

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0099058
(43) 공개일자 2008년11월12일

(51) Int. Cl.
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 9/19* (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-0044677
(22) 출원일자 2007년05월08일
심사청구일자 2007년05월08일

(71) 출원인
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 서석동 375, 조선대학교 산학기
획팀
(72) 발명자
최후균
광주광역시 동구 학동 768 평화맨션 3-1408
강건욱
광주광역시 북구 두암동 968-1 주공아파트 112동
1404호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이병현

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 생약 추출물을 함유하는 구강 내 속봉해성 제제 조성물 및그의 제조 방법

(57) 요 약

본 발명은 생약 추출물을 함유한 제제로서 구강 내에서 신속히 봉해되도록 고안된 구강 내 속봉해성 제제이다. 구강 내 속봉해성 제제는 구강 내에서 신속하게 용해되거나 봉해가 되기 때문에 환자가 쉽게 복용할 수 있다. 특히 연하력이 약한 환자, 예를 들면 소아 또는 고령 환자나 정신질환을 겪는 환자들에게 유용하게 적용할 수 있는 제제이다. 또한 일반적인 경구제제와는 달리 구강 내 속봉해성 제제는 제제를 복용할 때 물이 필요 없다. 이런 점은 여행 중이거나 즉시 물을 얻을 수 없는 환자들에게는 특히 유용하다. 따라서 구강 내 속봉해성 제제를 생약 추출물 또는 한방제제에 적용한다면 환자의 순응도를 향상시킬 수 있을 것으로 기대한다.

(72) 발명자

전명관

광주광역시 남구 방림1동 529-29

김상찬

대구광역시 수성구 지산동 화성파크드림 101동
1107호

김윤균

경기도 성남시 분당구 수내1동 양지마을 한양아파트 528동 1601호

특허청구의 범위

청구항 1

활성성분으로 1종 이상의 생약추출물 40 내지 99중량%을 함유하며, 동결건조법으로 제조하는 것을 특징으로 하는 생약추출물을 함유하는 구강 내 속봉해성 제제.

청구항 2

제1항 있어서, 제제의 쓴맛을 은폐시키기 위하여 크로스포비돈, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 전분글리콘산 나트륨(sodium starch glycolate), 크로스카르멜로오스나트륨(croscarmellose sodium), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(low-substituted hydroxypropyl cellulose), 아스파탐(aspartame), 아스코르빈산(ascorbic acid), 구연산, 소마틴(thaumatococin), 말티톨(maltitol), 솔비톨, 만니톨, 에리트리톨(erythritol), 락티톨(lactitol), 자일리톨, 환원전분당화물, 사카린, 감초추출물, 스테비아(stevia) 감미료, 모그로시드(mogroside), 백당, 이성화당, 파라티노스(paratinose), 이소말토올리고당(isomalto-oligosaccharide), 프락토올리고당(fructo-oligosaccharide), 대두올리고당, 과당, 유당, 맥아당, 포도당, 갈락토올리고당(galacto-oligosaccharide), 말토올리고당(malto-oligosaccharide), 자일로올리고당(xylo-oligosaccharide), 물엿, 자일로스(xylose), 이성화유당, 과일향으로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 조성물 전체중량의 0.001~20 중량% 추가로 함유하는 것을 특징으로 하는 생약추출물을 함유하는 구강 내 속봉해성 제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 제제의 표면을 개선시키기 위하여 크로스포비돈(crospovidone), 포비돈(povidone), 전분글리콘산나트륨(sodium starch glycolate), 전분(starch), 전젤라틴화전분(pregelatinized starch), 젤라틴(gelatin), 옥수수전분(corn starch), 타피오카전분(tapioca starch), 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(sodium carboxymethylcellulose), 카르복시메틸셀룰로오스칼슘(calcium carboxymethylcellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose), 크로스카르멜로오스나트륨(croscarmellose sodium), 메틸셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(low-substituted hydroxypropylcellulose), 히드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose), 저치환도셀룰로오스(low-substituted cellulose), 미세결정셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 메틸셀룰로오스, 셀룰로오스, 만노스(mannose), 수크로오스(sucrose), 자일리톨(xylitol), 만니톨(mannitol), 트레할로스(trehalose), 글루코오스(glucose), 말티톨(maltitol), 유당(lactose), 과당으로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 조성물 전체중량의 1~30 중량% 추가로 함유하는 것을 특징으로 하는 생약추출물을 함유하는 구강 내 속봉해성 제제.

청구항 4

제1항 내지 제3항중 어느 한항에 있어서, 생약 추출물은 물 또는 유기용매를 사용하여 추출한 추출물 또는 한방 제제임을 특징으로 하는 생약추출물을 함유하는 구강 내 속봉해성 제제.

청구항 5

건조된 생약 추출물 분말에 첨가제를 가한 후 수용액에 분산 또는 용해시켜 일정한 주형에 담아 $-80^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ 에서 동결건조시킨 후, 동결건조기 챔버의 온도를 $-50^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ 에서 1 ~ 10 시간 유지시킨 다음 승온시키면서 건조하는 것을 특징으로 하는 생약추출물을 함유하는 구강 내 속봉해성 제제의 제조방법.

청구항 6

제5항 있어서, 동결건조 전 수용액 중에서 고형성분은 10 내지 45중량%임을 특징으로 하는 생약추출물을 함유하는 구강 내 속봉해성 제제의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <1> 본 발명은 구강 내 속봉해성 제제 조성물과 이를 제조하는 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 생약 추출물을 함유한 제제를 구강 내에서 우수한 봉해속도를 갖도록 고안된 속봉해성 제제 조성물과 이를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- <2> 본 발명의 구강 내에서 우수한 봉해속도를 갖는 제제, 즉 구강 내 속봉해성 제제는 구강 내에서 제제 자체가 용해되거나 봉해되어 물 없이도 복용이 가능한 제제를 말한다.
- <3> 일반적으로 환자들은 정제나 캡슐을 삼키는데 어려움을 호소할 뿐만 아니라 심지어 환자의 약 20% 정도는 정제를 복용하는 것을 거부한다고 알려져 있다. 하지만 구강 내 속봉해성 제제는 구강 내에서 신속하게 용해되거나 봉해가 되기 때문에 환자가 쉽게 복용할 수 있다. 특히 연하력이 약한 환자, 예를 들면 소아 또는 고령 환자나 정신질환을 겪는 환자들에게 유용하게 적용할 수 있는 제제이다. 또한 일반적인 경구제제와는 달리 구강 내 속봉해성 제제는 물 없이 복용할 수 있기 때문에 여행 중이거나 즉시 물을 얻을 수 없는 환자들의 경우, 정제를 삼키는 것이 곤란한 환자가 복용하는 경우 등에 특히 바람직하게 사용된다. 따라서 구강 내 속봉해성 제제를 생약 추출물 제제 또는 한방제제에 적용한다면 환자의 순응도를 향상시킬 수 있을 것으로 기대한다.
- <4> 구강 내에서 빠르게 봉해 또는 용해되는 제제를 제조하는 종래 기술로는, 일본 공개특허공보 평9-48726호에, 약물을 함유하는 분립체를 가습에 의해 습윤하게 하고, 압축 성형 후 건조시켰을 때에 성형물의 형상을 유지하는 물질을 함유하는 구강 내 속봉해성 제제를 제시하였고, 이러한 물질로서 당류, 당 알코올, 수용성 고분자 물질이 예시되었다. 일본 공개특허공보 평5-271054호에는 약물, 당류, 당류의 입자 표면이 축축해질 정도의 수분을 함유하는 혼합물을 타정하여 건조시키는 방법이, 일본 공개특허공보 평8-291051호에는 약물, 수용성 결합제, 수용성 부형제를 함유하는 혼합물을 저압력으로 타정 후, 가습하고, 건조시키는 방법이 제시되었다. 그러나 상기 서술한 제조 방법은 습윤한 혼합물을 타정하기 때문에 통상의 타정기를 사용하기가 곤란하고, 또한 타정 후 가습 및 건조시키지 않으면 안되어 제조시 공정수가 많다는 등의 문제가 있었다.
- <5> 의약 성분을 수성 용매에 용해 또는 현탁시킨 후, 블리스터 (blister) 팩, 즉 미리 성형한 주형에 충전하고 이 용액을 동결 건조시키거나 (미국 특허 제4371516호, 미국 특허 제4946684호) 감압 건조시켜 (미국 특허 제5466464호) 수분을 제거하여 제조하는 방법이 제시되었다. 상기 서술한 기술들에 적용된 조성물들은 대부분 약리작용을 나타내는 의약 성분의 비율이 전체 조성물중에서 0.001~50% 정도로 이루어졌다. 나머지는 부형제나 봉해제 그리고 감미제 등으로 구성되었다. 그러나 상기 방법을 활성성분이 40%를 넘어서는 속봉해성 제제를 제조하는데 적용하면 봉해속도가 떨어지는 문제점을 나타낸다. 또한 활성성분의 1회 복용량이 0.5그램 이상인 경우 제제의 중량이 1그램 이상으로 늘어나 복용하기 불편하게 된다.
- <6> 또한 대한민국 공개특허 제0098009호에서는 구강 내에서 빠르게 봉해되는 정제를 제조하기 위해서 수용성 약리 활성 성분과 흡착제를 함유하는 혼합물을 조립하여 얻어지는 분립체, D-만니톨 및 봉해제를 함유하는 조성물을 제조하여 압축 성형함으로써 구강 내 속봉해성 정제를 제조하였다. 그러나 상기 서술한 조성물로 제조된 정제를 구강 내 속봉해성 제제에 적용하였을 경우 D-만니톨 및 봉해제의 비율이 50~99% 정도가 사용되기 때문에 약리성분을 나타내는 성분의 1회 복용 용량이 건조중량으로 0.5그램 이상일 경우 상기 기술을 적용하여 구강 내 속봉해성 제제를 제조하면 환자가 1회 복용해야 될 용량이 대략 1~50그램 정도로 환자가 복용하기에는 부담이 되는 용량이기 때문에 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있다. 특히, 상기 서술된 기술로 제조되는 구강 내 속봉해성 정제는 소형인 것이 바람직하다고 기술되어 있다. 예를 들어 80~250밀리그램의 중량으로 6~9밀리미터의 정제 직경을 갖는 것이 바람직하다고 기술되어 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

- <7> 이에 본 발명자들은 활성성분 이외의 부형제의 양을 최소화 하고 제조 공정을 단순화시켜 환자들의 복용 순응도를 향상시킬 수 있는 방안을 집중 연구한 결과 종래 기술과는 달리 제제의 중량을 최소화 할 수 있는 방법을 알게 되었다. 본 발명은 특히 쓴맛이 강한 생약 추출물의 맛을 개선시켜 소아 환자의 순응도도 크게 개선시킬 수 있다.
- <8> 따라서 본 발명의 목적은 활성성분 이외의 부형제의 사용량을 최소화하여 속봉해성 제제의 중량이 과다해지는 문제점을 개선하고 쓴맛을 나타내는 생약 추출물이 활성성분인 경우 제제의 맛을 개선시켜 구강 내 봉해시 소아 환자나 노약자도 거부감을 느끼지 않고 제제를 용이하게 복용할 수 있는 속봉해성 제제를 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

- <9> 본 발명의 활성 성분은 생약 추출물 또는 이를 분말화 시킨 것으로 여기에 소량의 붕해제, 결합제, 감미료, 향료 등을 혼합하고 동결 건조 함으로서 구강 내에서 신속한 붕해가 이루어지며 맛이 개선된 제제에 관한 것이다.
- <10> 본 발명에 있어서, 생약 추출물은 물에 용해되는 수용성 추출물 또는 유기용매를 사용하여 추출한 추출물을 포함한다.
- <11> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- <12> 본 발명은 생약 추출물 또는 건조된 생약 추출물 분말을 사용한다. 생약 추출물을 사용할 때는 이를 적절한 농도로 미리 농축시켜야 최종 제제의 부피를 최소화 시킬 수 있다. 더욱 바람직하게는 생약 추출물을 분무건조 또는 동결건조 등의 방법으로 건조시켜 일정 농도로 다시 용해시키는 것이 용량을 보다 정확하게 조절할 수 있다. 이 때 생약 추출물의 함량은 건조된 제제 내에서 20 내지 99.9 중량%, 더욱 바람직하게는 40 내지 99 중량%를 함유하는 것이다. 생약 추출물의 함량이 20 중량% 이하에서는 제제 전체의 용량이 증가하여 환자가 복용하기에는 부담이 되기 때문에 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있으며 99.9 중량% 이상에서는 첨가제의 효과를 기대하기 어렵다.
- <13> 동결 건조전 수용액 중에서 고형성분은 5 내지 60 중량%, 더욱 바람직하게는 10 내지 45 중량%로 한다. 고형성분이 5 중량% 이하가 되면 붕해시간은 빠르나 제제의 부피가 커지고 결합력이 약화되어 쉽게 부서지며 60 중량% 이상이 되면 점도가 증가하여 제조 공정상 문제가 발생할 수 있으며 붕해 시간도 길어진다.
- <14> 또한 동결 건조시 혼합 조성물이 보관되어 있는 챔버(chamber)의 온도는 일정시간 동안 저온을 유지하는 것이 바람직하며 건조 초기에 챔버의 온도를 -10°C 이하로 유지하는 것이 좋다. 이 때 필요한 시간은 동결 건조되는 용량이나 생약 추출물의 농도에 따라 다르지만 1시간 이상 저온을 유지시킨 후 온도를 올려서 건조시킬 수 있다. 동결 건조시 저온을 유지해야 하는 이유는 생약 추출물이 고농도로 농축되어 존재하기 때문에 어는점 내림 현상으로 동결된 시료의 융점이 매우 낮기 때문이다. 그러나 고농도의 수용액일지라도 감압하에서 압력이 낮아지면 클라페이론식(Clapeyron Equation)에 따라 융점이 올라가기 때문에 동결상태를 유지할 수 있다. 따라서 동결된 시료의 표면은 동결건조 과정에서 녹지 않으나 내부는 동결건조 초기에 감압의 효과가 전달되지 않아 건조가 완료되기 전에 액화되어 표면이 부풀어 오르는 현상(blooming)이 발생되어 제제가 주형에서 동결된 모양 그대로를 유지하지 못할 수 있다.
- <15> 주형은 어떤 것을 사용해도 상관없지만 붕해시간을 단축시키기 위해서는 침이 침투하는 거리를 짧게 해야 하기 때문에 침이 비교적 많이 분포하는 헛바닥에 닿는 부분의 제제 표면적을 넓힐 필요가 있다. 따라서 주형의 형태는 높이가 낮고 위아래의 표면적이 넓은 주형을 사용하는 것이 바람직하다.
- <16> 맛의 개선을 위하여 고미은폐제, 감미제, 향료 등의 첨가제를 사용할 수 있다. 이 때 사용될 수 있는 첨가제로는 상업적으로 사람에 사용이 허용되어 있는 모든 감미제나 향료를 포함하여 크로스포비돈, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 전분글리콘산나트륨(sodium starch glycolate), 크로스카르멜로오스나트륨(croscarmellose sodium), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(low-substituted hydroxypropyl cellulose), 아스파탐(aspartame), 아스코르빈산(ascorbic acid), 구연산, 소마틴(thaumatococin), 말티톨(maltitol), 솔비톨, 만니톨, 에리트리톨(erythritol), 락티톨(lactitol), 자일리톨, 환원전분당화물, 사카린, 감초추출물, 스테비아(stevia) 감미료, 모그로시드(mogroside), 백당, 이성화당, 파라티노스(paratinose), 이소말토올리고당(isomaltoligosaccharide), 말토올리고당(malto-oligosaccharide), 프락토올리고당(fructo-oligosaccharide), 대두올리고당, 과당, 유당, 맥아당, 포도당, 자일로스(xylose), 이성화유당, 갈락토올리고당(galactooligosaccharide), 자일로올리고당(xylo-oligosaccharide), 물엿, 과일향으로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 사용하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는 크로스포비돈, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콘산나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 아스파탐, 아스코르빈산, 과일향으로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 포함하여 사용하는 것이 바람직하다. 사용되는 첨가제의 함량은 조성물 전체중량의 0.001~40 중량%, 더욱 바람직하게는 0.001~20 중량%로 한다. 첨가제의 양이 0.001 중량% 이하가 되면 쓴맛을 개선하는 효과가 미약하며 40 중량% 이상에서는 더 이상의 개선 효과를 기대할 수 없다.
- <17> 동결건조 기술을 이용한 속붕해성 제제의 경우 속붕해성은 우수하지만 생약 추출물이 고농도로 존재하며 여기에 첨가제가 들어갈 경우 제조된 속붕해성 제제의 표면이 부풀어 오르거나 표면이 매끄럽지 못한 현상이 발생할 수

있다. 이를 해결하기 위해 개선된 동결건조 방법을 사용하는 것 외에 제제의 표면을 개선시키기 위한 첨가제를 사용할 수 있다. 이 때 사용될 수 있는 첨가제로는 크로스포비돈(crospovidone), 포비돈(povidone) 등의 폴리비닐피롤리돈 유도체, 전분글리콘산나트륨(sodium starch glycolate), 전분(starch), 전젤라틴화전분(pregelatinized starch), 젤라틴(gelatin), 옥수수전분(corn starch), 타피오카전분(tapioca starch) 등의 전분류, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(sodium carboxymethylcellulose), 카르복시메틸셀룰로오스칼슘(calcium carboxymethylcellulose), 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose), 크로스카멜로오스나트륨(croscarmellose sodium), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(low-substituted hydroxypropylcellulose), 히드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose), 저치환도셀룰로오스(low-substituted cellulose), 미세결정셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스와 그 유도체, 만노스(mannose), 수크로오스(sucrose), 자일리톨(xylitol), 만니톨(mannitol), 트레할로스(trehalose), 글루코오스(glucose), 말티톨(maltitol), 유당(lactose), 과당 등의 당류로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 사용하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는 크로스포비돈, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콘산나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 포함하여 사용하는 것이 바람직하다. 사용되는 첨가제는 조성물 전체중량의 0.5 내지 60 중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 30 중량%로 한다. 첨가제의 양이 0.5 중량% 이하가 되면 표면이 부풀어 오르는 현상을 개선하는 효과가 미약하며 60 중량% 이상에서는 제제 전체의 용량이 환자가 복용하기에는 부담이 되기 때문에 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있다.

<18> 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명하면 다음과 같은 바, 본 발명이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<19> 생약 추출물의 제조

<20> 제조예 1 : 형개연교탕 엑기스 분말의 제조

<21> 1첩 구성내용 :

<22> - 방풍(防風), 금은화(金銀花) 각8그램

<23> - 당귀(當歸), 천궁(川芎), 백작약(白芍藥) 각 5그램

<24> - 형개(荊芥), 연교(連翹), 시호(柴胡), 지각(枳殼), 황금(黃芩), 치자(梔子), 백지(白芷), 길경(桔梗), 유백피(榆白皮), 목통(木通), 사과락(絲瓜絡) 각 4그램

<25> - 감초(甘草) 2그램

<26> 추출방법 :

<27> 형개연교탕 1제 (20첩분량, 1첩=77g) 1540g을 항아리 약탕기에 넣고 물을 6L 가하여 3시간 끓여 농축한 후 통상의 방법으로 동결 건조한다. 수율=20.048% (동결건조 무게 / 원료약재무게)

<28> 제조예 2 : 소풍양제탕 엑기스 분말의 제조

<29> 1첩 구성내용 :

<30> - 당귀(當歸), 목단피(牡丹皮), 생지황(生地黃) 각12그램

<31> - 감초(甘草), 금은화(金銀花), 방풍(防風), 부평초(浮萍草), 연교(連翹), 적작약(赤芍藥), 천궁(川芎), 형개(荊芥), 백강잠 4그램

<32> - 박하(薄荷), 서우각(犀牛角), 황금(黃芩) 2그램

<33> 추출방법 :

<34> 소풍양제탕 1제 (20첩분량, 1첩=72g) 1560을 항아리 약탕기에 넣고 물을 6L 가하여 3시간 끓여 농축한 후 통상의 방법으로 동결 건조한다. 수율=14.91% (동결건조 무게 / 원료약재무게)

<35> 제조예 3 : 소풍산 엑기스 분말의 제조

<36> 1첩 구성내용 :

<37> - 부평초(浮萍草) 12그램

<38> - 감초(甘草), 고삼(苦參), 당귀(當歸), 마자인(麻子仁), 목통(木通), 방풍(防風), 생지황(生地黃), 석고(石膏), 설퇴(蟬退), 연교(連翹), 우방자(牛蒡子), 창출(蒼朮), 형개(荊芥), 호마자(胡麻子) 각 4그램

<39> 추출방법 :

<40> 소풍산 1제(20첩분량, 1첩=68g) 1360g을 항아리 약탕기에 넣고 물을 6L가하여 3시간 끓여 농축한 후 통상의 방법으로 동결 건조한다. 수율=12.58% (동결건조 무게 / 원료약재무게)

<41> [실시에 1~36] 본 발명의 구상 내 속봉해성 제제

<42> 실시예 1~36의 제제를 제조하기 위해 다음과 같은 제조 방법을 사용하였다.

<43> 표 1~3에 예시되어 있는 건조된 생약 추출물 분말과 첨가제들을 일정비율로 섞은 조성물을 수용액에 분산 또는 용해시켜서 일정한 주형에 담아 -40°C에서 동결시킨 후, 동결건조기 챔버 (chamber)의 온도를 -40°C를 3시간 동안 유지 시킨 후 40°C까지 시간당 5°C의 속도로 승온시켜 조성물을 건조하였다. 이때 제제의 두께는 4mm로 제조하였다.

표 1

조성물	실시에 (중량, g)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
형개연교탕 엑기스 분말	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
크로스포비돈	1.2	-	-	-	1.2	1.2	1.2	1.2	-	-	1.2	1.2
카르복시메틸셀룰로오스나트륨	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.3	0.05	0.1
전분글리콘산나트륨	-	0.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
저치환도히드록시프로필셀룰로오스	-	-	0.75	-	-	-	-	-	-	-	-	-
크로스카멜로스나트륨	-	-	-	0.15	-	-	-	-	-	-	-	-
아스코르빈산	-	-	-	-	-	0.2	-	0.2	-	0.2	0.2	0.2
아스파탐	-	-	-	-	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
과일향	-	-	-	-	-	-	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
물	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

표 2

조성물	실시에 (중량, g)											
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
소풍양제탕 엑기스 분말	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
크로스포비돈	1.2	-	-	-	1.2	1.2	1.2	1.2	-	-	1.2	1.2
카르복시메틸셀룰로오스나트륨	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.3	0.05	0.1
전분글리콘산나트륨	-	0.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
저치환도히드록시프로필셀룰로오스	-	-	0.75	-	-	-	-	-	-	-	-	-
크로스카멜로스나트륨	-	-	-	0.15	-	-	-	-	-	-	-	-
아스코르빈산	-	-	-	-	-	0.2	-	0.2	-	0.2	0.2	0.2
아스파탐	-	-	-	-	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
과일향	-	-	-	-	-	-	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
물	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

표 3

조성물	실시에 (중량, g)											
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36

소풍산 엑기스 분말	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
크로스포비돈	1.2	-	-	-	1.2	1.2	1.2	1.2	-	-	1.2	1.2
카르복시메틸셀룰로오스나트륨	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.3	0.05	0.1
전분글리콘산나트륨	-	0.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
저치환도히드록시프로필셀룰로오스	-	-	0.75	-	-	-	-	-	-	-	-	-
크로스카멜로스나트륨	-	-	-	0.15	-	-	-	-	-	-	-	-
아스코르빈산	-	-	-	-	-	0.2	-	0.2	-	0.2	0.2	0.2
아스파탐	-	-	-	-	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
과일향	-	-	-	-	-	-	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
물	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

<47> [비교예 1]

<48> 상기 실시예 8의 구강 내 속봉해성 제제 조성물을 통상의 방법으로 타정하여 제제를 제조하였다.

<49> [비교예 2]

<50> 상기 실시예 10의 구강 내 속봉해성 제제 조성물을 통상의 방법으로 타정하여 제제를 제조하였다.

<51> [비교예 3]

<52> 상기 실시예 12의 구강 내 속봉해성 제제 조성물을 통상의 방법으로 타정하여 제제를 제조하였다.

<53> [비교예 4]

<54> 형개연교탕 엑기스 분말 6g을 물 15g에 용해시켜서 일정한 주형에 담아 -70°C에서 동결시킨 후, 통상의 방법으로 실온에서 동결건조하였다.

<55> [비교예 5]

<56> 형개연교탕 엑기스 분말 6g을 물 15g에 용해시켜서 일정한 주형에 담아 -40°C에서 동결시킨 후, 동결건조기 챔버 (chamber)의 온도를 -40°C를 3시간 동안 유지 시킨 후 40°C까지 시간당 5°C의 속도로 승온시켜 조성물을 건조하였다. 이때 제제의 두께는 4mm로 제조하였다.

<57> [실험예 1] 본 발명의 구강 내 속봉해성 제제의 구강 내 봉해시간 측정

<58> 본 발명의 구강 내 속봉해성 제제의 구강 내 봉해시간을 측정하였다.

<59> 상기 실시예 1~36, 비교예 1~3에서 제조한 속봉해성 제제를 시험편으로 준비하여 5명의 시험자의 구강 내 혀 위에 적용한 후, 구강에서 완전히 봉해될 때까지의 시간을 측정하였다.

표 4

<60>

붕해시간 (초) (평균 ± 표준편차)		붕해시간 (초) (평균 ± 표준편차)	
실시예 1	29 ± 10	실시예 21	34 ± 13
실시예 2	31 ± 1	실시예 22	22 ± 8
실시예 3	29 ± 4	실시예 23	26 ± 8
실시예 4	22 ± 7	실시예 24	31 ± 9
실시예 5	23 ± 7	실시예 25	28 ± 11
실시예 6	23 ± 13	실시예 26	31 ± 5
실시예 7	33 ± 28	실시예 27	28 ± 6
실시예 8	31 ± 18	실시예 28	21 ± 7
실시예 9	35 ± 12	실시예 29	22 ± 9
실시예 10	21 ± 9	실시예 30	21 ± 13
실시예 11	27 ± 7	실시예 31	31 ± 11
실시예 12	33 ± 10	실시예 32	30 ± 13
실시예 13	31 ± 9	실시예 33	36 ± 12
실시예 14	30 ± 3	실시예 34	20 ± 8
실시예 15	28 ± 6	실시예 35	26 ± 7
실시예 16	23 ± 7	실시예 36	32 ± 10
실시예 17	22 ± 9	비교예 1	289 ± 43
실시예 18	24 ± 8	비교예 2	451 ± 120
실시예 19	30 ± 15	비교예 3	251 ± 82
실시예 20	29 ± 17		

<61>

표 4에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 구강 내 속붕해성 제제를 본 발명자들이 고안한 방법에 의해 제조하였을 경우 어떤 혼합 조성물도 구강 내 붕해시간이 단축되었음을 알 수 있었다 (실시예 1~36). 하지만 동일 조성물을 제조 방법을 달리 하였을 경우 (비교예 1~3) 구강 내 붕해시간이 현저하게 길어짐을 알 수 있었다.

<62>

[실험예 2] 본 발명의 구강 내 속붕해성 제제의 형태 비교

<63>

상기 제조한 실시예 8과 비교예 4의 제조방법으로 제조한 속붕해성 제제의 외형을 비교 관찰하였다. 본 발명의 구강 내 속붕해성 제제를 본 발명자들이 고안한 방법에 의해 제조한 제제 (실시예 8)는 표면이 부풀어 오르는 현상 (blooming)이 일어나지 않고 양호하였지만 동결건조를 통상의 방법으로 제조한 제제 (비교예 4)는 표면이 부풀어 오르는 현상이 발생했다.

<64>

[실험예 3] 본 발명의 구강 내 속붕해성 제제의 쓴맛 은폐 효과 측정

<65>

상기 제조한 속붕해성 제제의 쓴맛 은폐 효과를 알아보기 위해 다음과 같은 실험을 실시하였다.

<66>

실시예 1~36, 비교예 5의 조성물로 제조한 구강 내 속붕해성 제제를 시험편으로 준비하여 시험자의 구강 내 혀 위에 적용한 후, 구강에서의 쓴맛 은폐 효과를 측정하였다. 측정된 결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

<67>

구강 내 적용시 쓴맛의 정도 ¹⁾		구강 내 적용시 쓴맛의 정도 ¹⁾	
실시예 1	2	실시예 20	1
실시예 2	2	실시예 21	2
실시예 3	2	실시예 22	1
실시예 4	2	실시예 23	1
실시예 5	1	실시예 24	1
실시예 6	1	실시예 25	2
실시예 7	1	실시예 26	2
실시예 8	1	실시예 27	2
실시예 9	2	실시예 28	2
실시예 10	1	실시예 29	1
실시예 11	1	실시예 30	1
실시예 12	1	실시예 31	1
실시예 13	2	실시예 32	1
실시예 14	2	실시예 33	2
실시예 15	2	실시예 34	1
실시예 16	2	실시예 35	1
실시예 17	1	실시예 36	1
실시예 18	1	비교예 5	4
실시예 19	1		

<68> ¹⁾구강 내 적용시 쓴맛의 정도는 다음과 같은 기준으로 판정하였다.

<69> 1: 쓴맛이 전혀 없다.

<70> 2: 쓴맛이 약간 있다.

<71> 3: 쓴맛이 심하다.

<72> 4: 쓴맛으로 인해 불쾌감이 느껴진다.

<73> 표 5에 나타난 바와 같이, 비교예 5의 조성물로 제조한 제제의 경우 불쾌감이 느껴질 정도로 심했던 쓴맛이 실시예 1~36의 조성물로 제조한 구강 내 속봉해성 제제에서는 쓴맛을 느끼지 못하거나 거의 느끼지 못할 정도로 쓴맛 은폐 효과가 뛰어남을 알 수 있었다.

발명의 효과

<74> 본 발명에 의해, 구강 내에서 신속히 봉해되는 생약 추출물을 함유한 구강 내 속봉해성 제제를 제공할 수 있다. 이러한 구강 내 속봉해성 제제는 노약자나 소아환자 등과 같이 연하력이 약한 환자라도 용이하게 정확한 약물량을 복용할 수 있고, 일반 환자에 있어서도 휴대의 간편성과 복용의 용이성 때문에 환자 전반에 대하여 약을 복용하는데 있어서 환자의 순응도를 향상시킬 수 있다는 이점을 가지고 있다.