

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 9/28
A61K 9/20
A61K 9/22

(11) 공개번호 10-2005-0118775
(43) 공개일자 2005년12월20일

(21) 출원번호 10-2004-0043869
(22) 출원일자 2004년06월15일

(71) 출원인 주식회사 태평양
서울 용산구 한강로2가 181

(72) 발명자 이수정
경기도 용인시 기흥읍 상갈리 461 금화마을 대우현대아파트 109동 1104호
신광현
경기도 수원시 팔달구 인계동 선경아파트 2차 201동 903호
김정주
경기도 용인시 풍덕천1동 703 동보아파트 102동 601호

(74) 대리인 서종완

심사청구 : 있음

(54) 당류의 재결정화 및 약물과의 가교형성을 이용한 구강내속봉해정

요약

본 발명은

- (1) 생리활성물질을 포함하는 입자를, 결정성 당류(A)와 비결정성 당류(B)로 코팅하는 단계;
- (2) 당류로 제조된 과립 (이하, 당류 과립라 칭함)과, 상기 단계 1에서 제조된 코팅 입자를 혼합하는 단계;
- (3) 혼합물을 타정하는 단계; 및
- (4) 타정물을 숙성하는 단계

를 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 구강 내 속봉해정에 관한 것이다.

상세하게는, 본 발명은 생리활성물질을 포함하는 입자를 결정성 당류(A)와 비결정성 당류(B)의 혼합 혹은 각각으로 코팅하고 이것을 당류로 제조된 과립과 혼합하여 타정하고 숙성함으로써 초기 약한 정도로 타정된 정제가 숙성 후 다공성 구조에는 변함없이 높은 경도를 가지게 되는, 구강 내에서 신속히 봉해되는 정제에 관한 것이다.

색인어

속봉해정, 구강 내 봉해정, 당의 결정화

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 당류의 재결정화를 이용한 구강 내 속봉해정에 관한 것이다.

일반적인 정제나 캡셀 등의 제형은 물과 함께 삼켜 복용하도록 되어있는데 이렇게 삼켜서 복용하는데 불편함을 느끼는 환자들이 다수 존재한다. 소아, 노인, 연하 능력이 부족한 환자, 복용을 거부하는 정신질환자 등이 해당되며 활동 중인 환자의 경우에도 물을 찾지 않아도 되는 제형은 복용에 편리함을 줄 수 있다. 현재 노년층이 점차로 증가하고 있는 추세이므로 삼키지 않고 쉽게 복용할 수 있는 제형의 개발은 더욱 요구된다. 속봉해 제형은 이러한 문제를 해결해 줄 수 있는 방법 중 하나이다. 또한 빠르게 봉해되므로 생리활성물질의 흡수를 신속히 하고자 할 때나 생리활성물질을 구강과 식도에서 흡수시켜 생체이용률을 높이고자 할 경우에도 유용하게 사용될 수 있다.

속봉해 제형은 입 안에서 침에 의해 신속하게 봉해되어 생리활성물질 또는 생리활성물질을 함유한 입자가 방출되는 제형으로 보통 1분 이내에 봉해된다. 알피체러 (R. P. Scherer) 사에 의해 동결건조로 제조된 상품명 지디스 (Zydis)라는 기술이 처음으로 개발된 후로 "패스트-디솔빙 (fast-dissolving)"이라는 명칭으로 이 기술이 주목을 받기 시작했으며 지디스 기술이 적용된 제품이 출시(1996년)됨에 따라 기술 개발이 더욱 가속화되었다. 현재까지 개발된 속봉해정의 제조 방법은 주형법, 동결건조법, 승화법, 봉해제 첨가, 당의 재결정화법 등으로 분류할 수 있는데 한가지 혹은 여러 방법의 혼합이 사용되기도 한다.

본 발명은 이 방법들 중 당의 재결정화법을 이용하여 적절한 경도와 빠른 봉해 시간을 가지는 정제를 제조하였다. 당류는 쉽게 용해되고 단맛을 주므로 속봉해정에 매우 적합한 부형제로 사용되는데 여러 시도에서 당이 비결정 상태에서 결정상태로 바뀌면서 정제의 경도를 적절한 정도로 향상시킬 수 있음이 확인되었고 이를 이용한 기술들이 개발되었다. 푸이즈 테크 (Fuisz Tech.)사의 플래쉬 도스 (FlashDose)와 야마노우치 (Yamanouchi) 사의 상품명 와우탭 (WOWTab)이 여기에 해당하며 미국특허 제6,413,541호, 미국특허 제6,270,804호 등도 여기에 해당한다.

마사아키 스기모토 (Masaaki Sugimoto) 등 (Pharm. Dev. Tech, 6(4), 487-493, 2001)은 동결 건조한 수크로스 (sucrose)를 이용하여 정제를 제조하고 경도가 증가하는 것을 관찰하였으며 이 현상이 수크로스가 무정형에서 결정으로 바뀔으로써 나타나는 현상임을 디에스시 (DSC)와 엑스레이 (X-ray)로 확인하였다. 이 논문에서는 또한 정제의 봉해 시간은 수크로스의 결정상태와는 상관없이 정제의 다공성에만 관련이 있다는 것을 밝혔는데, 이로써 초기에 적절한 다공성을 가지도록 약한 힘으로 타정한 후 다공성 구조에는 변함없이 경도를 높이는 방법이 구강 내에서 빠르게 봉해되면서 적절한 경도를 가지는 정제를 제조하는 방법임을 알 수 있다.

당을 무정형 또는 비결정형으로 만드는 간단한 방법은 가온하여 녹인 후 급속히 냉각시키는 방법, 용매에 용해 시킨 후 용매를 제거하는 방법과 동결건조법 등인데, 푸이즈테크 사는 가열한 후 냉각시키는 방법과 비슷한 리퀴드플래쉬 (liquidflash) 공정을 고안하였고 미국특허 제5,720,974호, 미국특허 제 6,413,541호, 야마노우치 사 등은 용매에 당을 녹인 후 과립을 형성하고 용매를 제거하여 비결정형으로 만들었다.

푸이즈테크 사의 플래쉬도스는 수크로스, 솔비톨, 자일리톨 등의 당들을 리퀴드플래쉬 공정으로 솜사탕처럼 만든 후 구형 입자들로 만들고 이를 이용하여 타정한 기술로, 쉬어폼 매트릭스 (shearform matrix)를 만드는 기계, 처방, 표면처리방법 등을 모두 개발하여 특허화 하였다 (미국특허 제6,165,512호, 미국특허 제6,086,920호, 미국특허 제6,048,541호, 미국특허 제5,720,974호 등). 쉬어폼 매트릭스는 내부는 비결정질이고 외부는 일부 결정화가 진행된 상태로 이것으로 타정된 정제를 경화시킴으로써 비결정성 당이 결정으로 변하면서 다공성 구조는 변함이 없이 경도가 증가하게 되어 빨리 봉해 되면서 다루기도 쉬운 상태가 된다.

미국특허 제5,720,974호는 생리활성물질, 20-70 마이크로 크기의 수용성 탄수화물에 1-3%의 입자의 표면을 습윤할 정도의 물을 혼합하여 타정하고 건조한 방법으로 이렇게 할 경우 타정 공정에서 스틱킹 (sticking)이 일어나기 쉽다. 미국특

허 제6,413,541호는 0.4-2.5 g/mL 이상의 용해도를 갖는 당류와 수용성 결합제를 물 혹은 물/알코올 혼합액에 녹이고 하나 이상의 부형제에 혼합하여 과립을 제조하고 타정 한 후 경화 단계를 거쳐 제조하였는데, 여기에 생리활성물질을 포함하는 입자를 당류로 코팅하는 내용에 관한 언급은 없다.

야마노우치 사의 초기 특허는 성형성이 높은 당으로 성형성이 낮은 당을 과립화하여 타정하는 것이 내용이었고 (미국특허 제5,576,014호), 이후 이 발명의 작용기전을 바탕으로 생리활성물질, 당류 및 비결정성 당류를 포함하고 성형 후 가습 건조하여 제조하는 방법을 특허화 하였다 (대한민국 특허공개 제2001-0041894). 이 방법은 녹여 과립화 하는 과정으로 간단히 비결정성이 되는 당을 이용하여 과립을 만들고 이 과립을 타정한 후 가습과 건조 공정을 거쳐 비결정이 결정으로 되면서 초기에 낮은 정도로 타정한 정제가 경도가 높아지도록 한 것인데, 봉해 시간이 빠르고 경도가 높은 정제를 통상의 제제화 기기로 만들었다는 장점이 있다. 대한민국 특허공개 제2003-0036656은 서방성 미립자와 부형제와의 편석을 방지하기 위해 서방성 미립자와 당류를 조립하는 것을 내용으로 한다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 정제는 다루기 쉽게 적절히 높은 경도를 가지고 우수한 미감으로 구강 내에서 신속히 봉해되며 통상의 과립기와 정제기를 사용하여 제조할 수 있음은 물론이고 높은 생리활성물질 함량이 가능한 속봉해정 시스템이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은

- (1) 생리활성물질을 포함하는 입자를, 결정성 당류(A)와 비결정성 당류(B)로 코팅하는 단계;
- (2) 당류로 제조된 과립 (이하, 당류 과립라 칭함)과, 상기 단계 1에서 제조된 코팅 입자를 혼합하는 단계;
- (3) 혼합물을 타정하는 단계; 및
- (4) 타정물을 숙성하는 단계

를 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 구강 내 속봉해정에 관한 것이다.

상세하게는, 본 발명은 생리활성물질을 포함하는 입자를 결정성 당류(A)와 비결정성 당류(B)의 혼합 혹은 각각으로 코팅하고 이것을 당류로 제조된 과립과 혼합하여 타정하고 숙성함으로써 초기 약한 정도로 타정된 정제가 숙성 후 다공성 구조에는 변함없이 높은 경도를 가지게 되는, 구강 내에서 신속히 봉해되는 정제에 관한 것이다.

본 발명의 속봉해정은, 선행기술인 생리활성물질, 당류 및 비결정성 당류를 그냥 혼합하여 성형한 경우와 달리, 생리활성물질 입자와 당류 과립사이, 더욱 정확하게는 코팅된 결정성 당류(A)와 당류 과립사이에 비결정성 당류(B)에 의한 고체 가교가 형성되어 소량의 당류 함량으로도 효과적으로 신속한 봉해효과 뿐만아니라 적절한 수준의 강도를 얻을 수 있다. 따라서 제제 중 생리활성물질의 함량을 크게 높일 수 있어서 환자의 복약 순응도를 높일 수 있을 뿐만아니라 투여량이 많은 약물의 경우에도 적용할 수 있는 장점이 있다. 또한 속봉해정의 제조시 문제가 되었던 약한 강도를 본 발명에서는 쉽게 극복하였다. 본 발명의 정제는 구강 내에서 신속하게 봉해되며 다루기 쉽도록 높은 경도를 가지고 통상의 제제화 기기를 사용하여 제조할 수 있다.

쉽게 용해되고 단맛을 주므로 속봉해정에 매우 적합한 부형제로 사용될 수 있는 단당류, 이당류, 당알콜류 등을 포함하는 당류는 가열하여 액체 상태로 만든 후 냉각하거나 용매에 녹인 후 용매를 제거하거나 용매에 녹인 후 동결 건조하여 무정형 혹은 결정화가 덜 진행된 상태로 만들 수 있는데 이 상태는 경화 공정으로 안정한 결정상태로 변하게 된다.

본 발명에서는 당류를 용매에 녹인 후 분무하고 건조하여 무정형으로 만들고 정제로 성형 후 경화 시키는 방법으로 다시 결정화를 유도하는 방법을 사용하였다. 당류 중에서 결정화 속도가 지나치게 빠른 당류는 단순히 분무 건조하는 방법으로 무정형으로 만들기는 어려운데 만니톨, 에리스리톨 등이 여기에 해당하며 본 발명에서는 이들을 결정성 당류(A)로 나타내었다. 또한 자일리톨, 솔비톨, 수크로스, 말티톨, 이소말트, 락토스, 말토스, 글루코스, 락티톨, 트리할로스 등의 당류로 단독 혹은 혼합으로 사용되어 결정성 고체 가교를 형성하는 당류로 사용될 수 있음을 실험과정에서 확인하였고 이들을 비결정성 당류(B)로 나타내었다.

당의 재결정화를 이용한 속봉해정은 미감이 우수하고 구강 봉해 시간도 빠르며 적절한 경도를 가지는 정제를 만들 수 있는 방법이지만 생리활성물질의 종류와 함량에 따라 이러한 성질을 만족하는 것이 쉽지 않은 경우가 많다. 생리활성물질의 함량이 높을 경우에는 전체 정제에서 구강 내에서 용해됨으로써 정제가 빠르게 봉해 되도록 하는 당류의 함량이 낮아지므로 정제의 구강 봉해 속도를 빠르게 유지하기 위해서는 정제를 더욱 다공성 (porous)으로 타정해야 하는데 이렇게 되면 경화 후 정제의 경도는 더 낮아지게 된다. 이를 해결하기 위한 방법으로 생리활성물질을 함유하는 입자와 부형제인 당류 사이에 고체 가교를 형성하는 것을 생각할 수 있는데, 당류 이외의 물질에서는 고체 가교 형성으로 인한 경도 증가의 효과를 확인할 수 없었으므로 본 발명은 생리활성물질을 포함하는 입자의 표면을 우선 결정성 당류(A)로 코팅하는 방법을 사용하였다. 결정상태로 생리활성물질을 포함하는 입자 표면에 부착된 결정성 당류(A)와 당류과립 사이의 고체 가교를 형성하는 역할은 비결정성 당류(B)가 하게 된다.

본 발명에 사용되는 생리활성물질로는 의약 혹은 영양, 건강식품 성분으로 사용되는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 이러한 의약 활성 성분으로서, 예를 들면 최면진정제, 수면제, 항불안제, 항간질제, 항우울제, 항과민성제, 항알츠하이머제 등의 정신신경계 생리활성물질, 혈압강하제, 혈관수축제, 혈관확장제, 순환기관용약, 고지혈증용제 등의 심혈관계 생리활성물질, 호흡촉진제, 진해제, 거담제, 기관지확장제 등의 호흡기계 생리활성물질, 지사제, 정장제, 소화성제양용제, 소화제, 제산제, 이담제, 구토방지제 등의 소화기계 생리활성물질, 종합감기약, 골다공증 치료제, 진통제, 해열제, 관절염 치료제, 당뇨병 치료제, 알러지 치료제 등을 들 수 있다. 영양, 건강식품 성분으로는 각종 비타민류, 미네랄성분, 단백질, 아미노산, 다당류 등을 들 수 있다.

본 발명의 제조 단계 1에서 사용하는 "생리활성물질을 포함하는 입자"는 생리활성물질 단독이거나 쓴 맛 은폐 혹은 방출 조절의 목적을 가진 물질을 추가로 포함하는 것일 수 있다. 상기 쓴 맛 은폐 혹은 약물 방출 조절의 기능을 가진 물질은 특별히 한정되지는 않지만, 카르복시메틸 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 히드록시프로필 셀룰로즈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 트리멜리테이트, 구아검, 카라기난, 카라야검, 아라비아검, 알긴산 나트륨, 전분, 키토산, 젤라틴, 폴리비닐 알콜, 폴리아크릴산, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 에틸셀룰로즈, 제인, 셀락, 폴리락트산, 폴리락트산 글리콜산 공중합체, 메타크릴레이트 공중합체류, 지방산, 경화유, 왁스류, 스테아린산 등이 사용될 수 있다.

본 발명의 제조 단계 1에서 사용하는 "생리활성물질을 포함하는 입자"는 결정상태, 과립, 코팅된 결정, 코팅된 과립 등 어떤 상태도 가능한데 쓴 맛 은폐 혹은 생리활성물질 방출 조절의 기능을 가지는 물질과 혼합되거나 코팅 되어 있을 수도 있다. 생리활성물질을 포함하는 입자의 크기는 코팅 공정을 원활히 수행할 수 있고 봉해 후 입 안에서 껄끄러운 느낌도 적게 하는 크기가 적당한데 대략 50~500 마이크로미터가 적당하고, 바람직하게는 100~400 마이크로미터가 적당하다. 본 발명의 생리활성물질을 함유하는 입자의 배합량으로는 통상 치료학적 유효량의 생리활성물질을 포함하면 특별히 제한되지 않지만, 대략 제제 전체의 1~60 중량%이고, 바람직하게는 1~40 중량%이다.

생리활성물질을 함유한 입자 표면에, 코팅 과정에서 결정 상태가 되는 만니톨, 에리스리톨 등의 결정성 당류(A)를 코팅하는데, 코팅액에는 당류, PVP, HPMC 등의 결합제가 첨가되는 것이 바람직하는데 비결정성 당류(B)가 함께 혼합되어 결합제의 역할을 할 수도 있다. 실제 입자의 표면은 매끈한 코팅이 아니라 결정성 당류(A)의 결정이 입자 표면에 부착되어 있는 상태일 것이다.

자일리톨, 솔비톨, 수크로스, 말티톨, 이소말트, 락토스, 말토스, 글루코스, 락티톨, 트리할로스 등의 비결정성 당류(B)는 필요에 따라 결정성 당류(A)의 코팅액에 함께 첨가되거나 결정성 당류(A)가 코팅된 입자 위에 다시 코팅될 수도 있다.

비결정성 당류(B)는 단독 혹은 혼합으로 사용될 수 있는데 본 발명의 고안자는 적절하게 비결정성 당류(B)를 혼합하여 사용할 경우 경화에 소비되는 시간을 줄일 수 있거나 단독으로는 효과가 없는 당류를 사용 가능하게 할 수 있었다. 예를 들어 대한민국 특허공개 제2001-0041894에서는 실시예에서 자일리톨이 비결정성 당류 즉 결정성 고체 가교를 형성하는 당류로 사용될 수 없음을 밝히고 있으나 본 발명의 고안자는 자일리톨을 소량의 이소말트와 혼합하여 사용하면 정제의 경도를 증가시킬 수 있음을 확인하였고, 솔비톨과 이소말트를 혼합하여 사용할 경우 솔비톨 혹은 이소말트를 단독으로 사용할 경우에 비해 충분한 경도 증가를 이끌어내기 위해 필요한 가습 공정의 시간을 상당히 줄일 수 있었다.

각각의 당류 코팅 액에는 활택제, 향, 색소, 안정화제 등을 포함한 의약적으로 허용된 첨가제가 함께 혼합될 수 있다. 결정성 당류(A)는 생리활성물질을 포함하는 입자의 크기에 따라 다르지만 대략, 단계 1에서 제조되는 코팅 입자 총중량의 2~20 중량%에 해당하는 양을 물에 녹인 후 코팅하고 비결정성 당류(B)는 코팅 입자 총중량의 1~10 중량%에 해당하는 양을

물에 녹인 후 코팅하는데 어떤 방법으로도 가능하나 유동층 기기를 사용하는 방법이 선호된다. 코팅하는 당류의 양을 늘리는 것은 결국 전체 정제의 양을 늘리는 결과가 될 수 있으므로 적절한 정도까지 이를 수 있는 최소량을 사용하는 것이 바람직하다.

따라서, 단계 1에서 제조되는 코팅 입자 중 결정성 당류(A)의 함유량은 입자 총 중량에 대하여 2~20중량%이고 비결정성 당류(B)는 입자 총 중량에 대하여 1~10중량%가 되는 것이 바람직하다.

본 발명의 당류 과립은 단당류, 이당류, 당알콜류 등을 포함하는 당류 중 하나 이상을 부형제로 하여 제제학적으로 허용된 과립 제조 방식으로 제조한 과립이다. 결합제로는 특별히 제한되지 않지만, 결정성 고체 가교를 형성 할 수 있는 자일리톨, 솔비톨, 수크로스, 말티톨, 이소말트, 락토스, 말토스, 글루코스, 락티톨, 트리할로스 등 중 하나 이상의 물질을 물에 녹여 사용하면 정제의 경도를 더욱 증가시키고자 할 때 유용하다. 당류 과립의 양은 정제의 크기와 생리활성물질의 함량에 따라 다르지만 통상적으로 제제 전체 중량에 대하여 30-95 중량%이고, 바람직하게는 50-90 중량%이다.

코팅된 생리활성물질 입자와 당류 과립을 혼합하고 구강 내에서 1분 이내에 분해될 수 있도록 약하게 타정한다. 향, 감미제, 안정화제, 봉해제, 보존제, 활택제 등의 각종 의약적으로 허용된 첨가제가 혼합될 수 있다. 따라서 본 발명의 조성물은 본 발명의 제조 단계 2에 의하여 봉해제, 활택제, 보존제, 방향제 감미제, 착색제 및 안정화제로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 의약적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

정제의 숙성하는 단계 즉 경화공정은 정제 내에서 무정형 혹은 일부만 결정화된 상태로 있는 당의 분자들이 규칙적으로 재배열하여 재결정화가 일어나면서 결정성 고체 가교를 형성하여 정제의 경도가 급격히 증가하도록 하는 것이다. 당의 재결정화는 수분, 열, 시간의 함수로서 실온에서 공기 중에 방치하거나 열을 가하여도 시간이 지남에 따라 점차 결정화가 일어나지만, 빠른 시간에 충분히 효과적으로 결정화가 진행되도록 하기 위해서는 가습된 환경에 노출하였다가 건조하여 수분을 제거하는 방법이 효율적이다. 가습된 환경은 상대습도 30%RH에서 100%RH가 적당한데 60%RH에서 80%RH가 더욱 바람직하고 이 때의 온도는 20℃에서 60℃가 적당하다. 가습공정의 시간은 30분에서 24시간이 가능하고 30분에서 12시간이 바람직하다. 건조는 수분을 제거할 수 있는 정도의 온도와 시간이면 적당한데 온도는 40℃에서 80℃로 생리활성물질의 안정성에 문제가 없는 온도면 적당하고 시간은 20분 이상 5시간 이하가 적당하다.

본 발명은 먼저 생리활성물질을 포함한 입자를 당류로 코팅하고 이 당류와 혼합한 당류 사이에 당류-당류 결정성 고체 가교를 유도하여 생리활성물질의 함량을 높일 수 있는 방법을 제시하였는데, 이는 생리활성물질 및/혹은 당류를 비결정성 당류로 조립하여 제조하는 방법인 Yamanouchi의 특허에서는 구체적으로 제시된 바가 없다.

본 발명의 고안자는 당의 재결정화를 이용하여 속봉해정을 제조하는 연구를 거듭한 결과 생리활성물질을 함유한 입자의 함량이 전체 중량에 대하여 20 중량% 이상으로 높아질 경우에는 생리활성물질을 제외한 나머지 부분에 사용된 결정화 당류의 고체가교 만으로는 빠른 구강 분해 시간과 높은 정제 경도를 동시에 실현하기에 어려움이 있음을 알게 되었고 이를 해결할 수 있는 방안을 찾게 되었다. 정제의 경도를 증가시키는 역할을 하는 당류는 당류와 당류 사이에 고체 가교를 형성함으로써 역할을 하게 되는데 반복된 실험 경험에서 당류 이외의 물질 사이에서는 경화 후에도 정제의 경도를 증가시키지 못하는 것으로 확인되었다. 특히 생리활성물질에 변성을 주지 않는 비교적 낮은 온도와 짧은 시간의 경화조건을 사용하여야 하고 구강 분해 시간에도 영향을 주지 않아야 하므로 당류-당류 사이에 형성되는 고체가교를 이용하는 것이 유용하다.

본 특허의 속봉해정이 갖는 특징은 다음과 같다.

- ① 생리활성물질 함유 입자의 함량이 전체 중량에 대하여 20 중량% 이상일 경우에도 적절한 구강 분해시간과 경도를 가지는 속봉해정을 제조할 수 있다. 생리활성물질에 쓴 맛 은폐 혹은 생리활성물질 방출 조절 등의 목적으로 부형제를 혼합하고 코팅을 하는 공정을 가하게 되면 전체 정제에서 생리활성물질 함유 입자의 함량은 더욱 늘어날 수 밖에 없어 적절한 정제 크기를 유지하면서 속봉해정의 성질을 가지기 위해서는 본 특허의 방법이 유용하다.
- ② 또한 생리활성물질 함량이 낮을 경우에도 구강 분해 시간을 더 빠르게 하거나 혹은 정제의 경도를 더 증가시킬 수 있는 방법으로 유용하다. 구강 분해시간과 정제의 경도는 서로 상반되는 성질로 정제의 경도를 공정상 문제가 없을 정도의 적절한 정도로 고정하면 구강 분해시간을 짧게 하는 처방을 만들 수 있다.
- ③ 생리활성물질 함유 입자에 결합력을 부여하여 타정을 용이하게 한다. 타정 직후의 정제는 결정성 고체가교가 형성되지 않은 상태로 매우 부서지기 쉬운데 생리활성물질 입자를 당류로 코팅하여 사용하면 입자들 간에 결합력이 생긴다.

④ 적절한 당의 종류와 양을 사용할 경우 좋지 않은 맛을 은폐하는 효과를 가질 수 있다. 생리활성물질의 쓴맛을 은폐하기 위해 폴리머를 코팅한 경우에도 폴리머의 좋지 않은 맛이 남는 경우가 있는데, 당류로 코팅하여 이를 은폐할 수 있다.

본 발명에 의한 정제는 구강 내에서 60초 이내에 분해되고 경도가 3 kp (kiloponds = kilogram force) 이상이다. 경도 3 kp 이상의 정제는 운반과 포장 공정에서의 진동을 충분히 견디고 복용 시 손으로 PTP 포장에서 꺼내어 입에 넣는 동안 파손의 우려가 없는 정도의 경도를 가진다.

이하, 실시예를 들어 본 발명을 설명하지만, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

약물 입자의 함량이 증가함에 따른 정제 경도의 변화를 알아보기 위한 실험을 실시하였다. 약물 입자를 당류 코팅하지 않았을 경우와 당류 코팅을 실시하였을 경우를 비교하기 위해 유드라짓 L이 코팅된 이부프로펜 펠렛을 각각 10%, 20%, 30%, 40%를 함유한 속봉해정을 제조하였다.

이부프로펜 500 g과 미결정셀룰로오스 (Avicel PH101, Asahi chemical) 500 g을 혼합하고 로터형 유동층 기기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 물을 분사하면서 구형 입자를 제조하였다. 제조된 펠렛 중 40 mesh를 통과하는 입자를 분리하였다. 제조된 이부프로펜 펠렛 900 g을 유동층 기기에서 bottom-spray로 유드라짓 L 수분산액(고형물 16.5%, polymer 9%) 1600 mL를 분사하여 코팅하였다. 이렇게 제조된 유드라짓 L이 코팅된 이부프로펜 펠렛을 일반 약물입자(대조군)로 사용하였다. 유드라짓 L이 코팅된 이부프로펜 펠렛 중 700 g을 20% 만니톨 (Roquette) /말티톨 (Roquette) 수용액 (만니톨/말티톨=8/2) 340 mL를 분무하여 코팅하였고 이를 당류코팅 약물입자(실시예 1)로 사용하였다.

유동층 기기에서 top-spray로 만니톨(Roquette) 950 g에 말티톨(Roquette) 50 g을 정제수 500 mL에 녹인 용액을 분무하여 당류 과립을 제조하였다.

일반 약물입자 각 10g, 20g, 30g, 40g, 50g을 당류 과립 각 89g, 79g, 69g, 59g, 49g과 혼합하고 스테아린산 마그네슘을 각각 1g씩 혼합하여 정제당 200 mg이 되도록 직경 8 mm로 타정하였다. 당류코팅 약물입자 각 11g, 22g, 33g, 44g, 55g을 당류 과립 각 88g, 76g, 66g, 55g, 44g과 혼합하고 스테아린산 마그네슘을 각각 1g씩 혼합하여 정제당 200 mg이 되도록 직경 8 mm로 타정하였다. 최종 구강 분해시간이 30초에 가까운 조건을 선택하기 위해 각 정제는 세가지 각각 다른 타정 압력으로 제조되었다. 제조된 정제를 25℃, 75%RH에서 4시간 가습한 후 50℃, 30%RH에서 1시간 건조하였다.

정제의 경도와 구강 분해시간을 5개씩 측정하여 평균을 취하였고, 동일한 조성에 대하여 구강 분해시간이 30초에 가까운 정제를 선택하여 표 1에 나타내었다.

표 1의 결과로부터 약물입자의 함량이 높을수록 정제의 경도가 낮아짐을 알 수 있었으며 당류코팅을 실시한 경우 일반 약물입자에 비해 동일한 구강 분해시간에서 더 높은 정제 경도를 얻을 수 있어 높은 약물 입자 함량을 가지면서 적절한 경도를 가진 속봉해정 제조가 가능함을 알 수 있었다.

[표 1]
실시예 1에서 제조된 정제들의 특성

약물 입자의 함량 (%)	일반 약물입자 (대조군)		당류코팅 약물입자	
	경도 (kp)	구강 분해시간 (초)	경도 (kp)	구강 분해시간 (초)
10	5.7	25	7.0	26
20	4.0	27	5.8	27
30	2.6	28	4.3	27
40	1.5	28	3.5	28
50	1.1	27	3.0	29

[실시예 2]

염산 트라마돌 600 g과 미결정셀룰로오스 (Avicel PH101, Asahi chemical) 400 g을 혼합하고 로터형 유동층 기기 (GPCG-1, Glatt, 독일)에서 물을 분사하면서 구형 입자를 제조하였다. 제조된 펠렛 중 40 mesh를 통과하는 입자를 분리하였다. 제조된 염산 트라마돌 펠렛 700 g을 유동층 기기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 bottom-spray로 유드라짓 E 수분산액(고형물 16.5%, polymer 9%) 1300 mL를 분사하고 건조한 후 코팅한 입자 중 700 g을 20% 만니톨(Roquette)/말티톨(Roquette) 수용액(만니톨/말티톨=8/2) 350 mL를 분무하고 코팅된 시료를 연속하여 5% 말티톨 수용액 280 mL를 분무하여 코팅하였다.

증류수 25 mL에 말티톨(Roquette) 15 g을 녹인 후 만니톨(Roquette) 285 g과 연합하고 이를 20 mesh에 통과한 후 50°C 오븐에서 건조하고 이를 다시 20 mesh 체로 제립하였다.

당류 코팅된 생리활성물질 입자 147 g과 당류과립 199.5 g, 스테아린산 마그네슘 3.5 g을 혼합하여 염산 트라마돌 50 mg/T가 되도록 직경 10 mm로 타정하였다. 제조된 정제를 25°C, 75%RH에서 4시간 가습한 후 50°C, 30%RH에서 1시간 건조하였다.

[실시예 3]

미결정셀룰로오스로 제조된 seed (Cellet²200, Pharma Lines Int., Germany) 1000 g에 로라타딘 200 g을 5% PVP 수용액 380 mL를 결합액으로 하여 로터형 유동층 기기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 layering하였다. 제조된 로라타딘 펠렛 1 kg을 bottom-spray로 20% 만니톨(Roquette)/말토스(삼양사) 수용액(만니톨/말토스=9/1) 400 mL를 분무하고 연속하여 5% 말토스 수용액 200 mL를 분무하여 코팅하였다.

증류수 15 mL에 말토스(삼양사) 10 g과 자일리톨(Roquette) 2 g을 녹인 후 만니톨(Roquette) 188 g과 연합하고 이를 20 mesh에 통과한 후 50°C 오븐에서 건조하고 이를 다시 20 mesh로 제립하였다.

당류 코팅된 로라타딘 입자 67 g과 당류과립 129 g, 스테아린산 마그네슘 2 g, 페파민트 분말향 2 g을 혼합하여 로라타딘 10 mg/T가 되도록 직경 8mm로 타정하였다. 제조된 정제를 25°C, 75%RH에서 4시간 가습한 후 50°C, 30%RH에서 1시간 건조하였다.

[실시예 4]

미결정셀룰로오스로 제조된 seed (Cellet¹100, Pharma Lines Int., Germany) 1000 g에 염산 파록세틴 200 g을 5% PVP 수용액 390 mL를 결합액으로 하여 로터형 유동층 기기에서 layering하였다. 제조된 염산 파록세틴 펠렛 700 g을 유동층 기기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 bottom-spray로 유드라짓 E 수분산액(고형물 16.5%, polymer 9%) 1700 mL를 분사하고 건조한 후 코팅한 펠렛을 연속공정으로 20% 만니톨(Roquette)/솔비톨(Roquette) 수용액(만니톨/솔비톨=9/1) 400 mL를 분무하고 연속하여 5% 말티톨(Roquette) 수용액 200 mL를 분무하여 코팅하였다.

증류수 15 mL에 솔비톨(Roquette) 10 g과 이소말트(보락) 2 g을 녹인 후 mannitol(부형제) 188 g과 연합하고 이를 20 mesh에 통과한 후 50°C 오븐에서 건조하고 이를 다시 20 mesh로 제립하였다.

당류 코팅된 염산 파록세틴 입자 94 g과 당류과립 154 g, 스테아린산 마그네슘 2 g을 혼합하여 염산 파록세틴 10 mg/T가 되도록 직경 9mm로 타정하였다. 제조된 정제를 25°C, 80%RH에서 2시간 가습한 후 50°C, 30%RH에서 2시간 건조하였다.

[실시예 5]

만니톨(Roquette) 900 g과 리스페리돈 50 g을 혼합하고 말토스(삼양사) 5% 수용액 1000 mL를 결합액으로 하여 유동층 기기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 top-spray 방식으로 과립을 제조하였다. 충분히 건조된 과립 위에 bottom-spray 방식으로 20% 만니톨(Roquette)/수크로스(제일제당) 수용액(만니톨/수크로스=9/1) 500 mL를 분무하고 이 중 800g을 5% 수크로스(제일제당) 용액 200 mL를 분무 코팅하였다.

증류수 15 mL에 수크로스(제일제당) 10 g을 녹인 후 만니톨(Roquette) 190 g과 연합하고 이를 20 mesh에 통과한 후 50°C 오븐에서 건조하고 이를 다시 20 mesh로 제립하였다.

당류 코팅된 리스페리돈 과립 11g과 당류과립 185 g, 스테아린산 마그네슘 2 g, 페파민트 분말향 2 g을 혼합하여 리스페리돈 0.5 mg/T가 되도록 직경 8 mm로 타정하였다. 제조된 정제를 25℃, 75%RH에서 4시간 가습한 후 50℃, 30%RH에서 1시간 건조하였다.

[비교예 1]

실시에 2에서 제시된 방법과 동일하게 유드라짓 E가 코팅 된 염산 트라마돌 펠렛을 제조하고 이 펠렛 700g을 5% 말티톨 (Roquette) 수용액 280 mL를 분무하여 코팅하였다. 증류수 25 mL에 말티톨(Roquette) 15 g을 녹인 후 만니톨 (Roquette) 285 g과 연합하고 이를 20 mesh에 통과한 후 50℃ 오븐에서 건조하고 이를 다시 20 mesh에 통과하여 과립을 제조하였다.

말티톨이 코팅된 염산 트라마돌 입자 119 g과 당류과립 227.5 g, 스테아린산 마그네슘 3.5 g을 혼합하여 염산 트라마돌 50 mg/T가 되도록 직경 10 mm로 타정하였다. 제조된 정제를 25℃, 75%RH에서 4시간 가습한 후 50℃, 30%RH에서 1시간 건조하였다.

[표 2]

실시에 2~5에서 제조된 정제의 특성 (n=5)

	실시에 2	실시에 3	실시에 4	실시에 5	비교예 1
평균 무게 (mg)	351.0	200.4	251.5	199.6	350.5
타정 시 평균 경도 (kp)	2.0	2.0	1.6	2.3	1.6
경화 후 평균 경도(kp)	4.1	4.3	3.5	5.3	2.0
구강 봉쇄시간(초)	32	26	28	27	33

표 2의 결과로부터 비결정성 당류(B)만을 코팅한 비교예 1은 트라마돌 과립을 결정성 당류(A)와 비결정성 당류(B)로 코팅한 실시에 2에 비해 비슷한 구강 봉쇄시간에서 경도가 더 낮았으며 이로써 결정성 당류(A)와 비결정성 당류(B)가 함께 코팅되어 당류-당류 사이의 고체 가교를 형성하는 것이 효과가 있음을 알 수 있다.

발명의 효과

본 발명의 정제는 다루기 쉽게 적절히 높은 경도를 가지고 우수한 미감으로 구강 내에서 신속히 봉쇄되며 높은 생리활성물질을 함유하는 것이 가능한 속봉쇄정을 통상의 과립기와 정제기를 사용하여 제조할 수 있음은 물론, 높은 함량의 생리활성물질을 함유하는 것을 가능하게 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

- (1) 생리활성물질을 포함하는 입자를, 결정성 당류(A)와 비결정성 당류(B)로 코팅하는 단계;
- (2) 당류 과립과, 상기 단계 1에서 제조된 코팅 입자를 혼합하는 단계;
- (3) 혼합물을 타정하는 단계; 및
- (4) 타정물을 숙성하는 단계

를 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 구강 내 속봉쇄정.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 생리활성물질을 포함하는 입자가 생리활성물질 단독이거나 쓴 맛 은폐 혹은 방출 조절의 목적을 가진 물질을 추가로 포함하는 것인 구강 내 속봉해정.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 결정성 당류(A)가 만니톨 및 에리스리톨로 이루어진 군중에서 선택된 1종 이상의 당류이며,

상기 비결정성 당류(B)는 자일리톨, 솔비톨, 수크로스, 말티톨, 이소말트, 락토스, 말토스, 글루코스, 락티톨 및 트리할로스로 이루어진 군중에서 선택된 1종 이상의 당류인 구강 내 속봉해정.

청구항 4.

제1항에 있어서, 단계 1에서 제조된 코팅 입자 중 결정성 당류(A)는 입자 총 중량에 대하여 2~20중량%이고 비결정성 당류(B)는 입자 총 중량에 대하여 1~10중량% 인 것인 구강 내 속봉해정.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 생리활성물질을 포함하는 입자의 크기가 50~500마이크론인 구강 내 속봉해정.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 생리활성물질을 포함하는 입자가 제제 총 중량의 1~60중량%인 것인 구강 내 속봉해정.

청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 제조 단계 2에서

붕해제, 활택제, 보존제, 방향제, 감미제, 착색제 및 안정화제로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 의약적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 혼합하여 제조된 것인 구강 내 속봉해정.

청구항 8.

제1항에 있어서, 상기 당류 과립이

단당류, 이당류 및 당알콜류로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 성분을 부형제로 하고

자일리톨, 솔비톨, 수크로스, 말티톨, 이소말트, 락토스, 말토스, 글루코스, 락티톨 및 트리할로스로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 고체 가교 형성 당류 성분을 결합제로 하여

제조된 것인 구강 내 속봉해정.

청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 숙성과정은 20~60℃, 30~100%RH의 가습 조건에서 30분~24시간 보관하는 것이며, 숙성과정 후 수분을 건조하는 과정을 추가로 더 포함하는 것인 구강 내 속봉해정.

청구항 10.

- (1) 생리활성물질을 포함하는 입자를, 결정성 당류(A)와 비결정성 당류(B)로 코팅하는 단계;
- (2) 당류 과립과, 상기 단계 1에서 제조된 코팅 입자를 혼합하는 단계;
- (3) 혼합물을 타정하는 단계; 및
- (4) 타정물을 숙성하는 단계

를 포함하는 구강 내 속봉해정의 제조방법.