



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년12월20일
 (11) 등록번호 10-1799539
 (24) 등록일자 2017년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 47/30 (2017.01)
 (21) 출원번호 10-2014-0014375
 (22) 출원일자 2014년02월07일
 심사청구일자 2015년02월12일
 (65) 공개번호 10-2015-0093510
 (43) 공개일자 2015년08월18일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020030071117 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한양대학교 에리카산학협력단
 경기도 안산시 상록구 한양대학로 55
 (72) 발명자
김진기
 서울특별시 동작구 사당로2가길 102 (사당동) GS
 자이아파트 107동 801호
김형서
 경상남도 진주시 금산면 금산로 45
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 5 항

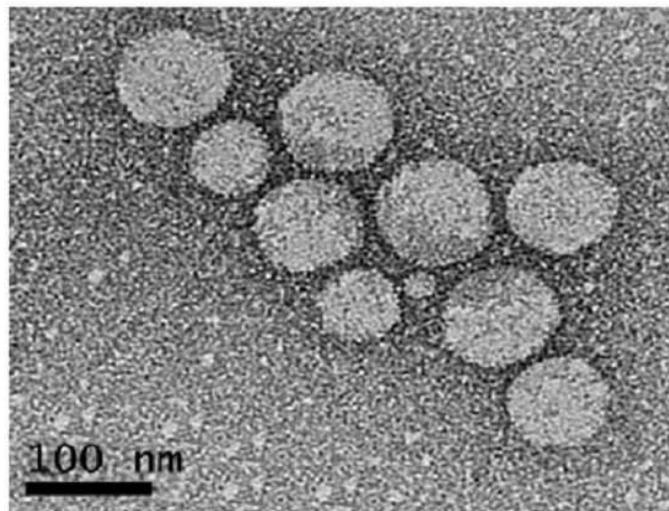
심사관 : 이민정

(54) 발명의 명칭 **도세탁셀을 포함하는 경구용 고형지질나노입자 조성물**

(57) 요약

본 발명은 도세탁셀(Docetaxel)을 함유하는 경구용 고형지질나노입자(solid lipid nanoparticles)의 조성물에 관련된 것으로, 보다 구체적으로는 도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 5 내지 25 중량%, 고형지질류 15 내지 45 중량% 및 비이온성 안정화제 35 내지 80 중량%를 포함하는 고형지질나노입자 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자
차지혜
 경기도 안산시 상록구 학사4길 18, 304호 (사동)
알람젯
 경기도 안산시 상록구 한양대학로 55, 한양대학교
 약학관 426호 (사동)

오메르살만쿠레쉬
 경기도 안산시 상록구 한양대학로 55, 한양대학교
 약학관 426호 (사동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2013-A-7184-010103
 부처명 교육과학기술부
 연구관리전문기관 (재)한국연구재단
 연구사업명 산학협력선도대학(LINC)육성사업 / LINK(기업지원) / 기술개발과제(2차)
 연구과제명 고압균질화법을 이용한 난용성 약물 함유 나노입자의 제조 연구
 기여율 1/2
 주관기관 (재)한국연구재단
 연구기간 2013.03.01 ~ 2014.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2013R1A1A1010181
 부처명 미래창조과학부
 연구관리전문기관 (재)한국연구재단
 연구사업명 공분야 기초연구사업 / 신진연구지원사업
 연구과제명 양친매성 펩타이드 기반 이중 표적화 항암제 나노수송체 연구
 기여율 1/2
 주관기관 (재)한국연구재단
 연구기간 2013.06.01 ~ 2016.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 5 내지 25 중량%, 고행지질류 15 내지 45 중량% 및 비이온성 안정화제 35 내지 80 중량%를 포함하는 고행지질나노입자 조성물로서,

상기 조성물은 도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 5 내지 25 중량%, 고행지질류 15 내지 45 중량% 및 비이온성 안정화제 35 내지 80 중량%를 유기용매에 녹인 후 60 내지 80℃에서 유기용매를 증발시키고 온도를 상온으로 낮추어 제조되는 도세탁셀을 함유하는 고체상태의 고행지질류를 포함하는 고행지질나노입자 조성물이고,

상기 고행지질류는 트리팔미틴 및 팔미틸알코올로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이고,

상기 비이온성 안정화제는 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 (40) 스테아레이트 및 폴리옥시에틸렌 (100) 스테아레이트로 이루어진 군에서 선택된 1 이상인,

고행지질 나노입자 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 고행지질나노입자는 중심부 코어에 도세탁셀을 포함하는 고행지질류 및 상기 중심부 코어 외부에 비이온성 안정화제로 이루어진 셸로 이루어진 코어-셸 구조인 것인, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 유기용매는 에틸아세테이트, 에테르, n-헥산, 사이클로헥산, 테트라하이드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 포름아마이드, 디메틸설폭사이드, 이소프로판올, 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 프로판올, 1,3-부틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 글리세린, 1,2-펜탄디올, 디-판테놀, 디프로필렌글리콜 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 5 내지 25 중량%, 고행지질류 15 내지 45 중량% 및 비이온성 안정

화제 35 내지 80 중량%를 유기용매에 녹이는 단계; 및

상기 유기용매에 녹인 후 60 내지 80℃에서 유기용매를 증발시킨 후 상온으로 낮추어 고체상태의 고형지질류를 포함하는 고형지질나노입자 조성물을 제조하는 단계를 포함하고,

상기 고형지질류는 트리팔미틴 및 팔미틸알코올로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이며,

상기 비이온성 안정화제는 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 (40) 스테아레이트 및 폴리옥시에틸렌 (100) 스테아레이트로 이루어진 군에서 선택된 1 이상인,

제1항의 고형지질나노입자 조성물의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 유기용매는 에틸아세테이트, 에테르, n-헥산, 사이클로헥산, 테트라하이드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 포름아마이드, 디메틸설폭사이드, 이소프로판올, 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 프로판올, 1,3-부틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 글리세린, 1,2-펜탄디올, 디-판테놀, 디프로필렌글리콜 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 도세탁셀(Docetaxel)을 함유하는 경구용 고형지질나노입자(solid lipid nanoparticles)의 조성물에 관련된 것으로, 보다 구체적으로는 도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 5 내지 25 중량%, 고형지질류 15 내지 45 중량% 및 비이온성 안정화제 35 내지 80 중량%를 포함하는 고형지질나노입자 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 오늘날 암은 사망의 주요 원인 중 하나이다. 시간이 갈수록 증가하는 암은 인류 건강에 큰 숙제로 남아있다. 암 치료 방법에는 수술, 방사선요법, 약물치료 등이 있지만 전신 순환을 통한 암 치료가 가능하다는 장점 때문에 약물치료가 많이 이용된다.

[0003] 여러 항암제 중 도세탁셀(Docetaxel)은 유사분열과 간기 세포 기능에 필수적인 미세소관 네트워크(microtubular network)를 억제함으로써 유방암, 비소세포 폐암, 난소암, 전립선암 등의 치료 효과를 나타낸다(Journal of Chromatography B, 879 (2011) 3721-3727; Journal of medicinal chemistry, 34 (1991) 992-998). 하지만 현재 도세탁셀은 경구투여 시 낮은 생체이용률 (< 10 %) 때문에 경구투여제제로의 개발이 제한되고 있다. 도세탁셀의 낮은 생체이용률은 도세탁셀의 낮은 수용해도 (0.00493 mg/mL), 시토크롬 P450 (cytochrome P450)에 의한 간초회대사, 소장상피세포와 암세포 등에 존재하는 P-당단백질(P-glycoprotein)에 의한 세포 외부로의 약물 방출 등에 기인한 것이다. 게다가 반복된 약물투여로 인한 P-당단백질의 과다 발현으로 다중약물내성 (multidrug resistance, MDR)을 보이기도 한다(Drug development and industrial pharmacy, 34 (2008) 1227-1237; Cancer chemotherapy and pharmacology, 55 (2005) 72-78; Journal of Clinical Investigation, 117 (2007) 3583-3592).

[0004] 상기와 같은 도세탁셀 경구투여제제의 문제점을 극복하기 위한 일반적인 방법은 사이클로스포린과 같은 P-당단백질/시토크롬 P450 억제제를 사용하는 것이다. 하지만 이러한 약물은 몸의 면역시스템을 과다하게 억제시키는 부작용을 일으킬 수 있으므로, 이러한 부작용 없이 도세탁셀을 안전하게 체내로 전달할 수 있는 경구투여제제의 개발이 절실한 상황이다.

[0005] 이러한 배경하에, 본 발명자들은 도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 5 내지 25 중량%, 고형지질류 15 내지 45 중량% 및 비이온성 안정화제 35 내지 80 중량%를 포함하는 고형지질나노입자가 도세탁셀의 수용해도를 현저하게 증가시키고 체내에서 빠르게 분해되지 않고 서서히 방출되어 혈중 농도가 유의성 있게 오랜 시간 유지됨을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명의 목적은 도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 5 내지 25 중량%, 고형지질류 15 내지 45 중량% 및 비이온성 안정화제 35 내지 80 중량%를 포함하는 고형지질나노입자 조성물을 제공하는 것이다.
- [0007] 본 발명의 또 하나의 목적은 도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 5 내지 25 중량%, 고형지질류 15 내지 45 중량% 및 비이온성 안정화제 35 내지 80 중량%를 유기용매에 녹이는 단계 및 60 내지 80℃에서 유기용매를 증발시키는 단계를 포함하는 고형지질나노입자 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0008] 본 발명의 구체적인 실시예에서는 도세탁셀, 고형지질류 및 비이온성 안정화제의 함량을 다양하게 하여 도세탁셀을 함유하는 고형지질나노입자를 제조하였다(실시예 1 내지 10).
- [0009] 실시예 1 내지 10에서 제조한 고형지질나노입자의 입자 평균 크기와 다분산지수를 측정된 결과, 도세탁셀 및 고형지질류의 함량이 줄어들고 비이온성 안정화제의 함량이 증가할수록 입자 평균 크기가 작아지고, 다분산지수가 낮아지는 것을 확인하였다(실험예 1).
- [0010] 또한, 실시예 7의 조성물에 대하여 수용해도를 측정하였는데, 도세탁셀의 수용해도에 비하여 약 700배 이상 수용해도가 증가된 것을 확인하였다(실험예 2).
- [0011] 본 발명의 또 다른 실시예에서는, 실시예 7의 조성물에 대하여 넣어준 도세탁셀의 양과 제조 후 고형지질나노입자에 포함된 도세탁셀의 양을 비교하여 도세탁셀 포집 효율을 측정하였다. 그 결과, 넣어준 도세탁셀의 대부분이 고형지질나노입자 내에 포함(91.35±4.00%)되어 있어 경제적인 제제임을 확인하였다(실험예 3).
- [0012] 본 발명의 또 다른 실시예에서는, 실시예 7의 조성물의 인공 위액 및 인공 장액에서의 도세탁셀 방출을 상용화된 도세탁셀 제제인 탁소텔과 비교하여 평가하였다. 그 결과, 탁소텔에서 도세탁셀의 방출은 10시간 안에 거의 모두 이루어졌으나, 실시예 7의 조성물에서 도세탁셀의 방출은 72시간까지 지속적으로 방출됨을 확인하였다(실험예 4 및 5).
- [0013] 또한, 도세탁셀 분말, 팔미틸알코올, 트윈(Tween) 40, 미리즈(Myrij) 에스40, 스팬(Span) 40, 도세탁셀을 함유하지 않은 고형지질나노입자 및 실시예 7의 조성물에 대하여 파우더 엑스레이 분석과 시차 주사 열량을 측정하였다. 그 결과, 결정형을 나타내던 도세탁셀 분말이 실시예 7의 조성물에 함유됨으로써 무정형의 형태로 변한 것을 확인하였다(실험예 6 및 7). 이를 통하여, 실시예 7의 조성물에서 도세탁셀은 고형지질나노입자 속으로 잘 함유된 것을 확인하였다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 실시예에서는, 실시예 7의 조성물과 탁소텔을 각각 각각 SD계 쥐에 경구투여하고 체내 동태 시험을 실시하였다. 혈중 농도는 초기부터 시작하여 2시간 전까지는 실시예 7의 조성물과 탁소텔이 비슷하였으나, 2시간 이후 시간부터는 실시예 7의 조성물의 혈중 농도가 탁소텔에 비하여 계속 유의성 있게 높게 유지됨을 확인하였다. 또한, 탁소텔은 6시간 이내에 거의 모든 도세탁셀이 혈중에서 제거되었으나, 이와 달리 실시예 7은 24시간 까지 약물이 서서히 방출되는 것을 확인하였다(도 6). 또한, 실시예 7의 조성물은 탁소텔보다 Cmax는 약 1.3 배, AUC는 약 3.6 배로 유의성 있게 증가함을 확인하여 탁소텔보다 향상된 생체이용률 및 서방출 능력이 있는 것을 입증하였다(실험예 8).
- [0015] 따라서, 본 발명에 따른 도세탁셀을 포함하는 경구용 고형지질나노입자 조성물은 도세탁셀의 수용해도를 현저히 높일 수 있을 뿐만 아니라 안정하고, 체내에서 지속적인 약물 방출효과가 있어 생체이용률이 높은 우수한 조성물이라는 것을 입증하였다.
- [0016]
- [0017] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [0018] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 5 내지 25 중량%, 고형지질류 15 내지 45 중량% 및 비이온성 안정화제 35 내지 80 중량%를 포함하는 고형지질나노입자 조성물에 관한 것이다.
- [0019] 본 발명에서 "고형지질나노입자"란, 형태적인 측면에서 나노미터(nm) 단위의 크기를 갖고, 리포솜(liposome)이나 에멀전(emulsion) 제형과는 달리 고형매트릭스 형태로 존재하는 입자를 의미한다. 입자의 구조는 코어-셸 구조 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 발명의 고형지질나노입자는 구조적으로 중심부에 도세

탁셀을 포함하는 고형지질과 그 외부에 물질이 안정성을 갖도록 비이온성 안정화제를 갖는 구조일 수 있다. 상기 구조에 의하여 도세탁셀을 고형지질나노입자 내에 포집함으로써 수용해도를 크게 증가시키고 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

- [0020] 도세탁셀은 암의 치료에 중요하게 사용되는 항암제 중 하나로, 당업계에서 공지된 도세탁셀을 제조하는 방법에 의하여 합성될 수 있다. 예를 들어, 주목나무의 잎과 줄기로부터 10-디아세틸바카틴 III (10-deacetylbaecat in III), 바카틴 III (bacctin III) 등의 전구체를 얻은 후, 이들을 화학반응에 의하여 도세탁셀로 전환시킴으로써 반합성 될 수 있다.
- [0021] 일 구현예로, 본 발명의 고형지질나노입자 조성물은 도세탁셀 또는 도세탁셀의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 염은, 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함할 수 있고, 예를 들어, 염산염, 황산염 등을 포함한 통상의 산부가염일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0022] 본 발명의 고형지질나노입자는 도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염을 5 내지 25 중량% 포함할 수 있다. 예를 들어, 도세탁셀이 5 중량% 이하로 포함될 경우 고형지질류 및 비이온성 안정화제의 상대적 함량이 커지고 치료효과를 위해 복용량이 증가하는 문제점이 생길 수 있다. 도세탁셀을 25 중량% 이상으로 가하면 고형지질나노입자의 크기 및 다분산지수가 증가하여 균일한 입자크기의 나노입자가 형성되지 않을 수 있다(실험예 1).
- [0023] 용어 "고형지질류"는 상온에서 분말 또는 왁스(wax)상의 고체인 지질류를 의미한다. 고형지질나노입자에서 도세탁셀을 직접적으로 함유할 수 있고, 도세탁셀을 함유한 고형지질은 고형지질나노입자의 구조 중 중심부에 위치할 수 있다. 고형지질류는 녹는점 이상의 온도에서 액체상태가 되고, 온도를 상온으로 낮추면 도세탁셀을 함유하는 고체상태로 존재한다. 본 발명에서는, 도세탁셀을 함유한 고형지질이 고형지질나노입자의 내상이 되면서 도세탁셀은 수상과 접촉하지 않으므로, 화학적 안정성을 확보할 뿐 아니라 도세탁셀의 수용해도가 증가할 수 있다.
- [0024] 상기 고형지질류는 상온에서 적어도 일부분이 고형인 상태를 유지하는 지질류라면 제한없이 사용될 수 있으나, 예를 들어, 트리카프린(tricaprin), 트리라우린(trilaurin), 트리미리스틴(trimyrustin), 트리팔미틴(tripalmitin), 트리스테아린(tristearin), 글리세릴 모노스테레이트(glyceryl monostearate), 글리세릴 베헤네이트(glyceryl behenate), 글리세릴 팔미토스테아레이트(glyceryl palmitostearate), 세틸팔미테이트(cetyl palmitate), 스테아린 산(stearic acid), 팔미틴 산(palmitic acid), 데칸 산(decanoic acid), 스테아릴알코올(stearyl alcohol), 팔미틸알코올(palmytil alcohol) 및 미리스틸알코올(myristyl alcohol)로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상일 수 있다. 그러나 본 발명의 범위가 상기 예시에 제한되지 않는다.
- [0025] 본 발명의 고형지질나노입자는 고형지질류 15 내지 45 중량% 를 포함할 수 있다. 예를 들어, 고형지질류가 15 중량% 이하로 포함될 경우 비이온성 안정화제의 함량이 커져 고형지질나노입자가 형성되지 않고 다분산지수가 크고 입자크기가 작은 미셀이 형성될 수 있으며 비이온성 안정화제의 계면활성제에 도세탁셀이 녹는 문제점이 생길 수 있다(실험예 1). 고형지질류를 45 중량% 이상으로 가하면 고형지질나노입자의 크기 및 다분산지수가 증가하여 균일한 입자크기의 나노입자가 형성되지 않을 수 있다(실험예 1).
- [0026] 용어 "비이온성 안정화제"는 수용액 상에서 이온화되지 않고 용해되는 고분자로, 소수성 단위체와 친수성 단위체와의 블록중합 또는 그래프트 중합에 의하여 합성된 고분자를 의미한다. 본 발명에서 비이온성 안정화제는 도세탁셀을 함유한 고형지질의 외부에 위치하여 고형지질나노입자가 안정성을 갖도록 하며, 도세탁셀의 수용해도를 증가시키는 역할을 할 수 있다. 상기 비이온성 안정화제는 예를 들어, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에테르로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0027] 본 발명의 고형지질나노입자는 비이온성 안정화제 35 내지 80 중량% 를 포함할 수 있다. 상기 범위를 벗어나는 경우에는 고형지질나노입자의 형성이 제한될 수 있고, 예를 들어, 상기 비이온성 안정화제가 35 중량%에 미치지 못하면 고형지질나노입자는 물리적으로 불안정해지는 등의 문제점이 생길 수 있고, 비이온성 안정화제의 80 중량%를 초과하는 경우 고형지질나노입자가 형성되지 않고 다분산지수가 크고 입자크기가 작은 미셀이 형성될 수 있으며 비이온성 안정화제의 계면활성제에 도세탁셀이 녹는 문제점이 생길 수 있다(실험예 1).
- [0028] 예를 들어, 상기 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 하기 화학식 1의 구조를 갖는 것 일 수 있다.

- [0029] [화학식 1]
- [0030] $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$
- [0031] 상기 식 중,
- [0032] a는 80 내지 101의 정수이고,
- [0033] b는 27 내지 56의 정수 일 수 있다.
- [0034] 상기 화학식 1에서, a가 80이고 b가 27(예를 들어, Poloxmer 188)일 수 있고, a가 101이고 b가 56(예를 들어, Poloxamer 407)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0035] 예를 들어, 본 발명에서 비이온성 안정화제로 사용될 수 있는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르는 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트(Polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate, 예를 들어, Tween 20), 폴리옥시에틸렌 (4) 소르비탄 모노라우레이트(Polyoxyethylene (4) sorbitan monolaurate, 예를 들어, Tween 21), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트(Polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate, 예를 들어, Tween 40), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트(Polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate, 예를 들어, Tween 60), 폴리옥시에틸렌 (4) 소르비탄 모노스테아레이트(Polyoxyethylene (4) sorbitan monostearate, 예를 들어, Tween 61), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 트리스테아레이트(Polyoxyethylene (20) sorbitan tristearate, 예를 들어, Tween 65) 및 폴리옥시에틸렌 (4) 소르비탄 모노올리에이트(Polyoxyethylene (4) sorbitan monooleate, 예를 들어, Tween 80)으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0036] 또한, 예를 들어 본 발명에서 비이온성 안정화제로 사용될 수 있는 소르비탄 지방산 에스테르는 소르비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate, 예를 들어, Span 20), 소르비탄 모노팔미테이트(sorbitan monopalmitate, 예를 들어, Span 40), 소르비탄 모노스테아레이트(sorbitan monostearate, 예를 들어, span 60), 소르비탄 모노올리에이트(sorbitan monooleate, 예를 들어, Span 80), 소르비탄 세스퀴올리에이트(sorbitan sesquioleate, 예를 들어, Span 83), 소르비탄 트리올리에이트(sorbitan trioleate, 예를 들어, Span 85) 및 소르비탄 아이소스테아레이트(sorbitan isostearate, 예를 들어, Span 120)으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0037] 또한, 예를 들어, 본 발명에서 비이온성 안정화제로 사용될 수 있는 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르는 폴리옥시에틸렌 (8) 스테아레이트(Polyoxyethylene (8) Stearate, 예를 들어, Myrj S8), 폴리옥시에틸렌 (20) 스테아레이트(Polyoxyethylene (20) Stearate, 예를 들어, Myrj S20), 폴리옥시에틸렌 (25) 스테아레이트(Polyoxyethylene (25) stearate, 예를 들어, Myrj S25/1), 폴리옥시에틸렌 (40) 스테아레이트(Polyoxyethylene (40) Stearate, 예를 들어, Myrj S40), 폴리옥시에틸렌 (50) 스테아레이트(Polyoxyethylene (50) Stearate, 예를 들어, Myrj S50) 및 폴리옥시에틸렌 (100) 스테아레이트(Polyoxyethylene (100) Stearate, 예를 들어, Myrj S100)으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0038] 또한, 예를 들어, 본 발명에서 비이온성 안정화제로 사용될 수 있는 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에테르는 폴리옥시에틸렌 (20) 아이소헥사데실 에테르(polyoxyethylene (20) isohexadecyl ether, 예를 들어, 브리즈(Brij) IC20), 폴리옥시에틸렌 (4) 라우릴 에테르(Polyoxyethylene (4) lauryl ether, 예를 들어, Brij L4), 폴리옥시에틸렌 (9) 라우릴 에테르(Polyoxyethylene (9) lauryl ether, 예를 들어, Brij L9), 폴리옥시에틸렌 (23) 라우릴 에테르(Polyoxyethylene (23) lauryl ether, 예를 들어, Brij L23), 폴리옥시에틸렌 (2) 세틸 에테르(Polyoxyethylene (2) cetyl ether, 예를 들어, Brij C2), 폴리옥시에틸렌 (10) 세틸 에테르(Polyoxyethylene (10) cetyl ether, 예를 들어, Brij C10), 폴리옥시에틸렌 (20) 세틸 에테르(Polyoxyethylene (20) cetyl ether, 예를 들어, Brij C20), 폴리옥시에틸렌 (2) 스테아릴 에테르(Polyoxyethylene (2) stearyl ether, 예를 들어, Brij S2), 폴리옥시에틸렌 (7) 스테아릴 에테르(Polyoxyethylene (7) stearyl ether, 예를 들어, Brij S7), 폴리옥시에틸렌 (10) 스테아릴 에테르(Polyoxyethylene (10) stearyl ether, 예를 들어, Brij S10), 폴리옥시에틸렌 (20) 스테아릴 에테르(Polyoxyethylene (20) stearyl ether, 예를 들어, Brij S20), 폴리옥시에틸렌 (21) 스테아릴 에테르(Polyoxyethylene (21) stearyl ether, 예를 들어, Brij S721), 폴리옥시에틸렌 (100) 스테아릴 에테르(Polyoxyethylene (100) stearyl ether, 예를 들어, Brij S100), 폴리옥시에틸렌 (200) 스테아릴 에테르(Polyoxyethylene (200) stearyl ether, 예를 들어, Brij S200), 폴리옥시에틸렌 (2) 올레일 에테르(Polyoxyethylene (2) oleyl ether, 예를 들어, Brij O2), 폴리옥시에틸렌 (3) 올레일 에테르(Polyoxyethylene (3) oleyl ether, 예를 들어, Brij O3), 폴리옥시에틸렌 (5) 올레일 에테르(Polyoxyethylene (5) oleyl ether,

예를 들어, Brij 05), 폴리옥시에틸렌 (10) 올레일 에테르(Polyoxyethylene (10) oleyl ether, 예를 들어, Brij 010), 폴리옥시에틸렌 (20) 올레일 에테르(Polyoxyethylene (20) oleyl ether, 예를 들어, Brij 020), 폴리옥시에틸렌 (5) 세틸/올레일 에테르(Polyoxyethylene (5) cetyl/oleyl ether, 예를 들어, Brij C05), 폴리옥시에틸렌 (10) 세틸/올레일 에테르(Polyoxyethylene (10) cetyl/oleyl ether, 예를 들어, Brij C010), 폴리옥시에틸렌 (6) 세테아릴 에테르(Polyoxyethylene (6) cetearyl ether, 예를 들어, Brij CS6), 폴리옥시에틸렌 (12) 세테아릴 에테르(Polyoxyethylene (12) cetearyl ether, 예를 들어, Brij CS12), 폴리옥시에틸렌 (17) 세테아릴 에테르(Polyoxyethylene (17) cetearyl ether, 예를 들어, Brij CS17), 폴리옥시에틸렌 (20) 세테아릴 에테르(Polyoxyethylene (20) cetearyl ether, 예를 들어, Brij CS20), 폴리옥시에틸렌 (25) 세테아릴 에테르(Polyoxyethylene (25) cetearyl ether, 예를 들어, Brij CS25), 폴리옥시에틸렌 (50) 세테아릴 에테르(Polyoxyethylene (50) cetearyl ether, 예를 들어, Brij CS50), 폴리옥시에틸렌 (80) 세테아릴 에테르(Polyoxyethylene (80) cetearyl ether, 예를 들어, Brij CS80 GT), 폴리옥시에틸렌 (3) C12-13 알킬 에테르(Polyoxyethylene (3) C12-13 alkyl ether, 예를 들어, Brij LT3), 폴리옥시에틸렌 (4) C12-13 알킬 에테르(Polyoxyethylene (4) C12-13 alkyl ether, 예를 들어, Brij LT4), 폴리옥시에틸렌 (12) C12-13 알킬 에테르(Polyoxyethylene (12) C12-13 alkyl ether, 예를 들어, Brij LT12) 및 폴리옥시에틸렌 (23) C12-13 알킬 에테르(Polyoxyethylene (23) C12-13 alkyl ether, 예를 들어, Brij LT23)으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0039] 본 발명의 고형지질나노입자 조성물은 도세탁셀을 포함하고 있어 암의 치료에 사용될 수 있고, 그에 따라 다른 약제, 부형제 또는 안정화제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적절한 부형제 및 희석제의 예는 이에 한정되지 않지만 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아라비아고무, 인산칼슘, 알긴산염, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 염용액, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 고형지질나노입자 조성물은 추가로 윤활제, 습윤제, 유화 및 현탁제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다. 유화제의 예는 토크페롤 에스테르, 에킨대 토크페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트 등, 플루로닉(pluronic)(R), 폴리옥시에틸렌 화합물을 기초로 한 유화제 및 관련 화합물, 및 당 기술분야에서 공지되고 동물 또는 인간 투여 형태로 사용하기 위해 승인된 기타 유화제를 포함할 수 있다. 당 기술분야에 공지된 절차를 사용함으로써 환자에게 투여 후에 활성 성분의 급속, 지속 또는 지연 방출을 제공하기 위하여 조성물을 제형할 수 있다.

[0040] 또한, 경구투여를 위하여, 액체 용액; 고체 또는 과립으로서 각각 소정 량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 향낭 또는 정제; 적절한 액체 중의 현탁액; 적절한 에멀전; 분말; 캡셀제; 및 과립제로 구성될 수 있다. 정제 형태는 하나 이상의 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정성 셀룰로스, 아라비아고무, 젤라틴, 콜로이드 성 이산화규소, 크로스카르멜로스 소듐, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 기타 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 보습제, 보존제, 향미제, 및 약리학적으로 상용성인 부형제를 포함할 수 있다. 함당정제 형태는 향미를 가진 활성 성분, 에킨대 슈크로스 및 아라비아고무 또는 트라가칸트 뿐만 아니라 활성 성분에 추가로 당 기술분야에 공지된 부형제를 함유하는 불활성 염기, 에킨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로스 및 아라비아고무, 에멀전, 겔 등에 활성 성분을 포함하는 향정을 포함할 수 있다.

[0041] 본 발명의 일 구현예로, 본 발명의 조성물의 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고 수회로 나누어 투여할 수도 있으며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

[0042] 또 다른 양태로 본 발명은 도세탁셀 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 5 내지 25 중량%, 고형지질류 15 내지 45 중량% 및 비이온성 안정화제 35 내지 80 중량%를 유기용매에 녹이는 단계 및 상기 60 내지 80℃에서 유기용매를 증발시키는 단계를 포함하는 고형지질나노입자 조성물의 제조방법에 관한 것이다.

[0043] 상기 유기용매는 제조 과정에서 모두 제거되기 때문에 유기용매로 인한 독성의 염려가 없어 제한되지 않으나, 예를 들어, 에틸아세테이트, 에테르, n-헥산, 사이클로헥산, 테트라하이드로푸란, 메틸렌클로라이드, 포름아마이드, 디메틸설폭사이드, 이소프로판올, 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 프로판올, 1,3-부틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 글리세린, 1,2-펜탄디올, 디-판테놀, 디프로필렌글리콜 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상일 수 있다.

[0044] 상기 제조방법은 도세탁셀, 고형지질류 및 안정화제를 유기용매에 용해시키고 고형지질류 녹는점 이상의 온도인 60 내지 80 ℃로 가온하면서 유기용매를 증발시킴으로써 수행될 수 있다. 이러한 과정을 통하여 도세탁셀을 함

유한 고흥지질이 고흥지질나노입자의 내상이 될 수 있고 그에 따라 도세탁셀은 수상과 접촉하지 않게 되어 화학적 안정성을 확보할 뿐 아니라 도세탁셀의 수용해도가 현저하게 증가할 수 있다.

[0045] 본 발명의 일 구현예로, 상기 단계 이후 물을 첨가하여 교반하고 냉각시켜 도세탁셀을 함유하는 고흥지질나노입자를 제조할 수 있다. 추가로 동결건조를 통하여 고흥인 제제로 제조할 수 있다.

[0046] 본 발명의 고흥지질나노입자 조성물의 제조방법은 제조과정에서 사용된 도세탁셀의 대부분이 고흥지질나노입자 내에 포함될 수 있어 매우 경제적인 제조과정이다.

발명의 효과

[0047] 본 발명에 따른 도세탁셀을 포함하는 경구용 고흥지질나노입자의 조성물은 수난용성인 도세탁셀의 수용해도를 현저하게 증가시켰을 뿐만 아니라 기존 도세탁셀을 포함하는 약물에 비하여 체내에서 빠르게 분해되지 않고 도세탁셀을 서서히 방출함으로써 혈중 농도를 유의성 있게 지속적으로 유지할 수 있어, 생체이용률이 현저히 증가하여 암의 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0048] 도 1은 도세탁셀을 함유하는 경구용 고흥지질나노입자 조성물(실시예 7)의 투과전자현미경(Transmission Electron Microscopy, TEM) 사진을 나타낸다.

도 2는 인공 위액에서 도세탁셀을 함유하는 경구용 고흥지질나노입자 조성물(실시예 7) 및 상용화된 도세탁셀 제제인 탁소텔의 도세탁셀 방출률을 비교하여 나타낸 것이다.

도 3은 인공 장액에서 도세탁셀을 함유하는 경구용 고흥지질나노입자 조성물(실시예 7) 및 상용화된 도세탁셀 제제인 탁소텔의 도세탁셀 방출률을 나타낸 것이다.

도 4는 도세탁셀 분말, 팔미틸알코올, 트윈 40, 미리즈 에스40, 스판 40, 도세탁셀을 함유하지 않은 고흥지질나노입자 및 도세탁셀을 함유하는 경구용 고흥지질나노입자(실시예 7)의 파우더 엑스레이 분석 (Powder X-ray diffraction, PXRD) 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 도세탁셀 분말, 팔미틸알코올, 트윈 40, 미리즈 에스40, 스판 40, 도세탁셀을 함유하지 않은 고흥지질나노입자 및 도세탁셀을 함유하는 경구용 고흥지질나노입자(실시예 7)의 시차 주사 열량측정(Differential scanning calorimetry, DSC) 결과를 나타낸 것이다.

도 6은 도세탁셀을 함유하는 경구용 고흥지질나노입자 조성물(실시예 7) 및 상용화된 도세탁셀 제제인 탁소텔을 쥐(rat)에 경구투여한 후, 혈장 중 도세탁셀 농도 곡선을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0050] 실시예 1 내지 10. 도세탁셀을 함유하는 경구용 고흥지질나노입자 제조

[0051] 하기 표 1과 같은 조성 및 함량을 이용하되, 우선 도세탁셀, 고흥지질류 및 안정화제를 유기용매(클로로포름)에 녹인 후, 70 ℃에서 유기용매는 증발시키고 남아있는 도세탁셀과 안정화제를 녹아서 액체가 된 지질류와 혼합된 상태를 만들었다. 계속해서 70 ℃에서 40분 교반하고, 상온에서 30분 교반하며 식혔다. 그에 따라 입자크기 200 nm 이하의 도세탁셀을 함유하는 경구용 고흥지질나노입자를 제조하였다. 이후 동결건조보존제(trehalose) 10 중량%를 첨가하고 동결건조하여 고흥의 도세탁셀을 함유하는 고흥지질나노입자를 제조하였다.

표 1

조성		실시예(중량%)									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
도세탁셀		22	20	17	9	15	11	8	30	20	7
고형지질류	트리팔미틴	43	40						50		
	팔미틸알코올			17	19	15	15	16		50	10
안정화제	트윈 40	26	24	26	28	22	23	24	6	7	25

스판 40			5	6	4	5	5	4	5	8
미리즈 에스40	9	16	35		44	46	47	10		50
미리즈 에스100				38					18	
합계	100	100	100	100	100	100	100	100	100	

[0053] **실험예 1. 도세탁셀을 함유하는 경구용 고형지질나노입자 조성물의 평균 입자 크기 및 다분산지수 (Polydispersity index)**

[0054] 상기 실시예에서 제조한 도세탁셀을 함유하는 경구용 고형지질나노입자에서 미량을 취하여 물로 희석한 후, 입자측정기(Zeta sizer Nano ZS)에 넣고 동적광산란법(dynamic light scattering, DLS)에 의하여 입자 평균 크기 및 다분산지수를 측정하였다. 그 결과를 다음 표 2에 나타내었다.

표 2

구분	입자 평균 크기 (nm)	다분산지수 (polydispersity index)	고형지질나노입자 형성 여부
실시예 1	170.0	0.316	0
실시예 2	153.9	0.546	0
실시예 3	138.7	0.261	0
실시예 4	164.8	0.304	0
실시예 5	131.5	0.376	0
실시예 6	102.3	0.250	0
실시예 7	83.8	0.101	0
실시예 8	799.3	0.694	X
실시예 9	509.9	0.579	X
실시예 10	20.4	0.752	X

[0056] 그 결과, 실시예 1 내지 7을 통하여 도세탁셀 및 고형지질류의 함량이 줄어들고 안정화제의 함량이 증가할수록 입자 평균 크기가 작아지고, 다분산지수가 낮아지는 것을 확인하였다. 또한, 도세탁셀 25 중량% 초과, 고형지질류 45 중량% 초과, 비이온성 안정화제 35중량% 미만인 실시예 8 및 고형지질류 45중량% 초과, 비이온성 안정화제 35중량% 미만인 실시예 9는 고형지질나노입자의 크기 및 다분산지수가 증가하여 균일한 입자크기의 나노입자가 형성되지 않음을 확인하였다. 고형지질 함량이 15 중량% 미만, 비이온성안정화제 함량이 80% 중량 초과인 실시예 10의 경우에는 고형지질나노입자가 형성되지 않고 다분산지수가 크고 입자크기가 작은 미셀이 형성됨을 확인하였다.

[0057] **실험예 2. 경구용 고형지질나노입자 조성물에 포함된 도세탁셀의 수용해도 평가**

[0058] 상기 방법으로 제조한 실시예 7을 정제수에 녹여 용해도를 측정하였다. 도세탁셀의 수용해도는 0.00493 mg/mL이나, 실시예 7의 경구용 고형지질나노입자를 제조함으로써 도세탁셀의 수용해도가 3.5 mg/mL 까지 증가함을 확인하였다. 즉, 본 발명에 따른 도세탁셀을 포함하는 경구용 고형지질나노입자를 제조함으로써 도세탁셀의 수용해도를 약 700 배 이상 증가시킬 수 있음을 입증하였다.

[0059] **실험예 3. 도세탁셀을 함유하는 경구용 고형지질나노입자 조성물의 도세탁셀 포집효율(Incorporation efficiency) 평가**

[0060] 상기 방법으로 제조한 실시예 7의 도세탁셀 포집 효율을 측정하였다. 도세탁셀을 함유하는 경구용 고형지질나노입자 제조를 위하여 넣어준 도세탁셀의 양(inputted amount)과 제조 후 고형지질나노입자에 포함된 도세탁셀의 양(outputted amount)을 비교함으로써 도세탁셀의 포집효율을 확인하였다.

[0061] 고형지질나노입자 제조 후 고형지질나노입자에 포함되지 않은 도세탁셀을 필터를 이용하여 걸러낸 후, 고성능액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 정량분석 하였다. 그 결과 91.35 ± 4.00 %의 도세탁셀이 고형지질나노입자 속에 포함되어 있음을 확인하였다. 넣어준 도세탁셀의 대부분이 고형지질나노입자 내에 포함되어 있어 경제적인

제제임을 입증하였다.

실험예 4. 도세탁셀을 함유하는 경구용 고형지질나노입자 조성물의 인공 위액에서의 도세탁셀 방출 평가

상기 실시예 7(도세탁셀 1.75 mg 포함하도록 제조) 및 상용화된 도세탁셀 제제인 탁소텔(도세탁셀 1.75 mg 포함)을 각각 투석튜브(dialysis bag)에 넣고, 실시예 7이 함유된 튜브를 인공 위액 250 mL 속에 넣어 120 rpm 으로 교반하면서 37°C를 유지하였다. 정해진 시간에 0.5 mL의 샘플을 채취해 고성능액체크로마토그래피(HPLC)로 정량분석 하였다.

그 결과, 도 2에서 나타난 바와 같이 인공 위액에서 탁소텔로부터 도세탁셀의 방출은 10시간 안에 거의 모두 이루어졌다. 반면에 실시예 7으로부터의 도세탁셀 방출은 72시간까지 천천히 방출됨을 확인하였다. 고형지질 나노입자는 위를 거치면서 빠르게 분해되지 않고 대부분의 도세탁셀이 고형지질나노입자에 포함된 상태로 위를 통과할 수 있음을 확인하였다.

실험예 5. 도세탁셀을 함유하는 경구용 고형지질나노입자 조성물의 인공 장액에서의 도세탁셀 방출 평가

인공 장액에서의 도세탁셀 방출 평가는 상기 실험예 4의 인공 위액에서 도세탁셀 방출 평가 방법에서 인공 위액을 인공 장액으로 교체하고 그 외는 같은 방법으로 실험하였다.

도 3에서 나타난 바와 같이 인공 장액에서 역시 마찬가지로 탁소텔로부터 도세탁셀의 방출은 10시간 안에 거의 모두 이루어졌다. 반면에 실시예 7으로부터의 도세탁셀 방출은 72시간까지 천천히 방출됨을 확인하였다. 고형지질나노입자는 장를 거치면서 빠르게 분해되지 않고 대부분의 도세탁셀이 고형지질나노입자상태에 포함된 상태로 장를 통과 할 수 있음을 확인하였다.

실험예 6. 파우더 엑스레이 분석 (Powder X-ray diffraction, PXRD)

도세탁셀 분말, 팔미틸알코올, 트윈 40, 미리즈 에스40, 스펀 40, 도세탁셀을 함유하지 않은 고형지질나노입자 및 도세탁셀을 함유하는 고형지질나노입자(실시예 7)의 파우더 엑스레이를 분석하였다.

그 결과, 도 4에서 확인할 수 있는 바와 같이 고유의 회절양상으로 결정형을 나타내던 도세탁셀 분말이 실시예 7의 조성물에 함유됨으로써 고유의 회절양상이 사라지고 무정형의 형태로 변한 것을 확인하였다.

실험예 7. 시차 주사 열량측정 (Differential scanning calorimetry, DSC)

도세탁셀 분말, 팔미틸알코올, 트윈 40, 미리즈 에스40, 스펀 40, 도세탁셀을 함유하지 않은 고형지질나노입자 및 도세탁셀을 함유하는 고형지질나노입자(실시예 7)의 시차 주사 열량측정하고 분석하였다.

그 결과 도 5의 시차 주사 열량측정 결과에서 확인할 수 있는 바와 같이, 결정형을 나타내던 도세탁셀 분말의 피크가 실시예 7의 조성물에 함유됨으로써 도세탁셀 피크가 사라지고, 고형지질나노입자의 피크 형태로 보아 무정형의 형태로 변한 것을 확인하였다. 이를 통하여, 실시예 7의 조성물에서 도세탁셀은 고형지질나노입자 속으로 잘 함유된 것을 확인하였다.

실험예 8. 체내 동태 시험 (pharmacokinetics)

상기 실시예 7 (도세탁셀 10 mg/kg 포함) 및 탁소텔(도세탁셀 10 mg/kg 포함)을 각각 SD계 쥐에 경구투여하고 경동맥에서 혈액을 채취한 다음 내부표준물질(파클리탁셀)을 함유한 아세트니트릴을 첨가하여 제단백 (deproteinization)하였다. 원심분리 후 상등액을 증발시키고 이동상을 첨가한 후 고성능액체크로마토그래피 (HPLC)로 정량분석 하였다. HPLC의 결과를 표 3에 나타내었다.

표 3

파라메타	실시예 7	탁소텔
T _{max} (hr)	1.5 ± 0.0	1.0 ± 0.0

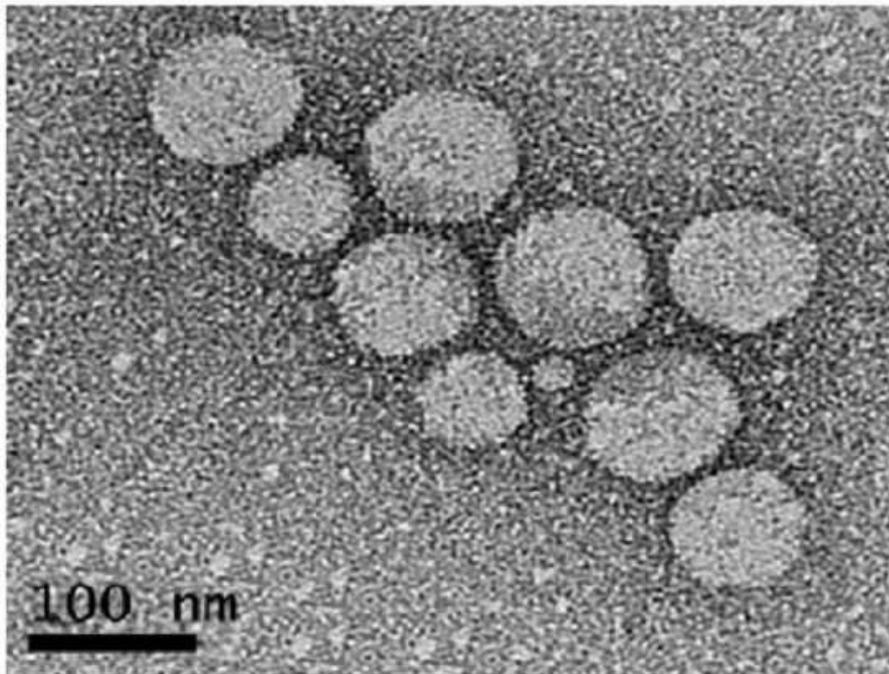
C_{max} (ng/mL)	156.3 ± 5.5	118.9 ± 10.3
AUC_{last} (ng · hr/mL)	1105.8 ± 91.1	301.7 ± 40.3
$T_{1/2}$ (hr)	9.7 ± 2.4	1.8 ± 1.1
Cl(observed) (mL/hr · kg)	15363.0 ± 2239.8	64881.8 ± 10696.4
$AUMC_{last}$ ((ng · hr ² /mL))	8497.5 ± 1383.8	801.2 ± 284.2
MRT (hr)	7.6 ± 0.7	2.6 ± 0.6

[0077] 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이 실시예 7의 조성물은 탁소텔과 혈중 농도를 비교하면 초기부터 시작하여 2시간 전까지 비슷한 농도를 유지하였다. 하지만 2시간 이후 시간부터는 실시예 7의 조성물의 혈중 농도가 계속 유의성 있게 높게 유지됨을 확인하였다. 또한, 탁소텔은 6시간 이내에 거의 모든 도세탁셀이 혈중에서 제거되었으나, 이와 달리 실시예 7은 24시간 까지 약물이 서서히 방출되는 것을 확인하였다.

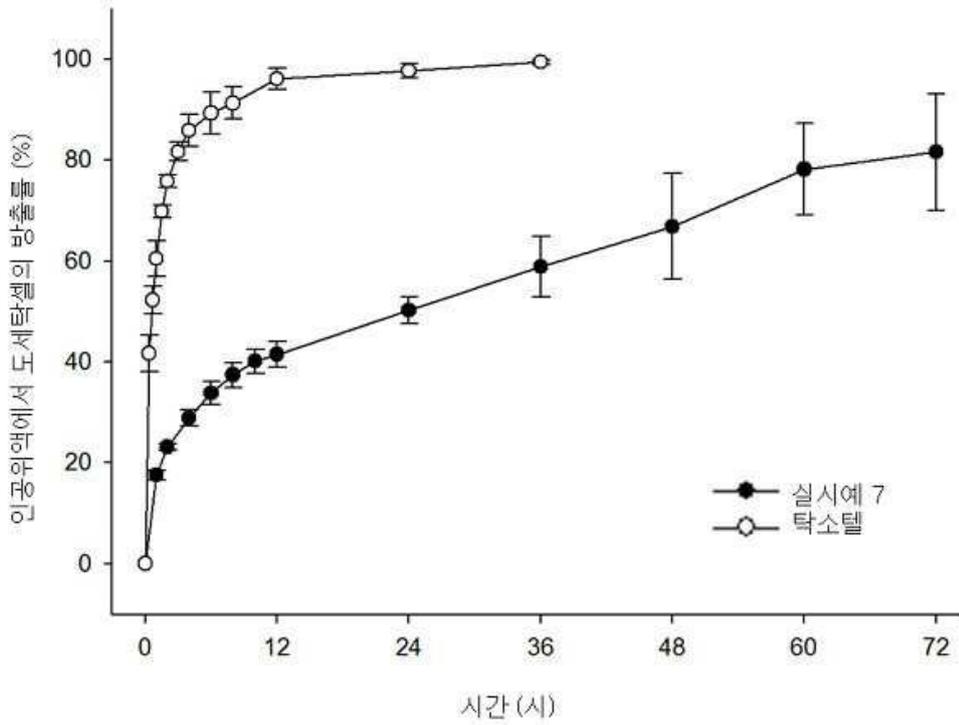
[0078] 표 3에서 확인할 수 있는 바와 같이 실시예 7의 조성물은 탁소텔보다 C_{max} 는 약 1.3 배, AUC는 약 3.6 배로 유의성 있게 증가함을 확인하였다. 따라서 본 발명에 따른 도세탁셀을 함유한 고형지질나노입자는 탁소텔보다 향상된 생체이용률 및 서방출 능력이 있는 것을 입증하였다.

도면

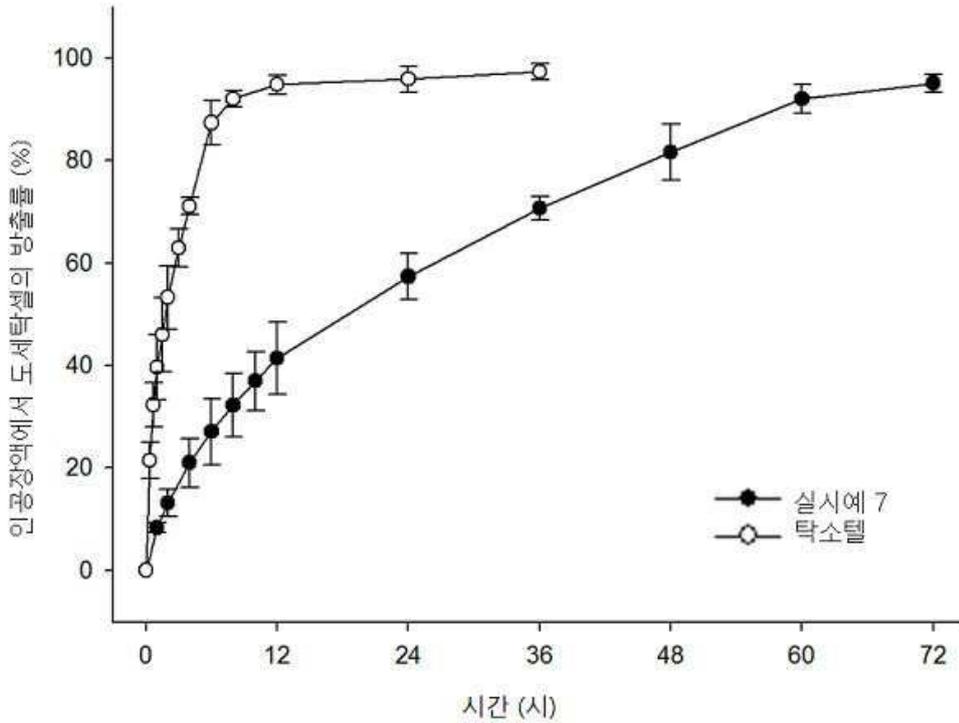
도면1



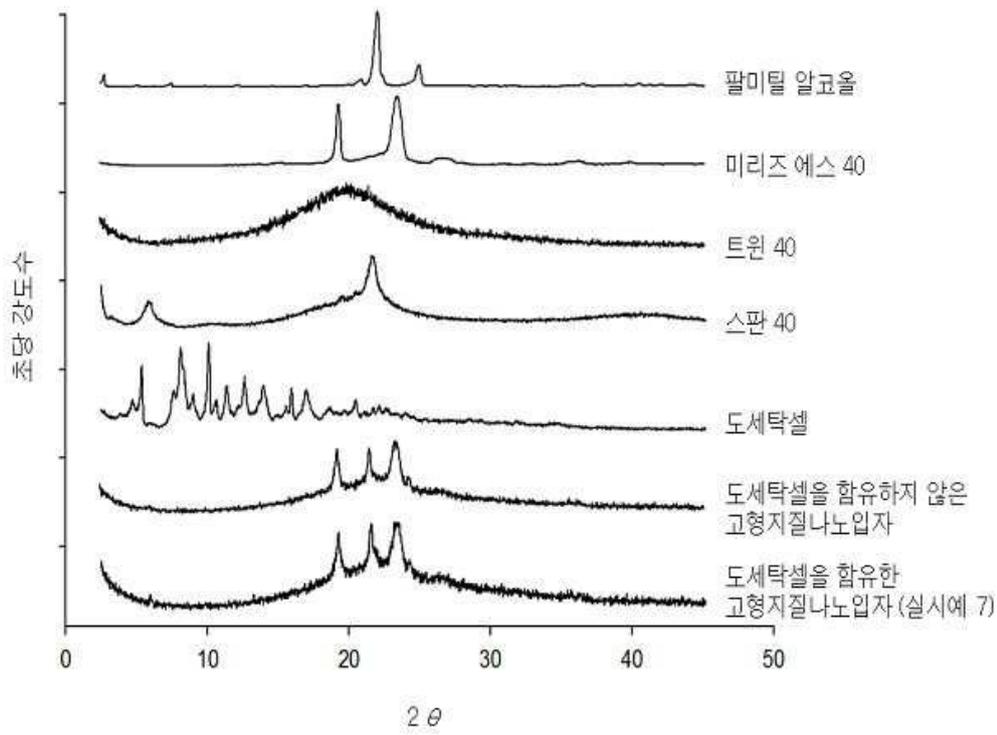
도면2



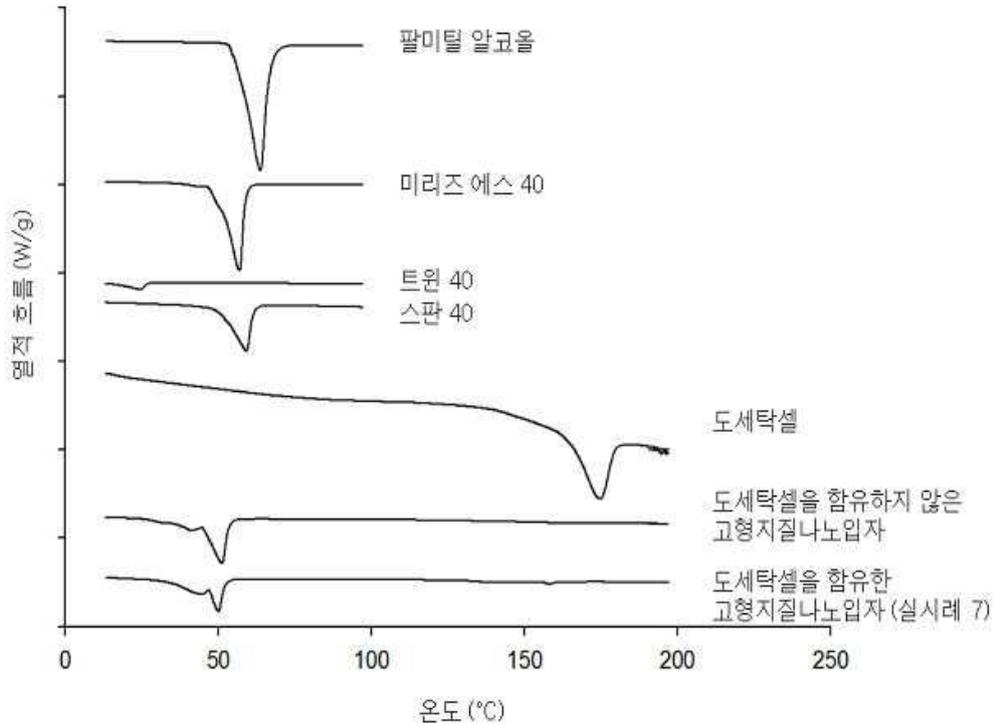
도면3



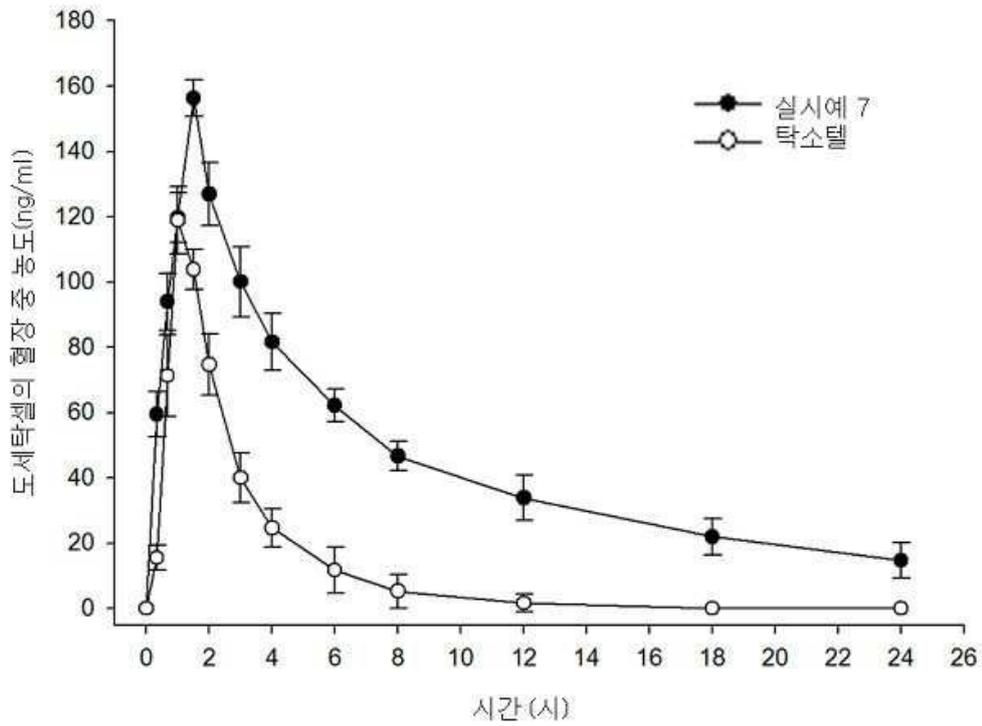
도면4



도면5



도면6



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 3

【변경전】

제조 방법

【변경후】

조성물