



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0123160

(43) 공개일자 2006년12월01일

(21) 출원번호 10-2006-7009498

(22) 출원일자 2006년05월16일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년05월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/038409

(87) 국제공개번호 WO 2005/048952

국제출원일자 2004년11월16일

국제공개일자 2005년06월02일

(30) 우선권주장 10/988,716 2004년11월15일 미국(US)
60/520,605 2003년11월17일 미국(US)

(71) 출원인 알자 코포레이션
미국 캘리포니아 94039-7210 마운틴 뷰 피.오.박스 7210 엠10-3비 찰스톤 로드 1900

(72) 발명자 엘리아즈 톰 이
미국 캘리포니아주 94087 서니베일 아파트먼트 3 호프 테라스 521
위안평 장
미국 캘리포니아주 95014 쿠퍼티노 몬티 코트 21837
롤로프 캐서린 만야
미국 캘리포니아주 95014 쿠퍼티노 유니트 비 메도우 플레이스10381
웁스 에릭 윌리엄
미국 캘리포니아주 94605 오클랜드 아파트먼트 에이치 캐년오크스 드라
이브 615
군잔 준나르카
미국 캘리포니아주 94303 팔로 알토 코스틀랜드 드라이브 720

(74) 대리인 장훈
김영관

전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 현탁 비히클로서의 양친매성 분자를 포함하는 조성물 및투여 제형

(57) 요약

본 발명은 양친매성 분자, 비수성 액체 용매 및 약제학적 활성제를 포함하는 삼투성 약물 전달계 내의 액체 조성물, 및 삼투성 약물 전달계 내의 투여 제형에 관한 것이다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

양친매성 분자, 비수성 액체 용매 및 약제학적 활성제를 포함하는 삼투성 약물 전달계 내의 액체 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 양친매성 분자가 지질, 계면활성제, 양친매성 블록 중합체, 및 양친매성 단백질 또는 펩타이드로부터 선택되는 조성물.

청구항 3.

제2항에 있어서, 지질이 포화 지질, 불포화 지질, 중성 지질, 음이온성 지질, 양이온성 지질, 천연 지질 및 합성 지질로부터 선택되는 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 약제학적 활성제가 액체 조성물 내에 입자로 현탁되어 있는 조성물.

청구항 5.

제3항에 있어서, 지질이 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티딜글리세롤(PG), 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜세린(PS), 포스파티드산(PA) 및 스펅고미엘린(SM)으로부터 선택되는 조성물.

청구항 6.

제3항에 있어서, 중성 지질이 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC), 디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 난 포스파티딜콜린(egg PC), 대두 포스파티딜콜린(soy PC), 부분 또는 완전 수소화 포스파티딜콜린(PHSPC 또는 HSPC), 팔미토일-올레오일 포스파티딜콜린(POPC) 및 스테아릴올레오일포스파티딜콜린(SOPC)으로부터 선택되는 조성물.

청구항 7.

제3항에 있어서, 음이온성 지질이 디올레오일 포스파티딜글리세롤(DOPG), 디미리스토일포스파티딜글리세롤(DMPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG) 및 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG)로부터 선택되는 조성물.

청구항 8.

제1항에 있어서, 비수성 액체 용매가 라우릴 락테이트(LL), 라우릴 알코올(LA), 벤질 알코올(BA), 벤질 벤조에이트(BB), 벤질 벤조에이트:벤질 알코올(1:1), 벤질 알코올, 에틸 헥실 락테이트, 글리세롤 포르말, 테트라글리콜(글리코푸롤; GF),

N-1-메틸-2-피롤리돈(NMP), 디메틸 설폭사이드(DMSO), 폴리에틸렌글리콜(예: PEG 400), 트리글리세라이드(트리올레인, 트리라우린, 트리카프린, 트리카프릴린), 에탄올, 이소프로판올, 3급-부틸 알코올, 사이클로헥산올, 글리세린, 글리세롤, α -토코페롤(비타민 E), 식물성유, 참깨유, 대두유, 면실유 및 땅콩유로부터 선택되는 조성물.

청구항 9.

제1항에 있어서, mPEG-DPPE, mPEG-DMPE, mPEG-DSPE, mPEG-세라마이드-DSPE, 및 mPEG-DS로부터 선택되는 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질 화합물을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 플루로닉(Pluronic)^R 계면활성제 및 플루로닉^R 계면활성제 F-127로부터 선택되는 블록 공중합체 계면활성제를 추가로 포함하거나, 소르비탄 디-이소스테아레이트, 소르비탄 디올레이트, 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 세스퀴-이소스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 트리올레이트, 소르비탄 세스퀴스테아레이트, 소르비탄 트리-이소스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트 및 소르비탄 트리스테아레이트로부터 선택되는 소르비탄 에스테르 구성물을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 11.

제1항에 있어서, 비타민 E, α -토코페롤 및 아스코르브산으로부터 선택되는 산화 방지성 액체 화합물을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 약제학적 활성제가 단백질, 펩타이드, 소분자 약물, 지질 약물, 및 DNA 약물, RNA 약물, 안티센스 약물, 리보자임 약물 및 DNA 효소 약물과 같은 핵산 약물로부터 선택되는 조성물.

청구항 13.

제1항에 있어서, 양친매성 분자의 중량 백분율이 약 1 내지 약 100중량%인 조성물.

청구항 14.

제1항에 있어서, 비수성 액체 용매의 중량 백분율이 약 0 내지 약 99중량%인 조성물.

청구항 15.

제1항에 있어서, 점성의 액체 조성물인 조성물.

청구항 16.

제15항에 있어서, 점도가 약 1 내지 약 100,000poise인 조성물.

청구항 17.

제1항에 있어서, 비수성 액체 용매에 대한 양친매성 분자의 중량비가 약 1 내지 약 4인 조성물.

청구항 18.

제1항에 있어서, 약제학적 활성제가 수크로오스, 메티오닌 및 시트레이트와 함께 1:2:1:2.15의 중량비로 배합되는 조성물.

청구항 19.

제12항에 있어서, 약제학적 활성제가 생물학적 및 약리학적 활성 물질로부터 선택되는 조성물.

청구항 20.

제19항에 있어서, 약제학적 활성제가 ω -인터페론, α -인터페론, β -인터페론, γ -인터페론, 에리트로포이에틴, 사람 성장 호르몬, 과립구 대식세포 집락 촉진 인자(GM-CSF), 사람 성장 호르몬 방출 호르몬(huGHRH), 인슐린, 데스모프레신, 인플릭시맵, 항체, 또는 표적 리간드에 공역된 성분, 리스페리돈, 팔리페리돈, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1), 및 골 형성 단백질인 조성물.

청구항 21.

점성의 약제학적 액체 조성물을 함유한 제1 챔버와 삼투성 성분을 함유한 제2 챔버를 포함하는 캡슐(제1 챔버는 제1 챔버로부터 약제학적 조성물을 제1 챔버의 외부로 전달할 수 있는 개구부를 갖는다),

캡슐 내에 위치하는 제1 챔버와 제2 챔버 사이의 이동가능한 분리 부재,

주위 환경으로부터 제2 챔버 안으로 유체가 통과할 수 있게 하는 유체 투과성 부분을 포함하는 제2 챔버의 벽, 및

제2 챔버 내에 위치하고 실질적으로 삼투성 성분을 둘러싸고 있는 비압축성 유체 첨가물을 포함하는 삼투성 약물 전달을 위한 투여 제형.

청구항 22.

제21항에 있어서, 점성의 약제학적 액체 조성물이 양친매성 분자, 비수성 액체 용매 및 약제학적 활성제를 포함하는 투여 제형.

청구항 23.

제22항에 있어서, 양친매성 분자가 지질, 계면활성제, 양친매성 블록 중합체, 및 양친매성 단백질 또는 펩타이드로부터 선택되는 투여 제형.

청구항 24.

제23항에 있어서, 지질이 포화 지질, 불포화 지질, 중성 지질 및 음이온성 지질로부터 선택되는 투여 제형.

청구항 25.

제22항에 있어서, 약제학적 활성제가 액체 조성물 내에 입자로 현탁되어 있는 투여 제형.

청구항 26.

제24항에 있어서, 지질이 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티딜글리세롤(PG), 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜세린(PS), 포스파티드산(PA) 및 스펡고미엘린(SM)으로부터 선택되는 투여 제형.

청구항 27.

제24항에 있어서, 중성 지질이 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC), 디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 난 포스파티딜콜린(egg PC), 대두 포스파티딜콜린(soy PC), 부분 또는 완전 수소화 포스파티딜콜린(PHSPC 또는 HSPC), 팔미토일-올레오일 포스파티딜콜린(POPC) 및 스테아릴올레오일포스파티딜콜린(SOPC)으로부터 선택되는 투여 제형.

청구항 28.

제24항에 있어서, 음이온성 지질이 디올레오일 포스파티딜글리세롤(DOPG), 디미리스토일포스파티딜글리세롤(DMPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG) 및 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG)로부터 선택되는 투여 제형.

청구항 29.

제22항에 있어서, 비수성 액체 용매가 라우릴 락테이트(LL), 라우릴 알코올(LA), 벤질 알코올(BA), 벤질 벤조에이트(BB), 벤질 벤조에이트:벤질 알코올(1:1), 벤질 알코올, 에틸 헥실 락테이트, 글리세롤 포르말, 테트라글리콜(글리코푸롤; GF), N-1-메틸-2-피롤리돈(NMP), 디메틸 설폭사이드(DMSO), 폴리에틸렌글리콜(예: PEG 400), 트리글리세라이드(트리올레인, 트리라우린, 트리카프린, 트리카프릴린), 에탄올, 이소프로판올, 3급-부틸 알코올, 사이클로헥산올, 글리세린, 글리세롤, α-토코페롤(비타민 E), 식물성유, 참깨유, 대두유, 면실유 및 땅콩유로부터 선택되는 투여 제형.

청구항 30.

제22항에 있어서, 약제학적 활성제가 단백질, 펩타이드, 소분자 약물, 지질 약물, 및 지질에 공액된 프로드럭으로부터 선택되는 투여 제형.

청구항 31.

제21항에 있어서, 양친매성 분자의 중량 백분율이 약 1 내지 약 100중량%인 투여 제형.

청구항 32.

제21항에 있어서, 비수성 액체 용매의 중량 백분율이 약 0 내지 약 99중량%인 투여 제형.

청구항 33.

제21항에 있어서, 조성물의 점도가 약 1 내지 약 100,000poise인 투여 제형.

청구항 34.

제21항에 있어서, 비수성 액체 용매에 대한 양친매성 분자의 중량비가 약 1 내지 약 4인 투여 제형.

청구항 35.

제21항에 있어서, 삼투성 성분이 평평한 형태를 갖고, 유체 첨가물이 평평한 삼투성 성분을 둘러싸고 있는 투여 제형.

청구항 36.

제21항에 있어서, 분리 부재가 접동식 피스톤인 투여 제형.

청구항 37.

제21항에 있어서, 유체 투과성 부분이 막인 투여 제형.

청구항 38.

제21항에 있어서, 삼투성 성분이 정제인 투여 제형.

청구항 39.

제21항에 있어서, 유체 첨가물이 삼투성 성분의 동결을 막기 위한 윤활액인 투여 제형.

청구항 40.

제21항에 있어서, 유체 첨가물이 겔인 투여 제형.

청구항 41.

제21항에 있어서, 유체 첨가물이 PEG를 포함하는 투여 제형.

청구항 42.

제21항에 있어서, 캡슐의 내부 표면과 삼투성 성분 사이에 1개 이상의 갭(gap)을 포함하고, 시작 시간을 개선시키기 위하여 1개 이상의 갭을 유체 첨가물이 채우고 있는 투여 제형.

청구항 43.

제21항에 있어서, 삼투성 성분이 NaCl을 포함하고, 유체 첨가물이 PEG를 포함하는 투여 제형.

청구항 44.

양친매성 분자, 비수성 용매, 및 성능 개선제를 포함하는 펌프 구동식 투여 제형 내의 현탁 비히클.

청구항 45.

제44항에 있어서, 실질적으로 비수성인 현탁 비히클.

청구항 46.

제44항에 있어서, 양친매성 분자가 지질을 포함하는 현탁 비히클.

청구항 47.

제46항에 있어서, 지질이 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC), 디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 난 포스파티딜콜린(egg PC), 대두 포스파티딜콜린(soy PC), 부분 수소화 포스파티딜콜린(PHSPC), 완전 수소화 포스파티딜콜린(HSPC), 팔미토일-올레오일 포스파티딜콜린(POPC) 및 스테아릴올레오일포스파티딜콜린(SOPC)으로부터 선택되는 현탁 비히클.

청구항 48.

제44항에 있어서, 굳은 겔을 실질적으로 갖지 않는 현탁 비히클.

청구항 49.

제48항에 있어서, 수성 매질과 접촉시 굳은 겔을 실질적으로 갖지 않는 현탁 비히클.

청구항 50.

제44항에 있어서, 성능 개선제를 함유하지 않는 현탁 비히클에 비해서 개선된 유동학적 특성을 갖는 현탁 비히클.

청구항 51.

제50항에 있어서, 현탁 비히클 내의 양친매성 분자의 양 10중량%의 변화에 대해 인자 10 이하의 점도 변화를 갖는 현탁 비히클.

청구항 52.

제44항에 있어서, 비수성 용매 대 성능 개선제의 중량비가 약 1:0.33 내지 약 1:0.001인 현탁 비히클.

청구항 53.

제44항에 있어서, 양친매성 분자 대 성능 개선제의 중량비가 약 0.67:1 내지 약 1.5:1인 현탁 비히클.

청구항 54.

제44항에 있어서, 양친매성 분자 대 성능 개선제와 비수성 용매의 배합물의 중량비가 약 0.75:1 내지 약 1.22:1인 현탁 비히클.

청구항 55.

제46항에 있어서, 지질이 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC)을 포함하고, 비수성 용매가 α -토코페롤을 포함하며, 성능 개선제가 에탄올, 참깨유, 에틸 아세테이트 또는 이들의 배합물을 포함하는 현탁 비히클.

청구항 56.

제44항에 따른 현탁 비히클, 및 약제학적 활성제를 현탁 비히클에 현탁 또는 분산시켜서 약제학적 현탁액을 생성하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 57.

제56항에 있어서, 투여 제형, 및 약제학적 현탁액을 투여 제형에 부하시키기 위한 설명서를 추가로 포함하는 키트.

청구항 58.

양친매성 분자, 비수성 용매 및 성능 개선제를 동정(identify)하는 단계와, 양친매성 분자, 비수성 용매 및 성능 개선제를 혼합하여 현탁 비히클을 생성하는 단계를 포함하는 현탁 비히클의 제조 방법.

청구항 59.

제58항에 있어서, 성능 개선제를 함유하지 않는 현탁 비히클에 비해 성능 개선제가 현탁 비히클의 유동학적 특성을 향상시키는 방법.

청구항 60.

제58항에 있어서, 양친매성 분자를 성능 개선제에 실질적으로 용해 또는 분산시켜서 혼합물을 생성하는 단계와, 이 혼합물을 비수성 용매와 배합하여 현탁 비히클을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 61.

제60항에 있어서, 양친매성 분자가 비수성 용매 단독에 용해되는 경우에 비해 비수성 용매와 성능 개선제의 배합물에서 더욱 신속하게 용해되는 방법.

청구항 62.

제58항에 있어서, 현탁 비히클에 약제학적 활성제를 첨가하여 약제학적 현탁액을 생성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 63.

제62항에 있어서, 약제학적 현탁액을 투여 제형에 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 64.

제63항에 있어서, 투여 제형이 투여 제형의 수명 동안 그의 물리적 및 화학적 일체성을 유지시키고 약제학적 현탁액에 거의 불투과성인 제1 벽, 외부의 유체에 부분적으로 투과성인 제2 벽, 제1 벽과 제2 벽에 의해 한정되는, 약제학적 현탁액이 위치하는 구획, 및 이 구획과 통하는 벽 내부의 출구를 포함하는 방법.

청구항 65.

제64항에 있어서, 투여 제형이 삼투성 펌프를 추가로 포함하는 방법.

청구항 66.

제58항에 있어서, 혼합물을 교반하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 67.

제66항에 있어서, 현탁 비히클을 약 100℃ 내지 약 120℃의 온도로 가열하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 68.

양친매성 분자, 비수성 용매 및 성능 개선제를 포함하는 현탁 비히클 내에 약제학적 활성제가 현탁 또는 분산되어 있는 펌프 구동식 투여 제형 내의 현탁액.

청구항 69.

제68항에 있어서, 현탁 비히클이 약 1 내지 약 1,000,000poise의 점도를 갖는 현탁액.

청구항 70.

제69항에 있어서, 점도가 약 5 내지 약 100,000poise인 현탁액.

청구항 71.

제68항에 있어서, 양친매성 분자가 지질을 포함하는 현탁액.

청구항 72.

제71항에 있어서, 지질이 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC), 디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 난 포스파티딜콜린(egg PC), 대두 포스파티딜콜린(soy PC), 부분 수소화 포스파티딜콜린(PHSPC), 완전 수소화 포스파티딜콜린(HSPC), 팔미토일-올레오일 포스파티딜콜린(POPC) 및 스테아릴올레오일포스파티딜콜린(SOPC)으로부터 선택되는 현탁액.

청구항 73.

제71항에 있어서, 지질이 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC)을 포함하고, 비수성 용매가 α -토코페롤을 포함하며, 성능 개선제가 에탄올, 참깨유, 에틸 아세테이트 또는 이들의 배합물을 포함하는 현탁액.

청구항 74.

제68항 또는 제73항에 있어서, 약제학적 활성제가 ω -인터페론을 포함하는 현탁액.

청구항 75.

투여 제형의 수명 동안 그의 물리적 및 화학적 일체성을 유지시키고 약제학적 현탁액에 거의 불투과성인 제1 벽,

외부의 유체에 부분적으로 투과성인 제2 벽,

제1 벽과 제2 벽에 의해 한정되는 구획,

구획 안에 위치하고, 양친매성 분자, 비수성 용매, 성능 개선제 및 약제학적 활성제를 포함하는 약제학적 현탁액, 및

구획과 통하는 벽 내부의 출구를 포함하는 투여 제형.

청구항 76.

제75항에 있어서, 삼투성 펌프를 추가로 포함하는 투여 제형.

청구항 77.

제75항에 있어서, 약제학적 현탁액이 수성 매질에 접촉시 출구를 통해 유동할 수 있는 투여 제형.

청구항 78.

제76항에 있어서, 약제학적 현탁액이 수성 매질에 접촉시 삼투성 펌프의 정상적 작동 조건하에 펌프에 의해 가해지는 힘에 의해서 출구를 통해 유동할 수 있는 투여 제형.

청구항 79.

제75항에 있어서, 약제학적 현탁액이 수성 매질에 접촉시 굳은 겔을 거의 갖지 않는 투여 제형.

청구항 80.

제75항에 있어서, 약제학적 현탁액이 37℃에서 적어도 3개월 동안 실질적으로 균질한 투여 제형.

청구항 81.

제75항에 따른 투여 제형을 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 82.

제75항에 따른 투여 제형과 투여 제형을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

명세서

기술분야

본 발명은 삼투성 약물 전달계 내의 액체 조성물 및 삼투성 약물 전달 장치 내의 액체 조성물의 투여 제형에 관한 것이다.

배경기술

지속적 전달 장치 및 삼투성 전달 장치로부터 전달되도록 고안된 약물 현탁 제제의 개발 결과로, 중합체 또는 계면활성제 용액, 중합체를 위한 비수성 액체 용매 또는 용매 배합물을 사용한 일군의 조성물이 제조되었다. 중합체는 현탁액의 자체 보관 및 사용 기간 중에 현탁액의 허용가능한 안정성을 제공하기 위한 점도 조절제로서 작용한다. 이들 중합체 용액은 약제학적 활성제, 예컨대 소분자 약물 또는 치료 단백질 또는 펩타이드를 위한 안정한 환경을 제공한다.

약물 전달 장치는 억제된 속도로 방출되는 액상의 약물 제제를 사용함으로써 저용해도 약물을 전달하고자 시도한다. 이러한 삼투성 전달 장치가 미국 특허 제4,111,201호, 제5,324,280호, 제5,413,672호 및 제6,174,547호에 개시되어 있다. 그러나 이러한 액상의 삼투성 전달계는 액체 제제 내의 약물 농도가 제한되고 따라서 이용가능한 약물 부하량이 제한되기 때문에 전달계는 치료 목적에 허용될 수 없을 만큼 큰 크기와 부피 또는 개수를 갖게 될 수 있다.

폴리비닐 피롤리돈(PVP)과 같은 중합체는 다양한 비수성 액체 용매 중에서 용해될 수 있지만 물에서도 상당히 잘 녹는다. 그 결과 제제/물 계면 근처에 매우 높은 점성을 갖는 PVP/물의 겔이 생길 수 있다. 이러한 점성의 겔은 약물 전달 장치의 전달 통로를 막히게 하여 전달 장치의 성능을 방해할 수 있다. 당업계에서는 약물 전달 장치, 예컨대 삼투성 약물 전달 장치 내의 개선된 성능 특성을 갖는 점성의 액체 조성물을 개발할 것이 요구된다. 또한, 이식형 장치의 방출구의 막힘도 방지할 필요가 있다. 추가로, 실질적으로 상 분리가 일어나지 않으면서 장시간 동안 약제를 현탁시키기에 충분한 점성을 갖는 현탁 비히클이 요구된다. 또한, 목적하는 투여 시간 동안 실질적으로 균일하게 남아있는 중합체-무함유 투여 제형의 제조가 요구된다.

[발명의 개요]

본 발명은 일반적으로 목적하는 점도와 수 용해성을 나타내는 바람직한 특성을 갖는 액체 조성물을 형성하는, 양친매성 분자와 용매를 포함하는 약물 전달 조성물에 관한 것이다. 이 점성의 액체 조성물은 제제를 수성 환경 내로 서서히 유입시킬 수 있는 치료적 약물 전달 용도에 유용하다.

한 양태에서, 삼투성 약물 전달계 내의 액체 조성물은 양친매성 분자, 비수성 액체 용매 및 약제학적 활성제를 포함한다. 추가의 양태에서, 양친매성 분자로는 제한 없이 지질, 계면활성제, 양친매성 블록 중합체, 또는 양친매성 단백질 또는 펩타이드가 포함된다. 추가의 상세한 양태에서, 지질은 포화 지질, 불포화 지질, 중성 지질, 음이온성 지질, 양이온성 지질, 천연 지질 또는 합성 지질로부터 선택된다.

양친매성 분자, 예컨대 지질은 용매와 배합되어, 제제를 수성 환경 내로 서서히 유입시키는 약물 전달 용도를 위한 목적하는 수 용해성을 나타내는 점성의 액체 조성물을 형성한다. 비수성 액체 용매 내의 지질과 같은 양친매성 분자는 침전, 응집, 또는 지질/용매/물 계면에서 점성이 큰 겔이 형성되는 문제를 일으키지 않는 치료 약물 또는 단백질 전달계 또는 전달 장치를 위한 점성의 액체 조성물을 제공할 수 있다. 이 액체 조성물은 전달 장치로부터 치료 조성물의 전달을 제한할 수 있는 문제들을 극복한다. 비수성 액체 용매 내의 지질과 같은 양친매성 분자는 수성 환경 내에서 전달 장치로부터 치료 약물 또는 단백질을 목적하는 표적 조직에 연속적인 알맞은 흐름으로 전달한다.

비수성 액체 용매 내의 양친매성 분자, 예컨대 지질은 특정한 유동학적 특성을 필요로 하는 치료 약물 전달계를 형성하는 경우 고분자량의 분자, 예컨대 PVP 또는 PLGA와 같은 중합체를 포함하는 전달계를 대신할 수 있다. 지질은 수성 환경 내로 유입시 수중에서 이층(다층판 소포, 단층판 소포/리포솜) 내지 미셀(micelles), 심지어는 역미셀(육각형 구조)의 형태를 갖는 작은 자기-조립 구조를 형성할 수 있는 양친매성 분자일 수 있다.

비수성 액체 용매 내의 지질을 포함하는 약물 전달 조성물은 연장된 기간 동안 삼투성 전달 장치로부터 투여되기에 적합한 치료 약물의 안정한 현탁액으로 제조된다. 지질과 비수성 액체 용매를 포함하는 조성물은 다양한 수용해도 특성을 나타낼 수 있으며, 또한 물 계면에서 지질의 현저한 분할을 나타냄으로써 점성의 액체 조성물, 예컨대 점성의 지질 겔을 생성할 수 있다.

추가의 양태에서, 비수성 액체 용매 내의 지질을 포함하는 약물 전달 조성물은 약제학적 활성제가 상기 액체 조성물 내에 입자로 현탁되어 있는 안정한 현탁액으로 제조된다. 약제학적 활성제를 함유한 입자는 여러 가지의 방법, 예컨대 분무 건조, 동결 건조 또는 초임계 유체 공정에 의해 형성될 수 있다.

상세한 양태에서, 이러한 겔을 제조하는 데에 유용한 비수성 액체 용매로는 제한 없이 라우릴 락테이트(LL), 라우릴 알코올(LA), 벤질 알코올(BA), 벤질 벤조에이트(BB), 벤질 벤조에이트:벤질 알코올(1:1), 벤질 알코올, 에틸 헥실 락테이트, 글리세롤 포르말, 테트라글리콜(글리코푸롤; GF), N-1-메틸-2-피롤리돈(NMP), 디메틸 설폭사이드(DMSO), 폴리에틸렌 글리콜(예: PEG 400), 트리글리세라이드(트리올레인, 트리라우린, 트리카프린, 트리카프릴린), 에탄올, 이소프로판올, 3-급-부틸 알코올, 사이클로헥산올, 글리세린, 글리세롤, α -토코페롤(비타민 E), 식물성유, 참깨유, 대두유, 면실유 또는 땅콩유가 포함된다.

각종 양친매성 분자, 예컨대 지질, 계면활성제, 양친매성 블록 중합체, 또는 양친매성 단백질 또는 펩타이드를 사용할 수 있다. 지질 분자로는 제한 없이 포화 또는 불포화 지질, 중성, 양이온성 또는 음이온성 지질, 또는 천연 또는 합성 지질이 포함된다. 음이온성 지질은 나선형 단편의 단백질을 형성하게 할 수 있으며, 중요한 생리적 역할을 수행할 수 있다. 상세한 양태에서, 지질은 제한 없이 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티딜글리세롤(PG), 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜세린(PS), 포스파티드산(PA) 및 스펅고미엘린(SM)을 포함하는 종류 중 1종 또는 2종 이상의 혼합물일 수 있다.

상세한 양태에서, 개별적 지질로는 제한 없이 중성 지질 - 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC), 디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 난 포스파티딜콜린(egg PC), 대두 포스파티딜콜린(soy PC), 부분 또는 완전 수소화 포스파티딜콜린(PHSPC 또는 HSPC), 팔미토일-올레오일 포스파티딜콜린(POPC), 스테아릴올레오일포스파티딜콜린(SOPC); 및 음이온성 지질 - 디올레오일 포스파티딜글리세롤(DOPG), 디미리스토일포스파티딜글리세롤(DMPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG)이 포함된다. 각종 PEG(폴리에틸렌 글리콜)-지질도 추가적 이점을 위해 포함될 수 있다. PEG-지질의 예로는 제한 없이 mPEG-DPPE, mPEG-DMPE, mPEG-DSPE, mPEG-세라미드-DSPE, 또는 mPEG-DS가 포함된다. 블록 중합체 계면활성제[예: 플루로닉(Pluronic^R) 계면활성제 또는 플루로닉^R 계면활성제 F-127], 또는 소르비탄 에스테르 구

성물(structurants)(예: Span^R 80, Sigma Aldrich Chemical Co.)을 사용할 수 있다. 또한, 필요에 따라서는 산화 또는 과산화물의 형성을 방지하기 위하여 제한 없이 비타민 E, α -토코페롤 또는 아스코르브산을 포함하는 산화 방지성 지질 성분 추가량을 사용할 수 있다. 추가량의 산화 방지성 지질 성분은 이미 PHSPC 조성물의 일부이다.

상세한 양태에서, 조성물 중의 양친매성 분자의 중량 백분율은 약 1 내지 약 100중량% 범위일 수 있다. 조성물 중의 용매의 중량 백분율은 약 0 내지 약 99중량% 범위일 수 있다.

추가 양태에서, 약제학적 활성제는 단백질, 펩타이드, 소분자 약물, 지질 약물 또는 핵산 약물(예: DNA, RNA, 안티센스, 리보자임, DNA 효소 등)로부터 선택된다.

추가 양태에서, 액체 조성물은 점성의 액체 조성물이다. 조성물의 점도는 약 1 내지 약 100,000poise일 수 있다. 비수성 액체 용매에 대한 양친매성 분자의 중량비는 약 1 내지 약 4일 수 있다.

추가 양태에서, 약제학적 활성제는 생물학적 또는 약리학적으로 활성 물질로부터 선택된다. 상세한 양태에서, 약물학적 활성제는 ω -인터페론, α -인터페론, β -인터페론, γ -인터페론, 에리트로포이에틴, 사람 성장 호르몬, 과립구 대식세포 집락 촉진 인자(GM-CSF), 사람 성장 호르몬 방출 호르몬(huGHRH), 인슐린, 데스모프레신, 인플릭시맵, 항체, 또는 표적 리간드에 공역된 성분, 리스페리돈, 팔리페리돈, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1), 또는 골 형성 단백질이다. 약제학적 활성제는 수크로오스, 메티오닌 및 시트레이트와 1:2:1:2.15의 중량비로 배합될 수 있다.

다른 양태에서, 삼투성 약물 전달을 위한 투여 제형은 점성의 약제학적 액체 조성물을 함유한 제1 챔버와 삼투성 성분을 함유한 제2 챔버를 포함하는 캡슐(상기 제1 챔버는 제1 챔버로부터 약제학적 조성물을 제1 챔버의 외부로 전달할 수 있는 개구부를 갖는다), 캡슐 내에 위치하는 제1 챔버와 제2 챔버 사이의 이동가능한 분리 부재, 주위 환경으로부터 제2 챔버 안으로 유체가 통과할 수 있게 하는 유체 투과성 부분을 포함하는 제2 챔버의 벽, 및 제2 챔버 내에 위치하고 실질적으로 삼투성 성분을 둘러싸고 있는 비압축성 유체 첨가물을 포함한다.

삼투성 약물 전달을 위한 투여 제형의 상세한 양태에서, 점성의 약제학적 액체 조성물은 양친매성 분자, 비수성 액체 용매, 및 약제학적 활성제를 포함한다. 추가 양태에서, 양친매성 분자는 지질, 계면활성제, 양친매성 블록 중합체, 또는 양친매성 단백질 또는 펩타이드로부터 선택된다.

삼투성 약물 전달을 위한 투여 제형의 상세한 양태에서, 지질은 포화 지질, 불포화 지질, 중성 지질, 또는 음이온성 지질로부터 선택된다. 추가 양태에서, 지질은 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티딜글리세롤(PG), 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜세린(PS), 포스파티드산(PA) 또는 스펅고미엘린(SM)으로부터 선택된다. 추가 양태에서, 중성 지질은 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC), 디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 난 포스파티딜콜린(egg PC), 대두 포스파티딜콜린(soy PC), 부분 또는 완전 수소화 포스파티딜콜린(PHSPC 또는 HSPC), 팔미토일-올레오일 포스파티딜콜린(POPC), 또는 스테아릴올레오일포스파티딜콜린(SOPC)으로부터 선택된다. 추가 양태에서, 음이온성 지질은 디올레오일 포스파티딜글리세롤(DOPG), 디미리스토일포스파티딜글리세롤(DMPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 또는 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG)로부터 선택된다.

삼투성 약물 전달을 위한 투여 제형의 상세한 양태에서, 비수성 액체 용매는 라우릴 락테이트(LL), 라우릴 알코올(LA), 벤질 알코올(BA), 벤질 벤조에이트(BB), 벤질 벤조에이트:벤질 알코올(1:1), 벤질 알코올, 에틸 핵실 락테이트, 글리세롤 포르말, 테트라글리콜(글리코푸롤; GF), N-1-메틸-2-피롤리돈(NMP), 디메틸 설펅사이드(DMSO), 폴리에틸렌글리콜(예: PEG 400), 트리글리세라이드(트리올레인, 트리라우린, 트리카프린, 트리카프릴린), 에탄올, 이소프로판올, 3급-부틸 알코올, 사이클로헥산올, 글리세린, 글리세롤, α -토코페롤(비타민 E), 식물성유, 참깨유, 대두유, 면실유 또는 땅콩유로부터 선택된다.

추가 양태에서, 약제학적 활성제는 단백질, 펩타이드, 소분자 약물, 지질 약물, 또는 지질에 공역된 프로드럭으로부터 선택된다.

삼투성 약물 전달을 위한 투여 제형의 상세한 양태에서, 양친매성 분자의 중량 백분율은 약 1 내지 약 100중량%일 수 있다. 추가 양태에서, 비수성 액체 용매의 중량 백분율은 약 0 내지 약 99중량%일 수 있다. 추가 양태에서, 조성물의 점도는 약 1 내지 약 100,000poise일 수 있다. 비수성 액체 용매에 대한 양친매성 분자의 중량비는 약 1 내지 약 4일 수 있다.

삼투성 약물 전달을 위한 투여 제형의 상세한 양태에서, 삼투성 성분은 평평한 형태를 가지며 유체 첨가물이 평평한 삼투성 성분을 둘러싸고 있다. 분리 부재는 점동식 피스톤일 수 있다. 유체 투과성 부분은 막일 수 있다. 추가의 상세한 양태에서, 삼투성 성분은 정제이다. 유체 첨가물은 삼투성 성분의 동결을 막기 위한 윤활액일 수 있다. 유체 첨가물은 겔일 수 있다. 추가의 상세한 양태에서, 유체 첨가물은 PEG를 포함한다. 삼투성 성분은 NaCl을 포함한다.

상세한 양태에서, 삼투성 약물 전달계를 위한 투여 제형은 캡슐의 내부 표면과 삼투성 성분 사이에 1개 이상의 겹을 포함하며, 시작 시간을 개선시키기 위하여 1개 이상의 겹을 유체 첨가물이 채우고 있다.

추가 측면에서, 본 발명은 양친매성 분자, 비수성 용매 및 성능 개선제를 포함하는 현탁 비히클을 제공한다. 바람직하게, 현탁 비히클은 실질적으로 비수성이다. 양친매성 분자는 현탁 비히클 내의 중합체를 대신하여 점성을 제공할 수 있다. 본 발명에 따른 성능 개선제는 예를 들면 액체-기체 현탁 비히클의 안정성 및/또는 유동성을 증진시키기 위하여 사용될 수 있다. 예컨대, 성능 개선제를 사용하면 현탁 비히클이 체액과 같은 수성 매질에 접촉될 때 출구에 만들어지는 굳은 겹과 같은 생성물을 부드럽게 하는 데에 도움이 된다. 이와 같이, 현탁 비히클은 수성 매질과 접촉시 바람직하게는 유동할 수 있다. 현탁 비히클은 또한 수성 매질과 접촉시 굳은 겹을 실질적으로 갖지 않는다.

보조 용매와 같은 성능 개선제를 사용하는 또 다른 이점은 다른 용매에 비해서 보조 용매 중의 양친매성 분자, 예컨대 지질의 용해도가 증가하기 때문에 현탁 비히클 및 현탁액의 제조 속도가 높아진다는 것이다.

성능 개선제를 포함하는 현탁 비히클은 성능 개선제를 함유하지 않는 현탁 비히클에 비해 개선된 유동학적 특성을 나타낼 수 있다. 예를 들면, 성능 개선제는 작은 조성 변화에 대한 점도의 변화를 감소시키는 데에 유용할 수 있다. 바람직한 양태에서, 현탁 비히클은 현탁 비히클 내의 양친매성 분자의 양 10중량%의 변화에 대해 인자 10 이하의 점도 변화를 갖는다.

일부 양태에서, 현탁 비히클 내의 양친매성 분자는 바람직하게는 인지질을 포함한다. 지질은 제한 없이 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC), 디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 난 포스파티딜콜린(egg PC), 대두 포스파티딜콜린(soy PC), 부분 수소화 포스파티딜콜린(PHSPC), 완전 수소화 포스파티딜콜린(HSPC), 팔미토일-올레오일 포스파티딜콜린(POPC), 또는 스테아릴올레오일포스파티딜콜린(SOPC)을 포함한다.

현탁 비히클은 예컨대 비수성 용매 대 성능 개선제의 중량비가 바람직하게는 약 1:3 내지 약 1:0.001, 더욱 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:0.001, 특히 바람직하게는 약 1:0.33 내지 약 1:0.001이다. 양친매성 분자 대 성능 개선제의 중량비는 바람직하게는 약 0.18:1 내지 약 5.7:1, 더욱 바람직하게는 약 0.43:1 내지 약 2.33:1, 특히 바람직하게는 약 0.67:1 내지 약 1.5:1이다. 양친매성 분자 대 성능 개선제와 비수성 용매의 배합물의 중량비는 바람직하게는 약 0.05:1 내지 약 19:1, 더욱 바람직하게는 약 0.5:1 내지 약 1.5:1, 특히 바람직하게는 약 0.75:1 내지 약 1.22:1이다.

현탁 비히클의 바람직한 양태에서, 지질은 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC)을 포함하고, 비수성 용매는 α -토코페롤을 포함하며, 성능 개선제는 에탄올, 참깨유, 에틸 아세테이트 또는 이들의 배합물을 포함한다.

본 발명에 따른 키트는 현탁 비히클, 및 약제학적 활성제를 현탁 비히클에 현탁 또는 분산시켜서 약제학적 현탁액을 생성하기 위한 설명서를 포함한다. 또 다른 키트는 투여 제형, 및 약제학적 현탁액을 투여 제형에 부하시키기 위한 설명서를 포함한다.

약제학적 현탁액은 본 발명의 현탁 비히클에 약제학적 활성제를 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 약제학적 현탁액은 목적하는 투여 제형, 예컨대 삼투성 전달 장치와 같은 펌프에 의해 구동되는 투여 제형에 첨가될 수 있다.

본 발명에 따른 약제학적 현탁액은 양친매성 분자, 비수성 용매 및 성능 개선제를 함유하는 현탁 비히클 내에 현탁 또는 분산된 약제학적 활성제를 포함한다. 현탁 비히클은 약 1 내지 약 1,000,000poise의 점도를 갖고, 바람직하게 점도는 약 5 내지 약 100,000poise이다.

본 발명의 현탁 비히클 내에서는 어떠한 목적하는 약제학적 활성제도 안정할 수 있지만, 바람직한 양태에서 약제학적 활성제는 ω -인터페론을 포함한다.

바람직하게, 본 발명과 관련하여 사용되는 투여 제형은 삼투성 펌프를 갖는다. 다른 양태에서, 투여 제형은 투여 제형의 수명 동안 그의 물리적 및 화학적 일체성을 유지시키고 약제학적 현탁액에 거의 불투과성인 벽, 외부의 유체에 부분적으로 투과성인 다른 벽, 벽에 의해 한정되는 구획(약제학적 현탁액은 이 구획 안에 위치한다), 및 이 구획과 통하는 벽 내부의 출구를 포함한다.

일부 예에서, 약제학적 현탁액은 바람직하게는 삼투성 펌프의 정상적 작동 조건하에서 수성 매질과 접촉시 출구를 통해 이동할 수 있다. 또한 약제학적 현탁액은 수성 매질과 접촉시 굳은 겔을 거의 함유하지 않을 수 있다. 다른 양태에서, 약제학적 현탁액은 적어도 3개월 동안 실질적으로 균일하다.

본 발명에 따른 키트는 약제학적 현탁액을 함유한 투여 제형과, 투여 제형을 투여하기 위한 설명서를 포함한다.

본 발명에 따른 현탁 비히클의 제조 방법은 양친매성 분자, 비수성 용매 및 성능 개선제를 선택하는 단계와, 양친매성 분자, 비수성 용매 및 성능 개선제를 혼합하는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 성능 개선제는 성능 개선제를 함유하지 않는 현탁 비히클에 비해 현탁 비히클의 유동학적 특성을 향상시킨다. 다른 방법은 양친매성 분자를 성능 개선제에 실질적으로 용해 또는 분산시켜서 혼합물을 생성하는 단계와, 이 혼합물을 비수성 용매와 배합하여 현탁 비히클을 생성하는 단계를 포함한다. 덧붙여, 다른 방법에서 양친매성 분자는 비수성 용매 단독에 용해되는 경우에 비해 비수성 용매와 성능 개선제의 배합물에서 더욱 신속하게 용해된다.

일부 방법에서는 혼합물을 교반한다. 다른 양태에서는 현탁 비히클을 약 100°C 내지 약 120°C의 온도로 가열함이 바람직하다.

본 발명에 따른 방법은 본 발명에 따른 약제학적 현탁액을 함유하는 투여 제형을 포유동물에 투여하는 단계도 포함한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 삼투성 약물 전달계 내의 액체 조성물은 양친매성 분자와 용매를 포함하며, 목적하는 점도와 수 용해성을 나타내는 바람직한 특성을 갖는 액체 조성물을 형성한다. 이 점성의 액체 조성물은 체제를 수성 환경 내로 서서히 유입시키는 치료적 약물 전달 용도에 유용하다. 양친매성 분자로는 제한 없이 지질, 계면활성제, 양친매성 블록 중합체, 또는 양친매성 단백질 또는 펩타이드가 포함된다.

비수성의 액상 점성 약물 현탁액이 수성 환경 내에서 약물 전달 장치의 통로를 통과할 때 이들 사이의 계면에서는 동적 이동 기전이 일어난다. 통로 안으로의 물의 진입은 분산된 상의 패킹된 입자들을 통한 역확산, 분할 또는 삼출과 같은 몇 가지의 가능한 기전들 중 하나 또는 이들 모두에 의해 일어날 수 있다. 지질은 광범위한 비수성 액체 용매 내에서 용해 또는 분산될 수 있다. 지질은 이러한 광범위한 용해성 또는 분산성으로 인해 각종 액체 약물 조성물의 제조에 사용하기에 적합하다. 지질은 점성의 액체 조성물이 수성 환경에 접촉될 때 수중에서 이층(다층판 소포, 단층판 소포/리포솜), 미셀 또는 역미셀(육각형 구조)의 잠재적 형태 중 하나 또는 모두를 갖는 작은 소포를 형성할 수 있다. 이러한 자기-조립 구조는 체제/물 계면에서 점성이 큰 물질이 형성 또는 침전되는 것을 제한하면서 점성의 전달 부형제가 형성되도록 해준다.

PVP와 같은 중합체는 광범위한 비수성 액체 용매에 용해될 수 있을 뿐 아니라 물에도 매우 잘 녹는다. 그 결과 비수성 액체 용매/물 계면에서 점성이 큰 PVP/물의 겔이 생성될 수 있다. 이들 점성의 겔은 전달 통로를 막히게 하여 전달 장치의 성능을 방해할 수 있다. 더우기, 듀로스(DUROS) 삼투성 약물 전달계의 확산 조정자 내에 중합체 겔이 형성되는 동안 이들이 침전되어 전달계의 통로를 막아서 약물 또는 치료 단백질의 방출을 방해할 수 있다.

비수성 액체 용매 내의 지질과 같은 양친매성 분자는 삼투성 전달 장치 내의 액상의 점성 약물 및 단백질 전달계를 제공할 수 있다. 이 조성물은 침전, 응집, 또는 용매/지질/물 계면에서의 고점성 겔의 형성을 제한할 수 있다. 또한, 지질과 같은 양친매성 분자는 투여 후의 물의 흡수가 더 느리기 때문에 투여된 치료 단백질에 덜 유해한 환경을 제공할 수 있다. 또한 지질은 단백질 약물의 치료 효능을 연장시키기 위한 단백질의 안정화제로서 사용될 수도 있다.

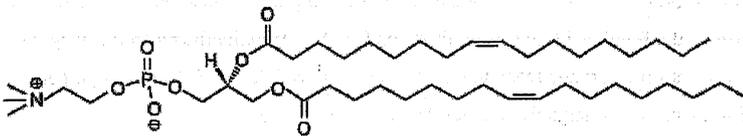
"비수성 액체 용매"란 물의 부재하에 양친매성 분자와 배합되어 액상의 점성 용액을 형성하는 유기 분자를 의미한다. 이러한 용매의 예로는 비극성 용매, 알코올 또는 산과 같은 양성자성 용매, 또는 비양성자성 용매, 산성 수소를 함유하지 않는 적당히 높은 유전 상수의 극성 용매를 들 수 있다.

지질을 비수성 액체 용매에 여러 가지 비율로 용해시킴으로써 비히클의 점도를 1 내지 1,000,000poise로 조절할 수 있다. 이러한 조성물은 비히클의 제조 공정을 용이하게 할 수 있는 전단 박화 특성을 가질 수 있다. 또한, 사용되는 용매는 단백질의 최대의 안정성을 위하여 최적화될 수 있다. 일부의 경우, 점성 액체 조성물에 사용되는 지질과 용매는 모두 미국 식품의약국(FDA)에서 비경구 용도의 승인을 받은 것들이다. 조성물 중의 양친매성 분자의 중량 백분율은 약 1 내지 약 100중량% 범위일 수 있다. 조성물 중의 용매의 중량 백분율은 약 0 내지 약 99중량% 범위일 수 있다.

약제학적 활성제를 포함하는 점성의 액체 조성물은 예컨대 미국 특허 제6,132,420호, 제6,174,547호, 제6,419,952호 및 제6,551,613호(이들 각 특허의 전문은 본 명세서에 참조로서 기재된다)에 개시된 삼투성 약물 전달 장치에 의해 전달될 수 있다.

점성의 액체 조성물은 목적하는 수 용해성을 나타낼 수 있고 제제가 수성 환경 내로 서서히 유입되는 잠재적 전달 용도를 가질 수 있다. 비수성 액체 용매 내의 지질을 포함하는 점성의 액체 조성물은 폴리비닐 피롤리돈(PVP)과 같은 중합체의 사용을 대신하여 현탁 비히클에 점성을 제공할 수 있다. 점성 액체 조성물의 대표적 양태에서, ω -인터페론이 0.1mg/ml 미만의 용해도를 갖는 것으로 보이는 용매를 지질 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(DOPC)과 배합하여 약제학적 제제 내의 ω -인터페론 고체 입자의 현탁액을 형성한다. 대표적인 비수성 액체 용매로는 제한 없이 라우릴 락테이트(LL), 라우릴 알코올(LA), 벤질 알코올(BA), 벤질 벤조에이트(BB), 벤질 벤조에이트:벤질 알코올(1:1), 벤질 알코올, 에틸 헥실 락테이트, 글리세롤 포르말, 테트라글리콜(글리코푸를; GF), N-1-메틸-2-피롤리돈(NMP), 디메틸 설펝사이드(DMSO), 폴리에틸렌글리콜(예: PEG 400), 트리글리세라이드(트리올레인, 트리라우린, 트리카프린, 트리카프릴린), 에탄올, 이소프로판올, 3급-부틸 알코올, 사이클로헥산올, 글리세린, 글리세롤, α -토코페롤(비타민 E), 식물성유, 참깨유, 대두유, 면실유 또는 땅콩유가 포함된다. 지질, 예컨대 DOPC는 다양한 용매 대 지질 비율로 용해가 가능하다. 추가의 연구를 위하여 용매로서 라우릴 락테이트(LL) 및 N-메틸 피롤리돈(NMP)과 지질의 배합물을 선택한다.

지질을 비수성 액체 용매에 여러 가지 비율로 용해시킴으로써 부형제의 점도를 0poise 내지 1,000,000poise로 조절할 수 있다. 이러한 조성물은 전단율이 증가함에 따라 점도가 감소될 수 있으며, 이것은 부형제의 제조 공정의 용이성을 높일 수 있는 특성이다. 연구 결과 라우릴 락테이트(LL) 및 N-메틸 피롤리돈(NMP) 내의 DOPC는 지질 대 용매의 중량비가 1.5:1 및 3:1일 때 37°C 및 0.04 내지 10sec⁻¹ 범위의 전단율에서 각각 대략 42,000 및 15,000poise의 점도를 갖는 것으로 나타났다. 이들 조성물은 전단 박화 특성을 갖는 것으로 보인다.



1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(DOPC)

1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(DOPC)은 786.13킬로달톤의 분자량과 -18°C의 상 전이 온도를 갖는다.

지질/용매 용액의 높은 점도 및 전단 박화 특성은 이들이 듀로스^R 이식물 또는 오로스(OROS^R) 삼투성 전달계를 위한 적합한 부형제일 수 있음을 제시한다(참조: 미국 특허 제6,132,420호, 제6,174,547호, 제6,419,952호 및 제6,551,613호, 이들 각 특허의 전문은 본 명세서에 참조로서 기재된다). DOPC/용매 조성물, 예컨대 DOPC/라우릴 락테이트 또는 DOPC/ α -토코페롤 내의 ω -인터페론은 40°C에서 적어도 4주 동안 안정한 것으로 연구 결과 밝혀졌다. DOPC/용매 조성물은 3개월 동안 안정할 수 있다. 용해 및 방출 속도의 연구 결과, 지질 겔은 용해성 ω -인터페론을 수성 환경 내로 전달하게 하는 것으로 밝혀졌다.

"양친매성 분자"는 분자 내에 극성(친수성) 및 비극성(소수성)의 구별된 영역들을 갖는 분자를 의미한다. "지질"은 분지되지 않은 긴 탄화수소 사슬을 갖는 거대한 유기 양이온 또는 음이온, 예컨대 H₃C(CH₂)_nCO₂^{-M+}, H₃C(CH₂)_nSO₃^{-M+}, H₃C(CH₂)_n(CH₃)₃^{+X}(n>7)를 함유할 수 있는 생물학적 화합물의 이중 그룹을 의미한다. 분자 내에 극성(친수성) 및 비극성(소수성)의 구별된 영역들이 존재하면 수성의 희석 용액 내의 미셀의 형성이 촉진될 수 있다. "양이온성 지질"은 순 양전하를 갖는다. "음이온성 지질"은 순 음전하를 갖는다. "중성 지질"은 순 중성 전하를 갖는다.

"지질"은 물에 적게 용해되거나 비극성 용매에는 매우 잘 용해되는 생물학적 화합물의 이중 그룹을 의미한다. 지질은 그들의 용해도에 의해 한 종류로서 정의될 수 있다. 이들은 화학적으로 다양한 화합물들을 포함한다. "천연 지질"에는 제한 없이 트리아실글리세롤, 왁스 및 테르펜(예: 모노테르펜, 디테르펜, 카로테노이드 또는 스테로이드)가 포함된다. 더욱 복잡한 지질로는 당지질 및 인지질이 포함된다. 트리아실글리세롤 및 왁스는 수용성 지질로 알려져 있는 반면 테르펜은 불용성 지질로 불리운다. "포화 지질"은 모두 단일 결합된 C-C 탄화수소 사슬을 갖는다. "불포화 지질"은 이중 결합(C=C) 또는 삼중 결합(C≡C)이 1개 이상인 탄화수소 사슬을 갖는다.

"양친매성 블록 중합체"는 플루로닉[®] 블록 공중합체 계면활성제(BASF Corporation, Mount Olive, NJ; 예: 플루로닉[®] 계면활성제 또는 플루로닉[®] 계면활성제 F-127) 또는 소르비탄 에스테르 구성물(예: Span[®] 80, Sigma Aldrich Chemical Co.)과 같은 블록 공중합체를 의미하며, 이들은 발포 방지제, 습윤제, 분산제, 증점제 및 유화제로서 작용할 수 있다. 플루로닉[®] 블록 공중합체 계면활성제는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드 기재일 수 있다.

"양친매성 단백질 또는 펩타이드"는 단백질 내에 극성(친수성) 및 비극성(소수성)의 구별된 영역들을 갖는 폴리펩타이드 사슬을 의미한다. 단백질의 3차 구조는 단백질의 한 영역에서는 친수성을 띠거나 고도로 하전(양 또는 음으로 하전)되며 단백질의 다른 영역에서는 소수성(비극성)을 띤다.

본 발명에 유용한 양친매성 분자로는 제한 없이 지질, 계면활성제, 양친매성 블록 공중합체, 또는 양친매성 단백질 또는 펩타이드가 포함된다. 점성의 액체 조성물을 형성하기에 적합한 물질일 수 있는 양친매성 분자의 예는 지방산 에스테르, 예컨대 지방산의 글리세릴 모노에스테르이다. 점성의 액체 조성물을 형성할 수 있는 다른 물질은 극성 지질, 계면활성제 및 유화제와 같은 양친매성 물질 중에서 찾을 수 있다. 지방산의 글리세릴 모노에스테르의 예로는 글리세릴모노올레이트(모노올레인) 및 글리세릴모노리놀레이트가 포함된다.

유체의 "점도"는 전단 또는 유동에 대한 유체의 저항력을 의미하며, 유체의 점착성/응집성 또는 마찰 특성의 척도가 된다. 이것은 마찰 저항 효과를 일으키는 유체 안에서의 내부 분자의 마찰로 인해 일어난다. 점도는 생물 중합체의 연구에서 유용한데, 이는 거대 분자를 용매에 첨가하면 용매의 점도가 증가하고 그 증가량은 중합체의 농도, 크기 및 구조에 의존하기 때문이다. 하나의 유체 층 내에서의 운동은 인접한 층들 내에서의 운동을 야기한다. 서로 다른 상대 속도를 갖는 층들을 이동시키는 데에는 힘이 필요한데, 점성이 클수록 더 많은 힘이 필요하다. 역학 점도는 "절대 점도"로도 일컬어지며, 하나의 수평면을 유체에 의해 단위 거리 만큼 떨어져 유지되는 다른 수평면에 대해 단위 속도로 이동시키는 데에 필요한 단위 면적 당 접선 힘이다.

점성의 액체 조성물을 형성할 수 있는 지방산 에스테르는 지방산 성분과, 하이드록시-함유 성분을 포함하며, 여기서 지방산 에스테르의 지방산 성분은 탄소 원자의 총 개수가 C₆ 내지 C₂₆인 포화 또는 불포화 지방산이다. 본 발명에 따른 지방산 에스테르 내의 포화 지방산 잔기의 특정 예로는 제한 없이 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산 및 베헨산 잔기가 포함된다. 본 발명에 따른 지방산 에스테르 내의 불포화 지방산 잔기의 특정 예로는 제한 없이 팔미톨레산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산 및 아라키돈산 잔기가 포함된다. 본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 지방산 에스테르의 추가의 양태로는 제한 없이 다가 알코올의 지방산 에스테르, 하이드록시카복실산의 지방산 에스테르, 모노사카라이드의 지방산 에스테르, 글리세릴포스페이트 유도체의 지방산 에스테르, 글리세릴설페이트 유도체의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물이 포함된다. 지방산 에스테르의 하이드록시-함유 성분이 다가인 경우, 하이드록시-함유 성분은 지방산 성분 또는 지방산 성분들의 혼합물과 함께 부분 또는 완전 에스테르화될 수 있다.

본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 지방산 에스테르의 다가 알코올 성분은 바람직하게는 글리세롤, 1,2-프로판디올, 1,3-프로판디올, 디아실갈락토실글리세롤, 디아실디갈락토실글리세롤, 에리트리톨, 크실리톨, 아도니톨, 아라비톨, 만니톨 및 소르비톨로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 이러한 다가 알코올로부터 형성된 지방산 에스테르는 일가이거나 이가, 삼가 등과 같이 다가일 수 있다. 특히 지방산 모노에스테르는 생체 점착 특성을 갖는 것으로 밝혀졌으며 본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 지방산 에스테르일 수 있다. 에스테르 결합(들)이 만들어지는 다가 알코올의 위치는 어느 위치라도 가능하다. 지방산 에스테르가 디에스테르, 트리에스테르 등인 경우, 지방산 에스테르의 지방산 성분은 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명의 상세한 측면에서, 다가 알코올 성분은 글리세롤일 수 있다.

하이드록시-함유 성분이 다가 알코올인, 본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 지방산 에스테르의 추가의 예로는 제한 없이 글리세릴모노올레이트, 글리세릴모노리놀레이트, 글리세롤 모노리놀레이트 및 이들의 혼합물이 포함된다. 이들 지방산 에스테르는 본 명세서에 설명된 점성 액체 조성물에 유용한 생체 점착 특성을 갖는다. 본 발명에 따른 조성물에 사용하

기 위한 지방산 에스테르가 하이드록시카복실산(또는 그의 유도체)과 지방산(또는 그의 유도체)으로부터 형성된 경우, 지방산 에스테르의 하이드록시카복실산 성분은 바람직하게는 말산, 타르타르산, 시트르산, 락트산 및 소르브산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 지방산 에스테르의 예는 시트르산의 지방산 모노에스테르이다.

본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 지방산 에스테르의 하이드록시-함유 성분은 사카라이드, 예컨대 글루코오스, 만노오스, 프럭토오스, 트레오스, 글로오스, 아라비노오스, 리보오스, 에리트로오스, 락소오스, 갈락토오스, 소르보오스, 알트로오스, 탈로오스, 이도오스, 람노오스 또는 알로오스와 같은 모노사카라이드일 수도 있다. 하이드록시-함유 성분이 모노사카라이드인 경우, 지방산 에스테르는 바람직하게는 소르보오스, 갈락토오스, 리보오스 및 람노오스로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모노사카라이드의 지방산 모노에스테르이다. 점성 액체 조성물에 사용하기 위한 지방산의 하이드록시-함유 성분은 예컨대 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티딜글리세롤(PG), 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜세린(PS), 포스파티드산(PA) 또는 스펅고미엘린(SM) 또는 디포스파티딜글리세롤로부터 선택된 인지질과 같은 글리세릴포스페이트 유도체일 수도 있다. 인지질은 추가로 DEPE(1,2-디엘아이도일-sn-글리세롤-3-포스포에탄올아민) 및 DMPE(PEG 500)(1,2-디미리스토일-sn-글리세롤-3-포스포에탄올아민-N-(폴리에틸렌 글리콜)550)을 포함할 수 있다.

인지질 잔기를 갖는 화합물로는 지방산 에스테르가 글리세릴포스페이트 유도체의 지방산 에스테르이고 지방산 성분이 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산 및 베헨산으로부터 선택된 화합물도 포함된다. 이러한 유용한 지방산 에스테르의 예로는 디라우릴 포스파티딜콜린, 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC), 디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 난 포스파티딜콜린(egg PC), 대두 포스파티딜콜린(soy PC), 부분 또는 완전 수소화 포스파티딜콜린(PHSPC 또는 HSPC), 팔미토일-올레오일 포스파티딜콜린(POPC), 스테아릴올레오일포스파티딜콜린(SOPC), 디베헤노일 포스파티딜콜린, 디미리스틸 포스파티딜에탄올아민, 디팔미토일 포스파티딜에탄올아민, 디올레오일 포스파티딜글리세롤(DOPG), 디미리스토일포스파티딜글리세롤(DMPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG) 또는 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG), 디라우릴 포스파티딜글리세롤, 디팔미토일 인산 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

양친매성 분자로서 유용할 수 있는 화합물로는 제한 없이 mPEG-DPPE, mPEG-DMPE, mPEG-DSPE 또는 mPEG-세라마이드-DSPE로부터 선택된 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질 화합물, 및 플루로닉^R 17R2 계면활성제, 플루로닉^R 17R4 계면활성제, 플루로닉^R 25R2 계면활성제, 플루로닉^R 25R4 계면활성제, 플루로닉^R 31R1 계면활성제, 플루로닉^R F108 캐스트 솔리드(cast solid) 계면활성제, 플루로닉^R F108 NF 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F108 NF 프릴(prill) 계면활성제, 플루로닉^R F108 파스틸레(pastille) 계면활성제, 플루로닉^R F108 계면활성제 프릴, 플루로닉^R F127 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F127 NF 500BHT 계면활성제 프릴, 플루로닉^R F127 NF 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F127 NF 프릴 계면활성제, 플루로닉^R F127 계면활성제 프릴, 플루로닉^R F127 NF 500BHT 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F38 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F38 계면활성제 파스틸레, 플루로닉^R F68 LF 파스틸레 계면활성제, 플루로닉^R F68 LF 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F68 NF 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F68 NF 프릴 계면활성제, 플루로닉^R F68 프릴 계면활성제, 플루로닉^R F68 계면활성제, 플루로닉^R F68 계면활성제 파스틸레, 플루로닉^R F77 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F77 MICRO-파스틸레 계면활성제, 플루로닉^R F87 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F87 NF 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F87 NF 프릴 계면활성제, 플루로닉^R F87 프릴 계면활성제, 플루로닉^R F88 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F88 프릴 계면활성제, 플루로닉^R F88 계면활성제 파스틸레, 플루로닉^R F98 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉^R F98 프릴 계면활성제, 플루로닉^R L10 계면활성제, 플루로닉^R L101 계면활성제, 플루로닉^R L121 계면활성제, 플루로닉^R L31 계면활성제, 플루로닉^R L35 계면활성제, 플루로닉^R L43 계면활성제, 플루로닉^R L44 NF 계면활성제, 플루로닉^R L44 계면활성제, 플루로닉^R L61 계면활성제, 플루로닉^R L62 LF 계면활성제, 플루로닉^R L62 계면활성제, 플루로닉^R L62D 계면활성제, 플루로닉^R L64 계면활성제, 플루로닉^R L81 계면활성제, 플루로닉^R L92 계면활성제, 플루로닉^R N-3 계면활성제, 플루로닉^R P103 계면활성제, 플루로닉^R P104 계면활성제, 플루로닉^R P105 계면활성제, 플루로닉^R P123 계면활성제, 플루로닉^R P65 계면활성제, 플루로닉^R P84 계면활성제, 플루로닉^R P85 계면활성제, 플루로닉^R F127 마이크로 파스틸레로부터 선택되는 플루로닉^R 블록 공중합체가 포함된다.

비수성 액체 용매로서 유용할 수 있는 화합물로는 제한 없이 라우릴 락테이트(LL), 라우릴 알코올(LA), 벤질 알코올(BA), 벤질 벤조에이트(BB), 벤질 벤조에이트:벤질 알코올(1:1), 벤질 알코올, 에틸 헥실 락테이트, 글리세롤 포르말, 테트라글리콜(글리코푸롤; GF), N-1-메틸-2-피롤리돈(NMP), 디메틸 설펝사이드(DMSO), 폴리에틸렌글리콜(예: PEG 400), 트리글리세라이드(트리올레인, 트리라우린, 트리카프린, 트리카프릴린), 에탄올, 이소프로판올, 3급-부틸 알코올, 사이클로헥산올, 글리세린, 글리세롤, α-토코페롤(비타민 E), 식물성유, 참깨유, 대두유, 면실유 또는 땅콩유가 포함된다.

블록 공중합체 계면활성제(BASF Corporation, Mount Olive, NJ; 예: 플루로닉^R 계면활성제 또는 플루로닉^R 계면활성제 F-127) 또는 소르비탄 에스테르 구성물(예: Span^R 80, Sigma Aldrich Chemical Co.)은 발포 방지제, 습윤제, 분산제, 증점제 및 유화제로서 작용할 수 있다. 플루로닉^R 종류는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드를 기재로 하는 블록 공중합체일 수 있다.

본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 지방산 에스테르의 대부분은 상업적으로 구입할 수 있거나, 예컨대 상응하는 산 클로라이드와 같은 지방산 유도체를 하이드록시-함유 화합물(필요한 경우 적합한 보호 그룹으로 보호시킨다)과 반응시킨 후 (필요한 경우 임의의 보호 그룹을 제거한 후) 지방산 에스테르를 단리시키는 단계를 포함하는 에스테르화 공정에 의해 제조될 수 있는 화학적 화합물일 수 있다. 상업적으로 구입가능한 다수의 지방산 에스테르는 식품 산업에 사용될 수 있으며 일반적으로 대략 100% 순도의 지방산 에스테르를 수득하기 위한 단계를 필요로 하지 않는다. 예컨대, 글리세릴모노올레이트(Danisco Ingredients A/S, Denmark)는 약 98중량%의 모노에스테르를 함유하고 이 중 약 80중량% 이상(예컨대 약 92중량%)이 글리세릴모노올레이트인 매우 순수한 생성물이다. 나머지 모노에스테르는 글리세릴모노리놀레이트, 글리세릴 모노팔미테이트 및 글리세릴 모노스테아레이트일 수 있다. 이와 같이 본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 지방산 에스테르 생성물은 지방산 에스테르의 혼합물일 수 있다. 생체 점착 특성은 물론 뛰어난 점성 액체 조성물 형성 능력을 갖는 지방산 에스테르의 예로는 지방산의 글리세릴 모노에스테르를 들 수 있다. 그 특정 예로는 글리세릴모노올레이트(모노올레인) 및 글리세릴모노리놀레이트가 포함된다.

양친매성 분자와 용매를 포함하는 점성 액체 조성물의 안정성은 저장 안정성이 25°C에서 2년 이상, 40°C에서 1개월 이상인 것과 같이 현저하게 향상된다. 지방산 에스테르 생성물은 특정한 순도 표준을 만족시킨다. 따라서, 조성물의 제조에 사용되는 지방산 에스테르 생성물은 4% 이하의 포화 지방산 에스테르를 함유할 것이고 바람직하게는 88% 이상의 지방산 에스테르, 가장 바람직하게는 89% 이상, 예컨대 90% 이상 또는 91% 이상, 특히 92% 이상의 지방산 에스테르를 함유할 것이다.

지질과 같은 양친매성 분자는 총 조성물을 기준으로 산출하여 보통 약 1중량% 내지 약 100중량%, 예컨대 총 조성물을 기준으로 산출하여 25중량% 이상 또는 50중량% 이상, 또는 75중량% 이상 또는 100중량% 이상의 양으로 존재하며, 바람직한 양은 총 조성물을 기준으로 산출하여 25 내지 90중량%, 예컨대 40 내지 90중량%, 특히 40 내지 85중량%, 45 내지 80중량% 또는 50 내지 75중량% 범위이다.

본 발명에 따른 조성물 내의 비수성 액체 용매의 농도는 조성물을 기준으로 산출하여 보통 약 0중량% 내지 약 99중량%, 약 10중량% 이상, 예컨대 20중량%, 30중량%, 40중량%, 50중량%, 60중량% 또는 70중량% 이상, 또는 99중량%이다.

다른 표현으로, 조성물 내의 비수성 액체 용매의 농도는 총 조성물을 기준으로 약 0중량% 내지 약 99중량%, 예컨대 약 15중량% 내지 85중량%, 약 20중량% 내지 80중량%, 약 25중량% 내지 75중량%, 약 25중량% 내지 70중량%, 약 25중량% 내지 65중량%, 약 25중량% 내지 60중량%, 약 25중량% 내지 55중량%, 또는 약 25중량% 내지 50중량%에 상응하는 범위이다.

점성의 액체 조성물은 양친매성 분자, 비수성 용매 및 약제학적 활성제 이외에 2,000달톤 이하의 분자량을 갖는 양친매성 물질, 또는 유화제 또는 계면활성제를 포함할 수도 있다. 본 발명에 따른 조성물에 사용하기에 적합한 계면활성제의 예로는 텐사이드 계면활성제(음이온성, 양이온성, 비이온성, 예컨대 소르비탄 에스테르, 소르비탄 마크로콜 에스테르(폴리소르베이트)), 극성 지질, 당지질, 레시틴, 팔미토일 무랍산(PMA), 계면활성 특성을 갖는 물질, 예컨대 특정한 셀룰로오스 유도체, 소르비탄 올레이트, 소르비탄 라우레이트, 라놀린 및 그의 유도체 및 라놀린의 에톡실화 유도체(Aqualose W20, Aqualose L30 및 Aqualose L75)도 있다. 소르비탄 에스테르는 지방산과 소르비톨 및 그의 모노- 및 디-안하이드라이드의 부분 에스테르의 혼합물일 수 있다.

본 발명에 따른 조성물 내의 구성물로서 사용하기에 적합한 소르비탄 에스테르의 예로는 소르비탄 디-이소스테아레이트, 소르비탄 디올레이트, 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트(예: Span^R 80, Sigma Aldrich Chemical Co.), 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 세스퀴-이소스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트(예: Span^R 83), 소르비탄 트리올레이트, 소르비탄 세스퀴스테아레이트, 소르비탄 트리-이소스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트를 들 수 있다.

폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(폴리소르베이트)는 소르비톨 및 그의 무수물 각 1몰에 대해 에틸렌 옥사이드 약 20몰과 공중합된 소르비톨 또는 그의 무수물의 일련의 지방산 에스테르일 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 폴리소르베이트의 예로는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 21, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, 폴리소르베이트 85, 폴리소르베이트 120을 들 수 있다.

추가 양태에서, 점성의 액체 조성물에 사용하기에 적합한 양친매성 분자로는 토크페롤이 포함된다. "토크페롤"은 모든 비타민 E 또는 비타민 E-유사 물질, 그의 유도체 및 동족체를 의미한다. 토크페롤에는 모든 토크 및 토크트리에놀 유도체, 예컨대 메틸 토크롤이 포함된다. 더욱 상세하게, 본 발명에서 토크페롤은 p-토크페롤, 토크페롤의 소르비탄 에스테르, d- α -토크페롤, d,l- α -토크페롤, d- α -토크페롤 아세테이트, d,l- α -토크페롤 아세테이트, d- α -토크페롤 석시네이트, d,l- α -토크페롤 석시네이트, d- α -토크페롤 니코티네이트, d,l- α -토크페롤 니코티네이트, 토크페릴폴리에틸렌 글리콜 석시네이트, 예컨대 d- α -토크페릴폴리에틸렌 글리콜 석시네이트 또는 d,l- α -토크페릴폴리에틸렌 글리콜 석시네이트, 및 그의 지방산 에스테르 유도체와 같은 유도체 및 동족체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 토크페롤은 d- α -30일 수 있다. 추가 양태에서는 토크페릴폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트(이하, 비타민 E TPGS 또는 간단히 TPGS로 표기한다) 또는 d,l- α -토크페릴폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트가 양친매성 분자로서 적합할 수 있다.

지방산 에스테르는 물 또는 글리세롤과 같은 친수성 매질과 접촉시 여러 가지 결정 상을 형성할 수 있다. 지방산 에스테르는 생체 점착성도 나타낸다. 점성의 액체 조성물은 입방형(세 가지의 입방형 액체 결정 상, 즉 i) 체심 입방 격자, ii) 기본 다이아몬드 격자 및 iii) 나선형의 액체 결정 상이 잘 특징지어져 있다), 역 입방형, 육각형, 역 육각형, 판, 미셀 또는 역 미셀 상일 수 있다. 여기서 "입방형 액체 결정 상"이란 예컨대 지방산 에스테르와 같은 적합한 물질과 점성의 액체 매질 또는 수성 매질과 같은 액상 매질로 만들어진, 열역학적으로 안정하고 점성을 띠며 임의로 등방성인 상을 의미한다. 입방형 액체 결정 상은 단히 역 미셀로 구성되어 있는 것으로 생각된다. "점성의 액체 매질"은 양친매성 분자와 비수성 액체 용매를 포함하는 매질을 포괄한다. "수성 매질"은 물 또는 다른 친수성 및 수산화성 물질, 예컨대 글리세롤을 함유한 매질을 포괄한다. "육각형 상" 및 "역 육각형 상"의 용어는 2차원에서의 장거리 배열이 특징이며 예컨대 지방산 에스테르와 같은 적합한 물질과 예컨대 점성의 액체 매질 또는 수성 매질과 같은 액상 매질로 만들어진, 열역학적으로 안정하고 점성을 띠며 임의로 이방성인 상을 설명하는 데에 사용된다. "판 상"은 1차원에서의 장거리 배열이 특징이다. 판 구조는 지질 이중층의 구형 쉘을 갖는 리포솜의 발생원이다. 편광을 사용하거나 X-선 회절 패턴 분석에 의해 다양한 액체 결정 상을 검출하고 식별할 수 있다. 본 발명의 조성물에 있어서 바람직한 상은 보통 입방형 액체 결정 상이나, 예컨대 역 육각형과 역 입방형 액체 결정 상도 본 발명에 따른 조성물의 액체 결정 상일 수 있다.

약제학적 활성제

"약제학적 활성제"는 생물학적 또는 약리학적으로 활성인 임의의 물질 또는 항원-함유 재료를 의미하며, 동물 또는 사람의 질환이나 질병의 치료 또는 예방, 혹은 동물 또는 사람의 생리적 상태의 조절에 효과가 있는 약물을 포괄하고, 또한 유효량으로 투여시 세포 또는 기관의 생존에 영향을 미칠 수 있는 임의의 생물학적 활성 화합물 또는 조성물도 포괄한다. 약제학적 활성제로는 제한 없이 단백질, 펩타이드, 소분자 약물, 지질 약물 또는 핵산 약물(예: DNA, RNA, 안티센스, 리보자임, DNA 효소)이 포함된다.

본 발명의 모든 측면에 관해 특히 중요한 활성 물질의 예로는 헤르페스 바이러스[제1형 및 제2형 단순포진 바이러스(HSV-1 및 HSV-2), 수두 대상포진 바이러스(VZV), 엡스테인-바(Epstein-Barr) 바이러스(EBV)] 감염의 치료를 위해 개발되었거나 개발 중인 이른바 항헤르페스제를 들 수 있다. 항헤르페스제는 뉴클레오사이드, 뉴클레오사이드 동족체, 인산화 뉴클레오사이드(뉴클레오타이드), 뉴클레오타이드 동족체 및 그의 염, 착물 및 프로드럭, 예컨대 구아노신 동족체, 데옥시구아노신 동족체, 구아닌, 구아닌 동족체, 티미딘 동족체, 우라실 동족체 및 아데닌 동족체와 같은 항바이러스 약물 및 그의 프로드럭을 포함한다. 본 발명의 조성물과 함께 혹은 단독으로 사용하기 위한 항헤르페스제는 아시클로비르, 팜시클

로비르, 데시클로비르, 펜시클로비르, 지도부딘, 갠시클로비르, 디다노신, 잘시타빈, 발라시클로비르, 소리부딘, 로부카비어, 브리부딘, 시도포비어, n-도코사놀, ISIS-2922, 및 이들의 프로드럭 및 동족체로부터 선택될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 활성 물질 및 기타 활성 물질에 대하여 아래에 설명한다.

앞서 언급한 바와 같이, 중요한 활성 물질의 예는 아시클로비르, 팜시클로비르, 데시클로비르, 펜시클로비르, 지도부딘, 갠시클로비르, 디다노신, 잘시타빈, 발라시클로비르, 소리부딘, 로부카비어, 브리부딘, 시도포비어, n-도코사놀, ISIS-2922, 및 이들의 염 및 프로드럭으로부터 선택되는 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오사이드 동족체와 같은 항바이러스제이다. 그러나, 본 명세서에 정의된 바와 같은 본질적으로 저용해도를 갖는 다수의 다른 약물들 또는 저용해도를 갖는 그의 염, 에스테르, 프로드럭 또는 전구체도 본 발명의 조성물에서의 중요한 활성 물질일 수 있다. 또한, 단독의 활성 물질로서(용해도 기준을 만족시킬 수 있는 경우) 혹은 다른 활성 물질과 함께 본 발명에 따른 조성물에 유리하게 혼입될 수 있는 다수의 약물들이 추가로 존재한다. 본 발명에 따른 조성물에 단독으로 혹은 배합물로서 혼입될 수 있는 다수의 활성 물질들을 아래에 열거한다. 구체적으로는 항헤르페스제와 글루코코르티코스테로이드의 배합물이 중요하다.

피부 또는 점막 표면에서의 도포와 관련하여 특히 중요할 수 있는 약물의 예는 아시클로비르, 팜시클로비르, 리바비린, 지도부딘, 갠시클로비르, 디다노신, 잘시타빈, 발라시클로비르, 아만타딘, 리만타딘, 포스카르넷(foskarnet), 이독수리딘(idoxuridin), 플루로우라실, α-인터페론, β-인터페론, γ-인터페론, ω-인터페론을 포함한 인터페론 및 그의 변형물, 트로만타딘, 렌티난, 레보플록사신, 스타부딘, 타크린, 베스나리논, 암플리젠, 아테비르딘, 델라비르딘, 하이드록시우레아, 인디나비르 설페이트, 인터루킨-2 용합 독소, 세라젠, 라미부딘, 리다콜, 네비라핀, 온코나세, 사퀴나비르, 토포테칸, 베르테포르핀, 비라플렉스, CMV 면역 글로불린, 에팔리스(Efalith), 에페르부딘, 포도필로톡신, 프록시게르마늄, 리파부틴, 브로모비날데옥시우리딘, 우크라인, 시도포비르, 이미퀴모드, 라미부딘, 소리부딘, 비라플렉스, 아포비르센, 아모나피드, 하이페리신, 프로비르, 테모포르핀, 아프비디콜린 글리시네이트, 이보부카비르, 비렌드, AL-721, 암플리젠, 아릴돈, 브리부딘, CD4, 2-데옥시-D-글루코오스, 데스시클로비르, 디클로로플라반, 디다노신, 디티오키아르브 소듐 에독수딘, 엔비록심, 피아시타빈, 이노신 프라노벡스, 켈타이드 T, 스타부딘, 트리바비린, 트리플루리딘, 비다라빈, 잘시타빈, 미코나졸 푸시딘, 에리트로마이신 마크로라이드, NSAID, 켈타이드 인술린, 폴리마이신, 마이페리진, 항생제, 니코틴 수크랄페이트, 수크로오스 옥타설페이트, 살리실산, 우레아, 벤조일피옥사이드 미녹시딜, 헤파리노이드, 메토티렉세이트, 시클로스포린이다.

잠재적으로 관심을 모으는 물질은 이부프로펜, 인도메타신, 나프록센, 디클로페낙, 톨페남산, 피록시캄 등과 같은 항염증제; 날록손, 날로르핀 등과 같은 마약 길항제; 브로모크립틴, 비페리딘, 벤즈헥솔, 벤즈트로핀 등과 같은 항파킨슨 약물; 이미프라민, 노르트립틸린, 프리딕틸렌 등과 같은 항우울증제; 클린다마이신, 에리트로마이신, 푸시드산, 겐타마이신, 무피로시엔, 암포마이신, 네오마이신, 메트로니다졸, 실버 설파디아진, 설파메티졸, 바시트라신, 프라마이세틴, 폴리마이신 B, 아시트로마이신 등과 같은 항생제; 미코나졸, 케토코나졸, 클로트리마졸, 암포테리신 B, 니스타틴, 메피라민, 에코나졸, 플루코나졸, 플루사이토신, 그리세오펜, 비포나졸, 아몰로핀, 마이코스타틴, 이트라코나졸, 테르베나핀, 테르코나졸, 톨나프테이트 등과 같은 항진균제; 메트로니다졸, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린 등과 같은 항미생물제; 메토클로프라미드, 드로페리돌, 할로페리돌, 프로메타진 등과 같은 구토 억제제; 클로르페니라민, 테르페나딘, 트리플루리딘 등과 같은 항히스타민제; 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 피조피펜 등과 같은 항편두통제; 니페디핀, 딜티아젠펜 등과 같은 뇌 또는 말초 관상 혈관 확장제; 글리세릴 니트레이트, 이소소르비드 데니트레이트, 몰시도민, 베라파밀 등과 같은 항협심증제; 베라파밀, 니페디핀, 딜티아젠펜, 니카르디핀 등과 같은 칼슘 채널 차단제; 에스트라디올, 에스트론, 에스트리올, 폴리에스트라디올, 폴리에스트리올, 디에네스트롤, 디에틸스틸베스트롤, 프로게스테론, 디하이드로에르고스테론, 사이프로테론, 다나졸, 테스토스테론 등과 같은 호르몬제; 에티닐 에스트라디올, 리네스트레놀, 에티노디올, 노르에티스테론, 메스트라놀, 노르게스트렐, 레보노르게스트렐, 데소게스트렐, 메드록시프로게스테론 등과 같은 피임약; 헤파린, 발파린 등과 같은 항혈전제; 하이드로클로로티아자이드, 플루나리진, 미녹시딜 등과 같은 이뇨제; 프로파놀올, 메토프롤올, 클로니딘, 핀돌올 등과 같은 항고혈압제; 베클로메타손, 베타메타손, 베타메타손-17-발레레이트, 베타메타손-디프로피오네이트, 클로베타솔, 클로베타솔-17-부티레이트, 클로베타솔-프로피오네이트, 데소나이드, 데속시메타손, 텍사메타손, 디플루코르톨론, 플루메타손, 플루메타손-피발레이트, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-부테프레이트, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토나이드, 부데소나이드, 할시노나이드, 플루프레드나이드 아세테이트, 알클로메타손-디프로피오네이트, 플루오코르톨론, 플루티카손-프로피오네이트, 모메타손-푸레이트, 데속시메타손, 디플루라손-디아세테이트, 할퀴놀, 클리오키놀, 클로르키날롤, 플루오시놀론-아세토나이드 등과 같은 코르티코스테로이드; 니트로푸란토인, 디트라놀, 클리오퀴놀, 하이드록시퀴놀린, 이소트레티오닌, 메톡스살렌, 메토티렉세이트, 트레티오닌, 트리옥스살렌, 살리실산, 페니실아민 등과 같은 피부약; 에스트라디올, 프로게스테론, 노레틴드론, 레보노르게스트롤, 에티노디올, 레베노르게스트렐, 노르게스티메이트, 게스타닌, 데소게스트렐, 3-케톤-데소게스트렐, 데메게스톤, 프로메토에스트롤, 테스토스테론, 스피로놀락톤, 및 그의 에스테르와 같은 스테로이드, 아밀 니트레이트, 니트로글리세린 및 이소소르비드 니트레이트와 같은 니트로 화합물, 모르핀 및 모르핀-유사 약물, 예컨대 부프레노르핀, 옥시모르폰, 하이드로모르폰, 레보르파놀, 펜타닐 및 펜타닐 유도체 및 동족체와 같은 오피오이드 화합물, PGA, PGB, PGE 또는 PGF 계열의 물질, 예컨대 미소프로스톨, 디노프로스톤, 카보프로스트 또는 에나프로스틸과 같은

프로스타글란딘, 메토클로프라미드, 스코폴아민과 같은 벤즈아미드, 성장 호르몬 방출 인자, 성장 인자(표피 성장 인자(EGF), 신경 성장 인자(NGF), TGF, PDGF, 인슐린 성장 인자(IGF), 피브로블라스트 성장 인자(FGF α , FGF β 등) 등), 소마토스타틴, 칼시토닌, 인슐린, 바소프레신, 인터페론, 인터류킨, 예컨대 IL-2, IL-12, IL-21, 우로키나제, 세라티오펙티다아제, 수퍼옥사이드 디스뮤타아제(SOD), 티로트로핀 방출 호르몬(TRH), 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LH-RH), 코르티코트로핀 방출 호르몬(CRF), 성장 인자 방출 호르몬(GHRH), 옥시토신, 에리트로포이에틴(EPO), 집락 자극 인자(CSF) 등과 같은 펩타이드, 카페인, 테오필린과 같은 크산틴, 에페드린, 살부타몰, 테르부탈린과 같은 카테콜아민, 니페디핀과 같은 디하이드로피리딘, 하이드로클로로티아자이드, 플루나리진과 같은 티아자이드, 프로판테린, 질산은과 같은 기타의 화합물, 스트렙토키나아제, 스트렙토다아제와 같은 효소, 비타민 A, 트레티오닌, 이소트레티오닌, 아시트레틴, 비타민 D, 칼시포트리올, 인터페론- α -2b, 셀렌 디설파이드, 피레티온과 같은 비타민의 그룹에 속하는 물질을 포함한다. 본 발명의 조성물은 활성 물질들의 배합물, 예컨대 활성 물질과 그의 강화제와의 배합물도 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 또한 활성 물질에 특정한 조건(예컨대 용해도)이 요구되지 않는 본 발명의 측면에 있어서는 치료 또는 예방의 효과가 있는 어떠한 물질도 본 조성물에 혼입될 수 있음을 이해할 것이다.

점성의 액체 조성물에 사용하기 위한 약제학적으로 허용되는 부형제

본 발명의 한 측면은 실온에서 적어도 일부는 약제학적으로 허용되는 특정한 부형제로 대체될 수 있는 점성의 액체 조성물에 관한 것이다. 점성의 액체 조성물 또는 전구체 조성물에 약제학적으로 허용되는 부형제를 첨가하면 보통 점성의 액체 조성물 내에서 분열이 일어날 것이다. 따라서, 이러한 물질은 일반적으로 총 조성물을 기준으로 예컨대 약 1 내지 5중량%와 같은 매우 낮은 농도로만 첨가된다. 조성물의 생물 약제학적 특성에 실질적으로 부정적인 영향을 미치지 않는 약제학적으로 허용되는 특정 부형제는 더 높은 농도로 첨가될 수 있다. 이와 같이, 이러한 부형제의 농도는 약 5중량% 이상, 예컨대 약 8중량%, 9중량%, 10중량%, 15중량% 또는 20중량% 이상일 수 있다.

약제학적으로 허용되는 적합한 부형제의 예는 수크로오스, 소르비톨, 당, 만니톨, 미세결정성 셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 소듐, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 감자 전분을 포함한 전분, 탄산칼슘, 염화나트륨, 락토오스, 인산칼슘, 황산칼슘, 인산나트륨 및 폴리사카라이드, 예컨대 카멜로오스, 키토산, 펙틴, 크산탄 검, 카라기난, 로쿠스트 빈 검, 아카시아 검, 젤라틴, 알기네이트, 텍스트란 및 이들의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 불활성 희석제 또는 충전제 중에서 찾을 수 있다.

제2의 물질 또는 액체 결정 상에 용해될 수 있는 적합한 약제학적 부형제의 예는 폴리소르베이트와 같은 소르비탄 에스테르 및 마크로골이다. 본 명세서에서, 물, 글리세롤, 에탄올 및 이소프로필알코올과 같은 알코올 등의 용매는 액체 매질의 예이며, 약제학적으로 허용되는 가용성 부형제의 예는 아닌 것으로 의도된다.

약제학적 조성물 및 투여 경로

삼투성 전달계 내의 점성의 액체 조성물은 비경구 투여 및 피부 또는 점막에의 국소 투여로 사용되어진다. 물론 기타의 용도, 예컨대 의치, 인공 보철물 및 구강과 같은 체강에의 사용도 관련될 수 있다. 점막은 바람직하게는 입, 코, 귀, 폐, 직장, 질 및 위장 점막으로부터 선택된다.

본 발명에 따라 투여하기 위한 생체 점착성 조성물은 분말과 같은 형태의 복합 단위 조성물의 형태를 가질 수 있다. 복합 단위 조성물은 피부 또는 점막으로 투여될 수 있으며, 바람직하게는 점막은 입, 코, 직장, 귀, 질, 폐 및 위장 점막으로부터 선택된다. 위장관으로 투여되는 생체 점착성 조성물이 가장 바람직하다.

피부 위에 도포하기 위한 본 발명에 따른 생체 점착성 조성물은 폴리사카라이드를 조성물의 총 중량을 기준으로 15중량% 이상의 농도로 포함할 수 있다. 폴리사카라이드는 바람직하게는 카멜로오스, 키토산, 펙틴, 크산탄 검, 카라기난, 로쿠스트 빈 검, 아카시아 검, 젤라틴, 알기네이트, 및 텍스트란 및 이들의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 조성물은 상처 위에 쉽게 도포할 수 있고 상처로부터 물을 끌어냄으로써 상처를 건조시킬 수 있다고 믿어진다. 활성 또는 보호 물질 및 생체 점착성 지방산 에스테르 물질 이외에, 본 발명에 따른 생체 점착성 조성물은 약제학적 조성물에 보통 사용되고 있는 약제학적 또는 미용학적으로 허용되는 부형제 또는 첨가제도 포함할 수 있다.

생체 점착성 조성물은 예컨대 분무액, 용액, 분산액, 현탁액, 유화액, 분말, 하이드로겔을 포함한 겔, 페이스트, 연고, 크림, 물약, 전달 장치, 좌약, 관장약, 이식물, 에어로졸, 미세캡슐, 미세구, 나노입자, 리포솜, 드레싱, 밴드, 고약, 치약, 치아 관리 조성물의 형태 및 기타 적합한 형태를 가질 수 있다. 생체 점착성 조성물은 통상의 약제학적 관례에 따라 제조될 수 있다(참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences" 및 "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Swarbrick, J. & J. C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., New York, 1988). 본 발명에 따른 생체 점착성 조성물에 사용하기 위한 약제학적으로

로 허용되는 부형제는 예컨대 수크로오스, 소르비톨, 당, 만니톨, 미세결정성 셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 소듐, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 감자 전분을 포함한 전분, 탄산칼슘, 염화나트륨, 락토오스, 인산칼슘, 황산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제 또는 충전제; 및 유동화제 및 접착 방지제를 포함한 운환제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 스테아르산, 실리카, 수소화 식물성유 또는 탈크일 수 있다. 약제학적으로 허용되는 다른 부형제는 착색제, 풍미제, 가소제, 보습제, 완충제, 가용화제, 방출 조절제 등일 수 있다. 직장 또는 질 점막에 사용하기에 적합한 본 발명에 따른 조성물은 좌약(유화액 또는 현탁액 형태), 현탁액, 용액, 관장액 및 직장 젤라틴 캡슐(용액 또는 현탁액)을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 적합한 좌약 기재로는 코코아 버터, 에스테르화 지방산, 글리세린화 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르와 같은 각종 수용성 또는 수분산성 기재가 포함된다. 예컨대 증진제 또는 계면활성제와 같은 각종 첨가제를 혼입할 수 있다.

비강 점막에 도포하기 위해서는 비강 분무액 및 흡입용 에어로졸이 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 조성물일 수 있다. 전형적인 비강 제제에서, 활성 성분은 적합한 담체에 용해 또는 분산될 수 있다. 조성물에 존재하는 희석제, 증진제, 풍미제, 방부제 등과 같은 약제학적으로 허용되는 부형제와 첨가제 및 약제학적으로 허용되는 임의의 다른 재료들은 모두 통상의 약제학적 관례에 따라 약제 제조 기술자들이 이해하고 있는 방식으로 선택된다.

구강, 치아, 피부 또는 손톱에 도포하기 위한 본 발명에 따른 조성물은 미세구 및 리포솜을 포함하는 약제학적으로 허용되는 통상의 비독성 담체 및 첨가제를 함유할 수 있다. 제제는 크림, 연고, 로션, 도포제, 겔, 하이드로겔, 현탁액, 용액, 스틱, 분무액, 페이스트, 드레싱, 밴드, 고약, 치약, 치아 관리 조성물 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 담체 또는 첨가제는 유화제, 안정화제, 산화 방지제, 완충제, 방부제, 보습제, 투과 증진제, 킬레이트제, 겔 형성제, 연고 기재, 향료 및 피부 보호제를 포함할 수 있다.

유화제의 예로는 천연 검, 예컨대 검 아카시아 또는 검 트라가칸트, 천연 포스파티드, 예컨대 대두 레시틴 및 소르비탄 모노올레이트 유도체를 들 수 있다. 산화 방지제의 예로는 부틸화 하이드록시 아니솔(BHA), 아스코르브산 및 그의 유도체, α -토코페롤 및 그의 유도체, 비타민 E, 이산화황의 염, 시스테인, 시트르산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸하이드록시톨루엔, 착물화제, 킬레이트제, 소듐 피로설파이트, EDTA 및 갈릭산 에스테르를 들 수 있다. 방부제의 예로는 파라벤, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 부틸파라벤, 이소부틸파라벤, 이소프로필파라벤, 칼륨 소르베이트, 소르브산, 벤조산, 메틸 벤조에이트, 페녹시에탄올, 브로노폴, 브로니독스, MDM 하이단토인, 요오도프로피닐 부틸카바메이트, EDTA, 프로필렌글리콜(방부제의 용해성을 증가시킨다), 벤잘코늄 클로라이드, 벤질알코올, 클로르헥시딘 디아세테이트, 클로르헥시딘 디글루코네이트, 클로로부탄올, 페넨탄올, 페놀(페놀, o-크레솔, p-크레솔, 클로르크레솔, 트리크레솔), 알칸올(클로로부탄올, 페넨탄올), 소르브산, 및 페닐머큐리니트레이트와 같은 수은-화합물을 들 수 있다. 보습제의 예로는 글리세린, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 및 우레아를 들 수 있다. 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 방출 조절제의 예로는 글리세롤, 참깨유, 대두유, 레시틴 및 콜레스테롤을 들 수 있다. 투과 증진제의 예로는 올레산, 프로필렌 글리콜, DMSO, 트리에탄올아민, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 2-피롤리돈 및 그의 유도체, -테트라하이드로푸릴 알코올 및 아존(Azone)을 들 수 있다. 킬레이트제의 예로는 나트륨 EDTA, 시트르산 및 인산을 들 수 있다. 본 발명에 따른 조성물에 사용하기 위한 다른 부형제의 예로는 아몬드유, 피마자유, 코코아 버터, 코코넛유, 옥수수유, 면실유, 아마인유, 올리브유, 팜유, 땅콩유, 양귀비씨유, 평지씨유, 참깨유, 대두유, 해바라기씨유, 및 티씨드 오일(teaseed oil)과 같은 식용유, 및 카멜로오스, 나트륨 카멜로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 키토산, 펙틴, 크산탄 검, 카라기난, 로쿠스트 빈 검, 아카시아 검, 젤라틴 및 알기네이트와 같은 중합체, 및 예컨대 글리세롤, 에탄올, 프로필렌 글리콜, PEG 200 및 PEG 400과 같은 폴리에틸렌 글리콜, 플루로닉, 폴리소르베이트 및 에틸렌 글리콜과 같은 용매를 들 수 있다. 연고 기재의 예로는 밀납, 파라핀, 세틸 팔미테이트, 식물성유, 지방산의 소르비탄 에스테르(Span^R), 카보폴(Carbopol^R), 폴리에틸렌 글리콜, 및 지방산 소르비탄 에스테르와 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(Tween^R)를 들 수 있다.

약제학적으로 허용되는 담체는 투여되는 특정한 조성물, 및 조성물의 특정한 투여 방법에 의해 일부 결정될 수 있다. 따라서, 점성의 액체 조성물 내의 약제학적 활성제를 투여하기 위한 약제학적 조성물의 적합한 다수의 제제들이 존재한다(참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 제18판, 1990, 이 문헌은 본 명세서에 참조로서 기재된다). 일반적으로 약제학적 조성물은 미국 식품 의약국의 우수 의약품 제조 기준(GMP)에 충분히 부합되며 무균성이면서 실질적으로 등장성으로 제조된다.

"성능 개선제"란 액체-기재 현탁 비히클의 안정성 및/또는 성능을 향상시키도록 도울 수 있는 재료를 의미한다. 일부 양태에서, 이러한 개선은 이미 비수성 용매 내의 지질의 안정한 용액인 2성분 담체의 점도 또는 다른 특성을 변화시킴으로써 담체의 특성을 변화시키는 것을 포괄한다. 본 발명의 다른 측면은 한 성분의 다른 성분 내에서의 용해도를 향상시킴으로써 비히클을 안정화시킴을 포함한다.

양친매성-기재 현탁 비히클이 수성 매질과 접촉시 종종 형성되는 굳은 상을 줄여주는 성능 개선제로는 제한 없이 에틸 아세테이트, 참깨유, 디옥틸 설포석시네이트, 콜레스테롤, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 나트륨 도데실 설페이트, 지방산, 예컨대 올레산, 스테아르산, 리놀레산, 미리스트산, 토코페릴 아세테이트, 및 비타민 E TPGS가 포함된다.

용해 속도 증진제, 상 조절제, 점도 조절제 및 공정 보조제로 작용할 수 있는 보조 용매인 성능 개선제로는 제한 없이 에탄올, 토코페롤, 식물성유(참깨유, 면실유, 홍화유, 코코넛유, 대두유, 올리브유), 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 글리코푸롤, 테일 올레이트, N,N-디메틸 아세트아미드, 폴리옥사에스테르 액상 중합체, N-메틸 피롤리돈, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 피마자유, 이소프로필 미리스테이트, 트리아세틴, 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 락테이트, 라우릴 알코올 및 이들의 배합물이 포함된다.

본 발명에 따른 성능 개선제는 예컨대 액체-기재 현탁 비히클의 안정성 및/또는 유동성을 향상시키기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 성능 개선제를 사용하면 현탁 비히클이 체액과 같은 수성 매질에 접촉될 때 출구에 만들어지는 생성물을 부드럽게 하는 데에 도움이 된다. 또한 지질의 용해도는 다른 용매보다 보조 용매에서 더 높기 때문에 보조 용매와 같은 성능 개선제를 사용하면 현탁 비히클 및 현탁액의 제조 속도를 높일 수 있다. 성능 개선제는 조성물의 작은 변화에 대한 점도 변화를 감소시키는 데에도 유용할 수 있다.

"현탁 비히클"이란 약제학적 활성제가 이 부형제 내에서 실질적으로 불용성이란 것을 의미한다. 실질적으로 불용성인 재료는 현탁액을 함유한 투여 제형의 수명 전체에 걸쳐서 일반적으로 그의 최초의 물리적 형태로 잔존한다. 예컨대, 고체 미립자는 일반적으로 입자로 잔존할 것이다. 필요에 따라 현탁 비히클은 이 부형제에 용해성인 기타의 재료들을 가질 수 있다.

"굳은 겔"이란 수성 매질과 접촉시 현탁 비히클 또는 약제학적 현탁액 내에 형성되는, 유연하긴 하나 투여 제형으로부터의 방출을 방해할 만큼 실질적으로 충분히 단단한 겔을 의미한다.

덧붙여, 관련 조성물 및 조성물 내의 개별 성분들에 대한 충족 조건은 청구의 범위에 청구되어 있으며 실시예에서 설명하기로 한다.

실시예 1

치료 단백질 또는 약물을 포함한 점성의 액체 조성물의 대표적 양태는 단백질 ω -인터페론(ω -IFN)을 포함한 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(DOPC):N-메틸 피롤리돈(NMP)(중량비 3:1)의 액체 조성물 또는 DOPC:라우릴 락테이트(LL)(중량비 3:2)의 액체 조성물이다. 결과를 요약하면 (1) 수성 매질에 함침시 점성의 액체 조성물로부터 단백질이 방출되고, (2) 라우릴 락테이트:DOPC 부형제를 포함한 조성물로부터의 ω -IFN의 방출 속도는 치료학적 유효 속도로 방출이 일어나 적합성이 확인된다는 것이 증명되며, (3) 무수 현탁액 내의 ω -IFN은 안정하고, (4) DOPC 또는 DMPC와 배합된 α -토코페롤은 부형제 자체의 유동학적 특성을 개선시키기 위한 화합물을 추가로 포함할 수 있음이 증명된다.

본 연구의 목적은 (a) 지질(1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린(DOPC)) 및 용매(라우릴 락테이트(LL) 또는 N-메틸 피롤리돈(NMP))를 포함한 40°C의 부형제 내에서 ω -인터페론의 임시적 안정성을 평가하고, (b) 수성 매질 내에서 이들 부형제로부터 ω -인터페론의 방출을 조사하며, (c) 방출 속도 연구에서 지질-기재 부형제를 사용하여 펌프 성능을 평가하고자 하는 것이다.

1.1 연구 계획

표 1: 여러 가지 재료의 특성화

재료	시험	방법
NMP	퍼옥사이드 함량	EP 2000 2.5.5 방법 A 또는 옥시스(Oxis) 방법
비히클	수분 함량	칼-피셔(Karl-Fischer)
단백질 입자	단백질 함량	RP-HPLC 및 SBC

현탁액의 제조 및 평가

본 연구에서는 대조 입자(단백질:수크로오스:메티오닌 1:2:1, 25mM 시트레이트 완충액 함유)를 사용한다. 입자 부하는 대략 10%이며 이는 1.67%의 약물 부하율에 상당한다. 이것은 25 μ g/일의 단위 용량과 일치한다.

현탁액을 질소하에 건조된 상자 안에서 제조한다. 현탁액 조성물을 표 2 및 3에 기재한다.

표 2: DOPC/NMP 제형의 조성

DOPC/NMP 제형 ID	PDP7-176-1,3
입자 공급원	팔로 알토 시설에서 분무 건조된 입자
비히클 부하율(3:1 DOPC:NMP)	90%
입자 부하율	10%
단백질 농도	1.67%

표 3: DOPC/LL 제형의 조성

DOPC/LL 제형 ID	PDP7-176-2,4
입자 공급원	팔로 알토 시설에서 분무 건조된 입자
비히클 부하율(3:2 DOPC:LL)	90%
입자 부하율	10%
단백질 농도	1.67%

현탁액의 안정성은 동결건조 바이알 안에서 질소하에 40 $^{\circ}$ C에서 저장한 후에 당 5mg의 ω -인터페론). 산화 및 탈아미드화에 관한 순도를 측정하기 위해서는 RP-HPLC를 사용하여 분석하고, 응집 및 침전에 관한 순도를 측정하기 위해서는 SEC를 사용하여 분석한다.

용해 연구는 바큐테이너(Vacutainers^R) 안에서 인산염 완충 염수(PBS) 2ml 중의 조성물 6mg을 사용하여 수행한다. 이 시료들을 40 $^{\circ}$ C에서 배양하고 0, 1, 3 및 7일 쯤의 시점에서 시험한다.

방출 속도 조성물은 0의 시점의 안정성과 1주 쯤의 시점의 용해 시료에 대한 결과를 얻은 후에 제조한다(합당한 단백질 회수율을 나타낸다).

표 4: 동력 모세관 시료 PDP7-176에 대한 시험 및 관찰

수행되는 시험	시험 횟수 및 설명
피스톤의 위치를 측정하기 위한 X선	PBS 완충액에 막을 함침시키기 전과 그 후 대략 2주 1회 수행한다.
이식물로부터 방출된 가용성 및 불용성 ω -인터페론의 정량	시료는 대략 주 2회 수집한다. HPLC 또는 다른 분석법으로 단백질을 정량한다. 불용성 단백질을 재용해시키기 위하여 구아니딘 HCl을 사용한다.
유리 모세관의 육안 관찰	유리관을 대략 주 1회 PBS에 함침시킨다.
유리 모세관 내로의 물 진입의 육안 측정	유리관을 주 1회 PBS에 함침시킨다.

현탁액의 제조

안정성 및 용해 시험을 위한 현탁액은 2.0그램의 목표 배치 크기로 제조한다. 이러한 배치 크기는 필요한 단백질 입자의 양에 의해 결정된다. 현탁액은 질소하에 건조된 박스 내에서 제조한다.

방출 속도, 안정성 및 용해 시험에 사용하기 위한 라우릴 락테이트/DOPC 비히클 및 현탁액의 제조

1. 핫 플레이트를 목표 표면 온도 80 $^{\circ}$ C로 예열한다.
2. DOPC 3.00g을 평량한다.

3. LL 2.00g을 평량한다.
4. 핫 플레이트 위에서 80℃로 가열하고 스테인레스강 주걱을 사용하여 수동으로 혼합한다.
5. 비히클 2.025g을 옮기고 단백질 입자 0.225g을 첨가한다.
6. 스테인레스강 주걱을 사용하여 비히클에 단백질 입자를 수동으로 혼입시킨다. 핫 플레이트로 가열하면서 현탁액을 15분간 수동으로 계속 혼합한다.
7. 현탁액을 주사기에 충전시키고 진공하에 공기를 제거한 후 주사기를 밀봉하여 냉장 보관한다.

1.2 입자의 제조

단백질-첨가제 용액을 분무 건조시켜서 분무-건조된 입자를 수득한다. 입자 크기는 직경 약 1 내지 약 10 μ m일 수 있다. 기타의 입자 제조 방법으로는 제한 없이 동결건조법 또는 초임계 유체 공정이 포함된다.

1.3 계의 조립

계는 액체 조성물의 현탁액을 삼투성 전달 장치의 제형 구획 내에 부하시켜서 조립한다. 오리피스를 갖는 마개를 삼투성 전달 장치의 셸 위에 나사로 천천히 고정시킨다. 배출 오리피스는 액체 조성물의 방출을 위한 확산 조절자로서 작용한다.

실시예 2

표 5는 비수성 액체 용매 내에서의 치료 단백질 ω -인터페론의 용해성을 보여준다. 13종의 비수성 액체 용매 후보가 ω -인터페론의 용해성을 기초로 하여 용액 제형 또는 현탁액 제형을 생성하는 것으로 확인되었다. 상단의 용매, 예컨대 라우릴 락테이트가 잠재적 현탁 용매이다. 용매의 특성은 ω -인터페론과 배합된 잠재적 용액 용매, 예컨대 글리세롤 포르말, 벤질 벤조에이트, DMSO 또는 글리세린으로 변화한다.

글리세롤 포르말, 벤질 벤조에이트, DMSO 또는 글리세린과 같은 비수성 액체 용매는 소분자 치료 약물, 치료 지질 프로드럭 또는 치료 단백질과 배합되어 약물 함유 현탁액 제제를 형성하는 데에 유용하다. 또한, 라우릴 락테이트, 라우릴 알코올, NMP, 에탄올, PEG 400, 벤질 벤조에이트:벤질 알코올(1:1), 벤질 알코올, 에틸 헥실 락테이트와 같은 비수성 액체 용매도 소분자 치료 약물, 치료 지질 프로드럭 또는 치료 단백질과 배합되어 약물 함유 현탁액 제형을 형성하는 데에 유용하다.

표 5: 비수성 액체 용매 내에서의 ω -인터페론의 용해성

용매	UV에 의한 농도 (mg/ml)	rp-HPLC에 의한 농도	SEC에 의한 농도 (mg/ml)	예상 농도 (mg/ml)
라우릴 락테이트	<0.1	N/A	N/A	10.00
라우릴 알코올	<0.1	N/A	N/A	10.00
NMP	<0.1	0.00	0.00	25.00
에탄올	<0.1	0.00	0.00	25.00
PEG 400	<0.1	0.00	0.00	25.00
1:1 벤질 벤조에이트:벤질 알코올	<0.1	0.00	0.00	10.00
벤질 알코올	0.14	0.00	0.00	10.00
에틸 헥실 락테이트	0.37	0.00	0.00	10.00

실시예 3

도 1은 37°C에서 전단율이 각종 DOPC 비히클 제형에 미치는 영향을 보여준다. 피검 DOPC 비히클 제형은 DOPC/DMSO (3:1), DOPC/Gly(2.45:1), DOPC/NMP(2:1), DOPC/LL(2:1), DOPC/LA(2:1)를 포함한다. 결과는 전단율이 증가할수록 DOPC 제형이 전단 박화될 수 있음을 말해준다. 전단 박화는 점성의 액체 제형의 제조 공정을 용이하게 하는 중요한 특성이다.

실시예 4

도 2는 온도가 DOPC 제형의 점도에 미치는 영향을 보여준다. 각종 DOPC 제형의 점도를 1초당 0.04의 전단 응력하에 여러 가지 온도에서 측정한다. 결과는 DOPC 제형의 점도가 온도에 의존하는 것으로 나타난다.

실시예 5

도 3은 37°C에서 전단율이 각종 PHSPC 비히클 제형에 미치는 영향을 보여준다. 피검 PHSPC 비히클 제형은 PHSPC/GF (1:1), PHSPC/LL(1:1), PHSPC/LA(2:1), PHSPC/GF(2.5:1)를 포함한다. 결과는 전단율이 증가할수록 PHSPC 제형이 전단 박화될 수 있음을 말해준다. 전단 박화는 점성의 액체 조성물의 제조 공정을 용이하게 하는 중요한 특성이다.

실시예 6

도 4는 온도가 PHSPC 제형의 점도에 미치는 영향을 보여준다. 각종 PHSPC 제형의 점도를 1초당 0.04의 전단 응력하에 여러 가지 온도에서 측정한다. 결과는 PHSPC 제형의 점도가 온도에 의존하는 것으로 나타난다.

실시예 7

도 5는 DOPC 제형, 예컨대 DOPC/NMP(3:1), DOPC/LL(1:1), DOPC:H₂O(1:9)의 편광 현미경 영상을 보여준다. 모든 시료는 복굴절체로서, 이는 현탁액 내에서 액체 비히클이 형성되었음을 암시한다.

실시예 8

도 6은 PHSPC 제형, 예컨대 PHSPC/GF(1:1), PHSPC/LL(1:1), PHSPCH₂O(1:9), PHSPC/LA(2:1)의 편광 현미경 영상을 보여준다. PHSPC/LL 제형은 복굴절체가 아니며 이는 LL 내에서 PHSPC가 용해되었음을 암시한다. 그러나 다른 모든 시료들은 현탁액 내에서 액체 비히클이 형성되었음을 암시하는 복굴절체이다.

실시예 9

표 6은 각종 용매 내에서의 지질의 안정성과 유동성을 요약한 것이다. 측정된 변수는 37°C에서의 점도(단위: poise), 37°C에서의 전단 박화(sec⁻¹), 점도(poise)에 미치는 온도 효과이다.

표 6: 비수성 액체 용매 내에서의 지질의 유동성 및 용해성

지질	용매	지질:용매 비율	37°C에서의 점도(poise)	37°C에서의 전단 박화(1/s)	온도 효과(°C)	점도(poise)	주석
DOPC	BA	1.35					육안상 낮은 점도
DOPC	BA	1.78					육안상 낮은 점도
DOPC	NMP	2	33000-170	0.04-10	5-47	114000-1380	
DOPC	NMP	2.8	12900	0.04	5-70	12600-8200	응력 소인 데이터 없음
DOPC	NMP	3.5	19500	0.04	5-70	200000-9000	응력 소인 데이터 없음
DOPC	GF	0.5					육안상 낮은 점도

DOPC	GF	1					육안상 낮은 점도
DOPC	GF	2.45	10	없음	없음		
DOPC	DMSO	3	35000-700	0.04-2.5	5-70	5e4-5e3	
DOPC	LL	2	420000-70000	0.04-0.25	5-70	2e6-4.5e4	
DOPC	LA	2	8760-870	0.04-1	10-35	3.7e5-4.8e4	35°C 이상에서의 겔 붕괴
PHSPC	GF	1	5220-440	0.04-1	5-70	5e3-9.5e-1	
PHSPC	GF	1	1300-700	0.04-1	10-70	2.25e4-2.8e2	
PHSPC	LL	1	13000-130	0.04-0.65	5-70	2e4-3	
PHSPC	LA	1	125	없음	20-70	7e3-5	

실시예 10

표 7은 지질 비히클 내의 수분 함량을 요약한 것이다. 지질, 예컨대 DOPC, HSPC, PHSPC 또는 DMPC의 수분 농도는 진공하에 실온에서 48시간 후 측정한다. 수분 농도가 낮은 지질 비히클은 점성의 액체 조성물에 포함될 수 있다.

표 7: 지질의 수분 함량

지질	평균 수분 함량(%)
DOPC	0.6±0.2
HSPC	1.85±0.64
PHSPC	1.02±0.52
DMPC	0.6

실시예 11

도 7은 37°C에서 전단율이 DOPC:LL 비히클 제형에 미치는 영향을 보여준다. 피검 비히클 제형은 DOPC/LL(3:2)이다. 결과는 전단율이 증가할수록 DOPC/LL 제형이 전단 박화될 수 있음을 말해준다. 0.014sec⁻¹에서 η는 412,000poise이다. 0.16sec⁻¹에서 η는 60,600poise이다. 확산 조절자에서 전단율은 대략 10⁻⁴ 내지 10⁻²sec⁻¹이다. 혼합기에서 전단율은 대략 10¹ 내지 10²sec⁻¹이다. DOPC/LL의 비율은 적합한 점도를 달성하도록 조절될 수 있다.

실시예 12

도 8은 37°C에서 전단율이 DOPC:NMP 비히클에 미치는 영향을 보여준다. 피검 비히클 제형은 DOPC/NMP(3:1)이다. 결과는 전단율이 증가할수록 DOPC/NMP 제형이 전단 박화될 수 있음을 말해준다. 0.024sec⁻¹에서 η는 310,000poise이다. 9.7sec⁻¹에서 η는 1,040poise이다. DOPC/NMP의 비율은 적합한 점도를 달성하도록 조절될 수 있다.

실시예 13

도 9는 40°C에서 DOPC:LL 현탁액 내의 ω-인터페론의 안정성을 보여준다. ω-인터페론의 이량체, 옥사이드 및 데아미드의 백분율을 DOPC/LL 현탁액 내의 ω-인터페론에 대하여 MeCl₂:메탄올(95:5) 또는 MeCl₂:n-프로판올(50:50) 추출에 의해 0, 2 및 4주 후에 측정한다. DOPC:LL 현탁액 입자는 0주 후에 1.63%의 옥사이드, 1.45%의 데아미드, 7.94%의 미지 물질, 및 0.07%의 이량체를 함유한다. DOPC:LL 현탁액 내의 ω-인터페론은 40°C에서 4주 동안 안정하다.

실시예 14

표 8은 점성의 액체 현탁액 DOPC:NMP 또는 DOPC:LL 현탁액으로부터의 ω-인터페론의 회수율을 보여준다. 시험관내 방출 속도 회수율은 점성의 액체 현탁액 6mg을 방출 속도 매질(0.8% 인산염 완충 염수) 2ml에 첨가한 후에 측정한다. 매질 중에서 현탁액으로부터의 ω-인터페론의 방출은 0일에서 7일의 시점(t)까지 측정한다. 회수율은 점성 액체 현탁액 제형 내의 1.67중량%의 단백질 농도를 기준으로 한다. 결과는 37°C에서 7일간 배양 후 90%를 초과하는 가용성 ω-인터페론이 회수되는 것으로 나타난다.

표 8: 점성의 액체 현탁액으로부터의 ω -인터페론의 회수율

시간(일)	회수율(%) NMP:DOPC	회수율(%) LL:DOPC
0	88.96(5.56)	입수 불능
7	95.09(5.3)	91.16(0.45)

회수율(%) 데이터는 3개의 시료에 대한 평균이다(±표준편차).

실시에 15

실시에 14의 연구(표 8)에서, DOPC:NMP 점성 액체 현탁액은 0일에서 7일까지 가용성 ω -인터페론의 회수율이 약간 증가함을 보여준다. 방출 속도 매질로의 단백질 방출이 지연되는 것이 점성 액체 현탁액이 인산염 완충 염수(PBS)에 용해 또는 분산되지 않기 때문인지를 측정하기 위하여 실험을 더 수행한다. 방출 속도를 비교하기 위하여, ω -인터페론 농도를 수성 용액 중에서 측정한다. 지질을 용해시키기 위하여 n-프로판올을 첨가하고 ω -인터페론을 다시 측정함으로써, 비수성 액체 용매의 첨가가 단백질 회수율을 더 높이는지를 측정한다.

도 10은 DOPC:NMP 또는 DOPC:LL 현탁액으로부터의 ω -인터페론의 회수율에 미치는 n-프로판올의 영향을 보여준다. 결과는 n-프로판올로 처리 후 DOPC:NMP 또는 DOPC:LL 현탁액으로부터 수성상 내에 회수된 총 ω -IFN이 증가함을 보여준다. 전달체인 글래스 캡(glass cap)과 나선형(spiral) DM 둘 모두에서 n-프로판올 처리 후 증가된 회수율이 나타난다.

실시에 16

모형 확산 조절자 내로의 물의 진입을 점성 액체 제형 DOPC:LL 또는 DOPC:NMP에 대해 측정한다(도 11 참조). 38일 후 측정된 확산 조절자의 모세관 내로의 물의 진입 거리는 점성 액체 제형 DOPC:LL 또는 DOPC:NMP에 대해 5mm 미만이다. DOPC:NMP 제형에 비해 DOPC:LL 제형에서 더 적은 물 진입이 관찰된다. 도 11에 도시된 바와 같이, 장치 내로의 최소한의 물 진입은 듀로스 삼투성 전달 장치로부터의 단백질의 전달에 유리한 것으로 보인다.

실시에 17

지질, 예컨대 DOPC와 배합되는 추가의 용매는 비경구 약물 전달을 위한 점성 액체 조성물의 현탁 제형에 유용하다. 점성 액체 제형에 유용한 용매는 소수성을 갖는 용매, 예컨대 참깨유, 비타민 E(α -토코페롤) 또는 의료용 실리콘 유체(SMF, 폴리디메틸실록산)이다.

실시에 18

도 12는 전달 장치 내의 피스톤 운동을 기초로 전달 장치로부터 방출된 평균 단백질을 보여준다. 피스톤 운동을 기초로 하여, DOPC:LL 점성 액체 제형의 전달을 목표로 한다. 부피 유동률은 7일 내지 21일과 21일 내지 35일의 기간에 일치한다. 목표 유동률은 1일당 $1.5\mu\text{l}$ 이다. 점성 액체 제형의 점도는 대략 1gm/ml 로 가정한다.

실시에 19

도 13은 전달 장치 내의 피스톤 운동이 장치로부터 방출된 단백질의 평균량에 상관되어 있음을 보여준다. DOPC:LL(3:2) 제형으로부터의 가용성 ω -인터페론의 방출은 전달 장치의 x-선 결과를 기준으로 하여 목표를 조정할 때에 목표에 더욱 근접한다. 방출 속도 시료는 n-프로판올로 처리한다. 목표는 현탁액 내의 1.03% 가용성 ω -인터페론을 기준으로 한다.

실시에 20

ω -인터페론은 DOPC:참깨유(1.5:1) 점성 액체 조성물 내에서 40°C 에서 4주 동안 안정하다(표 9 참조). 산화율은 $t = 0$ 주에서 $t = 4$ 주까지 증가한다. 점성 액체 조성물의 경도 및 점도는 참깨유가 비타민 E(α -토코페롤)와의 보조 용매로서 지질, 예컨대 DOPC와 함께 첨가될 수 있음을 보여준다.

표 9: DOPC:참깨유 점성 액체 조성물 내에서의 ω -인터페론의 안정성

	% 단량체	% 이량체	% 산화	% 탈아미드화	% 미지 물질
분무 건조된 입자	99.67(0.01)	0.23(0.01)	1.9(0.39)	2.02(0.01)	7.17(0.44)
t=0 참깨유:DOPC	99.87(0.03)	0.14(0.03)	2.1(0.17)	1.27(0.37)	8.72(0.82)
t=2주 참깨유:DOPC	99.67(0.02)	0.02(0.01)	3.78(0.03)	1.56(0.04)	7.57(0.56)
t=4주 참깨유:DOPC	99.85(0.00)	0.14(0.01)	4.29(0.13)	2.55(0.10)	5.59(0.24)

데이터는 4개의 시료에 대한 평균이다(±표준편차).

실시에 21

표 10에 기재된 바와 같이 DOPC를 각종 용매와 배합하여(중량비 1:1) 점성의 액체 조성물을 수득한다. 지질과 용매를 혼합하고 계속 섞으면서 약 65 내지 100℃로 가열한다. 각종 용매의 조성물에서의 적합성을 평가한다.

표 10: 지질, DOPC와 배합된 각종 용매의 특성 분석

용매	결과	작용
비타민 E(α-토코페롤)	투명 겔 생성	적합
에틸 올레이트	투명한 저점도 겔	적합
카프릴산 카프르산 트리글리세라이드	투명한 저점도 겔	적합
식물성유 (참깨유, 대두유, 면실유)	시간이 경과한 후 DOPC와의 물리적 분리가 관찰됨	
폴리옥실 35 피마자유 (PEG 35 Castor Oil)	시간이 경과한 후 DOPC와의 물리적 분리가 관찰됨	
의료용 실리콘 유체(SMF)	DOPC는 용매에 불용성임	
폴리에틸렌 글리콜 400(PEG)	DOPC는 용매에 불용성임	
폴리소르베이트 20, 80	DOPC는 용매에 불용성임	

실시에 22

DOPC 및 비타민 E를 포함하는 현탁 비히클을 여러 가지 중량비로 제조하고 점도를 측정한다. 도 14는 점도는 조성물에서의 5% 변화에 대해 2의 크기 자리수로 증가됨을 보여준다. DOPC:VitE 0.75:1의 비율에서는 시료 바이알을 측면으로 기울일 때 시료가 상당히 쉽게 유동하므로 육안으로 묽어 보인다. 0.9:1의 비율에서 시료는 0.75:1의 시료보다 더 걸쭉해 보이며 시료 바이알을 측면으로 기울일 때 여전히 유동한다.

실시에 23

실시에 22의 현탁 비히클에 성능 개선제를 첨가한다. 조성물 내의 작은 변화로 인한 점도의 큰 변화를 감소시키는 것이 바람직하다. DOPC 10중량%의 조성물 변화에 대하여 인자 10 미만의 점도 변화가 얻어진다.

실시에 24

DOPC 및 비타민 E를 포함한 현탁 비히클을 여러 가지 중량비로 제조하고 수성 매질에 노출시킨다. 일부 실시예에서는 수성 매질로서 PBS를 사용한다. 다른 실시예에서는 소 혈청(성체)(Sigma 제품 B2771, lot 29H8401)을 사용한다. 수성 매질을 현탁 비히클에 첨가한 시간으로부터 0 내지 24시간까지의 여러 시점에서 시료를 실온에서 관찰한다. 표 11은 현탁 비히클이 수성 매질에 접촉시 굳은 상, 예컨대 겔이 생성됨을 보여준다. 이와 같이 굳은 상이 형성되면 듀로스 장치와 같은 투여 제형의 확산 조절자가 막혀버리게 될 수 있다.

표 11: 수성 매질에 접촉시 성능 개선제를 함유하지 않는 각종 현탁 비히클의 특성 분석

시료(중량비율)	첨가된 수성 매질(중량%)	결과: 생성된 산의 물리적 특성
----------	----------------	-------------------

DOPC:VitE 0.75:1	10% PBS	굳지만 유연함
DOPC:VitE 0.75:1	25% PBS	굳지만 유연함, 과량의 물
DOPC:VitE 0.75:1	50% PBS	굳지만 유연함, 과량의 물
DOPC:VitE 1:1	10% PBS	굳지만 유연함
DOPC:VitE 1:1	25% PBS	굳지만 유연함, 과량의 물
DOPC:VitE 1:1	50% PBS	굳지만 유연함, 과량의 물
DOPC:VitE 0.75:1	10% PBS	굳지만 유연함, PBS 첨가시 더 부서지기 쉬움, 과량의 수성 상
DOPC:VitE 0.75:1	25% PBS	굳지만 유연함, PBS 첨가시 더 부서지기 쉬움, 과량의 수성 상
DOPC:VitE 0.75:1	50% PBS	굳지만 유연함, PBS 첨가시 더 부서지기 쉬움, 과량의 수성 상

실시에 25

DOPC, 비타민 E 및 성능 개선제를 포함한 현탁 비히클을 제조한다. 일부 양태에서 성능 개선제는 참깨유이다. 한 실시예에서 성능 개선제는 에틸 아세테이트이다. 수성 매질로는 PBS를 사용한다. 수성 매질을 현탁 비히클에 첨가한 시간으로부터 0 내지 24시간까지의 여러 시점에서 시료를 실온에서 관찰한다. 표 12는 참깨유 또는 에틸 아세테이트를 사용하지 않고 제조한 현탁 비히클과 달리, 현탁 비히클이 수성 매질에 접촉시 부드러운 상이 생성됨을 보여준다. 이와 같이, 참깨유 또는 에틸 아세테이트를 첨가하면, 성능 개선제를 함유하지 않은 현탁 비히클에 수성 매질을 첨가함으로써 생긴 겔 등이 부드럽게 될 것이다.

표 12: 수성 매질에 접촉시 성능 개선제를 함유한 각종 현탁 비히클의 특성 분석

시료(중량비)	첨가된 수성 매질(중량%)	결과: 생성된 상의 물리적 특성
DOPC:VitE 0.75:1	25% PBS, 이어서 10% 에틸 아세테이트 첨가	더 부드러움
DOPC:용매 1.5:1 (용매=75:25 VitE:참깨유)	25% PBS	부드러운 상, 바이알 내에서 매우 쉽게 이동
DOPC:용매 1.5:1 (용매=75:25 VitE:참깨유)	50% PBS	부드러운 상, 바이알 내에서 매우 쉽게 이동

실시에 26

다음과 같은 방법에 따라서 성능 개선제를 사용하지 않고 DOPC 및 비타민 E를 포함하는 현탁 비히클을 제조한다.

적합한 양의 DOPC를 유리 단지에 평량한다. 적합한 양의 비타민 E를 DOPC 위에 직접 평량한다. 혼합물을 90°C의 오븐에서 10분간 배양한다. 키엔스 하이브리드(Keyence Hybrid) 혼합기에 옮긴다. 하이브리드 혼합기는 재료 용기의 자전과 특정 반경에서의 공전이 합해져서 생기는 거대한 연속적 원심분리력에 의해 움직이며, 그 내용물을 배합하는 동안 재료로부터 기포를 제거한다. 키엔스 혼합기에서 20분간 혼합한다. 37°C에서 밤새 배양한다. 85°C의 핫 플레이트에서 10분간 가열한다.

주걱을 사용하여 5분간 수동으로 혼합한다. 시료를 90°C의 오븐에서 10분간 배양한다. 키엔스 하이브리드 혼합기에 옮긴다. 키엔스 혼합기에서 20분간 혼합한다. 85°C의 핫 플레이트에서 10분간 가열한다.

주걱을 사용하여 10분간 수동으로 혼합한다. 시료를 90°C의 오븐에서 10분간 배양한다. 키엔스 하이브리드 혼합기에 옮긴다. 키엔스 혼합기에서 20분간 혼합한다. 37°C에서 밤새 배양한다. 85°C의 핫 플레이트에서 15분간 가열한다.

주걱을 사용하여 10분간 수동으로 혼합한다. 키엔스 하이브리드 혼합기에 옮긴다. 키엔스 혼합기에서 20분간 혼합한다.

비타민 E 내에 실질적으로 용해된 DOPC를 함유한 현탁 비히클을 수득하는 데에는 약 3일의 총 공정 시간이 소요된다.

실시에 27

다음과 같은 방법에 따라서 성능 개선제, 예컨대 에탄올을 사용하여 DOPC 및 비타민 E를 포함하는 현탁 비히클을 제조한다.

시험관 안에 동량의 에탄올과 DOPC를 평량해 넣는다. 혼합물을 가장 높은 조절점에서 1분간 교반한다. 혼합물을 실온에서 5분간 방치해 둔다. 동일한 시험관에 적합한 양의 비타민 E를 평량해 넣는다. 스프링 혼합 블레이드를 사용하여 1.5 내지 3시간 동안 완전 진공하에 혼합하면서 100 내지 120°C로 가열한다. 스프링 혼합 블레이드는 본질적으로 직선봉에 부착된 스프링이다.

에탄올과 비타민 E의 배합물 내에 실질적으로 용해된 DOPC를 함유한 현탁 비히클을 수득하는 데에는 약 4시간의 총 공정 시간이 소요된다.

실시에 28

DOPC, 비타민 E, 참깨유 및 ω -인터페론을 포함한 약제학적 현탁액을 제조한다. 이 현탁액을 안정성 시험에 사용한다. 장기간 동안 자체적으로 안정한 약제학적 현탁액을 수득하는 것이 바람직하다. 약제학적 현탁액은 37°C에서 적어도 3개월 동안 균질한 조성물로 존재한다. 현탁액이 균일함을 증명하기 위하여 현탁액 외관의 육안 관찰과 현탁액 전체에 걸친 약물 농도의 측정을 이용한다.

본 명세서에 사용된 분자량 등의 물리적 특성 또는 화학식 등의 화학적 특성에 대하여 사용되는 범위는 본 명세서의 특정한 양태와 범위의 모든 조합 및 하위 조합들을 포괄하는 것으로 의도한다.

본 명세서에 인용 또는 설명된 각각의 특허, 특허 출원 및 공개 문헌은 그 전문을 참조로서 기재한다.

당업자들은 본 발명의 양태에 대해 다수의 변화 및 개선이 이루어질 수 있으며 이러한 변화와 개선은 본 발명의 정신에서 벗어나지 않고서 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 첨부된 청구의 범위는 본 발명의 진정한 정신 및 범위 내에 이러한 모든 동등한 변형물을 포괄하는 것으로 의도된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 DOPC 조성물은 부형제의 제조 공정을 용이하게 할 수 있는 전단 박화 특성을 가질 수 있음을 보여준다.

도 2는 DOPC 조성물의 점도가 온도에 의해 조절됨을 보여준다.

도 3은 PHSPC 조성물은 비히클의 제조 공정을 용이하게 할 수 있는 전단 박화 특성을 가질 수 있음을 보여준다.

도 4는 PHSPC 조성물의 점도가 온도에 의해 조절됨을 보여준다.

도 5는 DOPC 조성물의 편광 현미경 영상을 보여준다.

도 6은 PHSPC 조성물의 편광 현미경 영상을 보여준다.

도 7은 37°C에서 DOPC:LL 부형제에 미치는 전단율의 영향을 보여준다.

도 8은 37°C에서 DOPC:NMP 부형제에 미치는 전단율의 영향을 보여준다.

도 9는 40°C에서 DOPC:LL 현탁액 내의 ω -인터페론의 안정성을 보여준다.

도 10은 DOPC:NMP 또는 DOPC:LL 현탁액으로부터의 ω -인터페론의 회수율에 미치는 n-프로판올의 영향을 보여준다.

도 11은 점성의 액체 조성물 DOPC:LL 또는 DOPC:NMP에 대한 모형 확산 조정자 내로의 물의 진입을 보여준다.

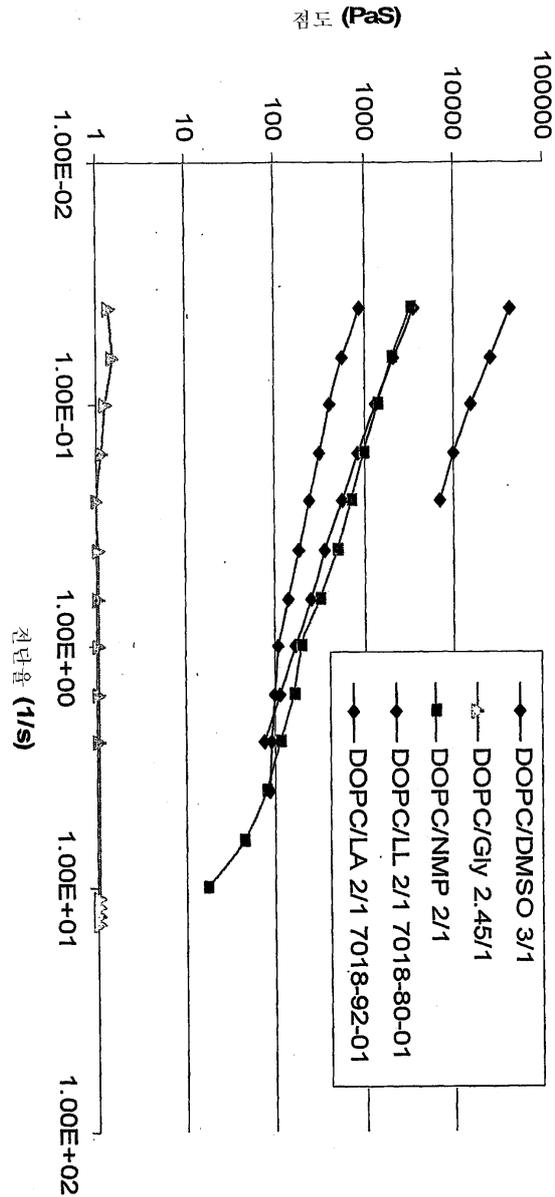
도 12는 전달 장치 내의 피스톤 운동을 근거로 한 전달 장치로부터의 단백질의 평균 방출량을 보여준다.

도 13은 전달 장치 내의 피스톤 운동이 장치로부터 방출된 단백질의 평균량에 상관되어 있음을 보여준다.

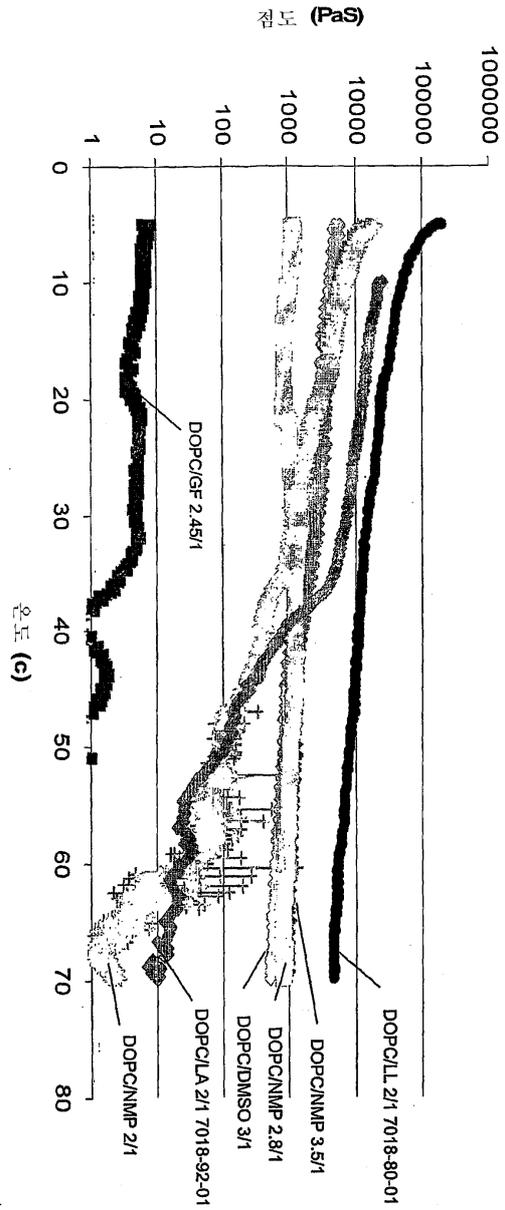
도 14는 다양한 중량비를 갖는 다양한 DOPC:비타민 E 조성물의 점도를 보여준다.

도면

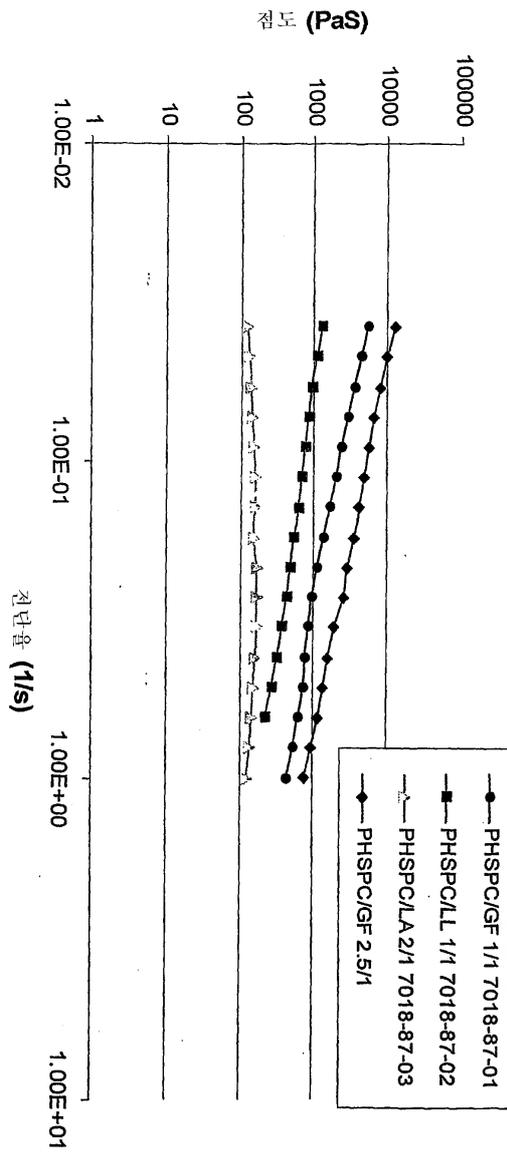
도면1



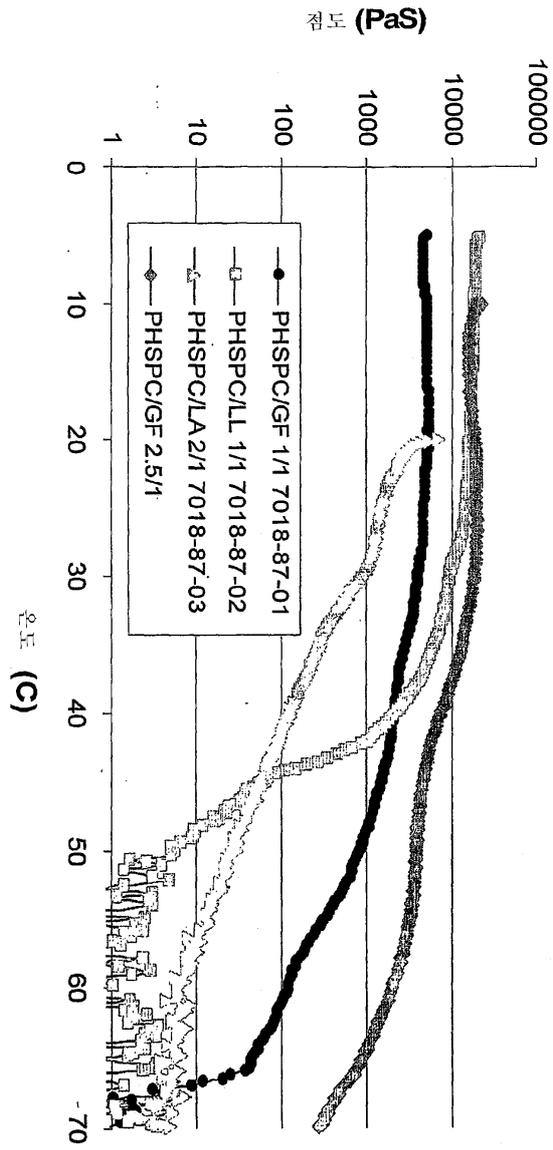
도면2



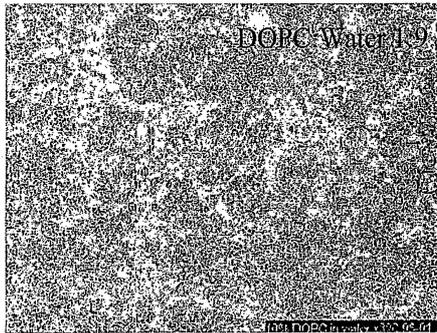
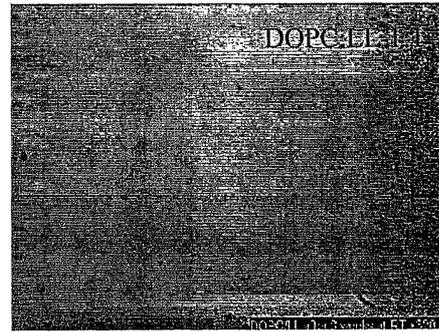
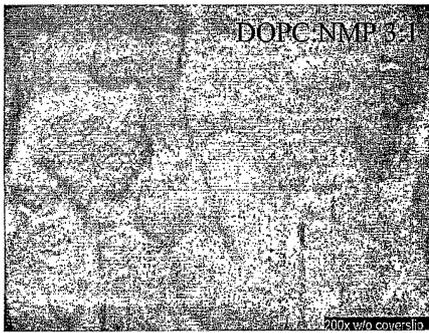
도면3



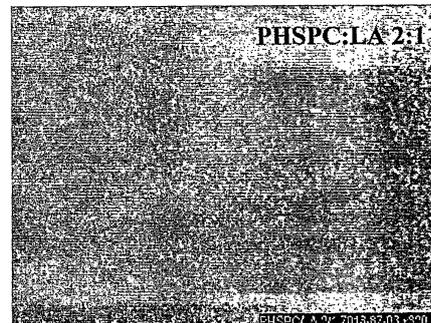
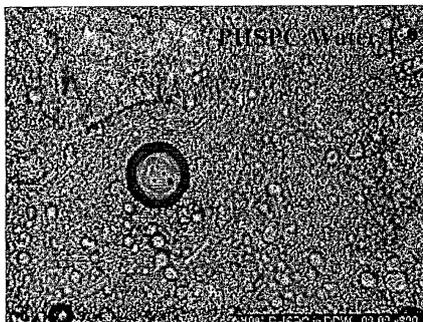
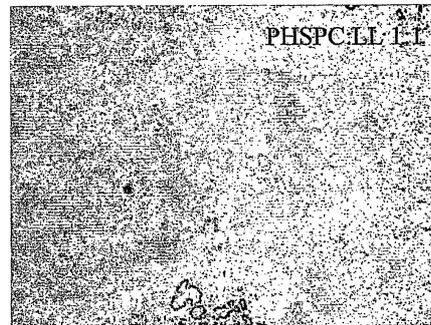
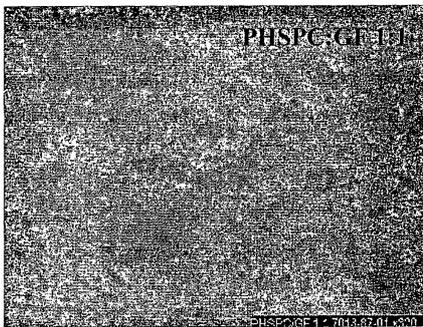
도면4



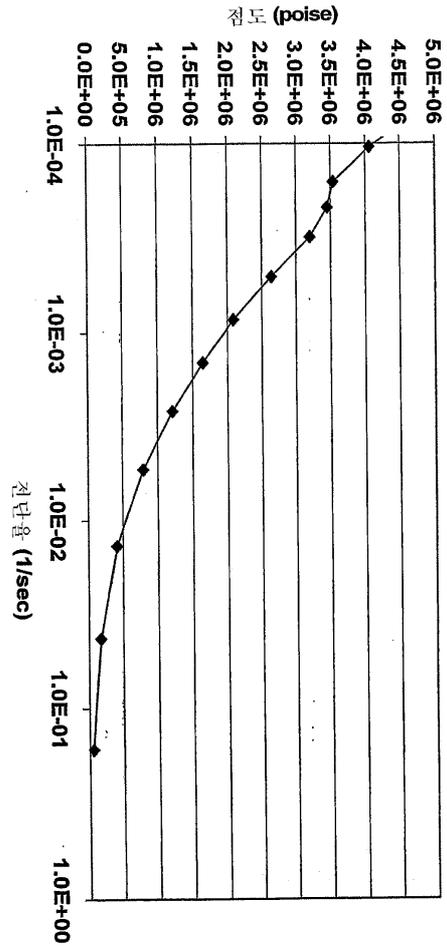
도면5



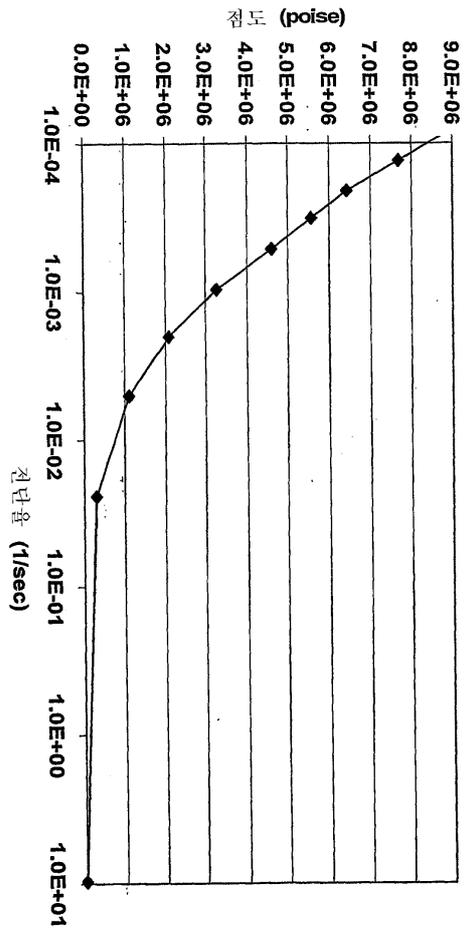
도면6



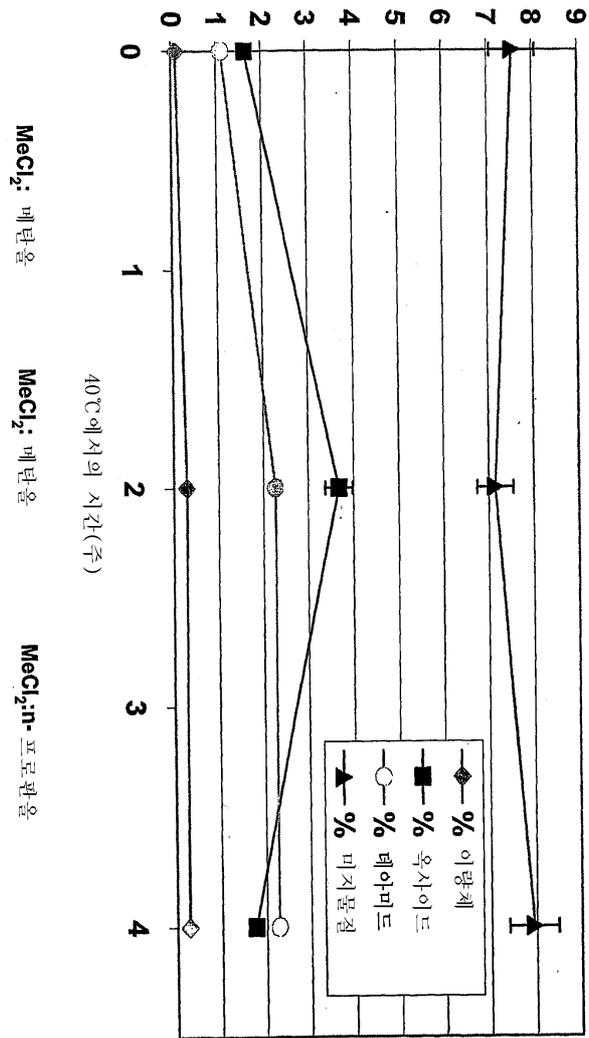
도면7



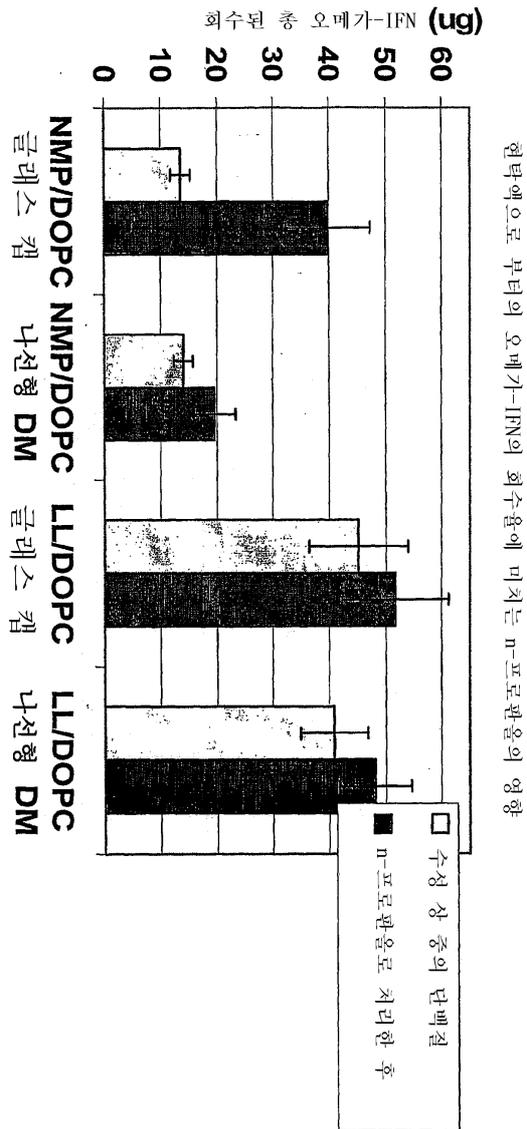
도면8



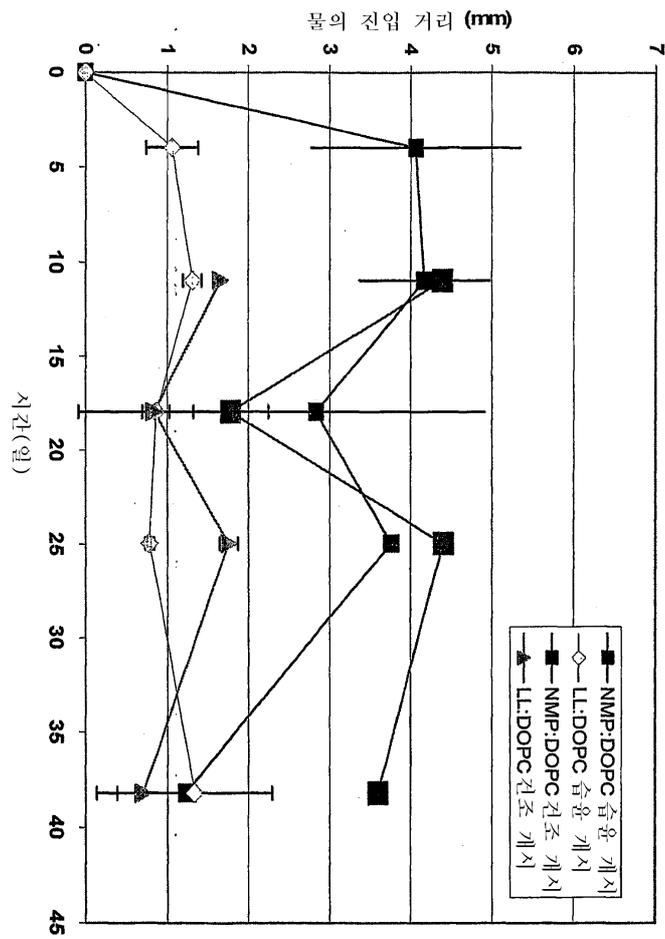
도면9



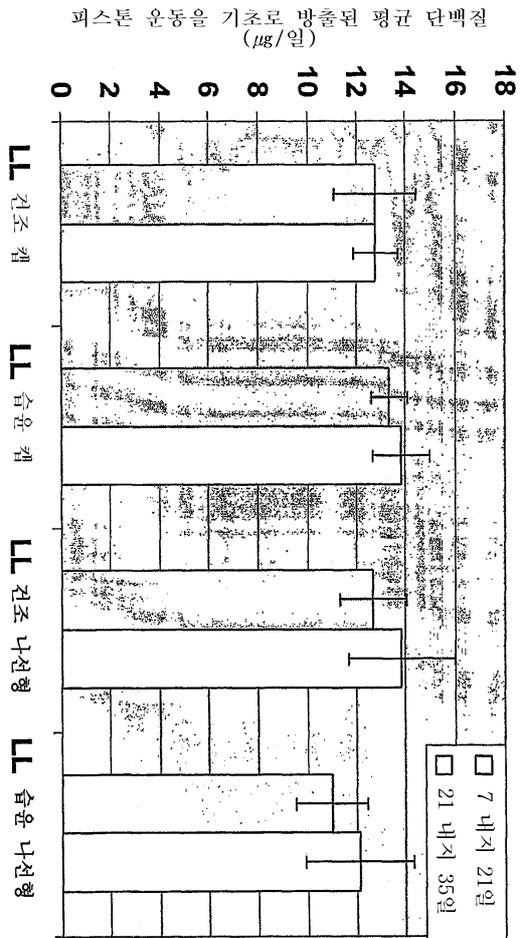
도면10



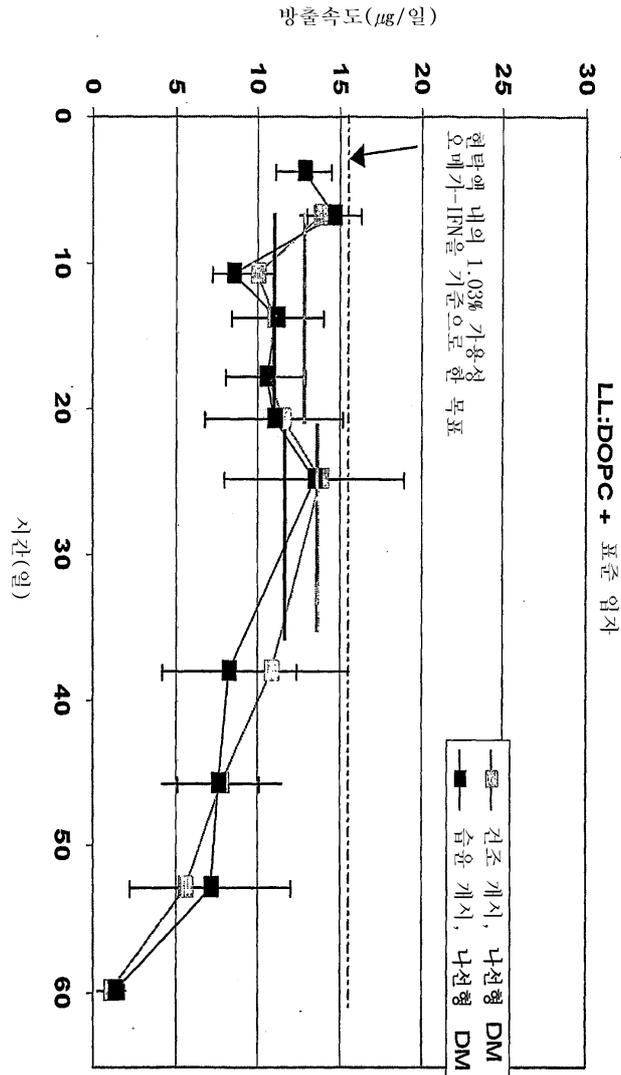
도면11



도면12



도면13



도면14

