

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁶
A61K 9/107

(45) 공고일자 2005년04월06일
(11) 등록번호 10-0448953
(24) 등록일자 2004년09월06일

(21) 출원번호	10-1998-0701818	(65) 공개번호	10-1999-0044569
(22) 출원일자	1998년03월11일	(43) 공개일자	1999년06월25일
번역문 제출일자	1998년03월11일		
(86) 국제출원번호	PCT/SE1996/001097	(87) 국제공개번호	WO 1997/09964
국제출원일자	1996년09월04일	국제공개일자	1997년03월20일

(81) 지정국

국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 케냐,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄,

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

(30) 우선권주장 9503143-1 1995년09월12일 스웨덴(SE)

(73) 특허권자 아스트라제네카 악티에볼라그
스웨덴 에스-151 85 소텔탈제 베스트라 멜라렌함넨 9

(72) 발명자 폰 코르스반트, 크리스티안
스웨덴 에스-431 69 뮐른달 링레켄 14

(74) 대리인 김영
위혜숙

심사관 : 유준석

(54) 활성화합물을투여하기위한비히클용마이크로에멀전

요약

물 및 임의로 등장 조건을 얻기 위한 등장화제 및 극성상의 극성을 조정하기 위한 1종 이상의 성분(개질제)을 함유하는 극성상; 계면활성제 필름 개질제; 1종 이상의 제약학적으로 허용되는 오일로 이루어진 비극성상; 및 총 마이크로에멀전 중량의 15% 까지의 친수성 계면활성제와 소수성 계면활성제의 혼합물을 포함하고, 여기에서 소수성 계면활성제를 레시틴, 스펅고리피드 또는 갈락토 리피드로 이루어진 군 중에서 선택하는, 물에 대한 용해도가 낮은 1종 이상의 활성 화합물을 투여하기 위한 비히클로서의 비독성 수중유상 또는 이연속상 마이크로에멀전을 개시한다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

본 발명은 1종 이상의 활성 화합물을 비경구 투여 뿐만 아니라, 경구 및 경피 투여하기 위한 제약학적으로 허용되는 비히클로 사용되는 마이크로에멀전, 및 그러한 마이크로에멀전의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 목적은 물에 대한 용해도가 낮은 화합물의 용해도를 증가시키는 동시에 비독성인 비히클을 제공하는 것이다.

배경기술

현재 제조되는 많은 신규한 제약 활성 물질은 물에 대한 용해도가 매우 낮다. 이로 인해 투여하는 경우, 특히 물질을 비경구로, 즉, 정맥내, 복강내, 동맥내, 근육내 또는 피하로 투여하는 경우 문제가 발생한다. 이러한 경우, 활성 화합물의 용해도를 증가시키기 위한 비히클이 필요하다. 투여를 위한 합리적인 부피에 도달시키기 위해 물에 대한 용해도는 종종 1000배 내지 10,000배 증가되어야 한다. 현재 사용되는 계는;

- 물과 혼합가능한 용매, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올 등;
- 불용성 물질이 용해될 수 있는 응집체를 형성하는 계면활성제, 예를 들면, 에톡실화 피마자유, 레시틴+ 담즙산염의 혼합 미셀;
- 솔비탄 모노에스테르, 디에스테르 및 트리에스테르의 폴리에틸렌 옥시드 유도체;
- 시클로덱스트린과 같은 복합제;
- 에멀전, 예를 들면, 대두유+ 란(卵)레시틴이다.

이들 계는 모두 서로 다른 단점을 갖고 있다. 물과 혼합가능한 용매는 유효하기 위해 높은 농도로 필요하다. 계면활성제 및 복합제의 가용화 능력은 종종 불충분하다. 에멀전은 열역학적으로 불안정하고, 또한 불투명하여 그를 통하여 활성 물질이 완전히 용해되었는지 아닌지를 결정하기가 어렵다. 이와 대조적으로, 마이크로에멀전은 임의로 예를 들면, 기계적 교반, 가열, 초음파 등과 같은 외부 에너지를 가하지 않고 자발적으로 형성되는 열역학적으로 안정한 혼합물이다. 마이크로에멀전은 또한 투명하여, 제약 활성 화합물을 투여하기 위한 비히클로서 사용에서 일반적인 에멀전보다 우월하다.

본 발명의 하나의 목적은 1종 이상의 제약 활성 화합물의 비경구 투여 뿐만 아니라 경구 및 경피 투여에 적합한 비히클로 사용하기 위해 최소량의 계면활성제를 사용하여 마이크로에멀전을 제공하는 것이다.

마이크로에멀전의 잇점은 높은 가용화 능력이고, 열역학적으로 안정하고 반투명한 사실이다. EP 211 258호에는 제약학적으로 허용되는 지질, 친지성 약물 및 이들의 혼합물, 및 수성상 중의 인지질 유화제로 이루어진, 비경구 투여용 "수중유상 마이크로에멀전"로 불리는 제제가 설명되어 있다. 그러나, 여기에서, 마이크로유화는 기계적 에너지의 도입, 즉, 마이크로유동화를 통한 소적(droplet) 크기 감소에 의해 성취된다. 이는 마이크로에멀전에 대한 일반적인 정의-"마이크로에멀전은 단일의 광학적으로 등방성이고 열역학적으로 안정한 액체 용액인, 물, 오일 및 양성물질(amphiphile)의 계로서 정의된다"-에 따른 마이크로에멀전이 아니다. 비경구 투여용 수중유상 마이크로에멀전이 FR 2 553 661호에 기재되어 있다. 이 마이크로에멀전은 이온성 계면활성제, 및 보조계면활성제로서 4개 이상의 탄소 원자를 갖는 지방족 폴리올 또는 방향족 알코올을 함유한다. 상기 명세서의 실시예에서, 친지성상:계면활성제의 비는 1:1이다. WO 92/18147호에는 수성 유체를 첨가함으로써 쉽게 수중유상 에멀전 또는 마이크로에멀전로 전환되는 유중수상 마이크로에멀전이 기재되어 있다. 이러한 마이크로에멀전은 친수성의 수용성 활성 물질을 함유한다. 그러나, 계면활성제의 양을 저하시키기 위해 일정 종류의 계면활성제 개질제가 필요하므로, 청구항에 기재된 바와 같은 소량의 계면활성제를 사용하는 것이 가장 불가능한 것으로 보인다. 더욱, US 4 712 239호에서는 오일, 친수-친지 균형이 8 이상인 비이온성 계면활성제, 및 다가 알코올 및 (C₆₋₂₂) 지방산 알코올 또는 지방산의 부분 에테르 또는 에스테르인 보조계면활성제를 포함하는 계인, 제약 제품에서 사용하기 위한 다수성분계를 설명하였다. 임의로, 수성상을 사용하고, 치료제는 친지성 또는 친수성일 수 있다. 그러한 계는 강화된 경피 전달 특성을 제공하는 것으로 알려져 있다. 실시예 1의 제제에 X 및 제제에 XI는 제제를 비경구 투여에 부적절하게 하는 이소프로판올을 함유한다. 더욱, 실시예 1의 제제에 I에서, 카프릴릭-카프릭산 글리세롤 부분 에스테르에 대한 중간-사슬 트리글리세리드의 비는 1:1.5인 것으로 알려져 있다. 또한 WO 93/02664호에서는 마이크로에멀전을 개시하였지만, 이는 유중수상 마이크로에멀전의 형태이다. 다른 것 중, 이는 수용성 치료제를 포함한다. EP 334 777호에서는 하나의 극성상과 하나의 지질상으로 이루어지고, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리글리세롤에 기재된 계면활성제의 혼합물을 사용하는 화장품 또는 약물의 비경구 또는 경구 투여용 마이크로에멀전을 개시하였다. 계면활성제의 양은 상기 정의에 따라 마이크로에멀전을 얻기 위해 15 중량% 이상이어야 한다.

선행 기술의 문헌 중 어느 것에서도 수중유상 마이크로에멀전 또는 이연속상 마이크로에멀전의 형태일 수 있고 제조하기 쉬운, 물에 대한 용해도가 낮은 물질의 비경구 투여에 적합한 비독성 마이크로에멀전을 개시하지 않는다. 따라서, 상기 나열된 특성을 갖는 신규한 비히클이 필요하다.

발명의 간단한 설명

본 발명의 목적은 안정하고, 반투명하며 1종 이상의 활성 화합물의 비경구 투여 뿐만 아니라 경구 및 경피 투여에 적합한 마이크로에멀전 형태인, 물에 대한 용해도가 낮은 화합물의 용해도를 증가시키는 제약학적으로 허용되는 비독성 비히클을 제공하는 것이다.

마이크로에멀전은 청구항 1에 정의되어 있고, 더욱 본 발명의 바람직한 실시태양은 청구항 2 내지 18에 개시되어 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라 1종 이상의 활성 화합물의 비경구 투여 뿐만 아니라 경구 및 경피 투여에 적합한 마이크로에멀전을 개시한다. 놀랍게도 본 발명에서 2가지 이상의 유형의 개질제를 사용함으로써, 계면활성제의 양을 최소화시킬 수 있고, 따라서, 독성을 또한 최소화시킬 수 있음을 발견하게 되었다.

본 발명의 마이크로에멀전은

- 물과 임의로 등장 조건을 얻기 위한 등장화제, 및 극성을 조정하기 위한 1종 이상의 성분(개질제)을 함유하는 극성상,
- 계면활성제 필름 개질제,
- 1종 이상의 제약학적으로 허용되는 오일로 이루어진 비극성상, 및
- 총 마이크로에멀전의 15 중량% 미만, 바람직하게는 4 내지 12%의 친수성 및 소수성 계면활성제의 혼합물을 포함한다.

극성상은 물과 임의로 등장 조건을 얻기 위한 등장화제, 예를 들면, NaCl 또는 글리세롤 용액을 포함한다. 극성상은 또한 극성상의 극성을 감소시키고, 따라서, 계면활성제의 양을 감소시키는 화합물(들)을 포함한다. 이들 화합물을 개질제로 지칭한다. 개질제의 예는; 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG 400), 폴리에틸렌 글리콜 300 (PEG 300), 폴리에틸렌 글리콜 200 (PEG 200); 프로필렌 글리콜; 글루코푸롤 (폴리에틸렌글리콜 테트라히드로푸르푸릴에테르); 글리세롤; 솔비톨; 만니톨; 당당류; 이당류; 디메틸 아세타미드; 솔케탈; 메틸피롤리돈; 1-히드록시에틸-2-피롤리돈 또는 히드록시에틸 락타미드이다. 바람직한 개질제는 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG 400), 폴리에틸렌 글리콜 300 (PEG 300), 폴리에틸렌 글리콜 200 (PEG 200); 프로필렌 글리콜; 글루코푸롤; 글리세롤; 솔비톨; 만니톨; 당당류 또는 이당류 중 1종 이상의 것이다. 더 바람직한 개질제는 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG 400), 폴리에틸렌 글리콜 300 (PEG 300), 폴리에틸렌 글리콜 200 (PEG 200); 프로필렌 글리콜; 글루코푸롤 및 글리세롤 중 1종 이상의 것이다. 가장 바람직한 개질제는 화합물 PEG 400이다.

계면활성제 필름 개질제는 계면활성제 필름의 극성 부분에 부분적으로 혼입될 것이고, 이에 의해 지질 극성 헤드 그룹당 면적을 증가시켜, 물을 향하여 약간 만곡되는 지질층의 자발적인 만곡을 변화시켜 더 평면이 되게 하거나 오일을 향하여 만곡되도록 하여, 얇은 판형(lamellar) 액체 결정상의 안정성을 감소시킨다. 바람직하게는 계면활성제 필름 개질제는 에탄올이지만, 또한 경피 투여의 경우 C₃-알코올이 유용할 수 있다.

비극성상은 4 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 함유하는 트리글리세리드; 4 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 함유하는 폴리에틸렌 글리콜의 디에스테르; 1 내지 5개의 탄소 원자로 이루어진 알코올 부분 및 8 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 지방산 부분을 함유하는 지방산의 모노에스테르; 또는 이들의 혼합물일 수 있는 1종 이상의 제약학적으로 허용되는 오일로 이루어진다.

바람직하게는, 비극성상은 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 70% 이상 함유하는 트리글리세리드; 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 70% 이상 함유하는 프로필렌 글리콜의 디에스테르; 또는 이소프로필미리스테이트, 이소프로필팔미테이트 또는 에틸올레에이트와 같은 지방산의 모노에스테르 또는 이들의 혼합물로 이루어진다. 더 바람직하게는 비극성상은 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 70% 이상 함유하는 트리글리세리드; 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 70% 이상 함유하는 프로필렌 글리콜의 디에스테르 또는 이소프로필미리스테이트로 이루어진다. 가장 바람직하게는 비극성상은 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 70% 이상 함유하는 트리글리세리드 또는 이소프로필미리스테이트로 이루어진다.

소수성 계면활성제는 레시틴, 스펅고리피드 및 갈락토 리피드 중 하나이다. 가장 바람직한 소수성 계면활성제는 90% 이상의 포스파티딜 콜린을 포함하는 정제된 대두 레시틴이다. 비이온성 친수성 계면활성제는 에톡실화 피마자유; 에톡실화 지방산 에스테르; 수크로스 지방산 에스테르; 솔비톨 및 솔비탄의 모노-, 디- 및 트리에스테르 및 이들의 폴리에틸렌 유도체; 알킬 글루코시드 또는 알킬 폴리글루코시드; 에톡실화 모노-히드록시 스테아르산 및 담즙산염일 수 있다. 바람직하게는, 친수성 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜(15)-12-히드록시 스테아레이트, 알킬말토시드, 담즙산염 또는 이들의 혼합물이다.

본 발명은 수중유상 마이크로에멀전 및 이연속상 에멀전을 모두 제공한다. 극성상 및 비극성상의 비율을 변화시킴으로써, 및 또한 극성상중에서 물과 혼합된 개질제의 양을 변화시킴으로써, 수중유상 유형 또는 이연속상 유형의 마이크로에멀전을 얻을 수 있다. 본 발명에 따른 마이크로에멀전을 정맥내, 복강내 또는 동맥내 투여를 위해 활성 화합물을 가용화시키는 데 사용할 수 있다. 또한 피하, 근육내 또는 경피 투여를 위해 물에 대한 용해도가 낮은 활성 화합물의 제조용으로 사용할 수 있다. 마이크로에멀전의 추가의 용도는 경구로 투여되는 경우 물에 대한 용해도가 낮은 활성 화합물의 가용화 및 흡수의 증가일 수 있다.

활성 화합물은 예를 들면, 프로톤 펌프 억제제, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 마취제, 스테로이드, 항산화제, 레닌 억제제, 알칼로이드, 세포분열억제제(cytostatica), 항응혈제, 지질 조절제, 항우울제, 신경 이완제, 면역 억제제, 면역 조절제, 항생제 또는 항염증제일 수 있다.

제법

성분들을 특정한 순서없이 함께 혼합하고, 혼합물을 전형적으로 2 또는 3일 동안 평형화시킴으로써 마이크로에멀전을 제조할 수 있다. 혼합물을 약 40℃로 온화하게 가열하고, 규칙적인 간격으로 혼합물을 교반하거나 진탕함으로써 평형화 과정을 단축시킬 수 있다. 개질제의 최적 농도는 대두 레시틴의 상이한 배치 및 또한 상이한 활성 화합물에 대해 최적화될 수 있음을 이해해야 한다.

본 발명을 하기 실시예에 의해 더 상세히 설명한다.

실시예

실시예 1

하기 성분들을 유리 바이알 내에서 함께 혼합하였다:

1a:

1b:

1c:

1d:

유리 바이알을 밀봉하고, 볼텍스 혼합기를 사용하여 주어진 시간(분) 동안 혼합물을 진탕시키고, 37℃의 일정 온도로 유지된 수조에서 2일 동안 유지시켰다. 상기 바이알을 볼텍스 혼합기를 사용하여 매일 2 내지 3회 진탕하였다. 2일 후, 혼합물은 투명하고 약간 점성인 1상 액체인 것으로 나타났다. 혼합물을 25℃에서 1주 동안 유지하였고, 상 분리의 조짐은 나타나지 않았다. 샘플을 시각적 외형에 의해 및 교차 편광 필터를 사용하여 액체 결정상의 임의의 조짐을 검출하기 위해 시험하였다. 온도를 37℃로 상승시키고, 샘플을 동일한 절차를 이용하여 2일 후에 검사하였고, 상 분리의 조짐은 없었다. 이어서, 샘플을 실온으로 유지하고 규칙적인 간격으로 검사하였고, 이는 6개월 이상 안정하였다.

실시예 2

하기 성분들을 유리 바이알 내에서 함께 혼합하였다:

2a:

2b:

2c:

2d:

2e:

혼합물을 실시예 1의 방법에 따라 평형화시켰고, 2일 후 혼합물은 투명하고 약간 점성인 1상 액체로 나타났다. 혼합물을 25℃에서 1주 동안 유지하였고, 상 분리의 조짐은 없었다. 샘플을 시각적 외형에 의해 및 교차 편광 필터를 사용하여 액체 결정상의 임의의 조짐을 검출하기 위해 시험하였다. 온도를 37℃로 상승시키고, 샘플을 동일한 절차를 이용하여 2일 후 검사하였고, 상 분리의 임의의 조짐은 없었다.

실시예 3

실시예 1에 따른 마이크로에멀전을 제조하였고, 2가지 난용성 물질, 즉, 펠로디핀(에틸 메틸 4-(2,3-디클로로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트) 및 시스-4b,5,9b,10-테트라히드로-4b,7,9,9b-테트라메틸-8-에톡시-인데노(1,2-b)인돌(이후 인데노 인돌로 지칭함)을 시험하였다. 상이한 양의 물질을 유리 바이알에 담긴 마이크로에멀전 1mL의 샘플에 첨가하였다. 샘플을 48시간 동안 회전시켜 고체 물질을 완전히 습윤시켰다. 이어서, 샘플을 25℃에서

수욕 내에 1주 이상 유지시킨 후 검사하였다. 샘플을 임의의 고체 물질 또는 상 분리에 대해 검사하고, 최대 용해도를 고체 또는 상 분리의 임의의 흔적이 없는 각각의 시리즈에서 마지막 샘플과 잔류하는 비용해 물질이 있거나 상 분리가 있는 마지막 샘플 사이의 범위로 정의하였다.

[표 1]

실시에 1에 따라 제조한 마이크로에멀전 중 펠로디핀 및 인데노 인들의 용해도

실시에 4

의식있는 래트에서 상이한 약물 파라미터에 대한 실시에 1a에 따른 마이크로에멀전의 효과를 염수를 대조용으로 사용하여 50% PEG 400/물의 용액과 비교하였다.

생물학적 효과

실험 절차 및 재료

동물

덴마크로부터의 성숙한 수컷 스프라그-다울리 래트를 이용하였다. 아스트라 해슬 아베(Astra Haessle AB)에 도착된 후, 동물을 1주 이상 순응시킨 후 수술하였다. 이들을 온도(20 내지 22°C), 습도(50 내지 70%) 및 12/12시간의 점등/소등 사이클로 조절된 실내에서 포플러 부스러기(aspen-chip) 깔개가 있는 표준 래트 케이지에 수용하였다. 동물을 펠렛과 병의 수돗물에 자유롭게 접근하도록 하였다.

수술

실험 전날, 동물을 메토헥시탈 소듐(브리탈(Brietal), 릴리(Lilly, Indianapolis, Ind., USA) 60mg/kg 복강내 주사로 마취시키고, 카테테르를 우편 경정맥(정맥내 약물 주입을 위해 PE 25) 및 꼬리 동맥(혈압 기록을 위해 PE 90에 연결된 8cm 길이의 PE 10)에 삽입하였다. 동맥 카테테르의 끝을 신동맥 아래의 복부 대동맥에 놓았다. ECG 전극을 심장 첨부 및 우편 어깨 상의 피부에 놓고, 접지 전극을 요추 위에 놓았다. 이는 CR-기록에 상응한다. 수술을 마친 후, 동물을 습도, 온도 및 점등/소등 사이클을 조절된 실내에 케이지당 한 마리씩 수용하였다. 래트를 스윙 시스템(swivel system, 카네기(Carnegie, Stockholm, Sweden))에 연결시켜, 동맥 혈압 라인을 통해 1시간 당 1.0ml의 멸균 염수를 전달하였다.

혈액동력학 및 ECG 기록:

급속 수술 절차를 한 다음 날, 자신의 케이지에 수용되어 있는 의식있는 래트를 이용하여 실험을 수행하였다. 꼬리 동맥 카테테르를 스윙 시스템을 통하여 연결시켜 동물이 비교적 자유롭게 움직이도록 하였다. 동맥압 카테테르를 압력 변환기에 연결시켰다. 카테테르를 동맥압 라인의 측면 튜브를 통하여 1.0 ml NaCl/h을 저속 주입시킴으로써 개방 유지시켰다. 측면 튜브는 60cm 길이의 PE 10 카테테르이고, 이는 높은 내부 저항을 갖는다. 따라서, 측면 튜브는 동맥 박동을 감퇴시키지 않는다. 심박수(HR)를 박동계(rate meter)로 감퇴되지 않은 동맥압 신호로부터 측정하였고, 평균 동맥압(MAP)을 전기 필터링에 의해 얻었다. 4마리의 동물로부터의 파라미터를 그래스(Grass) 폴리그래프(모델 7D) 상에서 동시에 디스플레이시켰다. ECG 전극을 그래스(7P6) ECG 예비증폭기에 간헐적으로 연결시켰다. ECG를 검정된 시멘스 엘레마(Siemens Elema) 잉크젯 기록계 상에서 기록하였다.

평균 동맥압 및 심박수 신호를 컴팩(Cumpaq) 386SX 컴퓨터에 장착된 데이터트랜스레이션(Datatranslation, DT 2801) AD 변환기에 제공하였다. 컴퓨터 프로그램 PC-LAB(얀 악센보르크(Jan Axenborg) 및 이카 허쉬(Ika Hirsch)(AB Astra Haessle)의 의해 기록됨)은 실험 과정 동안 동맥압과 심박수의 값을 반복적으로 샘플링하였다. 프로그램은 동맥압과 심박수를 20초 동안 샘플링하고, 4.5 시간의 실험 동안 매분마다 1회씩 각각 20초 동안의 평균 값을 계산하였다(즉, 동시에 3 내지 4 마리의 래트로부터의 개별적인 파라미터의 285개의 값을 갖는 파일을 생성시켰다).

또한, PC-LAB 프로그램은 4마리의 모든 래트로부터의 ECG를 실험 과정 동안 8회 샘플링하였다(도 1 참조). ECG 신호는 4초 동안 800MHz에서 샘플링되었고, 즉, 각각의 래트로부터 약 20개의 ECG 사이클이 컴퓨터 메모리에 저장되었다. 이어서, 4마리의 래트로부터의 이러한 배열의 샘플을 아베 아스트라 해슬에서 VAX-컴퓨터로 옮기고, PC-LAB 프로그램(얀 악센보르크에 의해 기록됨)으로 분석하였다. PC-LAB 프로그램은 약 20회의 사이클로부터 평균 ECG를 계산하였다. 2번째 사이클은 트리거링(triggering) 사이클이고, 모든 계산을 위해 사용된다. 평균 ECG로부터, PQ 시간 및 QRS 지속 시간을 밀리세컨드로 계산하였다.

실험 절차

실험 절차를 도 1에 예시하였다. 실험을 3개의 상이한 비히클에 대해 수행하였다.

기초 혈액동력학 파라미터를 30분 동안 기록하였다(도 1 참조). 이어서, 동물에 주어진 3종의 비히클 주입액을 5분 동안 투여하였다. 주입 부피는 염수 및 PEG 400에 대해 0.3, 1 및 3 ml/kg이고, 마이크로에멀전에 대해 0.15, 0.5 및 1.5 ml/kg이었다. 주입액을 각각 60분 동안 투여하였다.

산-염기 균형 및 혈액 가스 측정을 위한 혈액 샘플을 2회(1회 투여 이전 및 실험이 끝난 후) 취하였다.

ECG를 도 1에 도시된 간격에서 취하였다.

계산 및 통계학

동맥 혈압 및 심박수 데이터

각각의 동물(n=5인 PEG 400(50%))에 대한 심박수 데이터를 제외한 모든 실험에 대해 n=6임)로부터의 데이터를 기준선으로서 처음 3개의 데이터 지점의 평균을 이용하여 표준화시키고, 각각의 데이터 지점에 대한 이들 기준으로부터의 편차를 계산하였다. 각각의 비히클(PEG 400(50%)) 또는 마이크로에멀전과 대조군(염수) 사이의 평균의 차이를 계산함으로써 2개의 비히클을 비교하였다. 각각의 주입 직후 데이터 지점에 대해 본페로니(Bonferoni) 기법을 이용한 연속 측정에 대해 보정된 합한 분산 및 t-분포를 사용하여 95% 신뢰 간격을 계산하였다.

ECG, 산-염기 균형, 혈액 가스 및 혈장 전해질

결과를 평균값으로서 제시하고, 변이성을 SEM(n=6)으로 나타냈다.

결과 및 결론

실시에 1a에 따른 마이크로에멀전을 정맥내 투여용으로 종종 사용되는 보조 용매인 PEG 400의 50% 수용액과 비교하였다. 염수를 대조용으로 사용하였다. 결과를 하기 표 1 내지 표 3에 나타냈다. 데이터는 산-염기 균형, 혈액 가스, 혈장 전해질, 심박수 또는 PQ 시간에 임의의 상당한 효과를 끼치지 않으면서 실시에 1a에 따른 마이크로에멀전을 0.5ml/kg 미만으로 의식있는 래트에 정맥내 주입에 의해 투여할 수 있음을 보여준다. 2회 투여 직후 동맥 혈압이 유의하지만 매우 적게 증가하였지만, 이는 생물학적 타당성이 없는 것으로 생각된다.

1.5 ml/kg(마이크로에멀전) 및 3.0 ml/kg(PEG 400(50%))의 최대 투여량에서, 마이크로에멀전과 PEG 400 용액의 효과는 거의 유사하다. 마이크로에멀전에 대해서만 동맥 혈압이 약간 증가하였고, 두 비히클에 대해 모두 PQ 시간의 일시적인 연장과 함께 중 정도의 서맥 효과가 있었다.

PEG 400(50%)에 대한 실시에 3에서 사용된 펠로디핀 및 인데노인들의 용해도는 각각 0.7mg/ml 및 0.2mg/ml이다. 따라서, 마이크로에멀전을 사용하면 50% PEG 400 용액에 비해 5배 이상의 펠로디핀 및 100배가 넘는 인데노인들을 투여할 수 있다. 마이크로에멀전은 PEG 400에 비해 물에 대한 용해도가 낮은 화합물의 가용화 및 투여에서 놀랍게도 우수하다.

[표 1a]

동맥 혈압(mmHg)

[표 1b]

심박수 (비트/분)

[표 2]

PQ-시간 (msec)

[표 3]

산-염기 균형, 혈액 가스 및 혈장 전해질

(57) 청구의 범위

청구항 1.

- 물과 임의로 등장 조건을 얻기 위한 등장화제, 및 극성상의 극성을 조정하기 위한 1종 이상의 성분(개질제)을 함유하는 극성상;

- 계면활성제 필름 개질제;

- 1종 이상의 제약학적으로 허용되는 오일로 이루어진 비극성상; 및

- 총 마이크로에멀전의 15 중량% 미만의 친수성 계면활성제와 소수성 계면활성제의 혼합물을 함유하고, 상기 소수성 계면활성제는 레시틴, 스펡고리피드 또는 갈락토 리피드로 이루어진 군 중에서 선택되는, 물에 대한 용해도가 낮은 1종 이상의 활성 화합물을 투여하기 위한 비히클로서의 비독성 수중유상 또는 이연속상 마이크로에멀전.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 극성상의 극성을 조정하기 위한 성분이

a) 폴리에틸렌 글리콜, 즉, 폴리에틸렌 글리콜 200, 폴리에틸렌 글리콜 300 또는 폴리에틸렌 글리콜 400; 프로필렌 글리콜; 글루코푸롤; 글리세롤 중 1종 이상, 또는

b) 솔비톨; 만니톨; 단당류; 이당류 중 1종 이상, 또는

c) 디메틸 아세타미드; 솔케탈; 메틸피롤리돈; 1-히드록시에틸-2-피롤리돈 또는 히드록시에틸 락타미드 중 1종 이상의 것인 마이크로에멀전.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, 극성상의 극성을 조정하기 위한 성분이

a) 폴리에틸렌 글리콜; 프로필렌 글리콜; 글루코푸롤; 글리세롤 중 1종 이상, 또는

b) 솔비톨; 만니톨; 단당류 또는 이당류 중 1종 이상의 것인 마이크로에멀전.

청구항 4.

제 2 항 및 제 3 항에 있어서, 극성상의 극성을 조정하기 위한 성분이 폴리에틸렌 글리콜 400인 마이크로에멀전.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 등장 조건을 얻기 위한 등장화제가 NaCl의 용액 또는 글리세롤인 마이크로에멀전.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 계면활성제 필름 개질제가 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알코올인 마이크로에멀전.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, 계면활성제 필름 개질제가 에탄올인 마이크로에멀전.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 비극성상 중의 제약학적으로 허용되는 오일이 4 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 트리글리세리드; 4 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 포함하는 프로필렌 글리콜의 디에스테르; 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알코올 부분 또는 8 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 지방산 부분을 포함하는 지방산의 모노에스테르 또는 이들의 혼합물인 마이크로에멀전.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, 비극성상 중의 제약학적으로 허용되는 오일이 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 70% 이상 포함하는 트리글리세리드; 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 70% 이상 포함하는 프로필렌 글리콜의 디에스테르; 이소프로필미리스테이트, 이소프로필팔미테이트, 에틸올레에이트와 같은 모노에스테르 또는 이들의 혼합물인 마이크로에멀전.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, 비극성상 중의 제약학적으로 허용되는 오일이 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 지방산을 70% 이상 포함하는 트리글리세리드; 이소프로필미리스테이트 또는 이들의 혼합물인 마이크로에멀전.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 소수성 계면활성제가 90% 이상의 포스파티딜 콜린을 포함하는 정제된 대두 레시틴인 마이크로에멀전.

청구항 12.

제 1 항에 있어서, 친수성 계면활성제가 에톡실화 피마자유; 에톡실화 지방산 에스테르; 수크로스 지방산 에스테르; 솔비톨 또는 솔비탄의 모노-, 디- 및 트리에스테르 및 이들의 폴리에틸렌 유도체; 알킬 글루코시드 또는 알킬 폴리글리코시드; 에톡실화 모노-히드록시 스테릭 산; 담즙산염 또는 이들의 혼합물인 마이크로에멀전.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, 친수성 계면활성제가 폴리에틸렌 글리콜(15)-12-히드록시 스테아레이트, 알킬말토시드, 담즙산염 또는 이들의 혼합물인 마이크로에멀전.

청구항 14.

제 1 항에 있어서, 계면활성제의 양이 총 마이크로에멀전의 15중량% 미만인 마이크로에멀전.

청구항 15.

제 1 항에 있어서, 계면활성제의 양이 총 마이크로에멀전의 4 내지 12중량%인 마이크로에멀전.

청구항 16.

제 1 항에 있어서, 수중유상 마이크로에멀전인 마이크로에멀전.

청구항 17.

제 1 항에 있어서, 활성 화합물이 약물인 마이크로에멀전.

청구항 18.

제 17 항에 있어서, 활성 화합물이 프로톤 펌프 억제제, 칼슘 채널 차단제, 베타 차단제, 마취제, 스테로이드, 항산화제, 레닌 억제제, 알칼로이드, 세포분열억제제(cytostatica), 항응혈제, 지질 조절제, 항우울제, 신경 이완제, 면역 억제제, 면역 조절제, 항생제 또는 항염증제인 마이크로에멀전.

청구항 19.

성분들을 특별한 순서 없이 함께 혼합하고, 혼합물을 전형적으로 1 또는 2일 동안 평형화시키는 것을 포함하는 제 1 항의 마이크로에멀전의 제조 방법으로서, 혼합물을 약 40℃로 온화하게 가열하고, 규칙적인 간격으로 혼합물을 교반하거나 진탕함으로써 평형화 과정을 단축시킬 수 있는 방법.

청구항 20.

1종 이상의 활성 화합물의 투여를 요하는 숙주에 1종 이상의 활성 화합물 유효량을 투여하기 위한 제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항 기재의 마이크로에멀전의 용도.

청구항 21.

제 20 항에 있어서, 1종 이상의 활성 화합물의 투여를 요하는 숙주에 1종 이상의 활성 화합물 유효량을 비경구 투여하기 위한 용도.

청구항 22.

제 20 항에 있어서, 1종 이상의 활성 화합물의 투여를 요하는 숙주에 1종 이상의 활성 화합물 유효량을 경구 투여하기 위한 용도.

청구항 23.

제 20 항에 있어서, 1종 이상의 활성 화합물의 투여를 요하는 숙주에 1종 이상의 활성 화합물 유효량을 경피 투여하기 위한 용도.

도면

도면1

