

약물이 갖는 불쾌한 맛을 은폐한 경구 약제 조성물 또는 경구제를 제공한다. 불쾌한 맛을 가진 염기성 약물 및 카라기난 등의 음이온성 고분자물질을 함유하는 불쾌한 맛을 은폐한 과립제, 산제, 시럽제 등이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

카라기난, 콘드로이틴황산 및 텍스트란황산과 이들의 염으로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나와, 불쾌한 맛을 가진 염산도네페질의 혼합물을 포함하고,

상기 카라기난, 콘드로이틴황산 및 텍스트란황산과 이들의 염으로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나와 상기 염산도네페질은 치밀하게 접촉하여 전기적 상호작용을 형성하고, 상기 염산도네페질이 타액에 용해되는 것을 방지하며,

불쾌한 맛을 가진 염산도네페질 1 중량부에 대하여, 상기 카라기난, 콘드로이틴황산 및 텍스트란황산과 이들의 염으로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 0.5 내지 10 중량부를 함유하는 것을 특징으로 하는 불쾌한 맛을 은폐한 경구 약제 조성물.

청구항 2.

산제

청구항 3.

산제

청구항 4.

산제

청구항 5.

산제

청구항 6.

산제

청구항 7.

제1항에 있어서, 과립제, 세립제, 산제, 액제, 시럽제 또는 젤리제인 것을 특징으로 하는 경구 약제 조성물.

청구항 8.

불쾌한 맛을 가진 염산도네페질에, 카라기난, 콘드로이틴황산 및 텍스트란황산과 이들의 염으로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나를 배합하는 단계를 포함하고,

상기 카라기난, 콘드로이틴황산 및 텍스트란황산과 이들의 염으로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나와 상기 염산도네페질은 치밀하게 접촉하여 전기적 상호작용을 형성하고, 상기 염산도네페질이 타액에 용해되는 것을 방지하며,

불쾌한 맛을 가진 염산도네페질 1 중량부에 대하여, 상기 카라기난, 콘드로이틴황산 및 텍스트란황산과 이들의 염으로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 0.5 내지 10 중량부를 함유하는 것을 특징으로 하는 불쾌한 맛을 은폐하는 방법.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

명세서

기술분야

산업상의 이용분야

본 발명은 불쾌한 맛을 은폐한 경구 약제 조성물 또는 경구제에 관한 것이다.

배경기술

발명의 배경 및 종래기술

불쾌한 맛을 가진 약물의 마스킹에는 수많은 기술이 개발되어 있다. 예를 들면, 과립제를 수용성의 피막에 의하여 코팅하는 방법(일본 특개평 4-282312호 공보), 용점 40℃~100℃의 왁스류를 용융하고 그 속에 불쾌한 풍미를 나타내는 약물을 분산 후 고화시켜서 산제 등을 얻는 방법(일본 특개평 7-267850호) 등이 알려져 있다. 한편, 액제의 경우는 복용감을 개선시키기 위하여 시럽 등의 경구액제로 하는 것이 알려져 있고, 소아, 노인 등에 적합한 제형으로서 널리 사용되고 있다. 시럽제는 감미를 갖는 제형이지만, 용해하는 약물이 불쾌한 맛을 갖고 있으면, 단순히 감미만으로는 은폐할 수 없어 복용하기 어렵고, 컴플라이언스(compliance)도 저하한다. 더욱이, 일본 특개평 4-346937호 공보에는, 쓴맛 저감의 방법으로서 쓴맛이 있는 물질에 한천, 젤라틴 또는 κ-카라기난으로부터 선택되는 겔화제와 조미제를 첨가하고, 조미 젤리 형상으로 하는 것을 특징으로 하는 쓴맛 저감 방법이 개시되어 있다. 이 방법은, 젤리 형상으로 함으로써 혀에 쓴맛 물질의 접촉을 줄이는 것이고, 일부 용해하는 쓴맛 물질은 조미제에 의하여 쓴맛을 마스킹하는 것이다.

불쾌한 맛을 가진 약물의 마스킹을 목적으로 상술한 바와 같은 많은 기술이 검토되고 있지만, 제조 공정이 복잡하거나 효과가 불충분하거나 품질상의 문제가 있거나 하여 아직도 만족할만한 것은 없고, 더욱 기술이 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 개시

본 발명은 불쾌한 맛을 가진 염기성 약물 및 음이온성 고분자물질을 함유하는 불쾌한 맛을 은폐한 경구 약제 조성물 또는 경구제이다. 또는 은폐하는 방법이다.

본 발명에서 염기성 물질이란, 유리체가 염기성을 나타낸다는 의미이고, 염을 형성한 경우에는 반드시 염기성은 아니다.

본 발명에서, 불쾌한 맛을 가진 염기성 약물은 특히 한정되지 않고, 항생물질, 항치매약, 항혈소판약, 항우울약, 뇌순환대사개선약 또는 항알레르기약 등 경구적으로 복용되는 약물 중 쓴맛, 자극 등의 불쾌한 맛을 가진 염기성 약물이면 사용할 수 있고, 구체적으로 예를 들면, 염산티클로피딘, 염산마프로틸린, 타르타르산이펜프로딜, 염화베르베린, 디지톡신, 솔피린, 염산아젤라스틴, 염산에틸레프린, 염산딜티아젠펜, 염산프로프라놀롤, 클로람페니콜, 아미노필린, 에리스로마이신, 페노바비탈, 판토텐산칼슘, 염산인텔옥사진, 염산아미노구아니딘, 염산도네페질, (RS)-1-(이소프로폭시카르보닐옥시)에틸(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미드}-3-N,N-디메틸카르바모일옥시메틸-8-옥소-5-티아-1-아자비시클로[4.2.0]옥토-2-엔-2-카르복실레이트 염산염, 염산세프카펜 등을 들 수 있다. 그 중에서도, 염산도네페질, (RS)-1-(이소프로폭시카르보닐옥시)에틸(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미드}-3-N,N-디메틸카르바모일옥시메틸-8-옥소-5-티아-1-아자비시클로[4.2.0]옥토-2-엔-2-카르복실레이트 염산염의 경우에 특히 우수한 효과를 나타낸다. 염산도네페질은 화학명이 1-벤질-4-(5,6-디메톡시인다논-2-일)메틸피페리딘 염산염이고, 경도로부터 중등도의 알츠하이머 치료제이지만, 그 수용액은 격심한 쓴맛, 구강내의

저림을 갖고 있다. 또한, (RS)-1-(이소프로폭시카르보닐옥시)에틸(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-아미노티아졸)-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미드}-3-N,N-디메틸카르바모일옥시메틸-8-옥소-5-티아-1-아자비시클로[4.2.0]옥토-2-엔-2-카르복실레이트 염산염은 경구투여로도 유효한 향생물질이지만, 강한 쓴맛을 갖고 있다.

본 발명에 있어서 음이온성 고분자물질이란 특히 한정되지 않지만, 산성 다당류가 바람직하고, 구체적으로는 카라기난, 콘드로이틴황산, 텍스트란황산, 알긴산, 제런검(gerun gum), 크산탄검 및 이들의 염을 들 수 있다. 카라기난에는 ι, κ, λ 등의 종류가 알려져 있고, 어느 것이나 사용할 수 있지만 특히, 액제 또는 젤리제의 경우는 κ -카라기난, ι -카라기난이 바람직하고, 또 텍스트란황산도 바람직하다.

고형제의 경우는, 특히 κ -카라기난, 콘드로이틴황산나트륨 및 알긴산나트륨이 바람직하다.

카라기난은 시판되는 것을 사용할 수가 있고, FMC 코퍼레이션(FMC Corporation: USA), 시스템즈 바이오 인더스트리사(Systems Bio Industries Co., Ltd.) 등에서 입수할 수 있다.

본 발명에서 경구제란, 고형제, 액제 또는 젤리제로서 경구적으로 복용되는 제형을 의미하고, 고형제의 구체적인 예로서 과립제, 세립제, 산제, 정제, 환제 등을 들 수 있고, 액제의 구체예로서는 시럽제, 엘릭실제, 유제, 현탁제 등을 들 수 있지만, 특히 과립제, 세립제, 산제, 시럽제, 젤리제의 경우가 바람직하다.

이들의 제형은 젤리제를 제외하고 일본 약국방에 수재되어 있다.

본 발명에 관한 경구용제의 투여방법은 특히 한정되지 않고, 약물의 성질에 따라 식전, 식후 또는 식간에 1일 1~수회 경구적으로 투여할 수가 있다.

고형약제중의 약물량은 약물의 성질에 따라 다르고, 일률적으로 말할 수 없지만 일반적으로 1회의 복용으로 0.1 mg~1000 mg이다.

불쾌한 맛을 은폐한 경구액제 중의 약물의 농도는 일반적으로 0.1에서 500 mg/ml이고, 바람직하게는 0.5에서 100 mg/ml이다. 약물이 염산도네페질인 경우 그의 농도는 0.5~5 mg/ml가 바람직하다.

본 발명에 있어서, 염기성 약물과 음이온성 고분자물질의 비율은 일반적으로 염기성 약물 1 중량부에 대하여 음이온성 고분자물질 0.1에서 20 중량부이고, 바람직하게는 0.5에서 10 중량부이다.

본 발명에 관한 경구제가 고형제인 경우는 약물과 음이온성 고분자물질을 균일하게 혼합함으로써 불쾌한 맛의 은폐 효과가 얻어진다. 또한, 약물과 부형제 등을 혼합하고, 따로 음이온성고분자를 물 등의 용매에 용해하고, 필요에 따라 다른 결합제와 혼합하여 서서히 첨가하여 조립함으로써 불쾌한 맛의 은폐 효과가 얻어진다. 약물의 종류에 따라서는 조립함으로써 불쾌한 맛의 은폐 효과가 증대하는 것도 있다.

본 발명에 관한 불쾌한 맛을 은폐한 경구제의 제조 방법은 특히 한정되지 않고 일반적으로 사용되는 방법에 의할 수가 있다. 예를 들면, 과립제의 경우는 약물, κ -카라기난에 더하여 젓당, 만니톨, 전분, 결정 셀룰로스 등의 부형제, 카르복실메틸셀룰로스 등의 붕괴제 등을 혼합하고 히드록시프로필셀룰로스 등의 결합제를 용해한 용액을 첨가하면서, 통상 사용되는 조립장치를 사용하여 제조할 수가 있다. 또한, 경구액제의 제조 방법은 특히 한정되지 않고 예를 들면 염기성약제 및 음이온성 고분자물질을 물에 용해하여 제조할 수 있다. 더욱이 수크로오스, 크실리톨, 만니톨, 글루코오스, 아스파르탐, 및 사카린 등의 감미제, 바닐라에센스, 사과향 등의 교미제 등을 가할 수도 있다.

본 발명에 관한 경구제는 약제특유의 쓴맛, 저림, 수렴성 등의 불쾌한 맛이 은폐되어 있기 때문에, 매우 복용하기 쉽고 환자의 콤플라이언스가 향상된다. 특히 유아, 노령자에 대하여 유용하다. 본 발명에 관한 경구제가 불쾌한 맛을 은폐하는 메커니즘은 다음과 같이 고려된다. 즉, 불쾌한 맛을 가진 염기성 약물이 산성 다당류와 상호작용을 일으켜 타액(침) 중에 용해한 경우 또는 용액 중의 유리체가 감소함으로써, 혀의 쓴맛 수용체에의 결합율을 감소시킴과 동시에 저림의 발현도 저감시키는 것으로 고려된다.

시험예

시험예 1 2 mg/ml의 염산도네페질 수용액을 조제하고, 그 5 ml에 κ-카라기난, 콘드로이틴황산 또는 텍스트란황산을 50 mg 용해한 후, 2명의 피험자(표중 A, B로 표시)가 전량을 입에 머금고, 쓴맛과 저림의 정도를 5단계로 평가하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1로부터 명백한 바와 같이, λ-카라기난 등의 첨가에 의하여 염산도네페질의 쓴맛은 현저히 억제되었다.

시험예 2 염산티클로피딘(20 mg/ml), 염산마프로틸린(5 mg/ml) 및 타르타르산이펜프로딜(4 mg/ml)를 사용하여, 카라기난의 쓴맛과 저림의 은폐 효과를 조사하였다. 시험방법, 평가 기준은 시험예 1에 준하였다. 결과를 표 2에 나타낸다.

표 2로부터 명백한 바와 같이, 카라기난의 첨가에 의하여 각 약물의 쓴맛, 저림이 현저하게 억제되었다. 특히 염산티클로피딘의 맛은 극히 쓰고 동시에 자극성이지만 카라기난의 첨가에 의하여 현저하게 억제된 것은 본 발명의 효과가 극히 우수한 것을 가리키는 것이다.

시험예 3 (RS)-1-(이소프로폭시카르보닐옥시)에틸(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미드}-3-N,N-디메틸카르바모일옥시메틸-8-옥소-5-티아-1-아자비시클로[4.2.0]옥토-2-엔-2-카르복실레이트 염산염(표 3중에서 화합물 A로 표시)에 아르긴산나트륨, 콘드로이틴황산나트륨, κ-카라기난, λ-카라기난, 만니톨, 콘스타치, 코폴리비돈 등을 표 2에 표시하는 양으로 배합하고, 실시예 3에 준한 방법에 의하여 과립제를 제조하였다. 시험은 피험자 3명이 각 피험과립 0.5 g을 입에 머금고 행하여, 다음에 표시하는 7단계의 평가 기준에 의하여 판정하였다.

+4: 강렬하게 쓰고 복용할 수 없다. +3: 매우 쓴다. +2: 쓴다. +1: 약간 쓴맛을 느낀다. 0: 무어라 말할 수 없다. -1: 전혀 쓴맛을 느끼지 못한다. -2: 어느 편이라 하면 맛있다.

결과를 표 3에 나타낸다.

표 3으로부터 본원 발명에 관한 음이온성 고분자물질을 배합한 과립제는 쓴맛이 현저히 억제된 것이 명백하다.

시험예 4

표 4에 표시하는 처방에 따라 염산티클로피딘, κ-카라기난, 콘스타치, 만니톨 및 히드록시프로필셀룰로스(표 4 중, HPC-L로 표기)를 충분히 혼합하고, 물을 가하여 조립하여 과립제를 얻었다. 이 과립제 0.5 g을 피험자 2명(표 4중 A, B로 표기)이 입에 머금어 쓴맛을 판정하였다. 평가 기준은 시험예 1에 준하였다. 결과를 표 4에 나타낸다.

표 4로부터 본원 발명은 고체 상태에서도 극히 불쾌한 티클로피딘의 맛을 은폐할 수 있는 것이 명백하다.

이상에 표시한 시험예에 의하여 본원 발명의 현저한 효과가 명백하다.

실시예

이하, 실시예를 들어 본 발명을 더욱더 상세히 설명하지만, 본 발명이 이에 한정되지는 않는다.

실시예 1 염산도네페질 100 mg, 사카린나트륨 300 mg 및 포비돈 14 g을 정제수 50 g에 용해하고, 별도로 κ-카라기난 700 mg을 정제수 50 g에 가하여 80℃로 가온하여 용해하였다. 냉각 후, 양자를 혼합하고, 더욱더 메틸파라벤 300 mg 및 프로필파라벤 20 mg을 소량의 프로필렌글리콜에 용해한 것을 가하여 시럽제를 제조하였다.

실시예 2 크실리톨 40 g을 정제수 50 g에 가하여, 80℃로 가온하여 용해하였다. 별도로 염산도네페질 200 mg을 정제수 50 ml에 용해한 것에 κ-카라기난 0.56 g, λ-카라기난 1.0 g, 로커스트콩검 0.15 g, 제련검 0.22 g, 크산탄검 0.15 g, 시트르산 3나트륨 0.19 g, 유산칼슘 0.19 g, 유당 0.94 g 및 분말 환원 맥아당 전분 시럽 40 g을 가하고, 거기에 앞서 조제한 크실리톨 함유 정제수를 가하여 90℃로 교반하였다. 약 80℃로 방냉후, 시트르산 0.6 g을 혼합하고, 전량이 200 g이 되도록 정제수를 첨가하고, 10 g씩 용기에 분주하고, 냉각하여 젤리제를 제조하였다.

실시에 3 (RS)-1-(이소프로폭시카르보닐옥시)에틸(+)-(6R,7R)-7{(z)-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-히드록시이미노아세트아미드}-3-N,N-디메틸카르바모일옥시메틸-8-옥소-5-티아-1-아자비시클로[4.2.0]옥토-2-엔-2-카르복실레이트 염산염 15 g, κ-카라기난 15 g, 콘스타치 30 g 및 만니톨 40 g을 전동 조립기를 사용하여 혼합하고, 물 약 20 ml를 서서히 첨가하여 연합하고, 32메시의 체를 통과시켜 건조하여, 과립제를 제조하였다.

실시에 4 실시예 3에서 사용한 약물 15 g, 콘드로이틴황산나트륨 15 g 및 만니톨 70 g을 전동 조립기를 사용하여 혼합하고, 물 약 20 ml를 서서히 첨가하여 연합한 후 32메시의 체를 통과시켜 건조하여 과립제를 제조하였다.

실시에 5 실시예 3에서 사용한 약물 15 g, 카라기난(ι와 κ의 혼합물) 15 g, 코폴리비돈 15 g 및 만니톨 55 g을 전동 조립기를 사용하여 혼합하고, 물 약 15 ml를 서서히 첨가하여 연합한 후, 32메시의 체를 통과시켜 건조하여, 과립제를 제조하였다.

실시에 6 실시예 3에서 사용한 약물 58 g, κ-카라기난 58 g, 콘스타치 120 g, 만니톨 130 g 및 에어로실(aerosil) 16 g을 혼합하고, 유동층 조립기를 사용하여 물 392 ml에 용해한 알긴산나트륨 8 g 및 적색 102호 미량을 분무한 후 건조하였다. 그런 다음 딸기-에센스 2 g를 분무하고 건조한 후, 아스파르탐 8 g을 혼합하여 세립제를 제조하였다.

실시에 7 실시예 3에서 사용한 약물 15 g, κ-카라기난 14.5 g, 콘스타치 30 g 및 만니톨 40 g을 혼합하고, 유동층 조립기를 사용하여 물 25 ml에 용해한 λ-카라기난 0.5 g을 분무하여 세립제를 제조하였다.

실시에 8 염산세프카펜·피복실 10 g, κ-카라기난 10 g, 콘스타치 30 g, 만니톨 48 g 및 아스파르탐 2 g을 전동 조립기를 사용하여 혼합하고, 물 20 ml를 서서히 첨가하여 연합하고, 32메시체를 통과시켜 과립제를 제조하였다.

[표 1]
평가 기준

쓴맛	아무것도 느끼지 않음	무엇인가 느낀다	약간 쓰다	쓰다	매우 쓰다
저림	아무것도 느끼지 않음	무엇인가 느낀다	약간 저리다	저리다	매우 저리다
	-	±	+	++	+++

결과

시료/시험자	A		B	
	쓴맛	저림	쓴맛	저림
염산도네페질	+++	+++	+++	+++
염산도네페질 + κ 카라기난	+	±	+	+
염산도네페질 + 콘드로이틴황산	++	++	+++	++
염산도네페질 + 덱스트란황산	+	±	+	+

[표 2]

시료/시험자	A		B	
	쓴맛	저림	쓴맛	저림
염산티클로피딘	+++	+++	+++	+++
염산티클로피딘 + κ-카라기난(1 mg/ml) + λ-카라기난(1 mg/ml)	±	++	±	++
염산티클로피딘 + κ-카라기난(2 mg/ml)	-	+	-	±
염산마프로틸린	++	+	+	+

염산마프로틸린 + κ-카라기난(2 mg/ml)	-	-	-	-
타르타르산이펜프로딜	+	-	++	-
타르타르산이펜프로딜 + κ-카라기난(2 mg/ml)	±	-	-	-

[표 3]

성분	처방(%)	평가자 A	평가자 B	평가자 C
화합물 A 만니톨	15 85	+4	+3	+4
화합물 A 아르기닌산나트륨 만니톨	15 15 70	+1	0→+2 주 1	+1
화합물 A 콘드로이틴황산나트륨 만니톨	15 15 70	0	0	0
화합물 A κ-카라기난 콘스타치 만니톨	15 15 30 40	0	0	0
화합물 A κ & λ-카라기난 코폴리비돈 만니톨	15 15 15 55	-1	0→+1 주 1	0
화합물 A κ-카라기난 λ-카라기난(용매첨가) 콘스타치 만니톨	1.5 14.5 0.5 30 40	0	-1	0
화합물 A κ-카라기난 아르기닌산나트륨(용매첨가) 콘스타치 만니톨 에어로실 딸기 에센스 적색 102호 아스파르탐	14.5 14.5 2 30 32.5 4 0.5 미량 2	-2	-2	-2

주 1: 물로 복용하면 후에 쓰다

[표 4]

		대조	처방 1	처방 2	처방 3
처 방	티클로피딘	100	100	100	100
	κ-카라기난	0	100	200	300
	만니톨	670	570	470	370
	콘스타치	200	200	200	200
	HPC-L	30	30	30	30
	계	1000	1000	1000	1000

결과	A	쓴맛	+	±	-	-
		저림	+++	+++	+	±
	B	쓴맛	+	+	-	-
		저림	+++	+++	±	-
mg/과립 1 g						