



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년04월16일

(11) 등록번호 10-1386022

(24) 등록일자 2014년04월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7019484

(22) 출원일자(국제) 2007년01월25일

심사청구일자 2011년12월23일

(85) 번역문제출일자 2008년08월08일

(65) 공개번호 10-2008-0108227

(43) 공개일자 2008년12월12일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2007/051156

(87) 국제공개번호 WO 2007/086457

국제공개일자 2007년08월02일

(30) 우선권주장

JP-P-2006-00017401 2006년01월26일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

JP2004525975 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

니폰 조끼 세야쿠 가부시키가이샤

일본국 오사카후 오사카시 츄오구 히라노마치

2-1-2

(72) 발명자

타테다 미사

일본국 토야마켄 토야마시 산고 26반치, 도아 야
쿠한 가부시키가이샤 나이

사쿠마 사토시

일본국 토야마켄 토야마시 산고 26반치, 도아 야
쿠한 가부시키가이샤 나이

에노모토 이츠미

일본국 토야마켄 토야마시 산고 26반치, 도아 야
쿠한 가부시키가이샤 나이

(74) 대리인

하영옥

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 건식 직타 속붕괴성 정제

(57) 요 약

본 발명은 유효 성분과 배합 성분의 조합을 고안함으로써 타정 전의 혼합 분말의 유동성이 양호하며, 타정기의 호퍼로부터의 유출성이 좋고, 캡핑의 발생이 없고, 정제의 중량 편차가 작고, 또한, 정제의 붕괴성을 유지하면서 실용적인 정제의 경도를 갖는 속붕괴성 정제 및 그 건식 직타법에 의한 제조 방법을 제공하는 것이며, (a) 유효 성분, (b) 용해 보조제로서 구연산, 주석산, 말산, 유산 및 아스코르빈산으로부터 선택되는 산류 또는 그 알칼리 금속염; 알칼리 금속 탄산수소염; 및 알칼리 금속 탄산염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종을 함유하고, (c) 부형제, (d) 결합제, (e) 붕괴제, (f) 유동화제 및 (g) 활택제로서 스테아린산 마그네슘 및 자당 지방산 에스테르의 조합으로 이루어지는 활택제를 더 함유하는 것을 특징으로 하는 건식 직타 속붕괴성 정제이다.

특허청구의 범위

청구항 1

유효 성분으로서 멜록시캄, 용해 보조제로서 구연산, 주석산, 말산, 유산 및 아스코르빈산으로부터 선택되는 산류 및 그 알칼리 금속염; 알칼리 금속 탄산수소염; 및 알칼리 금속 탄산염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상을 함유하고: 활택제로서 배합비가 중량비로 1:1~2인 스테아린산 마그네슘 및 자당 지방산 에스테르의 조합으로 이루어지는 활택제를 더 함유하고, 활택제의 총량은 1정당 1~3중량%인 것을 특징으로 하는 건식 직타 속붕괴성 정제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 산류의 알칼리 금속염은 구연산 나트륨, 구연산 칼륨, 주석산 나트륨, 주석산 칼륨, 말산 나트륨, 말산 칼륨, 유산 나트륨, 유산 칼륨, 아스코르빈산 나트륨 또는 아스코르빈산 칼륨이며; 상기 알칼리 금속 탄산수소염은 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨이며; 상기 알칼리 금속 탄산염은 탄산나트륨 또는 탄산칼륨인 것을 특징으로 하는 건식 직타 속붕괴성 정제.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 용해 보조제는 구연산 나트륨 및 탄산수소나트륨의 조합으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 건식 직타 속붕괴성 정제.

청구항 4

삭제

청구항 5

하기 성분으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 건식 직타 속붕괴성 정제.

유효 성분은 멜록시캄,

용해 보조제는 구연산 나트륨 및 탄산수소나트륨,

부형제는 유당 및 에리스리톨,

결합제는 결정 셀룰로오스,

붕괴제는 크로스포비돈,

유동화제는 경질 무수 규산(이산화규소),

활택제는 스테아린산 마그네슘 및 자당 지방산 에스테르의 조합이고, 이들의 배합비는 중량비로 1:1~2이고, 총량은 1정당 1~3중량%.

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 5 항 중 어느 한 항에 기재된 건식 직타 속붕괴성 정제를 제조하는 방법으로서:

유효성분으로서 멜록시캄, 용해 보조제로서 구연산 나트륨과 탄산수소나트륨, 및 활택제로서 스테아린산 마그네슘과 자당 지방산 에스테르를 함유하는 혼합물을 직접 타정하는 것을 특징으로 하는 건식 직타 속붕괴성 정제의 제조 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 유효 성분과 배합 성분의 조합을 고안함으로써 속붕괴성을 유지하면서 실용적인 정제의 경도를 갖는 건식 직타 속붕괴성 정제 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

최근, 의료용 고형 제제에 있어서 복용의 용이함 등의 이유로부터 구강 내 속붕괴정의 개발의 요망이 높아지고 있다. 구강 내 속붕괴정으로서의 정제에는 (1) 일본 약국방의 붕괴 시험법에 의해 30초 이내에 붕괴되는 것, (2) 구강 내에서 60초 이내에 붕괴되는 것의 붕괴성과, (3) 마손도 시험 200회전으로 눈에 띄는 파손이 확인되지 않는 것의 경도 등이 요구되고 있다.

[0003]

이러한 구강 내 속붕괴정의 제조 방법으로서 종래부터 습식 조립법(造粒法)과 건식 조립법이 제안되어 있다. 습식 조립법으로서 예를 들면, (1) 약효 성분과 부형제로서의 당류를 함유하는 정제 성분에 대해서, 0.3~7중량%의 수분을 이용해서 상기 당류의 입자의 표면을 적시고, 상기 약효 성분과 당류와 수분을 함유하는 혼합물을 타정한 후 건조시키는 것에 의한 일본 약국방 제 12개정에 기재되어 있는 붕괴 시험법에 의한 붕괴 시간이 0.05~3.0분인 구강 내 붕괴형 정제를 제조하는 방법(특허 문헌 1)이 보고되어 있다.

[0004]

또한, 건식 조립법으로서는 예를 들면, (2) 투여 전에 수중에 분산시키는 일 없이 경구 투여하는 정제로서, 미각을 마스크하도록 피복된 미세 결정 또는 미립자 형태의 유효 물질과, 부형제를 함유하는 혼합물의 혼합 재료를 직접 압축해서 얻어진 급속 붕괴성 다립자 정제가 제안되어 있다(특허 문헌 2). 이 경우, 상기 부형제를 함유하는 혼합물로서는 적어도 1개의 붕괴제 및 전분, 가공 전분 또는 미세 결정 셀룰로오스로부터 선택되고, 물과 접촉해서 고점도를 발생시키지 않는 적어도 1개의 팽창제 또는 적어도 1개의 가용제를 함유하는 것이며, 정제는 발포제 및 유리의 유기산을 함유하지 않고, 구강 내에서 타액의 존재하에서 씹지 않고 60초보다 짧은 시간에 붕괴되는 급속 붕괴성 다립자 정제이다.

[0005]

또한, 건식 조립법에 의한 조성물로서 예를 들면, (3) 활성 성분으로서의 멜록시캄; 올리고당 및/또는 다당류; 계면 활성제, 히드로트로피제, 알칼리화제, 하이드로콜로이드 및 폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택된 약학적으로 허용된 첨가제의 1종 또는 그 이상; 및 임의의 부형제, 담체 및/또는 조제로 이루어지는 의약 조성물(특허 문헌 3)이 제안되어 있다.

[0006]

또한, 동일한 건식 타정법으로서 예를 들면, (4) 만니톨, 붕괴제, 셀룰로오스류, 활택제 및 전분류 및 유당 중 적어도 1종을 함유하는 구강 내에서 신속하게 붕괴되고, 실용상 충분한 강도를 갖는 구강 내 붕괴성 조성물(특허 문헌4) 또는 (5) 멜록시캄 또는 의약적으로 허용되는 그 염, 스타치 또는 다종의 스타치, 유동 촉진제 및 적어도 1종 추가의 부형제로 본질적으로 이루어지는 수중에서 재빠르게 붕괴되는 정제로서, 추가 부형제의 적어도 1종이 수용성인 다이렉트 드라이 프레스법(직타법), 예를 들면, 멜록시캄, 락토오스, 스타치 및 이산화규소 수화물의 블렌드를 상기 성분을 30분간 종래의 믹서에 의해 혼합함으로써 조제하고, 이어서, 스테아린산 마그네슘을 첨가해서 상기 조성물을 다시 5분간 블렌드하는 방법(특허 문헌 5) 등이 보고되어 있다.

[0007]

특허 문헌 1: 일본 특허 제 3069458호 공보

[0008]

특허 문헌 2: 일본 특허 제 2820319호 공보

[0009]

특허 문헌 3: 일본 특허 공표 2001-513563호 공보

[0010]

특허 문헌 4: 일본 특허 공개 2000-273039호 공보

[0011] 특히 문헌 5: 일본 특허 공표 2004-525975호 공보

[0012] 그러나, 이를 종래의 방법은 예를 들면, 상기 (1)의 습식 조립법에서는 약효 성분과 당류를 함유하는 정제 성분에 대해서 0.3~7중량%의 수분을 사용해서 상기 당류의 입자의 표면을 적셔 건조시킨다는 번잡한 처리가 필요하다. 또한, 상기 (2)의 건식 조립법은 활성 성분(유효 성분)이 피복되어 미세 결정 상태로 있을 때에는 미세 결정을 피복하는 것이며, 또한, 유효 성분이 피복되지 않은 미세 과립 상태로 있는 경우에는 유효 성분을 예를 들면, 압출 조립화, 팬 내에서의 가공, 공기 유동층 등과 같은 방법에 의해 미세 과립 형상으로 하는 것이며, 또한, 상기 (3)에서는 세라믹 볼밀 안에서 멜록시캄과 올리고당 및/또는 다당류(예를 들면, 시클로덱스트린, 미세 결정 셀룰로오스, 락토오스, 전분)를 공분체화(共粉體化)한 조성물을 사용하는 발포성 정제 및 그 제조 방법이며, 번잡한 조작을 필요로 하는 것이었다.

[0013] 건식 타정법은 약물과 기타 부형제 등을 혼합한 후에 혼합물을 직접 타정(직타법)해서 정제를 형성하는 방법이며, 혼합, 타정의 2개의 공정으로 정제를 조제할 수 있는 간편한 조제 방법이다. 그러나, 약물의 종류, 혼합 성분 등의 조합에 의해 예를 들면, 혼합물의 유동성이 낮아짐으로써 타정기의 호퍼로부터 분체 혼합물이 유출되지 않아 타정이 불가능하게 되거나 캡핑(capping)에 의한 수율의 저하, 정제의 중량 편차가 현저하게 커지는 것이 관찰되거나 또는 정제의 붕괴성을 개선하면 정제의 경도를 유지할 수 없게 되는 등의 문제가 있었다.

[0014] 사실, 본 발명자들은 건식법에 사용하는 약제, 예를 들면, 멜록시캄의 건식법에 의한 정제의 경우에는 멜록시캄의 입자 직경이 작을수록 얻어지는 정제로부터의 멜록시캄의 용출 속도는 빨라지지만 절굿공이 부착 등의 타정 장해가 일어나기 쉬워지는 것을 경험하고 있다.

발명의 상세한 설명

[0015] 본 발명은 유효 성분과 배합 성분의 조합을 고안함으로써 타정 전의 혼합 분말의 유동성을 양호하게 함으로써, 따라서 타정기의 호퍼로부터의 유출성이 좋고, 캡핑의 발생을 억제함과 아울러, 결과적으로 정제의 중량 편차가 작고, 또한, 정제의 붕괴성을 유지하면서 실용적인 정제의 경도를 갖는 속붕괴성 정제 및 그 건식 직타법에 의한 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0016] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 검토한 결과, 유효 성분과 배합 성분의 조합을 고안하는 것, 특히 용해 보조제로서 특정의 것을 선정하는 것 및 특정의 활택제를 선택함으로써 이들의 문제점을 해결할 수 있는 것을 신규로 발견하여 본 발명을 완성시키는 것에 이르렀다.

[0017] 특히, 본 발명은 유효 성분으로서 비스테로이드성 소염·진통제인 멜록시캄을 선택해서 멜록시캄을 함유하는 효과적인 속붕괴성 정제를 제공할 수 있는 것이다.

[0018] 즉, 본 발명은 그 기본적 형태로서 (a) 유효 성분, (b) 용해 보조제로서 구연산, 주석산, 말산, 유산 및 아스코르бин산으로부터 선택되는 산류 또는 그 알칼리 금속염; 알칼리 금속 탄산수소염; 및 알칼리 금속 탄산염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종을 함유하고, (c) 부형제, (d) 결합제, (e) 붕괴제, (f) 유동화제 및 (g) 활택제로서 스테아린산 마그네슘 및 자당 지방산 에스테르의 조합으로 이루어지는 활택제를 더 함유하는 것을 특징으로 하는 건식 직타 속붕괴성 정제이다.

[0019] 보다 구체적으로는 본 발명은 산류의 알칼리 금속염이 구연산 나트륨, 구연산 칼륨, 주석산 나트륨, 주석산 칼륨, 말산 나트륨, 말산 칼륨, 유산 나트륨, 유산 칼륨, 아스코르빈산 나트륨 또는 아스코르빈산 칼륨이며, 알칼리 금속 탄산수소염이 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨이며, 알칼리 금속 탄산염이 탄산나트륨 또는 탄산칼륨인 건식 직타 속붕괴성 정제이다.

[0020] 더욱 구체적으로는 본 발명은 상기 (b)의 용해 보조제가 구연산 나트륨 및 탄산수소나트륨의 양자의 조합으로 이루어지는 것이며, 상기 (c)의 부형제가 유당, 에리스리톨, D-만니톨, 크실리톨, 멀티톨 등의 당류, 합성 규산알루미늄, 히드록시프로필스타치나트륨, 결정 셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 무수 인산수소칼슘, 환원 맥아당 물엿으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 건식 직타 속붕괴성 정제이다.

[0021] 또한, 본 발명은 상기 (d)의 결합제가 결정 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르멜로스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상이며, 상기 (e)의 붕괴제가 크로스포비돈, 카르멜로스, 카르멜로스 칼슘, 카르복시메틸스타치나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상이며, 상기 (f)의 유동화제가 경질 무수 규산(이산화규소)인 건식 직타 속붕괴성 정제이다.

[0022] 가장 구체적으로는 본 발명은 상기 유효 성분 (a)가 멜록시캄인 건식 직타 속붕괴성 정제이며, 상세하게는 하기

성분;

- [0023] (a)의 유효 성분은 멜록시캄,
- [0024] (b)의 용해 보조제는 구연산 나트륨 및 탄산수소나트륨,
- [0025] (c)의 부형제는 유당 및 에리스리톨,
- [0026] (d)의 결합제는 결정 셀룰로오스,
- [0027] (e)의 봉괴제는 크로스포비돈,
- [0028] (f)의 유동화제는 경질 무수 규산(이산화규소),
- [0029] (g)의 활택제는 스테아린산 마그네슘 및 자당 지방산 에스테르로 이루어지는 건식 직타 속봉괴성 정제이다.

[0030] 또한, 본 발명은 다른 형태로서 (a) 멜록시캄, (b) 용해 보조제로서 구연산 나트륨 및 탄산수소나트륨, (c) 부형제, (d) 결합제, (e) 봉괴제 및 (f) 유동화제를 혼합하고, (g) 활택제로서 스테아린산 마그네슘 및 자당 지방산 에스테르를 더 첨가 혼합한 후, 얻어진 혼합물을 직접 타정하는 것을 특징으로 하는 건식 직타 속봉괴성 정제의 제조 방법이다.

[0031] 즉, 본 발명은 유효 성분/부형제 등에 추가해서 배합하는 용해 보조제로서 구연산, 주석산, 말산, 유산 및 아스코르빈산으로부터 선택되는 산류 또는 그 알칼리 금속염; 알칼리 금속 탄산수소염; 및 알칼리 금속 탄산염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종을 함유하는 것, 활택제로서 스테아린산 마그네슘 및 자당 지방산 에스테르의 양자의 조합으로 이루어지는 활택제를 더 함유시키는 점에 특징을 갖는 것이며, 이러한 특징에 의해 원하는 속봉괴성과, 적당한 경도를 갖는 건식 직타 속봉괴성 정제가 제공되는 것이다.

[0032] (발명의 효과)

[0033] 본 발명에 의해 타정 전의 유효 성분을 함유하는 혼합 분말의 유동성이 양호하며, 따라서, 타정기의 호퍼로부터의 혼합 분말의 유출성이 좋고, 캡핑의 발생을 억제해서 결과적으로 정제의 중량 편차가 거의 없는 속봉괴성 정제 및 그 건식 직타법에 의한 제조 방법이 제공된다.

[0034] 본 발명에 의해 얻어진 속봉괴성 정제는 원하는 봉괴 속도를 가짐과 아울러, 실용적인 정제의 경도를 갖는 것이며, 또한, 그 제조 방법은 저렴하고 또한, 간편한 제조 방법인 이점을 갖고 있다.

실시예

[0035] 본 발명의 건식 직타 속봉괴성 정제에 사용하는 약효 성분으로서는 특별히 제한은 없고, 예를 들면, 비스테로이드성의 해열 진통 소염제, 비타민제, 항히스타민제, 진해제, 살균제, 제산제, 생약, 위점막 수복제, 진통 진경제, 변비 치료제, H2 수용체 길항제, 궤양 치료제, 강압제, 항생 물질, 부정맥 치료제, 위장약, 거담약, 진훈약(鎮暈藥)(멀미약) 및 중추신경 흥분약을 들 수 있다.

[0036] 그 중에서도 비스테로이드성의 해열 진통 소염제에 대해서 바람직하게 적용할 수 있다.

[0037] 이하에 본 발명의 건식 직타 속봉괴성 정제를 예를 들면, 멜록시캄을 대표예로 해서 설명한다.

[0038] 멜록시캄은 담황색의 분말이며, 메탄올, 에탄올에 매우 녹기 어렵고, 물에 거의 녹지 않는 융점 241°C의 분체이다. 또한, 쓴 맛이 없는 비스테로이드성 소염·진통제이며, 관절 류마티즘, 변형성 관절증, 요통증, 견관절 주위염, 경관완 증후군의 질환 및 소염·진통약으로서 10mg 함유하는 정으로서 1일 1회 식후에 경구 투여되고 있다.

[0039] 본 발명의 건식 직타 속봉괴성 정제에 사용하는 멜록시캄의 의약원체의 입자 직경은 작을수록 바람직하고, 정제로 한 경우의 용해성이 향상되는 것을 고려해서 적당한 입경의 것을 사용할 수 있다. 바람직하게는 평균 입자 직경이 20μm 이하인 것을 사용하는 것이 좋다.

[0040] 상기 유효 성분과 함께 사용하는 용해 보조제로서는 산류 또는 그 알칼리 금속염, 알칼리 금속 탄산수소염 또는 알칼리 금속 탄산염을 들 수 있다. 그러한 산류로서는 본 발명에 있어서는 구연산, 주석산, 말산, 유산 및 아스코르빈산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것이며, 따라서, 산류의 알칼리 금속염으로서는 구연산 나트륨, 구연산 칼륨, 주석산 나트륨, 주석산 칼륨, 말산 나트륨, 말산 칼륨, 유산 나트륨, 유산 칼륨, 아스코르빈산 나트륨, 아스코르빈산 칼륨 등을 들 수 있다.

- [0041] 또한, 용해 보조제로서의 알칼리 금속 탄산수소염으로서는 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨을, 알칼리 금속 탄산염으로서는 탄산나트륨 또는 탄산칼륨을 들 수 있다.
- [0042] 이들 용해 보조제는 1종 이상을 조합해서 사용할 수 있다. 바람직하게는 구연산 나트륨과 탄산수소나트륨의 양자의 조합이 특히 바람직하다.
- [0043] 본 발명에 있어서의 용해 보조제의 배합량은 사용하는 유효 성분, 용해 보조제의 종류 등에 따라 다르고, 특별히 한정할 수 없지만, 예를 들면, 유효 성분으로서 멜록시캄을 사용하고, 이것에 대한 용해 보조제로서 구연산 나트륨 및 탄산수소나트륨의 양자를 조합해서 배합시킨 경우에는 용해 보조제의 배합량을 중량%로 표시하면 1정당 구연산 나트륨과 탄산수소나트륨의 총량으로 0.5~6중량% 정도로 하는 것이 바람직하다.
- [0044] 이 구연산 나트륨 및 탄산수소나트륨의 양자를 조합해서 배합시킨 경우에 있어서 상기 구연산 나트륨과 탄산수소나트륨의 가장 바람직한 배합비는 구연산 나트륨 1몰에 대해서 탄산수소나트륨 0.3~1.9몰, 바람직하게는 0.57~1.72몰, 보다 바람직하게는 0.7~1.6몰 정도이다.
- [0045] 상기 몰 비율에 의한 조합에 의해 배합시키는 구연산 나트륨과 탄산수소나트륨의 정제에 대한 배합량은 정제 1개를 중류수 900mL에 용해시켰을 때에 그 용액의 pH가 4~8.5 사이로 되도록 조합하는 것이 좋다. 보다 바람직한 pH의 범위는 pH5.0~8.0의 범위, 특히 바람직하게는 pH6.5~7.5로 되도록 배합된다.
- [0046] 또한, 멜록시캄을 유효 성분으로서 사용하는 경우에는 이 pH는 약간 알칼리 사이드로 되도록 배합하는 것이 좋은 것이 판명되었다.
- [0047] 용해 보조제로서 구연산 나트륨 및 탄산수소나트륨 이외의 용해 보조제를 채용한 경우이어도 용해 보조제로서의 각 성분의 바람직한 배합량은 상기와 마찬가지로 해서 정제 1개를 중류수 900mL에 용해시켰을 때에 그 용액의 pH가 4~8.5, 바람직하게는 5.0~8.0, 특히 바람직하게는 pH6.5~7.5로 되도록 배합되는 것이 좋다.
- [0048] 본 발명이 제공하는 속붕괴성 정제에 있어서 부형제로서는 유당, 에리스리톨, D-만니톨, 크실리톨, 멀티톨 등의 당류, 합성 규산 알루미늄, 히드록시프로필스타치나트륨, 결정 셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 무수 인산수소칼슘, 환원 맥아당 물엿 등을 들 수 있다. 그 중에서도 바람직하게는 유당, 교미제로서 사용할 수 있는 에리스리톨을 사용하는 것이 좋다.
- [0049] 배합하는 부형제의 1정당 배합량은 20~70중량%, 바람직하게는 30~70중량%이며, 보다 바람직하게는 약 60중량%인 것이 좋다.
- [0050] 본 발명이 제공하는 속붕괴성 정제에 있어서 결합제로서는 결정 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르멜로스 등을 들 수 있다. 바람직하게는 결정 셀룰로오스, 예를 들면, 세오라스 PH101, 세오라스 PH302[아사히카세이케미컬즈(주)제]이다.
- [0051] 사용하는 결합제의 1정당 배합량은 5~20중량%이며, 바람직하게는 약 10중량%인 것이 좋다.
- [0052] 본 발명이 제공하는 속붕괴성 정제에 있어서 붕괴제로서는 크로스포비돈, 카르멜로스, 카르멜로스 칼슘, 카르복시메틸스타치나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상을 들 수 있다. 바람직하게는 크로스포비돈이다.
- [0053] 붕괴제의 1정당 배합량은 5~20중량%이며, 바람직하게는 약 15중량%인 것이 좋다.
- [0054] 유동화제로서는 경질 무수 규산(이산화규소)을 들 수 있다. 바람직하게는 아도소리다 101[상품명, 후로인토산교(주)제]을 들 수 있다.
- [0055] 유동화제의 1정당 배합량은 0.5~3중량%이며, 바람직하게는 약 0.5~1.5중량%인 것이 좋다.
- [0056] 본 발명이 제공하는 속붕괴성 정제에 있어서 활택제로서 스테아린산 마그네슘 및 자당 지방산 에스테르의 양자를 조합해서 사용하는 것이 특징이다. 자당 지방산 에스테르로서는 예를 들면, 슈거 에스테르 B-370F 또는 사프호프 J-2203F[자당 베헤닌산 에스테르를 활택제용으로 해서 B-370을 미분쇄한 것; 미즈비시카가쿠후즈(주)제] 등을 들 수 있다.
- [0057] 스테아린산 마그네슘과 자당 지방산 에스테르의 배합비는 중량비로 1:1~2정도, 바람직하게는 1:1~1.4정도인 것이 좋다.
- [0058] 또한, 활택제의 전량으로서의 1정당 배합량은 1.0~3중량%, 바람직하게는 약 1.0~2.0중량%이다.

- [0059] 유효 성분이 쓴 맛을 갖는 경우에는 상법에 따라 이러한 쓴 맛을 마스킹하는 마스킹제를 배합할 수 있다. 그러한 마스킹제로서는 아스파탐, 타우티만 등의 감미제 또는 1-멘톨, 드라이 코트 바닐라, 흑당 플레이버, 드라이 코트 페퍼민트, 그레이프 푸르트 코트 등의 향료를 들 수 있다. 이들 마스킹제의 배합량은 함유시키는 유효 성분에 따라 그 사용량을 적당히 증감할 수 있다.
- [0060] 본 발명이 제공하는 건식 직타 속붕괴성 정제는 예를 들면, 이하의 공정에 의한 제조 방법에 의해 조제할 수 있다.
- [0061] 이러한 방법은 개략, 우선 정제를 구성하는 각 성분을 혼합하는 제 1 공정, 이어서, 타정하는 제 2 공정의 2개의 공정으로 이루어지고, 각 공정 자체는 상법에 따라서 행할 수 있는 간편하고, 또한, 효율적인 정제의 조제 방법이다.
- [0062] 그 상세를 나타내면 이하와 같이 된다.
- [제 1 공정]
- [0064] 우선, 소정량의 하기 성분, (a) 유효 성분, (b) 용해 보조제, (c) 부형제, (d) 결합제, (e) 붕괴제 및 (f) 유동화제를 상법에 따라 예를 들면, 혼합기[상품명, 보레콘테나 믹서; 코토부키기肯코교(주)제]를 이용해서 혼합한다.
- [0065] 이 때의 혼합 시간은 사용하는 첨가제의 종류, 사용량 등에 따라 다르고, 특별히 한정되는 것은 아니지만 바람직하게는 5~40분간, 보다 바람직하게는 5~30분간 혼합한다.
- [0066] 이어서, 상기 혼합물에 (g) 활택제를 더 첨가해서 혼합한다.
- [0067] 이 때의 혼합 시간은 활택제가 충분히 혼합될 수 있는 시간이면 좋고, 상기 혼합물의 사용량 등에 따라 특별히 한정되는 것은 아니지만 통상, 2~10분간, 바람직하게는 2~4분간이다. 혼합에 있어서, 원함에 따라 교미제, 예를 들면, 에리스리톨을 더 첨가해도 좋다.
- [제 2 공정]
- [0069] 이렇게 해서 조제된 혼합물을 사용해서 직접 건식 타정함으로써 목적으로 하는 본 발명의 건식 직타 속붕괴성 정제가 조제된다.
- [0070] 본 발명이 제공하는 속붕괴성 정제에 사용하는 향료는 상기 제 1 공정 또는 제 2 공정 중 어디에서나 첨가할 수 있지만 바람직하게는 제 2 공정에서 첨가하는 것이 좋다.
- [0071] 또한, 본 발명의 정제에 사용하는 감미제는 상기 제 1 공정 또는 제 2 공정 중 어디에서나 첨가할 수 있다.
- [0072] 이상에 의해 본 발명이 목적으로 하는 건식 직타 속붕괴성 정제가 제공되지만 얻어진 정제는 원하는 속붕괴성을 유지하면서 실용적인 정제의 경도를 갖는 것이다.
- [0073] (실시예)
- [0074] 이하, 본 발명을 하기 실시예에서 보다 상세하게 설명한다.
- [0075] 또한, 실시예 1~9에서는 상법에 따라서 분쇄기에 의해 분쇄함으로써 얻어진 평균 입자 직경이 4~15 μm 인 멜록시캄을 사용하고, 용해 보조제로서 구연산 나트륨 및 탄산수소나트륨의 양자를 병용해서 첨가한 정제의 조제 방법을 예시하고 있지만 본 발명은 이를 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0076] 또한, 비교예에 있어서도 각 입자 직경을 갖는 멜록시캄을 조제해서 사용하고 있다.
- [0077] 실시예 1~9:
- [0078] 하기 표 1에 기재된 배합에 의해 각 성분을 혼합하고, 타정함으로써 건식 직타 속붕괴성 정제를 얻었다.

표 1

성분	실험 예제								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
(a) 멜록시캄 입자직경 (μm)	8.00 4~15	12.00 4~15	8.00 4~15						
(b) 구연산 나트륨	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	6.00	6.00
(b) 탄산수소나트륨	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00
(c) 유당	62.00	60.00	62.00	65.80	64.60	59.00	58.00	69.00	68.60
(d) 결정 셀룰로오스	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
(e) 크로스포비돈	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	28.00	28.00	28.00
(f) 경질 무수구산	2.60	2.60	2.60	2.60	2.60	2.60	2.00	2.00	2.00
(g) 스테아린산 마그네슘	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.00	1.00
(g) 자당지방산 에스테르	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
(h) 에리스리톨	60.00	58.00	60.00	60.00	58.00	60.00	60.00	60.00	60.00
(i) 아스파탐	4.00	4.00	4.00	—	—	10.00	4.00	—	0.40
(j) 디옥티란	—	—	—	0.20	1.00	—	2.00	—	—
(j) 1-멘톨	0.10	0.10	—	0.20	0.40	—	—	—	—
(j) 드라이코트 배닐라	—	—	0.20	—	—	—	—	—	—
(j) 흑당 플레이버	—	—	—	—	—	—	—	—	—
(j) 드라이 콕트 페퍼민트	—	—	—	—	—	—	—	—	—
(j) 그레이아프프로트 코트	—	—	—	—	—	0.20	0.20	—	—
시험 항목									
용출시험(시판품과 대비)	◎	◎	◎	○	◎	○	○	◎	◎
경도(KP)	3.90	—	—	4.50	3.70	4.20	3.80	4.40	4.30
붕괴시간(분)	0.39	—	—	0.42	0.34	0.41	0.36	0.41	0.44
마손도(%)	0.52	—	—	0.30	0.70	0.41	0.60	0.50	0.33
유효성분 중량(mg)	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	10mg	10mg	10mg
제제 전체 중량(mg)	375mg	375mg	375mg	375mg	375mg	375mg	250mg	250mg	250mg
표 중, ◎는 용출성이 시판품보다 약호했다. ○는 용출성이 시판품과 동등했다.									

[0079]

또한, 표 중에 있어서 (a)는 유효 성분, (b)는 용해 보조제, (c)는 부형제, (d)는 결합제, (e)는 붕괴제, (f)는 유동화제, (g)는 활택제, (h)는 교미제, (i)는 감미료, (j)는 향료이다.

[0080] 대표적인 제조 조작예를 실시 예 1의 배합 처방으로 나타낸다.

[0081]

(a) 멜록시캄(유효 성분; 8.00g), (b) 구연산 나트륨(용해 보조제; 8.00g), 탄산수소나트륨(용해 보조제; 2.00g), (c) 유당(부형제; 62.00g), (d) 결정 셀룰로오스[결합제; 20.00g, 세오라스 PH302, 아사히카세이케미 컬즈(주)제], (e) 크로스포비돈[붕괴제; 30.00g, 크로스포비돈 XL, ISP(주)제] 및 (f) 경질 무수구산[유동화제; 2.60g, 후로인토산교(주)제]을 30분간 혼합한 후, (g) 스테아린산 마그네슘(활택제; 1.40g) 및 자당 지방산 에스테르[활택제; 2.00g, 슈거 에스테르 B-370F, 미츠비시카세이푸즈(주)제]를 더 첨가해서 3분간 혼합했다.

[0082]

혼합에 있어서 에리스리톨(교미제; 60.00g), 아스파탐(감미제; 4.00g), 1-멘톨(향료; 0.10g)을 첨가했다.

[0083]

얻어진 혼합물을 직접 타정함으로써 유효 성분을 15mg 함유하는 375mg 중량의 정제를 얻었다.

[0084]

각 실시 예에 대해서도 상기에 준해서 각각의 정제를 조제했다. 단, 실시 예 8 및 9에 있어서는 유효 성분을 10mg 함유하는 250mg 중량의 정제이다.

[0085]

얻어진 정제에 대해서 정제의 경도, 일본 약국방의 붕괴 시험법에 의한 붕괴 시간(분), 마손도 시험 200회 전으로의 마손도를 측정하고, 아울러 표 중에 나타냈다.

- [0087] 실시예 10:
- [0088] 실시예 7의 제조법에 있어서 멜록시캄 및 구연산 나트륨을 4중량부로 하고, 탄산수소나트륨 1중량부로 한 이외에는 동일한 배합에 의해 유효 성분 15mg 함유의 정제(전체 중량: 375mg)를 조제했다.
- [0089] 그 결과, 후기하는 비교예 3의 정제보다 용출은 빠르지만 약간의 쓴 맛을 느끼는 것이었다.
- [0090] 실시예 11:
- [0091] 실시예 7의 제조법에 있어서 멜록시캄 및 구연산 나트륨을 3중량부로 하고, 탄산수소나트륨 2중량부로 한 이외에는 동일한 배합에 의해 유효 성분 15mg 함유의 정제(전체 중량: 375mg)를 조제했다.
- [0092] 그 결과, 후기하는 비교예 4의 정제보다 용출은 빠르지만 약간의 쓴 맛을 느끼는 것이었다.
- [0093] 실시예 12:
- [0094] 상기 실시예 3의 정제의 조제 방법에 있어서 향료로서 흑당 플레이버(0.2g) 또는 드라이 코트 페퍼민트(0.2g)를 첨가한 이외에는 동일한 방법에 의해 얻어진 혼합물을 타정함으로써 유효 성분 15mg 함유의 정제(전체 중량: 375mg)를 조제했다. 이들 정제에 대한 용출 거동 등의 특성은 실시예 3의 정제와 하등 변하지 않는 것이며, 이들 정제의 맛은 양호했다.
- [0095] 또한, 상기 실시예 11과 실시예 12의 경우, 감미제로서 아스파탐, 향료로서 1-멘톨을 첨가해서 정제를 조제했을 때, 불쾌한 쓴 맛이 완화되었다.
- [0096] 비교예 1~6:
- [0097] 하기 표 2에 기재된 배합에 의해 각 성분을 혼합하고, 타정함으로써 건식 직타 속붕괴성 정제를 얻었다.
- [0098] 얻어진 각 정제에 대해서도 상기 실시예와 마찬가지로 시험을 행하고, 그 결과를 아울러 표 중에 나타냈다.

표 2

성분	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
(a) 멜록시캄	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
입자 직경(μm)	60~80	60~80	60~80	60~80	7~15	7~15
(b) 구연산 나트륨	-	8.00	20.00	40.00	8.00	10.00
(b) 탄산수소나트륨	2.00	-	-	-	-	-
(c) 유당	70.00	66.00	47.00	27.00	65.00	69.00
(d) 결정 셀룰로오스	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
(e) 크로스포비돈	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	28.00
(f) 경질무수규산	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00
(g) 스테아린산 마그네슘	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
(g) 자당 지방산 에스테르	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
(h) 에리스리톨	68.00	64.00	70.00	70.00	64.00	60.00
(i) 아스파탐	-	-	1.00	1.00	1.00	-
(i) 타우티만	-	-	-	-	-	-
(j) 1-멘톨	-	-	-	-	-	-
(j) 드라이 코트 바닐라	-	-	-	-	-	-
(j) 흑당 플레이버	-	-	-	-	-	-
(j) 드라이 코트 페퍼민트	-	-	-	-	-	-
(j) 그레이프루트 코트	-	-	-	-	-	-
시험 항목						
용출시험(시판품과 대비)	x	x	x	x	x	x
경도(KP)	4.30	4.00	3.30	3.00	3.90	4.30
붕괴 시간(분)	0.30	0.63	0.61	0.56	0.43	0.49
마손도 (%)	0.21	0.15	0.48	1.01	0.20	0.42
유효성분 중량 (mg)	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg
정제 전체 중량 (mg)	250mg	250mg	250mg	250mg	250mg	250mg
표 중, 「x」는 규정시간 6시간 이내에 평균 85%이상 용출되지 않은 것을 의미한다. 시판품은 60분 이내에 평균 85%이상 용출되었다.						

- [0099]
- [0100] 비교예 1 내지 4는 평균 입자 직경 60~80 μm 의 멜록시캄을 사용해서 용해 보조제로서 비교예 1에서는 탄산수소나트륨만을 멜록시캄 1중량부에 대해서 0.25중량부, 비교예 2 내지 4는 구연산 나트륨만을 멜록시캄 1중량부에 대해서 각각 1, 2.5 및 5중량부를 첨가한 각 정제이다.
- [0101] 이들 각 정제에 대해서 멜록시캄 함유의 시판의 정제와의 비교에 의해 「후발 의약품의 생물학적 동등성 시험의

가이드 라인」의 「V. 용출 시험」의 항에 따라 용출 거동을 확인했다.

[0102] 그 결과, 시판의 정제는 60분 이내에 평균 85% 이상 용출되었지만 비교예 1~4의 각 정제는 규정 시간 6시간 이내에 평균 85% 이상 용출되지 않는 것이었다.

[0103] 시판의 정제와의 용출 거동의 차의 원인으로서 우선 멜록시캄 원말(原末)의 물성값의 차이가 고려되었다. 그래서, 입자 직경을 작게 함으로써 개선되는지 검토했다.

[0104] 비교예 5 및 6은 평균 입자 직경 $7\sim15\mu\text{m}$ 의 멜록시캄을 사용하고, 용해 보조제로서 구연산 나트륨을 멜록시캄 1중량부에 대해서 각각 1 및 1.25중량부를 첨가한 각 정제이다. 그 결과, 평균 입자 직경이 작은 멜록시캄을 사용하고, 용해 보조제를 첨가함으로써 용출 거동이 시판품과 유사한 것이 판명되었지만 「후발 의약품의 생물학적 동등성 시험의 가이드 라인」의 V. 용출 시험의 항에 의한 규정 시간 6시간 이내에서의 평균 85%이상의 용출은 확인되지 않았다.

[0105] 또한, 홀택제로서 스테아린산 마그네슘 또는 자당 지방산 에스테르를 각각 단독으로 사용해서 타정을 해보았지만 캡핑이 발생되고, 수율이 저하되어 실용적이지는 않았다.

[0106] 이상의 결과로부터 멜록시캄의 입자 직경이 작은 것을 사용하고, 용해 보조제를 더 첨가함으로써, 시판품과 용출 거동을 유사하게 하는데에 유효한 것이 확인되었지만 아직 충분한 용출 거동을 얻을 수 없는 것이었다.

[0107] 이것에 대해서 실시예 1~9의 정제는 평균 입자 직경 $4\sim15\mu\text{m}$ 의 멜록시캄을 사용하고, 용해 보조제로서 구연산 나트륨 및 탄산수소나트륨의 양자를 병용하는 것이며, 그것에 의해 원하는 용해 거동이 얻어진다는 점에서 본 발명의 특이성이 잘 이해된다.

산업상 이용 가능성

[0108] 이상 기재와 같이, 본 발명에 의해 속붕괴성을 유지하면서 실용적인 정제의 경도를 갖는 건식 직타 속붕괴성 정제, 특히 멜록시캄 함유의 직타 속붕괴성 정제가 제공되고, 그 용출 거동도 양호하다는 점에서 의료상의 가치는 염청난 것이다.