

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0076136  
A61K 47/06 (2006.01) (43) 공개일자 2006년07월04일

(21) 출원번호	10-2004-7021307	(87) 국제공개번호	WO 2004/000273
(22) 출원일자	2004년12월27일	국제공개일자	2003년12월31일
번역문 제출일자	2004년12월27일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2003/006496		
국제출원일자	2003년06월20일		

(30) 우선권주장	MI2002A001392	2002년06월25일	이탈리아(IT)
(71) 출원인	니콕스 에스. 에이. 프랑스 에프-06906 소피아 안티폴리 바티몽 I 에스빠스 가이아 II 루프 데 돌린느 2455		
(72) 발명자	델 솔다토 피에로 이탈리아공화국 I-20052 몬자 비아 이. 토티 22 산투스 기안카를로 이탈리아공화국 I-20146 밀라노 비아 주아라 8		
(74) 대리인	조의제		

심사청구 : 없음

(54) 향상된 생체이용율을 가진 액상 약제들의 경구적 조제형태들

요약

본 발명은 고체 경구적 형태들인 액상 약제들의 투여를 위한 새로운 약제 조성물들, 상기 약제 조성물들은 하나 이상의 활성 성분들, 하나 이상의 계면활성제들 및 선택적으로 고체 불활성 운반체위에 흡수된 공-계면활성제 및/또는 흡수증강제를 함유하는 것에 관한 것이다.

색인어

경구적 형태, 계면활성제, 약제 조성물들

명세서

기술분야

본 발명은 고체 경구적 형태들인 액상 약제들의 투여를 위한 새로운 약제 조성물들, 상기 약제 조성물들은 하나 이상의 활성 성분들, 하나 이상의 계면활성제들 및 선택적으로 고체 불활성 운반체위에 흡수된 공-계면활성제 및/또는 흡수증강제를 함유하는 것에 관한 것이다.

배경기술

실온에서 액상인, 경구적으로 약제들을 투여한다는 것이 어렵다는 것은 기술분야에서 잘 알려졌다. 이러한 약제들은 부족한 용해성 및 제한된 흡수성을 나타내서, 결과적으로 강한 상호- 및 내-대상 변화성에 의해 특징지어지는 흡수성과 함께 부족한 생체이용율을 초래한다. 그러므로, 생체이용율과 상기 화합물들의 치료활성을 진지하게 절충할 수 있는 이런 특성을 향상할 수 있는 임의로 쓸 수 있는 조성물들은 중요하다.

일반적으로, 유지성 약제들은 충전(filling), 유실 등과 관련된 기술적 문제들을 나타내는 연한 또는 단단한 젤라틴 캡슐로 제제된다. 그것들은 불활성 운반체위에 흡수될 수 있지만, 이런 경우에는 기술적 문제들이 해결될 수 있다하더라도 생체이용율을 향상시키기 불가능하다.

WO 01/66087 및 WO 01/66088에서 예를들어 나프록센의 산화질소유도체 또는 다른 NSAIDs인 액상 활성 성분의 경구 투여에 대한 약제 조성물들이 개시된다. 상기 조성물들은 활성성분, 하나 이상의 계면활성제들, 선택적으로 유지 또는 반-고체 지방 또는 하나 이상의 단사슬 알콜들로 구성된다. 이러한 조성물들은 위장체액과 같은 수용성매질과 원위치에서 접촉한 수용내 유지 에멀션(oil-in-water emulsion)을 형성한다.

WO 95/08983에서 경구 투여를 위해 적당한 자가-에멀션화 조성물이 개시되었고, 상기 조성물은 생체체액과 원위치에서 접촉하는 미세에멀션을 형성한다. 기술된 조성물은 활성성분, 글리세라이드 및 지방산 에스테르의 혼합물로 구성된 친유성 상, 계면활성제, 공-계면활성제 및 위장체액으로 구성되는 친수성 상을 함유한다.

EP 274 870에서 비스테로이드성 항-염증제(NSAID) 및 계면활성제를 함유하는 약제조성물이 기술되어 있고, 상기 조성물은 경구 투여로 상기 활성 성분을 함유하는 미셀을 형성할 수 있다.

WO 01/41737에서 고체 운반체 및 액상약제 또는 부족한 용해성 약제의 용액을 함유하는 즉시-방출 고체 경구성 약제 조성물이 기술된다.

생체체액 및 약제형태를 섭취하기 위해 사용되는 물과 원 위치에서 접촉하는 에멀션을 형성할 수 있는 고체 약제 조성물들에서 고체 약제를 제제하여, 실온에서 액상 약제들의 경구적 생체이용율을 향상하는 것이 가능하다는 것이 놀랍게도 발견되었다.

### 발명의 상세한 설명

특히, 본 발명은 고체 불활성 운반체에서 흡수된 혼합물로 구성된 경구적 투여를 위한 고체 약제 조성물의 조제에 관한 것이며, 상기 혼합물은 다음으로 구성되고:

- i) 하나 이상의 액상 활성 성분들 및
- ii) 하나 이상의 계면활성제 및
- iii) 선택적으로 공-계면활성제 및/또는
- iv) 선택적으로 흡수증강제

상기 조성물은 생체체액과 같은 수용매질과 접촉하여 수용내 유지 에멀션을 형성한다.

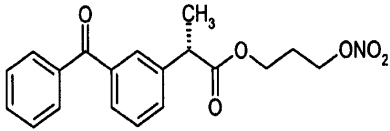
특히 바람직한 것은 여기서 불활성 운반체내에서 흡수된 혼합물은 다음으로 구성되는 청구항 1항에 따른 약제 조성물이다:

- i) 하나 이상의 액상 활성 성분들;
- ii) 하나 이상의 계면활성제;
- iii) 흡수증강제

역상 활성 성분에 대해, 실온에서 액상, 일반적으로 유지인 약제를 의미한다. 실온에서 유지인 액상들이인 약제의 예들은 출원인의 이름으로 된 예들들어 EP 609415, EP 670825, EP 722434, EP 759899 및 특허출원 WO 00/51988, WO 00/61537, WO 00/61541 및 WO 01/54691에서 기술된 비스테로이드성 항-염증제들(NSAIDs)과 같은 약제들의 몇몇 질산 에스테르들이다.

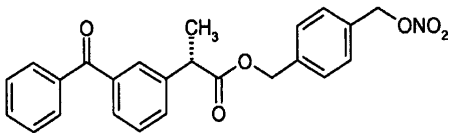
상기 질산 에스테르들의 예들은 다음과 같다:

(S)-3-벤조일- $\alpha$ -메틸벤젠아세트산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르



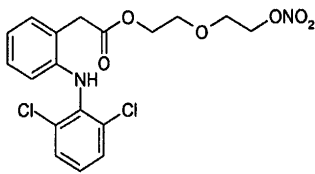
(I)

(S)-3-벤조일- $\alpha$ -메틸벤젠아세트산 4-(니트로옥시메틸)페닐-메틸 에스테르



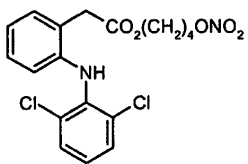
(II)

2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠아세트산 5-(니트로옥시)에틸-옥시에틸 에스테르



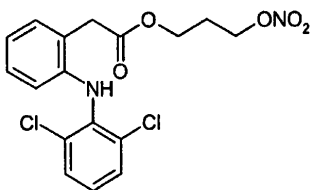
(III)

2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르(NO-디클로페낙)



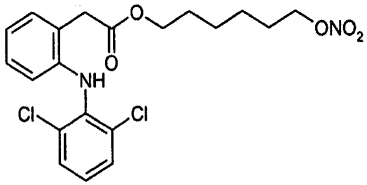
(IV)

2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠아세트산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르



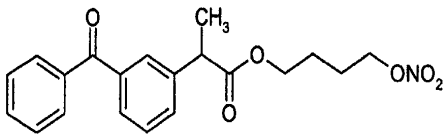
(V)

2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠아세트산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르



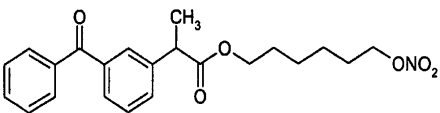
(VI)

3-벤조일- $\alpha$ -메틸벤젠아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



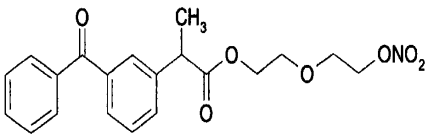
(VII)

3-벤조일- $\alpha$ -메틸벤젠아세트산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르



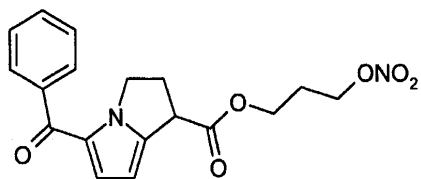
(VIII)

3-벤조일- $\alpha$ -메틸벤젠아세트산 5-(니트로옥시)에틸옥시에틸 에스테르



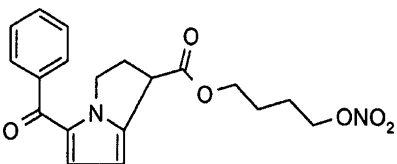
(IX)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르



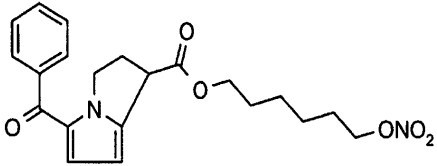
(X)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



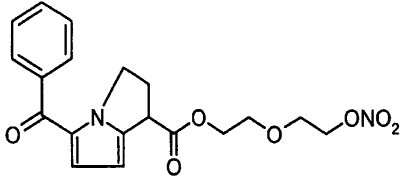
(XI)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르



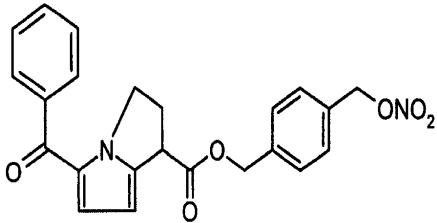
(XII)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 5-(니트로옥시)에틸-옥시에틸 에스테르



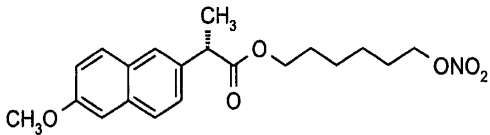
(XIII)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 4-(니트로옥시메틸)-페닐메틸 에스테르



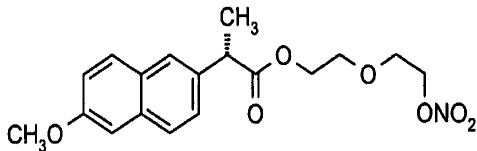
(XIV)

(S)-6-메톡시-α-메틸-2-나프탈렌아세트산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르



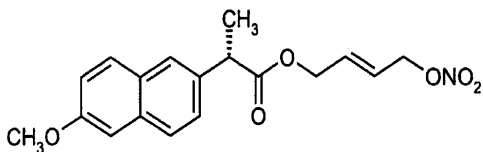
(XV)

(S)-6-메톡시-α-메틸-2-나프탈렌아세트산 5-(니트로옥시)에틸-옥시에틸 에스테르



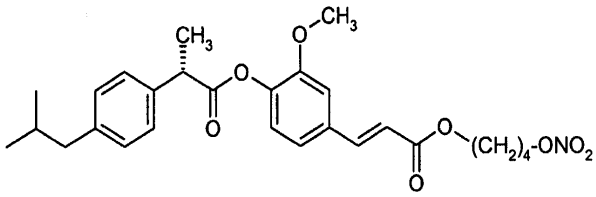
(XVI)

(S)-6-메톡시-α-메틸-2-나프탈렌아세트산 4-니트로옥시-2-부테닐 에스테르



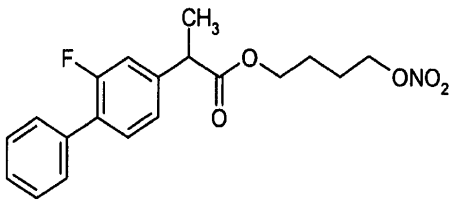
(XVII)

트랜스-3-[4-[ $\alpha$ -메틸-4-(2-메틸프로필)벤젠]아세틸옥시]-3-메톡시-페닐]-2-프로페노익산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



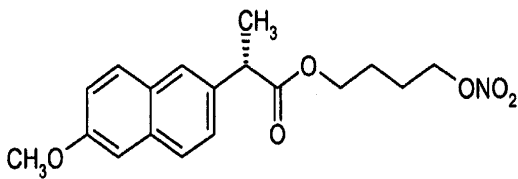
(XVIII)

2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르(NO-플리비프로펜)



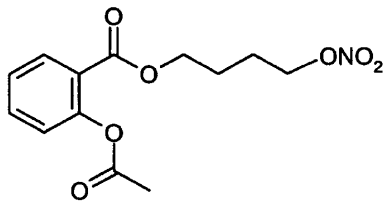
(XIX)

(S)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르(NO-나프록센)



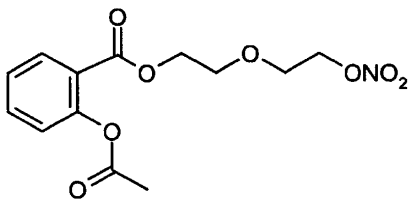
(XX)

2-(아세틸옥시)벤조산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



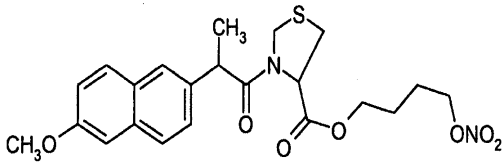
(XXI)

2-(아세틸옥시)벤조산 5-(니트로옥시)에틸옥시에틸 에스테르



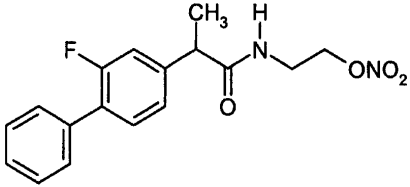
(XXII)

3-(6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세틸)-티아졸리딘-4-카르복실산 4-(니트로)-부틸 에스테르



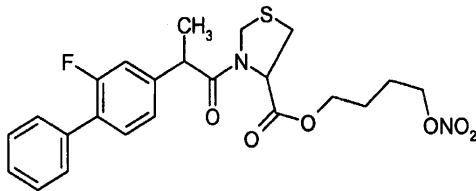
(XXIII)

N-(2-니트로옥시에틸)-2-플루오로- $\alpha$ -메틸[1,1'-비페닐]-4-아세트아미드



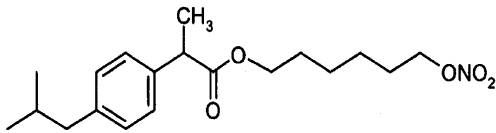
(XXIV)

3-[2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세틸]-티아졸리딘-4-카복실산 4-(니트로옥시)-부틸 에스테르



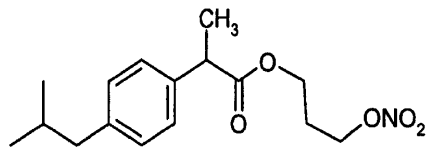
(XXV)

$\alpha$ -메틸-4-(2-메틸프로필)벤젠아세트산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르



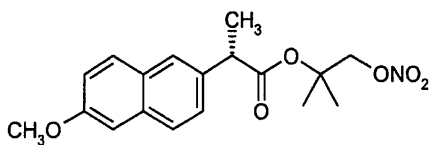
(XXVI)

$\alpha$ -메틸-4-(2-메틸프로필)벤젠아세트산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르



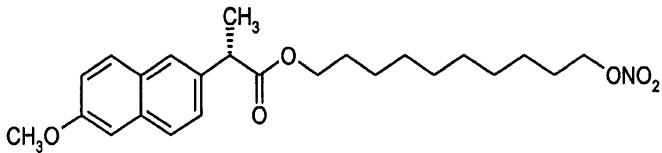
(XXVII)

(S)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세트산 1-니트로옥시-2-메틸-2-프로필 에스테르



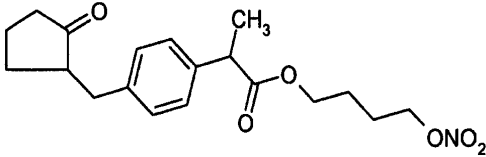
(XXVIII)

(S)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세트산 10-(니트로옥시)데실 에스테르



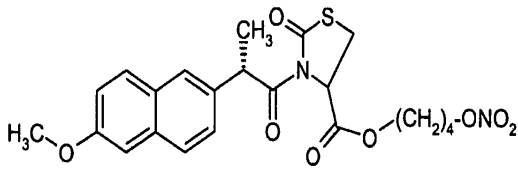
(XXIX)

$\alpha$ -메틸-4-[(2-옥시사이클로펜틸)메틸]벤젠아세트산 4-(니트로옥시)-부틸 에스테르



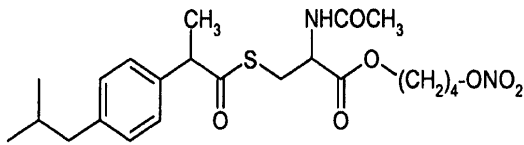
(XXX)

3-(6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세틸)-R(-)-2-옥소티아졸리딘-4-카르복실산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



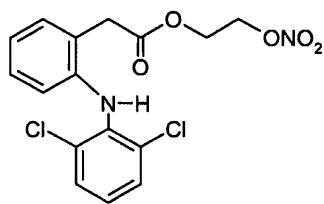
(XXXI)

(S)-N-아세틸-[ $\alpha$ -메틸-4-(2-메틸프로필)벤젠-아세틸]-시스테인 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



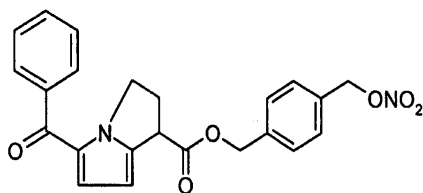
(XXXII)

2-[2,6-디클로로페닐]아미노]벤젠아세트산 2-(니트로옥시)에틸 에스테르



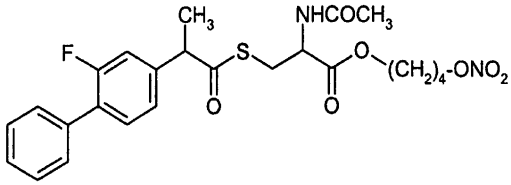
(XXXIII)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 4-(니트로옥시-메틸)페닐메틸 에스테르



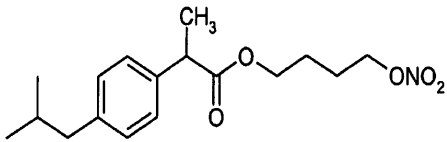
(XXXIV)

(S)-N-아세틸-[2-플루오로- $\alpha$ -메틸(1,1'-비페닐)-4-아세틸]시스테인 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



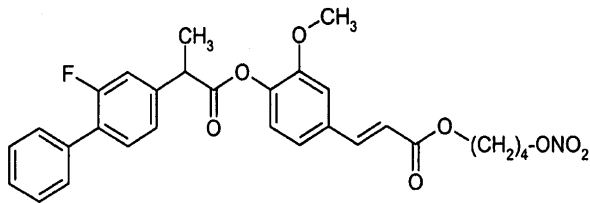
(XXXV)

$\alpha$ -메틸-4-(2-메틸프로필)벤젠아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



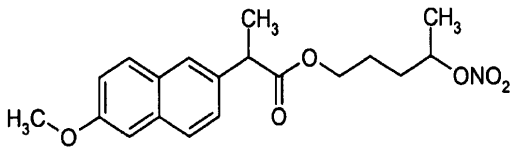
(XXXVI)

트랜스-3-[4-[2-플루오로- $\alpha$ -메틸(1,1'-비페닐)-4-아세틸옥시]-3-메톡시-페닐]-2-프로페노익산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



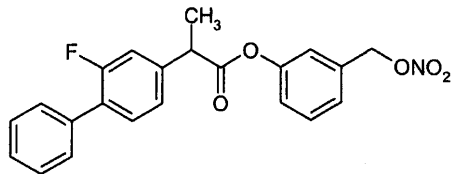
(XXXVII)

(S)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세트산 4-(니트로옥시)-4-메틸부틸 에스테르



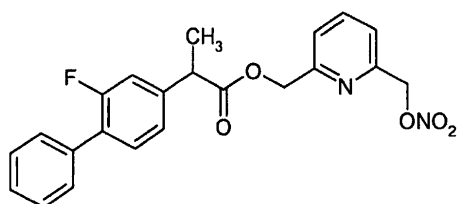
(XXXVIII)

2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세트산 3-(니트로옥시메틸)페닐 에스테르



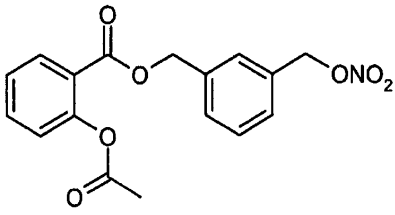
(XXXIX)

2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세트산 6-(니트로옥시메틸)-2-메틸피리딘 에스테르



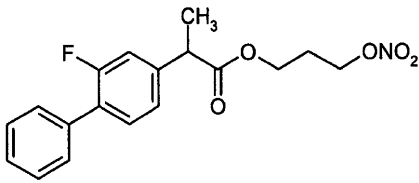
(XL)

2-(아세틸옥시)벤조산 3-(니트로옥시메틸)-메틸페닐 에스테르



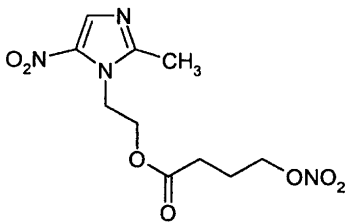
(XLI)

2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세트산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르



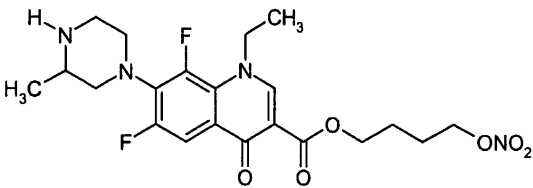
(XLII)

4-(니트로옥시)부탄산 2-메틸-5-니트로이미다졸-1-에틸 에스테르



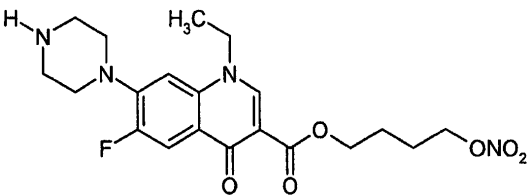
(XLIII)

1-에틸-6,8-디플루오로-1,4-디하이드로-7-(3-메틸-1-피페라지닐)-4-옥소-3-키놀린카르복시산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



(XLIV)

노르플록사신 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



(XLV)

또한, 액상 약제들의 예들은 니코틴, 니트로글리세린, 발프로산, 벤조산, 클로피브레이드, 클로페니라민, 클로페녹사민, 클로펜터민 및 클로프로마진 및 액상 비타민들이다.

본 발명의 조성물들은 환자에 의해 약제형태의 섭취에 있어서 축소된 소적크기를 가진 에멀션을 형성할 수 있다. 에멀션의 평균 소적 크기는 0.1 내지 50 마이크론이고 바람직하게는 5 마이크론 미만이다.

에멀션 소적 크기는 0.1 N HCl 수용액의 비이커 50ml에서 고찰하에 조성물 100 mg를 첨가하여 에멀션의 형성을 모의 실험하여 측정된다. 에멀션을 형성하기 위한 혼합물에 대해 요구되는 시간은 조성물에 따라 20초 내지 10분으로 다양할 수 있다. 에멀션의 평균 소적 크기는 광산란법 또는 전자현미경을 사용하여 결정될 수 있다.

사용될 수 있는 계면활성제의 예들은 음이온성, 비-이온성 및 양이온성 계면활성제들이다. 그것들의 예들은 스테아르산 나트륨 및 칼륨과 같은 알칼리비누, 유기 아민 비누들, 황산라우릴나트륨과 같은 황산 에스테르, 모노라우릴 글리세로설퍼산 나트륨염, 알킬 아릴 설포네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리소르베이트, 벤잘코니움 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 세트리마이드의 에스테르 및 에테르들, 특히 상업적으로 이용가능한 산물들 아를아셀(Arlacel), 트윈(Tween), 캡물(Capmul), 크레모퍼(Cremophor), 라브라팩(Labrafac), 라브라필(Labrafil), 라브라솔(Labrasol) 등을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 몇몇의 경우에 공-계면활성제를 첨가하는 것이 유용할 수 있는데, 이것은 잘 확정된 HLB(hydrophilic-lipophilic balance)가 요구되는 경우이다. 바람직한 공-계면활성제들은 직선형 또는 가지형 사슬 알콜들이며, 바람직하게는 에틸 알콜, 프로필 알콜, 이소프로필 알콜, 부틸 알콜, 이소부틸 알콜과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콜 및 글리콜, 에틸렌 글리콜, 프로필 글리콜, 이소프로필 글리콜, 부티렌 글리콜, 이소부티렌 글리콜과 같은 폴리올들이다.

흡수를 향상시키기 위해, 흡수증강제는 계면활성제 및 선택적으로 공-계면활성제에서 용해되고 현탁된 활성 성분에 첨가될 수 있다. 많은 물질들은 상기 활성을 가지고 있고 이런 것 중에는 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 설포숙신산 디옥틸 나트륨, 에톡시디글리콜, 에톡실화 노닐 페놀, 폴리에틸렌 라우릴 에테르, 포스포리피드 유도체, 지방산 에스테르, 담산 유도체들(biliary acid derivatives), 디메틸 설폭사이드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 2-피롤리돈과 같은 비양성자성 용매가 언급될 수 있다.

활성성분, 계면활성제 및 흡수증강제 혼합물은 예를들어 자유흐름이 관련되는 한 좋은 기술특성을 가진 파우더를 획득하기 위한 비율로 불활성 운반체에 흡수되어진다. 상기 혼합물의 흡수를 위하여 약제분야에서 정상적으로 사용된 일반적으로 저립기, 교반기 또는 혼합기들이 사용될 수 있다. 일반적으로 혼합물/고체 운반체 비가 소망비는 1:2 내지 2:1인데도 불구하고 1:20 내지 10:1로 다양할 수 있다.

고체 운반체로서 예를들어 벤토나이트와 같은 점토들, 카올린, 에로실과 같은 실리카 유도체들, 카보실, 아비셀과 같은 셀룰로오스 유도체들, 삼규산화 마그네슘과 같은 규산염, 타크, 수산화 마그네슘 및 알루미늄과 같은 수산화물, 녹말, 설탕 및 사이클로덱스트린을 포함하는 어떤 비독성 약제 화합물이 사용될 수 있다. 실리카는 바람직한 흡수제이다.

활성 성분:계면활성제의 중량비는 1:0.1 내지 1:10, 바람직하게는 1:0.3 내지 1:3으로 다양할 수 있다.

공-계면활성제:계면활성제의 중량비는 1:0.1 내지 1:5, 바람직하게는 1:0.1 내지 1:5으로 다양할 수 있다.

흡수증강제:계면활성제의 중량비는 1:0.1 내지 1:10, 바람직하게는 1:0.3 내지 1:3으로 다양할 수 있다.

혼화제:고체 운반체의 중량비는 1:20 내지 10:1, 바람직하게는 1:2 내지 2:1으로 다양할 수 있다.

결과적인 산물은 예를들어 향분(sachet)와 같은 형태, 타블렛(씹는, 발포성 또는 빠른 용해 타블렛), 위장관의 특정 지역에서 활성 성분 방출을 하기 위한 제어 방출 캡슐 또는 타블렛; 이러한 목적으로 코팅은 위저항적일 것이거나 특별히 예를들어 결장인 소화지역으로 향할 것인 몇몇 약물형식으로 사용될 수 있는 자유흐름 파우더이다.

약물형식형태에 따라, 바람직한 제제를 위한 적당한 부형제를 사용하는 것이 가능하다. 그래서 향분의 경우에는 설탕, 현탁제, 향미료 또는 감미료들이 사용될 수 있는 반면에 타블렛 및 캡슐에 대해서는 희석제, 붕해제 및 광택제들이 사용될 수 있다. 이런 물질들에 대한 예들은 레밍톤의 약제과학, 17판, 맥출판사, 이스턴, Pa., 1985 에서 발견될 수 있다.

## 실시예

### 실시예 1

콜로이드 실리카위에 흡수된 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르(NO-디클로로페낙;화학식(IV))의 조제

화학식(IV) 100 g

크레모퍼 EL 50 g

포스포리폰 80H 50 g

에로실 200 100 g

엑스플로탭 100 g

크레모퍼 EL 및 화학식 IV의 화합물은 적당한 용기에 첨가되었고 균질화되도록 혼합되었다. 동시에 에로실 200, 포스포리폰 80H 및 엑스플로탭이 개별적으로 혼합된다. 파우더혼합물은 구성성분들의 완전한 흡수가 이루어질 때까지 교반하에 혼합기에서 천천히 도입된다. 에멀션 평균 소적 크기:2.2 마이크론(최소 0.27, 최대 13.3)

**실시예 2**

실시예 1의 활성성분혼합물을 사용하여 경구사용을 위한 약제 파우더 형태(향분)의 조제

실시예 1의 혼합물 400 g

오렌지향 파우더 150 g

레몬향 50 g

사카린 나트륨 10 g

사카로오스 2390 g

향분들의 조제를 위하여, 실시예 1에서 기술된 것으로 흡수된 NO-디클로로페낙이 오렌지 및 레몬 향, 사카린 나트륨 및 사카로오스로 첨가하여 혼합되었다. 모폴 믹서가 15분동안 9rpm에서 교반으로 사용되었다. 혼합물은 각 3.0 g로 향분으로 배분되었다.

실시예 2에서 기술된 것으로 획득된 혼합물에 대해, 용해실험이 50 rpm의 회전속도에 37°C에서 0.1N HCl내에서 수행되었다. 용해결과는 표 1에서 나타난다.

**표 1**

	에로실 200위에 흡수된 NO-디클로로페낙(에멀션형성없이)	발명의 조성물(실시예 2)
시간	% 용해된	% 용해된
0	0	0
15	3.4	88.7
30	4.8	90.2
60	5.7	93.2

**실시예 3**

콜로이드 실리카위에 흡수된 2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르(NO-플러비프로펜;화학식(XIX))의 조제

NO-플러비프로펜 406 g

크레모퍼 EL 106 g

에로실 200 300 g

엑스플로탭 200 g

적당한 용기가 NO-플러비프로펜 및 크레모퍼 EL 로 채워지고 균질산물이 얻어질 때까지 교반되었다. 개별적으로, 에로실 200은 엑스플로탭과 혼합되어지고 전체는 전의 혼합물에 첨가되어 균질혼합물이 되고 이는 0.85 mm 체 위에 부어졌다.

평균 에멀션 소적 크기 : 1.5 마이크론(최소 0.20;최대 12.8)

### **실시예 3.1**

실시예 3에서 얻어진 활성성분혼합물을 사용하여 경구사용(향분)을 위한 약제 파우더 형태의 조제

실시예 3의 혼합물 1000 g

사카린 나트륨 20 g

오렌지향 300 g

사카로오스 4674 g

3 g 향분 조제를 위해, 활성성분의 각 200 mg를 함유한 각각, 실시예 3에서 전술된 것으로 얻어진 혼합물 1000 g이 사카린 나트륨, 오렌지 향 및 카사로오스와 함께 혼합되었다.

### **실시예 3.2**

실시예 3의 혼합물을 사용한 타블렛의 조제

실시예 3의 혼합물 500 g

PVP K30 20 g

아비셀 pH 102 277 g

PVP K30는 300 g 물에 용해되었고 용액은 에르웨카 혼합기(Erweka mixer)에서 실시예 3의 혼합물을 적시기 위해 사용되었다. 그래서 얻어진 혼합물은 2 mm 체위에 부어졌고 40°C에서 3 시간동안 오븐에서 건조되었다. 그 후, 흐름저립기내에서 1 mm 체위에 부어졌고 아비셀은 V 혼합기내에서 15분동안 교반하에 첨가되었다. 산물은 18×10 mm 장라원형 펀치로 800 mg의 이론무게로 압착되었다. 다음 특성을 가진 타블렛들이 얻어졌다:

a.i.NO-플러비프로펜의 제목 : 201.3 mg/cpr

강도: 4 Kp

견고성도: < 0.1 %

분해시간: 4 분

### **실시예 4**

(S)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르(NO-나프록센;화학식(X X)의 화합물)를 사용한 고체 약제 형태(과립)의 조제

NO-나프록센 100 mg

트윈 80 50 mg

포스포리폰 80H 50 mg

에로실 200 100 mg

엑스플로택 100 mg

포스포리폰 80H의 100 mg는 2.5 ml 물에서 85°C에서 가열에 의해 분산되었다. 교반하에서 포스포리폰 80H의 분산은 NO-나프록센 및 트윈 80의 혼합물로 첨가되었다. 포스포리폰이 첨가된 후, 에로실 및 엑스플로택이 교반하에 첨가되었다. 과립이 얻어졌고 오븐에서 건조되었다. 과립은 600  $\mu$ m 체를 따라 체에 걸러졌다. 20 ml 물에서 이 과립의 400 mg를 분산하여, 2.2 마이크론 평균 소적 크기를 가진 에멀션이 얻어졌다(최소 0.27 ; 최대 13.3).

### 실시예 5

실시예 3.2에서 기술된 것으로 얻어진 타블렛을 사용한 코팅된 타블렛의 조제

ex.3.2의 NO-플러비프로펜 타블렛 800 g

메토셀 E15 150 g

티타늄 디옥사이드 20 g

타크 20 g

PEG 600 30 g

96% 알콜 1600 g

메토셀 E15 및 PEG 600들은 적당한 용기에서 용해되고나서 타크 및 티타늄 디옥사이드는 거기에서 분산되었다. 실시예 3.2에서 기술된 것으로 조제된 타블렛들은 펠레그리니 용기내에 채워졌고 타블렛코팅은 다음 변수들에 따른 필름형성현탁액으로 수행되었다:

공기유입 : 60°C (300 mc<sup>3</sup>/h)

흡입 : 0.4 mc<sup>3</sup>/h

드럼회전 : 4 r/m

필름형성용액범위 : 30 ml/분

### 실시예 6

실시예 3.2에서 기술된 것으로 얻어진 타블렛을 사용하여 위저항 코팅된 타블렛의 조제

실시예 3.2에 따라 조제된 타블렛 19 kg

에우드레짓 E 30 D 0.49 kg

타크 0.19 kg

트리에틸 시트레이트 0.05 kg

티타늄 디옥사이드 0.05 kg

실리콘 항발포제 0.005 kg

에우드레짓 L 30 D은 발포를 방지하기 위하여 교반하에서 1.1 kg 물에 부어졌다. 6.5 g NaOH가 첨가되었고 교반이 추가 30분동안 계속되었다. 라텍스가 얻어졌고 이는 0.25 mm 메쉬체를 따라 체로 쳐졌다. 트리에틸 시트레이트, 타크 및 항발포제가 첨가되고나서 현탁액이 에우드레짓현탁액과 함께 균질화되었다. 실시예 3.2에 따라 조제된 타블렛들은 용기내로 도입되었고 연동식 펌프 및 크라코 분무기총을 사용하여 상기 언급된 것으로 획득된 혼합물로 분무되었다. 혼합물은 1.5 bar 압력 및 55°C에서 7 m<sup>3</sup>/분의 공기용량으로 40 g/분의 속도로 분무되었다. 타블렛 온도는 34°C에서 유지되었다.

**실시예 7**

실시예 2(향분들)에서 기술된 경구 NO-디클로페낙 제제의 약물동태 및 약역학적 변수의 인체평가

여섯명의 건강한 환자들이 실시예 2에서 기술된 것으로 제제된 75, 100 및 150 mg NO-디클로페낙 향분들로 투여되었다.

약물동태 변수들을 평가하기 위하여, 혈액샘플들이 약물제제의 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24 및 32 시간 후 채취되었다. 활성성분 NO-디클로페낙 및 그것의 대사산물 디클로페낙 및 하이드로유도체 4-OH-디클로페낙들이 이전에 확인된 LC/MS/MS 법에 의해 혈장에서 투여되었다. NO-디클로페낙은 어떤 용량에서 샘플에서 발견되지 않았다. 디클로페낙(D) 및 4-하이드로옥시디클로페낙(4OH-디클로페낙, 4OH-D)에 대해 획득된 혈장수준의 약역학적 변수들이 표 2에 나타난다.

투여 0.5, 1, 3, 6, 10, 24 및 32시간후 채취된 혈액샘플들에서 COX-1/COX-2 저해는 동일환자들에서 평가되었다. 획득된 결과들이 표 3에 기록된다.

**표 2**

	향분 100 mg	
	D	40H-D
C <sub>max</sub> (ng/mL)	415.7	281
T <sub>max</sub> (h)	0.55	1.4
t <sub>1/2</sub> (h)	6.85	11.3
AUC <sub>(0-t)</sub>	1097.1	2446.2
AUC <sub>(0-∞)</sub>	1168.5	2909.0
MRT(h)	7.31	16.1

**표 3 : COX-1 및 COX-2 저해**

	선복용량		1 시간		10 시간	
	ng/ml	% 저해	ng/ml	% 저해	ng/ml	% 저해
COX 1 (TBX2)	24.95	0	5.28	-60 %	14.03	-19 %

COX 2 (PGE2)	55.29	0	29.55	-75 %	10.55	-108 %
-----------------	-------	---	-------	-------	-------	--------

약물동태 및 약역학적으로 얻어진 결과들은 실시예 2에서 기술된 NO-디클로페낙 제제가 디클로페낙 및 사이클로옥시게나제 1 및 2 저해에 따라 측정된 항염증성 활성의 원형질 수준에 관하여 좋은 생체이용율을 가진다.

**실시예 8**

일반의 젤라틴 캡슐 대 향분 및 타블렛으로 제제된 NO-플러비프로펜 생체이용율(화학식 XIX)의 비교

8.1 : 약제 형태

8.1.A) 일반의 타블렛들

NO-플러비프로펜 100 mg

옥수수전분 300 mg

아비셀 40 mg

타크 20 mg

콜로이드 실리카 5 mg

카르복시메틸셀룰로오스 40 mg

마그네슘 스테아르산 10 mg

활성성분이 계면활성제 및 흡수증강제없이 녹말 및 실리카위에 흡수되었다. 흡수후, 과립이 타크, 마그네슘 스테아르산 및 카르복시메틸셀룰로오스와 혼합되고 단단한 젤라틴 캡슐내에 채워졌다.

8.1.B) 향분

향분은 실시예 3.1에 기술된 것으로 조제되었다.

8.1.C) 타블렛

타블렛은 실시예 3.2에 기술된 것으로 조제되었다.

생체이용률 연구는 12 건강한 대상에 수행되었다. 대상들은 세가지 다르게 세 번 각각 및 각 NO-플러비프로펜을 함유한 100 mg 캡슐, 200 mg 캡 및 200 mg 타블렛으로 무작위적으로 투여되었다.

혈액샘플들은 여기 이하의 시간들로 각 투여후에 채취되었다: 0.25, 0.50, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 및 24시간. 모든 원형질 샘플에서 플러비프로펜 농도는 LC/MS/MS법에 의해 결정되었다.

얻어진 결과들은 도 1에 기록되고, 약물동태변수들은 표 4에 나타난다.

획득된 결과들은 C<sub>max</sub> 및 AUC에 대하여 더 나은 흡수를 제공하기 때문에, 일반 캡슐과 비교하여 향분 및 타블렛들이 비-생물등가적인이라는 것을 나타낸다.

**표 4**

	제제 8.1.A	제제 8.1.B	제제 8.1.C
--	-------------	-------------	-------------

	(2×100 mg 캡슐)	(200 mg 항분)	(200 mg 타블렛)
C <sub>max</sub> ( μg/mL)	5.8	9.7	9.2
T <sub>max</sub> (h)	3	3	3
t <sub>1/2</sub> (h)	21.2	8.7	10.2
AUC <sub>(0-t)</sub>	62.7	86.3	83.2

(57) 청구의 범위

**청구항 1.**

혼합물은 다음으로 구성되고:

- i) 하나 이상의 액상 활성 성분들 및
- ii) 하나 이상의 계면활성제 및
- iii) 선택적으로 공-계면활성제 및/또는
- iv) 선택적으로 흡수증강제

상기 조성물은 생체체액과 같은 수용매질과 접촉하여 수용내 유지 에멀션을 형성하는, 고체 불활성 운반체내에 흡수된 상기 혼합물로 구성된 경구적 투여를 위한 약제조성물.

**청구항 2.**

제1항에 있어서, 불활성 운반체내에 흡수된 혼합물은 다음으로 구성되는:

- i) 하나 이상의 액상 활성 성분들;
- ii) 하나 이상의 계면활성제;
- iii) 흡수증강제

약제조성물.

**청구항 3.**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 0.05 내지 50 마이크론의 평균 소적크기를 가지고 생체체액과 같은 수용성매질과 접촉하는 수용내 유지 에멀션을 형성하는 약제조성물.

**청구항 4.**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 5 마이크론 미만의 평균 소적크기를 가지고 생체체액과 같은 수용성매질과 접촉하는 수용내 유지 에멀션을 형성하는 약제조성물.

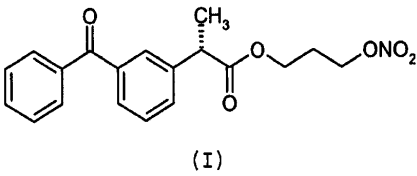
청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, 액상활성성분은 NO-방출 비스테로이드성 항염증제인 약제조성물.

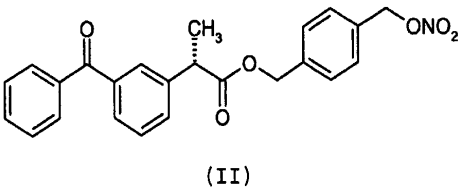
청구항 6.

제3항에 있어서, N-방출 비스테로이드성 항염증제는 다음으로 구성되는 :

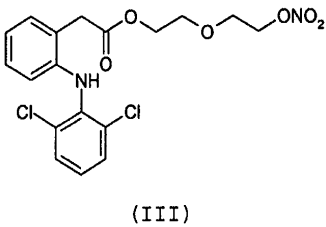
(S)-3-벤조일- $\alpha$ -메틸벤젠아세트산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르



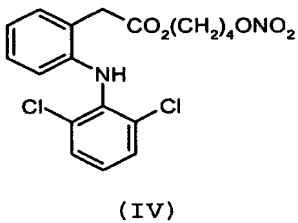
(S)-3-벤조일- $\alpha$ -메틸벤젠아세트산 4-(니트로옥시메틸)페닐-메틸 에스테르



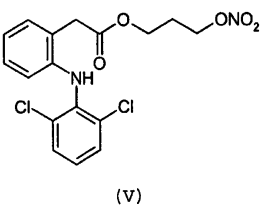
2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠아세트산 5-(니트로옥시)에틸-옥시에틸 에스테르



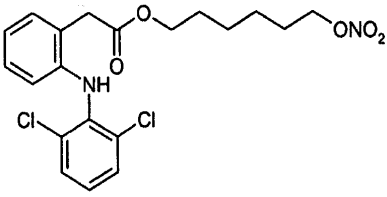
2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르(NO-디클로페낙)



2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠아세트산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르

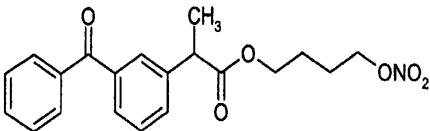


2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠아세트산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르



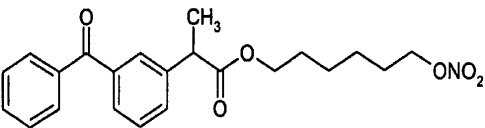
(VI)

3-벤조일- $\alpha$ -메틸벤젠아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



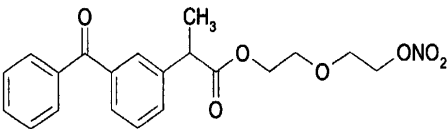
(VII)

3-벤조일- $\alpha$ -메틸벤젠아세트산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르



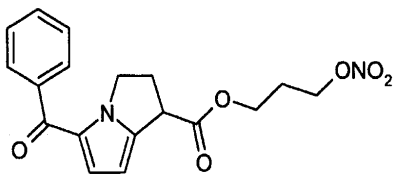
(VIII)

3-벤조일- $\alpha$ -메틸벤젠아세트산 5-(니트로옥시)에틸옥시에틸 에스테르



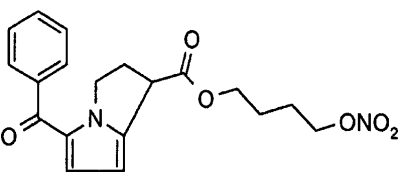
(IX)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르



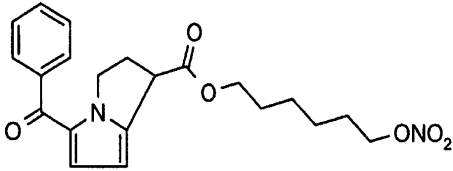
(X)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



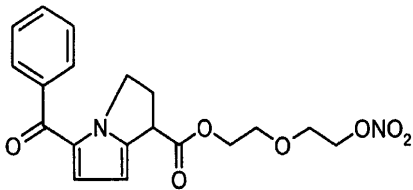
(XI)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르



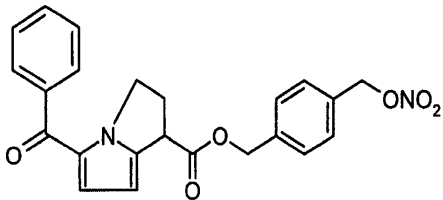
(XII)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 5-(니트로옥시)에틸옥시에틸 에스테르



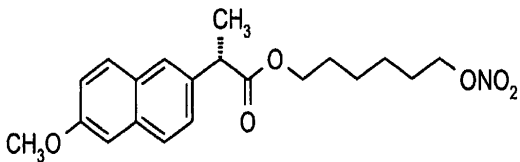
(XIII)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 4-(니트로옥시메틸)-페닐메틸 에스테르



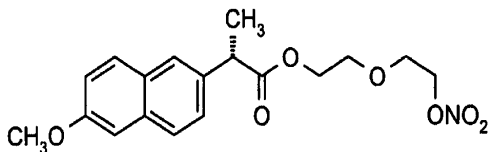
(XIV)

(S)-6-메톡시-α-메틸-2-나프탈렌아세트산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르



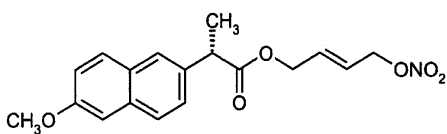
(XV)

(S)-6-메톡시-α-메틸-2-나프탈렌아세트산 5-(니트로옥시)에틸-옥시에틸 에스테르



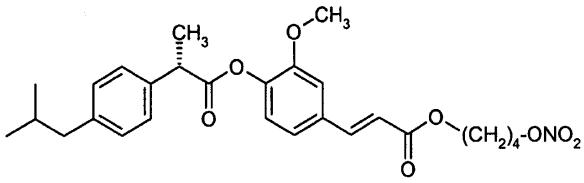
(XVI)

(S)-6-메톡시-α-메틸-2-나프탈렌아세트산 4-니트로옥시-2-부테닐 에스테르



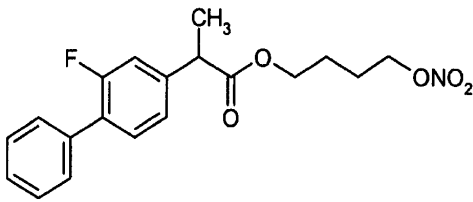
(XVII)

트랜스-3-[4-[ $\alpha$ -메틸-4-(2-메틸프로필)벤젠]아세틸옥시]-3-메톡시-페닐]-2-프로페노익산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



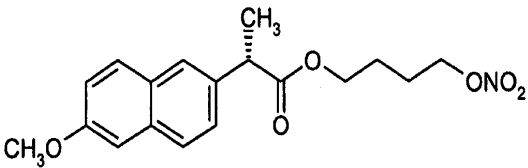
(XVIII)

2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르(NO-플러비프로펜)



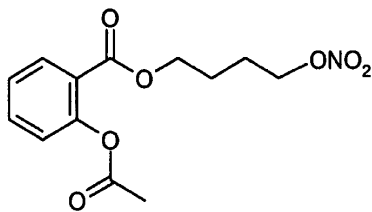
(XIX)

(S)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르(NO-나프록센)



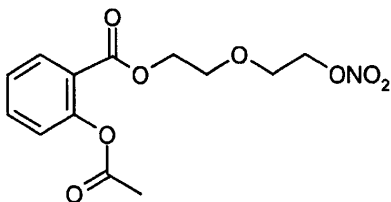
(XX)

2-(아세틸옥시)벤조산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



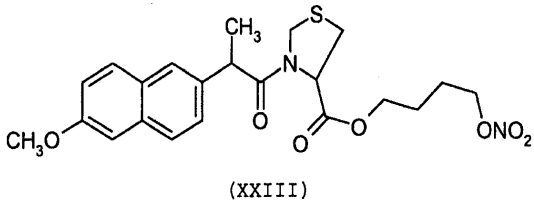
(XXI)

2-(아세틸옥시)벤조산 5-(니트로옥시)에틸옥시에틸 에스테르

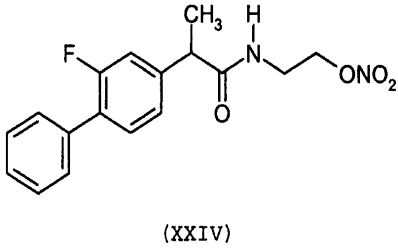


(XXII)

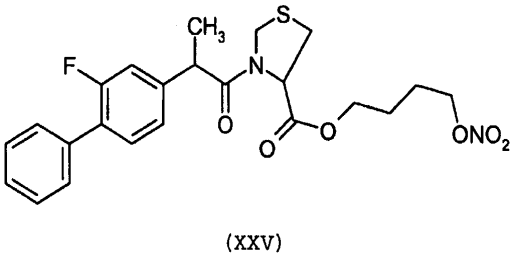
3-(6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세틸)-티아졸리딘-4-카르복실산 4-(니트로)-부틸 에스테르



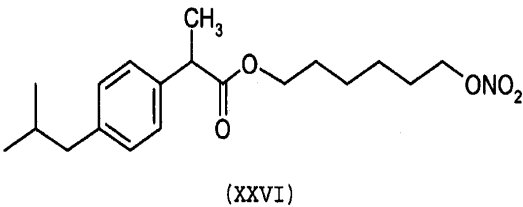
N-(2-니트로옥시에틸)-2-플루오로- $\alpha$ -메틸[1,1'-비페닐]-4-아세트아미드



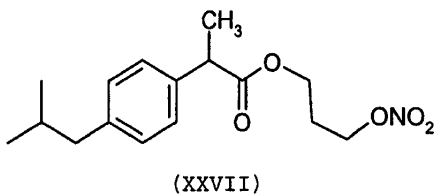
3-[2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세틸]-티아졸리딘-4-카르복실산 4-(니트로옥시)-부틸 에스테르



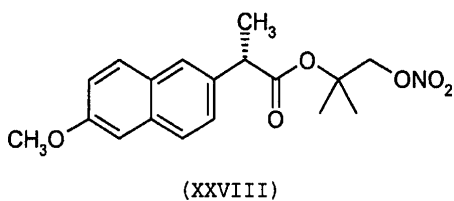
$\alpha$ -메틸-4-(2-메틸프로필)벤젠아세트산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르



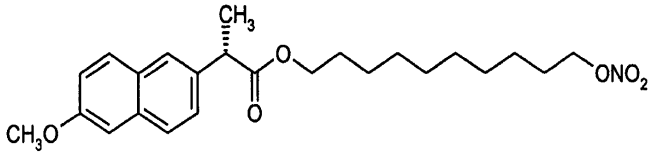
$\alpha$ -메틸-4-(2-메틸프로필)벤젠아세트산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르



(S)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세트산 1-니트로옥시-2-메틸-2-프로필 에스테르

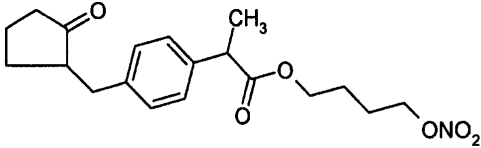


(S)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세트산 10-(니트로옥시)데실 에스테르



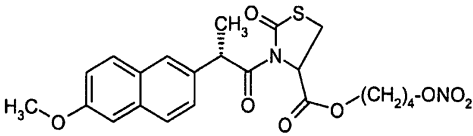
(XXIX)

$\alpha$ -메틸-4-[(2-옥시사이클로펜틸)메틸]벤젠아세트산 4-(니트로옥시)-부틸 에스테르



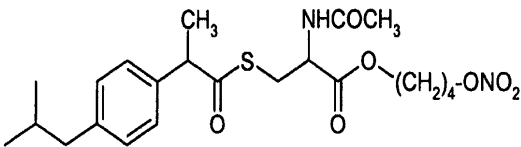
(XXX)

3-(6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세틸)-R(-)-2-옥소티아졸리딘-4-카르복실산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



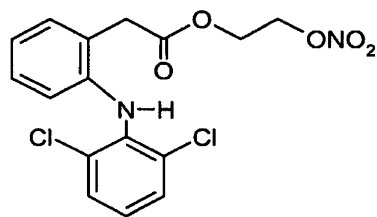
(XXXI)

(S)-N-아세틸-[ $\alpha$ -메틸-4-(2-메틸프로필)벤젠-아세틸]-시스테인 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



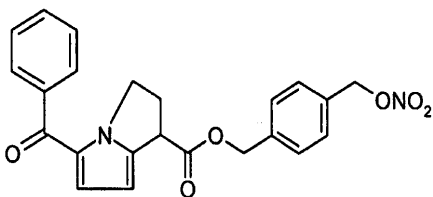
(XXXII)

2-[2,6-디클로로페닐]아미노]벤젠아세트산 2-(니트로옥시)에틸 에스테르



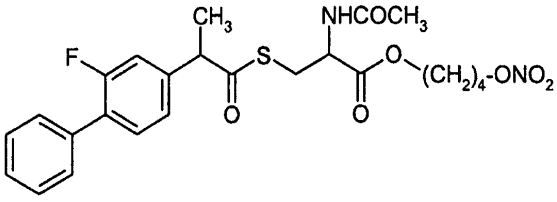
(XXXIII)

5-벤조일-2,3-디하이드로-1H-피롤리진-1-카르복실산 4-(니트로옥시-메틸)페닐메틸 에스테르



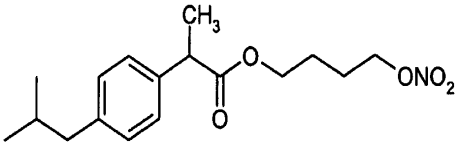
(XXXIV)

(S)-N-아세틸-[2-플루오로- $\alpha$ -메틸(1,1'-비페닐)-4-아세틸]시스테인 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



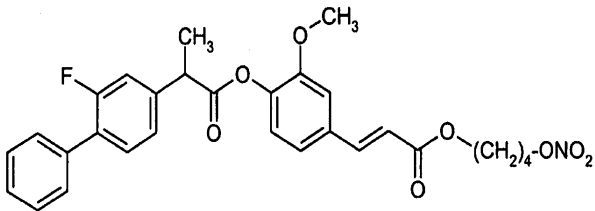
(XXXV)

$\alpha$ -메틸-4-(2-메틸프로필)벤젠아세트산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



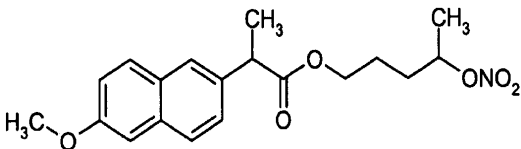
(XXXVI)

트랜스-3-[4-[2-플루오로- $\alpha$ -메틸(1,1'-비페닐)-4-아세틸옥시]-3-메톡시-페닐]-2-프로페노익산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



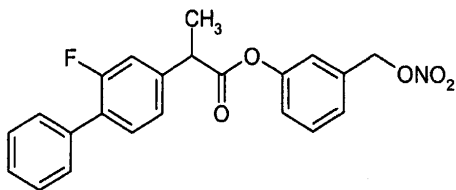
(XXXVII)

(S)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세트산 4-(니트로옥시)-4-메틸부틸 에스테르



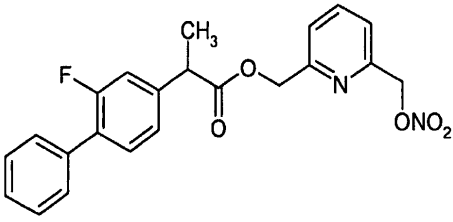
(XXXVIII)

2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세트산 3-(니트로옥시메틸)페닐 에스테르



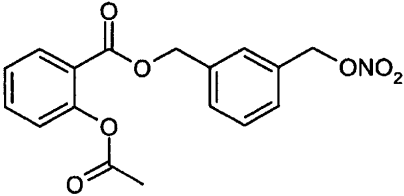
(XXXIX)

2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세트산 6-(니트로옥시메틸)-2-메틸피리딜 에스테르



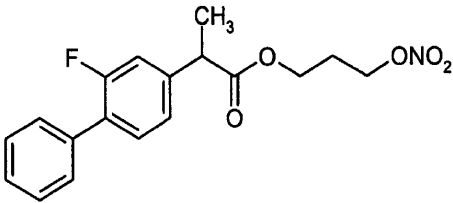
(XL)

2-(아세틸옥시)벤조산 3-(니트로옥시메틸)-메틸페닐 에스테르



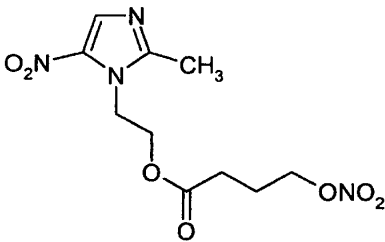
(XLI)

2-플루오로- $\alpha$ -메틸-[1,1'-비페닐]-4-아세트산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르



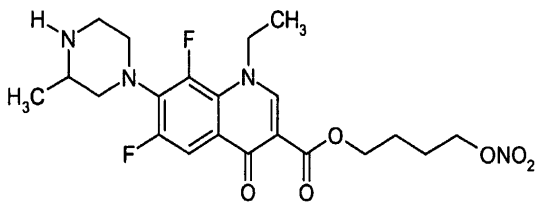
(XLII)

4-(니트로옥시)부탄산 2-메틸-5-니트로이미다졸-1-에틸 에스테르



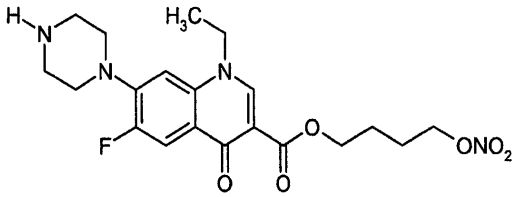
(XLIII)

1-에틸-6,8-디플루오로-1,4-디하이드로-7-(3-메틸-1-피페라지닐)-4-옥소-3-키놀린카르복시산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



(XLIV)

노르플록사신 4-(니트로옥시)부틸 에스테르



(XLV)

그룹으로부터 선택되는 약제조성물.

### 청구항 7.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 액상 활성 성분들은 니코틴, 니트로글리세린, 발프로산, 벤조산, 클로피브레이드, 클로페니라민, 클로페녹사민, 클로펜터민 및 클로프로마진 및 액상 비타민들 및 그것들의 혼합물로부터 선택되는 약제조성물.

### 청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제는 음이온성, 양이온성 및 알칼리비누, 유기 아민 비누들, 황산 에스테르, 알킬 아릴 설포네이트, 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 및 에테르들, 폴리소르베이트와 같은 비이온성 계면활성제로부터 선택되는 약제조성물.

### 청구항 9.

제8항에 있어서, 계면활성제는 스테아르산 나트륨, 스테아르산 칼륨, 황산 라우릴 나트륨, 글리세로설페이트 모노 라우릴 나트륨, 벤잘코니움 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 세트라마이드, 아를아셀(Arlacel), 트윈(Tween), 캡물(Capmul), 크레모퍼(Cremophor), 라브라팩(Labrafac), 라브라필(Labrafil) 및 라브라솔(Labrasol) 또는 그것들의 혼합물로부터 선택되는 약제조성물.

### 청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 공-계면활성제들은 직선형 또는 가지형 사슬 알콜들이며, 바람직하게는 에틸 알콜, 프로필 알콜, 이소프로필 알콜, 부틸 알콜, 이소부틸 알콜과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콜 및 글리콜, 에틸렌 글리콜, 프로필 글리콜, 이소프로필 글리콜, 부티렌 글리콜, 이소부티렌 글리콜과 같은 폴리올들로부터 선택되는 약제조성물.

### 청구항 11.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 흡수증강제는 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 설포숙신산 디옥틸 나트륨, 에톡시디글리콜, 에톡실화 노닐 페놀, 폴리에틸렌 라우릴 에테르, 포스포리피드 유도체, 지방산 에스테르, 담산 유도체들(biliary acid derivatives), 디메틸 설폭사이드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 2-피롤리돈과 같은 비양성자성 용매로부터 선택되는 약제조성물.

### 청구항 12.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 불활성 고체 운반체는 벤토나이트와 같은 점토들, 카올린, 에로실과 같은 실리카 유도체들, 카보실, 아비셀과 같은 셀룰로오스 유도체들, 삼규산화 마그네슘과 같은 규산염, 타크, 수산화 마그네슘 및 알루미늄과 같은 수산화물, 녹말, 설탕 및 사이클로덱스트린들으로부터 선택되는 약제조성물.

### 청구항 13.

제9항에 있어서, 불활성 고체운반체는 실리카인 약제조성물.

### 청구항 14.

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분:계면활성제의 비가 1:0.1 내지 1:10인 약제조성물.

### 청구항 15.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 공-계면활성제:계면활성제의 비가 1:0.1 내지 1:5인 약제조성물.

### 청구항 16.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 흡수증강제:계면활성제의 비가 1:0.1 내지 1:10인 약제조성물.

### 청구항 17.

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 혼화제:고체 운반체의 비가 1:20 내지 10:1, 바람직하게는 1:2 내지 2:1인 약제조성물.

### 청구항 18.

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 타블렛, 코팅된 타블렛, 향분(sachest) 및 캡슐의 형태인 약제조성물.

도면

도면1

