



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년09월02일
 (11) 등록번호 10-1436516
 (24) 등록일자 2014년08월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/28 (2006.01) **A61K 9/16** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2007-0073396
 (22) 출원일자 2007년07월23일
 심사청구일자 2012년07월18일
 (65) 공개번호 10-2009-0010352
 (43) 공개일자 2009년01월30일
 (56) 선행기술조사문헌
 W02004087112 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
주식회사태평양계약
 서울특별시 강남구 언주로 710
 (72) 발명자
신광현
 경기도 수원시 팔달구 권광로 373, 101동 2706호
 (우만동, 월드메르디앙 아파트)
빈성아
 경기도 용인시 기흥구 용구대로2394번길 27, 삼성
 래미안아파트 101동 1002호 (마북동)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 **코팅된 펠렛을 함유하는 현탁정 및 이의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 코팅된 펠렛을 함유하는 현탁정 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, (a) 약물을 함유하는 펠렛, (b) 상기 펠렛 상에 형성된, 수불용성 고분자, 장용 코팅물질 또는 이들의 혼합물로 구성된 코팅층, (c) 상기 코팅층을 보호하기 위한 결합제 및 (d) 약학적으로 허용가능한 부형제로 이루어지는 본 발명의 현탁정은, 적절한 경도를 유지하여 포장, 유통 또는 보관시에 쉽게 변형되지 않고, 약물의 불쾌한 맛을 차폐하여 환자의 거부감을 줄일 수 있으며, 우수한 봉해속도와 분산성을 가지므로 정제를 경구투여하기 어려운 유소아나 노인 환자 등에게 용이하게 투여할 수 있다.

(72) 발명자

김경국

경기도 안성시 공도읍 가족공원길 86, 한숲원아파트 103동 306호

배준호

경기 용인시 수지구 상현로 30-9, 218동 701호 (상현동, 상현마을쌍용2차C단지)

김정주

서울특별시 강남구 남부순환로 2914, 개포우성아파트 9동 203호 (대치동)

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 수불용성 고분자, 장용 코팅물질 또는 이들의 혼합물을 포함하는 코팅층으로 코팅된, 약물 함유 펠렛, (b) 전체 중량에 대해 1 내지 8 중량%의 결합제, 및 (c) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하며, 경도가 3 내지 5 kp이고 붕해시간이 5 내지 60초인 현탁정.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 약물을 함유하는 펠렛의 양이 현탁정 전체 중량에 대해 10 내지 50 중량%인 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 코팅층의 양이 현탁정 전체 중량에 대해 5 내지 40 중량%인 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 수불용성 고분자가 아크릴산계 공중합체, 폴리비닐아세테이트 또는 셀룰로오스 유도체인 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 장용 코팅물질이 pH 5이상에서 용해되는 장용성 고분자인 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 장용성 고분자가 메타크릴산 공중합체, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트 또는 셀룰로오스 아세테이트프탈레이트인 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 코팅층이 가스제를 1 내지 30 중량%의 양으로 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 결합제가 코포비돈, 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 비롯한 합성고분자; 아라비아 검 및 잔탄검을 비롯한 천연검류; 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 부형제가 미결정셀룰로오스, 붕해제, 착향제, 감미제 또는 활택제 중에서 선택된 1

중 이상의 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 봉해제가 크로스포비돈, 크로스카르멜로스소듐, 전분글리콘산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스칼륨, 미리 젤라틴화된 전분, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 봉해제의 양이 현탁정 전체 중량에 대해 0.5 내지 15 중량%인 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 13

제10항에 있어서,

상기 미결정셀룰로오스의 양이 현탁정 전체 중량에 대해 30 내지 70 중량%인 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 현탁정 전체 중량에 대해 약물을 함유하는 펠렛 15 내지 40 중량%, 코팅층 10 내지 30 중량%, 결합제 2 내지 6 중량% 및 나머지량의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 현탁정.

청구항 15

삭제

청구항 16

- (1) 약물을 불활성코어에 코팅하거나, 펠렛 형성물질과 함께 혼합하여 펠렛을 제조하는 단계;
 - (2) 상기 약물 함유 펠렛을 수불용성 고분자, 장용 코팅물질 또는 이들의 혼합물로 코팅하여 코팅된 펠렛을 얻는 단계; 및
 - (3) 상기 코팅된 펠렛을 전체 중량에 대해 1 내지 8 중량%의 결합제 및 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 타정하는 단계
- 를 포함하는, 경도가 3 내지 5 kp이고 봉해시간이 5 내지 60초인 현탁정의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 적절한 경도를 유지하여 보관이 용이하고, 약물의 불쾌한 맛을 차폐할 수 있으며, 우수한 봉해속도와 분산성을 갖는, 코팅된 펠렛을 함유하는 현탁정 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 일반적인 정제나 캡슐 등의 제형을 삼켜서 복용하는 경우, 불편함을 느끼는 환자들이 다수 존재한다. 특히, 소아, 노인, 연하 능력이 부족한 환자와 같이 제형을 삼키기 어려운 환자에게는 복용의 편리성을 제공하는 것이 절실히 필요하다.

[0003] 소아들에게 주로 투여되는 시럽제의 경우, 복용하기 쉬운 장점은 있으나 부정확한 약물 용량, 저장의 불안정성,

방부제의 사용 또는 후대의 불편 등의 단점이 있다. 이러한 시럽제의 단점을 해결하면서 복용하기 편리하도록 제조된 제형으로서 현탁정이 알려져 있다. 현탁정은 그 형태는 정제이지만, 복용하기 전에 소량의 물에 현탁시켜서 시럽제처럼 복용하는 장점을 가짐과 동시에, 상기 언급한 시럽제의 단점도 해결할 수 있다.

- [0004] 이러한 현탁정은 봉해가 빠르면서도 적절한 경도를 유지해야 하며, 사용되는 약물의 맛에 대한 거부감이 없어야 한다. 최근, 이러한 현탁정에 대한 다양한 연구가 진행되어 왔다. 예를 들어, 미국특허 제5,776,492호에는 결합제를 사용하지 않고 미결정셀룰로오스와 약학적으로 허용가능한 부형제를 사용하여 타정함으로써 적절한 경도를 유지하면서 25~30초 후에 빠르게 봉해되는 제형이 개시되어 있다.
- [0005] 또한, 미국특허 제5,698,221호에는 팽윤되는 점토와 기타 부형제를 사용하여 3분 이내에 분산되는 현탁정이 개시되어 있고, 미국특허 제5,780,055호에는 미결정셀룰로오스와 봉해제 및 약물로 구성된 성분들을 습식과립화한 후 동결건조하여 제조된 현탁될 수 있는 정제가 개시되어 있다.
- [0006] 그러나, 상기 특허들은 약물을 다른 부형제들과 혼합하여 현탁정을 제조하는 방법만을 개시하고 있을 뿐, 약물의 불쾌한 맛으로 인한 환자들의 거부감 문제는 여전히 해결하지 못하고 있다.
- [0007] 본 발명자들은 약물의 불쾌한 맛이 효과적으로 차폐될 수 있는 현탁정을 개발하기 위해 노력한 결과, 불쾌한 맛을 차폐하기 위한 약물 코팅층을 미결정셀룰로오스와 소량의 결합제를 사용하여 효과적으로 보호할 수 있음을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- [0008] 따라서, 본 발명의 목적은 적절한 경도를 유지하여 포장, 유통 또는 보관시에 쉽게 부서지지 않고, 약물의 불쾌한 맛을 차폐하여 환자의 거부감을 줄일 수 있으며, 우수한 봉해속도와 분산성을 가져 정제를 경구투여하기 어려운 유소아나 노인 환자 등에게 용이하게 투여할 수 있는 현탁정 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

- [0009] 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 (a) 약물을 함유하는 펠렛, (b) 상기 펠렛 상에 형성된, 수불용성 고분자, 장용 코팅물질 또는 이들의 혼합물로 구성된 코팅층, (c) 상기 코팅층을 보호하기 위한 결합제 및 (d) 약학적으로 허용가능한 부형제로 이루어지는 현탁정을 제공한다
- [0010] 또한, 본 발명은
- [0011] (1) 약물을 불활성코어에 코팅하거나, 펠렛 형성물질과 함께 혼합하여 펠렛을 제조하는 단계;
- [0012] (2) 상기 약물 함유 펠렛을 수불용성 고분자, 장용 코팅물질 또는 이들의 혼합물로 코팅하여 코팅된 펠렛을 얻는 단계; 및
- [0013] (3) 상기 코팅된 펠렛을 결합제 및 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 타정하는 단계
- [0014] 를 포함하는, 현탁정의 제조방법을 제공한다.
- [0015] 이하, 본 발명에 대하여 보다 상세히 설명한다.
- [0016] 본 발명에 따른 코팅된 펠렛을 함유하는 현탁정은, 약물을 함유하는 펠렛상에 약물의 불쾌한 맛을 차폐하기 위한 코팅층, 및 현탁속도가 지연되지 않으면서 코팅층이 깨지지 않도록 보호하는 적절한 양의 결합제를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0017] 본 발명은 불쾌한 맛을 나타내는 임의의 약물에 적용될 수 있으며, 그러한 약물로는 록시스로마이신, 클래리스로마이신, 아지스로마이신, 에르도스테인, 파모티딘, 세프포독심 프록세틸, 세푸록심 약세틸 아세트아미노펜 또는 아이비추출물을 들 수 있다.
- [0018] 본 발명에 있어서, 약물을 함유하는 펠렛은 불쾌한 맛을 나타내는 약물을 펠렛형성물질과 함께 혼합하여 통상의

방법에 의해 펠렛으로 제조하거나 상기 약물을 불활성 코어에 통상의 방법으로 코팅함으로써 얻을 수 있다(문헌 [Int. J. Pharm., 290, 15-23, 2005] 및 미국특허 제 6,558,704호 참조).

- [0019] 상기 약물을 함유하는 펠렛은 그 양이 너무 많으면 목적하는 빠른 봉해시간을 나타내지 못하고 그 양이 너무 적으면 제제의 크기가 커지므로, 펠렛의 양은 현탁정 전체 중량에 대해 10 내지 50 중량%, 바람직하게는 15 내지 40 중량%이다.
- [0020] 상기 펠렛형성물질로는 미결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스(low-substituted hydroxypropylcellulose), 키틴 및 키토산으로부터 선택된 하나 이상의 물질을 사용할 수 있다. 약물 : 펠렛형성물질의 비율은 약물에 따라 달라질 수 있으나, 바람직하게는 1:0.2 내지 1:10의 양으로 사용될 수 있다. 상기 불활성 코어로는 직경이 100 내지 500 μ m인 설탕의 구형입자 및 미결정셀룰로오스의 구형입자가 바람직하다.
- [0021] 본 발명에 있어서, 상기 펠렛상에 형성되는 코팅층에 사용되는 코팅물질은 수불용성 고분자, 장용 코팅물질 또는 이의 혼합물을 사용할 수 있다. 상기 수불용성 고분자 물질의 예로는 아크릴산계 공중합체, 폴리비닐아세테이트 또는 셀룰로오스 유도체(예: 에틸셀룰로오스 또는 셀룰로오스 아세테이트 등)가 있다. 상기 수불용성 고분자는 수성현탁액, 수성 유액 또는 함수 유기용매 용액의 형태로 사용할 수 있다. 이들은 예를 들면, 아크릴산계 공중합체(예: 유드라짓(Eudragit) L30D-55, 유드라짓 FS30D, 유드라짓 RL30D, 유드라짓 RS30D 및 유드라짓 NE30D, 데구사(Degussa)사; 아크릴(acryl)-Eze, 칼라콘(Colorcon)사), 폴리비닐아세테이트(예: 콜리코트(Kollicoat) SR 30D, BASF사), 셀룰로오스 유도체(예: 슈릴리즈(Surelease), 칼라콘사; 아쿠아코트(Aquacoat) ECD 및 아쿠아코트 CPD, FMC사)가 있다. 이들은 그 자체로 또는 물로 희석하여 사용할 수 있다.
- [0022] 상기 장용 코팅물질로는 pH 5이상에서 용해되는 장용성 고분자로서, 메타크릴산 공중합체(유드라짓 L, S 및 FS30D, 데구사사), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트 또는 셀룰로오스 아세테이트프탈레이트 등을 사용할 수 있다.
- [0023] 본 발명에 있어서, 상기 코팅물질과 함께 필요에 따라, 가소제를 코팅물질 중량에 대하여 1 내지 30 중량%의 양으로 함께 사용할 수 있다. 본 발명에 사용되는 가소제의 예로는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 트리에틸시트레이트, 트리아세틴, 트리아세틴 시트레이트, 피마자유, 디부틸세바케이트, 디부틸타타레이트, 디에틸프탈레이트 또는 글리세린 등을 들 수 있다.
- [0024] 본 발명에 있어서, 약물 함유 펠렛 코팅시, 펠렛들이 달라붙지 않도록 하기 위하여, 상기 코팅물질에 활택제를 코팅물질 전체 중량에 대하여 10 내지 50 중량%의 양으로 첨가할 수 있다. 본 발명에 사용되는 활택제의 예로는 탈크, 이산화규소 또는 글리세릴모노스테아레이트 등을 들 수 있다.
- [0025] 상기에 나타난 코팅물질로 이루어진 코팅액을 약물함유 펠렛에 통상적으로 사용되는 유동층 코팅기를 이용하여 예를 들어, 상부 분사(top spray), 하부 분사(bottom spray) 또는 접선 분사(tangential spray) 방식으로 분무하여 코팅할 수 있다. 상기 코팅은 통상적인 조건하에 수행할 수 있는데, 예를 들어 25 내지 45 $^{\circ}$ C의 온도범위에서 5 내지 30 ml/분의 분무속도, 1 내지 3바의 분무압으로 수행할 수 있으며, 코팅 후 35 내지 60 $^{\circ}$ C에서 0.5 내지 1 시간 동안 건조하여 코팅층을 형성할 수 있다.
- [0026] 본 발명에 있어서, 상기 코팅물질로 이루어진 코팅층의 양은 많을수록 불쾌한 맛의 차폐효과가 좋으나, 너무 많으면 제조원가 상승과 정제 크기가 커지는 단점이 있다. 따라서, 코팅층의 양은 현탁정 전체 중량에 대해 5 내지 40 중량%, 바람직하게는 10 내지 30 중량%이며, 약물 함유 펠렛에 대해 10 내지 100 중량%, 바람직하게는 30 내지 70 중량%이다.
- [0027] 본 발명의 현탁정은 현탁속도가 지연되지 않으면서 코팅층이 깨지지 않도록 펠렛의 코팅층을 보호해 줄 수 있는 결합제, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.
- [0028] 본 발명에 사용가능한 결합제는 제약 분야에서 통상적으로 사용되는 결합제인 코포비돈(예: 콜리돈 VA64, BASF사), 하이드록시프로필셀룰로오스(예: HPC-L, 니소(Nisso)사), 폴리비닐피롤리돈(예: 콜리돈 K30, BASF사) 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(예: 파마코트(Pharmacoat) 606, Shin-Etsu사) 등의 합성고분자; 아라비아 검 또는 잔탄검 등의 천연검류; 및 이들의 혼합물이 있다. 결합제의 양은 현탁정 전체 중량에 대해 1 내지 8 중량%가 사용될 수 있고, 바람직하게는 2 내지 6 중량%이다.
- [0029] 본 발명에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는 제약 분야에서 통상적으로 사용되는 미결정셀룰로오스, 봉해제, 착향제, 감미제 또는 활택제 중에서 선택된 1종 이상의 성분을 적정량 사용할 수 있다.

[0030] 본 발명에 사용되는 미결정셀룰로오스는 입자크기에 따라 다양한 제품이 공급되며, 입자의 크기에 상관없이 어느 것이나 사용할 수 있다. 그 예로는 상업적으로 수득가능한 아비셀(Avicel) PH101 (FMC사), 아비셀 PH102 또는 아비셀 PH200 등이 있으며, 사용량은 현탁정 전체 중량에 대해 30 내지 70 중량%, 바람직하게는 40 내지 60 중량% 이다. 본 발명에 사용되는 붕해제로는 크로스포비돈(예: 콜리돈 CL, BASF사), 크로스카르멜로스소듐(예: Ac-di-sol, FMC사), 전분글리콘산나트륨(예: 프리모젤(Primojel, DMV사), 카르복시메틸셀룰로오스칼륨, 미리 젤라틴화된 전분(예: 스타치(Starch) 1500, 칼라콘사), 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스(예: L-HPC, Shin-Etsu사) 또는 이들의 혼합물이 있고, 붕해제의 양은 현탁정 전체 중량에 대해 0.5 내지 15 중량%, 바람직하게는 3 내지 10 중량%이다.

[0031] 상기 코팅 보호성분을 코팅된 약물 함유 펠렛과 함께 혼합한 후, 이 혼합물을 통상의 방법으로 경도 3 내지 5 kp가 되도록 타정함으로써 본 발명의 현탁정을 얻을 수 있다. 본 발명의 현탁정은 경도 3 내지 5 kp 조건에서 붕해속도가 5 내지 60 초이다.

효 과

[0032] 본 발명에 따르는 코팅된 펠렛을 함유하는 현탁정은 적절한 경도를 유지하여 포장, 유통 또는 보관시에 쉽게 변형되지 않고, 약물의 불쾌한 맛을 차폐하여 환자의 거부감을 줄일 수 있으며, 우수한 붕해속도와 분산성을 가져 정제를 경구투여하기 어려운 유소아나 노인 환자 등에게 용이하게 투여할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0033] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

실시예

[0034] 실시예 1

[0035] (1) 약물을 함유하는 펠렛 제조

[0036] 정제수 2700g에 아이비업 추출물(Finzelberg사, 독일) 650g, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 19.5g 및 탈크 19.5g을 넣고 교반하여 얻은 결합액을 유동층 코팅기를 사용하여 하기 표 1에 나타난 조건으로 미결정셀룰로오스 펠렛(CELLETS 200, Pharmatrans Sanaq Ag, 독일) 611g에 코팅하여 아이비업 추출물을 함유하는 펠렛을 얻었다.

표 1

<펠렛 제조 조건>

기기명	유동층 코팅기(Fluid Bed System)	
모델명	GPCG-1(Glatt 사, 독일)	
분무타입	하부 분사(bottom spray)	
온도	코팅	건조
	입구 온도 : 55℃ 출구 온도 : 35-40℃ 생성물 온도 : 35-40℃	입구 온도 : 60-70℃ 출구 온도 : 45-55℃ 생성물 온도 : 45-55℃
분무속도	6ml/분	
분무압	2 바(bar)	

[0037]

[0038] (2) 쓴맛 차폐층 코팅

[0039] 상기 (1)에서 얻은 아이비엽 추출물 펠렛 1200g에 하기 표 2에 나타난 조성으로 쓴맛 차폐층을 코팅하였고, 이때 코팅조건은 하기 표 3과 같다.

표 2

<코팅액의 조성>

조 성	실제 함량(g)	고형분 함량 (g)
유드라짓 L30D-55	1142.87	342.86
트리에틸시트레이트	34.29	34.29
탈크	102.86	102.86
물	1119.99	
총중량	2400	480

[0040]

표 3

<코팅조건>

기기명	유동층 코팅기 (Fluid Bed System)	
모델명	GPCG-1(Glatt 사, 독일)	
분무타입	하부 분사	
온도	코팅	건조
	입구 온도 : 40-45℃ 출구 온도 : 25-30℃ 생성물 온도 : 25-30℃	입구 온도 : 50-60℃ 출구 온도 : 35-40℃ 생성물 온도 : 35-40℃
분무속도	5-10ml/분	
분무압	2.5바	

[0041]

[0042] (3) 현탁정 제조

[0043] 상기 (2)에서 얻은 쓴맛 차폐층이 코팅된 펠렛 98g, 미결정셀룰로오스 119.07g, 코포비돈 7.35g, 크로스카멜로스소듐 7.35g, 크로스포비돈 7.35g, 딸기향코톤 2.45g, 수크랄로스 0.98g 및 소듐스테아릴푸마레이트 2.45g을 혼합한 후, 이 혼합물을 직경 8mm 원형 펀치로 경도가 3.5~4.0kp가 되도록 타정하였다.

[0044] 실시예 2

[0045] (1) 약물을 함유하는 펠렛 제조

[0046] 루시스로마이신 350g 및 미결정셀룰로오스 350g을 원심유동형과립기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣어 약 1분 동안 혼합하였다. 물 700g을 원심유동형과립기 상에서 분무하면서 펠렛을 제조하였다. 펠렛의 제조 조건은 하기 표 4와 같고, 얻어진 펠렛은 대부분 직경 0.4 내지 0.5mm의 구형이었다.

표 4

<펠렛 제조 조건>

기기명	유동층 과립기	
모델명	GPCG-1	
분무타입	접선 분사(tangential spray)	
온도	과립	건조
	입구 온도 : 30℃ 출구 온도 : 15-25℃ 생성물 온도 : 15-25℃	입구 온도 : 60-70℃ 출구 온도 : 35-40℃ 생성물 온도 : 35-40℃
분무속도	10-30ml/분	
분무압	1-2바	
회전속도	300-700rpm	

[0047]

[0048]

(2) 쓴맛 차폐층 코팅

[0049]

상기 (1)에서 얻은 록시스로마이신 펠렛 700g에 하기 표 5의 조성으로 쓴맛 차폐층을 코팅하였고, 코팅조건은 하기 표 6과 같다.

표 5

<코팅액의 조성>

조성(g)	실제 함량(g)	고형분 함량(g)
유드라짓 L30D-55	66.67	20.00
트리에틸시트레이트	2.00	2.00
탈크	6.00	6.00
물	65.33	0.00
총중량	140.00	28.00

[0050]

표 6

<코팅조건>

기기명	유동층 코팅기	
모델명	GPCG-1	
분무타입	하부 분사	
온도	코팅	건조
	입구 온도 : 40-45℃ 출구 온도 : 25-30℃ 생성물 온도 : 25-30℃	입구 온도 : 50-60℃ 출구 온도 : 35-40℃ 생성물 온도 : 35-40℃
분무속도	5-10ml/분	
분무압	2.5바	

[0051]

[0052]

(3) 현탁정 제조

[0053]

상기 (2)에서 얻은 쓴맛 차폐층이 코팅된 펠렛 98g, 미결정셀룰로오스 114.17g, 코포비돈 12.25g, 크로스포비돈 14.7g, 딸기향코톤 2.45g, 수크랄로스 0.98g 및 소디움스테아릴푸마레이트 2.45g을 혼합한 후, 이 혼합물을 직경 8mm 원형 펀치로 경도가 3.5~4.0kp가 되도록 타정하였다.

[0054] 실시예 3

[0055] (1) 약물을 함유하는 펠렛 제조

[0056] 클래리스로마이신 350g 및 미결정셀룰로오스 350g을 원심유동형과립기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣어 약 1분 동안 혼합하였다. 물 600g을 원심유동형과립기 상에서 분무하면서 실시예 2와 동일한 조건(표 4)하에서 펠렛을 제조하여 약 0.2 내지 0.4mm의 구형 펠렛을 얻었다.

[0057] (2) 쓴맛 차폐층 코팅

[0058] 상기 (1)에서 얻은 클래리스로마이신 함유 펠렛 700g에 표 3에 나타난 코팅 조건 하에서 하기 표 7의 조성으로 쓴맛 차폐층을 코팅하였다.

표 7

<코팅액의 조성>

조 성	실제 함량 (g)	고형분 함량 (g)
유드라짓 L30D-55	83.33	25.00
트리아틸시트레이트	2.50	2.50
탈크	7.50	7.50
물	81.67	0.00
총중량	175.00	35.00

[0059]

[0060] (3) 현탁정 제조

[0061] 상기 (2)에서 제조한 쓴맛 차폐층이 코팅된 펠렛 98g, 미결정셀룰로오스 116.62g, 하이드록시프로필셀룰로오스 4.9g, 크로스포비돈 19.6g, 딸기향코톤 2.45g, 수크랄로스 0.98g 및 소디움스테아릴푸마레이트 2.45g을 혼합한 후, 이 혼합물을 직경 8mm 원형 펀치로 경도가 3.5~4.0kp가 되도록 타정하였다.

[0062] 실시예 4 내지 6

[0063] 실시예 1의 (1) 및 (2)와 동일한 방법을 수행하여 얻은 코팅된 펠렛들을 각각 하기 표 8의 성분과 함께 혼합하여 직경 8mm, 경도 3 내지 4kp가 되도록 현탁정을 제조하였다. 실시예 4 내지 6의 현탁정은 결합제 양이 1.0 내지 3.0 중량% 함유하도록 제조하였다.

표 8

조성(g)	실시예 4	실시예 5	실시예 6
쓴맛 차폐된 펠렛	40.00	40.00	40.00
미결정셀룰로오스	49.60	48.60	47.60
코포비돈	1.00	2.00	3.00
크로스카멜로스소디움	3.00	3.00	3.00
크로스포비돈	3.00	3.00	3.00
딸기향코톤	2.00	2.00	2.00
수크랄로스	0.40	0.40	0.40
소디움스테아릴푸마레이트	1.00	1.00	1.00
합계	100.00	100.00	100.00

[0064]

[0065] 실시예 7 및 8과 비교예 1 및 2

[0066] 실시예 1의 (1) 및 (2)와 동일한 방법을 수행하여 얻은 코팅된 펠렛들을 각각 하기 표 9의 성분과 함께 혼합하여 직경 8mm, 경도 3 내지 4kp가 되도록 현탁정을 제조하였다.

[0067] 실시예 7 및 8의 현탁정은 각각 결합제 양이 6.0 및 8.0 중량% 함유하도록 제조하였고, 비교예 1의 현탁정은 결합제의 양이 10.0 중량%, 비교예 2는 결합제를 넣지 않았다.

표 9

조성(g)	실시예 7	실시예 8	비교예 1	비교예 2
쓴맛 차폐된 펠렛	40.00	40.00	40.00	40.00
미결정셀룰로오스	44.60	42.60	40.60	50.60
코포비돈	6.00	8.00	10.00	0.00
크로스카멜로스소디움	3.00	3.00	3.00	3.00
크로스포비돈	3.00	3.00	3.00	3.00
딸기향코톤	2.00	2.00	2.00	2.00
수크랄로오스	0.40	0.40	0.40	0.40
소디움스테아릴푸마레이트	1.00	1.00	1.00	1.00
합계	100.00	100.00	100.00	100.00

[0068]

[0069] 시험예 1 : 용출시험

[0070] 실시예 4 내지 8 및 비교예 1 및 2에서 제조된 현탁정 10정을 취해 대한약전 일반시험법 용출시험 제1법에 따라 용출시험을 실시하였다. 단, 회전수를 100 rpm으로 하고, 시험액은 물 900 mL를 사용하고, 용출시험 개시 10분 후 용출액 3 mL를 취하여 필터로 여과한 여액을 검액으로 하여 하기 HPLC 조건으로 정량하였다. 그 결과를 하기 표 10에 나타내었다.

[0071] 칼 럼 : 크로마실(Kromasil) 150×4.6 mm, 5 um

[0072] 검출기 : UV 205 nm

[0073] 유 속 : 1 ml/분

[0074] 시료주입량 : 20 µL

[0075] 칼럼온도 : 40℃

[0076] 이동상 : A: 0.001 mol/L 인산용액

[0077] B: 0.1 mol/L 인산용액 10ml + 아세토니트릴로 1000 ml로 맞춤

표 10

<용출시험 결과>

처방	용출율(%)
실시예 4	35.15
실시예 5	27.93
실시예 6	22.99
실시예 7	19.56
실시예 8	18.11
비교예 1	16.74
비교예 2	44.23

[0078]

[0079] 상기 표 10에서 알 수 있는 바와 같이, 결합제를 함유하는 실시예 4 내지 8은 결합제를 함유하지 않은 비교예 2에 비해 낮은 용출률을 나타내었고, 결합제의 양이 증가함에 따라 용출률이 감소되는 것을 알 수 있으며, 결합제가 많이 함유된 비교예 1은 용출율이 현저하게 낮음을 알 수 있었다. 이로부터, 현탁정 중에 함유되는 결합제는 코팅층이 타정공정 중에 손상되지 않도록 보호해 줌을 알 수 있었다.

[0080] 시험예 2 : 봉해시험

[0081] 실시예 4 내지 8 및 비교예 1 및 2에서 제조한 현탁정을 대한약전 일반시험법 봉해시험법에 따라 물을 시험액으로 하여 시험하였고, 결과를 하기 표 11에 나타내었다.

표 11

<봉해 시험 결과>

검체	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8	비교예1	비교예2
1	9	10	12	23	55	144	7
2	8	9	12	22	72	139	8
3	10	10	13	21	56	180	7
4	8	11	12	21	50	160	7
5	9	11	10	23	68	150	6
6	9	10	13	23	60	178	7
평균	9	10	12	22	60	159	7

[0082]

[0083] 상기 표 11에서 알 수 있는 바와 같이, 결합제가 10% 함유된 비교예 1의 현탁정은 평균 봉해 시간이 159초로 현저하게 길어졌고, 결합제가 들어가지 않은 비교예 2의 현탁정은 평균 봉해시간이 7초로 가장 짧았다. 반면에, 실시예 4 내지 8의 현탁정은 봉해시간이 9초 내지 60초로서, 현탁정으로 적절한 수준이었다.

산업이용 가능성

[0084] 상기한 바와 같이, 본 발명의 코팅된 펠렛을 함유하는 현탁정은 적절한 경도를 유지하여 포장, 유통 또는 보관 시에 쉽게 변형되지 않고, 약물의 불쾌한 맛을 차폐하여 환자의 거부감을 줄일 수 있으며, 우수한 봉해속도와 분산성을 가져 정제를 경구투여하기 어려운 유소아나 노인 환자 등에게 용이하게 투여할 수 있다.