



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0063559
(43) 공개일자 2015년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 31/19 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7011694
(22) 출원일자(국제) 2013년10월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년05월04일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2013/052554
(87) 국제공개번호 WO 2014/053822
국제공개일자 2014년04월10일
(30) 우선권주장
1217911.5 2012년10월05일 영국(GB)

(71) 출원인
옥스포드 파마사이언스 리미티드
영국 엔더블유1 0엔에이치 런던 캠퍼스 로얄 컬리지
스트리트 2 더 런던 바이오사이언스 이노베이션
센터
(72) 발명자
톰슨 클래어
영국 씨엠22 7엘에스 허트포드셔 비숍'스 스토포드
쉬어링 더 스트리트 델마
브라보 코데로 마르셀로 레오나르도
영국 오엑스2 7에이지 옥스포드셔 옥스포드 비치
크로프트 로드 20
오'헤어 더모트 마이클
영국 오엑스1 3티에이 옥스포드 맨스필드 로드 유
니버시티 오브 옥스포드 케미스트리 리서치 레버
래토리
(74) 대리인
유미특허법인

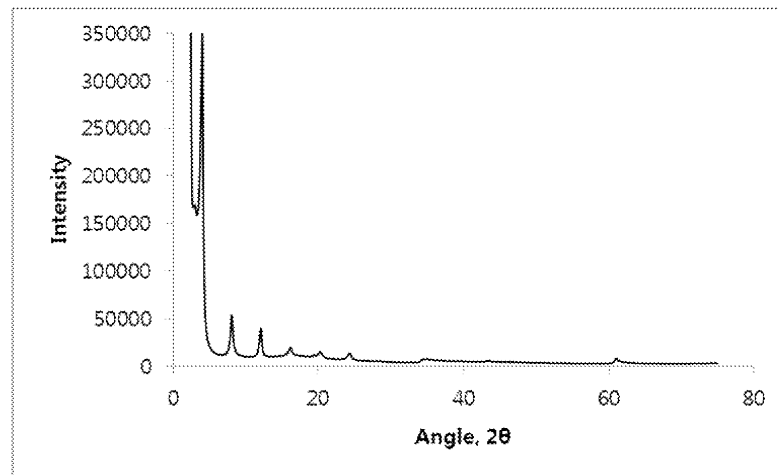
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **충상 이중 수산화물**

(57) 요약

본 발명은 충상 이중 수산화물(LDH) 물질, 특히 인터칼레이트된 활성 음이온 화합물을 가진 개선된 LDH 물질(개선된 LDH-활성 음이온 물질)의 새로운 제조 방법에 관한 것이다. 개선된 LDH-활성 음이온 물질은 이의 높은 수준의 입자 견고도 계수 값에 의해 입증되는 높은 수준의 견고성과, 이온 교환 조건이 걸여된 환경 및/또는 pH > 4인 환경에서 인터칼레이트된 활성 음이온 화합물을 실질적으로 모두 유지시키는 능력으로 특징된다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 9/143 (2013.01)

A61K 9/1611 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하나 이상의 활성 음이온 화합물이 인터칼레이트 되어 있는 하나 이상의 LDH 물질을 포함하는 개선된 LDH-활성 음이온 물질로서,

상기 LDH-활성 음이온 물질은 4.0 이상의 입자 견고도 계수 (Particle Robustness Factor) 값을 가지며,

상기 입자 견고도 계수는 백그라운드 세기가 0인 실리콘 웨이퍼 표준물질을 이용하여 표준화한 X선 분말 회절에서 수득된 4종의 주 피크들의 τ (τ) 평균 값과 동일하며;

상기 τ (τ)는 Scherrer 등식:

$$\tau = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta}$$

에 의해 정의되는 것을 특징으로 하는 개선된 LDH-활성 음이온 물질.

청구항 2

제1항에 있어서,

하나 이상의 활성 음이온 화합물이 인터칼레이트되어 있는 하나 이상의 LDH 물질을 포함하며,

상기 하나 이상의 활성 음이온 화합물은, 이온 교환 조건이 걸여된 환경 및/또는 pH >4인 환경에서, 30분 이내에 상기 LDH-활성 음이온 물질로부터 총 5 중량% 이하로 누출되며; 30분 이후에는 상기 하나 이상의 활성 음이온 화합물이 상기 LDH-활성 음이온 물질로부터 실질적으로 추가로 누출되지 않는 것을 특징으로 하는, 개선된 LDH-활성 음이온 물질.

청구항 3

하나 이상의 활성 음이온 화합물이 인터칼레이트 되어 있는 하나 이상의 LDH 물질을 포함하는 개선된 LDH-활성 음이온 물질로서,

상기 하나 이상의 활성 음이온 화합물은, 이온 교환 조건이 걸여된 환경 및/또는 pH >4인 환경에 있을 경우, 30분 이내에 상기 LDH-활성 음이온 물질로부터 총 5 중량% 이하로 누출되며; 30분 이후에는 상기 하나 이상의 활성 음이온 화합물이 상기 LDH-활성 음이온 물질로부터 실질적으로 추가로 누출되지 않는 것을 특징으로 하는, 개선된 LDH-활성 음이온 물질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한항에 있어서,

상기 하나 이상의 활성 음이온 화합물이 NSAIDS, gaba-유사체, 항생제, 스타틴류, 안지오텐신-변환 효소 (ACE) 저해제, 항히스타민제 및 도파민 전구체, 항-미생물제, 정신자극제 (psychostimulant), 프로스타글란딘, 항-우울제, 항-경련제, 응혈제, 항암제, 면역억제제, 완하제 (laxative), 염료 화합물, 농화학제 (agrochemical), 의약품 및 식품 보충제, 및 식품, 음료 및 약제에 사용되는 분자 또는 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 개선된 LDH-활성 음이온 물질.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 활성 음이온 화합물이 이부프로펜 (Ibuprofen), 나프록센 (Naproxen) 또는 디클로페낙 (diclofenac)인 것을 특징으로 하는, 개선된 LDH-활성 음이온 물질.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한항에 있어서,

상기 활성 음이온 화합물이 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질인 것을 특징으로 하는, 개선된 LDH-활성 음이온 물질.

청구항 7

어플리케이션 (application)에서 캐리어, 저장 시스템 또는 전달 시스템으로서의 제1항 내지 제6항에 따른 개선된 LDH-활성 음이온 물질의 용도로서,

상기 인터칼레이트된 활성 음이온 화합물은 이온 교환 조건이 결여된 환경 및/또는 pH >4인 환경에서 LDH 내에 실질적으로 유지되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 8

풍미 (taste), 화끈거림 (burn) 또는 자극 (irritation) 은폐용 어플리케이션 (application), 경구 약제 및/또는 식품 및/또는 음료 어플리케이션, 경구 또는 비-경구 어플리케이션에서의 제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 따른 개선된 LDH-활성 음이온 물질의 용도로서,

상기 인터칼레이트된 활성 음이온 화합물은 이온 교환 조건이 결여된 환경 및/또는 pH >4인 환경에서 LDH 내에 실질적으로 유지되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 따른 물질을 포함하며,

건조 과립제, 정제, 캡슐제, 수용액제, 비-수성 액제, 수성 현탁제, 비-수성 현탁제, 정제, 과립제, 로젠제 (lozenges), 필름제, 캡슐제, 산제, 발포성 제형, 볼 및 설하 제제 (sub-lingual format), 겔제, 시럽제 및 검 (gum) 형태로부터 선택되는, 제형.

청구항 10

소비자 또는 환자의 입안, 구강, 후두부 또는 위장관에서 실질적으로 제로 수준의 미각 (taste sensation), 화끈거림 또는 자극을 나타내는 풍미, 화끈거림 또는 자극 은폐성 제형의 제조 방법으로서,

제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 따른 하나 이상의 개선된 LDH-활성 음이온 물질을, 건조 과립제, 정제, 캡슐제, 수용액제, 비-수성 액제, 수성 현탁제, 비-수성 현탁제, 구강 봉해 정제, 구강 봉해 과립제, 로젠제, 필름제, 캡슐제, 산제, 발포성 제형, 볼 및 설하 제제 (sub-lingual format), 겔제, 시럽제 및 검 형태로부터 선택되는 형태로 제형화하는 단계를 포함하는 것인, 제조 방법.

청구항 11

하기 단계를 포함하는 개선된 LDH-활성 음이온 물질의 제조 방법:

- 분산 액체에 미리-분리된 (pre-isolated) LDH-활성 음이온 출발 물질을 분산시킨 다음, 제조된 현탁물을 가열 및 교반하는 단계;
- 가열된 현탁물을 냉각시키고, 상기 현탁물로부터 가열 처리된 LDH-활성 음이온 물질을 분리하는 단계;
- 상기 가열 처리된 LDH-활성 음이온 화합물을 세척하고, 일정한 무게가 되도록 건조하여, 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 수득하는 단계.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 층상 이중 수산화물 (LDH) 물질, 특히 활성 음이온성 화합물이 인터칼레이트된 LDH 물질 (LDH-활성형 음이온 화합물)의 새로운 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, 고도의 견고성과 인터칼레이트된 활성 음이온 화합물의 보유력을 특징으로 하는, 새로운 LDH-활성형 음이온성 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, 활성 음이온 화합물-저장 및/또는 활성 음이온 화합물-캐리어 및/또는 활성 음이온 화합물-전달 시스템에서의 상기한 새로운 LDH-활성형 음이온성 화합물의 용도; LDH-활성형 음이온 화합물을 포함하는 제형, 특히 활성

[0001]

음이온의 미각, 자극 및/또는 그외 원치않은/부정적인 특성을 숨기거나 및/또는 줄이기 위한 LDH-활성형 음이온 화합물을 포함하는 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 층상 이중 수산화물 (LDH)에 대한 리뷰는 Chemistry in Britain, 1997년 9월 59-62 페이지에 기술되어 있다. 간략하게는, 이 물질은 1가 금속 수산화물과 3가 금속 수산화물이 혼합된 것이거나, 또는 2가 금속 수산화물과 3가 금속 수산화물이 혼합된 것으로서, 층간 음이온에 의해 상쇄되는 과도한 양전하를 띠고 있다. 이러한 물질은 하기 식으로 표시될 수 있다:

[0003] $[M^{I}_{(1-x)}M^{III}_x(OH)_2]^{n+} A^{z-}_{n/z} \cdot yH_2O$ 또는

[0004] $[M^{II}_{(1-x)}M^{III}_x(OH)_2]^{x+} A^{z-}_{x/z} \cdot yH_2O$

[0005] 상기 식에서, M^I , M^{II} 및 M^{III} 는 각각 1가, 2가 및 3가 양이온으로서, 수산화물 층에서 팔면체 위치를 차지하고 있으며; A^{z-} 는 층간 전하-보상 음이온 (interlayer charge-compensating anion)이며; z 는 정수이고; $n = 2x-1$ 이고; x 는 <1이고; y 는 ≥ 0 이다.

[0006] LDH 물질의 제조 방법은 충분히 기록되어 있으며, 이온 교환, 공-침전, 재수화, 2차 인터칼레이션, 재-공침전 및 주형 합성 (templated synthesis)을 포함하며, 예를 들어 He et al., Struct. Bond. 2006, 119, p.89-119를 참조한다. 최근 들어, US2010/0233286 A1 (Lu and Xu)에서는 적절한 금속 이온을 함유한 혼성 금속 이온 용액을 제조하는 단계 및 상기 용액에 알칼리 물질, 예를 들어 알칼리 용액을 첨가하여 LDH 입자를 형성하는 단계를 포함하는 공-침전 방법을 개시하였다. 일반적으로, 알칼리 용액은 수산화 나트륨 용액이며, 선택적으로 여기에 중탄산 나트륨 또는 탄산 나트륨이 첨가되지만, 그외의 것들도, 예를 들어 암모니아 용액, KOH, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 및 메틸아민과 에틸아민 등의 유기 아민도 알려져 있다. 이 방법을 이용하면, Cl^- (출발 물질 염화 금속의 카운터 염화 염으로부터 유래됨), NO_3^- (출발 물질 질산 금속의 카운터 질산 염으로부터 유래됨) 및 CO_3^{2-} (알칼리 용액의 일부로 사용된 $NaCO_3$ 로부터 유래됨) 등의 하나 이상의 단순 음이온이 인터칼레이트된 LDH 물질의 제조가 가능하다. 대개 LDH 생성물은, 예를 들어, $MgCl_2$ 및 $AlCl_3$ 용액을 NaOH와 Na_2CO_3 를 함유한 알칼리 용액으로 공-침전하였을 때 $Mg_3Al(OH)_8(CO_3)_{0.5} \cdot H_2O$ 가 형성되어, 인터칼레이트된 음이온 혼합물을 포함하게 되며, 즉, LDH 물질에 CO_3^{2-} 가 인터칼레이트된다. U2010/0233286 A1의 다른 특징은 "열수 (hydrothermal)" 단계로 LDH 입자를 처리하는 것이다. 이는, LDH 입자의 크기를 줄이고, 평균 입자 크기에서 약 $\pm 20\%$ 의 좁은 입자 크기 분포를 가지게 할 수 있는 방법으로 기술되어 있다. 수득되는 생성물은 수중에서 안정적이며 잘 분산된 LDH 입자 현탁물이다. 열수 처리는 수중 공-침전 공정에 의해 형성된 LDH 물질을 분산시키는 단계 및 이 분산물에 $80^\circ C - 150^\circ C$ 의 온도에서 1 - 144시간 동안 오토클레이브에서 열처리하는 단계를 포함한다. 이러한 종래 기술에 따른 공정을 수행하는 동안, 바람직하게는 보일링 (boiling)이 억제된다. 변형된 LDH 입자는 물 제거, 예를 들어 건조, 여과 또는 원심 분리한 다음 분리된 LDH 입자를 건조함으로써 열수 처리된 현탁물로부터 회수할 수 있다.

[0007] 공-침전 이후의 추가적인 이온 교환 공정은 보다 크고 보다 복잡한 층간 음이온을 LDH 물질에 도입하기 위한 한 가지 방법으로 보고되어 있다. 예를 들어, EP0987328(B1) (Choy 및 Kwak)은 뉴클레오시드-5'-모노포스페이트, 뉴클레오시드-5'-트리포스페이트, DNA 및 RNA 등의 유전자를 저장 및 수송할 수 있는 LDH/바이오-무기 하이브리드 컴포지트를 개시하고 있으며, 이는 3 단계를 이용하여 제조되는데, 제1 단계에서는 알칼리 물질을 2가 금속 (M^{II}) (예, $Mg(NO_3)_2$)과 3가 금속 (M^{III}) (예, $Al(NO_3)_3$)을 포함하는 혼성 금속 수용액에 첨가한다. 제2 단계는 제1 단계로부터 수득되는 반응 산물, 즉, 전하 보상 음이온 (오리지널 2가 및 3가 금속 출발 물질로부터 유래됨 (예, OH^- , NO_3^-))으로 인터칼레이트된 안정적인 층상 이중 수산화물 (LDH)을 분리하는 단계이다. 제3 단계는 이들 인터칼레이트된 보상 음이온을 원하는 유전자, DNA 또는 RNA의 음이온 종과 이온 교환 반응을 수행하는 단계이다. 이로써, 일반식 $[M^{II}_{(1-x)}M^{III}_x(OH)_2][A^{0-}_{BiO}]_{x/n} \cdot yH_2O$ 의 화합물이 생성된다. 매우 유사한 공-침전/이온 교

한 공정으로는, 외관상 "높은 수준의 결정형" 스테아레이트 및 올리에이트로 인터칼레이트된 층상 이중 수산화물을 제조하는 W02010/089691A1, "양호한 결정상 구조"를 가진 글리포신-LDH를 기술한 CN101597474B, 및 폴리옥소메탈레이트가 인터칼레이트된 균일한 층상 이중 수산화물을 기술한 EP0550415 A2에 언급되어 있다. 그러나, 후술하는 바와 같이, 본 출원인은, 실제, 이러한 방법에 의해 제조되는 LDH-활성 음이온 물질이 결정체인 것으로 보이지만, 이들 생성물이 가진 견고성 정도는 본 발명의 개선된 LDH-활성 음이온 물질 보다 현저하게 낮으며, 어떠한 경우에도 본 발명에 의해 해결되는 문제들을 해소시킬 수 있는 물질을 제공하지 못한다는 것을 알게 되었다.

[0008]

그외 종래 기술 분야에서는, 예를 들어, EP 1341556(B1)에서는, 전술한 유사한 공-침전/이온 교환 방법을 이용하여 $[LiAl_2(OH)_6]Cl \cdot H_2O$ 또는 $Ca_2Al(OH)_6NO_3 \cdot xH_2O$, (아마, 공-침전 반응을 통해 제조됨) 등의 호스트 LDH 화합물을 출발물질로 사용한 다음 이 호스트 LDH를 바람직한 약제학적으로 활성인 음이온 화합물의 염과 반응시키는 이온 교환 반응을 이용하는, 약제학적으로 활성인 음이온 화합물로 인터칼레이트된 LDH 물질을 포함하는 약물 전달 시스템의 제조 방법을 개시하고 있다. 인터칼레이트된 LDH-약제학적 활성 음이온 물질은 여과에 의해 반응 혼합물로부터 분리되며, 이후 과량의 탈이온수와 아세톤으로 세척 후 공기 중에서 건조된다. 이 LDH-활성 음이온 물질의 이점은 활성 음이온 화합물을 천천히 방출하여 서방형(sustained)/제어 방출형 약물 전달 시스템을 제조할 수 있다는 것으로 기술되어 있다. 이러한 종래 기술에 따른 결과에 따르면, 상기 LDH-약제학적으로 활성인 음이온 물질은 pH 4 및 pH 7에서 처음 5분 이내에 약제의 60-80%를 방출하고, 40-60분에 걸쳐 나머지 20-40%를 방출한다.

[0009]

Silion 등이 Journal of Materials Science, Vol. 21 (11), 2010에 보고한 연구는 LDH에 인터칼레이트된 케토프로펜의 시험관내 및 생체내 행태에 관한 것이다. 인터칼레이트된 물질은 전술한 바와 동일한 이온 교환 방법을 이용하여 제조되며, 간행물에서 광범위한 XRD 피크들과 방출 프로파일에 의해 확인되는 바와 같이, 테스트한 물질들은 규칙성이 불량한 구조를 가진다. 더욱이, 인터칼레이트된 물질은 pH 7.4에서 케토프로펜의 약 10%를 약 30분내에 방출하고, 나머지는 시간 경과에 따라 방출한다.

[0010]

중국 특허 CN1299616C는 하기 단계를 포함하는 공-침전 공정을 통해 식품 보존제 화합물이 인터칼레이트된 LDH 물질의 제조 방법을 기술하고 있다: 다이- 및 트리-금속 염과 식품 보존제 물질 (FP)을 수산화 나트륨과 질소 하 pH 7 - 12에서 반응시키는 단계 및 2-72시간 동안 15-150°C로 열처리하여 바람직한 FP-LDH 물질을 수득하는 단계. 이 FP-LDH 물질의 목적은 식품에서 식품 보존제를 느리게 방출 (1-60일간)하는 것이다. 도면들에 따르면, pH 4.5 이상에서, 식품 보존제 물질의 10% 이상이 거의 즉각적으로 방출되고, 나머지는 수시간에 걸쳐 방출된다. 이러한 종래 기술에 의해 제조된 FP-LDH 물질이 견고하지 않다는 것을 의미하는 낮은 세기 (CPS) 값이 XRD 패턴에 기록되어 있다.

[0011]

중국 특허 CN 1297276C는 공-침전 공정을 통한 서방형의 인터칼레이트된 5-아미노살리실릭산 (5-ASA)-LDH 물질의 제조 방법을 기술하고 있다: 2종의 가용성 금속 염과 5-아미노살리실릭산을 pH 6 - 10에서 수산화 나트륨과 반응시키고, 이를 15 - 70°C에서 12 - 72시간 동안 열처리함. 도 3에 제시된 서방성 결과는, pH 6.9에서, 많게는 5-ASA의 40%가 거의 즉각적으로 방출되며, 나머지는 시간 경과에 따라 방출된다는 것을 보여준다. 도 1의 광범위한 XRD 피크들은, 이러한 종래 기술에 따라 제조된 5-ASA-LDH 물질이 견고성이 매우 낮다는 것을 보여준다.

[0012]

중국 특허 CN 101785860B는 의약제 Tegafur에 대해 서방성을 나타내는 Tegafur/LDH 나노미터 하이브리드 물질을 제조하는 2가지 제조 방법을 개시하고 있다. 첫번째 방법은 다이- 및 트리-금속 염을 Tegafur와 알칼리 조건하에 공-침전시킨 다음 원하는 Tegafur/LDH 물질을 회수하는 단계를 포함한다. 두번째 방법은 제1 단계에서 2종의 금속 염으로부터 LDH 물질을 제조한 다음 제2 단계에서 이온 교환 반응을 통해 Tegafur를 LDH에 인터칼레이팅하는 것이다. 도 4에 제시된 물질들의 서방성 특징들은, Tegafur의 거의 60%가 pH 7.2에서 약 30분 이후에 방출되며, pH 4.8에서는 약 30분 이후에 최대 약 90% 방출된다는 것을 보여준다. XRD에서 낮은 세기 값들과 넓은 피크들을 통해, 이 종래 기술 분야에 기술된 바와 같이 제조된 Tegafur-LDH 물질은 견고성이 낮은 것으로 확인된다.

[0013]

중국 특허 CN 100462071C는 이부프로펜의 지속적인 방출을 제공하는 자기 브루넨-LDH 물질의 제조 방법을 개시하고 있다. 이 방법은 알칼리 환경 (예, NaOH)에서 금속 염들을 공-침전시켜 LDH를 수득한 다음 여기에 이부프로펜 및 철 함유 물질을 도입하고, 여과에 의해 고도로 특이적인 자성을 가진 생성물 물질을 회수한 후 세척 및 건조하는 단계를 포함한다.

[0014]

중국 특허 CN 102218043B는 다이- 및 트리-금속 염을 아스피린과 함께 수산화 나트륨 (pH 10 - 12) 중에서 질소

하 40분 동안 70 - 80℃에서 열처리함으로써 제조되는, 텍스트란-LDH-아스피린 물질을 포함하는, 서방형 정제를 개시하고 있다. 제조된 슬러리는 이후 70 - 85℃의 온도에서 질소 하에 텍스트란 용액과 함께 교반하면서 열처리한다. 바람직한 최종 생성물을 분리 및 정제하는 공정은 텍스트란-LDH-ASP 혼합물을 -20 내지 -10℃의 차가운 에탄올에 부어 냉동고에서 1시간 그리고 실온에서 30분 세워둔 다음 증류수를 2배 첨가하고, 원심분리하여, 고상을 분리한다. 고상은 이후 분리, 에탄올을 이용한 세척 및 진공 오븐에서 0.085Mpa 하 65 - 80℃에서 건조시킨다. 이건 출원의 도 1, 2 및 3에는, 아스피린이 약 30분 후 pH 1.0, 6.8 또는 7.0에 무방하게 적어도 10%가 방출되며, 약 16시간 후에는 아스피린의 80% 이상이 방출된다는 것이 기술되어 있다.

[0015]

CN101507819B는 이부프로펜이 인터칼레이트된 하이드로칼사이트 (LDH) 물질을 제조하는 열수 합성법이 기술되어 있다. 금속 염들은 이부프로펜과 알칼리 조건 하 pH 9 - 11에서 18 - 72 시간 동안 100 - 180℃까지 가열하면서 공-침전된다. 이후, 제조되는 생성물을 분리하여, 24-72 시간 동안 60-80℃에서 건조한다. 이 방법은 300-600nm 크기의 입자를 제조하는데 좋으며, 문헌에 따르면 입자의 크기가 커질수록 이부프로펜의 방출율이 감소하는 것으로 기재되어 있다.

[0016]

WO2004/099104는 동물 사육장의 배설물 비료를 함유한 폐기물에 결합하기 위한 LDH 물질 등의 클레이 물질의 용도를 개시하고 있다. 제조되는 물질은 이후 건조 및 과립화되며, 이건 문헌에 기술된 바에 따르면, 음이온과 양이온이 LDH에 영구적으로 고정되지 않을 것이므로, 환경으로 서서히 방출된다고 한다.

[0017]

요컨대, 전술한 전체 문헌들과 특허 공개문헌들에 따르면, 활성 음이온 화합물의 방출을 늦춤으로써 제어 방출형 조제물을 제조하기 위한 수단으로서 인터칼레이트된 LDH-활성 음이온 물질을 이용하는 것은 널리 공지되어 있다. 그러나, 본 발명은 이런 조제물을 제공하는 것에 관한 것이 아니다. 대신 본 발명은 후술되는 바와 같이 매우 견고한, 즉 누출되지 않는 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 개발하는데 관심이 있다. "누출되지 않는 (non-leaching)"은, 본 발명의 개선된 LDH-활성 음이온 물질이 pH 4 이하에서는 활성 음이온을 전달하면서도, 이온 교환 환경이 아니거나 또는 pH 4 보다 높은 환경에 존재하는 경우에는 활성 음이온 화합물을 LDH 구조 안에 실질적으로 모두 유지할 수 있다는 것을 의미한다. 본 발명은 특히 이온-교환 환경이 아닌 조건 및/또는 pH >4에서 활성 음이온 화합물이 경시적으로 상당량 전혀 방출되지 않고, 실질적으로 LDH 매트릭스 안에 유지되는, 개선된 LDH-활성 음이온 물질에 관한 것이다. 본 발명에 포함되는 조제물은, 비제한적인 예로, 약학적 및/또는 비-약학적 활성을 가진 활성 음이온을 포함할 수 있으며, 건강, 안전, 독성, 사용 용이성 및/또는 취급 용이성의 이유로 이온 교환 조건이 결여된 환경 및/또는 pH가 >4인 경우에는 LDH 매트릭스 안에 실질적으로 유지되는 임의의 활성 음이온을 포함할 수 있다.

[0018]

입안, 구강, 후두부 또는 위장관에서는 좋지 않은 풍미, 쓴맛, 화끈거림 및 자극은, 비제한적인 예로, 비-스테로이드계 항-염증제 (NSAID), gaba-유사체 및 항생제 등의, 약물 클래스의 다수 경구 전달 제형에서 문제가 된다. 이러한 문제는 환자, 특히 소아과 환자들에서 비-순응을 야기한다. 아울러, 약제 뿐만 아니라, 소비자의 허용성을 방해하는 불쾌하고 쓴맛이 나는 성분을 함유한 식품 및 음료 제품과 벌킹제 (bulking agent)들도 다수 있다.

[0019]

이하, "풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질"은, 그 자체로 또는 임의의 의약품, 건강 보조제, 약리학적, 비-약리학적 식품 또는 음료 제형, 조제물 또는 레시피 형태로, 환자가 입안, 구강, 후두부 또는 위장관에서 경험하게 되는, 어떠한 수용하기 어려운 풍미, 쓴맛, 화끈거림, 자극 또는 소비자 또는 감각을 발생시키는, 약리학적 활성형이거나 아닐 수 있는, 어떠한 물질을 지칭하는데 사용된다.

[0020]

경구로 전달되는 약제 및/또는 그외 먹는 제형에서 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질의 기호성을 개선하기 위한 종래 방법들은, 소비자의 미뢰 및/또는 그외 입안, 구강, 후두부 또는 위장관내 수용체에 대해 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질의 이용성을 효과적으로 능가하거나, 감추거나 또는 줄이는 여러가지 풍미 은폐 전략들을 이용한다. 예를 들어, 정제 및 비-정제 산물 (예, 시럽제, 현탁제, 액제 및 경구 봉해 과립제)의 경우, 풍미를 은폐하는데에는 향제, 감미제 및 아미노산 등의 여타의 성분들을 제형에 첨가하는 것을 수반할 수 있다. 다른 예로, 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질의 입자 또는 전체 제형, 예컨대 산제 또는 정제를, 매우 다양한 폴리머, 예를 들어, 전분, 젤라틴, 레시틴, 메틸셀룰로스 또는 에틸셀룰로스 등의 친수성 또는 친지성 폴리머로부터 선택되는 코팅제로 피복할 수 있다. 그외 풍미 은폐 기법은 통례적인 과립화를 이용한다; 지질과의 분무 응결 (spray congealing); 사이클로덱스트린, 리포솜, 이온-교환 수지와와의 착제 형성; 동결 건조 공정; 복수의 유제; 염 및 폴리머 막. 풍미 은폐 방법에 대한 리뷰는 Sohi et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 2004, 30, 5 pp 429-448에 제공된다.

[0021]

코팅 방법을 이용한 경구 제형화에서 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질의 맛을 은폐하는 경우, 그 목표는 풍미

가 좋지 않거나 자극적인 물질 또는 전체 제형을 제형이 환자나 소비자의 입안에 있는 동안에는 그대로 유지되지만, 활성 음이온 화합물이 활성 약제인 경우 약물 효능을 해칠 수 있기 때문에 활성 음이온 화합물의 용해 프로파일을 간섭하지 않는 코팅제로 피복하는 것이다. 이러한 잠재적인 어려움 외에도, 코팅은 또한 첨가되는 성분을 이용한 결과로서 뿐 아니라 제조에 필요한 별도의 가공 시간의 결과로 상당한 비용 증가를 야기하게 된다. 또한, 마이크로캡슐제 형태의 경우 코팅된 물질은 불안정할 수 있으며, 액체 시스템에서 파괴될 수 있다.

[0022] 착체형성을 통한 풍미, 화끈거림 및/또는 자극을 은폐하는데에는 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질을 분자 수준에서 착화제와 착체를 형성하는 단계를 포함한다. 기본적으로, 착화제는 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질에 반데르 발스 힘을 이용하여 약하게 결합하며, 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질이 미뢰, 입, 구강, 후두부 또는 위장관에 노출되는 정도를 줄여준다. 이러한 기법이 개시된 종래 문헌으로는 JP03,236316 (Kurasumi et al.); US5024997 (Motola et al.); JP02291244 (Ikezuki); Manek and Kamat, *Indian J. Pharm. Sci.*, 1981, 43, 11-12, 209-212; EP0501763 (Honeysett et al.); US6514492 (Gao et al.); Agarwal et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26, 7, 773-776을 포함한다.

[0023] 그러나, 착체형성 기법 역시 제조 비용과 시간을 증가시키게 되며, 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질을 상대적으로 소량 함유한 제형, 예를 들어 저용량 약물에만 적합하다. 아울러, 착체형성은 일반적으로 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질의 전체 구조를 캡슐화하는 것이 아니므로, 구조의 일부는 입안, 구강, 후두부 또는 위장관 내 세포 수용체와 자유롭게 상호작용하게 된다. 그래서, 풍미, 쓴맛, 화끈거림 또는 자극이 이 방법으로는 완전히 없어지지 않을 수 있다.

[0024] 코팅제를 이용하는 경우처럼, 착화제는 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질의 방출 프로파일에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 전술한 바와 같이 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질이 약제학적으로 활성인 물질인 경우에는 약물의 효능에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 이온 교환 수지 착체는 수지로부터 유리형의 약제학적으로 활성인 물질을 확산시키는 방식으로 위장관 (GIT)에서 적절하게 하전된 이온과 교환함으로써 착화된 약제학적 활성 물질을 방출하도록 설계될 수 있다. 이러한 교환은 제형으로부터 약물을 즉각적으로 방출시킬 수 없으며, 약물의 용해 프로파일을 방해하게 될 것이다.

[0025] 또한, 종래 기술 분야에는 물질의 풍미가 좋지 않은 수준을 결정하기 위한 몇가지 방법들이 개시되어 있는데, 예를 쓴맛 관능 분석법은 J.D. Boughter Jr et al, in *Chemical Senses* 2001, Vol 27, issue 2 pp133-142에 기재되어 있으며; Opertech Bio, Inc 사에서는 미감의 질과 기호성을 측정하는 고성능 시스템을 웹사이트 opertechbio.com에 상세히 제공하고 있다.

발명의 내용

[0026] 본 발명은 개선된 새로운 인터칼레이트된 LDH-활성 음이온 물질, 특히 매우 견고하며; 이온 교환 조건이 걸여된 환경 및/또는 pH가 4 보다 높은 환경에서는 LDH로부터 활성 음이온 화합물의 누출에 대해 저항성이 높은 물질에 관한 것이다. 이러한 개선된 물질은 약제학적 용도 및 비-약제학적 용도를 비롯하여, 다양한 범위의 저장, 캐리어 및 전달 시스템 용도로 이용가능하다.

[0027] 또한, 본 발명은, 매우 견고하며, 특히 이온 교환 조건이 걸여된 환경 및/또는 pH가 4 보다 높은 환경에서 저항성이 높은, 개선된 인터칼레이트된 LDH-활성 음이온 물질을 제조하기 위한, 간단하고, 비용 효율적이며, 신뢰할 수 있는 방법에 관한 것이다.

[0028] 본 발명은 약제학적 용도 및 비-약제학적 용도의 특히 매우 효과적인 풍미, 화끈거림 및/또는 자극 은폐용 조성물에 관한 것이다.

[0029] 용어 "활성 음이온 화합물" 및 "활성 음이온"은 본원에서 상호 호환적으로 사용되며, 음이온이거나 (음으로 하전된 분자) 또는 음이온 발생 모이더를 가진 임의의 분자 또는 화합물, 예를 들어 음이온 분자의 염을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 음이온 화합물 또는 음이온은, 화학적, 물리적, 생리적 또는 약제학적 효과를 형성한다는 의미에서 "활성"인 것으로 본원에서 해석된다. 이런 효과는 동물 또는 인간 체내에서 인지되거나 인지되지 않을 수 있다. 적합한 활성 음이온 화합물은 단순 음이온일 수 있으며, 아니면 그외의 것으로는 더 크거나 및/또는 단순 음이온 보다 복잡한 구조를 가질 수 있는데, 비제한적인 예로, 염료 화합물, 농화학제 (agrochemicals), 의약제에 사용되는 첨가제, 식품 보충제 및 비타민 보충제, 식품 또는 음료 및 약제를 포함할 수 있으며, 모두 인간 또는 동물용이다. 약제학적 효과를 발휘하는 바람직한 활성 음이온 화합물은, 비제한적인 예로, NSAID, gaba-유사체, 항생제, 스타틴류, 안지오텐신-변환 효소 (ACE) 저해제, 항히스타민제, 도파민 전구체, 항-미생물제, 정신자극제, 프로스타글란딘, 항-우울제, 항-경련제, 응혈제, 항암제, 면역억제제 및 완

하제 (laxatives)를 포함할 수 있다.

- [0030] 본 출원인은, LDH-활성 음이온 물질, 예컨대 임의의 공지된 방법, 예를 들어 공-침전 공정에 의해 LDH를 제조한 다음 이온 교환 반응에 의해 활성 음이온을 인터칼레이팅하는 방법 또는 활성 음이온과 금속 염을 사용하는 한 단계 공-침전 공정에 의해 제조되는 LDH-활성 음이온 물질의 견고성과 성능 특징이, 본 발명의 특이적인 혼합, 가열, 세척 및 건조 공정을 이용하여 고도로 견고하며 기본적으로 비-누출형인 LDH-활성 음이온 물질에 의해, 특히 이온 교환 조건이 결여된 환경 또는 pH가 4 보다 높은 환경에서, 변형되고, 현저하게 개선된다는 것을 알게 되었다.
- [0031] 이에, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 개선된 LDH-활성 음이온 물질의 제조 방법을 제공한다:
- [0032] a) 분산 액체에 LDH-활성 음이온 출발 물질을 분산시킨 다음, 제조된 현탁물을 가열 및 교반하는 단계;
- [0033] b) 가열된 현탁물을 냉각시키고, 현탁물로부터 열 처리된 LDH-활성 음이온 물질을 분리하는 단계;
- [0034] c) 열 처리된 LDH-활성 음이온 화합물을 세척하고, 일정한 무게가 되도록 건조하여, 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 수득하는 단계.
- [0035] 적합한 액체 분산제로는 탈이온수 및 출발 물질 또는 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 용해시키지 않는 그외 다른 액체를 포함한다. 임의의 적합한 반응 바셀이 사용될 수 있다. 바람직한 반응 바셀은 오토클레이스, 압력 바셀 또는 표준 반응 바셀이며, 이는 불활성 대기, 예컨대 질소 하에 적정 압력으로 유지될 수 있다. 구체적으로, 고압 조건이 필수는 아니다. 단계 a)에 사용되는 이상적인 온도는 특정 온도 또는 온도 범위로서, 50℃ - 200℃이며, 바람직하게는 80℃ - 180℃이며, 가장 바람직하게는 150℃이다.
- [0036] 단계 a)에서의 교반 (agitation)은 본 방법에서 중요한 단계이다. 종래 기술 분야에 기술된 열수 공정에는 암시적으로나 명시적으로도 교반의 필요성이 시사, 언급 또는 제안된 바 없으며, 본 출원인은 아래 구체적인 실시예들에서 교반을 수행하지 않을 경우 수득되는 생성물의 견고도가 매우 낮아 본 발명의 비-누출 이점을 제공할 수 없다는 것을 알게 되었다. "교반"은 단계 (a)에서 공정 중에 반응물들을 혼합, 회전 또는 일반적으로 이동시켜 개선된 LDH-활성 음이온 물질이 제조되는 모든 적정 수단을 포함한다. 바람직한 교반 수단으로는 진동 (vibration), 흔들기 (shaking) 및 왕성한 혼합 (vigorous stirring)을 포함한다. 바람직한 왕성한 혼합 속도는 800rpm - 1200rpm이다. "교반"은 현탁물내 양호한 열 전달을 촉진하여 어닐링된 견고한 입자를 제조하는데 중요하다. 즉, "교반"은 또한 단계 a)에서 형성된 현탁물 내에서 양호한 열 전달을 촉진하여 견고한 입자를 제조하는 임의의 수단을 포함한다.
- [0037] 열처리 기간은 1 - 72시간이며, 바람직하게는 8시간 미만이며, 이상적으로는 약 2시간이다.
- [0038] 열처리한 LDH-활성 음이온 물질은, 실온으로 냉각시킨 후, 진공 여과를 이용하여 현탁물로부터 편리하게 분리시킬 수 있으며, 분리한 열처리 물질을 액체로 1회 이상 세척하여 표면으로부터 임의의 남아있는 유리 활성 음이온 화합물을 제거하여, 제조되는 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 수득하며; 이를 달성하기 위한 적합한 액체는 탈이온수를 포함한다. 나아가 개선된 결과는 다른 세척 액체, 예를 들어 메탄올 또는 아세톤을 사용하여 개선된 LDH-활성 음이온 물질의 표면에 남아있는 물을 제거하는 경우에 달성된다.
- [0039] 바람직하게는, 단계 (c)에서 건조는 체질된, 덩어리 제거된 및/또는 분쇄하여 임의의 덩어리가 분쇄된 물질에 대해 수행되며; 이는 효과적인 건조 공정을 제공해줌으로써 추가적인 개선된 결과가 나타난다. 건조는 진공 하에, 이상적으로는 적어도 50℃의 승온된 온도에서 수행될 수 있으며, 생성물을 건조 공정에서 교반하였을 때 더욱 개선된 결과가 달성된다.
- [0040] 전술한 바와 같이, LDH-활성 음이온 출발 물질은 임의의 공지 방법을 이용하여 제조될 수 있지만, 본 출원인은 하기 단계를 포함하는 한 단계 공-침전 반응을 이용하는 것이 특히 유용하다는 것을 알게 되었다:
- [0041] i) 한가지 이상의 3가 금속 양이온과 b) 한가지 이상의 2가 금속 양이온을 함유한 제1 혼성 금속 이온 용액을 제조하는 단계
- [0042] ii) 하나 이상의 활성 음이온 화합물을 함유한 제2 용액을 제조하는 단계;
- [0043] iii) 수득한 제2 용액을 25℃ 이상의 온도까지 가열하는 단계;
- [0044] iv) 상기 제1 혼성 금속 이온 용액을 상기 가열한 제2 용액과 조합하여 왕성하게 혼합하는 단계; 및 수득되는 석출된 LDH-활성 음이온 물질을 수집하는 단계.

- [0045] 3가 금속 양이온은 원자가가 3+인 금속 이온을 포함하며; 바람직한 예로는 Al^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{3+} , Ga^{3+} , RH^{3+} , RU^{3+} , Cr^{3+} , V^{3+} , Ia^{3+} , Y^{3+} , Gd^{3+} 및 La^{3+} 를 포함한다. 2가 금속 양이온은 원자가가 2+인 금속 이온을 포함하며; 바람직한 예로는 Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Pd^{2+} , Ti^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} 및 Mg^{2+} 를 포함한다.
- [0046] 바람직한 1종 이상의 3가 금속 양이온은 Al^{3+} 및/또는 Fe^{3+} 및/또는 Co^{3+} 를 포함하며, 1종 이상의 2가 금속 양이온은 Mg^{2+} 및/또는 Ca^{2+} 및/또는 Zn^{2+} 을 포함한다. 바람직한 2가/3가 양이온 쌍은 $Mg^{2+}-Al^{3+}$, $Ca^{2+}-Al^{3+}$ 및 $Zn^{2+}-Al^{3+}$ 이다.
- [0047] 제1 혼성 금속 이온 용액은 임의의 공지된 기법을 이용하여, 예를 들어, 적정 용매 중에 해당 금속의 염을 용해시켜 제조할 수 있으며; 이러한 염으로는 클로라이드, 나이트레이트, 설페이트, 카보네이트 및 임의의 그외 적절한 가용성 금속 염을 포함할 수 있다. 바람직한 금속 염은 금속 나이트레이트, 설페이트 및 클로라이드이며; 각 금속 이온에 대해 동일한 타입의 염을 반드시 사용해야하는 것은 아니다. 바람직한 용매는 물이지만, 금속 염을 용해시키는 임의의 다른 용매 또는 용매 혼합물도 사용할 수 있다. 다른 예로, 적절한 금속은, 비제한적인 예로서, HCl , HNO_3 , H_2SO_4 또는 유기 카르복시산, 예를 들어 메탄산 및 아세트산 등의 하나 이상의 산에 용해할 수 있다.
- [0048] 제1 혼성 금속 이온 용액과 하나 이상의 활성 음이온 화합물을 함유한 제2 용액은 이중 하나 또는 둘다 불활성 대기 하에 제조 및 유지시키는 것이 좋다. 제1 용액과 제2 용액 각각에 사용되는 용매는 적어도 서로 혼화성인 것이 바람직하며, 특히 양쪽 용매가 동일한 것이 좋으며, 물이 바람직하다.
- [0049] 제2 용액은 특정 온도나 온도 범위 $25^{\circ}C - 100^{\circ}C$, 바람직하게는 $30^{\circ}C - 80^{\circ}C$, 이상적으로는 $55^{\circ}C - 65^{\circ}C$, 가장 바람직하게는 $60^{\circ}C$ 로 가열할 수 있다.
- [0050] 제2 용액의 제조시 또는 제1 용액과 제2 용액의 조합시, 활성 음이온 화합물은 반응 용액에 용해된 상태로 유지되는 것이 중요하며; 이는, 예를 들어, 반응 혼합물의 pH를 적정함으로써 달성할 수 있다. 필요한 실제 pH는 특정 활성 음이온 화합물의 용해 프로파일에 따라 결정될 것이며, 예를 들어, 이부프로펜이 활성 음이온 화합물인 경우 pH는 9.5 이상이 바람직하며, 나프록센과 디클로페낙의 경우에도 유사한 조건이 유익하다.
- [0051] 바람직한 방법에서, 제1 혼성 금속 이온 용액은 단계 iv)에서 상대적으로 느린, 예를 들어 점적 첨가하는 방식으로 가열된 제2 용액에 첨가된다. 그러나, 혼성 금속 이온 용액의 첨가는 4시간 이내에 끝나야 하며, 이상적으로는 1-2시간 이내에 끝나야 한다. 최상의 결과를 위해서는, 첨가 단계 iv) 종료시 수득되는 제조되는 반응 혼합물은 교반, 바람직하게는 불활성 대기 하에 적어도 10분간 교반되어야 한다.
- [0052] LDH-활성 음이온 물질이 함유된 수득된 석출물은 편리하게는 진공 여과에 의해 반응 혼합물로부터 회수되며, 물로 세척, 바람직하게는 2번 이상 세척하고, 진공 여과하여 건조한다.
- [0053] 이러한 방법은, 쉽게 이용가능하며 저렴한 출발 물질을 이용한 효율적인 한 단계 공-침전 단계로 LDH-활성 음이온 물질을 제조한다. 앞에서 언급된 종래의 다른 방법과는 달리, 본 방법은, 제2 이온-교환 공정을 적용하여 더 크고 및/또는 보다 복잡한 활성 음이온 화합물을 내부에 인터칼레이팅하기 전에 분리 및 정제되어야 하는 NO_3^- , Cl^- , CO_3^{2-} 등의 인터칼레이트된 단순 음이온을 함유한 초기 LDH 물질을 제조하기 위한 제1 공-침전 공정은 포함하지 않는다.
- [0054] 아울러, 본 출원인은, 한 단계 공-침전 방법을 이용하여 제조된 LDH-활성 음이온 물질이, 다른 공-침전/이온 교환 방법으로 제조된 개선된 LDH 활성 음이온 물질에 비해 보다 더 견고한 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 만든다는 것을 유익하게도 알게 되었다.
- [0055] 전술한 바와 같이, 본 발명의 방법은, 전술한 종래 기술 분야의 임의 방법 (US2009/0108233 및 US2010/0233286에 기술된 공-침전 공정 및 이후 열수 단계를 포함함)으로 제조된 유사한 LDH-활성 음이온 화합물과는 완전히 다른 매우 견고한 구조와 극히 낮은 전체 누출 특징을 가진, 현저하게 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 제조한다.
- [0056] 본 발명의 개선된 공정과 US2009/0108233 및 US2010/0233286에 기술된 열수 단계 간의 차이는, 일부 측면에서, 구체적인 실시예에 후술하는 바와 같이, 미묘한 차이지만, 본 출원인이 파악한 구체적인 열처리, 교반, 건조 및 세척 단계들은 생성물의 견고성 및 누출 특징에 상당한 효과를 미치며, 기존의 물질들에는 부합되지 않는 것으

로 확인된 용도로 사용하는데 적합한 LDH-활성 음이온 물질을 제공해준다.

[0057] 모든 미립자 물질들이 독특한 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다는 것은 널리 공지되어 있으며, 이를 이용하여 물질을 특정화하고, 동정시 핑거 프린트를 제공해준다. 이들 회절도에서, 피크의 뾰족함 (sharpness)과 세기는 결정 구조와 분자 질서도 (molecular order)를 나타낸다. 실제 일부 정렬된 물질들은 매우 넓은 피크를 가지며, 비결정질 물질의 회절도에서는 식별불가능한 피크를 몇개 나타내거나 전혀 나타내지 않는다.

[0058] X선 회절과 결정도 (crystallography)에는 Scherrer 등식을 사용하여, 고상의 마이크로미터 이하의 입자 또는 결정의 크기와 회절 패턴에서 피크의 확장 (broadening)간의 상관 관계를 나타낸다. Scherrer 등식에서,

$$\tau = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta}$$

[0059] τ (tau)는 정렬된 도메인의 평균 크기이며, k는 형상 계수이고, λ 는 X선 파장이고, β 는 라디안(radians)에서 최대 세기를 나타내는 피크의 반폭이고, θ 는 라디안에서 브래그각 (Bragg angle)이다. τ (tau) 값이 클수록 미립자의 구조가 고도로 정렬되어 있다는 것을 의미하며, 이는 즉 보다 견고한 물질임을 의미한다. 여기서, 본 출원인은 τ 값을 이용하여 입자 견고도 계수 (Robustness Factor)를 계산하였다. τ 값이 클수록 입자 견고도 계수도 커진다.

[0061] 후술하는 바와 같이, 본 출원인은 X선 분말 회절을 이용하여, 본 발명의 최적화된 열처리, 세척 및 건조 공정으로 제조한 개선된 LDH-활성 음이온 물질과, 최적화된 열처리, 세척 및 건조 공정 없이 종래 기술에 따라 제조된 유사한 LDH-활성 음이온 물질 간에는 구조 견고성에 차이가 존재한다는 것을 입증하였다. 구체적으로는, 본 출원인인 Scherrer 등식을 이용하여 X선 분말 회절을 통해 수득한 가장 주 피크 4종 각각에 대해 τ 값을 구하고, 이로부터 이들 4종의 주 피크들의 τ 평균값을 계산하였다. 전술한 바와 같이, τ 평균 값이 높을수록, 입자 견고도 계수로 표시되는 견고도는 증가한다. 후술한 구체적인 실시예에서 예시된 바와 같이, τ 값 모두 제로 백그라운드 세기의 실리콘 웨이퍼 표준 물질을 이용하여 표준화하였다.

[0062] 이에, 본 발명은, 입자 견고도 계수가, 즉, x선 분말 회절에 의해 수득한 4종의 가장 주 피크들의 τ 의 평균 값이, 제로 백그라운드 세기의 실리콘 웨이퍼 표준 물질을 이용하여 표준화하였을 때, 4.0 이상을 나타내는, 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 제공한다.

[0063] 바람직한 입자 견고도 계수는 5.5 이상이며, 특히 7.0 이상이 바람직하다.

[0064] 본 출원인은, 조사하는 동안에, 입자 견고도 계수가 (상기와 같이 측정시) 4.0 이상인 LDH-활성 음이온 물질이 이의 구조 내부에 인터칼레이트된 활성 음이온 화합물을 보유하는데 특히 효과적이며, 특 활성 음이온 화합물의 누출 수준이 상당히 낮다는 것을 인지하게 되었다.

[0065] 누출은 이온 교환 조건이 걸여된 환경 및/또는 pH>4, 바람직하게는 pH 4.5 이상, 더 바람직하게는 pH 5.0 이상, 특히 바람직하게는 pH 5.5 이상에서의, LDH-활성 음이온 물질로부터 방출되는 활성 음이온 화합물의 중량 %이다.

[0066] 누출 특징이 낮은 물질은, 임의의 누출된 활성 화합물이 유해한 작용을 하는 경우, 예를 들어, 비제한적으로, 입안, 구강, 후두부 또는 위장관에서 화끈거림, 불편한 풍미 또는 자극을 유발할 수 있는 경우 약제 및/또는 식품 및/또는 음료로 이용시, 그리고 안전성, 독성, 환경 민감성, 취급 용이성 등과 같은 이유로 LDH 내부에 활성 음이온 화합물을 유지시켜야 하는 기타 용도에서 풍미를 은폐하는 용도로, 최종 사용자가 이용하기에 매우 유익하다.

[0067] 이에, 본 발명은, 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 하나 이상의 활성 음이온 화합물을 용해하는데 적합한 용매로, 이온 교환 조건이 걸여된 환경 및/또는 pH>4에서 세척하였을 때, 용매에 노출되는 하나 이상의 활성 음이온 화합물의 총량이 5 중량% 미만인, 하나 이상의 활성 음이온 화합물 (LDH-활성 음이온 물질)로 인터칼레이트된 개선된 LDH 물질을 제공한다.

[0068] 바람직하게는, 개선된 LDH-활성 음이온 물질을, 용매로, 이온 교환 조건이 걸여된 환경 및/또는 pH>4에서 세척하였을 때, 하나 이상의 활성 음이온 화합물을 용해시키는데 적합한 용매에 노출되는 하나 이상의 활성 음이온 화합물의 총량은 2 중량% 미만, 더 바람직하게는 1 중량% 미만이며, 이상적으로는 0.5 중량% 미만이다.

[0069] 활성 음이온 화합물의 "총" 5% 미만이 본 발명의 개선된 LDH-활성 음이온 물질로부터 누출된다는 것에 유념해야

할 것이다. 이는, 본 발명의 개선된 물질이 5% 이상으로 방출되지 않으며; 특히 종래 기술 분야의 서방형 물질에서 보고된 활성 음이온 화합물의 지속적인 서방성은 존재하지 않는다. 특히, 본 발명의 개선된 LDH-활성 음이온 물질에서 활성 음이온 화합물은 이온 교환 조건이 결여된 환경 및/또는 pH가 >4인 경우에는 실질적으로 유지된다.

[0070] 본 출원인은, 총 누출 수준 5 중량% 미만이 입자 견고도 계수 값이 4.0 이상인 개선된 LDH-활성 음이온 물질에서 나타난다는 것을 관찰하게 되었다. 즉, PRF가 4 이상인 개선된 LDH-활성 음이온 물질은, 풍미, 화끈거림 및/또는 자극을 은폐하여야하는 경우 또는 활성 음이온 화합물을 일부 다른 원치않은 작용을 방지하기 위해, 예컨대 독성, 환경 민감성, 취급 용이성 등으로 인해 유지시켜야하는 경우, 이상적인 물질이 된다. 바람직한 총 누출 수준 2 중량% 미만은 입자 견고도 계수 값이 5.5 이상인 LDH-활성 음이온 화합물에서 관찰되며, 더 바람직한 총 누출 수준 0.5 중량% 미만은 입자 견고도 계수 값이 7.0 이상인 LDH-활성 음이온 화합물에서 관찰된다.

[0071] 본 발명은 또한 이온 교환 조건이 결여된 환경 및/또는 pH>4인 경우에 LDH 매트릭스 안에 실질적으로 유지되어야 하는 활성 음이온 화합물의 저장 시스템, 캐리어 또는 전달 시스템으로 사용하기 위한, 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 제공한다.

[0072] 특히 유용한 한가지 예는 평균 입자 견고도 값이, 즉 x선 분말 회절에서 수득한 4개의 주 피크들을 토대로 계산된 τ 평균 값이, 백그라운드 세기가 0인 실리콘 웨이퍼 표준물질을 이용하여 표준화하였을 때 4.0 이상인, 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 포함하는, 풍미, 화끈거림 및/또는 자극 은폐용 조성물을 제공하는 것이다.

[0073] 이러한 풍미, 화끈거림 및/또는 자극 은폐용 조성물은, 경구 전달되는 약제학적 및/또는 식품 및/또는 음료 제품들에서 풍미가 좋지 않거나 자극적인 물질의 기호성을 개선시키는 것으로 확인되었다. 개인의 입안 pH 수준은 최근 무엇을 먹었는지 그리고 전반적인 입 건강에 따라 달라진다. pH 범위가 5.6 - 7.9이므로, pH 5.5 이상은 일반적으로 정상으로 간주된다.

[0074] 다른 측면에서, 본 발명은, 하나 이상의 활성 음이온 화합물의 총 5 중량% 미만, 바람직하게는 총 2 중량% 미만, 더 바람직하게는 총 0.5 중량% 미만인, 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 용매로 세척하였을 때 하나 이상의 활성 음이온 화합물을 용해시키는데 적합한 용매로 누출되는, 개선된 LDH-활성 음이온 물질을 포함하는 풍미 은폐용 조성물을 제공한다.

[0075] 전술한 풍미, 화끈거림 및/또는 자극 은폐용 조성물은, 비제한적인 예로, 건조 과립제, 정제, 수용액제, 수성 현탁제, 비-수성 액제, 비-수성 현탁제, 시럽제 또는 겔 등의 임의의 경구 또는 비-경구 형태로 제형화될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0076] 도 1은 종래의 이온 교환 공정을 이용하여 제조된 LDH-이부프로펜 물질의 전형적인 X선 분말 회절도이고;
 도 2는 공-침전 공정에 의해 제조된 LDH-이부프로펜 물질의 전형적인 X선 분말 회절도이고;
 도 3은 US2010/0233286 A1에 기술된 바와 같이 공-침전 후 열수 처리에 의해 제조된 LDH-이부프로펜 물질의 전형적인 X선 분말 회절도이고;
 도 4는 공-침전 후 본 발명에 따른 개선된 LDH-이부프로펜 물질 제조 방법에 의해 제조된 LDH-이부프로펜 물질의 전형적인 X선 분말 회절도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077] 실시예 1 - EP1341556에 기술된 이온 교환 공정에 의한 $Mg_2Al(OH)_6(C_{13}H_{17}O_2) \cdot nH_2O$ 이부프로펜 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드의 제조

[0078] 출발 물질:

[0079] $Mg_2Al(OH)_6(NO_3)_3$, $MgAl-NO_3$: 0.885 g; 3.69 mmol

[0080] $C_{13}H_{18}O_2$, 이부프로펜: 1.521 g; 7.38 mmol

[0081] NaOH, 소듐 하이드록사이드: 0.295 g; 7.38 mmol

- [0082] 방법:
- [0083] $MgAl-NO_3$ 를, 둥근 바닥 플라스크에서 증류수 25 ml에 첨가한 다음 N_2 기체로 밀폐하여, 15-30분간 초음파처리하여, $MgAl-NO_3$ 현탁물을 제조하였다. 이부프로펜을 증류수 25 ml에 용해된 NaOH 용액에 교반하면서 첨가하여 별도의 이부프로펜 용액을 제조하고, N_2 기체의 충분한 첨가시 N_2 기체에 의한 기포 발생이 이루어질 때까지 다시 5-10분간 N_2 기체로 버블링하였다. 그런 후, 알칼리 소듐 이부프로펜 용액을 $MgAl-NO_3$ 현탁물에 첨가하고, 교반한 혼합물을 N_2 기체 흐름 하에 60℃로 열처리하였다. 60℃가 되면, 반응 바셀을 N_2 하에 밀봉하여, 다시 48시간 교반하였다. 혼합물이 전체적으로 교반이 이루어지도록 하였다. 제조되는 반응 혼합물은 이후 진공 여과하고, 회수한 이부프로펜 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드 생성물을 증류수와 이후 아세톤으로 세척한 후, 마지막으로 공기 건조하였다. 이 물질의 전형적인 XRP 회절도는 도 1에 나타낸다.
- [0084] 실시예 2 - 1-공정 공-침전 방법을 이용한 $Mg_2Al(OH)_6(C_{13}H_{17}O_2)_2 \cdot nH_2O$ ($MgAl$ -이부프로펜)의 제조
- [0085] 둥근 바닥 플라스크에서, 마그네슘 나이트레이트 257g과 알루미늄 나이트레이트 189g을 1000ml 탈이온수에 넣어 N_2 하에 용해될 때까지 교반하였다. 다른 용기에서, 활성 음이온 화합물인 이부프로펜 258g을 N_2 하에 교반하면서 탈이온수 1500ml에 용해시키고, 2M 수산화 나트륨 용액으로 pH 10.0으로 조정하였다. 그런 후, 이부프로펜 용액을 80℃까지 열처리하고, 온도에 도달하면 금송 나이트레이트 수용액을 첨가 갈때기를 이용하여 점적 첨가한 다음, 혼합물을 완성하게 교반하였다. pH는 첨가하는 전체 기간 동안 2번째 첨가 갈때기를 통해 2M 수산화 나트륨 용액을 사용하여 9.5 - 13으로 유지시켰다. 이부프로펜 용액은 30분 - 2시간 이내에 첨가가 완료되었다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 다시 10분간 N_2 하에 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 제조되는 LDH-이부프로펜 화합물은 진공 여과를 이용하여 반응 혼합물로부터 분리하였으며, 회수한 고형 생성물은 탈이온수 1000ml로 2회 이상 세척하였다. 고체 이부프로펜 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드 (200g)가 수득되었다. 도 2는 이 생성물의 전형적인 XRP 회절도이다.
- [0086] 실시예 3 - US2010/0233286 A1에 기술된 열수 처리 공정 방법을 이용한, 실시예 2의 이부프로펜 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드 물질의 구조 건고성을 최적화하기 위한 시도
- [0087] 출발 물질:
- [0088] 실시예 2의 방법으로 수득한 이부프로펜 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드 화합물 (200g).
- [0089] 방법:
- [0090] 실시예 2에서 수득한 고체 생성물을 가능한 균일하게 탈이온수 3750 ml 에 분산시키고, 이 분산물을 오토클레이트에서 1-4시간 동안 150℃에서 열처리하였다.
- [0091] 그런 후, 현탁물을 실온으로 냉각시키고, 회수한 고체 생성물을 여과하고, 탈이온수 1000ml로 세척 및 공기 건조하였다. 이 생성물의 전형적인 XRP 회절도는 도 3에 나타낸다.
- [0092] 실시예 4 - 본 발명의 개선된 LDH-이부프로펜 물질을 제조하는 방법을 이용한 실시예 2의 이부프로펜 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드 물질의 구조 건고성 최적화
- [0093] 출발 물질:
- [0094] 실시예 2의 방법으로 수득한 이부프로펜 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드 화합물 (200g).
- [0095] 방법:
- [0096] 실시예 2에서 수득한 고체 생성물을 오토클레이트 안에서 탈이온수 3750 ml에 가능한 균일하게 분산시키고, N_2 하 교반하면서 2시간 동안 150℃까지 가열하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 여과에 의해 고형물을 수득한다. 이후 고형물을 탈이온수 1000ml과 메탄올 1000ml로 세척하였다. 덩어리를 부수고, 고체를 진공 하에 60℃에서 교반하면서 일정한 중량이 될 때까지 건조시킨다. 이 물질의 전형적인 XRP 회절도는 도 4에 나타낸다.
- [0097] 결과: 실시예 1, 2, 3 및 4에서 제조된 이부프로펜 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드 화합물들에 대한 입자 건고도 계수 결정.

[0098] 이부프로펜 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드 화합물 샘플을 상기 실시예 1, 2, 3 및 4에 기술된 방법들 중 한 가지 방법으로 제조하고, 각각을 X선 회절 기법으로 분석하였다. 이들 물질들의 XRP 회절도는 각각 도 1, 2, 3 및 4에 도시한다. 이후 Scherrer 등식을 이용하여 X선 회절 패턴에서 4개의 주 피크 각각에 대해 tau 값을 구하고, 이들 4개의 주 피크들의 tau 평균 값 (입자 견고도 계수, PRF)을 각 LDH-이부프로펜 화합물 샘플에서 계산하였다. tau 값 모두 백그라운드 세기가 0인 실리콘 웨이퍼 표준물질을 이용하여 표준화하였다. 그 결과는 아래 표 1, 2, 3 및 4에 나타낸다.

[0099] X-선 회절 패턴 입수에 사용된 전형적인 조작 조건은 다음과 같다:

[0100] 슬릿 크기: 고정된 발산 슬릿: 2, 수광 슬릿: 1.52

[0101] 범위: 2 - 75° 2θ

[0102] X선 파장 = K-Alpha1 파장: 1.540598, K-Alpha2 파장: 1.544426

[0103] 스캔 타입: 연속

[0104] 스캔 스텝 크기 (° 2θ):0.0334225

[0105] 스텝 당 시간 (초): 280.035.

표 1

이온-교환 (실시예 1)				
	θ, °	θ, 라디안	β, 라디안	T, Tau
피크 1 (003)	2.0409	0.035620425	0.184	5.438232
피크 2 (006)	4.0679	0.070998249	0.4015	2.496951
피크 3 (009)	6.00755	0.104851527	0.4015	2.504414
피크 4 (0012)	8.0593	0.14066132	0.5353	1.886746
				평균 (PRF) 3.081586

표 2

1-공정 공-침전 (실시예 2)				
	θ, °	θ, 라디안	β, 라디안	T, Tau
피크 1 (003)	1.9963	0.034842008	0.1338	7.47838
피크 2 (006)	4.03385	0.070403964	0.4723	2.122557
피크 3 (009)	5.9926	0.104590601	0.5038	1.995821
피크 4 (0012)	7.98685	0.139396829	0.3779	2.672122
				평균 (PRF) 3.56722

표 3

1-공정 공-침전 및 이후 열수 처리 (실시예 3)				
	θ, °	θ, 라디안	β, 라디안	T, Tau
피크 1 (003)	2.0089	0.035061919	0.2249	4.449155
피크 2 (006)	4.0565	0.070799281	0.1875	5.346728
피크 3 (009)	6.07215	0.10597901	0.3374	2.980564
피크 4 (0012)	8.1694	0.142582928	0.5248	1.925022
				평균 (PRF) 3.675367

표 4

[0109]

한단계 공-침전 및 이후 본 발명의 최적화 방법 (실시예 4)				
	Θ , °	Θ , 라디안	β , 라디안	T, Tau
피크 1 (003)	2.0014	0.03493102	0.1288	7.768714
피크 2 (006)	4.0332	0.070392619	0.1473	6.805721
피크 3 (009)	6.0405	0.105426613	0.1473	6.82677
피크 4 (0012)	8.0891	0.141181428	0.1288	7.842
				평균 (PRF) 7.310801

[0110]

상기 표 1-4에 제시된 tau 평균 값 비교에서 명확하게 관찰되는 바와 같이, 본 발명의 입자 최적화 방법 (실시예 4)은 실시예 3에 사용된 열수 공정 (US 2010/0233286에 기술된 방법 채택) 또는 실시예 1에 사용된 이온 교환 공정 (EP1 341 556)에 비해, 매우 견고한 LDH-이부프로펜 화합물을 제조하는데 매우 놀랍게도 상당히 효과적이다. 따라서, 이들 결과는, 본 발명의 최적화 방법이 현저하게 견고한 입자를 제조하는데 매우 효과적이라는 것을 입증해준다. 또한, 진술한 바와 같이, 본 출원인은, 이들 물질이 특히 LDH-이부프로펜 화합물로부터 인터칼레이트된 음이온 물질의 누출을 줄이거나 및/또는 없애는데 특히 유용하다는 것을 알게 되었다. LDH-활성 음이온 물질로부터 누출되는 활성 음이온 화합물의 % w/w는 당해 기술 분야에 공지된 임의의 편리한 누출 방법, 예컨대 EP1341556B1에 기술된 바와 같이 이용하여 측정할 수 있다.

[0111]

결과:

[0112]

실시예 1-4에서 제조된 LDH-이부프로펜 물질의 샘플로부터 누출되는 이부프로펜의 % w/w를 표준 분석 툴을 이용하여 측정하고, 각 샘플이 얼마나 효과적으로 풍미가 낮거나 또는 없는 제형으로 제공되는지를 보여주는 풍미 데이터와 함께 아래 표 5에 나타낸다.

표 5

[0113]

이부프로펜 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드 (LDH-활성 음이온 화합물) 제조에 사용된 방법	누출물 % w/w	화끈거림, 자극 또는 불쾌한 풍미의 존재 여부
이온 교환 (실시예 1)	테스트 안함	0
한단계 공-침전 (실시예 2)	6.2	0
한단계 공-침전 후 열수 처리, US2010/0233286 (실시예 3)	10.7	0
한단계 공-침전 후 본 발명의 최적화 방법 수행 (실시예 4)	0.7	X

[0114]

상기 결과는, 본 발명의 입자 최적화 방법 (실시예 4)으로 이부프로펜의 누출율이 0.7 %w/w에 불과하며 인터칼레이트된 활성 음이온 화합물을 거의 100%로 유지할 수 있는, 개선된 LDH-이부프로펜 물질이 제조된다는 것을 보여준다. 이 결과는, 실시예 3의 열수 공정으로 처리된 물질에서 누출되는 것으로 관찰된 10.7% w/w 이부프로펜에 비해 매우 유익하다. 실제, 상기 결과는, US2010/0233286에 기술된 열수 처리 방법이 실시예 2에서 제조된 물질로부터 누출되는 이부프로펜의 양을 실질적으로 증가시킨다는 것을 보여준다.

[0115]

아울러, 상기 누출 테스트는 탈이온수를 LDH-이부프로펜과 5분간 접촉시킨 샘플에서 수행하였다. 탈이온수를 30분간 접촉시키는 동일 실험에서는 본 발명의 개선된 LDH-활성 음이온 물질의 경우 동일하게 낮은 누출 수준 결과 (0.7% w/w)가 나타났다. 이는, 이부프로펜이 본 발명의 개선된 LDH-활성 음이온 물질로부터 계속적으로 방출되지 않으며, 기록된 0.7% w/w는 이온 교환 조건이 걸려된 환경과 pH > 4인 환경에서 누출되는 물질의 총량이라는 것을 명확하게 보여준다.

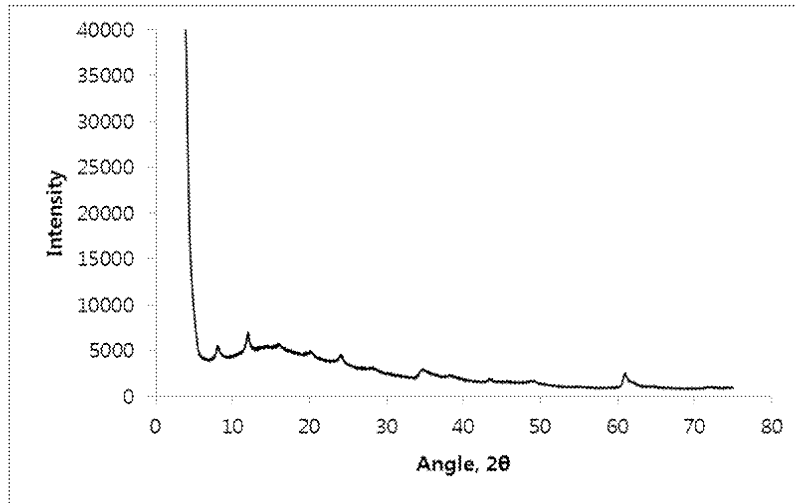
[0116]

또한, 표 5의 결과는, 누출율이 6.2% w/w일 때에는 이부프로펜의 화끈거림/불쾌한 풍미가 입안에서 검출되지만, 이부프로펜의 누출율이 0.7% w/w인 경우에는 인지하지 못한다는 것을 보여준다. 즉, 상기 누출 테스트에서 결정된 이부프로펜 0.7% w/w는 인간이 쓴맛/자극을 인지하는 역치 보다 유리하게도 낮으며, 따라서, 본 발명의 개

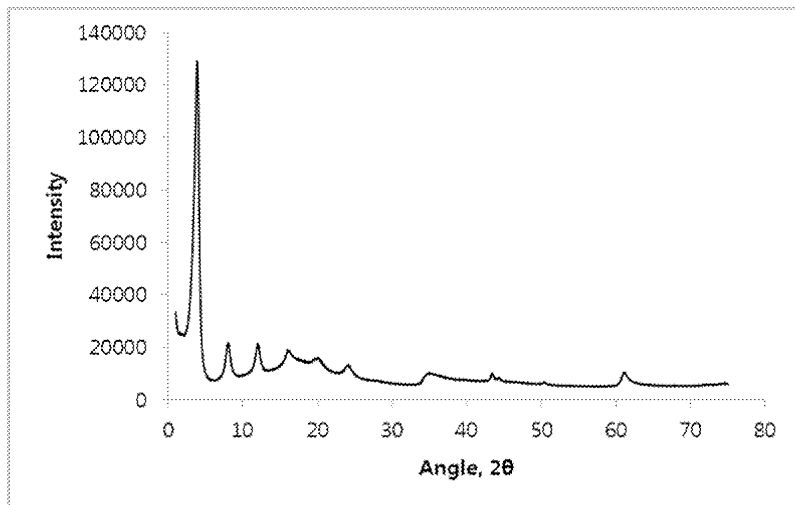
선된 LDH-활성 음이온 물질은 풍미, 화끈거림 및/또는 자극 은폐형 제형을 제조하는데 사용하기 매우 적합하다.

도면

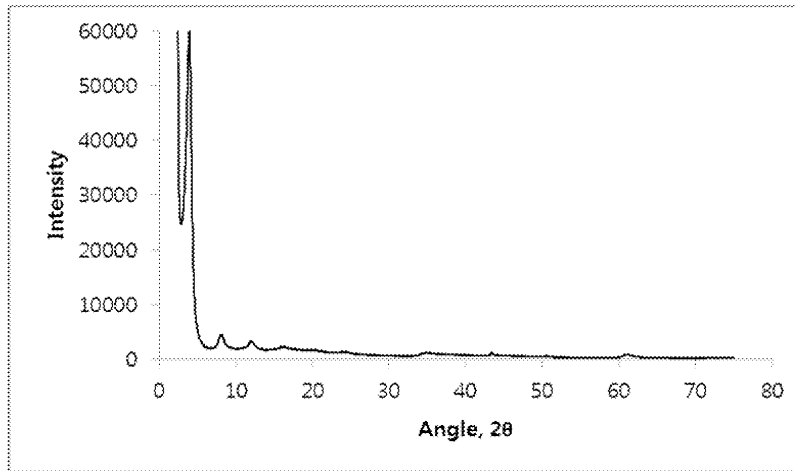
도면1



도면2



도면3



도면4

