



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년08월25일
 (11) 등록번호 10-1433962
 (24) 등록일자 2014년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A01N 25/04* (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01) *A61K 8/67* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7023964
 (22) 출원일자(국제) 2007년03월09일
 심사청구일자 2012년03월05일
 (85) 번역문제출일자 2008년09월30일
 (65) 공개번호 10-2008-0108262
 (43) 공개일자 2008년12월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/CH2007/000131
 (87) 국제공개번호 WO 2007/104173
 국제공개일자 2007년09월20일
 (30) 우선권주장
 377/06 2006년03월10일 스위스(CH)
 (56) 선행기술조사문헌
 US06228347 B1
 US06503955 B1
 전체 청구항 수 : 총 21 항

(73) 특허권자
라보스위스 아게
 스위스, 씨에이치-7270 다보스-플라츠, 프로메나
 데 87
 (72) 발명자
스트로벨, 한스피터
 스위스, 씨에이치-7270 다보스-플라츠, 프로메나
 데 46
 (74) 대리인
이재민

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **물질의 용해, 분산 및 안정을 위한 방법, 상기 방법에 따라제조된 제품 및 상기 제품의 이용**

(57) 요약

폴록사머, 수지, 및/또는 토크페롤이 용해되는 방법이 개시되어 있으며, 처리될 재료는 용해물(melt)로 직접적으로 분산된다. 용해물(melt)으로 도입된 후에, 처리될 재료는 경화를 방지하기 위하여 물로 코팅되고, 자발적으로 형성된 겔은 균질화된다. 얻어진 제품은 적어도 하나의 폴록사머, 수지 또는 토크페롤에 기초하는 투명 겔과 상기 투명 겔 내에서 용해되고 분산되며 안정화되는 활성물질로 구성되며, 이의 농도범위는 고체와 반고체에 이르는, 즉 액체에 대한 아스픽 같은(aspic-like) 농도이다. 상기 용해된 물질의 미셀(micelles)은 폴록사머의 CMC 이하로 희석될 때 조차 안정하게 유지된다. 발명의 제품은, 용해된 활성물질의 사용에 따라, 지방, 펩티드, 수지 및 모든 형태의 수지로 만든 재료를 용해하고, 지방, 펩티드, 수지 및 모든 형태의 수지로 만든 재료를 표면으로부터 제거하며, 세척하고, 윤활하는데(lubricating) 사용될 수 있다. 식물성 물질이 이러한 용해물(melt)에 직접적으로 분산된다면, 상기 용해물(melt)은 물로 덮이는 것 대신에 냉각된다. 용해물(melt)은 취성이 나타나고 굵게 잘리며 먼지의 발생 없이 초파-그라인더(chopper-grinder)에서 가루가되며, 상기 용해물(melt)의 크리스탈이 5마이크로미터보다 더 작은 직경으로 줄어들때까지 해머 제분기(hammer mill) 또는 유화 제분기(emulsifying mill)에서 물로 젖은 상태에서 가루가 된다. 용해물의 크리스탈은 추가적인 물에서 용해 또는 분산되고 부식 토양으로 추가되어 뿌리를 통하여 식물에 의하여 흡수되거나 땅 위에 있는 식물의 일부분으로 직접 부무된다(spray).

특허청구의 범위

청구항 1

물질을 용해, 분산 또는 안정화하는 방법에 있어서,

한편의 폴록사머(poloxamer)와 다른 한편의 수지(resin), 토코페롤(tocopherol) 또는 이들의 혼합물은 결합된 용융체(molten mass)로 녹여지고, 처리될 상기 물질은 물의 추가 없이 용융체(molten mass) 내에서 분산되거나 용해되며, 그 결과 상기 용융체에 물을 추가함에 의하여 복수의 물-안정한 미셀(water-stable micelles)이 제조되고, 상기 미셀은 상기 물질을 보유 또는 고정(retain or bind)하는 것을 특징으로 하는 물질을 용해, 분산 또는 안정화하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

생성된 상기 용융체는 경화를 방지하기 위하여 동일한 온도에서 물의 코팅으로 덮여지고, 이에 따라 겔이 자발적으로 형성되어 균질화되는 것을 특징으로 하는 물질을 용해, 분산 또는 안정화하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 폴록사머와, 상기 수지(resin), 토코페롤(tocopherol) 또는 이들의 혼합물은 함께 녹여지고, 처리될 상기 물질은 상기 용융체 내에서 분산되며, 그 결과 처리될 상기 물질을 도입한 후에 상기 용융체는 경화를 방지하기 위하여 물로 코팅(coating)되고 상기 용융체는 균질화되는 것을 특징으로 하는 물질을 용해, 분산 또는 안정화하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 수지(resin), 토코페롤(tocopherol) 또는 이들의 혼합물과 결합한 상기 폴록사머는 녹는점에서 녹고, 상기 용융체의 온도는 용매를 추가함에 의하여 낮아지고, 용해될 상기 물질은 상기 용융체에서 분산되며, 상기 용융체는 경화를 방지하기 위하여 동일한 온도에서 물로 코팅(coating)되며, 그 후 상기 용융체는 균질화되어 용해된 제품으로서 투명한 겔을 발생시키는 것을 특징으로 하는 물질을 용해, 분산 또는 안정화하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 수지(resin), 토코페롤(tocopherol) 또는 이들의 혼합물과 결합한 상기 폴록사머는 40-60℃의 온도에서 녹고, 상기 용융체의 온도는 물, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 400, 에탄올, 마크로골 400(Macrogol 400), 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 용매의 추가에 의하여 낮아지며, 그 후 가능하게 열불안정하며(thermo-labile), 용해될 물질은 상기 용융체 내에서 분산되고, 상기 용융체는 경화를 경화를 방지하기 위하여 동일한 온도에서 물로 코팅(coating)되며, 그 후 상기 용융체는 균질화되어 용해된 제품으로서 투명한 겔을 발생시키는 것을 특징으로 하는 물질을 용해, 분산 또는 안정화하는 방법.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

고체와 반고체 사이의 형태이고, 가공하지 않은 또는 인공적으로 마련된 수지, 토코페롤 또는 이들의 혼합물과 결합하는 적어도 하나의 폴록사머를 포함하는 용융체 또는 투명 겔과, 상기 용융체에 용해되고 안정화되는 활성제를 포함하는 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 투명 겔은 반고체 형태이고, 폴록사머와; 수지, 토코페롤 또는 이들의 혼합물; 물, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 400, 에탄올, 마크로골 400(Macrogol 400), 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 용매뿐만 아니라; 상기 용매 내에서 용해, 분산 또는 안정화된 친유성 또는 친수성 활성제;를 포함하는 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

청구항 12

제10항에 있어서,

비타민 C 및 비타민 E를 함유하며, 다음의 조성을 갖는 삼푸 형태인 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

물	75.63wt%
소듐 라우레스 설페이트(sodium laureth sulphate)	11.91wt%
코카이드프로필 베타인(cocamidopropyl betain)	2.04wt%
코카마이드 DEA(cocamide DEA)	1.73wt%
디소듐 라우릴 설포숙시네이트(disodium laureth sulfosuccinate)	1.35wt%
퍼퓸(perfume)	1.02wt%
폴록사머 407(poloxamer 407)	1.43wt%
폴록사머 188	0.61wt%
아스코르브산(ascorbic acid)	1.02wt%
아세틸 시스테인(acetyl cysteine)	1.02wt%
알파 토코페롤(alfa tocoferole)	0.51wt%
소듐 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulphate)	0.82wt%
페녹시에탄올(phenoxyethanol)	0.51wt%
이미다졸리디닐 우레아(imidazolidinyl urea)	0.20wt%
PEG-120 메틸 글루코오스 디올레이트(methyl glucose dioleate)	0.10wt%
테트라소듐 EDTA(tetrasodium EDTA)	0.10wt%

청구항 13

제10항에 있어서,

겔(gel)의 형태로, 코엔자임 큐텐, 비타민 C 및 비타민 E를 포함하며, 다음과 같은 조성을 갖는 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

물	71.43wt%
---	----------

폴록사머 188	8.93wt%
폴록사머 407	8.93wt%
알파 토크페롤(Alpha tocopherol)	5.00wt%
코엔자임 큐텐	2.14wt%
아스코르브산(ascorbic acid)	3.57wt%

청구항 14

제10항에 있어서,

겔(gel)의 형태로, 밀랍(propolis)를 포함하며, 다음과 같은 조성을 갖는 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

물	69wt%
폴록사머 188	18wt%
밀랍	13wt%

청구항 15

제10항에 따르는 고체 또는 반고체 형태로,

활성제의 응축액(concentrate)을 포함하고, 상기 활성제의 용융체 또는 겔은 수증기로 충전된 고체 또는 친수성이고 및 큰 표면적을 갖는 물-용해가능한 고체로서 작용하며, 젤라틴 캡슐로서, 1회 복용량의 파우더 봉지 또는 알약(tablet) 또는 비등성의 알약(effervescent tablet)으로 압축되는 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

청구항 16

제10항에 따르는 고체 또는 반고체 형태로,

활성제의 응축액(concentrate)을 포함하며, 상기 활성제의 용융체 또는 겔은 수증기로 충전된 고체 또는 친수성이고 및 큰 표면적을 갖는 물-용해가능한 고체로서 작용하며, 젤라틴 캡슐로서, 1회 복용량의 파우더 봉지 또는 알약(tablet) 또는 비등성의 알약(effervescent tablet)으로서 압축되며, 큰 표면적을 갖는 또는 분무(spray) 또는 냉동건조를 통하여 증가된 표면적을 갖는 친수성 또는 물-용해가능 고체이며(비표면적(specific surface)>0.01m²/g BET 방법),

삼출물(exudate), 시드 밀가루(seed flour), 세척증강제(detergent builder), 생물-합성 친수콜로이드, 변성된 친수성콜로이드, 셀룰로오스 유도체, 실리콘 산화물, 단백질 및 당으로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

청구항 17

제10항에 있어서,

하나 또는 그 이상의 친유성 또는 친수성 물질을 포함하며, 상기 물질은 음식물 보충제, 화장품 및 피부용으로 적당하며, 상기 물질은 코엔자임 큐텐, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴(beta-carotene), 비타민 A, 비타민 D3, 루테인(lutein), 리코펜(lycopene), 엽산(folic acid), 비타민 B12, Ω-3 지방산 및 Ω-6 지방산으로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

청구항 18

제10항에 있어서,

인슐린(항-당뇨병의); 시클로스포린(cyclosporine); 홀리 시슬(holy thistle, 허브의 일종임), 시계초(passion flower) 및 머위(butterbur)로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 이상 식물의 추출물; 또는 이들의 혼합물;을 포함하는 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

청구항 19

제10항에 있어서,

수성 환경(aqueous milieu)에서 2-5%의 활성제 함량을 갖는 폴리페닐 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

청구항 20

제10항에 있어서,

감염에 대비하여 또는 물질의 보호를 위한 수지상 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

청구항 21

제10항에 있어서,

밀랍, 셀레늄 다이옥사이드(selenium dioxide), 타르(tars) 및 미네랄 오일로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 상처 도포제(wound dressing)를 위한 물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 안정화된 제품.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

지방, 펩티드 및 수지로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상을 용해하고, 표면으로부터 지방, 펩티드 및 수지로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상을 방출(releasing)하기 위한 제10항 또는 제11항에 따르는 안정화된 제품을 포함하는 방출제.

청구항 27

목표물의 유지(maintenance)와 세척(cleaning)을 위한 제10항 또는 제11항에 따르는 안정화된 제품을 포함하는 세척제.

청구항 28

제10항 또는 제11항에 따르는 안정화된 제품을 포함하는 윤활제(lubricant).

청구항 29

맛 또는 냄새를 억제(suppressing)하기 위하여 물질을 격리하는 제10항 또는 제11항에 따르는 안정화된 제품을 포함하는 억제제.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 다양한 물질(substance)을 용해, 분산 및 안정화를 위한, 필요하다면, 격리시키는 기초적인 방법에 관한 것이다. 이런 물질들은, 예를 들어, 친수성 환경(hydrophilic milieu)에서의 친유성(lipophiles) 및 수지 같은 활성제 및 친유성 환경(lipophilic milieu)에서의 친수성 물질과 관련될 뿐만 아니라, 쓴 맛 또는 생선 냄새를 갖는 것과 같이 수성 시스템(aqueous system)에서 격리될 친수성 물질과 관련된다. 격리(sequestering)는 물질의 냄새와 맛을 억압하는 것(suppressing)을 의미한다. 그리고 최종적으로, 수성 환경(에 꽃가루 및 비듬(dandruff)과 같은 고체 입자가 있다. 이러한 물질의 용해 및 분산에 따라, 이런 것들이 활성제일때 조차, 친수성 환경에서 이런 물질의 안정화가 달성된다. 본 발명은 모든 종류의 반-완성된 제품에 관한 것으로, 이런 방법에 따라 제조된 제품을 상품으로서 사용하기 위하여 준비하고 집중한다. 본 발명은 특히 활성제를 제공하는 것을 가능하게 하고, 상기 활성제는 식물의 성장에 이로운 것으로 입증되었으며, 적용하기에 쉬운 형태이다. 이를 위하여, 먼지-없이 부서지고, 용해되며, 분산되고 그리고, 필요하다면, 안정화된 후에 적용될 수 있으며, 그 결과 식물의 흡수에 유용하며 실제로 식물에 의하여 흡수될 수 있다. 이런 용해 방법은 식물 활성 성분의 적용 효율성을 증가시키고, 또한 먼지-없는(dust-free) 실행은 상당한 비용 절감의 결과를 낳으며, 이는 현재 제조 환경이 더이상 활성제(제초제, 살균제, 진드기 구충제, 살충제)의 증가의 높은 독성에 대하여 보호될 필요가 없기 때문이다. 식물을 위한 이러한 활성제의 용해 및 분산은 친수성 환경에서 이런 활성제의 안정화를 달성한다. 안정화는 용해제(solubilisate)의 안정성을 의미할 뿐만 아니라, 토양을 통하여 뿌리로 가는 도중의 안정성을 의미한다. 그러므로, 본 발명은 식물을 위한 방법에 따라는 제품으로서 개발된 활성제의 공식화(formulation)를 포함한다. 최종적으로, 본 발명은 또한 다양한 사용의 목적을 위하여 이와 같이 용해된 제품의 이용(use)을 포함하며, 그러나 인간 또는 동물의 치료와 관련되지 않는다.

배경기술

[0002] 일반적으로 사람들은 용해(solubilising) 또는 분산을 시작하고, 허용하며, 지지하거나 간단하게 하는 보조 물질을 찾는다. 이러한 보조 물질이 약 또는 사료에 이미 포함되어 있다면 이상적인데, 이는 어떠한 수단에 의하여도 의심적이지 않으며 이에 대하여 근심하는 건강 당국, 소비자 단체 또는 다른 이해 단체로부터 반대나 제한이 없을 것이기 때문이다. 그러나 물질, 즉 활성제의 순수한 용해 및 분산이 주관적일 뿐만 아니라, 용해된 활성제를 안정화시킬 것이 요구되기 때문에, 그 결과 이의 효과가 완벽하게 오랜기간 동안 명확하지 않을 수 있고 이의 재흡수가 개선된다.

[0003] 전문가들 사이에 이의 효과가 알려진 몇몇의 활성제가 있으나, 이의 적용은 이들의 용해성 때문에 문제를 야기하고, 이들의 안정성도 문제를 야기한다. 코엔자임 큐텐(coenzyme Q10)이 예로서 언급될 수 있다. 미국으로부터의 연구는 이런 활성제가 파킨슨 및 알츠하이머 질병(Parkinson's and Alzheimer's diseases)과 싸우는데 중요한 역할을 할 수 있다는 것을 보여주었고, 이는 또한 암, AIDS 및 전염성 질병에서 긍정적인 효과를 보여준다. 이는 주입 후에 코엔자임 큐텐이 재생(regeneration)을 가속시키는 스포츠 약으로서 발견되었다. 그러나, 코엔자임 큐텐은 지방-용해가능한 파우더이고 그래서 물에 녹지 않는다. 물에 녹지 않은 활성제는 종종 아주 나쁜 생물학적 이용가능성을 포함하며, 즉 이들은 생물체내에서 효과가 단지 덜 효과적으로 덜 목표-지향적(target-oriented)으로 만든다. 아주 비싼 활성제의 경우에, 복용된(administered) 양의 주요 부분이 생물체에 의하여 사용될 수 없다는 것이 짜증나는 것이나, 대용품은 유실되고 분리된다. 그리고 이에 따라, 코엔자임 큐텐과 같은 비싼 활성제는 실제로 10%의 생물학적 이용가능성을 갖는다.

[0004] 언급한 바와 같이, 코엔자임 큐텐이 파킨슨, 알츠하이머 질병(Parkinson's and Alzheimer's diseases), 암 및 AIDS와 싸우는데 중요한 역할을 할 수 있다는 연구의 결과를 공개한 후에, 코엔자임 큐텐의 시장 가격은 짧은 시간내에 2배가 되었으며 현재 가격은 Kg 당 약 CHF 2000이다. 생물학적 이용가능성을 향상시키는 것은 큰 기술적 및 경제적 개선을 의미한다는 것은 명백하다. 생물학적 이용가능성이 두배가 되면, 그 후 유용한 활성제의 동일한 양으로 치료될 수 있는 인간의 숫자도 두배가 된다.

[0005] 이것 또는 유사한 질(quality)의 지방-용해가능한(fat-soluble) 활성제를 용해하는 가능성과 동시에 활성제를 안정화하는 것은 새롭고 상상할 수 없는 전망을 연다. 따라서, 이런 방법으로 처리된 활성제는 캡슐 형태의 입으로 먹을수 있게 복용될 뿐만 아니라 음료와, 예를 들어 스포츠하는 사람을 위한 음료와 혼합될 수 있다. 지방에 용해가능한 활성제는 음료에서 용해가능하고 안정한 상태로 유지가능하다는 사실은 전체 라이프스타일 부분(entire lifestyle segment)을 위한 새로운 사업 영역을 완벽하게 연다. 또한, 수성 환경에 정지된(suspended) 활성제는 80% 이상이 페트 병의 내부 벽에 고착된 상태로 존재하지 않고, 그러나 대용물(instead)은 유체 운반

자(fluid carrier)를 병에 남기고 따라서 이를 마시는 사람의 몸으로 들어간다.

[0006] 다른 중요한 활성제는, 이의 적용은 합병증(complication)을 만든다, 인슐린(Insulin)이다. 인슐린은 많은 아미노산을 갖는 나선형의 펩티드(peptide)이고, 특히 민감한 공간 구조(spatial structure)를 보여준다. 안전한 생물학적 이용가능성을 달성하기 위하여, 이는 주입되어야 한다. 이는 영향받은 사람들(affected person)에게 유쾌하지 않으며 때때로 매우 귀찮은 절차이다. 누군가가 인슐린을 입으로 먹을 수 있는 형태로 만든다면, 이는 매우 바람직하며 큰 발전이 될 것이다. 서양에서는, 전체 인구의 15%가 많거나 적은 고 당뇨(more or less high diabetes) 형태를 겪고 있으며, 비만 인구의 퍼센트는 지속적으로 증가하고 있고, 따라서 형태 II 당뇨(type II diabetes)를 갖는 사람의 수도 증가하고 있다. 인슐린의 중요성은 이 때문에 증가하고 있으며 더 좋은 형태로의 복용(administration)에 대한 수요가 높다. 인슐린은 호르몬이고, 정의에 따라, 작은 양으로 우리 몸의 중요한 기능을 제어하는 물질이다. 강하고 효과적인 제어 물질은 사용에 따라 적은-복용량(low-dosed)이어야 한다. 입의 경로로(in the oral route), 적용된 용해제(solubiliser)는 추가적인 희석을 경험하고(침, 위 및 소화액을 통하여), 그 결과 용해제(solubiliser)에 사용된 텐시드(tenside)의 임계미셀농도(cmc, critical micelle concentration)가 기대한 것처럼 상당히 떨어진다. 이런 방법으로, 용해제(solubiliser)는 와해되고(break down), 따라서 비활성화된다. 이런 이유때문에, 인슐린의 입으로 복용(입으로 섭취)이 실패했다.

[0007] WO 01/19329 A(THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 2001년 3월 22일로부터, 용해 과정이 종래 기술에 아주 근접하여 도입되었고, 여기서 어느 누구는 폴록사머(poloxamer)와 프로필렌 글리콜(propylene glycol)을 갖는 용융체(molten mass)를 생산하고, 물에 아주 용해가 나쁜 활성제의 알코올 사전 혼합(premix)이 추가되며, 그 후 전체가 최종적으로 물과 균질하게 된다. 이와 같이 용융체의 경우에, 미셀(micelles)은 교과서에 따라 행동한다. 이들은 임계미셀농도의 아래로 분리되고 친유성 활성제는 침전된다(precipitate out). 추가적으로, 이런 방법으로 용해된 활성제는, 몇몇의 다른 방법으로 물리적으로 또는 화학적으로 변화되거나 흐려지는 개개의 용해제(solubiliser)의 조합 없이, 어떤 비율로도 서로 섞이지 않는다. 기술 문헌에 용해 시스템이 전혀 언급되지 않았고, 다양한 활성제의 미셀(micelles)과 이런 미셀들은 임계미셀농도 이하에서 더 안정한 상태로 잔존하게 만들고, 그 결과 증가하는 희석의 경우에 어떠한 침전, 크림같은 또는 유백광(opalescence)이 발생하지 않는다.

[0008] 의학적 활성제와 함께, 지금까지 용해되거나 분산될 수 없는 일련의 비-의학적 물질들이 있다. 이런 활성제는, 예를 들어, 친유성 또는 친수성 환경에서의 친수성 물질처럼 친수성 환경에서의 친유성 또는 수지-같은 활성제이고, 그리고 최종적으로 서스펜션(suspension)과 같이 수성 환경에서의 고체입자이다. 실험에서, 예를 들어, 식물 활성 성분의 입자들은 더 높은 퍼센트 용해제에서 혼합되고 이는 땅을 젖게한다(wet grounded). 최종 팽창한 서스펜션은 해머 또는 에멀전 밀(emulsion mill)로 추가적으로 분쇄되고, 서스펜션에서 파우더의 입자크기는 약 2 내지 5마이크로미터로 감소된다. 이와 같은 용액이 적용된다면, 즉, 식물에 의한 흡수를 위하여 뿌리 네트워크에 인접한 토양에 뿌려진다면, 그 후 물이 부어진다면, 기대한 바와 같이, 식물의 뿌리 네트워크는 놀랍게도 물과 뿌리를 갖는 유화제(emulsifiers with its roots)만을 흡수하고, 그러나 식물 활성 요소 그 자체를 흡수하지 않는다.

[0009] 제공될 식물 활성 성분이 이미 승인되고 어떤 반대 또는 제한이 당국, 소비자 단체 또는 다른 이해 단체로부터 기대되지 않는 것이 이상적이다. 그러나, 식물 활성 성분을 용해하고 분산하는 것은 중요할 뿐만 아니라 식물에게 현실적으로 및 효과적으로 유용하다는 것이 중요하며, 그 결과 식물 활성 성분은 뿌리 네트워크에 의하여 흡수될 수 있고 식물 활성 성분이 썩을때 까지 식물에서 효과를 유지할 수 있다.

[0010] 전문가들 사이에 효과가 알려진 몇몇의 식물 활성 성분이 있는데, 이의 적용은 이들이 용해성때문에 문제를 야기하고, 식물에 의한 식물 활성 성분의 흡수 또한 문제이다. 특히 비싸거나 집중된(concentrated) 식물 활성 성분의 경우에, 복용된(administered) 양의 대부분이 식물에 의하여 결코 사용될 수 없다는 것이 짜증나는 것이나, 대용품(instead)은 땅 속에 잔존하고 식물 활성 성분을 오염시킨다. 식물에 대한 지방-용해가능한(fat-soluble) 활성 성분을 용해하는 가능성과 동시에 활성 성분을 안정시키는 것은 상상할 수 없는 전망을 연다. 이런 방법으로 처리된 식물에 대한 활성 성분은 식물에 의하여 그대로 흡수될 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0011] 따라서, 본 발명의 목적은 용해되고, 분산되며 안정화될 수 있는 물질의 도움으로 기초적 방법을 상술하는 것이다. 상기 방법은 신뢰성이 높고, 간단하며 경제적으로 실행가능하며, 다양한 물질을 위하여 적용가능하다.

[0012] 본 발명의 제2목적은 상기 방법을 이용한 쓰기에 편리한 제품을 만들기 위한 물질의 수를 개발하고 상술하는 것이다.

- [0013] 본 발명의 제3목적은 특정한 목적을 위하여 본 발명의 공정에 따라 제조된 용해된 물품의 이용을 상술하는 것이다.
- [0014] 첫번째 목적은 물질을 용해하고, 분산하며 안정화하기 위한 방법에 의하여 수행되고, 이는 한편에 폴록사머(poloxamer), 그리고 다른 한편에 수지 및/또는 토코페롤(tocopherol)이 결합된 용융체(molten mass)를 만들기 위해 함께 녹으며 처리될 물질은 이 용융체에서 분산되고 용해된다.
- [0015] 본 발명의 제2목적은 가공하지 않은 또는 합성하여 만들어진 수지 및/또는 토코페롤(tocopherol)과의 조합으로 적어도 하나의 폴록사머(poloxamer)에 기초하는 투명 겔(transparent gel)의 용융체(molten mass)와, 고체 및 액체에 이르는 반고체(즉 아스픽-형태(aspic-type)) 사이의 농도(consistency)를 갖는 용융체 내에서 용해되고 안정화된 활성제로 구성된 제품(product)에 의하여 수행된다.
- [0016] 본 발명의 제3목적은 앞에서 언급한 조성물(composition)에 따르는 제품의 다양한 용도에 의하여 수행된다. 상기 조성물은 이용 요구조건에 따르는 특정한 상업적 목적을 위하여 용해된 형태의 특정 물질을 포함한다.

실시예

- [0017] 보조 물질이, 즉 여기서는 폴록사머, 수지 또는 토코페롤 및 처리될 활성제가 분자 기반(molecular basis)으로 결합하고 그 후, 경화를 방지하기 위하여 물이 추가된 후에 미셀(micelles)을 형성하고, 이는 로드된 미셀(loaded micelles)보다 임계미셀농도(cmc, critical micelle concentration)가 1000배 더 작은 희석액 내에서 조차 안정하게 잔존한다는 것이 특히 중요하다고 입증되었다. 토코페롤은 네 개의 서로 다른 스테레오-이성질체로 발생하는 물질로 정의되고 'IN VIVO' 비타민 E 효과를 가지거나 가지지 않는 것에 의존하고 있다. 낮은 농도에서조차 미셀의 아주 중요한 안정성이 확보되기 위하여, 용융체가 가공하지 않은 또는 합성하여 만들어진 수지 및/또는 토코페롤(tocopherol) 및 용해될 활성제와의 조합으로 폴록사머로부터 제조되고 용융체 내에 분산되는 것이 필수적이다. 이 용융체는 동일한 온도에서 물 층으로 덮이고, 이는 겔(gel)을 형성하며 그 후 균질화된다. 이 용해 방법의 매우 중요한 장점은 임계미셀농도 아래의 10의 힘에서 조차(even to the power of ten below cmc) 이 방법으로 달성된 미셀의 안정성이다. 이 결과는 폴록사머가 녹아지고 활성제가 사용되며 가공되지 않은 또는 합성하여 만들어진 수지 및/또는 토코페롤이 이 용융체 내에서 분산될때만이 달성될 수 있다.
- [0018] 폴록사머가 이 용매로 오염되지 않는다면, 이는 약 57°C 내지 58°C에서의 액체로 잔존한다. 어느 누군가는 폴록사머-용융체 내에서, 많은 친유성 성분들 뿐만 아니라 친수성 물질들이 아주 잘 녹는다는 것을 발견한다. 가공하지 않은 또는 인공적으로 가공되어 마련된 수지의 추가, 또는 수지를 대신하는 또는 수지에 추가하는 토코페롤, 이런 형태의 용해, 여기서 분자 형태 또는 준분자 형태(molecular or quasi-molecular basis)로 용융체 내의 이런 보조 물질을 용해될 물질과 혼합하고, 제조된 활성제의 미셀의 로딩(loading) 인자를 개선하기 위하여 중용하며 이들의 임계미셀농도(cmc)의 아래에서 조차 제조된 미셀의 안정성을 달성하는데 중용한 것으로 입증되었다. 이런 방법으로, 미셀을 형성하기 위한 보조 물질을 갖는 더 많은 활성제를 개발할 수 있을 뿐만 아니라 임계미셀농도보다 아주 많이 낮은 조건에서 조차 형성된 미셀이 아주 안정하게 잔존하게 된다. 또한, 이런 용해 방법에 따르는 수지 및/또는 토코페롤과 함께제조된 용해된 활성제만이, 몇몇의 다른 방법으로 개개의 용해제들의 조합이 흐려지거나 물리화학적으로 변화 없이, 어떤 비율로도 서로 혼합될 수 있다.
- [0019] 이 공정에서 중요한 점은 폴록사머-용융체의 온도이다. 펩티드는 높은 온도에서 활발히 반응한다는 것이 알려져 있다. 40°C 내지 60°C의 온도범위에서, 많은 단백질은 변성된다. 56°C에서 흰자 내의 계란(egg in white)를 튀기는 동안 계란-흰자(egg-white)의 색깔이 단백질의 이러한 구조적 변화의 증거이고, 이는 어느 누구든지 관찰할 수 있다. 40°C 이상의 열은 단백질이 변하기 때문에 단백질에 대하여 안정하지 못하다. 폴록사머의 용융체의 온도는 적절한 용매를 추가함에 의하여 줄어들 수 있다. 글리세린(glycerin), 폴리프로필렌 글리콜(polypropylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜 400(polyethylene glycol 400) 등과 같은 비-독성 용매들이 이런 목적에 적합하다. 적절한 양으로 이런 용매들을 추가함에 의하여, 폴록사머의 녹는점은 크게 줄어들 수 있고, 인슐린 또는 민감한 활성 성분과 같은 열적 변화를 일으키기 쉬운(thermo-labile) 것으로 알려진 활성제조차 용해되고 안정화될 수 있다.
- [0020] 다른 공정 단계, 특정 응용에 선택적이며 이 경우에 중요한 단계는 용해되어 있는 활성제를 갖는 폴록사머 용융체가 동일한 온도에서 즉시 두꺼운 물 층(water layer)에 의하여 충분히 덮혀지는 것이다. 이는 물 층 아래의 투명한 겔의 형성을 돕는다. 동일한 따뜻한 온도에서의 물의 덮임이 없이, 용융체는 플라스틱과 같이 경화되고 이런 형태로는 바로 적용될 수 없다. 경화를 방지하기 위하여, 액체상태로 여전히 있는 동안에 용융체는 동일한

온도에서 물이 뿌러지거나 물로 덮여져야 한다. 겔화(gelation)는 차가운 물과 함께 발생하며, 그러나 그 후 활성제의 분산이 주로 발생한다. 동일한 온도에서의 물이 추가된 후에 이 물은 용융체의 덩개를 형성하며 - 물은 용융체 위에 자연스럽게 부유한다 - 겔화(gelation)는 즉시 발생하고 용융체가 물을 흡수할 때 겔은 물 표면에 대하여 위로 빠르게 성장한다. 이런 겔화는, 밖으로부터 관찰가능하고, 약간의 교반에 의하여, 접촉한 형태로 용융체와 물을 도입함에 의하여 지지된다. 겔은 80nm보다 작은 물방울 직경(droplet diameter)을 갖는 미셀 구조를 가지며, 그 결과, 약 5-10%가 지방에 녹을 수 있는 활성제임에도 불구하고, 겔은 빛을 굴절시키지 않고 겔은 투명하며, 이 겔을 통하여 어느 누구도 신문을 읽을 수 있다. 약 10-20%는 폴록사머이고, 1-15%는 가공되지 않은 또는 인공적으로 마련된 수지 및/또는 대용물(instead), 토크페롤이다. 이런 미셀은 열적으로 안정하게 잔존하고, 그 결과 겔이 끊어질때 조차 흐림(cloudiness)이 없고 미셀 구조는 상당한 량의 물의 추가후에도 파괴되지 않는다. 농도는 시럽같거나 옅다. 겔은 혼합에 의하여 균질화되고 물 또는 물-용매 혼합물의 추가에 의하여 적당한 점도로 희석된다. 그러나, 큰 전단력(shearing force)으로 균질화하면, 겔의 형성(formation)은 해로워진다. 떠오르는 겔은 투명하지 않고, 이는 용해와 함께 분산이 발생하고 있음을 의미한다. 스테판 혼합 장치(Stefan stirring machine)와 같은 정상 나이프(normal knives)로 이루어지면, 상기 혼합 기계는 회전축에 대하여 수직으로 배치된 날카로운 나이프(knives)를 갖는 컨테이너 베이스(container base)로부터 수직으로 돌출된 회전축을 가지며, 상기 나이프는 혼합될 양의 절단을 계속하고, 또는 디오스나 혼합 기계(Diosna stirring machine), 그 후 결과는 시각적으로 깨끗하고, 좋으며 투명하고 공기 기포가 거이 없는 겔이다. 이와 같은 매트릭스(matrix)로, 미생물 오염은 용액에서와 비교하여 더 늦게 진행된다.

[0021] 상기 방법의 기본 원리는, 넓게 나타내어, 활성제를 두 개의 요구된 보조 물질과 혼합하는 것으로, 여기서 두 개의 보조 물질은 한편에 폴록사머, 다른 한편에 수지 및/또는 토크페롤일 수 있고, 특히 낮은 녹는점이 바람직하고 또는 필요할 때, 약 40℃ 내지 100℃에서의 용융체를 발생시키기 위하여, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 400 등과 같은 선택적 용매가 추가적으로 부가된다. 이런 용융체에서, 용해될 모든 성분들은 표면과 친밀하게 접촉이 야기되고 그 후에 물로 또는 물과 선택적 용매의 조합으로 코팅되고, 이의 결과로서 이 코팅은 1℃ 내지 100℃의 온도를 갖는다.

[0022] 세포 미토콘드리아(cell mitochondria)를 자극하는 바람직한 활성제 코엔자임 큐텐을 용해하고 안정화함에 의하여, 어둡고-불투명 겔이 따뜻한 물로 덮힐 때 발생한다. 활성제 프로폴리스(또는 밀랍, Propolis)가 사용될 때, 투명 겔은 어두운 노랑이 된다. 각각의 경우에, 그러나, 균질하고 투명한 겔이 물 덮임을 통하여 발생한다. 이 겔이 발생하자 마자, 초과된 물은 버려지고 겔은 컨테이너로부터 얻어진다. 겔은 매우 튼튼하고 농도의 변화 없이 반죽되고, 가압되며, 잡아당겨지거나 회전될 수 있다. 이런 방법을 통한 폴록사머 및 수지 또는 토크페롤로 용해된 활성제의 종류에 의존하여, 서로 다른 색이 겔에서 발생한다. 겔의 점도는 추가적인 첨가제를 사용함에 의하여 및 사용된 물 양을 혼합함에 의하여 변화될 수 있다. 역으로, 더 적은 물이 추가되면, 이의 농도가 아스픽(aspic)의 농도에 유사해질 때까지, 더 점성인 겔이 된다. 농도의 변화성은, 물과 같은 농축 음료의 이용과, 또는 그리스(grease)로 윤활 또는 보호 제품용 바르기 쉬운 농도의 피부 크림에서 점성의 겔의 이용과 같은 새로운 응용 선택을 연다.

[0023] 이런 방법으로, 현재 활성제가 분자 형태로 캡슐화되고 폴록사머 및 수지 또는 토크페롤에 의하여 덮어짐으로써 폴록사머의 임계미셀농도(cmc) 이하에서 조차도 안전하게 유지되기 때문에, 코엔자임 큐텐과 같은 활성제의 생물학적 이용가능성은 입으로 복용되는 경우에 약 85%로 증가된다. 2004년도에 전세계적으로 약 100톤의 코엔자임 큐텐이 사용되었고, kg 당 가격은 CHF 2000이고, 그 후 생물학적 이용가능성의 상당한 증가의 경제적 영향이 측정되었다.

[0024] 공개된 방법에 관련한 중요한 점은 폴록사머, 수지 및 토크페롤이 약사와 제약업계, 즉 국제적인 약물류(international Pharmacopoeias)를 위하여 표준 참조 작업으로 언급된다. 이들의 사용이 허락된다면, 공지의 활성제 및 보조 물질이 약물류에 구체적으로 기술될 뿐만 아니라, 물질이 가져야하는 특성이 무엇인지 이런 참조 작업으로부터 알 수 있다. 이들의 순도, 함량, 잔류물 등이 상술된다. 또한, 이런 보조 및 활성제 등을 어떻게 다루는지 기술된다. 미국에 대하여는 FDA의 미국 약물류(Pharmacopoeias)가 있고, 유럽연합에서는 유럽 약물류가 적용가능하고, 영국은 그들만의 영국 약물류가 있으며, 일본 또한 약물류가 있다. 이는 매우 엄격하기 때문에, 매우 선구적(vanguard)이다. 러시아나 중국도 그들만의 약물류가 있다. 보조 물질이 이런 약물류에 추가될 때, 여기에 기술된 조건의 범위 이내에서 보조물질은 어디에서나 사용될 수 있다.

[0025] 다른 약물계에서, 폴록사머, 다양한 수지 및 토크페롤은 구분된 모노그래프(separate monograph), 즉 완벽한 물질 설명을 가진다. 폴록사머는 완벽하게 비활성(inert)이다. 토크페롤(비타민 E)가 자주 사용되고 약간이 효과가 있음에 반하여, 수지는 규칙적으로 거이 사용되지 않고 아주 효과적이지도 않다. 어느 나라에서도 이런 물질

의 사용에 대하여 저항을 받지 않을 것이고, 이런 물질은 수 많은 화장품, 제약 및 동물 영양 보충 제품에서 이미 사용되고 있다.

[0026] 몇몇의 활성제가 아래에 언급되어 있고, 상기 방법은 이런 활성제의 용해 및 안정화에 적합하다. 비타민 C는 매우 유용한 활성제이고 물에 용해가능하다. 그러나, 비타민 C는 빛, 공기 및 중성 pH 범위에서 안정하지 못하다. 비타민 C가 물에 용해될 때, 2 내지 3일 지나면 이는 옅은 노랑, 노랑 및 최종적으로 갈색-빨강이 되고, 이와 같은 현상은 비타민 C의 구조적인 변화가 일어나고 있고 따라서 이의 효과를 잃고 있다는 선명한 신호이다. 이런 이유 때문에, 사람들은 비타민 C의 효과가 인정되고 바람직함에도 불구하고, 화장품 및 음식물 보충제와 같은 제품에서, 비타민 C를 드물게 사용하거나 또는 전혀 사용하지 않는다. 비타민 C는 여기에 공개된 방법에 의하여 안정화될 수 있다.

[0027] 다른 중요한 활성제는 인슐린이다. 인슐린은 그 자체로 물에 녹을 수 있으나, 안전성에는 문제가 많다. 주사(injection)를 요구하는 대부분의 응용들은 인슐린의 빠른 비활성화에 이르게한다. 만약 인슐린이 입으로 복용 가능하게 된다면, 인슐린은 위장계(gastrointestinal tract)를 통과하게 되고, 인슐린은 위에 있는 염산과 펩신, 그 후 콜레스테롤 및 담즙산(bile acid)을 갖는 작은 양의 창자액(intestine juice)과 마주하게 된다. 앞에서 기술된 분산 및 안정화 방법의 도움으로, 인슐린의 생물학적 이용가능성이 상당히 향상될 수 있고, 그 결과 입으로 복용이 실용적이다.

[0028] 비강스프레이(nasal spray)를 이용하여 코에 정상적으로 분무되는 다른 종류의 활성제가 있다. 이러한 많은 스프레이들은 보조물질을 포함하는데, 이런 스프레이는 장기간 사용되었을 때 비강 점막(nasal mucosa)에, 호흡기계에서 또는 심지어 폐에서 알레르기를 유발시킨다. 앞에서 기술된 바와 같이 폴록사머와 토코페롤로 이런 활성제를 용해하고 안정화시킨다면, 알레르기 환자는 더이상 용해된 알레르기를 일으키는 물질(solubilised allergen)에 반응하지 않을 것이다. 폴록사머와 토코페롤은 어떤 알레르기도 일으키지 않으며, 비강스프레이의 사용과 음료에서도 어떤 알레르기를 유발하지 않고, 알레르기를 일으키는 물질이 효과를 발휘하는 것을 격리할 것이다.

[0029] 폴록사머 및 수지 또는 토코페롤로부터의 용융체가 발생한다는 것은 항상 사실로 밝혀졌고, 용융체는 특정한 응용을 위하여 동일한 온도의 물로 덩인다. 특별한 폴록사머, 즉 Lutrol F68은 공정에서 낮은 점도를 발생시키고, 주입 또는 주사를 통하여, 비경구적으로(parenterally) 연속하여 적용될 활성제를 용해하고 안정화하기 위하여 사용될 수 있다. 따라서, 상업적 제조의 경우에, 혈액에 포함되지 않기 때문에, 친유성 활성제를 통한 지방 엠볼리즘(fat embolism)의 위험이 줄어든다.

[0030] 콘택트 렌즈는, 콘택트 렌즈의 규칙적인 세척은 매우 중요하다, 눈에 타는 듯한 느낌을 야기함이 없이, 이런 용해방법에 기초한 세척액의 사용의 덕택에 세척될 수 있다. 이러한 콘택트 렌즈는 세척하기에 매우 까다롭다. 현재, 콘택트 렌즈는, 눈에서 분리됨이 없이, 여기에 제시된 기술에 따라 만들어진 용액으로 적절하고 완벽하게 세척될 수 있다.

[0031] 상기 방법에 따라 폴록사머, 수지 또는 토코페롤이 사용된다면, 친유성 및 수지 같은 활성제는 친수성 환경에서 용해될 수 있을 뿐만 아니라 친유성 환경에서 친수성 물질도 용해될 수 있다. 고체 입자는 수성 환경에서 용해되고 분산될 수 있다. 이의 응용은, 예를 들어, 수성 환경에서 꽃가루를 분리하고 꽃가루를 멀리 운송하기 위한 것이다. 비강스프레이가 제조될 수 있고, 코로 스며든 꽃가루(점막을 자극하는)를 분산시키고, 그 결과 건초열(hay fever)이 방지될 수 있다. 삼푸로 사용되어, 수성 환경에서와 동일한 형태로 비듬을 분산시킴으로써 비듬과 싸울 수 있고 그 후 피부로부터 및 특히 두피로부터 어떠한 기계적 노력없이 비듬을 쉽게 방출할 수 있다. 인간에게든 또는 동물에게든 이의 화장품으로 및 피부에 응용이 가능하다.

[0032] 또한, 음료와 시럽은 인간과 동물을 위한 순수한 음료뿐만 아니라 인간과 동물의 식이요법 보충제로서 제조될 수 있고, 이러한 음료와 시럽은 산소가 농축되어 있고, 이로부터 "활성제"가 재흡수될 수 있다. 이미 기술한 바와 같이, 상기 방법은 국부적으로 적용될 인간과 동물을 위한 약을 제공하는데 적합하며, 또한 비경구적으로(parenterally) 적용될 약과 인간과 동물을 위한 용액을 제공하는데 적합하고, 이런 약과 용액은 산소가 농축되어 있다. 5°C 내지 10°C의 깊은 냉천의 물은 리터 당 12 내지 18mg의 산소를 포함하고, 물이 가열될 때, 이 산소 함량은 빠르게 감소한다. 상기 방법에 따라 제조된 미셀은 내부 표면을 증가시켜 산소를 적립(deposit)해 놓을 수 있다. 1%, 수성의, 언로드된(unloaded) 미셀 용액은 뚜껑이 없고 2/3가 채워진 10-리터 물통에서 18°C의 물 리터 당 의료용 산소(medical oxygen) 100mg 이상을 안정적으로 유지한다. 상기 방법에 따라 제조된 제품의 수 많은 새로운 응용은 기술적 적용의 결과를 낳는다. 물품은 지방 잔여물이 제거될 수 있다. 한편, 미끄러운 및 기름진 보호 제품은 지방을 용해함에 의하여 제조될 수 있다.

[0033] 본 방법은 다음의 물질과 응용에 특히 적합하다: 코엔자임 큐텐, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴(beta-carotene), 비타민 A, 비타민 D3, 루테인(lutein), 리코펜(lycopene), 엽산(folic acid), 비타민 B12, Ω-3 및 Ω-6 지방산과 같은 화장품 및 피부용 제품을 위한, 음식물 보충을 위한 친유성 및 친수성 물질을 용해하기 위하여, 감염에 대비하는 수지 같은 물질을 위한, 물질의 제조를 위한, 상처 봉대에 대한 물질 제조를 위한, 예를 들어, 밀랍의 형태로, 셀레늄 다이옥사이드(selenium dioxide), 타르 및 미네랄 오일에 적합하다. 또한, 상기 방법은 펩티드를 입을 이용하여 생물학적으로 이용가능하게 만든다. 예를 들어, 인슐린(항-당뇨병의), 사이클로스포린(cyclosporine) 등뿐만 아니라 이들의 유도체(derivate)(실리마린(Silymarin), 크리신(chrysin) 등과 같은) 및 홀리 시슬(holy thistle, 허브의 일종임), 시계초(passion flower) 및 머위(butterbur) 등으로부터 추출한 식물도 용해가능하도록 한다. 일반적으로, 폴리페닐 화합물(polyphenyl compounds)은 상기 방법에 따라 어떤 문제없이 용해될 수 있고, 이는 항상 용해제에서 2-5%의 농도를 갖는 활성제를 달성한다.

[0034] 폴록사머 수지(또는 토크페롤) 용융체로 만들어진 겔의 양적 조성은 다음과 같다: 활성제 1% 내지 10%, 전체 폴록사머 함량 10% 내지 20%, 수지 또는 토크페롤 1% 내지 20% 및 잔존하는 물은 100% 겔 중량(gel weight)에 이른다. 용융체를 통하여 기술된 방법에 따라 제조된 겔은 투명도에 의하여 특징지어지고, 겔이 많은 양의 물 또는 물-용매 혼합물로 희석될때조차 투명도는 유지된다. 폴록사머 및 수지 또는 토크페롤을 갖는 용융체를 이용한 제조를 통하여만, 활성제의 높은 농도와 같이, 활성제 및 선택적 용매가 완벽하게 투명한 겔로 용해될 수 있다. 용매의 적절한 추가를 통하여, 겔의 점도는 감소될 수 있고 및/또는용융체는 더 낮은 온도에서 제조될 수 있다. 이런 제조 방법에서, 보조 물질의 덮인 용융체(covered molten masses of auxiliary substances)는 수 많은 용해화를 허용한다: 따라서, 용해된 활성제의 함량, 친유성 아스코르브산은 기름(oil)에서 약 10%일 수 있고, 유사하게, 친유성 코엔자임 큐텐은 수지 같은 밀랍(propolis)과 같은 방법으로 2%-6%로 물에 용해될 수 있다.

[0035] 활성제로서 인슐린의 경우에, 균질하고, 안정적이며 농축된 분산이 달성될 뿐만 아니라, 이런 활성제의 입으로 복용가능성이 크게 증가한다. 폴록사머가 모든 의학 책에 언급되고 스위스에서는 사료의 첨가제로서 언급되어 있기 때문에, 폴록사머는 입으로 복용이 가능하고 폴록사머의 등급 188을 위하여 비경구적으로(parenterally) 사용될 수 있다. 아래에 주어진 것은 상기 방법이 어떻게 실행될 수 있는지를 나타내는 구체적인 예이다.

[0036] 예1

[0037] ACC, 비타민 C 및 비타민 E를 포함하는 삼푸에서 ACC 및 비타민 C의 용해화:

[0038]	A	물	74.11%
[0039]	B	소듐 라우레스 설페이트(sodium laureth sulphate)	11.67%
[0040]	C	코카이드프로필 베타인(cocamidopropyl betain)	2.00%
[0041]	D	코카마이드 DEA(cocamide DEA)	1.70%
[0042]	E	디소듐 라우릴 설포숙시네이트(disodium laureth sulfosuccinate)	1.32%
[0043]	F	퍼퓸(perfume)	1.00%
[0044]	G	폴록사머 407(poloxamer 407)	1.40%
[0045]	H	폴록사머 188	0.60%
[0046]	I	아스코르브산(ascorbic acid)	1.00%
[0047]	J	아세틸 시스테인(acetyl cysteine)	1.00%
[0048]	K	알파 토크페롤(alfa tocopherole)	0.50%
[0049]	L	소듐 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulphate)	0.80%
[0050]	M	페녹시에탄올(phenoxyethanol)	0.50%
[0051]	N	이미다졸리디닐 우레아(imidazolidinyl urea)	0.20%
[0052]	O	PEG-120 메틸 글루코오스 디올레이트(methyl glucose dioleate)	0.10%

[0053] P 테트라소듐 EDTA(tetrasodium EDTA) 0.10%

[0054] 제조공정은 다음과 같다:

[0055] - 이들이 녹을때까지 G, H 및 K를 60℃로 가열

[0056] - I와 J를 혼합하고 섞으면서 용융체(molten mass)에 분산시킨다

[0057] - A(60℃정도로 따뜻한)의 1/4로 덮고 겔이 형성될때까지 기다린다 →Gel

[0058] - A의 3/4를 사용하고 계량(weighing) 후에 섞으면서 연속적으로 B, C, D, E, F, L, M, N, O, P를 추가한다 → 투명한 용액

[0059] - 게을 추가하고 그 후 섞으면서 상기 용액을 추가한다

[0060] 예2

[0061] 비타민 C와 비타민 E를 포함하는 겔에 코엔자임 큐텐의 용해화:

[0062]	물	71.43%
[0063]	폴록사머 188	8.93%
[0064]	폴록사머 407	8.93%
[0065]	알파 토크페롤(Alpha tocopherol)	5.00%
[0066]	코엔자임 큐텐	2.14%
[0067]	아스코르브산(ascorbic acid)	3.57%

[0068] 예3

[0069] 밀랍(Propolis)을 포함하는 겔의 용해화:

[0070]	물	70%
[0071]	폴록사머 188	18%
[0072]	밀랍	12%

[0073] 정확함과 명료함을 위하여, 몇몇의 정의와 설명이 아래에 주어진다:

[0074] - 텐시드(tenside)는 화합물이고, 텐시드의 분자는 친수성 및 친유성 부분을 포함한다.

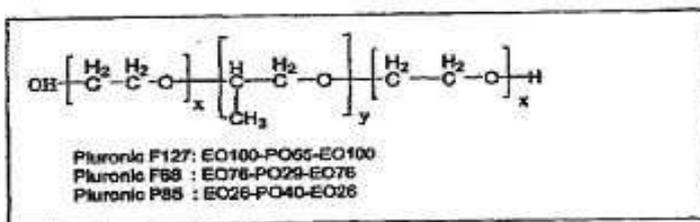
[0075] - 이런 사실 때문에, 텐시드는 물 상(water phase)에의 경계면에서 풍부하고, 즉 텐시드는 표면-활성(surface-active)이다. 물 상이 가스, 액체 또는 고체 상과 접촉하는지 여부와 관계없이 표면-활성이다.

[0076] - 또한, 특정 텐시드 농도를 초과함에 따라, 텐시드의 큰 문자 구조는 용액에서 형성되고, 이는 개개의 문자들과 평형상태에 있다. 문자 구조는 서로 다른 형상과 크기를 가질 수 있고, 그러나 가장 간단한 경우로 구 형상(spherical shape)을 갖는다.

[0077] - 특정 농도를 초과함에 따라, 각가의 텐시드에 대한 특성, 텐시드 분자들은 형상이 형성되는 방법으로 함께 집합하고(aggregate), 분자의 내부는 친유성 그룹을 포함하며, 이의 표면에는 친유성 그룹이 존재하고, 물과 접촉하고 따라서 물속에서 구조의 용해성이 결정된다.

[0078] - 집합(aggregate)은 미셀로 알려져 있고 이런 문자 그룹은 다시 용해될 수 있고, 어느 누가 장기간 동안 시스템을 물로 희석시킬 때 텐시드의 농도는 특정 값 이하로 떨어지며, 이를 짧게 cmc 또는 임계미셀형성농도(critical micelle formation concentration)라고 부른다.

- [0079] - 텐시드의 "cmc"는 더 높을 수록, 텐시드 분자의 친유성 비-극 부분(lipophilic the non-polar part)은 더 적다.
- [0080] - 미셀의 내부 부분은 액상으로 존재한다.
- [0081] - 대부분의 경우에, 모노-텐시드(mono-tenside)만이 "cmc" 이하의 농도에서 존재한다. "cmc" 이상에서 수 많은 집합은 일정하게 잔존한다. 전체의 추가적인 텐시드 재료는 미셀의 형사으로만이 "cmc" 이상이고, 그 결과 미셀의 형성은 새로운 상(phase)의 형성으로서 보여질 수 있고, 그러나, 집합 수는 대단히 성장하지는 않는다.
- [0082] - 따라서, 용해된 모노-텐시드의 농도는 "cmc" 이상으로 증가될 수 없다.
- [0083] - 초기의 미셀 형성에 기인하여 텐시드의 용해가 발생할 때의 온도는 'Krafft point of the tenside'로서 알려져 있다. 이 'Krafft point'는 아주 정교하게 정의된 온도를 나타내고, 용해되지 않은 텐시드가 'Krafft point'에 도달함에 따라 녹는것 처럼 나타난다. 따라서, 'Krafft point'는 녹는점과 종종 비교된다.
- [0084] - 비-이온성 텐시드는, 비-이온성 텐시드는 물 속에서 깨끗한 용액을 형성한다, 다른 텐시드와 대조적으로 특별한 행동을 보인다. 온도가 증가하는 경우에, 용액은 특정의, 상대적이고 명확하게 정의된 온도를 초과함에 따라 흐림(cloudy)가 되고, 상기 특정 온도는 각각의 텐시드에 특징적이며, 용액은 2개의 액상에서 해리된다(dissociated). 이 온도는 흐림점(turbidity point)로서 알려져 있다.
- [0085] - 이런 현상의 발생에 대한 이유는 친유성 비-이온성 그룹의 수화(hydration)에 의존한다. 증가하는 온도의 경우에, 부분적인 탈수가 발생하고, 이는 새로운 상(phase)의 형성에 이르게 된다. 이런 이유 때문에, 흐림점(turbidity point)은 텐시드의 전체 농도에 거의 무관하다. 그러나, 흐림(turbidity)은 냉각에 따라 반대가될 수 있다. 흐림점(turbidity point)은 첨가제를 통하여 영향을 받을 수 있다: 첨가제는 미셀들 사이에 저장될 수 있고 이들의 특성을 변화시키거나 물(즉 미셀을 둘러싸고 있는)의 특성을 변화시킬 수 있다. 후자의 메카니즘은 특히 전해질의 추가에 적용될 수 있고, 이는 일반적으로 낮은 온도를 향하는 흐림점(turbidity point)을 증가하는 농도와 치환한다.
- [0086] - 친수성 헤더(header) 그룹이 정전기 반발작용에 기인하여 가능한 서로 떨어지기를 원하고 동시에 둘러싸는 물 분자와 접촉하기를 원하기 때문에 미셀의 구 형상이 일어난다. 미셀 내의 친유성 분자 부분은 물과 접촉하고 있지 않으며; 미셀의 크기는 친유성 그룹에 의하여 요구된 공간에 기초하고 있다.
- [0087] 다음 데이터는 프루로닉(Pluronic)에 적용가능하다:



[0088]

[0089]

고분자	분자량	HLB 값	CMC(g/리터)	미셀 직경
프루로닉(Pluronic) P85	4600	26	1.058	1.5nm
프루로닉(Pluronic) F68	8400	29	1.344	1.3nm
프루로닉(Pluronic) F127	12600	22	0.869	3.3nm

[0090] (Z. Sezgin et al./European Journal of Bio-pharmaceutics 64 [2006] 261-268)

[0091] 몇몇의 더 많은 설명이 아래에 주어진다:

- [0092] - 구형 미셀의 경우에, 반지름은 친유성 분자 부분의 길이까지만 성장할 수 있다. 구형 미셀 당 나노-텐시드의 수(집합 수)가 증가하는 것이 제한되고 미셀의 전체 부피에 비례하여 친유성 분자 부분의 부피 요구조건에 의하여 얻어진다.
- [0093] - 텐시드의 농도가 증가하는 경우에, 미셀의 크기는 일정하게 유지되고 이들의 수만이 증가한다.

- [0094] - 미셀의 중요한 특성은 다른 분자를 용해하는 능력이다. 미셀이 실질적으로 작은 탄화수소 물방울을 나타내기 때문에, 그들은 친유성 물질을 용해하기 위한 위치에 있다. 이런 물-용해가능 물질은 미셀의 내부로 통합되고 물과 더이상 접촉하지 않는다. 그러나, 미셀의 표면이 친수성이기 때문에, 활성제는 물에 용해된다면 부유한다(float). 이 공정은 용해화(solubilisation)로 알려져 있다. 미셀은 열역학적 관점에서 안정적인 시스템이다. 텐시드를 통하여 용해된 입자들의 농도는 대부분 5% 이하이다. 경계면은 광분산(틴들효과(tyndall effect))를 야기하고, 시스템은 종종 흐리게 나타난다.
- [0095] - 용해화(= 미셀의 내부에 친유성 물질의 증착)는 미셀을 성장하게 하고, 그 결과 추가적인 텐시드가 미셀의 표면에 증착된다. 미셀의 직경은 프루로닉(Pluronic) F68의 경우에 1.3nm(비충전(uncharged))으로부터 올라가고 프루로닉(Pluronic) F127의 경우에 3.3nm(비충전(uncharged))으로부터 올라간다. 미셀 직경은 일반적으로 140nm 이하이다. 그러나, 미셀의 이런 소스(source)는 최대 500nm의 용해제(solubilisate)의 입자 크기에 이르고, 여기서 용해제는 푸른빛을 띠는 반짝이는 것(with a bluish shimmer)으로 거의 투명하게 나타난다. 140nm 이하의 입자 크기의 경우에, 용해제는 오직 투명하게 나타난다.
- [0096] - HLB 값(친수성 친유성 균형(Hydrohile Lipophile Balance))은 텐시드 분자내의 친수성 및 친유성 부분의 양을 쟀다(quantifies). 이 값은 텐시드 분자의 특성의 표현이다. 프루로닉(Pluronic) F68의 HLB 값은 29이고, 프루로닉(Pluronic) F127의 값은 22이다. 텐시드 양자가 강한 친수제(hydrotropes)이다.
- [0097] - 향수 오일의 깨끗한 용해화를 위하여, 필수적인 오일과 오일-용해가능 비타민, 14-17의 HLB 값을 갖는 텐시드가 사용된다. 이런 물질들은 친수제 또는 가용화제(solubilisers)로 알려져 있다. 이들의 높은 HLB 값 때문에, 가용화제는 일반적으로 거품을 형성하는(foaming) 경향을 가지며, 이는 기술적 문제를 야기한다. 그러나, 프루로닉(Pluronic)(F68 및 F127) 양자는 거품 제거기(foam killer)이다.
- [0098] - 수지, 합성수지(resinoid), 테르펜(terpene), 에스테르(ester) 또는 케톤(ketone)을 포함하는 향수 오일은 주로 물에 잘 놓지 않고 수성 시스템 내에서 용해되어야 한다.
- [0099] - 수지들, 합성수지들 및 이들의 에스테르는, 차례로, 필수적인 오일, 오일-용해가능 비타민들, 폴리페닐(polyphenyl)과 다른 친유성 활성제에 대하여 좋은 용매이다. 동시에, 수지, 합성수지 및 다른 에스테르는 텐시드 프루로닉(Pluronic) F68, 프루로닉(Pluronic) F127 및 프루로닉(Pluronic) P85에 의하여 아주 잘 용해될 수 있다.
- [0100] 아바멕틴(abamectin)은 80%와 같거나 큰 아바멕틴 B_{1a} (M:873.1; C₄₈H₇₂O₁₄)과 20%와 같거나 작은 아바멕틴 B_{1b} (M:859.1; C₄₇H₇₀O₁₄)의 혼합물이다. 이들은 161.8-169.4℃(분해 하에서)의 녹는점과 25℃에서 1.18의 밀도를 갖는 약간 노랑 크리스탈(crystal)에 대하여 색이 없다. 아베멕틴은 pH 5, 7 및 9(25℃에서)에서의 수용액 내의 가수분해에 대하여 안전하다. 1000리터의 물로 정교하게 분배된 아베멕틴의 약 2g으로, 1 헥타르의 면적(두 개의 축구장 크기)이 약 한시간 안에 분무될 수 있다. 활성제 아베멕틴에 대한 간단한 공식화(formulation)의 도움으로, 이는 아주 잠재적인 진드기 구충제이고(응애(mite)에 대비하여), 수지 혼합물 내에서 아바멕틴의 좋은 용해성으로부터 거리가 먼 것으로 보여질 수 있고, 프루로닉(Pluronic)에 의한 수지-아바멕틴-용액의 좋은 용해화로부터 거리가 먼 것으로 보여질 수 있으며, 1.344g/리터(F68), 또는 0.869g/리터(F127)의 프루로닉(Pluronic)에 대한 "cmc" 특징 이하에서 및 물(25℃) 속의 7-10mcg/리터의 용해성 한도 이상에서 본 방법에 따라 만들어진 용해제(solubilisate)의 특이하며, 결코 전에 관찰되지 않은 안정성이 존재한다.
- [0101] 가능하게 높은 아베멕틴 농도를 갖는 물이-없는 공식화(formulation)는, 아베멕틴 농도는 어떤 문제 없이 어떤 비율로 물과 혼합될 수 있고 투명한 결과물을 항상 생성한다, 다음과 같다:

Abamectin 'solid solution' 4,6%-ig		
	in g	in %
Pluronic F68	32.5	32.5
Pluronic F127	32.5	32.5
alfa-Tocopherol	9.9	9.9
Resine	19.7	19.7
Abamectin 85%-ig	5.4	5.4
TOTAL	100.00	100.0

[0102]

[0103] 프루로닉(Pluronic) F127(=0.869g/리터)의 "cmc"의 경우에 공식화:

Abamectin-Solubilisat 0,01%-ig		
	in g	in %
Lutrol F68	0.869	0.087
Lutrol F127	0.869	0.087
alfa-Tocopherol	0.265	0.026
Resine	0.527	0.053
Abamectin 85%-ig	0.144	0.014
Wasser	997.326	99.733
TOTAL	1000.000	100.0

[0104]

[0105] 12200mcg/리터로, 아베멕틴 농도는 물의 리터당 7-10mcg의 아베멕틴의 용해성 이상인 프루로닉(Pluronic) F127의 "cmc"에서 물 속에 있다. 여전히, 용해제는 물로 추가저거인 희석에 따라 투명하고 안전하게 잔존한다. 이 결과는 지금까지 알려진 동일한 공식화(formulation)를 갖는 어떤 다른 제조 공정으로 발생되지 않는다. 제조된 미셀은 cmc 하에서 안전하게 잔존하고, 사용된 수지는 아베멕틴에 대한 용매이고 프루로닉(Pluronic)으로 적절히 용해될 수 있을 뿐만 아니라, 프루로닉(Pluronic)과의 특별한 결합에 참여하고, 이런 방법으로 물로 극히 희석될때 조차 미셀이 안전하게 유지된다. 아베멕틴에 대한 통상적인 사용 농도는 2000mcg/리터이고, 즉 이 농도는 물에서 아베멕틴에 대한 용해성 한계 이상이며 따라서 미셀로 용해되어야 한다.

[0106] 수지 혼합물(수지들)의 공식화(formulation):

Resine		
	in g	in %
Benzyibenzoet	467	46.7
Zimtsäurebenzylester	233	23.3
alfa-Tocopherol	100	10.0
Zimtalkohol	100	10.0
Benzoessäure	100	10.0
TOTAL	1000	100.0

[0107]

[0108] 다음 성분들이 사용된다:

[0109] 수지들:

[0110] - 벤질벤조에이트(M: 212.2; C₁₄H₁₂O₂)는 색이 없는 액체 또는 색이 없는 크리스탈이다; 실질적으로 물에서 용해 가능하지 않다(결정화를 방지한다).

[0111] - 신나믹 벤질 에스테르(cinnamic benzyl ester)(M: 238.29; C₁₆H₁₄O₂; 밀도:1.106)는 흰색, 방향족 크리스탈이다; 실질적으로 물에 용해가능하지 않다.

[0112] - 또는 선택적으로 벤질 코니페릴 에스테르(benzyl coniferyl ester). 노화방지제: 알파 토코페롤(alpha tocopherol). 용매: 시나밀 알콜(cinnamyl alcohol), 벤질 알콜(benzyl alcohol), 에틸 디글리콜(ethyl diglycol), 다이프로필렌 글리콜(dipropylene glycol), PEG 400, 벤조산(benzoic acid).

[0113] 어느 누군가가 물을 갖는 아베멕틴 용해제(abamectin solubilisate)를 2% 내지 0.5%의 활성제 농도로 설정한다면, 어느 누군가는 겔-형상의 투명한 제조물을 얻을 수 있고, 이는 소리를 내며, 단단한 표면 상에 이 겔로 가득찬 유리를 때릴 수 있다(strike). 이런 "울림(ringing)"은 진동처럼 주목할만하다. 이와 같은 울림(ringing) 겔은 뜨거움과 추움에서 극히 안전하다. 이 안전한 구조의 효과는 가수분해에 민감한 활성제가 높은 온도에서 시스템 내에서 증착의 결과로서 안전하게 잔존한다는 것이다.

[0114] 예들:

Abamectin-Solubilisat 1,8%-ig		
	in g	in %
Pluronic F68	130.17	13.0
Pluronic F127	130.17	13.0
alfa-Tocopherol	34.2	3.4
Resine	68.48	6.8
Abamectin 85%-ig	18.6	1.9
Aqua	618.38	61.8
TOTAL	1000.00	100.0

Abamectin-Solubilisat 0,86%-ig		
	in g	in %
Pluronic F68	83.35	8.3
Pluronic F127	83.35	8.3
alfa-Tocopherol	21.94	2.2
Resine	43.82	4.4
Abamectin 85%-ig	10.24	1.02
Aqua	757.3	75.7
TOTAL	1000.00	100.0

[0115]

[0116] 건조한 고체가 수증기로 충전된 공기 내에서 보호됨이 없이 저장될 때, 수착(sorption)은 공기의 수분 함량과 고체의 습기를 흡수하는 특성에 따라 발생한다, 즉 수증기 흡수가 일어난다. 이러한 공정에서, 단지 소수의 분자 층들이 수착을 통하여 고체 표면에 결합되거나 또는 고체의 부피를 관통한다, 이는 흡수(absorption)로서 알려져 있다. 한편, 흡수는 습한 고체가 건조한 환경에서 물 수증기를 퍼트릴(give out) 때 발생한다.

[0117] 활성제의 고체 또는 반고체 응축(concentrate)은, 이는 활성제의 겔 또는 용융체를 제조함에 의한 기술된 방법에 따라 추출되었다, 여기서 이런 용융체와 겔은 충전된 물-증기(water-vapour)를 느리게하고 따라서 친수성 및/또는 큰 표면, 분무 및/또는 동결 건조에 기인하여 확장된 표면을 갖는 물-용해가능 고체, 인간 또는 동물의

몸에서 활성제의 재흡수에 대한 아주 좋은 특성을 제공한다. 이런 특성은 활성제의 응축이 최종적으로 탈수(desorption)되는지 아닌지에 무관하다. 앞에서 기술한 방법으로, 활성제의 고체 응축은 입으로의 사용을 위하여 제조될 수 있고, 이는 젤라틴 캡슐에 채워질 수 있으며, 적량의 파우더로서 작은 봉지로 포장될 수 있으며, 알약의 형태로 및 비등성 알약(effervescent tablets)의 형태로 압축될 수 있다. 인간이나 동물에서 물로 또는 위액으로 분해(dissolution)된 후에, 활성제는 용해된 및/또는 분산된 형태로 존재하고, 이는 빠르고 완벽하게 흡수될 수 있다. 유사하게, 활성제의 반고체 응축은 탁월한 재흡수 특성으로 제조될 수 있고, 이는 연질의 젤라틴 캡슐로 채워질 수 있다.

- [0118] 다음은 큰 표면을 갖는 또는 분무(spray) 또는 냉동건조에 기인하여 확장된 표면을 갖는 친수성 또는 물-용해가 능 고체로서 특히 적합하다(비표면적(specific surface) $>0.01\text{m}^2/\text{g}$ BET 방법):
- [0119] - 아라비아 고무(gum arabic), 트래거캔스 고무(tragacanth), 카라야 고무(karaya gum), 가티 고무(ghatti gum)와 같은 삼출물(exudate),
- [0120] - 구아 고무(guar gum), 캐롭 콩 밀가루(carob bean flour), 타라 스톤 밀가루(tara stone flour), 타마린드 고무(ramarind gum)와 같은 시드 밀가루(seed flour),
- [0121] - 라치 고무(larch gum), 펙틴(pectin), 아가(agar), 알지네이트(alginate), 캐러진(carrageen), 펄세레란(furcellanran)과 같은 세척증강제(detergent builder),
- [0122] - 크산탄(xanthan)과 같은 생물-합성 친수콜로이드,
- [0123] - 프로필렌 글리콜 알지네이트(alginate), 아미데이트된 펙틴(amidated pectin)과 같은 변형된 친수성콜로이드,
- [0124] - 메틸 셀룰로오스, 메틸 에틸 셀룰로오스, 메틸 하이드록실 에틸 셀룰로오스, 메틸 하이드록실 프로필 셀룰로오스, 하이드록실 프로필 셀룰로오스, 소듐 카르복실-메틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 파생물,
- [0125] - 에어질(Aerosil)과 같은 실리콘 산화물,
- [0126] - 젤라틴, 탈지 우유 파우더(skimmed milk powder)와 같은 단백질,
- [0127] - 락토오스(lactose), 만니톨(mannitol), 자일리트(xylite), 소르비톨(sorbitol), 텍스트란(dextran)과 같은 당(sugar)

[0128] 본 발명의 다른 측면으로서, 식물용 활성제로서 응용을 위한 용도가 기술될 것이다. 먼저, 식물용 활성제를 용해하고 안정화하는 방법이 더욱 구체적으로 제시될 것이다. 활성 및 보조 물질, 즉 여기서 분자 형태의 수지와 토코페롤을 갖는 아베맥틴과 폴록사머 혼합(amalgamate)이 특히 중요하다는 것이 입증되었다. 후속의 혼합으로 모든 성분의 간단한 혼합은 첨가된 식물용 활성제의 약 10%의 최대 함량에 이른다. 순수한 폴록사머의 녹는 점은 대략 57°C 내지 58°C에 있다. 이런 유형의 분해(dissolution)는, 용해될 식물용 활성제로 분자 또는 준-분자 형태의 용융체 내의 폴록사머, 수지 또는 토코페롤과 융합하고, 활성제의 처리공정을 개선하기 위한 중요한 열쇠로서 판명되었다.

[0129] 넓게 공식화되어(boardly formulated), 두 개의 요구된 보조 물질을 혼합하고, 즉 식물용 활성제뿐만 아니라 선택적 용매와 폴록사머 및 수지 또는 토코페롤을 혼합하고, 40°C 내지 100°C에서 이들로부터 용융체(molten mass)를 생성하며, 이의 결과로서 프로타고니스트(protagonist)가 내부에서 야기되고, 준-분자가 서로 접촉한다. 폴록사머, 즉 폴록사머 188 및/또는 폴록사머 407 및/또는 이들의 대용물 및/또는 파생물 중 하나는 녹고, 처리될 식물용 활성제 용융체 내에서 분산된다. 용융 온도는 용매를 추가함에 의하여 낮아질 수 있다. 이런 용매는, 예를 들어, 물, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 400, 에탄올, 마크로골 400(macrogol) 또는 이소프로판올일 수 있다. 처리될 식물용 활성제를 용융체에 추가한 후에, 부서지기 쉬어질 때까지(till it becomes brittle) 냉각된다. 이는 드라이 아이스를 추가함에 의하여 가속될 수 있다. 그 후에, 이 경화된 용융체(molten mass)는 제분기에서 제분되고(milled), 칼에 의하여 제분기에서 잘려지고, 녹은 크리스탈(melt crystal)이 5마이크로미터 또는 그 이하와 같은 직경의 크기로 줄어들 때까지 에멀전 제분기(emulsion mill)에서 물로 감긴다(rollen with water). 에멀전 제분기는 냉각된 전단 헤드(shearing head)를 가지며, 그 결과 녹은 크리스탈은 제분(milling) 동안 극도로 뜨거워지지 않으며 취성 일관성(brittle consistency)을 유지한다. 재료의 취성(brittle)에도 불구하고, 이런 공정은 먼지-없이(dust-free) 운영된다. 이런 에멀전 제분기에서, 기어 시스템(gear system)의 감소된 녹은 서스펜션(reduced melt suspension)은 순환으로(in circulation)

여러번 운영될 수 있고, 이에 의하여 충분히 미세해질 때까지 더욱더 작아질 수 있다. 가장 작은 크리스탈은 열적으로 안전하게 잔존하고 텐시드 표면은 물의 추가적인 첨가에 따라 "씻겨지지(washed away)" 않는다. 녹은 크리스탈은 물에서 용해되고 또는 뿌리를 통한 식물 흡수를 위하여 식물의 근처의 땅에 분산되거나 뿌려진다. 또는 용액이 땅 위로 식물의 일부분에 직접 분사된다. 다른 장점은 미셀의 안전성에 의한 결과이다. 활성제는 수확(harvesting) 후에 식물의 표면으로부터 쉽게 씻겨질 수 있는데, 이런 활성제는 용해제(solubilisate)로서 상기 방법에 따라 식물에 분무되고 증발에 기인하여 표면에서 건조된다. 이런 방법으로, 껍질이 벗겨지지 않은, 분무된 사과는 물로 빨리 씻겨진 후에 쓴맛이 없다.

- [0130] 이런 방법으로, 활성제가 물로 매우 희석될때조차도 폴록사머-수지-토코페롤의 코팅이 안전하게 잔존하고(준-복합체(quasi-complex)) 분자 형태로 통합되기 때문에, 식물에 대한 활성제의 생물학적 이용가능성은 상당히 증가될 수 있다. 서로에 영향을 미치지 않고, 또한 다른 표면-활성 텐시드도 물에서 이런 복합체에 영향을 미치지 않는다. 기초적으로, 이런 방법으로 사용된 폴록사머-수지-토코페롤은 식물용 친유성 활성제 각각을 용해하고 분산시키기 위하여 사용된다.
- [0131] 이미 앞에서 기술한 바와 같이, 폴록사머는 서로 다른 약물류, 즉 활성제의 완벽한 설명에서 모노그래프(monograph)를 가진다. 폴록사머는 완벽하게 불활성(inert)이다. 이들은 농업, 화장품 및 동물 영양보충 분야에서 사용될 수 있다. 개개의 폴록사머는 비구경 약(parenteral drug)으로 사용된다. 따라서, 폴록사머는 무해하다.
- [0132] 상기 방법으로 폴록사머, 수지 또는 토코페롤이 사용된다면, 식물을 위한 친유성 및 수지 같은 활성제는 친유성 환경에서 친수성 물질과 같이 친수성 환경에서 용해될 수 있다. 고체 입자는 수성 환경에서 용해되고 분산될 수 있다. 예를 들어, 이의 응용은 수성 환경에서 꽃가루(pollen)를 용해하는 것이다.
- [0133] 다음의 양에 관한 조성은 폴록사머 용융체에 대하여 일반적인 것이다: 대략 0.1% 내지 8% 식물용 활성제, 10-20% 폴록사머 및 1-15%의 중성 또는 인공적으로 마련된 수지(또는 이런 위치에서 토코페롤). 이러한 조성은 물에서 용해되거나 또는 서스펜드된다(suspended).
- [0134] 식물용 활성제의 고체 또는 반고체 농도는 식물에서 활성제의 흡수를 위한 좋은 특성을 제공하는 것으로, 상기 농도는 활성제의 용융체를 제조함에 의하여 앞에서 기술된 방법에 따라 추출된 것이고, 이러한 용융체는 보조제(auxiliary) 또는 활성제를 혼합하기 위한 큰 표면을 가지고, 이는 일반적으로 분무 및/또는 냉동건조를 통하여 달성된다. 이런 특성은 활성제의 농도(concentrate)가 최종적으로 탈수되거나 탈수되지 않는 것에 무관하다. 따라서, 앞에서 기술한 방법으로, 식물용 활성제의 고체 농도가 마련된다. 녹은 크리스탈은 식물의 뿌리 네트워크를 통하여 물과 함께 식물에 의하여 흡수되는데, 녹은 크리스탈은 물에 용해되어 있다.
- [0135] 명백하게, 앞에서 기술된 바와 같이, 본 발명은 물-용해가능한 거대분자로(on macromolecules) 용융체의 응용을 포함하는데, 용해가능한 거대분자로(on macromolecules)는 활성제의 폴록사머-수지-토코페롤 복합체의 접촉 표면적을 증가시킬 것이다. 다음은 큰 표면적을 갖는 또는 분무(spray) 및/또는 냉동건조를 통하여 증가된 표면적을 갖는 친수성 또는 물-용해가능 고체로서 적절하다(비표면적(specific surface) $>0.01\text{m}^2/\text{g}$ BET 방법):
- [0136] - 아라비아 고무(gum arabic), 트래거캔스 고무(tragacanth), 카라야 고무(karaya gum), 가티 고무(ghatti gum)와 같은 삼출물(exudate),
- [0137] - 구아 고무(guar gum), 캐롭 콩 밀가루(carob bean flour), 타라 스톤 밀가루(tara stone flour), 타마린드 고무(ramarind gum)와 같은 시드 밀가루(seed flour),
- [0138] - 라치 고무(larch gum), 펙틴(pectin), 아가(agar), 알지네이트(alginate), 캐러진(carrageen), 펄세레란(furcellanran)과 같은 세척증강제(detergent builder),
- [0139] - 크산탄(xanthan)과 같은 생물-합성 친수콜로이드,
- [0140] - 프로필렌 글리콜 알지네이트(alginate), 아미데이트된 펙틴(amidated pectin)과 같은 변형된 친수성콜로이드,
- [0141] - 메틸 셀룰로오스, 메틸 에틸 셀룰로오스, 메틸 하이드록실 에틸 셀룰로오스, 메틸 하이드록실 프로필 셀룰로오스, 하이드록실 프로필 셀룰로오스, 소듐 카르복실-메틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 파생물,
- [0142] - 에어질(Aerosil)과 같은 실리콘 산화물,
- [0143] - 젤라틴, 탈지 우유 파우더(skimmed milk powder)와 같은 단백질,

- [0144] - 락토오스(lactose), 만니톨(mannitol), 자일리트(xylite), 소르비톨(sorbitol), 텍스트란(dextran)과 같은 당(sugar)