

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/27

(11) 공개번호 특1999-0082274
(43) 공개일자 1999년11월25일

(21) 출원번호	10-1998-0706003	(87) 국제공개번호	WO 1998/27981
(22) 출원일자	1998년08월04일	(87) 국제공개일자	1998년07월02일
번역문제출일자	1998년08월04일		
(86) 국제출원번호	PCT/SE1997/02053		
(86) 국제출원출원일자	1997년12월09일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그 루지야 헝가리 이스라엘		
(30) 우선권주장	9604752-7 1996년12월20일 스웨덴(SE)		
(71) 출원인	아스트라 약티에볼라그 클래스 빌헬름슨 스웨덴 에스-151 85 소델탈제 베스트라 멜라렌항넨 9		
(72) 발명자	아네포르스, 스타판 스웨덴 에스-227 36 룬트 스틸그주타레가탄 9 보이어, 칼-악셀 스웨덴 에스-226 52 룬트 크루쏘른스그랜드 16 닐슨, 한스 스웨덴 에스-224 66 룬트 흐잘마르 굴베르크스 배크 24		
(74) 대리인	김영, 주성민		

심사청구 : 없음

(54) 발부테롤을 함유하는 수성 제형 및 그의 용도

요약

밤부테롤 및 그의 제약학적으로 허용되는 염의 신규한 수성 제형 및 그의 소아과 용도를 개시한다.

명세서

기술분야

본 발명은 신규 제약 제형 및 그의 제조 방법 및 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 밤부테롤의 신규한 소아과 용도에 관한 것이다.

배경기술

밤부테롤 및 그의 제약학적으로 허용되는 염은 유럽 특허 제43807호에서 기관지 확장제로서 알려져 있다. 밤부테롤은 그의 염산염의 정제 형태로 상표 밤베크(Bambec)(등록상표)로 시판되고 있다. 밤부테롤은 아드레날린 작용성 선택적 β_2 -수용체 효능제인 테르부탈린의 프로드럭이며, 체내에서 서서히 대사되어 활성 테르부탈린이 된다.

아동 사이에서 천식 발병률이 계속적으로 증가하고 있다. 흡입에 의한 또는 삼켜야 하는 정제 및 캡슐제에 의한 아동에 대한 약물 투여는 아동, 특히 어린 아동이 항상 또는 쉽게 협력하지는 않으므로 어려울 수 있다. 더욱, 일부 다른 환자에서는 정제를 삼키기 어려운 것으로 나타나고, 정제를 씹게 되면, 그 안의 약물이 쓴맛을 일으킬 수 있다. 따라서, 정제를 처방할 때 환자의 순응도가 항상 좋은 것은 아니다.

본 발명에 이르러 본 발명자들은 밤부테롤을 정제보다 더 간편한 형태로 제형화하여 투여할 수 있음을 발견하게 되었다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명에 따라 3.7 내지 4.2 범위의 pH를 갖는, 방부테를 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 수성 제형을 제공한다.

본 발명자들은 삼켜서 투여되도록 변경된 제형을 선호한다.

본 발명자들은 방부테를이 염산염 형태인 것을 선호한다. 제형은 바람직하게는 용액이고, 바람직하게는 1mℓ 당 염산염으로 측정하여 약 0.5 내지 5mg, 예를 들면, 약 1.0mg의 방부테를을 함유한다.

제형의 농도는 바람직하게는 약 1.03 내지 1.09g/mℓ이다.

본 발명자들은 또한 제형의 pH가 약 3.9인 것을 선호한다. 제형의 pH는 적합한 완충제, 예를 들면, 시트르산 및 필요한 경우 수산화나트륨으로 원하는 범위 또는 값으로 조정할 수 있다. 당업자는 원하는 pH에 도달하기 위해 필요한 완충제의 적절한 양을 쉽게 발견할 수 있을 것이지만, 일반적으로, 시트르산은 3.0 내지 5.0mg/mℓ 범위, 예를 들면, 약 4.0mg/mℓ이고, 수산화나트륨은 0.4 내지 0.8mg/mℓ 범위, 예를 들면, 약 0.6mg/mℓ이다.

제형은 또한 감미제, 예를 들면, 소르비톨 및(또는) 글리세롤 또는 글루코스 중합체 (예를 들면, 라이카신(Lycasin)(등록상표)으로 공지된 것)을 함유할 수 있다. 제형 중의 감미제의 비율은 사용된 특정 감미제(들)에 의존할 것이지만, 사용되는 임의의 향미제와 함께 방부테를의 쓴맛을 가리기에 충분하여야 한다. 본 발명자들은 감미제가 충치를 촉진시킬 정도가 아닌 것을 선호한다. 본 발명자들은 제형이 1mℓ 당 100 내지 200mg, 더 바람직하게는 약 150mg의 소르비톨을 함유하는 것을 선호한다. 또한, 본 발명자들은 제형이 1mℓ 당 75 내지 125mg, 더 바람직하게는 약 100mg의 글리세롤을 함유하는 것을 선호한다.

제형은 또한, 예를 들면, 다수 투여형으로 저장되어야 할 때 방부제, 예를 들면, 벤조산나트륨을 함유할 수 있다. 방부제는 그의 예상 사용 기간 동안 만족스러운 보존 효과를 제공하기 위한 양으로 존재하여야 한다. 따라서, 본 발명자들은 제형이 1mℓ 당 0.75 내지 1.25mg, 더 바람직하게는 약 1.0mg의 벤조산나트륨을 함유하는 것을 선호한다.

본 발명자들은 놀랍게도 본 발명에 따른 제형의 pH 범위가 좁으면, 활성 성분의 안정성과 보존 작용의 최적의 조합을 이룰 수 있음을 발견하게 되었다.

본 발명자들은 어떤 향미제는 원하는 제형 및(또는) 제형에 대해 사용할 용기에 부적합한 것을 발견하였다. 그러나, 본 발명자들은 놀랍게도 흑조(blackcurrent) 정유를 사용할 때 상기한 부적합성이 존재하지 않음을 발견하게 되었다. 흑조 정유에는 용매로서 프로필렌 중에 천연 향미료와 합성 향미료 (이는 천연 향미료와 동일하다)를 함유하고 있다.

이용할 방부테를의 단위 투여량 및 일일 투여량은 환자와 치료할 질환의 유형 및 심각도에 따른 것이다.

아동에 요구되는 투여량이 성인에 요구되는 투여량보다 상당히 적을 것으로, 즉, 성인 체중에 비해 아동 체중에 대해 보다 적은 투여량이 비례하는 것으로 예상될 것이다. 놀랍게도, 본 발명자들은 상기한 바가 사실이 아닌 것과, 6세 이상, 예를 들면, 6 내지 12세의 아동에 대한 투여량이 성인에 대한 투여량과 실질적으로 동일한 것을 발견하게 되었다. 6세 미만, 예를 들면, 2 내지 5세의 아동에 대한 투여량은 성인 투여량의 약 1/2이다. 두 경우 모두, 아동에 대한 투여량은 상응하는 성인 투여량에 비해 mg/kg 기준으로 훨씬 많은 양이다.

본 발명자들은 아동에 대해 더 많은 투여량이 요구되는 것은 성인에 비해 아동에서 활성 성분의 대사율이 기대치않게 더 높은 것으로 설명되리라 생각한다.

따라서, 본 발명의 다른 태양에 따라, 기관지 확장제를 사용한 치료를 요하는 아동에게 상응하는 성인 투여량에 비해 더 많은 투여량의 방부테를 (mg/kg 기준으로 측정함)을 투여하는 것을 포함하는, 기관지 확장제를 사용한 치료를 요하는 아동의 치료 방법을 제공한다.

본 발명자들은 2 내지 5세의 아동에게 방부테를을 염산염으로 측정하여 약 0.5mg/kg 내지 약 1.0mg/kg의 일일 투여량으로, 6 내지 12세의 아동에게 동일한 기준으로 측정하여 약 0.14mg/kg 내지 약 1.0mg/kg의 투여량으로 투여하는 것을 선호한다.

방부테를의 성인 단위 투여량은 70kg 성인에 대해 염산염으로 측정하여 10 내지 20mg, 즉, 0.14 또는 0.28mg/kg이다.

투여는 일반적으로 아동 및 성인에 대해 모두 일일 1회 제공된다.

본 발명에 따라, 방부테를 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 소아과 의약 제조에 있어서의 용도를 또한 제공한다.

소아과 의약은 바람직하게는 본 발명에 따른 수성 제형이며, 상기 제공된 양의 단위 투여량으로 저장될 수 있거나, 다수 투여량 형태, 예를 들면, 100 또는 300mℓ 단위일 수 있다. 다수 투여량은 상기 제형에 적합한 임의의 적당한 용기, 예를 들면, 고밀도 폴리에틸렌 병에 포장할 수 있다. 용기에는 바람직하게는 아동 보호용(resistant) 마개를 장치하며, 이는 또한, 또는 별법으로 개봉 흔적이 될 수 있다.

본 발명에 따른 제형은 통상의 제약학적 방법, 예를 들면, 성분들을 원하는 비율로 단순히 혼합함으로써 제조할 수 있다.

본 발명은 하기 실시예로 예시되지만, 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다.

실시예

실시예 1

제형 (중량부)	
밤부테롤 염산염	1.0
소르비톨 70% (결정화하지 않음)	150.0
글리세롤	100.0
벤조산나트륨	1.0
시트르산	4.0
수산화나트륨	0.6
흑조 정유	0.5
정제수	1,000이 되는 양

상기 제형은 소르비톨과 글리세롤을 일부의 물에 용해시킴으로써 제조한다. 시트르산, 수산화나트륨, 벤조산나트륨 및 밤부테롤 염산염을 다른 일부의 물에 용해시킨 다음, 두 용액을 혼합한다. 이어서, 흑조 정유를 용액에 첨가하고, 전체를 혼합하고, 여과하여 용기에 채운다. 용액의 pH는 약 3.9이다.

실시예 2

실시예 1의 제형을 사용하여, 몇 명의 2 내지 5세 천식 아동을 밤부테롤 염산염으로 측정하여 10mg의 투여량을 일일 1회, 저녁에 투여하여 치료하였다. 3개월까지 계속 치료하였다. 천식 증상에 대한 상세한 내용, 구급약 (흡입 베타-효능제)의 사용, 천식으로 인해 깨어나는 횟수 및 PEF (최대 호기 유동)를 포함하는 일지(아침 및 저녁)로부터 유효성을 평가하였다. 상기 치료는 효과적이었다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

3.7 내지 4.2 범위의 pH를 갖는, 밤부테롤 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 수성 제형.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 밤부테롤이 그의 염산염 형태인 제형.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 1ml 당 밤부테롤을 0.5 내지 5mg (염산염으로 측정함)을 함유하는 용액인 제형.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제를 함유하는 제형.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 감미제를 함유하는 제형.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 방부제를 함유하는 제형.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 흑조 향미료를 함유하는 제형.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 1.03 내지 1.09g/ml의 농도를 갖는 제형.

청구항 9

기관지 확장제를 사용한 치료를 요하는 아동에게 상응하는 성인 투여량 보다 더 많은 투여량 (mg/kg 기준으로 측정함)의 밤부테롤 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 기관지 확장제를 사용한 치료를 요하는 아동의 치료 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 밤부테롤을 염산염으로 측정하여 10 내지 20mg의 양으로 2 내지 5세 아동에게 일일 1회 투여하는 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 밤부테롤을 염산염으로 측정하여 0.5mg/kg 내지 1.0mg/kg의 일일 투여량으로 상기 아동에게 투여하는 방법.

청구항 12

제 9 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 밤부테롤을 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른

제형으로서 투여하는 방법.

청구항 13

밤부테롤 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 소아과 의약 제조에 있어서의 용도.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 의약이 밤부테롤을 염산염으로 측정하여 10 내지 20mg의 투여량으로 2 내지 5세 아동에게 일일 1회 투여되도록 하는 것인 용도.