



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0056500  
(43) 공개일자 2011년05월30일

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01) A61P 11/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7005086

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년08월18일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년03월03일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2009/002014

(87) 국제공개번호 WO 2010/020772

국제공개일자 2010년02월25일

(30) 우선권주장

0815405.6 2008년08월22일 영국(GB)

0900288.2 2009년01월09일 영국(GB)

(71) 출원인

레킷트 벅커저 헬스케어(유케이)리미티드

영국 에스엘1 3유에이치 버크셔 슬로우 배스 로드  
103-105

(72) 발명자

캠프벨 알리스테어

영국, 에이치유8 7디에스 헬, 댄숨 레인, 레킷트  
벅커저 헬스케어(유케이)리미티드

(74) 대리인

특허법인세신

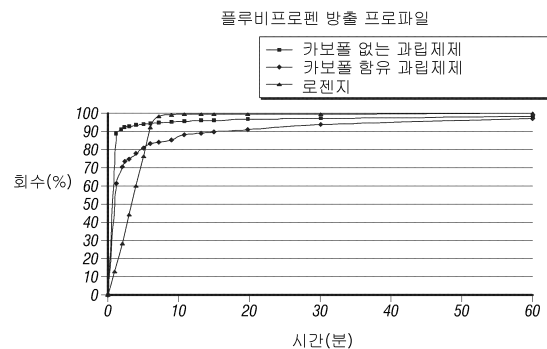
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 인후염 조성물

(57) 요약

삼킬 수 있는 미립자 조성물은 a) 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 세틸피리디늄 클로라이드, 헥시티딘, 헥실레조르시놀, 플루비프로펜, 리도카인, 벤조카인, 이부프로펜, 파라세타몰, 펙탄, 멘톨, 및 벤지드아민으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물; 및 b) 하나 이상의 바이오접착 물질을 포함한다. 얻어지는 미립자 조성물은 우수한 유동 특성, 분진 억제, 감각 자극 성질 및 안정성을 갖는다. 이들은 환자의 입에 직접 투여하기에 매우 적합하고, 삼키어져 인후염의 증상을 완화시킨다.

대표도 - 도3



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- a) 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 세틸피리디늄 클로라이드, 헥시티딘, 헥실레조르시놀, 플루비프로펜, 리도카인, 벤조카인, 이부프로펜, 파라세타몰, 펙틴, 멘톨, 및 벤지드아민으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물; 및
- b) 하나 이상의 바이오접착 물질을 포함하는, 삼킬 수 있는(ingestible) 미립자 조성물.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 유동성 미립자인 조성물.

### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물은 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 헥실레조르시놀, 및 플루비프로펜으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 조성물.

### 청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물은 플루비프로펜인 조성물.

### 청구항 5

전술한 항중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 중탄산염 및/또는 유기산을 포함하는 조성물.

### 청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 중탄산염은 탄산 수소 나트륨이고, 유기산은 시트르산인 조성물.

### 청구항 7

전술한 항중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 바이오접착 물질은 폴리머 또는 올리고머 화합물이고, 바람직하게는 수백만 달톤 이하의 고분자량을 갖는 폴리머 또는 올리고머 화합물인 조성물.

### 청구항 8

전술한 항중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물에 유동-보조제가 제공되는 조성물.

### 청구항 9

전술한 항중 어느 한 항에 있어서, 치료법으로서 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에서, 특히 인후염의 치료에서 사용하기 위한 조성물.

### 청구항 10

제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 따른 조성물의 단일 투여량을 함유하는 단일-팩 투여 형태로서, 상기 단일-팩 투여 형태는 입안의 소규모 영역에 상기 조성물을 반드시 분배하는 표적화된 배출 팩인, 조성물의 단일 투여량을 함유하는 단일-팩 투여 형태.

### 청구항 11

제 10 항에 있어서, 막대-형 새세이(sachet)인 단일-팩 투여 형태.

### 청구항 12

투여량 계량 수단 또는 투여량 정보와 함께 제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 따른 조성물의 벌크 공급원을 함유하는 벌크 팩.

### 청구항 13

인후염의 치료용 약제의 제조에서 제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 따른 조성물의 용도.

### 청구항 14

인후염의 치료를 위한 제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 따른 조성물의 용도.

### 청구항 15

제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 따른 조성물의 유효량을 인후염의 치료를 필요로 하는 또는 필요로 하기 쉬운 대상에게 경구적으로 투여하는 것을 포함하는 인후염 치료 방법.

### 청구항 16

환자의 입에 조성물을 투여하여 환자를 치료하기 위한, 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 세틸피리디늄 클로라이드, 헥시티딘, 헥실레조르시놀, 플루비프로펜, 리도카인, 벤조카인, 이부프로펜, 파라세타몰, 펙틴, 멘톨 및 벤지드아민으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물과 하나 이상의 바이오접착 물질을 포함하는 유동성 미립자 조성물의 용도.

### 청구항 17

환자의 입에 붓기에 적절한 미립자 조성물의 제조에 있어서, 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 세틸피리디늄 클로라이드, 헥시티딘, 헥실레조르시놀, 플루비프로펜, 리도카인, 벤조카인, 이부프로펜, 파라세타몰, 펙틴, 멘톨 및 벤지드아민으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물과 하나 이상의 바이오접착 물질의 용도.

### 청구항 18

삼킬 수 있는 유동성 미립자 조성물의 단일 투여량을 함유하는 표적화된 배출 팩으로서, 상기 표적화된 배출 팩은 입안의 작은 영역에 상기 조성물을 분배하는데에 적합하고, 상기 조성물은 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 세틸피리디늄 클로라이드, 헥시티딘, 헥실레조르시놀, 플루비프로펜, 리도카인, 벤조카인, 이부프로펜, 파라세타몰, 펙틴, 멘톨 및 벤지드아민으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물; 및 하나 이상의 바이오접착 물질을 포함하는, 삼킬 수 있는 유동성 미립자 조성물의 단일 투여량을 함유하는 표적화된 배출 팩.

### 청구항 19

약제학적 활성 화합물을 포함하는 미립자 조성물을 구강 안에 유지하기 위한 바이오접착 물질의 용도.

### 청구항 20

개개인에게 약제학적 활성 화합물과 바이오접착 물질을 포함하는 미립자 조성물을 투여하여 약제학적 활성 화합물의 국소적 효과를 개선시키는 방법.

### 청구항 21

제 19 항 또는 제 20 항에 있어서, 상기 약제학적 활성 화합물은 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 세틸피리디늄 클로라이드, 헥시티딘, 헥실레조르시놀, 플루비프로펜, 리도카인, 벤조카인, 이부프로펜, 파라세타몰, 펙틴, 멘톨 및 벤지드아민을 포함하는 그룹으로부터 선택될 수 있고, 특히 바람직한 화합물은 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 헥실레조르시놀 및 플루비프로펜인 제 19 항에 따른 용도 또는 제 20 항에 따른 방법.

### 청구항 22

제 19 항 내지 제 21 항에 있어서, 상기 하나 이상의 바이오접착 물질은 카보폴 974P 및 카보폴 941P와 같은 카보머(carbomers), 크산탄 검, 로커스트 빈 검(locust bean gum), 알기네이트, 카라기난, 또는 셀룰로스를 포함하는 그룹으로부터 선택되고, 기타의 적절한 카보머가 사용될 수 있는 제 19 항 또는 제 21 항에 따른 용도, 또는 제 20 항 또는 제 21 항에 따른 방법.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 약제학적 조성물, 및 특히 인후염(soar throats)의 치료를 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 인후염은 종종 당-기재(sugar-based) 로젠지를 흡입(sucking)하여 치료한다. 로젠지(lozenge)는 인후염에 대해 활성인 적어도 하나의 화합물을 함유한다. 또한, 흡입 행동은 목구멍(throat)을 윤활시키는 침(salivar)이 생성되게 하여 개개인이 겪는 통증 및 불편함을 감소시킨다.

[0003] 비등된 당 로젠지는 '유리(glass)' 또는 과냉된(supercooled) 액체이고, 극도의 고점도에서는 비정질 비-결정성 상태를 갖는다. 이 상태에서, 다른 성분들(착색제, 향미제, 약제학적 활성제 등)은 용해되거나 현탁될 수 있다. 이러한 로젠지의 수분 함량은 낮다(계산치(c.) 2%). 이 수분의 일부는 '유리된(free)' 상태이나, 많은 양의 수분은 그렇지 않다. 이는 안정한 화학적 및 물리적 환경을 제공한다.

[0004] 그러나, 이러한 로젠지의 수분 함량에 있어서의 작은 증가는 다음과 같은 유해한 효과를 갖는다. '유리'의 점도는 감소되고, 이는 로젠지의 점진적인 '냉각 유동'에 이르게 한다. '유리된(free)' 물의 존재는 첨가된 성분들의 가속화된 분해가 일어날 수 있는 반응 매질(media)을 제공한다. 물은 로젠지가 점착성이 되게 하고, 패키징 장비나 사용자가 다루기에 매력적이지 않고 어렵게 한다. 물은 유기 산을 증가시키는 향미제(flavor)의 전형적인 포함에 의해 제공되는 산 조건 하에서 촉매 작용을 받아, 당(sugar)에서의 이당류(disaccharide) 결합의 가수분해에 포함된다. 이당류 결합의 절단은 글루코스와 프럭토스를 형성하고, 이는 당(슈크로스)에 비해 보다 흡습성이고(hygroscopic) 주위 환경으로부터 추가의 물을 흡수하는 것을 가속화시키는 경향이 있다. 당 함량에 있어서 감소는 로젠지의 물리적 경도를 떨어뜨린다. 일부 경우에, 로젠지의 완전한 액화가 일어날 수 있다. 물의 흡수가 가속적인 과정이므로, 초기의 낮은 물 함량 및 로젠지 환경으로부터 소량의 물조차 배제시키는 것은 저장 수명을 최대화하는데 중요하다. 약제학적 성분들을 함유하는 약용 로젠지 경우, 안정성의 문제는 과자 로젠지에 비해 특히 중요하다. 예를 들어, 의약 생성물 경우 요구되는 훨씬 긴 저장 수명, 증가된 물 함량에 의해 조정되는 화학적 변화와 관계되는 건강 위험, 보다 고가의 상품의 손상 등의 면에서 그렇다.

[0005] 그러므로, 당-기재 로젠지의 사용을 피하는 인후염을 치료하기 위한 대체 생성물의 개발이 바람직할 것이다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0006] 본 발명에서, 입으로 직접 투여될 수 있는 유동성 미립자(particulate) 조성물을 얻는 것이 바람직한 구현예의 중요한 목적이다. 로젠지 경구 투여 경우의 문제점은 미립자 조성물의 경구 투여 경우의 문제점과는 아주 다르다. 예를 들어, 로젠지는 간단히 삼킬 수 있거나 보다 바람직하게는 흡입될 수 있다. 흡입은 침의 방출을 자극하며, 이는 목구멍을 윤활시켜 통증 및 불편함, 또는 이의 감지를 감소시킬 수 있다. 미립자 조성물을 투여했을 때, 이는 잠재적으로 입에서 급격한 건조 효과를 가질 수 있고, 그 효과를 경감할 흡입은 없다.

[0007] 본 제제의 개발 목적은 목구멍에서 국소화된 통증을 완화시키고 염증을 감소시키기 위해 적합한 약제학적 활성 화합물의 전달 방법으로서 과립 포맷(format)을 생산하는 것이었다. 일부 과립 조성물이 알려져 있지만, 이들은 바이오접착제(bioadhesive)를 포함하지 않고, 목구멍으로부터 빠르게 씻겨나간다.

#### 과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 제 1 면에 따르면,

[0009] a) 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 세틸피리디늄 클로라이드, 헥시티딘, 헥실레조르시놀, 플루비프로펜, 리도카인, 벤조카인, 이부프로펜, 파라세타몰, 펙틴, 멘톨, 및 벤지드아민으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물; 및

[0010] b) 하나 이상의 바이오접착 물질을 포함하는, 삼킬 수 있는(ingestible) 미립자 조성물을 제공하는 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0011] 본 발명은 추가로 다음 실시예 및 도면에서 기술된다:
- 도 1은 본 발명의 제제를 제조하기 위한 공정을 예시하고;
- 도 2는 본 발명의 바이오접착성에서의 개선을 측정하는데 사용되는 IVOR 모델을 예시하며;
- 도 3은 수득된 시험관내 플루비프로펜-방출 데이터를 예시하고;
- 도 4a는 비-카보폴 함유 제제 경우에 얻어진 이미지를 예시하며;
- 도 4b는 본 발명의 카보폴 함유 제제 경우에 얻어진 이미지를 예시하고;
- 도 5는 국소적으로 활성 억제제 제를 전달하는 제제의 능력을 측정하는데 사용되는 FRANZ 셀(cell)을 예시하며;
- 도 6은 FRANZ 셀을 사용하여 얻어진 결과를 예시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 바람직하게는, 조성물은 유동성 미립자이다. 이는 본 발명자들에 의하면 조성물이 당 또는 소금과 같은 방법으로, 용기, 예로 새세이(sachet)로 부터 부어질 수 있다는 것을 의미한다.
- [0013] 바람직한 하나 이상의 화합물에는 제한되는 것은 아니지만 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 헥실레조르시놀, 및 플루비프로펜 및 이의 조합물들이 있다. 바람직한 구현예에서는, 적어도 하나의 억제학적으로 활성인 화합물은 플루비프로펜으로 부터 선택된다.
- [0014] 본 발명의 조성물은 또한 중탄산염(bicarbonate), 및/또는 유기산을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 환자의 입에서 발포성이고(effervesce); 중탄산염, 및 유기산은 바람직하게는 발포성의 한 쌍(couple)을 형성한다.
- [0015] 중탄산염의 예에는 탄산 수소 나트륨 및 탄산 수소 칼륨과 같은 알칼리 금속 중탄산염 및 알칼리 토금속 중탄산염이 있다. 하나 이상의 상이한 중탄산염이 사용될 수 있다.
- [0016] 중탄산염이 본 발명의 조성물중에 존재할 때, 중탄산염은 본 발명의 조성물에 최대 15%, 바람직하게는 5 내지 10 wt%의 양으로 적절하게 존재하며; 본 발명의 조성물중에 2종 이상의 중탄산염이 존재할 때, 누적적인 양이 된다.
- [0017] 바람직하게는, 유기산은 카복실산이다. 가장 바람직하게는 유기산은 폴리카복실산이다. 바람직하게는, 유기산은 2 내지 5개의 카복실산 그룹, 보다 바람직하게는 3 내지 4개의 카복실산 그룹, 특히 3개의 카복실산 그룹을 갖는다. 바람직한 유기산의 예에는 시트르산, 타르타르산, 말산, 숙신산, 아스코브산, 아디프산 및 푸마르산이 있다.
- [0018] 유기산(들):중탄산염(2종 이상의 중탄산염이 존재할 때 조합된 중량)의 몰 비는
- [0019] 3(산) : 1 (중탄산염);
- [0020] 2(산) : 1(중탄산염);
- [0021] 1(산) : 1(중탄산염);
- [0022] 1(산) : 1초과(중탄산염);
- [0023] 1(산) : 적어도 1.5(중탄산염);
- [0024] 1(산) : 적어도 2(중탄산염); 및
- [0025] 1(산) : 3(중탄산염) 일 수 있다.
- [0026] 바람직한 발포성 쌍은 탄산 수소 나트륨 및 시트르산이다.
- [0027] 바람직하게는 미립자 조성물은 적어도 0.3 wt% 유기산, 보다 바람직하게는 적어도 1 wt%, 보다 바람직하게는 적어도 2 wt%, 및 가장 바람직하게는 2.5wt% 유기산을 포함한다. 이들 값은 2종 이상의 유기산이 조성물중에 존재할 때 누적량을 나타내고; 조성물의 총중량을 기초로 한다.
- [0028] 적합하게는, 하나 이상의 바이오접착 물질은 폴리머 또는 올리고머 화합물이고, 바람직하게는 수백만 달톤 이하의 고분자량을 갖는 폴리머 또는 올리고머 화합물이다.

- [0029] 바람직한 하나 이상의 바이오접착 물질은 카보폴(Carbopol) 974P 및 카보폴 941P와 같은 카보머(carbomer), 크산탄 검, 로커스트 빈 검(locust bean gum), 알기네이트, 카라기난, 또는 셀룰로스를 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 다른 적절한 카보머가 사용될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 바람직한 조성물은 폴리비닐 피롤리돈, 또는 아카시아를 함유하지 않는다.
- [0031] 상기 하나 이상의 바이오접착 물질은 바람직하게는 10 wt% 이하, 바람직하게는 5 wt% 이하, 가장 바람직하게는 3 wt% 이하의 양으로 존재한다. 각각의 경우, 2종 이상의 바이오접착 물질이 조성물중에 포함될 때, 상기 한정 은 누적 양이고; 성분들의 총량을 기초로 한다.
- [0032] 본 발명의 조성물은 또한 추가의 임의의 성분들을 포함할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 조성물은 또한 하나 이상의 회색제, 하나 이상의 색소(colourings), 감미제, 향미제(flavourings), pH 조정 성분, 충전제, 유동 보조제, 방부제, 산화방지제, 수분 스캐빈저(scavengers), 착색제(colourants) 및 가공 보조제를 포함할 수 있다. 기타의 적합한 부형제가 또한 포함될 수 있다. 본 발명의 조성물이 서방형 조성물로서 사용되려고 의도될 때, 이들은 또한 약제와 같은 위(stomach)로의 특이적 전달에 적합한 적어도 하나의 활성 성분을 포함할 것이다. 바람직한 회색제는 크실리톨, 및/또는 만니톨, 및/또는 이소말트, 및/또는 슈크로스이다. 바람직한 감미제에는 아스파탐(aspartame)이 있다. 바람직한 향미제(flavors)에는 페퍼민트 및 박하(mint) 분말용 쿨 믹스(coolmix)가 있다. 바람직한 부형제는 염화 나트륨, 염화칼륨등과 같은 염이다.
- [0034] 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 클로에스티르아민을 함유하지 않는다.
- [0035] 바람직하게는, 물론, 본 발명의 모든 성분들은 삼킬 수 있고, 규제 당국에 의해 허용가능한 것으로 생각된다.
- [0036] 바람직하게는, 조성물들은 마그네슘 스테아레이트를 함유하지 않는다. 보다 바람직하게는, 이들은 어떤 스테아레이트 또는 수소화된 지방을 함유하지 않는다. 바람직하게는, 이들은 어떤 가압 보조제, 또는 몰드(mould) 방출제를 함유하지 않는다. 바람직하게는, 이들은 어떤 타정 보조제를 함유하지 않는다. 바람직하게는, 이들은 탄산 인회석(carbonated apatite)을 포함하는 인회석을 함유하지 않는다.
- [0037] 본 발명의 바람직한 조성물은 유동성 형태로 남아있어, 예로 스푼에 의하거나 또는 부어서 입에 직접 투여되는 것을 가능하게 한다. 바람직하게는, 이들은 분말 및/또는 과립 형태이다. 바람직하게는, 이들은 분말 및 과립의 혼합물로서 간주될 수 있다. 이들이 분말을 포함한다고 할지라도, 이들은 바람직하게는 실질적으로 공기에 분진을 방출하지 않는다. 따라서, 이들은 바람직하게는 흡입에 기인한 기침 또는 숨막힘을 일으키는 경향이 없다.
- [0038] 바람직하게는, 체(sieve) 방법을 사용하여 측정된, 조성물의 평균 미립자 크기는 1.0 mm 이하이고, 바람직하게는, 0.5 mm 이하이다. 바람직하게는, 이는 적어도 0.1 mm이다. 바람직하게는, 본 발명에서 사용된 미립자 조성물은 실질적으로 1 mm 표준 체를 통과하지 않는 입자는 갖지 않는다.
- [0039] 바람직하게는, 조성물에 유동-보조제(flow-aid)가 제공된다. 전형적으로, 유동-보조제는 이산화 규소이다.
- [0040] 본 발명의 추가의 면에서, 본 발명의 제 1 면 또는 제 2 면에 따른 조성물의 1회 투여량을 함유하는 단일(single)-팩 투여 형태(이는 달리 단위 투여 팩이라 불릴 수 있다)가 제공된다. 단일 팩 투여 형태는 앰풀이거나 블리스터 팩(blister pack)의 한 웰(well)에 의해 제공될 수 있으나, 바람직하게는 새세이(sachet)이다.
- [0041] 바람직하게는, 본 발명에서 사용하기 위한 단일-팩 투여 형태는 0.5 내지 2 그램, 바람직하게는 0.75 내지 1 그램의 조성물을 함유한다.
- [0042] 가장 바람직하게는, 단일-팩 투여 형태는 넓은 영역 보다는 입안의 점 또는 소규모 영역, 바람직하게는 혀에 그의 내용물을 투여하는데에 적합하게 되어 있다. 따라서, 이는 바람직하게는 또한 표적화된 배출(outlet) 팩이라 할 수 있는 팩이다. 이는 예를 들어 관형의(tubular) 앰풀일 수 있으나, 바람직하게는 막대-형의 새세이이다. 막대-형 새세이는 식품 제품, 예를 들어 소스 및 가용성 커피 과립 경우 이용가능하다. 막대형 새세이는 본질적으로 얇은 포장지 또는 튜브를 포함하고, 바람직하게는 가요성(flexible) 물질로 형성되고, 그의 말단에서 밀봉된다. 한쪽 말단이 사용자에 의해 제거되고(예를 들어 찢어), 사용자는 이어서 예를 들어 붓는 행동을 하여 그의 내용물을 열린 말단을 통해 투여할 수 있다. 바람직하게는, 적절한 막대-팩 새세이는 적어도 2, 보다 바람직하게는 적어도 3, 가장 바람직하게는 적어도 5의 종횡비(aspect ratio)를 갖는다(반면에 통상적인 새세이는 전형적으로 1.3의 종횡비를 가질 수 있다). 종횡비는 본 명세서에서는 막대-팩 새세이가 본 발명의 조성물의 의도된 1회 투여량으로 적재되었을 때 측정된 그의 중심 지역에서의(밀봉된 말단들로부터 떨어짐) 새세이의 길이 대



최대 폭(즉, 막대-팩 세세이가 원통형일 때 직경))의 비로서 정의된다.

- [0043] 달리는, 조성물은 투여량 계량 정보 또는 수단(예를 들어, 큰 숟가락(scoop) 또는 투여 컵)과 함께 본 발명의 조성물을 함유하는 벌크(bulk) 팩안에 제공될 수 있다.
- [0044] 본 발명의 추가의 면에 따르면, 조성물을 입안의 조그만 영역에 반드시 놓고, 제 1 면에서 정의된 삼킬 수 있는 미립자 조성물의 1회 투여량을 함유하는 표적화된 배출 팩이 제공된다.
- [0045] 표적화된 배출 팩은 추가로 앞선 단락에 따라 추가로 정의될 수 있고, 바람직하게는 막대-팩 새세이이다.
- [0046] 본 발명의 추가의 면에 따라, 치료법으로서 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에서 사용하기 위해 본 명세서에서 정의된 본 발명의 조성물이 제공된다.
- [0047] 따라서, 본 발명의 조성물은 치료법으로서 인간 또는 동물 신체를 치료하는 방법에서, 특히 인후염의 치료에서 사용될 수 있다.
- [0048] 본 발명의 조성물은 인후염 치료를 위한 또는 서방(sustained releasing) 또는 표적화된 전달 조성물로서 사용하기 위한 약제의 제조에서 사용될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 조성물은 인후염 치료 방법에서 또는 전달 조성물을 서방(sustained releasing) 또는 표적화하기 위해 사용할 수 있고, 이는 조성물의 유효량을 인후염 치료를 필요로 하거나 필요하기 쉬운 대상에게 경구적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0050] 조성물은 일반적으로 1 회분당 약제학적 활성제의 1 내지 100, 바람직하게는 5 내지 5 mg, 보다 바람직하게는 5 내지 15 mg의 양으로 투여된다.
- [0051] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 유동성이고, 실질적으로 응집함이 없으며, 실질적으로 기침을 유도할 수 있는 분말 또는 분진 물질을 방출함이 없다. 입에서 과도하게 둘러볼으려는 어떤 경향도 조성물이 분말성이 아니라는 사실에 의해, 및 그것이 야기하는 산 및/또는 발포는 침의 방출을 자극하고 교반에 의한 분산에 도움을 주며, 응집을 방지하는 사실에 의해 감소되는 것으로 보인다. 또한, 발포의 생성은 사용자 목구멍에 체제가 둘러볼거나/접착하는데 도움을 준다고 믿어진다. 막대-팩 제품, 또는 혀의 특정한 지역에 미립자 조성물이 향하게 하기 위한 어떤 수단을 이용하는 본 발명의 구현예에서, 추가의 잇점이 있다: 입 표면의 큰 영역들로 미립자 물질을 투여하는 것은 사용자의 즐거운 경험의 감지에서 해가 되고; 그에 의해 입의 큰 부분이 점착성이 될 수 있다.
- [0052] 본 발명의 조성물들은 성분들을 혼합하여 제조할 수 있다. 특히는, 특정 성분들을 미립자 형태로 함께 혼합하고, 이어서 이들을 적절한 과립화제, 예를 들어 물, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알코올, 예를 들어 에탄올 또는 이소프로판올, 또는 이들의 혼합물을 사용하여 과립화시키며, 그런 후에 나머지 성분들을 첨가하는 것이 바람직하다. 기타의 과립화제가 사용될 수 있고, HPMC 및 전분 페이스트와 같은 셀룰로즈 유도체가 사용될 수 있다. 바람직한 전분 페이스트는 과립화 용매로서 물을 사용한다. C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 폴리올 또는 폴리알킬렌 글리콜 등급이 또한 과립화제로서 사용될 수 있다.
- [0053] 이 방법으로 적절히 과립화 되는 성분은 약제학적으로 활성 성분, 중탄산염, 하나 이상의 바이오접착 물질 및 희석제이다.
- [0054] 본 발명의 또 다른 면에서, 약제학적 활성 화합물을 포함하는 미립자 조성물을 구강안에 보유하도록 하는 바이오접착 물질의 사용이 제공된다.
- [0055] 약제학적 활성 화합물은 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 세틸피리디늄 클로라이드, 헥시티딘, 헥실레조르시놀, 플루비프로펜, 리도카인, 벤조카인, 이부프로펜, 파라세타몰, 펙틴, 멘톨 및 벤지드아민을 포함하는 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특히, 바람직한 화합물은 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 헥실레조르시놀 및 플루비프로펜이다.
- [0056] 바람직한 하나 이상의 바이오접착 물질은 카보폴 974P 및 카보폴 941P와 같은 카보머, 크산탄검, 로커스트 빈검, 알기네이트, 카라기난, 또는 셀룰로즈를 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 기타의 적절한 카보머가 사용될 수 있다.
- [0057] 또 다른 구현예에서, 개개인에게 약제학적 활성 화합물 및 바이오접착 물질을 포함하는 미립자 조성물을 투여하여 약제학적 활성 화합물의 국소적 효과를 개선하는 방법이 제공된다.

[0058] 약제학적 활성 화합물은 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 세틸피리디늄 클로라이드, 헥시티딘, 헥실레조르시놀, 플루비프로펜, 리도카인, 벤조카인, 이부프로펜, 파라세타몰, 펙틴, 멘톨, 및 벤지드아민을 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 특히 바람직한 화합물은 2,4-디클로로벤질 알코올, 아밀메타크레졸, 헥실레조르시놀 및 플루비프로펜이다.

[0059] 바람직한 하나 이상의 바이오접착 물질이 카보폴 974P 및 941P와 같은 카보머(carbomers), 크산탄 검, 로커스트빈 검(locust bean gum), 알기네이트, 카라기난, 또는 셀룰로스를 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 기타의 적절한 카보머가 사용될 수 있다.

[0060] 본 출원의 문맥에서, 바이오접착 물질은 수-팽창성(water-swellaable)이나, 수불용성이며, 점막 또는 피부 조직과 같은 표면에 접착한다. 팽창을 위해 사용되는 물은 치료되는 동물의 신체에 의해, 예를 들어 위액(gastric fluid) 또는 침과 같은 점액 분비물에 의해 제공될 수 있다.

## [0061] 실시예

[0062] 조성물의 성분 및 정량적 양들이 하기 표에 예시된다:

### [0063] 실시예 1

성분	양(mg)	기능
플루비프로펜(flurbiprofen)	8.750	활성 성분
크실리톨 CM170	315.000	희석제
만니톨 100SD	384.945	희석제
카보머 974P	25.500	바이오접착제/과립화 보조제
탄산 수소 나트륨, 중간 과립	63.750	발포제(effervescent)
박하(mint) 506070 TP0504용 쿨 믹스(cool mix)	19.670	향미제
페퍼민트 201500 TP0504	5.100	향미제
아스팔탐	4.250	감미제
무수 지트르산	21.250	발포제
이산화 규소	1.785	유동 보조제
총	850.00	

[0064]

### [0065] 실시예 2

성분	양(mg)	기능
플루비프로펜	8.750	활성 성분
크실리톨 CM170	315.000	희석제
만니톨 100SD	359.945	희석제
카보머 974P	25.500	바이오접착제/과립화 보조제
탄산 수소 나트륨, 중간 과립	63.750	발포제
향미제	24.770	향미제
아스팔탐	4.250	감미제
무수 지트르산	21.250	발포제
염화 나트륨	25.000	부형제
이산화 규소	1.785	유동 보조제
총	850.00	

[0066]

### [0067] 실시예 3

성분	양(mg)	기능
플루비프로펜	8.750	활성 성분
크실리톨 CM170	315.000	희석제
만니톨 100SD	384.945	희석제
카보머 974P	25.500	바이오접착제/과립화 보조제
탄산 수소 나트륨, 중간 과립	63.750	발포제
향미제	24.770	향미제
아스팔탐	4.250	감미제
무수 지트르산	21.250	발포제
이산화 규소	1.785	유동 보조제
총	850.00	

[0068]



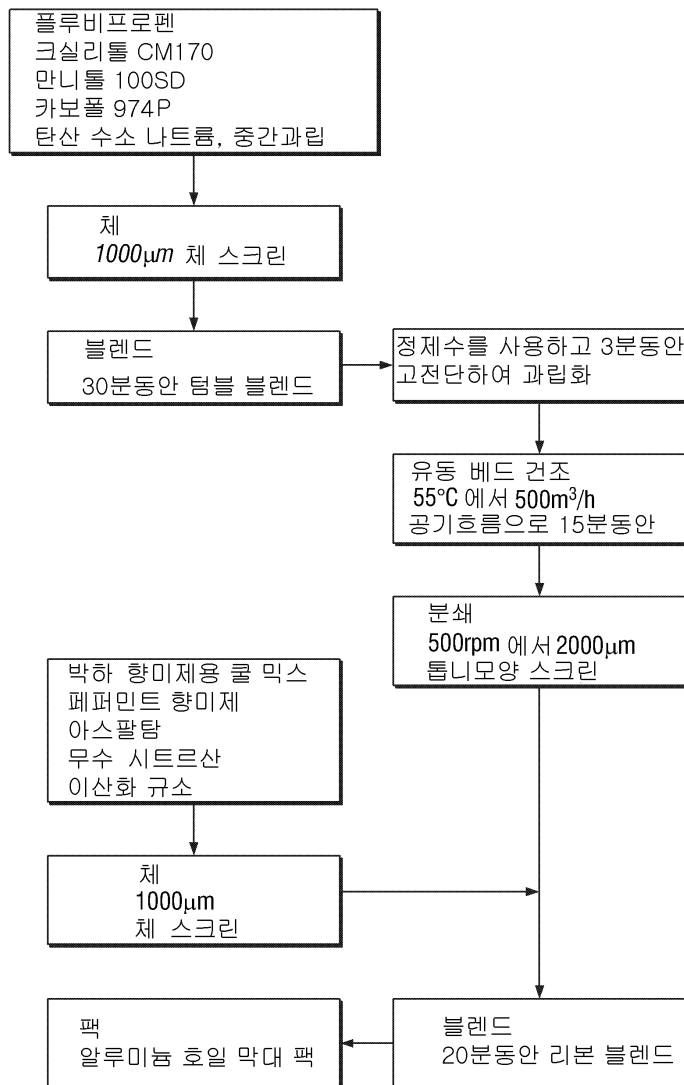
- [0069] 플루비프로펜은 효능있는 비스테로이드성 항염제(non-steroidal anti-inflammatory drug)(NSAID)이며, 이는 다수의 II 기 및 III기 임상적 연구에서 인후염 치료에서 효능있는 것으로 나타났다.
- [0070] 크실리톨 및 만니톨은 약제학적 희석제로서 널리 사용된다. 이들은 또한 입에서의 용해시 냉각 효과를 나타낸다.
- [0071] 카보머는 농후화제 또는 겔화제로서 의약에서 사용되고, 낮은 농도에서 매우 높은 점도 겔을 형성하며, 양호한 필름 형성 성질을 갖는다. 그러나, 본 발명의 제제에서 주 역할은 생성물이 입에서 용해될 때 코팅 감각을 주는 것이다. 부형제가 또한 과립화 보조제로서 사용되고, 성분들을 함께 붙잡아두는데 도움을 주어, 따라서 보다 지속적인 과립을 생성한다. 카보머는 또한 성분들을 함께, 바람직하게는 유동하는 형태로, 더욱이는 환자가 기침하고, 숨막히게 할 수 있는 미세 미립자, 즉 "분진"을 공기로 실질적으로 방출하지 않는 형태로 붙잡아둔다.
- [0072] 탄산 수소 나트륨 및 시트르산은 생성물이 발포할 수 있게 만든다.
- [0073] 과립 제조 및 패키징동안 블렌드(blend)의 유동을 최적화하기 위하여, 유동 보조제인 이산화 규소를 첨가하였다. 이산화 규소는 또한 수분 스캐빈저로 작용하여, 생성물 성분들로부터의 수분 흡수를 최소화한다.
- [0074] 과립은 공정 용매용으로 정제수를 사용하는 고전단 과립화 기술로 제조된다. 습식 덩어리(wet mass)를 일정한 중량 대 중량 수분 함량 퍼센트로 유동 베드(fluid bed) 건조시키고, 이어서 톱니모양의(serrated) 스크린(screen)을 통과시켜 분쇄시켜(milled) 보다 균일한 입자 크기를 생성한다.
- [0075] 향미제, 아스팔탐, 시트르산 및 이산화 규소를 분쇄된 과립에 블렌딩시키고, 이어서 알루미늄 포일 막대 팩에 패키징시켜 최종 생성물을 생성한다.
- [0076] 다음 미립자 조성물은 다음과 같이 제조하였다:
- [0077] 플루비프로펜, 크실리톨, 만니톨, 카보머 및 탄산 수소 나트륨(sodium bicarbonate)을 1000 $\mu$ m 스크린을 통해 체를 치고, 텀블(tumble) 블렌드 기술을 사용하여 예비혼합시킨다. 이어서 블렌딩된 분말을 4.5% w/w 정제수로 3 분 동안 PMA150 (GEA) 과립화기를 사용하여 과립화시킨다.
- [0078] 이어서, 습식 과립 덩어리를 T/SG3(GEA) 유동 베드 건조기에 옮기고 500m<sup>3</sup>/h에 고정된 공기 흐름상에서 55°C의 온도에서 15분동안 건조시킨다.
- [0079] 얻어진 건조 과립 덩어리를 톱니모양의 스크린을 통해 분쇄시켜(milled) 균일한 과립 입자 크기를 만든다.
- [0080] 박하 및 페퍼민트 향미제용 쿨 믹스, 아스팔탐, 시트르산 및 이산화 규소를 1000 $\mu$ m 스크린을 통해 체를 치고, 이어서 리본 블렌딩 기술을 사용하여 분쇄된 플루비프로펜 과립과 혼합한다. 얻어진 블렌드를 폴리텐 라인된(lined) 용기에 저장한다.
- [0081] 패키징전, 벌크 과립 블렌드를 텀블 블렌드 기술을 사용하여 10 분 동안 혼합하여, 제조장소로 부터 패키징 지역으로 운반시 생성물의 어떤 분리도 일어나지 않도록 한다.
- [0082] 과립을 패키징 라인 호퍼로 옮기고, 이어서 0.85 그램을 개개로 형성된 막대 팩에 채운다.
- [0083] 사용시, 제제를 입에 부으면, 과립이 발포하기 시작한다. 과립이 입에 위치할 때, 발포(시트르산/중탄산염 반응)는 카보폴을 효과적으로 신장시켜 충분히 수화시키기에 필요한 전단력을 제공함으로써, 짧은 시간에 수성 분산물을 제공한다고 믿어진다. 이어서, 생성물을 용해물/현탁액내의 활성 성분(플루비프로펜)과 함께 침과 중합체의 반-겔화되고 통기된(aerated) 덩어리로서 즉각적으로 삼킨다. 카보폴 겔은 삼켜짐에 따라 목구멍 표면에 접착하여 점착성의 필름 또는 겔 층을 형성한다고 믿어진다. 이 층에서, 플루비프로펜 복용량은 삼킴에 의해 위에 즉각적으로 옮겨지기 보다는 유지되고 국소화된다. 이 국소화는 목구멍 조직에서의 플루비프로펜의 국소적(local)(topical) 작용을 가능케한다. 또한, 겔 층은 목구멍에서 자극을 감소시키고, 플루비프로펜의 약리학적(항염증) 작용에 더하여 물리적 수단에 의한 완화감을 제공한다.
- [0084] 실시예들에서 제조된 제제의 바이오접착 및 활성 전달은 IVOR 모델 및 FRANZ셀을 사용하여 시험하였다. IVOR 모델, FRANZ 셀 및 그로부터 얻어진 결과가 도면들에 예시된다.
- [0085] IVOR 모델은 입/혀를 닮게 경사의 상부의 플랫폼상에 과립이 첨가될 수 있도록 설계되었다. 일정 간격들로 첨가되는 인위적인 침은 생성물을 세척하고 자연적인 삼킴 작용을 흉내내도록 사용되었다(30° 내지 15° 경사). 시험

관내 식도 유지 모델을 사용하여, 활성 플루비프로펜에 대한 유지 프로파일(retention profiles)을 90분의 기간에 걸쳐 측정하였다.

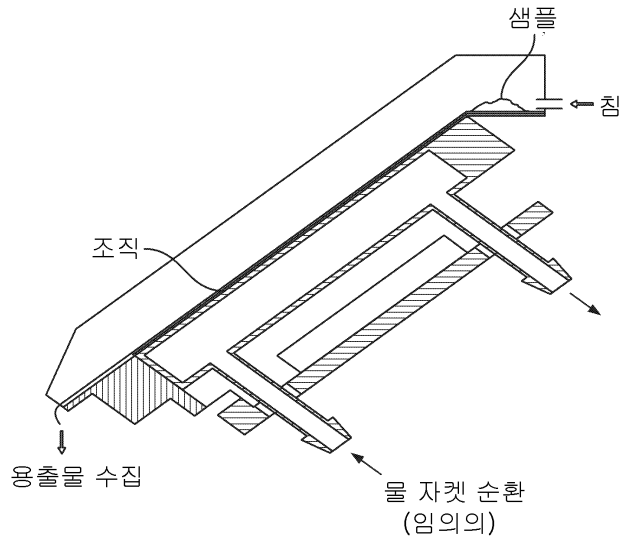
- [0086] 카보폴이 있는 그리고 없는 처방 간 및 샘플당 같은 양의 플루비프로펜을 함유하는 시판되는 로젠지 생성물에 대해 비교를 하였다.
- [0087] 유지 프로파일은 대안적인 포맷(formats) 간의 표면 접착에서 차이를 나타낸다. 전체적으로 보아, 로젠지 및 과립 샘플의 프로파일은 빠른 초기 활성 방출(5분후 75%)과 이에 뒤따르는 느린 잔류 활성 방출(카보폴이 없는 로젠지 또는 과립 경우 보다 본 발명의 제제 경우 더 큰)로서 기술될 수 있다.
- [0088] 90분에서, 대략 100%의 플루비프로펜이 모든 샘플의 표면에서 방출되었다.
- [0089] 제제에 카보폴의 첨가는 모델 표면상에 유지를 향상시키고, 또한 활성제가 인후염 치료에 적절한 기간에 방출되는 것을 가능하게 한다. 카보폴이 없는 대조군 제제는 표적 표면에 접착하지 않고, 본 발명의 제제만큼 활성제의 방출을 느리게 하지 않는다.
- [0090] FRANZ 셀로부터의 데이터는 바이오접착 중합체의 포함이 플루비프로펜의 방출 및 운반을 지연시켜 국소화된 표적(달라붙는 표면)이 계속적이고 오래 지속되는 복용량을 받는 것을 보장하는 것을 나타낸다.
- [0091] 이러한 성질이 없는 제제는 활성 플루비프로펜을 즉각적으로 전달하여, 결과로서 주요 통증 완화 작용이 국소화 보다는 전신적일 것이다.
- [0092] 본 발명의 제제는 바이오접착이 표적 지역 목구멍에서 일어나는 것과, (1) 제제안에 보유된 활성제가 표적 영역에서 바이오접착제 기능의 일부로서 유지되고, (2) 보유된 활성제가 적절한 기간에 바이오접착제로부터 주위 볼륨(volume)으로 떨어질 수 있는 것을 확실히 한다.
- [0093] 추가의 변형 및 개발이 본 명세서에 기술된 발명의 범주로부터 벗어남이 없이 이뤄질 수 있다.

도면

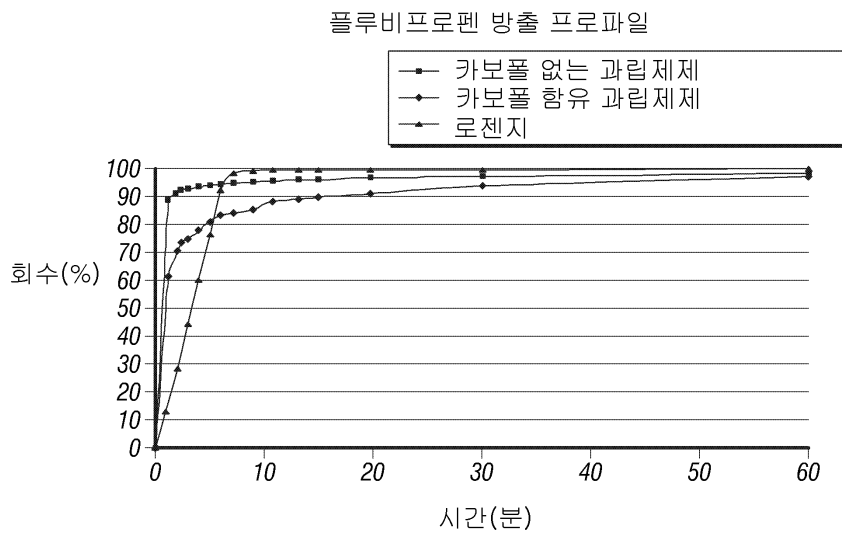
도면1



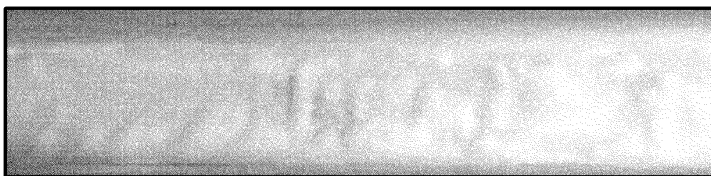
도면2



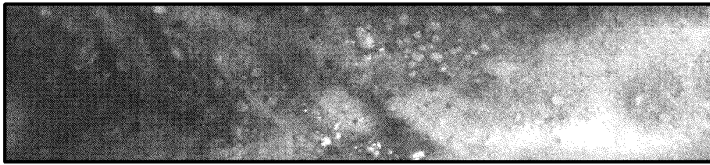
도면3



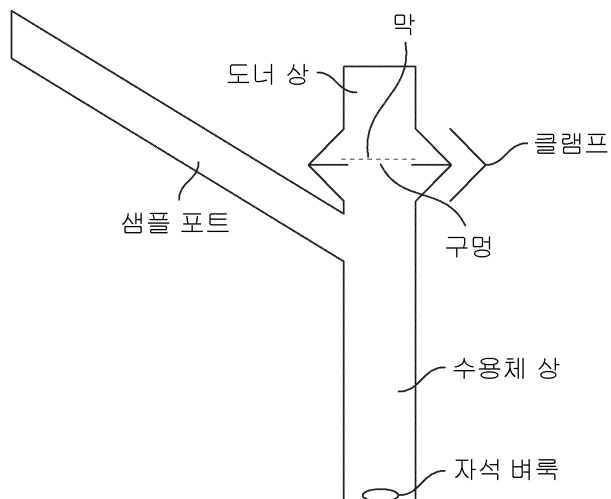
도면4a



도면4b



도면5



도면6

