



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0087011
 (43) 공개일자 2010년08월02일

(51) Int. Cl.
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 9/22* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *A61K 47/30* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7010823
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월26일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2010년05월18일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2008/067996
 (87) 국제공개번호 WO 2009/051022
 국제공개일자 2009년04월23일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2007-272700 2007년10월19일 일본(JP)

(71) 출원인
 오츠카 세이야쿠 가부시키키가이샤
 일본 도쿄도 지요다쿠 간다츠카사마치 2-9
 (72) 발명자
 스즈키, 가이
 일본 5410045 오사카후 오사카시 추오쿠 도소마치
 1-7-1 오츠카 세이야쿠 가부시키키가이샤 내
 (74) 대리인
 이석재, 장수길

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 매트릭스형 의약 고형 제제

(57) 요약

본 발명은, 위장관 상부에서의 약제의 방출을 억제하고, 위장관 하부에서의 약제의 방출을 가속화하는 고도의 방출 제어성을 구비하고 있으면서, 가소제 배합에 의한 상기 결점을 모두 해결한 매트릭스형 고형 제제를 제공하는 것을 과제로 한다. 본 발명은, (a) 메타크릴산계 장용성 중합체; 및 (b) 당 및/또는 당 알콜을 함유하며, 당 및/또는 당 알콜 (b) 1 g이 20 내지 25℃의 수온에서 4 g 이하의 물에 용해될 수 있는 매트릭스형 의약 고형 제제를 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 메타크릴산계 장용성 중합체; 및

(b) 당 및/또는 당 알콜

을 포함하며, 당 및/또는 당 알콜 (b) 1 g이 20 내지 25℃의 임의의 수온 지점에서 4 g 이하의 물에 용해될 수 있는 매트릭스형 의약 고형 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 당 및/또는 당 알콜의 양이 메타크릴산계 장용성 중합체 1 중량부를 기준으로 0.1 내지 10 중량부인 의약 고형 제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 당 및/또는 당 알콜의 용점이 140℃ 이하인 의약 고형 제제.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 가소제를 함유하지 않는 의약 고형 제제.

청구항 5

제3항에 있어서, 가소제를 함유하지 않는 의약 고형 제제.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 압출 공정을 포함하는 제조 방법에 의해 제조되는 의약 고형 제제.

청구항 7

제3항에 있어서, 압출 공정을 포함하는 제조 방법에 의해 제조되는 의약 고형 제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 의약 고형 제제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 의약 분야에서, 약제 방출을 제어하고, 약제 혈중 농도를 적정 수준으로 장시간 유지하는 시도가 널리 행해지고 있다. 약제 혈중 농도를 적정 수준으로 장시간 유지하기 위해서는 약제의 흡수를 장시간 유지하기 위한 제제학적 고안(서방화(sustained-release) 기술)의 이용이 필요하다. 경구 투여된 고형 제제는 시간의 경과에 따라 위장관의 상부(위 및 소장 상부)로부터 하부(소장 하부 및 대장)로 이동하지만, 약제의 흡수성은 위장관의 상부에 비하여 하부에서는 낮은 경우가 많다. 그 때문에, 고형 제제의 체류 시간이 가장 긴 위장관 하부에서, 약제가 지속적으로 흡수될 수 있게 하는 방안을 세우는 것이 무엇보다 중요하다고 생각된다.

[0003] 서방화 기술로서는, 예를 들면 확산 제어에 기초한 서방화 기술, 즉 약제를 함유하는 핵 조성물 또는 핵 정제에 수불용성 중합체 필름의 코팅을 실시한 멤브레인 코팅 제제; 수불용성 중합체, 왁스 등과 함께 제조되는 매트릭스 제제 등이 공지되어 있다. 그러나, 이들 기술에서는 약제의 방출이 진행됨에 따라서 방출 속도가 감소하기 때문에, 투여 후 수시간 경과하여 제제가 도달하는 위장관 하부에서는 약제의 방출 속도가 부족하다. 그 결과, 약제 혈중 농도의 유지가 곤란해진다.

[0004] 또한, 위장관 하부에서의 약제 방출을 의도한 제제적 수법이 실시된 서방화 기술(예를 들면, 속방형 약제 함유 핵 조성물에 장용성 필름을 코팅한 장용성 코팅 제제)이 공지되어 있다. 그러나, 이 기술에서는 약제의 방출을 필름에 의해서 제어하기 때문에, 필름 코팅 조작을 필요로 한다. 그 결과, 의약 제제의 제조 공정이 번잡해진

다.

- [0005] 한편, 메타크릴산계 장용성 중합체를 이용하여 서방화된 매트릭스 제제가 공지되어 있다. 장용성 중합체는 이것이 용해될 수 있는 pH보다 낮은 pH 영역에서는 불용성 물질이 되고, 이것이 용해될 수 있는 pH보다 높은 pH 영역에서는 가용성 물질이 된다. 따라서, 장용성 중합체가 배합된 매트릭스 제제는 위장관 상부에서는 약제 방출을 억제하고, 위장관 하부에서 빠르게 약제를 방출시킬 수 있다. 즉, 장용성 중합체의 예리한 pH 응답성에 의해, 정밀한 약제 방출 제어를 구비하는 서방형 제제를 제공하는 것이 가능하게 된다.
- [0006] 예를 들면, 특허문헌 1, 2, 3 및 4에는, 장용성 중합체 및 약제의 혼합 후 압축 성형법(정제 압축)에 의해서 얻어지는 장용성 중합체 함유 매트릭스 제제가 개시되어 있다. 그러나, 매트릭스 제제로부터의 약제 방출은 일반적으로 의약 제제의 표면적에 의존한다고 생각되고 있지만, 이러한 정제 압축에 의해 얻어지는 매트릭스 제제는 용매와 접촉하는 표면적이 작다. 용해 속도가 느린 난용성 약제의 경우에는 의약 제제의 작은 표면적이 약제 방출의 부족을 초래한다.
- [0007] 이에 대하여, 특허문헌 5에는, 메타크릴산 공중합체 S를 포함하는 혼합 분말을 에탄올로 습식 연합(wet-kneading)한 후, 압출에 의해서 얻어지는 제제가 개시되어 있다. 이 제제는 습식 연합 및 압출을 거침으로써 서방형 펠렛이 된다. 이러한 제제(펠렛, 과립제, 산제는 다중 단위형 제제라 불림)는 제제의 표면적을 크게 할 수 있고, 난용성 약제에도 적용할 수 있다. 또한, 정제 압축에 의해 얻어지는 정제와 같은 단일 단위형 제제에 비하여, 펠렛과 같은 다중 단위형 제제는 위장관 내에서 적절히 분산된다. 따라서, 이러한 펠렛은 정제보다도 약제 흡수의 개체간 변동을 작게 억제할 수 있다.
- [0008] 또한, 비특허문헌 1에는, 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 LD, 약제, 폴리비닐피롤리돈 및 가소제로서 시트르산트리에틸을 포함하는 다중 단위형 제제가 개시되어 있다. 상기 제제는 물로 습식 연합한 후, 압출 및 구형 정립하여 얻는다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 일본 특허 공고 제1992-43049호 공보
- (특허문헌 0002) 일본 특허 공개 제1994-199657호 공보
- (특허문헌 0003) 미국 특허 제4,968,508호 공보
- (특허문헌 0004) 미국 특허 공개 제2006-0159753호 공보
- (특허문헌 0005) 일본 특허 공개 제1994-24991호 공보

비특허문헌

- [0010] (비특허문헌 0001) [International Journal of Pharmaceutics, 2001년, 제213권, 7-12페이지]

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 그러나, 상기한 장용성 중합체를 함유하는 혼합물을 압출 및 구형 정립법에 의해 처리하여, 펠렛 또는 과립제를 얻는 방법은 문제점이 있다.
- [0012] 우선, 메타크릴산계 장용성 중합체는 그의 유리 전이 온도가 160℃ 이상으로 고온인 점에서 추출되는 바와 같이 견고한 장용성 중합체이다. 그 때문에, 압출 및 구형 정립법에 의해서 메타크릴산계 장용성 중합체를 포함하는 매트릭스 제제를 제조하는 경우, 압출을 용이하게 행하기 위해서, 습식 연합물의 소성을 보충하는 것이 필요해진다.
- [0013] 상기 특허문헌 5의 기술에 의해 제조되는 의약 조성물 중 메타크릴산 공중합체 S의 비율은 5 중량%이지만, 얻어지는 의약 제제의 pH 응답성을 더욱 향상시키기 위해서는 메타크릴산 공중합체 S의 배합량을 증가시킬 필요가

있다. 그러나, 배합량을 증가시키면 소성이 불충분해지고, 압출 및 구형 정립법에 의해 메타크릴산계 장용성 중합체를 포함하는 매트릭스 제제를 제조하기 어렵게 된다. 보다 구체적으로, 이와 같이 소성이 불충분하면, 습식 연합물을 압출할 때 저항이 커진다. 그 결과, 압출할 수 없게 된다.

- [0014] 한편, 상기 비특허문헌 1에 기재된 기술에서 제조된 의약 조성물은 77 중량%의 메타크릴산 공중합체를 함유하고 있고, 연합물을 압출할 때에 필요한 소성을 보충하기 위해서 가소제로서 시트르산트리에틸을 약 11 중량% 첨가하고 있다. 그러나, 이 기술에서는 가소제의 첨가에 의해 메타크릴산계 장용성 중합체의 유리 전이 온도가 저하되고, 메타크릴산계 장용성 중합체의 변질·변형이 초래된다. 따라서, 압출기의 스크린 다이의 내측에 막을 형성할 가능성이 있고, 폐색이나 장치의 고장의 원인이 될 수 있다. 또한, 얻어진 제제 중에 가소제가 잔존하기 때문에, 메타크릴산계 장용성 중합체의 경시적인 변질·변형을 초래하고, 그 결과, 경시적인 용출 변화가 생길 가능성이 높다. 또한, 비특허문헌 1에 기재된 기술에서는 약제와의 비상용성도 염려된다.
- [0015] 이와 같이, 압출에 의해 얻어지는 제제 중 메타크릴산계 장용성 중합체의 비율을 증가시키기 위해서는 가소제가 필요해지는 한편, 가소제를 첨가하면 상기한 바와 같은 문제점이 생기는 것을 회피할 수 없다. 바꾸어 말하면, 가소제를 첨가하는 것에 의한 문제점을 해결하면서 압출에 의해 얻어지는 제제 중 장용성 중합체의 비율을 증가시키는 것은 매우 곤란하다.
- [0016] 본 발명은 제제에 서방 특성을 부여하기 위해 pH 응답성이 양호한 메타크릴산계 장용성 중합체의 배합 비율을 증가시키더라도, 상기 종래 기술과 같은 문제점이 생기지 않는 의약 고형 제제를 제공하는 것이다.
- [0017] 보다 구체적으로, 본 발명은 위장관 상부에서의 약제의 방출을 억제하고, 위장관 하부에서 약제의 방출을 빠르게 하는 고도의 방출 제어성을 구비하고 있으면서, 가소제 배합에 의한 상기 문제점을 모두 해결한 매트릭스형 고형 제제를 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0018] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 연구를 거듭한 결과, 메타크릴산계 장용성 중합체와 특정한 성질을 구비한 당 및/또는 당 알콜을 병용함으로써 원하는 매트릭스형 고형 제제가 얻어지는 것을 발견하였다. 본 발명은 이러한 지견에 기초하여 완성된 것이다.
- [0019] 본 발명은 하기 항목 1 내지 13에 정의되는 매트릭스형 의약 고형 제제를 제공한다.
- [0020] 항목 1: (a) 메타크릴산계 장용성 중합체; 및 (b) 당 및/또는 당 알콜을 함유하며, 당 및/또는 당 알콜 (b) 1 g 이 20 내지 25℃의 임의의 수온 지점에서 4 g 이하의 물에 용해될 수 있는 매트릭스형 의약 고형 제제.
- [0021] 항목 2: 당 및/또는 당 알콜의 양이 메타크릴산계 장용성 중합체 1 중량부를 기준으로 0.1 내지 10 중량부인 항목 1에 따른 의약 고형 제제.
- [0022] 항목 3: 당 및/또는 당 알콜의 용점이 140℃ 이하인 항목 1 또는 2에 따른 의약 고형 제제.
- [0023] 항목 4: 가소제를 함유하지 않는 항목 1 또는 2에 따른 의약 고형 제제.
- [0024] 항목 5: 가소제를 함유하지 않는 항목 3에 따른 의약 고형 제제.
- [0025] 항목 6: 압출 공정을 포함하는 제조 방법에 의해 제조되는 항목 1 또는 2에 따른 의약 고형 제제.
- [0026] 항목 7: 압출 공정을 포함하는 제조 방법에 의해 제조되는 항목 3에 따른 의약 고형 제제.
- [0027] 항목 8: 당 및/또는 당 알콜이 에리트리톨, 크실리톨, 락티톨, 소르비톨, 트레할로스 및 말토스, 텍스트로스, 프룩토스 및 말티톨로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 항목 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 의약 고형 제제.
- [0028] 항목 9: 메타크릴산계 장용성 중합체의 함유량이 6 내지 50 중량%인 항목 1에 따른 의약 고형 제제.
- [0029] 항목 10: 메타크릴산계 장용성 중합체가 pH 5.5 이상에서 용해되는 성질을 구비하고 있는 항목 1에 따른 의약 고형 제제.
- [0030] 항목 11: 메타크릴산계 장용성 중합체의 유리 전이 온도가 100℃ 이상인 항목 1에 따른 의약 고형 제제.
- [0031] 항목 12: 메타크릴산계 장용성 중합체가 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산 공중합체 LD 및 메타크릴산 공중합체 S로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 항목 1 내지 11 중 어느 하나에 따른 의약 고형 제제.
- [0032] 항목 13: 실로스타졸, 톨람탄, 페니토인, 아스피린 및 나프록센으로 이루어진 군에서 선택된 약제를 포함하는

항목 1에 따른 의약 고형 제제.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 의약 고형 제제
- [0034] 본 발명의 매트릭스형 의약 고형 제제는 (a) 메타크릴산계 장용성 중합체 및 (b) 당 및/또는 당 알콜을 함유한다.
- [0035] 당 및/또는 당 알콜 (b)는 그의 1 g이 20 내지 25℃의 임의의 수온 지점에서 4 g 이하의 물에 용해될 수 있는 성질을 구비하고 있다.
- [0036] 본 발명의 의약 고형 제제는 상기 (a) 및 (b) 성분 이외에 다른 성분을 포함할 수도 있고, 바람직하게는 (c) 약제 및 (d) 형상 유지 물질을 포함할 수 있다. 본 발명의 의약 고형 제제는 가소제를 함유하지 않는다.
- [0037] 본 발명의 의약 고형 제제는 매트릭스형 경구용 서방형 의약 고형 제제인 것이 바람직하다.
- [0038] (a) 메타크릴산계 장용성 중합체
- [0039] 본 발명에 있어서, 메타크릴산계 장용성 중합체 (a)는 소장 하부 및 대장에서의 pH 환경 영역에서 용해되는 것인 한, 공지된 것을 널리 사용할 수 있다. pH가 5.5 이상, 보다 바람직하게는 pH가 6.0이고, pH가 7.5 이하일 때 용해되는 메타크릴산계 장용성 중합체가 적합하다. 용해 pH가 상기 범위 내에 있으면, 해당 장용성 중합체가 소장 내 및/또는 대장 내에서 용해되기 때문에, 위장관 하부에서 제제로부터 약제를 빠르게 방출시킬 수 있다.
- [0040] 또한, 본 발명에 있어서, 메타크릴산계 장용성 중합체의 유리 전이 온도는 통상 100℃ 이상, 바람직하게는 105℃ 이상, 보다 바람직하게는 130℃ 이상이다. 상기 유리 전이 온도는 200℃ 이하인 것이 바람직하다. 유리 전이 온도가 이 범위에 있으면, 실온에서 변형 및 변질되는 경우가 없기 때문에, 제제의 경시적인 용출 변화의 염려가 적어진다. 또다른 이점은, 압출시에 압출기로의 과도한 부하를 발생시키지 않고 처리할 수 있다는 점이다.
- [0041] 상기 메타크릴산계 장용성 중합체의 바람직한 구체예로서는 메타크릴산 공중합체 LD, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산 공중합체 S 등을 들 수 있다. 메타크릴산 공중합체 LD는 분말상인 것이 바람직하다. 분말상의 메타크릴산 공중합체 LD란, 액상이나, 고형분 30%의 현탁액 형태가 아닌 것을 의미한다. 또한, 본 발명에서 이용되는 메타크릴산 공중합체 LD는 건조한 상태, 또는 다소 수분을 포함하고 있는 경우라도 분말상일 수 있다. 이하, 이러한 분말상의 메타크릴산 공중합체 LD를 건조 메타크릴산 공중합체 LD라고 언급하는 경우가 있다.
- [0042] 메타크릴산계 장용성 중합체로서는 입수가 용이한 시판품을 모두 사용할 수 있다. 예를 들면, 건조 메타크릴산 공중합체 LD는 「유드라지트(Eudragit) L100D55」(테구사사(Degussa AG))를, 메타크릴산 공중합체 L은 「유드라지트 L100」(테구사사)을, 메타크릴산 공중합체 S는 「유드라지트 S100」(테구사사)을 각각 사용할 수 있다. 이들 장용성 중합체는 1종 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0043] 상기 장용성 중합체를 2종 이상 혼합함으로써, 제제가 소장 하부 및 대장에서 용해되는 pH(장용성 중합체의 용해 pH)를 5.5 내지 7의 범위에서 임의로 설정할 수 있다. 예를 들면, 장용성 중합체의 용해 pH를 5.5 내지 6의 범위에서 임의로 설정하는 경우에는 메타크릴산 공중합체 LD:메타크릴산 공중합체 L의 혼합 비율을 1:99 내지 99:1의 범위에서 혼합할 수 있다. 또한, 장용성 중합체의 용해 pH를 5.5 내지 7의 범위에서 임의로 설정하는 경우에는 메타크릴산 공중합체 LD:메타크릴산 공중합체 S의 혼합 비율을 1:99 내지 99:1의 범위로 할 수 있다. 또한, 장용성 중합체의 용해 pH를 6 내지 7의 범위에서 임의로 설정하는 경우에는 메타크릴산 공중합체 L:메타크릴산 공중합체 S의 혼합 비율을 1:99 내지 99:1의 범위로 할 수 있다.
- [0044] 본 발명에 있어서, 제제에 함유되어야 하는 장용성 중합체의 양은 통상 1 내지 50 중량%이고, 바람직하게는 3 내지 45 중량%이고, 보다 바람직하게는 6 내지 40 중량%이고, 더욱 바람직하게는 10 내지 35 중량%이다. 장용성 중합체의 함유량이 상기 범위이면, 약물 방출 패턴의 다양성, 생산 적성(압출이 양호한 것) 면에서 바람직하다. 여기서, 약물 방출 패턴의 다양성이란, 제제의 설계자가 의도하는 약물 방출 패턴을 용이하게 달성할 수 있음을 의미한다.
- [0045] 본 발명의 의약 고형 제제에 사용되는 메타크릴산계 장용성 중합체는 pH 5.5 이상에서 용해되는 것이 바람직하다. 본 발명의 의약 고형 제제에 부여하여야 할 pH 응답성은 상기 열기한 약제의 종류, 요구되는 약리 효과 등에 의해 적절하게 조정된다. 또한, 그의 pH 응답성은 사용되는 메타크릴산계 장용성 중합체의 종류, 제제 중의

장용성 중합체의 함유량 등에 의해서 조정 가능하다.

- [0046] 예를 들면, 위장관 하부(소장 하부 및 대장)에서 지속적으로 흡수될 수 있는 기능에 더하여, 위장관 상부(위 및 소장 상부)로부터 약제가 서서히 방출되도록 제제를 설계하는 것이 바람직한 경우가 있다. 그 경우에는, 의약 고형 제제의 pH 응답성을 완화하는 것이 바람직하다. 구체적으로는, 의약 고형 제제 중의 메타크릴산계 장용성 중합체의 함유량을 적게 설정한다.
- [0047] 또한, 위장관 하부에서 지속적으로 흡수되는 기능을 향상시키고자 하는 경우에는 의약 고형 제제의 pH 응답성을 예리하게 하는 것이 바람직하다. 구체적으로는 의약 고형 제제 중의 메타크릴산계 장용성 중합체의 함유량을 많게 설정한다.
- [0048] (b) 당 및/또는 당 알콜
- [0049] 본 발명에서 사용되는 당 및/또는 당 알콜은 물에 대한 특정한 용해성을 갖고 있다. 20 내지 25℃의 임의의 수온 지점에서 당 및/또는 당 알콜 1 g을 용해하는 데 필요한 물의 양은 통상 4 g 이하, 바람직하게는 3.5 g 이하이다. 또한, 20 내지 25℃의 임의의 수온 지점에서 당 및/또는 당 알콜 1 g을 용해하는 데 필요한 물의 양은 1 g 이상인 것이 바람직하다. 용해하는 데 필요한 물의 양이 이 범위이면, 제제 제조 전의 연합 혼합물에 적절한 소성을 부여할 수 있다.
- [0050] 보다 바람직한 당 및/또는 당 알콜은 용점이 140℃ 이하, 바람직하게는 130℃ 이하, 보다 바람직하게는 125℃ 이하이고, 90℃ 이상이다. 용점이 이 범위이면, 당 및/또는 당 알콜이 실온에서 고체 형상을 얻을 수 있기 때문에 취급하기 쉬워진다. 또한, 상기 당 및/또는 당 알콜의 경도가 압출시에 영향을 미치지 않는 이점이 있다.
- [0051] 본 발명에 있어서 사용할 수 있는 당 및/또는 당 알콜은 상기한 바와 같은 특성을 갖는 것일 수 있고, 수화물(들)의 형태일 수 있다. 이들의 예로는, 에리트리톨, 크실리톨, 락티톨, 소르비톨, 트레할로스, 말토스, 텍스트로스, 프룩토스 및 말티톨로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있다. 바람직한 예로는, 에리트리톨, 크실리톨, 락티톨, 소르비톨, 트레할로스, 말토스, 텍스트로스, 프룩토스 및 말티톨로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있다. 보다 바람직한 당 및/또는 당 알콜은, 에리트리톨, 크실리톨, 락티톨, 소르비톨, 트레할로스 및 말토스로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다. 더욱 바람직한 당 및/또는 당 알콜은, 에리트리톨, 락티톨 일수화물, 트레할로스 이수화물 및 말토스 일수화물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다. 이들 더욱 바람직한 당 및/또는 당 알콜은 적절한 용해성 및 적절한 용점을 갖고 있고, 흡습성에 대한 염려가 적다. 이들은 또한 우수한 장기간 보관 안정성을 갖는다.
- [0052] 당 및/또는 당 알콜은 각종 시판품으로부터 선택될 수 있다. 보다 구체적 예로는 하기의 것을 들 수 있다.
- [0053] (B-i) 에리트리톨 및 그의 수화물
- [0054] 에리트리톨, 즉 당 알콜은 효소 반응에 의해서 포도당으로부터 제조된다. 에리트리톨의 용점은 119 내지 122℃, 에리트리톨 1 g 용해하는 데 필요한 물(25℃)의 양은 3.3 g이다(닛켄 가가꾸사(Nikken Chemicals Co., Ltd.)), 에리트리톨 기술 자료). 에리트리톨로서는 시판품, 예를 들면 「에리트리톨(Erythritol) 100M」(닛켄 가가꾸사) 등을 사용할 수 있다.
- [0055] (B-ii) 크실리톨 및 그의 수화물
- [0056] 당 알콜인 크실리톨은 다양한 셀룰로스 원료를 가수분해에 의해서 크실로스로 변환 후, 수소 첨가하여 제조된다. 크실리톨은 약간의 흡습성을 갖고 있다. 1 g의 크실리톨을 용해하는 데 필요한 물의 양(20℃)은 1.6 g이다(문헌 [의약품 첨가물 핸드북, 2001년, 일본 의약품 첨가물 협회 역편]). 또한 크실리톨의 용점은 93 내지 95℃이다(문헌 [의약품 첨가물 핸드북, 2001년, 일본 의약품 첨가물 협회 역편]). 크실리톨로서는 시판품, 예를 들면 「크실리톨 P」(닛켄 가세이사(Nikken Fine Chemical Co., Ltd.)), 「크실리소르브(XYLISORB)」(로케트사(Roquette)), 「크실리트(Xylit) P」(도와 가세이 고교(Towa Chemical Industry Co., Ltd.)) 등을 사용할 수 있다.
- [0057] (B-iii) 락티톨 및 그의 수화물
- [0058] 락티톨, 즉 당 알콜은 락토스를 촉매 수소 첨가하여 제조된다. 락티톨의 예로는 무수물, 일수화물, 이수화물 및 삼수화물을 들 수 있다. 그 중 바람직한 것은 비흡습성의 일수화물이다. 락티톨 일수화물의 용점은 97℃(문헌 [Merck Index, 제12판])이고, 1 g의 락티톨을 용해하는 데 필요한 물의 양(20℃)은 1.8 g이다(문헌 [의약품 첨가물 핸드북, 2001년, 일본 의약품 첨가물 협회 역편]). 락티톨 일수화물로서는 시판품, 예를 들면 「락

티톨(Lactitol) LC-1」(닛켄 가세이사) 등을 사용할 수 있다.

[0059] (B-iv) 소르비톨 및 그의 수화물

[0060] 소르비톨, 즉 당 알콜은 포도당 또는 옥수수 시럽을 고압 수소 첨가하거나 전해 환원함으로써 제조된다. 소르비톨은 흡습성이 강하다. 1 g의 소르비톨을 용해하는 데 필요한 물의 양(25℃)은 0.5 ml(g)이라고 되어 있다(문헌 [의약품 첨가물 핸드북, 2001년, 일본 의약품 첨가물 협회 역편]). 또한 소르비톨의 용점은 97 내지 112℃이다(문헌 [의약품 첨가물 핸드북, 2001년, 일본 의약품 첨가물 협회 역편], [Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 제73권, 615-621페이지]). 소르비톨로서는 시판품, 예를 들면 「소르비톨(Sorbitol) SP」(닛켄 가세이사), 「네오소르브 파우더(NEOSORB Powder)」(로케트사), 「소르비톨 DP-10M」(도와 가세이 고교) 등을 사용할 수 있다.

[0061] (B-v) 트레할로스 및 그의 수화물

[0062] 트레할로스 이수화물, 즉 당 성분은 말토스와 같이 글루코스가 2개 결합한 이당류이다. 의약품 첨가제로서의 트레할로스는 전분 부분 분해물로부터 트레할로스 생산 세균을 이용한 효소법에 의해서 제조된다. 트레할로스 이수화물은 비흡습성은 아니지만, 흡습성이 적다. 트레할로스 이수화물의 용점은 97℃이고, 1 g의 트레할로스 이수화물을 용해하는 데 필요한 물의 양(20℃)은 1.2 g이다(트레할로스 기술 자료, 하야시바라 생물화학 연구소(Hayashibara Biochemical Labs., Inc.)). 트레할로스 이수화물로서는 시판품, 예를 들면 「트레할로스(Trehalose) P」(아사히 가세이 케미컬즈사(Asahi Kasei Chemicals Corp.)), 「트레하(Treha)」(하야시바라사(Hayashibara Co., Ltd.)) 등을 사용할 수 있다.

[0063] (B-vi) 말토스 및 그의 수화물

[0064] 말토스 일수화물, 즉 당 성분은 이당류의 탄수화물로, 전분의 효소 분해에 의해 제조된다. 말토스 함량이 90% 이상이면 의약품 첨가물의 말토스 시럽 분말로서 의약 제제에도 사용할 수 있다. 말토스에는 무수물과 일수화물이 있고, 흡습성이 낮은 것은 일수화물쪽이다. 1 g의 말토스 일수화물을 용해시키는 데 필요한 물의 양(20℃)은 1.2 g이다(문헌 [New Food Industry, 제31권 4호, 17-22 페이지]). 또한, 말토스 일수화물의 용점(분해점)은 102 내지 103℃이다(문헌 [의약품 첨가물 핸드북, 2001년, 일본 의약품 첨가물 협회 역편]). 말토스 일수화물로서는 시판품, 예를 들면 「선말트(Sunmalt)-S」(산와 덴뿌 고교사(Sanwa Cornstarch Co., Ltd.)), 「일식 결정 말토스(Nisshoku Crystal Maltose)」(니혼 쇼꾸헝 가코사(Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)) 등을 사용할 수 있다.

[0065] 본 발명에 있어서는 당 및/또는 당 알콜 (b)를 배합함으로써, 가소제를 사용함 없이, 메타크릴산계 장용성 중합체를 함유하는 연합 혼합물의 소성을 높일 수 있다. 본 발명에서는 가소제를 사용하지 않기 때문에, 가소제 사용에 기인하는 다양한 폐해를 방지할 수 있다. 이 때문에, 제제의 안정성이 향상되고, 약제의 용출성을 용이하게 제어할 수 있다.

[0066] 본 발명에 있어서, 메타크릴산계 장용성 중합체와 당 및/또는 당 알콜의 함량비에 있어서는, 당 및/또는 당 알콜의 함유량이 메타크릴산계 장용성 중합체 1 중량부에 대하여 통상 0.01 내지 20 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 10 중량부, 보다 바람직하게는 0.2 내지 5 중량부이다. 당 및/또는 당 알콜의 함유량이 상기한 범위에 있으면, 제제를 취급하기 쉬워지고, 복용하기 쉬워지고, 연합 혼합물의 소성이 향상되며, 제조 적성(제조 용이성)이 달성된다는 점에서 바람직하다.

[0067] 상기 구체적으로 기재한 그 밖의 당 및/또는 당 알콜은, 용점 및 당 및/또는 당 알콜 1 g을 용해시키는 데 필요한 물의 양이, 수크로스에서는 160 내지 186℃, 0.5 g이고, 텍스트로스에서는 83℃, 1 g이고, 프룩토스에서는 102 내지 105℃, 0.3 g이고, 말티톨에서는 148 내지 151℃, 용해하기 쉬움이다(문헌 [의약품 첨가물 핸드북, 2001년, 일본 의약품 첨가물 협회 역편]).

[0068] (c) 약제

[0069] 약제는 의약 활성 성분으로서 질병의 치료 또는 예방에 제공되는 것이면, 특별히 한정되지 않는다. 이들 약제는 유리체(free body), 그의 염, 용매화물(수화물, 에탄올 용매화물 등), 또는 결정 다형체 형태로 사용할 수 있다. 본 발명에서 배합되는 약제는, 본 발명의 서방화 기술에 의해서 부작용의 발현이 억제되어, 치료 효과가 높아지도록 하는 약제가 적합하다. 또한, 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염, 과민성 대장염, 결장암 등 위장관 하부에 질환 부위가 있는 질환에 대하여, 약제를 즉시 방출하는 것이 치료 효과의 증대에 연결되는 약제가 적합하다.

- [0070] 약제는 결정성이거나 비결정성일 수도 있다. 약제는 수용성 및 지용성의 어느 것일 수도 있고, 물에 대하여 난용성일 수도 있다. 약제는 약염기성, 중성 또는 산성인 것이 바람직하다.
- [0071] 약제가 난용성인 경우, 난용성 약제의 용해성을 개선하기 위해서, 나노 분쇄, 미분쇄, 비정질화 등의 제제 기술을 이용하는 경우가 있다. 그러나, 상기 배경 기술에 기재된 특허문헌 5에 기재된 에탄올로 습식 연합하는 기술에서는 에탄올이 약제의 결정화 또는 결정 성장 등의 문제를 야기할 우려가 있다.
- [0072] 본 발명에 이용되는 약제로서는, 예를 들면 5-아미노살리실산, 아시클로비어, 아스피린, 아세틸살리실산, 아세트아미노펜, 아리피프라졸, 암피실린, 이소니아지드, 이부프로펜, 인도메타신, 에텐자미드, 에날라프릴, 에리트로마이신, 오메프라졸, 케토코나졸, 살부타몰, 살라조솔파피리딘, 살라조피린, 디아제팜, 디클로페낙, 디클로페낙나트륨, 디피리다몰, 시메티딘, 실로스타졸, 심바스타틴, 수크랄레이트, 술피리드, 술파살라진, 셀레콕시브, 타크롤리무스, 테오필린, 테가푸르, 텍사메타존, 텍스트로메토르판, 테토밀라스트, 테르페나딘, 독소루비신, 트리암시놀론, 톨बाट, 나디폴록사신, 나프록센, 니페디핀, 요소, 발프로산나트륨, 할로페리돌, 발라시클로비어, 팔리페리돈, 히드로코르티손, 파모티딘, 페나세틴, 페니토인, 페닐프로판올아민, 부데소니드, 프라바스타틴, 프라바스타틴나트륨, 플루오로우라실, 프레드니솔론, 프레드니손, 푸로세미드, 프로부콜, 베스나리논, 페니실린, 페르페나진, 말레산클로르페니라민, 미다졸람, 메실산독사조신, 메토티렉세이트, 모르핀, 라니티딘, 란소프라졸, 리시노프릴, 리스페리돈, 리도카인, 레바미피드, 레보도파, 로티고틴, 로바스타틴, 로라제팜, 와파린, 염산암브록솔, 염산카르테올롤, 염산디펜히드라민, 염산탐솔로신, 염산니카르디핀, 염산히드랄라진, 염산부프레노르핀, 염산프로카테롤, 염산모자팍탄, 염산라니티딘, 염산레보카르니틴, 아세트산코르티손, 황산살부타몰 등을 들 수 있다.
- [0073] 바람직한 약제로서는 5-아미노살리실산, 아시클로비르, 아스피린, 아세틸살리실산, 아세트아미노펜, 아리피프라졸, 이부프로펜, 인도메타신, 에텐자미드, 오메프라졸, 살라조솔파피리딘, 살라조피린, 디아제팜, 디클로페낙, 디클로페낙나트륨, 디피리다몰, 실로스타졸, 심바스타틴, 타크롤리무스, 테오필린, 테가푸르, 테토밀라스트, 독소루비신, 톨बाट, 할로페리돌, 팔리페리돈, 히드로코르티손, 페니토인, 부데소니드, 프라바스타틴, 플루오로우라실, 프레드니솔론, 프레드니손, 푸로세미드, 프로부콜, 베스나리논, 란소프라졸, 리스페리돈, 레바미피드, 레보도파, 로티고틴, 로바스타틴, 염산카르테올롤, 염산니카르디핀, 염산프로카테롤, 염산모자팍탄, 아세트산코르티손, 황산살부타몰 등을 들 수 있다. 보다 바람직한 것은, 실로스타졸, 톨बाट, 페니토인, 아스피린 및 나프록센이다.
- [0074] 상기 약제의 함유량은 의약 제제 중, 통상 1 내지 90 중량%, 바람직하게는 5 내지 80 중량%, 보다 바람직하게는 10 내지 70 중량%이다. 이들 약제는 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 본 발명의 의약 제제에 사용할 수 있다.
- [0075] 본 발명에 있어서, 상기한 바와 같은 약제를 이용하여 서방형 의약 고형 제제를 제조하면, 1일 1 내지 2회 정도의 투여가 가능해진다. 예를 들면, 톨बाट은 바소프레신 길항제로서, 예를 들면 혈관 확장 작용, 혈압 강하 작용, 간에서의 당 방출 억제 작용, 메산지움 세포 증식 억제 작용, 수 이뇨 작용, 혈소판 응집 억제 작용, 구토 억제 작용, 요소 배설 촉진 작용, 제VIII 인자 분비 억제 작용, 심기능 향진 작용, 메산지움 세포 수축 억제 작용, 간에서의 당 신생 억제 작용, 알도스테론 분비 억제 작용, 엔도텔린 생산 억제 작용, 레닌 분비 조절 작용, 기억 조절 작용, 체온 조절 작용, 프로스타글란딘 생산 조절 작용 등을 갖는다. 톨बाट은, 혈관 확장제, 강압제, 수 이뇨제, 혈소판 응집 억제제, 요소 배설 촉진제, 항심부전제, 항신부전제 등으로서 유효하고; 고혈압, 부종, 복수, 심부전, 신 기능 장애, 바소프레신 분비 이상 증후군(SIADH), 간경변, 저나트륨 혈증, 저칼륨 혈증, 당뇨병, 순환 부전, 동요병, 물 대사 장애, 신부전, 각종 허혈성 질환 등의 예방 및/또는 치료에 유효하다. 또한, 톨बाट은 옥시토신 길항제로서, 예를 들면 자궁 평활근 수축 억제 작용, 유즙 분비 억제 작용, 프로스타글란딘 합성 및 분비 억제 작용, 혈관 확장 작용을 갖고; 또한 옥시토신 관련 질환, 특히 조기 분만, 월경 곤란, 제왕 절개 전의 출산 방지 등의 예방 및/또는 치료에 유효하다. 또한, 톨बाट은 다낭성 신질환의 예방 및/또는 치료에 유효하다. 이들 약제는, 본 발명의 서방화 기술을 이용하면, 1일 1회 투여되는 제제를 제공할 수 있다.
- [0076] (d) 형상 유지 물질
- [0077] 본 발명에 있어서 형상 유지 물질 (d)란, 다양한 제조 공정에서 제조 동안 제제에 원하는 형상을 유지하는 것들일 수 있다. 바람직한 물질은 압출법 및 구형 정립법을 거쳐 제조되는 의약 제제의 형상을 유지하는 것들이다.
- [0078] 본 발명에 있어서, 형상 유지 물질 (d)로서는 보수성이 있고, 팽윤성, 소성을 구비한 물질이 바람직하다. 사용

되는 형상 유지 물질로서는, 예를 들면 히드록시프로필셀룰로스, 히프로멜로스, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 등의 수용성 셀룰로스; 결정 셀룰로스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로스, 카르멜로스, 카르멜로스갈슘, 카르멜로스나트륨, 크로스카르멜로스나트륨, 카르복시메틸에틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히프로멜로스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 아세트산셀룰로스, 아세트산프탈산셀룰로스 등의 수불용성 셀룰로스; 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 카르복시비닐 중합체, 폴리비닐알콜(부분, 또는 완전 비누화물) 등의 수용성 합성 중합체; 크로스포비돈, 폴리카르보필, 폴리카르보필갈슘, 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 E, 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 RS, 메타크릴산 공중합체 L, 메타크릴산 공중합체 S, 메타크릴산 공중합체 LD, 건조 메타크릴산 공중합체 LD, 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트 등의 수불용성 합성 중합체; 밀가루 전분, 쌀 전분, 옥수수 전분, 감자 전분, 부분 알파화(pregelatinized) 전분, 알파화 전분, 텍스트린, α -시클로텍스트린, β -시클로텍스트린, 말토텍스트린, 이소말트, 히드록시프로필 전분, 나트륨 카르복시메틸 전분, 풀룰란 등의 전분; 아라비아 고무, 아라비아 고무 분말, 한천, 한천 분말, 젤라틴, 정제 젤라틴, 키토산, 크산탄 검, 펙틴, 알긴산나트륨, 로커스트빈검, 구아검 등의 천연 중합체 화합물; 스테아르산, 모노글리세롤 스테아레이트, 카르나우바 왁스, 스테아릴 알콜, 세타놀, 매크로골(macrogol) 1500, 매크로골 4000, 매크로골 6000 등의 저융점 물질 등을 들 수 있다. 이들 형상 유지 물질은 1종 단독으로 또는 2종 이상을 혼합하여 사용된다.

- [0079] 형상 유지 물질은 수불용성이고, 봉해 작용이 적은 물질인 것이 바람직하다. 이러한 형상 유지 물질로서는, 예를 들면 결정 셀룰로스, 키토산, 알긴산나트륨, 폴리카르보필, 폴리카르보필갈슘 등을 들 수 있다. 가장 바람직한 형상 유지 물질은 결정 셀룰로스이다.
- [0080] 결정 셀룰로스로서는 시판품, 예를 들면 「세울러스(Ceolus) PH-101」, 「세울러스 PH-102」, 「세울러스 PH-301」, 「세울러스 PH-302」 및 「세울러스 KG-802」(아사히 가세이 케미컬즈사), 「아비셀(Avicel) PH-200」(FMC사), 「비바푸르(VIVAPUR) 12」(JRS사) 등을 사용할 수 있다.
- [0081] 상기 형상 유지 물질의 함유량은 의약 제제 중, 통상 1 내지 90 중량%, 바람직하게는 3 내지 80 중량%, 보다 바람직하게는 5 내지 50 중량%이다.
- [0082] 그 밖의 성분
- [0083] 본 발명의 의약 제제는, 예를 들면 부형제, 결합제, pH 조정제, 흡수 촉진제, 활택제, 착색제, 교미제, 향료, 캡슐 등의 고행 의약 제제에 배합 가능한 각종 첨가제를 함유할 수 있다. 이들 성분은 본 발명의 효과를 방해하지 않는 양으로 본 발명의 의약 제제에 배합할 수 있다.
- [0084] 본 발명의 의약 고행 제제는, 바람직하게는 압출법 및 구형 정립법을 거쳐 제조된다. 그의 제형은 산제, 펠렛 및 캡슐인 것이 바람직하다. 또한, 본 발명의 의약 고행 제제는 문헌 [진화하는 약물 치료 DDS 최전선, 2002년, 카네오 요시하루 저, 22페이지, 히로가와 서점]에 기재되어 있는 것과 같은 스페이스 탭(space tab)형 정제(펠렛 함유 정제)와 유사하게, 상기 산제 또는 펠렛을 정제에 포함하도록 성형할 수도 있다. 본 발명의 의약 고행 제제의 보다 바람직한 제형은 펠렛, 캡슐 및 펠렛 함유 정제이다. 제형이 캡슐 또는 펠렛 함유 정제이면, 의약 고행 제제의 취급 용이성 및 복용 용이성 면에서 유리하다. 또한, 정제 강도의 향상 및 습도 대책의 측면에서, 펠렛 함유 정제에 본 발명의 효과를 방해하지 않는 정도로 필름 코팅을 실시할 수도 있다.
- [0085] 본 발명의 의약 고행 제제가 산제 또는 펠렛인 경우에는 산제 및 펠렛의 입도가 0.3 내지 3 mm인 것이 압출 제조 적합성의 견지에서 바람직하다.
- [0086] 본 발명의 의약 고행 제제가 캡슐인 경우에는 캡슐의 크기가 5 내지 00호인 것이 취급 용이성 및 복용 용이성의 측면에서 바람직하다.
- [0087] 본 발명의 의약 고행 제제가 펠렛 함유 정제인 경우에는, 생산성, 취급 용이성 및 복용 용이성의 측면에서, 정제의 형상이 등근 형태 또는 캡슐 형태인 것이 바람직하고, 펠렛 함유 정제의 직경 또는 장경이 6 내지 30 mm의 범위에 있는 것이 바람직하다.
- [0088] 본 발명의 의약 고행 제제의 제조 방법
- [0089] 하기에 본 발명의 의약 고행 제제의 제조 방법, 특히 산제, 펠렛 및 캡슐제의 제조 방법에 대해서 설명하지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.
- [0090] 본 발명의 의약 고행 제제는 각종 제조 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명에서 바람직한 제형인 산제, 펠렛 및 캡슐의 제조시, 제조 방법은 바람직하게는 적어도 압출 공정을 포함한다. 압출 공정 이외에, 제조 방법은

바람직하게는 습식 연합 공정 및 구형 정립 공정을 포함한다.

- [0091] 본 발명의 의약 고형 제제는 바람직하게는, 습식 연합 공정, 압출 공정, 구형 정립 공정, 건조 공정, 및 필요에 따라서 체질(sieving) 공정을 거쳐 제조된다. 본 발명에서, 이들 공정은 바람직하게는 습식 연합 공정, 압출 공정, 구형 정립 공정 및 건조 공정의 순으로 수행된다.
- [0092] 본 발명의 의약 고형 제제가 캡슐 형태인 경우, 체질 공정 후, 추가로 유동화제 혼합 공정 및 캡슐 충전 공정을 거쳐 제조된다.
- [0093] 본 발명의 의약 고형 제제가 펠렛 함유 정제인 경우, 체질 공정 후, 펠렛을 적당한 첨가제와 혼합하는 공정, 활택제를 혼합하는 공정 및 정제 압축 공정을 거쳐 제조된다. 또한 필요에 따라서 정제 압축 후에 필름 코팅을 행할 수도 있다.
- [0094] 습식 연합 공정
- [0095] 습식 연합 공정은 상기 성분들을 결합제 등의 다른 성분과 함께 습식 연합하여 물이 각 성분을 습윤화하도록 하는 공정이다. 이 때, (b) 성분의 당 및/또는 당 알콜은 분말 형태로 사용할 수도 있고, 이들을 미리 물에 용해시킨 용액의 형태로 사용할 수도 있다.
- [0096] 습식 연합은 주로 습식 고전단 조립법에 기초하여 조작된다. 습식 연합 공정에서 이용되는 장치로서는, 예를 들면 「뉴 스피드 니어더(New Speed Kneader)」(오카다 세이코사(Okada Seiko Co., Ltd.)), 「버티칼 그레놀레이터(Vertical Granulator)」(파우텍사(Powrex Corp.)), 「하이 스피드 믹서(High Speed Mixer)」(후카에 파우텍사(Fukae Powtec Co., Ltd.)), 「고속 혼합형 혼합/조립기 NMG(High Speed Mixing-Type Mixer/Granulator NMG)」(나라 기카이 세이사꾸쇼사(Nara Machinery Co., Ltd.)), 「디오스나 혼합 조립기(Diosna Mixer Granulator)」(뮤추얼사(Mutual Corporation)), 「에어로마틱-필더(Aeromatic-Fielder)」(스펙트륨(Spectrum)사) 등을 들 수 있다.
- [0097] 압출 공정
- [0098] 압출 공정은 습식 연합 공정에서 얻어진 습식 연합 혼합물을 스크린을 향해서 압출하여 원주상 섬유를 얻는 공정이다. 압출 장치로서는 특별히 한정이 없고, 예를 들면 스크류 공급 방식, 중력 공급 방식, 피스톤 공급 방식 등의 어느 것일 수도 있다. 스크류 방식의 압출 장치로서는 「돔 그랜(Dome Gran) DG-L1」, 「트윈 돔 그랜(Twin-Dome Gran) TDG-80」, 「트윈 돔 그랜 TDG-110」(후지 파우달사(Fuji Paudal Co., Ltd.)) 등을 들 수 있다. 중력 공급 방식의 압출 장치로서, 기어 롤 타입의 「기어 펠레타이저(Gear Pelletizer) GCS」(호소가와 미클론사(Hosokawa Micron Corp.)), 방사상 타입의 「FG형 원통 압출기(FG type Cylindrical Extruder)」(후카에 파우텍사(Fukae Powtec Co., Ltd.)) 등을 들 수 있다.
- [0099] 산제를 제조하는 경우에는 스크린의 공경을 0.3 내지 0.5 mm로 할 수 있다. 또한 펠렛 및 캡슐을 제조하는 경우에는 스크린의 공경을 0.3 내지 3 mm로 할 수 있다.
- [0100] 구형 정립 공정
- [0101] 구형 정립 공정은 압출 공정에서 얻어진 원주상 섬유를 적절한 크기의 조각으로 절단하여 구형화하여 형태를 형성하는 공정이다. 구형 정립 공정에 이용되는 장치로서는, 예를 들면 「뉴 스피드 니어더」(오카다 세이코사), 「마루메라이저(Marumerizer) QJ」(후지 파우달사), 「CF 조립기」, 「그레뉴렉스(Granurex) GX」(후로인드 산교사(Freund Co., Ltd.)) 등을 들 수 있다.
- [0102] 건조 공정
- [0103] 건조 공정은 구형 정립 공정에서 처리된 입자를 건조하여 수분을 제거하는 공정이다. 건조는 직접 가열 방식 및 간접 가열 방식의 어느 것일 수도 있다. 직접 가열 방식에서는, 예를 들면 트레이 오븐, 유동층 건조기 등을 이용할 수 있다. 간접 가열 방식에서는, 예를 들면 진공 건조기, 마이크로파 건조기, 원적외선 건조기 등을 이용할 수 있다. 건조 공정에 이용되는 장치로서는, 구체적으로는 「글래트 유동층 조립기(Glatt Fluid Bed Granulator) WST」 「멀티플렉스(Multiplex)」(파우텍사), 「상자형 통기 평행류식 드라이어(Box Aeration Parallel Flow Dryer)」, 「미젯트 드라이어(Midget Dryer)」(후지 파우달사), 「슬릿 플로우(Slit Flow) FBS」(오카와라 세이사꾸쇼사(Okawara Mfg. Co., Ltd.)), 「플로우 드라이어(Flow Dryer) NFOD」(후로인드 산교사), 「진동 건조기(Vibration Dryer)」(쥬오 가코기사(Chuo Kakohki Co., Ltd.)), 「SPHH-200」(타바이 에스펙사(Tabai Espec Corp.)) 등을 들 수 있다.

- [0104] 체질 공정
- [0105] 체질 공정은 건조 입자로부터 일정한 입도 범위의 입자를 추출하는 공정이다. 이 공정에는, 예를 들면 체거름법 등을 적용할 수 있다.
- [0106] 유동화제 혼합 공정
- [0107] 유동화제 혼합 공정은 체질 공정 후의 입자에 유동화제를 첨가하여, 입자와 유동화제를 균질히 혼합하는 공정이다. 유동화제 혼합 공정에는, 예를 들면 확산 혼합 방식(용기 회전식)이 적합하다.
- [0108] 캡슐 충전 공정
- [0109] 캡슐 충전 공정은 유동화제가 혼합된 입자를 캡슐에 충전하는 공정이다. 캡슐 충전 공정에서 사용되는 장치로서는, 예를 들면 「리크필 슈퍼(LIQFIL super)」 시리즈(퀄리캡스사(Qualicaps Co., Ltd.)), 「GKF」 시리즈(보슈 호소키사(Bosch Packaging Technology)), 「자나시(ZANASI)」, 「마틱(MATIC)」 시리즈(IMA사) 등을 들 수 있다.
- [0110] <발명의 효과>
- [0111] 본 발명에서는, 특정한 성질을 갖는 당 및/또는 당 알콜을 사용함으로써 메타크릴산계 장용성 중합체의 함유 비율이 높은 연합 혼합물에 적절한 소성을 부여할 수 있다. 그 때문에, 본 발명의 의약 고형 제제에는 가소제를 배합할 필요가 없고, 본 발명의 의약 고형 제제는 가소제 배합에 기인하는 결점(즉, 가소제의 배합에 의해 메타크릴산계 장용성 중합체의 변질 및 변형이 촉진되어, 스크린의 내측에 상기 장용성 중합체를 포함하는 막이 형성되기 쉽다. 이러한 막은 스크린의 폐색 및 압출기의 고장의 원인이 되기 쉽다. 또한, 이 고형 제제 중에는 가소제가 잔존하기 때문에, 메타크릴산계 장용성 중합체 화합물의 경시적인 변질 및 변형을 촉진한다. 그 결과, 약제의 경시적인 용출 변화가 생기는 것을 피할 수 없게 됨)을 갖고 있지 않다.
- [0112] 본 발명의 의약 고형 제제는 가소제를 사용하지 않더라도 메타크릴산계 장용성 중합체를 다량으로 함유할 수 있기 때문에, 위장관 상부에서의 약제의 방출을 억제하고, 위장관 하부에서 약제를 급속히 방출하는 고도의 방출 제어성을 구비하고 있다.
- [0113] 본 발명의 의약 고형 제제는 pH 응답성이 좋은 메타크릴산계 장용성 중합체 화합물을 가짐으로써 고도의 방출 제어성을 구비하고 있다. 그 때문에, 장용성 제제, 시한 방출형 제제, 결장 특이적 방출형 제제 등을 제조할 때에 실시되는 코팅 공정을 필요로 하지 않는다. 그 때문에, 본 발명에 따르면, 원하는 서방 특성을 구비한 의약 고형 제제를 저렴하고 높은 생산성으로 제조할 수 있다.
- [0114] <도면의 간단한 설명>
- [0115] 도 1은 실시예 24, 25 및 26의 용출 시험 결과를 나타낸 것이다.
- [0116] 도 2는 금식 조건 하에 투여 후 톨밥탄 혈장 농도를 나타낸 것이다.
- [0117] 도 3은 금식 후 투여 후 톨밥탄 혈장 농도를 나타낸 것이다.
- [0118] 도 4는 실시예 24 내지 26의 평균 체류 시간(MRT)와 50% 용출 시간(T₅₀) 사이의 관계를 도식적으로 나타낸 것이다.
- [0119] <실시예>
- [0120] 하기에 실시예 및 비교예를 들어 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [0121] 실시예 1
- [0122] 실로스타졸 100 g, 선말트-S(말토스 일수화물, 산와 덴뎀 고교사) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 대구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사(Nippon Soda Co., Ltd.)) 20 g 및 정제수 10 g을 결합제액으로서 투입하여, 180초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우더사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스햇치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우더사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 20초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛

을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0123] 상기 압출 공정에서 얻어지는 소면상 압출물은 본 발명의 의약 고형 제제의 품질 및 생산성에 크게 영향을 미친다. 소량 스케일로는 스크린을 통과하는 연합물의 양이 적기 때문에, 1회 통과로는 연합물에 가해지는 압력이 작고, 생산성을 예측하는 것은 곤란하다. 이 때문에, 소량의 연합물로 생산성을 예측하는 경우, 동일한 연합물을 복수회 반복하여 스크린을 통과시켜, 스크린과 스크류의 틈 사이에 체류하는 고형 조성물의 상태를 안정화시킨다. 이 상태에서 생산성을 파악하는 것이 바람직하다. 하기 실시예에서는, 동일한 연합물을 3회 반복하여 압출한 후의 연합물의 온도를 측정하였다. 이들 온도로부터 연합물의 소성을 확인하였다.

[0124] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사(Technoline Ltd.))을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 1

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	24.2℃
1회 압출 후	31.3℃
2회 압출 후	33.0℃
3회 압출 후	33.0℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 7.1℃

[0125]

[0126] 상기한 결과로부터, 말토스 일수화물을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0127] 실시예 2

[0128] 실로스타졸 100 g, 에리트리트 100M(에리트리트, 닛켄 가세이사) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 테구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 8.5 g을 결합제액으로서 투입하고, 160초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 15초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0129] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 2

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	24.3℃
1회 압출 후	31.2℃
2회 압출 후	33.6℃
3회 압출 후	34.6℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 6.9℃

[0130]

[0131] 상기한 결과로부터, 에리트리트를 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0132] 실시예 3

[0133] 실로스타졸 100 g, 소르비톨 SP(소르비톨, 닛켄 가세이사) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 테구

사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 8 g을 결합제액으로서 투입하여, 90초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 20초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0134] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노 라인)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 3

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	24.4℃
1회 압출 후	30.3℃
2회 압출 후	34.6℃
3회 압출 후	38.0℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 5.9℃

[0135]

[0136] 상기한 결과로부터 소르비톨을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0137] 실시예 4

[0138] 실로스타졸 100 g, 락티톨 LC-1(락티톨 일수화물, 닛켄 가세이사) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 대구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 8.5 g을 결합제액으로서 투입하여, 170초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 25초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0139] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 4

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	23.6℃
1회 압출 후	31.6℃
2회 압출 후	34.6℃
3회 압출 후	38.2℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 8.0℃

[0140]

[0141] 상기한 결과로부터 락티톨 일수화물을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0142] 실시예 5

[0143] 실로스타졸 100 g, 트레할로스 P(트레할로스 이수화물, 하야시바라 생물화학 연구소) 15 g, 유드라지트 S100(메

타크릴산 공중합체 S, 테구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 8.5 g을 결합제액으로서 투입하여, 140초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 30초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0144] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 5

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	23.1℃
1회 압출 후	32.8℃
2회 압출 후	37.8℃
3회 압출 후	43.2℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 9.7℃

[0145]

[0146] 상기한 결과로부터, 트레할로스 이수화물을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0147] 실시예 6

[0148] 실로스타졸 100 g, 크실리톨 P(크실리톨, 닛켄 가세이사) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 테구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 8.5 g을 결합제액으로서 투입하여, 115초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 25초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0149] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 6

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	23.1℃
1회 압출 후	31.3℃
2회 압출 후	33.3℃
3회 압출 후	37.6℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 8.2℃

[0150]

[0151] 상기한 결과로부터, 크실리톨을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0152] 비교예 1

[0153] 실로스타졸 100 g, 윈달(WYNDALE) 락토스 200M(락토스 이수화물, 락토스 컴퍼니 뉴질랜드 리미티드사(The

Lactose Company of New Zealand Limited)) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 중합체 S, 대구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 10 g을 결합제액으로서 투입하여, 240초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 2회 반복하여 압출하였지만, 3회째 압출은, DG-L1에 대한 부하가 크고 모터의 전류치가 크게 변동하였기 때문에, 중지하였다.

[0154] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하고, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 7

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	23.5°C
1회 압출 후	51.7°C
2회 압출 후	56.0°C
3회 압출 후	압출 불가
1회 압출 전후의 온도차	Δ 28.2°C

[0155]

[0156] 상기한 결과로부터, 락토스 일수화물을 배합하는 것은, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 없음을 알 수 있었다.

[0157] 비교예 2

[0158] 실로스타졸 100 g, 펄리톨(Pearlitol) 50C(D-만니톨, 로케트사) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 대구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 10 g을 결합제액으로서 투입하여, 300초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 2회 반복하여 압출하였지만, 3회째 압출은, DG-L1에 대한 부하가 크고 모터의 전류치가 크게 변동하였기 때문에, 중지하였다.

[0159] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 8

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	24.3°C
1회 압출 후	42.7°C
2회 압출 후	53.2°C
3회 압출 후	압출 불가
1회 압출 전후의 온도차	Δ 18.4°C

[0160]

[0161] 상기한 결과로부터, D-만니톨을 배합하는 것은, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 없음을 알 수 있었다.

[0162] 실시예 7

[0163] 실로스타졸 100 g, 선말트-S(말토스 일수화물, 산와 덴뵤 고교사) 25 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 중합체 S, 대구사사) 60 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 20 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 30 g 및 정제수 18 g을 결합제액으로서 투입하여, 320초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm

의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스햇치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 20초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0164] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 9

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	25.6℃
1회 압출 후	30.3℃
2회 압출 후	32.5℃
3회 압출 후	34.7℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 4.7℃

[0165]

[0166] 상기한 결과로부터, 말토스 일수화물을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0167] 실시예 8

[0168] 실로스타줄 100 g, 에리트리톨 100M(에리트리톨, 닛켄 가세이사) 25 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 대구사사) 60 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 20 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 30 g 및 정제수 15 g을 결합제액으로서 투입하여, 100초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스햇치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 30초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0169] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 10

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	22.9℃
1회 압출 후	32.6℃
2회 압출 후	34.3℃
3회 압출 후	38.7℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 9.7℃

[0170]

[0171] 상기한 결과로부터, 에리트리톨을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0172] 실시예 9

[0173] 실로스타줄 100 g, 락티톨 LC-1(락티톨 일수화물, 닛켄 가세이사) 25 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 대구사사) 60 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 20 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 30 g 및 정제수 16.5 g을 결합제액으로서 투입하여, 140초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm

의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 30초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0174] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 11

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	25.0℃
1회 압출 후	31.0℃
2회 압출 후	36.5℃
3회 압출 후	39.5℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 6.0℃

[0175]

[0176] 상기한 결과로부터, 락티톨 일수화물을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0177] 실시예 10

[0178] 실로스타줄 100 g, 소르비톨 SP(소르비톨, 닛켄 가세이사) 25 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 테구사사) 60 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 20 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 30 g 및 정제수 15 g을 결합제액으로서 투입하여, 50초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 둥형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 25초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0179] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 12

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	22.5℃
1회 압출 후	33.0℃
2회 압출 후	33.5℃
3회 압출 후	35.0℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 10.5℃

[0180]

[0181] 상기한 결과로부터, 소르비톨을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0182] 실시예 11

[0183] 실로스타줄 100 g, 트레할로스 P(트레할로스 이수화물, 하야시바라 생물화학 연구소) 25 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 테구사사) 60 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 20 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 30 g 및 정제수 16.5 g을 결합제액으로서 투입하고, 110초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 둥형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히

투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 30초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0184] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 13

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	23.8℃
1회 압출 후	32.5℃
2회 압출 후	34.8℃
3회 압출 후	36.8℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 8.7℃

[0185]

[0186] 상기한 결과로부터, 트레할로스 이수화물을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0187] 실시예 12

[0188] 실로스타줄 100 g, 크실리톨 P(크실리톨, 닛켄 가세이사) 25 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 대구사사) 60 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 20 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 30 g 및 정제수 15 g을 결합제액으로서 투입하여, 50초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 20초간 처리하고, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0189] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 14

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	22.2℃
1회 압출 후	29.3℃
2회 압출 후	30.5℃
3회 압출 후	31.6℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 7.3℃

[0190]

[0191] 상기한 결과로부터, 크실리톨을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0192] 비교예 3

[0193] 실로스타줄 100 g, 해머밀로 분쇄한 수크로스(과립 당 CH, 엔스이코 세이토사(Ensuiko Sugar Refining Co., Ltd.)) 25 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 대구사사) 60 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 20 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 후지 파우달사) 30 g 및 정제수 17 g을 결합제액으로서 투입하여, 90초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후

지 파우더)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 2회 반복하여 압출하였지만, 3회째 압출은, DG-L1에 대한 부하가 크고 모터의 전류치가 크게 변동하였기 때문에, 중지하였다.

[0194] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 15

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	23.6°C
1회 압출 후	42.7°C
2회 압출 후	50.3°C
3회 압출 후	55.2°C (중단)
1회 압출 전후의 온도차	Δ 19.1°C

[0195]

[0196] 상기한 결과로부터, 수크로스를 배합하는 것은, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 없음을 알 수 있었다.

[0197] 참고예 1

[0198] 비정질 톨밥탄을 다음과 같이 하여 제조하였다. 즉, 7-클로로-5-히드록시-1-[2-메틸-4-(2-메틸벤조일아미노)벤조일]-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조아제핀 100 g 및 히드록시프로필셀룰로스(HPC-SL, 닛본 소다사, 히드록시프로폭실기 함량: 53 내지 78 중량%) 50 g을 디클로로메탄 1390 g 및 에탄올 350 g의 혼합 용액에 용해하였다. 분무 건조기(오카와라 가코키사(Ohkawara Kakohki Co., Ltd.), ODT-8형)로 처리한 후, 즉시 진공 건조기(타바이 에스펙사, LCV-232)로 건조하여, 비정질 분말(비정질 톨밥탄)을 제조하였다.

[0199] 실시예 13

[0200] 참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 90 g(톨밥탄 양: 60 g), 선말트-S(말토스 일수화물, 산와 덴뎀 고교) 15 g, 유드라이트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 대구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 15 g을 결합제액으로서 투입하여, 110초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우더)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷지 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우더)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 25초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70°C로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0201] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 16

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	23.2°C
1회 압출 후	28.0°C
2회 압출 후	27.7°C
3회 압출 후	29.5°C
1회 압출 전후의 온도차	Δ 4.8°C

[0202]

[0203] 상기한 결과로부터, 말토스 일수화물을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0204] 실시예 14

[0205] 참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 90 g(톨밥탄 양: 60 g), 에리트리톨 100M(에리트리톨, 닛켄 가세이사) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 데구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀론, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 13 g을 결합제액으로서 투입하여, 90초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 20초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스팩사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0206] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 17

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	23.1℃
1회 압출 후	29.5℃
2회 압출 후	30.4℃
3회 압출 후	31.8℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 6.4℃

[0207]

[0208] 상기한 결과로부터, 에리트리톨을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0209] 실시예 15

[0210] 참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 90 g(톨밥탄 양: 60 g), 락티톨 LC-1(락티톨 일수화물, 닛켄 가세이사) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 데구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 13 g을 결합제액으로서 투입하여, 120초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 30초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바 에스팩사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0211] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 18

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	24.2℃
1회 압출 후	30.3℃
2회 압출 후	31.2℃
3회 압출 후	36.5℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 6.1℃

[0212]

[0213] 상기한 결과로부터, 락티톨 일수화물을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0214] 실시예 16

[0215] 참고예 1에서 제조한 비정질 툴밥탄 90 g(툴밥탄 양: 60 g), 트레할로스 P(트레할로스 이수화물, 하야시바라 생물화학 연구소) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 데구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 14.5 g을 결합제액으로서 투입하여, 130초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루 메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 20초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스팩사)에서 2 내지 3시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0216] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 19

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	22.9℃
1회 압출 후	28.1℃
2회 압출 후	29.1℃
3회 압출 후	31.5℃
1회 압출 전후의 온도차	Δ 5.2℃

[0217]

[0218] 상기한 결과로부터, 트레할로스 이수화물을 배합하면, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에 적절한 소성을 부여할 수 있음을 알 수 있었다.

[0219] 비교예 4

[0220] 참고예 1에서 제조한 비정질 툴밥탄 90 g(툴밥탄 양: 60 g), 원달 200M 락토스(락토스 일수화물, 락토스 컴퍼니 뉴질랜드 리미티드사) 15 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 데구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 17.5 g을 결합제액으로서 투입하여, 140초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 2회 반복하여 압출하였지만, 3회째 압출은, DG-L1에 대한 부하가 크고 모터의 전류치가 크게 변동하였기 때문에, 중지하였다.

[0221] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 20

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	23.6℃
1회 압출 후	42.6℃
2회 압출 후	49.2℃
3회 압출 후	56.5℃ (중단)
1회 압출 전후의 온도차	Δ 19.0℃

[0222]

[0223] 상기한 결과로부터, 락토스 일수화물을 배합하는 것은, 메타크릴산 공중합체 S를 다량 함유하는 습식 연합물에

적절한 소성을 부여할 수 없음을 알 수 있었다.

[0224] 실시예 17

[0225] 참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 180 g(톨밥탄 양: 120 g), 선말트-S(말토스 일수화물, 산와 덴뎀 고교사) 25.8 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 테구사사) 54 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 18 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 60 g 및 정제수 11 g을 결합제액으로서 투입하여, 180초 습식 연합하였다. 공경 0.8 mm, 개구비 22.5%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 6회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 4 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 30초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스팩사)에서 2시간 건조하여, 매트릭스 펠렛을 얻었다. 매트릭스 펠렛을 600 μm 내지 1000 μm의 크기로 체질하였다.

[0226] 1. 입경 분포의 측정

[0227] 약 5 g의 매트릭스 펠렛을 취하여, 일본 약전의 일반 시험법에 규정되는 입도 측정법(건식 체거름법)에 준하여 로봇 시프터(Robot Shifter) RPS-95(세이신 기교사(Seishin Enterprise Co., Ltd.))로 입도 측정을 행하였다. 매트릭스 펠렛의 평균 입경은 770 μm였다.

[0228] 2. 분해물의 측정

[0229] 실시예 17에서 얻어진 매트릭스 펠렛 140.4 g에 경질 무수 규산(애드솔리더(Adsolider)-101, 와이 케이 에프사(Y.K.F Inc.)) 0.6 g을 가하고, 잘 혼합하였다. 이어서, 혼합물을 히프로멜로스 3호 캡슐(켈리(QUALI)-V 캡슐, 켈리캡스사)에 60 mg 상당량의 톨밥탄이 되도록 충전하였다. 매트릭스 펠렛 함유 캡슐을 플라스틱 용기에 넣고, 60℃에서 2주간 보존하였다.

[0230] 상기한 매트릭스 펠렛을 유발 내에서 분쇄하고, 30 mg 상당량의 톨밥탄을 취하였다. 이어서, 이것에 메탄올을 가하고, 초음파를 조사하여 완전히 펠렛을 파괴하였다. 이것에 메탄올을 가하고, 공경 약 0.5 μm의 멤브레인 필터로 혼합물을 여과하였다. 얻어진 여액을 LC-2010CT 시스템(고속 액체 크로마토그래피, 시마즈 세이사쿠쇼(Shimadzu Corp.))에서 측정 파장 254 nm, 이동상(아세트오닐트릴/물/인산=500/500/1, 용적비)으로 유속 약 1 ml로 특정 분해물(이하에서는, 분해물 A라고 언급함)의 존재를 탐색하였다. 분해물 A의 농도를 면적 백분율법으로 산출하였다(톨밥탄의 피크 면적에 대한 분해물 A의 피크 면적의 비율).

[0231] 보존의 전후에 있어서의 분해물 A의 농도를 조사한 바, 제조 직후에서의 분해물 A의 농도는 0.01%, 60℃에서 2주간 보존한 후의 분해물 A의 농도는 0.02%였다. 이는 분해물의 생성이 억제되었음을 나타내었다.

[0232] 3. 용출 시험

[0233] 용출 시험 시스템 DT-610(니혼 분포사(Jasco Corp.))을 이용하여 일본 약전 용출 시험 방법 제2법(패들법)에 준하여 매트릭스 펠렛 함유 캡슐로부터의 톨밥탄의 용출 시험을 행하였다. pH 7.4의 묽은 McIlvaine 완충액에 폴리소르베이트 80을 1 w/v%의 농도가 되도록 첨가하였다. 이 용액 900 ml를 용출 시험액으로 사용하였다. 패들의 회전 속도는 50 rpm으로 하고, 측정 파장에 268 nm 및 350 nm의 두 파장을 이용하였다.

[0234] 60℃에서 2주간 보존 전후에 있어서의 각각의 용출률 및 용출률의 차("Δ용출률"은 제조 직후의 값에서 60℃/2주간 보존 후의 값을 빼서 산출함)를 하기 표에 나타내었다.

표 21

샘플링 시간	제조 직후	60℃/2주간 보존 후	Δ용출률
0.5 시간	20.9%	20.4%	0.5%
1 시간	58.4%	58.6%	-0.2%
2 시간	88.3%	92.6%	-4.3%

[0235]

[0236] 상기 표 21로부터, 실시예 17에서 얻어진 매트릭스 펠렛 함유 캡슐로부터의 톨밥탄의 용출률에 대해서는 제조 직후와 60℃/2주간 보존 후에 있어서 거의 변화가 없었다. 이는, 본 발명의 고형 제제의 안정성이 명백히 우수

함을 보여준다.

[0237]

비교예 5

[0238]

참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 45 g(톨밥탄 양: 30 g), 펠리톨 50C(D-만니톨, 로케트사) 45 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 대구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 10 g을 NMG-1L(나라(Nara)식 고속 전단 혼합 조립기, 나라 기카이 세이사꾸쇼사)에 투입하였다. 이어서, 4 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사)과 4 w/v% 폴리소르베이트 80 수용액(폴리소르베이트 80(HM), 닛본 유시사(NOF Corporation))의 혼합물(1:1 중량비) 40 g을 결합제액으로서 투입하여, 30초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 둥형 다이를 장착한 덤 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 4 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 60초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스팩사)에서 2시간 건조하여, 매트릭스 펠렛을 얻었다. 매트릭스 펠렛을 355 μm 내지 850 μm의 크기로 체질하였다.

[0239]

실시에 17과 동일하게 하여 입경 분포의 측정을 행한 바, 매트릭스 펠렛의 평균 입경은 690 μm였다.

[0240]

제조 직후의 매트릭스 펠렛에 대해서 분해물 A의 측정 및 용출 시험을 실시한 후, 유리제 기밀 용기에 충전하여, 실온에서 1년간 보관하였다. 실온 1년 보관 후의 매트릭스 펠렛에 대해서 분해물 A의 측정 및 용출 시험을 실시하였다. 또한, 실온 1년 보관 후의 매트릭스 펠렛을 유리제 기밀 용기에 충전하여 60℃에서 2주간 보존하였다. 이어서, 60℃ 2주간 보관 후의 매트릭스 펠렛에 대해서 분해물 A의 측정 및 용출 시험을 실시하였다. 또한, 분해물 A의 측정은 실시예 17과 동일한 방식으로 행하였다. 용출 시험은 하기 방법으로 행하였다.

[0241]

용출 시험:

[0242]

용출 시험 시스템 DT-610(니혼 분코사)을 이용하여 일본 약전 용출 시험 방법 제2법(패들법)에 준하여 매트릭스 펠렛으로부터의 톨밥탄의 용출 시험을 행하였다. pH 7.0의 McIlvaine 완충액에 폴리소르베이트 80을 1 w/v%의 농도가 되도록 첨가하였다. 이 용액 900 ml를 용출 시험액으로 사용하였다. 패들의 회전 속도는 100 rpm으로 하고, 측정 파장에 268 nm 및 350 nm의 두 파장을 이용하였다.

[0243]

분해물 A의 측정 결과를 하기 표 22에 나타내었다.

표 22

샘플	분해물 A의 생성량
제조 직후	0.01%
실온에서 1년간 보존 후	0.13%
60℃에서 2주간 보존 후	0.48%

[0244]

[0245]

용출 시험의 결과를 하기 표 23에 나타내었다. 또한, 표에서 "Δ용출률"은 실온에서 1년 보존 후의 용출률로부터 60℃에서 2주 보존 후의 용출률을 뺀 것이다.

표 23

샘플링 시간	제조 직후	실온에서 1년간 보존 후	60℃에서 2주간 보존 후	Δ용출률
0.5 시간	53.4%	56.2%	34.2%	22.0%
1 시간	98.0%	81.4%	52.9%	28.5%
2 시간	99.7%	92.7%	67.7%	25.0%

[0246]

[0247]

매트릭스 펠렛에 가소제(폴리소르베이트 80)가 포함되어 있으면, 현저한 분해물 A의 생성량 증가가 나타나고, 용출률의 저하도 있다. 또한, 실온에서 1년 보존하고 있는 사이에 분해물 A의 생성량이 증가하여, 용출도 지연

되는 경향을 나타내고 있었다. 그 때문에, 비교예 5에서 얻어진 매트릭스 펠렛은 용출의 경시적 안정성이 현저히 떨어지고 있는 것으로 판명되었다.

[0248] 실시예 18

[0249] 참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 180 g(톨밥탄 양: 120 g), 선말트-S(말토스 일수화물, 산와 덴뎀 고교사) 25.8 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 데구사사) 18 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 18 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 60 g 및 정제수 15 g을 결합제액으로서 투입하여, 250초 습식 연합하였다. 공경 0.8 mm, 개구비 22.5%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 60 rpm의 스크류 속도로 5회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 50초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스팩사)에서 2시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다. 건조 펠렛을 600 내지 1000 μ m의 크기로 체질하였다. 이 건조 펠렛에는 메타크릴산 공중합체 S가 7.4 중량%의 비율로 함유되어 있다.

[0250] 실시예 19

[0251] 참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 180 g(톨밥탄 양: 120 g), 선말트-S(말토스 일수화물, 산와 덴뎀 고교사) 25.8 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 데구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 18 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 60 g 및 정제수 8 g을 결합제액으로서 투입하여, 160초 습식 연합하였다. 공경 0.8 mm, 개구비 22.5%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 60 rpm의 스크류 속도로 6회 반복하여 압출하여, 길이 약 10 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 25초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스팩사)에서 2시간 건조하여, 건조 정상립을 얻었다. 건조 펠렛을 600 내지 1000 μ m의 크기로 체질하였다. 이 건조 펠렛에는 메타크릴산 공중합체 S가 11.7 중량%의 비율로 함유되어 있다.

[0252] 실시예 20

[0253] 참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 180 g(톨밥탄 양: 120 g), 선말트-S(말토스 일수화물, 산와 덴뎀 고교사) 25.8 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 데구사사) 54 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 18 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 60 g 및 정제수 11 g을 결합제액으로서 투입하여, 180초 습식 연합하였다. 공경 0.8 mm, 개구비 22.5%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 60 rpm의 스크류 속도로 6회 반복하여 압출하여, 길이 약 3 내지 5 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 30초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(선박식 송풍 건조기, 타바이 에스팩사)에서 2시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다. 건조 펠렛을 600 내지 1000 μ m의 크기로 체질하였다. 이 건조 펠렛에는 메타크릴산 공중합체 S가 19.2 중량%의 비율로 함유되어 있다.

[0254] 비교예 6

[0255] 참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 90 g(톨밥탄 양: 60 g), 선말트-S(말토스 일수화물, 산와 덴뎀 고교사) 12.9 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 18 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 30 g 및 정제수 6 g을 결합제액으로서 투입하여, 210초 습식 연합하였다. 공경 0.8 mm, 개구비 22.5%의 돛형 다이를 장착한 돛 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 60 rpm의 스크류 속도로 5회 반복하여 압출하여, 길이 약 1 내지 2 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 60초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-

200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다. 건조 펠렛을 600 내지 1000 μm의 크기로 체질하였다. 이 건조 펠렛에는 메타크릴산 공중합체 S는 함유되어 있지 않다.

- [0256] 용출 시험:
- [0257] 용출 시험 시스템 DT-610(니혼 분교사)을 이용하여 일본 약전 용출 시험 방법 제2법에 준하여 매트릭스 펠렛으로부터의 톨탑탄의 용출 시험을 행하였다. 사용한 시험액 1 및 시험액 2는 하기와 같다.
- [0258] 시험액 1: 일본 약전 제15권 용출 시험 제1액(pH 1.2)에 폴리소르베이트 80을 1 w/v%의 농도가 되도록 첨가한 용액 900 ml
- [0259] 시험액 2: 묽은 McIlvaine 완충액(pH 7.4)에 폴리소르베이트 80을 1 w/v%의 농도가 되도록 첨가한 용액 900 ml
- [0260] 패들의 회전 속도는 모두 50 rpm으로 하고, 측정 파장에 268 nm 및 350 nm의 두 파장을 이용하였다.
- [0261] 시험액 1을 이용하여 용출 시험을 행한 결과를 하기 표 24에 나타내었다. 표에 있어서의 수치는 3회 시험의 평균치이다.

표 24

샘플링 시간	비교예 6	실시에 18	실시에 19	실시에 20
0.5 시간	6.5%	6.1%	6.8%	6.9%
1 시간	11.8%	10.8%	11.9%	11.6%
2 시간	19.3%	17.3%	19.8%	18.7%

- [0262]
- [0263] pH 1.2의 산성 조건에서는 펠렛으로부터의 약제의 용출성에 전혀 차이가 없었고, 메타크릴산 중합체의 함유 비율의 차이를 확인할 수 없었다.
- [0264] 시험액 2를 이용하여 용출 시험을 행한 결과를 하기 표 25에 나타내었다. 표에 있어서의 수치는 3회 시험의 평균치이다.

표 25

샘플링 시간	비교예 6	실시에 18	실시에 19	실시에 20
0.5 시간	6.3%	9.8%	12.7%	31.9%
1 시간	11.5%	18.5%	30.1%	72.1%
2 시간	18.8%	30.2%	54.3%	97.6%

- [0265]
- [0266] 메타크릴산 중합체가 용해되는 pH 영역에서는 그의 함유량에 따라 용출이 가속화되었지만, 비교예 6은 산성 조건시와 완전히 동일한 용출성을 나타내었다.
- [0267] 실시예 21
- [0268] 페니토인(시그마 알드리치사(Sigma-Aldrich)) 100 g, 에리트리트 100M(에리트리트, 닛켄 가세이사) 60 g, 유드라지트 L100(메타크릴산 공중합체 L, 데구사사) 15 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 20 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 40 g 및 정제수 9.5 g을 결합제액으로서 투입하여, 150초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 둥형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스햇치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 10초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70℃로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스펙사)에서 2시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.
- [0269] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습

식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 26

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	24.9°C
1회 압출 후	26.8°C
2회 압출 후	27.1°C
3회 압출 후	27.0°C
1회 압출 전후의 온도차	Δ 1.9°C

[0270]

[0271] 실시예 22

[0272] 아스피린(아세틸살리실산, 와코 준야쿠 고교사(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)) 100 g, 락티톨 LC-1(락티톨, 닛켄 가세이사) 10 g, 유드라지트 L100D55(건조 메타크릴산 공중합체 LD, 데구사사) 40 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 20 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 40 g 및 정제수 9 g을 결합제액으로서 투입하여, 130초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 19.3%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 내지 3 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 30초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70°C로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스팩사)에서 2시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0273] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 1, 2 및 3회 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 27

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	25.0°C
1회 압출 후	32.6°C
2회 압출 후	34.6°C
3회 압출 후	34.6°C
1회 압출 전후의 온도차	Δ 7.6°C

[0274]

[0275] 실시예 23

[0276] 나프록센(시그마 알드리치사) 15 g, 트레할로스 P(트레할로스 이수화물, 하야시바라 생물화학 연구소) 30 g, 유드라지트 L100D55(건조 메타크릴산 공중합체 LD, 데구사사) 40 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 30 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀룰로스, 닛본 소다사) 20 g 및 정제수 4.5 g을 결합제액으로서 투입하여, 140초 습식 연합하였다. 공경 0.6 mm, 개구비 22.6%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 40 rpm의 스크류 속도로 3회 반복하여 압출하여, 길이 약 4 내지 5 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 30초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70°C로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스팩사)에서 2시간 건조하여, 건조 펠렛을 얻었다.

[0277] 비접촉형 근적외 온도계 IR-101(테크노라인사)을 이용하여, 습식 연합 후의 연합물의 온도 및 각 압출 후의 습식 연합물의 온도를 측정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

표 28

습식 연합물	측정 온도
습식 연합 후	25.0°C
1회 압출 후	34.5°C
2회 압출 후	35.9°C
3회 압출 후	36.4°C
1회 압출 전후의 온도차	Δ 9.5°C

[0278]

[0279]

실시예 24

[0280]

실시예 20에서 얻은 건조 펠렛(196 g)을 애드솔리더-101(이산화규소; 와이 케이 에프사) 0.8 g과 혼합하고, 생성된 펠렛 141 mg을 히프로멜로스 3호 캡슐에 충전시켰다. 캡슐은 톨밥탄 60 mg을 함유하였다.

[0281]

실시예 25

[0282]

참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 180 g(톨밥탄 양: 120 g), 선말트-S(말토스 일수화물, 산와 덴뎀 고교사) 25.8 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 데구사사) 30 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 18 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀론, 닛본 소다사) 60 g 및 정제수 3 g을 결합제액으로서 투입하여, 180초 습식 연합하였다. 공경 0.8 mm, 개구비 22.5%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 60 rpm의 스크류 속도로 4회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 60초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70°C로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스팩사)에서 4시간 건조하였다. 건조 펠렛을 체질하여 780 μm 크기의 펠렛을 제조하였다. 펠렛(179 g)을 애드솔리더-101(이산화규소; 와이 케이 에프사) 0.8 g과 혼합하고, 생성된 펠렛 129 mg을 히프로멜로스 3호 캡슐에 충전시켰다. 캡슐은 톨밥탄 60 mg을 함유하였다.

[0283]

실시예 26

[0284]

참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 180 g(톨밥탄 양: 120 g), 선말트-S(말토스 일수화물, 산와 덴뎀 고교사) 25.8 g, 유드라지트 S100(메타크릴산 공중합체 S, 데구사사) 54 g 및 세올러스 PH-301(결정 셀룰로스, 아사히 가세이 케미컬즈사) 30 g을 스피드 혼련기 NSK-150(혼합 조립기, 오카다 세이코사)에 투입하였다. 이어서, 5 w/v% HPC-L 수용액(히드록시프로필셀론, 닛본 소다사) 60 g 및 정제수 16 g을 결합제액으로서 투입하여, 180초 습식 연합하였다. 공경 0.8 mm, 개구비 22.5%의 돔형 다이를 장착한 돔 그랜 DG-L1(압출기, 후지 파우달사)에 이 연합물을 서서히 투입하였다. 60 rpm의 스크류 속도로 4회 반복하여 압출하여, 길이 약 2 cm의 소면상 압출물을 얻었다. 3 mm 간격으로 피치가 새겨져 있는 크로스헷치 플레이트를 장착한 마루메라이저 QJ-400(구형 정립기, 후지 파우달사)을 사용하여, 약 1000 rpm의 회전 속도로 압출물을 60초간 처리하여, 습윤 펠렛을 얻었다. 이 습윤 펠렛을 70°C로 설정한 SPHH-200(트레이 오븐, 타바이 에스팩사)에서 4시간 건조하였다. 건조 펠렛을 체질하여 780 μm 크기의 펠렛을 제조하였다. 펠렛(217 g)을 애드솔리더-101(이산화규소; 와이 케이 에프사) 0.9 g과 혼합하고, 생성된 펠렛 147 mg을 히프로멜로스 3호 캡슐에 충전시켰다. 캡슐은 톨밥탄 60 mg을 함유하였다.

[0285]

용출 시험 방법

[0286]

용출 시험 시스템 NTR-6200A(도야마 산교사(Toyama Sangyo Co., Ltd.))를 이용하여 일본 약전 용출 시험 방법 제2법(패들법)에 준하여 실시예 24, 25 및 26에서 얻어진 캡슐로부터의 톨밥탄 용출 시험을 행하였다. 하기 시험액을 사용하였다.

[0287]

시험액: 일본 약전 제15권 용출 시험 제2액(pH 6.8)에 폴리소르베이트 80을 1 w/v%의 농도가 되도록 첨가한 용액 900 ml

[0288]

측정 파장: λ1, 268 nm; λ2, 350 nm

- [0289] 패들 회전 속도: 100 rpm
- [0290] 샘플 수: n=6
- [0291] 샘플링 시간: 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 및 12시간
- [0292] 50% 용출 시간(T₅₀)의 계산
- [0293] 툴밥탄 50%가 용출되는 데 필요한 시간을 도 1로부터 추산하였다.

표 29

[0294]

실시에 24, 25 및 26의 50% 용출 시간(T ₅₀)			
	실시에 24	실시에 25	실시에 26
T ₅₀	3.72시간	4.28시간	7.03시간

[0295] 경구 투여 시험

[0296] 본 발명의 의약 고형 제제의 서방 효과를 확인하기 위해, 건강한 인간 대상체에 대해 경구 투여 시험을 수행하였다. 18명의 건강한 남성 및 여성(18 내지 45세)을 무작위로 각각 6명으로 구성된 A 그룹, B 그룹 및 C 그룹으로 나누었다. 하기 스케줄에 따라 3개 그룹 및 4 단계의 불완전 교차 시험을 수행하였다.

표 30

[0297]

경구 투여 시험의 투여 스케줄				
그룹	제1 단계	제2 단계	제3 단계	제4 단계
A	속방형 정제, 금식 상태에서 투여, 1일 2회	실시에 24, 금식 상태에서 투여, 1일 1회	실시에 25, 금식 상태에서 투여, 1일 1회	실시에 25, 금식 후 투여, 1일 1회
B	속방형 정제, 금식 상태에서 투여, 1일 2회	실시에 26, 금식 상태에서 투여, 1일 1회	실시에 24, 금식 상태에서 투여, 1일 1회	실시에 24, 금식 후 투여, 1일 1회
C	속방형 정제, 금식 상태에서 투여, 1일 2회	실시에 25, 금식 상태에서 투여, 1일 1회	실시에 26, 금식 상태에서 투여, 1일 1회	실시에 26, 금식 후 투여, 1일 1회

[0298] 제1 단계에서는, 속방형 정제를 1일 2회 금식 상태에서 모든 그룹에게 투여하였다. 함께 총 45 mg의 툴밥탄을 함유하는 2개의 정제(하나는 30 mg 정제, 하나는 15 mg 정제)를 매일 아침 금식 상태에서 경구 투여하고; 이어서, 8시간 후 15 mg 정제를 경구 투여하였다. 1일 툴밥탄 투여량은 60 mg이었다. 제2 단계에서는, 실시에 24, 25 및 26에서 얻은 상이한 캡슐을 금식 상태에서 각각의 그룹에게 경구 투여하였다. 제3 단계에서는, 제2 단계에서 투여한 것들과 상이한 실시에 24, 25 및 26의 캡슐을 금식 상태에서 모든 그룹에게 경구 투여하였다. 제4 단계에서는, 제3 단계에서 투여한 것들과 동일한 실시에 24, 25 및 26의 캡슐을 금식 후 경구 투여하였다. 식사는 미국 FDA로부터의 지침서(비특허문헌 2)에 따라 정해진 고지방 식품이었다. 실시에 24, 25 및 26의 캡슐을 각각의 금식 후 30분 내에 경구 투여하였다. 금식 조건 하에 속방형 정제 및 실시에 24, 25 및 26의 캡슐을 투여한 경우의 수는 각각 18 및 12였고, 금식 후 실시에 24, 25 및 26의 캡슐을 투여한 경우의 수는 6이었다. 속방형 제제의 조성은 하기와 같았다.

[0299] 비특허문헌 2: [Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies., U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, and Center for Drug Evaluation and Research (CDER), December 2002].

[0300] 비교예 7: 30 mg 정제(속방형 정제)

[0301] 참고예 1에서 제조한 비정질 툴밥탄 112.5 g(툴밥탄 양: 75 g), 락토스 일수화물 185 g, 옥수수 전분 50 g 및

결정 셀룰로스 50 g을 유동층 조립 건조기(멀티플렉스 MP-01; 파우렉스사)에 투입하였다. 히드록시프로폭실기 함량이 53 내지 78 중량%인 5 w/v% 히드록시프로필셀룰로스 수용액 200 g을 사용하여 유동층 조립 및 건조를 수행하여 조립 물질을 얻었다. 조립 물질을 LH-11(저치환도 히드록시프로필셀룰로스) 22.5 g 및 스테아르산마그네슘 5 g과 혼합하여 정제용 과립을 수득하였다. 회전 정제 압축 기계(12HUK-AWC; 기꾸스이 세이사꾸쇼사(Kikusui Seisakusho Ltd.))를 사용하여 900 kg의 정제 압축 압력 및 40 rpm의 회전 속도로 과립을 약 174 mg의 중량 및 8 mm의 직경을 갖는, 톨밥탄 30 mg을 함유하는 평면형 정제로 압축하였다.

[0302] 비교예 8: 15 mg 정제(속방형 정제)

[0303] 참고예 1에서 제조한 비정질 톨밥탄 56.3 g(톨밥탄 양: 37.6 g), 락토스 일수화물 256.3 g, 옥수수 전분 50 g 및 결정 셀룰로스 50 g을 유동층 조립 건조기(멀티플렉스 MP-01; 파우렉스사)에 투입하였다. 히드록시프로폭실기 함량이 53 내지 78 중량%인 5 w/v% 히드록시프로필셀룰로스 수용액 200 g을 사용하여 유동층 조립 및 건조를 수행하여 조립 물질을 얻었다. 조립 물질을 LH-11(저치환도 히드록시프로필셀룰로스) 22.5 g 및 스테아르산마그네슘 5 g과 혼합하여 정제용 과립을 수득하였다. 회전 정제 압축 기계(12HUK-AWC; 기꾸스이 세이사꾸쇼사)를 사용하여 1000 kg의 정제 압축 압력 및 50 rpm의 회전 속도로 과립을 약 180 mg의 중량 및 8 mm의 직경을 갖는, 톨밥탄 15 mg을 함유하는 평면형 정제로 압축하였다.

[0304] 평가

[0305] 혈액 샘플을 주기적으로 수집하고, 혈장 내 톨밥탄 농도를 측정하였다. 윈논린(WinNonlin) 소프트웨어(버전 4.0; 파르사이트사(Pharsight Corporation)) 및 PSAG-CP 소프트웨어(아스메디카사(Asmedica Co.))를 사용하여 약동학 파라미터를 계산하였다.

[0306] 도 2는 금식 조건 하에 투여 후 톨밥탄 혈장 농도를 나타낸 것이다. 도 3은 급식 후 투여 후 톨밥탄 혈장 농도를 나타낸 것이다.

표 31

<경구 투여 시험에서 각각의 투여 체제의 PK 파라미터>

PK 파라미터	속방형 정제 45mg+ 15mg	실시에 24, 60mg	실시에 25, 60mg	실시에 26, 60mg
금식 상태에서 투여 (속방형 정제, n=18; 실시에 24 내지 26, n=12)				
C _{max} (ng/mL)	414 ± 96.3	375 ± 168	385 ± 175	441 ± 168
AUC _∞ (ng·h/mL)	4,840 ± 1,520	5,660 ± 1,730	6,300 ± 2,510	5,950 ± 1,990
t _{1/2} (h)	7.6 ± 1.9	9.2 ± 1.9	10.1 ± 3.0	10.2 ± 3.1
C _{24hr} (ng/mL)	49.5 ± 26.5	88.1 ± 41.0	102.8 ± 38.6	113.3 ± 90.4
MRT _t (h)		15.91 ± 3.64	15.84 ± 1.75	15.22 ± 2.60
급식 후 투여 (n=6)				
C _{max} (ng/mL)		505 ± 80.8	507 ± 185	588 ± 102
AUC _∞ (ng·h/mL)		5,300 ± 1,580	6,349 ± 2,870	7,710 ± 2,430
t _{1/2} (h)		7.7 ± 1.4	7.5 ± 3.1	8.0 ± 1.8
C _{24hr} (ng/mL)		63.9 ± 34.9	90.3 ± 40.7	164.6 ± 83.9
MRT _t (h)		12.61 ± 1.90	13.91 ± 1.23	15.65 ± 2.82

[0307]

[0308] 도 4는 실시에 24 내지 26의 평균 체류 시간(MRT)와 50% 용출 시간(T₅₀) 사이의 관계를 도식적으로 나타낸 것이다. 레벨 B는 미국 FDA로부터의 지침서(비특허문헌 3)에 따른 MRT와 T₅₀의 양호한 관계를 나타낸다.

[0309] 비특허문헌 3: [Guidance for Industry Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and

Application of In Vitro/In Vivo Correlations, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, and Center for Drug Evaluation and Research (CDER), September 1997].

[0310] 장기간 보관 샘플에서의 색조 변화

[0311] 시험 절차

[0312] 실시예 13, 14, 15 및 16의 펠렛을 폴리에틸렌 백 내에 밀봉하여 1년 이상 실온에서 보관하였다. 이 조건에서 온도 및 습도는 조절되지 않았다. 보관 전후의 색조 변화를 육안으로 검사하였다. 추가로, 펠렛의 경도를 손으로 검사하였다.

[0313]

샘플	당/당 알콜	색조	펠렛 경도
실시예 13	말토스 일수화물	변화 없음	변화 없음
실시예 14	에리트리톨	변화 없음	변화 없음
실시예 15	락티톨 일수화물	변화 없음	변화 없음
실시예 16	트레할로스 이수화물	변화 없음	변화 없음

[0314] 실시예 13 내지 16의 과립의 색조 또는 경도는 변화가 없었다.

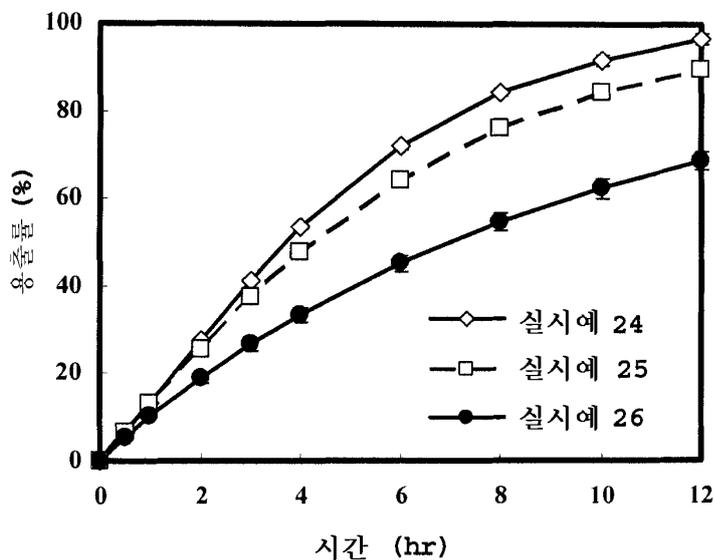
산업상 이용가능성

[0315] 본 발명의 의약 고형 제제는 의약 분야에서 다양한 용도를 제공한다. 특히, 본 발명의 고형 제제는, 가소제를 사용하지 않더라도, 제제를 제조할 때 연합물에 우수한 소성을 제공할 수 있다. 추가로, 가소제를 배합하는 경우에 생기는 문제점을 해결할 수 있어, 매우 유용하다. 또한, 본 발명의 제제는 경구용 서방형 의약 고형 제제로서 이용 가치가 높다.

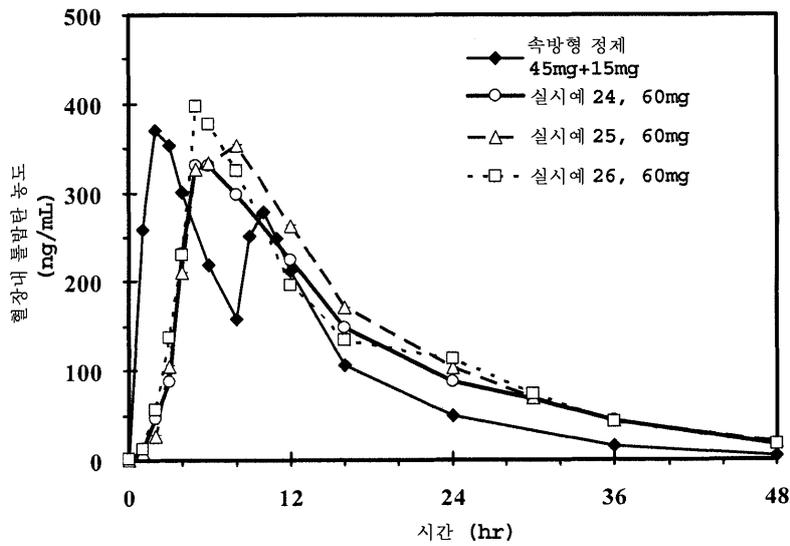
[0316]

도면

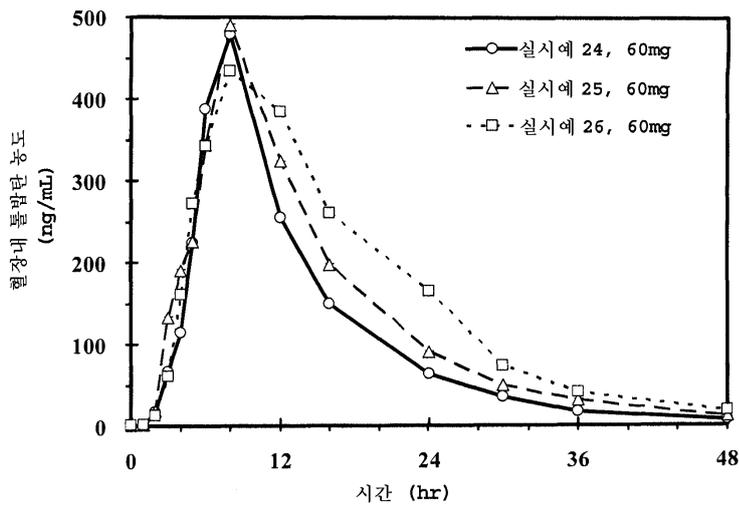
도면1



도면2



도면3



도면4

