

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 9/16	(45) 공고일자 1999년01월 15일
	(11) 등록번호 특0168849
	(24) 등록일자 1998년10월08일
(21) 출원번호 특1991-005907	(65) 공개번호 특1991-018016
(22) 출원일자 1991년04월 12일	(43) 공개일자 1991년11월30일
(30) 우선권주장 96663/1990 1990년04월 12일 일본(JP)	
(73) 특허권자 시오노기세이야쿠 가부시끼가이샤 요시또시 가즈오	
(72) 발명자 일본국 오오사카후 오오사카시 쥬오쿠 도쇼오마찌 3 쯔메 1 방 8 고 나가후시 노보루 일본국 오오사카후 오오사카시 오오또리나까마찌 9 - 355 쓰까다 다까유키 일본국 효오고갱 이따미시 가스가오까 2 - 136- 3 시마 가즈히로 일본국 오오사카후 도요나까시 신센리 니시마찌 3 - 1 다까기시 야스시 일본국 효오고갱 아시야시 시오미쥬 27 - 1 슌즈끼 유스께 일본국 오오사카후 이즈미시 후쥬쥬 5 - 15 -15 도모다 요시따까 일본국 오오사카후 오오사카시 조또쿠 이마후쿠니시 5 - 1 - 25 303 하야시 다까시 일본국 오오사카후 오오사카시 후쿠시마쿠 사기스 6 - 1 - 1 512 박해선	
(74) 대리인 박해선	

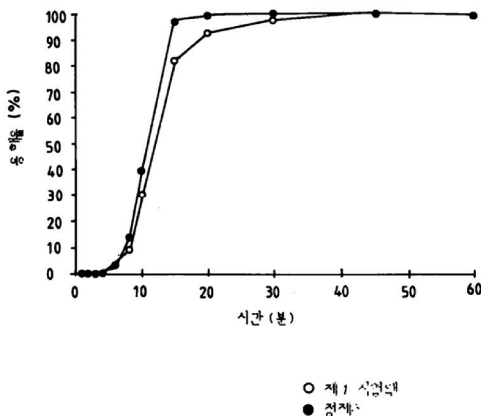
심사관 : 이미정

(54) 피복 조성물 및 그의 제조방법

요약

열 - 안정성 약학적 활성 물질 및 결합제로 제 1 열용융 물질을 함유하는 혼합물을 용매 부재하에 가열하여 원심 과립화하고, 생성과립을 제 1 열용융 물질의 용점보다 저용점을 갖는 제 2 열용융 물질을 피복 물질로 사용하여 가열하에 피복함을 특징으로 하는, 열 - 안정성 약학적 활성 물질을 함유하는 피복 조성물의 제조방법.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

피복 조성물 및 그의 제조방법

## [도면의 간단한 설명]

제1도는 후술되는 실시예 3 에서 수득된 피복 과립, 및 용해 매질로 제 1 시험액 및 정제수를 사용하여 측정된 용해곡선을 나타낸다.

제2도는 후술되는 실시예 4 에서 수득된 피복 과립, 및 용해 매질로 제 1 시험액 및 정제수를 사용하여 측정된 용해곡선을 나타낸다.

제3도는 후술되는 실시예 7 에서 수득된 피복 과립, 및 용해 매질로 제 1 시험액, 제 2 시험액 및 정제수를 사용하여 측정된 용해곡선을 나타낸다.

## [발명의 상세한 설명]

본 발명 피복 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 열에 안정한 약학상 활성 물질을 함유하는 경구 투여성 피복 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

약학상 활성 물질을 함유하는 경구 투여성 조성물 제조시는, 통상 물 또는 유기용매와 같은 용매를 사용하는 습식 과립화 및/또는 피복화 방법이 채택된다. 그러나, 상기 활성 물질이 용매에 민감성일 경우는 상기 습식 방법은 적용되지 못한다. 이 경우는, 약학상 활성 물질 또는 그의 임의의 첨가제(예, 충전제 또는 희석제)와의 혼합물이 분체 형태로 공급되거나 압축 과립화되어 과립제 형태로 공급된다. 분체 또는 과립제는 필요에 따라 젤라틴 캡슐내에 채워져 캡슐제를 형성하거나 압축되어 정제를 형성한다. 이들 제제는 피복되지 않았으므로 이들을 취하는 환자에게 불쾌감을 줄 수 있다. 또한, 피복되지 않은 것은 약학상 활성 물질이 그의 약효를 나타내는 부위 또는 시간 조절을 곤란하게 한다.

용매에 민감한 약학상 활성 물질을 피복하기 위하여 광범위한 연구를 한 결과, 용매를 사용하지 않고 약학상 활성물질 함유 피복 조성물을 제조하는 신규 방법이 완성되었다.

본 발명에 따르면, 열에 안정한 약학상 활성 물질 함유 피복 조성물의 제조방법이 제공되는데, 이 방법은 상기 활성 물질 및 결합제로 제 1 열용용 물질의 혼합물을 용매를 사용하지 않고 가열하여 과립화하고, 생성 과립을 제 2 열용용 물질로 가열하여 피복하는 공정을 포함한다.

본 방법의 특성을 고려하면, 약학상 활성 물질은 열에 안정성일 필요가 있다. 예를 들면, 약 200℃ 를 초과하지 않는 온도에서 실질상 안정해야 한다. 본 방법은 용매를 필요로 하지 않으므로 특히 상기 활성 물질이 물 또는 유기용매와 같은 용매에 민감성일 경우 바람직하게 적용될 수 있다. 여기서, 용어 민감성은 약학상 활성 물질이 그의 물리, 화학 및/또는 생물학 특성이 실질상 변화될 정도로 용매에 의해 용이하게 (예, 약 1 시간 내) 영향 받는 것을 의미한다. 약학상 활성 물질의 예로는 테트레나딘, 클로르페니라민 말레에이트, 클레마스틴 푸마레이트, 카르비녹사민 말레에이트, 프로메타진 히드로클로라이드, 디펜히드라민 살리실레이트 등의 항히스타민제 ; 아스피린, 살리실아미드, 에탄자미드, 아세타미노펜, 디클로페낙 소듐 등의 진통 해열제 ; S - 1452, 시클로포스파미드 등의 기관지 확장제 ; 덱스트로메토르판 히드로브로마이드, 디히드로코데인 포스페이트, 클로페라스틴 히드로클로라이드, 페닐 프로판올아민 히드로클로라이드, 메틸에페드린, 포타슘 크레솔 술포네이트, 모르핀 술포에이트, 코데인 포스페이트, 벨라돈나 토탈 알칼로이드 등의 진해 거담제 ; 베넥세이트 히드로클로라이드 베타덱스 (이하, TA 903 로 칭함), 피렌제핀, 세트락세이트, 라니티딘, 파모티딘 등의 항궤양제 ; 핀돌롤, 프로프라놀롤, 알프레놀롤, 옥스프레놀롤, 딜티아젯, 피나시딜 등의 순환기약 ; 5 - 플루오로우라실, 테가푸르 등의 항종양제 ; 세팔렉신, 세파클로르, S - 1108 등의 항생제 ; 시녹사신, 예녹사신, 로메플록사신 등의 항균제 등이 있다.

열용용 물질 (제 1 열용용 물질 및 제 2 열용용 물질 포함)은 약 40℃ 이상, 바람직하게는 약 50~150℃ 의 고온에서 용이하게 용용되어 저 점도를 갖는, 바람직하게는 자기 유동성을 나타내는 정도의 점도를 갖는 용용물을 제공하는 것일 수 있다. 열용용 물질의 예로는 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

열용용 물질을 단일 친수성 또는 소수성 물질, 또는 적어도 1 개의 친수성 물질 및 적어도 1 개의 소수성 물질을 함유하는 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 보다 저용점을 갖기 위해 바람직하게 사용될 수도 있다. 또한, 혼합물을 사용하면 소화기관의 최종 생성물과 같이 피복 조성물, 즉 피복 과립을 분쇄 또는 용해하는 시간을 조절할 수 있다.

친수성 물질의 예로는 평균 분자량 약 400 이상, 바람직하게는 약 1,000 이상, 보다 바람직하게는 약 2,000~20,000 의 폴리에틸렌 글리콜(PEG : 마크로골), 당류 (예, D- 글루코스, 말토스, 프락토스), 당 알콜(예, D-만니톨, D-소르비톨), 계면 활성제 (예, 소르비탄, 프롤로닉 F68) 등이 있다. 이들 중에서 폴리에틸렌 글리콜이 바람직하다. 소수성 물질의 예로는 직쇄 포화 탄화수소 (예, 바셀린, 파라핀), 지방 및 오일 (예, 카카오 버터, 수지, 라드, 수소화 대두유, 수소화 피마자유), 동물성 및 식물성 밀랍 (예, 황랍, 백랍), 고급 지방산 (예, 스테아르산), 고급 알콜(예, 세타놀, 스테아릴 알콜), 수소화 식물성 오일 (예, 수소화 피마자유 (루브리 왁스 101), 수소화 증유(루브리 왁스 103), 광택제 (카르나우바 납 및 파라핀의 혼합물), 프레시롤(글리세롤 모노 -, 디 - 및 트리팔미타테스의 혼합물)등이 있다.

상기 친수성 및 소수성 물질에서 적당히 선택된 1 개 이상의 열용용 물질은 과립화 공정에서 결합제(즉, 제 1 열용용 물질)로 사용되고 피복 공정에서 피복물질(즉, 제 2 열용용 물질)로 사용될 수 있다. 일반적으로, 피복 물질로 사용되는 제 2 열용용 물질은 과립화 공정에서 제조된 과립의 연화 또는 변형을 방지하기 위해서는 결합제로 사용되는 제 1 열용용 물질보다 저용점을 갖는 것이 바람직하다. 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 6000 이 과립화 공정에서 결합제로 사용될 경우는, 피복 공정에서 피복물질로 폴리에틸렌 글리콜 4,000 을 사용하는 것이 바람직하다. 또는, 단일 열용용 물질이 과립화 공정에서 결합제로 사용될 수 있으며, 그의 기타 열용용 물질과의 혼합물이 피복 공정에서 피복 물질로 사용될 수 있는데, 이것은 2 개 이상의 열용용 물질의 혼합물은 이들 각각의 용정보다 저용점을 나타내기 때문이다.

과립화 공정에서 결합제로 폴리에틸렌 글리콜 6000 또는 수소화 피마자유를 사용하는 것이 바람직하다. 피복 공정에서 피복물질로는 약 5~30 중량 % 의 친수성 물질 및 약 10~60 중량 % 의 소수성 물질의 혼

합물을 사용하는 것이 바람직하다.

필요에 따라, 결합제 또는 피복 물질인 열용융 물질은 기타 첨가제를 함유할 수 있다. 예를 들면, 자기 산화되기 쉬운 열용융 물질(예, 폴리에틸렌 글리콜, 트리글리세라이드)을 결합제로 사용할 경우는, 특히 실온에서 오일 상태인 항산화제(예,  $\alpha$ -d-토코페롤,  $\alpha$ -d-토코페롤,  $\alpha$ -d-토코페롤 아세테이트)를 약 100~5,000 ppm, 바람직하게는 약 500~2,000 ppm의 소량으로 배합하여 자기 산화를 방지할 수 있다. 항산화제를 첨가하면 약학상 활성 물질에 안정화 효과를 줄 수도 있다.

또한, 고상 약제에 상용되는 첨가제를 피복 물질인 열용융 물질에 배합하여 최종 생성물인 피복 조성물, 즉 피복 과립의 분해 또는 용해를 조절(즉, 촉진 또는 지연)할 수 있다. 이런 첨가제의 예로는 당(예, 락토스), 전분(예, 밀 전분, 옥수수 전분), 무기물질(예, 활석, 탄산칼슘, 이산화티탄) 등이 있다.

또한, 안료, 향미제, 안정제, 방부제 및 완충제와 같은 통상의 보조제를 과립 또는 피복 과립 제조시 사용할 수 있다.

결합제는 통상 약학상 활성 물질 1 중량부당 약 0.05~0.4 중량부로 사용될 수 있다. 피복 물질은 통상 과립 1 중량부당 약 0.1~2 중량부로 사용될 수 있다. 과립 상에 형성되는 피복층은 단일층일 필요는 없으며 2 층 이상일 수 있다. 예를 들면, 단일 피복층은 친수성 열용융 물질 및 소수성 열용융 물질을 함유하는 피복 물질을 사용함으로써 형성될 수 있고, 2 개 피복층은 친수성 열용융 물질을 먼저 사용한 후 소수성 열용융 물질을 사용함으로써 형성될 수 있다. 과립 1 중량부를 기준으로 친수성 열용융 물질 약 0.05~0.3 중량부, 바람직하게는 약 0.08~0.2 중량부 및 소수성 열용융 물질 약 0.1~0.6 중량부, 바람직하게는 약 0.2~0.4 중량부를 사용하여 단일 피복층 또는 2 개 피복층을 형성하는 것이 통례이다.

상기한 바와 같이, 본 발명의 방법은 과립화 및 피복 공정을 함유한다. 과립화는 통상 원심력 과립화 방법, 특히 원심력 분말 피복 방법에 의해 수행된다. 한편, 피복은 팬을 사용하는 피복법 또는 유동층을 사용하는 피복법과 같은 각종 방법에 의해 수행될 수 있다. 대표적 예를 들면, 과립화는 약학상 활성 물질 및 결합제로 제 1 열용융 물질의 혼합물을 제 1 열용융 물질이 용융 상태로 계속 유지되는 조건하에 회전시킴으로써 수행되고, 피복은 제 2 열용융 물질이 용융 상태로 계속 유지되는 조건하에 피복물질로 제 2 열용융 물질을 가하면서 생성 과립을 회전시킴으로써 수행된다.

과립화 및 피복 공정은 이하에 보다 상세히 설명된다.

과립화 공정은 통상 열 교환액 순환용 자켓 또는 가열 냉각용 통풍기와 같은 열 조절 장치가 장치된 회전식 또는 압연식 혼합기(즉, 과립화기)(예, 일반 혼합기, 고속 혼합기, 초 혼합기, 원심과립화기)를 사용함으로써 수행된다. 혼합기의 용기(즉, 출발물질이 충전되고 과립이 제조되는 실내)는 결합체인 제 1 열용융 물질의 용점보다 고온, 바람직하게는 약 20~40°C 고온으로 예열된다. 예열된 용기에 약학상 활성 물질 및 제 1 열용융 물질의 분말성 예비 혼합물을 충전시키고, 회전(바람직하게는 교반하에)시키면, 제 1 열용융 물질은 용융물을 형성하고 약학상 활성 물질 입자는 용융물의 도움으로 응집하여 과립을 수득케한다. 또는, 분말성 예비 혼합물을 예열하지 않고 용기에 충전시킨 후, 가열하여 제 1 열용융 물질을 녹이고 회전시켜 약학상 활성 물질의 과립을 형성할 수 있다. 일단 과립화가 시작되면 과립을 압연하기 시작하고, 이들의 입자 크기는 회전하에 분말성 예비 혼합물이 첨가됨에 따라 성장하여 목적 입자크기가 수득된다.

과립화 효율을 증대시키기 위해서는, 미결정성 셀룰로스(예, Asahi Chemical 제 Avicel) 또는 과립당과 같은 핵 또는 코어 입자를 분말성 예비 혼합물을 충전시키기 전에 혼합기의 용기에 도입할 수 있다. 용기를 회전하에 가열한 후 분말성 예비 혼합물을 충전시켜 과립화를 시작한다. 과립이 목적 입자크기로 성장할 때 까지 분말성 예비 혼합물을 분할 첨가하면서 과립을 계속 회전시킨다.

과립이 목적 입자크기로 성장한 후에는 용기의 온도를 약 40°C 이하로 낮추어 성장한 과립을 냉각시킴으로써 경질 압축성 입자를 수득한다.

이어서, 상기 제조된 과립, 즉 비피복 과립을 피복하여 피복과립을 수득한다. 피복이 각종 방법에 의해 수행될 경우, 과립화 공정에서 사용된 것과 동종의 혼합기를 사용하여 피복하는 것이 바람직하다. 팬의 를 도모하기 위해서는, 과립화 공정에서 실제 사용한 혼합기를 피복 공정에 사용할 수 있다.

따라서, 혼합기 용기는 예열되어 피복물질인 제 2 열용융 물질의 용점보다 고온, 통상 약 20°C 고온으로 유지된다. 예열된 용기에 과립화 공정에서 수득된 비피복 과립을 충전시키고 회전시킨다. 회전을 계속하면서, 제 2 열용융 물질 또는 그의 분말 상태의 기타 첨가제와의 혼합물을 분할 첨가하여 각 입자 표면에 피복물질을 형성한다. 피복층의 두께는 피복물질이 양으로 적절히 조절되며, 그 결과, 최종 생성물인 피복 과립의 분해 또는 용해 부위 또는 시간이 적절히 조절될 수 있다. 상기 조작에서, 제 2 열용융 물질과 임의의 첨가제를 함유하는 피복 물질이 예열되지 않고 먼저 용기에 충전된 후, 각 입자 상에 목적 두께의 피복층이 형성될 때까지 회전하에 가열될 수 있다. 피복층의 형성은 조성이 동일하거나 상이한 피복 물질을 사용하여 2 개 이상의 단계로 실시할 수 있다.

피복층이 목적 두께가 되면 용기 온도를 회전 냉각 하에 낮추어(예, 약 40°C 이하) 경질 압축성 피복층을 표면에 갖는 피복 과립을 수득한다.

필요에 따라, 상기 과립화 공정과 피복 공정 사이에 기타 적당한 조작을 할 수 있다. 예를 들면, 비피복 과립 표면에 활석을 함유하는 피복막의 형성을 과립화 공정후, 피복 공정전에 실시할 수 있다.

이런 활석막 피복은 비피복 과립의 물리적 강도 증가에 유효하여, 피복중 이들 과립이 분쇄 또는 분해되지 않도록 한다. 또한 이것은 분말형 약학상 활성 물질을 완전히 흡수하는데 유효하여, 이 물질이 피복 공정에서 과립화 표면에 부착될 수 없도록 한다. 활석에 적당한 분해제를 배합하면, 생성 과립에서 약학상 활성 물질의 방출이 소정의 시간동안 지연되기 때문에 바람직할 수 있다. 막 형성의 경우, 활석의 사용량은 과립 중량을 기준으로 약 1~30 중량 %, 바람직하게는 약 5~20 중량 %이다.

본 발명의 실시양태를 하기 실시예에서 예증적으로 나타내며, 여기에서 % 및 부는 다른 언급이 없는한 중량 기준이다.

[실시예 1]

(과립화)

베넥세이트 히드로클로라이드/ $\beta$ -시클로덱스트린 내포 화합물(즉, TA 903) (40 중량부), 입자크기가 300  $\mu\text{m}$ (48 메쉬) 이하인 분말성 폴리에틸렌 글리콜 6000(즉, PEG 6000)(18 중량부) 및 당분말(4 중량부)를 함께 혼합하여 균일 혼합물을 만든다. 혼합물(150g)을 교반형 믹서(Super - mixer SM - 5 형, Kawata Seisakusho 제품)에 넣고, 믹서의 자켓을 통해 열수를 순환시킴으로써 믹서의 용기를 약 95~100 $^{\circ}\text{C}$  로 가열한다. 교반 날개를 서서히 회전하기 시작하고, PEG 6000 이 용융되어 전체 혼합물을 습윤시킬 때 회전속도를 약 900rpm 으로 높힘으로써 과립화를 개시하여 미세한 구형 입자를 수득한다. 구형 입자를 용기내에서 압연시키고 이때 상기와 동일한 조성을 갖는 혼합물 (350g)을 여기에 분할 첨가하여 구형 입자를 성장시킨다. 물을 믹서의 자켓내에 도입하여 용기를 40 $^{\circ}\text{C}$  미만의 온도로 냉각시킨다.

이렇게 수득한 과립의 크기 분포는 다음과 같다 :

[표 1]

입자크기 ( $\mu\text{m}$ )	양 (g)
710 초과 (24 메쉬)	22.2 (4.5 %)
710~420(24 35 메쉬)	149.7 (30.4 %)
420~150(35 100 메쉬)	302.0 (61.4 %)
150 미만 (100메쉬 이상)	18.1(3.7 %)
<b>총합</b>	<b>492.0</b>

[실시예 2]

(과립화)

실시예 1 에서 수득한 입자크기가 150~420  $\mu\text{m}$  (35 100 메쉬)인 과립 (150g)을 믹서의 용기내에 넣고, 교반 날개를 느리게 회전시킨다. 용기의 온도를 약 95~100 $^{\circ}\text{C}$  로 승온시키면서 과립을 천천히 압연시킨다. 과립의 표면이 용융하기 시작할때, 회전 속도를 높이고, 실시예 1 에서 사용된 것과 동일한 조성을 갖는 혼합물 (350g)을 여기에 분할 첨가하여 구형 입자를 성장시킨다. 물을 믹서의 자켓내에 도입하여 용기를 40 $^{\circ}\text{C}$  미만의 온도로 냉각시킨다.

이렇게 수득한 과립의 크기 분포는 다음과 같다 :

[표 2]

입자크기 ( $\mu\text{m}$ )	양 (g)
710 초과 (24 메쉬)	14.6 (3.0 %)
710~420(24 35 메쉬)	323.3 (65.5 %)
420~150(35 100 메쉬)	103.9 (21.1 %)
150 미만 (100메쉬 이상)	51.5(10.4 %)
총합	493.3

[실시예 3]

(피복)

스테아릴 알콜 (6 중량부) 및 폴리에틸렌 글리콜 4000 (즉, PEG 4000)(4 중량부)를 함께 혼합하고, 생성 혼합물을 80℃에서 가열하여 용합한 다음 교반한다. 냉각후에, 고형화 생성물을 파쇄 및 미분쇄하여, 피복물질로서 입자크기가 300 $\mu\text{m}$  이하인 예비 혼합물을 형성한다. 예비 혼합물을 사용하여, 다음의 두가지 피복 조성물을 제조한다 :

[표 3]

제 1 피복 조성물 :

	중량부
활석	2
옥수수 전분	2
예비 혼합물	1
총합	5

제 2 피복 조성물 :

	중량부
활석	2
윤활왁스(Lubriwax)	2
예비 혼합물	1
총합	5

실시예 1 또는 2 에서 제조된 입자크기가 420~710 $\mu\text{m}$ (24 35메쉬)인 과립 (250g)을 믹서 (Super - mixer SM - 5 형)의 용기내에 넣고, 교반하에 천천히 회전시켜 과립을 압연한다. 열수를 믹서의 자켓에서 순환 시키고, 용기의 온도를 약 60℃ 로 승온시킨다. 이어서, 회전 속도를 높이고, 제 1 피복 조성물 (150g)을 여기에 분할 첨가하여 과립을 피복시킨다. 이어서, 물을 믹서의 자켓내에 도입하여 용기의 온도를 40

℃ 미만으로 낮춘다.

이렇게 수득한 피복 과립의 입자 크기는 420~1,000 μm(16 35 메쉬) 이고 총 중량은 402.5g이다. 하기 식에 따라 산출된 피복율은 61% 이다.

$$\frac{\text{피복후 과립의 중량} - \text{피복전 과립의 중량}}{\text{피복전 과립의 중량}} \times 100$$

열수를 다시 자켓내에 도입하여 용기의 온도를 약 57℃로 승온시킨다. 상기에서 수득된 피복 과립(402g)을 용기에 넣고, 교반하에 회전을 수행하면서, 이 도중에 제 2 피복 조성물을 여기에 분할 첨가하여 피복 과립의 표면을 피복시킨다. 물을 자켓내에 도입하여 용기의 온도를 40℃ 미만으로 낮춘다.

이렇게 수득한 피복 과립의 입자 크기는 420~1,000 μm(16 35 메쉬) 이고 총 중량은 482g 이다. 하기 식에 따라 산출된 피복율은 20% 이다 :

$$\frac{\text{제 2 피복 과립의 중량} - \text{제 1 피복 과립의 중량}}{\text{제 1 피복 과립의 중량}} \times 100$$

[실시예 4]

(피복)

실시예 3 에서 제조한 예비 혼합물 (1 중량부)을 활석 (2 중량부), 옥수수 전분 (1, 2 중량부) 및 윤활 왁스 101(0.8 중량부)와 함께 혼합하여, 지연 방출 피복용 분말성 혼합물을 수득한다.

실시예 1 또는 2 에서 제조된 입자크기가 420~710 μm(24 35메쉬)인 과립 250g을 믹서 (Super - mixer SM-5 형)의 용기내에 넣고, 교반하에 회전을 천천히 수행하면서, 이 도중에 열수를 믹서의 자켓을 통해 순환시켜 용기를 약 58℃의 온도로 가열한다. 회전 속도를 높이고 분말성 혼합물을 분할 첨가하여 과립의 표면에 피복층을 형성시킨다. 이어서, 물을 자켓내에 도입하여 용기의 온도를 40℃ 미만으로 낮추고, 피복 과립을 냉각시킨다.

이렇게 수득한 피복 과립의 입자 크기는 420~1,000 μm(16 35 메쉬) 이고 총 중량은 510g 이다. 실시예 3 에 주어진 식에 따라 산출한 피복율은 104% 이다.

[실시예 5]

(코어에 의한 과립화)

150 μm 이하 (100 메쉬 이상)의 입자크기로 미분쇄한 TA 903(20 중량부), PEG 6,000 (9 중량부) 및 당 분말 (2 중량부)을 균일하게 혼합하여 과립화용 예비 혼합물을 제조한다. 입자크기가 210~300 μm(48 65 메쉬)인 과립당을 핵 또는 코어 입자로서 믹서 (Super - mixer SM-5 형)의 용기내에 넣고, 교반하에 천천히 회전시키면서, 열수를 자켓을 통해 순환시킴으로써 약 95℃의 온도로 가열한다. 핵 또는 코어 입자를 가열 한 후, 회전 속도를 약 900rpm 으로 높이고, 예비 혼합물 (400g) 을 거기에 분할 첨가한다. 물을 자켓내에 도입하여 용기의 온도를 40℃ 미만의 온도로 냉각시킨다.

이렇게 수득된 입자의 크기 분포는 다음과 같다 :

[표 4]

입자크기 (μm)	양 (g)
840 초과 (20 메쉬)	56.1 (10.3 %)
840~500(20 32 메쉬)	76.0 (14.0 %)
500~300(32 48 메쉬)	333.0 (61.2 %)
300~210 (48 65메쉬)	70.0 (12.9 %)
200 미만 (65 메쉬 이상)	9.1 (1.6 %)
<b>총합</b>	<b>544.2</b>

[실시예 6]

(코어에 의한 과립화)

입자크기가 약 180 μm 이하 (80 메쉬 이상)인 PEG 6000을 900ppm 의 α-d - 토코페롤 (즉, VE) 과 혼합하여 균일 혼합물 (즉, VE - 첨가 PEG 6000)을 만든다. VE - 첨가 PEG 6000 (15kg) 및 TA 903 분말 (40kg)을 함께 혼합하고 스크린 (80 메쉬)을 통과시켜 과립화용 예비 혼합물을 형성한다. 별도로, 활석 (9.5kg)을 VE - 첨가 PEG 6000(250g) 및 분해제로서의 미결정성 셀룰로스 (1.25kg)와 혼합하여 활석 막 형성용 혼합 분말을 제조한다.

온도 가열용 조절기가 장치되어 있고 벽면 온도를 약 106°C 로 조정시킨 원심 회전 과립화기(Freund Industry 제 CF - 1000)의 용기내에, 핵 또는 코어 입자로서 50 % 평균 입자 크기가 350 μm인 미결정성 셀룰로스 분말 (Avicel)(27.57kg)을 넣고, 100rpm으로 회전을 수행한다. 코어 또는 핵 입자를 약 95°C 로 가열할때, 상기 제조된 과립화용 예비 혼합물을 0.5kg/분의 공급 속도로 거기에 분할 첨가한다. 예비 혼합물중에서 PEG 6000 의 용합이 진행됨에 따라, 핵 또는 코어 입자가 습윤되고, 핵 또는 코어입자에 결합된 TA 903 분말의 양이 증가한다. TA 903 분말의 결합속도가 일정해 질때까지 예비 혼합물의 공급 속도를 점차로 증가시키고, 이어서 예비 혼합물의 나머지 양을 3kg/분의 공급 속도로 적용시켜 경질 및 압축 구형 과립을 형성한다. 핵 또는 코어 입자의 중량과 비교해 보면, 중량 증가율은 199.5% 이다.

이렇게 수득된 구형 과립상에, 상기 제조된 활석 피복용 혼합 분말의 전체양을 3kg/분의 공급 속도로 적용시킨 다음, 약 70°C 로 냉각하여 구형 과립의 표면에 활석 피복막을 형성시킨다. 구형 과립의 중량과 비교해보면, 중량 증가율은 13.3 % 이다.

표면상에 활석 피복막을 갖는 상기 수득한 과립은 평균 입자 크기가 약 600 μm이고 평균 입자 중량은 약 938 이다 (TA 903 약 400mg 함유). 이것의 입자 크기 분포는 다음과 같다 :

[표 7]

입자크기 (μm)	양 (kg)
840 초과 (24 메쉬)	4.10 (4.3 %)
840 - 355 (20 42 메쉬)	87.38 (93.2 %)
355 미만 (42 메쉬 이상)	0.16 (0.2 %)
<b>총합</b>	<b>91.64</b>

상기 제조된 것과 같은 표면상에 활석 피복막을 갖는 과립중에서, 평균 입자 크기가 355~840 μm (20 42 메쉬)인 과립을 수거하고 실시예 7 에서 피복시킨다.

[실시예 7]

(피복)

입자크기가 약 180 μm 이하 (80 메쉬 이상)인 PEG 4000을 900ppm 의 VE 와 혼합하여 균일 혼합물 (즉, VE - 첨가 PEG 4000)을 제조한다. VE - 첨가 PEG 4000(3.94kg), 입자크기가 약 180 μm 이하 (80 메쉬 이상)인 스테아릴 알콜 분말 (2.64kg), 옥수수 전분 (2.64kg), 수소화 피마자유 (7.88kg) 및 활석 (13.93kg) 을 함께 혼합하여 피복용 혼합 분말을 형성한다.

실시예 6 에서 사용된 과립화기의 약 65°C 로 예열시킨 용기내에, 실시예 6 에서 제조된 표면상에 활석 피복막을 갖는 과립 (355~840 μm)(50.00kg)을 넣고, 100rpm 으로 회전을 수행한다. 과립의 온도가 약 62°C 의 온도에 도달할 때, 상기 제조된 피복용 혼합 분말을 0.2kg/분의 공급 속도로 분할 첨가한다. 혼합 분말중에서 PEG 4000 의 용합이 진행함에 따라 과립이 습윤되고, 과립의 표면에 결합된 혼합 분말의 양이 증가한다. 혼합 분말의 결합속도가 일정해질때 까지, 혼합 분말의 공급속도를 점차로 증가시키고, 이어서 혼합 분말의 나머지 양을 3kg/분의 공급 속도로 적용시킨 다음 50°C 미만의 온도로 냉각시켜 경질 및 압축 피복 과립을 제조한다. 과립의 중량과 비교해 보면, 중량 증가율은 56.8% 이다.

이렇게 수득한 피복 입자는 평균 입자 크기가 약 700 μm 이고 평균 입자 중량이 1541mg (400mg 의 TA 903을 함유)이다. 이것의 입자크기 분포는 다음과 같다 :

[표 8]

입자 크기(μm)	양 (kg)
1000 초과 (16 메쉬)	0.37 (0.4 %)
1000 ~ 355 ( 16 42 메쉬)	83.03 (98.7 %)
355 미만 (42 메쉬 이상)	0.51 (0.6 %)
총합	83.91

[시험예 1]

실시에 3 에서 수득된 것과 같이 표면 상에 두개의 피복층을 갖는 피복 과립 (입자크기 ; 420~1000 μm (16 35 메쉬))을 사용하여, 일본국 약전 XI에 기재된 퍼들법에 따라 용해도 시험을 수행한다.

용해 매질로서는 제 1 시험액 (염화 나트륨 (2.0g) 및 묽은 염산 (24.0ml) 의 혼합물에 물을 가하여 전체 부피를 1,000ml로 만듦으로써 제조됨 ; pH, 약 1.2)(900ml) 및 정제수 (900ml)를 사용한다. 100rpm 의 회전 속도하에 TA 903 에 대한 측정을 수행한다.

결과 (용해 곡선)를 첨부된 도면의 제1도에 나타내며, 이로부터 TA 903 의 용해가 약 5 분 정도 지연됨을 알 수 있다. 사실상, 입속에서 상기와 같은 피복 과립으로 부터 TA 903의 방출이 수분간 방해되며, 따라서 경구 투여시 쓴 맛이 느껴지지 않는다.

[시험예 2]

실시에 4 에서 수득된 피복 과립 (입자크기 ; 420~1000 μm (16 35 메쉬))을 사용하여, 일본국 약전 XI에 기재된 퍼들법에 따라 용해도 시험을 수행한다. 용해 매질로서는 제 1 시험액 (900ml) 및 정제수 (900ml)를 사용한다. 100rpm 의 회전 속도하에 TA 903 에 대한 측정을 수행한다.

결과 (용해 곡선)를 첨부된 도면의 제2도에 나타내며, 이로부터 TA 903 의 용해가 약 5 분 정도 지연된 다음 점차로 용해되는 것을 알 수 있다. 이러한 용해 곡선은 방출 조절된 유형의 피복 과립의 특성을 나타낸다.

[시험예 3]

실시에 7 에서 수득된 피복 과립 (입자크기 ; 약 700 μm)을 사용하여, 일본국 약전 XI에 기재된 퍼들법에 따라 용해 시험을 수행한다. 용해 매질로서는, 제 1 시험액 (900ml), 제 2 시험액 (0.2 M 인산 2 수소 칼륨 용액 (250ml) 및 0.2 N 수산화나트륨 용액 (118ml)의 혼합물에 물을 가하여 전체 부피를 1,000ml 로 함으로써 제조됨 ; pH 약 6.8)(900ml) 및 정제수 (900ml)를 사용한다. 100rpm 의 회전 속도하에 TA 903 에 대한 측정을 수행한다.

결과 (용해 곡선)를 첨부된 도면의 제3도에 나타내며, 이로부터 TA 903 의 용해가 약 5 분 정도 지연됨을 알 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

임의의 용매사용없이 원심력 조립법으로, 결합제로서 제 1 열용융물질에 의해 상호 결합된 활성물질의 미립자를 함유하는 과립의 각각을 과립의 1 중량부당 0.1 내지 2 중량부의 양으로 제 1 열용융 물질보다 낮은 용점의 제 2 열용융물질로 피복하여 제조하는 것을 특징으로하는, 열에 안정한 약학적 활성 물질을 함유하는 경구투여 피복조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 과립은 경구투여후 약 5 분간 약학적 활성물질을 실질적으로 방출하지 않는 피복 조성물.

청구항 3

제1항에 또는 제2항에 있어서, 제 1 열용융물질은 소량의 알파-d-토코페롤을 함유할 수 있는 폴리에틸렌 글리콜인 피복 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 1000 이상의 평균분자량을 갖는 피복 조성물.



**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, 피복은 친수성 물질을 함유하는 내층 및 소수성 물질을 함유하는 외층으로 이루어진 2층으로 형성되는 피복 조성물.

**청구항 6**

제1항 또는 제 2항에 있어서, 활성물질은 4-구아니디노-메틸시클로헥산카르복실산 2'-벤질옥시카르보닐 페닐 에스테르 히드로클로라이드의 시클로덱스트린 내포 화합물인 피복 조성물.

**청구항 7**

활성 물질 및 결합제로서 제 1 열용융물질을 함유하는 혼합물을 임의의 용매 사용없이 가열하여 원심과립화시키고 생성된 과립을 피복물질로서 제 2 열용융물질로 가열하여 피복하며, 제 2 열용융물질의 용점은 제 1 열용융물질의 용점보다 낮은, 제1내지 6항중 어느 한 항의 피복 조성물의 제조방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 과립화는 제 1 열용융물질이 용융상태에서 유지되는 조건하에서 혼합물을 회전시켜 실행하는 방법.

**청구항 9**

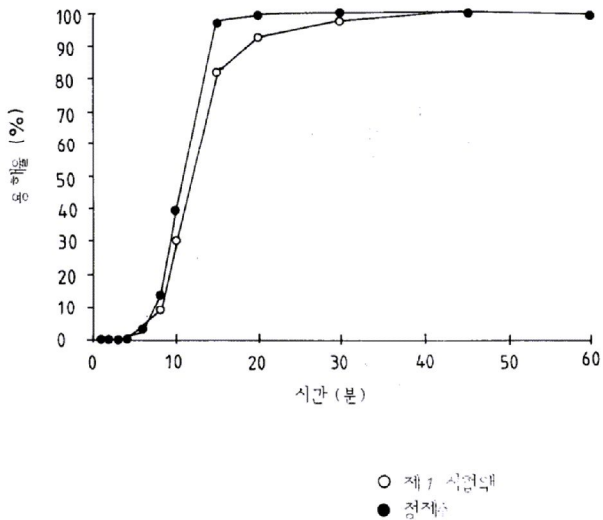
제7항 또는 제8항에 있어서, 피복은 과립을 회전시키면서 여기에 제 2 열용융물질이 용융상태로 유지되는 조건하에 제 2 열용융물질을 적용하여 실행하는 방법.

**청구항 10**

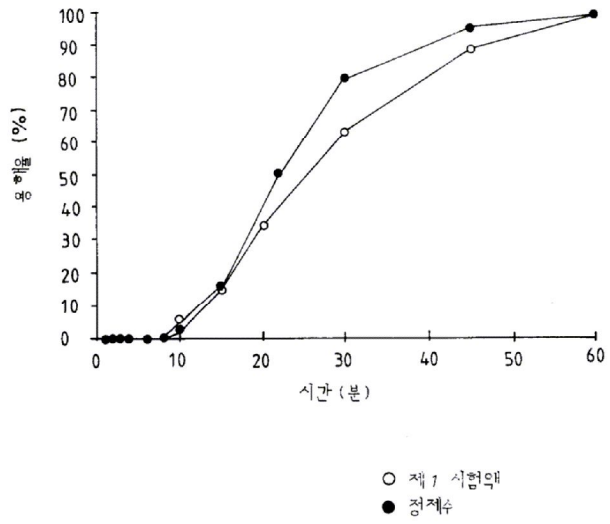
제7항 또는 제8항에 있어서, 제 2 열용융물질이 친수성 물질 및 소수성물질을 두물질의 혼합물에 대해 각각 5 내지 30 중량 % 및 10 내지 60 중량 %의 양으로 함유하는 혼합물인 방법.

**도면**

**도면1**



도면2



도면3

