



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0110097
 (43) 공개일자 2011년10월06일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 A61K 47/02 (2006.01) A61K 9/18 (2006.01)
 A61J 3/02 (2006.01) A61K 9/26 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7012169</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년02월18일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년05월27일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/SG2009/000053</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/050897
 국제공개일자 2010년05월06일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/109,016 2008년10월28일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 에이전시 포 사이언스, 테크놀로지 앤드 리서치
 싱가포르 싱가포르 138632 #20-10 콘넥시스 퓨저노폴
 리스 웨이 1</p> <p>(72) 발명자
 쉐, 소우-강
 싱가포르 627833 싱가포르 주롱 아이슬랜드 페섹
 로드 1 인스티튜트 오브 케미컬 앤드 엔지니어링
 사이언시스</p> <p>엔지, 와이 키웅
 싱가포르 627833 싱가포르 주롱 아이슬랜드 페섹
 로드 1 인스티튜트 오브 케미컬 앤드 엔지니어링
 사이언시스</p> <p>치아, 레오나르드
 싱가포르 627833 싱가포르 주롱 아이슬랜드 페섹
 로드 1 인스티튜트 오브 케미컬 앤드 엔지니어링
 사이언시스</p> <p>(74) 대리인
 남상선</p> |
|--|---|

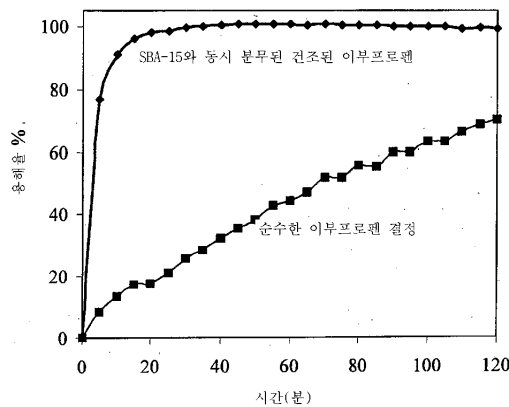
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 수난용성 성분을 위한 메조포러스 물질 부형제

(57) 요약

본 발명은 수난용성 활성 성분과 함께 메조포러스 물질을 포함하는 제형 및 이를 포함하는 고체 분산제를 생산하는 방법에 관한 것이다. 활성 성분은 비정질 상태로 형성되고 동시 분무 건조 공정을 이용하여 메조포러스 부형제의 나노크기 기공에 고정된다. 메조포러스 채널의 기공 벽은 재결정화에 대해 활성 성분의 비정질 형태를 안정화시킨다. 메조포러스 채널에 고정된 비정질 활성 성분은 스트레스 시험 조건 하에서 연장된 저장 도안에 양호한 안정성을 나타내고 상당히 향상된 용해 속도를 갖는다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분; 및

복수의 나노기공을 갖는 메조포러스 조성물(mesoporous composition)을 포함하며,

상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이, 상기 나노기공 내에 상기 약제학적 활성 성분을 고정시키기 위해 상기 메조포러스 조성물과 함께 분무-건조된, 약제 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 진통제, 항-콜레스테롤 또는 콜레스테롤 저하제, 해열제, 항염증제, 항균제, 소염제 및 항히스타민제로 이루어진 군으로부터 선택된 제제인 약제 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 약 10 g/l 미만의 용해도를 갖는 약제 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 약 0.1 g/l 내지 약 5 g/l의 용해도를 갖는 약제 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 이부프로펜인 약제 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 비정질 형태인 약제 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 약 0.1 μm 내지 약 100 μm 의 입자 크기를 갖는 약제 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 약 0.3 μm 내지 약 50 μm 의 입자 크기를 갖는 약제 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 약 0.5 μm 내지 약 30 μm 의 입자 크기를 갖는 약제 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물의 상기 복수의 기공이 약 1 nm 내지 약 100 nm의 평균 직경을 갖는 약제 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물의 상기 복수의 기공이 약 1.5 nm 내지 약 50 nm의 평균 직경을 갖는 약제 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물의 상기 복수의 기공이 약 2 nm 내지 약 30 nm의 평균 직경을 갖는

약제 조성물.

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물의 상기 복수의 기공이 약 0.2 cm³/g 내지 약 4.0 cm³/g의 평균 부피를 갖는 약제 조성물.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물의 상기 복수의 기공이 약 0.8 cm³/g 내지 약 3.0 cm³/g의 평균 부피를 갖는 약제 조성물.

청구항 15

제 1항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 약 0.1% 내지 약 75% w/w로 존재하는 약제 조성물.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 약 10% 내지 약 60% w/w로 존재하는 약제 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 약 30% 내지 약 50% w/w로 존재하는 약제 조성물.

청구항 18

제 1항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 탄소, 카바이드, 실리사이드, 니트라이드 및 옥사이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제 조성물.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 옥사이드를 포함하는 약제 조성물.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 실리케이트를 포함하는 약제 조성물.

청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 MCM-41, MCM-48, SBA-15, MCF, MSU 및 CMK-3로 이루어진 군으로부터 선택된 물질인 약제 조성물.

청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 SBA-15인 약제 조성물.

청구항 23

제 1항에 있어서, 상기 약제 조성물이 상기 메조포러스 조성물이 없는 약제 조성물과 비교하여 증가된 용해 프로파일(dissolution profile)을 갖는 약제 조성물.

청구항 24

적합한 용매 또는 용매의 혼합물에서 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분을 복수의 나노기공을 갖는 메조포러스 조성물과 혼합하고,

상기 나노기공 내에 상기 약제학적 활성 성분을 고정시키기 위해 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분을 상기 메조포러스 조성물과 함께 분무-건조시켜, 상기 약제 조성물을 형성시킴을 포함하여, 약제 조성물을 제조하는 방법.

청구항 25

제 24항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 진통제, 해열제, 항-콜레스테롤 또는 콜레스테롤 저하제, 항염증제, 항균제, 소염제 및 항히스타민제로 이루어진 군으로부터 선택된 제제인 방법.

청구항 26

제 25항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 약 10 g/l 미만의 용해도를 갖는 방법.

청구항 27

제 26항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 약 0.1 g/l 내지 약 5 g/l의 용해도를 갖는 방법.

청구항 28

제 24항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 이부프로펜인 방법.

청구항 29

제 24항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 비정질 형태인 방법.

청구항 30

제 24항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 약 0.1 μm 내지 약 100 μm 의 입자 크기를 갖는 방법.

청구항 31

제 30항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 약 0.3 μm 내지 약 50 μm 의 입자 크기를 갖는 방법.

청구항 32

제 31항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 약 0.5 μm 내지 약 30 μm 의 입자 크기를 갖는 방법.

청구항 33

제 24항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물의 상기 복수의 기공이 약 1 nm 내지 약 100 nm의 평균 직경을 갖는 방법.

청구항 34

제 33항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물의 상기 복수의 기공이 약 1.5 nm 내지 약 50 nm의 평균 직경을 갖는 방법.

청구항 35

제 34항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물의 상기 복수의 기공이 약 2 nm 내지 약 30 nm의 평균 직경을 갖는 방법.

청구항 36

제 24항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물의 상기 복수의 기공이 약 0.2 cm^3/g 내지 약 4.0 cm^3/g 의 평균 부피를 갖는 방법.

청구항 37

제 36항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물의 상기 복수의 기공이 약 0.8 cm^3/g 내지 약 3.0 cm^3/g 의 평균 부피를 갖는 방법.

청구항 38

제 24항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 약 0.1% 내지 약 75% w/w로 존재하는 방

법.

청구항 39

제 38항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 약 10% 내지 약 60% w/w로 존재하는 방법.

청구항 40

제 39항에 있어서, 상기 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 약 30% 내지 약 50% w/w로 존재하는 방법.

청구항 41

제 24항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 탄소, 카바이드, 실리사이드, 니트라이드 및 옥사이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 42

제 41항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 옥사이드를 포함하는 방법.

청구항 43

제 42항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 실리케이트를 포함하는 방법.

청구항 44

제 43항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 MCM-41, MCM-48, SBA-15, MCF, MSU, CMK-3으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질인 방법.

청구항 45

제 44항에 있어서, 상기 메조포러스 조성물이 SBA-15인 방법.

명세서

기술분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조문헌**

[0002] 본 출원은 2008년 10월 28일에 출원된 미국가특허출원번호 제61/109,016호를 우선권으로 주장하며, 이의 교시는 모든 목적을 위하여 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0003] **본 발명의 분야**

[0004] 본 발명의 기술적 분야는 약제학적 및 특별한 화학적 적용을 위한 메조포러스 물질 및 수난용성 유기 성분을 포함하는 고체 분산제 또는 용액에 관한 것이다. 본 제형은 동시-분무 건조 공정을 이용하여 제조된다.

배경기술

[0005] 수중에서 활성 약제학적 성분 (API)의 낮은 용해도는 상업화를 위한 수많은 약제학적 제품의 개발에 있어 가장 어려운 문제(challenging issue) 중 하나이다. US 약전에 기술된 약물의 1/3 이상 및 신규 화학 물질(new chemical entity)(NCE)의 1/2, 또는 신규한 활성 성분들은 수난용성이거나 수불용성이다. 수난용성 물질은 10 g/l 미만, 특히 5 g/l 미만, 및 보다 특히 1 g/l 미만의 용해도를 갖는다. 0.1 g/l 미만의 수용해도를 갖는 물질은 실제로 불용성 또는 불용성 물질로서 분류된다. 이러한 약물이 투여될 때, 이러한 것들은 대개 소화액에서 이들의 낮은 용해도로 인해 매우 낮은 생체이용률을 가지며, 이에 따라 치료학적 효과의 손실을 초래할 수 있는 불규칙적이고 불완전한 흡수를 야기시킨다. 다수의 NCE는 수중에서의 이들의 불용성 또는 난용성으로 인하여 상업화되는데 실패하고 있다.

[0006] 생체이용률을 증가시키기 위해 수난용성 약물의 용해도를 향상시키려는데 많은 노력을 기울이고 있다. 하나의 전략은 특정 제형 방법을 통해 용해도를 개선시키기 위한 것으로서, 여기서 가장 일반적으로 입자 크기 감소

[참조, Jinno, J. et al., Journal of Controlled Release, 111:56-64 (2006); Kirsten, Westesen et al., Particles with modified physicochemical properties, their preparation and uses, 미국특허번호 6,197,349 (2001)], 시클로텍스트린 중에 포함 [참조, Palmieri, G. F. et al., ISTP Pharma Science 7:174-181 (1997); Xiang, Tian-Xiang et al., Pharmaceutical formulation for poorly water soluble camptothecin analogues, 미국특허번호 6,653,319 (2003)], 나노결정상의, 고체 용액(solid solution) 또는 분산제 중의 불활성 수용성 약물 캐리어의 사용 [참조, Wunderlich, et al., Gelatin or collagen hydrolysate containing drug formulation that provides for immediate release of nanoparticle drug compounds, US Patent No. 5,932,245 (1999)] 또는 비정질 형태의 API의 사용이 있다.

[0007] 다양한 방법들 중에서, 고체 분산제 또는 용액 제형은 이러한 종류의 약물의 용해 속도를 개선시키기 위해 사용되었다. 고체 분산제는 대개 가용성 유기 폴리머와 함께 제형화되는데 [참조, Yamane, Shogo et al., Solid formulation with improved solubility and stability, and method for producing said formulation, 미국특허공개번호 2006/0153913 A1; Hoshino, Takafumi et al., Solid dispersion preparation, 미국특허공개번호 2007/0248681A1], 이는 통상적으로 작은 기공 부피 및 낮은 비표면적을 갖는다. 2개의 보고된 방법들은 수용성 캐리어 중에 고체 약물 분산제의 형성 또는 계면활성제 및 습윤제의 도입을 포함한다 [참조, Storey, D. E. Drug information Journal 30:1039-1044 (1996)]. 수용성 캐리어를 사용하여, 고체 분산제는 대개 동시-용융, 신속한 냉각 및 분쇄의 공정을 통해 달성된다 [참조, Henricus, R. M. Oral Solid solution formulation of water-soluble active substance, 미국특허공개번호 2005/0008697 A1]. 이는 PEG 및 글리콜 약물 캐리어와 같은 다른 고체 물질과 함께 API를 용융시켜 천연에서 반고체 및 왁스형으로 형성시킨 후에 매우 낮은 온도로 냉각시켜 경화시키는 것을 포함한다. 혼합물은 이후에 분쇄되고, 시빙되고, 비교적 많은 양의 부형제와 혼합되고 경질 젤라틴 캡슐에 캡슐화되거나 정제로 압축된다. 이러한 작업들은 투약형의 제조를 위해 스케일-업(scale-up)하기가 어렵다. 대안적으로 용매 제거 공정 [참조, Straub, Julie et al., Porous Drug matrices and Methods of manufacture thereof, 미국특허공개번호 2005/0048116 A1, Straub, Julie et al., Porous Drug Matrices and Methods of manufacture thereof, 미국특허번호 6,932,983 B1 (2005)]은 또한 약물의 고체 분산제를 생산하기 위해 사용될 수 있다. 수반용성 약물의 제형에서 비누형 계면활성제의 도입은 일부 경우에서 경우 투여 후에 자극 부작용을 야기시킬 수 있다.

[0008] 일반적으로, 고체 분산제의 상업적 적용은 주로 제조의 어려움 및 안정성 문제로 인해 매우 제한적이다. 개발된 이러한 투약 형태는 종종 불량한 생성물 열역학적 안정성, 불량한 배치-대-배치 재현가능성(batch-to-batch reproducibility)과 같은 제조능력의 문제, 및 상업적 생산을 위한 대량 생산의 제한과 같은 단점들을 갖는다 [참조, Serajuddin, A. T. M. Journal of Pharmaceutical Sciences, 88:1058-1066 (1999)].

[0009] 상술된 바와 같이, 다른 방법에는 입자 크기를 감소시키기 위한 것으로서, 이는 약물 입자와 용해 매질 사이의 접촉 표면적을 증가시키기 위해 의도되는 것이 있다. 이러한 기술의 단점에는 밀링후 저장(post-milling storage) 동안에 입자 크기의 불안정성 및 응집이 존재하는 것인데, 이는 용해 속도의 변화를 초래한다 [참조, Ng, W. K. et al., Pharmaceutical Research 25:1175-1185 (2008)]. 일부 경우에서, 입자 크기의 넓은 분포는 위출혈 및 구역질의 부작용을 가질 수 있다.

[0010] 또다른 방법에는 약물을 다공성 분말과 같은 다른 첨가제와 동시-분쇄함으로써 비정질 형태의 약물을 생산하기 위한 것이 있다 [참조, Yonemochi, E. et al., J. Colloid Interphase Sci. 173:186-191 (1995)]. 또한 신속한 건조 및 냉각이 결정 성장을 방해하는 바, 분무 건조(spray drying) 및 켄칭(quench)은 비정질 약제학적 생성물을 생산하는데 적용된다 [참조, Gupta, P. et al., Pharmaceutical Development and Technology, 10:273-281 (2005)]. 그러나, 가장 큰 과제는 비정질 물질이 일반적으로 열역학적으로 불안정하고 저장시에 결정형으로 다시 되돌아가는 경향이 있기 때문에 허용가능한 저장 수명을 달성하기 위해 API를 안정화시키는 것이다. 비정질화로 인한 개선된 용해 속도는 수송 및 저장 동안에 비정질 API가 결정형으로 다시 되돌아갈 때 잃게 될 것이다.

[0011] 전체적으로 2 내지 10 nm로 변경될 수 있는 일정한 기공 크기 분포를 갖는 일련의 신규한 정렬된 메조포러스 물질, 소위 MS41 패밀리의 발견은 촉매작용, 흡착 및 약제학적 적용의 분야에서 새로운 가능성을 열어주었다. 또한, 메조포러스 실리카 물질의 다양한 구조 중에서, 비이온성 폴리머 계면활성제에 의해 합성된 SBA-15는 보다 큰 기공 및 보다 두꺼운 벽 뿐만 아니라 이의 메조구조적 다양성(mesostructural diversity)으로 인하여 가장 널리 연구되고 있다. 기공 크기는 최대 30 nm까지 조정될 수 있다. 상이한 기공 크기 및 형태를 얻기 위한 가능성은 전통적인 미세다공성 물질에 대해 나타나는 것 보다 큰 분자를 호스팅(hosting)하는 것에 대한 넓은 잠재성을 제공한다. 또한, 기공 벽의 큰 표면적은 고농도의 실란올기로 점유되는데, 이는 상이한 표면 작용기로

개질될 수 있는 다공성 물질을 만든다. 이에 따라, 흡수 성질은 분자 호스팅의 상이한 목적을 위해 조정될 수 있다.

[0012] 전술한 관점에서, 수반용성, 실제로 불용성 또는 불용성인 약물 및 특별한 화학물질을 제형화하는 것이 요구되고 있다. 소화관에서 이들의 흡수를 개선시켜 이들의 효능을 개선시키기 위해 이러한 화합물들의 용해 속도를 개선시키는 제형이 요구되고 있다. 용해 속도를 개선시키고 후속의 연장된 저장 동안에 비정질 형태를 안정화시키기 위해 API를 비정질화시킬 수 있는 신규한 제형 및 방법을 개발하는 것이 매우 요망될 수 있다. 본 발명은 이러한 요구 및 다른 요구들을 만족시킨다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은 높은 표면적 및 큰 기공 부피를 갖는 메조포러스 물질 또는 조성물을 부형제로서 이용하는 약제 및 특별한 화학적 제형을 제공한다. 특정 양태에서, 본 제형은 높은 균질성을 갖는 나노크기의 메조포러스 채널에 고정된 비정질 활성 성분을 제조하기 위한 동시 분무 건조 공정을 이용하는 방법에 의해 제조된다.

[0014] 이와 같이, 일 구체예에서, 본 발명은 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분; 및 복수의 나노기공을 갖는 메조포러스 조성물을 포함하며, 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 나노기공 내에 약제학적 활성 성분을 고정하기 위해 메조포러스 조성물과 함께 분무-건조되는, 약제 조성물을 제공한다.

[0015] 특정 양태에서, 비정질 형태의 활성 성분은 나노공간에서의 구속(confinement)에 의해 매우 안정하게 유지된다. 제조 공정은 재현가능하고 용이하게 스케일링될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명은 본 발명은 생성물 불안정성 문제 및 현존하는 고체 분산 방법의 제조능력 문제를 해결한다.

[0016] 본 발명은 수반용성 활성 화합물, 특히 활성 약제학적 성분 (API)의 용해 속도를 개선시키기 위한 신규한 제형 및 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 메조포러스 물질 또는 조성물과 함께 활성 성분을 동시-분무 건조시키는 간단한 방법은 재현가능하고, 다른 고체 분산 기술과 비교하여 상업적 제품을 위해 용이하게 스케일링될 수 있다.

[0017] 이와 같이, 다른 구체예에서, 본 발명은

[0018] 적합한 용매 또는 용매의 혼합물 중에서 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분을 복수의 나노기공을 갖는 메조포러스 조성물과 혼합하고,

[0019] 상기 나노기공 내에 약제학적 활성 성분을 고정시키기 위해 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분을 메조포러스 조성물과 분무-건조시켜 상기 약제 조성물을 형성시킴을 포함하여, 약제 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0020] 특정 예에서, 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분은 진통제, 해열제, 항-콜레스테롤 또는 콜레스테롤 저해제, 항염증제, 항균제, 소염제 및 항히스타민제로부터 선택된 제제이다.

[0021] 이러한 및 다른 양태, 목적 및 구체예들은 하기에 기술된 도면 및 상세한 설명을 읽을 때 보다 명확하게 될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 SBA-15와 함께 동시-분무된 이부프로펜 (50:50 중량%)의 용해 프로파일을 도시한 것으로 순수한 이부프로펜 결정 분말과 비교되어 있다.

도 2는 40°C/75% RH에서 (a) 0일(fresh), (b) 3달, (c) 6달, (d) 10달, (e) 12달 동안 저장 후에 메조포러스 SBA-15와 함께 동시 건조-분무된 이부프로펜의 XRD 패턴을 도시한 것으로서, (f)는 상업적 이부프로펜 결정의 대조군 샘플에 관한 것이다.

도 3은 저장 후에 동시 분무-건조된 이부프로펜/SBA-15의 XRD 패턴을 도시한 것으로서, 1 중량% 및 5 중량%의 상업적 이부프로펜 결정이 첨가된 샘플과 비교되어 있다.

도 4는 (A) 분무-건조된 SBA-15 서브마이크론 입자 및 (B) SBA-15와 함께 동시 분무-건조된 이부프로펜 (50:50 중량%)의 SEM 이미지를 도시한 것이다.

도 5는 분무-건조된 이부프로펜 (Sigma)의 SEM 이미지를 도시한 것이다.

- 도 6은 분무-건조된 이부프로펜 (Sigma)의 XRD 패턴을 도시한 것이다.
- 도 7은 SBA-15 서브마이크론과 함께 동시 분무-건조된 이부프로펜의 TEM 이미지를 도시한 것이다(왼쪽: 고배율, 오른쪽: 저배율).
- 도 8은 SBA-15와 함께 동시 분무-건조된 이부프로펜(50:50 중량%)의 정제형의 용해 프로파일을 도시한 것으로서, 결정형의 상업적 이부프로펜과 비교되어 있다.
- 도 9는 25% 및 75%의 상이한 약물 로딩을 갖는 분무-건조된 이부프로펜/SBA-15의 용해 프로파일을 도시한 것이다.
- 도 10은 25% 및 75%의 상이한 약물 로딩을 갖는 분무-건조된 이부프로펜/SBA-15의 XRD 패턴을 도시한 것이다.
- 도 11은 상이한 양의 에탄올 중에서 분무-건조된 이부프로펜/SBA-15의 용해 프로파일을 도시한 것이다.
- 도 12a-b는 상이한 크기의 SBA-15 입자의 SEM 이미지를 도시한 것이다 (a: 최대 10 마이크론의 마이크론 입자; b: 200 내지 400 nm 의 크기를 갖는 나노입자).
- 도 13은 상이한 크기의 SBA-15 입자와 함께 분무-건조된 이부프로펜의 용해 프로파일을 도시한 것이다.
- 도 14는 볼 밀링, 함침 및 동시-퀀칭(co-quench)에 의해 SBA-15와 함께 제형화된 이부프로펜의 XRD 패턴을 도시한 것이다.
- 도 15는 분말형 및 정제형의 SBA-15와 함께 분무-건조된 인도메타신의 용해 프로파일을 도시한 것으로서, 원료 인도메타신 결정과 비교되어 있다 (900 mL의 pH 6.8 포스페이트 완충액, 1 톤 프레스에서 800 mg 옥수수 전분을 갖는 분말형 또는 정제형의 50 mg의 SBA-15와 함께 분무-건조된 인도메타신, 원료 결정 형태는 25 mg임).
- 도 16은 분무-건조된 페노피브레이트의 용해 프로파일을 도시한 것으로서, 상업적 페노피브레이트와 비교되어 있다 (용해 매질: 900 mL의, 0.5%의 트윈80을 함유한 0.1N HCl; 20 mg의 페노피브레이트 및 분무-건조된 페노피브레이트 중의 균등한 활성 성분은 30°C/100 rpm에서 시험됨).
- 도 17은 분무-건조된 인도메타신/SBA-15 서브마이크론 입자의 SEM 이미지를 도시한 것이다.
- 도 18은 분무-건조된 카르바마자핀/SBA-15 서브마이크론 입자의 SEM 이미지를 도시한 것이다.
- 도 19는 분무-건조된 우르소데옥시콜릭/SBA-15 서브마이크론 입자의 SEM 이미지를 도시한 것이다.
- 도 20은 분무-건조된 페노피브레이트/SBA-15 서브마이크론 입자의 SEM 이미지를 도시한 것이다.
- 도 21은 40°C/75% RH에서 1년 동안 저장한 후 (a) 카르바마자핀 및 (b) 인도메타신과 함께 동시 분무-건조된 메조포러스 SBA-15 서브마이크론 입자의 XRD 패턴을 도시한 것이다.
- 도 22는 40°C/75% RH에서 6개월 동안 저장한 후 (a) 페노피브레이트 및 (b) 우르소데옥시콜릭과 함께 동시 분무-건조된 메조포러스 SBA-15 서브마이크론 입자의 XRD 패턴을 도시한 것이다.
- 도 23은 메조포러스 탄소의 형태 및 기공 구조를 나타낸 메조포러스 탄소의 TEM 이미지를 도시한 것이다.
- 도 24는 메조포러스 탄소 및 메조포러스 탄소와 함께 동시-분무된 인도메타신 (50:50 중량%)의 SEM 이미지를 도시한 것이다.
- 도 25는 메조포러스 탄소와 함께 분무-건조된 분말형 인도메타신의 용해 프로파일을 도시한 것이다 (매질: 900 mL의 pH 6.8 포스페이트 완충액, 65 mg의, 메조포러스 탄소와 함께 분무-건조된 인도메타신 (50:50 중량%), 온도 37°C, 교반 속도 100 rpm).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 정의

[0023]

[0024] 본원에서 사용되는 "메조포러스 조성물(mesoporous composition)"은 적어도 약 2 nm 내지 약 50 nm의 평균 직경의 기공을 갖는 다공성 고체를 포함한다. 본원에서 사용되는 "평균 직경"은 조성물 중에 실질적으로 모든 기공 직경의 평균을 포함한다.

[0025]

용어 "실질적으로 수불용성," "수난용성" 및 "불용성"은 이러한 용어들이 문헌[U.S.P., Remington: "Pharmaceutical Science," 18th edition published by Mack Publishing Company]에서 정의되고 산업에서 사용

되는 바와 같이 수중에서 불용성이거나, 실질적으로 불용성이거나, 단지 약간 가용성인 활성 성분을 포함한다. 특정 양태에서, 수난용성 화합물 또는 실질적으로 수불용성 화합물은 수중 바람직하게 $\leq 10 \text{ g/l}$, 특히 $\leq 5 \text{ g/l}$, 및 특히 바람직하게 $\leq 1 \text{ g/l}$ 의 용해도를 갖는 것이다 (25°C에서).

[0026] 구 "개선된 수용해도를 갖는"은 상술된 바와 같은 실질적으로 수불용성 약물이 이의 수용해도 개선에 의해 일반적인 제형화 방법에 의한 약제학적 생성물로서 사용될 수 있는 구체예를 포함한다. 상세하게, 이는 본원에 기술된 방법을 이용하여 약 20°C에서 수용해도가 약 5배, 바람직하게 약 10배, 및 더욱 바람직하게 100 배 이상 개선된 상태를 칭한다.

[0027] 용어 "비정질"은 특정 종류, 특징, 패턴 또는 구조를 갖지 않는, 즉 결정상이 아닌 부정형 구조를 갖는 화합물을 포함한다. 안정한 비정질 형태로 인하여, 비정질 상태의 활성 성분의 사용은 이의 결정형에 비해 활성 성분의 용해 속도를 크게 향상시킬 것이다.

[0028] **II. 구체예**

[0029] 일 구체예에서, 본 발명은 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분, 및 복수의 나노기공을 갖는 메조포러스 조성물을 포함하며, 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분이 나노기공 내에 약제학적 활성 성분을 고정시키기 위해 메조포러스 조성물과 함께 분무-건조된, 약제 조성물을 제공한다.

[0030] 매우 다양한 활성 성분들이 본 발명에서 사용하기에 적합하다. 적합한 활성 성분은 제산제, 진통제, 항염증제, 해열제, 항생제, 항균제, 완하제, 식욕감퇴제, 항히스타민제, 항천식제, 항이노제, 가스제거제, 편두통약, 생물제제 (단백질, 펩티드, 올리고뉴클레오티드 등), 항경련제, 진정제, 과잉행동 억제제, 항고혈압제, 항-콜레스테롤 또는 콜레스테롤 저해 제제, 신경안정제, 소염제, 베타 차단제 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 따르면 페노피브레이트 및 아토르바스타틴은 특히 바람직하다.

[0031] 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분은, 심혈관 약물, 예를 들어 강심 배당체(cardiac glycoside), 클로비프레이트 및 프로부콜; 저혈당 약물; 진정제/수면제, 예를 들어 바르비투레이트; 및 항간질제, 예를 들어 카르바마제핀, 메페니토인 및 페니토인; 정신 약리학제 제제, 예를 들어 페르페나진, 진통제, 해열제 및 항염증제, 예를 들어 나프록센, 옥시코돈 및 인도메타신; 항-종양 약물, 예를 들어 알미트린; 및 항균제, 예를 들어 에리트로마이신 에스톨레이트를 포함한다. 본 발명에 따르면, 특히 바람직한 불용성 약물의 부류는 진통제, 해열제, 항염증제, 항균제, 소염제 및 항히스타민제를 포함한다. 본 발명에 따르면 이부프로펜이 특히 바람직하다.

[0032] 본 발명에 위해 적합한 다른 약물 또는 생활성 제제는 마취제, 예를 들어 부타닐리카인, 포모카인, 리도카인, 프틸로카인, 테트라카인 및 에토미데이트; 항생제, 예를 들어 포스포마이신, 포스미도마이신, 및 리파퀀틴; 항고혈압제, 예를 들어 미녹시딜, 디히드로에르고톡신 및 엔드랄라진; 항저혈압제, 예를 들어 디히드로에르고타민; 진신 항진균제, 예를 들어 케토코나졸, 미코나졸 및 그리세오폴린; 소염제, 예를 들어 인도메타신, 디클로페나크, 이부프로펜, 케토프로펜 및 피르프로펜; 항바이러스제, 예를 들어 아시클로비르, 비다라빈 및 면역글로불린; ACE 억제제, 예를 들어 사프토프릴 및 에날라프릴; 베타차단제, 예를 들어 프로프라놀롤, 아테놀롤, 메토프롤롤, 핀돌롤, 옥스프레놀롤 및 라베탈롤; 기관지 확장제, 예를 들어 이프라트 로피움브로마이드 및 소브레롤; 칼슘 길항제, 예를 들어 딜티아젠펜, 플루나리진, 베라파밀, 니페디핀, 니모디핀 및 니트렌디핀; 강심 배당체, 예를 들어 디기톡신, 디곡신, 메틸디곡신 및 아세틸디곡신; 세팔로스포린, 예를 들어 세프티죽심, 세팔렉신, 세팔로틴, 및 세포탁심; 세포중식 억제제, 예를 들어 클로르메틴, 시클로포스파미드, 클로람부실, 시타라빈, 빈크리스틴, 미토마이신 C, 독소루비신, 블레오마이신, 시스플라틴, 탁솔, 펜클로메딘 및 에스트라무스틴; 수면제, 예를 들어 플루라제팜, 니트라제팜 및 로라제팜; 항정신성 약물, 예를 들어 옥사제팜, 디아제팜 및 브로마제팜; 스테로이드 호르몬, 예를 들어 코르티손, 히드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 텍사메타손, 프로게스테론, 프레그나놀론, 테스토스테론 및 테스토스테론 운데카노에이트; 혈관확장제, 예를 들어 몰시도민, 히드랄라진 및 디히드랄라진; 뇌혈관 확장제, 예를 들어 디히드로에르고톡신, 시클로니카트 및 빈카민; 유비퀴논 및 이들의 유사체, 예를 들어 유비데카레논 및 아토바쿠온; 친유성 비타민, 예를 들어 비타민 A, E, D, K 및 이들의 유도체; 살충제, 제초제, 및 구충제, 예를 들어 아세페이트, 시플루트린, 아진포스포메틸, 시페르메트린, 펜클로포스, 페르멜트린, 피페로날, 테트라메트린 및 트리플루랄린을 포함한다.

[0033] 특정 양태에서, 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분은 조성물 중에 약 0.1% 내지 약 75% w/w, 바람직하게 약 10% 내지 약 60% w/w, 및 더욱 바람직하게 약 30% 내지 약 50% w/w로 존재한다.

[0034] 본 발명의 활성 성분은 바람직하게 약제학적 활성 성분이다. 그러나, 활성 성분은 농약 및 전문 화학물질

(specialty chemical)을 포함한다.

[0035] A. 메조포러스 물질

[0036] 특정한 바람직한 양태에서, 메조포러스 조성물을 사용하는 본 발명의 약제 조성물은 실리카, 탄소, 알루미늄, 카바이드, 실리사이드, 니트라이드 및 옥사이드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 메조포러스 조성물은 옥사이드, 예를 들어 실리케이트를 포함한다. 특정한 바람직한 양태에서, 메조포러스 조성물은 MCM-41, MCM-48, SBA-15, MCF, MSU 및 CMK-3으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질이며, SBA-15 및 MCM-41이 특히 바람직하다 [참조, Vallet-Regi et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 46: 7548-7558 (2007)].

[0037] 일 양태에서, 메조포러스 물질은 전체적으로 2 nm 내지 10 nm로 변경될 수 있는 일정한 기공 크기를 갖는 MS41 패밀리 내에 존재한다 [참조, Ciesla et al. *Microporous Mesoporous Mater.* 27: 131-149(1999)]. 특정 양태에서, SBA-15는 비이온성 폴리머 계면활성제에 의해 합성될 수 있고 큰 기공 및 두꺼운 벽 뿐만 아니라 메조구조적 다양성을 갖는다. 기공 크기는 최대 30 nm 까지 조정될 수 있다. 기공 벽의 큰 표면적은 고평도의 실란 올기로 점유되며, 이는 상이한 표면 작용기로 개질될 수 있는 다공성 물질을 만든다. 이에 따라, 흡수 성질들은 분자 호스팅(molecule hosting)의 상이한 목적을 위해 조정될 수 있다. 특정 양태에서, 메조포러스 물질은 약 300 내지 약 2000 m²/g의 표면적을 가지고, 더욱 바람직하게 약 400 내지 1200 m²/g의 비표면적을 갖는다.

[0038] 특정한 바람직한 양태에서, 메조포러스 조성물의 사용은 비정질 상태의 하나 이상의 활성 성분(들)의 사용을 가능하게 한다. 비정질 형태의 활성 성분은 스트레스 저장(stress storage) 조건하에서도 나노크기의 메조포러스 구조에서 안정화된다.

[0039] 특정 양태에서, 메조포러스 조성물은 약 0.1 μm 내지 약 100 μm의 입자 크기를 가지며, 바람직하게 메조포러스 조성물은 약 0.3 μm 내지 약 50 μm의 입자 크기를 가지며, 더욱 바람직하게 메조포러스 조성물은 약 0.5 μm 내지 약 30 μm의 입자 크기를 갖는다. 로드형 형태를 갖는 입자에 대하여, 입자의 직경은 약 0.1 μm 내지 약 50 μm이며, 더욱 바람직하게 메조포러스 조성물은 약 0.2 μm 내지 약 30 μm의 평균 직경을 갖는다.

[0040] 특정 양태에서, 메조포러스 조성물은 약 1 nm 내지 약 100 nm의 평균 직경, 바람직하게 약 1.5 nm 내지 약 50 nm의 평균 직경, 및 더욱 바람직하게 약 2 nm 내지 약 30 nm의 평균 직경을 갖는 복수의 기공을 포함한다.

[0041] 특정의 다른 양태에서, 메조포러스 조성물은 약 0.2 cm³/g 내지 약 4.0 cm³/g의 평균 부피, 및 더욱 바람직하게 약 0.8 cm³/g 내지 약 3.0 cm³/g의 평균 부피를 갖는 복수의 기공을 포함한다.

[0042] B. 변형 방출

[0043] 특정 양태에서, 본 발명의 제형은 조절된 속도로 약물을 전달한다(예를 들어, 지속적인, 지연된, 연장된, 또는 늦춰된(retarded) 방출). 특정 활성 성분에 대한 특히 바람직한 방출 프로파일을 달성하기 위해 상기 메카니즘들의 조합을 사용하는 투약 형태를 디자인하는 것이 종종 실용적이다. 당업자는 다중 나노기공, 예를 들어 복수의 기공 크기 및 부피를 제공하는 투약 형태 구조가 하나 이상의 활성 성분들의 방출을 조절하기 위해 다수의 상이한 메카니즘을 제공함에 있어 이의 유연성을 위해 특히 유리하다는 것으로 용이하게 인식할 것이다.

[0044] 변형 방출 투약 형태의 하나의 목적은 약물에 대한 소정의 혈액 농도 대 시간 (약물동력학, 또는 PK) 프로파일을 제공하기 위한 것이다. 본래, 약물에 대한 PK 프로파일은 혈액 내로 약물의 흡수 속도, 및 혈액으로부터 약물의 배출에 의해 조절된다. 혈액(순환계)내로 흡수되기 위하여, 약물은 먼저 위액에 용해되어야 한다. 위액에서의 용해가 약물 흡수에 있어 속도 제한 단계인 비교적 빠르게 흡수되는 약물에 대하여, 용해 속도를 조절하는 것(즉, 투약 형태로부터의 약물 방출)은 환자의 순환계로의 약물 흡수 속도의 조절을 고려한다. 다른 인자들 중에서, PK 프로파일의 타입, 및 이에 상응하게, 요망되는 용해 또는 방출 프로파일의 타입은 특정 활성, 메조포러스 조성물 및 처리될 생리학적 조건에 따른다.

[0045] 특히 바람직한 하나의 PK 프로파일은 지연 방출 용해 프로파일을 전달하는 투약 형태에 의해 달성되며, 여기서 상기 투약 형태로부터 1회 이상의 용량의 약물 방출이 액체 매질에 의해 투약 형태의 접촉 후에, 예를 들어 환자에 의한 섭취 후에 사전 결정된 시간 동안 지연된다. 지연 시간 ("래그 시간(lag time)")은 활성 성분의 즉시 방출 ("지연된 파열(delayed burst)")에 의해 또는 활성 성분의 지속적인 (지연된, 연장된 또는 늦춰진) 방출 ("지연 이후 지속된") 이후에 따를 수 있다. 이러한 PK 프로파일은 메조포러스 물질, 활성 성분 (비정질 또는 결정상 이든지), 및 코팅의 여러 조합을 이용하여 조작될 수 있다.

[0046] 특정 양태에서, 본 발명은 API의 일부가 비정질이며 API의 다른 일부가 결정상인 제형을 제공한다. API는 동일하거나 상이할 수 있다. 이러한 방식으로, 비정질 API는 속방출을 갖는 반면 결정형은 서방출되거나 조절 방출

된다. 예를 들어, 비정질 약물은 기공 공간에 로딩될 수 있는 반면, 결정상 입자는 메소포러스 매트릭스 외측에 로딩될 수 있다. 특정 구체예에서, 비정질 부분은 하나의 약물인 반면 결정상 약물은 다른 약물이다. 특정 예에서, 본원에 기술된 고체 분산제는 배타적으로 비정질 형태로 존재한다.

[0047] 특정의 다른 양태에서, 본 발명에 따른 제형의 활성 성분은 지연 방출을 위해 결정형으로서 메소포러스 매트릭스에 함유된다. 기공의 구조 및 부피는 조정된 방출 프로파일을 달성하기 위해 변형될 수 있다.

[0048] 결정형, 비정질 형태, 이들의 조합 형태의 활성제는 지연 방출 과립을 형성하기 위해 개질될 수 있다. 특정 양태에서, 과립은 용해-감속 코팅의 코팅층으로 코팅된다. 이들의 코팅되지 않은 형태에서, 이러한 과립은 속방출 과립으로서, 이는 코팅된 과립 보다 더욱 빠르게 이들의 함유물을 방출한다. 용해-감속 코팅은 폴리머 물질, 예를 들어 장용 폴리머일 수 있다(용어 "장용 폴리머"는 위의 보다 강산 환경에 대해 장의 보다 약한 산 환경에서 우선적으로 용해가능한 폴리머를 칭하는 당해 분야의 용어이다).

[0049] 장용 폴리머의 예에는 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 숙시네이트, 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 에틸히드록시셀룰로즈 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐부티레이트 아세테이트, 비닐 아세테이트-말레산 무수물 코폴리머, 스티렌-말레산 모노-에스테르 코폴리머, 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 코폴리머, 메타크릴레이트-메타크릴산-옥틸 아크릴레이트 코폴리머 등을 포함한다. 이러한 것들은 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 장용 코팅은 또한 전분 및/또는 텍스트린을 포함할 수 있다.

[0050] 바람직한 장용 코팅 물질에는 단독으로 또는 가소제와 함께 사용되는 상업적으로 입수가능한 "Eudragit" 장용 폴리머, 예를 들어 "Eudragit L[®]", "Eudragit S[®]" 및 "Eudragit NE[®]"이 있다. 이러한 코팅은 일반적으로 액체 매질, 및 상기 매질이 수성 또는 비수성인지에 따라 가소제의 특성을 사용하여 도포된다. 수성 가소제는 프로필렌 글리콜 또는 "Citroflex[®]" 또는 "Citroflex A2[®]" (주로 트리에틸 시트레이트 또는 아세틸 트리에틸 시트레이트)를 포함한다. 비수성 가소제는 이러한 것들, 및 디에틸 및 디부틸 프탈레이트 및 디부틸 세바케이트를 포함한다.

[0051] 특정의 다른 양태에서, 본 발명의 약제 조성물은 메조포러스 조성물 또는 물질을 함유하지 않은 약제 조성물과 비교하여 증가된 용해 프로파일을 갖는다.

[0052] 다른 예에서, 본원의 조성물 및 방법은 그래프팅된 유기 실란((RO)₃SiR')을 제조하기 위해 표면을 작용화하도록 메조포러스 물질의 실란올기를 사용한다. 이러한 방식으로, 활성 약제학적 성분은 표면과 증가된 상호작용을 갖는다. 특정의 다른 예에서, 표면은 아미노기로 작용화된다. 이는 또한 약물 방출을 변형시킬 수 있다 [참조, Vallet-Regi et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 46: 7548-7558 (2007)].

[0053] **C. 제조방법**

[0054] 본 발명은 본원에 기술된 제형을 만들거나 제조하는 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 본 방법은 고체 분산제 내측에 비정질 상태의 하나 이상의 활성 성분(들)을 형성시키는 능력을 갖는 고체 분산제를 제조하는 것에 관한 것이다. 비정질 형태의 활성 성분은 저장 조건의 스트레스 하에서도 나노크기의 메조포러스 구조에서 안정화된다.

[0055] 특정 양태에서, 제형은 적합한 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해된 수난용성 활성 성분과 메조포러스 물질의 동시-분무 건조의 공정에 의해 제조된다. 최종 고체 분산제는 중량 기준 (중량%)으로 (a) 1% 내지 75%의 활성 성분, 및 (b) 최대 100 중량%까지의 나머지 양의 다공성 무기 물질, 예를 들어 메조포러스 실리카 및 탄소를 포함한다. 특정 양태에서, 활성 성분은 이부프로펜, 페노피브레이트, 인도메타신, 카르바마자핀 및 우르소데옥시콜린산일 수 있다.

[0056] 일 구체예에서, 본 발명은 적합한 용매 또는 용매의 혼합물 중에서 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분을 복수의 나노기공을 갖는 메조포러스 조성물과 혼합하고, 약제학적 활성 성분을 상기 나노기공에 고정시키기 위해 실질적으로 수불용성의 약제학적 활성 성분을 메조포러스 조성물과 함께 분무-건조시켜 약제 조성물을 생성시킴을 포함하여, 약제 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0057] 일 양태에서, 분무 건조는 에탄올과 같은 유기 용매 중에 수난용성 약물을 용해시킴으로써 수행된다. 적합한 용매 또는 보조용매는 C₁-C₆ 알칸올, 케톤, 에스테르, 에테르, 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소, 할로겐화된 용매, 지환족 용매, 방향족 헤테로시클릭 용매, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 다음으로, 메조포러스 분말은 이후에 교반 조건 하에서 용매에 고체 분산제를 제조하기에 충분한 시간 동안(예를 들어, 밤새) 분산된다. 고

체 분산제는 이후에 동시 분무-건조될 수 있다.

- [0058] 일반적으로, 통상적인 분무-건조 장치는 건조 챔버, 용매 함유 공급물을 건조 챔버에 분무하기 위한 분무 수단 (atomizing means), 분무된 용매 함유 공급물로부터 용매를 제거하기 위해 건조 챔버로 유동하는 가열된 건조 가스의 공급원 및 건조 챔버의 다운스트림에 위치한 생성물 수집 수단을 포함한다. 이러한 장치의 예는 부치 미니 스프레이 드라이어 B290을 포함한다. 특정 예에서, 분무-건조 장치에는 용매 함유 공급물을 분무하기 위한 2-유체 노즐이 장착된다. 이러한 노즐은 통상적으로 직경이 5 내지 30 μm 인 공급물 용액의 작은 방울들, 및 액체 공급물 방울들과 건조 가스의 격렬한 혼합을 형성시켜, 고체 입자를 형성시키기 위해 유체의 신속한 건조를 야기시킨다. 이러한 분무-건조 장치는 약물 및 메조포러스 조성물 또는 물질의 실질적으로 비정질 및 실질적으로 균일한 고체-비정질 분산제를 형성시키는데 효과적이다. 유입구 및 유출구 온도는 각각 25 $^{\circ}\text{C}$ 내지 150 $^{\circ}\text{C}$ (예를 들어, 81 $^{\circ}\text{C}$), 및 25 $^{\circ}\text{C}$ 내지 120 $^{\circ}\text{C}$ (예를 들어, 50 내지 55 $^{\circ}\text{C}$)일 수 있다.
- [0059] 분무-건조가 바람직한 제조방법이지만, 본원의 방법은 이로써 제한되지 않는다. 분무 건조의 기술 이외에, 메조포러스 물질에 난용성 약물을 로딩하기 위해 불 밀링, 함침, 동시-퀀칭 및 혼합 공정이 사용될 수 있다. 다른 방법들은 예를 들어 건조 배합 (즉, 직접 압착), 또는 당해 분야에 공지된 습식 과립화 공정을 포함한다. 건조 배합(직접 압착) 방법에서, 활성 성분 및 성분들은 부형제와 함께, 적합한 배합기에서 배합된 후에 정제로 프레스하기 위해 압착기로 바로 이동된다. 습식 과립화 방법에서, 활성 성분 또는 성분들, 적절한 부형제, 및 습윤 결합제의 용액 또는 분산액 (예를 들어, 쿠킹된 수성 전분 페이스트, 또는 폴리비닐 피롤리돈의 용액)이 혼합되고 과립화된다. 대안적으로, 건조 결합제는 부형제 중에 포함될 수 있으며, 이러한 혼합물은 물 또는 다른 적합한 용매와 과립화될 수 있다. 습식 과립화를 위한 적합한 장치는 당해 분야에 공지된 것으로서, 낮은 전단, 예를 들어 유성 혼합기; 고전단 혼합기; 및 회전 유체층을 포함한 유체층을 포함한다. 얻어진 과립화된 물질은 건조되고, 임의적으로 추가 성분들, 예를 들어 어주버트 및/또는 부형제, 예를 들어 윤활제, 착색제 등과 건조-배합된다. 최종 건조 배합물은 이후에 압착을 위해 적합하게 된다. 직접 압착을 위한 방법 및 습식 과립화 공정은 당해 분야에 공지되어 있다.
- [0060] 다공성 무기 물질은 통상적으로 0.1 μm 내지 100 μm 범위의 크기, 1 내지 100 nm 범위의 기공 크기 및 0.2 내지 4.0 cm^3/g 범위의 기공 부피를 갖는다.
- [0061] 유사하게, 본 방법은 수난용성 약제학적 활성 성분의 용해 프로파일을 개선시키는데 효과적이다. 제조된 고체 분산제는 40 $^{\circ}\text{C}$ /75% RH에서 1년 동안 스트레스 시험 조건 하에서 재결정화에 대한 별도의 물리적 안정성을 갖는다. 임의의 특정 이론으로 제한하려고 하는 것은 아니지만, 이러한 상당한 개선이 동시-분무 건조에 의해 메조포러스 물질의 나노크기 기공 내에 비정질 약물의 고정에 의해 달성된다고 여겨진다. 메조포러스 매트릭스에 도입된 약물의 양은 제조 동안에 첨가되는 약물의 양에 따라, 최종 고체 분말 중에 최대 75% w/w의 비율로 달성시킬 수 있다.
- [0062] 특정 구체예에서, 활성 성분이 예를 들어 메조포러스 SBA-15 서브마이크론과 함께 동시 분무 건조될 때, 대부분의 활성 성분은 SBA-15의 다공성 구조 내측에 제한되며, 이에 따라 외측 표면 형태는 명확하게 변경되지 않는다. 내부 기공 채널은 활성 성분으로 채워지며, 이후에 외부 표면은 활성 성분의 매우 얇은 층으로 코팅될 수 있다(< 10 nm). 고체 기공 벽은 40 $^{\circ}\text{C}$ /75%RH에서 저장 동안에 제한된 활성 성분의 재결정화를 방해한다. 또한, 표면 로딩된 활성 성분의 양은 조절될 수 있다.
- [0063] 실리카, 탄소 및 알루미늄을 포함하는 메조포러스 물질은 수난용성 약물의 나노제한(nanoconfinement)을 목적으로 난용성 약물을 제형화하고 비정질 형태를 긴 저장 수명과 함께 안정화시키기 위해 매트릭스로서 사용된다.
- [0064] 저장 안정성은 75% 상대습도 및 40 $^{\circ}\text{C}$ 온도, 즉 40 $^{\circ}\text{C}$ /75%RH의 엄격한 저장 조건에서 시험되었다.
- [0065] **D. 추가 부형제**
- [0066] 특정 구체예에서, 추가 부형제는 본 발명의 제형에서 사용된다. 예를 들어, 적합한 충전제는 수용성 압착가능한 탄수화물, 예를 들어 텍스트로즈, 수크로즈, 말토즈 및 락토즈를 포함하는 당, 만니톨, 소르비톨, 말티톨, 자일리톨을 포함하는 당-알코올, 텍스트린 및 말토텍스트린 등을 포함하는 전분 가수분해물, 수불용성 물질, 예를 들어 미세결정 셀룰로즈 또는 다른 셀룰로즈 유도체, 수불용성 물질, 예를 들어 디칼슘 포스페이트, 트리칼슘 포스페이트 등 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0067] 적합한 결합제는 건조 결합제, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈 등; 습윤 결합제, 예를 들어 히드로콜로이드를 포함하는 수용성 폴리머, 예를 들어 아카시아, 알기네이트, 아가, 구아 검, 로쿠스트 빈, 카라기난, 카르복시메틸셀룰로즈, 타라, 아라빅검, 트래거캔스, 펙틴, 크산탄, 젤란, 젤라틴,

말토덱스트린, 갈락토만난, 푸스틀란, 라미나린, 스크레로글루칸, 이눌린, 웰란, 람산, 주글란, 메틸란, 키틴, 시클로덱스트린, 키토산, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로직, 수크로즈, 전분; 및 이들의 유도체 및 혼합물을 포함한다.

[0068] 적합한 봉해제는 소듐 전분 글리콜레이트, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 가교된 카르복시메틸셀룰로즈, 전분, 미세 결정 셀룰로즈 등을 포함한다.

[0069] 적합한 윤활제는 장쇄 지방산 및 이들의 염, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산, 탈크, 글리세라이드 및 왁스를 포함한다.

[0070] 압착에 의해 코어 또는 코어부를 제조하기 위한 활제는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드 등을 포함한다.

[0071] 방출-변형 부형제로서 사용하기 위한 적합한 팽윤성 침식성 친수성 물질은 수팽창성 셀룰로즈 유도체, 폴리알칼렌 글리콜, 열가소성 폴리알칼렌 옥사이드, 아크릴 폴리머, 히드로콜로이드, 클레이, 겔화 전분, 및 팽윤 가교 폴리머, 이들의 유도체, 코폴리머 및 조합물을 포함한다. 적합한 수팽윤성 셀룰로즈 유도체의 예는 소듐 카르복시메틸셀룰로즈, 가교된 히드록시프로필셀룰로즈, 히드록시프로필 셀룰로즈 (HPC), 히드록시프로필메틸셀룰로즈 (HPMC), 히드록시이소프로필셀룰로즈, 히드록시부틸셀룰로즈, 히드록시페닐셀룰로즈, 히드록시에틸셀룰로즈 (HEC), 히드록시벤틸셀룰로즈, 히드록시프로필에틸셀룰로즈, 히드록시프로필부틸셀룰로즈, 히드록시프로필에틸셀룰로즈를 포함한다. 적합한 알칼렌 글리콜의 예는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 적합한 열가소성 폴리알칼렌 옥사이드의 예는 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포함한다. 적합한 아크릴 폴리머의 예는 칼륨 메타크릴레이트 디비닐벤젠 코폴리머, 폴리메틸메타크릴레이트, CARBOPOL (고분자량 가교된 아크릴산 호모폴리머 및 코폴리머), 등을 포함한다. 적합한 히드로콜로이드의 예는 알기네이트, 아가, 구아 검, 로쿠스트 빈 검, 카파 카라기난, 이오타 카라기난, 타라, 아르비검, 트래거캔스, 펙틴, 크산탄 검, 겔란 검, 말토덱스트린, 갈락토만난, 푸스틀란, 라미나린, 스크레로글루칸, 아라비검, 이눌린, 펙틴, 젤라틴, 웰란, 람산, 주글란, 메틸란, 키틴, 시클로덱스트린, 키토산을 포함한다. 적합한 크레이의 예는 스멕타이트(smectite), 예를 들어 벤토나이트, 카올린, 및 라포니트; 마그네슘 트리실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 등, 및 이들의 유도체 및 혼합물을 포함한다. 적합한 겔화 전분의 예는 산 가수분해된 전분, 팽윤 전분, 예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트, 및 이들의 유도체를 포함한다. 적합한 팽윤 가교된 폴리머의 예는 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 아가, 및 가교된 카르복시메틸셀룰로즈 소듐을 포함한다.

[0072] 방출 변형 부형제로서 사용하기 위한 적합한 불용성 식용 물질은 수불용성 폴리머, 및 저용용 소수성 물질을 포함한다. 적합한 수불용성 폴리머의 예는 에틸셀룰로즈, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 폴리카르포락톤, 셀룰로즈 아세테이트 및 이의 유도체, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아크릴산 코폴리머, 등 및 이들의 유도체, 코폴리머, 및 조합물을 포함한다. 적합한 저용용 소수성 물질은 지방, 지방산 에스테르, 인지질, 및 왁스를 포함한다. 적합한 지방의 예는 수소화된 식물성 오일, 예를 들어 코코아 버터, 수소화된 팜 커널 오일, 수소화된 목호씨유, 수소화된 해바라기유, 및 수소화된 대두유; 및 자유 지방산 및 이들의 염을 포함한다. 적합한 지방산 에스테르의 예는 수크로즈 지방산 에스테르, 모노, 디 및 트리글리세리드, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리스테아레이트, 글리세릴 트리라우릴레이트, 글리세릴 미리스테이트, GlycoWax-932, 라우릴 마크로콜-32 글리세리드, 및 스테아로일 마크로콜-32 글리세리드를 포함한다. 적합한 인지질의 예는 포스포티딜 콜린, 포스포티딜 세렌, 포스포티딜 에노시톨, 및 포스포티드산을 포함한다. 적합한 왁스의 예는 카르나우바 왁스, 스페르마세티 왁스, 비스왁스, 칸델릴라 왁스, 셀락 왁스, 미세결정 왁스, 및 파라핀 왁스; 지방 함유 혼합물, 예를 들어 초콜레이트 등을 포함한다.

[0073] 특정 예에서, 본 발명의 제형은 맛-차폐, 향-차폐를 제공하거나, 장용 제조물을 제조하거나, 제조물의 지연 방출을 달성하기 위해 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 코팅제의 예는 장용 폴리머, 예를 들어 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산 코폴리머 L, 메타크릴산 코폴리머 LD, 메타크릴산 코폴리머 S, 히드록시프로필메틸셀룰로즈 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로즈 아세테이트 숙시네이트 및 카르복시메틸에틸셀룰로즈; 위에서 가용성인 폴리머, 예를 들어 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노아세테이트 및 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머; 및 수용성 폴리머를 포함할 수 있다.

[0074] 본 발명에 따른 약제학적 제형은 또한 추가 성분으로서 통상적인 약제학적 보조 물질, 예를 들어 충전제, 예를 들어 락토즈, 미세결정 셀룰로즈 (MCC) 또는 칼슘 수소 포스페이트, 및 활제, 장 윤활제 및 흐름 조절제, 예를 들어 탈크(talcum), 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및/또는 고도로 분산된 실리콘 디옥사이드를 함유할 수 있으며, 정제에서 이의 총 중량은 0 내지 80 중량%, 바람직하게 5 내지 65 중량%이다.

[0075] 특정 구체예에서, 약제학적 제형은 자체-함유된 단일 대상, 예를 들어 정제 또는 캡슐일 수 있다. 통상적으로, 제형은 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 좌제, 또는 과자 형태, 예를 들어 로젠지, 누가(nougat), 카라멜, 풍당(fondant), 또는 지방계열 조성물에 압착되거나 몰딩된다.

[0076] **III. 실시예**

[0077] **실시예 1**

[0078] 1.0 g의 이부프로펜 및 1.0 g의 서브마이크론 메조포러스 실리카 물질을 밤새 교반하에서 100 ml 에탄올에 분산시켰다. 현탁액을 Buchi Spray Drier B290에서 분무-건조하였다. 유입구 온도를 81°C로 셋팅하였으며, 유출구 온도는 ~50°C이었다. 펌프 속도를 "20"으로 셋팅하였다. 용해 조건: 50 mg의 SBA-15와 함께 분무-건조된 이부프로펜 및 25 mg의 순수한 이부프로펜 (Sigma) 결정은 37°C에서 900ml 0.1N HCl에서의 용해 시험을 위해 사용하였다. 교반 속도는 100 rpm이다. 샘플을 자동 샘플링 시스템으로 5분 간격으로 획득하였다. UV 관독을 파장 222 nm에서 수행하였다.

[0079] 도 1에 도시된 바와 같이, 분무-건조된 이부프로펜의 용해 속도는 결정형의 상업적 이부프로펜(Sigma)과 비교하여 상당히 향상된다. 15분에, 95.6%의 SBA-15와 함께 분무 건조된 이부프로펜이 용해된 반면, 단지 17.5%의 순수한 이부프로펜 결정이 용해되었다. 용해 프로파일을 흐름 셀 온라인 UV-vis 분석 시스템을 구비한 VK7010 (Varian Co) USP 용해 시험기를 이용하여 측정하였다. 교반 속도는 100 rpm이며, 용기 온도는 37°C로 셋팅되었다.

[0080] 분무-건조에 의해 SBA-15 제형화된 이부프로펜의 개선된 용해 속도는 SBA-15의 기공에 형성된 비정질 상태의 성분으로 기여되는 것이다. 또한, 메조포러스 물질내의 비정질 형태의 이부프로펜은 40°C/75% 상대 습도 (RH)의 시험 조건 하에서 재결정화에 대해 물리적으로 안정하다. 도 2에 도시된 바와 같이, SBA-15와 함께 새로인 분무-건조된 이부프로펜은 통상적인 비정질 특성을 나타내었다. 15-30°의 2θ의 넓은 피크는 X-선 비정질 실리카의 회절 패턴에서 통상적인 것이다. 결정형의 이부프로펜으로 정해진 X-선 회절 피크는 관찰되지 않았다. 비정질 형태는 40°C/75%RH의 엄격한 조건 하에서 우수한 안정성을 나타낸다. 3, 6, 10 및 12달 후에 XRD에 의해 어떠한 결정 성장도 검출되지 않았다.

[0081] 또한, 도 3에서, 결정상 거동은 이부프로펜의 일부 결정이 첨가되고 SBA-15에 도입된 약물을 함유한 비정질 고체 제형과 혼합될 때 표면화된다. 이는 고체 제형이 본래 배타적으로 비정질이며, 결정상 구조의 정도가 고체 분산체에 이부프로펜 결정의 첨가에 의해서만 변형될 수 있음을 나타내는 것이다.

[0082] 엄격한 조건 하에서 SBA-15와 함께 분무 건조된 이부프로펜의 향상된 안정성은 나노크기의 기공 채널 및 높은 기공도를 갖는 SBA-15 물질의 메조포러스 구조로 기인되는 것이다. 이부프로펜이 SBA-15 서브마이크론 입자와 함께 분무 건조될 때, 대부분의 이부프로펜은 나노-기공 채널에 저장된다. SBA-15 서브마이크론이 이부프로펜 없이 분무 건조될 때, 기공 부피는 1.019 cm³/g이지만; 이부프로펜과 함께 분무 건조될 때(50:50 중량%) 0.0913 cm³/g로 감소되었다. 이부프로펜의 실제 밀도가 1.076 g/cm³이기 때문에, 이부프로펜의 89.9%는 메조포러스 입자 내측의 기공 채널에 로딩된 것이다. 메조포러스 기공 벽은 제한된 이부프로펜이 결정화되는 것을 방해한다.

[0083] 도 4a 및 도 4b는 분무-건조된 SBA-15 서브마이크론 입자 및 SBA-15 서브마이크론 입자와 함께 분무 건조된 이부프로펜 (50:50 중량%)의 SEM 형태를 도시한 것이다. 이는 서브마이크론 SBA-15 입자의 형태가 이부프로펜과 동일한 중량비로 분무 건조된 후에 명확하게 변경되지 않는 것으로 나타내고 있다. 큰 이부프로펜 입자가 형성되지 않았다. 순수한 이부프로펜이 분무 건조될 때, 수십 마이크로미터 보다 큰 입자는 도 5에 도시된 바와 같이 관찰된다. 도 6에 도시된 X-선 회절 패턴은 분무 건조된 이부프로펜의 결정상 거동을 나타낸다. 도 7은 건조 분무 후 SBA-15의 기공 채널에 및 외측 표면 상에 이부프로펜의 분포를 강조한 것이다.

[0084] **실시예 2**

[0085] 이부프로펜을 실시예 1과 동일한 절차를 이용하여 SBA-15 서브마이크론 입자와 동시 분무 건조하였다. 정제형에서의 용해 속도를 평가하기 위하여, 50 mg의 SBA-15와 함께 분무 건조된 이부프로펜 (50:50 중량%)을 0.8 g의 옥수수 전분과 혼합하고, 13 mm의 직경을 갖는 다이에서 1톤의 프레스로 가압하였다. 결정형(상업적) 중의 25-mg 이부프로펜의 대조군 샘플을 동일한 절차로 옥수수 전분으로 정제화하였다. 실시예 1과 동일한 방법을 이용하여 용해를 수행하였다. 도 8에 도시된 바와 같은 정제형 용해 프로파일은 분말형에서 관찰된 것과 유사하였다. 87.9%의, 정제형의 분무 건조된 이부프로펜은 단지 16.4%의, 결정형에 용해된 이부프로펜과 비교하여 15분 내에 용해한다.

[0086] **실시예 3**

[0087] 도 9는 25% 및 75%의 약물 로딩 비율에서 분무-건조된 이부프로펜의 용해를 도시한 것이다. 샘플은 제형이 25%의 이부프로펜 및 75%의 SBA-15를 함유할 때 매우 높은 용해 속도를 나타내며; 활성 성분의 97.1%가 15분에 용해된다. 제형이 75%의 이부프로펜 및 25%의 SBA-15를 함유할 때, 용해는 15분에 68.9%에 도달하였는데, 이는 결정형의 상업적인 순수한 이부프로펜 보다 매우 높지만, 이는 보다 낮은 약물 로딩을 갖는 샘플과 비교하여 약간 지연된 것이다. 기공 부피는 75%의 높은 약물 로딩을 갖는 고체 분산제 중에 이부프로펜을 호스팅하는데 충분하지 않으며, 나머지 이부프로펜은 메조포러스 매트릭스 외측에 결정상 입자를 형성한다. 일부 결정화된 이부프로펜은 도 10에 도시된 바와 같이, XRD에 의해 검출될 수 있다.

[0088] **실시예 4**

[0089] 1.0 g의 이부프로펜 및 1.0 g의 서브마이크론 메조포러스 실리카 물질을 밤새 교반하면서 40 ml 및 200 ml의 에탄올에 용해시켰다. 현탁액을 분무 건조시키고, 50 mg의 이러한 현탁액(50:50 중량%의 이부프로펜:SBA-15)을 0.8 g의 옥수수 전분과 혼합하고, 직경이 13 mm의 다이(die)에서 1 톤의 프레스로 가압하였다. 실시예 1에서 동일한 방법을 이용하여 용해를 수행하였다. 도 11은 상이한 양의 에탄올 중에 용해된 분무 건조된 이부프로펜의 용해 프로파일을 도시한 것이다. 200 ml의 에탄올에서의 용해는 40 ml의 에탄올 중의 분산과 비교하여 보다 높은 용해 속도를 얻었다.

[0090] **실시예 5**

[0091] 분무 건조로 수반용성 이부프로펜을 제형화하기 위해 상이한 입자 크기를 갖는 메조포러스 실리카 계열 물질을 사용하였다. 도 12에 도시된 바와 같은 200 내지 400 nm의 크기 및 최대 10 마이크론의 큰 입자를 갖는 메조포러스 나노입자를 사용하였다. 이러한 물질의 기공 크기는 이러한 것들이 동일한 방법을 이용하여 제조된 것과 거의 동일하다. 이부프로펜이 상이한 입자 크기를 갖는 메조포러스 물질과 함께 분무 건조될 때, 나노입자 매트릭스는 보다 빠른 용해 속도를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 도 13에 도시된 바와 같이, 정제형의 용해 시험이 수행될 때, 메조포러스 나노입자로 분무 건조된 이부프로펜의 샘플은 15분에 90.5%를 용해되는 반면, 큰 메조포러스 입자와 분무 건조된 이부프로펜 샘플은 조건 하에서 71% 용해되었다. 이의 기공 채널로부터 활성 성분의 보다 빠른 방출은 기공 채널의 보다 짧은 길이로 기여되는 것이다.

[0092] **실시예 6**

[0093] 수반용성 모델 약물인 이부프로펜을 볼-밀링, 함침, 동시-켄칭 및 혼합으로 이용하여 SBA-15 서브마이크론 메조포러스 입자로 제형화하였다.

[0094] 볼 밀링: 1.0 g의 이부프로펜 및 1.0 g의 SBA-15 서브마이크론 입자를 볼 밀(Fritsch)에서 200 rpm의 회전 속도에서 1 시간 동안 동시 밀링하였다.

[0095] 함침: 0.5 g의 이부프로펜을 5 ml의 에탄올에 용해시켰다. 0.5 g의 SBA-15 서브마이크론 입자를 이부프로펜 용액에 첨가하였다. 에탄올을 교반하면서 실온에서 밤새 증발시켰다. 얻어진 분말을 진공 중 실온에서 건조시켰다.

[0096] 동시-켄칭: 1.0 g의 이부프로펜을 1.0 g의 SBA-15 서브마이크론 입자와 완전히 혼합하였다. 혼합물을 120°C 이상으로 가열하여 이부프로펜을 용융시켰다. 고온 혼합물을 액체 질소로 켄칭시키고, 고체를 진공 중, 실온에서 유지시켰다.

[0097] 혼합: 1.0 g의 이부프로펜 및 1.0 g의 SBA-15 서브마이크론 입자를 몰타르 및 막자로 5분 동안 분쇄하였다.

[0098] 상기 방법을 이용하여 제형화된 이부프로펜의 용해 속도를 분말형으로 분석하였고, 15, 30, 45 및 60분에서의 용해 데이터를 표 1에 기술하였다. 볼 밀링, 혼합, 함침 및 동시-켄칭 방법이 순수한 상업적 이부프로펜 보다 높은 용해 속도를 나타내었지만, 이러한 방법들은 분무 건조에 비해 떨어진다. 도 14에 도시된 XRD 조사는 단지 SBA-15 서브마이크론 입자로의 분무 건조가 전체 X-선 비정질 형태를 초래하는 반면 다른 모든 방법들이 일부 결정화된 형태를 발생시킨다는 것을 나타낸다. 이에 따라, 사용된 모든 제형화 방법들 중에서, 분무 건조는 비정질 형태의 이부프로펜을 형성시키기는데 최고의 절차인 것으로 나타났는데, 이는 가장 높은 용해 속도를 나타낸다.

[0099] 표 1

[0100] 상이한 방법들을 이용하여 제형화된 이부프로펜의 용해 시험 데이터

제형	15 분	30 분	45 분	60 분
순수한 결정(상업적)	17.5%	25.6%	35.6%	44.5%
분무 건조	95.9%	99.5%	100%	100%
분무 건조 (옥수수전분을 갖는 정제)	87.9%	94.8%	96.8%	98.1%
불 밀링	36.6%	52.4%	62.5%	69.6%
혼합	31.9%	51.7%	64.6%	73.5%
함침	49.1%	57.3%	62.9%	66.4%
동시-켄칭	33.0%	48.7%	59.1%	67.2%

[0101]

[0102] (용해 조건: 25 mg의, SBA-15 서브마이크론 입자로 제형화된 이부프로펜 또는 균등한 양의 이부프로펜; 용해 매질 900 mL 0.1N HCl, 37°C, 교반속도 100 rpm)

[0103] **실시예 7**

[0104] 피브르산으로부터 유도된 에스테르인 페노피브레이트를 콜레스테롤 및 트리글리세리드의 수준을 감소시키기 위해 사용하였다 [참조, Palmieri, G. F. et al., STP pharma Science 6:188-194 (1996)]. 이러한 약물은 매우 낮은 수용해도를 갖는다. 이의 용해도 및 용해 속도를 개선시키기 위한 많은 노력, 예를 들어 시클로텍스트린 중 함유물인 초임계 이산화탄소를 이용한 마이크로화(micronization)가 보고되었다 [참조, Kere, J. et al., Int. J. Pharm. 182:33-39 (1999)]. 이러한 발명은 안정한 비정질 페노피브레이트를 생산하고 이의 용해 속도를 개선시키기 위해 메조포러스 SBA-15와 페노피브레이트의 분무 건조를 포함하는 단순한 공정을 전개한 것이다. 다른 수난용성 모델 약물, 즉 인도메타신, 카르바마자핀 및 우르소데옥시콜릭을 또한 이들의 용해 속도를 개선시키기 위하여 메조포러스 SBA-15 입자와 함께 분무 건조시켰다.

[0105] 제형화 절차는 실시예 1과 유사하다. 통상적으로, 1.0 g의 약물 및 1.0 g의 SBA-15 서브마이크론 입자를 밤새 교반하여 100 ml 에탄올 중에 분산시켰다. Buchi 290B 미니 분무 건조기를 이용하여 분무 건조를 수행하였다. 메조포러스와 함께 분무 건조된 페노피브레이트의 용해 속도 분석을 UV 온라인 샘플러 및 측정 시스템을 구비한 Varian VK7010 용해 시험기를 이용하여 수행하였다.

[0106] SBA-15 서브마이크론 입자와 함께 분무 건조된 약물 각각의 용해 속도는 결정형의 상업적 약물 보다 높다. 도 15에 도시된 바와 같이, 분무 건조된 인도메타신은 15분 내에 97%의 용해에 도달하는 반면, 상업적 인도메타신은 단지 25%에 도달하였다. 분무 건조된 인도메타신의 용해는 또한 정제형 및 분말형 둘 모두에서 달성된다. 정제형은 분말형과 거의 동일한 용해 프로파일을 나타낸다. 도 16에 도시된 바와 같이, 메조포러스 SBA-15와 함께 분무 건조된 페노피브레이트의 용해 속도는 20분에 95%에 도달한 반면 단지 15.6%의 원료 페노피브레이트 결정은 동일한 시간에 용해되었다.

[0107] SEM 조사는 분무 건조된 이러한 수난용성 약물의 형태, 예를 들어 인도메타신 (도 17), 카르바마자핀 (도 18), 우르소데옥시콜릭 (도 19), 페노피브레이트 (도 20)가 순수한 메조포러스 입자와 비교하여 명확하게 변경되지 않는 것으로 나타내고 있다. 이러한 결과는 대부분의 약물이 기공 채널 내측에 고정됨을 나타내는 것이다.

[0108] 메조포러스 물질과 함께 분무 건조에 의해 형성된 이러한 약물의 비정질 상태는 적어도 6개월 동안에 40°C/75% RH의 스트레스 조건으로 처리한 후에 안정적이다. 도 21에 도시된 바와 같이, 분무 건조된 인도메타신 및 카르바마자핀 둘 모두는 40°C/75%RH에서 12개월 동안 저장한 후에 비정질 형태에서 안정하다. 분무-건조된 페노피브레이트 및 우르소데옥시콜릭의 안정성은 6개월 동안 시험되었으며, 둘 모두는 도 22에 도시된 바와 같이 비정질 형태에서 안정성을 나타내었다.

[0109] 비교하면, 직접 켄칭 방법으로부터 얻어진 비정질 인도메타신은 불안정하고 단지 1주 동안 동일한 조건에서 시험된 후에 재결정화되었다. 메조포러스 물질로 제형화된 활성 성분의 비정질 안정성은 높은 기공 부피 및 기공 구조로 기인되는 것이며, 이는 비정질 상태의 나노크기 공간에서의 호스트 활성 성분 및 기공 벽은 저장 동안에 스트레스 시험 조건 하에서 재결정화를 방해한다.

[0110] **실시예 8**

[0111] 수난용성 약물을 호스팅하기 위해 메조포러스 탄소를 선택하였다. 메조포러스 탄소를 주형으로서 SBA-15 서브마이크론 입자를 기초로 하여 합성하였다. 수크로스를 SBA-15 입자의 기공 채널에 채웠다. 탄소화를 N₂ 대기 중 900°C에서 수행하였다. 1N NaOH 용액에 용해시킨 후에 탈이온수로 세척하여 주형 실리카를 제거하였다. 메

조포러스 탄소를 공기중 120℃에서 건조하였다.

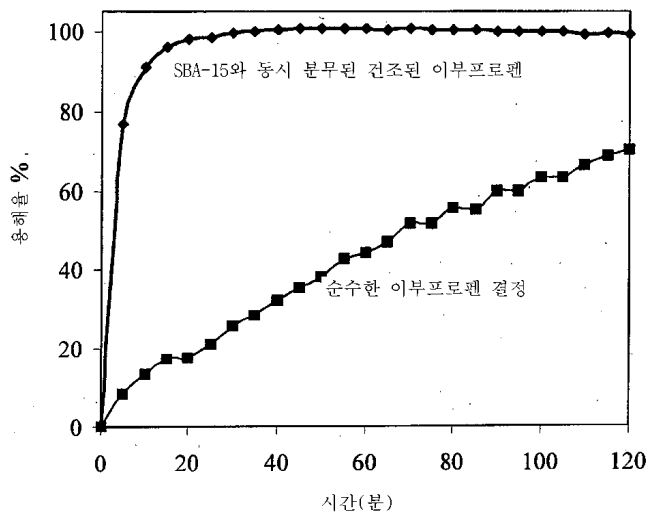
[0112] 도 23은 메조포러스 탄소의 형태 및 기공 구조를 나타낸 것이다. 수난용성 약물을 제형화하기 위하여, 0.5 g의 메조포러스 탄소 및 0.5 g의 인도메타신을 밤새 교반하여 50 ml 에탄올에 분산시켰다. 분무 건조를 Buchi 290B 미니 분무 건조기에서 수행하였다. XRD 측정은 메조포러스 탄소와 함께 분무 건조된 인도메타신(50:50 중량%) 이 비정질 형태임을 나타낸다. 도 24에 도시된 SEM 측정은 메조포러스 탄소 물질의 형태가 명확하게 변경되지 않은 것으로 나타내고 있다. 이는 대부분의 인도메타신이 기공 채널의 내측에 위치됨을 명시하는 것이다. 메조포러스 탄소와 함께 분무 건조된 인도메타신의 용해는 UV 온라인 샘플러 및 측정 시스템을 구비한 Varian VK7010 용해 시험기에서 수행하였다.

[0113] 도 25는 pH 6.8 완충 용액에서 메조포러스 탄소와 함께 분무 건조된 인도메타신의 분말의 용해 프로파일을 도시한 것이다. 이는 메조포러스 탄소와 함께 인도메타신의 분무 건조가 인도메타신의 용해 속도를 현저하게 향상시켜 5분에 98%에 도달함을 나타낸다. 난용성 인도메타신의 속방출은 메조포러스 탄소 매트릭스 내측에 활성 성분의 비정질 형태로 기인되는 것이다.

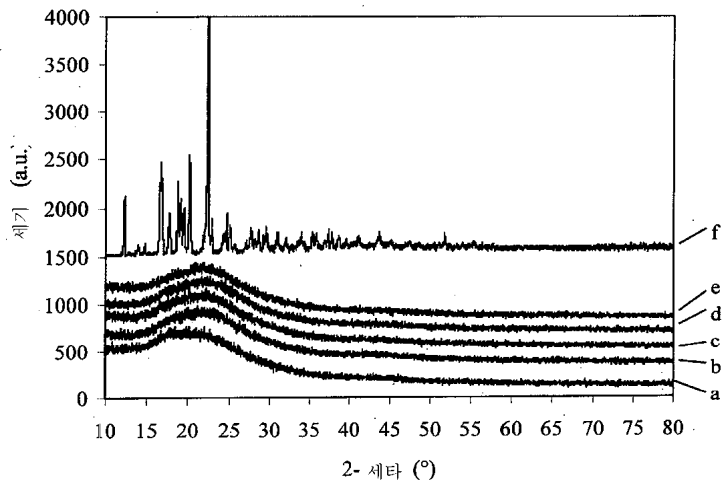
[0114] 불량한 수성 성분과 메조포러스 물질의 동시 분무 건조는 나노크기의 기공 구조 내에 비정질 형태의 이러한 활성 성분을 고정시키기 위한 독특한 방법이다.

도면

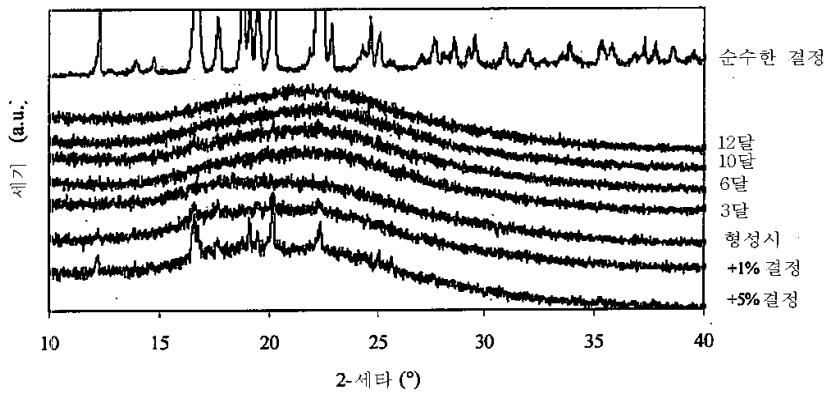
도면1



도면2

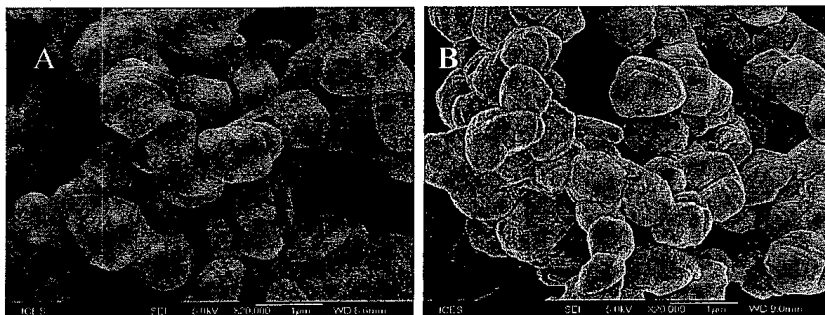


도면3

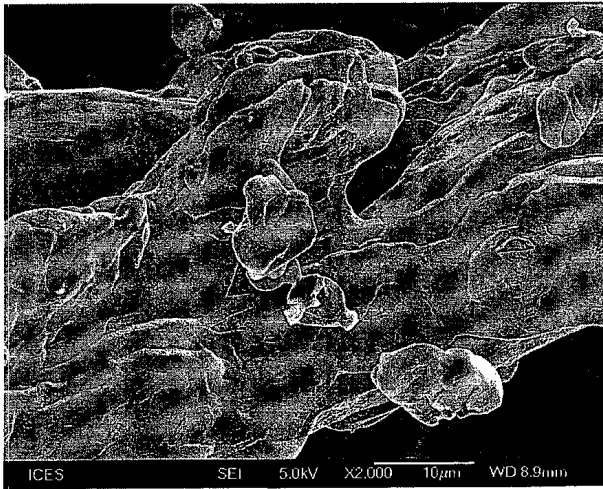


저장 조건: 40°C/RH75% (USP 표준)
 결과: 비정질 형태가 1년 동안 안정하게 유지됨

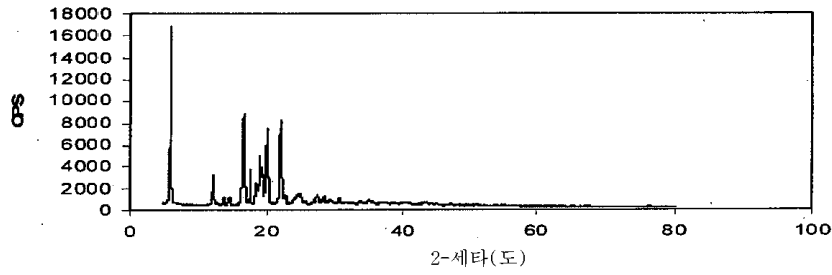
도면4



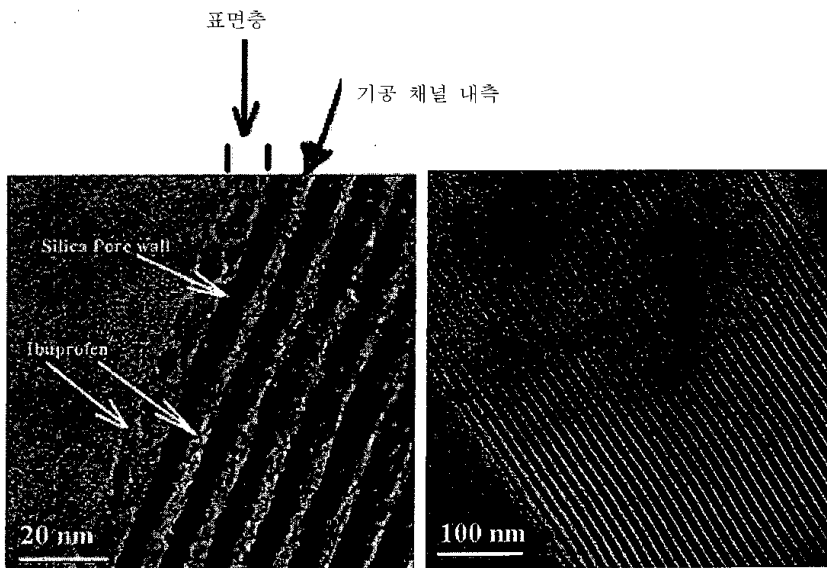
도면5



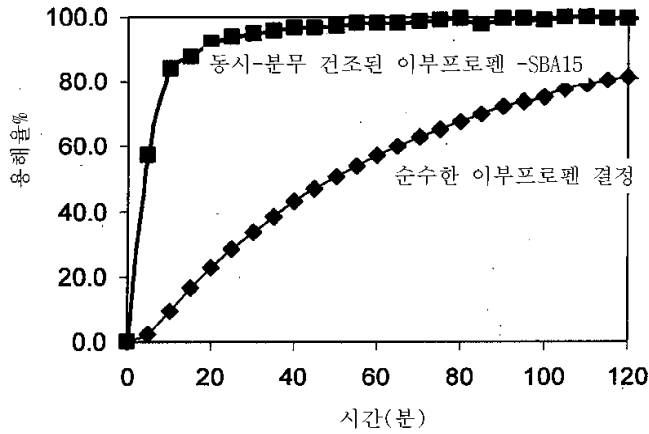
도면6



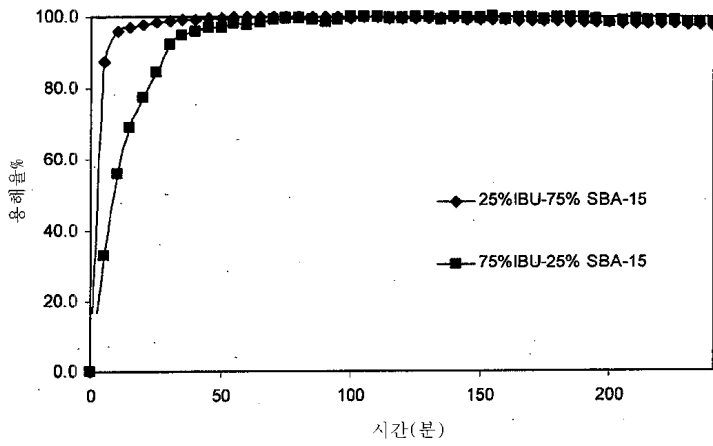
도면7



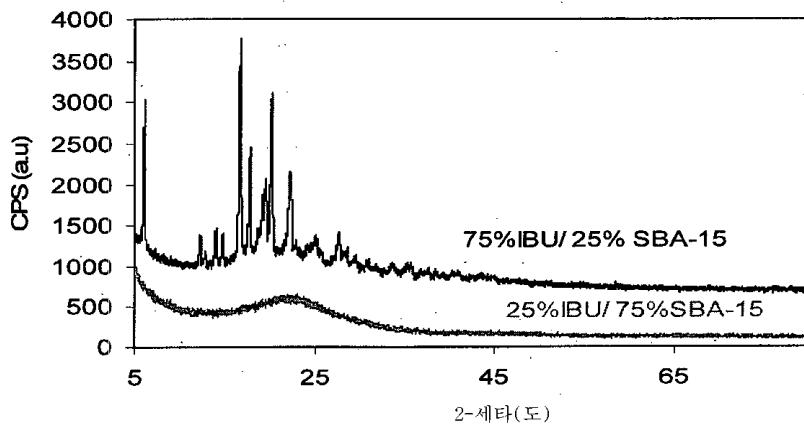
도면8



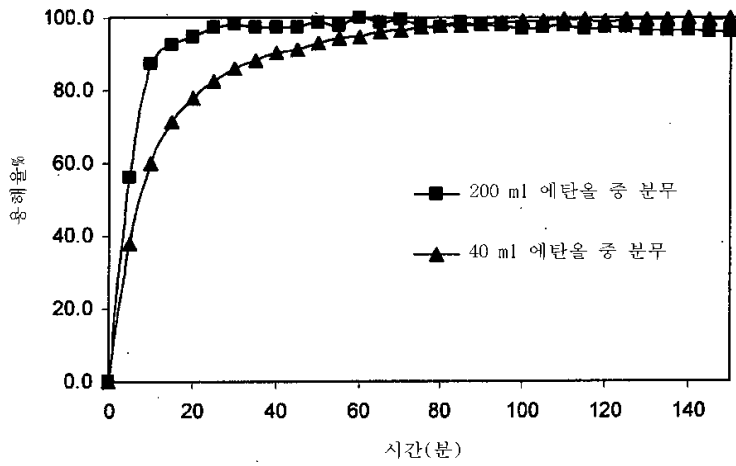
도면9



도면10



도면11



정제형: 900ml 0.1N HCl 중, 37°C/100 rpm

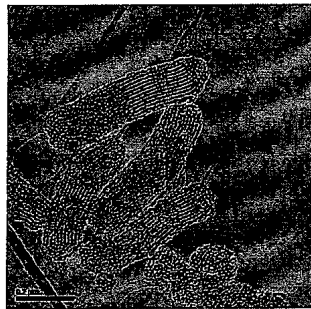
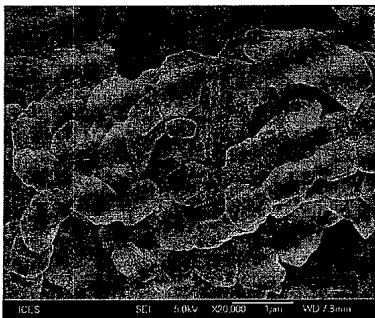
IBU/SBA-15 분무 건조 : 50 mg + 800 mg 전분 프레스 1 톤

IBU-시그마: 25 mg + 800 mg 전분 프레스

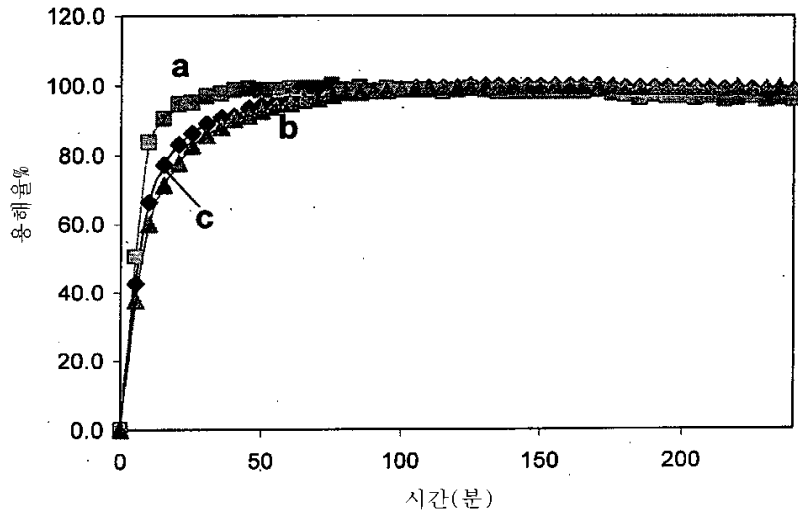
도면12

A

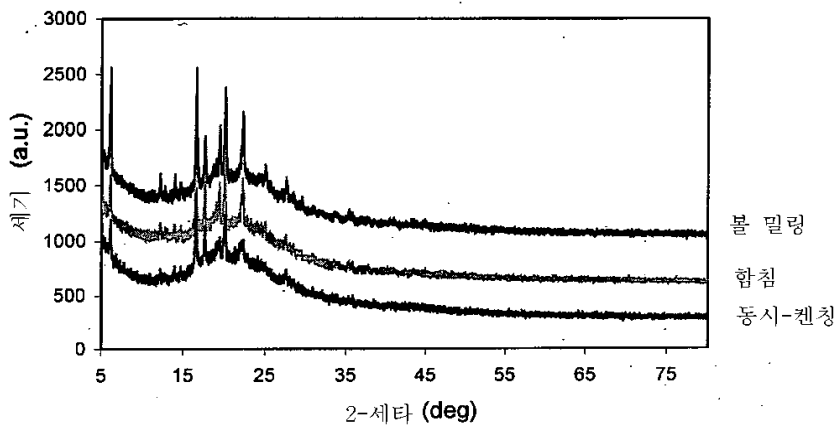
B



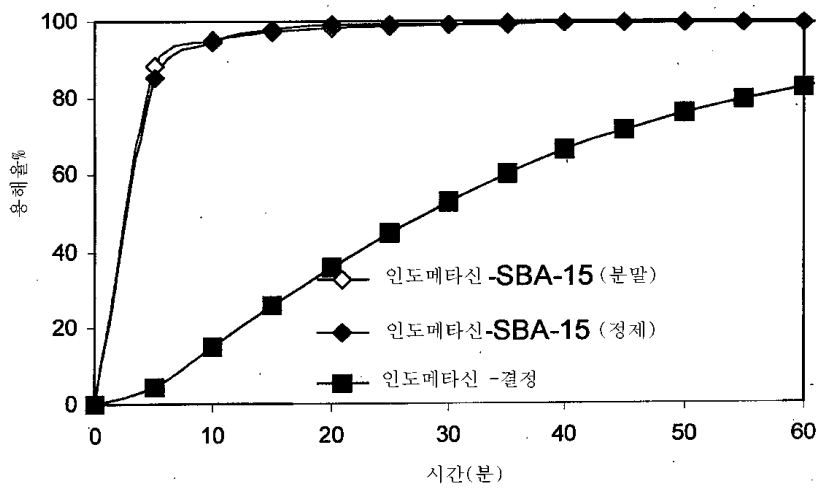
도면13



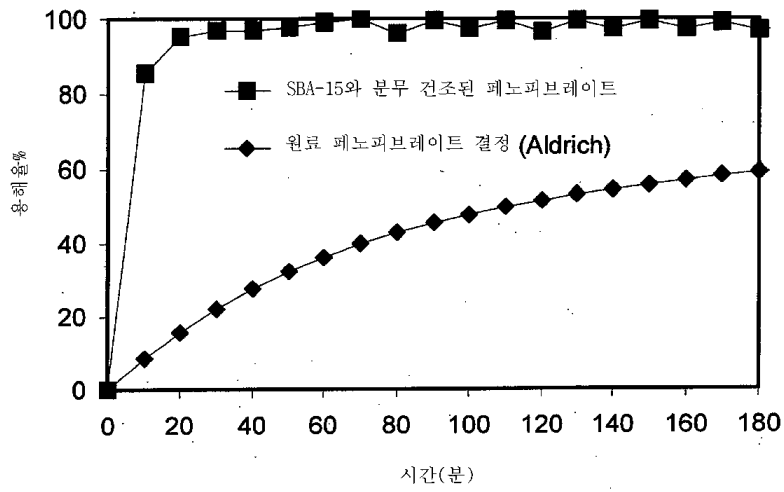
도면14



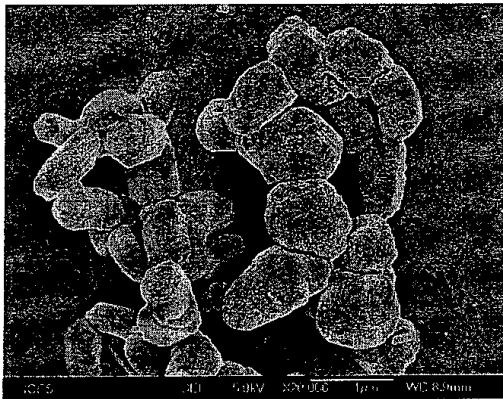
도면15



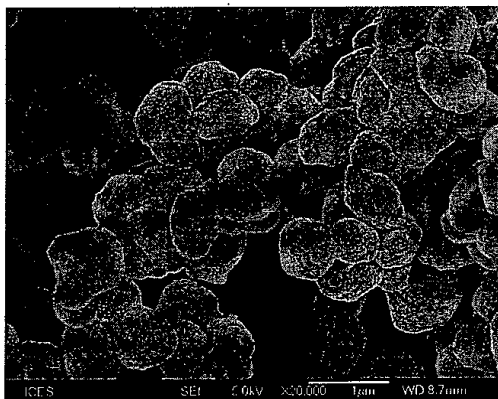
도면16



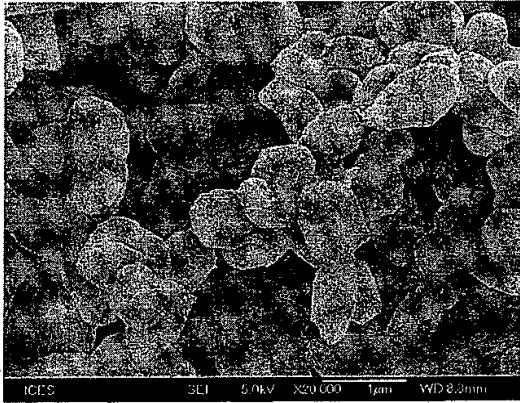
도면17



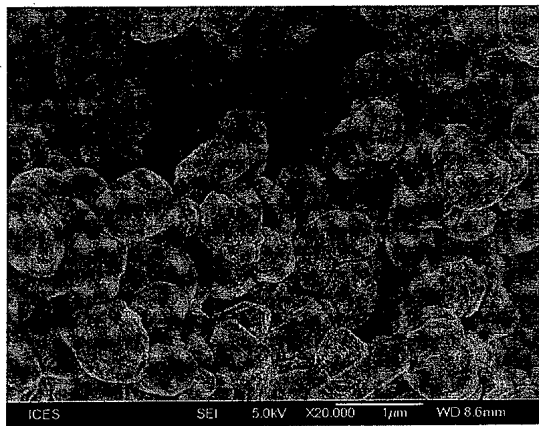
도면18



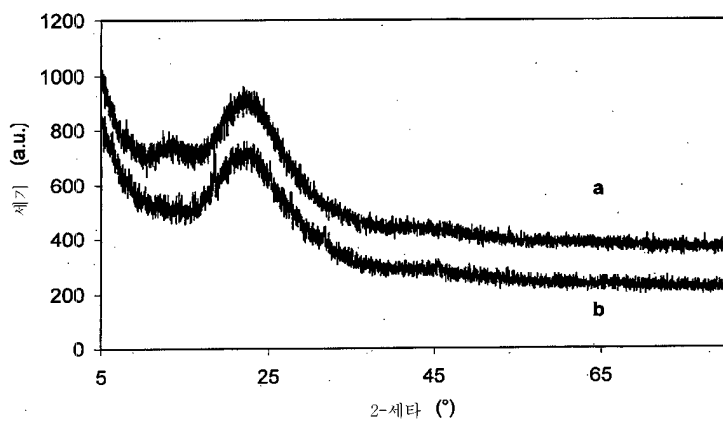
도면19



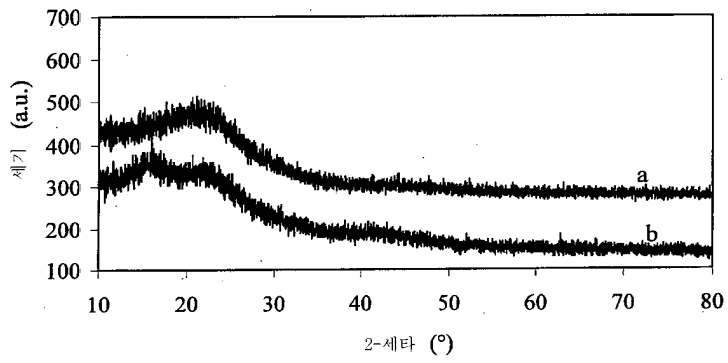
도면20



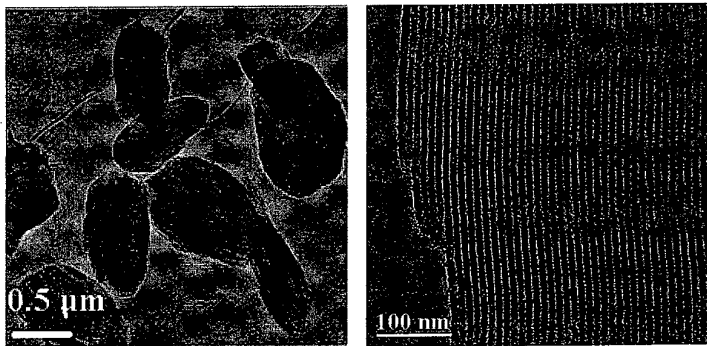
도면21



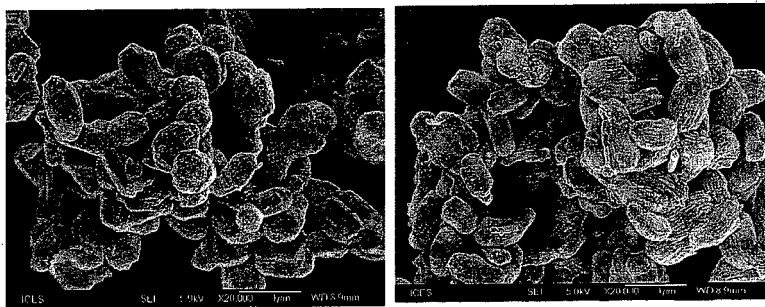
도면22



도면23



도면24



메조포러스 카본

메조포러스 카본과 동시 분무 건조된 인도메타신

도면25

