

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
A61K 31/60
A61K 9/46

(45) 공고일자 1994년01월05일
(11) 공고번호 특1994-0000007

(21) 출원번호	특1987-0700505	(65) 공개번호	특1987-7000354
(22) 출원일자	1987년06월13일	(43) 공개일자	1987년12월28일
(86) 국제출원번호	PCT/AU 86/000304	(87) 국제공개번호	WO 87/02242
(86) 국제출원일자	1986년10월14일	(87) 국제공개일자	1987년04월23일

(30) 우선권주장 8525348 1985년10월15일 오스트레일리아(AU)
(71) 출원인 니콜라스 카워 피티와이. 리미티드 로버트 브루스 알렌
오스트레일리아 클레이턴 사우스 빅토리아 헤더튼 로오드 610

(72) 발명자 스테펜 케이스 존스
오스트레일리아 3152 빅토리아 완티르나 사우스 폰스포드 애브뉴 45
피터 데이비드 윌슨
오스트레일리아 3127 빅토리아 서레이 힐스 스코트데일 스트리트 11
(74) 대리인 이병호

심사관 : 이병헌 (책자공보 제3504호)

(54) 개선된 아세틸살리실산 비등정의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

개선된 아세틸살리실산 비등정의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 아세틸살리실산 비등정(effervescent tablet)에 관한 것이다. 비등정은 물의 존재하에 서로 반응하여 기체를 발생시키는, 염기성분과 산 성분으로 구성되는 비등쌍(effervescent couple)을 함유한다. 이러한 가스 생성은 일반적으로 항기 청량 음료를 제공하고/하거나, 예를들면 멸균 또는 약리학적 활성을 갖는 활성 정제성분의 분산 및/또는 용해를 보조하는데 필요하다. 일반적으로, 염기성분은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 탄산염 또는 중탄산염을 함유하고 산성분은 지방족 카복실산을 함유하므로 물에 가하면 이산화탄소가 생성된다.

비등정은 일반적으로 과립화법 또는 직접 압축법으로 제조한다. 과립화법에서는 성분의 습윤 과립을 제조하여 이를 사분, 건조 및 감마후 압축시켜 정제를 제조한다. 수분은 수화된 성분을 사용함으로써 공급할 수 있다. 즉, 수화된 성분을 포함하는 건조 혼합물을 가열하여 결정수를 방출시키면 된다. 그밖에, 거의 무수인 혼합물에 물을 분무하거나 주입할 수도 있다. 결합물질(예 : 아카시아, 젤라틴, 락토즈 또는 슈크로스)의 용액 형태로 공급할 수도 있다.

직접 압축법에서는 건조 분말 혼합물을 타정기로 직접 압축시켜 정제를 형성시킨다. 직접 압축법이 노동력과 장비면에서 더욱 경제적이지만, 과립화법보다는 일반적으로 덜 적용되며, 종종 과립화법으로 제조한 것보다 열등한 특성을 갖는 비등정을 제공한다.

아세틸살리실산은 특히 직접 압축법에 의해 비등정으로 제형화시키는 데에 매우 적합하다. 특히, 아세틸 살리실산 결정은 적절한 유효성을 제공하여, 유효량의 아세틸살리실산을 함유하는 직접 압축가능한 비등 제형은 일반적으로 추가의 유효제를 필요로 하지 않는다. 또한 정제를 물에 넣으면, 아세틸살리실산은 비등쌍의 염기성분으로부터 유래한 양이온과의 수용성 염을 형성함으로써 난용성 형태에서 이용성 형태로 전환한다.

아세틸살리실산 비등정은 통상 필수적으로 아세틸살리실산, 중탄산나트륨 및 시트르산을 함유한다. 정제를 물에 가한 후 허용가능한 시간(1 내지 2분)내에 거의 완전히 투명한 용액을 수득하기 위해서 통상적인 제형의 아세틸살리실산 비등정은 상당량의 비등쌍을 필요로 한다. 전형적으로, 300mg의 아세틸살리실산을 함유하는 통상적인 아세틸살리실산 비등정은 약 2.5g의 비등쌍을 함유한다. 탄산용액중 생성되는 고농도의 나트륨 이온은 이들 정제의 중요한 단점이다.

영국 특허 제 1287475호에는 아세틸살리실산 비등정내 비등쌍의 양을 특정한 부류의 수용성 피복물질로 피복된 아세틸살리실산 입자를 사용함으로써 상당히 감소시킬 수 있다고 교시되어 있다. 이 피복물질은 융점이 105°C 이상이고 필수적으로 저분자량의 아미노산, 당(sugar) 및/또는 당 알코올(sugar alcohol)로 구성된다. 바람직한 피복물질은 만니톨, 이노시톨 및 글리신이다. 이렇게 피복된

아세틸살리실산 입자를 사용하면 물에 가한지 약 1분 이내에 투명한 용액을 제공하는데 필요한 비등쌍의 양이 반이상 감소된다.

비등정은 비등정이 아닌 정제와는 다른, 필수적으로 부딪치는 두가지의 문제점을 가지고 있다.

첫째. 비등정은 물을 함유해서는 안된다. 미량의 물조차도 저장하는 동안 비등쌍을 활성화시켜 사용하기도 전에 정제를 분해할 수 있기 때문이다.

둘째. 비등정은 물에 가하면 신속히 붕해 및/또는 용해 되어야 한다.

따라서, 비등정에 비등쌍과 활성성분 이외의 성분을 도입시키려면 안정성 및 붕해/용해에의 영향을 고려하여야 한다. 통상적인, 비등정이 아닌 정제에는 결합제, 희석제, 윤활제 및 기타 부형제가 광범위하게 사용된다. 그러나, 이들의 비등정에서의 사용은 안정성, 특히 정제의 붕해/용해에의 영향 때문에 제한된다. 일반적으로, 이들 첨가제는 이들이 우수한 수용성을 가지며, 무수물일 경우 조차도 붕해/용해를 방해한다. 예외적으로, 아세틸살리실산을 함유하는 비등정의 경우, 윤활제 (예 : 스테아르산 마그네슘)가 타정을 촉진시키는데 필요함은 주목할만하다. 결합제는 종종 특히 과립화법에서 필요하지만, 만족스러운 정제 형성에 필요한 최소량으로 사용한다. 마찬가지로 감미제 및 향미제도 향기 청량 현탁액 또는 용액을 제공하는데 필요한 경우에만 사용된다. 부형제는 일반적으로 비등쌍에 의해 제공되는 용적 때문에 필요하지 않다. 일반적으로 아세틸살리실산 비등정은 탄산 청량 용액을 제공하기 위한 감미제 및 향미제 이외의 결합제, 희석제, 윤활제 또는 기타 부형제는 함유하지 않는다.

전술한 바와같이, 비등정에 결합제의 사용은 가능한한 삼가해야 한다. 문헌[참조 : Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets, Volume 1, 1980(H.A.Liebermann and L.Lachman)]의 229 및 230페이지에 걸친 단락에 다음과 같이 기술되어 있다 : 비등정 제형에의 결합제의 사용은 통상적인 정제에의 이들의 사용과 비해 결합제가 불필요해서가 아니라 결합제의 두가지 작용 때문에 제한한다. 결합제를 사용하면 수용성 결합제를 사용하더라도 지연될 수 있다. 타정을 위해 결합제를 필요로 하는 과립화법의 경우, 과립 응집성 및 목적하는 정제 붕해 사이에 적절한 균형이 이루어져야 한다. 천연 및 셀룰로오스 검, 젤라틴, 및 전분 페이스트와 같은 결합제는 일반적으로 느린 수용성 또는 높은 잔류 수분함량 때문에 유용하지 않다. 락토즈, 덱스트로즈 및 만니톨 등의 무수결합제가 사용될 수 있지만 붕해 억제 성질외에도 중량/용적제한에 기인한 일반적으로 비등정에 허용될 수 있는 저농도에서는 흔히 효과적이지 못하다. 대부분의 비등정은 주로 기포를 생성하거나 정제의 기능을 수행하는데 필요한 성분으로 이루어져 있다. 일반적으로, 유효하려면 고농도로 필요한 부형제를 위한 공간은 거의 없다. 폴리비닐피롤리돈(PVP)은 효과적인 비등정 결합제이다.

이어서 237페이지에 타정 다이 (Dye)에 과립이 부착하는 문제에 관하여 다음과 같이 기술되어 있다 : 제제에 함유되어 있는 결합제 윤활제 시스템을 변형시켜 이들 문제를 해결할 수 있다 : 그러나 전술한 바와같이 결합제와 윤활제는 둘다 정제붕해에 유해하며, 윤활제는 정제를 경도에 유해하다.

슈크로즈 및 덱스트로즈를 포함하는 당 및 당 알코올이 비등정에 결합제 및/또는 감미제로서 사용하도록 제안된 적이 있다[참조문헌 : GB 1270781, 1274797 GB 1287475, US 2854377 and US 3882228, and Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets(supra)]. 아세틸살리실산 비등정에서의 불활성 중량제로서의 만니톨 또는 락토즈의 사용이 GB 2148117에 기술되어 있다. 이런 정제들에서는 비등쌍은 정제를 물에 용해시켜 생성된 용액의 나트륨 이온 함량을 감소시키기 위해 탄산칼슘을 함유하는 피복물을 갖는 산결정을 포함한다. 바람직하게는, 결정은 또한 2차 탄산수소칼륨 함유층과 3차 푸마르산 함유층을 갖는다. 그러나, 선행 기술은 당 또는 당 알코올보다 폴리비닐 피롤리돈(PVP)이 비등정에 대한 결합제로서 바람직하고, 결합제를 사용하면 정제의 붕해/용해가 방해된다고 명백히 교시하고 있다. 더우기, 전술한 바와같이, 아세틸살리실산 비등정은 결합제 또는 윤활제를 필요로 하지 않는다.

분무-결정화 덱스트로즈 분말이 직접 압축된 비-비등정의 제조를 위한 담체로서 상표명 '엠덱스(EMDEX)' 및 '탭 베이스(TAB BASE)'로 시판되고 있다. 이 담체는 이 정제 제형에서 결합제 및 부형제 역할을 한다. 이 담체를 사용한 비-비등성 직접압축 정제는 입자간 결합의 분해에 의해서라기 보다는 용해에 의해 붕해된다고 보고되어 있다. 붕해는 무수 또는 분무-건조 락토즈 또는 미세결정성 셀룰로오스 등의 통상적인 직접압축 담체를 사용할 경우 일어나는 것보다 더 빠른 것으로 보고되어 있다. 저작성과 비저작성 정제 모두에 이의 사용이 제안되어 왔다. 그러나, 출원인이 아는 한, 비등정에서의 이 담체의 사용은 공개적으로 제안되지 않는다. 상기에서 보고된 바와같이, 비등정에서의 직접압축 담체의 사용은 금지된다. 비등쌍의 존재는 아세틸살리실산 비등정중의 부형제의 사용을 금지시키고/시키거나 불필요하게 한다. 결합제는 사용되지 않거나, 만족할만한 정제를 생성하는데 필요한 양만큼만 사용된다. 본 분야에는 수용성 결합제조차도 비등정의 붕해/용해를 방해하는 것으로 교시되어 있다.

상표명 '엠덱스' 및 '탭 베이스'로 시판되고 있는 분무-결정화 덱스트로즈는 거의 대부분이 자유 유동다공성 구형 형태의 덱스트로즈 미세결정이고 나머지는 말토스와 고당류(higher saccharides)로 이루어져 있다. 덱스트로즈 당량은 95이상, 전형적으로는 97이며, 입자크기는 20 내지 100메시(BSS)의 범위가 대부분이다(60% 이상). 전형적인 입도분포는 다음과 같다.

메시	퍼센트
0-30	9.0
30-60	57.8
60-100	23.2
100이상	10.0

벌크 밀도는 0.58g/ml(탭 베이스) 및 0.73g/ml(엠덱스)이고
 탭핑 밀도는 0.68g/ml(탭 베이스) 및 0.82g/ml(엠덱스)이다.

놀랍게도 압축하기 전에 분말 혼합물중에 분말화된 슈크로즈 또는 바람직하게는 덱스트로즈를 혼입시키면 정제의 안정성을 현저히 감소시키지 않으면서 직접 압축법으로 생성된 아세틸살리실산 비등정의 용해시간이 감소되는 것으로 밝혀졌다.

따라서, 본 발명의 첫번째 양태는 건조분말 혼합물을 직접 압축시켜 수득한 아세틸살리실산 비등정의 봉해제 및/또는 용해 보조제로서의 분말화된 덱스트로즈 및/또는 슈크로즈의 용도를 제공한다.

본 발명의 두번째 양태는 건조분말 혼합물에 분말상 덱스트로즈 및/또는 슈크로즈를 혼입시킴을 특징으로하여, 상기 혼합물을 직접 압축시켜 수득한 아세틸살리실산 비등정의 봉해 및/또는 용해속도를 증가시키는 방법이 제공한다.

본 발명의 세번째 양태에 따라, 상기의 직접 압축된 건조분말 혼합물에 비해 정제의 봉해 및/또는 용해속도를 증가시키기에 충분한 양의 분말화된 덱스트로즈 및/또는 슈크로즈와 혼합된 직접 압축가능 건조분말 혼합물을 직접 압축시켜 수득한 아세틸살리실산 비등정이 제공된다.

일반적으로, 덱스트로즈 및/또는 슈크로즈는 정제의 성분의 합산 중량을 기준으로 10 내지 40중량%, 바람직하게는 15 내지 30중량%의 양으로 사용되게 된다. 이들 범위는 각각 총 정제중량의 10 내지 30중량% 및 15 내지 25중량%에 상응한다.

사용되는 덱스트로즈 및/또는 슈크로즈는 응집되거나 특히, 분무결정화되는 것이 바람직하다. 현재, 덱스트로즈, 특히 덱스트레이트 형태의 덱스트로즈(즉, 93 내지 99% 덱스트로즈를 함유하는 당류의 혼합물)를 사용하는 것이 바람직하다. 현재 가장 바람직한 덱스트로즈는 상표명 '엠덱스' 및 '탭 베이스'로 시판되고 있는 것들과 같은 분무-결정화 덱스트로즈이다.

분무-결정화 덱스트로즈를 혼입한 비등정은 다른 당 또는 당 알코올을 함유하는 동일한 정제와 비교하여 더 빠른 용해시간을 유지하며, 다른 정제는 초기에는 더 빨리 용해하지만 보관후에는 더 느리게 용해한다.

비등쌍의 염기성분은 중탄산나트륨 또는 특히 큰 비율의 중탄산나트륨과 같은 비율의 탄산나트륨의 혼합물이 바람직하다. 탄산나트륨은 적절하게 상기 중탄산염/탄산염 혼합물의 5 내지 25중량%를 이룬다.

나트륨 이온의 함량이 감소된 제형 또는 나트륨 이온을 함유하지 않는 제형이 필요하면, 상기 나트륨염을 일반적으로 상응하는 칼륨염으로 부분적으로 또는 전체적으로 대체한다.

현재 바람직한 산성분은 시트르산 또는 이의 염이다. 특히 시트르산 그 자체로 또는 시트르산과 시트르산 일-, 이- 및/또는 삼 나트륨과의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다.

전술한 바와같이, 본 발명은 아세틸살리실산이 영국 특허 제 1287475호에 기술된 바와같이 피복된 아세틸살리실산 입자 형태인 아세틸살리실산 비등정에 특별히 적용된다. 이러한 피복된 입자는 이후부터 실시예에서 '피복된 ASA'라 칭한다.

[실시예 1]

아세틸살리실산 비등정은 다음 제제의 건조분무 혼합물을 직접 압축시켜 제조한다.

(A) 피복된 ASA	350mg
NaHCO ₃ /Na ₂ CO ₃	460mg
시트르산/시트르산 산나트륨 혼합물	435mg

- (B) 상기의 제제 A에 200mg의 '탭 베이스'(분무 결정화 덱스트로즈)를 첨가한 것.
- (C) 상기의 제제 A에 400mg의 '탭 베이스'를 첨가한 것.
- (D) 상기의 제제 A에 200mg의 만니톨을 첨가한 것.
- (E) 상기의 제제 A에 400mg의 만니톨을 첨가한 것.
- (F) 상기의 제제 A에 200mg의 프럭토스를 첨가한 것.
- (G) 상기의 제제 A에 400mg의 프럭토스를 첨가한 것.

제제 G를 제외하고, 정제를 7 내지 9kp의 경도로 압착한다. 제제 G의 정제의 경우에, 경도는 7 내지 11kP이다.

정제에 대한 초기의 용해시간은 하기표 1에 기술되어 있다.

[표 1]

부속표 94-7

제제	평균 용해시간(범위) 초
A	101(86-115)
B	68(60-82)
C	54(44-68)
D	73(58-89)
E	51(47-56)
F	101(92-107)
G	153(130-174)

표 1에서 200mg 또는 400mg의 분무-결정화 덱스트로즈 또는 만니톨의 첨가가 초기 용해시간의 실질적인 감소를 야기시키는 것이 주목할만하다. 200mg의 프럭토즈의 첨가는 평균 초기 용해시간을 감소시키지 않고 정제에 다른 용해시간범위를 크게 변화시키지 않는다. 그러나, 400mg의 프럭토즈를 가하면 초기 용해시간이 상당히 증가한다.

400mg의 만니톨을 가하면 400mg의 덱스트로즈를 가하는 것보다 초기에는 더 빨리 용해되지만, 저장 후에는 덱스트로즈를 함유하는 정제가 더 빠른 용해시간을 갖는다. 예를들면, 20℃에서 4주후에, 덱스트로즈를 함유하는 정제(제제 C)가 61초후에 용해되는데 비해, 만니톨을 함유하는 정제(제제 E)는 87초후에 용해된다. 마찬가지로, 40℃에서 4주후에, 덱스트로즈 정제가 용해되는데 77초가 걸리는데 비해 만니톨 정제는 105초가 걸린다. 특정한 저장시간후 및 온도에서의 용해시간이 하기 표 2에 기술되어 있다 :

[표 2]

시간 온도 제제	평균용해시간(초)				
	초기	2주 50℃	20℃	4주 40℃	50℃
A	101	203	ND	ND	NS
B	68	91	ND	ND	99
C	54	ND	61	77	73
D	73	141	ND	ND	156
E	51	113	87	105	NS
F	101	169	ND	ND	NS
G	153	ND	ND	ND	ND

ND=측정되지 않음

NS=안정되지 않음

제제 A와 C(경도 7 내지 9kp)에 대한 정제의 추가의 배치를 더 시험하여 다음 결과를 수득한다 :

[표 3]

제제 시간 (주)	온도 (°C)	A 평균 용해 시간 (범위) (초)	C
초기		81	66
2	40	135	89(73-105)
2	50	145	93(91-95)
4	20	130-160	80(75-85)
4	40	140-160	95(80-115)
4	50	NS	77(70-80)
12	20	120-175	65-70
12	40	125-145	70-80
24	20	145-130-170	ND
24	40	145-118-163	ND

ND=측정되지 않음

NS=안정하지 않음

표 3에, 용해시간의 범위 또는 평균 용해시간이 기술되지 않은 경우는 기록이 없는 것이다.

[실시예 2]

아세트살리실산 비등정은 다음 제제의 건조분말 혼합물을 직접 압축(경도 7 내지 9kp)시켜 제조한다.

	A	(B)
	mg	mg
과복된 ASA	350	350
NaHCO ₃ /Na ₂ CO ₃	460	384
시트르산/사트르산		
삼나트륨 혼합물	435	261
"탈 베이스"		
분무-결정화 덱스트로즈	-	250
총중량	1245	1245

정제의 초기 용해시간은 하기 표 4에 기술하였다.

[표 4]

제제	평균 용해 시간(범위) (초)
A	101(86-115)
B	75(70-79)

표 4에서 250mg의 비등정이 대치되도록 분무-결정화한 덱스트로즈를 가하면 정제의 중량이 증가하지 않으면서 용해시간이 상당히 감소한다는 것이 주목된다. 이 감소는 초기의 결과에 비해 용해시간이 약간 증가하기도 하지만 저장후에도 유지된다. 저장시킨 후 및 특정한 온도에서의 용해시간이 하기 표 5에 기술되어 있다 :

[표 5]

제제		A	B
시간	온도	평균 용해 시간	
주	(°C)	[초]	[초]
초기		101.86-115	75(70-79)
2	40°	ND	100.92-125
2	50°	203.183-217	92.88-100
4	20°	ND	105.98-115
4	40°	ND	124.102-158
4	50°	NS	107.105-131

ND=측정되지 않음

NS=안정하지 않음

[실시예 3]

아세틸살리실산 비등정은 다음 제제의 건조분말 혼합물을 직접 압축(경도 7 내지 9kp)시켜 제조한다.

- (A) 피복된 ASA 350mg
NaCHO₃/Na₂CO₃ 460

시트르산/시트르산 삼나트륨 혼합물 435mg

(B) 상기의 제제 A에 100mg의 탭 베이스(분부-결정화 덱스트로즈)를 첨가한 것.

(C) 상기의 제제 A에 200mg의 탭 베이스를 첨가한 것.

(D) 상기의 제제 A에 300mg의 탭 베이스를 첨가한 것.

(E) 상기의 제제 A에 400mg의 탭 베이스를 첨가한 것.

정제의 초기 용해시간은 하기 표 6에 기술되어 있다 :

[표 6]

제제	평균 용해 시간 [초]
A	101
B	79
C	67
D	79
E	71

표 6으로부터 100mg 내지 400mg의 분부-결정화 덱스트로즈를 가하면 정제의 초기 용해 시간이 상당히 감소한다는 것을 알 수 있다. 이 정제들은 저장후에는 시험하지 않았다.

[실시예 4]

아세틸살리실산 비등정을 다음 제제의 건조분말 혼합물을 직접 압축(경도 7 내지 9kp)시켜 제조한다 :

	(1)	(2)
(A) 피복된 ASA	350	350
NaHCO	435	316
Na CO	25	100
시트르산/시트르산		
삼나트륨 혼합물	435	435

(B) 상기의 제제 A(2)에 50mg의 '탭 베이스'(분부 결정화 덱스트로즈)를 첨가한 것.

(C) 상기의 제제 A(2)에 100mg의 '탭 베이스'를 첨가한 것.

(D) 상기의 제제 A(2)에 150mg의 '탭 베이스'를 첨가한 것.

(E) 상기의 제제 A(2)에 400mg의 '탭 베이스'를 첨가한 것.

정제의 초기용해 시간은 하기 표 7에 기술되어 있다.

[표 7]

제제	평균 용해 시간(범위)(초)
A 1)	101(86-115)
B 2)	95
B	85-100)
C	100-110)
D	85-100)
E	81

표 7로부터 정제당 150mg(즉 11중량%) 이하의 분무-결정화 덱스트로즈를 가하는 것은 염기성분의 25 중량%가 탄산나트륨에 의해 제공되는 아세틸살리실산 아스피린 비등정의 용해속도에 전혀 영향을 미치지 않는다는 것이 주목된다.

제제 A(2)(경도 7 내지 8kp) 및 (경도 7 내지 9kp)의 정제의 추가의 배치(batch)를 특정한 저장시간 후 및 온도에서 시험하고 그 결과를 하기 표 8에 기술한다 :

[표 8]

제제		A(2)	E
약간	온도	평균 용해 시간	
주)	(°C)	(초)	(초)
초기		83	81
2	40°	(130-170)	(90-110)
2	50°	(135-145)	(105-110)
4	20°	(120-140)	(70-80)
4	40°	(145-175)	(75-95)
4	50°	(130-140)	(90-110)
12	20°	(125-140)	(65-75)
12	40°	(145-170)	(81-110)
12	50°	(120-150)	NS
24	20°	137(118-178)	83(75-96)
24	40°	147(138-165)	97(80-117)

NS=안정하지 않음

표 8에서 용해시간범위 또는 평균이 기술되지 않은 경우는 기록이 없는 것이다.

표 8로부터 알수 있는 바와같이, 제제 A(2)에 분무-결정화 덱스트로즈 400mg을 가하면 저장시에 용해시간이 실질적으로 감소하지만 이것이 초기에는 뚜렷하지 않다.

[실시예 5]

아세틸살리실산 비등정을 다음 제제의 건조분말 혼합물을 직접 압축(경도 8 내지 11kp)시켜 제조한다 :

	(A)	(B)
	mg	mg
피복된 ASA	1167	1167
NaHCO ₃ /Na ₂ CO ₃	1050	1050
시트르산	400	400
'탭 베이스'	-	800

정제에 대한 초기 용해시간이 하기 표9에 기술되어 있다 :

[표 9]

제제	평균 용해 시간 범위 (초)
A	130-120-140
B	95-80-110

정제를 특정한 시간 및 온도에 따라 시험하고 그 결과를 하기 표10에 기술한다.

[표10]

제제	시간	온도	A	B
			평균 용해 시간	
	(주)	(°C)	(초)	(초)
	초기		130-120-140	95-80-100
	2	20°	130-120-140	ND
	2	40°	(300-360)	111-95-140
	4	20°	NS	104-90-125
	4	40°	NS	119-115-125
	12	20°	NS	103-85-125
	12	40°	NS	111-100-125
	24	20°	NS	102-95-125
	24	40°	NS	107-90-130
	52	20°	NS	112-90-130
	104	20°	NS	123-120-125

ND=측정되지 않음

NS=안정하지 않음 : 40°C에서 안정성이 부족하므로 제제

A에 대한 추가의 결과가 기록되지 않는다. 표10으로부터 800mg의 분무-결정화 텍스트로즈를 혼합하면 용해시간이 상당히 감소하고, 이것은 저장하는 동안에도 유지됨을 알 수 있다.

[실시에 6]

아세트살리실산 비등정을 다음 제제의 건조 분말 혼합물을 직접 압축(경도 5 내지 7kp)시켜 제조한다 :

	(A) mg	(B) mg	(C) mg	(D) mg
퍼부된 ASA	350	350	350	350
NaHCO ₃	389	580	414	293
Na ₂ CO ₃	100	25	24	100
사프르산	362	362	207	207
"텡 베이스"	-	-	250	295
분무결정화 텍스트로즈				
총 중량	1261	1245	1245	1245

정제에 대한 초기의 용해시간이 하기 표 11에 기술되어 있다.

[표 11]

제제	평균 용해 시간 범위 (초)
A	95-120
B	70
C	53
D	92

정제(경도 6 내지 9kp)를 특정한 시간 및 온도에 따라 시험하고 결과를 하기 표 12에 기술한다 :

[표 12]

제제		A	B	C	D
시간	온도	평 균 용 해 시 간			
주	(℃)	(초)	(초)	(초)	(초)
2	50°	(90-100)	ND	ND	ND
4	20°	(150-140)	70	59	117
4	40°	(95-120)	94	69	111
4	50°	NS	ND	ND	ND
12	20°	118	85	58	127
12	40°	104	107	67	120
24	20°	120	90	77	147
24	40°	116	106	72	173

NS=안정하지 않음

ND=측정되지 않음

표 12로부터 영기성분의5중량%가 Na₂CO₃ 에 의해 제공되는 아세틸살리실산 비등정중의 비등성 커플 250mg이 대치되도록 분무 결정화 덱스트로즈를 가하면 용해시간이 상당히 감소한다는 것을 알 수 있다. 이러한 감소는 저장시간 동안 유지된다.

[실시에 7]

아세틸살리실산 비등정을 다음 제제의 건조 분무 혼합물을 직접 압착시켜 제조한다 :

	mg
피복된 ASA	350
NaHCO ₃	439
Na ₂ CO ₃	24
시트르산	240
당류/서당 알코올	400

* 하기 표 13을 참조할 것.

정제에 대한 초기 용해 시간이 하기 표 13에 기술되어 있다.

[표 13]

성 비 명 도	12주 동안의 인 밀도	
	4-6kp	6-8kp
당류 해당 양식종	4	8
없음	180(80-120)	174(65-190)
술비축	ND	82(73-90)
만니톨	54(45-63)	55(45-75)
프럭토즈	139(120-150)	194(180-120)
LD 덱스트로즈*	102(80-120)	155(145-170)
HD 덱스트로즈*	73(60-85)	132(120-155)
탐페이스	71(65-80)	97(85-110)
크실리톨	98(85-105)	156(145-165)
슈크로즈	74(65-80)	110(90-135)
락토스	115(105-125)	151(135-170)
베타-나이글로세오스민	98(90-115)*	ND
탐 파인(TAB FINE)D97HS†	83(75-90)	106(100-115)
스웨트렉스(SWEETREX™)	95(85-105)	137(120-160)
로얄(Royal)T 덱스트로즈*	69(65-75)	90(70-120)
탐 파인 S100I*	84(75-90)	118(115-130)
탐 파인 P94M†	107(95-115)	152(140-170)

ND=측정되지 않음

*=기포 존재

- LD 덱스트로즈는 벌크 밀도가 0.71g/ml이고 탭핑 밀도가 0.85g/ml이다.
 - HD 덱스트로즈는 벌크 밀도가 0.81g/ml이고 탭핑 밀도가 1.04g/ml이다.
 - '탐 파인 D97HS'는 97%의 덱스트로즈와 3%의 수소화전분시럽을 함유하는 응집된 덱스트로즈(벌크 밀도 : 0.68g/ml, 탭핑밀도 : 0.80g/ml)의 상표이다.
 - '스웨트렉스'는 68.72%의 덱스트로즈, 28 내지 33%의 프럭토즈, 1 내지 2%의 말토즈 및 5.7%의 고당류를 함유하는 상품의 상표이다.
 - '로얄 T 덱스트로즈'는 덱스트로즈(94%)와 말토덱스트린(82%의 6당류, 4%의 2당류 및 1%의 단당류)를 함유하는 응집된 덱스트로즈(벌크 밀도 : 0.69g/ml, 탭핑밀도 : 0.89g/ml)의 상표이다.
 - '탐 파인 S100I'은 97%의 슈크로즈와 3%의 전화당을 함유하는 상품의 상표이다.
 - '탐 파인 P 94M'은 93%의 프럭토즈와 7%의 말토즈 시럽을 함유하는 상품의 상표이다.
- 정제를 20°C와 40°C에서 12주 동안 시험하고 결과를 하기 표 14에 기록한다.

[표 14]

정 제 경 도	4-6kp		6-8kp	
	원료 용해 시간			
	(초)		(초)	
	온도			
	20℃	40℃	20℃	40℃
없음	141	107	247	193
솔비톨	ND	ND	94	NS
만니톨	78	72	89	80
프럭토스	158	126	216	175
1D 맥스트로즈 ¹	109	91	152	111
1H1D 맥스트로즈 ²	80	75	121	116
탐 베이스	83	85	108	99
크실리톨	113	NS	183	NS
슈크로즈	90	81	134	97
락토즈	144	138	165	164
메타-사이클로덱스트린	(122-135)*	(145-165)*	ND	ND
탐 파인 D97HS ³	87	70	114	87
스웨트렉스 ⁴	108	101	159	139
로얄 T 맥스트로즈 ⁵	74	70	104	90
탐 파인 S100I ⁶	89	79	134	102
탐 파인 F94M ⁷	119	103	177	131

ND=측정되지 않음

NS=안정하지 않음

*=기포 존재

당류를 전혀 함유하지 않는 기본 제제와 비교하여서 다음 사항들이 관찰되었다.

솔비톨

400mg의 솔비톨을 첨가하면 초기와 6 내지 8kp의 경도범위로 40℃ 및 20℃에서 저장한 후에 더 빨리 용해되지만, 40℃에서 4주후에는 안정성이 부족하다. 정제는 4 내지 6kp경도범위에서 제조할 수 없다.

만니톨

400mg의 만니톨을 첨가하면 초기와 두 경도범위에서 40℃ 및 20℃에서 저장한 후에 더 빨리 용해된다. 그러나, 40℃에서 저장한 후의 용해시간 증가는 전에 실시예 1E에서 볼수 있었던 것처럼 현저하지는 않다. 두 경도범위에서 400mg의 만니톨을 함유하는 정제는 부서지기 쉽고, 특히 벗겨지기 쉬우며 상당한 표면 처리 문제가 있다. 이들 정제의 특성을 개선하기 위해, 고압축력과 이로 인해 증가된 경도가 결과로서 생기는 용해시간 증가와 함께 필요하다.

프럭토스 및 프럭토스 변이체

400mg 및 700mg의 프럭토스를 첨가하면 초기의 두 경도범위에 대한 40℃ 및 20℃에서 저장한 후에 더 느리게 용해된다. 400mg의 응집된 프럭토스(탐 파인 F 94 M)를 첨가하면 유사한 조건에선 400mg의 프럭토스를 첨가한 것보다 약간 빠르게 용해된다. 400mg의 스웨트렉스(40% 프럭토스)를 첨가하면 유사한 조건에서 용해시간이 더 감소하지만 만니톨 또는 솔비톨 첨가때 보다 느리다.

크실리톨

400mg의 크실리톨을 첨가하면 4 내지 6kp 경도범위에서 초기에 유사하게 용해되고 6 내지 8kp의 경도범위에서 더 빠르게 용해된다. 두 경도범위에 대한 20℃로 저장한 후 더 빨리 용해되지만, 크실리톨을 함유하는 정제는 40℃에서 1주간 저장한 후에 안정성이 부족하다.

락토즈

400mg의 락토즈(무수)를 첨가하면 4 내지 6kp 경도범위에서 초기에 더 느리게 용해되지만 6 내지 8kp 범위에서는 초기에 더 빨리 용해된다. 4 내지 6kp 경도범위에서 40℃ 및 20℃로 저장한 후에 유사하게 용해된다. 6 내지 8kp 범위에 대한 40℃ 및 20℃에서 저장한 후 더 빠르게 용해된다. 용해시간은 솔비톨 또는 만니톨을 첨가했을 경우보다 느리다.

베 타-사이클로덱스트린

400mg의 베타-사이클로덱스트린을 첨가하면 초기와 40℃ 및 20℃로 저장한 후에 더 빨리 용해되지만 용해된 후에 바람직하지 않은 기포가 존재한다. 정제는 압착의 어려움으로 인해 6 내지 8kp의 경도에서 제조할 수 없다.

이노시톨

400mg의 이노시톨을 함유하는 정제는 압착의 어려움으로 인해 제조할 수 없다.

슈크로즈 및 슈크로즈 변이체

400mg의 슈크로즈를 첨가하면 초기와 두 경도범위에서 40℃ 및 20℃로 저장한 후에 더 빨리 용해된다. 용해시간은 만니톨 또는 솔비톨을 첨가한 경우 보다 느리다. 400mg의 응집된 슈크로즈(탭 파인 S1001)를 첨가하면 유사한 조건에서 용해시간이 슈크로즈를 첨가한 경우보다 약간 느리다. 탭 파인 S1001은 일부가 프럭토오스인 전화당을 함유하므로 슈크로즈와 비교하여 용해시간이 증가한다.

덱스트로즈 및 덱스트로즈 변이체

400mg의 덱스트로즈 또는 덱스트로즈 변이체를 첨가하면 초기와 두 경도범위에서 40℃ 및 20℃로 저장한 후에 더 빨리 용해된다.

저밀도의 덱스트로즈는 초기와 두 경도범위에서 40℃ 및 20℃로 저장한 후에 고밀도 덱스트로즈와 다른 덱스트로즈 변이체(탭 베이스, 탭 파인 D97HS 및 로얄 T 덱스트로즈)와 비교하여 용해시간이 더 느리다. 이러한 차이는 비교할만한 경도범위에서 저밀도 덱스트로즈를 압착하는데 더 큰 힘이 필요하기 때문이다.

고밀도 덱스트로즈 4내지 6kp의 경도로 압착할 경우 덱스트로즈 변이체와 용해시간이 유사하다. 6 내지 8kp의 경도로 압착할 경우, 고밀도 덱스트로즈는 초기와 40℃ 및 20℃에서 저장한 후에 덱스트로즈 변이체 보다 용해시간이 더 느리다. 저밀도 및 고밀도 덱스트로즈 둘다 6 내지 8kp 경도범위에서 압착하는 것이 어렵다 : 정제는 캐핑의 한계에 있다.

시험되는 덱스트로즈 변이체 중에서, 탭 파인 D97HS은 두 경도범위에서 초기에 탭 페이스 및 로얄 T 덱스트로즈 보다 더 느리게 용해된다. 40℃로 저장되는 탭 파인 D97HS의 용해시간은 약간 감소하여 로얄 T 덱스트로즈와 유사하다. 용해시간은 20℃로 저장시 초기와 유사하다.

로얄 T 덱스트로즈는 둘다 초기와 두 경도범위로 40℃ 및 20℃에서 저장시 탭 베이스 보다 약간 빠르다. 만니톨 변이체만 로얄 T 덱스트로즈 보다 빨리 용해된다. 로얄 T 덱스트로즈를 함유하는 정제는 탭 베이스를 함유하는 정제 보다 약간 더 벗겨지기 쉽다.

[실시예8]

아세틸살리실산 비등정을 다음 제제의 건조분말 혼합물을 직접 압착시켜 제조한다 :

	mg
피루판 ASA	350
NaHCO ₃	438
Na ₂ CO ₃	24
슈크로즈	240
탭 베이스	0-100mg

* 하기 표 15를 참조할 것.

정제에 대한 초기 용해 시간이 하기 표 15에 기술되어 있다.

[표 15]

정제 경도 탭 베이스 mg	평균 용해 시간 (분위)	
	4-6 kp	6-8 kp
	(초)	(초)
0	100(90-120)	129(165-190)
50	100(90-120)	132(115-150)
100	81(70-100)	100(90-110)
200	72(65-80)	94(85-100)
300	75(60-90)	90(80-100)
400	71(65-80)	97(85-110)
500	77(65-90)	95(85-105)
600	74(60-85)	88(85-90)
700	104(95-120)*	79(70-90)

*=정제 부유

정제를 20℃ 및 40℃에서 12주간 시험하고 결과를 하기 표 16에 기술한다.

[표 16]

정제 경도 준 도	4-6 kp		6-8 kp	
	20℃	40℃	20℃	40℃
탭 베이스 (mg)	평균 용해 시간			
	(초)	(초)	(초)	(초)
0	141	107	247	193
50	115	95	168	121
100	92	78	126	95
200	89	74	112	81
300	87	73	104	79
400	83	85	108	99
500	86	69	106	87
600	82	83	95	71
700	113*	86*	88	68

*=정제 부유

400mg의 탭 베이스를 함유하는 정제는 12주에 평균 용해시간이 (a) 4 내지 6kp인 정제에 대해 83초(20℃) 및 85초(40℃)이고 (b) 6 내지 8kp인 정제에 대해 108초(20℃) 및 99초(40℃) 인데 비하여 탭 베이스를 함유하지 않는 정제는 평균 용해시간이 각각 (a) 141초(20℃) 및 107초(40℃) 및 (b) 247초(20℃) 및 193초(40℃)이다.

[실시예 9]

실시예 8을 탭 베이스 대신 슈크로즈를 사용하여 반복하고 수득한 결과를 하기 표 17 및 18(8주후의 안정성)에 기술한다 :

[표 17]

정제 경도 슈크로즈 (mg)	4-6 kp	6-8 kp
	평균 용해 시간 범위	
	(초)	(초)
0	100(90-120)	179(165-190)
100	104(95-110)	ND
200	100(90-110)	151(140-160)
300	87(75-105)	116(105-130)
400	74(65-80)	110(90-135)
500	89(85-95)	117(100-140)
600	74(65-85)	112(105-120)
700	77(70-85)	126(120-130)

ND=측정되지 않음

[표 18]

정제 정도 온도 슈크로스 (mg)	4-6 kp		6-8 kp	
	20℃	40℃	20℃	40℃
	평균 용해 시간			
	(초)	(초)	(초)	(초)
0	136	121	260	208
100	133	111	ND	ND
200	115	85	159	114
300	98	82	130	110
400	90	79	116	98
500	97	84	135	105
600	87	77	126	105
700	90	79	138	120

ND=측정되지 않음

400mg의 슈크로스를 함유하는 정제는 12주에 평균 용해시간이 (a) 4 내지 6kp인 정제에 대해 90초(20℃) 및 81초(40℃)이고 (b) 6 내지 8kp인 정제에 대해 134초(20℃) 및 97초(40℃)인데 비하여 슈크로스를 함유하지 않는 정제는 평균 용해시간이 각각 (a) 141초(20℃) 및 107초(40℃) 및 (b) 247초(20℃) 및 193초(40℃)이다.

[실시에 10]

아세틸살리실산 비등정(5 내지 7kp의 정도)을 다음 제제의 건조분말 혼합물을 직접 압축시켜 제조한다 :

	(A) (mg)	(B) mg	(C) mg
피복된 ASA	350	350	350
KHCO ₃ /K ₂ CO ₃	572	525	525
설탕	323	207	207
분무결정화 덱스트로스(당 베이스)	-	163	400
전체 중량	1245	1245	182

정제에 대한 초기 용해 시간은 하기 표 19에 기술된다.

[표 19]

제제	평균 용해 시간(범위) (초)
A	206(200-215)
B	131(90-152)
C	107(60-130)

표 19로부터 163mg의 비등정이 대치되도록 분무 결정화 덱스트로스를 첨가하면 정제의 중량이 증가하지 않으면서 용해시간이 상당히 감소한다는 것을 알 수 있다.

분무 결정화 덱스트로스의 양이 400mg으로 증가하면 정제의 초기 용해시간이 다시 상당히 감소한다. 이들 정제는 저장후에 시험하지 않았다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

비등쌍(effervescent couple) 및 105° 이상의 융점을 가지며 저분자량 아미노산, 당(sugar), 당 알콜(sugar alcohol) 및 이들의 혼합물로부터 선택된 수용성 피복물질로 피복된 아세틸살리실산 입자들의 직접 압축가능한 건조분말 혼합물이 추가로 분말 덱스트로스, 슈크로스 또는 이들의 혼합물을 건조분말 혼합물의 여타의 성분들의 함산중량을 기준으로 10 내지 40중량%의 양으로 포함함을 특징으로 하는 직접압축가능한 건조분말 혼합물의 직접압축에 의한 아세틸살리실산 비등정의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 분말 덱스트로스, 슈크로스 또는 이들의 혼합물의 함량이 건조분말 혼합물의 여타의 성분들의 합산중량을 기준으로 하여 15 내지 30중량%인 제조방법.

청구항 3

제1 및 2항에 있어서, 덱스트로스, 슈크로스, 또는 이들의 혼합물이 덱스트로스인 제조방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 덱스트로스가 덱스트레이트의 형태인 제조방법.

청구항 5

제1 내지 2항에 있어서, 덱스트로스, 슈크로스 또는 이들의 혼합물이 분무-결정화된 형태인 제조방법.

청구항 6

제1 내지 2항에 있어서, 건조분말 혼합물이 덱스트로스, 슈크로스 또는 이들의 혼합물외에는 본질적으로 아세틸살리실산, 중탄산나트륨 및 시트르산으로 구성되는 제조방법.

청구항 7

제1 내지 2항에 있어서, 비등쌍의 기본성분이 대비율의 중탄산나트륨 및 탄산나트륨의 혼합물이 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 기본성분이 5 내지 25중량%의 탄산나트륨을 포함하는 제조방법.