(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[5]
A61K 9/16

(45) 공고일자 1993년06월17일
(11) 공고번호 특1993-0005322

(21) 출원번호	특1991-0006224	(65) 공개번호	특1991-0018017
(22) 출원일자	1991년04월18일	(43) 공개일자	1991년11월30일
(30) 우선권주장	2-100251 1990년04월18일 일본(JP)		
(71) 출원인 아사히가세이고오교 가부시끼가이샤 에리 마사요시
일본국 오오사까후 오오사까시 기따꾸 도지마하마 1 쪼메 2방 6고

(72) 발명자 가마다 에쓰오
일본국 미야자끼껭 노베오까시 아사히마찌 6쪼메 4100 반찌 아사히가세이고오교 가부시끼가이샤내

(74) 대리인 이준구, 박해선

심사관 : 이병현 (책자공보 제3303호)

(54) 구형시드코어, 구형과립 및 그의 제조방법

요약

내용 없음.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

구형시드코어, 구형과립 및 그의 제조방법

[도면의 간단한 설명]

제1도는 활성성분, 즉 본 발명의 구형과립의 테오필린(실시예 4)와 공지의 구형과립(비교예 1)의 용해도를 비교한 그래프를 나타낸 것이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 구형시드코어, 구형과립 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

많은 경우에 약학제제는 서방성 약제의 도달의 조절, 장가용화(entero-solubilization), 및 활성 성분의 안정성 또는 미각 은폐성의 향상을 위한 수단으로서 필름-피복된다.

과립이 필름-피복될 경우, 균일한 입자크기를 갖는 구형 원소 과립은 수율을 증진시키고 피복의 재현성을 개선시키기 위해 종종 사용된다. 균일한 입자크기를 갖는 구형원소 과립을 생성하기 위해서는 두가지 주요접근이 공지되어 있다. 하나는 활성성분과 보형약의 혼합물을 혼련하고 압출하여 구형을 형성시키는, 일본국 특허 공개 공보 제63-227518호에 기재된 방법이며, 다른 하나는 일반적으로 균일한 입자크기를 갖는 구형시드코어를 활성 성분 및 보형약으로 피복하는 방법이다. 그러나, 전자 방법에서는 500㎛ 이하의 입자크기를 갖는 작은 구형과립을 수득하기가 어렵고, 입자크기 분포가 넓으며 그의 종횡비가 만족스럽지 않다.

따라서, 활성 성분의 용해속도를 정확히 조절하고자 할 경우에는, 균일한 입자크기를 갖는 구형원소 과립을 제공하는 후자 방법이 종종 사용된다. 이 경우, 일본국 특허 공개 공보 제61-1614호에 기재된 바와 같이, 논파레일(nonpareil, 성분 ; 수크로스, 또는 수크로스/전분)이 시드 코어로서 종종 사용된다.

일본국 특허 공개 공보 제61-213201호에는 피복용 시드코어로서 사용될 수 있으며 0.65g/ml 이상의 부피 밀도 및 0.8 이상의 종횡비를 갖는 미정질 셀룰로오스 구형 과립이 기재되어 있다. 이 공보에서는 종횡비를 단축길이/장축길이비로 정의하지만, 종횡비가 특정과립 또는 모든 과립의 평균 종횡비를 말하는 것인지는 명확하지 않다.

일본국 특허 공개 공보 제63-301816호에는 미정질 셀룰로오스로 구성된 구형시드 코어의 사용이 기재되어 있지만, 실시예에서 20~32메시의 입자분포 범위를 제외하고는 시드코어의 어떤 특징도 정의되어 있지 않고 출발물질로서의 미정질 셀룰로오스가 기재되어 있지 않다.

이들 공보에는 구형시드 코어용으로 중요한 성질로 생각되는 물흡수능이 기재되어 있지 않고 마손도가 정의되어 있지 않다. 더우기, 이들 공보에는 결합제 수용액을 사용하여 활성 성분을 함유하는 분말로 원형 시드 코어를 피복하고, 피복제의 수성용액 또는 현탁액을 분무한 후 건조시킴을 특징으로 하는, 구형과립의 제조방법이 기재되어 있지 않다.

시드 코어가 활성 성분을 함유하는 분말로 피복되는 많은 경우에 결합제용액으로서 결합제의 유기용액 또는 수용액을 사용하며, 피복처리할 경우에 유기 용매 중의 피복제의 용액을 사용한다. 유기용매 사용시에는 환경오염, 비염, 잔류물등에 관한 문제점이 수반되므로 이들 유기 용매는 수성 용액 또는 현탁액에 의해 점차로 대체될 것이다.

그러나, 수크로스 또는 수크로스/전분으로 구성된 시드코어가 결합제 수용액을 사용하여 활성성분을 함유하는 분말로 피복되고, 피복제의 수성용액 또는 현탁액을 분무함으로써 더 피복되는 약학 제제의 제조방법에서는, 시드코어의 주성분인 수크로스가 용해되며, 시도 코어의 표면이 끈적끈적해지고, 시드코어가 고마손도를 나타낸다는 점에서 문제점이 발생하고, 이 문제점으로 인해 과립의 응집, 과립의 피복기벽에의 접착 및 저하된 수율과 같은 불리한 점이 생긴다. 게다가, 수득한 과립은 과립으로부터 활성성분의 용해도가 시간이 경과함에 따라 저하되는 문제점을 지닌다. 또한, 시드코어의 주성분 수크로스가 서서히 용해되므로 투여 직후에 과립의 강도가 저하되고 이어서 장운동에 의해 과립의 피복이 파괴될 수 있으며, 이 피복은 활성 성분의 용해를 조절하려는 의도이므로 목적하던 것과는 다른 용해 프로파일이 나타날 수 있다.

본 발명자는 놀랍게도 상기 각종 문제점이 60~375의 평균 중합도를 갖는 미정질 셀룰로오스를 50% 이상 함유하는 약학적으로 불활성이 구형 시드코어를 제공함으로써 해결될 수 있다는 것을 발견하였다.

따라서, 본 발명은 60~375의 평균 중합도를 갖는 미정질 셀룰로오스를 50% 이상 함유하는 약학적으로 불활성인 구형시드 코어를 제공한다. 또한, 본 발명은 활성성분을 함유하는 분말층 및 외부필름 피복층을 갖는 구형 시드코어를 함유하는 구형 과립을 제공한다.

게다가, 본 발명은 결합체 수용액을 사용하면서, 구형시드 코어를 활성성분을 함유하는 분말로 피복하는 단계, 피복제의 수성 용액 또는 현탁액을 분무하여 구형 과립을 형성하는 단계, 및 구형 과립을 건조시키는 단계를 특징으로 하는, 구형 과립의 제조방법을 제공한다.

본 발명의 구형시드 코어는 고강도를 가지며 거의 붕해되지 않으므로, 구형시드 코어로부터 제조된 구형과립이 생체내에 투여될 경우, 이 구형시드코어는 장운동에 의해 파괴되지 않아서 과립 피복층이 파괴되지 않고 목적 프로파일이 수득된다.

본 발명에 있어서, 적절한 물흡수능을 갖는, 60~375의 평균 중합도를 갖는 미정질 셀룰로오스를 50% 이상 함유한 약학적으로 불활성인 구형시드 코어가 사용되므로, 과립의 응집성은 통상의 과립의 응집성의 1/10 정도로 저조하며, 과립의 피복기 벽에의 접착이 방지된다. 따라서, 피복속도와 같은 제조조건이 정확한 조절이 필요하지 않으며 고속피복이 가능하다. 게다가, 피복시 마손도가 극히 저조하므로 수율이 높다. 또한, 본 구형 과립의 시드 코어가 거의 불용성이어서, 활성 성분이 일정속도로 용해된다.

본 발명의 구형시드 코어가 거의 60~375의 평균 중합도를 갖는 미정질 셀룰로오스를 총 시드코어의 50중량% 이상 함유하며 약학적으로 불활성이다. “약학적으로 불활성”은 시드코어가 약학적으로 활성인 성분을 함유하지 않음을 의미한다. 시드 코어는 바람직하게는 0.5~1.5ml/g의 물흡수능 ; 100~1000㎛, 바람직하게는 150~700㎛, 더 바람직하게는 200~700㎛의 평균입자 크기 ; 0.7 이상, 바람직하게는 0.8 이상의 종횡비 ; 0.65g/ml 이상의 트랩핑된 부피밀도 ; 및 1% 이하의 마손율을 가지며, 물 중에 실제로 붕해되지 않는다.

50% 이상의 미정질 셀룰로오스를 함유함으로써 시드 코어는 비교적 용이하게 구형으로 형성되며, 수득한 시드 코어의 강도는 높고 물중에 실제로 붕해되지 않는다. 특히, 80% 이상의 미정질 셀룰로오스를 함유하는 시드 코어가 바람직하며, 더 바람직하게는, 시드 코어는 보형약의 용이한 처방 측면에서 부분적으로 100% 미정질 셀룰로오스를 함유한다. 미정질 셀룰로오스 함량이 시드 코어의 50% 미만이면, 구형 입자 처방이 어렵고 시드 코어의 강도가 저하된다.

물흡수능이 0.5ml/g 미만이면, 수성 용액 또는 현탁액을 과립상에 분무할 경우 과립의 응집성 및 과립의 피복기 벽에의 접착성이 증가하며, 물흡수능이 1.5ml/g초과이면, 시드 코어 중에 흡수되는 용액 또는 현탁액양이 증가하므로 분말의 수율이 저하된다.

시드 코어의 종횡비가 0.7 미만이면, 시드 코어에서 제조된 구형 과립의 종횡비가 보다 저하되어서, 구형 과립은 조악한 외관을 가지며, 활성 성분 용해도의 조악한 조절을 제공한다는 점에서 불리하다. 바람직하게는, 종횡비는 0.8 이상이다. 시드 코어의 평균입자 크기는 활성 성분을 함유하는 분말양, 피복양 및 목적 구형 과립의 입자크기에 따라 다르다. 시드 코어의 입자 크기가 100㎛ 미만이면, 피복공정이 어려워지고, 그 결과 과립 응집성이 증가하고, 1000㎛ 초과이면, 피복되는 활성성분의 양이 제한된다. 이것은 바람직하게는 150~700㎛, 더 바람직하게는 200~700㎛이다.

트랩핑된 부피밀도는 0.65g/ml 이상이어야 한다. 0.65 미만이면, 피복공정동안 시드 코어의 유동성이 저하되어 그 결과 균일한 피복물을 수득하기 어렵고 과립 응집성이 증가한다. 구형 시드 코어의 마손율은 1% 이하이어야 한다. 1% 초과이면, 수율이 나빠진다. 이러한 구형 시드 코어는 물중에 붕해되지 않을 정도로 충분한 강도를 실제로 가져서, 생체내에 투여될 경우 과립은 활성 성분이 완전히 용해될 때까지 붕해되지 않고 유지되며, 따라서, 목적용해 프로파일이 수득된다. 게다가 가용성 성분 양이 수크로스를 함유하는 통상의 시드 코어와 비교하여 극히 적어서, 활성 성분의 용해에 영향을 주지 않으므로 용이한 용해 조절이 이루어진다.

본 발명에 사용된 미정질 셀룰로오스는 린터, 펄프, 재생섬유 등의 애시돌리시스(acidolysis) 또는 알칼리 산화 또는 그의 혼합에 의해 수득된 생성물 또는 상술한 화학 처리된 생성물을 분쇄하는 것

과 같은 기계적 처리에 의해 수득된 생성물이다. 미정질 셀룰로오스는 60~375, 바람직하게는 60~300의 평균 중합도를 가져야 한다. 여기에 사용된 용어 미정질 셀룰로오스는 X-선 회절계에 의해 측정된 10% 이상, 바람직하게는 40% 이상의 결정화도를 갖는 셀룰로오스를 의미한다. 바람직하게는, 미정질 셀룰로오스는 1.0~2.8ml/g의 물 흡수능 및 200-메시 체상의 분획 80% 이하를 갖는다. 보다 저조한 평균 중합도로 인해 셀룰로오스 분자의 얽힘이 불량해지고, 구형 시드 코어의 고도의 마손도가 얻어지며, 375 초과의 평균중합도는 구형-형성에 어려움을 초래하는 섬유적 특성을 제공한다.

본 발명 구행시드 코어는 미정질 셀룰로오스에 더하여 락토오스, 수크로스 또는 D-만니톨과 같은 당류, 옥수수 전분 또는 감자 전분과 같은 전분 ; 또는 이염기성 칼슘 포스페이트 또는 알루미늄 실리케이트와 같은 무기 물질 또는 그의 혼합을 함유할 수 있다.

본 발명의 구형 시드 코어는 예를들어, 하기 비제한적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 미정질 셀룰로오스를 50% 이상 함유하는 분말을 혼합 과립기내에서 증류수로 혼련한다. 히드록시프로필 셀룰로오스, 전분 페이스트, 폴리비닐 피롤리돈 등의 수용액을 증류수 대신에 사용할 수 있다. 다음은, 혼련된 혼합물을 회전형 피복기에 옮기고, 물 분무하면서 구형-형성시키고, 구형을 건조시킨 후, 필요하면 체쳐서 구형 시드 코어를 수득한다.

구형 과립은 다음과 같이 제조될 수 있다. 원심 유동형 피복기에서 구형 시드 코어를 회전시키면서 결합제 수용액을 그 위에 분무하는 동시에 활성 성분을 함유하는 분말 및 필요하면 보형약을 공급하여 분말로 구형 시드코어를 피복하여서 원소 과립을 형성시킨다. 또 다르게는, 유동층 피복기에서 구형시드 코어를 유동화하면서 활성 성분을 용해 또는 현탁시킨 결합제 수용액을 그 위에 분무하여 활성 성분을 함유하는 분말로 구형 시드 코어를 피복하고 원소 과립을 형성한다. 필요하면, 원소 과립을 건조시킨다. 이어서, 피복제의 수성 용액 또는 현탁액을 분무하고 피복된 과립을 건조시켜 피복층을 형성함으로써 구형과립을 형성한다. 피복하는 의도는 보습성, 임의의 쓴맛의 은폐성, 장용해성 및 서방성을 제공하는 것이다. 또 다르게는, 구형시드 코어가 활성 성분을 함유하는 분말로 피복되는 경우, 피복제의 수성 용액 또는 현탁액은 동시에 그 위에 분무될 수 있다.

피복되는 분말양은 투여되는 활성 성분의 양, 최종 과립 크기 등에 따라 다르며, 바람직하게는 구형 시드 코어의 5~300중량%이다. 임의의 활성 성분이 본 발명에서 사용될 수 있지만, 본 발명의 잇점은 수용성 활성 성분을 사용할 경우보다 명확해진다. 왜냐하면, 이러한 활성 성분이 결합제 수용액에 용해되면 과립의 표면이 끈적끈적해지고 수득한 과립이 용이하게 응집되기 때문이다.

결합제로서는 히드록시크로필 셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 메틸 셀룰로오스, 전분 페이스트, 예비 젤라틴화 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 아라비아고무, 설탕시럽, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스등을 들 수 있다. 활성 성분이 수용성인 경우, 활성 성분의 수용액을 결합제 용액으로서 사용할 수 있다.

보형약으로서는 락토오스, 옥수수 전분(CS), 미정질 셀룰로오스(MCC), 수크로스, D-만니톨, 예비 젤라틴화 전분, 부분 예비젤라틴화 전분 등을 들 수 있다.

피복기로서는 원심 유동형 피복기, 유동층 피복기, 회전 장치를 갖춘 유동층 피복기, 팬형 피복기 등을 사용할 수 있다.

피복제의 수용액으로서는 HPMC, HPC, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 등의 수용액을 들 수 있고, 피복제의 수성 현탁액으로서는 에틸 셀룰로오스(EC), 아크릴 중합체, 히드록시프로필메틸 에틸 셀룰로오스 프타레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프타레이트, 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 셀락, 실리콘, 중합체등의 수성현탁액을 들 수 있다. 시판 이용가능한 생성물로서는, 예를들어, TC-5(HPMC ; 시네쓰, 가가꾸), EC-N-10F(EC ; 시네쓰 가가꾸), 아쿠아코트(EC의 수성 현탁액 ; 미국 FMC), Eudragit L30D-55 또는 Eudragit 30D(아크릴 중합체의 수성 현탁액 ; 서독 롬 파아르마) 등을 사용할 수 있다. 이들 피복제를 단독으로 또는 상술된 피복제 2종 이상과 혼합하여 사용할 수 있다. 피복제의 수용액 또는 현탁액은 용해도 조절용 수용성 물질, 가소제, 안정화제, 착색제, 화학물질 등을 함유할 수 있다. 피복제 양은 피복목적 및 성질에 따라 다르지만, 통상적으로 원소 과립의 2~30 중량 %이다.

수득한 구형 과립은 임의로 분말층 및 피복제층으로 더 피복될 수 있다.

이렇게 제조된 구형 과립은 통상의 방법에 의해 캡슐에 충전될 수 있거나, 또는 적절한 보형약과 혼합된 후에 압축되어 정제를 형성할 수 있다.

본 발명은 하기 비제한적인 실시예에 의해 보다 상세히 설명된다. 실시예에서 미정질 셀룰로오스, 구형 시드 코어 및 구형 과립의 평가방법은 다음과 같다. 10% 이상의 결정화도를 갖는 미정질 셀룰로오스를 실시예에 사용함은 유의한다.

[미정질 셀룰로오스]

평균 중합도는 문헌[Industrial and Engineering Chemistry, vol. 42, p. 502(1950)]에 기재된 구리암모늄 용매법에 의해 측정된다.

물 흡수능(ml/g)은 오일 대신 증류수를 사용함을 제외하고는 JIS(일본국 산업 표준) K5101에 기재된 오일 흡수능 측정법에 의해 측정된다. 종말점은 전부가 매스로 된 후에 매스로부터 물이 분리되기 시작하는 때이다.

200 메시-체상의 분획(%)은 Ro-TAp체 진탕기(야나기모또)를 사용하고, 75㎛ 오우프닝(200 메시) JIS 체를 통해 시료 30g을 30분간 체친 후, 잔류 물질양을 측정하여 결정된다.

[구형시드 코어]

물 흡수능(ml/g)은 10g(건조함량으로서)의 구형 시드 코어에 30ml 물을 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간동안 방치하고, 고체를 여과하고, 여과지로 표면-흡수된 물을 제거하고, 고체의 중량을 측정하

고, 물함량을 10으로 나눔으로써 측정된다. 시험을 5회 반복하고, 그로부터 평균치를 얻는다.

평균 입자크기(㎛)는 Ro-Tap체 진탕기(야나기모또)를 사용하고, JIS체를 통해 시료 30g을 10분간 체침으로써 측정되며, 누적 50 중량 %에서의 입자크기를 평균 입자크기로 간주한다.

종횡비는 과립을 사진찍고, 단축길이/장축길이비를 100 과립에 대해 계산하고, 그로부터 평균치를 얻는다.

트랩핑된 부피밀도(g/ml)는 100ml 과립화 실린더에 30g의 시료를 충전하고 이것을 약 30회 트랩핑하고, 함량부피를 읽어서 측정된다. 시험을 3회 반복하고, 그의 평균치를 얻는다.

마손율(%)는 마손도 시험기에 10g의 시료를 도입하고, 25rpm에서 15분간 회전하고, 마멸에 의한 중량소실을 측정하여 결정된다. 시험을 3회 반복하고 그의 평균치를 얻는다.

[구형 과립]

수율(%)은 수득된 구형 과립의 총량을 사용된 재료 총량으로 나눔으로써 결정된다.

응집율(%)은 종이에 구형 과립을 분산시키고 1000과립당 응집된 과립매스 존재를 관찰함으로써 결정된다.

활성 성분의 용해율(%)은 자동 용해 시험기 DT-600(일본국 도야마 상교)를 사용하여 패들법에 의해 결정된다. 시험은 모의 위액을 2시간동안 및 이어서 모의 장액을 일본국 약전에 따라 사용하여 수행된다. 시험을 3회 반복하고 그의 평균치를 얻는다.

[실시예 1]

우선, 표 1에 기재된, 결정화도 65%를 갖는 미정질 셀룰로오스 (a) 1.5kg을 고속 혼합 과립기(FS-10 ; 일본국 후까에 고오교)에 넣고, 거기에 1.5kg의 증류수를 붓고, 혼합물을 5분간 혼련한다.
이어서, 수득한 습윤 과립 1.0kg을 정립기 Q-230(일본국 후지 파우더)에 옮기고, 플레이트를 500rpm에서 10분간 회전시켜서 구형을 형성한다. 동시에, 거기에 200g의 증류수를 20g/분의 속도로 공급한다. 그후, 구형을 40℃에서 1일간 방치하고, 건조시키고, 16 메시 체(오우프닝 : 1mm)로 쳐서 구형 시드 코어(A)를 수득한다. 이렇게 수득된 구형 시드 코어 (A)의 성질을 표 2에 나타낸다.

[실시예 2]

표 1에 기재된 미정질 셀룰로오스 (b)를 사용함을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 방법을 반복하고, 증류수 소량을 가하여 구형 시드 코어(B)를 수득한다. 이렇게 수득된 구형 시드 코어 (B)의 성질을 표 2에 나타낸다.

[실시예 3]

표 1에 기재된 미정질 셀룰로오스 (c)를 사용함을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 방법을 반복하고, 증가된 양의 증류수를 가하여 구형 시드 코어 (C)를 수득한다. 이렇게 수득된 구형 시드 코어 (C)의 성질을 표 2에 나타낸다.

[비교예 1]

표 1에 기재된 미정질 셀룰로오스 (d)를 사용함을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 방법을 반복하고, 증가된 양의 물을 가하여 구형 시드 코어 (D)를 수득한다. 이렇게 수득된 구형 시드 코어 (D)의 성질을 표 2에 나타낸다.

[비교예 2]

표 1에 기재된 미정질 셀룰로오스 (e)를 사용함을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 방법을 반복하고, 감소된 양의 물을 가하여 구형 시드 코어 (E)를 수득한다. 이렇게 수득된 구형 시드 코어 (E)의 성질을 표 2에 나타낸다.

[실시예 4]

실시예 1에서 수득된 구형 시드 코어 400g을 원심 유동화 피복기(CF-360 ; 일본국 프런드 상교)에 넣고, 그 위에 HPC(저점도형) 수용액(3% w/v) 200ml을 100ml/분으로 40℃ 공기온도 및 160rpm에서 분무하면서 하기 분말 조성물을 30g/분으로 공급하여 시드 코어를 분말로 피복한다. 다음은 공기 온도를 80℃로 증진시키고, 과립을 30분간 건조시킨다. 이어서, 건조된 과립을 100㎛ 오우프닝을 갖는 체에 쳐서 미세 분말을 제거하고 원소 과립을 수득한다.

[분말 조성]

테오필린(와코 퓨어 케미칼스) 240g

수크로스(교소 세이또) 180g

옥수수 전분(니시 덴 가가꾸) 180g

다음은, 원소 과립을 CF-360기에 넣고, 하기 수성 현탁액을 공기 온도 80℃ 및 회전 속도 200rpm에서 40ml/분으로 분무하여 서방용 피복체를 형성한다.

[수성 현탁액의 조성]

아쿠아코트(EC 수성 분산액 ; 30% w/v ; 미국 FMC) 400g

미바세트 9-40(아세틸화 모노글리세라이드, 고요 소까이) 30g

피복후, 과립을 건조기내에서 80℃로 1시간동안 건조시켜서 구형 과립을 수득한다. 수득한 구형 과

립의 응집율(%) 및 수율(%)을 표 3에 나타낸다.

[실시예 5]

실시예 2에서 제조된 구형 시드 코어 (B)를 사용함을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법을 반복하여 구형 과립을 수득한다. 수득한 구형 과립의 응집율 (%) 및 수율 (%)을 표 3에 나타낸다.

[실시예 6]

실시예 3에서 제조된 구형 시드 코어 (C)를 사용함을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법을 반복하여 구형 과립을 수득한다. 수득한 과립의 응집율 및 수율을 표 3에 나타낸다.

[비교예 3]

비교예 1에서 제조된 구형 시드 코어 (D)를 사용함을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법을 반복하여 구형 과립을 수득한다. 수득한 과립의 응집율 및 수율을 표 3에 나타낸다.

[비교예 4]

비교예 2에서 제조된 구형 시드 코어 (E)를 사용함을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법을 반복하여 구형 과립을 제조한다. 수득한 과립의 응집율 및 수율을 표 3에 나타낸다.

[실시예 7]

표 4의 처방 (g)를 사용함을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 방법을 반복하고, 소량의 물을 가하여 구형 시드 코어 (G)를 수득한다. 수득한 구형 시드 코어 (G)의 성질을 표 5에 나타낸다.

[실시예 8]

표 4의 처방 (h)을 사용함을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 방법을 반복하고, 소량의 물을 가하여 구형 시드 코어 (H)를 수득한다. 수득한 구형 시드 코어 (H)의 성질을 표 5에 나타낸다.

[실시예 9]

표 4의 처방 (i)을 사용함을 제외하고는 실시예 1에서와 동일한 방법을 반복하고, 소량의 물을 가하여 구형 시드 코어 (I)를 수득한다. 수득한 구형 시드 코어 (I)의 성질을 표 5에 나타낸다.

[비교예 5]

표 4의 처방 (j)을 사용함을 제외하고는 실시예 9에서와 동일한 방법을 반복하고, 소량의 물을 가하여 구형 시드 코어 (J)를 수득한다. 수득한 구형 시드 코어 (J)의 성질을 표 5에 나타낸다.

[비교예 6]

논파레일-101(상표명 ; 일본국 프런드 상교제 시판이용 가능함) 42~32메시를 구형 시드 코어 (K)로서 사용한다. 구형 시드 코어 (K)의 성질을 표 5에 나타낸다.

[비교예 7]

논파레일-103(상표명 ; 일본국 프런드 상교제 시판 이용가능함) 42~32메시를 구형 시드 코어 (L)로서 사용한다. 구형 시드 코어 (L)의 성질을 표 5에 나타낸다.

[실시예 10~12]

표 5에 나타낸 구형 시드 코어 (G), (H) 및 (I)를 사용함을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법을 반복하여 구형 과립을 수득한다. 수득한 구형 과립의 응집율 및 수율을 표 6에 나타낸다.

[비교예 8~11]

구형 시드 코어 (J), (K) 및 (L)를 사용함을 제외하고는 실시예 4에서와 동일한 방법을 반복하여 구형 과립을 수득한다. 수득한 구형 과립의 응집율 및 수율을 표 6에 나타낸다.

[실시예 13]

우선, 표 2의 구형 시드 코어 (A) 300g을 유동층 피복기(UNI GLATT, 오오까와라 가꼬끼)에 넣고, 입구공기 온도 60℃에서 구형시드 코어를 유동화하면서 그 위에 L-아스코르브산(와코 퓨어 케미칼스)의 20% w/v 수용액 600ml을 10ml/분으로 분무하여 구형 시드 코어를 L-아스코르브산으로 피복한다. L-아스코르브산-피복된 과립을 건조될 때까지 5분간 유동화하고, 원소 과립을 수득한다. 다음은, 보습 피복제로서 TC-5(HPMC, 시네쓰 가가꾸)의 10% w/v 수용액 150ml/분으로 분무하고, 건조될 때까지 20분간 유동화 한다. 그후, 과립을 오우프닝 100㎛을 갖는 체에 쳐서 미세 분말을 제거하고 구형 과립을 수득한다. 수득한 구형 과립의 응집율 및 수율을 표 7에 나타낸다.

[비교예 11]

표 5에 나타낸 구형 시드 코어 (K)를 사용함을 제외하고는 실시예 13에서와 동일한 방법을 반복하여 구형 과립을 수득한다. 이 구형 과립의 응집율 및 수율을 표 7에 나타낸다.

[실시예 14]

우선, 표 5에 기재된 구형 시드 코어 (G) 400g을 원심-유동화 피복기(CF ; 일본국 프런드 상교)에 넣고, 폴리비닐 피롤리돈(K-30 ; BASF)의 6% w/v 수용액 70ml을 공기 온도 40℃ 및 회전속도 160rpm에서 70ml/분으로 분무하면서 하기 분말 조성물을 8g/분으로 공급하여 시드 코어를 분말로 피복한다. 그후, 공기 온도를 60℃로 상승시키고, 분말-피복된 과립을 20분간 건조시킨다. 다음은, 수득한 과립을 오우프닝 100㎛을 갖는 체에 쳐서 미세분말을 제거하고 원소 과립을 수득한다.

[분말 조성]

D-클로로페닐아민 말레에이트(와코 퓨어 케미칼스) 50g

옥수수 전분 30g

다음은, 원소 과립을 유동층 피복기(UNI GLATT ; 오오까와라 가꼬끼)에 넣는다. 원소 과립을 입구 공기 온도 60℃에서 유동화하면서 과립상에 수성 현탁액을 20ml/분으로 분무하여 과립을 피복한다.

[수성 현탁액의 조성]

Eudragit L-30D-55(서독 롬 파르마)(30% w/v) 200g

활석(와꼬 퓨어 케미칼스) 10g

트리에틸 시트레이트(와코 퓨어 케미칼스) 6g

증류수 184g

피복 공정후, 과립을 40℃에서 16시간동안 건조시켜서 장(enteric) 구형 과립을 수득한다. 장구형 과립의 응집율 및 수율을 표 8에 나타낸다.

[비교예 12]

표 5에 나타낸 구형 시드 코어 (K)를 사용함을 제외하고는 실시예 14에서와 동일한 방법을 사용하여 구형 과립을 수득한다. 수득한 구형 과립의 응집율 및 피복율을 표 8에 나타낸다. 실시예 4의 구형 과립으로부터의 활성 성분의 용해도와 실시예 11의 구형 과립의 용해도를 비교하여 제1도에 나타낸다.

[표 1]

	미정질 셀룰로오스 (MCC)				
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
물 흡수능 (ml/g)	2.1	1.5	2.6	3.0	0.8
200 메시체상의 분획 (%)	30	15	25	48	5
평균 중합도	220	140	320	390	40

[표 2]

구형시드 코 드	물 흡수능 (ml/g)	평균 입자크기 (μm)	종횡비	트랩핑된 부피밀도 (g/ml)	마손율 (%)
실시예 1 (A)	1.00	380	0.91	0.93	0.0
실시예 2 (B)	0.75	350	0.90	0.98	0.1
실시예 3 (C)	1.40	450	0.75	0.80	0.0
비교예 1 (D)	1.70	420	0.65	0.60	0.0
비교예 2 (E)	0.40	300	0.85	0.90	1.5

[표 3]

	응 집 율 (%)	수 율 (%)
실시예 4	0.5	99.8
실시예 5	0.8	99.6
실시예 6	0.3	98.8
비교예 3	1.5	96.5
비교예 4	3.6	97.7

[표 4]

처 방	M C C (a)	락 토 오 스	C S	수 크 로 스
(g)	100	–	–	–
(h)	90	5	5	–
(i)	70	15	15	–
(j)	30	35	35	–
(k)	–	–	25	75
(l)	–	–	–	100

(중량 %)

[표 5]

구형시드 코 드	물 흡수능 (ml/g)	평균 입자크기 (μm)	종횡비	트랩핑된 부피밀도 (g/ml)	마손율 (%)
실시예 7 (G)	1.10	220	0.90	0.91	0.0
실시예 8 (H)	0.95	300	0.88	0.90	0.0
실시예 9 (I)	0.75	550	0.83	0.80	0.5
비교예 5 (J)	붕해	300	0.80	0.72	1.2
비교예 6 (K)	용해	380	0.90	0.85	4.8
비교예 7 (L)	용해	400	0.90	0.97	2.2

[표 6]

	응 집 율 (%)	수 율 (%)
실시예 10	0.9	99.2
실시예 11	0.8	99.0
실시예 12	1.1	99.0
비교예 8	3.3	97.2
비교예 9	6.2	95.4
비교예 10	10.8	96.6

[표 7]

	응 집 율 (%)	수 율 (%)
실시예 13	1.1	99.3
비교예 11	7.9	94.4

[표 8]

	응 집 율 (%)	수 율 (%)
실시예 14	1.4	99.0
비교예 12	7.2	95.5

시드 코어가 활성 성분을 함유하는 분말로 피복된 구형 과립의 제조방법에서는 피복제의 수용액 또는 수성 현탁액을 분무하고, 피복된 과립을 건조시켜서 구형과립을 형성하며, 본 발명에서 정의된 고흡수능 및 저마손도를 갖는 구형 시드 코어를 사용함으로써 시판 이용가능한 구형 과립이 수득되고, 그의 응집성이 논파레일과 같은 공지의 시드 코어를 사용한 과립의 것의 1/10로 감소되며, 수율은 공지 시드 코어를 사용한 과립과 비교하여 5% 감소된다.

게다가, 본 발명 과립에서는 구형 시드 코어가 위 및 장 환경에서 용해되기 어려우므로, 활성 성분은 제1도에 나타낸 바와같이 장시간 동안 일정속도로 용해된다. 또한, 본 발명 구형 시드 코어는 물중에서 실제로 붕해되지 않고, 고강도를 가져서, 생체내 투여시에 구형 과립은 장운동에 의해 거의 붕해되지 않고 목적 용해 프로파일을 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

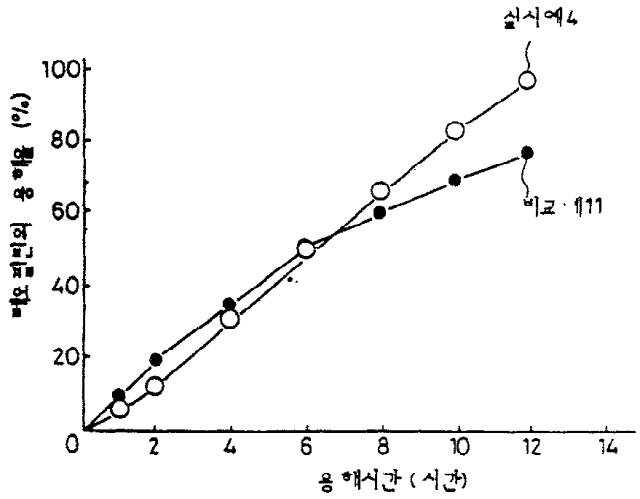
60~375의 평균 중합도를 갖는 미정질 셀룰로오스를 구형시드 코어 총량의 50 중량 % 이상으로 함유하는, 100~1000㎛의 평균 입자크기, 0.65g/ml 이상의 트랩핑된 부피밀도, 0.7 이상의 종횡비, 0.5~1.5ml/g의 물 흡수능 및 1% 이하의 마손율을 갖는 약학적으로 불활성인 구형시드 코어.

청구항 2

60~375의 평균 중합도를 갖는 미정질 셀룰로오스를 구형시드 코어 총량의 50 중량 % 이상으로 함유하는, 100~1000㎛의 평균 입자크기, 0.65g/ml 이상의 트랩핑된 부피밀도, 0.7 이상의 종횡비, 0.5~1.5ml/g의 물 흡수능 및 1% 이하의 마손율을 갖는 약학적으로 불활성인 구형시드 코어를 함유하며, 활성 성분을 함유하는 분말층으로 및 분말층에 제공된 외부 피복층으로 피복된 구형 과립.

청구항 3

60~375의 평균 중합도를 갖는 미정질 셀룰로오스를 구형시드 코어 총량의 50 중량 % 이상으로 함유하는, 100~1000㎛의 평균 입자크기, 0.65g/ml 이상의 트랩핑된 부피밀도 0.7 이상의 종횡비, 0.5~1.5ml/g의 물흡수능 및 1% 이하의 마손율을 갖는 약학적으로 불활성인 구형시드 코어를 결합제 수용액을 사용하여 활성 성분을 함유하는 분말로 피복하는 단계, 그위에 피복제의 수성 용액 또는 현탁액을 분무하는 단계, 및 수득한 피복된 과립을 건조시키는 단계를 특징으로 하는, 구형 과립의 제조방법.

도면

도면1