



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0141391
 (43) 공개일자 2013년12월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-0068241
 (22) 출원일자 2013년06월14일
 심사청구일자 없음
 (30) 우선권주장
 JP-P-2012-135714 2012년06월15일 일본(JP)

(71) 출원인
 신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤
 일본 도쿄도 지요다꾸 오테마치 2쵸메 6방 1코
 (72) 발명자
 마루야마, 나오키
 일본 니가따켄 죠에쓰시 구비끼꾸 니시후꾸시마
 28-1 신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤 고세 기
 쥬쓰 캄푸쇼 내
 히라마, 야스유키
 일본 니가따켄 죠에쓰시 구비끼꾸 니시후꾸시마
 28-1 신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤 고세 기
 쥬쓰 캄푸쇼 내
 (74) 대리인
 장수길, 박보현, 김성완

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 복합 조립물의 제조 방법 및 속방성 제제**

(57) 요약

본 발명은 결합성 및 붕괴성이 우수한 건식 직타용 기제를 제공한다. 구체적으로는, 히드록시프로폭시기 치환도가 5 내지 16 질량%인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 제1 당 또는 당알코올 및 물을 적어도 포함하여 이루어지는 수분산액을 첨가하면서, 제2 당 또는 당알코올의 조립을 행하는 조립 공정을 적어도 포함하여 이루어지는 복합 조립물의 제조 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

히드록시프로폭시기 치환도가 5 내지 16 질량%인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 제1 당 또는 당알코올 및 물을 적어도 포함하여 이루어지는 수분산액을 첨가하면서, 제2 당 또는 당알코올의 조립을 행하는 조립 공정을 적어도 포함하여 이루어지는 복합 조립물의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 및 제2 당 또는 당알코올이 동일하거나 상이할 수도 있고, 만니톨, 트레할로오스, 크실리톨, 에리트리톨, 젓당 및 자당으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 복합 조립물의 제조 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스가 상기 제1 및 제2 당 또는 당알코올의 합계 100 질량부에 대하여 1 내지 15 질량부인 복합 조립물의 제조 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 폴리비닐알코올이 상기 제1 및 제2 당 또는 당알코올의 합계 100 질량부에 대하여 0.05 내지 0.4 질량부인 복합 조립물의 제조 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 기재된 제조 방법에 의해 얻어진 복합 조립물과 약물을 적어도 포함하여 이루어지는 속방성 정제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 의약품 또는 식품 등에 대해서 제제를 제조할 때에, 붕괴성 또는 결합성을 부여하기 위해 첨가하는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 복합 조립물 및 속방성 제제에 관한 것이며, 특히 결합성, 붕괴성이 우수한 구강 내 속붕괴정에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 최근, 고령자나 소아 등 연하 능력이 낮은 환자가 물 없이도 간단히 복용할 수 있는 구강 내 속붕괴정의 개발이 요망되고 있다. 예를 들면, 국제 공개 제01/064190호(하기 특허문헌 1)에 기재된 바와 같이 약물, 당류와 폴리비닐알코올을 포함하는 수용성 고분자를 가습 상태에서 성형하고, 그 후 건조하는 방법이 개시되어 있다.

[0003] 한편, 특수한 기술이나 기기를 필요로 하지 않는 구강 내 속붕괴정의 제조 방법의 개발이 요망되고 있는 가운데, 특수한 기술이나 기기는 필요로 하지 않는 건식 직타(直打)법은, 약물과 첨가제를 단순히 혼합하고, 추가로 활택제를 첨가 혼합한 후, 압축 성형하여 정제를 제조하는 방법으로, 조립, 건조 공정이 없어 생산성이 높은 방법이다.

[0004] 일본 특허 공개 제2002-104956호 공보(하기 특허문헌 2)에는, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스에 당 또는 당알코올을 함침시킨 후, 건조시켜 얻어진 건식 직타용 기재에 대하여 기재되어 있다. 또한, 국제 공개 2011/019043호(하기 특허문헌 3)에는, 약물, 폴리비닐알코올을 포함하는 수용성 고분자 및 당알코올을 포함하는 조립물과, 약물을 포함하지 않는 타정용 기재로서 만니톨 또는 만니톨과 크실리톨, 카르복시메틸셀룰로오스 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 붕괴제를 포함하는 분무 건조 입자가 개시되어 있다. 일본 특허 공개 제2010-189384호 공보(하기 특허문헌 4)에는, 당 또는 당알코올에 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 수분산액을 이용하여 조립하는 방법이 개시되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) 국제 공개 제01/064190호
- (특허문헌 0002) 일본 특허 공개 제2002-104956호 공보
- (특허문헌 0003) 국제 공개 2011/019043호
- (특허문헌 0004) 일본 특허 공개 제2010-189384호 공보

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 그러나, 국제 공개 제01/064190호(상기 특허문헌 1)의 방법에서는, 특수한 기술 및 설비가 필요하다. 또한, 일본 특허 공개 제2002-104956호 공보(상기 특허문헌 2)의 건식 직타법에서는, 분체의 유동성을 개선하기 위한 조립 공정을 거치지 않기 때문에, 고속 연속 타정을 행하기 위해서는 사용하는 첨가제의 유동성이 양호한 것 및 건식에서의 분체 압축에 의해 충분한 성형성을 나타낼 필요가 있다. 따라서, 구강 내 속봉괴정을 제조하는 기제로 하는 경우, 추가적인 성형성, 붕괴성이 요망되고 있었다. 국제 공개 2011/019043호(상기 특허문헌 3)에서는 만니톨 또는 만니톨과 크실리톨, 카르복시메틸셀룰로오스 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 붕괴제를 포함하는 분무 건조 입자는 붕괴성이 우수하지만 성형성이 불충분하였다. 또한, 카르복시메틸셀룰로오스는 이온성의 붕괴제이기 때문에, 약물과의 상호 작용이 일어나는 경우가 있었다. 일본 특허 공개 제2010-189384호 공보(상기 특허문헌 4)의 방법에서는 얻어진 조립물은 붕괴성이 우수한 것이었지만, 추가적인 성형성의 향상이 요망되고 있었다.

[0007] 본 발명은 상기 사정을 감안하여 이루어진 것으로, 결합성 및 붕괴성이 우수한 기제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명자들은 상기 목적을 달성하기 위해 예의 검토한 결과, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 당 또는 당알코올 및 물을 적어도 포함하여 이루어지는 수분산액을 이용하여 당 또는 당알코올을 조립하는 복합 조립물의 제조 방법에 의해 얻어진 조립물을 타정함으로써, 높은 정제 경도를 가지면서, 붕괴성이 우수한 구강 내 속정제를 얻을 수 있는 것을 지견하고, 본 발명을 완성하기에 이른 것이다.

[0009] 즉, 본 발명은 히드록시프로폭시기 치환도가 5 내지 16 질량%인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 제1 당 또는 당알코올 및 물을 적어도 포함하여 이루어지는 수분산액을 첨가하면서, 제2 당 또는 당알코올의 조립을 행하는 조립 공정을 적어도 포함하여 이루어지는 복합 조립물의 제조 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 이 제조 방법에 의해 얻어진 복합 조립물과 약물을 적어도 포함하여 이루어지는 속방성 정제를 제공한다.

발명의 효과

[0010] 본 발명의 복합 조립물을 이용함으로써, 특별한 방법, 특별한 장치를 사용하지 않고, 높은 정제 경도를 가지면서, 붕괴성이 우수한 붕괴성을 나타내는 정제를 얻을 수 있다. 또한, 구강 내에서도 우수한 붕괴성과 정제 제조시, 수송시에 필요 충분한 강도를 갖기 때문에, 의약품, 식품 분야 등에 있어서의 다양한 약물을 경구 투여하는 경우, 우수한 복용성을 갖는 정제를 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 복합 조립물은 비이온성으로, 흡습성이 낮기 때문에, 안정성이 우수한 속방성의 정제를 제조할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 제1 당 또는 당알코올을 포함하는 수분산액의 제조 방법은, 소정량의 물에 폴리비닐알코올, 제1 당 또는 당알코올을 용해시키고, 이 용액에 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 넣거나, 그 반대로 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스에 이 용액을 투입할 수도 있다. 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스는 수불용성이고, 분산은 빠르게 완료되며, 수분간 통상의 교반기로 혼합하는 것이 된다. 조립 조작시에는 침강 방지를 위해 상기 분산액을 교반하는 것이 바람직하다.

[0012] 상기 수분산액 내의 고형분 농도는, 바람직하게는 1 내지 30 질량%, 보다 바람직하게는 10 내지 25

질량%이다. 1 질량% 미만이면 소정의 첨가량까지 분무할 때까지 장시간을 요하여, 생산성이 저하되는 경우가 있다. 또한, 30 질량%를 초과하면 분산액의 점도가 너무 높아져, 송액할 수 없게 되는 경우가 있다. 수분산액 내의 고형분 농도는, 수분산액을 건조시켰을 때에 발생하는, 복합 조립물을 구성하게 되는 고형분의 농도이다.

- [0013] 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스는 수불용성의 중합체이며, 물을 흡수하여 팽윤하는 특성을 갖는다. 기본 골격은 셀룰로오스이고, 거기에 소량의 히드록시프로폭시기가 도입되어 있다. 그 히드록시프로폭시기 치환도는 5 내지 16 질량%이고, 보다 바람직하게는 5 내지 9 질량%이다. 히드록시프로폭시기 치환도가 5 질량% 미만이면 흡수 후의 팽윤성이 낮아 목적으로 하는 붕괴성을 나타내지 않으며, 결합성도 저하되는 경우가 있다. 16 질량%를 초과하면 팽윤성은 높아지고, 결합성도 향상되지만, 수용성이 강해져, 목적으로 하는 붕괴성을 나타내지 않고, 성형된 정제의 붕괴 시간이 길어지는 경우가 있다. 히드록시프로폭시기의 치환도 측정 방법은 일본 약전에 기재되어 있다.
- [0014] 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스의 평균 입경은, 바람직하게는 5 내지 100 μm 정도이고, 더욱 바람직하게는 20 내지 60 μm 정도이다. 5 μm 미만이면 흡수 팽윤성이 저하되어, 붕괴성이 저하되는 경우가 있다. 또한, 100 μm 를 초과하면 비표면적의 저하에 의해 결합성이 저하되는 경우가 있다. 또한, 평균 입경은 부피 환산 입경으로, 레이저 회절법을 이용한 분체 입경 측정 방법에 따른다. 예를 들면, 헬로스&로도스(HELOS&RODOS)(닛본 레이저사 제조)를 이용하여 측정할 수 있다.
- [0015] 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스는 얻어지는 복합 조립물 중 당 또는 당알코올 100 질량부에 대하여, 바람직하게는 1 내지 15 질량부, 보다 바람직하게는 2 내지 10 질량부이다. 1 질량부 미만이면 목적으로 하는 붕괴성을 갖는 정제를 얻을 수 없는 경우가 있다. 또한, 15 질량부를 초과하면 수불용성 물질의 증대에 의해 구강 내에서의 식감이 저하되는 경우가 있으며, 흡습성이 증대하여, 제제의 안정성이 저하되는 경우가 있다. 또한, 얻어지는 복합 조립물 중 당 또는 당알코올은 수분산액 중의 제1 당 또는 당알코올과, 수분산액이 첨가되는 제2 당 또는 당알코올과의 합계량이다.
- [0016] 폴리비닐알코올은 수용성의 중합체이고, 결합제로서 사용되는 것이다. 아세트산비닐 단량체를 중합한 후, 알칼리에 의한 비누화를 행함으로써, 폴리비닐알코올이 제조된다. 이 비누화도에 따라, 80 내지 90 몰%인 것을 부분 비누화형, 90 몰% 초과 98 몰% 미만인 것을 중간 비누화형, 98 몰% 이상인 것이 완전 비누화형으로 분류된다. 부분 비누화형은 상온수에서 용해되지만, 완전 비누화형은 상온수에서는 용해되지 않고, 90℃ 이상의 열수에서 용해되는 성질을 나타낸다. 완전 비누화형은 부분 비누화형과 비교하여 수산기가 많기 때문에, 보다 많은 수소 결합을 형성하고, 성형성이 향상되기 때문에 바람직하다. 중간 비누화형은 양자의 중간적 성질을 나타낸다.
- [0017] 또한, 폴리비닐알코올의 중합도는, 시판되고 있는 약 500 내지 2000 정도가 바람직하다. 중합도 및 비누화도의 측정법은, JIS K6726에 따라 행할 수 있다.
- [0018] 폴리비닐알코올은, 얻어지는 복합 조립물 중의 당 또는 당알코올 100 질량부에 대하여, 바람직하게는 0.05 내지 0.4 질량부, 보다 바람직하게는 0.1 내지 0.3 질량부이다. 0.05 질량부 미만이면 목적으로 하는 성형성을 얻을 수 없는 경우가 있다. 또한, 0.4 질량부 초과이면 성형성은 우수하지만, 붕괴성이 저하되는 경우가 있다.
- [0019] 제1 또는 제2 당 또는 당알코올로는 만니톨, 트레할로오스, 크실리톨, 에리트리톨, 젓당, 자당 등을 들 수 있다. 수분산액 중의 제1 당 또는 당알코올과 상기 수분산액의 첨가 대상이 되는 제2 당 또는 당알코올의 종류는 특별히 한정되지 않으며, 동일한 당 또는 당알코올을 이용할 수도 있고, 별도의 당 또는 당알코올을 사용할 수도 있다.
- [0020] 수분산액에 용해시켜 이용하는 제1 당 또는 당알코올의 평균 입경은, 용해 가능하면 특별히 한정되지 않는다.
- [0021] 수분산액의 첨가 대상이 되는 제2 당 또는 당알코올의 평균 입경은, 바람직하게는 5 내지 100 μm , 보다 바람직하게는 10 내지 50 μm 이다. 5 μm 미만이면 유동성이 저하되는 경우나, 붕괴성이 저하되는 경우가 있고, 100 μm 초과이면 성형성이 저하되거나, 수분산액 중에 첨가한 경우에 미용해물이 증가하는 경우가 있다. 또한, 제1 또는 제2 당 또는 당알코올의 평균 입경은, 부피 환산 입경으로, 레이저 회절법을 이용한 분체 입경 측정 방법에 따른다. 예를 들면, 헬로스&로도스(닛본 레이저사 제조)를 이용하여 측정할 수 있다.
- [0022] 제1 및 제2 당 또는 당알코올의 합계량은, 얻어지는 복합 조립물 중에, 바람직하게는 80 내지 98 질량%, 보다 바람직하게는 90 내지 95 질량%이다. 80 질량% 미만이면 구강 내에서의 식감이 저하되는 경우나, 다른 첨가제의 증가에 의해 흡습성이 증대하여, 제제의 안정성이 저하되는 경우가 있다. 또한, 98 질량% 초과이면 목적

으로 하는 결합성, 붕괴성을 나타내지 않는 경우가 있다.

- [0023] 수분산액 중에 첨가하는 제1 당 또는 당알코올은, 얻어지는 복합 조립물 중의 당 또는 당알코올의 전량 중, 바람직하게는 1 내지 50 질량%, 보다 바람직하게는 5 내지 30 질량%이다. 1 질량% 미만이면 성형성, 붕괴성이 저하되는 경우가 있고, 50 질량%를 초과하면 미용해물이 많이 남는 경우나 송액 중에 침강되거나 폐색되는 경우가 있다.
- [0024] 본 발명에 의해서 얻어지는 복합 조립물은, 당 또는 당알코올, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올이 단순히 물리 혼합된 것이 아닌, 당 또는 당알코올 표면에 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올이 존재하는 입자이다. 당 또는 당알코올은 물에 용해되기 쉬운 특징을 가졌지만, 압축 성형성이 떨어져, 캡핑 등의 타정 장애를 일으키기 쉽다. 본 발명의 복합 조립물에서는, 당 또는 당알코올 표면에 붕괴제인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 결합제인 폴리비닐알코올이 피복되어 있음으로써, 결합성, 붕괴성이 우수한 것이다.
- [0025] 본 발명에서의 조립 조작에 있어서의 장치로는, 유동층 조립, 교반 조립, 전동 유동층 조립, 분무 건조 조립 등이 사용 가능하지만, 분무와 건조를 동시에 행할 수 있고, 분체 표면에 균일한 피복층을 형성하기 쉬운 유동층 조립 장치가 바람직하다.
- [0026] 유동층 조립을 예로 들어 조립 조작에 대해서 설명하면, 유동층에 제2 당 또는 당알코올 등의 분체를 투입하고, 결합액으로서 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 제1 당 또는 당알코올을 포함하는 수분산액을 분무하면서, 조립을 행함으로써 복합 조립물을 얻을 수 있다.
- [0027] 복합 조립물의 평균 입경은, 조립 조건에 따라 다르지만, 50 내지 300 μm 가 바람직하다. 50 μm 미만이면 유동성이 낮아, 타정기에의 부착이 일어나는 경우가 있고, 300 μm 를 초과하면 절구에의 충전성이 저하되어, 정제 중량 편차가 커지는 경우가 있다. 조립물의 평균 입경은, 일본 약전의 일반 시험법에 기재된 체 분리법에 의해 측정할 수 있다.
- [0028] 얻어진 복합 조립물은, 분무와 건조를 동시에 행할 수 있는 유동층 조립 장치를 이용하여 건조를 행한 경우에는 더 건조할 필요는 없지만, 건조를 행하지 않은 경우나 건조를 행할 수 없는 조립 장치를 사용한 경우에는, 공지된 방법, 예를 들면 유동층 건조기, 봉단(棚段) 건조기 등을 이용하여, 예를 들면 40 내지 80°C에서 건조할 수 있다. 얻어진 복합 조립물의 수분은, 바람직하게는 5 질량% 이하이고, 보다 바람직하게는 1 질량% 이하가 바람직하다. 5 질량%를 초과하면 제제의 안정성에 악영향을 미칠 가능성이 있다.
- [0029] 본 발명에 따르면, 얻어진 복합 조립물과 약물을 적어도 포함하여 이루어지는 속방성 정제를 제공할 수 있다.
- [0030] 얻어진 복합 조립물을 이용하여, 건식 직타법에 의해 정제를 제조하는 경우에 대해서 설명하면, 얻어진 복합 조립물과 약물을 혼합한 후, 소량의 활택제를 첨가 혼합하고, 통상의 로터리식 연속 타정기에 의해 소정의 압력으로 압축함으로써 타정할 수 있다. 정제의 크기는 자유롭게 선택할 수 있지만, 정제 직경으로는 6 내지 12 mm 정도, 정제 중량으로는 1정당 70 내지 700 mg이 바람직하다. 정제 직경이 6 mm보다 작은 경우, 취급하기 어렵고, 12 mm를 초과하면 복용하기 어려운 경우가 있다.
- [0031] 타정시의 타정압은 10 내지 300 MPa이 바람직하다. 10 MPa 미만이면 목적으로 하는 정제 경도가 얻어지지 않는 경우가 있고, 300 MPa를 초과하면 캡핑 등의 타정 장애가 발생하는 경우가 있다.
- [0032] 본 발명의 복합 조립물을 이용한 정제에 사용 가능한 약물로는 특별히 한정되지 않으며, 중추신경계 약물, 순환기계 약물, 호흡기계 약물, 소화기계 약물, 항생 물질 및 화학요법제, 대사계 약물, 비타민계 약물 등을 들 수 있다.
- [0033] 중추신경계 약물로는, 디아제팜, 이데베논, 아스피린, 이부프로펜, 파라세타몰, 나프록센, 피록시카, 디클로페낙, 인도메타신, 술린다, 로라제팜, 니트라제팜, 페니토인, 아세토아미노펜, 에텐자미드, 케토프로펜 등을 들 수 있다.
- [0034] 순환기계 약물로는, 몰시도민, 빈포세틴, 프로프라놀롤, 메틸도파, 디피리다몰, 푸로세미드, 트리암테렌, 니페디핀, 아테놀롤, 스피로놀락톤, 메토프롤롤, 핀돌롤, 캡토프릴, 질산이소소르비트 등을 들 수 있다.
- [0035] 호흡기계 약물로는, 아멜렉사녹스, 텍스트로메토르판, 테오필린, 슈도에페드린, 살부타몰, 구아이페네신 등을 들 수 있다.
- [0036] 소화기계 약물로는, 2-[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-피리딜] 메틸술피닐]벤즈이미다졸 및 5-메톡

시-2- [(4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리딜)메틸술폰피닐] 벤즈이미다졸 등의 항괴양 작용을 갖는 벤즈이미다졸계 약물, 시메티딘, 라니티딘, 판크레아틴, 비사코딜, 5-아미노살리실산 등을 들 수 있다.

- [0037] 항생 물질 및 화학요법제로는, 세팔렉신, 세파클로르, 세프라딘, 암옥시실린, 피밤피실린, 바캄피실린, 디클록사실린, 에리트로마이신, 에리트로마이신스테아레이트, 린코마이신, 독시사이클린, 트리메토프림/술폰메톡사졸 등을 들 수 있다.
- [0038] 대사계 약물로는, 세라벵타제, 염화리소자임, 아데노신트리포스페이트, 글리벤클라미드, 염화칼륨 등을 들 수 있다.
- [0039] 비타민계 약물로는, 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B6, 비타민 C 등을 들 수 있다.
- [0040] 정제를 제조함에 있어서, 본 발명의 복합 조립물 이외에 고형 제제에 일반적으로 사용되는 첨가제를 통상의 첨가량 사용할 수도 있다. 이러한 첨가제로는, 붕괴제, 결합제, 증량제, 활택제, 교미(矯味) 성분, 향료 등을 들 수 있다.
- [0041] 붕괴제로는, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 옥수수 전분, 감자 전분, 부분 알파화 전분, 카르복시메틸스타치나트륨, 카르멜로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 결정 셀룰로오스, 크로스포비돈 등이 예시된다. 결합제로는 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등이 예시된다.
- [0042] 증량제로는, 에리트리톨, 만니톨, 소르비톨, 젓당, 자당, 인산칼슘, 황산칼슘 등이 예시된다.
- [0043] 교미 성분으로는, 시트르산, 타르타르산, 말산 등을 들 수 있다.
- [0044] 향료제로는, 멘톨, 박하유, 바닐린 등을 들 수 있다.
- [0045] 활택제로는, 스테아르산마그네슘, 자당 지방산 에스테르 등을 들 수 있다.
- [0046] 본 발명에 따르면, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올 및 제1 당 또는 당알코올을 적어도 포함하는 수분산액을, 제2 당 또는 당알코올 표면에 첨가(바람직하게는 분무) 피복하고, 표면 개질을 행함으로써, 높은 성형성과 속붕괴성의 양립이 가능해진다. 높은 성형성과 속붕괴성의 양립이 가능해지는 이유로는, 복합 조립물 표면이 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 폴리비닐알코올에 의해 피복되고, 압축 성형시에는 수산기를 많이 갖는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 폴리비닐알코올에 의해, 강고한 수소 결합을 형성하여 결합성이 향상되는 것이라 생각된다. 또한, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스는 빠르게 흡수 팽윤하는 특성을 갖기 때문에, 압축 성형물은 빠르게 붕괴되는 것이라 생각된다.
- [0047] [실시예]
- [0048] 이하, 실시예 및 비교예를 들어, 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명이 하기의 실시예로 제한되는 것은 아니다.
- [0049] 실시예 1
- [0050] 정제수 316 g에 비누화도 98.5 몰%, 중합도 1700의 폴리비닐알코올 10 질량% 수용액 8 g 및 D-만니톨 60 g을 첨가하고, 교반 날개로 혼합 용해시켰다. 다음으로, 히드록시프로폭시기 치환도 8 질량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 16 g을 상기 수용액에 첨가 혼합하고, 수분산액을 제조하였다. 다음으로, D-만니톨 323.2 g을 유동층 조립 장치에 투입하고, 흡기 온도 60℃, 배기 온도 25 내지 28℃, 유동 에어량 50 m³/hr, 스프레이 속도 12 g/min, 스프레이 에어압 150 kPa로 상기한 수분산액을 분무하고, 조립을 실시하였다. 수분산액의 조성 및 피조립 분체를 하기 표 1에 나타내었다.
- [0051] 얻어진 복합 조립물 100 질량부에, 활택제로서 스테아르산마그네슘 0.5 질량부를 첨가 혼합한 후, 로터리 타정기로 직경 8 mm, 곡면 반경 12 mm, 정제 질량 200 mg의 정제를 타정압 7.5 kN으로 타정을 행하였다. 얻어진 정제의 정제 경도, 일본 약전 붕괴 시간, 구강 내 붕괴 시간을 측정하여, 그 결과를 복합 조립물의 조성과 함께 하기 표 2에 나타내었다. 정제 경도는, 정제의 직경 방향으로 1 mm/초의 속도로 하중을 가하여, 정제가 파단했을 때의 최대 파단 강도를 측정하였다. 일본 약전 붕괴 시간은, 일본 약전 붕괴 시험에 기초하여 시험액으로서 물을 이용하여 측정하였다. 디스크 없이 구강 내 붕괴 시간은, 건강한 성인 6명에 대하여 정제를 혀 위에 올려 놓고, 구강 내에서 정제가 붕괴하기까지의 시간을 측정하고, 그의 평균값을 구하였다.
- [0052] 실시예 2

- [0053] 정제수 324 g에 비누화도 98.5 몰%, 중합도 1700의 폴리비닐알코올 10 질량% 수용액 8 g 및 D-만니톨 60 g을 첨가하고, 교반 날개로 혼합 용해시켰다. 다음으로, 히드록시프로폭시기 치환도 8 질량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 8 g을 상기 수용액에 첨가 혼합하고, 수분산액을 제조하였다. 다음으로, D-만니톨 331.2 g을 유동층 조립 장치에 투입하고, 흡기 온도 60℃, 배기 온도 25 내지 28℃, 유동 에어량 50 m³/hr, 스프레이 속도 12 g/min, 스프레이 에어압 150 kPa로 상기한 수분산액을 분무하고, 조립을 실시하였다. 수분산액의 조성 및 피조립 분체를 표 1에 나타내었다.
- [0054] 얻어진 복합 조립물을 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 타정하고, 마찬가지로의 방법으로 평가를 실시한 결과를 표 2에 나타내었다.
- [0055] 실시예 3
- [0056] 정제수 528 g에 비누화도 98.5 몰%, 중합도 1700의 폴리비닐알코올 10 질량% 수용액 8 g 및 D-만니톨 60 g을 첨가하고, 교반 날개로 혼합 용해시켰다. 다음으로, 히드록시프로폭시기 치환도 8 질량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 40 g을 상기 수용액에 첨가 혼합하고, 수분산액을 제조하였다. 다음으로, D-만니톨 299.2 g을 유동층 조립 장치에 투입하고, 흡기 온도 60℃, 배기 온도 25 내지 28℃, 유동 에어량 50 m³/hr, 스프레이 속도 12 g/min, 스프레이 에어압 150 kPa로 상기한 수분산액을 분무하고, 조립을 실시하였다. 수분산액의 조성 및 피조립 분체를 표 1에 나타내었다.
- [0057] 얻어진 복합 조립물을 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 타정하고, 마찬가지로의 방법으로 평가를 실시한 결과를 표 2에 나타내었다.
- [0058] 실시예 4
- [0059] 정제수 312 g에 비누화도 88 몰%, 중합도 500의 폴리비닐알코올 10 질량% 수용액 4 g 및 에리트리톨 40 g을 첨가하고, 교반 날개로 혼합 용해시켰다. 다음으로, 히드록시프로폭시기 치환도 11 질량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 24 g을 상기 수용액에 첨가 혼합하고, 수분산액을 제조하였다. 다음으로, 에리트리톨 315.6 g을 유동층 조립 장치에 투입하고, 흡기 온도 60℃, 배기 온도 25 내지 28℃, 유동 에어량 50 m³/hr, 스프레이 속도 12 g/min, 스프레이 에어압 150 kPa로 상기한 수분산액을 분무하고, 조립을 실시하였다. 수분산액의 조성 및 피조립 분체를 표 1에 나타내었다.
- [0060] 얻어진 복합 조립물을 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 타정하고, 마찬가지로의 방법으로 평가를 실시한 결과를 표 2에 나타내었다.
- [0061] 실시예 5
- [0062] 정제수 304 g에 비누화도 88 몰%, 중합도 1700의 폴리비닐알코올 10 질량% 수용액 12 g 및 에리트리톨 60 g을 첨가하고, 교반 날개로 혼합 용해시켰다. 다음으로, 히드록시프로폭시기 치환도 11 질량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 24 g을 상기 수용액에 첨가 혼합하고, 수분산액을 제조하였다. 다음으로, 젓당 314.8 g을 유동층 조립 장치에 투입하고, 흡기 온도 60℃, 배기 온도 25 내지 28℃, 유동 에어량 50 m³/hr, 스프레이 속도 12 g/min, 스프레이 에어압 150 kPa로 상기한 수분산액을 분무하고, 조립을 실시하였다. 수분산액의 조성 및 피조립 분체를 표 1에 나타내었다.
- [0063] 얻어진 복합 조립물을 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로 타정하고, 마찬가지로의 방법으로 평가를 실시한 결과를 표 2에 나타내었다.
- [0064] 비교예 1
- [0065] 실시예 2와 마찬가지로의 조성이지만, 조립을 행하지 않고, 하기에 나타내는 각각의 분체의 물리 혼합물의 타정을 실시하였다.
- [0066] D-만니톨 391.2 g, 히드록시프로폭시기 치환도 8 질량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 8 g, 비누화도 98.5 몰%, 중합도 1700의 폴리비닐알코올 0.8 g을 혼합하고, 얻어진 혼합 분체 100 질량부에 활택제로서 스테아르산마그네슘 0.5 질량부를 첨가 혼합한 후, 로터리 타정기로 실시예 1과 마찬가지로의 조건으로 타정을 실시하여, 얻어진 정제의 정제 경도, 일본 약전 붕괴 시간, 구강 내 붕괴 시간을 평가하고, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

- [0067] 비교예 2
- [0068] 상기 특허문헌 4에 기재된 방법으로 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 수분산액을 이용하여 조립을 실시하였다.
- [0069] 정제수 316 g에 히드록시프로폭시기 치환도 8 질량%의 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 16 g을 첨가 혼합하고, 수분산액을 제조하였다. 다음으로, D-만니톨 384 g을 유동층 조립 장치에 투입하고, 흡기 온도 60℃, 배기 온도 25 내지 28℃, 유동 에어량 50 m³/hr, 스프레이 속도 12 g/min, 스프레이 에어압 150 kPa로 상기한 수분산액을 분무하고, 조립을 실시하였다. 수분산액의 조성 및 피조립 분체를 표 1에 나타내었다.
- [0070] 얻어진 조립물을 실시예 1과 마찬가지로 방법으로 타정하고, 마찬가지로 방법으로 평가를 실시한 결과를 표 2에 나타내었다.
- [0071] 비교예 3
- [0072] 실시예 1에 있어서의 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 대신에 크로스카르멜로오스나트륨을 사용한 것 이외에는, 실시예 1과 동일한 조건으로 조립을 실시하였다. 수분산액의 조성 및 피조립 분체를 표 1에 나타내었다.
- [0073] 얻어진 조립물을 실시예 1과 마찬가지로 방법으로 타정하고, 마찬가지로 방법으로 평가를 실시한 결과를 표 2에 나타내었다.
- [0074] 비교예 4
- [0075] 실시예 1에 있어서의 폴리비닐알코올 대신에 히드록시프로폭시기 치환도: 64 질량%의 히드록시프로필셀룰로오스를 사용한 것 이외에는, 실시예 1과 동일한 조건으로 조립을 실시하였다. 수분산액의 조성 및 피조립 분체를 표 1에 나타내었다.
- [0076] 얻어진 조립물을 실시예 1과 마찬가지로 방법으로 타정하고, 마찬가지로 방법으로 평가를 실시한 결과를 표 2에 나타내었다.

표 1

	수분산액의 조성(질량부)								피조립 분체(질량부)				
	L-HPC	PVA	당 또는 당알코올			c1-CMC-Na	HPC	정제수	L-HPC	PVA	당 또는 당알코올		
			만니톨	에리트리톨	젓당						만니톨	에리트리톨	젓당
실시예1	4.0	0.2	15.0	-	-	-	-	80.8	-	-	80.8	-	-
실시예2	2.0	0.2	15.0	-	-	-	-	82.8	-	-	82.8	-	-
실시예3	10.0	0.2	15.0	-	-	-	-	74.8	-	-	74.8	-	-
실시예4	6.0	0.1	-	15.0	-	-	-	78.9	-	-	-	78.9	-
실시예5	6.0	0.3	-	15.0	-	-	-	78.7	-	-	-	-	78.7
비교예1	-	-	-	-	-	-	-	-	2.0	0.2	97.8	-	-
비교예2	4.0	-	-	-	-	-	-	96.0	-	-	96.0	-	-
비교예3	-	0.2	15.0	-	-	4.0	-	80.8	-	-	80.8	-	-
비교예4	4.0	-	15.0	-	-	-	0.2	80.8	-	-	80.8	-	-

L-HPC는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 나타내고, PVA는 폴리비닐알코올을 나타냄
 c1-CMC-Na는 크로스카르멜로오스나트륨을 나타내고, HPC는 히드록시프로필셀룰로오스를 나타냄

[0077]

표 2

	복합 조립물의 조성(질량부)							배합비 A	배합비 B	정제물성		
	L-HPC	PVA	당 또는 당알코올			cl-CMC-Na	HPC			경도	일본 약전 붕괴 시간	구강 내 붕괴 시간
			만니톨	에리트리톨	젖당							
실시예1	4.0	0.2	95.8	-	-	-	-	0.042	0.0021	93.0	14.6	15.7
실시예2	2.0	0.2	97.8	-	-	-	-	0.020	0.0020	87.2	17.4	20.7
실시예3	10.0	0.2	89.8	-	-	-	-	0.111	0.0022	93.9	15.8	15.1
실시예4	6.0	0.1	-	93.9	-	-	-	0.064	0.0011	95.1	18.1	19.1
실시예5	6.0	0.3	-	15.0	78.7	-	-	0.064	0.0032	80.8	21.2	22.5
비교예1	2.0	0.2	97.8	-	-	-	-	0.020	0.0020	19.0	71.5	85.2
비교예2	4.0	-	96.0	-	-	-	-	0.042	-	38.4	14.0	15.5
비교예3	-	0.2	95.8	-	-	4.0	-	-	0.0021	80.4	40.2	60.5
비교예4	4.0	-	95.8	-	-	-	0.2	0.042	-	51.8	24.2	35.5

L-HPC는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 나타내고, PVA는 폴리비닐알코올을 나타냄
 cl-CMC-Na는 크로스카르멜로스나트륨을 나타내고, HPC는 히드록시프로필셀룰로오스를 나타냄
 배합비A는 (L-HPC)/(당 또는 당알코올) 질량비임
 배합비 B는 (PVA)/(당 또는 당알코올) 질량비임

[0078]

[0079]

단순한 물리 혼합물인 비교예 1에서는 타정시에 캡핑이 발생하여, 높은 정제 경도가 얻어지지 않았다. 또한, 붕괴 시간도 길었다. 한편, 조성으로는 동일한 실시예 2의 복합 조립물은, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 제1 당 또는 당알코올 및 물을 포함하는 수분산액을 이용하여 제2 당 또는 당알코올을 조립함으로써 얻어져, 압축 성형성, 붕괴성이 모두 우수한 특성을 나타내었다. 이는 성형성이 낮은 당 또는 당알코올의 표면을 수산기가 많이 존재하는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 폴리비닐알코올로 피복함으로써, 많은 수소 결합을 형성하여 결합성이 향상된 것이라 생각된다. 또한, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스는 빠르게 물을 흡수 팽윤하는 특성을 갖기 때문에, 본 발명의 복합 조립물을 포함하는 정제는 빠르게 붕괴된 것이라 생각된다.

[0080]

저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 수분산액을 이용하여 조립을 실시한 비교예 2에서는 붕괴성은 우수하지만, 성형성이 불충분하였다. 또한, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 대신에 붕괴제인 크로스카르멜로스나트륨을 첨가한 비교예 3에서는 붕괴성이 불충분하고, 폴리비닐알코올 대신에 수용성의 히드록시프로필셀룰로오스를 이용한 비교예 4에서는 성형성, 붕괴성이 모두 불충분하였다.

[0081]

실시예 6

[0082]

아세트아미노펜 10 질량부, 실시예 1에서 얻어진 복합 조립물 90 질량부를 혼합한 후, 활택제로서 스테아르산마그네슘을 0.5 질량부 첨가 혼합한 후, 로터리 타정기로 직경 8 mm, 곡면 반경 12 mm, 정제 질량 200 mg의 정제를 타정압 5 kN으로 타정을 행하였다.

[0083]

얻어진 정제의 정제 경도, 일본 약전 붕괴 시간, 구강 내 붕괴 시간을 평가하고, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[0084]

실시예 7

[0085]

아스코르브산 10 질량부, 실시예 1에서 얻어진 복합 조립물 90 질량부를 혼합한 후, 활택제로서 스테아르산마그네슘을 0.5 질량부 첨가 혼합한 후, 로터리 타정기로 직경 8 mm, 곡면 반경 12 mm, 정제 질량 200 mg의 정제를 타정압 5 kN으로 타정을 행하였다.

[0086] 얻어진 정제의 정제 정도, 일본 약전 붕괴 시간, 구강 내 붕괴 시간을 평가하고, 그 결과를 표 3에 나타내었다.

표 3

	정제의 조성(질량부)				정제물성		
	실시예 1의 복합조립물	아세트아미노펜	아스코르브산	스테아르산마그네슘	경도	일본약전붕괴시간	구강내붕괴시간
					(N)		
실시예6	90.0	10.0	-	0.5	54.1	13.1	13.5
실시예7	90.0	-	10.0	0.5	53.1	20.6	21.1

[0087]

[0088] 본 발명의 복합 조립물 및 약물을 혼합하여 타정함으로써, 속방성의 정제를 얻을 수 있었다. 이 정제는 구강 내에서도 우수한 붕괴성을 나타내고, 구강 내에서의 식감도 우수한 것이었다.