



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0076818
(43) 공개일자 2013년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/536 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7030186
(22) 출원일자(국제) 2011년04월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년11월19일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2011/000620
(87) 국제공개번호 WO 2011/131943
국제공개일자 2011년10월27일
(30) 우선권주장
1296/MUM/2010 2010년04월20일 인도(IN)

(71) 출원인
시플라 리미티드
인도 뭄바이 400 008 뭄바이 센트럴
(72) 발명자
룰라, 아마르
인도 마하라슈트라 뭄바이 400 005 코라바 쿠페
파라데 13티에이치 플로어 131 메이커 타워즈 엘
말호트라, 지나
인도 마하라슈트라 뭄바이 400 010 마즈가온 오
퍼짓 마즈가온 포스트 오피스 4 앤더슨 하우스
(74) 대리인
오국진

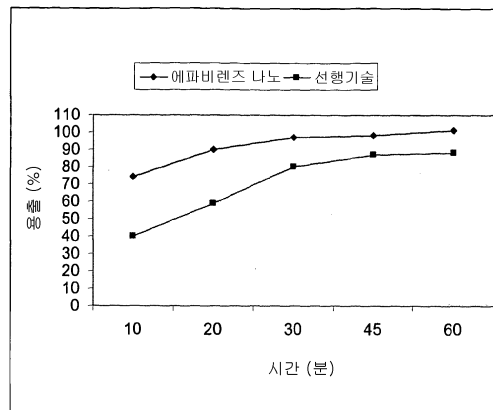
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **약학 조성물**

(57) 요약

에파비렌즈가 나노입자 형태인, 에파비렌즈를 포함하는 약학 조성물.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

입자 형태의 에파비렌즈를 포함하는 조성물로서, 실질적으로 모든 입자가 1 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 1종의 표면 안정화제, 적어도 1종의 점증제, 및 적어도 1종의 중합체를 추가로 포함하고, 실질적으로 모든 입자가 1 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 표면 안정화제가 계면활성제인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 계면활성제가 양성, 비-이온성, 양이온성, 또는 음이온성 계면활성제인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리소르베이트; 소듐 도데실 설페이트 (소듐 라우릴 설페이트); 라우릴 디메틸 아민 옥사이드; 도큐세이트 소듐; 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드 (CTAB); 폴리에톡실화된 알코올; 폴리옥시에틸렌 소르비탄; 옥톡시놀; N,N-디메틸도데실아민-N-옥사이드; 헥사데실 트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리옥실 10 라우릴 에테르, 브리즈(brij), 소듐 테옥시콜레이트 또는 소듐 콜레이트와 같은 담즙 염; 폴리옥실 피마자유; 노닐페놀 에톡실레이트; 시클로텍스트린; 레시틴; 메틸벤제토늄 클로라이드; 카르복실레이트; 설포네이트; 페트롤리움 설포네이트; 알킬벤젠설포네이트; 나프탈렌설포네이트; 및 올레핀 설포네이트; 설페이트 계면활성제; 알킬 설페이트; 설페이트화된 천연 오일 또는 지방; 설페이트화된 에스테르; 설페이트화된 알칸올아미드; 선택적으로 에톡실화 및 설페이트화된 알킬페놀; 에톡실화된 지방족 알코올; 폴리옥시에틸렌; 카르복실 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 에스테르; 안히드로소르비톨 에스테르 또는 이의 에톡실화된 유도체; 지방산의 글리콜 에스테르; 카르복실 아미드; 모노알칸올아민 축합물; 폴리옥시에틸렌 지방산 아미드; 4급 암모늄 염; 아미드 결합을 갖는 아민; 폴리옥시에틸렌 알킬 아민; 폴리옥시에틸렌 알리시클릭(alicyclic) 아민; N,N,N,N 테트라키스 치환된 에틸렌디아민; 2-알킬-1-히드록시에틸-2-이미다졸린; N-코코-3-아미노프로피온산 또는 이의 소듐염; N-탈로우-3-이미노디프로피오네이트 디소듐염; N-카르복시메틸-n-디메틸-n-9 옥타데세닐 암모늄 히드록사이드; n-코코아미드에틸-n-히드록시에틸글라이신 소듐염; 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 도큐세이트 소듐 및/또는 소듐 라우릴 설페이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 점증제가 락토오즈; 수크로오즈; 사카로오즈; 말토덱스트린과 같은 가수분해 전분; 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 점증제가 수크로오즈인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체가 히드록시프로필셀룰로오즈; 히드록시메틸셀룰로오즈; 히드록시프로필메틸셀룰로오즈; 메틸셀룰로오즈 중합체; 히드록시에틸셀룰로오즈; 소듐

카르복시메틸셀룰로오즈; 카르복시메틸렌 히드록시에틸셀룰로오즈 및/또는 카르복시메틸 히드록시에틸셀룰로오즈; 아크릴산, 아크릴아미드와 같은 아크릴계 중합체, 및 무수 말레인산 중합체 및 공중합체; 또는 이들의 용융물(blend); 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 중합체가 히드록시프로필메틸셀룰로오즈인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 모든 입자가 1 나노미터 이상의 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하고, 상기 입자가 상기 담체의 표면 상에 흡착되어 있는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 담체가 1종 이상의 희석제 또는 충전제; 1종 이상의 결합제; 1종 이상의 활택제; 1종 이상의 윤활제; 1종 이상의 봉쇄제; 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 담체가 락토오스 1수화물, 미결정 셀룰로오즈 및 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 제형, 분말 제형, 캡슐제 제형, 또는 액제 제형의 형태인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 17

에파비렌즈, 적어도 1종의 표면 안정화제, 적어도 1종의 점증제, 및 적어도 1종의 중합체를 균질화하여 상기 표면 안정화제, 점증제, 및 중합체 중의 에파비렌즈의 균질화된 분산액을 제조하는 단계; 상기 균질화된 분산액을 분쇄하여 1 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는 입자의 슬러리를 제조하는 단계; 및 상기 분쇄된 슬러리를 담체 상에 흡착시켜 과립을 형성하는 단계를 포함하는, 약학 조성물의 제조방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 과립을 타정하여 정제를 형성시키거나, 캡슐에 충전시키거나, 혹은 분말 제형으로서 제공되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 과립을 사용하여 액체 투여 제제를 형성시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표면 안정화제가 계면활성제인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 계면활성제가 양성, 비-이온성, 양이온성, 또는 음이온성 계면활성제인 것을 특징으로

하는 제조방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리소르베이트; 소듐 도데실 설페이트 (소듐 라우릴 설페이트); 라우릴 디메틸 아민 옥사이드; 도큐세이트 소듐; 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드 (CTAB); 폴리에톡실화된 알코올; 폴리옥시에틸렌 소르비탄; 옥톡시놀; N,N-디메틸도데실아민-N-옥사이드; 헥사데실 트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리옥실 10 라우릴 에테르, 브리즈(brij), 소듐 테옥시콜레이트 또는 소듐 콜레이트와 같은 담즙염; 폴리옥실 피마자유; 노닐페놀 에톡실레이트; 시클로텍스트린; 레시틴; 메틸벤제토늄 클로라이드; 카르복실레이트; 설포네이트; 페트롤리움 설포네이트; 알킬벤젠설포네이트; 나프탈렌설포네이트; 및 올레핀 설포네이트; 설페이트 계면활성제; 알킬 설페이트; 설페이트화된 천연 오일 또는 지방; 설페이트화된 에스테르; 설페이트화된 알칸올아미드; 선택적으로 에톡실화 및 설페이트화된 알킬페놀; 에톡실화된 지방족 알코올; 폴리옥시에틸렌; 카르복실 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 에스테르; 안히드로소르비톨 에스테르 또는 이의 에톡실화된 유도체; 지방산의 글리콜 에스테르; 카르복실 아미드; 모노알칸올아민 축합물; 폴리옥시에틸렌 지방산 아미드; 4급 암모늄염; 아미드 결합을 갖는 아민; 폴리옥시에틸렌 알킬 아민; 폴리옥시에틸렌 알리시클릭(alicyclic) 아민; N,N,N 테트라키스 치환된 에틸렌디아민; 2-알킬-1-히드록시에틸-2-이미다졸린; N-코코-3-아미노프로피온산 또는 이의 소듐염; N-탈로우-3-이미노디프로피오네이트 디소듐염; N-카르복시메틸-n-디메틸-n-9 옥타데세닐 암모늄 히드록사이드; n-코코아미드에틸-n-히드록시에틸글라이신 소듐염; 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 도큐실 소듐 및/또는 소듐 라우릴 설페이트인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 점증제가 락토오즈; 수크로오즈; 사카로오즈; 말토텍스트린과 같은 가수분해 전분; 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 점증제가 수크로오즈인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 26

제17항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체가 히드록시프로필셀룰로오즈; 히드록시메틸셀룰로오즈; 히드록시프로필메틸셀룰로오즈; 메틸셀룰로오즈 중합체; 히드록시에틸셀룰로오즈; 소듐 카르복시메틸셀룰로오즈; 카르복시메틸렌 히드록시에틸셀룰로오즈 및/또는 카르복시메틸 히드록시에틸셀룰로오즈; 아크릴산, 아크릴아미드와 같은 아크릴계 중합체, 및 무수 말레인산 중합체 및 공중합체; 또는 이들의 융합물(blend); 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 중합체가 히드록시프로필메틸셀룰로오즈인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 모든 입자가 1 나노미터 이상의 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 29

제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 1종 이상의 희석제 또는 충전제; 1종 이상의 결합제; 1종 이상의 활택제; 1종 이상의 윤활제; 1종 이상의 봉해제; 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 30

제17항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 락토오스 1수화물, 미결정 셀룰로오스 및 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 31

제17항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 유동층 과립기 중에서 상기 과립 상에 상기 슬러리를 분무함으로써, 상기 분쇄된 슬러리를 상기 입자 상에 흡착시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 32

제17항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분쇄된 슬러리를 흡착시키는 단계 후에, 상기 과립을 건조 및 혼합하는 것을 추가로 포함하는 제조방법.

청구항 33

HIV의 치료에 있어서의 사용을 위한, 입자 형태의 에파비렌즈를 포함하는 조성물로서, 실질적으로 모든 입자가 1 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는 조성물.

청구항 34

HIV의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의, 입자 형태의 에파비렌즈를 포함하는 조성물로서, 실질적으로 모든 입자가 1 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는 조성물의 용도.

청구항 35

입자 형태의 에파비렌즈를 포함하는 조성물로서, 실질적으로 모든 입자가 1 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는 조성물의 치료학적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는 HIV의 치료방법.

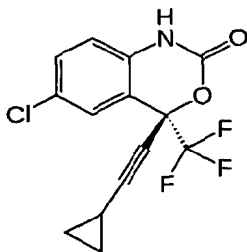
명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 항-레트로바이러스 약물을 포함하는 약학 조성물, 상기 조성물의 제조방법, 치료학적 용도 및 이를 사용한 치료방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 에파비렌즈는 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제인, 벤즈옥사진온류 계열에 속하는, (S)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤즈옥사진-2-온의 국제 일반명(non-proprietary name)이다. 에파비렌즈는 하기 구조식을 가지고 있다.



[0003]

[0004] 에파비렌즈는 인간 면역 시스템의 점진적인 파괴를 야기함으로써 AIDS를 발생시키는 레트로바이러스인 인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 치료에 유효하다. 에파비렌즈는 매우 강력한 역전사효소 억제제이며, HIV 역전사효소 저항에 대하여도 유효하다. 에파비렌즈는 결정형의 친유성 고체이며, 5.4의 로그 옥탄올 물 분배계수 및 9.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 수-용해도를 갖는다.

[0005] 에파비렌즈는 생물약학적 분류 시스템(Biopharmaceutical Classification System)의 클래스 II 약물(낮은 용해도, 높은 투과도)로 분류된다. 에파비렌즈와 같은 클래스 II 약물은 위장관(GI) 액에서의 부적절한 약물 용해도로 인하여 낮은 위장관(GI) 흡수를 나타낸다. 또한, 에파비렌즈는 결정형의 친유성 고체이며, 9.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 수-용해도를 가지며, 0.037 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ 의 낮은 고유 용출율(intrinsic dissolution rate, IDR)을 갖는다. 0.1

mg/cm²/min 미만의 IDR을 갖는 약물은 용출이 흡수에 있어서의 율속 단계이며, 이는 또한 환자의 음식 섭취/절식 상태에 의해 영향을 받는다. 이는 차례로 최대 혈장 농도에 영향을 줄 수 있으며, 투여량의 계산 및 투여 용법(dosing regimens)을 더욱 복잡하게 한다.

- [0006] 이는 에파비렌즈에 대한 용출 개선의 중요성을 시사한다. 더욱이, 대부분의 이러한 새로운 화합물질들은 이들의 높은 투과도에도 불구하고, 소장 상부에서만 흡수된다. 결과적으로, 이러한 약물이 위장관 부위에서 완전하게 방출되지 않는다면, 이들은 매우 낮은 생체이용율을 가지게 된다. 따라서, 이러한 단점을 제거하기 위하여 약물의 치료학적 투여량을 증가시킬 필요가 있다; 그러나, 투여량의 증가는 약물의 부작용 증가로 이어질 수 있다.
- [0007] 위장관에서 에파비렌즈의 용해도를 개선하기 위한 다양한 선행기술 제제가 보고된 바 있다. 예를 들어, 사용된 접근법 중 하나는, Indrajit 등에 의해 Macromolecular symposia in 2010, 287, 51-59에 의해 보고된 바와 같이, 약물을 시클로덱스트린에 1:1 몰비로 캡슐화(encapsulation)하는 것이다. 그러나, 에파비렌즈의 높은 투여량을 고려할 때, 시클로덱스트린을 사용하여 경구용 제형을 개발하는 것은 실제로 곤란하다.
- [0008] 고체 분산체 및 폐질화 기술이 또한 Madhavi 등에 의해 "Dissolution enhancement of efavirenz by solid dispersion and PEGylation techniques"; International Journal of Pharmaceutical Investigation, 2011 (1), 29-34에서 제안된 바 있으며, 여기에서 약물 및 담체를 동일한 용매에 가한 다음, 균질화시키고 용매를 증발시켜 에파비렌즈의 고체 분산체를 형성시킨다. 그러나, 온도, 습도, 및 중합체의 양으로 인한 무정형 고체 분산체의 재결정화는 용출율의 감소를 초래하여 결과적으로 생체이용율을 감소시킬 수 있다. 또한, 상기 문헌은 에파비렌즈 및 PEG 6000을 별도로 유기용매에 용해시킨 다음, 약물 용액을 PEG 용액에 교반하면서 붓고, 혼합물을 밤새 인큐베이션 한 후, 용매를 증발시켜 폐질화된 화합물을 얻음으로써, 1:1 및 1:2 중량비의 약물-PEG 접합체(drug-PEG conjugates)를 제조하는 것을 또한 기술하고 있다. 그러나, 폐질화는 많은 가공 단계를 필요로 하는 복잡한 공정이다.
- [0009] W099/61026은 에파비렌즈의 정제 제형을 개시하고 있으며, 여기에서 락토오스를 과립외적으로(extragranularly) 가함으로써 에파비렌즈의 캡슐 제제와 생물학적으로 동등한 안정한 정제 제제를 얻는다. 그러나, 상기 특허는 어떠한 생물학적 동등성 데이터도 제공하고 있지 않다.
- [0010] US6555133 B2는, 위장관 내에서 약물의 용출율을 증진시켜 체내에서 약물의 흡수율 및 흡수량을 개선하는, 하나 이상의 속붕해제(super disintegrants)를 함유하는 에파비렌즈의 개선된 경구용 제형을 제공한다. 그러나, 전분 글리콜산나트륨과 같은 속붕해제의 과량 사용은, 붕해 매질의 추가적인 침투에 대하여 두꺼운 장벽을 형성할 수 있고 또한 정제의 붕해를 방해할 수 있는, 전분글리콜산나트륨에 의해 형성되는 점성의 겔 층 형성으로 인하여 정제의 붕해에 부정적인 영향을 미칠 수 있다[Development of Fast Dispersible Aceclofenac Tablets: Effect of Functionality of Superdisintegrant, C. Mallikarjuna Setty and et al; Received February 7, 2007; Revised January 16, 2008; Accepted March 12, 2008]
- [0011] 그러므로, 약물의 투여량을 줄이면서도 에파비렌즈의 용해도 개선 및 이에 의한 경구 생체이용율의 개선은, 특히 경구용 약물 수송 시스템을 위한 가장 도전적인 과제들 중 하나로 남아있다. 선행기술 제제에 비하여 증진된 생체이용율을 나타내는 에파비렌즈의 조성물을 제공하는 것이 요망된다. 따라서, 약물의 개선된 용해도 및 용출 특성을 갖는 에파비렌즈 제제를 개발하여야 하는 충족되지 못한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 발명의 목적

[0013] 본 발명의 목적은 개선된 용해도 및 용출을 갖는 에파비렌즈의 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 에파비렌즈를 포함하는 약학 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 발명의 요약

[0016] 본 발명의 일 태양에 따라, 입자 형태의 에파비렌즈를 포함하는 조성물로서, 실질적으로 모든 입자가 1 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는 조성물이 제공된다.

- [0017] 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 적어도 1종의 표면 안정화제, 적어도 1종의 점증제, 및 적어도 1종의 중합체를 추가로 포함하고, 실질적으로 모든 입자가 1 마이크로미터 이하의 입자 크기를 갖는다.
- [0018] 바람직한 구현예에서, 모든 입자는 1 나노미터 이상의 입자 크기를 갖는다.
- [0019] 상기에서 기술된 조성물은 약학 조성물을 포함할 수 있으며, 혹은 약학 조성물을 형성하기 위하여 사용될 수도 있다.
- [0020] 본 발명의 다른 태양에 따라, 에파비렌즈 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 유도체, 수화물, 결정다형체, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 약학 조성물로서, 에파비렌즈의 입자 크기가 나노미터 범위인 약학 조성물이 제공된다.
- [0021] 본 발명의 또다른 태양에 따라, 에파비렌즈 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 유도체, 수화물, 결정다형체, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 약학 조성물로서, 에파비렌즈의 입자 크기가 나노미터 범위인 약학 조성물의 제조방법이 제공된다.
- [0022] 본 발명의 또다른 태양에 따라, 본 발명에 따른 약학 조성물을 사용한 치료방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 상세한 설명
- [0024] 에파비렌즈는 낮은 용해도 및 낮은 용출을 갖는 클래스 II 약물이다. 생체이용율은 약물이 투여후 표적 조직에 사용가능하게 되는 정도이다. 제형, 입자 크기, 예를 들어 약물의 용출율과 같은 다양한 성질을 포함한 많은 인자가 생체이용율에 영향을 줄 수 있다. 낮은 생체이용율은 약학 조성물, 특히 물에 난용성인 활성성분을 함유하는 약학 조성물의 개발에 있어서 직면하게 되는 심각한 문제이다. 수-난용성 약물, 즉 약 10 ml/ml 미만의 용해도를 갖는 약물은 위장관으로부터 순환계로 흡수되기 전에 쉽게 제거된다. 그러므로, 에파비렌즈 제제의 개발은 발명자에게 도전을 부여한다. 본 발명의 발명자들은 놀랍게도, 에파비렌즈의 용출 특성이 에파비렌즈의 입자 크기를 나노미터 범위로 낮춤으로써 현저하게 개선되어, 위장관으로부터 약물의 더욱 우수한 흡수 및 생체이용율을 나타낸다는 것을 발견하였다.
- [0025] 본 발명은 따라서 나노 형태의 에파비렌즈를 포함하는 약학 조성물 및 이의 제조방법을 제공한다.
- [0026] 본 명세서 및 특허청구범위 전체에서 사용되는 용어 "에파비렌즈"는 에파비렌즈뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 유도체, 프로드럭, 라세믹 혼합물, 결정다형체를 포함하는 광범위한 의미로 사용된다.
- [0027] 소수성 약물의 나노화는 일반적으로 화학적 침전[상향식 기술(bottom-up technology)] 또는 분해[하향식 기술(top-down technology)]를 통한 약물 나노결정의 제조를 포함한다. 소수성 약물의 입자 크기를 줄이기 위하여 상이한 방법들이 사용될 수 있으며, 예를 들어 Huabing Chen 등은 "Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs," Drug Discovery Today, Volume 00, Number 00, March 2010에서 나노제제를 개발하기 위한 다양한 방법을 논의하고 있다.
- [0028] 본 발명의 나노입자는 분쇄, 침전, 및 균질화와 같은 방법에 의해 얻어질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0029] 본 발명의 일 구현예에 따라, 분쇄(milling) 방법은 에파비렌즈가 거의 녹지않는 액체 분산 매질 중에 에파비렌즈 입자를 분산시킨 후, 분쇄 펄(milling pearls)과 같은 분쇄매(grinding media)의 존재하에서 기계적 수단을 적용하여 에파비렌즈의 입자 크기를 원하는 평균 입자 크기로 줄이는 것을 포함한다.
- [0030] 본 발명의 다른 구현예에 따라, 침전(precipitation) 방법은 약물 결정의 핵화(nucleation) 및 성장에 의한 결정형 또는 반-결정형 에파비렌즈 나노입자의 형성을 포함한다. 전형적인 방법에서, 약물 씨드(seeds)의 핵화가 가능하도록 약물 분자를 먼저 아세트, 테트라히드로퓨란, 또는 N-메틸-2-피롤리돈과 같은 적절한 유기 용매 중에 과포화 농도로 용해시킨다. 이후, 트윈 80, 폴록사머 188 또는 레시틴과 같은 안정화제의 존재하에서 물과 같은 반응매에 상기 유기 혼합물을 가함으로써, 약물 나노결정을 형성시킨다. 용매 및 안정화제 및 혼합 방법의 선택은 약물 나노결정의 크기 및 안정성을 조절하는 핵심 인자이다.
- [0031] 본 발명의 또다른 구현예에 따라, 균질화(homogenization) 방법은 결정형 에파비렌즈 및 안정화제의 현탁액을 균질화기의 좁은 갭(gap)을 통하여 고압(500-2000 bar)으로 통과시키는 것을 포함한다. 상기 압력은 거친 입자

를 나노입자로 분쇄하는, 공동(cavitation), 충돌(collision) 및 전단(shearing)과 같은 강력한 파괴력을 생성한다.

[0032] 본 발명의 또다른 구현예에 따라, 분무-동결 건조(spray-freeze drying) 방법은 과냉각 액체(액체 질소) 또는 클로로플루오로카본 혹은 플루오로카본과 같은 할로카본 냉매로 채워진 스프레이 챔버내로의 수성 에파비렌즈 용액의 분사(atomization)를 포함한다. 물은 액체 액적이 고체화된 후 승화에 의해 제거된다.

[0033] 본 발명의 또다른 구현예에 따라, 초임계 유체 기술(supercritical fluid technology)의 방법은 초임계 유체인 이산화탄소 중의 분산액으로부터 에파비렌즈의 조절된 결정화를 포함한다.

[0034] 본 발명의 또다른 구현예에 따라, 이중 에멀전/용매 증발 기술(double emulsion/solvent evaporation technique)의 방법은 수중유(o/w) 에멀전의 제조 및 이어지는 증발을 통한 오일 상의 제거를 포함한다. 상기 에멀전은 에파비렌즈, 중합체 및 유기용매를 함유하는 유기상을 유화제를 함유하는 수성 용액에 유화시킴으로써 제조된다. 상기 유기용매는 중합체 상으로부터 수성 상으로 확산된 후 증발되고, 에파비렌즈-로딩된 중합체성 나노입자(polymeric nanoparticle)를 형성한다.

[0035] 본 발명의 또다른 구현예에 따라, PRINT(Particle replication in non-wetting templates) 방법은, 다양한 유기 입자를 제작하기 위한, 고해상도 임프린트 전사(high-resolution imprint lithography)를 가능하게 하는 저-표면에너지 플루오로폴리머 몰드의 사용을 포함한다. PRINT는 20 nm 부터 100 nm 이상 범위의 에파비렌즈의 입자 크기를 정확히 제조할 수 있다.

[0036] 본 발명의 또다른 구현예에 따라, 열 응축(thermal condensation) 방법은, 에파비렌즈 용액으로부터 고농도 응축 서브마이크론 내지 나노 크기의 에어로졸을 생성하기 위한, 모세관 에어로졸 발생기(capillary aerosol generator, CAG)의 사용을 포함한다.

[0037] 본 발명의 또다른 구현예에 따라, 초음파(ultrasonication) 방법은 입자 합성 또는 침전의 과정에서 초음파를 적용하여, 에파비렌즈의 더 작은 입자를 야기하고 또한 크기 균일성을 증가시키는 것을 포함한다.

[0038] 본 발명의 또다른 구현예에 따라, 분무 건조(spray drying) 방법은 실온에서 공급 용액을 제공하고, 이를 노즐(여기에서 상기 용액이 노즐 가스에 의해 분사된다)을 통하여 펌핑(pumping)하는 것을 포함한다. 분사된 용액은 특정 챔버 내에서 미리 가열된 건조 가스에 의해 건조되어 시스템으로부터 수분을 제거함으로써, 에파비렌즈의 건조 입자를 형성한다.

[0039] 본 발명의 바람직한 구현예에 따라, 에파비렌즈의 나노화는 적어도 1종의 표면 안정화제, 적어도 1종의 점증제(viscosity building agent) 및 적어도 1종의 중합체와 함께, 에파비렌즈를 나노분쇄(nanomilling)하는 것을 포함한다.

[0040] 본 발명에 따라 나노분쇄된 에파비렌즈는 5 μm 이하의 입자 크기, 바람직하게는 3 μm 이하의 입자 크기, 더욱 바람직하게는 1 μm 이하의 입자 크기를 나타낸다.

[0041] 본 발명은 따라서, 나노분쇄된 에파비렌즈의 과립을 포함하는 약학 조성물로서, 상기 과립이 에파비렌즈와 함께 적어도 1종의 표면 안정화제, 적어도 1종의 점증제, 및 적어도 1종의 중합체 및 선택적으로 다른 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0042] 본 발명에 따른 상기 표면 안정화제라는 표현은 나노분쇄된 약물의 증가된 표면 전하를 안정화시킬 수 있는 계면활성제를 의미한다. 어떠한 계면활성제도 적합하며, 이는 양성(amphoteric), 비-이온성, 양이온성, 또는 음이온성일 수 있다. 적절한 계면활성제가 본 발명에 의해 제공되는 고체 제형에 포함될 수 있다. 음이온성, 양이온성, 비-이온성, 및 양성 군으로부터의 비제한적인 예는 폴리소르베이트, 소듐 도데실 설페이트 (소듐 라우릴 설페이트), 라우릴 디메틸 아민 옥사이드, 도큐세이트 소듐, 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드 (CTAB) 폴리에톡실화된 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비탄, 옥톡시놀(Octoxynol), N,N-디메틸도데실아민-N-옥사이드, 헥사데실트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리옥실 10 라우릴 에테르, 브리ज(Brij), 담즙염 (소듐 데옥시콜레이트, 소듐 콜레이트), 폴리옥실 피마자유, 노닐페놀 에톡실레이트, 시클로텍스트린, 레시틴, 메틸벤제토늄 클로라이드, 카르복실레이트, 설포네이트, 페트콜리움 설포네이트, 알킬벤젠설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 올레핀 설포네이트, 알킬 설페이트, 설페이트, 설페이트화된 천연 오일 및 지방, 설페이트화된 에스테르, 설페이트화된 알칸올아미드, 알킬페놀, 에톡실화 및 설페이트화된, 에톡실화된 지방족 알코올, 폴리옥시에틸렌 계면활성제, 카르복실 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 안히드로소르비톨 에스테르 및 이의 에톡실화된 유도체, 지방산의 글리콜 에스테르, 카르복실 아미드, 모노알칸올아민 축합물, 폴리옥시에틸렌 지방산 아미드, 4급

암모늄염, 아마이드 결합(amide linkages)을 갖는 아민, 폴리옥시에틸렌 알킬 및 알리시클릭(alicyclic) 아민, N,N,N,N 테트라키스 치환된 에틸렌디아민, 2-알킬-1-히드록시에틸-2-이미다졸린, N-코코-3-아미노프로피온산(N-coco-3-aminopropionic acid)/소듐염, N-탈로우-3-이미노디프로피오네이트 디소듐염(N-tallow-3-iminodipropionate disodium salt), N-카르복시메틸-n-디메틸-n-9 옥타데세닐 암모늄 히드록사이드, n-코코아미드에틸-n-히드록시에틸글라이신 소듐염(n-cocoamidethyl-n-hydroxyethylglycine sodium salt) 등을 포함한다.

[0043] 용어 점증제는 제제의 점도를 증가시켜 적용된 조작 조건하에서 나노입자들의 물리적 상호작용을 방지함으로써 나노입자를 안정화시킬 수 있는 첨가제를 의미한다. 이러한 첨가제의 예는 락토오즈, 수크로오즈, 사카로오즈, 가수분해 전분(말토덱스트린) 등과 같은 당 유도체이다. 이들이 혼합물이 또한 적합하다.

[0044] 중합체의 적합한 예는 히드록시프로필셀룰로오즈, 히드록시메틸셀룰로오즈, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 메틸셀룰로오즈 중합체, 히드록시에틸셀룰로오즈, 소듐 카르복시메틸셀룰로오즈, 카르복시메틸렌 및 카르복시메틸 히드록시에틸셀룰로오즈와 같은 셀룰로오즈 유도체; 아크릴산, 아크릴아미드와 같은 아크릴계 중합체, 및 무수 말레인산(maleic anhydride) 중합체 및 공중합체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 중합체의 융합물(blend)이 또한 적합하다.

[0045] 본 발명은 약물, 적어도 1종의 표면 안정화제, 적어도 1종의 점증제, 및 적어도 1종의 중합체를 균질화하여 상기 표면 안정화제, 점증제, 및 중합체 중의 약물의 균질화된 분산액을 제조하는 단계; 상기 단계의 균질화된 분산액을 나노분쇄하여 나노분쇄된 슬러리를 제조하는 단계; 및 상기 나노분쇄된 슬러리를 담체 상에 흡착시켜 과립을 형성하는 단계를 포함하는, 약학 조성물의 제조방법을 제공한다.

[0046] 일 구현예에서, 상기 슬러리 중의 활성 성분의 중량백분율은 5 내지 60 중량% 범위이다.

[0047] 상기 과립은 캡슐에 충전시키거나, 혹은 타정하여 정제를 형성시키거나, 혹은 사시에(sachets)로 제공되거나 혹은 재구성(reconstitution)을 위한 분말로서 제공될 수 있다.

[0048] 본 발명에 따른 고체 제형은 선택적으로 코팅될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 상기 제제는 밀봉코팅되고(seal coated) 추가로 필름코팅될 수 있다.

[0049] 선택적으로, 나노분쇄된 슬러리는 현탁제와 같은 액체 제형을 제제화하는데 사용될 수 있다.

[0050] 여기에서 사용되는 용어 담체는 담체, 희석제 또는 충전제, 결합제, 활택제, 윤활제, 및 봉해제와 같은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 성분을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0051] 본 발명에 의해 제공되는 고체 제형에 있어서의 사용을 위한 적합한 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 충전제의 비제한적인 예는 락토오즈(예를 들어, 분무-건조된 락토오즈, α -락토오즈, β -락토오즈), 상표 Tablettose로 구입가능한 락토오즈, 상표 Pharmatose로 구입가능한 다양한 등급의 락토오즈 또는 다른 상업적으로 구입가능한 형태의 락토오즈, 락티톨, 사카로오즈, 소르비톨, 만니톨, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로오즈, 말토덱스트린, 크로스카르멜로스 소듐, 미결정 셀룰로오즈(예를 들어, 상표 Avicel로 구입가능한 미결정 셀룰로오즈), 히드록시프로필셀룰로오즈, L-히드록시프로필셀룰로오즈(저 치환된), 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC), 메틸셀룰로오즈 중합체(예를 들어 Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M 등), 히드록시에틸셀룰로오즈, 소듐 카르복시메틸셀룰로오즈, 카르복시메틸렌, 카르복시메틸 히드록시에틸셀룰로오즈 및 다른 셀룰로오즈 유도체, 전분 또는 변성 전분(감자 전분, 옥수수 전분, 황색옥수수(maize) 전분 및 쌀 전분을 포함) 등을 포함한다.

[0052] 전형적으로, 윤활제 및 활택제가 본 발명에 의해 제공되는 고체 제형에 또한 포함될 수 있다. 이들의 비제한적인 예는 스테아르산 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 또는 다른 금속 스테아레이트), 탈크, 왁스(예를 들어, 미결정 왁스) 및 글리세라이드, 경질 광유(light mineral oil), PEG, 실리카산(silica acid) 또는 그의 유도체 또는 염(예를 들어, 실리카이트, 실리콘 디옥사이드, 콜로이드 실리콘 디옥사이드 및 이들의 중합체, 크로스포비돈, 마그네슘 알루미늄실리카이트 및/또는 마그네슘 알루미늄 메타실리카이트), 지방산의 수크로오즈 에스테르, 수소화된 식물유(예를 들어, 수소화된 피마자유), 또는 이들의 혼합물 또는 다른 적절한 활택제를 포함한다.

[0053] 적합하게는, 하나 이상의 결합제가 본 발명에 의해 제공되는 고체 제형에 또한 존재할 수 있으며, 적합한 결합제의 비제한적인 예는 예를 들어, 폴리비닐 피롤리돈(또한 포비돈으로 알려져 있다), 폴리에틸렌 글리콜, 아카시아, 알긴산, 한천, 칼슘 카라기난, 에틸 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 히드록시

프로필 메틸 셀룰로오즈, 소듐 카르복시메틸셀룰로오즈와 같은 셀룰로오즈 유도체, 텍스트린, 젤라틴, 아라비아 검(gum arabic), 구아검, 트라가칸스(tragacanth), 소듐 알지네이트, 또는 이들의 혼합물 또는 다른 적합한 결합제이다.

[0054] 적합한 봉해제가 본 발명에 따른 제제에 또한 존재할 수 있으며, 상기 봉해제는 히드록실프로필 셀룰로오즈(HPC), 저 밀도 HPC, 카르복시메틸셀룰로오즈(CMC), 소듐 CMC, 칼슘 CMC, 크로스카르멜로스 소듐; 충전제의 예로 예시된 전분과 또한 카르복시메틸 전분, 히드록실프로필 전분, 변성 전분; 결정 셀룰로오즈, 전분글리콜산나트륨; 알긴산 또는 소듐 알지네이트와 같은 이의 염 또는 이들의 등가물 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0055] 본 발명의 일 구현예에서, 에파비렌즈, 도큐세이트 소듐, 수크로오즈, 및 HPMC를 균질화하는 단계 1, 상기 단계 1의 균질화된 분산액을 나노분쇄하는 단계 2, 상기 단계 2의 나노분쇄된 슬러리를 락토오스 1수화물, 미결정 셀룰로오즈 및 크로스포비돈의 혼합물 상에 흡착시켜 과립을 형성하는 단계 3을 포함하는, 본 발명에 따른 약학 조성물의 제조방법이 제공된다.

[0056] 본 발명의 다른 바람직한 구현예에서, (1) 교반 조건하에서 정제수 중의 에파비렌즈와 도큐세이트 소듐, HPMC, 소듐 라우릴 설페이트, 및 수크로오즈의 분산액을 제조하는 단계, (2) 단계(1)의 분산액을 균질화한 다음, 균질화된 분산액을 나노분쇄하는 단계, (3) 유동층 과립기(fluidized bed granulator) 중에서 락토오스 1수화물, 미결정 셀룰로오즈 및 크로스포비돈의 혼합물 상에 상기 나노분쇄된 슬러리를 분무하여 나노분쇄된 약물을 흡착시키는 단계, (4) 얻어진 과립을 건조 및 혼합하는 단계, (5) 상기 과립을 활택화하고 최종적으로 정제로 타정하는 단계, (6) 얻어진 정제를 밀봉코팅한 후 필름코팅하는 단계를 포함하는, 약학 조성물의 제조방법이 제공된다.

[0057] 본 발명에 따라 제조된 나노분쇄된 에파비렌즈 조성물은, 도 1로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 선행기술 조성물에 비하여 개선을 보여주는 용출 프로파일을 나타내었다. 이는 또한 선행기술의 조성물로 얻어지는 생체이용률에 비하여, 상당히 증가된 활성 성분의 생체이용률로 이어질 수 있다. 또한, 용출 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 투여될 수 있는 에파비렌즈의 적합한 투여량은 약 300mg 내지 약 600mg의 범위일 수 있으며, 이는 활성 성분의 부작용 감소로 이어질 수 있다.

[0058] 에파비렌즈의 투여에 반응하거나 혹은 에파비렌즈의 투여에 의해 예방, 경감 또는 제거되는 질환 또는 증상을 치료하는데 있어서의 사용을 위한, 실질적으로 상기에서 기술된 고체 제형이 본 발명에 의해 또한 제공된다. 더욱 바람직하게는, 인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 치료에 있어서의 사용을 위한, 실질적으로 상기에서 기술된 고체 제형이 본 발명에 의해 또한 제공된다. 심각한 위험에 노출된 사람들에 있어서 HIV 감염의 위험을 줄이기 위한 확대된 노출후 예방 요법(expanded post exposure prophylaxis regimen)의 일환으로서, 에파비렌즈는 또한 다른 항-레트로바이러스제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0059] HIV 감염의 치료를 위해 사용되는 하나 이상의 다른 치료학적으로 활성인 화합물과 함께 투여하기 위하여, 본 발명에 따른 고체 제형을 제공, 추천 또는 표지하는 것이 유익할 수 있다는 것이 상기에서 언급한 본 발명에 따른 치료 방법 기술로부터 인식될 수 있다.

[0060] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예 및 개발자들 정제와 함께 본 발명에 따라 제조된 에파비렌즈 정제의 용출 프로파일을 사용하여 더욱 상세히 설명된다.

[0061] 하기 실시예는 본 발명의 설명만을 목적으로 한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0062] 실시예 1

[0063] 조성:

Sr. No.	성분	양 mg/정제
1	에파비렌즈 IP	600.00
2	도큐세이트 소듐 IP	06.00
3	히드록시프로필메틸셀룰로오즈 3cps IP	50.00
4	소듐 라우릴 설페이트 IP	16.55
5	수크로오즈 IP	100.00
6	정제수 IP	적량(q.s)
7	락토오즈 1수화물 (200 메쉬) IP	325.00
8	미결정 셀룰로오즈 IP (Avicel PH 101)	320.56
9	크로스포비돈 IP	50.00
10	크로스포비돈 IP	36.89
11	마그네슘 스테아레이트 IP	08.00
	합계	1513.00
12	히드록시프로필메틸셀룰로오즈 3cps IP	15.00
13	이소프로필 알코올 IP	적량(q.s)
14	디클로로메탄 BP	적량(q.s)
	합계	1528.00
V]	필름 코팅	
15	오파드라이(Opadry) AMB White OY-N-28920 INH	45.00
16	정제수 IP	적량(q.s)
	합계	1573.00

[0064]

[0065] 제조방법:

[0066] 1. 에파비렌즈와 도큐세이트 소듐, HPMC, 소듐 라우릴 설페이트 및 수크로오즈의 분산액을 정제수 중에서 교반 조건하에서 제조하였다.

[0067] 2. 상기 분산액을 균질화한 후, 나노분쇄하였다.

[0068] 3. 유동층 과립기 중에서 락토오즈 1수화물, 미결정 셀룰로오즈 및 크로스포비돈의 혼합물 상에 분무하여, 상기 나노분쇄된 약물 슬러리를 흡착시켰다.

[0069] 4. 얻어진 과립을 정립하고(sized), 활택화하였다(lubricated).

[0070] 5. 활택화된 과립을 최종적으로 정제로 타정하였다.

[0071] 6. 얻어진 정제를 밀봉코팅한 후, 필름코팅었다.

[0072] 실시예 2

[0073] **조성:**

Sr. No.	성분	양 mg/정제
1	에파비렌즈 IP	300.00
2	도큐세이트 소듐 IP	03.00
3	히드록시프로필메틸셀룰로오즈 3cps IP	25.00
4	소듐 라우릴 설페이트 IP	8.27
5	수크로오즈 IP	50.00
6	정제수 IP	적량(q.s)
7	락토오즈 1수화물 (200 메쉬) IP	162.5
8	미결정 셀룰로오즈 IP (Avicel PH 101)	160.28
9	크로스포비돈 IP	25.00
10	크로스포비돈 IP	18.44
11	마그네슘 스테아레이트 IP	04.00
	합계	756.00
12	히드록시프로필메틸셀룰로오즈 3cps IP	15.00
13	이소프로필 알코올 IP	적량(q.s)
14	디클로로메탄 BP	적량(q.s)
	합계	771.00
V]	필름 코팅	
15	오파드라이(Opadry) AMB White OY-N-28920 INH	22.5
16	정제수 IP	적량(q.s)
	합계	793.50

[0074]

[0075] **제조방법:**

[0076] 1. 에파비렌즈와 도큐세이트 소듐, HPMC, 소듐 라우릴 설페이트 및 수크로오즈의 분산액을 정제수 중에서 교반 조건하에서 제조하였다.

[0077] 2. 상기 분산액을 균질화한 후, 나노분쇄하였다.

[0078] 3. 유동층 과립기 중에서 락토오즈 1수화물, 미결정 셀룰로오즈 및 크로스포비돈의 혼합물 상에 분무하여, 상기 나노분쇄된 약물 슬러리를 흡착시켰다.

[0079] 4. 얻어진 과립을 정립하고, 활택화하였다.

[0080] 5. 활택화된 과립을 최종적으로 정제로 타정하였다.

[0081] 6. 얻어진 정제를 밀봉코팅한 후, 필름코팅었다.

[0082] **실시예: 3** 본 발명에 따른 조성물과 선행기술에 따른 조성물의 용출

[0083] 본 발명에 따라, 용출시험을 계면활성제인 2% SLS를 함유하는 수성 매질 중에서 수행하였다. 하기 조건하에서 패들법(미국 약전)이 사용되었다: 매질의 용적 1000 ml; 매질 온도: 37℃; 패들 교반 속도 50 rpm; 샘플 채취: 10분 마다.

표 1

[0084]

간격 (분)	용출 %	
	에파비렌즈 정제 300 mg	선행기술 정제 600 mg
10	74	40
20	90	59
30	97	80
45	98	87
60	101	88

[0085] 본 발명에 따른 조성물은 실시예 2에 따라 제조된 에파비렌즈 300mg으로 구성되어 있다. 선행기술 조성물은 에

파비렌즈[600mg], 크로스카르멜로스 소듐, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 락토오즈 1수화물, 마그네슘 스테아레이트, 미결정 셀룰로오즈, 및 소듐 라우릴 설페이트를 함유하였다.

[0086] 얻어진 결과를 도 1에 도시하여 나타내며, 도 1은 용출 퍼센트를 보여준다. 표 1 및 도 1에 나타난 바와 같이, 약 75%의 활성성분이 10 분 이내에 나노 조성물로부터 용출되었으며 거의 100%의 활성성분이 1 시간 이내에 용출되었으나, 반면에 선행기술 제제는 1 시간 내에 단지 88% 만이 용출되었다. 이들 결과는 본 발명의 조성물이 선행기술 조성물에 비하여 명확히 더 우수한 용출 프로파일을 가짐을 명백하게 보여준다.

[0087] 본 발명의 정신으로부터 벗어나지 않으면서, 다양한 치환 및 변경이 여기에 개시된 본 발명에 대하여 가해질 수 있다는 것은 당업자에게 매우 명백할 것이다. 따라서, 본 발명이 바람직한 구현에 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었을 지라도, 여기에서 개시된 개념의 변경 및 변형이 당업자에 의해 행해질 수 있다는 것이 이해되어야 하며, 이러한 변경 및 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주된다.

[0088] 여기에서 사용된 표현(phraseology) 및 용어는 설명을 위한 것이며, 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다는 것이 이해되어야 한다. 여기에서 "함유(including)" "포함(comprising)" 또는 "갖는(having)" 및 이들의 변형의 사용은, 추가의 항목들뿐만 아니라 열거되는 항목들 및 균등물을 포함하는 것을 의미한다.

[0089] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 관사("a," "an") 및 정관사("the")는 문맥이 명확히 달리 구술하지 않는 한 복수 참조를 포함한다는 것을 주목하여야 한다.

도면

도면1

