



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년01월13일
 (11) 등록번호 10-1695580
 (24) 등록일자 2017년01월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/09 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7023250
- (22) 출원일자(국제) 2014년02월13일
 심사청구일자 2015년08월27일
- (85) 번역문제출일자 2015년08월27일
- (65) 공개번호 10-2015-0111358
- (43) 공개일자 2015년10월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2014/058978
- (87) 국제공개번호 WO 2014/132163
 국제공개일자 2014년09월04일
- (30) 우선권주장
 61/770,988 2013년02월28일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO1993000072 A1*
 WO1997002273 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 증가된 안정성의 신규한 액체 조성물

(57) 요약

본 발명은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐파롤리돈 및 프로필렌 글리콜의 혼합물 중의 추가적 약학 제제와 조합된 약학 제제의 조성물, 및 상기 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/137 (2013.01)

A61K 31/485 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 9/0095 (2013.01)

A61K 9/4866 (2013.01)

(72) 발명자

파텔 시반지 비제이쿠마르

미국 버지니아주 23221 메카닉스빌 시드너 레인
7133

서챈 세자르 이반

미국 버지니아주 23220 리치몬드 두보이스 애비뉴
1313

셉퍼슨 바네사 로즈

미국 버지니아주 23220 리치몬드 5 웨스트 그레이
스 스트리트 2716

명세서

청구범위

청구항 1

- i) 0.1 내지 2.5% w/v의 폴리비닐피롤리돈;
- ii) 5 내지 15% w/v의 폴리에틸렌 글리콜;
- iii) 5 내지 15% w/v의 프로필렌 글리콜;
- iv) 1 내지 7% w/v의 구아이페네신; 및
- v) 0.01 내지 1.0% w/v의 페닐에프린

을 포함하고,

적어도 62일 동안 4°C에서 외관상 구아이페네신 침전을 미함유하는, 경구용 액체 약학 조성물.

청구항 2

- i) 0.1 내지 2.5% w/v의 폴리비닐피롤리돈;
- ii) 5 내지 15% w/v의 폴리에틸렌 글리콜;
- iii) 5 내지 15% w/v의 프로필렌 글리콜;
- iv) 1 내지 7% w/v의 구아이페네신; 및
- v) 0.01 내지 1.0% w/v의 페닐에프린

을 포함하되, 4% w/v의 구아이페네신 및 0.10% w/v의 페닐에프린을 포함하고,

14일 동안 -20°C에서 외관상 구아이페네신 침전을 미함유하는, 경구용 액체 약학 조성물.

청구항 3

- i) 0.1 내지 2.5% w/v의 폴리비닐피롤리돈;
- ii) 5 내지 15% w/v의 폴리에틸렌 글리콜;
- iii) 5 내지 15% w/v의 프로필렌 글리콜;
- iv) 1 내지 7% w/v의 구아이페네신; 및
- v) 0.01 내지 1.0% w/v의 페닐에프린

을 포함하되, 4% w/v의 구아이페네신 및 0.10% w/v의 페닐에프린을 포함하고,

40°C 및 75%의 상대 습도에서 저장하는 동안 3개월의 기간에 걸쳐 측정시, 페닐에프린 중량에 대한 중량%로서 2% 미만의 총 페닐에프린 분해물, 및 초기 총 페닐에프린 함량으로부터 2% 미만의 페닐에프린의 손실을 포함하는, 경구용 액체 약학 조성물.

청구항 4

- a) 0.1 내지 2.5% w/v의 폴리비닐피롤리돈이 수상에 용해될 때까지 혼합하는 단계;
 - b) 1 내지 7% w/v의 구아이페네신 및 0.01 내지 1.0% w/v의 페닐에프린을 첨가 및 혼합하는 단계; 및
 - c) i) 물;
 - ii) 5 내지 15% w/v의 프로필렌 글리콜; 및
 - iii) 5 내지 15% w/v의 폴리에틸렌 글리콜
- 을 후속 첨가 및 혼합하는 단계

를 포함하는 경구용 액체 조성물의 제조 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 조성물이, 40°C 및 75%의 상대 습도에서 저장하는 동안 3개월의 기간에 걸쳐 측정시, 페닐에프린 중량에 대한 중량%로서 2% 미만의 총 페닐에프린 분해물, 및 초기 총 페닐에프린 함량으로부터 2% 미만의 페닐에프린의 손실을 포함하는, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 조성물이 적어도 62일 동안 4°C에서 외관상 구아이페네신 침전을 미함유하는, 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐파롤리돈(PVP) 및 프로필렌 글리콜의 혼합물에 약학 제제를 단독으로 또는 추가적 약학 제제와 조합으로 포함하는 조성물 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

액체, 특히 농축 액체 약학 조성물은 고체 조성물에 비해 몇몇 장점을 제공한다. 액체는 삼킴이 용이하고 약학 제제의 균일한 전달을 위한 우수한 비히클을 제공한다. 또한, 조성물이 위장관에서 먼저 분해 및 용해되어서는 안되기 때문에, 액체는 약리적 작용의 신속한 개시를 제공한다. 마찬가지로, 농축 액체 조성물은 특정한 별개의 장점, 예컨대 약학 제제의 높은 농도에 기인한 효능의 보다 빠른 개시를 제공한다. 소비자는 투여의 용이성 및 보다 적은 부피의 투여량 때문에 농축 액체 조성물을 선호한다.

[0003]

그러나, 이러한 장점에도 불구하고, 목적하는 약학 제제를 사용하여 이러한 조성물을 제조하는 것이 종종 어렵다. 많은 약학 제제는 불량한 가용성을 갖고, 이에 따라 용해를 위한 비교적 큰 부피의 용매가 요구되어 터무니없이 큰 투여량을 야기한다. 또한, 다중 약학 제제가 수반되는 경우, 및 특히 가용성 약학 제제가 약학 제제 중 하나 이상의 효능을 저해할 수 있고 쓴맛을 생성할 수 있는 추가적 수용성 약학 제제와 조합되는 경우, 상황은 보다 더 복잡해져 소비자는 사용을 그만둘 것이다.

[0004]

구아이페네신은 거담제로 분류된 주지된 약학 제제이고, 많은 상표명하의, 정제 또는 시럽으로서 판매된다. 구아이페네신의 단일 성분 제형이 입수 가능하고, 이는 또한 일반적으로 텍스트로메토판 및/또는 아세트아미노펜 및/또는 에페드린/슈도에페드린 또는 페닐에프린과 함께, 처방전 없이 입수 가능한 많은 다른 기침 및 감기 치료 조합물에 포함된다. 구아이페네신은 로비투신(Robitussin, 상표) DM, 로비투신(상표) DM 맥스, 로비투신(상표) CF 맥스 및 다른 주지된 상표명의 구성성분이다. 일반적으로, 처방전 없이 입수 가능한 대부분의 기침 약제에서 구아이페네신의 농도는 대략 100 mg/5 mL 액체 내지 200 mg/5 mL이다. 예로서, 로비투신(상표) CF 맥스 제품은 100 mg/5 mL를 함유하고, 뮤시넥스(Mucinex, 상표) 패스트-맥스(Fast-Max, 상표) 극심한 울혈 및 기침 제품은 100 mg 구아이페네신/5 mL 액체를 함유한다.

[0005]

물에서 가용성 약물인 구아이페네신의 수용해도가 염, 당 및 보다 높은 농도의 공용매의 존재하에 상당히 감소될 수 있다는 것이 문헌에 보고되어 있다(문헌["Solubility of Guaifenesin In The Presence Of Common Pharmaceutical Additives," Narasimhan Mani, Pharm Dev Technol 8:385-96. 2003] 참조).

[0006]

처방전 없이 입수 가능한 많은 시판되는 감기, 기침, 독감, 열 및/또는 알레르기 액체 제제는 활성제로서 슈도에페드린을 함유한다. 이러한 제제가 유용하였지만, 불법 물질의 합성을 위한 출발 물질로서 이러한 제품의 남용은 이러한 불법 합성에 적합하지 않은 대체물을 찾고자 하는 바람을 야기하였다. 페닐에프린이 잠재적 대체제이다. 그러나, 페닐에프린은 분해에 약하다. 전형적으로 분해는 전형적으로 슈도에페드린과 함께 사용되는 유형의 부형제 조성물에서 가능해진다.

[0007]

따라서, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐파롤리돈 및 프로필렌 글리콜의 혼합물 중의 단독 또는 추가적 약학 제제,

예컨대 페닐에프린과의 조합 형태의 약학 제제, 예컨대 구아이페네신의 침전이 억제된 맛이 좋은 안정한 액체 조성물을 갖는 것이 바람직할 것이다.

발명의 내용

- [0008] 한 실시양태에서, 본 발명은
- [0009] i) 약 0.1 내지 약 20% w/v의 폴리비닐피롤리돈;
- [0010] ii) 약 5 내지 약 70% w/v의 폴리에틸렌 글리콜;
- [0011] iii) 약 1 내지 약 30% w/v의 프로필렌 글리콜;
- [0012] iv) 약 1 내지 10% w/v의 구아이페네신; 및
- [0013] v) 약 0.01 내지 약 1.0% w/v의 페닐에프린
- [0014] 을 포함하는 경구용 액체 조성물에 관한 것이다.
- [0015] 또다른 실시양태에서, 본 발명은
- [0016] i) 약 0.2% w/v의 덱스트로메토판;
- [0017] ii) 약 4% w/v의 구아이페네신;
- [0018] iii) 약 0.1% w/v의 페닐에프린;
- [0019] iv) 약 10% w/v의 프로필렌 글리콜;
- [0020] v) 약 10% w/v의 폴리에틸렌 글리콜; 및
- [0021] vi) 약 0.5% w/v의 폴리비닐피롤리돈
- [0022] 을 포함하는 경구용 액체 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0023] 조성물은 용액 또는 혼탁액일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 캡슐에 충전될 수 있다.
- [0024] 또한, 본 발명은
- [0025] a) 약 0.1 내지 약 20% w/v의 폴리비닐피롤리돈이 수상에 용해될 때까지 혼합하는 단계;
- [0026] b) 약 1 내지 약 20% w/v의 하나 이상의 약학 제제를 첨가 및 혼합하는 단계;
- [0027] c) i) 물;
- [0028] ii) 약 1 내지 약 30% w/v의 프로필렌 글리콜; 및
- [0029] iii) 약 5 내지 약 70% w/v의 폴리에틸렌 글리콜
- [0030] 을 후속 첨가 및 혼합하는 단계; 및
- [0031] d) 하나 이상의 추가적 성분을 후속 첨가 및 혼합하는 단계
- [0032] 를 포함하는 경구용 액체 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 본 발명은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 프로필렌 글리콜의 혼합물에 추가적 약학 제제, 예컨대 페닐에프린과 조합된 약학 제제, 예컨대 구아이페네신의 억제된 침전을 갖는, 맛이 좋은 안정한 경구용 액체 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 특히 감기, 기침, 독감, 열, 두통, 통증, 몸살, 편두통 및 알레르기 증상의 완화에 매우 적합하다.
- [0034] 본 발명의 조성물은 용액 또는 혼탁액일 수 있거나, 다르게는 캡슐에 충전될 수 있다. 용액 및 혼탁액 실시양태에서, 조성물은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈 및 프로필렌 글리콜의 혼합물에 구아이페네신 및 페닐

에프린을 포함한다. 임의적으로, 상기 조성물은 하나 이상의 다른 제제를 포함할 수 있다.

[0035] 본원에 사용된 "용액"은 하나 이상의 다른 물질(용매) 중 하나 이상의 약학 활성물(용질)의 분자 또는 이온 수준에서 균일하게 분산된 혼합물을 의미한다. 일반적 주위 조건에서 용액의 물리적 상태는 부음으로써 용기로부터 용이하게 분산되는 것이다.

[0036] 소비자는 충분하게 높은 농도의 약학 활성물을 함유하여 활성물의 목적하는 치료적 유익성을 제공하는 보다 낮은 투여량 부피에 대한 강한 선호를 보여준다. 소비자의 요구를 만족시키기 위한 이러한 노력의 결과로서, 본 발명의 조성물은 낮은 부피로 투여되도록 의도된다.

체내로 조성물을 전달하는 방법

[0038] 투여 형태를 입에 둠으로써 혈류내로 약물을 전달하는 것은 목적하는 작용에 따라 2개의 하위분류로 분류될 수 있다. 삼킴 후 흡수에 의해(즉 위, 소장 또는 결장으로부터) 약물이 혈액에 전달되는 하나의 경우, 및 즉시 또는 삼킴 전 입에서 조성물이 유지되는 확장된 기간에 걸쳐 흡수 또는 적어도 상당한 양의 흡수가 구강의 막을 통해 발생하는 경우. 이 경로는 활성물의 경구 투여로 일반적으로 지칭되는 종래의 경로와 대조적으로 일반적으로 "구강" 또는 "구강 점막" 흡수로 지칭된다. 활성물의 경구 투여는 모든 약제에서 단연코 가장 통상적으로 사용되고, 제대로 연구되었고, 본원에 참고로 포함된 문헌[Mayerson, M., Principles of Drug Absorption; Chapter 2 in "Modem Pharmaceutics", 2 nd ed., G. S. Bunker and C. T. Rhodes, editors, Marcel Dekker Inc., New York, 1990]에 상세히 설명된다.

[0039] 본 발명의 조성물의 투여의 바람직한 경로는 경구 투여이다.

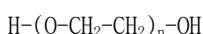
[0040] 달리 지시하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 백분율 및 비율은 부피 당 중량 기준이고(% w/v), 모든 측정은 25 °C에서 이루어진다.

액체 약학 조성물

[0042] 본 발명의 액체 약학 조성물은 하기 구성성분, 뿐만 아니라 임의적 구성성분을 포함한다.

폴리에틸렌 글리콜(PEG)

[0044] 폴리에틸렌 글리콜은 본 발명의 조성물의 구성성분이다. 폴리에틸렌 글리콜은 일반적으로 투명한 점성의 액체 또는 물 및 많은 유기 용매에서 가용성인 백색 고체이다. 폴리에틸렌 글리콜은 일반적으로 쓴맛의, 특히 저분자량 글리콜이고, 이는 일반적으로 약학 제제를 가용화하는 데 있어서 가장 효과적인 글리콜이다. 이러한 중합체는 하기 화학식에 상응한다:



[0046] 상기 식에서,

[0047] n은 4 이상이다.

[0048] 폴리에틸렌 글리콜은 문헌[G. M. Powell, III in Handbook of Water-Soluble Gums & Resins, R. L. Davidson, Ed. (McGraw-Hill, New York, 1980) pp. 18/1-18/31]에 기재되어 있고, 상기 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. "PEG" 또는 "폴리옥시에틸렌"으로도 공지된 폴리에틸렌 글리콜은 상기에 표시된 화학식에서와 같이 평균 분자량 범위 및 평균 "n" 값 둘다에 의해 지명된다. 예를 들어, CTFA 지명에 의해 PEG-8로도 공지된 폴리에틸렌 글리콜 400은 380 내지 420의 평균 분자량 범위 및 8.2 내지 9.1의 n의 평균 값을 갖는다. 문헌[CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary, Third Edition (1982), pp. 201-203]; 및 [The Merck Index, Tenth Edition, entry 7441, p. 1092 (1983)]을 참조하고, 이들 2개의 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0049] 본원에 유용한 폴리에틸렌 글리콜은 실온에서 액체이거나 그보다 약간 위의 용점을 갖는 혼합물이다. 바람직한 혼합물은 약 300 내지 약 1500의 분자량 범위 및 약 6 내지 약 30의 상응하는 n 값을 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 약 400 내지 약 800의 분자량 범위 및 약 8 내지 약 16의 상응하는 n 값을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이 보다 바람직하다. 약 400 내지 약 600의 분자량 범위 및 약 8 내지 약 12의 상응하는 n 값을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이 가장 바람직하다. 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 저용점 폴리에틸렌 글리콜은 사솔 게엠베하(Sasol GmbH, 독일 함부르크 소재) 및 유니온 카비드(Union Carbide, 미국 코네티컷주 댈버리 소재)를 비롯한 여러 공급처로부터 카보왁스(Carbowax, 상표) 상표하에 상업적으로 입수 가능하다. 문헌["Carbowax TM Polyethylene

Glycols", Union Carbide Technical Bulletin f-4772M-ICD 11/86-20M]을 참조하고, 이 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0050] 본 발명의 경구용 액체 조성물은 약 5 내지 약 70% w/v의 폴리에틸렌 글리콜, 보다 바람직하게 약 7 내지 약 30% w/v, 가장 바람직하게 약 10% w/v의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 본 발명의 경구용 액체 조성물의 제조 방법은 상기에 언급된 범위내의 폴리에틸렌 글리콜의 첨가를 수반한다.

폴리비닐피롤리돈(PVP)

[0052] N-비닐-2-피롤리돈의 중합체인 폴리비닐피롤리돈은 본 발명의 조성물의 구성 성분이다.

[0053] 폴리비닐피롤리돈은 문헌[L. Blecher et al. in Handbook of Water-Soluble Gums & Resins, R. L. Davidson, Ed. (McGraw-Hill, New York, 1980) pp. 21/1-21/21]에 기재되어 있고, 이 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 폴리비닐피롤리돈은 그의 중합성 구조에 따라 상이한 용해도 특징을 갖는다. 포비돈으로도 공지된 중쇄 폴리비닐피롤리돈은 물 및 많은 유기 용매에서 양호한 용해도를 갖는다. 크로스포비돈으로도 공지된 가교결합된 폴리비닐피롤리돈은 사실상 모든 통상적 용매에 불용성이다. 폴리비닐피롤리돈의 가용성 및 불용성 형태 둘다는 재프 캐미컬즈 컴파니(GAF Chemicals Company, 미국 뉴저지주 웨인 소재)로부터 각각 플라스돈(Plasdone, 상표) 및 폴리플라스돈(Polyplasdone, 상표) 상표하에 입수 가능하고, 바스프 주식회사(BASF Aktiengesellschaft, 독일 루드비샤펜 소재)로부터 콜리돈(Kollidon, 상표) 상표하에 입수 가능하다. 폴리비닐피롤리돈의 가용성 형태는 플라스돈(상표) K-25, 플라스돈(상표) K-26/28, 플라스돈(상표) K-29/32, 플라스돈 V C-15, 플라스돈(상표) C-30, 플라스돈(상표) C-90, 콜리돈(상표) 12 PF, 콜리돈(상표) 17 PF, 콜리돈(상표) 25, 콜리돈(상표) 30 및 콜리돈(상표) 90 등급을 포함한다. 문헌["Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry", BASF Technical Bulletin MEF 129e, Register 2, May 1986 (Bn)]을 참조하고, 이를 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0054] 폴리비닐피롤리돈의 가용성 형태는 본 발명에 사용하기 위해 바람직하다. 약 2,000 내지 약 1,500,000 범위의 평균 분자량을 갖는 가용성 폴리비닐피롤리돈이 바람직하고; 약 1,000,000 내지 약 1,500,000 범위의 평균 분자량을 갖는 것이 보다 바람직하다. 또한, 상이한 평균 분자량의 2개 이상의 가용성 폴리비닐피롤리돈의 혼합물이 사용될 수 있다. 콜리돈(상표) 90 등급이가 본 발명에 이용되는 폴리비닐피롤리돈의 바람직한 등급이다.

[0055] 본 발명의 경구용 액체 조성물은 약 0.1 내지 약 20% w/v의 가용성 폴리비닐피롤리돈, 보다 바람직하게 약 0.20 내지 약 2% w/v, 가장 바람직하게 약 0.5% w/v의 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 본 발명의 경구용 액체 조성물의 제조 방법은 상기에 언급된 범위내의 폴리비닐피롤리돈의 첨가를 수반한다.

[0056] 바람직하게, 폴리에틸렌 글리콜 대 폴리비닐피롤리돈의 총량의 비는 약 20:1이어야 한다.

프로필렌 글리콜

[0058] 하기 화학식으로 표시되는 프로필렌 글리콜은 본 발명의 구성 성분이고, 이의 용매 및/또는 습윤제 특성에 대한 분야에 주지되어 있다:

[0059] $C_3H_8O_2$ 또는 HO-CH₂-CHOH-CH₃

[0060] 무색 및 점성 액체인 프로필렌 글리콜은 물, 알코올 및 많은 유기 용매에 혼화성이다. 프로필렌 글리콜은 쓴맛을 갖는다. 프로필렌 글리콜은 본원에 참고로 포함된 문헌[Hawley's Condensed Chemical Dictionary, pp. 970-971, (Revised by Richard J. Lewis, Sr.) (12th ed. 1993)]에 기재되어 있다. 본 발명에 사용하기 위해 적합한 프로필렌 글리콜은 많은 공급자, 예컨대 다음 케미컬(Dow Chemical)로부터 입수 가능하다.

[0061] 본 발명의 경구용 액체 조성물은 약 1 내지 약 30% w/v의 프로필렌 글리콜, 보다 바람직하게 약 5 내지 약 20% w/v, 가장 바람직하게 약 10% w/v의 프로필렌 글리콜을 포함한다. 본 발명의 경구용 액체 조성물의 제조 방법은 상기에 언급된 범위내의 프로필렌 글리콜의 첨가를 수반한다

약학 제제

[0063] 본 발명의 조성물은 필수 구성 성분으로서 하나 이상의 약학 제제를 함유한다. 일반적으로, 이러한 약학 제제는 25°C에서 물에서 약 4% w/v 이하의 용해도를 갖는다. 본 발명의 조성물에 혼입될 수 있는 약학 활성제의 유용한 부류는 진통제, 항염증제, 해열제, 칼슘 채널 차단제, 베타-차단제, 항박테리아제, 항우울제, 항당뇨제, 항구토제, 항히스타민제, 뇌 자극제, 진정제, 항기생충제, 거담제, 이뇨제, 충혈제거제, 진해제, 균육이완제, 항파킨슨병제, 기관지 확장제, 강심제, 항생제, 항바이러스제, 영양제(예컨대 비타민, 미네랄, 지방산, 아미노산

등) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 비-마약성 진통제/비스테로이드성 항염증제 약물로부터 선택된 약학 제제가 본 발명에 특히 유용하다. 이러한 약물의 예는 그 전체가 본원에 참고로 포함된 미국특허 제4,522,828호 (Sunshine et al., issued Jun. 11, 1985)에 개시되어 있다.

[0064] 본 발명에 유용한 바람직한 약학 제제의 예는 비제한적으로 아세트아미노펜, 아세틸살리실산, 텍스트로메토판, 이부프로펜, 펜부프로펜, 페노프로펜, 플루르바이프로펜, 구아이페네신, 페닐에프린, 인도메타신, 케토프로펜, 나프록센, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 구아이페네신이 본 발명에 사용하기 위해 특히 바람직하다.

[0065] 화학식 C₁₀H₁₄O로 표시되는 구아이페네신은 물에서 가용성인 친수성 말단 기 및 수용해도를 제한하는 소수성 말단 기를 포함한다. 구아이페네신은 약 0.4 내지 약 6% w/v, 바람직하게 약 2 내지 약 4% w/v의 양으로 조성물에 사용될 수 있다. 본 발명에 사용하기 위해 적합한 구아이페네신은 많은 공급자, 예컨대 로디아 오퍼레이션스 에스에이에스(Rhodia Operations SAS, 프랑스 오베르빌리에 소재)로부터 입수가능하다.

[0066] 물에서 가용성 약학 제제인 구아이페네신은 25°C에서 물에서 대략 4 중량%의 용해도를 갖는다. 그러나, 포화 용액은 찬 온도에서 침전하기 쉽다. 특히 저온에서의 감기 및 기침용 경구용 농축 액체 조성물에서 용액으로부터 구아이페네신의 침전은 많은 제조업자 및 유통업자에게 문제가 된다. 상업적으로 입수가능한 조성물에서 구아이페네신 침전 문제에 대한 많은 소비자 불만은 본 발명의 연구 및 개발로 이어졌다. 또한, 문제가 복잡했기 때문에, 조성물에 대한 성분 변화는 조성물의 추가적 약학 제제, 예컨대 페닐에프린 HCl의 화학적 안정성에 영향을 미쳤다.

[0067] 바람직하게 페닐에프린은 염 형태로 존재한다. 적합한 염 형태는 비제한적으로 페닐에프린 하이드로클로라이드 (HCl) 염, 페닐에프린 하이드로브로마이드(HBr) 염, 페닐에프린 바이타르타레이트 염 및 페닐에프린 탄네이트 염을 포함한다. 바람직하게, 페닐에프린은 약 0.001 내지 약 2.5% w/v의 양으로 사용된다.

[0068] 본 발명에 포함하기에 적합한 페닐에프린은 여러 상업적 공급자, 예컨대 브링거 인게르하임(Boehringer Ingerheim, 미국 코네티컷주 리지필드 소재)로부터 입수가능하다.

[0069] 여기서 % w/v는 하기 식에 의해 결정된 백분율을 의미한다:

$$\text{w/v \%} = \{\text{구성성분의 중량(g)/조성물의 부피(ml)}\} \times 100$$

[0070] 따라서, 예를 들어 1% w/v 페닐에프린은 100 ml의 경구용 액체 조성물 중 1 g의 페닐에프린을 의미한다.

[0071] 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 폴리비닐피롤리돈과 함께 구아이페네신 및 페닐에프린을 포함하는 액체 조성물이 매우 간단한 액체 조성물처럼 보이지만, 제제들 간의 상호작용 및 추가적 성분과의 상호작용은 액체 조성물에서 제제의 용해도, 제제의 안정성 및 소비자의 미각을 복잡하게 한다.

[0072] 폴리에틸렌 글리콜, 특히 PEG(상표) 400, 및 프로필렌 글리콜은 구아이페네신의 침전의 억제를 보조하나, 쓴맛을 내고, 페닐에프린을 분해하는 알데하이드 불순물, 예컨대 품알데하이드 및 아세트알데하이드를 함유한다.

[0073] 폴리비닐피롤리돈은 액체 및 액체-충전 연질 젤로 매우 농축된 약학 제제의 침전을 억제하기 위한 매우 효과적인 제제로 고려된다. 미국특허 제5,505,961호(R. P. Scherer)는 폴리비닐피롤리돈이 고농도의 아세트아미노펜을 함유하는 액체-충전 연질 젤 캡슐에서 결정화를 억제하기 위해 필수적임을 개시한다. PCT 출원공개 WO 93/00072(Coapman)는 가용화가 어렵다고 고려되는 약학 활성물을 가용화하는 방법을 개시한다. 상기 방법은 활성제를 가용화하고 침전을 피하는 것을 보조하는 폴리비닐피롤리돈을 요구한다. 유사한 제한은 PCT 출원공개 WO 95/23595(Dhabhar)에 기재된 아세트아미노펜 용액을 개시하되, 여기서 폴리비닐피롤리돈은 상기 다바르 (Dhabhar)의 특허의 주제인 조성물의 필수 구성성분으로서 개시된다. 그러나, 폴리비닐피롤리돈은 구아이페네신의 침전을 억제하는 반면에, 페닐에프린을 분해하는 알데하이드 불순물도 함유할 수 있다. 또한, 폴리비닐피롤리돈은 글리콜의 쓴맛을 차폐하는 것을 보조한다.

[0074] 바람직하게, 본 발명의 조성물에서 페닐에프린의 부재하에 폴리비닐피롤리돈 대 구아이페네신의 총량의 비는 약 1:2이어야 한다. 본 발명의 조성물에서 페닐에프린의 존재하에 폴리비닐피롤리돈 대 구아이페네신의 총량의 비는 약 1:8이어야 한다.

추가적 약학 제제 및 성분

[0075] 인공 감미제는 식미를 개선하기 위해 제공될 수 있다. 본 발명자의 생각대로 종래의 당이 수계 조성물에서 페닐에프린의 분해에 기여할 수 있다는 이론에 구애됨없이 인공 감미제는 종래의 당 감미제의 사용에 대한 감미제

로서 사용하기 위해 바람직하다. 적합한 인공 감미제는 비제한적으로 수크랄로스, 사카린 염, 사이클라메이트, 아세설팜 K, 다이펩티드계 감미제, 아스파탐 및 이들의 혼합물을 포함한다. 고강도 감미제인 수크랄로스가 특히 조성물에 사용하기에 적합하다. 수크랄로스는 예를 들어 약 0.01 내지 약 0.4% w/v의 양으로 사용될 수 있다. 인공 감미제의 적절한 양은 인공 감미제의 특성 및 단맛 강도, 및 조성물의 표적 감각기 특성에 좌우된다. 당업자는 감미제의 특성 및 사용될 감미제의 양의 결정 방법에 익숙할 것이다.

[0078] 임의적으로, 글리세린 및 솔비톨은 맛 차폐를 위한 조성물의 용액 및 혼탁액 실시양태에서 사용될 수 있다. 그러나, 글리세린 및 솔비톨은 페닐에프린의 분해에 기여하는 알데하이드 불순물을 함유한다. 한 실시양태에서, 조성물은 솔비톨 보다 많은 글리세린을 함유한다. 본 발명자는 이론에 구애됨없이 감소된 양의 솔비톨이 페닐에프린의 안정성을 가능하게 한다고 생각한다. 조성물은 45% w/v 이하의 글리세린 및 약 50% w/v 이하의 솔비톨을 함유할 수 있다. 감소된 양의 솔비톨을 사용한 예시적 실시양태에서, 조성물은 약 18 내지 약 30% w/v의 글리세린 및 약 3 내지 약 25% w/v의 솔비톨을 함유할 수 있다. 이때, 솔비톨 및 글리세린의 양은 솔비톨 및 글리세린의 상용 표준 제조의 양이다. 상업적 솔비톨(예를 들어 에스피아이 폴리올즈(SPI Polyols, 미국 멜라웨어주 19720 체리 레인 뉴 캐슬 321 소재) 또는 로퀴떼 프레브즈(Roquette Freves, 프랑스 레스트류 62080 소재)로부터 입수됨)은 수계 조성물, 즉 70% 솔비톨이다. 상업적 글리세린(예를 들어 이후 케미컬 컴퍼니(미국 미시간주 미드랜드 이후 센터 2030 소재) 또는 리온델(Lyondell, 미국 텍사스주 77253 하우스톤 맥키니 스트리트 1221 소재)로부터 입수됨)은 96% 글리세린이다. 당업자는 이러한 상업적 제조 및 사용된 상이한 글리세린 제조(예컨대 99% 글리세린) 및 상이한 솔비톨 제조의 양의 조절 방법에 익숙하다

[0079] 조성물은 하나 이상이 추가적 약학 제제("활성물", "활성제", "제제", "치료제" 또는 "약물"로도 지칭됨)를 함유할 수 있다. 또한, 용어 약학 제제는 제제의 단일 종 또는 제제의 복수 종(예를 들어 조성물에서 제제의 총 수는 3 초과일 수 있음)을 지칭한다. 용액인 조성물의 실시양태에 대해, 임의의 추가적 제제는 수용성이어야 한다. 수용성 약학 제제는 메르크(Merck) 색인에 의해 물에서 가용성으로 나타나는 약학 제제를 의미한다. 혼탁액 실시양태에서 추가적 제제는 수용성이거나, 물에 약간 가용성이거나 수성 매질에서 불용성일 수 있다.

[0080] 적합한 추가적 약학 제제는 진통제, 충혈제거제, 거담제, 진해제, 해열제, 항염증제, 기침 억제제 및 항히스타민제를 포함한다.

[0081] 본 발명의 실행에 유용한 항히스타민제(이의 바람직한 염 형태 포함)는 비제한적으로 클로르페니라민(말레이트), 브롬페니라민(말레이트); 텍스클로르페니라민(말레이트), 텍스브롬페니라민(말레이트), 트라이프릴리딘(HCl), 다이펜하이드라민(HCl, 시트레이트), 독실아민(석시네이트), 트라이펠렌아민(HCl), 사이프로헵타민(HCl), 클로르사이클리진(HCl), 브로모다이펜하이드라민(HCl), 페닌다민(타르트레이트), 피릴아민(말레이트, 탄네이트), 아자타딘(말레이트); 아크리바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 세티리진, 에바스틴, 펙소페나딘, 케토티펜, 카비녹사민(말레이트), 데스로라타딘, 로라타딘, 페니라민 말레이트, 톤질아민(HCl), 미졸라스틴 및 테르페나딘을 포함한다.

[0082] 본 발명의 실행에 유용한 진해제(이의 바람직한 염 형태 포함)는 비제한적으로 클로펜다이아놀, 카라미펜(에디일레이트), 텍스트로메토판(HBr), 다이펜하이드라민(시트레이트, HCl), 코데인(포스페이트, 설페이트) 및 하이드로돈을 포함한다.

[0083] 본 발명의 실행에 유용한 충혈제거제(이의 바람직한 염 형태 포함)는 슈도에페드린(HCl, 설페이트), 에페드린(HCl, 설페이트), 페닐에프린(바이타르타레이트, 탄네이트, HBr, HCl) 및 페닐프로페노라민(HCl)을 포함한다.

[0084] 본 발명의 실행에 사용될 수 있는 거담제(이의 바람직한 염 형태 포함)는 비제한적으로 테르핀 하이드레이트, 구아이페네신(글리세롤, 구아이아콜레이트), 칼륨(요오다이드, 시트레이트) 및 칼륨 구아이콜설포네이트를 포함한다.

[0085] 본 발명의 실행에 사용될 수 있는 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAIDS)은 비제한적으로 프로피온산 유도체, 예컨대 이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜, 플루르바이프로펜, 페노프로펜, 수프로펜, 플루프로펜 및 펜부펜; 아세트산 유도체, 예컨대 톨메틴 나트륨, 조메피락, 살린닥 및 인도메타신; 페남산 유도체, 예컨대 메페남산 및 메클로페나메이트 나트륨; 바이페닐 카복시산 유도체, 예컨대 다이플루니살 및 플루페니살 및 옥시캄, 예컨대 피록시캄, 서독시캄 및 이속시캄을 포함한다.

[0086] 본 발명의 실행에 사용될 수 있는 콕스(Cox) 2 억제제는 비제한적으로 셀레콕십, 로페콕십 및 발데콕십을 포함한다.

[0087] 본 발명의 실행에 사용될 수 있는 진통제는 비제한적으로 아스피린, 아세트아미노펜, 페나세틴 및 살리실레이트

염을 포함한다.

- [0088] 혼탁액 실시양태의 혼탁화 시스템에 혼탁화될 수 있는 실질적으로 불용성 약학 제제의 예는 비제한적으로 나부메톤, 글리메파리드, 다이클로페낙, 피록시캄 및 멜록시칸을 포함한다.
- [0089] 구아이페네신 및 페닐에페린 이외에 조성물에 포함될 수 있는 상기에 기재된 약학 제제 화합물 중 청구된 약학 조성물에 포함되기 위한 바람직한 범위와 함께 하기에 제시된 것이 특히 바람직하다.
- [0090] 클로르페니라민은 약 0.01 내지 약 0.05% w/v의 양으로 약학 조성물에 사용될 수 있다. 바람직하게, 약학 조성물에 사용시 클로르페니라민은 약 0.01 내지 0.03% w/v의 양으로 존재한다.
- [0091] 클로르페니라민 말레이트는 바람직하게 약 0.01 내지 약 0.03% w/v의 양으로 약학 조성물 사용될 수 있다.
- [0092] 브롬페니라민 말레이트는 바람직하게 약 0.01 내지 약 0.03% w/v의 양으로 약학 조성물에 사용될 수 있다.
- [0093] 텍스트로메토판 HBr은 바람직하게 약 0.05 내지 약 0.250% w/v의 양으로 약학 조성물 사용될 수 있다.
- [0094] 클로페나이아놀은 약 0.1 내지 약 1% w/v의 양으로, 바람직하게 약 0.25 내지 약 0.5% w/v의 양으로 조성물에 사용될 수 있다.
- [0095] 다이펜하이드라민은 약 0.2 내지 약 2% w/v의 양으로, 바람직하게 약 0.5 내지 약 1% w/v의 양으로 조성물에 사용될 수 있다.
- [0096] 브롬페니라민은 약 0.016 내지 약 0.16% w/v의 양으로, 바람직하게 약 0.02 내지 약 0.08% w/v의 양으로 조성물에 사용될 수 있다.
- [0097] 로라스타딘은 약 0.02 내지 약 0.4% w/v의 양으로, 바람직하게 약 0.1 내지 약 0.2% w/v의 양으로 사용될 수 있다.
- [0098] 아스피린은 약 0.8 내지 약 13% w/v의 양으로, 바람직하게 약 3.2 내지 약 7.2% w/v의 양으로 조성물에 사용될 수 있다.
- [0099] 독실아민은 약 0.1% 내지 약 1% w/v의 양으로, 바람직하게 약 0.25 내지 약 0.5% w/v의 양으로 조성물에 사용될 수 있다.
- [0100] 아세트아미노펜은 약 0.12 내지 약 13% w/v의 양으로, 바람직하게 약 1.2 내지 약 4% w/v의 양으로 조성물에 사용될 수 있다.
- [0101] 혼입된 약학 제제 화합물의 양은 당업자에게 공지된 종래의 투여량이다. 또한, 미국에서 사용하기 위해 의도된 약학 조성물을 위해, 약학 제제의 양은 바람직하게 이러한 화합물의 투여량에 대한 해당되는 FDA 규정을 준수한다.
- [0102] 약학 제제 화합물은 바람직하게 비제한적으로 컴팬디얼(compendial) 등급, 예컨대 N.F.(국민 처방식: National Formulary) 또는 U.S.P.(미국 약전: United States Pharmacopeia) 등급이다.
- [0103] 당업자에게 공지된 부형제는 본 발명의 실행에 유용할 수 있다. 이러한 부형제는 비제한적으로 예를 들어 습윤제, 예컨대 글리세린, 감미제, 밤포 억제제, 완충제, 전해질, 방부제, 예컨대 벤조산 나트륨 및 에테트산 이나트륨, 항산화제, 맛 차폐제 및 다양한 향미제 및 착색제를 포함한다. 임의적으로 일부 실시양태는 점도개질제, 예컨대 글리세린, 잔탄 및/또는 포비돈; 및/또는 밀도 증가제, 예컨대 솔비톨 또는 글리세린을 포함할 수 있다.
- [0104] 적합한 향미제의 예는 비제한적으로 천연 및 인공 향미제, 예컨대 민트(즉 페퍼민트 등), 멘톨, 초콜렛, 인공초콜렛, 베블럼, 인공 및 천연 과일 향미 물다(즉, 체리, 포도, 오렌지, 땅기 등), 및 이들 중 2개 이상의 조합을 포함한다. 알데하이드 작용기를 갖는 향미제를 피하는 것이 바람직하다(예를 들어 비-알데하이드 함유 향미제가 바람직하다). 향미제는 일반적으로 부수적 구성성분으로서 맛이 좋은 향미를 조성물에 제공하기 위해 효과적인 양으로 제공된다. 전형적으로, 향미제는 약 0 내지 5% w/v 범위의 양으로 조성물에 존재한다.
- [0105] 임의적으로, 항산화제가 조성물에 사용될 수 있다. 프로필 칼레이트가 조성물에 사용하기에 적합한 항산화제의 예이다.
- [0106] 본 발명에 유용한 방부제는 비제한적으로 벤조산 나트륨, 솔베이트, 예컨대 칼륨 솔베이트, 에데테이트의 염(에틸렌다이아민테트라아세트산의 염 또는 EDTA의 염, 예컨대 에데트산 이나트륨으로도 공지됨), 벤잘다이오늄 클

로라이드 및 파라벤(예컨대 메틸, 에틸 프로필 및 부틸 p-하이드록시벤조산 에스테르)을 포함한다. 상기에 열거된 방부제는 예이나, 각각의 방부제는 각각의 제형에서 방부제의 양립성 및 효활성을 확인하기 위해 실험적으로 평가되어야 한다. 약학 제형에서 방부제의 효능의 평가 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 벤조산 나트륨 및 에테트산 이나트륨이 본 발명의 바람직한 방부제 성분이다.

[0107] 방부제는 일반적으로 100 ml의 약학 조성물 당 1 g 이하의 양으로 존재한다. 바람직하게, 방부제는 조성물의 약 0.01 내지 약 0.4% w/v 범위의 양으로 존재한다. 전형적으로, 방부제 벤조산 나트륨은 예를 들어 조성물의 약 0.1 내지 약 0.2% w/v 범위로 존재한다. 벤조산 나트륨은 조성물의 예시적 실시양태에서 약 0.1% w/v의 농도로 사용된다.

[0108] 시트르산 나트륨은 조성물에 사용될 수 있는 완충제의 예이다. 조성물을 약 pH 2 내지 약 pH 5 범위로 pH를 유지하도록 완충작용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게, pH는 약 3.2 내지 약 3.8 범위로 유지된다. 가장 바람직하게, pH는 약 3.5이다.

[0109] 또한, 착색제가 조성물에 매력적인 색상을 제공하기 위해 약학 조성물에 혼입될 수 있다. 착색제는 조성물 내 다른 성분과의 화학적 불양립성을 피하도록 선택되어야 한다. 적합한 착색제는 당업자에 주지되어 있다.

[0110] 일부 실시양태, 특히 혼탁액 실시양태에서, 표면 개질제, 예컨대 계면활성제는 혼탁화된 구성성분의 표면을 개질하기 위해 약학 조성물에 사용될 수 있다. 이러한 표면 개질은 혼탁화된 입자의 감소된 비가역적 응집을 가능하게 하는 것으로 생각된다. 계면활성제는 이온성 또는 비이온성 계면활성제 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 예시적 계면활성제는 비제한적으로 폴리솔베이트(트윈), 스판(Span, 상표), 토갓, 레시틴, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 및 중간체 모노/다이-글리세리드를 포함한다.

[0111] 전형적으로, 혼탁액 실시양태는 점도 개질제를 추가로 포함할 것이다. 적합한 점도 개질제는 비제한적으로 키토산, 잔탄, 포비돈, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 갈락토만노스, 예컨대 구아, 곤약, 로커스트 빙 겹 및 맘만, 예를 들어 미세결정질 셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0112] 본 발명에 사용하기에 적합한 잔탄 겹은 예를 들어 고분자량 폴리사카라이드, 예컨대 잔토모나스 캄페스트리스 (*Xanthomonas campestris*)로부터 생성된 잔탄 겹이다. 잔탄 겹은 상업 제품이고 예를 들어 제조업자, 예컨대로디아 인코포레이티드로부터 상표명 로디겔(Rhodigel, 상표)하에 및 메르크의 분할인 켈코(Kelco, 상표)로부터 입수 가능하다. 로디겔(상표) 80 팜 그레이드가 본 발명의 실행에 사용하기에 적합한 하나의 구체적 상업적 제품의 예이다.

[0113] 미세결정질 셀룰로스는 공급자, 예컨대 FMC(미국 펜실베니아주 19103 필라델피아 마켓 스트리트 1735 소재)로부터 상표명 아비셀브이(AvicleV, 상표)하에 상업적으로 입수 가능하다.

[0114] 사용된 점도 개질제의 양은 조성물의 목적하는 "농후함" 및 사용된 점도 개질제의 유형에 좌우된다. 점도 개질제의 조합이 사용될 수 있다. 예를 들어 약 1500 내지 약 4500 cps의 점도를 갖는 예시적 실시양태에서, 약 1.0% w/v 이하의 잔탄 겹이 사용될 수 있고 약 3.0% w/v의 미세결정질 셀룰로스가 점도 개질제로서 사용될 수 있다.

[0115] 점도 개질제의 구조가 음성으로 대전된 잔기가 반응에 용이하게 이용 가능하게 하는 경우, 음성으로 대전된 잔기 또는 음전하로의 이온화 경향을 갖는 잔기의 상당한 존재를 갖는 점도 개질제를 피하는 것이 바람직하다.

[0116] 물에 실질적으로 불용성인 제제를 포함하는 조성물을 제조하는 데 혼탁액이 유용하다. 혼탁액 실시양태에서, 페닐에프린이 수성 매질에 용해된다. 조성물은 수성 매질에 용해되는 하나 이상의 제2제제를 함유할 수 있고/있거나 실질적으로 불수용성인 하나 이상의 제2제제는 조성물에 혼탁화될 수 있다. 혼탁액 실시양태에 대해, 혼탁화된 실질적으로 불용성인 제제 성분 및 수성 매질에 용해된 임의의 가용성 제제 성분 둘다가 약학 조성물에 분포되어 제제 성분의 실질적으로 균질한 분포를 형성하는 것이 바람직하다.

[0117] 수성 조성물에 실질적으로 불용성이고 혼탁액을 형성하는 것으로 기대되는 예시적 약학 제제는 비제한적으로 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 셀레콕십, 로페콕십, 발데콕십, 나부메톤, 글리메피리드, 다이클로페낙, 피록시캄 및 멜록시칸을 포함한다. 상기 목록에 언급되지 않은 약학 제제에 대하여, 수성 조성물에 실질적으로 불용성인 약학 제제는 메르크 색인에 의해 물에서 비교적 불용성이거나 불용성인 것으로 지정된 약학 제제를 의미한다.

[0118] 전형적으로, 다른 투여 단위가 마찬가지로 적합할 수 있지만, 조성물의 용액 및 혼탁액 형태가 치료가 필요한

환자에게 10 mL의 투여 단위로 제공된다. 투여 단위는 내과의에 의해 적절하다고 결정된 나이, 중량 및 다른 건강 매개변수를 기초로 단일 투여 단위 또는 다중 투여 단위로 제공될 수 있다.

[0119] 연질 젤라틴 캡슐

본 발명의 가용화된 약학 조성물은 합당한 기간 동안 조성물을 실질적으로 함유할 수 있는 임의의 종래의 연질 젤라틴 쉘 내에 캡슐화될 수 있다. 임의적으로, 연질 젤라틴 쉘은 캡슐의 심미적 질을 증가시키기 위해 필수적으로 투명하다. 연질 젤라틴 쉘은 주지된 필수 구성성분, 예컨대 젤라틴, 가소화제 및 물, 뿐만 아니라 임의적 구성성분, 예컨대 그 전체가 본원에 참고로 포함된 미국특허 제5,484,606호(Dhabhar, 1996년 6월 16일에 발행)에 기재된 것을 포함할 수 있다.

[0121] 용해도

생성된 농축 경구용 액체 조성물(또는 충전물)이 가용성 약학 제제의 포화 용액이기 때문에, 용해된 가용성 약학 제제는 용액으로부터, 특히 저온에서, 예컨대 4°C 이하에서 침전하는 경향이 있다.

구아이페네신 침전 및 감소된 폐닐에프린 HC1의 안정성 문제의 해결을 위한 몇몇 접근법이 착수되었으나 문제를 해결하는데 실패하였다. 점도 개질제가 탐구되었으나, 개선된 찬 온도 안정성을 갖는 생성된 조성물은 이의 불쾌한 점도 때문에 실행가능한 상업적 조성물로 고려될 수 없었다.

폴록사머의 2개의 등급 및 폴리비닐피롤리돈의 몇몇 등급을 비롯한 침전 억제제로서 사용하기 위한 몇몇 물질이 고려된다. 그러나, 공개된 이전 기술, 예컨대 문헌 및 특허는 폴리비닐피롤리돈이 제조의 부산물로서 아세트알데하이드를 포함하기 때문에, 폴리비닐피롤리돈과 폐닐에프린을 함께 사용하는 것을 피하여 알려준다. 알데하이드, 특히 폼알데하이드 및 아세트알데하이드는 폐닐에프린 HC1과 반응하고 폐닐에프린 HC1의 안정성을 분해하는 것으로 공지된다. 또한, 폼알데하이드는 폴리비닐피롤리돈 및 폴리에틸렌 글리콜에 존재한다. 주요 폐닐에프린 분해물은 알데하이드와의 반응에 의해 형성된다. 구체적으로, 폐닐에프린은 폼알데하이드 및 아세트알데하이드와 반응하여 이소퀴놀린 화합물을 형성한다.

구아이페네신 침전을 억제하는 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜의 바람직한 농도를 결정하기 위한 전구-제형 트라이모달(tri-modal) 용해도 실험을 다양한 수준의 공-용매, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 사용하여 수행하였다. 본 발명을 위해, 에탄올은 제조 및 상업적 판매 목적 때문에 바람직한 성분이 아니어서, 에탄올 실험을 종결하였다. 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 바람직한 농도가 각각 약 5 내지 약 20% w/v, 보다 바람직하게 각각 약 10 내지 약 15% w/v인 것이 밝혀졌다. 따라서, 글리세린 및 폴리비닐피롤리돈의 사용을 비롯한 추가적 제형화 작업이 필요하였다. 하기 실시예에 나타낸 바와 같이, 글리세린은 구아이페네신의 가용화를 보조하지 않았으나, 폴리비닐피롤리돈의 첨가는 찬 온도(4 내지 -20°C)에서 구아이페네신의 침전을 억제하는 것을 보조하였다. 이어서, 출원인은 하기 실시예에서 조성물의 용해도 및 안정성 둘다에 대한 실험의 수행을 진행하였다.

구아이페네신 용해도 이후에, 후속 문제는 폐닐에프린 HC1의 화학적 안정성이다. %폐닐에프린 HC1 및 폐닐에프린 HC1에 대한 총 불특정 분해물의 분석적 계산을 위해 양이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석을 사용하였다. 표 2는 시험된 각각의 샘플 조성물로부터 수집된 데이터 지점으로부터 계산된 평균 값을 포함한다. 각각의 데이터 지점은 하기 실시예에 개시되어 있다.

[0127] 저장, 선적 및 다른 상업적 요구사항 때문에, 안정성 및 용해도 기간이 가능한 길어야 하고, 바람직하게 12일 이상, 보다 바람직하게 14일 이상이어야 한다.

[0128] 본원에서 용어 "가시적"은 식별가능한, 검출가능한 또는 육안으로 볼 수 있음을 의미한다. 본원에서 용어 "가시적으로 미함유하는"은 식별가능하지 않은, 검출가능하지 않은 또는 육안으로 볼 수 없음을 의미한다.

[0129] 조성물 2가 가시적 구아이페네신 침전없이 22일의 가장 긴 기간 동안 존재하지만(표 1 참조), 폐닐에프린 분해물의 평균 양은 다른 조성물 보다 높다(표 2 참조). 폐닐에프린 분해물의 양은 폴리비닐피롤리돈의 농도의 증가시 증가하는 것으로 관찰되었다(표 2 참조).

[0130] 산업에서 관례적으로 허용되는 수준의 폐닐에프린 분해물은 약 8%이다. 폐닐에프린 HC1 분해의 수준은 하기에서 논의되고 표 2에서 예시된 바와 같이 2% w/v의 폴리비닐피롤리돈 시제품(실시예 2의 조성물 2)에서 관찰되었다. 원재료에서 불순물의 양이 변할 수 있다는 것을 고려하면, 출원인은 폐닐에프린 HC1 안정성에 대한 부정적 영향을 피하기 위해 최소량의 폴리비닐피롤리돈을 갖는 생성물을 제형화하는 결정을 하였다. 약 0 내지 약 4% w/v 범위의 다양한 수준의 리비닐피롤리돈을 사용하여 실험을 수행하였다. 많은 실험 후에, 폴리비닐피롤리돈

의 바람직한 농도가 약 0.5% w/v로 결정되었다.

[0131] 약 0.5% w/v의 폴리비닐피롤리돈, 약 10% w/v의 폴리에틸렌 글리콜 및 약 10% w/v의 프로필렌 글리콜을 포함하는 조성물 4는 62일 이상 동안 4°C에서 및 14일 동안 -20°C에서 계속 물리적으로 안정하였다(예를 들어 모든 제제가 용액으로 존재하였음). 표 1에서 조성물 4는 상용 표준에 의해 요구되는 매우 바람직한 2-주 최소 안정성을 충족하였다.

[0132] 가공

[0133] 다양한 약학 제제 및 폴리비닐피롤리돈의 첨가시 제조의 어려움이 발생한다. 출원인의 혁신적인 접근법은 인라인 고전단 혼합기, 바람직하게 실버손 플래쉬벤드(Silverson Flashbend, 상표)(FLB30)를 사용하여 시행되었다.

[0134] 본 발명의 조성물을 간단한 혼합에 의해 제조하였다. 성분을 최종 부피를 지정하기 위해 눈금 표시된, 기계적 교반기를 갖춘 용기(예를 들어 라이트닌(Lightnin) 혼합기)에서 혼합하였다. 폴리비닐피롤리돈, 바람직하게 포비돈(상표) K-90은 초기에 인라인 고전단 혼합기(실버손 플래쉬벤드(상표) (FLB30))를 통해 사전 결정된 양의 물을 갖는 용기에 분산시켰다. 이어서, 구아이페네신을 첨가하고 용액에 용해시킨 후에, 표적 최종 부피보다 실질적으로 적은 물의 분취를 첨가하였다. 이어서, 프로필렌 글리콜을 혼합하면서 첨가한 후에, 폴리에틸렌 글리콜을 첨가하면서 혼합하였다. 추가적 성분을 순차적으로 첨가하거나 다른 성분과 사전 혼합한 후에, 의료적 액체 투약 분야에 주지된 제조 공정하에 첨가하였다. 균일 혼합을 주지된 표준, 예컨대 안정화된 굴절율 모니터링 시스템에 의해 결정하였다. 착색제를 직접 첨가하거나 주요 용기에 첨가 전에 소량의 물과 사전 혼합할 수 있다. 모든 다른 성분을 첨가 및 혼합하여 충분히 용해시킨 후에, 물을 첨가하여 사전 결정된 최종 부피까지 조성물의 총 부피를 만들고, 약 4시간의 총 혼합 시간에 대한 대략 30분 동안 혼합을 계속하였다.

[0135] 실시예

[0136] 하기 실시예는 본 발명의 범주 내에서 실시양태를 추가로 기재 및 입증한다. 본 발명의 범위와 범주로부터 벗어나지 않고 많은 변형이 가능하기 때문에, 실시예는 단지의 예시의 목적으로 제공되고 본 발명의 제한으로 해석되지 않는다.

[0137] 샘플 조성물을 냉장고(4°C) 및 냉동고(-20°C)에 두고 1일 1회 가시적 침전을 모니터링하였다. 표 1은 본 발명의 조성물에 대한 구아이페네신의 가시적 침전없는 날의 수, 즉 조성물이 4°C에서 및 -20°C에서 외관상 구아이페네신 침전을 미함유하는 날의 수를 도시한다. 하기 실시예는 구아이페네신, 페닐에프린 및 다양한 야의 폴리비닐피롤리돈 사이의 상호작용의 효과를 도시한다. 상이한 조성물에 사용되는 제제 및 성분에서의 불순물의 가변성은 분석되지 않았다.

[0138] 실시예 1

[0139] 조성물 1은 0% w/v의 폴리비닐피롤리돈, 약 10% w/v의 폴리에틸렌 글리콜 및 약 10% w/v의 프로필렌 글리콜을 포함하였다. 구아이페네신 침전은 11일 동안 -20°C에서 및 50일 동안 4°C에서 육안에 가시적이지 않았다(표 1 참조).

[0140]

페닐에프린의 분해를 결정하는 화학적 안정도 시험을 조성물 1에 대해 수행하지 않았다.

조성물 1	양(% w/v)
헥스트로메토화 HBr	0.20%
구아이페네신	4.00%
페닐에프린 HC1	0.10%
프로필렌 글리콜	10.00%
폴리에틸렌 글리콜	10.00%
폴리비닐피롤리돈 (K-90)	0.00%
시트르산	0.90%
잔류 검	0.10%
덴탈	0.02%
글리세린	24.07%
FD&C 레드(Red) #40	0.01%
향미제	0.80%
벤조산 나트륨	0.10%
시트르산 나트륨	0.20%
솔비톨	20.00%
수크랄로스	0.20%
물	q.s.

"q.s."는 라틴어 용어 "적당량(quantum satis)" 또는 "충분량"의 약어이다.

[0141]

방법

[0142]

조성물 1을 간단한 혼합에 의해 제조하였다. 성분을 최종 부피를 지정하기 위해 눈금 표시된, 기계적 교반기를 갖춘 용기(예를 들어 라이트닝 혼합기) 용기에서 혼합하였다. 사전 결정된 양의 물을 용기에 첨가하였다. 이어서, 구아이페네신을 용액에 첨가하고 용해시킨 후에, 표적 최종 부피 보다 실질적으로 적은 물의 분취를 첨가하고 용해시켰다. 이어서, 프로필렌 글리콜을 혼합하면서 첨가한 후에, 폴리에틸렌 글리콜을 혼합하면서 첨가하였다. 추가적 성분을 순차적으로 첨가하거나 다른 성분과 사전 혼합한 후에, 의료적 액체 투약 분야에 주지된 제조 공정하에 첨가하였다. 균일 혼합을 주지된 표준, 예컨대 안정화된 굴절율 모니터링 시스템에 의해 결정하였다. 착색제를 직접 첨가하거나 주요 용기에 첨가하기 전에 소량의 물과 사전 혼합할 수 있다. 모든 다른 성분을 첨가하고 혼합하여 충분히 용해시킨 후에, 물을 첨가하여 사전 결정된 최종 부피까지 조성물의 총 부피를 만들고, 혼합을 대략 2시간 동안 계속하였다.

[0143]

실시예 2

[0144]

조성물 2는 약 2% w/v의 폴리비닐피롤리돈, 약 10% w/v의 폴리에틸렌 글리콜 및 약 10% w/v의 프로필렌 글리콜을 포함하였다. 구아이페네신 침전이 약 22일 동안 -20°C에서 및 62일 이상 동안 4°C에서 육안에 가시적이지 않았다. 출원인은 62일 후에 외관 검사를 종결하였다.

[0145]

출원인은 3개월의 기간에 걸쳐 40°C 및 75% 상대 습도에서 조성물 2의 2개의 동일하게 제조된 개발중인 샘플에 대한 2개의 안정성 시험을 수행하였다. 표 2에 나타낸 바와 같이, 페닐에프린의 평균 분해는 약 1.97 내지 약 4.11% 범위의 데이터로부터 계산된 약 3%의 총 불특정 페닐에프린 분해물 및 약 5.28 내지 약 7.20% 범위의 데이터로부터 계산된 약 6%의 페닐에프린의 손실을 관찰하였다(표 2의 조성물 2 참조).

조성물 2	양(% w/v)
테스트로메토판 HBr	0.20%
구아이페네신	4.00%
페닐에프린 HC1	0.10%
프로필렌 글리콜	10.00%
폴리에틸렌 글리콜	10.00%
폴리비닐파롤리돈 (K-90)	2.00%
시트르산	0.90%
잔톨 겸	0.10%
멘톨	0.02%
글리세린	24.07%
FD&C 레드 #40	0.01%
향미제	0.80%
벤조산 나트륨	0.10%
시트르산 나트륨	0.20%
솔비톨	20.00%
수크랄로스	0.20%
물	q.s.

[0147]

조성물 2를 간단한 혼합에 의해 제조하였다. 성분을 최종 부피를 지정하기 위해 눈금 표시된, 기계적 교반기를 갖춘 용기(예를 들어 라이트닝 혼합기) 용기에서 혼합하였다. 폴리비닐파롤리돈을 초기에 인라인 고전단 혼합기를 통해 사전 결정된 양의 물을 갖는 용기에 부었다. 이어서, 구아이페네신을 용액에 첨가하고 용해시키고, 표적 최종 부피 보다 실질적으로 적은 물의 분취를 첨가하고 용해시켰다. 이어서, 프로필렌 글리콜을 혼합하면서 첨가한 후에, 폴리에틸렌 글리콜을 혼합하면서 첨가하였다. 이어서, 다른 성분을 혼합하면서 첨가하였다. 착색제를 직접 첨가하거나 주요 용기에 첨가하기 전에 소량의 물과 사전 혼합할 수 있다. 모든 다른 성분을 첨가하고 혼합하여 충분히 용해시킨 후에, 물을 첨가하여 사전 결정된 최종 부피까지 조성물의 총 부피를 만들고, 혼합을 대략 2시간 동안 계속하였다.

실시예 3

[0150]

조성물 3은 약 1% w/v의 폴리비닐파롤리돈, 약 10% w/v의 폴리에틸렌 글리콜 및 약 10% w/v 프로필렌 글리콜을 포함하였다. 구아이페네신 침전이 약 14일 동안 -20°C에서 및 약 45일 동안 4°C에서 육안에 가시적이지 않았다. 출원인은 45일 후에 외관 검사를 종결하였다.

[0151]

출원인은 2개의 동일하게 제조된 조성물 3의 샘플에 대해 3개월의 기간에 걸쳐 40°C 및 75% 상대 습도에서 2개의 안정성 시험을 수행하였다. 표 2에 나타낸 바와 같이, 페닐에프린의 평균 분해는 약 1.99 내지 약 2.55% 범위의 데이터로부터 계산된 약 2.27%의 총 불특정 페닐에프린 분해율, 및 약 4.8 내지 약 5.2% 범위의 데이터로부터 계산된 약 5%의 페닐에프린 손실로 관찰하였다(표 2의 조성물 3 참조).

조성물 3	양(% w/v)
테스트로메토판 HBr	0.20%
구아이페네신	4.00%
페닐에프린 HC1	0.10%
프로필렌 글리콜	10.00%
폴리에틸렌 글리콜	10.00%
폴리비닐파롤리돈 (K-90)	1.00%
시트르산	0.90%
잔톨 겸	0.10%
멘톨	0.02%
글리세린	24.07%
FD&C 레드 #40	0.01%
향미제	0.80%
벤조산 나트륨	0.10%
시트르산 나트륨	0.20%
솔비톨	20.00%
수크랄로스	0.20%
물	q.s.

[0152]

조성물 3을 실시예 2에 기재된 제조 방식을 사용하여 제조하였다.

[0154] 실시예 4

조성물 4는 약 0.5% w/v의 폴리비닐피롤리돈, 약 10% w/v의 폴리에틸렌 글리콜 및 약 10% w/v의 프로필렌 글리콜을 포함하였다. 구아이페네신 침전이 약 14일 동안 -20°C에서 및 62일 이상 동안 4°C에서 육안에 가시적이지 않았다. 조성물은 62일 이상 동안 4°C에서 구아이페네신 침전을 외관상 미함유하였고, 조성물은 14일 동안 -20°C에서 구아이페네신 침전 침전을 외관상 미함유하였다. 출원인은 62일 후에 이의 외관 검사를 종결하였다. 출원인은 -20°C에서 샘플 조성물에서 제14일에 가시적 침전을 관찰한 후에, 출원인은 냉동고로부터 샘플 조성물을 제거하고 조성물을 실온(22°C)으로 가온하였다. 출원인은 샘플 조성물에서 모든 침전이 24시간 이내에 용액으로 다시 가용화됨을 외관상 관찰하였다. 샘플 조성물에 대해 추가적 외관 관찰을 수행하지 않았다.

[0156] 출원인은 3개의 동일하게 제조된 조성물 4의 샘플에 대하여 3개월의 기간에 걸쳐 40°C 및 75% 상대 습도에서 3개의 안정성 시험을 수행하였다. 표 2에 나타낸 바와 같이, 페닐에프린의 평균 분해는 약 1.59 내지 약 1.76% 범위의 데이터로부터 계산된 약 2% 미만의 총 불특정 페닐에프린 분해물 및 약 0.73 내지 약 1.94% 범위의 데이터로부터 계산된 평균 2% 미만의 페닐에프린 손실, 보다 구체적으로 평균 약 1.3%의 페닐에프린 손실을 관찰하였다(표 2의 조성물 4 참조).

조성물 4	양(% w/v)
텍스트로메토판 HBr	0.20%
구아이페네신	4.00%
페닐에프린 HCl	0.10%
프로필렌 글리콜	10.00%
폴리에틸렌 글리콜	10.00%
폴리비닐피롤리돈 (K-90)	0.50%
시트르산	0.90%
잔툼 겸	0.10%
덴톨	0.02%
글리세린	24.07%
FD&C 레드 #40	0.01%
향미제	0.80%
벤조산 나트륨	0.10%
시트르산 나트륨	0.20%
솔비톨	20.00%
수크랄로스	0.20%
물	q.s.

[0157] 조성물 4를 실시예 2에 기재된 제조의 방식을 사용하여 제조하였다.

[0158] [표 1]

[0159] [0160] 4°C에서 및 -20°C에서 구아이페네신의 침전이 관찰되지 않은 날의 수

조성물 번호(% PVP)	침전 -20°C에서에서 침전이 관찰되지 않은 날의 수	침전 4°C에서 침전이 관찰되지 않은 날의 수
조성물 1 (0%)	11	50
조성물 2 (2%)	22	62+
조성물 3 (1%)	14	45+
조성물 4 (0.5%)	14	62+

[0161] 샘플 조성물을 냉장고(4°C) 또는 냉동고(20°C)에 두고 1일 1회 침전을 모니터링하였다. 구아이페네신 침전이 상기 표 1에 언급된 일수까지 육안에 가시적이지 않았다.

[0163]

[표 2]

조성물 번호	40°C/75 %RH에서 시 간 (개월)	평균 총 불특정 폐널 에프린(PE) 분해물	PE의 평균 손실(% 초 기 - % 3개월)
1	시험되지 않음	시험되지 않음	시험되지 않음
2	3	약 3%	약 6%
3	3	약 2%	약 5%
4	3	약 2% 미만	약 2% 미만

RH = 상대 습도
% 초기 = 새롭게 혼합된 조성물의 초기 시험에 존재하는 폐널에프린(PE)의 백분율(%)
% 3개월 = 새롭게 혼합된 조성물의 초기 시험 3개월 후 존재하는 폐널에프린(PE)의 백
분율(%)

[0164]

[0165]

앞서 언급된 발명이 이해의 명확성을 목적으로 실례 및 실시예를 통해 다소 상세히 기재되었지만, 특정 변화 및 개질이 첨부된 청구항의 범주 내에서 실시될 수 있음이 자명할 것이다. 당업자에게 자명한 상기한 본 발명의 실시의 모드의 개질은 하기 청구항의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.