

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. ⁷ A61K 9/50	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2005년07월25일 10-0502938 2005년07월13일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7005544	(65) 공개번호	10-2001-0032329
(22) 출원일자 번역문 제출일자	2000년05월20일 2000년05월20일	(43) 공개일자	2001년04월16일
(86) 국제출원번호 국제출원일자	PCT/IB1998/001911 1998년11월19일	(87) 국제공개번호 국제공개일자	WO 1999/26608 1999년06월03일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로, 인도네시아, 시에라리온, 크로아티아,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 97/14631 1997년11월21일 프랑스(FR)

(73) 특허권자 에띠빠흙
프랑스 78550 후당 뤼 썽-마띠으 21

(72) 발명자 드브레제아스,빠트리스
프랑스,F-75007파리,뤼데생트베레,30

르뒤쥘,제라드
프랑스,F-45330말르쉐르베,라브로쓰,라그랑쥬

우리,빠스칼
프랑스,F-75005파리,블르바르생트제르맹,47

쉬폴리,빠스칼
프랑스,F-27400몽도레,뤼뒤8메1945,11

(74) 대리인 한양특허법인

심사관 : 신영신

(54) 구상체의 제제 공정 및 약제 조성물

요약

본 발명은 티아가빈을 제외한 한 가지 이상의 유효 성분을 포함하는 구상체 형의 신약 제제에 관한 것이다. 더욱 상세히는, 그러한 구상체 제제 방법과 상기 구상체를 포함하는 다수 미립자의 약제 성분에 관한 것이다. 상기 약제 성분은 그것이 포함하고 있는 구상체를 방출하도록 만들어지고, 부가적인 압축 단계를 따르는 유효 성분의 방출 프로파일의 변경이 없는 특징을 지닌다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

본 발명은 티아가빈(tiagabine)을 제외한 한 가지 이상의 유효 성분을 포함하는 구상체라는 신약에 관한 것이다.

본 발명은 또한 그러한 구상체의 제제 공정 및 이 구상체를 포함하는 다수 미립자의 약제 제제를 포함한다. 이 약제 제제는 그들이 포함하고 있는 구상체의 공급을 목적으로 하고, 구상체에 포함된 유효 성분들의 방출 프로파일에 역효과를 미치지 않는 것을 특징으로 한다.

배경기술

구상체라는 용어는 크기가 0.25 ~ 3 mm, 바람직하게는 0.5 ~ 1 mm인 나선형의 단위를 언급하는 것이다.

미국 특허 제4, 684, 516호는 수 시간 지나서 제어된 비율로 유효 성분을 장에 방출할 수 있는 코팅된 과립과 2 ~ 15 중량%의 바인더와 윤활제를 포함하는 수용성 매질에서 신속히 분해되는 경구 투여의 정제를 개시하고 있다.

미국 특허 4, 684, 516호는 상이한 물질들에 한 층의 유효 성분을 넣어 생산된 과립으로, 스테아르산, 카나우바(carnauba) 왁스, 활석(talc)의 혼합물을 포함하는 제1막과 정제에 응집력을 제공하는 전분, 셀룰로오스 또는 알긴산 같은 이화제를 구성하는 제2막으로 코팅되어 있는 특이 과립을 개시하고 있다.

유럽 특허 제468, 436호는 유효 성분과 두 가지 분말의 혼합(소수성과 수용성)에 의해 생산된 연장된 방출 정제를 개시하고 있다. 소수성 분말은 스테아르산, 글리세롤과 수소화된 피마자유의 혼합물을 녹이고 스프레이하여 생산된다. 수용성 분말은 락토오스와 혼합된 셀룰로오스이다.

유럽 특허 제548, 356호는 단결정 또는 미세 과립 형태의 유효 물질을 포함하고, 신속하게 분해되는 다수 미립자의 정제를 개시하고 있다.

이 정제는 카르복시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤라이드형의 한 가지 이상의 이화제, 전분형태와 텍스트로오스 같은 직접 압축 당의 한 가지 이상의 팽창제로 구성된 부형제(excipient)의 혼합물의 전 과립화로 생산된다. 그 미세과립 및 단결정은 정제화되기 전에 부형제의 혼합물로 건조 혼합된다.

일반적으로 셀룰로오스 유도체 같은 비정제형 과립을 코팅하는데 사용된 부형제는 압축 동안 과립에 가해진 기계적 강도를 흡수할 수 없다 (International Journal of Pharmaceutics, No. 143, 13-23, 1996).

코팅된 과립의 압축은 막 성질의 부분적 또는 전체적 손실을 초래하는 틈처럼 보이는 것 또는 균열에 의해 코팅 막의 구조를 변화시키기 때문에 정밀한 작업이다.

과립의 균열은 함유하고 있는 유효 성분의 방출 프로파일을 불가역적으로 변화시킨다.

압축 후에 과립을 코팅하는 막의 특성을 유지하기 위해, 종래 기술의 과립은 압축에 연관된 물리적 강도를 흡수하고(바인더, binders), 액체매질, 예를 들어, 수용액 또는 소화액에서 정제를 이화(이화제)하는 역할을 하는 보조 물질로 희석된다.

종래 기술의 정제 제제는 과립의 표면 균열을 피하기 위해 압축되는 동안 과립에 첨가되는 보조 물질을 사용한다.

본 발명의 목적은 티아가빈을 제외한 한 가지 이상의 유효 성분을 포함하는 구상체에 관한 것으로, 이는 보조 물질을 상당한 양을 첨가하지 않고, 즉 5 중량% 미만으로 첨가하여, 바람직하게는 1 중량% 미만으로 첨가하여 직접 압축될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도면은 특정의 유효 성분, 이소소르비드모노니트레이트의 시험관내 용해성의 질량%로, 커브 1은 비압축된 구상체, 커브 2는 구상체 정제를 나타낸다.

실시에

본 발명은 티아가빈을 제외한 한 가지 이상의 유효 성분을 포함하는 구상체에 관한 것으로,

- 코어 및/또는 상기 코어를 코팅하는 층은, 약 20°C에서 반고체 상태의 페스티(pasty)인 적어도 한 가지의 열가소성 부형제를 포함하고 이는 약 25 ~ 100°C의 녹는점을 갖고,

- 중합체 재료로 구성된 유연하고 변형 가능한 막으로 코팅되어 있고, 특별히 막의 유리 변이 온도는 약 30°C 이하로 맛의 보호 및 마스킹 또는 유효 성분을 수정, 제어 방출하게 한다.

코어는 특별히, 수크로오스와 전분 또는 미정질 셀룰로오스의 혼합물로 구성된다.

본 발명의 내용에서, 열가소성 부형제는 25 ~ 100°C 사이의 녹는점을 갖는 화합물이고, 약 20°C의 온도에서 반고체 상태의 페스티를 특징으로 한다.

열가소성 부형제의 역할은, 특별히, 압축 단계 동안, 구상체가 유연하게 변형 가능하게 하고, 표면에 틈이 생기거나 찢어지지 않도록 주어진 강도를 흡수하게 한다.

부형제는 바람직하게는 부분 수소화된 오일, 밀랍, 카나우바 왁스, 파라핀 왁스, 실리콘 왁스, 탄소수 C₁₂ ~ C₁₈의 지방 알코올과 지방산, 고체, 반합성 글리세리드, 글리세롤모노에스테르, 글리세롤디에스테르, 글리세롤트리에스테르, 폴리옥시에틸렌글리콜과 글리코실레이트 폴리옥시에틸렌디드 글리세리드, 그리고 그것들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

적어도 한 가지의 열가소성 부형제를 포함하는 층은 유연하고 변형 가능한 막으로 코팅되어 있고, 막은 중합체 재료를 포함하고, 유리 변이 온도는 약 30°C 이하, 바람직하게는 약 20°C 이하이다.

중합체 막은 한 가지의 중합체 또는 적어도 한 가지의 중합체와 가소제의 혼합물인 중합체 재료를 포함한다.

중합체 막은, 경우에 따라, 환경(빛에 의한 이화, 주위의 습기)으로부터 유효 성분을 보호하고, 유효 성분의 맛을 숨기고, 또는 그것의 방출(연장된, 지연된 및 계획된 방출)을 수정하는 역할을 할 수 있다.

중합체는 바람직하게는 아크릴, 비닐 또는 셀룰로오스 중합체 및 공중합체이다.

가소제라는 용어는 중합체의 유리 변이 온도를 낮추는 물질을 말하는 것이다.

가소제는 바람직하게는 트리에틸시트레이트, 아세틸트리에틸시트레이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸트리부틸시트레이트, 트리아세틴, 디에틸프탈레이트, 폴리에틸렌글리콜, 폴리소르베이트, 모노아세틸레이트글리세리드와 디아세틸레이트글리세리드, 및 그것의 혼합물이다.

중합체 막의 기계적 성질은, 특별히 신장률과 파괴 강도에서, 중합체 및/또는 가소제의 선택 기준으로 제공될 수 있다. 이런 기계적 성질은 DIN53 455와 ISO/RI 184 기준에 기술된 방법에 의해 결정될 수 있다.

본 발명의 내용에서, 약 50% 보다 큰 신장률을 갖는 중합체 또는 중합체/가소제가 압축될 구상체를 코팅하기 위해 바람직하게 선택된다.

예컨대, 수용성의 30% 분산제 형태에서, 아크릴과 메타크릴산에스테르의 중성의 공중합체인 Rohm사의 Eudragit NE30D은 600%의 신장률과 8 N/mm²의 파괴 강도를 갖고 있어 특별히 유연하고 변화 가능하게 만든다.

본 발명의 제1 변형은, 유효성분이 코어의 벌크(bulk)에 분산되는 것이다.

제2 변형은, 유효 성분이 적어도 한 가지의 열가소성 부형제를 포함하는 층에 분산되는 것이다.

제3 변형은, 유효 성분을 코어의 표면에 도포하고 적어도 한 가지의 열가소성 부형제를 포함하는 층으로 코팅된다.

유효 성분은 상기 4 가지의 변형 중 어느 한 가지와 항산화제 및/또는 보호막으로 코팅하는 것을 결합하여 보호될 수 있다.

마지막으로, 제4와 마지막 변형은, 유효 성분을 코어의 벌크와 적어도 한 가지의 열가소성 부형제를 포함하는 층에 분산하는 것이다.

본 발명의 구상체는 바람직하게는 물-분산성 외층으로 코팅될 수 있다.

외층은 압축 단계 동안 응집력으로 상기 구상체를 제공하고 생산된 정제를 수용성 매질에서 이화한다.

물-분산성 외층은 바람직하게는 아크릴, 비닐 및 셀룰로오스 중합체로 구성된다.

본 발명의 목적은 또한 상기 기술된 구상체의 제제 공정이다.

코어는 교정된 수크로오스 겔정을 터보믹서에서 어셈블리 및 익스트루전-스페로니제이션(extrusion-spheronization)에 의해 제제될 수 있다.

코어가 익스트루전-스페로니제이션에 의해 제제될 때 티아가빈은 익스트루티드-스페로나이즈드 벌크로 혼합될 수 있다.

본 발명의 제제 공정은, 적어도 한 가지의 열가소성 부형제를 포함하는 층, 중합체 재료를 포함하는 막, 그리고 부가적인 외부 보호층이 그라놀레이팅 터보믹서(granulating turbomixer), 퍼포레이티드 터보믹서(perforated turbomixer), 유동 공기층 장치(fluidized-air bed) 및 다른 적당한 장치에서 스프레이에 의해 코어에 연속적으로 접촉되는 것이다.

본 발명의 공정은 물-분산성 또는 다른 외층을 포함하는 구상체를 제제하는지의 여부에 따라 2 및 3 단계로 구성된다.

물-분산성 외층을 포함하는 구상체는 특별히 정제를 제제하는데 적당하다.

어셈블리 단계로 알려진 제1단계는, 코어에 열가소성 부형제를 접촉시키는 것이다. 어셈블리 제제는 경우에 따라, 수용성 또는 유기 매질에서 고체 분산체의 형태, 용액의 형태, 유제 및 용해된 상태일 수 있다.

유효 성분이 적어도 한 가지의 열가소성 부형제를 포함하는 층의 벌크에서 분산될 때, 유효 성분은 어셈블리 제제에 섞인다.

본 발명의 공정의 또 다른 변형에서, 유효 성분은 어셈블리 제제로 미리 습해진 중성의 코어에 흩뿌려서 결합될 수 있다.

본 발명의 공정의 제2단계는 유효 성분을 보호, 맛을 마스킹 및 유효 성분의 수정된 방출을 하는 중합체 막을 접촉시키는 것이다. 중합체 코팅 제제는 용액 또는 수용성 및 유기 매질의 형태일 수 있다.

본 발명 공정의 제3의 부가적 단계는 코팅 제제를 스프레이 하여 보호성의 외층을 접촉시키는 것으로 용액 또는 수용성 및 유기 매질의 형태일 수 있다.

바람직하게는 활석 같은 항점착제, 폴리에틸렌글리콜 같은 가소제, 그리고 dl- α -토코페롤 같은 항산화제를 코팅과 어셈블리 제제에 추가한다.

바람직하게는 이들이 정제될 때, 수용성 매질에서 구상체의 방출을 가속하기 위해 보호성 외층에 이화제를 추가한다.

이화제는, 예컨대, 교차된 카르복시메틸셀룰로오스, 교차된 폴리비닐피롤리돈 및 나트륨카르복시메틸전분이다.

본 발명의 목적은 또한 상기 구상체를 포함하는 다수 미립자 약제 제제로 이는 본 발명의 공정에 의해 생산된다.

본 발명의 다수의 미립자 약제 제제는 바람직하게는 상기 구상체로 충전된 젤라틴 캡슐 및 상기 구상체의 정제 형태이다.

상기 정제는 바람직하게는 보조 물질의 부수적인 추가 없이 제제된다. 활석 같은 윤활제의 5 중량%까지는 압축 전에 구상체에 첨가될 수 있다.

상기 정제는 바람직하게는 아크릴, 비닐 및 셀룰로오스 중합체로 구성된 물분산성 층 및 물-분산성 열가소성 부형제 또는 수용성 매질에 용해될 수 있는 다른 부형제에 의해 보호된다.

상기 층은 구상체 사이의 응집력을 강하게 하는 역할을 하고, 이것에 의해 정제의 경도가 강해지고, 정제가 용액에서 이화되게 한다.

본 발명의 정제는 용액에서 분산되어 독립적인 구상체를 생산하기 때문에 정제와 그것을 구성하는 구상체의 방출 프로파일은 실제로 동일하다.

이런 이유로, 본 발명의 정제는 압축의 상태에서, 그들이 포함하는 유효 성분의 방출 프로파일에 역 효과를 미치지 않고 구상체를 송달한다.

본 발명의 정제는 본 발명의 구상체 단독으로 구성되거나 구상체의 혼합물 및 유효 성분을 갖지 않으나 본 발명에 일치하는 플라스보(placebo) 구상체를 포함할 수 있다.

압축 단계 동안 구상체에 가해진 강도는 5 kN ~ 50 kN의 범위이고, 바람직하게는 5 kN ~ 15 kN 이다.

정제의 경도는 바람직하게는 10 N ~ 100 N 이고, 더욱 바람직하게는 10 N ~ 50 N 이다.

37°C의 수용성 매질에서 정제의 이화 시간은 60 min 이하이다.

본 발명의 정제는 바람직하게는 0.1 g ~ 1 g 사이의 질량을 갖는다.

정제는 형태에 있어 둥글고, 타원형 및 장방형일 수 있고, 편평 및 오목한 면을 가질 수 있고 쪼개지는 홈 및 막대를 가질 수 있다.

본 발명의 정제는 최종적으로 보호 및 색 코팅 작용이 일어난다.

본 발명은 한 개의 도면과 다음에 따르는 실시예로 더 상세히 기술될 것이고 이는 본 발명을 제한하지 않는다.

(실시예 1)

어셈블리 단계

- 유효 성분과 히드록시프로필메틸셀룰로오스(Pharmacoat 603; Shin Etsu사)를 포함하는 수용성 어셈블리 용액을 준비한다.

- Pharmacoat 603 과 유효 성분으로 구성된 외피를 얻기 위해 퍼포레이티드 터보믹서에서 Neutres 26(NP Pharm사)의 표면에 상기 기술된 용액을 스프레이 한다.

- 이렇게 해서 생산된 필러(filler)를 종래의 터보믹서로 이동시켜서 약 50°C의 온도로 가열한다.

- 훌뿌림에 의해 분무된 Precirol(Gattefosse사)을 가열 회전된 필러에 가한다. Precirol은 열가소성 화합물로 50°C로 유지된 필러에 접한 면 위에 연화와 스프레딩에 의해 코어 주위에 균일한 막을 형성한다.

- 코어 사이의 접촉을 줄이기 위해 Precirol에 활석이 추가될 수 있다.

코팅 단계

- 상기 필러는 두 가지로 분리된다. 단지 한 부분이 코팅된다:

- 아크릴 중합체, Eudragit RS30D(Rohm사), 그리고 가소제, Myvacet 9.45 (Eastman Kodak사)으로 구성된 수용액을 제제한다.

- 퍼포레이티드 터보믹서에서 어셈블드 코어에 코팅액을 스프레이 한다.

- 이렇게 생산된 필러를 건조한다.

혼합 단계

- 코팅된 부분과 어셈블된 부분을 27/73의 질량 비율로 혼합한다. 두 가지 배치(batches)의 성분과 혼합물의 상세함이 하기에 설명되어 있다.

성분	어셈블된 코어(g)	코팅된 코어(g)	혼합물(g)	혼합물(%)
Neutres 26	25.4	59.2	84.6	56.1
이소소르비드	5.9	13.8	19.7	13.1
모노니트레이트 (유효 성분)				
Pharmacoat 603	1.0	2.2	3.2	2.1
Precirol	6.5	15.1	21.6	14.3
활석	1.3	3.0	4.3	2.9
Eudragit RS30D	-	14.4	14.4	9.6
Myvacet 9.45	-	2.9	2.9	1.9
합	40.1	110.6	150.7	100.0

압축 단계

구상체 혼합물은 Frogeras OA 변환 프레스에서 압축된다.

시험관내의 용해 결과:

시험관내 용해 시험은 약전(USP XXIII, <711> machine 2)에서 기술된 방법에 따라 정제로 수행되었다.

조건:

- 베인(vane) 장치를 회전
- 매질: pH 6.0, 500 ml, 37°C

유효 성분은 자외선 분광 광도계에 의해 분석되었다.

하기의 표는 시간을 함수로 하여 압축 전과 후에 구상체에 의해 방출된 유효 성분의 비율을 나타낸다.

시간(h)	스패로이드 방출된 이소소르비드 모노니트레이트의 질량 비율(%)	분산성 정제 방출된 이소소르비드 모노니트레이트의 질량 비율(%)
0	0	0
1	28.2	34.8
4	62.2	63.2
8	86.4	80.9

도면에 주어진 결과는 압축 전과 후에 유효 성분의 용해 프로파일에 차이가 없음을 나타낸다.

(실시예2)

어셈블리 단계

어셈블리 현탁액의 제제

비율에 따른 부형제의 질량을 하기에 나타낸다.

재료	양(g)	퍼센트
코데인(Codeine)	100.0	건조 추출물의 52.1%
Novata AB 왁스	38.0	건조 추출물의 19.8%
PEG-6000	13.0	건조 추출물의 6.8%
폴리소르베이트 80	6.0	건조 추출물의 3.1%
dl- α -토코페롤	10.0	건조 추출물의 5.2%
활석	25.0	건조 추출물의 13.0%
정제된 물	233.0	용매의 100%

건조 추출물 함량: 45.2%

- 37°C로 정제된 물을 가열
- PEG-6000(Empakol-ICI사)을 추가하여 균질의 용액이 얻어질 때까지 녹이고,
- 37°C로 Novata AB 왁스(Henkel사)를 가열하고,
- 폴리소르베이트 80 왁스(ICI사)와 dl- α -토코페롤(Roche사)을 추가하고,
- 오일-인-워터 형태의 유액을 얻기 위해 수용액과 오일 용액을 37°C에서 Heidolph-형 스티러(stirrer)를 사용하여 혼합하고,
- 약 25°C로 온도를 낮추기 위해 냉각시키고,
- 유효 성분을 추가하고,
- Ultra-Turrax 형 터보믹서를 사용하여 현탁액을 갈고,
- 마지막으로, 활석을 추가하고 어셈블리 작용 동안 현탁액을 스티어링한다.

Neutre 코어 상에 어셈블리

- 크기 30 Neutre(NP-Pharm사) 550 g을 그라놀레이팅 터보믹서, 퍼포레이티드 터보믹서 및 유동 공기층 장치에 놓고,
- 상기 기술된 현탁액의 연속적인 스프레이로 어셈블리하고,
- 그 작용이 일어나는 동안 온도를 20 ~ 23 °C로 유지하고,
- 생산된 미세 과립을 거른다.

최종 식:

재료	퍼센트
Neutre 30	74.1%
코데인	13.5%
Novata AB 왁스	5.1%
PEG-6000	1.8%
폴리소르베이트 80	0.8%
dl- α -토코페롤	1.3%
활석	3.4%
이론적 코데인 함량	135 mg/g

코팅 단계

1. 지속된 방출 코팅 현탁액의 제제

- 지시된 비율에서 다음 코팅 부형제의 무게를 잰다.

재료	양(g)	퍼센트
Eudragit NE 30D	40.0g	건조 추출물의 80.0%
PEG-6000	10.0g	건조 추출물의 20.0%
정제된 물	158.0g	용매의 100%

건조 추출물의 함량: 24.0%

- 정제된 물을 스테링 용기에 넣고,
- 균질의 용액이 될 때까지 PEG-6000을 용해시키고,
- 균질의 현탁액이 될 때까지 Eudragit NE 30D(Rohm사)을 천천히 넣어 스테링하고,
- 코팅 단계동안 스테링을 유지한다.

어셈블된 구상체의 코팅

- 실시예 1에서 생산된 미세 과립을 퍼포레이티드 터보믹서 또는 유동 공기층 장치에 놓는다.
- 구상체의 층을 25°C 이하로 유지하면서 상기 기술된 현탁액의 연속적인 스프레이에 의해 어셈블드 구상체를 코팅하고,
- 건조시키고, 생산된 것을 거른다.

2. 보호성 코팅 현탁액의 준비

- 지시된 비율로 다음의 코팅 부형제의 무게를 잰다.

재료	양(g)	퍼센트
Opadry OYB	95.0	건조 추출물의 95.0%
PEG-6000	5.0	건조 추출물의 5.0%
정제된 물	1000	용매의 100%

건조 추출물의 함량: 10.0%

- 정제된 물을 스테링 용기에 넣고,
- 균질의 용액이 될 때까지 PEG-6000을 용해시키고,
- 균질의 현탁액이 될 때까지 Opadry OYB(Colorcon사)을 천천히 넣으면서 스테링하고,
- 코팅 단계 동안 스테링을 유지한다.

지속된 방출 구상체의 코팅

- 상기 생산된 구상체를 퍼포레이티드 터보믹서 또는 유동 공기층 장치에 놓고,
- 25°C 이하로 구상체의 층을 유지하면서 상기 용액의 연속적인 스프레이에 의해 지속된 방출 구상체를 코팅하고,
- 코팅 말기에 30°C/35°C에서 건조하고 그것을 거른다.

연장된 방출 코팅의 35% w/w와 보호성 코팅의 5% w/w에 대응하는 최종 식:

재료	퍼센트
Neutre 30	44.9%
코데인	8.2%
Novata AB 왁스	3.1%
PEG-6000	8.3%
폴리소르베이트 80	0.5%
dl- α -토코페롤	0.8%
활석	2.1%
Opadry OYB	4.1%
Eudragit NE 30D	28.0%
이론적 코데인 함량	82 mg/g

구상체는 Pette P1200형 회전 장치된 기계에서 압축된다. 가해진 압축력은 10 kN ~ 30 kN 이다.

10 유닛(units)로 측정된 정제의 특성:

조제	평균 무게	크기 I×L×h	경도	파쇄성	이화
29.93 mg/g	365 mg	12.5×7.5×4.8	20 N	<0.1%	45 분

시험관내 용해의 결과:

조건:

- USP XXIII 기준, <711> machine 2와 일치하는 베인 용해 기계,
- 매질: 정제된 물 900 ml이 37°C에서 100 회전/분으로 스팀링된다.

유효 성분을 HPLC로 285 nm의 파장에서 분석된다.

하기의 표는 시간의 함수로 압축 전과 후에 구상체에 의해 방출된 유효 성분의 비율을 나타낸다.

시간(h)	스퍼로이드 방출된 코데인의 비율	분산성 정제 방출된 코데인의 비율
1	20.5	24.5
2	45.9	52.3
3	63.9	73.4
4	75.4	85.0
6	89.4	94.4
8	90.5	97.1

(실시예 3)

어셈블리 단계

어셈블리 현탁액의 제제

하기에 지시된 비율에서 부형제의 질량을 나타낸다.

재료	양(g)	퍼센트(%)
모르핀황산염	183,54	19,77
디에틸프탈산염	27,57	2,97
활석	13,76	1,48
물	703,68	75,98

건조 추출물의 함량: 24.22%

과정

연속적으로 정제된 물을 넣고, 스테어링을 하며, 유효 성분을 스테인리스제 용기에 넣는다. 계속되는 스테어링과 점차로 디에틸프탈산염을 추가한 후, 활석을 추가한다.

Ultra-Turrax 터보믹서를 사용하여 현탁액을 혼합한다.

Neutre 코어 상에 어셈블리

Neutres 26 153 g를 유동 공기층 장치, 퍼포레이티드 터보믹서 및 코팅 터보믹서에 놓는다.

상기 기술된 현탁액의 연속적인 스프레이를 통하여 유효 성분을 어셈블 한다.

보호성 코팅

스테인리스제 용기로 다음 부형제의 무게를 쟀다.

Precirol: 36.85 g

활석 : 14.74 g

분말을 혼합한다.(큐빅 또는 플라니터리(planetary)믹서를 사용)

과립에 혼합물을 도포

- 활성 과립을 선택된 장치(중래의 터보믹서, 유동 공기층 터보 믹서, 퍼포레이티드 터보믹서)의 큐비트(cuvette)에 넣는다.

- 약 50°C 까지 이 미세 과립을 가열한다.

- 흡뿌림에 의해 상기 기술한 혼합물을 도포하는데 유동 공기층 기술을 사용한 경우에는 용해된 혼합물을 스프레이하여 도포한다.

제 1차 코팅

- 스테인리스제 용기에 넣어 상기 부형제의 무게를 쟀다.

재료	양(g)	퍼센트
Endragit NE 30D	180,74 g	65,1
활석	5,6 g	2,0
물	91,3 g	32,9

건조 추출물 함량: 21.5%

- Ultra-Turrax 터보믹서를 사용하여 상기 현탁액을 스테어링을 하여 균질화한다.

- 선택된 기술에 상관없이 23℃ 이하로 과립 층 온도를 유지하는 동안 상기 현탁액의 연속적인 스프레이를 통해 상기 과립을 코팅한다.

제 2차 코팅

- 스테인리스제 용기로 하기 부형제의 무게를 잰다.

재료	양(g)	퍼센트
Phaemacoat 603	144	7.4
PEG 400	1.5	0.77
물	178.1	91.8

- 연속적으로 PEG를 결합시키고 Phaemacoat 603을 스테어링하면서 물에 넣고 용해가 완전히 될 때까지 계속해서 스테어링한다.

- 상기 제제된 용액의 연속적인 스프레이를 통해 상기 기술된 과립을 코팅한다.

최종 식

재료	질량 퍼센트
Neutres 26	30.28
모르핀황산염	36.33
디에틸프탈산염	5.46
활석	6.74
Precirol	7.29
Endragit NE 30D	10.73
Phaemacoat 603	2.85
PEG 400	0.29

모르핀 황산염의 이론적 함량: 235.67 mg/g

구상체는 Fette P1200 같은 회전 장치된 기계에서 압축된다.

가해진 압축 강도는 10 ~ 30 kN 이다.

생산된 정제의 특징

조제	평균 무게	크기 I×L×h	경도
99.8 mg/g	423.5 mg	12.5×7.5×5.2	19

시험관내 용해의 결과

조건:

기준(USP XXIII, <711> machine 2)에 일치하는 베인 용해 기계.

매질 500 ml, 37℃에서 정제된 물.

스테어링 속도 100 rpm.

유효 성분은 UV 파장 285 ~ 320 nm에서 연속적으로 분석된다.

시간	스퍼로이드 방출된 모르핀황산염의 비율	정제 방출된 모르핀황산염의 비율
0	0	0
1	8	13
2	32	30
3	51.4	46
4	64.5	65.2
6	79.8	90.2
8	88	96

산업상 이용 가능성

종래 기술의 정제 제제는 과립의 표면 균열을 피하기 위해 압축되는 동안 과립에 첨가되는 보조 물질을 사용한다.

본 발명의 목적은 티아가빈을 제외한 한 가지 이상의 유효 성분을 포함하는 구상체에 관한 것으로, 이는 보조 물질의 추가 없이 5 중량% 미만으로, 바람직하게는 1 중량% 미만으로 직접 압축될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

티아가빈을 제외한 한 가지 이상의 유효 성분을 포함하는 구상체에 있어서,

- 코어 및 상기 코어를 코팅하는 층은, 20°C에서 반고체 상태의 페스티이고, 25 - 100°C의 녹는점을 갖는, 한 가지 이상의 열가소성 부형제를 포함하고,

- 중합체 재료로 구성된 유연하고 변형 가능하며, 그 유리 변이 온도는 30°C 이하이고, 상기 중합체는 DIN 53455와 ISO/RI 184의 기준에 기술된 방법에 따라 결정되는 50%보다 큰 신장률을 갖고, 맛의 보호 및 마스킹 또는 유효 성분을, 수정되고, 제어된 방출을 하게 하는 막으로 코팅되어 있고,

- 상기 구상체는 보조물질 5중량% 미만을 첨가함으로써 직접 압축될 수 있는 것을 특징으로 하는 구상체(spheroid).

청구항 2.

제1항에 있어서,

상기 열가소성 부형제는 부분 수소화된 오일, 밀랍, 카나우바 왁스, 파라핀 왁스, 실리콘 왁스, 탄소수 C₁₂ ~ C₁₈의 지방 알코올과 지방산, 고체, 반합성 글리세리드, 글리세롤모노에스테르, 글리세롤디에스테르 및 글리세롤트리에스테르, 폴리옥시에틸렌글리콜과 글리코실레이티드 폴리옥시에틸렌티드 글리세리드, 그리고 그것의 혼합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 구상체.

청구항 3.

제1항 또는 2항에 있어서,

상기 유연하고 변형 가능한 막의 유리 변이 온도는 20°C 이하인 것을 특징으로 하는 구상체.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 중합체 재료는 중합체 또는 한가지 이상의 중합체와 가소제의 혼합물인 것을 특징으로 하는 구상체.

청구항 5.

제4항에 있어서,

상기 가소제는 트리에틸시트레이트, 아세틸트리에틸시트레이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸트리부틸시트레이트, 트리 아세틴, 디에틸프탈레이트, 폴리에틸렌글리콜, 폴리소르베이트, 모노아세틸레이티드 글리세리드 그리고 디아세틸레이티드 글리세리드, 및 그것의 혼합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 구상체.

청구항 6.

삭제

청구항 7.

제1항 또는 제2항에 있어서,

압축 단계 동안 상기 구상체에 응집력을 제공하고, 생산된 정제를 수용성 매질에서 이화시키는 물-분산성 외층으로 코팅 되어 있는 것을 특징으로 하는 구상체.

청구항 8.

제7항에 있어서,

상기 물-분산성 외층은 아크릴, 비닐 및 셀룰로오스 중합체로 구성된 것을 특징으로 하는 구상체.

청구항 9.

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 유효 성분은 코어의 벌크에 분산되는 것을 특징으로 하는 구상체.

청구항 10.

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 유효 성분은 한가지 이상의 열가소성 부형제를 포함하는 층에서 분산되는 것을 특징으로 하는 구상체.

청구항 11.

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 유효 성분은 코어의 벌크와 한가지 이상의 열가소성 부형제를 포함하는 층에서 분산되는 것을 특징으로 하는 구상체.

청구항 12.

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 유효 성분은 코어의 표면에 도포되고, 한가지 이상의 열가소성 부형제를 포함하는 층으로 코팅되는 것을 특징으로 하는 구상체.

청구항 13.

제1항 또는 제2항에 따른 구상체의 제제 공정에 있어서,

한가지 이상의 열가소성 부형제를 포함하는 층과, 중합체 재료를 포함하는 막과 그리고 부가적인 외층이, 그라놀레이팅 터보믹서와 퍼포레이티드 터보믹서와 유동 공기층 장치에서의 스프레이링 또는 다른 적당한 수단으로 코어에 연속적으로 접촉되는 것을 특징으로 하는 구상체 제제 공정.

청구항 14.

제13항의 공정에 의해 얻어지는, 제1항 또는 제2항에 따른 구상체를 포함하는 다수의 미립자 약제 제제.

청구항 15.

제14항에 있어서,

상기 구상체로 충전된 젤라틴 캡슐의 형태인 것을 특징으로 하는 약제 제제.

청구항 16.

제14항에 있어서,

상기 구상체의 정제 형태인 것을 특징으로 하는 약제 제제.

청구항 17.

제16항에 따른 약제 제제 공정에 있어서,

상기 정제는 보조 물질의 부수적인 추가 없이 제제되는 것을 특징으로 하는 제제 공정.

청구항 18.

제17항에 있어서,

활석 같은 윤활제가 5 중량%까지 압축 전에 구상체에 추가되는 것을 특징으로 하는 제제 공정.

도면

도면1

