

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 47/38

(45) 공고일자 2005년03월07일
(11) 등록번호 10-0471941
(24) 등록일자 2005년02월03일

(21) 출원번호 10-1999-0012718 (65) 공개번호 10-1999-0083121
(22) 출원일자 1999년04월12일 (43) 공개일자 1999년11월25일

(30) 우선권주장 98-117780 1998년04월13일 일본(JP)

(73) 특허권자 신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤
일본 도쿄도 지요다꾸 오테마치 2쵸메 6방 1고

(72) 발명자 단노, 후미에
일본니가따켄나까구비끼군구비끼무라오아자니시후꾸지마28반지노
1신에쓰가가꾸고교가부시끼가이샤고오세이기쥬쓰겐꾸쇼내
고꾸보, 히로야스
일본니가따켄나까구비끼군구비끼무라오아자니시후꾸지마28반지노
1신에쓰가가꾸고교가부시끼가이샤고오세이기쥬쓰겐꾸쇼내

(74) 대리인 장수길
구영창

심사관 : 김경미

(54) 고형 약제 및 그의 제조 방법

요약

본 발명은, 적당한 경도를 가짐과 동시에 신속히 붕괴되어 흡수되기 쉬운 고형 약제를 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 메톡실기의 치환량이 27.5 내지 31.5 중량%이고, 20 °C에서의 2 중량% 수용액의 점도가 2 내지 12 cP인 메틸셀룰로오스를 결합제로서 고형 약제 중에 함유하는 것을 특징으로 하는 고형 약제에 관한 것이다.

색인어

고형 약제, 메톡실기 함유 메틸셀룰로오스 결합제

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 의약품 정제, 과립 등에 제공되는 고형 약제 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 결합제 또는 붕괴제로서 메톡실기 치환량 및 수용액 점도가 특정한 범위 내에 있는 메틸셀룰로오스를 배합한 고형 약제 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

의약품의 과립 및 정제 등의 고형 약제는, 투여에 편리하고, 복용하기 쉽다는 잇점이 있다.

그러나, 고형 약제는 적당한 경도를 갖지 않으면 수송 중에 마손될 우려가 있는 한편, 경도가 너무 높으면 체내에 들어가지도 붕괴되지 않아 흡수되지 않을 우려가 있다.

이러한 고형 약제에 요구되는 경도 및 붕괴성을 개선하기 위해서, 고형 약물에 배합되는 결합제 및 붕괴제 등의 첨가물 개선이 요구되고 있다.

종래, 고형 약제의 결합제로서 사용되고 있는 것은 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(이하, 각각 MC, HPMC, HPC, PVP라고 약칭한다) 등을 들 수 있다.

이들 결합제 중에서 MC는 의약품의 첨가제로서 넓은 pH 범위에서 안정된 결합제로서 사용되고 있다.

예를 들어, 20 °C에서의 2 중량% 수용액의 점도가 80 cP이상인 MC는 제방성 정제의 매트릭스 기재로서 사용할 수 있는 것이 특개평 4-164025호 공보에 기재되어 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

고형 약제는 주로 습식 조립(造粒)법에 의해 제조되는데, 약제에 따라서는 통상량의 결합제로 만족한 경도를 발현시키지 못하는 경우가 있으며, 이것을 해결하기 위해서 첨가량을 너무 늘리면 경도의 증대는 얻을 수 있지만, 체내에서의 붕괴 시간이 길어진다는 문제점이 있다.

따라서, 첨가량을 늘려도 신속히 붕괴되는 결합제가 배합된 고형 약제의 개발이 요구되어 왔다.

또한, MC와 관련하여, 시판되고 있는 저점도품에서는 점도가 15 cP로 높아, 이것을 충분한 경도를 얻을 수 있는 첨가량으로 사용하여 결합제 수용액을 조제하면 점도가 600 cP보다 높아진다. 일반적으로, 습식 조립에 제공되는 수용액의 점도는 600 cP이하이기 때문에, 이 저점도품에서는 결합제 수용액의 점성이 너무 커져 고형 약제로의 첨가량을 늘리지 못하는 문제점이 있었다.

나아가, MC를 분말로 사용하여 고형 약제를 물에서 조립하는 경우에 있어서도, 점도가 높기 때문에 MC 분말을 용해하는데 시간이 걸린다는 문제점을 갖고 있었다.

본 발명자들은 상술한 문제점을 감안하여 적당한 경도를 가짐과 동시에 신속히 붕괴되는 고형 약제를 얻을 수 있도록 예의 연구한 결과, 메톡실기 치환량 및 수용액 점도가 특정한 범위 내에 있는 MC를 결합제 또는 붕괴제로서 고형 약제에 첨가하면 상술한 문제점을 해결할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

본 발명은 적당한 경도를 가짐과 동시에 신속히 붕괴되어 흡수되기 쉬운 고형 약제 및 그의 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

발명의 구성 및 작용

즉, 본 발명은 메톡실기의 치환량이 27.5 내지 31.5 중량%이고, 20 °C에서의 2 중량% 수용액의 점도가 2 내지 12 cP인 메틸셀룰로오스를 결합제로서 고형 약제 중에 함유시키는 것을 특징으로 하는 고형 약제를 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 상기 메틸셀룰로오스의 함유량이 고형 약제에 대해 0.5 내지 10 중량%인 것을 특징으로 하는 상기 고형 약제를 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 약물을 조립하는 고형 약제의 제조 방법에 있어서, 메톡실기의 치환량이 27.5 내지 31.5 중량%이고, 20 °C에서의 2 중량% 수용액의 점도가 2 내지 12 cP인 메틸셀룰로오스를 결합제로서 첨가하여 조립하는 것을 특징으로 하는 상기 고형 약제의 제조 방법을 제공하는 것이다.

이하, 본 발명의 구성에 대해서 상술하겠다.

본 발명의 특징은 메톡실기의 치환량이 27.5 내지 31.5 중량%이고, 20 °C에서의 2 중량% 수용액의 점도가 2 내지 12 cP, 바람직하게는 2 내지 5 cP인 메틸셀룰로오스를 고형 약제의 조립 과정 중에 결합제로서 첨가하여 제조되는 고형 약제로, 고형 약제 중(내부)에 함유되는 결합제는 동시에 붕괴제로서 작용하는 것이다.

종래, 메톡실기의 치환량이 27.5 내지 31.5 중량%의 MC는 20 °C에서의 2 중량% 수용액의 점도가 3 내지 15 cP인 것이 고형 약제의 보막제로서 그 표면에 이용된 예는 있지만(특개소 60-84215호 공보, 특개소 60-13719호 공보), 메톡실기의 치환량이 27.5 내지 31.5 중량%이고 20 °C에서의 2 중량% 수용액의 점도가 2 내지 12 cP의 범위 내에 있는 MC가 조립 과정 중에 첨가되어 내부에 존재하는 결합제로서 사용된 예는 본 발명이 처음이다.

본 발명에서 사용하는 MC는 점도가 낮기 때문에 습식 조립법에서 수용액으로서 사용하는 경우, 종래에 비하여 조립 분말 전체에 균일하게 퍼질 수 있고, 고농도로 사용할 수도 있다는 잇점이 있다.

또한, 습식 조립법에서 결합제 MC를 분말로 첨가하여 물에서 조립하는 경우에 있어서도, 물에 대한 용해성이 좋기 때문에 첨가량을 늘려도 결합성이 우수하고 붕괴성이 양호한 고형 약제를 얻을 수 있다.

본 발명에서 MC의 20 ℃에서의 2 중량% 수용액의 점도가 12 cP를 넘으면 제방 효과가 커져 적당하지 않다.

본 발명에서 사용하는 상기 특성을 가진 메톡실기의 치환량과 점도 범위를 갖는 MC는, 본 발명의 출원인이 제조 관매하는 시판품을 이용할 수 있지만, 첨가되는 MC의 점도 등급은 상기 점도 범위 중에서 약물의 물에 대한 용해성에 의해 적당한 것을 선택할 수 있다.

상기 MC의 고휘 약제로의 배합량은 고휘 약제 전체량에 대해서 0.5 내지 10 중량%가 바람직하고, 더욱 바람직하게는 1 내지 5 중량%이다. 고휘 약제를 제조할 때의 조립이 가능한 것으로, 고휘 약제에 적당한 붕괴성을 부여할 수 있는 배합량이면 되지만, MC가 10 중량%를 넘으면 고휘 약제 중의 약물의 방출이 느려지고, 조립 과정에서 조립물의 점도가 현저히 상승하여 균일한 조립이 불가능해지기 때문에 바람직하지 않다.

본 발명의 고휘 약제는 상기 MC와 약물 이외에 통상 고휘 약제의 제조에서 첨가되는 다른 첨가제, 예를 들면, 유당, 전분류, 분말 셀룰로오스, 결정 셀룰로오스, 인산수소칼슘 등의 부형제 및 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 활석 등의 활택제(滑擇劑)를 함유할 수 있다. 또한, 필요에 따라서 그 외의 결합제, 붕괴제, 계면 활성제, 착색제, 교미제(矯味劑), 향료 등을 함유할 수 있다.

본 발명의 고휘 약제는 교반 조립법, 유동층 조립법 등의 통상적인 제조 방법을 사용하여 제조할 수 있고, 조립된 고휘 약제를 활택제와 혼합하여 통상적인 방법에 따라서 타정기로 정제를 형성할 수 있다.

본 발명의 고휘 약제의 제조 방법에 있어서, 조립 중에 MC를 첨가하는 방법은 예를 들면, MC 분말을 약물 및 부형제 등의 혼합 분말에 첨가한 후에 조립하는 방법, 미리 MC를 물에 용해한 수용액을 약물과 부형제 등의 혼합 분말에 첨가하여 조립하는 방법 등 어떠한 것이든 상관이 없다.

이와 같이 하여 얻어진 본 발명의 고휘 약제는, 후술하는 실시예에 나타난 바와 같이 우수한 결합성, 붕괴성을 나타내는 고휘 약제이다. 따라서, 종래의 메톡실기 치환량 및 수용액 점도 범위의 MC를 사용한 고휘 약제와는 달리 결합성이 높을 뿐만 아니라, 신속한 붕괴성을 갖는 우수한 고휘 약제를 제공할 수 있다.

<실시예>

이하, 본 발명을 실시예 및 비교예를 들어 더욱 구체적으로 설명하겠지만, 본 발명은 이하에 나타난 실시예만으로 한정되는 것은 아니다.

(실시예 1)

하기대로 처방된 조성물을 배치컬 그래뉴레이터((주) 파우렛사제 FM-VG-05)로 그레이드 회전수 700 rpm, 초과 회전수 3000 rpm의 조건으로 30초간 혼합한 후, 10초 동안 물 80.0 g를 첨가하고, 다시 10분간 혼합하여 조립하였다. 얻어진 조립 분말을 40 ℃에서 하룻밤 건조하고, 20 메쉬의 체에 통과시켜 본 발명의 고휘 약제인 타정용 과립을 얻었다.

·유당 268.8 g

(DMV international제, 상품명: Pharmatose 200M)

·옥수수녹말 115.2 g

(닛본 쇼꾸형 가꼬(주)제, 상품명: 닛쇼꾸 콘스타치)

·미결정 셀룰로오스 10.0 g

(아사히가세이(주)제, 상품명: Avicel PH-101)

·MC 12.0 g

(신에쓰 가가꾸 고교(주)제, 상품명: 메토로즈 SM-4, 메톡실기 치환량 28.2 중량%, 20 ℃, 2 중량% 수용액 점도 4.1 cP)

·물 80.0 g

얻어진 타정용 과립에 활택제로서 스테아린산마그네슘 0.5 중량%를 첨가하고, 폴리 주머니에서 혼합한 것을 하기 타정 조건으로 본 발명의 고휘 약제인 정제를 압축 성형하고 경도 시험 및 일본 약국방 붕괴 시험을 행하여 정제 물성을 비교하였다. 시험 결과를 「표 1」에 나타내었다.

「타정 조건」

·절구 공이: 8 mmψ, 6 mmR,

- 타정 중량: 200 mg/정제
- 타정압: 본압(本壓) 1.5 t/p, 예압(豫壓): 0.5 t/p

(실시예 2)

결합제 MC의 첨가량을 20.0 g으로 바꾼 것 이외는 실시예 1과 동일하게 정제를 제조하여 시험을 행하였다. 시험 결과를 표 1에 나타내었다.

(비교예 1)

실시예 1의 결합제 MC를 점도가 높은 MC(신에쓰 가가꾸 고교(주)제, 상품명:메토로즈 SM-15; 20 ℃, 2 중량% 수용액 점도 15.8 cP) 12.0 g으로 바꾼 것 이외는 실시예 1과 동일하게 정제를 제조하여 시험을 행하였다. 시험 결과를 표 1에 나타내었다.

(비교예 2)

실시예 1의 결합제 MC를 비교예 1에서 사용한 MC 20.0 g으로 바꾼 것 이외는 실시예 1과 동일하게 정제를 제조하여 시험을 행하였다. 시험 결과를 표 1에 나타내었다.

(비교예 3)

실시예 1의 결합제 MC를 HPMC(신에쓰 가가꾸 고교(주)제, 상품명: TC-5E(Pharmacoat 503); 20 ℃, 2 중량% 수용액 점도 3.22 cP) 20.0 g으로 바꾼 것 이외는 실시예 1과 동일하게 정제를 제조하여 시험을 행하였다. 시험 결과를 표 1에 나타내었다.

(비교예 4)

실시예 1의 결합제 MC를 HPC(신에쓰 가가꾸 고교(주)제, 상품명: HPC EF-P; 20 ℃, 2 중량% 수용액 점도 5.56 cP) 20.0 g으로 바꾼 것 이외는 실시예 1과 동일하게 정제를 제조하여 시험을 행하였다. 시험 결과를 표 1에 나타내었다.

표 1.

	실시예 1	실시예 2	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
정제 경도 (kgf)	3.95	8.52	8.97	6.23	7.50	6.50
붕괴 시간 (min)	1.7	1.8	4.5	10.3	15.4	7.0

표 1로부터, 메톡실기의 치환량이 27.5 내지 31.5 중량%이고, 20 ℃에서의 2 중량% 수용액의 점도가 2 내지 12 cP 범위 내인 MC를 사용한 실시예 1 및 2의 정제는, 경도가 높고 동시에 붕괴 시간도 짧기 때문에 결합성 및 붕괴성에서 우수한 효과를 갖는 것을 알았다.

(실시예 3)

하기대로 처방된 조성물을 실시예 1과 동일한 조립 방법에 의해 교반 조립을 행하고, 본 발명의 고형 약제인 타정용 과립을 얻었다.

- 유당(DMV international제, 상품명 Pharmatose 2001M) 90.0부
- 저치환도 HPC(신에쓰 가가꾸 고교(주)제, 상품명: L-HPC LH-11) 5.0부
- MC(신에쓰 가가꾸 고교(주)제, 상품명:메토로즈 SM-4, 메톡실기 치환량 28.2 중량%, 20 ℃, 2 중량% 수용액 점도 4.1 cP) 5.0부
- 물 20.0부

얻어진 과립에 대해서 실시예 1과 동일한 조건으로 정제를 타정 형성하고 엘베카 경도계에 의한 경도 시험 및 일본 약국방 붕괴 시험을 행하였다. 또한, 각종 정제를 40 ℃, 75 % RH의 가온 가습하에서 2개월간 보관하고, 1개월 및 2개월 후에 경도 시험 및 붕괴 시험을 행하여 정제의 안정성을 조사하였다. 결과를 표 2에 나타내었다.

(비교예 5)

실시예 3의 MC를 비교예 1에서 사용한 점도가 높은 MC(SM-15)로 바꾼 것 이외는, 실시예 3과 동일하게 정제를 제조하여 경도 시험 및 붕괴 시험을 행하였다. 결과를 표 2에 나타내었다.

(비교예 6)

실시예 3의 MC를 비교예 4에서 사용한 HPC로 바꾼 것 이외는, 실시예 3과 동일하게 정제를 제조하여 경도 시험 및 붕괴 시험을 행하였다. 결과를 표 2에 나타내었다.

(비교예 7)

실시예 3의 MC를 비교예 3에서 사용한 HPMC로 바꾼 것 이외는, 실시예 3과 동일하게 정제를 제조하여 경도 시험 및 붕괴 시험을 행하였다. 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2.

	경도(kgf)			붕괴 시간(min)		
	직후	1개월	2개월	직후	1개월	2개월
실시예 3	6.4	6.8	6.6	1.2	1.6	1.2
비교예 5	5.6	5.6	4.8	7.5	7.2	7.2
비교예 6	6.9	10.0	9.6	7.5	21.2	22.3
비교예 7	6.7	7.5	8.0	11.7	15.7	15.8

표 2로부터, 메톡실기의 치환량이 27.5 내지 31.5 중량%이고, 20 °C에서의 2 중량% 수용액의 점도가 2 내지 12 cP에 있는 MC를 사용한 실시예 3의 정제는, 결합성 및 붕괴성에 있어서 우수한 안정성을 갖는 것을 알았다.

(실시예 4)

실시예 1의 MC(SM-4)의 첨가량을 9.0 g으로 바꾸어 물 80 g에 용해하고 결합제 용액(점도; 500 cP)을 조제한 후, 실시예 1과 동일한 조작으로 조립하여 얻어진 조립물에 대해서 실시예 1과 동일한 처방의 정제를 조제하여 정제 경도를 조사하였다.

정제 경도: 12.6 kgf

(비교예 8)

비교예 1의 MC(SM-15)의 첨가량을 5.0 g으로 바꾸어 물 80 g에 용해하고 결합제 용액(점도; 500 cP)을 조제한 후, 실시예 1과 동일한 조작으로 조립하여 얻어진 조립물에 대해서 실시예 1과 동일한 처방의 정제를 조제하여 정제 경도를 조사하였다.

정제 경도: 1.5 kgf

같은 점도의 용액을 조제하였을 경우, SM-15에서는 결합제의 첨가량이 적어지기 때문에 정제의 경도가 부족하였지만, SM-4에서는 이러한 문제점은 해결되었다.

발명의 효과

본 발명에 따르면, 적당한 경도를 가짐과 동시에 신속히 붕괴되어 흡수되기 쉬운 고휘 약제를 제공할 수 있다. 본 발명의 제조 방법에 따르면, 결합제의 용해성이 개선되어 균일한 조립이 가능해지기 때문에, 우수한 결합성 및 양호한 붕괴성을 제제에 부여할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

메톡실기의 치환량이 27.5 내지 31.5 중량%이고, 20 °C에서의 2 중량% 수용액의 점도가 2 내지 12 cP인 메틸셀룰로오스를 결합제로서 고휘 약제 중에 함유하는 것을 특징으로 하는 수계 고휘 약제.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 메틸셀룰로오스 함유량이 고휘 약제에 대해서 0.5 내지 10 중량%인 것을 특징으로 하는 수계 고휘 약제.

청구항 3.

약물을 조립하는 고휘 약제의 제조 방법에 있어서, 메톡실기의 치환량이 27.5 내지 31.5 중량%이고, 20 °C에서의 2 중량% 수용액의 점도가 2 내지 12 cP인 메틸셀룰로오스를 결합제로서 첨가하여 조립하는 것을 특징으로 하는 수계 고휘 약제의 제조 방법.