(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0144209
(43) 공개일자 2015년12월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/36 (2006.01) *A61K 38/11* (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) *A61P 13/02* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0073067
(22) 출원일자 2014년06월16일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
훼링 비.브이.
네덜란드, 2132 제이엑스 후프도르프, 폴라리스아베뉴 144
(72) 발명자
전홍렬
경기도 수원시 영통구 효원로 363, 133동 1104호 (매탄동, 매탄위브하늘채아파트)
권도우
충남 천안시 서북구 충무로 158-10, 104동 2001호 (쌍용동, 선경해누리아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인필앤온지

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **안정화된 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유 약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 검류를 이용하여 안정화시킨 약학 조성물, 특히 구강붕해필름 제형의 약학 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 물을 단독용매로 사용하면서도 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 검류를 이용하여 효과적으로 안정화시킴으로써 단시간 내에 건조를 완료할 수 있는 구강붕해필름 제조액, 이를 사용하여 제조한 구강붕해필름 및 이들의 제조방법을 제공한다.

(72) 발명자

이봉상

경기도 수원시 영통구 중부대로271번길 27-9, 106동 401호 (원천동, 주공아파트)

박수준

경기도 용인시 수지구 동천로63번길 10, 206동 105호 (동천동, 동천마을현대2차홈타운)

한지영

울산광역시 동구 남목12길 37, 101동 303호 (동부동, 한신아파트)

길명철

전라북도 익산시 서동로21길 13, 11동 508호 (마동, 마동시영아파트)

김민섭

서울특별시 동대문구 한천로 248, 105동 1603호 (휘경동, 주공아파트)

명 세 서

청구범위

청구항 1

유효성분으로서 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 안정화제로서 검(gum)류를 포함하는 것을 특징으로 하는 야뇨증 또는 야간다뇨 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 검류는 잔탄검인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 검류의 중량비는 10:1 ~ 1:50인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 검류의 중량비는 1:1 ~ 1:2인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 약학 조성물은 구강붕해필름으로 제형화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

검류를 첨가하여 물 단독용매 내에서 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정화시킨 구강붕해필름 제조액을 건조하여 제조하는 것을 특징으로 하는 구강붕해필름 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 건조는 100℃ 이하의 온도에서 15분 이내로 실시하는 것을 특징으로 하는 구강붕해필름 제조방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 구강붕해필름의 두께는 80㎛ 이하인 것을 특징으로 하는 구강붕해필름 제조방법.

청구항 9

유효성분으로서 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 구강붕해필름 제형에 있어서, 데스모프레신의 안정화제로서 검(gum)류를 사용하는 것을 특징으로 하는 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 포함 구강붕해필름.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 구강붕해필름의 두께는 80㎛ 이하인 것을 특징으로 하는 구강붕해필름.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물 및 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정화시키는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 데스모프레신(desmopressin)은 신경하수체 펩티드 바소프레신의 아날로그이다. 따라서, 펩티드 계열이므로 약제 제조공정 중 또는 후에 안정성이 쉽게 저하되는 문제점이 계속적으로 제기되어 왔다.

[0003] 또한, 데스모프레신은 불규칙한 방뇨 또는 빈뇨, 특히 일차성 야뇨증(수면 중 소변을 보는 증상) 및 야간뇨(소변을 보기 위해 1번 이상 깨는 증상)의 주요 원인이 되는 야간다뇨에 효과적이다. 그러나 기존의 야뇨증 또는 야간다뇨 치료용 약물의 경우 대다수가 물과 함께 복용해야 하므로, 물의 섭취를 최소화하는 야뇨증 또는 야간다뇨 치료용 약학 제제 개발의 필요성이 꾸준히 제기되어 왔다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 이에, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정화시킨 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0005] 또한, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 유효성분으로서 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 구강붕해필름 제형의 약학 제제 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다. 보다 구체적으로, 구강붕해필름 제조액의 용매로 물을 단독용매로 사용하면서도 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정화시킴으로써 단시간 내에 건조를 완료할 수 있는 구강붕해필름 제조액, 이를 사용하여 제조한 구강붕해필름 및 이들의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 상술한 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 유효성분으로서 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 안정화제로서 검(gum)류를 포함하는 것을 특징으로 하는 야뇨증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0007] 본 발명에 있어서, 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능함 염을 안정화시키기 위해서 안정화제로서 검(gum)류를 첨가하였는바, 상기 '검류'는 낮은 농도에서도 높은 점성을 나타내는 혼종 다당류(heteropolysaccharides)에 해당하는 폴리머로 물과 결합하여 점섬용액이나 겔을 형성하는 친수성 물질을 말한다. 검류를 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능함 염의 안정화제로 사용하였을 때 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 안정도가 극대화되는 효과가 있으며 제조공정 중 또는 후에 안정도가 저하될 가능성이 극히 낮은 효과가 있다. 상기 '검류'로는 예컨대 갈락토만난검류(카시아검, 로커스트콩검, 타라검 및 구아검 포함), 카라기난검, 잔탄검, 트라가칸드검, 한천, 퀴스씨드검, 가라야검, 아라비아검 및 젤란검 등이 포함될 수 있으나, 바람직하게 잔탄검을 사용할 수 있고, 잔탄점을 사용할 때 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 안정화 효과를 극대화시킬 수 있다.

[0008] 본 발명에 있어서, 상기 검류를 미량 첨가하여도 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효하게 안정화시킴을 확인하였는바, 상기 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 검류의 중량비는 10:1 ~

1:50, 보다 바람직하게 5:1 ~ 1:30, 보다 더 바람직하게 3:1 ~ 1:10, 가장 바람직하게 1:1 ~ 1:2로 포함될 수 있다. 상기 중량비 범위를 벗어나 검류를 첨가하는 경우, 이보다 소량 첨가하는 경우 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 충분히 안정화시킬 수 없고, 이보다 과량 첨가하는 경우 점도가 지나치게 높아져 유동성을 상실할 수 있다.

[0009] 본 발명에 있어서, 상기 '약학적으로 허용가능한 염'이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 데스모프레신의 이로운 효능을 저하시키지 않는 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 말하며, 예컨대 유리산으로는 유기산과 무기산 또는 무독성 염류 등을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 석신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산 (propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 아세트산일 수 있다. 산부가염은 통상의 방법, 예컨대 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다. 상기 무독성 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 베타-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 또는 만델레이트가 있다.

[0010] 본 발명에 따른 약학 조성물은 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는바, 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약리효과에 따라 치료 또는 예방되는 질병, 증상 또는 장애는 모두 본 발명에 따른 약학 조성물의 대상 의약용도로 포함하며, 예컨대, 야뇨증 또는 야간다뇨가 포함될 수 있다. 상기 '치료'는 약학 조성물의 투여로 질병, 장애 및 이로 인해 나타나는 증상을 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다. 또한, 상기 치료'는 광범위하게 '예방'의 의미를 포함하는바, '예방'은 약학 조성물의 투여로 질병, 장애 및 이로 인해 나타나는 증상이 억제되거나 발병이 지연되는 모든 행위를 의미한다.

[0011] 본 발명에 따른 약학 조성물에는 통상적으로 약학 조성물에 첨가할 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체를 더 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 담체는 약제학 분야에서 통상적으로 사용되는 부형제, 붕해제, 결합제, 활택제, 유화제, 현탁화제, 안정화제 등의 첨가제를 포함하며, 필요할 경우 감미제, 향료 및/또는 착색제 등을 추가로 첨가할 수 있다.

[0012] 본 발명에 약학 조성물이 야뇨증 치료용으로 사용되는 경우, 본원발명의 목적을 저해하지 않는 이상 유효성분으로 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 외에 다른 약물을 추가하여 사용할 수 있으며, 예컨대 항이뇨호르몬, 톨테로딘, 아미트리프탈린 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 상기 기술한 약물 외에도 통상의 기술자라면 필요에 따라 다양한 약물들을 추가로 선택하여 사용할 수 있다.

[0013] 본 발명에 따른 약학 조성물은 경구 투여용으로 제제화될 수 있으며, 예컨대 정제(tablet), 필름제, 현탁제(suspension), 과립제(granule), 겔제(gel), 환제(pill), 틴크제(tincture), 전제(decoction), 침제(infusion), 주정제(spirit), 유동엑스제(fluidextract), 엘릭서제(elixir), 엑스제(extract), 시럽제(syrup), 산제(powder), 방향수제(aromatic water), 레모네이드제(lemonade) 등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 또한, 상기 정제(tablet)는 예컨대, 구강붕해정(orally disintegrating tablet), 부착정(mucoadhesive tablet), 분산정(dispersible tablet), 설하정(sublingual tablet), 바칼정(buccal tablet), 저작정(chewable tablet), 조제정(dispensing tablet), 다층정(mulitilayered tablet), 유핵정(press-coated tablet), 비등정(발포정-effervescent tablet), 용해정(solution tablet)등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 그리고, 통상의 기술자라면 상기 다양한 정제를 필요에 따라 다양하게 변형하여 사용할 수 있다. 보다 바람직하게, 물의 섭취 없이도

복용가능하도록 액상형이나 구강 내에서 붕해되는 제형(즉, 구강 내 붕해성), 예컨대 구강내 분산성(용해성) 제형, 예컨대 구강용해필름, 구강붕해정, 현탁액, 현탁정, 속효성붕해정, 구강붕해과립, 구강붕해트로키제, 설하정, 산제 및/또는 츄어블정과 같은 제형일 수 있으며, 여러 목적을 고려할 때 본 발명에 따른 약학 조성물의 제형은 구강용해필름 제형이 바람직할 수 있다. 상기 구강용해필름(orally dissolving film)은 필름(film), 스트립(strip), 구강붕해필름(orally disintegrating film) 등의 용어와 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 혀위, 구강점막, 설하 등 구강 내에 붙여 녹여 복용하는 제형을 말한다. 본 발명에 따른 구강붕해필름 제형의 약학 조성물은 물 없이 복용 가능하다는 장점이 있다.

[0014] 이에, 본 발명은 유효성분으로서 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 안정화제로서 검(gum)류를 포함하는 것을 특징으로 하는 구강붕해필름, 이의 제조액 및 이들의 제조방법을 제공한다.

[0015] 보다 구체적으로, 본 발명은 검류를 첨가하여 물 단독용매 내에서 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정화시킨 구강붕해필름 제조액을 건조하여 제조하는 것을 특징으로 하는 구강붕해필름 제조방법을 제공한다.

[0016] 본 발명에 있어서, 본 발명에 따른 구강붕해필름 제조액은 물을 단독용매로 사용하는바, 환자들에게 공급되는 약제 내 잔류할 가능성이 있을 뿐만 아니라 고온이 발생하는 공정의 특성상 안전성 문제가 발생할 염려가 있는 유기용매 사용을 제한하였다. 동시에, 물을 단독용매로 사용하는 경우 유기용매를 사용하는 경우에 비해 장시간 및 고온 조건에서 건조할 수밖에 없고 이로 인해 펩티드 계열의 유효성분의 경우 안정성 저하가 염려되나, 본 발명에 따른 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 검류를 이용해 안정화시켰는바, 이러한 염려를 해소시켰다.

[0017] 본 발명에 따른 구강붕해필름 제조액의 건조는, 바람직하게 100℃ 이하의 온도에서 15분 이내로 실시할 수 있고, 보다 바람직하게 90℃ 이하의 온도에서 10분 이내로 실시할 수 있다. 이러한 조건 하에서 건조함으로써, 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 안정성 저하를 보다 최소화할 수 있다.

[0018] 본 발명은 상술한 방법에 의해 제조된 구강붕해필름을 제공한다. 또한, 본 발명은 유효성분으로서 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 구강붕해필름 제형에 있어서, 데스모프레신의 안정화제로서 검(gum)류를 사용하는 것을 특징으로 하는 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 포함 구강붕해필름을 제공한다.

[0019] 본 발명에 따른 구강붕해필름의 두께는 통상의 기술자가 적절히 조절할 수 있으나, 건조시간을 최소화하면서 필름의 물리적안정성을 보장하기 위해서는 건조된 구강붕해필름의 두께를 80㎛ 이하로 조절하는 것이 바람직하다.

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따르면, 미량의 검류 첨가에 의해 데스모프레신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 효과적으로 안정화하였으며, 이로써 필름 제형으로 제형화할 수 있게 되어 물과 함께 섭취함에 따른 심리적 부담감을 해소하였으며, 동시에 필름 제조액에서 물을 단독용매로 하면서도 단시간 내에 건조를 완료할 수 있는 효과가 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0022] [실시예 1. 데스모프레신을 유효성분으로 포함하는 구강붕해필름의 제조]

[0023] 물을 용매로 하여 가소제(plasticizer), 착향제(Flavor), 착색제(Coloring agent), 감미제(sweeting agent), 계면활성제(surfactant), 부형제(diluent) 및 검류를 첨가 후에 교반하여 용해 또는 분산시키고, 호모게나이저(Ultra turrax T-25, IKA)를 이용하여 균질화하였다. 여기에 데스모프레신을 넣어 녹이고 고분자(플루란)를 첨가하여 다시 동일한 호모게나이저를 이용하여 균질화한 후, 진공 조건으로 필름 제조액 내의 가스를 제거하고,

PET 필름 위에 코팅하였다. 이후 60~80℃에서 건조하여 80um이하의 두께를 가지는 데스모프레신을 포함하는 필름 제제를 제조하였다.

[0024] 본 방법에 따르면, 유효성분으로서 데스모프레신이 안정화된 필름 제제 제공이 가능하고, 따라서 약제 복용시 물 없이도 복용할 수 있다는 장점이 있다.