(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/16
A61K 47/26

(11) 공개번호 특2000-0036234
(43) 공개일자 2000년06월26일

(21) 출원번호 10-1999-7002316
(22) 출원일자 1999년03월18일
번역문제출일자 1999년03월18일
(86) 국제출원번호 PCT/FI1997/00548 (87) 국제공개번호 WO 1998/11878
(86) 국제출원출원일자 1997년09월16일 (87) 국제공개일자 1998년03월26일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄

EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 핀랜드

OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고

국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀랜드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르
(30) 우선권주장 8/715,825 1996년09월19일 미국(US)
(71) 출원인 자이로핀 오와이

핀랜드 에프아이엔-48101 코트카 피엘 박스 213
(72) 발명자 페어슨쥴리타

영국켄트비알40큐에이웨스트위크햄피크허스트라이즈219

올링거필립

미국인디애나주47802테레호트트레일우드드라이브422
(74) 대리인 이병호

심사청구 : 없음

(54) 직접 압축가능한 락티톨 및 이의 제조방법

요약

본 발명은 직접 압축가능한 락티톨 과립과 이로부터 제조된 락티톨 정제에 관한 것이다. 과립은 락티톨 및 생리학적으로 허용되는 카리에스 비유발성 결합제를 포함하고; 결합제는 카리에스 비유발성 당 알콜, 중합된 환원당, 알칼리 카복시메틸셀룰로즈, 수소화된 전분 가수분해물, 하이드록시프로필셀룰로즈, 생리학적으로 허용되는 셀룰로즈 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 아라비아 고무 또는 기타 생리학적으로 허용되는 고무일 수 있다. 바람직한 결합제는 락티톨이다. 본 발명은 또한 타정에 사용될 수 있는 직접 압축가능한 락티톨 과립의 제조방법에 관한 것이다. 제조된 정제는 높은 경도와 낮은 파쇄성을 나타낸다. 이들은 카리에스 비유발성이고, 락티톨의 맛 특성과 대사 특성을 나타낸다.

색인어

락티톨, 카리에스 비유발성 결합제, 락티톨 과립, 직접 압축가능한, 자유 유동성

명세서

본 발명은 직접 압축가능한 락티톨 과립에 관한 것이다. 과립은 락티톨과 생리학적으로 허용되는 카리에스 비유발성 결합제(non-cariogenic bincdr)를 포함한다. 바람직한 결합제는 락티톨과 같은 카리에스 비유발성 당이다. 또한 본 발명은 직접 압축가능한 락티톨 과립의 제조방법에 관한 것이고, 이는 타정(tabletting)에 사용할 수 있으며, 당해 과립은 허용되는 유동 특징을 나타내고 적절한 압축 특성을 갖는다. 과립은 락티톨의 맛 특성, 대사 및 카리에스 비유발성 특성을 나타낸다. 또한 본 발명은 락티톨을 함유하고, 높은 경도, 낮은 파쇄성을 나타내며, 카리에스 비유발성이고, 락티톨의 맛 특성과 대사 특성을 나타내는 정제에 관한 것이다.

식품과 약제에 가장 통상적으로 사용되는 감미제는 슈크로즈이다. 슈크로즈는 널리 공지된 감미 특성과 또한 팽창 목적으로 사용한다. 다양한 대용 감미제를 사용할 수 있지만, 슈크로즈는 일반적으로 맛 특성 및 기술적 특성과 관련하여 최적의 감미제로서 고려된다. 그러나, 슈크로즈는 고혈압, 관상 심장 질환, 동맥 경화증 및 치아 카리에스를 포함하는 많은 질환에 기여하는 인자로서 인식되고 있다. 이러한 건강에 대한 우려는 건강 관리 전문가가 식이에서의 슈크로즈의 영향과 이의 두드러진 역할을 분석하게 하였다.

락티톨은 단맛의 이량체성 당 알콜이고, 이는 락토즈의 촉매적 수소화 반응에 의해 유도된다. 시판 락티톨은 일수화물, 이수화물 및 무수 락티톨의 혼합물 또는 순수한 일수화물 및 순수한 무수물 형태로서 유용하다.

락티톨이 나타내는 특정 맛과 기술적 특징 때문에 락티톨의 용도가 관심을 끌고 있다. 특히, 락티톨은, 이에 제한되지 않고서, 다음 사항을 포함하여 정제 부형제로서 매우 잠재적으로 유용하도록 하는 다수의 특성을 가지고 있다:

1. 순수한 일수화물 형태는 필수적으로 비흡습성이고, 이로 인해 안정하고 자유 유동성 생성물이 되게 하는 이의 능력이 증가되며, 저장 안정성이 매우 큰 정제를 제공하고,

2. 락티톨은 슈크로즈와 유사한 수 용해도를 제공하고, 이로 인해 매끄럽고, 비백악질의 입안 감촉(mouthfeel) 및 활성 성분의 적합한 방출을 제공하는 이의 능력에 기여하며,

3. 락티톨은 단지 2kal/g이고,

4. 락티톨은 인슐린 요구치와 무관하게 대사되고 필수적으로 당혈증 지수가 0이며,

5. 락티톨은 카리에스 비유발성이고,

6. 많은 당 알콜과는 달리, 락티톨은 용액의 최소 냉량감(minimal negative heat, 냉각 효과)을 나타내며, 냉량감은 목적하는 향미 시스템을 방해할 수 있다.

락티톨 특성의 조합(비흡습성, 용해도, 칼로리값, 대사 유용성, 치아 및 감각 수용성)은 다른 결정성 당 알콜 및 기타 대용 벌크 감미제와 락티톨을 명백하게 구별짓게 한다. 예를 들면, 만니톨(통상적인 타정 부형제)은 필수적으로 비흡습성이고, 1.6kcal/g이며, 카리에스 비유발성이고, 인슐린과 무관하게 대사되는 반면, 만니톨은 뚜렷한 냉각 효과 및 저 용해도를 나타내며, 이는 종종 백악질의 입안 감촉이 들게 한다. 소르비톨과 자일리톨은 뚜렷한 냉각 효과와 온화한 흡습 특성을 나타낸다. 말티톨은 온화하게 흡습성이고 온화한 인슐린 요구도를 나타내며 3kal/g이다. 만니톨과 마찬가지로 이소말트도 정제 입안 감촉에 영향을 미칠 수 있는 저 용해도를 나타낸다.

지금까지 락티톨을 제한된 용도로 사용해 온 하나의 관점은 정제 중의 구성 요소로서이다. 미국 특허 제5,534,555호(Meygelaars et al.)에는 락토즈/락티톨 조합 혼합물(과립이 아님)을 논의하고 있고, 이는 '직접 압축가능한' 것으로 나타나 있다. 그러나, 혼합물은 자유 유동성이지 않고 과립의 모든 취급 장점을 가지지 않으며, 카리에스 유발성이고, 정제 관점에서 기재된 바와 같이 락티톨의 장점을 전적으로 개발하지 않고 있다.

약제학적 관점에서, 정제는 활성 물질을, 제형화하고 씹고 빨고 전체를 삼키거나 마시기 위해서 물에 용해시킬 수 있는 크기, 형상 및 구조로 제조하는데 사용한다. 식품의 관점에서, 정제는 감미제(들), 향미제(들) 및 임의로 색소 및 산으로 이루어진, 압축시킨 과일 또는 민트향 당제 형태를 취할 수 있다.

앞에서 기술한 바와 같은 이의 맛과 기타 특성 때문에 락티톨은 식품과 약제학적 목적 둘다에 있어서 정제에서 강력하게 관심을 끄는 성분이다. 다른 폴리올이 정제에 희석제, 향미제 및 결합제로서 사용되기도 하지만, 락티톨은 지금까지 이러한 관점에서 광범위하게 사용되지는 않고 있다.

정제는 압축 또는 성형에 의해 형성시킬 수 있다. 간단한 압축 기술은 수세기 동안 공지되어 왔고, 문헌(참조: 1577, Hieronymous Bosch, Kreuttenbuch)에는 의약품을 제조하는데 사용되는 간단한 압축법이 기술되어 있다. '알약(pills)'의 당 코팅법은 장 드 레노우(Jean de Renou, 1606)에 의해 최초로 개발되었고, '알약 및 의학용 로젠지'의 제조에 대한 최초의 특허가 토마스 브록크돈(Thomas Brockedon, 영국, 1843)에게 주어졌다. 많은 유형의 정제는 저작성 정제, 로젠지, 비산성 코팅 중심정, 필름 코팅정, 장용제피정, 지속 방출 정제(성분을 여러 시간에 걸쳐 성분을 방출하기 위해), 다층 정제 등으로 존재한다.

현대 압축 타정 기술은-유형(및 최종 생성물의 궁극적인 모양)과 관계없이- 각각의 사이클이 3단계로 이루어진 피스톤형 장치를 사용한다: (1) 충전 - 정제 성분을 압축 챔버에 첨가; (2) 정제의 압축 성형 및 (3) 방출 - 정제 제거. 이어서 사이클을 반복한다. 대표적인 정제 압축기는 마네스티 익스프레스(MANESTY EXPRESS) 20 회전식 압축기(제조원: Manesty Machines Ltd., Liverpool, 영국)이고, 다른 여러 압축기를 사용할 수 있다.

정제를 제조하기 위해서, 바람직하게는 모든 성분 또는 통상적으로 정제에 부피감을 제공하는 적어도 담체 또는 희석제는 자유 유동능과 허용되는 점착성(또는 압축성)을 포함하는 특정 물성을 가져야 한다. 많은 물질들은 이러한 성질을 약간 가지거나 전혀 가지지 않기 때문에, 이들 특징을 구성 요소에 부여하는 기술이 개발되어야 한다. 이러한 관점에서, '자유 유동성'은 압축되어지는 입자가 분리된 입자로서 압축 챔버에 도입되어야 함을 의미한다. '자유 유동성'이지 않은 입자가 타정 공정에 사용될 수 있으나,

이들은 힘 공급기 또는 다른 기계적 수단을 사용하여 입자를 제거하는 경우에만 사용할 수 있다. 이러한 방법은 공정 비용을 추가시키고 효율을 상당히 감소시키기 때문에 이들은 거의 사용되지 않는다. '압축 가능한'은 입자가 압축 후 정제를 형성하고 분말 형태로 잔류하지 않거나 실질적으로 분말 형태로 잔류하지 않음을 의미한다.

정제의 품질에 있어서 두가지 중요한 범주는 파쇄 강도(또는 경도)와 파쇄성이다. 사용하기 전에 저장, 수송 및 취급 조건하에 치핑(chipping), 마모 또는 파괴에 대한 정제의 내성은 이의 경도에 좌우된다. 경도는 파괴되는 순간에 하나의 정제에 가해지는 횡방향 파단 강도(Newton 또는 Strong Cobb Unit로 나타내고, 여기서, 7N = 1S.C.U.이다)를 결정함으로써 측정한다. 대표적인 경도 시험기는 모델(Model) HT-300(제조원: Key International, Inc.)이다. 허용되는 경도는 목적하는 입안 감촉과 기대하는 최종 용도 및 정제의 포장 조건에 좌우되나, 대부분의 관점에 있어서, 정제 경도는 시판하기 위해서 약 10S.C.U. 이상이어야 한다.

또한 파쇄성은 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 표준 시험이다. 파쇄성은 표준화된 조건하에 특정 개수의 정제(일반적으로 20개 이상)를 칭량하고, 이들을 회전 플렉시글래스(plexiglass) 드럼에 놓아서 이들을 방사상 루버(radial louver)에 의해 반복 회전 동안 들어올린 다음 드럼의 직경을 통과하여 떨어뜨린다. 반복 회전 후, 정제를 재칭량하고 '마찰되어 없어진' 분말 또는 파단된 조각의 백분율을 계산한다. 대부분의 약물과 식품 정제의 관점에서 약 0 내지 3%의 파쇄성이 허용된다. 0%에 달하는 파쇄성이 특히 바람직하다.

경도가 불충분한 정제는 캐핑(capping) 및/또는 라미네이션(lamination) 현상이 나타나고, 통상적인 취급 및 포장 조건하에 쉽게 파괴되거나 붕해될 수 있다. 경도가 불충분한 정제는 활성 성분 또는 향미를 여러 시간에 걸쳐 방출하는 입안에서 빨도록 고안된 로젠지 또는 민트제로서 사용할 수 없고, 목적하지 않는 분말상의 입자가 거칠거나 조악한 입안 감촉을 가질 수 있다.

락티톨은 직접 압축가능하지 않은 것으로, 즉 결정성 락티톨은 충분한 경도와 저 파쇄성의 정제로 압축될 수 없는 것으로 여겨지고 있다. 따라서, 정제에 락티톨을 사용하기 위해서, 이러한 특징을 부여하기 위한 다양한 시도가 사용되어 왔으나 완전히 성공적이지 못하다.

평균 입자 크기가 약 65μ인 분쇄시킨 락티톨 일수화물을 윤활제로서 1% 마그네슘 스테아레이트를 사용하여 마네스티 F3 압축기로 타정하는 경우, 허용되는 경도 및 파쇄성을 갖는 정제가 수득된다. 그러나, 정제 중량 분산 계수는 과다하다(4% 이상). 높은 분산값은 분쇄시킨 락티톨의 불량한 유동 특징에 기인한다. 약 8% 이상의 탈크를 분쇄시킨 락티톨에 가하여 생성물의 유동성을 충분히 향상시키고, 정제 파쇄성을 낮추어(67% 미만) 정제 중량 분산값을 허용되는 수준으로 감소시킨다.

평균 입자 크기가 약 500μ인 결정성 락티톨 일수화물을 윤활제로서 1% 마그네슘 스테아레이트를 사용하여 마네스티 F3 압축기로 타정하는 경우, 허용되는 유동 특징이 관찰되고 균일한 정제 중량이 수득된다. 그러나, 정제 경도는 최상에 근접하고 정제 파쇄성은 과다하다.

분쇄시킨 락티톨 일수화물과 결정성 락티톨 일수화물을 1:1의 중량비로 조합하는 시도로 허용되는 경도에 근접하고, 파쇄성이 허용되는 것보다 높으며, 유동 특징 및 정제 중량 균일도가 목적하는 것보다 낮은 정제가 생성된다.

다양한 평균 입자 크기의 결정성 무수 락티톨을 타정하는 경우, 초기에는 허용되는 경도와 파쇄성의 갖는 정제가 수득된다. 그러나, 아마도 대기 중의 물을 흡수하고 일수화물 쪽으로 변하는 무수 락티톨의 경향 때문에, 정제가 온후한 주위 저장 조건에서조차도 명백하게 물러지게 된다.

본 발명은 평균 입자 크기가 500μ 이상인 직접 압축가능한 카리에스 비유발성의 자유 유동성 락티톨 과립을 목적으로 한다. 과립은 락티톨 및 생리학적으로 허용되는 카리에스 비유발성 결합제를 포함하고; 허용되는 결합제로서는 당 알콜, 중합된 환원당, 알칼리 카복시메틸셀룰로즈, 수소화된 전분 가수분해물, 하이드록시프로필셀룰로즈, 생리학적으로 허용되는 셀룰로즈 유도체, PVP, 아라비아 고무 및 기타 생리학적으로 허용되는 고무가 있다. 특히 바람직한 당 알콜 결합제는 락티톨이다. 특히 바람직한 중합된 환원당 결합제는 말토덱스트린과 개질된 폴리덱스트로즈이며, 특히 바람직한 알칼리 카복시메틸셀룰로즈 결합제는 나트륨 카복시메틸셀룰로즈이다. 또한 과립은 다른 감미제를 포함할 수 있다.

본 발명의 추가의 양태는 직접 압축가능한 카리에스 비유발성의 자유 유동성 락티톨 과립을 포함하며, 이는 락티톨 결합제를 함유하는 분쇄시킨 락티톨을 포함한다. 결합제는 과립 중에 약 2 내지 약 30중량%, 바람직하게는 5 내지 15중량%, 특히 바람직하게는 10 내지 약 15중량%의 농도로 존재한다.

또한 본 발명은 락티톨 및 생리학적으로 허용되는 카리에스 비유발성 결합제를 포함하는 직접 압축 수단에 의해 형성된, 비교적 안정한 카리에스 비유발성의 소모성 정제를 목적으로 한다. 또한 당해 정제는 미세결정성 셀룰로즈, 생리학적으로 허용되는 셀룰로즈 유도체, 전분, 식품 등급의 전분 유도체 및 카리에스 비유발성 당 알콜을 포함하는 기타 부형제를 포함할 수도 있다. 또한 정제는 강력한 감미제를 포함할 수도 있다. 디펩티드 감미제, 사카린, 아세설팜 K, 스테비오시드, 사이클라메이트, 슈크랄로즈 및 네오헤스페리딘 디하이드로찰콘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 강력한 감미제가 바람직하다.

또한 본 발명은 직접 압축가능한 자유 유동성 카리에스 비유발성의 락티톨 과립의 제조방법을 목적으로 하고, 이는 평균 입자 크기가 약 300μ 미만이고 생리학적으로 허용되는 카리에스 비유발성 결합제를 함유하는 분쇄시킨 락티톨을 과립화하는 것으로 이루어진다. 결합제로서는 위에서 언급한 결합제가 있으며, 특히 바람직한 결합제는 락티톨이다. 바람직한 양태에 있어서, 락티톨은 약 30 내지 약 60중량%, 특히 바람직하게는 약 45 내지 약 55중량% 농도의 수용액으로 사용된다.

본 발명은 첨부된 도면을 참조로 하여 다음에 보다 상세하게 기술하고자 한다.

도 1은 시판되고 있는 타정 등급의 만니톨로부터 제조된 정제와 비교한 락티톨 과립으로부터 제조된 정제의 안정성을 나타내고,

도 2는 본 발명의 락티톨 과립으로부터 제조된 정제의 경도와 시판되고 있는 타정 등급의 만니톨과 락토

즈로부터 제조된 정제의 경도를 비교하는 압축 연구 결과를 나타낸다.

본 발명의 과립은, 마네스티 익스프레스 20 회전식 타정 압축기 또는 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 기타 타정 압축기와 같은 통상적인 타정기를 사용하는 경우, 탁월한 유동성과 압축성을 나타낸다. 과립을 성형하는데 허용되는 바람직한 락티톨은 평균 입자 크기가 약 300μ 미만, 바람직하게는 약 30 내지 200μ, 특히 바람직하게는 약 50 내지 90μ인 분쇄시킨 락티톨이다. 결정성 락티톨을 분쇄, 파쇄시키거나 또는 세분시켜 바람직한 입자 크기가 되게 할 수 있다. 결정성 락티톨은 무수 락티톨 형태, 순수한 결정 형태 중의 락티톨 일, 이 또는 삼수화물로서 또는 상기 수화 및/또는 무수물 종류의 고체 혼합물로서 제공할 수 있다. 바람직한 결정성 락티톨은 락티톨 일수화물이다.

또한 락티톨은 자일리톨과 같은 다른 카리에스 비유발성 폴리올과 조립용으로 배합할 수도 있다.

본 발명에 사용되는 결합제는 생리학적으로 허용되는 카리에스 비유발성의 결합제이다. 놀랍고도 예상치 않게 락티톨 수용액은 이러한 관점에서 탁월한 결합제로서 작용한다. 락티톨은 일반적으로 결합제로서 공지되어 있지 않다. 그러나, 약 30 내지 60중량%의 락티톨 수용액은 본 발명에서 결합제로서 매우 잘 작용함을 발견하였다. 약 45 내지 55중량%의 락티톨 수용액이 바람직하고, 약 49 내지 51중량%의 용액이 특히 바람직하다. 따라서, 생성된 과립은 락티톨 단독으로 압축되기 때문에 이의 맛과 기술적 장점을 완전히 모두 발휘하게 된다. 락티톨 결합제의 결정성 형태는 중요하지 않다.

또 다른 결합제는 나트륨 카복시메틸셀룰로즈와 같은 알칼리 카복시메틸셀룰로즈이다. 나트륨 카복시메틸셀룰로즈는 화장품, 식품, 약제 및 산업 용도로 다양한 범위에 사용될 수 있지만, 지금까지 타정시 락티톨과 함께 결합제로서 사용되지는 않았다. 나트륨 카복시메틸셀룰로즈는 아쿠알론 캄파니(Aqualon Company, Wilmington, Delaware)에서 판매하고 있다. 나트륨 카복시메틸셀룰로즈는 조절된 조건하에 알칼리 셀룰로즈를 나트륨 모노클로로아세테이트와 반응시킴으로써 제조된 셀룰로즈 에테르이다. 나트륨 카복시메틸셀룰로즈는 물을 함유하는 수용액에서 다양한 치환도(0.38 내지 1.4)와 점도 특징을 갖는 식품, 약제 및 표준 등급에 유용하다.

기타 허용되는 결합제로서는 말토덱스트린과, 예를 들면, 유럽 특허원 제90300577.5호에 기술되어 있는 개질된 폴리덱스트로즈와 같은 환원당 중합체가 있다. 수소화된 전분 가수분해물은 고 말토즈 시럽을 촉매적으로 수소화시킨 생성물이고, 다양한 공급원이 시판되고 있다. 다른 작용성 결합제로서는 하이드록시프로필셀룰로즈, 기타 생리학적으로 허용되는 셀룰로즈 유도체, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 아라비아 고무 및 기타 생리학적으로 허용되는 고무가 포함될 수 있다.

최종 건조 생성물 중의 락티톨 결합제의 농도는[중량%(건조)로서] 약 2 내지 약 30%, 바람직하게는 약 5 내지 약 15%, 특히 바람직하게는 약 10 내지 약 15%이다.

락티톨과 결합제의 조립은 임의의 유용한 표준 조립 방법으로 달성할 수 있다. 적합한 시판 조립기 또는 조립 시스템으로서는 유동상 건조기와 조합되어 있는 로디게(Lodige) 수평 블렌더(제조원; Gebruder Lodige GmbH), 글라트(Glatt) 수직 유동상 조립기(제조원; Glatt GmbH, Binzen, 서독), 아에로마틱(Aeromatic) 수직 유동상 조립기(제조원; Aeromatic AG, Budendorf, 스위스) 및 슈기(Schugi) 조립기(제조원: Schugi, BV, Lelystad, 네델란드)가 있다. 당해 기술분야의 숙련가에게 통상적으로 공지된 다른 조립 장치를 본 발명의 실시에 사용할 수 있다.

제조하여 건조시킨 과립은 통상적으로 조립 단계에 이어서 통과시켜 조악한 입자를 제거한다. 이를 위하여 적합한 체 크기는 16mesh(1.2mm)의 망이다. 조악한 입자는 추후에 사용하기 위해 재조작하고, 분쇄하거나 용해시킬 수 있다.

과립은 식품 및 약제 중에 단독으로 또는 다른 감미제(예: 강력 감미제), 다른 폴리올 및/또는 다른 결합제와 배합된 상태로 감미제, 향미제 또는 팽창제 및/또는 희석제로서 사용할 수 있다.

본 발명의 과립은 정제 중에 단독으로 또는 다른 부형제, 윤활제(들), 향미제 및/또는 희석제와 배합된 상태로 부형제로서 사용할 수 있다. 과립의 농도 범위는 약 5 내지 약 99.5중량%(건조)일 수 있고, 기타 부형제로서는 미세결정성 셀룰로즈, 각종 셀룰로즈 유도체, 전분, 각종 전분 유도체 및 카리에스 비유발성 당 알콜이 있다.

실시예 1

보울의 바닥에 망이 장착된 SWG 15 글라트 유동상 조립기를 사용하고 2A-.04R031/37 크기의 망이 있는 조립 코밀(Quadro Comil, 모델 197-1-064)의 존재하에, 대략 65μ으로 분쇄시킨 락티톨 일수화물을, 제조하여 주위 조건하에 유지시킨 50w/w%의 수성 락티톨 결합제와 함께 과립화한다. 3개의 과립화된 락티톨 생성물을 제조한다: A) 6% 결합제(건조중량 기준), B) 12% 결합제(건조중량 기준) 및 C) 18% 결합제(건조중량 기준). 제조 조건은 다음과 같다: 유입구 온도(약 80℃), 분무 공기압(약 5bar), 결합제 분사 속도(약 110㎖/min) 및 유출구 공기 온도(공정 사이클 동안 약 34℃, 마지막 건조 사이클에서 약 44℃)이다. 생성물 B와 C는 약 5.6m^3/min(200cfm)의 공기 유속으로 제조하는 반면, 생성물 A는 약 7.0m^3/min(250cfm)의 공기 유속으로 제조한다. 각각의 생성물은 만족스러운 유동 특성을 나타내고, 수분 함량은 약 4.6%이며, 개방(loose) 벌크 밀도는 약 0.58g/㎖이고, 태핑된(tapped) 밀도는 약 0.68g/㎖이다. 대략 550mg이고 11mm(7/16in) 평면의 가장자리가 경사진 정제는 각각의 조립된 생성물을 마네스티 익스프레스 20 회전식 조립 압축기를 사용하여 2.0ton의 압축력과 1000정제/분의 속도로 제조한다. 각각의 생성물은 탁월한 경도와 허용되는 파쇄성을 나타내는 맛 좋은 정제로 수득된다. 개개 생성물로부터 제조된 정제의 경도는 다음과 같다: A는 약 231N(33S.C.U.)이고, B는 약 238N(34S.C.U.)이며, C는 약 154N(22S.C.U.)이다.

실시예 2

실시예 1B로부터의 락티톨 과립과 시판 과립상 만니톨을 윤활제로서 1% 마그네슘 스테아레이트를 사용하

여 유사한 경도를 갖는(약 20scu) 15mm 평면의 가장자리가 경사진 정제로 압축시킨다. 정제를 약 20℃ 및 약 75% 상대습도에서 23일에 동안 저장한다. 수분 증가율을 모니터링한다. 도 1에 도시한 바와 같이, 락티톨 정제의 수분 증가율은 단지 약 0.1%인 반면, 시판 만니톨 제품의 수분 증가율은 약 1.0%이다.

실시예 3

실시예 1A 내지 C로부터의 락티톨 과립의 평균 입자 크기는 약 200μ 이하이다. 락티톨 과립의 평균 입자 크기를 증가시키기 위해서, 분쇄시킨 락티톨 일수화물을 실시예 1의 장치를 사용하여 다음 조건하에 50w/w%의 주위 락티톨 용액으로 과립화한다: 공기 유속 7m^3/min(250cfm), 유입구 온도(약 85℃), 분무 공기압(약 2.5bar), 분사 속도(약 250㎖/min), 분사 시간(약 11분) 및 유출구 온도(공정 사이클 동안 약 38℃, 건조 사이클 동안 약 45℃). 최종 과립의 결합제 농도는, 건조중량을 기준으로 하여, 약 12%이다. 생성된 과립은 탁월한 유동 특성을 나타내고 필수적으로 분진이 없다. 평균 입자 크기는 약 390μ이다. 기타 과립 특성은 다음과 같다: 수분(약 4%), 개방 벌크 밀도(약 0.45g/㎖), 태핑된 벌크 밀도(약 0.54g/㎖).

실시예 4

추가의 과립을 실시예 3에서와 같이 제조한다. 생성된 과립의 평균 입자 크기는 약 300μ이다. 과립은 탁월한 유동 특성을 나타내고, 수분 함량은 약 5%이며, 개방 벌크 밀도는 약 0.55g/㎖이고, 태핑된 밀도는 약 0.64g/㎖이다. 당해 과립을 시판되고 있는 직접 압축가능한 만니톨과 시판되고 있는 직접 압축가능한 락토즈 둘다와 비교 평가한다. 비교 평가는 1) 압축 특성, 2) 아스코르브산(비타민 C) 정제의 제조 및 3) 희석제로서 비과립상 아세트아미노펜(APAP)을 사용하는 부형제 희석력의 평가.

압축 특성은 평균 중량이 약 600mg인 11mm(7/16in) 평면의 가장자리가 경사진 정제로 수행한다. 마그네슘 스테아레이트를 타정 윤활제로서 0.5% 농도로 사용한다. 정제는 마네스티 익스프레스 20 회전식 압축기로 제조한다. 도 2에 도시한 압축 연구의 결과는 락티톨 과립이 2개의 비교 시판 부형제보다 우수하거나 유사한 방식으로 수행됨을 제시한다.

아스코르브산을 함유하는 약 600mg의 정제를 아스코르브산 10w/w%, 부형제 87.5%, 악-디-졸(Ac-di-sol) 2.0% 및 마그네슘 스테아레이트 0.5%를 사용하여 제조한다. 1.3ton의 압축력을 사용한다. 각각의 부형제로 표 I에 나타낸 바와 같이 허용되는 정제를 제조한다.

[표 I]

아스코르브산 정제 특징			
특성	락티톨	만니톨	락토즈
경도(Kp)	8.4 내지 16.8	5.7 내지 11.5	9.4 내지 16.0
두께(mm)	4.65 내지 4.72	4.82 내지 4.90	4.87 내지 4.92
중량 분산 (n = 10)			
평균(mg)	605	605	605
표준 편차	4.09	3.94	3.05
RSD(%)	0.74	0.65	0.51
파쇄성(%)	0.82	0.74	0.24

각각의 부형제는 희석제로서 10% 또는 30% APAP와 결합하여 희석력을 갖는 것으로 평가된다. 마그네슘 스테아레이트는 0.5%의 농도에서 윤활제로서 사용된다. 정제는 1.3 내지 2.0ton의 압축력을 사용하여 상기한 바와 같이 제조한다. 각각의 부형제는 표 II에 나타낸 바와 같이 유사한 희석력을 나타낸다.

[표 II]

희석력 특성						
특성	락티톨		만니톨		락토즈	
	10% APAP	30% APAP	10% APAP	30% APAP	10% APAP	30% APAP
경도(Kp)	6.5 내지 11.7	2.9 내지 4.2	6.6 내지 12.5	3.6 내지 5.4	6.4 내지 15.4	4.4 내지 4.9
두께(mm)	4.78 내지 4.90	4.74 내지 4.89	4.95 내지 5.02	5.12 내지 5.19	4.59 내지 4.65	4.98 내지 5.11
중량 분산(n = 10)						
평균(mg)	597	591	606	601	604	596
표준 편차	6.6	11.0	6.4	5.9	6.5	14.0
RSD(%)	1.1	1.9	0.8	1.0	1.5	2.9
파쇄성(%)	3.4	11.0	3.1	12.7	1.1	7.1

실시예 5

락티톨 과립을 보울의 바닥에 16μ의 와이어 메쉬가 장착된 WSG500 글라트 유동상 조립기를 사용하여 플랜트 규모로 제조한다. 과립을 0.075H37/60 망 크기를 갖는 조립기에 설치된 콰드로 코밀(Quadro Comil)을 통과시켜 분쇄한다. 분쇄시킨 락티톨 일수화물(약 65μ의 평균 입자 크기)을 12중량%(건조)의 주위 락티톨 용액(50w/w%)과 결합시킨다. 일반적인 조립 조건은 다음과 같다: 공기 유속[초기 약 73m^3/min(2600cfm), 최종 약 78m^3/min(2800cfm)], 유입구 온도(약 85 내지 90℃), 유출구 공기 온도(약 30 내지 33℃), 분사 속도(약 3ℓ/min) 및 최종 냉각 온도(약 29℃). 당해 과립의 평균 입자 크기는 약 280μ이고, 탁월한 발포 특성을 나타내는 반면 필수적으로 분진이 없다. 과립의 수분 함량은 약 5%이다. 개방 및 태핑된 벌크 밀도는 각각 약 0.57g/㎖ 및 0.65g/㎖이다. 마네스티 익스프레스 20 회전식 압축기에서 윤활제로서 0.5% 마그네슘 스테아레이트를 사용하여 약 1.5ton의 압축력하에 직경이 11mm(7/16in)인 600mg의 평면의 가장자리가 경사진 정제를 성형하는 경우, 생성된 정제는 맛이 좋고 뒷맛이 없는 입안 감촉을 나타낸다. 정제 경도는 약 25kilopound(Kp)이고, 정제 중량 분산값은 약 1% RSD(상대 표준 편차)이며, 정제 파쇄성은 1% 미만이다.

실시예 6

단식 부엌용 다기능 혼합기(Moulinex)를 상이한 결합제를 사용하여 소규모(200g 배치)로 락티톨 과립을 제조하는데 사용한다. 당해 공정은 시판 고속 혼합기/조립기를 사용하는 제립 공정에 필적한다.

각종 결합제의 수용액은 다음과 같이 미리 제조한다:

- 락티톨 60w/w%
- 젤라틴 10w/w%
- 하이드록시프로필셀룰로즈 5w/w%
- PVP 3w/w%

시험된 배합물은 아래 표 III에 나타내었다.

[표 III]

락티톨(g)	결합제 유형	g	%*	첨가된 물(g)
200	락티톨	17.4	8.00	11.6
150	젤라틴	0.8	0.53	7.2
150	HPC	0.35	0.23	6.65
200	PVP	0.3	0.15	9.7

* %는 물을 고려하지 않은 총 고체 %로서 계산한다

각종 결합제 용액을 과립이 형성될 때까지 서서히 가한다. 과립은 60℃의 오븐에서 건조시킨다.

과립의 분산도는 한 티스푼의 과립을 수돗물 100㎖에 분산시킴으로써 육안으로 평가한다.

결합제로서 락티톨 용액을 사용하여 성형된 과립은, 이들을 시험하는 경우, 최상의 분산도를 나타내고, 또한 맛도 최상이다. 수 용해도가 낮은 과립(예: 젤라틴)의 결합제를 사용하는 배치에 있어서 분산도가 락티톨 결합시킨 과립에 비하여 가장 불량하다.

타정하기 위해서 과립을 튜불라(Turbula) 혼합기에서 2분 동안 마그네슘 스테아레이트 1%와 혼합한다. 윤활시킨 과립은 12.7mm(0.5in) 직경의 펀치를 사용하여 단식 펀치기(제조원: Manesty)에서 타정한다. 강한 락티톨 과립이 매우 잘 타정되고, PVP 정제가 가장 강하다.

실시예 7

50㎛의 평균 입자 크기로 분쇄시킨 결정성 락티톨(Lactitol CM50, 제조원: Xyrofin Oy, Kotka, 핀랜드)을 모울리넥스(Moulinex) 다용도 혼합기의 혼합 보울에 넣는다.

결합제 용액을 다음과 같이 제조한다:

말토덱스트린 10% 용액은 말토덱스트린 C*퍼(Pur)01915(제조원: Cerestar) 20g을 물 180g에 용해시킴으로써 제조한다. 이 용액 8.2g은 분쇄시킨 락티톨 150g에 대하여 사용한다. PVP 3% 용액은 PVP K30(제조원: ISP) 6g을 물 194g에 용해시킴으로써 제조한다. 이 용액 10.0g은 분쇄시킨 락티톨 200g에 대하여 사용한다. 락티톨 60% 용액은 락티톨 MC(제조원: Xyrofin Oy) 120g을 물 80g에 용해시킴으로써 제조한다. 이 용액 30.0g은 분쇄시킨 락티톨 200g에 대하여 사용한다.

결합제 용액을 시린지를 통해 락티톨에 가하고 락티톨을 혼합한다. 이후, 혼합물을 가정용 체(약 1mm의

개구)를 통하여 호일 배열된 베이킹 트레이 위로 체를 친다. 이어서 혼합물을 40℃로 설정된 오븐에 놓아 밤새 건조시킨다. 건조시킨 과립은 타정하기 전에 가정용 체를 통과시킨다.

1% 마그네슘 스테아레이트를 윤활용으로 사용한다. 이어서 과립은 마네스티 2C 단식 펀치 압축기에서 15㎜ 직경의 평면의 가장자리가 경사진 펀치를 사용하여 타정한다.

압축력은 상부 펀치의 하강을 변경함으로써 조절한다. 정제 경도는 키 인스트루먼츠(Key Instruments) 정제 경도 시험기를 사용하여 측정하고, 이는 정제의 직경을 가로질러 파괴시키는데 필요한 힘을 측정한다. 10개의 정제를 시험하고 평균 기록수치를 기록한다.

정제 10개의 두께는 ㎛ 규격을 사용하여 측정한다. 정제 10개의 평균값을 기록한다. 정제 10개를 개별적으로 칭량하고 평균값을 기록한다.

정제 파쇄성은 키 인스트루먼츠 파쇄성 시험기를 사용하여 측정한다. 10개의 정제를 100회 떨어뜨리고 중량손실 %를 기록한다. 불량하게 치핑된 정제는 칭량하기 전에 제거한다.

결과

위의 과립은 모두 최대 경도값이 350N 이상인 허용되는 정제를 생성한다. 생성된 모든 정제는 허용되는 파쇄성 결과를 갖는다.

표 IV는 타정 결과를 요약하였다.

[표 IV]

압축*	40	40.5	39.5	40	40.5	39.5	40	40.5
결합제	말토-덱스트린	말토-덱스트린	PVP	PVP	PVP	락티톨	락티톨	락티톨
중량(g)	1.109	1.068	1.156	1.194	1.209	1.215	1.237	1.235
SD	0.017	0.01	0.009	0.005	0.015	0.014	0.008	0.009
상대 SD(%)	1.556	0.932	0.787	0.429	1.212	1.156	0.638	0.767
두께(㎜)	4.386	4.209	4.612	4.671	4.717	4.778	4.839	4.816
SD	0.044	0.032	0.023	0.02	0.054	0.044	0.028	0.038
상대 SD(%)	1.041	0.762	0.491	0.431	1.149	0.926	0.571	0.784
경도(N)	343(394)	335(395)	302(357)	383(390)	364(399)	357(373)	359(387)	384(381)
SD	62(19)	51(10)	49(13)	19(23)	48(25)	34(8)	55(9)	20(10)
상대 SD(%)	18.2(4.8)	15.2(2.4)	16.2(3.8)	4.9(5.9)	13.2(6.3)	9.5(2.1)	15.2(2.3)	5.2(2.5)
파쇄성 (정제 10개)	0.24	0.42	0.3	0.44	0.37	0.4	0.27	0.47

괄호에 나타낸 숫자는 제조 동안 수행된 분석으로부터 수득된 값이다.

모든 다른 결과는 제조 24시간 후 수행된 분석으로부터의 값이다.

* 압축력은 혼합물들 사이에 비교할 수 없다.

실시예 8

락티톨과 자일리톨 50/50 혼합물을 보울에서 각각의 폴리올 6kg을 혼합함으로써 과립화한다. 과립은 결합제로서 나트륨 카복시메틸셀룰로즈를 사용하여 60℃에서 WSG 15 글라트 조립기로 제조한다. NaCMC의 농도는 1.5%이다.

조립 공정의 압축 특성은 마네스티 익스프레스 20 회전식 압축기를 사용하여 결정한다. 2kg의 과립화된 생성물은 # 20mesh의 망을 통해 체를 치고 호바르트(Hobart) 블렌더에서 5분 동안 마그네슘 스테아레이트 10g과 블렌딩시킨다.

압축은 다음 조건하에 수행한다:

기계: 마네스티 익스프레스 20

툴링(tooling): 11㎜(7/16") 평면의 가장자리가 경사진 둥근 정제 펀치 및 다이

정제 중량: 550㎎

압축력: 1.0 내지 3.0ton

정제의 압축 경도는 약 237N(33.9S.C.U.)이다.

앞선 일반적인 논의와 실험 실시예는 본 발명을 설명하고자 함이고 이에 제한하고자 하지 않는다. 본 발명의 정신과 범주 내에서 당해 기술분야의 숙련가에 의해 다른 변형이 가능하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

당 알콜, 중합된 환원당, 알칼리 카복시메틸셀룰로즈, 수소화된 전분 가수분해물, 하이드록시프로필셀룰로즈, 생리학적으로 허용되는 셀룰로즈 유도체, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 아라비아 고무 및 기타 생리학적으로 허용되는 고무로 이루어진 그룹으로부터 선택된 생리학적으로 허용되는 카리에스 비유발성 결합제 약 2 내지 약 30중량%(건조)와 락티톨을 포함하는 평균 입자 크기가 500μ 이상인 직접 압축가능한 카리에스 비유발성의 자유 유동성 락티톨 과립.

청구항 2

제1항에 있어서, 락티톨이 분쇄된 결정성 락티톨 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 무수물 및/또는 결정 또는 이들의 침강 혼합물을 포함하는 직접 압축가능한 과립.

청구항 3

제2항에 있어서, 분쇄된 락티톨이 락티톨 일수화물인 직접 압축가능한 과립.

청구항 4

제1항에 있어서, 당 알콜 결합제가 락티톨인 직접 압축가능한 과립.

청구항 5

제1항에 있어서, 알칼리 카복시메틸셀룰로즈 결합제가 나트륨 카복시메틸셀룰로즈인 직접 압축가능한 과립.

청구항 6

제1항에 있어서, 디펩티드 감미제, 사카린, 아세설팜 K, 스테비오시드, 사이클라메이트, 슈크랄로즈 및/또는 네오헤스페리딘 디하이드로찰콘과 같은 강력 감미제를 추가로 포함하는 직접 압축가능한 과립.

청구항 7

제1항에 있어서, 자일리톨과 같은 또 다른 당 알콜을 추가로 포함하는 직접 압축가능한 과립.

청구항 8

제1항에 있어서, 결합제가 10 내지 약 15중량%(건조)의 농도로 존재하는 직접 압축가능한 카리에스 비유발성의 자유 유동성 락티톨 과립.

청구항 9

분쇄된 락티톨을, 약 2 내지 약 30중량%(건조)의 농도로 존재하는 락티톨 결합제와 함께 함유하는 직접 압축가능한 카리에스 비유발성의 자유 유동성 락티톨 과립.

청구항 10

제9항에 있어서, 분쇄된 락티톨이 락티톨 일수화물, 락티톨 이수화물, 락티톨 삼수화물, 무수 락티톨 또는 이들의 혼합물을 포함하는 직접 압축가능한 카리에스 비유발성의 자유 유동성 락티톨 과립.

청구항 11

제10항에 있어서, 분쇄된 락티톨이 락티톨 일수화물인 직접 압축가능한 카리에스 비유발성의 자유 유동성 락티톨 과립.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, 결합제가 약 5 내지 15중량%(건조)의 농도로 존재하는 직접 압축가능한 카리에스 비유발성의 자유 유동성 락티톨 과립.

청구항 13

당 알콜, 중합된 환원당, 알칼리 카복시메틸셀룰로즈, 수소화된 전분 가수분해물, 하이드록시프로필셀룰로즈, 생리학적으로 허용되는 셀룰로즈 유도체, PVP, 아라비아 고무 및 기타 생리학적으로 허용되는 고무로 이루어진 그룹으로부터 선택된 생리학적으로 허용되는 카리에스 비유발성 결합제와 락티톨을 포함하는 직접 압축 수단에 의해 성형된 비교적 안정한 카리에스 비유발성의 소모성 정제.

청구항 14

제13항에 있어서, 당 알콜 결합제가 락티톨인 소모성 정제.

청구항 15

제13항에 있어서, 하나 이상의 다른 부형제를 추가로 포함하는 소모성 정제.

청구항 16

제15항에 있어서, 부형제가 미세결정성 셀룰로즈, 생리학적으로 허용되는 셀룰로즈 유도체, 전분, 식품

등급의 전분 유도체 및 카리에스 비유발성 당 알콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 소모성 정제.

청구항 17

제16항에 있어서, 카리에스 비유발성 당 알콜이 자일리톨인 소모성 정제.

청구항 18

제13항에 있어서, 디펩티드 감미제, 사카린, 아세설팜 K, 스테비오시드, 사이클라메이트, 슈크랄로즈 및/또는 네오헤스페리딘 디하이드로찰콘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 강력 감미제를 추가로 포함하는 소모성 정제.

청구항 19

평균 입자 크기가 300μ 미만이 되도록 분쇄시킨 락티톨을, 당 알콜, 중합된 환원당, 알칼리 카복시메틸 셀룰로즈, 수소화된 전분 가수분해물, 하이드록시프로필셀룰로즈, 생리학적으로 허용되는 셀룰로즈 유도체, PVP, 아라비아 고무 및 기타 생리학적으로 허용되는 고무로 이루어진 그룹으로부터 선택된 생리학적으로 허용되는 카리에스 비유발성 결합제로 과립화함을 포함하는, 직접 압축가능한 자유 유동성의 카리에스 비유발성 락티톨 과립의 제조방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 당 알콜이 락티톨인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 락티톨 결합제가 락티톨을 함유하는 수용액에서 약 30 내지 약 60중량%의 농도로 사용되는 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 락티톨 결합제가 락티톨을 함유하는 수용액에서 약 45 내지 약 55중량%의 농도로 사용되는 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, 락티톨 결합제가 락티톨을 함유하는 수용액에서 약 49 내지 약 51중량%의 농도로 사용되는 방법.

청구항 24

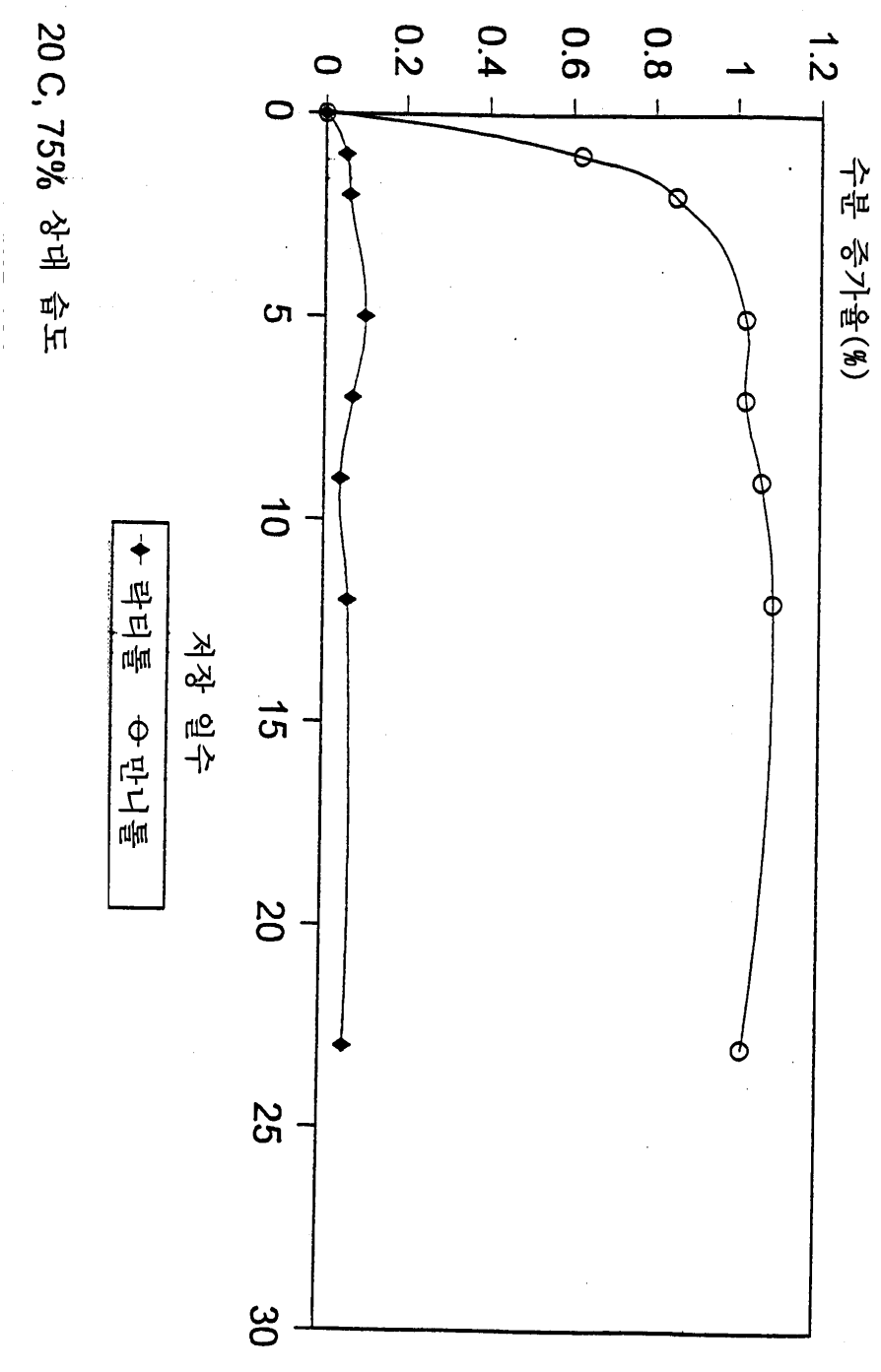
제19항에 있어서, 과립의 평균 입자 크기가 약 500μ 미만인 방법.

청구항 25

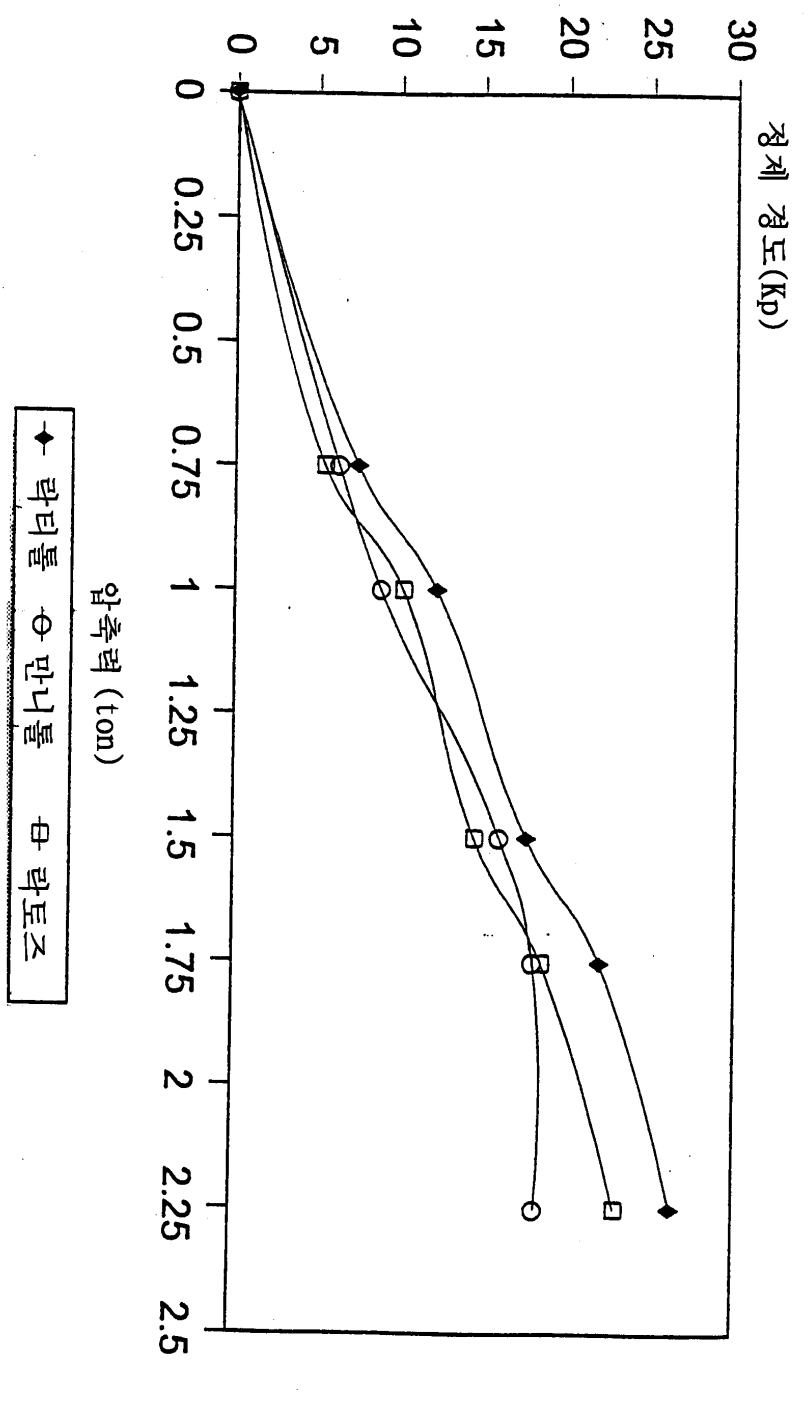
제19항에 있어서, 과립의 수분 함량이 약 7중량% 미만인 방법.

도면

도면1



도면2


정제 경도(Kp)
0
5
10
15
20
25
30
0
0.25
0.5
0.75
1
1.25
1.5
1.75
2
2.25
2.5
압축력 (ton)
락티톨
만니톨
락토즈