



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년09월28일
 (11) 등록번호 10-1890649
 (24) 등록일자 2018년08월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
 A61K 31/60 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
 A61K 9/2077 (2013.01)
 A61K 31/192 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2015-7022575
 (22) 출원일자(국제) 2014년07월30일
 심사청구일자 2016년09월12일
 (85) 번역문제출일자 2015년08월20일
 (65) 공개번호 10-2016-0037829
 (43) 공개일자 2016년04월06일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2014/070047
 (87) 국제공개번호 WO 2015/016256
 국제공개일자 2015년02월05일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2013-157823 2013년07월30일 일본(JP)
 (56) 선행기술조사문헌
 US20090088424 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 라이온 가부시킴가이샤
 일본국 도쿄도 스미다쿠 혼쵸 1쵸메 3반 7고
 (72) 발명자
 타치바나 마사아키
 일본 도쿄도 스미다쿠 혼쵸 1쵸메 3반 7고 라이온
 가부시킴가이샤 나이
 카네시마 다이스케
 일본 도쿄도 스미다쿠 혼쵸 1쵸메 3반 7고 라이온
 가부시킴가이샤 나이
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 하영욱

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **정제**

(57) 요약

수난용성 약물의 입자군을 함유하는 입자군(A)과, 탄산염의 입자군 및 탄산수소염의 입자군에서 선택되는 적어도 1종의 입자군(B)을 포함하는 정제.

(52) CPC특허분류

A61K 31/60 (2013.01)

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

(72) 발명자

코바야시 다이스케

일본 도쿄토 스미다쿠 혼쵸 1쵸메 3반 7고 라이온
가부시키키가이샤 나이

이나다 아키코

일본 도쿄토 스미다쿠 혼쵸 1쵸메 3반 7고 라이온
가부시키키가이샤 나이

오타니 아키

일본 도쿄토 스미다쿠 혼쵸 1쵸메 3반 7고 라이온
가부시키키가이샤 나이

코바야시 타카시

일본 도쿄토 스미다쿠 혼쵸 1쵸메 3반 7고 라이온
가부시키키가이샤 나이

명세서

청구범위

청구항 1

수난용성 약물의 입자군을 함유하는 입자군(A)과,
 탄산나트륨의 입자군, 탄산수소나트륨의 입자군 및 탄산수소칼륨의 입자군에서 선택되는 적어도 1종의 입자군 (B)을 포함하는 정제로서,
 상기 수난용성 약물이 비스테로이드 항염증제이고,
 상기 입자군(A) 중에 함유되는 수난용성 약물의 입자군(a1)의 평균 입자 지름이 0.01 μ m 이상 10 μ m 미만이고,
 상기 입자군(B)의 평균 입자 지름이 10 μ m 이상 800 μ m 이하이고,
 상기 입자군(B)의 상기 입자군(A)에 대한 질량비가 0.0229 이상 0.917 이하이고,
 상기 정제에 함유되는 입자군(B)의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 5~20질량%인 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
 상기 비스테로이드 항염증제가, 이부프로펜, 아스피린, 나프록센, 케토프로펜, 인도메타신, 부펙사막, 디클로페낙, 알클로페낙, 에토돌락, 플루르비프로펜, 메페나믹, 메클로페나믹 및 피록시캄으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 3

제 1 항에 있어서,
 상기 입자군 (A)의 배합량이, 정제 하나의 총 질량에 대하여 5~90질량% 인 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
 상기 입자군(A) 중에 포함되는 수난용성 약물의 배합량은 상기 입자군(A)의 총 질량에 대해 5~90질량%인 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
 상기 입자군(A)은 수용성 결합제(a2), 수용성 화합물 입자군(a3), 및 계면활성제(C)를 포함하는 입자로서, 정제에 있어서의 (a2)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.01~27질량%이고, 정제에 있어서의 (a3)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.5~81질량%이고, 정제에 있어서의 (C)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.005~45질량%이며, 상기 각 성분의 배합량의 총합이 100질량%를 초과하지 않는 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 (a3)성분에 대한 상기 (a2)성분의 질량비는 0.0001 이상 0.33 미만인 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 9

제 7 항에 있어서,

상기 입자군(A)은 상기 수용성 화합물 입자군(a3)의 표면에 수용성 결합제(a2)를 바인더로 해서 상기 수난용성 약물의 입자군(a1)과 상기 계면활성제(C)가 부착되어 있는 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

위모델액에 정제 첨가 후, 10분 후의 수난용성 약물의 분산률은 80% 이상인 것을 특징으로 하는 정제.

청구항 11

제 7 항에 있어서,

상기 (a2) 성분이, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐알코올, 메틸셀룰로오스, 하이프로멜로스, 히드록시에틸셀룰로오스 및 히드록시프로필셀룰로오스 중에서 선택된 1종 이상이고,

상기 (a3) 성분이, 만니톨, 유당 또는 그 수화물, 자당, 과당, 에리스리톨, 크실리톨, 소르비톨, 무수 인산 이 수소칼륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 아세트아미노펜, 무수 카페인 또는 그 수화물 중에서 선택된 1종 이상이고,

상기 (C) 성분이, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 및 양성 계면활성제 중에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 정제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 정제에 관한 것이다.

[0002] 본원은 2013년 7월 30일에, 일본에 출원된 일본 특허 출원 2013-157823호에 의거해 우선권을 주장하고, 그 내용을 여기에 원용한다.

배경 기술

[0003] 약물 함유 제제에 있어서, 복용 후에 있어서의 위 내에서의 약물의 분산성은 약물의 생체이용률에 영향을 미치는 중요한 요인 중 하나이다. 특히, 약물이 수난용성 약물인 경우에는, 수난용성 약물은 수용성 약물에 비해 극성 용액 중에서 응집하기 쉬워, 위로부터 장으로의 이행이 지연되는 것으로 생각된다. 또한, 수난용성 약물은 일단 응집하면 용액에 재용해되기 어려워지는 경우가 많기 때문에 수난용성 약물을 함유하는 제제에 있어서 약물의 분산성의 양부(良否)는 약물의 생체이용률에 큰 영향을 미친다.

[0004] 따라서, 수난용성 약물을 함유하는 제제에 있어서 약물의 분산성을 향상시키는 것은 약물의 생체이용률을 높이기 위해서 중요하다.

[0005] 예를 들면, 특허문헌 1, 특허문헌 2에는 약물의 분산성의 향상을 도모한 제제가 개시되어 있다.

[0006] 특허문헌 1에는 나프록센 등의 비스테로이드성 항염증 약물을 포함하는 분산체가 개시되어 있다. 특허문헌 1에는 흡습성 당과 라우릴황산나트륨을 조합해서 사용한 경우에는 약물의 재분산성이 상승적으로 높아진 것이 나타내어져 있다.

[0007] 특허문헌 2에는 용해도가 낮은 활성 약물을 포함하는 나노 입자 조성물이 개시되어 있다. 특허문헌 2에는 폴리비닐피롤리돈(PVP) 등의 중합체 표면 안정화제를 표면에 흡착시킨 활성 약물 입자를 함유하는 나노 입자 조성물에 술포숙신산 디옥틸나트륨(DOSS)을 포함시키면, 상기 활성 약물의 분산성이 우수한 것으로 되는 것이 나타내어져 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 일본 특허 제3710818호 공보
(특허문헌 0002) 일본 특허 공표 2004-513886호 공보

발명의 내용

- [0009] 그러나, 약물의 생체이용률을 보다 높이기 위해서 약물의 분산성을 향상시키는 새로운 수단이 요구되고 있다.
- [0010] 그래서, 본 발명은 수난용성 약물의 분산성이 보다 높아진 정제를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0011] 본 발명의 정제는 수난용성 약물의 입자군을 함유하는 입자군(A)과, 탄산염의 입자군 및 탄산수소염의 입자군에서 선택되는 적어도 1종의 입자군(B)을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0012] 바람직하게는, 상기 수난용성 약물의 입자군의 평균 입자 지름이 10 μ m 미만이다.
- [0013] (발명의 효과)
- [0014] 본 발명에 의하면 양호한 분산성을 나타내는, 수난용성 약물을 함유하는 정제를 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] <<정제>>
- [0016] 본 발명의 정제는 수난용성 약물의 입자군(a1)(본 명세서에서는 「(a1)성분」이라고도 칭한다. 또한, 「(a1)성분」은 입자군(a1)의 성분 자체를 나타내는 경우도 있다.)을 함유하는 입자군(A)(본 명세서에서는 단지 「입자군(A)」라고도 칭한다.)과, 탄산염의 입자군 및 탄산수소염의 입자군에서 선택되는 적어도 1종의 입자군(B)(본 명세서에서는 단지 「입자군(B)」라고도 칭한다.)을 포함하는 것이다.
- [0017] 또한, 상기 수난용성 약물의 입자군의 평균 입자 지름은 10 μ m 미만인 것이 바람직하다.
- [0018] 또한, 상기 정제는 입자군(A), 입자군(B) 외에 계면활성제(C), 수용성 부형제(D) 또는 붕괴제(E) 등의 임의 성분(본 명세서에서는 「약학적으로 허용될 수 있는 담체」라고도 함)을 포함해도 좋다.
- [0019] 본 발명의 정제의 하나의 측면은 입자군(A) 및 입자군(B)을 포함하고, 상기 입자군(A)은 수난용성 약물의 입자(a1')를 포함하는 입자(A')의 복수로 구성되어 있으며, 상기 입자군(B)은 탄산염의 입자 및 탄산수소염의 입자에서 선택되는 적어도 1종의 입자(B')의 복수로 구성되어 있다.
- [0020] 또한, 상기 수난용성 약물의 입자군(a1)은 상기 수난용성 약물의 입자(a1')의 복수로 구성되어 있으며, 상기 입자군(a1)의 평균 입자 지름은 10 μ m 미만인 것이 바람직하다.
- [0021] 상기 입자군(a1)의 평균 입자 지름의 하나의 측면은 0.01 μ m 이상 10 μ m 미만이며, 다른 측면은 0.1 μ m 이상 2 μ m 이하이다.
- [0022] 본 발명의 정제의 다른 측면은 상기 입자군(A) 및 상기 입자군(B)을 포함하고, 상기 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A') 및 입자군(B)을 구성하는 복수의 입자(B')가 각각 다른 입자 또는 성분 사이에 불연속적인 경계면(본 명세서에서는 계면이라고도 함)을 갖고 있는 정제이다.
- [0023] 본 발명의 정제의 다른 측면은 상기 입자군(A) 및 상기 입자군(B)을 포함하고, 상기 입자군(A) 및 입자군(B)이 압축 성형(본 명세서에서는 「압축 성형」을 「타정」이라고 칭하는 경우가 있다)된 정제이다.
- [0024] 본 발명의 정제의 다른 측면은 상기 입자군(A) 및 상기 입자군(B)에 추가해서 소망에 따라 계면활성제(C), 수용성 부형제(D) 또는 붕괴제(E) 등의 약학적으로 허용될 수 있는 담체를 포함하고, 상기 입자군(A) 및 입자군(B), 및 소망에 따라 포함되는 계면활성제(C), 수용성 부형제(D) 또는 붕괴제(E) 등의 약학적으로 허용될 수 있는 담체가 압축 성형된 정제이다.
- [0025] 본 발명의 정제의 다른 측면은 정제 경도가 3kgf 이상 15kgf 이하인 정제이며, 또한 다른 측면은 정제 경도가

4kgf 이상 12kgf 이하인 정제이며, 더욱 다른 측면은 정제 경도가 6kgf 이상 7kgf 이하인 정제이다.

- [0026] 본 명세서에서는 정제 경도는 정제 정도 측정기 PTB-301(파마테스트사제)을 이용해서 측정할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 정제의 다른 측면은 상기 수난용성 약물의 입자군(a1)을 구성하는 복수의 입자(a1')가 압축 성형 전의 입자 지름이 유지되어서 포함되어 있는 정제이다.
- [0028] 본 발명의 정제의 다른 측면은 위모델액에 정제 첨가 후, 10분 후의 수난용성 약물의 분산율이 40% 이상, 바람직하게는 60% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상인 정제이다.
- [0029] 본 발명의 정제의 더욱 다른 측면은 분산율 저하값이 0~10%, 보다 바람직하게는 0~7%, 0~3%의 정제이다. 분산율 저하값은 분산성 평가 시험에 있어서 위모델액에 정제를 첨가하고나서 10분 후의 분산율로부터 30분 후의 분산율을 차감한 값이다. 분산성 평가 시험에 대해서는 후술한다.
- [0030] <입자군(A)>
- [0031] 입자군(A)은 수난용성 약물의 입자군(a1)을 함유하는 입자군이다.
- [0032] 또한, 입자군(A)은 (a1)성분 이외에 수용성 결합제(a2)(본 명세서에서는 「(a2)성분」이라고도 칭한다.), 수용성 화합물 입자군(a3)(본 명세서에서는 「(a3)성분」이라고도 칭한다.), 계면활성제(C), 통상 의학 제제에 사용되는 임의 성분(본 명세서에서는 「약학적으로 허용될 수 있는 담체」라고도 함)을 함유시킬 수 있다.
- [0033] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 입자군(A)은 수난용성 약물의 입자(a1')를 포함하는 입자(A')의 복수로 구성되어 있다.
- [0034] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 입자군(A)은 수난용성 약물의 입자(a1')에 추가해서 소망에 따라 수용성 결합제(a2), 수용성 화합물 입자(a3'), 계면활성제(C) 또는 약학적으로 허용될 수 있는 담체를 포함하는 입자(A')의 복수로 구성되어 있다.
- [0035] 또한, 수난용성 약물의 입자(a1')와 입자(B')를 동일 과립(입자라고도 함) 중에 공존시키면, 즉 수난용성 약물의 성분과 탄산염 또는 탄산수소염을 동일 과립 중에 공존시키면, 입자(B')가 입자(a1')와 반응함으로써 입자(a1')를 불안정하게 하거나, 분체의 물성을 변화시켜 제조시에 용기나 장치에의 부착을 일으키거나 하는 경우가 있다. 그 때문에, 수난용성 약물의 성분과 탄산염 또는 탄산수소염을 동일 과립(입자라고도 함) 중에 공존시키지 않는 것이 바람직하다.
- [0036] ((a1)성분)
- [0037] 입자군(A)은 (a1)성분을 함유한다.
- [0038] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 수난용성 약물의 입자군(a1)은 상기 수난용성 약물의 입자(a1')의 복수로 구성되어 있다. 본 명세서에서는 입자군(a1), 즉 (a1)성분에 대한 설명 및 예시는 특별히 명시하지 않는 한 입자군(a1)을 구성하는 복수의 입자(a1')의 각 입자에도 적용된다.
- [0039] 본 명세서에서 수난용성 약물이란 20℃의 물에 대한 용해도가 0~13mg/mL인 약물을 말한다. 수난용성 약물은 20℃의 물에 대한 용해도가 0~10mg/mL인 약물이 바람직하고, 0~5mg/mL가 더욱 바람직하고, 0~1mg/mL가 보다 바람직하고, 0~0.35mg/mL가 가장 바람직하다.
- [0040] 본 명세서에 있어서, 용해도의 측정 방법은 제 16국 일본 약국법에 준한 한 시험이다. 구체적으로는, 20℃의 물에 약물을 넣어 5분마다 강하게 30초 동안 진탕시킨 경우, 물의 체적에 대한 30분 이내에 용해되는 약물의 질량의 비율을 측정한다.
- [0041] (a1)성분으로 사용되는 수난용성 약물로서는 그 종류는 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 이부프로펜, 아스피린, 나프록센, 케토프로펜, 인도메타신, 부페사막, 디클로페낙, 알클로페낙, 에토돌락, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 메페나믹, 메클로페나믹, 피록시캄 등의 비스테로이드 항염증제; 니트라제팜, 트리아졸람, 페노바르비탈, 아미바르비탈, 알릴이소프로필아세틸우레아 등의 최면·진정제; 페니토인, 프리미돈, 클로나제팜, 카바마제핀, 발프로산 등의 항간질제; 염산 메클리진, 디벤히드리네이트 등의 항현기증제; 할로페리돌, 클로르디아제폭시드, 디아제팜, 솔피리드 등의 정신 신경용제; 아트로핀 등의 진경제; 디곡신 등의 강심제; 핀돌롤, 디소피라미드 등의 부정맥제; 히드로클로로티아지드, 스피로노락톤, 트리암텐, 프로세미드, 부메타나이드 등의 이뇨제; 염산 프라조신 등의 항고혈압제; 질산 이소소르비드, 니페디핀, 디피리다몰 등의 관혈관 확장제; 노스카핀, 톨로부테롤, 트라닐라스트 등의 진해제; 염산 브롬헥산 등의 거담제; 에리스로마이신, 조사마이신, 클로람페니콜, 리팜

피신, 글리세오폴빈 등 항생물질; 푸마르산 클레마스틴 등의 항히스타민제; 텍사메타손, 베타메타손, 프레드니솔론, 다나졸, 아세트산 클로르마디논 등의 스테로이드제; 비타민 A류, 엽산(비타민 M류) 등의 비타민제; 파모티딘, 메토클로프라미드, 오메프라졸, 트레피부톤, 스쿠랄페이트 등의 소화기계 질환 치료제; 클로피브레이트, 메르캅토피린, 메토티렉세이트, 메실산 디히드로에르고타민, 수산화알루미늄, 합성 하이드로탈사이트, 산화 마그네슘, 수산화 마그네슘 등이 예시된다. 비스테로이드 항염증제는 본 발명에 의한 효과가 특히 현저하게 얻어지고, 그 중에서도 이부프로펜이 보다 현저하게 얻어진다.

- [0042] (a1)성분에 있어서, 수난용성 약물은 1종을 단독으로 이용해도 좋고 2종 이상을 조합해서 이용해도 좋다.
- [0043] 본 발명에 있어서, (a1)성분의 체적 평균 입자 지름(본 명세서에서는 단지 「평균 입자 지름」이라고 칭하는 경우가 있다.)은 레이저 회절·산란식 입도 분포 측정 장치 「LA-920」((주)호리바세이사쿠쇼제)를 이용해서 메뉴얼 플로우 셀 측정법에 따라 다른 입자와 혼합하기 전 또는 분쇄 공정 후에 측정한다.
- [0044] (a1)성분의 평균 입자 지름은 10 μ m 미만이 바람직하고, 보다 바람직하게는 5 μ m 이하이며, 더욱 바람직하게는 2 μ m 이하이다. 또한, 0.01 μ m 이상이 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.1 μ m 이상이다. 즉, (a1)성분의 평균 입자 지름은 0.01 μ m 이상 10 μ m 미만이 바람직하고, 0.1 μ m 이상 5 μ m 이하가 보다 바람직하고, 0.1 μ m 이상 2 μ m 이하가 더욱 바람직하고, 0.2 μ m 이상 2 μ m 이하가 더욱 보다 바람직하다.
- [0045] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 (a1)성분의 평균 입자 지름은 다른 입자와 혼합하기 전 또는 분쇄 공정 후의 평균 입자 지름을 의미하지만, 상기 평균 입자 지름을 부여하는 입자(a1')의 적어도 일부의 입자의 입자 지름은 타정 후에 있어서도 유지되고 있다.
- [0046] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 수난용성 약물의 입자군(a1)을 구성하는 복수의 입자(a1')는 본 발명의 정제 중에서 다른 입자 또는 성분 사이에 계면을 갖고 있다.
- [0047] 정제 복용 후에 있어서의 위의 연동 운동에는 연동 운동을 개시할 때까지의 시간, 강도, 빈도 및 지속 시간에 개인차가 있다. 약물이 신속하게 분산되었다고 해도 상술의 인자에 편차가 발생함으로써 약물이 장으로 이행될 때까지의 시간이 지연되어 버린다. 그 사이에 약물의 재응집이 일어나 침전되어 버리면, 약물의 장으로의 이행량 및 속도가 저하되고, 또한 유효성의 저하로 이어진다. (a1)성분의 평균 입자 지름이 상기 상한값 이하이면, 분산성의 더한 향상이 도모되고, 분산 후 30분에 있어서도 분산 상태가 유지되기 때문에 위의 연동 운동에 편차가 발생해도 안정된 약효가 얻어진다. 또한, 상기 하한값 이상이면, (a1)성분의 입자끼리가 응집하기 어려워 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상이 도모된다.
- [0048] 입자군(A)에 있어서의 (a1)성분의 배합량은 입자군(A)의 총 질량에 대하여 5~90질량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 10~80질량%이고, 더욱 바람직하게는 20~70질량%이다.
- [0049] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자에 있어서의 입자(a1')의 배합량은 각 입자(A')의 질량에 대하여 5~90질량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 10~80질량%이고, 더욱 바람직하게는 20~70질량%이고, 더욱 보다 바람직하게는 47.8~66.2질량%이다.
- [0050] 상기 하한값 이상이면 약물 이외의 첨가제의 배합량을 감소시키기 때문에 1회당의 복용량을 저감할 수 있어 복용성이 양호해지고, 또한 상기 상한값 이하이면 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상이 도모된다.
- [0051] 정제에 있어서의 (a1)성분의 배합량은 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.25~81질량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 2~72질량%이고, 더욱 바람직하게는 4~56질량%이고, 더욱 보다 바람직하게는 8.8~18.8질량%이다.
- [0052] 상기 하한값 이상이면 약물 이외의 첨가제의 배합량을 감소시키기 위해 1회당의 복용량을 저감할 수 있어 복용성이 양호해지고, 또한 상기 상한값 이하이면 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상이 도모된다.
- [0053] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 하나의 정제에 있어서의 (a1)성분의 배합량은 1회의 제조에서 제조된 모든 정제의 질량에 대한, 그 모든 정제의 제조에 이용된 (a1)성분의 총 질량의 비율로 나타내어진다.
- [0054] (수용성 결합제(a2))
- [0055] 입자군(A)은 (a2)성분을 함유해도 좋다. (a2)성분은 수용성 결합제이며, (a1)성분의 바인더로서 배합된다.
- [0056] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')는 각각 (a2)성분을 함유해도 좋다.
- [0057] (a2)성분으로는 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐알코올, 메틸셀룰로오스, 하이프로멜로스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등이 예시된다.

- [0058] 그 중에서도, (a1)성분의 젖음성을 향상시켜 보다 분산성을 향상시키기 위해서는 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스가 바람직하다. 젖음성이란 고체 표면의 액체에 대한 친화력이며, 접촉각으로 평가된다. 본 발명에 있어서의 젖음성이란 물에 대한 친화성을 나타낸다.
- [0059] 입자군(A)에 있어서의 (a2)성분의 배합량은 입자군(A)의 총 질량에 대하여 0.2~30질량%가 바람직하고, 0.8~10질량%가 보다 바람직하고, 1.5~5질량%가 더욱 바람직하고, 2.0~4.0질량%가 가장 바람직하다.
- [0060] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자에 있어서의 (a2)성분의 배합량은 각 입자(A')의 질량에 대하여 0.2~30질량%가 바람직하고, 0.8~10질량%가 보다 바람직하고, 1.5~5.0질량%가 더욱 보다 바람직하고, 2.0~4.0질량%가 가장 바람직하다.
- [0061] 상기 하한값 이상이면, 정제에 충분한 정도와 젖음성을 부여하여 분산성을 향상시키고, 또한 상기 상한값 이하이면, 조립(造粒)시 또는 타정시에 있어서의 분체의 장치에의 부착을 경감한다.
- [0062] 정제에 있어서의 (a2)성분의 배합량은 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.01~27질량%가 바람직하고, 0.04~9질량%가 보다 바람직하고, 0.075~4.5질량%가 더욱 바람직하고, 0.10~1.3질량%가 가장 바람직하다.
- [0063] 상기 하한값 이상이면, 정제에 충분한 정도와 젖음성을 부여하여 분산성을 향상시키고, 또한 상기 상한값 이하이면 조립시 또는 타정시에 있어서의 분체의 장치로의 부착을 경감한다.
- [0064] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 하나의 정제에 있어서의 (a2)성분의 배합량은 1회의 제조에서 제조한 모든 정제의 질량에 대한, 그 모든 정제의 제조에 이용한 (a2)성분의 총 질량의 비율로 나타내어진다.
- [0065] (수용성 화합물 입자군(a3))
- [0066] 입자군(A)은 (a3)성분을 함유해도 좋다. (a3)성분은 수용성 화합물 입자군이다.
- [0067] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 수용성 화합물의 입자군(a3)은 상기 수용성 화합물의 입자(a3')의 하나 또는 복수로 구성되어 있다. 본 명세서에서는 입자군(a3), 즉 (a3)성분에 대한 설명 및 예시는 특별히 명시하지 않는 한, 입자군(a3)을 구성하는 복수의 입자(a3')의 각 입자에도 적용된다.
- [0068] (a1)성분은 (a3)성분을 구성하는 입자(a3')의 표면에 부착한 상태에서 입자군(A) 중에 존재해도 좋고, 입자군(A) 중에 (a3)성분과 혼재해도 좋다.
- [0069] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자는 입자(a3')의 표면에 (a2)성분을 바인더로서 1 또는 2 이상의 입자(a1')가 부착된 입자를 포함한다.
- [0070] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자는 1 또는 2 이상의 입자(a3')와 1 또는 2 이상의 입자(a1')가 서로 응집된 입자를 포함한다.
- [0071] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자는 분산된 1 또는 2 이상의 입자(a3')와, 1 또는 2 이상의 입자(a1')를 포함한다.
- [0072] 본 발명의 더욱 다른 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자는 입자(a3')의 표면에 (a2)성분을 바인더로 해서 1 또는 2 이상의 입자(a1')가 부착된 입자; 1 또는 2 이상의 입자(a3')와 1 또는 2 이상의 입자(a1')가 서로 응집된 입자; 및 분산된 1 또는 2 이상의 입자(a3')와 1 또는 2 이상의 입자(a1')로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 입자를 포함하고, 상기 입자는 입자(A') 중에 혼재되어 있어도 좋다.
- [0073] (a3)성분에 사용되는 수용성 화합물로서는 20℃의 물에 대한 용해도가 13mg/mL보다 큰 물질이다. 예를 들면, 만니톨, 유당 또는 그 수화물, 자당, 과당 등의 당류, 에리스리톨, 크실리톨, 소르비톨 등의 당알코올류, 무수 인산 이수소 칼륨, 염화나트륨, 염화칼륨 등의 무기염류 등이 예시된다. 또한, 아세트아미노펜, 무수 카페인 또는 그 수화물 등의 수용성의 활성 약제를 이용해도 좋다. 그 중에서도, 만니톨, 아세트아미노펜이 바람직하다.
- [0074] 입자군(A)에 있어서의 (a3)성분의 배합량은 입자군(A)의 총 질량에 대하여 10~90질량%가 바람직하고, 20~70질량%가 보다 바람직하고, 30~50질량%가 더욱 바람직하고, 34.7~47.8질량%가 더욱 보다 바람직하다.
- [0075] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자에 있어서의 입자(a3')의 배합량은 각 입자(A')의 질량에 대하여 10~90질량%가 바람직하고, 20~70질량%가 보다 바람직하고, 30~50질량%가 더욱 바람직하고, 34.7~47.8질량%가 더욱 보다 바람직하다.

- [0076] (a3)성분의 배합량이 상기 하한값 이상이면, 정제의 젖음성이 개선되어 분산성을 향상시킬 수 있다. 또한, 상기 상한값 이하이면 약물 이외의 첨가제의 배합량을 감소시키기 때문에 1회당의 복용량을 감소시킬 수 있어 복용성이 양호해진다.
- [0077] 정제에 있어서의 (a3)성분의 배합량은 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.5~81질량%가 바람직하고, 1~63질량%가 보다 바람직하고, 1.5~45질량%가 더욱 바람직하고, 2.7~18.5질량%가 더욱 보다 바람직하다.
- [0078] (a3)성분의 배합량이 상기 하한값 이상이면, 정제의 젖음성이 개선되어 분산성을 향상시킬 수 있다. 또한, 상기 상한값 이하이면 약물 이외의 첨가제의 배합량을 감소시키기 때문에 1회당의 복용량을 감소시킬 수 있어 복용성이 양호해진다.
- [0079] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 하나의 정제에 있어서의 (a3)성분의 배합량은 1회의 제조에서 제조된 모든 정제의 질량에 대한, 그 모든 정제의 제조에 사용된 (a3)성분의 총 질량의 비율로 나타내어진다.
- [0080] 본 발명에 있어서, (a3)성분의 평균 입자 지름은 5~500 μm 가 바람직하고, 10~300 μm 가 보다 바람직하다.
- [0081] 상기 하한값 이상이면, 분체의 유동성이 양호해져서 제조시의 핸들링성이 향상되고, 또한 상기 상한값 이하이면 분산성이 양호해져서 조립 후의 입자 지름의 조대화가 일어나기 어렵다.
- [0082] (a3)성분의 평균 입자 지름(체적 평균 입자 지름)은 레이저 회절·산란 입도 분포 측정 장치 「LA-920」((주)호리바세이사쿠쇼제)를 이용해서 레이저 회절·산란법에 의해 다른 성분과 혼합하기 전에 측정한다.
- [0083] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 (a3)성분의 평균 입자 지름은 다른 성분과 혼합하기 전의 평균 입자 지름을 의미하지만, 상기 평균 입자 지름을 부여하는 각 입자(a3')의 적어도 일부의 입자의 입자 지름은 타정 후에 있어서도 유지되고 있다.
- [0084] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 수용성 화합물의 입자군(a3)을 구성하는 복수의 입자(a3')는 본 발명의 정제 중에서 다른 입자 또는 성분 사이에 계면을 갖고 있다.
- [0085] 「(a3)성분에 대한 (a2)성분의 질량비」
- [0086] 본 발명에 있어서의 정제에 입자군(A)과 입자군(B)을 함유시킴으로써 수난용성 약물의 분산성이 충분히 양호한 정제를 얻을 수 있지만, (a3)성분에 대한 (a2)성분의 배합비(a2/a3비)를 조정함으로써 수난용성 약물의 분산성이 더욱 양호한 정제를 얻을 수 있다.
- [0087] a2/a3비는 식 「(a2)성분/(a3)성분」으로 나타내어지는 질량비이다. a2/a3비는 0.0001 이상 0.33 미만이 바람직하고, 0.015 이상 0.23 미만이 보다 바람직하고, 0.03 이상 0.12 미만이 더욱 바람직하고, 0.0462~0.1154 이하가 더욱 보다 바람직하다.
- [0088] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, a2/a3비는 하나의 정제에 있어서의 수용성 결합체의 총 질량/수용성 화합물의 총 질량으로 나타내어지고, 상기 a2/a3비는 0.0001 이상 0.33 미만이 바람직하고, 0.015 이상 0.23 미만이 보다 바람직하고, 0.03 이상 0.12 미만이 더욱 바람직하고, 0.0462~0.1154 이하가 더욱 보다 바람직하다.
- [0089] 상기 하한값 이상이면, 정제에 충분한 경도를 부여할 수 있고, 또한 상기 상한값 미만이면 장치로의 분체의 부착이 경감된다.
- [0090] (입자군(A)의 평균 입자 지름)
- [0091] 본 발명에 있어서, 입자군(A)의 평균 입자 지름(체적 평균 입자 지름)은 레이저 회절·산란 입도 분포 측정 장치 「LA-920」((주)호리바세이사쿠쇼제)을 이용하여 레이저 회절·산란법에 의해 다른 성분과 혼합하기 전에 측정한다.
- [0092] 입자군(A)의 평균 입자 지름은 800 μm 미만이 바람직하고, 보다 바람직하게는 700 μm 이하이며, 더욱 바람직하게는 600 μm 이하이다. 또한, 1 μm 이상이 바람직하고, 보다 바람직하게는 10 μm 이상이다. 즉, 입자군(A)의 평균 입자 지름은 1 μm 이상 800 μm 미만이 바람직하고, 10 μm 이상 700 μm 이하가 보다 바람직하고, 10 μm 이상 600 μm 이하가 더욱 바람직하다.
- [0093] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 입자군(A)의 평균 입자 지름은 타정 전의 평균 입자 지름을 의미하지만, 상기 평균 입자 지름을 부여하는 각 입자(A')의 적어도 일부의 입자의 입자 지름은 타정 후에 있어서도 유지되고 있다.

- [0094] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')는 본 발명의 정제 중에서 다른 입자 또는 성분 사이에 계면을 갖고 있다.
- [0095] (입자군(A)의 구조)
- [0096] 입자군(A)으로서는 (a1)성분을 함유하고 있으면 된다. 입자군(A)은, 예를 들면 (a1)성분이 (a2)성분, (a3)성분, (C)성분에서 선택되는 1종 이상의 입의 성분과 혼재되어 있는 집합체여도 좋다. 또한, 입자군(A)은 (a3)성분 등의 표면에 (a1)성분이 부착된 것의 집합체여도 좋다. 또한, (a3)성분 등의 표면에 (a1)성분에 추가해서 (a2)성분 및 (C)성분으로 이루어지는 군에서 선택되는 1종 이상의 입의 성분이 부착된 것의 집합체여도 좋다.
- [0097] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자는 1 또는 2 이상의 입자(a1')를 포함하도록 구성되어 있다.
- [0098] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자는 혼재하는 입자 (a1')와 (a2)성분, 입자 (a3') 및 (C)성분으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종의 성분 또는 입자를 포함하도록 구성되어 있다.
- [0099] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자는 입자(a3')의 표면에 1 또는 2 이상의 입자(a1')가 부착된 입자를 포함하도록 구성되어 있다.
- [0100] 본 발명의 더욱 다른 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자는 입자(a3')의 표면에 1 또는 2 이상의 입자(a1')를 부착시키고, 또한 소망에 따라 (a2)성분, 입자(a3') 및 (C)성분으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종의 성분 또는 입자를 부착시킨 입자를 포함하도록 구성되어 있다.
- [0101] (입자군(A)의 배합량)
- [0102] 정제 중에 있어서의 입자군(A)의 배합량은 정제 하나의 총 질량에 대하여 5~90질량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 20~80질량%이다.
- [0103] 상기 하한값 이상이면 약물 이외의 첨가제의 배합량을 감소시키기 때문에 1회당의 복용량을 감소시킬 수 있어 복용성이 양호해지고, 또한 상기 상한값 이하이면 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상을 도모한다.
- [0104] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 하나의 정제에 있어서의 입자군(A)의 배합량은 1회의 제조에서 제조된 모든 정제의 질량에 대한, 그 모든 정제의 제조에 사용된 입자군(A)의 총 질량의 비율로 나타내어진다.
- [0105] <입자군(B)>
- [0106] 입자군(B)은 탄산염의 입자군 및 탄산수소염의 입자군에서 선택되는 적어도 1종의 입자군이다. 입자군(B)은 주로 위산과 반응하여 탄산 가스를 발생시킴으로써 분산제로서 기능한다.
- [0107] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 입자군(B)은 탄산염 또는 탄산수소염의 입자(B')의 복수로 구성되어 있다.
- [0108] 본 명세서에서는, 입자군(B)에 대한 설명 및 예시는 특별히 명시하지 않는 한, 입자군(B)을 구성하는 복수의 입자(B')의 각 입자에도 적용된다.
- [0109] (탄산염, 탄산수소염)
- [0110] 본 발명에 사용되는 탄산염으로서는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산마그네슘, 탄산칼슘 등의 금속 탄산염이 예시된다. 그 중에서도, 탄산나트륨이 바람직하다.
- [0111] 본 발명에 사용되는 탄산수소염으로서는 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등의 금속 탄산수소염, 탄산수소암모늄 등의 금속 탄산수소염 이외의 탄산수소염 등이 예시된다.
- [0112] 탄산염과 탄산수소염 중, 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상을 도모하기 위해서는 탄산수소염이 보다 바람직하다. 탄산염이 위산과 반응하여 탄산 가스를 생성하기 위해서는 1분자의 탄산염에 대해 2분자의 수소 이온이 필요하지만, 탄산수소염은 1분자의 탄산수소염에 대해 1분자의 수소 이온으로 탄산 가스를 생성할 수 있기 때문이다.
- [0113] 그 중에서도, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨이 바람직하다. 이들 중, 흡습성이 낮은 탄산수소나트륨이 보다 바람직하다.
- [0114] 입자군(B)에는 이들 탄산염, 탄산수소염 중 1종 이상을 포함시킬 수 있다.

- [0115] (입자군(B)의 평균 입자 지름)
- [0116] 입자군(B)의 평균 입자 지름(체적 평균 입자 지름)은 레이저 회절·산란 입도 분포 측정 장치 「LA-920」((주)호리바세이사쿠쇼제)를 이용하여 레이저 회절·산란법에 의해 다른 성분과 혼합하기 전에 측정한다.
- [0117] 입자군(B)의 평균 입자 지름은 10~800 μ m가 바람직하고, 30~600 μ m가 보다 바람직하고, 더욱 바람직하게는 50~300 μ m이다. 10 μ m 이상이면 제조시에 발진되지 않고, 30 μ m 이상이면 유동성이 양호해지고, 50 μ m 이상이면 유동성이 더욱 향상되고, 제조시의 핸들링성이 양호해진다. 또한, 800 μ m 이하이면 더한 분산성의 향상이 도모된다.
- [0118] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 입자군(B)의 평균 입자 지름은 타정 전의 평균 입자 지름을 의미하지만, 상기 평균 입자 지름을 부여하는 각 입자(B')의 적어도 일부의 입자의 입자 지름은 타정 후에 있어서도 유지되고 있다.
- [0119] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 입자군(B)을 구성하는 복수의 입자(B')는 본 발명의 정제 중에서 다른 입자 또는 성분 사이에 계면을 갖고 있다.
- [0120] (입자군(B)의 배합량)
- [0121] 정제 중의 입자군(B)의 배합량은 특별히 제한되지 않는다. 입자군(B)의 배합량으로서는 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.1질량% 이상이 바람직하고, 보다 바람직하게는 2질량% 이상이며, 더욱 바람직하게는 5질량% 이상이다. 상기 하한값 이상으로 하면, 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상이 도모된다.
- [0122] 또한, 정제 중의 입자군(B)의 배합량으로서는 정제 하나의 총 질량에 대하여 85질량% 이하가 바람직하고, 보다 바람직하게는 40질량% 이하이며, 더욱 바람직하게는 20질량% 이하이다.
- [0123] 정제 중의 입자(B)의 배합량은 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.1질량% 이상 85질량% 이하가 바람직하고, 2질량% 이상 40질량% 이하가 보다 바람직하고, 5질량% 이상 20질량% 이하가 더욱 바람직하고, 8.4질량% 이상 14.3질량% 이하가 가장 바람직하다.
- [0124] 입자군(B)은 일반적으로 단단한 입자인 경우가 많고, 즉 압축 성형성이 양호하지 않기 때문에 입자군(B)을 정제로 하면 경도가 나오기 어렵다. 또한, 입자군(B)이 다량으로 포함되면 약물의 안정성을 악화시키는 경우가 있다. 입자군(B)은 알칼리 물질이기 때문에 쓴맛이나 짠맛과 같은 불쾌한 맛을 갖는다. 따라서, 상기 상한값 이하이면, 이것들과 같은 불이익을 회피하기 쉽다.
- [0125] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 하나의 정제에 있어서의 입자군(B)의 배합량은 1회의 제조에서 제조된 모든 정제의 질량에 대한, 그 모든 정제의 제조에 사용된 입자군(B)의 총 질량의 비율로 나타내어진다.
- [0126] 또한, 「입자군(B)/입자군(A)」으로 나타내어지는 입자군(B)의 입자군(A)에 대한 질량비(B/A비)는 0.001 이상이 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.06 이상이며, 더욱 바람직하게는 0.15 이상이다. 상기 질량비로서는 8.5 이하가 바람직하고, 보다 바람직하게는 1.2 이하이며, 더욱 바람직하게는 0.65 이하이다.
- [0127] 즉, 질량비(B/A비)는 0.001 이상 8.5 이하가 바람직하고, 0.06 이상 1.2 이하가 보다 바람직하고, 0.15 이상 0.65 이하가 더욱 바람직하고, 0.221 이상 0.459 이하가 더욱 보다 바람직하다.
- [0128] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, B/A비는 하나의 정제에 있어서의 입자군(B)을 구성하는 성분의 총 질량/입자군(A)을 구성하는 성분의 총 질량으로 나타내어지고, 상기 B/A비는 0.001 이상 8.5 이하가 바람직하고, 0.06 이상 1.2 이하가 보다 바람직하고, 0.15 이상 0.65 이하가 더욱 바람직하다.
- [0129] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 하나의 정제에 있어서의 B/A비는 1회의 제조에서 사용되는 모든 입자군(B)의 질량과 1회의 제조에서 사용되는 모든 입자군(A)의 질량의 비로 나타내어진다.
- [0130] 상기 하한값 이상이면, 분산성의 더한 향상이 도모된다. 또한, 상기 상한값 이하이면 약물 이외의 첨가제의 배합량을 감소시키기 때문에 1회당의 복용량을 감소시킬 수 있으므로, 복용성이 양호해지는 것 외에, 상술의 불이익을 회피하기 쉽다.
- [0131] <임의 성분>
- [0132] 본 발명의 정제는 상술의 입자군(A)과 입자군(B) 이외에 소망에 따라 기타 원료, 예를 들면 계면활성제(C), 수용성 부형제(D), 붕괴제(E), 결합제, 활택제, 향료, 교미제(감미료, 산미료 등) 등의 임의 성분(약학적으로 허용될 수 없는 담체라고도 함)을 포함해도 좋다.

- [0133] (계면활성제(C))
- [0134] (a1)성분의 젖음성을 향상시키기 위해서 계면활성제(C)(본 명세서에서는 「(C)성분」이라고도 칭한다.)를 더 포함해도 좋다. (C)성분이 배합됨으로써 본 발명의 효과인 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상을 도모할 수 있다.
- [0135] (C)성분으로서는 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 및 양성 계면활성제가 예시된다.
- [0136] 음이온성 계면활성제로서는 라우릴황산나트륨 등의 알킬황산에스테르염, 알킬에테르황산염, 알킬에테르카르복실산염, N-아실사르코신염, N-아실글루타민산염, N-아실-N-메틸β알라닌염 등의 N-아실아미노산염, 황산 알킬폴리옥시에틸렌염, α-올레핀술폰산염, N-아실-N-메틸타우린산염, 알킬술폰숙신산염, 인산 알킬염, 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 인산염 등이 예시된다.
- [0137] 양이온성 계면활성제로서는 N-아실아미노에틸디에틸아민염, N-아실구아니딘염, 알킬트리메틸암모늄염, 디알킬디메틸암모늄염, 알킬벤질디메틸암모늄염 등이 예시된다.
- [0138] 비이온 계면활성제로서는 폴리옥시에틸렌(2)알킬에테르, 폴리옥시에틸렌(9)알킬에테르, 폴리옥시에틸렌(21)알킬에테르, 폴리옥시에틸렌(25)알킬에테르, 폴리옥시에틸렌(5)알킬페닐에테르, 폴리옥시에틸렌(10)알킬페닐에테르, 폴리옥시에틸렌(15)알킬페닐에테르, 폴리옥시에틸렌(10)폴리옥시프로필렌(4)알킬에테르, 폴리옥시에틸렌(40)피마자유, 폴리옥시에틸렌(60)피마자유, 폴리옥시에틸렌(80)피마자유, 폴리옥시에틸렌(40) 경화 피마자유, 폴리옥시에틸렌(60) 경화 피마자유, 폴리옥시에틸렌(80) 경화 피마자유, 폴리옥시에틸렌글리세린 지방산 에스테르, 폴리글리세린 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌(10)소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌(30) 소르비트 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌(40)소르비트 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌(60)소르비트 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌(10)스테롤, 폴리옥시에틸렌(20)스테롤, 폴리옥시에틸렌(30)스테롤, 수소 첨가 스테롤, 폴리에틸렌글리콜(1) 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜(2) 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜(4) 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜(10) 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜(25) 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜(40) 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌라놀린, 폴리옥시에틸렌라놀린 알코올, 폴리옥시에틸렌(6) 밀랍 유도체, 폴리옥시에틸렌(20) 밀랍 유도체, 폴리옥시에틸렌(5)알킬아민, 폴리옥시에틸렌(10)알킬아민, 폴리옥시에틸렌(15)알킬아민, 폴리옥시에틸렌(5) 지방산 아미드, 폴리옥시에틸렌(10) 지방산 아미드, 폴리옥시에틸렌(15) 지방산 아미드, 알킬디에탄올아민, 알킬글루코시드, 알킬말토시드, 알킬폴리글루코시드, 자당 지방산 에스테르, 메틸글루코시드에스테르, 메틸글루카미드 등이 예시된다.
- [0139] 또한, 상기 예시의 비이온 활성제의 표기에 있어서의 괄호 안의 수치는 에틸렌옥사이드(EO)의 평균 부가 몰수를 나타낸다.
- [0140] 그 중에서도, 음이온성 계면활성제가 바람직하다.
- [0141] 또한, 상기 음이온성 계면활성제 중에서도 약물에 의해 양호한 젖음성을 생성시키기 위해서는 라우릴황산나트륨이 바람직하다.
- [0142] (C)성분이 정제 중에 함유되어 있으면 수난용성 약물의 분산성을 향상시킬 수 있다. (C)성분은 입자군(A)과 혼합하여 타정해서 정제를 얻어도 좋고, 또한 입자군(A)을 구성하는 입자(A') 중에 포함시켜도 좋다.
- [0143] 입자군(A)에 (C)성분을 배합하는 경우, 입자군(A)에 있어서의 (C)성분의 배합량은 입자군(A)의 총 질량에 대하여 0.1~50질량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.5~25질량%이다. 또한, 정제에 있어서의 (C)성분의 배합량은 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.005~45질량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.025~22.5질량%이다.
- [0144] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자에 있어서의 (C)성분의 배합량은 각 입자(A')의 질량에 대하여 0.1~50질량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.5~25질량%이다.
- [0145] 상기 범위 내이면 수난용성 약물에 의해 양호한 젖음성을 발생시켜 분산성의 더한 향상을 도모할 수 있다.
- [0146] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자에 있어서의 (C)성분의 배합량은 1회의 제조에서 제조된 모든 입자군(A)의 질량에 대한, 그 모든 입자군(A)의 제조에 사용된 (C)성분의 총 질량의 비율로 나타내어진다.
- [0147] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 하나의 정제에 있어서의 (C)성분의 배합량은 1회의 제조에서 제조된 모든 정제

의 질량에 대한, 그 모든 정제의 제조에 사용된 (C)성분의 총 질량의 비율로 나타내어진다.

- [0148] 본 발명의 정제에 입자군(A) 이외에 (C)성분을 배합시키는 경우, 입자군(A) 중의 (C)성분을 제외한 정제 중의 (C)성분의 배합량은 0.1~20질량%가 바람직하다.
- [0149] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 (C)성분은 입자군(A)을 구성하는 복수의 입자(A')의 각 입자에 배합해도 좋고, 입자(A')의 각 입자의 외부에 배합해도 좋고, 입자(A')의 각 입자 및 그것들의 외부에 병존하도록 배합해도 좋다. 입자(A')의 각 입자의 외부에 (C)성분을 함유시키는 경우, 입자(A')의 각 입자의 외부에 존재하는 (C)성분의 배합량은 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.1~20질량%가 바람직하다.
- [0150] 상기 범위 내이면 수난용성 약물에 의해 양호한 젖음성을 발생시켜 분산성의 더한 향상을 도모할 수 있다.
- [0151] (C)성분을 분체로서 첨가하는 경우에는 (C)의 평균 입자 지름은 1~300 μ m가 바람직하다.
- [0152] 상기 하한값 이상이면, 분체의 유동성이 좋아 헨들링성이 양호해진다고 하는 효과가 얻어지고, 또한 상기 상한값 이내이면 수난용성 약물에 의해 양호한 젖음성을 발생시켜 분산성의 더한 향상을 도모할 수 있다.
- [0153] 입자군(C)의 평균 입자 지름(체적 평균 입자 지름)은 레이저 회절·산란 입도 분포 측정 장치 「LA-920」((주)호리바세이사쿠쇼제)을 이용해서 레이저 회절·산란법에 의해 다른 성분과 혼합하기 전에 측정한다.
- [0154] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, (C)성분을 분체로서 첨가하는 경우, 상기 (C)성분의 입자의 평균 입자 지름은 타정 전의 평균 입자 지름을 의미하지만, 상기 평균 입자 지름을 부여하는 상기 (C)성분의 각 입자의 적어도 일부의 입자의 입자 지름은 타정 후에 있어서도 유지되고 있다.
- [0155] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 (C)성분의 입자는 본 발명의 정제 중에서 다른 입자 또는 성분 사이에 계면을 갖고 있다.
- [0156] (수용성 부형제)
- [0157] 수용성 부형제(본 명세서에서는 「(D)성분」이라고 한다.)로서는 20℃의 물에 대한 용해도가 13mg/mL보다 큰 물질의 것을 말한다. 수용성 부형제는 20℃의 물에 대한 용해도가 33mg/mL보다 큰 것이 바람직하고, 100mg/mL보다 큰 물질이 더욱 바람직하다. 예를 들면, 유당 또는 그 수화물, 자당, 과당 등의 당류, 만니톨, 에리스리톨, 크실리톨, 소르비톨 등의 당알코올류, 무수 인산 이수소칼륨, 염화나트륨, 염화칼륨 등의 무기물질 등이 예시된다. 그 중에서도, 당류, 당알코올류가 바람직하고, 보다 바람직하게는 유당 또는 그 수화물, 에리스리톨, 만니톨이다.
- [0158] 본 발명의 정제에 (D)성분을 포함시키면, 정제의 젖음성을 향상시켜 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상을 도모할 수 있다.
- [0159] 정제 중의 (D)성분(입자군(A) 중의 (a3)성분을 제외함)의 배합량은 5~70질량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 10~65질량%이다.
- [0160] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 (D)성분은 입자(A')의 각 입자의 외부에 배합된다. 이 경우, 입자(A')의 각 입자의 외부에 존재하는 (D)성분의 배합량은 정제 하나의 총 질량에 대하여 5~70질량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 10~65질량%이다.
- [0161] 상기 하한값 이상이면 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상을 도모할 수 있고, 또한 상기 상한값 이하이면 약물 이외의 첨가제의 배합량을 감소시키기 때문에 1회당의 복용량을 감소시킬 수 있어 복용성이 양호해진다.
- [0162] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 하나의 정제에 있어서의 (D)성분의 배합량은 1회의 제조에서 제조된 모든 정제의 질량에 대한, 그 모든 정제의 제조에 사용된 (D)성분의 질량의 비율로 나타내어진다.
- [0163] (붕해제)
- [0164] 붕해제(본 명세서에서는 「(E)성분」이라고 한다.)로서는, 예를 들면 카르멜로오스, 카르멜로오스 칼슘, 카르멜로오스 나트륨, 크로스카르멜로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 부분 α 화 전분, 카르복시메틸스타치 나트륨 등을 이용할 수 있다. 그 중에서도, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈이 바람직하다.
- [0165] 본 발명의 정제에 (E)성분을 포함시키면, 정제의 붕괴성이 높아져 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상을 도모할 수 있다.

- [0166] 정제 중의 (E)성분의 배합량은 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.5~10질량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 1~8질량%, 더욱 바람직하게는 2~6질량%이다.
- [0167] 상기 범위 내이면 정제의 붕괴성을 더욱 높일 수 있어 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상을 도모할 수 있다.
- [0168] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 하나의 정제에 있어서의 (E)성분의 배합량은 1회의 제조에서 제조된 모든 정제의 질량에 대한, 그 모든 정제의 제조에 사용된 (E)성분의 질량의 비율로 나타내어진다.
- [0169] (기타 임의 성분)
- [0170] 결합제로서는 결정 셀룰로오스, 무수 인산 수소 칼슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴로비닐피롤리돈 등을 이용할 수 있다.
- [0171] 활택제로서는, 예를 들면 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 폴리에틸렌글리콜, 탈크, 스테아르산, 자당 지방산 에스테르 등을 이용할 수 있다. 그 중에서도, 스테아르산 마그네슘이 바람직하다.
- [0172] 향료로서는, 예를 들면 멘톨, 리모넨, 식물 정유(박하유, 민트유, 리치유, 오렌지유, 레몬유 등) 등을 사용할 수 있다.
- [0173] 감미료로서는, 예를 들면 사카린 나트륨, 아스파르테임, 스테비아, 글리시리진산 이칼륨, 아세숴 칼륨, 타우마틴, 수크랄로오스 등을 이용할 수 있다.
- [0174] 산미료로서는, 예를 들면 구연산, 주석산, 말산, 숙신산, 푸마르산, 락트산, 또는 그것들의 염 등을 이용할 수 있다.
- [0175] <<본 발명의 정제의 제조 방법>>
- [0176] 본 발명의 정제의 제조 방법은 조립 공정과 타정 공정을 구비한다.
- [0177] <조립 공정>
- [0178] 조립 공정은 입자군(A)을 제작하는 공정이다.
- [0179] 본 발명의 조립 공정으로서는 (a1)성분을 함유하는 입자군이 얻어지면 된다.
- [0180] 예를 들면, (a1)성분을 포함하는 분산액(필요에 따라서, 임의 성분을 첨가한다.)을 제작하고, 이어서 유동층 조립기 「MP-01」((주)파우렉제)을 사용하여 만니톨 등의 (a3)성분에 이 분산액을 분무하여 조립을 행할 수 있다.
- [0181] (a1)성분을 포함하는 분산액으로서는 소망의 평균 입자 지름의 (a1)성분의 시판품이 있다면, (a1)성분의 시판품을 그대로 용액에 분산시켜서 분산액으로 해도 좋다. (a1)성분을 포함하는 분산액으로서는 수난용성 약물을 분산시킨 분산액을 비즈밀로 처리하여 소망의 평균 입자 지름으로 될 때까지 분쇄한 것을 사용해도 좋다. 비즈밀로 분산액을 분쇄하는 경우에는 일반적인 비즈를 이용할 수 있다. 예를 들면, 지르코니아, 폴리스티렌, 폴리우레탄이나 유리, 스테인리스를 소재로 한 비즈를 사용할 수 있고, 비즈 지름으로서는 0.015 μ m~20mm의 비즈를 사용할 수 있다.
- [0182] 또한, 임의 성분은 분산액에 미리 첨가해도 좋고, 조립시에 분무액으로 해서 분무하여 첨가해도 좋다. 특히, (C)성분에 대해서는 수난용성 약물의 분산성을 더욱 높게 하는 관점에서 조립시에 분무액으로 해서 분무하여 첨가하는 것이 바람직하다.
- [0183] 분산액으로 코팅되는 (a3)성분의 평균 입자 지름은 5~500 μ m가 바람직하고, 10~300 μ m가 보다 바람직하다. 상기 하한값 이상이면 분체의 유동성이 양호해져서 제조시의 핸들링성이 향상되고, 또한 상기 상한값 이하이면 분산성이 양호해져서 조립 후의 입자 지름의 조대화가 일어나기 어려워진다.
- [0184] (a1)성분을 포함하는 분산액의 분무는 입자군(A) 중의 (a1)성분의 함유량이 입자군(A)의 총 질량에 대하여 5~90질량%로 될 때까지 행하는 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 10~80질량%, 더욱 바람직하게는 20~70질량%로 될 때까지 행한다.
- [0185] 상기 하한값 이상이면 약물 이외의 첨가제의 배합량을 감소시키기 때문에 1회당의 복용량을 감소시킬 수 있으므로 복용성이 양호해진다. 또한, 상기 상한값 이하이면, 조립 입자의 조대화를 경감시킬 수 있다.
- [0186] <혼합 공정>
- [0187] 혼합 공정은 상기 조립 공정에서 제작된 입자군(A)과, 입자군(B)과, 필요에 따라서 (C)~(E) 성분 등의 임의 성

분을 혼합하여 혼합 분체를 얻는 공정이다.

- [0188] 또한, (C)성분은 상기 조립 공정에서 입자군(A)에 포함시킬 수도 있고, 혼합 공정에 있어서 입자군(A)과, 입자군(B)과, 소망에 따라 (D)성분, (E)성분과 함께 혼합할 수도 있다. 어느 것이나, 수난용성 약물의 분산성의 더한 향상이 도모된다.
- [0189] 혼합에는 일반적으로 사용되는 혼합기를 이용할 수 있다. 혼합기로서는, 예를 들면 볼레 컨테이너 믹서(코토부키고교(주)제)나, V형 혼합기(달톤(주)제), 리본 믹서(달톤(주)제) 등이 예시된다.
- [0190] 전체 성분을 혼합 용기에 투입해 혼합할 수도 있고, 일부의 성분을 혼합한 후, 또 다른 성분을 순차 투입해 혼합할 수도 있다.
- [0191] <타정 공정>
- [0192] 타정 공정은 상기 혼합 공정에서 제작된 혼합 분체를 타정하여 정제를 얻는 공정이다.
- [0193] 본 발명의 정제는 일례로서 리브라(키쿠스이세이사쿠쇼제), L-41형(하타텍코쇼제) 등의 로터리식의 타정기 등을 사용하여 타정함으로써 제조할 수 있다.
- [0194] 본 발명의 하나의 측면에 있어서, 상기 타정 공정은 상기 혼합 공정에서 제작한 혼합 분체의 50~1,500mg, 보다 바람직하게는 150~500mg씩을 압축 성형함으로써 행할 수 있다.
- [0195] 본 발명의 하나의 다른 측면에 있어서, 상기 압축 성형에 있어서의 타정압은 400~1,800kgf, 보다 바람직하게는 600~1,400kgf이다.
- [0196] <코팅 공정>
- [0197] 제조되는 정제에 대하여, 그 후 안정성의 향상 등을 목적으로 해서 필요에 따라서 코팅제에 의해 코팅 처리를 실시해도 좋다.
- [0198] 코팅에 이용되는 기기로서는 일반적인 것을 이용할 수 있다. 예를 들면, 하이 코터(프로인트산교(주)제), 아쿠아 코터(프로인트산교(주)제) 등의 팬형 코팅 기기를 이용할 수 있다.
- [0199] 코팅제로서는 본 발명의 효과인 체내에 있어서의 수난용성 약물(a1)의 분산성을 현저하게 손상시키지 않는 것을 선택하는 것이 바람직하고, 그 중에서도 친수성 고분자 화합물이나 당류 등을 선택하는 것이 보다 바람직하다. 구체적으로는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 아라빅 검, 카르복시비닐폴리머, 폴리비닐피롤리돈, 크로스포비돈, 폴리비닐알코올, 폴리아크릴산 등의 친수성 고분자 화합물, 설탕(그래뉴당 등), 유당, 맥아당, 크실로오스, 유당 및 그 수화물, 물엿, 이성화 당류, 올리고당, 수크로오스, 트레할로오스, 환원 전분 당화물(환원 전분 분해물) 등의 당류, 팔라티니트, 소르비톨, 락티톨, 에리스리톨, 크실리톨, 환원 전분 당화물, 말티톨, 만니톨 등의 당알코올 등이 예시된다. 또한, 분산성을 현저하게 손상시키지 않으면 Opadry(닛폰카라콘코도카이샤제) 등의 시판의 프리믹스 품을 사용해도 좋다.
- [0200] 이들 코팅제는 1종을 단독으로 사용해도 좋고 2종 이상을 조합해서 사용해도 좋다.
- [0201] 코팅제의 사용량은 정제 100질량부에 대해 0.1~20질량부 정도로 하는 것이 바람직하다.
- [0202] 본 발명에 의하면, 입자군(A)과 입자군(B)을 포함하기 때문에 양호한 분산성을 나타내는 수난용성 약물을 함유하는 정제를 제공할 수 있다.
- [0203] 본 발명의 정제로서는, 예를 들면 (a1)성분이 이부프로펜이며, 입자군(B)을 구성하는 성분이 탄화수소나트륨인 정제를 예시할 수 있다.
- [0204] 또한, 본 발명의 정제로서는, 예를 들면 정제에 있어서의 (a1)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 4~56질량%이고, 정제에 있어서의 (a2)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.075~4.5질량%이고, 정제에 있어서의 (a3)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 1.4~45질량%이고, 정제에 있어서의 (C)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.025~22.5질량%인 정제를 예시할 수 있다. 또한, 정제에 있어서의 (a1)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 4~56질량%이고, 정제에 있어서의 (a2)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.075~4.5질량%이고, 정제에 있어서의 (a3)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 1.4~45질량%이고, 정제에 있어서의 (C)성분의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 0.025~22.5질량%이고, 정제에 있어서의 입자군(B)의 배합량이 정제 하나의 총 질량에 대하여 5~20질량%인 정제를 예시할 수 있다.

단, 상기 배합량의 총합은 100질량%를 초과하지 않는다.

- [0205] 본 발명의 정제로서는, 예를 들면 입자군(B)의 입자군(A)에 대한 질량비(B/A비)가 0.15 이상 0.65 이하이며, (a3)성분에 대한 (a2)성분의 질량비(a2/a3비)가 0.03 이상 0.12 미만인 정제를 예시할 수 있다.
- [0206] 본 발명의 정제로서는, 예를 들면 위모델액에 정제를 첨가 후, 10분 후의 수난용성 약물의 분산율이 60% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상인 정제를 예시할 수 있다.
- [0207] 본 발명의 정제로서는, 예를 들면 분산율 저하값이 0~10%, 보다 바람직하게는 0~7%, 0~3%의 정제를 예시할 수 있다.
- [0208] 실시예
- [0209] 이하에 실시예를 이용해서 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다. 또한, 예 중의 「부」 및 「%」는 특별히 명시하지 않는 한, 물을 제외한 고형분이며, 각각 질량부 및 질량%를 나타낸다.
- [0210] 「재료」
- [0211] 본 실시예에서 사용한, 주요한 재료를 이하에 나타낸다.
- [0212] · 이부프로펜 「이부프로펜25」(BASF사제)
- [0213] · 히드록시프로필셀룰로오스 「HPC-SSL」(닛폰소다(주)제)
- [0214] · 만니톨 「페어리톨 50C」(로케트사제)
- [0215] · 만니톨 「페어리톨 200SD」(로케트사제)
- [0216] · 탄산수소나트륨 「중탄산나트륨 KF」(아사히가라스(주)제)
- [0217] · 탄산수소나트륨 「중탄산나트륨 KP」(아사히가라스(주)제)
- [0218] · 탄산수소칼륨 「탄산수소칼륨」(와코준야쿠고교(주)제)
- [0219] · 탄산나트륨 「탄산나트륨」(와코준야쿠고교(주)제)
- [0220] · 탄산칼슘 「탄산칼슘」(아사히가라스(주)제)
- [0221] · 라우릴황산나트륨 「SLS」(닛코케미컬즈(주)제)
- [0222] · 크로스포비돈 「Kollidon CL-SF」(BASF사제)
- [0223] · 스테아르산 마그네슘 「스테아르산 마그네슘」(타이헤이카가쿠산교(주)제)
- [0224] · 아세트아미노펜 「피레티놀」(이와키세이야쿠(주)제)
- [0225] · 알릴이소프로필아세틸우레아 「알리프로날 콘고」(콘고카가쿠(주)제)
- [0226] · 에토드락 「Etodlac micronized」(LONZA제)
- [0227] 「분산성 평가 시험」
- [0228] 패들 용출 시험기(토야마산교(주))를 이용해서 분산성 평가를 실시했다.
- [0229] 패들의 교반 날개가 충분히 가려지는 정도의 위모델액(염화나트륨 6.8mmol/L, 염산 16.3mmol/L로 하고, pH를 1.8로 조제) 333mL에 정제 2정을 첨가하고, 패들 회전 속도 20rpm으로 교반했다.
- [0230] 정제 2정을 위모델액에 첨가하고나서 10분 후 및 30분 후에 분산된 수난용성 약물을 포함하도록 위모델액의 일부를 채취해서 바이알병에 옮겼다. 바이알병에 옮겨진 위모델액에 아세트오니트릴, 아세트산을 첨가해서 분산시킨 수난용성 약물, 예를 들면 이부프로펜 등을 용해했다. 또한, 상기 분산된 수난용성 약물이란 위모델액에 용해되지 않고 액체 중에 부유·분산되어 있는 약물을 의미하지만, 분산율의 산출에 이용한 용액에는 위모델액에 용해되어 있는 약물도 포함된다.
- [0231] 용해 후, 0.45 μ m의 필터로 여과하고, 고속 액체 크로마토그래피에 의해 수난용성 약물의 양을 측정했다. 이 고속 액체 크로마토그래피의 측정 결과에서 정제로부터 위모델액으로 분산된 수난용성 약물의 양을 역산했다.

- [0232] 정제 첨가 후 10분 및 30분의 약물의 분산율은 첨가한 정제 중의 수난용성 약물의 질량을 100%로 했을 경우의, 상기 정제로부터 분산된 수난용성 약물의 질량의 비율(%)을 구함으로써 산출했다.
- [0233] 본 실시예에 있어서 분산율은 정제 첨가 후 10분에서 40% 이상이면 충분하게 높다. 또한, 60% 이상이면 현저하게 높고, 80% 이상이면 보다 현저하게 높고, 90% 이상이면 매우 현저하게 높다고 할 수 있다.
- [0234] 또한, 「(정제 첨가 후 10분의 약물의 분산율)-(정제 첨가 후 30분의 약물의 분산율)」에 의해 산출되는 값(%) (이하, 「분산율 저하값」이라고 한다.)이 작으면, 약물의 분산성의 안정성이 높다. 예를 들면, 분산율 저하값이 10% 이하이면, 분산성의 안정성이 충분하게 높고, 7% 이하이면 분산성의 안정성이 현저하게 높고, 3% 이하이면 분산성의 안정성이 매우 현저하게 높다고 할 수 있다.
- [0235] (실시예 1~실시예 10 및 비교예 1)
- [0236] 「이부프로펜 함유 입자군의 제조」
- [0237] 실시예 1 및 실시예 2에서는 입자군(A)으로서 상기 「이부프로펜25」를 그대로 사용했다.
- [0238] 본 실시예에 있어서, 건조된 입자군의 평균 입자 지름의 측정은 레이저 회절·산란 입도 분포 측정 장치 「LS230형」(백크만 쿨타사제)를 이용해서 레이저 회절·분산법에 의해 행했다.
- [0239] 그 결과, 상기 이부프로펜25의 평균 입자 지름은 25 μ m였다.
- [0240] 실시예 3~실시예 10 및 비교예 1에 있어서의 입자군(A)은 이하와 같이 제작했다.
- [0241] 교반기 부착의 용기에 물 680mL를 넣고, 교반을 개시했다. 여기에, 히드록시프로필셀룰로오스((a2)성분) 「HPC-SSL」 14g을 용해시키고, 이어서 이부프로펜 300g을 투입해 분산시켰다. 이 분산액을 비즈밀 「UAM015」(코토부키고교(주))로 처리하여 이부프로펜 입자군((a1)성분)의 분산액을 얻었다.
- [0242] 본 실시예에 있어서, 분산액 중의 입자군의 평균 입자 지름의 측정은 레이저 회절·산란식 입도 분포 측정 장치 「LA-920」((주)호리바세이사쿠쇼제)를 사용하여 메뉴얼 플로우 셀 측정법에 의해 행했다.
- [0243] 그 결과, 분산액 중의 (a1)성분의 평균 입자 지름은 0.5 μ m였다.
- [0244] 상기 이부프로펜 입자군의 분산액에 (C)성분에 상당하는 라우릴황산나트륨 「SLS」 14g을 용해시켰다.
- [0245] 이어서, 유동층 조립기 「MP-01」(파우텍스(주))에 평균 입자 지름이 50 μ m인 분체 만니톨 「페어리톨 50C」((a3)성분)를 투입해 50℃의 공기를 공급해서 분체를 유동시켰다. 이 분체에 상기 SLS를 용해시킨 분산액을 분무하여 조립을 행했다(조립 공정).
- [0246] 조립물 중의 이부프로펜 함유량이 60질량%가 될 때까지 분산액을 분무한 후, 배기 온도가 35℃가 될 때까지 조립물을 건조해서 본 발명의 입자군(A)에 상당하는 입자군을 얻었다.
- [0247] 얻어진 입자군(A)의 평균 입자 지름은 200 μ m였다. 상기 평균 입자 지름의 측정은 상술의 건조된 입자군의 평균 입자 지름의 측정과 마찬가지로 행했다.
- [0248] 실시예 1~실시예 10 및 비교예 1에서는 입자군(B)으로서 평균 입자 지름이 120 μ m인 탄산수소나트륨 「중탄산나트륨 KF」를 이용했다. 상기 평균 입자 지름의 측정은 상술의 건조된 입자군의 평균 입자 지름의 측정과 마찬가지로 행했다.
- [0249] 「혼합 분체의 제조」
- [0250] 혼합기(「볼레 컨테이너 믹서 LM20」 코토부키고교(주)제, 컨테이너 「MC20」 코토부키고교(주)제)에 1정당의 조성이 표 1에 나타내는 배합 비율로 되도록 입자군(A), 입자군(B) 및 임의 성분을 투입했다. 투입한 분체의 총량은 약 2kg으로 했다. 임의 성분의 만니톨, 크로스포비돈, 스테아르산 마그네슘에는 각각 상기 「페어리톨 200SD」, 「Kollidon CL-SF」, 「스테아르산 마그네슘」을 사용했다. 투입 후, 회전 수 21rpm으로 20분간 혼합을 행하여 혼합 분체를 얻었다(혼합 공정).
- [0251] 「정제의 제조」
- [0252] 상기 혼합 분체로부터, 로터리식 타정기 「코렉트 12HUK」((주)키쿠스이세이사쿠쇼제) 단발 타정기를 사용하여 정제 경도가 6~7kgf가 되도록 타정압을 조절하여 약 10mm 지름의 정제를 얻었다(타정 공정).
- [0253] 실시예 1~실시예 10 및 비교예 1의 정제의 1정당의 각 성분의 배합량 및 정제 중량은 표 1에 나타내는 바와 같

이 조정했다. 또한, 표 1의 괄호 안에 나타낸 각 성분의 함유 비율(%)은 질량%를 의미한다.

[0254] 실시예 1~실시예 10 및 비교예 1의 정제를 이용해서 행한 분산성 평가 시험의 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

배합용 (mg/경) (배합 비율)	실시예										비교예 1		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
(a1) 성분 (평균 입자 지름 25 μ m) 이부프로펜 (평균 입자 지름 0.5 μ m)	이부프로펜	65	65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	탄산수소나트륨	(8.8%) (17.7%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
(A) 성분	간수형탄산나트륨	-	-	65	65	65	65	65	65	65	65	65	
	(평균 입자 지름 18.6 μ m)	(18.6%) (18.6%) (18.6%) (18.6%) (18.6%) (18.6%) (18.6%) (18.6%) (18.6%) (18.6%)	-	-	3	3	3	3	3	3	3	3	
(a2) 성분	만니톨	-	-	38	38	38	38	38	38	38	38	38	
	(평균 입자 지름 10.9 μ m)	(10.9%) (10.9%) (10.9%) (10.9%) (10.9%) (10.9%) (10.9%) (10.9%) (10.9%) (10.9%)	-	-	3	3	3	3	3	3	3	3	
(B) 성분	탄산수소나트륨	67.5	300	150	100	50	30	10	5	2.5	1	-	
	(평균 입자 지름 91.0 μ m)	(91.0%) (91.9%) (42.9%) (28.6%) (14.3%) (8.6%) (2.9%) (1.4%) (0.7%) (0.3%) (0.3%)	-	-	75	125	175	195	215	220	222.5	224	204
인연 성분	인니톨	-	-	21.4%	35.7%	50.0%	55.7%	61.4%	62.9%	63.6%	64.0%	64.3%	15
	(평균 입자 지름 1.5 μ m)	(0.2%) (0.4%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%)	-	-	15	15	15	15	15	15	15	15	15
합계	스테인리스 마그네슘 (활약제)	1.5	1.5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	(평균 입자 지름 741.5 μ m)	(0.2%) (0.4%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%) (1.0%)	-	-	350	350	350	350	350	350	350	350	350
B/A비		10.4	4.62	1.38	0.917	0.459	0.275	0.0917	0.0459	0.0229	0.0092	0	
	a2/a3비	-	-	0.0789	0.0789	0.0789	0.0789	0.0789	0.0789	0.0789	0.0789	0.0789	
정제 첨가 후 10분의 이부프로펜 분산율 (%)		80	62	97	95	95	94	82	78	74	68	28	
	정제 첨가 후 30분의 이부프로펜 분산율 (%)	68	46	97	95	95	94	82	78	74	68	32	
분산율 저하량		12	16	0	0	0	0	0	0	0	0	-4	

[0255]

[0256] 표 1에 나타내는 바와 같이, 탄산수소나트륨을 함유하지 않는 비교예 1의 정제는 정제 첨가 후 10분의 이부프로펜의 분산율이 28%였다. 이것에 대해, 탄산수소나트륨을 함유시킨 실시예 1~실시예 10의 정제는 62% 이상이라고 하는 높은 분산율을 나타냈다.

[0257] (실시예 11~실시예 13)

[0258] 실시예 11~실시예 13에 대해서는 상기 실시예 6에 있어서의 탄산수소나트륨으로 교체하고, 각각 탄산수소칼륨(평균 입자 지름 130 μ m), 탄산나트륨(평균 입자 지름 100 μ m) 또는 탄산칼슘(평균 입자 지름 110 μ m)을 이용하는 것 이외에는 상기 실시예 6과 마찬가지로 정제를 얻었다. 상기 평균 입자 지름의 측정은 상술의 건조된 입자군의 평균 입자 지름의 측정과 마찬가지로 행했다.

[0259] 실시예 6, 실시예 11~실시예 13의 정제를 이용해서 행한, 정제 첨가 후 10분의 분산성 평가 시험의 결과를 표 2에 나타낸다. 또한, 표 2의 괄호 안에 나타낸 각 성분의 함유 비율(%)은 질량%를 의미한다.

표 2

배합량 (mg/정) (배합 비율)		실시에			
		6	11	12	13
입자군 (A)	이부프로펜 (a 1) 성분 (평균 입자 지름 0.5 μm)	65 (18.6%)	65 (18.6%)	65 (18.6%)	65 (18.6%)
	라우릴황산나트륨 (c) 성분	3 (0.9%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)
	만니톨 (a 3) 성분	38 (10.9%)	38 (10.9%)	38 (10.9%)	38 (10.9%)
	히드록시프로필 셀룰로오스 (a 2) 성분	3 (0.9%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)
입자군 (B)	탄산수소나트륨	30 (8.6%)	-	-	-
	탄산수소칼륨	-	30 (8.6%)	-	-
	탄산나트륨	-	-	30 (8.6%)	-
	탄산칼슘	-	-	-	30 (8.6%)
임의 성분	만니톨 (D) 성분	195 (55.7%)	195 (55.7%)	195 (55.7%)	195 (55.7%)
	크로스포비돈 (E) 성분	15 (4.3%)	15 (4.3%)	15 (4.3%)	15 (4.3%)
	스테아르산 마그네슘 (활택제)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
합계		350 (100%)	350 (100%)	350 (100%)	350 (100%)
B/A비		0.275	0.275	0.275	0.275
a 2/a 3비		0.0789	0.0789	0.0789	0.0789
정제 첨가 후 10분의 이부프로펜 분산율 (%)		94	95	81	69
정제 첨가 후 30분의 이부프로펜 분산율 (%)		94	95	80	69
분산율 지하값		0	0	1	0

[0260]

[0261] 표 2에 나타내는 바와 같이, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼슘을 함유시킨 실시예 6, 실시예 11~실시예 13의 정제는 모두 정제 첨가 후 10분의 이부프로펜의 분산율이 69% 이상이라고 하는 높은 값을 나타냈다.

[0262] 또한, 탄산수소염을 이용한 정제는 탄산염에 비해서 약물의 분산율이 보다 높은 것도 알 수 있었다.

[0263] (실시예 14~실시예 19)

[0264] 실시예 14~실시예 19에 대해서는 표 3에 나타내는 이부프로펜의 평균 입자 지름으로 하는 것 이외에는 상기 실시예 6과 마찬가지로 정제를 얻었다.

[0265] 실시예 6, 실시예 14~실시예 19의 정제를 이용해서 행한 정제 첨가 후 10분 및 30분의 분산성 평가 시험의 결과를 표 3에 나타낸다.

표 3

	실시에						
	14	6	15	16	17	18	19
이부프로펜의 평균 입자 지름 (μm)	0.2	0.5	0.9	2.0	5.0	9.0	12.0
정제 첨가 후 10분의 이부프로펜 분산률 (%)	96	94	92	92	90	88	83
정제 첨가 후 30분의 이부프로펜 분산률 (%)	96	94	92	92	85	79	71
분산율 저하값	0	0	0	0	5	9	12

[0266]

[0267] 표 3에 나타내는 바와 같이, 정제에 이부프로펜 입자와 탄산수소염의 입자를 포함시킨 실시예 6, 실시예 14~실시예 19의 정제는 정제 첨가 후 10분의 이부프로펜의 분산율이 83% 이상이며, 비교예 1(28%)에 비해 현저하게 높은 분산율을 나타냈다.

[0268] 특히, 이부프로펜의 입자 지름이 $10\mu\text{m}$ 미만인 실시예 6, 실시예 14~실시예 18은 분산율 저하값이 10% 이하이며, 분산성의 안정성이 높은 것도 알 수 있었다.

[0269] (실시예 20~실시예 24)

[0270] 실시예 20~실시예 24에 대해서는 표 4에 나타내는 탄산수소나트륨의 평균 입자 지름으로 하는 것 이외에는 상기 실시예 6과 마찬가지로 정제를 얻었다.

[0271] 실시예 20에 대해서는 평균 입자 지름이 $40\mu\text{m}$ 인 탄산수소나트륨 「중탄산나트륨 KP」를 이용했다. 상기 평균 입자 지름의 측정은 상술의 건조된 입자군의 평균 입자 지름의 측정과 마찬가지로 행했다.

[0272] 실시예 21~실시예 24에서 사용한 탄산수소나트륨은 이하에 나타내는 방법에 의해서 제작했다.

[0273] 평균 입자 지름 $120\mu\text{m}$ 의 탄산수소나트륨 「중탄산나트륨 KF」 1kg을 교반 조립기(하이스피드믹서 FS-10(후카에 파우테크(주)제)에 투입했다. 물 50g을 첨가하고, 아지테이터 회전수 300rpm, 초퍼 회전수 1,500rpm으로 교반, 조립했다. 용기 내의 분체를 회수하여 항온층에서 건조했다. 건조된 분체를 체쳐서 입자 지름에 따라서 분류하고, 표 4에 나타내는 평균 입자 지름의 탄산수소나트륨을 얻었다. 평균 입자 지름의 측정은 상술의 건조된 입자군의 평균 입자 지름의 측정과 마찬가지로 행했다.

[0274] 실시예 6, 실시예 20~실시예 24의 정제를 이용해서 행한, 정제 첨가 후 10분 및 30분의 분산성 평가 시험의 결과를 표 4에 나타낸다.

표 4

	실시에					
	20	6	21	22	23	24
이부프로펜의 평균 입자 지름 (μm)	0.5					
탄산수소나트륨 (입자군(B))의 평균 입자 지름 (μm)	40	120	240	500	720	960
정제 첨가 후 10분의 이부프로펜 분산율 (%)	96	94	92	85	72	58
정제 첨가 후 30분의 이부프로펜 분산율 (%)	96	94	92	84	71	58
분산율 저하값	0	0	0	1	1	0

[0275]

[0276]

탄산수소나트륨의 평균 입자 지름이 $300\mu\text{m}$ 이하인 실시예 6, 실시예 20, 실시예 21의 정제에서는 정제 첨가 후 10분의 이부프로펜 분산율이 92% 이상이며, $500\mu\text{m}$ 인 실시예 22는 85%이고, $720\mu\text{m}$ 인 실시예 23은 72%이고, $960\mu\text{m}$ 인 실시예 24는 58%였다. 어느 실시예에 있어서도 탄산수소나트륨을 포함하지 않는 비교예 1(28%)에 비해 이부프로펜의 분산성이 높았다.

[0277]

(실시예 25~실시예 28)

[0278]

실시예 25~실시예 28에 대해서는 표 5에 나타내는 조성으로 되도록 투입 분체량을 조정한 것 이외에는 실시예 6과 마찬가지로 정제를 제작했다. 실시예 25~실시예 28의 비즈밀 분쇄 후의 (a1)성분의 입자 지름을 실시예 6과 마찬가지로 측정된 결과 모두 $0.5\mu\text{m}$ 였다. 또한, 입자군(A)의 평균 입자 지름은 실시예 25가 $210\mu\text{m}$, 실시예 26이 $220\mu\text{m}$, 실시예 27이 $215\mu\text{m}$, 실시예 28이 $209\mu\text{m}$ 였다. 이들 평균 입자 지름의 측정은 상술의 건조된 입자의 평균 입자 지름의 측정과 마찬가지로 행했다.

[0279]

실시예 6, 실시예 25~실시예 28의 정제를 이용해서 행한 정제 첨가 후 10분 및 30분의 분산성 평가 시험의 결과를 표 5에 나타낸다.

표 5

배합량 (mg/정) (배합 비율)		실시에				
		25	26	27	6	28
입자군 (A) (용제 중 입자군 A 중)	이부프로펜 (a 1) 성분 (평균 입자 지름 0.5 μm)	65 (18.60% 61.6%)	65 (18.5% 61.2%)	65 (18.6% 60.5%)	65 (18.6% 59.6%)	65 (18.5% 59.3%)
	리우알황산나트륨 (C) 성분	2.2 (0.60% 2.1%)	2.2 (0.6% 2.1%)	2.2 (0.6% 2.0%)	3 (0.9% 2.8%)	2.2 (0.6% 2.0%)
	만니톨 (a 3) 성분	38 (10.8% 36.0%)	38 (10.80% 35.8%)	38 (10.9% 35.4%)	38 (10.9% 34.9%)	38 (10.8% 34.7%)
	하드록시프로필셀룰로오스 (a 2) 성분	0.4 (0.10% 0.4%)	1.0 (0.3% 0.9%)	2.2 (0.6% 2.0%)	3 (0.9% 2.8%)	4.4 (1.3% 4.0%)
입자군 (B)	탄산수소나트륨	30 (8.60%)	30 (8.5%)	30 (8.6%)	30 (8.6%)	30 (8.6%)
입의 성분	만니톨 (D) 성분	198.8 (56.70%)	199.0 (56.7%)	196.8 (56.2%)	195 (55.7%)	194.8 (55.6%)
	크로스포비돈 (E) 성분	15 (4.3%)	15 (4.3%)	14.8 (4.2%)	15 (4.3%)	15.1 (4.3%)
	스테아르산 마그네슘 (활택제)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
합계		350.4 (100%)	351.2 (100%)	350.0 (100%)	350 (100%)	350.5 (100%)
B/A비		0.284	0.283	0.279	0.275	0.274
a 2/a 3비		0.0105	0.0251	0.0579	0.0789	0.1154
정제 첨가 후 10분의 이부프로펜 분산율 (%)		76	84	94	94	92
정제 첨가 후 30분의 이부프로펜 분산율 (%)		76	82	94	94	92
분산을 저하값		0	2	0	0	0

[0280]

[0281]

입자군(A)에 있어서의 (a2)성분의 배합량이 1.5~5질량%인 실시예 6, 실시예 27, 실시예 28의 정제에서는 정제 첨가 후, 10분 후의 이부프로펜 분산율이 92% 이상이었다. 입자군(A)에 있어서의 (a2)성분의 배합량이 0.8~10질량%인 실시예 26의 정제에서는 정제 첨가 후, 10분 후의 이부프로펜 분산율이 84% 이상이었다. 입자군(A)에 있어서의 (a2)성분의 배합량이 0.2~30질량%인 실시예 25의 정제에서는 정제 첨가 후, 10분 후의 이부프로펜 분산율이 76%라고 하는 높은 수치를 나타냈다.

[0282]

(실시예 29~실시예 33)

[0283]

실시예 29~실시예 33에 대해서는 표 6에 나타내는 조성으로 되도록 투입 분체량을 조정하고, 실시예 6과 마찬가지로 정제를 제작했다. 실시예 29~실시예 33의 비즈밀 분쇄 후의 (a1)성분의 입자 지름을 실시예 6과 마찬가지로 측정된 결과 모두 0.5μm였다. 또한, 입자군(A)의 평균 입자 지름은 실시예 29가 211μm, 실시예 30이 212μm, 실시예 31이 215μm, 실시예 32가 205μm, 실시예 33이 201μm였다. 이들 평균 입자 지름의 측정은 상술의 건조된 입자의 평균 입자 지름의 측정과 마찬가지로 행했다.

[0284]

실시예 29~실시예 33의 정제를 이용해서 행한, 정제 첨가 후 10분 및 30분의 분산성 평가 시험의 결과를 표 6에 나타낸다.

표 6

배합량 (mg/정) (배합 비율)		실시예				
		29	30	31	32	33
입자군 (A) (용제 중 입자군 A 중)	이부프로펜 (a 1) 성분 (평균 입자 지름 0.5 μm)	65 (18.2%) 80.5%)	65 (18.8%) 66.2%)	65 (18.7%) 59.6%)	65 (18.5%) 47.8%)	65 (18.5%) 47.8%)
	라우릴황산나트륨 (C) 성분	3 (0.8%) 3.7%)	3 (0.9%) 3.1%)	3 (0.9%) 2.8%)	3 (0.9%) 2.2%)	3 (0.9%) 2.2%)
	만니톨 (a 3) 성분	9.7 (2.7%) 12.0%)	27.3 (7.9%) 27.7%)	38 (11.0%) 34.9%)	65 (18.5%) 47.8%)	-
	아세트아미노펜 (a 3) 성분	-	-	-	-	65 (18.5%) 47.8%)
	히드록시프로필 셀룰로오스 (a 2) 성분	3 (0.8%) 3.7%)	3 (0.9%) 3.1%)	3 (0.9%) 2.8%)	3 (0.9%) 2.2%)	3 (0.9%) 2.2%)
입자군 (B)	탄산수소나트륨	30 (8.4%)	30 (8.7%)	30 (8.6%)	30 (8.5%)	30 (8.5%)
임의 성분	만니톨 (D) 성분	231 (64.6%)	201 (58.2%)	192 (55.3%)	169 (48.1%)	169 (48.1%)
	크로스비든 (E) 성분	15 (4.2%)	15 (4.3%)	15 (4.3%)	15 (4.3%)	15 (4.3%)
	스테아르산 마그네슘 (활택제)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
합계		358 (100%)	345.3 (100%)	347 (100%)	351 (100%)	351 (100%)
B/A비		0.372	0.305	0.275	0.221	0.221
a 2/a 3비		0.3093	0.1101	0.0789	0.0462	0.0462
정제 첨가 후 10분의 이부프로펜 분산율 (%)		72	82	94	92	92
정제 첨가 후 30분의 이부프로펜 분산율 (%)		71	82	94	92	92
분산율 저해값		1	0	0	0	0

[0285]

[0286]

입자군(A)에 있어서의 (a3)성분의 배합량이 30~50질량%인 실시예 31, 실시예 32, 실시예 33의 정제에서는 정제 첨가 후, 10분 후의 이부프로펜 분산율이 92% 이상이였다. 입자군(A)에 있어서의 (a3)성분의 배합량이 20~70질량%인 실시예 30의 정제에서는 정제 첨가 후, 10분 후의 이부프로펜 분산율이 82%였다. 입자군(A)에 있어서의 (a2)성분의 배합량이 10~90질량%인 실시예 29의 정제에서는 정제 첨가 후 10분의 이부프로펜 분산율이 72% 이상이였다. 어느 실시예도 높은 분산율의 값을 나타냈다.

[0287]

또한, (a3)성분에 대한 (a2)성분의 배합비가 0.03 이상 0.12 미만인 실시예 30~실시예 33의 정제에서는 정제 첨가 후, 10분 후의 이부프로펜 분산율이 82% 이상이였다. (a3)성분에 대한 (a2)성분의 배합비가 0.0001 이상 0.33 미만인 실시예 29의 정제에서는 정제 첨가 후, 10분 후의 이부프로펜 분산율이 72% 이상이였다.

[0288]

(실시예 34, 실시예 35)

[0289]

실시예 34, 실시예 35에 대해서는 표 7에 나타내는 조성으로 되도록 투입해 분체량을 조정하고, 다른 수난용성 약물 (a1)성분을 사용한 것 이외에는 실시예 6과 마찬가지로 정제를 제작했다. 수난용성 약물 (a1)성분으로서는 실시예 34에서는 에토돌락을, 실시예 35에서는 알릴이소프로필아세틸우레아를 사용했다. 실시예 34, 실시예 35의 비즈밀 분쇄 후의 (a1)성분의 입자 지름을 실시예 6과 마찬가지로 측정된 결과 모두 0.5μm였다. 또한, 입자군(A)의 평균 입자 지름은 실시예 34가 211μm, 실시예 35가 225μm였다. 이들 평균 입자 지름의 측정은 상술의 건조된 입자의 평균 입자 지름의 측정과 마찬가지로 행했다.

[0290]

실시예 34, 실시예 35의 정제를 사용해서 행한, 정제 첨가 후 10분 및 30분의 분산성 평가 시험의 결과를 표 7에 나타낸다.

표 7

배량량 (mg/정) (배량 비율)		실시예	
		34	35
입자군 (A) (용제 중 입자군 A 중)	에토드락 (a 1) 성분 (평균 입자 지름 0.5 μm)	65 (18.7% 59.6%)	—
	알릴이소프로필아세틸우레아 (a 1) 성분 (평균 입자 지름 0.5 μm)	—	65 (18.7% 59.6%)
	라우릴렌산나트륨 (C) 성분	3 (0.9% 2.8%)	3 (0.9% 2.8%)
	만니톨 (a 3) 성분	38 (11.0% 34.9%)	38 (11.9% 34.9%)
	히드록시프로필 셀룰로오스 (a 2) 성분	3 (0.9% 2.8%)	3 (0.9% 2.8%)
입자군 (B)	탄산수소나트륨	30 (8.6%)	30 (8.6%)
약의 성분	만니톨 (D) 성분	192 (55.3%)	192 (55.3%)
	크로스포비돈 (E) 성분	15 (4.3%)	15 (4.3%)
	스테아르산 마그네슘 (활택제)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
합계		347 (100%)	347 (100%)
B/A비		0.275	0.275
a 2/a 3비		0.0789	0.0789
정제 첨가 후 10분의 수난용성 약물의 분산율 (%)		72	62
정제 첨가 후 30분의 수난용성 약물의 분산율 (%)		70	62
분산율 저하값		2	0

[0291]

[0292] 수난용성 약물 (a1)성분으로서 이부프로펜 이외의 수난용성 약물을 이용한 실시예 34, 실시예 35의 정제에서는 정제 첨가 후, 10분 후의 수난용성 약물의 분산율이 62% 이상이었다.

[0293] (요약)

[0294] 이들 결과로부터, 정제에 수난용성 약물의 입자군을 함유하는 입자군과, 탄산염의 입자군 또는 탄산수소염의 입자군을 조합시켜 포함시키면 수난용성 약물의 분산성이 양호한 제제를 얻을 수 있는 것을 이해할 수 있다.

[0295] 또한, 입자군(A) 중에 포함되는 수난용성 약물의 입자군의 평균 입자 지름을 10μm 미만으로 하면, 수난용성 약물의 분산성과 상기 수난용성 약물의 분산성의 안정성이 특히 양호해진다.

[0296] (산업상의 이용가능성)

[0297] 본 발명에 의하면 양호한 분산성을 나타내는, 수난용성 약물을 함유하는 정제를 제공할 수 있다. 따라서, 본 발명은 「정제」에 적합하게 이용할 수 있어 산업상 매우 중요하다.

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제1항의 셋째줄

【변경전】

합염증제

【변경후】

항염증제