



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0119743  
(43) 공개일자 2017년10월27일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/00</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/155</i> (2006.01) <i>A61K 31/4422</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/635</i> (2014.01) <i>A61K 9/50</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 9/0065</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/00</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7030037(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년08월11일<br/>         심사청구일자 2017년10월18일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2012-7006333<br/>         원출원일자(국제) 2010년08월11일<br/>         심사청구일자 2015년07월10일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년10월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/FR2010/051691</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/018582<br/>         국제공개일자 2011년02월17일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         0955641 2009년08월12일 프랑스(FR)</p> | <p>(71) 출원인<br/>         데브레게아 에 아쏘시에 파르마<br/>         프랑스 에프-75008 파리 튀 드 미로메널 79</p> <p>(72) 발명자<br/>         르봉, 크리스토프<br/>         프랑스 루브르 에프-28260 체민 드 라 베네트리에 2<br/>         서플리에, 파스칼<br/>         프랑스 몽도르 에프-27400 튀 디 8 메 1945 11</p> <p>(74) 대리인<br/>         김윤배, 이상목</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **유동성 마이크로과립체**

**(57) 요약**

본 발명은 활성 성분이 담지된 고휘형 코어를 포함하고, 그리고 알칼리성 약제로 구성되는 기체 방출을 일으킬 수 있는 화합물을 포함하고, 기체 방출을 일으킬 수 있는 산성 약제를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 유동성 과립체에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/155* (2013.01)

*A61K 31/4422* (2013.01)

*A61K 31/635* (2013.01)

*A61K 9/5026* (2013.01)

*A61K 9/5078* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

3mm 미만의 직경을 가지며, 위액 중에서 유동하기에 적합한 코어-셸 형의 과립체로서,

- a) 활성 성분이 담지되어 있는 고형 코어와;
- b) 기체의 방출을 일으킬 수 있는 알칼리성 약제를 포함하여 이루어지되, 기체의 방출을 일으킬 수 있는 산성약제는 포함하지 않으며,

상기 고형 코어는 알칼리성 약제를 포함하고,

상기 활성 성분은 푸로세미드, 티아프리드, 알푸조신, 카프토프릴, GHB(감마-히드록시부티르산), 메트포르민, 니페디핀, 부프레노르핀, 모다피닐, 메타돈, 날부핀 및 테트라히드로칸나비놀로 형성된 군으로부터 선택하고,

상기 알칼리성 약제는 탄산나트륨, 글리신 탄산 나트륨, 탄산마그네슘 및 탄산칼슘으로 형성된 군으로부터 선택되며

여기서 활성 성분은 과립체 총 중량에 대해 0.5중량% 내지 60중량% 포함하는 것을 특징으로 하는 유동성 과립체.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 고형 코어는 폴리올, 검, 실리카, 알칼리성 실리케이트로부터 얻어진 침전된 실리카, 탈크, 벤토나이트, 카올린, 탄산칼슘, 탄산수소칼슘, 염화칼슘, 인산이칼슘 또는 인산삼칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 수크로오스, 단결정 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스, 전분, 글루코네이트, 실리케이트, 결정당 및 그들의 혼합물로 형성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 유동성 과립체.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 말토덱스트린, 전분, 수크로오스, 폴리올, 아라비아 검, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 셀룰로스, 셀락, 또는 그들의 혼합물로 형성된 군으로부터 선택된 결합제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 유동성 과립체.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 과립체는 셀락, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, HPMC 또는 HPC와 같은 셀룰로스 유도체, 수크로오스, 지방산 글리세리드 및 그들의 혼합물로 형성된 군으로부터 선택되는 코팅제에 의해서 코팅되는 것을 특징으로 하는 유동성 과립체.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 과립체 총 중량에 대해 15중량% 내지 70 중량%의 알칼리성 약제를 포함하는 것을 특징으로 하는 유동성 과립체.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 고형 코어는 과립체 총 중량에 대해 20 중량% 내지 80 중량%를 나타내는 것을 특징으로 하는 유동성 과립체.

## 발명의 설명

### 기술 분야

본 발명은 유동성 마이크로과립체 및 그들의 제조방법에 관한 것이다.

[0001]

## 배경 기술

- [0002] 모든 투여 경로 중에서, 경구 경로가 선택 경로로 남아 있고 그러므로 치료 분야에서 가장 많이 사용된다.
- [0003] 이와 관련하여, 위장관에 대한 생리학이 의학의 약물동력학을 조절하는 흡수 및 제거 현상을 최적화하기 위해 널리 연구되어 왔다.
- [0004] 그러므로, 위장관은 다양한 계수들에 대하여 모델화되고 연구되어왔다(통과, pH, 표면적, 수용체의 존재, 또는 특이 운송자). 그들의 고유의 물리화학적 특징에 따라, 제형에 함유된 활성 성분들은 소화관의 극히 정밀한 수준에서 흡수된다.
- [0005] 이 방법으로, 원하는 효과와 관련하여 다양한 경구 형태가 있다: 느린-방출형, 지연 방출형, 활성성분 방출의 지속시간 및 위치를 조절할 수 있는 생접착형.
- [0006] 하나의 계수는 여전히 조절하기 어렵다: 이것은 위 내용물 배출이다; 이것은 원하는 치료효과와 양호한 재현성을 결정하는 가변성이 큰 대상이다. 이 문제는 소화관에서 매우 높은 수준으로 흡수되고 생체이용가능성의 손실을 가져오는 의학 물질에서 중요하다.
- [0007] 이것을 극복하기 위해, 위에서의 보내는 시간을 증가시키려는 의도인 생약용액(galenic solution)이 제안되어 왔다: 따라서 다른 유동성 형태들이 개발되어 왔다.
- [0008] 국제출원 WO 01/10417는 위에서 부유하는 정제 형태이고 하나 또는 그 이상의 부형제와 조합된 활성성분을 포함하는 활성상 및 기체-발생 시스템( $\text{CO}_2$ )와 친수성 중합체 또는 다공성 미세탈 화합물을 포함하는 비-활성상으로 이루어진 약제학적 조성물을 기재한다. 바람직하기는, 발생 시스템은, 밀접한 혼합물로서, 특히 모노- 및 폴리 카르복실산으로부터 선택된 산과 함께 알칼리금속 카보네이트 또는 알칼리토금속 카보네이트 또는 알칼리금속 바이카보네이트를 포함한다. 이 밀접한 혼합물은 발포성(effervescent) 쌍을 형성한다.
- [0009] 국제출원 WO 01/80822는 발포성 과립 및 그것의 제조방법에 관한 것이다. 이들 과립은 발포성 쌍과 그들의 고온 용융 사출성형 결합제로 구성된다. 발포성 쌍은 산제와 알칼리제의 결합물이고, 이것은 물의 존재시 기체 발생을 가져온다. 이 방식으로, WO 01/80822에 기재된 제제는 산성 약제/알칼리성 약제의 결합물을 포함한다.
- [0010] 국제출원 WO 02/085336는 적어도 하나의 활성 성분, 부형제의 혼합물, 산성 약제, 알칼리성 약제 및 고온-사출성형 결합제의 혼합물로 구성되는 발포성 과립을 포함하는 경구 분산성 정제에 관한 것이다. 이들 정제는 60초 미만에서 침과 접촉시 구강에서 분해된다.
- [0011] Goole (International Journal of Pharmaceutics, 334, 2007, 35-41)은 방출이 연장된 인캡슐화된 또는 코팅된 형태의 유동성 미니-정제를 기재한다. 이들 미니 정제는 계층적으로, 최소한의 활성제, 결합제 및 발포성 혼합물(타르타르산, 탄산수소나트륨 및 탄산칼슘)을 함유한다.
- [0012] Sheth 및 Tossounian (US 4 424 235)는 액체의 존재하에 셀룰로스 유도체의 팽창을 근거로 연장된 방출을 갖는 유동성 젤라틴 캡슐을 기재한다.
- [0013] 이 방식으로, 현재 준비된 가장 많은 조성물은 발포용 산/염기 혼합물을 포함하는 정제에 관한 것이다.
- [0014] 그러나, 유동성 형태의 개발에서 정제 형태의 선택은 최상이 아니고, 이것은 더 큰 가변성이 더욱 추가되는 위 내용물 배출 중 "전부 또는 무" 현상을 겪는 모놀리스 형태이기 때문이다.
- [0015] 참으로, 위 내용물 배출은 위에 존재하는 고형물의 성질, 부피, 크기 및 소화성에 따른다. 액체와 또한 직경이 3~5 mm 보다 작은 고체 입자는 유문을 쉽게 통과하고 소화기 동안 신속히 배출될 것이다. 그러므로 이러한 유형의 입자들은 선형적으로 활성성분이 소화관에서 매우 높게 흡착되기에 불리하다. 모놀리스 형태와 같은 큰 크기의 입자의 경우, 이들은 유문에 유지되고 소화기간들 중간(inter-digestive periods)에만 배출될 것이다.
- [0016] 최종적으로, 시각에 따라, (식사 시간 전 또는 후), 이들 모놀리스 형태의 위 수송은 훨씬 일정하고 수 십분 내시 수 시간으로 다를 것이다.
- [0017] 고유의 형태 및 중량으로 인해, 정제는 양호한 부력의 의학 형태를 얻는데 문제가 있다는 것이 또한 발견되었다. 이 경우, 원하는 부력을 얻기 위해 다량의 발포제를 사용하는 것이 요구된다.
- [0018] 상기 시스템은 정제의 중량 및 치수를 더욱 추가하는, 발포성을 가져올 수 있는 산성 약제/염기성 약제를 사용하여야만 하고, 그러므로 원하는 부력을 극단적으로 억제한다. 이 방식으로, 상기의 Goals는 발포성을 위해 산/

염기 쌍의 사용을 제외한 직경이 3 mm인 미니-정제의 개발을 포함한다.

[0019] 동일한 의약 형태 내에 산성 약제와 염기성 약제의 근접함은 안정성의 면에서 그리고 특히 높은 상대습도하에서 문제이다. 이것은 적절한 포장재(알루미늄 또는 PVDC, 탈수제를 갖는 병)의 사용을 가정한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0020] 본 발명의 목적은 상기 모든 단점에 대한 해결책을 제공하는 것이다.

[0021] 그러므로, 본 목적은 좁은 흡수 창을 갖고 소화관에서 잘 흡수되는 활성 성분에 대한 치료효과의 생물학적 이용 가능성 및 재현성을 개선하는 경구 형태를 제공하는 것이다.

[0022] 본 발명의 또 다른 목적은 변동성의 감소, 그러므로 재현성에 특히 유리하고, 캡슐 또는 정제와 같은 모놀리스 식 형태에 의해 관찰되는 단점을 피할 수 있는, 느린 방출을 갖는 유동성 다-미립자 형태를 제공하는 것이다.

[0023] 본 발명이 또 다른 목적은 위벽을 보호하고 국소적 과민증의 위험을 감소시키는 유동 다-미립자 형태를 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0024] 그러므로, 본 발명은 만족스런 부력을 얻기 위해 충분히 작은 크기를 유지하면서 충분한 함량의 활성 성분을 갖고, 그리고 특히 활성 입자들이 소화관에서 높은 흡수를 갖는 의약 형태를 얻기 위해 특별히 개발된 조성물의 제공을 포함한다.

[0025] 그러므로, 본 발명은 활성성분이 담지된 고휘 코어를 포함하는 유동성 과립에 관한 것이고, 상기 과립은 이들이 또한 알칼리성 약제로 이루어지고 어느 산성 약제는 포함하지 않는, 기체 방출을 일으킬 수 있는 화합물을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0026] 그러므로, 본 발명은 고휘 코어를 포함하고, 그 위에 활성 성분이 담지된 유동성 과립체에 관한 것으로, 상기 과립체는 이들이 기체 방출을 일으킬 수 있는 화합물로서 오직 알칼리성 약제만을 포함하는 것을 특징으로 한다. 상기 기체 방출을 일으킬 수 있는 화합물은 어느 산성 약제를 포함하지 않는다.

[0027] 그러므로, 본 발명은 고휘 코어를 포함하고 그 위에 활성 성분이 담지되어 있는 유동성 과립체에 관한 것으로, 상기 과립체는 알칼리성 약제를 포함하고, 기체 방출을 일으킬 수 있는 약제로서 산성 약제는 포함하지 않는 것을 특징으로 한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명에 따른 유동성 과립체는 이들이 고휘 코어 또는 지지체에 담지된, 적어도 하나의 활성 성분을 포함하고, 그리고 이들이 알칼리성 약제만으로 구성되는, 기체 방출을 일으킬 수 있는 약제를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0029] 본 발명에 따른 유동성 과립체는 그러므로, 선행기술에서 일반적으로 사용되는 바와 같이, 산성 약제/알칼리성 약제의 혼합물을 사용하지 않는다. 본 발명에 따르면, 부력은 의약 형태 내에 확산 될 때 산성 위액의 반응에 의해 얻어진다.

[0030] 본 발명에 따른 유동성 과립체는 충분히 오랜 시간 위에 부유할 수 있고 다층 제제는 추가로 활성 성분의 연장된 확산을 보장한다.

[0031] 본 발명에 따르면, 상기 알칼리성 약제는 또한 고휘 담체 위에 담지될 수 있다. 이와 같은 방식으로, 본 발명에 따른 유동성 과립체는, 고휘 코어 위에 담지된, 적어도 하나의 활성 성분과 기체 방출을 일으킬 수 있는 알칼리성 약제를 포함한다.

[0032] 본 발명에 따르면, 상기 알칼리성 약제는 담체로서 직접적으로 사용될 수 있다. 이러한 방식으로, 이와 같은 본 발명에 따른 유동성 과립체는, 알칼리성 약제로 구성된, 고휘 코어 위에 담지된 적어도 하나의 활성 성분을 포함한다.

[0033] 본 발명에 따르면, 알칼리성 약제는 고휘 담체로 사용되고, 활성 성분이 담지되거나 또는 과립체를 구성하는 층

에 병합되고, 즉 활성성분을 갖는 고형 담체에 침착되거나 또는 활성 성분(들)에 의해 형성된 것들 위에 침착된 층에 존재한다.

- [0034] 그러므로, 본 발명의 유동성 과립체는 이들이 기체 방출을 일으킬 수 있는 어느 산성 약제를 포함하지 않는 것을 특징으로 한다. 용어 "산성 약제"는 기체 방출을 일으킬 수 있는 유리산, 산 무수물 또는 산 염의 형태의 어느 미네랄 또는 유기산을 말하는 의도이다. 그러므로, 본 발명의 유동성 과립체는 기체 방출을 일으킬 수 있는 어느 카르복실산을 포함하지 않는다 (즉, 모노- 또는 폴리카르복실산이 없음을 말한다).
- [0035] 바람직하기는, 본 발명의 유동성 과립체는 기체 방출을 허용하기에 충분한 양의 산을 포함하지 않는다.
- [0036] 그러므로, 본 발명의 유동성 과립체는 바람직하기는, 대기 온도에서 pH 4.5 이하의 어느 산을 포함하지 않는 것을 특징으로 한다.
- [0037] 바람직하기는, 본 발명의 유동성 과립체는 타르타르산, 주석산, 시트르산, 말레산, 푸마르산, 말산, 아디프산, 숙신산, 락트산, 글로콜산, 알파하이드록시산, 아스코르브산, 아미노산 또는 이들의 염 및 유도체를 포함하지 않는다.
- [0038] 본 발명에 따른 유동성 과립체는 활성성분이 담체 위에 침지되고 다른 부형제들은 차례로 코어 주변에 침지되어 있는 다층 구조를 갖는다.
- [0039] 본 발명에 따른 유동성 과립체는 기체 발생을 야기할 수 있는 화합물로서 사용되는 알칼리성 약제가 산성 화합물과 접촉하지 않는다는 것을 특징으로 한다.
- [0040] 그러므로, 본 발명의 유동성 과립체가 산성 화합물을 포함하는 경우, 알칼리성 약제와 상기 산성 화합물은 중간 층에 의해 분리된다.
- [0041] 본 발명에 따른 과립체는 기체 방출을 일으킬 수 있는 알칼리성 약제와, 또는 기타 알칼리성 화합물과 산성 화합물 사이에 직접적인 접촉이 없는 것을 특징으로 한다. 참으로, 본 발명의 과립이 (활성 성분으로 또는 부형제로서) 산성 특성의 화합물을 포함한다면, 이들은 상기 산과 알칼리성 약제 사이에 그들 사이의 접촉과 따라서 그들 사이의 어느 반응을 막기 위해 중간체 필름 (또는 층)을 포함한다. 이와 같은 중간체 필름의 존재는 안정한 과립체를 얻을 수 있게 한다. 이들 필름(또는 중간 층)은 안정성을 증가시키기 위한 보호 필름으로 작용한다.
- [0042] 본 발명의 과립체들은 따라서 상기 과립체의 안정성을 증가시키는 "장벽"의 존재를 특징으로 한다. 이들 "장벽"층들은 다른 과립 성분들 간의 어느 반응을 막는데 사용된다. 이들은 또한 상기 과립체들이 위 매질과 접촉하기 전에 발포 현상을 막는다.
- [0043] 본 발명에 따른 유동성 과립체의 구현예에 따르면, 알칼리성 약제는 고형 담체에 침착된다: 이와 같은 경우, 활성 성분들의 입자와 알칼리성 약제는 담체에 유사하게 분포된다. 본 발명에 따른 유동성 과립체의 또 다른 구현예에 따르면, 알칼리성 약제는 활성 성분에 의해 형성된 층과 독립적인 또 다른 층을 형성한다.
- [0044] 그러므로, 알칼리성 약제는 과립체들의 다른 수준(level)에 병합될 수 있다. 이것은 또한 과립체에 대해 담체로서 직접 사용될 수 있다.
- [0045] 용어 "과립체"는 건조 고형 과립들로 구성되는 체제를 말하고, 각각은 다양한 작업이 가능하도록 충분히 견고한 분말 입자들의 응집물을 형성한다.
- [0046] 물리적 관점에서, 과립들은 결정화된 또는 무정형인 다른 분말들의 입자의 응집물이다.
- [0047] 본 발명의 과립들은 특별히 경구 경로를 통해 투여되는 것을 의도하고 더욱 특별히는 가공되지 않은 상태로 삼켜진다.
- [0048] 본 발명의 과립은 코어/셸(shell) 유형의 특징적인 구조를 갖고, 코어는 셸을 형성하는 화합물과 동일한 유형이 아니다.
- [0049] 이 방식으로, 이들 과립체들은 다층 구조를 갖는다. 활성 성분은 코어에 침착되고 그러므로 코어 (또는 담체) 주변에 침착된 층 (또는 셸)를 형성한다.
- [0050] 과립체들의 코어는 또한 담체로 간주될 수 있고, 그것에 활성 성분의 입자들이 고정된다.
- [0051] 코어는 고형 입자들로 구성되고 코어에 의해 지지된 활성 성분은 또한 고형 형태이다.

- [0052] 그러므로, 본 발명은 새로운 다중-미립자 경구 형태를 개발하는 것을 근거로 한다.
- [0053] 본 발명의 과립은 활성 성분 층을 갖는다.
- [0054] 바람직한 최종 약리학적 계수들에 따르면, 제1층은 다른 코팅 중합체를 사용하는 다른 중합체 층들 및 통상적으로 사용되는 다른 첨가제(가소제, 가용화제, 광택제, 항점착제 등)에 의해 피복될 수 있다. 상기와 같이, 이들 층들은 산성 화합물과 알칼리성 화합물 사이의 접촉을 막는, 보호층일 수 있다.
- [0055] 본 발명의 유동성 과립제는 바람직하기는 불용성 담체들로부터 선택되는, 그리고 더욱 바람직하기는 폴리올, 검, 실리카 유도체, 칼슘 또는 칼륨 유도체, 디칼슘포스페이트 및 트리칼슘 포스페이트와 같은 미네랄 화합물, 사카로스, 셀룰로스 유도체, 특히 단결정성 셀룰로스, 에틸셀룰로스 및 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스, 전분, 글루코네이트, 실리케이트, 결정당 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 고형 코어를 포함한다.
- [0056] 특정 구현예에 따르면, 상기와 같이, 고형 코어는 알칼리성 약제로 구성된다. 그러므로, 본 발명에 따른 과립체의 특정 기는 상기와 같은 유동성 과립체로 구성되고, 여기서 활성 성분(들)은 (과립체의 코어와 기체 방출을 일으킬 수 있는 알칼리성 약제 둘 다로 구성되는) 탄산수소나트륨에 침착된다.
- [0057] 과립체의 고체 코어는 화합물의 혼합물, 특히 불용성 담체들의 혼합물로 구성될 수 있다. 이 방식으로, 특히 이것은 사카로스와 전분 또는 실리카 또는 칼슘으로부터 유래된 미네랄 화합물로 형성된 혼합물을 포함한다.
- [0058] 고형 코어는 또한 PEG의 몇몇 고형 등급(특히 PEG 4000 또는 PEG 6000)을 포함하여, 가용성 담체들로 구성될 수 있다.
- [0059] 용어 "실리카 유도체"는 실리카와 알칼리성 실리케이트로부터 얻은 침전된 실리카, 특히 Aerosil® 또는 탈크, 벤토나이트 또는 카올린을 말하는 의도이다.
- [0060] 용어 "칼슘 유도체"는 수산화칼슘으로부터 유래된 결정성 부형제, 의약에서 회석제로 사용되는 물에 불용성인 제품, 또는 충전제 및 또한 연마제를 말하는 의도이다.
- [0061] 용어 "칼륨 유도체"는 특히 탄산수소칼륨 및 염화칼륨을 말하는 의도이다.
- [0062] 본 발명의 과립체의 코어를 형성하는 불용성 담체는 또한 마그네슘 유도체(특히 탄산염 또는 산화물)를 포함할 수 있다.
- [0063] 본 발명에 따른 유동성 과립체에서, 알칼리성 약제는 바람직하기는, 탄산염 및 탄산수소염으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 글리신 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산 마그네슘, 탄산칼슘 및 그들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0064] 본 발명의 과립체는 또한 결합제를 포함할 수 있다.
- [0065] 결합제의 기능은 입자들을 함께 결합시키는 것으로, 즉 과립의 점착을 향상시키는 것이다. 이 방식으로, 결합제는 과립체에서 활성 성분들과 코어의 양호한 점착을 보장한다.
- [0066] 이 방식으로, 결합제는 활성 성분처럼, 과립체의 코어 주변에 침착된다.
- [0067] 결합제는 점성 용액을 제공하는 친수성 부형제의 대부분을 포함할 수 있다: 아라비아 검 및 트라가칸스 검, 메틸 셀룰로스 및 카르복시 메틸 셀룰로스, 젤라틴 전분, 말토덱스트린, 알콜 용액 중의 PEG 4000 및 6000, 수성 또는 알콜성 용액 중의 폴리비돈 및 사카로스, 글루코스 또는 솔비톨이 용액.
- [0068] 본 발명의 과립체의 결합제는 전분, 사카로스, 아라비아 검, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP 또는 폴리비돈), 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 셀락, 히드록시 프로필 셀룰로스 (HPC), 셀룰로스, 폴리올, 폴리글리코시드 글리세리드 (Gelucire®) 또는 마크로골 글리세리드, 특히 스테아로일 마크로폴 글리세리드, 또한 아크릴성 유도체 및 그들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0069] 폴리올은 만니톨, 솔비톨, 말리톨 또는 자일리톨을 포함한다.
- [0070] 특정 구현예에 따르면, 결합제는 바람직하기는 폴리비닐 피롤리돈, 셀락, 폴리올, 폴리글리코시드 글리세리드 ((Gelucire®) 또는 마크로골 글리세리드, 특히 스테아로일 마크로폴 글리세리드 및 그들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0071] 특정 성질을 위해 상기의 군으로부터 선택된 결합제를 사용하는 것이 또한 바람직하고; 예를 들면, 결합제로서

EUDRAGIT<sup>®</sup>L100 또는 셀락과 같은 pH-의존 부형제를 사용하는 것이 유리할 수 있다. 그들의 소수성 성질을 위해 바람직하기는 폴리글리코시드 글리세리드(Gelucire<sup>®</sup>)를 사용하도록 선택하는 것이 가능하다.

- [0072] 코팅된 과립체는 다른 부형제들이 혼합물의 하나 이상의 층으로 코팅된 그레인들로 구성될 수 있다.
- [0073] 이러한 방식으로, 본 발명에 따른 바람직하기는 코팅된 과립체는 코팅제로 이루어진 부가층을 포함할 수 있다.
- [0074] 특정 구현예에 따르면, 본 발명의 과립체는 어느 산 코팅제를 함유하지 않는다.
- [0075] 본 발명의 과립체는 왁스 유도체, 가소제 (필로제닉제), 셀락, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, HPMC 또는 HPC와 같은 셀룰로스 유도체, 사카로스, 지방산 글리세리드 및 메타크릴성 중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 코팅제들로 이루어진 코팅을 포함한다.
- [0076] 용어 "왁스 유도체"는 주변온도에서는 일반적으로 고형이고 의약 제제에서 다양한 비율로 사용되는 지방산 에스테르 및 알콜로 이루어진 천연물 또는 합성물을 말하려는 의도이다.
- [0077] 본 발명의 유동성 과립체는 코팅 필름으로 코팅될 수 있고, 여기에 광택제, 착색제, 감미제, 가소제 또는 접착 방지제와 같은 하나 이상의 부형제가 첨가된다.
- [0078] 본 발명의 과립체는 또한 특히 메타크릴성 중합체로 구성된, 특히 Eudragit<sup>®</sup>L, 셀락 또는 HPMCP (히드록시 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트 - 히프로멜로스 프탈레이트)로 구성된 장용성 코팅을 포함한다. 그러므로 이와 같은 과립체들은 위-내성이다.
- [0079] 장용성 코팅의 존재는 특히 산성 매질에서 활성성분의 분해를 막음으로써 활성성분의 생물학적 이용가능성에 영향을 미칠 수 있다.
- [0080] 본 발명의 유동성 과립체들은 또한 연장된 방출을 위한 코팅을 포함한다.
- [0081] 이와 같은 과립체들은 활성성분들의 변형된 또는 지연 방출을 허용한다(변형된 방출 과립체).
- [0082] 이와 같은 코팅은 메타크릴레이트 및 아크릴레이트 Eudragit<sup>®</sup>S100, Eudragit<sup>®</sup>RS, Eudragit<sup>®</sup>RL, Eudragit<sup>®</sup>RS, Eudragit<sup>®</sup>30D, Eudragit<sup>®</sup>RL30D, 셀락, 셀룰로스 유도체, 특히 에틸 셀룰로스, 왁스(특히 Gelucire<sup>®</sup> 및 아크릴성 유도체)의 공중합체로 구성된 코팅제로 얻어진다.
- [0083] 변형된 방출을 위한 코팅의 존재는 특히 활성성분의 겔보기 반감기에 영향을 미친다.
- [0084] 본 발명에 따른 유동성 과립체는 광택제 및/또는 풍미제 및/또는 감미제 및/또는 착색제를 포함한다.
- [0085] 본 발명의 컨텍스트에서 사용된 광택제는 특히 탈륨, 마그네슘 스테아레이트, 실리카 유도체 (특히, Aerosil<sup>®</sup>) 또는 왁스를 포함한다.
- [0086] 본 발명의 컨텍스트에서 사용된 풍미제는 식품 첨가제에 일반적으로 사용되는 풍미제를 포함할 수 있다.
- [0087] 본 발명의 컨텍스트에서 사용된 감미제는 특히 식품에 사용하고자 의도된 감미제에 관하여 1994년 6월 30일의 지시 94/35/EC에 제시된 것이다(2006년 7월 5일 지시 2006/25/CE로 수정). 이 방식으로, 특정 참조는 아스파탐 E951, 솔비톨 E420, 만니톨 E421, 아세설팜-K E950, 사카린 E954, 스테비아 또는 타우마틴에 대해 이루어질 수 있다.
- [0088] 본 발명의 컨텍스트에서 사용된 착색제는 특히 식품에 사용될 수 있는 착색제에 관하여 1995년 7월 26일의 지시 95/45/EC에 제시된 것이다(2006년 3월 20일 지시 2006/33/CE에 의해 수정). 이 방식으로 특정 참조는 착색제 E100 내지 E180으로 이루어진다.
- [0089] 본 발명의 유동성 과립체는 치료적 의약 및 그의 관련물에 사용되는 어느 활성 구성성분들을 포함할 수 있다. 특히, 본 발명의 유동성 과립체의 제조에 사용된 활성 성분들은 좁은 흡수창을 갖거나 소화관에서 높게 흡수되는 활성 구성성분이다.
- [0090] 바람직하기는, 활성 성분은 산 화합물이 아니다.
- [0091] 본 발명에 따른 유동성 과립체의 제조에 사용된 활성 성분들은 특히 푸로세미드, 티아프리드, 알푸조신, 카프토프릴, GHB(감마-히드록시부티르산) 또는 메트포르민을 포함할 수 있다. 바람직하기는 활성 성분은 아테놀올이

아니다.

- [0092] 그러나, 비흡수율이 적은 활성 성분 및, 반드시 필요한 방식으로, 항-바이러스 물질, 저해억제제, 세포정지제, 콜레스테롤 저해제, 진통제, 항-염증성 진통제, 이노제 및 기타 치료약 종류를 언급할 수 있다.
- [0093] 본 명세서에서 기재되는 생약 형태는 또한 수의학, 기능식품, 화장품 및 농업 분야에도 유리하다.
- [0094] 바람직한 활성 성분들은 진통약제(antalgics) 및 진통제(analgesics)들을 포함할 수 있다. 진통제는 환자의 통증을 제거해준다. 진통제의 분류는 특히 중추 모르핀류 진통제(모르핀 유도체), 중추 비-모르핀류 진통제, 말초 진통제 및 벤조디아제핀과 같은 기타를 포함할 수 있다.
- [0095] 바람직하기는 본 발명에 따른 과립체의 활성 성분들은 니페디핀, 모르핀 설페이트, 옥시코돈, GHB(감마-히드록시부티르산) 또는 그것의 염의 하나, 부프레노르핀, 모다피닐, 텍스트로포르폭시펜, 메타돈, 트라마돌, 날부핀, 테르하히드로칸나비놀 및 벤조디아제핀으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0096] 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명에 따른 유동성 과립체는 과립체 총 중량에 대하여 활성 성분을 0.5 중량% 내지 60 중량%, 바람직하기는 15 중량% 내지 50 중량% 포함한다.
- [0097] 바람직하기는 본 발명의 유동성 과립체는 과립체 총 중량에 대하여 알칼리성 약제를 15중량% 내지 70 중량%, 바람직하기는 25 중량% 내지 50 중량% 포함한다.
- [0098] 바람직하기는, 본 발명의 유동성 과립체는 과립체 총 중량에 대하여 고형 코어가 20 중량% 내지 80 중량%인 것을 특징으로 한다.
- [0099] 특히 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명에 따른 유동성 과립체는 직경이 3 mm 미만이다.
- [0100] 3 mm 미만의 크기는 위액 중에서 양호한 부력을 보장한다. 감소된 크기와, 따라서 감소된 중량 덕분에, 본 발명의 유동성 과립체는 위액에서 쉽게 유동한다. 이들은 기체 방출을 일으킬 수 있는 화합물을 다량 함유할 것을 요구하지 않는다. 이와 같은 감소된 크기를 갖는 과립체들은 위에서 매우 짧은 거주를 갖는데 단점을 나타낸다는 것이 강조되어야 한다. 그러나, 특정 구조 및 화학적 변형('단리된'층의 존재)으로 인해, 본 발명의 유동성 과립체는 이와 같은 단점을 갖지 않는다.
- [0101] 이와 같은 방식으로, 본 발명의 유동성 과립체는 또한 "유동성 미세과립체"로 불리운다.
- [0102] 본 발명은 상기한 바와 같이, 유동성 과립체를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 활성 성분을 분말화함에 의해 고형 입자 담체에 적용하는 단계를 포함하는 것을 특징을 한다.
- [0103] 본 방법은 또한 알칼리성 약제의 첨가를 포함하는 단계를 포함한다.
- [0104] 특정 구현예에 따르면, 알칼리성 약제는 활성 성분을 갖는 혼합물에 직접 첨가되고 담체상에서 분말화된다. 그러므로, 이와 같은 방법은, 활성 성분과 알칼리성 약제를 분말화함에 의해 고체 입자 담체에 적용하는 것을 포함한다.
- [0105] 특정 구현예에 따르면, 알칼리성 약제는 고형 담체로서 사용된다. 따라서, 이 방식에서, 이와 같은 방법은 활성 성분을 분말화함에 의해 고형 입자 담체를 구성하는 알칼리성 약제에 적용하는 것을 포함한다.
- [0106] 본 발명의 방법은 또한 분말화 단계 후에, 특히 과립상에 필름 형태로 코팅제를 필름-코팅에 의해 침착시켜 과립을 코팅하는 단계, 임의로 이어서 광택제 및/또는 풍미제 및/또는 감미제 및/또는 착색제와 혼합하는 단계를 포함한다.
- [0107] 본 발명의 과립체의 구조는 코어/셸 구조를 갖는 과립이 얻어질 수 있는 특정 방법을 수행하는 것과 관련된다.
- [0108] 본 발명의 과립체를 제조하는 방법의 상기 분말화 공정은 또한 결합제의 알콜성 또는 히드로알콜성 또는 수용액을 원자화하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0109] 원자화 단계와 분말화 단계는 바람직하기는 동시에 또는 선택적으로 수행된다.
- [0110] 바람직하기는 상기의 분말화 단계는 용액 형태의 결합제를 원자화하는 단계와 병행되는 방식으로 수행된다.
- [0111] 이들 단계의 결합은 과립체의 코어에 활성 성분의 양호한 점착을 보장한다.
- [0112] 따라서, 본 발명의 방법의 유리한 실행은 용액 형태의 결합제를 원자화하는 순서와 교대로 상기 입자 담체 (또는 과립체의 코어)에 분말 형태로 활성 성분을 적용하는 것을 포함하고, 이것은 알칼리성 약제와 혼합되거나 또

는 혼합되지 않는다.

[0113] 본 발명의 방법은 또한 분말화 단계 후에, 특히 코팅제(들)을 과립체 위에 필름 형태로 필름-코팅에 의해 침착 시킴에 의해 과립체를 코팅하는 하나 이상의 단계를 포함한다.

[0114] 본 발명의 바람직한 구현에는 코팅 단계 후에, 광택제 및/또는 풍미제 및/또는 감미제 및/또는 착색제를 혼합하는 단계를 포함하는 방법을 포함하고, 그들을 활성 과립체와 최종 혼합하기 위해 과립체 형태로 제조할 수 있다.

[0115] 그러나, 광택제, 풍미제, 감미제 및 착색제는 또한 상기 분말화 단계 전에 첨가될 수 있다.

[0116] 하기의 실시예들은 본 발명의 유동성 과립체의 특정 예에 관한 것이다.

[0117] 실시예 1 : 푸로세미드를 기본으로 하는 유동화 과립체

표 1

[0118]

건조 원료	mg	%
푸로세미드	60.000	18.13
중립성 크기 550-750	100.000	30.211
PVP K30	20.000	6.04
겔루시어 50/02	30.000	9.06
탄산칼슘	30.000	9.06
탄산수소나트륨	60.000	18.13
아쿠어코트 EC30D	25.000	7.55
디부틸 세바케이트	6.000	1.81
<b>용매</b>		
96° 알콜	Qs	
정제수	Qs	
이론적 질량	Qs	
이론적 건조 질량	331.000	100.00
이론적 함량 (mg/g)	181.27	

[0119] 상기 과립체들을 아래의 작업 방법에 따라 얻었다.

[0120] 우선, 결합제 PVP의 알콜성 용액의 간헐적 원자화와 함께 중성 담체 위에 활성 성분 푸로세미드를 분말화하여 조립 단계를 수행한다.

[0121] 그리고 나서 단리를 위해 알칼리성 약제(탄산 칼슘과 탄산수소나트륨) 및 왁스 형태의 화합물(Gelucire®)을 첨가하여 이미 얻은 과립체의 첫번째 코팅을 수행한다.

[0122] 마지막으로, 가소제(디부틸 세바케이트)와 코팅제 Aquacoat® EC30D를 포함하는 수성 현탁물로 과립체의 두번째 코팅을 수행한다.

[0123] 실시예 2: 니페디핀을 기본으로 하는 유동성 과립체

표 2

[0124]

건조 원료	mg	%
니페디핀	30.000	11.26
탄산수소나트륨	150.00	56.29
HPMC 603	40.00	15.01
오렌지 엘로우 S	3.320	1.24

Eudragit®FS30D	33.200	12.46
트리에틸 시트레이트	3.320	1.24
탈쿰	6.640	2.50
<b>용매</b>		
96° 알콜	Qs	
정제수	Qs	
이론적 질량	Qs	
이론적 건조 질량	266.480	100.00
이론적 함량 (mg/g)	112.57	

[0125] 상기 과립체들은 아래의 작업 방법에 따라 얻었다.

[0126] 우선, 활성성분(MOR 920) 및 결합제(HPMC)를 함유하는 수성 현탁액을 제조한다.

[0127] 현탁액을 이어서 탄산수소나트륨 (알칼리성 약제)으로 구성된 담체 위에서 원자화하고 과립체들을 유동화 공기 베드에서 순차적으로 건조시켰다.

[0128] 이어서, 가소제(트리에틸 시트레이트), 탈쿰, 코팅제 Eudragit®FS30D 및 착색제를 포함하는 수성 현탁액으로 앞에서 얻은 과립체의 코팅 LP를 수행하였다.

[0129] 실시예 3: 메트포르민을 기준으로 하는 유동성 과립체

### 표 3

[0130]

<b>건조 원료</b>	<b>mg</b>	<b>%</b>
메트포르민	500.000	42.55
피어리톨(Pearlitol) 400 DC	100.00	8.51
GLDB	150.000	12.77
에틸셀룰로스/ Eudragit®E100	100.000	8.51
탄산수소나트륨	300.000	25.53
Precirol®AT0 5	25.000	2.13
<b>용매</b>		
96° 알콜	Qs	
이론적 질량	Qs	
이론적 건조 질량	1,175.000	100.00
이론적 함량(mg/g)	425.53	

[0131] 상기 과립체들은 아래의 작업방법에 따라 얻었다.

[0132] 우선, 결합제 (셀락-GLDB)의 알콜성 용액의 간헐적 원자화와 함께 만니톨 담체(피어리톨 400 DC, Roquette) 위에 활성 성분 푸로세미드를 분말화하여 조립 단계를 수행하였다.

[0133] 과립체들을 그 후 유동화 공기 베드에서 건조시켰다.

[0134] 이어서, 앞에서 얻은 과립체들을 알칼리성 약제(탄산수소나트륨)를 침착시키고 그리고 에틸셀룰로스를 함께 코팅제 Eudragit®E100을 포함하는 알콜성 현탁제 및 최종적으로 화합물 Precirol®AT05 (Gattefosse)를 원자화시켜 코팅을 수행하였다.