



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년11월05일

(11) 등록번호 10-1565908

(24) 등록일자 2015년10월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/127 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0146062

(22) 출원일자 2013년11월28일

심사청구일자 2013년11월28일

(65) 공개번호 10-2015-0062205

(43) 공개일자 2015년06월08일

(56) 선행기술조사문헌  
KR1019990079175 A  
KR1020120091257 A

(73) 특허권자

한국화학연구원

대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)

(72) 발명자

조선행

대전 유성구 가정로 43, 111동 404호 (신성동, 삼성한울아파트)

신병철

대전 유성구 엑스포로123번길 46-15, 501동 2204호 (도룡동, 스마트시티주상복합아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 6 항

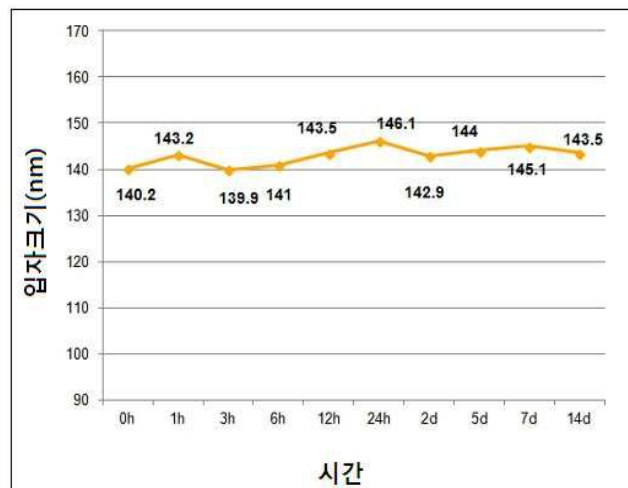
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 우수한 약학적 제제 및 이의 제조방법**

**(57) 요약**

본 발명은 본 발명은 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 우수한 약학적 제제 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자의 크기는 30-900 nm로 이를 포함하는 약학적 제제의 용해도를 향상시키고, 장기 안정성이 우수하므로, 약물의 생체이용률을 향상시킬 수 있다. 또한, 상기 약학적 제제는 용이한 제조방법으로 제조할 수 있으므로 안정성이 필요한 난용성 약물에 유용하게 적용할 수 있다.

**대표도** - 도3



(72) 발명자

**손여원**

대전 서구 도산로403번길 64, 204호 (탄방동, 금터빌)

**성하수**

대전 유성구 배울2로 133, 208동 201호 (용산동, 경남아너스빌2단지)

**최연웅**

경기 안산시 단원구 당곡2로 30, 904동 404호 (고잔동, 주공9단지아파트)

**육순홍**

충청남도 연기군 조치원읍 죽림리 자이 APT 124-801

**조상민**

경기 용인시 기흥구 한보라2로 141, 808동306호(공세동, 화성파크드림프라브아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1203-B0  
 부처명 지식경제부  
 연구관리전문기관 산업기술연구회  
 연구사업명 기관고유사업  
 연구과제명 대사증후군 치료제 개발 연구  
 기여율 80/100  
 주관기관 한국화학연구원  
 연구기간 2012.01.01 ~ 2012.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A004600537  
 부처명 지식경제부  
 연구관리전문기관 충청광역경제권선도산업지원단  
 연구사업명 지역산업지원사업  
 연구과제명 나노복합체를 이용한 항암제 개량신약 개발(1차)  
 기여율 20/100  
 주관기관 한국화학연구원  
 연구기간 2012.08.01 ~ 2013.04.30

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

도세탁셀, 파클리탁셀, 독소루비신, 시스플레틴, 카보플레틴, 5-FU, 에토포시드, 캄토테신, 테스토스테론, 에스트로젠, 에스트라다이올, 트리암시놀론 아세트나이드, 하이드로코티손, 텍사메타손, 프레드니솔론, 베타메타손, 사이클로스포린 및 프로스타글란딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 난용성 약물 1 중량부를 기준으로,

폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 및 테트라글리콜로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 글리콜류 용해제 1 - 10 중량부;

레스티류, 포스파티딜콜린류, 포스파티딜에탄올아민류, 포스파티딜세린류, 포스파티딜글리세롤류, 포스파티딜이노시톨류, 스테롤류, 음이온성 지질, 양이온성 지질, 리조포스파티딜콜린, 포스파티딘산, 스펅고미엘린, 세팔린, 카르디오리핀, 포스포이노시티드, 아세타르인산, 지질-PEG 및 포화지방산 함유 인지질로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 인지질 5 - 25 중량부; 및

글리세린, 알콕시글리세롤, 글리세롤모노스테아레이트, 니트로글리세린, 글리세롤올리에이트, 글리세릴스테아레이트, 글리세릴디팔미네이트, 글리세릴트리올레이트, 글리세릴미리스테이트 및 글리세릴코코에이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 글리세린류 10 - 60 중량부;를 포함하는 30-900 nm의 입자크기를 갖는 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 개선된 약학적 제제.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

제1항에 있어서,

상기 글리콜류 용해제는 글리코푸롤, 폴리소르베이트, 크레모포어 및 솔루톨 HS(Solutol HS 15)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상을 더 혼합하여 사용하는 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

제1항에 있어서,

상기 글리세린에 용해된 인지질의 농도는 1-70 중량%인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

상기 약학적 제제는 경구제, 주사제, 점막제, 흡입제, 외용제 및 경피흡수제제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종의 형태인 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

**청구항 9**

제1항에 있어서,

상기 약학적 제제는 폴리비닐피롤리돈, 글루코스, 포스포티드, 다가 알코올(polyhydric alcohol), 및 수크로스, 트레할로스, 만니톨, 락토스, 구연산, 만니톨, 텍스트로스를 포함하는 단당류, 이당류 및 삼당류로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부형제; 및

구연산, 사과산, 젓산, 후말산, 글리콜산, 아세트산, 염산, 브롬화수소산 및 황산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 pH 조절제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 제제.

**청구항 10**

도세탁셀, 파클리탁셀, 독소루비신, 시스플레틴, 카보플래틴, 5-FU, 에토포시드, 캄토테신, 테스토스테론, 에스트로젠, 에스트라다이올, 트리암시놀론 아세토나이드, 하이드로코티손, 텍사메타손, 프레드니솔론, 베타메타손, 사이클로스포린 및 프로스타글란딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 난용성 약물을, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 및 테트라글리콜로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 글리콜류 용해제에 혼합하여 초음파 처리 또는 가열하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1의 혼합물에, 레시틴류, 포스포티딜콜린류, 포스포티딜에탄올아민류, 포스포티딜세린류, 포스포티딜글리세롤류, 포스포티딜이노시톨류, 스테롤류, 음이온성 지질, 양이온성 지질, 리조포스포티딜콜린, 포스포티딘산, 스펅고미엘린, 세팔린, 카르디오리핀, 포스포이노시티드, 아세타르인산, 지질-PEG 및 포화지방산 함유 인지질로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 인지질을, 알콕시글리세롤, 글리세롤모노스테아레이트, 니트로글리세린, 글리세롤올리에이트, 글리세릴스테아레이트, 글리세릴디팔미네이트, 글리세릴트리올레이트, 글리세릴미리스테이트 및 글리세릴코에이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 글리세린류에 용해시킨 용액을 첨가하여 분산시키는 단계(단계 2);를 포함하는 제1항의 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 개선된 약학적 제제의 제조방법.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 우수한 약학적 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 의약에서 나노입자를 이용한 응용 연구가 활발히 진행되고 있는데 연구 분야로는 흡수율 증진을 위한 경구용 제제, 고투과 흡수를 위한 경피용 제제, 표적지향이나 수용액에서의 안정성 증진을 위한 주사용 제제, 폐 또는 점막 투과용 제제 등으로 다양한 분야에서 진행되고 있다.

[0003] 현재 의약품으로 사용되고 있는 많은 약물들은 난용성으로 생체에 투여되었을 때 낮은 용해도로 인해 낮은 생체이용률(bioavailability)을 보이며, 개발 중인 약물 후보군중 상당수가 또한 난용성으로 인해 제제화에 어려움을 겪고 있다. 따라서 난용성 약물의 가용화를 위한 많은 다양한 제제방법들이 연구되어 왔지만, 현재까지 그 효과가 미비하거나 응용이 제한적이었다. 고분자 나노입자는 약물전달시스템에서 중요한 분야 중에 하나이며, 최근에는 양친성 고분자를 이용한 나노입자 제조에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다.

- [0004] 고분자 나노입자는 약물전달시스템에서 중요한 분야 중에 하나이며, 최근에는 양친성 고분자를 이용한 나노입자 제조에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. 소수성 블록과 친수성 블록이 공존해 있는 양친매성 고분자는 수용액상에서 분자간 소수성 상호작용, 반데르발스(van der waals) 힘과 같은 물리적 응집력에 의하여 독특한 구조의 나노 집합체를 형성한다. 이는 소수성 블록이 물과의 접촉을 최소화하기 위하여 스스로 뭉치려는 경향을 보이는 것으로, 이렇게 뭉쳐진 소수성 집합체가 미세영역(core)을 형성하고 그 바깥쪽을 친수성 블록이 둘러싸고 있는 고분자 마이셀을 형성하여 전체적인 수용액에 대한 용해도를 증가시키게 된다. 이러한 고분자 마이셀은 수십에서 수백 나노미터 크기의 코어를 형성하고 그 내부에 난용성 약물을 봉입함으로써, 낮은 수용해도와 낮은 생체흡수율을 보이는 난용성 약물의 가용화를 위한 제형으로 광범위하게 활용되고 있다.
- [0005] 그러나, 상술한 나노기반기술을 바탕으로 치유하기 어려운 항암제를 전달하려고 많은 노력을 기울이고 있으나 아직까지 뚜렷한 성과를 보이고 있지 않다.
- [0006] 현재 시판되고 있는 도세탁셀은 텍소테르(Taxotere)란 상품명으로 사노피-아벤티스에서 판매되고 있는 항암제로서 비소세포 폐암, 유방암, 난소암 및 두·경부암에 효과를 갖는다. 도세탁셀은 반합성 탁산 유도체(semisynthetic taxoid)로서 친유성(lipophylic)이 강하고 물에는 거의 녹지 않는 성질을 갖는다. 상업적으로 이용되는 도세탁셀은 주사제로서 폴리소르베이트 80(Polysorbate 80)에 녹인 원액 및 13% (W/W) 에탄올을 함유한 용기를 함께 제공하며 이 둘을 섞어 10 mg/ml의 용해도를 갖는 프리-믹스(Pre-Mix) 용액을 제조하고 이를 다시 생리식염수에 물혀 인퓨전(Infusion)에 의해 주입하게 되어 있다. 위와 같이 제조된 주사액은 희석한 관류액 내의 도세탁셀의농도가 0.3-0.9 mg/ml 이어야 하는데, 0.9 mg/ml 이상에서는 침전물이 형성되는 문제가 발생할 수 있다. 또한, 폴리소르베이트 80을 사용하기 때문에 아나필락시스 쇼크(anaphylaxis shock)가 유발되는 단점을 가지고 있다. 이러한 쇼크를 예방하기 위하여 스테로이드제나 항히스타민제를 예비투약 해야하며, 수용액상 상태에서 도세탁셀의 안정성을 유지시키기 위하여 유기용매인 알코올을 사용하기 때문에 유기 특성이 나타나기도 하는 등 많은 단점이 있으나 많이 사용되고 있다.
- [0007] 특허문헌 1은 비수용성 화합물인 도세탁셀을 수용액 내에서 안정화시켜 제제화하기 위하여 하이드록시프로필 베타 시클로덱스트린과 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자를 증류수에 혼합하여 용해시켜 주사제 제제를 개발하였으나, 생물학적 동등성 시험에서 실패하였다.
- [0008] 또한, 특허문헌 2는 난용성 약물을 폴리에틸렌글리콜과 트리블록 공중합체인 폴록사머를 사용하여, 고분자수용액에서의 안정성을 증가시켰다고 서술하고 있으나, 사용된 폴리에틸렌글리콜과 트리블록 공중합체인 폴록사머의 혼합물이 약물을 완전히 용해시키지 못해 안정성이 매우 낮아 2-3시간부터 침전이 나타난다. 또한, 침전을 방지하기 위해서 레시틴 수용액을 사용하여 침전을 방지하였으나 이 방법도 역시 몇일 경과만 해도 침전이 생성된다.
- [0009] 따라서, 나노입자 제조시 유해한 유기용액나 계면활성제를 사용하지 않으면서 제조방법이 간단하고 수용액이나 고체상태에서 안정한 나노입자의 개발이 절실히 필요하다.
- [0010] 이에, 본 발명자들은 종래의 제형들에 비해 장기 안정성이 우수하고, 용해도가 더욱 증가함으로써, 약물의 생체이용률을 향상시킬 수 있는 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 개선된 약학적 제제를 알아내어 본 발명을 완성하였다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0011] (특허문헌 0001) 대한민국공개특허 제2007-0112725호;
- (특허문헌 0002) 대한민국공개특허 제2012-0046595호.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0012] 본 발명의 목적은 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 개선된 약학적 제제를 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명의 다른 목적은 상기 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 개선된 약학적 제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0014] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은
- [0015] 난용성 약물 1 중량부를 기준으로,
- [0016] 글리콜류 용해제 1 - 10 중량부;
- [0017] 인지질 5 - 25 중량부; 및
- [0018] 글리세린류 10 - 60 중량부;를 포함하는 30-900 nm의 입자크기를 갖는 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 개선된 약학적 제제를 제공한다.
- [0019] 또한, 난용성 약물을 글리콜류 용해제에 혼합하여 초음파 처리 또는 가열하는 단계(단계 1); 및
- [0020] 상기 단계 1의 혼합물에 인지질을 글리세린에 용해시킨 용액을 첨가하여 분산시키는 단계(단계 2);를 포함하는 제1항의 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 개선된 약학적 제제의 제조방법을 제공한다.

**발명의 효과**

- [0021] 본 발명에 따른 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자의 크기는 30-900 nm로 이를 포함하는 약학적 제제의 용해도를 향상시키고, 장기 안정성이 우수하므로, 약물의 생체이용률을 향상시킬 수 있다. 또한, 상기 약학적 제제는 용이한 제조방법으로 제조할 수 있으므로 안정성이 필요한 난용성 약물에 유용하게 적용할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0022] 도 1은 본 발명의 실시예 4의 액상 제제 및 2배, 4배, 8배 및 16배로 희석시킨 후의 침전 여부를 육안으로 확인하기 위하여 촬영한 사진이다.
- 도 2는 본 발명의 실시예 4의 제제가 2배, 4배, 8배 및 16배로 희석된 제제의 평균 입자크기를 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 실시예 4에서 제조된 액상 마이셀 평균 입자크기의 2주 변화를 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 실시예 11에서 제조된 고체상 마이셀 평균 입자크기의 2주 변화를 나타낸 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0023] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.
- [0024] 난용성 약물 1 중량부를 기준으로,
- [0025] 글리콜류 용해제 1 - 10 중량부;
- [0026] 인지질 5 - 25 중량부; 및
- [0027] 글리세린류 10 - 60 중량부;를 포함하는 30-900 nm의 입자크기를 갖는 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 개선된 약학적 제제를 제공한다.
- [0028] 이하, 본 발명에 따른 상기 약학적 제제에 대하여 상세히 설명한다.
- [0029] 본 발명에 따른 약학적 제제에 있어서, 상기 난용성 약물은 가용화가 어려운 난용성 약물을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고, 항암제, 심혈관계 질환 치료제 등이 바람직하고, 도세탁셀, 파클리탁셀, 독소루비신, 시스플레틴, 카보플레틴, 5-FU, 에토포시드, 캄토테신, 테스토스테론, 에스트로젠, 에스트라다이올, 트리암시놀론 아세토나이드, 하이드로코티손, 텍사메타손, 프레드니솔론, 베타메타손, 사이클로스포린, 프로스타글란딘 등을 단독 또는 혼합하여 사용하는 것이 보다 바람직하고, 도세탁셀을 단독으로 사용하는 것이 가장 바람직하나, 이에 제한하지 않는다.
- [0030] 본 발명에 따른 약학적 제제에 있어서, 상기 글리콜류 용해제는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 테트라글리콜 등을 사용할 수 있고, 폴리에틸렌글리콜을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 상기 글리콜류 용해제는 글리코푸롤, 폴리소르베이트, 크레모포어, 솔루톨 HS(Solutol HS 15) 등과 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0031] 또한, 상기 글리콜류 용해제는 난용성 약물 1 중량부에 대하여 1 - 10 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 2 - 8 중량부로 함유되는 것이 보다 바람직하고, 4 - 6 중량부로 함유되는 것이 가장 바람직하다.
- [0032] 상기 글리콜류 용해제가 난용성 약물 1 중량부에 대하여 1 중량부 미만으로 함유되는 경우에는 난용성 약물의 분산이 불완전해 약물 방출이 어려워지는 문제가 발생하고, 10 중량부를 초과하여 함유되는 경우에는 약물 용출률 또는 안정성의 개선이 미비하여 시약의 낭비가 된다.
- [0033] 본 발명에 따른 약학적 제제에 있어서, 상기 인지질은 마이셀을 형성하여 약물을 봉입하는 역할을 한다. 이러한 인지질로는 레시틴류, 포스파티딜콜린류, 포스파티딜에탄올아민류, 포스파티딜세린류, 포스파티딜글리세롤류, 포스파티딜이노시톨류, 스테롤류, 음이온성 지질, 양이온성 지질, 리조포스파티딜콜린, 포스파티딘산, 스펅고미엘린, 세팔린, 카르디오리핀, 포스포이노시티드, 아세타르인산, 지질-PEG, 포화지방산 함유 인지질 등을 1종 이상 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0034] 구체적으로, 상기 레시틴류는 정제된 난황 레시틴, 정제된 대두 레시틴 등을 사용할 수 있고, 상기 포스파티딜콜린류는 대두 포스파티딜콜린, 난황 포스파티딜콜린, 보바인 포스파티딜콜린, 디라우로일포스파티딜콜린, 디미리스토일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린 등을 사용할 수 있으며, 상기 포스파티딜에탄올아민류는 디라우로일포스파티딜에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜에탄올아민, 디팔미토일포스파티딜에탄올아민, 디스테아로일포스파티딜에탄올아민, 디오레오일포스파티딜에탄올아민 등을 사용할 수 있다.
- [0035] 또한, 상기 포스파티딜세린류는 디라우로일포스파티딜세린, 디미리스토일포스파티딜세린, 디팔미토일포스파티딜세린, 디스테아로일포스파티딜세린 등을 사용할 수 있고, 상기 포스파티딜글리세롤류는 디라우로일포스파티딜글리세롤, 디미리스토일포스파티딜글리세롤, 디팔미토일포스파티딜글리세롤, 디스테아로일포스파티딜글리세롤 등을 사용할 수 있으며, 상기 포스파티딜이노시톨류는 디라우로일포스파티딜이노시톨, 디미리스토일포스파티딜이노시톨, 디팔미토일포스파티딜이노시톨, 디스테아로일포스파티딜이노시톨 등을 사용할 수 있다.

- [0036] 나아가, 상기 스테롤류는 콜레스테롤, 콜레스테롤헥사숙시네이트, 3β-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄)카르바모일]콜레스테롤, 에르고스테롤, 스티그마스테롤, 라노스테롤 등을 사용할 수 있고, 음이온성 지질은 디팔미토일글리세로포스페이트, 디스테로일글리세로포스포글리세롤, 디팔미토일리포스타티탄 등을 사용할 수 있으며, 상기 양이온성 지질은 다이올레틱트리메틸암모늄프로판, 디메틸옥타덱시암모늄, 디올레틱포스포틸에탈올아민, 디알킬디메틸암모늄프로판, 디알킬트리메틸암모늄프로판 등을 사용할 수 있다.
- [0037] 또한, 상기 인지질은 난용성 약물 1 중량부에 대하여 5 - 25 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 10 - 20 중량부로 함유되는 것이 보다 바람직하고, 10 - 15중량부로 함유되는 것이 가장 바람직하다.
- [0038] 상기 인지질이 난용성 약물 1 중량부에 대하여 5 중량부 미만으로 함유되는 경우에는 약물을 완전히 봉입하지 문제가 발생하고, 25 중량부를 초과하여 함유되는 경우에는 입자크기가 증가하는 문제가 발생한다.
- [0039]
- [0040] 본 발명에 따른 약학적 제제에 있어서, 상기 글리세린류는 인지질을 1-70% 농도로 용해할 수 있는 것이라면 제한없이 사용가능하나, 글리세린, 알콕시글리세롤, 글리세롤모노스테아레이트, 니트로글리세린, 글리세롤올리에이트, 글리세릴스테아레이트, 글리세릴디팔미네이트, 글리세릴트리올레이트, 글리세릴미리스테이트, 글리세릴코코에이트 등을 사용할 수 있고, 순도가 99.0% 이상의 글리세린을 사용하는 것이 보다 바람직하다.
- [0041] 또한, 상기 글리세린류는 난용성 약물 1 중량부에 대하여 10 - 60 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 15 - 55 중량부로 함유되는 것이 보다 바람직하고, 20 - 50 중량부로 함유되는 것이 가장 바람직하다.
- [0042] 상기 글리세린류가 난용성 약물 1 중량부에 대하여 10 중량부 미만으로 함유되는 경우에는 인지질이 충분히 분산되지 문제가 발생하고, 60 중량부를 초과하여 함유되는 경우에는 인지질 대비 글리세린 용량이 과다하여 충분한 봉입효과를 기대할 수 없는 문제가 발생한다.
- [0043] 본 발명에 따른 약학적 제제는 경구제, 주사제, 점막제, 흡입제, 외용제, 경피흡수제제 등의 형태일 수 있으나, 이에 제한하지 않으며, 경구제 또는 주사제 형태가 바람직하다.
- [0044] 본 발명에 따른 약학적 제제는 제제로 사용하기에 적절한 산도로 조절하기 위한 pH 조절제를 추가적으로 포함할 수 있고, 상기 pH 조절제는 당분야에서 통상적으로 사용되는 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 구연산, 사과산, 젖산, 후발산, 글리콜산, 아세트산, 염산, 브롬화수소산, 황산 등을 사용할 수 있다.
- [0045] 본 발명에 따른 약학적 제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 글루코스, 포스포티드, 다가 알코올(polyhydric alcohol), 및 수크로스, 트레할로스, 만니톨, 락토스, 구연산, 만니톨, 텍스트로스를 포함하는 단당류, 이당류, 삼당류 등의 의약품에 사용가능한 것을 사용할 수 있다.
- [0046] 상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 약학적 제제는 용해도를 향상시키고, 장기 안정성이 우수하므로, 약물의 생체이용률을 향상시킬 수 있다(실험예 참조).
- [0047] 또한, 본 발명은 난용성 약물을 글리콜류 용해제에 혼합하여 초음파 처리 또는 가열하는 단계(단계 1); 및
- [0048] 상기 단계 1의 혼합물에 인지질을 글리세린에 용해시킨 용액을 첨가하여 분산시키는 단계(단계 2);를 포함하는 상기 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 개선된 약학적 제제의 제조방법을 제공한다.
- [0049] 이하, 본 발명에 따른 상기 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.
- [0050] 먼저, 본 발명에 따른 상기 약학적 제제의 제조방법에 있어서, 단계 1은 난용성 약물을 글리콜류 용해제에 혼합



하여 초음파 처리 또는 가열하는 단계이다.

- [0051] 구체적으로, 상기 단계 1은 난용성 약물을 마이셀화시키기 위해 글리콜류 용해제에 용해시키는 단계로써, 초음파 처리를 통해 용해시키거나, 가열하여 난용성 약물을 용융시키는 방법을 사용할 수 있으나, 이에 제한하지 않는다.
- [0052] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 난용성 약물은 가용화가 어려운 난용성 약물을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고, 항암제, 심혈관계 질환 치료제 등이 바람직하고, 도세탁셀, 파클리탁셀, 독소루비신, 시스플라틴, 카보플레틴, 5-FU, 에토포시드, 캄토테신, 테스토스테론, 에스트로젠, 에스트라다이올, 트리암시놀론 아세트나이드, 하이드로코티손, 텍사메타손, 프레드니솔론, 베타메타손, 사이클로스포린, 프로스타글란딘 등을 단독 또는 혼합하여 사용하는 것이 보다 바람직하고, 도세탁셀을 단독으로 사용하는 것이 가장 바람직하나, 이에 제한하지 않는다.
- [0053] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 글리콜류 용해제는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 테트라글리콜 등을 사용할 수 있고, 폴리에틸렌글리콜을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 상기 글리콜류 용해제는 글리코푸롤, 폴리소르베이트, 크레모포어, 솔루톨 HS(Solutol HS 15) 등과 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0054] 또한, 상기 글리콜류 용해제는 난용성 약물 1 중량부에 대하여 1 - 10 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 2 - 8 중량부로 함유되는 것이 보다 바람직하고, 4 - 6 중량부로 함유되는 것이 가장 바람직하다.
- [0055] 다음으로, 본 발명에 따른 상기 약학적 제제의 제조방법에 있어서, 단계 2는 상기 단계 1의 혼합물에 인지질을 글리세린에 용해시킨 용액을 첨가하여 분산시키는 단계이다.
- [0056] 구체적으로, 상기 단계 2는 난용성 약물의 용해도 및 안정성을 향상시키기 위하여 인지질을 글리세린류에 용해시킨 용액을 첨가하여, 난용성 약물을 마이셀화시키는 단계이다.
- [0057] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 인지질은 레시틴류, 포스파티딜콜린류, 포스파티딜에탄올아민류, 포스파티딜세린류, 포스파티딜글리세롤류, 포스파티딜이노시톨류, 스테롤류, 음이온성 지질, 양이온성 지질, 리조포스파티딜콜린, 포스파티딘산, 스펅고미엘린, 세팔린, 카르디오리핀, 포스포이노시티드, 아세타르인산, 지질-PEG 및 포화지방산 함유 인지질 등을 1종 이상 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0058] 구체적으로, 상기 레시틴류는 정제된 난황 레시틴, 정제된 대두 레시틴 등을 사용할 수 있고, 상기 포스파티딜콜린류는 대두 포스파티딜콜린, 난황 포스파티딜콜린, 보바인 포스파티딜콜린, 디라우로일포스파티딜콜린, 디미리스토일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린 등을 사용할 수 있으며, 상기 포스파티딜에탄올아민류는 디라우로일포스파티딜에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜에탄올아민, 디팔미토일포스파티딜에탄올아민, 디스테아로일포스파티딜에탄올아민, 디오레오일포스파티딜에탄올아민 등을 사용할 수 있다.
- [0059] 또한, 상기 포스파티딜세린류는 디라우로일포스파티딜세린, 디미리스토일포스파티딜세린, 디팔미토일포스파티딜세린, 디스테아로일포스파티딜세린 등을 사용할 수 있고, 상기 포스파티딜글리세롤류는 디라우로일포스파티딜글리세롤, 디미리스토일포스파티딜글리세롤, 디팔미토일포스파티딜글리세롤, 디스테아로일포스파티딜글리세롤 등을 사용할 수 있으며, 상기 포스파티딜이노시톨류는 디라우로일포스파티딜이노시톨, 디미리스토일포스파티딜이노시톨, 디팔미토일포스파티딜이노시톨 및 디스테아로일포스파티딜이노시톨 등을 사용할 수 있다.
- [0060] 나아가, 상기 스테롤류는 콜레스테롤, 콜레스테롤헥사숙시네이트, 3β-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄)카르바모일]콜레스테롤, 에르고스테롤, 스티그마스테롤, 라노스테롤 등을 사용할 수 있고, 음이온성 지질은 디팔미토일글리세로포스페이트, 디스테로일글리세로포스포글리세롤, 디팔미토일리포스타티틱산 등을 사용할 수 있으며, 상기 양이온성 지질은 다이올레릭트리메틸암모늄프로판, 디메틸옥타덱사암모늄, 디올레릭포스파티딜에탄올아민, 디알킬디메틸암모늄프로판, 디알킬트리메틸암모늄프로판 등을 사용할 수 있다.
- [0061] 또한, 상기 인지질은 난용성 약물 1 중량부에 대하여 5 - 25 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 10 - 20 중량부로 함유되는 것이 보다 바람직하고, 10 - 15중량부로 함유되는 것이 가장 바람직하다.

- [0062] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 글리세린류는 인지질을 1-70% 농도로 용해할 수 있는 것이라면 제한없이 사용가능하나, 글리세린, 알콕시글리세롤, 글리세롤모노스테아레이트, 니트로글리세린, 글리세롤올리에이트, 글리세틸스테아레이트, 글리세틸디팔미네이트, 글리세틸트리올레이트, 글리세틸미리스테이트, 글리세틸코코에이트 등의 글리세린을 사용할 수 있고, 순도가 99.0% 이상인 글리세린을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0063] 또한, 상기 글리세린류는 난용성 약물 1 중량부에 대하여 10 - 60 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 15 - 55 중량부로 함유되는 것이 보다 바람직하고, 20 - 50 중량부로 함유되는 것이 가장 바람직하다.
- [0064] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 단계 2 이후에 동결 건조하는 단계를 더 포함하여 고체형 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 제조할 수 있다.
- [0065] 본 발명에 따른 제조방법은 경구제, 주사제, 점막제, 흡입제, 외용제, 경피흡수제제 등의 형태로 사용할 수 있는 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 포함하는 장기 안정성이 개선된 약학적 제제를 제조할 수 있다.
- [0066] 본 발명에 따른 제조방법은 제제로 사용하기에 적절한 산도로 조절하기 위한 pH 조절제를 추가적으로 포함할 수 있고, 상기 pH 조절제는 당분야에서 통상적으로 사용되는 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 구연산, 사과산, 젖산, 후발산, 글리콜산, 아세트산, 염산, 브롬화수소산, 황산 등을 사용할 수 있다.
- [0067] 본 발명에 따른 제조방법은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 글루코스, 포스파티드, 다가 알코올(polyhydric alcohol), 및 수크로스, 트레할로스, 만니톨, 락토스, 구연산, 만니톨, 텍스트로스를 포함하는 단당류, 이당류, 삼당류 등의 의약품에 사용가능한 것을 사용할 수 있다.
- [0068] 본 발명에 따른 제조방법은 난용성 약물이 봉입된 30-900 nm의 입자크기를 갖는 마이셀 나노입자를 제조할 수 있어, 이를 포함하는 약학적 제제의 용해도를 향상시키고, 장기 안정성이 우수하므로, 약물의 생체이용률을 향상시킬 수 있는 약학적 제제의 제조방법으로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0069] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.
- [0070] 단 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.
- [0071] **<실시예 1> 액상 마이셀 나노입자**
- [0072] 도세탁셀(87 mg)을 pH 조절제(구연산, 2.75 mg)가 첨가된 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg)에 첨가한 후, 60 ℃에서 중탕하여 용융하였다. 다음으로, 상기 혼합된 용액에 인지질로서 레시틴(2.75 g)의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린(8 g)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 첨가하고 분산시켜 액상 마이셀 나노입자를 제조하였다.
- [0073] **<실시예 2> 액상 마이셀 나노입자**
- [0074] 상기 실시예 1에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(220 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.
- [0075] **<실시예 3> 액상 마이셀 나노입자**
- [0076] 상기 실시예 1에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(330 mg)을 사용한 것

을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0077]

**<실시예 4> 액상 마이셀 나노입자**

[0078]

상기 실시예 1에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(440 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0079]

**<실시예 5> 액상 마이셀 나노입자**

[0080]

상기 실시예 1에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(550 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0081]

**<실시예 6> 액상 마이셀 나노입자**

[0082]

상기 실시예 1에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-600)(440 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0083]

**<실시예 7> 액상 마이셀 나노입자**

[0084]

상기 실시예 1에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-600)(550 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0085]

**<실시예 8> 고체상 마이셀 나노입자**

[0086]

도세탁셀(87 mg)을 pH 조절제(구연산, 2.75 mg)가 첨가된 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg)에 첨가한 후, 60 ℃에서 중탕하여 용융하였다. 다음으로, 상기 혼합된 용액에 인지질로서 레시틴(L- $\alpha$ -포스파티딜콜린, 2.75 g)을 의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린(8 g)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 첨가한 후, 텍스트로스( 2 g)에 분산 시키고, 동결 건조하여 고체상 마이셀 나노입자를 제조하였다.

[0087]

**<실시예 9> 고체상 마이셀 나노입자**

[0088]

상기 실시예 8에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(220 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0089]

**<실시예 10> 고체상 마이셀 나노입자**

[0090]

상기 실시예 8에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(330 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0091]

**<실시예 11> 고체상 마이셀 나노입자**

[0092]

상기 실시예 8에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(440 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0093]

**<실시예 12> 고체상 마이셀 나노입자**

[0094]

상기 실시예 8에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(550 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

- [0095]           **<실시예 13> 고체상 마이셀 나노입자**
- [0096]           상기 실시예 8에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-600)(440 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.
- [0097]           **<실시예 14> 고체상 마이셀 나노입자**
- [0098]           상기 실시예 11에서 텍스트로스(2 g) 대신에 폴리비닐리돈(2 g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.
- [0099]           **<실시예 15> 액상 마이셀 나노입자**
- [0100]           상기 실시예 4에서 레시틴의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린에 용해시킨 용액(10.75 g) 대신에 레시틴(3440 mg)의 농도가 32 중량%가 되도록 글리세린(7300 mg)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.
- [0101]           **<실시예 16> 액상 마이셀 나노입자**
- [0102]           상기 실시예 4에서 레시틴의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린에 용해시킨 용액(10.75 g) 대신에 레시틴(2150 mg)의 농도가 20 중량%가 되도록 글리세린(8600 mg)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.
- [0103]           **<실시예 17> 액상 마이셀 나노입자**
- [0104]           상기 실시예 4에서 레시틴의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린에 용해시킨 용액(10.75 g) 대신에 레시틴(1610 mg)의 농도가 15 중량%가 되도록 글리세린(9.14 g)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.
- [0105]           **<실시예 18> 액상 마이셀 나노입자**
- [0106]           상기 실시예 4에서 레시틴의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린에 용해시킨 용액(10.75 g) 대신에 레시틴(1075 mg)의 농도가 10 중량%가 되도록 글리세린(9.67 g)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.
- [0107]           **<실시예 19> 액상 마이셀 나노입자**
- [0108]           상기 실시예 4에서 레시틴의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린에 용해시킨 용액(5 g) 대신에 레시틴(4300 mg)의 농도가 40 중량%가 되도록 글리세린(6.45 g)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.
- [0109]           **<실시예 20> 액상 마이셀 나노입자**
- [0110]           상기 실시예 4에서 레시틴의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린에 용해시킨 용액(10.75 g) 대신에 레시틴(5375 mg)의 농도가 50 중량%가 되도록 글리세린(5375 mg)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.
- [0111]           **<비교예 1> 액상 마이셀 나노입자**

[0112] 상기 실시예 1에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(10 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0113] <비교예 2> 액상 마이셀 나노입자

[0114] 상기 실시예 1에서 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(110 mg) 대신에 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(1100 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0115] <비교예 3> 액상 마이셀 나노입자

[0116] 상기 실시예 4에서 레시틴의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린에 용해시킨 용액(10.75 g) 대신에 레시틴(1075 mg)의 농도가 10 중량%가 되도록 글리세린(9675 mg)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0117] <비교예 4> 액상 마이셀 나노입자

[0118] 상기 실시예 4에서 레시틴의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린에 용해시킨 용액(10.75 g) 대신에 레시틴(3547 mg)의 농도가 33 중량%가 되도록 글리세린(7203 mg)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0119] <비교예 5> 액상 마이셀 나노입자

[0120] 상기 실시예 4에서 레시틴의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린에 용해시킨 용액(10.75 g) 대신에 레시틴(4515 mg)의 농도가 42 중량%가 되도록 글리세린(6235 mg)에 용해시킨 용액(10.75 g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0121] <비교예 6> 액상 마이셀 나노입자

[0122] 상기 실시예 4에서 레시틴의 농도가 25 중량%가 되도록 글리세린에 용해시킨 용액(10.75 g) 대신에 레시틴(2402 mg)의 농도가 19 중량%가 되도록 글리세린(8708 mg)에 용해시킨 용액(10.75g)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 실시하였다.

[0123] 상기 실시예 1-21 및 비교예 1-6에서 제조한 약학적 제제의 성분을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

	도세탁셀 중량부	글리콜류 (중량부)	레시틴 중량부	글리세린 중량부	부형제	형태
실시예 1	1	PEG 400(1.26)	14.36	43.10	-	액상
실시예 2	1	PEG 400(2.53)	14.36	43.10	-	액상
실시예 3	1	PEG 400(3.79)	14.36	43.10	-	액상
실시예 4	1	PEG 400(5.01)	14.36	43.10	-	액상
실시예 5	1	PEG 400(6.32)	14.36	43.10	-	액상
실시예 6	1	PEG 600(5.01)	14.36	43.10	-	액상
실시예 7	1	PEG 600(6.32)	14.36	43.10	-	액상
실시예 8	1	PEG 400(1.26)	14.36	43.10	텍스트로스	고체상
실시예 9	1	PEG 400(2.53)	14.36	43.10	텍스트로스	고체상
실시예 10	1	PEG 400(3.79)	14.36	43.10	텍스트로스	고체상
실시예 11	1	PEG 400(5.01)	14.36	43.10	텍스트로스	고체상
실시예 12	1	PEG 400(6.32)	14.36	43.10	텍스트로스	고체상

실시예 13	1	PEG 600(5.01)	14.36	43.10	텍스트로스	고체상
실시예 14	1	PEG 400(5.01)	14.36	43.10	폴리비닐리돈	고체상
실시예 15	1	PEG 400(5.01)	18.39	39.10	-	액상
실시예 16	1	PEG 400(5.01)	11.49	45.97	-	액상
실시예 17	1	PEG 400(5.01)	8.62	48.85	-	액상
실시예 18	1	PEG 400(5.01)	5.74	51.72	-	액상
실시예 19	1	PEG 400(5.01)	18.39	27.58	-	액상
실시예 20	1	PEG 400(5.01)	14.36	14.36	-	액상
비교예 1	1	PEG 400(0.11)	14.36	43.10	-	액상
비교예 2	1	PEG 400(12.64)	14.36	43.10	-	액상
비교예 3	1	PEG 400(5.01)	1.15	10.34	-	액상
비교예 4	1	PEG 400(5.01)	1.15	33.33	-	액상
비교예 5	1	PEG 400(5.01)	28.73	40.23	-	액상
비교예 6	1	PEG 400(5.01)	14.36	60.34	-	액상

[0125] <실험예 1> 액상 제제의 희석에 따른 평균입자크기 평가

[0126] 상기 실시예 4에서 제조한 액상 제제의 희석 농도에 따른 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자의 침전 여부와 평균입자크기를 측정하기 위하여 다음과 같이 실험하였다.

[0127] 구체적으로, 5 개의 바이알을 준비하고, 상기 실시예 1에서 제조한 액상 제제(10 mL), 이를 증류수로 2배, 4배, 8배 및 16배로 희석한 제제를 각각 바이알에 넣은 후, 실온에서 60분이 경과한 다음, 사진을 찍어, 그 결과로도 1에 나타내었고, 동적광산란법(DLS; Dynamic light scattering)을 사용하는 입도분석기(제조사: Photal Otsuka electronics, 모델명: ELS-Z)로 평균입자크기를 측정하여, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0128] 도 1은 본 발명의 실시예 4의 액상 제제 및 2배, 4배, 8배 및 16배로 희석시킨 후의 침전 여부를 육안으로 확인하기 위하여 촬영한 사진이다.

[0129] 도 2는 본 발명의 실시예 4의 제제가 2배, 4배, 8배 및 16배로 희석된 제제의 평균 입자크기를 나타낸 그래프이다.

[0130] 도 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 4의 액상 제제는 침전이 일어나지 않고, 균일한 입자크기 분포를 보이며, 희석 배율이 높아질수록 평균입자크기가 작아지는 것을 알 수 있다.

[0131] 상기의 결과로부터 본 발명에 따른 약학적 제제의 글리콜류 용해제, 인지질 및 레시틴 글리세롤 용액은 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자의 평균입자크기가 균일하여 수용액 상에서 안정적으로 잘 용해되었음을 알 수 있고, 이로 인해 침전이 형성되지 않는 것을 알 수 있다.

[0132] 따라서, 본 발명에 따른 약학적 제제는 유해한 유기용매나 계면활성제를 사용하지 않고, 글리콜류 용해제, 인지질 및 레시틴 글리세롤 용액만을 사용하여 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자를 형성하므로, 활성 성분인 난용성 약물의 침전 문제를 개선하였다는 것을 알 수 있었다.

[0133] <실험예 2> 마이셀 평균 입자크기의 안정성 평가

[0134] 상기 실시예 1 내지 7, 15 내지 20 및 비교예 1 내지 6에서 제조된 액상 마이셀 나노입자 및 상기 실시예 8 내지 14에서 제조된 고체상 마이셀 나노입자의 시간 경과에 따른 마이셀 평균 입자크기 변화를 측정하기 위하여, 제조한 직후, 24시간, 7일 및 2주 경과 후의 마이셀 평균입자크기를 동적광산란법(DLS; Dynamic light scattering)을 사용하는 입도분석기(제조사: Photal Otsuka electronics, 모델명: ELS-Z)로 측정하여, 그 결과를 표 2, 도 3 및 도 4에 나타내었다.

표 2

[0135]

	제조직후	24시간	7일	14일
실시예 1	175.3	176.2	181.0	199.5
실시예 2	155.4	167.2	175.4	187.6
실시예 3	143.1	147.5	173.1	180.3
실시예 4	140.2	146.1	145.1	143.5
실시예 5	145.6	152.4	165.2	174.7
실시예 6	186.1	185.1	200.8	211.5
실시예 7	182.5	195.7	212.6	235.4
실시예 8	195.3	222.7	265.1	302.3
실시예 9	254.2	266.5	301.8	356.2
실시예 10	200.6	272.1	288.5	315.3
실시예 11	190.4	194.2	192.7	195.8
실시예 12	192.3	203.7	227.8	236.1
실시예 13	237.0	245.3	257.5	261.8
실시예 14	187.5	231.3	251.7	262.0
실시예 15	157.3	161.2	163.8	168.3
실시예 16	162.2	171.3	207.5	231.3
실시예 17	227.1	271.5	280.9	301.4
실시예 18	300.3	312.7	354.5	417.3
실시예 19	193.1	200.7	201.5	223.6
실시예 20	191.7	197.5	207.1	220.8
비교예 1	700.9	716.5	833.4	-
비교예 2	281.0	292.5	606.0	-
비교예 3	775.6	878.1	989.2	-
비교예 4	375.2	383.1	714.3	-
비교예 5	768.2	771.0	975.4	-
비교예 6	464.3	584.2	804.6	-

[0136]

도 3은 실시예 4에서 제조된 액상 마이셀 평균 입자크기의 2주 변화를 나타낸 그래프이다.

[0137]

도 4는 실시예 11에서 제조된 고체상 마이셀 평균 입자크기의 2주 변화를 나타낸 그래프이다.

[0138]

도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이, 상기 실시예 1 내지 7, 15 내지 20에서 제조된 액상 마이셀 나노입자의 평균 입자크기는 2주 동안 평균 140 - 300 nm으로 안정하다는 것을 알 수 있고, 상기 실시예 8 내지 14에서 제조된 고체상 마이셀 나노입자의 평균 입자크기는 2주 동안 평균 190 - 300 nm으로 안정하게 유지되고 있음을 알 수 있었다.

[0139]

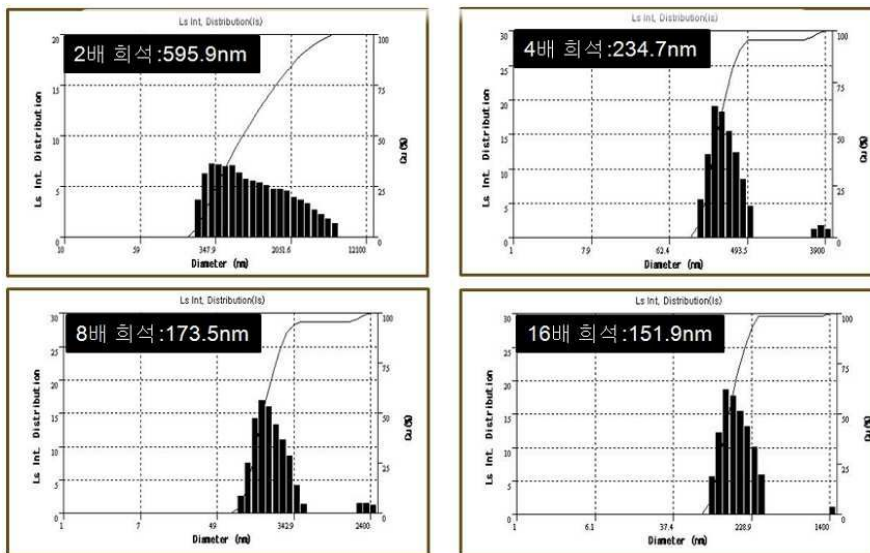
따라서, 본 발명에 따른 약학적 제제는 유해한 유기용매나 계면활성제를 사용하지 않고, 글리콜류 용해제, 인지질 및 레시틴 글리세롤 용액만을 사용하여 장기간 동안 난용성 약물이 봉입된 마이셀 나노입자의 크기를 유지하므로, 안정성이 있고, 활성 성분인 난용성 약물의 침전 문제를 개선하였다는 것을 알 수 있다.

도면

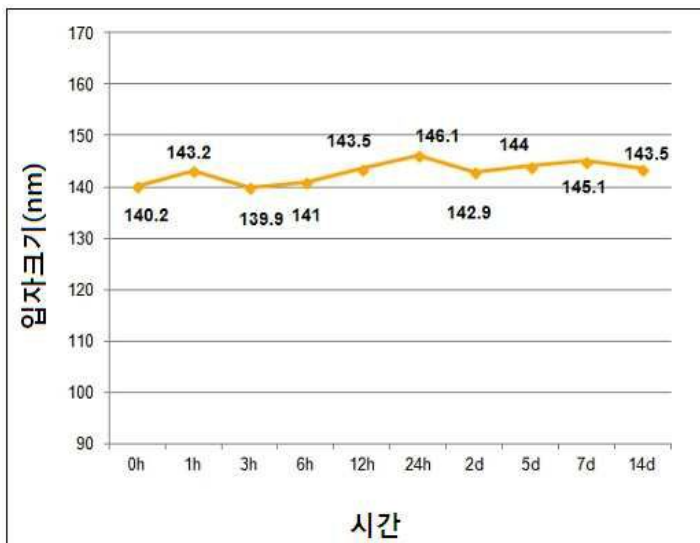
도면1



도면2



도면3





도면4

