



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 9/08 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년05월28일 10-0722326 2007년05월21일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호 (22) 출원일자 심사청구일자	10-2001-0038363 2001년06월29일 2006년02월06일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-2002-0003509 2002년01월12일
----------------------------------	---	------------------------	--------------------------------

(30) 우선권주장 2000-203394 2000년07월05일 일본(JP)

(73) 특허권자 에자이 알앤디 매니지먼트 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4쵸메 6반 10고

(72) 발명자 스즈키도루
일본국도쿄도니시토쿄시시모호야3-3-7

에마기이치
일본국도쿄도네리마쿠다카노다이5-14-25

다카노아키코
일본국도쿄도쥬오쿠니혼바시-바쿠로쵸1-4-8닛코케미칼즈컴파니리미티드내

사무라가즈히사
일본국사이타마켄구마가야시니이보리16-8

(74) 대리인 유미특허법인

(56) 선행기술조사문헌
일본특허공개공보 소61005011

심사관 : 신영신

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 지용성 물질의 가용화 액제

(57) 요약

본 발명은 안정성이 우수하고 투명성이 높으며 맛과 복용감이 좋은 지용성 물질 함유 가용화 액제, 특히 드링크제 등의 내복 수용성 액제를 제공하며, 이 가용화 액제는 지용성 물질, (1) 지용성 물질에 대해 50 중량% 이상 100 중량% 미만의 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 피마자유 중에서 선택되는 1종 또는 2종 이상, (2) 지용성 물질에 대해 5~100 중량%의 폴리글리세린 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌솔비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌글리세린 지방

산 에스테르, 자당 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌알킬 에테르로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상, 및 (3) 가용화 액제 전량에 대해 10~80 중량%의 다가 알콜을 함유하여 이루어진다. 또, 그 제조 방법 및 이 가용화 액제를 정제수, 완충액 또는 수성 액제로 희석하여 만들어지는 가용화 액제 희석액을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

비타민 E류, (1) 비타민 E류에 대해 50 중량% 이상 100 중량% 미만의 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 피마자유로부터 선택되는 적어도 1종, (2) 비타민 E류에 대해 5~100 중량%의 데카글리세린 모노스테아린산 에스테르, 폴리옥시에틸렌솔비탄 모노스테아린산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌라우릴 에테르로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종, 및 (3) 조성물 전량에 대해 10~80 중량%의 글리세린, 디글리세린, 트리글리세린, 폴리글리세린, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 솔비톨, 만니톨, 및 크실리톨로 이루어지는 군에서 선택되는 다가 알콜을 함유하는

비타민 E류 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서,

상기 비타민 E류의 함유량이 조성물 전량에 대하여 3~15 중량%인 비타민 E류 조성물.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제1항에 있어서,

상기 비타민 E류가 dl- α -토코페롤, d- α -토코페롤, 초산 dl- α -토코페롤, 초산 d- α -토코페롤, 숙신산 dl- α -토코페롤, 숙신산 d- α -토코페롤, 니코틴산 dl- α -토코페롤, 니코틴산 d- α -토코페롤, dl- β -토코페롤, d- β -토코페롤, 초산 dl- β -토코페롤, 초산 d- β -토코페롤, 숙신산 dl- β -토코페롤, 숙신산 d- β -토코페롤, 니코틴산 dl- β -토코페롤, 니코틴산 d- β -토코페롤, dl- γ -토코페롤, d- γ -토코페롤, 초산 dl- γ -토코페롤, 초산 d- γ -토코페롤, 숙신산 dl- γ -토코페롤, 숙신산 d- γ -토코페롤, 니코틴산 dl- γ -토코페롤, 니코틴산 d- γ -토코페롤, dl- δ -토코페롤, d- δ -토코페롤, 초산 dl- δ -토코페롤, 초산 d- δ -토코페롤, 숙신산 dl- δ -토코페롤, 숙신산 d- δ -토코페롤, 니코틴산 dl- δ -토코페롤, 니코틴산 d- δ -토코페롤, 및 토코트리 에놀로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종인 비타민 E류 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서,

상기 비타민 E류가 초산 d- α -토코페롤인 비타민 E류 조성물.

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

제1항의 비타민 E류 조성물을 정제수, 완충액, 로션제 또는 드링크제로 희석한 것으로서, 비타민 E류를 0.001~0.5 중량% 함유하는 비타민 E류 조성물의 희석액.

청구항 9.

제1항의 비타민 E류 조성물을 정제수, 완충액, 로션제 또는 드링크제로 희석하여 이루어지는 것으로서, 비타민 E류를 0.01~0.3 중량% 함유하는 비타민 E류 조성물의 희석액.

청구항 10.

삭제

청구항 11.

비타민 E류에, (1) 비타민 E류에 대해 50 중량% 이상 100 중량% 미만의 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 피마자유로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종, 및 (2) 비타민 E류에 대해 5~100 중량%의 데카글리세린 모노스테아린산 에스테르, 폴리옥시에틸렌솔비탄 모노스테아린산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌라우릴 에테르로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종을 배합하고, 추가로 (3) 조성물 전량에 대해 10~80 중량%의 글리세린, 디글리세린, 트리글리세린, 폴리글리세린, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 솔비톨, 만니톨, 및 크실리톨로 이루어지는 군에서 선택되는 다가 알콜을 배합하는 것을 특징으로 하는

비타민 E류 조성물의 제조 방법.

청구항 12.

삭제

청구항 13.

제11항에 있어서,

비타민 E류에, (1) 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 피마자유로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종, 및 (2) 데카글리세린 모노스테아린산 에스테르, 폴리옥시에틸렌솔비탄 모노스테아린산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌라우릴 에테르로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종을 배합하고, 추가로 (3) 글리세린, 디글리세린, 트리글리세린, 폴리글리세린, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 솔비톨, 만니톨, 및 크실리톨로 이루어지는 군에서 선택되는 다가 알콜을 배합한 혼합물을 고압 처리하는

비타민 E류 조성물의 제조 방법.

청구항 14.

제1항에 있어서,

상기 비타민 E류 조성물이 드링크제, 액제, 시럽제, 함유제(含漱劑; gargle제), 세구액(洗口液) 또는 엘릭서(elixir)제로부터 선택되는 내복 의약품 또는 의약부외품으로서 사용되는 것을 특징으로 하는 비타민 E류 조성물.

청구항 15.

제1항에 있어서,

상기 비타민 E류 조성물이 로션제, 점안제, 점비제(点鼻劑), 점이제(点耳劑), 경질제(經腔劑) 또는 경장제(經腸劑)로부터 선택되는, 외용 의약품, 의약부외품 또는 화장품 배합제로서 사용되는 것을 특징으로 하는 비타민 E류 조성물.

청구항 16.

제1항에 있어서,

상기 비타민 E류 조성물이 정제, 츄어블제, 과립제, 또는 캡슐제로부터 선택되는 고형제제로서 사용되는 것을 특징으로 하는 비타민 E류 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 지용성(脂溶性) 물질을 함유하며 맛과 복용감(服用感)이 좋고 또한 안정성이 우수한 고투명성 가용화(加溶化) 액제(液劑) 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

일반적으로 지용성 물질은 물에 대해 난용성이며, 지용성 물질을 내복 액제나 수성 주사제 등의 가용화 액제로 만들기 위해 여러 가지 시도가 이루어지고 있다.

예를 들면, 일본국 특공평4-7722호에는 지용성 물질인 비타민 E를 사용하여 (A) 비타민 E, (B) 비타민 E에 대해 100~500 중량%의 경화 피마자유 폴리옥시에틸렌 유도체, 및 (C) 비타민 E에 대해 10~50 중량%의 솔비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌솔비탄 지방산 에스테르, 폴리글리세린 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌글리세린 지방산 에스테르로 이루어지는 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 안정제를 함유하는 안정한 비타민 E의 가용화액이 기재되어 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

그러나, 이 비타민 E 가용화액은 특히 비타민 E에 대해 100~500 중량%의 경화 피마자유 폴리옥시에틸렌 유도체를 첨가하게 되어 매우 다량의 계면활성제(경화 피마자유 폴리옥시에틸렌 유도체)를 필요로 하므로, 제조비용이나 소비자의 첨가제 섭취량의 소량 지향 등의 관점에서 바람직하다고는 할 수 없다. 또, 그 가용화액이 투명성은 우수하지만 경화 피마자유 폴리옥시에틸렌 유도체에 유래하는 불쾌한 맛이 강하게 느껴지므로 내복 액제로서의 맛과 복용감은 좋지 않다.

지용성 물질을 함유하는 가용화 액제에 있어서, 안정성이 우수하고, 투명성이 높으면서도 맛과 복용감이 좋은 가용화 액제, 특히 드링크제 등의 내복 수용성 액제의 개발이 요구되고 있다. 또, 드링크제는 자양강장제로서 복용되는 일이 많으므로 지용성 물질로서 지용성 비타민, 특히 비타민 E류, 비타민 A류, 비타민 D류 및/또는 비타민 K류를 함유하는 불쾌한 맛을 갖지 않는 가용화 액제가 요망되고 있다.

발명의 구성

본 발명은 지용성 물질, (1) 지용성 물질에 대해 50 중량% 이상 100 중량% 미만의 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 피마자유로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상, (2) 지용성 물질에 대해 5~100 중량%의 폴리글리세린 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌솔비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌글리세린 지방산 에스테르, 자당(蔗糖)지방산 에스테

르 및 폴리옥시에틸렌알킬 에테르로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상, (3) 가용화 액제 전량에 대해 10~80 중량%의 다가 알콜을 함유하여 이루어지는 지용성 물질의 가용화 액제 및 그 제조 방법, 그리고 이 가용화 액제를 정제수, 완충액 또는 수성 액제로 희석하여 만들어지는 것으로, 지용성 물질을 0.01~0.3 중량% 함유하는 가용화 액제 희석액이다.

본 발명의 가용화 액제에 있어서, (1)의 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 및/또는 폴리옥시에틸렌 피마자유로서는 에틸렌옥사이드 평균 부가 몰수 40~60인 것이 바람직하다. 이 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 및/또는 폴리옥시에틸렌 피마자유의 배합량은 충분한 투명성과 우수한 맛이나 복용감을 얻기 위해 지용성 물질에 대해 50 중량% 이상 100 중량% 미만이며, 바람직하게는 70 중량% 이상 100 중량% 미만이고, 더욱 바람직하게는 80 중량% 이상 100 중량% 미만이다.

또, 본 발명의 가용화 액제에 있어서, (2)의 지방산 에스테르류로서는 탄소수 14~22의 포화 또는 불포화 지방산 에스테르가 바람직하고, 부분 에스테르 또는 완전히 에스테르화한 것일 수도 있다. 또, 폴리글리세린 지방산 에스테르의 글리세린 축합도는 2~10이 바람직하고, 폴리옥시에틸렌솔비탄 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌글리세린 지방산 에스테르의 에틸렌옥사이드 평균 부가 몰수는 6~40이 바람직하다. 또, 폴리옥시에틸렌알킬 에테르의 알킬기의 탄소수는 12~22가 바람직하고, 에틸렌옥사이드의 평균 부가 몰수는 6~40이 바람직하다.

이들 (2) 성분의 배합량은 충분한 투명성과 우수한 맛이나 복용감을 얻는 관점에서 지용성 물질에 대해 5~100 중량%이고, 바람직하게는 10~50 중량%이다.

본 발명에 따른 지용성 물질은 특별히 한정되지 않고, 예로써, 비타민 E류, 비타민 A류, β -카로틴(carotene), 비타민 D류 및/또는 비타민 K류 등의 지용성 비타민, 크로타미톤(crotamiton), 테프레논, 인도메타신(indomethacin), 프레드니솔론(prednisolone), 타닌산 등을 들 수 있으나, 바람직하게는 비타민 E류, 비타민 A류, 비타민 D류 및/또는 비타민 K류이고, 더욱 바람직하게는 비타민 E류이다.

비타민 E류로서는, 예로써, dl- α -토코페롤, d- α -토코페롤, 초산 dl- α -토코페롤, 초산 d- α -토코페롤, 숙신산 dl- α -토코페롤, 숙신산 d- α -토코페롤, 니코틴산 dl- α -토코페롤, 니코틴산 d- α -토코페롤, dl- β -토코페롤, d- β -토코페롤, 초산 dl- β -토코페롤, 초산 d- β -토코페롤, 숙신산 dl- β -토코페롤, 숙신산 d- β -토코페롤, 니코틴산 dl- β -토코페롤, 니코틴산 d- β -토코페롤, dl- γ -토코페롤, d- γ -토코페롤, 초산 dl- γ -토코페롤, 초산 d- γ -토코페롤, 숙신산 dl- γ -토코페롤, 숙신산 d- γ -토코페롤, 니코틴산 dl- γ -토코페롤, 니코틴산 d- γ -토코페롤, dl- δ -토코페롤, d- δ -토코페롤, 초산 dl- δ -토코페롤, 초산 d- δ -토코페롤, 숙신산 dl- δ -토코페롤, 숙신산 d- δ -토코페롤, 니코틴산 dl- δ -토코페롤, 니코틴산 d- δ -토코페롤, 토코트리엔올 등을 들 수 있고, 초산 d- α -토코페롤이 바람직하다. 비타민 D류로서는 예로써 비타민 D₁, 비타민 D₂, 비타민 D₃를 들 수 있고, 비타민 K류로서는 비타민 K₁, 비타민 K₂, 비타민 K₃, 비타민 K₄ 등을 들 수 있다.

본 발명에 따른 가용화 액제 중의 지용성 물질의 함유량은 특별히 한정되지 않지만 바람직하게는 가용화 액제 전량에 대해 3~15 중량%이다.

본 발명에 따른 다가 알콜로서는, 예로써, 글리세린, 디글리세린, 트리글리세린, 폴리글리세린, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 솔비톨, 만니톨, 크실리톨 등을 들 수 있다. 다가 알콜의 배합량은 충분한 투명성의 확보 및 지용성 물질이나 (1) 및 (2) 성분의 적합한 배합량의 확보라는 관점에서 가용화 액제 전량에 대해 10~80 중량%이고, 바람직하게는 30~80 중량%이다.

본 발명에 따른 가용화 액제는 정제수의 배합 유무에 관계없이 제조할 수 있다. 정제수의 배합에 의해 가용화 액제의 점도가 저하되므로 정제수를 가함으로써 가용화 액제의 제조 시 작업성은 양호해진다.

본 발명에 따른 지용성 물질의 가용화 액제는 1) 드링크제, 액제, 시럽제, 함유제(含漱劑; gargle제), 세구액(洗口液), 엘릭서(elixir)제 등의 내복 의약품 및 의약부외품, 2) 로션제, 점안제, 점비제(点鼻劑), 점이제(点耳劑), 경질제(經腔劑), 경장제(經腸劑) 등의 외용 의약품 및 의약부외품이나 화장품 배합제, 또는 3) 통상의 부형제를 가하여 정제, 츄어블제, 과립제, 캡슐제 등의 고형제제로서 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 지용성 물질의 가용화 액제는 그 자체로 복용해도 되지만, 특히 드링크제 등의 내복 액제로서 사용하는 경우에는 추가로, 정제수, 완충액 또는 드링크제 등의 수성 액제로 임의의 농도로 희석하여 가용화 액제 희석액으로서 사용할 수 있다. 가용화 액제 희석액 중의 지용성 물질의 농도는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 0.01~0.3 중량%이다.

본 발명에 따른 가용화 액제를 제조하기 위해서는 상기 각 성분을 혼합하여 각 성분을 함유하는 혼합물을 조제하면 되지만, 각 성분을 함유하는 혼합물을 추가로 고압 처리할 수도 있다.

따라서, 본 발명은 지용성 물질에 (1) 지용성 물질에 대해 50 중량% 이상 100 중량% 미만의 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 및 폴리옥시에틸렌 피마자유로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상, 및 (2) 지용성 물질에 대해 5~100 중량%의 폴리글리세린 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌솔비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌글리세린 지방산 에스테르, 자당(蔗糖) 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌알킬 에테르로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상을 배합하고, 추가로 (3) 가용화 액제 전량에 대해 10~80 중량%의 다가 알콜을 배합하거나, 또는 배합한 혼합물을 고압 처리하는 것을 특징으로 하는 지용성 물질의 가용화 액제의 제조 방법을 제공한다.

상기 각 성분을 배합할 때의 온도는 60~90℃가 바람직하고, 70~85℃가 더욱 바람직하다. 또 각 성분을 혼합할 때에는 프로펠러식, 앵커식 등의 단순 교반기, 및/또는 호모지나이저, 호모믹서 등의 고전단(高剪斷) 유화기 등을 사용할 수 있다.

고압 처리는 통상 고압 호모지나이저, 고속 가압 유화기 등을 사용하여 행한다. 고압 처리 시의 액제 온도는 통상은 상온 내지 약 90℃이고, 바람직하게는 60~80℃이다. 또, 고압 처리 시의 압력은 특별히 한정되지 않지만, 통상 100~5,000 kg/cm²(9,807~490,350kPa)이고, 바람직하게는 150~2,000 kg/cm²(19,614~196,140kPa)이고, 더욱 바람직하게는 200~1,800 kg/cm²(29,421~17,656kPa)이다.

본 발명에 따른 지용성 물질의 가용화 액제는 안정성이 우수한 고투명성 액제이다. 특히, 계면활성제인 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 및/또는 폴리옥시에틸렌 피마자유의 첨가량은 지용성 물질에 대해 50 중량% 이상 100 중량% 미만인 매우 적은 양으로 투명성이 높은 액제가 얻어진다고 하는 놀라운 특징을 갖고 있다. 또, 본 발명에 따른 지용성 물질의 가용화 액제는 내복 복용 시의 불쾌한 맛을 거의 느낄 수 없고, 맛과 복용감이 매우 좋은 탁월한 특성을 갖고 있다.

지용성 물질의 가용화 액제에 관한 종래 기술에서는 충분한 투명성을 갖는 투과율이 높은 액제를 얻기 위해 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 등의 계면활성제를 다량으로 배합하지 않을 수 없고, 그 배합량이 많기 때문에 그 계면활성제에 유래하는 불쾌한 맛과 복용감을 강하게 느끼게 된다는 문제가 있었다. 본 발명에 따른 지용성 물질의 가용화 액제는 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 등의 계면활성제의 배합량을 특정한 범위 폭까지 줄임으로써 상기 문제를 해결하고, 투과율 90% 이상인 충분한 액제 투명성과 양호한 맛과 복용감이 양립하는 놀라운 효과를 달성한 것이다.

따라서, 본 발명에 따른 지용성 물질의 가용화 액제 및 가용화 액제를 정제수, 완충액 또는 수성 액제로 희석한 가용화 액제 희석액은 드링크제, 액제, 시럽제, 합수제, 세구액 등의 내복 의약품 및 의약부외품으로 사용할 경우에 특히 유용하다.

본 발명에 따른 지용성 물질의 가용화 액제 및 가용화 액제 희석액은 다음과 같은 방법으로 제조할 수 있다.

예를 들면, 초산 d- α -토코페롤 100g, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 85g, 폴리글리세린 지방산 에스테르 30g, 및 정제수 150g을 넣고 혼합하고 약 70℃로 가열하면서 호모믹서로 10,000rpm x 5분간 교반 혼합하여 균일한 수성 액제를 조제함으로써 초산 d- α -토코페롤의 가용화 액제를 제조할 수 있다. 또한, 추가로 이 수성 액제를 고압 호모지나이저를 사용하여 1,000 kg/cm²(98,070 kPa)로 고압 처리하여 초산 d- α -토코페롤의 가용화 액제를 제조할 수도 있다. 또, 이들 가용화 액제 1g에 pH 3으로 조정된 완충액을 가하여 희석함으로써 초산 d- α -토코페롤을 1 중량% 함유하는 가용화 액제 희석액을 제조할 수 있다.

본 발명에 의하면 지용성 물질을 함유하며 맛과 복용감이 좋을 뿐 아니라 안정성이 우수한 고투명성 가용화 액제를 제공할 수 있다.

[실시예]

이하에서 실시예를 제시하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하는데, 본 발명은 이에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1~실시예 8

지용성 물질로서 초산 d- α -토코페롤을 사용하고 표 1에 나타낸 처방으로 각 성분을 혼합하고, 약 70℃로 가열하면서 호모믹서로 10,000rpm x 5분간 교반 혼합하여 균일한 가용화 액제를 조제하였다. 이 수성 액제를 고압 호모지나이저를 사용하여 1,000 kg/cm²(98,070 kPa)로 고압 처리하여 초산 d- α -토코페롤의 가용화 액제를 얻었다.

얻어진 가용화 액제에 물을 가하여 입자수로서 100,000~1000,000개/ml가 되도록 희석하고, 소정의 셀에 넣어 서브미크론 입자측정장치(Coulter사제, 모델 N4 SD)를 사용하여 평균 입자경(nm)을 측정하였다.

상기 고압 처리한 가용화 액제 1g에 시판품 드링크제(A) 100ml(니코틴산 아마이드 20mg, 아미노에틸술폰산 1g, 질산 티아민 5mg, 인산 리보플라빈나트륨 5mg, 염산 피리독신 5mg, 염산 카르니틴 100mg, 이노시톨 50mg, 무수 카페인 50mg을 1병 100ml 중에 함유)를 가하여 희석하고, 초산 d- α -토코페롤 함량 100mg이 되도록 한 가용화 액제 희석액을 얻었다.

비교예 1

지용성 물질로서 초산 d- α -토코페롤을 사용하고 표 1에 나타난 처방(지용성 물질에 대해 200 중량%의 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유를 첨가)으로 각 성분을 혼합하는 것 이외에는 실시예 1~8과 동일한 방법으로 초산 d- α -토코페롤의 가용화 액제 및 초산 d- α -토코페롤 함량 100mg이 되도록 한 가용화 액제 희석액을 얻고, 동일하게 평균 입자경을 측정하였다.

실시예 1~8에서 얻어진 가용화 액제 희석액을 비교예 1에서 얻어진 가용화 액제 희석액과 비교하여 물성 평가를 행하였다. 평가는 제조 직후, 70℃에서 1일 및 7일간 보존한 후 40nm에서의 투과율(%)을 측정하고, 제조 직후의 각각의 가용화 액제 희석액을 구강 내에 5초간 넣었을 때의 맛과 복용감을 관능검사에 의해 하기 기준으로 평가하였다. 처방과 각 시험 결과를 표 1에 나타냈다.

〈맛과 복용감의 평가 기준〉

○: 맛과 복용감은 양호함

△: 맛과 복용감에 약간 불쾌감이 느껴짐

×: 맛과 복용감에 불쾌감이 느껴짐

[표 1]

		실 시 예								비교예
		1	2	3	4	5	6	7	8	1
처 방 (%)	초산 d- α -토코페롤	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	데카글리세린모노스테아린산 에스테르	5.0	4.0	3.0	2.0	1.0	5.7	5.0	5.0	5.7
	폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	10.0	7.0	6.0	20.0
	글리세린	61.5	62.5	63.5	64.5	65.5	59.3	63.0	64.0	49.3
	정제수	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	합 계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
평균 입자경 (nm)		48.5	50.7	51.7	54.2	58.1	45.4	52.1	65.6	45.4
투 과 율 (%)	제조 직후	97.6	96.2	95.3	95.9	92.3	97.8	96.2	93.4	98.8
	70℃ x 1일 보존	97.4	96.2	95.9	96.4	94.1	94.1	96.2	93.8	98.6
	70℃ x 7일 보존	94.5	93.7	93.6	93.7	91.9	94.1	94.0	91.4	96.7
관능검사(맛과 복용감)		○	○	○	○	○	○	○	○	×

표 1로부터 명백한 바와 같이, 실시예 1~8에서는 어느 경우나 "액제의 맛과 복용감은 양호"하였다. 한편, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 배합비율이 지용성 물질에 대해 200 중량%인 비교예 1에서는 "액제의 맛과 복용감에 불쾌감"이 느껴졌다.

또, 가용화 액제 희석액의 640nm에서의 투과율(%)은 표 1에 나타낸 바와 같이, 제조 직후에 있어서 어느 실시예나 90% 이상으로 양호한 투명성을 가지며, 또한, 70℃에서 1일 및 7일간 보존하여도 투과율의 현저한 저하는 인지되지 않았다. 또한, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유나 폴리글리세린 지방산 에스테르(데카글리세린모노스테아린산 에스테르)의 배합비율에 따른 차이는 거의 없고, 다만 배합비율이 클수록 투과율은 약간 높아지는 경향이 인지되었으나 큰 차이는 인지되지 않았다. 통상 액제의 투과율은 90% 이상이면 외관상 충분한 투명성을 갖는 것으로 판단할 수 있고, 폴리글리세린 지방산 에스테르의 배합비율이 가장 작은 실시예 5(지용성 물질에 대해 10 중량%)에서도 제조 직후의 투과율이 92.3%, 70℃에서 1일 및 7일간 보존 후의 투과율이 각각 94.1%, 91.9%로서 외관상 비교예 1과 같은 정도의 투명성이었으므로 양호한 투명성을 가지고 있다고 할 수 있다.

이상으로부터 본 발명에 의해 지용성 물질을 함유하며 맛과 복용감이 좋을 뿐 아니라 안정성이 우수한 고투명성 가용화 액제가 얻어지는 것은 명백하다.

실시예 9~실시예 13

지용성 물질로서, 초산 d- α -토코페롤을 사용하여 표 2에 나타낸 처방으로 각 성분을 혼합하고, 약 70℃로 가열하면서 호모믹서로 10,000rpm x 5분간 교반 혼합하여 균일한 가용화 액제를 조제하였다. 이 수성 액제를 고압 호모지나이저를 사용하여 300 kg/cm²(29,421kPa)로 고압 처리를 행하여 초산 d- α -토코페롤의 가용화 액제를 얻었다. 얻어진 가용화 액제의 평균 입자경을 실시예 1~8과 동일하게 측정하였다.

또한, 이러한 고압 처리된 가용화 액제 1g에 시판품 드링크제(A) 100ml(니코틴산 아마이드 20mg, 아미노에틸술폰산 1g, 질산 티아민 5mg, 인산 리보플라빈나트륨 5mg, 염산 피리독신 5mg, 염산 카르니틴 100mg, 이노시톨 50mg, 무수 카페인 50mg을 1병 100ml 중에 함유)를 가하여 희석하고, 초산 d- α -토코페롤 함량 100mg이 되도록 한 가용화 액제 희석액을 얻었다. 얻어진 가용화 액제 희석액에 관하여 실시예 1~8과 동일하게 투과율을 측정하고, 맛과 복용감을 관능검사하였다. 처방과 시험결과를 표 2에 나타냈다.

[표 2]

		실 시 예				
		9	10	11	12	13
처 방 (%)	초산 d- α -토코페롤	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	폴리옥시에틸렌 (20)솔비탄 모노스테아린산 에스테르	5.0	-	3.0	-	-
	폴리옥시에틸렌 (25)라우릴 에테르	-	5.0	-	3.0	-
	데카글리세린모노스테아린산 에스테르	-	-	-	-	5.0
	폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60	8.5	8.5	8.5	8.5	-
	폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 40	-	-	-	-	10.0
	글리세린	61.5	61.5	63.5	63.5	50.0
	정제수	15.0	15.0	15.0	15.0	25.0
	합 계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
평균 입자경 (nm)		44.7	47.8	44.4	42.1	-
투 과 율 (%)	제조 직후	96.0	97.9	98.0	98.2	94.3
	70℃ x 1일 보존	97.9	97.8	98.0	98.0	-
	70℃ x 7일 보존	94.4	95.2	95.6	94.9	95.3
관능검사(맛과 복용감)		○	○	○	○	○

표 2로부터 명백한 바와 같이, 어느 실시예나 제조 직후에 있어서, 90% 이상의 투과율로서 양호한 투명성을 가지고 있고, 또 70℃로 보존하여도 투과율의 현저한 저하는 인지되지 않았다. 또한, 맛과 복용감은 양호하였다.

실시예 14~실시예 16

지용성 물질로서, 초산 d- α -토코페롤을 사용하여 표 3에 나타난 처방으로 각 성분을 혼합하고, 약 70℃로 가열하면서 호모믹서로 10,000rpm x 5분간 교반 혼합하여 균일한 가용화 액제를 조제하였다. 이 수성 액제를 고압 호모지나이저를 사용하여 200 kg/cm²(19,614kPa)로 고압 처리를 행하여 초산 d- α -토코페롤의 가용화 액제를 얻었다. 얻어진 가용화 액제의 평균 입자경을 실시예 1~8과 동일하게 측정하였다.

또한, 이러한 고압 처리된 가용화 액제 1g에 시판품 드링크제(A) 100ml(니코틴산 아미드 20mg, 아미노에틸술폰산 1g, 질산 티아민 5mg, 인산 리보플라빈나트륨 5mg, 염산 피리독신 5mg, 염산 카르니틴 100mg, 이노시톨 50mg, 무수 카페인 50mg을 1병 100ml 중에 함유)를 가하여 희석하고, 초산 d- α -토코페롤 함량 120mg(실시예 14), 150mg(실시예 15~실시예 16)인 가용화 액제 희석액을 얻었다. 얻어진 가용화 액제 희석액에 관하여 실시예 1~8과 동일하게 투과율을 측정하고, 맛과 복용감을 관능검사하였다. 처방과 시험결과를 표 3에 나타냈다.

[표 3]

		실 시 예		
		14	15	16
처 방 (%)	초산 d- α -토코페롤	12.0	15.0	15.0
	데카글리세린모노스테아린산 에스테르	5.0	5.0	5.0
	폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60	10.0	10.0	10.0
	글리세린	58.0	55.0	53.0
	정제수	15.0	15.0	15.0
	합 계	100.0	100.0	100.0
평균 입자경 (nm)		50.0	64.7	52.1
투 과 율 (%)	제조 직후	97.1	92.7	93.8
	70℃ x 1일 보존	94.6	93.2	93.3
	70℃ x 7일 보존	93.9	91.0	92.2
관능검사 (맛과 복용감)		○	○	○

표 3으로부터 명백한 바와 같이, 토코페롤의 농도에 관계없이, 실시예 14, 15 및 16의 가용화 액제 희석액의 투과율은 제조 직후에 있어서 어느 것이나 90% 이상으로 양호한 투명성을 가지고 있고, 또 70℃로 보존하여도 투과율의 현저한 저하는 인지되지 않았다. 또한, 맛과 복용감은 양호하였다.

실시예 17~실시예 19

지용성 물질로서, 초산 d- α -토코페롤을 사용하여 표 4에 나타난 처방으로 각 성분을 혼합하고, 약 80℃로 가열하면서 호모믹서로 10,000rpm x 10분간 교반 혼합하여 균일한 가용화 액제를 조제하였다. 이 수성 액제를 고압 유화기를 사용하여 9,000 psi로 고압 처리를 행하고, 실온까지 냉각하여 초산 d- α -토코페롤의 가용화 액제를 얻었다. 또한, 실시예 1~8과 동일하게 시판품 드링크제(A)를 가하여 희석하고 초산 d- α -토코페롤 함량 100mg가 되도록 한 가용화 액제 희석액을 얻었다.

얻어진 가용화 액제 희석액에 관하여 실시예 1~8과 동일하게 투과율, 평균 입자경을 측정하고 맛과 복용감을 관능검사하였다. 처방과 시험결과를 표 4에 나타냈다.

[표 4]

		실 시 예		
		17	18	19
처 방 (%)	초산 d- α -토코페롤	10.0	10.0	10.0
	데카글리세린모노스테아린산 에스테르	5	5	5
	폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60	8.5	8.5	8.5
	글리세린	60	55	50
	정제수	16.5	21.5	26.5
	합 계	100.0	100.0	100.0
투과율 (%)	제조 직후	95.9	95.7	94.9
	70℃ x 7일 보존	95.1	95.2	94.4
평균입자경 (nm)	제조 직후	52.3	46.4	49.6
	70℃ x 7일 보존	49.2	49.6	50.7
관능검사 (맛과 복용감)		○	○	○

표 4의 결과로부터 명백한 바와 같이, 글리세린 농도에 관계없이, 투과율 90% 이상의 징명(證明)한 액체가 얻어졌다. 또 이 희석액을 70℃에서 7일간 보존하여도 투과율 및 평균 입자경에 거의 변화가 인지되지 않았다.

실시예 20~22

지용성 물질로서, 초산 d- α -토코페롤을 사용하여 표 5에 나타낸 처방으로 각 성분을 단순 교반기(90rpm)를 사용하여 85±5℃에서 제제가 징명해질 때까지 가온 교반한 후, 실온까지 냉각하여 가용화 액제를 얻었다. 이 액제를 5℃, 45℃, -10℃/40℃(승온 시간 12시간, 각 보온 시간 12시간의 48시간 사이클)로 2개월 보존하거나 또는 45℃에서 2개월 보존한 후, 정제수를 첨가하여 초산 d- α -토코페롤 함량 100mg의 가용화 액제 희석액으로 만들어 실시예 1~8과 동일하게 투과율을 측정하였다. 그 결과를 표 5에 나타낸다. 이 결과로부터, 제조 직후의 초기값과 동일하게 보존 후에도 투과율 90% 이상의 징명한 액제를 얻을 수 있고, 이 가용화 액제는 보존성이 양호하다는 것이 확인되었다.

또한, 이 가용화 액제를 상기 시판품 드링크제(A) 100ml 또는 시판품 드링크제(B) 100ml(타우린 1000mg, 이노시톨 50mg, 니코틴산 아미드 20mg, 비타민 B₁ 질산염 5mg을 1병 100ml 중에 함유)에 1병당 초산 d- α -토코페롤 100mg이 되도록 첨가하여 가용화 액제 희석액을 얻었다. 이러한 희석액에 관하여 실시예 1~8과 동일하게 투과율을 측정하고, 맛과 복용감을 관능검사하였다. 결과를 표 5에 나타냈다. 이 결과로부터, 가용화 액제를 첨가하지 않은 시판품과 비교하여 맛과 복용감에 차이는 인지되지 않고 양호하였다. 또한, 희석액을 70℃에서 1일 및 7일간 보존한 후의 투과율은 제조 직후의 투과율과 거의 변화가 없이 징명한 액체였다.

[표 5]

		실 시 예		
		20	21	22
처 방 (%)	초산 d- α -토코페롤	10	10	10
	데카글리세린모노스테아린산 에스테르	5	5	5
	폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60	8.5	8.5	8.5
	글리세린	51.0	52.5	55.0
	정제수	25.5	24	21.5
	합 계	100.0	100.0	100.0
보존 후의투과율 (%)	제조 직후	96.6	97.9	97.8
	사이클 시험 2개월	96.1	96.1	97.5
	45℃, 2개월 보존	94.8	97.6	97.9

희석 후의 투과율 (%)		(A)* ¹	(B)* ²	(A)* ¹	(B)* ²	(A)* ¹	(B)* ²
	제조 직후	97.1	97.5	98.0	97.2	98.0	98.3
	70℃ x 1일 보존	97.1	97.5	98.1	98.0	97.4	98.0
	70℃ x 7일 보존	94.1	95.4	95.2	95.6	94.3	95.9
관능검사 (맛과 복용감)		○	○	○	○	○	○

*1: 시판품 드링크제(A)로 희석

*2: 시판품 드링크제(B)로 희석

실시에 23

표 6에 나타난 처방으로, 80 중량%의 정제수(약 80℃) 중에 메틸파라벤, 벤즈산 나트륨을 용해시킨 후, 폴리에틸렌글리콜(PEG4000), 분말 환원 맥아당 물엿, 글리세린을 투입 교반하고, 실온까지 냉각하여 징명한 액체를 얻었다. 추가하여 L-알기닌 및 비타민 C 유도체, 실시예 21에서 조제한 가용화 액제 및 정제수(잔부)를 첨가하고, 균일한 징명한 액체로 될 때까지 교반하여 비타민 E 및 비타민 C 함유 로션제를 얻었다. 이 로션제는 투과율 97.1%인 징명한 액체로서, pH 4.7이었다. 사용감은 끈적거림이 느껴지지 않고 산뜻하여 양호하였다.

또한, 동일하게 실시예 21의 가용화 액제를 0.5, 3 또는 5% 첨가한 로션제를 조제한 결과 끈적거림이없고 산뜻한 사용감의 로션제였다.

실시에 24

표 6에 나타난 처방으로, 80 중량%의 정제수(약 80℃) 중에 메틸파라벤, 벤즈산 나트륨, 입실론아미노카프론산, 글리세린을 용해시킨 후, 카르복시비닐 폴리머를 서서히 첨가하고 교반하여 균일한 분산액을 얻었다. 이 분산액을 80℃ 부근까지 냉각하고, 교반하면서 트리에탄올아민 수용액(처방 중 5%의 정제수)를 첨가하여 징명한 겔제를 얻었다. 추가하여, 실시예 21에서 조제한 가용화 액제 및정제수(잔부)를 첨가하고, 균일하게 될 때까지 교반하여 비타민 E 함유 겔제를 얻었다. 이 겔제는 끈적거림이 없고 산뜻한 사용감이었다.

또한, 동일하게 실시예 21의 가용화 액제를 0.5, 3 또는 5% 첨가한 겔제를 조제한 결과, 농도에 관계없이 끈적거림은 느껴지지 않았고 산뜻한 사용감이었다.

[표 6]

		실시에 23 (로션제)	실시에 24 (겔제)
처 방 (%)	실시에 21의 가용화 액제	1.0	1.0
	아스코르빈산 글리코사이드	2.0	-
	린도우 추출물	2.0	-
	입실론아미노카프론산	-	0.1
	글리세린	1.0	2.0
	분말 환원 맥아당 물엿	2.0	-
	PEG4000	1.5	-
	메틸파라벤	0.05	0.15
	벤즈산 나트륨	0.3	0.3
	L-알기닌	1.0	-
	카르복시비닐 폴리머	-	0.4
	트리에탄올아민	-	0.3
	정제수	적량	적량
	합 계	100.0	100.0

실시예 25~26

표 7에 나타난 처방으로 80 중량%의 정제수(약 80℃) 중에 메틸파라벤, 벤즈산 나트륨, 크산탄검을 용해시킨 후, PEG4000, 크실리톨, 글리세린을 투입 교반하고, 실온까지 냉각하여 정명한 액체를 얻었다. 추가하여 L-알기닌 및 비타민 C 유도체, 실시예 21에서 조제한 가용화 액제를 첨가하고 균일한 정명한 액체로 될 때까지 교반하고, 비타민 E 및 비타민 C 함유 로션제를 얻었다. 이들 로션제를 냉소에서 2개월 보존하거나, 실시예 20~22의 사이클 시험과 동일한 사이클로 2개월 보존하거나, 또는 45℃에서 2개월 보존하여 그 성상을 평가하였다. 그 결과, 초기 pH에 의존하지 않고 안정하며, 성상(정명성, 냄새)에 변화는 인지되지 않았다. 사용감도 끈적거림은 느껴지지 않고 양호하였다.

[표 7]

		실 시 예	
		25	26
처 방 (%)	실시예 21의 가용화 액제	1.0	1.0
	아스코르빈산 글리코시드	2.0	2.0
	글리세린	2.5	2.5
	크실리톨	2.0	2.0
	PEG4000	1.5	1.5
	메틸파라벤	0.05	0.05
	벤즈산 나트륨	0.3	0.3
	L-알기닌	1.0	1.5
	크산탄 검	0.2	0.2
	정제수	적량	적량
	합 계	100.0	100.0
성상	제조 직후	미황색 투명	미황색 투명
	냉소 x 2개월 보존	미황색 투명	미황색 투명
	사이클 시험 2개월	미황색 투명	미황색 투명
	45℃, 2개월 보존	미황색 투명	미황색 투명
pH		5.8	8.7

발명의 효과

본 발명에 의하면 안정성이 우수하고 투명성이 높으며 맛과 복용감이 좋은 지용성 물질 함유 가용화 액제, 특히 드링크제 등의 내복 수용성 액제가 제공된다.