

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
A61K 9/20

(45) 공고일자 2005년12월14일
(11) 등록번호 10-0536783
(24) 등록일자 2005년12월08일

(21) 출원번호 10-2001-7001055
(22) 출원일자 2001년01월26일
 번역문 제출일자 2001년01월26일
(86) 국제출원번호 PCT/JP1999/004015
 국제출원일자 1999년07월27일

(65) 공개번호 10-2001-0071026
(43) 공개일자 2001년07월28일
(87) 국제공개번호 WO 2000/06126
 국제공개일자 2000년02월10일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그라나다, 그루지야, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 키르키즈스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 러시아, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 98-213049 1998년07월28일 일본(JP)

(73) 특허권자 다케다 야쿠헌 고교 가부시기가이샤
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1

(72) 발명자 시미즈토시히로
일본효고현이따미시기따노6초메5-1-608

스가야마사에
일본오사카후이께다시우호초1-8-406

나까노요시노리
일본효고현다카라즈카시히라이4초메7-12-302

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사관 : 유준석

(54) 급속 봉해성 고체 제제

요약

(i) 약리학적 활성 성분, (ii) 슈가 및 (iii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 급속 봉해성 고체 제제. 급속 봉해성 고체 제제는 신속한 봉해성, 적절한 강도를 갖고, 거칠기를 갖지 않는다.

명세서

기술분야

본 발명은 소량의 물로, 침이 존재하는 구강 내 또는 위 내에서, 신속한 봉해성을 갖는 고체 제제, 특히 경구 봉해성 고체 제제로서 유용한, 급속 봉해성 고체 제제에 관한 것이다.

배경기술

물 없이 노인 또는 어린이들에게 용이하게 투여될 수 있는 경구 봉해성 고체 제제를 개발하는 것의 필요성이 제시되었다. 이러한 제제를 개시하고 있는 배경기술로서, 하기 배경 기술을 예로 들 수 있다.

JP-A-9-48726 은 가습에 대한 성형 방식에서 습윤에 의해 제조되는 경구 급속 봉해성 제제를 개시하고 있다. 이는 성형 및 건조 후 형태를 유지할 수 있는 약물 및 물질을 포함한다. 이러한 물질로서, 슈가 (sugar), 슈가 알콜 및 수용성 중합체 물질을 예로 들 수 있다.

JP-A-9-71523 는 약물, 결정질 셀룰로오스, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 윤활제를 포함하는 정제를 개시하고 있다. 이는 구강 내에서 신속한 봉해성을 가진다.

EP-A 839526 은 약리학적 활성 성분, 에리트리톨, 결정질 셀룰로오스 및 봉해제를 포함하는 고체 약제학적 제제를 개시하고 있다.

그러나, 상기 배경기술은 본 발명의 (i) 약리학적 활성 성분, (ii) 슈가 및 (iii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 개시하지 않았다.

[발명의 개시]

제조 방법 및 분포를 통해 손상을 입지 않고, 또한 거칠기를 갖지 않는, 적절한 강도 (경도) 를 갖는, 소량의 물로 구강 내의 침의 존재하에 또는 위 내에서, 신속한 봉해성을 갖는 급속 봉해성 고체 제제의 개발이 기대되어 왔다.

본 발명은 하기에 관한 것이다:

- (1) (i) 약리학적 활성 성분, (ii) 슈가 및 (iii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 급속 봉해성 고체 제제;
- (2) 상기 (1) 에 있어서, 경구 급속 봉해성 고체 제제인 제제;
- (3) 상기 (1) 또는 (2) 에 있어서, 정제인 제제;
- (4) 상기 (1) 에 있어서, 슈가가 슈가 알콜인 제제;

- (5) 상기 (4) 에 있어서, 슈가 알콜이 만니톨 또는 에리트리톨인 제제;
- (6) 상기 (1) 에 있어서, 슈가가 고체 제제 100 중량부 당 5 내지 97 중량부의 양으로 포함된 제제;
- (7) 상기 (1) 에 있어서, 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 고체 제제 100 중량부 당 3 내지 50 중량부의 양으로 사용되는 제제;
- (8) 상기 (1) 에 있어서, 약리학적 활성 성분이 란소프라졸 (lansoprazole) 인 제제;
- (9) 상기 (1) 에 있어서, 약리학적 활성 성분이 보글리보스 (voglibose) 인 제제;
- (10) 상기 (1) 에 있어서, 약리학적 활성 성분이 마니디핀 (manidipine) 히드로클로라이드인 제제;
- (11) 상기 (1) 에 있어서, 약리학적 활성 성분이 피오글리타존 (pioglitazone) 히드로클로라이드인 제제;
- (12) 상기 (1) 에 있어서, 약리학적 활성 성분이 칸데사르탄 실렉세틸 (candesartan cilexetil) 인 제제;
- (13) 상기 (3) 에 있어서, 미세 과립을 함유하는 제제;
- (14) 상기 (13) 에 있어서, 약리학적 활성 성분이 미세 과립으로 포함되는 제제;
- (15) 상기 (14) 에 있어서, (i) 슈가 및 (ii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 미세 과립으로부터 별도로 고체 제제 내에 포함되는 제제;
- (16) 상기 (15) 에 있어서, 슈가가 미세 과립 이외의 나머지 고체 제제 100 중량부 당 5 내지 97 중량부의 양인 제제;
- (17) 상기 (15) 에 있어서, 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 미세 과립 이외의 나머지 고체 제제 100 중량부 당 3 내지 50 중량부의 양인 제제;
- (18) 약리학적 활성 성분 및 슈가를 포함하는 급속 붕해성 고체 제제를 제조하기 위한 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스의 용도; 및
- (19) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 그 속에 포함되는 것을 특징으로 하는, 약리학적 활성 성분 및 슈가를 포함하는 고체 제제의 신속한 붕해성 향상 방법.

1) 약리학적 활성 성분

본 발명에서 사용되는 약리학적 활성 성분은 임의의 상태, 예컨대 고체, 분말, 결정질, 오일 및 용액 상태이다. 이러한 약리학적 활성 성분으로서, 영양제 및 강장제, 해열-진통-소염 약물, 항정신병 약물, 항불안제, 항우울제, 수면-진정 약물, 진경제, 중추 신경계 약물, 뇌 대사 개선제, 뇌 순환 개선제, 항경련제, 교감 신경 흥분제, 위장관 제제, 제산제, 항궤양 제제, 진해-거담제, 진토제, 호흡 촉진제, 기관지 확장제, 항알레르기성 약물, 치과용 흡착 약물 (dental buccal drugs), 항히스타민제, 강심제, 항부정맥 약물, 이뇨제, 항고혈압 제제, 혈관 수축제, 관상 혈관 확장제, 말초 혈관 확장제, 항고지혈증 제제, 담즙 분비 촉진제, 항생제, 화학요법 약물, 항당뇨병제 제제, 골다공증 약물, 항류마티스 제제, 골격근 이완제, 항현기증 약물, 호르몬, 알칼로이드 마약, 설파제, 통풍치료제, 혈액 응고 억제제, 항종양 제제, 알츠하이머씨 질환 약물 등을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분(들)을 예로 들 수 있다.

영양제 및 강장제로서, 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E (예컨대, d- α -토코페롤 아세테이트 등), 비타민 B₁ (예컨대, 디벤조일티아민, 푸르숀티아민 히드로클로라이드 등), 비타민 B₂ (예컨대, 리보플라빈 부티레이트 등), 비타민 B₆ (예컨대, 피리독신 히드로클로라이드 등), 비타민 C (예컨대, 아스코르브산, 소듐 L-아스코르베이트 등) 및 비타민 B₁₂ (예컨대, 히드록소코발아민 아세테이트, 시아노코발아민 등) 과 같은 비타민; 칼슘, 마그네슘, 철 등과 같은 미네랄; 단백질, 아미노산, 올리고당류, 미정제 약물 등을 예로 들 수 있다.

해열-진통-소염 약물로서, 아스피린, 아세트아미노펜, 에텐자미드, 이부프로펜, 디펜히드라민 히드로클로라이드, dl-클로로페니라민 말레에이트, 디히드로코데인 포스페이트, 노스카핀, 메틸에페드린 히드로클로라이드, 페닐프로파놀아민 히드로클로라이드, 카페인, 무수 카페인, 세라팩타아제, 리소자임 클로라이드, 톨페남산, 메페남산, 소듐 디클로페낙, 플루페남산, 살리실아미드, 아미노피린, 케토프로펜, 인도메타신, 부콜롬, 펜타조신 등을 예로 들 수 있다.

항정신병 약물로서, 클로로프로마진, 레세르핀 등을 예로 들 수 있다.

항불안제로서, 알프라졸람, 클로로디아제폭시드, 디아제팜 등을 예로 들 수 있다.

항우울제로서, 이미프라민, 마프로틸린 히드로클로라이드, 암페타민 등을 예로 들 수 있다.

수면-진정 약물로서, 에스타졸람, 니트라제팜, 디아제팜, 페르라핀, 소듐 페노바르비탈 등을 예로 들 수 있다.

진경제로서, 스코폴라민 히드로브로마이드, 디펜히드라민 히드로클로라이드, 파파베린 히드로클로라이드 등을 예로 들 수 있다.

중추 신경계 약물로서, 시티콜린 등을 예로 들 수 있다.

뇌 대사 개선제로서, 메클로페녹세이트 히드로클로라이드 등을 예로 들 수 있다.

뇌 순환 개선제로서, 빈포세틴 등을 예로 들 수 있다.

항경련제로서, 페니토인, 카르바마제핀 등을 예로 들 수 있다.

교감 신경 흥분제로서, 이소프로테레놀 히드로클로라이드 등을 예로 들 수 있다.

위장관 제제로서, 위-소화제, 예컨대 디아스타제, 삭카레이트화 펩신, 스코폴리아 추출물, 셀룰라아제 AP3, 리파아제 AP 및 신나몬 오일; 장관 장애용 제제, 예컨대 베르베린 클로라이드, 락트산 내성 박테리아, 락토바실루스 비피더스 (*Lactobacillus bifidus*) 등을 예로 들 수 있다.

제산제로서, 탄산마그네슘, 탄산수소나트륨, 마그네슘 알루미늄노메타실리케이트, 합성 히드로탈시트 (hydrotalcite), 침전 탄산칼슘, 산화마그네슘 등을 예로 들 수 있다.

항레양 제제로서, 란소프라졸, 오메프라졸, 라베프라졸, 판토프라졸, 파모티딘, 시메티딘, 라니티딘 히드로클로라이드 등을 예로 들 수 있다.

진해-거담제로서, 클로페라스틴 히드로클로라이드, 텍스트로메토르판 히드로브로마이드, 테오필린, 칼륨 구아이하몰솔포네이트, 구아이하페네신, 코데인 포스페이트 등을 예로 들 수 있다.

진토제로서, 디페니돌 히드로클로라이드, 메토클로프라미드 등을 예로 들 수 있다.

호흡 촉진제로서, 레발로르판 타르트레이트 등을 예로 들 수 있다.

기관지 확장제로서, 테오필린, 살부타놀 술페이트 등을 예로 들 수 있다.

항알레르기성 약물로서, 암렉사녹스, 세라트로다스트 등을 예로 들 수 있다.

치과용 협착 약물로서, 옥시테트라시클린, 트리암시놀론 아세토니드, 클로르헥시딘 히드로클로라이드, 리도카인 등을 예로 들 수 있다.

항히스타민제로서, 디펜히드라민 히드로클로라이드, 프로메타진, 이소티펜딜 히드로클로라이드, dl-클로르페니라민 말레에이트 등을 예로 들 수 있다.

강심제로서, 카페인, 디곡신 등을 예로 들 수 있다.

항부정맥 약물로서, 프로카인아미드 히드로클로라이드, 프로프라놀롤 히드로클로라이드, 핀돌롤 등을 예로 들 수 있다.

이뇨제로서, 이소소르바이드, 푸로세미드, 티아지드, 예컨대 HCTZ 등을 예로 들 수 있다.

항고혈압 제제로서, 텔라프릴 히드로클로라이드, 캅토프릴, 핵사메토니움 브로마이드, 히드라진 히드로클로라이드, 라베타롤 히드로클로라이드, 마니디핀 히드로클로라이드, 칸데사르탄 실렉세틸, 메틸도파, 로사르탄, 발사르탄, 에프로사르탄, 일베사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄 등을 예로 들 수 있다.

혈관 수축제로서, 페닐에프린 히드로클로라이드 등을 예로 들 수 있다.

관상 혈관 확장제로서, 카르보크로멘 히드로클로라이드, 몰시도민, 베라파밀 히드로클로라이드 등을 예로 들 수 있다.

말초 혈관 확장제로서, 신나리진 등을 예로 들 수 있다.

항고지혈증 제제로서, 소듐 세리바스타틴, 심바스타틴, 소듐 프라바스타틴 등을 예로 들 수 있다.

담즙 분비 촉진제로서, 데히드로콜산, 트레피부톤 등을 예로 들 수 있다.

항생제로서, 세팸, 예컨대 세팔렉신, 세파클러, 암모시실린, 피브메실리남 히드로클로라이드, 세포티암 헥세틸 히드로클로라이드, 세파드록실, 세픽심, 세프디토렌 피복실, 세프테람 피복실, 세포독심 프록세틸, 세포티암 디히드로클로라이드, 세포조프란 히드로클로라이드, 세프메녹심 헤미히드로클로라이드, 소듐 세프술로딘; 합성 항생제, 예컨대 암피실린, 시클라실린, 소듐 술피니실린, 날리딕스산 및 에녹사신; 모노박탐, 예컨대 소듐 카루모남; 페넴; 카르바페넴 등을 예로 들 수 있다.

화학요법제로서, 술파메티졸, 술파메티졸 히드로클로라이드, 티아조솔폰 등을 예로 들 수 있다.

항당뇨병 제제로서, 톨부타미드, 보글리보스, 피오글리타존 히드로클로라이드, 글리벤클라미드, 트로글리타존, 로시글리타존 말레이트, 아카르보스, 미글리톨, 에미기테이트 등을 예로 들 수 있다.

골다공증 약물로서, 이프리플라본 등을 예로 들 수 있다.

골격근 이완제로서, 메토카르바몰 등을 예로 들 수 있다.

항현기증 약물로서, 메클리진 히드로클로라이드, 디멘히드리네이트 등을 예로 들 수 있다.

항류마티스 제제로서, 메토티렉세이트, 부실라민 등을 예로 들 수 있다.

호르몬으로서, 소듐 리오티로닌, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 프레드니솔론, 옥센돌론, 류프로렐린 아세테이트 등을 예로 들 수 있다.

알칼로이드 마약으로서, 아편, 모르핀 히드로클로라이드, 이페카, 옥시코돈 히드로클로라이드, 아편 알칼로이드 히드로클로라이드, 코카인 히드로클로라이드 등을 예로 들 수 있다.

설파제로서, 술파민, 술파소미딘, 술파메티졸 등을 예로 들 수 있다.

통풍치료제로서, 알로푸리놀, 콜치신 등을 예로 들 수 있다.

혈액 응고 억제제로서, 디쿠마롤 등을 예로 들 수 있다.

항종양 제제로서, 5-플루오로우라실, 우라실, 미토마이신 등을 예로 들 수 있다.

알츠하이머씨 질환 약물로서, 이데베논, 빈포세틴 등을 예로 들 수 있다.

상기 약리학적 활성 성분 중, 영양제 및 강장제, 해열-진통-소염 약물, 수면-진정 약물, 중추 신경계 약물, 위장관 제제, 항궤양 제제, 진해-거담제, 항알레르기성 약물, 항부정맥 약물, 이노제, 항고혈압 제제, 혈관수축제, 관상 혈관 확장제, 항고지혈증 제제, 항당뇨병 제제, 골다공증 약물, 골격근 이완제, 항현기증 약물 등이 바람직하게 사용된다.

본 발명에서, 바람직하게 사용되는 약리학적 활성 성분으로는, 항궤양 제제, 예컨대 란소프라졸; 항당뇨병 제제, 예컨대 보글리보스 및 피오글리타존 히드로클로라이드; 및 항고혈압 제제, 예컨대 마니디핀 히드로클로라이드 및 칸데사르탄 실렉세틸 등을 예로 들 수 있다.

2 개 이상의 약리학적 활성 성분은, 선택적으로는 본 발명의 급속 붕해성 고체 제제에서 혼합물로 사용될 수 있다.

약리학적 활성 성분은 선택적으로는 의학적 치료 및 식품 분야에 통상 사용되는 희석제로 희석된다. 또한, 이는 선택적으로는 약리학적 활성 성분의 쓴 맛을 매스킹하기 위해 처리된다.

상기 약리학적 활성 성분은, 예컨대 고체 제제 100 중량부 당 0.01 내지 70 중량부, 바람직하게는 0.02 내지 50 중량부, 더욱 바람직하게는 0.05 내지 30 중량부의 양으로 사용된다.

2) 슈가

본 발명에 사용되는 슈가로서, 슈가, 전분당, 락토오스, 꿀 및 슈가 알콜을 예로 들 수 있다. 이러한 슈가는 선택적으로는 적절한 비로 그것들의 혼합물로 사용된다.

슈가로서, 수크로오스, 커플링당, 프룩토-올리고당류, 팔라티노스를 예로 들 수 있다.

전분당으로서, 글루코오스, 말토오스, 분말당, 전분 시럽, 프룩토오스 및 과일당 등을 예로 들 수 있다.

락토오스로서, 락토오스, 이성체화 락토오스 (락툴로오스), 환원 락토오스 (락티톨) 등을 예로 들 수 있다.

꿀로서, 통상 식용인 여러가지 종류의 꿀을 예로 들 수 있다.

슈가 알콜로서, 소르비톨, 만니톨, 말티톨, 환원 전분 당류, 자일리톨, 환원 파라티노오스, 에리트리톨 등을 예로 들 수 있다. 에리트리톨로서, 선택적으로는 통상 효모와 함께 출발 물질로서 글루코오스를 사용하여, 발효에 의해 제조되고, 50 메쉬 이하의 입자 크기를 갖는 것이 사용된다. 이러한 에리트리톨은 시판된다 [예컨대, Nikken Chemicals Co., Ltd. (일본)].

상기 슈가는 바람직하게는 수용성 슈가이다. 수용성 슈가는, 슈가 1 g 이 물에 첨가된 후, 5 분 마다 30 초 동안 강력히 진탕함으로써, 20 °C 에서 30 분 내에 용해되는 경우, 30 ml 이하의 물을 필요로 하는 임의의 수용성 슈가를 의미한다.

본 발명에서, 슈가는 바람직하게는 슈가 알콜, 더욱 바람직하게는 만니톨 또는 에리트리톨이다.

제제의 충분한 강도 및 충분히 신속한 붕해성을 얻기 위해, 슈가는 미세 과립을 함유하지 않는 고체 제제의 경우, 고체 제제 100 중량부 당 5 내지 97 중량부, 바람직하게는 10 내지 90 중량부의 양으로 사용된다. 다른 한편으로, 슈가는 미세 과립을 함유하는 고체 제제의 경우, 미세 과립 이외의 나머지 고체 제제 100 중량부 당 5 내지 97 중량부, 바람직하게는 10 내지 90 중량부의 양으로 사용된다.

예컨대, 만니톨 또는 에리트리톨은 미세 과립을 함유하지 않는 고체 제제의 경우, 전체 고체 제제에 대해, 통상 5 내지 90 중량 %, 바람직하게는 10 내지 80 중량 %, 더욱 바람직하게는 20 내지 80 중량 %, 특히 바람직하게는 50 내지 80 중량 %의 양으로 사용된다. 다른 한편으로, 만니톨 또는 에리트리톨은 미세 과립을 함유하는 고체 제제의 경우, 미세 과립 이외의 나머지 고체 제제에 대해, 통상 5 내지 90 중량 %, 바람직하게는 10 내지 80 중량 %, 더욱 바람직하게는 20 내지 80 중량 %, 특히 바람직하게는 50 내지 80 중량 %의 양으로 사용된다.

3) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 (L-HPC)

3-1) L-HPC 의 제조

본 발명에 사용되는 "5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스" (이하에서 선택적으로 L-HPC 로 불림) 는 잘 알려진 방법, 예컨대 JP-B-57-53100 에 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

먼저, 산화프로필렌 및 유리 알칼리성 물질을 함유하는 알칼리성 셀룰로오스를 반응시켜, 유리 알칼리성 물질을 함유하는 미정제 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 수득한다.

구체적으로, 예를 들어, 목재 펄프 및 코튼 리더 (cotton leader) 와 같은 원료 펄프를 10 내지 50 % 농도의 수산화나트륨 수용액에 함침시키고, 가압하여, NaOH/셀룰로오스 비가 0.1 내지 1.2 (중량비) 인 알칼리성 셀룰로오스를 수득한다. 다음으로, 2 내지 8 시간 동안 20 내지 90 °C 로 교반하면서 생성된 알칼리성 셀룰로오스 및 산화프로필렌을 반응시킴으로써, 유리 알칼리성 물질을 함유하는 미정제 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 수득한다. 원하는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 중 히드록시프로폭실기의 함량이 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만이 되게 하는 양으로, 산화프로필렌을 사용한다.

유리 알칼리성 물질을 함유하는 미정제 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를, 거기에 용해된 유리 알칼리성 물질의 총 량, 및 유리 알칼리성 물질을 함유하는 미정제 저치환 히드록시프로필셀룰로오스의 일부를 중화시키는데 필요한, 5 내지 80 % 의 산을 함유하는 물 또는 뜨거운 물 중 분산시킨다. 또한, 잔류 알칼리성 물질을 중화시키기 위해 산을 첨가한다.

중화 후, 배수, 건조 및 분쇄와 같은 절차를 통상의 방법에 따라 수행하여, 원하는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 수득한다.

3-2) L-HPC 의 성질

본 발명에 사용되는 L-HPC 의 입자경은, 예컨대 평균 입자경으로서 5 내지 60 μm 이다. 바람직하게, 이는 평균 입자경으로서 10 내지 40 μm 이다.

상기 범위에서, 상대적으로 큰 입자경을 갖는 L-HPC (예컨대, 26 내지 40 μm 의 평균 입자경을 갖는 L-HPC) 가 사용되는 경우, 붕해성이 우수한 약제학적 제제가 제조될 수 있다. 다른 한편으로, 상대적으로 작은 입자경을 갖는 L-HPC (예컨대, 10 내지 25 μm 의 평균 입자경을 갖는 L-HPC) 가 사용되는 경우, 제제의 강도가 우수한 약제학적 제제가 제조될 수 있다.

따라서, L-HPC 의 입자경은 원하는 약제학적 제제의 성질에 따라 적절히 선택될 수 있다.

제제의 충분한 강도 및 충분히 신속한 붕해성을 얻기 위해, 본 발명의 L-HPC 는, 미세 과립을 함유하지 않는 고체 제제의 경우, 고체 제제 100 중량부 당 3 내지 50 중량부, 바람직하게는 5 내지 40 중량부의 양으로 사용된다. 다른 한편으로, 본 발명의 L-HPC 는, 미세 과립을 함유하는 고체 제제의 경우, 미세 과립 이외의 나머지 고체 제제 100 중량부 당 3 내지 50 중량부, 바람직하게는 5 내지 40 중량부의 양으로 사용된다.

상기 언급된 바와 같이, L-HPC 를 사용함으로써, 약제학적 활성 성분 및 슈가를 함유하는 고체 제제의 신속한 붕해성, 특히 경구의 신속한 붕해성을 향상시킬 수 있게 된다.

4) 제형

본 발명의 급속 붕해성 고체 제제의 제형으로서, 정제, 과립, 미세 과립 등, 바람직하게는 정제를 예로 들 수 있다. 급속 붕해성 정제, 예컨대 경구 붕해성 정제 및 수 중 붕해성 정제 중, 경구 붕해성 정제가 바람직하다.

5) 기타 성분

제제의 강도 또는 신속한 붕해성 (특히, 구강 내 신속한 붕해성) 이 서로 관여하지 않는다면, 본 발명의 급속 붕해성 고체 제제는 또한 일반적인 제형인 제제의 제조에 통상 사용되는, 다양한 첨가제를 함유할 수 있다. 사용되는 첨가제의 양은, 일반적인 제형인 제제의 제조에 통상 사용되는 것이다. 이러한 첨가제로서, 결합제, 산, 발포제, 인조 감미료, 풍미제, 유효제, 착색제, 안정화제, 부형제, 붕해제 등을 예로 들 수 있다.

상기 결합제로서, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 결정질 셀룰로오스, 전(pre)젤라틴화 전분, 폴리비닐피롤리돈, 아라비아 검 분말, 젤라틴, 풀룰란 등을 예로 들 수 있다. 이러한 2 개 이상의 결합제는 주어진 비로 혼

합물로 사용될 수 있다. 결합제로서 결정질 셀룰로오스의 사용은 구강 내 우수한 신속한 분해성을 유지하면서, 더욱 우수한 제제의 강도를 나타내는, 고체 제제를 제공한다. 결정질 셀룰로오스로서, 미소결정질 셀룰로오스도 포함된다. "결정질 셀룰로오스"는 부분 α-셀룰로오스 탈중합을 갖는 정제된 것을 포함한다. 결정질 셀룰로오스로서, CEOLUS KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-A591 NF (결정질 셀룰로오스 · 카르멜로스 소듐), Avicel RC-591 (결정질 셀룰로오스 · 카르멜로스 소듐) 등을 구체적으로 예로 들 수 있다. 그 중, 고도로 성형가능한 결정질 셀룰로오스로 명명되는 CEOLUS KG 801 이 바람직하게 사용된다. 이러한 결정질 셀룰로오스는 선택적으로는 적절한 비로 그것들의 혼합물로 사용된다. 이러한 결정질 셀룰로오스는 시판된다 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd. (일본) 제조). 결정질 셀룰로오스는, 미세 과립을 함유하지 않는 고체 제제의 경우, 고체 제제 100 중량부 당 1 내지 50 중량부, 바람직하게는 2 내지 40 중량부, 더욱 바람직하게는 2 내지 20 중량부의 양으로 사용된다. 또한, 결정질 셀룰로오스는, 미세 과립을 함유하는 고체 제제의 경우, 미세 과립 이외의 고체 제제 100 중량부 당 1 내지 50 중량부, 바람직하게는 2 내지 40 중량부, 더욱 바람직하게는 2 내지 20 중량부의 양으로 사용된다.

산으로서, 시트르산, 타르타르산, 말산 등을 예로 들 수 있다.

발포제로서, 중탄산나트륨 등을 예로 들 수 있다.

인조 감미료로서, 삭카린 소듐, 디포타슘 글리시리리지네이트, 아스파르탐, 스테비아, 타우마틴 등을 예로 들 수 있다.

풍미제로서, 레몬, 레몬 라임, 오렌지, 멘톨, 딸기 등을 예로 들 수 있다.

윤활제로서, 마그네슘 스테아레이트, 수크로오스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크, 스테아르산 등을 예로 들 수 있다. 윤활제로서 폴리에틸렌 글리콜의 사용은, 약리학적 활성 성분의 시간에 따른 분해가 제어되는 안정한 고체 제제를 제공한다. 이 때, 폴리에틸렌 글리콜은, 예컨대 미세 과립을 함유하지 않는 고체 제제의 경우, 고체 제제 100 중량부 당 0.01 내지 10 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 5 중량부의 양으로 사용된다. 또한, 폴리에틸렌 글리콜은, 미세 과립을 함유하는 고체 제제의 경우, 미세 과립 이외의 고체 제제 100 중량부 당 0.01 내지 10 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 5 중량부의 양으로 사용된다.

착색제로서, 식용 황색 번호 제 5 호, 식용 적색 번호 제 2 호, 식용 청색 번호 제 2 호 등과 같은 여러가지 식품 착색제; 식용 레이크, 적색 산화철 등을 예로 들 수 있다.

안정화제로서, 염기성 약리학적 활성 성분의 경우 염기성 물질, 및 산성 약리학적 활성 성분의 경우 산성 물질을 예로 들 수 있다.

부형제로서, 락토오스, 수크로오스, D-만니톨, 전분, 옥수수 전분, 결정질 셀룰로오스, 경질(經質) 규산 무수물, 산화티탄 등을 예로 들 수 있다.

붕해제로서, 초 (super) 붕해제, 예컨대 크로스포비돈 [ISP Inc. (미국), BASF (독일) 제조], 크로스카르멜로스 소듐 [FMC-Asahi Chemical Industry Co., Ltd. (일본)], 카르멜로스 칼슘 [Gotoku Chemical (Yakuin), (일본)]; 히드록시프로필셀룰로오스; 저치환 히드록시프로필셀룰로오스; 카르복실메틸전분 소듐 [Matsutani Chemical Co., Ltd. (일본)]; 옥수수 전분 등을 예로 들 수 있다. 그 중, 바람직하게는 크로스포비돈이 사용된다. 상기 붕해제의 2 개 이상은 선택적으로 적절한 비로 그것들의 혼합물로 사용된다.

크로스포비돈으로서, 임의의 가교결합된 동중중합체, 예컨대 1-에테닐-2-피롤리딘 동중중합체가 사용될 수 있고, 통상 1,000,000 이상의 분자량을 갖는 크로스포비돈이 사용된다. 시판되는 크로스포비돈으로서, 가교결합된 포비돈, Kollidone CL [BASF (독일) 제조], Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, INF-10 [ISP Inc., (미국) 제조], 폴리비닐 폴리피롤리돈, PVPP, 1-비닐-2-피롤리돈 동중중합체 등을 구체적으로 예로 들 수 있다.

상기 붕해제의 2 개 이상은 주어진 비의 혼합물로서 사용될 수 있다. 예컨대, 바람직하게는 (i) 크로스포비돈 단독, 또는 (ii) 크로스포비돈 및 다른 붕해제(들) 이 사용된다.

상기 붕해제는, 예컨대 미세 과립을 함유하지 않는 고체 제제의 경우, 고체 제제 100 중량부 당 0.1 내지 20 중량부, 바람직하게는 1 내지 10 중량부, 더욱 바람직하게는 3 내지 7 중량부의 양으로 사용된다. 또한, 상기 붕해제는, 미세 과립을 함유하는 고체 제제의 경우, 미세 과립 이외의 나머지 고체 제제 100 중량부 당 0.1 내지 20 중량부, 바람직하게는 1 내지 10 중량부, 더욱 바람직하게는 3 내지 7 중량부의 양으로 사용된다.

5-1) 특히 산-불안정 약리학적 활성 성분의, 제형을 위한 기타 성분

약리학적 활성 성분이 탄소프라졸, 오메프라졸, 라페프라졸, 판토프라졸 등과 같은 산-불안정 성분인 경우, 염기성 무기염은 바람직하게는 고체 제제 내에 약리학적 활성 성분을 안정화하기 위해 포함된다.

"염기성 무기염" 으로는, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및/또는 칼슘의 염기성 무기염, 바람직하게는 마그네슘 및/또는 칼슘의 염기성 무기염을 들 수 있다. 그 중, 마그네슘의 염기성 무기염이 바람직하다.

나트륨의 염기성 무기염으로는, 예컨대 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 인산나트륨, 인산수소나트륨 등을 들 수 있다.

칼륨의 염기성 무기염으로는, 예컨대 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 인산칼륨, 인산수소칼륨, 탄산나트륨칼륨 등을 들 수 있다.

마그네슘의 염기성 무기염으로는, 예컨대 중탄산마그네슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄네이트, 마그네슘 실리케이트 알루미늄네이트, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 알루미늄네이트, 합성 히드로탈사이트 $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$, 알루미늄 마그네슘 수산화물 $[2.5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$ 등을 들 수 있다. 그 중, 중탄산마그네슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 수산화마그네슘 등이 바람직하다.

칼슘의 염기성 무기염으로는, 예컨대 침전 탄산칼슘, 수산화칼슘 등을 들 수 있다.

"염기성 무기염" 의 바람직한 예는 마그네슘 염기성 무기염이고, 더욱 바람직한 예로는 중탄산마그네슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 수산화마그네슘 등을 들 수 있다.

마그네슘 또는 칼슘 등의 염기성 무기염은 1 % 수용액 또는 현탁액의 형태인 경우, 염기성 pH (7 이상) 을 갖는다.

상기 염기성 무기염의 2 개 이상 (바람직하게는 마그네슘의 염기성 무기염, 칼슘의 염기성 무기염 등) 은 주어진 비로 혼합물로서 사용될 수 있다. 사용되는 염기성 무기염의 양은 염기성 무기염의 종류에 따라 적절히 선택되고, 예컨대 약리학적 활성 성분에 대해, 0.3 내지 200 중량부, 바람직하게는 1 내지 100 중량부, 더욱 바람직하게는 10 내지 50 중량부, 특히 바람직하게는 20 내지 40 중량부이다.

6) 미세 과립을 함유하는 제형 (예. 정제)

상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 급속 붕해성 제제는 정제, 과립, 미세 과립 등과 같은 임의의 고체 제형으로 사용될 수 있다. 정제인 경우, 정제는 미세 과립을 함유할 수 있다. 미세 과립은 약리학적 활성 성분을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 통상의 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

7) 코어를 포함하는 미세 과립

미세 과립은 약리학적 활성 성분과 함께 또는 별도로 코어를 포함할 수 있다. 이러한 코어로서, (1) 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구형 과립 생성물 [예. 100 내지 200 μm 이고, 결정질 셀룰로오스 (3 부) 및 락토오스 (7 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 (Nonpareil 105 (상품명), Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조), 150 내지 250 μm 이고, 결정질 셀룰로오스 (3 부) 및 락토오스 (7 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 (Nonpareil NP-7:3 (상품명), Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조), 150 내지 250 μm 이고, 결정질 셀룰로오스 (5 부) 및 락토오스 (5 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 (Nonpareil NP-5:5 (상품명), Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조 등)], (2) 150 내지 250 μm 이고, 결정질 셀룰로오스를 포함하는 구형 과립 생성물 [avicel SP (상품명), Asahi Chemical Industry Co., Ltd. (일본) 제조 등] 등을 예로 들 수 있다.

코어가 사용되는 경우, 코어는 선택적으로는 약리학적 활성 성분 등으로 코팅되고, 맛과 향을 마스크하고/하거나 잘 알려진 방법에 의해 장용성 또는 서방성을 부여하기 위해 더 코팅된다. 이러한 경우, 코어는 약리학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립을 형성한다. 이 경우 코팅제로서, 예컨대 장용성-코팅 중합체 (예. 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 메트아크릴레이트 공중합체 L, 메트아크릴레이트 공중합체 LD (Eudragit L30D-55 (상품명; Rohm GmbH (독일) 제조)), 메트아크릴레이트 공중합체 S, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, KollCoat MAE30DP (상품명; BASF (독일) 제조), Polyquid

PA-30 (상품명; SanyoKasei (일본) 제조), 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 셀락, 메트아크릴레이트 공중합체 [예. Eudragit NE30D (상품명), Eudragit RL30D (상품명), Eudragit RS30D (상품명) 등] 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 아세틸화 모노글리세리드, 트리아세틴, 피마자유 등), 위 용해성 중합체 (예. 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬 메트아크릴레이트 공중합체 등), 수용성 중합체 (예. 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등), 약간 가용성인 중합체 (예. 에틸셀룰로오스, 아미노알킬 메트아크릴레이트 공중합체 RS, 에틸 아크릴레이트·메틸 메트아크릴레이트 공중합체 등), 왁스 등을 예로 들 수 있다. 코팅제의 한 종류 이상이 혼합물로 사용된다.

7-1) 미세 과립의 제조

본 발명의 "미세 과립"은 공지된 조립법에 의해 제조될 수 있다.

"조립법"으로는, 예컨대 롤링 조립법 (예. 원심성 롤링 조립 등), 유동층 조립 (예. 롤링 유동층 조립, 유동 조립 등), 교반 조립 등을 들 수 있다. 그 중, 유동층 조립법이 바람직하고, 롤링 유동층 조립법이 더욱 바람직하다.

"롤링 조립법"의 구체적인 예로는 Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조의 "CF 장치"를 사용하는 방법등을 들 수 있다. "롤링 유동층 조립법"의 구체적인 예로는 Powrex Corp. (일본) 제조의 "SPIR-A-FLOW", "멀티 플렉스 (multi plex)", Fuji Paudal Co., Ltd (일본) 제조의 "New-Marumerizer" 등을 사용하는 방법을 들 수 있다. 혼합물 분무법은 조립기의 종류에 따라 적절히 선택될 수 있고, 예컨대 상단 분무법, 하단 분무법, 접선 분무법 등의 어느 하나일 수 있다. 그 중, 접선 분무법이 바람직하다.

본 발명의 "미세 과립"은 통상의 코팅 방법 또는 그와 유사한 방법에 의해, 활성 성분 및 다른 성분들을 포함하는 임의의 다른 성분들로 코팅될 수 있다. 예컨대, 약리학적 활성 성분이 산-불안정 생리학적 활성 물질인 경우, 산-불안정 생리학적 활성 물질로 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 코어를 코팅하는 것을 포함하는 방법이 사용된다.

예컨대, 필요하다면, 염기성 무기염, 결합제, 윤활제, 부형제, 수용성 중합체 등과 함께 (이하, "코팅층"으로 약칭), 산-불안정 생리학적 활성 물질로 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 코어를 코팅하는 것을 포함하는, JP-A-5-92918 에 기재된 방법 (코팅 방법)이 사용된다. 예컨대, 산-불안정 생리학적 활성 물질 및 염기성 무기염으로 코어를 코팅한 후, 결합제, 윤활제, 부형제, 수용성 중합체 등으로 더 코팅하는 것을 포함하는 방법이 사용된다.

7-2) 미세 과립을 위한 코어의 성질

"코어"의 평균 입자경은 250 μm 이하, 바람직하게는 50 내지 250 μm , 더욱 바람직하게는 100 내지 250 μm , 특히 바람직하게는 100 내지 200 μm 이다. 상기 평균 입자경을 갖는 "코어"는 모두가 #50 체 (300 μm) 를 통과하는 입자, 전체의 5 w/w % 이하가 #60 체 (250 μm) 에 남는 입자, 및 전체의 10 w/w % 이하가 #282 체 (53 μm) 를 통과하는 입자를 포함한다. "코어"의 비용적은 5 ml/g 이하, 바람직하게는 3 ml/g 이하이다.

"코어"의 예로는 하기를 들 수 있다:

(1) 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구형 과립 생성물, (2) 150 내지 250 μm 이고, 결정질 셀룰로오스를 포함하는 구형 과립 생성물 (Avicel SP, Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 제조), (3) 50 내지 250 μm 이고, 락토오스 (9 부) 및 전분 (1 부) 를 포함하는 교반 과립 생성물, (4) JP-A-61-213201 에 기재된 미소결정질 셀룰로오스를 포함하는 구형 과립으로서 분류된, 250 μm 이하인 마이크로 입자, (5) 분무 또는 용융 조립에 의해 구로 형성된 왁스와 같은 가공처리된 생성물, (6) 오일 성분을 포함하는 젤라틴 비드와 같은 가공처리된 생성물, (7) 규산칼슘, (8) 전분, (9) 키틴, 셀룰로오스, 키토산 등과 같은 다공성 입자, 및 (10) 과립당, 결정질 락토오스 또는 염화나트륨과 같은 벌크 생성물, 및 그것들의 가공처리된 제제. 또한, 이 코어들은 그 자체로 공지된 분쇄법 또는 조립법에 따라 제조되고 정립되어, 원하는 입자경을 가진 입자가 제조된다.

상기 "결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구형 과립 생성물"로는, 예컨대 (i) 100 내지 200 μm 이고, 결정질 셀룰로오스 (3 부) 및 락토오스 (7 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 [예. Nonpareil 105 (70-140) (입자경 100 내지 200 μm), Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조], (ii) 150 내지 250 μm 이고, 결정질 셀룰로오스 (3 부) 및 락토오스 (7 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 [예. Nonpareil NP-7:3, Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조], (iii) 100 내지 200 μm 이고, 결정질 셀룰로오스 (4.5 부) 및 락토오스 (5.5 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 [예. Nonpareil 105T (70-140) (입자경

100 내지 200 μm), Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조], (iv) 150 내지 250 μm 이고, 결정질 셀룰로오스 (5 부) 및 락토오스 (5 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 [Nonpareil NP-5:5, Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조] 등을 들 수 있다.

적절한 강도를 유지하면서, 용해성이 우수한 약제학적 제제를 제조하기 위해서, "코어" 로는, 예컨대, 바람직하게는 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구형 과립 생성물, 더욱 바람직하게는 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하고, 전고체 제제에 대해 50 중량 % 이상의 락토오스를 포함하는 구형 과립 물질을 들 수 있다. 그 중, 40 내지 50 중량 % 의 결정질 셀룰로오스 및 50 내지 60 중량 % 의 락토오스를 포함하는 코어가 바람직하다.

본 발명에 사용되는 "코어" 로서, 바람직하게는 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구형 과립 생성물, 더욱 바람직하게는 100 내지 200 μm 의 직경을 갖고, 결정질 셀룰로오스 (4.5 부) 및 락토오스 (5.5 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물이 사용될 수 있다.

"코어" 는 상기 기재된 약리학적 활성 성분과 같은 생리학적 활성 물질을 포함할 수 있다. 또한, 생리학적 활성 물질의 방출이 생리학적 활성 물질을 포함하는 코팅층에 의해 제어될 수 있으므로, "코어" 는 생리학적 활성 물질을 포함하지 않을 수 있다.

코팅의 불규칙성을 감소시키고, 또한 분말상 코어이기 위해, "코어" 는 바람직하게는 가능한한 균일한 구형이다.

"코어" 에 대한 "코팅층" 의 비는 생리학적 활성 물질의 용해성 및 조성물의 입자 크기를 제어할 수 있는 범위, 예컨대 통상 코어 100 중량부 당 50 내지 400 부에서 선택될 수 있다.

7-3) 미세 과립의 코팅 방법

코팅층은 다수층으로 구성될 수 있다. 다수층 중 하나 이상의 층이 생리학적 활성 물질을 포함해야 한다. 코팅층을 구성하는, 활성 성분을 포함하지 않는 코팅층, 베이스 코팅층, 및 장용성 코팅층과 같은 여러가지 층의 배합은 적절히 선택될 수 있다.

"코어" 가 코팅되는 경우, 예컨대 상기 생리학적 활성 물질 및 수용성 중합체가 그것들의 혼합물로 사용될 수 있다. 혼합물은 용액 또는 분산액일 수 있고, 물 또는 에탄올 또는 그것들의 혼합물과 같은 유기 용매를 사용함으로써 제조될 수 있다.

혼합물인 수용성 중합체의 농도는 생리학적 활성 물질 및 첨가제의 비에 따라 변화하고, 코어에 대한 생리학적 활성 물질의 결합 강도를 유지하고, 작업능이 감소하지 않도록 혼합물의 점도를 유지하기 위해, 통상 전 고체 제제에 대해 0.1 내지 50 중량 %, 바람직하게는 0.5 내지 10 중량 % 이다.

코팅층이 다수층을 포함하는 경우, 각 층의 생리학적 활성 물질의 농도는, 수용성 중합체의 함량비 또는 점도를 선택하거나, 생리학적 활성 물질 및 기타 첨가제의 비를 변화시킨 혼합물로 연속 코팅함으로써, 연속적 또는 점진적으로 변화될 수 있다. 이러한 경우, 전체 코팅층이 0.1 내지 50 중량 % 의 수용성 중합체를 포함하는 한, 수용성 중합체의 함량비가 0.1 내지 50 중량 % 범위를 벗어나는 혼합물로 코팅될 수 있다. 또한, 공지된 방법에 따라 불활성 코트 (coat) 를 형성하는 경우, 불활성 층이 생리학적 활성 물질을 포함하는 각 층을 차단할 수 있도록, 코팅층은 선택적으로 일부 층을 포함한다.

또한, 병용성에서 적절하지 않은 2 개 이상의 생리학적 활성 물질의 경우, 각각의 혼합물을 함께 또는 별도로 사용함으로써, 코어가 코팅될 수 있다.

상기 코팅된 물질은 건조되고, 체를 통해 통과되어, 균일한 크기를 갖는 "조성물" 이 수득된다. 조성물의 형태는 통상 코어에 따른 것이므로, 거친 구형인 미세 과립이 얻어질 수 있다. 체로서, 예컨대 #50 원형체 (300 μm) 가 사용될 수 있다. #50 원형체를 통과하는 것을 선택함으로써, 조성물이 수득된다.

본 발명의 "미세 과립" 은 생리학적 활성 물질을 보호하거나, 장용성을 부여하기 위해, 상기 조립법, 예컨대 장용성 코팅층으로 조성물을 코팅하는 것을 포함하는 방법과 동일한 방식에 따라 제조될 수 있다. 필요한 경우, 장용성 코팅층으로 코팅된 조성물은 수용성 슈가 알콜, 바람직하게는 만니톨로 더 코팅될 수 있다. 이러한 경우, 미세 과립을 함유하는 경구 봉해성 정제의 강도가 향상된다.

"장용성 코팅층"은 바람직하게는 20 내지 70 μm , 바람직하게는 30 내지 50 μm 의 두께를 갖고, 생리학적 활성 물질을 포함하는 조성물의 전체 표면을 코팅하는 층이다. 따라서, 조성물의 입자경이 작아질수록, 전체 미세 과립 중 장용성 코팅층의 중량 %는 더 커진다. 본 발명의 미세 과립에서, "장용성 코팅층"은 전체 미세 과립의 30 내지 70 중량 %, 바람직하게는 50 내지 70 중량 %이다.

"장용성 코팅층"은 선택적으로는 다수(예. 2 또는 3)층으로 구성된다. 예컨대, 폴리에틸렌글리콜을 갖는 장용성 코팅층으로 조성물을 코팅한 후, 트리에틸 시트레이트를 갖는 장용성 코팅층으로 코팅하고, 폴리에틸렌글리콜을 갖는 장용성 코팅층으로 코팅하는 것을 포함하는 방법이 사용된다.

8) 급속 봉해성 고체 제제의 제조

본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 약제학적 제제 분야의 통상의 방법 또는 그와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다. 이러한 방법으로서, 필요한 경우 물을 첨가한 후, 약리학적 활성 성분, 슈가 및 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로폭실셀룰로오스를 배합하고, 성형한 후, 필요한 경우 건조시키는 것을 포함하는 방법을 예로 들 수 있다. 그러나, 본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 물 없이도 제조될 수 있다.

8-1) 급속 봉해성 정제의 제조

경구 봉해성 정제의 제조를 위해, 통상의 성형법 또는 그와 유사한 방법이 미세 과립을 함유하는 상기 언급된 것으로부터 선택된 적절한 성분을 사용함으로써 적용될 수 있다.

코팅된 코어의 미세 과립을 갖는 경구 봉해성 정제를 위한 방법의 바람직한 예는 하기를 포함한다:

- (i) 생리학적 활성 물질 및 부형제로 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 코어를 코팅한 후, 수용성 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅하여, 조성물을 수득하고,
- (ii) 생성된 조성물을 폴리에틸렌글리콜을 가진 장용성 코팅층으로 코팅한 후, 트리에틸 시트레이트를 가진 장용성 코팅층으로 코팅하고, 만니톨로 코팅하여, 미세 과립을 수득하고,
- (iii) 생성된 미세 과립을 첨가제와 배합한 후, 성형함.

성형 절차는, 고체 제제가 정제, 특히 경구 봉해성 정제인 경우, 예컨대 단일-펀치 타정기 [Kikusui Seisakusho (일본)] 또는 회전형 타정기 [Kikusui Seisakusho (일본)]를 사용함으로써, 0.5 내지 3 $\text{톤}/\text{cm}^2$, 바람직하게는 1 내지 2 $\text{톤}/\text{cm}^2$ 으로 타정함으로써 수행될 수 있다.

건조 절차는 일반적인 약제학적 제제를 건조시키는데 사용되는, 진공 건조, 유동층 건조 등과 같은 임의의 기술에 의해 수행될 수 있다.

배합 절차는 혼합, 혼련, 조립 등과 같은 통상의 배합 기술에 의해 수행될 수 있다. 배합 절차는 Vertical Granulator VG10 [Powrex Corp. (일본) 제조], Universal Kneader [Hata Iron Works Co., Ltd. (일본) 제조], 유동층 조립기 LAB-1 및 FD-3S [Powrex Corp. (일본) 제조], 원심성 유동 코팅 조립기 MP-10, MP-400 [Powrex Corp. (일본) 제조] 등과 같은 장치를 사용함으로써 수행될 수 있다.

본 명세서에서, "코팅"은 코팅되는 물체(예, 코어)의 전체 표면을 코팅하는 것 뿐만 아니라, 부분 코팅 및 접합 또는 흡착도 의미한다.

"구형"은, 구 뿐만 아니라 난형 및 물방울 형태, 및 타원 교차부를 갖는 형태와 같은 곡면을 갖는 형태도 의미한다.

"평균 입자경"은 달리 명시되지 않으면, 부피 기재의 분포 중간경(중간경: 축적 분포로부터 50 % 입자경)을 의미한다. 이는 예컨대, 레이저 회절 입자 분포 측정법에 의해 측정될 수 있다. HEROS RODOS [상품명; Sympatec (독일) 제조] 형인 Raiser Diffraction Analyzer를 사용하는 방법을 구체적으로 예로 들 수 있다.

본 발명에서, 구강 내 거칠기가 느껴지지 않도록, "미세 과립" 은 약 400 μm 이하의 평균 입자경을 갖는다. 바람직하게, 미세 과립의 평균 입자경은 300 내지 400 μm 이다.

상기 "미세 과립" 의 평균 입자경은 별도로 하고, 최대 입자 크기에 있어서, 입자경은 실질적으로 425 μm 이하, 바람직하게는 실질적으로 400 μm 이하이다. 바람직하게, 입자경은 실질적으로 300 내지 425 μm , 더욱 바람직하게는 300 내지 400 μm 이다.

"입자경은 실질적으로 425 μm 이하이다" 및 "입자경은 실질적으로 400 μm 이하이다" 라는 구절에 사용되는 "실질적으로" 는, 입자가 필수불가결한 오염 입자를 포함하도록, 입자경이 상기 기재된 범위를 벗어난 소량(약 5 중량 % 이하)의 입자를 포함할 수 있는 것을 의미한다.

"조성물" 은 약제학적 물질로서 통상 사용되는 수용성 중합체, 상기 결합제, 윤활제, 부형제 등을 포함할 수 있다. 이러한 수용성 중합체, 결합제, 윤활제 및 부형제의 양은 일반적인 제형인 제제의 제조에 통상 사용되는 양으로부터 선택된다.

"수용성 중합체" 로는, 예컨대 에탄올에 가용성인 수용성 중합체(즉, 에탄올-용해성 수용성 중합체), 예컨대 셀룰로오스 유도체(예. 이하 "HPC" 로 명명되는 히드록시프로필 셀룰로오스), 폴리비닐피롤리돈 등; 에탄올에 불용성인 수용성 중합체(즉, 에탄올-불용성 수용성 중합체), 예컨대 셀룰로오스 유도체(예. 이하 "HPMC" 로 명명되는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 소듐 등), 소듐 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 소듐 알기네이트 및 구아검 등을 예로 들 수 있다.

이러한 수용성 중합체가 사용되는 경우, 약물(생리학적 활성 물질)의 용해성은 이들을 에탄올-용해성 수용성 중합체 및 에탄올-불용성 수용성 중합체와 배합하여 사용하거나, 이들을 상이한 점도를 갖는 일부 수용성 중합체와 배합하여 사용함으로써 제어될 수 있다.

본 발명에서, "수용성 중합체" 는 바람직하게는 셀룰로오스 유도체, 예컨대 HPC, HPMC, 메틸 셀룰로오스 및 폴리비닐 알콜이다. HPC, HPMC 와 같은 셀룰로오스 유도체가 더욱 바람직하다.

"HPC" 는, 예컨대 약 53.4 내지 77.5 중량 %, 더욱 바람직하게는 약 60 내지 70 중량 % 의 히드록시프로폭실기를 포함한다. 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 HPC 2 중량 % 수용액의 점도는 통상 약 1 내지 150,000 cps(센티푸아즈)이다. 이러한 HPC 로서, 일본 약전에 기재된 히드록시프로필 셀룰로오스가 사용될 수 있다. 이하, HPC 의 총 점도는 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 중량 % 수용액의 값이다.

"HPMC" 는 메톡시기 및 히드록시프로폭시기에 의해 연결된 혼합 에테르이다. HPMC 의 메톡시기의 함량은, 예컨대 약 19 내지 30 중량 % 이다. 히드록시프로폭시기의 함량은, 예컨대 약 4 내지 12 중량 % 이다. 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 HPMC 2 중량 % 수용액의 점도는 통상 약 1 내지 40,000 센티스톡이다. 이러한 HPMC 로서, 일본 약전에 기재된 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2208, 일본 약전에 기재된 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2906, 일본 약전에 기재된 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2910 등이 사용될 수 있다. 히드록시프로필 셀룰로오스(들)은 단독으로 또는 그것들의 2 개 이상의 혼합물로 사용될 수 있다.

생리학적 활성 물질을 포함하는 조성물 중 생리학적 활성 물질의 용해성을 제어하고, 생리학적 활성 물질의 높은 함량을 유지하기 위한, 수용성 중합체, 예컨대 HPC 및/또는 HPMC 의 함량은 생리학적 활성 물질을 포함하는 전체 "조성물" 에 대해, 통상 약 0.1 내지 50 중량 %, 바람직하게는 약 1 내지 30 중량 % 이다.

본 발명에서, "미세 과립" 은 예컨대 마스크링제로서 산화티탄을 포함할 수 있다.

본 발명의 "경구 봉해성 정제" 의 직경은 약 5 내지 20 mm, 바람직하게는 약 7 내지 15 mm, 더욱 바람직하게는 약 8 내지 13 mm 이다.

"경구 봉해성 정제" 는 선택적으로 정제 내에 윤활제를 포함하지 않을 수 있다.

본 발명의 "미세 과립" 이 경구 봉해성 정제를 제외한 정제에 대해 사용되는 경우, 정제의 직경은 약 5 내지 10 mm, 바람직하게는 약 5 내지 8 mm 이다. 본 발명의 미세 과립이 캡슐에 대해 사용되는 경우, 캡슐의 크기는 바람직하게는 #2 캡슐 이하이다.

9) 급속 봉해성 고체 제제의 성질

이에 수득한 본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 구강, 물 또는 위에서 신속한 봉해성 또는 용해성 및 제제의 적절한 강도를 나타낸다. 또한, 본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 덩덤한 맛을 향상시키고, 거칠기를 갖지 않는다.

9-1) 봉해 시간

본 발명의 급속 봉해성 고체 제제의 경구 봉해 시간 (건강한 남성 또는 여성성인에 있어서, 구강의 침에 의한 완전한 봉해를 위한 시간) 은 통상 5 내지 50 초, 바람직하게는 5 내지 40 초, 더욱 바람직하게는 5 내지 35 초이다.

본 발명의 급속 봉해성 고체 제제의 위 내 봉해 시간 (건강한 남성 또는 여성 성인에 있어서, 완전한 봉해를 위한 시간) 은 보통 제제, 예컨대 보통 정제의 것보다 짧다.

물 속에서 본 발명의 급속 봉해성 고체 제제의 봉해 시간은 통상 5 내지 40 초, 바람직하게는 5 내지 30 초, 더욱 바람직하게는 5 내지 25 초이다.

9-2) 제제의 강도

본 발명의 급속 봉해성 고체 제제의 강도 (정제 경도 테스터로 측정) 는 통상 2 내지 20 kg, 바람직하게는 4 내지 15 kg 이다.

9-3) 투여 방식

본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 특히 경구 봉해성 정제를 위해 사용되고, 물 없이 또는 물과 함께 투여될 수 있다.

투여 방법으로서, (1) 그 자체로 삼키지 않도록, 소량의 물을 사용하거나, 물 없이 구강 내 침을 사용한, 용해 또는 봉해에 의한 투여 방법, 또는 (2) 그 자체로 삼키는 경우, 물을 사용한 투여 방법이 있다. 또한, 정제는 물을 사용하여 용해 또는 봉해되면서 투여될 수 있다.

본 발명의 "경구 봉해성 정제" 는 유리하게는 (a) 물을 사용하지 않은 투여가 필요한 경우, (b) 정제를 삼키는데 어려움을 겪는 환자에게 투여하는 경우, 또는 (c) 통상의 정제 형태인 경우, 목구멍에 걸리는 것을 두려워하는 노인 또는 어린이에게 투여하는 경우에 사용된다.

본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 마우스, 랫트, 토끼, 고양이, 개, 소, 말, 원숭이, 사람 등과 같은 포유류에 안전하게 경구 투여될 수 있다.

9-4) 투여량 및 구체적인 구현예

급속 봉해성 고체 제제의 투여량은 약리학적 활성 성분, 대상, 질환의 종류 등에 따라 변화하면서, 약리학적 활성 성분의 투여량이 유효량이 되도록 선택된다.

상기 (a) 의 경우, 경구 봉해성 정제는 바람직하게는 해열제, 진통제, 소염제, 항불안 약물, 진해-거담제, 멀미방지제, 자동차-멀미 예방 및 치료 약물 등에 사용된다.

상기 (b) 의 경우, 경구 봉해성 정제는 바람직하게는 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 기관지 천식, 뇌혈관 질환 등의 예방 및/또는 치료에 사용된다.

9-4-1) 란소프라졸

예컨대, 란소프라졸이 약리학적 활성 성분으로서 사용되는 경우, 본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 소화성 궤양 (예컨대, 위궤양, 십이지장궤양, 문합궤양, Zollinger-Elisohn 증후군), 위염, 역류성 식도염 등의 치료 및 예방; H. 파이프리의 박멸; 소화성 궤양, 급성 스트레스성 궤양 및 출혈성 위염에 의한 상부 위장관 출혈의 억제; 침입성 스트레스 (예컨대, 잇따른 집중적인 처치를 필요로 하는 대규모 수술 또는 집중적인 케어를 필요로 하는 뇌혈관 질환, 두부 손상, 많은 기관의 부전, 광범

위의 화상에 의한 스트레스)에 의한 상부 위장관 출혈의 억제; 비-스테로이드성 소염제에 의한 궤양의 치료 및 예방; 수술 후 스트레스에 의한 궤양 및 위산분비 과다의 치료 및 예방; 마취 전 투여 등에 유용하다. 성인 1인 (체중: 60 kg) 당 제제의 투여량은 란소프라졸로서, 0.05 내지 1500 mg/일, 바람직하게는 5 내지 150 mg/일이다.

9-4-2) 보글리보스

보글리보스가 약리학적 활성 성분으로 사용되는 경우, 본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 비만, 지방증, 지혈증, 당뇨병 등의 치료 및 예방에 유용하다. 성인 1인 (체중: 60 kg) 당 제제의 투여량은 보글리보스로서, 0.01 내지 30 mg/일, 바람직하게는 0.1 내지 3 mg/일이다. 급속 봉해성 고체 제제는 1일 1회, 또는 별도로 1일 2 내지 3회 투여될 수 있다.

9-4-3) 마니디핀·HCl

마니디핀 히드로클로라이드가 약리학적 활성 성분으로 사용되는 경우, 본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 고혈압, 허혈성 심장 질환 (예. 협심증, 심근경색 등), 대뇌 및 말초 순환 장애 (예. 뇌경색, 일과성 허혈성 발작, 신동맥 수축 등) 등과 같은 순환계 질환의 치료 및 예방에 유용하다. 성인 1인 (체중: 60 kg) 당 제제의 투여량은 마니디핀 히드로클로라이드로서, 1 내지 200 mg/일, 바람직하게는 10 내지 20 mg/일이다. 급속 봉해성 고체 제제는 통상 아침식사 후, 1일 1회 투여된다.

9-4-4) 피오글리타존·HCl

피오글리타존 히드로클로라이드가 약제학적 활성 성분으로서 사용되는 경우, 본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 인슐린 저항성 개선제 등으로서, 당뇨병 치료 및 예방을 위해 유용하다. 성인 1인 (체중: 60 kg) 당 제제의 투여량은 피오글리타존 히드로클로라이드로서, 7.5 내지 60 mg/일, 바람직하게는 15 내지 45 mg/일이다. 급속 봉해성 고체 제제는 1일 1회, 또는 별도로 1일 2 내지 3회 투여될 수 있다.

9-4-5) 칸데사르탄 실렉세틸

또한, 칸데사르탄 실렉세틸이 약리학적 활성 성분으로서 사용되는 경우, 본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 고혈압, 심장 질환, 뇌졸중, 신장 질환 등의 치료 및 예방에 유용하다. 성인 1인 (체중: 60 kg) 당 제제의 투여량은 칸데사르탄 실렉세틸로서, 1 내지 50 mg/일, 바람직하게는 2 내지 30 mg/일이다.

[발명을 수행하기 위한 최량의 형태]

본 발명은 하기 참조예, 실시예 및 시험예에 의해 더욱 구체적으로 설명된다. 본 발명은 이러한 예에 한정되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

달리 구체적으로 지시되지 않는다면, 하기 "%" 는 중량 % 를 의미한다.

또한, 히드록시프로폭실기의 함량은 일본 약전 (예. 제 13 개정) 에 기재된 방법에 따라 측정된다. 정제의 물리적 성질 (경도 및 봉해 시간) 은 하기 시험법에 의해 측정된다.

(1) 경도 시험

정제 경도 테스터 [Toyama Sangyo Co. Ltd. (일본) 제조] 로 측정을 수행하였다. 시험을 10 회 수행하고, 평균값을 나타내었다.

(2) 경구 봉해 시간

단지 구강 내 침에 의한 정제의 완전한 봉해 또는 용해 시간을 측정하였다.

실시예

참조예 1

49 % 수산화나트륨 수용액에 목재 펄프를 함침시킨 후, 그것을 가압함으로써, NaOH 24.1 %, Na₂CO₃ 1.7 %, 셀룰로오스 42.9 %, H₂O 31.8 % 를 포함하는 알칼리성 셀룰로오스를 수득하였다. 알칼리성 셀룰로오스 100 중량부로 반응기를 충전하였다. 그 후, 질소 기체 치환을 수행하였다. 치환 후, 산화프로필렌 5 중량부로 반응기를 충전하고, 40 °C 에서 1 시간, 50 °C 에서 1 시간 및 70 °C 에서 1 시간 동안 교반하며 반응시켜, 반응물 103 중량부를 수득하였다.

다른 한편으로, 혼련기에 65 °C 의 열수 2.5 중량부 및 농 아세트산 0.13 중량부 (중화를 위한 당량에 대해 40 중량 %, 초기 중화된 산) 를 충전하고, 거기에 상기 생성된 알칼리성 셀룰로오스 1 중량부를 분산시켰다. 그 후, 온도를 30 °C 로 조정하여, 반응물의 일부 및 농 아세트산의 0.20 중량부 (중화를 위한 나머지 당량, 완전 중화된 산) 를 용해시켜, 일부는 용해되고, 일부는 침착된 가공처리된 섬유 생성물을 수득하였다.

생성물을 80 °C 의 열수로 세척하고, 배수, 건조하여, 고롤링 압축 분쇄기로 분쇄하고, 100 메쉬 체로 정립하여, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-33 의 분말 (히드록시프로필기 함량: 5.8 중량 %, 평균 입자경: 17.8 μm) 을 수득하였다.

참조예 2

약간 더 큰 평균 입자경을 가진, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-23 의 분말 (히드록시프로필기 함량: 5.7 중량 %, 평균 입자경: 30.8 μm) 을 참조예 1 과 동일한 방식으로 수득하였다.

실시에 1

(1) 코어를 가진 분말의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10] 를 Nonpareil 105 (상품명) (입자경: 100 내지 200 μm) 900 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 출구 공기 온도를 각각 70 °C 및 30 °C 로 제어하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접선 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 분무액을 분무함으로써, Nonpareil 을 코팅하였다. 그 후, 10 분 동안 건조시켰다. 생성된 과립을 #60 원형체 (250 μm) 및 #100 원형체 (150 μm) 를 통해 체질하여, 코어를 가진 분말 (150 내지 250 μm) 2186 g 을 수득하였다.

[분무액]

란소프라졸 927 g

탄산마그네슘 309 g

저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-32 154.5 g

(히드록시프로필기 함량: 8.8 중량 %)

(평균 입자경: 17.57 μm)

히드록시프로필셀룰로오스 (SSL 형) 309 g

정제수 3955 g

(2) 코어를 가진 필름-하부코팅된 분말의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10] 를 코어를 가진 상기 분말 2040 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 출구 공기 온도를 각각 75 °C 및 40 °C 로 제어하면서, 13 g/분의 분무 속도로 접선 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 하부코팅액을 분무하였다. 코어를 가진 필름-하부코팅된 분말 2145 g 을 수득하였다.

[하부코팅액]

히드록시프로필메틸셀룰로오스 264 g

(2910 형, 점도: 3 센티스톡)

정제수 5016 g

(3) 코어를 가진 장용성-코팅 분말의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10] 를 상기 코어를 가진 필름-하부코팅된 분말 1710 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 출구 공기 온도를 각각 70 °C 및 40 °C 로 제어하면서, 19 g/분의 분무 속도로 접선 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅액을 분무하였다. 그 후, 7 분 동안 건조시켰다. 생성된 과립을 #42 원형체 (355 μm) 및 #80 원형체 (177 μm) 를 통해 체질하여, 코어를 가진 분말 (177 내지 355 μm) 2393 g 을 수득하였다.

[장용성 필름 코팅액]

Eudragit L30D-55 5016.4 g

Eudragit NE30D 559.0 g

트리에틸 시트레이트 333.7 g

글리세릴 모노스테아레이트 106.5 g

폴리소르베이트 80 34.8 g

적색 산화철 1.8 g

정제수 2547.1 g

(4) 코어를 가진 만니톨-상부코팅된 장용성-코팅 분말의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10] 를 상기 코어를 가진 장용성-코팅 분말 600 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 출구 공기 온도를 각각 65 °C 및 32 °C 로 제어하면서, 11 g/분의 분무 속도로 접선 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 필름 코팅액을 분무하였다. 그 후, 7 분 동안 건조시켰다. 코어를 가진 상부코팅된 장용성-코팅 분말 617 g 을 수득하였다.

[필름 코팅액]

만니톨 33 g

정제수 297 g

(5) 만니톨 과립 분말의 제조

유동층 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, LAB-1] 를 만니톨 800 g [Merck Japan Co., Ltd. 제조] 으로 충전하고, 정제수 315 g 을 분무하면서 조립을 수행하였다. 과립을 건조시켜, 과립 분말 727.3 g 을 수득하였다.

(6) 혼합 분말의 제조

상기 코어를 가진 상부코팅된 장용성-코팅 분말 105 g 에 상기 만니톨-과립 분말 97.3 g, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-33 (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %, 평균 입자경: 17.8 μm) 15.0 g, 결정질 셀룰로오스 [CEOLUS KG-801 (상품명), Asahi Chemical Industry Co., Ltd. (일본) 제조] 22.5 g, 크로스포비돈 7.5 g, 무수 시트르산 1.5 g, 아스파르탐 0.45 g 및 마그네슘 스테아레이트 0.75 g 을 첨가하고, 백에서 혼합하여, 혼합 분말을 수득하였다.

(7) 경구 붕해성 정제의 제조

상기 혼합 분말 250 g 을 1.5 톤/cm² 의 타정압의 회전형 타정기를 사용하여 파운더 (pounder) (15R, 직경 11 mm) 로 타정하여, 각각 500 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득한 각 정제의 경도 및 경구 붕해 시간은 각각 5.9 kg 및 30 초였다.

실시예 2

(1) 코어를 가진 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (제 2 형)] 를 Nonpareil 105 (상품명) (입자경: 100 내지 200 μm) 900 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 65 $^{\circ}\text{C}$ 및 약 30 $^{\circ}\text{C}$ 로 제어하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접선 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 벌크액을 분무함으로써, Nonpareil 을 코팅하였다. 벌크액의 명시된 양 5661 g 이 분무되었을 때, 분무 공정을 중지하고, 그 후 조립기 내에서 8 분 동안 건조시켰다. 생성된 과립을 #42 원형체 (350 μm) 및 #100 원형체 (150 μm) 를 통해 체질하여, 코어를 가진 과립 2074 g 을 수득하였다.

벌크액:

란소프라졸 1080 g

탄산마그네슘 360 g

저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 180 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

히드록시프로필 셀룰로오스 (SSL 형) 360 g

정제수 4680 g

(2) 코어를 가진 필름-하부코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (제 2 형)] 를 코어를 가진 상기 과립 2074 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 78 $^{\circ}\text{C}$ 및 약 40 $^{\circ}\text{C}$ 로 제어하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접선 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 하부코팅액을 분무하였다. 하부코팅액의 명시된 양 1980 g 이 분무되었을 때, 분무 공정을 중지하고, 그 후 조립기 내에서 9 분 동안 건조시켰다. 생성된 과립을 #42 원형체 (350 μm) 및 #100 원형체 (150 μm) 를 통해 체질하여, 코어를 가진 필름-하부코팅된 과립 2555 g 을 수득하였다.

하부코팅액:

히드록시프로필메틸 셀룰로오스 252 g

(2910 형, 점도: 3 센티스톡)

산화티탄 (TiO_2) 108 g

Sterilized Talc (상품명) 108 g

[Matsumura Sangyo Co. Ltd. (일본) 제조]

저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 180 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

만니톨 252 g

정제수 3600 g

(3) 코어를 가진 장용성 코팅 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (제 2 형)] 를 상기 코어를 가진 필름-하부코팅된 과립 1320 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 출구 공기 온도를 각각 80 °C 및 약 42 °C 로 제어하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접선 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅액 (A) 를 분무하였다. 장용성 필름 코팅액의 명시된 양 1638 g 을 분무하였다.

장용성 필름 코팅액 (A):

Eudragit L30D-55 1219.2 g

Eudragit NE30D 134.4 g

폴리에틸렌 글리콜 6000 40.8 g

글리세릴 모노스테아레이트 24.0 g

폴리소르베이트 80 7.2 g

산화 제 2 철 0.24 g

산화 제 2 철 (황색) 0.24 g

무수 시트르산 0.48 g

정제수 1693 g

그 후, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 76 °C 및 약 42 °C 로 제어하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접선 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅액 (B) 를 분무하였다. 장용성 필름 코팅액의 명시된 양 6552 g 을 분무하였다.

장용성 필름 코팅액 (B):

Eudragit L30D-55 4032 g

Eudragit NE30D 447.8 g

트리에틸 시트레이트 269.3 g

글리세릴 모노스테아레이트 86.4 g

폴리소르베이트 80 25.9 g

산화 제 2 철 0.86 g

산화 제 2 철 (황색) 0.86 g

무수 시트르산 0.72 g

정제수 2624 g

그 후, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 80 °C 및 약 42 °C 로 제어하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접선 분무법에 따라, 미리 제조된 상기 언급된 조성의 장용성 필름 코팅액 (A) 를 분무하였다. 장용성 필름 코팅액의 명시된 양 819 g 을 분무하였다.

(4) 코어를 가진 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립의 제조

(3) 후, 원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (제 2 형)] 를 사용하여, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 85 °C 및 약 35 °C 로 제어하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접선 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 필름 코팅액을 분무하였다. 필름코팅액의 명시된 양 882 g 이 분무되었을 때, 분무 공정을 중지하고, 그 후 조립기 내에서 10 분 동안 건조시켰다. 생성된 과립을 #35 원형체 (420 μm) 및 #60 원형체 (250 μm) 를 통해 체질하여, 코어를 가진 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 1964 g 을 수득하였다.

수득한 과립의 평균 입자경은 333.7 μm 였다.

필름 코팅액:

만니톨 180 g

정제수 1080 g

(5) 혼합 분말의 제조

상기 코어를 가진 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 270 g 에 만니톨 204.0 g, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-33 (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %) 30 g, 결정질 셀룰로오스 [CEOLUS KG-801 (상품명), Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 제조] 30 g, 크로스포비돈 15 g, 무수 시트르산 3 g, 아스파르탐 9 g, 마그네슘 스테아레이트 6 g 및 풍미제 [STRAWBERRY DURAROME (상품명), Nihon Filmenich Co., Ltd. (일본) 제조] 3 g 을 첨가하고, 백에서 혼합하여, 혼합 분말을 수득하였다.

(6) 경구 봉해성 정제의 제조

상기 혼합 분말 570 g 을 직경 13 mm, 1.5 톤/cm² 의 타정압의 경사진 모서리가 있는 편치를 가진 Autograph (상품명; 압축력 측정 장치) 를 사용하여 타정하여, 각각 570 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득한 각 정제의 경도 및 경구 봉해 시간은 각각 2.6 kg 및 20 초였다.

수득한 정제의 내산성은 3.5 % 였다.

실시예 3

유동층 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, LAB-1] 를 보글리보스 0.6 g, 에리트리트 [Nikken Chemicals Co., Ltd. (일본) 제조] 410.4 g, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-33 (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %, 평균 입자경: 17.8 μm) 120.0 g, CEOLUS KG-801 [Asahi Chemical Industry Co., Ltd. (일본) 제조] 30.0 g, 크로스포비돈 30 g, 무수 시트르산 6.0 g 및 아스파르탐 1.2 g 으로 충전하고, 정제수를 분무하면서 조립을 수행하였다. 건조 후, 마그네슘 스테아레이트 1.8 g 을 혼입하였다. 생성 분말을 1.0 톤/cm² 의 타정압의 회전형 타정기를 사용하여 파운더 (경사진 모서리, 직경 10 mm) 로 타정하여, 각각 300 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득한 각 정제의 경도 및 경구 봉해 시간은 각각 10.7 kg 및 26 초였다.

실시예 4

유동층 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, LAB-1] 를 보글리보스 0.6 g, 에리트리트 [Nikken Chemicals Co., Ltd. (일본) 제조] 440.4 g, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-33 (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %, 평균 입자경: 17.8 μm) 120.0 g, 크로스포비돈 30.0 g, 무수 시트르산 6.0 g 및 아스파르탐 1.2 g 으로 충전하고, 정제수를 분무하면서 조립을 수행하였다. 건조 후, 마그네슘 스테아레이트 1.8 g 을 혼입하였다. 생성된 분말을 1.0 $\text{톤}/\text{cm}^2$ 의 타정압의 회전형 타정기를 사용하여 파운더 (경사진 모서리, 직경 10 mm) 로 타정하여, 각각 300 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득한 각 정제의 경도 및 경구 봉해 시간은 각각 7.1 kg 및 20 초였다.

실시예 5

유동층 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, LAB-1] 를 보글리보스 0.4 g, 에리트리트 [Nikken Chemicals Co., Ltd. (일본) 제조] 470.6 g, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-33 (히드록시프로폭실기 함량: 5.7 중량 %, 평균 입자경: 30.8 μm) 120.0 g, 무수 시트르산 6.0 g 및 아스파르탐 1.2 g 으로 충전하고, 정제수를 분무하면서 조립을 수행하였다. 건조 후, 마그네슘 스테아레이트 1.8 g 을 혼입하였다. 생성된 분말을 1.25 $\text{톤}/\text{cm}^2$ 의 타정압의 회전형 타정기를 사용하여 파운더 (경사진 모서리, 직경 10 mm) 로 타정하여, 각각 300 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득한 각 정제의 경도 및 경구 봉해 시간은 각각 4.5 kg 및 23 초였다.

실시예 6

유동층 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, LAB-1] 를 보글리보스 0.4 g, 만니톨 [Merck Japan Co., Ltd. 제조] 470.6 g, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-23 (히드록시프로폭실기 함량: 5.7 중량 %, 평균 입자경: 30.8 μm) 120.0 g, 무수 시트르산 6.0 g 및 아스파르탐 1.2 g 으로 충전하고, 정제수를 분무하면서 조립을 수행하였다. 건조 후, 마그네슘 스테아레이트 1.8 g 을 혼입하였다. 생성된 분말을 1.25 $\text{톤}/\text{cm}^2$ 의 타정압의 회전형 타정기를 사용하여 파운더 (경사진 모서리, 직경 10 mm) 로 타정하여, 각각 300 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득한 각 정제의 경도 및 경구 봉해 시간은 각각 4.3 kg 및 27 초였다.

실시예 7

유동층 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, LAB-1] 를 마니디핀 히드로클로라이드 40.0 g, 에리트리트 [Nikken Chemicals Co., Ltd. (일본) 제조] 460.94 g, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-33 (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %, 평균 입자경: 17.8 μm) 60.0 g, 크로스포비돈 30.0 g, 무수 시트르산 6.0 g 및 아스파르탐 1.2 g 으로 충전하고, 황색 산화철 0.06 g 을 용해시킨 정제수를 분무하면서 조립을 수행하였다. 건조 후, 마그네슘 스테아레이트 1.8 g 을 혼입하였다. 생성된 분말을 1.0 $\text{톤}/\text{cm}^2$ 의 타정압의 회전형 타정기를 사용하여 파운더 (경사진 모서리, 직경 10 mm) 로 타정하여, 각각 300 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득한 각 정제의 경도 및 경구 봉해 시간은 각각 6.0 kg 및 21 초였다.

시험예 1

저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-30 (히드록시프로폭실기 함량: 14.6 중량 %, 평균 입자경: 17.26 μm), LH-31 (히드록시프로폭실기 함량: 11.0 중량 %, 평균 입자경: 18.18 μm), LH-32 (히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %, 평균 입자경: 17.57 μm) 및 LH-33 (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %, 평균 입자경: 17.8 μm) 을 각각 4 명의 여성에 투여하고, 용해성 및 맛을 평가하였다.

그 결과가 표 1 에 나와 있다.

[표 1]

저치환 히드록시프로필셀룰로오스	시험 대상	평가
LH-30	4/4	구강 내 용해 어려움
LH-31	4/4	구강 내 용해됨, 덩덤한 맛
LH-32	4/4	구강 내 용해됨, 덩덤한 맛
LH-33	4/4	구강 내 용해됨, 덩덤한 맛 아님

표 1 에 나와 있는 바와 같이, 5.8 중량 % 의 히드록시프로폭실기를 포함하는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-33 의 경우에 있어서, 용해성 및 덩덤한 맛이 향상되고, 또한 거칠기가 느껴지지 않았다.

시험예 2

하기 방식에 따라, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-30 (히드록시프로폭실기 함량: 14.6 중량 %, 평균 입자경: 17.26 μm), LH-31 (히드록시프로폭실기 함량: 11.0 중량 %, 평균 입자경: 18.18 μm), LH-32 (히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %, 평균 입자경: 17.57 μm) 및 LH-33 (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %, 평균 입자경: 17.8 μm) 을 사용하여 정제를 제조하였다.

유동층 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, LAB-1] 를 에리트리트 [Nikken Chemicals Co., Ltd. (일본) 제조] 398.5 g , 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 100 g 으로 충전하고, 정제수를 분무하면서 조립을 수행하였다. 건조 후, 마그네슘 스테아레이트 1.5 g 을 혼입하였다. 생성된 분말을 1.0 ton/cm^2 의 타정압의 회전형 타정기를 사용하여 파운더 (경사진 모서리, 직경 10 mm) 로 타정하여, 각각 300 mg 인 정제를 수득하였다.

생성된 정제를 각각 4 명의 여성에게 투여하고, 용해성 및 맛을 평가하였다.

그 결과가 표 2 에 나와 있다.

[표 2]

저치환 히드록시프로필셀룰로오스	시험 대상	평가
LH-30	4/4	구강 내 용해되지 않음
LH-31	4/4	구강 내 용해되지 않음
LH-32	4/4	구강 내 부착이 느껴짐, 용해 후 여전히 덩덤한 맛
LH-33	4/4	구강 내 급속 용해됨, 약간의 덩덤한 맛

표 2 에 나와 있는 바와 같이, 5.8 중량 % 의 히드록시프로폭실기를 포함하는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 LH-33 의 경우에 있어서, 용해성 및 덩덤한 맛이 향상되고, 또한 거칠기가 느껴지지 않았다.

[발명의 효과]

본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는 특히 경구 급속 봉해성 고체 제제로서, 여러가지 종류의 질환의 치료 및 예방을 위해 사용가능하고, 제제가 우수한 봉해성 및 용해성을 가지므로, 물 없이 노인 또는 어린이에게 투여될 수 있다. 이는 또한 위 내에서 향상된 봉해성을 갖는다.

또한, 급속 봉해성 고체 제제는, 제제가 적절한 강도를 가지므로, 우수한 장기간 안정성을 갖는다.

또한, 본 발명의 급속 봉해성 고체 제제는, 용해성 및 덩덤한 맛에서의 향상을 갖고, 거칠기를 갖지 않는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(i) 란소프라졸 (lansoprazole), 오메프라졸, 라베프라졸 및 판토프라졸로 이루어진 군에서 선택된 약리학적 활성 성분, (ii) 설탕(sugar), 전분당(starch sugar), 꿀(honey) 및 슈가 알콜 (sugar alcohol)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 슈가 (sugar) 및 (iii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 구강 내 급속 붕해성 고체 제제.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 정제인 제제.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 슈가가 슈가 알콜인 제제.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, 슈가 알콜이 만니톨 또는 에리트리톨인 제제.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 슈가가 고체 제제 100 중량부 당 5 내지 97 중량부의 양인 제제.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 고체 제제 100 중량부 당 3 내지 50 중량부의 양으로 사용되는 제제.

청구항 8.

(i) 약리학적 활성 성분으로서 란소프라졸, (ii) 설탕, 전분당, 꿀 및 슈가 알콜로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 슈가 및 (iii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 구강 내 급속 붕해성 고체 제제.

청구항 9.

(i) 약리학적 활성 성분으로서 보글리보스 (voglibose), (ii) 설탕, 전분당, 꿀 및 슈가 알콜로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 슈가 및 (iii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 구강 내 급속 붕해성 고체 제제.

청구항 10.

(i) 약리학적 활성 성분으로서 마니디핀 (manidipine) 히드로클로라이드, (ii) 설탕, 전분당, 꿀 및 슈가 알콜로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 슈가 및 (iii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 구강 내 급속 붕해성 고체 제제.

청구항 11.

(i) 약리학적 활성 성분으로서 피오글리타존 (pioglitazone) 히드로클로라이드, (ii) 설탕, 전분당, 꿀 및 슈가 알콜로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 슈가 및 (iii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 구강 내 급속 붕해성 고체 제제.

청구항 12.

(i) 약리학적 활성 성분으로서 칸데사르탄 실렉세틸 (candesartan cilexetil), (ii) 설탕, 전분당, 꿀 및 슈가 알콜로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 슈가 및 (iii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하는 구강 내 급속 붕해성 고체 제제.

청구항 13.

제 3 항에 있어서, 미세 과립을 함유하는 제제.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, 란소프라졸 (lansoprazole), 오메프라졸, 라베프라졸 및 판토프라졸로 이루어진 군에서 선택된 약리학적 활성 성분이 고체 제제의 미세 과립으로 포함되는 제제.

청구항 15.

제 14 항에 있어서, (i) 슈가 및 (ii) 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 미세 과립으로부터 별도로 고체 제제 내에 포함되는 제제.

청구항 16.

제 15 항에 있어서, 슈가가 미세 과립 이외의 나머지 고체 제제 100 중량부 당 5 내지 97 중량부의 양인 제제.

청구항 17.

제 15 항에 있어서, 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 미세 과립 이외의 나머지 고체 제제 100 중량부 당 3 내지 50 중량부의 양인 제제.

청구항 18.

란소프라졸, 오메프라졸, 라베프라졸 및 판토프라졸로 이루어진 군에서 선택된 약리학적 활성 성분 및, 설탕, 전분당, 꿀 및 슈가 알콜로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 슈가를 포함하는 구강 내 급속 봉해성 고체 제제를 제조하기 위한, 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스의 사용 방법.

청구항 19.

5 중량 % 이상 7 중량 % 미만의 히드록시프로폭실기를 갖는 저치환 히드록시프로필셀룰로오스가 그 속에 포함되는 것을 특징으로 하는, 란소프라졸, 오메프라졸, 라베프라졸 및 판토프라졸로 이루어진 군에서 선택된 약리학적 활성 성분 및, 설탕, 전분당, 꿀 및 슈가 알콜로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 슈가를 포함하는 고체 제제의 신속한 구강 내 봉해성 향상 방법.