

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. (45) 공고일자 2006년09월27일  
A61K 9/51 (2006.01) (11) 등록번호 10-0628341  
(24) 등록일자 2006년09월19일

(21) 출원번호	10-2000-7010469	(65) 공개번호	10-2001-0042103
(22) 출원일자	2000년09월21일	(43) 공개일자	2001년05월25일
번역문 제출일자	2000년09월21일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/006746	(87) 국제공개번호	WO 1999/49846
국제출원일자	1999년03월29일	국제공개일자	1999년10월07일

(81) 지정국      국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크,

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

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

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

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

(30) 우선권주장      60/079,809      1998년03월30일      미국(US)

(73) 특허권자      스키페마 캐나다 인코퍼레이티드  
캐나다, 에이치3이 1에이치4, 퀘백, 버던,아이르 데스 소울스, 체민 듀 골프 1000

(72) 발명자      칸,시마  
캐나다,온타리오케이2비6엠8,나핀,베이쇼어드라이브22,유니트에이취  
  
페이스,게리,더블유.  
미합중국,노쓰캐롤라이나27713-2280,더햄,사우쓰알스톤에버뉴4364

(74) 대리인      최홍순  
양부현  
특허법인세신

(56) 선행기술조사문헌

9704695

\* 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 신진섭

## (54) 수-불용성 물질의 미소입자 조성물 및 이의 제조방법

### 요약

수-불용성 또는 거의 용해되지 않는 의약 또는 다른 산업적으로 유용한 불용성 화합물의 서브-마이크론 및 마이크론-크기의 안정된 입자를 제조하는 본 발명의 방법 및 이에 의해 제조되는 조성물은 천연 인지질 또는 합성 인지질, 극도로 정제된 대전된 인지질과 같은 대전된 표면 변형제 그리고 블록 공중합체가 수 불용성 화합물 입자의 표면에 코팅 또는 결합되어 형성된다. 대전된 표면 변형제 및 블록 공중합체의 조합은 서브-마이크론 및 마이크론 크기의 화합물 입자의 형성 및 안정화를 가능하게 하고, 이는 정전기적 안정화를 제공하는 대전된 인지질과 공간적 안정화를 제공하는 블록 공중합체에 의해 안정화되고, 결국 상기 입자가 성장, 응집, 또는 엉기는 것을 억제한다.

### 색인어

미소입자, 불용성 의약, 인지질, 표면 변형제, 블록 공중합체

### 명세서

#### 기술분야

본 출원은 참고 자료로서 삽입되어 있고, 1998. 3. 30일자에 출원된 가출원 제 60/079,809호의 우선권을 주장한다.

본 출원은 수-불용성 (water-insoluble) 또는 거의 용해되지 않는 (poorly soluble) 의약 또는 다른 산업상 유용한 불용성 화합물의 서브-마이크론 및 마이크론 크기의 안정된 입자를 수득하기 위한 방법 및 이에 의해 제조된 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 수-불용성 화합물 입자의 표면에 코팅된 또는 부착된 고도로 정제된 대전 인지질과 같은 대전된 표면 변형제, 블록 공중합체, 그리고 천연 또는 합성 인지질의 조합을 포함한다. 대전된 표면 변형제 및 블록 공중합체의 조합은

서브-마이크론 및 마이크론 크기의 화합물 입자의 형성 및 안정화를 가능하게 하며, 상기 안정화는 상기 대전된 표면 변형제에 의한 정전기적 안정화 그리고 상기 블록 공중합체에 의한 입체적 안정화 및 입자의 성장, 응집 또는 엉김의 억제를 통해 이루어진다.

#### 배경기술

약제 산업과 다른 생물학적 산업에 있어서, 수-불용성 또는 거의 용해되지 않는 물질을 구강, 주사, 흡입 및 점안의 운반용 제제로 제제화하는 것에 대한 필요가 대두되고 있다. 수-불용성 화합물은 생리적 pH (6.5-7.4)에서 < 5 mg/ml의 물에서의 낮은 용해도를 갖는 화합물이다. 바람직하게는 상기 화합물의 물에 대한 용해도는 < 1 mg/ml이고, 보다 바람직하게는 < 0.1 mg/ml이다. 상기 의약은 분산액으로 안정화 되는 바람직하고; 그렇지 아니한 경우에는 냉동건조 또는 스프레이-건조된 고상의 형태가 바람직하다.

본 명세서에서 "미이크로"는 나노미터 내지 마이크로미터까지의 직경을 갖는 입자를 나타낸다. 본 명세서에서, 미소입자는 불규칙, 비-구상 또는 구상의 고상 입자를 의미한다. 상기 미소입자를 포함하는 제제는 제제화되지 않은 비-미분화 의약 입자에 대하여 다음과 같은 이점을 갖는다. GI관으로부터 거의 흡수되지 않는 의약의 구강 생체합성이 개선되고, 현재 구강 투여 형태로만 유용한 의약의 주사제로의 개발이 가능하며, 현재 유기 용매를 사용하여 제조되고 있는 제제를 독성이 감소된 주사제로의 개발이 가능하며, 현재 매일 주사 또는 계속적 주입을 통해서 투여되는 의약의 근육내 주사 가능한 서방성 제제를 개발할 수 있으며, 비강 또는 눈 용도로 제제화될 수 없었던 의약의 흡입, 점안 제제의 제조를 가능하게 한다.

미합중국 특허 제 5,091,188호, 제 5,091,187호 및 제 4,725,442호에 개시된 것과 같은 불용성 의약의 운반을 위한 현재의 기술은 (a) 작은 크기의 의약 입자를 천연 또는 합성 인지질로 코팅하거나, (b) 적합한 친유성 담체에 의약을 용해시켜 천연 또는 반합성 인지질로 안정화된 유탁액을 형성시키는 것에 집중되어 있다. 상기 제제의 단점 중 하나는 현탁액내 의약 입자가 "오스트발트 숙성 (Ostwald ripening)" 또는 입자의 성장으로 공지된 용해와 재침전 현상 때문에, 시간이 지남에 따라 성장하는 것이고, 용매가 용질에 의해 포화되면 보다 큰 입자가 성장하여 더욱 더 커지게 된다 (Luckham, Pestic. Sci., (1999)25, 25-34).

다른 특허에 개시된 바와 따르면, 다른 접근 방법은 클라우드 포인트 변형제(들)를 이용하는 것이다. 미합중국 특허 제 5,298,262호, 제 5,326,552호, 제 5,336,507호, 제 5,304,564호 및 제 5,470,583호에 개시된 바에 따르면, 거의 용해되지 않는 의약 또는 진단제는 그 표면에 클라우드-포인트 변형제 및 교차결합되지 않은 비이온성 계면활성제를 흡착한다. 상기 클라우드 포인트 변형제의 기능은 계면활성제의 클라우드 포인트를 증가시켜, 121℃에서 열 멸균화한 경우에 수득되는 나노입자를 입자 크기 성장에 대해 저항성을 갖도록 하는 것이다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 최소 1종의 대전된 표면 변형제 및 최소 1종의 블록 공중합체를 이용하여 얻어지는 천연 인지질로 코팅된 입자의 정전기적 및 입체적 안정화의 조합을 이용하여 서브마이크론 내지 마이크로 크기의 입자를 제조하는 것이다. 본 발명의 방법에서, 입자 크기의 성장, 즉 저장 안정성은 정전기적 및 입체적 안정화 물질의 조합을 첨가하여 조절된다.

천연 인지질 이외에 정전기적 및 입체적 안정화제의 특정 조합의 이용은, 계면활성제의 사용 없이 인지질만 사용하여 동일한 에너지 유입하에서 얻을 수 있는 것보다 작은 단위부피 중량 평균 입자 크기값을 얻을 수 있는 능력에 의해 특징지어지고, 저장시 입자 크기 성장이 억제되는 조성물을 제공한다. 본 발명의 이점을 달성하기 위하여, 천연 인지질 및 안정화제 모두는 입자 크기 감소 또는 침전시에 존재하는 것이 필수적이다.

본 발명의 다른 측면은 시클로스포린과 같은 거의 용해되지 않는 또는 불용성 의약 물질의 자유-유동 분말 그리고 압축된 정제의 형태 등과 같은 상기 분말의 고상 투여 형태를 포함한다. 경이롭게도, 본 발명자들은 본 발명의 미소입자 제제가 하기의 데이터에 제시된 바와 같이 개성된 안정성을 나타냄을 확인하였다.

어떤 특정 이론에 구속되는 것은 아니지만, 인지질 및 1종 또는 그 이상의 계면활성제인 상기 표면 변형제는 일반적으로, 의약 입자의 표면에 흡착되어, (a) 공간적 방해/안정성을 증가시켜 친유성 표면을 친수성으로 전환시키고, (b) 전하 반발 안정화를 증가시켜 표면의 제타 포텐셜을 변형한다. 본 발명 방법에 이용되는 표면 변형제의 농도는 일반적으로 그 임계 미셀 농도 (CMC) 이상이고, 이에 재응집을 억제함으로써 소입자를 안정화시켜 서브-마이크론 내지 마이크로 입자의 형성을 촉진시킨다.

인지질 및 표면 변형제(들)는 의약 입자의 성장을 지연시킬 수 있는 충분한 양으로 의약 입자의 표면에 흡착되고, 음과 파쇄, 균질화, 밀링, 미소유동 (microfluidization), 침전 또는 재결정과 같은 공지된 방법 또는 이의 조합 또는 초임계 유체 (supercritical fluid)로부터의 침전을 통해 의약의 평균 입자 크기가 5 내지 100  $\mu$ 부터 서브-마이크론 및 마이크로 크기 입자로 감소될 수 있는 충분한 양으로 흡착되며, 그리고 계속되는 보관에서 현탁액 또는 고상의 투여 형태로 서브-마이크론 및 마이크로 크기의 입자를 유지시킨다.

본 발명에 의해 제조되는 제제는 예컨대, 냉동건조, 유동화 또는 스프레이 건조에 의해 건조되어 분말로되고, 이는 재현탁 또는 캡슐내에 충전될 수 있으며, 또는 그레놀화 될 수 있고, 또는 정제 제조의 업계에서 공지된 바인더 및 다른 부형제의 첨가에 의해 정제화 될 수 있다.

산업적으로 유용한 불용성 또는 거의 용해되지 않는 화합물은 생물학적 유용 화합물, 영양제, 약제학적 유용 화합물 및 사람에 특히 유용한 의약 및 수의약을 포함한다. 수 불용성 화합물은 물에서 낮은 용해도를 갖는 것이고, pH 5 내지 8의 거의 중성에서 5 mg/ml 이하의 용해도를 나타내는 것이고, 물에 대한 용해도는 1 mg/ml 이하 그리고 더욱 낮은 경우에는 0.1 mg/ml 이하일 수도 있다.

바람직한 수-불용성 의약의 예는 시클로스포린 (시클로스포린 A)을 포함하는 시클로스포린류와 같은 면역억제제, 면역활성제, 항바이러스 및 항균제, 항종양제, 진통제 및 항-염증제, 항생제, 항-간질제, 마취제, 수면제, 진정제, 항정신병제, 신

경이완제, 항우울제, 불안관해제, 항경련제, 길항제, 신경 방해제, 콜린 억제제 및 콜린성작용제, 항무스카린제 및 무스카린제, 항아드레날린제 및 항부정맥제, 항고혈압제, 호르몬 그리고 영양분을 포함한다. 상기한 의약 및 다른 적합한 의약의 상세한 내용은 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18판, 1990, Mack 출판사, 필라델피아, PA에서 확인할 수 있다.

상기 인지질은 어떠한 천연 인지질 또는 알 또는 대두의 인지질과 같은 "상업적" 인지질로 통칭되는 인지질의 혼합물 또는 이의 조합일 수 있다. 인지질은 염 또는 탈염 형태일 수 있고, 수소화 또는 부분적 수소화 또는 천연 반합성 또는 합성 인지질일 수 있다. 상업적으로 유용한 인지질의 예는 알 인지질 P123 (Pfanstiehl), 리포이드 E80 (Lipoid); 및 수소화 대두 인지질 포스포리폰 90H 및 100H (Natterman) 그리고 99% 순수 알 또는 대두 포스파티딜 콜린 (Avanti Polar Lipids)를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명 조성물내에 존재하는 인지질의 양은 0.01% 내지 50%이고, 바람직하게는 0.05% 내지 20%이다.

본 발명에서 이용되는 블록 공중합체는 브러쉬-유사 계면 형태를 나타내고, 의약 입자에 대하여 공간적 안정화를 제공한다. 적합한 블록 공중합체는 BASF사로부터 구입 가능한 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 블록 공중합체로서, Pluronic™ F68, F108 및 F127과 같은 폴락소머; 그리고, BASF사로부터 구입 가능한 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드를 에틸렌-디아민에 연속적으로 첨가하여 유도되는 사작용기성 블록 공중합체인 Tetronic™ 908 (T908, T707, T909, T1107 및 T1307)과 같은 폴록사민을 포함한다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 자유-유동 제제가 소망되는 경우에는, 상기 블록 공중합체 자체는 분말이다. 블록 공중합체의 양은 0.01% 내지 20%이고, 바람직하게는 0.1% 내지 10%이다.

본 발명에서 이용되는 상기 대전된 표면 변형제(들)는 천연물로부터 분리된 또는 합성된 극도로 정제된 인지질이다. 예컨대, 상업적으로 구입 가능한 포스파티딜콜린은 포스파티딜 글리세롤, 포스파티딜 이노시트, 포스파티딜 세린 및 포스파티드산 그리고 이의 염과 같은 대전된 포스파티드의 작은 비율을 포함한다. 다른 대전된 인지질은 팔미토일-올레일-포스파티딜-글리세롤 (POPG) 및 디미리스토일 포스파티딜글리세롤 소듐 염 (DMPG)을 포함한다. 대전된 인지질이 조합도 사용될 수 있다. 상기 물질들은 상대적으로 소량 존재하고, 보다 작은 크기의 입자 형성을 가능케하고, 응집을 억제한다. 대전된 인지질의 양은 0.01% 내지 5.0%이고, 바람직하게는 0.05% 내지 1.0%이다.

본 발명과 관련하여 표면 변형제의 조합의 기능은 (a) 오스트발트 숙성을 억제하여 입자 크기를 유지하고, (b) 저장 안정성을 증가시켜, 응집 및 침전을 최소화하고, 그리고 냉동건조와 재구성 과정동안 입자 성장을 감소시키며, (c) 수-불용성 의약 입자의 표면상에 단단하게 부착 또는 코팅시켜 최종 제제내의 입자와 액체 사이의 계면을 변형시키고; (d) 수-불용성 의약 입자와 액체 사이의 계면 적합성을 증가시키며; 그리고 (e) 친수성 부분은 수용액내로 향하게 하고, 친유성 부분은 수-불용성 의약 입자의 표면에 강하게 흡착되도록 정향화 되고; 그리고 (f) 크기 축소 장치 또는 침전에 의해 소입자가 형성되는 경우 소입자가 응집되어 대입자로 회귀되는 것을 억제한다.

선택되는 의약 또는 유효 성분은 그 소입자의 표면 특성이 상이하기 때문에, 선택되는 의약 또는 유효 성분에 따라서 대전된 표면 변형제 및 특히 블록 공중합체의 특성 및 종류에 대하여 상당한 변이가 예상된다. 상기 불용성 의약으로서 가장 이득이 있는 것은 필요한 입자 크기 및 저장 시간에 따른 입자 크기 안정성을 초래하는 시스템/조합을 규명하는 경험적인 시험을 통해 명백해진다.

본 발명의 안정된 서브-마이크론 및 마이크론 크기의 입자를 생성하기 위하여 다양한 방법이 사용될 수 있고, 이는 불용성 물질과 대전된 표면 변형제 및 블록 공중합체의 혼합과정, 그런 다음 음과 파쇄, 밀링, 균질화, 미소유동, 또는 인지질과 계면활성제(들)의 존재하에서 항용매제 및 용매 침전을 이용하여 용액으로부터 침전시키는 과정을 포함한다. 만니톨 및 다른 이당류 또는 다른 시약을 첨가하여 최종 제제를 등장성으로 조절하고, 건조동안 안정화 보조제로서 작용하게 할 수 있다.

다르게 특정된 바가 없으면, 본 명세서에 기재된 모든 부 및 백분율은 단위 부피당 중량 (w/v)이고, 분모의 부피는 시스템의 총부피이다. 직경의 단위는 밀리미터 ( $\text{mm} = 10^{-3}$  미터), 마이크로미터 ( $\mu\text{m} = 10^{-6}$  미터), 나노미터 ( $\text{nm} = 10^{-9}$  미터) 또는 앙스트롬 ( $= 0.1 \text{ nm}$ ) 단위이다. 부피는 리터 (L), 밀리리터 ( $\text{mL} = 10^{-3} \text{ L}$ ) 및 마이크로리터 ( $\mu\text{L} = 10^{-6} \text{ L}$ )로 주어진다. 희석은 부피에 의한다. 모든 온도는 셀시우스 도로 기재된다. 본 발명의 조성물은 상기한 물질들을 포함하거나, 그 물질들로 필수적으로 구성되거나, 또는 그 물질들로 구성되며, 본 발명의 과정 또는 방법은 상기한 물질들을 이용한 상기한 단계들을 포함하거나, 그 단계들로 필수적으로 구성되거나, 또는 그 단계들로 구성된다.

본 발명은 다음의 바람직한 구현예로서 보다 상세히 설명된다. 다음의 일반적 과정은 하기의 실시예에서 이용되었고; 예외되는 사항은 기재되었다.

## 실시예

**프리믹스의 제조.** 상업적으로 구입 가능한 인지질, 만니톨, 대전된 표면 변형제 및 불록 공중합체를 수교반기를 이용하여 물과 혼합하였다. 이어, 의약을 혼합물에 첨가하고, 실온에서 10분-30분 동안 혼합하였다. 시클로스포린의 경우에는, 1N NaOH를 이용하여 pH를 7.5-8.0으로 조절하고, 프리믹스를 얼음중탕을 이용하여 12℃까지 냉각시켰다. 시클로스포린에 대한 배치 크기는 200 g이었고, 우르소디올의 경우에는 50 g이었으며, 페노피브레이트의 경우에는 200 g이었다.

**제조 조건.** 프리믹스는 일정한 온도에서 처리하였고, 제조된 제제에 전단, 공동화, 충격 및 마찰을 부여할 수 있는 미소유동기 또는 균질기내에 있는 고압 장치를 이용하여 압력을 가하였다.

[표 1]

제제 유형	제조 기기	작동 압력에서의 총 패스	평균 압력 (kPsi)	평균 온도 (℃)
시클로스포린	Avestin C-50 균질기	200	18	10
우르소디올	Avestin C-5 균질기	100	18	13
페노피브레이트	미소유동기 M110H	50	18	5

"패스"는 제조 기기의 상이한 구성요소들을 통한 제제화 과정의 한 사이클을 의미한다. 각각의 기기에 대한 "패스" 또는 사이클은 다음과 같다:

Avestin C-50 및 C-5: 제제를 입구 저장소에 정치한 다음 균질화 밸브로 통과시키고, 이어 열 교환기를 통과시킨 다음 입구 저장소로 다시 회귀시킨다. 제제에 전단, 공동화, 충격 및 마찰을 부여하는 것은 균질화 밸브이다.

M110H: 제제를 다음과 같이 정의되는 바이패스 루프의 20 패스를 통과시킨다: 입구 저장소 이어 보조 처리 모듈 그런 다음 열교환기 그리고 나서 입구 저장소로 회귀시킴. 이어, 처리된 제제를 다음과 같이 정의되는 상호작용 챔버 루프를 통과시킨다: 입구 저장소 이어 보조 처리 모듈 그런 다음 상호작용 챔버 그리고 나서 열교환기 이어 입구 저장소로 회귀시킴. 제제에 전단, 공동화, 충격 및 마찰을 부여하는 것은 상호작용 챔버이다. 상기 과정에 이어, 각각의 제제를 수집하고, 안정화 시험을 위하여 바이알에 놓았다. "MP"는 0.05 내지 10 마이크론의 범위에 해당하는 미소입자이다.

5종의 안정화 시험은 다음과 같다:

[표 2]

안정화 시험	상 세
4C	4℃에서의 시료 저장(온도 조절)
25C	25℃에서의 시료 저장(온도 조절, 60% 상대 습도)
25C(2)	실온에서의 시료 저장-단지 시클로스포린
40C	40℃에서의 시료 저장(온도 조절)
쉐이킹	실온에서 시료를 쉐이킹 테이블의 측면상에 놓는다. 쉐이킹 속도는 100 rpm-110 rpm이다.
열 처리 사이클	1 사이클은 다음과 같다: 2-4일 동안 4℃에서 저장, 이어 2-4일동안 40℃에서 저장.

### 실시예 1

#### 입자 크기 감소에 대한 공간적 변형제 및 대전된 표면 변형제의 효과

본 실험은 공간적 변형제 및 대전된 표면 변형제가 인지질의 존재하에서 상기 두 물질 중 하나만이 존재하는 경우보다 보다 작은 입자 크기를 초래함을 보여준다. 모든 경우에 있어서, 표면 변형제 (상업적 인지질, 블록 공중합체, 대전된 표면 변형제)의 총중량 백분율은 일정하게 유지된다.

[표 3a]

MP 시클로스포린 데이터 (5 wt% 미소화 시클로스포린, 5.5% 만니톨) 200 g 배치, Avestin C-50 균질기에서 처리됨					
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DMPG	wt% 플루로닉 F68	# 패스	입자크기 (마이크론)
1	10	0	0	209	2.62
2	9.5	0.5	0	217	1.20
3	9.0	0	1.0	177	1.77
4	8.7	0.45	0.95	210	1.08

[표 3b]

MP 우르소디올 데이터 (10 wt% 우르소디올, 5.5% 만니톨) 50 g 배치, Avestin C-5 균질기에서 처리됨					
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DPPE	wt% 테트로닉 908	# 패스	입자크기 (마이크론)
1	2.4	0	0	127	1.36
2	1.6	0	0.8	107	1.15
3	2.0	0.4	0	106	1.34
4	1.41	0.28	0.72	102	1.06
5	0	0.4	2.0	104	1.37

[표 3c]

MP 페노피브레이트 데이터 (10 wt% 페노피브레이트, 5.5% 만니톨) 200 g 배치, 미소유동기 M110H에서 처리됨					
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DMPG	wt% 폴록사머 F68	# 패스	입자크기 (마이크론)
1	4.0	0	0	70	0.95
2	3.0	0	1.0	70	0.86
3	3.6	0.4	0	70	0.85
4	2.77	0.31	0.92	70	0.82

시클로스포린, 우르소디올 및 페노피브레이트에 대한 데이터는 대전된 표면 변형제 및 블록 공중합체의 존재하에서 인지질 코팅 미소입자의 입자 크기 감소가 최대화됨을 보여준다.

## 실시예 2

입자 크기의 감소 속도에 대한 공간적 안정화제 및 대전된 안정화제의 효과



제제가 균질기를 통과하는 경우에, 제제 입자의 평균 직경은 크게 감소된다. 다음 수학식은 평균 직경과 패스수가 서로 연관이 있음을 보여준다.

### 수학식 1

$$\text{평균 직경} = K/(\text{패스 수})^a$$

또한, 상기 식은 평균 직경을 1 마이크론 감소시키는 데 필요한 패스의 수를 결정하는 데 이용될 수 있다: 1 마이크론을 달성하는 데 필요한 패스의 수 =  $(K)^{1/a}$ . 실험 데이터는 공간적 안정화제 및 대전된 안정화제가 입자 형성 속도를 개선함을 보여준다.

[표 4a]

MP 페노피브레이트 데이터 (10 wt% 페노피브레이트, 5.5% 만니톨) 입자 크기 감소 속도 - 미소유동기 M110H에서의 200 g 배치				
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DMPG	wt% 플록사머 407	1 마이크론에 대한 계산된 # 패스*
1	4.0	0	0	44
2	3.0	0	1.0	33
3	3.6	0.4	0	37
4	2.77	0.31	0.92	27
* 페노피브레이트에 대하여, 총 패스수는 계산된 값에 바이패스 루프를 이용한 제제의 20 패스를 합한 것이다.				

[표 4b]

MP 우르소디올 데이터 (10 wt% 우르소디올, 5.5% 만니톨) 입자 크기 감소 속도 - Avestin C5 균질기에서의 배치 50 g				
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DPPE	wt% 테트로닉 908	1 마이크론에 대한 계산된 # 패스
1	2.4	0	0	305
2	1.6	0	0.8	158
3	2.0	0.4	0	261
4	1.41	0.28	0.72	134
5	0	0.4	2.0	230

우르소디올 및 페노피브레이트에 대한 상기 데이터는 대전된 표면 변형제 및 블록 공중합체의 존재하에서 인지질 코팅 미소입자의 형성 속도가 최대화된 것을 보여준다.

### 실시예 3

#### 입자의 안정화에 대한 공간적 변형제 및 대전된 표면 안정화제의 효과

본 실험의 데이터는 대전된 인지질 및 블록 공중합체의 조합이 오스트발트 숙성 및 제제내 입자의 응집에 대하여 안정성을 제공함을 보여준다.

[표 5a]

MP 시클로스포린 데이터 (5 wt% 미소화 시클로스포린, 5.5% 만니톨) 실온에서의 입자 크기						
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DMPG	wt% 플루로닉 F68	초기 크기 (마이크론)	최종 크기 (마이크론)	일
1	10	0	0	2.62	8.07	66
2	9.5	0.5	0	1.20	1.64	61
3	9.0	0	1.0	1.77	6.74	53
4	8.7	0.45	0.95	1.08	1.24	51

공간적 안정화제 및 정전기적 안정화제의 효과의 조합은 최상의 안정성을 제공하고, 오스트발트 숙성 및 입자 응집에 의한 입자 성장을 억제하거나 또는 최소화한다.

[표 5b]

MP 우르소디올 데이터 (10 wt% 우르소디올, 5.5% 만니톨) 4℃에서의 입자 크기						
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DPPE	wt% 테트로닉 908	초기 크기 (마이크론)	최종 크기 (마이크론)	일
1	2.4	0	0	1.36	1.52	30
2	1.6	0	0.8	1.15	1.20	29
3	2.0	0.4	0	1.34	1.33	27
4	1.41	0.28	0.72	1.06	1.13	26
5	0	0.4	2.0	1.37	1.34	13

[표 5c]

MP 우르소디올 데이터 (10 wt% 우르소디올, 5.5% 만니톨) 실온에서의 입자 크기						
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DPPE	wt% 테트로닉 908	초기 크기 (마이크론)	최종 크기 (마이크론)	일
1	2.4	0	0	1.36	1.51	30
2	1.6	0	0.8	1.15	1.19	29
3	2.0	0.4	0	1.34	1.55	29
4	1.41	0.28	0.72	1.06	1.13	26
5	0	0.4	2.0	1.37	1.44	24

[표 5d]

MP 우르소디올 데이터 (10 wt% 우르소디올, 5.5% 만니톨) 40℃에서의 입자 크기						
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DPPE	wt% 테트로닉 908	초기 크기 (마이크론)	최종 크기 (마이크론)	일
1	2.4	0	0	1.36	1.51	30
2	1.6	0	0.8	1.15	1.23	29
3	2.0	0.4	0	1.34	1.35	27
4	1.41	0.28	0.72	1.06	1.12	26



5	0	0.4	2.0	1.37	1.35	20
---	---	-----	-----	------	------	----

[표 5e]

MP 우르소디올 데이터 (10 wt% 우르소디올, 5.5% 만니톨) 실온에서의 웨이킹 안정성 데이터						
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DPPE	wt% 테트로닉 908	초기 크기 (마이크론)	최종 크기 (마이크론)	일
1	2.4	0	0	1.36	-	-
2	1.6	0	0.8	1.15	1.17	15
3	2.0	0.4	0	1.34	1.36	7
4	1.41	0.28	0.72	1.06	1.09	7
5	0	0.4	2.0	1.37	1.37	7

[표 5f]

MP 우르소디올 데이터 (10 wt% 우르소디올, 5.5% 만니톨) 열처리 사이클링 안정성 데이터 (3 사이클 후)					
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DPPE	wt% 테트로닉 908	초기 크기 (마이크론)	최종 크기 (마이크론)
1	2.4	0	0	1.36	-
2	1.6	0	0.8	1.15	1.21
3	2.0	0.4	0	1.34	1.36
4	1.41	0.28	0.72	1.06	1.13

정전기적 변형제 및 공간적 표면 변형제의 조합에 의해 제조된 시료 (예 4)는 모든 조건에서 우수한 안정성을 나타내었다.

[표 5g]

MP 페노피브레이트 데이터 (10 wt% 페노피브레이트, 5.5% 만니톨) 4°C에서의 입자 크기						
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DMPG	wt% 폴록사머 407	초기 크기 (마이크론)	최종 크기 (마이크론)	일
1	4.0	0	0	0.95	3.59	30
2	3.0	0	1.0	0.86	1.10	33
3	3.6	0.4	0	0.85	2.91	33
4	2.77	0.31	0.92	0.82	1.17	32

[표 5h]

MP 페노피브레이트 데이터 (10 wt% 페노피브레이트, 5.5% 만니톨) 25°C에서의 입자 크기						
--	--	--	--	--	--	--

시료	wt% 리포이드 E80	wt% DMPG	wt% 폴록사머 407	초기 크기 (마이크론)	최종 크기 (마이크론)	일
1	4.0	0	0	0.95	6.47	30
2	3.0	0	1.0	0.86	1.32	29
3	3.6	0.4	0	0.85	8.10	29
4	2.77	0.31	0.92	0.82	1.39	28

[표 5i]

MP 페노피브레이트 데이터 (10 wt% 페노피브레이트, 5.5% 만니톨) 쉐이킹 안정성 데이터						
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DMPG	wt% 폴록사머 407	초기 크기 (마이크론)	최종 크기 (마이크론)	일
1	4.0	0	0	0.95	3.53	8
2	3.0	0	1.0	0.86	1.27	7
3	3.6	0.4	0	0.85	2.86	7
4	2.77	0.31	0.92	0.82	1.32	7

[표 5j]

MP 페노피브레이트 데이터 (10 wt% 페노피브레이트, 5.5% 만니톨) 열 처리 사이클링 안정성 데이터						
시료	wt% 리포이드 E80	wt% DMPG	wt% 폴록사머 407	초기 크기 (마이크론)	최종 크기 (마이크론)	# 사이클
1	4.0	0	0	0.95	3.59	3
2	3.0	0	1.0	0.86	2.26	3
3	3.6	0.4	0	0.85	8.61	3
4	2.77	0.31	0.92	0.82	2.54	3

대전된 변형제 및 공간적 표면 변형제의 조합에 의해 제조된 시료 (예 4)는 모든 조건하에서 우수한 안정성을 나타내었다.

마이크론 내지 서브-마이크론 크기의 인지질 코팅 미소입자의 형성 동안에 대전된 변형제 및 공간적 표면 변형제가 존재하는 것은 최소화 크기의 입자의 형성 속도를 크게 한다. 또한, 공간적 안정제 및 정전기적 안정화제의 효과의 조합은 최상의 안정성을 제공하고, 오스트발트 숙성 및 입자 응집에 의한 입자 성장을 억제하거나 또는 최소화한다. 더욱이, 대전된 표면 변형제는 대체적으로 입자 크기 감소에 기여를 하고, 공간적 변형제는 대체적으로 안정성에 기여한다.

상기 데이터는, 마이크론 내지 서브-마이크론 크기의 인지질 코팅 미소입자의 형성 동안에 대전된 변형제 및 공간적 표면 변형제가 존재하는 것은 최소화 크기의 입자의 형성 속도를 크게 증가시킴을 보여준다.

다음과 같은 물질들이 상기 실시예에서 이용되었다:

[표 6]

표면 변형제			
전체명	단축명	표면 변형제의 분류	안정화 종류
리포이드 E-80	LipE80	인지질	

1,2-디미리스토일-스-글리세롤-3-[포스포-락-(1-글리세롤)](소듐 염)	DMPG	대전됨	정전기적
1,2-디팔미토일-스-글리세롤-3-포스포에탄올아민	DPPE	대전됨	정전기적
플루오닉 F127 (또한 폴록사머 407로 통칭됨)	PF127	블록 공중합체	공간적
테트로닉 908	T908	블록 공중합체	공간적
플루로닉 F68 (또한 폴록소머 188로 통칭됨)	PF68	블록 공중합체	공간적

**[표 7]**

공급자 리스트		
이름	공급자	위치
시클로스포린	북중국 제약사(North China Pharmaceutical Company)	중국
우르소디올	도쿄 다나비(Tokyo Tanabee)	도쿄, 일본
페노피브레이트	라보라토리오 치미코 인터네이셔널 (Laboratorio Chimico Internazionale) s.p.a.	밀란, 이태리
리포이드 E-80	리포이드(Lipoid) GMBH	루드비그셰펜, 독일
DMPG, DPPE	아반티 극성 지질(Avanti Polar Lipids)	알라바스터, 알라바마, 미국
테트로닉 및 플루로닉 블록 공중합체	바스프(BASF)	마운트 올리브, 뉴저지, 미국

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

시클로스포린을 포함하는 약제학적 조성물에 있어서, 상기 시클로스포린의 직경은 0.05 내지 10  $\mu\text{m}$ 이고, 상기 시클로스포린은 0.01 내지 50 wt%의 인지질, 0.01 내지 5.0 wt%의 대전된 인지질 및 0.01 내지 20 wt%의 블록 공중합체의 혼합물에 의해 코팅되어 있고, 상기 조성물 내의 시클로스포린은 상기 인지질, 대전된 인지질 및 블록 공중합체에 의해 정전기적 및 입체적으로 안정화된 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

### 청구항 2.

삭제

### 청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 블록 공중합체는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드로부터 유도되는 블록 공중합체, 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드를 에틸렌 디아민에 연속적으로 첨가하여 유도되는 사작용기성 블록 공중합체 또는 이의 조합물인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 인지질은 알 인지질, 리포이드, 수소화 대두 인지질, 포스포리폰, 알 또는 대두 포스파티딜콜린인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 5.

제 1 항에 있어서, 상기 인지질은 0.05 내지 20 wt%의 양으로 포함되어 있는 천연 인지질인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 대전된 인지질은 포스파티딜콜린, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시트, 팔미토일-올레일-포스파티딜글리세롤(POPG), 디미리스토일 포스파티딜-글리세롤 소듐 염(DMPG), 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파디드산, 또는 이의 혼합물로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 7.

제 6 항에 있어서, 상기 대전된 인지질은 0.05 내지 1.0 wt%의 양으로 포함되어 있음을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 8.

제 3 항에 있어서, 상기 블록 공중합체는 0.1 내지 10 wt%의 양으로 포함되어 있음을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 9.

제 1 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정맥내, 동맥내, 근육내, 피내, 피하의 관절내, 뇌척수, 경뇌막외, 늑골내, 복강내, 종양내, 방광내, 병소내 또는 결막하내 투여를 위한 무균의 주사제 제제인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 10.

제 1 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 현탁액, 스프레이-건조 분말, 냉동 건조 분말 그라놀, 정제, 경성 겔 캡슐 또는 연성 겔 캡슐의 제형인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 11.

삭제

#### 청구항 12.

삭제

#### 청구항 13.

삭제