

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2014년 7월 10일 (10.07.2014)



(10) 국제공개번호  
WO 2014/106962 A1

- (51) 국제특허분류:  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)  
A61K 9/14 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/000107
- (22) 국제출원일: 2013년 1월 7일 (07.01.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (71) 출원인: 삼아제약 주식회사 (SAM-A PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 220-801 강원도 원주시 문막읍 동화공단로 49, Gangwon-do (KR).
- (72) 발명자: 이종훈 (LEE, Jong Hoon); 441-400 경기도 수원시 권선구 곡반정동 504-8 번지 203 호, Gyeonggi-do (KR). 심상보 (SHIM, Sang Bo); 430-015 경기도 안양시 만안구 안양 5 동 707-27 번지, Gyeonggi-do (KR). 김상욱 (KIM, Sang Wook); 443-400 경기도 수원시 영통구 망포동 엘지자이 1 차아파트 109 동 1205 호, Gyeonggi-do (KR). 이홍기 (YI, Hong Gi); 440-303 경기도 수원시 장안구 정자 3 동 대림진흥아파트 821 동 304 호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 박종혁 (PARK, Jong Hyeok); 137-876 서울시 서초구 서초동 1598-3 서초르네상스빌딩 1105 호, Seoul (KR).

- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

WO 2014/106962 A1

(54) Title: NOVEL FAST-DISSOLVING GRANULE FORMULATION HAVING IMPROVED SOLUBILITY

(54) 발명의 명칭 : 향상된 용해도를 갖는 신규한 속용성 과립제형

(57) Abstract: The present invention relates to a fast-dissolving granule formulation which is dissolved quickly in the mouth. The present invention provides a fast-dissolving granule formulation which quickly dissolves within 20 seconds in the mouth when administered orally, and which causes no feelings of irritation resulting from foreign matter or residue. The granule formulation of the present invention is obtained by assembling a fast-dissolving carrier and an active ingredient, wherein the fast-dissolving carrier satisfies the conditions of having an instantaneous solubility of 30mg/ml or more, solubility of 50mg/ml or more within five minutes, and the instantaneous solubility is 90% or less than the maximum solubility. The granule formulation may achieve effects of the present invention regardless of the type of the active ingredient and therefore can be applied to various active ingredients. Further, since the present invention provides a relatively simple preparation process, a high efficiency process can be constructed at a low cost.

(57) 요약서: 본 발명은 구강내에서 신속하게 용해되는 속용성 과립제형에 관한 것으로서 경구투여시 구강내에서 20 초 이내에 신속하게 용해되며 이물감 및 잔류감이 없는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형을 제공한다. 본 발명은 순간용해도 30mg/ml 이상, 5분용해도 50mg/ml 이상 및 순간용해도가 최대용해도의 90% 이하를 만족하는 속용담체와 유효성분을 조립하여 얻어지는 과립제형으로서, 유효성분의 종류와 관계없이 발명의 효과를 달성할 수 있으므로, 다양한 유효성분에 적용가능하다. 또한, 제조공정이 비교적 단순하므로 저렴한 비용으로 높은 효율의 공정을 구성할 수 있다.

## 명세서

### 발명의 명칭: 향상된 용해도를 갖는 신규한 속용성 과립제형 기술분야

- [1] 본 발명은 구강내에서 신속하게 용해되는 속용성 과립제형에 관한 것이다. 구체적으로는, 본 발명은 경구투여시 구강내에서 20초 이내에 신속하게 용해되며 이물감 및 잔류감이 없는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형에 관한 것이다.
- [2] 보다 구체적으로는, 본 발명은 유효성분 및 특정 조건을 만족하는 속용담체를 조립하여 얻어지는 신규한 속용성 과립제형에 관한 것으로서, 유효성분의 용해 및 흡수가 촉진됨과 동시에 구강내에서의 이물감 및 잔류감이 제거되고 청량감이 부여된 신규한 속용성 과립제형에 관한 것이다.

### 배경기술

- [3] 경구로 투여되는 약제학적 제형으로서 가장 선호되는 투여형태는 정제 또는 캡슐제이지만, 연하에 곤란을 느끼는 환자 또는 물 없이 복용이 필요한 경우에는 구강내에서 신속하게 붕해 및/또는 용해되는 제형을 고려할 수 있다. 이 경우, 일반적으로는, 구강내에서 신속하게 붕해하는 정제(구강속붕해정, ODT(Orally disintegrating tablet)나 구강내에서 신속하게 용해하는 필름제형(구강내 스트립제형, OST(oral strip technology))을 검토할 수 있다. 그러나, ODT의 경우, 구강내에서 완전히 붕해되어 용해되기까지는 최소한 30초 이상 소요되는 것이 일반적이며, 특히, 붕해가 완료될 때까지는 구강내에서 심한 이물감을 느끼게 되므로 물 없이 복용이 가능할 수는 있으나, 실제 이를 복용하는 환자의 복용편의성을 크게 증가시키지는 못하였다. 또한, 유효성분이 쓴 맛을 갖는 경우 별도의 고미은폐기술을 적용해야만 하는 등의 문제점도 존재했다. OST의 경우, 유효성분을 필름 형상의 스트립에 탑재하여 제조하는 제형으로서, 구강내 청결제등으로 사용되어 왔지만, 근본적으로 제형에 탑재되는 유효성분의 양에 제한이 있고, 또한, 필름을 형성하는 고분자가 점착성을 띠므로, 구강내 이물감 및 잔류물로 인한 불쾌감이 있어 환자의 불편이 초래된다.
- [4] 한편, 구강으로 투여되는 과립제형과 관련하여서는, 생약추출물을 과립제로 한 예가 있지만, 이들은 투여 후 구강내에서 바로 신속하게 용해되는 제형이 아니므로, 물과 함께 복용해야만 하고, 또한, 구강내 이물감이 상당하기 때문에 환자의 복용편의성을 증진시키는 것과는 거리가 먼 제형으로 생각되어 왔다. 또한, 기존의 과립제형은 대부분 음료에 혼합하거나 또는 식품과 함께 섭취하는 용도에 적합한 것으로 여겨져 왔을 뿐, 정제나 캡슐제를 대체할 수 있는 독립적인 대체 경구투여수단으로서 검토된 바는 극히 적다. 또한, 본 기술분야에서는, 과립은 정제를 타정하기 위해서 필요한 중간물질이나 캡슐에 충전하기 위한 중간물질로 보는 것이 통상적이었으며, 이를 최종 투여제형으로

하는 경우에는 복용편의성이 크게 떨어진다는 지견이 일반적이었고, 따라서, 과립제를 독립적인 투여제형으로 하여 복용의 편의성을 증가시키거나 또는 유효성분의 체내동태를 향상시킨 예는 찾아보기 어렵다.

- [5] 예를들어, 미국공개특허 US2011/0027377호에서는, BCS에 의한 클래스 II 또는 클래스 IV에 속하는 난용성 약물을 과립화하여 용해도를 증가시킨 과립제형을 개시하고 있는데, 위 제형은 말토덱스트린 및 특정 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 유효성분과 함께 혼합한 후, 스크루 압출기(screw extruder)로 압출하여 과립화한 것이고, 그 과립의 크기는 100 내지 2500 $\mu$ m에 달하는데, 이는 물에 녹여 동물에게 투여하거나 또는 이를 이용해서 타정하여 정제를 제조하거나(타정용 과립등) 또는 캡슐제에 충전하여 사용하는 것과 관련된 것으로서, 독립적인 제형으로서의 과립제형을 개시했다고 보기는 어려우며, 또한, 복용편의성을 증진시키는 수단에 대해서 개시하고 있는 바는 없다.
- [6] 미국특허공개 US2011/0117193호에서는 HIV/AIDS에 노출된 소아의 치료를 위한 항레트로바이러스 제제를 과립화한 제형을 개시한다. 여기에서는, 신속히 용해되는 과립제형이 개시되어 있는데, 감미제로서 사카린과 붕해제로서 루디플래쉬(LUDIFLASH), 크로스카멜로오스 소듐 및 콜리돈(KOLLIDON)을 이용해서 과립을 제조하고 있으나, 그 최종 복용형태는 과립을 물과 혼합하여 현탁액으로 투여할 수 있다고 기재함으로써, 물 없이 복용가능한 과립제형을 개시하고 있지는 못하다.
- [7] 한국공개특허공보 제 10-2007-0062978호에서는, 용융압출에 의해 제조된, 파라세타몰, NSAID 및 당알콜함유 과립을 개시하고 있으며, 알콜, 파라세타몰 및 NSAID 염을 임의로 과립 성분에 존재할 수 있는 다른 부형제들과 함께 건조배합한 후, 혼합물을 압출기에서 100 내지 165°C의 온도로 가열하여 당 알콜을 완전히 용융시킴으로써, 용융된 당 알콜을 용융되지 않은 NSAID 염, 파라세타몰 및 다른 임의의 부형제들과 함께 혼합하고, 용융된 덩어리를 10°C의 냉각된 스테인레스강 트레이 또는 냉각된 이동식 벨트 위에 부어 냉각시킨 후, 고형화 된 용융된 혼합물을 제분하여 과립을 제조하고 있지만, 여기에서도, 정제를 제조하기 위한 중간물질로서의 과립의 용도를 개시하고 있을 뿐, 과립자체를 최종 제형으로 하는 기술사상에 대해서는 개시하고 있는 바가 없고, 또한, 당 알코올을 고온으로 녹여 이를 유효성분들과 혼합한 후, 이를 다시 냉각하는 공정이 필요하므로, 높은 제조비용 및 설비에 대한 특별한 고려가 필요했다.
- [8] 한국공개특허공보 제 10-2009-0086469호에서는 발간시클로비르용 분말제형을 개시하고 있으며, 이 제형은 발간시클로비르, 포비돈, 푸마르산, 벤조에이트 나트륨, 사카린, 만니톨을 포함하는 분말제형을 개시하고 있으나, 이 역시 별도의 용액과 혼합하여 투여하는 것을 전제로 한 제형이며, 따라서, 최종 투여형태는 과립이 아닌 액제이다.
- [9] 또한, 미국특허 제5169643호에서는 치올카바메이트를 함유하는 과립제형을

개시하고 있으며, 미국특허 제 5532209호에서는 프로파닐을 포함하는 과립제형을 개시하고 있으나, 이들은 인간에게 투여하는 약제를 대상으로 한 것이 아니므로, 신속한 용해나 복용편의성에 대한 고려를 행한 것은 아니다.

- [10] 이상의 선행문헌으로부터, 본 기술분야에 있어서는, 과립을 최종 투여제형으로 하면서 그 복용편의성을 증진시키고자 한 시도는 존재하지 않음을 알 수 있으며, 특히, 구강내에서 신속하게 용해되며, 이와 동시에 구강내 이물감 및 잔류감을 제거하고, 또한 청량감을 부여하는 과립제형에 대한 검토가 특별히 행해진 적은 없는 것으로 생각된다.

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [11] 본 발명은 구강내에서 신속하게 용해되는 속용성 과립제형으로서, 물 없이 복용이 가능하며 최종 투여형태가 과립형태인 약제학적 제형을 제공하는 것을 해결하고자 하는 과제로 한다. 구체적으로는, 본 발명은 경구투여시 구강내에서 20초 이내에 신속하게 용해되며 이물감 및 잔류감이 없고, 청량감이 부여된 신규한 속용성 과립제형을 제공하는 것을 해결하고자 하는 과제로 한다. 나아가, 본 발명은 유효성분 및 특정 조건을 만족하는 당류를 조립하여 얻어지는 신규한 속용성 과립제형으로서, 유효성분의 용해 및 흡수가 촉진됨과 동시에 유효성분에 따른 유리한 체내동태를 가지며, 구강내에서의 이물감 및 잔류감이 제거되고 청량감이 부여된 신규한 속용성 과립제형을 제공하는 것을 해결하고자 하는 과제로 한다.

### 과제 해결 수단

- [12] 이를 위하여, 본 발명에서는 다음과 같은 해결수단을 제공한다.
- [13] 당 및 당 알코올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 속용담체 및 유효성분을 조립하여 얻어지며, 경구투여시 구강내에서 신속하게 용해되는 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [14] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 과립제형은 구강내에서 20초 이내에 용해되는 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [15] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 당 및 당 알코올은 자일리톨, 만니톨, 이소말트, 소르비톨, 말티톨, 정제백당, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 결정과당, 트레할로스, 리비톨, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토티리톨 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [16] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 속용담체와 상기 유효성분은 각각 총 제형중량의 40중량%~99.995중량% 및 0.005중량%~60중량%의 양으로 함유되는 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [17] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 제형은 최종 투여제형으로서, 물 없이 복용하는 때에도 이물감 및 잔류감이 없는 것을 특징으로 하는 과립제형이

제공된다.

- [18] 또한, 상기 과립제형의 1회 복용량을 포장용기에 담아 1회 투여용 의약품으로 구성된 것을 특징으로 하는 의약품이 제공된다.
- [19] 나아가, 본 발명에서는, 유효성분 및 구강내에서 신속하게 용해되는 속용담체를 조립하여 얻어지는 과립제형으로서, 경구투여시 구강내에서 20초 이내에 용해되는 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [20] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 과립제형은 물 없이 복용하여도 이물감과 잔류감이 없는 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [21] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 속용담체는 하기 조건 (1), (2) 및 (3)을 만족하는 속용담체인 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [22] (1) 순간용해도가 30mg/ml 이상
- [23] (2) 5분용해도가 50mg/ml 이상
- [24] (3) 순간용해도가 최대용해도의 90% 이하
- [25] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 속용담체는 당 또는 당 알코올인 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [26] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 당 또는 당 알코올은 -4.0kcal/g 이하의 용해열을 갖는 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [27] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 당 및 당 알코올은 자일리톨, 만니톨, 이소말트, 소르비톨, 말티톨, 정제백당, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 결정과당, 트레할로스, 리비톨, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토트리톨 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [28] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 당 알코올은 자일리톨인 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [29] 또한, 상기 과립제형에 있어서, 상기 과립제형은 물 없이 복용하여도 이물감과 잔류감이 없는 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.
- [30]
- [31] \*또한, 상기 과립제형에 과립제형의 1회 복용량을 포장용기에 담아 1회 투여용 의약품으로 구성된 것을 특징으로 하는 의약품이 제공된다.
- [32] 아울러, 본 발명에서는, 경구투여시 구강내에서 신속하게 용해되는 과립제형을 제조하는 방법으로서 하기의 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 과립제형의 제조방법이 제공된다.
- [33] (1) 당 및 당 알코올로부터 선택되는 속용담체와 유효성분을 혼합하는 단계;
- [34] (2) 용매에 약제학적으로 허용되는 결합제를 용해시켜 결합액을 제조하는 단계;
- [35] (3) 단계 (1)의 혼합물에 단계 (2)의 결합액을 분사하여 과립을 형성하는 단계; 및
- [36] (4) 단계 (3)의 결과물에 약제학적으로 허용되는 첨가제를 혼합하여 최종

과립제형으로 하는 단계.

[37] 또는,

[38] (1) 용매에 약제학적으로 허용되는 결합제 및 유효성분을 용해시키거나 현탁시켜서 결합액을 제조하는 단계;

[39] (2) 당 및 당 알코올로부터 선택되는 속용담체에 단계 (2)의 결합액을 분사하여 과립을 형성하는 단계; 및

[40] (3) 단계 (2)의 결과물에 약제학적으로 허용되는 첨가제를 혼합하여 최종 과립제형으로 하는 단계.

[41] 또한, 상기 제조방법에 있어서, 상기 속용담체는 하기 조건 (1), (2) 및 (3)을 만족하는 속용담체인 것을 특징으로 하는 제조방법이 제공된다.

[42] (1) 순간용해도가 30mg/ml 이상

[43] (2) 5분용해도가 50mg/ml 이상

[44] (3) 순간용해도가 최대용해도의 90% 이하

[45] 또한, 상기 제조방법에 있어서, 상기 속용담체는 자일리톨, 만니톨, 이소말트, 소르비톨, 말티톨, 정제백당, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 결정과당, 트레할로스, 리비톨, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토트리톨 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법이 제공된다.

[46] 또한, 상기 제조방법에 있어서, 상기 속용담체는 -4.0kcal/g 이하의 용해열을 갖는 것을 특징으로 하는 과립제형이 제공된다.

[47] 또한, 상기 제조방법에 있어서, 상기 속용담체는 자일리톨인 것을 특징으로 하는 제조방법이 제공된다.

[48] 마지막으로, 본 발명에서는, 하기 조건 (1), (2) 및 (3)을 만족하는 당 또는 당 알코올을 이용하여 의약품의 제조에 사용되는 과립을 형성하는 방법이 제공된다.

[49] (1) 순간용해도가 30mg/ml 이상

[50] (2) 5분용해도가 50mg/ml 이상

[51] (3) 순간용해도가 최대용해도의 90% 이하

### 발명의 효과

[52] 본 발명의 신규한 속용성 과립제형은, 종래 경구용 과립과 달리, 경구투여시 구강내에서 신속하게 용해되면서 이물감과 잔류감이 완전히 제거됨과 동시에 청량감이 느껴지므로 복용편의성을 비약적으로 개량시킬 수 있다. 또한, ODT나 OST 제형과 비교하여서도 구강내 체류시간이 훨씬 단축되며, 또한, 약물의 체내동태를 보다 유리하게 조절하는 것도 가능하다. 나아가, 본 발명의 신규한 속용성 과립제형은 그 제조공정이 비교적 간단하여 효과에 대비한 비용측면에서 크게 유리하며, 다양한 유효성분에 적용할 수 있으므로, 기반기술로서 적합하다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [53] 본 명세서에 있어서 과립이라 함은, 대한약전에 규정된 산제, 세립 및 과립제를 모두 포함하여 통칭하는 의미로 사용되며 작은 미세 혹은 일반입자로 된 입상의 제형을 말한다. 과립을 제조하는 공정으로서, 유효성분과 부형제 및 결합제를 혼합하여 슬러그나 시트상 물질을 형성하여 과립화하는 건식법 및 유효성분 또는 유효성분과 부형제의 혼합물에 결합제 용액을 가하여 연화기로 혼화, 조립, 건조하는 습식법이 있으며, 습식법 중 기류를 사용하여 원료분말을 유동층으로 한 후, 여기에 결합제 용액을 분무하여 조립하는 유동층 조립방법이 많이 사용되고 있는데, 이는 혼합, 조립 및 건조 공정이 하나의 기계에서 이루어지는 점에서 유리하다. 본 발명의 과립제를 제조함에 있어서는 특별히 그 방법을 한정하지 않지만, 유동층 조립기를 이용하는 것이 바람직하다.
- [54] 본 명세서에 있어서 이물감이라 함은, 의약품을 구강내에 투여한 후, 복용한 환자가 투여된 의약품을 통상적으로 구강으로 섭취하는 물질과는 다른 이물질로서 인식함으로 인하여 불쾌감을 유발하는 느낌으로서, 예를 들면, 모래와 같이 꺼끌꺼끌한 느낌이나 구강 점막이나 혀에 대한 자극적인 느낌, 또한, 점액성 물질과 같은 끈끈한 느낌을 포함한다.
- [55] 본 명세서에 있어서 잔류감이라 함은, 제형을 투여한 후 상당시간이 흘러, 예를 들면 경구투여 후 약 20초가 지나 유효성분을 포함하는 제형이 용해되어 흡수되었음에도 불구하고, 제형 또는 제형의 일부가 구강내에 머무르고 있다는 감각 또는 구강내에서 제형의 맛이나 느낌이 제거되지 않는 것과 같은 제형복용의 흔적과 관련된 감각이 구강내에 유지되는 것으로서, 이물감에 이를 정도는 아니지만 환자에 따라서는 불쾌감을 유발할 수 있는 느낌을 의미한다. 이와 같은 잔류감이 있는 경우, 추가로 물이나 음료를 음용하고자 하는 욕구를 초래할 수 있으며, 이 경우, 물 없이 복용한다는 제제의 특성이 발휘되지 못하므로, 제제의 품질향상을 위하여 이물감과 함께 반드시 고려되어야 할 요소이다.
- [56] 본 명세서에 있어서 청량감이라 함은, 제형을 투여하였을 때, 제형이 위치한 구강내 국소부위 및 구강전체에서 느껴지는 시원하고 개운한 느낌을 의미하는데, 이는 제형이 타액에 용해될 때의 흡열반응에 기인한 것으로서, 제형을 구성하는 물질의 용해열, 해리에너지 및 용해속도의 신속성의 상관관계에 의해서 발현되는 것이다.
- [57] 본 명세서에 있어서 순간용해도라 함은, 본 발명의 제형을 구강내 투여했을 때, 투여와 동시에 용해되는 패턴을 판단하기 위하여 본 발명에서 정의한 개념으로서,  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 정제수 250ml에 속용담체 20.0g을 투입하고 패들속도를 50 rpm으로 하여 1분, 3분, 5분, 10분 및 15분에서의 용해도(ml당 용해된 속용담체의 mg수, 이하 같다)를 구하고, 1분, 3분 및 5분에서의 용해도를 풀롯한 후, 최소자승법에 따라 선형회귀곡선을 구하고 이를 외삽하여 y축과 만나는 절편, 즉, 이론적으로는 시간이 0에 무한접근할 때의 순간적인 용해도를 의미한다. 순간용해도는, 본 발명의 제형이 구강내 투여와 동시 또는 수초내에

신속하게 용해되는 제형이고, 따라서, 미시적 수준에서의 담체의 용해속도의 변화를 포함하는 용해거동에 따라서 본 제형의 신속한 용해효과 및 이물감, 잔류감이 변한다는 신규한 지견에 기초하여 본 발명자들이 도출해 낸 개념이다.

[58] 본 발명에서 5분용해도라 함은,  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 정제수 250ml에 속용담체 20.0g을 투입하고 패들속도를 50 rpm으로 했을 때의 5분에서의 용해도를 의미한다. 본 발명의 제형은 구강내 투여와 거의 동시에 신속하게 용해되는 제형으로서, 미시적 수준에서의 담체의 용해속도의 변화를 포함한 용해거동에 따라 신속한 용해효과 및 이물감, 잔류감이 변화한다는 신규한 지견에 기초한 것인데, 5분용해도는 상기 순간용해도와 함께 미시적 수준에서의 속용담체의 구강내에서의 용해거동을 파악하기 위한 경시적인 파라미터를 구하기 위해서 정의된 것이다.

[59] 본 발명에서 최대용해도라 함은,  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 정제수 250ml에 속용담체 20.0g을 투입하고 패들속도를 50 rpm으로 했을 때의 용해될 수 있는 최대치, 즉, 80mg/ml를 의미한다. 본 발명에서 최대용해도를 정의한 것은, 본 발명의 속용담체는 구강내 투여와 동시에 용해되는 제형이므로, 순간용해도가 높으면 높을수록 바람직하다고 예상되었으나, 놀랍게도, 순간용해도가 높은 경우에도 이물감 및 잔류감이 좋지 않은 경우가 있다는 것을 발견하였고, 이에 따라, 구강내에서 신속하게 용해되면서도 이물감과 잔류감을 제거할 수 있는 속용담체의 조건을 최대용해도와 순간용해도의 상관관계를 통하여 설정하기 위한 것이다.

[60] 본 발명에서 유효성분이라 함은, 본 발명의 제형에 포함될 수 있는 유효성분을 의미한다. 본 발명은 제형 자체에 특징이 있는 발명으로서, 다양한 유효성분이 본 제형에 포함될 수 있다는 것을 그 기본전제로 하고 있으므로, 이와 같은 유효성분이 한정되지는 않는다. 다만, 예시로서, 본 발명에 포함될 수 있는 유효성분을 든다면, 실데나필, 타달라필, 프란루카스트 하이드레이트, 염산슈도에페드린, 염산라니티딘, 염산레보세티리진 등을 들 수 있으며, 위 화합물의 약제학적으로 허용되는 염도 포함된다.

[61] 본 발명에서 속용담체라 함은, 본 제형을 구성하는 담체로서 구강내 투여시 신속하게 용해되며, 이물감, 잔류감이 없고, 또한, 청량감을 부여할 수 있는 담체이다. 특히, 본 발명의 효과를 달성하기 위한 속용담체는 순간용해도 및 5분용해도가 각각 30 mg/ml 및 50mg/ml 이상이 되어야 하며, 또한, 순간용해도는 최대용해도의 90% 이하이며, 용해열은 -4 Kcal/g 이하인 것이 바람직하다. 이와 같은 속용담체로서는, 약제학적으로 허용될 수 있는 담체로서 구강내에서 신속하게 용해되며, 이물감, 잔류감이 없고 청량감을 부여할 수 있다면 특별히 제한되는 것은 아니지만, 예를 들면 당 또는 당 알코올이 바람직하게 사용될 수 있다. 이와 같은 속용담체의 예시로서는, 한정되는 것은 아니지만, 자일리톨, 만니톨, 이소말트, 소르비톨, 말티톨, 정제백당, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 결정과당, 트레할로스, 리비톨, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토트리톨 등



약제학적으로 허용가능한 당 또는 당 알코올 및 이들의 혼합물을 들 수 있으며, 이들 중 본 발명에서 정의된 조건을 만족하는 당 또는 당 알코올이라면 유효성분과의 적합성 및 기타 약제학적인 고려에 기초하여 제한없이 사용가능하다. 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[62] 본 발명은 다양한 유효성분을 물 없이 복용이 가능한 신규한 속용성 과립제형으로 하는 것에 의해서 복용편의성을 크게 증가시키며, 종래의 물 없이 복용가능한 제형이었던 ODT나 OST의 불편함을 해소한 것이다. 통상적인 경구투여제형으로서 가장 선호되는 제형은 물과 함께 복용하는 정제나 캡슐제였음은 상술한 바와 같지만, 적응증의 종류, 투여간격 및 투여환경에 따라서는 간편하게 휴대하면서 물 없이 복용할 수 있는 제형이 요구되는 경우가 있고, 이에 따라서 ODT 또는 OST 제형이 상업적으로 시판되고 있었다. 그러나, ODT의 경우, 구강내에서 신속하게 분해되리라는 예상과는 달리, 입안에 상당시간 정제를 물고 있어야 하며, 그 시간동안 이물감을 피할 수 없고, 또한, 구강내에서 용해된 후에도 잔류감을 느껴서, 추후에 음료를 복용하거나, 또는 당초 개발의도와는 달리 처음부터 물과 함께 복용하는 환자가 많은 것이 사실이다. 나아가, ODT정제를 제조하는 기본적 발상은, 신속하게 분해되는 부형제를 사용하여 약한 압력으로 타정하는 것이므로, 보관 또는 유통 과정에서 정제의 파손이 종종 발생하고, 이를 위해서 ODT 정제를 위한 별도의 포장을 고려해야 하는 등 비용 대비 효율의 측면에서도 바람직하지 못했다. 나아가, 쓴 맛을 지닌 유효성분을 포함하는 ODT의 경우, ODT 정제가 놓여진 구강내의 국소부위에 유효성분의 농도가 높아질 수 밖에 없으므로, 비록 고미은폐기술을 이용한다하여도, 환자가 쓴 맛을 완전히 느끼지 못하게 하는 것은 현실적으로 어렵다.

[63] 한편, 물 없이 복용이 가능한 또 다른 대표적인 제형인 OST 제형의 경우, 필름형성고분자를 사용하여 필름상 스트립 제형으로 한 것에 유효성분을 탑재시킨 것으로서, ODT 제형보다 용해속도가 신속하다고 볼 수 있으나, 스트립 제형에 유효성분을 로딩할 수 있는 양에 근본적인 제한이 있으며, 또한, 이 제형은 습도에 민감하므로 제조 후 보관중에 제형의 형태가 크게 왜곡되거나 변형될 가능성이 상존하므로 포장에 각별한 배려를 해야 할 필요가 있었다. 또한, ODT 제형과 마찬가지로, 유효성분이 쓴 맛을 지니는 경우에는 이를 차폐하기 위한 별도의 수단을 강구하여야 하는데, 스트립 제형의 특성상 일단 혀 위에 제형이 위치되면, 그 자리에서 용해될 때까지 유지되므로, 결국 구강내의 특정 부위에서 유효성분이 계속 용해되고 결국, 그 부위에서의 유효성분의 농도가 집중되므로 환자가 쓴 맛을 더욱 느낄 수 밖에 없는 제형으로 이해되고 있다. 또한, OST 제형은 점착성이 있는 필름형성고분자를 사용하므로, 복용시 구강내에서 점액성 물질의 끈끈함과 같은 이물감을 느끼게 되고, 또한, 투여시에 원래 의도하지 않은 위치인 입천장에 달라붙게 되면 그 위치를 변경하기 어려우므로, 복용편의성을 크게 증진시킬 수는 없었다.

- [64] 종래의 과립제형의 경우, 지금까지 상업화되었던 과립제형은 주로, 음료나 물에 섞어 용해시키거나 현탁시켜서 복용하는 제형이 대다수였으며, 따라서, 물 없이 복용이 가능한 제형으로 분류하기는 어려웠으며, 음료나 물에 섞어 복용하지 않는 과립제형의 경우, 물과 함께 복용하지 않으면, 구강내에 심한 이물감 및 잔류감을 느끼게 되므로, 환자의 복용순응도는 저하될 수 밖에 없었다.
- [65] 이에, 본 발명자들은, ODT, OST 및 종래의 과립제형의 단점을 모두 극복하는 신규한 속용성 과립제형을 개발하였으며, 놀랍게도, 특정 조건을 만족하는 속용담체를 이용하는 경우, 이물감과 잔류감이 제거되고, ODT나 OST 제형과 비교해서 훨씬 신속하게 용해된다는 지견을 얻어 본 발명에 이르게 되었다.
- [66] 즉, 본 발명은 유효성분과 속용담체를 혼합하고, 약제학적으로 허용되는 결합제를 용해한 결합액으로 습식과립화하거나, 또는 속용담체에 약제학적으로 허용되는 결합제 및 유효성분을 용해/현탁한 결합액으로 습식과립화한 신규한 속용성 과립제형을 개시한다. 본 발명의 속용담체는 바람직하게는 당 또는 당 알코올이 사용되지만, 이에 한정되지는 않으며, 특히, (1) 순간용해도가 30mg/ml 이상, (2) 5분용해도가 50mg/ml 이상 및 (3) 순간용해도가 최대용해도의 90% 이하인 당 또는 당 알코올을 사용하는 것이 바람직하다.
- [67] 본 발명의 순간용해도는,  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 정제수 250ml에 속용담체 20.0g을 투입하고 패들속도를 50 rpm으로 하여 1분, 3분, 5분, 10분 및 15분에서의 용해도를 구하고, 1분, 3분 및 5분에서의 용해도를 플롯한 후, 최소자승법에 따라 선형회귀곡선을 구하고 이를 외삽하여 y축과 만나는 절편, 즉, 이론적으로는 시간이 0에 무한접근할 때의 순간적인 용해도를 의미하며, 5분용해도는 5분에서의 용해도를, 그리고, 최대용해도는 위와 동일한 조건에서 속용담체가 용해될 수 있는 최대치를 의미한다.
- [68] 본 발명자들은, 상기 순간용해도가 30mg/ml 이상이고 5분용해도가 50mg/ml 이상일 때, 본 과립제형이 구강내에서 신속하게 용해됨과 동시에 이물감 및 잔류감을 느낄 수 없어 복용편의성이 극단적으로 증가한다는 새로운 지견을 얻었으며, 또한, 순간용해도와 5분용해도가 위 조건을 만족하여도 순간용해도가 최대용해도를 기준으로 하여 90%를 초과하는 경우는, 이물감 및 잔류감이 좋지 않다는 지견을 얻었다. 특히, 본 발명에서, 순간용해도라는 개념을 도입한 것은, 본 발명의 제형은 신속하게 용해해야 한다는 요건 및 이물감 및 잔류감이 없어야 한다는 2가지의 요건을 동시에 충족해야 하는데, 이는 물질의 용해도뿐만 아니라, 미시적 수준에서의 용해속도의 변화와도 관련이 있다는 사실을 알게 되었고(즉, 용해도가 높다고 하여도, 미시적 수준에서의 용해속도가 느리거나 또는 용해속도의 변화가 느린 경우에는 이물감 또는 잔류감을 느끼게 된다), 이에 따라, 미시적 수준에서의 경시적인 요소가 반영된 용해속도와 용해도를 동시에 평가하는 파라미터의 필요성에 따라 도입한 것이다.
- [69] 따라서, 동일한 종류의 담체를 사용하여도, 본 발명의 순간용해도 및 5분용해도

조건을 만족하지 못하는 경우에는 구강내 용해속도가 늦거나 또는 구강내 용해속도는 빠를 수 있지만 이물감, 잔류감이 있어 본 발명의 효과를 달성할 수 없음에 유의하여야 한다.

- [70] 본 발명에서 사용하는 구체적인 속용담체로서는, 한정되지 아니하나, 바람직하게는 당 또는 당 알코올을 사용할 수 있다. 그 구체적인 예로서는, 자일리톨, 만니톨, 이소말트, 소르비톨, 말티톨, 정제백당, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 결정과당, 트레할로스, 리비톨, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토트리톨 등 약제학적으로 허용가능한 당 또는 당 알코올 및 이들의 혼합물을 들 수 있으며, 이와 같은 당 또는 당 알코올중 순간용해도 30mg/ml 이상, 5분용해도 50mg/ml 이상 및 순간용해도가 최대용해도의 90% 이하라면, 이물감과 잔류감이 없다는 본 발명의 효과를 달성할 수 있다. 즉, 속용담체의 순간용해도가 30mg/ml 미만이거나, 또는 5분용해도가 50mg/ml 미만이거나, 또는 순간용해도가 최대용해도의 90%를 초과하는 경우에는 구강내에서 신속하게 용해가 이루어지지 않거나 또는 구강내 이물감 및/또는 잔류감을 느낄 수 있다. 한편, 속용담체는 입자의 크기, 입도분포 또는 비표면적에 따라서도 용해속도가 변할 수 있지만, 본 발명에 있어서는, 특별히 개별적인 비표면적이거나 입자의 크기와 관련된 한정없이 순간용해도 및 5분용해도의 조건만 만족하면 속용담체로 이용가능함을 유의하여야 한다. 예를 들면, 다공성을 부여하기 위해서 특수하게 분무건조 처리된 당 알코올의 경우 입자크기가 작아서, 순간용해도는 높지만, 순간용해도가 최대용해도의 90%를 초과하므로, 이물감 및 잔류감이 있고, 따라서, 바람직한 속용담체로 사용하지 못할 수 있다. 즉, 본 발명의 순간용해도 및 5분용해도에 관련된 조건은 속용담체의 비표면적이거나 입자크기와는 다른 별도의 개념으로서, 비표면적이 크거나 또는 입자의 크기가 작다고 해도 본 발명의 조건을 만족하지 못하는 경우에는 본 발명의 효과를 달성할 수 없는 것이다. 따라서, 담체의 비표면적을 크게 하여 용해속도를 증가시키는 것과 본 발명의 조건을 만족하는 속용담체를 사용하는 것과는 명확히 구별됨을 유의하여야 한다.

- [71] 또한, 본 발명의 제형은, 청량감을 부여한다는 관점에서는, -4.0kcal/g 이하의 용해열을 갖는 속용담체를 사용하는 것이 바람직하며, 예를 들면, 자일리톨의 경우, -36.6kcal/g의 용해열을 가지므로, 청량감의 관점으로부터 매우 바람직하다.

- [72] 한편, 속용담체는 본 발명의 과립제형의 40중량%~99.995중량%의 양으로 포함될 수 있으며, 이는 유효성분에 따라서 적의변경가능하다.

- [73] 본 발명의 속용담체와 함께 포함될 수 있는 유효성분은 제한되지 않는다. 이는, 본 발명의 기술사상은 제형 그 자체에 있으므로, 따라서, 다양한 유효성분이 포함될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 과립제형에는 실테나필, 타달라필, 프란루카스트 하이드레이트, 염산슈도에페드린, 염산라니티딘, 염산레보세티리진 등 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이 포함될 수 있다.

- [74] 특히, 본 발명의 과립제형은, 약효의 발현시간이 짧을수록 바람직한 유효성분,

예를들면, 발기부전치료제나 편두통치료제와 같이 신속하게 약효가 발현되어야 하는 유효성분으로서, 비정기적인 투여가 예상되며, 증상이 발현되었을 때 시급하게 복용되어야 하는 약물에 바람직하다. 즉, 이와 같은 약물의 경우, 예상치 못한 상황에서 긴급하게 투여가 필요한 경우가 많고, 주변에 물이 없는 경우에도 신속한 투여를 행해야 할 경우가 빈번히 발생하므로, 물 없이 복용이 가능하며 이물감 및 잔류감이 전혀 없다는 본 발명의 제형의 장점을 최대한으로 향유할 수 있다.

- [75] 한편, 유효성분은 본 발명의 과립제형의 0.005중량%~60중량%의 양으로 포함될 수 있으며, 이는 유효성분의 함량에 따라서 적의변경가능하다.
- [76] 본 발명의 제형을 제조하는 방법으로서, 속용담체와 유효성분을 혼합하고, 이와는 별도로 용매에 약제학적으로 허용되는 결합제를 용해시켜 결합액을 제조하고, 위 속용담체와 유효성분의 혼합물을 조립기에 투여하고, 위 결합액을 분무하면서 조립한 후, 이와 같이 제조된 과립에 감미제, 향료등의 약제학적으로 허용되는 부형제를 후혼합하고, 이를 포장용지에 넣어 1회 투여용 과립제로 할 수 있다. 또는 용매에 약제학적으로 허용되는 결합제 및 유효성분을 혼합/현탁시켜 결합액을 제조하고, 속용담체를 조립기에 투여하고, 위 결합액을 분무하면서 조립한 후, 이와 같이 제조된 과립에 감미제, 향료 등의 약제학적으로 허용되는 부형제를 후혼합하고, 이를 포장용지에 넣어 1회 투여용 과립제로 할 수 있다. 이와 같은 1회 투여용 과립제는 1포 단위로 1회 복용량으로 투여가능하며, 이물감 및 잔류감이 없으므로, 물 없이 복용하여도 아무런 이물감이 느껴지지 않고, 또한, 잔류감이 없으며, 청량감을 부여하므로 투여후에도 물을 음용하고자 하는 욕구가 들지 않는다.
- [77] 본 발명에 따른 과립제는 휴대가 간편한 사면포장(sachet)형태 및 삼면포장(스틱)형태로 제공가능하지만, 이에 한정되지는 않으며, 이와 같은 포장용기는 지갑안에 휴대할 수 있으므로 언제 어디서나 바로 복용할 수 있다는 장점을 갖는다.
- [78] 상기 제조방법에 있어서, 조립과정중에 입자의 형성을 용이하게 하기 위해서 통상적으로 사용되는 결합제를 이용할 수 있는데, 예를 들면, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시에틸셀룰로오스등 약제학적으로 허용가능한 결합제 및 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 정제수에 녹여 결합액의 형태로 사용할 수 있다. 이들 결합제의 양은 전체 제형중 0.05중량% 내지 15중량%의 양으로 사용될 수 있다.
- [79] 본 발명에서는 제제의 풍미를 개선하고 복용 순응도를 높이기 위해서 약제학적으로 하나 이상의 착향료를 사용할 수 있다. 허용가능한 착향료로서는 오렌지향, 포도향, 사과향, 레몬향, 딸기향, 체리향, 파인에플향, 바나나향, 튜티후르티향, 블루베리향, 페퍼민트향, 코코아향, 복숭아향 및 우유향 또는 약제학적으로 허용가능한 착향료 및 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 이들의

사용량은 전체 제형중 0.001중량% 내지 10중량%로 포함될 수 있다.

- [80] 본 발명에서는 제제의 감미를 증진시키고 복용 순응도를 높이기 위해서 하나 이상의 감미제를 사용할 수 있다. 감미제는 구강내 투여제형에 있어서는 복용편의성과 직결되어 있다는 점에 있어서 중요한 요소인데, 본 발명에 있어서는 당 또는 당 알코올을 사용하므로 속용담체 자체가 감미제의 역할을 하지만, 이와 더불어 천연 감미제 및 합성 감미제를 모두 사용할 수도 있다. 이와 같은 감미제의 예시로는, 한정되지 않지만, 수크로스, 텍스트로스, 프룩토스, 글루코스, 액상 글루코스 및 말토스와 같은 당류 등의 천연감미제, 사카린, 시클라메이트 및 아스파탐 아세실팜 K, 수크랄로스, 알리탐 및 네오탐 등의 합성 감미제 등 약제학적으로 허용가능한 합성 감미제를 사용할 수 있다. 감미제는 전체 제형중 0.05중량% 내지 20중량%의 양으로 사용할 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 형태

- [81] 이하 실시예를 통해서 본 발명을 설명한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명의 예시적인 구현예로서 본 발명의 권리범위를 제한하는 것이 아니며, 본 발명의 기술사상 내에서 다양한 변형예가 존재할 수 있음을 유의하여야 한다.
- [82] 제조예 1 내지 33
- [83] 당 및 당 알코올(자일리톨, 소르비톨, 말티톨, 만니톨, 이소말트, 이노시톨, 유당, 정제백당, 결정과당, 트레할로스, 에리스리톨)에 대해서 각각 공급되는 큰 결정을 사용용도에 맞도록 분쇄한 후, 사과하여서 제조예 1 내지 33으로 하였다. 다만, 적절한 크기로 상업적으로 공급이 가능한 경우에는 추가로 분쇄공정을 거치지 않고 사용이 가능하다. 하기 표1에 각 제조예에서 제조된 속용담체의 D50 값(단위  $\mu\text{m}$ )을 나타냈다.
- [84] 표 1

[Table 1]

제조예	성분	D50
제조예 1	자일리톨	63.4
제조예 2	자일리톨	150.6
제조예 3	자일리톨	370.6
제조예 4	소르비톨	96.1
제조예 5	소르비톨	254.2
제조예 6	소르비톨	751.6
제조예 7	말티톨	25.4
제조예 8	말티톨	108.1
제조예 9	말티톨	235.2
제조예 10	만니톨	40.0
제조예 11	만니톨	141.5
제조예 12	만니톨	381.1
제조예 13	이소말트	47.4
제조예 14	이소말트	222.3
제조예 15	이소말트	390.2
제조예 16	이노시톨	49.2
제조예 17	이노시톨	86.8
제조예 18	이노시톨	273.7
제조예 19	유당	30.7
제조예 20	유당	112.0
제조예 21	유당	192.2
제조예 22	정제백당	56.9
제조예 23	정제백당	319.7
제조예 24	정제백당	413.9
제조예 25	결정과당	144.0
제조예 26	결정과당	312.9
제조예 27	결정과당	468.9
제조예 28	트레할로스	129.7
제조예 29	트레할로스	326.8

제조예 30	트레할로스	512.0
제조예 31	에리스리톨	85.3
제조예 32	에리스리톨	447.8
제조예 33	에리스리톨	648.3

[85] 시험예 1

[86] 제조예 1 내지 33에서 제조된 속용담체의 순간용해도를 구하기 위해서, 각 샘플을 20.0g을 칭량접시(weighing dish)에 담아서 37±0.5°C에서 패들 속도를 50rpm으로 하여 정제수 250ml에 천천히 투입한 후, 1분, 3분, 5분, 10분, 15분에서의 용해도를 하기 표 2와 같은 조건으로 실시하고 표 3에 나타난 방법으로 분석하였다. 각 용출시간별 용해도를 표 4에 나타냈다.

[87] 표 2

[Table 2]

항목	조건
검체량 (g)	20
용출시험법	대한약전 용출시험법 중 제2법
용출액양(mL)	250 mL
용출액 온도 (°C)	37 ± 0.5 °C
패들속도 (rpm)	50
검체 채취시간	1, 3, 5, 10, 15분
검체 채취량 (mL)	각 1.5 (채취후 여과)

[88] 표 3

[Table 3]

항목	조건	
검액 조제	검체물 각각 0.3 mL 씩 취하여 정제수를 넣어 25 mL로 희석하여 여과한 후 검액으로 한다.	
표준액 조제	각각 표준품 24mg을 정밀하게 취하여 정제수를 넣고 25 mL로 하여 표준액으로 한다.	
HPLC 조건	검출기	ELSD (온도 : 80°C, Gas : N <sub>2</sub> 1.5mL/min)
	이동상	30 % 아세토니트릴
	이동상속도	1 mL/min
	컬럼	Prevail Carbohydrate ES, 250 X 4.6 mm)
	컬럼온도	40 °C
	주입량	10 µL

[89] 표 4

[Table 4]

제조예	1분	3분	5분
제조예 1	67	77	77
제조예 2	51	70	74
제조예 3	22	34	44
제조예 4	73	72	76
제조예 5	54	75	77
제조예 6	34	54	66
제조예 7	49	57	61
제조예 8	47	61	72
제조예 9	28	41	50
제조예 10	64	71	73
제조예 11	74	77	76
제조예 12	33	45	49
제조예 13	58	66	71
제조예 14	56	74	79
제조예 15	36	46	48
제조예 16	58	74	80
제조예 17	40	54	73
제조예 18	23	47	52
제조예 19	40	74	76
제조예 20	36	42	51
제조예 21	29	37	45
제조예 22	44	52	60
제조예 23	24	36	46
제조예 24	23	35	45
제조예 25	47	61	71
제조예 26	35	44	52
제조예 27	21	32	40
제조예 28	57	66	72
제조예 29	37	49	58



제조예 30	15	29	39
제조예 31	44	53	58
제조예 32	13	34	51
제조예 33	10	22	41

[90] 표 4에 나타난 1분, 3분, 5분에서의 용해7도를 그래프에 플롯한 후, 최소자승법에 따라 선형회귀곡선을 구하고, 각각의 y절편값을 순간용해도로 정의하였다. 각각의 제조예에 대한 순간용해도 및 5분용해도를 하기 표 5에 나타냈다. 또한, 표 5에는 본 발명의 속용담체조건인 순간용해도 30mg/ml이상, 5분용해도 50mg/ml이상을 만족하는지의 여부를 함께 표시했다.

[91] 표 5

[Table 5]

제조예	순간용해도	5분용해도	본 발명의 조건의 충족여부
제조예 1	66.2	77	○
제조예 2	47.8	74	○
제조예 3	16.8	44	X
제조예 4	71.4	76	○
제조예 5	51.4	77	○
제조예 6	27.3	66	X
제조예 7	46.7	61	○
제조예 8	41.3	72	○
제조예 9	23.2	50	X
제조예 10	62.5	73	○
제조예 11	74.2	76	X (순간용해도가 최대용해도의 90%를 초과)
제조예 12	30.3	49	X
제조예 13	55.3	71	○
제조예 14	52.4	79	○
제조예 15	34.3	48	X
제조예 16	54.2	80	○
제조예 17	30.9	73	○
제조예 18	18.9	52	X
제조예 19	36.3	76	○
제조예 20	31.8	51	○
제조예 21	25.0	45	X

[92]

제조예 22	40.0	60	○
제조예 23	18.8	46	x
제조예 24	17.8	45	x
제조예 25	41.7	71	○
제조예 26	30.9	52	○
제조예 27	16.8	40	x
제조예 28	53.8	72	○
제조예 29	32.3	58	○
제조예 30	9.7	39	x
제조예 31	41.2	58	○
제조예 32	4.2	51	x
제조예 33	1.1	41	x

[93] 실시예 1

[94] 하기 표 6과 같이, 히프로멜로스과 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여서, 유동층과립기(Fluid Bed Granulator, Glatt, Germany)를 사용하여 실테나필 유리염기와 제조예 2의 혼합물에 분사하여 과립을 얻었다. 제조된 과립에 수크랄로스과 페퍼민트향을 혼합하여 최종과립을 제조하였다.

[95] 표 6

[Table 6]

구성성분		함량(mg/제제)
주성분	실테나필 유리염기	50.0
속용담체	제조예 2	390.3
결합제	히프로멜로스	5.0
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3
용제	정제수	87.5
감미제	수크랄로스	2.3
착향제	페퍼민트향	1.1
전제량		450

[96] 비교예 1

[97] 하기 표 7과 같이, 실테나필 유리염기, 옥수수전분, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 루디플래쉬, 프로솔브, 구연산수화물을 26호체 (600 μm)로 사과하여 혼합한 후, 콜로이드성이산화규소와 스테아릴푸마르산나트륨을 30호체 (500 μm)로 사과한 후, 상기 혼합물과 혼합하여 최종 혼합물을 제조하였다. 제조된 최종혼합물을 단발타정기 (XENA-I, RAON, KOREA)를 사용하여 타정하였다.

[98] 표 7

[Table 7]

구성성분		함량(mg/제제)
주성분	실테나필 유리염기	50.0
부형제	옥수수전분	31.5
붕해제	크로스포비돈	40.0
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2.3
부형제	루디플래쉬 <sup>1</sup>	73.7
유동화제	프로솔브 <sup>2</sup>	25.5
감미제	구연산수화물	4.0
유동화제	폴로이드성미산화규소	1.5
활택제	스테아릴푸마르산나트륨	6.5
전체량		235

\* 1 루디플래쉬(Ludiflash), BASF, Germany

\* 2 프로솔브(Prosolv), JRS, Germany

[99] 비교예 2

[100] 하기 표 8와 같이, 실테나필 유리염기 대신 구연산실테나필을 사용한 것을 제외하고는 비교예 1와 동일한 제조방법으로 제조하였다.

[101] 표 8

[Table 8]

구성성분		함량(mg/제제)
주성분	구연산실테나필 (실테나필 50mg에당량)	70.23
부형제	옥수수전분	31.5
붕해제	크로스포비돈	40.0
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2.27
부형제	루디플래쉬	53.5
유동화제	프로솔브	25.5
감미제	구연산수화물	4.0
유동화제	폴로이드성미산화규소	1.5
활택제	스테아릴푸마르산나트륨	6.5
전체량		235

[102] 실시예 2 내지 34

[103] 하기 표 9 내지 12 같이 히프로멜로스과 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여서, 유동층과립기 (Fluid Bed Granulator, Glatt, Germany)를 사용하여 프란루카스트 하이드레이트와 제조예 1 내지 33의 혼합물에 각각 분사하여 과립을 얻었다. 제조된 과립에 수크랄로스과 페퍼민트향을 혼합하여 최종 과립을 제조하였다.

[104] 표 9

[Table 9]

구성성분		함량(mg/제제)								
		실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10
주성분	프렌루카스트 하이드레이트	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
속용 담체	제조예 1	390.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 2	-	390.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 3	-	-	390.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 4	-	-	-	390.3	-	-	-	-	-
	제조예 5	-	-	-	-	390.3	-	-	-	-
	제조예 6	-	-	-	-	-	390.3	-	-	-
	제조예 7	-	-	-	-	-	-	390.3	-	-
	제조예 8	-	-	-	-	-	-	-	390.3	-
	제조예 9	-	-	-	-	-	-	-	-	390.3
결합제	히프로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	
전채량		450	450	450	450	450	450	450	450	

[105] 표 10

[Table 10]

구성성분		함량(mg/제제)								
		실시예 11	실시예 12	실시예 13	실시예 14	실시예 15	실시예 16	실시예 17	실시예 18	실시예 19
추성분	프롤루카스토 하이드레이트	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
속용 담체	제조예 10	390.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 11	-	390.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 12	-	-	390.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 13	-	-	-	390.3	-	-	-	-	-
	제조예 14	-	-	-	-	390.3	-	-	-	-
	제조예 15	-	-	-	-	-	390.3	-	-	-
	제조예 16	-	-	-	-	-	-	390.3	-	-
	제조예 17	-	-	-	-	-	-	-	390.3	-
	제조예 18	-	-	-	-	-	-	-	-	390.3
결합제	히프로말로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
착함제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	
전제량		450	450	450	450	450	450	450	450	

[106] 표 11

[Table 11]

구성성분		함량(mg/제제)								
		실시에 20	실시에 21	실시에 22	실시에 23	실시에 24	실시에 25	실시에 26	실시에 27	실시에 28
주성분	프렌루카스토 하이드레이트	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
속용 담체	제조예 19	390.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 20	-	390.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 21	-	-	390.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 22	-	-	-	390.3	-	-	-	-	-
	제조예 23	-	-	-	-	390.3	-	-	-	-
	제조예 24	-	-	-	-	-	390.3	-	-	-
	제조예 25	-	-	-	-	-	-	390.3	-	-
	제조예 26	-	-	-	-	-	-	-	390.3	-
	제조예 27	-	-	-	-	-	-	-	-	390.3
결합제	히프로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
결합제	폴리비닐피롤 리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	
전체량		450	450	450	450	450	450	450	450	

[107] 표 12

[Table 12]

구성성분		함량(mg/제제)					
		실시에 29	실시에 30	실시에 31	실시에 32	실시에 33	실시에 34
주성분	프렌루카스토 하이드레이트	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
속용 담체	제조예 28	390.3	-	-	-	-	-
	제조예 29	-	390.3	-	-	-	-
	제조예 30	-	-	390.3	-	-	-
	제조예 31	-	-	-	390.3	-	-
	제조예 32	-	-	-	-	390.3	-
	제조예 33	-	-	-	-	-	390.3
결합제	히프로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
결합제	폴리비닐피롤 리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
전체량		450	450	450	450	450	450

[108] 실시예 35 내지 67

[109] 하기 표 13 내지 16과 같이, 히프로멜로스(HPMC)와 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 정제수에 녹여서, 유동층과립기 (Fluid Bed Granulator, Glatt, Germany)를 사용하여 염산슈도에페드린과 제조예 1 내지 33의 혼합물에 각각 분사하여 과립을 얻었다. 제조된 과립에 수크랄로스(Sucralose)와 페퍼민트향(Mentha)을 혼합하여 최종 과립을 제조하였다.

[110] 표 13

[Table 13]

구성성분		함량(mg/제제)								
		실시예 35	실시예 36	실시예 37	실시예 38	실시예 39	실시예 40	실시예 41	실시예 42	실시예 43
주성분	염산슈도에페드린	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
속용 담체	제조예 1	380.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 2	-	380.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 3	-	-	380.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 4	-	-	-	380.3	-	-	-	-	-
	제조예 5	-	-	-	-	380.3	-	-	-	-
	제조예 6	-	-	-	-	-	380.3	-	-	-
	제조예 7	-	-	-	-	-	-	380.3	-	-
	제조예 8	-	-	-	-	-	-	-	380.3	-
	제조예 9	-	-	-	-	-	-	-	-	380.3
결합제	히프로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	
전제량		450	450	450	450	450	450	450	450	

[111] 표 14

[Table 14]

구성성분		허용량(mg/제제)								
		실시예 44	실시예 45	실시예 46	실시예 47	실시예 48	실시예 49	실시예 50	실시예 51	실시예 52
추성분	염산슈도메페 드린	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
속용 담체	제조예 10	380.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 11	-	380.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 12	-	-	380.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 13	-	-	-	380.3	-	-	-	-	-
	제조예 14	-	-	-	-	380.3	-	-	-	-
	제조예 15	-	-	-	-	-	380.3	-	-	-
	제조예 16	-	-	-	-	-	-	380.3	-	-
	제조예 17	-	-	-	-	-	-	-	380.3	-
	제조예 18	-	-	-	-	-	-	-	-	380.3
결합제	히프로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
결합제	폴리비닐피롤 라론	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	
전체량		450	450	450	450	450	450	450	450	

[112] 표 15



[Table 15]

구성성분		함량(mg/제제)								
		실시에 53	실시에 54	실시에 55	실시에 56	실시에 57	실시에 58	실시에 59	실시에 60	실시에 61
주성분	염산슈도에페드린	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
속용 담체	제조예 19	380.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 20	-	380.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 21	-	-	380.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 22	-	-	-	380.3	-	-	-	-	-
	제조예 23	-	-	-	-	380.3	-	-	-	-
	제조예 24	-	-	-	-	-	380.3	-	-	-
	제조예 25	-	-	-	-	-	-	380.3	-	-
	제조예 26	-	-	-	-	-	-	-	380.3	-
	제조예 27	-	-	-	-	-	-	-	-	380.3
결합제	히드로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	
전체량		450	450	450	450	450	450	450	450	

[113] 표 16

[Table 16]

구성성분		함량(mg/제제)					
		실시에 62	실시에 63	실시에 64	실시에 65	실시에 66	실시에 67
주성분	염산슈도에페드린	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
속용 담체	제조예 28	380.3	-	-	-	-	-
	제조예 29	-	380.3	-	-	-	-
	제조예 30	-	-	380.3	-	-	-
	제조예 31	-	-	-	380.3	-	-
	제조예 32	-	-	-	-	380.3	-
	제조예 33	-	-	-	-	-	380.3
결합제	히드로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
전체량		450	450	450	450	450	450

[114] 실시예 68 내지 100

[115] 하기 표 17 내지 20과 같이 히프로멜로스과 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여서, 유동층과립기 (Fluid Bed Granulator, Glatt, Germany)를 사용하여 타달라필과 제조예 1 내지 33의 혼합물에 각각 분사하여 과립을 얻었다. 제조된 과립에 수크랄로스과 페퍼민트향을 혼합하여 최종 과립을 제조하였다.

[116] 표 17

[Table 17]

구성성분		첨량(mg/제제)								
		실시예 68	실시예 69	실시예 70	실시예 71	실시예 72	실시예 73	실시예 74	실시예 75	실시예 76
주성분	타달라필	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
속용 담체	제조예 1	430.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 2	-	430.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 3	-	-	430.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 4	-	-	-	430.3	-	-	-	-	-
	제조예 5	-	-	-	-	430.3	-	-	-	-
	제조예 6	-	-	-	-	-	430.3	-	-	-
	제조예 7	-	-	-	-	-	-	430.3	-	-
	제조예 8	-	-	-	-	-	-	-	430.3	-
	제조예 9	-	-	-	-	-	-	-	-	430.3
결합제	히프로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
강화제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	
전체량		450	450	450	450	450	450	450	450	

[117] 표 18

[Table 18]

구성성분		함량(mg/제제)								
		실시예 77	실시예 78	실시예 79	실시예 80	실시예 81	실시예 82	실시예 83	실시예 84	실시예 85
주성분	타달라필	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
속용 담체	제조예 10	430.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 11	-	430.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 12	-	-	430.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 13	-	-	-	430.3	-	-	-	-	-
	제조예 14	-	-	-	-	430.3	-	-	-	-
	제조예 15	-	-	-	-	-	430.3	-	-	-
	제조예 16	-	-	-	-	-	-	430.3	-	-
	제조예 17	-	-	-	-	-	-	-	430.3	-
	제조예 18	-	-	-	-	-	-	-	-	430.3
결합제	히프로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	
전체량		450	450	450	450	450	450	450	450	

[118] 표 19

[Table 19]

구성성분		함량(mg/제제)								
		실시예 86	실시예 87	실시예 88	실시예 89	실시예 90	실시예 91	실시예 92	실시예 93	실시예 94
주성분	타달라필	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
속용 담체	제조예 19	430.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 20	-	430.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 21	-	-	430.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 22	-	-	-	430.3	-	-	-	-	-
	제조예 23	-	-	-	-	430.3	-	-	-	-
	제조예 24	-	-	-	-	-	430.3	-	-	-
	제조예 25	-	-	-	-	-	-	430.3	-	-
	제조예 26	-	-	-	-	-	-	-	430.3	-
	제조예 27	-	-	-	-	-	-	-	-	430.3
결합제	히프로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	

[119] 표 20

[Table 20]

구성성분		함량(mg/재제)					
		실시에 95	실시에 96	실시에 97	실시에 98	실시에 99	실시에 100
주성분	타달라필	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
속용 담체	제조예 28	430.3	-	-	-	-	-
	제조예 29	-	430.3	-	-	-	-
	제조예 30	-	-	430.3	-	-	-
	제조예 31	-	-	-	430.3	-	-
	제조예 32	-	-	-	-	430.3	-
	제조예 33	-	-	-	-	-	430.3
결합제	히프로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
전체량		450	450	450	450	450	450

[120] 실시예 101 내지 108

[121] 하기 표 21과 같이 히프로멜로스와 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여서, 유동층과립기 (Fluid Bed Granulator, Glatt, Germany)를 사용하여 염산라니티딘과 제조예 1, 9, 12, 13, 15, 22, 25, 27의 혼합물에 각각 분사하여 과립을 얻었다. 제조된 과립에 수크랄로스와 페퍼민트향을 혼합하여 최종 과립을 제조하였다.

[122] 표 21

[Table 21]

구성성분		함량(mg/제제)							
		실시에 101	실시에 102	실시에 103	실시에 104	실시에 105	실시에 106	실시에 107	실시에 108
주성분	염산라니티딘	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
속용 담체	제조예 1	356.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 9	-	356.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 12	-	-	356.3	-	-	-	-	-
	제조예 13	-	-	-	356.3	-	-	-	-
	제조예 15	-	-	-	-	356.3	-	-	-
	제조예 22	-	-	-	-	-	356.3	-	-
	제조예 25	-	-	-	-	-	-	356.3	-
	제조예 27	-	-	-	-	-	-	-	356.3
결합제	히프로멜로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
착향제	페퍼민트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	
전제량		450	450	450	450	450	450	450	

[123] 실시예 109 내지 117

[124] 하기 표 22와 같이 히프로멜로스와 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여서, 유동층과립기 (Fluid Bed Granulator, Glatt, Germany)를 사용하여 염산레보세티리진과 제조예 4, 7, 10, 18, 19, 23, 28, 31, 32의 혼합물에 각각 분사하여 과립을 얻었다. 제조된 과립에 수크랄로스와 페퍼민트향을 혼합하여 최종 과립을 제조하였다.

[125] 표 22

[Table 22]

구성성분		함량(mg/제제)								
		실시에 109	실시에 110	실시에 111	실시에 112	실시에 113	실시에 114	실시에 115	실시에 116	실시에 117
추성분	염산레보세티리진	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
속용 담제	제조예 4	435.3	-	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 7	-	435.3	-	-	-	-	-	-	-
	제조예 10	-	-	435.3	-	-	-	-	-	-
	제조예 18	-	-	-	435.3	-	-	-	-	-
	제조예 19	-	-	-	-	435.3	-	-	-	-
	제조예 23	-	-	-	-	-	435.3	-	-	-
	제조예 28	-	-	-	-	-	-	435.3	-	-
	제조예 31	-	-	-	-	-	-	-	435.3	-
	제조예 32	-	-	-	-	-	-	-	-	435.3
결합제	히프록셀로스	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
결합제	폴리비닐피롤리돈	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	
용제	정제수	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	87.5	
감미제	수크랄로스	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	
착향제	페퍼망트향	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	
전체량		450	450	450	450	450	450	450	450	

[126] 시험예 2

[127] 상기 실시예 1, 비교예 1 및 비교예 2를 가지고 건강한 성인 6명을 대상으로 구강내 용해속도, 이물감, 쓴맛, 잔류감에 대한 관능시험을 실시하였다. 그 결과를 하기 표 23(당 및 당 알코올류 관능시험 평가기준)의 평가기준에 따라 평가하여 하기 표 24(실시예 별 관능시험 결과) 및 표 25(피험자 개별 관능시험결과)에 나타내었다.

[128] 표 23

[Table 23]

	용해속도	이물감	쓴맛	잔류감	
0점	구강내 투 입시간부터 완전히 용해되는 시간까지 초시계를 사용하여 측정한다	이물감이 전혀 없다.	쓴맛이 전혀 없다	A	잔류감이 없다.
1점		이물감이 거의 없다	쓴맛이 거의 없다		
2점		이물감이 조금 있다	쓴맛이 조금 있다.	B	잔류감이 있다.
3점		이물감이 있다.	쓴맛이 있다.		
4점		이물감이 있고, 거부감이 있다.	쓴맛이 있고, 거부감이 있다.	C	잔류감이 심하다
5점	이물감이 매우 심하고, 거부감이 많다.	쓴맛이 매우 심하다			

[129] 표 24

[Table 24]

	실사예 1	비교예 1	비교예 2
용해속도 (초)	10.7	47.3	43.7
이물감	0.2	1.8	1.8
쓴맛	0.3	2.3	4.8
잔류감	A	B	C

[130] 표 25

[Table 25]

	피험자 1			피험자 2			피험자 3			피험자 4			피험자 5			피험자 6		
	실시예 1	비교예 1	비교예 2	실시예 1	비교예 1	비교예 2	실시예 1	비교예 1	비교예 2	실시예 1	비교예 1	비교예 2	실시예 1	비교예 1	비교예 2	실시예 1	비교예 1	비교예 2
용해속도 (초)	11	35	40	12	69	49	12	40	40	10	35	44	9	70	55	10	41	34
이물감	0	2	2	0	1	1	1	2	2	0	1	1	0	2	2	0	3	3
쓴맛	0	3	5	0	1	5	1	2	4	0	3	5	1	2	5	0	3	5
잔류감	A	B	C	A	C	C	A	B	C	A	C	C	A	C	C	A	B	C

[131] 시험예 3

[132] 상기 제조예 1 내지 33을 가지고 건강한 성인 6명을 대상으로 구강내 용해속도, 이물감 및 잔류감에 대한 관능시험을 실시하였다. 그 결과를 하기 표 26의 평가기준에 따라 하기 표 27 내지 29에 나타내었다.

[133] 표 26

[Table 26]

	용해속도	이물감	잔류감
0점	구강내 투입 시간부터 완전히 용해되는 시간까지 초시계를 사용하여 측정한다	이물감이 전혀 없다.	A 잔류감이 없다.
1점		이물감이 거의 없다.	
2점		이물감이 조금 있다.	B 잔류감이 있다.
3점		이물감이 있으나, 거부감이 거의 없다.	
4점		이물감이 있고, 거부감이 있다.	
5점	이물감이 매우 심하고, 거부감이 많다.	C 잔류감이 심하다	

[134] 표 27

[Table 27]

	제조예 1	제조예 2	제조예 3	제조예 4	제조예 5	제조예 6	제조예 7	제조예 8	제조예 9	제조예 10	제조예 11
용해시간 (초)	4.8	7.2	14.7	8.0	8.0	17.3	13.0	16.3	22.8	9.0	15.0
이물감	0.2	1.2	3.5	0.8	1.8	4.5	1.2	2.0	4.2	0.3	4.0
잔류감	A	A	B	A	A	B	A	A	B	A	B

[135] 표 28

[Table 28]

	제조예 12	제조예 13	제조예 14	제조예 15	제조예 16	제조예 17	제조예 18	제조예 19	제조예 20	제조예 21	제조예 22
용해시간 (초)	19.7	5.7	11.2	12.3	8.5	14.7	26.0	9.0	12.0	14.0	5.8
어울감	2.5	0.3	1.8	2.6	1.0	1.7	4.3	0.3	0.7	3.2	0.2
잔류감	C	A	A	C	A	A	B	A	A	B	A

[136] 표 29

[Table 29]

	제조예 23	제조예 24	제조예 25	제조예 26	제조예 27	제조예 28	제조예 29	제조예 30	제조예 31	제조예 32	제조예 33
용해시간 (초)	9.3	13.2	4.7	7.5	9.8	6.3	12.3	14.7	6.7	11.2	17.7
어울감	3.3	3.7	0.0	1.2	3.2	0.7	1.8	3.2	0.5	3.3	3.7
잔류감	B	B	A	A	B	A	A	B	A	B	B

[137] 표 30

[Table 30]

	용해속도	어울감	잔류감
0점	구강내 투입시간 부터 완전히 용해되는 시간까지 조서캐플 사용 하여 측정한다	어울감이 전혀 없다.	A 잔류감이 없다
1점		어울감이 거의 없다.	
2점		어울감이 조금 있다.	B 잔류감이 있다
3점		어울감이 있다.	
4점		어울감이 있고, 거부감이 있다.	C 잔류감이 심하다
5점	어울감이 매우 심하고, 거부감이 많다.		

[138] 표 31



[Table 31]

실시예	구강내 용해시간(초)	이물감	잔류감
실시예 2	4.7	0.2	A
실시예 3	7.2	1.3	A
실시예 4	15.0	3.5	B
실시예 5	8.2	1.0	A
실시예 6	8.2	1.8	A
실시예 7	17.7	4.7	B
실시예 8	13.3	1.3	A
실시예 9	16.3	1.8	A
실시예 10	23.0	4.5	B
실시예 11	9.3	0.3	A
실시예 12	15.7	4.0	B
실시예 13	19.8	2.5	C
실시예 14	6.0	0.5	A
실시예 15	11.7	1.8	A
실시예 16	13.7	2.6	C
실시예 17	10.0	1.2	A
실시예 18	15.8	1.7	A
실시예 19	27.3	4.5	B
실시예 20	9.0	0.3	A
실시예 21	12.8	0.8	A
실시예 22	15.5	3.2	B
실시예 23	6.8	0.2	A
실시예 24	9.5	3.2	B
실시예 25	14.7	4.0	B
실시예 26	6.0	0.2	A
실시예 27	8.0	1.2	A
실시예 28	11.2	3.2	B
실시예 29	7.5	1.0	A

실시예 30	12.7	2.0	A
실시예 31	15.3	3.3	B
실시예 32	6.8	0.5	A
실시예 33	11.2	3.3	B
실시예 34	18.7	3.9	B
실시예 35	5.0	0.7	A
실시예 36	7.7	1.5	A
실시예 37	14.8	3.8	B
실시예 38	8.2	1.0	A
실시예 39	8.5	1.8	A
실시예 40	17.5	4.8	B
실시예 41	13.5	1.3	A
실시예 42	16.8	2.0	A
실시예 43	23.2	4.2	B
실시예 44	9.5	0.3	A
실시예 45	15.3	3.9	B
실시예 46	20.0	2.6	C
실시예 47	6.2	0.7	A
실시예 48	11.7	1.8	A
실시예 49	12.5	2.7	C
실시예 50	8.8	1.0	A
실시예 51	15.2	1.8	A
실시예 52	26.2	4.5	B
실시예 53	9.3	0.5	A
실시예 54	12.5	0.8	A
실시예 55	14.5	3.3	B
실시예 56	6.3	0.5	A
실시예 57	9.7	3.2	B
실시예 58	13.3	3.8	B
실시예 59	5.2	0.0	A
실시예 60	7.7	1.3	A

실시예 61	10.0	3.2	B
실시예 62	6.5	1.0	A
실시예 63	12.8	1.8	A
실시예 64	15.0	3.3	B
실시예 65	6.8	0.5	A
실시예 66	11.7	3.5	B
실시예 67	18.2	3.8	B
실시예 68	5.0	0.3	A
실시예 69	7.7	1.2	A
실시예 70	15.0	4.0	B
실시예 71	8.3	1.0	A
실시예 72	8.5	1.8	A
실시예 73	17.7	4.5	B
실시예 74	13.3	1.2	A
실시예 75	16.5	1.8	A
실시예 76	23.0	4.3	B
실시예 77	9.2	0.8	A
실시예 78	15.2	4.1	B
실시예 79	20.2	2.6	C
실시예 80	6.0	0.5	A
실시예 81	11.3	2.0	A
실시예 82	12.5	2.7	C
실시예 83	9.0	1.2	A
실시예 84	15.2	1.7	A
실시예 85	26.5	4.7	B
실시예 86	9.5	0.5	A
실시예 87	12.5	1.2	A
실시예 88	14.3	3.2	B
실시예 89	6.3	0.5	A
실시예 90	9.5	3.4	B
실시예 91	13.7	4.0	B

실시예 92	4.8	0.2	A
실시예 93	7.8	1.3	A
실시예 94	10.3	3.5	B
실시예 95	6.8	0.8	A
실시예 96	12.8	2.0	A
실시예 97	14.8	3.5	B
실시예 98	6.8	0.7	A
실시예 99	11.7	3.5	B
실시예 100	18.0	3.8	B
실시예 101	5.0	0.5	A
실시예 102	23.0	4.5	B
실시예 103	20.2	2.9	C
실시예 104	6.2	0.3	A
실시예 105	12.8	2.8	C
실시예 106	6.2	0.7	A
실시예 107	4.8	0.5	A
실시예 108	10.3	3.2	B
실시예 109	8.2	1.3	A
실시예 110	13.2	1.5	A
실시예 111	9.2	0.3	A
실시예 112	26.3	4.3	B
실시예 113	9.5	0.5	A
실시예 114	9.8	3.2	B
실시예 115	6.5	1.2	A
실시예 116	7.2	0.8	A
실시예 117	11.3	3.8	B

[139] 이상으로부터 본 발명의 순간용해도, 5분용해도 및 순간용해도와 최대용해도와의 관계조건 중 어느 하나를 만족하지 못하는 속용담체를 사용하여 과립제형을 구성한 경우, 이물감 및 잔류감이 커서 본 발명의 효과를 달성치 못함을 알 수 있다.

#### 산업상 이용가능성

- [140] 본 발명의 속용성 과립제형은 이물감, 잔류감 및 청량감이 우수한 과립제형으로서, 구강내에서 신속하게 용해되며, 이물감 및 잔류감이 없으며, 청량감을 부여하는 신규한 제형이다. 특히, 본 발명의 제형은 유효성분의 종류와 관계없이 발명의 효과를 달성할 수 있으므로, 다양한 유효성분에 적용가능하다. 또한, 제조공정이 비교적 단순하므로 저렴한 비용으로 높은 효율의 공정을 구성할 수 있다.

## 청구범위

- [청구항 1] 당 및 당 알코올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 속용담체 및 유효성분을 조립하여 얻어지며, 경구투여시 구강내에서 신속하게 용해되는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 과립제형은 구강내에서 20초 이내에 용해되는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 3] 제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 당 및 당 알코올은 자일리톨, 만니톨, 이소말트, 소르비톨, 말티톨, 정제백당, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 결정과당, 트레할로스, 리비톨, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토트리톨 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 4] 제 3항에 있어서, 상기 속용담체와 상기 유효성분은 각각 총 제형중량의 40중량%~99.995중량% 및 0.005중량%~60중량%의 양으로 함유되는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 5] 제 4항에 있어서, 상기 제형은 최종 투여제형으로서, 물 없이 복용하는 때에도 이물감 및 잔류감이 없는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 6] 제 5항에 따른 속용성 과립제형의 1회 복용량을 포장용기에 담아 1회 투여용 의약품으로 구성한 것을 특징으로 하는 의약품.
- [청구항 7] 유효성분 및 구강내에서 신속하게 용해되는 속용담체를 조립하여 얻어지는 과립제형으로서, 경구투여시 구강내에서 20초 이내에 용해되는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 8] 제 7항에 있어서, 상기 과립제형은 물 없이 복용하여도 이물감과 잔류감이 없는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 9] 제 8항에 있어서, 상기 속용담체는 하기 조건 (1), (2) 및 (3)을 만족하는 속용담체인 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.  
 (1) 순간용해도가 30mg/ml 이상  
 (2) 5분용해도가 50mg/ml 이상  
 (3) 순간용해도가 최대용해도의 90% 이하
- [청구항 10] 제 9항에 있어서, 상기 속용담체는 당 또는 당 알코올인 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 11] 제 10항에 있어서, 상기 당 또는 당 알코올은 -4.0kcal/g 이하의 용해열을 갖는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 12] 제 10항에 있어서, 상기 당 및 당 알코올은 자일리톨, 만니톨, 이소말트, 소르비톨, 말티톨, 정제백당, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 결정과당, 트레할로스, 리비톨, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토트리톨 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터

- 선택되는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 13] 제 12항에 있어서, 상기 당 알코올은 자일리톨인 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 14] 제 13항에 있어서, 상기 과립제형은 물 없이 복용하여도 이물감과 잔류감이 없으며 청량감이 있는 것을 특징으로 하는 속용성 과립제형.
- [청구항 15] 제 9항에 따른 속용성 과립제형의 1회 복용량을 포장용기에 담아 1회 투여용 의약품으로 구성한 것을 특징으로 하는 의약품.
- [청구항 16] 경구투여시 구강내에서 신속하게 용해되는 과립제형을 제조하는 방법으로서 하기의 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 과립제형의 제조방법.
- (1) 당 및 당 알코올로부터 선택되는 속용담체와 유효성분을 혼합하는 단계;
  - (2) 정제수용매에 약제학적으로 허용되는 결합제를 용해시켜 결합액을 제조하는 단계;
  - (3) 단계 (1)의 혼합물에 단계 (2)의 결합액을 분사하여 과립을 형성하는 단계; 및
  - (4) 단계 (3)의 결과물에 약제학적으로 허용되는 첨가제를 혼합하여 최종 과립제형으로 하는 단계.
- [청구항 17] 경구투여시 구강내에서 신속하게 용해되는 과립제형을 제조하는 방법으로서 하기의 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 과립제형의 제조방법.
- (1) 용매에 약제학적으로 허용되는 결합제 및 유효성분을 용해시키거나 현탁시켜서 결합액을 제조하는 단계;
  - (2) 당 및 당 알코올로부터 선택되는 속용담체에 단계 (2)의 결합액을 분사하여 과립을 형성하는 단계; 및
  - (3) 단계 (2)의 결과물에 약제학적으로 허용되는 첨가제를 혼합하여 최종 과립제형으로 하는 단계.
- [청구항 18] 제 16항 또는 제 17항에 있어서, 상기 속용담체는 하기 조건 (1), (2) 및 (3)을 만족하는 속용담체인 것을 특징으로 하는 제조방법.
- (1) 순간용해도가 30mg/ml 이상
  - (2) 5분용해도가 50mg/ml 이상
  - (3) 순간용해도가 최대용해도의 90% 이하
- [청구항 19] 제 18항에 있어서, 상기 속용담체는 자일리톨, 만니톨, 이소말트, 소르비톨, 말티톨, 정제백당, 유당, 이노시톨, 에리스리톨, 결정과당, 트레할로스, 리비톨, 아라비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 말토트리톨 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

- [청구항 20] 제 19항에 있어서, 상기 속용담체는  $-4.0\text{kcal/g}$  이하의 용해열을 갖는 것을 특징으로 하는 제조방법.
- [청구항 21] 제 20항에 있어서, 상기 속용담체는 자일리톨인 것을 특징으로 하는 제조방법.
- [청구항 22] 하기 조건 (1), (2) 및 (3)을 만족하는 당 또는 당 알코올을 이용하여 조립하여 얻어지는 과립으로서 의약품 제조에 사용하는 것을 특징으로 하는 과립.
- (1) 순간용해도가  $30\text{mg/ml}$  이상
  - (2) 5분용해도가  $50\text{mg/ml}$  이상
  - (3) 순간용해도가 최대용해도의 90% 이하



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2013/000107**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/14(2006.01)i, A61K 47/36(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/16; A61P 29/00; A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 31/495; A61K 31/41; A61K 47/04; A61K 9/14; A61K 47/36; A61K 47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) &amp; Keywords: rapid dissolution granules, granule, xylitol, mannitol, solubility, granule manufacturing, spray

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-0554924 B1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 03 March 2006 See abstract; claim 1; example 1 and pages 24-27.	1-8,16,17
A		9-15,18-22
A	KR 10-2001-0014099 A (FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO.,LTD.) 26 February 2001 See abstract; pages 12, 13, claims 1, 3, 4, 9, 10.	1-22
A	KR 10-2008-0112320 A (LION CORPORATION) 24 December 2008 See abstract; paragraphs <93>-<104>; claims 1, 4-8.	1-22
A	KR 10-0367483 B1 (DONG-A SOCIO HOLDINGS CO.,LTD.) 26 March 2003 See abstract; pages 2, 3; claim 5; figure 1.	1-22
A	KR 10-2005-0044512 A (ETHYPHARM) 12 May 2005 See pages 1, 6; claims 1, 2, 15.	1-22

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 OCTOBER 2013 (16.10.2013)

Date of mailing of the international search report

16 OCTOBER 2013 (16.10.2013)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2013/000107**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date		
KR 10-0554924 B1	03/03/2006	AU 1999-37316 A1	06/12/1999		
		AU 1999-44815 A1	06/12/1999		
		CA 2323680 A1	25/11/1999		
		CA 2323680 C	22/05/2007		
		CA 2587022 A1	25/11/1999		
		CN 1195500 C	06/04/2005		
		CN 1311669 A	05/09/2001		
		EP 1121103 A2	08/08/2001		
		EP 1121103 B1	20/12/2006		
		EP 1736144 A2	27/12/2006		
		EP 1736144 A3	29/12/2010		
		EP 2263660 A2	22/12/2010		
		EP 2263660 A3	19/10/2011		
		JP 03746167 B2	15/02/2006		
		JP 2000-033119 A	02/02/2000		
		JP 2000-135285 A	16/05/2000		
		JP 2000-281564 A	10/10/2000		
		JP 2000-302681 A	31/10/2000		
		JP 4454791 B2	21/04/2010		
		KR 10-1032289 B1	06/05/2011		
		US 2002-0142034 A1	03/10/2002		
		US 2008-0292701 A1	27/11/2008		
		US 2011-0081412 A1	07/04/2011		
		US 6328994 B1	11/12/2001		
		US 7431942 B2	07/10/2008		
		US 7875292 B2	25/01/2011		
		WO 99-59544 A2	25/11/1999		
		WO 99-59656 A1	25/11/1999		
		KR 10-2001-0014099 A	26/02/2001	EP 1008353 A1	14/06/2000
				JP 4711470 B2	29/06/2011
				TW 499394 A	21/08/2002
				WO 99-55373 A1	04/11/1999
		KR 10-2008-0112320 A	24/12/2008	JP 04065902 B2	26/03/2008
US 2009-0155359 A1	18/06/2009				
WO 2007-126063 A1	08/11/2007				
KR 10-0367483 B1	26/03/2003	KR 10-1999-0051527 A	05/07/1999		
KR 10-2005-0044512 A	12/05/2005	CA 2466580 A1	22/05/2003		
		CA 2466580 C	07/06/2011		
		CN 101849917 A	06/10/2010		
		CN 1592622 A	09/03/2005		
		EP 1458387 A2	22/09/2004		
		EP 1458387 B1	09/08/2006		
		JP 2005-513008 A	12/05/2005		
		JP 2010-184938 A	26/08/2010		
		KR 10-2009-0117899 A	13/11/2009		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2013/000107**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		US 2003-0099700 A1	29/05/2003
		US 2005-0053654 A1	10/03/2005
		US 6723348 B2	20/04/2004
		WO 03-041683 A2	22/05/2003

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**

A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/14(2006.01)i, A61K 47/36(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/16; A61P 29/00; A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 31/495; A61K 31/41; A61K 47/04; A61K 9/14; A61K 47/36; A61K 47/30

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 속용성 과립제, 과립, 자일리톨, 만니톨, 용해도, 과립 제조, 분사

**C. 관련 문헌**

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-0554924 B1 (다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤) 2006.03.03 요약; 청구항 1; 실시예1 및 페이지 24-27 참조.	1-8, 16, 17
A		9-15, 18-22
A	KR 10-2001-0014099 A (후지카가쿠고교가부시키키가이샤) 2001.02.26 요약; 페이지 12, 13, 청구항 1, 3, 4, 9, 10 참조.	1-22
A	KR 10-2008-0112320 A (라이온 가부시키키가이샤) 2008.12.24 요약; 단락 <93>-<104>; 청구항 1, 4-8 참조.	1-22
A	KR 10-0367483 B1 (동아제약 주식회사) 2003.03.26 요약; 페이지 2, 3; 청구항 5; 도면 1 참조.	1-22
A	KR 10-2005-0044512 A (에띠팜) 2005.05.12 페이지 1, 6; 청구항 1, 2, 15 참조.	1-22

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

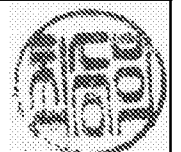
“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일  
2013년 10월 16일 (16.10.2013)

국제조사보고서 발송일  
2013년 10월 16일 (16.10.2013)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소  
대한민국 특허청  
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,  
4동 (둔산동, 정부대전청사)  
팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관  
최승희  
전화번호 +82-42-481-8740



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일		
KR 10-0554924 B1	2006/03/03	AU 1999-37316 A1	1999/12/06		
		AU 1999-44815 A1	1999/12/06		
		CA 2323680 A1	1999/11/25		
		CA 2323680 C	2007/05/22		
		CA 2587022 A1	1999/11/25		
		CN 1195500 C	2005/04/06		
		CN 1311669 A	2001/09/05		
		EP 1121103 A2	2001/08/08		
		EP 1121103 B1	2006/12/20		
		EP 1736144 A2	2006/12/27		
		EP 1736144 A3	2010/12/29		
		EP 2263660 A2	2010/12/22		
		EP 2263660 A3	2011/10/19		
		JP 03746167 B2	2006/02/15		
		JP 2000-033119 A	2000/02/02		
		JP 2000-135285 A	2000/05/16		
		JP 2000-281564 A	2000/10/10		
		JP 2000-302681 A	2000/10/31		
		JP 4454791 B2	2010/04/21		
		KR 10-1032289 B1	2011/05/06		
		US 2002-0142034 A1	2002/10/03		
		US 2008-0292701 A1	2008/11/27		
		US 2011-0081412 A1	2011/04/07		
		US 6328994 B1	2001/12/11		
		US 7431942 B2	2008/10/07		
		US 7875292 B2	2011/01/25		
		WO 99-59544 A2	1999/11/25		
		WO 99-59656 A1	1999/11/25		
		KR 10-2001-0014099 A	2001/02/26	EP 1008353 A1	2000/06/14
				JP 4711470 B2	2011/06/29
				TW 499394 A	2002/08/21
WO 99-55373 A1	1999/11/04				
KR 10-2008-0112320 A	2008/12/24	JP 04065902 B2	2008/03/26		
		US 2009-0155359 A1	2009/06/18		
		WO 2007-126063 A1	2007/11/08		
KR 10-0367483 B1	2003/03/26	KR 10-1999-0051527 A	1999/07/05		
KR 10-2005-0044512 A	2005/05/12	CA 2466580 A1	2003/05/22		
		CA 2466580 C	2011/06/07		
		CN 101849917 A	2010/10/06		
		CN 1592622 A	2005/03/09		
		EP 1458387 A2	2004/09/22		
		EP 1458387 B1	2006/08/09		
		JP 2005-513008 A	2005/05/12		
		JP 2010-184938 A	2010/08/26		
		KR 10-2009-0117899 A	2009/11/13		

국제조사보고서에서  
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

US 2003-0099700 A1	2003/05/29
US 2005-0053654 A1	2005/03/10
US 6723348 B2	2004/04/20
WO 03-041683 A2	2003/05/22