



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0086159
 (43) 공개일자 2013년07월31일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/22</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/16</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7034435</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년05월17일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년12월31일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/002432</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/151018
 국제공개일자 2011년12월08일</p> <p>(30) 우선권주장
 10005677.9 2010년06월01일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 카아길, 인코포레이티드
 미합중국 미네소타 (우편번호 : 55391) 웨이제타
 맥킨티 로오드 웨스트15407</p> <p>(72) 발명자
 보그만스, 캐더린, 패트리시아, 엘.
 벨기에, 베이젼 비-1852, 베이젼세스틴베그 263
 미우스, 리즈베트, 마리아, 페르난데
 벨기에, 에버베르그 비-3078, 몰렌스트라트 5</p> <p>(74) 대리인
 청운특허법인</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **에리스리톨 및 이소말토의 구강분산성 정제**

(57) 요약

에리스리톨은 적어도 10% w/w 이소말토와 함께 과립화된다. 과립화 전 및/또는 후에, 붕해제는 첨가되고, 구강 분산성 정제는 제조된다. 상기 정제는 100 초 미만, 90 초 미만, 바람직하게는 80 초 미만, 좀더 바람직하게는 60 초 미만의 붕해 시간을 가지며, 상기 붕해 시간은 약학 붕해 시험기 모델 ZT 73을 사용하는 유럽 약전 VI, 시험 방법 2.9.1에 따라 결정되며, 여기서 20 kN의 압축력에서, 350 mg의 중량 및 1 제곱 센티미터의 표면을 갖는 6 정제들이 분석되고, 그 평균 값이 계산된다. 상기 구강분산성 정제의 제조방법, 이의 용도, 및 중간 과립은 기술된다.

특허청구의 범위

청구항 1

붕해제, 에리스리톨 및 적어도 10% w/w, 바람직하게는 적어도 15% w/w, 좀더 바람직하게는 적어도 20% w/w의 이소말토를 포함하는 구강분산성 정제로서,

상기 정제는 100초 미만, 90초 미만, 바람직하게는 80초 미만, 좀더 바람직하게는 60초 미만의 붕해 시간을 가지며, 상기 붕해 시간은 약학 붕해 시험기 모델 ZT 73을 사용하는 유럽 약전 VI, 시험 방법 2.9.1에 따라 결정되며, 여기서 20 kN의 압축력에서, 350 mg의 중량 및 1 제곱 센티미터의 표면을 갖는 6 정제들이 분석되고, 그 평균 값이 계산되는 에리스리톨 및 이소말토의 구강분산성 정제.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 이소말토는 50% w/w 미만의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 붕해제는 0.5 내지 20% w/w, 바람직하게는 1 내지 15% w/w, 좀더 바람직하게는 2 내지 10% w/w의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서,

상기 정제는 15 kN에서 적어도 2.5 N/mm², 바람직하게는 적어도 2.7 N/mm²의 인장강도를 가지며, 여기서 N/mm²로 표시되는 상기 인장강도 (Ts)는 하기 수학적 식 1로 계산되며:

[수학적 식 1]

$$T_s = 2H/pTD,$$

여기서 H는 정제의 경도, T는 정제의 두께 및 D는 정제의 직경이고, 상기 경도는 약학 경도 시험기 모델 Multichuck V를 사용하는 유럽 약전 VI 시험 방법 2.9.8에 따라 결정되는 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 5

정제화되기 위한 과립을 제조하는 과립화 단계를 포함하는 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 따른 구강분산성 정제를 제조하는 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 과립화 단계 전 및/또는 후에 붕해제가 첨가되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 과립화 단계 전 및/또는 후에 활성 성분이 첨가되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

사료, 화장품, 개인 관리 용품, 세제 제품, 영양보조제 및 농업 제품에 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 따른 정제를 사용하는 방법.

청구항 9

약제로 사용하기 위한 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 따른 정제.

청구항 10

붕해제, 에리스리톨 및 10% w/w 내지 50% w/w의 이소말토의 과립.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 붕해제는 0.5 내지 5% w/w, 바람직하게는 1 내지 2% w/w의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 과립.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 에리스리톨, 이소말토 및 붕해제 (disintegrant)의 구강분산성 정제의 제조에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 정제 (Tablets) 및 캡슐은 이들을 섭취하는 경우에 물이 필요하고, 이들을 삼키기 어려운 사람, 노인, 및 유아에 의해 잘 수용되지 않는 약점을 가지고 있다. 연화장애 (Dysphagia, 삼키는 것이 어려움)는 모든 연령대에서 일반적인데, 특히, 요양시설의 환자 및 구역질 (nausea), 구토 (vomiting) 및 멀미 합병증 (motion sickness complications)을 갖는 환자를 비롯한 소아 (pediatric), 노인 (geriatric) 집단에게 보고된다. 지난 10년동안 어디서든 복용할 수 있는 차세대 약제 (medicaments) 및 약학적 제품 (pharmaceutical products)에 대한 요구가 있었다. 제제 (formulation)의 적절한 타입은 구강분산성 제형의 형태로 존재하거나 빠르게 용해되며, 물 없이 몇 초안에 구강 내에서 용해, 또는 녹거나 붕해되는 특징을 갖는다. 이러한 제제는 구강내 투여했을 경우, 빠르게 붕해 또는 용해되어서, 이에 따라 삼키는 것에 어려움을 갖는 이들, 노인, 및 유아에게 적합하다.

[0003] WO 2010/001063호는 만니톨 (mannitol) 및 과립 녹말의 공-응집체 (co-agglomerate) 형태의 구강분산성 만니톨을 개시하고 있다.

[0004] WO 2010/025796호는 0.25 m²/g을 초과하는 비표면적으로 갖는 에리스리톨, 및 미리 젤라틴된 녹말 (pregelatinised starch), 미세결정 셀룰로오즈 (microcrystalline cellulose), 카르복시메틸 셀룰로오즈 (carboxymethyl cellulose), 말토스 (maltose), 솔비톨 (sorbitol), 말티톨 (maltitol), 자일리톨 (xylitol), 이소말토, 및 이들의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택된 바인더를 포함하는 씹을 수 있는 정제를 개시하고 있다. 경도 및 파쇄성 (friability)은 씹을 수 있는 정제의 매우 중요한 특성이다.

[0005] WO 2010/054845호는 적어도 50% 탄산칼슘을 포함하는 탄산칼슘 정제를 개시하고 있다. 이소말토 및 솔비톨이

결합 당알코올로서 선택된 실시 예에서, 솔비톨의 양은 불충분한 용해 프로파일 (dissolution profiles)을 초래하는 임계적인 결과를 보여준다.

[0006] EP 0 922 464호는 에리스리톨에 기초한 빠르게 분해가능한 압축 성형 (compression-molded) 물질을 제조하는 방법에 관한 것이다. 정제는 압축 성형에 의해 얻어진다. 따라서, 빠르게 분해가능한 압축 성형 물질은 구강 또는 물에 놓였을 경우, 우수한 분해 및 분해 특성을 갖는 것이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 또 다른 관점은 구강분산성 정제에 에리스리톨 및 이소말토를 사용하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 분해제, 에리스리톨 및 적어도 10% w/w, 바람직하게는 적어도 15% w/w, 좀더 바람직하게는 적어도 20% w/w의 이소말토를 포함하는 구강분산성 정제에 관한 것으로, 상기 정제는 20 kN의 압축력에서, 350 mg의 중량 및 1 제곱 센티미터의 표면을 갖는 정제들에 대해 100초 미만, 90초 미만, 바람직하게는 80초 미만, 좀더 바람직하게는 60초 미만의 분해 시간 (disintegration time)을 갖는다.

[0009] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 구강분산성 정제를 제조하는 방법을 제공한다.

[0010] 본 발명은 약제로 사용하기 위한 정제, 및 사료, 화장품, 개인 관리 용품, 세제 제품, 영양보조제 및 농업 제품에 상기 구강분산성 정제를 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0011] 마지막으로 본 발명은 분해제, 에리스리톨 및 10% w/w 내지 50% w/w의 이소말토의 과립에 관한 것이다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 에리스리톨 및 이소말토의 구강분산성 정제는 구강 또는 물에 놓였을 경우, 우수한 분해 및 분해 특성을 갖는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 분해제, 에리스리톨 및 적어도 10% w/w, 바람직하게는 적어도 15% w/w, 좀더 바람직하게는 적어도 20% w/w, 및 더욱 바람직하게는 50% w/w 미만의 이소말토를 포함하는 구강분산성 정제에 관한 것으로, 상기 정제는 20 kN의 압축력에서, 350 mg의 중량 및 1 제곱 센티미터의 표면을 갖는 정제들에 대해 100초 미만, 90초 미만, 바람직하게는 80초 미만, 좀더 바람직하게는 60초 미만의 분해 시간을 갖는다. 상기 분해 시간은 약학 분해 시험기 모델 ZT 73을 사용하는 유럽 약전 VI, 시험 방법 2.9.1에 따라 결정되며, 여기서 상기 동일한 압축력에서 제조된 6개의 정제들은 분석되고, 그 평균 값이 계산된다.

[0014] 바람직하게는 상기 이소말토는 50% w/w 미만의 양으로 제공된다.

[0015] 경구적으로 분산하는 정제 (= 구강분산성 정제)는 입에서 씹거나 물과 함께 섭취하지 않아도 침과 접촉하여 통상적으로 몇 초내에 분해되어 쉽게 삼킬 수 있는 현탁액을 형성하는 고형제형 (solid dosage forms)이다. 구강분산성 정제의 선택적인 정의는 신속하게 분해되는 정제, 신속하게 분산되는 정제, 입 용해 정제, 빠른 분해 정제, 빠른 용해 정제, 빠른 용융 정제 (급속용융물 (rapimelts)) 또는 급속 용해 정제이다. 따라서, 구강분산성 정제는 20 kN의 압축력으로 제조된 정제에 대해 100초 미만의 분해 시간을 가지며, 여기서 상기 정제는 1 제곱 센티미터의 표면, 및 350 mg의 무게를 갖는, 빠르게 분해하는 것을 의미하는 특별한 형태의 정제이다. 더 긴 분해 시간은 구강분산성 정제로 적절하지 않다. 150초 이상과 같은 훨씬 더 긴 분해 시간을 갖는 정제는, 유사한 조건의 압축력 (20 kN)하에서 제조되고 같은 직경을 갖고 있어도, 구강분산성 정제로는 적절하지 않다.

[0016] 여기서 사용된 용어 "정제"는, 어떤 제형 (form), 형상 (shape) 및 어떤 물리적, 화학적, 또는 관능적 특성

(sensory property)에서의 정제 및 구강분산성 투여를 위한 정제를 포함한다. 본 발명에 따른 구강분산성 정제는 삼키기 전 입에서 활성 성분 (active ingredient), 풍미료 (flavor), 향 (aroma) 또는 이와 유사한 것을 방출 및 빠른 분해를 하는 정제이다. 구강분산성 정제의 복용 형태는 알약, 정제, 검 (gum) 및 좀더 최근에는 구강분산성 사각물 (squares)일 수 있다.

[0017] 초-붕해제 (super-disintegrant) 또한 붕해제로 칭하며, 본 발명의 이해를 돕기 위해, 붕해제 자체 및 더욱이 소위 초-붕해제에 대해 붕해제의 용어법을 사용한다.

[0018] 상기 붕해제의 목적은 투여 후에 분해 (breakup)를 용이하게 하는 것이다. 붕해 효율은 힘-등가 개념 (force-equivalent concept) (팽창력 전개 (swelling force development) 및 물 흡수량의 조합된 측정)에 기초한다. 힘 등가는 흡수된 물을 팽창 (또는 붕해)력으로 변형시키기 위한 붕해제의 용량을 표시한다. 붕해제는 입에서 빠른 분해를 제공하기 위해 필수적으로 유체점압 (hydrostatic pressure) 및 부피 팽창 (volume expansion)을 발생하도록 정제로 침을 빠르게 운반해야한다.

[0019] 붕해제 (초-붕해제)의 적당한 예로는 칼슘 알지네이트 (calcium alginate), 소듐 알지네이트 (sodium alginate), 칼슘 카복시메틸 셀룰로오스 (calcium carboxymethyl cellulose), 소듐 카복시메틸셀룰로오스 (sodium carboxymethylcellulose), 미세결정성 셀룰로오스 (microcrystalline cellulose), 메틸셀룰로오스 (methylcellulose), 히드록시프로필셀룰로오스 (hydroxypropylcellulose), 소듐 크로스카르멜로오스 (sodium croscarmellose) (내부 가교-결합된 소듐 카복시메틸 셀룰로오스), 키토산 (chitosan), 콜로이드성 이산화규소 (colloidal silicon dioxide), 포비돈 (povidone) (폴리비닐피롤리돈), 크로스포비돈 (crospovidone), 구아검 (guar gum), 마그네슘 알루미늄 실리케이트 (magnesium aluminium silicate), 전분 글리콜산 나트륨 (sodium starch glycolate), 녹말 (starch), 이의 둘 이상의 혼합물 등이 있다.

[0020] 에리스리톨은 잘-알려져 있고, 미생물적 공정 또는 발효 (fermentation), 화학 공정, 바람직하게는 탄수화물의 수소화 반응 (hydrogenation) 이외의 것을 통해 얻을 수 있는 테트리톨 (tetritol)이다. 에리스리톨의 제조를 위해 가장 바람직하게는 발효가 사용된다. 에리스리톨의 어떠한 등급 (grade)도 어떤 제한없이 적합하고, 에리스리톨의 적절한 소스 (source)는 WO 2009016133호에서 기술된 바와 같이 제조된 미세화된 에리스리톨, 또는 상등급 (fine grade)의 에리스리톨, 또는 바람직하게는 터보밀된 (turbomilled) 에리스리톨 및 이와 유사한 것이다. 또한 다른 등급의 혼합물도 적용될 수 있다.

[0021] 이소말토는 6-글루코피라노실 솔비톨 (6-glucopyranosyl-sorbitol) (6-GPS) 및 1-글루코피라노실-만니톨 (1-glucopyranosyl-mannitol) (1-GPM)의 거의 동물 혼합물로 이해되고, 상기 중량 퍼센트는 43% 내지 57%의 6-GPS와 57% 내지 43%의 1-GPM사이로 변화할 수 있다. 두 성분의 어떤 다른 비율은 6-글루코피라노실 솔비톨, 및 1-글루코피라노실-만니톨을 함유하는 혼합물의 정의하에 속한다. 이러한 혼합물은 상기 성분, 1-GPM 또는 6-GPS 또는 또 다른 이성질체 (isomer)의 하나를 증가시킬수 있고, 또한 1-글리코피라노실-솔비톨 (1-GPS)은 존재할 수 있다. 6-글리코피라노실-솔비톨, 및/또는 1-글리코피라노실-만니톨 뿐만 아니라 이소말토를 함유하는 상기 혼합물은 만니톨, 솔비톨, 수소화된 (hydrogenated) 또는 비-수소화된 (non-hydrogenated) 올리고당 (oligosaccharides) 뿐만 아니라 선택적으로 글루코오스, 프럭토스 (fructose) 및/또는 수크로오스 (sucrose), 트레할로오스 (trehalulose), 이소말톨로스 (isomaltulose) 또는 이소말토오스 (isomaltose)와 같은 다른 물질의 미량을 더욱 포함할 수 있다. 바람직하게는 거의 동 물의 6-글리코피라노실-솔비톨 (6-GPS) 및 1-글리코피라노실-만니톨 (1-GPM)을 함유하는 이소말토가 사용된다. 이소말토는 적어도 10% w/w, 바람직하게는 적어도 15% w/w, 좀더 바람직하게는 적어도 20% w/w 및 바람직하게는 50% w/w 미만의 양으로 존재한다.

[0022] 더군다나, 상기 구강분산성 정제는 0.5 내지 20% w/w, 바람직하게는 1 내지 15% w/w, 좀더 바람직하게는 2 내지 10% w/w의 양으로 상기 붕해제를 포함한다. 본 발명의 구강분산성 정제를 제조하는 방법에 있어서, 상기 붕해제의 실제 함량은 사용된 특정 형태 및 첨가 시점에 의존한다. 예를 들어, 소듐 크로스카르멜로오스 (sodium croscarmellose)는 0.5 내지 5% w/w의 양으로 사용되는 반면, 전분 글리콜산 나트륨 (sodium starch glycolate)은 1 내지 20% w/w의 양으로 사용되고, 칼슘 카복시메틸 셀룰로오스 (sodium carboxymethyl cellulose)는 일반적으로 1~15% w/w의 양으로 적용되고, 소듐 알지네이트 (sodium alginate)는 2.5 내지 10%w/w의 양 및 미세결정성 셀룰로오스 (microcrystalline cellulose)는 5 내지 15%w/w의 양으로 적용된다.

[0023] 상기 정제 자체는 인장강도 (tensile strength), 수분 흡수성 (moisture uptake), 정제 공극 (porosity), 습윤 시간 (wetting time), 붕해 시간 및 그와 유사한 것들을 더욱 특징으로 한다. 바람직하게는 이들 정제는 적어도 1 cm²의 표면 및 350 mg의 중량을 갖는다.

- [0024] 이들 정제의 인장강도는 압축력의 함수로 표시될 수 있다. 15 kN에서 적어도 2.2 N/mm², 바람직하게는 적어도 2.4 N/mm², 좀더 바람직하게는 적어도 2.5 N/mm², 가장 바람직하게는 적어도 2.7 N/mm²의 인장강도는 얻을 수 있고, 여기서 N/mm²로 표시되는 상기 인장강도 (Ts)는 하기 수학적 식 1과 같이 계산된다:
- [0025] [수학적 식 1]
- [0026] $T_s = 2H/pTD$
- [0027] 여기서 H는 정제의 경도, T는 정제의 두께 및 D는 정제의 직경이고, 상기 경도는 약학 경도 시험기 모델 Multichuck V를 사용하는 유럽 약전 VI 시험 방법 2.9.8에 따라 결정된다.
- [0028] 봉해제를 포함하는, 본 발명의 정제는 이에 상응하는 봉해제 없는 정제 (같은 폴리 조성물)보다 더 낮은 인장강도를 갖는다. 통상적으로 낮은 봉해 시간은 낮은 인장강도에 상응한다. 정제가 덜 조밀함에 따라, 상기 정제로 유체가 쉽게 들어갈 수 있고, 상기 정제의 봉해를 유도하며, 우수한 구강 분산성 정제는 얻어진다.
- [0029] 일반적인 정제는 그들의 파쇄성 (friability) (= 이동 (transport)동안 파손 (fracture) 및 부스러짐 (breaking apart)를 피하기 위한 상기 압축된 정제의 능력)을 특징으로 하는 반면, 이러한 파라미터는 구강분산성 정제의 평가로는 적합하지 않다. 유럽 약전 (European Pharmacopoeia) VI는 구강분산성 정제의 파쇄성에 대한 한정을 포함하지는 않는다. 본 발명의 정제는 (유럽 약전 VI 시험 방법 2.9.7에 따라 측정된) 적어도 10%, 15% 미만 값의 파쇄성 값을 쉽게 가질 수 있다.
- [0030] 본 발명은 또한 본 발명의 구강분산성 정제의 제조 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 과립을 제조하기 위한 과립화 단계를 특징으로 하며, 그 다음, 상기 과립을 정제화시키는 단계가 수반된다.
- [0031] 과립화 방법은 두 가지 기본 타입, 즉 공정에서 액체를 사용하는, 습식 방법 (wet methods), 및 사용된 액체가 없는 건식 방법 (dry methods)으로 구분할 수 있다. 습식 과립화는 자주 사용되고, 다른 단계를 포함하며, 상기 단계는: 저-전단 (low-shear) 또는 고-전단 (high-shear) 혼합기 또는 유동화 베드 (fluidized beds)을 사용하여 교반시, 과립화 유체 (granulating fluid)의 존재하에서 활성 성분 및 부형제 (excipients)의 건조 주요 분말 입자의 응집화 (과립화)시키는 단계, 큰 덩어리를 제거하기 위해 습식 체질 (wet sieving) (습식 스크린)시키는 단계, 상기 과립화된 제품을 건조시키는 단계, 및 바람직한 과립 크기 분포를 갖는 과립화된 제품을 얻기 위해 상기 건조된 과립화된 제품을 밀링 또는 체로 걸르는 (스크린)시키는 단계를 포함한다. 상기 얻어진 과립화된 제품은 나중에 정제화된다.
- [0032] 이소말토는 바인더로써 작용하고, 건조 또는 액상 형태로 첨가될 수 있다. 바람직한 바인더는 6-글리코피라노실-솔비톨 (6-GPS) 및 1-글리코피라노실-만니톨 (1-GPM)의 거의 동물 혼합물을 함유하는 이소말토이다. 액상 이소말토는 건조 물질을 기제로 하여 적어도 2%의 양으로 1-글리코피라노실-솔비톨 (1-GPS)을 더욱 함유한다.
- [0033] 상기 공정은 상기 봉해제를 과립화 단계 전 및/또는 후에 첨가시키는 것을 또한 특징으로 한다.
- [0034] 상기 과립화 단계 이전에 상기 봉해제를 첨가시키는 단계에서, 봉해제의 양 및 첨가는 상기 과립이 제조 동안에 봉해되지 않도록 조절된다. 선택적으로, 상기 봉해제는 상기 과립화 단계 후에 첨가된다. 상기 봉해제의 양은 공정 조건에 의해 영향을 덜 받지만, 상기 정제의 특성에 다른 효과를 가질 수 있다. 결국 상기 봉해제는 과립화 단계 전 및 후에 첨가될 수 있다.
- [0035] 상기 공정은 하기의 단계를 포함한다:
- [0036] a) 건조 또는 액상 형태로 에리스리톨, 이소말토를 취하는 단계,
- [0037] b) 선택적으로 물을 첨가시키는 단계,
- [0038] c) 선택적으로 봉해제를 첨가시키는 단계,
- [0039] d) 과립화 단계,
- [0040] e) 선택적으로 과립화된 제품을 습식 체질시키는 단계,
- [0041] f) 상기 과립화된 제품을 건조시키는 단계,
- [0042] g) 선택적으로 상기 과립화된 제품을 체질시키는 단계,
- [0043] h) 윤활제 (lubricant), 및 선택적으로 봉해제와 블렌딩 (blending)시키는 단계,

- [0044] i) 5 내지 20 kN의 압축력으로 정제화시키는 단계.
- [0045] 단계 c) 또는 h)에서, 상기 봉해제가 선택적으로 첨가된다는 것은 상기 과립화 단계의 전 및/또는 후에 상기 봉해제를 첨가시키는 선택을 의미한다.
- [0046] 상기 바인더, 이소말토는 건조 또는 액상 형태로 첨가될 수 있다. 건조 형태로 이소말토를 첨가할 경우, 물은 더욱 첨가된다. 에리스리톨 및 이소말토의 총 건조 물질에 기초하여, 물은 2% 내지 10%의 양, 바람직하게는 3% 내지 8%, 더욱 바람직하게는 약 5% 내지 6%의 양으로 첨가된다.
- [0047] 부피 평균 직경 (volume mean diameter) 및 상기 혼합물의 습윤 함량에 따라, 상기 과립은 체질 (sieved) 및/또는 건조된다.
- [0048] 본 발명의 단계 d)에서 형성된 과립은 미리 결정된 크기의 체를 통해 선택적으로 가압된다. 바람직하게는 스크리닝 기계는 이러한 체질에 적용된다. 동시에 또는 그 후에 상기 제품은 건조된다.
- [0049] 어떤 건조기 타입도 상기 입자의 건조를 위해 적용될 수 있지만, 이러한 목적을 위해 바람직하게는 유동 베드 (fluid bed)가 적용된다. 충분한 건조 제품은 통상적으로 과립기 (granulator)에서 과립화된다.
- [0050] 본 발명은 또한 봉해제, 에리스리톨 및 10% w/w 내지 50% w/w 이소말토의 과립에 관한 것이고, 바람직하게는 상기 봉해제는 0.5 내지 5% w/w, 바람직하게는 1 내지 2% w/w의 양으로 존재한다.
- [0051] 상기 과립은 사료, 제약 제품, 화장품, 세제, 비료, 농업 제품 및 영양 보조제에 사용될 수 있다. 실제로, 한정 없이, 본 발명의 압축가능한 조성물은 본 발명의 과립의 구강분산성 특성으로부터 효과를 얻을 수 있는 영양 보조제, 동물 사료, 동물 약, 목욕제, 농업 제품, 비료, 식물 과립, 식물 씨앗 또는 씨앗 알갱이, 및 어떤 다른 제품으로 사용될 수 있다. 본 발명의 과립은 효소 또는 미생물체에 기초를 둔 첨가제, 세제 정제, 비타민, 풍미료, 향수, 산, 감미료, 또는 약학 또는 비-약학 제품에 대한 다양한 활성 성분을 위한 담체로 사용될 수 있다. 최종적으로 첨가제의 혼합물은 적용될 수 있다.
- [0052] 본 발명에 따른 공정의 단계 d)에서 얻어진 과립화된 제품은 적절한 운할제 및 선택적으로 봉해제와 더욱 블렌드되고, 정제 기계로 정제화된다. 상기 봉해제의 첨가 시점에 따라, 상기 과립 제품은 정제 단계 전에 첨가되는 더 이상의 봉해제가 없는 봉해제 만을 함유하거나, 또는 상기 과립이 봉해제를 함유하지 않으면, 봉해제는 상기 정제화 단계 전에 첨가된다. 결국 상기 과립은 봉해제를 함유할 수 있고, 또 다른 봉해제는 정제단계 전에 첨가된다.
- [0053] 정제 형성에 운할제로서, 스테아린산 마그네슘 (magnesium stearate), 스테아린산 칼슘 (calcium stearate), 스테아린산 (stearic acid), 자당 지방산 에스테르 (sucrose fatty acid esters), 및/또는 활석 (talc) 및 그와 유사한 것이 필요에 따라 첨가될 수 있다.
- [0054] 또한 스테아르산 염 (stearates) 및 활석 (talc), 소듐 스테아릴푸마르산 (sodium stearyl fumarate), 자당 지방산 에스테르 (sucrose fatty acid esters), 및 이와 유사한 것과 혼합된 소듐라우릴 설페이트 (sodium lauryl sulfate), 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 소듐 도데칸설포네이트 (sodium dodecanesulfonate), 소듐 올레이트 술포네이트 (sodium oleate sulfonate), 및 소듐 라우레이트 (sodium laurate)와 같은 표면 활성제는 필요에 따라 첨가될 수 있다. 바람직하게는 스테아린산 마그네슘이 사용된다.
- [0055] 결국 본 발명은 약제로 사용하기 위한 정제에 관한 것이고, 사료, 화장품 제품, 개인 관리 용품, 세제 제품, 영양 보조제 및 농업 제품에서의 정제의 사용에 관한 것이다.
- [0056] 만약 정제가 약학적 제품을 위해 제조된다면, 약품 (drug)과 같은 활성 성분이 첨가되고, 만약 필요하다면, 필러 (filler) 및/또는 운할제가 첨가된다.
- [0057] 본 발명에 따라 제조된 정제는 봉해제, 50% w/w 내지 90% w/w의 에리스리톨 및 10% w/w 내지 50% w/w의 이소말토의 과립을 기초로 하고, 바람직하게는 상기 봉해제는 0.5 내지 5% w/w, 바람직하게는 1 내지 2% w/w의 양으로 존재한다.
- [0058] 이하 실시 예를 통하여 본 발명을 좀 더 구체적으로 설명하지만, 하기 예에 본 발명의 범주가 한정되는 것은 아니다.
- [0059] 실시 예

- [0060] 과립 및 정제의 특성을 평가하는 방법
- [0061] 상기 과립은 그들의 부피 평균 직경 (크기 분포)을 특징으로 한다.
- [0062] 다음의 측정 방법이 사용된다.
- [0063] 크기 분포
- [0064] 크기 분포는 Sympatec GmbH (Germany)의 Helos KF-Rodos T4.1 타입의 레이저 광 입자 사이저 (laser light particle sizer)을 사용하여 유럽약전 VI 시험 방법 2.9.31에 따라 결정된다. 상기 입자 크기는 레이저 광 회절 (laser light diffraction)에 의해 분석된다.
- [0065] 상기 정제들은 그들의 경도 및 붕해 시간을 특징으로 한다. 각 압축력에 대해서, 경도에 대한 10 정제 및 붕해 시간에 대한 6 정제는 분석되고, 평균 값은 계산된다. 다음의 측정 방법이 사용된다.
- [0066] 경도
- [0067] 경도, 즉, 직경 압괴 강도 (diametral crushing strength)는 종래의 약학적 강도 시험기 (Erweka GmbH (Germany)로부터 구입가능한, 경도 시험기 모델 Multichck V)를 사용하여 유럽 약전 VI 시험 방법 2.9.8에 따라 정제의 압괴에 대한 저항으로 결정된다. 다른 크기의 정제에 대한 값을 비교하기 위해서, 파괴 강도는 파괴 영역에 대해 표준화된다. N/mm로 표현된, 상기 표준화된 값은 여기서 인장 강도 (Ts)로 언급되며, 하기 수학적 식 1과 같이 계산된다.
- [0068] [수학적 식 1]
- [0069] $T_s = 2H/pTD$,
- [0070] 여기서 H는 경도, T는 두께 및 D는 정제의 직경이다.
- [0071] 각 압축력에 대해서, 10개의 정제가 경도 (H), 두께 (T) 및 직경 (D)으로 분석된다.
- [0072] 붕해 시간
- [0073] 상기 붕해 시간, 즉, 액상 매체에서 상기 정제를 파괴하기 위해 필요한 시간은 종래의 약학적 붕해 시험기 (Erweka GmbH (Germany)로부터 구입가능한 붕해시험기 모델 ZT 73)을 사용하여 정제 및 캡슐의 붕해를 유럽 약전 VI, 시험 방법 2.9.1에 따라 결정된다.
- [0074] 실시 예 1
- [0075] 굵은 (Coarse) 에리스리톨 제품 (Cargill Zerose™ 16957)은 1 mm 체로 Bauermeister turbo mill UTL에서 밀드 되고, 25 μm의 부피 평균 직경을 갖는 분말은 얻어진다. 상기 부피 평균 직경은 레이저 회절로 결정된다.
- [0076] 400 g의 상기 밀드된 에리스리톨 분말은 고전단 혼합기 (Pro-C-ept-Mi-Pro, Chopper: 3000 rpm 및 Impeller: 1200 rpm)에서 100 g의 이소말토 (Cargill C*IsoMaltidex™)와 10초 동안 건조 블렌드된다.
- [0077] 30 ml의 물은 5 ml/min 속도로 액적 (droplets)으로 첨가된다. 상기 액체의 첨가 후에, 블렌드의 혼합은 60초 동안 계속된다.
- [0078] 상기 과립화된 분말은 2 mm 체로 걸러 수동으로 습식 스크린된다.
- [0079] 상기 습식 체로 걸러진 과립은 유동체 (Aeromatic-Fielder GEA-Strea-1)에서 60℃의 온도로 30분 동안 건조된다.
- [0080] 상기 건조된 과립은 분당 100회로 5 내지 10분 동안 0.315 mm의 체로 과립기 (Erweka (FGS + AR400E))로 스크린된다.
- [0081] 실시 예 2A - 비교 실시 예
- [0082] 실시 예 1에서 얻어진 과립화된 제품은 그 다음 파마 테크 장치 (Pharmatech equipment)에서 28 rpm으로 1 %의 스테아린산 마그네슘과 블렌드된다.
- [0083] 상기 과립화된 제품은 정제 장치 (tableting machine) (Korsch - PH100)에서 5 kN 내지 20 kN의 변화하는 압축력에서 정제화된다.

- [0084] 정제는 1 cm²의 표면을 가지며, 상기 정제의 직경은 11.3 mm이고, 중량은 350 mg이다.
- [0085] 실시 예 2B
- [0086] 실시 예 1에서 얻어진 과립화 제품은 그 다음 파마 테크 장치 (Pharmatech equipment)에서 28 rpm으로 2%의 Ac-di-sol (붕해제) 및 1%의 스테아린산 마그네슘과 (건조) 블렌드된다.
- [0087] 상기 과립화된 제품은 정제 장치 (tableting machine) (Korsch - PH100)에서 5 kN 내지 20 kN의 변화하는 압축력에서 정제화된다.
- [0088] 정제는 1 cm²의 표면을 갖고, 상기 정제의 직경은 11.3 mm이고, 중량은 350 mg이다.
- [0089] 실시 예 3 - WO 2010/025796호에 따른 비교 실시 예 -
- [0090] 굵은 (Coarse) 에리스리톨 제품 (Cargill C*PharmEridex 16956)은 1 mm 체로 Bauermeister turbo mill UTL에서 밀드되고, 30 μm의 부피 평균 직경을 갖는 분말은 얻어진다.
- [0091] 상기 부피 평균 직경은 레이저 회절로 결정된다. 상기 에리스리톨은 0.40 m²/g의 비표면적을 갖는다.
- [0092] 500 g의 상기 밀드된 에리스리톨 분말은 고전단 혼합기 (Pro-C-ept-Mi-Pro, Chopper: 3000 rpm 및 Impeller: 1200 rpm)에서 60초 동안 건조 블렌드된다.
- [0093] 79.17 g의 액상 솔비톨 (70% 건조 물질) (Cargill C*PharmSorbidex NC 16205)은 9.5 g/min 속도로 액적 (droplet)으로 첨가된다. 상기 액상 솔비톨의 첨가 후에, 상기 블렌드의 혼합은 60초 동안 계속된다.
- [0094] 상기 과립화된 분말은 2 mm 체로 걸러 수동으로 습식 스크린된다.
- [0095] 상기 습식 체로 걸러진 과립은 유동 베드 (fluid bed) (Aeromatic-Fielder GEA-Strea-1)에서 70°C의 온도로 30 분 동안 건조된다.
- [0096] 상기 건조된 과립은 분당 10회로 5 내지 10분 동안 0.500 mm의 체로 과립기 (Erweka (FGS + AR400E))로 스크린된다.
- [0097] 상기 건조 체로 걸러진 과립은 그 다음 파마 테크 장치 (Pharmatech equipment)에서 28 rpm으로 2%의 Ac-di-sol (붕해제) 및 3%의 스테아린산 마그네슘과 블렌드된다.
- [0098] 따라서 실시 예 2A 및 2B 및 실시 예 3에서 얻어진 정제 및 과립화된 제품은 하기 표 1 및 2와 같이 분석된다:

표 1

붕해 시간

압축력 (kN)	실시 예 2A의 제품 (초)	실시 예 2B의 제품 (초)	실시 예 3 제품
15	127	71	188
20	143	95	182

- [0100] 상기 붕해제를 첨가시켜, 20N의 압축력에서 제조된 본 발명의 정제에 대해 상기 붕해 시간이 100초 미만이다.
- [0101] 에리스리톨 및 솔비톨을 포함하는 실시 예 3 (비교실시 예) 및 WO 2010/025796호에 따라 제조된 상기 정제들은 100초 미만의 붕해 시간을 갖지 않아, 따라서 구강분산력 목적에 적합하지 않다.

표 2

인장강도

압축력 (kN)	실시 예 2A의 제품(N/mm ²)	실시 예 2B의 제품 (N/mm ²)
15	2.74	2.20
20	3.03	2.99

- [0103] 붕해제를 포함하는 본 발명의 정제는 붕해제가 없는 정제보다 낮은 인장강도를 갖는다. 낮은 인장 강도는 낮

은 봉해 시간에 상응한다. 정제가 덜 압축됨에 따라, 유체로 상기 정제를 얻는 것이 용이하며, 상기 정제의 봉해를 쉽게 유도한다.