



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년12월18일
(11) 등록번호 10-2615005
(24) 등록일자 2023년12월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2021.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/56 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7004268
- (22) 출원일자(국제) 2016년07월15일
심사청구일자 2021년05월21일
- (85) 번역문제출일자 2018년02월12일
- (65) 공개번호 10-2018-0054569
- (43) 공개일자 2018년05월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/066999
- (87) 국제공개번호 WO 2017/009480
국제공개일자 2017년01월19일
- (30) 우선권주장
14/801,578 2015년07월16일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02002074238 A2
JP10025255 A

- (73) 특허권자
마리노메드 바이오테크 아게
오스트리아, 비엔나 1210, 게바우드
에이치에이/3/에스티지.3, 베테리나르플라츠 1
- (72) 발명자
그라쑈어, 안드레아스
오스트리아 1210 빈 요셉 플란도르퍼슈트라쎄 20
프리슬-그라쑈어, 예바
오스트리아 1210 빈 요셉 플란도르퍼슈트라쎄 20
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 16 항

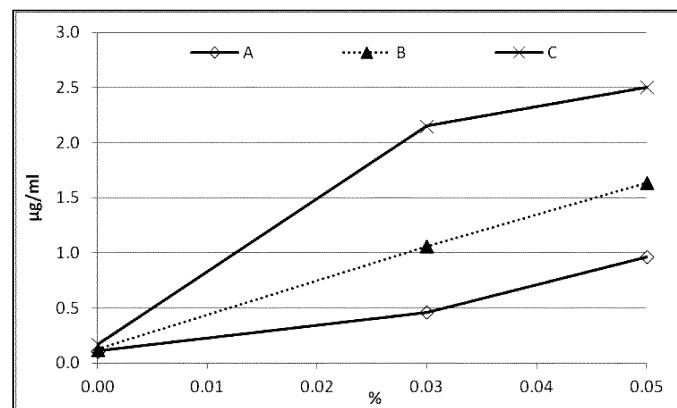
심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 수불용성 또는 난수용성 약물의 수성 용해도를 개선시키기 위한 방법

(57) 요약

수성 용매 중에 수불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물의 용해도를 증가시키는 방법은 에신, 글리시리진, 및 켈라야 사포나리아 추출물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 사포닌 성분을 마이셀의 형성을 유발하기에 충분한 양으로 수성 용매에 첨가하는 단계를 포함하되, 여기서, 제1 단계에서 소수성 유기 화합물이 유기 용매 중 (뒷면에 계속)

대표도 - 도10



에 사전-용해되어 있고, 그 결과 제2 단계에서, 상기 사전-용해된 화합물을 포함하는 유기 용매가 상기 수성 용매에 혼합되고; 그 결과 불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물의 적어도 일부가 수성 용매 중에 가용화되고 용해되어, 용해된 상기 유기 화합물의 증가된 농도를 갖는 수성 조성물을 생성한다. 본 발명은 또한 실질적으로 증가된 농도에서 수성 용매 중에 용해된 수불용성 또는 난수용성 유기 화합물을 포함하는 약제학적 또는 화장학적 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/58 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 8/0291 (2013.01)
A61K 8/602 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
A61K 2800/10 (2013.01)

(72) 발명자

보덴타이흐, 안젤리카

오스트리아 슈타이젱트-플레칭 4040 암 프레디그출
 23

모로쿠티-쿠르츠, 마르티나

오스트리아 1130 빈 요셉 슈스터 가스 37

나코비치, 사비네

오스트리아 1020 빈 후크바흐가스 9/19

카인츠, 코르넬리아

오스트리아 1070 빈 탐 18 마리아힐퍼슈트라쎄 66

명세서

청구범위

청구항 1

4 내지 8의 범위내 pH로 조정되는 완충액 시스템을 포함하는 수성 용매 시스템에 용해된 수불용성 또는 난수용성 (slightly water-soluble) 소수성 유기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법으로서,

상기 방법은

에신 및 글리시리진으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 사포닌 성분을 마이셀 형성을 유발하기에 충분한 양으로 상기 수성 용매에 첨가하는 단계;

상기 사포닌 성분의 농도를 에신의 경우, 0.01 내지 0.5% w/v의 값으로, 그리고 글리시리진의 경우, 0.1 내지 5% w/v의 값으로 조정되는 단계; 및

상기 수성 용매에 텍스판테놀을 0.5% 내지 5% v/v의 농도로 첨가하는 단계;

를 포함하고,

- 여기서, 상기 소수성 유기 화합물은, 시클로스포린 A, 타크롤리무스, 루메판트린, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 쿠르쿠민, 피메칼로리무스, 및 파클리탁셀로 이루어진 군으로부터 선택되고,

- 여기서, 상기 소수성 유기 화합물은 상기 사포닌 성분의 첨가 전 상기 수성 용매 중에 이미 존재하거나; 그 밖에

- 상기 소수성 유기 화합물이 약제학적으로 허용되는 유기 용매 중에 사전-용해되어 있고, 그 결과 사전 용해된 소수성 유기 화합물을 포함하는 상기 유기 용매가 상기 사포닌 성분을 포함하는 수성 용매에 혼합되고;

- 그 결과, 상기 수불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물의 적어도 일부가 상기 사포닌 성분과의 상호작용을 통해 상기 수성 용매 중에 가용화되고 용해되어 통상의 마이셀 구조를 형성하고, 여기서, 상기 화합물은 형성된 마이셀내 부착되거나 포집되는 것인, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 조성물을 동결건조에 의하여 건조하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 사포닌 성분의 첨가가 20 내지 80℃의 범위의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 사포닌 성분의 첨가가 35 내지 50℃의 범위의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 5

청구항 3에 있어서, 상기 사포닌 성분의 첨가가 30 내지 40℃의 범위의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 수성 용매가 1 내지 15% v/v의 농도로 프로필렌 글리콜을 포함하는, 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 유기 용매가 DMSO, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 디메틸 이소소르비드, 지방산 알콜, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알콜, 카보머, 수소화된 피마자유로부터 유래된 비이온성 폴리에톡실화된 세제, 및 카복시메틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선

택된 화학적으로 변형된 셀룰로스 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 카라기난, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이알루론산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 성분이 상기 수성 용매에 첨가되는, 방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 약제학적 조성물의 제조를 위하여, 상기 수불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물이 부테소나이드, 플루티카손 프로피오네이트 또는 타크롤리무스인, 방법.

청구항 10

수성 용매 시스템 중에 수불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 수성 용매 시스템이 임계적 마이셀 농도 이상에서 에신 및 글리시리진으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 사포닌 성분을 포함하는 것을 특징으로 하고,

상기 사포닌 성분의 농도는 에신의 경우, 0.01 내지 0.5% w/v의 범위로, 그리고 글리시리진의 경우, 0.1 내지 5% w/v의 범위이며; 그리고

상기 수성 용매는 텍스판테놀을 0.5% 내지 5% v/v의 농도로 추가로 포함하고,

여기서, 상기 소수성 유기 화합물은, 시클로스포린 A, 타크롤리무스, 루메판트린, 부테소나이드, 플루티카손 프로피오네이트, 쿠르쿠민, 피메클로리무스, 및 파클리탁셀로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 수용성 또는 난수용성 유기 화합물의 적어도 일부가 수성 용매 중에 존재하는 마이셀로의 부착 또는 마이셀내의 포집에 의한 가용화를 통해 용해되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 프로필렌 글리콜을 1 내지 15% v/v의 농도로 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

청구항 10에 있어서, 상기 수성 용매 시스템이 DMSO, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 디메틸 이소소르비드, 지방산 알콜, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알콜, 카모머, 수소화된 피마자유로부터 유래된 비-이온성 폴리에톡실화된 세제 및 카복시메틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택된 화학적으로 변형된 셀룰로스 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 유기 용매의 일부를 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

청구항 10에 있어서, 이오타-카라기난, 카파-카라기난, 및 하이알루론산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가의 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

청구항 10에 있어서, 상기 수불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물이 부테소나이드, 플루티카손 프로피오네이트 또는 타크롤리무스인, 약제학적 조성물.

청구항 15

청구항 10에 있어서, 점막 표면에 투여하기 위하여, 상기 조성물이 겔, 크림, 연고, 분무, 구강세척, 가글액 (gargling solution), 흡입을 위한 용액 또는 좌제로서 제제화되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 점막 표면이 코, 입, 눈, 호흡기관, 폐, 생식기 영역 및 항문직장 영역의 점막 표면

인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 유기 화학분야에 주로 속하고 수성 용매 중에서 수불용성 또는 난수용성 (slightly water-soluble) 유기 화합물, 특히 치료학적 또는 화장학적으로 유용한 약물 또는 제제의 용해도를 실질적으로 증가시키는 방법에 관한 것이다. 본원은 추가로 치료학적 또는 화장학적 가치가 있는 수불용성 또는 난수용성 유기 화합물을 증가된 용해 농도로 포함하는 수성 약제학적 또는 화장학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 활성 약제학적 제제 또는 약물이 전신적으로 생체이용가능성일 필요가 있는 대다수의 경우에, 이는 포유동물 체액에서 용이하게 가용성이어야만 한다. 이들 유체는 물을 기반으로 하기 때문에, 생리학적 활성 유기 화합물의 불량한 수성 용해도가 항상 있어왔고 여전히 약물 개발자의 도전 과제이다.

[0003] 스테로이드는 하나의 현저하고 중요한 부류의 생리학적으로 활성이고 치료학적으로 중요한 화합물을 구성하고, 이의 수성 용해도는 불량하여 이들은 지질로 분류된다. 스테로이드는 흔히 새로운 약물 제제로 재제형화되고 (reformulated), 상기 제제는 다소 중증의 병리학적 호흡, 피부학적 또는 안과학적 증상을 유발할 수 있는 호르몬 불균형 또는 염증 조건을 치료하기 위해 주로 의도된다. 약물 개발자는 따라서 낮은 용해도의 스테로이드를 피부로, 점막 조직으로 또는 전신 순환계로 전달하는 것을 개선시키기 위한 적합한 방법을 모색해왔다. 이의 결과로서, 여러 실용적 해결책이 제안되었고 수행되었다.

[0004] 프로필렌 글리콜은 의학적 목적의 다양한 스테로이드에 대해, 특히 소염 스테로이드에 대해 가용화제로서 사용되어 왔다. 캐나다 특허 제1,119,957호는 약산성 pH에서 수성 프로필렌 글리콜 중의 하이드로코르티손 용액을 기재하고 있고 여기서, 상기 프로필렌 글리콜은 조성물의 15중량% 내지 50중량% 범위의 농도로 제공되고 스테로이드는 조성물의 0.025중량% 내지 0.4중량%의 농도로 제공된다.

[0005] 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)은 또한 스테로이드용 용매를 창안하기 위해 프로필렌 글리콜과 함께 사용되어 왔다. 유럽 특허 EP 제246652호는 조성물의 용적 당 0.05중량% 이하의 농도로 비강 분무 제형 중 플루티카손 및 베클로메타손을 교시하고 있다. 미국 특허 제4,868,170호는 62 내지 70중량%의 PEG (분자량 350 내지 500 돌턴) + 10 내지 20중량%의 프로필렌 글리콜 및 15 내지 25중량%의 물을 함유하는 담체 시스템 중 0.15중량% 이하의 농도로 티프레단 (0.2mg/1 미만의 수성 용해도를 갖는 스테로이드)를 함유하는 로션을 개시하고 있다. 국제 특허 출원 WO 006/029013은 안드로스탄, 특히, 0.1중량% 이하의 농도로 존재하는 플루티카손 프로피오네이트의 국소 제형 중 스테로이드 농도를 증가시키기 위한 프로필렌 글리콜 (전형적으로 2.5 내지 15중량%)과 프로필렌 카보네이트 (전형적으로 2.5 내지 7.5중량%)의 조합물을 청구하고 있다.

[0006] 디메틸 이소소르비드는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 물을 포함하는 용매 시스템에 첨가되는 경우 프레드니손, 텍사메타손 및 프레드니솔론의 용해도를 증진시키는 것으로 밝혀졌고 각각의 약물의 최대 용해도는 농도 비율 1:2의 디메틸 이소소르비드/물 또는 디메틸 이소소르비드/프로필렌 글리콜에 도달하거나 근접하였고,

이는 고농도의 디메틸 이소소르비드가 요구됨을 의미한다.

- [0007] 상기 언급된 것들을 포함하는 스테로이드에 대한 대부분의 용매 시스템은 외부 피부에 피부학적 적용을 위해 적합할 수 있지만 다양한 치료학적 적용에서 스테로이드의 경구 또는 점막 전달의 요건을 충분히 충족하지 못하고 특히 호흡기관 또는 눈의 염증 병태의 치료에서 그렇다. 상기 이유는 스테로이드의 효과적인 수성 농도가 의도된 목적에 대해 결코 최적이지 아니고/아니거나 용액의 점도는 너무 높아 예를 들어, 매우 작은 방울을 비강으로 분무하기 위해 간편한 적용을 가능하게 하지 않는다. 또한, 고도의 점성 조성물은 대상자 비강내 끈적한 느낌을 생성시킬 수 있고 이는 일반적으로 불편한 것으로서 간주된다. 심지어 악하게, 고도의 점성 점안제는 능히 시야를 방해할 수 있다. 또한, 점성 용매 또는 담체 시스템 중에 균일하게 분산된 현탁제 또는 유체를 생성하기 위해 요구되는 왕성한 기계적 교반에 의해 생성되는 전단 응력(shear stress)은, 용매 또는 담체 시스템 중에 예를 들어, 카라기난과 같은 보조제 또는 첨가제로서 동시에 존재하는 고분자량 화합물에 해로울 수 있다. 그리고 최종적으로, 이들 많은 제제는 일반적으로 스테로이드가 장기간 저장 후 침전하는 경향이 있기 때문에 안정성 문제에 직면하게 된다.
- [0008] 일반적으로, 점막 조직은 극히 민감하고 목적하지 않은 부작용이 심지어 다른 매우 관용성인 화합물과 함께 하더라도 용이하게 발생한다. 예를 들어, 심지어 순수한 물의 비강으로의 투여도 재채기 및 감기 증상을 유발할 수 있다. 따라서, 점막 투여에 적합할 수 있는 수불용성 화합물의 수성 제형을 개발하기 위한 선택 사항이 제한된다.
- [0009] 다양한 항말라리아 약물은 극히 제한된 수성 용해도를 수반한다. 예를 들어, 아르테미시닌 및 이의 화학적 유도체는 물에서 단지 난수용성이다. 흔히 아르테메터와 함께 사용되는 루메판트린은 실제로 물에서 불용성 (용해도 0.002%)이다. 또 다른 잠재적 항말라리아 약물인 쿠르쿠민은 또한 수성 용해도, 용액 안정성 및 경구 생체이용가능성 측면에서 주요 약점으로 피해를 입고 있다.
- [0010] 수성 용해도가 많은 약제학적 제제에서 제한 인자인 또 다른 부류의 화합물은 대형 사이클릭 펩타이드인 사이클로스포린 A; 또한 마크로사이클릭 락톤인 FK-506으로 지정된 타크롤리무스; 및 또한 라파마이신으로서 공지된 또 다른 마크로사이클릭 락톤인 시롤리무스와 같은 면역억제성 및 소염 활성을 갖는 사이클릭 화합물을 포괄한다. 이들 화합물은 심지어 많은 스테로이드의 분자량을 초과하는 분자량을 갖고 스테로이드 및 통상의 항말라리아 둘 다와는 구조적으로 명백히 상이하다. 수성 제제의 많은 용액은 문헌에 기재되어 있고 이는 이전에 언급된 것들과 매우 유사하다. 그러나, 모든 이들 경우에, 상기 제제는 제조하기 복잡하고 적당한 저장 안정성이 결여되어 있고/있거나 적어도 준균일한(quasi-homogenous) 용액이 아니다.
- [0011] 따라서, 상기로부터 추론될 수 있는 것은 수불용성 또는 난수용성의 치료학적 또는 화장학적 유용한 화합물의 수성 용해도를 증강시켜 국소 또는 전신 생체이용가능성을 보다 양호하게 할 필요성, 및 물리적 및 화학적 저장 안정성을 개선시키기 위한 필요성이 존재한다는 것이다.

발명의 내용

- [0012] 본원 발명자는 놀랍게도 사포닌 성분을 매우 낮은 농도로 상기 수성 매질, 전형적으로 약제학적으로 또는 화학적으로 허용되는 수성 용매 또는 용매 시스템에 첨가하고 상기 수성 용매 또는 용매 시스템 중에 통상의 비수성 유기 용매에 사전 용해된 수불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물의 일부를 혼합함에 의해 수성 매질 중 많은 유기 화합물의 불량한 용해도가 성공적으로 극복될 수 있고 상기 화합물의 용해도가 놀랍게도 수배로 (severalfold) 증가하고 많은 경우에 수 10승까지(up to several orders of magnitude) 증가하였음을 발견하였다.
- [0013] 본 발명자에 의해 수행된 실험은 본원에 기재된 구현예를 수행하기 위해 적합한 사포닌의 가용화 효과가 유사한 화학적, 생리학적 또는 구조적 유사성을 공유하지만 대신 본원에 언급된 치료학적으로 유용한 화합물을 포함하는 아주 다양한 소수성 유기 화합물에 광범위하게 적용될 수 있는 것 처럼 보이는 특정 부류의 수불용성 또는 난수용성 화합물과의 상호작용에 제한되지 않음을 입증하였다.
- [0014] 추가로, 본원 발명자는 텍스판테놀의 첨가가 사포닌의 가용화 효과를 지지할 수 있고 일부 경우에 심지어 개선시킬 수 있음을 발견하였다. 아마도 보다 중요하게, 텍스판테놀이 또한 주위 온도에서 장기간 저장 동안에 사포닌-함유 용액을 안정화시킬 수 있는 것으로 인지되었다.
- [0015] 본원에 기재된 바와 같은 용매 시스템을 포함하는 약제학적 또는 화장학적 조성물은, 가용화제 및/또는 안정화제로서 텍스판테놀을 첨가하든 첨가하지 않든 상관 없이, 점막 표면과 전형적으로 맞는 것이다. 텍스판테놀을

함유하는 경우, 이들은 적어도 1개월 동안 실온에서 안정하고 심지어 이들 중 다수는 적어도 3개월 동안 안정하고, 즉, 이들은 예를 들어, 액체-액체 (지방/수성) 또는 액체-고체 (미립자/수성) 상과 같은 다중상 시스템으로 붕괴하지 않고/않거나 상기 저장 기간 동안에 5% 초과 의 약제학적 또는 생리학적 활성을 상실하지 않는다. 전형적으로, 이들은 통상의 방법을 사용하여 멸균 여과될 수 있는 청정한 투명한 용액이지만 또한 특정 적용을 위해 하이드로콜로이드, 유제, 현탁제, 크림, 겔 또는 연고와 같은 비-투명 제제로 제형화될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016]

도 1은 사포닌 성분의 첨가 없이 및 텍스판테놀의 부재하에 0%, 5%, 10% 및 15% (용적 당 중량)의 프로필렌 글리콜을 함유하는 0.25x 맥일베인(McIlvaine) 완충액 (pH 6.0으로 조정됨) 중에 글루코코르티코이드 부테소니드의 용해도를 나타낸다.

도 2a 및 2b는 5% (도 2a) 및 10% (도 2b)의 프로필렌 글리콜 (최대 농도 550 µg/ml의 부테소니드)를 함유하는 0.25x 맥일베인 완충액 중에서 주위 온도 (T ~20 내지 25°C)에서 1개월 저장 후 여전히 용해된 부테소니드의 농도를 언급한다.

도 3a 및 3b는 도 2a/2b의 것들과 동일하지만 주위 온도 (T ~20 내지 25°C)에서 저장 3개월 후의 데이터 세트를 기반으로 한다.

도 4는 0.03% w/v 에신 및 5% v/v 텍스판테놀이 독립적으로 프로필렌 글리콜의 부재하에 맥일베인 완충액 중 부테소니드의 용해도를 증가시킴을 나타낸다.

도 5는 퀴라야 사포나리아 (Quillaja saponaria) 추출물로부터 글리시리진 및 사포닌이 텍스판테놀의 부재하에 스테로이드 용해도에 대한 실질적 효과 없이 잔류함을 나타낸다.

도 6은 프로필렌 글리콜 (0%, 5%, 및 10%), 에신 (0%, 0.03%, 0.1%) 및 텍스판테놀 (0%, 2%, 5%)의 배합물을 함유하는 0.25x 맥일베인 완충액 (pH 6으로 조정됨) 중에서 글루코코르티코이드 플루티카손 프로피오네이트에 대한 용해도 데이터를 나타낸다.

도 7은 5% 프로필렌 글리콜을 함유하는 0.25x 맥일베인 완충액 중 플루티카손 프로피오네이트의 용해에 대한 텍스판테놀 및 사포닌 농도 (성취된 최대 농도 = 5µg/ml)의 영향을 나타낸다. A ... 0% 텍스판테놀; B ... 5% 텍스판테놀; x-축 ... % 글리시리진

도 8a는 주위 온도 (T ≈ 20 내지 25°C)에서 3개월 저장 후 5% 프로필렌 글리콜 및 1.2g/L 이오타-카라기난 및 다양한 텍스판테놀 및 에신 농도를 함유하는 맥일베인 완충액 중 용해된 부테소니드 (y-축) 간의 관계를 나타낸다: 0% (시리즈 A), 2% (시리즈 B), 또는 5% v/v (시리즈 C)에서 텍스판테놀 농도; x-축 = 에신 농도.

도 8b는 실험적 용액이 0.4g/L 카파-카라기난을 추가로 함유하는 사실을 제외하고는 도 8a에서와 같은 동일한 실험적 셋업으로부터 수득된 유사한 데이터를 나타낸다.

도 9a는 주위 온도에서 1개월 저장 후 한편으로 10% 프로필렌 글리콜, 1.2g/L의 이오타-카라기난, 및 임의로 텍스판테놀, 및 또 다른 한편 사포닌 농도를 함유하는 맥일베인 완충액 중 용해된 부테소니드 (y-축)의 농도 간의 관계를 나타낸다; x-축 = 에신 농도.

도 9b는 실험적 용액이 0.4g/L의 카파-카라기난을 추가로 함유하는 사실을 제외하고는 도 9a에서와 동일한 실험적 셋업으로부터 수득된 유사한 데이터를 나타낸다.

도 10은 주위 온도에서 1개월 저장 후 다양한 에신 농도 (x-축)에 상대적으로 5% 프로필렌 글리콜, 7.5g/l 하이알루론산, 및 임의로 텍스판테놀을 함유하는 맥일베인 완충액 중에 용해된 플루티카손 프로피오네이트 (y-축)의 농도를 나타낸다: A ... 0% 텍스판테놀; B ... 2% 텍스판테놀; C ... 5% 텍스판테놀; x-축 ... w/v % 에신; y-축 ... µg/ml 플루티카손 프로피오네이트.

도 11a 및 11b는 적합한 지표에서 실온에서 물 중에 형광염 염료 (Hoechst 33342)를 사용하여 결정된 바와 같이 마이셀의 형성에 대한 에신 (도 11a) 또는 글리시리진 (도 11b)의 농도 관계를 나타낸다; x-축 = % 에신 또는 % 글리시리진; y-축 = 상대적 형광성 유니트 (RFU).

도 12는 용해된 FK-506에 대한 안정성 연구를 나타내고; 300µg/ml의 FK-506은 에신을 함유하고 텍스판테놀 함유하지 않거나(A), 60mg/ml의 텍스판테놀을 함유하는(B) 제형 중에 용해시키고 3개월 동안 4°C에서 저장하였다.

도 13은 2개의 상이한 농도, 즉, 100 μ g/ml (A, C) 및 300 μ g/ml (B, D)에서 용해된 FK-506과의 동결건조 실험 결과를 나타내고; 좌측의 암색 칼럼은 동결건조 전 용해된 FK-506의 농도를 나타내고; 우측 칼럼은 50mg/ml 텍스판테놀 및 30mg/ml (A, B) 또는 50mg/ml (C, D)의 프로필렌 글리콜이 보충된 물 중에서 재구성 후 24시간에 FK-506 농도를 나타내고; y-축은 μ g/ml로 용해된 FK506을 보여준다.

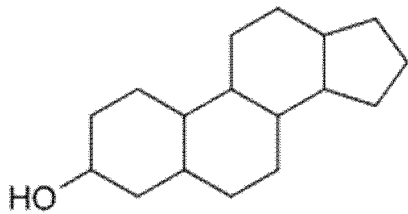
도 14는 돼지 비강 점막 상에서 생체의 플루티카손 프로피오네이트의 침투 속도(penetration kinetics)을 나타내고; A 본 발명에 따라 제조된 (상한선) 5 μ g/ml의 플루티카손 프로피오네이트; B 사포닌 없이 비교 현탁제로서 제조된 (하한선) 5 μ g/ml; x-축 = 항온처리 시간 (단위: 분); y-축 = ng 플루티카손 프로피오네이트/g 조직.

도 15는 LPS-유도된 급성 폐 염증 모델에서 부테소니드의 투여시 비처리된 대조군 %(100%)에서 TNF-알파 수준을 나타낸다: A = 1.28mg/ml에서 비교 부테소니드 현탁액; B = 0.3mg/ml에서 비교 부테소니드 현탁액; C = 0.3mg/ml에서 실험적 부테소니드 용액.

정의

본원에 사용된 바와 같은 용어 "스테로이드"는 화학식 A로 하기에 나타낸 바와 같은 4개의 카보사이클의 스테롤 코어 구조를 기반으로 하는 임의의 모든 화합물(들)을 의미한다.

화학식 A



호르몬 작용을 나타내는 스테로이드는 2개의 주요 부류로 나누어진다:

탄수화물, 지방 및 단백질 대사를 조절하고 흔히 소염 작용을 갖는 글루코코르티코이드, 및 전해질을 조절 및 물 수준을 조절하는 미네랄로코르티코이드. 본원에서 언급된 스테로이드는 전형적으로 코르티코스테로이드이고 글루코코르티코이드 및 미네랄로코르티코이드로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 적합한 예는 부테소니드, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트, 및 모메타손 푸로에이트 중 어느 하나를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "항말라리아" 또는 "항말라리아 약물"은 플라즈모디움 (*Plasmodium*) 속의 모기-전파된 세포내 기생충과의 감염을 종결시키거나, 감소시키거나 차단하기 위해 현재 공지되거나 향후 공지되고, 수불용성이거나 난수용성인 임의의 모든 화합물을 의미한다. 상기 화합물 카테고리 중 전형적인 대표 화합물은 아르테미시닌 및 루메판트린이다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "면역억제제" 또는 "마크로사이클릭 면역억제제"는 포유동물에서 면역 반응을 감소시키거나 억제하는 것으로 현재 공지되거나 향후 공지된 임의의 모든 마크로사이클릭 분자, 바람직하게 면역 필린에 결합하는 것들, 및 수불용성이거나 단지 난수용성인 임의의 모든 마크로사이클릭 분자를 의미한다. 상기 마크로사이클릭 분자의 대표적인 예는 사이클로스포린, 타크롤리무스 및 시롤리무스 (라파마이신) 및 이들의 화학적 변형, 및 비올리무스 A9, 조타롤리무스, 에베롤리무스, 미올리무스, 노볼리무스, 피메크롤리무스, 리다포롤리무스 및 템시롤리무스와 같은 화합물을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "사포닌"은 트리테르페노이드 또는 스테로이드성 아글리콘 코어 구조 (사포게닌) 및 상기 사포게닌에 부착된 하나 이상의 모노사카라이드 또는 올리고사카라이드 잔기 또는 쇠(들)을 포함하는 글리코사이드를 의미한다. 본원에서 특히 바람직한 사포닌은 에신, 글리리진 및 켈라야 사포나리아 추출물이다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "에신(escin)"은 각각 용어 알파- 및 베타-에신 또는 알파- 및 베타-아에신 하에 문헌에 언급된 임의의 모든 사포닌; 이들의 혼합물; 1가-, 2가- 또는 3가 양이온을 포함하는 이들의 염; 및 특히 저분자량 유기산 및/또는 알콜, 유기산 및/또는 알콜, 주로 1가 산 및/또는 알콜과 형성되는 에스테르를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "글리시리진(glycyrrhizin)"은 이의 18-알파 및 18-베타 형태 둘다에서 용어 글

리시리신산과 동등한 것으로 이해된다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 퀴라야 사포나리아(*Quillaja saponaria*) 추출물은 표제 21 CFR 172-510, FEMA 번호 2973하에 미국 FDA에 의해 식품 및 음료 (GRAS)에 사용하기 위한 성분으로서 승인된 시판되는 제품 퀴라야 사포나리아 (Soapbark 추출물)를 언급한다. 이것은 또한 코드 E 999, 현재 CAS 번호: 068990-67-0 또는 EPA 목록 4A CAS 번호: 1393-03-9 (퀴라야 사포닌)하에 유럽 연합에서 유사한 용도를 위한 성분으로서 승인된다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "염증 조건"은 포유동물 체조직이 부종, 종창, 국소적 고열(locally elevated temperature), 통각(tenderness) 및 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 증상 및/또는 반응성 단백질 C, 또는 염증 촉진 사이토킨과 같은 염증 지표의 상승된 수준 또는 상기 증상들의 임의의 조합 및 염증 지표들의 상승된 수준에 의해 영향받는 모든 급성 또는 만성 병태를 포괄한다.

용어 "소염-스테로이드"는 포유동물 신체에서 임의의 염증 증상을 감소시킬 수 있는 모든 스테로이드를 포괄한다. 상기 그룹의 가장 중요한 구성원은 글루코코르티코이드이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본원 발명자는 소량의 사포닌이라도 수성 용매에 첨가되는 경우 다수의 치료학적 관련 화합물을 포함하는 소수성 유기 화합물의 수성 용해도를 급격히 증가시킬 수 있음을 인지하였다. 본 발명에 따라 수득할 수 있는 수성 용매 중에 효과적으로 용해된 소수성 유기 화합물 물질의 농도는 통상의 사포닌-부재 수성, 예를 들어, 물/프로필렌 글리콜, 용매 시스템에서 동일한 화합물의 농도 보다 적어도 수배 및 수 10승까지 더 높다.
- [0018] 지금까지 생성된 실험 데이터는 가용화의 개선을 위해 요구되는 농도의 사포닌 성분이 소수성 유기 화합물과 특이적 마이셀 또는 마이셀형 구조를 형성하고 이렇게 함으로써 상기 화합물의 소수성 부분과 수성 환경의 접촉 면적을 감소시킴에 따라서 소수성을 감소시키고 수용해도를 증가시킴을 시사한다.
- [0019] 사포닌 효과 이외에도, 사포닌의 농도보다 일반적으로 높은 농도에서 그리고 일부 구현예에서 1 내지 5% v/v의 범위내 농도에서 본 발명에 따라 제조된 조성물로 텍스판테놀의 첨가는 저장 동안에 특히 스테로이드의 용해된 소수성 유기 화합물의 침전을 예방할 수 있다. 이것은 추가로 실온에서 장기 저장 동안에 상기 조성물의 다중상 시스템으로의 성분들의 혼합의 붕괴를 예방할 수 있다. 더욱이, 본 발명은 사포닌의 농도 및 텍스판테놀의 농도를 조정하여 비강, 입, 눈, 호흡기관, 장관, 생식기 및 항문직장 영역 및 포유동물 신체의 다른 부분의 민감성 점막 표면으로의 적용을 위한 요건을 완전히 충족할 수 있다.
- [0020] 따라서, 하나의 구현예에서, 본 발명은 가용화된 수불용성 또는 단지 난수용성 소수성 유기 화합물의 수용액의 저장 안정성을 개선시키는 방법에 관한 것이고, 여기서, 사포닌 성분에 추가로, 텍스판테놀이 가용화 증진제로서 및/또는 안정화제로서 첨가된다.
- [0021] 이 경우에, 본 발명의 원리가 또한 기존의 물-함유 용액, 현탁액, 에멀전 또는 상기 수불용성 또는 난수용성 화합물, 특히, 치료학적 또는 화장학적으로 적용된 화합물의 하이드로콜로이드에 사포닌 성분 및 텍스판테놀 화합물 중 하나 또는 둘다를 상기 용액, 현탁액, 에멀전 또는 하이드로콜로이드에 첨가함에 의해 적용될 수 있음을 지적한다. 상기 결과는 효과적으로 용해된 소수성 화합물 물질, 즉 용해된 상태로 전환된 이전에 용해되지 않은 소수성 화합물 물질의 농도를 상당히 증가시킨다는 것이다.
- [0022] 이것은 효과적으로 이들 화합물의 생체이용가능성을 또한 증진시킴으로써 수용자 신체에서 소수성 화합물의 약리역학 및 반응 동력학을 개선시키고 또한 약제학적 활성 화합물의 경우에 목적하는 생리학적 작용의 조기 가동을 유발한다.
- [0023] 추가로, 본 발명의 방법에 따라 제조된 입자-부재 및 일반적으로 청정하고 투명한 용액이 직접적인 멸균 여과에 민감할 수 있음이 강조될 것이다. 이것은 멸균 여과된 2-상 제제, 즉, 현탁제, 에멀전 또는 하이드로콜로이드를 수득하기 위한 단계적 방법과는 대조적이고, 상기 방법은 전형적으로 목적하는 소수성 화합물을 포함하는 순수한 유기 용액을 멸균 여과시키는 단계, 독립적으로 수성 완충액을 멸균 여과시키는 단계, 및 상기 수성 완충액을 유기 용액과 혼합하는 단계를 포함한다. 그러나, 이러한 과정은 유기상에 용해된 다수의 소수성 화합물이 수성 완충액과 접촉시 침전하도록하여, 상기 화합물의 보다 큰 양의 용해되지 않은 임의의 미립자와 함께, 단지 매우 낮은 양의 효과적으로 가용화된 화합물을 함유하는 현탁액, 에멀전 또는 하이드로콜로이드를 야기시킨다.
- [0024] 멸균 제제를 생산하는 상기 방법은 또한 본 발명의 구현예에서 사용될 수 있지만 차이는 수성 완충액 성분이 사포닌 및 임의로 또한 텍스판테놀을 추가로 포함하여 단계적에 공지된 것들과 유사한 제제를 수득하고, 여기서,

용해된 소수성 화합물의 농도는 그러나 사포닌 및 임의의 텍스판테놀 성분이 없는 당업계에 공지된 상응하는 제제와 비교하여 상당히 증가되어 있다는 것이다.

[0025] 따라서, 본원의 하나의 구현예는 수성 2-상 제제, 즉 사포닌 및 임의로 또한 텍스판테놀 성분을 포함하는, 현탁액, 에멀전 및 하이드로콜로이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제제에 관한 것이고, 여기서, 효과적으로 용해된 소수성 유기 화합물의 농도는 실질적으로 사포닌 및 임의의 텍스판테놀 성분이 없는 상응하는 통상의 제제에 성취될 수 있는 것 보다 상당히 증가되어 있다.

[0026] 소수성 화합물을 포함하는 많은 당업계 제제는 적합한 양의 물과 함께 하나 이상의 유기 용매를 포함하는 용매 시스템을 기준으로 한다는 것을 고려할 경우, 또한 본원의 목적은 난수용성 또는 수불용성 유기 화합물을 포함하는 조성물에 비-수성 유기 용매 또는 용매 혼합물의 공유를 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 조성물 중에 순수한 수성 용매 또는 완충액 시스템의 공유를 동시에 증가시키는 것이다. 이것은 상기 보다 상세하게 논의된 바와 같은 당업계 제제의 다양한 결점을 극복하고, 치료학적 또는 화장학적 응용 범위, 특히 상기 소수성 유기 화합물 또는 약물의 비경구, 예를 들어, 경피 및 점막경유(transmucosal) 적용 뿐만 아니라 예방학적 또는 치료학적 경구에 관해 응용의 범위를 크게 확대시킬 것이다.

[0027] 따라서, 본원에서 다른 구현예는 상기 화합물을 용해시키기 위해 당업계에서 사용되는 통상의 유기 용매 또는 가용화제에 추가로, 수용액 및 하나 이상의 사포닌 및 임의로 텍스판테놀을 포함하는 불용성 또는 난수용성 화합물에 대한 수계 용매 시스템에 관한 것이다.

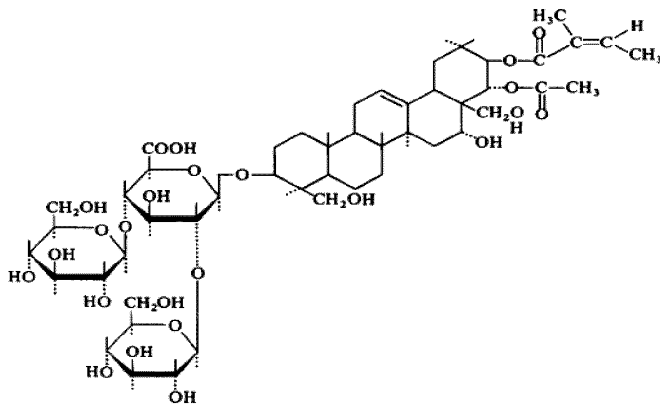
[0028] 본원에 사용된 바와 같은 "소수성 화합물의 용해도를 개선시키는"이란 용어는 화합물의 화학적 변형 없이 소수성 화합물이 보다 양호하게 수용성이되도록 하는 것으로 이해된다. 보다 구체적으로, 이것은 본 발명의 원리를 적용하지 않고 성취되어질 수 있는 용해된 상태에서 화합물의 농도와 비교하여 수성 용매 중 용해된 비-미립자 상태로 불용성 또는 드물게 수용성인 화합물의 농도를 상당히 증가시킴을 포함한다.

[0029] 본원에 지적된 바와 같은 소수성 화합물의 수용액의 "안정성을 개선시키는"이라는 용어는 텍스판테놀의 첨가 없이 성취될 수 있는 저장 안정성과 비교하여 소수성 화합물의 수용액의 저장 안정성을 상당히 증가시키는 것으로서 이해된다. 보다 구체적으로, "저장 안정성"은 즉, 목적하는 용해된 화합물(들)의 침전의 임의의 징후 발생 없이, 액체-액체 상 (에멀전) 또는 액체-고체 상 (현탁액)과 같은 2개 이상의 상으로 조성물이 붕괴되는 임의의 징후 없이, 및 바람직하게 상기 조성물의 생리학적 활성의 상당한 손실 없이 사전에 결정된 시기 동안 실질적으로 변화되지 않은 상태로 유지하는 약제학적 또는 화장학적 조성물의 능력으로서 이해된다.

[0030] 본원에 언급된 다양한 부류 또는 카테고리의 화학적으로 다양하고 생리학적으로 명백히 상이한 약제학적 활성제는 공통적으로 이들이 천연적으로 고도로 소수성이고 따라서 있더라도 단지 약하게 수용성이다. 따라서, 본원에 명백하게 언급된 소수성 화합물은 본 발명에 따라 사용하기 위해 적합한 예이고, 이는 본 발명이 생리학적으로 활성이든 아니든 화장학적으로 유용하든 아니든 임의의 상기 부류 또는 카테고리의 소수성 및 드물게 수용성인 화학적 화합물에 적용될 수 있다는 것은 당업자에게 자명하다. 따라서, 수성 용해도에 개선시키기 위해 적격인 것으로서 본원에 명백히 언급된 수불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물의 예는 포괄적인(exhaustive) 것이고 따라서 청구항에 기재된 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 해석되지 말아야 한다.

[0031] 본원에서 가장 유용한 사포닌 성분의 한가지 대표예는 에신이다. 에신은 알콜 및 다른 유기 용매를 사용한 추출에 의해 칠엽수 (에스쿨루스 히포카스타눔 (*Aesculus hippocastanum*))의 과일)로부터 수득될 수 있는 널리 공지된 트리테르펜 사포닌 생성물이다. 티글리산 또는 아세트산이 에스테르로서 결합되어 있는 반면에 2개의 글루쿠론산 분자가 글리코시드 결합을 통해 부착되어 있는, 밀접하게 관련된 고도로 하이드록실화된 트리테르펜 유도체의 혼합물이다. 에신을 구성하는 혼합물 중 성분은 이들의 당 잔기와 관련하여 상이하고 또한 아글리콘의 아세틸 치환체와 관련해서도 상이하다. 에신에서 주요 글리코사이드는 하기 화학식 구조를 갖는다 (화학식B):

[0032] 화학식 B



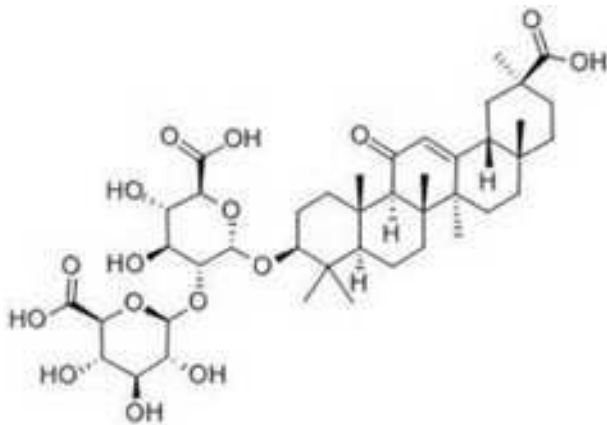
[0033]

[0034] 예신-기반 제형은 수십년 동안 정맥 부전증 및 과도한 미세혈관 투과성의 다양한 병태를 치료하기 위해 사용되어 왔다. 예신을 함유하는 국소 겔은 프로필렌 글리콜, 이소프로판올 및 카보머를 전형적으로 함유하는 하지정맥류 또는 치핵으로부터 국소 부종의 치료를 위해 시판되고 있다. 경구 예신 제제가 또한 구입가능하다.

[0035] 유럽 특허 EP 제1 090 629호는 개체의 눈 주변에 자극을 예방하거나 치료하기 위한 예신 및 텍스트란 설페이트의 조합을 교시한다.

[0036] 글리시리자 글라브라 (*Glycyrrhiza glabra*)로부터의 사포닌인 글리시리진은 트리테르펜 글리시레틴산 아글리콘 및 글루코론산으로 이루어져 있다. 리코리세의 감미 성분이고 식품 및 화장 산업에서 많은 용도를 갖는다. 글리시리진은 보도에 따르면 소염, 항-당뇨병, 항산화제, 항종양, 항미생물, 항바이러스 및 간보호 성질을 갖는다. 이의 구조는 다음과 같다 (화학식 C):

[0037] 화학식 C



[0038]

[0039] 국제 특허 출원 제W02002/074238호는 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 드물게 가용성인 화합물의 광범위한 변형물(broad variety)의 고도의 수용성 복합체의 제제에서 글리시리진의 용도를 개시하고 있다. 상기 복합체는 바람직하게 이온성이고 글리시리진 대 활성제의 몰비는 바람직하게 1:1 내지 1:3이다.

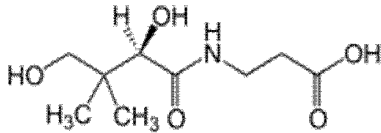
[0040] 대조적으로, 본 발명의 구현에는 가용화될 화합물에서 질소 원자를 요구하지 않고 존재하기 위해 어떠한 이온성 상태도 요구하지 않으며, 사포닌의 단지 낮은 양, 즉 글리시리진에 대한 W02002/074238에 교시된 것 보다 훨씬 낮으면서 가용화될 화합물의 양의 단지 분획의 범위에 전형적으로 있는 양을 요구한다. 그럼에도 불구하고, 글리시리진은 유리 염기로서 또는 염, 특히 이의 칼륨 또는 암모늄 염의 형태로서 및 임의로 본원에 기재된 프로토콜 후 또 다른 사포닌과 배합되어 본 발명에 따라 적용될 수 있다. 놀랍게도, 이의 아글리콘, 즉 글리시레틴산 또는 에녹솔론은 본 발명에 따라 가용화 증진제로서 사용될 수 없다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같은 사포닌 성분은 전형적으로 목적하는 수불용성 또는 난수용성 유기 화합물을 함유하는 최종 화장학적 또는 약제학적 제제의 0.01% 내지 10% w/v (weight by volume) 범위의 농도로 제공된다. 다양한 구현예에서, 사포닌 성분의 농도는 특정 목적을 위해 주어진 구현예에서 사용된 사포닌의 종류에 따라 각각 최

중 수용액 또는 제제의 0.02% 내지 0.1% w/v 또는 0.5% 내지 5% w/v의 범위에 있다.

[0042] 판토테놀의 D-에난티오머 (또는 입체화학적 R-형태)인 텍스판테놀은 판토텐산 및 β-알라닌의 아마이드이다. 이것은 조효소 A를 합성하기 위해 요구되는 필수 영양물이기 때문에, 또한 비타민 B5로서 공지되어 있다. 이의 구조는 다음과 같다 (화학식 D):

[0043] 화학식 D



[0044] .

[0045] 텍스판테놀은 화장품 및 개인용 국소 케어 제품에서 연화제 및 보습제로서 광범위하게 사용되고 이것은 또한 의학적 용도를 갖는다. 보다 구체적으로, 이것은 작은 피부 찰과상, 국소적 1도 화상 및 피부병의 치유를 지원할 수 있다.

[0046] 텍스판테놀이 당업계에 공지된 방법에 따라 또는 본원에 따라 제조된 수불용성 또는 드물게 수용성인 화합물의 용액에 대한 안정화제로서 유용할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같은 텍스판테놀 성분은 전형적으로 최종 제제, 예를 들어, 목적하는 수불용성 또는 난수용성 유기 화합물을 함유하는 화장학적 또는 약제학적 조성물의 0.5% 내지 10% v/v (volume by volume) 범위의 농도로 제공된다. 다양한 구현예에서, 텍스판테놀 성분의 농도는 최종 용액 또는 조성물의 1% 내지 5% v/v 범위에 있다.

[0048] 생리학적 활성 성분으로서, 드물게 수용성인 유기 화합물을 포함하는 다양한 약제학적 조성물은 현재 염증 병태의 치료, 말라리와 같은 질환의 치료 및 또한 자가면역 장애의 치료 및 접목 기술과 관련된 수술후 면역억제의 과정에서 사용된다. 예를 들어, 사이클로필린-결합 면역억제 약물은 현재 아토피성 피부염, 건선, 백반증, 궤양성 장염, 류마티스 관절염, 전신 루푸스 및 자가면역 포도막염과 같은 병태를 유발하는 자가면역 장애를 치료하기 위해 사용된다. 상기 그룹으로부터 특정 면역억제제는 또한 골수 이식으로부터의 이식편대 숙주(graft-versus-host) 질환을 포함하는, 동종이계 기관 이식 거부와 같은 목적하지 않은 면역 반응을 예방하기 위해 투여될 수 있다. 모든 이들 조성물은 실질적으로 본원에 기재된 발명의 구현예에 따라 개선될 수 있다.

[0049] 본 발명에 따라 제조된 수용액은 전형적으로 하나 이상의 약제학적으로 또는 화장학적으로 허용되는 비-수성 용매, 담체 및/또는 부형제를 포함하고, 임의로 보존제 및/또는 다른 첨가제를 추가로 포함한다. 용매, 담체 및/또는 부형제는 PEG-400과 같은 폴리에틸렌 글리콜; 스테아릴, 세틸, 또는 올레일 알콜, 트리아세틴 모노-스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트 및 폴리비닐 알콜과 같은 지방산 알콜; 카복시 폴리메틸렌과 같은 카복시; DMSO; 상표명 Cremophor ®하에 공지된 것들과 같은 에틸렌 옥사이드와 수소화된 피마자유를 반응시킴에 의해 수득된 비-이온성 폴리에톡실화된 세제; 및 카복시-메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 셀룰로스 및 같은 화학적으로 변형된 셀룰로스 유도체를 포함하는 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0050] 다른 첨가제는 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 및 이의 모노라우레이트 및 모노올레이트 (예를 들어, Tween 20, Tween 60, 또는 Tween 80), 소르비탄 팔미테이트, 올레에이트, 및 스테아레이트 (예를 들어, Span 40, Span 60, Span 65, 또는 Span 80); 폴리옥시에틸렌 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르, 예를 들어, Cremophor™; 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 에틸라우레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, Pluronic F68, Poloxamer 188을 포함하는 그룹으로부터 임의로 선택되는 세제, 유화제 및/또는 계면활성제를 포함할 수 있고, 상기 보존제는 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 및/또는 이전의 화합물의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0051] 본원에 기재된 구현예의 약제학적 조성물은 다양한 투여 방식을 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 이들은 경구, 비경구 또는 경점막 경로 중 하나를 사용한 전신 흡수를 위해 조정될 수 있거나; 이들은 피부 또는 점막 조직상에 국소 용도를 위해 조정될 수 있다.

[0052] 비경구 사용을 위한 조성물은 구체적으로 혈관내 주입을 위해 또는 볼러스 주사를 위해 채택될 수 있다.

- [0053] 삼키기 위해 의도되는 경구 약물 조성물은 감미 시럽으로서 제형화될 수 있지만 또한 연질 또는 경질 캡슐 또는 다른 적합한 갈레닉 형태(galenic forms)로 제형화될 수 있다.
- [0054] 점막 및 경점막 투여를 위한 조성물은 사정에 따라 겔, 크림, 연고, 분무, 구강세척, 가글액(gargling solution), 흡입을 위한 용액 또는 좌제로서 전형적으로 제형화된다.
- [0055] 본원에 기재된 조성물은 또한 카라기난을 함유할 수 있다. 가장 흔하게 사용되는 상기 카라기난은 이오타-, 카파- 및 람다-카라기난이고, 여기서, 이오타- 및 카파-카라기난은 특이적 항바이러스 및 항알레르기 활성을 갖는다.
- [0056] 하기의 실시예는 설명을 목적으로 하는 것이고 본 발명의 이해를 촉진시키는 것이고 본 발명은 이후에 명백히 기재되는 실시예로 국한되지 않는다.
- [0057] **실시예 1** : 부테소니드 (5% 최종 프로필렌 글리콜 농도)와 함께 비강 분무
- [0058] 용액의 제조
- [0059] A. 부테소니드 사전 용액 (pre-solution)
- [0060] 1g의 부테소니드를 유리 플라스크에서 칭량하고, 프로필렌 글리콜에서 약한 교반 및 가열하에 용해시키고, 프로필렌 글리콜로 100ml까지 채운다. HPLC에 의해 측정된 실제로 용해된 부테소니드의 농도는 10mg/ml였다.
- [0061] B. 맥일베인 완충액
- [0062] 하기의 물질을 칭량하고 증류수에 용해시켜 1 x 맥일베인 완충액 pH 6: 22.52 g Na₂HPO₄ x 2H₂O, 7.73g의 시트르산 1수화물, 4.0g의 EDTA 나트륨을 생성한다. 증류수를 첨가하여 pH 6의 1000ml의 용액을 수득하고 이를 멸균 여과시키고 실온에서 저장하였다.
- [0063] C. 맥일베인 완충액을 함유하는 에신
- [0064] 0.5g의 에신을 칭량하고 1 x 맥일베인 완충액 중에 용해시키고, 250ml까지 충전시키고 멸균 여과하였다 (이후 맥일베인 0.05%로 호칭, 상기 용액은 0.05% 에신의 최종 농도를 함유하는 샘플을 제조하기 위해 사용되기 때문에). 맥일베인 완충액 중 다른 에신 농도는 표 1에 기재된 바와 같이 맥일베인 완충액의 상이한 부분 및 맥일베인 0.05%를 혼합함에 의해 제조하였다.
- [0065] (표 1) 상이한 에신 농도를 갖는 완충액의 제조

표 1

완충액 명칭	맥일베인 0.05% [ml]	맥일베인 완충액 [ml]
맥일베인 0.03%	30	20
맥일베인 0.02%	20	30
맥일베인 0.01%	10	40

- [0066]
- [0067] D. 카라기난 저장 용액(stock solution)
- [0068] a) 2.4g의 이오타-카라기난을 칭량하고 약한 가열 및 교반하에 증류수에 용해시키고 증류수로 1000ml까지 채웠다.
- [0069] b) 2.4g의 이오타-카라기난 및 0.8mg/ml 카파-카라기난을 칭량하고 약간의 가열 및 교반하에 증류수에 용해시키고 증류수로 1000ml까지 채웠다.
- [0070] 용액은 80℃에서 1시간 동안 방치하고 고온 멸균 여과시켰다.
- [0071] 시판되는 카라기난 생성물은 흔히 이오타-, 카파- 및/또는 람다 카라기난의 혼합물이다. 본원에 언급된 대부분의 구현예에 대해, 다양한 제제의 제조를 위해 사용된 카라기난 성분은 본원에 사용된 카라기난 생성물에 존재하는 모든 카라기난의 총량에 상대적으로, 적어도 50% wt, 일반적으로 적어도 80% wt, 및 전형적으로 적어도 90% wt의 이오타 카라기난 또는 이오타- 및 카파-카라기난의 조합을 포함하는 것으로서 이해된다.

- [0072] E. 실험 조성물의 제조
- [0073] 시리즈 A의 샘플 (0% 텍스판테놀): 각각의 에신 농도 (맥일베인 0.01%, 0.02%, 0.03% 또는 맥일베인 완충액)를 함유하는 2.5ml의 용액을 5ml의 카라기난 저장 용액 및 0.5ml의 부테소니드 사전 용액과 혼합하고 증류수로 10ml까지 채웠다.
- [0074] 시리즈 B의 샘플 (2% 텍스판테놀): 각각의 에신 농도 (맥일베인 0.01%, 0.02%, 0.03% 또는 맥일베인 완충액)를 함유하는 2.5ml의 용액을 0.2ml의 텍스판테놀, 5ml의 카라기난 저장 용액 및 0.5ml의 부테소니드 사전 용액과 혼합하고 증류수로 10ml까지 채웠다.
- [0075] 시리즈 C의 샘플 (5% 텍스판테놀): 각각의 에신 농도 (맥일베인 0.01%, 0.02%, 0.03% 또는 맥일베인 완충액)를 함유하는 2.5ml의 용액을 0.5ml의 텍스판테놀, 5ml의 카라기난 저장 용액 및 0.5ml의 부테소니드 사전 용액과 혼합하고 증류수로 10ml까지 채웠다. 수득한 제형을 고온 멸균 여과 전에 1시간 동안 80°C에서 방치하였다. 샘플은 유리 바이엘에 채우고 실온에서 3개월 동안 저장하였다.
- [0076] 실험 조성물의 분석
- [0077] 실온에서 3개월 저장 후, 샘플을 채취하고 15700 rcf에서 11분 동안 원심분리하였다. 청정한 상등액을 유리 바이엘에 채우고 용해된 부테소니드 (최대 500µg/ml)의 농도는 HPLC로 2회 측정하였다.
- [0078] HPLC 방법:
- [0079] 부테소니드는 4x4 mm RP8 사전 칼럼과 함께 Agilent Zorbax SB C18 3.5µm 4.6 x 150mm 칼럼 상에 7분 동안 1ml/분에서 55% 아세토니트릴 0.01% TFA / 45% 물 0.01% TFA를 사용한 등장성 용출을 사용하는 RP-HPLC(244nm에서 UV 흡광도 검출)에 의해 분석하였다. 부테소니드-함유 샘플로부터, 40µl를 주사하고 분석하였다.
- [0080] 상기 시스템은 아세토니트릴/물 2:8 중에서 20 내지 640ng/µl의 부테소니드 범위에서 10회 회석으로 보정하였다. 상기 보정으로부터 샘플 25µl 각각을 3회 주사하고 이는 분석 당 0.5 내지 16µg 부테소니드의 범위에 이른다.
- [0081] 용해도 증진 실험으로부터 수득된 상기 결과는 하기에 기재되어 있고 도 8a 및 8b에 도시되어 있다. 실시예 1에 기재된 실험 용액은 국소 사용을 위해, 특히 경피 또는 경점막 투여를 위한 약제학적 조성물로서 조정될 수 있다. 하나의 구현예에서, 용액은 비강 분무로서 채택한다.
- [0082] 본원에서 비강 분무제는 에신을 0.05% w/v 이하 함유하여 민감한 비강 점막에서 목적하지 않은 부작용을 회피하는 것이 바람직하다. 사포닌 성분의 용해도 증진 활성을 최적화하기 위해, 글리시리진 및/또는 킬라야 사포나리아 추출물은 이후 제시된 허용가능한 농도로 에신에 보충될 수 있다.
- [0083] 소염 스테로이드와 함께 조성물 중에 임의로 존재하는 카라기난은 항알레르기 및/또는 항바이러스 활성 보조제로서 조성물의 전체 치료학적 효능에 기여할 수 있다.
- [0084] **실시예 2:** 부테소니드와 함께 비강 분무 (10% 최종 프로필렌 글리콜 농도)
- [0085] 용액의 제조
- [0086] 용액은 실시예 1의 A 내지 D 문단에 기재된 바와 같이 제조하였다.
- [0087] 실험 조성물의 제조
- [0088] 시리즈 A의 샘플 (0% 텍스판테놀): 각각의 에신 농도 (맥일베인 0.01%, 0.02%, 0.03% 또는 맥일베인 완충액)를 함유하는 2.5ml의 용액을 5ml의 카라기난 저장 용액, 0.5ml의 프로필렌 글리콜 및 0.5ml의 부테소니드 사전 용액과 혼합하고 증류수로 10ml까지 채웠다.
- [0089] 시리즈 B의 샘플 (2% 텍스판테놀): 각각의 에신 농도 (맥일베인 0.01%, 0.02%, 0.03% 또는 맥일베인 완충액)를 함유하는 2.5ml의 용액을 0.2ml의 텍스판테놀, 5ml의 카라기난 저장 용액, 0.5ml의 프로필렌 글리콜 및 0.5ml의 부테소니드 사전 용액과 혼합하고 증류수로 10ml까지 채웠다.
- [0090] 시리즈 C의 샘플 (5% 텍스판테놀): 각각의 에신 농도 (맥일베인 0.01%, 0.02%, 0.03% 또는 맥일베인 완충액)를 함유하는 2.5ml의 용액을 0.5ml의 텍스판테놀, 5ml의 카라기난 저장 용액, 0.5ml의 프로필렌 글리콜 및 0.5ml의 부테소니드 사전 용액과 혼합하고 증류수로 10ml까지 채웠다.

- [0091] 수득한 제형을 80℃까지 가열하고 고온 멸균 여과 전에 1시간 동안 80℃에서 유지하였다. 상기 샘플은 유리 바이오텔에 충전시키고 실온에서 1개월 동안 저장하였다.
- [0092] 실험 조성물의 분석
- [0093] 실온에서 1개월 저장 후, 샘플을 채취하고 15700 rcf에서 11분 동안 원심분리하였다. 청정한 상등액은 HPLC 분석 유리 바이오텔에 채우고 용해된 부테소니드의 농도 (최대 500µg/ml)를 HPLC에 의해 2회 측정하였다. HPLC 방법은 실시예 1에 기재된 바와 같다.
- [0094] 용해도 증진 실험으로부터 수득한 결과는 하기된 바와 같고 도 9a 및 9b에 도시한다. 실시예 2에 기재된 실험 용액은 국소 적용, 특히 경피 또는 경점막 투여를 위한 약제학적 조성물로부터 조정될 수 있다. 하나의 구현예에서, 용액은 비강 분무로서 채택될 수 있다.
- [0095] **실시예 3: 플루티카손 프로피오네이트를 사용한 점안제 제형**
- [0096] 용액의 제조
- [0097] A. 플루티카손 프로피오네이트 사전 용액
- [0098] 1mg의 플루티카손 프로피오네이트를 유리 플라스크에서 칭량하고 프로필렌 글리콜 중에 용해시키고 프로필렌 글리콜로 10ml까지 채웠다. HPLC에 의해 결정된 플루티카손 프로피오네이트의 농도는 100µg/ml였다.
- [0099] B. 맥일베인 완충액
- [0100] 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조
- [0101] C. 에신을 함유하는 맥일베인 완충액
- [0102] 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조
- [0103] D. 하이알루론산 저장 용액
- [0104] 2.5g의 하이알루론산을 칭량하고 약한 가열하에 증류수 중에 용해시키고, 증류수를 사용하여 120ml까지 채우고 고온 멸균 여과 전에 1시간 동안 80℃에서 유지하였다.
- [0105] 실험 조성물의 제조
- [0106] 시리즈 A의 샘플 (0% 텍스판테놀): 각각의 에신 농도 (맥일베인 0.01%, 0.02%, 0.03% 또는 맥일베인 완충액)를 함유하는 2.5ml의 용액을 3.6ml의 하이알루론산 저장 용액 및 0.5ml의 플루티카손 프로피오네이트 사전 용액과 혼합하고 증류수를 사용하여 10ml까지 채웠다.
- [0107] 시리즈 B의 샘플 (2% 텍스판테놀): 각각의 에신 농도 (맥일베인 0.01%, 0.02%, 0.03% 또는 맥일베인 완충액)를 함유하는 2.5ml의 용액을 0.2ml의 텍스판테놀, 3.6ml의 하이알루론산 저장 용액 및 0.5ml의 플루티카손 프로피오네이트 사전-용액과 혼합하고 증류수를 사용하여 10ml까지 채웠다.
- [0108] 시리즈 C의 샘플 (5% 텍스판테놀): 각각의 에신 농도 (맥일베인 0.01%, 0.02%, 0.03% 또는 맥일베인 완충액)를 함유하는 2.5ml의 용액을 0.5ml의 텍스판테놀, 3.6ml의 하이알루론산 저장 용액 및 0.5ml의 플루티카손 프로피오네이트 사전-용액과 혼합하고 AD를 사용하여 10ml까지 채웠다.
- [0109] 수득한 제형을 고온 멸균 여과 전에 1개월 동안 80℃에서 방치하였다. 샘플은 유리 바이오텔에 채우고 실온에서 1시간 동안 저장하였다.
- [0110] 실험 조성물의 분석
- [0111] 실온에서 1개월 저장 후, 샘플을 채취하고 15700 rcf에서 11분 동안 원심분리하였다. 청정한 상등액을 유리 바이오텔에 채우고 용해된 FP의 농도 (최대 5µg/ml)를 HPLC에 의해 2회 측정하였다.
- [0112] HPLC 방법:
- [0113] 하이알루론산의 존재하에 플루티카손 프로피오네이트는, 0.01%의 TFA (하기에 상세한 농도구배 기재를 참조한다)를 함유하는 물 중에서 5% 아세트니트릴 내지 90% 아세트니트릴의 농도구배를 사용한 RP-HPLC (235nm에서 UV 흡광도 검출)에 의해 분석하였다.
- [0114] 용매 A: 물 HPLC 농도구배 등급 0.01% 트리플루오로아세트산. 용매 B: 아세트니트릴 HPLC 농도구배 등급 0.01%

트리플루오로아세트산, 유동 1ml/분. 10분 동안 5 내지 90% 용매 B, 2분 동안 90% 용매 B, 2분 동안 90 내지 5% 용매 B 및 1분 동안 5% 용매 B는, 25°C에서 4x4 RP-8 Merck 사전 칼럼과 함께 HPLC 칼럼 Thermo Aquastar 4.6 x 150mm, S/N 0202797K 상에서 수행하였다. 샘플을 함유하는 플루티카손 프로피오네이트로부터 각각 40 μ l를 주입하고 분석하였다. 플루티카손 프로피오네이트는 약 9.95분에서 대칭 피크로서 용출하였다.

- [0115] 상기 시스템은 분석 당 0.5 내지 2000ng의 범위를 함유하는 아세토니트릴/물 4:6 중에서 0.1 내지 80 ng/ μ l의 플루티카손 프로피오네이트 범위에서 7개 회석으로 측정하였다.
- [0116] 용해도 증진 실험으로부터 수득된 결과는 하기에 기재되어 있고 도 10에 나타난다. 실시예 3에 기재된 실험 용액은 국소 용도를 위해, 특히, 경피 또는 경점막 투여를 위한 약제학적 조성물로서 조정할 수 있다. 하나의 구현예에서, 용액은 점안제로서 채택한다.
- [0117] **실시예 4: 상이한 약물의 용해도 증진**
- [0118] 사포닌 성분으로서 에신을 함유하는 맥일베인 완충액:
- [0119] 1g의 에신을 칭량하고 작은 용적의 맥일베인 완충액 (완충액 조성물: 22.52g Na₂HPO₄ x 2H₂O, 7.73g의 시트르산 1수화물, 및 증류수 1L에 용해된 4.0g EDTA; pH 6.0) 중에 용해시키고, 맥일베인 완충액으로 250ml까지 채우고 멸균 여과하여 0.4% (w/v) 에신을 함유하는 저장 용액을 제조하였다. 상기 에신 저장 용액을 사용하여 "맥일베인 0.1%"로서 언급되는 하기 본원에서 0.1% 에신의 최종 농도를 함유하는 샘플을 제조하였다.
- [0120] 샘플 화합물 용액
- [0121] 10% 프로필렌 글리콜, 0.1% 에신, 및 5% 텍스판테놀을 함유하는 완충 용매 중 실험 화합물의 1ml 용액을 제조하기 위해, 하기 화합물을 작은 용기에 제공하였다:
- [0122] 250 μ l의 "맥일베인 0.1%"를 50 μ l의 텍스판테놀 저장 용액과 혼합하고 증류수로 900 μ l가 되도록 하고 배합하고 프로필렌 글리콜 중에 사전 현탁되고, 각각 사전 용해된 100 μ l의 실험 화합물과 격렬하게 혼합하였다. DMSO 중 화합물의 사전 회석물/사전 현탁물과 함께 대안적 용액을 제조하였다. 샘플은 15800 rcf에서 10분 동안 원심분리하였다.
- [0123] 칭정한 상등액의 분취액을 자동샘플러 유리 바이엘로 이전시키고 용해된 실험 화합물의 내용물은 1ml/분에서 70% 또는 80% 아세토니트릴 0.01% TFA/10% 또는 30% 물 0.01% TFA를 사용하고 Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 칼럼 (3.5 μ m, 4.6x 150mm) 상에서 10분 동안 50°C에서 등장성 용출을 사용한 HPLC에 의해 및 각각의 실험 화합물에 적당한 파장에서 UV 흡광도 검출에 의해 분석하였다.
- [0124] (표 2) 상이한 완충액 중에서 저장 용액의 포화 농도

표 2

화합물	에신 또는 텍스판테놀 없이 10% 프로필렌 글리콜 또는 DMSO 중 포화 농도	10% 프로필렌 글리콜 또는 DMSO, 0.1% 에신 및 5% 텍스판테놀 중 포화 농도
사이클로스포린 A	43 µg/ml	394 µg/ml
타크롤리무스/FK506	132 µg/ml	774 µg/ml
루메판트린	0.12 µg/ml	6 µg/ml
루메판트린 (디메틸설폭사이드 중 사전 희석)	< 0.05 µg/ml	14 µg/ml
부데소니드	197 µg/ml	847 µg/ml
플루티카손 프로피오네이트	0.68 µg/ml	5 µg/ml
쿠르쿠민	<0.2µg/ml	126 µg/ml* 285 µg/ml**
피메크롤리무스	<0.1µg/ml	34.5µg/ml***
파클리탁셀	2.71 µg/ml	32.7 µg/ml

*0.03% 에신 ** 에신 대신 2% 글리시리진 *** 에신 대신 1% 글리시리진

[0125]

[0126] **실시예 5** (비교 실시예): 사포닌 성분의 부재하에 수용액 중 부데소니드의 용해도

[0127] 도 1은 사포닌 성분의 첨가 없이 및 텍스판테놀의 부재하에 0%, 5%, 10% 및 15% (용적 당 중량)의 프로필렌 글리콜을 함유하는 0.25x 맥일베인 완충액 (pH 6.0으로 조정됨) 중 글루코코르티코이드 부데소니드의 용해도를 나타낸다.

[0128] A ... 완충액

[0129] B ... 5% 프로필렌 글리콜

[0130] C ... 10% 프로필렌 글리콜

[0131] D ... 15% 프로필렌 글리콜

[0132] y-축 ... 용해된 부데소니드의 농도

[0133] 피부로의 국소 적용 이외의 다른 대부분의 적용을 위해 생리학적으로 허용될 수 없는 15wt%의 프로필렌 글리콜 농도에서도, 상기 용해된 부데소니드 농도는 175 µg/ml만큼 적다.

[0134] **실시예 6:** 사포닌 성분의 존재하에 수용액 중 부데소니드의 용해도

[0135] 도 2a 및 2b는 5% (도 2a) 및 10% (도 2b) 프로필렌 글리콜을 함유하는 0.25x 맥일베인 완충액 (최대 농도 550 µg/ml 부데소니드) 중에서 주위 온도 (T ~ 20 내지 25°C)에서 저장 1개월 후 여전히 용해되어 있는 부데소니드의 농도를 언급한다. 결과는 단지 0.01 내지 0.02% w/v의 에신의 첨가가 스테로이드의 용해도를 급격히 증가시키는 것을 지적한다. 에신 농도의 추가의 증가는 실질적으로 추가의 이득 없이 남아있다. 추가의 성분으로서 텍스판테놀의 첨가는 스테로이드 용해도를 방해하지 않는다.

- [0136] 도 2a: 5% 프로필렌 글리콜; 도 2b: 10% 프로필렌 글리콜
- [0137] A ... 0% 텍스판테놀
- [0138] B ... 1% 텍스판테놀
- [0139] C ... 2% 텍스판테놀
- [0140] D ... 5% 텍스판테놀
- [0141] y-축 ... $\mu\text{g/ml}$ 용해된 부테소니드
- [0142] x-축 ... w/v % 에신
- [0143] **실시예 7:** 저장 안정성에 대한 텍스판테놀의 효과
- [0144] 도 3a 및 3b는 도 2a/2b의 것들과 동일하지만 주위 온도 ($T \sim 20$ 내지 25°C)에서 저장 3개월 후 데이터 세트들 기반으로 한다.
- [0145] 도 3a: 5% 프로필렌 글리콜; 도 3b: 10% 프로필렌 글리콜
- [0146] A ... 0% 텍스판테놀
- [0147] B ... 1% 텍스판테놀
- [0148] C ... 2% 텍스판테놀
- [0149] D ... 5% 텍스판테놀
- [0150] y-축 ... $\mu\text{g/ml}$ 용해된 부테소니드
- [0151] x-축 ... w/v % 에신
- [0152] 텍스판테놀의 첨가는 특히 보다 낮은 프로필렌 글리콜 농도 (도 3a) 및 매우 낮은 에신 농도에서 실험 용액의 안정성을 개선시키는 것으로 보인다. 또한, 실험 용액 중 10% 프로필렌 글리콜에서, 2 내지 5% (v/v) 텍스판테놀의 첨가는 에신의 부재하에(도 3b) 스테로이드 용해도를 증가시키는 것으로 보인다. 이 경우에, 본 실시예에 언급된 실험 조성물이 점안제로서 유리하게 제형화될 수 있음이 언급될 수 있다.
- [0153] **실시예 8:** 부테소니드 용해도에 대한 텍스판테놀의 효과
- [0154] 도 4는 0.03% w/v 에신 및 5% v/v 텍스판테놀이 독립적으로 프로필렌 글리콜의 부재하에 맥일베인 완충액 중 부테소니드의 용해도를 증가시킴을 나타낸다. 0.03% 에신 및 5% 텍스판테놀 (도 4, col. D를 참조한다) 동반 상승효과가 일어나는 것으로 보이고, 즉, 스테로이드 용해도는 단순한 부가 효과 이상으로 증강되는 것으로 보인다. 그러나, 상기 완충액 시스템에서, 즉, 프로필렌 글리콜이 없는 상기 완충액 시스템 중 부테소니드의 용해도는 단독의 프로필렌 글리콜의 존재하에, 즉, 에신 및 텍스판테놀의 부재하에(도 2a, b 및 도 3a, b를 참조한다) 성취되는 상응하는 값 이하로 유지된다. 단지 예외는 칼럼 D에서의 값이 단독의 프로필렌 글리콜과 함께 성취되는 용해도 값을 적당히 초과한다는 것이다.
- [0155] A ... 0% 에신 / 0% 텍스판테놀
- [0156] B ... 0% 에신 / 5% 텍스판테놀
- [0157] C ... 0.03% 에신 / 0% 텍스판테놀
- [0158] D ... 0.03% 에신 / 5% 텍스판테놀
- [0159] y-축 ... [$\mu\text{g/ml}$] 용해된 부테소니드의 농도
- [0160] **실시예 9:** 스테로이드 용해도에 대한 글리시리진 및 켈라야 사포나리아 추출물의 효과
- [0161] 도 5는 켈라야 사포나리아 추출물로부터의 글리시리진 및 사포닌이 텍스판테놀의 부재하에 스테로이드 용해도에 대한 실질적 효과 없이 남아있음을 나타낸다. 그러나, 실험 용액에서 각각 텍스판테놀의 존재하에, 각각 0.03% 또는 0.05%의 농도로 제공되는 경우 이들 사포닌은 5% 텍스판테놀의 부재 또는 존재에서 동일한 농도에서 에신으로 성취되는 것과 상응하는 정도로 부테소니드의 용해도를 개선시킬 수 있다. 켈라야 사포닌에 대해서이지만 글리시리진에 대해서는 아닌, 이것은 또한 0.1%의 사포닌 농도로 적용한다. 에신은 모든 사포닌 및 텍스판테놀

농도에 걸쳐 가장 일관된 수행능을 나타내어 부테소니드 용해도에서 10배 증가까지 성취한다.

- [0162] A ... 에신
- [0163] B ... 글리시리진
- [0164] C ... 켈라야 추출물
- [0165] * ... w/v % 사포닌 성분 (에신, 글리시리진 또는 켈라야 추출물)
- [0166] # ... v/v % 텍스판테놀
- [0167] y-축 ... 용해된 부테소니드의 농도
- [0168] **실시예 10:** 다양한 세팅에서 플루티카손 프로피오네이트의 용해도
- [0169] 도 6은 프로필렌 글리콜 (0%, 5%, 및 10%), 에신 (0%, 0.03%, 0.1%) 및 텍스판테놀 (0%, 2%, 5%)의 배합물을 함유하는 0.25x 맥일베인 완충액 (pH 6으로 조정됨) 중 글루코코르티코이드 플루티카손 프로피오네이트에 대한 용해도 데이터를 나타낸다.
- [0170] A ... 0% 프로필렌 글리콜
- [0171] B ... 5% 프로필렌 글리콜
- [0172] C ... 10% 프로필렌 글리콜
- [0173] * ... w/v % 에신
- [0174] # ... v/v % 텍스판테놀
- [0175] y-축 ... 용해된 플루티카손 프로피오네이트의 농도
- [0176] 실험 화합물의 최상의 용해는 적어도 0.03%의 사포닌 성분의 존재하에 최고 프로필렌 글리콜 및 텍스판테놀 농도에서 성취되는 것으로 나타난다. 이것은 또한 플루티카손 프로피오네이트의 용해도가 증가하는 텍스판테놀 농도는 물론이고 증가하는 PG 농도와는 독립적으로, 심지어 임의의 사포닌 성분 부재에서도 증가한다는 데이터로부터 유래할 수 있다. 그러나, 사포닌 없이, 최상의 성취된 농도는 단지 적어도 0.03% 사포닌, 즉, 본 실시예에서 에신의 존재하에 수득된 최대 농도의 약 50%이다.
- [0177] **실시예 11:** 플루티카손 프로피오네이트의 용해도에 대한 텍스판테놀 및 글리시리진 농도의 효과
- [0178] 도 7은 5% 프로필렌 글리콜 (성취되는 최대 농도 = 5 μ g/ml)을 함유하는 0.25x 맥일베인 완충액 중 플루티카손 프로피오네이트의 용해에 대한 텍스판테놀 및 사포닌 농도의 영향을 나타낸다. 결과는 사포닌 성분으로서 0.5 - 1% 글리시리진의 추가의 함량이 9배까지 용해도를 증가시킴을 입증한다. 5% 텍스판테놀의 존재는 용해도 부양 효과(boosting effects)를 전달하는 것으로 보인다.
- [0179] A ... 0% 텍스판테놀
- [0180] B ... 5% 텍스판테놀
- [0181] y-축 ... 용해된 플루티카손 프로피오네이트의 농도
- [0182] x-축 ... % 글리시리진
- [0183] **실시예 12:** 카라기난 성분의 존재하에 부테소니드 용해도
- [0184] 도 8a는 5% 프로필렌 글리콜 및 1.2g/L의 이오타-카라기난을 함유하는 맥일베인 완충액 중 용해된 부테소니드 (y-축)와 주위 온도 ($T \approx 20$ 내지 25°C)에서 3개월 저장 후 다양한 텍스판테놀 및 에신 농도: 0% (시리즈 A), 2% (시리즈 B), 또는 5% v/v (시리즈 C)에서 텍스판테놀 농도; x-축 = 에신 농도 간의 관계를 나타낸다.
- [0185] 도 8b는 실험 용액이 0.4g/L 카파-카라기난을 추가로 함유한다는 사실을 제외하고는 도 8a에서와 같은 동일한 실험 장치(experimental set)로부터 수득된 유사한 데이터를 나타낸다.
- [0186] A ... 0% 텍스판테놀
- [0187] B ... 2% 텍스판테놀

- [0188] C ... 5% 텍스판테놀
- [0189] x-축 ... w/v % 에신
- [0190] y-축 ... $\mu\text{g/ml}$ 부테소니드
- [0191] 3개월 저장 후 관찰된 최고 약물 농도가 최고 시험된 텍스판테놀 농도, 즉 5% 텍스판테놀과 함께 적어도 0.02% 에신을 포함하는 제제와 함께 뿐만 아니라 적어도 0.03% 에신을 포함하는 제제와 함께 수득되는 것으로 나타난다. 본 실시예 및 이후 실시예 13에 사용된 실험 조성물은 유리하게 비강 분무로서 사용하기 위해 채택될 수 있다.
- [0192] **실시예 13:** 카라기난의 존재하에 부테소니드 용해도 및 저장 안정성
- [0193] 도 9a는 한편으로는 10% 프로필렌 글리콜, 1.2g/L의 이오타-카라기난, 및 임의로 텍스판테놀을 함유하는 맥일베인 완충액 중 용해된 부테소니드의 농도 (y-축)와 또 다른 한편, 주위 온도에서 저장 1개월 후 사포닌 농도; x-축 = 에신 농도 간의 관계를 나타낸다.
- [0194] 도 9b는 실험 용액이 0.4g/L 카파-카라기난을 추가로 함유한다는 사실을 제외하고는 도 9a에서와 같은 동일한 실험 장치로부터 수득된 유사 데이터를 나타낸다.
- [0195] A ... 0% 텍스판테놀
- [0196] B ... 2% 텍스판테놀
- [0197] C ... 5% 텍스판테놀
- [0198] x-축 ... w/v % 에신
- [0199] y-축 ... $\mu\text{g/ml}$ 부테소니드
- [0200] 도 8 및 9에 도시된 결과로부터, 실험 용액 중 카라기난의 존재가 실험 스테로이드 화합물의 용해도를 실질적으로 방해하지 않는 것으로 추론될 수 있다. 보다 낮은 프로필렌 글리콜 농도 (예를 들어, 5%)에서, 0.01 내지 0.02 또는 0.03%로부터 사포닌 성분을 약간 증가시키기 위해 유용할 수 있다.
- [0201] **실시예 14:** 하이알루론산의 존재하에 플루티카손 용해도에 대한 다양한 에신 및 텍스판테놀 농도의 효과
- [0202] 도 10은 주위 온도에서 1개월 저장 후 다양한 에신 농도 (x-축)에 상대적으로, 5% 프로필렌 글리콜, 7.5g/l 하이알루론산 및 임의로 텍스판테놀을 함유하는 맥일베인 완충액 중 용해된 플루티카손 프로피오네이트 (y-축)의 농도를 나타낸다.
- [0203] A ... 0% 텍스판테놀
- [0204] B ... 2% 텍스판테놀
- [0205] C ... 5% 텍스판테놀
- [0206] x-축 ... w/v % 에신
- [0207] y-축 ... $\mu\text{g/ml}$ 플루티카손 프로피오네이트
- [0208] 텍스판테놀은 주어진 환경하에서, 즉 하이알루론산의 존재하에 플루티카손 프로피오네이트에 대한 에신의 용해도 증진 활성을 상승작용적으로 부양하는 것으로 보인다. 사포닌 성분의 부재하에, 시험된 농도에서 텍스판테놀의 첨가는 플루티카손 용해도에 대한 임의의 유의적 효과를 발휘하지 않는다.
- [0209] **실시예 15:** 가용화는 마이셀의 존재와 상호관련된다
- [0210] 임계적 마이셀 농도 미만으로 세제를 함유하는 물 및 수성 완충액에서, Hoechst 33342 염료의 형광성은 거의 검출가능하지 않다. 임계적 마이셀 농도에 도달할때까지 세제 농도의 증가시, 마이셀이 형성되기 시작하고 염료는 마이셀에 혼입되기 시작하고, 그 결과 형광성 시그날의 증가가 검출될 수 있다. 본 실시예의 실험에 대해, 상기 염료는 7 μM 의 최종 농도로 검은색의 청정한 평저 96-웰 플레이트에서 상이한 농도의 사포닌을 포함하는 수성 완충액과 혼합하고 방출 스펙트럼은 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다(사용되는 필터: 여기 = 355nm 및 방출 = 460 nm). 최종적으로, 데이터는 배경 보정되었다(background corrected).
- [0211] 도 11a 및 11b에 나타난 바와 같이, Hoechst 33342 염료의 형광성은 증가하는 농도의 사포닌과 함께 증가한다.

에신에 대해, 0.02%의 농도는 마이셀의 형성을 유발하기에 충분하다. 글리시리진과 함께 동일한 형광성 수준 (RFU = 상대적 형광성 유니트)을 성취하기 위해, 0.5%의 최소 농도 (즉, 25배 증가)가 요구된다. 지금까지 수행된 실험은 마이셀이 다양한 소수성 화합물을 실질적으로 용액으로 취하기 위해 요구되는 사포닌 농도에서 형성된다는 명백한 증거를 제공한다. 아마도, 마이셀 형성은 상기 드물게 수용성인 화합물의 가용화를 개선하기 위해 중요하다.

[0212] 추가로, 소수성 유기 화합물의 마이셀 구조물로의 통합은 또한 목적하지 않은 가수분해로부터 상기 화합물을 보호하는데 기여하고 약물의 경우에는 생리학적 활성을 유지하는 것을 지원한다.

[0213] 따라서, 본 발명에 따라 수행된 가용화 방법은 최종 제제에서 마이셀 구조의 형성을 유도하는 방식으로 수행되는 것이 바람직하다. 마이셀 형성은 또한 특별한 글리시리진-약물 복합체의 형성을 교시하는 문헌의 일부 상태와는 반대로 사포닌 성분으로서 글리시리진을 사용하는 경우 고려된다. 따라서, 제1 단계로서, 적합한 약제학적 또는 화학적으로 허용되는 유기 용매 중에 불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물을 고농도로 용해시키고, 상기 용액을 제2 단계로서, 20 내지 80°C의 온도, 특히 30 내지 40°C의 온도에서 그리고 4 내지 8의 pH에서 보통 가벼운 교반하에, 사포닌 성분 및 임의로 텍스판테놀을 포함하는 비슷한 수성 용매 시스템으로 삽입하는 것이 유리하다. 수성 상을 유기상으로 삽입하기 위해 유기 용액 및 수용액의 혼합 단계를 전환하는 것은 실질적으로 마이셀 구조의 형성을 방해하고 따라서 실질적으로 본 발명의 유리한 효과를 감소시키고 따라서 바람직하지 않다.

[0214] 50°C 초과 온도에서는 마이셀 구조를 파괴하는 경향이 있고 80°C 초과 온도에서 어떠한 마이셀이 형성되지 않으며, 비록 일시적 과열이 최종 생성물에 항상 해로울수는 없을 것이며, 적어도 여기서 실험 화합물은 열에 민감하지 않다. 실험은 짧게 과열된 제제의 50°C 미만으로의 후속 냉각이 대부분의 경우에 적어도 마이셀 구조를 회복함을 보여주었다.

[0215] pH 4 내지 8의 바람직한 범위를 벗어난 pH 값을 적용하는 것은 목적하지 않은 부작용, 예를 들어, 약제학적 조성물의 예를 들어, 코, 눈, 호흡기관, 폐 또는 생식기 및 항문직장의 점막 표면으로 약제학적 조성물의 투여시 가려움증, 통증 등을 생성시킨다. 또한 4 미만의 pH 값에서, 에신은 분해되는 경향이 있고 글리시리진은 고화되는 경향이 있다. 더욱이, 8 초과 pH 값은 예를 들어, 피하, 정맥내, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 척추강내, 척수내, 심근내, 복강내 또는 폐내 주사를 포함하는 다양하게 고려되는 유형의 주사를 위해 의도된 제제에 대해 허용되지 않는다.

[0216] 또한 본원에서 형광성 염료가 마이셀 형성 용매 시스템에서 소수성 유기 화합물의 용해를 확인하기 위한 분석적 도구로서 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 이는, 수성 용매 시스템 중에서 이의 용해도의 개선을 위한 수불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물의 적격성을 결정하는 신속하고 단순한 방법에 적용될 수 있고, 즉, 여기서, 검출가능한 형광성은 마이셀 형성이 정량적으로 개시되지 않는 경우 따라서 각각의 화합물의 가용화를 지시한다. 따라서, 본 발명의 방법에 따라 개선된 가용화를 위해 적절한 화합물의 구조적 정의 보다는 차라리 기능에 의해 본 발명의 계량 및 한계를 결정하기 위한 가이드를 제공할 수 있다.

[0217] **실시예 16:** 동결건조는 실질적 손실 없이 재구성될 수 있는 건식 제형을 가능하게 한다

[0218] 동결건조 실험은 동결건조 증진제로서 용매 및 트레할로스로서 용해된 FK-506 함유 에탄올을 사용하여 수행하였다. 보다 구체적으로, 100% 에탄올에 용해된 FK-506은 5% 에탄올, 시트레이트 완충액 pH 6.0, 1% (10mg/ml) 글리시리진, 0.03% (0.3mg/ml) 에신 및 150mM 트레할로스를 포함하는 최종 용액으로 1:20으로 희석하였다. 액체 제형은 액체 질소 중에 급속 냉동시키고 이어서 알파 1-4 LSCplus 동결-건조 시스템에서 동결건조시켰다. 동결건조 후, 제형은 50mg/ml 텍스판테놀 및 30mg/ml 또는 50mg/ml의 프로필렌 글리콜을 함유하는 물에서 재구성되었다. 동결건조 전 및 재구성 후 24시간에 용해된 FK-506의 농도는 HPLC에 의해 결정하였다.

[0219] 도 13에서, 대문자는 다음을 언급한다:

[0220] A . . . FK-506 (100µg/ml); 30mg/ml (3%) 프로필렌 글리콜에서 재구성됨

[0221] B . . . FK-506 (300µg/ml); 30mg/ml (3%) 프로필렌 글리콜에서 재구성됨

[0222] C . . . FK-506 (100µg/ml); 50mg/ml (5%) 프로필렌 글리콜에서 재구성됨

[0223] D . . . FK-506 (300µg/ml); 50mg/ml (5%) 프로필렌 글리콜에서 재구성됨

[0224] 1 . . . 동결건조 전 FK-506; 2 . . . 동결건조 및 재구성 후 FK-506; y-축은 µg/ml로 용해도 FK-506을 보여

준다.

[0225] 도 13으로부터 유도될 수 있는 바와 같이, 본 발명의 원리는 또한 제1 단계로서, 본 발명에 따라 용해된 목적하는 화합물의 액체 조성물을 생성하고, 제2 단계로서 상기 조성물을 동결건조시키기 위해 적용될 수 있다. 그 결과, 제3 단계로서, 동결건조된 물질의 화학적으로 또는 약제학적으로 허용되는 수성 조성물로의 재구성은 각각의 화합물의 실질적 손실 없이 수행될 수 있다. 이것은 목적하는 화합물이 필연적으로 최종 액체, 크림, 겔 또는 연고 등의 형태로 저장될 필요가 없지만 대신 동결건조물로서 저장될 수 있고 임의로 텍스판테놀, 및 경우에 따라 추가의 첨가제가 임의로 보충된 적합한 수성 완충액 시스템을 사용하여 최종 형태로 재구성될 수 있다. 이것은, 단명하는(short-lived), 용이하게 분해가능하거나 그렇지 않으면 급하게 분해하는 활성 물질, 이 중에서 많은 유용한 소수성 약물의 장기 저장 동안 특히 이로울 수 있다.

[0226] **실시예 17:** 점막 투여 - 생체이용가능성 시험

[0227] 본 발명에 따라 제조된 조성물의 생체이용가능성을 시험하기 위해, 목적하는 화합물로서 플루티카손 프로피오네이트를 포함하는 실험 조성물이 동일한 농도로 동일한 화합물을 포함하지만 가용화 증진제로서 사포닌이 없는 조성물과 비교되는 실험을 생체외에서 수행하였다.

[0228] 도 14는 상이한 시점에서 돼지 비강 점막으로 생체의 침투된 플루티카손 프로피오네이트의 농도를 나타낸다. 실험 조성물은 0.03% 에신, 3% 프로필렌 글리콜 및 5% 텍스판테놀을 포함하는 수성 완충액 중에 용해된 5 μ g/ml의 플루티카손 프로피오네이트를 포함하였다. 상기 비교 시험편은 동일한 수성 완충액을 포함하지만 사포닌 및 텍스판테놀을 포함하지 않는 현탁액이었다. 2개의 제형은 수술적으로 추출된 돼지 비강 점막상으로 생체외에서 첨가하였다. 향온처리 15, 30, 45 및 60분 후, 점막을 세척하고 침투된 플루티카손 프로피오네이트의 양은 HPLC-MS/MS에 의해 결정하였다.

[0229] A - 실험 조성물;

[0230] B - 비교 플루티카손 프로피오네이트 현탁액;

[0231] x-축 = 향온처리 시간 (단위: 분);

[0232] y-축 = ng 플루티카손 프로피오네이트 / g 조직.

[0233] 상기 결과는 매우 양호하게, 성공적으로 점막 조직으로 침투된 활성 약물의 농도가 비-실험 약물 현탁액과 비교하여 본 발명에 따라 제조된 실험 조성물을 사용하는 경우 약 5배 초과로 높음을 보여준다.

[0234]

[0235] **실시예 18:** 부테소니드의 생체내 생리학적 활성의 비교

[0236] 실험은 마우스 모델에서 수행하여 2개의 상이한 농도에서 당업계 현탁액에 의해 투여되는 부테소니드의 생체이용가능성 및 생리학적 활성을 비교하였고 이는 수성 완충액에서 0.03% 에신, 5% 텍스판테놀 및 5% 프로필렌 글리콜을 포함하는 실험 조성물과 반대였다.

[0237] LPS-유도된 급성 폐 염증 모델에서, 마취된 마우스는 LPS 켈린지 3시간 전에 위약, 또는 용해된 300 μ g/ml 부테소니드를 포함하는 실험 용액 또는 각각 300 μ g/ml 및 1.28mg/ml의 농도에서 분산제로서 제형화된 부테소니드의 비교 조성물을 비강내 처리하였다. 기관지 폐포 세척 (BAL)으로의 LPS 유도된 TNF-알파 방출은 시판되는 ELISA-키트를 사용한 염증에 대한 대응 파라미터로서 켈린지 2시간 후 평가하였다. 상기 결과는 도 15에 도시한다.

[0238] 도 15는 위약 대조군의 % (= 100%)로 BAL로 방출되는 각각의 TNF-알파 농도를 나타낸다.

[0239] A - 부테소니드 현탁액 (1.28mg/ml),

[0240] B - 부테소니드 현탁액 (300 μ g/ml);

[0241] C - 실험 용매 중 용해된 부테소니드 (300 μ g/ml);

[0242] x-축 = 시험된 샘플;

[0243] y-축 = 위약 대조군 % (100%)로 BAL로 방출되는 TNF-알파.

[0244] 생체내 마우스 모델에서, 비교 부테소니드 제형이 본 발명에 따라 제공된 실험 부테소니드 제제와 비교하여, 최고의 시험된 농도에서도 LPS 켈린지시 TNF 알파 수준을 감소시키는데 보다 덜 효과적임이 도 15로부터 유래될

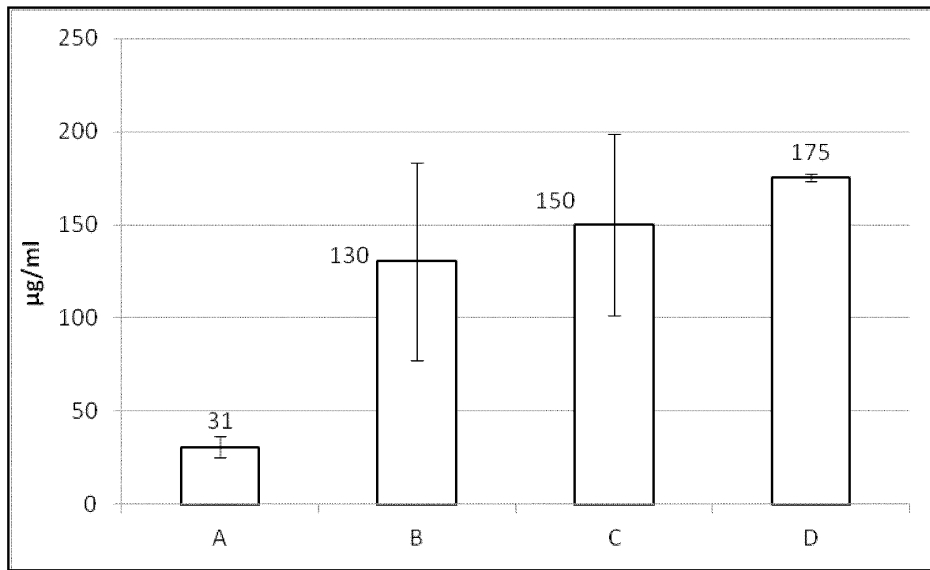
수 있다.

- [0245] 에신과 같은 사포닌 성분 및 임의로 텍스판테놀의 첨가가 1 이상 정도의 규모로 수성 용매 시스템 중 목적하는 용해된 수불용성 또는 난수용성 소수성 유기 화합물의 농도를 증가시키고 임의로 안정화시킬 수 있다는 것이 상기 실시예 1 내지 18에 기재되고 상응하는 도면에 도시된 실험으로부터 취득된 데이터로부터 추론될 수 있다. 그러나, 상기 경우에서, 점막 또는 경점막-적용을 위해 적합한 조성물을 제공하기 위해, 에신의 최대 농도는 바람직하게 0.5% w/v를 초과하지 말아야 하고, 글리시리진의 최대 농도가 바람직하게 5% w/v를 초과하지 말아야 하며, 텍스판테놀의 최대 농도가 바람직하게 5%를 초과하지 말아야하고, 프로필렌 글리콜의 최대 농도는 바람직하게 최종 사용 준비된 조성물의 10% w/v를 초과하지 말아야함이 강조된다.
- [0246] 추가로, 본원에 기재된 실험 결과는 가장 적합한 사포닌 성분으로서 에신이 여러 부류의 소수성 유기 화합물의 용해도를 상당히 증가시킬 뿐만 아니라 이들 부류 중 하나로부터 선택된 소정의 화합물에 대해 장기 저장 동안 취득한 용액의 최상의 용해도 개선 및 최상의 안정화를 성취하기 위해 에신 및 텍스판테놀을 특정하게 조정할 수 있다는 보다 명백한 증거를 제공한다. 또한, 본원에 기재된 바와 같은 성공적인 결과는 이것이 천연적으로 소수성이고 수불용성 또는 단지 난수용성인 가용화될 유기 화합물내 임의의 특정 화학적 구조의 존재에 의존하지 않음이 상기 데이터로부터 유도될 수 있다.
- [0247] 당업자는 본 발명의 원리가 이것이 약제학적으로 활성 약물, 목적하는 화장품 성분 또는 또 다른 화학적 물질이 든 상관 없이 물 또는 수성 용매 중에 불용성이거나 단지 난수용성인 임의의 소수성 유기 화합물의 가용화를 개선시키기 위해 적용될 수 있음을 본원에 언급된 도면을 포함하는 본원의 기재로부터 이해할 것이다.
- [0248] 본 발명과 관련하여 특정 관심의 화합물은 이의 최적의 용도가 용해도 제한으로 인해 흔히 방해되는 다양한 약물을 포함한다. 본 발명은 이들의 다수가 실질적으로 증가된 수준에서 용액으로 만드는데 개선점을 제공할 뿐만 아니라, 추가로 심지어 이의 용도를 경우에 따라 새로운 분야의 의학적 치료요법 또는 화장학적 적용으로 확장시킬 수 있다.
- [0249] 본 발명을 이용하여 불량한 수성 용해도를 개선시킬 수 있는, 앞에서 아직 언급되지 않은 목적하는 화합물의 예는 특히 다음을 포함한다:
- [0250] a. 진통제 및 항류마티스제
- [0251] 예를 들어, 모르핀, 코데인, 피리트라미드, 펜타닐, 레보메타돈, 트라마돌, 디클로페낙, 이부프로펜, 인도메타신, 나프록센, 피록시감;
- [0252] b. 항알레르기제
- [0253] 예를 들어, 페니라민, 디메틴덴, 테르페나딘, 아스테미졸, 로라티딘, 독실라민 및 메클로진;
- [0254] c. 항생제 및 화학치료제
- [0255] 예를 들어, 리팜피신, 에탐부톨, 티아세타존;
- [0256] d. 항간질제
- [0257] 예를 들어, 카바마제핀, 클로나제팜, 메숙시미드, 페니토인, 발프로산;
- [0258] e. 항진균제
- [0259] 예를 들어, 나타마이신, 암포테리신 B, 미코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 비포나졸, 케토코나졸, 톨나프테이트;
- [0260] f. 항말라리아제
- [0261] 예를 들어, 클로로퀸, 메플로퀸, 아르테미시닌, 프리마퀸, 루메판트린, 할로판트린;
- [0262] g. 코르티코이드
- [0263] 예를 들어, 알도스테론, 부데소니드, 플루드코르티존, 베타메타손, 텍사메타손, 트리암시놀론, 플루오코르톨론, 플루티카손 프로피오네이트, 하이드록시코르티손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 클로프레드놀, 메틸프레드니솔론
- [0264] h. 흉터개선제(dermatics)

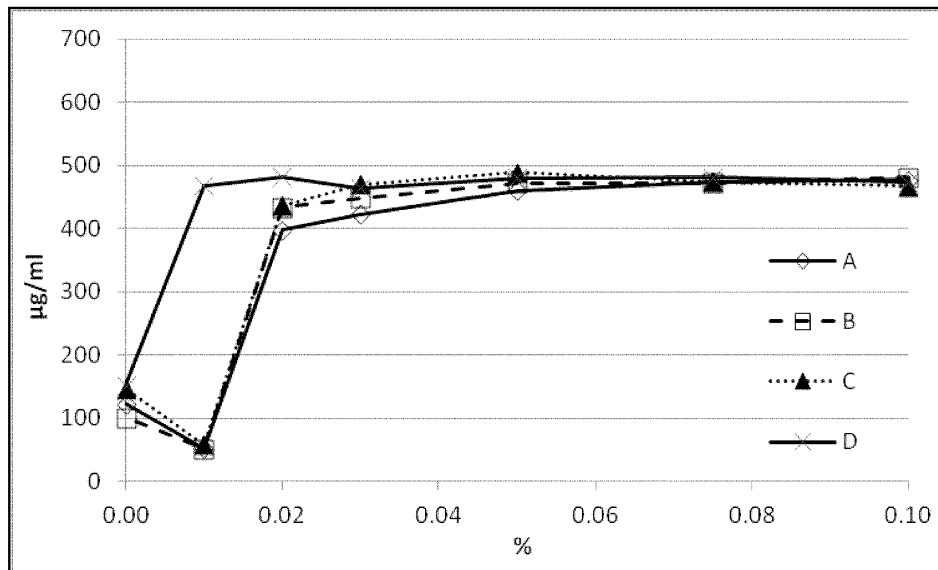
- [0265] 예를 들어, 테트라사이클린, 에리트로마이신, 프라마이세틴, 티로트리신, 푸시딘산; 비다라빈과 같은 바이러스 억제제를 포함하는 그룹으로부터의 항생제; 암시노이드, 플루프레드니텐, 알클로메타손, 클로베타솔, 디플로라손, 할시노이드, 플루오시놀론, 클로코르톨론, 플루메타손, 디플루코르톨론, 플루드록시코르티드, 할로메타손, 데속시메타손, 플루오시놀리드, 플루오코르틴 부틸, 플루프레드니텐, 프레드니카베이트, 데소니드를 포함하는 그룹으로부터의 코르티코이드;
- [0266] i. 최면제 및 진정제
- [0267] 예를 들어, 사이클로바르비탈, 펜토바르비탈, 메타쿠알론, 플루라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 로르메타제팜, 플루니트라제팜, 트리아졸람, 브로티졸람, 데마제팜, 로프라졸람을 포함하는 그룹으로부터의 벤조디아제핀;
- [0268] j. 면역치료요법제 및 사이토킨
- [0269] 예를 들어, 아자티오프린, 사이클로스포린, 피메크롤리무스, 시롤리무스, 타크롤리무스, 라파마이신;
- [0270] k. 국소 마취제
- [0271] 예를 들어, 부타닐리카인, 메피바카인, 부피바카인, 에티도카인, 리도카인, 아르티카인, 옥시부프로카인, 테트라카인, 벤조카인;
- [0272] l. 항-편두통제
- [0273] 예를 들어, 리수리드, 메티세르기드, 디하이드로에르고타민, 에르고타민;
- [0274] m. 마취제
- [0275] 예를 들어, 메토헥시탈, 프로포폴, 에토미데이트, 케타민, 티오펜탈, 드로페리돌, 펜타닐;
- [0276] n. 부갑상선 호르몬, 칼슘 대사 조절제
- [0277] 예를 들어, 디하이드로타키스테롤
- [0278] o. 안과 제제
- [0279] 예를 들어, 사이클로드린, 사이클로펜톨레이트, 호마트로핀, 트로피카미드, 폴레드린, 에독수딘, 아시클로버, 아세타졸라미드, 디클로페나미드, 카르테올롤, 티몰롤, 메티프라놀롤, 베타솔롤, 핀돌롤, 부프라놀롤, 레보부누놀, 카바콜;
- [0280] p. 향정신제
- [0281] 예를 들어, 로라제팜 및 디아제팜을 포함하는 벤조디아제핀, 클로메티아졸;
- [0282] q. 성 호르몬 및 이들의 억제제
- [0283] 예를 들어, 동화작용제, 안드로겐, 향안드로겐, 게스타겐, 에스트로겐, 항에스트로겐;
- [0284] r. 세포 증식 억제제 및 전이 억제제
- [0285] 예를 들어, 멜팔란, 카르무스틴, 로무스틴, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 부셀판, 프레드니무스틴, 티오테파를 포함하는 그룹으로부터의 알킬화제; 플루오로우라실, 메토티렉세이트, 머캅토피린, 티오구아닌을 포함하는 그룹으로부터의 항대사물; 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신을 포함하는 그룹으로부터의 알칼로이드; 닥티노마이신과 같은 항생제; 탁솔 및 조절된 또는 유사 화합물; 다카바진, 오에스트라무스틴, 에토포사이드.
- [0286] 본원에 기재된 실험은 주로 사포닌 성분으로서 에신을 사용하여 수행되었지만 또한 반복컨대 글리시리진 및 퀴라야 사포나리아 추출물은 상기 본원에 기재된 바와 같이 특히 텍스판테놀의 존재하에 용해도 부양 활성을 발휘하는 것으로 밝혀졌다.

도면

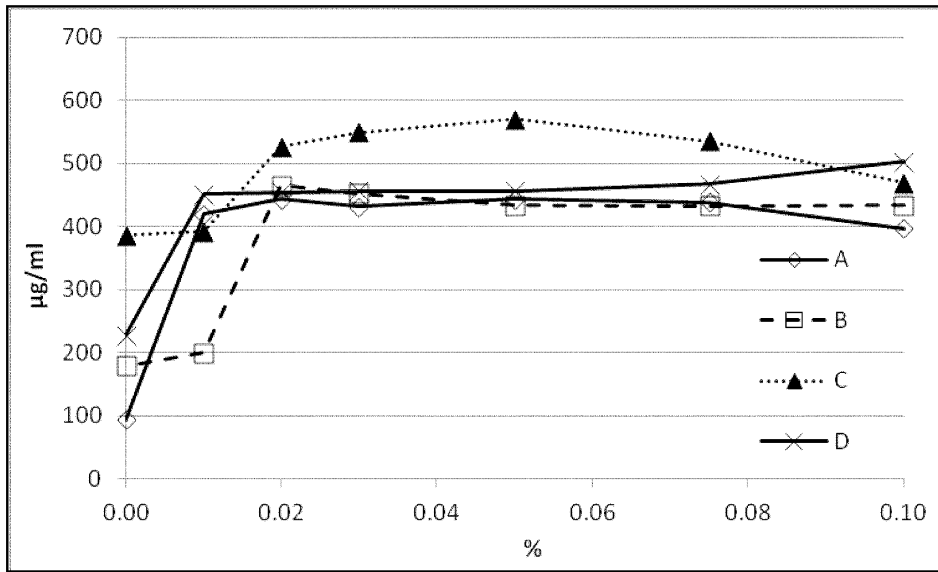
도면1



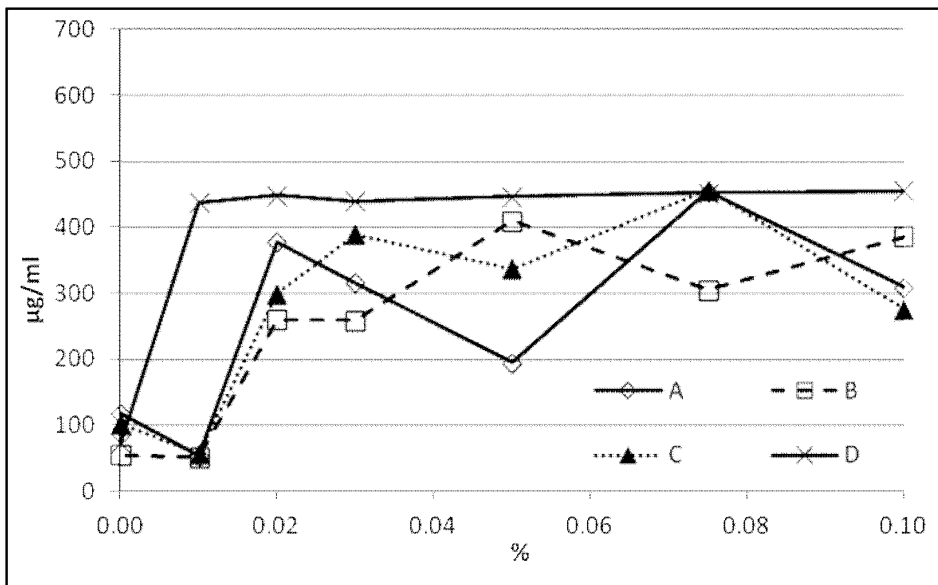
도면2a



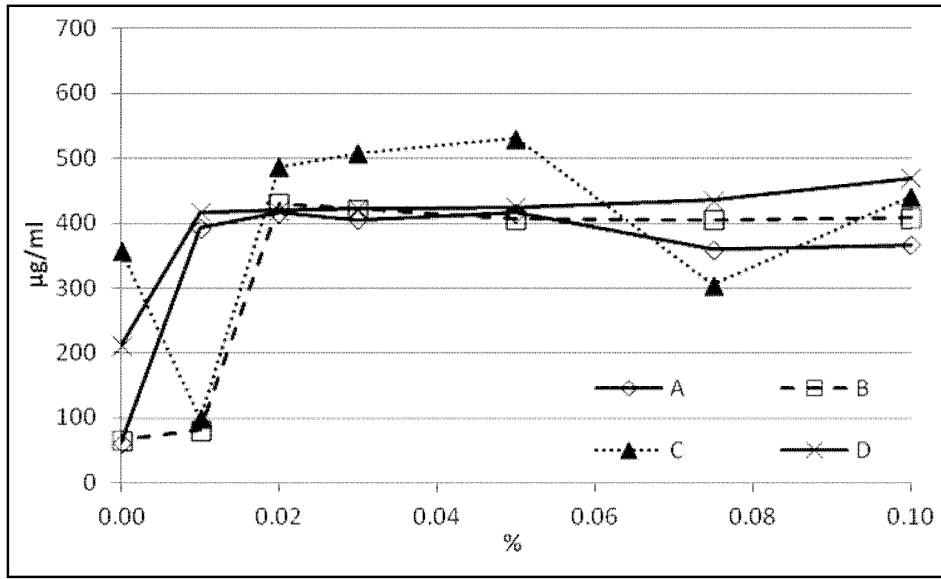
도면2b



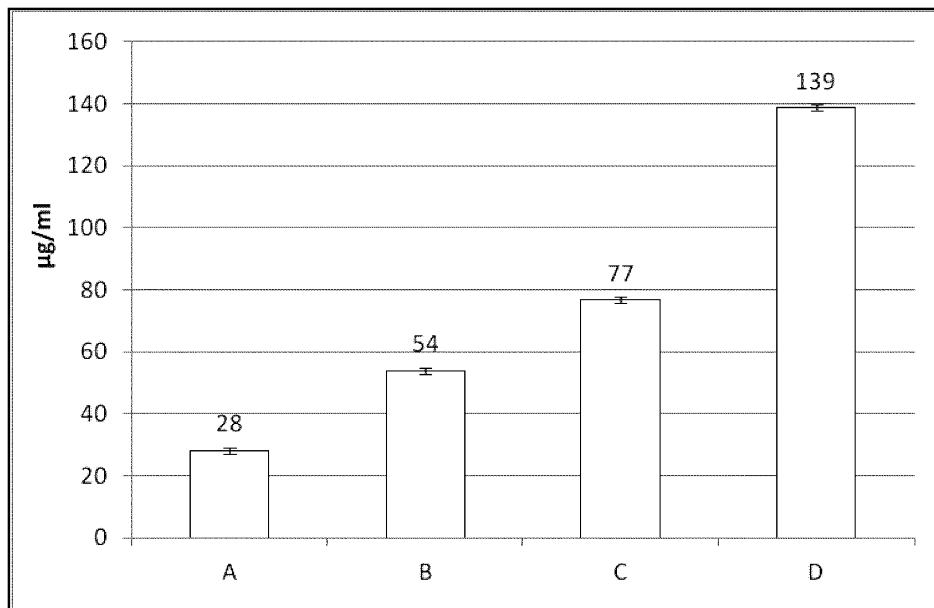
도면3a



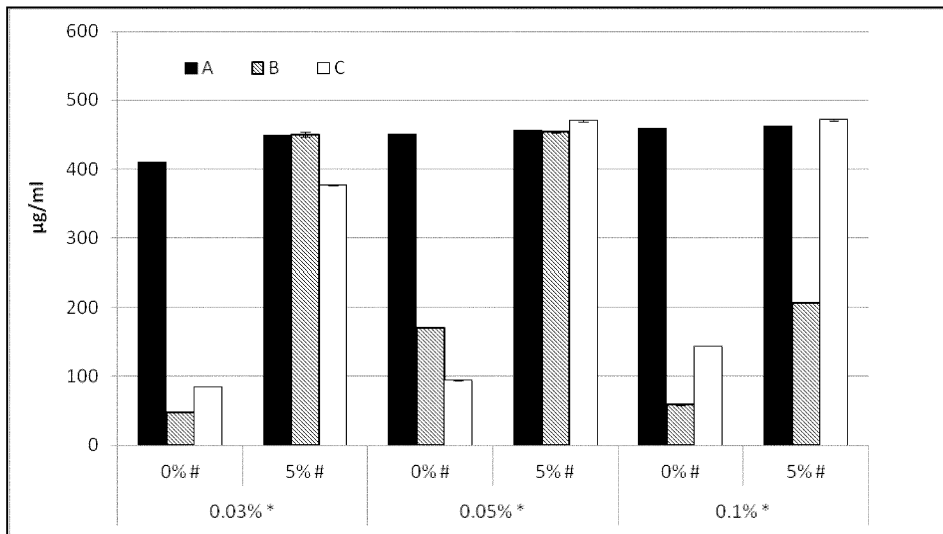
도면3b



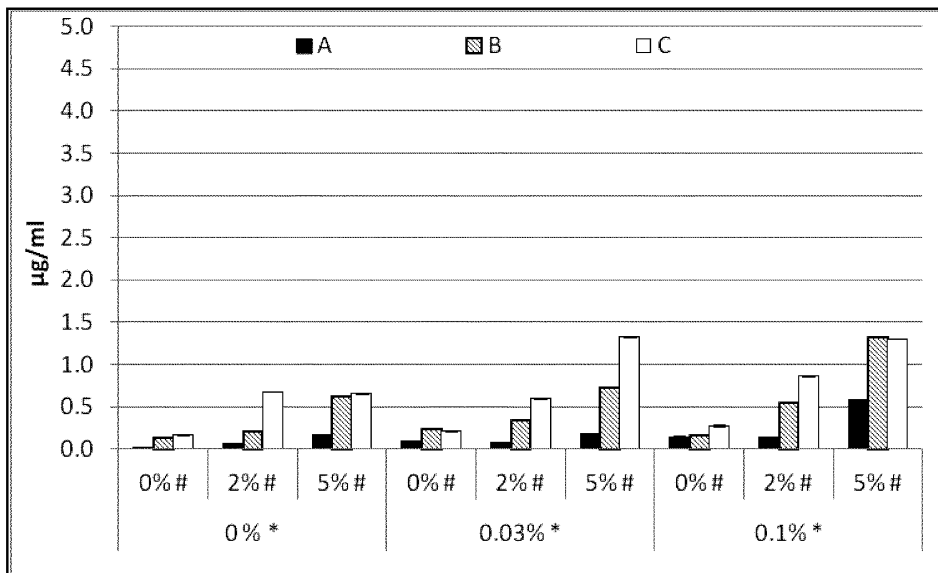
도면4



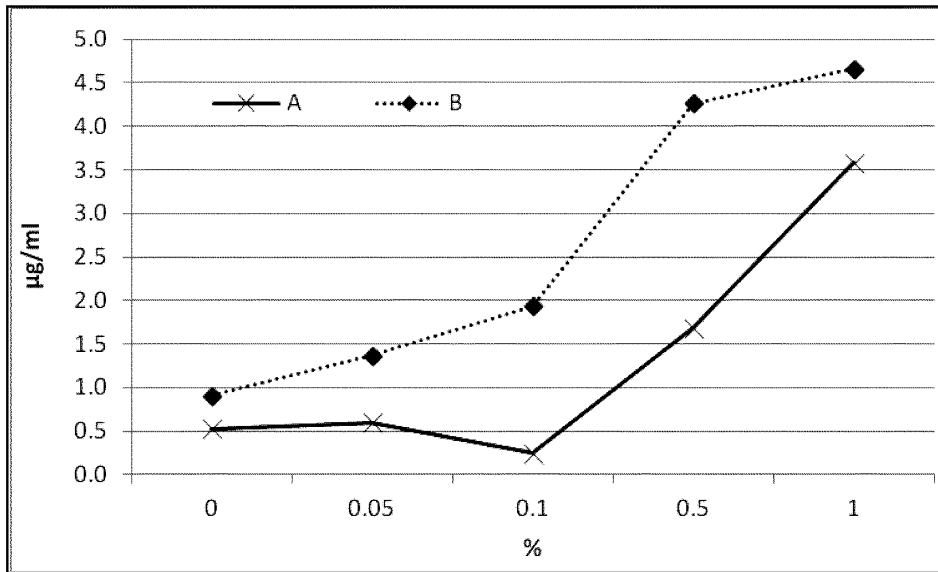
도면5



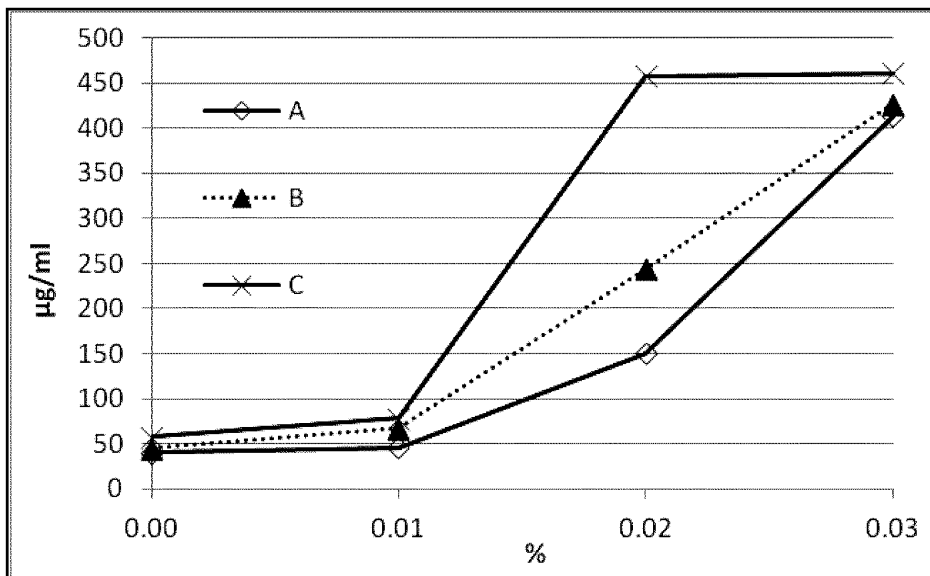
도면6



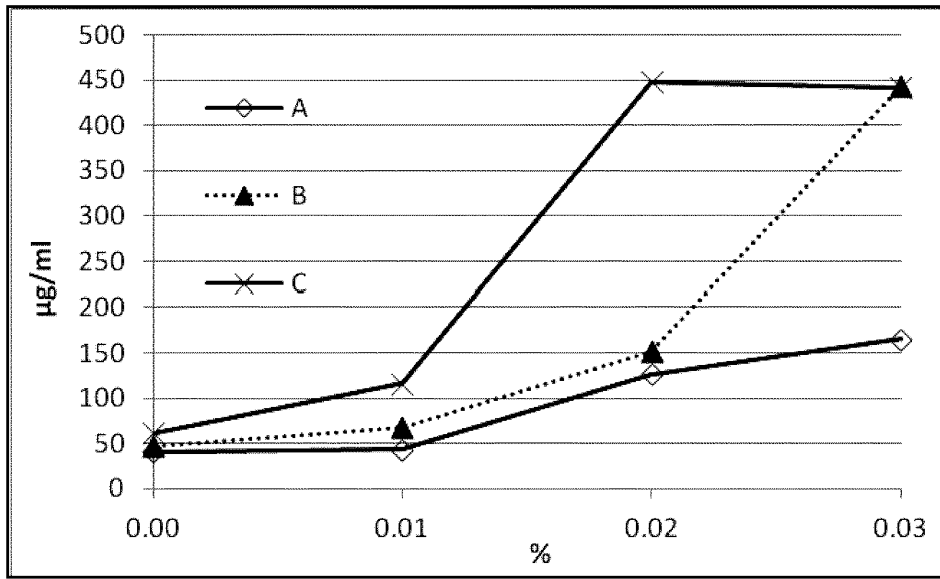
도면7



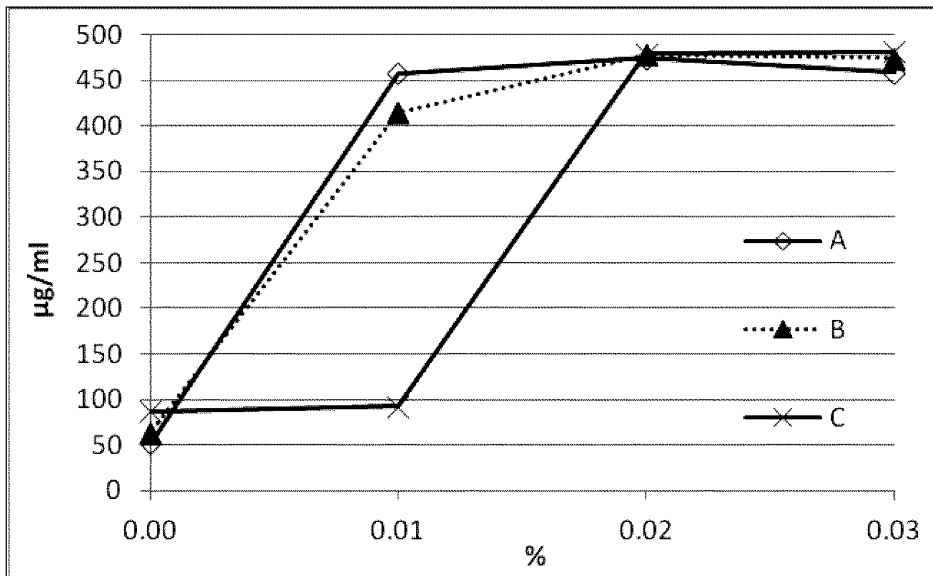
도면8a



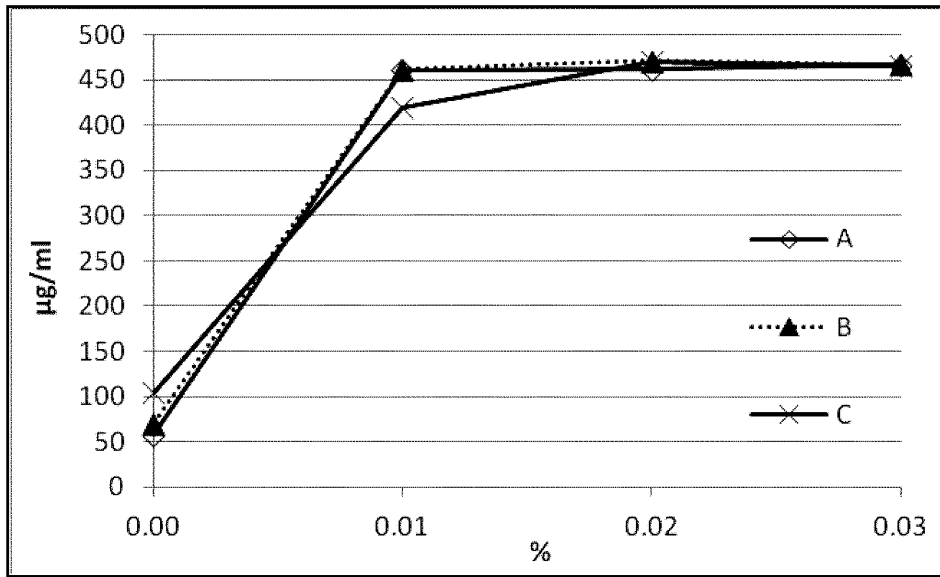
도면8b



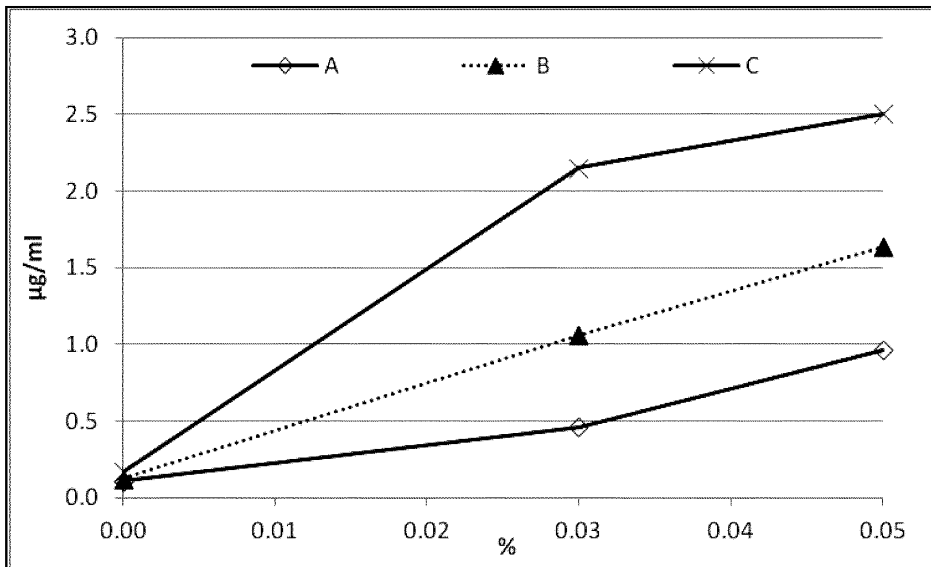
도면9a



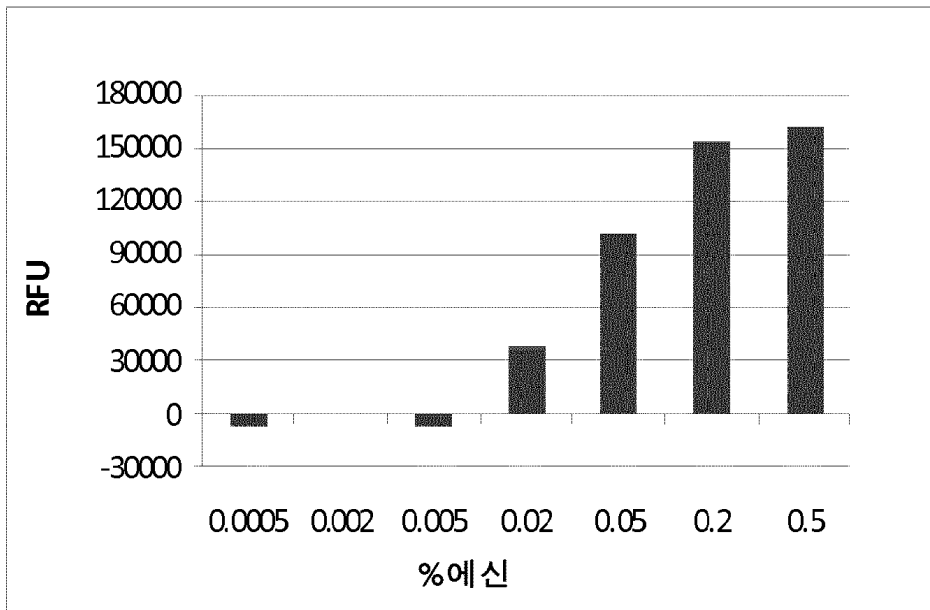
도면9b



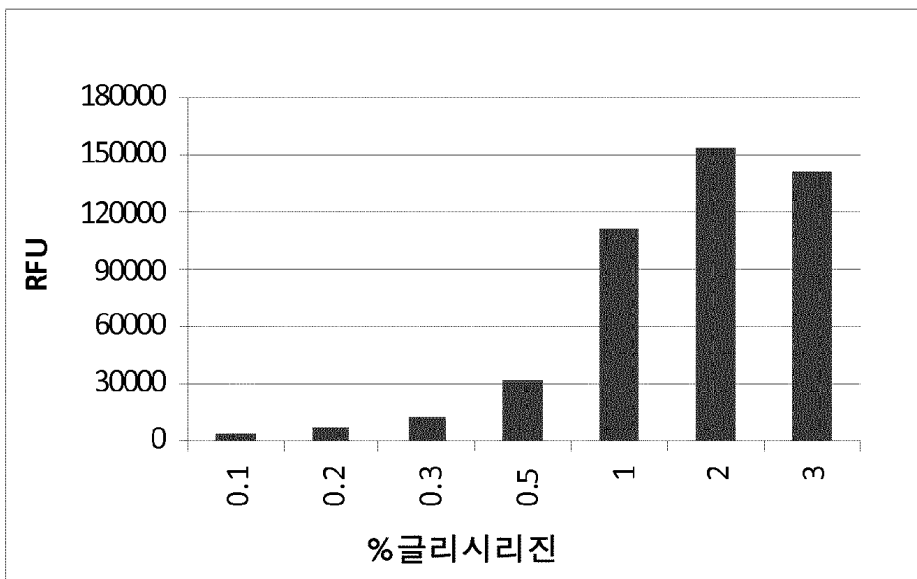
도면10



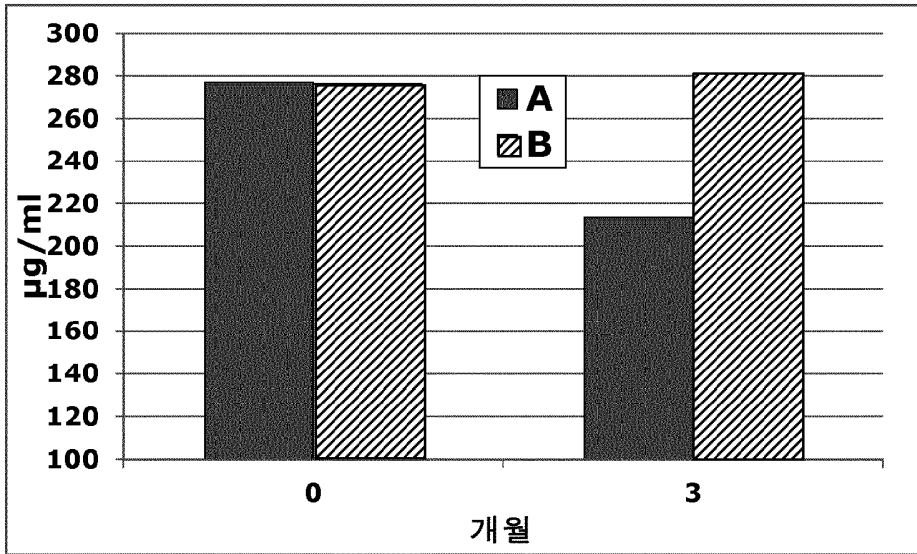
도면11a



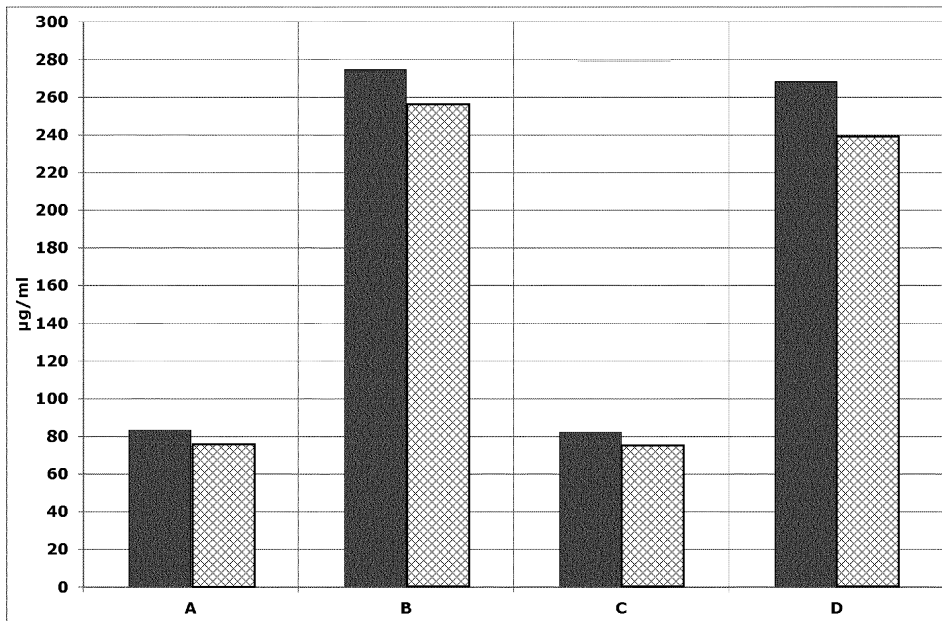
도면11b



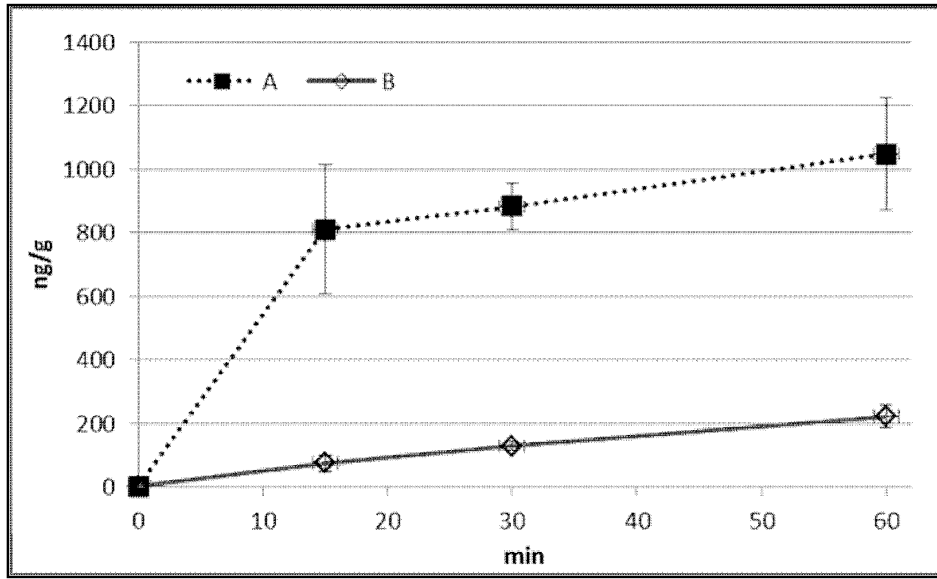
도면12



도면13



도면14



도면15

