



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0027734
 (43) 공개일자 2009년03월17일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 9/14</i> (2006.01) <i>A61K 9/10</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7001187</p> <p>(22) 출원일자 2009년01월20일
 심사청구일자 2009년01월20일
 번역문제출일자 2009년01월20일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/KR2007/003599
 국제출원일자 2007년07월26일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/013416
 국제공개일자 2008년01월31일</p> <p>(30) 우선권주장
 1020060070556 2006년07월27일 대한민국(KR)</p> | <p>(71) 출원인
 (주)아모레퍼시픽
 서울 용산구 한강로2가 181번지 태평양빌딩</p> <p>(72) 발명자
 배준호
 경기도 용인시 수지구 상현동 쌍용아파트 218동 701호</p> <p>이중휘
 서울특별시 동작구 흑석동 221번지 중앙대학교 화학신소재공학부
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 장성구, 위정호</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 난용성 약물의 나노입자를 포함하는 분말의 제조방법

(57) 요약

본 발명에 따라 제조된 난용성 약물의 나노입자를 포함하는 분말은 건조공정 또는 수용액에 재분산시 난용성 약물이 안정되게 나노수준의 입자크기를 유지하면서 불순물 등에 의한 부작용이 거의 없고 향상된 생체이용률을 나타내므로, 난용성 약물의 경구 투여, 경피 투여 또는 정맥내 투여를 목적으로 하는 제형 개발에 유용하게 활용될 수 있다.

(72) 발명자

이혁

경기도 성남시 분당구 수내동 푸른마을벽산아파트
101동 1101호

김정주

서울특별시 강남구 대치1동 503 개포우성아파트 9
동 203호

특허청구의 범위

청구항 1

- 1) 분산보조입자를 포화 농도로 함유하는 수용액에 활성성분인 난용성 약물 입자, 표면 안정화제 및 추가의 분산보조입자를 가하여 분산시키는 단계;
- 2) 단계 1)에서 얻어진 분산액을 혼합 및 분쇄시켜 균질화시키는 단계; 및
- 3) 단계 2)에서 얻어진 균질화된 분산액을 원심분리 또는 고압여과한 후 건조시켜 분말을 회수하는 단계를 포함하는, 난용성 약물의 나노입자를 포함하는 분말의 제조방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 활성성분인 난용성 약물이 아세트아미노펜, 아세틸살리실산, 이부프로펜, 펜부프로펜, 페노프로펜, 플루비프로펜, 인도메타신, 나프록센, 에토로락, 케토프로펜, 텍시부프로펜, 피록시캄, 아세클로페낙을 포함하는 비스테로이드성 항염증제; 사이클로스포린, 타크로리무스, 라파마이신, 미코페닐레이트, 피메크롤리무스를 포함하는 면역억제제 또는 아토피성 피부염 치료제; 니페디핀, 니모디핀, 니트렌디핀, 날바디핀, 펠로디핀, 암로디핀, 이스라디핀을 포함하는 칼슘 통로 차단제; 발사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 칸데르사르탄, 텔미사르탄, 올메사르탄, 로사르탄을 포함하는 안지오텐신 II 길항제; 아토르바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴을 포함하는 콜레스테롤 합성 억제형 고지혈증 치료제; 겐피브로질, 페노피브레이트, 에토피브레이트, 베자피브레이트를 포함하는 콜레스테롤 대사 및 분비 촉진형 고지혈증 치료제; 피오글리타존, 로지글리타존, 메트포민을 포함하는 당뇨병 치료제; 오를리스타트를 포함하는 리파아제 억제제; 이트라코나졸, 암포테리신 비, 테르비나핀, 나이스타틴, 글리세오폴빈, 플루코나졸, 케토코나졸을 포함하는 항진균제; 비페닐 디메틸 디카복실레이트, 실리마린, 우루소데옥시콜린산을 포함하는 간보호제; 소팔콘, 오메프라졸, 판토프라졸, 파모티딘, 이토프라이드, 메살라진을 포함하는 소화기계 질환 치료제; 실로스타졸 클로피도그렐을 포함하는 혈소판응집 억제제; 탈록시펜을 포함하는 골다공증 치료제; 아시클로버, 팜시클로버, 라미부딘, 오셀타미비르를 포함하는 항바이러스제, 클라리스로마이신, 씨플로플록사신, 세푸록심을 포함하는 항생제; 프란루카스트, 부데소나이드, 펙소페나딘을 포함하는 천식 치료제 또는 항히스타민제; 테스토스테론, 프레드니솔론, 에스트로겐, 코티손, 하이드로코티손, 텍사메타손을 포함하는 호르몬제; 파클리탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀 유도체, 독소루비신, 아드리아마이신, 다우노마이신, 캄포테신, 에토포시드, 테니포사이드, 부설판을 포함하는 항종양제; 이들의 염; 이들의 약제학적 유도체; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 활성성분인 난용성 약물이 나프록센, 타크로리무스, 발사르탄, 심바스타틴, 페노피브레이트, 이트라코나졸, 비페닐 디메틸 디카복실레이트, 실리마린, 소팔콘, 판토프라졸, 실로스타졸, 이들의 염, 이들의 약제학적 유도체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 단계 1)을 수행하기 전에 난용성 약물의 평균입경이 100 μm 미만이 되도록 전처리하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 난용성 약물 입자가 분산보조입자를 포화 농도로 함유하는 수용액에 0.1 내지 60중량% 범위로 포함됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 표면 안정화제가 소듐 도데실 설페이트, 소듐 다이옥틸 설퍼옥시네이트, 레시틴, 포스포리피드, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 솔빈산칼륨, 폴록사머, 프로필렌 글리콜, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 염화벤제토늄, 염화벤잘코늄, 솔빈산, 솔빈산칼륨, 벤조산, 벤조산나트륨, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 알긴산, 알긴산나트륨, 및 이들의 혼합

물로 이루어진 군 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 표면 안정화제가 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴록사머, 폴리비닐피롤리돈, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 표면 안정화제가 활성성분 중량 대비 0.0001 내지 90 중량% 범위로 사용됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 분산보조입자가 락토스, 슈크로스, 라피노스, 만니톨, 트리할로스, 소르비톨, 자이리톨, 글리세롤, 텍스트로스 및 프룩토스를 포함하는 단당류, 이당류, 삼당류, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 분산보조입자가 활성성분 중량 대비 0.1 내지 200 중량% 범위로 사용됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 단계 2)에서 혼합 및 분쇄 공정이 볼 밀(ball mill), 진동식 밀, 비드 밀(bead mill)을 포함하는 디스퍼전 밀(dispersion mill) 형태의 습식 분쇄 공정; 초음파 조사 공정; 또는 전단력 분쇄 공정을 통해 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 단계 2)에서 얻어진 균질화된 분산액이 1 내지 100,000 센티포아즈 범위의 겔보기 점도를 가짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 단계 3)에서 원심분리 공정이 500 내지 200,000 rpm 범위의 속도, 및 0 내지 50℃ 범위의 온도에서 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 단계 3)에서 고압여과 공정이 200 내지 2000 mmHg 범위의 압력, 및 0 내지 50℃ 범위의 온도에서 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 단계 3)에서 건조 공정이 동결 건조법 또는 분무 건조법을 통해 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제 1 항의 방법에 의해 제조된 난용성 약물의 나노입자를 포함하는 분말로서, 완충액을 포함한 수용액에의 재분산시 활성성분의 입자크기 정규 분포 곡선에서 10% 내지 90%에 해당하는 입경이 10 내지 1000 nm의 입경 분포를 보이고 평균입경이 10 내지 400 nm 미만인 분말.

청구항 17

제 16 항의 분말을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 경구 투여를 위해 과립제, 산제, 시럽제, 액제, 현탁제, 정제, 캡슐제, 트로키제 또는 환제로; 비경구 투여를 위해 경피흡수제, 로션제, 안연고제, 연고제, 침부제, 카타플라스마제, 크림제, 페이스트제, 현탁제, 액제, 주사제 또는 좌제로 제형화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 수용액에 재분산시 활성성분이 나노수준의 입자크기를 유지하면서 향상된 생체이용률을 나타낼 수 있는, 난용성 약물의 나노입자를 포함하는 분말의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 생체이용률(bioavailability)이란 체내 약물 투여량에 대한 흡수된 양의 비율을 나타내는 약물동력학적 파라메타(parameter)로서 약리학적 활성물질 또는 이를 포함하는 제제 등의 효과를 비교 또는 예측하는데 사용된다. 약리학적 활성물질의 제형 및 특성, 예를 들면 물에 대한 용해도, 결정 형태 또는 입자 크기 등은 활성물질 또는 이를 포함하는 조성물의 생체이용률에 영향을 주며, 특히 물에 대한 용해도는 가장 큰 영향을 준다. 따라서, 물에 대해 낮은 용해도를 갖는 난용성 약물 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은 경구투여시 위장관에서 흡수되지 않고 배설되어 생체이용률이 낮아지며, 주사제 등의 비경구 투여를 위해서는 제형화 자체가 어려워 다양한 용해보조제 또는 계면활성제가 사용되어야 하는데 이에 의한 부작용 문제와 환자의 복용순응도가 떨어지는 등의 문제가 있다.

<3> 따라서, 난용성 약물의 생체이용률을 향상시키기 위해, 활성물질의 결정형 변환(대한민국 특허공개 제1999-15201호), 포접화합물 제조(미국특허 제6,407,079호), 고체분산체 제조(국제특허공개 제W098/046268호), 마이크로에멀전 제조(국제특허공개 제W093/020833호), 양친성 공중합체를 이용한 미셀 제조 및 나노입자 제조(대한민국 특허공개 제1999-69033호) 등과 같은 다양한 연구들이 수행되어 왔다.

<4> 그러나, 상기 제조방법 또는 조성물들은 난용성 약물의 용해도 및 생체이용률을 향상시키기 위해 사용된 용매, 용해보조제 및 계면활성제 등에 의한 부작용을 유발할 수 있고, 보관 중 습도 및 온도 등에 의해 약물 안정성이 저하될 수 있으며, 복잡한 제조 공정/설비 또는 고가의 부형제 등으로 인해 경제성이 저하될 수 있다.

<5> 한편, 난용성 약물을 포함하는 분말을 제조하여 약물의 물에 대한 용해도 및 생체이용률을 개선시키려는 연구들이 진행되고 있으며, 예를 들면, 미국특허 제5,145,684호 및 대한민국 특허공개 제1992-14468호는 난용성 약물을 수용액에 분산시킨 후 표면 변형제의 존재하에 밀링(milling) 등의 방법으로 습식분쇄하거나 분쇄 후 표면 변형제를 가함으로써 활성성분의 평균 입경이 400 nm 미만인 분말을 제조하는 방법을 개시하고 있고, 대한민국 특허공개 제2003-67713호는 유기화합물을 가용성 수산화성 1차 용매에 녹인후, 물과 같은 불용성 2차 용매를 가하여 평균 유효입도가 2 μm 미만인 예비 현탁액을 제조한 다음, 상기 미국특허 제5,145,684호에 개시된 방법과 유사한 방법으로 나노입자 또는 분산물을 제조하는 방법을 개시하고 있다.

<6> 그러나, 상기 방법들에 의해 제조된 조성물들은 모두 수분산액 형태여서 분말로의 제형화 공정시 고형 상태로 획득하기 위한 추가의 분무 건조 또는 동결 건조 과정을 필요로하므로 비경제적이고, 건조 후 수용액에 재분산시 난용성 약물 입자들이 나노수준의 입자크기를 유지하지 못하고 응집되는 등의 단점이 있다.

발명의 상세한 설명

<7> 본 발명에 따른 분말의 제조방법은 난용성 약물의 나노입자와 표면 안정화제 및 분산보조입자를 혼합하여 분말화하는 것을 특징으로 한다.

<8> 본 발명의 난용성 약물을 포함하는 분말의 제조방법을 각 단계 별로 상세히 설명하면 다음과 같다.

<9> 단계 1: 분산액의 제조

<10> 본 발명의 단계 1)에서는 분산보조입자를 포화농도로 함유하는 수용액에 활성성분인 난용성 약물 입자, 표면 안정화제 및 추가의 분산보조입자를 가하여 분산액을 제조한다.

<11> 1-1) 활성성분

<12> 본 발명에 활성성분으로 사용되는 난용성 약물은 특별히 제한되지는 않으나, 물 또는 수용액과 같은 액체 분산

용매에 대해 난용성을 나타내는 유기물임을 특징으로 하며, 상기 액체 분산 용매는 알콜 또는 오일을 포함할 수 있고, 이때 난용성은 공정상의 온도, 예를 들면 상온에서 액체 분산 용매에 대해 10 mg/ml 미만, 바람직하게는 1 mg/ml 미만의 용해도를 나타냄을 의미한다.

<13> 난용성 약물의 구체적인 예로는 아세트아미노펜, 아세틸살리실산, 이부프로펜, 펜부프로펜, 페노프로펜, 플루비프로펜, 인도메타신, 나프록센, 에토로라, 케토프로펜, 텍시부프로펜, 피록시감, 아세클로페낙 등의 비스테로이드성 항염증제; 사이클로스포린, 타크로리무스, 라파마이신, 미코페닐레이트, 피메크롤리무스 등의 면역억제제 또는 아토피성 피부염치료제; 니페디핀, 니모디핀, 니트렌디핀, 닐바디핀, 펠로디핀, 암로디핀, 이스라디핀 등의 칼슘 통로 차단제; 발사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 칸테르사르탄, 텔미사르탄, 올메사르탄, 로사르탄 등의 안지오텐신 II 길항제; 아도르바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴 등의 콜레스테롤 합성 억제형 고지혈증 치료제; 겐피브로질, 페노피브레이트, 에토피브레이트, 베자피브레이트 등의 콜레스테롤 대사 및 분비 촉진형 고지혈증 치료제; 피오글리타존, 로지글리타존, 메트포민 등의 당뇨병치료제; 오를리스타트 등의 리파아제 억제제; 이트라코나졸, 암포테리신비, 테르비나핀, 나이스타틴, 글리세오폴빈, 플루코나졸, 케토코나졸 등의 항진균제; 비페닐 디메틸 디카복실레이트, 실리마린, 우루소데옥시콜린산 등의 간보호제; 소팔콘, 오메프라졸, 판토프라졸, 파모티딘, 이토프라이드, 메살라진 등의 소화기계 질환 치료제; 실로스타졸 클로피도그렐 등의 혈소판응집 억제제, 알록시펜 등의 골다공증치료제; 아시클로버, 팜시클로버, 라미부딘, 오셀타미비르 등의 항바이러스제; 클라리스로마이신, 씨플로플록사신, 세푸록심 등의 항생제; 프란루카스트, 부데소나이드, 벡소페나딘 등의 천식치료제 또는 항히스타민제; 테스토스테론, 프레드니솔론, 에스트로겐, 코티손, 하이드로코티손, 텍사메타손 등의 호르몬제; 파클리탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀 유도체, 독소루비신, 아드리아마이신, 다우노마이신, 캄포테신, 에토포시드, 테니포사이드, 부설판 등의 항종양제; 치료학적으로 동등한 이들의 염, 이들의 약제학적 유도체; 및 이들의 혼합물 등이 있으며, 바람직하게는 나프록센, 타크로리무스, 발사르탄, 심바스타틴, 페노피브레이트, 이트라코나졸, 비페닐 디메틸 디카복실레이트, 실리마린, 소팔콘, 판토프라졸, 실로스타졸, 이들의 염, 이들의 약제학적 유도체, 및 이들의 혼합물 등이 있다.

<14> 본 발명의 단계 1)에서 사용되는 난용성 약물의 입자 크기는 상관없으나, 단계 1)을 수행하기 전에 파쇄 분쇄법 또는 공기 분사식 분쇄법 등과 같은 통상적인 분쇄법을 통해 난용성 약물의 평균입경이 100 μm미만이 되도록 전처리하는 것이 바람직하다.

<15> 본 발명에서 활성성분으로 사용되는 난용성 약물은 분산보조입자가 포화된 수용액에 0.1 내지 60중량%, 바람직하게는 4 내지 40중량% 범위로 포함될 수 있다.

<16> 1-2) 표면 안정화제

<17> 본 발명에 사용되는 표면 안정화제는 활성성분 및 분산보조입자와 물리적으로 혼합되어지되 화학적으로 결합하지는 않는, 약제학적으로 허용가능한 유기 및 무기 물질일 수 있다.

<18> 대표적인 예로는, 소듐 도데실 설페이트(SDS), 소듐 라우릴 설페이트(SLS), 소듐 다이옥틸 설페이트, 레시틴, 포스포리피드, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예: 트윈(Tween)), 솔빈산칼륨, 폴록사머, 프로필렌 글리콜, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 염화벤제토늄, 염화벤잘코늄, 솔빈산, 솔빈산칼륨, 벤조산, 벤조산나트륨, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 알긴산, 알긴산나트륨 등, 바람직하게는 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴록사머 및 폴리비닐피롤리돈 등이 있으며, 이들 중 1종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다. 본 발명에서 표면 안정화제는 활성성분 중량 대비 0.0001 내지 90 중량%, 바람직하게는 0.01 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 20중량%로 사용될 수 있다.

<19> 1-3) 분산보조입자

<20> 본 발명에서는 분산보조입자를 포화 농도로 함유하는 수용액에 분산보조입자를 추가로 첨가함으로써 얻어진 분산액의 겔보기 점도를 상승시킬 수 있으며, 이러한 분산보조입자는 분산액의 겔보기 점도를 상승시키면서 기계적 저항력은 높이지 않아 이후 분쇄 공정시 활성성분의 입자 분포를 작고 균일하게 형성할 수 있도록 한다. 이때, 분산보조입자가 입자 형태로 존재하기 위해서는 최소한 포화 농도까지 함유되어야 한다.

<21> 이러한 분산보조입자의 대표적인 예로는 락토스, 슈크로스, 라피노스, 만니톨, 트리할로스, 소르비톨, 자이리톨, 글리세롤, 텍스트로스, 프록토스 등의 단당류, 이당류 및 삼당류 등이 있으며, 본 발명에서는 이들 중 1종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

<22> 추가로 첨가되는 분산보조입자는 활성성분 중량 대비 0.1 내지 200 중량%, 바람직하게는 20 내지 180 중량%,

더욱 바람직하게는 60 내지 140 중량% 범위로 사용될 수 있다.

<23> 1-4) 용매

<24> 본 발명에서는 물 또는 수용액 또는 완충액을 용매로 사용할 수 있으며, 활성성분의 성질에 따라 알코올을 50% 미만으로 사용할 수 있다. 사용가능한 알코올로는 메틸 알코올, 에틸 알코올, 프로필 알코올 등이 있으며, 본 발명에서는 이들 중 1종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

<25> 단계 2: 분산액의 균질화

<26> 본 발명의 단계 2)에서는 활성성분인 난용성 약물의 입자크기를 줄이면서 이를 분산액 중에 균질화시키기 위해, 단계 1)에서 얻어진 분산액을 혼합 및 분쇄시키게 된다. 이때, 혼합 및 분쇄는 볼 밀(ball mill), 진동식 밀, 비드 밀(bead mill) 등의 디스퍼전 밀(dispersion mill) 형태의 습식 분쇄 공정; 초음파 조사 공정; 및 전단력 분쇄 공정 등에 의해 수행될 수 있고, 활성성분의 종류 및 기계적 물성에 따라 공정온도 및 공정시간을 적절히 조절하면 되며, 통상적으로 상온에서 수십분 내지 수일 동안 수행될 수 있다. 본 발명의 단계 2)에서 얻어진 균질화된 분산액은 1 내지 100,000 센티포아즈, 바람직하게는 10 내지 50,000 센티포아즈, 더욱 바람직하게는 500 내지 10,000 센티포아즈의 겔보기 점도를 갖게 되며, 단계 2)의 공정시간이 길어질수록 더 작고 균일한 나노 수준의 입도 분포를 갖는 활성성분 입자를 얻을 수 있다.

<27> 단계 3: 분말의 회수

<28> 본 발명의 단계 3)에서는, 높은 생산 효율 및 생산 비용 절감을 위해, 단계 2)에서 얻어진 균질화된 분산액을 원심분리 또는 고압여과하여 용매를 제거한 후 건조시켜 분말을 회수하게 된다.

<29> 이때, 원심분리는 500 내지 200,000 rpm, 바람직하게는 1,500 내지 80,000 rpm 범위의 속도, 및 0 내지 50℃, 바람직하게는 1 내지 30℃ 범위의 온도에서 5 내지 400분, 바람직하게는 30내지 300분 동안 수행할 수 있으며, 고압 여과는 200내지 2,000, 바람직하게는 500 내지 1,000 mmHg 범위의 압력, 및 0 내지 50℃, 바람직하게는 1 내지 30℃ 범위의 온도에서 5 내지 400분, 바람직하게는 10 내지 200분 동안 수행할 수 있다. 또한, 건조방법으로는 동결 건조법 및 분무 건조법 등과 같은 통상적인 건조 방법이 사용될 수 있다.

<30> 본 발명에 따라 얻어진 분말은 완충액 등을 포함하는 수용액에의 재분산시에, 활성성분의 입경에 대한 정규 분포 곡선에서 10% 내지 90%에 범위(D10~D90)에 해당하는 입경이 10 내지 1,000 nm이고, 평균입경이 10 내지 400 nm인 결정형태의 난용성 약물을 포함함을 특징으로 한다. 또한, 이러한 본 발명의 분말은 수용액에서 약간의 진탕, 단순한 기계적 진동 또는 수분 미만의 초음파 조사 등에 의해 용이하게 재분산되며, 재분산시 활성성분인 난용성 약물의 유효 입자는 열역학적으로 매우 안정되어 있어 분말에 포함되어 있을 때와 동일한 평균입경을 유지하는 것을 특징으로 한다.

<31> 본 발명에 따라 얻어진 분말은 나노수준의 평균입경을 갖는 활성성분, 표면 안정화제 및 분산보조입자가 균질하게 혼합되어 있는 형태이며, 표면 안정화제나 분산보조입자가 활성성분의 표면에 흡착되어있는 형태는 아니므로, 활성성분과 표면 안정화제나 분산보조입자간의 화학적 반응 등으로 인해 예상치 못한 침전 등의 불순물이 발생될 가능성을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 이때, 표면 안정화제 및 분산보조입자의 평균입경은 나노 또는 마이크로 수준이다.

<32> 따라서, 본 발명의 따라 얻어진, 난용성 약물을 포함하는 분말은 건조공정 또는 투여시 난용성 약물이 안정되게 나노수준의 입자크기를 유지하면서 불순물 등에 의한 부작용이 거의 없고 향상된 생체이용률을 나타내므로, 난용성 약물의 경구 투여 및 비경구 투여를 목적으로 하는 제형 개발에 유용하게 활용될 수 있다.

<33> 본 발명에서는 또한, 본 발명에 따라 제조된 분말을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공하며, 이들은 경구 투여를 위해 과립제, 산제, 시럽제, 액제, 현탁제, 정제, 캡슐제, 트로키제, 환제 등으로, 비경구 투여를 위해 경피흡수제, 로션제, 안연고제, 연고제, 첩부제, 카타플라스마제, 크림제, 페이스트제, 현탁제, 액제 주사제, 좌제 등으로 제형화 될 수 있다.

<34> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<35> **실시예 1: 분산보조입자의 종류에 따른 활성성분의 입경 변화**

<36> 분산보조입자의 종류에 따른 분말의 크기 변화를 확인하기 위해, 활성성분으로 나프록센을 사용하고 분산보조입자의 종류를 달리하여 다음과 같이 본 발명에 따라 분말을 제조하였다.

<37> 락토스 포화 수용액 3.4 ml에 3 내지 10 μm의 평균입경을 갖는 나프록센(입수처:TCI Chem) 0.15 g, 락토스 0.15 g, 및 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC) 0.03 g을 가하여 실온에서 진동 분쇄기로 30분 동안 습식분쇄하였다. 얻어진 슬러리 혼합물을 4℃, 15,000 rpm에서 30분간 원심분리한 후, 하층의 물질을 24시간 동안 진공건조하여 목적하는 분말을 제조하였다.

<38> 상기 공정에서, 1) 습식분쇄 후 얻어진 슬러리 혼합물 중 0.02 ml을 증류수 10 ml에 재분산시킨 시험용액과 2) 최종 제조된 분말 0.01 g을 증류수 8 ml에 재분산시킨 시험용액을 대상으로 각각 레이저 회절 입도 분석기(LA-910, Horiba사)를 통해 나프록센 입자의 평균입경을 측정하였으며, 이때 재분산은 손으로 가볍게 진탕하여 이루어졌다.

<39> 그 결과, 습식분쇄 후 얻어진 슬러리 혼합물을 증류수에 재분산하였을 때의 나프록센 입자의 평균입경은 약 133 nm이고 최종 제조된 분말을 재분산하였을 때의 나프록센 입자의 평균입경은 약 164 nm임을 확인하였으며, 따라서 본 발명에 따라 제조된 분말은 수용액에 재분산시 활성성분인 난용성 약물의 입자크기를 거의 유지함을 알 수 있다.

<40> 또한, 분산보조입자로 락토스 대신 슈크로스, 만니톨, 트리할로스, 소르비톨 또는 자일리톨을 사용하는 것을 제외하고, 상기 공정과 동일한 방법으로 분말을 제조하였으며, 그 후 상기와 동일한 방법으로 재분산시 나프록센의 입자크기를 확인하여 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

<41> [표 1]

활성성분	표면 안정화제	분산 보조입자	입경범위(D10-D90) (nm)	평균입경 (nm)
나프록센	HPC	락토스	40.3-259.6	164.1
		슈크로스	192.9-393.9	297.1
		만니톨	319.8-564.6	450
		트리할로스	162.8-312.5	241.6
		소르비톨	280.4-532.7	413.6
		자일리톨	291.3-675.9	637.9

<42>

<43> 상기 표 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따라 제조된 분말은 분산보조입자의 종류에 따라 다소 차이는 있으나 증류수에 재분산시 활성성분의 입자 크기를 나노수준으로 유지함을 확인하였다.

<44> 실시예 2: 표면 안정화제의 분자량에 따른 활성성분의 입경 변화

<45> 표면 안정화제의 분자량에 따른 활성성분의 입경 변화를 확인하기 위해, 표면 안정화제로 히드록시프로필 셀룰로오스 대신 분자량이 10,000, 29,000, 55,000 및 130,000인 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 각각 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 분말을 제조하였다.

<46> 얻어진 분말들을 대상으로 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 증류수에 재분산시켜 각 시험용액중의 활성성분의 평균입경을 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

<47> [표 2]

활성성분	분산 보조입자	표면 안정화제	입경범위(D10-D90) (nm)	평균입경 (nm)
나프록센	락토스	PVP 10,000	868.3-35,507.1	16,800
		PVP 29,000	95.9-208.7	156.9
		PVP 55,000	120.8-250.3	192.4
		PVP 130,000	150.6-417.5	275.8

<48>

<49> 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따라 제조된 분말을 증류수에 재분산했을 때, 활성성분의 입경은 표면 안정화제의 분자량에 따라 달라지나, 표면 안정화제의 분자량이 일정 수준 이상일 때 활성성분의 입경이 나노수준을 유지함을 확인하였다.

<50> 실시예 3: 분산보조입자의 함량에 따른 활성성분의 입경 변화

<51> 분산보조입자의 함량에 따른 활성성분의 입경 변화를 확인하기 위해, 락토스포화용액에 첨가되는 락토스를 각각 나프록센 중량대비 180, 140, 100, 60 및 20 중량%의 양으로 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 공정을 수행하여 분말을 제조하였다.

<52> 얻어진 분말들을 대상으로 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 증류수에 재분산시켜 각 시험용액중의 활성성분의 평균입경을 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

<53> [표 3]

활성성분	표면 안정화제	락토스 첨가량 (활성성분 대비 중량%)	입경범위(D10~D90) (nm)	평균입경 (nm)
나프록센	HPC	200 중량%*	-	-
		180 중량%	108~310	208
		140중량%	109~316	391
		100 중량%	40~260	164
		60 중량%	339~629	500
		20 중량%	154~4,292	3,025

*; 지나친 점도 증가로 인하여 나노입자가 형성되지 않았음.

<54>

<55> 상기 표 3에 나타난 바와 같이, 첨가되는 락토스의 함량이 낮아질수록 활성성분의 평균입경이 증가함을 확인하였으며, 활성성분 중량 대비 20중량%로 낮아진 경우에는 활성성분의 평균입경이 나노수준을 유지하지 못함을 확인하였다.

<56> 실시예 4: 표면 안정화제의 종류 및 재분산 조건에 따른 활성성분의 입경 변화

<57> 표면 안정화제의 종류 및 재분산 조건에 따른 활성성분의 입경 변화를 확인하기 위해, 다음과 같이 본 발명에 따라 분말을 제조하였다.

<58> 락토스 포화 수용액 5.1 ml에 타크로리무스 0.225 g, 표 4에 기재된 표면 안정화제 0.045 g 및 락토스 0.225 g 을 가한 후, 회전 분쇄기를 사용하여 4℃, 3,000 rpm에서 30분 동안 습식분쇄하였다. 얻어진 각각의 슬러리 혼합물을 4℃, 15,000 rpm에서 30분 동안 원심분리한 후, 하층의 물질을 24시간 동안 진공건조하여 목적하는 분말 을 제조하였다.

<59> 얻어진 분말 각각 0.01 g을 증류수 5 ml에 초음파(주파수: 39kHz)를 이용하여 재분산하였으며, 초음파를 조사하지 않았을 때와 조사하였을 때의 각 시험용액을 대상으로 레이저 회절 입도 분석기(LA-910, Horiba사)를 통해 타크로리무스 입자의 평균입경을 측정하여 하기 표 4에 나타내었다.

<60> [표 4]

표면 안정화제	초음파 조사 시간(분)에 따른 입경(nm)	
	0분	1분
히드록시프로필셀룰로오스	4,980nm	220nm
폴록사머 407	510nm	420nm
폴리비닐피롤리돈 55,000	1,561nm	610nm

<61>

<62> 그 결과, 상기 표 4에 나타난 바와 같이, 표면 안정화제의 종류에 따라 활성성분의 입경이 변화함을 확인할 수 있었으며, 짧은 시간 동안의 초음파 조사를 통하여 활성성분의 평균 입경이 나노수준을 유지하고 있음을 확인하였다.

<63> 본 실시예에서의 초음파 조사는 활성성분을 나노입자로 가공 및 분쇄하기 위한 조작 또는 공정은 아니며, 표면 안정화제의 종류에 따라 재분산성의 정도가 차이가 있을 수 있으나, 분말내의 활성성분이 나노수준의 입경을 유지하고 있음을 보여주고 있다.

<64> 실시예 5: 분산보조입자와 표면안정화제의 함량비에 따른 활성성분의 입경변화

<65> 분산보조입자와 표면안정화제의 함량비에 따른 분말의 크기 변화를 확인하기 위해, 활성성분으로 실로스타졸을 사용하고 분산보조입자와 표면안정화제의 함량을 달리하여 다음과 같이 본 발명에 따라 분말을 제조하였다.

<66> 락토스 포화 수용액 5.1 ml에 실로스타졸(입수처: 동우약품) 0.45 g 및 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 0.15 g 을 넣고, 락토스와 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 각각 4:1, 1:1 및 1:4의 비율(360 g: 90 g, 255 g: 255 g, 90 g: 360 g)로 가하여 실온에서 회전 분쇄기(3000 rpm)로 30분간 습식분쇄하였다. 얻어진 슬러리 혼합물을 음압을

이용하여 고압 여과(압력: 640 mmHg)한 후 하루 동안 동결건조하여 목적하는 분말을 제조하였다.

<67> 상기 공정에서, 1) 습식분쇄 후 얻어진 슬러리 혼합물 중 0.02 ml을 증류수 10 ml에 재분산시킨 시험용액과 2) 최종 제조된 분말 0.01 g을 증류수 8 ml에 재분산시킨 시험용액을 대상으로 각각 레이저 회절 입도 분석기(LA-910, Horiba사)를 통해 실로스타졸 입자의 평균입경을 측정하였으며, 이때 재분산은 손으로 가볍게 진탕하여 이루어졌다.

<68> 그 결과, 표 5 및 표 6에 나타난 바와 같이, 분산보조입자의 함량이 표면안정화제의 함량과 같거나 이보다 적은 경우에, 분산보조입자의 함량이 표면안정화제의 함량보다 큰 경우에 비하여 활성성분의 입자 크기는 약간 크다는 것을 확인하였다. 또한, 습식분쇄 후 얻어진 슬러리 혼합물을 증류수에 재분산하였을 때(표 5)와 최종 제조된 분말을 재분산하였을 때(표 6)의 활성성분 입자의 평균입경간에는 실시예 1과 마찬가지로 유의적 차이가 없었다.

<69> [표 5]

활성성분	분산보조입자	표면안정화제	입경범위			평균입경 (nm)
			D10	D50	D90	
실로스타졸	락토스	SLS				
	360 g	90 g	140	180	250	190
	225 g	225 g	230	330	470	340
	90 g	360 g	230	340	470	340

<70>

<71> [표 6]

활성성분	분산보조입자	표면안정화제	입경범위			평균입경 (nm)
			D10	D50	D90	
실로스타졸	락토스	SLS				
	360 g	90 g	150	200	270	200
	225 g	225 g	240	350	490	360
	90 g	360 g	230	340	390	350

<72>

<73> 실시예 6: 활성성분의 종류에 따른 입경 확인

<74> 실로스타졸(입수처: 동우약품), 페노피브레이트(입수처: Sigma) 또는 이트라코나졸(입수처: 태평양제약)을 활성성분으로 사용하여 다음과 같이 본 발명에 따라 분말을 제조하였다.

<75> 슈크로스를 포화농도로 함유하는 증류수 6.1 g에 각 활성성분 1.2 g, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 0.2 g 및 슈크로스 1.2 g을 가한 후, 여기에 평균입경 1 mm의 지르코니아 비드를 적정량 가하여 실온, 108 rpm에서 5일 동안 롤링분쇄하였다. 얻어진 슬러리 혼합물을 체질하여 비드를 제거한 후, 여액을 음압을 이용하여 고압 여과(압력: 640 mmHg)한 후 진공건조하여 목적하는 분말을 제조하였다.

<76> 상기 공정에서, 1) 습식분쇄 후 얻어진 슬러리 혼합물 중 0.2 ml을 증류수 5 ml에 재분산시킨 시험용액과 2) 최종 제조된 분말 0.01g을 증류수 5 ml에 재분산시킨 시험용액을 대상으로 각각 레이저 회절 입도 분석기(LA-910, Horiba사)를 통해 활성성분 입자의 평균입경을 측정하였으며, 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 습식분쇄 후 얻어진 슬러리 혼합물을 증류수에 재분산하였을 때와 최종 제조된 분말을 재분산하였을 때의 활성성분 입자의 평균입경간에는 유의적 차이가 없음을 확인하였으며, 도 1에 대표적으로 나타난 실로스타졸 외에 페노피브레이트 또는 이트라코나졸을 활성성분으로 사용한 경우에도 유사한 결과를 나타내었다. 따라서, 본 발명에 따라 제조된 분말은 수용액에 재분산시 활성성분인 난용성 약물의 입자크기를 거의 유지함을 알 수 있다. 각 활성성분을 사용하여 본 발명에 따라 제조된 분말을 재분산시켰을 경우의 활성성분의 입자크기를 하기 표 7에 나타내었다.

<77> [표 7]

활성성분	표면 안정화제	분산 보조입자	입경범위(D10-D90) (nm)	평균입경 (nm)
실로스타졸	HPC	슈크로스	120-228	170
페노피브레이트			237-421	322
이브라코나졸			62-234	132

<78>

<79>

또한, 재분산 방법에 따라 활성성분의 입경이 변화하는지를 확인하기 위해, 1) 각 분말을 손으로 가볍게 진탕하여 재분산 시킨 시험 용액 및 2) 초음파를 이용하여 각각 증류수에 재분산시킨 시험용액을 대상으로 상기와 동일한 방법으로 활성성분 입자의 평균입경을 측정하였으며, 대표적으로 활성성분으로 페노피브레이트를 사용한 경우를 도 2에 나타내었다.

<80>

그 결과, 도 2에 나타낸 바와 같이, 재분산 방법이 본 발명에 따라 제조된 분말의 활성성분 입자의 평균입경에 유의적 영향을 미치지 않는 것을 확인하였으며, 이를 통하여 위 시료들이 우수한 재분산성을 가지고 있음을 확인하였다.

<81>

시험예 1: 본 발명에 따라 제조된 분말의 생체이용률 확인

<82>

본 발명에 따라 제조된 분말의 생체이용률을 확인하기 위해, 12시간 동안 절식시킨 웅성 래트(rat) 3 마리씩을 대상으로 실시예 6에서 제조된 실로스타졸 분말 및 대조군으로서 가공하지 않은 실로스타졸 원료(평균입경 3 내지 5 μm , 입수처: 동약약품)를 각각 증류수에 현탁하여 실로스타졸이 동량으로 투입되도록 경구 투여한 후, 투여 즉시, 및 투여 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 7시간 후에 안정맥을 통해 혈액을 채취하여 혈중약물농도를 확인하였다. 그 결과를 도 3에 나타내었으며, 이러한 결과를 근거로 혈중최고농도(C_{max} , $\mu\text{g}/\text{mL}$) 및 혈중약물농도-시간별 곡선하면적(AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)을 계산하여, 하기 표 8에 나타내었다.

<83>

[표 8]

	실로스타졸 분말	실로스타졸 원료
$C_{\text{max}}(\mu\text{g}/\text{mL})$	0.65 ± 0.10	0.15 ± 0.08
$\text{AUC}(\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	2.36 ± 0.30	0.58 ± 0.09

<84>

<85>

그 결과, 도 3 및 표 8에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따라 제조된 실로스타졸 분말은 가공되지 않은 실로스타졸 원료와 비교하여, 혈중최고농도 및 혈중약물농도-시간별 곡선하면적이 각각 약 4배 정도 향상되었으므로 우수한 생체이용률을 나타냄을 알 수 있다.

<86>

이상에서 본 발명은 특정 실시태양과 관련지어 설명되었으나, 첨부한 청구범위에 의해 정해지는 본 발명의 범주 내에서 당해 분야의 숙련자는 본 발명을 다양하게 변형 및 변화시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

<87>

본 발명의 상기 및 다른 목적과 특징은 첨부된 도면과 함께 하기 본 발명의 설명으로부터 명확해질 것이다:

<88>

도 1은 본 발명에 따라 제조된 습식분쇄 후 얻어진 슬러리 혼합물 및 최종분말을 증류수에 각각 재분산시켰을 때의 활성성분 입자의 입경 범위를 나타낸 그래프이고,

<89>

도 2는 본 발명에 따라 제조된 분말의 재분산 방법에 따른 활성성분 입자의 입경 범위를 나타낸 그래프이며,

<90>

도 3은 본 발명에 따라 제조된 실로스타졸 함유 분말 및 가공하지 않은 실로스타졸 원료를 각각 증류수에 현탁하여 래트에 투여한 후, 시간별 혈중 실로스타졸 농도를 측정한 결과이다.

<91>

발명의 요약

<92>

따라서, 본 발명의 목적은 수용액에 재분산시 활성성분이 나노수준의 입자크기를 유지하면서 향상된 생체이용률을 나타낼 수 있는, 난용성 약물의 나노입자를 포함하는 분말의 제조방법을 제공하는 것이다.

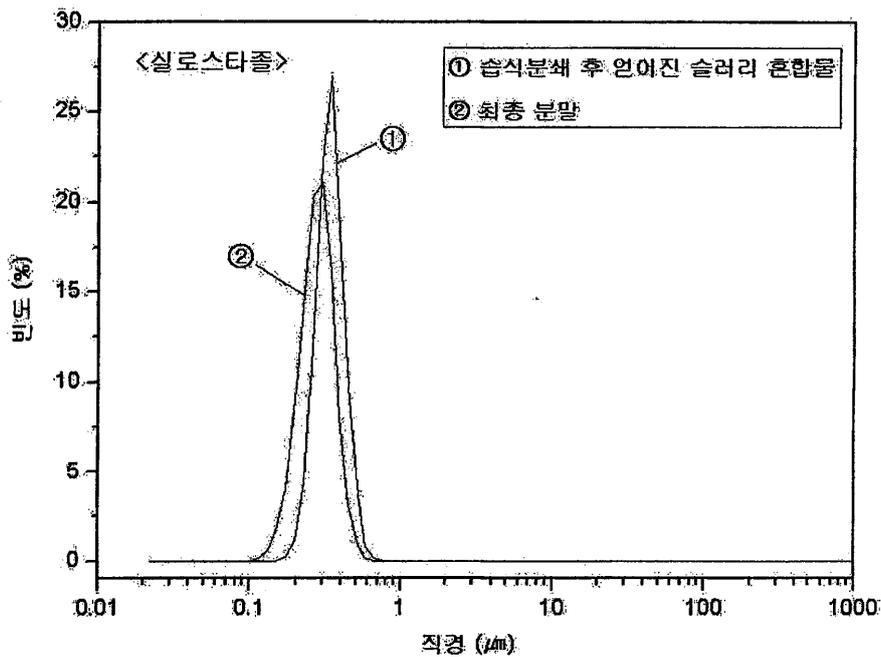
<93>

본 발명의 다른 목적은 상기 제조방법에 따라 제조된 분말을 제공하는 것이다.

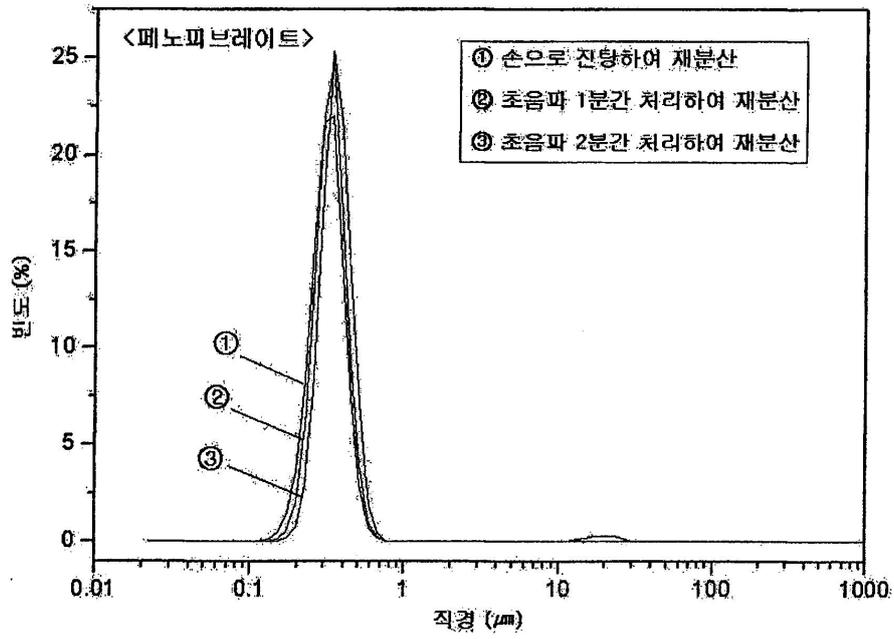
- <94> 본 발명의 또 다른 목적은 상기 분말을 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- <95> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은
- <96> 1) 분산보조입자를 포화농도로 함유하는 수용액에 활성성분인 난용성 약물입자, 표면 안정화제 및 추가의 분산 보조입자를 가하여 분산시키는 단계;
- <97> 2) 단계 1)에서 얻어진 분산액을 혼합 및 분쇄시켜 균질화시키는 단계, 및
- <98> 3) 단계 2)에서 얻어진 균질화된 분산액을 원심분리 또는 고압여과한 후 건조시켜 분말을 회수하는 단계를 포함하는, 난용성 약물의 나노입자를 포함하는 분말의 제조방법을 제공한다.
- <99> 또한, 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상기 제조방법에 따라 제조된 난용성 약물입자를 활성성분으로 포함하는 분말로서, 완충액을 포함한 수용액에의 재분산시 활성성분의 입자크기 정규 분포 곡선에서 10% 내지 90%에 해당하는 입경이 10 내지 1000 nm의 입경 분포를 보이고 평균입경이 10 내지 400 nm 미만인 분말을 제공한다.
- <100> 또한, 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상기 분말을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

도면

도면1



도면2



도면3

