



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년06월27일
 (11) 등록번호 10-1159617
 (24) 등록일자 2012년06월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/28 (2006.01) **A61K 9/22** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2006-7005250
 (22) 출원일자(국제) 2004년10월14일
 심사청구일자 2009년10월09일
 (85) 번역문제출일자 2006년03월15일
 (65) 공개번호 10-2007-0018776
 (43) 공개일자 2007년02월14일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2004/015151
 (87) 국제공개번호 WO 2005/037254
 국제공개일자 2005년04월28일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2003-00355076 2003년10월15일 일본(JP)
 JP-P-2004-00236594 2004년08월16일 일본(JP)
 (56) 선행기술조사문헌
 JP2002154988 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
후지카가쿠고교가부시키가이샤
 일본국도야마켄나카니이카와군카미이치마치요코
 호온지55반치
 (72) 발명자
타나카 노부카주
 일본 도야마켄 9300397 나카니이카와군 카미이치
 마치 요코호온지55 후지카가쿠고교가부시키가이
 샤 내
나가이 요시로
 일본 도야마켄 9300397 나카니이카와군 카미이치
 마치 요코호온지55 후지카가쿠고교가부시키가이
 샤 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
최규팔, 이은선

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **구강내 속봉해성 정제**

(57) 요약

종래 기술에서의 속봉해성 정제와 비교해서, 봉해시간이 짧고, 충분한 경도를 가지는 구강내 속봉해성 정제를 제공한다. 특정 비율의 만니톨과 다른 당으로 이루어지는 복합입자 중에 봉해제, 및 무기 부형제를 균질하게 분산시킨 조성물, 및 상기 조성물을 직접 압축해서 이루어지는 구강내 속봉해성 정제에 의해 상기의 과제를 해결한다.

(72) 발명자

카와구치 히로시

일본 도야마켄 9300397 나카니이카와군 카미이치
마치 요코호온지55 후지카가쿠고교가부시키가이샤
내

후카미 타다시

일본 도야마켄 9300397 나카니이카와군 카미이치
마치 요코호온지55 후지카가쿠고교가부시키가이샤
내

호소카와 테루마사

일본 도야마켄 9300397 나카니이카와군 카미이치
마치 요코호온지55 후지카가쿠고교가부시키가이샤
내

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 만니톨; 및 소르비톨, 에리트리톨, 말티톨, 락토스, 자당, 포도당, 과당, 말토오스, 트레할로스, 파라티니트 및 파라티노스로부터 선택된 1종 이상의 다른 당과의 조합으로 이루어지는 당류가 40~90 중량부;

(b) 무기 부형제로서 알루미늄, 마그네슘 및 칼슘 중 어느 하나를 함유하는, 의약적으로 허용되는 무기 화합물이 1~30 중량부;

(c) 붕해제가 5~40 중량부이고,

성분 (a), (b) 및 (c)가 전체로 100 중량부가 되도록 성분 (a)~(c)을 함유하고, 상기 만니톨 및 다른 당이 복합입자를 형성하며, 상기 무기 부형제 및 붕해제가 복합입자 중에 균질하게 분산하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해성 정제용 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

(a) 당류가 50~80 중량부이고;

(b) 무기 부형제가 2~15 중량부이며;

(c) 붕해제가 10~35 중량부인 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

(a) 당류가 65~80 중량부이고;

(b) 무기 부형제가 3~10 중량부이며;

(c) 붕해제가 17~34 중량부인 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1 항에 있어서, 복합입자가 고체 분산체를 형성하고 있는 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 다른 당이 만니톨의 용점강하를 초래하는 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 당류의 흡열 피크가 만니톨 단독으로 측정되는 흡열 피크보다 저온측으로 0.5~10 °C 시프트하는 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 만니톨과 다른 당과의 중량비가 98~67: 2~33인 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 만니톨과 다른 당과의 중량비가 96~81: 4~19인 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 무기 부형제가 100 nm 이하의 평균 세공경을 갖는 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 무기 부형제가 메타규산알루미늄산 마그네슘, 규산알루미늄산마그네슘, 합성 하이드로탈시드, 규산칼슘, 인산수소칼슘, 탄산칼슘, 탈크 및 건조 수산화 알루미늄젤로부터 선택되는 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 봉해제는 평균 입경이 60 μm 이하이고, 크로스포비돈, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로즈, 결정 셀룰로오스 및 크로스카멜로스 소듐으로부터 선택되는 조성물.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 평균 입경이 20 μm 이하인 봉해제가 1종 이상인 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 봉해제는 평균 입경이 20 μm 이하인 크로스포비돈 및 평균 입경이 40 μm 이하인 결정 셀룰로오스인 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 봉해제로서 크로스포비돈의 함량이 5~13 중량부이고, 결정 셀룰로오스의 함량이 12~21 중량부인 조성물.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 당류, 봉해제 및 무기 부형제를 포함하는 수용액 또는 수성 분산액을 분무건조시켜 수득되는 조성물.

청구항 17

제 1 항에 있어서, 만니톨과 다른 당을 미리 수성용매에 용해 또는 분산시킨 후, 추가로 봉해제 및 무기 부형제를 균일하게 분산시켜서 수득된 분산액을 분무건조시켜 수득되는 조성물.

청구항 18

제 1 항 내지 제 3 항, 제 5 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 추가로, 당류, 무기 부형제 및 봉해제의 총량 100 중량부에 대해서, (i) 속봉해성을 손상하지 않는 성분 0.01~1000 중량부 또는 (ii) 약효성분 0.01~100 중량부 또는 이들 (i) 및 (ii) 둘 다를 배합하여 이루어지는 조성물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 3 항, 제 5 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 기재된 조성물 100 중량부에 대해서, (i) 속봉해성을 손상하지 않는 성분 0.01~1000 중량부 또는 (ii) 약효성분 0.01~100 중량부 또는 이들 (i) 및 (ii) 둘 다를 배합하여 이루어지는, 상기 조성물을 사용해서 수득되는 구강내 속봉해성 정제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 구강내 속봉해성 정제용 조성물 및 그 조성물의 직접 타정법으로 얻을 수 있는 구강내 속봉해성 정제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 경구 투여용의 고형제제로서 물에 녹기 쉽고, 예를 들면 구강에 머금었을 경우에 신속하게 봉해 또는 용해하는 구강내 속봉해성 정제가 알려져 있다.

[0003] 이러한 속봉해성 정제로서는, 예를 들면 부형제와 에리트리톨을 함유하는 것(일본국 공개특허공보 특개2003-176242호 참조), 수성 매질, 인산수소칼슘 및 당류를 함유하는 현탁액을 분무건조해서 수득되는 것(국제공개공보 제99/55373호 참조), 무기 부형제와 당류를 함유하는 현탁액을 분무건조해서 수득되는 것(일본국 공개특

허공보 특개2000-86537호 참조), 수성 매질 중에 무기 제산제, 당알코올 및 봉해제를 분산시키고, 분무건조해서 수득되는 것(일본국 공개특허공보 특개 평10-120554호 참조)이 알려져 있다.

[0004] 그 밖에도, 예를 들면 크실리톨 등의 당류와 약효성분과 수분을 혼합해서 타정하는 구강내 용해형 정제의 제조 방법(일본국 공개특허공보 특개 평5-271054호 참조), 성형성이 낮은 당류에 성형성이 높은 당류를 결합제로 하여 유동층 과립해서 이루어지는 과립으로 구성되는 구강내 용해형 압축 성형물(국제공개공보 제95/20380호 참조), 활성 성분, 평균 입자경이 5 μm ~ 90 μm 미만인 당류, 평균 입자경이 90 μm ~ 500 μm 인 당류, 봉해제, 및 셀룰로오스류를 함유해서 이루어지는 속봉해성 고품제제(국제공개공보 제00/78292호 참조), 1종류의 당알코올과 봉해제를 분무건조한 뒤 건식타정에 의해 수득되는 속봉해성 고품제제(국제공개공보 제02/69934호 참조) 등이 개시되어 있다.

발명의 상세한 설명

[0005] 본 발명은 이러한 종래 기술에서의 속봉해성 정제와 비교해서, 일반적인 타정기에 의한 직접 압축임에도 불구하고 구강내 봉해시간이 대폭 단축되고, 더구나, 충분한 경도를 가지는 구강내 속봉해성 정제를 제조하는데 적합한 조성물 및 상기 조성물을 이용해서 수득되는 구강내 속봉해성 정제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0006] 본 발명자들은 구강내 속봉해성 정제용 조성물에 대해서 검토를 실시한 결과, 수득되는 정제가 구강내의 타액 또는 소량의 물에 의해 신속하게 봉해하기 위해서는, 입자간의 결합력이 약하고, 공극률이 큰 정제로 할 필요가 있다는 것, 실용상 문제가 되지 않는 경도를 가지는 정제를 얻기 위한 성질과는 상반하는 성질을 동시에 가지는 것이 필요하다는 것, 분무건조하는 것에 의해 형성되는 종래의 당류의 비경질체는 성형력 향상에는 크게 공헌하지만 구강 내에서의 봉해나 용해에는 마이너스의 효과를 나타내고, 봉해 지연이 발생한다는 것, 정제 성형시에 타정장해(스티킹 등)의 요인이 되는 것, 및, 당류의 종류, 양에 따라서는 수득되는 조성물의 유동성의 저하가 발생한다는 것, 추가로, 조성물 자체의 회수율의 저하가 발생한다는 등의 과제가 있다는 것을 알았다.

[0007] 본 발명자들은 상기의 목적을 달성하기 위하여 예의 연구한 결과, 만니톨과 다른 당을 최적의 배합 비율로 함유하고, 만니톨의 일부 또는 전량과 다른 당의 전량을 용해하는 것에 의해 수득되는 복합입자는 압축 성형성이 향상되는 동시에, 용해속도가 향상된 것임을 발견하였다. 추가로, 이들 당류의 복합입자 중에 미세한 봉해제와 무기 부형제를 균일하게 분산시킴으로써 압축 성형성의 향상과, 수득되는 정제의 구강 내에서의 빠른 봉해성을 동시에 가지는 조성물을 얻을 수 있다는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

[0008] 또, 만니톨과 다른 당을 특정 비율로 함유하는 조성물은 시차주사 열량계(이하, DSC라고 한다)로 측정된 당류(만니톨과 다른 당)의 흡열 피크가 만니톨 단독의 흡열 피크에 비교해서 저온측으로 시프트 하는 것을 발견하였다. 몇 종류의 당류에서도 동일한 흡열 피크의 저온측으로의 시프트가 확인되었지만, 에리트리톨 등과의 배합비율을 바꾸면 50 $^{\circ}\text{C}$ 이상의 강하를 나타내는 당류도 존재하였다. 검토 결과, 당류의 특정 배합비율에 있어서, 만니톨과 다른 당으로 형성되는 조성물 중의 당류의 흡열 피크의 저온측으로의 시프트가 0.5~10 $^{\circ}\text{C}$ 인 경우에, 성형력과 봉해력이라고 하는 상반되는 성질이 최대한의 효과를 나타내는 것을 발견하였다.

[0009] 본 발명의 구강내 속봉해성 정제용 조성물은,

[0010] (a) 만니톨과 다른 당의 조합으로 이루어지는 당류가 40~90 중량부이고;

[0011] (b) 무기 부형제가 1~30 중량부이며;

[0012] (c) 봉해제가 5~40 중량부이고,

[0013] 성분 (a), (b) 및 (c)가 전체로 100 중량부가 되도록 성분 (a)~(c)을 함유한다.

[0014] 상기 조성물은 (1) 특정 비율로 만니톨과 다른 당이 복합입자, 바람직하게는 고체 분산체를 형성하고,

[0015] (2) 미세한 봉해제와 무기 부형제가 균질하게 분산되며,

[0016] (3) 모든 성분이 균질하게 분산하는 조건을 가미한 분무건조법으로부터 수득되고,

[0017] (4) 시차주사 열량계(DSC)로 측정되는 당류의 흡열 피크가 저온측으로 0.5~10 $^{\circ}\text{C}$ 시프트하는 경우에, 구강내 속봉해성 정제용 조성물로서 최대한의 효과를 발휘할 수 있다는 것을 특징으로 한다.

[0018] 또, 상기의 조성물을 이용해서 수득되는 본 발명의 구강내 속봉해성 정제는 상기의 조성물 100 중량부에 대해서, 약효성분 0.01~100 중량부 및 봉해성을 손상하지 않는 성분 0.01~1000 중량부를 배합해서 이루어진다.

- [0019] 본 발명에 있어서의 「구강내 속봉해성 정제」는 구강 내에서 신속하게, 예를 들면 40초 이내에서, 더 바람직하게는 30초 이내에서, 더욱 바람직하게는 20초 이내에서 봉해할 수 있는 정제를 의미한다. 여기에서 말하는 구강내 봉해시간은 후술하는 실시예에 기재된 측정 방법에 의해 측정되는 시간이다.
- [0020] 본 발명의 조성물은 만니톨 및 다른 당으로 구성되는 복합입자 중에, 무기 부형제 및 봉해제를 균질하게 분산시켜 이루어지는 것이 바람직하다. 만니톨 및 다른 당으로 구성되는 복합입자는 만니톨과 다른 당의 고체 분산체를 형성하는 것을 포함한다. 상기 복합입자는 만니톨의 결정 또는 비결정의 구조 중에 만니톨 분자와 분자의 크기나 형태가 거의 동등한 다른 당이 분자 또는 수개의 분자 결합체로 섞인 상태로서, 순물질보다도 규칙성이 뒤떨어지기 때문에, 융점강하, 물에 대한 용해성의 변화 등의 현상이 발생한다.
- [0021] 상기의 조성물은 DSC로 측정되는 당류의 흡열 피크의 저온측으로의 시프트가 0.1~20 °C, 바람직하게는 0.5~10 °C인 것이 바람직하다. 이러한 시프트를 나타내는 조성물은 우수한 성형성을 나타내고, 측정되는 정제가 우수한 봉해성을 나타낸다. 본 발명의 조성물은 예를 들면 만니톨:소르비톨=97:3(중량비)로 함유하는 경우에, 당류의 흡열 피크의 저온측으로의 시프트가 약 0.5 °C이고, 만니톨:소르비톨=82:18(중량비)로 함유하는 경우에, 상기 시프트가 약 10 °C이다.
- [0022] 본 발명의 조성물에 있어서 만니톨과 다른 당이 고체 분산체를 형성함으로써, 조성물 중의 당류의 흡열 피크가 만니톨 단독의 흡열 피크보다 저온측으로 시프트하는 현상은, 물응고점 강하라고 생각된다. 이것은 다른 당을 동일 중량 첨가하는 경우에, 분자량이 큰 물질보다 분자량이 작은 물질 쪽이 저온측으로의 시프트가 크다는 것으로부터 입증된다.
- [0023] 일반적으로 융점은 분자 서열의 용이 정도에 크게 영향을 준다. 또 결정의 형성에는 구성분자의 규칙성이 요구되고, 결정을 만들기 위해서는 그 구성분자가 갖추어지고 있을 필요가 있으며, 원칙으로 동종의 분자 밖에 결정을 만들 수 없다. 단, 이종의 분자에서도 그 크기나 형태가 거의 동일하면 복수 종의 분자가 섞인 결정을 만드는 것이 가능하고, 이러한 결정은 고체 분산체로서 알려져 있다. 이러한 고체 분산체에 있어서는 순물질보다도 규칙성이 뒤떨어지기 때문에 순물질에 비해서 융점 강하 등의 현상이 나타난다.
- [0024] 조성물 중의 당류의 흡열 피크가 저온측으로 시프트한다고 하는 것은, 만니톨이 어느 정도 결정구조를 유지하면서, 변형되어 있는 상태가 되어 있다는 것을 나타내고, 이 때 만니톨의 결정 상태가 약간 고 에너지 상태로 되어 있다. 이러한 고에너지 상태로 함으로써 만니톨이 가지는 성능 「낮은 성형성과 낮은 용해성」에 변화가 발생하고, 성형성의 향상과 용해성(용해속도)의 향상이라고 하는 당류의 성능을 개량할 수 있다.
- [0025] 본 발명의 조성물은 미세한 봉해제와 무기 부형제를 균질하게 분산하여 이루어지는 것이므로, 상기 조성물로부터 측정되는 정제에 있어서, 구강 내에서의 미소한 수분을 보다 많이, 그리고 보다 빠르게 정제 내부로 도입하는 데에 적합한 구조이다. 상기 조성물은 조성물로부터 측정되는 정제에 있어서, 특정한 무기 부형제가 가지는 도수성(water-introducible)의 세공과, 분무건조에 의해 형성되는 미세한 구멍이 미소한 수분을 정제 내부로 불러 들여, 함께 분산하고 있는 봉해제에 유효하게 작용함으로써 구강 내에서의 속봉해성의 효과를 얻을 수 있는 것이다.
- [0026] 본 발명의 조성물은 무기 부형제 및 봉해제가 서로 응집하지 않고 상기 복합입자 중에 분산되어 이루어지는 것이다. 이러한 분산상태는 주사형 현미경에 의해 관찰할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 조성물에 포함되는 당류[성분(a)]로서는 만니톨과 다른 당의 혼합물을 사용할 수 있다. 그리고 이들 당류는 조성물 전체의 100 중량부에 대해서 40~90 중량부, 바람직하게는 50~80 중량부, 더 바람직하게는 65~80 중량부가 포함된다.
- [0028] 당류로서 만니톨과 다른 당의 중량비는 만니톨: 다른 당=98~67: 2~33이 바람직하고, 만니톨: 다른 당=97~75: 3~25이 더 바람직하고, 만니톨: 다른 당=96~81: 4~19이 더 바람직하다.
- [0029] 만니톨은 일반적으로 흡습성이 낮고 유동성이 높은 분말 조성물을 얻기 위해서 사용되고 있지만, 성형성이 뒤떨어지고, 용해성도 낮으므로, 속봉해성 정제용 조성물에 사용해도 측정되는 정제의 구강내 봉해시간과 경도의 밸런스가 충분하지 못하였다. 그러나, 본 발명자들은 만니톨을 다른 당과 함께 특정 비율로 사용함으로써, 매우 짧은 구강내 봉해시간, 및 양호한 경도를 측정할 수 있다는 것을 발견하였다.
- [0030] 본 발명에서의 다른 당이란, 만니톨과 함께 복합입자로 함으로써 당류의 흡열 피크의 저온측으로의 시프트를 확인할 수 있고, 측정되는 조성물의 성형력 및 용해성을 향상시킬 수 있는 물질일 수 있고, 예를 들면 소르비

톨, 말티톨, 락티놀, 에리트리톨, 크실리톨, 락토스, 자당, 포도당, 과당, 말토오스, 트레할로스, 파라티니트, 및 파라티노스 등을 들 수 있다. 바람직하게는 소르비톨, 말티톨, 에리트리톨, 락토스, 자당, 포도당, 과당, 말토오스, 및 트레할로스이다. 여기에 예시된 당은 모두, 만니톨과 함께 사용함으로써, 만니톨의 용점강하를 가져올 수 있다.

- [0031] 상기의 당류 중의 만니톨은 평균 입자경이 0.1~500 μm , 바람직하게는 평균 입자경이 0.1~100 μm , 더 바람직하게는 평균 입자경이 0.5~30 μm 인 것을 사용하면, 구강 내에서의 꺼끌거림을 방지할 수 있어서 바람직하다. 또, 다른 당은 조성물을 형성하는 프로세스에서 반드시 용해되기 때문에, 어떠한 평균 입경을 가지더라도 좋다.
- [0032] 본 발명의 조성물에 포함되는 특정한 무기 부형제[성분(b)]는 조성물 전체의 100 중량부에 대해서, 1~30 중량부, 바람직하게는 2~15 중량부, 더 바람직하게는 3~10 중량부가 포함된다.
- [0033] 본 발명에서의 특정한 무기 부형제는 평균 세공경이 100 nm 이하이고, 알루미늄, 마그네슘 및 칼슘의 어느 하나를 함유하는 의약적으로 허용되는 무기화합물이 바람직하다. 이러한 무기 부형제로서는, 예를 들면 메타규산알루미늄산 마그네슘, 규산알루미늄산마그네슘, 인산수소칼슘, 인산칼슘, 침강탄산칼슘, 건조수산화알루미늄겔, 하이드로탈시드, 규산마그네슘, 합성 규산알루미늄, 규산칼슘 및 탈크로부터 선택되는 것이 바람직하고, 이것들 중의 어느 하나를 단독으로 사용할 수 있고, 이것들 중 2종 이상의 혼합물을 사용할 수도 있다.
- [0034] 그 중에서도 메타규산알루미늄산 마그네슘, 인산수소칼슘, 탄산칼슘, 합성 하이드로탈시드, 규산칼슘 및 탈크로부터 선택되는 것을 사용하는 것이 더 바람직하다.
- [0035] 상기의 무기 부형제는 본 발명의 조성물 중에서의 균질 분산성 및 구강 내에서의 꺼끌거림 방지를 위해서, 평균 입경이 60 μm 이하가 바람직하고, 평균 입경이 20 μm 이하가 특히 바람직하다. 소망하는 평균 입경을 얻기 위해서 통상의 방법에 의해 분쇄 처리한 것을 사용할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 조성물에 포함되는 봉해제[성분(c)]는 조성물 전체의 100 중량부에 대해서 5~40 중량부, 바람직하게는 10~35 중량부, 더 바람직하게는 17~34 중량부가 포함된다.
- [0037] 봉해제는 크로스포비돈, 크로스카멜로스 소듐, 카르복시전분나트륨, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스 및 결정 셀룰로오스로부터 선택되는 것이 바람직하며, 이들 중 어느 하나를 단독으로 사용할 수 있지만, 양자의 혼합물로서 사용하는 것이 더 바람직하다. 그 중에서도 크로스포비돈 및 결정 셀룰로오스를 사용하는 것이 더욱 바람직하다. 상기 봉해제는 본 발명의 조성물내에서의 균질 분산성 및 구강 내에서의 꺼끌거림 방지를 위해서, 평균 입경이 60 μm 이하인 것이 바람직하고, 평균 입경이 20 μm 이하인 것이 특히 바람직하다. 소망하는 평균입경을 얻기 위해서 통상의 방법에 의해 분쇄 처리한 것을 사용할 수 있다.
- [0038] 봉해제로서 크로스포비돈 및 결정 셀룰로오스를 사용하는 경우, 크로스포비돈은 조성물 전체의 100 중량부에 대해서, 바람직하게는 5~15 중량부, 더 바람직하게는 5~13 중량부가 포함되고, 결정 셀룰로오스는 조성물의 전중량에 대해서, 바람직하게는 8~22 중량부, 더 바람직하게는 12~21 중량부가 포함된다.
- [0039] 본 발명의 조성물은 당류, 무기 부형제 및 봉해제 이외에, 약효성분 및/또는 속봉해성을 손상하지 않는 성분을 배합할 수 있다.
- [0040] 약효성분은 당류, 무기 부형제 및 봉해제의 총량 100 중량부에 대해서, 0.01~100 중량부, 바람직하게는 0.01~67 중량부, 더 바람직하게는 0.01~60 중량부가 배합될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 조성물은 약효성분을 당류, 무기 부형제 및 봉해제에 배합해서 제조할 수 있다.
- [0042] 속봉해성을 손상하지 않는 성분은 당류, 무기 부형제 및 봉해제의 총량 100 중량부에 대해서, 0.01~1000 중량부, 바람직하게는 0.1~500 중량부가 배합될 수 있다. 본 발명의 조성물은 속봉해성을 손상하지 않는 성분을 당류, 무기 부형제 및 봉해제에 배합해서 제조할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 조성물은 본 발명의 조성물의 소망하는 물성을 얻을 수 있는 제조방법에 의해 제조할 수 있고, 일반적으로 사용되고 있는 방법, 예를 들면 분무건조법, 유동층 과립건조법, 교반과립법, 및 습식압출 과립법 등의 습식과립법으로 제조할 수 있다. 제조 방법이 용이하고, 소망하는 물성을 얻기 쉬운 점에서, 분무건조법이 바람직하다.
- [0044] 본 발명의 조성물은 성분 (a)~(c)을 함유하는 수용액 또는 수성 분산액을 통상의 방법에 따라서 분무건조함

으로써 제조할 수 있다. 더 구체적으로는, 만니톨과 다른 당을 미리 수성용매에 용해 또는 분산시킨 후, 추가로 봉해제 및, 무기 부형제를 균일하게 분산시켜서 수득된 분산액을 분무건조시켜 제조할 수 있다. 「만니톨과 다른 당을 미리 수성용매에 용해 또는 분산시킨다」는 것은, 만니톨의 적어도 일부와 다른 당의 적어도 일부가 수성용매에 용해하고 있으면 족하고, 만니톨 및 다른 당의 나머지의 부분은 용해하고 있어도 분산하고 있어도 되는 것을 말한다. 만니톨과 다른 당이 고체 분산체를 형성하기 위해서 만니톨의 일부 및 다른 당의 전부를 용해시키는 것이 바람직하다.

[0045] 상기 수성용매로서는 조성물의 특성에 영향을 미치지 않고, 의약적으로 허용되는 용매라면 좋은데, 예를 들면 물, 에탄올, 메탄올 등을 들 수 있다.

[0046] 분무건조의 조건은 특별하게 한정되지 않지만, 분무건조기로서는 원반식 또는 노즐식의 분무건조기를 사용하는 것이 바람직하다. 그리고 분무건조 시의 온도로서는 입구온도가 약 120~210 °C, 출구온도가 약 80~130 °C인 것이 바람직하다. 분무건조 시의 수성 분산액의 고형물의 농도로서는 분무건조할 수 있는 범위라면 좋다. 보통 10~50 중량%, 바람직하게는 25~45 중량%이다.

[0047] 이렇게 분무건조해서 수득되는 본 발명의 조성물의 평균 입경은 수용액 또는 수성 분산액의 농도, 분무건조방식, 건조조건 등에 의해 적당하게 조절할 수 있지만, 1 ~ 500 μm, 바람직하게는 5~300 μm, 더 바람직하게는 10~200 μm이라면, 구강 내에서의 꺼끌거림을 방지할 수 있어서 바람직하다. 또 조성물의 비용적은 약 1.5~2.5g/ml, 안식각은 약 30~42° 인 것이 바람직하다.

[0048] 본 발명의 구강내 속봉해성 정제는 상기한 바와 같이 수득되는 조성물 100 중량부에 대해서, 약효성분 0.01~100 중량부, 바람직하게는 0.01~67 중량부, 더 바람직하게는 0.1~60 중량부를 배합해서 이루어진다.

[0049] 본 발명에서 사용할 수 있는 약효성분은 쓴맛을 가지는 것이라면 공지의 방법에 의해 코팅한 것을 사용할 수 있고, 소화관 내에서의 방출을 수행하기 위해서 공지의 방법으로 방출 제어한 것일 수도 있다.

[0050] 본 발명에서 사용할 수 있는 약효성분으로서, 고품상, 결정상, 유상, 용액상 등 어느 형상일 수 있고, 용도로서는 특별하게 한정되지 않고, 예를 들면 말초 신경용제, 해열 진통소염제, 최면진정제, 정신신경용제, 항정신제, 항불안제, 항우울제, 최면진정제, 항간질제, 교감신경 흥분제, 진경제 등의 중추 신경용 약제; 골격근 이완제, 자율 신경제 등의 말초 신경용 약제; 기관지 확장제, 강심제, 부정맥용제, 이뇨제, 호흡 촉진제, 혈관 확장제 등의 순환기용 약제; 기관지 확장제, 진해제 등의 호흡기관용 약제; 소화제, 정장제, 항궤양제, 제산제 등의 소화관용 약제; 뇌대사 개선제, 호르몬제, 항히스타민제, 비타민제 등의 대사성 약제; 항궤양제; 항생 물질; 화학요법제; 생약 엑스제; 자양강장제; 알러지용 약; 미생물류 등으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 성분을 이용할 수 있다.

[0051] 또, 약효성분으로서는 예를 들면 감기약용 활성성분이나 비염용 활성성분 등을 들 수 있다. 감기약용 활성성분으로서는 예를 들면 해열 진통소염제, 기관지 확장제, 항히스타민제, 진해제, 거담제, 진해거담제, 비타민제, 한방약엑스 등을 들 수 있다. 비염용 활성성분으로서는 예를 들면 교감신경 흥분제, 부교감신경 차단제, 항알레르기제·항염증약 등을 들 수 있다. 해열 진통소염제로서는 예를 들면 아세트아미노펜, 페나세틴, 및 염산레페타민 등의 아닐린 유도체; 에텐자미드, 사사피린(sasapyrine), 살리실산메틸, 살리실산페닐, 살리실산나트륨, 살리실산칼륨, 아스피린, 및 아스피린 알루미늄 등의 살리실산 유도체 등; 이소프로필 안티피린, 설피린, 페닐부타존, 케토페닐부타존, 안티피린, 및 아미노피리딘 등의 피라졸론 유도체; 이부프로펜, 케토프로펜, 옥사프로진, 나프록센, 페노프로펜칼슘, 및 티아프로펜산 등의 프로피온산 유도체; 펜부펜, 디클로페낙소디움, 및 암페낙소디움 등의 페닐초산 유도체; 인도메타신, 인도메타신파르네실, 말레인산프로글루메타신, 및 톨메탄소디움 등의 인돌초산유도체; 메페남산, 플루페남산, 및 톨페남산 등의 엔트라닐초산 유도체; 피록시캄, 암피록시캄, 및 테녹시캄 등의 옥시캄 유도체; 염산벤지다민; 에피리졸(메피리졸), 염산티노리딘; 염산티아라미드; 소염효소제; 세라펩티다제(상품명); 및 염화리소자임 등을 들 수 있다. 이들 해열 진통소염제는 1종 또는 2종 이상 병용할 수도 있다.

[0052] 기관지 확장제로서는 예를 들면 염산에페드린, d1-염산메틸에페드린, d1-염산메틸에페드린 사카리네이트, 염산이소프레날린, 황산이소프로테레놀, 염산메톡시페나민, 황산오르시프레날린, 염산클로르프레날린, 염산트리메토퀴놀, 황산살부타몰, 황산테르부탈린, 황산헥소프레날린, 푸마르산포모테롤, 브롬화수소산페노테롤, 염산프로카테롤, 염산프루테롤(pruterol), 염산클렌부테롤, 염산마부테놀; 아미노필린, 테오필린, 디프로필린 및 프록시필린 등의 크산틴 유도체; 브롬화 플루트로피움, 및 브롬화 옥시트로피움 등의 항콜린제 등을 들 수 있다. 항히스타민제로서는 예를 들면 디펜히드라민 등의 에탄올아민계 항히스타민제; d1-말레인산 클로르페니라민, 및 d-말레인산 클로르페니라민 등의 프로필라민계 항히스타민제; 주석산알리메마진, 염산이소디펜틸, 염

산프로메타딘, 및 메퀴타진 등의 페노티아진계 항히스타민제; 디페닐피랄린, 말레인산 카르비녹사민, 푸마르산클레마스틴, 염산이프로헵틴, 염산호모클로르시클리진, 염산시프로헵타딘, 말레인산디메틴딘, 및 염산트리프롤리딘 등을 들 수 있다.

[0053] 진해제로서는 예를 들면 인산코데인, 및 인산디하이드로코데인 등의 코데인류; 브롬화 수소산텍스트로메토르판, 클로페라스틴, 노스카핀디메모르판, 옥셀라딘, 시트르산펜톡시베린, 염산에프라지논, 염산클로부티놀, 시트르산이소아미닐, 염산포미노벤, 염산클로페다놀, 인산벤프로페린, 히드로코타르닌, 및 디브네이트나트륨 등을 들 수 있다.

[0054] 거담제로서는 예를 들면 구아이콜설폰산칼륨; 카르보시스테인, 염산 L-에틸 시스테인, 염산 L-메틸시스테인, 및 아세틸시스테인 등의 시스테인 유도체; 브롬헥신, 및 염산암브록솔 등을 들 수 있다. 진해거담제로서 예를 들면 구아이페네신, 티페피딘, 옥시메테바놀, 염산알로클라미드, 펜산카르베타펜탄, 염산트리메토크놀, 염산메톡시페나민 등이 포함된다. 또한, 상기 진해제, 거담제, 진해거담제로서 예시한 약효성분은, 진해작용 및/또는 거담작용을 복합적으로 나타낼 경우가 있다.

[0055] 항정신약으로서는 예를 들면 클로르프로마진, 레세르핀 등을 들 수 있다. 항불안약으로서는 예를 들면 알프라졸람, 클로로디아제폭시드, 다이아제팜 등을 들 수 있다. 항우울제로서는 예를 들면 염산 마프로틸린, 이미프라민, 암페타민, 메타페탄(metafetan) 등을 들 수 있다. 최면진정제로서는 예를 들면 에스타졸람, 니트라제팜, 다이아제팜, 펠라핀(perlapin), 페노바르비탈나트륨등이 예시된다. 진경제로 예를 들면 브롬화수소산스코폴라민, 염산파파베린, 염산디펜히드라민 등을 들 수 있다. 중추 신경작용약으로서는 예를 들면 시티콜린 등을 들 수 있다. 항간질제로서는 예를 들면 페니토인, 카르바마제핀 등을 들 수 있다. 교감 신경흥분제로서는 예를 들면 염산이소프로테레놀 등을 들 수 있다.

[0056] 위장약에는 예를 들면 디아스타아제, 함당펩신, 스코폴리아엑스, 셀룰라아제AP3, 리파아제 AP, 및 계피유 등의 건위 소화제; 염화 베르베린, 내성 유산균, 및 비피더스균 등의 정장제 등이 포함된다. 제산제로서는 예를 들면 탄산마그네슘, 탄산수소나트륨, 메타규산알루미늄산 마그네슘, 규산알루미늄산마그네슘, 합성 하이드로탈시드, 침강탄산칼슘, 산화마그네슘 등을 들 수 있다. 항궤양제로서는 예를 들면 파모티딘, 란소프라졸, 오메프라졸, 라베프라졸, 시메티딘, 염산라니티딘 등을 들 수 있다.

[0057] 알러지용 약으로서는 암렉사노스(amlexanox), 세라트로다스트 등을 들 수 있다. 진해거담제로서는 예를 들면 염산클로페라스틴, 브롬화수소산텍스트로메토르판, 테오필린, 구아이아콜설폰산칼륨, 구아이페네신, 인산코데인 등을 들 수 있다. 진토제로서는 예를 들면 염산디페니돌, 메토클로프라마이드 등을 들 수 있다. 호흡 촉진제로서는 예를 들면 주석산레발로르판 등을 들 수 있다. 치과 구강용약으로서는 예를 들면 옥시테트라사이클린, 트리암시놀론아세토니드, 염산클로르헥시딘, 리도카인 등을 들 수 있다. 항히스타민제로서는 예를 들면 염산디펜히드라민, 프로메타딘, 염산이소디펜틸, dl-말레인산클로르페니라민 등을 들 수 있다.

[0058] 강심제로서는 예를 들면 카페인, 디곡신 등을 들 수 있다. 항부정맥약제로서는 예를 들면 염산프로카인아미드, 염산프로프라놀롤, 핀돌롤 등을 들 수 있다. 이뇨약으로서는 예를 들면 이소소르비드, 푸로세미드, 히드로클로로티아지드 등을 들 수 있다. 혈압강하제로서는 예를 들면 염산텔라프릴, 캅토프릴, 염산하이드랄라진, 염산라베탈롤, 염산마니디핀, 칸데살탄실렉세틸(candesartan cilexetil), 메틸도파, 페린도프릴에르부민 등을 들 수 있다. 혈관수축제로서는 예를 들면 염산페닐에프린 등을 들 수 있다. 관혈관확장제로서는 예를 들면 염산카보크로멘, 몰시도민, 염산베라파밀 등을 들 수 있다. 말초혈관확장약으로서는 예를 들면 신나리진 등을 들 수 있다. 고지혈증용제로서는 예를 들면 세리바스타틴나트륨, 심바스타틴, 프라바스타틴나트륨, 아토바스타틴칼슘 수화물 등을 들 수 있다.

[0059] 항생 물질에는 예를 들면 세팔렉신, 세파클로, 아목시실린, 염산피브메실리남, 염산세포티암헥세틸, 세파드록실, 세픽심, 세프디토렌피복실, 세프테람피복실, 및 세프도독심프록세틸 등의 세펜계; 암피실린, 시클라실린, 날리딕스산, 및 에녹사신 등의 합성 항균제; 카루모남나트륨 등의 모노박탐계; 페넴계; 및 카르바페넴계 항생 물질 등을 들 수 있다.

[0060] 항당뇨병약으로서는 예를 들면 톨부타미드, 보글리보스(voglibose), 염산피오글리타존, 글리베클라미드, 트로글리타존 등을 들 수 있다. 진경제로서는, 염산메클리진, 디멘히드리네이트 등을 들 수 있다. 항류머티즘약으로서는 메토티렉세이트, 부실라민 등을 들 수 있다. 호르몬제로서는 예를 들면 리오타이로닌나트륨, 인산텍사메타손나트륨, 프레드닐솔론, 옥셀돌론, 초산 류프로렐린(leuprorelin) 등을 들 수 있다. 알칼로이드계 마약으로서 아편, 염산몰핀, 토론(thoron), 염산옥시코돈, 염산아편알칼로이드, 염산코카인 등을 들 수 있다.

- [0061] 설과제로서는, 예를 들면 설피소미딘, 설과메티졸 등을 들 수 있다. 통풍치료약으로서는 예를 들면 알로푸리놀, 콜키친 등을 들 수 있다. 혈액응고 저지제로서는 예를 들면 디큐마롤을 들 수 있다. 항악성 종양제로서는 예를 들면 5-플루오르우라실, 우라실, 마이토마이신, 염산마니디핀, 보글리보스, 칸데살탄실렉세틴, 염산피오글리타존 등을 들 수 있다.
- [0062] 비타민류로서는 예를 들면 아스타크산틴(astaxanthin), 비타민 A, β-카로틴, 루테인, 및 제아잔틴(zeaxanthin) 등의 카로티노이드류; 푸르셀티아민, 염산푸르셀티아민, 프로셀티아민, 옥토티아민, 타이민디실과이드, 비스벤티아민, 비스부티티아민, 비스이부티아민, 벤포티아민, 및 염산세토티아민 등의 비타민 B1, 그 유도체 또는 그 염; 리보플라빈, 인산리보플라빈나트륨, 플라빈아데닌디뉴클레오티드나트륨, 및 낙산리보플라빈 등의 비타민 B2, 그 유도체 또는 그 염; 아스코르브산이나 아스코르브산글루쿠시드, 팔미트산 L-아스코르빌, 및 L-아스코르브산인산 등의 비타민 C 유도체; 토코페롤, 초산토코페롤, 숙신산토코페롤, 니코틴산토코페롤, 토코트리에놀 등의 비타민E류 등을 들 수 있다.
- [0063] 사용하는 약효성분의 종류에 따라, 바람직한 구강내 속봉해성을 얻을 수 있는 본 발명의 조성물의 성분 양 범위에 편차가 발생할 가능성이 있지만, 이러한 오차도 본 발명의 범위내이다.
- [0064] 본 발명의 구강내 속봉해성 정제에는, 상기한 바와 같이 수득되는 조성물 100 중량부에 대해서, 약효성분의 이외에 속봉해성을 손상하지 않는 성분 0.01~2000 중량부, 바람직하게는 0.01~1000 중량부를 배합할 수 있다.
- [0065] 속봉해성을 손상하지 않는 성분을 본 발명의 조성물 및/또는 구강내 속봉해성 정제에 첨가할 수 있다. 속봉해성을 손상하지 않는 성분으로서의 의약적으로 허용되는 것이라면 좋다. 부형제(예를 들면 에리트리트, 소르비톨, 락토스 등의 당류, 카복시메틸셀룰로오스칼슘, 경화유, 탈크), 계면활성제(예를 들면 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌글리콜, 소르비타미방산 에스테르, 폴리솔베이트, 지방산 글리세린에스테르, 라우릴황산나트륨 등), 결합제(예를 들면 하이드록시프로필셀룰로오스, 알긴산, 젤라틴, 부분 α화 전분, 포비돈, 아라비아검, 폴루란, 텍스트린 등), 활택제(예를 들면 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 자당지방산에스테르, 폴리에틸렌글리콜, 푸마르산스테아릴 나트륨 등), 산미료(예를 들면 시트르산, 주석산, 말릭산, 아스코르브산 등), 발포제(예를 들면 탄산수소나트륨, 탄산나트륨 등), 감미제(사카린 나트륨, 글리시리진디포타슘, 아스파탐, 스테비아, 소마틴 등), 향료(예를 들면 레몬유, 오렌지유, 멘톨 등), 착색제(예를 들면 식용적색 2호, 식용청색 2호, 식용황색 5호, 식용레이크색소, 삼이산화철 등), 안정화제(예를 들면 에데트산 나트륨, 토코페롤, 시클로텍스트린 등), 교미제, 착향제 등을 들 수 있다. 이들 속봉해성을 손상하지 않는 성분은 본 발명의 정제의 속봉해성을 손상하지 않는 범위에서 첨가할 수 있다.
- [0066] 본 발명의 구강내 속봉해성 정제는 상기 조성물에, 약효성분 및 임의의 속봉해성을 손상하지 않는 성분을 배합한 혼합물을 압축성형함으로써 제조할 수 있다. 압축성형은 직접 타정법에 의한 것이 바람직하며, 이때의 타정압은 정제의 크기에 따라 다르지만, 보통 200~2000 kg/cm², 바람직하게는 250~1600 kg/cm², 및 더 바람직하게는 250~1200 kg/cm²이다.
- [0067] 이렇게 하여 수득되는 구강내 속봉해성 정제는 바람직하게는 1~20 kg, 더 바람직하게는 1~15 kg, 더욱 바람직하게는 1~10 kg의 경도를 갖는다. 또한 예를 들면 8 mmφ의 펀치를 이용하여 200 mg의 정제를 타정할 때, 타정압이 100~1200 kgf 시에 2~15 kg의 경도를 가지고, 타정압이 200~800 kgf 시에 3~7 kg의 경도를 갖는다.

실시예

- [0068] 이하에, 본 발명을 실시예에 의해 설명하지만, 이것들의 실시예는 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0069] 실시예에서 수득된 각 정제에 관한 평가는 다음 방법에 의해 수행하였다.
- [0070] [구강내 봉해시간]
- [0071] 3~8명의 피험자가 구강 내에 정제(1정씩, n=6)를 넣고 나서 완전하게 봉해될 때까지의 시간을 측정하고, 그 평균값을 구강내 봉해시간이라고 하였다.
- [0072] [만니톨의 흡열 피크]

[0073] 시차주사 열량계(DSC, 이학전기사제, TAS-200)를 사용하여 측정하였다. 원료로 사용한 만니톨(도와화성공업사제, 만니톨P)을 단독으로 시차주사 열량계로 측정한 흡열 피크는 168.8 °C였다.

[0074] [정제의 경도]

[0075] Monsanto 경도계(카야가키이과공업사제)를 사용해서 측정하였다.

[0076] [타정장해]

[0077] 타정기 상편치, 하편치에 대한 부착물의 유무(스티킹, 캐핑)를 관찰함으로써 타정장해를 평가하였다.

[0078] 실시예 1

[0079] 소르비톨 28 g을 물 600 g에 완전하게 용해한 후, 만니톨 252 g을 첨가하고, 실온, 200~300rpm으로, 교반해서 균일하게 분산시키며, 추가로 60분간 교반을 계속하여 소르비톨이 용해되고, 만니톨의 일부가 용해되며, 나머지가 분산된 분산액을 얻었다. 그 후 크로스포비돈 32 g, 결정 셀룰로오스 60 g, 및 메타규산알루미늄산 마그네슘 28 g을 첨가하고, 균일하게 분산한 후, 분무건조 장치로 과립하여 조성물을 얻었다. 이 조성물 중의 만니톨/소르비톨의 중량비는 90/10이었다. 수득된 조성물 중의 당류의 흡열 피크를 DSC로 측정하였다. 수득된 과립 300 중량부에 대해서, 스테아린산마그네슘 1.5 중량부를 혼합하고, 로터리 타정기에 의해 타정해서 중량 200 mg, 직경 8 mmφ의 정제를 얻었다. 수득된 정제에 대해서, 구강내 봉해시간을 측정하였다(n=6). 결과를 표 1에 나타내었다.

[0080] 실시예 2 및 3

[0081] 표 1에 나타난 조성을 이용하고, 실시예 1과 동일한 방법으로, 조성물 및 정제를 제조하였다. 수득된 정제의 구강내 봉해시간을 측정하였다(n=6). 결과를 표 1에 나타내었다. 조성물 중의 만니톨/소르비톨의 중량비는 95/5 및 85/15이었다.

표 1

		실시예1	실시예2	실시예3
만니톨/소르비톨의 중량비		90/10	95/5	85/15
처방	만니톨	252	266	238
	소르비톨	28	14	42
	결정 셀룰로오스	60	60	60
	크로스포비돈	32	32	32
	메타규산알루미늄산 Mg	28	28	28
	계	400	400	400
조성물 중의 당류의 흡열 피크(°C)		164	165	161
흡열 피크 강하(°C)		4	3	7
구강내 봉해시간(초)		17	18	15
타정압(kgf)		300	340	275
타정장해		없음	없음	없음

[0082]

[0083] 실시예 4 ~ 8

[0084] 소르비톨을 에리트ρί톨로 변경하고, 표 2에 나타난 조성을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 정제를 제조하였다. 수득된 정제의 구강내 봉해시간을 측정하였다(n=6). 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

		실시에4	실시에5	실시에6	실시에7	실시에8
만니톨/에리트리톨의 중량비		93/7	91/9	90/10	89/11	86/14
처방	만니톨	260	255	252	250	240
	에리트리톨	20	25	28	30	40
	결정 셀룰로오스	60	60	60	60	60
	크로스포비돈	32	32	32	32	32
	메타규산알루미늄산 Mg	28	28	28	28	28
	계	400	400	400	400	400
조성물 중의 당류의 흡열 피크 (°C)		161	161	160	160	159
흡열 피크 강하 (°C)		7	7	8	8	9
구강내 봉해시간 (초)		20	16	16	19	17
타정압(kgf)		275	260	260	265	245
타정장해		없음	없음	없음	없음	없음

[0085]

[0086]

표 1, 및 표 2의 결과에서, 조성물 중의 당류의 흡열 피크 강하가 10도 이하의 범위인 조성물이 우수한 구강내 속봉해성을 나타내고 있음을 알 수 있다. 이때의 만니톨/소르비톨 또는 에리트리톨의 중량비는 95~85/5~15이었다.

[0087]

실시에 9~14

[0088]

당류를 락토스, 트레할로스, 말토오스, 포도당, 자당, 및 말티톨로 변경하고, 표 3에 나타난 조성을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로, 조성물 및 정제를 제조하였다. 수득된 정제의 구강내 봉해시간을 측정하였다 (n=6). 결과를 표 3에 나타내었다. 조성물 중의 만니톨/당류의 중량비는 90/10이다.

표 3

		실시에9	실시에10	실시에11	실시에12	실시에13	실시에14
만니톨/특정 당류의 중량비		90/10	90/10	90/10	90/10	90/10	90/10
처방	만니톨	252	252	252	252	252	252
	락토스	28					
	트레할로스		28				
	말토오스			28			
	포도당				28		
	자당					28	
	말티톨						28
	결정 셀룰로오스	60	60	60	60	60	60
	크로스포비돈	32	32	32	32	32	32
	메타규산알루미늄산 Mg	28	28	28	28	28	28
	계	400	400	400	400	400	400
조성물중의 당류의 흡열 피크 (°C)		163	166	165	164	165	166
흡열 피크 강하 (°C)		5	2	3	4	3	2
구강내 봉해시간 (초)		15	17	17	15	18	16
타정압(kgf)		310	315	320	360	370	320
타정장해		없음	없음	없음	없음	없음	없음

[0089]

[0090]

실시에 15~18

[0091]

당류로 만니톨과 락토스를 사용하고, 메타규산알루미늄산 마그네슘 대신에 합성 하이드로탈시드, 무수인산수소 칼슘, 탄산칼슘, 탈크를 사용하며, 표 4에 나타난 조성을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 조성물 및 정제를 제조하였다. 수득된 정제의 구강내 봉해시간을 측정하였다(n=6). 결과를 표 4에 나타내었다. 조성물 중

의 만니톨/당류의 중량비는 90/10이다.

표 4

		실시에15	실시에16	실시에17	실시에18
만니톨/락토스의 중량비		90/10	90/10	90/10	90/10
처방	만니톨	252	252	252	252
	락토스	28	28	28	28
	결정 셀룰로오스	60	72	68	68
	크로스포비돈	32	32	32	32
	합성 하이드로탈시드	28			
	무수인산수소칼슘		16		
	침강탄산칼슘			20	
	탈크				20
계	400	400	400	400	
조성물 중의 당류의 흡열 피크 (°C)		164	164	164	164
흡열 피크 강하 (°C)		4	4	4	4
구강내 봉쇄시간 (초)		17	14	14	18
타정압(kgf)		300	340	350	345
타정장해		없음	없음	없음	없음

[0092]

[0093]

실시에 19~21

[0094]

당류로 만니톨과 락토스를 사용하고, 무기 부형제에 메타규산알루미늄산 마그네슘, 봉해제에 결정 셀룰로오스, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스(L-HPC), 크로스포비돈, 또는 크로스카멜로스 소듐을 사용하며, 표 5에 나타난 조성을 이용하여 실시에 1과 동일한 방법으로 조성물 및 정제를 제조하였다. 수득된 정제의 구강내 봉쇄 시간을 측정하였다(n=6). 결과를 표 5에 나타내었다. 조성물 중의 만니톨/당류의 중량비는 90/10이다.

표 5

		실시에19	실시에20	실시에21
만니톨/락토스의 중량비		90/10	90/10	90/10
처방	만니톨	252	252	252
	락토스	28	28	28
	메타규산알루미늄산마그네슘	28	28	28
	결정 셀룰로오스	60	60	60
	L-HPC	32	16	
	크로스포비돈		16	
	크로스카멜로스 소듐			32
	계	400	400	400
조성물 중의 당류의 흡열 피크 (°C)		165	165	165
흡열 피크 강하 (°C)		3	3	3
구강내 봉쇄시간 (초)		19	14	19
타정압(kgf)		300	300	310
타정장해		없음	없음	없음

[0095]

[0096]

실시에 22

[0097]

소르비톨 40 g을 물 600 g에 완전하게 용해한 후, 만니톨 240 g을 첨가해 균일하게 분산하고, 잠시 교반한다. 그 후 크로스포비돈 32 g, 결정 셀룰로오스 60 g, 메타규산알루미늄산 마그네슘 28 g을 첨가하고, 습식 분산기(Mycolloider M형 특수기화공업사제)를 사용해서 균일하게 분산시켰다. 수득된 분산액을 분무건조장치(L-8형 오카와라카코우키사제)로 과립하고, 조성물 1을 얻었다. 표 6에 나타난 조성으로 수득된 조성물 1과, 약효성분으로서의 아스코르브산, 및 의약품에 배합 가능한 성분으로서의 스테아린산마그네슘을 혼합하고, 로터리 타

정기(8mmφ 우각평면 펀치)를 사용하여 정제중량 200 mg, 정제경도 3.5 kg가 되도록 타정해서 정제를 얻었다. 수득된 정제의 구강내 봉해시간 및 타정장해의 유무에 대해서 표 6에 나타내었다.

표 6

	과립1	268.5	223.5	163.5
처방	L-아스코르브산	30	75	135
	스테아린산마그네슘	1.5	1.5	1.5
타정압 (kgf)		305	420	680
정제경도 (kg)		3.4	3.5	3.5
타정장해의 유무		없음	없음	없음
구강내 봉해시간 (초)		15	16	20

[0098]

[0099] 실시예 23

[0100] L-아스코르브산 대신에 아세트아미노펜을 사용하여 실시예 22와 동일한 방법으로 정제를 제조하였다. 수득된 정제의 구강내 봉해시간 및 타정장해의 유무에 대해서 표 7에 나타내었다.

표 7

	과립1	268.5	238.5	178.5
처방	아세트아미노펜	40	60	120
	스테아린산마그네슘	1.5	1.5	1.5
타정압 (kgf)		300	405	650
정제경도 (kg)		3.6	3.6	3.5
타정장해의 유무		없음	없음	없음
구강내 봉해시간 (초)		15	14	20

[0101]

산업상 이용 가능성

[0102] 본 발명의 구강내 속봉해성 정제용 조성물을 이용해서 수득되는 정제는 종래의 속봉해성 정제에 비교해서 더욱 더 경도를 가지고 있음에도 불구하고, 구강내 봉해시간을 대폭 단축할 수 있다는 특징을 갖는다. 따라서 상기 조성물에 약효성분을 배합해서 수득되는 본 발명의 구강내 속봉해성 정제는 빠른 구강내 속봉해성이 요구되는 의약품에 적합하다. 또 본 발명의 구강내 속봉해성 정제용 조성물을 이용해서 수득되는 정제는 본 발명의 조성물과 약효성분과 봉해성을 손상하지 않는 성분을 혼합한 후, 건식으로 압축 성형하는 것에 의한 간편한 방법으로 제조할 수 있다.

[0103] 본 발명의 구강내 속봉해성 정제용 조성물은 특히 우수한 구강내 속봉해성을 나타내는 정제를 얻는 것을 가능하게 하는 것으로, 구강 내에서의 신속한 봉해성이 요구되는 정제에 호적하게 사용할 수 있다.