(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/48
A61K 31/165

(45) 공고일자 2002년11월23일
(11) 등록번호 10-0341522
(24) 등록일자 2002년06월10일

(21) 출원번호 10-1996-0700592
(22) 출원일자 1996년02월05일
번역문제출일자 1996년02월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US1994/08790
(86) 국제출원일자 1994년08월04일
(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 그루지야 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 리투아니아 라트비아 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로베니아 슬로바키아 AP ARIPO특허 : 케냐 말라위 수단
EA 유라시아특허 : 아르메니아 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고

(65) 공개번호 특1996-0703576
(43) 공개일자 1996년08월31일
(87) 국제공개번호 WO 1995/04527
(87) 국제공개일자 1995년02월16일

(30) 우선권주장 08/102464 1993년08월05일 미국(US)
08/263630 1994년06월22일 미국(US)

(73) 특허권자 알.피. 쉬어러 코포레이션
미국 48007-7060 미시간 트로이 피.오.박스 7060 웨스트 빅 비이버 로드 2075 슈트 700
(72) 발명자 릭키 에스. 쉘리
미합중국 34640 플로리다 라르고 우드 스트리트 986
유칭 웨이
미합중국 34624 플로리다 클리어워터 윌로우브루크 드라이브 2275
데보라 링킹
미합중국 33708 플로리다 매더리아 비치 이스트 메달리온보울바드 315
(74) 대리인 남상선

심사관 : 장진아

(54) 고농축아세트아미노펜용액을함유하는젤라틴캡슐

명세서

<1> 발명의 배경

<2> 본 출원은 1993년 8월 5일에 출원된 미합중국 특허 제 08/102,464호의 일부 계속 출원이다.

<3> 1. 발명의 영역

<4> 본 발명은 아세트아미노펜을 함유하는 약제학적으로 허용될 수 있는 조제물을 캡슐화하는 연질 및 경질 쉘 젤라틴에 관한 것이다.

<5> 연질 젤라틴 캡슐 또는 연질 겔은 액체를 함유하도록 주로 사용되며, 여기에서, 활성 성분은 용해 또는 현탁된 형태로 존재한다. 충전된 원-피스(one-piece) 연질 겔은 널리 공지되어 있고, 다년간 많은 용도로 사용되어 왔다. 연질 겔은 끼움식 투-피스 경질 쉘 캡슐과는 매우 다른 성질을 갖기 때문에, 연질 겔은 액체 조제물 재료를 보유시킬 수 있다. 조제물 재료는 공업용 접착제로부터 배쓰 오일에 이르기까지 다양할 수 있다. 그러나, 더욱 통상적으로는, 연질 겔은 액체 부형제 또는 담체 중의 비타민 및 약제와 같은 소모성 재료를 내포하도록 사용된다.

<6> 약리학적 활성 성분이 적합한 용매 중에 성공적으로 용해되고, 캡슐화된 용액이 환자에게 투여되는 경우에, 약리학적 활성 성분의 특히 우수한 생체 이용성이 얻어진다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "활성 성분"은 캡슐 형태로 경구 투여될 수 있는 모든 활성 성분을 기술하는 것이다. 상기 용어는 약제, 식이 보충물, 비타민 등을 포함한다.

<7> 용액은 또한 연질 겔 조제물에서 최적 "함유물 균일성"을 얻기 위한 가장 우수한 약제 형태이다. 그 외에, 용액은 현탁액 보다 더 빠르고 더 균일한 약제의 흡수를 제공한다. 상기의 뚜렷한 기술적 장점

때문에, 현탁액 또는 다른 분산액 이상으로 용액이 바람직하다.

<8> 어떤 산성, 양쪽성 또는 염기성 약제의 고농축 용액을 생성시키는 것이 유용한데, 그 이유는 용이하게 삼킬 수 있을 만큼 충분히 작은 연질 겔 캡슐에 단위 용량의 약제를 캡슐화할 수 있기 때문이다. 용이하게 삼킬 수 있는 작은 연질 겔 캡슐에 단위 용량을 충전시키면 환자가 약물 치료를 수용할 가능성이 더 높아지기 때문에 유용하다. 환자의 수용은 약물치료의 경우에 특히 중요한데, 그 이유는 환자가 약물치료를 수용한다는 것은 약물치료에 대한 주된 문제점 중 하나, 즉, 처방된 섭성에 대한 환자의 불평을 해소시키는 실질적인 단계이기 때문이다.

<9> 고농축 용액의 추가의 유용성은 용해된 약제의 생체 이용성의 향상이다. 향상된 생체 이용성은 흡수 부위에 용액중에 미리 용해시킨 약제를 전달하는 결과, 더 빠르고 더 균일한 흡수가 일어나게 함으로써 이루어 진다.

<10> 그러나, 당해분야에서의 문제점은 약제에 대한 적합한 해결책이 항상 달성될 수 없다는 점이다. 한가지 문제점은 크기이다. 종종, 경제적 및 환자 수용면에서 적합한 연질 겔을 생성시킬 만큼 충분히 작은 일정 부피의 용매 중에 약제를 용해시키는 것이 불가능할 수 있다. 또 다른 하나의 문제점은 용매 그 자체이다. 용매는 고농축 용액을 생성시키기 위해서 다량의 약제를 용해시키고, 연질 겔 쉘을 미리 가수분해, 용해 또는 탄닝시키지 않을 만큼 충분한 용해력을 가져야 한다.

<11> 많은 경우에, 문제점은 미합중국 특허 제 5,071,643 호에 기술된 향상된 용해도 시스템을 사용함으로써 해결된다. 미합중국 특허 제 5,071,643호 (유 (Yu) 등)에는 특히, 25 내지 40 중량%의 아세트아미노펜, 아세트아미노펜 1 몰당 0.4 내지 1.0 몰의 수산화물 이온 (예를 들어, 수산화 칼륨에 의해 제공됨), 및 PEG 600과 같은 폴리에틸렌 글리콜중의 1 내지 20 중량%의 물로 이루어진 고농축 아세트아미노펜 용액을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐이 기술되어 있다. 35% 농도 아세트아미노펜 용액의 특정예가 상기 특허의 실시예 VI에 기재되어 있다. 그러나, 매우 고농도로 아세트아미노펜을 용해시키는 데에 필요한 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨이 폴리에틸렌 글리콜 용액의 pH를 12 이상으로 증가시킴이 최근에 측정되었다. 이것은 아세트아미노펜의 분해 및 연질 겔 쉘의 용해를 유발시킨다.

<12> 따라서, 연질 젤라틴 캡슐 조제물에 적합한 용매계를 발견하는 문제점은 아세트아미노펜의 경우에 여전히 존재한다. 연질 젤라틴 캡슐을 환자에게 수용될 만큼 충분히 작은 크기, 즉 삼키기에 충분한 크기로 하면서, 효과적인 단위 용량을 제공하기 위해 용액 중의 충분한 양의 아세트아미노펜을 상기 캡슐에 포함시키는 것은 어렵다. 이와 같이, 당해 분야에서는, 환자에게 허용될 수 있는 크기의 캡슐에 효과적인 단위 용량을 제공하면서, 동시에 아세트아미노펜 및 캡슐 쉘의 분해를 방지하기 위해 충분한 고농도로 용매계 중에 아세트아미노펜을 용해시킨 조제물을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐이 필요하다.

<13> 발명의 요약

<14> 본 발명의 주목적은 연질 겔 내로 충전시키기에 적합한 아세트아미노펜의 고농축 용액을 생성시킬 수 있는 용매계를 제공하는 데에 있다.

<15> 본 발명의 용매계는 용이하게 삼킬 수 있게 할 만큼 충분히 작은 일정량의 용액 중에서 약제인 아세트아미노펜의 캡슐화를 제공하기 때문에 유용하다. 본 발명은 더 낮은 용량의 연질 겔 생성물에 대해서 현재 상업적으로 이용되고 있는 크기와 동일한 크기의 고용량의 연질 겔 캡슐을 얻을 수 있는 고농축 약제 용액의 제조 방법을 제공한다.

<16> 본 발명은 또한 일반적으로, 연질 겔 내로의 캡슐화를 위한 맑은 용액이 생성되도록, 단독으로 사용되하거나, 항히스타민약, 진해제, 충혈제거제 및 거담제와 같은 다른 약제와 함께 사용되는 아세트아미노펜의 용해도를 향상시키는 약제 담체계 또는 "용매계"에 관한 것이다. 본 발명의 용액은 가장 간단한 형태로, 약 20 내지 40 중량%의 아세트아미노펜, 약 18 내지 65 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 약 0 내지 15 중량%의 프로필렌 글리콜, 0 내지 15 중량%의 물, 약 0 내지 15 중량%의 폴리비닐피롤리돈, 및 약 0.6 내지 25 중량%의 아세트산 칼륨 또는 나트륨과 같은 알칼리 금속 아세트산염의 혼합물로 이루어진다. 본 발명의 부가적 구현에서, 본 발명의 용액은 약 20 내지 40 중량%의 아세트아미노펜, 약 18 또는 30 중량% 내지 52 또는 65 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 약 0 내지 12 또는 15 중량%의 프로필렌 글리콜, 약 0 내지 12 또는 15 중량%의 물, 약 0 내지 12 또는 15 중량%의 폴리비닐피롤리돈, 및 약 0.6 또는 1 내지 20 또는 25 중량%의 알칼리 금속 아세트산염의 혼합물로 이루어진다.

<17> 또한, 본 발명은 아세트아미노펜의 용해도를 증가시켜서, 250mg 용량의 연질 겔 생성물에 대해서 현재 이용되고 있는 크기와 동일한 크기로, 325mg 용량의 연질 겔을 얻고 있다. 이것은, 아세트산 칼륨 또는 나트륨과 같은 용해제를 사용하여 폴리에틸렌 글리콜 용액의 pH를 증가시키고 또한 약산 아세트아미노펜의 용해도를 증가시킴으로써 달성될 수 있는 것으로 믿어진다.

<18> 본 발명의 용해도 계를 사용하지 않으면서, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 물 및 폴리비닐피롤리돈 혼합물에 용해될 수 있는 아세트아미노펜의 최대량은 27 중량%이다. 본 발명에서는, 알칼리 금속 아세트산염이 유(Yu) 등의 특허에 기재된 강염기의 부재하에 용매계에 사용된다. 아세트산 칼륨 또는 나트륨의 첨가에 의해서, 아세트아미노펜의 용해도는 32% 이상까지 증가되어, 강염기에 의해 야기되는 약물 또는 캡슐 쉘의 실질적 분해없이 더 많은 용량에 대해 동일한 크기의 연질 겔을 달성시킨다,

<19> 현재, 아세트아미노펜은 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 물 및 폴리비닐피롤리돈의 혼합물에 첨가함으로써 용해된다. 그러나, 상기에 설명한 바와 같이, 상기 방법은 아세트아미노펜이 단지 27%로 용해되게 할 것이다. 유(Yu)등의 특허의 용해도 계가 시도되었지만, 용액의 높은 pH 때문에 만족스럽지 못하다. 본 발명에서 설명한 바와 같은 아세트산 칼륨(나트륨)의 첨가는, 아세트아미노펜 용해도를 32% 이상으로 증가시킨다.

<20> 본 발명의 목적은 조제물을 캡슐화하는 경구 투여용 연질 젤라틴 캡슐을 제공하는 데에 있다, 조제물은 약제학적으로 허용될 수 있는 고농축 아세트아미노펜 용액, 즉 용매계중에 용해된 아세트아미노펜을 포함한다. 본 발명의 용액은 전체 용액의 중량%를 기준으로 하여, 약 20 내지 40 중량%의 아세트아미노펜, 약 18 내지 약 65 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 약 0 내지 15 중량%의 프로필렌 글리콜, 약 0 내지

15 중량%의 물, 약 0 내지 약 15 중량%의 폴리비닐피롤리돈 및 약 0.6 내지 약 25중량%의 알칼리 금속 아세트산염의 혼합물로 이루어진다. 본 발명의 부가적 구현에서, 본 발명의 조제물은 약 20 내지 40 중량%의 아세트아미노펜, 약 18 또는 30 중량% 내지 52 또는 65 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 약 0 내지 12 또는 15중량%의 프로필렌 글리콜, 약 0 내지 12 또는 15 중량%의 물, 약 0 내지 12 또는 15 중량%의 폴리비닐피롤리돈, 및 약 0.6 또는 1 중량% 내지 20 또는 25 중량%의 알칼리 금속 아세트산염의 혼합물로 이루어진다. 알칼리 금속 아세트산염은 용액 중의 아세트아미노펜의 최대 용해도를 증가시키기에 충분한 양으로 존재한다.

<21> 바람직한 알칼리 금속 아세트산염은 아세트산 나트륨 및 아세트산 칼륨이다. 바람직한 구체예에서, 용매계의 일부를 형성하는 폴리에틸렌 글리콜은 약 200 내지 악 800의 평균 분자량을 갖는다. 바람직한 구체예에서, 알칼리 금속 아세트산염은 용액의 약 3% 내지 약 20%의 양으로 존재한다.

<22> 본 발명의 다른 목적 및 구현은 하기의 바람직한 구현의 설명 및 특허청구의 범위에 기술될 것이다.

<23> 바람직한 구현의 상세한 설명

<24> 본 발명은 고농축 아세트아미노펜 용액을 포함하며, 제조된 용액은 연질 겔 조제를 위해 특히 적합하다. 아세트아미노펜 이외에, 다른 공지된 활성제가 본 발명의 용매계와 함께 사용하기 위해 적합하고, 산성, 염기성, 양쪽성 또는 중성 화합물일 수 있다.

<25> 본 발명은 325㎎의 아세트아미노펜을 단독으로 함유하거나, 상기 기술된 바와 같이 다른 유형의 성분과 함께 함유하는 연질 겔을 등명한 용액으로서 제조하는데 사용할 수 있다. 상기 연질 겔은 대체적으로 250㎎의 아세트아미노펜 생성물의 크기일 것이다.

<26> 본 발명에 유용한 연질 젤라틴 캡슐은 통상적인 연질 젤라틴 쉘을 포함한다. 본 발명에 유용한 캡슐은 통상적인 회전 다이 프레스에 의해 제조될 수 있다.

<27> 가장 기본적인 형태로, 연질 젤라틴 캡슐을 위한 본 발명의 조제물은 아세트아미노펜, 폴리에틸렌 글리콜 및 알칼리 금속 아세트산염을 포함한다. 본 발명을 사용하면, 생성된 용액중의 아세트아미노펜의 농도가 용액의 약 40 중량% 이상일 수 있다. 그러나, 본 발명은 또한, 용액의 약 20 중량%까지 감소된 더 낮은 농도의 아세트아미노펜의 캡슐화를 포함한다. 약제 등급 아세트아미노펜 USP의 사용이 바람직하다.

<28> 약 200 내지 약 800, 가장 바람직하게는 약 400 내지 약 600의 평균 분자량을 갖는 여러 폴리에틸렌 글리콜이 본 발명에 사용될 수 있다. 단일 분자량 폴리에틸렌 글리콜이 사용되거나, 여러 분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이 사용될 수 있다. 혼합물의 경우에, 상기 제시된 바람직한 평균 분자량 범위를 벗어난 약간의 폴리에틸렌 글리콜이 바람직한 범위 내의 폴리에틸렌 글리콜과의 혼합된 상태로 사용될 수 있다. 본 발명에 사용되는 폴리에틸렌 글리콜의 분자량은 생성되는 용액이 연질 젤라틴 캡슐의 생산을 고려한 조제 성분과 양립할 수 있는 점도를 갖도록 선택되어야 한다. 용매계는 전형적으로 용액의 약 18 내지 약 65 중량%, 가장 바람직하게는 약 30 내지 약 52 또는 60 중량%의 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 것이다.

<29> 사용되는 폴리에틸렌 글리콜을 변화시킴으로써, 본 발명은 경질 쉘 젤라틴 캡슐과 함께 사용하기에 용이하게 개조될 수 있다. 사용되는 폴리에틸렌 글리콜의 평균 분자량을 증가시킴으로써, 공지된 방법에 따른 통상적인 경질 쉘 젤라틴 캡슐 내로 적합하게 충전될 수 있는 반고체 또는 고체 아세트아미노펜 용액이 제조될 수 있다. 이러한 경우에, 반고체인 경질 쉘 젤라틴 캡슐 조제 용액을 제조하기 위해서는 약 600 내지 약 10,000, 바람직하게는 약 2000 내지 약 8000의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이 사용될 수 있다. 경질 쉘 젤라틴 캡슐에 사용하기 위해 적합한 조제물은 바람직하게는 38℃에서 약 20,000 내지 약 40,000 센티포아즈 이상의 점도를 갖는다.

<30> 고체인 경질 쉘 젤라틴 캡슐 조제 용액을 제조하기 위해서는 약 10,000 내지 약 100,000, 바람직하게는 약 15,000 내지 약 60,000의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이 사용될 수 있다. 이러한 경우에, 폴리에틸렌 글리콜은 용액의 전체 중량에 있어서 연질 젤라틴 캡슐 조제물의 경우와 동일한 양으로 사용된다. 또한, 적합한 반고체 또는 고체 조제 용액을 제조하기 위해서는 여러 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이 사용될 수 있다.

<31> 알칼리 금속 아세트산염의 혼합물이 본 발명의 범위내에 있는 것으로 고려된다 하더라도, 본 발명의 조제물은 또한 적어도 하나의 알칼리 금속 아세트산염을 포함한다. 2개의 가장 바람직한 알칼리 금속 아세트산염은 아세트산 나트륨 및 아세트산 칼륨이다. 이러한 2개의 알칼리 금속 아세트산염은 나머지 알칼리 금속 아세트산염들에 비해 일반적인 이용성 및 비용 때문에 바람직하다. 그러나, 아세트산 나트륨 삼수화물과 같은 당해분야에 공지된 알칼리 금속 아세트산염이 사용될 수 있음이 고려된다.

<32> 선택된 알칼리 금속 아세트산염(들)은 용액의 약 0.6 내지 약 25 중량%, 더욱 바람직하게는 약 1 또는 3 중량% 내지 20 또는 25 중량%의 양으로 사용된다. 선택된 알칼리 금속 아세트산염은 또한 용액중의 아세트아미노펜의 최대 용해도를 증가시키기에 충분한 양으로 존재한다. 다르게 말하면, 아세트산염은 아세트산염 없는 동일한 용액중의 아세트아미노펜의 농도 보다 더 높은 농도의 아세트아미노펜을 갖는 아세트아미노펜 용액을 생성시키는 양으로 존재해야 한다. 이러한 양은 알칼리 금속 아세트산염의 향상된 용해도로 나타내고 있다.

<33> 당업자는 쉽고 일상적인 실험을 통해서 최대 농도의 아세트아미노펜 조제물 용액을 생성시킬 소정의 아세트산염의 양을 결정할 수 있다. 이를 위해서, 다양한 양의 아세트산염을 갖는 특별한 용매의 일련의 용액이 제조될 수 있다. 각각의 용액에, 더 이상 용해되지 않을 때까지 아세트아미노펜이 첨가되고, 각각의 생성된 포화용액중의 아세트아미노펜의 농도를 측정한다. 이들 데이터 점들은 당업자가 특정의 용매와 함께 사용하려는 아세트산염의 가장 우수한 특정 수준을 결정할 수 있게 하는 아세트아미노펜 농도대 아세트산염 농도의 곡선을 형성할 것이다.

<34> 본 발명의 조제물 용액에 3 가지의 임의적 보조제, 즉 프로필렌 글리콜, 물 및/또는 폴리비닐피롤리돈이 첨가될 수 있다. 프로필렌 글리콜은 용액의 약 0 내지 약 15 중량%, 더욱 바람직하게는 약 3 중량% 내지 약 10 또는 12 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 물은 용액의 약 0 내지 약 15 중량%, 더욱 바람직하개는 약 3 중량% 내지 10 또는 12 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 마지막으로, 폴리비닐피롤리돈은 용액의 약 0 내지 약 15 중량%, 더욱 바람직하게는 약 3 중량% 내지 10 또는 12 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 폴리비닐피롤리돈은 약 15,000 내지 120,000, 더욱 바람직하게는 약 24,000 내지 32,000의 평균 분자량을 가질 수 있다.

<35> 본 발명에서 아세트아미노펜의 용해도를 향상시키기 위해 강염기가 사용될 필요가 없기 때문에, 본 발명의 용액 중의 아세트아미노펜은 전형적으로 염 형태로 존재하지 않는다. 이와 같이, 본 발명의 용액중에 고농도로 용해되는 아세트아미노펜은 NMR 분석에 의해 확인되는 바와 같이 아세트아미노펜에 대한 U.S.P. 모노그래프와 일치할 수 있다.

<36> 하기의 실시예는 단지 예시를 위해 제공되며, 어떠한 경우에도, 본 발명의 사상 및 범위를 제한하는 것으로 구성되지 않으며, 재료 및 방법에서의 많은 변형이 당업자에게는 자명해질 것이다.

<37> 실시예 1

<38> 폴리에틸렌 글리콜 (약 18 내지 약 65 중량%), 프로필렌 글리콜 (약 0 내지 15 중량%) 및 물 (약 0 내지 15 중량%)의 혼합물을 제조하고, 균일해질 때까지 혼합시켰다. 폴리비닐피롤리돈 (또는 포비돈) (약 0 내지 약 15 중량%)를 상기 혼합물에 첨가하면서 교반시켰다. 상기 혼합물을 용해될 때까지 교반시켰다. 아세트아미노펜 (약 20 내지 약 40 중량%)를 다른 임의적 성분과 함께 서서히 첨가하면서 교반시켰다. 상기 혼합물을 규일해질때까지 교반시켰다. 아세트산 칼륨 및/또는 나트륨 (약 0.6 내지 약 25 중량%)를 첨가하였다. 혼합시키면서, 혼합물을 가열시키고, 120°F 내지 150°F의 온도를 유지시켰다. 혼합물을 용해될 때까지 교반시키고 맑은 용액을 형성시켰다. 혼합물을 냉각시키고 탈기시켰다. 통상적인 회전 다이 공정을 이용하여 혼합물을 통상적인 연질 젤라틴 캡슐로 캡슐화시켰다. 적합한 경도 및 조제 수분까지 건조 마무리된 연질 겔을 건조시켰다.

<39> 실시예 2

<40> 실시예 1의 방법에 따라 본 발명에 따르는 하기의 제형 A 내지 H를 제조한다.

A.	%
PEG 400	38.5
프로필렌 글리콜	5.0
포비돈	5.0
아세트아미노펜	32.0
아세트산 나트륨 삼수화물 용액*	19.5
총계	100.0
* 5g의 물에 15g의 아세트산 나트륨 삼수화물을 가열하면서 용해시킴	

B.	%
PEG 400	39.4
프로필렌 글리콜	5.0
포비돈	5.0
아세트아미노펜	32.0
아세트산 칼륨	10.6
물	8.0
총계	100.0

C.	%
PEG 600	39.39
프로필렌 글리콜	5.0
포비돈	7.0
덱스트로메토르판 HBr	1.47
슈도페드린 HCl	2.94
숙신산 독실라민	0.61
아세토아미노펜	31.86
아세트산 칼륨	3.73
물	8.0
총계	100.0

D.	%
PEG 400	41.5
프로필렌 글리콜	3.0
포비돈	2.35
덱스트로메토르판 HBr	1.47
슈도페드린 HCl	2.94
숙신산 독실라민	0.61
아세토아미노펜	31.86
아세트산 칼륨	8.27
물	8.00
총계	100.0

E.	%
PEG 400	43.91
포비돈	5.0
덱스트로메토르판 HBr	1.47
슈도페드린 HCl	2.94
숙신산 독실라민	0.61
아세토아미노펜	31.86
아세트산 칼륨	6.21
물	8.0
총계	100.0

F.	%
PEG 400	39.92
프로필렌 글리콜	3.00
포비돈	5.00
아세트아미노펜	35.00
아세트산 칼륨	9.08
물	8.00
총계	100.0

G.	%
PEG 400	34.48
프로필렌 글리콜	2.58
포비돈	4.30
아세트아미노펜	37.42
아세트산 칼륨	12.14
물	9.08
총계	100.0

H.	%
PEG 400	33.42
프로필렌 글리콜	3.0
아세트아미노펜	40.0
아세트산 칼륨	15.58
물	8.0
총계	100.0

(57) 청구의 범위

청구항 1

조제물을 캡슐화하는 연질 젤라틴 쉘을 갖는 경구 투여용 연질 젤라틴 캡슐로서, 상기 조제물이 조제물의 총중량을 기준으로, 20 내지 40 중량%의 아세트아미노펜, 18 내지 65 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 및 용액 중의 아세트아미노펜의 최대 용해도를 증가시키기에 충분한 양인 0.6 내지 25 중량%의 알칼리 금속 아세트산염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 고농축 아세트아미노펜 용액을 함유함을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 2

제 1항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜이 200 내지 800의 평균 분자량을 가짐을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 3

제 1항에 있어서, 알칼리 금속 아세트산염이 아세트산 칼륨 및 아세트산 나트륨으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 알칼리 금속 아세트산염이 3 내지 20 중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 5

제 1항에 있어서, 조제물이 아세트아미노펜 이외에 제 2 약제를 더 함유하며, 제 2 약제는 항히스타민제, 진해제, 충혈제거제 및 거담제로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 6

조제물을 캡슐화하는 연질 젤라틴 쉘을 갖는 경구 투여용 연질 젤라틴 캡슐로서, 상기 조제물이

조제물의 총중량을 기준으로, 20 내지 40 중량%의 아세트아미노펜, 30 내지 65 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 및 용액중의 아세트아미노펜의 최대 용해도를 증가시키기에 충분한 양인 1 내지 25 중량%의 알칼리 금속 아세트산염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 고농축 아세트아미노펜 용액을 함유함을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 7

제 6항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜이 200 내지 800의 핑균 분자량을 가짐을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 8

제 6항에 있어서, 알칼리 금속 아세트산염이 아세트산 칼륨 및 아세트산 나트륨으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 9

제 6항에 있어서, 알칼리 금속 아세트산염이 3 내지 20 중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 10

제 6항에 있어서, 조제물이 아세트아미노펜 이외에 제 2 약제를 더 함유하며, 제 2 약제는 항히스타민제, 진해제, 충혈제거제 및 거담제로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 11

조제물을 캡슐화하는 연질 젤라틴 쉘을 갖는 경구 투여용 연질 젤라틴 캡슐로서, 상기 조제물이 조제물의 총중량을 기준으로, 20 내지 40 중량%의 아세트아미노펜, 18 내지 52 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 및 용액 중의 아세트아미노펜의 최대 용해도를 증가시키기에 충분한 양인 0.6 내지 20 중량%의 알칼리 금속 아세트산염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 고농축 아세트아미노펜 용액을 함유함을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 12

제 11항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜이 200 내지 800의 평균 분자량을 가짐을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 13

제 11항에 있어서, 알칼리 금속 아세트산염이 아세트산 칼륨 및 아세트산 나트륨으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 14

제 11항에 있어서, 알칼리 금속 아세트산염이 3 내지 20 중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 15

제 11항에 있어서, 조제물이 아세트아미노펜 이외에 제 2 약제를 더 함유하며, 제 2 약제는 항히스타민제, 진해제, 충혈제거제 및 거담제로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 16

반·고체 또는 고체 조제물을 캡슐화하는 경질 젤라틴 쉘을 갖는 경구 투여용 경질 쉘 젤라틴 캡슐로서, 상기 조제물이 조제물의 총중량을 기준으로, 20 내지 40 중량%의 아세트아미노펜, 18 내지 65 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 및 용액중의 아세트아미노펜의 최대 용해도를 증가시키기에 충분한 양인 0.6 내지 25 중량%의 알칼리 금속 아세트산염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 고농축 아세트아미노펜 용액을 함유함을 특징으로 하는 경질 젤라틴 캡슐.

청구항 17

제 16항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜이 600 내지 100,000의 평균 분자량을 가짐을 특징으로 하는 경질 젤라틴 캡슐.

청구항 18

제 16항에 있어서, 알칼리 금속 아세트산염이 아세트산 칼륨 및 아세트산 나트륨으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 경질 젤라틴 캡슐.

청구항 19

제 16항에 있어서, 알칼리 금속 아세트산염이 3 내지 20 중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 경질 젤라틴 캡슐.

청구항 20

제 16항에 있어서, 조제물이 아세트아미노펜 이외에 제 2 약제를 더 함유하며, 제 2 약제는 항히스타민제, 진해제, 충혈방지제 및 거담제로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 경질 젤라틴 캡슐.

청구항 21

제 1항 내지 제 5항에 있어서, 조제물이 조제물의 총중량을 기준으로, 15 중량% 이하의 프로필렌 글리콜, 15 중량% 이하의 물 및 15 중량% 이하의 폴리비닐피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 추가로 포함함을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 22

제 6항 내지 제 10항에 있어서, 조제물이 조제물의 총중량을 기준으로, 15 중량% 이하의 프로필렌 글리콜, 15 중량% 이하의 물 및 15 중량% 이하의 폴리비닐피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 추가로 포함함을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 23

제 11항 내지 제 15항에 있어서, 조제물이 조제물의 총중량을 기준으로, 15 중량% 이하의 프로필렌 글리콜, 15 중량% 이하의 물 및 15 중량% 이하의 폴리비닐피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 추가로 포함함을 특징으로 하는 연질 젤라틴 캡슐.

청구항 24

제 16항 내지 제 20항에 있어서, 조제물이 조제물의 총중량을 기준으로, 15 중량% 이하의 프로필렌 글리콜, 15 중량% 이하의 물 및 15 중량% 이하의 폴리비닐피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 추가로 포함함을 특징으로 하는 경질 젤라틴 캡슐.

요약

본 발명은 단독으로 사용되거나 또는 항-히스타민제, 기침 방지제, 소염제 및 거담약과 함께 사용되는 아세트아미노펜의 용해도를 증가시켜서 연질 겔 내로의 캡슐화를 위한 맑은 용액을 생성시키기 위한 방법에 관한 것이다. 아세트아미노펜은 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 물, 폴리비닐 피롤리돈 및 아세트산 칼륨 (또는 나트륨)과 혼합시킴으로써, 단독으로 용해 되거나 또는 상기 성분들과 함께 용해된다. 본 발명은 아세트아미노펜의 용해도를 증가시켜서, 250mg 용량의 연직 겔 생성물에 대해 현재 이용할 수 있는 것과 똑같은 크기의 325mg 용량에 대한 연질 겔을 수득한다. 상기 용매계는 쉬운 팽윤을 제공할 만큼 충분히 작은 캡슐 내에 캡슐화될 수 있는 고농축 아세트아미노펜 용액을 제공하기 때문에 유용하다.