(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
A61K 9/30

(11) 공개번호 특2002-0050754
(43) 공개일자 2002년06월27일

(21) 출원번호 10-2001-0082953
(22) 출원일자 2001년12월21일

(30) 우선권주장 09/745,243 2000년12월21일 미국(US)

(71) 출원인 맥네일-피피씨, 인코포레이티드
플란츠 버나드 에프
미국 뉴저지주 08558 스킬먼 그랜드뷰 로드

(72) 발명자 패리크나렌드라
미국뉴저지주07853롱밸리시카모아레인14
맥테이그다니엘
미국펜실베니아주19454노쓰웨일스노쓰메인스트리트106
윈데이비드더블유
미국펜실베니아주19001애빙톤헌팅톤로오드1267
필라이라비바이에스
미국펜실베니아주19446란스대일암스트롱드라이브1932

(74) 대리인 이병호

심사청구 : 없음

(54) 활성 성분을 함유하는 감촉 차폐된 입자

요약

감촉 차폐된 입자 및 이로 부터 제조된 츄잉 정제가 기술되어 있다. 감촉 차폐된 입자는 활성 성분을 함유하는 코어, 코어를 실질적으로 피복하는 맛 차폐제로 구성된 제1 피복층, 및 제1 피복층 또는 코어를 임의로 실질적으로 피복할 수 있는, 박막 형성 중합체 및 항-그릿제로 구성된 제2 피복층를 포함한다. 당해 입자는 활성 성분의 즉각 방출을 제공하는 정제형, 예를 들면 츄잉 정제형으로 제조된다.

색인어
박막 형성 중합체, 항-그릿제, 감촉 차폐된 입자, 츄잉 정제, 즉각 방출

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 활성 성분, 및 수용성 또는 수팽윤성 박막 형성 중합체와 항-그릿제(anti-grit agent)의 중합체성 과피복 혼합물을 함유하는 감촉 차폐된 입자에 관한 것이다. 상기 피복된 입자는 물 없이 편리하게 투여될 수 있는 츄잉 정제 또는 신속 붕해성 정제로서 사용될 수 있다.

경구 투여용 약제는 전형적으로 정제, 캡슐제, 환제, 당의정제 또는 입제와 같은 고체 형태로 제공된다. 정제는 통째로 삼키거나, 입에서 씹거나, 구강내에서 용해된다. 츄잉 정제는 전형적으로 활성 약제 입자, 및 다른 불활성 성분들(부형제)를 포함하는 혼합물로부터 제조되며, 통째로 삼키는 정제를 제공하는 것이 불가능한 경우 약제의 투여를 위해서 종종 사용되고 있다. 츄잉 정제의 경우, 츄잉 작용은 정제 입자가 분해되도록 하여, 정제가 붕해되고 소화관에 의한 흡수율을 증가시킬 수 있다. 츄잉 정제는 종종 소아 환자 및 노인 환자에서 약제 투여를 개선시키기 위해서 사용되고 있다.

특정 약제 입자는 쓴맛 또는 그밖에 불쾌한 맛을 갖는다. 이들로부터 맛있는 츄잉 정제를 제조하기 위해서는, 이의 맛을 예를 들면, 문헌[미국 특허 제4,851,226호, 제5,489,436호, 제5,529,783호, 제5,215,755호, 제5,260,072호, 제5,460,825호, 제4,800,087호, 제5,814,332호 및 제5,075,144호, 이들은 본원에 참조 문헌으로 도입된다]에서 기술된 바와 같은 피복 조성물을 사용하여 상기 입자들을 분산시키거나 피복시켜 차폐시켜야만 한다. 일반적으로, 상기 노력은 약제가 구강으로부터 제거될 때까지 분해를 지연시키도록 디자인된 중합체를 사용하여 약제 입자를 피복시킴으로써 약제의 불쾌한 맛을 차폐시키는데 집중되어져 왔다. 그러나, 정제 매트릭스내 다른 성분들이 용해되어 제거된 후에는, 피복된 약제 입자들이 깔깔하고, 모래같은 감촉으로 입안에 잔류한다. 이는 보다 더 인기있는 신속하게 붕해되는 투여 형태에 있어서는 특히 문제가 된다.

약제 입자가 섭취시 경구 점막에 부착되는 것을 예방하기 위해 약제 입자의 감촉을 증강시키기 위한 다양한 시도가 있었다. 예를 들면, 문헌[WO 제88/06893호]는 활성 물질, 및 수성 담체 중에서 입자 주변에 점성 매질을 형성할 수 있는 겔화제 또는 팽윤화제를 포함하는 경구 조성물을 기술하고 있다. 불편하게도, 상기 조성물은 츄잉 없이 조성물을 신속하게 삼키는 것을 용이하게 촉진시키고자 하는 목적으로 섭취 전에 물에 붕해시켜 액체 현탁액을 형성시켜야만 한다.

활성 물질, 섭취 동안 예를 들면, 약제 입자의 감촉 또는 맛 및 감촉 모두를 효과적으로 차폐시켜 물 소비 필요성을 불필요하게 하며, 또한 씹을 수도 있는 경구 투여형을 수득하는 것이 바람직할 것이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은, a) 활성 성분을 함유하는 코어; b) 실질적으로 코어를 피복하는 맛 차폐제를 포함하는 제1 피복층; 및 c) i) 박막 형성 중합체 및 ii) 항-그릿제를 포함하거나, 이들로 이루어지거나 필수적으로 구성되는, 제1 피복층의 표면 상의 제2 피복층을 포함하거나, 이들로 이루어지거나 필수적으로 구성되는 감촉 차폐된 입자를 제공한다.

본 발명은 또한, a) 활성 성분을 함유하는 코어; b) i) 박막 형성 중합체 및 ii) 항-그릿제를 포함하거나, 이들로 이루어지거나 필수적으로 구성되는, 코어 표면 상의 감촉 차폐 피복층을 포함하거나, 이들로 이루어지거나 필수적으로 구성되는 감촉 차폐된 입자를 제공한다.

본 발명은 추가로, a) 입자 상에 감촉 차폐제를 포함하는 실질적으로 연속하는 제1 피복층을 적용하는 단계; 및 b) i) 박막 형성 중합체 및 ii) 항-그릿제의 혼합물을 포함하거나, 이들로 이루어지거나 필수적으로 구성되는, 제1 피복층 상에 제2 피복층을 적용하는 단계를 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 필수적으로 구성되는, 활성 성분을 포함하는 입자의 감촉을 차폐하는 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로, a) 박막 형성 중합체 및 b) 항-그릿제의 혼합물을 포함하거나, 이들로 이루어지거나 필수적으로 구성되는 피복층을 활성 성분을 포함하는 코어의 표면에 적용함을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 필수적으로 구성되는, 활성 성분을 포함하는 입자의 감촉을 차폐하는 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로, a) 모두 활성 성분의 감촉을 차폐시키는데 유효량으로 존재하는 박막 형성 중합체 및 항-그릿제; 및 b) 활성 성분을 포함하는 혼합물을 분무-건조시킴을 포함하거나, 이들로 이루어지거나 필수적으로 구성되는, 활성 성분을 포함하는 감촉 차폐된 입자를 제조하는 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로, a) 활성 성분, b) 박막 형성 중합체, 및 c) 항-그릿제를 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 필수적으로 구성되며, 박막 형성 중합체 및 항-그릿제가 활성 성분의 감촉을 차폐시키는데 유효량으로 입자의 표면에 노출되는, 매트릭스를 포함하는 감촉 차폐된 입자를 제공한다.

발명의 구성 및 작용

본 발명에 따라서, 즉각 방출 프로파일을 갖는 촉감 차폐된 약제학적 제형은 박막 형성 중합체와 항-그릿제와의 혼합물을 포함하는 과피복재를 사용하여 제조할 수 있다. 이러한 촉감 차폐 과피복재는 약물 입자의 껄끄러운 촉감을 극복할 뿐만 아니라, 용이하게 삼킬 수 있도록 한다. 또한, 당해 제형은 물 없이도 용이하게 섭취할 수 있다. 본 발명의 피복된 입자는 유리하게는 정제화 동안의 완전성을 유지하고 츄잉 동안 구강내로 약물이 방출되는 것을 방지하기 위해 첨가되는 가소화제의 필요없이 충분한 탄성을 나타낸다. 이들 피복된 입자로부터 제조된 츄잉 정제는 우수한 맛을 가지며, 여전히 놀랍게도 즉각 방출 프로파일을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 " 실질적으로 피복" 또는 " 실질적으로 연속적" 은 외피가 일반적으로 연속적이고, 일반적으로 코어 또는 하도층의 완전한 표면을 피복하여, 활성 성분 또는 하도층이 거의 또는 전혀 노출되지 않음을 의미한다.

촉감 차폐된 입자의 코어는 다수의 활성 성분 중의 어느 하나를 포함할 수 있다. 적합한 활성 성분은 대략적으로 약제학적 활성 성분, 규정식 보충물, 영양물, 자양물 등을 포함한다. 보다 구체적으로는, 이들은 진통제, 충혈완화제, 거담제, 진해제, 항히스타민제, 위장제, 이뇨제, 기관지확장제, 수면유도제, 비타민, 미네랄, 소염제, 영양제 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 활성 성분의 한 부류는 비스테로이드계 소염제(NSAID), 예를 들어, 이부프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 나프록센, 디클로페낙, 로페콕시브, 셀레콕시브 및 아스피린을 포함한다. 또는, 활성 성분은 아세트아미노펜, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 클로르페니라민, 덱스트로메토르판, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 메클리진, 파모티딘, 로페라미드, 란티딘, 시메티딘, 비스아코딜, 사일리움, 아스테르니졸, 로라타딘, 데스로라타딘, 펙소페나딘, 세티리진, 제산제, 이들의 혼합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대사물로부터 선택될 수 있다. 가장 바람직하게는, 활성 성분은 아세트아미노펜, 이부프로펜, 슈도에페드린, 덱스트로메토르판, 디펜하이드라민, 클로르페니라민, 로라타딘, 탄산칼슘, 수산화마그네슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 수산화알루미늄, 이들의 혼합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염으로부터 선택된다.

입자의 코어는 순수한 결정질 활성 성분, 또는 활성 성분과 임의의 성분, 예를 들어, 결합제, 부형제 및 당해 분야에 공지된 성분과의 혼합물을 포함할 수 있다. 코어는 고 전단 습윤 입제화, 스프레이 건조 및 유체상 입제화(회전식 유체상 입제화 포함)를 포함한 다양한 공지된 입제화 방법을 이용하여 형성시킬 수 있다. 바람직하게는, 입자 코어는 유체상 입제화에 의해 제조할 수 있다. 바람직하게는, 입자 코어의 입자는 약 80 내지 약 300마이크론이다.

특정 양태에 있어서, 맛 차폐제로 이루어진 제1 피복재는 코어를 실질적으로 피복한다. 적합한 맛 차폐제의 예는 셀룰로스 아세테이트, 에틸셀룰로스, 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드)(구입원: Rohm Pharma; 상품명: " EUDRAGIT"), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

또 다른 양태에 있어서, 맛 차폐제는 a) 장용 중합체 및 b) 불용성 박막 형성 중합체의 혼합물로 이루어진다. 장용 중합체는 다양한 공지된 장용 중합체 중의 어느 하나, 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트 및 폴리메타크릴레이트계 중합체, 예를 들어, 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:2(구입원: Rohm Pharma GmbH; 상품명: " EUDRAGIT S") 중합체 및 폴리(메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트) 1:1(구입원: Rohm Pharma GmbH; 상품명: " EUDRAGIT L") 중합체로부터 선택될 수 있다. 장용 중합체의 배합물을 또한 사용할 수도 있다.

바람직하게는, 장용 중합체는 비-아크릴레이트 화합물, 특히 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 폴리비닐아세테이트 프탈레이트로부터 선택된다. 아크릴레이트 중합체는 고온에서 점성이어서 응집되는 경향이 있기 때문에, 비-아크릴레이트가 바람직하다. 셀룰로스 중합체는 아크릴레이트 중합체보다 더 열 안정성이다. 또한, 아크릴레이트 중합체는 특징적인 약간 불쾌한 맛을 갖는 반면에, 셀룰로스 중합체는 보다 천연 맛 프로파일을 갖는 것으로 공지되어 있다.

불용성 박막 형성 중합체는 또한 셀룰로스 아세테이트, 에틸셀룰로스 및 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드) 1:2:0.1(구입원: Rohm Pharma; 상품명: " EUDRAGIT RS")을 포함한 다수의 공지된 화합물로부터 선택될 수 있다. 하나 이상의 특정 불용성 박막 형성 중합체를 사용할 수 있다. 바람직하게는, 불용성 박막 형성 중합체는 불투과성이며, 수성 환경에서 팽윤되지 않는다. 보다 바람직하게는, 불용성 박막 형성 중합체는 셀룰로스 아세테이트 및 에틸셀룰로스로부터 선택된다.

중합체성 피복재 중의 장용 중합체 대 불용성 박막 형성 중합체의 중량비는 바람직하게는 약 20:80 내지 약 80:20, 보다 바람직하게는 약 40:60 내지 약 70:30의 범위내이다.

맛 차폐제는 다른 임의의 성분과 배합할 수 있다. 특정 양태에 있어서, 맛 차폐제는 하나 이상의 비-장용 수용성 중합체, 예를 들어, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트(구입원: Rohm Pharma GmbH; 상품명: " EUDRAGIT NE 30D"))와 배합할 수 있다. 비-장용 수용성 중합체가 중합체성 피복재 중에 존재할 경우에, 비-장용 수용성 중합체의 수준은 바람직하게는 중합체성 피복재의 바람직하게는 약 10 내지 약 30%이다.

맛 차폐제는 또한 임의로 계면활성제와 배합할 수 있다. 적합한 계면활성제는 레시틴, 글리세릴 에스테르, 당 에스테르, 폴리소르베이트, 지방산의 모노 및 디글리세라이드, 프로필렌 글리콜 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르의 폴리옥시에틸렌 유도체 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는 합성 및 천연 기원의 이온성 및 비이온성 물질을 포함한다. 유용한 폴리소르베이트의 예는 소르비탄 트리올레에이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 디글리세롤 모노스테아레이트, 글리세롤 락틸-팔미테이트를 포함한다. 락트산 유도체는 나트륨 스테아로일 락틸레이트 및 칼슘 스테아로일 락틸레이트를 포함한다. 계면활성제가 제1 피복층에 존재할 경우에, 계면활성제의 수준은 제1 피복층의 총 중량을 기준으로 하여 약 2 내지 약 10%의 양으로 존재한다.

특히 바람직한 제1층 피복재는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 약 53중량%, 셀룰로스 아세테이트 약 43중량% 및 폴리소르베이트 약 4중량%를 포함한다.

제1층 피복재는 바람직하게 유동화 베드 기술을 사용하여 용액 형태의 입자 코어(예를 들어, 부르스터 피복재 또는 로터 피복재)에 도포된다. 유용한 용매는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 약제학적으로 적합한 유기 용매중 하나; 물과 같은 수성 용매; 및 이의 혼합물을 포함한다. 하나의 적합한 용매 혼합물은 약 85:15 내지 약 95:5의 비율로 아세톤과 물을 포함한다.

코어상의 제1층 피복재의 두께는 통상적으로 약 1 마이크론 내지 약 20 마이크론, 예를 들어, 약 2 마이크론 내지 약 15 마이크론 또는 약 4 내지 약 9 마이크론이다. 제1층 피복재는 감촉 차폐 과피복재의 첨가전에 맛 차폐된 입자의 총 중량을 기준으로 약 5% 내지 약 50%, 예를 들어, 약 15% 내지 약 25%의 양으로 존재할 수 있다.

제1층 피복재는 이어서, 수용성 및/또는 수 팽윤성 박막 형성 중합체 및 항-그릿제(anti-grit agent)로 이루어진 감촉 차폐 피복층으로 과피복된다. 적합한 박막 형성 중합체는 비배타적으로 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(" HPMC"), 하이드록시프로필 셀룰로스(" HPC"), 하이드록시에틸 셀룰로스(" HEC") 및 나트륨 카복시 메틸 셀룰로스(" 나트륨 CMC")를 포함하는 모든 약제학적으로 적합한 수용성 셀룰로스 중합체; 전분; 알기네이트; 폴리비닐 알코올; 크산탄 검; 구아 검; 다당류; 펙틴; 겔라틴; 및 이의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않고 HPMC가 바람직하다. 적합한 항-그릿제의 예는 폴리에틸렌 글리콜(" PEG"), 폴리에틸렌 옥사이드(" PEO"), 미네랄 오일, 왁스, 실리콘 유도체 및 이의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않고 PEG 및 PEO가 바람직하고 PEG가 특히 바람직하다.

감촉 차폐 층 과피복재중에 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비의 범위는 약 10:90 내지 약 90:10, 예를 들어, 약 20:80 내지 약 80:20, 약 60:40 내지 약 40:60, 또는 약 50:50 내지 약 50:50일 수 있다.

한 양태에서, 감촉 차폐 과피복재 층은 HPMC 약 50중량% 및 PEG 약 50중량%로 이루어진다. 특히 바람직한 HPMC는 치환 타입 2910(USP) 또는 2208(USP)이고 이의 점도는 2% 수용액중에서 약 6센티포이즈(centipoise)이다. 특히 바람직한 PEG의 분자량은 약 8000돌턴이다.

제1층에 사용하기 위해 제공되는 임의의 성분중 하나가 감촉 차폐 과피복층에서 동일량으로 사용될 수 있다.

피복된 코어상에서 감촉 차폐 과피복재의 두께는 통상적으로 약 1 내지 약 20마이크론, 예를 들어, 약 2 내지 15마이크론 또는 약 4 내지 약 9마이크론이다. 감촉 차폐 과피복재는 맛 차폐 입자의 총중량을 기준으로 약 2% 내지 약 40%, 예를 들어, 약 3% 내지 약 20% 또는 약 5% 내지 약 10%의 양으로 존재한다.

감촉 차폐 과피복재는 제1 맛 차폐 층으로 코어를 피복시키기 위해 제시된 방법중 하나에 의해 피복된 코어에 도포될 수 있다. 감촉 차폐 과피복재를 도포시키기 위한 바람직한 방법은 박막 형성 중합체 및 항-그릿제를 적합한 용매중에 용해시키고 이어서 부르스터(Wurster) 피복재 또는 로터 피복재와 같은 유동화 베드 기술을 사용하여 맛 차폐 층으로 피복되거나 피복되지 않은 입자 코어에 피복액을 도포시키는 방법이다. 유용한 용매는 약제학적으로 적합한 유기 용매(예: 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올); 수성 용매(예: 물); 및 이의 혼합물중 하나를 포함한다. 바람직한 용매 혼합물은 에탄올 및 물이다. 상기 양태에서, 피복 용액중에 에탄올 대 물의 비율은 통상적으로 약 10:90 내지 약 90:10, 예를 들어, 약 50:50 내지 약 80:20이다. 당해 기술 분야의 기술자는 용액 분무 속도, 건조 공기 온도 및 유속과 같은 피복 조건을 조절하여 액체 피복 용액의 도포 속도와 용매의 증발 속도가 평형을 이루도록 하여 감촉 차폐 피복재 박막에 퇴적될 수 있도록 하여 입자 표면의 과습윤화 없이 완전한 박막을 형성하도록 해야만 한다는 것을 용이하게 인지할 수 있다. 이들 방법의 상세한 내용은 당해 기술분야에 널리 공지되어 있고 예를 들어, 본원에 참조문헌으로서 인용된 문헌[참조: Lieberman et al., " Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets:Volume 3', Chapter 3: Particle Coating Methods(1990)]에 제시되어 있다.

또 다른 양태에서, 피복되지 않는 코어 층, 즉 맛 차폐 피복층이 없는 코어 층은 실질적으로 감촉 차폐 과피복재로 보호될 수 있다. 제1층에 사용하기 위해 제공된 임의의 성분중 하나가 감촉 차폐 과피복재에 동일량으로 첨가될 수 있다. 상기 양태에서, 감촉 차폐 피복재는 코어 및 감촉 차폐 피복재의 총중량을 기준으로 약 2% 내지 약 40%, 예를 들어, 약 3% 내지 약 20%의 양으로 존재할 수 있다. 감촉 차폐 과피복재는 차폐 피복재를 코어에 도포시키기 위해 제안된 방법중 하나를 사용하여 피복되지 않는 코어에 도포될 수 있다.

또 다른 양태에서, 감촉 차폐된 입자는 일반적으로 활성 성분을 박막 형성 중합체, 항-그릿제 및 임의의 또 다른 성분과 함께 적합한 용매중에 용해시킨 현탁액을 분무 건조시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 용매는 약제학적으로 적합한 유기 용매(예: 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올), 수성 용매(예: 물) 및 이의 혼합물중 하나를 포함한다. 용액 또는 현탁액을 고온 건조 공기 스트림으로 분무시켜 용매를 증발시킨다. 당해 분야의 기술자는 분무 건조 조건, 즉, 건조기 구성, 분무 속도, 분쇄 조건, 건조 공기 온도 및 유속을 조정하여 입자 크기 및 형태를 최적화해야만 한다는 것을 인지한다. 이들 방법의 상세한 내용은 당해 기술분야에 널리 공지되어 있고 예를 들어, 본원에 참조문헌으로 인용된 문헌[참조: Masters, " Spray Drying Handbook,(1979)]에 제시되어 있다.

감촉 차폐 입자가 분무 건조에 의해 제조되는 양태에서, 감촉 차폐 입자는 활성 성분 박막 형성 중합체 및 항-그릿제의 매트릭스를 포함하여 이들 성분의 모두가 입자 표면에 존재할 수 있다. 입자는 활성 성분의 감촉 차폐 유효량으로 입자 표면에서 박막 형성 중합체 및 항-그릿제가 존재함으로써 감촉 차폐된다. 상기 양태의 감촉 차폐 입자의 평균 직경 범위는 약 50 내지 약 500마이크론; 예를 들어, 약 80 내지 약 400마이크론이다. 분무 건조된 감촉 차폐 입자내 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비의 범위는 약 10:90 내지 약 90:10, 예를 들어, 약 20:80 내지 약 80:20, 약 60:40 내지 약 40:60 또는 약 50:50 내지 약 50:50일 수 있다. 박막 형성 중합체 및 항-그릿제는 함께 감촉 차폐 분무 건조 입자의 총중량을 기준으로 약 25% 내지 약 90%, 예를 들어, 약 40 내지 약 80% 또는 약 50 내지 약 75%의 양으로 존재한다.

분무-건조된, 촉감-차폐된 입자에서 사용하는데 적합한 임의 성분은 수용성 압축성 탄수화물(예: 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 말리티톨, 자일리톨, 에리스리톨, 락토스 및 이의 혼합물); 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 폴리비닐 피롤리돈, 전분, 개질 전분, 말토덱스트린 및 이의 혼합물 및 특히 미정질 셀룰로스, 말토덱스트린 및 전분을 포함하는 통상의 건조 결합제; 아스파르탐, 아세설팜 칼륨, 수크랄로스 및 사카린을 포함하는 감미제; 붕해제, 예를 들어, 미정질 셀룰로스, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교 폴리비닐피롤리돈, 가교 카복시메틸셀룰로스; 방부제, 풍미제, 산화제, 항산화제, 활택제, 계면활성제 및 착색제를 포함하는 충전제를 포함하나 이에 국한되지 않는다.

본 발명의 입자를 포함하는 정제는 당해 분야에 공지된 임의 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 보다 구체적으로는, 이들 정제는 맛 차폐되고 촉감 차폐된 입자, 촉감 차폐된 입자의 혼합물 또는 이들과 당해 분야에 공지된 통상의 정제 부형제의 배합물을 포함할 수 있다.

통상적인 정제의 제조방법은 직접 압축(" 건식 혼합"), 건식 과립화 후의 압축 및 습식 과립화 후의 건조 및 압축을 포함한다. 기타 방법은 칠소네이터(chilsonator) 또는 드롭 롤러와 같은 압착 롤러 기술 또는 성형, 주조 또는 압출성형 기술의 사용을 포함한다. 상기 모든 방법은 당해 분야에 익히 공지되어 있으며, 본원에서 참조로 인용되는 예를 들어 다음 문헌[참조 문헌: Lachman et al., " The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, " Chapter 11, (3rd Ed. 1986)]에 상세히 기술되어 있다. 바람직하게는, 정제는 맛 차폐되고 촉감 차폐된 입자 및 촉감 차폐된 입자 또는 이의 배합물의 혼합물을 직접 압착하는 것과 관련된 직접 압축 방법으로 제조할 수 있다. 혼합 후, 예비측정된 용적의 입자를 충전 위치와 압착 위치 사이의 " 다이 테이블" 의 부분으로서 지속적으로 회전하는 회전 정제 프레스의 다이 중공내로 충전시킨다. 입자를 상단 펀치 및 하단 펀치 사이에서 사출 위치로 압착시키는데, 이때 수득되는 정제는 하단 펀치에 의해 다이 중공으로부터 가압되고 정지된 " 탈착(take-off)" 바에 의해 사출 슈트로 도입된다.

츄잉 정제가 바람직한 양태에서, 입자 압축의 정도는 수득되는 정제가 비교적 경질, 즉 이들 정제가 평방 센티미터당 약 15킬로파운드(kp/cm^2)이하, 예를 들어, 약 1kp/cm^2 내지 약 10kp/cm^2 또는 약 2kp/cm^2 내지 약 6kp/cm^2 의 경도를 갖도록 조절한다. " 경도" 는 당해 분야에서 통상의 약제학적 경도 시험 장비(예: Schleuniger Hardness Tester)를 사용하여 측정한 바와 같은 직경 파괴 강도를 기술하는 용어이다. 상이한 크기의 정제에 대하여 수치를 비교하기 위해, 파괴 강도는 파괴 면적(이는 정제 직경×두께로 근사화할 수 있다)으로 규격화한다. kp/cm^2 로 표현되는 이러한 규격화 수치는 때때로 당해 분야에서 정제 인장 강도로서 언급한다. 정제 경도의 일반적 논의는 리버만 등의 문헌[참조 문헌: Leiberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, Volume 2. 2ng., Marcel Dekker Inc., 1990. p p. 213 - 217, 327 - 329; 이후에는 " 리버만"]에서 확인된다.

활성 성분은, 경구 투여시 목적하는 치료 반응을 생성하는 양이며 당해 분야의 숙련가가 즉각 측정할 수 있는 치료적 유효량의 츄잉 정제중에 존재한다. 이러한 양의 측정시, 투여되는 특정 활성 성분, 활성 성분의 생체이용율 특징, 투여량 , 환자의 연령 및 체중 및 기타 요인을 고려해야 한다.

츄잉 정제는 예를 들어, 수용성 압축가능한 탄수화물(예: 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 말티톨, 자일리톨, 에리스리톨, 락토스 및 이의 혼합물); 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 폴리비닐 피롤리돈, 전분, 개질 전분 및 이의 혼합물, 및 특히 미정질 셀룰로스를 포함하는 통상의 건조 결합제; 아스파르탐, 아세설팜 칼륨, 수크랄로스 및 사카린을 포함하는 감미제; 붕해제, 예를 들어, 미정질 셀룰로스, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교 폴리비닐피롤리돈, 가교 카복시메틸셀룰로스; 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석 및 왁스를 포함하는 충전제와 같은 통상의 기타 성분을 포함할 수 있다. 츄잉 정제는 약제학적으로 허용되는 부가제, 즉 방부제, 향료, 산성화제, 항산화제, 활택제, 계면활성제 및 색소제를 포함할 수 있다.

본 발명에 따라서 제조된 텍스처 차폐된 입자는 텍스처 차폐 피복이 활성 물질의 용해를 방해하기 때문에 즉각 방출 적용에 유리하게 사용할 수 있다. 바람직하게는, 텍스처 차폐된 입자는 이들이 함유한 특정 활성 성분용의 USP 용해 규격을 충족시킨다. 활성 성분 아세타미노펜에 대한 바람직한 양태에서, 약 70% 이상의 활성 성분이 USP 용해 기구 II (USP Dissolutioin Apparatus II; 패들 방법)을 pH 5.8 포스페이트 완충제중에서 75rpm에서 사용하여 시험한 입자로부터 45분 이내에 방출된다. 활성 성분 이부프로펜에 대한 바람직한 양태에서, 약 70% 이상의 활성 성분이 USP 용해 기구 II(패들 방법)을 pH 7.2 포스페이트 완충제중에서 150rpm에서 사용하여 시험한 입자로부터 45분 이내에 방출된다.

본 발명의 특정 양태를 다음 실시예를 사용하여 설명한다. 본 발명은 이들 실시예에서 설명하는 구체적 한정에 국한되지 않으나, 첨부된 청구항의 범주에는 국한된다. 달리 언급하지 않는 한, 백분율 및 비율은 중량을 기준으로 한다.

실시예

실시예 1. 비교 츄잉 정제의 제조방법

하기 표 1에 기재되어 있는 성분을 플라스틱 백에 놓은 다음, 백을 100회 전화시켜 블렌딩한다.

[표 1]

츄잉 입자의 성분

성분명	사용량(mg/정제)
에틸셀룰로스 캅셀화된 아세트아미노펜*	274.7
아스파탐***	11.55
아세설팜 칼륨	5.78
시트르산	2.00
과립형 만니톨***	500
푸마르산****	20
미정질 셀룰로스***	77
오렌지 맛****	2

*는 전체 성분의 중량을 기준으로 하여, 에틸셀룰로스 피복층 5.5%로 둘러싸인 아세트아미노펜 코어 94.5중량%를 포함하는데, 유란드 아메리크(Eurand America)에서 시판중이다.

**는 상품명 " SUNETT" 로 훽스트 게엠베하(Hoechst GmbH)에서 시판중이다.

***는 상품명 " AVICEL PH101" 로 에프엠씨 코포레이션(FMC Corporation)에서 시판중이다.

****: 이들 성분은 용이하게 구입할 수 있으며, 문헌[참조: Handbook of Pharmaceutical Excipients(2 nd Ed. 1994)]에 기재되어 있는 공급자로부터 구입한다.

마그네슘 스테아레이트 5.78mg을 가한 다음, 생성된 혼합물은 백을 추가의 20회 전화시킴으로써 추가로 블렝딩한다.

이어서, 생성된 블렌드를 백으로부터 제거하고, 사각 엣지 정제 압형과 면한 19/32" 직경의 평면을 사용하여 40rpm에서 회전 정제압에서 압축시켜, 중량이 898.8mg이고 리버만(Lieberman)의 강도 시험으로 측정한 바와 같이 강도가 3.1kp이고 두께가 0.19 인치인 정제를 수득한다.

실시예 2. 감촉 차폐 입자의 제조방법

A. 감촉 차폐 피복액의 제조방법

감촉 차폐 피복액은 동량의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜 800을 고체 물질이 최종 용액의 10%를 나타내도록 에탄올 77%와 물 23%를 포함하는 용매중에서 아세설팜 칼륨(고체 1%)와 함께 분산시킴으로써 제조한다. 최종 용액의 성분은 하기 표 2에 기재되어 있다.

[표 2]

감촉 차폐된 피복액 조성

성분명	사용량(g)
에탄올**	604.72
정제수	177.89
하이드록시프로필메틸 셀룰로스*	43.05
폴리에틸렌 글리콜 8000***	43.05
아세설팜 칼륨**	0.87
총	869.58

*는 상품명 " PHARMACOAT 606" 으로 신 에츄(Shin Etsu)에서 시판중이다.

**는 상품명 " SUNETT" 로 훽스트 게엠베하에서 시판중이다.

***: 이들 성분은 용이하게 구입할 수 있으며, 문헌[참조: Handbook of Pharmaceutical Excipients(2nd Ed. 1994)]에 기재되어 있는 공급자로부터 구입한다.

B. 감촉 차폐 용액을 사용하여 활성 성분 피복

실시예 1로부터 캅셀화된 아세트아미노펜 개시 물질 1000g을 회전 유체 베드 피복기(Glatt GPCG-5)내로 충전시킨다. 분말 베드는 300rpm의 회전 속도 및 물의 0.65 인치의 공기 용적을 사용하여 이동시킨다. 감촉 차폐 피복액은 접선으로 배향된 노즐을 따라 1분당 30g의 속도로 입자상에 분무시킨다. 입구 공기 온도는 50℃이다. 용액 모두를 분무한 후에, 생성된 감촉 차폐된 피복 입자를 100rpm의 감소된 회전 속도에서 5분 동안 건조시킨다. 최종 건조된 뱃치는 1061g(수율: 97%)으로 칭량되었다. 감촉 차폐 피복 물질의 양은 전체 최종 감촉 차폐되고 맛 차폐된 피복 입자의 7중량%이다. 생성된 피복 입자의 평균 직경은 정규 분포 모델(R^2=0.984)에 따라 표준편차가 70마이크론인 380마이크론이다. 입자의 73.8%는 평균 직경이 300 내지 425마이크론이다.

실시예 3. 츄잉 정제의 제조방법

실시예 2(에틸셀룰로스 피복된 아세트아미노펜상에 7% 감촉 차폐된 과피복량의 HPMC/PEG 8000)로부터 피복된 입자는 아스파탐, 아세설팜 칼륨, 시트르산, 과립 만니톨, 푸마르산, 미정질 셀룰로스 및 100회 전화시켜 블렌딩된 향료와 블렌딩한다. 마그네슘 스테아레이트를 가하고, 혼합물을 20회 전화시킴으로써 추가로 블렝딩한다. 생성된 블렌드의 성분은 하기 표 3에 기재되어 있다.

[표 3]

츄잉 블렌드의 성분

성분명	사용량(mg/정제)
캅셀화되고 과피복된 아세트아미노펜(87.9% 활성)*	290.7
아스파탐***	11.55
아세설팜 칼륨**	5.78
시트르산***	2.00
만니톨***	500
미정질 셀룰로스***	77
푸마르산 NF****	20
오렌지 맛****	2
마그네슘 스테아레이트***	5.78
총	914.81

*는 실시예 2에서 제조한다.

**는 상품명 " SUNETT" 로 훽스트 게엠베하에서 시판중이다.

***: 이들 성분은 용이하게 구입할 수 있으며, 문헌[참조: Handbook of Pharmaceutical Excipients(2nd Ed. 1994)]에 기재되어 있는 공급자로부터 구입한다.

****는 상품명 " AVICEL PH101" 로 에프엠씨 코포레이션에서 시판중이다.

생성된 블렌드는 사각 엣지 정제 압형과 면한 19/32" 직경의 평면을 사용하여 40rpm에서 회전 정제압에서 압축시켜, 평균 중량이 914.8mg이고 리버만(Lieberman)의 강도 시험으로 측정한 바와 같이 정제 강도가 3.1kp이고 두께가 0.2 인치인 정제를 수득한다. USP 방법을 사용한 파쇄성은 3.3%이다.

실시예 4: 실시예 1 및 3으로부터 츄잉 정제의 평가

실시예 1 및 실시예 3 각각에서 제조한 정제는 맛, 감촉 및 용해를 근거로 하여 각각 개별적으로 평가된 패널리스트가 독립적으로 시식한다.

정제 둘다는 대부분의 패널리스트에 의해 아주 약간의 쓴맛이 있으면서 유사한 맛을 갖는 것으로 밝혀졌다. 실시예 1로부터의 정제는 " 약간" 내지 " 명백한" 범위로 모래가 들어있는 것처럼 인지되며, 표면이 거친것으로 밝혀졌다. 대조적으로, 실시예 3에 따라 제조된 본 발명의 " 감촉 차폐된" 입자는 모래가 들어있는 것같지 않으며, 부드러운 감촉 및 " 우수한 사그라짐" 이 있다, 즉 정제가 필요한 최소의 츄잉을 가지면서 구강으로부터 신속하게 제거된다고 밝혀졌다.

실시예 1 및 실시예 3으로부터의 정제는 또한 75rpm에서 pH 5.8의 인산 완충액에서 USP 패들 방법(장치 II)을 사용하여 용해를 평가된다. 아세트아미노펜 활성 성분의 100%는 실시예 1 및 실시예 3의 정제로부터 45분내에 방출된다.

당해 실시예는, 비록 본 발명의 감촉 차폐된 과피복 정제가 선행 기술의 정제의 맛과 비슷할지라도, 전자는 더 부드러우며 모래가 덜 들어있는 것 같음을 나타낸다. 그 결과, 감촉 차폐된 과피복 정제는 츄잉 정제 형태에 보다 적합하다.

발명의 효과

본 발명을 통해, 섭취 동안 약제 입자의 감촉 또는 맛 및 감촉 모두를 효과적으로 차폐시킬 수 있는 감촉 차폐된 입자가 제공된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(a) 활성 성분을 함유하는 코어,

(b) 코어를 실질적으로 피복하는 맛 차폐제로 구성된 제1 피복층 및

(c) 제1 피복층 표면상의, (i) 박막 형성 중합체 및 (ii) 항-그릿제로 구성된 제2 피복층을 포함하는, 감촉 차폐된 입자.

청구항 2.

제1항에 있어서, 제2 피복층이 제1피복층을 실질적으로 피복하는 입자.

청구항 3.

제1항에 있어서, 활성 성분이 비스테로이드계 소염제, 아세트아미노펜, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 클로르페니라민, 덱스트로메토르판, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 메클리진, 파모티딘, 로페라미드, 라니티딘, 시메티딘, 아스테미졸, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 세티리진, 제산제, 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 이들의 대사물 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 입자.

청구항 4.

제1항에 있어서, 맛 차폐제가 (a) 장용 중합체 및 (b) 불용성 박막 형성 중합체의 혼합물로 구성되어 있는 입자.

청구항 5.

제4항에 있어서, 장용 중합체가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 석시네이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 입자.

청구항 6.

제4항에 있어서, 불용성 박막 형성 중합체가 셀룰로즈 아세테이트, 에틸셀룰로즈 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 입자.

청구항 7.

제4항에 있어서, 제1 피복층 중의 장용 중합체 대 불용성 박막 형성 중합체의 중량비가 약 20:80 내지 약 80:20의 범위인 입자.

청구항 8.

제1항에 있어서, 특정 활성 성분을 함유하는 즉각 방출식 투여 제형에 대한 USP 용해 규격에 맞는 입자.

청구항 9.

제1항에 있어서, 박막 형성 중합체가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 및 나트륨 카복시 메틸 셀룰로즈, 전분, 알기네이트, 폴리비닐 알콜, 크산탄 검, 구아 검, 다당류, 펙틴, 젤라틴 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 입자.

청구항 10.

제1항에 있어서, 항-그릿제가 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 입자.

청구항 11.

제1항에 있어서, 제2 피복층이 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 구성되는 입자.

청구항 12.

제1항에 있어서, 제2 피복층 중의 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 10:90 내지 약 90:10의 범위인 입자.

청구항 13.

제1항에 있어서, 제2 피복층 중의 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 50:50인 입자.

청구항 14.

제1항의 입자로 구성된 정제.

청구항 15.

제1항의 입자로 구성된 츄잉 정제.

청구항 16.

제15항에 있어서, 제1 피복층이 실질적으로 가소제를 함유하지 않는, 츄잉 정제.

청구항 17.

제15항에 있어서, 활성 성분이 비스테로이드계 소염제, 아세트아미노펜, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 클로르페니라민, 덱스트로메토르판, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 메클리진, 파모티딘, 로페라미드, 라니티딘, 시메티딘, 아스테미졸, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 세티리진, 제산제, 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 이들의 대사물 및 이들의 혼합물인 츄잉 정제.

청구항 18.

제15항에 있어서, 특정 활성 성분을 함유하는 즉각 방출형 츄잉 정제에 대한 USP 용해 규격에 맞는 츄잉 정제.

청구항 19.

제15항에 있어서, 박막 형성 중합체가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 및 나트륨 카복시 메틸 셀룰로즈, 전분, 알기네이트, 폴리비닐 알콜, 크산탄 검, 구아 검, 다당류, 펙틴, 젤라틴 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 츄잉 정제.

청구항 20.

제15항에 있어서, 항-그릿제가 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 츄잉 정제.

청구항 21.

제15항에 있어서, 제2 피복층이 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 구성되는 츄잉 정제.

청구항 22.

제15항에 있어서, 제2 피복층 중의 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 10:90 내지 약 90:10의 범위인, 츄잉 정제.

청구항 23.

제1항의 입자로 구성된 신속 붕해성 정제.

청구항 24.

제23항에 있어서, 제1 피복층 또는 제2 피복층이 실질적으로 가소제를 함유하지 않는 신속 붕해성 정제.

청구항 25.

제23항에 있어서, 활성 성분이 비스테로이드계 소염제, 아세트아미노펜, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 클로르페니라민, 덱스트로메토르판, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 메클리진, 파모티딘, 로페라미드, 라니티딘, 시메티딘, 아스테미졸, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 세티리진, 제산제, 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 이들의 대사물 및 이들의 혼합물인 신속 붕해성 정제.

청구항 26.

제23항에 있어서, 특정 활성 성분을 함유하는 즉각 방출형 츄잉 정제에 대한 USP 용해 규격에 맞는 신속 붕해성 정제.

청구항 27.

제23항에 있어서, 박막 형성 중합체가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 및 나트륨 카복시 메틸 셀룰로즈, 전분, 알기네이트, 폴리비닐 알콜, 크산탄 검, 구아 검, 다당류, 펙틴, 젤라틴 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 신속 붕해성 정제.

청구항 28.

제23항에 있어서, 항-그릿제가 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신속 붕해성 정제.

청구항 29.

제23항에 있어서, 제2 피복층이 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 구성되는 신속 붕해성 정제.

청구항 30.

제23항에 있어서, 제2 피복층 중의 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 10:90 내지 약 90:10의 범위인 신속 붕해성 정제.

청구항 31.

(a) 활성 성분을 포함하는 입자 위에, 맛 차폐제를 포함하며 실질적으로 연속적인 제1 피복층을 도포하는 단계, 및

(b) 제1 피복층의 표면 위에, (1) 박막 형성 중합체 및 (2) 항-그릿제의 혼합물을 포함하는 제2 피복층을 도포하는 단계를 포함하는, 활성 성분을 포함하는 입자를 감촉 차폐하는 방법.

청구항 32.

제31항에 있어서, 활성 성분이 비스테로이드계 소염제, 아세트아미노펜, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 클로르페니라민, 덱스트로메토르판, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 메클리진, 파모티딘, 로페라미드, 라니티딘, 시메티딘, 아스테미졸, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 세티리진, 제산제, 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 이들의 대사물 및 이들의 혼합물인 방법.

청구항 33.

제31항에 있어서, 박막 형성 중합체가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 및 나트륨 카복시 메틸 셀룰로즈, 전분, 알기네이트, 폴리비닐 알콜, 크산탄 검, 구아 검, 다당류, 펙틴, 젤라틴 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 34.

제31항에 있어서, 항-그릿제가 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 35.

제31항에 있어서, 제2 피복층이 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 구성되는 방법.

청구항 36.

제31항에 있어서, 제2 피복층 중의 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 10:90 내지 약 90:10의 범위인 방법.

청구항 37.

(a) 활성 성분을 함유하는 코어 및

(b)코어 표면상의, (i) 박막 형성 중합체 및 (ii) 항-그릿제로 구성된 감촉 차폐된 피복층을 포함하는 감촉 차폐된 입자.

청구항 38.

제37항에 있어서, 활성 성분이 비스테로이드계 소염제, 아세트아미노펜, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 클로르페니라민, 덱스트로메토르판, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 메클리진, 파모티딘, 로페라미드, 라니티딘, 시메티딘, 아스테미졸, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 세티리진, 제산제, 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 이들의 대사산물 또는 이들의 혼합물인 입자.

청구항 39.

제37항에 있어서, 특정 활성 성분을 함유하는 즉각 방출식 투여 제형에 대한 USP 용해 규격에 맞는 입자.

청구항 40.

제37항에 있어서, 박막 형성 중합체가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 및 나트륨 카복시 메틸 셀룰로즈, 전분, 알기네이트, 폴리비닐 알콜, 크산탄 검, 구아 검, 다당류, 펙틴, 젤라틴 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 입자.

청구항 41.

제37항에 있어서, 항-그릿제가 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 입자.

청구항 42.

제37항에 있어서, 감촉 차폐된 피복층이 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 구성되는 입자.

청구항 43.

제37항에 있어서, 감촉 차폐된 피복층 중의 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 10:90 내지 약 90:10의 범위내인 입자.

청구항 44.

제37항에 있어서, 감촉 차폐된 피복층 중의 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 50:50인 입자.

청구항 45.

제37항에 따르는 입자로 구성된 정제.

청구항 46.

제37항에 따르는 입자로 구성된 츄잉 정제.

청구항 47.

제46항에 있어서, 활성 성분이 비스테로이드계 소염제, 아세트아미노펜, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 클로르페니라민, 덱스트로메토르판, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 메클리진, 파모티딘, 로페라미드, 라니티딘, 시메티딘, 아스테미졸, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 세티리진, 제산제, 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 이들의 대사산물 또는 이들의 혼합물인 츄잉 정제.

청구항 48.

제46항에 있어서, 박막 형성 중합체가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 및 나트륨 카복시 메틸 셀룰로즈, 전분, 알기네이트, 폴리비닐 알콜, 크산탄 검, 구아 검, 다당류, 펙틴, 젤라틴 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 츄잉 정제.

청구항 49.

제46항에 있어서, 항-그릿제가 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 츄잉 정제.

청구항 50.

제46항에 있어서, 감촉 차폐된 피복층이 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 구성되는 츄잉 정제.

청구항 51.

제46항에 있어서, 감촉 차폐된 피복층 중의 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 10:90 내지 약 90:10의 범위내인 츄잉 정제.

청구항 52.

제37항에 따르는 입자로 구성된 신속 붕해성 정제.

청구항 53.

제52항에 있어서, 활성 성분이 비스테로이드계 소염제, 아세트아미노펜, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 클로르페니라민, 덱스트로메토르판, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 메클리진, 파모티딘, 로페라미드, 라니티딘, 시메티딘, 아스테미졸, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 세티리진, 제산제, 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 이들의 대사산물 또는 이들의 혼합물인 신속 붕해성 정제.

청구항 54.

제52항에 있어서, 박막 형성 중합체가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 및 나트륨 카복시 메틸 셀룰로즈, 전분, 알기네이트, 폴리비닐 알콜, 크산탄 검, 구아 검, 다당류, 펙틴, 젤라틴 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신속 붕해성 정제.

청구항 55.

제52항에 있어서, 항-그릿제가 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신속 붕해성 정제.

청구항 56.

제52항에 있어서, 감촉 차폐된 피복층이 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 구성되는 신속 붕해성 정제.

청구항 57.

제52항에 있어서, 감촉 차폐된 피복층 중의 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 10:90 내지 약 90:10의 범위내인 신속 붕해성 정제.

청구항 58.

(a) 활성 성분 위에, (1) 박막 형성 중합체 및 (2) 항-그릿제의 혼합물을 포함하는 피복층을 도포함을 포함하는, 활성 성분을 포함하는 입자의 감촉 차폐 방법.

청구항 59.

제58항에 있어서, 활성 성분이 비스테로이드계 소염제, 아세트아미노펜, 슈도에페드린, 페닐프로판올아민, 클로르페니라민, 덱스트로메토르판, 디펜하이드라민, 디멘하이드리네이트, 메클리진, 파모티딘, 로페라미드, 라니티딘, 시메티딘, 아스테미졸, 로라타딘, 데스로라타딘, 펙소페나딘, 세티리진, 제산제, 약제학적으로 허용되는 이들의 염, 이들의 대사산물 또는 이들의 혼합물인 방법.

청구항 60.

제58항에 있어서, 박막 형성 중합체가 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 및 나트륨 카복시 메틸 셀룰로즈, 전분, 알기네이트, 폴리비닐 알콜, 크산탄 검, 구아 검, 다당류, 펙틴, 젤라틴 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 61.

제58항에 있어서, 항-그릿제가 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 62.

제58항에 있어서, 피복층이 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 구성되는 방법.

청구항 63.

제58항에 있어서, 감촉 차폐된 피복층 중의 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 10:90 내지 약 90:10의 범위내인 방법.

청구항 64.

제37항에 있어서, 감촉 차폐된 피복층이 실질적으로 코어를 피복하는 입자.

청구항 65.

제64항에 따르는 입자를 포함하는 정제.

청구항 66.

제58항에 있어서, 피복층이 실질적으로 연속적인 방법.

청구항 67.

(a) 활성 성분;

(b) 박막 형성 중합체 및

(c) 항-그릿제로 구성된 매트릭스[여기서, 박막 형성 중합체 및 항-그릿제는 활성 성분을 감촉 차폐하기에 유효량으로 입자의 표면에 노출된다]를 포함하는 감촉 차폐된 입자.

청구항 68.

제67항에 있어서, 입자의 평균 직경이 약 50 내지 약 500μ인 입자.

청구항 69.

제67항에 있어서, 박막 형성 중합체 대 항-그릿제의 중량비가 약 10:90 내지 약 90:10인 입자.

청구항 70.

제67항에 있어서, 박막 형성 중합체 및 항-그릿제가 함께 감촉 차폐된 입자의 중량을 기준으로 하여 약 25 내지 약 90%의 양으로 존재하는 입자.

청구항 71.

제67항에 있어서, 활성 성분, 박막 형성 중합체 및 항-그릿제를 포함하는 혼합물을 분무 건조시킴으로써 제조되는 입자.

청구항 72.

(a) 활성 성분을 감촉 차폐하기에 유효량으로 함께 존재하는 박막 형성 중합체 및 항-그릿제 및

(b) 활성 성분을 포함하는 혼합물을 분무 건조시킴을 포함하는, 활성 성분을 포함하는 감촉 차폐된 입자의 제조방법.