(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0141474
(43) 공개일자 2013년12월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 9/26* (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7008136
(22) 출원일자(국제) 2011년04월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년03월29일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2011/058919
(87) 국제공개번호 WO 2012/029348
국제공개일자 2012년03월08일
(30) 우선권주장
JP-P-2010-194755 2010년08월31일 일본(JP)

(71) 출원인
교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤
일본 도쿄도 찌요다꾸 오떼마찌 1쪼메 6-1
(72) 발명자
미야모토, 유지
일본 100-8185 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1초메 6반지 1고 교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤 혼샤 내
도쿠다, 다쿠야
일본 100-8185 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1초메 6반지 1고 교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤 혼샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 과립 및 구강내 붕괴정**

(57) 요 약

본 발명의 목적은, 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 산제나 과립제, 구강내 붕괴정 등에 있어서, 구강 내에서 쓴맛을 억제하는 것과, 위 내에서 용출성을 우수하게 하는 것을 양립시킨 산제나 과립제 및 구강내 붕괴정 등을 제공하는 데에 있다. 본 발명은 (a) 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자 및 (b) 상기 코어 입자를 피복하는 마스킹 피막을 포함하여 이루어지는 약물 함유 과립으로서, 상기 마스킹 피막이, 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 등에서 선택된 하나 이상의 중합체, 및 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 마스킹 피막인 것을 특징으로 하는 약물 함유 과립, 및 상기 약물 함유 과립을 포함하는 구강내 붕괴정 등을 제공한다.

(72) 발명자

오타, 모토히로

일본 100-8185 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1초메 6 반지 1고 교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤 혼샤 내

이시카와, 야스히로

일본 100-8185 도쿄도 치요다쿠 오테마치 1초메 6 반지 1고 교와 핫꼬 기린 가부시키가이샤 혼샤 내

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자 및 (b) 상기 코어 입자를 피복하는 마스킹 피막을 포함하여 이루어지는 약물 함유 과립이며,

상기 마스킹 피막이, 상기 피막의 20 내지 70중량%의 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 및

상기 중합체에 대하여 40 내지 250중량%의 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 마스킹 피막인 것을 특징으로 하는 약물 함유 과립.

청구항 2

(a) 쓴맛을 나타내는 약물로서, 시나칼세트, 토피라메이트 또는 올로파타딘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 코어 입자 및 (b) 상기 코어 입자를 피복하는 마스킹 피막을 포함하여 이루어지는 약물 함유 과립이며,

상기 마스킹 피막이, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 및

D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 마스킹 피막인 것을 특징으로 하는 약물 함유 과립.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 코어 입자가, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제 및 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체를 함유하는 코어 입자인 약물 함유 과립.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 중량 평균 입경이 100 내지 300㎛인 약물 함유 과립.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 약물 함유 과립과, 상기 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하지 않은 구강내 붕괴정용 분말을 함유하여 이루어지는 구강내 붕괴정.

청구항 6

(a) 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자 및 (b) 상기 코어 입자를 피복하는 마스킹 피막을 포함하여 이루어지는 약물 함유 과립의 제조 방법이며,

상기 코어 입자를 제조하는 공정, 및

얻어진 코어 입자에, 얻어지는 마스킹 피막의 20 내지 70중량%의 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 및

상기 중합체에 대하여 40 내지 250중량%의 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 코팅액을 코팅하여 마스킹 피막을 실시하는 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 함유 과립의 제조 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자를 제조하는 공정이, 쓴맛을 나타내는 약물 및 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를,

메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체를 함유하는 결합액으로 조립하는 공정인 약물 함유 과립의 제조 방법.

청구항 8

(a) 쓴맛을 나타내는 약물로서, 시나칼세트, 토피라메이트 또는 올로파타딘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 코어 입자 및 (b) 상기 코어 입자를 피복하는 마스킹 피막을 포함하여 이루어지는 약물 함유 과립의 제조 방법이며,

상기 코어 입자를 제조하는 공정, 및

얻어진 코어 입자에, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 및 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 코팅액을 코팅하여 마스킹 피막을 실시하는 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 함유 과립의 제조 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 코어 입자를 제조하는 공정이, 시나칼세트, 토피라메이트 또는 올로파타딘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를,

메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체를 함유하는 결합액으로 조립하는 공정인 약물 함유 과립의 제조 방법.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 입자의 중량 평균 입경을 75 내지 150㎛로 하는 약물 함유 과립의 제조 방법.

청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항의 제조 방법에 의해 얻어진 약물 함유 과립과, 상기 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하지 않은 구강내 붕괴정용 분말을 혼합하는 공정, 및

얻어진 혼합 분체를 압축 형성하는 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강내 붕괴정의 제조 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 과립 및 구강내 붕괴정, 및 그의 제조 방법 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 종래의 정제나 캡슐제와 같은 경구 고형 의약품은, 고령자에게 있어서 연하 능력의 저하로 인해 복용이 곤란한 경우가 있다. 또한 연하 능력이 낮은 소아에게 있어서도 마찬가지다. 그와 같은 고령자나 소아에게 적합한 제형으로서 산제나 과립제가 있다. 또한 최근에, 구강 내에서 빠르게 용해 또는 붕괴하는 구강내 붕괴정의 개발이 요망되고 있다.

[0003] 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 경우, 산제나 과립제 및 구강내 붕괴정은, 구강내에서 빠르게 약물이 용출되어 쓴맛이 생겨 복용이 곤란한 경우가 있다. 일반적으로, 쓴맛은 소량이라도 느끼기 쉽기 때문에, 약물의 용출을 억제하여 쓴맛을 막기 위해서는, 구강 내에서의 약물의 용출량을 매우 미량으로 할 필요가 있다. 그러나, 산제나 과립제 및 구강내 붕괴정에 있어서, 약물의 용출을 억제하는 방도를 강구하면, 구강 내에서의 용출량을 억제하는 것뿐만 아니라, 위·소장 내에서의 용출량까지도 억제되어, 약물의 치료 효과에 악영향을 미칠 우려가 있다.

[0004] 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 산제나 과립제 및 구강내 붕괴정에 있어서, 구강 내에서의 쓴맛을 억제하고

(구강 내에서의 용출량을 억제함), 또한 위 내에서 용출성을 좋게 하는 시도로서, 특허문헌 1 내지 3에 기재된 것 등이 있다. 특허문헌 1 및 특허문헌 2에는, 약물의 불쾌한 맛을 감소시키기 위해서 장용성 필름 기제 등의 필름 기제로 약물을 피복하는 것, 또한, 장용성 필름 기제에 응집 방지제와 붕괴제를 병용하는 것이 기재되어 있다.

[0005] 또한, 특허문헌 3에는, 염기성 또는 산성의 주약 입자가 수불용성의 코팅막으로 피복되어 이루어지는 주약 입자이며, 수불용성의 코팅막 내부에, 염기성의 주약에 대하여 산성 물질이, 산성의 주약에 대하여 염기성 물질이 함유되어 이루어지는 주약 입자 및 이것을 이용한 구강내 붕괴정이 기재되어 있고, 또한, 상기 코팅제에는, 필요에 따라서 가소제, 감미료, 분산 안정제, 부형제, 활택제 등의 해당 분야에 공지된 첨가제를 첨가해도 되는 것으로 기재되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 일본 특허 공개 제2007-063263호 공보

(특허문헌 0002) 일본 특허 공개 제2008-214334호 공보

(특허문헌 0003) 일본 특허 공개 제2008-260712호 공보

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은, 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 산제나 과립제, 구강내 붕괴정 등에 있어서, 구강 내에서 쓴맛을 억제하는(구강 내에서의 용출량을 억제하는) 것과, 위 내에서 용출성을 우수하게 하는 것을 양립시킨 산제나 과립제 및 구강내 붕괴정 등을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 이하의 (1) 내지 (11)에 관한 것이다.

[0009] (1) (a) 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자 및 (b) 상기 코어 입자를 피복하는 마스킹 피막을 포함하여 이루어지는 약물 함유 과립이며,

[0010] 상기 마스킹 피막이, 상기 피막의 20 내지 70중량%의 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 및

[0011] 상기 중합체에 대하여 40 내지 250중량%의 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 마스킹 피막인 것을 특징으로 하는 약물 함유 과립.

[0012] (2) (a) 쓴맛을 나타내는 약물로서, 시나칼세트, 토피라메이트 또는 올로파타딘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 코어 입자 및 (b) 상기 코어 입자를 피복하는 마스킹 피막을 포함하여 이루어지는 약물 함유 과립이며,

[0013] 상기 마스킹 피막이, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 및

[0014] D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 마스킹 피막인 것을 특징으로 하는 약물 함유 과립.

[0015] (3) 상기 코어 입자가, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제 및 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체를 함유하는 코어 입자인, 상기 (1) 또는 (2)에 기재된 약물 함유 과립.

[0016] (4) 중량 평균 입경이 100 내지 350㎛인, 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 한 항에 기재된 약물 함유 과립.

[0017] (5) 상기 (1) 내지 (4) 중 어느 한 항에 기재된 약물 함유 과립과, 상기 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하지 않는 구강내 붕괴정용 분말을 함유하여 이루어지는 구강내 붕괴정.

[0018] (6) (a) 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자 및 (b) 상기 코어 입자를 피복하는 마스킹 피막을 포함하여 이루어지는 약물 함유 과립의 제조 방법이며,

[0019] 상기 코어 입자를 제조하는 공정, 및

[0020] 얻어진 코어 입자에, 얻어지는 마스킹 피막의 20 내지 70중량%의 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 및

[0021] 상기 중합체에 대하여 40 내지 250중량%의 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 코팅액을 코팅하여 마스킹 피막을 실시하는 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 함유 과립의 제조 방법.

[0022] (7) 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자를 제조하는 공정이, 쓴맛을 나타내는 약물 및 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를,

[0023] 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체를 함유하는 결합액으로 조립하는 공정인, 상기 (6)에 기재된 약물 함유 과립의 제조 방법.

[0024] (8) (a) 쓴맛을 나타내는 약물로서, 시나칼세트, 토피라메이트 또는 올로파타딘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 코어 입자 및 (b) 상기 코어 입자를 피복하는 마스킹 피막을 포함하여 이루어지는 약물 함유 과립의 제조 방법이며,

[0025] 상기 코어 입자를 제조하는 공정, 및

[0026] 얻어진 코어 입자에, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 및 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 코팅액을 코팅하여 마스킹 피막을 실시하는 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 함유 과립의 제조 방법.

[0027] (9) 코어 입자를 제조하는 공정이, 시나칼세트, 토피라메이트 또는 올로파타딘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를,

[0028] 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체를 함유하는 결합액으로 조립하는 공정인, 상기 (8)에 기재된 약물 함유 과립의 제조 방법.

[0029] (10) 코어 입자의 중량 평균 입경을 75 내지 150㎛로 하는, 상기 (6) 내지 (9) 중 어느 한 항에 기재된 약물 함유 과립의 제조 방법.

[0030] (11) 상기 (6) 내지 (10) 중 어느 한 항에 기재된 제조 방법에 의해서 얻어진 약물 함유 과립과, 상기 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하지 않는 구강내 붕괴정용 분말을 혼합하는 공정, 및

[0031] 얻어진 혼합 분체를 압축 형성하는 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강내 붕괴정의 제조 방법.

발명의 효과

[0032] 본 발명에 의해, 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 산제나 과립제 및 구강내 붕괴정에 있어서, 구강 내에서 쓴맛을 억제하는(구강 내에서의 용출량을 억제하는) 것과, 위 내에서 용출성을 우수하게 하는 것을 양립시킨 산제나 과립제 및 구강내 붕괴정 등을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 실시예 1 내지 3, 및 비교예 1에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립에 대한 용출 시험 결과이다. 횡축은 샘플링 시간, 종축은 용출률을 나타낸다. □는 실시예 1, ●는 실시예 2, ■는 실시예 3, ○는 비교예 1을 나타낸다.

도 2는 실시예 1 내지 3, 및 비교예 1에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립에 대한 용출 시험 결과이다. 횡

축은 샘플링 시간, 종축은 용출률을 나타낸다. □는 실시예 1, ●는 실시예 2, ■는 실시예 3, ○는 비교예 1을 나타낸다.

도 3은 실시예 4 내지 6, 및 비교예 2에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립에 대한 용출 시험 결과이다. 횡축은 샘플링 시간, 종축은 용출률을 나타낸다. □는 실시예 4, ●는 실시예 5, ■는 실시예 6, ○는 비교예 2를 나타낸다.

도 4는 실시예 4 내지 6, 및 비교예 2에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립에 대한 용출 시험 결과이다. 횡축은 샘플링 시간, 종축은 용출률을 나타낸다. □는 실시예 4, ●는 실시예 5, ■는 실시예 6, ○는 비교예 2를 나타낸다.

도 5는 실시예 8에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정에 대한 용출 시험 결과이다. 횡축은 샘플링 시간, 종축은 용출률을 나타낸다.

도 6은 실시예 8에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정에 대한 용출 시험 결과이다. 횡축은 샘플링 시간, 종축은 용출률을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명의 약물 함유 과립은, (a) 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자 및 (b) 상기 코어 입자를 피복하는 마스킹 피막을 포함하여 이루어진다.

[0035] 본 발명에서의 쓴맛을 나타내는 약물로는, 쓴맛을 나타내는 약물이면 특별히 제한되는 것이 아니지만, 바람직하게는, 구강 내에서의 쓴맛을 억제하기 위해서, 구강 내에서의 약물 용출량을 1회 투여량의 40% 이하, 보다 바람직하게는 30% 이하, 더욱 바람직하게는 25% 이하로 하는 것이 필요한 약물을 들 수 있다. 구강 내에서의 약물 용출량은, 산제나 과립제, 구강내 붕괴정 등을 섭취한 후, 구강 내에 체류하고 있는 시간, 예를 들면 30초 이내에, 구강 내에 용출되는 약물의 양을 의미한다. 예를 들면, 일본 약전 15(일본 약전)에 기재된 용출 시험법 제2법(회전 패들법)에 따른, 시험액으로서 물 900mL를 이용한, 37℃, 50rpm의 조건하에서의 용출 시험, 또는, 구강 내에서의 약물 용출량을 시뮬레이트한 시험관내 시험인 주사통 정도립법(정제 1정을 주사통에 넣고, 물 5mL를 가하여, 10초간에 1회의 속도로 정립 및 도립을 반복하는, 나카무라 야스히코, "불쾌한 맛의 마스킹 기술과 서방 제제에 관한 연구", "팜테크 재팬(PHARM TECH JAPAN)", 2005년, 21권, 5호, p.163-169 참조)을 행한 경우에, 시험 개시 후 30초 이내의 약물 용출량이, 1회 투여량의 40% 이하, 보다 바람직하게는 30% 이하, 더욱 바람직하게는 25% 이하인 것을 의미한다.

[0036] 또한, 본 발명에서의 쓴맛은, 미각으로서의 신맛, 짠맛, 쓴맛, 매운맛, 떫은맛, 자극맛, 알칼리맛, 금속맛 등을 포함하며, 약물을 섭취함에 있어서 방해가 되는 맛 또는 자극을 포함한다.

[0037] 본 발명에서의 쓴맛을 나타내는 약물로는, 구체적으로는, 시나칼세트, 토피라메이트, 올로파타딘 등 및 이들의 약학적으로 허용되는 염 등을 들 수 있다.

[0038] 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들면 약학적으로 허용되는 산 부가염, 금속염, 암모늄염, 유기 아민 부가염, 아미노산 부가염 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 산 부가염으로는, 예를 들면 염산염, 브롬화수소산염, 질산염, 황산염, 인산염 등의 무기산염, 예를 들면 아세트산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 시트르산염 등의 유기산염을 들 수 있고, 약학적으로 허용되는 금속염으로는, 예를 들면 리튬염, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 예를 들면 마그네슘염, 칼슘염 등의 알칼리토류 금속염, 알루미늄염, 아연염을 들 수 있고, 약학적으로 허용되는 암모늄염으로는, 예를 들면 암모늄, 테트라메틸암모늄 등의 염을 들 수 있고, 약학적으로 허용되는 유기 아민 부가염으로는, 예를 들면 모르폴린, 피페리딘 등의 부가염을 들 수 있고, 약학적으로 허용되는 아미노산 부가염으로는, 예를 들면 리신, 글리신, 페닐알라닌, 아스파라긴산, 글루탐산 등의 부가염을 들 수 있다.

[0039] 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자는, 쓴맛을 나타내는 약물을, 상기 코어 입자의 0.5 내지 80중량% 함유하는 것이 바람직하고, 1 내지 50중량% 함유하는 것이 보다 바람직하고, 2 내지 30중량% 함유하는 것이 더욱 바람직하고, 5 내지 20중량% 함유하는 것이 가장 바람직하다. 또한, 쓴맛을 나타내는 약물의 입경은, 부피 평균 입경으로 2 내지 150㎛인 것이 바람직하고, 15 내지 100㎛인 것이 보다 바람직하고, 25 내지 50㎛인 것이 더욱 바람직하다. 본 발명에서 부피 평균 입경은, 예를 들면 현미경법 또는 레이저법으로 정(定) 방향 직경을 측정하고, 측정된 각각의 수치를 구형 입자의 직경이라 간주하여 부피 평균 입경을 계산함으로써 구하면 된다.

[0040] 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자는, 쓴맛을 나타내는 약물 외에, 일반적인 첨가제를 포함할 수도 있는데, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제 및 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체를 함유하는 것이 바람직하고, D-만니톨, 젖당 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체를 함유하는 것이 보다 바람직하고, D-만니톨 및 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체를 함유하는 것이 가장 바람직하다. 본 발명에서, 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자에, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제 및 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체를 함유하는 것은, 구강 내에서 쓴맛을 억제하는(구강 내에서의 용출량을 억제하는) 것과 위 내에서 용출성을 우수하게 하는 것을 보다 우수하게 한다는 점에서 바람직하다.

[0041] 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자는, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제, 바람직하게는 D-만니톨, 젖당 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제, 보다 바람직하게는 D-만니톨을 20 내지 95중량%, 보다 바람직하게는 40 내지 90중량%, 더욱 바람직하게는 60 내지 85중량% 함유하는 것이 바람직하다.

[0042] 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자는, 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 바람직하게는 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 보다 바람직하게는 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체를 0.01 내지 50중량%, 보다 바람직하게는 0.1 내지 20중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 10중량% 함유하는 것이 바람직하다.

[0043] 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자는, 쓴맛을 나타내는 약물, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제 및 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체 외에, 다른 약물 및/또는 다른 첨가제를 함유할 수도 있다.

[0044] 다른 첨가제로는, 일반적인 고형 제제에 있어서, 예를 들면 부형제, 붕괴제, 결합제, 활택제 등의 용도로 이용되는 것을 들 수 있다.

[0045] 다른 첨가제로서의 부형제로는, 예를 들면 당(예를 들면 백당, 말토오스 등), 당 알코올(예를 들면 소르비톨 등), 전분(예를 들면 옥수수 전분, 쌀 전분, 밀가루 전분 등), 셀룰로오스(예를 들면 결정 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스 등), 난수용성 무기염(예를 들면 탈크, 경질 무수 규산 등) 등을 들 수 있으며, 이들을 단독으로 또는 2종 이상 이용할 수도 있다.

[0046] 다른 첨가제로서의 결합제로는, 예를 들면 셀룰로오스 유도체(예를 들면 메틸셀룰로오스, 카르멜로오스, 카르복시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등), 셀룰로오스(예를 들면 결정 셀룰로오스 등), 전분(예를 들면 알파화 전분 등), 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 풀루란, 덱스트린, 아라비아 고무, 젤라틴 등을 들 수 있으며, 이들을 단독으로 또는 2종 이상 이용할 수도 있다.

[0047] 다른 첨가제로서의 활택제로는, 예를 들면 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 경화유, 자당 지방산에스테르, 폴리에틸렌글리콜 등을 들 수 있으며, 이들을 단독으로 또는 2종 이상 이용할 수도 있다.

[0048] 다른 첨가제로서의 붕괴제로는, 예를 들면 셀룰로오스 유도체(예를 들면 크로스카르멜로오스나트륨, 카르멜로오스나트륨, 카르멜로오스칼륨, 카르멜로오스칼슘, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 등), 전분(예를 들면 알파화 전분, 부분 알파화 전분 등), 전분 유도체(카르복시메틸스타치나트륨, 히드록시프로필스타치 등), 크로스포비돈, 벤토나이트 등을 들 수 있으며, 이들을 단독으로 또는 2종 이상 이용할 수도 있다. 또한, 본 발명에서의 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자는, 양호한 제조성 및/또는 빠른 약물 용출성을 나타내기 위해서, 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 크로스포비돈 등에서 선택되는 하나 이상의 붕괴제를 함유하는 것이 바람직하다. 또한, 안정성을 보다 우수하게 한다는 점에서, 토

피라메이트 및 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하여 이루어지는 코어 입자는, 크로스카르멜로오스나트륨 또는 카르멜로오스나트륨을 함유하는 것이 보다 바람직하고, 올로파타딘 및 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하여 이루어지는 코어 입자는, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 것이 보다 바람직하다.

[0049] 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자는, 붕괴제, 바람직하게는 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필스타치 및 크로스포비돈에서 선택되는 하나 이상의 붕괴제를 0.5 내지 50중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 25중량%, 더욱 바람직하게는 3 내지 15중량% 함유하는 것이 바람직하다.

[0050] 또한, 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자는, 색소, 차광제, 향료 등을 함유할 수도 있고, 색소, 차광제 또는 향료로는, 예를 들면, 산화티탄, 산화철(구체적으로는 황색 삼산화이철, 삼산화이철, 황산화철, 흑산화철 등), 산화아연, 산화규소, 적산화철, 카본 블랙, 약용탄, 황산바륨, 식용 황색 4호 알루미늄레이크, 식용 적색 2호, 식용 적색 3호, 식용 적색 102호, 구리클로로핀, 각종 향료 등을 들 수 있다.

[0051] 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자는, 구형, 원주형, 부정형 등 어떠한 형상이어도 좋지만, 본 발명에서의 코어 입자는, 예를 들면 유동층 조립으로 얻어지는 부정형의 입자이어도 양호하게 마스킹된다. 상기 코어 입자의 입경은, 중량 평균 입경으로 30 내지 500㎛인 것이 바람직하고, 50 내지 300㎛인 것이 보다 바람직하고, 75 내지 150㎛인 것이 더욱 바람직하다. 본 발명에서 중량 평균 입경은, 예를 들면 체 분리법으로 구하면 된다.

[0052] 마스킹 피막은, 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 바람직하게는 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 보다 바람직하게는 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체를 함유한다. 본 발명에서, 마스킹 피막에, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체를 함유하는 것은, 안정성을 보다 우수하게 한다는 점에서도 보다 바람직하다.

[0053] 본 발명에서, 메타크릴산 공중합체 S 및 메타크릴산 공중합체 L로는, 예를 들면 일본 약전 또는 일본 의약품 첨가물 규격에 수록된 것을 들 수 있다.

[0054] 본 발명에서의 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체란, 메타크릴산과 아크릴산에틸의 공중합 수지를 말하며, 예를 들면, 일본 의약품 첨가물 규격 건조 메타크릴산 공중합체 LD(유드라짓 L100-55(룀사) 등), 일본 의약품 첨가물 규격 메타크릴산 공중합체 LD(유드라짓 L30D-55(룀사) 등) 중의 메타크릴산과 아크릴산에틸의 공중합 수지 등을 들 수 있다.

[0055] 본 발명에서의 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체란, 아크릴산에틸과 메타크릴산메틸의 공중합 수지를 말하며, 예를 들면, 일본 의약품 첨가물 규격 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 분산액(유드라짓 NE30D(룀사) 등) 중의 아크릴산에틸과 메타크릴산메틸의 공중합 수지 등을 들 수 있다.

[0056] 본 발명에서의 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체란, 아크릴산에틸, 메타크릴산메틸 및 메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸의 공중합 수지를 말하며, 예를 들면, 일본 의약품 첨가물 규격 아미노아크릴메타크릴레이트 공중합체 RS(유드라짓 RS100(룀사), 유드라짓 RSPO(룀사), 유드라짓 RL100(룀사), 유드라짓 RLPO(룀사) 등), 아미노아크릴메타크릴레이트 공중합체 RS의 분산액(유드라짓 RL30D(룀사), 유드라짓 RS30D(룀사) 등) 중의 아크릴산에틸, 메타크릴산메틸 및 메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸의 공중합 수지 등을 들 수 있다.

[0057] 마스킹 피막은, 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 바람직하게는 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 보다 바람직하게는 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체를, 상기 피막의 바람직하게는 20 내지 70중량% 함유하고, 보다 바람직하게는 30 내지 60중량% 함유하며, 더욱 바람직하게는 40 내지 50중량% 함유한다.

[0058] 또한, 마스킹 피막은, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제, 바람직하게는 D-만니톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제, 보다 바람직하게 D-만니톨을 함유한다. 본 발명에서, 마스킹 피막이 D-만니톨을 함유하는 것은, 안정성을 보다 우수하게 한다는 점에서도 보다 바람직하다.

[0059] 본 발명에서, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨로는, 예를 들면 일본 약전 또는 일본 의약품 첨가물 규격에 수록된 것을 들 수 있다. 또한, 이들은 수화물(예를 들면, 젖당 수화물 등)도 포함한다.

[0060] 마스킹 피막은, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를, 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체의 중합체의 총량에 대하여 바람직하게는 40 내지 250중량% 함유하고, 보다 바람직하게는 60 내지 150중량% 함유하고, 더욱 바람직하게는 80 내지 120중량% 함유한다.

[0061] 또한, 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체, 및 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제의 총량이, 마스킹 피막의 50 내지 99중량%인 것이 바람직하고, 70 내지 98중량%인 것이 보다 바람직하고, 80 내지 95중량%인 것이 더욱 바람직하다.

[0062] 마스킹 피막은, 차광성을 나타내는 화합물을 함유할 수도 있고, 상기 화합물로는 예를 들면 차광성을 나타내는 금속 화합물, 규소 화합물, 유기 화합물, 착체 물질 등을 들 수 있고, 바람직하게는 산화티탄, 산화철(구체적으로는 황색 삼산화이철, 삼산화이철, 황산화철, 흑산화철 등), 산화아연, 산화규소, 적산화철, 카본 블랙, 약용탄, 황산바륨, 식용 황색 4호 알루미늄 레이크, 식용 적색 2호, 식용 적색 3호, 식용 적색 102호, 구리클로로핀 등을 들 수 있다.

[0063] 마스킹 피막은, 또한 예를 들면, 다른 코팅 기제, 가소제, 그 밖의 코팅제 등을 함유할 수도 있다.

[0064] 다른 코팅 기제로는, 예를 들면 위용성 필름 코팅 기제, 장용성 필름 코팅 기제, 서방성 필름 코팅 기제 등을 들 수 있고, 위용성 필름 코팅 기제로는, 예를 들면, 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트 등의 합성 고분자 등을 들 수 있고, 장용성 필름 코팅 기제로는, 예를 들면, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 셀락 등의 천연물 등을 들 수 있고, 서방성 필름 코팅 기제로는, 예를 들면, 에틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스계 고분자 등을 들 수 있고, 바람직하게는, 에틸셀룰로오스를 들 수 있다.

[0065] 가소제로는, 예를 들면 시트르산트리에틸, 중쇄 지방산 트리글리세리드, 프탈산디에틸, 프탈산디부틸, 트리아세틴, 부틸프탈릴부틸글리콜레이트, 글리세릴카프릴산에스테르 등의 에스테르; 글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 등의 알코올 등을 들 수 있다.

[0066] 그 밖의 코팅제로는, 예를 들면 탈크, 탄산칼슘, 카르나우바 왁스 등을 들 수 있다.

[0067] 마스킹 피막이, 또한 차광성을 나타내는 화합물, 다른 코팅 기제, 가소제, 그 밖의 코팅제 등을 함유하는 경우에는, 각각 일반적인 함유량으로 좋지만, 가능한 한 소량인 것이 바람직하다. 또한, 예를 들면, 에틸셀룰로오스는, 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체와, 에틸셀룰로오스와의 중량비로 1:4 내지 1:0, 바람직하게는 1:3 내지 3:1, 보다 바람직하게는 2:3 내지 3:2에 상당하는 양을 함유할 수도 있다.

[0068] 마스킹 피막은 1개의 층에 한하지 않고 복수의 층으로 형성되어 있을 수도 있다. 이 경우, 각 층에 이용하는 성분의 종류 및/또는 배합량을 바꾸어도 된다.

[0069] 마스킹 피막의 양은, 코어 입자에 대하여 맛 마스킹이 달성되는 두께가 될 정도의 충분한 양일 필요가 있는데, 과립의 입경에 따라 적절히 설정하면 되며, 예를 들면, 코어 입자의 중량 평균 입경이 75 내지 150㎛인 경우에는, 코어 입자의 15 내지 120중량%가 바람직하고, 20 내지 90중량%가 보다 바람직하고, 30 내지 70중량%가 더욱 바람직하다. 또한, 마스킹 피막의 양은, 빠른 위내 방출도 할 수 있는 양인 것이 바람직하다. 본 발명에서, 빠른 위내 방출이란, 예를 들면, 일본 약전에 기재된 용출 시험법 제2법(회전 패들법)에 따른, 시험액으로서 물 900mL를 이용한, 37℃, 50rpm의 조건하에서의 용출 시험에서, 바람직하게는 시험 개시 후 30분 이내의 약물 용출량이 75중량% 이상, 보다 바람직하게는 15분 이내의 약물 용출량이 75중량% 이상의 약물이 용출되는 것을 말한다.

[0070] 본 발명의 약물 함유 과립은, 구형, 원주형, 부정형 등 어떠한 형상이어도 좋다. 본 발명의 약물 함유 과립은,

그 크기에 따라서, 산제라고 불리는 것, 세립제라고 불리는 것(예를 들면 30호(500㎛)체를 통과하지 않는 것이 전체량의 10중량% 이하), 과립제라고 불리는 것 중 어느 것이든 좋으며, 본 발명의 약물 함유 과립의 입경은, 체 분리법으로 측정했을 때의 중량 평균 입경으로 75 내지 850㎛인 것이 바람직하고, 100 내지 500㎛인 것이 보다 바람직하고, 125 내지 350㎛인 것이 더욱 바람직하다.

[0071] 본 발명의 약물 함유 과립의 제조 방법으로는, 예를 들면, 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자를 제조하는 공정, 및 얻어진 코어 입자에, 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L 및 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체 및 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 코팅액을 코팅하여 마스킹 피막을 실시하는 공정을 포함하는 제조 방법을 들 수 있다.

[0072] 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자의 제조는, 예를 들면 습식 조립법, 건식 조립법 등에 의해 행할 수 있다. 습식 조립법으로는, 예를 들면, 압출 조립법(스크류 압출 조립 장치, 롤 압출식 조립 장치 등에 의함), 전동 조립법(회전 드럼형 조립 장치, 원심 전동 조립 장치 등에 의함), 유동층 조립법(유동층 조립 건조 장치, 전동 유동층 조립 장치, 교반 유동층 조립기 등에 의함), 교반 조립법(교반 조립 장치 등에 의함) 등을 들 수 있는데, 어느 경우든, 예를 들면 약물 및 첨가제를 혼합하여, 얻어진 혼합물에 용매 또는 결합제액을 첨가해서 조립하여, 얻어진 조립물을 건조하는 방법인 것이 바람직하다. 용매로는, 예를 들면 에탄올, 이소프로필알코올, 아세톤 등의 유기 용매, 물, 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 결합제액으로는, 예를 들면 에탄올, 이소프로필알코올, 아세톤 등의 유기 용매, 물, 이들의 혼합 용매 등에 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체 또는 결합제(다른 첨가제로서의 결합제와 동의)를 용해 또는 분산한 것을 들 수 있으며, 바람직하게는, (a) 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체에서 선택되는 하나 이상의 중합체가 용해되어 있는 유기 용매계의 액,

[0073] (b) 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택되는 하나 이상의 중합체를, 상기 중합체에 대하여 30 내지 100중량%의 시트르산트리에틸이 용해되어 있는 수계의 액에 현탁하여 얻어진 액,

[0074] (c) 일본 의약품 첨가물 규격 건조 메타크릴산 공중합체 LD 및/또는 일본 의약품 첨가물 규격 아미노아크릴메타크릴레이트 공중합체 RS를 물에 현탁하여 얻어진 액, 및

[0075] (d) 일본 의약품 첨가물 규격 메타크릴산 공중합체 LD 및/또는 일본 의약품 첨가물 규격 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 분산액에서 선택되는 하나 이상의 액을 들 수 있고,

[0076] 보다 바람직하게는, (c) 일본 의약품 첨가물 규격 건조 메타크릴산 공중합체 LD 및/또는 일본 의약품 첨가물 규격 아미노아크릴메타크릴레이트 공중합체 RS를 물에 현탁하여 얻어진 액, 및

[0077] (d) 일본 의약품 첨가물 규격 메타크릴산 공중합체 LD 및/또는 일본 의약품 첨가물 규격 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 분산액에서 선택되는 하나 이상의 액을 들 수 있고,

[0078] 더욱 바람직하게는, 일본 의약품 첨가물 규격 건조 메타크릴산 공중합체 LD를 물에 현탁하여 얻어진 액, 또는 일본 의약품 첨가물 규격 메타크릴산 공중합체 LD를 들 수 있다.

[0079] 건식 조립법으로는, 예를 들면 시판되고 있는 건식 조립기를 이용하여 플레이크를 제조하거나, 타정기에 의해 슬러그정을 제조하고, 얻어진 플레이크 또는 슬러그정을 시판되고 있는 해쇄기 또는 정립기로 파쇄함으로써 조립물을 얻는 파쇄 조립법 등을 들 수 있다.

[0080] 코어 입자의 제조는, 교반 조립법, 전동 조립법 또는 유동층 조립법으로 행하는 것이 보다 바람직하고, 교반 조립법으로 행하는 것이 더욱 바람직하다.

[0081] 또한, 바람직하게는 각각의 조립물은, 적절하게 분쇄 및/또는 체 분리함으로써 원하는 중량 평균 입경을 갖도록 할 수 있다.

[0082] 약물의 부피 평균 입경을 2 내지 150㎛로 하기 위해서는, 예를 들면, 조 결정을, 체에 의해 등급 분류하여, 부피 평균 입경이 2 내지 150㎛인 것을 얻어도 되지만, 조 결정을, 예를 들면 고속 회전밀, 롤러밀, 제트밀, 볼밀 등으로 분류되는 분쇄기, 바람직하게는 고속 회전밀로 분류되는 분쇄기를 이용해서 분쇄하여 부피 평균 입경이

15 내지 100㎛인 것을 얻는 것이 바람직하다. 고속 회전밀로 분류되는 분쇄기로는, 예를 들면 햄머밀, 핀밀, 케이지밀, 전단형밀, 임팩트밀, 에어로폴밀 등을 들 수 있고, 바람직하게는 햄머밀을 들 수 있다.

[0083] 또한, 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자의 제조 방법에 있어서, 쓴맛을 나타내는 약물과, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제를 혼합하는 공정을 포함하는 것이 바람직하다.

[0084] 또한, 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 코어 입자의 제조 방법에 있어서, 쓴맛을 나타내는 약물 및 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제에, 다른 약물 및/또는 다른 첨가제(상기와 동의)를 혼합하는 공정을 포함하는 것이 바람직하다.

[0085] 어느 혼합 공정에서든, 이용하는 혼합기에 제한은 없지만, 예를 들면 V형 혼합기, 콘형 혼합기, 수평 원통형 혼합기, 리본형 혼합기, 고속 교반형, 기류 교반형 등의 혼합 전용기로 혼합해도, 예를 들면 유동층 조립 건조기, 고속 교반 조립기 등의 조립기로 혼합해도 된다.

[0086] 얻어진 코어 입자에, 마스킹 피막을 실시하기 위해서는, 예를 들면, 종래 형의 빵형 코팅기, 통기식 코팅기, 유동층형 코팅 장치(유동층 조립 건조 장치 등), 전동 유동형 코팅 장치(전동 유동층 조립 장치, 교반 유동층 조립기 등), 원심 전동형 코팅 장치(원심 전동 조립 장치 등) 등을 이용한다.

[0087] 마스킹 피막의 각 구성 성분을, 예를 들면 에탄올, 이소프로필알코올, 아세톤 등의 유기 용매, 물, 이들의 혼합 용매 등에 용해 또는 현탁하여, 코팅액을 얻을 수 있는데, 마스킹 피막의 각 구성 성분을 물에 용해 또는 현탁하여, 수계의 코팅액으로 하는 것이 바람직하다.

[0088] 코팅액으로서 바람직하게는, (a) 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체에서 선택되는 하나 이상의 중합체가 용해되어 있는 유기 용매계의 액,

[0089] (b) 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택되는 하나 이상의 중합체를, 상기 중합체에 대하여 30 내지 100중량%의 시트르산트리에틸이 용해되어 있는 수계의 액에 현탁해서 얻어진 액,

[0090] (c) 일본 의약품 첨가물 규격 건조 메타크릴산 공중합체 LD 및/또는 일본 의약품 첨가물 규격 아미노아크릴메타크릴레이트 공중합체 RS를 물에 현탁해서 얻어진 액, 및

[0091] (d) 일본 의약품 첨가물 규격 메타크릴산 공중합체 LD 및/또는 일본 의약품 첨가물 규격 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 분산액에서 선택되는 하나 이상의 액을 들 수 있고,

[0092] 보다 바람직하게는, (c) 일본 의약품 첨가물 규격 건조 메타크릴산 공중합체 LD 및/또는 일본 의약품 첨가물 규격 아미노아크릴메타크릴레이트 공중합체 RS를 물에 현탁해서 얻어진 액, 및

[0093] (d) 일본 의약품 첨가물 규격 메타크릴산 공중합체 LD 및/또는 일본 의약품 첨가물 규격 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 분산액에서 선택되는 하나 이상의 액을 들 수 있고,

[0094] 더욱 바람직하게는, 일본 의약품 첨가물 규격 건조 메타크릴산 공중합체 LD를 물에 현탁해서 얻어진 액, 또는 일본 의약품 첨가물 규격 메타크릴산 공중합체 LD를 들 수 있다.

[0095] 또한, 코팅액은, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제, 바람직하게는 D-만니톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제, 보다 바람직하게 D-만니톨을 함유한다. 코팅액 중에서, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제는, 용해되어 있거나 현탁되어 있어도 상관없지만, 물에 용해되어 있는 것이 바람직하다. 유기 용매계의 액에 상기 부형제를 현탁시키는 경우에는, 상기 부형제의 수용액에 유기 용매를 가해 미세한 결정을 석출시켜, 현탁 상태로 하는 것이 바람직하다.

[0096] 또한, 본 발명은 본 발명의 약물 함유 과립과, 쓴맛을 나타내는 약물(상기와 동의)을 함유하지 않는 구강내 붕괴정용 분말을 함유하여 이루어지는 구강내 붕괴정도 제공한다.

[0097] 본 발명에서의 구강내 붕괴정용 분말로는, 일반적인 구강내 붕괴정을 제조하는 데 사용하는 것을 들 수 있으며, 예를 들면, 국제 공개 제97/47287호 공보, 국제 공개 제2005/004923호 공보, 일본 특허 공개 제2003-034655호 공보, 국제 공개 제2003/074085호 공보 등에 기재된, 공지된 구강내 붕괴정용 분말을 들 수 있고, 바람직하게는, 부피 평균 입경 30㎛ 이하의 당 알코올 또는 당류, 및 붕괴제를 함유하는 구강내 붕괴정용 분말

(국제 공개 제97/47287호 공보 참조), 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체를 함유하는 구강내 붕괴정용 분말(국제 공개 제2005/004923호 공보 참조) 등을 들 수 있다.

[0098] 본 발명에서의 구강내 붕괴정용 분말은, 당 및/또는 당 알코올을 함유하는 것이 바람직하고, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 물질을 함유하는 것이 보다 바람직하다. 구강내 붕괴정용 분말은, 당 및/또는 당 알코올, 바람직하게는 D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상, 보다 바람직하게는 D-만니톨, 젖당 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상, 더욱 바람직하고 D-만니톨을 50 내지 98중량%, 보다 바람직하게는 60 내지 98중량%, 더욱 바람직하게는 70 내지 98중량% 함유한다.

[0099] 당 및/또는 당 알코올은, 부피 평균 입경(상기와 동의)이 5 내지 150㎛인 것이 바람직하고, 10 내지 50㎛인 것이 보다 바람직하고, 15 내지 30㎛인 것이 더욱 바람직하다.

[0100] 또한, 구강내 붕괴정용 분말은, 당 및 당 알코올 이외의 첨가제를 함유할 수도 있고, 예를 들면, 전분, 전분 유도체, 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 난수용성 무기염(예를 들면 탈크, 경질 무수 규산, 함수 이산화규소, 메타규산알루민산나트륨, 규산칼슘, 인산칼슘 등), 결합제(예를 들면 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 풀루란, 덱스트린, 아라비아 고무, 젤라틴 등), 붕괴제(예를 들면 크로스포비돈, 벤토나이트 등), 활택제(스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 경화유, 자당 지방산에스테르, 폴리에틸렌글리콜, 라우릴황산나트륨 등), 감미제(예를 들면, 사카린나트륨, 글리시리진이칼륨, 아스파탐, 스테비아, 타우마틴 등), 산미료(예를 들면, 시트르산, 타르타르산, 말산 등), 항산화제(예를 들면, 토코페롤, 아스코르브산, 염산시스테인, L-아스코르브산스테아르산에스테르 등), 착색제(예를 들면, 산화티탄, 산화철(구체적으로는 황색 삼산화이철, 삼산화이철, 황산화철, 흑산화철 등), 산화아연, 산화규소, 적산화철, 카본 블랙, 약용탄, 황산바륨, 카라멜, 식용 황색 4호 알루미늄레이크, 식용 황색 5호, 식용 적색 2호, 식용 적색 3호, 식용 적색 102호, 구리클로로핀, 식용 청색 2호, 카로티노이드 색소, 토마토 색소 등), 향료(예를 들면, 레몬 플레이버, 레몬라임 플레이버, 자몽 플레이버, 애플 플레이버 등) 등을 함유할 수도 있고, 이들을 단독으로 또는 2종 이상 이용할 수도 있다.

[0101] 또한, 셀룰로오스(예를 들면 결정 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스 등), 셀룰로오스 유도체(예를 들면 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, 카르멜로오스칼슘 등), 전분(예를 들면 옥수수 전분, α화 전분, 부분 α화 전분 등), 전분 유도체(히드록시프로필스타치, 카르복시메틸스타치나트륨 등) 등을 붕괴제로서 함유하고 있어도 상관없다. 본 발명에서는, 이것들도 붕괴제다.

[0102] 구강내 붕괴정용 분말에 함유할 수 있는 붕괴제로는, 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 카르복시메틸스타치나트륨, 크로스포비돈 등이 바람직하고, 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈 등이 보다 바람직하다.

[0103] 구강내 붕괴정용 분말은, 붕괴제, 바람직하게는 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필스타치 및 크로스포비돈에서 선택된 하나 이상의 붕괴제, 보다 바람직하게는 크로스포비돈을 0.01 내지 50중량%, 보다 바람직하게는 0.1 내지 20중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 10중량% 함유하는 것이 바람직하다. 구강내 붕괴정용 분말이 붕괴제를 함유하는 것은, 구강내 붕괴정의 구강내 붕괴 시간을 보다 단축하는 점에서 바람직하다.

[0104] 구강내 붕괴정용 분말은, 난수용성 무기염, 바람직하게는 탈크, 경질 무수 규산, 함수 이산화규소, 메타규산알루민산나트륨, 규산칼슘 및 인산칼슘에서 선택된 하나 이상의 난수용성 무기염을, 보다 바람직하게는 경질 무수 규산, 메타규산알루민산나트륨 및 규산칼슘에서 선택된 하나 이상의 난수용성 무기염을, 0.01 내지 20중량%, 보다 바람직하게는 0.1 내지 10중량%, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 5중량% 함유하는 것이 바람직하다. 구강내 붕괴정용 분말이 난수용성 무기염을 함유하는 것은, 구강내 붕괴정의 구강내 붕괴 시간을 보다 단축하는 점에서 바람직하다. 또한, 구강내 붕괴정용 분말이 난수용성 무기염을 함유하는 것은, 구강내 붕괴정의 정제 경도를 높이는 점에서도 바람직하다.

[0105] 본 발명에서의 구강내 붕괴정용 분말은, 구강내 붕괴정용 분말에 함유할 수 있는 첨가제를 혼합했을 뿐인 혼합물이어도 좋지만, 조립된 분말인 것이 바람직하다. 본 발명에서의 구강내 붕괴정용 분말이 조립된 분말인 경우에는, 적어도 당 및/또는 당 알코올을 함유하는 분말을 조립함으로써 얻어지고, 조립에 물 또는 결합제액을 이용하는 경우에는, 당 및/또는 당 알코올 및 상기 구강내 붕괴정용 분말에 함유할 수 있는 다른 첨가제의 일부 또는 전부를, 용해 또는 현탁해서 가하여 조립할 수도 있다.

[0106] 본 발명에서의 구강내 붕괴정용 분말이 조립된 분말인 경우의 조립은, 예를 들면 습식 조립법, 건식 조립법 등에 의해 행할 수 있다. 습식 조립법으로는, 예를 들면, 압출 조립법(스크류 압출 조립 장치, 롤 압출식 조립 장치 등에 의함), 전동 조립법(회전 드럼형 조립 장치, 원심 전동형 조립 장치 등에 의함), 유동층 조립법(유동층 조립 장치, 전동 유동층 조립 장치 등에 의함), 교반 조립법(교반 조립 장치 등에 의함) 등을 들 수 있으며, 어느 경우든, 예를 들면 구강내 붕괴정용 분말에 함유할 수 있는 첨가제를 혼합해서 얻어진 혼합물에 용매 또는 결합제액을 첨가해서 조립하여, 얻어진 조립물을 건조하는 방법인 것이 바람직하다. 용매로는, 예를 들면 물, 에탄올, 이소프로필알코올, 아세톤, 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 결합제액으로는, 예를 들면 물, 에탄올, 이소프로필알코올, 아세톤, 이들의 혼합 용매 등에 구강내 붕괴정용 분말에 함유할 수 있는 결합제를 용해한 것을 들 수 있는데, 물이 최적이다. 건식 조립법으로는, 예를 들면 시판되고 있는 건식 조립기를 이용하여 플레이크를 제조하거나, 타정기에 의해 슬러그정을 제조하고, 얻어진 플레이크 또는 슬러그정을 시판되고 있는 해쇄기 또는 정립기로 파쇄함으로써 조립물을 얻는 파쇄 조립법 등을 들 수 있다. 상기 조립은, 교반 조립법, 전동 조립법 또는 유동층 조립법으로 행하는 것이 보다 바람직하고, 교반 조립법으로 행하는 것이 더욱 바람직하다.

[0107] 본 발명의 구강내 붕괴정은, 본 발명의 약물 함유 과립을, 쓴맛을 나타내는 약물(상기와 동의)을 함유하지 않는 구강내 붕괴정용 분말과 혼합하여, 타정기로 압축 성형함으로써 제조할 수 있다. 구강내 붕괴정용 분말이 조립된 분말인 경우에는, 본 발명의 약물 함유 과립을, 상기 조립된 구강내 붕괴정용 분말과 혼합하고, 희망에 따라, 또한 구강내 붕괴정용 분말에 함유할 수 있는 첨가제(붕괴제 등)를 조립하지 않고 가해서 혼합하여, 타정기로 압축 성형함으로써 제조해도 좋다.

[0108] 본 발명의 구강내 붕괴정에 있어서, 약물 함유 과립에, D-만니톨, 젖당, 트레할로오스, 자일리톨, 말티톨 및 에리트리톨에서 선택된 하나 이상의 부형제 및 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산아크릴산에틸 공중합체, 아크릴산에틸메타크릴산메틸 공중합체 및 아크릴산에틸메타크릴산메틸메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체에서 선택된 하나 이상의 중합체를 함유하는 것은, 구강내 붕괴정의 구강내 붕괴 시간에 영향(붕괴 지연)이 적은 점에서 바람직하다. 또한, 구강내 붕괴정의 정제 경도를 높이는 점에서 바람직하다.

[0109] 본 발명에 사용할 수 있는 타정기는, 특별히 한정되지 않으며, 예를 들면 로터리 타정기, 유압 프레스기 등의 타정기를 사용할 수 있다. 또한, 예를 들면, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 등의 스테아르산 또는 그의 금속염, 자당 지방산에스테르 또는 글리세린지방산에스테르, 경화 유지 등의 활택제를, 저구(杵臼)에 미리 극미량 도포된 저구를 갖는 타정기를 이용할 수도 있고, 이른바 외부 활택 압축 성형 방법을 이용하여 구강내 붕괴정을 제조할 수도 있다.

[0110] 본 발명에서 구강내 붕괴정의 형상으로는, 구체적으로는, 예를 들면 환정, 삼각정, 포환정 등이 바람직하다. 본 발명의 정제의 크기는, 특별히 제한되지 않지만, 예를 들면 질량으로 0.1 내지 1g, 직경으로 0.5 내지 1.5cm인 것이 바람직하다.

[0111] 본 발명에서 구강내 붕괴정은, 예를 들면 깨짐, 붕괴 등이 생기지 않는 경도를 갖고 있는 것이 바람직하다. 정제의 경도는, 일반적으로 정제 경도계로 정제의 직경 방향의 파괴 강도로서 측정되는데, 그의 값은 20 내지 200N인 것이 바람직하고, 30 내지 150N인 것이 보다 바람직하고, 40 내지 100N인 것이 특히 바람직하다. 정제의 경도는, 시판되고 있는 정제 파괴 강도 측정기, 예를 들면, 재팬 머시너리 제조 PTB-311E형에 의해 측정할 수 있다.

[0112] 본 발명에서 구강내 붕괴정은, 구강 내의 붕괴 시간이 1분 이내인 것이 바람직하고, 30초 이내인 것이 보다 바람직하다. 예를 들면, 구강내 붕괴 시간을 시뮬레이트한 시험관내 시험인 흡수 시간 측정법(스나다 히사이치, "케미컬 & 파머슈티컬 · 불레틴(Chem. Pharm. Bull)", 1996년, 제44권, 11호, p.2121-2127 참조)을 행한 경우에는, 정제 표면 전체에 색소액이 침윤될 때까지 필요한 시간(흡수 시간)이 1분 이내인 것이 바람직하고, 30초 이내인 것이 보다 바람직하다.

[0113] 다음으로, 실시예 및 시험예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명한다. 다만, 본 발명은 이들 실시예 및 시험예에 한정되는 것은 아니다.

[0114] 실시예 1

[0115] 올로파타딘염산염(교와학꼬기린사 제조, 부피 평균 입경 약 30㎛) 2000.0g, D-만니톨(제품명 퍼리톨(Pearlitol) 25C, 로케트재팬사 제조, 부피 평균 입경 약 20㎛, 이하 동일) 9120.0g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(제품명 L-HPC, 신에쓰 가가꾸 고교사 제조, 이하 동일) 640.1g 및 황색 삼산화이철(제품명 황색 삼산화이철, 키시

카세이사 제조, 이하 동일) 16.0g을, 교반 조립기(버티컬 그래뉼레이터 FM-VG-65, 파우렉스사 제조, 이하 동일)에 넣어 혼합하고, 메타크릴산 공중합체 LD(유드라짓 L30D-55, 룀사, 이하 동일) 2400.2g을 가하여 조립하였다. 얻어진 조립물을 정립기(코밀 QC-194S, 파우렉스사 제조, 이하 동일)로 습식 정립하였다. 얻어진 습식 정립품을 유동층 조립 건조기(WSG-30, 파우렉스사 제조, 이하 동일)로 건조하고, 정립기(파워밀 P-3, 달톤사 제조, 이하 동일)로 건식 정립하여, 코어 입자(중량 평균 입경 약 85㎛)를 얻었다.

[0116] 한편, D-만니톨 224.0g, 시트르산트리에틸(시트로프렉스 2, 모리무라 상사, 이하 동일) 112.2g 및 물 2860.4g을 혼합하고, 또한 메타크릴산 공중합체 LD 1120.0g 및 탈크(제품명 탈크, 키하라카세이사 제조, 이하 동일) 128.0g을 혼합하여 코팅액을 얻었다.

[0117] 얻어진 코어 입자 1000.1g을 유동층 조립 건조기에 넣고, 얻어진 코팅액을 스프레이하여, 코어 입자에 대해 중량으로 52%의 피막을 실시하였다. 얻어진 코팅 과립 200.0g을, 정온 항온기(DK 600, 야마토과학사 제조, 이하 동일)를 이용해서 건조하여, 메쉬 850㎛의 체를 이용해서 체 분별하여, 올로파타딘염산염 함유 과립(중량 평균 입경(체 분리법, 이하 동일) 약 250㎛)을 얻었다.

[0118] 실시예 2

[0119] D-만니톨 280.2g, 시트르산트리에틸 112.2g 및 물 2991.1g을 혼합하고, 또한 메타크릴산 공중합체 LD 933.4g 및 탈크 128.1g을 혼합하여 코팅액을 얻었다.

[0120] 실시예 1에서 얻어진 코어 입자 1000.2g을 유동층 조립 건조기에 넣고, 얻어진 코팅액을 스프레이하여, 코어 입자에 대해 중량으로 52%의 피막을 실시하였다. 얻어진 코팅 과립 200.0g을, 실시예 1과 동일하게 건조 및 체 분별하여, 올로파타딘염산염 함유 과립(중량 평균 입경 약 250㎛)을 얻었다.

[0121] 실시예 3

[0122] D-만니톨336.0g, 시트르산트리에틸 112.1g 및 물 3121.9g을 혼합하고, 또한 메타크릴산 공중합체 LD 746.8g 및 탈크 128.0g을 혼합하여 코팅액을 얻었다.

[0123] 실시예 1에서 얻어진 코어 입자 1000.2g을 유동층 조립 건조기에 넣고, 얻어진 코팅액을 스프레이하여, 코어 입자에 대해 중량으로 52%의 피막을 실시하였다. 얻어진 코팅 과립 200.0g을, 실시예 1과 동일하게 건조 및 체 분별하여, 올로파타딘염산염 함유 과립(중량 평균 입경 약 250㎛)을 얻었다.

[0124] 비교예 1

[0125] 시트르산트리에틸 112.1g 및 물 2337.9g을 혼합하고, 또한 메타크릴산 공중합체 LD 1866.8g 및 탈크 128.0g을 혼합하여 코팅액을 얻었다.

[0126] 실시예 1에서 얻어진 코어 입자 1000.2g을 유동층 조립 건조기에 넣고, 얻어진 코팅액을 스프레이하여, 코어 입자에 대해 중량으로 52%의 피막을 실시하였다. 얻어진 코팅 과립 200.1g을, 실시예 1과 마찬가지로 건조 및 체 분별하여, 올로파타딘염산염 함유 과립(중량 평균 입경 약 250㎛)을 얻었다.

표 1

올로파타딘염산염 함유 과립의 처방 성분량(mg)

	성분명	실시예1	실시예2	실시예3	비교예1
코어 입자	올로파타딘염산염	5.0			
	D-만니톨	22.8			
	저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스	1.6			
	메타크릴산 공중합체 LD	1.8			
	황색 삼산화이철	0.04			
	합계	31.24			
마스킹 피막 중	D-만니톨	4.55	5.69	6.82	—
	메타크릴산 공중합체 LD	6.82	5.69	4.55	11.37
	탈크	2.60	2.60	2.60	2.60
	시트르산트리에틸	2.27	2.27	2.27	2.27
	합계	16.24	16.25	16.24	16.24

[0127]

[0128] 시험예 1

[0129] 실시예 1 내지 3, 및 비교예 1에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립에 대해 쓴맛 마스킹을 평가하기 위해서 용출 시험을 행하였다.

[0130] (용출 시험)

[0131] 용출 시험은 일본 약전 제2법(회전 패들법)에 따라서, 시험액은 물 900mL를 사용하여 행하고, 조작 조건은 37℃, 50rpm에서 실시하였다. 시험 개시 0.5분 후에 샘플링된 용출액에 대해서, 고속 액체 크로마토그래피법에 의해 올로파타딘의 용출량을 정량하여, 용출 프로파일로서 평가하였다.

[0132] 고속 액체 크로마토그래피 조건

[0133] 칼럼; 이너트실(Inertsil) C8 4.6×250mm 지엘 사이언시스 인크.(GL Sciences Inc.)

[0134] 칼럼 온도; 40℃ 부근의 일정 온도

[0135] 이동상; 0.05mol/L 인산 완충액(pH3.5):아세토니트릴=550mL:450mL+라우릴황산나트륨 2.3g

[0136] 검출 방법: 자외선 흡광광도법 (파장 299nm)

[0137] 시험예 1의 결과를 도 1에 나타내었다. 실시예 1 내지 3 및 비교예 1에서 얻어진 모든 올로파타딘염산염 함유 과립이, 0.5분 시점의 용출량이 30% 이하가 되어 쓴맛을 마스킹할 수 있었다.

[0138] 시험예 2

[0139] 실시예 1 내지 3, 및 비교예 1에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립에 대해, 위 내에서의 용출성을 평가하기 위해서 용출 시험을 행하였다.

[0140] (용출 시험)

[0141] 용출 시험은 일본 약전 제2법(회전 패들법)에 따라서, 시험액은 일본 약전 1액 900mL를 이용해서 행하고, 조작 조건은 37℃, 50rpm에서 실시하였다. 시험 개시 5, 10, 15 및 30분 후에 샘플링된 용출액에 대해, 시험예 1과 마찬가지로 올로파타딘의 용출량을 정량하여, 용출 프로파일로서 평가하였다.

[0142] 시험예 2의 결과를 도 2에 나타내었다. 비교예 1에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립은, 15분까지 용출량이 75%에 달하지 않은 것에 반해 실시예 1 내지 3에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립은, 15분까지 용출량이 75%를 초과하여, 빠른 용출성을 나타내었다.

[0143] 실시예 4

[0144] 실시예 1에서 얻어진 코어 입자 1000.1g을 유동층 조립 건조기에 넣고, 실시예 1에서 얻어진 코팅액을 스프레이하여, 코어 입자에 대해 중량으로 69%의 피막을 실시하였다. 얻어진 코팅 과립 200.0g을, 실시예 1과 마찬가지로 건조 및 체 분별하여, 올로파타딘염산염 함유 과립(중량 평균 입경 약 250㎛)을 얻었다.

[0145] 실시예 5

[0146] 실시예 1에서 얻어진 코어 입자 1000.2g을 유동층 조립 건조기에 넣고, 실시예 2에서 얻어진 코팅액을 스프레이하여, 코어 입자에 대해 중량으로 69%의 피막을 실시하였다. 얻어진 코팅 과립 200.0g을, 실시예 1과 마찬가지로 건조 및 체 분별하여, 올로파타딘염산염 함유 과립(중량 평균 입경 약 250㎛)을 얻었다.

[0147] 실시예 6

[0148] 실시예 1에서 얻어진 코어 입자 1000.2g을 유동층 조립 건조기에 넣고, 실시예 3에서 얻어진 코팅액을 스프레이하여, 코어 입자에 대해 중량으로 69%의 피막을 실시하였다. 얻어진 코팅 과립 200.0g을, 실시예 1과 마찬가지로 건조 및 체 분별하여, 올로파타딘염산염 함유 과립(중량 평균 입경 약 250㎛)을 얻었다.

[0149] 비교예 2

[0150] 실시예 1에서 얻어진 코어 입자 1000.2g을 유동층 조립 건조기에 넣고, 비교예 1에서 얻어진 코팅액을 스프레이하여, 코어 입자에 대해 중량으로 69%의 피막을 실시하였다. 얻어진 코팅 과립 200.2g을, 실시예 1과 마찬가지로 건조 및 체 분별하여, 올로파타딘염산염 함유 과립(중량 평균 입경 약 250㎛)을 얻었다.

표 2

올로파타딘염산염 함유 과립의 처방 성분량(mg)

	성분명	실시예4	실시예5	실시예6	비교예2
코어 입자	올로파타딘염산염	5.0			
	D-만니톨	22.8			
	저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스	1.6			
	메타크릴산 공중합체 LD	1.8			
	황색 삼산화이철	0.04			
	합계	31.24			
마스킹 피막 중	D-만니톨	6.04	7.55	9.05	—
	메타크릴산 공중합체 LD	9.05	7.55	6.04	15.09
	탈크	3.45	3.45	3.45	3.45
	시트르산트리에틸	3.01	3.01	3.01	3.01
	합계	21.55	21.56	21.55	21.55

[0151]

[0152] 시험예 3

[0153] 실시예 4 내지 6, 및 비교예 2에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립에 대해 쓴맛 마스킹을 평가하기 위해서 용출 시험을 행하였다.

[0154] (용출 시험)

[0155] 시험예 1과 마찬가지로 용출 시험을 실시하였다. 시험 개시 0.5분 후에 샘플링된 용출액에 대해서, 시험예 1과 마찬가지로 올로파타딘의 용출량을 정량하여, 용출 프로파일로서 평가하였다.

[0156] 시험예 3의 결과를 도 3에 나타내었다. 실시예 4 내지 6 및 비교예 2에서 얻어진 모든 올로파타딘염산염 함유 과립이, 0.5분 시점의 용출량이 30% 이하가 되어, 쓴맛을 마스킹할 수 있었다.

[0157] 시험예 4

[0158] 실시예 4 내지 6, 및 비교예 2에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립에 대해서, 위 내에서의 용출성을 평가하기 위해 용출 시험을 행하였다.

[0159] (용출 시험)

[0160] 시험예 2와 마찬가지로 용출 시험을 실시하였다. 시험 개시 5, 10, 15 및 30분 후에 샘플링된 용출액에 대해서, 시험예 1과 마찬가지로 올로파타딘의 용출량을 정량하여, 용출 프로파일로서 평가하였다.

[0161] 시험예 4의 결과를 도 4에 나타내었다. 비교예 2에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립은, 15분까지 용출량이 75%에 달하지 않은 것에 반해, 실시예 4 내지 6에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립은, 15분까지 용출량이 75%를 초과하여, 빠른 용출성을 나타내었다.

[0162] 실시예 7

[0163] 올로파타딘염산염 920.0g, D-만니톨 4195.2g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 294.4g 및 황색 삼산화이철 7.36g을 교반 조립기에 넣어 혼합하고, 메타크릴산 공중합체 LD 1104.1g을 가하여 조립하였다. 조립 공정을 2회 반복하였다. 얻어진 조립물을 정립기로 습식 정립하고, 유동층 조립 건조기로 건조, 정립기로 건식 정립하여, 코어 입자(중량 평균 입경 약 125㎛)를 얻었다.

[0164] 한편, D-만니톨 1728.0g, 시트르산트리에틸 192.1g 및 물 11791.0g을 혼합하고, 또한 메타크릴산 공중합체 LD 5760.0g 및 탈크 640.0g을 혼합하여 코팅액을 얻었다.

[0165] 얻어진 코어 입자 9996.8g을, 유동층 조립 건조기에 넣고, 얻어진 코팅액 20111.0g을 스프레이하여 마스킹 피막을 실시하였다. 얻어진 코팅 과립을, 메쉬 710㎛의 체로 체 분별하여, 올로파타딘염산염 함유 과립(중량 평균 입경 약 200㎛)을 얻었다.

표 3

올로파타딘염산염 함유 과립의 처방 성분량(mg)

성분명	성분량(mg)
올로파타딘염산염	5.0
D-만니톨(코어 입자 중)	22.8
저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	1.6
메타크릴산 공중합체 LD(코어 입자 중)	1.8
황색 삼산화이철	0.04
D-만니톨(마스킹 피막 중)	5.4
메타크릴산 공중합체 LD(마스킹 피막 중)	5.4
탈크	2.0
시트르산트리에틸	0.6
합계	44.64

[0166]

[0167] 실시예 8

[0168] D-만니톨 4815.4g, 크로스포비돈(제품명 PVPP XL-10, ISP 재팬사 제조, 이하 동일) 234.7g, 경질 무수 규산(제품명 애드솔리더 101, Y·K·F사 제조, 이하 동일) 23.5g(다른 것도 포함해서 적극적으로 기재함) 및 황색 삼산화이철 4.7g을, 버티컬 그래뉼레이터(FM-VG-25P, 파우렉스사 제조)에 넣어 혼합하고, 물 1223.3g을 가하여 조립하였다. 얻어진 조립물을 정립기로 습식 정립하였다. 얻어진 습식 정립품을 유동층 조립 건조기로 건조, 정립기로 건식 정립하는 공정을 수회 반복하여, 구강내 붕괴정용 분말을 얻었다.

[0169] 얻어진 구강내 붕괴정용 분말 27801.6g과, 실시예 7에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 과립 7142.4g, 아스파탐(제품명 아스파탐, 아지노모또사 제조, 이하 동일) 33.6g, 향료 33.6g 및 스테아르산마그네슘(제품명 스테아르산마그네슘, 다이헤이화학산업사 제조, 이하 동일) 64.0g을 혼합기(트윈 블레이드 믹서 TBM-150, 토쿠주 공작소사 제조, 이하 동일)로 혼합하여, 타정용 가루입체를 얻었다.

[0170] 절굿공이 및 절구에, 정제 1정당 스테아르산마그네슘 약 0.4mg이 되는 양을 분무하는 외부 장치를 구비한 타정기(HT-AP15SS, 하타 철강소사 제조)로, 얻어진 타정용 가루입체를 타정하여, 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정(직경 방향의 정제 경도 62N, 재팬 머시너리 제조 PTB-311E 형을 사용)을 얻었다.

표 4

올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정의 처방 성분량(mg)

성분명	성분량(mg)
올로파타딘염산염	5.0
D-만니톨	193.0
저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	1.6
크로스포비돈	8.0
경질 무수 규산	0.8
메타크릴산 공중합체 LD	7.2
탈크	2.0
시트르산트리에틸	0.6
아스파탐	0.21
향료	0.21
황색 삼산화이철	0.20
스테아르산마그네슘	0.8
합계	219.62

[0171]

[0172] 시험예 5

[0173] 실시예 8에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정에 대해, 쓴맛 관능 시험을 행하였다.

[0174] (쓴맛 관능 시험법)

[0175] 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정을 구강 내에 머금고, 붕괴될 때까지 유지한다. 다음으로, 시험 시료를 뱉어내어, 물로 씻은 후에 쓴맛을 채점 기준에 따라서 평가하였다.

[0176] 채점 기준: 5: 쓴맛을 느끼지 못함, 4: 쓴맛은 느끼지만 거슬리지 않음, 3: 쓴맛은 있지만 약이라고 생각하면 복용 가능, 2: 무리하게 복용할 수 있지만 고통스러운 쓴맛, 1: 삼킬 수 없는 쓴맛

[0177] 성인 7명으로 시험을 실시한 결과, 채점의 평균점은 4.4로, 실시예 8에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정은, 충분한 쓴맛 마스킹성을 나타내었다.

[0178] 시험예 6

[0179] 실시예 8에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정에 대해서, 쓴맛 마스킹을 평가하기 위해 주사통 정도립법을 행하였다.

[0180] 정제 1정을 주사통에 넣고, 물 5mL를 가하여, 10초간에 1회의 속도로 소정 시간 회전 교반하였다. 그 후, 멤브레인 필터로 여과한 시료 용액(10초, 20초, 30초)에 대해서, 시험예 1과 마찬가지로 고속 액체 크로마토그래피법에 의해 올로파타딘의 용출량을 정량하여, 용출 프로파일로서 평가하였다. 시험예 6의 결과를 도 5에 나타내었다.

[0181] 30초 시점의 용출량이 30% 이하가 되어, 쓴맛을 마스킹할 수 있었다.

[0182] 시험예 7

[0183] 실시예 8에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정에 대해서, 붕괴성에 대해 평가하기 위하여 흡수 시간 측정을 행하였다.

[0184] (흡수 시간 측정법)

[0185] 직경 55㎜의 원형 여과지상에 10㎎/mL의 황색 5호 수용액을 2mL 적하하였다. 이 습윤된 여과지상에 실시예 8에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정 1정을 정치하여, 정제 표면 전체에 색소액이 침윤될 때까지 필요한 시간을 계측하였다. 2회 측정한 흡수 시간의 평균치는 17초로, 빠른 붕괴성을 나타내었다.

[0186] 시험예 8

[0187] 실시예 8에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정에 대해서, 위 내에서의 용출성을 평가하기 위해 용출 시험을 행하였다.

[0188] (용출 시험)

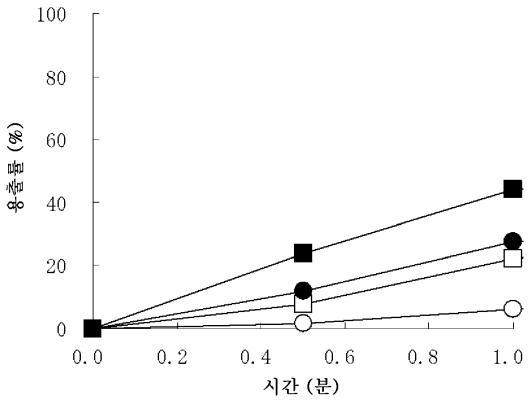
[0189] 시험예 2와 마찬가지로 용출 시험을 실시하였다. 시험 개시 5, 10, 15 및 30분 후에 샘플링된 용출액에 대해서, 시험예 1과 마찬가지로 올로파타딘의 용출량을 정량하여 용출 프로파일로서 평가하였다.

[0190] 시험예 7의 결과를 도 6에 나타내었다. 실시예 8에서 얻어진 올로파타딘염산염 함유 구강내 붕괴정은, 15분까지 용출량이 75%를 초과하여, 빠른 용출성을 나타내었다.

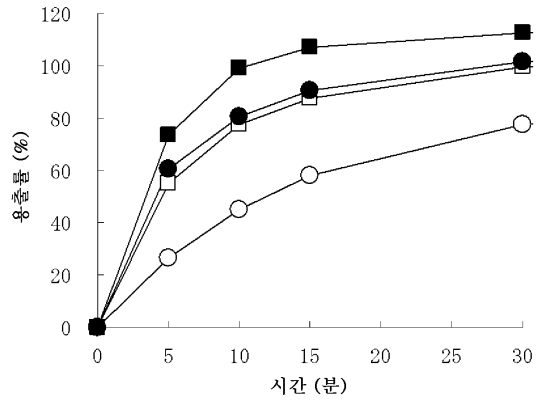
[0191] 본 발명에 의해, 쓴맛을 나타내는 약물을 함유하는 산제나 과립제 및 구강내 붕괴정에 있어서, 구강 내에서 쓴맛을 억제하는(구강 내에서의 용출량을 억제하는) 것과, 위 내에서 용출성을 우수하게 하는 것을 양립시킨 산제나 과립제 및 구강내 붕괴정 등을 제공할 수 있다.

도면

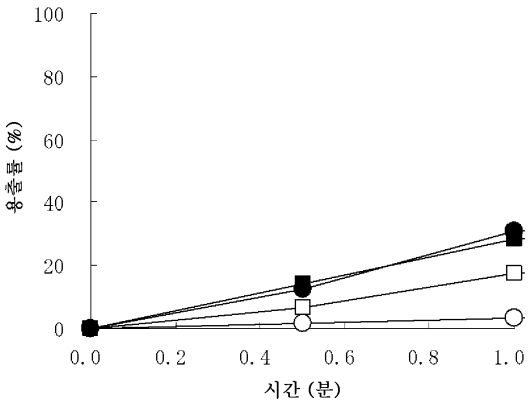
도면1



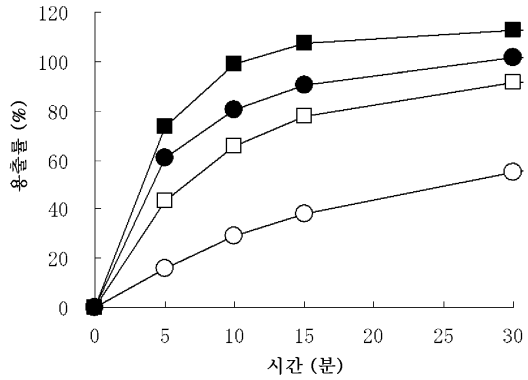
도면2



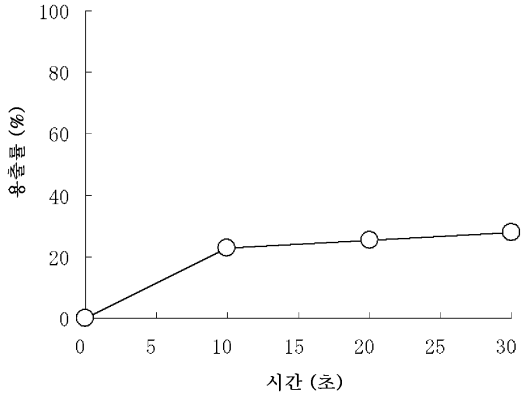
도면3



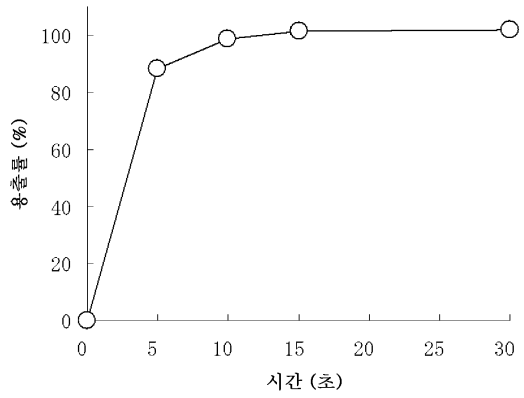
도면4


120
100
80
60
40
20
0
용출률 (%)
0
5
10
15
20
25
30
시간 (분)

도면5


100
80
60
40
20
0
용출률 (%)
0
5
10
15
20
25
30
시간 (초)

도면6


100
80
60
40
20
0
용출률 (%)
0
5
10
15
20
25
30
시간 (초)