



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년01월29일
 (11) 등록번호 10-1943686
 (24) 등록일자 2019년01월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7028967
 (22) 출원일자(국제) 2013년04월23일
 심사청구일자 2018년03월27일
 (85) 번역문제출일자 2014년10월16일
 (65) 공개번호 10-2015-0003740
 (43) 공개일자 2015년01월09일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2013/061936
 (87) 국제공개번호 WO 2013/161823
 국제공개일자 2013년10월31일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2012-098770 2012년04월24일 일본(JP)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2007119792 A1
 US20110053942 A1

(73) 특허권자
 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤
 일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1
 (72) 발명자
 세키구치 가쿠
 일본 가나가와켄 히라즈카시 시노미야 1쵸메 12방
 1고 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이
 하야카와 료이치
 일본 가나가와켄 히라즈카시 시노미야 1쵸메 12방
 1고 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이
 하라 요시히로
 일본 가나가와켄 히라즈카시 시노미야 1쵸메 12방
 1고 다이이찌 산쿄 푸로화마샤 나이
 (74) 대리인
 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **구강내 붕괴정 및 그 제조 방법**

(57) 요약

입 안에 머금었을 때 혹은 물 속에 넣었을 때에 신속하게 붕괴되고, 입에 닿았을 때 느낌이 좋고, 통상적인 제조, 수송, 사용시에 충분한 경도를 가지며, 보존 안정성이 우수한 구강내 붕괴정 및 그 공업적 생산성이 우수한 제조 방법을 제공한다. 약물, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하 (바람직하게는 0.10 g/cm³ 이상, 0.23 g/cm³ 이하) 인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 함유하는 구강내 붕괴정.

명세서

청구범위

청구항 1

약물, 부피 밀도가 0.10 g/cm^3 이상, 0.23 g/cm^3 이하인 결정 셀룰로오스, D-만니톨 및 알파화 전분을 함유하는 구강내 붕괴정으로서,

부피 밀도가 0.10 g/cm^3 이상, 0.23 g/cm^3 이하인 결정 셀룰로오스, D-만니톨 및 알파화 전분을 함유하는 약물 불함유 과립과, 약물 또는 약물 함유 과립을 압축 성형하여 얻어지는 구강내 붕괴정.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

결정 셀룰로오스의 부피 밀도가 0.10 g/cm^3 이상, 0.15 g/cm^3 이하인 구강내 붕괴정.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

결정 셀룰로오스의 그 붕괴정 중의 배합률이 5 ~ 50 중량% 인 구강내 붕괴정.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

알파화 전분의 평균 알파화도가 70 % 이상, 90 % 이하인 구강내 붕괴정.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

추가로 붕괴제를 함유하는 구강내 붕괴정.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

붕괴제가 크로스포비돈, 카르멜로오스칼슘, 카르멜로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 옥수수 전분 및 전분 글리콜산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상인 구강내 붕괴정.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

추가로 활택제를 함유하는 구강내 붕괴정.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

활택제가 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 푸마르산스테아릴나트륨 및 탈크로 이루어지는 군에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상인 구강내 붕괴정.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

약물이 메탄틴 또는 그 약학상 허용되는 염인 구강내 붕괴정.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

메만틴의 약화상 허용되는 염이 메만틴염산염인 구강내 붕괴정.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

약물 불함유 과립이 부피 밀도가 0.10 g/cm³ 이상, 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스 및 D-만니톨을 함유하는 혼합 분말을, 알파화 전분을 용해 또는 분산시킨 액에 의해 조립하여 얻어지는 것인 구강내 붕괴정.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

추가로 붕괴제가 약물 함유 과립 또는 약물 불함유 과립에, 또는 과립 외에 배합되어 있는 구강내 붕괴정.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

약물 함유 과립이 약물을 함유하는 입상물의 표면을 코팅한 것인 구강내 붕괴정.

청구항 14

부피 밀도가 0.10 g/cm³ 이상, 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스 및 D-만니톨을 함유하는 혼합물을 알파화 전분을 용해 또는 분산시킨 액에 의해 습식 조립하거나, 또는, 부피 밀도가 0.10 g/cm³ 이상, 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, D-만니톨 및 알파화 전분을 함유하는 혼합물을 물에 의해 습식 조립하여 건조시킴으로써 얻어지는 조립물, 분말상 또는 조립된 약물 및 원하는 바에 따라 첨가제를 혼합하여 압축 성형하는 공정을 포함하는 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 구강내 붕괴정의 제조 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

습식 조립이 유동층 조립인 구강내 붕괴정의 제조 방법.

청구항 16

제 14 항에 있어서,

추가로 붕괴제가 혼합물 또는 다른 첨가제에 함유되어 있는 구강내 붕괴정의 제조 방법.

청구항 17

제 14 항에 있어서,

압축 성형하기 전에 활택제를 첨가하는 공정을 포함하는 구강내 붕괴정의 제조 방법.

청구항 18

제 14 항에 있어서,

분말상 또는 조립된 약물이 당해 약물의 표면에 코팅이 실시된 것인 구강내 붕괴정의 제조 방법.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 입 안에 머금었을 때 혹은 물 속에 넣었을 때 신속하게 붕괴되고, 통상적인 제조, 수송, 사용시에 충분한 경도를 갖는 구강내 붕괴정 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 의약품, 식품 분야에 있어서의 경구용 고형 제제의 제형으로서, 정제, 캡슐제, 과립제, 산제 등이 알려져 있지만, 고령자, 소아나 삼키기 곤란한 환자에게도 보다 복용하기 쉬운 제형으로서, 입 안에 머금었을 때 혹은 물 속에 넣었을 때, 신속하게 붕괴되는 구강내 붕괴정의 개발이 기대되고 있다.

[0003] 구강내 붕괴정은 구강 내에서 신속하게 붕괴된다는 특성에 더하여, 통상적인 정제와 동일하게, 제조, 수송, 사

용시에는 물리적인 충격에 견딜 수 있는 충분한 경도를 겸비하는 것이 필요시되고 있다.

[0004] 또, 입 안에 머금었을 때 불쾌한 맛이나 자극이 억제되어 입에 닿았을 때 양호함을 갖는 것이 복약 컴플라이언스 면에서도 바람직하다.

[0005] 구강내 붕괴정에 대해서는, 지금까지 여러 가지 보고가 되어 있다. 예를 들어, 특허문헌 1 에는 a) 쓴맛을 갖는 약물인 미티글리나이드칼슘 수화물, b) 결정 셀룰로오스, 그리고 c) 마스크제로서 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 E 외에서 선택되는 적어도 1 종을 함유하는 조립물과, d) 당 또는 당알코올, 그리고 e) 옥수수 전분 및 부분 알파화 전분에서 선택되는 적어도 1 종을 함유하여 이루어지는 구강내 붕괴정이 기재되어 있다. 본 문헌에서는 결정 셀룰로오스는 약물 조립물 중에 배합되어 약물의 용출성을 높이는 효과를 갖는다고 설명되어 있고, 결정 셀룰로오스의 종류에 따른 구강내 붕괴성이나 정제 정도에 대한 영향에 관한 기재는 없다. 또, 본 문헌에는, 약물 함유 조립물과 직접 압축 성형하기 어려운 당알코올을 사용하는 경우에는, 미리 당알코올을 조립하여 사용하는 것이 바람직한 것이 기재되고, 또한 당알코올로서 D-만니톨을 사용하는 경우, 결합제로서 부분 알파화 전분이 바람직하며, 냉수 가용분이 약 10 ~ 20 중량% 인 부분 알파화 전분이, 타정 장애의 발생을 억제하여 적당한 정제 정도와 신속한 구강내 붕괴성을 부여하기 때문에 바람직하다고 기재되어 있다. 그러나, 이 D-만니톨의 조립은 옥수수 전분을 첨가하여 실시하는 것이 기재되어 있을 뿐이다.

[0006] 특허문헌 2 에는, 약물을 함유하는 분체에 단당을 함유하는 수용액을 첨가하여 습식 조립된 약물 조립 입자를 함유하는 구강내 붕괴정이 기재되어 있고, 약물 조립 입자에는 난용성 성분인 결정 셀룰로오스, 옥수수 전분을 배합하는 것이 바람직하며, 특히 결정 셀룰로오스가 소량의 배합으로 정제의 마손도를 개선할 수 있는 성질을 갖기 때문에 바람직하게 사용할 수 있다고 기재되어 있다. 본 문헌에서는, 약물을 함유하는 분체를 수용성인 단당을 함유하는 수용액으로 습식 조립하는 것이 필수이며, 이로써, 구강내 붕괴정으로서의 우수한 성형성 및 붕괴성을 얻을 수 있다고 기재되어 있다.

[0007] 특허문헌 3 에는, (1) 활성 성분, (2) 만니톨, (3) 결정 셀룰로오스 그리고 (4) 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 콘스타치 및 카르멜로오스로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 2 종의 특정 성분을 함유하고, 그 붕괴정 100 중량% 에 있어서의 각 성분의 배합 비율이, (1) 0.01 ~ 50 중량%, (2) 20 ~ 86 중량%, (3) 10 ~ 30 중량%, 및 (4) 각각의 특정 성분의 배합 비율이 1 ~ 20 중량%이며, 또한 배합하는 특정 성분의 합계가 3 ~ 60 중량% 로서, 배합하는 결정 셀룰로오스 (3) 의 집합체의 부피 밀도가 0.18 g/cm³ 이하인 구강내 붕괴정이 기재되어 있다. 본 문헌에 기재된 구강내 붕괴정의 원하는 효과는 (3) 의 특정한 부피 밀도를 갖는 결정 셀룰로오스와, (4) 의 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 콘스타치 및 카르멜로오스로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 2 종의 특정 성분과의 조합에 의해 발휘되고, 어느 것이 결손되어도 원하는 효과가 얻어지지 않는다고 설명되어 있다. 또, 본 문헌의 실시예 73 ~ 88 에는 (1) ~ (4) 의 성분을 조립한 후, (3) 및 (4) 의 성분을 첨가하여 압축 성형한 정제가 기재되어 있지만, 활성 성분 함유 과립의 조립시의 결합액에는 하이드록시프로필셀룰로오스 수용액이 사용되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 국제 공개 W02008/018371호 팜플렛
- (특허문헌 0002) 일본 공개특허공보 2011-37840호
- (특허문헌 0003) 국제 공개 W02009/102038호 팜플렛

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 과제는 입 안에 머금었을 때 혹은 물 속에 넣었을 때 신속하게 붕괴되어 입에 닿았을 때 느낌이 좋고, 통상적인 제조, 수송, 사용시에 충분한 경도를 가지며, 보존 안정성이 우수한 구강내 붕괴정을 제공하는 것에 있다.

[0010] 본 발명의 다른 과제는 상기와 같은 우수한 특성을 갖는 구강내 붕괴정을 특수한 설비를 필요로 하지 않고, 통

상적인 압축 성형에 의해 제조하는 공업적 생산성이 우수한 방법을 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위하여 예의 검토한 결과, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 조합하여 배합함으로써 상기 과제를 해결하는 것을 알아내어 본 발명을 완성시켰다.
- [0012] 즉, 본 발명은 약물, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 함유하는 것을 특징으로 하는 구강내 붕괴정 및 그 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [0013] 즉 본 발명은 이하의 (1) ~ (33) 에 관한 것이다.
- [0014] (1) 약물, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 함유하는 구강내 붕괴정.
- [0015] (2) 결정 셀룰로오스의 부피 밀도가 0.10 g/cm³ 이상, 0.23 g/cm³ 이하인 (1) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0016] (3) 결정 셀룰로오스의 부피 밀도가 0.15 g/cm³ 이하인 (1) 또는 (2) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0017] (4) 결정 셀룰로오스의 그 붕괴정 중의 배합물이 5 ~ 50 중량% 인 (1) ~ (3) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0018] (5) 알파화 전분의 평균 알파화도가 90 % 이하 (바람직하게는 70 ~ 80 %) 인 (1) ~ (4) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0019] (6) 당알코올이 D-만니톨인 (1) ~ (5) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0020] (7) 추가로 붕괴제를 함유하는 (1) ~ (6) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0021] (8) 붕괴제가 크로스포비돈, 카르멜로오스칼슘, 카르멜로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 옥수수 전분 및 전분 글리콜산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상인 (7) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0022] (9) 추가로 활택제를 함유하는 (1) ~ (8) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0023] (10) 활택제가 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 푸마르산스테아릴나트륨 및 톨크로 이루어지는 군에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상인 (9) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0024] (11) 약물이 메만틴 또는 그 약학상 허용되는 염인 (1) ~ (10) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0025] (12) 메만틴의 약학상 허용되는 염이 메만틴염산염인 (11) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0026] (13) 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 함유하는 약물 불함유 과립과, 약물 또는 약물 함유 과립을 압축 성형하여 얻어지는 구강내 붕괴정.
- [0027] (14) 약물 불함유 과립이 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스 및 당알코올을 함유하는 혼합 분말을, 알파화 전분을 용해 또는 분산시킨 액에 의해 조립하여 얻어지는 것인 (13) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0028] (15) 추가로 붕괴제가 약물 함유 과립, 약물 불함유 과립 또는 과립 외에 배합되어 있는 (13) 또는 (14) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0029] (16) 붕괴제가 크로스포비돈, 카르멜로오스칼슘, 카르멜로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 옥수수 전분 및 전분 글리콜산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상인 (15) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0030] (17) 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 함유하는 약물 불함유 혼합 분말과, 약물 또는 약물 함유 과립을 압축 성형하여 얻어지는 구강내 붕괴정.
- [0031] (18) 추가로 붕괴제가 약물 함유 과립 또는 과립 외에 배합되어 있는 (17) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0032] (19) 붕괴제가 크로스포비돈, 카르멜로오스칼슘, 카르멜로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 옥수수 전분 및 전분 글리콜산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이

상인 (18) 에 기재된 구강내 붕괴정.

- [0033] (20) 약물, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 함유하는 약물 함유 과립을 압축 성형하여 얻어지는 구강내 붕괴정.
- [0034] (21) 추가로 붕괴제가 약물 함유 과립 또는 과립 외에 배합되어 있는 (20) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0035] (22) 붕괴제가 크로스포비돈, 카르멜로오스칼슘, 카르멜로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 옥수수 전분 및 전분 글리콜산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상인 (21) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0036] (23) 약물 함유 과립이 약물을 함유하는 입상물의 표면을 코팅한 것인 (13) ~ (22) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0037] (24) 약물이 메만틴 또는 그 약학상 허용되는 염인 (23) 에 기재된 구강내 붕괴정.
- [0038] (25) 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스 및 당알코올을 함유하는 혼합물을 알파화 전분을 용해 또는 분산시킨 액에 의해 습식 조립하거나, 또는 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 함유하는 혼합물을 물에 의해 습식 조립하고, 건조시킴으로써 얻어지는 조립물, 분말상 또는 조립된 약물 및 원하는 바에 따라 첨가제를 혼합하여 압축 성형하는 공정을 포함하는 구강내 붕괴정의 제조 방법.
- [0039] (26) 분말상 또는 조립된 약물, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 혼합함으로써 얻어지는 혼합물을 압축 성형하는 구강내 붕괴정의 제조 방법.
- [0040] (27) 분말상의 약물, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스 및 당알코올을 함유하는 혼합물을 알파화 전분을 용해 또는 분산시킨 액에 의해 습식 조립하거나, 또는 분말상의 약물, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 함유하는 혼합물을 물에 의해 습식 조립하고, 건조시킴으로써 얻어지는 조립물에, 원하는 바에 따라 다른 첨가제를 혼합하여 압축 성형하는 공정을 포함하는 구강내 붕괴정의 제조 방법.
- [0041] (28) 습식 조립이 유동층 조립인 (25) 또는 (27) 에 기재된 구강내 붕괴정의 제조 방법.
- [0042] (29) 추가로 붕괴제가 혼합물 또는 다른 첨가제에 함유되어 있는 (25) ~ (28) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정의 제조 방법.
- [0043] (30) 압축 성형하기 전에 활택제를 첨가하는 공정을 포함하는 (25) ~ (29) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정의 제조 방법.
- [0044] (31) 분말상 또는 조립된 약물이 당해 약물의 표면에 코팅이 실시된 것인 (25) ~ (30) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정의 제조 방법.
- [0045] (32) 약물이 메만틴 또는 그 약학상 허용되는 염인 (25) ~ (31) 중 어느 한 항에 기재된 구강내 붕괴정의 제조 방법.
- [0046] (33) 메만틴 또는 약학상 허용되는 염이 메만틴염산염인 (32) 에 기재된 구강내 붕괴정의 제조 방법.

발명의 효과

- [0047] 본 발명에 의해, 구강 내 혹은 물 속에 넣었을 때 신속한 붕괴성, 용해성을 갖고, 입에 닿는 느낌이 양호하고, 통상적인 제조, 수송, 사용 과정에 있어서 충분한 경도를 가지며, 보존 안정성이 우수한 구강내 붕괴정을 제공할 수 있었다.
- [0048] 또한, 본 발명에 의해, 상기와 같은 우수한 특성을 갖는 구강내 붕괴정을 복잡한 공정이나 특수한 설비를 필요로 하지 않고 통상적인 압축 성형에 의해 제조하는 제조 방법을 제공할 수 있었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] 본 발명에 있어서 구강내 속붕괴정이란, 입 안에 머금었을 때 혹은 물 속에 넣었을 때, 신속한 붕괴성, 용해성을 갖는 압축 성형물이다. 구체적으로는, 구강 내에서 주로 타액에 의한 붕괴 시험 또는 장치에 의한 붕괴 시험 등에 있어서 통상 5 ~ 120 초, 바람직하게는 5 ~ 60 초, 더욱 바람직하게는 5 ~ 40 초 정도로 붕괴되는 정제를 의미한다.

[0050] 본 발명에 있어서 약물이란, 질환의 치료, 예방, 진단에 사용되는 경구 투여 가능한 성분이면 특별히 한정되지 않는다. 본 발명의 구강내 붕괴정은 고령자, 소아 또는 삼키기 곤란한 환자에게 투여되는 약물이 특히 적합하고, 예를 들어, 해열 진통 소염약, 항정신약, 항불안약, 수면 진정제, 항우울약, 중추 신경 작용약, 통합 실조증 치료제, 항간질제, 항경련제, 항경축제, 항과킨슨병 증후군 치료제, 당뇨병 치료제, 간장질환용제, 배노장해 개선약, 위장약, 항궤양제, 제산제, 뇌대사 개선약, 진해거담약, 항알레르기약, 기관지 확장약, 강심약, 항부정맥약, 항심부전약, 항심방세동약, 항히스타민약, 이뇨약, 혈압 강하약, 항동맥경화약, 장기 보호약, 혈관 수축약, 이담약, 항고지혈증약, 관혈관 확장약, 말초 혈관 확장약, 항플라스민제, 항응고약, 항혈소판제, 항생물질, 항균제, 항인플루엔자약, 간 기능 개선제, 통풍 치료약, 알츠하이머형 인지증의 치료약 및 암성 동통의 치료약 등을 들 수 있다.

[0051] 해열 진통 소염약으로는, 예를 들어, 록소프로펜나트륨 수화물, N-메틸스코폴라민메틸황산염, 염산펜타조신, 메페남산, 에피리졸 등을 들 수 있다. 항불안약으로는, 예를 들어, 크록사졸람, 옥사졸람, 티미페론, 니트라제팜, 에티졸람을 들 수 있고, 수면 진정제로는, 할록사졸람 등을 들 수 있다. 항우울약으로는, 로페프라민 염산염, 미안세린염산염, 탄산리튬을 들 수 있다. 통합 실조증 치료제로는 옥시페리틴을 들 수 있다. 항간질제로는, 발프로산나트륨, 페니토인, 카르바마제핀 등을 들 수 있다. 항경련제로는, 페노바르비탈 등을 들 수 있고, 항경축제로는, 바크로펜 등을 들 수 있다. 항과킨슨병 증후군 치료제로는, 레보도파, 트리헥시페니딜염산염 등을 들 수 있다. 당뇨병 치료제로는, 메트포르민, 피오글리타존염산염, 테넬리글립틴브롬화수소산염, 시타글립틴인산염 수화물, 빌다글립틴, 알로글립틴벤조산염, 리나글립틴, 아나글립틴 등을 들 수 있다. 간장질환용제로는, 말로티레이트, 디클로로아세트산디이소프로필아민 등을 들 수 있다. 배노장해 개선약으로는, 염산탐스로신, 나프토포질 등을 들 수 있다. 항궤양제로는, 파모티딘, 오메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸나트륨 등을 들 수 있다. 제산제로는, 알긴산나트륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 수산화마그네슘 등을 들 수 있다. 뇌대사 개선약으로는, 감마-아미노부티르산 등을 들 수 있다. 진해거담약으로는, 카르보시스테인 등을 들 수 있다. 항알레르기약으로는, 세티리진염산염 등을 들 수 있다. 기관지 확장약으로는, 테오피린 등을 들 수 있다. 강심약으로는, 디곡신 등을 들 수 있다. 항부정맥약으로는, 프로카인아미드염산염, 뱀티딜염산염 수화물 등을 들 수 있다. 이뇨약으로는, 하이드로클로로티아지드, 푸로세미드, 부메타나이드 등을 들 수 있다. 항심부전약으로는, 카르베딜롤, 비소프로롤푸마르산염 등을 들 수 있다. 혈압 강하약으로는, 카르베딜롤, 비소프로롤푸마르산염, 메토프로롤타르타르산염, 레세르핀, 테모카프릴염산염, 올메사르탄메독소밀, 칸데사르탄실렉세틸, 발사르탄, 텔미사르탄, 일베사르탄, 로사르탄칼륨, 아질사르탄, 알리스킬렌푸마르산염, 아젤나디핀, 암로디핀베실레이트, 부드랄라진 등을 들 수 있다. 혈관 수축약으로는, 염산미도드린 등을 들 수 있다. 이담약으로는, 우르소데옥시콜산 등을 들 수 있다. 항고지혈증약으로는, 프라바스타틴나트륨, 아토르바스타틴칼슘, 로스바스타틴 등을 들 수 있다. 관혈관 확장약으로는, 디피리다몰, 니코란질 등을 들 수 있다. 말초 혈관 확장약으로는, 이속스프린염산염 등을 들 수 있다. 항플라스민제로는, 트라넥삼산 등을 들 수 있다. 항응고약으로는, 에독사반토실산염 수화물 등을 들 수 있다. 항혈소판제로는, 티클로피딘염산염, 실로스타졸 등을 들 수 있다. 항균제로는, 날리딕스, 레보플록사신 수화물, 시타플록사신 수화물, 오픈록사신 등을 들 수 있고, 항인플루엔자약으로는, 오셀타미비르를 들 수 있고, 항생물질로는, 세프록심악세틸, 클로람페니콜, 세프독록시프록세틸 등을 들 수 있다. 통풍 치료약으로는, 알로푸리놀, 페북소스타트 등을 들 수 있다. 알츠하이머형 인지증 치료약으로는, 메만틴, 도네페질 등을 들 수 있다. 암성 동통의 치료약으로는 하이드로몰폰 등을 들 수 있다.

[0052] 그 중에서도, 해열 진통 소염약으로서 사용되는 록소프로펜나트륨 수화물, 항심부전약 또는 혈압 강하약으로서 사용되는 카르베딜롤, 비소프로롤푸마르산염, 혈압 강하약으로서 사용되는 올메사르탄메독소밀, 아질사르탄, 항고지혈증약으로서 사용되는 프라바스타틴나트륨, 항균제로서 사용되는 레보플록사신 수화물, 시타플록사신 수화물, 항응고약으로서 사용되는 에독사반토실산염 수화물, 알츠하이머형 인지증의 치료약으로서 사용되는 메만틴 또는 그 약리상 허용되는 염 (특히 메만틴염산염), 도네페질 또는 그 약리상 허용되는 염 (특히 도네페질염산염) 이나, 암성 동통의 치료약으로서 사용되는 하이드로몰폰에 적합하다.

[0053] 약물은 목적으로 하는 질환의 치료, 예방, 진단의 효과를 발휘시키기 위해서 2 종 이상을 조합하여 배합해도 된다.

[0054] 또, 약물은 원하는 바에 따라 분말상의 약물의 표면 (결정의 표면) 또는 조립된 약물의 과립 표면을 코팅하여 사용해도 된다. 코팅은 약물 유래의 불쾌한 맛, 냄새나 자극을 마스크하여 복용하기 쉽게 하거나, 빛·물·산소 등으로부터 약물을 보호하고, 또, 배합 변화를 일으키기 쉬운 성분끼리를 분리하여 안정성을 향상시키거나, 장용화나 서방화에 의해 약물의 유효성·안전성을 향상시키는 등의 목적으로 실시되고, 목적에

따라 코팅 방법이나 코팅제가 선택된다. 코팅은 제제 기술 분야에 있어서 관용적인 방법을 사용할 수 있고, 예를 들어, 유동층 조립·코팅기, 전동 유동층 조립·코팅기, 원심 유동형 조립·코팅기, 워스타형 유동층 조립·코팅기 등을 사용하여 실시된다.

- [0055] 본 발명에서는 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스를 사용한다. 결정 셀룰로오스의 부피 밀도는 일본, 유럽 및 미국의 3 국 약국방 합의에 근거하여 규정되어 있는 제 16 개정 일본 약국방의 결정 셀룰로오스의 항에 기재된 부피 밀도의 측정 방법에 의해 측정할 수 있다. 부피 밀도는 0.10 g/cm³ 이상, 0.23 g/cm³ 이하인 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 0.10 g/cm³ 이상, 0.15 g/cm³ 이하이다.
- [0056] 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스로는 시판되고 있는 것을 사용할 수 있다. 예를 들어, 세오라스 KG-1000 (부피 밀도 0.10 ~ 0.15 g/cm³), 세오라스 KG802 (부피 밀도 0.13 ~ 0.23 g/cm³) (이상, 아사히카세이 케미컬즈 제조) 를 들 수 있다. 또, 부피 밀도가 상이한 2 종 이상의 결정 셀룰로오스를 조합하여, 원하는 부피 밀도가 되도록 조정된 것을 사용할 수도 있다.
- [0057] 상기 결정 셀룰로오스의 배합량은 구강내 붕괴정 100 중량% 당 5 ~ 50 중량% 인 것이 바람직하다. 50 중량% 를 초과하면, 유동성이 악화되어 제조성이 저하될 가능성이 있다. 보다 바람직한 배합량은 10 ~ 40 중량% 이다.
- [0058] 상기 결정 셀룰로오스는 분말인 상태로 다른 성분과 혼합하여 타정 분말로 하여 압축 성형해도 되고, 또한 적당한 결합제를 사용하여 조립하고 나서 압축 성형에 제공해도 된다.
- [0059] 본 발명에서 사용되는 당알코올이란, 예를 들어, D-만니톨, 에리트리톨, 자일리톨, 말티톨, 소르비톨 등을 들 수 있고, 바람직하게는 D-만니톨이다. D-만니톨은 일본, 유럽 및 미국의 약국방에 적합한 것을 통상적으로 사용할 수 있다. 배합하는 D-만니톨의 결정형, 입자직경 및 비표면적은 특별히 한정되지 않지만, 결정형은 α 형, β 형, δ 형, 비정질 중 어느 것이어도 되고, 입자직경은 10 μm 이상, 250 μm 이하가 바람직하고, 보다 바람직하게는 20 μm 이상, 150 μm 이하이며, 비표면적은 0.1 m²/g 이상, 4 m²/g 이하가 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.1 m²/g 이상, 2 m²/g 이하이며, 결정형, 입자직경 및 비표면적은, 예를 들어, X 선 회절법, 레이저 회절식 입도 측정법, BET 식 비표면적 측정법 (다점법) 에 의해 각각 측정할 수 있다. 시판되는 것으로는, 예를 들어, 머크사, 로켓사, 토와 카세이사, 카오사 등의 D-만니톨을 들 수 있다.
- [0060] 상기, 당알코올의 배합량은 적절히 선택할 수 있다. D-만니톨을 사용하는 경우, 구강내 붕괴정 100 중량% 당 통상 20 ~ 95 중량% 이고, 바람직하게는 30 ~ 85 중량% 이다.
- [0061] 당알코올은 분말인 상태로 다른 성분과 혼합하고 타정 분말로 하여 압축 성형해도 되고, 또한, 적당한 결합제를 사용하여 조립하고 나서 압축 성형에 제공해도 된다.
- [0062] 본 발명에서 사용되는 알파화 전분이란, 전분을 가열 처리하여 알파화한 것으로, 일본 의약품 첨가물 규격에 기재된 것을 사용할 수 있다. 평균 알파화도는 90 % 이하가 바람직하고, 보다 바람직하게는 70 ~ 80 % 이다. 시판되는 것으로는, 예를 들어, 알파화 전분 swelstar PD-1 (아사히카세이 케미컬즈 제조) 을 사용할 수 있다.
- [0063] 상기 알파화 전분의 배합량은 구강내 붕괴정 100 중량% 당 통상 1 ~ 15 중량% 이고, 바람직하게는 1 ~ 10 중량% 이다.
- [0064] 알파화 전분은 분말인 상태로 다른 성분과 혼합하고 타정 분말로 하여 압축 성형해도 되고, 또한, 다른 성분과 함께 조립하고 나서 압축 성형에 제공해도 된다.
- [0065] 본 발명의 구강내 붕괴정에 있어서, 알파화 전분은 붕괴제로서의 역할을 담당하지만, 한편, 제조시에는 액체, 예를 들어 물에 용해 또는 분산되면 점성을 나타내기 때문에 분말 상태의 원료에 분무하면 조립이 진행되어 과립으로 할 수 있다. 이 성질을 이용하여 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스 및 당알코올을 함유하는 분말상의 혼합물에 분무하여 유동층 조립함으로써 과립을 제조하고, 이것을 필요에 따라 다른 성분과 혼합하여 압축 성형함으로써 양호한 성형성과 원하는 구강내 붕괴성을 갖는 정체를 얻을 수 있다. 이와 같은 제조상의 이점은 관용적인 붕괴제인 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈 등을 사용한 경우에는 거의 얻어지지 않는 알파화 전분 특유의 성질이다.
- [0066] 본 발명의 구강내 붕괴정은, 상기 성분에 더하여 추가로 붕괴제를 함유해도 된다. 붕괴제의 예로는, 크로스포비돈 (예를 들어, 의약품 첨가물 규격 적합품), 카르멜로오스칼슘 (예를 들어, 일본 약국방 적합품), 카르멜로오스 (예를 들어, 일본 약국방 적합품), 크로스카르멜로오스나트륨 (예를 들어, 일본 약국방 적합품), 저치환

도 하이드록시프로필셀룰로오스 (예를 들어, 일본 약국방 적합품), 옥수수 전분 (예를 들어, 일본 약국방 적합품) 및 전분 글리콜산나트륨 (예를 들어, 일본 약국방 적합품) 에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상의 조합을 들 수 있고, 특히 바람직하게는 크로스포비돈, 카르멜로오스칼슘 및 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스이다.

- [0067] 붕괴제의 배합량은 구강내 붕괴정 100 중량% 당 통상 0.5 ~ 20 중량% 이고, 바람직하게는 1 ~ 10 중량% 이다.
- [0068] 본 발명의 구강내 붕괴정은 추가로 활택제를 함유하고 있어도 된다. 활택제의 예로는, 스테아르산마그네슘 (예를 들어, 일본 약국방 적합품), 스테아르산칼슘 (예를 들어, 일본 약국방 적합품), 푸마르산스테아릴나트륨 (예를 들어, 의약품 첨가물 규격 적합품) 및 탭크 (예를 들어, 일본 약국방 적합품) 에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상의 조합을 들 수 있고, 특히 바람직하게는 스테아르산마그네슘이다.
- [0069] 활택제의 배합량은 구강내 붕괴정 100 중량% 당 통상 0.1 ~ 3.0 중량% 이고, 바람직하게는 0.5 ~ 1.5 중량% 이다.
- [0070] 본 발명의 구강내 붕괴정은 발명의 효과에 지장이 없는 한 정제의 제조에 일반적으로 사용되는 여러 가지의 첨가제를 함유할 수도 있다.
- [0071] 첨가제로는, 예를 들어, 부형제, 결합제, 코팅제, 가소제, 착색제, 착향제, 감미제, 교미제, 유동화제, 발포제 및 계면활성제 등을 들 수 있다.
- [0072] 부형제로는, 예를 들어, 당류, 당알코올, 전분류, 셀룰로오스류에서 선택되는 유기 부형제, 그리고 무기 부형제를 들 수 있다. 당류로는, 예를 들어, 유당, 자당, 프락토올리고당, 포도당, 팔라티노오스, 말토오스, 환원 맥아당, 분당, 분말엿, 과당, 이성화 유당 및 벌꿀당에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다. 당알코올로는, D-만니톨, 에리트리톨, 자일리톨, 말티톨, 소르비톨 등을 들 수 있다. 전분류로는, 예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 부분 알파화 전분 및 알파화 전분에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다. 셀룰로오스류로는, 결정 셀룰로오스에 더하여 예를 들어, 분말 셀룰로오스, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 카르멜로오스, 카르멜로오스칼슘 및 크로스카르멜로오스나트륨에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다. 무기 부형제로는, 예를 들어, 합성 하이드로탈사이트, 침강 탄산칼슘, 함수 이산화규소, 경질 무수규산, 규산알루미늄산마그네슘 및 수산화마그네슘에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다.
- [0073] 결합제로는, 예를 들어, 아라비아고무, 알긴산나트륨, 카르복시비닐 폴리머, 젤라틴, 텍스트린, 펙틴, 폴리아크릴산나트륨, 폴루란, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐 피롤리돈 및 마크로골에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다.
- [0074] 분말상인 약물의 표면 (결정의 표면) 또는 조립된 약물의 과립 표면을 피복 하는 코팅제로는, 예를 들어, 에틸셀룰로오스, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 E, 메타크릴산 코폴리머 L, 건조 메타크릴산 코폴리머 LD, 메타크릴산 코폴리머 LD, 메타크릴산 코폴리머 S, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 RS, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 RS, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸코폴리머, 폴리비닐아세탈·디에틸아미노아세테이트 및 폴리아세트산비닐 수지에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다.
- [0075] 코팅제와 조합하는 가소제로는, 세바크산디에틸, 세바크산디부틸, 시트르산트리에틸, 스테아르산, 폴리에틸렌글리콜 및 트리아세틴에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다.
- [0076] 착색제로는, 예를 들어, 식용 황색 5 호, 식용 적색 2 호, 식용 청색 2 호 등의 식용 색소; 식용 레이크 색소, 황색 삼이산화철, 삼이산화철, 산화티탄, β -카로틴 및 리보플라빈에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다.
- [0077] 착향제로는, 예를 들어, 오렌지, 레몬, 딸기, 박하, 멘톨, 멘톨 미크론 및 각종 향료에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다.
- [0078] 감미제로는, 예를 들어, 사카린나트륨, 사카린, 아스파탐, 아세술팜칼륨, 글리틸리틴산이칼륨, 수크랄로오스 테비아 및 소마틴에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합 등을 들 수 있다.
- [0079] 교미제로는, 예를 들어, 염화나트륨, 염화마그네슘, 이노신산이나트륨, L-글루타민산나트륨 및 벌꿀에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다.
- [0080] 계면활성제로는, 예를 들어, 스테아르산폴리옥실 40, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 경화

피마자유, 폴리스orb레이트, 모노스테아르산글리세린 및 라우릴황산나트륨에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다.

- [0081] 발포제로는, 예를 들어, 타르타르산 및/또는 무수 시트르산을 들 수 있다.
- [0082] 유동화제로는, 예를 들어, 함수 이산화규소, 경질 무수규산 및 탭크에서 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 조합을 들 수 있다.
- [0083] 이하, 본 발명의 구강내 붕괴정의 양태 A ~ C 를 그 제조 방법과 함께 설명한다.
- [0084] 양태 A. 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분을 함유하는 약물 불함유 과립과 약물 또는 약물 함유 과립을 압축 성형하여 얻어지는 구강내 붕괴정.
- [0085] 본 양태에 있어서, 약물 불함유 과립은 약물 고유의 성질에 상관없이 구강내 붕괴정으로서 바람직한 붕괴성과 성형성을 부여할 수 있는 제제의 골격으로서 기능 한다. 약물 불함유 과립은 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알파화 전분의 3 개의 성분만을 배합하는 것으로도 우수한 붕괴성과 성형성을 발휘하지만, 필요에 따라 다른 첨가제를 배합해도 된다.
- [0086] 약물 불함유 과립 중, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스와 당알코올의 배합 비율은 당알코올로서 D-만니톨을 사용하는 경우, 결정 셀룰로오스 1 에 대해 당알코올 1 ~ 10 중량부, 바람직하게는 1.5 ~ 8.5 중량부, 더욱 바람직하게는 1.5 ~ 2.5 중량부이다.
- [0087] 약물 불함유 과립은 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 (예를 들어 D-만니톨) 및 알파화 전분만으로 제조할 수 있고, 그 경우의 각 성분의 과립 중의 배합량은, 당알코올 (예를 들어 D-만니톨) 50 ~ 90 중량% (바람직하게는 55 ~ 75 중량%), 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스 10 ~ 40 중량% (바람직하게는 20 ~ 35 중량%) 알파화 전분 2 ~ 5 중량% (바람직하게는 3 ~ 4 중량%) 이다.
- [0088] 양태 A 의 구강내 붕괴정의 제조 방법은 약물 불함유 과립을 제조하는 공정, 원하는 바에 따라 약물 함유 과립을 제조하는 공정, 및, 약물 불함유 과립과, 약물 또는 약물 함유 과립 및 다른 첨가제를 혼합하여 압축 성형하는 공정이 포함된다.
- [0089] A-1 : 약물 불함유 과립을 제조하는 공정
- [0090] 이하의 1) 또는 2) 의 방법을 사용하여, 약물 불함유 과립을 제조할 수 있다.
- [0091] 1) 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 (예를 들어 D-만니톨) 과 알파화 전분을 함유하는 혼합물을 물에 의해 습식 조립하는 방법.
- [0092] 2) 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 (예를 들어 D-만니톨) 을 함유하는 혼합물을, 알파화 전분을 물 등에 용해 또는 분산시킨 액에 의해 조립하는 방법.
- [0093] 여기서 조립에는, 관용의 압출 조립법, 혼합 교반 조립법, 고속 교반 조립법, 유동층 조립법, 전동 조립법 등을 사용할 수 있다.
- [0094] 알파화 전분은, 액체, 예를 들어 물에 용해 또는 분산시키면, 조립에 적합한 점성을 나타낸다. 본 발명자들은, 알파화 전분을 분말 상태인 채로 다른 성분과 혼합하여, 조립한 과립을 압축 성형한 정제와, 물에 용해 또는 분산시킨 액에 의해 조립한 과립을 압축 성형한 정제를 제조하여 붕괴성, 경도를 비교한 결과, 어느 정제도 원하는 성질을 갖지만, 후자가 보다 우수한 것을 알아내었다.
- [0095] 또, 본 발명자들은, 알파화 전분을 용해 또는 분산시킨 액을 사용하여 조립하는 경우, 고속 교반 조립법과, 유동층 조립법의 각각으로 제조한 과립을 압축 성형한 정제의 붕괴성과 경도 등을 비교한 결과, 어느 방법도 적용 가능하지만, 유동층 조립법에 의해 과립을 제조한 경우에, 보다 우수한 구강내 붕괴정을 얻을 수 있는 것을 알아내었다.
- [0096] 약물 불함유 과립에, 관용의 붕괴제 등의 다른 첨가제를 배합하는 경우에는, 조립 전의 혼합물 중에 배합하면 된다.
- [0097] A-2 : 약물 함유 과립을 제조하는 공정
- [0098] 약물은 분말상인 채로, 혹은 원하는 바에 따라 과립상으로 하고 나서, 약물 불함유 과립과 혼합할 수 있다. 약물 함유 과립은, 예를 들어, 관용의 압출 조립법, 혼합 교반 조립법, 고속 교반 조립법, 유동층 조립법, 전

동 조립법으로 제조할 수 있다.

- [0099] 또, 분말상 또는 과립상의 약물, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스 및 당알코올의 혼합 분말을, 알과화 전분 현탁액으로 조립하여 약물 함유 과립으로 할 수도 있다.
- [0100] 약물 또는 약물 함유 과립은 쓴맛이나 자극성 등이 불쾌한 맛, 냄새의 마스킹이나, 용출성의 제어를 위해서 코팅을 실시할 수도 있다. 코팅에는, 전술한 코팅제 및 가소제를 적절히 사용할 수 있다. 코팅 방법은, 예를 들어, 유동층 조립·코팅기, 전동 유동층 조립·코팅기, 원심 유동형 조립·코팅기, 워스타형 유동층 조립·코팅기를 사용함으로써 실시된다. 또, 왁스상 물질을 가온 용해하고, 이것에 약물과, 필요에 따라 당알코올, 합성 규산알루미늄, 함수 이산화규소 등의 성분을 첨가하여 분산 또는 용해한 후, 당해 분산액 또는 용액을 분무 조립하여, 불쾌한 맛, 냄새를 마스킹한 약물 함유 과립을 얻을 수도 있다.
- [0101] 2 종 이상의 약물을 사용하는 경우에는, 약물끼리의 배합 적성에 따라, 동일한 과립 내에 함유시키거나, 다른 과립에 각각 함유시켜, 압축 성형에 제공할 수 있다.
- [0102] A-3 : 약물 불함유 과립과, 약물 또는 약물 함유 과립 및 다른 첨가제를 혼합하여 압축 성형하는 공정
- [0103] 약물 불함유 과립과, 약물 또는 약물 함유 과립 및 원하는 바에 따라 붕괴제, 활택제, 그 밖의 첨가제를 혼합하고 압축 성형하여 구강내 붕괴정으로 한다. 혼합은, 예를 들어, 텀블 믹서, 대류식 믹서를 사용함으로써 실시된다.
- [0104] 본 발명의 구강내 붕괴정의 압축 성형은 통상적인 타정기를 사용하여 실시할 수 있다. 타정기에 의한 성형 압력은 통상적인 정제와 동일한 정도이면 되고, 정제의 형상, 크기에 따라 다르기도 하지만, 바람직하게는 2 ~ 20 kN, 보다 바람직하게는 4 ~ 14 kN 정도이다.
- [0105] 약물 불함유 과립의 정제 성분 총 중량에 대한 배합 비율은 30 ~ 100 % 미만이면 된다. 약물이 분말상인 경우에는, 약물 불함유 과립의 배합 비율은 60 ~ 100 % 미만이고, 약물을 조립하여 사용하는 경우에는 30 ~ 85 %, 바람직하게는 35 ~ 80 % 이다. 또, 약물을 조립하여 사용하는 경우, 약물 불함유 과립과 약물 함유 과립의 배합 중량비는 약물 함유 과립 1 에 대해, 약물 불함유 과립 0.5 ~ 5.0 이 바람직하다.
- [0106] 약물 불함유 과립의 평균 입자직경은 제 16 개정 일본 약국방의 「입도 측정법 제 2 법 체분석법」에 준하여 측정하고, 체상 로그 적분법에 의해 산출할 때, 40 ~ 150 μm 이며, 바람직하게는 60 ~ 150 μm 이다.
- [0107] 양태 B : 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알과화 전분을 함유하는 약물 불함유 혼합 분말과, 약물 또는 약물 함유 과립을 압축 성형하여 얻어지는 구강내 붕괴정.
- [0108] 본 양태에 있어서, 약물 불함유 혼합 분말이 구강내 붕괴정으로서 바람직한 붕괴성과 성형성을 부여한다. 약물 불함유 혼합 분말은 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알과화 전분의 3 개의 성분만을 배합하는 것만으로도 우수한 붕괴성과 성형성을 발휘하지만, 필요에 따라 다른 첨가제를 배합해도 된다.
- [0109] 양태 B 의 구강내 붕괴정의 제조 방법은 원하는 바에 따라 약물 함유 과립을 제조하는 공정, 및, 약물 또는 약물 함유 과립 및 다른 첨가제를 혼합하여 압축 성형하는 공정이 포함된다. 약물 함유 과립을 제조하는 공정은 상기 서술한 A-2 와 동일하다.
- [0110] 약물 또는 약물 함유 과립 및 다른 첨가제를 혼합하여 압축 성형하는 공정에 있어서, 혼합 또는 압축 성형 공정은 상기 서술한 A-3 과 동일하다.
- [0111] 양태 C : 약물, 부피 밀도가 0.23 g/cm³ 이하인 결정 셀룰로오스, 당알코올 및 알과화 전분을 함유하는 약물 함유 과립을 압축 성형하여 얻어지는 구강내 붕괴정.
- [0112] 본 양태에 있어서는, 약물 함유 과립이 구강내 붕괴정으로서 바람직한 붕괴성과 성형성을 부여한다. 과립 내 또는 과립 외에 필요에 따라 관용의 붕괴제 등의 첨가제를 배합해도 된다.
- [0113] 양태 C 의 구강내 붕괴정의 제조 방법은 약물 함유 과립을 제조하는 공정 및 원하는 바에 따라 다른 첨가제와 혼합하여 압축 성형하는 공정이 포함된다.
- [0114] 약물 함유 과립을 제조하는 공정은 약물을 혼합물에 첨가하는 것 이외에는 상기 서술한 A-1 과 동일하다. 압축 성형하는 공정은 상기 서술한 A-3 과 동일하다.
- [0115] 이렇게 하여 얻어지는 본 발명의 구강내 붕괴정은 구강 내 혹은 물 속에 넣었을 때의 붕괴성, 용해성이 우수하

고, 또한 물리적, 화학적 안정성이 우수하다.

- [0116] 본 발명의 구강내 붕괴정의 붕괴성 또는 용해성은 구강 내에서의 붕괴, 용해 시간 (건강한 성인 남자의 구강 내에서, 수분을 입에 머금지 않고 타액만으로 정제가 완전하게 용해될 때까지의 시간) 이 통상 5 ~ 120 초, 바람직하게는 5 ~ 60 초, 더욱 바람직하게는 5 ~ 40 초 정도이다.
- [0117] 본 발명의 구강내 붕괴정은 입 안에 머금을 때 타액에 의해 점차 붕괴 혹은 용해되는 것이지만, 구강 내의 압박 즉 상턱과 혀에 의한 압력, 혹은 혀에 의한 마찰, 즉 "씹는" 동작 등에 의해, 보다 단시간에 붕괴 혹은 용해된다. 구강 내가 마른 사람, 혹은 타액이 적은 사람은 물 혹은 따뜻한 물을 사용하여 구강 내에서 붕괴, 용해해도 되고, 또는, 통상적인 정제와 동일하게 물과 함께 그대로 복용해도 아무런 지장이 없다.
- [0118] 한편, 본 발명의 구강내 속붕괴정의 경도는 온습도하 (예를 들어, 온도 25 ℃, 습도 75 %, 개방계, 1 주일) 의 안정성 시험 후에도, 제조 공정 및 유통 과정에 있어서 붕괴되지 않는 경도를 갖는다.
- [0119] 따라서, 제제의 제조 공정 및 유통 과정에 있어서 붕괴되지 않는 경도를 갖고, 온습도하에서의 보존에 있어서도 실용적인 경도를 가지며, 보존 안정성도 우수하다.
- [0120] 본 발명의 구강내 붕괴정은 고령자, 소아나 삼키기 곤란한 환자에게 있어서도 복용하기 쉬운 제제로서, 또, 일반 성인용의 안전한 제제로서 여러 가지 병의 치료, 예방, 진단에 사용할 수 있다.
- [0121] 실시예
- [0122] 이하의 실시예는 예증 목적으로서 본 발명을 이들 실시예에 한정하는 것을 의도하지 않는다. 또 구강내 붕괴정의 제제학적 특성이 첨가된 약물에 따라 유의하게 영향을 받는 것은 아니기 때문에, 대부분의 실시예에 있어서는 약물의 첨가없이 실험을 실시하였다.
- [0123] [비교예 1]
- [0124] D-만니톨 (머크 제조) 910 g 을 유동층 조립기 (프로인트 제조, FLO-2 형) 에 투입하고, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 35 g 을 정제수 600 g 에 분산시킨 액을 분무 후, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 8 kN 및 10 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.
- [0125] [비교예 2]
- [0126] D-만니톨 3600 g (머크 제조), 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 PH302, 부피 밀도 0.35 - 0.46 g/cm³) 1600 g 을 유동층 조립기 (프로인트 제조, FLO-5 형) 에 투입하고, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 200 g 을 정제수 1800 g 에 분산시킨 액을 분무 후, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 10 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.
- [0127] [실시예 1]
- [0128] D-만니톨 (머크 제조) 4360 g, 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 KG-1000, 부피 밀도 0.10 - 0.15 g/cm³) 520 g 을 유동층 조립기 (프로인트 제조, FLO-5 형) 에 투입하고, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 200 g 을 정제수 2300 g 에 분산시킨 액을 분무 후, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다.
- [0129] 얻어진 조립물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 12 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.
- [0130] [실시예 2]
- [0131] D-만니톨 3880 g (머크 제조), 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 KG-1000, 부피 밀도 0.10 - 0.15 g/cm³) 1000 g 을 유동층 조립기 (프로인트 제조, FLO-5 형) 에 투입하고, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 200 g 을 정제수 2300 g 에 분산시킨 액을 분무 후, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다.
- [0132] 얻어진 조립물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 12 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.

- [0133] [실시예 3]
- [0134] D-만니톨 (머크 제조) 9240 g, 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 KG-1000, 부피 밀도 0.10 - 0.15 g/cm³) 4180 g 을 유동층 조립기 (파우렉 제조, GPCG-15) 에 투입하고, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 550 g 을 정제수 6325 g 에 분산시킨 액을 분무 후, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다.
- [0135] 얻어진 조립물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 10 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.
- [0136] [실시예 4]
- [0137] D-만니톨 (머크 제조) 2880 g, 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 KG-1000, 부피 밀도 0.10 - 0.15 g/cm³) 2000 g 을 유동층 조립기 (프로인트 제조, FLO-5 형) 에 투입하고, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 200 g 을 정제수 2300 g 에 분산시킨 액을 분무 후, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다.
- [0138] 얻어진 조립물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 6 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.
- [0139] [실시예 5]
- [0140] D-만니톨 (머크 제조) 3360 g, 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 KG-802, 부피 밀도 0.13 - 0.23 g/cm³) 1520 g 을 유동층 조립기 (프로인트 제조, FLO-5 형) 에 투입하고, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 200 g 을 정제수 2300 g 에 분산시킨 액을 분무 후, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다.
- [0141] 얻어진 조립물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 10 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.
- [0142] [실시예 6]
- [0143] D-만니톨 (머크 제조) 672 g, 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 KG-1000, 부피 밀도 0.10 - 0.15 g/cm³) 304 g, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 40 g 을 혼합하여 혼합물을 얻었다.
- [0144] 얻어진 혼합물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 10 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.
- [0145] [실시예 7]
- [0146] D-만니톨 (머크 제조) 840 g, 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 KG-1000, 부피 밀도 0.10 - 0.15 g/cm³) 380 g, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 50 g 을 유동층 조립기 (프로인트 제조, FLO-2 형) 에 투입하고, 정제수 575 g 을 분무 후, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다.
- [0147] 얻어진 조립물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 12 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.
- [0148] [실시예 8]
- [0149] D-만니톨 (머크 제조) 252 g, 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 KG-1000, 부피 밀도 0.10 - 0.15 g/cm³) 114 g 을 고속 교반 조립기 (파우렉 제조, VG-5 형) 에 투입하고, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 15 g 을 정제수 135 g 에 분산시킨 액을 적하하면서 연합하였다. 연합물을 유동층 조립기 (프로인트 제조, FLO-2 형) 에 투입하고, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다.
- [0150] 얻어진 조립물 198 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 2 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 6 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.
- [0151] [실시예 9]
- [0152] 실시예 3 의 앞 단락과 동일한 방법에 의해 얻어진 조립물 480 g, 크로스포비돈 (BASF 제조, 콜리돈 CL-F) 15 g 을 혼합하여 혼합물을 얻었다. 얻어진 혼합물 495 g 에 스테아르산마그네슘 5 g (말린크로트 제조) 을 혼합

후, 로터리 타정기로 타정압 10 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.

[0153] [실시에 10]

[0154] 실시예 3 의 앞 단락과 동일한 방법에 의해 얻어진 조립물 465 g, 크로스포비돈 (BASF 제조, 콜리돈 CL-F) 30 g 을 혼합하여 혼합물을 얻었다. 얻어진 혼합물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 10 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.

[0155] [실시에 11]

[0156] 실시예 3 의 앞 단락과 동일한 방법에 의해 얻어진 조립물 455 g, 카르멜로오스칼슘 (고토쿠 약품 제조, ECG-505) 40 g 을 혼합하여 혼합물을 얻었다. 얻어진 혼합물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 8 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.

[0157] [실시에 12]

[0158] D-만니톨 (머크 제조) 2590 g, 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 KG-1000, 부피 밀도 0.10 - 0.15 g/cm³) 1610 g, 카르멜로오스칼슘 (고토쿠 약품 제조, ECG-505) 385 g 을 유동층 조립기 (프로인트 제조, FLO-5 형) 에 투입하고, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 175 g 을 정제수 3000 g 에 분산시킨 액을 분무 후, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 6 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.

[0159] [실시에 13]

[0160] D-만니톨 (머크 제조) 266 g, D-만니톨 (머크 제조, 파텍 M100) 266 g, 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 KG-1000, 부피 밀도 0.10 - 0.15 g/cm³) 329 g, 크로스포비돈 (BASF 제조, 콜리돈 CL-F) 56 g 을 유동층 조립기 (프로인트 제조, FLO-2 형) 에 투입하고, 알파화 전분 (아사히카세이 케미컬즈 제조, swelstar PD-1) 35 g 을 정제수 600 g 에 분산시킨 액을 분무 후, 건조시킴으로써 조립물을 얻었다. 얻어진 조립물 495 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 8 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.

[0161] [실시에 14]

[0162] 메만틴염산염 40 g, 실시예 3 의 앞 단락과 동일한 방법에 의해 얻어진 조립물 460 g, 크로스포비돈 (BASF 제조, 콜리돈 CL-F) 33.84 g, 아스파탐 (아지노모토 제조) 20 g, 향료 (타카사고 향료 공업 제조) 0.56 g 을 혼합하여 혼합물을 얻었다. 얻어진 혼합물 554.4 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5.6 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 12 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.

[0163] [실시에 15]

[0164] 메만틴염산염 3000 g, D-만니톨 (머크 제조) 6000 g, 결정 셀룰로오스 (아사히카세이 케미컬즈 제조, 세오라스 PH101) 1200 g, 카르멜로오스칼슘 (고토쿠 약품 제조, ECG-505) 675 g 을 유동층 조립기 (파우렉 제조, GPCG-15) 에 투입하고, 하이드록시프로필셀룰로오스 (닛폰 소다 제조, HPC-L) 375 g 을 정제수 5875 g 에 용해한 액을 분무하고, 건조시킴으로써 약물 함유 조립물을 얻었다.

[0165] 약물 함유 조립물 150 g, 실시예 3 의 앞 단락과 동일한 방법에 의해 얻어진 조립물 350 g, 크로스포비돈 (BASF 제조, 콜리돈 CL-F) 33.84 g, 아스파탐 (아지노모토 제조) 20 g, 향료 (타카사고 향료 공업 제조) 0.56 g 을 혼합하여 혼합물을 얻었다. 얻어진 혼합물 554.4 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 5.6 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 12 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.

[0166] [실시에 16]

[0167] 실시예 15 의 앞 단락과 동일한 방법에 의해 얻어진 약물 함유 조립물 10500 g 을 유동층 조립기 (파우렉 제조,

GPCG-15) 에 투입하고, 코팅액 27020 g (조성 : 메타크릴산 코폴리머 LD (에보닉 제조, 유드라짓 L30D-55) 51.8 %, 시트르산트리에틸 (모리무라 상사 제조, 시트로플렉스) 1.6 %, 텔크 (마츠무라 산업 제조) 7.8 %, 정제수 38.8 %) 를 분무하고, 건조시킴으로써 약물 함유 코팅물을 얻었다.

[0168] 약물 함유 코팅물 3690 g, 실시예 3 의 앞 단락과 동일한 방법에 의해 얻어진 조립물 3810 g, 크로스포비돈 (BASF 제조, 콜리돈 CL-F) 507.6 g, 아스파탐 (아지노모토 제조) 300 g, 향료 (타카사코 향료 공업 제조) 8.4 g 을 혼합하여 혼합물을 얻었다. 얻어진 혼합물 8316 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 84 g 을 혼합 후, 로터리 타정기로 타정압 10 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9 mmΦ, 질량 280 mg) 을 얻었다.

[0169] [실시예 17]

[0170] 실시예 16 의 앞 단락과 동일한 방법에 의해 얻어진 약물 함유 코팅물 4.89 g, 실시예 3 의 앞 단락과 동일한 방법에 의해 얻어진 조립물 2.91 g, 크로스포비돈 (BASF 제조, 콜리돈 CL-F) 0.52 g 을 혼합하여 혼합물을 얻었다. 얻어진 혼합물 8.32 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 0.084 g 을 혼합 후, 단발 타정기로 타정압 10 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (9 mmΦ, 280 mg) 을 얻었다.

[0171] [실시예 18]

[0172] 하이드로몰폰염산염 42.38 g, 실시예 3 의 앞 단락과 동일한 방법에 의해 얻어진 조립물 2677.5 g, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스 (신에츠 화학 공업 제조, L-HPC (LH-11)) 250.1 g 을 혼합하여 혼합물을 얻었다. 얻어진 혼합물 2970 g 에 스테아르산마그네슘 (말린크로트 제조) 30 g 을 혼합하여, 타정용 혼합물을 얻었다. 타정용 혼합물에 대해, 로터리 타정기로 타정압 6 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 6 mm Φ, 질량 80 mg) 을 얻었다.

[0173] [실시예 19]

[0174] 실시예 18 에서 얻어진 타정용 혼합물에 대해, 로터리 타정기로 타정압 10 kN 으로 타정을 실시하여, 구강내 붕괴정 (정제 직경 9.5 mmΦ, 질량 320 mg) 을 얻었다.

[0175] [시험예]

[0176] 실시예 및 비교예에서 얻은 정제에 대해, 이하의 방법으로 평가를 실시하였다.

[0177] 경도는 정제 연속 계측 장치 (WHT : Pharm Test 제조) 에 의해 측정하였다 (10 정의 평균값을 기재).

[0178] 구강내 붕괴 시간은 건강한 성인 남자의 구강 내에 시험 정제를 머금게 하여 씹지 않은 상태로 완전하게 붕괴될 때까지의 시간을 측정하였다 (6 예의 평균값을 기재). 실시예 18 및 19 에서 얻은 정제는 구강내 붕괴 시간 대신에, 제 16 개정 일본 약국방의 「붕괴 시험법」 에 준하여 붕괴 시간을 측정하였다 (3 정의 평균값을 기재).

[0179] 마손도 시험은 제 16 개정 일본 약국방의 「정제의 마손도 시험법」 에 준하여 측정하였다 (10 정).

[0180] 결과를 표 1 ~ 표 5 에 나타낸다.

표 1

	비교예 1		비교예 2
	8	10	10
타정압 [kN]	8	10	10
경도 [kg]	3.3	3.6	5.3
구강내 붕괴 시간 [s]	30	38	29
마손도 [%]	6.2	3.7	1.8
마손도 시험 후의 깨진 정 수 (10정 중)	7	3	2

[0181]

표 2

	실시에 1	실시에 2	실시에 3	실시에 4	실시에 5	실시에 6
타정압 [kN]	12	12	10	6	10	10
경도 [kg]	6.0	7.4	10.4	8.1	7.1	8.3
구강내 붕괴 시간 [s]	32	33	33	23	29	24
마손도 [%]	0.8	0.4	0.0	0.1	0.3	0.1
마손도 시험 후의 깨진 정 수(10점 중)	0	0	0	0	0	0

[0182]

표 3

	실시에 7	실시에 8	실시에 9	실시에 10	실시에 11	실시에 12
타정압 [kN]	12	6	10	10	8	6
경도 [kg]	7.6	6.5	10.8	8.7	7.6	7.3
구강내 붕괴 시간 [s]	26	26	18	16	34	27
마손도 [%]	0.3	0.2	0.0	0.0	0.2	0.2
마손도 시험 후의 깨진 정 수(10점 중)	0	0	0	0	0	0

[0183]

표 4

	실시에 13	실시에 14	실시에 15	실시에 16	실시에 17
타정압 [kN]	8	12	12	10	10
경도 [kg]	12.6	8.8	8.8	8.8	7.0
구강내 붕괴 시간 [s]	27	18	32	36	22
마손도 [%]	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
마손도 시험 후의 깨진 정 수(10점 중)	0	0	0	0	0

[0184]

표 5

	실시에 18	실시에 19
타정압 [kN]	6	10
경도 [kg]	3.3	7.0
붕괴 시간 [s]	31	28
마손도 [%]	0.2	0.3
마손도 시험 후의 깨진 정 수 (10점 중)	0	0

[0185]

[0186]

비교예 1 과 같이, 결정 셀룰로오스를 배합하지 않은 경우, 구강내 붕괴 시간은 신속하지만, 마손도가 1 % 이상으로 높고, 또한 마손도 시험 후에 깨진 정도 발생하기 때문에, 경도와 붕괴성의 밸런스가 잡힌 구강내 붕괴정을 제조하는 것은 어렵다. 또, 비교예 2 와 같이, D-만니톨과, 부피 밀도가 높은 결정 셀룰로오스를 배합

했을 경우에도, 마손도 및 경도는 약간 개선되지만, 마손도는 높고, 깨진 정도 발생하며, 나아가서는, 구강내 붕괴 시간도 연장되는 것으로부터, 경도와 붕괴성의 밸런스가 잡힌 구강내 붕괴정을 제조하는 것은 어렵다.

[0187] 한편, 실시예 1 ~ 19 와 같이, D-만니톨과, 부피 밀도가 0.23 g/cm^3 이하인 결정 셀룰로오스를 배합하면, 신속한 구강내 붕괴성을 확보하면서, 높은 경도이고, 마손도도 작으며, 또한, 깨진 정도 발생하지 않는, 양호한 구강내 붕괴정을 제조하는 것이 가능해지는 것을 알아내었다.

[0188] 또한, 알파화 전분을 정제수에 분산시킨 액을 분무 또는 첨가하여 조립하는 수법은, 유동성 및 성형성의 향상을 초래하는 것으로부터, 구강내 붕괴정을 제조하는 데에 있어서, 매우 유용한 수법인 것이 판명되었다.

[0189] 산업상 이용가능성

[0190] 본 발명의 구강내 붕괴정은, 구강내 혹은 물 속에 넣었을 때, 신속한 붕괴성, 용해성을 가지고 있기 때문에, 복용이 용이하고, 또한 제조 공정이나 유통 과정에 있어서의 충분한 경도를 가져 보존 안정성이 우수하다. 따라서, 고령자, 소아 또는 삼키기 곤란한 환자의 치료약, 진단약에 널리 사용할 수 있다. 또, 본 발명의 구강내 붕괴정은 특수한 설비를 필요로 하지 않고, 통상적인 압축 성형에 의해 제조할 수 있어, 공업적 생산성도 우수하다.