

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 9/00

(45) 공고일자 2003년04월16일

(11) 등록번호 10-0367302

(24) 등록일자 2002년12월24일

(21) 출원번호	10-1996-0706945	(65) 공개번호	특1997-0703131
(22) 출원일자	1996년12월06일	(43) 공개일자	1997년07월03일
번역문제출일자	1996년12월06일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1995/01904	(87) 국제공개번호	WO 1995/34284
(86) 국제출원일자	1995년05월19일	(87) 국제공개일자	1995년12월21일
(81) 지정국	국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 아이슬란드 일본 북한 AP ARIPO특허 : 케냐 말라위 수단 스와질랜드 우간다 케냐 EA 유라시아특허 : 아르메니아 벨라루스 키르기즈 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국		

(30) 우선권주장 1890/94.0 1994년06월15일 스위스(CH)

(73) 특허권자 게르겔리 게르하르트

오스트리아, 비인 에이-1053, 가르텐가쎄 8

(72) 발명자 게르겔리 게르하르트

오스트리아, 비인 에이-1053, 가르텐가쎄 8

게르겔리 이름가르트

오스트리아, 비인 에이-1053, 가르텐가쎄 8

게르겔리 토마스

(74) 대리인 오스트리아, 비인 에이-1053, 가르텐가쎄 8

강석용, 강명구

심사관 : 김희진

(54) 소수성활성물질과발포제를포함하는제약학적조성물과이의준비공정

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 청구항 1의 특징에 따른 제약학적 조성물에 관계한다.

배경기술

<2> 발포정 시스템을 포함하는 제약학적 조성물의 경우에, 소수성 활성물질을 상당한 문제를 야기시키는데, 로라타딘(Loratadin)의 경우에는 더 크다: 활성물질이유리에서 원을 형성하는 것과는 별도로, 발포정의 용해는 실제로 느리다. 산-, 알칼리 또는 금속-민감성 활성물질에 유용할 수 있는 발포정의 특정 조성물은 더이상도움이 않된다.

<3> 예로써, 로라타딘은 실제 물에 불용성(2.5mg/ℓ)이고 매우 강한 소수성이다. 따라서 물에 젖지 않고 또한 물표면에서 막을 형성하는 경향이 있고 상당한 정도로 유리벽을 타고 오르며 상대적으로 강하게 흡착되고; 더 성긴 입자는 바닥에 가라앉고; 또한 발포정을 포함하는 로라타딘을 기포 조성물이되어 시장성이 없는 용해성을 나타낸다. 또한 유리에 흡착으로 인하여 활성성분의 최대 10%까지 손실된다.

<4> 또한 문제점은 정제당 10mg 활성성분의 소량이 되는데, 발포정에서 제약학적권장사항에 따르면, 불균일한 함량이 된다. 또한 이와같은 요구사항은 발포제와 활성성분을 혼합할 수 없게 된다. 또한 약 1 내지 1.5g의 작은 발포정을 가지는 것이 바람직한데 이는 용해를 더욱 어렵게 하는 문제를 가진다.

<5> 로라타딘의 부족한 현탁성을 개선시키기 위해, EP A1 241 469에 따르는 시도가 있었는데 이는 결합제 유무하에 활성성분을 SDS와 같은 습윤제로 처리하는 것이다. 이와같은 습윤제의 이용은 활성성분에 계면활성제의 직접사용 또는 만니톨 또는 솔비톨과 같은 충전제와 활성성분의 혼합 또는 발포제에 계면활성제의 첨가제에의해 목적이 이루어지지 않음을 발견하였다. 발포정의 용해시에 그안에는 상당히 강력한 기포가 형성되는데 감소되지 않고 또한 항-기포제를 첨가하더라도 실제 감소되지 않고 또한 활성성분은 현탁되지 않고 단 물표면에 기포가 모인다.

발명의 상세한 설명

- <6> 본 발명은 목적은 활성물질의 물리적 특징을 고려하여 소수성 활성물질 특히, 로라타딘의 제약학적 조성물을 제공하는 것이다. 그러나, 기포형성과 같은 다른 원치않는 부작용은 없다. 또한, 소량의 활성물질의 경우로 발포정에서 가능한 균일하게 분포할 수 있고 발포정의 중량은 가능한 적게 유지할 수 있다.
- <7> 청구항 10의 특징설명에서와 같이 측정된 결과 이와 같은 목적이 수득되고 우선 문제점이 해결되었음을 알 수 있다. 특정 구제예와 본 발명의 개념은 종속항에 특징적으로 상술하고 있다. 본 발명은 예로써 로라타딘을 이용하여 상세하게 설명한다. 본 발명의 이해를 위해 "계면활성제"는 습윤제를 의미하는데 제약업계에서 통상적으로 사용하는 특히 이온성(그러나 이것만은 아님)과 도큐세이트 나트륨, 라우릴 설페이트 나트륨등이 된다. 이와 같은 "계면활성제"의 추가시에 본 발명에 따른 조성물은 적어도 하나의 "유화제" 또는 이 대신에 두 개 "유화제"를 포함할 수 있다. "유화제"는 오일내에 물 또는 물에 오일이 든 유화제를 수득하기 위해 제약업계에서 통상적으로 사용하는 습윤제로 특히 당 계면활성제 포스포리피드와 폴리소르베이트를 의미한다.
- <8> 본 발명에 따르면, 기포형성을 억제하고, 발포정의 용해동안에 활성물질을 현탁시키고, 유리에 흡착하는 것을 막는 것으로 된 방법을 제시한다. 이는 적절한입자로된 활성물질 준비물의 측정에 의해 이루어지는데 적절하게는 하나의 유화제 또는 2개의 상이한 유화제를 복합하여 포함하고 이를 발포제에 첨가하는 것이다.
- <9> 그러나, 불용성 활성물질에 현탁된 물질의 하중 측정을 여전히 약간의 문제점을 가지는데 즉, 입자들이 너무 무거워서 정제의 용해시에 바닥으로 가라앉는 경향이 있다. 또한 발포정에서 활성물질의 요구된 균일한 분포는 이들 물질의 소량 때문에 얻어지지 않는다. 그러나, 이 문제는 자유롭게 용해되지 않는 추가 충전제에 활성물질을 고정시킴으로써 용해되지 않는다. "희석"결과로써, 활성물질이 현탁된 물질과 충전제에 고정되었기 때문에 정제에 균일한 분포는 얻고 현탁성을 상당히 개선시키는 것이 가능하다. 따라서, 활성물질의 입자는 부형제 또는 충전제와 같은 중성물질과 에로실^R(Aerosil)과 같은 활성물질 그리고 결합제를 포함하는데 활성물질이 부형제 또는 충전제에 결합시켜 이루어진다.
- <10> 따라서, 발포정에 소수성 활성물질의 결합은 용해시에 이들의 음성적 특징없이 가능하게 하기 위해, 발포정에 활성물질-특이적인 특징 물질 또는 표면-활성물질의 복합물을 유입시켜 적절하게는 활성물질상을 준비하는 특정상을 준비하는 것이다. 그러나, 활성물질상 만의 준비는 발포정의 용해시에 활성물질의 바람직하지않는 특징을 억제하기에는 불충분하다는 것을 경험으로 볼수 있다.
- <11> 활성물질 입자는 준비하는데에는 2가지 가능성이 있는데; 활성물질을 용해시키고, 발포정을 물에 용해시에 에로실(Aerosil)^R 또는 아비셀(Avicel)^R (미세결정셀룰로오즈)과 같은 현탁된 부형제로써 현탁제 또는 항착제에 넣거나; 또는 부형제는 활성물질과 혼합시키고, 결합제를 포함하는 용제에 의해 활성물질은 표면상 용해되어 부형제에 부착할 수 있다. 부형제/충진제는 용매에 의해 적어도 표면상 용해되는 경우에 결합제를 생략하는 것이 가능하다. 따라서, 활성물질이 표면상 용해된 또는 적절하게는 폴리비닐 피롤리돈과 같은 결합제와 함께 용해된 활성물질상을 준비할 수 있다. 활성물질은 현탁된 물질 또는 항흡착제의 표면에서 결합제와 함께 침전하고 발포정의 용해시에 실제현탁을 유지한다. 그러나, 이미 언급한 것과 같이, 활성물질은 충전제로써 만니톨, 락토즈, 말토덱스트린 또는 부형제로써 슈크로즈와 현탁된 물질의 혼합물에 적절히 "결합"한다.
- <12> 부형제는 로라타딘 상에서는 락토즈와 에로실^R(Aerosil)과 에로실(Aerosil)^R 단독으로 구성된다. 발포액에 이 상을 적절히 용해시키고 전술한 음성적 성질을 보상하기 위해, 시사프리드: 도큐세이트 나트륨과 메타린^RP (외부지방에 분말성 포스포아미노지질); 로라타딘: 이피쿠론^R(또는 레시틴)과 DK-에스테르^R(당 지방산 에스테르)의 경우 총 조성물에 적어도 2개 표면-활성 물질의 사용이 필수적인데 이들 모두 분산 특징이 있다.
- <13> 당 에스테르(예로써 DK-Ester^R)와 폴리소르베이트(예로써 Tween^R)로 구성된집단에서 그리고 다른 한편으로는 인지질(예로써 레시틴, 포스파티딜 콜린, 메타린 R, 에피쿠론 R, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜이노시틸등)에서 선택된 유화제는 활성 성분입자에 결합되거나 또는 이와는 별도로 발포정에 적용시키거나 또는 중성물질에 결합시켜 활성물질과 발포정 입자에 첨가할 수 있다. 그러나, 결합제의 입상화 결과로써 활성물질 입자에서 유화제의 작용은 미세 혼합물에 고품으로 직접 첨가할 때 보다도 양호하지는 않다.
- <14> 특별히, 액체 또는 끈적한 인지질의 경우에, 유화제 입자는 발포제와 활성물질 입자와는 별도로 준비하는 것이 적절하고 유화제에 적절한 담체는 발포정에 적절한 모든 충전제 예로써, 만니톨, 솔비톨 또는 락토즈와 같은 고가 알코올 또는 말토덱스트린 또는 덱스트린 또는 전분과 같은 하이드로클로이드가 된다. 유화제의 제공량은 중요하지 않다; 그러나, 한편으로는 발포정에 요구되는 결합에 충분한 양이어야 하고; 다른 한편으로는 너무 미끈거려서도 안된다. 이들 두가지를 위해 적어도 부형제 10에 유화제 1의 비율이 요구된다.
- <15> 유화제 상의 경우에, 예로써, 포스파티딜콜린과 같은 유화제는 정제내에 가능한 산재된 분포를 얻기위해 용매에 의해 또는 수용성 현탁액으로 충전제에 제공된다.
- <16> 본 발명에 따라, 전술한 2개 유화제의 복합 (이때 하나는 인지질에서 선택되고, 다른 하나는 당 에스테르 특별히 식용 지방산에서 선택된)결과로써, 활성물질이 유리벽을 따라 따라 오는 현상이 적어도 10% 많아야 2-3% 감소된다. 당 에스테르 가운데에는 좀더 친수성이고, 좀더 친지성인 것들도 있다. 로라타딘, DK-에스테르^RF50의 경우 이들은 친지성 당 에스테르로 친수성 당 에스테르 예로써 DK-에스테르^RF140보다 더 나은 결과를 초래한다는 것도 흥미롭다. 이는 DK-에스테르^R의 기포분말이 최저이기 때문이다.

실시에

- <17> 실시예 1 :
- <18> 로라타딘 10(중량비)을 만니톨 150(중량비)과 에로실^R 2.5(중량비)로 혼합하고 혼합동안에 55℃로 가열한다. 폴리비닐피롤리돈 5(중량비)와 폴리소르베이트 유화제(에로써, Tween^R) 0.5중량비를 에탄올 30중량비에 용해시키고 교반시키면서 혼합물에 넣는다. 균일한 습윤을 위해 5분간 혼합을 실시하고; 입자는 50℃, 저압에 의해 건조시킨다. 생성된 활성물질 입자는 0.2mm로 채로 친 다음, 발포제 1000(중량비)과 DK-에스테르^R 2.4(중량비)를 혼합하고 향료와 감미제를 첨가한다. 입자는 1.3g 정제로 압착시킨다.
- <19> 실시예 2 :
- <20> 가루 락토즈 200(중량비)을 55℃로 가열한다. 로라타딘 10(중량비)을 에탄올 45(중량비)에 용해시키고 폴리비닐피롤리돈 10(중량비)과 에로실^R 2.5(중량비)를 용해시킨다. 이 용액을 교반하면서 락토즈에 넣고 그 다음 균일한 분포를 위해 10분간 혼합을 실시한다. 혼합물은 50℃ 감압하에서 건조시키고 0.1mm로 채를 친다. 활성물질 입자에 발포제 650(중량비), 포스파티딜콜린 0.2(중량비)를 첨가시킨다. 또한 혼합물에 당에스테르 2(중량비)와 충전제200(중량비) 그리고 향료와 감미제도 첨가하고 생성혼합물은 정제로 최종 압착시킨다.
- <21> 이 방법의 수정으로 포스파티딜콜린(에피쿠론^R)을 부형제로 결합제와 활성물질에 제공한다. 그러나, 현탁효과는 더 이상 나아지지는 않는다.
- <22> 발포정에 활성물질상의 더 나은 용해성질은 소량의 중탄산나트륨을 입자내에첨가하면 얻을 수 있는데, 그 결과로써 중탄산나트륨이 정제용해시에 산성 발포액과 반응하기 때문에 성긴 입자는 떨어지고 활성물질은 현탁액에 오게된다.
- <23> 실시예 3 :
- <24> 로라타딘 10(중량비)을 에탄올 25(중량비)에 용해시키고 ; 폴리비닐피롤리돈 10(중량비)을 용해시키고 에로실^R 5(중량비)와 중탄산나트륨 0.8(중량비)을 용액에 넣고 60℃로 가열시킨다. 이 용액은 교반하는 동안에 락토즈 100(중량비)에 넣고 혼합물은 건조시켜 0.2mm로 채를 친다. 활성물질 입자들은 발포제 850(중량비)과 그리고 만니톨 50(중량비) 그리고 식용 지방산 당 에스테르 2(중량비) 그리고 충전제, 감미제, 그리고 유화제 상 50(중량비)(이는 만니톨 49.8과 인지질 0.2 중량비로 구성됨)을 혼합하고 혼합물은 정제로 압착시킨다.
- <25> 실시예 4 :
- <26> 에로실^R 5 중량비, 로라타딘 10 중량비 그리고 락토즈 100중량비를 혼합하면서 50℃로 가열한다. 폴리비닐피롤리돈 10중량비와 에탄올 37(중량비)로 구성된 용액, 이때 중탄산나트륨 0.8(중량비)이 현탁된 용액을 혼합하는 동안에 3단계에서 혼합물에 제공한다. 1단계에서, 55-60% 용액은 교반하는 동안에 제공하고 5분간 분포시키고 용매는 100mbar 저압에서 건조에 의해 부분적으로 제거한다. 약 42%의 용액을 교반하면서 제공하여 혼합은 균일한 분포를 위해 2분간 실시하고 용매는 100mbar 저압에서 부분적으로 다시 제거한다. 용액의 나머지부분은 교반하면서 제공하고 최종건조는 저압에서 실시한다.
- <27> 활성성분과 유화제 입자 50중량비(만니톨 49.8 중량비와 레시틴 0.2 중량비로 구성)그리고 발포제 850중량비, 감미제, 향료 그리고 솔비톨 100중량비 그리고식용지방산 당에스테르 2.4와 만니톨 50중량비 혼합물로 구성된 최종입자를 1.25g발포정으로 압착시킨다.
- <28> 실시예 5 :
- <29> 실시예 4와 동일한 조성물로 에로써, 용액에 에로실^R의 일부를 유입시키거나에로실^R과 락토크의 혼합물에 건조된 상태의 폴리비닐피롤리돈의 일부를 첨가할 수도 있다. 이 혼합물은 실시예 4에서와 같이 추가 처리한다.
- <30> 실시예 6 :
- <31> 유화제 입자의 준비;
- <32> 만니톨 50중량비를 교반하면서 50℃로 가열한다. 에탄올 12중량비에 에피쿠론^R 0.2 중량비로 된 용액을 준비하고, 교반하는 동안에 만니톨에 넣는다. 건조는 50℃, 저압으로 실행하고 입자는 0.3mm로 채를 친다.
- <33> 실시예 7 :
- <34> 시사프리드 상의 준비;
- <35> 시사프리드 10중량비를 에로실^R 10 중량비와 먼저 혼합하고 40℃로 가열하고에탄올 아세톤 용액(2:18)으로 가습시킨다. 이 용액에는 프로필렌 글리콜 1중량비, 도큐세이트 나트륨 1중량비 그리고 폴리비닐피롤리돈 2중량비를 포함한다. 용액은 5분간 교반한다. 건조는 교반하는 동안 저압에서 실시한다. 활성물질 입자는 0.1mm가 되게 채로 친다.
- <36> 발포입자의 준비;
- <37> 시트르산 790 중량비, 말린산 16 중량비 그리고 사카린나트륨 16중량비를 혼합하면서 60℃로 가열시킨다.

- <38> 시트레이트나트륨 0.5중량비, 시트르산 0.7중량비, 물 2.5중량비 그리고 솔비톨 0.9중량비로 구성된 용액 4.6 중량비를 사용하고 3분간 혼합시킨다. 중탄산나트륨 274중량비와 아스파탐 2중량비를 첨가하고 간단히 반응하도록 한다. 그 다음 탄산나트륨 62중량비를 혼합하고 생성물은 서서히 교반하면서 저압으로 건조시킨다. 생성물은 1.6mm 크기가 되게 채로 친다.
- <39> 최종 생성물의 준비 :
- <40> 락토즈 100중량비와 말토덱스트린 50중량비, 만니톨 150중량비 그리고 레몬향 20중량비로 혼합된 메타린 P 2중량비를 활성물질상과 향기포제(폴리실록산 0.1중량비를 만니톨 50중량비에 넣은)첨가와 함께 발포입자에 혼합하고 혼합물은 정제로 압착시킨다.
- <41> 실시예 8 :
- <42> 시사프리드상의 준비:
- <43> 만니톨 270중량비와 에로실^R 5중량비 그리고 중탄산나트륨 10중량비를 교반하면서 혼합하고 60℃로 가열시킨다. 폴리비닐피롤리돈 2중량비, 도큐세이트나트륨 0.8중량비, 폴리프렌글리콜 1중량비와 시사프리드 10중량비를 에탄올 2중량비와 2-부탄 30중량비에 용해시키고; 이 용액은 부형제 2중량비에 넣고 그다음 100mbar에서 즉시 건조시키고 입자는 최종적으로 건조시켜 0.2mm 크기로 채를 친다.
- <44> 발포입자의 준비:
- <45> 발포입자는 실시예 7에 따라 준비한다.
- <46> 유화제 입자의 준비:
- <47> 만니톨 20중량비를 50℃로 가열하고; 메타린 F 0.4중량비를 에탄올 2중량비에 용해시키고 용액은 교반하면서 만니톨에 넣는다. 용액은 저압에서 건조하여 제거하고 준비된 유화제 입자는 0.3mm로 채를 친다.
- <48> 최종 혼합물의 준비 :
- <49> 세가지 상은 향-기포제 첨가(폴리실록산 0.1중량비를 말토덱스트린 50중량비 그리고 오렌지 향 40중량비를 첨가하여 혼합하고 1.6g 정제로 압착한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

발포정 시스템을 포함하는 약학 조성물에 있어서,
소수성 활성물질인 로라타딘 또는 시사프리드, 계면활성제, 발포제로 구성되고,
이때 조성물에는 적어도 두 가지 서로 상이한 계면활성제 또는 유화제가 포함되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 계면활성제는 도큐세이트나트륨 또는 라우릴설페이트 나트륨이 될 수 있으며, 유화제로는 폴리소르베이트 에스테르 또는 포스포리피드가 되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 한 가지 유화제는 발포제 또는 활성성분의 입자와는 별개의 입자로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 과립형 활성성분은 에로실^R(Aerosil^(R)) 또는 아비셀^R(Avicel^(R))의 현탁물 또는 항점착제 표면에 침착되어 있는데, 이때 침착을 도와 주는 결합제로는 폴리비닐피롤리돈이 이용되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 활성성분 과립에는 발포제나 충전제가 포함되는데, 이때충진제는 만니톨, 솔리톨 락토즈 등의 고차알콜; 말토덱스트린 또는 덱스트린 등의하이드로콜로이드; 전분중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 유화제는 발포제 성분 또는 발포제를 포함하는 입자 또는 활성성분 과립에 공급되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

제 3 항에 따른 조성물에 포함되는 과립형 활성성분을 준비하는 공정에 있어서, 활성성분, 결합제, 유화제를 포함하는 용액을 현탁물질 입자 또는 충전 입자상에 균일하게 분포시킨 후, 열을 가하고, 저압상태에서 건조시켜 용매를 제거하고, 원하는 특정 크기의 채로 쳐서, 최종 과립형 활성물질 입자를 얻는 것을 특징으로하는 공정.

청구항 8

제 3 항에 따른 조성물에 포함되는 과립형 활성성분을 만드는 공정에 있어서, 활성물질을 현탁물질 또는 충전제와 혼합한 후 용액으로 적시고, 입자위에 균일하게 분포시키고, 이때 용액에는 결합제 또는 유화제를 포함하고 있으며, 교반을시키면서 활성물질을 과립화시키고, 저압상태에서 건조시킨 후, 수득된 입자는 채로쳐서 원하는 크기를 얻는 것을 특징으로 하는 공정.

청구항 9

제 3 항에 따른 조성물에 이용할 수 있는 유화제 입자를 준비하는 공정에 있어서, 유화제와 결합제(선택적으로 포함)를 포함하는 용액을 충전제에 제공하여 교반하는 동안 과립화시키고, 저압상태에서 건조시킨 후 채를 이용하여 원하는 크기의 과립을 얻는 것을 특징으로 하는 공정.

청구항 10

제 7 항에 있어서, 충전제는 만니톨, 솔비톨, 락토즈 등의 고차알코올; 말토덱스트린 또는 덱스트린 등의 하이드로콜라이드; 전분중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 공정.

요약

본 발명은 적어도 하나의 소수성 활성 물질 예로써 로라타딘 또는 시사프리드와 계면활성제로 된 제약학적 발포정에 관계한다. 이와 같은 발포정에는 적어도 2개의 상이한 계면 활성제 또는 유화제 특별하게는 당 에스테르, 폴리소르베이트와포스포리피드로 구성된 집단에서 선택한다. 적어도 하나의 유화제는 발포제와 활성물질 입자와는 별도의 입자로 혼합물에 존재한다. 적절하게는 활성물질은 에로실 또는 아비셀과 같은 현탁된 물질 또는 항-점착물질의 표면에 -폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제에 의해 별도 활성입자에 침전된다. 또한 활성입자는 적어도 하나의 발포제와 다음의 성분 예로써 만니톨, 솔비톨과 같은 고알코올, 락토즈; 말토덱스트린 또는 덱스트린과 같은 하이드로콜로이드와 전분에서 선택된 충전제로 구성된다.