



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년06월26일
(11) 등록번호 10-0841813
(24) 등록일자 2008년06월20일

(51) Int. Cl.

A61K 9/127 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7010810

(22) 출원일자 2002년08월19일

심사청구일자 2005년10월17일

번역문제출일자 2002년08월19일

(65) 공개번호 10-2003-0011774

(43) 공개일자 2003년02월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2001/005297

국제출원일자 2001년02월20일

(87) 국제공개번호 WO 2001/60382

국제공개일자 2001년08월23일

(30) 우선권주장

60/183,768 2000년02월18일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US5681824

전체 청구항 수 : 총 71 항

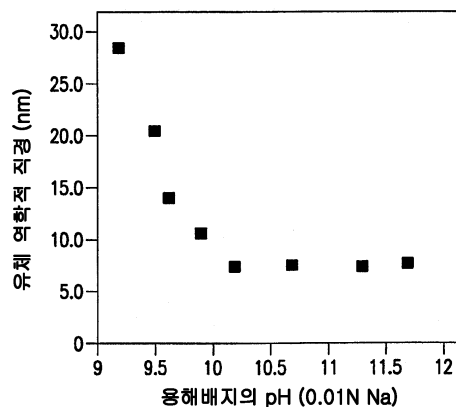
심사관 : 신영신

(54) 미셀

(57) 요약

본 발명은 미셀, 미셀을 함유하는 용액, 미셀의 제조방법 및 환자에게 미셀을 운반하는 방법에 관한 것이다. 미셀은 미리 선택된 유체 역학적 직경으로 고정되고, 염기성 또는 산성의 양친성 화합물로부터 생성된다.

대표도 - 도4



(72) 발명자

가네코카주히로

일본이바라키현츠쿠바시우메조노2-쵸메11-3-502

와타나베토모히로

일본이바라키현츠쿠바시아주마3-쵸메7-9-403

아시자와카즈히데

일본이바라키현츠쿠바시시모히루카410-147

(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, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와 바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 벨리즈, 모잠비크, 인도, 그라나다, 가나, 크로아티아, 인도네시아, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 탄자니아, 남아프리카, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 감비아

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

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

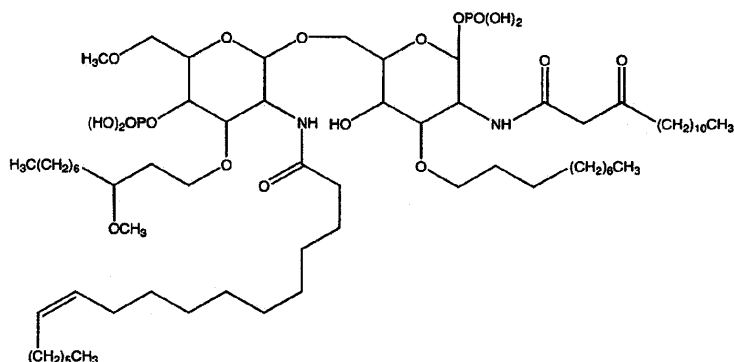
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 사이프러스, 핀란드, 터키

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

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화합물 (1), 그 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 그 입체 이성질체 중 하나 이상을 하나 이상의 염기성 금속염, 하나 이상의 중성 금속염 및 금속 이온을 포함하는 일차 수용성 알칼리 용액에 첨가하여 이차 수용성 알칼리 용액을 생성하는 단계를 포함하는 미셀의 제조방법으로서,



(1)

상기에서, 입체 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체로 이루어진 군에서 선택된 것이고,

상기 염기성 금속염은 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} 및 K^{+} 으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 금속 이온의 산화염 또는 수산화염이며,

상기 중성 금속염은 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} 및 K^{+} 으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 금속 이온의 할로겐화염이고,

상기 금속 이온은 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} 및 K^{+} 으로 이루어진 군에서 선택되며,

상기에서 생성된 이차 수용액은 1-100nm의 유체역학적 직경을 가지는 미셀을 하나 이상 포함함을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

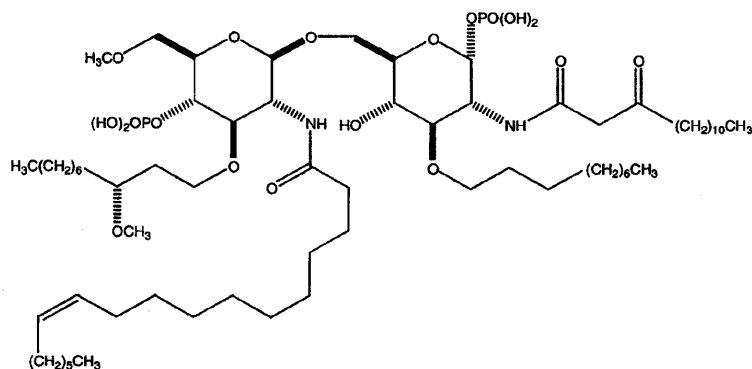
청구항 2

제 1항의 제조방법에 있어서,

완충용액 시스템 또는 하나 이상의 강산을 포함하는 삼차 수용액에 상기 이차 수용성 알칼리 용액을 첨가하여 사차 수용액을 생성하며, 여기에서 사차 수용액은 1-100nm의 유체 역학적 직경을 가지는 하나 이상의 미셀을 포함하고, 사차 수용액 내 하나 이상의 미셀과 이차 수용액 내 하나 이상의 미셀은 화합물 (1), 그 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 그 입체 이성질체 중 하나 이상을 포함하는 것임을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 화합물 (1)은 하기의 화합물 (1A) 또는 그 약제학적으로 허용 가능한 염임을 특징으로 하는 미셀의 제조방법:



(1A)

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 이차 수용성 알칼리 용액의 pH가 9 내지 13이고; 상기 염기성 금속염이 NaOH이며; 상기 중성 금속염은 NaCl이고; 상기 금속이온이 0.001M에서 0.01M 농도의 Na^+ 이고; 상기 미리 선택된 유체 역학적 직경이 5nm 내지 20nm인 것을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 이차 수용성 알칼리 용액의 pH가 10 내지 12이고; Na^+ 의 농도가 0.01M이고; 상기 미리 선택된 유체 역학적 직경이 7nm 내지 9nm인 것을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 6

제 2항에 있어서, 상기 사차 수용액의 pH가 4 내지 9 미만이고; 및 상기 미리 선택된 유체 역학적 직경이 5nm 내지 20nm인 것을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 사차 수용액의 pH가 7 내지 8이고; 및 상기 미리 선택된 유체 역학적 직경이 7nm 내지 9nm인 것을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 8

제 2항에 있어서, 상기 완충용액 시스템이 인산 완충용액 시스템, 아세트이트 완충용액 시스템, 시트레이트 완충용액 시스템, 말레이트 완충용액 시스템, 카보네이트 완충용액 시스템, 비카보네이트 완충용액 시스템, 타르 트레이트 완충용액 시스템, 트로메타민(tromethamine) 완충용액 시스템, 트리에탄올아민 완충용액 시스템 또는 메글루민(meglumine) 완충용액 시스템이고; 상기 강산이 염산, 황산 또는 인산 중에서 하나 또는 그 이상으로 선택하여 사용한 것임을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 9

제 1항 또는 제 2항의 제조방법에 의해 제조된 미셀.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 미셀은 정맥내로 투여됨을 특징으로 하는 미셀.

청구항 11

제 9항에 있어서, 상기 미셀은 패혈증 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 미셀.

청구항 12

제 1항 또는 제 2항의 제조방법에 의해 제조된 하나 이상의 미셀을 포함하는 수용액.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 수용액은 정맥내로 투여됨을 특징으로 하는 수용액.

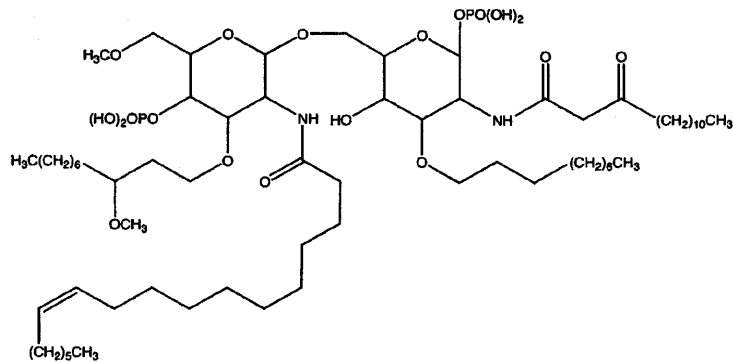
청구항 14

제 12항에 있어서, 상기 수용액은 패혈증 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 수용액.

청구항 15

화합물 (1), 그 약제학적으로 허용 가능한 염 및 그 입체 이성질체 중 하나 이상을 포함하는 미셀;

여기에서 상기 미셀은 5nm 내지 20nm의 유체 역학적 직경을 가지며, 상기 화합물 (1)은

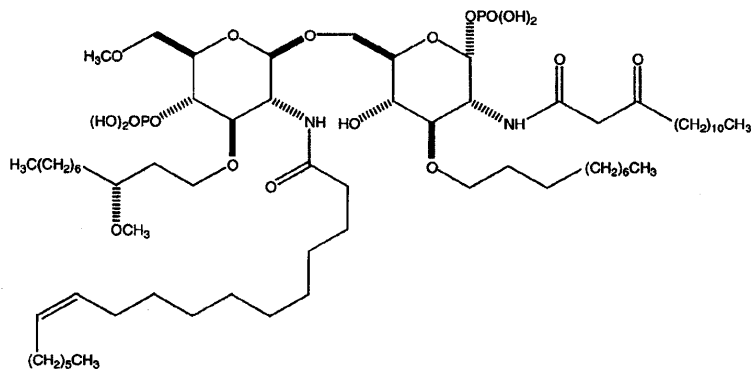


이며,

상기 입체 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체로 이루어진 군에서 선택된 것임.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 화합물 (1)은 하기 화합물 (1A) 또는 그 약제학적으로 허용 가능한 염임을 특징으로 하는 미셀:



(1A)

청구항 17

제 15항에 있어서, 상기 미셀은 정맥내로 투여됨을 특징으로 하는 미셀.

청구항 18

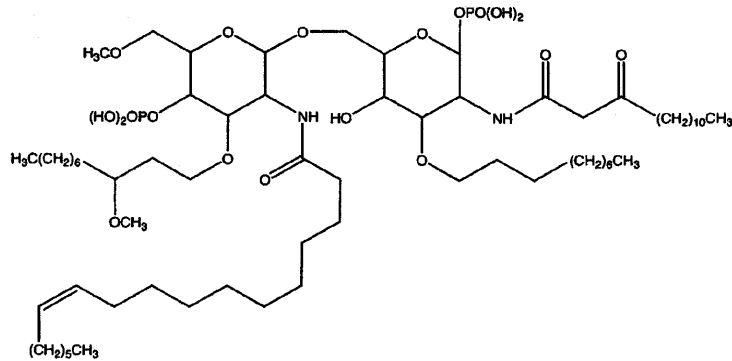
제 15항에 있어서, 상기 미셀은 패혈증 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 미셀.

청구항 19

화합물 (1), 그 약제학적으로 허용 가능한 염 및 그 입체 이성질체 중 하나 이상을 포함하는 하나 이상의 미셀

을 포함하는 수용액;

여기에서, 상기 미셀은 5nm 내지 20nm의 유체 역학적 직경을 가지며, 상기 화합물 (1)은

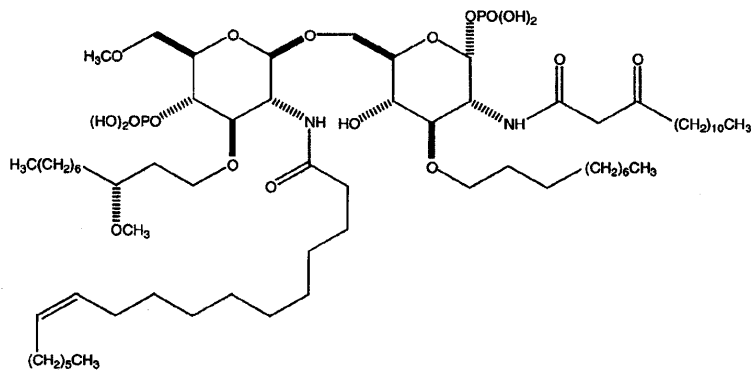


이고,

상기 입체 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체로 이루어진 군에서 선택된 것임.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 화합물 (1)은 화합물 (1A) 또는 그 약제학적으로 허용 가능한 염을 특징으로 하는 수용액:



(1A)

청구항 21

제 19항에 있어서, 상기 수용액을 정맥내로 투여됨을 특징으로 하는 수용액.

청구항 22

제 19항에 있어서, 상기 수용액은 패혈증 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 수용액.

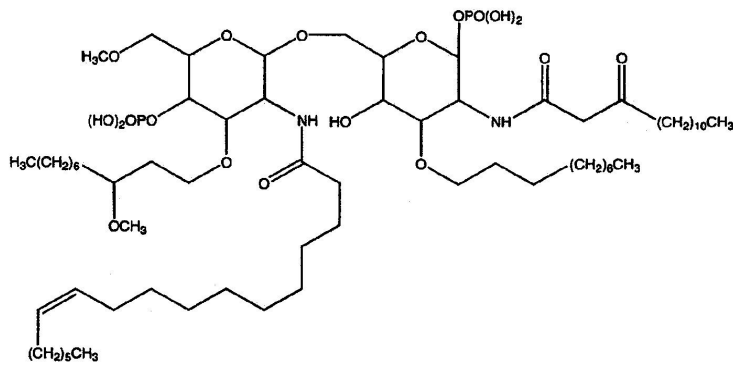
청구항 23

하기 화합물(1), 그 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 그 입체 이성질체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 산성 양친성 화합물을 공급하는 단계; 및

상기 산성의 양친성 화합물을 하나 이상의 염기성 금속염, 하나 이상의 중성 금속염 및 금속이온을 포함하는 일차 알칼리 용액에 첨가하고; 이로 인해

1-100nm의 유체 역학적 직경을 가지는 산성의 양친성 화합물의 미셀을 포함하는 이차 수용성 알칼리 용액을 생성하는 단계;

를 포함하는 미셀의 제조방법으로서,



(1)

상기 입체 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체로 이루어진 군에서 선택된 것이고,

상기 염기성 금속염은 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} 및 K^{+} 으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 금속 이온의 산화염 또는 수산화염이며,

상기 중성 금속염은 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} 및 K^{+} 으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 금속 이온의 할로겐화염이고,

상기 금속 이온은 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} 및 K^{+} 으로 이루어진 군에서 선택되는 것임을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 24

제 23항에 있어서, 상기 미리 선택된 유체 역학적 직경이 1nm 내지 100nm인 것을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 25

제 23항에 있어서, 상기 일차 수용성 알칼리 용액의 pH가 9 내지 13인 것을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 26

삭제

청구항 27

제 23항에 있어서, 상기 금속이온이 Na^{+} , K^{+} , Li^{+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} 및 Al^{3+} 로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 금속이온임을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 28

삭제

청구항 29

제 23항의 제조방법에 있어서,

완충용액 시스템 또는 하나 이상의 강산을 포함하는 삼차 수용액에 상기 이차 수용성 알칼리 용액을 첨가하여 사차 수용액을 생성하며, 여기에서 사차 수용액은 1-100nm 유체 역학적 직경을 가지는 미셀을 포함하는 것을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 30

제 29항에 있어서, 상기 사차 수용액의 중성 pH가 4 내지 9 미만인 것을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 31

제 29항에 있어서, 상기 완충용액 시스템이 인산 완충용액 시스템, 아세테이트 완충용액 시스템, 시트레이트 완충용액 시스템, 말레이트 완충용액 시스템, 카보네이트 완충용액 시스템, 비카보네이트 완충용액 시스템, 타르 트레이트 완충용액 시스템, 트로메타민(tromethamine) 완충용액 시스템, 트리에탄올아민 완충용액 시스템 또는 메글루민(meglumine) 완충용액 시스템이고; 및 상기 강산이 염산, 황산 또는 인산 중에서 하나 또는 그 이상으로 선택하여 사용한 것임을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 32

제 29항에 있어서, 사차 수용액을 동결건조하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 33

제 23항 또는 제 29항의 제조방법에 의해 제조된 미셀.

청구항 34

제 33항에 있어서, 상기 미셀은 정맥내로 투여됨을 특징으로 하는 미셀.

청구항 35

제 23항 또는 제 29항의 제조방법에 의해 제조된 수용액.

청구항 36

제 35항에 있어서, 상기 수용액을 정맥내로 투여됨을 특징으로 하는 수용액.

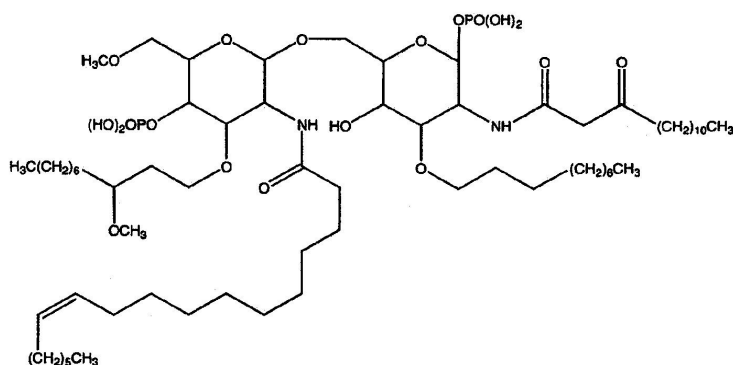
청구항 37

하기 화합물(1), 그 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 그 입체 이성질체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 하나 이상의 염기성 양친성 화합물을 공급하는 단계; 및

상기 염기성 양친성 화합물을 하나 이상의 양성자 산, 하나 이상의 중성 금속염 및 금속이온을 포함하는 일차 수용성 산용액에 첨가하고; 이로 인해

1-100nm의 유체 역학적 직경을 가지는 산성의 양친성 화합물의 미셀을 포함하는 이차 수용성 산용액을 생성하는 단계;

를 포함하는 미셀의 제조방법으로서,



(1)

상기 입체 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체로 이루어진 군에서 선택된 것이고,

상기 양성자 산은 염산, 인산, 황산, 아세트산, 시트르산 및 탄산으로 이루어진 군에서 선택된 것이며,

상기 중성 금속염은 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} 및 K^{+} 으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 금속 이온의 할로겐화염이고,

상기 금속 이온은 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} 및 K^{+} 으로 이루어진 군에서 선택되는 것임을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 38

제 37항의 제조방법에 있어서,

완충용액 시스템 또는 하나 이상의 강염기를 포함하는 삼차 수용액에 상기 이차 수용성 산용액을 첨가하여 사차 수용액을 생성하며, 여기에서 상기 사차 수용액은 1-100nm의 유체 역학적 직경을 가지는 미셀을 포함하는 것임을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 39

제 38항에 있어서, 상기 완충용액 시스템이 인산 완충용액 시스템, 아세트이트 완충용액 시스템, 시트레이트 완충용액 시스템, 말레이트 완충용액 시스템, 카보네이트 완충용액 시스템, 비카보네이트 완충용액 시스템, 타르 트레이트 완충용액 시스템, 트로메타민(tromethamine) 완충용액 시스템, 트리에탄올아민 완충용액 시스템 또는 메글루민(meglumine) 완충용액 시스템이고; 및 상기 강염기가 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨인 것을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 40

제 37항 또는 제 38항의 제조방법에 의해 제조된 미셀.

청구항 41

제 40항에 있어서, 상기 미셀은 정맥내로 투여됨을 특징으로 하는 미셀.

청구항 42

제 37항 또는 제 38항의 제조방법에 의해 제조된 수용액.

청구항 43

제 42항에 있어서, 상기 수용액은 정맥내로 투여됨을 특징으로 하는 수용액.

청구항 44

제 3항에 있어서, 화학식 (1A)에서 두 개의 $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ 그룹 내에 있는 두 개의 수소 원자들은 나트륨으로 교체됨을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 45

제 16항에 있어서, 화학식 (1A)에서 두 개의 $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ 그룹 내에 있는 두 개의 수소 원자들은 나트륨으로 교체됨을 특징으로 하는 미셀.

청구항 46

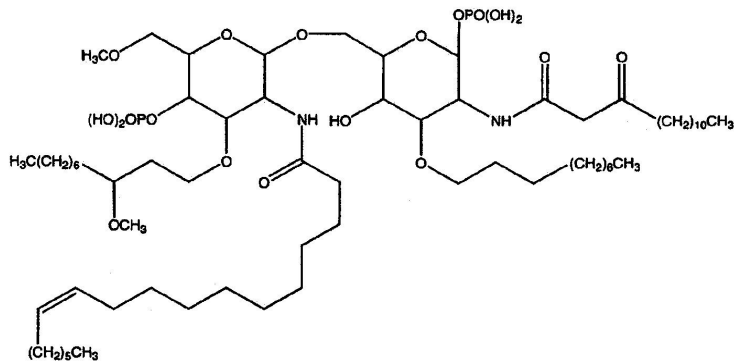
제 20항에 있어서, 화학식 (1A)에서 두 개의 $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ 그룹 내에 있는 두 개의 수소 원자들은 나트륨으로 교체됨을 특징으로 하는 수용액.

청구항 47

제 2항에 있어서, 사차 수용액을 동결건조하는 단계를 더 거침을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 48

하기 화합물 (1), 그 약제학적으로 허용 가능한 염 및 그 입체이성질체 중 하나 이상을 포함하는 미셀;



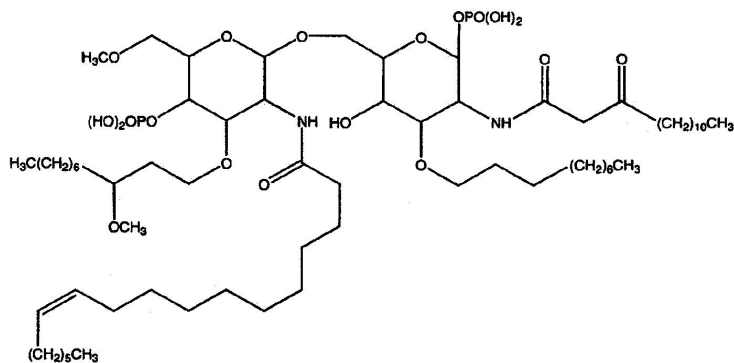
(1)

여기에서, 상기 미셀은 5 내지 100nm의 유체 역학적 직경을 가지고,

상기 입체 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체로 이루어진 군에서 선택된 것임.

청구항 49

하기 화합물 (1), 그 약제학적으로 허용 가능한 염 및 그 입체이성질체 중 하나 이상을 포함하는 하나 이상의 미셀을 포함하는 수용액;



(1)

여기에서, 상기 미셀은 5 내지 100nm의 유체 역학적 직경을 가지고,

상기 입체 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체로 이루어진 군에서 선택된 것임.

청구항 50

삭제

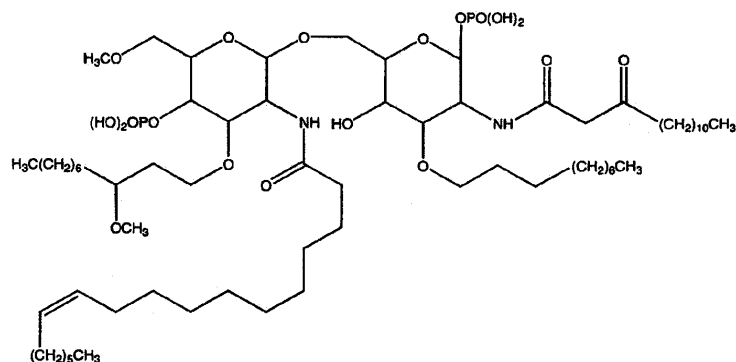
청구항 51

삭제

청구항 52

일반식 (1)의 화합물, 그 약제학적으로 허용 가능한 염 및 그 입체이성질체 중 하나 이상을 포함하는 하나 이상의 미셀을 포함하는 약제학적 제형;

여기에서, 상기 일반식 (1)의 화합물은



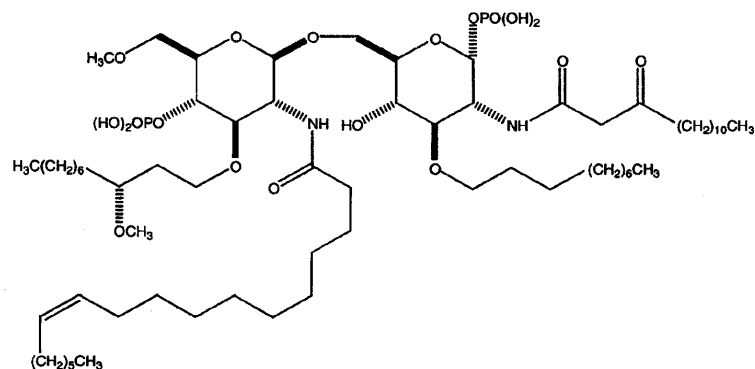
이고,

상기 입체 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체로 이루어진 군에서 선택된 것임.

청구항 53

제 52항에 있어서, 상기 일반식 (1)의 화합물은 하기 일반식 (1A)의 화합물 또는 그 약제학적으로 허용 가능한 염을 특징으로 하는 약제학적 제형;

여기에서 상기 일반식 (1A)의 화합물은



(1A)

임.

청구항 54

제 53항에 있어서, 상기 일반식 (1A)의 화합물에서 두 개의 $-OPO(OH)_2$ 그룹 내에 있는 두 개의 수소 원자들은 나트륨으로 교체됨을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 55

제 52항에 있어서, 상기 하나 이상의 미셀은 1 내지 100nm의 유체 역학적 직경을 가짐을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 56

제 52항에 있어서, 상기 하나 이상의 미셀은 5 내지 50nm의 유체 역학적 직경을 가짐을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 57

제 52항에 있어서, 상기 하나 이상의 미셀은 6 내지 20nm의 유체 역학적 직경을 가짐을 특징으로 하는 약제학적

제형.

청구항 58

제 52항에 있어서, 상기 하나 이상의 미셀은 7 내지 15nm의 유체 역학적 직경을 가짐을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 59

제 52항에 있어서, 상기 하나 이상의 미셀은 7 내지 9nm의 유체 역학적 직경을 가짐을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 60

제 52항에 있어서, 상기 약제학적 제형은 패혈증 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 61

제 52항에 있어서, 상기 약제학적 제형은 내독소혈증 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 62

제 52항에 있어서, 상기 약제학적 제형은 그람 음성균과 관련된 내독소혈증의 하나 이상의 증상 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 63

제 62항에 있어서, 상기 그람 음성균과 관련된 내독소혈증의 하나 이상의 증상은 고열, 염증, 보급된 혈관내 응고, 저혈압, 신장장애, 급성 신부전(acute renal failure), 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome), 성인 호흡곤란 증후군, 간세포 파괴(hepatocellular destruction) 및 신부전(cardiac failure)으로 이루어진 군에서 선택된 것임을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 64

제 52항에 있어서, 상기 약제학적 제형은 패혈성 쇼크(septic shock) 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 65

제 52항에 있어서, 상기 약제학적 제형은 시스템적 염증 반응 증상 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

제 52항에 있어서, 상기 약제학적 제형은 비경구적으로 투여될 수 있도록 제조된 것임을 특징으로 하는 약제학적 제형.

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

제 1항에 있어서, 상기 유체 역학적 직경은 5 내지 100nm임을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 99

제 98항에 있어서, 상기 유체 역학적 직경은 7 내지 9nm임을 특징으로 하는 미셀의 제조방법.

청구항 100

제 15항에 있어서, 상기 미셀은 7 내지 9nm의 유체 역학적 직경을 가짐을 특징으로 하는 미셀.

청구항 101

제 15항에 있어서, 상기 미셀은 내독소혈증 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 미셀.

청구항 102

제 15항에 있어서, 상기 미셀은 그람 음성균과 관련된 내독소혈증의 하나 이상의 증상 치료용으로 제조된 것임

을 특징으로 하는 미셀.

청구항 103

제 102항에 있어서, 상기 그람 음성균과 관련된 내독소혈증의 하나 이상의 증상은 고열, 염증, 보급된 혈관내 응고, 저혈압, 신장장애, 급성 신부전(acute renal failure), 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome), 성인 호흡곤란 증후군, 간세포 파괴(hepatocellular destruction) 및 신부전(cardiac failure)으로 이루어진 군에서 선택된 것임을 특징으로 하는 미셀.

청구항 104

제 15항에 있어서, 상기 미셀은 패혈성 쇼크(septic shock) 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 미셀.

청구항 105

제 15항에 있어서, 상기 미셀은 시스템적 염증 반응 증상 치료용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 미셀.

청구항 106

제 19항에 있어서, 상기 미셀은 7 내지 9nm의 유체 역학적 직경을 가짐을 특징으로 하는 수용액.

명세서

기술 분야

<1> 관련출원에 대한 상호참조

<2> 본 출원은 2000년 2월 18일자로 출원된 미합중국 가출원 번호 제 60/183,768호의 우선권 효력을 청구한다.

<3> 본 발명의 분야

<4> 본 발명은 미셀, 미셀을 함유하는 용액, 미셀의 제조방법 및 환자에게 미셀을 운반하는 방법에 관한 것이다. 미셀은 미리 선택된 유체 역학적 직경으로 고정되고 염기성 또는 산성의 양친성 화합물로부터 생성된다.

배경 기술

<5> 양친성 화합물은 친수성 부분과 소수성 부분을 가지는 화합물이다. 상기 양친성 화합물의 임계 미셀 농도 또는 "CMC(critical micelle concentration)" 농도에서 물에 분산되는 경우, 양친성 화합물은 자발적으로 미셀로 자가결합(self-association)한다. 미셀은 분산되는 용매의 특성에 의존하는 크기를 가진다. 미셀의 크기는 평형 구형 직경(equivalent spherical diameter)에서 대략 2 내지 수백 나노미터에 이른다.

<6> 정맥주사의 투여를 위해 제형화할 때, 약제가 미셀을 생성하는 양친성 화합물인 경우, 약제의 약물 생체 반응은 생성된 미셀의 크기에 의존할 수 있다. 약물 생체 반응은 약제의 투여후 체내에서 약제 분포의 시간경과를 나타낸다. 약제의 약물 생체 반응은 그것의 유효성, 대사작용, 분포 및/또는 독성등 체내에서 양성적으로 또는 음성적으로 영향을 줄 수 있다. 또한 다른 경로로 투여할 경우, 미셀 크기가 약물 생체 반응에 영향을 미칠 수도 있다. 약제가 미셀을 생성할 때, 활성 부위로 약제가 운반되는 효과는 확산, 세포막을 통과하는 운반 및 효소, 운반 단백질 및 지질과의 상호작용에 영향을 줄 수 있는 미셀 크기인 응집체의 크기에 의존할 수 있다.

<7> 본 발명자들의 선행 작업에서, 물에서 양친성 약제 화합물의 미셀 크기는 용액의 상태에 의해 결정되며, 그로 인해 한번에 약제의 제형으로 선택되고, 그 결과로 미리 결정된 미셀 크기 분포가 예측되었다. 약제학적 제형 내에 운반되는 약제의 미셀 크기를 조절하는 능력은 여러 가지로 한정되며, 따라서 활성 부위로 약제를 운반하는 비율의 조절은 용액내에서 미셀 크기를 조절할 수 없으므로 한정되게 된다.

<8> 약제 운반율과 약물 생체 반응을 조절할 수 있도록 수용액내 양친성 약제 화합물에 의해 생성되는 미셀의 크기를 조절 또는 고정하기 위한 기술의 필요성이 대두되고 있다. 본 발명은 상기 기술들뿐만 아니라 다른 궁극적인 목적에 관한 것이다.

<9> 본 발명은 산성의 양친성 화합물을 최소량으로 제공하고, 여기에서 산성의 양친성 화합물은 적어도 하나 이상의 이온화 그룹을 포함하며; 일차 수용성 알칼리 용액에 산성의 양친성 화합물을 첨가하고; 여기에서 일차 수용성

알칼리 용액은 적어도 하나 이상의 염기성 금속염과 적어도 하나 이상의 중성의 금속염을 포함하고 있고; 여기에서 일차 수용성 알칼리 용액은 미리 결정된 금속이온 농도를 가지며; 여기에서 일차 수용액내 산성의 양친성 화합물의 농도는 산성의 양친성 화합물의 임계 미셀 농도보다 높고; 그리고 여기에서 pH와 일차 수용성 알칼리 용액의 금속이온 농도는 미리 선택된 유체 역학적 직경을 가지는 미셀을 생성는데 영향을 주며; 그로 인해 미리 선택된 유체 역학적 직경을 가지는 산성의 양친성 화합물의 미셀을 포함하는 이차 수용액을 생성하는 과정을 포함하는 미셀의 제조방법에 관한 것이다. 상기 제조방법은 더 나아가 이차 수용성 알칼리 용액을 삼차 수용액에 첨가하고, 여기에서 삼차 수용액은 완충용액 시스템 또는 적어도 하나 이상의 강산을 포함하고 있고; 그로 인해 이차 수용성 알칼리 용액의 pH에 상대적으로 중성인 pH를 가지는 사차 수용액을 생성하고, 여기에서 사차 수용액내의 미셀은 이차 수용성 알칼리 용액 내에서 고정되고, 미리 선택된 유체 역학적 직경의 미셀과 실제로 같은 고정되고 미리 선택된 유체 역학적 직경을 가진다.

- <10> 또한 본 발명은 적어도 하나 이상의 이온화 그룹을 포함하는 염기성 양친성 화합물을 최소량으로 제공하고; 일차 수용성 산용액에 염기성 양친성 화합물을 첨가하고; 여기에서 일차 수용액은 적어도 하나 이상의 양성자 산 및 적어도 하나 이상의 중성 금속염을 포함하고; 여기에서 일차 수용액은 미리 결정된 금속이온 농도를 가지고; 여기에서 일차 수용액내 염기성 양친성 화합물의 농도는 염기성 양친성 화합물의 임계 미셀 농도보다 높고; 여기에서 일차 수용액의 산성 pH와 일차 수용액의 금속이온 농도는 미리 선택된 유체 역학적 직경을 가지는 미셀을 생성하는데 영향을 주고; 그로 인해 미리 선택된 유체 역학적 직경을 가지는 산성의 양친성 화합물의 미셀을 포함하는 이차 수용액을 생성하는 과정을 포함하는 미셀의 제조방법에 관한 것이다. 더 나아가 상기 제조방법은 이차 수용액을 삼차 수용액에 첨가하고, 여기에서 삼차 수용액은 완충용액 시스템 또는 적어도 하나 이상의 강염기를 포함하고 있으며; 그로 인해 이차 수용성 산용액의 pH에 상대적으로 중성인 pH를 가지는 사차 수용액을 생성하고, 여기에서 사차 수용액내의 미셀은 이차 수용성 산 용액 내에서 고정되고, 미리 선택된 유체 역학적 직경의 미셀과 실제로 같은 고정되고 미리 선택된 유체 역학적 직경을 가진다.
- <11> 또한 본 발명은 새로운 미셀, 미셀을 함유하는 새로운 미셀 용액 및 환자에게 미셀 및/또는 미셀을 함유하는 수용액을 운반하는 방법을 제공하고자 한다.
- <12> 본 발명의 상기 목적 및 다른 설명은 뒤에 보다 상세히 기재되어 있다.

발명의 상세한 설명

- <13> 본 발명에서 사용하는 양친성 화합물은 수용액 내에서 확산되어 미셀을 생성하는 친수성 및 소수성 부분으로 이루어진 화합물을 말한다. 본 발명의 양친성 화합물은 적어도 하나 이상의 이온화 그룹을 포함하는 것이 바람직하다.
- <14> 본 발명에서 이용된 임계 미셀 농도(CMC)는 미셀이 수용액에서 자발적으로 생성되기 시작하는 양친성 화합물의 농도이다. "낮은" 임계 미셀 농도는 10^{-6} g/ml 이하가 바람직하다.
- <15> 본 발명에서 사용된 미셀은 양친성 화합물 또는 이온들로부터 자발적이고 가역적으로 생성되는 임의의 수용성 응집을 말한다. 미셀의 유체 역학적 직경은 같은 직경 범주에서 같은 유체 역학적 특성(확산 계수)를 가지는 미셀을 가리킨다. 예를 들면 넓이가 5nm이고 길이가 9nm인 미셀은 유체 역학적 직경이 7nm가 된다.
- <16> 본 발명자들은 고정되고(안정한), 산성 또는 염기성 pH에서 생성되는 미셀의 유체 역학적 직경이 산성 또는 염기성 pH에서와 실제로 같게 잔존하고; 및 미셀의 유체 역학적 직경이 이차 이상의 중성 pH 값(산성 또는 염기성 pH에 상대적으로 중성인)에서 산성 또는 염기성 pH 조정 후와 실제로 같게 잔존하며, 여기에서 일반적으로 미셀의 유체 역학적 직경은 증가할 것으로 예상되는 미리 선택된 유체 역학적 직경으로 미셀을 제조하는 방법을 발견하였다. 상기의 발견으로 고정되고, 미리 선택된 유체 역학적 직경을 가지는 미셀의 약제학적 제형을 제조하는 방법을 제공하게 되었다. 본 발명의 제조방법을 사용하여, 최적의 유체 역학적 직경을 가지는 미셀을 최적으로 원하는 약물 생체 반응 및 약제 운반 특성을 가지는 약제 제형을 설계하는데 사용할 수 있다.
- <17> 본 명세서에서 기재한 방법은 임계 미셀 농도를 낮게 하기 위한 모든 산성 또는 염기성의 양친성 화합물에 적용할 수 있다. 바람직하게는 산성 또는 염기성의 양친성 화합물이 적어도 하나 이상의 이온화 그룹을 포함하는 것이 좋다. 임계 농도가 낮은 제형을 위해 약제 제형의 염 농도는 미셀의 유체 역학적 직경에서 요구되는 안정성을 공급하기 위해 충분히 낮게 유지되어야 한다. 따라서 이러한 과정에서 생성되는 미셀의 유체 역학적 직경의 안정성은 임계 미셀 농도와 입자 상호간 잠재 에너지에 의해 결정된다.

- <18> 미셀은 결정체 속성과 같은 과정에 모노머를 전달하여 유체 역학적 직경을 키울 수 있다. 유체 역학적 직경의 증가율은 모노머의 농도(임계 미셀 농도)에 비례한다. 낮은 임계 미셀 농도를 가지는 시스템을 위해, 상기 메커니즘을 거치는 미셀 유체 역학적 직경의 증가율이 약제학적 생성물로 이용 가능하도록 요구되는 총시간에 대하여 안정하도록 충분히 느려질 수 있다.
- <19> 또한 미셀은 입자 상호간 잠재적 에너지로 결정되는 응집과 융합 메커니즘을 거쳐 유체 역학적 직경을 키울 수 있다. 응집의 관점에서 안정률을 W 로 표현할 수 있다. 미셀의 안정성은 W 와 같이 증가한다. W 는 용액의 염 농도와 반비례하고 미셀의 정전기 전하와 직접적으로 관련이 있다. 따라서 용액에서 염의 농도가 낮아지고 및/또는 미셀의 정전기 전하가 증가하면, 미셀의 안정성은 응집-융합 메커니즘에서 성장이 상대적으로 증가한다. 도 1에서는 염 농도 0.6M 이상에서, 미셀이 제로(zero)일 때와 응집을 사이에서 최대 상호작용 잠재 에너지(V_{\max})가 오로지 확산에만 한정되는 것을 보여준다. 그러나 염 농도가 감소하면 V_{\max}/kT 가 증가하고, 그에 따라서 응집율이 감소한다. 따라서 염 농도는 시스템에 필요한 안정성을 부여하기 위해 조절할 수 있다.
- <20> 산성의 양친성 화합물을 사용하여 원하는 미셀 유체 역학적 직경을 얻기 위해, 산성의 양친성 화합물을 미리 결정된 pH 값과 일정한 금속이온 농도에서 수용성 알칼리 용액에 용해한다. pH는 산성의 양친성 화합물의 적어도 하나 이상의 이온화 그룹의 pK_a 보다 높아야 한다. 수용성 알칼리 용액은 수용액에 적어도 하나 이상의 염기성 금속염, 적어도 하나 이상의 중성 금속염 및 미리 결정된 금속이온 농도를 첨가하여 제조한다. 바람직하게는 염기성 금속염과 중성 금속염이 같은 금속이온을 가지는 것이 좋다. 상기 금속이온은 특별히 한정되지는 않으며, Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} , K^{+} 등의 일반적인 금속이온을 포함한다. 바람직한 금속이온으로는 Na^{+} , K^{+} , Li^{+} , Ca^{2+} , Ba^{+} , Mg^{2+} 및 Al^{3+} 를 들 수 있다. 본 발명에서 사용하는 일반적인 염기성 금속염의 예로는 상기에 기재한 금속이온의 산화염 및 수산화염을 들 수 있다. 본 발명에서 사용하는 일반적인 중성 금속염의 예로는 상기에 기재한 금속이온의 할로겐화염(염화물, 불화물, 브롬화물, 요오드화물)을 들 수 있다. 수용성 알칼리 용액에 산성의 양친성 화합물을 첨가하면 미리 선택된 유체 역학적 직경으로 고정된 미셀이 생성된다. "고정된(fixed)"은 유체 역학적 직경이 안정화되는(실제로 변화하지 않는) 것을 의미하고, "미리 선택된(preselected)"은 유체 역학적 직경이 최적의 또는 원하는 약물 생체 반응의 및/또는 다른 목적으로 선택된 것을 의미한다.
- <21> 염기성의 양친성 화합물을 사용하여 원하는 미셀 유체 역학적 직경을 얻기 위해, 염기성의 양친성 화합물을 미리 결정된 pH 값과 일정한 금속이온 농도에서 수용성 산용액에 용해한다. pH 값은 염기성의 양친성 화합물의 적어도 하나 이상의 이온화 그룹의 pK_a 보다 낮아야 한다. 수용성 산용액은 수용액에 적어도 하나 이상의 양성자 산(protic acid), 적어도 하나 이상의 중성 금속염 및 미리 결정된 금속이온 농도를 첨가하여 제조한다. 바람직하게는 양성자 산과 중성 금속염이 같은 금속이온을 가지는 것이 좋다. 금속이온은 특별히 한정되지는 않으며, Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Mn^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Sn^{2+} , Na^{+} , Li^{+} , K^{+} 등의 일반적인 금속이온을 포함한다. 바람직한 금속이온으로는 Na^{+} , K^{+} , Li^{+} , Ca^{2+} , Ba^{+} , Mg^{2+} 및 Al^{3+} 를 들 수 있다. 본 발명에서 사용하는 일반적인 양성자 산의 예로는 염산, 인산, 황산, 아세트산, 시트르산, 탄산 등을 들 수 있다. 본 발명에서 사용하는 일반적인 중성 금속염의 예로는 상기에 기재한 금속이온의 할로겐화염(염화물, 불화물, 브롬화물, 요오드화물)을 들 수 있다. 수용성 산용액에 염기성의 양친성 화합물을 첨가하면 미셀이 고정되고, 유체 역학적 직경이 미리 선택된다.
- <22> 수용성 알칼리 또는 산용액 내의 양친성 화합물의 농도는 양친성 화합물의 임계 미셀 농도보다 높게 된다. 미리 선택된 유체 역학적 직경의 미셀을 산출하는 농도는 pH 값과 염 농도의 매트릭스 내에서 미셀을 제조하는 것으로 결정될 수 있다. 미셀 유체 역학적 직경의 차이는 다른 pH 값과 염 농도로 용액내 미셀의 제조에 의해 생긴다. 그에 따라 고정되고, 미리 선택된 유체 역학적 직경을 가지는 미셀을 포함하는 용액은 산성 또는 염기성의 양친성 화합물의 선택된 농도, pH 및 금속이온의 농도를 기초로 하여 제조할 수 있다.
- <23> 상기에 덧붙여 본 발명자들은 수용성 산성 또는 알칼리 용액에서 미셀의 유체 역학적 직경이 수용성 산성 또는 알칼리 용액의 pH가 중성화되는 경우(양친성 화합물의 이온화 그룹은 양친성 화합물에서 전하를 띠는 이온화 그룹에 비례하여 중성화된다)와 같이 실제로 잔존한다는 예상치 못한 사실을 발견하였다.
- <24> 특히, 완충용액 시스템 및/또는 적어도 하나 이상의 강산을 포함하는 수용액을 수용성 알칼리 용액의 pH에 상대적으로 중성 pH를 가지는 수용액을 제조하기에 충분한 양의 산성의 양친성 화합물의 미셀을 포함하는 수용성 알칼리 용액에 첨가한다. 상대적으로 중성의 pH를 가지는 수용액내 미셀의 유체 역학적 직경은 수용성 알칼리 용

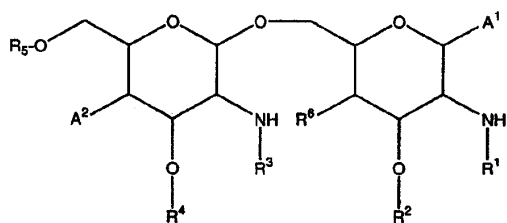
액내 미셀의 유체 역학적 직경과 실제로 같다.

- <25> 또 다른 실시예에서 완충용액 시스템 및/또는 적어도 하나 이상의 강산을 포함하는 수용액을 수용성 산용액의 pH에 상대적으로 중성 pH를 가지는 수용액을 제조하기에 충분한 양의 염기성의 양친성 화합물의 미셀을 포함하는 수용성 산용액에 첨가한다. 상대적으로 중성의 pH를 가지는 수용액내 미셀의 유체 역학적 직경은 수용성 산용액내 미셀의 유체 역학적 직경과 실제로 같다.
- <26> 본 발명에서 용어 "염기성" 또는 "알칼리" pH 및 "중성" pH는 상대적인 용어들이다. 예를 들면, 일차 수용액이 염기성 또는 알칼리 pH이고 최종 수용액이 중성 pH 일 경우, 중성 pH는 염기성 또는 알칼리 용액의 pH에 상대적으로 중성이 되는 것이다. 바꾸어 말하면, 중성 용액의 pH는 알칼리 용액의 pH 보다 낮다. 보다 바람직하게는, 일차 수용액이 염기성 또는 알칼리 pH 일 경우, 그 pH가 약 9 내지 13이고, 보다 바람직하게는 약 10 내지 12이다. 일차 알칼리 용액과 상대적인 중성 pH는 바람직하게는 약 4에서 9 미만이고, 보다 바람직하게는 약 6에서 9 미만이며, 보다 더 바람직하게는 약 7에서 8 미만이고, 가장 바람직하게는 약 7.4 내지 7.6이다.
- <27> 유사하게 용어 "산성" pH 및 "중성" pH는 상대적인 용어이다. 예를 들면, 일차 수용액이 산성 pH를 가지고, 최종 수용액이 중성 pH를 가지는 경우, 중성 pH는 산용액의 pH에 상대적으로 중성이 된다. 바꾸어 말하면, 중성 용액의 pH는 산용액의 pH 보다 높다. 보다 바람직하게는 일차 수용액이 산성 pH 인 경우, 이 pH는 약 1 내지 6 이고, 보다 바람직하게는 약 3 내지 5이다. 일차 산용액에 상대적인 중성 pH는 바람직하게는 약 6 이상 내지 13 이고, 보다 바람직하게는 약 7 내지 9이며, 더욱 바람직하게는 약 7 내지 8이고, 가장 바람직하게는 7.4 내지 7.6이다.
- <28> 상대적으로 중성 pH를 가지는 수용액에서 미셀의 유체 역학적 직경이 수용성 알칼리 또는 산용액에서 미셀의 유체 역학적 직경으로 "실제로 같은" 것으로 간주하는 경우에, "실제로 같은"은 상대적으로 중성인 용액에서 미셀의 유체 역학적 직경이 4nm이상 변화하지 않는 것이고, 보다 바람직하게는 2nm이상 변화하지 않는 것이며, 더욱 바람직하게는 1nm 이상 변화하지 않는 것이고, 보다 더욱 바람직하게는 0.5nm 이상 변화하지 않는 것이며, 가장 바람직하게는 알칼리 또는 산용액에서 미셀의 유체 역학적 직경이 전혀 변화하지 않는 것을 의미한다.
- <29> 완충용액 시스템은 인산 완충용액, 아세트이트 완충용액, 시트레이트(citrate) 완충용액, 말레이트(maleate) 완충용액, 카보네이트 완충용액, 비카보네이트(bicarbonate) 완충용액, 타르트레이트(tartrate) 완충용액, 트로메타민(tromethamine) 완충용액, 트리에탄올아민(triethanolamine) 완충용액, 메글루민(meglumine) 완충용액 등을 포함하여 당업계에서 통상적으로 사용하는 것을 사용한다. 강산은 염산, 황산, 인산 등을 포함하여 당업계에서 통상적으로 사용하는 것을 사용한다. 강염기는 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 등을 포함하여 당업계에서 통상적으로 사용하는 것을 사용한다.
- <30> 본 발명에서 사용한 미셀의 유체 역학적 직경은 약 1 내지 100nm가 될 수 있으며, 바람직하게는 5 내지 50nm, 더욱 바람직하게는 6 내지 20nm, 보다 더욱 바람직하게는 7 내지 15nm, 가장 바람직하게는 7 내지 9nm가 적당하다.
- <31> 바람직한 본 발명의 미셀의 유체 역학적 직경은 유체 역학적 직경의 범위가 약 5nm인 것, 바람직하게는 약 4nm인 것, 더욱 바람직하게는 약 3nm인 것, 가장 바람직하게는 약 2 또는 1nm인 것을 말한다. 예를 들면, 약 2nm의 유체 역학적 직경 범위에 대하여, 유체 역학적 직경은 약 7 내지 9nm가 될 수 있다. 선택적으로 유체 역학적 직경은 약 2 내지 4nm로; 또는 약 3 내지 5nm로; 또는 약 4 내지 6nm로; 또는 약 5 내지 7nm로; 또는 약 6 내지 8nm로; 또는 약 8 내지 10nm로; 또는 약 9 내지 11nm로; 또는 약 10 내지 12nm로; 또는 약 11 내지 13nm로; 또는 약 12 내지 14nm로; 또는 약 13 내지 15nm로; 또는 약 14 내지 16nm로; 또는 약 15 내지 17nm로; 또는 약 16 내지 18nm로; 또는 약 17 내지 19nm로; 또는 약 18 내지 20nm로; 또는 약 19 내지 21nm로; 또는 약 20 내지 22nm로; 또는 약 21 내지 23nm로; 또는 약 22 내지 24nm로; 또는 약 23 내지 25nm로; 또는 약 24 내지 26nm로 될 수 있다. 바꾸어 말하면, 2nm 범위(또는 5nm 범위 또는 4nm 범위 또는 3nm 범위 또는 1nm범위)는 약 1 내지 100nm의 범위내; 바람직하게는 약 5 내지 50nm로, 더욱 바람직하게는 약 6내지 20nm로, 보다 더욱 바람직하게는 약 7 내지 15nm로, 및 가장 바람직하게는 약 7 내지 9nm 내에서 얼마든지 될 수 있다.
- <32> 또한 미셀의 유체 역학적 직경은 모든 미셀이 실제로 거의 같은 유체 역학적 직경(또는 상기에 기재한 유체 역학적 직경의 범주)을 가지는 것을 의미한다. "모든 미셀이 실제로 거의 같은 유체 역학적 직경을 가진다"는 것은 일반적으로 미셀의 50% 이상이 상기의 범위 안에 속하는 유체 역학적 직경을 가지는 것을 의미하며; 바람직하게는 미셀의 60%, 70% 또는 80% 이상이 상기의 범위 안에 속하는 유체 역학적 직경을 가지는 것을 의미하며; 보다 더욱 바람직하게는 미셀의 약 90%, 95% 또는 99%가 상기의 범위 안에 속하는 유체 역학적 직경을 가지는

것을 의미하며; 가장 바람직하게는 미셀의 100%가 상기의 범위 안에 속하는 유체 역학적 직경을 가지는 것을 의미한다.

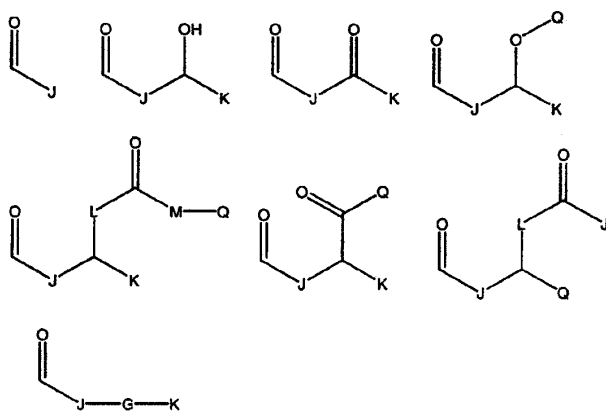
<33> 본 발명에서 사용하는 산성 또는 염기성의 양친성 화합물은 당업계에서 통상적으로 사용하는 임의의 산성 또는 염기성의 양친성 화합물을 포함한다. 바람직하게는 산성 또는 염기성의 양친성 화합물이 적어도 하나 이상의 이온화 그룹을 포함하고 있는 것이 좋다. 산성의 양친성 화합물에 포함되는 적어도 하나 이상의 이온화 그룹의 예로는 인산, 카르복실산, 황산, 설폰산(sulfonic acids), 설파산(sulfinic acids), 티올(thiols), 알콜, 에놀(enols) 등을 들 수 있다. 염기성의 양친성 화합물에 포함되는 적어도 하나 이상의 이온화 그룹의 예로는 아민, 포스핀(phosphines) 등을 들 수 있다.

<34> 적어도 하나 이상의 이온화 그룹을 포함하는 산성 또는 염기성의 양친성 화합물의 예는 국제공개특허 제WO 96/39411호 및 미합중국특허 제5,530,113호, 제5,681,824호, 제5,750,664호, 제5,935,938호 및 제6,184,366호에 기재되어 있으며, 본 명세서에서는 이들의 전부를 참고자료로 통합하였다. 상기 화합물들은 일반적으로 화학식 (A)로 표현되며, 그들의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 그들의 입체 이성질체(거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체를 포함하는)를 포함한다:



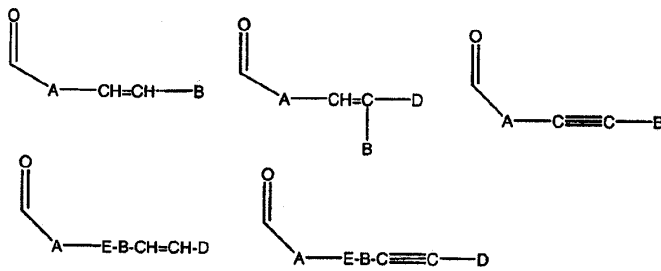
(A)

<37> 여기에서 R^1 은 아래의 그룹에서 선택된 것이다:

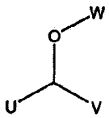


- <38>
- <39> J, K 및 Q는 각각 독립적으로 직쇄 또는 측쇄 C_{1-15} 알킬이고;
- <40> L은 O, N 또는 C 이고;
- <41> M은 O 또는 N 이고;
- <42> G는 N, O, S, SO 또는 SO_2 이고;
- <43> R^2 는 직쇄 또는 측쇄 C_{5-15} 알킬이고;

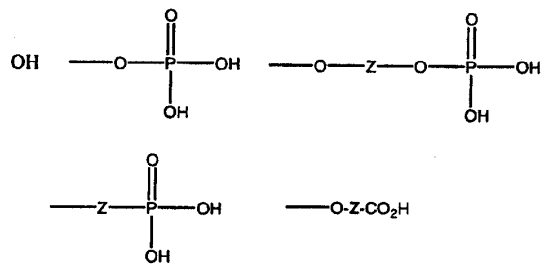
<44> R^3 는 아래의 그룹에서 선택된 것이고:



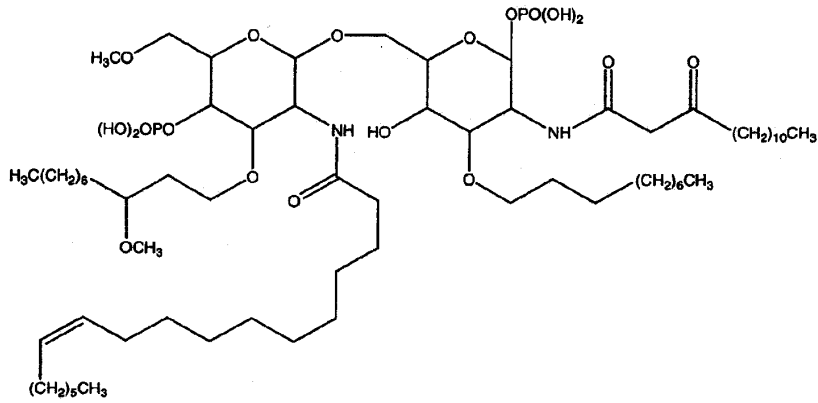
- <45>
- <46> E는 N, O, S, SO 또는 SO_2 이고;
- <47> A, B 및 D는 각각 독립적으로 직쇄 또는 측쇄 C_{1-15} 알킬 그룹이고;
- <48> R^4 는 직쇄 또는 측쇄 C_{4-20} 알킬 그룹 또는



- <49> 이며;
- <50> U와 V는 각각 독립적으로 직쇄 또는 측쇄 C_{2-15} 알킬 그룹이고;
- <51> W는 수소 또는 직쇄 또는 측쇄 C_{1-5} 알킬 그룹이고;
- <52> R^5 는 수소, $-J'$, $-J'-OH$, $-J'-O-K'$, $-J'-O-K'-OH$ 또는 $J'-O-PO(OH)_2$ 이고;
- <53> J' 와 K' 는 각각 독립적으로 직쇄 또는 측쇄 C_{1-5} 알킬 그룹이고;
- <54> R^6 는 히드록시, 할로젠, C_{1-5} 알콕시 그룹 또는 C_{1-5} 아실옥시 그룹이고;
- <55> A^1 과 A^2 는 아래와 같이 구성된 그룹에서 각각 독립적으로 선택된 것이고:

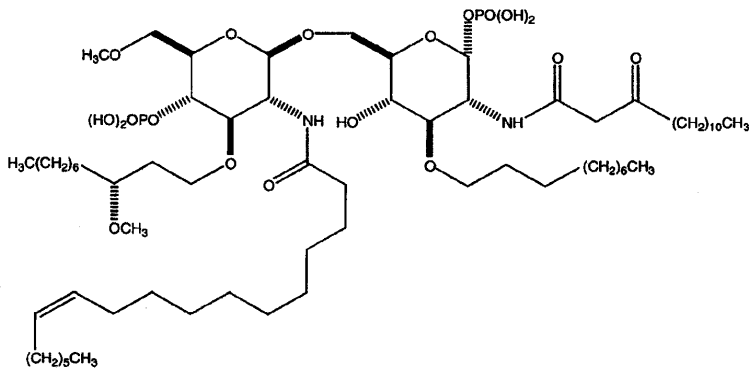


- <56>
- <57> Z는 직쇄 또는 측쇄 C_{1-10} 알킬 그룹이다.
- <58> 상기 용어 "알킬"은 측쇄 또는 직쇄이고 알킬 사슬을 따라 임의의 위치에서 하나 또는 그 이상의 할로젠 원자로 임의로 치환된 지방족 유기물 그룹을 말한다. 상기 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화합물 및 유기 또는 무기산 또는 염기의 조합으로부터 유도되는 화합물의 염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예로는 리신염(lysine salts), 트리스염(tris salts), 암모늄염 및 나트륨염 등을 들 수 있다.
- <59> 화학식 (A)의 바람직한 화합물은 화합물(1), 그 약제학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 그 입체이성질체(거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체를 포함하는)이다:



(1)

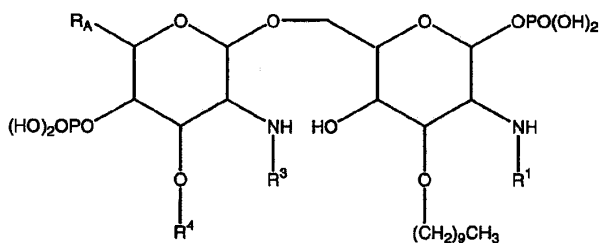
바람직한 실시예에서, 화합물(1)은 아래의 화학식으로 표현되는 화합물(1A) 또는 그 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



(1A)

화합물(1A)는 나트륨염(두 개의 $-OPO(OH)_2$ 그룹에서 두개의 수소 원자가 나트륨으로 교체된 것이다)이며, 이 화합물이 E5564이다.

다른 바람직한 화합물은 국제공개특허 제WO 96/39411호 및 미합중국특허 제5,530,113호, 제5,681,824호, 제5,750,664호, 제5,935,938호 및 제6,184,366호에 기재되어 있으며, 본 발명에서는 화학식 (B)의 화합물, 그 약제학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 그 입체 이성질체(거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체를 포함한다)를 포함한다:



(B)

여기에서 R^1 , R^3 및 R^4 는 아래와 같이 정의한다:

#	R^1	R^3	R^4
1	$COCH_2CO(CH_2)_{10}CH_3$	$CO(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$(CH_2)_2CH(OCH_3)(CH_2)_6CH_3$

2	$\text{COCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
3	$\text{COCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
4	$\text{COCH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
5	$\text{COCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$
6	$\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
7	$\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
8	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
9	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
10	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
11	$\text{COCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$

<71> 여기에서 화합물 (1)-(10)의 R_A 는 CH_2OCH_3 이고, 화합물 (11)의 R_A 는 CH_3 이다.

<72> 본 발명에서 사용할 수 있는 다른 특정한 양친성 화합물은 미합중국특허 제5,530,113호에 기재되어 있으며, 본 명세서에서 그 전부를 참고자료로 통합하였다. 이러한 화합물은 B274, B276, B286, B288, B313, B314, B379, B385, B387, B388, B398, B400, B479, B214, B218, B231, B235, B272, B287, B294, B300, B318, B377, B380, B406, B410, B425, B426, B427, B442, B451, B452, B459, B460, B464, B465, B466, B531, B415, B718, B587, B737, B736, B725, B763, B477, B510 등과 같은 예시적 지질 A 유사체를 포함한다.

<73> 상기 화합물을 제조하는 방법은 국제공개특허 제W0 96/39411호 및 미합중국특허 제5,530,113호, 제5,681,824호, 제5,750,664호, 제5,935,938호 및 제6,184,366호에 기재되어 있으며, 본 명세서에서 그 전부를 참고자료로 통합하였다.

<74> 지질다당류는 국제공개특허 제W0 96/39411호 및 미합중국특허 제5,530,113호, 제5,681,824호, 제5,750,664호, 제5,935,938호 및 제6,184,366호에 기재되어 있으며, 패혈증(sepsis), 패혈증(septicemia)(내독소혈증), 그람(gram) 음성균과 관련된 내독소혈증(고열증상을 동반하고, 염증을 유발하고, 혈관내 응고를 보급하고, 저혈압, 신장장애, 급성 신부전(acute renal failure), 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome), 성인 호흡곤란 증후군, 간세포 파괴(hepatocellular destruction) 및/또는 신부전(cardiac failure)) 및 패혈성 쇼크(septic shock)(내독성 쇼크)의 여러 가지 형태를 포함하여 이들을 필요로 하는 환자에게 임의의 지질다당류로 조정되는 질병을 치료 및/또는 예방하기 위해 사용된다. 또한 상기 특허들에 기재되어 있고 공개된 지질다당류는 그람 음성균을 포함하여 이것을 필요로 하는 환자 및 소화관에서 그람 음성균 또는 내독소의 전좌(translocation)와 관련된 질병을 앓고 있는 환자에게 조직의 다른 유형으로 인한 감염에서 국소적 또는 시스템적 염증 반응을 치료 또는 예방하기 위해 사용된다. 상기 질병들을 통틀어 시스템의 염증 반응 증후군 또는 SIRS라고 한다. "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간을 포함한다.

<75> 국제공개특허 제W0 96/39411호 및 미합중국특허 제5,530,113호, 제5,681,824호, 제5,750,664호, 제5,935,938호 및 제6,184,366호에 기재된 상기 화합물은 표적 세포의 지질다당류 활성을 적당히 억제하기 위해 제공하는 복용량; 일반적으로 상기 복용량이 환자 일인당 0.01-50mg 사이, 더욱 바람직하게는 환자 일인당 0.05-25mg 사이, 가장 바람직하게는 환자 일인당 1-12mg 사이가 되게 부여한다. 가장 바람직한 복용량은 원하는 플라스마 농도를 얻기 위한 지속적인 주입 또는 간헐량으로 3일 내지 6일간 부여하는 것이다. 그러나 어떤 일부 환자에게 특정한 복용량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성; 나이, 몸무게, 건강상태 및 치료 대상 환자의 성별; 투여 시간과 경로; 배설율; 이전에 투여하였던 다른 약제; 및 각 질병의 고통을 치료하는 등을 포함하는 여러가지 인자에 의존한다.

<76> 본 발명의 미셀과 미셀을 함유하는 용액은 암페실린 화합물이 치료 또는 예방을 위해 사용되는 것으로 알려진 것과 같이 어떤 질병 또는 질환을 치료하거나 또는 예방하는데 사용할 수 있다. 상기에서 거론한 E5564는 패혈증을 치료하는데 사용하는 것으로 알려져 있다. 본 발명에서 미셀과 미셀을 함유하는 용액이 다른 형태(구강용, 국소성, 경피내, 안구의)로도 투여될 수 있지만, 비경구적으로 투여하는 것이 바람직하다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "비경구적"은 여러가지 주입 기술로 피하주사, 정맥내 주사, 근육내 주사, 동맥주사 등을 포함한다. 본

발명에서 사용한 동맥주사와 정맥주사는 도뇨관(catheters)을 통한 투여를 포함한다. 정확한 투여를 위해 E5564를 사용하는 경우 내독소혈증의 치료를 위한 정맥주사와 같이 치료하는 조직 또는 기관으로 빠르게 접근할 수 있는 투여방법을 사용하는 것이 바람직하다.

<77> 활성성분을 함유하는 약제학적 조성물은 의도하는 투여방법에 따라 적당히 생성할 수 있다. 본 발명의 수용액 및/또는 현탁액은 이들의 제조에 적절한 첨가제와 혼합한 활성성분들을 포함한다. 상기 첨가제는 소듐 카르복시메틸셀룰로오스(sodium carboxymethylcellulose), 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸(hydroxypropyl-methyl) 셀룰로오스, 소듐 알지네이트(alginate), 폴리비닐피롤리돈(polyvinyl-pyrrolidone), 트래거캔스 고무(gum tragacanth) 및 아카시아 고무(gum acacia) 등의 현탁제, 및 자연적으로 발생하는 포스파티드(phosphatide)(레시틴), 지방산(폴리옥시에틸렌 스테아레이트)과 알킬렌 산화물의 축합물, 긴사슬 지방족 알콜(헵타데아에틸렌옥시세탄올(heptadeaethyleneoxycetanol))과 에틸렌 산화물의 축합물, 지방산과 헥시톨(hexitol) 무수물(폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레이트)에서 유래된 일부 에스테르와 에틸렌 산화물의 축합물 등의 분산제 또는 수분제 등을 포함한다.

<78> 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 주사 가능한 수용성 또는 유성의 현탁액과 같이 멸균 주사 가능한 조제 형태가 바람직하다. 상기 현탁액은 상기에서 언급한 적당한 분산제 또는 수분제 및 현탁제를 사용하여 당업계 알려진 통상적인 방법으로 제형화할 수 있다. 또한 상기 멸균 주사 가능한 조제는 1,3-부탄디올내 용액 또는 동결건조된 분말과 같이 제조된 비독성이면서 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 내에서 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액이 될 수 있다. 허용 가능한 운반제와 사용되는 용매 사이에 물, 링거스(Ringer's) 용액과 생리식염수(isotonic sodium chloride solution) 등을 사용한다. 부가적으로, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 배지로 사용된다. 상기 목적을 위해 사용되는 어떤 완화성 고정 오일은 합성된 모노- 또는 디-글리세라이드(diglycerides)를 포함하여 사용하기도 한다. 게다가, 올레산과 같은 지방산은 주사 가능한 조제에서와 마찬가지로 사용된다.

<79> 비경구적 투여를 위한 적당한 제형은 항산화제, 완충용액, 정균작용제 및 의도된 수용자의 혈액과 등장이 되도록 해주는 용질을 함유하는 수용성 및 비수용성 등장 멸균 주사액; 및 현탁제와 농후제를 포함하는 수용성 및 비수용성 멸균 현탁액을 포함한다. 상기 제형은 앰플과 바이알(vial)과 같은 밀폐된 용기에 넣어 일회 복용량 또는 여러회 복용량으로 제조하고, 이미 사용하고 있는 주사를 위한 물과 같은 멸균 액상 담체의 첨가만을 요구하는 냉동건조(동결건조)된 조건에서 저장한다. 임시 주사액과 현탁액은 앞에서 기재한 종류의 멸균 분말로부터 제조할 수 있다.

<80> 동결건조한 약제 생성물을 사용하는 경우, 임상의학자들은 일반적으로 약제학적으로 허용 가능한 용액에서 냉동건조한 조제를 재구성한다. 이는 상온 또는 냉동하에서 모두 재구성된 용액을 저장할 수 있어 바람직하다. 상기에 기재한 미셀을 냉동건조한 조제는 변함없이 잔존하는 미셀 유체 역학적 직경 분포에서 정맥내 투여를 위해 적당한 물 또는 수용성 포도당 용액으로 다시 수산화시킬 수 있다. 이러한 미셀 용액의 재구성은 상온 또는 냉각된 온도에서 미셀 유체 역학적 직경의 변화없이 저장할 수 있도록 해준다.

실시예

<85> 하기 실시예들은 단지 본 발명의 목적을 설명하기 위한 것으로, 기재된 청구항의 범위에만 한정되는 것은 아니다.

<86> 실시예 1

<87> E5564는 두개의 당부분과 네개의 긴사슬 지방산 부분으로 구성되는 지질다당류 유사체이며, 분자량은 약 1,401이다. E5564의 제조방법은 미합중국특허 제5,530,113호, 제5,681,824호, 제5,750,664호, 제5,935,938호 및 제6,184,366호 및 국제공개특허 제W0 96/39411호에 기재되어 있으며, 본 명세서에서는 그 전부를 참고자료로 통합하였다. 여러가지 미셀 유체 역학적 직경을 가지는 E5564 약제 제형은 pH와 상대이온(나트륨 등) 농도의 조절로 완성되고 아래와 같은 방법으로 제조하였다.

<88> E5564를 NaOH 용액에 60분간 용해하였다. NaOH 용액의 pH가 NaOH와 NaCl 농도 변화에 의해 9에서 13으로 변화될 수 있고, 여기서 각 용액의 Na^+ 농도는 0.01M로 일정하게 유지하였다. 용액내의 Na^+ 농도는 약 0M 내지 0.6M의

범위가 될 수 있고, 약 0.001M 내지 0.6M 정도가 바람직하다. 그런 다음 E5564/NaOH 용액을 인산 완충용액과 반응시켜 pH 7.5인 용액을 얻었다.

<89> E5564 미셀 유체 역학적 직경은 도 3에서 보여지는 바와 같이 알칼리 용액에서 단조롭게 pH가 감소하였고, 예상 밖으로 유체 역학적 직경이 7nm 내지 9nm를 가지는 미셀을 제조하였다. 더욱이 E5564 알칼리 용액의 pH가 인산 완충용액의 첨가로 pH 7.5로 조절되어도, 미셀 유체 역학적 직경이 도 4에서 보여지는 바와 같이 같게(7nm 내지 9nm) 잔존하였다. 생성된 미셀의 유체 역학적 직경은 제조와 약제학적 조성물로 이용하기 위해 사용하는 조건하에서 안정(고정된)하였다. 약제학적 조제는 액상 또는 냉동건조된 형태로 바이알에 포장되기도 한다. 고정된 유체 역학적 직경의 미셀을 액상 또는 냉동건조된 형태로 안정하게 제조하였다.

<90> 실시예 2

<91> 7nm 내지 9nm의 유체 역학적 직경을 가지는 E5564 미셀(표 1)을 상기에 기재한 것과 같이 동결건조하여 제조하였다. 미셀을 동결건조한 후 물로 재구성하고 수용성 포도당 용액(표 2)으로 희석하였다. 재구성된 용액에서 E5564의 미셀 유체 역학적 직경은 여러가지 조건하에서 재구성된 생리학적으로 허용 가능한 용액에서도 7nm 내지 9nm를 유지하였다. E5564 미셀 유체 역학적 직경은 25℃에서 24시간동안 또는 2-8℃에서 72 시간동안 물에서 재구성하여도 안정하였다. E5564 미셀 유체 역학적 직경은 5% 수용성 포도당 용액과의 혼합물을 pH 7.4로 유지하고 25℃에서 24시간동안 또는 2-8℃에서 72시간동안 저장한 후에도 안정하였다(표 2). E5564 미셀 유체 역학적 직경은 약제 생성물을 동결건조하여 25℃에서 60% 상대 습도, 또는 냉동하에 저장하여도 안정하였다(표 3). 또한 본 발명의 제조방법에 의해 제조한 미셀에서, E5564 미셀 유체 역학적 직경은 대표적인 주입기구를 사용하여 모의 실험한 투여조건하에서도 안정하였다(표 4).

<92> [표 1]

<93> 동결건조전 E5564 용액의 미셀 유체 역학적 직경 데이터

샘플	유체 역학적 직경(nm)
1	7.6nm
2	7.4nm
3	7.9nm

<95> [표 2]

<96> 재구성 및 혼합된 용액으로 저장한 후 E5564의 미셀 유체 역학적 직경

샘플	유체 역학적 직경(nm)
재구성 즉시 측정 (0.5mg/ml)	
샘플-1	8.6
샘플-2	7.7
샘플-3	6.9
25℃에서 24시간동안 저장	
샘플-1	8.2
2-8℃에서 72시간동안 저장	
샘플-1	8.3
5% 포도당 용액과 혼합즉시 측정 (0.14mg/ml)	
샘플-1	7.7
샘플-2	6.8
25℃에서 24시간동안 저장	
샘플-1	8.1
2-8℃에서 72시간동안 저장	
샘플-1	7.7

[표 3]

동결건조한 약제 생성물로 저장한 후 재구성한 용액에서 E5564의 미셀 유체 역학적 직경

샘플	유체 역학적 직경(nm)
초기	
샘플-1	8.6
샘플-2	7.7
샘플-3	6.9
2-8℃에서 6개월	
샘플-1	7.5
25℃/60% RH에서 6개월	
샘플-1	7.3
샘플-2	7.2

[표 4]

모의 실험한 정맥투여 전후 E5564 미셀 유체 역학적 직경. 투여기구를 사용하는 주입.

투여 조건	DLS에 의한 미셀 유체 역학적 직경 수치(nm)
0.5mg/ml-대조군	7.5
0.5mg/ml-1.4ml/hr-30분	7.5
0.14mg/ml-대조군	7.7
0.14mg/ml-5.0ml/hr-30분	8.7

상기 표 4의 데이터는 다음의 조건에서 얻어졌다: Microbore 60" extension set with PVC free fluid path, No. V6212(McGraw, Inc.); 3cc syringe with Luer Lok, No. 309585(Becton Dickenson); Injection site with Luer Lok, No. 2N1199(Baxter); Needle, 20G 1, No. 305175(Becton Dickenson); I.V. catheter, JELCO, No. 4050(Johnson & Johnson Medical Inc.). "DLS"는 동적 광산란(Dynamic Light Scattering)을 말한다.

실시예 3

본 발명의 제조방법을 이용하여 생성된 미셀 유체 역학적 직경에 염을 첨가하여 불안정화시킨다. 도 2는 NaCl을 첨가로 미셀 유체 역학적 직경(R90, 광산란 강도 증가로 측정된다)이 증가하는 것을 보여준다. E5564 미셀 유체 역학적 직경은 0.01M NaCl 첨가후 24시간동안 변화없이 잔존하였다. 미셀 유체 역학적 직경의 변화는 0.03M NaCl 또는 그 이상을 첨가하고 24시간 지난 후에 관찰되었다. 그러나 0.07M 이상의 NaCl을 첨가하여도 미셀 유체 역학적 직경에 즉각적으로 감지할 수 있는 변화가 없었다. 따라서, 안정성이 요구되는 시간이 24시간 이하이면 고농도의 염을 첨가할 수도 있다.

실시예 4

E5564를 pH 10.1의 수용성 수산화 나트륨 용액에 용해하여 유체 역학적 직경이 7nm인 E5564 미셀을 생성하였다. 그런 다음 상기 용액을 인산 완충용액을 함유하는 락토오스와 반응시켜 pH 7-8인 용액을 얻었다. 상기 인산 완충용액에 용해한 E5564 미셀 유체 역학적 직경은 7nm였다. 상기 용액을 0.2μm 필터를 통해 여과하여 약제학적 제조에서 통상적으로 사용되는 방법으로 멸균하였다. 상기 멸균 용액을 바이알에 채우고 동결건조하였다. 미셀 유체 역학적 직경은 냉동건조하여도 안정하였다. 냉동건조된 생성물을 물로 다시 수산화하여도 E5564 미셀 유체 역학적 직경이 7nm였다.

본 발명에서 언급한 모든 특허, 특허출원 및 공개자료는 그 전부를 본 명세서에서 참고자료로 통합하였다.

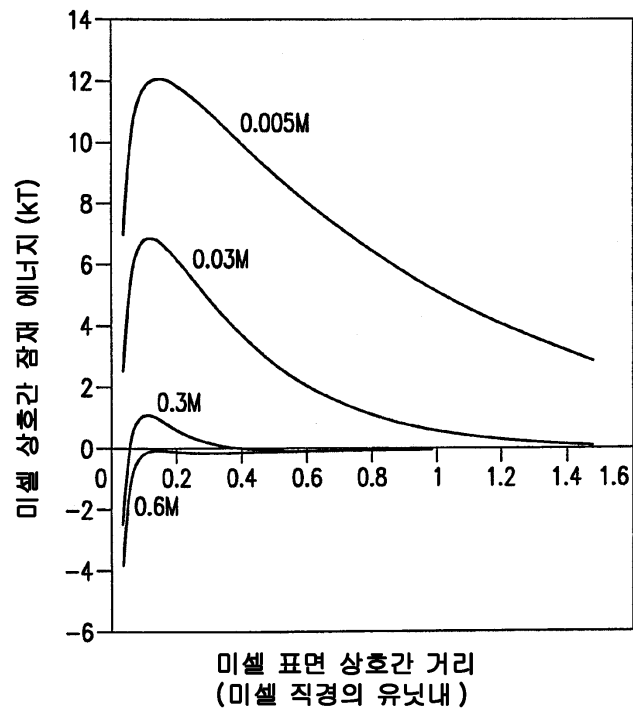
본 발명은 상세히 설명되어 있기는 하지만, 본 발명 또는 기재된 청구항의 의도 및 범주로부터 벗어나지 않는 변화 및 변형이 당업자에 의해 인식될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

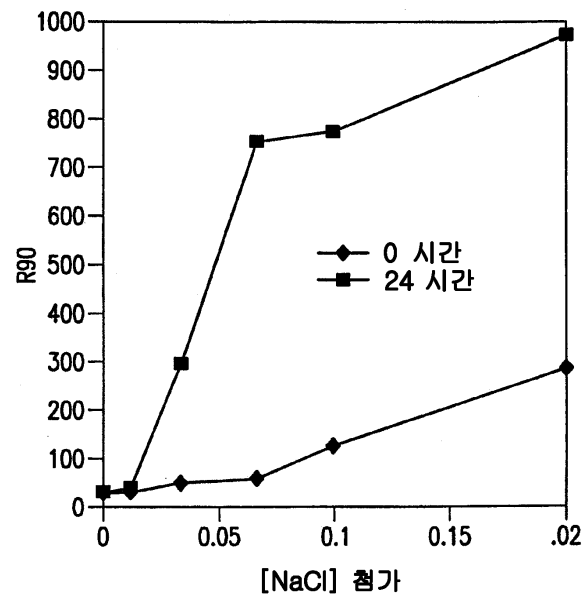
- <81> 도 1은 V_{\max}/kT 와 염 농도 사이의 관계를 보여주는 그래프이다.
- <82> 도 2는 NaCl을 첨가한 상태에서 미셀 유체 역학적 직경(빛의 산란 강도의 증가로 측정, R_{90})의 증가를 보여주는 그래프이다.
- <83> 도 3은 NaCl을 첨가하여 일정한 나트륨 농도에서 알칼리성 용액 내의 E5564의 미셀 유체 역학적 직경을 보여주는 그래프이다.
- <84> 도 4는 일정한 나트륨 농도(0.01N Na)에서 pH 7.6인 인산 완충용액 내의 E5564를 NaOH 용액에 용해하여 pH 변화와 미셀 유체 역학적 직경 사이의 관계를 보여주는 그래프이다.

도면

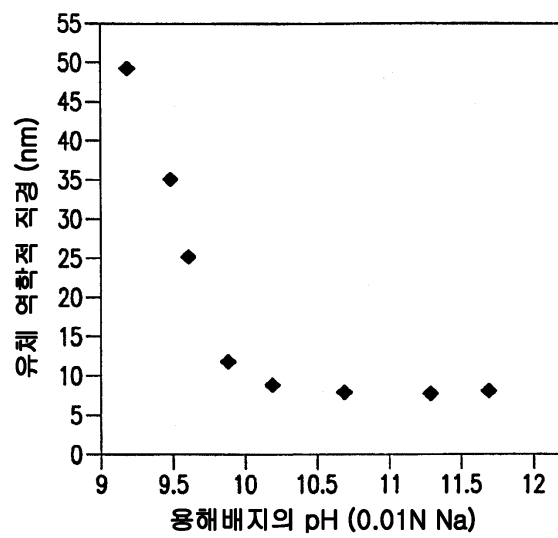
도면1



도면2



도면3



도면4

