



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년02월17일
(11) 등록번호 10-1707938
(24) 등록일자 2017년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/36 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7030257
(22) 출원일자(국제) 2013년03월27일
심사청구일자 2015년02월11일
(85) 번역문제출일자 2014년10월28일
(65) 공개번호 10-2014-0144249
(43) 공개일자 2014년12월18일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2013/059083
(87) 국제공개번호 WO 2013/146917
국제공개일자 2013년10월03일
(30) 우선권주장
JP-P-2012-075832 2012년03월29일 일본(JP)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020100121509 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
주식회사 다이셀
일본 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카쵸 3방 1고
니치린 카가쿠 교교 가부시키키가이샤
일본 효고 이타미시 센조 4초메 320 (우:
6640898)
(72) 발명자
히라무라, 타카히로
일본 1088230 도쿄 미나토쿠 코난 2초메 18-1 주
니어 시나가와 이스트 빌딩 주식회사 다이셀 (내)
이쿠라 기요시
일본 6711281 효고 히메지시 아보시쿠 신자이케
1239 주식회사 다이셀 (내)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 산형(酸型) 카르복시 메틸 셀룰로오스를 포함하는 붕해성 입자 조성물의 제조 방법, 및 상기 조성물과 상기 조성물을 포함하는 구강내 붕해 정제

(57) 요약

본원은, 우수한 정제 경도(硬度) 및 붕해성을 갖는 구강내 붕해 정제, 및 상기 구강내 붕해 정제를 비교적 낮은 타정(打錠) 압축력에 의해 얻을 수 있고, 우수한 성형성을 부여할 수 있는 붕해성 입자 조성물 및 그 제조방법 등을 제공하는 것을 목적으로 하며, 산형(酸型) 카르복시 메틸 셀룰로오스로 이루어지는 제 1 붕해제 성분, 제 2 붕해제 성분, 부형제의 3개 성분을 포함하는 붕해성 입자 조성물의 제조 방법으로서, 상기 3개 성분 중의 입자의 2개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립(造粒) 공정과, 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 상기 3개 성분 중의 나머지 1개 성분을 이용하는 제 2 습식 조립 공정을 포함하는 상기 제조 방법, 또한, 제 4 성분으로서 결정 셀룰로오스를 포함하는 제조방법, 제 2 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물에 결정 셀룰로오스를 혼합하는 제 3 공정을 포함하는 제조방법, 및 이들 제조방법에 의해 얻어지는 붕해성 입자 조성물 등에 관한 것이다.

(72) 발명자

이시카와 새

일본 6711281 효고 히메지시 아보시쿠 신자이케
1239 주식회사 다이셀 (내)

오카바야시 토모히토

일본 6711281 효고 히메지시 아보시쿠 신자이케
1239 주식회사 다이셀 (내)

하시카와 나오히로

일본 6711281 효고 히메지시 아보시쿠 신자이케
1239 주식회사 다이셀 (내)

모리타 테추로

일본 6640898 효고 이타미시 센조 4초메 320 니치
린 카가쿠고교 가부시키키가이샤 (내)

이케다 키미코

일본 6640898 효고 이타미시 센조 4초메 320 니치
린 카가쿠고교 가부시키키가이샤 (내)

와카야마 하루카

일본 6640898 효고 이타미시 센조 4초메 320 니치
린 카가쿠고교 가부시키키가이샤 (내)

(30) 우선권주장

JP-P-2012-206895 2012년09월20일 일본(JP)

JP-P-2012-206896 2012년09월20일 일본(JP)

JP-P-2012-275942 2012년12월18일 일본(JP)

명세서

청구범위

청구항 1

산형(酸型) 카르복시 메틸 셀룰로오스의 제 1 봉해제 성분, 크로스포비돈, 크로스카르멜로오스 나트륨, 카르복시 메틸 스타치 나트륨, 및 카르복시 메틸 셀룰로오스 칼슘으로부터 선택되는 하나 이상의 제 2 봉해제 성분, 및 부형제로 이루어지는 3개 성분을 포함하는 봉해성 입자 조성물의 제조 방법으로서,

3개 성분 중의 임의의 2개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립(造粒) 공정, 및

적어도 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 제 1 습식 조립 공정에서 이용되지 않은 나머지의 1개 성분을 이용하는 제 2 습식 조립 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

봉해성 입자 조성물은, 제 4 성분으로서 결정 셀룰로오스를 더 포함하며,

4개 성분 중 임의의 2개 혹은 3개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립 공정, 적어도 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 4개 성분 중의 제 1 습식 조립 공정에서 사용하지 않은 나머지 1개 혹은 2개 성분을 이용하는 제 2 습식 조립 공정을 포함하는, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

봉해성 입자 조성물은 제 4 성분으로서 결정 셀룰로오스를 더 포함하며,

결정 셀룰로오스 이외의 3개 성분 중의 임의의 2개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립 공정, 적어도 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 제 1 습식 조립 공정에서 이용되지 않은 나머지 1개 성분을 이용하는 제 2 습식 조립 공정, 및 제 2 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물에 결정 셀룰로오스를 혼합하는 제 3 공정을 포함하는, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법.

청구항 4

제 2항 또는 제 3항에 있어서,

4개 성분 각각은 하나의 조립 공정에 있어서만 이용되는, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 3개 성분 중의 임의의 2개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립 공정, 및 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 제 1 습식 조립 공정에서 이용되지 않은 나머지의 1개 성분만을 이용하는 제 2 습식 조립 공정을 포함하는, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법.

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,

부형제가 당 또는 당 알코올인, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,

제 1 및 제 2 습식 조립 공정이 유동층 조립법(造粒法)에 의해 수행되는, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법.

청구항 9

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,

제 1 습식 조립 공정은 제 1 봉해제 성분 또는 제 2 봉해제 성분 및 부형제를 이용하여 수행되는, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법.

청구항 10

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,

습식 조립 공정에서 사용되는 분무액이 물 또는 봉해성 입자 조성물의 성분을 10% 미만으로 용해시킨 수용액인, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법.

청구항 11

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 따른 봉해성 입자 조성물의 제조 방법에 의해 얻어진 봉해성 입자 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스를 포함하며 다단계의 조립(造粒) 프로세스로 제조할 수가 있는 봉해성 입자 조성물 및 그 제조 방법, 그리고 그 조성물을 포함하는 구강내 봉해 정제 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 지금까지, 약제를 삼키기 어려운 환자, 고령자, 소아 등이 안전하게 복용할 수 있으며, 또한 물 없이도 용이하게 복용할 수 있는 편리성이 높은 형태로서, 구강내 봉해 정제가 개발되어 왔다. 구강내 봉해 정제는, 통상의 정제와 마찬가지로 정제 제조시 또는 수송중 혹은 개봉중에 정제의 결락(缺落) 및 가루화(粉化) 등이 발생하지 않는 것과 같은 충분한 파괴 강도(정제 경도(硬度))를 갖는 동시에, 구강내에서 신속하게 봉해되는 것과 같은 뛰어난 봉해성(봉해 시간)을 가지고 있는 것이 중요하다.

[0003] 또, 정제의 제조시에 있어서는, 뛰어난 성형성이 요구된다. 여기서 말하는 성형성이란, 타정(打錠) 압축력과 이에 대해 얻어지는 정제 경도간의 관계를 말한다. 높은 타정 압축력이 필요시되는 제법(製法)은, 타정장치의 성능상의 제약, 생산성의 저하, 정제에 포함되는 코팅 미립자의 기능 저하 등이 문제가 될 수 있기 때문에, 정제를 구성하는 입자 혹은 입자 조성물이 뛰어난 성형성, 즉 동일한 타정 압축력으로 보다 높은 정제 경도가 얻어지거나, 혹은 보다 낮은 타정 압축력으로 동일한 정제 경도를 달성할 수 있는 것과 같은 성질을 갖는 것도 중요하다.

[0004] 여기서, 정제 경도와 봉해성은 서로 반(反)하는 성질이며, 일반적으로 경도를 크게 하기 위해 성형압을 크게 하면 봉해 시간이 길어지고, 봉해 시간을 짧게 하기 위해 성형압을 작게 하면 경도가 작아지는 경향이 있다. 이 때문에, 이러한 2개 성질의 양립, 또는 2개 성질간의 최적의 밸런스를 달성하기 위하여, 다양한 기술이 개발되어 왔다.

- [0005] 또한, 정제를 구성하는 입자 혹은 입자 조성물에 뛰어난 성형성을 부여하기 위하여, 입자의 성분이나 조립 방법 등이 검토되어 왔다.
- [0006] 또, 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스는, 「카르멜로오스(carmellose)」라는 별명으로 불리는 셀룰로오스 유도체로서, 물을 첨가하면 팽윤(膨潤)되지만 거의 점조성(粘稠性)이 없는 현탁액이 되는 성질을 가져, 기제(基劑), 결합제, 부형제(賦形劑) 또는 봉해제로서, 구강내 봉해 정제의 성분으로 사용되고 있다.
- [0007] 또, 결정 셀룰로오스는 섬유성 식물로부터 얻어진 α -셀룰로오스를 산으로 부분적으로 해중합(解重合)하여 정제하여 얻어지는, 백색의 분말상으로서 물에는 녹지 않는 물질이다. 맛은 없고, 화학적으로 불활성이기 때문에 약물과 혼합하여도 변화가 없어, 의약품 첨가물, 특히, 정제를 조제할 때의 부형제, 결합제 또는 봉해제 등의 용도로 사용된다. 또한, 의약품 이외에는, 유화(乳化) 안정제 등으로서 화장품 및 유제품 등에 사용된다.
- [0008] 예를 들어, 특허 문헌 1에는, 만니톨, 자일리톨, 무기 부형제, 봉해제 및 카르멜로오스를 물의 존재 하에서 균질하게 분산시킨 후 건조시켜 이루어지는 봉해성 입자 조성물이 기재되어 있다. 이러한 조성물의 특징은 만니톨 입자 중에 자일리톨이 고체 분산되어 이루어지는 복합 입자를 형성하며, 무기 부형제, 봉해제 및 카르멜로오스가 그 복합 입자 중에 분산되어 있다는 것이다. 상기 봉해성 입자 조성물은, 이들 각 성분을 수성 매체에 분산시킨 분산액을 분무하여 조립(造粒)하거나, 또는, 만니톨 등의 담체(擔體)에 분무함으로써 제조된다.
- [0009] 또, 특허 문헌 2에는, 유효 성분 및 전체에 대해 10%(w/w) 이상의 카르복시 메틸 셀룰로오스를 함유하는 구강내 봉해정(錠)이 기재되어 있다. 상기 구강내 봉해정은 각 성분을 혼합한 후에, 타정기에 의해 조제되어 있다.
- [0010] 또한, 특허 문헌 3에는, 약효 성분인 로라타딘을 함유하는 구강내 봉해정의 제조 방법이 기재되어 있다. 상기 제조 방법은 2 단계의 조립(造粒) 공정을 행하는 것으로서, 제 1 조립 공정에서는 로라타딘과 결합제, 부형제, 봉해제 등의 적어도 1종의 첨가제를 조립(造粒)하고, 제 2 조립 공정에서는, 제 1 조립 공정에서 얻어진 조립물을, 제 1 조립 공정과 같은 결합제, 부형제, 봉해제 등의 적어도 1종의 첨가제와 함께 더 조립하는 것을 특징으로 한다. 봉해제의 일례로서 카르멜로오스가 예시되어 있다.
- [0011] 또한, 특허 문헌 4에는, 구강내 봉해 정제의 제조 방법이 기재되어 있다. 상기 제조 방법은, 부형제와 약물의 혼합물에, 수용성이지만 친수성의 봉해 성분인 물 현탁액을 분무하여 약물을 포함하는 조립물(造粒物)(A)을 얻는 단계와, 부형제에 동일한 봉해 성분의 물 현탁액을 분무하여 약물을 포함하지 않는 조립물(B)을 얻는 단계, 및 이렇게 하여 얻어진 조립물(A) 및 조립물(B)을 압축 성형하는 단계를 포함한다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0012] (특허문헌 0001) 국제 공개 팜플렛 W02011/019045
(특허문헌 0002) 일본 특허 공개 공보 제2008-285434호
(특허문헌 0003) 일본 특허 공개 공보 제2012-31138호
(특허문헌 0004) 일본 특허 제 4551627호 명세서

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스를 봉해제 성분으로서 포함하는 봉해성 입자 조성물로서, 상기 조성물이 첨가된 구강내 봉해 정제에 뛰어난 정제 경도와 봉해성을 부여할 수 있으며, 나아가, 정제 제조시에 있어서 실용적이고 또 비교적 낮은 타정 압축력으로도 충분한 정제 경도가 얻어지는 뛰어난 성형성도 부여하는, 상기 조성물 및 그 제조 방법 등을 제공하는 것이다.
- [0014] 또, 종래의 기술에서는, 봉해성 입자 조성물 및 상기 조성물을 포함하는 구강내 봉해제를 제조할 때에, 결정 셀룰로오스를 부형제로서 첨가하면 정제 경도는 증대되지만 봉해성은 감소한다(봉해 시간이 길어진다)는 문제점을 볼 수 있었다.
- [0015] 따라서, 본 발명의 또 다른 목적은 이러한 문제점을 해결하는 것이며, 결정 셀룰로오스를 첨가하여도, 봉해성을

유지하면서(붕해 시간이 짧은 채로) 정제 경도를 높일 수 있는, 붕해성 입자 조성물의 제조 방법 및 상기 제조 방법으로 얻어지는 붕해성 입자 조성물, 그리고 상기 조성물을 포함하는 구강내 붕해 정제 등을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0016] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위하여 면밀히 연구한 결과, 산형(酸型) 카르복시 메틸 셀룰로오스로 이루어지는 제 1 붕해제 성분, 그 밖의 제 2 붕해제 성분, 및 부형제의 3개 성분을 포함하는 붕해성 입자 조성물을 제조할 때에, 상기 3개 성분 중 임의의 2개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립(造粒) 공정과, 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 제 1 습식 조립 공정에서 이용되지 않은 나머지 1개 성분을 적어도 이용하는 제 2 습식 조립 공정을 포함하는 방법으로 제조함으로써, 이들 3개 성분을 함께 사용하여 하나의 공정으로 조립하는 방법에 비해, 같은 성분으로 이루어지는 붕해성 입자 조성물임에도 불구하고, 보다 뛰어난 정제 경도와 붕해성, 혹은 실질적으로 붕해 시간을 연장시키지 않고 보다 높은 정제 고도를 부여하는 붕해성 입자 조성물을 제조할 수 있다는 것, 그리고 정제 제조시에 있어서는 상기 조성물이 보다 높은 성형성을 나타낸다는 것을 발견하였다.
- [0017] 또한, 이와 같이 하여 제조되는 붕해성 입자 조성물에, 제 4 성분으로서 결정 셀룰로오스를 첨가함으로써, 충분한 붕해성을 유지하면서, 보다 높은 정제 경도를 갖는 붕해성 입자 조성물을 제조할 수 있으며, 또, 상기 붕해성 입자 조성물과 약제를 혼합하여 제조되는 구강내 붕해 정제에 뛰어난 정제 경도와 붕해성이 부여된다는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- [0018] 본 발명은, 보다 구체적으로는 이하의 양태를 제공하는 것이다.
- [0019] [양태 1]
- [0020] 산형(酸型) 카르복시 메틸 셀룰로오스로 이루어지는 제 1 붕해제 성분, 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스 이외의 제 2 붕해제 성분, 및 부형제의 3개 성분을 포함하는 붕해성 입자 조성물의 제조 방법으로서, 상기 3개 성분 중 임의의 2개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립(造粒) 공정, 및 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 제 1 습식 조립 공정에서 이용되지 않은 나머지 1개 성분을 적어도 이용하는 제 2 습식 조립 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는, 상기 제조 방법.
- [0021] [양태 2]
- [0022] 또한, 제 4 성분으로서 결정 셀룰로오스를 포함하는 양태 1에 기재된 붕해성 입자 조성물의 제조 방법으로서, 해당 4개 성분 중 임의의 2개 혹은 3개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립 공정, 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 상기 4개 성분 중의 제 1 습식 조립 공정에서 사용하지 않은 나머지 1개 혹은 2개 성분을 적어도 이용하는 제 2 습식 조립 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는, 상기 제조 방법.
- [0023] [양태 3]
- [0024] 또한, 제 4 성분으로서 결정 셀룰로오스를 포함하는 양태 1에 기재된 붕해성 입자 조성물의 제조 방법으로서, 결정 셀룰로오스 이외의 상기 3개 성분 중 임의의 2개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립 공정, 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 제 1 습식 조립 공정에서 이용되지 않은 나머지 1개 성분을 적어도 이용하는 제 2 습식 조립 공정, 및 제 2 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물에 결정 셀룰로오스를 혼합하는 제 3 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는, 상기 제조 방법.
- [0025] [양태 4]
- [0026] 4개 성분 중의 어떠한 성분도 하나의 조립 공정에 있어서만 이용되는 것을 특징으로 하는, 양태 1~3 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법.
- [0027] [양태 5]
- [0028] 상기 3개 성분 중 임의의 2개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립 공정, 및 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 제 1 습식 조립 공정에서 이용되지 않은 나머지 1개 성분만을 이용하는 제 2 습식 조립 공정을 포함하는, 양태 4 에 기재된 붕해성 입자 조성물의 제조 방법.
- [0029] [양태 6]
- [0030] 제 2 붕해제 성분이 크로스포비돈(crospovidone), 크로스카르멜로오스 나트륨(croscarmellose sodium), 카르복시 메틸 스타치(starch) 나트륨, 저치환도(低置換度) 히드록시 프로필 셀룰로오스, 카르복시 메틸 셀룰로오스

칼슘으로부터 선택되는 1 성분 이상인, 청구항 1~5 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법.

- [0031] [양태 7]
- [0032] 부형제가 당 또는 당 알코올인, 1~6 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법.
- [0033] [양태 8]
- [0034] 제 1 및 제 2 습식 조립 공정이 유동층 조립법에 의해 행해지는, 1~7 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법.
- [0035] [양태 9]
- [0036] 제 1 봉해제 성분 또는 제 2 봉해제 성분 중 어느 것과 부형제를 이용하여 제 1 습식 조립 공정이 행해지는, 양태 1~8 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법.
- [0037] [양태 10]
- [0038] 분무액이 물 또는 봉해성 입자 조성물의 성분을 10% 미만으로 용해시킨 수용액인, 양태 1~9 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법.
- [0039] [양태 11]
- [0040] 양태 1~10 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법으로 얻어진 봉해성 입자 조성물.
- [0041] [양태 12]
- [0042] 양태 11에 기재된 봉해성 입자 조성물, 및 약효 성분을 포함하는, 구강내 봉해 정제.
- [0043] [양태 13]
- [0044] 경도가 45~100(N), 및 수중 봉해 시간이 10~30(초)인, 양태 12 에 기재된 구강내 봉해 정제.
- [0045] [양태 14]
- [0046] 경도가 50~100(N), 수중 봉해 시간이 10~30(초), 및 구강내 봉해 시간이 10~30(초)인, 양태 13에 기재된 구강내 봉해 정제.

발명의 효과

- [0047] 본 발명의 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스를 봉해제 성분으로서 포함하는 봉해성 입자 조성물을 배합함으로써, 구강내 봉해 정제에 요구되는 뛰어난 정제 경도와 봉해성을 부여할 수 있으며, 또한 정제 제조시에는 뛰어난 성형성을 가져온다.
- [0048] 또한, 결정 셀룰로오스를 봉해성 입자 조성물에 배합함으로써, 구강내 봉해 정제에 요구되는, 뛰어난 정제 경도와 봉해성을 부여할 수 있으며, 또한 정제 제조시에는 뛰어난 성형성을 가져온다. 이러한 효과는 종래 기술의 예상을 뛰어넘는 현저한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] 본 발명은, (1) 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스로 이루어지는 제 1 봉해제 성분, 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스 이외의 제 2 봉해제 성분, 및 부형제의 3개 성분을 포함하는 봉해성 입자 조성물의 제조 방법(본 발명의 제 1 방법)으로서, 상기 3개 성분 중의 임의의 2개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립 공정, 및 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 제 1 습식 조립 공정에서 이용되지 않은 나머지 1개 성분을 적어도 이용하는 제 2 습식 조립 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는, 상기 제조 방법에 관한 것이다.
- [0050] 본 발명은, 또한, 상기 3개 성분에 추가하여 제 4 성분으로서 결정 셀룰로오스를 포함하는 봉해성 입자 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법에 있어서는, 이하의 2개의 양태를 취할 수가 있다.
- [0051] (2) 해당 4개 성분 중의 임의의 2개 혹은 3개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립 공정, 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 상기 4개 성분 중의 제 1 습식 조립 공정에서 사용하지 않은 나머지의 1개 혹은 2개 성분을 적어도 이용하는 제 2 습식 조립 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법(본 발명의 제 2 방법); 및
- [0052] (3) 결정 셀룰로오스 이외의 상기 3개 성분 중의 임의의 2개 성분을 이용하는 제 1 습식 조립 공정, 제 1 습식

조립 공정에서 얻어진 조립물과 제 1 습식 조립 공정에서 이용되지 않은 나머지 1개 성분을 적어도 이용하는 제 2 습식 조립 공정, 및 제 2 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물에 결정 셀룰로오스를 혼합하는 제 3 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는, 봉해성 입자 조성물의 제조 방법(본 발명의 제 3 방법).

[0053] 또한, 상기 4개 성분 중의 어떠한 성분도 하나의 조립 공정에 있어서만 이용하여도 무방하다. 예를 들면, 제 2 습식 조립 공정에 있어서, 제 1 습식 조립 공정에서 얻어진 조립물과 제 1 습식 조립 공정에서 이용되지 않은 나머지 성분만을 이용할 수가 있다. 혹은, 하나의 성분을 복수의 조립 공정에서 이용할 수도 있다. 예를 들면, 결정 셀룰로오스 등의 각 성분을 제 1 습식 조립 공정 및 제 2 습식 조립 공정의 양방의 공정에서 사용하는 것도 가능하다.

[0054] 정제 등의 봉해 메커니즘(Mechanism, 機構)으로서, 「Wicking」, 「Swelling」, 「Deformation」 및 「Repulsion」의 4개가 제창(提唱)되어 있다. 이 중에서, Wicking은 정제 내에 포함되는 봉해제 등의 성분을 통해 수분이 침투하여 그 결과, 정제에 포함되는 각 입자간의 결합력이 약해져 진행되는 봉해 메커니즘이다. 이러한 Wicking을 촉진하는 효과가 높은 봉해제의 대표예로서 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스가 알려져 있다. 또, Swelling이란, 봉해제에 물이 침투하여 그 결과, 봉해제 자체가 팽윤되어 진행되는 봉해 메커니즘이다.

[0055] 본 발명의 봉해성 입자 조성물에 포함되는 제 1 봉해제 성분인 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스는, 카르멜로오스(carmellose)라 칭해지는 물질로, 의약품 첨가제로서 사용되고 있다. 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스와 마찬가지로, 예컨대 카르복시 메틸 셀룰로오스의 칼슘염 및 카르복시 메틸 셀룰로오스 나트륨의 가교물은 모두 물에 대해 불용성(不溶性)이며 정제 등에 봉해제로서 이용된다. 한편, 카르복시 메틸 셀룰로오스의 나트륨염은 수용성이며 결합제 등의 목적으로 이용된다. 또한, 카르복시 메틸 셀룰로오스의 염이 카르멜로오스라 기재되는 경우도 있다.

[0056] 본 발명의 봉해성 입자 조성물의 제 2 봉해제 성분으로서, 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스 이외의 당업자에게 공지된 임의의 봉해제를 이용할 수 있다. 그러나, 상기에 나타난 바와 같은 다른 봉해 메커니즘의 복합적 효과를 얻기 위하여, Wicking 이외의 메커니즘, 예컨대, Swelling을 촉진하는 효과가 뛰어난 봉해제를 제 2 봉해제 성분으로서 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 봉해제의 적합한 예로서는, 크로스포비돈, 크로스카르멜로오스 나트륨, 카르복시 메틸 스타치 나트륨, 저치환도 히드록시 프로필 셀룰로오스, 카르복시 메틸 셀룰로오스 칼슘, 히드록시 프로필 스타치, 및 스타치 등을 들 수 있다. 또한, 크로스포비돈은 1-비닐-2-피롤리돈의 가교 중합물의 통칭(通稱)이며, 크로스카르멜로오스 나트륨은 카르복시 메틸 셀룰로오스 나트륨의 가교물의 통칭이다.

[0057] 그 중에서도, 크로스포비돈, 크로스카르멜로오스 나트륨, 카르복시 메틸 스타치 나트륨, 저치환도 히드록시 프로필 셀룰로오스, 또는 카르복시 메틸 셀룰로오스 칼슘으로부터 선택되는 하나 또는 2개 이상의 임의의 조합이 바람직하다.

[0058] 본 발명의 봉해성 입자 조성물에는, 제 3 성분으로서, 당업자에게 부형제로서 공지된 임의의 화합물이 포함된다. 그 대표예로서, 만니톨, 에리스리톨(erythritol), 솔비톨, D-글루시톨(말티톨), 자일리톨, 트레할로오스(trehalose), 락토오스 및 말토오스 등의 당 또는 당 알코올을 들 수 있다. 또한, 적합예로서, 만니톨, 에리스리톨, 트레할로오스, 솔비톨, 및 D-글루시톨(말티톨)을 들 수가 있다. 부형제로서는 이들 중에서 적절히 선택된 2 종류 이상의 화합물을 이용할 수도 있다. 또한, 본 발명의 제 1 습식 조립 공정 및 제 2 습식 조립 공정의 각각에 있어서 부형제가 사용되는 경우에, 이들은 서로 같은 종류(같은 조합) 또는 다른 종류(다른 조합)여도 무방하다.

[0059] 본 발명의 방법에 의해 제조되는 봉해성 입자 조성물은, 또한, 제 4 성분으로서, 당업자에게 공지된 결정 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 그 대표예로서, "Avicel"(FMC 코퍼레이션), "CEOLUS"(아사히 카세이 케미컬즈), "VIVAPUR"(레텐마이어) 등의 시판품을 들 수 있다.

[0060] 또한, 본 발명의 봉해성 입자 조성물에는, 예컨대, 봉해력, 결합력 및 정제의 복용감 등의 제(諸)특성을 조정할 목적으로, 당업자에게 공지된 각종의 임의 성분을, 상기 3개 또는 4개 성분에 의한 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위에서, 적절히 첨가 혼합하여도 무방하다. 이러한 성분의 예로서, 유동화제, 무기 부형제, 감미제, 향료 및 착색료 등을 들 수 있다.

[0061] 본 발명의 봉해성 입자 조성물에 있어서의 각 성분의 배합량은 각 성분의 종류, 봉해성 입자 조성물의 사용 대상인 약효 성분의 종류 및 용도, 최종 제품인 구강내 봉해 정제의 용도 등에 따라, 당업자가 적절히 결정할 수 있다. 통상적으로, 봉해성 입자 조성물 전(全) 중량에 대하여, 제 1 봉해제 성분은 10~50 중량%, 제 2 봉해제 성분은 1~20 중량%, 제 4 성분인 결정 셀룰로오스는 1~40 중량% 및 부형제는 30~89 중량%의 범위이다.

- [0062] 본 발명의 봉해성 입자 조성물은 이하와 같은 물성을 가지고 있는 것이 바람직하다.
- [0063] (1) 평균 입자 지름 : 50~200미크론, 예컨대 50~150미크론, (2) 수분 : 0.5~6 중량%, 예컨대 0.5~3 중량%.
- [0064] 또한, 이들 물성치는 이하의 조건·방법으로 측정된다.
- [0065] 평균 입자 지름 : 봉해성 입자 조성물 2g을, ϕ 75mm 자동 진탕체기(M-2형, 츠츠이 리카가쿠 기카이 가부시기가 이사)를 이용하여 측정한다. 또한, 본원 명세서 중, 「R」은 곡률 반경을 의미한다.
- [0066] 수분 : 봉해성 입자 조성물 5g을 할로젠 수분 측정기(HB43형, 메틀러토레도 주식회사)를 이용하여 측정한다.
- [0067] 본 발명의 각 방법에 있어서, 제 1 및 제 2 조립 공정은 물의 존재 하에서 각 성분을 분산시키고 건조함으로써 복합체를 형성하는 방법, 즉 습식 조립법에 의해 행해진다. 습식 조립법의 구체예로서는, 분무 건조, 전동(轉動) 조립, 교반(攪拌) 조립, 및 유동층 조립 등의 분무법, 동결건조법, 그리고 혼련(混練, 혼합 반죽) 조립 등을 들 수 있으며, 당업자에게 공지된 임의의 방법으로 제조할 수가 있다.
- [0068] 산형 카르복시 메틸 셀룰로오스 등의 봉해제는 친수성이기 때문에, 습식 조립에 의해, 물의 존재 하에서 교반 등의 물리적인 힘을 가하는 조작을 행함으로써, 건조 분말시의 응집 상태로부터, 입자가 보다 분산된 상태가 된다. 물 분무에 의한 분산화와 건조를 행하는 유동층 조립, 분무 건조, 전동 조립 및 교반 조립 등은, 분산을 가장 용이하게 할 수 있으며, 건조 속도가 빠르기 때문에, 이러한 방법이 바람직하다.
- [0069] 그 중에서, 유동층 조립법은 분체(粉體)에 온풍을 가하여 날아오르게 하면서, 물 또는 결합제를 포함하는 수용액 등을 분무하여 행하는 조립법으로서, 분무 조건 등의 조절이 용이하다는 등의 이유에서, 가장 바람직한 방법이다.
- [0070] 본 발명의 방법에 있어서의 제 1 습식 조립 공정에 있어서, 결정 셀룰로오스 이외의 상기 3개 성분 중의 어떠한 2종류의 성분을 이용할지는, 그 종류·양 등에 따라 당업자가 적절히 결정할 수 있다. 예컨대, 제 1 봉해제 성분 또는 제 2 봉해제 성분 중의 어느 것과 부형제를 이용하여 제 1 습식 조립 공정을 행할 수가 있다.
- [0071] 예컨대, 제 1 방법에 있어서의 구체적인 양태로서는, (1) 제 1 습식 조립 공정에 있어서, 제 1 봉해제 성분(또는 제 2 봉해제 성분)과 부형제의 2개 성분을 이용하고, 제 2 습식 조립 공정에 있어서 제 2 봉해제 성분(또는 제 1 봉해제 성분)을 이용하는 방법(실시에 1, 3 및 4); (2) 제 1 습식 조립 공정에 있어서, 제 1 봉해제 성분과 제 2 봉해제 성분의 2개 성분을 이용하며, 제 2 습식 조립 공정에 있어서 부형제를 이용하는 방법(실시에 2); 및 (3) 제 1 습식 조립 공정에 있어서, 제 1 봉해제 성분(또는 제 2 봉해제 성분)과 부형제의 2개 성분을 이용하며, 제 2 습식 조립 공정에 있어서 제 2 봉해제 성분(또는 제 1 봉해제 성분)과 부형제의 2개 성분을 이용하는 방법(실시에 5~7) 등을 들 수가 있다.
- [0072] 또한, 본 발명의 제 2 방법에 있어서는, 결정 셀룰로오스를 제 1 습식 조립 공정 또는 제 2 습식 조립 공정 중 적어도 어느 하나의 공정에 있어서 그 밖의 성분과 혼합하여 조립물을 제조한다. 예를 들면, 제 1 봉해제 성분 또는 제 2 봉해제 성분 중 어느 것과, 부형제, 및 결정 셀룰로오스를 이용하여 제 1 습식 조립 공정을 행하고, 또한 제 2 습식 조립 공정에 있어서 다른 한쪽의 봉해제 성분을 첨가할 수가 있다. 혹은, 제 1 봉해제 성분 또는 제 2 봉해제 성분 중 어느 것과 부형제를 이용하여 제 1 습식 조립 공정을 행하고, 또한 제 2 습식 조립 공정에 있어서, 결정 셀룰로오스 및 다른 한쪽의 봉해제 성분을 첨가할 수가 있다.
- [0073] 또, 본 발명의 제 3 방법에 있어서도, 제 1 습식 조립 공정에 있어서, 결정 셀룰로오스 이외의 상기 3개 성분 중의 어떠한 2종류의 성분을 이용할지는, 그 종류·양 등에 따라 당업자가 적절히 결정할 수 있다. 예를 들면, 제 1 봉해제 성분 또는 제 2 봉해제 성분 중의 어느 것과 부형제를 이용하여 제 1 습식 조립 공정을 행할 수가 있다.
- [0074] 또한, 본 발명의 봉해성 입자 조성물에 적절히 포함될 수 있는, 상기 4개 성분 이외의 당업자에게 공지된 각종의 임의 성분은, 제 1 및/또는 제 2 습식 조립 공정에서 적절히 첨가할 수 있다. 혹은, 제 3 공정 이후의 적절한 조립 공정에 있어서, 이들 임의 성분을 첨가 혼합하는 것도 가능하다.
- [0075] 또한, 제 1 및 제 2 각 습식 조립 공정에 있어서, 분무(스프레이) 속도나 에어 급기(給氣) 온도, 배기(排氣) 온도, 에어 급기량 등의 제 조건은, 각 성분의 종류·양 등에 따라 당업자가 적절히 결정할 수 있다.
- [0076] 유동층 조립법에 의한 제 1 습식 조립 공정 및 제 2 습식 조립 공정 중의 어느 것에 있어서도, 분무액의 매체로서는, 예컨대 물, 에탄올, 메탄올, 아세톤 등의 의약품이나 식품에 허용되는 용매를 들 수 있다. 혹은, 분무액으로서, 상기 봉해성 입자 조성물의 성분을 10% 미만으로 용해시킨 수용액 등을 들 수 있는데, 특히 물 또는 상

기 수용액이 바람직하다.

[0077] 또한, 본 발명은, 상기 본 발명의 제조 방법에 의해 얻어진 봉해성 입자 조성물, 및 상기 봉해성 입자 조성물과 약효 성분을 포함하는 구강내 봉해 정제에도 관계된다. 상기 구강내 봉해 정제는, 필요에 따라서, 부형제, 계면활성제, 활택제(滑澤劑), 산미료, 감미료, 교미제(矯味劑), 향료, 착색제, 안정화제 등 의약상 허용되는 그 밖의 임의의 성분을 포함할 수가 있다. 이들 임의 성분으로서, 예컨대, 의약품 첨가물 사전(약사일보사), 일본 약국방(日本藥局方)에 기재된 해당 성분을 이용할 수 있다. 또한, 포함되는 약효 성분 및 조제(助劑)의 종류에 특별히 제한은 없다. 또한, 본 발명의 원하는 효과가 거두어지는 한, 봉해성 입자 조성물, 약효 성분, 및 임의 성분의 배합 비율에 특별히 제한은 없으며, 당업자가 적절히 결정할 수 있다. 이러한 구강내 봉해 정제는, 타 정 등 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 제제화(製劑化)할 수 있다.

[0078] 이미 기재한 바와 같이, 본 발명의 구강내 봉해 정제는 뛰어난 정제 경도와 봉해성을 갖는 것이다. 바람직한 값으로서, 경도가 45~100(N), 바람직하게는 50~150(N), 보다 바람직하게는 70~150(N), 더 바람직하게는 80~150(N), 수중 봉해 시간이 10~30(초), 보다 바람직하게는 10~24(초), 더 바람직하게는, 10~20(초), 구강내 봉해 시간이 10~30(초), 보다 바람직하게는, 10~21(초)인 것을 특징으로 한다.

[0079] 또, 본 명세서에 있어서 인용된 모든 선행 기술 문헌의 기재 내용은, 참조로서 본 명세서에 도입된다.

[0080] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 보다 구체적으로 설명하겠으나, 본 발명은 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0081] [실시예]

[0082] [경도 및 봉해성 시험의 평가]

[0083] 실시예 및 비교예에서 얻은 각 정제에 대하여, 이하의 방법에 의해 경도 및 수중 봉해 시간 및 구강내 봉해 시간을 측정하였다. 경도 및 봉해 시간의 측정 결과를 표 1~표 6에 나타낸다.

[0084] 또, 이들 물성치는 이하의 조건·방법으로 측정하였다.

[0085] 경도 : 키야식(木屋式) 경도계(가부시키가이샤 후지와라 세이사쿠쇼)를 이용하여, 경도(kgf)를 측정하고, 이하의 식에 따라 경도를 구하였다.

[0086] $\text{경도(N)} = \text{측정 경도(kgf)} \times 9.8$

[0087] 수중 봉해 시간 : 일본약국방에 기재된 방법(단, 보조반(補助盤) 없음)에 따라, 봉해 시험기(NT-4HF, 토야마 산 교 가부시키가이샤)를 이용하여, 수중 봉해 시간을 측정하였다.

[0088] 경도 및 봉해 시간은 각각 6회의 측정을 실시하고, 그 평균치를 측정 결과로 하였다.

[0089] 구강내 봉해 시간 : 정제 1정을 구강내에 넣고, 힘을 가하지 않도록 혀와 윗턱 사이에 끼운 상태를 유지하여, 정제가 완전히 봉해될 때까지의 시간을 측정하였다. 성인 남녀 4명이 3회씩 실시하여, 그 평균치를 측정 결과로 하였다.

[0090] 본 발명의 제 1 방법

[0091] 실시예 1

[0092] 제 1 습식 조립 공정으로서, 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 375g, 카르멜로오스(NS-300, 고토쿠 야쿠히 가부시키가이샤) 100g을 유동층 조립기(造粒機)(LAB-1, 가부시키가이샤 파우레크)에 투입하고, 정제수 240g을 24g/min의 속도로 분무함으로써 조립하며, 또한 제 2 습식 조립 공정으로서, 크로스포비돈(폴리플라스돈(Polyplasdone) INF-10, ISP 제팬) 20g을 첨가하고, 정제수 300g을 8g/min으로 분무함으로써, 조립물(본 발명의 봉해성 입자 조성물)을 얻었다. 얻어진 조립물 99.5부에, 스테아린산 마그네슘(와코 순야쿠 고교 가부시키가이샤) 0.5부를 추가해 혼합하고, 유압식 핸드 프레스(가부시키가이샤 오사카 켄 세이사쿠쇼)를 이용해 타정 압축력 6.6kN에서 타정(打錠)하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한, 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름 : 70미크론, (2) 수분 : 1.4 중량%.

[0093] 실시예 2

[0094] 제 1 습식 조립 공정으로서, 카르멜로오스(NS-300, 고토쿠 야쿠히 가부시키가이샤) 100g, 크로스포비돈(폴리플라스돈 INF-10, ISP 제팬) 20g을 유동층 조립기(LAB-1, 가부시키가이샤 파우레크)에 투입하고, 정제수 240g을

12g/min의 속도로 분무함으로써 조립하며, 또한 제 2 습식 조립 공정으로서, 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 375g을 첨가하고, 정제수 300g을 18g/min으로 분무함으로써, 조립물(본 발명의 붕해성 입자 조성물)을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용해, 실시예 1과 마찬가지로 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한, 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름 : 98미크론, (2) 수분 : 0.94 중량%.

[0095] 실시예 3

[0096] 제 1 습식 조립 공정으로서, 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 375g, 크로스포비돈(폴리플라스돈 INF-10, ISP 재팬) 20g을 유동층 조립기(LAB-1, 가부시키가이샤 파우레크)에 투입하고, 정제수 240g을 12g/min의 속도로 분무함으로써 조립하며, 또한 제 2 습식 조립 공정으로서, 카르멜로오스(NS-300, 고토쿠 야쿠히 가부시키가이샤) 100g을 첨가하여, 정제수 300g을 24g/min으로 분무함으로써, 조립물(본 발명의 붕해성 입자 조성물)을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용해, 실시예 1과 마찬가지로 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한, 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름 : 73미크론, (2) 수분 : 1.1 중량%.

[0097] [비교예 1]

[0098] 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 375g, 카르멜로오스(NS-300, 고토쿠 야쿠히 가부시키가이샤) 100g, 크로스포비돈(폴리플라스돈 INF-10, ISP 재팬) 20g을 유동층 조립기(LAB-1, 가부시키가이샤 파우레크)에 투입하고, 정제수 240g을 12g/min의 속도로 분무함으로써, 하나의 조립 공정에 의해 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용해, 실시예 1과 마찬가지로 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0099] [비교예 2]

[0100] 정제수 240g을 24g/min의 속도로 분무하는 것 이외에는, 비교예 1과 같은 조건으로 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용해, 실시예 1과 마찬가지로 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0101] 실시예 4

[0102] 실시예 1의 D-만니톨 375g 대신에 D-만니톨 370g 및 에리스리톨 5g으로 하고, 그 밖에는 실시예 1과 같은 조건으로 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용하여, 실시예 1과 마찬가지로 타정하였다. 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 입자 지름 : 90미크론, (2) 수분 : 1.3 중량%.

[0103] [비교예 A]

[0104] 비교예 1의 D-만니톨 375g 대신에 D-만니톨 370g 및 에리스리톨 5g으로 하고, 그 밖에는 비교예 1과 같은 조건으로 하나의 조립 공정에 의해 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용하여, 실시예 1과 마찬가지로 타정하였다. 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0105] 실시예 5

[0106] 실시예 1의 제 1 습식 조립 공정에 있어서의 D-만니톨의 양을 356g으로 하고, 또한 제 2 습식 조립 공정에 있어서 트레할로오스 19g 및 크로스포비돈 20g을 이용한 것 이외에는 실시예 1과 같은 조건으로 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용하여, 실시예 1과 마찬가지로 타정하였다. 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 입자 지름 : 141미크론, (2) 수분 : 2.1 중량%.

[0107] [비교예 B]

[0108] 비교예 1의 D-만니톨 375g 대신에 D-만니톨 356g 및 트레할로오스 19g으로 하고, 그 밖에는 비교예 1과 같은 조건으로 하나의 조립 공정에 의해 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용하여, 실시예 1과 마찬가지로 타정하였다. 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0109] 실시예 6

[0110] 실시예 1의 제 1 습식 조립 공정에 있어서의 D-만니톨의 양을 300g으로 하고, 또한 제 2 습식 조립 공정에 있어서 말티톨 75g 및 크로스포비돈 20g을 이용한 것 이외에는 실시예 1과 마찬가지로 타정하였다. 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 입자 지름 : 143미크론, (2) 수분 : 1.6%.

[0111] [비교예 C]

[0112] 비교예 1의 D-만니톨 375g 대신에 D-만니톨 300g 및 말티톨 75g으로 하고, 그 밖에는 비교예 1과 같은 조건으로 하나의 조립 공정에 의해 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용하여, 실시예 1과 마찬가지로 타정하였다. 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0113] 실시예 7

[0114] 실시예 1의 제 1 습식 조립 공정에 있어서의 D-만니톨의 양을 356g으로 하고, 또한 제 2 습식 조립 공정에 있어서 솔비톨 19g 및 크로스포비돈 20g을 이용한 것 이외에는 실시예 1과 같은 조건으로 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용하여 실시예 1과 마찬가지로 타정하였다. 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 입자 지름 : 188미크론, (2) 수분 : 1.9%.

[0115] [비교예 D]

[0116] 비교예 1의 D-만니톨 375g 대신에 D-만니톨 356g 및 솔비톨 19g으로 하고, 그 밖에는 비교예 1과 같은 조건으로 하나의 조립 공정에 의해 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용하여, 실시예 1과 마찬가지로 타정하였다. 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0117] [표 1]

붕해성 입자 조성물의 제법	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2
타정 압축력 (KN)	6. 6	6. 6	6. 6	6. 6	6. 6
경도 (N)	58	50	52	34	40
수중붕해시간 (초)	15	13	13	21	17

[0118]

[0119] 또한, 실시예 1, 실시예 2, 실시예 3의 방법으로 얻어진 붕해성 입자 조성물을, 타정 압축력 8.3KN으로 두고, 그 밖의 조건은 각 실시예의 기재와 같은 방법으로 타정한 경우, 얻어진 정제에 대해, 표 1의 경우와 같은 방법에 의해 경도와 수중 붕해 시간을 측정한 결과는, 표 2에 나타내는 바와 같았다.

[0120] [표 2]

붕해성 입자 조성물의 제법	실시예 1	실시예 2	실시예 3
타정 압축력 (KN)	8. 3	8. 3	8. 3
경도 (N)	84	68	72
수중붕해시간(초)	17	12	16

[0121]

[0122] 또한, 실시예 3~7 및 이에 대응하는 비교예 A~D의 방법으로 얻어진 붕해성 입자 조성물을, 타정 압축력 8.3KN으로 두고, 그 밖의 조건은 각 실시예의 기재와 같은 방법으로 타정한 경우, 얻어진 정제에 대해, 표 1의 경우와 같은 방법에 의해 경도와 수중 붕해 시간을 측정한 결과는, 표 3에 나타내는 바와 같았다.

[0123] [표 3]

		타정압축력	
부형제: 만니톨 및 에리스리톨		6.6kN	8.3kN
2단계 조립(실시에 4)	경도(N)	49	68
	수증분해시간(s)	15	17
1단계 조립(비교예 A)	경도(N)	30	46
	수증분해시간(s)	12	15

부형제: 만니톨 및 트레할로오스		타정압축력	
		6.6kN	
2단계 조립(실시에 5)	경도(N)	64	
	수증분해시간(s)	23	
1단계 조립(비교예 B)	경도(N)	44	
	수증분해시간(s)	18	

		타정압축력	
부형제: 만니톨 및 말티톨		6.0kN	8.0kN
2단계 조립(실시에 6)	경도(N)	50	63
	수증분해시간(s)	24	28
1단계 조립(비교예 C)	경도(N)	63	73
	수증분해시간(s)	115	>200

부형제: 만니톨 및 솔비톨		6.0kN	8.0kN
2단계 조립(실시에 7)	경도(N)	46	56
	수증분해시간(s)	19	23
1단계 조립(비교예 D)	경도(N)	28	37
	수증분해시간(s)	16	18

[0124]

[0125] 표 1~표 3에 나타난 결과로부터, 실시에 1~7에 있어서, 제 1 습식 조립 공정과 제 2 습식 조립 공정을 포함하는 2단계의 습식 조립 공정을 포함한 본 발명의 방법에 의해 제조된 조립물(본 발명의 봉해성 입자 조성물)을 이용해 얻어진 정제는, 제 1 습식 조립 공정에 있어서, 제 1 봉해제 성분, 제 2 봉해제 성분 및 부형제 중의 어느 2 종류의 성분을 이용하는지에 관계없이, 종래의 각 성분을 함께 사용하여 하나의 공정으로 조립하는 방법에 의해 제조된 조립물을 이용해 얻어진 정제에 비해, 보다 뛰어난 정제 경도와 봉해성을 가지고 있으며, 또한, 보다 작은 타정 압축력으로 높은 정제 경도가 얻어지는 뛰어난 성형성을 갖고 있음이 실증되었다.

[0126] 본 발명의 제 2 방법

[0127] 실시예 8

[0128] (봉해성 입자 조성물의 제조)

[0129] 제 1 습식 조립 공정으로서, 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 280g, 카르멜로오스(NS-300, 고토쿠 야쿠히 가부시키가이샤) 75g, 결정 셀룰로오스(CEOLUS PH-101, 아사히 카세이 케미컬즈) 100g을 유동층 조립기(LAB-1, 가부시키가이샤 파우레크)에 투입하고, 정제수 240g을 24g/min의 속도로 분무함으로써 조립하며, 또한 제 2 습식 조립 공정으로서 크로스포비돈(폴리플라스돈 INF-10, ISP 제팬) 40g을 첨가하고, 정제수 300g을 10g/min으로 분무함으로써, 조립물(본 발명의 봉해성 입자 조성물)을 얻었다. 얻어진 조립물 99.5 중량부에, 스테아린산 마그네슘(타이헤이 카가쿠 산교 가부시키가이샤) 0.5 중량부를 첨가하여 혼합하고, 간이 정제 성형기(HANDTAB-100, 이치하시 세이키 가부시키가이샤)를 이용해 타정 압축력 6.0kN, 8.0kN에서 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5,

중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한, 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름 : 93미크론, (2) 수분 : 2.3 중량%.

[0130] 실시예 9

[0131] (붕해성 입자 조성물의 제조)

[0132] 제 1 습식 조립 공정으로서, 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 280g, 카르멜로오스(NS-300, 고토쿠 야쿠히 가부시키가이샤) 75g을 유동층 조립기(LAB-1, 가부시키가이샤 파우레크)에 투입하고, 정제수 227g을 24g/min의 속도로 분무함으로써 조립하며, 또한 제 2 습식 조립 공정으로서 크로스포비돈(폴리플라스돈 INF-10, ISP 제팬) 40g, 결정 셀룰로오스(CEOLUS PH-101, 아사히 카세이 케미컬즈) 100g을 첨가하고, 정제수 300g을 10g/min으로 분무함으로써, 조립물(본 발명의 붕해성 입자 조성물)을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용해, 실시예 8과 마찬가지로 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한, 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름 : 93미크론, (2) 수분 : 1.8 중량%.

[0133] 실시예 10

[0134] (붕해성 입자 조성물의 제조)

[0135] 실시예 8의 제 1 습식 조립 공정에 있어서의 D-만니톨의 양을 255g, 결정 셀룰로오스의 양을 125g으로 하고, 그 밖에는 실시예 8과 같은 조건으로 조립을 실시하여, 조립물(본 발명의 붕해성 입자 조성물)을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용하여, 실시예 8과 마찬가지로 타정하였다. 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한, 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름 : 87미크론, (2) 수분 : 2.2 중량%.

[0136] 실시예 11

[0137] (붕해성 입자 조성물의 제조)

[0138] 실시예 8의 제 1 습식 조립 공정에 있어서의 D-만니톨의 양을 270g, 또한 제 2 습식 조립 공정에 있어서 크로스포비돈의 양을 50g으로 하고, 그 밖에는 실시예 8과 같은 조건으로 조립을 실시하여, 조립물(본 발명의 붕해성 입자 조성물)을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용하여, 실시예 8과 마찬가지로 타정하였다. 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한, 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름 : 100미크론, (2) 수분 : 2.1 중량%.

[0139] 실시예 12

[0140] (붕해성 입자 조성물의 제조)

[0141] 제 1 습식 조립 공정으로서, 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 280g, 크로스포비돈(폴리플라스돈 INF-10, ISP 제팬) 40g을 유동층 조립기(LAB-1, 가부시키가이샤 파우레크)에 투입하고, 정제수 179g을 12g/min의 속도로 분무함으로써 조립하며, 또한 제 2 습식 조립 공정으로서, 카르멜로오스(NS-300, 고토쿠 야쿠히 가부시키가이샤) 75g, 결정 셀룰로오스(CEOLUS PH-101, 아사히 카세이 케미컬즈) 100g을 첨가하고, 정제수 300g을 12g/min으로 분무함으로써, 조립물(본 발명의 붕해성 입자 조성물)을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용하여, 실시예 8과 마찬가지로 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한, 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름 : 81미크론, (2) 수분 : 2.5 중량%.

[0142] 실시예 13

[0143] (붕해성 입자 조성물의 제조)

[0144] 제 1 습식 조립 공정으로서, 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 140g, 결정 셀룰로오스(CEOLUS PH-101, 아사히 카세이 케미컬즈) 100g, 크로스포비돈(폴리플라스돈 INF-10, ISP 제팬) 40g을 유동층 조립기(LAB-1, 가부시키가이샤 파우레크)에 투입하고, 정제수 155g을 12g/min의 속도로 분무함으로써 조립하며, 또한 제 2 습식 조립 공정으로서, 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 140g, 카르멜로오스(NS-300, 고토쿠 야쿠히 가부시키가이샤) 75g을 첨가하고, 정제수 300g을 12g/min으로 분무함으로써, 조립물(본 발명의 붕해성 입자 조성물)을 얻었다. 얻어진 조립물 99.5 중량부에, 스테아린산 마그네슘(타이헤이 카가쿠 산교 가부시키가이샤) 0.5 중량부를 첨가하여 혼합하고, 간이 정제 성형기(HANDTAB-100, 이치하시 세이키 가부시키가이샤)를 이용해 타정 압축력 6.0kN, 8.0kN에서 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다. 또한, 조립물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름 : 90미크론, (2) 수분 : 2.5 중량%.

[0145] [비교예 3]

[0146] 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 280g, 카르멜로오스(NS-300, 고토쿠 야쿠히 가부시키키가이샤) 75g, 결정 셀룰로오스(CEOLUS PH-101, 아사히 카세이 케미컬즈) 100g, 크로스포비돈(폴리플라스돈 INF-10, ISP 재팬) 40g을 유동층 조립기(LAB-1, 가부시키키가이샤 파우레크)에 투입하고, 정제수 300g을 12g/min의 속도로 분무함으로 써, 하나의 조립 공정에 의해 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물을 이용해, 실시예 8과 마찬가지로 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0147] [표 4]

정제	실시예 8		실시예 9		실시예 10	실시예 11
타정압축력 (kN)	6.0	8.0	6.0	8.0	6.0	8.0
경도 (N)	90	116	83	108	104	91
수중붕해시간 (초)	16	24	13	17	15	15

정제	비교예 3	
타정압축력 (kN)	6.0	8.0
경도 (N)	59	81
수중붕해시간 (초)	12	13

[0148]

[0149] 상기 실시예 8~13 및 비교예 3에 있어서, 얻어진 정제의 수중 붕해 시간은 30초 이하로서, 비교예 3에 비해, 실시예 8~13은 보다 높은 정제 경도임에도 불구하고, 실질적으로 붕해성을 유지하고 있음이 실증되었다.

[0150] 본 발명의 제 3 방법

[0151] 실시예 14

[0152] (구강내 붕해정의 제조)

[0153] 제 1 습식 조립 공정으로서, 카르멜로오스(NS-300, 고토쿠 야쿠히 가부시키키가이샤) 75g, 크로스포비돈(폴리플라스돈 INF-10, ISP 재팬) 40g을 유동층 조립기(LAB-1, 가부시키키가이샤 파우레크)에 투입하고, 정제수 240g을 12g/min의 속도로 분무함으로써 조립하며, 또한 제 2 습식 조립 공정으로서, 만니톨(D-만니톨, 머크 주식회사) 380g을 첨가하고, 정제수 300g을 18g/min으로 분무함으로써, 조립물(I)을 얻었다. 또한, 조립물(I)은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름: 108미크론, (2) 수분: 0.9 중량%. 제 3 공정으로서, 이와 같이 하여 얻어진 조립물(I) 49.5 중량부, 결정 셀룰로오스(CEOLUS PH-101, 아사히 카세이 케미컬즈) 20 중량부를 혼합하여 본 발명의 붕해성 입자 조성물을 얻었다. 또한, 상기 붕해성 입자 조성물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름: 98미크론, (2) 수분: 2.0 중량%. 또한, 상기 붕해성 입자 조성물 69.5 중량부에 대해, N-(4-히드록시 페닐) 아세트아미드(acetamide)(아세트아미노펜) 30 중량부, 스테아린산 마그네슘(타이헤이 카가쿠 산교 가부시키키가이샤) 0.5 중량부를 첨가하여 혼합하고, 유압식 핸드 프레스(가부시키키가이샤 오사카 잭 제작소)를 이용해 타정 압축력 6.6kN, 8.3kN에서 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0154] 실시예 15

[0155] (구강내 붕해정의 제조)

[0156] 제 3 공정으로서, 실시예 14에서 얻어진 조립물(I) 39.5 중량부와 결정 셀룰로오스(CEOLUS PH-101, 아사히 카세이 케미컬즈) 30 중량부를 혼합하여 본 발명의 붕해성 입자 조성물을 얻었다. 또한, 상기 붕해성 입자 조성물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름: 88미크론, (2) 수분: 2.3 중량%. 상기 붕해성 입자 조성물 69.5 중량부에 대해, 아세트 아미노펜 30 중량부, 스테아린산 마그네슘(타이헤이 카가쿠 산교 가부시키키가이샤) 0.5 중량부를 첨가하여 혼합하고, 유압식 핸드 프레스(가부시키키가이샤 오사카 잭 세이사쿠쇼)를 이용

해 타정 압축력 6.6kN, 8.3kN에서 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0157] 실시예 16

[0158] (구강내 봉해정의 제조)

[0159] 제 3 공정으로서, 실시예 14에서 얻어진 조립물(I) 69.5 중량부와, 결정 셀룰로오스(CEOLUS PH-101, 아사히 카세이 케미컬즈) 30 중량부를 혼합하여, 본 발명의 봉해성 입자 조성물을 얻었다. 또한, 상기 봉해성 입자 조성물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름: 102미크론, (2) 수분: 1.8 중량%. 상기 봉해성 입자 조성물에 대해 스테아린산 마그네슘(타이헤이 카가쿠 산교 가부시키키가이샤) 0.5 중량부를 첨가하고 혼합하여, 유압식 핸드 프레스(가부시키키가이샤 오사카 책 제작소)를 이용해 타정 압축력 6.6kN, 8.3kN에서 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0160] 실시예 17

[0161] (구강내 봉해정의 제조)

[0162] 실시예 14의 제 1 습식 조립 공정에 있어서의 크로스포비돈 40g 대신에 카르복시 메틸 셀룰로오스 칼슘(ECG-505, 고토쿠 야쿠히 가부시키키가이샤) 40g으로 하고, 그 밖에는 실시예 14와 같은 조건으로 조립을 실시하여, 조립물(II)을 얻었다. 또한, 조립물(II)은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름: 89미크론, (2) 수분: 1.1%. 제 3 공정으로서, 얻어진 조립물(II) 79.5 중량부와, 결정 셀룰로오스(CEOLUS PH-101, 아사히 카세이 케미컬즈) 20 중량부를 혼합하여, 본 발명의 봉해성 입자 조성물을 얻었다. 또한, 상기 봉해성 입자 조성물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름: 102미크론, (2) 수분: 2.0 중량%. 상기 봉해성 입자 조성물에 대해 스테아린산 마그네슘(타이헤이 카가쿠 산교 가부시키키가이샤) 0.5 중량부를 첨가하여 혼합하고, 간이 정제 성형기(HANDTAB-100, 이치하시 세이키 가부시키키가이샤)를 이용해 타정 압축력 6.0kN, 8.0kN에서 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0163] 실시예 18

[0164] (구강내 봉해정의 제조)

[0165] 실시예 14의 제 1 습식 조립 공정에 있어서의 크로스포비돈 40g 대신에 크로스카르멜로오스 나트륨(ND-2HS, 아사히 카세이 케미컬즈 가부시키키가이샤) 40g으로 하고, 그 밖에는 실시예 14와 같은 조건으로 조립을 실시하여, 조립물(III)을 얻었다. 또한, 조립물(III)은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름: 89미크론, (2) 수분: 1.0%. 제 3 공정으로서, 얻어진 조립물(III) 79.5 중량부와, 결정 셀룰로오스(CEOLUS PH-101, 아사히 카세이 케미컬즈) 20 중량부를 혼합하여, 본 발명의 봉해성 입자 조성물을 얻었다. 또한, 상기 봉해성 입자 조성물은 이하의 물성치를 가지고 있었다. (1) 평균 입자 지름: 95미크론, (2) 수분: 2.1 중량%. 상기 봉해성 입자 조성물에 대해 스테아린산 마그네슘(타이헤이 카가쿠 산교 가부시키키가이샤) 0.5 중량부를 첨가하여 혼합하고, 간이 정제 성형기(HANDTAB-100, 이치하시 세이키 가부시키키가이샤)를 이용해 타정 압축력 6.0kN, 8.0kN에서 타정하여, 직경 8.0mm, R 6.5, 중량 250mg의 정제를 얻었다.

[0166] [비교예 4]

[0167] 실시예 14에서 얻어진 조립물(I) 99.5 중량부와, 스테아린산 마그네슘(타이헤이 카가쿠 산교 가부시키키가이샤) 0.5 중량부를 혼합하여, 실시예 1과 같은 방법에 의해 정제를 얻었다.

[0168] [비교예 5]

[0169] 실시예 17에서 얻어진 조립물(II) 99.5 중량부와, 스테아린산 마그네슘(타이헤이 카가쿠 산교 가부시키키가이샤) 0.5 중량부를 혼합하여, 실시예 1과 같은 방법에 의해 정제를 얻었다.

[0170] [비교예 6]

[0171] 실시예 18에서 얻어진 조립물(III) 99.5 중량부와, 스테아린산 마그네슘(타이헤이 카가쿠 산교 가부시키키가이샤) 0.5 중량부를 혼합하여, 실시예 1과 같은 방법에 의해 정제를 얻었다.

[0172] [표 5]

단위(중량부)

	조립물 (I)	결정 셀룰로오스	아세트아미노펜	스테아린산 마그네슘
실시예 14	49.5	20	30	0.5
실시예 15	39.5	30	30	0.5
실시예 16	69.5	30	0	0.5
실시예 17	79.5	20	0	0.5
실시예 18	79.5	20	0	0.5
비교예 4	99.5	0	0	0.5
비교예 5	99.5	0	0	0.5
비교예 6	99.5	0	0	0.5

[0173]

[0174] [표 6]

정제	실시예 14		실시예 15		실시예 16	
타정압축력 (kN)	6. 6	8. 3	6. 6	8. 3	6. 6	8. 3
경도 (N)	21	35	35	47	73	97
수중붕해시간 (초)	11	12	11	12	13	17

정제	실시예 17	실시예 18	비교예 4		비교예 5	비교예 6
타정압축력 (kN)	8. 0	8. 0	6. 6	8. 3	8. 3	8. 3
경도 (N)	45	48	50	68	37	39
수중붕해시간 (초)	11	12	13	12	15	16

[0175]

[0176] 표 6에 표시된 결과로부터, 실시예 16과 비교예 4를, 실시예 17과 비교예 5를, 실시예 18과 비교예 6을 대비함으로써, 제 1 습식 조립 공정과 제 2 습식 조립 공정을 포함하는 2단계의 습식 조립 공정을 포함한 본 발명의 방법으로 제조된 조립물(I)~(III)에, 추가로 제 3 공정으로서 결정 셀룰로오스를 혼합하여 얻은 붕해성 입자 조성물을 이용함으로써, 비교예에 비해, 붕해성을 유지하면서 보다 높은 정제 경도를 갖는 구강내 붕해정을 제조할 수 있음이 실증되었다.

[0177] (산업상의 이용 가능성)

[0178] 본 발명은, 뛰어난 정제 경도와 붕해성을 갖는 구강내 붕해 정제의 연구·개발에 다대하게 이바지하는 것이다.