



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년09월23일
(11) 등록번호 10-1443149
(24) 등록일자 2014년09월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/34 (2006.01) *A61K 47/38*
(2006.01)
- A61P 15/02* (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7032076
- (22) 출원일자(국제) 2007년06월21일
심사청구일자 2012년02월08일
- (85) 번역문제출일자 2008년12월30일
- (65) 공개번호 10-2009-0033341
- (43) 공개일자 2009년04월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/056185
- (87) 국제공개번호 WO 2008/000683
국제공개일자 2008년01월03일
- (30) 우선권주장
06116269.9 2006년06월29일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
CN1679511 A*
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
폴리켐 에스.에이.
룩셈부르크 엘-1526 발 플레우리 50

(72) 발명자
데 루이지 브루스키 스텔파노
이탈리아 아이-20146 밀라노 비아 데이 비안코스
파니 3

매일랜드 폐데리코
이탈리아 20121 밀라노 비아 샌 마르코 24

(74) 대리인
정홍식, 이현수, 김태현

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 여성의 생식기 질환에 대한 치료제로서 폴리아크릴산 유도체, 셀룰로오스 에테르 및 봉해제를 포함하는 친수성 매트릭스의 용도

(57) 요약

친수성 매트릭스는 매트릭스의 중량 대비

a) 1종 이상의 폴리아크릴산 유도체가 바람직하게는 0.5 내지 40 중량% 함유되고,

b) 1종 이상의 셀룰로오스 에테르가 바람직하게는 약 30 내지 90 중량%, 및

c) 1종 이상의 봉해제가 2 내지 50 중량%, 를 포함하는 친수성 매트릭스가 개시된다.

상기 매트릭스는 질염(*vulvovaginal candidiasis*), 세균성질염(*bacterial vaginosis*), 트리코모나스증(*trichomoniasis*)과 같은 생식기 질환을 치료하기 위한 고형의 방출제어 생접착성 제제를 제조하는데 의약적으로 수용가능한 활성 원소를 하나 이상 포함한다.

바람직한 실시예에 따라, 상기 제제 중량에 대해 상기 매트릭스는 5 내지 60 중량%, 상기 활성 원소는 약 2 내지 70 중량%가 사용된다.

특허청구의 범위

청구항 1

여성의 생식기 질환의 치료용 약학 제제의 제조를 위한 친수성 매트릭스에 있어서,

- a) 친수성 매트릭스 전체 중량 대비 2 내지 30중량%인 1종 이상의 폴리아크릴산(polyacrylic acid) 유도체;
- b) 친수성 매트릭스 전체 중량 대비 30 내지 90 중량%인 1종 이상의 셀룰로오스 에테르(cellulose ether);
- c) 친수성 매트릭스 전체 중량 대비 2 내지 50중량%인 1종 이상의 봉해제(disintegrant); 및

1종 이상의 약제학적으로 사용 가능한 활성 성분(active principle);를 포함하고,

상기 봉해제(disintegrant)는 가교 결합된 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(cross-linked sodium carboxymethylcellulose)이며,

상기 제제(formulation)는 중량 대비, 상기 매트릭스가 20 내지 40 중량%, 상기 1종 이상의 활성 성분이 5 내지 50 중량%가 포함되는 것을 특징으로 하는 여성의 생식기 질환의 치료용 약학 제제의 제조를 위한 친수성 매트릭스.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 봉해제는 가교 결합된 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(cross-linked sodium carboxymethylcellulose)을 특징으로 하는 것인 친수성 매트릭스.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 매트릭스 중량 대비 1종 이상의 폴리아크릴산 유도체가 1 내지 20 중량%, 1종 이상의 셀룰로오스 에테르가 40 내지 80 중량%, 1종 이상의 봉해제가 5 내지 40중량% 포함된 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 1종 이상의 폴리아크릴산 유도체는 카르보머(carbomer)인 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 1종 이상의 폴리아크릴산 유도체는 폴리카르보필(polycarbophil)인 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 제제(formulation)는 고형(solid)인 친수성 매트릭스.

청구항 10

삭제

청구항 11

제9항에 있어서,

약제학적으로 허용 가능한 충전제(fillers), 부형제(excipients), 및 보조제(adjuvants)중 적어도 하나를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 12

제9항에 있어서,

상기 1종 이상의 활성 성분은 항진균제(antimycotic agent), 항생제(antibiotic agent), 항바이러스제(antiviral agent), 항균제(antimicrobial agent), 화학적 치료제(chemotherapeutic agent) 및 호르몬(hormones)에서 선택된 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 항진균제(antimycotic agent)는 하이드록시-2-피리돈 화합물(hydroxy-2-pyridone compounds), 이미다졸 유도체(imidazole derivatives), 폴리엔 유도체(polyene derivatives), 알릴아민 유도체(allylamine derivatives), 트리아졸 유도체(triazole derivatives), 모르폴린 유도체(morpholine derivatives), 그리세오후린 화합물(griseofulvin compounds), 산 화합물(acidic compounds), 톨나프테이트(tolnaftate), 프럭시토신(flucytosine) 및 이의 염에서 선택된 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 항진균제(antimycotic agent)는 시클로피록스(ciclopirox) 또는 시클로피록스올아민(ciclopirox olamine)인 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 항생제(antibiotic agent) 또는 상기 항균제(antimicrobial agent)는 아래 a), b) 및 c)에 기재된 화합물 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스:

- a) 아미노글리코사이드(aminoglycosides), 테트라사이클린(tetracyclines), 맥크롤리드(macrolides), 쿠놀론(quinolones) 또는 살폰아미드(sulfonamides)
- b) 다이아미노피리딘(diaminopyridines), 페니실린 컴파운드(penicilline compounds) 및 세팔로스포린(cephalosporins) 중 적어도 하나와 a)의 화합물 중 어느 하나가 혼합된 것
- c) 기타 베타 락탐(β -lactam) 항생제(antibiotics), 린코사미드(lincosamides), 항원충제(antiprotozoarians), 항균제(antibacterials), 방부제(antiseptics) 또는 이들의 염.

청구항 16

제12항에 있어서,

상기 항생제(antibiotics)는 니푸라텔(nifuratel), 메트로니다졸(metronidazole), 티니다졸(tinidazole) 및 클린다마이신(clindamycin)에서 선택된 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 17

제12항에 있어서,

항바이러스제(antiviral agent)는 이독수리딘(idoxuridine), 아시클로버(acyclovir), 펜시클로버(penciclovir), 포도필로톡신(podophyllotoxin) 또는 이미퀴모드(imiquimod)에서 선택된 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 18

제12항에 있어서,

상기 호르몬은 오에스트라디올(oestradiol), 에티닐로에스트라디올(ethinyloestradiol), 에스트리올(estriol), 프로메스티리엔(promestriene), 하이드록시프로게스테론(hydroxyprogesterone), 프로게스테론(progesterone), 메트록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 디하이드로게스테론(dihydroprogesterone), 노메게스트로(nomegestrol), 노레티스테론(noretisterone), 티볼론(tibolone), 테스토스테론(testosterone), 프라스테론(prasterone), 메스테로론(mesterolone) 또는 기타 피토에스트로겐(phytoestrogen)에서 선택된 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 19

제11항에 있어서,

상기 부형제는 아스코르브산(ascorbic acid), 락트산(lactic acid) 및 이의 염에서 선택된 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 20

제9항에 있어서,

상기 고형 제제는 생접착성 타블렛(bioadhesive tablet)인 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 21

제9항에 있어서,

상기 고형 제제는 방출 제어 제제인 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 22

제9항에 있어서,

상기 고형 제제는 질강에 투여되는 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 23

제1항에 있어서,

상기 여성 생식기 질환은 진균(fungi), 박테리아(bacterial), 원충류(protozoa) 또는 바이러스(viruses)에 의한 자궁경부 감염 및 질 감염 중 적어도 하나인 것을 특징으로 하는 친수성 매트릭스.

청구항 24

제1항에 있어서,

상기 여성 생식기 발육 부진(general hypotrophy), 생식기 위축증(general atrophy), 생식기 탄력 저하(general loss of elasticity) 또는 질 건조증(vaginal dryness)인 것을 특징으로 하는 것인 친수성 매트릭스.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 여성 생식기 질환의 치료에 사용되는 질 약물 전달을 위한 생접착성 방출 제어 타블렛에 대한 것이다.

배경기술

- [0002] 질 전달(vaginal delivery)은 부분 감염 및 전신 감염에 있어서, 중요한 약물 투여 경로이다. 이러한 투약 경로가 초회통과효과(first-pass effect)의 회피 및 자가삽입 등의 많은 잇점을 갖고 있지만, 월경 주기나 나이에 따라 질 분비가 제한되거나 질 분비물의 산도와 같은 몇몇 생리학적 요소에 영향을 미치는 개인차 때문에 널리 개발되지 못하고 있는 실정이다.
- [0003] 더욱이, 크림, 폼(foams), 젤, 세정제(irrigations), 타블렛과 같은 상업적인 제품은 질강(vaginal cavity)에서 질도(vaginal tract)의 자가세척 작용에 의해 상대적으로 짧은 시간 동안 머무르게 되기 때문에 보통 희망하는 치료효과를 보기 위해서는 1일 투여량(dose)를 늘려야 한다. 질강에서의 잔존시간을 늘리기 위해서 반고형 및 고형 제형의 생접착성 치료시스템이 개발되고 있다.
- [0004] 크림, 폼(foams), 젤과 같은 생접착성 반고형 제품은 생리학적 분비가 없는 상태에서도 질강에서 약의 방출을 높이는 잇점을 가진다. 이것은 제형(dosage form)을 구성하는 액상 부형약(liquid vehicle, 수성상 또는 유성상 또는 이들을 혼합함)에서 약이 정교하게 분산되거나 녹기 때문이다. 낮은 농도로도 이렇게 반고형 제형에서 약이 잘 분산되는 것은 질 상피의 표면에 약이 퍼져 접막의 국소 자극 증상이 적기 때문이다. 결과적으로, 환자의 순응도(compliance)가 양호하다. 그러나, 이러한 시스템은 질강에서 즉각적으로 방출되는 약에 대해 방출제어가 효과적으로 이루어지지는 않는다.
- [0005] 수성 시스템(aqueous based system)은 물에 민감한 약(water sensitive drugs)을 사용할 수 없는 반면에, 유성시스템은 환자 순응도가 낮으며, 수중유 혹은 유중수 애멸전에 포함된 물이 낮은 물리적 안정성으로 인해 분리되는 증상을 보인다. 이러한 시스템은 또한 질강으로 도입시키기 위한 어플리케이터의 사용이 필요한 단점을 가지고 있다. 타블렛, 로진저(lozenges), 좌약(질삽입)과 같은 생접착 고형 제형(dosage forms)은 반고형 제제에 비해 안정성 문제가 적어 투약이 용이하다고 알려져 있다.
- [0006] 반면에, 이들은 질강 내에서 생리적 유체(physiological fluids)의 양이 제한적이기 때문에 약물의 확산이 더딘 패턴을 보인다. 이들은 또한 정제나 로진저의 표면 중 약의 농도가 높은 국소 부분과 긴밀하게 접촉하게 됨으로써 질 접막에 영향을 주는 국소 자극 증상과도 관련이 있다. 더욱이, 종래의 반고형 제제와는 달리, 상기와 같은 시스템은, 생리학적 유체(physiological fluids)에 의해 활성화되어 질 접막의 매우 좁은 표면에 시스템의 내용물을 확산시켜 국소적인 반응을 낮추는 역할을 한다. 질분비물에서 약의 방출이 낮은 문제점을 해결하기 위한 방법으로 알(ovules)에서 약이 제조되어 질강에서 녹도록 하는 방법이 있다. 그러나, 이러한 전달 시스템은 기후대 III 및 IV, 즉, 종종 30°C를 초과하는 지역에서는 약물이 전달되지 않는다.
- [0007] 방출 제어 특성을 가진 생접착성 고형 제형의 제조는 질 약물 전달 분야의 중요한 개선 사항 중 하나이다. 이러한 제형(dosage forms)은 낮부터 밤까지 긴 시간동안 질 강 내에서 지속적으로 잔존하여 설계된 대로 약의 방출이 제어되어 복용 빈도를 낮출 수 있는 유리한 점이 있다. 불행하게도, 질액(vaginal fluid)의 일일 분비량은 6g/일 정도로 낮으며, 종래 기술에 의해 제조된 방출 제어 타블렛에서 약의 확산이 극심하게 제한된다.
- [0008] 따라서, 질 강 내에서 약이 잔존하는 시간을 연장시키고, 약 분해를 제어하여 투약 빈도를 낮추는 생접착성 방출제어 타블렛을 기반으로 하는 새로운 치료적 질 약물 전달 시스템이 필요하다. 이상적으로는, 이러한 제형(dosage forms)은 제조의 용이성, 투약의 용이성, 생접착성(bio-adhesion), 효과적인 약 방출 제어, 화학적 물리적 안정성, 국소 자극 증상의 회피, 투약 횟수의 감소, 질강의 넓은 부분에 높은 약 확산성 및 젤리 경도(jelly consistency)와 같은 타블렛과 반고형 제형이 공통으로 가지는 편리성을 모두 포괄하여야 한다.
- [0009] 상기와 같은 이러한 필요성을 충족하기 위해, 친수성 폴리머로 제조된 속도 조절 부형제(rate controlling excipients)를 포함하는 매트릭스 타블렛(matrix tablets)을 제조하는 것이 가능하다. 이 기술은 약이 정해진 시간동안 일정한 속도로 지속적으로 방출되어야 하는 경우 약물 전달의 분야에서 광범위하게 개발되었다.
- [0010] 또한 매트릭스 타블렛은 1일 1회의 경우 투약 제제의 개발측면에서 가장 효과적이라는 이유라기보다 경제적인 이유 및 신뢰성의 이유 때문에 산업적으로 크게 적용되었다. 상기 기술은 수용성 또는 불용성 친수성 폴리머에 압착 보조제(compression adjuvants)를 이용하여 약을 분산시키는 혼합 제제를 포함한다. 상기 혼합 제제(mixture preparation)는 과립으로 제조되거나 직접 타블렛으로 제조되어 최종적인 방출 제어 제형이 된다. 약의 방출은 폴리머의 팽창특성에 의한 것인데, 상기 폴리머는 수성매체가 있는 경우에만 수화되어 약의 방출 제어를 수행하는 매트릭스로 구성된 것이다.

- [0011] 약의 용해도에 따라서, 방출 메카니즘은 팽창된 매트릭스를 통하여나 폴리머의 침식으로 인해 혹은 이들의 조합에 따라 확산된다. 약의 방출 동역학은 약의 용해도, 폴리머의 수화율, 폴리머의 점도 및 충전제의 포함유무, 충전제의 양 및 유형에 따라 좌우된다.
- [0012] 그러나 약 방출 제어를 활성화 하기 위해 수성 매체가 다량으로 필요하기 때문에 위장관(gastro-intestinal)과 같이 생리적 분비량이 많아 경구 약물 전달이 가능한 분야에서만 사용이 가능하다. 공복상태에서, 위장관은 연동운동으로 알려진 것과 다른 강력한 기계적 활동에 대상이 된다.
- [0013] 상기 현상은 음식물 및 소화액이 위장관을 통과하는 동안 약 방출을 제어하는 팽창된 매트릭스의 성능을 변형시키고, 약이 기계적으로 분쇄되어 즉각적으로 약이 방출된다(과잉 약의 약물이 순간적으로 방출됨, dose dumping effect). 따라서 경구 매트릭스 타블렛은 용해 동역학(dissolution kinetic)의 이해 제어되어 약이 시간에 따라 서서히 흡수되도록 하기 위해 타블렛의 원래 상태를 유지할 수 있도록 팽창상태에서 적절한 기계적 구조를 가져야 한다.
- [0014] 그러나, 생접착성 방출 제어 질 전달의 구체적인 케이스에서, 하루동안 분비되는 소량의 질 분비물은 종래의 매트릭스 타블렛을 수화하는데 충분하지 않다. 이것은 매트릭스 타블렛이 팽창하지 못하고, 실제로는 약의 분해 과정이 저하되거나 정지되는 것을 의미한다.
- [0015] 간혹 타블렛과 밀접하게 접한 질 점막에 간혹 발생하는 국소 자극 증상에 따라 약 효과의 저감이 예상된다. 이러한 조건에서, 신체의 움직임으로부터 발생한 전단력이 낮으면, 약이 방출되지 않고 타블렛이 오랜동안 질강에 남아있도록 하기 위한 고형-겔(solid-gel)로의 전이가 이루어지지 않는다.
- [0016] 미국 특허 US 6,416,779 B1은 질의 질환을 치료하기 위한 의료 수단, 방법, 조성물을 개시하였다. 상기 의료 수단은 탐폰, 혹은 링(rings), 컵(cup), 스폰지(sponges), 질좌약(pessaries)과 같은 탐폰 형식의 장치인 것이다. 상기 수단은 상기 장치에 결합된 크림, 로션, 품, 연고(ointment solution), 젤 제형의 치료제를 포함한다. 상기 수단은 용해되지 않고 질 강내에 잔존하여 적절한 시간동안(2 내지 24시간) 약이 방출되도록 한다. 상기 수단은 또한 혈행(blood flow)을 흡수하도록 설계될 수 있다.
- [0017] 상기 수단에 포함된 제형으로서 바람직한 조성은 0.1 내지 10 중량%의 약물(drug), 친수성 혹은 친수성 캐리어 60 내지 90 중량%(포화지방산 캐리어의 반 합성 글리세라이드나 폴리에틸렌 글리콜 각각), 점막접착제 5 내지 25 중량%(mucoadhesive agent, 예를 들어 셀룰로오스 유도체) 및 추가적으로 수착 프로모터(sorption promoter) 5 내지 20 중량%(에톡시 다이글라이콜)인 것이다.
- [0018] 상기 수단은 삽입 도구를 이용해서 질 강내에 삽입하며, 삽입 후 상기 삽입 도구는 제거된다. 상기 수단에서 방출된 약은 점막 접착제에 의해 질 벽에 부착된다.
- [0019] 생접착성 타블렛은 탐폰이나 좌약의 형태를 가진 약물 전달 장치로서 질 벽과 타블렛의 표면이 최대한 접촉하도록 한 약물 전달 장치를 가리킬 수 있다. 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose) 및 폴리아크릴산(polyacrylic acid)으로 구성된 상기와 같은 생접착성 시스템은 적절한 제형으로 형성되어 한번 투여되면 5일 동안 약을 방출할 수 있다. WO 2006/017238은 코팅된 질 수단에 대한 것으로서, 경점막 전달 항편두통 또는 항오심제에 대한 것이다. 코팅은 유체에 대한 불침투성 재료로 대표적으로는 약물 및 점막 접착제로 구성된 조성물을 포함한 것이다. 상기 유체 불침투성 코팅이라는 것은 일단 점막접착성 조성물로부터 상기 장치로 방출된 후 약이 다시 흡수되지 않도록 하기 위한 것을 모두 포함한다. 결과적으로, 상기 약은 자궁 및/또는 일반적인 순환에 가장 가까운 상부 질 벽으로 모두 전달된다.
- [0020] 놀랍게도, 1종 이상의 셀룰로오스 에테르 및 1종 이상의 폴리아크릴산 유도체로 만들어진 친수성 매트릭스에 붕해제를 첨가한 것은 질 분비물의 양이 적더라도, 빨리 팽창되어, 방출 제어 젤이 질 상피에 넓게 확산된다. 붕해제가 있으면, 신체의 움직임에 따른 전단력에 의해서, 타블렛의 수화를 촉진시켜서 즉각적인 생접착에 따른 빠른 고형 젤로의 전이를 초래한다. 따라서, 종래의 경구 약물 전달을 위한 매트릭스 타블렛과 달리, 생접착성 방출 제어 질 타블렛은 질 상피에 빠르게 접착하고 형태가 붕괴되어 생접착성 젤이 되고 질 점막을 통해 약의 방출을 제어하도록 고안되었다.
- [0021] 질 분비에 의해 활성화 된 이후에 고형 및 반고형 제형에 대한 이들의 상반된 잇점이 결합하므로 투약의 용이성 및 생산 비용 절감 등 환자 순응도에 대해 유리한 점이 있고, 이러한 특성에 의해 본 발명의 방출 제어 생접착성 질 타블렛은 매우 독창적이다. 상기와 같은 고형 젤로의 전이는 붕해제에 의해 유도된 팽창된 친수성 매트릭스 네트워크의 점진적인 분해에 의해 이루어진다. 타블렛 외부의 수화된 층에서 일어나는 이 현상은 수화되기 전에 분리된 건조 내층에 빠르게 영향을 미치고 따라서 최외곽표면이 수성 매체의 양이 충분하지 않아

도 팽창되도록 한다.

- [0022] 더 깊은 곳에서는, 봉해제의 빠른 수화율(친수성 매트릭스 즉 셀룰로오스 에테르 및 폴리아크릴산 공중합체체의 다른 성분이 보여주는 것에 비해) 때문에 빠른 고형 젤로의 전이가 일어난다. 상기와 같은 봉해제의 빠른 수화율은 새로운 표면을 만드는 타블렛의 건조층의 점진적인 박리(매트릭스를 구성하는 폴리머의 팽창을 빠르게 한다) 때문인 것인데, 젤리상태의 형성을 촉진시키고, 질 상피에 부착되어 있는 시간이 감소된다.

발명의 상세한 설명

- [0023] 본 발명에 따른 질 타블렛의 목적은 그것을 빠르게 활성화시켜 액상의 분비물의 양이 적은 경우라도 질 강(vaginal cavity)과 같은 환경에서 치료효과를 연장시키는 것이다. 방출 메카니즘은 팽창된 폴리머를 통해서 약이 분해되거나 젤 매트릭스의 점진적인 침식이나 용해에 따른다. 상기 고형 및 반고형 제품이 가지는 주요 장점으로는 낮은 생산 비용, 액상 또는 유기 용제의 불사용, 어플리케이터를 사용하지 않는 자가투약의 편의성, 활성화 단계에서 젤과 동일한 농도(consistency), 국소 자극 증상의 회피, 빠른 생접착성, 방출 제어 약물 전달에 있어서 잔존 시간의 연장, 낮은 투약 간격, 화학적 및 물리적 안정성의 증대와 같은 것이 있다.
- [0024] 질 생접착성 방출 제어 매트릭스 타블렛의 제조방법은 하기와 같은 약의 제조에 사용가능한 부형제 즉, 1종 이상의 셀룰로오스 에테르, 1종 이상의 봉해제(disintegrant) 및 1종 이상의 폴리아크릴산 공중합체를 포함하는 매트릭스 혼합물을 준비하는 단계(i)를 포함한다.
- [0025] 상기와 같이 준비된 매트릭스 혼합물(i)에 1종 이상의 약 및 충전제, 버퍼, 계면활성제, 바인더, 활제, 항산화제, 퀼레이트제, 윤활제와 같은 기능적 부형제로 이루어진 혼합물(ii)을 추가하여 혼합한다. 이렇게 하여 최종 혼합물(iii)을 얻는다.
- [0026] 상기 최종 혼합물(iii)은 과립으로하거나 직접 압착하여 최종적으로 생접착성 방출 제어 질 타블렛을 얻을 수 있다. 바람직하게는 상기 최종 혼합물을 압착하기 전에 마지막 구성성분으로서 윤활제를 최종 혼합물(iii)에 추가할 수 있다. 통상적인 과립 제조 과정을 사용하여 매트릭스 혼합물(i), 약 부형제 혼합물(ii) 또는 최종 혼합물(iii)의 유동학적 특성과 압축률 특성을 향상시킬 수 있다.
- [0027] 생접착 특성은 카보머(carbomers)로 알려진 폴리머를 기초로 한 폴리아크릴산에 의해 달성된다. 상업적으로 이용가능한 다양한 등급의 카보머가 사용될 수 있다. 상기 카보머는 분자량 및 가교결합구조 혹은 잔여 성분(residual components) 정도에 따라 다양한다.
- [0028] 상기 폴리아크릴산 폴리머 중에서, 다이비닐글리콜과 가교 결합한 폴리아크릴산 가교결합체인 폴리카르보필이 바람직하다. 이 물에 대해 불용성인 폴리머는 약 4.5의 pKa를 가지며, 물에서 자신의 중량보다 60배 내지 100배의 중량을 물을 흡수한다. 이러한 폴리아크릴 폴리머는 R.C. Rowe 등이 저술한 "제약 부형제에 대한 핸드북(Handbook of Pharmaceutical Excipients, 제약 신문 및 미국 제약 연합, 2003)에 상세하게 개시되어 있다.
- [0029] 방출 제어 특성은 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose), 하이드록실프로필셀룰로오스(hydroxylpropylcellulose), 하이드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethylcellulose), 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 셀룰로오스 아세테이트(cellulose acetate)와 같은 셀룰로오스 에테르(cellulose ethers), 이들의 유도체 및 이들의 혼합물에 의해 이루어진다.
- [0030] 이러한 에테르는 점도나 치환물에 따라 다양한 제품이 상업적으로 유통되고 있다. 바람직하게는 셀룰로오스 에테르는 점도의 범위는 약 15cP 내지 100,000cP(2% 수용액, 20°C)인 것이다. 상기 셀룰로오스 에테르는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose), 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose) 및 메틸셀룰로오스(methylcellulose)인 것이 바람직하다. 본 발명에 사용되는 봉해제로는 하기에 요약된 물질 중에서 선택하거나 이들의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0031] 가교된 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(cross-linked sodium carboxymethylcellulose), 크로스포비돈(crospovidone)과 같은 가교된 폴리비닐피롤리돈(cross-linked polyvinylpyrrolidone) 등 변형 셀룰로오스, 옥수수 전분, 감자 전분과 같은 천연 전분(natural starches), 스타치 1500과 같은 직접 압착 전분, 카르복시메틸전분(carboxymethylstarches)나 전분 글리콜산 나트륨(sodium starch glycolate) 등의 개질 전분, 아밀로오스(amylose), 알긴산(alginic acid) 및 알긴산 나트륨(sodium alginate), 미결정 셀룰로오스(microcrystallinebe)와 같은 전분 유도체.

- [0032] 봉해제로 가교된 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(Cross-linked sodium carboxymethylcellulose) 및 크로스포비돈(crospovidone)가 바람직하다. 바람직하게는, 친수성 매트릭스의 조성물은 (i)셀룰로오스의 에테르(에테르들) 30 내지 90 중량%, 폴리아크릴릭 산 유도체(폴리아크릴릭산 유도체들) 0.5 내지 40 중량%, 봉해제(들) 2 내지 50중량%인 것으로, 매트릭스 조성물과 약은 각각 타블렛 100중량%에 대해 약 5 내지 60 중량%, 약 2 내지 70중량%이다. 더욱 바람직하게는 친수성 매트릭스의 조성물은 (i) 셀룰로오스의 에테르(에테르들) 40 내지 80 중량%, 폴리아크릴 산 유도체(폴리아크릴산 유도체들) 2 내지 40 중량%(바람직하게는 2 내지 30중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 20 중량%), 봉해제(들) 5 내지 40중량%인 것으로, 매트릭스 조성물과 약은 각각 타블렛에 대해 약 20 내지 40 중량%, 약 5 내지 50 중량% 이다.
- [0033] 질 타블렛의 방출 제어 특성은 가용성 및 불용성 충전제의 제형의 유무 및 이들의 중량비에 의해 변형될 수 있다. 불용성 부형제는 미결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 삼염기성 인산 칼슘(calcium phosphate tribasic), 이염기성 인산칼슘(dibasic calcium phosphate), 황산 칼슘(calculus sulphate) 및 인산 이칼슘(dicalcium phosphate)에서 선택될 수 있다. 인산이칼슘(dicalcium phosphate)은 무수(anhydrous) 인산 이칼슘 또는 수화(hydrated) 인산이칼슘을 사용할 수 있다. 수용성 부형제는 락토오스(lactose), 솔비톨(solbitol), 자일리톨(xylitol), 만니톨(mannitol), 아밀로오스(amylose), 텍스트로오스(dextrose), 푸마르산(fumaric acid), 시트르산(citric acid), 타르타르산(tartaric acid), 락트산(lactic acid), 말산(malic acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 숙신산(succinic acid), 다양한 분자량을 가진 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycols), 수용성 하이드록시알킬셀룰로오스(hydroxyalkylcelluloses), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidones), 젤라틴(gelatins), 탄산 나트륨(sodium carbonate) 및 중탄산나트륨(sodium bicarbonate)에서 선택될 수 있다.
- [0034] 폐경기 전후의 여성의 질 분비물의 광범위한 pH 범위의 균형을 맞추기 위해 상기 제형(dosage forms)은 1종 이상의 완충제를 포함시켜 약 방출 프로파일을 더욱 재현 가능하도록 한다. 다양한 완충제 중에서, 칼슘 락테이트/락트산 시스템(calcium lactate/lactic acid), 시트르산/시트르산 나트륨(citric acid/sodium citrate) 시스템, 무수, 일수산화(monohydrate) 또는 탈수(dihydrate)인 제일인산나트륨(monobasic sodium phosphate)이 바람직한데, 건강한 폐경 전 여성의 생리학적 질 분비물의 산도와 거의 유사한 산도를 나타내기 때문이다. 또한, 완충제의 잇점 중 하나는, 팽창된 상태에서 pH값을 3.0 이하로 상당히 낮추어 사용되는 생접착성 폴리머(카보머, carbomer와 같은)의 생체 내 점도가 더욱 재현 가능해진다는 점이다.
- [0035] 본 발명의 친수성 매트릭스 정제(matrix tablets)의 생접착성 및 팽창 범위는 실험예에서 설명된 방법에 따른 조직 분석(texture analysis)의 방법으로 측정하였다. 실험실 조건에서 USP XXVIII 나 EP 5판에 설명된 용출 기구 중 하나를 사용하여 약 방출 실험을 더욱 유리하게 수행할 수 있다. 본 발명은 질을 통해 전달되는 약물이라면 어느 것이나 적용이 가능하다. 편리하게는, 약제학적으로 허용가능한 계면활성제를 제제에 일부 포함시켜 수성 매체에서 낮은 용해도를 보이는 용출활성율을 증대시킬 수 있다.
- [0036] 본 발명에서 목적으로 하는 방출 제어 생접착성 질 타블렛에 포함될 수 있는 다양한 약 중에서, 외음부질 캔디다증(*vulvovaginal candidiasis*)의 치료에 사용되는 항진균제(antimycotics)가 있다. 상기 외음질 캔디다증은 일반적으로 캔디다 알비칸(*Candida Albicans*)에 의한 감염에 의한 것으로 약 75%의 여성이 적어도 1회의 감염경험이 있다고 한다.
- [0037] 항진균제(antimycotic agent)는 천연 또는 합성의 항진균제로 알려진 것으로 부터 선택될 수 있다. 활성제(active agent)는 유리 산이나 유리 염기 혹은 이의 염 형태 등 유리 형태(free form)로 되어 있을 수 있다.
- [0038] 예를 들어,
- [0039] 시클로피록스(ciclopirox), 릴로피록스(rilopirox), 피록톤(piocetone), 시클로피록스 오라미넬(ciclopirox olamine1)과 같은 1-하이드록시-2-피리돈 컴파운드(1-hydroxy-2-pyridone compounds) 및 이의 염, 미국 특허 공보 4, 957,730에 개시된 것과 같은 1-하이드록시-2-피리돈 컴파운드(1-hydroxy-2-pyridone compounds), Butoconazole과 같은 이미다졸 유도체 및 이의 염;
- [0040] 클로트리마졸(Clotrimazole), 에코나졸(Econazole), 이소코나졸(Isoconazole), 케토나졸(Ketoconazole), 미코나졸(Miconazole), 티코나졸(Tioconazole), 비포나졸(Bifonazole), 펜티코나졸(Fenticonazole) 및 옥시코나졸(Oxiconazole);
- [0041] 폴리엔 유도체 및 이의 염 즉 니스타틴(Nystatin), 나타마이신(Natamycin) 및 암포테리신(Amphotericin);
- [0042] 알릴아민 유도체 및 이의 염, 예를 들어, 나프티핀(Naphtifine) 및 터비나핀(terbinafine);

- [0043] 트리아졸 유도체 및 이의 염, 예를 들어 플루코나졸(Fluconazole), 이트라코나졸(itraconazole), 터코나졸(terconazole) 및 비코나졸(virconazole);
- [0044] 모르폴린 유도체 및 이들의 염, 예를 들어, 미국 특허공보 A-5/120,530호에 개시된 아몰로핀(amorolfine) 및 모르폴린(morpholines);
- [0045] 그리세오플빈 및 관련 화합물, 예를 들어 그리세로풀빈;
- [0046] 산성 화합물, 예를 들어, 운데실렌 산 및 이의 염, 특히, 운데실렌산의 아연 및 칼슘염;
- [0047] 툴나프테이트 및 이의 염; 및
- [0048] 플루시토신 및 이의 염.
- [0049] 상기 항진균제는 1-하이드록시 2-피리돈 화합물 및 이의 염으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 상기 항진균제는 또한 식물 추출물과 같은 천연 재료에서 선택될 수 있다. 이러한 식물 추출물의 예로써, 티트리오일(Melaleuca alternifolia), 라벤더 오일(Lavandula officinalis chaix) 및 님 나무(neem tree, Azadirachta indica) 일 추출물이 있다.
- [0050] 상기 항진균제는 단독으로 사용되거나 다른 항진균제와 혼합하여 사용될 수 있다. 특히, 만약 상기 항진균제의 성분이 천연성분이라면, 이를 혼합하여 사용하는 것이 바람직하다. 바람직한 혼합물은 티트리오일, 라벤더 오일 및 님 나무(neem tree)의 일 추출물을 혼합한 것이다.
- [0051] 상기 항진균제의 양은 이의 구조, 항균제의 활성 및 타블렛으로부터의 방출 비율에 따라 매우 다양하다. 일반적으로, 상기 항진균제의 유효량(effective amount), 즉, 감염된 미생물을 죽이는데 효과적인 양, 일반적으로 평균 억제 농도(mean inhibitory concentration, MIC)보다 수십배에서 수백배 많은 것인 유효량이 본 발명에 따라 상기 혼합물에 포함될 수 있다. 따라서, 상기 항진균제의 양은 단위정당 1 내지 1000mg, 더욱 바람직하게는 5 내지 500mg, 가장 바람직하게는 10 내지 250mg이 포함될 수 있다.
- [0052] 본 발명의 방출 제어 생합착 질 타블렛에 포함될 수 있는 다른 활성약(active drug)은 다른 세균성 질염, 트리코모나스증 또는 외음부 감염을 치료할 수 있는 항균물질이나 항생제가 더 포함될 수 있다. 상기 항생제는 공지의 항생제로부터 선택될 수 있다. 상기 항균제는 유리산이나 염 또는 이의 염의 형태인 유리형인 것일 수 있다.
- [0053] 예를 들어,
- [0054] 아미노글리코사이드(aminoglycosides) 및 이의 염, 예를 들어, 아미카신(Amikacin), 아프라마이신(Apramycin), 아베카신(Arbekacin), 디베카신(Dibekacin), 젠타미신(Gentamicin), 카나마이신(kanamycin), 네오마이신(Neomycin) 네틸마이신(Netilmicin), 시소마이신(Sisomicin), 스트렙토마이신(Streptomycin), 디하이드로스트렙토마이신(Dihydrostreptomycin), 토브라마이신(tobramycin);
- [0055] 테트라사이클린 및 이의 염, 예를 들어, 클로르테트라사이클린(Chlortetracycline), 데메클로사이클린(demeclocycline), 독시사이클린(doxycycline), 리메사이클린(lymecycline), 메클로사이클린(meclocycline), 메타사이클린(methacycline), 미노사이클린(minocycline), 옥시테트라사이클린(oxytetracycline), 로리테트라사이클린(roxitetraacycline), 테트라사이클린(tetracycline);
- [0056] 맥로라이드(macrolides) 및 이의 염, 예를 들어, 아지트로마이신(Azithromycin), 세트로마이신(Cetromycin), 클라리트로마이신(Claritromycin), 디리트로마이신(Dirithromycin), 에리트로마이신(Erythromycin), 플루리트로마이신(Flurithromycin), 조스아마이신(Josamycin), 키타스마이신(Kitasamycin), 미데카마이신(midecamycin), 올레아도마이신(Oleandomycin), 프리스티나마이신(Pristinamycin), 달포프리스틴(Dalfopristin), 로키타마이신(Rokitamycin), 록시트로마이신(roxitromycin), 스피라마이신(Spiramycin), 텔리트로마이신(Telithromycin), 텔미코신(Tilmicosin), 트로레아도마이코신(Troleandomycin), 티로신(Tylosin), 비기니아마이신(Virginiamycin);
- [0057] 퀴놀론(quinolones) 및 이의 염, 예를 들어, 시프로플록사신(Ciprofloxacin), 디프록사신(Difloxacin), 에녹사신(Enoxacin), 레보프록사신(Levofloxacin), 로메프록사신(Lomefloxacin), 목시프로사신(Moxifloxacin), 날리딕스 산(Nalidixic Acid), 노프록사신(Norfloxacin), 오프록사신(Ofloxacin), 옥솔린산(Oxolinic Acid), 페프록사신(Pefloxacin), 피페미드산(Pipemidic Acid), 루프록사신(Rufloxacin), 테마프록사신(Temafloxacin);

- [0058] 설피아미드(sulfonamides) 및 이의 염, 단독으로 사용하거나 디아미노피리딘(diaminopyridines)과 혼합하여 사용, 예를 들어, 코트리목사졸(co-trimoxazole);
- [0059] 페니실린(penicilline) 화합물 및 이의 염, 예를 들어, 암피실린(ampicillin), 옥사실린(oxacillin), 클록사실린(cloxacillin), 디클록사실린(dicloxacillin), 프루클록사실린(flucloxacillin), 아목시실린(amoxicillin), 카르베니실린(carbenicillin), 바캄피실린(bacampicillin);
- [0060] 세팔로스포린(cephalosporins) 및 다른 베타-락탐(β -lactam) 항생제 및 이의 염, 예를 들어, 세파레신(cefalexine), 세파로리딘(cefa loridine), 세팜안돌(cefamandole), 세프포독심(cefpodoxime), 이미페넴(imipenem)과 같은 카르바페넴 유도체(carbapenem derivatives), 아스트레오난(aztreonan)과 같은 모노박탐(monobactams);
- [0061] 린코사미드(lincosamides) 및 이의 유도체, 예를 들어, 클린다마이신(clindamycin) 및 린코마이신(lincomycin).
- [0062] 다른 항균제(antimicrobials)는 메트로니다졸(metronidazole), 티니다졸(tinidazole), 니푸라텔(nifuratel)과 같은 항원충성(antiprotozoarian) 항균제(antibacterials) 및 이의 염으로 이루어진 그룹; 또는 벤지다민(benzidamine), 클로렉시딘(chlorexidine) 및 이와 유사한 것들로 이루어진 방부제로부터 선택될 수 있다.
- [0063] 상기 항생제(antibiotic agent)는 단독 혹은 다른 항생제(antibiotic agent) 및/또는 항원충제(antiprotozoarian) 및/또는 항균제(antibacterials) 및/또는 방부제(antispetics), 및/또는 항진균제(antimycotic agent)와 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0064] 상기 항생제(antibiotic agent), 및/또는 항원충제(antiprotozoarian), 및/또는 항균제(antibacterial), 및 또는, 방부제(antispetics)의 양은 이의 구조, 이의 항균활성(antimicrobial activity), 및 타블렛으로부터 약 방출율에 따라 다양하다.
- [0065] 일반적으로, 상기 항생제(antibiotic agent), 또는 항원충제(antiprotozoarian), 또는 항균제(antibacterial), 또는 방부제(antispetics)의 유효량(effective amount), 즉, 감염된 미생물을 죽이는데 효과적인 양은 일반적으로 평균 억제 농도(mean inhibitory concentration, MIC)보다 수십 배에서 수백 배 많은 것인 유효량이 본 발명에 따라 상기 혼합물에 포함될 수 있다.
- [0066] 따라서, 상기 항생제(antibiotic agent), 또는 항원충제(antiprotozoarian), 또는 항균제(antibacterial), 또는 방부제(antispetics)의 양은 단위정당 1 내지 1000mg, 더욱 바람직하게는 5 내지 500mg, 가장 바람직하게는 10 내지 250mg이 포함될 수 있다.
- [0067] 세균성 질염은 질세균총(vaginal flora) 및 질강의 자연적인 산도(4-5의 값에서 전형적인 건강한 폐경전 여성은 7까지 상승한다)의 변경에 관련되어 있기 때문에, 매일 산도를 유지하는데 있어서 질 제형(vaginal dosage form)의 능력은 자연적인 생리학적 조건의 재건을 촉진하여 미생물의 생육에 불리한 환경을 만든다.
- [0068] 따라서, 본 발명의 방출제어 생캡착성 질 타블렛은 락트산(lactic acid), 말산(malic acid), 시트르산(citric acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 숙신산(succinic acid), 타르타르산(tartaric acid) 및 이의 혼합물인 약학적 유기산을 단독으로, 또는 하나 또는 둘 이상의 약과 혼합한 것을 전달하도록 고안되었다.
- [0069] 본 발명의 방출제어 생캡착성 질 타블렛에 포함될 수 있는 활성 약으로는 다음과 같은 것들이 있다:
- [0070] 칼시토닌(Calcitonin), 인슐린(Insulin), 데스모프레신(Desmopressin), 인터페론(Interferons), 엔돌핀(Endorphin) 및 이의 유도체나 단편을 포함한 약학 활성 웨타이드나 단백질 물질;
- [0071] 방출 요소 및 방출 호르몬;
- [0072] 기타 다른 웨타이드 호르몬;
- [0073] 프로게스테론(progesterone) 및 프로게스테론의 천연 혹은 합성 유도체 및 에스트로겐(oestrogen) 및 이의 유도체;
- [0074] 항 바이러스제(antiviral agent) 및 기타 화학요법제;
- [0075] 아시클로비(acyclovir), 펜시클로비(penciclovir) 및 이와 같은 것, 포도필로톡신(podophyllotoxin) 및 이미퀴모드(imiquimod)에서 선택된 항 바이러스제(antibiral agents);
- [0076] 오에스트라디올(oestradiol), 에티니로에스트라디올(ethinyloestradiol), 에스트리올(estriol), 프로메스트리

엔(promestriene), 하이드록시프로게스테론(hydroxyprogesterone), 프로게스테론(progesterone), 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 디하이드로게스테론(dihydroprogesterone), 노메게스트롤(nomegestrol), 노레티스테론(noretisterone), 티볼론(tibolone), 테스토스테론(testosterone), 프라스테론(prasterone), 메스테롤론(mesterolone) 또는 임의의 페토에스트로겐(phytoestrogen).

- [0077] 만성적 조건 또는 계속 재발하는 조건을 가진 여성들은 장기간에 걸쳐 약학적으로 활성화된 제제를 이용하여 치료를 받을 필요가 있다. 그러나, 어떤 약들은 경구적으로 사용했을 때 낮은 흡수력이나 낮은 순응도로 인해서 종종 허용되지 않는 경우가 있다. 더욱이, 상업적으로 입수가능한 국소치료용 제형 예를 들어, 크림, 젤, 폼, 페서리(pessaries) 및 타블렛은 질강에서 잔존하는 시간이 짧아 제한적이어서, 하루 사용량을 늘려야 하며, 이로 인해 환자 순응도가 낮아진다.
- [0078] 따라서, 생접착성 방출 제어 질 타블렛은 그들의 특성 때문에 투약간격을 늘릴 수 있어 국소 약물전달에 위한 모든 약의 경구투여시의 부작용을 상쇄할 수 있는 좋은 방법이다.
- [0079] 본 발명은 하기의 실시예를 통해 더욱 상세하게 설명되나 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

실시예

[0080] 실시예 1. 비교예

[0081] 시클로피록스 올라민(Ciclopirox olamine) 100mg 방출 제어 생접착성 질 타블렛(시편번호 P-06-037)을 공지된 기술에 의해 준비하였다. 상기 타블렛의 조성 및 각 조성의 양은 하기 표 1과 같다.

표 1

성분	양(mg/타블렛)
1. 시클로피록스올라민 Ciclopirox olamine	100.00
2. 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 4,000cps Hydroxypropylmethylcellulose 4,000 cps	157.14
3. 폴리카르보필 Polycarbophil	52.38
4. 셀룰로오스 미결정 Cellulose microcrystalline	125.71
5. 무수 이인산 칼슘 Dicalcium phosphate anhydrous	52.38
6. 만니톨 Mannitol	261.90
7. 실리콘 다이옥사이드 Silicon dioxide	5.24
8. 마그네슘 스테아레이트 Mg Stearate	5.24
총합	760.00

[0083] 상기 1 내지 8의 성분을 혼합하고 로터리 타블렛 기계(ronchi 사)를 사용하여 직접 압착함으로써 타블렛을 제조하였다. 경도가 201N이고 중량이 760mg인 타블렛을 얻었다. 상기 표의 성분 2 및 성분 3은 친수성 매트릭스(i)의 성분(components)이다.

[0084] 실시예 2

[0085] 본 발명에 따라서 시클로피록스 올라민(Ciclopirox olamine) 100mg 방출 제어 생 접착 질 타블렛(시편번호 P-

06-038)을 준비하였다. 타블렛을 제조하는 방법은 상기 실시예 1에 기재된 방법에 따랐다. 포함된 성분의 종류와 양은 다음 표2와 같다.

표 2

성분	양(mg/정제)
1. 시클로피록스 올라민 <i>Ciclopirox olamine</i>	100.0
2. 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 4,000cps <i>Hydroxypropylmethylcellulose 4,000 cps</i>	139.05
3. 폴리카르보필 <i>Polycarbophil</i>	46.35
4. 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 XL <i>Na Carboxymethylcellulose XL</i>	76.00
5. 셀룰로오스 미결정 <i>Cellulose microcrystalline</i>	111.24
6. 무수 이인산 칼슘 <i>Dicalcium phosphate anhydrous</i>	46.35
7. 만니톨 <i>Mannitol</i>	231.75
8. 실리콘 다이옥사이드 <i>Silicon dioxide</i>	4.63
9. 마그네슘 스테라레이트 <i>Mg Stearate</i>	4.63
총합 Total	760.00

[0087] 상기 표 2에서 성분 2, 3 및 4는 친수성 매트릭스 (i)의 요소이다. 경도가 248N인 760mg 중량의 타블렛을 얻었다.

[0088] 실시예 3

[0089] 상기 실시예 1(시편번호 P-06-037) 및 실시예 2(시편번호 P-06-038)에 따른 타블렛을 조직분석 방법을 이용해서 이의 생접착성 효율 및 팽창정도를 살펴보았다. 상기 평균값 사이의 유의차에 대한 실험은 일원분산분석 (one-way ANOVA)을 이용하여 수행되었다. 실험오차에 대해서는 유의수준 $P<0.05$ 로 하여 고려하였다.

[0090] 생접착성은 조직 분석기[1]의 방법으로 평가되었으며, 모의 질내 투여를 위해 돼지의 질 접막(mucosa)이 생물학적 기재로 사용되었다. 탈립력(detachment force)를 측정하기 위해 5dAN 단위의 전지(force cell)를 가진 다이나모터(AG/MC종 Acquat i사) 제어 소프트 웨어를 사용하였다.

[0091] 시료 제조

[0092] 질 접막(Vaginal Mucosa)

[0093] 도살장에서 얻은 질 접막을 수술용 가위를 이용하여 연결된 조직에서 떼어내고 사용 전까지 영하 20°C에서 보관하였다. 상기 접막을 실험 전 해동하고, 결함이 있는지 조심스럽게 육안으로 관찰하고 사이아노아크릴레이트 접착제(cyanoacrylate glue)를 이용하여 장력장치의 바닥에 놓인 강판 위에 이를 놓았다.

[0094] 샘플을 수화시키기 위해, 탈이온수로 적신 거름 종이로 접막을 감싸고, 5분동안 1ml의 탈이온수로 수화시켰다.

[0095] 실험 물질

[0096] 플랫 편치(구경 11.28mm)를 구비한 유압기(Glenrothes사, 영국)를 이용하여 30초 동안 10톤의 압착력을 가하여 170mg의 실험 물질 컴팩트(formulation compact)를 얻었다. 상기 실험 물질 컴팩트(compact)를 사이아노크릴레이트 접착제(cyanoacrylate glue)로 이동성 강철 편치에 붙였다. 상기 실험 물질과 질 점막을 접촉시키고 1.3N의 힘으로 10분동안 일정한 힘을 가하였다.

[0097] 상기 점막접착성 효율은 점막에서 생접착성 컴팩트를 분리하는데 필요한 탈립력(최대 탈립력)을 측정하는 방법으로 측정되었으며, 0.1mm/sec의 일정비율로 10mm를 늘리는 방법을 사용하였다.

[0098] 탈립력 대 신장률(elongation) 곡선의 아래 부분은 두 물질을 분리하는데 들어가는 힘이나 에너지를 나타내기 위해 결정되는 것이다. 상기 스테인레스 스틸 편치는 음성대조(negative control)으로서 사용되었다.

[0099] 실험 데이터를 도 1에 요약하였다.

[0100] 도 1에 표시된 데이터는 시편번호 P-06-037 및 P-06-038제형이 가지는 양호한 생접착성 특성을 나타내는 것이다.

[0101] 특히, 본 발명에 따른 제조방법에 의해 제조된 생접착제는 시편번호 P06-038의 생접착성이 우수한 것으로 나타났다. 시편번호 P-06-037에 대한 실험적 오차값은 통계적으로 유의할 만한 수준이다($P<0.05$). 친수성 생접착성 질 타블렛의 팽창정도는 조직 분석 프로파일링을 이용하여 측정하였다.

[0102] 실험 물질

[0103] 타블렛을 사이아노아크릴레이트 접착제(cyanoacrylate glue)를 이용해서 유리판에 접착하였다. 상기 샘플을 상온에서 유사질액(vaginal fluid simulant, VFS) 200mℓ가 들어있는 비이커에 넣었다. 상기 유사질액은 오웬(Owen) 및 카츠(Katz)[2]에 의해 제안된 조제법을 변형하여 준비하였다.

[0104] 상기 유사질액은 NaCl, 3.51; KOH, 1.40; Ca(OH)₂, 0.222; 락트산, 2.00; 아세트산, 1.00, 글리세롤, 0.16; 요소, 0.4; 글루코오스, 5.0의 조성(g)으로 하였다. 염산을 이용해서 상기 용액의 산도를 4.2로 하였다. 소정의 간격을 두고, 텍스춰 프로파일링, 젤 층 두께 측정 및 응력 변형 곡선(stress-strain curves)의 측정을 위해 팽창된 컴팩트를 취하였다. 수분 침투면의 움직임 및 젤 층 두께에 있어서의 증가는 50dAN 전지를 구비한 소프트웨어로 제어되는 조직 분석기(AG/MC1, Acquati, I)로 측정하였다.

[0105] 조직 분석기는 마이크로프로세서 컨트롤러 다이아모미터로, 이것은 테스트 되는 물질의 응력 변형 곡선의 전체 프로파일을 기록한다. 탐침(probe)은 테스트를 수행하는 동안 탐침에 의해서 접촉하는 저항력을 측정하도록 고안된 분석기 내의 저항력 탐촉자(일종의 센서, force traducer)에 연결되어 있다. 상기 테스트를 수행하는 동안 샘플은 테스트 대의 중앙에 놓였다. 상기 실험에서 직경이 5mm상기 평평한 텁 모양의 둥근 강철 탐침이 사용되었다. 상기 탐침의 속도는 매트릭스의 표면에 약 0.2N의 저항력(초기값)이 측정될때까지 10mm/min의 속도였으며, 탐침은 10mm/min의 속도로 팽창된 매트릭스를 통과하였다. 소정의 저항력(force)이 측정되면, 탐침은 자동적으로 10mm/min의 속도로 되돌아갔다.

[0106] 하기 도 2에 실험 데이터를 정리하였다. 도 2에 나타낸 바와 같이 본 발명의 목적을 대표하는 시편번호 P-06-038 타블렛은 VFS에서 수화시킨 후 15분이 지나자, 요구되는 침투 작업에 의해서 상당히 팽창하였다. 시편번호 P-06-037에 대한 실험 오차는 통계적으로 유의할만한 수준이다($p<0.05$). 시편번호 P-06-038에서 보였던 높은 팽창 정도는 더욱 빠른 생접착성의 표시인 것이다.

[0107] 더욱이, 시편번호 P-06-037 타블렛 보다 약 1/4정도 표준편차가 감소되었는데, 이것은 질강에서 타블렛이 정확하게 치환된 이후, 생체 내 팽창 습성이 더욱 신뢰성 있다는 것을 보여주는 것이다.

[0108] 도 1 및 2를 비교하여 봤을 때, 시편번호 P-06-038의 타블렛은 이 주요 팽창 정도와 관련하여 봤을때 통계적으로 우수한 생접착성을 보이며, 후자는 질 상피에 더욱 빠른 접착성을 가지는 것이 명백하다.

[0109] 실시예 4

[0110] 시클로피록스 100mg 방출 제어 생접착 질 타블렛(시편번호 P-07-022, P-07-039 및 P-07-049)를 본 발명에서 개시한 바와 같이 제조하였다. 시클로피록스(cyclopirox) 과립은 다음에 상술하는 용융 과립 제조방법에 의해

마련하였다. 시클로피록스(cyclopirox) USP 286.65g, PEG 6000 52.50g, 탈크(talc) 10.50g, 실리콘 다이옥사이드(silicon dioxide) 0.35g을 고전단 혼합기(high sheer mixe, Rotolab Zanchetta-I)에 넣었다. 상기 파우더를 20°C에서 800rpm로 5분동안 혼합하고, 상기 혼합된 혼합물을 T를 서서히 30분 동안 800rpm의 속도로 65°C까지 가온하였다. 상기 혼합물을 트레이에 덜어놓고 약 40°C로 냉각하고, 630 μm 크기의 체로 걸렸다. 상기와 같이 얻어진 시클로피록스 과립(효과 81.9%)에 기능성 부형제 및 실시예 1에서 기재한 타블렛 제조용 혼합물을 첨가하였다.

[0111] 하기 표 3에 성분 및 양을 기재하였다.

표 3

성분	P-07-022	P-07-039	P-07-049
	(mg/타블렛)	(mg/타블렛)	(mg/타블렛)
1. 시클로피록스 과립(81.9%) Cyclopirox granules (81.9 %)	122.0	122.0	122.0
2. 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 50 cps Hydroxypropylmethylcellulose 50 cps	139.0	174.0	208.5
3. 카르보머 Carbomer	11.6	11.6	23.2
4. 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 XL Na Carboxymethylcellulose XL	38.0	38.0	38.0
5. 셀룰로오스 미결정 Cellulose microcrystalline	160.8	125.8	79.7
6. 무수 이인산칼슘 Dicalcium phosphate anhydrous	230.0	46.4	230.0
7. 락토오스 모노하이드레이트 Lactose monohydrate	46.4	230.0	46.4
8. Silicon dioxide 실리콘 다이옥사이드	4.6	4.6	4.6
9. 마그네슘 스테아레이트 Mg Stearate	7.6	7.6	7.6
총합	760.0	760.0	760.0

[0113] 경도(hardness)가 315N(시편번호 P-07-022), 314N(시편번호 P-07-039) 및 265N (시편번호 P-07-049)인 중량 760mg인 타블렛을 얻었다. 성분 2, 3, 및 4는 친수성 매트릭스 (i)의 구성성분이다.

[0114] 실시예 5

[0115] 실시예 4(시편번호 P-07-022, P-07-039, P-07-049)에 기재된 타블렛은 변형된 방출 특성을 평가하기 위해 용해도 분석을 하였다. 이를 위하여 사용된 용해 방법의 조건을 다음과 같다. USP 용해 장치 2, 800ml의 인 완충제(phosphate buffer) pH 4.5, 37°C, 50 rpm, n=6, UV 297nm.

[0116] 도 3에 상기 데이터를 정리하였다. 모든 실험샘플은 변형된 방출 특성을 보였다. 이들의 T80%(약물이 80%까지 방출되는 시간)은 각각 141분(시편번호 P-07-039), 274분(시편번호 P-07-022) 및 781분(시편번호 P-07-049)이었다.

[0117] 실시예 6

[0118] 실시예 4에 기재된 타블렛(시편번호 P-07-022, P-07-039, P-07-049)에 대해 생접착성 효율을 평가하기 위해 조직 분석 측정을 실시하였다. 평균값 사이의 유의성은 일원분산분석(one-way ANOVA)에 의해 측정하였다. 오차에 대한 유의성은 P<0.05 수준이었다. 생접착성 특성은 실시예 3에 기술한 내용에 따라 측정하였다.

[0119] 도 4에 실험 데이터를 정리하였다. 도 4에 시편 번호 P-07-022, P-07-039 및 P-07-049의 모든 제제가 대조구(스테인레스 시틸 탐침)와의 탈립력 실험을 통해 명확하게 나타난 바와 같이 모두 생접착성을 가지고 있다. 대조와의 오차에 대해서 통계학적 유의성이 있다($P<0.05$)

[0120] 참고문헌

[0121] [1] Cilurzo F., Minghetti P., Selmin F., Casiraghi A., Montanari L. Polymethacryla salts as new low-swelling mucoadhesive materials, J. Control. Rel., 88 (1): 43-53, 2004

[0122] [2] Owen D.H. and Katz D.F., A Vaginal Fluid Simulant. Contraception, 59: 91-95, 1999

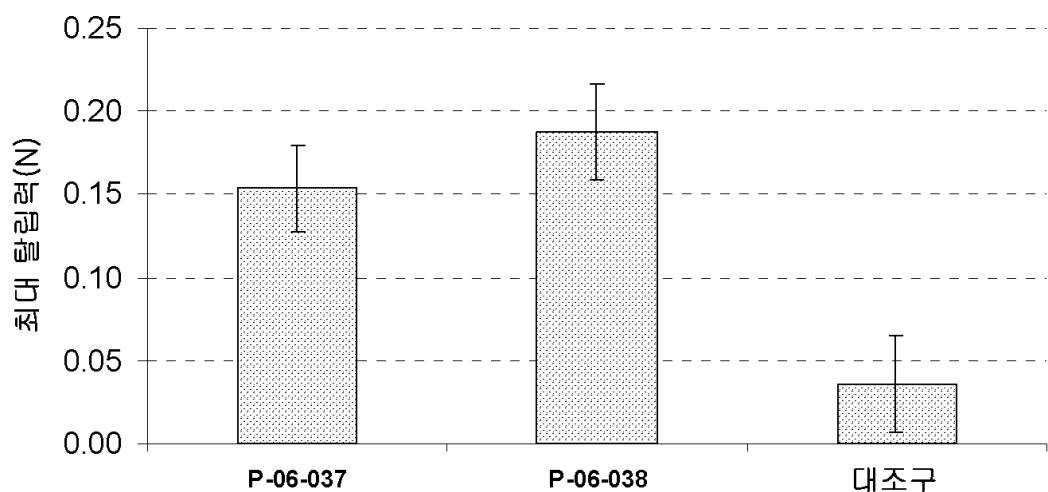
산업상 이용 가능성

[0123] 본 발명에 따른 질 타블렛은 타블렛을 빠르게 활성화시켜 액상의 분비물의 양이 적은 경우라도 질 강(vaginal cavity)과 같은 환경에서 치료효과를 연장시키는 데 효과적이다.

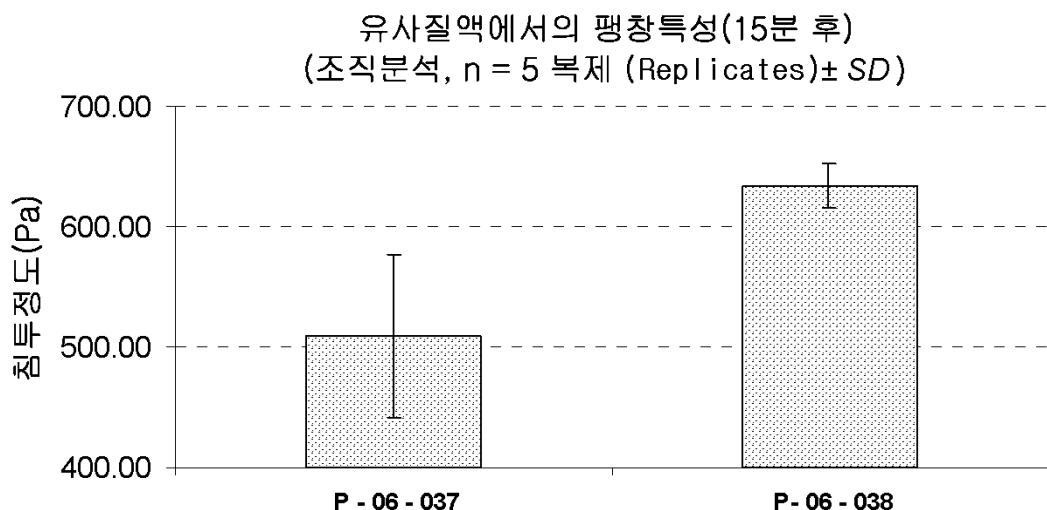
도면

도면1

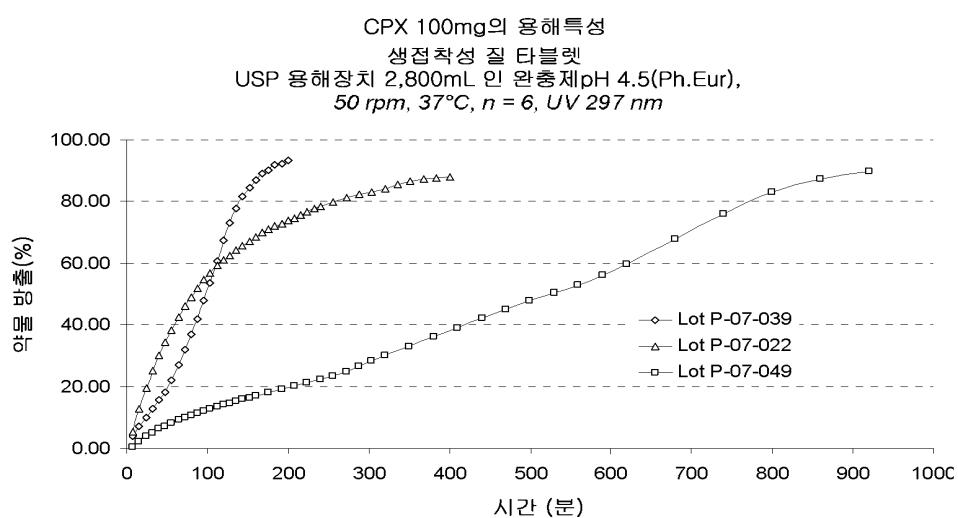
생접착성 특성
(조직분석, $n = 5$ 복제(Replicates) $\pm SD$)



도면2



도면3



도면4

