



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년08월12일
 (11) 등록번호 10-0852015
 (24) 등록일자 2008년08월06일

(51) Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2001-7009411
 (22) 출원일자 2001년07월26일
 심사청구일자 2004년11월12일
 번역문제출일자 2001년07월26일
 (65) 공개번호 10-2001-0111565
 (43) 공개일자 2001년12월19일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2000/001868
 국제출원일자 2000년01월27일
 (87) 국제공개번호 WO 2000/44351
 국제공개일자 2000년08월03일
 (30) 우선권주장
 9901819.4 1999년01월27일 영국(GB)
 (56) 선행기술조사문헌
 US 4,371,516
 US 5,753,254
 전체 청구항 수 : 총 7 항

(73) 특허권자
카디날 헬스 409, 인코포레이티드
 미국 플로리다 33716-1016 세인트 피터스버그 노
 쓰 웨리 드라이브 2725
 (72) 발명자
그로터레옹폴
 영국윌트셔에스엔14피엔스윈든던스포드클로즈20
머레이오웬제임스
 영국윌트셔에스엔15에이치지스윈든파크레인6
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
박장원

심사관 : 김윤경

(54) 무젤라틴의 급속 분산성 제형

(57) 요약

본 발명은 구강에서 60초 이내에, 보다 바람직하게는 30초 이내에, 가장 바람직하게는 10초 이내에 용해되는 급속 분산성 고체 제형에 관한 것이다. 본 발명에 따른 고체 제형의 신규한 특성은 포유류의 젤라틴이 본질적으로 또는 완전히 존재하지 않는 조성물이라는 점이다. 특정한 변성 전분을 고체 제형의 20 내지 90 중량% 농도로 사용하여 기계적 화학적으로 안정하며 지금까지 사용해 온 젤라틴 기재의 급속 분산성 고체 제형보다 더 높은 농도의 활성 성분을 수송할 수 있는 제형을 제조하였다. 추가로, 본 발명의 고체 제형은 활성 성분, 변성 전분과 매트릭스 형성제를 포함하는 혼합물로부터 냉동 건조에 의해, 물과 같은, 용매를 제거시킴으로써 얻을 수 있다.

(72) 발명자

그린리차드

영국켄트셔티20비터캔터베리포드위크브룩랜즈클로즈11

케어니패트릭

영국스윈든에스엔23티피아레이클로즈24

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 남아프리카, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 시에라리온

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

활성 성분을 구강에서 급속하게 방출하도록 설계된 급속 분산성 고체 제형에 있어서, 상기 제형에는 본질적으로 포유류의 젤라틴이 존재하지 않고,

- a) 한가지 이상의 활성 성분;
- b) 20 내지 90 중량%의 농도로 존재하는 한가지 이상의 변성 전분; 여기서, 변성 전분은 그 히드록실기가 에스테르화된 전분, 히드록시프로필 디-전분 포스페이트, 효소적으로 변성된 전분 및 히드록시에틸 전분으로 구성된 군으로부터 선택됨; 및
- c) 한가지 이상의 매트릭스 형성제를 함유하며,

여기서, 상기 고체 제형의 붕해/분산시간은 1-60초이고, 상기 활성 성분, 상기 변성 전분과 상기 매트릭스 형성제를 포함하는 혼합물로부터 냉동 건조에 의하여 용매를 제거시켜 얻을 수 있는 것을 특징으로 하는 급속 분산성 고체 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 변성 전분을 50 내지 90 중량%로 포함하는 급속 분산성 고체 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 변성 전분은 주위 온도에서 물에 용이하게 용해 또는 분산 가능한 것인 급속 분산성 고체 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 활성 성분, 변성 전분과 매트릭스 형성제의 혼합물이 24시간에 걸쳐서 일관된 점도를 나타내는 급속 분산성 고체 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 바람직한 용매는 물인 급속 분산성 고체 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 바람직한 매트릭스 형성제는 만니톨인 급속 분산성 고체 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 착색제, 풍미제, 부형제, 복합 치료제를 추가로 함유하는 것인 급속 분산성 고체 제형.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

명세서

<1> 관련 출원

<2> 본 출원은 약리적 조성물(PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS)이라는 명칭으로 1999년 1월 27일 출원된 영국 특허 출원 9901819.4호의 우선권을 주장한다.

기술분야

<3> 본 발명은 급속 분산성 제형의 경구 투여용 약리적 조성물에 관한 것이다. 이 신규한 제형은 기본적으로 포유류

의 젤라틴이 존재하지 않고, 한가지 이상의 매트릭스 형성제와 락토오스 변성 전분을 함유한다.

배경 기술

- <4> 대체로 일반적인 약리적 제형은 정제이다. 정제의 주된 한계는 환자가 정제를 삼키기 어려운데서 기인하는 낮은 용인성과 정제의 용해가 효과적이지 못함으로 인한 활성 성분의 불충분한 생체이용성에 있다. 따라서, 의학계는 급속하게 용해되는 제형을 요구해왔다. 정제의 단점을 극복하기 위해 발포성 정제, 씹을 수 있는 정제, 분해제 및 심지형(wicking) 약제를 포함하는 수많은 접근이 이루어졌다.
- <5> 가장 최근에, 급속하게 용해되는 젤라틴-기재의 매트릭스를 이용하여 구강에서 활성 성분을 방출하도록 설계된 급속 분산성 제형이 배합되었다. 이들 제형은 잘 알려져 있고 광범한 범위의 약물을 운반하는데 이용할 수 있다. 대부분의 급속 분산성 제형은 담체 또는 구조-형성제로서 젤라틴을 이용한다. 통상적으로, 젤라틴은 포장을 제거하는 동안의 파손 방지를 위해 제형에 충분한 강도를 부여하기 위해 사용되나, 일단 입 속으로 들어가면 제형이 즉시 용해되도록 한다.
- <6> 그러한 배합에 대체로 사용되는 젤라틴 B.P.는 동물의 콜라겐성 조직, 예컨대 피부, 건(tendon), 인대 및 뼈의 부분적인 가수분해에 의해 얻어지는 단백질로 정의된다. 그러나 이러한 포유류-유래의 젤라틴은 무미이므로, 활성 성분의 맛을 감추기 위해 급속 분산성 제형에 감미료 및 풍미제를 사용하는 것이 필수적이다. 이러한 급속 분산성 제형의 생산에서, 통상적인 포유류 유래의 젤라틴을 사용하려면 용액을 이루기 위해 반드시 젤라틴 용액을 가열해야 한다. 이 가열 단계는 처리 시간을 증가시키고 가열 비용을 발생시키므로 전체적인 처리 비용이 높아지게 된다.
- <7> 통상적인 공정은 48시간까지의 보유 시간을 요구 할 수 있다. 이 시간 이상이 되면 젤라틴-기재 혼합물의 점도가 증가하므로 처리에 어려움을 초래하는 것이 관찰되었다. 게다가, 포유류 젤라틴의 사용은 쉽게 물을 흡수하는 제형을 생성하고 이것은 평균적인 저장 기간 중에 제형의 수축을 야기할 수 있다.
- <8> 젤라틴-기재의 급속 용해성 제형과 관련하여 알려져 있는 또다른 문제점은, 몇몇 혼합물이 활성 물질을 현탁된 입자 형태로 함유하기 때문에, 보유 기간 중 발생하는 액체 혼합물의 균질성 결여와 침강에 관한 것이다. 포유류 젤라틴의 낮은 점도 때문에 포유류-유래의 젤라틴을 사용하는 것은 활성 성분의 침강을 야기시킨다. 본 발명의 한가지 이점은 여기서 제시한 변성 전분이 포유류 젤라틴과 관련된 균질성과 침강의 문제를 실질적으로 극복한다는 것이다.
- <9> 급속 용해성 제형의 조제물에서 변성 전분을 사용하는 것과 관련된 또다른 이점은 변성 전분 제형이 높은 약물 부하력을 갖는다는 발견에 기초한다. 이것은 활성 성분의 복용량이 주어졌을 때, 변성 전분 제형의 크기가 통상적인 젤라틴 제형보다 실질적으로 보다 작아질 수 있다는 점에서 이롭다.
- <10> 급속 분산성 제형에 대해 그밖의 물질들을 젤라틴 대신 사용하였으나 이들이 강한 (균열되거나 부서지는 경향이 감소된) 생성물을 형성하는 한편 입 안에서 일반적으로 느리게 분산되고 점착성 덩어리를 형성한다. 이제 급속 분산성 제형을 제조하기 위해 포유류-유래의 젤라틴 대신 변성 전분을 사용할 수 있다는 것을 발견하였다.
- <11> 따라서, 본 발명은 구강내에서 빠르게 활성 성분을 방출하도록 설계된 급속 분산성 제형으로 경구 투여용 약리적 조성물을 제공하며, 이것은 본질적으로 무젤라틴의 조성물이 변성 전분과 한가지 이상의 매트릭스 형성제를 포함한다는 점에서 특징적이다.
- <12> 본 발명은 급속 분산성 제형(FDDF)으로부터 젤라틴을 감소시키거나 바람직하게는 제거시키는 가능성을 제공한다. 변성 전분은 물리적으로 강한 생성물을 형성하는 한편 생성물의 소망하는 급속한 분산 특성을 유지하기 위해 FDDF에서 주요한 구조 형성제로서 이용된다. 변성 전분을 적절하게 선택함으로써 시간에 따른 용액 점도의 변화 없이, 특히 바람직하게도 찬 물에서의 용해 특성을 얻으며 제형의 안정성 및 물리적 강도를 증가시킬 수 있다. 변성 전분의 이용으로, 이전에 제형의 미감을 증진시키기 위해 이용했던 감미료/풍미제의 수준을 낮추거나 그 이용을 생략할 수 있다. 또한, 동물 유래물질의 사용에 비하여 식물 유래 물질의 사용은 BSE와 같은 약제에 노출시킬 필요가 없는 이점을 갖는다.
- <13> 전분은 글루코스의 축합 폴리머로서 고려될 수 있다. 이들 글루코스 성분은 무수글루코스(anhydroglucose) 유닛 (AGU)으로서 존재한다. 만약 전분을 산 또는 특정 효소로 처리하면, 이것은, 글루코시드 결합의 가수 분해에 의해 그 성분인 글루코스 유닛으로 완전히 분해된다. 대부분의 전분은 두가지 타입의 글루코스 폴리머로 구성되며, 각각은 광범한 범위의 분자 크기를 갖는다:

- <14> (i) 아밀로스라 불리는 직쇄 분자, 이것은 1 내지 4 결합에 의해 연결된 6,000까지의 글루코스 유닛을 포함하고,
- <15> (ii) μ -1,6-결합에 의해 연결된 짧은 사슬(10 내지 60의 글루코스 유닛)을 포함하는, 아밀로펙틴이라 불리는 고도로 분지된 폴리머.
- <16> 전분 분자의 글루코스 유닛은 탄소-6 상에 첫번째 히드록실기와, 탄소-2와 탄소-3 상에 이차 히드록실기를 포함한다. 이러한 분자는 다수의 히드록실기를 가지며, 이것은 전분에 친수성을 부여하고 물과 함께 가열시 전분의 분산 가능성을 이끌어 낸다. 그러나 이들 히드록실기는 또한 서로 끌어당기는 경향이 있어서 인접한 전분 분자 간에 수소 결합을 형성하며 찬 물에서의 용해를 방해한다.
- <17> 천연의 전분은 그 특성을 변화시키거나 새로운 특성을 부여하는 물리적, 화학적 또는 효소적 처리에 의해 변화될 수 있다. 이들 변성 전분의 특성이란 고체-점도 관계, 젤라틴화와 요리용(cooking) 특성, 산에 의한 점도에서 부서짐에 대한 내성, 열 및/또는 물리적 전단 응력, 이온 특성 및 친수성 특성을 포함한다.
다음의 변성 전분은 상업적으로 입수가 가능하고 본 발명에 있어서 유용하며, 그 히드록실기가 에스테르화된 전분, 히드록시프로필 디-전분 포스페이트, 효소적으로 변성된 전분, 미리 젤라틴화된 디-전분 포스페이트, 히드록시 에틸 전분, 미리 젤라틴화된 아세틸화 디-전분 포스페이트 및 미리 젤라틴화된 정제 전분이다.
- <18> 일련의 변성 전분이 시판되고 또한 본 발명에서 유용하며, 다음을 포함한다:
- <19> 드럼 건조 또는 압출 성형에 의해 생성된 미리-젤라틴화된 전분;
- <20> 글리코시드 결합의 조절된 가수 분해에 의해 생성된 저-점도의 전분;
- <21> 소량의 산 존재하에 건조 전분을 구워서 생성된 텍스트린;
- <22> 소망하는 점도에 이를 때까지 묽은 산에서의 현탁에 의해 생성된 산 변성 전분;
- <23> 산화된 전분, 산화제는 카르보닐 또는 카르복실기의 도입을 야기하고, 이 때 퇴화와 교질화 용량이 감소하며 해폴리머화(depolymerization)가 일어나며;
- <24> 필수적인 물리화학적 특성을 얻기 위해 조절된 효소 분해에 의해 생성된 효소적으로 변성된 전분;
- <25> 비- 또는 다기능성 약제를 히드록실기와 반응시켜 교차 결합을 형성하고, 특정한 약제의 구체에는 포스포러스 옥시클로라이드, 소듐 트리메타포스페이트 및 에피클로로히드린을 포함하는 교차 결합된 전분; 및
- <26> 전분을 알칼린 촉매하에 에테르화 또는 에스테르화 약제와 반응시켜 광범한 범위의 생성물을 얻는 안정화 전분.
- <27> 미국 특허 제 5,120,549호는, 첫번째 용매에 분산된 매트릭스-형성계의 첫번째 응고에 이어서, 응고된 매트릭스를 첫번째 용매의 응고점보다 낮은 온도에서 첫번째 용매와 실질적으로 섞일 수 있는 두번째 용매에 접촉시킴으로써 제조된 급속 분산성 제형을 제시하고, 매트릭스-형성 요소와 활성 성분은 실질적으로 두번째 용매에 불용성이므로, 이에 의해 첫번째 용매는 급속 분산성 제형을 야기시키며 실질적으로 제거된다.
- <28> 미국 특허 제 5,079,018호는 물을 이용하여 수화되고, 수화 상태에서 강성(rigidifying)제를 이용하여 굳어지며 약 0°C 또는 그 이하의 온도에서 액상 유기 용매로 탈수되어 수화 액체 대신에 공간을 남기는 수용성의 수화 가능한 겔 또는 거품 형성 물질의 다공성 골격 구조를 포함하는 급속 분산성 제형을 제시한다.
- <29> 국제 공개 특허 제 WO 93/12769 (PCT/JP93/01631)호는 한천을 이용한 겔화에 의해 형성된 매우 저밀도의 급속 분산성 제형을 제시하고, 이 때 수성계는 매트릭스-형성 성분과 활성 성분을 포함하고 이어서 강제된 공기 또는 진공 건조에 의해 물을 제거시킨다.
- <30> 미국 특허 제 5,298,261호는 매트릭스의 붕괴 온도 이상에서 진공-건조된, 부분적으로 붕괴된 매트릭스 네트워크를 함유하는 급속 분산성 제형을 제시한다. 그러나, 이 매트릭스는 바람직하게도 적어도 매트릭스의 평형 냉동점 이하에서 부분적으로 건조된다.
- <31> 국제 공개 특허 제 WO 91/04757 (PCT/US90/05206)호는 급속 분산성 제형을 제공하고, 이것은 타액과 접촉시 거품이 일도록 설계되어 제형의 빠른 붕괴와 경구에서 활성 성분의 분산을 일으키는 거품성 붕괴제를 함유한다.
- <32> 미국 특허 제 5,595,761호는 급속 용해성 정제를 제조하는데 사용하기 위한 미립자 지지체의 매트릭스를 기술하며, 이것은 다음을 포함한다:

- <33> 용액, 예컨대 비-가수분해된 젤라틴에서 순하전(net charge)을 갖는 첫번째 폴리펩타이드 성분;
- <34> 용액, 예컨대 가수분해된 젤라틴에서 첫번째 폴리펩타이드 성분의 순하전과 동일한 기호의 순하전을 갖는 두번째 폴리펩타이드 성분; 및
- <35> 증량제, 이 때 첫번째 폴리펩타이드 성분과 두번째 폴리펩타이드 성분이 함께 약 2 내지 20 중량%의 미립자 지지체 매트릭스를 함유하고 증량제가 약 60 내지 96 중량%의 미립자 지지체 매트릭스를 함유하며; 그리고,
- <36> 이 때 두번째 폴리펩타이드 성분이 첫번째 폴리펩타이드 성분보다 수성 용액에서 보다 큰 용해성을 가지며 그 질량은(첫번째 폴리펩타이드 성분 대 두번째 폴리펩타이드 성분의 질량 비) 약 2:1 에서 약 1:14이고; 그리고,
- <37> 지지체 매트릭스를 수성 환경에 도입시 이 지지체 매트릭스가 약 20초 이내에 붕해된다.
- <38> EP-B-0690747호는 매트릭스를 형성하는 부형제와 매트릭스 전체에 균일하게 분포되는 한가지 이상의 활성 성분을 함유하는 입자를 제시하며, 이것은 한가지 이상의 활성 성분, 생리적으로 허용되는 친수성 부형제와 물로부터, 실온(15-20℃)에서 측정했을 때 1Pa·s 이하의 점도를 갖는 균질한 반죽 혼합물을 제조하는 단계로 이루어진 공정에 의해 제조된다; 생성된 균질한 혼합물을 압출 성형하고 압출 성형물을 절단하여 습윤 입자를 얻으며; 0℃ 이하의 온도에서 불활성 기체를 흘림으로써 중력 이하로 떨어질때까지 생성된 입자를 냉동시키고; 냉동 건조에 의해 입자를 건조시킨다.
- <39> 오스트레일리아 특허 제 666666호는 활성 물질이 코팅된 미세결정 또는 임의로 코팅된 미세과립 형태로 존재하는 부형제의 혼합물을 함유하는 다중미립자 정제를 제시한다. 이러한 정제는 극히 단시간에, 통상적으로 60초 이내에 입안에서 붕해된다.
- <40> 미국 특허 제 5,382,437호는 타액에 의해 빠르게 용해 가능한 활성 물질을 운반 및 투여하기에 충분한 강성률을 가진 다공성 담체 물질을 제시하며, 이것은 액상 암모니아, 액상 암모니아-용해성 겔 또는 포말 물질, 및 단당류, 다당류와 그 혼합물로 구성된 균으로부터 선택되는 겔 또는 포말 물질에 대한 강성제를 함유하는 액화 암모니아 용액을 냉동시키고, 냉동 상태에서부터 기체 상태로 암모니아의 물질 이동을 야기시켜 냉동 암모니아 대신 담체 물질로 공간을 채움으로써 이루어지는 냉동 물질의 탈암모니아화로 형성된다.
- <41> 국제 공개 특허 제 WO 93/13758 (PCT/US92/07497)호는 용해 가능한 결합제, 부형제와 약리적인 활성제를 정제에 혼합 및 압착시키고 결합제를 정제에서 용해시킨 후 결합제를 응고시킴으로써 제조되는, 물리적 강도를 증가시킨 정제를 제공한다. 한 구체예에서, 경구 섭취 후 정제의 붕해율을 증가시키기 위해 붕해제를 사용한다. 또다른 구체예에서, 다공성 정제를 형성하기 위해 휘발성 성분을 사용한다. 몇몇 구체예는 입안에서 10초 이내에 붕해된다.
- <42> 미국 특허 제 3,885,026호와 제 4,134,943호는 또한 급속 분산성의 다공성 정제와, 우선 정제를 압착시킨 후 정제에 혼입되어 있는 용이하게 휘발되는 고체 보조제를 휘발시킴으로써 그 물리적 강도를 증가시키는 방법을 기술한다.
- <43> 국제 공개 특허 제 WO 94/14422호는 동결 건조시 고체를 기체로 승화시키기보다 액체상에서 기체를 통해 고체로부터 용매를 증발시키는 조건하에 용매를 제거하는 건조식 동결 분리된 유닛을 제시한다. 이것은 용매(예컨대 물)가 상을 변화시키는 점에서 조성물의 평형 냉동점 이하로 진공 건조시킴에 의해 달성된다.
- <44> Lilly S.A.의 EP-0693281호는 직접적인 압착에 의해 분산 가능한 정제로서 존재하는 플루오제틴(flouxetine)의 약리적인 배합물과 그 산 첨가염에 관한 것이다. 이 참조에서는 분해제로서 소듐 전분 글리콜레이트를 사용한다. 여기서 사용되는 소듐 전분 글리콜레이트는 5 중량%를 초과하는 농도, 바람직하게는 9.5 중량%와 17 중량% 사이의 농도를 갖는다. 이 참조는 적어도 20 중량%의 한가지 이상의 변성 전분을 함유하는 급속 분산성 고체 제형과, 이 때 용매가 활성 성분, 변성 전분과 매트릭스 형성제를 포함하는 혼합물로부터 제거되는 것이 특징인 제형의 제조 방법을 기술하고 있지 않다.
- <45> EP-0599767호는 분산성 디클로페낙(Diclofenac) 정제의 제조 방법에 관한 것이다. 이 방법은 친수성 윤활제와 붕해제, 활성 성분 및 다른 부형제를 함유하는 과립으로 구성된 혼합물의 압착을 특징으로 한다. 부형제로는 미세결정성 셀룰로스, 옥수수 전분과 락토오스가 있다. 또한 이 구체예는 카르복시메틸 전분을 이용한다. 이 참조는 한가지 이상의 활성 성분, 고체 제형의 20 내지 90 중량% 농도의 한가지 이상의 변성 전분 및 한가지 이상의 매트릭스 형성제를 함유하는 급속 분산성 고체 제형을 제안하거나 기술하고 있지 않다. 추가로, 이 참조는 냉동 건조에 의해 혼합물로부터 용매를 제거하는 본 발명의 고체 제형의 제조 방법과 동떨어진 것이다.

- <46> National Starch & Chemical Corporaiton의 EP-0159631호는 정제 또는 캡슐에서 결합제로서 압착 가능한 전분에 관한 것이다. 이 참조는 정제를 조작, 특히 직접적으로 압착시킬 때 결합제로서 이용하기 적절하며, 마찬가지로 캡슐에 채워넣는 조작에서 결합제, 희석제 등으로 유용한 화학적으로 변성된 수많은 전분을 제시한다. 그러나 이 참조는 활성 성분, 변성 전분과 매트릭스 형성제를 포함하는 혼합물로부터 용매를 제거시켜 얻을 수 있는 급속 분산성 고체 제형으로서 이러한 변성 전분의 사용을 제안하거나 기술하지 않는다.
- <47> GB-2172006호는 정제의 압착 주형에 이용하기 위한 부형제에 관한 것이다. 이 참조는 셀룰로스 분말과 히드록시프로필 전분 분말을 수용액에 분산시킨 후 분산액을 분무 건조시켜 제조된 부형제에 대해 기술한다. 이러한 조제는 정제의 압착 주형에서 유용하다. 그러나 활성 성분, 변성 전분과 매트릭스 형성제를 포함하는 혼합물로부터 용매를 제거시켜 얻을 수 있는 제형으로서, 제형의 20 내지 90 중량% 농도로 한가지 이상의 변성 전분을 포함하는 급속 분산성 고체 제형을 제안하거나 기술하고 있지 않다.
- <48> Horstmann 등의 미국 특허 제 5,629,003호는 20 내지 60%의 한가지 이상의 막 형성제, 즉 만니톨, 2 내지 40 중량%의 한가지 이상의 겔 형성제, 즉 변성 전분, 활성 물질과 40 중량% 까지의 한가지 이상의 불활성 충전제를 포함하는 급속 붕해성 박판(sheet)-같은 조제물에 관한 것이다. 이 참조의 생성물을 규소화 종이상에 펼치고 80℃에서 15분 동안 건조시킨다. 그러나 이 참조는 활성 성분, 변성 전분과 매트릭스 형성제를 포함하는 혼합물로부터 용매를 제거시켜 얻을 수 있는 제형으로서, 제형의 20 내지 90 중량% 농도로 한가지 이상의 변성 전분을 포함하는 급속 분산성 고체 제형을 제안하거나 기술하고 있지 않다.
- <49> "Preparation of Emulsifying Agents for Pharmaceuticals, Cosmetics and Foods"라는 명칭의 Chemical Abstracts 기사, Vol. 110, No. 10, Abstract No. 82495는 제약에서 유효제로서 이용하는 변성 전분에 대해 기술한다. 그러나 이 참조는 활성 성분, 변성 전분과 매트릭스 형성제를 포함하는 혼합물로부터 용매를 제거시켜 얻을 수 있는 제형으로서, 제형의 20 내지 90 중량% 농도로 한가지 이상의 변성 전분을 포함하는 급속 분산성 고체 제형을 제안하거나 기술하고 있지 않다.
- <50> **발명의 요약**
- <51> 본 발명은 구강에서 활성 성분을 급속하게 방출하도록 설계된 급속 분산성 고체 제형을 제시하며, 상기 제형에는 본질적으로 포유류의 젤라틴이 존재하지 않고 다음을 포함한다:
- <52> 한가지 이상의 활성 성분;
- <53> 상기 고체 제형의 20 내지 90 중량%의 농도로 존재하는 한가지 이상의 변성 전분; 및
- <54> 한가지 이상의 매트릭스 형성제;
- <55> 이 때 상기 고체 제형은 상기 활성 성분, 상기 변성 전분과 상기 매트릭스 형성제를 포함하는 혼합물로부터 용매를 제거시킴으로써 얻을 수 있다.
- <56> 본 발명의 한 구체예에서, 고체 제형은 그 히드록실기가 에스테르화된 전분, 히드록시프로필 디-전분 포스페이 트, 효소적으로 변성된 전분, 미리 젤라틴화된 디-전분 포스페이 트, 히드록시에틸 전분, 미리 젤라틴화된 아세틸화 디-전분 포스페이 트와 미리 젤라틴화된 정제된 전분으로 구성된 군으로부터 선택되는 한가지 이상의 전분을 포함한다.
- <57> 바람직한 구체예에서, 본 발명의 고체 제형은 50 내지 90 중량%의 변성 전분을 포함한다.
- <58> 유용한 변성 전분에 대해 많은 구체적인 예가 제공되지만, 본 발명의 급속 분산성 고체 제형에서 유용한 변성 전분의 일반적인 특징은 이들이 주위 온도에서 물에 용이하게 용해되거나 분산 가능하다는 것이다. 본 발명에서 유용한 변성 전분과 관련된 또다른 이점은 활성물, 변성 전분과 매트릭스 형성제의 혼합물이 약 24시간에 걸쳐서 상당히 일관된 점도를 나타내는 것이다. 본 발명에서 바람직한 용매는 물이다. 바람직한 매트릭스 형성제는 만니톨이다.
- <59> 본 발명의 급속 분산성 고체 제형은 또한 착색제, 풍미제, 부형제, 복합 치료제 등을 함유할 수 있다. 본 발명의 한 바람직한 구체예에서 혼합물로부터 용매의 제거는 바람직하게 냉동 건조에 의해 수행된다.

발명의 상세한 설명

- <60> 본문과 청구항에서 이용한대로, "급속 분산성 제형(FDDF)"이라는 용어는 구강내에 놓여졌을 때, 1 내지 60초, 바람직하게는 1 내지 30초, 보다 바람직하게는 1 내지 10초 및 특히 2 내지 8초 이내에 붕해/분산되는 조성물을

언급한다. 본 발명의 제형은 U.K. 특허 제 1548022호에 기술한 제형과 유사하며, 즉 활성 성분 및, 활성 성분
 에 대해 불활성인 수용성 또는 물-분산성 담체의 네트워크를 포함하는 급속 분산성 고체 제형이고, 네트워크는 고
 체 상태의 조성물로부터 용매를 승화시킴으로써 얻어지며, 상기 조성물은 활성 성분과 용매 중 담체 용액을 포
 함한다. 담체로서 통상적인 포유류의 젤라틴 대신 변성 전분을 사용한다는 점에서 구별된다.

- <61> 본 발명의 급속 분산성 제형은 또한, 활성 성분 및 변성 전분외에, 그밖의 매트릭스 형성제와 이차 성분들을 함
 유한다. 본 발명에서 사용하기 적절한 매트릭스 형성제는, 예컨대 비-포유류 젤라틴, 텍스트린과 대두, 밀과 프
 실톱 종자 단백질 등의 동물 또는 식물성 단백질, 아카시아, 구아, 한천 및 크산 등의 검, 다당류, 알기네이트,
 카르복시메틸셀룰로스, 카라기난, 텍스트란, 펙틴, 폴리비닐피롤리돈 등의 합성 폴리머 및 젤라틴-아카시아 복
 합체 등의 폴리펩타이드/단백질 또는 다당류 복합체로부터 유래한 물질들을 포함한다.
- <62> 본 발명에서 이용할 수 있는 매트릭스 형성제로는 만니톨, 텍스트로스, 락토오스, 갈락토스 및 트레할로스 등의
 당류, 시클로덱스트린 등의 환상 당류, 소듐 포스페이트, 소듐 클로라이드 및 알루미늄 실리케이트 등의 무기염
 및 글라이신, L-알라닌, L-아스파르트산, L-글루타민산, L-히드록시프롤린, L-이소류신, L-류신 및 L-페닐알라
 닌 등의 탄소 원자가 2-12개인 아미노산을 들 수 있다.
- <63> 고형화에 앞서 한가지 이상의 매트릭스 형성제를 용액 또는 현탁액에 혼합시킬 수 있다. 매트릭스 형성제는 계
 면 활성제에 추가하여 혼합되거나 계면 활성제를 제외시킬 만큼 존재할 수 있다. 매트릭스 형성제는 매트릭스의
 형성에 더하여, 용액, 현탁액 또는 혼합물내에서 어떠한 활성 성분의 현탁을 지속하는데 도움을 줄 수 있다. 이
 것은, 활성 성분이 충분히 물에 용해되지 않으므로, 용해되기 보다 현탁되어야 하는 경우에 특히 유리하다.
- <64> 방부제, 항산화제, 계면활성제, 점도 강화제, 착색제, 풍미제, pH 조절제, 감미료 또는 미각 차단제와 같은 이
 차 성분들을 또한 조성물에 혼합시킬 수 있다. 적절한 착색제는 적색, 흑색 및 황색 철 옥사이드와, FD & C 블
 루 No.2와 FD & C 레드 No.40과 같은 FD & C 염료를 포함한다. 적절한 풍미제는 민트, 라즈베리, 감초, 오렌지,
 레몬, 그레이프프루트, 카라멜, 바닐라, 체리 및 포도향 및 이들의 조합을 포함한다. 적절한 pH 조절제로는 시
 트르산, 타타르산, 인산, 염산, 말레산과 소듐 히드록사이드가 있다. 적절한 감미제는 아스파탐, 아세솔람 K와
 타우마틴을 포함한다. 적절한 미각 차단제로는 소듐 비카르보네이트, 이온-교환 수지, 시클로덱스트린 함유 화
 합물, 흡착질 또는 미세캡슐화 활성물이 있다.
- <65> 일반적으로, 변성전분은 FDDF의 20 내지 90% 고체 중량%, 보통 50 내지 90 고체 중량%로 포함될 것이다.
- <66> 본 발명의 조성물에서 활성 성분으로서 모든 약물을 이용할 수 있다. 적절한 약물의 구체예는, 이에 제한하는
 것은 아니나, 후술하는 것을 포함한다:
- <67> **진통제와 항염증제:** 알록시프린, 아우라노핀, 아자프로파존, 베노틸레이트, 디플루니살, 에토돌락, 펜부펜, 페
 노프로펜 칼슘, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 메클로페나민산, 메페나민산, 나부메톤,
 나프록센, 옥사프로진, 옥시펜부타존, 페닐부타존, 피록시감, 술린달.
- <68> **구충제:** 알벤다졸, 베페늄 히드록시나프토에이트, 캄벤다졸, 디클로로펜, 이버멕틴, 메벤다졸, 옥삼니퀸, 옥스
 펜다졸, 옥산텔 엠보네이트, 프라지판텔, 피란텔 엠보네이트, 티아벤다졸.
- <69> **항-부정맥제:** 아미노다론 HCl, 디소피라미드, 플레카이니드 아세테이트, 퀴닌딘 술페이트.
- <70> **항-박테리아제:** 베네타민 페니실린, 신옥사신, 시프로플로자신 HCl, 클라리트로마이신, 클로파지민,
 클로자실린, 데벡클로시클린, 독시시클린, 에리트로마이신, 에티오나미드, 이미페넴, 날리딕스산, 니트로푸란
 토인, 리팜피신, 스피라마이신, 술폴벤자마이드, 술폴독신, 술폴메라진, 술폴세타마이드, 술폴디아진, 술폴푸라
 졸, 술폴메톡사졸, 술폴피리딘, 테트라시클린, 트리메토프림.
- <71> **항-응고제:** 디코우마롤, 디피리다몰, 니코우말론, 페닌디온.
- <72> **항-억제제:** 아목사핀, 시클라진들, 마프로틸린 HCl, 미안세린 HCl, 노르트립틸린 HCl, 트라조돈 HCl, 트리미프
 라민 말리에이트.
- <73> **항-당뇨:** 아세토헥사마이드, 클로르프로파마이드, 길벤클라마이드, 길클라지드, 길피지드, 톨라자마이드, 톨부
 타마이드.
- <74> **항-간질:** 베클라마이드, 카르바마제핀, 클로나제팜, 에토토인, 메토인, 메쓰숙시마이드, 메틸페노바르비톤, 옥
 스카르바제핀, 파라메타디온, 페나세마이드, 페노바르비톤, 페니토인, 펜속시마이드, 프리미돈, 술티암, 발프론
 산.

- <75> **항-곰팡이제:** 암포테리신, 부토코나졸 니트레이트, 클로트리마졸, 에코나졸 니트레이트, 플루코나졸, 플루시토신, 그리세오펜, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 나타마이신, 니스타틴, 슐코나졸 니트레이트, 테르비나핀 HCl, 테르코나졸, 티오코나졸, 운데세논산.
- <76> **항-통풍제:** 알로푸리놀, 프로베네시드, 숄핀피라존.
- <77> **항-고혈압제:** 암로디핀, 베니디핀, 다로디핀, 딜리타젬 HCl, 디아족사이드, 펠로디핀, 구아나벤즈 아세테이트, 인도라민, 이스라디핀, 미녹시딜, 니카르디핀 HCl, 니페디핀, 니모디핀, 페녹시벤즈아민 HCl, 프라조신 HCl, 레세르핀, 테라조신 HCl.
- <78> **항-말라리아제:** 아모디아퀸, 클로로퀸, 클로르프로구아닐 HCl, 할로판트린 HCl, 메플로퀸 HCl, 프로구아닐 HCl, 피리메타민, 퀴닌 술페이트.
- <79> **항-편두통제:** 디히드로에르고타민 메실레이트, 에르고타민 타트레이트, 메티세르자이드 말리에이트, 피조티벤 말리에이트, 수마트립탄 숙시네이트.
- <80> **항-무스카린제:** 아트로핀, 벤즈헥솔 HCl, 비페리덴, 에토프로파진 HCl, 히오신 부틸 브로마이드, 히오시아민, 메펜졸레이트 브로마이드, 오르페나드린, 옥시펜실시민 HCl, 트로피카마이드.
- <81> **항-중양제와 면역억제제:** 아미노글루테티마이드, 암사크린, 아자티오프린, 부솔판, 클로람부실, 시클로스포린, 다카르바진, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 로무스틴, 멜팔란, 메르캅토프린, 메토티레세이트, 미토마이신, 미토탄, 미토잔트론, 프로카르바진 HCl, 타목시펜 시트레이트, 테스토라톤.
- <82> **항-원충제:** 벤즈니다졸, 클리오퀴놀, 데코퀴네이트, 디요오드히드록시퀴놀린, 딜옥사나이드 푸로에이트, 디니톨 마이드, 푸르졸리돈, 메트로니다졸, 니모라졸, 니트로푸라존, 오르니다졸, 티니다졸.
- <83> **항-티로이드제:** 카르비마졸, 프로필티오우라실.
- <84> **불안 완화제, 진정제, 최면제 및 신경 이완제:** 알프라졸람, 아밀로바르비톤, 바르비톤, 벤타제팜, 브로마제팜, 브롬페리돌, 브로티졸람, 부토바르비톤, 카르브로말, 클로르디아제폭사이드, 클로르메티아졸, 클로르프로마진, 클로바잠, 클로티아제팜, 클로자핀, 디아제팜, 드로페리돌, 에티나메이트, 플루나니손, 플루니트라제팜, 플루오프로마진, 플루펜딕솔 데카노에이트, 플루페나진 데카노에이트, 플루라제팜, 할로페리돌, 로라제팜, 로르메타제팜, 메다제팜, 메프로바메이트, 메타쿠알론, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 펜토바르비톤, 페르페나진 피모자이드, 프로클로르페라진, 슬피라이드, 테마제팜, 티오리다진, 트리아졸람, 조피클론.
- <85> **β-억제제:** 아세부톨롤, 알프레놀롤, 아테놀롤, 라베탈롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤.
- <86> **심장 활동 자극제:** 암리논, 디지톡신, 디곡신, 예녹시몬, 라나토사이드 C, 메디곡신.
- <87> **코르티코스테로이드제:** 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 코르티손 아세테이트, 데스옥시메타손, 텍사메타손, 플루드코르티손 아세테이트, 플루니솔라이드, 플루코르톨론, 플루티카손 프로피오네이트, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론.
- <88> **이뇨제:** 아세타졸아미드, 아밀로라이드, 벤드로플루아지드, 부메타나이드, 클로로티아지드, 클로로탈리돈, 에타크린산, 프루세마이드, 메톨라존, 스피로노락톤, 트리암테렌.
- <89> **효소:**
- <90> **항-파킨슨제:** 브로모크립틴 메실레이트, 리수라이드 말리에이트.
- <91> **위장제:** 비사코딜, 시메티딘, 시사프라이드, 디페녹실레이트 HCl, 돔페리돈, 파모티딘, 로페라마이드, 메살라진, 니자티딘, 오메프라졸, 온단세트론 HCl, 라니티딘 HCl, 슐파살라진.
- <92> **히스타민 H₂-수용체 길항제:** 아크리바스틴, 아스테미졸, 시나리진, 시클리진, 시프로헵타딘 HCl, 디벤히드리네이트, 플루나리진 HCl, 로라타딘, 메클로진 HCl, 옥사토마이드, 테르페나딘, 트리프롤리딘.
- <93> **지질 조절제:** 베자피브레이트, 클로피브레이트, 페노피브레이트, 젬피브로질, 프로부콜.
- <94> **국소 마취약:**
- <95> **신경-강근제:** 피리도스티그민.

- <96> **니트레이트와 그밖의 항-협심증제:** 아밀 니트레이트, 글리세릴 트리니트레이트, 이소소르바이드 디니트레이트, 이소소르바이드 모노니트레이트, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트.
- <97> **영양제:** 베타카로틴, 비타민 A, 비타민 B2, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K.
- <98> **오피오이드 진통제:** 코데인, 텍스트로프로피옥시펜, 디아모르핀, 디히드로코데인, 멩타지놀, 메타돈, 모르핀, 날부핀, 펜타조신.
- <99> **경구 백신:** 다음의 질병으로 대표되나 이것이 제한적인 것은 아닌 질병의 증상을 억제하거나 완화시키도록 설계된 백신:
- <100> 인플루엔자, 결핵, 뇌막염, 간염, 백일해, 소아마비, 과상풍, 디프테리아, 말라리아, 콜레라, 헤르페스, 장티푸스, HIV, AIDS, 홍역, 라임 질병, 여행자 설사, 간염 A, B와 C, 중이염, 탕그열, 광견병, 파라인플루엔자, 풍진, 황열병, 이질, 재향 군인병, 독소카라증, Q-열병, 출혈성 열병, 아르헨티나 출혈성 열병, 카리에스, 사가 질병, 이.콜라이(*E.coli*)에 의해 야기된 비노기관 감염, 페럼 쌍구균의 질병, 이하선염 및 치쿤군야(*Chikungunya*).
- <101> 원인이 되는 유기체가 다음으로 대표되나 이것이 제한적인 것은 아닌 질병 증후군의 증상을 억제하거나 감소시키는 백신:
- <102> 비브리오 속, 살모넬라 속, 보르데텔라 속, 헤모필루스 속, 톡소플라즈모시스 곤디(*Toxoplasmosis gondii*), 사이토메갈로바이러스, 클라미디아 속, 스트렙토코컬 속, 노르윙크 바이러스, 에스체리치아 콜라이(*Escherischia coli*), 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*), 로타바이러스, 네이세리아 고노르헤(*Neisseria gonorrhae*), 네이세리아 메닌지디티스(*Neisseria meningiditis*), 아데노바이러스, 엡스타인 바 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 뉴모시스티스 카리니(*Pneumocystis carini*), 단순 헤르페스, 클로스트리디아 속, 호흡기 신스티움 바이러스, 클레브시엘리아 속, 시겔라 속, 슈도모나스 이루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 파르보바이러스, 캄피로박터 속, 리케차 속, 바리셀라 조스터(*Varicella zoster*), 예르시니아 속, 로스 리버 바이러스, J.C.바이러스, 로도코커스 이콰이(*Rhodococcus equi*), 모라셀라 카타르할리스(*Moraxella catarrhalis*), 보렐리아 버그도르페리(*Borrelia burgdorferi*) 및 파스퇴렐라 헤몰리티카(*Pateurella haemolytica*).
- <103> 비-감염성 면역-조절된 질병 증세, 예컨대 건조열, 천식, 류머티즘성 관절염 및 암종과 같은 국소적이고 조직적인 알레르기성 질병을 조절하는 백신.
- <104> 콕시디아증, 뉴캐슬 질병, 풍토성 페럼, 고양이 백혈병, 위축성 비염, 단독, 발입병, 돼지, 페럼 그리고, 동료 및 가축에게 영향을 미치는 그밖의 질병 증세와 그밖의 감염 및 자가-면역 질병 증세를 조절하는 것들을 포함하는 수의적 용도의 백신.
- <105> **단백질, 펩타이드 및 재조합 약물:** 인슐린(육량체/이량체/단량체 형태), 글루카곤, 성장 호르몬(소마토트로핀), 폴리펩타이드 또는 그 유도체(바람직한 분자량 1000 내지 300,000), 칼시토닌과 그 합성 변형체, 엔케팔린, 인터페론(특히 일상의 감기 치료를 위한 알파-2 인터페론), LHRH와 동족체(나파렐린, 부세렐린, 졸리텍스), GHRH(성장 호르몬 방출 호르몬), 세크레틴, 브라디킨 길항제, GRF(성장 방출 인자), THF, TRH(티로트로핀 방출 호르몬), ACTH 동족체, IGF(인슐린과 같은 성장 인자), CGRP(칼시토닌 유전자 관련 펩타이드), 심방 나트륨 이뇨 펩타이드, 바소프레신과 동족체(DDAVP, 리프레신), 인자 VIII, G-CSF(과립구-콜로니 촉진 인자), EPO(에리트로포이틴).
- <106> **성 호르몬:** 클로미펜 시트레이트, 다나졸, 에티닐로에스트라디올, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메스트라놀, 메틸테스토스테론, 노레티스테론, 노르게스트렐, 오에스트라디올, 접합 오에스트로겐, 프로게스테론, 스타노졸롤, 스티보에스트롤, 테스토스테론, 티볼론.
- <107> **살정제:** 노녹시놀 9.
- <108> **홍분제:** 암페타민, 텍삼페타민, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 마진돌. 페몰린.
- <109> 활성 성분의 정밀한 양은 선택된 약물에 따라 다르다. 그러나, 일반적으로 건조된 제형인 조성물의 0.2 내지 95 중량%, 보통은 1 내지 20 중량%의 양으로 존재한다.
- <110> 다음 구체예에 의해 본 발명을 추가로 설명하며, 이것은 예시의 의도이고 제한적인 것이 아니다. 다음 구체예에서, 활성 성분이 존재하지 않는 FDDF를 제조하고 시험하였다.

실시예

실시예 1

다음 배합물을 제조하였다.

성분	양(g)	중량 %
아밀로겔 CLS	5	10
만니톨	1.5	3
정제수	43.5	87

아밀로겔 CLS는 그 히드록실기가 에스테르화된 전분이다. 이것은 잉글랜드 사우스 휴버사이드의 Avebe U.K., Ltd.에서 시판된다. 만니톨은 잉글랜드 켄트의 Roquett Ltd.에서 공급하였다.

전분을 정제수에 첨가하고, 저으면서 60℃까지 가열하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 10분간 유지시켜 용액을 얻고 이어서 주위 온도까지 냉각시켰다. 혼합물이 충분히 냉각되었을 때, 만니톨을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 저었다. 이 혼합물을 500mg의 충전량을 갖는 PVC/PVdC 블리스터에 넣었다. 유닛을 찬 질소 가스의 스트림 하에 냉동시키고 나서 0.5mbar의 압력에서 -10℃ 내지 +20℃까지 램핑(ramping)시킴으로써 냉동 건조시켰다.

실시예 2

실시예 1의 방법에 따라 다음 배합물을 제조하였다.

성분	양(g)	중량 %
퍼펙타겔 MPT	5	10
만니톨	1.5	3
정제수	43.5	87

퍼펙타겔 MPT는 히드록시프로필 디전분 포스페이이트이고, Avebe U.K., Ltd.에서 시판된다.

실시예 3

다음 배합물을 제조하였다.

성분	양(g)	중량 %
파셀리 MD10	10	10
만니톨	3	3
정제수	87	87

파셀리 MD10은 효소적으로 변성된 전분이고 Avebe U.K., Ltd.에서 시판된다.

핸드-헬드용 전자 믹서에서 물을 교반시키며 전분과 만니톨을 첨가시켰다. 이 전분에 대하여 가열은 필요하지 않다. 평형을 유지하기 위해 용액을 1.5시간 동안 교반시켰다.

입속에서 제형의 분산이 부드럽고 빠르며 달콤한 맛을 갖는다.

실시예 4

실시예 3의 방법에 따라 다음 배합물을 제조하였다.

성분	양(g)	중량 %
아베브 MD20	10	10
만니톨	3	3
정제수	87	87

아베브 MD20은 Avebe U.K., Ltd.에서 시판되는 효소적으로 변성된 전분이다.

실시예 1 내지 4에서 제조된 제형은 모두 입안에서 10초 미만내로 빠르게 분해된다.

<131> 실시예 5

<132> 수많은 변성 전분의 점도 프로파일에 대한 연구

<133> 다음 조성을 갖는 배합물을 제조하였다.

성분	양(g)	중량 %
변성 전분	3	3
만니톨	3	3
정제수	94	94

<135> 여기서 이용한 변성 전분은:

<136> 미리-젤라틴화된 디-전분 포스페이트인 파셀리 이지겔,

<137> 미리-젤라틴화된 아세틸화 디-전분 포스페이트인 파셀리 BC,

<138> 미리-젤라틴화된 정제 전분인 파셀리 WA4이다.

<139> 이들 변성 전분 모두는 Avebe, U.K., Ltd.에서 시판된다.

<140> 분말을 건조-혼합하고 정제수의 와류에 첨가시켰다. 이어서 혼합물을 50℃까지 가열하고 실버손(Silverson) L4R(소두 어댑터)를 이용하여 균질화시켰다. 지속적으로 저으면서 회분을 주위 온도까지 냉각시켰다. 점도 측정 은, Haake 점도기를 이용하여 500xs⁻¹에서, 혼합 1 내지 3시간 후 그리고 22시간 후에 이루어졌다.

<141> 결과:

회분 성분	500xs ⁻¹ 에서 점도(mPa.s)	
	초기	혼합 24시간 후
이지겔 3% 만니톨 3%	48.49	51.98
파셀리 BC 3% 만니톨 3%	35.18	36.06
파셀리 WA4 3% 만니톨 3%	34.17	33.87

<143> 22시간을 넘는 시간동안 상당한 점도의 변화는 관찰되지 않았다. 이것은 FDDF의 제조에서 상당히 바람직한 특성 이다. 이 특성은 생산 효율을 증가시키고 폐기로 인한 손실을 감소시킨다.

<144> 실시예 6

<145> 파셀리 BC와 젤라틴간 안정성 비교 연구

젤라틴 배합물	양(g)	중량 %
젤라틴	8.75	3.5
만니톨	7.50	3
정제수	233.75	93.5

변성 전분 배합물	양(g)	중량 %
파셀리 BC	8.75	3.5
만니톨	7.50	3
정제수	233.75	93.5

<148> 파셀리 BC는 잉글랜드 체셔의 Croda Colloids, Ltd.에서 시판되는 미리-젤라틴화된 아세틸화 디-전분 포스페이 트이다.

<149> 젤라틴 배합물

<150> 젤라틴과 만니톨을 정제수의 와류에 첨가시키고 60℃까지 가열시켜 용액을 얻었다. 이어서 혼합물을 25℃까지 냉각시킨 다음 투여하였다.

<151> 변성 전분 배합물

<152> 만니톨과 파셀리 BC를 건조-혼합하고 나서 점차로 정제수의 와류에, 주위 온도에서, 첨가시켰다. 생성된 혼합물을 이어서 실버손 L4R(소두 어댑터)를 이용하여 약 1분간 균질화시켰다.

<153> 혼합물을, 프로그램가능한 해밀튼 마이크로랩 M 디스펜서를 이용하여, PVC/PVdC의 16mm 직경을 갖는 500mg 충전량의 블리스터에 넣었다. 블리스터를 찬 질소 가스의 스트림하에 냉동시키고 0.5mbar의 압력에서 -10℃내지 +20℃까지 램핑시킴으로써 냉동 건조시켰다.

<154> 유닛을 밀봉하지 않은 채로, 상대 습도 75%를 갖는 40℃의 안정성 캐비닛에 20시간 동안 두었고, 이 시간 이후의 유닛 직경을 구하였다.

<155> 결과:

배합물	장력 N/mm ²		40℃/75% RH에서 20시간 후 수축 %
	2시간 냉동기 보관	>24시간 냉동기 보관	
변성 전분	0.013	0.123	5.6%
젤라틴	0.151	0.163	10.2%

<157> 변성 전분을 이용한 FDDF가 젤라틴을 함유한 통상적인 FDDF에 비해 그 수축량이 50% 감소한 것을 볼 수 있다. 이것은 기대하지 않은 놀라운 결과이다.

<158> **실시예 7**

<159> 비교예 - 젤라틴 vs. 변성 전분 FDDF

<160> H. Seagers 등의 논문, *J. Pharm Pharmacol.* 1998 "Drug Delivery Products and the Zydis Fast Dissolving Dosage Form"에는, FDDF에서 고도로 수용성인 약물과 관련된 문제점들이 논의되어 있다. Zydis[®]는 미국 뉴저지 배스킹 럿지 알.피. 웨리 코포레이션의 등록된 상표명이다. Seagers 등은 수용성 약물의 복용량이 일반적으로 상한이 약 60mg/제형으로 제한되는 것을 인식하였다. 이 복용량은 냉동 과정 중의 약물의 거동과 그 건조 특성에 의해 지배된다. 냉동 건조 공정에 사용되는 온도 보다 높은 온도에서 충분히 결빙되지 않거나 용해되는 공용 혼합물이 형성될 수 있다. 또한 용해된 약물은 냉동시 무정형 고체를 형성할 수 있고, 이 고체는 얼음의 승화와 지지 구조의 손실에 기인하여 건조 과정중에 부서질 수도 있다.

<161> 수용성 약물에 의해 형성된 구조의 붕괴는 결정 형성성 부형제를 함유함으로써 완화되는 것으로 알려져 있다. 때때로 이러한 물질은 매트릭스 형성체로서 알려져 있다. 이 물질들은 결정체와 그에 따른 무정형 생성물의 강성을 유발한다. 또다른 접근은 수용성 화합물을 이온 교환 수지와 결합시켜 물에 불용성인 복합체를 형성하는 것이다. 또 다른 기술은 활성 성분의 비수용액을 미리 형성된 플라시보 FDDF 유닛상에 투약하는 것이다. 그리고 나서 유기 용매를 증발시키고 재결정화된 약물을 Zydis 매트릭스의 구멍에 침착시킨다.

<162> 고도로 수용성인 활성물의 이러한 문제점을 극복하기 위해 알려져 있는 또다른 기술은 약물 대 부형제의 비율을 감소시킴으로써 블리스터 충전량을 증가시키는 것이다. 이것은 동일한 약물 투여량을 가지지만 보다 다량의 부형제가 존재하는 가용성 활성물의 효과를 효과적으로 희석시킨다. 이 잠재적인 해결책은 그러나, 다량의 부형제를 필요로 하므로 "환자에게 덜 편리한" 대형 제형, 및 크기의 제한으로 인한 제조상 처리량의 감소가 요구된다는 점에서 분명한 결점을 가진다.

<163> 또한 pH의 조작을 통해 약물의 용해성이 변화될 수 있다고 알려져 있다. 감소된 용해성은 FDDF내에 보다 많은 분량의 활성물 혼입을 촉진한다고 알려져 있다. 본 발명의 한 양상은, 변성 전분 물질을 이용하여 본질적으로 젤라틴이 없는 FDDF의 이용으로 통상적인 젤라틴계 보다 높은 수준의 수용성 약물을 혼입할 수 있다는 발견에 기초한다. 이러한 예상치 못한 결과를 입증하기 위해 본 구체예를 제시한다.

<164> 이 구체예에서, 세개의 고도로 수용성인 활성 물질이 FDDF내에 배합되었다. 이들 활성물의 수용성을 후술한다:

<165> 디클로페낙 소듐 - 1:30 물

- <166> 프라바스타틴 소듐 - 1:3 물
- <167> 페닐프로판올아민 HCl - 1:2.5 물
- <168> 표 1에 따라서 다음 샘플을 제조하였다.

표 1

<169> (모든 수치는 중량%이다)

샘플 #	젤라틴	전분(프리젤)	만니톨	활성물/양	물
1	4%	0	3%	디클로페낙 Na 2.5%*	90.5%
2	0	4%	3%	디클로페낙 Na 2.5%	90.5%
3	4%	0	3%	프라바스타틴 Na 2.0%†	91.0%
4	0	4%	3%	프라바스타틴 Na 2.0%†	91.0%
5	4%	0	3%	페닐프로판올아민 2.5%#	91.0%
6	0	4%	3%	페닐프로판올아민 2.5%#	91.0%

<170> * 500mg 충전량 중 활성물 12.5mg으로 제공

<171> † 500mg 충전량 중 활성물 10.0mg으로 제공

<172> # 500mg 충전량 중 활성물 12.5mg으로 제공

<173> 샘플 1, 3과 5(젤라틴 함유 샘플)는 교반되는 정제수의 와류에 젤라틴과 만니톨을 첨가시켜 제조하였다. 그 다음, 혼합물을 60°C(±1°C)까지 가열하여 젤라틴과 만니톨을 용액내에 넣었다. 이어서 이 용액을 24°C(±1°C)까지 냉각시키고 나서 필요량의 활성 물질을 첨가시켰다. 블리스터 팩에 넣기 전에 각 회분을 최소 한시간 동안 유지시켰다. 샘플 2, 4와 6(변성 전분 샘플)은, 전분과 만니톨을 깨끗한 건조 비이커에 첨가하고 이 물질을 스파툴라(spatula)로 건조 혼합시켜 제조하였다. 이어서 정제수를 혼합물에 첨가하고 실버손 L4R 균질화기-소두 어댑터를 이용하여 2분간 절반 속도로 균질화시켰다. 그리고 나서 열거한 활성 물질을 이 용액에 첨가하고 조제 전에 최소 한시간 동안 유지시켰다. 이들 배치는 가열을 필요로하지도, 행하지도 않았다.

<174> 혼합물 500mg(±2%)을 알루미늄 블리스터 포켓으로 운반하는 해밀튼 마이크로랩을 이용하여 각 샘플을 20 블리스터 팩에 넣었다. 그리고 나서 액상 질소를 이용하여 -110°C에서 3.2분의 체류 시간으로 블리스터 팩을 냉동시켰다. 이어서 냉동된 샘플을 -25°C에서 저장한 후, 냉동 건조하였다. 이 냉동 건조는 0.5mbar에서 -10°C 내지 10°C 온도 주기에 따라 수행하였다. 샘플을 제조 당일 하룻밤동안 건조시켰다.

<175> 냉동 건조 후, 각 팩을 제거시켜 점검하였다. 균열(cracking)에 대해 각 샘플 블리스터를 검사하였다. 이 균열은 FDDF 검사에서 외관상으로 명백하게 확인되며, 샘플 1의 90%에서 균열이 입증된 한편 샘플 2(변성 전분을 함유한 비교예)에서는 0%로 확인되었다. 젤라틴을 함유한 샘플 3이 45-50%의 균열율을 갖는 반면 전분-기재 배합물인 샘플 4는 균열이 나타나지 않았다.

<176> 2.5 중량%의 페닐프로판올아민과 4 중량%의 젤라틴을 함유하는 샘플 5는 60-70%의 균열율을 나타내었다. 이것은, 이 샘플 중 20 블리스터 충전량의 60-70%가 균열되며 블리스터 팩의 제거를 시도할 때 부서지지게 됨을 의미한다. 대조적으로, 샘플 6에서 전분의 사용에 의해 단지 10-20%의 균열율을 나타내었다.

<177> 이 실험에 의해, FDDF에서 변성 전분을 사용함으로써 통상적인 젤라틴 배합물에서 나타나는 균열과 물리적 안정성의 저하 없이 고도로 수용성인 활성물을 높은 수준 함유할 수 있다는 것을 용이하게 입증한다.

<178> **실시예 8**

<179> 비교예

<180> 실시예 7에서 수행한 시험으로부터, FDDF 중 변성 전분의 사용이 균열 및/또는 물리적 감퇴를 일으키지 않으며 더 높은 부하의 제형을 가능하게 함이 입증되었다. 제형 당 동일한 양의 활성 성분을 함유하는 젤라틴 기재의 FDDF를 제조하기 위해 얼마나 많은 추가적인 물질이 필요한지를 측정하였다. 본질적으로, 이 실험은 고도로 용해성인 활성물을 함유하는 젤라틴 기재의 배합물이 역용해(meltback)(수증기의 흡수와 물리적 안정성의 저하)와 균열의 문제를 일으키지 않고 제조될 수 있는지를 결정하는 실험이었다. 다음 배합물을 제조하였다.

표 2

<181> (모든 수치는 중량%이다)

샘플 #	젤라틴	만니톨	활성물/양	물
7	4%	3%	디클로페낙 Na 1.67%	91.33%
8	4%	3%	프라바스타틴 Na 1.33%	91.67%
9	4%	3%	페닐프로판올아민 1.67%	91.33%

<182> 이들 샘플은 750ml 충전량을 사용한 것을 제외하고는 실시예 7에 기술한대로 제조되었다. 냉동 건조한 후, 샘플을 꺼내 시각적으로 검사했을 때, 균열을 갖는 샘플은 없었다. 이 구체에는, 만약 젤라틴이 급속 분산성 제형의 조제물에 사용된다면, 보다 큰 투여 유닛이 필요한 것을 입증한다. 예상치 못한 이 결과는, 변성 전분을 이용한 보다 작은 제형이 환자의 용인성을 높이고 제조 비용을 감소시킨다는 점에서 유리하다.

산업상 이용 가능성

<183> 본 발명은 경구 투여되는 급속 용해성 제형에 관한 것이다. 급속 분산성 제형은 설, 설하 및 구강의 약물 운반에 이롭다. 현재의, 가장 대중적으로 통상적인 형태는 치료제, 용매, 젤라틴과 그밖의 부형제의 슬러리를 미리 형성된 압축물(depression)에 분취시킴으로써 제조된 급속 용해성 고체 제형이다. 그리고 나서 액체를 냉동시키고 승화, 통상적으로 냉동 건조에 의해 용매를 제거한다. 생성된 고체는 타액과 접촉시 급속하게 용해되는 방입 다공성 매트릭스를 갖는다.

<184> 통상적인 FDDF를 이용하는 것은, 1)포유류-유래의 젤라틴 사용; 2)FDDF내에서 고도로 수용성인 활성물의 제한된 부하; 3)기계적 강도의 불충분; 4)불쾌한 맛; 5)균질한 혼합물을 제공할 수 없음; 6) 활성 입자의 침강을 억제할 수 없음; 및 7)찬물에서 극소한 용해와 같은 확실한 단점을 갖는다. 본 발명은, 개선된 물리적 안정성; 고도로 수용성인 약물의 더 많은 부하를 포함하는 기대치 않은 능력; 개선된 맛; 개선된 물리적 안정성(젤라틴 매트릭스계와 비교하여 수분의 통풍과 후속적인 수축에 대한 내성); 및 혼합물내 활성 입자의 침강을 실질적으로 감소시킨 FDDF의 제조에 특정한 변성 전분을 사용함으로써 당해 FDDF 분야의 상황을 호전시켰다.

<185> 본 명세서와 구체에는 실례가 되나 본 발명을 제한하려는 것이 아니며, 본 발명의 정신과 범위 내에서 그밖의 구체예가 당업자에게 제시될 수 있음을 이해하여야 한다.