



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년11월04일
 (11) 등록번호 10-1324898
 (24) 등록일자 2013년10월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
 A61K 47/26 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7026671
 (22) 출원일자(국제) 2007년03월30일
 심사청구일자 2010년08월13일
 (85) 번역문제출일자 2008년10월30일
 (65) 공개번호 10-2009-0008307
 (43) 공개일자 2009년01월21일
 (86) 국제출원번호 PCT/IN2007/000138
 (87) 국제공개번호 WO 2007/113856
 국제공개일자 2007년10월11일
 (30) 우선권주장
 498/MUM/2006 2006년03월31일 인도(IN)
 (56) 선행기술조사문헌
 EP01488811 A1
 JP2000086537 A
 JP2005139168 A
 전체 청구항 수 : 총 11 항

(73) 특허권자
루비콘 리서치 피브이티. 엘티디.
 인도 뭄바이 400 078 부첸드업(웨스트) 컨테이너
 야드 오프 엘.비.에스. 메그 오피피. 인디라 고레
 가온-물룬드 링크 로드 엔엑스 빌딩 221
 (72) 발명자
필가온카르, 프라티바, 에스.
 인도 뭄바이 400 078 부첸드업(웨스트) 컨테이너
 야드 오프 엘.비.에스, 메그 오피피. 인디라 고레
 가온-물룬드 링크 로드 엔엑스 빌딩 221 루비콘
 리서치 프라이빗 리미티드
루스툼지, 마하루크, 디.
 인도 뭄바이 400 078 부첸드업(웨스트) 컨테이너
 야드 오프 엘.비.에스, 메그 오피피. 인디라 고레
 가온-물룬드 링크 로드 엔엑스 빌딩 221 루비콘
 리서치 프라이빗 리미티드
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
양영준, 양영환

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 **구강 봉해 정제**

(57) 요약

본 발명은 수용성 부형제와 칼슘 실리케이트를 복합가공함으로써 제조되는 직접 타정가능한 복합체를 기재하고 있다. 본 발명은 나아가, 복합가공된 복합체를 정제 내로 혼입하는 것을 기재하고 있다. 본 발명의 구강 봉해 정제는 최적의 기계적 강도를 갖고, 60초 내에 구강 내에서 봉해된다.

(72) 발명자

간디, 아널कुमार, 에스.

인도 뭄바이 400 078 부첸드업(웨스트) 컨테이너
야드 오프 엘.비.에스, 메그 오피피. 인디라 고레
가온-물룬드 링크 로드 엔엑스 빌딩 221 루비콘 리
서치 프라이빗 리미티드

바지, 프라드나

인도 뭄바이 400 078 부첸드업(웨스트) 컨테이너
야드 오프 엘.비.에스, 메그 오피피. 인디라 고레
가온-물룬드 링크 로드 엔엑스 빌딩 221 루비콘 리
서치 프라이빗 리미티드

모르베카르, 헤탈, 엔.

인도 뭄바이 400 078 부첸드업(웨스트) 컨테이너
야드 오프 엘.비.에스, 메그 오피피. 인디라 고레
가온-물룬드 링크 로드 엔엑스 빌딩 221 루비콘 리
서치 프라이빗 리미티드

특허청구의 범위

청구항 1

만니톨로 완전히 피복되어 만니톨과 접촉된 칼슘 실리케이트 입자로 이루어진, 구강 봉해 정제를 위한 직접 타정가능한 복합체(composite) 부형제.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서, 칼슘 실리케이트의 중량비가 1:1 내지 2.5:1이고, 오일 흡수도가 20 ml/100 g 내지 220 ml/100 g인 직접 타정가능한 복합체 부형제.

청구항 11

제1항에 있어서, 만니톨과 칼슘 실리케이트의 중량비가 50:1 내지 1:50인 직접 타정가능한 복합체 부형제.

청구항 12

제1항에 있어서, 만니톨과 칼슘 실리케이트의 중량비가 30:1 내지 1:30인 직접 타정가능한 복합체 부형제.

청구항 13

제1항에 있어서, 입자의 40% 이상이 150 마이크로미터 미만인 직접 타정가능한 복합체 부형제.

청구항 14

제1항에 있어서, 건조시 손실이 2 %(w/w) 미만인 직접 타정가능한 복합체 부형제.

청구항 15

a. 만니톨을 물에 용해시켜 용액을 형성하는 단계;

- b. 상기 용액에 칼슘 실리케이트를 교반하면서 첨가하여 슬러리를 형성하는 단계; 및
- c. 상기 슬러리를 건조시켜 만니톨로 완전히 피복된 칼슘 실리케이트 입자를 형성하는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 직접 타정가능한 복합체 부형제의 제조 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 건조가 분무건조를 포함하는 것인, 직접 타정가능한 복합체 부형제의 제조 방법.

청구항 17

- a. 하나 이상의 제약 활성 성분 또는 영양제, 및
- b. 만니톨로 완전히 피복되어 만니톨과 접촉된 칼슘 실리케이트 입자로 이루어진 복합체 부형제를 포함하는, 기계적 강도를 갖는 구강 봉해 정제.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

제17항에 있어서, 하나 이상의 결합제, 봉해제, 초강력 봉해제(superdisintegrant), 희석제, 타액분비제, 계면활성제, 향미제, 감미제, 착색제, 희석제, 산미제, 미각 차폐제, 점도 증진제, 유동화제 및 윤활제, 가용화제, 및 안정화제의 군으로부터 선택되는 성분을 추가로 포함하는 구강 봉해 정제.

청구항 21

제20항에 있어서, 초강력 봉해제가 천연, 변형 또는 예비젤라틴화된 전분, 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 저치환 히드록시프로필 셀룰로스 또는 발포성 봉해 시스템이고;

희석제가 전분, 인산제이칼슘, 또는 미세결정질 셀룰로스이고;

윤활제가 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석, 또는 나트륨 푸마레이트 스테아레이트이고;

유동화제가 콜로이드성 실리카, 실리카 겔, 침강 실리카 또는 이들의 조합으로부터 선택되고;

타액분비제가 미세화된 폴리에틸렌 글리콜, 염화나트륨 또는 미세화된 침강 실리카이고;

감미제가 아스파르탐, 스테비아 추출물, 글리시리자, 사카린, 사카린 나트륨, 아세솔팜, 수크랄로스 또는 디포타슘 글리시리지네이트인 구강 봉해 정제.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 구강 내에 놓이면 물 없이도 바람직하게는 약 60초 이내에 빠르게 용해 또는 붕해되는, 최적의 기계적 강도를 갖는 정제를 제공한다.

[0002] 보다 특히, 본 발명은 하나 이상의 수용성 부형제 및 하나 이상의 수불용성 부형제, 예를 들어 칼슘 실리케이트를 복합가공함으로써 제조되는 복합체(composite), 및 구강 붕해 정제에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 구강 붕해 정제를 설계하는 데에는, 정제의 기계적 강도를 유지하면서도 빠른 용해 또는 용융성을 위해 타정된 정제 내의 충분한 공극률을 유지시키는 공정을 개발하기 위한 상당한 연구가 필요하다. 경구 붕해 제형은 당업계에 공지되어 있으며, 가장 흔하게 사용되는 기법들 중 일부가 본원에 참고문헌으로 포함된다. 기존의 시판중인 속용성 정제뿐 아니라 많은 특허들과 관련된 현재의 기술들은 동결건조, 성형 및 승화와 같은 복잡한 가공 기법을 이용하거나, 발포성 커플링제, 초미분제 등과 같은 특수화된 부형제를 사용한다.

[0004] 동결건조는 많은 시판중인 속용성 정제를 제조하는 통상적인 공정 중 하나로서, 물 또는 다른 용매 중 약제 및 적합한 부형제 용액 또는 현탁액을 동결건조시킴으로써 케이크 또는 웨이퍼를 제조한다. 그러한 시스템은 수분에 대한 높은 친화력과 매우 높은 공극률로 인해 혀 위에서 매우 빠르게 용해된다. 미국 특허 5298261에는 블리스터 팩킷 중에 위치한 활성 성분 및 부형제를 포함하는 슬러리 또는 페이스트의 동결건조가 개시되어 있다.

PCT 출원 WO 97/36879에는 예비성형된 블리스터 중의 활성 약물, 당 알코올, PEG 6000, 활석, 감미제 및 향미제를 포함하는 현탁액을 실온 또는 약간 승온된 온도 하에서 진공건조시키는 것이 개시되어 있다. 하지만, 동결건조 공정에는 몇 가지 문제점이 있으며, 이 중 주요한 것으로는 동결건조에 사용되는 용액이 수성이어서 감습성 약제에 적합하지 않다는 점이 있다. 또한, 저용량 활성제에 제한된다. 이 공정은 보통 그 자체로 고된 작업이고, 비용과 시간이 많이 든다. 마지막으로, 얻어지는 제형이 흡습성일 뿐 아니라 매우 연질인 경향이 있어서, 특수한 내습 및 내충격 포장을 필요로 하고, 세심한 조작을 필요로 한다.

[0005] 미국 특허 5464632는 35초 내지 45초의 봉해시간을 위한 16% 전분 1500 및 13.3% 크로스포비돈과 같은 다량의 봉해제의 사용을 청구하고 있다. 하지만, 그러한 정제는 입 안에서 분필 같거나 건조한 느낌을 준다.

[0006] 미국 특허 5178878에는 빠른 구강 봉해성을 달성하기 위해, 타정된 매트릭스 내에 혼입된 발포제와 함께 작용하는 과립의 미립을 필요로 하는 속용성 경구 제제가 개시되어 있다. 많은 속용성 정제들은 또한, 발포성 화합물을 포함시킴으로써 제형화된다. 미국 특허 5178878 및 WO 91/04757에는 정제에 발포성 커플링제(예를 들어 중탄산나트륨 및 시트르산)를 첨가하는 것이 개시되어 있다. 그러한 정제를 수분에 노출시키면 발포성 커플링제와의 접촉 및 화학 반응을 야기하여, 기체가 발생하고 정제가 봉해된다. 하지만, 발포성 커플링제를 포함하는 정제는 수분에 매우 민감하고, 특수한 조작 장비, 습도 제어된 환경 및 특수한 내습성 포장을 포함하는 특수하고 매우 고비용의 설비를 필요로 하며, 그러한 정제는 또한 구강에 불쾌한 느낌을 준다.

[0007] 다른 구강 봉해 기법은 미국 특허 5958471 및 6165511에 설명된 바와 같은, 80% 초과 하나 이상의 비흡습성 폴리올로 된 수용액을 제조하고, 얻어진 혼합물을 공기 스트림 내로 분무하는 것을 포함하는 분무건조 기술이다. 상기 분무건조 공정을 통해 얻어진 조성물은 섬유상 구조를 함유한다. 유사하게, PCT 출원 WO 03051338 A1은 만니톨과 소르비톨 용액을 공분무건조시켜 비섬유상 미세구조를 야기함으로써 직접 타정가능하고 고도로 압축될 수 있는 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 이들 특허 모두는 고도로 농축된 수용액의 사용을 기재하고 있으며, 이들은 고온에서 유지되고 분무되어야 하기 때문에 특별한 장비를 필요로 한다.

[0008] 구강 봉해 제형을 개발하기 위한 다른 접근법은 원하는 봉해 시간을 가능케 할 최적의 부형제 선택과 관련되어 있다. 이들은 전형적으로 타정된 제형이다. EP 1145711에는 25초 이내에 구강에서 봉해되는 급속 용용 제형의 제조방법이 기재되어 있다. 상기 제형은 초강력 봉해제(superdisintegrant)(4-8%), 칼슘 실리케이트와 같은 분산제(20-70%), 무정형 실리카, 흡수 실리카, 규조토, 활석, 카올린, 마그네슘 알루미늄 트리실리케이트, 및 결합제로부터 선택된 분배제(10-50 중량%)로 구성된 과립들로 이루어진다.

[0009] 결합제의 양이 많아지면 강도가 높은 정제를 제조할 수 있지만, 봉해 시간이 길어지는 경향이 있다. 이를 상쇄하기 위해, 보다 많은 양의 분산제 및 분배제가 제제에 포함되는데, 이는 정제의 중량을 증가시키며, 제형화 비용 또한 증가시킬 수 있다.

[0010] PCT 출원 WO 03045844 A1은 고체 제품 중에 배합하면 실질적으로 수성인 환경과 접촉했을 때, 형성된 제품의 봉해 속도를 상당히 증가시키는 합성 칼슘 메타실리케이트에 관한 것이다. 칼슘 실리케이트로 제조된 정제는 공극률이 낮아서 구강 내 봉해 시간을 증가시키기 때문에, 칼슘 실리케이트를 이용한 봉해 시간 단축은 즉시 방출 정제에서 더 두드러진다. 하지만, 통상적인 장비를 이용하여 칼슘 실리케이트를 사용하면 칼슘 실리케이트와 일부 금속과의 상호작용으로 인해 최종 제형의 탈색이 야기된다. 칼슘 실리케이트는 소수성 및 대전 특성 때문에 얻어지는 블렌드가 타정 과정에서 중량 및 함량 변화를 야기하는 매우 불량한 유동 특성을 갖게 된다. 나아가, 제형에 분필 같은 맛을 부여한다.

[0011] 일반적으로, 상기 논의한 기법 또는 메커니즘 중 하나 이상을 이용하는 특정 제형화의 수많은 다른 예들이 존재한다. 이들 기법들 중 대부분은 상기 열거한 문제점들 중 하나 이상, 예를 들어 장황하고 복잡한 제조 방법, 특수한 포장 및 보관 요건, 고비용, 약물 적재량 제한 등의 문제점을 어느 정도 갖는다. 따라서, 이러한 문제점들을 완화하거나 제거하는 제제에 대한 필요가 계속 있어 왔다. 그러한 제형의 바람직한 제형 특성에는 구강에서의 빠른 봉해성, 상쾌한 구강 느낌 및 습윤 조건 하에서 보관되더라도 최적의 기계적 강도를 유지하는 것이 포함된다.

[0012] 놀랍게도, 하나 이상의 수용성 봉해제 및 하나 이상의 수불용성 봉해제, 예를 들어 칼슘 실리케이트를 함께 복합가공함으로써 제조된 복합체가 구강에서 빠르게 봉해 또는 용해되는 제제를 가능케 한다는 것이 발견되었다. 이러한 부형제로 제조된 정제는 고속 타정기에서 가공되고, 저비용 포장 과정을 통해 출하될 수 있을 정도로 충분히 강하고(예를 들어, 낮은 취성, 낮은 배출력, 경도), 동시에 빠른 봉해 또는 용해 특성을 유지한다. 본 발명의 정제는 상쾌한 구강 느낌을 주고, 우수한 기계적 강도를 가지며, 그러한 정제는 또한 특수한 조작 또는 포

장 조건을 필요로 하지 않는다.

발명의 상세한 설명

- [0013] <발명의 목적>
- [0014] 본 발명의 목적은 구강 내에서 60초 미만의 봉해 시간을 갖는 구강 봉해 정제를 개발하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 또다른 목적은 복합가공으로 제조된 복합체를 이용한 구강 봉해 정제를 개발하는 것이다.
- [0016] 또한, 본 발명의 목적은 하나 이상의 수용성 부형제 및 하나 이상의 수불용성 부형제, 예를 들어 칼슘 실리케이트를 복합가공하여 복합체를 제조하는 것 및 구강 봉해 정제에서의 그의 용도를 제공하는 것이다.
- [0017] 또한, 본 발명의 목적은 하나 이상의 수용성 부형제 및 하나 이상의 수불용성 부형제, 예를 들어 칼슘 실리케이트를 분무건조에 의해 복합가공함으로써 복합체를 제조하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 다른 목적은 분무건조에 의해 공극률이 50% 초과인 복합체를 제조하는 것이다.
- [0019] 본 발명의 목적은 분무건조에 의해 칼슘 실리케이트와 만니톨을 복합가공하여 복합체를 제조하는 것 및 구강 봉해 정제에서의 그의 용도를 제공하는 것이다.
- [0020] 본 발명의 또다른 목적은 위킹 시간이 60초 미만인 구강 봉해 정제를 개발하는 것이다.
- [0021] 본 발명의 또다른 목적은 래그 시간이 10초 미만인 구강 봉해 정제를 개발하는 것이다.
- [0022] 본 발명의 또다른 목적은 강도가 10 N 이상인 구강 봉해 정제를 개발하는 것이다.
- [0023] <발명의 요약>
- [0024] 본 발명의 넓은 측면에 따르면, 복합가공에 의해 제조된, 하나 이상의 수용성 부형제와 칼슘 실리케이트를 포함하는 구강 봉해 정제를 위한 직접 타정가능한 복합체가 제공된다.
- [0025] 본 발명의 다른 측면에 따르면,
- [0026] a. 하나 이상의 제약 활성 성분 또는 영양제,
- [0027] b. 만니톨과 칼슘 실리케이트의 복합가공에 의해 제조된 복합체,
- [0028] c. 하나 이상의 다른 부형제
- [0029] 를 포함하며, 최적의 기계적 강도 및 약 60초의 구강 내 봉해 시간을 보이는 구강 봉해 정제가 제공된다.
- [0030] <발명의 상세한 설명>
- [0031] 물집 또는 위장관에서 빠르게 용해 또는 봉해되는 고체 제약 제형이 여러 해 전부터 당업계에서 알려져 있었다. 물 중에서 용해 또는 발포되어 약제를 방출하는 제형이 가져다 주는 간편함에 대한 자명한 이점들은 잘 공지되어 있다. 빠른 봉해 기술은 제약 산업에서 최근 가장 주목받는 개발분야 중 하나이다. 구강 봉해 정제는 추가로 물을 투여하지 않고도 구강에서 빠르게 봉해/용해되는 정제이다. 이러한 제형은 정제 제형화에 있어 간편함을 제공하면서도, 액체 제제에 의해 제공되는 목넘김 용이성을 가능케 한다. 그러한 제형은 투여 간편성 및 상쾌한 구강 느낌으로 인해, 환자 특히, 소아, 성인 및 통상적인 정제를 삼키는데 곤란함이 있는 정신분열 환자에게 매일 투여 계획을 지킬 수 있게 할 수 있고, 경구 액체보다 훨씬 더 정확한 투여량을 만족스럽게 제공할 수 있다. 그러한 정제가 유용할 또다른 상황은 특수한 조건에서 정제를 삼키는데 도움이 되는 물을 쉽게 구할 수 없는 경우이다.
- [0032] 본원에서 사용되는 용어 "복합가공된 부형제(co-processed excipient)"는 2 이상의 부형제들이 서로 매우 근접하여 위치하는 부형제 복합체를 의미하는 것이다. 한 가지 실시태양에서, 그러한 부형제 복합체 중 한 부형제는 다른 부형제의 입자 구조에 혼입될 수 있다.
- [0033] 본원에서 사용되는 용어 "공극률"은 재료 내의 공극 공간의 척도이고, 분율(0 내지 1) 또는 백분율 값(0 내지 100%)으로 측정된다. 공극률은 공극 공간 대 벌크 부피의 비이다. 이는 아래 식을 이용하여 측정될 수 있다.
- [0034] 공극률 = (벌크 부피 - 실제 부피) / 벌크 부피
- [0035] 본원에서 사용하는 용어 "위킹 시간"은 물이 정제 내로 흡수되고, 정제 코어를 완전히 습윤시키는데 걸리는 시

간(초)을 말한다. 위킹 시간 시험은 구강 봉해 정제의 성능을 평가하는데 사용된다. 위킹 시간 측정은 페트리 플레이트(직경 약 10 cm)에서 수행한다. 플레이트에 약 0.25 mm 두께의 티슈 페이퍼를 적층한다. 티슈 페이퍼를 10 ml 물(바람직하게는 수용성 염료를 이용하여 착색시킴)로 적시고, 30초 동안 침지시킨다. 그리고 나서, 정제를 흡윤된 티슈 페이퍼 위에 위치시키고, 물이 정제 표면에 도달하여 완전히 흡윤시키는데 걸린 시간을 "위킹 시간"으로 기록한다. 이 시험은 중량이 200 mg 초과인 정제에 대해 적절히 변형될 수 있다.

[0036] 본원에서 사용된 용어 "구강 용해 시간"은 정제가 구강 중에서 완전히 용해되는데 걸린 시간(초)을 말하며, 지원자에 의해 측정된다.

[0037] 본원에서 사용된 용어 "래그 시간"은 정제가 혀 위에 위치된 후 연화되고 봉해되기 시작하는데 걸린 시간(초)을 말하며, 지원자에 의해 측정된다.

[0038] 본원에서 사용된 용어 "시험관 내 봉해 시간"은 정제가 완전히 봉해되는데 걸린 시간을 의미하며, USP 봉해 장치를 이용하여 측정된다.

[0039] **복합체**

[0040] 복합체는 하나 이상의 수용성 부형제와 하나 이상의 수불용성 부형제의 복합가공에 의해 얻어진 부형제들의 블렌드이다.

[0041] 본 발명의 실시태양에 따른 수용성 부형제는 물에서 가용성인 부형제이다. 바람직한 예에는 수용성 탄수화물, 염 또는 다가 알코올 또는 그의 유도체가 포함된다. 수용성 탄수화물은 단당류, 이당류, 올리고당류 또는 다당류일 수 있다. 예로는, 단당류, 예를 들어 글리세르알데히드, 에리트로스, 트레오스, 리보스, 아라비노스, 자일로스, 알로스, 알트로스, 글루코스, 만노스, 프룩토스, 갈로스, 이도스, 갈락토스, 탈로스 및 소르비톨; 이당류, 예를 들어 말토스, 락토스, 셀로비오스, 수크로스, 만니톨 및 트레할로스; 올리고당류, 예를 들어 라피노스, 스타키오스, 및 텍스트레이트; 또는 다당류, 예를 들어 말토덱스트린, 전분, 글리코젠, 셀룰로스, 키틴, 칼로스, 갈락토만난, 자일란 및 라미나린이 포함되지만, 이들에 제한되는 것은 아니다. 당류는 바람직하게는 만니톨, 락토스, 사카로스, 트레할로스, 자일리톨 및 에리트리톨로부터 선택된 하나 이상이다. 바람직하게는, 당류는 만니톨이다. 이들 수용성 부형제들은 단독으로 또는 조합되어 사용될 수 있다. 수용성 부형제에는 또한, 다가 알코올, 예를 들어 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린 또는 이들의 유도체, 염, 예를 들어 염화나트륨 또는 수용성 셀룰로스 유도체가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0042] 본 발명의 실시태양에 따른 수불용성 부형제는 물에서 가용성이 아닌 부형제이다. 이들 부형제에는 무기 염, 예를 들어 칼슘 실리케이트-그의 오르토, 메타 및 알파 트리클리닉 형태, 마그네슘 트리실리케이트-그의 오르토 및 메타 형태 또는 경질 무수 규산, 운모, 합성 알루미늄 실리케이트, 이산화규소, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄네이트, 셀룰로스, 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 비닐피롤리돈 유도체, 콜로이드성 이산화규소 등이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 바람직한 수불용성 부형제는 칼슘 메타실리케이트이다. 가장 바람직한 수불용성 부형제는 중형비가 약 1:1 내지 약 2.5:1이고, 오일 흡수도가 약 20 ml/100 g 내지 220 ml/100 g인 후버(Huber)에 의해 렉시퍼언트(Rxipient) FM1000으로 시판되는 칼슘 실리케이트이다. 이는 칼슘 실리케이트의 독특한 물리적 형태로서, 제형의 봉해 시간을 감소시킨다.

[0043] 이들 수용성 및 수불용성 부형제는 1:50 내지 50:1의 비로 복합체 중에 존재할 수 있다. 바람직하게는, 상기 비는 1:30 내지 30:1, 보다 바람직하게는 1:20 내지 20:1일 수 있다.

[0044] 수불용성 부형제와 수용성 부형제가 매우 근접하도록 하는 모든 공정이 사용될 수 있다. 그러한 공정은 수불용성 부형제와 수용성 부형제가 치밀하게 접촉할 수 있게 할 것이다. 바람직한 공정 중 일부는 복합체 제조에 사용될 수 있는 수용성 부형제로 수불용성 부형제를 완전히 또는 부분적으로 덮는 것을 가능케 한다. 그러한 비제한적인 공정에는 물리적 혼합, 습식 혼합, 복합화(complexation), 침전, 분무건조, 동결건조, 미세캡슐화, 분무응결, 고온용융, 기체 역용매법 또는 초임계 유체 처리를 이용한 초임계 용매 급속 증발법이 포함될 수 있다. 복합체를 제조하기 위한 바람직한 방법은 분무건조법이다.

[0045] 분무건조는 입자 형성 및 건조를 수반하는 공업 공정이다. 상기 공정은 용액, 에멀전 및 폼핑가능한 현탁액인 액체 원료로부터 분말, 과립 또는 응집체 형태로 건조 고체를 연속적으로 제조하는데 매우 적합하다. 그러므로, 분무건조는 최종 생성물이 입자 크기 분포, 잔류 수분 함량, 벌크 밀도 및 입자 형상에 관한 정확한 품질 기준을 만족해야 하는 경우에 이상적인 공정이다. 분무건조는 액체 원료를 액적 분무기 내로 분무화하고, 건조 챔버 내에서 액적을 열기와 접촉시키는 것을 수반한다. 분무는 회전식(휠) 또는 노즐 분무기에 의해 이루어

어진다. 액적으로부터 수분을 증발시키는 것과 건조 입자를 형성하는 것은 조절된 온도 및 기류 조건 하에서 진행된다. 분말은 건조 챔버로부터 연속적으로 배출된다. 작동 조건과 건조기 설계는 생성물 및 분말 규격의 건조 특성에 따라 선택된다.

[0046] 분무건조 공정에는 다수의 변수들이 존재하며, 여기에는 원료 조성, 원료 점도, 밀도, 원료 분무 속도, 입구 온도, 출구 온도, 온도 차이, 분무화 압력, 진공, 체류 시간이 포함된다. 모든 이러한 변수들은 원하는 생성물을 얻기 위해 변경될 수 있다.

[0047] 사용되는 공정은 오버헤드 교반기, 균질화기 등을 이용하여 균질화된 수불용성 부형제 및 수용성 부형제의 슬러리를 제조하는 것을 포함한다. 원료는 분무 건조 챔버로 공급되기 전에 교반하는 동안 예열될 수 있다. 이 분산액을 분무하기 위해, 단일 유체 노즐 또는 이중 유체 노즐이 사용될 수 있다. 다르게는, 원료를 회전 디스크를 이용하여 분무할 수 있다. 입자 건조는 동방향 흐름, 역방향 흐름 또는 혼합 흐름과 같은 입자의 방법을 이용하여 달성할 수 있다. 원료의 전체 고체 함량은 약 2-75%, 바람직하게는 5-60%, 보다 바람직하게는 10-50%로 달라질 수 있다.

[0048] 하나 이상의 수용성 부형제 및 하나 이상의 수불용성 부형제, 예를 들어 칼슘 실리케이트의 복합체는 특정의 바람직한 특성들을 가질 수 있다. 건조시 감량을 이용하여 측정된 복합체의 수분 함량은 바람직하게는 2% 미만이다. 복합체의 공극률은 구강 봉해 정제의 성능에 있어서 중요한 역할을 담당한다. 60초 미만의 봉해 시간을 갖기 위해서는, 복합체의 공극률이 약 50% 이상이어야 한다. 위킹 시간, 구강에서의 봉해 시간 및 래그 시간을 결정하는 다른 파라미터는 복합체의 입자 크기 분포이다. 이 파라미터 또한, 타정될 블렌드의 유동성을 결정한다. 입자의 40% 이상이 150 마이크로미터 미만인 것이 바람직하다.

[0049] **활성 성분**

[0050] 본원에서 사용되는 용어 "활성 성분" 또는 "활성제"는 일부 약물학적 특성을 갖는 하나 이상의 화합물들을 의미한다. 본 발명에 사용될 수 있는 활성 성분(AI)에는 제한이 없다. 활성 성분은 상기 조성물에 그 자체로 포함될 수 있거나, 적합한 미각 차폐제로 코팅될 수 있다. 본 발명의 조성물은 하나 이상의 적합한 제약 활성 성분 또는 영양제 성분을 함유한다. 사용될 수 있는 제약 성분의 예에는 위장 기능 조절제; 소염제, 예를 들어(비제한적임) 아세클로페낙, 디클로페낙, 이부프로펜, 플루비프로펜, 피록시캠, 슬린다 및 셀레콕시브; 진통제, 예를 들어(비제한적임) 아세트아미노펜, 펜타닐, 트라마돌 및 아스피린; 발기부전 치료제, 예를 들어(비제한적임) 실데나필 및 아포모르핀; 항편두통제, 예를 들어(비제한적임) 수마트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄, 나라트립탄 및 에르고타민; 항히스타민제, 예를 들어(비제한적임) 로라타딘, 펙소페나딘, 슈도에페드린 및 세트리진; 심혈관계, 예를 들어(비제한적임) 니트로글리세린 및 이소소르비드 디니트레이트; 이뇨제, 예를 들어(비제한적임) 푸로세미드 및 스피로놀락톤; 항고혈압제, 예를 들어(비제한적임) 프로프라놀롤, 암로디핀, 펠로디핀, 니페디핀, 캅토프릴, 라미프릴, 아테놀롤 및 딜티아젠펜; 항고지혈증제, 예를 들어(비제한적임) 심비스타틴, 아토르바스타틴 및 프라바스타틴; 항게양제, 예를 들어(비제한적임) 시메티딘, 라니티딘, 파모티딘, 오메프라졸, 에소메프라졸, 라베프라졸 및 란소프라졸; 체토제, 예를 들어(비제한적임) 메클리진 히드로클로라이드, 온단세트론, 그라니세트론, 라모세트론 및 트로피세트론; 항응고제, 예를 들어 티클로피딘 히드로클로라이드, 디쿠마올 또는 와파린 칼륨; 항간질제, 예를 들어 페니토인 나트륨 및 라모트리진; 항천식제, 예를 들어(비제한적임) 아미노필린, 테오필린, 테르부탈린, 페노테롤, 포르모테롤 및 케토티펜; 뇌 대사 조절제, 예를 들어 메클로페녹세이트 히드로클로라이드; 소신경안정제, 예를 들어 옥사졸람, 디아제팜, 클로나제팜, 클로티아제팜, 메다제팜, 테마제팜, 플루디아제팜, 니트라제팜, 알프라졸람, 로라제팜 또는 클로르디아즈에폭시드; 항우울제, 예를 들어(비제한적임) 플루옥세틴, 미르타제핀, 에스시탈로프람 및 세르트랄린; 파킨슨 질환 또는 하지불안증후군 치료제, 예를 들어 로피니롤 히드로클로라이드; 알츠하이머 질환약, 예를 들어 메만틴; 정신분열증약, 예를 들어 리스페리돈, 올란제핀 및 아리피프라졸; 경구 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 페니실린, 암피실린, 아목시실린, 세팔렉신, 에리트로마이신 에틸숙시네이트, 아캄피실린 히드로클로라이드, 미노사이클린 히드로클로라이드, 클로람페니콜, 테트라사이클린, 에리트로마이신, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸 또는 테르비나핀; 합성 항박테리아제, 예를 들어 날리딕산, 피로미드산, 피페미드산 트리히드레이트, 에녹사신, 시녹사신, 오플록사신, 노르플록사신, 시프로플록사신 히드로클로라이드 또는 술파메톡사졸 트리메토프림; 진경제, 예를 들어 프로판테린 브로마이드, 아트로핀 술페이트, 옥사팜 브로마이드 또는 티메피툼 브로마이드; 진해제; 항천식제; 근육 이완제, 예를 들어 클로르페네신 카르바메이트, 툴페리손 히드로클로라이드, 에페리손 히드로클로라이드, 티자니딘 히드로클로라이드, 메페네신, 클로로족사존, 펜프로바메이트, 메토카르바몰, 클로르메자논, 프리디놀 메실레이트, 아플로퀼론, 바클로펜 또는 단트롤렌 나트륨; 경구 항당뇨병제, 예를 들어 글리베클라미드, 툴부타미드 또는 글리미딘 나트륨; 순환제, 예를 들어 우비데카레논 또는 ATP-2Na; 철 제제, 예를 들어 황

산제일철 또는 건조 황산제일철; 비타민, 예를 들어 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B6, 비타민 B12, 비타민 C, 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K 또는 엽산; 빈뇨증 치료제, 예를 들어 플라복세이트 히드로클로라이드, 옥시부티닌 히드로클로라이드, 테로딜린 히드로클로라이드 또는 4-디에틸아미노-1,1-디메틸-2부티닐 (1)- α -시클로헥실-옥-페닐글리콜레이트 히드로클로라이드; 안지오텐신 전환 효소 억제제, 예를 들어 에날라프릴 말레에이트; 항바이러스제, 예를 들어 트리나트륨 포스포노포르메이트, 디다노신, 디데옥시시티딘, 아지도-데옥시티미딘, 디데히드로-데옥시티미딘, 아데포비르, 디피복실, 아바카비르, 암프레나비르, 델라비르딘, 에파비렌즈, 인디나비르, 라미부딘, 넬피나비르, 네비라핀, 리토나비르, 사퀴나비르 또는 스타부딘이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0051] 영양제의 예에는, 인간 건강에 유익한 효과를 갖는 것으로 여겨지는 임의의 성분이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 그러한 영양제에는 코엔자임 Q-10, 콘드로이틴인, 에키나세아, 에페드라, 글루코사민, 마늘, 은행잎, 인삼, 포도씨 추출물, 과라나, 산사나무, 허브, 카바, 콜라 너트, 루테인, 고추나물, 빈포세틴, 및 요힘비가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0052] 활성 성분은 임의의 형태, 예를 들어 보통의 형태, 미각 차폐된 형태, 장내 방출 또는 제어 방출 형태로 존재할 수 있다. 미각 차폐는 당업계에 공지된 임의의 공정에 의해 수행될 수 있으며, 상기 공정은 시클로덱스트린, 이온 교환 수지 또는 임의의 다른 적합한 제제와의 복합화에 제한되지 않는다. 미각 차폐는 또한, 수용성 또는 수불용성 중합체, pH 의존적 용해성을 갖는 중합체 또는 왁스로 코팅함으로써 수행될 수 있다. 장내 방출 및 제어 방출 모두는 적합한 지연제 또는 중합체로 활성 성분 또는 그의 파립을 코팅하는 것을 필요로 할 수 있다.

[0053] 활성 성분은 분말 형태, 과립, 펠렛, 비드 또는 임의의 다른 형태로 제제 중에 혼입될 수 있다.

[0054] 본 발명의 정제는 복합체 및 활성 성분 뿐 아니라, 하나 이상의 결합제, 붕해제, 초강력 붕해제, 희석제, 타액 분비제, 계면활성제, 향미제, 감미제, 착색제, 희석제, 산미제, 적합한 미각 차폐제, 점도 증강제, 유동화제 또는 윤활제, 가용화제 및 안정화제를 포함할 수 있다.

[0055] 본 발명의 조성물은 또한, 천연, 변형 또는 예비젤라틴화된 전분, 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 저치환 히드록시프로필 셀룰로스 및, 발포성 붕해 시스템으로부터 선택된 하나 이상의 초강력 붕해제를 포함할 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 바람직한 붕해제에는 크로스포비돈 및 천연, 변형 또는 예비젤라틴화된 전분이 포함된다. 본 조성물에 사용되는 초강력 붕해제의 양은 상기 제형의 약 2-50 중량%이다.

[0056] 적합한 결합제의 예에는 전분, 예비젤라틴화된 전분, 셀룰로스 유도체, 예를 들어 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필 셀룰로스(HPC) 및 카르복시메틸 셀룰로스(CMC) 및 이들의 염이 포함된다. 적합한 희석제의 예에는 전분, 인산케이칼슘, 미세결정질 셀룰로스 등이 포함된다.

[0057] 윤활제의 예에는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석, 및 나트륨 푸마레이트 스테아레이트가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물은 또한, 콜로이드성 실리카, 실리카 겔, 침강 실리카, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 유동화제를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 또한, 바람직하게는 분자량이 4000인 미세화된 폴리에틸렌 글리콜, 염화나트륨 또는 미세화된 침강 실리카와 같은(비제한적임) 타액분비제를 포함하여, 상기 조성물의 붕해 특성을 개선시킬 수 있다.

[0058] 상기 부형제들 뿐 아니라, 본 발명의 조성물은 또한, 아스파르탐, 스테비아 추출물, 글리시리자, 사카린, 사카린 나트륨, 아세솔팜, 수크랄로스 및 디포타슘 글리시리지네이트로부터 선택되는 하나 이상의 감미제; 하나 이상의 향미제, 예를 들어 민트향, 오렌지향, 레몬향, 딸기향, 바닐라향, 라스베리향, 체리향, 마그나스위트 135, 키라임향, 포도향, 트루실 아트 511815, 과일 추출물 및 색소 또는 안료를 포함한다. 본 발명에 유용한 색상 또는 향미에는 제한이 없으며, 이러한 특성들은 고체 제형을 투여받는 환자의 나이에 기초해서 선택될 것이다.

[0059] 용어 "고체 제형"은 정제, 캡슐제, 과립제, 분제 등을 의미할 수 있다. 하지만, 가장 바람직한 제형은 정제이다. 정제라는 용어는 조성물을 타정하거나, 그렇지 않으면 성형하여 소정의 형상을 갖는 고체를 형성함으로써 얻어지는 압축되거나 타정된 분말 조성물을 포함하는 것으로 이해된다. 본 발명에 따른 정제는 당업계에 공지된 통상적인 타정 방법의 통상적인 기법, 예를 들어, 직접 타정, 습식 과립화, 건식 과립화 및 압출/용융 과립화를 이용하여 제조될 수 있다. 바람직한 방법은 정해진 시간 동안 약물-부형제 블렌드를 혼합한 후 이를 타정하는 것을 수반하는 직접 타정법이다.

[0060] 정제는 형태에 있어서 다양할 수 있으며, 예를 들어 난형, 삼각형, 아몬드형, 땅콩형, 평행사변형, 원형, 오각

형, 육각형 및 사다리꼴형일 수 있다. 바람직한 형상은 원형, 난형 및 평행사변형 형태이다.

[0061] 구강 봉해 정제의 성능은 다수의 파라미터, 즉 위킹 시간, 구강에서의 봉해 시간, 시험관 내 봉해 시간, 래그 시간 등을 이용하여 평가될 수 있다. 본 발명의 다양한 실시태양에 따르면, 위킹 시간과 구강 내 봉해 시간은 모두 60초 미만이고, 래그 시간은 10초 미만이다.

[0062] 본 발명을 구체적인 실시태양에 관해서 기재하였지만, 특정 변형법 및 동등법들이 당업자에게 자명할 것이고, 이들은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된 것이다.

[0063] 본 발명의 상세한 설명, 목적, 이점들은 비제한적인 예시적 실시예에 관해서 하기에서 보다 상세하게 설명될 것이다.

실시예

[0064] **실시예 1: 물리적 혼합에 의해 제조된 구강 봉해 정제**

표 1

[0065] 구강 봉해 정제의 조성

성분	mg/정제
만니톨	45.0
옥수수 전분	23.0
미세결정질 셀룰로스	10.0
크로스카르멜로스 나트륨	3.5
칼슘 실리케이트	10.0
아스파르탐	1.5
콜로이드성 이산화규소	0.8
향미제	0.2
폴리에틸렌 글리콜	5.0
나트륨 스테아릴 푸마레이트	0.5
총	100.0

[0066] 율환제를 제외한 모든 부형제들을 블렌더 중에서 블렌딩하여 균일한 덩어리를 얻었다. 덩어리를 율환시키고, 다음 파라미터들을 갖는 정제로 타정하였다:

[0067] 경도 (N): 10-30

[0068] 취성 (%): 1.5%

[0069] 시험관 내 봉해 시간(초): 5-10

[0070] 구강 내 봉해 시간(초): 20-30

[0071] 원하는 취성 및 봉해 시간을 갖는 정제를 얻었다.

[0072] 실시예 2:

[0073] (a) 분무건조에 의한 만니톨 및 칼슘 실리케이트의 복합가공

[0074] 180 g의 만니톨을 약 80℃ 온도에서 물에 용해시켰다. 이 용액에 20 g의 칼슘 실리케이트를 첨가하고, 교반하여 균일한 덩어리를 얻었다. 덩어리를 하기 조건 하에서 분무건조기 중에서 분무하였다:

[0075] 입구 온도: 180-200℃

[0076] 출구 온도: 80-120℃

[0077] 노즐 직경: 1 mm

[0078] 공급 속도: 150-200 ml/시

[0079] 분무화 압력: 0.7-1.2 kg/cm²

- [0080] 얻어진 복합체는 자유유동성으로, 0.3-0.5 g/cc 범위의 벌크 밀도를 가지며, 입자들의 약 75%가 150 마이크로미터 미만이었다.
- [0081] **(b) 만니톨의 분무건조**
- [0082] 만니톨만을 또한, 상기 언급한 조건 하에서 분무건조하였다.
- [0083] **실시예 3: 분무건조에 의한 만니톨, 소르비톨 및 칼슘 실리케이트의 복합가공**
- [0084] 160 g의 만니톨과 20 g의 소르비톨을 70-75°C 온도에서 물에 용해시켰다. 이 용액에 20 g의 칼슘 실리케이트를 첨가하고 교반하여, 균일한 덩어리를 얻었다. 덩어리를 하기 조건 하에서 분무 건조기 중에서 분무하였다:
- [0085] 입구 온도: 180-200°C
- [0086] 출구 온도: 70-100°C
- [0087] 노즐 직경: 1 mm
- [0088] 공급 속도: 150-200 ml/시
- [0089] 분무화 압력: 3-4 kg/cm²
- [0090] 얻어진 복합체는 자유유동성으로, 0.4-0.5 g/cc의 벌크 밀도를 가졌다.
- [0091] **실시예 4: 분무건조에 의한 만니톨, 미세결정질 셀룰로스 및 칼슘 실리케이트의 복합가공**
- [0092] 160 g의 만니톨을 약 70°C 온도에서 물에 용해시켰다. 이 용액에 20 g의 칼슘 실리케이트와 20 g의 미세결정질 셀룰로스를 첨가하고 교반하여 균일한 덩어리를 얻었다. 덩어리를 실시예 2에 주어진 조건과 동일한 조건 하에서 분무 건조기 중에서 분무하였다. 얻어진 복합체는 자유유동성으로, 0.4 g/cc의 벌크 밀도를 가졌다.
- [0093] **실시예 5: 분무건조에 의한 만니톨 및 칼슘 실리케이트의 복합가공**
- [0094] 240 g의 만니톨을 실온에서 4.0 리터의 물에 용해시켰다. 이 용액에 560 g의 칼슘 실리케이트를 첨가하고 교반하여, 균질한 덩어리를 얻었다. 덩어리를 하기 조건 하에서 분무 건조기 중에서 분무하였다:
- [0095] 입구 온도: 200-220°C
- [0096] 출구 온도: 80-120°C
- [0097] 노즐 직경: 2.0 mm
- [0098] 공급 속도: 70-90 ml/시
- [0099] 분무화 압력: 0.2 kg/cm²
- [0100] 얻어진 복합체는 자유유동성으로, 0.55-0.65 g/cc의 벌크 밀도를 가졌고, 수분 함량은 건조 감량으로 측정하였을 때 1.0% 미만이었다. 약 90%의 입자들이 크기가 150 마이크로미터 미만이었고, 복합체는 63%의 바람직한 공극률을 가졌다.
- [0101] **실시예 6: 분무건조에 의한 만니톨 및 칼슘 실리케이트의 복합가공**
- [0102] 600.0 g의 만니톨을 실온에서 3.0 리터의 물에 용해시켰다. 이 용액에 600.0 g의 칼슘 실리케이트를 첨가하고 교반하여 균일한 덩어리를 얻었다. 덩어리를 하기 조건 하에서 분무 건조기 중에서 분무하였다:
- [0103] 입구 온도: 200-205°C
- [0104] 출구 온도: 105-125°C
- [0105] 노즐 직경: 2.0 mm
- [0106] 공급 속도: 70-90 ml/분
- [0107] 분무화 압력: 0.2 kg/cm²
- [0108] 얻어진 복합체는 수분 함량이 1% 미만, 공극률이 65%이었고, 자유유동성으로, 0.6-0.8 g/cc의 벌크 밀도를 가졌

다.

[0109] 실시예 7: 분무건조에 의한 만니톨, 칼슘 실리케이트 및 폴리에틸렌 글리콜의 복합가공

[0110] 340.0 g의 만니톨과 20.0 g의 폴리에틸렌 글리콜을 실온에서 2.0 리터의 물에 용해시켰다. 이 용액에 40.0 g의 칼슘 실리케이트를 첨가하고 교반하여 균일한 덩어리를 얻었다. 덩어리를 하기 조건 하에서 분무 건조기 중에서 분무하였다:

[0111] 입구 온도: 200-205℃

[0112] 출구 온도: 105-125℃

[0113] 노즐 직경: 2.0 mm

[0114] 공급 속도: 70-90 ml/시

[0115] 분무화 압력: 0.2 kgf/cm²

[0116] 얻어진 복합체는 자유유동성으로, 0.5-0.7 g/cc의 벌크 밀도를 가졌고, 수분 함량은 0.5%이었다. 복합체의 공극률은 61%이었다.

[0117] 실시예 8: 회전식 디스크를 이용한 분무건조에 의한 만니톨 및 칼슘 실리케이트의 복합가공

[0118] 900.0 g의 만니톨을 실온에서 5.0 리터의 물에 용해시켰다. 이 용액에 100.0 g의 칼슘 실리케이트를 첨가하고 교반하여 균일한 덩어리를 얻었다. 덩어리를 하기 조건 하에서 분무 건조기 중에서 분무하였다:

[0119] 입구 온도: 200-205℃

[0120] 출구 온도: 85-95℃

[0121] 회전식 디스크 반경: 6.0 cm

[0122] 회전식 디스크 속력: 24000 rpm

[0123] 공급 속도: 70-90 ml/시

[0124] 얻어진 복합체를 0.45-0.55 g/cc의 벌크 밀도로 가공하였고, 우수한 유동성을 보였다. 수분 함량은 약 0.6%이었고, 약 95%의 입자들이 150 마이크로미터 미만이었다.

[0125] 실시예 9: 만니톨 및 칼슘 실리케이트의 복합체 및 분무건조된 만니톨을 이용한 정제 제형화

표 2

[0126] 복합체 및 분무건조된 만니톨을 이용한 구강 봉해 정제의 조성

	A	B
성분	mg/정제	mg/정제
실시예 2의 분무건조된 만니톨	45.0	-
실시예 2의 복합가공된 복합체	-	50.0
전분	23.0	23.0
미세결정질 셀룰로스	10.0	10.0
크로스카르멜로스 나트륨	3.5	3.5
칼슘 실리케이트	10.0	5.0
아스파르탐	1.5	1.5
콜로이드성 이산화규소	0.8	0.8
향미제	0.5	0.5
폴리에틸렌 글리콜	5.0	5.0
향미	0.2	0.2
나트륨 스테아릴 푸마레이트	0.5	0.5
총	100.0	100.0

[0127] 율활제를 제외한 모든 부형제들을 블렌더 중에서 블렌딩하여 균일한 덩어리를 얻었다. 덩어리를 율활시키고, 다음 파라미터들을 갖는 정제로 타정하였다:

[0128]

	A	B
경도 (N)	10-20	10-20
취성 (%)	0.85	1.0
시험관 내 봉해 시간(초)	15-20	5-10
구강 내 봉해 시간(초)	40-50	25-40

[0129] 취성이 낮고 원하는 봉해 시간을 갖는 강한 정제를 얻었다.

[0130] 실시예 10: 만니톨, 미세결정질 셀룰로스 및 칼슘 실리케이트의 복합체를 이용한 정제 제형화

표 3

[0131] 실시예 4의 복합체를 이용한 구강 봉해 정제의 조성

성분	mg/정제
실시예 4의 복합가공된 복합체	55.0
전분	23.0
미세결정질 셀룰로스	5.0
크로스카르멜로스 나트륨	3.5
칼슘 실리케이트	5.0
아스파르탐	1.5
콜로이드성 이산화규소	0.8
향미제	0.5
폴리에틸렌 글리콜	5.0
향미제	0.2
나트륨 스테아릴 푸마레이트	0.5
총	100.0

[0132] 윤활제를 제외한 모든 부형제들을 블렌더 중에서 블렌딩하여 균일한 덩어리를 얻었다. 덩어리를 윤활시키고, 다음 파라미터들을 갖는 정제로 타정하였다:

[0133] 경도 (N): 10-20

[0134] 취성 (%): 0.8-0.9

[0135] 시험관 내 봉해 시간(초): 8-12

[0136] 구강 내 봉해 시간(초): 30-40

[0137] 취성이 낮고 원하는 봉해 시간을 갖는 강한 정제를 얻었다.

[0138] 실시예 11: 위킹 시험

[0139] 이 시험은 구강 봉해 정제에 의한 수분 흡수율을 측정하기 위해 수행하였다. 직경이 약 10 cm인 5개의 원형 티슈 페이퍼를 10 cm 직경의 페트리 디쉬에 위치시켰다. 에오신, 수용성 염료를 함유하는 물 10 밀리리터를 페트리 디쉬에 첨가하였다. 정제(100 mg 중량)를 티슈 페이퍼 표면에 조심스럽게 위치시켰다. 물이 모세관 작용에 의해 정제의 위 표면에 도달하는데 걸린 시간을 위킹 시간으로 기록하였다.

표 4

[0140] 여러 구강 봉해 정제의 위킹 시간

제제	위킹 시간(초)
실시예 1	15-20
실시예 9A	35-40
실시예 9B	18-20
실시예 10	20-22

[0141] 위킹 시간은 분무건조된 복합체가 위킹 시간이 더 짧으며, 이는 이들 정제가 빠른 봉해성을 보인다는 것을 시사

한다. 분무건조된 만니톨과 본 발명의 복합체 중에서, 복합체가 더 짧은 위킹 시간을 보였다.

[0142] 실시예 12: 쓴 맛이 없는 약물의 구강 봉해 정제

표 5

[0143] 구강 봉해 정제의 조성

성분	mg/정제	mg/정제
클로나제팜	0.5	-
로라타딘	-	10.0
실시예 3의 복합체	55.0	450
전분	22.5	18.0
크로스카르멜로스 나트륨	3.5	4.0
칼슘 실리케이트	5.0	5.0
아스파르탐	1.5	2.0
콜로이드성 이산화규소	0.8	0.8
향미제	5.0	0.5
폴리에틸렌 글리콜	0.2	4.2
나트륨 스테아릴 푸마레이트	0.5	0.5
총	90.0	90.0

[0144] 약물과 복합체를 혼합하여 프리믹스를 얻었다. 이 프리믹스를 다른 비활성 성분과 추가로 혼합하고, 운환시키고, 타정하였다. 모든 정제들은 우수한 구강 느낌을 보였고, 구강 내에서 60초 이내에 봉해되었다.

[0145] 실시예 13: 트라마돌 히드로클로라이드의 구강 봉해 정제

[0146]

성분	mg/정제
50 mg 트라마돌 히드로클로라이드에 해당하는 미각 차폐된 트라마돌	108.0
실시예 3의 복합체	57.0
전분	18.0
미세결정질 셀룰로스	14.0
크로스카르멜로스 나트륨	4.5
수크랄로스	0.25
아스파르탐	2.0
콜로이드성 이산화규소	0.8
폴리에틸렌 글리콜	4.0
향미제	0.75
나트륨 스테아릴 푸마레이트	0.5
총	210

[0147] 약물과 복합체를 혼합하여 프리믹스를 얻었다. 이 프리믹스를 다른 비활성 성분과 추가로 혼합하고, 운환시키고, 타정하였다.

[0148] 모든 정제들은 우수한 구강 느낌을 보였고, 구강 내에서 60초 이내에 봉해되었다.

[0149] 실시예 14: 미각 차폐된 도네페질의 구강 봉해 정제

[0150]

성분	mg/정제
10 mg 도네페질에 해당하는 미각 차폐된 도네페질	45.0
실시예 3의 복합체	60.0
전분	18.0
미세결정질 셀룰로스	10.0
크로스카르멜로스 나트륨	5.5
칼슘 실리케이트	5.0
아스파르탐	3.0
콜로이드성 이산화규소	0.8

염화나트륨	3.5
향미제	0.2
나트륨 스테아릴 푸마레이트	0.5
총	150.0

[0151] 약물과 복합체를 혼합하여 프리믹스를 얻었다. 이 프리믹스를 다른 비활성 성분과 추가로 혼합하고, 율활시키고, 래그 시간이 5초 미만인 정제로 타정하였다.

[0152] 실시예 15: 고용량의 쓴 파라세타몰 약물의 경구 봉해 정제

[0153]

성분	mg/정제
125 mg 파라세타몰에 해당하는 미각 차폐된 파라세타몰	200
실시예 2의 복합가공된 복합체	100
전분	45
미세결정질 셀룰로스	25
크로스카르멜로스 나트륨	7.0
칼슘 실리케이트	10
아스파르탐	4.0
콜로이드성 이산화규소	1.5
폴리에틸렌 글리콜	5.5
향미제	1.5
염화나트륨	4.0
나트륨 스테아릴 푸마레이트	1.5
총	405

[0154] 약물과 복합체를 혼합하여 프리믹스를 얻었다. 이 프리믹스를 다른 비활성 성분과 추가로 혼합하고, 율활시키고, 타정하였다. 정제는 위킹 시간이 약 55초이었고, 우수한 구강 느낌을 보였다.

[0155] 실시예 16: 실시예 5에서 제조된 분무건조된 ODT 부형제와 함께 정제 중에 혼입된 미각 차폐된 아리피프라졸

[0156]

성분	mg/정제
10.0 mg 아리피프라졸에 해당하는 미각 차폐된 아리피프라졸	30.0
ODT 부형제(실시예 5)	60.0
옥수수 전분	18.0
미세결정질 셀룰로스	6.0
PEG 4000	5.0
폴리플라스돈	7.5
아스파르탐	1.0
페퍼민트	0.5
블루 FD & C	0.2
마그네슘 스테아레이트	1.0
에어로실 200	0.8
총	130.0

[0157] 공정:

[0158] 성분들을 미각 차폐된 약물과 함께 40# 체를 통해 체질하였다. 체질된 혼합물을 블렌딩하여 균질화하고, 율활시키고, 하기 특성을 갖는 130 mg의 정제로 타정하였다:

[0159] 경도(N): 15-22

[0160] 취성(%): 0.75

[0161] 봉해 시간(초): 15

[0162] 구강 내 봉해 시간(초): 30-40

[0163] 정제는 약 30-40초의 바람직한 구강내 분해 시간을 보였고, 우수한 구강 느낌을 보였다. 래그 시간은 약 4초이었다.

[0164] 실시예 17: 9:1 비의 분무건조된 만니톨과 칼슘 실리케이트의 물리적 혼합물을 포함하는 정제에 혼입된 미각 차폐된 로피니롤

[0165]

성분	mg/정제
2.5 mg 로피니롤에 해당하는 미각 차폐된 로피니롤	10.0
실시예 6의 복합가공된 부형제	30.0
자일리톨	17.0
옥수수 전분	8.0
미세결정질 셀룰로스	10.0
PEG 4000	5.0
폴리플라스돈	7.5
아스파르탐	2.0
페퍼민트	0.5
블루 FD & C	0.2
마그네슘 스테아레이트	1.0
에어로실 200	8.8
총	100.0

[0166] 공정:

[0167] 성분들을 미각 차폐된 약물과 함께 40# 체를 통해 체질하였다. 체질된 혼합물을 블렌딩하여 균질화하고, 윤활 시키고, 하기 특성을 갖는 100 mg의 정제로 타정하였다:

[0168] 경도(N): 20-25

[0169] 취성(%): 0.5

[0170] 워킹 시간(초): 30

[0171] 구강 내 분해 시간(초): 30

[0172] 실시예 18: 장용성 코팅된 에소메프라졸의 구강 분해 정제

[0173]

성분	mg/정제
20 mg 에소메프라졸에 해당하는 장용성 코팅된 에소메프라졸 펠렛	35.0
ODT 부형제(실시예 7)	140.0
규화된 미세결정질 셀룰로스	60.0
PEG 4000	5.0
폴리플라스돈	7.5
아스파르탐	0.45
페퍼민트	0.25
마그네슘 스테아레이트	1.0
에어로실 200	0.8
총	250.0

[0174] 공정:

[0175] 성분들을 미각 차폐된 약물과 함께 40# 체를 통해 체질하였다. 체질된 혼합물을 블렌딩하여 균질화하고, 윤활 시키고, 하기 특성을 갖는 250 mg의 정제로 타정하였다:

[0176] 경도(N): 40

[0177] 취성(%): 0.6

[0178] 워킹 시간(초): 45

[0179] 구강 내 분해 시간(초): 50

[0180] 실시예 19: 메만틴의 구강 봉해 정제

성분	mg/정제
20.0 mg 메만틴에 해당하는 미각 차폐된 메만틴	40.0
ODT 부형제(실시예 7)	115.0
예비젤라틴화된 전분	18.0
분쇄화된 셀룰로스	24.0
염화나트륨	2.0
폴리플라스돈	7.5
나트륨 사카린	1.0
오렌지향	0.5
블루 FD & C	0.2
마그네슘 스테아레이트	1.0
에어로실 200	0.8
총	210.0

[0182] 공정:

[0183] 성분들을 미각 차폐된 약물과 함께 40# 체를 통해 체질하였다. 체질된 혼합물을 블렌딩하여 균질화하고, 윤활 시키고, 하기 특성을 갖는 210 mg의 정제로 타정하였다:

[0184] 경도(N): 45

[0185] 취성(%): 0.3

[0186] 워킹 시간(초): 48

[0187] 구강 내 봉해 시간(초): 40-50