제)에 지방산을 화학적 결합시킨 화합물(덱사메타존 팔미틴산 에스테르) 4㎎을 첨가하고, 이것에 0.24M의 글리세린 수용액 10㎖을 첨가한 후, 프로브형 초음파 균질화기(브랜슨 소니파이어 모델 185)를 사용하여, 빙냉하에서 60분간 초음파 처리를 실시하였다. 생성된 덱사메타존 팔미틴산 에스테르-함유 약물 담체는 희미한 청백색으로 증명되었다. 이것을 광산란입자 크기측정 장치로 측정한 결과, 평균 입자크기는 29.9㎚였다.

또한, 0.2㎛의 여과막을 100% 모두 통과함에 따라, 0.2㎛ 이상의 입자는 포함되지 않음을 알았다.

실시예 4

트리올레핀 80㎎에 콜레스테릴 리놀레이트 20㎎, 난황 레시틴 100㎎ 및 덱사메타존 팔미틴산 에스테르 4㎎을 가하고 이것에 0.24M의 글리세린 수용액 10㎖을 가한 후, 프로브형 초음파 균질화기(브랜슨 소니 파이어 모델 185)를 사용하여 빙냉하에서 60분간 초음파 처리를 실시하였다. 생성된 덱사메타존 팔미틴산 에스테를 함유한 약물담체는 희미한 청백색이었다. 이것을 광산란 입자크기 측정 장치로 측정한 결과, 평균 입자크기는 30.6㎚였다. 또, 0.2㎛의 여과막을 100% 모두 통과함에 따라, 0.2㎛ 이상의 입자가 포함되지 않음을 알았다.

실시예 5

콜레스테릴리놀레이트 100mg, 난황 레시틴 100mg 및 덱사메타존 팔미틴산 에스테르 4mg을 가하고, 여기에 0.24M의 글리세린 수용액 10ml을 가한 후, 프로브형 초음파 균질화기(브래슨 소니파이어 모델 185)를 사용하여 60℃로 가온하면서 60분간 초음파 처리를 실시하였다. 생성된 덱사메타존 팔미틴산 에스테르를 함유한 약물담체는 희미한 청백색을 띠었다.

이것을 광산란 입자크기 측정장치로 측정한 결과, 입자크기는 22.7nm 였다. 또한, 0.2㎛의 여과막을 100% 모두 통과함에 따라 0.2㎛ 이상의 입자가 포함되지 않음을 알았다.

실시예 6

트리올레인 100mg에 난황레시틴 100mg, 및 디펜히드라민(항히스타민제) 10mg을 첨가하고, 이것에 0.24M의 글리세린 수용액 10ml를 첨가한 후, 프로브형 초음파 균질화기(브랜슨 소니파이어 모델 185)를 사용하여, 빙냉하에서 60분간 초음파 처리를 실시하였다. 생성된 디펜히드라민-함유 약물담체는 희미한 청백색을 띠었다. 이것을 광산란 입자크기 측정장치로 측정한 결과 평균입자 크기는 31.6nm였다. 또한, 0.2μ의 여과막을 100% 모두 통과함에 따라, 0.2μ 이상의 입자가 포함되지 않음을 알았다.

실시예 7

트리올레인 100mg에 난황레시틴 100mg을 첨가하고, 이것에 0.24M의 글리세린 수용액 10ml를 첨가한 후, 프로브형 초음파 균질화기(브랜슨 소니파이어 모델 185)를 사용하여, 빙냉하에서 60분간 초음파 처리를 실시하였다. 생성된 약물담체는 희미한 청백색을 띠었다. 이것을 광산란 입자크기 측정 장치로 측정한 결과, 평균 입자크기는 47.2nm였다. 또한, 0.2㎛의 여과 막을 100% 모두 통과함에 따라, 0.2㎛ 이상의 입자가 포함되지 않음을 알았다.

빈블라스틴(항암제)에 지방산을 화학적으로 결합시킨 화합물(빈블라스틴 팔미틴산 에스테르) 500㎛을, 상기 수득된 약물담체에 가하여 은근하게 6시간동안 혼합하고, 교반한후, 약물담체내에 약물을 넣었다. 이로써, 약물을 함유한 약물담체를 수득하였다.

5-플루오로우라실(항암제)에 지방산을 화학적으로 결합시킨 화합물(5-플루오로우실 팔미틴산 에스테르) 500㎍을 상기 수득된 약물담체에 가하여 은근하게 6시간 동안 혼합하고, 교반한 후 약물담체내에 약물을 집어넣었다. 이로써, 약물을 함유한 약물담체를 수득하였다.

시타라빈(항암제)에 지방산을 화학적으로 결합시킨 화합물(시타라빈 레브린산 에스테르) 500μ을, 상기 수득된 약물담체에 가하여 은근하게 6시간동안 혼합하고 교반한 후, 약물담체내에 약물을 집어넣었다. 이로써, 약물을 함유한 약물담체를 수득하였다.

실시예 8

트리올레인 80mg, 콜레스테릴 리놀레이트 20mg, 및 난황 레시틴 100mg에 0.24M의 글리세린수용액 10ml을 첨가한 수, 프로브형 초음파 균질화기(브랜슨 소니파이어모델 185)를 사용하여, 빙냉하에서 60분간 초음파 처리를 실시하였다. 생성된 약물담체는 희미한 청백색을 띠었다. 이것을 광산란 입자크기 측정장치로 측정한 결과, 입자크기는 19.1nm였다. 제1도에는 그 분석 결과를 나타냈다. 또한, 0.2㎛의 여과막을 100% 모두 통과함에 따라, 0.2㎛ 이상의 입자가 포함되지 않음을 알았다.

실시예 9

정제대두유 20mg에 난황 레시틴 20mg을 첨가하고, 이것에 0.24M의 글리세린 수용액 10ml을 첨가한후, 프로브형 초음파 균질화기(브랜슨 소니파이어 모델 185)를 사용하여, 빙냉하에서 60분간 초음파 처리를 실시하였다. 생성된 약물담체는 희미한 청백색을 띠었다. 이것을 광산란 입자크기 측정장치로 측정한 결과, 평균입자크기는 16.1nm였다. 또한, 0.2㎛의 여과막을 100% 모두 통과함에 따라, 0.2㎛ 이상의 입자가 포함되지 않음을 알았다.

또한, 상기와 동일하게 정제 대두유 40mg을 사용하여 약물담체를 제조하였다. 생성된 약물담체는 희미한 청백색을 띠었다. 이것을 광산란 입자크기 측정장치로 측정한 결과, 평균 입자크기는 37.7nm였다. 또, 0.2㎛의 여과막을 100% 모두 통과함에 따라, 0.2㎛ 이상의 입자가 포함되지 않음을 알았다.

실시예 10

대두유 10g에 난황 레신틴 10g을 첨가하고, 여기에서 0.24M의 글리세린 수용액 1μ을 가한 후 미세액화기를 사용하여 유화시켰다. 생성된 약물담체는 0.2㎛의 여과막을 100% 모두 통과하였으며, 이로써 0.2㎛ 이상의 입자가 포함되지 않음을 알았다.

[본 발명 약물담체의 안정성 시험]

시험예 1-1

실시예 1에서 수득된 시료를 질소가스와 함께 용량 1ml의 갈색 앰플에 봉입하고, 통상적인 방법에 따라 60℃에서 4주간 학대 시험을 수행하였다. 구아이아즐렌의 잔존율은 98.3% 이상이고, 본 발명의 약물담체는 약물안정성의 효과를 지님이 확인되었다.

시험예 1-2

상시 실시예 1, 실시예 3 및 실시예 4에서 수득된 시료를 질소 가스와 함께 용량 1ml의 갈색 앰플에 봉입하였다. 이것을 오토 클레이브로 고압증기 멸균처리한 후, 시료의 입자크기를 광산란 입자크기 측정장치로 측정한 결과, 각각 처리전과의 뚜렷한 차이는 없었고, 응집이나 입자크기의 증대도도 확인되지 않았다. 또한, 이것을 4℃에서 6개월동안 보존한 경우, 응집등의 변화가 확인되지 않았다.

시험예 1-3

상기 실시예 3에서 수득된 시료를 통상적인 방법에 따라 동결건조시켰다. 이어서, 주사용 증류수를 첨가하여 교반하고, 복원시킨 후 시료의 입자크기를 광산란 입자크기 측정장치로 측정한 결과, 평균 입자 크기는 28.3nm이었고, 뚜렷한 응집이나 입자크기의 증대는 확인되지 않았으며, 균일하게 분산되어 있었다.

[본 발명의 유용성 시험]

시험예 2-1

실시예 3과 동일하게 제조된 ^{3}H 표식 덱사메타존 팔미틴산 에스테르를 함유한 본 발명의 약물담체를 검체시료로 사용하였다. 대조시료로서는, 종래 기술로 제조한 직경 0.2㎛의 지방유제를 사용하였다. 이 대조시료는 ^{3}H 표식 덱사메타존 팔미틴산 에스테르 4mg, 정제 대두유 100mg, 난황레시틴 12mg에 0.24M의 글리세린 수용액 10ml을 첨가하여 유화한 것이다.

검체시료 및 대조시료를 생쥐(rat)에게 정맥내 투여한 후, 혈증농도 추이를 검토하였다.

제2도에는, 검체시료 및 대조시료를 덱사메타존으로 환산된 0.05mg/kg의 투여량으로 SD계 수컷 생쥐(체중 : 약 210g)의 꼬리정맥에 정맥내 투여했을때의 혈장중 총방사능의 추이를 덱사메타존으로 환산하여 표시하였다. 대조시료는 신속하게 혈장중에서 소실되었으나, 검체시료는 혈장에서 서서히 소실되었다. 분포 상에서 소실 반감기는 각각 10.5분, 및 5.5분 이었다.

시험예 2-2

실시예 4와 동일하게 조제한 ^{3}H 표식 덱사메타존 팔미틴산 에스테르를 함유한 본 발명의 약물담체를 검체시료로 하고, 시험예 2-1에서 사용한 것과 동일하 대조시료를 사용하여, 카라게닌 부종에 의한 염증 부취로의 약물이행에 대하여 검체시료와 대조시료를 비교하였다.

[표 1]

표 1. 카라게닌 염증부로의 약물 이행

	검체시료	대조시료
염증이 있는 발 (mg)	475±175	154±17
염증이 있는 발 (ng/g)	204±53	64± 8
대조발 (mg)	164± 19	89±24
대조발 (ng/g)	94± 8	52±14
부종부분 (ng/g)	538±142	94±42
혈장 (ng/g)	448± 38	122±12

* 수치 표시는 (평균±표준편차)

SD 계 수컷 생쥐(체중 : 약 195g)의 한쪽 발바닥에 0.5% λ-카라게닌 0.1ml을 피하투여하고, 카라게닌 부종을 유도하였다. 카라게닌 투여 2시간후, 꼬리정맥내에 덱사메타존으로 환산된 0.5mg/kg의 용량의 검체시료와 대조시료를 정맥내 투여하였다. 정맥내 투여하고 60분이 지난후, 복부대동맥에서 채혈하여 혈장을 취하고, 염증이 있는 발 및 반대발(대조발)을 족수관절로부터 절단하였다. 각각의 방사능은 시료 연소장치로 처리한 후 측정하였다.

표 1에 있어서, 검체실는 대조시료에 비해 다량의 약물이 염증부위(부종부분)로 이행되어, 염증부위로의 강한 집적성이 인정되었다. 염증에 의해 생긴 부종부분에서는 대조시료의 5.7배에 해당하는 약물 농도가 확인되었다.

시험예 2-3

표 2는 상기 시험예 2-2에 사용한 것과 동일한 검체시료와 대조시료를 사용하여, 생쥐 흉막염 모델에 있어서 흉수중으로의 약물이행과 주요 조직으로의 이행을 비교 검토한 것이다.

SD 계 수컷 생쥐(체중 ; 약 300g)의 흉공내에 2% λ-카라게닌 0.1ml을 주입하였다. 카라게닌 투여 2시가 30분후 꼬리정맥내에 덱사메타존으로 환산된 1.25mg/kg의 투여량의 검체시료 및 대조시료를 정맥내 투여하였다. 정맥내 투여 30분후 복부 대동맥에서 탈혈하고, 이어서 흉수를 생리 식염액으로 씻어낸후 10ml를 취해 방사능을 측정하였다. 동시에 주요 장기도 적출하여, 시료 연소장치로 처리한 후에 각각의 방사능을 측정하였다.

[표 2]

표 2. 염증부위 및 주요조직으로의 이행

	검체시료	대조시료
흉수(μg)	2.65	0.68
횡격막(μg/g)	1.06	0.68
비장(μg/g)	3.05	27.34
간장(μg/g)	7.71	17.84
심장(μg/g)	1.53	1.53
폐(μg/g)	2.36	1.93
신장(μg/g)	2.66	1.37
혈장(μg/ml)	10.07	2.37

* 수치 표시는 덱사메타존으로 환산된 평균치.

표 2를 통해, 검체시료가 대조시료에 비해 다량의 약물이 염증부위(흉수)에 이행되어 염증부위에 강한 집정성을 보임이 확인되었다. 흉수중에는 대조시료의 3.9배에 해당하는 약물이 확인되었다. 주요 장기로의 분포중, 간장 및 비장이라는 세망내피계 발단 조직으로의 이행면에서는 검체시료가 극히 낮은 값을 보였다.

시험예 2-4

상기 시험예 2-2에서 사용한 것과 동일한 검체시료와 대조시료를 BALB/C 계 수컷 생쥐(체중 : 약 25g)에 정맥내 투여하고, 30분후 덱사메타존 농도를 측정하였다. 투여량은 덱사메타존으로 환산하여 5mg/kg으로 하였다.

표 3에는, 미변화체(덱사메타존 팔미틴산 에스테르, 농도는 덱사메타존으로 환산하여 표시)와 대사물(덱사메타존)을 박층 크로마토그래피로 분리 정량한 후의 각각의 농도를 표시하였다.

검체시료의 경우, 혈장중 농도는 높고 간장으로의 분포는 낮았다. 또한, 혈장중에서는 대부분이 미변화체로서 존재하였다. 본 발명의 약물담체를 사용한 경우, 약물의 혈중 농도 유지효과와 세망내피계도의 취입에 대한 억제효과가 명백히 나타났다.

[표 3]

표 3. 혈장 및 간장중의 미변화체와 덱사메타존 농도

	검체시료 (μg/ml, g)	대조시료 (μg/ml, g)
혈장중의 미변화체	36.3±2.2	7.7±1.6
혈장중의 덱사메타존	4.6±0.5	5.2±0.9
간장중의 미변화체	검출되지 않음	검출되지 않음
간장중의 덱사메타존	24.0±1.2	41.0±1.3
간장/혈장		
농도비(총량)	0.6±0.0	3.0±0.5

* 수치 표시는(평균±표준편차)

시험예 2-5

시험예 2-2에서 사용한 것과 동일한 검체시료와 대조시료, 및 인산 덱사메타존 생리식염수 용액에 대해, 부종억제를 지표로하여 약리효과를 검토하였다. SD 계 수컷 생쥐(체중 ; 약 160g)의 한쪽 발바닥에 λ-카라게닌(0.5%,0.1ml)을 피하 투여하고, 30분후에 검체시료, 대조시료 및 인산 덱사메타존을 꼬리정맥에 정맥내 투여하였다. 대조군에는 생리식염수를 투여하였다. 카라게닌 투여전 및 투여 5시간후에 발의 용적을 통상적인 방법으로 측정하여 부종 억제율을 구했다.

제3도는 그 용량 작용 곡선(덱사메타존으로 환산하여 표시)을 나타낸 것이다. 50% 부종억제 용량(ED)을 표 4에 나타냈다.

검체시료는 , 종래기술인 대조시료에서는 개선되지 않은 이러한 종류의 염증에 있어서도 다른 2개의 시료에 비해 약 2배의 항염증활성을 지닌 것이 명백하다. 즉, 본 발명의 약물담체의 효과가 약물 효과의 증강작용으로서 확인되었다. 이것은 본 발명의 약물담체를 사용함으로써 약물이 효율적으로 병

소로 이행함에 따른 것이 명확하다.

[표 4]

표 4. 50% 부종억제 용량

	ED_{50}(mg/kg)
검체시료	0.012
대조시료	0.031
인산 덱사메타존	0.023

(수치 표시는 덱사메타존으로 환산된 것)

시험예 2-6

시험예 2-2에서 사용한 것과 같은 검체시료와 대조시료, 및 인산 덱사메타존 생리식염수 용액에 대해 카라게닌 육아종 억제를 지표로 하여 약리 효과와, 흉선 및 부식중량을 검토하였다.

SD 계 수컷 생쥐(체중 : 약 160g)의 등 부분에 λ-카라게닌(2.0%,4.0ml)을 피하투여하고, 5일후부터 3일간, 각각의 시료를 1일 1회씩, 총 3회 꼬리정맥에 정맥내 투여하였다. 약물 투여량은 덱사메타존으로 환산하여 1회당 0.05mg/kg으로 하였다. 대조군에는 생리식염수를 투여하였다. 8일후 육아종, 흉선 및 부신을 적출하여 중량을 측정하였다.

표 5를 통해, 검체시료가 대조시료 및 인산 덱사메타존에 비해 명백하게 육아종 형성 억제작용이 강하고, 또한 흉선이나 부신의 위축 작용이 적다는 것을 알았다. 즉, 검체시료는 약리효과가 강하고 부작용이 적은 것으로 나타났다.

[표 5]

표 5. 육아종, 흉선, 및 부신중량

	육아종	흉선	부신
비 교 군	20.5±5.4g	416.0±63.3mg	55.2±9.6mg
검체시료	10.9±1.4g	205.0±57.2mg	44.5±7.2mg
대조시료	15.5±2.6g	149.8±31.3mg	39.6±2.7mg

* 수치 표시는(평균치±표준편차)

시험예 2-7

종창부위로의 이행성을 확인하는 시험을 행하였다.

P 388 백혈병 세포를 CDF 1 계 수컷 생쥐(체중 : 약 25g)의 우측 앞발가락 부의 피하에 10개 이식하였다. 6일후, 우측 앞발을 절제하고, 그로부터 5일후 실험에 사용하였다. 이 처리를 통해, 우측 윗팔 및 우측 겨드랑이 임파절로 전이된 암모델이 수득되었다. 검체시료로서, H 표식된 콜레스테릴 리놀레이트를 사용하여 만든 실시예 8의 본 발명의 약물담체를 사용하였다. 대조시료로는, 시험예 2-1에서도 사용된 종래부터 알려진 직경 0.2㎛의 정제 대두유와 난황레시틴으로 구성된 지방유제에 H 표식된 콜레스테릴 리놀레이트를 취입한 것을 사용하였다. 검체시료 및 대조시료를 꼬리정맥내에 투여하고, 60분후 종창전이가 확인된 우측윗팔 및 우측 겨드랑이 임파절을 적출하였다. 또한, 비전이 임파절로서 좌측윗팔 및 좌측 겨드랑이 임파절을 적출하였다. 또한, 비전이 임파절로서 좌측윗팔 및 좌측 겨드랑이 임파절도 동시에 적출하여 각각의 방사능 농도를 측정하였다.

표 6에 표시된 것과 같이, 본 발명의 약물담체는 2배 이상의 고농도로 종창부에 이행되었다. 대조시료에서는 이와같은 고농도의 선택적 이행이 확인되지 않았다.

[표 6]

표 6. 임파절 전이 종창으로의 이행

	검체시료	대조시료
전 이 임파절	2.60±0.87	0.91±0.27
비전이 임파절	1.04±0.27	0.86±0.39

* 수치 표시는(투여량의 %/g, 평균±표준편차)

시험예 2-8

종창부위로의 이행성을 확인하는 시험을 수행하였다.

S-18 종창세포를 ddY 계 수컷생쥐(체중 ; 약 25g)의 배부위의 피하에 10개 이식하였다. 6일후, 종창의 직경이 약 1㎝가 되었을때 실험에 제공하였다.

검체시료로서, H 표식한 콜레스테릴 리놀레이트를 사용하여 만든 실시예 8에서의 본 발명의 약물담체를 사용하였다. 대조시료로는, 종래부터 알려진 직경 0.2μ의 대두유와 난황레시틴으로 구성된 지방유제에 H 표식한 콜레스테릴 리놀레이트를 취입한 것을 사용하였다.

검체시료 및 대조시료를 꼬리정맥내에 투여하고, 15분, 1시간 및 24시간후에 종창을 적출하여, 방사능 농도를 측정하였다.

표 7에 표시한 바와같이, 본 발명의 약물담체는 각 시간에 있어서 대조시료의 3배 정도의 고농도가 종창부로 이행되었다.

[표 7]

표 7. 고형종창으로의 이행

시 간	검체시료	대조시료
0.25	1.37±0.34	0.34±0.14
1	1.64±0.21	0.54±0.13
24	6.59±0.38	2.96±1.22

* 수치 표시는(투여량의 %/g, 평균±표준편차)

시험예 2-9

콜레스테릴 리놀레이트를 핵으로하는 본 발명의 약물담체의 체내안정성을 확인하기 위해, 실시예 5에서 수득된 본 발명을 약물담체를 검체시료로서, 실시예 4에서 수득된 본 발명의 약물담체는 비교용 시료로서 사용하여 이것을 각각 생쥐에 정맥내 투여한 후, 혈중 농도 추이를 검토하였다. 각각의 시료로는, H 표식 덱사메타존 팔미틴산 에스테르를 사용하여 만든 것을 사용하였다.

제4도는, 검체시료 및 대조시료를 덱사메타존으로 환산하여 0.05mg/kg의 투여량으로 SD 계 수컷 생쥐(체중 : 약 250g)의 꼬리정맥에 정맥내 투여하였을때의 혈장중 총방사능의 추이를 덱사메타존으로 환산하여 표시한 것이다. 비교용 시료에 비해 더욱 완만하게 혈장중에서 소실되었다. 분포상에서의 소길 반감기는 각각 21.6분, 및 11.5분 이었다.

시험예 2-10

실시예 3, 실시예4, 및 실시예 5에서 얻은 검체시료 및 시험예 2-1에서 사용한 대조시료를 각각 생쥐의 혈장과 혼합하여 그 안정성에 대하여 검토하였다. 혈장중에서의 시료의 농도는, 덱사메타존으로 환산하여 23μ/ml으로 하였다. 표 8에 표시된 바와같이, 90분간 37℃로 배양한 후의 미변화체(덱사메타존 팔미틴산 에스테르)의 잔존량, 즉 혈장중에서의 안정성은 대조시료에 비해 본 발명의 약물담체가 우수하다는 것이 명확하다.

부가로, 본 발명의 약물담체의 핵에 콜레스테릴 리놀레이트를 사용할 경우, 그 함량에 따라 안정성이 증가한다는 것도 확인되었다.

[표 8]

표 8. 혈장중에서의 안정성

	미변화체 잔존율
실시예 3에서 수득된 검체시료	39.8%
실시예 4에서 수득된 검체시료	47.5%
실시예 5에서 수득된 검체시료	68.1%
시험예 2-1의 대조시료	20.1%

시험예 2-11

ddY 계 생쥐(체중 : 약 30g)를 펜토바르비탈로 마취하여 피검 제제를 점안한후 안구중의 약물 농도를 측정함으로써, 안구로의 이행성을 검토하였다.

피검 제제는 이하 4개였다.

검체시료-(1) : 항염증약인 구아이아즐렌을 함유한 실시예 1에서 수득된 본 발명의 약물담체.

검체시료-(2) : 항염증약인 구아이아즐렌을 함유한 실시예 2에서 수득된 본 발명의 약물담체.

대조시료-(1) : 종래기술인 직경 0.2㎛의 대두유와 난황레시틴으로 구성된 지방유제에 구아이아즐렌을 취입한 것.

대조시료-(2) : 종래기술인 직경 0.2㎛의 대두유와 난황레시틴으로 구성된 지방유제에 구아이아즐렌의 수용성 유도체인 아즐렌 술폰산 나트륨을 혼합용해시킨 것.

용량은 구아이아즐렌으로 환산하여 5μ안(眼)으로 하였다. 점안하고 일정시간이 지난후 안구를 적출하여, 생리식염수로 신속히 세정한후, 균질화하여, 고속액체 크로마토그래피로 약물을 정량하였다.

안구중 약물 농도 추이를 제5도에 표시하였다. 검체시료는 모두 대조시료보다 양호한 안구이행도를 보였고, 본 발명의 약물담체를 사용한 경우에는 안구로의 약물이행이 명백히 개선되었다.

시험예 2-12

실시예 1에서 수득된 구아이아즐렌을 함유한 약물담체를 검체시료로, 구아이즐렌의 수용성 유도체 아즐렌술폰산 나트륨을 대조시료로 사용하여, 일본산 백색 집토끼(체중 : 약 3kg)에 점안하고, 전방수(前房水)중으로의 약물 이행을 검토하였다. 점안 30분후, 전방수를 채취하고, 약물 농도를 측정하였다. 결과는 표 9에 나타냈다. 본 발명의 약물담체를 사용한 경우에만 전방수중으로 약물이 이행됨이 확인되었다.

[표 9]

표 9. 점안후 전방수로의 약물이행도

	전방수중의 약물농도(ng/ml)
검체시료	3.47±3.31
대조시료	(검출되지 않음)

* 수치 표시는(평균±표준 편차)

시험예 2-13

실시예 6에서 얻은 항히스타민제인 디펜히드라민을 함유하는 본 발명의 약물담체를 검체시료로 하고, 염산 디펜히드라민 생리식염액 용액을 대조시료로 사용하여, 히스타민 피내투여로 인해 유발되는 혈관 투과성 항진에 대한 억제 작용을 검토하였다.

SD 계 수컷 생쥐(체중 : 약 300g)에 검체시료 또는 대조시료를 정맥내 투여하고, 일정시간후 에반스블-10mg을 정맥내 투여함과 동시에 복부의 피내에 염산 히스타민 (1μ/50μ1)을 주입하였다.
이어서, 30분후 피내에 누출된 에반스블을 정량하기 위하여 피부를 박리하였다. 진한 염산 3ml로 피부를 가용화한후, 10%염화 벤잘코늄 3ml을 첨가하여, 클로로포름 5ml로 에반스블을 추출하였다. 클로로포름층의 620nm에서의 흡광도를 통해 피(皮)내에 누출된 에반스블의 양을 구했다.

제6도는 양 시료의 투여량을 디펜히드라민으로 환산된 양인 2mg/kg로 하고, 투여후 15분, 30분, 120분 후에 히스타민을 피부내에 주입하여 수득된 혈관투과성 억제효과의 시간적 변화를 표시한 것이다. 검체시료는 투여후 15분에서 이미 최대효과를 나타내고, 2시간까지 그 효과가 지속되었다. 한편, 대조시료는 검체시료에 비해 억제율이 낮고, 투여후 30분에서 최대 효과를 보였으며 그후에는 저하되었다. 투여후 2시간에서는, 검체시료가 대조시료의 3배 이상에 해당하는 혈관 투과성 억제 효과를 보였다. 이로써, 검체시료가 약물 효과의 증강뿐만 아니라 약물작용의 지속화에도 효과를 지님을 알 수 있다.

제7도는 시료를 투여하고 30분이 지난후 수득된 혈관투과성에 대한 억제효과의 용량작용곡선을 나타낸 것이다. 검체시료가 대조시료에 비해 혈관 투과성 억제 효과면에서 우수하다는 점이 명확하게 나타났다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

단순지질, 유도지질, 또는 약물자체, 또는 이들의 혼합물로서 핵이 구성되고, 복합지질, 유도지질, 또는 약물자체, 또는 이들의 혼합물로 표층이 구성되며 ; 핵이되는 물질의 약물담체중에서의 함유비율은 30~80%이고, 표층이 되는 물질의 약물담체중의 함유비율은 15~70%이며, 입자크기는 5㎜ 이상 100㎜ 미만인 것을 특징으로 하는, 지방유제 형태의 비경구용 약물담체.

청구항 2

제1항에 있어서, 단순지질이 중성지질, 스테롤 에스테르, 또는 이들의 혼합물인 비경구용 약물담체.

청구항 3

제1항에 있어서, 복합지질이 인지질인 비경구용 약물담체.

청구항 4

제1항에 있어서, 유도지질이 지방산, 스테롤, 또는 이들의 혼합물인 비경구용 약물담체.

청구항 5

제1항에 있어서, 정제 대두유로서 핵이 구성되고, 난황 레시틴으로 표층이 구성된 비경구용 약물담체.

청구항 6

제1항의 비경구용 약물담체를 구성하며, 그 구성입자의 평균 크기가 5nm 이상 100nm 미마인 비경구용 지방유제.

청구항 7

제2항의 비경구용 약물담체를 구성하며, 그 구성입자의 평균 크기가 5nm 이상 100nm 미만인 비경구용 지방유제.

청구항 8

제3항의 비경구용 약물담체를 구성하며, 그 구성입자의 평균 크기가 5nm이상 100nm 미만인 비경구용 지방유제.

청구항 9

제4항의 비경구용 약물담체를 구성하며, 그 구성입자의 평균 크기가 5nm 이상 100nm 미만인 비경구용 지방유제.

청구항 10

제5항의 비경구용 약물담체를 구성하며, 그 구성입자의 평균 크기가 5nm 이상 100nm 미만인 비경구용 지방유제.

청구항 11

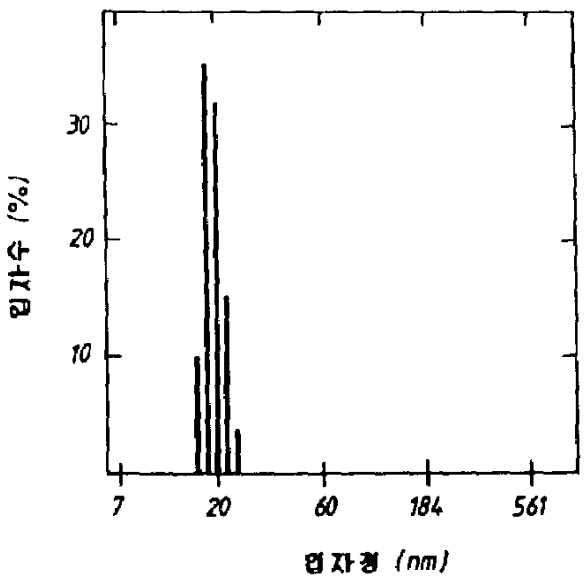
제6항에 있어서, 약물을 유효성분으로 함유하는 비경구용 지방유제.

청구항 12

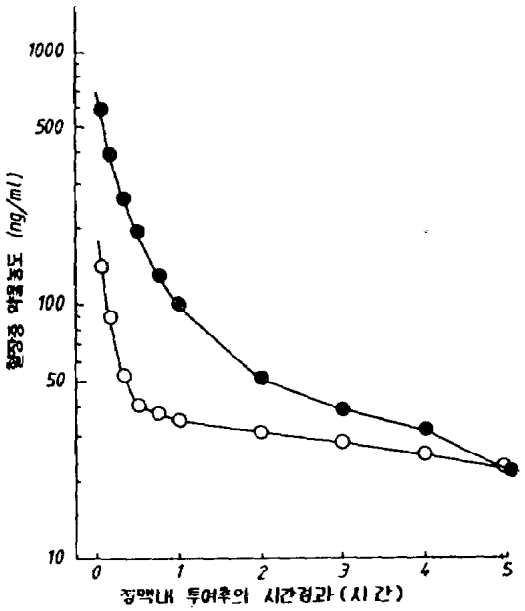
제11항에 있어서, 약물이 항염증제, 진통제, 항암제, 순환기용제, 항생물질, 또는 화학요법제인 비경구용 지방유제.

도면

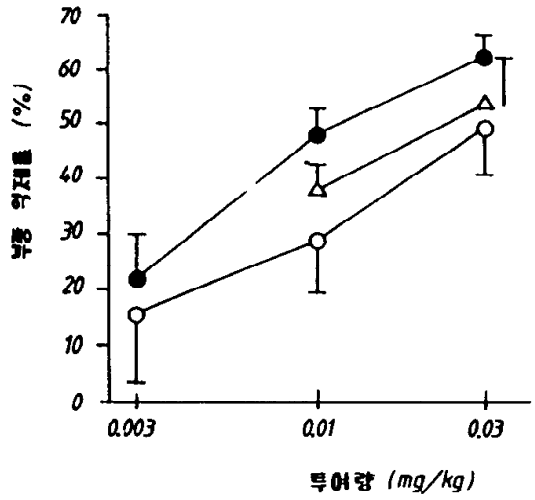
도면1



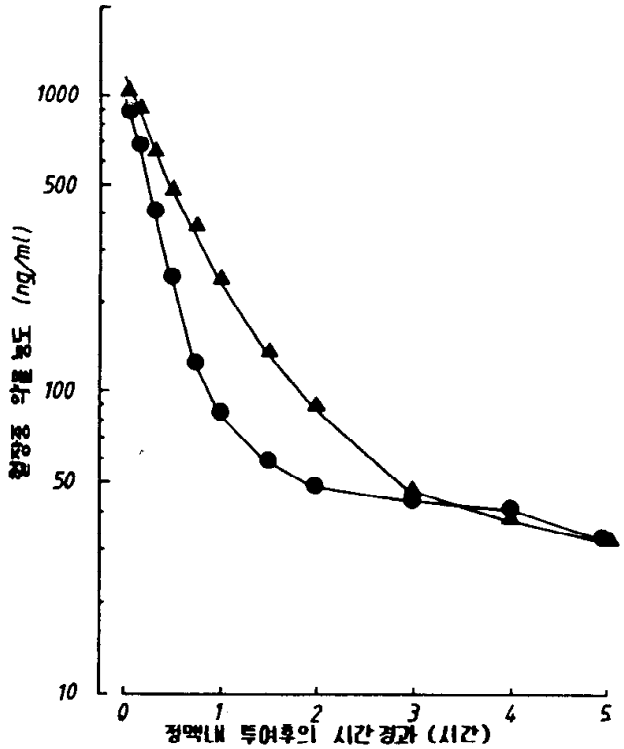
도면2


1000
500
100
50
10
혈장중 약물농도 (ng/ml)
0
1
2
3
4
5
정맥내 투여후의 시간경과 (시간)

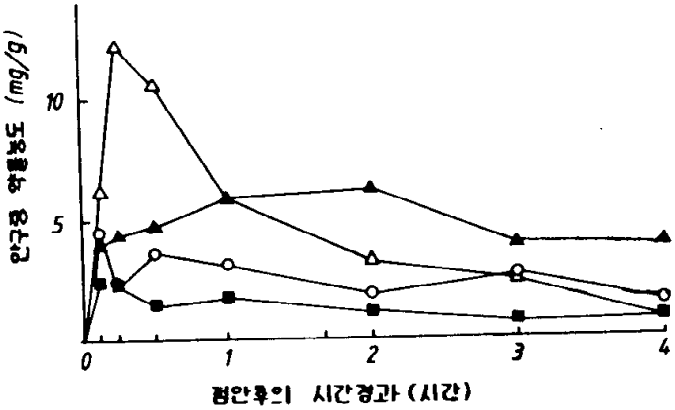
도면3


70
60
50
40
30
20
10
0
부종 억제율 (%)
0.003
0.01
0.03
투여량 (mg/kg)

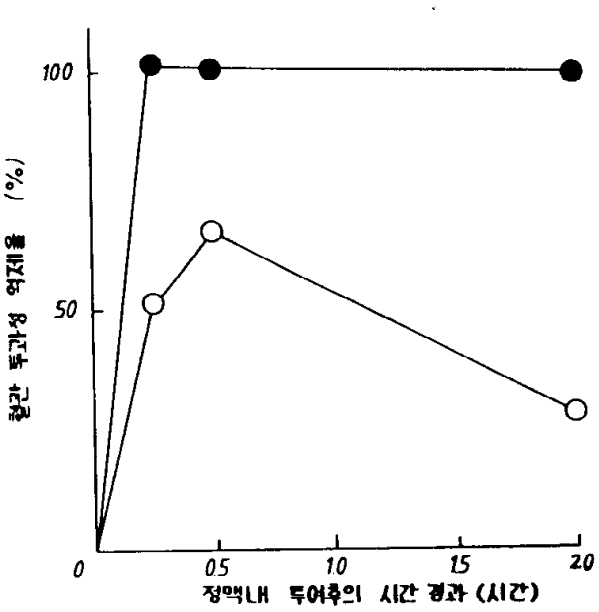
도면4


혈장중 약물 농도 (ng/ml)
1000
500
100
50
10
0
1
2
3
4
5
정맥내 투여후의 시간 경과 (시간)

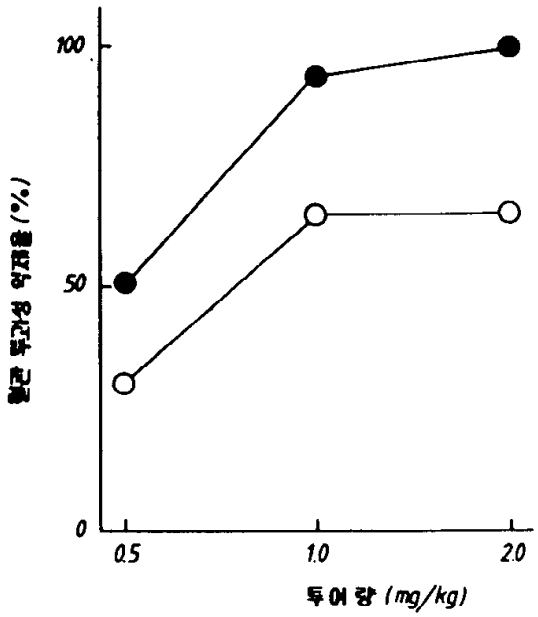
도면5


안구중 약물농도 (mg/g)
10
5
0
1
2
3
4
점안후의 시간경과 (시간)

도면6


100
50
0
0.5
1.0
1.5
2.0
혈관 투과성 억제율 (%)
정맥내 투여후의 시간 경과 (시간)

도면7


100
50
0
0.5
1.0
2.0
혈관 투과성 억제율 (%)
투여 량 (mg/kg)