



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년08월28일  
 (11) 등록번호 10-1435199  
 (24) 등록일자 2014년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/20* (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)  
*A61K 31/198* (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2007-7026339  
 (22) 출원일자(국제) 2007년05월17일  
 심사청구일자 2011년01월28일  
 (85) 번역문제출일자 2007년11월13일  
 (65) 공개번호 10-2008-0013907  
 (43) 공개일자 2008년02월13일  
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2006/309801  
 (87) 국제공개번호 WO 2006/123678  
 국제공개일자 2006년11월23일  
 (30) 우선권주장  
 JP-P-2005-00145831 2005년05월18일 일본(JP)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 US03920728 A\*  
 US20020177593 A1\*  
 W02004100929 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부시끼가이샤**  
 일본 오사카후 오사카시 주오구 도쇼마찌 2쪼메  
 6방 8고  
 (72) 발명자  
**오치아이 야스시**  
 일본 오사카후 이바라키시 구라카키우치 1쪼메 3  
 방 45고 다이닛본스미토모 세이야꾸 가부시끼가이  
 샤 나이  
**아리야마 테루코**  
 일본 오사카후 이바라키시 구라카키우치 1쪼메 3  
 방 45고 다이닛본스미토모 세이야꾸 가부시끼가이  
 샤 나이  
**교바야시 히로히사**  
 일본 오사카후 이바라키시 구라카키우치 1쪼메 3  
 방 45고 다이닛본스미토모 세이야꾸 가부시끼가이  
 샤 나이  
 (74) 대리인  
**특허법인코리아나**

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **드록시도파를 함유하는 안정한 정제**

**(57) 요약**

만니톨, 락토오스, 에리트리톨, 글루코오스, 수크로오스, 결정질 셀룰로오스 및 옥수수 유래의 전분으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 함유하는 것을 특징으로 하는, 활성 성분으로서 드록시도파를 정제 전체 중량의 20 내지 80 중량%의 양으로 함유하는 정제를 제공하는 것을 의도한다. 추가로, 결합제로서 옥수수 유래의 개질된 전분 또는 폴리비닐 알콜을 함유하는 제제 등인, 활성 성분으로서 드록시도파를 함유하는 안정한 정제를 제공하는 것을 의도한다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

신속하게 구강 내에서 붕괴되고, 활성 성분으로서의 드록시도파, 부형제, 붕괴제 및 결합제를 포함하는 정제로서,

- (i) 상기 부형제는 만니톨이고,
- (ii) 상기 붕괴제는 옥수수 전분이고,
- (iii) 상기 결합제는 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분이고,
- (iv) 상기 드록시도파의 함량이 정제 전체 중량에 대해서 20 내지 80 중량% 이고,
- (v) 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 히드록시프로필셀룰로오스는 함유되지 않는 정제.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, 직접 타정법으로 제조되는 정제.

**청구항 3**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 드록시도파의 함량이 정제 전체 중량에 대해서 40 내지 80 중량% 인 정제.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서, 드록시도파, 만니톨, 옥수수 전분, 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분, 및 의약품으로서 사용이 허용되는 하나 이상의 보조 성분으로 이루어지는 정제로서, 상기 보조 성분이 윤활제, 감미제, 산미료, 향료, 염료, 방부제, 항산화제, 안정화제 및 계면활성제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 정제.

**청구항 5**

제 4 항에 있어서, 드록시도파, 만니톨, 옥수수 전분, 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분, 및 의약품으로서 사용이 허용되는 하나 이상의 보조 성분으로 이루어지는 정제로서, 상기 보조 성분이 윤활제, 감미제 및 산미료로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 정제.

**청구항 6**

제 1 항에 있어서, 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분이 전체 중량의 0.3 내지 5% 의 비율로 포함되는 정제.

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

제 1 항에 있어서, 만니톨의 함량이 15 내지 78 중량% 인 정제.

**청구항 10**

제 1 항에 있어서, 물을 이용한 과립화 단계를 통해 제조되는 정제.

**청구항 11**

제 1 항에 있어서, 정제 전체 중량에 대해서 0.6 중량% 이하의 수분 함량을 갖는 정제.

**청구항 12**

제 5 항에 있어서, 상기 윤활제가 마그네슘 스테아레이트 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트인 정제.

**청구항 13**

제 1 항에 있어서, 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분이 전체 중량의 0.5 내지 3% 의 비율로 포함되는 정제.

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

제 1 항에 있어서, 만니톨 : 옥수수 유래의 전분의 전체 중량의 중량비는 5 : 5 ~ 9.5 : 0.5 인 정제.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

제 1 항에 있어서, 드록시도파의 평균 입자 크기가 20  $\mu\text{m}$  이상인 정제.

**청구항 18**

하기 단계 (1) 내지 (3) 을 포함하는, 제 1 항의 정제의 제조 방법:

- (1) 드록시도파 및 첨가제의 혼합물을 과립화하는 단계,
- (2) 과립화된 제조 중간체를 건조시켜, 수분 함량이 1 중량% 이하인 과립성 제조 중간체를 수득하는 단계, 및
- (3) 상기 (2) 에서 수득한 과립성 제조 중간체를 타정하는 단계.

**청구항 19**

제 18 항에 있어서, 드록시도파의 평균 입자 크기가 20  $\mu\text{m}$  이상인 방법.

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 보존 안정성 및 용이한 투여성에 있어서 우수한 드록시도파 (droxidopa) 의 정제에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 드록시도파는 파킨슨 증후군 환자의 고착보행 및 기립성 현기증을 개선하는 데 뿐 아니라, 투석 환자의 기립성 저혈압을 치료하는데 주로 사용되는 약제이다. 드록시도파 정제를 제조하는 것은 곤란했었는데, 이는 부형제, 결합제 등과 같은 각종 첨가제와 혼합할 때, 그리고 가슴 상태에서 이것이 착색되기 때문이다. 따라서, 드록시도파 제제로서는, 물을 사용하지 않고 유기 용매로 과립화하여 수득한 세립제 및 건식 캡슐제 만이 현재 시판되고 있으며, 캡슐제가 대부분의 환자에게 처방되고 있다.

[0003] 환자가 복용하기 쉬운 투여 형태에 관한 조사 (용이한 투여성 조사) 결과에 의하면, 가장 복용하기 쉬운 투여

형태는 정제이며, 많은 환자들이 캡슐제는 목 등에 부착되기 때문에 불편하다고 느끼는 것으로 알려져 있다.

특히, 드록시도파를 복용하는, 파킨슨 증후군 등에 작용 받고 있는 환자 중 대다수가 고령자이고, 질병의 진행으로 인해 연하 능력이 저하된 환자의 비율이 높다는 점으로부터, 용이한 투여성을 지닌 정제, 특히 구강 내에서 빠르게 붕괴해 불편감을 주지 않는 구강 내에서 신속하게 붕괴되는 복용하기 용이한 정제의 개발이 캡슐제보다 요구되고 있다.

[0004] 구강내에서 신속하게 붕괴하는, 드록시도파 함유 정제에 관해서는, 예를 들어 특허 문헌 1 에, 폴리비닐 알콜을 함유한 속(速)붕괴성 정제가 개시되어 있고, 사용 가능한 효능 성분으로서 드록시도파가 기술되어 있다. 또한, 특허 문헌 2 에는, 전분을 수성 부형제 (결합제) 로서 함유하는 것을 특징으로 하는 구강내에서 신속하게 붕괴하는 정제가 개시되어 있고, 여기에는 드록시도파가 효능 성분으로서 기술되어 있다.

[0005] 그러나, 드록시도파를 함유하는 정제의 실제 제조는 공지되어 있지 않다.

[0006] 특허 문헌 1: W001/064190

[0007] 특허 문헌 2: W000/47233

[0008] 비(非) 특허 문헌 1: *Byoin Yakugaku* Vol. 11, No. 3, 284-292 (1985)

### 발명의 상세한 설명

[0009] 발명의 개시

[0010] 발명이 해결하고자 하는 과제

[0011] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 보존 안정성 및 용이한 투여성이 우수한 드록시도파 정제의 제공이다.

[0012] 과제를 해결하기 위한 수단

[0013] 본 발명자들은 집중적인 연구를 하여, 특정의 부형제 및 결합제를 이용하고 수분 함량을 관리하여, 용이한 투여성 면에서 우수한 물리화학적으로 안정적인 드록시도파 정제를 획득할 수 있다는 점을 발견하였고, 그 결과 본 발명을 완성하였다. 즉, 본 발명자들은 착색이 없고, 장기간 품질을 유지할 수 있는 안정적인 드록시도파 정제를 획득하는데 성공했다.

[0014] 이에 따라, 본 발명은 하기에 관련된 것이다:

[0015] [1] 활성 성분으로서의 드록시도파, 및 만니톨, 락토오스, 에리트리톨, 글루코오스, 수크로오스, 결정질 셀룰로오스 및 옥수수 유래의 전분으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함하는 정제;

[0016] [2] [1] 에 있어서, 직접 타정법으로 제조되는 정제;

[0017] [3] [1] 또는 [2] 에 있어서, 드록시도파의 함량이 정제 전체 중량에 대해서 20 내지 80 중량% 인 정제;

[0018] [4] [1] 에 있어서, 결합제로서 옥수수 유래의 전분 및/또는 폴리비닐 알콜을 추가로 포함하는 정제;

[0019] [5] [4] 에 있어서, 드록시도파의 함량이 정제 전체 중량에 대해서 20 내지 80 중량% 인 정제;

[0020] [6] [4] 또는 [5] 에 있어서, 결합제가 옥수수 유래의 가공 전분인 정제;

[0021] [7] [6] 에 있어서, 옥수수 유래의 가공 전분이 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 (pregelatinized) 옥수수 전분인 정제;

[0022] [8] [7] 에 있어서, 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분이 전체 중량의 0.3 내지 6% 의 비율로 포함되는 정제;

[0023] [9] [4] 또는 [5] 에 있어서, 결합제가 폴리비닐 알콜인 정제;

[0024] [10] [9] 에 있어서, 폴리비닐 알콜이 전체 중량의 0.001 내지 5% 의 비율로 포함되는 정제;

[0025] [11] [1] 내지 [10] 중 어느 것에 있어서, 부형제의 함량이 15 내지 78 중량% 인 정제;

[0026] [12] [1] 내지 [11] 중 어느 것에 있어서, 물을 이용한 과립화 단계를 통해 제조되는 정제;

[0027] [13] [1] 내지 [12] 중 어느 것에 있어서, 정제 전체 중량에 대해서 0.6 중량% 이하의 수분 함량을 갖는 정제;

- [0028] [14] [1] 또는 [2] 에 있어서, 신속하게 구강 내에서 붕괴되고 하기 (1) 및 (2) 를 포함하는 정제로서, 드록시도파 함량이 정제 전체 중량에 대해서 20 내지 80 중량% 인 정제;
- [0029] (1) 만니톨, 에리트리톨 및 락토오스로부터 선택된 하나 이상의 부형제,
- [0030] (2) 옥수수 전분 또는 일부 전젤라틴화된 옥수수 유래의 전분을 포함하는 붕괴제;
- [0031] [15] [14] 에 있어서, 결합제로서 옥수수 유래의 전분 및/또는 폴리비닐 알콜을 추가로 포함하는 정제;
- [0032] [16] [15] 에 있어서, 결합제가 전체 중량의 0.5 내지 3% 의 비율로 함유된 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분인 정제;
- [0033] [17] [15] 에 있어서, 결합제가 전체 중량의 0.001 내지 2 % 의 비율로 함유된 폴리비닐 알콜인 정제;
- [0034] [18] [14] 내지 [17] 중 어느 것에 있어서, 부형제 : 옥수수 유래의 전분의 전체 중량의 중량비는 5 : 5 ~ 9.5 : 0.5 인 정제;
- [0035] [19] [14] 내지 [18] 중 어느 것에 있어서, 부형제가 만니톨인 정제;
- [0036] [20] [1] 내지 [19] 중 어느 것에 있어서, 드록시도파의 평균 입자 크기가 20  $\mu\text{m}$  이상인 정제;
- [0037] [21] 하기 단계 (1) 내지 (3) 을 포함하는, [1] 내지 [20] 중 어느 것의 정제의 제조 방법:
- [0038] (1) 드록시도파 및 첨가제의 혼합물을 과립화하는 단계,
- [0039] (2) 과립화된 제조 중간체를 건조시켜, 수분 함량이 1 중량% 이하인 과립성 제조 중간체를 수득하는 단계, 및
- [0040] (3) 상기 (2) 에서 수득한 과립성 제조 중간체를 타정하는 단계;
- [0041] 및
- [0042] [22] [21] 에 있어서, 드록시도파의 평균 입자 크기가 20  $\mu\text{m}$  이상인 방법.

[0043] **본 발명의 효과**

[0044] 본 발명에 의하면, 착색이 없고, 장기간 품질을 유지할 수 있는 드록시도파 정제를 제조하는 것이 이제 가능하게 되었다. 본 발명에 따른 드록시도파 정제는 어떠한 특수 제조 설비도 전혀 요구하지 않고, 통상적인 설비로 용이하게 제조 가능하고, 유통 과정 동안에 파손을 방지하는 적당한 경도를 지닌다. 더욱이, 본 발명의 정제는 취급하기 쉽고, 투여하기 용이한 적당한 크기를 가진다. 또한, 본 발명의 정제는 구강 내에서 신속하게 붕괴하는 구강내 속붕괴성 정제로 또한 가공될 수 있어, 연하 능력이 저하된 노인들에 대해서 유순도 개선을 가능하게 한다.

[0045] **발명을 실시하기 위한 최선의 형태**

[0046] 본 발명에서 사용되는 만니톨, 락토오스, 에리트리톨, 글루코오스, 수크로오스 (정제된 수크로오스) 및 결정질 셀룰로오스는 특별히 제한되지 않으며, 당업자가 일반적으로 이용하는 "the Japanese Pharmacopoeia" 또는 "Japanese Pharmaceutical Excipients" 에 기재된 것을 사용할 수 있다. 직접 타정법에 의한 제조에 있어서는, 직접 타정 용으로 특수하게 개선된 것을 이용하는 것이 바람직하다.

[0047] 이들 부형제의 평균 입자 크기는 특별히 제한되지 않지만, 바람직하게는 10 ~ 500  $\mu\text{m}$ , 더욱 바람직하게는 20 ~ 200  $\mu\text{m}$ , 보다 더욱 바람직하게는 20 ~ 100  $\mu\text{m}$  이다. 입자 크기의 측정 방법은 예를 들어 마이크로미터 수준의 입자 크기를 측정하기 위한 레이저 회절 및 산란식 입자 크기 분포 측정 장치를 이용하는 것을 포함하는 방법, 또한 나노미터 수준의 입자 크기를 측정하기 위한 동적 광산란식 입자 크기 분포 측정 장치를 이용하는 것을 포함하는 방법이다.

[0048] 필요에 따라, 분쇄된 제품을 적절하게 이용해 원하는 입자 크기를 수득한다. 분쇄 방법은 예를 들어 스트림 분쇄기 또는 해머 분쇄기를 이용하는 것을 포함하는 방법이다.

[0049] 폴리비닐 알콜 (PVA) 은 예를 들어 폴리비닐 아세테이트를 비누화해 수득한 중합체이고, 의약품으로서 사용하는 것이 허용되는 한, 특별히 제한되지는 않는다. 바람직하게는 비누화도가 78 ~ 96 mol% 인 것을 이용할 수 있다. 또한, 폴리비닐 알콜의 4 중량% 수용액은, 20 $^{\circ}\text{C}$  에서 Hoeppler 점도계로 측정된 점도가 1 ~ 50 mPa·s, 더욱 바람직하게는 2 ~ 40 mPa·s, 보다 더욱 바람직하게는 3 ~ 30 mPa·s, 한층 더 바람직하게는 4 ~ 20 mPa·s, 특히 바람직하게는 4.5 ~ 6 mPa·s 이다.

- [0050] 본 발명에 있어서, "옥수수 전분" 은 의약품으로서 일반적으로 사용되는 한, 특별히 제한되지는 않고, 임의의 천연 옥수수 전분을 포함한다. 이는 맵쌀에서 수득한 것이 바람직하고, 출발 물질로서의 백색 옥수수 (white corn) 에서 수득한 것이 특히 바람직하다. 평균 입자 크기는 특별히 제한되지 않지만, 바람직하게는 100  $\mu\text{m}$  이하, 더욱 바람직하게는 50  $\mu\text{m}$  이하이다.
- [0051] 본 명세서에 있어서, "옥수수 유래의 전분" 은 상술한 "옥수수 전분" 뿐만이 아니라, 옥수수 전분에 가열 처리, 화학 처리 등으로 수득한 "옥수수 유래의 가공 전분" 도 포함하는 개념이다. 상술한 옥수수 유래의 가공 전분은 이것이 의약품으로서 사용 가능한, 특별히 제한되지는 않으며, 예를 들어, 가용성 전분, 전젤라틴화된 전분, 일부 전젤라틴화된 전분, 히드록시프로필화 전분 등과 같은 옥수수 전분 유래의 가공 전분을 언급할 수 있다.
- [0052] 상술한 옥수수 유래의 가공 전분은 화학 반응에 의한 치환기의 도입 등과 같은 화학 개질이 없는 전분이 바람직하다. 즉, 가열 처리에 의해 수득된 가공 전분이 바람직하다. 구체적으로는, 전젤라틴화된 전분 또는 일부 전젤라틴화된 전분을 이용할 수 있다. 여기서, 옥수수 전분을 가열 처리함으로써 수득된 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 전분의 전젤라틴화의 비율은 특별히 제한되지 않는다.
- [0053] 상술한 전젤라틴화된 전분 또는 일부 전젤라틴화된 전분으로서는, 시판품이 또한 이용될 수도 있다. 게다가, 옥수수 전분을 수중에 분산시키고, 그 분산액을 가열 처리하여, 일부 또는 전부가 전젤라틴화하게 해 수득한 점성질의 액체 전분을 또한 이용할 수 있다. 본 명세서에 있어서, 그러한 전젤라틴화된 전분 또는 일부 젤라틴화된 전분을, 이하에 "일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분"으로서 지칭한다. 점성질의 액체 전분은 과립화용 결합 용액으로서 사용하는 것이 바람직하다.
- [0054] 점성질 액체 형태로 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분은 하기 방법으로 제조될 수 있다. 즉, 수중에 옥수수 전분을 0.5 ~ 10% 의 비율로 분산시키고, 60 $^{\circ}\text{C}$  ~ 100 $^{\circ}\text{C}$  에서 0.1 ~ 15 분간 가열 처리함으로써, 옥수수 전분의 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분을 수득할 수 있다. 바람직하게는, 62 ~ 95 $^{\circ}\text{C}$ , 더욱 바람직하게는 65 $^{\circ}\text{C}$  ~ 85 $^{\circ}\text{C}$ , 특히 바람직하게는 68 ~ 75 $^{\circ}\text{C}$  에서, 바람직하게는 0.5 ~ 10 분간, 더욱 바람직하게는 1 ~ 8 분간, 특히 바람직하게는 2 ~ 6 분간 처리함으로써 수득된 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분을 결합제로서 사용한다.
- [0055] 본 발명에서 사용되는 부형제는 의약품으로서 사용하는데 있어서 허용되는 것으로, 드록시도파의 안정성에 영향을 미치지 않는 것이다. 구체적으로는, 이는 만니톨, 락토오스, 에리트리톨, 글루코오스, 수크로오스, 결정질 셀룰로오스 및 옥수수 유래의 전분으로부터 선택된 하나 이상의 것, 또는 이의 혼합물이다. 즉, 이들 부형제를 이용하여, 착색이 없고 장기간의 보존을 가능하게 하는 드록시도파를 함유하는 정제를 제조할 수 있다.
- [0056] 구강 내에서 신속하게 붕괴하는 것을 특징으로 하는 정제 (이하, 본 명세서에서는, 구강내 속붕괴성 정제라고 때때로 지칭함) 의 경우, 붕괴성 측면에서 볼 때, 만니톨, 에리트리톨 또는 락토오스가 두드러지게 바람직하고, 만니톨이 특히 바람직하다.
- [0057] 본 발명에 있어서, "구강 내에서 신속하게 붕괴함" 이란 개인 간에 다소 차이가 있지만, 정제를 구강 내에 넣은 후, 바람직하게는 80 초 이내, 더욱 바람직하게는 60 초 이내, 보다 더욱 바람직하게는 40 초 이내, 특히 바람직하게는 30 초 이내에 완전하게 붕괴되는 것을 의미한다.
- [0058] 본 발명에서 사용하는 결합제는 의약품으로서 사용하는데 있어서 허용되는 것으로, 옥수수 유래의 전분 및 폴리비닐 알콜로부터 선택되는 하나 이상의 것이다. 즉, 이들 결합제를 이용하여, 착색이 없고 장기간 동안 보존이 가능한 드록시도파 함유 정제를 제조할 수 있다. 결합제는 더욱 바람직하게는 옥수수 전분 유래의 것이며, 더욱 바람직하게는 옥수수 전분 유래의 가공 전분이다. 이들 중에서도 화학 반응에 의한 치환기의 도입 등과 같은 화학 개질이 없는 옥수수 전분이 바람직하고, 옥수수 전분을 수중에 분산시키고 그 분산액을 가열함으로써 수득한 상술한 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분을 사용하는 것이 특히 바람직할 수 있다.
- [0059] 하기에 본 발명의 정제를 자세히 설명한다.
- [0060] I. 정제
- [0061] 본 발명은 드록시도파를 활성 성분으로서 포함하는 정제를 제공한다. 정제는 특징적으로는 만니톨, 락토오스, 에리트리톨, 글루코오스, 수크로오스, 결정질 셀룰로오스 및 옥수수 유래의 전분으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 함유하고, 임의로는 추가 결합제(들)로서 옥수수 유래의 전분 및/또는 폴리비닐 알콜을

함유한다.

- [0062] 본 발명의 정제는 과립화 단계를 통하거나 또는 직접 타정법에 의해 제조할 수 있다.
- [0063] 본 발명의 정제는 바람직하게는, 활성 성분인 드록시도파를 정제의 전체 중량에 대해서 20 ~ 80%의 비율로 함유하는 고용량의 드록시도파 정제이다. 구체적으로 이는 드록시도파를 정제의 전체 중량의 20 중량% 이상, 바람직하게는 40 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 50 중량% 이상 함유한다.
- [0064] 바람직한 결합제로서는 옥수수 유래의 전분을 언급할 수 있다. 이들 중에서도 화학 반응에 의한 치환기의 도입 등과 같은 화학 개질이 없는 옥수수 전분이 더욱 바람직하고, 옥수수 전분을 수중에 분산시키고 그 분산액을 가열함으로써 수득한 상기 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0065] 즉, 본 발명의 정제는 만니톨, 락토오스, 에리트리톨, 글루코오스, 수크로오스, 결정질 셀룰로오스 및 옥수수 유래의 전분으로부터 선택된 하나 이상의 부형제, 및 결합제로서 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분을 함유하는 정제가 바람직하다.
- [0066] 본 발명의 정제는 바람직하게, 정제 전체 중량에 대해서, 부형제를 15% ~ 78%의 비율로 함유하고, 결합제를 일반적으로 1% ~ 6%의 비율로 함유한다. 구체적으로는, 결합제가 옥수수 전분 또는 옥수수 전분 유래의 가공 전분인 경우에는, 이는 바람직하게는 0.3% ~ 6%, 더욱 바람직하게는 0.5 ~ 5%의 비율로 함유되고, 결합제가 폴리비닐 알콜인 경우에는, 이는 바람직하게는 0.001% ~ 5%, 더욱 바람직하게는 0.001 ~ 4%의 비율로 함유된다.
- [0067] 본 발명의 정제는 실질적으로는 옥수수 유래의 전분 또는 폴리비닐 알콜 이외의 결합제를 함유하지 않는데, 이것은 옥수수 유래의 전분 또는 폴리비닐 알콜 이외의 결합제가 드록시도파를 함유한 정제의 안정성에 영향을 끼치기 때문이다.
- [0068] 따라서, 본 발명의 정제는 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 한천, 젤라틴 등과 같은 결합제를 실질적으로 함유하지 않는다. 그러나, 정제의 안정성(착색성)에 악영향을 주지 않는 양으로 이들 결합제가 함유될 수 있다.
- [0069] II. 구강내 속봉괴성 정제
- [0070] 본 발명의 정제는 구강내 속봉괴성 정제를 포함한다. 즉, 붕괴제로서 옥수수 전분을 이용하여, 착색이 없고 장기간 보존이 가능한 드록시도파를 활성 성분으로서 함유하는 구강내 속봉괴성 정제를 제조할 수 있다.
- [0071] 드록시도파를 활성 성분으로 함유하는 본 발명의 정제가 구강내 속봉괴성 정제인 경우에는, 이것이 하기의 (1) 및 (2)를 포함하는 것을 특징으로 한다:
- [0072] (1) 만니톨, 에리트리톨 및 락토오스로부터 선택되는 하나 이상의 부형제,
- [0073] (2) 옥수수 전분 및 일부 전젤라틴화된 옥수수 유래의 전분으로부터 선택된 하나 이상의 붕괴제. 더욱이, 본 발명의 구강내 속봉괴성 정제는 결합제로서 옥수수 유래의 전분 및/또는 폴리비닐 알콜을 함유할 수 있다.
- [0074] 여기서, 부형제로서는 바람직하게 만니톨을 이용할 수 있다.
- [0075] 또한, 결합제로서 바람직하게는 옥수수 유래의 전분을 언급할 수 있다. 보다 더욱 바람직하게는 이는 옥수수 유래의 가공 전분이며, 화학 반응에 의한 치환기의 도입 등과 같은 화학 개질이 없는 옥수수 전분이 특히 바람직하고, 옥수수 전분을 수중에 분산시키고, 그 분산액을 가열함으로써 수득한, 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0076] 즉, 본 발명의 구강내 속봉괴성 정제는, 특히 바람직하게는 만니톨 및 일부 또는 전부가 전젤라틴화된 옥수수 전분을 함유하는 정제이다.
- [0077] 구강 내에서 신속하게 붕괴하는, 본 발명의 구강내 속봉괴성 정제에 있어서, 상기 (1)에 기술한 부형제 및 옥수수 유래의 전분의 전체 중량의 함유 비율이 바람직하게는 5:5 ~ 9.5:0.5이며, 더욱 바람직하게는 6:4 ~ 9:1이다. 여기서, "옥수수 유래의 전분의 전체 중량"이란, 붕괴제로서의 옥수수 전분, 또는 일부 전젤라틴화된 전분, 및 결합제로서의 옥수수 유래의 전분(옥수수 전분 및 옥수수 유래의 가공 전분을 포함함)의 총량을 의미한다.
- [0078] 결합제는 일반적으로 0.001 ~ 5 중량%의 비율로 함유된다. 구체적으로는, 결합제가 옥수수 전분 유래의 전분인 경우에는, 바람직하게는 이는 0.3 ~ 5 중량%, 더욱 바람직하게는 0.5 ~ 3 중량%의 비율로 함유되고, 결합

제가 폴리비닐 알콜인 경우에는, 이는 바람직하게는 0.001 ~ 2% 의 비율로 함유된다.

- [0079] 본 발명의 구강내 속봉괴성 정제는, 실질적으로 옥수수 유래의 전분 또는 폴리비닐 알콜 이외의 결합제를 함유하지 않지만, 이것은 결합제가 일반적으로 구강내에서의 신속한 붕괴를 방해하는 방향으로 작용하고, 옥수수 유래의 전분 또는 폴리비닐 알콜 이외의 결합제는 드록시도파를 함유하는 정제의 안정성에 영향을 미치지 때문이다. 따라서, 본 발명의 정제는 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 한천, 젤라틴 등과 같은 결합제를 실질적으로 함유하지 않는다. 그러나, 정제의 붕괴성 및 안정성 (착색성) 에 악영향을 미치지 않는 양으로 이들의 결합제는 함유될 수 있다.
- [0080] 본 발명의 정제, 즉 상기 I 및 II 에 기재된 정제는, 붕괴, 성형, 또는 안정화, 맛의 개선 등의 목적으로, 적절한 경우, 기재한 성분들 이외에, 붕괴제, 윤활제, 감미제, 산미료, 향료, 염료, 방부제, 항산화제, 안정화제, 계면활성제 등과 같은 의약품으로서 사용이 허용되는 보조 성분을 함유할 수 있다.
- [0081] 윤활제는 본 발명에 있어서 정제를 제조하는데 사용된다. 의약품으로서 사용이 허용되는 범위 내에 있는 한, 이의 종류 및 양은 특별히 제한되지 않는다. 사용 가능한 윤활제에는, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 수크로오스 지방산 에스테르, 탈크, 경화유, 카르나우바 (Carnauba) 왁스 등이 포함된다. 정제의 붕괴성에 영향이 없는 범위 내에서 적당한 양을 결정하는 것이 바람직하다. 외부 윤활법에 의해 미량의 윤활제로 타정하는 것이 유효하다. 윤활제는 내부 윤활법의 경우에 일반적으로 약 0.5 ~ 3 중량% 의 비율로 첨가된다. 외부 윤활법에 따르면, 더 적은 양으로 윤활 효과를 나타내는데 충분하기 때문에, 윤활제를 일반적으로 약 0.05 내지 0.5 중량% 의 비율로 첨가한다.
- [0082] 본 발명에 있어서의 정제의 제조 방법은 특별히 제한되지 않고, 당업자가 광범위하게 활용하는 방법을 사용할 수 있다. 즉, (1) 드록시도파, (2) 만니톨, 락토오스, 에리트리톨, 글루코오스, 수크로오스, 결정질 셀룰로오스 및 옥수수 유래의 전분으로부터 선택되는 부형제, 및 필요에 따라 결합제로서 옥수수 유래의 전분 및/또는 폴리비닐 알콜 등과 같은 첨가제를 혼합한다. 구강내 속봉괴성 정제를 제조하는 경우에는, 옥수수 전분 또는 일부 전젤라틴화된 옥수수 유래의 전분을 붕괴제로서 첨가한다. 또한, 윤활제를 첨가, 이와 함께 혼합해 회전식 타정기, 단일 타정기, 유압 프레스 기계 (oil hydraulic press machine) 등과 같은 적당한 타정기를 이용해 혼합물을 압축 성형함으로써, 정제를 수득할 수 있다. 외부 윤활법에 의해 윤활제를 혼합물에 첨가하지 않고 타정을 실시하는 것이 또한 가능하다.
- [0083] 필요에 따라, 혼합물을 과립화한 후에 압축 성형할 수 있다.
- [0084] 드록시도파의 착색 경향은 물의 존재에 의해 가속되기 때문에, 본 발명에 있어서 정제의 수분 함량은 가능한 한 적은 것이 바람직하다.
- [0085] 구체적으로는, 정제의 수분 함량은 1 중량% 이하인 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 0.8 중량% 이하, 보다 더욱 바람직하게는 0.6 중량% 이하, 특히 바람직하게는 0.4 중량% 이하이다.
- [0086] 따라서, 하기의 (1) ~ (2) 의 단계를 포함하는, 본 발명의 정제의 제조 방법이 또한 본 발명의 영역에 속한다:
- [0087] (1) 드록시도파와 첨가제의 혼합물을 과립화함으로써, 수분 함량이 1.5 중량% 이하인 과립성 제조 중간체를 제조하는 단계, 및
- [0088] (2) 상기 (1) 에서 수득한 과립성 제조 중간체를 타정하는 단계.
- [0089] 여기서, 첨가제란 본 발명의 정제에 함유되는, 부형제, 붕괴제, 결합제, 윤활제 등과 같은 드록시도파 이외의 성분을 의미한다.
- [0090] 수분 함량을 조절하기 위해서는, 상기에 언급한 각각의 제조 단계를 가능한 한 건조 조건하에서 실시하는 것이 바람직하다. 과립성 제조 중간체의 과립화 단계가 제조에 포함되는 경우에는, 과립화 직후의 수분 함량이 1.5 중량% 이하인 것이 바람직하고, 1 중량% 인 것이 더욱 바람직하고, 0.6 중량% 인 것이 보다 더욱 바람직하고, 0.4 중량% 이하인 것이 특히 바람직하다. 또한, 가열·송풍 등과 같은 방법으로 충분히 과립화한 후의 제조 중간체를 즉시 건조하는 것이 바람직하다.
- [0091] 과립화 방법으로서, 압출 성형 과립화법, 압축 과립화법, 용융 과립화법, 분무 건조 과립화법, 유동층 과립화법, 분쇄 과립화법, 교반 과립화법 등을 언급할 수 있다.
- [0092] 또한, 본 발명의 정제는 필요에 따라, 실리카 겔 등과 같은 흡습제 (moisture absorption agent) 를 함께 넣어 제공하는 것이 바람직하다.

[0093] 드록시도파에 대해서는 제분품을 이용하는 것이 바람직하다. 평균 입자 크기는 특별히 제한되지 않으나, 바람직하게는 20 ~ 500  $\mu\text{m}$ , 더욱 바람직하게는 20 ~ 200  $\mu\text{m}$ , 보다 더욱 바람직하게는 20 ~ 100  $\mu\text{m}$  이다. 더욱이, 정제의 용이한 투여성을 개선시키기 위해서는, 출발 재료가 되는 드록시도파의 평균 입자 크기가 25 ~ 50  $\mu\text{m}$  인 것이 특히 바람직하다. 드록시도파의 입자 크기 분포는 가능한 한 균일한 것이 바람직하다. 구체적으로는, 90%D 가 200  $\mu\text{m}$  이하, 바람직하게는 160  $\mu\text{m}$  이하인 것이 바람직하다. 제분 방법으로는, 예를 들어 제트 밀 또는 해머 밀을 이용한 방법을 언급할 수 있다.

[0094] 본 발명의 정제는 30N 이상의 경도를 가진다. 본 발명에 의하면, 50% 이상의 드록시도파를 함유하고, 직경이 15 mm 이하, 바람직하게는 12 mm 이하인 드록시도파 고함량 정제를 제조하는 것이 가능하다. 구체적으로는, 200 mg 의 드록시도파를 함유하는 제제로서, 9 ~ 11 mm 정제가 제조될 수 있으며, 100 mg 의 드록시도파를 함유하는 제제로서, 약 7 ~ 9 mm 정제를 제조할 수 있다.

[0095] 본 발명의 정제의 형상은 특별히 제한되지 않고, 구형 (round) 정제, 원형 (circular) R 정제, 모서리가 각이진 원형의 평평한 정제, 캡슐형 정제, 비정상 형상의 각종 정제 등과 같은 임의의 형상일 수 있다. 정제는 할선 (scored) 정제 일 수 있다.

[0096] 본 발명을 실시예 및 비교예를 참고로 하여 더욱 자세히 하기에 설명하나, 본 발명을 이들로 한정하는 것으로서 해석해서는 안된다.

### 실시예

[0097] 하기는 본 명세서의 실시예에서 사용한 출발 재료이다.

- [0098] 1. D-만니톨 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., Ltd. 제조)
- [0099] 2. 옥수수 전분 상표명: cornstarch (XX16)W (NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD. 제조)
- [0100] 3. 마그네슘 스테아레이트 (St-Mg) (TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD. 제조)
- [0101] 4. 실리카 겔 상표명: Dryern (YAMANI YAKUHINI Co., Ltd. 제조)
- [0102] 5. 나트륨 스테아릴 푸마레이트 상표명: PRUV (JRS Pharma LP 제조)
- [0103] 6. 락토오스 상표명: lactose 200M (DMV 제조)
- [0104] 7. 전젤라틴화된 전분 상표명: amycol C (NIPPON STARCH CHEMICAL CO.,LTD. 제조)
- [0105] 8. 자일리톨 상표명: xylit fine powder (Towa Chemical Industry Co., Ltd. 제조)
- [0106] 9. 메틸셀룰로오스 상표명: Metolose SM-25 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 제조)
- [0107] 10. D-만니톨 상표명: PEARLITOL160 (ROQUETTE 제조)
- [0108] 11. 옥수수전분 상표명: Nisshoku cornstarch W (NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD 제조)
- [0109] 12. 무수 시트르산 (San-Ei Gen F.F.I., Inc. 제조)
- [0110] 13. 아스파르탐 (Ajinomoto Co., Inc. 제조)
- [0111] 14. 에리트리톨 (NIKKEN CHEMICAL Co., Ltd. 제조)
- [0112] 15. 글루코오스 (Nacalai Tesque 시약)
- [0113] 16. 수크로오스 (Nacalai Tesque 시약)
- [0114] 17. 미정질 셀룰로오스 상표명: AvicelPH-102 (Asahi Kasei Corporation 제조)
- [0115] 18. 일부 전젤라틴화된 전분 상표명: PCS-PC-10 (Asahi Kasei Corporation 제조)
- [0116] 19. 히드록시프로필 전분 상표명: HPS-101 (Freund Corporation 제조)
- [0117] 20. D-소르비톨 (Towa Chemical Industry Co., Ltd. 제조)
- [0118] 21. 트레할로오스 (Asahi Kasei Corporation 제조)
- [0119] 22. 말티톨 상표명: Amalty MR (Towa Chemical Industry Co., Ltd. 제조)

- [0120] 23. 프록토오스 (Nacalai Tesque 시약)
- [0121] 24. 감자 전분 (Nacalai Tesque 시약)
- [0122] 25. 쌀 전분 상표명: Micro Pearl (Shimada Chemical Co. 제조)
- [0123] 26. 폴리비닐 알콜 상표명: GOHSENOL EG-05 (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd. 제조)
- [0124] 27. 폴리비닐 피롤리돈 상표명: Plasdome K30 (ISP Japan Ltd. 제조)
- [0125] 28. 히드록시프로필셀룰로오스 상표명: HPC-L (Nippon Soda Co., Ltd. 제조)
- [0126] 29. 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 상표명: TC-5E (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 제조)

[0127] **실시예 1**

[0128] 옥수수 전분 (200 g) 을 정제수에 분산시키고, 그 분산액을 끓기 직전까지 가열해 젤라틴화하고, 냉각시켜 1% 전분풀 (20 kg) 을 수득했다. 유동층 과립화기 (FLF-30, Freund Corporation 제조) 에 상기에 언급한 마그네슘 스테아레이트 이외의 성분들의 혼합물을 넣고, 상술한 1% 전분풀을 첨가해 혼합물을 과립화했다. 과립의 수분 함량은 0.3% 이었다. 건조시킨 후, 과립을 외부 유회 시스템 (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. 제조) 을 이용해 마그네슘 스테아레이트 (St-Mg) 와 함께 타정해, 직경이 10 mm 이고 중량이 약 400 mg 인 정제를 약 2500 개 수득했다. 수득한 정제는 구강 내에 넣어진 후 20 ~ 30 초에 완전히 붕괴했다. 표 1 에 각 성분의 조성비를 나타냈다.

**표 1**

제제 1	주입한 양 (kg)
L-threo DOPS	14.5
D-만니톨 <sup>1</sup>	13.05
옥수수 전분 <sup>2</sup>	1.43
St-Mg <sup>3</sup>	미량

- [0129]
- [0130] 하기는 상술한 정제의 성질의 평가 결과를 나타낸다.

[0131] **시험예 1**

[0132] 실시예 1 의 정제의 안정성을 평가했다. 실시예 1 의 정제를 갈색 글라스에 넣고, 이를 밀봉하고, 25℃ 및 40℃ 에서 3 개월 동안 보존했다. 외관 및 드록시도파 함량의 변화를 나타냈다 (n=3). 색 차이는 분광비색계 (SE-2000: Nippon Denshoku Industries Co., Ltd. 제조) 를 이용하여 측정하고, 타정 직후의 정제 시료와의 차이 ( $\Delta E$ ) 를 나타냈다 (n=5). 외관 변화를 하기 표 2 에 나타냈다. 외관 판정 기준은 하기와 같다:

- [0133] - : 변화 없음
- [0134] ± : 약간 변화함
- [0135] + : 변화함
- [0136] ++ : 현저히 변화함
- [0137] 일반적으로, 색 차이는  $\Delta E=3$  이하로, 육안 관찰되기 어려운 정도의 변화이다.

표 2

샘플	평가	초기값	60°Cx1M	40°Cx1M	40°Cx3M	40°Cx6M	25°Cx3M
제제 1	외관 판정	-	+	±	±	±	-
	색상	백색	담갈색	담갈색	담갈색	담갈색	백색
	색차이 (ΔE)	0.00	6.51	1.02	1.70	2.09	0.6
	수분 함량(%)	n. d.	0.64	n. d.	0.55	n. d.	0.48
제제 1 + 실리카 겔	외관 판정	-	±	-	-	-	-
	색상	백색	담갈색	백색	백색	백색	백색
	색차이 (ΔE)	0.00	2.37	0.41	0.78	0.80	0.26
	수분 함량(%)	n. d.	0.39	n. d.	0.27	n. d.	0.27

n. d. : 데이터 없음

[0138]

[0139]

표 2의 결과로부터, 제제 1의 정제는 25°C에서 3개월간 및 40°C에서 1~6개월간 보존한 후에도 안정적이었다. 더욱이, 보존병 중에 실리카 겔을 넣음으로써 정제의 수분 함량은 감소될 수 있지만, 건조제(실리카 겔)의 존재하에 제제 1을 보존함으로써, 60°C에서 1개월 동안이라는 더욱 가혹한 보존 후에도 착색이 억제될 수 있어 안정성이 더욱 향상된 것이 명백해졌다. 즉, 본 발명의 정제는 실리카 겔 등과 같은 건조제와 함께 포장되는 것이 더욱 바람직하다.

[0140]

더욱이, 실시예 1의 정제의 드록시도파 함량을 측정했다.

표 3

샘플	타정 직후	25°Cx3M	40°Cx3M
제제 1	100.0	101.7	101.9
제제 1 + 실리카 겔	100.0	102.0	99.7

[0141]

[0142]

상술한 결과로부터, 실시예 1의 정제는 외관 변화가 적었고 안정적이었다. 결과적으로, 정제의 드록시도파 함량은 25°C에서 3개월간 및 40°C에서 3개월간에 거의 변화하지 않았고, 그 정제는 또한 화학적으로도 안정적임을 알아냈다.

[0143]

**비교예 1**

[0144]

하기의 표 4의 성분들을 혼합하고, 에탄올에 현탁시킨 마그네슘 스테아레이트로 코팅하고 건조시킨 편치 및 다이, 및 유압식 프레스(RIKEN 제조)을 이용해 혼합물을 40 kgf/cm<sup>2</sup>의 압력으로 압축시켜 직경이 10 mm 이고 중량이 400 mg 인 정제를 수득했다.

표 4

성분	정제 당 양 (mg)
L-threo DOPS	200
자일리톨 <sup>8</sup>	180
메틸셀룰로오스 <sup>9</sup>	20
마그네슘 스테아레이트 <sup>3</sup>	미량

[0145]

[0146]

상술한 제형을 가진 정제를 갈색 유리 병에 밀봉하고, 40°C에서 밀봉한 용기 내에 보관했다. 그 결과는 표 5에 나타난 바와 같았다.

표 5

샘플	평가	초기값	40°C x1M
제제 1	외관 판정	—	±
	색상	백색	담갈색
비교예	외관 판정	—	++
	색상	백색	부분적으로 흑색화

[0147]

[0148]

자일리톨 및 메틸셀룰로오스를 함유하는 비교예 1 의 제제에 있어서, 1 개월 경과 후에 육안으로 관찰할 수 있는 흑점이 그 정제 위에 나타나 안정성이 매우 나빴다.

[0149]

실시예 2

[0150]

옥수수 전분 (7 g) 을 정제수에 분산시키고, 젤라틴화하고 냉각시켜 1% 전분풀 (700 g) 을 수득했다. 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (PRUV) 이외에 상술한 성분들의 혼합물을 분무 과립화기 (RABO-1, POWREX CORPORATION 제조) 에 넣고, 상술한 1% 전분풀을 이용해 과립화시켰다. 건조시킨 후, 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 과립에 첨가하고, 혼합물을 회전식 타정기를 이용해 타정시켜 직경이 10 mm 이고 중량이 약 400 mg 인 정제를 약 1000 개 수득했다. 수득한 정제는 구강 내에 넣어진 후 20 내지 30 초에 완전히 붕괴했다. 각각의 성분의 조성비는 표 6 에 나타냈다.

표 6

제제 2	주입한 양 (g)
L-threo DOPS	600
D- 만니톨 <sup>1</sup>	540
옥수수전분 <sup>2</sup>	60
PRUV <sup>5</sup>	36

[0151]

[0152]

L-threo DOPS 는 트루시도파이고, PRUV<sup>5</sup> 는 나트륨 스테아릴 푸마레이트이다.

[0153]

실시예 3

[0154]

하기 표 7 의 성분들을 혼합하고, 에탄올 중에 현탁시킨 마그네슘 스테아레이트로 코팅하고 건조시킨 펀치 및 다이, 및 유압식 프레스 (RIKEN 제조) 를 이용해, 혼합물을 20 kgf/cm<sup>2</sup> 의 압력으로 압축해, 직경이 9 mm, 중량이 300 mg, 경도가 약 3 kg 이며, 구강 내에서의 붕괴 시간은 20 내지 30 초인 정제를 수득했다.

표 7

제제 3	정제 당 양 (mg)
L-threo DOPS	200
락토오스 <sup>6</sup>	90
전젤라틴화 전분 <sup>7</sup>	10
St-Mg <sup>3</sup>	미량

[0155]

[0156] 실시예 4

[0157] 드록시도파 및 하기 부형제를 1 : 1 로 막자사발에서 혼합하고, 혼합물을 유압식 프레스 (RIKEN 제조) 를 이용해 20 kgf/cm<sup>2</sup> 의 압력으로 압축했다. 수득한 정제를 60℃ (가열) 또는 40℃/75%RH (가습) 의 각 조건하에서 2 주간 보존했다. 분광 비색계 (SE-2000: Nippon Denshoku Industries Co., Ltd.) 를 이용해, 60℃, 2 주간 보존품과 초기 단계의 보존품과의 색 차이를 측정했다. ΔE=4 미만의 색 차이를 나타내는 제품을 40℃ /75%RH 에서 2 주간 추가로 보존시키고, 조해성의 유무를 확인했다.

표 8

No.	첨가제	60°Cx2W 색 차이	40°C75%x2W 조해성
1	D-만니톨 <sup>1</sup>	0.72	없음
2	락토오스 <sup>6</sup>	1.74	없음
3	에리트ρί톨 <sup>14</sup>	2.65	없음
4	글루코오스 <sup>15</sup>	2.39	없음
5	수크로오스 <sup>16</sup>	1.30	없음
6	결정질 셀룰로오스 <sup>17</sup>	3.81	없음
7	전젤라틴화 전분 (옥수수 유래) <sup>7</sup>	3.47	없음
8	일부 전젤라틴화 전분 (옥수수 유래) <sup>18</sup>	3.50	없음
9	옥수수전분 <sup>2</sup>	2.83	없음
10	히드록시프로필 전분 <sup>19</sup>	7.12	n. d.
11	자일리톨 <sup>8</sup>	1.35	조해성
12	D-소르비톨 <sup>20</sup>	3.83	조해성
13	트레할로스 <sup>21</sup>	5.14	n. d.
14	말티톨 <sup>22</sup>	5.06	n. d.
15	프룩토오스 <sup>23</sup>	6.94	n. d.
16	감자 전분 <sup>24</sup>	7.52	n. d.
17	쌀 전분 <sup>25</sup>	8.51	n. d.
18	드록시도파 단독 (붕괴제 없음)	2.73	n. d.

n. d. : 데이터 없음

[0158]

[0159] 상술한 결과로부터, 결정질 셀룰로오스, D-만니톨, 에리트ρί톨, 글루코오스, 수크로오스, 락토오스, 및 옥수수 유래의 전분을 첨가제로서 이용하는 것이 착색 경향이 적은 안정한 정제를 제조할 수 있게 한다는 점을 알았다. 반대로, 표 8 에서 10 ~ 17 번호의 부형제는 조해성 및 착색 경향을 나타내는 것을 알아냈다.

[0160] 실시예 5

[0161] 드록시도파 및 하기 부형제를 4:1 로 막자사발에서 혼합하고, 그 혼합물을 유압식 프레스 (RIKEN 제조) 를 이용해 20 kgf/cm<sup>2</sup> 의 압력으로 압축했다. 수득한 정제에 대해 실시예 3 의 것과 유사한 실험을 적용했다.

표 9

No.	첨가제	60°C x2W 색 차이	40°C 75% x2W 조해성
1	폴리비닐 알콜 <sup>2 6</sup>	3.27	없음
2	폴리비닐피롤리돈 <sup>2 7</sup>	4.63	n. d.
3	히드록시프로필셀룰로오스 <sup>2 8</sup>	9.67	n. d.
4	히드록시프로필 메틸셀룰로오스 <sup>2 9</sup>	13.72	n. d.
5	메틸셀룰로오스 <sup>9</sup>	17.83	n. d.
6	드록시도파 단독 (결합제 없음)	2.73	n. d.

n. d. : 데이터 없음

[0162]

[0163]

상술한 결과로부터, 결합제로서 폴리비닐 알콜을 이용하는 것으로 착색 경향이 덜한 안정한 정제를 제조할 수 있음을 발견했다. 그 반대로, 표 9 에서 2 내지 5 번호의 결합제는 착색 경향이 높다는 것을 알아냈다.

[0164]

실시예 6

[0165]

하기 표 11 에 기재한 여러 가지의 평균 입자 크기를 갖는 드록시도파 출발 약물, 및 하기 표 10 에 기재한 제제 4 또는 5 의 성분들을 혼합하고, 에탄올 중에 현탁시킨 마그네슘 스테아레이트로 코팅하고 건조시킨 편치 및 다이, 및 유압식 테이블 프레스 (NPa System Co., Ltd. 제조) 를 이용해, 혼합물을 1200 kgf 의 압력으로 압축해, 직경이 10 mm 이고 중량이 400 mg 인 정제를 수득했다.

표 10

정제 당 제형	제제 4 (m g)	제제 5 (m g)
L-threo DOPS	2 0 0	2 0 0
D-만니톨 <sup>1</sup>	1 8 0	1 7 6
옥수수전분 <sup>2</sup>	2 0	2 0
무수 시트르산 <sup>1 2</sup>	0	2
아스파르탐 <sup>1 3</sup>	0	2
St-Mg <sup>3</sup>	미량	미량
총계	4 0 0	4 0 0

[0166]

[0167]

제조한 정제 모두는 구강 내에서 약 20 ~ 30 초에 붕괴했다. 11 명의 건강한 피험자로, 분말성 (powderiness), 및 용이한 투여성을 표 12 및 13 에 기재한 평가 기준에 따라 평가했다. 상기 평가에 있어서, 각 정제를 구강 내에서 붕괴시키고, 삼키지 않고 정제를 뱉고, 물로 입을 잘 헹구는 것을 포함하는 방법을 활용했다. 점수 값은 모든 피험자의 평균 값이다.

[0168]

Laser Diffraction Particle Size Analyzer (SHIMADZU SALD-3000J) 를 이용한 건조 방법으로, 출발 약물의 입자 크기 및 90%D 값을 측정했다.

[0169]

제제 4 및 5 에 대해, 분무 과립화기 (RABO-1, POWREX CORPORATION 제조) 또는 플로우 코터 (flow coater: FLO-5, Freund Corporation 제조) 에서 마그네슘 스테아레이트 (St-Mg) 이외의 성분의 혼합물을 주입하고, 결합 용액으로서 1% 전분풀을 1 정제 당 2.4 mg 의 양으로 분무하는 동안에 과립화했다. 결합 용액으로서, 옥수수 전분을 수중에 분산시켜 끓기 직전까지 분산액을 가열해 1% 분산액을 제조했다. 과립화 동안의 유동층 내부를 관찰해, 제조성 (제조의 용이성) 을 평가했다. 건조 후, 과립의 안식각 (angle of repose) 을 측정했다 (안식각 측정 장치 (KONISHI SEISAKUSHO 제조)).

표 11

제조예	출발 약물의 평균 입자 크기 ( $\mu\text{m}$ )	출발 약물의 90%D ( $\mu\text{m}$ )	씹히는 느낌 (분말성) (점수)	용이한 투여성 (점수)	제조 동안의 취급 (제조성)	과립의 안식각
4	4.8	15.4	2.5	2.9	양호	39°
4	3.9	13.8	2.7	n.d.	양호	39°
4	1.0	3.4	3.3	n.d.	불량	43°
5	3.9	13.8	3.1	3.7	n.d.	n.d.
5	2.5	8.0	n.d.	n.d.	양호	39°

n. d. : 데이터 없음

[0170]

[0171]

씹히는 느낌 및 용이한 투여성은 입자 크기가 더 작은 것이 더 양호했다. 게다가, 소량의 유기산 및 감미제를 이용하여 향료가 첨가된 것은, 동일한 출발 약물을 이용하고 향료를 첨가하지 않은 것과 비교했을 때, 더 나은 값을 나타냈다. 제조하는 동안의 취급 (제조성) 에 있어서는, 평균 입자 크기가 매우 미세 ( $10\ \mu\text{m}$  이하) 하게 되었을 경우에, 과립화 중에 유동층 내부의 측면에의 부착이 격렬하기 때문에 제조성이 나빴고, 과립의 유동성도 나빠지는 경향이 있었다. 즉, 안식각이 40 도 이상만큼 컸고, 과립은 열악한 유동성을 보였다.

[0172]

상기에서 분말성 및 용이한 투여성의 평가 기준은 하기 표 12 및 표 13 에 나타난 바와 같다.

[0173]

(분말성의 평가 기준)

표 12

분말성 평가 점수	
느껴지지 않음	4
신경쓰이지 않음	3
약간 신경쓰임	2
신경쓰임	1

[0174]

[0175]

용이한 투여성의 평가 기준

표 13

용이한 투여성 평가 점수	
문제없이 투여될 수 있음	4
정상적으로 투여될 수 있음	3
다소 노력으로 투여될 수 있음	2
투여가 곤란함	1

[0176]

[0177]

표 14 는 제제 4 및 5 의 안정성 시험의 결과를 나타낸다.

표 14

샘플	평가	초기 값	60°C x2W
제제 4 (+ 실리카 겔)	판정	-	±
	색상	백색	담갈색
	색 차이 (ΔE)	0.00	1.53
제제 5 (+ 실리카 겔)	판정	-	±
	색상	백색	담갈색
	색 차이 (ΔE)	0.00	1.78

[0178]

[0179]

제조한 제제 4 및 5 를 실리카 겔의 존재하에서 갈색 유리 병에 밀봉하고, 60°C 에서 보존하고, 외관 변화 및 유사 물질을 측정했다. 그 결과, 외관이 거의 변화하지 않았고, 0.1% 이상의 유사 물질은 관찰되지 않았다.

[0180]

실시예 7

[0181]

하기 표 15 에 나타난 제형을 가진 제제 6 및 7 을 제조했다. 제제 6 에 대해서는, 분말 출발 물질을 혼합하고, 실시예 6 에서와 동일한 방법 및 조건을 이용해 혼합물을 타정하여 정제를 수득했다. 제제 7 에 대해서는, 막자사발에 출발 물질을 넣고 혼합해, 5% 농도의 PVA 결합 용액으로 혼련하고, 80°C 에서 1 시간 동안 건조 후, #30 체를 통과시켜 과립을 수득했다. 제제 6 에서와 동일한 방식으로 타정해 정제를 수득했다.

표 15

정제 당 제형	제제 6	제제 7
L-threo DOPS	200	200
D-만니톨 <sup>1</sup>	165	172
옥수수전분 <sup>2</sup>	19	20
PVA <sup>2,6</sup>	16	4
St-Mg <sup>3</sup>	미량	미량
총계	400	396

[0182]

[0183]

표 16 은 제제 6 및 제제 7 의 안정성 시험의 결과를 나타낸다.

표 16

샘플	평가	초기 값	60°C x2W
제제 6 (+ 실리카 겔)	판정	-	±
	색상	백색	담갈색
	색 차이 (ΔE)	0.00	1.75
제제 7 (+ 실리카 겔)	판정	-	±
	색상	백색	담갈색
	색 차이 (ΔE)	0.00	1.68

[0184]

[0185]

제조한 제제 6 및 7 을 실리카 겔의 존재하에서 갈색 유리 병에 밀봉하고, 60°C 에서 보존해, 외관 변화 및 유사 물질을 측정했다. 그 결과, 이것이 외관 변화가 적고 색 차이가 작은 제제임을 알았다.

**산업상 이용 가능성**

[0186]

본 발명에 따르면, 특수한 제조 장치를 요구하지 않고, 취급성, 안정성 및 용이한 투여성이 우수한 트록시도파 정제를 제공할 수 있다.