



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044442
(43) 공개일자 2025년03월31일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/16</i> (2006.01) <i>A61J 3/00</i> (2024.01)
 <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) <i>A61K 47/32</i> (2017.01)
 <i>A61K 47/38</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/48</i> (2006.01) <i>A61P 31/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 9/1635</i> (2013.01)
 <i>A61J 3/00</i> (2024.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2025-7007414
 (22) 출원일자(국제) 2023년08월03일
 심사청구일자 2025년03월06일
 (85) 번역문제출일자 2025년03월05일
 (86) 국제출원번호 PCT/CN2023/111002
 (87) 국제공개번호 WO 2024/027794
 국제공개일자 2024년02월08일</p> <p>(30) 우선권주장
 202210938199.7 2022년08월05일 중국(CN)
 202310907725.8 2023년07월21일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
 하얼빈 카논 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
 중국 150500 헤이룽장 하얼빈 후란 디스트릭트 리민 스트리트 쓰펑 로드 넘버 88
 베이징 정룽 파마슈티컬 리서치 인스티튜트 컴퍼니 리미티드
 중국 100176 베이징 다싱 디스트릭트 이창 바이오 메디컬 파크 비6-101</p> <p>(72) 발명자
 무 빈
 중국 100176 베이징 다싱 디스트릭트 이창 바이오 메디컬 파크 비6-101
 자오 위신
 중국 100176 베이징 다싱 디스트릭트 이창 바이오 메디컬 파크 비6-101</p> <p>(74) 대리인
 유미특허법인</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **맛-차단 마이크로스피어, 이를 위한 제조 공정, 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 맛-차단 마이크로스피어, 이를 위한 제조 공정, 및 이의 용도를 제공하며, 제약 제제의 기술적 분야와 관한 것이다. 맛-차단 마이크로스피어는 중량부로 다음의 성분을 포함한다: 약물 성분 1.5-21.2부, 약물 담체 35-110부, 알칼리화제 0-30부, 및 가소제 0-8부. 맛-차단 마이크로스피어는 양호한 맛-차단 효과 및 넓은 적응성의 장점을 가진다.

대표도 - 도12



(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/16 (2013.01)
A61K 9/1682 (2013.01)
A61K 9/20 (2013.01)
A61K 9/48 (2013.01)
A61P 31/04 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

중량부로 다음의 성분을 포함하는, 맛-차단 마이크로스피어: 약물 성분 1.5부 내지 21.2부, 약물 담체 35부 내지 110부, 알칼리화제 0부 내지 30부, 및 가소제 0부 내지 8부.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 맛-차단 마이크로스피어는 중량부로 다음의 성분을 포함하는, 맛-차단 마이크로스피어: 상기 약물 성분 5부 내지 10부, 상기 약물 담체 50부 내지 90부, 상기 알칼리화제 0부 내지 8부, 및 상기 가소제 2부 내지 8부.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 맛-차단 마이크로스피어는 불투명화제 및 보조제 중 적어도 하나를 추가로 포함하고, 여기서 상기 불투명화제는 징크 옥사이드 및 티타늄 다이옥사이드 중 적어도 하나를 포함하며, 및 상기 보조제는 푸마르산, 숙신산, 다이부틸 하이드록시톨루엔, 마그네슘 스테아레이트, 실리카, 활석 분말, 및 포비돈 중 적어도 하나를 포함하는,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 약물 담체는 담체 A 및 담체 B를 포함하고, 여기서 상기 담체 A는 pH-의존성 담체 또는 pH-독립성 담체이며 및 5부 내지 40부의 양이고, 및 상기 담체 B는 30부 내지 70부의 양인 매트릭스-유형 담체인,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 담체 A의 양은 10부 내지 30부이고; 및 상기 담체 B의 양은 30부 내지 60부인,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 담체 A는 폴리아크릴 수지, 메틸 메타크릴레이트-다이에틸아미노에틸 메타크릴레이트 코폴리머, 및 폴리바이닐 아세탈 다이에틸아미노아세테이트 중 적어도 하나를 포함하고; 및 상기 매트릭스-유형 담체는 에틸셀룰로오스, 마이크로크리스탈린 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리바이닐 아세테이트, 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 유형 A, 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 유형 B, 크로스포비돈, 및 말토덱스트린 중 적어도 하나를 포함하는,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 폴리아크릴 수지는 Eudragit EPO, Eudragit E100, Eudragit RLPO, Eudragit RL100, Eudragit RSP0, 및

Eudragit RS100 중 적어도 하나를 포함하고, 및 상기 메틸 메타크릴레이트-다이에틸아미노에틸 메타크릴레이트 코폴리머는 Kollicoat Smartseal 30D100P이며, 및 상기 에틸셀룰로오스는 N7, N10, N22, 및 N50 중 적어도 하나를 포함하는,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 pH-의존성 담체는 Eudragit EPO 및 Eudragit E100 중 적어도 하나를 포함하고; 상기 pH-독립성 담체는 Eudragit RLPO 및 Eudragit RSPO 중 적어도 하나를 포함하며, 바람직하게는 Eudragit RLPO 및 Eudragit RSPO의, 질량비가 1:1 내지 8:1인 혼합물을 포함하고; 및 상기 매트릭스-유형 담체는 N7 및 N10 중 적어도 하나를 포함하는,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 알칼리화제는 소듐 카르보네이트, 소듐 바이카르보네이트, 마그네슘 옥사이드, 메글루민, 및 트로메타민 중 적어도 하나를 포함하고; 및 상기 가소제는 다이에틸 프탈레이트, 트라이부틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 및 트리아에틸 시트레이트 중 적어도 하나를 포함하는,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 알칼리화제는 소듐 바이카르보네이트 및 마그네슘 옥사이드 중 적어도 하나를 포함하고; 및 상기 가소제는 트리아에틸 시트레이트인,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 약물 성분은 쓴 맛 또는 비정상적 풍미를 갖는 화합물로서, 바람직하게는 알칼로이드 화합물, 더욱 바람직하게는 유기 아민 알칼로이드 및 질소-함유 헤테로고리 알칼로이드 중 적어도 하나이고, 더 바람직하게는 보노프라잔, 보노프라잔의 약학적으로 허용 가능한 염, 베르베린 하이드로클로라이드, 실데나필 시트레이트, 아지트로마이신, 세푸록심 악세틸, 바르데나필 하이드로클로라이드, 메트포르민 하이드로클로라이드, 파록세틴 하이드로클로라이드, 시타글립틴 하이드로클로라이드, 세트랄린 하이드로클로라이드, 피리도스티그민 브로마이드, 리도카인 하이드로클로라이드, 파모티딘, 이부프로펜, 트라마돌 하이드로클로라이드, 알리트라이드, 베포타스틴 베실레이트, 아세트아미노펜, 콜히친, 라세카도트릴, 플루옥세틴 하이드로클로라이드, 플루클록사실린 소듐, 라코사마이드, 클라리스로마이신, 도네페질 하이드로클로라이드, 리바록사반, 리네졸리드, 세프카펜 피복실, 세페타메트 피복실, 메로페넴, 목시플록사신, 플루복사민 말리에이트, 레바미피드, 세프테람 피복실, 베라파밀, 퀘티아핀, 아미של프라이드, 설피라이드, 메토프롤롤, 프라바스타틴, 아토목세틴, 에스시탈로프람, 티리딘 하이드로클로라이드, 온단세트론, 보르티옥세틴 하이드로브로마이드, 돔페리돈, 조피클론, 록사티딘, 로페라마이드, 다이헨하이드라민, 에피나스틴, 미라베그론, 솔리페나신, 이르베사르탄, 보르티옥세틴 하이드로브로마이드, 티카그렐러, 카프토프릴, 콜레세벨람 하이드로클로라이드, 라사길린, 닌테다닙 에실레이트, 에날라프릴 말리에이트, 아프레밀라스트, 피록시감, 플루타마이드, 바레니클린 타르트레이트, 파조파닙, 프라미렉솔, 리프레티닙, 탐술로신 하이드로클로라이드, 리스페리돈, 리나글립틴, 테넬리글립틴, 다비가트란 에텍실레이트, 오데빅시바트, 미카폰긴, 아프레피탄트, 로플루밀라스트, 세프프로질, 세포독심 프록세틸, 및 테나파노르 하이드로클로라이드 중 적어도 하나를 포함하며; 및

상기 보노프라잔의 약학적으로 허용 가능한 염은 바람직하게는 보노프라잔의 푸마레이트, L-말레이트, 숙시네이트, 헤미-L 타르트레이트, 다이하이드로겐포스페이트, 다이설페이트, 설페이트, 하이드로클로라이드, 메실레이

트, 포스페이트, 아세테이트, 시트레이트, 말리에이트, 타르트레이트, 바이타르트레이트, 또는 하이드로브로마이드인,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 12

제3항에 있어서,

상기 약물 성분이 보노프라잔 푸마레이트인 경우, 상기 보조제는 푸마르산, 숙신산, 및 다이부틸 하이드록시톨루엔 중 적어도 하나를 포함하고, 여기서 상기 푸마르산은 맛-차단 마이크로스피어의 성분의 총 질량에 대해 0.08 % 내지 12.42 %의 양으로 첨가되고, 상기 숙신산은 맛-차단 마이크로스피어의 성분의 총 질량에 대해 0.08 % 내지 2 %의 양으로 첨가되며, 상기 다이부틸 하이드록시톨루엔은 맛-차단 마이크로스피어의 성분 총 질량에 대해 0.08 % 내지 1 %의 양으로 첨가되는,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 푸마르산은 맛-차단 마이크로스피어의 성분의 총 질량에 대해 0.08 % 내지 10 %의 양으로 첨가되는,

맛-차단 마이크로스피어.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정으로서,

- (1) 마이크로스피어의 분산상을 제조하는 단계: 마이크로스피어의 분산상으로 상기 맛-차단 마이크로스피어의 성분을 용매 A에 용해시키는 단계;
- (2) 마이크로스피어에 대한 연속상을 제조하는 단계: 상기 마이크로스피어에 대한 연속상으로 용매 B를 선택하는 단계; 및
- (3) 상기 마이크로스피어에 대한 연속상을 반응기에 주입한 후, 상기 반응기의 하단부터 반응기에 상기 마이크로스피어의 분산상을 공급하여, 분산에 의해 구체를 형성한 다음, 구체의 응고, 여과, 세척, 및 건조를 거쳐, 맛-차단 마이크로스피어를 얻는 단계

를 포함하는, 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 단계 (1) 내 용매 A는 유기 용매 C 및 물의 혼합 용매이고, 상기 용매 A 내 물의 질량 백분율은 0 % 내지 35 %이며, 상기 유기 용매 C는 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 1,2-프로판디올, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 크실렌, 아세토나이트릴, N,N-다이메틸아세트아미드, 에틸 아세테이트, n-부탄올, 다이클로로메탄, 트라이클로로메탄, 테트라클로로에탄, 및 메틸프로필렌 글리콜 아세테이트 중 적어도 하나를 포함하는,

맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 단계 (1)에서, 용매 A 내 물의 질량 백분율은 0 % 내지 33.5 %, 바람직하게는 0 % 내지 10.5 %이고, 및 상기 용매 C는 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 아세톤, 에틸 아세테이트, n-부탄올, 및 다이클로로메탄 중 적어도 하나를 포함하는,

맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 17

제14항에 있어서,

상기 단계 (1)에서, 용매 C는 두 용매의 혼합 용매이며, 구체적으로는 다음 혼합 용매 중 임의의 하나를 포함하는, 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정:

- a) 상기 약물 담체가 pH-의존성 담체를 포함하는 경우, 4 : 1 내지 1 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비인, 에틸 아세테이트 및 에탄올의 혼합 용매 또는 상기 약물 담체가 pH-독립성 담체를 포함하는 경우, 25 : 1 내지 5 : 1, 바람직하게는 20 : 1의 부피비인, 에틸 아세테이트 및 에탄올의 혼합 용매;
- b) 3 : 1 내지 1.2 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비인 n-부탄올 및 에탄올의 혼합 용매;
- c) 1.7 : 1 내지 1 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비인 다이클로로메탄 및 에탄올의 혼합 용매;
- d) 3 : 1 내지 1.15 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비인 에틸 아세테이트 및 메탄올의 혼합 용매;
- e) 4 : 1 내지 1.2 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비인 에틸 아세테이트 및 아이소프로판올의 혼합 용매;
- f) 2 : 1 내지 1 : 1.2, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비인 에틸 아세테이트 및 아세톤의 혼합 용매; 및
- g) 2 : 1 내지 1 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비인 에틸 아세테이트/아세토나이트릴의 혼합 용매.

청구항 18

제14항에 있어서,

상기 단계 (1)에서, 용매 C는 세 용매의 혼합 용매로서, 구체적으로는 다음의 혼합 용매 중 임의의 하나를 포함하는, 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정:

- (a) 부피 백분율이 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 30-10 %, 및 n-부탄올 10-30 %; 바람직하게는 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 20 %, 및 n-부탄올 20 %인 에틸 아세테이트, 에탄올, 및 n-부탄올의 혼합 용매;
- (b) 부피 백분율이 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 30-10 %, 및 메탄올 10-30 %; 바람직하게는 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 20 %, 및 메탄올 20 %인 에틸 아세테이트, 에탄올, 및 메탄올의 혼합 용매;
- (c) 부피 백분율이 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 30-10 %, 및 아이소프로판올 10-30 %; 바람직하게는 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 20 % 및 아이소프로판올 20 %인 에틸 아세테이트, 에탄올, 및 아이소프로판올의 혼합 용매; 및
- (d) 부피 백분율이 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 30-10 %, 및 아세톤 10-30 %; 바람직하게는 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 20 %, 및 아세톤 20 %인 에틸 아세테이트, 에탄올, 및 아세톤의 혼합 용매.

청구항 19

제14항에 있어서,

상기 단계 (2) 내 용매 B는 물 또는 물 및 에틸 아세테이트, 에탄올, 액체 파라핀 및 다이클로로메탄 중 적어도 하나의 혼합 용매를 포함하는,

맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 단계 (2) 내 용매 B는 물인,

맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서,

상기 단계 (2) 내 마이크로스피어에 대한 연속상은 계면활성제를 추가로 포함하고, 상기 마이크로스피어에 대한

연속상 내 계면활성제의 양은 0.01 중량% 내지 2 중량%, 바람직하게는 0.05 중량% 내지 0.8 중량%인, 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 계면활성제는 소듐 올리에이트, Tween, 폴리바이닐 알코올, 소듐 도데실 설페이트, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 중 적어도 하나를 포함하는,

맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 23

제21항에 있어서,

상기 계면활성제가 소듐 올리에이트인 경우, 상기 마이크로스피어의 연속상 내 소듐 올리에이트의 질량 백분율은 0.01 % 내지 0.05 %이고;

상기 계면활성제가 Tween 80인 경우, 상기 마이크로스피어의 연속상 내 Tween 80의 질량 백분율은 0.02 % 내지 2 %이며;

상기 계면활성제가 폴리바이닐 알코올인 경우, 상기 폴리바이닐 알코올은 03-88, 05-88, 17-88, 20-88 및 25-88 중 적어도 하나를 포함하고, 상기 마이크로스피어에 대한 연속상 내 폴리바이닐 알코올의 질량 백분율은 0.05 % 내지 2.0 %, 바람직하게는 0.2 % 내지 0.4 %이고;

상기 계면활성제가 소듐 도데실 설페이트인 경우, 상기 마이크로스피어의 연속상 내 소듐 도데실 설페이트의 질량 백분율은 0.02 % 내지 0.2 %, 바람직하게는 0.05 %이며; 및

상기 계면활성제가 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스인 경우, 상기 마이크로스피어의 연속상 내 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스의 질량 백분율은 0.02 % 내지 0.25 %, 바람직하게는 0.05 %인,

맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 24

제14항에 있어서,

단계 (2) 내 상기 마이크로스피어에 대한 연속상은 2-30 °C의 온도 및 6-11의 pH인,

맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 25

제24항에 있어서,

단계 (2) 내 상기 마이크로스피어에 대한 연속상은 2-10 °C의 온도 및 6-8의 pH인,

맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 26

제14항에 있어서,

상기 마이크로스피어에 대한 연속상 내 마이크로스피어의 분산상의 질량비는 (14.7 내지 123.5) : 1이고, 상기 맛-차단 마이크로스피어의 성분의 총 질량 대 용매 A의 질량의 비는 (6.5 내지 21.5) : 100인,

맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 27

제26항에 있어서,

상기 마이크로스피어에 대한 연속상 내 마이크로스피어의 분산상의 질량비는 (20 내지 50) : 1이고, 상기 맛-차

단 마이크로스피어의 성분의 총 질량 대 용매 A의 질량의 비는 (6.5 내지 15) : 100인,
 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 28

제14항에 있어서,
 상기 단계 (3) 내 반응기는 역삼각형 피라미드 원뿔대의 형태이며, 상기 반응기의 하단에 공급 포트가 제공되는,
 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 29

제28항에 있어서,
 상기 역삼각형 피라미드 원뿔대의 횡단면은 이등변 삼각형인,
 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 30

제29항에 있어서,
 상기 이등변 삼각형의 밑각 β 는 $45^\circ - 75^\circ$, 바람직하게는 60° 이고; 상기 반응기의 높이는 10 cm - 200 cm이며; 및 상기 역삼각형 피라미드 원뿔대의 측면 모서리 및 하단면 사이의 끼인각 α 는 $30^\circ \leq \alpha < 90^\circ$, 바람직하게는 $60^\circ \leq \alpha < 90^\circ$, 더 바람직하게는 $\alpha = 79^\circ - 85^\circ$ 인,
 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 31

제14항에 있어서,
 상기 반응기 내 교반 날개 2-4층이 제공되고, 및 상기 날개는 회전 속도 50-900 rpm에서 교반을 제공하는 푸시-다운(push-down) 교반 패들이며; 상기 단계 (3)에서 여과한 후 얻어진 여과액이 다음 반응에 재사용되며, 그 재사용 비율은 10-80 %이고; 또는 단계 (3)에서 여과한 후 얻어진 여과액 내 용매가 먼저 회수된 다음, 회수된 용매가 상기 용매 A 또는 용매 B의 제조에 사용되는,
 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 공정.

청구항 32

제12항 또는 제13항에 따른 맛-차단 마이크로스피어를 포함하는, 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서,
 상기 조성물은 중량부로 맛-차단 마이크로스피어 10-20부, 아목시실린 500-1,500부, 및 리파부틴 50-150부를 포함하는,
 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서,
 상기 맛-차단 마이크로스피어, 아목시실린, 및 리파부틴의 질량비는 20 : 1000 : 50, 20 : 1000 : 75, 20 : 1000 : 100, 20 : 1000 : 125, 또는 20 : 1000 : 150인,
 조성물.

청구항 35

제33항에 있어서,
 상기 아목시실린 및/또는 리파부틴은 과립, 마이크로펠렛, 또는 마이크로스피어의 형태인,
 조성물.

청구항 36

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염과 관련된 질병에 대한 약물의 제조에서 제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 37

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 맛-차단 마이크로스피어, 또는 제14항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 공정에 의해 얻어진 맛-차단 마이크로스피어, 또는 제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 제제.

청구항 38

제37항에 있어서,
 상기 제제의 제형은 건조 현탁액, 필름, 과립, 캡슐, 또는 정제인,
 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 제약 제제의 기술 분야, 특히 맛-차단(taste-masking) 마이크로스피어, 이를 위한 제조 공정 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 보노프라잔 푸마레이트(Vonoprazan fumarate)는 새로운 가역적 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor, RPPi) 및 포타슘-경쟁적 산 차단제(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)이다. 이의 작동에 대한 임상적 기전은 보노프라잔 푸마레이트의 가수분해에 의해 생성된 H⁺가 위벽세포의 분비소관막 상의 H⁺/K⁺-ATPase의 작용을 통해 위 소관의 내강으로 활발히 수송됨으로써, 새로 합성된 H⁺/K⁺-ATPase를 연속적으로 차단하여 결과적으로 장기-지속 산-억제 효과를 생성하는 것이다. 보노프라잔 푸마레이트는 위 궤양, 십이지장 궤양, 미란성 식도염(erosive esophagitis)의 치료 및 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)의 근절 치료에 주로 사용된다.

[0003] 한편, 보노프라잔 푸마레이트 자체는 강한 쓴 맛으로 저조한 환자의 복용 순응도를 가져, 이의 임상적 적용을 제한한다. 또한, 강한 쓴 맛을 지닌 다른 약물의 임상적 적용도 제한된다.

[0004] 현재, 경구 약제에 대한 맛-차단 기술은 마이크로펠렛 코팅 기술, 매크로다공성 수지 흡착 기술, 맛 조절 기술, 마이크로스피어 기술 등을 포함한다. 예를 들어, (1) 중국 특허 출원 제CN112353802A호는, 보노프라잔 푸마레이트, 약물 API 및 정적 교환을 통한 산성 양이온 교환 수지로부터 제조된, 보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 조성물을 공개하고; (2) 중국 특허 출원 제CN102512389A호 및 제CN1592622A호는 Eudragit 수지를 사용한 유동층(fluidized bed) 코팅을 통해 약물-함유 과립을 마이크로펠렛으로 제조하는 것을 공개하며; (3) 중국 특허 출원 제CN101822646A호는 약물의 쓴 맛을 차단하기 위해 향미제를 첨가하는 것을 공개하고; (4) 중국 특허 출원 제CN102958515A호는, 유기 용매 시클로헥산을 사용하여 용해된 에틸셀룰로오스 및 상 유도체로서 첨가된 폴리에틸렌과 함께, 상 분리 방법을 사용하여 마이크로스피어를 제조하는 것을 공개하며; (5) 중국 특허 출원 제CN101836965A호는 약물-캡슐화 마이크로스피어를 제조하기 위해 Eudragit을 담체 재료로 사용하고 용매 증발을 통해 고체 분산을 형성하는 것을 공개하고; 및 (6) 중국 특허 출원 제CN101065116A호는, 담체로 PLGA 폴리머를 사용하여, 상 분리를 통해 폴리펩티드 마이크로스피어를 제조하는 것을 공개한다.

- [0005] 마이크로펠렛 코팅 기술의 단점은 작업이 복잡하고, 마이크로펠렛의 입자 크기가 300-1200 마이크로미터이기 때문에, 이들이 건조 현탁액 제형으로 제조될 때 맛이 좋지 못하다(강한 모래와 같은 느낌과 함께)는 점이며; 추가적으로, 마이크로펠렛 캡슐화가 표면 캡슐화(즉, 코팅된 마이크로펠렛을 형성하여 캡슐화 효과를 달성하기 위해 코팅 용액이 API 마이크로펠렛의 표면에 분무되고 건조됨)이기 때문에, 시험관 내(in vitro) 환경에서 마이크로펠렛을 현탁액(pH 6.8)으로 제조할 때 API 방출률은 0.5-2 % 이상이고, 극도로 쓴 API를 가진 약의 경구 현탁액이 제조될 때 맛-차단 효과가 저조하다는 점이다. 따라서, 펠렛 코팅 기술은 보노프라잔 푸마레이트에 대한 저조한 맛-차단 효과를 가진다.
- [0006] 매크로다공성 수지 흡착 기술에 대하여, 매크로다공성 수지는 흡착 효과를 가지고 있으나; 수지가 일반적으로 5-20 %의, 낮은 흡착률을 갖기 때문에, 수지의 비율이 80 % 이상으로, 약물을 복용할 때 수지의 높은 비율을 야기하는데, 이는 부작용을 나타내기 쉽고; 동시에, 제품의 외관이 완벽히 구형이 아니며, 제품의 유통성이 양호하지 못하다.
- [0007] 맛 조절 기술은 향미제와 같은 보조제를 첨가함으로써 맛-차단을 달성한다. 보조제를 첨가하는 것은 미뢰에 간섭함으로써 쓴 맛을 감소시킨다. 본 방법은 가장 간단하고 저-비용이지만, 그 효과가 제한되며, 극도로 쓰고 수용성 약물에서 저조한 효과를 가진다. 따라서, 본 맛 조절 기술은 보노프라잔 푸마레이트에 대한 저조한 맛-차단 효과를 가진다.
- [0008] 마이크로스피어는 마이크로미터 수준의 입자 크기를 가진 구체를 지칭한다. 약물 전달의 분야에서 약물-적재 마이크로스피어는, 입자 크기가 일반적으로 1-250 μm 의 범위인, 약물을 폴리머 재료에 용해 또는 분산시킴으로써 형성된 작은 구체 또는 스페로이드(spheroid)를 지칭한다. 마이크로스피어의 약물 적재의 원리는 물리적 수단에 의해 폴리머의 표면 또는 내부에 약물을 끼워넣거나 흡착시키는 것이다. 마이크로스피어는 그 구조에 따라 다공성 마이크로스피어, 이중-층 마이크로스피어, 및 자성 마이크로스피어로 분류될 수 있다. 마이크로스피어 기술은 제약 분야에서, 주로 주사제와 경구 제제에 적용된다. 현재, 마이크로스피어 제조 기술은 유화-휘발 방법, 상 분리 방법, 분무 건조 방법, 열-용융 압출 방법 등을 포함한다.
- [0009] 유화-휘발 방법의 기본 원리는 다음과 같다: 약물 및 폴리머를 용해시킨 유기 용매가 계면활성제를 함유하는 연속상(수용액상) 용액에 고-속 교반의 조건 하에서 첨가되어 유화된 용액을 형성하고, 유화액 내 유기 용매가 물리적 조건(진공, 교반 또는 필름 증발 등)에 의해 휘발되고; 연속상 내 더 높은 용해성 및 더 좋은 휘발성을 갖는 용매의 빠른 확산 및 제거로, 유화액 방울의 외부 폴리머가 집진, 응고 및 퇴적되어 박막을 형성하며; 및 유기 용매의 추가적인 확산 및 휘발로, 내부의 폴리머가 내부에서 외부로 응고 및 수축하여, 중앙에 공동(cavity)을 형성하고, 따라서 마이크로스피어의 응고를 달성한다. 유화-휘발 방법은 저조한 물 용해성을 가진 약물의 마이크로스피어를 제조하는 데 전형적으로 적합하다. 제품 내 잔류 유기 용매는 제거하기 어렵고, 마이크로스피어의 캡슐화 효율은 20-80 %의 범위로, 낮다.
- [0010] 마이크로스피어를 제조하기 위한 상 분리 방법의 원리는 근본적으로 추출 기술이다. 일반적으로 유기 비-용매인, 제3 성분은, 교반 하에 폴리머-약물-용매 시스템에 첨가된다. 폴리머의 용해성은 제3 성분의 첨가로 감소하여, 두 상이 특정 지점에서 응집되고, 폴리머로부터 용매의 상 분리를 유발하여 초 연질 약물-적재 방울이 형성되며, 시스템은 이후 또 다른 유기 비-용매로 옮겨져 마이크로스피어를 응고시켜 최종 마이크로스피어를 얻는다. 상 분리 방법은 강한 물 용해성을 갖는 약물에 적합하지만 복잡한 작업 단계 및 저조한 공정 재현성을 가져, 산업적 생산에 도움이 되지 않는다. 더욱이, 다양한 유기 용매가 사용되며, 많은 사용량 및 높은 단위 소모량을 가지고, 및 마이크로스피어 제품이 높은 잔류 용매를 갖기 쉽다. 또한, 마이크로스피어의 캡슐화 효율은, 일반적으로 20-80 % 정도로, 낮다.
- [0011] 마이크로스피어를 제조하기 위한 분무 건조 방법의 원리는 액체 원료 및 액체 보조제를 뜨거운 건조 매질에 분무하여, 분무 건조 장비에서 원료 및 보조제를 건조 분말로 변환시키는 것이다. 분무 건조 방법은 강한 열 민감성을 가진 약물에 적합하다. 이는 전용 건조 장비를 요구하며 높은 에너지 소비를 가져, 불완전한 외관을 가진 마이크로스피어 및 불규칙한 입자 표면을 초래한다.
- [0012] 마이크로스피어를 제조하기 위한 열-용융 압출 방법의 원리는 다음과 같다: 처방된 양의 약물 및 보조제의 처방된 양이 용융을 위해 혼합되고 가열된 다음, 체 판을 통해 압출되고 빠르게 냉각되어 띠-모양 고체를 제조한 후, 분쇄되어 마이크로스피어 제품을 만든다. 열-용융 압출 방법은 강한 열 내성을 갖는 약물에 적합하다. 마이크로스피어 제품은 외관의 저조한 원형도(roundness)를 가지고, 일부는 여전히 저조한 유통성을 갖는 기동형 입자의 형태이다. 마이크로스피어 제품의 입자 크기는 200-1000 마이크로미터의 범위로, 비교적 크다.

[0013] 따라서, 양호한 맛-차단 효과, 높은 캡슐화 효율, 넓은 적응성(수용성 및 지용성 약물 모두에 적용 가능한), 작은 입자 크기, 높은 제품 원형도, 높은 유동성, 및 낮은 잔류 용매 함량을 갖는 마이크로스피어 제조 공정을 개발하는 방법은 해결되어야 할 시급한 문제이다.

[0014] 또한, 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori, Hp)는 나선형의, 그람-음성 미호기성 세균이다. 헬리코박터 파일로리 감염은 만성 위염, 소화성 궤양, 위 점막-관련 림프 조직 림프종의 가장 중요한 원인이다. 이는 위암의 중요한 원인 중 하나이며, 사람들은 일반적으로 Hp에 감염되기 쉽다. 최근에, 클라리스로마이신, 메트로니다졸 등의 약 내성이 해마다 증가되고 있으며, 통상적인 PPI 3제 및 4제 진단 및 치료 방안의 임상적 실패율도 꾸준히 증가하는 중이다. 따라서, Hp 감염에 대한 약물의 근절 및 내성 문제 또한 시급히 해결될 필요가 있다. 현재, P-CAB 억제제(보노프라잔 푸마레이트와 같은)를 기반으로 한 항-Hp 감염 복합제 제제 제품은 없다.

발명의 내용

[0015] 본 발명의 목적은 종래 기술의 단점을 극복하고 양호한 맛-차단 효과 및 넓은 적응성(수용성 및 지용성 약물 모두에 적용 가능한)을 갖는 맛-차단 마이크로스피어, 이를 위한 제조 공정 뿐만 아니라, 상당한 항-Hp 감염 효과를 갖는 보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 마이크로스피어를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명에서는, 제조 공정을 최적화함으로써, 제조된 맛-차단 마이크로스피어는 높은 수율 및 캡슐화 효율, 작은 입자 크기, 높은 제품 원형도, 높은 유동성, 낮은 잔류 용매 함량, 및 우수한 종합적 성능의 이점을 갖는다.

[0017] 본 발명은 다음의 기술적 방안에 의해 달성된다:

[0018] 맛-차단 마이크로스피어는 중량부로 다음의 성분을 포함한다: 약물 성분 1.5-21.2부, 약물 담체 35-110부, 알칼리화제 0-30부, 및 가소제 0-8부.

[0019] 바람직하게는, 맛-차단 마이크로스피어가 중량부로 다음의 성분을 포함한다: 약물 성분 5-10부, 약물 담체 50-90부, 알칼리화제 0-8부, 및 가소제 2-8부.

[0020] 더욱 바람직하게는, 맛-차단 마이크로스피어가 중량부 다음의 성분을 포함한다: 약물 성분 5-10부, 약물 담체 50-90부, 알칼리화제 2-8부, 및 가소제 2-8부.

[0021] 바람직하게는, 맛-차단 마이크로스피어가 불투명화제 및 보조제 중 적어도 하나를 추가로 포함한다. 보조제는 마이크로스피어의 밀도 및 유동성을 높이고, 마이크로스피어의 약물 성분의 안정성을 향상시키는 등에 사용된다.

[0022] 더욱 바람직하게는, 불투명화제가 징크 옥사이드 및 티타늄 다이옥사이드 중 적어도 하나를, 더 바람직하게는 티타늄 다이옥사이드를 포함한다.

[0023] 더욱 바람직하게는, 보조제는 푸마르산, 숙신산, 다이부틸 하이드록시톨루엔, 마그네슘 스테아레이트, 실리카, 활석 분말, 및 포비돈 중 적어도 하나를; 더 바람직하게는 푸마르산, 숙신산, 다이부틸 하이드록시톨루엔, 실리카, 및 활석 분말 중 적어도 하나를 포함한다.

[0024] 바람직하게는, 약물 담체는 담체 A 및 담체 B를 포함하고, 여기서 담체 A는 pH-의존성 담체 또는 pH-독립성 담체이며, 담체 B는 매트릭스-유형 담체이다.

[0025] pH-의존성 담체는 pH-의존성으로, 이는 시험관 내 수용액(약 pH 6.8)에 녹지 않아, 맛-차단 효과를 달성하고, 생체 내(in vivo)(pH 1-4)에서는 녹아, API가 용해되어 효과가 나타나는 것을 가능하게 한다.

[0026] pH-독립성 담체는 pH에 의해 영향을 받지 않고, 물 속에서 부풀어 기공을 형성하여, API의 용해가 효과를 취할 수 있도록 허락한다.

[0027] 더욱 바람직하게는, 담체 A가 폴리아크릴 수지, 메틸 메타크릴레이트-다이에틸아미노에틸 메타크릴레이트 코폴리머, 및 폴리바이닐아세탈 다이에틸아미노아세테이트 중 적어도 하나를 포함한다.

[0028] 더욱 바람직하게는, 폴리아크릴 수지가 Eudragit EPO, Eudragit E100, Eudragit RLPO, Eudragit RL100, Eudragit RSPO, 및 Eudragit RS100 중 적어도 하나를 포함한다.

[0029] 더욱 바람직하게는, 메틸 메타크릴레이트-다이에틸아미노에틸 메타크릴레이트 코폴리머가 Kollicoat Smartseal 30D100P이다.

- [0030] 더욱 바람직하게는, pH-의존성 담체가 Eudragit EPO 및 Eudragit E100 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0031] 더욱 바람직하게는, pH-의존성 담체가 Eudragit EPO를 포함한다.
- [0032] 더욱 바람직하게는, pH-독립성 담체가 Eudragit RLPO, Eudragit RL100, Eudragit RSPO, 및 Eudragit RS100 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0033] 더욱 바람직하게는, pH-독립성 담체가 Eudragit RLPO, 및 Eudragit RSPO 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0034] 더욱 바람직하게는, pH-독립성 담체가 Eudragit RLPO 및 Eudragit RSPO를, 1 : 1 - 8 : 1의 질량비로, 포함한다.
- [0035] 더욱 바람직하게는, 담체 A의 양이 5-40부, 바람직하게는 10-30부이다.
- [0036] 더욱 바람직하게는, 담체 B(매트릭스-유형 담체)는 에틸셀룰로오스, 마이크로크리스탈린 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 유형 A, 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 유형 B, 크로스포비돈, 및 말토덱스트린 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0037] 더욱 바람직하게는, 에틸셀룰로오스가 N7, N10, N22, 및 N50 중 적어도 하나를 포함한다. N은 에틸셀룰로오스를 나타내며, 다음의 숫자는 유형 번호를 나타낸다.
- [0038] 더욱 바람직하게는, 매트릭스-유형 담체가 N7 및 N10 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0039] 더욱 바람직하게는, 매트릭스-유형 담체의 양이 30-70부이고, 더욱 구체적으로는 30-60부, 또는 40-60부일 수 있다.
- [0040] 바람직하게는, 알칼리화제가 소듐 카르보네이트, 소듐 바이카르보네이트, 마그네슘 옥사이드, 메글루민, 및 트로메타민 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0041] 알칼리화제는 API(active pharmaceutical ingredient; 즉, 활성 제약 성분) 원료의 용해성을 향상시킬 수 있으며, 알칼리화제를 첨가시킨 후, 반응 교반 시간은 0-12시간, 바람직하게는 0.66-2시간으로 제어된다.
- [0042] 더욱 바람직하게는, 알칼리화제가 소듐 바이카르보네이트, 및 마그네슘 옥사이드 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0043] 가소제는 구체 형성 및 응고시키는 공정에서 마이크로스피어의 응집 및 접촉을 감소시킬 수 있다.
- [0044] 바람직하게는, 가소제가 다이에틸 프탈레이트, 트라이부틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 및 트라이에틸 시트레이트 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0045] 더욱 바람직하게는, 가소제가 트라이에틸 시트레이트이다.
- [0046] 바람직하게는, 약물 성분이 쓴 맛 또는 이취(off flavor)를 갖는 화합물, 더 바람직하게는 알칼로이드 화합물이다.
- [0047] 더욱 바람직하게는, 약물 성분이 유기 아민 알칼로이드 및 질소-함유 헤테로고리 알칼로이드 중 적어도 하나이다.
- [0048] 본 발명의 마이크로스피어의 제제는 강한 쓴 맛, 쓴 맛, 및 특정한 이취를 가진 API에 대한 우수한 맛-차단 효과를 갖는다. 일반적으로, 쓴 API는, 유기 아민 알칼로이드, 질소-함유 헤테로고리 알칼로이드 등과 같은, 알칼로이드 화합물입니다. 알칼로이드 분자는 질소 원자를 함유하고 있으며, 질소 원자의 최외각 전자는 배위 공유 결합에 의해 산 내 양성자(H⁺)와 결합하여 염을 형성할 수 있다. 자유 알칼로이드는 일반적으로 물에 녹지 않거나 저조하게 녹지만, 염 형성 후, 이의 물 용해성 및 안정성이 향상된다. 대부분의 알칼로이드는 쓴 또는 푼맛(pungent) 맛을 가지며, 염 형성 후 이의 쓴 맛은 강화된다.
- [0049] 더욱 바람직하게는, 약물 성분이 보노프라잔, 보노프라잔의 약학적으로 허용 가능한 염, 베르베린 하이드로클로라이드, 실테나필 시트레이트, 아지트로마이신, 세푸록심 악세틸, 바르테나필 하이드로클로라이드, 메트포르민 하이드로클로라이드, 파록세틴 하이드로클로라이드, 시타글립틴 하이드로클로라이드, 세트랄린 하이드로클로라이드, 피리도스티그민 브로마이드, 리도카인 하이드로클로라이드, 파모티딘, 이부프로펜, 트라마돌 하이드로클로라이드, 알리트라이드, 베포타스틴 베실레이트, 아세트아미노펜, 콜히친, 라세카도트릴, 플루옥세틴 하이드로클로라이드, 플루클록사실린 소듐, 라코사마이드, 클라리스로마이신, 도네페질 하이드로클로라이드, 리바록사반, 리네졸리드, 세프카펜 피복실, 세페타메트 피복실, 메로페넴, 목시플록사신, 플루복사민 말리에이

트, 레바미피드, 세프테람 피복실, 베라파밀, 퀘티아핀, 아미설프라이드, 설피라이드, 메토프롤롤, 프라바스타틴, 아토목세틴, 에스시탈로프람, 탈리딘 하이드로클로라이드, 온단세트론, 보르티옥세틴 하이드로브로마이드, 돔페리돈, 조피클론, 록사티딘, 로페라마이드, 다이펜하이드라민, 에피나스틴, 미라베그론, 솔리페나신, 이르베사르탄, 보르티옥세틴 하이드로브로마이드, 티카그렐라, 카프토프릴, 콜레세벨람 하이드로클로라이드, 라사길린, 닌테다닐 에실레이트, 에날라프릴 말리에이트, 아프레밀라스트, 피록시감, 플루타마이드, 바레니클린 타르트레이트, 파조파닐, 프라미펙솔, 리프레티닐, 탐솔로신 하이드로클로라이드, 리스페리돈, 리나글립틴, 테넬리글립틴, 다비가트란 에텍실레이트, 오데빅시바트, 미카폰긴, 아프레피탄트, 로플루밀라스트, 세프프로질, 세프포독심 프록세틸, 및 테나파노르 하이드로클로라이드 중 적어도 하나를 포함한다.

- [0050] 더욱 바람직하게는, 보노프라잔의 약학적으로 허용 가능한 염이 보노프라잔의, 푸마레이트, L-말레이트, 숙시네이트, 헤미-L 타르트레이트, 다이하이드로겐포스페이트, 다이설페이트, 설페이트, 하이드로클로라이드, 메실레이트, 포스페이트, 아세테이트, 시트레이트, 말리에이트, 타르트레이트, 바이타르트레이트, 및 하이드로브로마이드 중 적어도 하나이다. 모든 위의 염을 기반으로 맛 차단하기, 용해성 등에서 양호한 효과가 있을 수 있다.
- [0051] 바람직하게는, 약물 성분의 질량이 맛-차단 마이크로스피어의 성분의 총 질량의 1.5-21.2 %, 더욱 구체적으로는 5-15 %, 및 5-10 %를 차지한다.
- [0052] 보노프라잔은 유기 아민 화합물이며, 이는 알칼리성이고 푸마레이트 염을 형성할 수 있다. 보노프라잔 푸마레이트는 강한 쓴 맛을 가진다. 본 발명의 마이크로스피어 맛 차단하기 기술을 활용함으로써, 보노프라잔 푸마레이트의 강한 쓴 맛을 기본적으로 전혀 쓴 맛이 없을 정도로 감소시킬 수 있는데, 이는 경구 용액(현탁액) 제제의 개발 및 적용에 유익하며, 어린이, 노인, 및 연하곤란(dysphagia)이 있는 환자의 약물 요구사항을 충족한다.
- [0053] 바람직하게는, 약물 성분이 보노프라잔 푸마레이트일 때, 보조제는 푸마르산, 숙신산, 및 다이부틸 하이드록시톨루엔 중 적어도 하나를 포함하고, 여기서 푸마르산의 첨가량은 맛-차단 마이크로스피어의 성분의 총 질량의 0.08-12.42 % 를 차지하고, 숙신산의 첨가량은 맛-차단 마이크로스피어의 성분의 총 질량의 0.08-2 %를 차지하며, 및 다이부틸 하이드록시톨루엔의 첨가량은 맛-차단 마이크로스피어 성분의 총 질량의 0.08-1 %를 차지한다. 푸마르산, 숙신산, 또는 다이부틸 하이드록시톨루엔은 제품의 안정성을 향상시킬 수 있다.
- [0054] 더욱 바람직하게는, 푸마르산의 첨가량이 맛-차단 마이크로스피어의 성분의 총 질량의 0.08-10 %, 더욱 구체적으로는 0.08-5 %를 차지한다.
- [0055] 본 발명은 또한, 다음 단계를 포함하는, 맛-차단 마이크로스피어를 위한 제조 공정에 관한 것이다:
- [0056] (1) 마이크로스피어의 분산상을 제조하는 단계: 마이크로스피어의 분산상으로 맛-차단 마이크로스피어의 성분을 용매 A에 용해시키는 단계;
- [0057] (2) 마이크로스피어에 대한 연속상을 제조하는 단계: 마이크로스피어에 대한 연속상으로 용매 B를 선택하는 단계; 및
- [0058] (3) 마이크로스피어에 대한 연속상을 반응기에 주입한 후, 반응기의 하단부터 반응기에 마이크로스피어의 분산상을 공급하여, 분산에 의해 구체를 형성한 다음, 구체의 응고, 여과, 세척, 및 건조를 거치는 단계.
- [0059] 본 발명의 맛-차단 마이크로스피어의 제조 공정에서, 분산상 및 연속상은 혼합되어 구체 방울(방울로 지칭되는)의 형성, 연결 구체의 형성, 구체 벽의 응고, 구체의 응고, 마이크로스피어의 여과, 및 마이크로스피어의 건조의 단계를 순차적으로 겪는다.
- [0060] 바람직하게는, 마이크로스피어 여과 후 마이크로스피어가 세척되고, 이후 건조되어 맛-차단 마이크로스피어를 얻는다.
- [0061] 구체 방울 형성 단계:
- [0062] 마이크로스피어의 분산상은 마이크로스피어에 대한 연속상의 하단에서 공급되어 점차 구체 방울을 형성한다.
- [0063] 재료의 구체화(spheronization) 및 분산성의 조정 및 제어로, 분산되지 않은 재료 단위(즉, 큰 구체)가 액체 표면으로 흐르고 파열되어 필름을 형성하는 것이 방지되고; 및 재료가 너무 분산되어 구체 방울을 형성하여, 유화액을 형성하는 것 또한 방지된다.
- [0064] 연결 구체 형성 단계:
- [0065] 구체 방울 표면의 용매가 연속상으로 빠르게 확산되면서, 구체 방울 표면의 약물 담체가 침전되어 얇고 연결 박

막을 형성하고, 연결 구체가 형성된다.

- [0066] 구체 벽 응고 단계:
- [0067] 1) 연결 구체에서 용매의, 마이크로스피어에 대한 연속상으로서의 확산 및 마이크로스피어에 대한 연속상에서 용매의, 연결로의 역확산으로, 연결 구체의 벽은 점차 응고되고, 및 연결 구체 표면 상의 약물 담체 펠리클이 점차 두꺼워져, 특정 두께를 가지는 껍질을 가진 코어드(cored) 구체(구체의 중심이 여전히 액체이다)를 형성하는 단계.
- [0068] 2) 코어드 구체 내 용매가 시간이 지남에 따라 더 확산되고, 및 코어드 구체의 껍질의 두께가 증가하는 단계.
- [0069] 구체 응고 단계:
- [0070] 코어드 구체가 완전히 응고된 후, 이들은 작은 입자 크기를 가진 단단한 구체 또는 중공 구체가 된다. 마이크로스피어의 표면은 높은 밀도를 가진 반면, 내부는 다공성이며, 및 약물 성분은 분자 분산의 형태로 마이크로스피어 내부에 있는데, 이는 약물의 전달 및 방출에 더욱 도움이 된다.
- [0071] 마이크로스피어 세척 단계:
- [0072] 마이크로스피어의 표면 상의 용매, 계면활성제 등은 씻겨 나간다. 6.5-7.5의 pH에서 정제수로 세척하는 것이 바람직하다.
- [0073] 마이크로스피어 건조 단계:
- [0074] 온도 구배의 존재 내에서 건조하는 것이 바람직하며, 1시간 동안 실온에서 공기-분사 건조를 실시한 다음 40 °C로 가열한 후 2시간 동안 건조하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0075] 본 발명의 경구 마이크로스피어는 주로 50-380 마이크론의 직경을 가지며(이는 주사용 마이크로스피어의 직경보다 더 큰), 및 마이크로스피어의 초기 형성 이후, 마이크로스피어를 응고시키기 위해 용매가 마이크로스피어에 대한 연속상에서 확산되는 것을 가능하게 하도록 시간의 일정 기간이 요구된다. 연속상 내 마이크로스피어의 접촉 및 응집과, 껍질이 응고되기 전 마이크로스피어가 액체 수준에 도달하였을 때 마이크로스피어가 파열되 필름을 형성하는 것은 구체 형성의 실패를 야기할 것이다. 이러한 두 현상은 마이크로스피어의 제조 과정에 의해 해결되어야 할 우선 문제이며, 재료를 주입하는 방법은 본 문제를 해결하는 중요한 수단이다.
- [0076] 공급은 액체 표면 아래(통상적으로는 액체 표면 위)에서 수행되며, 주입에 의한 구체 형성 동안의 분산 효과는 반응기의 공급 위치를 통해 조정 및 제어되어 구체의 입자 크기 및 입자 크기 균일성을 제어한다. 재료는 반응기 내 마이크로스피어의 액체 연속상의 하단, 중간부, 및 상부로부터, 바람직하게는 하단부터, 공급될 수 있다.
- [0077] 바람직하게는, 단계 (1) 내 용매 A는 유기 용매 C 및 물의 혼합 용매이다.
- [0078] 더욱 바람직하게는, 용매 A 내 물의 질량 백분율은 0-35 %이고, 바람직하게는 0-33.5 %의 범위이며, 더 바람직하게는 0-10.5 %, 또는 임의로 3.5-33.5 %의 범위이고, 및 더욱 구체적으로는 7.5-10.5 %일 수 있다.
- [0079] 물은 수용성 API의 용해성을 증가시켜, 마이크로스피어에 대한 연속상에서 마이크로스피어의 분산상의 확산 속도, 및 따라서 마이크로스피어의 표면 다공성 및 마이크로스피어 내부의 중공비의 조정 및 제어를 가능하게 한다.
- [0080] 더욱 바람직하게는, 유기 용매 C는 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 1,2-프로판디올, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 크실렌, 아세토나이트릴, N,N-다이메틸아세트아미드, 에틸 아세테이트, n-부탄올, 다이클로로메탄, 트라이클로로메탄, 테트라클로로에탄, 및 메틸프로필렌 글리콜 아세테이트 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0081] 마이크로스피어의 분산상을 제조할 때, 용매 C의 선택은 다음의 세 요소를 고려해야 한다:
- [0082] 1) 마이크로스피어에 대한 연속상에서 구체 형성을 가능하게 하는 용매를 선택하는 단계: 에틸 아세테이트, n-부탄올, 다이클로로메탄, 트라이클로로메탄, 테트라클로로에탄, 및 메틸프로필렌 글리콜 아세테이트 중 하나 이상을 포함하며; 구체화, 순환 경제성, 약물 담체의 용해성, 및 사용 안전성과 같은 측면으로부터 종합적인 평가를 기반으로 하여, 바람직하게는 에틸 아세테이트, n-부탄올 및 다이클로로메탄 중 적어도 하나, 더 바람직하게는 에틸 아세테이트 및 n-부탄올 중 적어도 하나를 포함하는 단계.
- [0083] 2) 약물 담체에 대해 양호한 용해성을 가진 용매를 선택하는 단계(단, 용매가 마이크로스피어에 대한 연속상에

서 구체화를 갖는 조건 하에): 에틸 아세테이트, 다이클로로메탄, n-부탄올 및 메틸프로필렌 글리콜 아세테이트 중 적어도 하나를 포함하며; 바람직하게는 에틸 아세테이트 및 n-부탄올 중 적어도 하나를 포함하는 단계.

- [0084] 3) API에 대해 양호한 용해성 및 마이크로스피어에 대한 연속상에서 양호한 분산성을 가진 용매를 선택하는 단계: 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 1,2-프로판디올, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 크실렌, 아세트나이트릴, 및 N,N-다이메틸아세트아미드 중 적어도 하나, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올 및 아세톤 중 적어도 하나를 포함하는 단계.
- [0085] 더욱 바람직하게는, 단계 (1) 내 용매 C는 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 아세톤, 에틸 아세테이트, n-부탄올, 및 다이클로로메탄 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0086] 본 발명의 또 다른 예시에서, 용매 C는 두 용매의 혼합 용매이며, 구체적으로는 다음 혼합 용매 중 임의의 하나를 포함한다:
- [0087] a) 에틸 아세테이트/에탄올 혼합 용매, 여기서 약물 담체가 pH-의존성 담체를 포함할 때, 이의 부피비는 4 : 1 - 1 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1이고; 및 약물 담체가 pH-독립성 담체를 포함할 때, 이의 부피비는 25 : 1 - 5 : 1, 바람직하게는 20 : 1임;
- [0088] b) 3 : 1 - 1.2 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비를 가진 n-부탄올/에탄올 혼합 용매;
- [0089] c) 1.7 : 1 - 1 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비를 가진 다이클로로메탄/에탄올 혼합 용매;
- [0090] d) 3 : 1 - 1.15 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비를 가진 에틸 아세테이트/메탄올 혼합 용매;
- [0091] e) 4 : 1 - 1.2 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비를 가진 에틸 아세테이트/아이소프로판올 혼합 용매;
- [0092] f) 2 : 1 - 1 : 1.2, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비를 가진 에틸 아세테이트/아세톤 혼합 용매; 및
- [0093] g) 2 : 1 - 1 : 1, 바람직하게는 1.5 : 1의 부피비를 가진 에틸 아세테이트/아세트나이트릴 혼합 용매.
- [0094] 본 발명의 또 다른 예시에서, 용매 C는 세 용매의 혼합 용매이며, 구체적으로는 다음 혼합 용매 중 임의의 하나를 포함한다:
- [0095] (a) 다음의 범위에서 선택된 부피 백분율을 갖는 에틸 아세테이트, 에탄올, 및 n-부탄올의 혼합 용매:
- [0096] 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 30-10 %, 및 n-부탄올 10-30 %; 바람직하게는 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 20 %, 및 n-부탄올 20 %;
- [0097] (b) 다음의 범위에서 선택된 부피 백분율을 갖는 에틸 아세테이트, 에탄올, 및 메탄올의 혼합 용매:
- [0098] 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 30-10 %, 및 메탄올 10-30 %; 바람직하게는 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 20 %, 및 메탄올 20 %;
- [0099] (c) 다음의 범위에서 선택된 부피 백분율을 갖는 에틸 아세테이트, 에탄올 및 아이소프로판올의 혼합 용매:
- [0100] 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 30-10 %, 및 아이소프로판올 10-30 %; 바람직하게는 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 20 %, 및 아이소프로판올 20 %; 및
- [0101] (d) 다음의 범위에서 선택된 부피 백분율을 갖는 에틸 아세테이트, 에탄올 및 아세톤의 혼합 용매:
- [0102] 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 30-10 %, 및 아세톤 10-30 %; 바람직하게는 에틸 아세테이트 60 %, 에탄올 20 %, 및 아세톤 20 %.
- [0103] 바람직하게는, 단계 (2) 내 용매 B가 물 또는 에틸 아세테이트, 에탄올, 액체 파라핀 및 다이클로로메탄 중 적어도 하나와 물의 혼합 용매를 포함한다.
- [0104] 더욱 바람직하게는, 단계 (2) 내 용매 B가 물이다.
- [0105] 바람직하게는, 단계 (2) 내 마이크로스피어에 대한 연속상이 연속상의 표면 장력을 향상시키기 위한 계면활성제를 추가로 포함한다.
- [0106] 더욱 바람직하게는, 마이크로스피어에 대한 연속상에서 계면활성제의 양이 0.01-2 중량%, 바람직하게는 0.05 중량%-0.8 중량%이다.
- [0107] 더욱 바람직하게는, 계면활성제가 소듐 올리에이트, Tween 계열 계면활성제, 폴리바이닐 알코올, 소듐 도데실

설페이트, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 중 적어도 하나를 포함한다.

- [0108] 더욱 바람직하게는, Tween 계열 계면활성제가 Tween 20, Tween 40, Tween 60 및 Tween 80 중 적어도 하나, 바람직하게는 Tween 80을 포함한다.
- [0109] 바람직한 계면활성제에 관하여:
- [0110] 1) 마이크로스피어에 대한 연속상에서 소듐 올리에이트의 질량 백분율은 0.01-0.05 %의 범위이다.
- [0111] 2) 마이크로스피어에 대한 연속상에서 Tween 80의 질량 백분율은 0.02-2 % 범위이다.
- [0112] 3) 폴리바이닐 알코올 계면활성제는 유형 03-88, 05-88, 17-88, 20-88, 25-88 등, 바람직하게는 05-88을 포함하고; 폴리바이닐 알코올 수용액상의 농도는 0.05-2.0 %, 바람직하게는 0.2-0.4 %의 범위이다.
- [0113] 4) 마이크로스피어에 대한 연속상에서 소듐 도데실 설페이트(SDS, sodium dodecyl sulfate) 계면활성제의 질량 백분율은 0.02-0.2 %, 바람직하게는 0.05 %의 범위로 제어된다.
- [0114] 5) 마이크로스피어에 대한 연속상에서 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC-Na, sodium carboxymethyl cellulose) 계면활성제의 질량 백분율은 0.02-0.25 %, 바람직하게는 0.05 %의 범위로 제어된다.
- [0115] 바람직하게는, 단계 (2) 내 마이크로스피어에 대한 연속상이 2-30 °C의 온도를 갖는다.
- [0116] 이러한 온도 조건 하에서, API의 품질 안정성은 구체의 형성 동안 높으며, 높은 마이크로스피어 수율을 가진다.
- [0117] 더욱 바람직하게는, 단계 (2) 내 마이크로스피어에 대한 연속상이 2-10 °C의 온도를 갖는다.
- [0118] 바람직하게는, 단계 (2)의 마이크로스피어의 연속상이 6-11의 pH를 갖는다.
- [0119] 이러한 pH 조건 하에서, 연속상 내 분산상의 확산 및 형성된 구체의 품질은 더욱 안정적이다.
- [0120] 바람직하게는, 단계 (2) 내 마이크로스피어에 대한 연속상이 6-8의 pH를 갖고, 보다 구체적으로는 7-8일 수 있다.
- [0121] 바람직하게는, 마이크로스피어에 대한 연속상 대 마이크로스피어의 분산상의 질량비가 14.7-123.5 : 1이다.
- [0122] 더욱 바람직하게는, 마이크로스피어에 대한 연속상 대 마이크로스피어의 분산상의 질량비가 20-50 : 1이다.
- [0123] 바람직하게는, 맛-차단 마이크로스피어의 성분의 총 질량 대 용매 A의 질량의 비가 6.5-21.5 : 100이다.
- [0124] 더욱 바람직하게는, 맛-차단 마이크로스피어의 성분의 총 질량 대 용매 A의 질량의 비가 6.5-17 : 100이고, 더욱 구체적으로는 6.5-15 : 100, 12-17 : 100, 및 12-15 : 100일 수 있다.
- [0125] 바람직하게는, 단계 (3) 내 반응기가 역삼각형 피라미드 원뿔대의 형태이며, 반응기의 하단에 제공된 공급 포트를 가진다.
- [0126] 더욱 바람직하게는, 역삼각형 피라미드 원뿔대의 횡단면이 이등변 삼각형이다.
- [0127] 더욱 바람직하게는, 이등변 삼각형이 β 의 밑각을 가지고, 및 β 의 값은 45° - 75°, 바람직하게는 60°의 범위이다.
- [0128] 더욱 바람직하게는, 반응기의 높이가 10 cm - 200 cm이다.
- [0129] 더욱 바람직하게는, 역삼각형 피라미드 원뿔대의 측면 모서리 및 하단면 사이의 끼임각이 α 이고, 및 α 값은 $30^\circ \leq \alpha < 90^\circ$, 바람직하게는 $60^\circ \leq \alpha < 90^\circ$, 더 바람직하게는 $\alpha = 79^\circ - 85^\circ$ 의 범위이다.
- [0130] 바람직하게는, 교반 날의 2-4개 층이 반응기 내 제공되고, 50-900 rpm의 교반 회전 속도를 갖는다.
- [0131] 더욱 바람직하게는, 날이 푸시-다운 교반 패들이다.
- [0132] 바람직하게는, 세척 작업은 단계 (3) 내 여과 후 수행된다.
- [0133] 본 발명에서는, 새로운 마이크로스피어 반응기 및 마이크로스피어 공정을 개발함으로써, 형성되는 구체 방울의 나선형 상승 경로 및 상승 속도가 제어되고, 및 수용액상에서 구체 방울의 상승 시간이 합리적으로 제어되어, 따라서 구체 방울이 연질 구체가 되어 공기/물 계면에서 과열된 유기 필름을 형성하기 전에 액체 표면에 도달하는 것을 방지한다.

- [0134] 본 발명의 하단 확산 방법에 의해 맛-차단 마이크로스피어를 제조하는 원리는 다음과 같다:
- [0135] 약물 성분 및 약물 담체가 용매에 용해되고, 및 약물을 함유하는 마이크로스피어에 대한 연속상에서 약물-함유 마이크로스피어의 분산상의 구체화 및 분산성은 용매의 지질-수용액 용해성 분배 계수를 충분히 활용하여 조정되고; 약물 함유 마이크로스피어의 분산상은 마이크로스피어에 대한 연속상의 하단에서 분산되어 균일한 구체를 형성하며; 및 마이크로스피어의 분산상 및 마이크로스피어에 대한 연속상 사이의 밀도 차이로 인해, 형성된 구체 방울은 용매가 확산되고 응고될 때 액체 표면을 향해 이동하고, 액체 표면에 도달하기 전 일정한 경도(hardness) 및 기계적 저항성을 갖는 반-응고(구체-벽 응고) 마이크로스피어로 응고한다.
- [0136] 게다가, 역삼각형 피라미드 원뿔대의 형태인 반응기 및 다-층 하향 교반의 사용으로, 유체는 수평 스위치백(도 1에 도시한 바와 같이) 및 수직 와류(도 2 및 도 3 내 표시 A에 의해 도시한 바와 같이)의 효과를 동시에 가지게 되어, 마이크로스피어가 반응기의 하단부터 곡선으로 상승하기 시작하며, 그 상승 궤적은 도 4에 도시한다. 마이크로스피어의 응고 및 상승 시간을 제어함으로써 마이크로스피어는 액체 표면에 도달하여 과열된 필름을 형성하는 것이 방지되고, 역삼각형 피라미드 원뿔대 반응기의 수평 방향의 스위치백 효과에 의해 마이크로스피어의 응집 및 접촉이 회피되어, 마이크로스피어의 균일한 입자 크기에 대한 양호한 효과를 달성한다.
- [0137] 마이크로스피어에 대한 연속상에서 마이크로스피어의 분산상의 안정적인 연속적인 확산을 제어하고, 배치(batch)-간 및 배치-내 차이를 제어하기 위해, 마이크로스피어의 분산상에 대한 용매를 처방된 양은 마이크로스피어에 대한 초기 연속상에 첨가되고, 연속상 모액(mother liquid)은 배치 공급 또는 연속 공급 동안 재사용된다.
- [0138] 바람직하게는, 단계 (3) 내 여과 후 얻은 여과액(즉, 연속상 모액)은 다음 반응에서 재사용되며, 이때 재사용 비율(즉, 다음에 첨가되는 마이크로스피어에 대한 연속상에 관한 여과액의 질량에 의한 백분율)은 10-80 %, 바람직하게는 30-50%이고; 혹은, 단계 (3) 내 여과 후 얻어진 여과액에서 용매가 먼저 회수된 다음, 회수된 용매가 용매 A 또는 용매 B의 제조를 위해 사용된다.
- [0139] 만약 단계(3)에서 회수된 용매가 에탄올을 함유하고 용매 A를 제조하기 위해 사용되는 경우, 에탄올에 대한 적용 품질 표준은 질량 농도 42.3 % - 99.9 %, 더 바람직하게는 75 % - 80 %이다.
- [0140] 연속상 모액의 순환 재사용은 마이크로스피어의 초기 형성 동안 용매 확산율을 제어하고, 캡슐화 효율을 향상시키며, 및 유기 용매의 회수 및 배출을 감소시킬 수 있다.
- [0141] 바람직하게는, 연속상 모액을 재사용하기 전에, 연속상 모액 내 유기 용매가 유기 막 회수 기술을 이용하여 먼저 회수되고, 기화된 막은 진공 시스템을 이용하여 유기 막의 표면에 형성되며, 및 기화된 유기 용매는 필름의 양면 상의 압력 차이의 작용으로 유기막을 통과한 후, 응축 및 냉각하여 90 % 이상의 함량을 갖는 혼합 유기 용매 액을 얻는다. 함량 검출 및 이차 혼합 이후, 회수된 혼합 용매는 생산에 직접 사용될 수 있어, 대규모 용매 회수 컬럼과 같은 장비의 투자, 및 에너지 소비가 감소되어, 순환 경제 및 환경 보호(green) 경제를 달성한다.
- [0142] 바람직하게는, 제조 공정은 연속 공정이며, 여기서 마이크로스피어에 대한 연속상(마이크로스피어에 대한 새로운 연속상 및 연속상 모액을 비율에 따라 혼합함으로써 제조된)이 공급 펌프를 통해 반응기의 하단에서 연속적으로 보충되고, 마이크로스피어를 함유한 현탁액이 마이크로스피어 반응기의 중앙부에서 액체 수준 제어를 통해 연속적으로 배출되며, 이후 현탁액이 여과 및 세척되어 습윤 마이크로스피어를 얻고, 및 여과된 모액이 유기막을 통해 회수되어 재사용된다.
- [0143] 따라서, 본 발명의 마이크로스피어 제조 공정은 환경 보호적이고 환경 친화적이며, 순환 경제를 갖으며, 및 연속 생산을 실현할 수 있다.
- [0144] 본 발명은 또한 위에서 기술한 보노프라잔 푸마레이트 성분을 함유하는 맛-차단 마이크로스피어, 또는 위에서 기술한 제조 공정에 의해 얻어진 보노프라잔 푸마레이트-함유 맛-차단 마이크로스피어를 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0145] 바람직하게는, 본 조성물은, 중량부로, 맛-차단 마이크로스피어 10-20부, 아목시실린 500-1500부, 및 리파부틴 50-150부를 포함한다.
- [0146] 더욱 바람직하게는, 맛-차단 마이크로스피어, 아목시실린, 및 리파부틴의 질량비는 20 : 1000 : 50, 20 : 1000 : 75, 20 : 1000 : 100, 20 : 1000 : 125, 또는 20 : 1000 : 150이다.
- [0147] 더욱 바람직하게는, 아목시실린 및/또는 리파부틴은 과립, 마이크로펠렛, 또는 마이크로스피어의 형태이다.

- [0148] 본 발명은 또한 질병과 관련된 헬리코박터 파일로리 감염에 대한 약물의 제조에 있어 위에서 기술된 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0149] 본 발명은 또한, 위에서 기술된 맛-차단 마이크로스피어, 또는 위에서 기술된 제조 공정에 의해 얻어진 맛-차단 마이크로스피어, 또는 위에서 기술된 조성물을 포함하는, 제제에 관한 것이다.
- [0150] 바람직하게는, 제제의 제형은 건조 현탁액, 과립, 캡슐, 정제, 또는 필름이다.
- [0151] 본 발명의 유익한 효과는 다음과 같다:
- [0152] 양호한 맛-차단 효과: 본 발명의 보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 마이크로스피어는, 시험관 내 환경에서 현탁액(pH 6.8)으로 제조될 때, 0.5% 미만의 API 방출률, 90 % 초과와 맛 시험에서 쓴 맛/이취 수준의 감소율, 85 % 초과와 전자 혀 시험에서 염기 염-유사 쓴 맛의 감소율, 및 100 %에 달하는 알칼리성 쓴 맛의 감소율을 가지며, 극히 우수한 맛-차단 효과와 함께, 건조 현탁액의 제형으로 약물 성분의 단일 및 복합 제형을 개발하는 것을 가능하게 하고, 새로운 제제에게 어린이, 노인 및 연하곤란이 있는 환자에게 높은 복용 순응도 및 편리한 투여를 제공한다.
- [0153] 작은 입자 크기를 가지고, 모래와 같은 느낌이 없는 경구 현탁액을 조제하는, 마이크로스피어: 본 발명에서, 맛-차단 마이크로스피어의 입자 크기는 주로 50-380 마이크로미터로 제어되고, 제품은 작은 입자 크기, 농축된 입자 크기 분포를 갖고 모래와 같은 느낌이 없으나; 통상적인 과립화 기술 또는 마이크로캡슐 코팅 기술에 의해 제조된 제품은 입자 크기가 300-1200 마이크로미터의 입자 크기 및 뚜렷한 모래와 같은 느낌을 가진다. 본 발명은 건조 현탁액 제조의, 경구 투여에서의 모래와 같은 느낌의 문제를 해결하고, 약물 치료 도중 환자의 편안함 및 복용 순응도를 향상시키며, 및 아이들, 및 연하곤란이 있는 노인 환자에게 더욱 적합하다.
- [0154] 강한 쓴 맛 또는 이취를 가진 다양한 알칼로이드 약물에 대한 양호한 맛-차단 효과: 본 발명은 쓴 맛 또는 이상한 풍미를 지닌 화합물에 대한 양호한 맛-차단 효과, 0.5 % 이하의 시험관 내 방출률, 85 % 초과와 맛 시험에서 쓴 맛/이취 수준의 감소율, 모래와 같은 느낌의 부재, 및 상당한 맛 효과를 가져, 따라서 약물 복용순응도를 향상시킨다.
- [0155] 높은 마이크로스피어 제품 수율 및 캡슐화 효율: 본 발명에서, 마이크로스피어는 하단 확산 방법을 사용하여 제조되고, 분산상 및 연속상의 조성을 최적화함으로써 용해성, 구체화, 및 분산성을 갖는 분산상이 얻어진다. 일반적으로, 마이크로스피어 제조 공정은 60 % 이상의 수율 및 캡슐화 효율을 가지며, 상온 조건 하에 캡슐화 효율은 일반적으로 60 %-80 % 사이이다. 제제 공정이 최적화된 후, 캡슐화 효율은 90 % 이상에 도달할 수 있으며, 마이크로스피어의 캡슐화 효율은 최대 94.6 %이다.
- [0156] 연속적이고 자동화된 생산을 실현하는 마이크로스피어형 공정: 본 발명의 제조 공정은 수용성 및 지용성 약물 모두에 사용될 때, 우수한 캡슐화 효과, 맛-차단 효과 등을 달성할 수 있다. 본 공정은 간단하고, 복잡한 장비가 요구되지 않으며, 및 쉽게 구할 수 있는 원료가 요구되고, 연속적이며 자동화되고 및 대규모 생산에 적합하며, 및 넓게 적용 가능하다. 본 발명에 의해 제조된 맛-차단 마이크로스피어는 높은 완전성 및 원형도, 매끄럽고 조밀한 외부 표면, 분자 분산 형태로 마이크로스피어 내 균일하게 분산된 약물 성분, 양호한 캡슐화 효과, 및 위 내에서 약물의 빠른 용해 속도를 가진다.
- [0157] 혁신적으로 역삼각형 피라미드 원뿔대 형태로 반응기를 설계하고 푸시-다운 교반 패들을 사용함으로써, 본 발명은 유체 역학의 가로 스위치백 및 수직 와류 효과를 달성하고, 구체 형성 및 응고 공정 도중 마이크로스피어의 필름을 형성하기 위한 접착(응집) 및 과열의 문제를 해결한다.
- [0158] 본 발명은 삼중 화합물 건조 현탁액의 화합물 제제에서 API 호환성 및 혼합 균일성과 같은 문제를 해결한다. 혼합 분말 속에 다양한 API가 개별적인 마이크로스피어형이나 입자 형태로 존재한다는 사실을 활용하여, 보관 중에 API와 보조제의 호환성을 극복합니다.
- [0159] 본 발명의 조성물은 보노프라잔 푸마레이트 성분, 아목시실린 및 리파부틴을 함유하는 맛-차단 마이크로스피어를 포함하는데, 이는 Hp(헬리코박터 파일로리의 근절) 감염에 대한 치료에 사용될 때 임상적 효과 및 안전성을 실현할 수 있으며, 따라서 Hp 감염에 대한 임상 약물의 내성이라는 어려운 문제를 해결할 수 있다.
- [0160] 본 발명의 조성물은 고정된 조성을 가지는데, 이는 임상적 경험적 치료를 대체할 수 있고 투여 절차를 크게 단순화할 수 있다. 이는 식이 제한 없이, 하루에 두 번, 물과 혼합하여 복용될 수 있으며, 환자의 복용 순응도를 향상시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0161] 도 1은 이등변 삼각형으로 횡단면을 갖는 반응기의 가로 스위치백 효과의 개략도를 도시한다.
- 도 2는 푸시-다운 교반 패들을 가진 역삼각형 피라미드 원뿔대의 수직 와류 효과의 개략도를 도시한다.
- 도 3은 옆에서 찍은 마이크로스피어의 제조 도중의 수직 와류 효과의 사진을 도시한다.
- 도 4는 마이크로스피어의 상승 궤적의 개략도를 도시한다.
- 도 5는 본 발명의 역삼각형 피라미드 원뿔대 반응기의 구조적 개략도를 도시한다.
- 도 6은 1 # 반응기의 사진을 도시한다.
- 도 7은 2 # 반응기의 사진을 도시한다.
- 도 8은 상부 및 하부 보어(bore)를 갖는 주사기의 구조적 개략도를 도시한다.
- 도 9는 배치 번호 FC509-2의 맛-차단 마이크로스피어의 전자 현미경 시험에 대한 레이더 차트를 도시한다.
- 도 10은 보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어의 외형에 대한 주사 전자 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 11은 보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어의 단면에 대한 주사 전자 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 12는 보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어의 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 13은 비교예 4의 압출된 등근 과립의 외관에 대한 주사 전자 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 14는 비교예 4의 압출된 등근 과립의 단면에 대한 주사 전자 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 15는 비교예 5의 습윤-과립화 유동화-코팅 과립의 외관에 대한 주사 전자 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 16은 비교예 5의 습윤-과립화 유동화-코팅의 단면에 대한 주사 전자 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 17은 비교예 6의 분무-적재 유동화-코팅 마이크로펠렛의 외관에 대한 주사 전자 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 18은 비교예 6의 분무-적재 유동화-코팅 마이크로펠렛의 단면에 대한 주사 전자 현미경 이미지를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0162] 본 발명은 구체적인 예시를 참조하여 아래에서 추가로 기술되며, 본 발명의 장점 및 특징은 기술된 바와 같이 더욱 분명해질 것이다. 그러나, 이러한 예시는 단지 예일 뿐이며, 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다. 당업자는 본 발명의 기술적 방안의 세부 사항 및 형태가 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않고도 수정 또는 대체될 수 있음을 이해해야 하며, 이러한 수정 및 대체는 모두 본 발명의 보호의 범위에 속한다.
- [0163] 본 발명의 역삼각형 피라미드 원뿔대 반응기의 구조적 개략도는 도 5에 도시된다. 측면 모서리 및 하단면 사이의 끼인각은 α 이고, 이등변 삼각형인 하단면은 β 의 밑각을 가진다.
- [0164] 본 발명의 1# 반응기 -- 3 L 투명 삼각형 피라미드 원뿔대 반응기, $\angle \alpha = 84.2^\circ$, $\angle \beta = 60^\circ$, 부피: 3 L, 3층 푸시-다운 교반 패들이 장착된, 구체적으로는 도 6에 도시된 바와 같음.
- [0165] 본 발명의 2# 반응기 -- 8 L 투명 삼각형 피라미드 원뿔대 반응기, $\angle \alpha = 79.1^\circ$, $\angle \beta = 60^\circ$, 부피: 8 L, 3층 푸시-다운 교반 패들이 장착된, 구체적으로는 도 7에 도시된 바와 같음.
- [0166] 다음의 예시에서, API는, 보노프라잔 푸마레이트와 같은, 약 물질 중 하나이며, 다음의 예시에서 약 물질은, 실시예 36을 제외하고, 모두 보노프라잔 푸마레이트이다.
- [0167] 다음의 예시에서, "N7, N10, N22, 및 N50"은 에틸셀룰로오스 유형으로, Shenzhen Youpuhui Pharmaceutical Co.Ltd.에서 공급된다.
- [0168] 다음의 예시에서, 가소제는 트리아에틸 시트레이트이다.
- [0169] 다음의 예시에서, EPO는 Eudragit EPO(폴리아크릴 수지 IV 분말)이고, E100은 Eudragit E100(폴리아크릴 수지 IV 입자)이며, RSPO는 Eudragit RSPO(암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 유형 B 분말)이고, 및 RLPO는 Eudragit RLPO(암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 유형 A 분말)이다.

[0170] 다음의 예시에서, 30D100P는 Kollicoat Smartseal 30D100P(메틸 메타크릴레이트-다이에틸아미노에틸 메타크릴레이트 코폴리머)이다.

[0171] 다음의 예시에서, AEA는 Sankyo로부터의 폴리바이닐아세탈 다이에틸아미노아세테이트이다.

[0172] 다음의 예시에서, BHT는 Jiangxi Alpha Hi-tech Pharmaceutical Co., Ltd.로부터의 다이부틸 하이드록시톨루엔이다.

[0173] 다음의 예시에서, 에탄올은 무수 에탄올이다. 만약 에탄올 수용액이 사용되는 경우, 단계 (1)에서 용매 A에 첨가되는 물의 양은 에탄올 수용액의 양에 따라 계산될 수 있다.

[0174] 기본예

[0175] 제조 공정: 분산상은 주사기 주입을 통해 반응기의 하단에서 공급되었으며, 각 측면에 1-2 개의 공급 포트, 총 3-6 개의 공급 포트를 가졌다.

[0176] 공급은 10-20분간 100-180 rpm에서 교반 하에 수행되었다(연동 펌프 모델: Signal 2S, 공급 회전 속도: 2-15 rpm). 공급 후, 교반 속도는 80-120 rpm이었고, 교반 시간은 10-60분이었으며, 이후 여과, 세척, 및 건조를 거쳐 맛-차단 마이크로스피어를 얻었다.

[0177] 세척 공정은 구체적으로 다음과 같다: 6.5-7.5로 조정된 pH에서의 정제수, 각각 50 mL로, 두 번 세척.

[0178] 건조 공정은 구체적으로 다음과 같다: 1시간 동안 실온에서 공기-분사 건조하고, 40° C로 가열한 후 2시간 동안 건조.

[0179] 다음의 각 예시에서의 맛-차단 마이크로스피어는 이러한 기본적인 예시를 기반으로 제조되었다.

[0180] 실시예 1

[0181] 실험 목적: 다양한 유형의 Tween(0.2 %) 수용액의 타당성 확인 및 스크리닝.

[0182] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0183] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0184] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 마그네슘 스테아레이트, 실리카, 티타늄 다이옥사이드, 및 활석 분말, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 2 : 2 : 1 : 1(총 8.36 g).

[0185] 연속상: 상온의 온도, 및 7의 pH에서, 0.2 % Tween 수용액의 계열.

[0186] 제조 공정: 기본예를 참조하여, 공급 포트의 수는 각 측면에 1개씩, 총 3개였고; 공급은 15분간 150 rpm에서 교반 하에 수행되었으며(연동 펌프 모델: Signal 2S, 공급 회전 속도: 10 rpm); 및 공급 후, 교반 속도는 100 rpm이었고, 교반 시간은 30분이었다.

[0187] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 1에 나타나 있다.

[0188] [표 1]

시험 배치 번호	Tween	수율 (%)	함량 ^a (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 ^b (%)
FC505-5	20	80.5	5.2	62.7	98.1
FC505-6	60	86.9	4.9	63.2	102.6
FC325-1	80	74.0	6.3	69.2	100.3

[0189] 비교: a로 표현된 "함량"은 최종 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 API 함량이며, 이는 또한 다음의 예시에도 적용된다.

[0191] b는 30분 용해율 시험 방법을 나타낸다: 900 mL의 pH 4.5 아세테이트 완충액을 용해 매질로 사용하고, 37 °C, 50 rpm에서 패들 방법을 사용함. 본 시험 방법은 다음의 예시에도 적용된다.

[0192] 실시예 2

[0193] 실험 목표: 상이한 농도를 가진 Tween 80 수용액의 타당성 범위 결정 및 스크리닝 및 최적화.

[0194] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0195] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0196] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 1(총 7.86 g).

[0197] 연속상: Tween 80 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0198] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0199] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 2에 나타나 있다.

[0200] [표 2]

시험 배치 번호	Tween 80의 함량 (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC422-9	0.02	82.2	6.1	72.4	98.1
FC422-10	0.5	84.1	5.0	60.8	102.8
FC424-1	1	87.5	5.7	68.8	100.5
FC424-4	2	86.9	5.4	65.5	82.0

[0201]

[0202] 실시예 3

[0203] 실험 목적: 다양한 유형의 폴리바이닐 알코올(0.4 %) 수용액의 타당성 확인 및 스크리닝.

[0204] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0205] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0206] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 1 : 1(총 7.46 g).

[0207] 연속상: 다양한 유형의 0.4 % 폴리바이닐 알코올 계열 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0208] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0209] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 3에 나타나 있다.

[0210] [표 3]

시험 배치 번호	폴리바이닐 알코올 유형	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC421-3	03-88	90.5	6.2	75.5	99.5
FC422-1	05-88	90.5	6.6	80.1	96.8
FC422-2	17-88	90.9	6.0	72.6	97.2
FC421-5	20-88	94.6	5.8	72.3	96.6
FC421-4	25-88	87.2	6.4	74.6	98.5

[0211]

[0212] 실시예 4

[0213] 실험 목표: 상이한 농도를 가진 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액의 타당성 범위 결정 및 스크리닝 및 최적화.

[0214] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0215] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0216] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 티타늄 다이옥사이드, 및 트라이에틸 시트레이트, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 1 : 1(총 7.46 g).

[0217] 연속상: 폴리바이닐 알코올(05-88) 계열 수용액의 상이한 농도, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0218] 제조 공정: 기본예를 참조하여, 공급 포트의 수는 각 측면에 1개씩, 총 3개였고; 공급은 20분간 120 rpm으로 교

반 하에 수행되었으며(연동 펌프 모델: Signal 2S, 공급 회전 속도: 4 rpm); 및 공급 후, 교반 속도는 80 rpm이었고, 교반 시간은 10분이었다.

[0219] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 4에 나타나 있다.

[0220] [표 4]

시험 배치 번호	폴리바이닐 알코올 농도 (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC422-3	0.05	87.6	6.2	71.8	98.8
FC422-4	0.4	84.7	6.6	72.9	98.3
FC422-7	0.8	86.0	5.9	67.1	96.8
FC422-11	2.0	84.4	5.7	64.0	97.0

[0221]

[0222] 실시예 5

[0223] 실험 목표: 상이한 농도를 가진 소듐 올리에이트 수용액의 타당성 연구 범위 결정 및 스크리닝 및 최적화.

[0224] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0225] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0226] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 마그네슘 스테아레이트, 실리카, 티타늄 다이옥사이드, 및 활석 분말, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 2 : 2 : 1 : 1(총 8.36 g).

[0227] 연속상: 상이한 낮은 농도의 소듐 올리에이트 계열 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0228] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0229] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 5에 나타나 있다.

[0230] [표 5]

시험 배치 번호	소듐 올리에이트 농도 (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC620-1	0.05	83.4	4.7	60.0	96.2
FC620-2	0.025	88.7	4.4	60.5	95.6
FC620-3	0.01	83.4	4.9	61.0	98.4

[0231]

[0232] 실시예 6

[0233] 실험 목표: 상이한 농도를 가진 SDS(sodium dodecyl sulfate; 소듐 도데실 설페이트) 수용액의 타당성 연구 범위 결정 및 최적화.

[0234] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0235] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0236] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 마그네슘 스테아레이트, 실리카, 티타늄 다이옥사이드, 및 활석 분말, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 2 : 2 : 1 : 1(총 8.36 g).

[0237] 연속상: 상이한 농도의 SDS 계열 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0238] 제조 공정: 기본예를 참조하여, 공급 포트의 수는 각 측면에 1개씩, 총 3개였고; 공급은 10분간 180 rpm에서 교반 하에 수행되었으며(연동 펌프 모델: Signal 2S, 공급 회전 속도: 15 rpm); 및 공급 후, 교반 속도는 120 rpm이었고, 교반 시간은 60분이었다.

[0239] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 6에 나타나 있다.

[0239]

[0240] [표 6]

시험 배치 번호	SDS 농도 (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC713-1	0.02	86.8	5.9	76.4	95.2
FC421-2	0.05	88.4	6.0	79.5	99.8
FC325-3	0.2	82.1	5.1	61.8	99.5

[0241]

[0242] 실시예 7

[0243] 실험 목표: 상이한 농도를 가진 CMC-Na(sodium carboxymethyl cellulose; 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스) 수용액의 타당성 연구 범위 결정 및 최적화.

[0244] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0245] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0246] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 실리카, 포비돈, 티타늄 다이옥사이드, 및 활석 분말, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 2 : 2 : 1 : 1(총 8.36 g).

[0247] 연속상: 상이한 농도의 CMC-Na 계열 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0248] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0249] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 7에 나타나 있다.

[0250] [표 7]

시험 배치 번호	CMC-Na 농도 (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC422-5	0.02	84.6	5.9	74.9	100.3
FC325-2	0.05	84.9	6.6	78.6	101.3
FC422-6	0.25	91.6	5.5	76.5	98.4

[0251]

[0252] 실시예 8

[0253] 실험 목적: 계면활성제 없는 연속상의 타당성 확인.

[0254] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0255] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0256] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 1(총 7.86 g).

[0257] 연속상: 연속상은 표 8에 나타나 있었다. 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0258] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0259] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 8에 나타나 있다.

[0260] [표 8]

시험 배치 번호	연속상	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC424-3	정제수	88.1	6.5	79.9	99.6
FC424-2	50 % 에탄올 수용액	87.2	5.8	71.9	100.1
FC424-11	10 % 에틸 아세테이트 수용액	86.5	5.5	65.3	98.0
FC517-2	2 % 다이클로로메탄 수용액	84.2	5.8	67.7	99.4

[0261]

[0262] 실시예 9

[0263] 실험 목표: 상이한 시험 온도에서 0.4 % 폴리비닐 알코올 수용액의 타당성 범위 결정 및 스크리닝 및 최적화.

[0264] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0265] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0266] 분산상의 용질: API, E100, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 포비돈, 실리카, 활석 분말, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 2 : 2 : 1 : 1(총 8.36 g).

[0267] 연속상: 0.4 % 폴리비닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 표 9에 나타난 바와 같은 온도, 연속상 pH: 7.

[0268] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0269] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 9에 나타나 있다.

[0270] [표 9]

시험 배치 번호	연속상 온도 (°C)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC424-8	2.0	95.9	6.4	90.1	95.5
FC424-5	8.1	87.2	6.9	90.0	99.7
FC424-6	10.7	93.6	6.4	90.2	99.4
FC424-7	17.1	85.0	5.9	76.7	93.9
FC424-9	30.3	88.7	4.9	65.9	93.4

[0271]

[0272] 실시예 10

[0273] 실험 목표: 상이한 비율의 연속상을 재사용하는 공정의 타당성 범위 결정 및 최적화.

[0274] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0275] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0276] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 1(총 7.86 g).

[0277] 연속상: 표 10에 나타난 바와 같은 비율로 0.4 % 폴리비닐 알코올(05-88) 수용액을 재사용함, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0278] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0279] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 10에 나타나 있다.

[0280] [표 10]

시험 배치 번호	연속상의 재사용 비율 (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC425-3	10	82.4	5.8	68.8	97.3
FC425-2	30	86.7	6.4	77.7	99.7
FC425-1	50	87.0	5.9	73.2	99.7
FC424-10	80	87.2	5.6	68.0	98.1

[0281]

[0282] 실시예 11

[0283] 실험 목표: 상이한 pH에서 제어되는 0.4 % 폴리바이닐 알코올 수용액의 타당성 범위 결정 및 최적화.

[0284] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0285] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0286] 분산상의 용질: API, E100, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 포비돈, 마그네슘 스테아레이트, 활석 분말, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 2 : 2 : 1 : 1(총 8.36 g).

[0287] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 연속상 pH: 표 11에 나타낸 바와 같음.

[0288] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0289] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 11에 나타나 있다.

[0290] [표 11]

시험 배치 번호	연속상의 pH 제어		수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
	초기 값	종점 값				
FC324-1	6.14	9.63	85.3	6.0	75.4	100.4
FC324-5	6.98	9.37	91.9	6.7	92.8	100.5
FC324-2	8.10	9.57	78.4	6.8	79.0	100.4
FC324-3	9.01	9.53	86.9	6.3	82.0	100.5
FC324-4	11.01	9.70	90.4	7.0	94.6	100.9

[0291]

[0292] 실시예 12

[0293] 실험 목표: 상이한 비율의 에틸 아세테이트 및 에탄올을 가진 공정의 타당성 범위 결정 및 스크리닝.

[0294] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0295] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트 + 에탄올, 총 65 mL, 물 6.5 mL 포함.

[0296] 분산상의 용질: API, EPO, N10 및 마그네슘 옥사이드, 질량비는 1 : 2.68 : 6.61 : 2.68(총 7.26 g).

[0297] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0298] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0299] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 12에 나타나 있다.

[0300] [표 12]

시험 배치 번호	에틸 아세테이트 / 에탄올의 부피비	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC330-3	4 : 1	93.7	7.2	87.1	93.1
FC328-2	2 : 1	82.6	7.1	76.3	84.7
FC328-1	1.5 : 1	85.4	6.7	75.1	86.7
FC328-4	1 : 1	93.1	6.6	79.2	98.1

[0301]

[0302]

실시에 13

[0303]

실험 목표: 상이한 비율의 에틸 아세테이트 및 에탄올의 비율을 가진 공정(pH-독립성 담체)의 타당성 범위 결정 및 스크리닝.

[0304]

공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0305]

분산상의 용매: 에틸 아세테이트 + 에탄올, 총 66mL.

[0306]

분산상의 용질: API, RSPO, RLPO, N10, 푸마르산, 숙신산, BHT, 티타늄 다이옥사이드, 및 TEC, 질량비는 1 : 0.6 : 2.4 : 6 : 0.6 : 0.1 : 0.02 : 0.05 : 0.2(총 5.48 g).

[0307]

연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 저온(5 °C), 및 연속상 pH: 6.

[0308]

제조 공정: 실시에 1과 동일.

[0309]

제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 13에 나타나 있다.

[0310]

[표 13]

시험 배치 번호	에틸 아세테이트 / 에탄올의 부피비	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FCC406-1	5 : 1	79.5	8.9	77.6	96.4
FCC406-3	10 : 1	81.0	9.2	81.8	86.0
FCC406-4	20 : 1	78.3	10.4	88.5	90.7
FCC406-2	25 : 1	81.4	9.6	85.1	97.3

[0311]

[0312]

실시에 14

[0313]

실험 목표: 두 상이한 상의 혼합 용매를 사용한 공정의 타당성 확인.

[0314]

공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0315]

분산상의 용매 : 1.5 : 1의 부피비를 갖는 2상 혼합 용매(표 14 참조), 총 65 mL, 물 6.5 mL 포함.

[0316]

분산상의 용질: API, EPO, N10, 및 마그네슘 옥사이드, 질량비는 1 : 2.68 : 6.61 : 2.68(총 7.26 g).

[0317]

연속상: 0.4% 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0318]

제조 공정: 실시에 1과 동일.

[0319]

제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 14에 나타나 있다.

[0320]

[표 14]

시험 배치 번호	2상 혼합 용매	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC322-1	n-부탄올/에탄올	84.5	6.1	67.3	99.5
FC426-2	에틸 아세테이트 / 에탄올	87.5	7.1	79.6	93.2
FC321-2	에틸 아세테이트 / 아이소프로판올	90.9	7.3	86.8	98.3
FC321-3	에틸 아세테이트 / 아세톤	91.5	7.7	93.2	87.7
FC427-2	에틸 아세테이트 / 아세트나이트릴	94.7	6.5	80.9	101.0
FC323-4	다이클로로메탄 / 에탄올	82.9	5.9	63.4	100.9

[0321]

[0322]

실시에 15

[0323]

실험 목표: 상이한 비율의 첨가된 물을 가진 평가에 의한 공정의 타당성 범위 결정 및 스크리닝 및 최적화.

[0324]

공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0325]

분산상의 용매: 표 15 내 처방된 첨가량에 따라 첨가된 물과 함께, 에틸 아세테이트, 및 에탄올(무수), 질량비 1.69 : 1(총 55.5 g)

[0326]

분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 1(총 7.86 g).

[0327]

연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0328]

제조 공정: 실시에 1과 동일.

[0329]

제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 15에 나타나 있다.

[0330]

[표 15]

시험 배치 번호	물의 처방된 첨가량 (mL)	분산상 액체 내 물의 질량 백분율 (%)	에탄올 수용액의 해당 함량* (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC712-2	2.0	3.5	91.1	84.9	4.6	53.0	97.9
FC427-6	4.5	7.5	82.0	85.0	6.9	80.9	96.6
FC427-7	6.5	10.5	75.9	85.8	6.3	75.4	96.8
FC427-8	10	15.2	67.2	84.2	6.4	74.7	98.4
FC427-11	20	26.4	50.6	77.1	5.6	60.6	100.0
FC429-4	28	33.5	42.3	79.8	5.4	60.5	83.5

[0331]

[0332]

주: * 에탄올 수용액의 해당 백분율 함량은 에틸 아세테이트, 에탄올, 물의 처방 비율에 따라 에탄올 수용액을 첨가함으로써(이는 에탄올의 조달 및 회수 비용을 감소 시킬 수 있을 수 있는) 처방된 비율을 달성하는 데 필요한 최소한의 에탄올 함량을 지칭한다. 예를 들어, 만약 처방에 따라 6.5 mL의 물이 요구되는 경우, 그에 따라 첨가되는 에탄올 수용액(또는 회수된 에탄올)은 75.9 % 이상의 질량 농도를 가져야 하며, 만약 새로 구입된 또는 회수된 에탄올이 80 % 이상의 질량 농도를 가질 경우, 80 % 충전량은 무수 에탄올의 비율에 기반하여 계산될 수 있고, 이후 공정 비율에 따라 계산한 차이량으로 물이 보충된다.

[0333]

실시에 16

[0334]

실험 목적: 무수 분산상 용매를 평가함으로써 공정의 타당성 확인.

[0335]

공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0336]

분산상의 용매: 에틸 아세테이트 및 에탄올(무수), 질량비는 4.56 : 1(총 57.1 g).

[0337]

분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 5.6 : 22 : 37 : 15 : 7 : 1(총 8.76 g).

[0338]

연속상: 0.2 % Tween 80 수용액, 연속상 온도: 저온(3.5 °C), 및 연속상 pH: 7.

[0339]

제조 공정: 실시에 1과 동일.

[0340]

제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 16에 나타나 있다.

[0341] [표 16]

시험 배치 번호	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC726-3	67.1	5.9	61.6	87.0
FC726-4	69.9	5.7	62.9	88.6

[0342]

[0343] 실시예 17

[0344] 실험 목표: 세 가지 상이한 용매의 혼합 용매를 사용한 공정의 타당성 확인.

[0345] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0346] 분산상의 용매: 세 용매의 혼합 용매(표 17 참조), 부피비는 1.5 : 0.5 : 0.5, 총 65 mL, 물 6.5 mL 포함.

[0347] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 및 마그네슘 옥사이드, 질량비는 1 : 2.68 : 6.61 : 2.68(총 7.26 g).

[0348] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0349] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0350] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 17에 나타나 있다.

[0351] [표 17]

시험 배치 번호	세 용매의 혼합 용매	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC428-2	에틸 아세테이트/에탄올/ n-부탄올	88.2	5.5	64.7	91.5
FC428-5	에틸 아세테이트/ 에탄올/메탄올	92.1	6.0	72.5	96.1
FC428-8	에틸 아세테이트/ 에탄올/아이소프로판올	86.7	5.5	61.8	97.2
FC429-1	에틸 아세테이트/ 에탄올/ 아세톤	86.5	5.7	64.6	97.4

[0352]

[0353] 실시예 18

[0354] 실험 목표: 상이한 유형의 pH-의존성 담체를 가진 공정의 타당성 확인 및 최적화.

[0355] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0356] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 7.8 : 3.9 : 1(총 57.1 g).

[0357] 분산상의 용질: API, 상이한 유형의 담체, N10, 마그네슘 옥사이드, 및 트라이에틸 시트레이트, 질량비는 1.12 : 3 : 9.24 : 1.16 : 1(총 7.76 g). 담체의 유형은 표 18에 나타나 있다.

[0358] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 용액, 연속상 온도: 9 °C, 및 연속상 pH: 7.

[0359] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0360] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 18에 나타나 있다.

[0361] [표 18]

시험 배치 번호	pH-의존성 담체	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC608-1	EPO	85.6	5.7	68.6	99.7
FC608-2	E100	85.1	5.5	64.6	99.1
FC608-3	30D100P	85.5	6.0	71.0	94.3
FC616-4	AEA	89.7	4.7	60.2	99.9

[0362]

[0363] 실시예 19

[0364] 실험 목표: 상이한 유형의 pH-독립성 담체를 가진 공정의 타당성 확인 및 최적화.

[0365] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0366] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 및 에탄올(무수), 질량비는 20 : 1(총 59 g).

[0367] 분산상의 용질: API, 상이한 유형의 담체, N10, 푸마르산, 숙신산, BHT, 티타늄 다이옥사이드, 및 TEC, 질량비는 1 : 3 : 6 : 0.6 : 0.1 : 0.02 : 0.05 : 0.2(총 5.48 g). 담체의 유형은 표 19에 나타나 있다.

[0368] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 용액, 연속상 온도: 저온(5 °C), 및 연속상 pH: 6.

[0369] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0370] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 19에 나타나 있다.

[0371] [표 19]

시험 배치 번호	pH-의존성 담체	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FCC328-1	RLPO	86.4	8.4	79.2	84.5
FCC328-3	RL100	85.2	9.3	86.0	80.3
FCC328-2	RSPO	89.6	8.0	78.9	95.8
FCC328-4	RS100	87.3	7.6	73.4	87.7

[0372]

[0373] 실시예 20

[0374] 실험 목표: 상이한 유형의 pH-독립성 담체의 조합을 가진 공정의 타당성 결정 및 최적화.

[0375] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0376] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 및 에탄올(무수), 질량비는 20 : 1(총 59 g).

[0377] 분산상의 용질: API, 다양한 유형의 담체, N10, 푸마르산, 숙신산, BHT, 티타늄 다이옥사이드, 및 TEC, 질량비는 1 : 3 : 6 : 0.6 : 0.1 : 0.02 : 0.05 : 0.2(총 5.48 g). 담체의 유형은 표 20에 나타나 있다.

[0378] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 용액, 연속상 온도: 저온(6 °C), 및 연속상 pH: 6.

[0379] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0380] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 20에 나타나 있다.

[0381] [표 20]

시험 배치 번호	RSPO : RLPO 의 비율	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FCC329-1	1 : 1	88.2	7.2	69.0	92.5
FCC329-2	1 : 4	87.9	7.8	74.5	90.0
FCC329-3	1 : 6	88.9	7.3	70.7	98.9
FCC329-4	1 : 8	85.3	8.7	81.3	89.8

[0382]

실시에 21

[0383]

실험 목표: 상이한 비율의 pH-의존성 담체(EPO) 및 매트릭스-유형 담체(N10)을 갖는 공정의 타당성 범위 결정 및 스크리닝.

[0384]

[0385]

공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0386]

분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0387]

분산상의 용질: API 및 마그네슘 옥사이드, 질량비 1 : 2.68(공급량: 2.06 g), 및 표 21 내 공급 백분율에 따라 첨가된 EPO 및 N10(용질의 총 공급량: 7.26 g).

[0388]

연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0389]

제조 공정: 실시에 1과 동일.

[0390]

제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 21에 나타나 있다.

[0391]

[표 21]

시험 배치 번호	용질 내 EPO의 공급 백분율 (%)	용질 내 N10의 공급 백분율 (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC429-3	5	66.5	90.9	6.3	75.8	60.1
FC429-5	10	61.6	89.0	6.4	75.6	89.3
FC429-7	20	51.6	92.8	6.6	78.7	98.7
FC429-11	40	31.6	87.5	5.9	68.2	97.6

[0392]

실시에 22

[0393]

실험 목표: 상이한 유형의 N-계열 매트릭스-유형 담체 및 pH-의존성 담체를 가진 공정의 타당성 결정 및 최적화.

[0394]

[0395]

공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0396]

분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0397]

분산상의 용질: API, EPO, 및 마그네슘 옥사이드, 질량비는 1 : 2.68 : 2.68(총 3.56 g), 표 22에 나타난 바와 같은 공급량으로 상이한 유형의 에틸셀룰로오스.

[0398]

연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0399]

제조 공정: 실시에 1과 동일.

[0400]

제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 22에 나타나 있다.

[0401] [표 22]

시험 배치 번호	에틸셀룰로오스 유형	에틸셀룰로오스의 공급량 (g)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC520-2	N7	3.7	90.8	6.9	81.2	98.4
FC317-1	N10	3.7	93.5	6.8	83.0	100.2
FC326-4	N22	3.0	80.8	7.0	66.6	90.5
FC326-5	N50	2.7	72.3	8.5	68.8	93.6

[0402] 실시예 23

[0404] 실험 목표: 상이한 유형의 N-계열 매트릭스-유형 담체 및 pH-독립성 담체를 가진 공정의 타당성 결정 및 최적화.

[0405] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0406] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 및 에탄올(무수), 질량비는 20 : 1(총 59 g).

[0407] 분산상의 용질: API, RSPO, RLP0, 에틸셀룰로오스 유형, 푸마르산, 숙신산, BHT, 티타늄 디옥사이드, 및 TEC, 질량비는 1 : 0.6 : 2.4 : 6 : 0.6 : 0.1 : 0.02 : 0.05 : 0.2(총 5.48 g). 매트릭스 담체의 유형은 표 23에 나타나 있다.

[0408] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 저온(5 °C), 및 연속상 pH: 6.

[0409] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0410] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 23에 나타나 있다.

[0411] [표 23]

시험 배치 번호	에틸셀룰로오스 유형	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FCC330-1	N7	78.6	9.7	83.9	84.6
FCC330-3	N10	79.5	9.7	84.3	90.3
FCC330-4	N22	80.7	9.6	83.4	90.2
FCC330-2	N50	80.6	9.0	79.4	86.4

[0412] 실시예 24

[0414] 실험 목표: 마그네슘 옥사이드의 상이한 첨가 백분율을 평가함으로써 공정의 타당성 범위 결정 및 최적화 및 스크리닝.

[0415] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0416] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0417] 분산상의 용질: API 및 E100, 질량비는 1 : 2.68(공급량: 2.06 g), 및 표 24 내 비율로 첨가된 마그네슘 옥사이드(용질의 총 공급량: 7.26 g, N7 및 마그네슘 옥사이드 양의 합은 5.2 g).

[0418] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0419] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0420] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 24에 나타나 있다.

[0421] [표 24]

시험 배치 번호	용질 내 첨가된 마그네슘 옥사이드의 비율 (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC627-1	2.1	91.6	5.9	70.1	100.8
FC509-2	6.1	88.6	6.6	74.5	94.0
FC509-3	8.1	91.5	6.9	80.9	94.8
FC506-6	20.6	89.0	6.1	69.0	97.5
FC506-8	30.3	89.7	6.1	70.6	97.9

[0422]

[0423] 실시예 25

[0424] 실험 목표: 마그네슘 옥사이드의 첨가 후 상이한 교반 시간을 가지는 평가에 의한 공정의 타당성 범위 결정 및 최적화.

[0425] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0426] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0427] 분산상의 용질: API, E100, N7, 및 마그네슘 옥사이드, 질량비는 1 : 2.68 : 6.61 : 2.68(총 7.26 g).

[0428] 마그네슘 옥사이드의 첨가 후 교반 시간은 표 25에 따라 제어되었다.

[0429] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0430] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0431] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 25에 나타나 있다.

[0432] [표 25]

시험 배치 번호	마그네슘 옥사이드의 첨가 후 교반 시간 (h)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC507-2	0	90.2	6.2	72.2	100.0
FC507-3	0.66	92.3	6.2	72.7	98.1
FC507-5	2	90.2	6.3	73.8	98.8
FC507-1	8	89.8	6.5	75.3	97.6

[0433]

[0434] 표 25에서 관찰될 수 있는 것과 같이, 마그네슘 옥사이드의 첨가 후 교반 시간은 제품의 수율, 함량, 캡슐화 효율 및 용해율 상에 거의 영향을 미치지 않았다.

[0435] 실시예 26

[0436] 실험 목표: 상이한 유형의 알칼리화제를 가진 평가에 의한 공정의 타당성 결정 및 최적화.

[0437] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다. 교반 형태: 3층 푸시-다운 패들로 교반.

[0438] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0439] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 알칼리화제, 트라이에틸 시트레이트, 실리카, 포비돈, 티타늄 다이옥사이드, 및 활석 분말, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 2 : 2 : 1 : 1(총 8.36 g), 알칼리화제의 유형은 표 26에 나타나 있음.

[0440] 연속상: 0.4% 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0441] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0442] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 26에 나타나 있다.

[0443] [표 26]

시험 배치 번호	알칼리화제 유형	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC319-1	메글루민	62.7	7.1	66.8	101.4
FC319-2	트로메타민	61.3	7.4	66.7	102.7
FC318-3	소듐 바이카르보네이트	70.1	7.2	75.8	103.9
FC318-2	소듐 카르보네이트	70.3	5.7	60.1	99.7

[0444]

[0445] 실시예 27

[0446] 실험 목표: 첨가된 알칼리화제 없는 평가에 의한 공정의 타당성 결정.

[0447] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0448] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 7.2 : 1.58 : 1(총 63.6 g).

[0449] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 트라이에틸 시트레이트, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 5.6 : 18 : 53 : 5 : 1(공급량: 8.26 g).

[0450] 연속상: 0.4% 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 저온(4.5 °C), 및 연속상 pH: 7.

[0451] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0452] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 27에 나타나 있다.

[0453] [표 27]

시험 배치 번호	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC726-1	77.2	5.4	61.9	90.1
FC726-2	78.2	5.5	63.9	91.8

[0454]

[0455] 실시예 28

[0456] 실험 목표: 상이한 유형의 불투명화제를 가진 평가에 의한 공정의 타당성 결정 및 최적화.

[0457] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0458] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0459] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 및 불투명화제, 질량비는 5.6 : 15 : 40 : 10 : 1(전체 7.2 g), 불투명화제의 유형은 표 28에 나타나 있음.

[0460] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0461] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0462] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 28에 나타나 있다.

[0463] [표 28]

시험 배치 번호	불투명화제 유형	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC509-4	징크 옥사이드	96.7	6.6	82.8	97.2
FC407-1	티타늄 다이옥사이드	87.6	6.8	76.3	92.2

[0464]

실시예 29

[0465]

실험 목표: 상이한 유형의 가소제를 가진 공정의 타당성 결정 및 최적화.

[0466]

공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0467]

분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0468]

분산상의 용질: API, E100, N7, 마그네슘 옥사이드, 및 가소제, 질량비는 1.12 : 3 : 7.40 : 3 : 1(총 7.76 g). 가소제의 유형은 표 29에 나타나 있다.

[0469]

연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0470]

제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0471]

제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 29에 나타나 있다.

[0472]

[0473] [표 29]

시험 배치 번호	가소제 유형	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC510-1	다이에틸 프탈레이트	86.0	6.2	73.7	101.0
FC510-2	트라이부틸 시트레이트	91.2	5.4	69.6	99.7
FC510-3	트라이에틸 시트레이트	84.6	6.0	70.5	98.0
FC707-3	폴리에틸렌 글리콜 6000	87.2	6.2	75.4	100.3

[0474]

실시예 30

[0475]

실험 목표: 상이한 비율의 푸마르산을 추가로 첨가하는 공정의 타당성 범위 결정.

[0476]

공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0477]

분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0478]

분산상의 용질: API, E100, N7, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 3.7 : 10 : 24.7 : 10 : 3.3 : 1(공급량: 7.91 g), 및 표 30에 따른 비율로 추가로 첨가된 푸마르산.

[0479]

연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0480]

제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0481]

제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 30에 나타나 있다.

[0482]

[0483] [표 30]

시험 배치 번호	용질의 총 공급량 (g)	용질의 총량에 관한 푸마르산의 백분율 (중량%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC627-2	7.92	0.08	90.2	5.6	71.7	100.9
FC627-5	7.98	0.89	87.7	5.8	72.3	98.6
FC630-2	8.33	5.06	79.8	5.6	66.4	102.8
FC630-4	9.03	12.42	74.3	5.6	66.6	105.0

[0484]

[0485] 실시예 31

[0486] 실험 목표: 고체 공급물에서 상이한 비율의 API를 갖는 공정의 타당성 범위 결정 및 최적화 및 스크리닝.

[0487] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0488] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 및 에탄올(무수), 질량비는 1.71 : 1(FC511-1, FC511-2, 및 FC511-3 배치에서는 총 55.6 g, FC511-7 배치에서는 총 27.8 g), 물은 표 31에 나타난 바와 같은 양으로 첨가됨.

[0489] 분산상의 용질: E100, 마그네슘 옥사이드, 및 N7, 질량비는 1 : 1 : 2.47합하고(표 27에서, FC511-7 배치에서는 이 세 가지를 공급량이 3.35 g이고, 나머지 배치에서는 이 세 가지의 공급량이 6.7 g임), 및 표 27에 나타난 바와 같은 양으로 첨가된 API.

[0490] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0491] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0492] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 31에 나타나 있다.

[0493] [표 31]

시험 배치 번호	API의 양 (g)	분산상 용질의 총 공급량 (g)	분산상 용매 내 첨가된 물의 양 (g)	API의 공급 백분율 (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC511-1	0.1	6.8	5	1.5	65.1	2.0	88.2	96.8
FC511-2	0.2	6.9	5	2.9	84.8	2.9	79.5	98.8
FC511-3	0.56	7.26	5	7.7	84.0	6.4	68.2	98.8
FC511-7	0.9	4.25	10	21.2	75.1	16.8	60.6	102.5

[0494]

[0495] 실시예 32

[0496] 실험 목표: 분산상 용매의 총량에 관한 분산상 용질의 총량의 상이한 비율을 가진 공정의 타당성 범위 결정 및 최적화 및 스크리닝.

[0497] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0498] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 7.8 : 4.6 : 1(총 용매 A 60.2 g).

[0499] 분산상의 용질: API, E100, 마그네슘 옥사이드, 및 N7, 질량비는 1 : 2.68 : 1.04 : 8.25, API의 공급량은 표 32에 나타나 있음.

[0500] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0501] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0502] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 32에 나타나 있다.

[0503] [표 32]

시험 배치 번호	API 양 (g)	분산상 용질의 총 공급량 (g)	분산상 용매에 관한 분산상 용질의 질량 백분율 (%)	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC614-4	0.3	3.89	6.5	88.9	5.2	61.7	95.7
FC614-5	0.56	7.26	12.1	88.8	6.3	69.6	97.1
FC615-1	0.8	10.37	17.2	86.9	6.6	74.6	93.9
FC615-5	1.0	12.96	21.5	76.0	6.4	62.6	93.3

[0504]

[0505] 실시예 33

[0506] 실험 목표: 처방에서 상이한 연속상에 대한 분산상의 비율을 가진 공정의 타당성 범위 결정 및 최적화 및 스크리닝.

[0507] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0508] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(절대), 물, 질량비는 7.0 : 4.1 : 1.

[0509] 분산상의 용질: API, E100, 마그네슘 옥사이드, 및 N7, 질량비는 1 : 2.68 : 1.04 : 8.25, 분산상 용매 및 분산상 용질의 총 공급량은 표 33에 나타나 있음.

[0510] 연속상: 0.4 % 폴리마이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0511] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0512] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 33에 나타나 있다.

[0513] [표 33]

시험 배치 번호	API 양 (g)	분산상 용매의 총 공급량 (g)	분산상 용질의 총 공급량 (g)	분산상에 대한 연속상의 질량비	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC624-1	0.2	21.7	2.59	123.5	79.5	6.5	67.2	98.6
FC624-3	0.56	60.7	7.26	44.1	87.1	6.5	73.0	96.5
FC624-4	1.0	108.4	12.96	24.7	92.4	6.1	73.4	98.0
FC624-5	1.68	182.1	21.77	14.7	88.2	5.1	58.2	91.4

[0514]

[0515] 실시예 34

[0516] 실험 목표: 마이크로스피어 반응기의 상이한 다양한 주입 위치에서의 평가에 의한 공정의 타당성 결정 및 최적화.

[0517] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0518] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 8.8 : 3.9 : 1(총 61.5 g).

[0519] 분산상의 용질: API, E100, N7, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 포비돈, 스테아르산마그네슘, 티타늄 다이옥사이드, 및 활석 분말, 질량비는 5.6 : 15 : 46.2 : 5.8 : 5 : 2 : 2 : 1 : 1(총 8.36 g).

[0520] 연속상: 0.4 % 폴리마이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 실온, 및 연속상 pH: 7.

[0521] 제조 공정: 제조 공정은 실시예 1의 맛-차단 마이크로스피어의 제조 공정과 동일하였으나, 오직 주입 위치만 상이하였으며, 주입 위치는 표 34에 나타나 있다.

[0522] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 34에 나타나 있다.

[0523] [표 34]

시험 배치 번호	주입 위치	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC527-3	하단	86.5	5.9	75.4	98.1
FC527-4		84.9	6.0	76.4	95.9
FC527-6	중간부	83.5	5.1	62.1	97.9
FC527-7	상부	80.9	5.2	64.1	98.8

[0524]

[0525] 실시예 35

[0526] 실험 목표: 에틸 아세테이트, 아세톤, 및 물의 평가 및 최적화에 의한 공정의 타당성 결정.

[0527] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0528] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 아세톤 및 물, 질량비는 7.8 : 3.9 : 1(총 57.1 g).

[0529] 분산상의 용질: API, EPO, N7, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 포비돈, 마그네슘 스테아레이트, 티타늄 다이옥사이드, 및 활석 분말, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 2 : 2 : 1 : 1(총 8.36 g).

[0530] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 저온(9 °C), 및 연속상 pH: 7.

[0531] 제조 공정: 기본예를 참조하여, 공급 포트의 수는 각 측면에 1개씩, 총 3개였고; 공급은 18분간 140 rpm에서 교반 하에 수행되었으며(연동 펌프 모델: Signal 2S, 공급 회전 속도: 12 rpm); 및 공급 후, 교반 속도는 100 rpm 이었고, 교반 시간은 30분이었다.

[0532] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 35에 나타나 있다.

[0533] [표 35]

시험 배치 번호	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC526-1	90.38	6.7	90.4	98.7
FC526-2	88.76	6.8	90.1	99.7

[0534]

[0535] 실시예 36

[0536] 실험 목표: 에틸 아세테이트, 에탄올, 및 물의 평가 및 최적화에 의한 공정의 타당성 결정.

[0537] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0538] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 7.8 : 3.9 : 1(총 57.1 g).

[0539] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 및 트라이에틸 시트레이트, 질량비는 1.12 : 3.2 : 7.2 : 3.0 : 1(총 7.76 g).

[0540] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 저온(10 °C), 및 연속상 pH: 7.

[0541] 제조 공정: 기본예를 참조하여, 공급 포트의 수는 각 측면에 1개씩, 총 3개였고; 공급은 16분간 150 rpm에서 교반 하에 수행되었으며(연동 펌프 모델: Signal 2S, 공급 회전 속도: 10 rpm); 및 공급 후, 교반 속도는 100 rpm 이었고, 교반 시간은 30분이었다.

[0542] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 36에 나타나 있다.

[0543] [표 36]

시험 배치 번호	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC611-1	88.4	7.8	91.9	96.7
FC611-2	88.0	7.6	92.8	95.2
FC611-3	88.8	7.6	91.5	97.6

[0544]

[0545] 실시예 37

[0546] 실험 목표: 에틸 아세테이트 및 에탄올의 혼합 용매의 회수 및 재사용을 평가함으로써 공정의 타당성 결정.
 [0547] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다. 유기 용매는 회수되어 재사용되었으며, 회수된 용매에서, 에틸 아세테이트의 함량은 58.55 %였고, 에탄올의 함량은 30.22 %였다.

[0548] 분산상의 용매: 회수된 혼합 용매 60 g, 및 추가적으로 첨가된 무수 에탄올 2.4 g, 5.3 : 3.1 : 1의 에틸 아세테이트, 에탄올 및 물의 질량비.

[0549] 분산상의 용질: API, E100, N7, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 및 티타늄 다이옥사이드, 질량비는 3.7 : 10 : 24.7 : 10 : 3.3 : 1(공급량: 7.91 g).

[0550] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 실온, 및 연속상 pH: 7.

[0551] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0552] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 37에 나타나 있다.

[0553] [표 37]

시험 배치 번호	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC627-3	87.5	5.9	73.3	98.7
FC627-4	88.0	5.6	69.6	100.2

[0554] 실시예 38

[0555] 실험 목표: 에틸 아세테이트 및 아세톤의 혼합 용매의 회수 및 재사용을 평가함으로써 공정의 타당성 결정.

[0556] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다. 유기 용매는 회수되어 재사용되었으며, 회수된 용매에서, 에틸 아세테이트의 함량은 58.26 %였고, 아세톤의 함량은 29.40 %였다.
 [0557] 분산상의 용매: 회수된 혼합 용매 60 g, 및 추가적으로 첨가된 아세톤 3.0 g, 4.7 : 2.8 : 1의 에틸 아세테이트, 아세톤 및 물의 질량비.

[0558] 분산상의 용질: API, E100, N7, 마그네슘 옥사이드, 및 트라이에틸 시트레이트, 질량비는 1.12 : 3 : 9.24 : 1.16 : 1(총 7.76 g).

[0559] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 실온, 및 연속상 pH: 7.

[0560] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0561] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 38에 나타나 있다.

[0562] [표 38]

시험 배치 번호	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC617-1	83.7	6.3	73.5	97.8
FC617-2	84.4	5.8	66.3	93.9

[0563] 실시예 39

[0564] 실험 목적: 2# 반응기 평가 및 공정의 타당성 결정.
 [0565] 공정 조건: 반응기 모델 -2#, 6 L 연속상.

[0566] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 9.8 : 3.8 : 1(총 99.6 g).

[0567] 분산상의 용질: API, E100, N7, 마그네슘 옥사이드, 트라이에틸 시트레이트, 포비돈, 마그네슘 스테아레이트, 티타늄 다이옥사이드, 및 활석 분말, 질량비는 5.6 : 15 : 46.2 : 5.8 : 3.3 : 2 : 2 : 1 : 1(총 12.29 g).

[0568] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 저온(9 °C), 및 연속상 pH: 7.

[0569] 주입 매개변수: 각 측면에 2개의 주입 지점이 있어, 총 6개의 주입 지점이 있었고, 한 쪽의 중앙부에 1개의 배

출 포트가 있었다. 주입 모드의 경우, 상부 및 하부 보어를 갖는 주사기(도 8)가 장착되었으며; 연속상 및 분산상은 동시에 공급되었고, 연속상은 회전 속도 65 rpm(연동 펌프 모델: Signal BS100-1A)에서 공급되었고, 분산상은 회전 속도 15 rpm(연동 펌프 모델: Signal 2S)에서 공급되었으며, 주입 시간은 17분이었다.

[0572] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 39에 나타나 있다.

[0573] [표 39]

시험 배치 번호	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC602-1	88.5	6.7	86.1	99.2
FC602-2	89.3	6.7	84.2	97.9
FC606-1	93.4	6.0	81.0	99.6

[0574]

[0575] 실시예 40

[0576] 실험 목표: 베르베린 하이드로클로라이드와 같은 다양한 API 약 물질로부터 맛-차단 마이크로스피어의 제조에 대한 타당성 연구 및 실험적 검증.

[0577] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0578] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올 및 물, 질량비는 7.8 : 3.9 : 1(총 57.1 g).

[0579] 분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 및 트라이에틸 시트레이트, 질량비는 1.12 : 3 : 9.24 : 1.16 : 1(총 7.76g);

[0580] 구체적인 API는 표 40에 나타나 있었다.

[0581] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88), 연속상 온도: 저온(9 °C), 및 연속상 pH: 7.

[0582] 제조 공정: 실시예 1과 동일.

[0583] 다양한 API로부터 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 효과에 대한 평가는 표 40에 나타나 있다.

[0584] [표 40]

시험 배치 번호	API 명	마이크로스피어의 함량* (%)	마이크로스피어의 시험관 내 방출률* (%)	API의 쓴 맛(이취) 수준	API 마이크로스피어의 쓴 맛(이취) 수준	입 안의 쓴 맛/이취 수준의 감소 퍼센트 (%)	모래와 같은 느낌: 예/아니오
HB722-1	베르베린 하이드로클로라이드	5.69	0.13	4	0.33	91.7	아니오
XS712-1	실데나필 시트레이트	6.88	0.01	3.33	0	100	아니오
AA718-1	아지트로마이신	7.3	0	4	0	100	아니오
TC(1)718-1	세푸록심 악세틸	4.44	0.13	4	0.17	95.8	아니오
FV715-1	바르데나필 하이드로클로라이드	5.75	0.04	4	0.17	95.8	아니오
EM711-2	메트포르민 하이드로클로라이드	3.72	0.31	4	0.33	91.7	아니오
XS(1)721-1	시타글립틴 하이드로클로라이드	5.91	0.12	4	0.33	91.7	아니오
SS713-2	세트랄린 하이드로클로라이드	7.18	0.01	3.83	0	100	아니오
XP719-1	페리도스티그린 브로마이드	3.2	0.50	3.67	0.50	86.4	아니오
LL715-1	리도카인 하이드로클로라이드	5.26	0.02	3.17	0.17	94.7	아니오
FF715-1	파모티딘	3.75	0.01	3.50	0	100	아니오
BI718-1	이부프로펜	5.68	0.02	2.83	0.17	94.1	아니오
DA721-1	알리드라이드	3.04	0.01	4	0.17	95.8	아니오
BB721-1	베포타스틴 베실레이트	7.14	0.07	3.5	0.17	95.2	아니오

[0585]

KR722-1	라세카도트릴	7.36	0.01	3.5	0.17	95.2	아니오
FF(1)725-1	플루옥세틴 하이드로클로라이드	6.02	0.05	3.83	0.33	90.5	아니오
FF(2)725-1	플루클록사실린 소듐	5.44	0.09	4	0.33	91.7	아니오
KC725-1	클라리스로마이신	7.16	0.02	4	0.17	95.8	아니오
DD(1)725-1	도네페질 하이드로클로라이드	6.76	0.02	3.83	0.17	95.6	아니오
LR722-1	리스페리돈	6.04	0.05	2.5	0.33	86.7	아니오
DT1206	돔페리돈	6.74	0.01	3.83	0.17	95.7	아니오
LB1222	리바록사반	6.53	0	3.33	0	100	아니오
LA1220	리네졸리드	2.16	0.13	3.50	0.17	95.2	아니오
TL1207	티카그렐러	4.02	0	3.33	0	100	아니오
BK1208	피록시캄	5.79	0.36	3.67	0.33	90.9	아니오
ET1221	이르베사르탄	4.58	0.26	3.83	0.33	91.3	아니오

[0586]

AT1207	아프레밀라스트	6.20	0	3.50	0	100	아니오
LT1207	로플루밀라스트	6.80	0.17	3.67	0.17	95.5	아니오
PN1208	파조파닙	4.85	0	3.50	0	100	아니오
LT1221	리나글립틴	3.88	0.45	3.67	0.33	90.9	아니오
AQ1206	온단세트론	5.13	0.48	3.83	0.5	87.0	아니오
AL1220	아미설프라이드	3.15	0.41	3.50	0.33	90.5	아니오
TL1221	톨로부테롤	5.26	0.34	3.50	0.5	85.7	아니오
AT1220	아프레피란트	5.28	0	3.67	0	100	아니오
FA1208	플루타마이드	5.58	0	3.67	0	100	아니오
ML1207	미라베그론	4.74	0.25	4.00	0.33	91.7	아니오
SL1220	셀피라이드	3.24	0.43	3.17	0.33	89.5	아니오
PS1221	프라미펙솔	2.67	0.40	3.50	0.33	90.5	아니오
DZ1222	다비가트란 에텍실레이트	29.19	0	3.33	0	100	아니오
BM1208	다이펜하이드라민	4.73	0.46	2.83	0.33	88.2	아니오
MM1206	플루복사민 말리에이트	2.10	0.36	3.50	0.33	90.5	아니오

[0587]

[0588]

주: 실시예 40 내 다른 API로부터 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 함량 및 시험관 내 방출률에 대한 시험 방법은 보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 마이크로스피어의 함량 및 시험관 내 방출률에 대한 시험 방법과 동일하다.

[0589]

주: 시험관 내 API 방출률(pH=6.8)은 투여 전 물(중성수)을 첨가함으로써 건조 현탁액, 과립 등을 현탁액 용액 또는 현탁액 과립으로 제조할 때, 제제 처방 내 API의 총량에 관한 시험관 내 제조 도중 용해된 API의 백분율을 지칭한다.

[0590]

세프카펜 피복실, 세페타메트 피복실, 메로페넴, 목시플록사신, 리네졸리드, 플루복사민 말리에이트, 레바미피드, 세프테람 피복실, 베라파밀, 퀘티아핀, 아미설프라이드, 셀피라이드, 메토프롤롤, 프라바스타틴, 아토목세틴, 에스시탈로프람, 틸리딘 하이드로클로라이드, 온단세트론, 보르티옥세틴 하이드로브로마이드, 돔페리돈, 조피클론, 록사티딘, 로페라마이드, 다이펜하이드라민, 에피나스틴, 미라베그론, 솔리페나신, 이르베사르탄, 보르티옥세틴 하이드로브로마이드, 티카그렐러, 카프토프릴, 콜레세벨람 하이드로클로라이드, 라사길린, 닌테다닙 에실레이트, 에날라프틸 말리에이트, 아프레밀라스트, 피록시캄, 플루타마이드, 바레니클린 타르트레이트, 파조파닙, 프라미펙솔, 리프레티닙, 탐솔로신 하이드로클로라이드, 리나글립틴, 미카폰긴, 아프레피란트, 티게사이클린, 로플루밀라스트, 테나파노르 하이드로클로라이드, 톨로부테롤, 트라마돌 하이드로클로라이드, 아세트아미노펜, 콜히친, 리바록사반, 라코사미드, 테넬리글립틴, 다비가트란 에텍실레이트 및 오데빅시마트와 같은, 약물은 3 % 이상에 달하는 마이크로스피어의 API 함량을 가지고, 시험관 내 방출률이 0.5 % 미만이며, 입 안의 쓴 맛/이취 수준 감소 퍼센트가 85 % 초과이고, 맛 모래와 같은 느낌이 없다.

[0591]

시험예 1

[0592]

맛-차단 마이크로스피어의 시험관 내 방출률의 시험

[0593]

보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 마이크로스피어에 대한 시험 방법:

[0594]

측정 방법: 실험은 고-성능 액체 크로마토그래피(중화인민공화국의 약전(2020년판) 제4권, 제0512장(Pharmacopoeia of the People's Republic of China (edition 2020), Volume IV, section 0512))에 따라 수행되었다. 크로마토그래피 조건: C18, 4.6 mm × 150 mm, 5 μm; 이동상: 0.02 M 다이포타슘 포스페이트 완충액(pH 5.0) - 아세트나이트릴(65 : 35); 검출 파장: 230 nm; 컬럼 온도: 35 °C.

[0595]

시험관 내 방출률 시험을 위한 시료 용액: 실시예에서 제조된 보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 마이크로스피어

(보노프라잔 약 20 mg을 함유) 400 mg을 정확하게 칭량하여 비커에 넣고, 물(pH 6.8) 20 mL을 첨가하며, 30초간 교반하고, 샘플링을 위해 30분간 방치하며; 각각, 0.45 μm 나일론 막 필터 및 0.22 μm 나일론 막 필터를 사용하여 용액을 여과하고, 여과액 2 mL을 버리며, 및 후속 여과액을 취하는 단계.

[0596] 함량 시험을 위한 시료 용액: 실시예에서 제조된 보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 마이크로스피어(보노프라잔 약 0.5 mg을 함유) 10 mg이 정밀하게 칭량되어 10 mL 메스플라스크에 놓였고, 아세트나이트릴 1 mL이 첨가되었으며, 생성된 용액은 3분간 초음파 처리가 실시되었고, 표시까지 회석제로 회석되며, 균일해질 때까지 흔들렸고, 0.45 μm 나일론 막 필터를 사용하여 여과되었으며, 및 2 mL가 버려지고, 후속 여과액이 취해졌다.

[0597] 보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 마이크로스피어의 결과는 표 41에 나타나 있다.

[0598] [표 41]

마이크로 스피어 제품 배치 번호	API 함량 (%)	시험관 내 API 방출률 (%)	마이크로 스피어 제품 배치 번호	API 함량 (%)	시험관 내 API 방출률 (%)
FC318-2	6.7	0.15	FC527-7	5.2	0.11
FC318-3	7.2	0.12	FC602-2	6.7	0.10
FC319-1	7.1	0.14	FC608-3	6.0	0.09
FC319-2	7.4	0.12	FC611-1	7.8	0.11
FC321-2	7.3	0.15	FC611-2	7.6	0.11
FC321-3	7.7	0.16	FC611-3	7.6	0.12
FC322-1	6.1	0.22	FC616-4	4.9	0.15
FC323-4	5.9	0.13	FC620-2	4.4	0.16
FC324-1	6.0	0.14	FC627-5	5.8	0.10
FC324-4	7.0	0.11	FC712-2	4.6	0.10
FC325-1	6.3	0.07	FC726-1	5.4	0.25
FC326-4	7.0	0.08	FC726-2	5.5	0.18
FC326-5	8.5	0.07	FC726-3	5.9	0.20
FC421-2	6.0	0.15	FC726-4	5.7	0.22

[0599]

FC421-5	5.8	0.12	FCC328-1	8.4	0.32
FC422-10	5.0	0.11	FCC328-2	8.0	0.46
FC424-3	6.5	0.30	FCC328-3	9.3	0.43
FC424-7	5.9	0.11	FCC328-4	7.6	0.50
FC424-8	6.4	0.14	FCC329-1	7.2	0.37
FC426-6	7.1	0.15	FCC329-2	7.8	0.47
FC427-2	6.5	0.14	FCC329-3	7.3	0.37
FC428-2	5.5	0.08	FCC329-4	8.7	0.46
FC428-5	6.0	0.16	FCC330-1	9.7	0.34
FC428-8	5.8	0.09	FCC330-2	9.0	0.48
FC429-1	5.7	0.12	FCC330-3	9.7	0.41
FC429-4	5.4	0.11	FCC330-4	9.6	0.42
FC509-2	6.6	0.09	FCC406-1	8.8	0.45
FC526-1	6.8	0.09	FCC406-2	9.7	0.50
FC526-2	6.8	0.09	FCC406-3	9.2	0.47
FC527-4	5.9	0.11	FCC406-4	10.4	0.39
FC527-6	5.1	0.16	—	—	—

[0600]

[0601] 본 발명의 실시예에서 보노프라잔 푸마레이트로부터 제조된 맛-차단 마이크로스피어는 모두 0.5 % 미만의 시험관 내 방출률을 갖는다.

[0602] 주: FCC 배치 번호는 pH-독립성 담체를 사용하여 마이크로스피어를 제조하는 실시예를 나타내며, 시험관 내 방출률 시험을 위한 제조 방법은 다음과 같다: 실시예에서 제조된 보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 마이크로스피

어(보노프라잔 약 20 mg을 함유) 400 mg을 정확하게 칭량하여 비커에 넣고, 물(pH 6.8) 20mL을 첨가하며, 30초 간 교반하고, 샘플링을 위해 3분간 방치하며; 각각, 0.45 μm 나일론 막 필터 및 0.22 μm 나일론 막 필터를 사용하여 용액을 여과하고, 여과액 2 mL을 버리며, 후속 여과액을 취하는 단계.

[0603] 시험예 2

[0604] 맛-차단 마이크로스피어의 맛-차단 효과에 대한 시험

[0605] 1. 맛 시험

[0606] 본 발명에서 다양한 API로부터 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 맛-차단 시험 방법은 동일하다. 다음은 예시로서 보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 마이크로스피어에 대한 구체적인 설명이다.

[0607] (1) 쓴 맛 표준 용액의 제조

[0608] 약 0.25 g의 약물 물질(예, 보노프라잔)은 0.1% 보노프라잔 수용액으로 제조되어, 따라서 쓴맛-4 표준 용액을 얻었다. 위의 용액이 추가적으로 100배, 20배, 10배, 및 5배로 희석되어, 각각, 쓴 맛-0, 쓴 맛-1, 쓴 맛-2, 및 쓴 맛-3 표준 용액으로 하였다. 쓴 맛 기준은 표 42에 나타나 있다.

[0609] [표 42]

쓴 맛 기준	쓴 맛 표준 용액 (보노프라잔 농도)
쓴 맛 4	강한 쓴 맛 (0.1 %)
쓴 맛 3	상당한 쓴 맛 (0.02 %)
쓴 맛 2	허용 가능한 쓴 맛 (0.01 %)
쓴 맛 1	순한 쓴 맛 (0.005 %)
쓴 맛 0	쓴 맛 없음 (0.001 %)

[0610]

[0611] (2) 시료 표준 용액의 제조

[0612] 네 배치로부터 보노프라잔 마이크로스피어 제품이 칭량되어 1 mg/mL(0.1 %)의 보노프라잔-함유 현탁액으로 제조된 다음, 30초간 교반된 후 맛 시료 사용을 위해 30분 동안 방치되었다. 시료는, 표 43에 구체적으로 나타난 것과 같이, 넘버링되었다.

[0613] [표 43]

시험 제품 배치 번호	FC611-1	FC611-2	FC611-3	FC509-2
시료 번호	No. I	No. II	No. III	No. IV
시험 제품 배치 번호	FCC328-1	FCC328-4	FCC329-2	—
시료 번호	No. V	No. VI	No. VII	—

[0614]

[0615] (3) 맛 시험 계획

[0616] 22-35세의 건강한 자원봉사자 12명(남성 6명 및 여성 6명)이 선정되었고, 맛보기 전 물로 그들의 입이 세 번 헹구어졌다. 각 시음자는 먼저 정제수를 시도한 다음, 쓴 맛 표준 용액 0, 1, 2, 3 및 4를 순서대로 시도하여 개별 차등 쓴맛 표준을 확립하였다. 각 시도에 대한 표준 용액은 1 mL였고, 쓴 맛 표준 용액이 혀의 중앙에 떨어진 후 약 30초간 입 속에 남겨졌다. 각 시료 시도는 최소 15분 간격을 두어야 한다.

[0617] 각 피험자는 쓴 맛 표준 용액에 의해 확립된 개별화된 기준 및 방법에 따라 시료를 맛보면서, 시료가 시험되었다. 쓴 맛의 수준이 기록되었다.

[0618] (4) 쓴 맛 실험 결과

[0619] 1) 표준 용액의 쓴 맛 실험 결과

[0620] 표준 용액의 쓴 맛 실험 결과는 표 44에 나타나 있다.

[0621] [표 44]

피험자 번호 쓴 맛 기준	피험자 번호												종합적 평가
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
쓴 맛 4 (0.1%)	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
쓴 맛 3 (0.02%)	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
쓴 맛 2 (0.01%)	2	1	2	2	3	2	2	2	2	3	2	2	2
쓴 맛 1 (0.005%)	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
쓴 맛 0 (0.001%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0622]

[0623] 2) 시료 용액의 쓴 맛 실험 결과

[0624] 실시예에서 제조된 맛-차단 마이크로스피어 맛 시료의 실험 결과는 표 45에 나타나 있다.

[0625] [표 45]

피험자 번호 시료 번호	피험자 번호												종합적 평가	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	쓴 맛 수준	쓴 맛 수준의 감소 (%)
No. I	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.17	95.8
No. II	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.25	93.8
No. III	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.08	98.0
No. IV	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.08	98.0
No. V	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0.33	91.8
No. VI	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0.42	89.5
No. VII	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0.33	91.8

[0626]

[0627] 3) 시료 용액의 모래와 같은 느낌에 대한 시험 결과 : 모래와 같은 느낌이 있을 때 1, 모래와 같은 느낌이 없으면, 0으로 기록된다. 결과는 표 46에 나타나 있다.

[0628] [표 46]

피험자 번호 시료 번호	피험자 번호												종합적 평가
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
No. I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. II	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. III	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. V	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. VI	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
No. VII	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

[0629]

[0630] 본 발명에서는 실시예 내 다양한 API로부터 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 입맛 효과를 시험하였다. 결과는 모든 맛-차단 마이크로스피어가 쓴 맛을 감소시키는 데 상당한 효과가 있었으며, 쓴 맛 감소 수준이 85% 초과였고, 모래와 같은 느낌이 전혀 없었다.

[0631] 2. 전자 혀 감지 시험

[0632] (1) 기기 모델 : 일본 Insent 사의, 지질 막-기반 전위 유형 전자 혀인, SA402B 전자혀 모델이 사용되었다. 지질 막은 다양한 전위 전극으로 구성되며, 이는 인간의 미뢰 세포의 세포벽의 지질 막과 유사하여 상이한 시료 용액의 맛을 인지 및 구별할 수 있다.

[0633] (2) 쓴 맛 분석 시스템 센서 및 성능 설명 :

[0634] AN0: 염기 염-유사 쓴 맛 (B-쓴 맛 2)

[0635] BT0: 알칼리성 쓴 맛(H-쓴 맛)

[0636] (3) 시료 제조 방법 :

[0637] API 용액: API 제품 약 27 mg이 칭량되어 40 mL 메스플라스크에 넣고, 표시까지 물로 용해된 후, 균일해질 때까지 흔들었다.

[0638] 맛-차단 마이크로스피어 용액: 맛-차단 마이크로스피어(배치 번호: FC509-2) 약 400 mg이 칭량되어 40 mL 메저플라스크에 넣고; 표시까지 물이 첨가되어 용액이 30초간 흔들린 후, 10분간 방치되고 여과지로 여과된 다음, 여과액이 시료 용액으로서 수집되었다.

[0639] API 용액 및 맛-차단 마이크로스피어 용액의 농도는, 보노프라잔을 기반으로 계산되어, 약 0.5 mg/mL이다.

[0640] (4) 시험 방법

[0641] 평형화: 센서가 먼저 90초간 세척 용액으로 세척되고, 이후 120초간 기준 용액으로 세척되며, 그 다음 120초간 또 다른 기준 용액으로 세척된 후, 센서가 30초 동안 평형 위치에서 영점 조절된다.

[0642] 시험: 35 mL의 시료가 30초간 시험을 위해 전자 혀의 특정 시료 컵에 놓여졌고, 실험값은 출력되었으며; 이후 센서가 3초간 기준 용액으로 세척된 후 30초간 새로운 기준 용액에 삽입되었다. 시험은 4번 반복되었으며, 첫 번째 시험값은 제거되었고, 마지막 세 번의 데이터가 시험의 결과로 평균 처리되었다.

[0643] (5) 시험 결과는 표 47에 나타나 있다.

[0644] [표 47]

시료	AN0			평균	BT0			평균
	B-쓴 맛 2				H-쓴 맛			
API	67.32	66.04	64.49	65.95	1.66	1.73	1.7	1.7
FC509-2	9.02	9.97	10.44	9.81	-0.43	-0.47	-0.61	-0.5
맛 차단 이후 쓴 맛의 감소 (%)	85.13				100			

[0645]

[0646] 주: 기준은 0이고, 검출값 > 0은 쓴 맛을 의미하고, < 0은 쓴 맛이 감지되지 않음을 의미한다.

[0647] (6) 시험으로부터 얻은 레이더 차트는 도 9에 나타나 있으며, 여기서 k1은 API를 나타내고, k2는 보노프라잔 푸마레이트 F509-2의 맛-차단 마이크로스피어를 나타낸다.

[0648] 시험예 3

[0649] 보노프라잔 푸마레이트의 맛-차단 마이크로스피어에 대한 관련 물질 시험

[0650] 검출 방법: 옥타데실실란 화학적으로 결합된 실리카를 필러로 사용함; 0.025 mol/L 다이포타슘 포스페이트 용액 (인산으로 6.0으로 조정된 pH로) - 아세트나이트릴(80 : 20)이 이동상 A로 사용됨, 및 0.025 mol/L 다이포타슘 포스페이트 용액(인산으로 6.0으로 조정된 pH로) - 아세트나이트릴(30 : 70)이 이동상 B로 사용됨, 및 선형 구배 용출이 표 48에 따라 수행됨; 컬럼 온도: 30 °C; 유속: 분당 1.0 mL; 검출 파장: 230 nm; 및 주입량: 10 µL.

[0651] [표 48]

시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0	100	0
18	74	26
47	0	100
50	0	100
50.1	100	0
60	100	0

[0652]

[0653] 결과는 표 49에 나타난 것과 같다. 불순물 G 및 F는 모두 0.1 % 정도이고, 불순물의 합은 0.4 % 미만이며, 불순물의 수는 7개이고, 및 액상의 순도는 99.6 % 초과이다. 마이크로스피어의 관련 물질의 질량은 제제의 표준 요건을 충족한다.

[0654] [표 49]

명칭	FC527-3		FC527-4		FC606-1	
	잔류 시간 (분)	함량 (%)	잔류 시간 (분)	함량 (%)	잔류 시간 (분)	함량 (%)
보노프라잔	11.683	99.64	11.680	99.61	12.067	99.45
G	7.701	0.10	7.696	0.11	8.062	0.11
최대 개별 불순물	25.447	0.10	25.453	0.10	25.843	0.14
총 불순물 (%)	0.36		0.39		0.55	
명칭	FCC328-1		FCC328-4		FCC329-2	
	잔류 시간 (분)	함량 (%)	잔류 시간 (분)	함량 (%)	잔류 시간 (분)	함량 (%)
보노프라잔	11.537	99.83	11.563	99.83	11.564	99.75
G	7.794	0.09	7.823	0.08	7.829	0.17
최대 개별 불순물	13.747	0.04	13.763	0.04	13.778	0.04
명칭	0.17		0.18		0.25	

[0655]

[0656] 시험예 4

[0657] 보노프라잔 푸마레이트 마이크로스피어(FC606-1)가 입자 크기 분포 시험이 실시 되었고, 그 결과를 표 50에 나타내었다. Dv(10)은 159 μm, Dv(50)은 249 μm, 및 Dv(90)은 379 μm이다. "Dv(50)은 249 μm이다", 즉, 마이크로스피어의 50 %가 250 μm 이하의 입자 크기를 갖는다.

[0658] [표 50]

배치 번호	입자 크기 시험		
	시험 결과/μm	평균/μm	시험 방법
FC606-1	Dv(10)	159.3	빛 산란 방법 (건조방법)*
	Dv(50)	248.7	
	Dv(90)	378.7	

[0659]

[0660] *: 제3 방법 - 중화인민공화국의 약전(2020년판) 제4권, 제0982장(Pharmacopoeia of the People's Republic of China (edition 2020), Volume IV, section 0982) 내 빛 산란 방법

[0661] 시험예 5

[0662] 맛-차단 마이크로스피어의 외관 및 형태에 대한 관찰

[0663] 보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어의 외형 및 형태는 주사 전자 현미경을 사용하여 관찰되었다. 결과는 도 10 및 도 11에 도시되었다. 도 10에 도시된 바와 같이, 보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어는 완전한 구체 모양, 매끄럽고 비-다공성 표면 형태, 양호한 표면 매끄러움 마감, 및 높은 원형도를 갖는다. 도 11에 도시된 바와 같이, 마이크로스피어는 내부에 다수의 나노스케일 기공을 함유하며 균일한 크기이다(코팅 층 없이). 도 10에 도시된 바와 같이, 마이크로스피어는 50-280 μm 범위의 입자 크기를 갖으며, 균일한 입자 크기 및 완전한 구체 모양을 갖는다.

[0664] 본 발명에 의해 제조된 보노프라잔 푸마레이트(배치 번호 FC606-1)의 마이크로스피어는 현미경을 사용하여 관찰되었다. 그 결과는 도 12에 도시되어 있다.

[0665] 시험예 6

[0666] 보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어에 대한 용해 시험

[0667] 용해 계획: 실시예에서 제조된 맛-차단 마이크로스피어는 중화인민공화국의 약전(2020년판) 제4권, 제0931장, 용해율 및 방출률에 대한 측정 방법, 방법 2(Pharmacopoeia of the People's Republic of China (edition 2020), Volume IV, section 0931, Determination Methods for Dissolution Rate and Release Rate, Method 2) 내 제공에 따라 용해 시험이 실시되었다. 용해 방법은 다음과 같다:

[0668] 용해 매질: pH 1.0, 900 mL 완충 용액, 회전 속도: 50 rpm.

[0669] 측정 방법: 고-성능 액체 크로마토그래피. 결과는 표 51에 나타나 있다.

[0670] [표 51]

배치 번호	5 분 (%)	10 분 (%)	15 분 (%)	30 분 (%)	45 분 (%)	60 분 (%)
FC611-1	36.7	57.8	76.2	96.4	99.1	99.9
FC611-2	31.9	56.8	74.6	97.1	99.2	100.1
FC611-3	45.1	70.9	87.1	99.3	100.4	100.7
FCC328-1	59.0	67.6	77.9	92.0	93.5	94.8
FCC328-4	59.4	78.9	91.1	92.0	93.6	94.4
FCC329-2	60.3	88.0	89.0	92.1	94.7	94.1

[0671]

[0672] 시험예 7

[0673] 보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어에 대한 밀도 및 유동성 시험

[0674] 배치 번호 FC527-3의 보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어에 대한 마이크로메리틱스(Micromeritics) 결정 결과는 표 52에 나타나 있다.

[0675] [표 52]

시료의 측정의 번호	벌크 밀도 (g/mL)	탭 밀도 (g/mL)	칼(Carr) 지수	하우스너(Hausner) 비율
No.1	0.306	0.352	17.12	1.17
No.2	0.297	0.353		
No.3	0.301	0.353		

[0676]

[0677] 시험예 8

[0678] 보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어에 대한 결정성 시험

[0679] 보노프라잔 푸마레이트-함유 마이크로스피어 및 동일한 보조제를 가진 빈 마이크로스피어가 XRD(X선 회절)로 시험되었으며, 구체적으로는 표 53에 나타낸 바와 같다. 표 53 내 검출 데이터로부터 분석된 바와 같이, 네 위치에서의 회절 피크의 편차가 ±0.2 ° 이내인 것을 알 수 있고, 따라서 본 발명의 보노프라잔 푸마레이트-함유 마이크로스피어의 측정된 결정성은 주로 빈 마이크로스피어 내 보조제에 의해 기여되며, 즉, 약물-함유 마이크로

스피어 내 보노프라잔 푸마레이트는 결정성이 거의 없으며, 이는 약물-함유 마이크로스피어 내 보노프라잔 푸마레이트가 결정 분산보다 분자 분산의 형태로 존재함을 나타낸다.

[0680] [표 53]

시료 명칭	시료 배치 번호	결정성의 정도 (%)	회절 각 2θ (°)
빈 마이크로스피어	FC606-1*	44.5	25.375, 36.988, 37.894, 42.968
보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어	FC606-1	52.9	25.277, 36.890, 37.808, 42.857

[0681]

[0682] 보노프라잔 푸마르산의 약물은 비정질 형태의 분자 분산의 형태로 맛-차단 마이크로스피어 내부에 존재하며, 이는 체내에서 약물이 용해되는 데 유익한데, 왜냐하면 마이크로스피어로부터의 약물의 방출은 먼저 비정질 영역에서 발생하고, 그 다음 결정질 영역에서 발생하기 때문이다. 따라서, 분자 분산 형태로서 마이크로스피어 내 약물 존재는 입자 분산보다 약물 전달 및 방출에 더욱 유리하다.

[0683] 적용예 1

[0684] 보노프라잔 푸마레이트(마이크로스피어 형태), 아목시실린, 및 리파부틴의 건조 현탁액의 제형 내 복합 제제의 제조

[0685] (1) 복합 제제 내 아목시실린 과립(1.0 g)의 제조 방법

[0686] 아목시실린 과립의 제조 절차는 다음과 같다: 원료/보조제의 전-처리, 사전-혼합, 연질 재료 제조, 압출, 구체화, 건조, 및 과립화. 아목시실린 과립은 표 54에 나타난 처방으로 구성되었다.

[0687] [표 54]

성분의 명칭	기능	단위 중량 백분율	단일 제제 내 양 (g)
아목시실린	활성 성분	41.7%	2.40
마이크로크리스탈린 셀룰로오스 PH101	필터	23.6%	
솔비톨	필터	33.38%	
실리카	유동화제	1.04%	
식용 수수 붉은 색소	착색제	0.08%	
잔탄 검	바인더	0.2%	
80 % 에탄올 해결 수단	습윤제	Q.S. (충분한 양; quantum sufficit)	
1000 제제 단위 당 총 중량 (2.4 kg)			

[0688]

[0689] 아목시실린 과립의 중점 품목에 대한 시험 결과는 표 55에 나타나 있다.

[0690] [표 55]

중간 배치 번호	합량	입자 크기		수분
	표지량의 95 % - 105 %	30 메쉬: 모두 통과해야 함	120 메쉬 통과: 15 %를 초과하지 않음	
A611-1	98.5%	0%	10%	5.6%
A611-2	99.2%	0%	8%	5.3%
A611-3	98.8%	0%	12%	5.1%

[0691]

[0692] (2) 복합 제제 내 리파부틴 과립(표지량: 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg 및 150 mg)의 제조 방법

[0693] 리파부틴 과립의 제조 절차는 다음과 같다: 원료/보조제의 전-처리, 사전-혼합, 압출, 구체화, 건조, 및

과립화. 리파부틴 과립의 다양한 표지량은 표 56에 나타난 처방으로 구성되었다.

[0694] [표 56]

기능	활성 성분	필러		용해제	유동화제
		리파부틴 (%)	마이크로크리스탈린 셀룰로오스 (%)		
성분의 명칭				소듐 도데실 설페이트 (%)	실리카 (%)
L611-2 (50 mg)	3.13	18.04	77.88	0.85	0.10
L610-1 (75 mg)	4.69	16.13	77.88	1.20	0.10
L611-3 (100 mg)	6.25	10.15	82.00	1.50	0.10
L611-4 (125 mg)	7.81	8.09	82.00	2.00	0.10
L611-5 (150 mg)	9.38	5.52	82.00	3.00	0.10

[0695]

[0696] 주: #은 1000 제제 단위의 총 중량이 1600 g임을 나타낸다.

[0697] 리파부틴 과립의 시험 항목의 결과는 표 57에 나타나 있다.

[0698] [표 57]

중간 배치 번호	합량	입자 크기		수분
	표지량의 95% - 105%	30 메쉬: 모두 통과해야 함	120 메쉬 통과: 10%를 초과하지 않음	
L611-2 (50 mg)	98.7%	0%	8%	0.51%
L610-1 (75 mg)	99.6%	0%	6%	0.53%
L611-3 (100 mg)	99.1%	0%	3%	0.61%
L611-4 (125 mg)	99.5%	0%	5%	0.57%
L611-5 (150 mg)	98.8%	0%	4%	0.53%

[0699]

[0700] (3) 보노프라잔 푸마레이트, 아목시실린, 및 리파부틴의 마이크로스피어의 건조 현탁액의 제형 내 복합 제제의 제조. 복합 제제의 처방 조성은 표 58에 나타나 있다:

[0701] [표 58]

재료 명칭	배치 번호	사양 (mg)	함량 (%)	복합 제제 내 성분의 백분율 (%)	단일 제제 내 양 (g)
리과부틴 과립	L611-2	50	3.13	33.26	1.6
		75	4.69		
		100	6.25		
		125	7.81		
		150	9.38		
	HFC613-2*	20	6.8	8.32	0.4
A611	1000	41.7	49.90	2.4	
잔탄 겜	현탁화제			3.18	0.41
소듐 사카린	감미료			0.10	
소듐 시클라메이트					
마그네슘 스테아레이트	활택제			3.24	
식용 딸기 분말 에센스	향미 개선제			1.00	
총 이론적 공급량: 4810 g				100	4.81

[0702]

[0703] *주: HFC613-2는 FC407-1, FC526-1, FC526-2, FC611-1, FC611-2, FC611-3 배치를 혼합함으로써 제조되며, 혼합 후 함량은 7.3 %이다.

[0704] 복합 제제의 전체 혼합 과립에 대한 시험 데이터는 표 59에 나타나 있다.

[0705] [표 59]

배치 번호	제제의 사양 (mg)	보노프라잔 (n = 10)		아목시실린 (n = 10)		리과부틴 (n = 10)		침전 부피 비율
		평균 함량	RSD	평균 함량	RSD	평균 함량	RSD	
FAL6 14-5	20 : 1000 : 50	98.5%	2.3%	99.1%	2.9%	98.7%	3.1	0.93
FAL6 14-6	20 : 1000 : 75	99.2%	3.1%	99.6%	3.2%	98.33 %	2.5	0.95
FAL6 15-1	20 : 1000 : 100	99.6%	3.1%	99.4%	2.1%	98.8%	2.0	0.97
FAL6 15-2	20 : 1000 : 125	98.9%	2.6%	99.1%	2.3%	99.0%	1.8	0.96
FAL6 15-3	20 : 1000 : 150	98.9%	2.6%	99.4%	1.6%	98.9%	2.2	0.97

[0706]

[0707] 본 복합 제제의 총 혼합 과립은 4.81 g의 봉지 크기를 가진 경구 건조 현탁액으로 포장될 수 있으며, 이는 보노프라잔 20 mg, 아목시실린 1000 mg, 리과부틴 50-150 mg을 함유한다. 이는 Hp 감염을 근절하는 데 임상적으로 사용된다.

[0708] 복합 제제의 시험 결과는 표 60에 나타나 있다:

[0709] [표 60]

배치 번호	제제의 사양 (mg)	함량 균일도 (A + 2.2S는 20.0을 초과해서는 안 됨)			수분 (%)	침전율 (%)
		F*	A*	L*		
FAL614-5	20 : 1000 : 50	16.2	13.1	17.2	8.2%	0.95
FAL614-6	20 : 1000 : 75	17.2	14.3	16.1	8.5%	0.97
FAL615-1	20 : 1000 : 100	17.6	13.6	17.1	8.6%	0.93
FAL615-2	20 : 1000 : 125	15.3	13.6	14.8	8.4%	0.98
FAL615-3	20 : 1000 : 150	15.7	13.9	15.3	8.1%	0.96

[0710] *주: F는 보노프라잔, A는 아목시실린, 및 L은 리파부틴을 나타낸다.

[0712] 적용예 2

[0713] 보노프라잔 푸마레이트(마이크로스피어 형태)의 건조 현탁액의 제조

[0714] 1. 처방 조성은 표 61에 나타나 있다.

[0715] [표 61]

원료/보조제	기능	함량 백분율 (%)	단위 투여량 중량 (mg)
보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어 (배치 번호 HFC613-2)	활성 성분	80.0% (보노프라잔을 기반으로)	400
잔탄 겜	현탁화제	10.0%	50
무수 구연산	pH 조절제	4.0%	20
마그네슘 스테아레이트	유동화제	2.0%	10
실리카	항-접착제	1.0%	5
아스파라탐	감미료	2.0%	10
복숭아 분말 에센스	향미 개선제	1.0%	5
총		100%	500
총 이론적 공급량: 50 g			

[0716] 2. 제조 공정

[0718] 마이크로스피어 제조 → 처방 비율에 따른 칭량 → 혼합 → 중간체 검출 → 과립 포장 → 완성된 제품, 사양은 10 mg 또는 20 mg임(보노프라잔을 기반으로).

[0719] 3. 제품 시험은 표 62에 나타나 있다.

[0720] [표 62]

배치 번호	함량	건조 시 손실	pH	용해율	침전 부피 비율
	95% - 105%	2.0% 미만이어야 함	4.0-7.0	30분, 85% 미만이면 아님	0.90 미만이면 아님
FCP622	98.5%	1.2%	6.2	90%	0.95

[0721] 적용예 3

[0723] 보노프라잔 푸마레이트 정제, 캡슐, 및 과립의 제조

[0724] 1. 처방 조성은 표 63에 나타나 있다.

[0725] [표 63]

원료/보조재	기능	함량 백분율 (%)	단위 투여량 중량 (mg)
보노프라잔 푸마레이트의 마이크로스피어 (배치 번호 HFC613-2)	활성 성분	87.91% (보노프라잔을 기반으로)	400.0
마이크로크리스탈린 셀룰로오스	첨가제	9.0%	45.0
푸마르산	안정화제	1.0%	5.0
마그네슘 스테아레이트	유동화제	2.0%	10.0
실리카	항-접착제	0.09%	0.45
총		100%	460.45
총 이론적 공급량: 46 g			

[0726]

[0727]

2. 제조 공정

[0728]

사양은 10 mg 또는 20 mg이었다(보노프라잔을 기반으로).

[0729]

과립: 마이크로스피어 제조 → 처방 비율에 따른 칭량 → 혼합 → 중간체 검출 → 과립 포장 → 완성된 제품.

[0730]

정제: 마이크로스피어 제조 → 처방 비율에 따른 칭량 → 혼합 → 중간체 검출 → 타정 → 완성된 제품.

[0731]

캡슐: 마이크로스피어 제조 → 처방 비율에 따른 칭량 → 혼합 → 중간체 검출 → 캡슐 충전 → 완성된 제품.

[0732]

3. 제품 시험은 표 64에 나타나 있다.

[0733]

[표 64]

완성된 제품 배치 번호	함량	수분	용해율	충진 중량 편차
	95% - 105%	3.0% 미만이어야 함	30분, 85% 미만이면 아님	± 5%
FC625-1 (캡슐)	99.3%	1.8%	92%	+2.6% 내지 -2.0%
FC625-2 (정제)	98.5%	1.6%	90%	+2.3% 내지 -2.0%
FC625-3 (과립)	99.0%	1.3%	95%	+2.1% 내지 -1.5%

[0734]

[0735]

비교예 1

[0736]

반응기 액체 표면 위로의 적가(adding dropwise)에 대한 비교

[0737]

공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0738]

분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 7.8 : 3.9 : 1(총 57.1 g).

[0739]

분산상의 용질: API, EPO, N10, 마그네슘 옥사이드, 및 트라이에틸 시트레이트, 질량비는 1.12 : 3.2 : 7.2 : 3.0 : 1(총 7.76 g).

[0740]

연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 저온(10 °C), 및 연속상 pH: 7.

[0741]

제조 공정 : 주입 방법은 반응기 액체 표면 위로 적가하는 것이었으며, 다른 공정은 실시예 36과 동일하였다.

[0742]

제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 65에 나타나 있다.

[0743] [표 65]

시험 배치 번호	첨가 방법	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	건조 시 손실 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC628-2	액체 표면 위로 적가	64.8	4.8	53.2	1.5	98.1
FC628-3	액체 표면 위로 적가	72.5	4.3	46.4	2.0	93.2
FC628-4	액체 표면 위로 적가	67.1	5.4	57.9	1.9	96.7

[0744]

[0745] 표 61에서 관찰될 수 있는 것과 같이, 분산상 재료가 액체 표면 위로 적가될 때 필름 형성이 발생하고, 캡슐화 효율은 낮다(60 % 미만).

[0746] **비교예 2**

[0747] 낮은 마이크로스피어 함량 및 캡슐화 효율을 가진 알칼리화제

[0748] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0749] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0750] 분산상의 용질: API, EPO N10, 알칼리화제, 트라이에틸 시트레이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석 분말, 및 티타늄 디옥사이드, 질량비는 5.6 : 15 : 37 : 15 : 5 : 2 : 1 : 1(총 8.16 g). 알칼리화제의 유형은 표 66에 나타나 있다.

[0751] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0752] 제조 공정: 실시예 26과 동일.

[0753] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 66에 나타나 있다.

[0754] [표 66]

시험 배치 번호	알칼리화제 유형	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC318-1	마그네슘 알루미늄 실리케이트	26.4	2.2	26.4	103.0
FC319-3	소듐 아세테이트	65.6	2.7	25.3	103.3
FC319-4	소듐 시트레이트	67.0	2.9	27.4	101.0

[0755]

[0756] 표 66에서, 소듐 시트레이트와 같은 알칼리화제로 제조된 맛-차단 마이크로스피어는 모두 낮은 수율 및 함량을 갖고 캡슐화 효율이 30% 미만이다.

[0757] **비교예 3**

[0758] 매트릭스-유형 담체 N7 또는 N10을 대체하는 담체 보조제

[0759] 공정 조건: 반응기 모델은 -1#이었고, 연속상의 부피는 3 L였다.

[0760] 분산상의 용매: 에틸 아세테이트, 에탄올(무수), 및 물, 질량비는 5.4 : 3.2 : 1(총 62 g).

[0761] 분산상의 용질: API, E100, 셀룰로오스(표 67 참조), 및 마그네슘 옥사이드, 질량비는 1 : 2.68 : 6.61 : 2.68(총 7.26 g).

[0762] 연속상: 0.4 % 폴리바이닐 알코올(05-88) 수용액, 연속상 온도: 상온, 및 연속상 pH: 7.

[0763] 제조 공정: 실시예 25와 동일.

[0764] 제조된 맛-차단 마이크로스피어의 지수는 표 67에 나타나 있다.

[0765] [표 67]

시험 배치 번호	셀룰로오스 계열의 명칭	수율 (%)	함량 (%)	캡슐화 효율 (%)	30분 후 용해율 (%)
FC505-1	마이크로크리스탈린 셀룰로오스	79.20	3.29	33.19	84.42
FC505-2	저-치환 하이드록시프로필 셀룰로오스	11.95	4.30	6.56	---
FC505-3	소듐 카르복시메틸 셀룰로오스	6.15	7.76	6.24	---
FC505-4	크로스포비돈	85.40	3.43	37.31	93.41

[0766]

[0767] 표 67에서 매트릭스-유형 담체 N7 또는 N10이 마이크로크리스탈린 셀룰로오스 및 크로스포비돈과 같은 셀룰로오스로 대체되었을 때, 시험된 캡슐화 효율은 모두 40 % 미만이었다.

[0768] **비교예 4**

[0769] 보노프라잔 푸마레이트 과립의 압출-구체화 제조 공정

[0770] 1. 처방 구성:

[0771] [표 68]

재료 명칭	보노프라잔 푸마레이트	EPO	N7	마그네슘 옥사이드	마그네슘 스테아레이트	티타늄 다이옥사이드	실리카
기능	활성 성분	담체	담체	알칼리화제	활택제	불투명화제	활택제
처방 백분율 (%)	7.12	19.08	58.78	7.38	3.18	1.28	3.18
제제 단위 당 총 중량 (g) 0.35							

[0772]

[0773] 2. 제조 절차: 재료 혼합(pH-의존성 보조제의 직접 혼합) - 습윤 - 스트립 형태로 압출 - 실린더 형태로 절단 - 원형기를 사용하여 마이크로펠렛으로 구체화 - 건조 - 압출된 둥근 마이크로펠렛 획득(압출-구체화 공정에서 발생하는 접착, 현상이 발생하여 스트립 및 응집물의 형태인 제품을 야기, 이는 이후 건조되고 과립으로 분쇄됨).

[0774] 3. 제품 시험:

[0775] [표 69]

시험 항목	함량 (%)	시험관 내 방출률 (%)	pH 1.0 매질 용해율 (%)		맛 시험			
			30분	60분	API의 쓴 맛 수준	압출된 둥근 과립의 쓴 맛 수준	쓴 맛의 감소 퍼센트 (%)	모래와 같은 느낌
F701-2	5.77	10.46	90.1	97.2	4	2.75	31.25	0.33

[0776]

[0777] 주: 표 69 내 맛 시험 표준 및 계획은 시험예 2의 것과 동일하다.

[0778] 2. 기타 시험 데이터:

[0779] (1) 입자 크기 분포

[0780] [표 70]

배치 번호	입자 크기 시험		
	시험 결과/ μm	평균/ μm	시험 방법
F701-2	Dv(10)	84.6	건조 입자 크기
	Dv(50)	253.0	
	Dv(90)	468.0	

[0781]

[0782] (2) 주사 전자 현미경

[0783] 압출된 둥근 과립은 도 13에 도시된 바와 같은 주사 전자 현미경 외관 이미지, 및 도 14에 도시된 바와 같은 단면 이미지를 갖는다.

[0784] 압출-구체화 공정을 사용함으로써 제조된 보노프라잔 푸마르산 과립은 둥글지 않은 외관, 큰 입자 크기, 468 μm 에 달하는 Dv(90), 31.25 %까지 맛 시험에서 쓴 맛의 감소, 0.33의 거친 느낌 및 저조한 맛-차단 효과를 나타낸다.

[0785] **비교예 5**

[0786] 습윤 과립화-유동화 코팅 제조 공정

[0787] 1. 처방 조성물

[0788] [표 71]

재료 명칭	푸마르산 보노프라잔	솔비톨	마이크로크리스탈린 셀룰로오스	하이드록시프로필 셀룰로오스	크로스카멜로스 소듐	오파드리 엠 II
기능 처방	활성 성분	첨가제	첨가제	바인더	붕해제	코팅 층
백분율 (%)	6.19	71.13	9.26	1.39	4.63	7.41
제제 단위 당 총 중량 (g) 0.35						

[0789]

[0790] 2. 제조 절차: 재료 혼합 - 습윤 - 과립화 - 건조 - 유동화된 코팅 - 코팅된 과립.

[0791] 코팅된 과립의 기술 사양은 표 72에 나타나 있다.

[0792] [표 72]

재료 코팅 중량 수득 (%)	11.0%
수율 (%)	91.1%

[0793]

[0794] 3. 제품 시험

[0795] [표 73]

시험 항목	함량 (%)	시험관 내 방출률 (%)	pH 1.0 매질 용해율 (%)		맛 시험			
			30분	60분	API의 쓴 맛 수준	코팅된 과립의 쓴 맛 수준	쓴 맛의 감소 퍼센트 (%)	모래와 같은 느낌
F706-1	4.84	8.77	102.1	102.2	4	1.92	52.0	0.58

[0796]

[0797] 3. 기타 시험 데이터:

[0798] (1) 입자 크기 분포

[0799] [표 74]

배치 번호	입자 크기 시험		
	시험 결과/ μm	평균/ μm	시험 방법
F706-1	Dv(10)	247	건조 입자 크기
	Dv(50)	358	
	Dv(90)	502	

[0800]

[0801] (2) 주사 전자 현미경

[0802] 습윤-과립화-유동화-코팅 과정은 도 15에 도시된 바와 같은 주사 전자 현미경 외관 이미지 및 도 16에 도시된 바와 같은 단면 이미지를 갖는다.

[0803] 시험 데이터는 습식 과립화-유동화 코팅 공정을 사용하여 제조된 보노프라잔 푸마르산 과립이 등글지 않은 외관, 큰 입자 크기, 358 μm 에 달하는 Dv(50), 502 μm 에 달하는 Dv(90), 52 %까지 맛 시험에서 쓴 맛의 감소, 및 0.58의 거친 느낌을 갖는다는 것을 나타낸다. 맛-차단 효과가 이상적이지 않고, 모래와 같은 느낌이 있다.

[0804] **비교예 6**

[0805] 스프레이 적재-유동화 코팅 마이크로펠렛 제조 공정

[0806] 1. 처방 구성:

[0807] [표 75]

재료 명칭	푸마르산 보노프라잔	마이크로 크리스탈린 셀룰로오스	하이드록시 프로필 셀룰로오스	Kollocoat® 100 P	푸마르산	부틸화된 하이드록시 톨루엔	트리부틸 아세틸 시트레이트	활석 분말
기능	활성 성분	펠렛 코어 매트릭스 첨가제	바인더	분리층	중화제	항산화제	가소제	항-접착제
처방 백분율 (%)	6.54	61.23	4.90	19.59	0.39	0.49	2.94	3.92
제제 단위 당 총 중량 (g) 0.35								

[0808]

[0809] 2. 제조 절차: 빈 코어 - 유동화된 약물 적재 - 분무 코팅 - 건조 - 코팅된 마이크로펠렛 획득. 마이크로펠렛의 기술 사양은 표 76에 나타나 있다.

[0810] [표 76]

재료 명칭	재료 중량 수득 함량 백분율 (%)	수분 함량 (%)
적재된 마이크로펠렛 (코어를 가진)	18% (주요 약물에 대한 10% 중량 수득)	1.50%
완성된 마이크로펠렛	5%	0.91%
수율 (%)	76%	

[0811]

[0812] 3. 제품 시험

[0813] [표 77]

시험 항목	함량 (%)	시험관 내 방출률 (%)	pH 1.0 매질 용해율 (%)		맛 시험			
			30분	60분	API의 쓴 맛 수준	코팅된 펠렛의 쓴 맛 수준	쓴 맛의 감소 퍼센트 (%)	모래와 같은 느낌
F706-2	7.2	2.49	75.2	95.5	4	1.50	62.5	1

[0814]

[0815] 4. 기타 시험 데이터:

[0816] (1) 입자 크기 분포

[0817] [표 78]

배치 번호	입자 크기 시험		
	시험 결과/ μm	평균/ μm	시험 방법
F706-2	Dv(10)	215	건조 입자 크기
	Dv(50)	349	
	Dv(90)	522	

[0818]

[0819] (2) 주사 전자 현미경

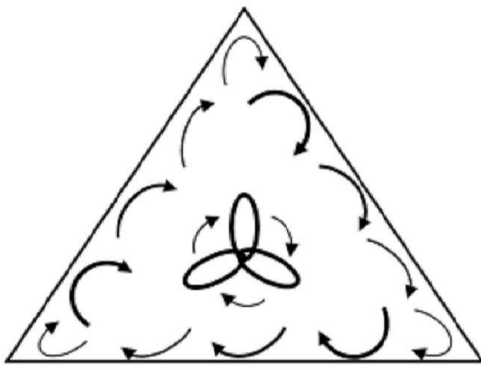
[0820] 분무-적재 유동화-코팅 마이크로펠렛은 도 17에 도시된 바와 같은 주사 전자 현미경 외관 이미지 및 도 18에 도시된 바와 같은 단면 이미지를 갖는다.

[0821] 시험 데이터는 분무-적재 유동화-코팅 공정을 사용함으로써 제조된 보노프라간 푸마레이트 마이크로펠렛은 비교적 둥근 외관, 큰 입자 크기, 349 μm 에 달하는 Dv(50), 522 μm 에 달하는 Dv(90), 62.5 %까지 맛 시험에서 쓴 맛의 감소, 및 1의 거친 느낌을 갖는다는 것을 나타낸다. 맛-차단 효과가 이상적이지 않고, 뚜렷한 모래와 같은 느낌이 있다.

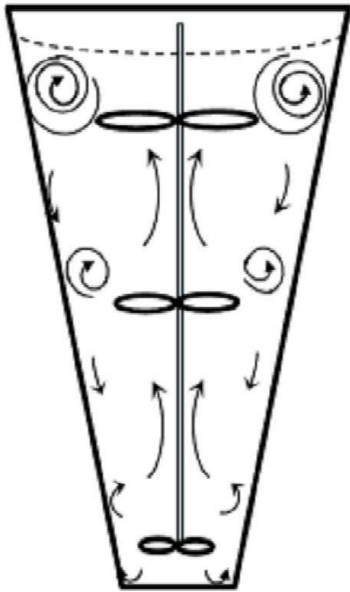
[0822] 위의 상세한 설명은 본 발명의 실현 가능한 예시들 중 하나에 대한 구체적인 설명이며, 이는 본 발명의 특허 범위를 제한하려는 것이 아니며, 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 이루어지는 임의의 동등한 구현 또는 수정은 모두 본 발명의 기술적 방안의 범위 내에 포함되어야 한다.

도면

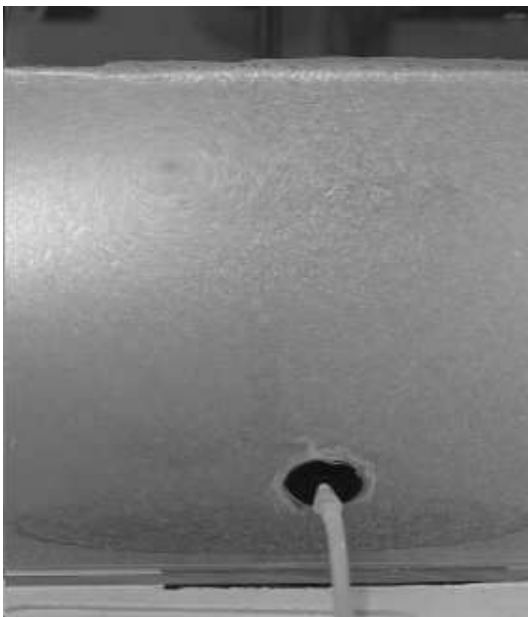
도면1



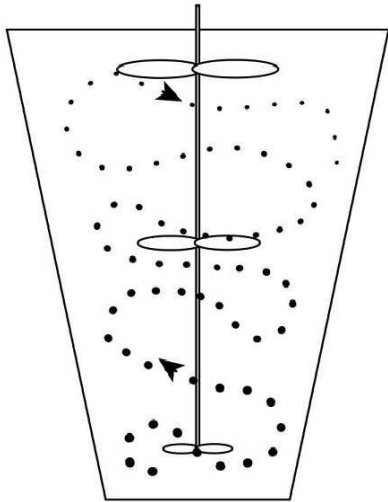
도면2



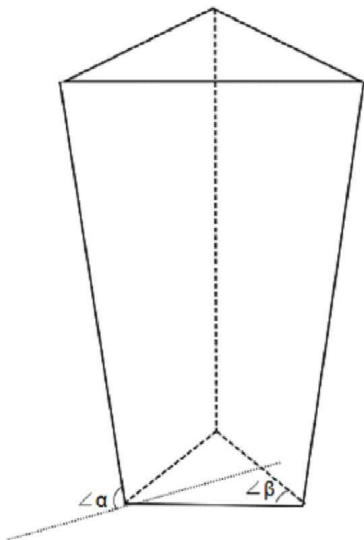
도면3



도면4



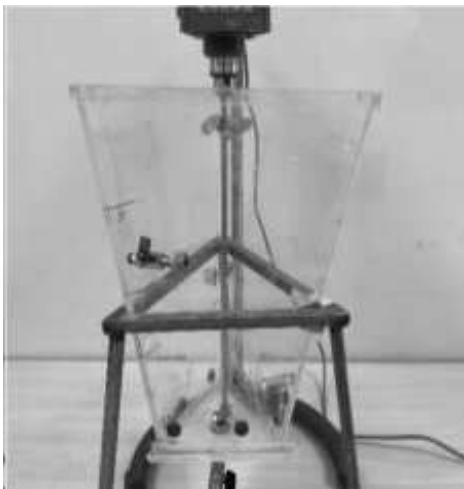
도면5



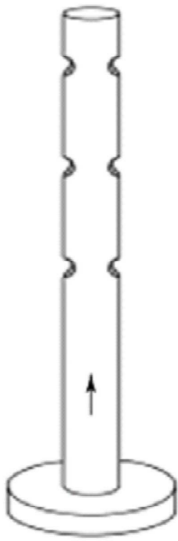
도면6



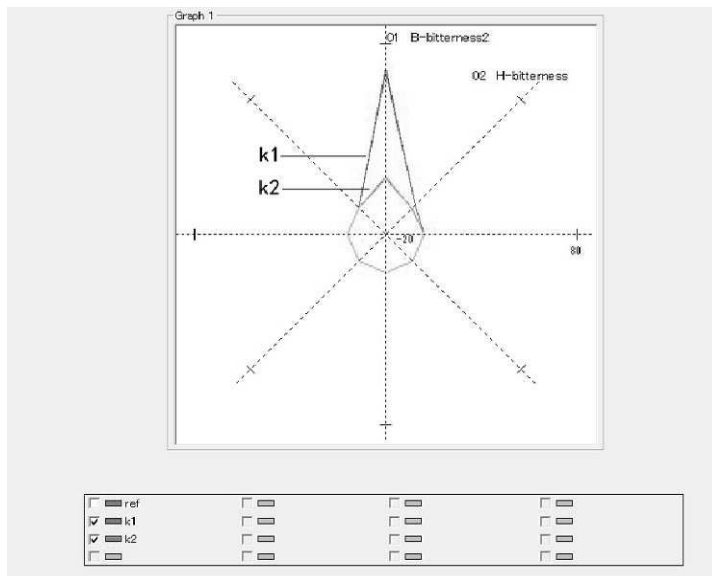
도면7



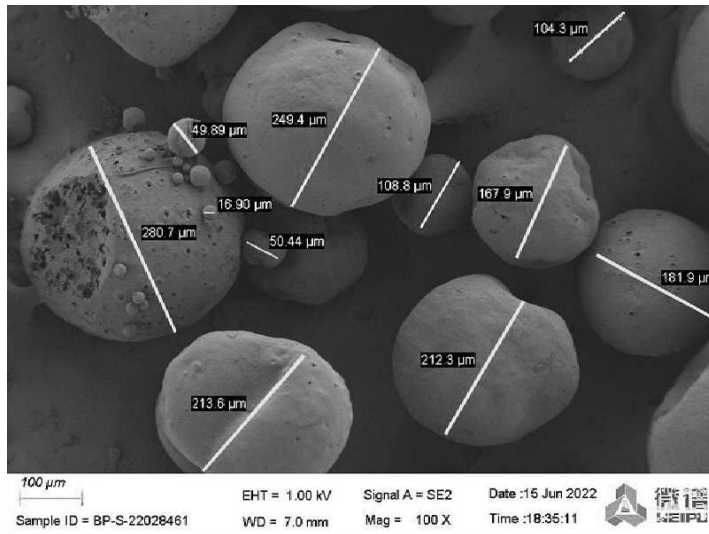
도면8



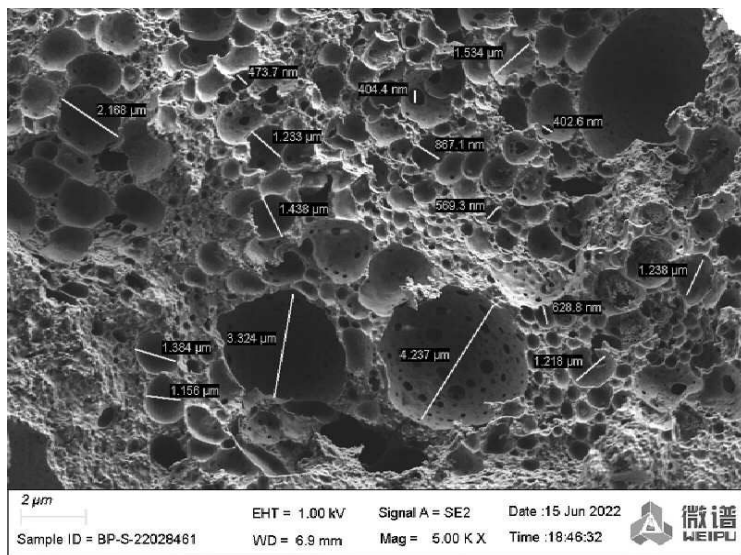
도면9



도면10



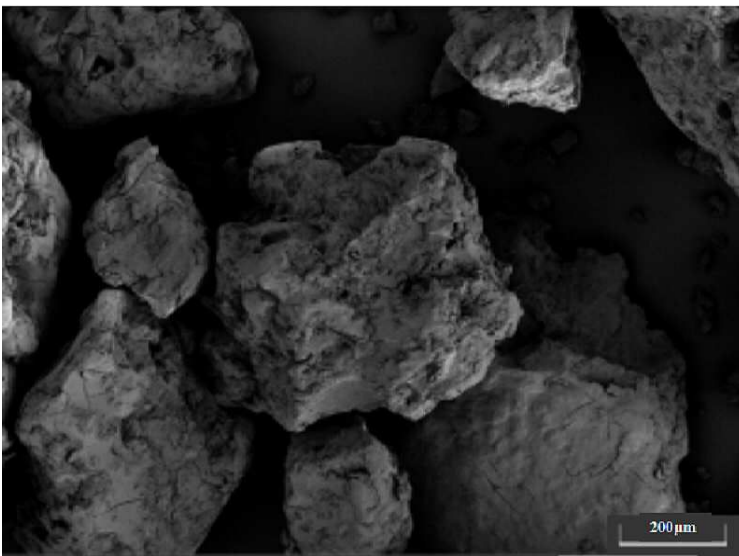
도면11



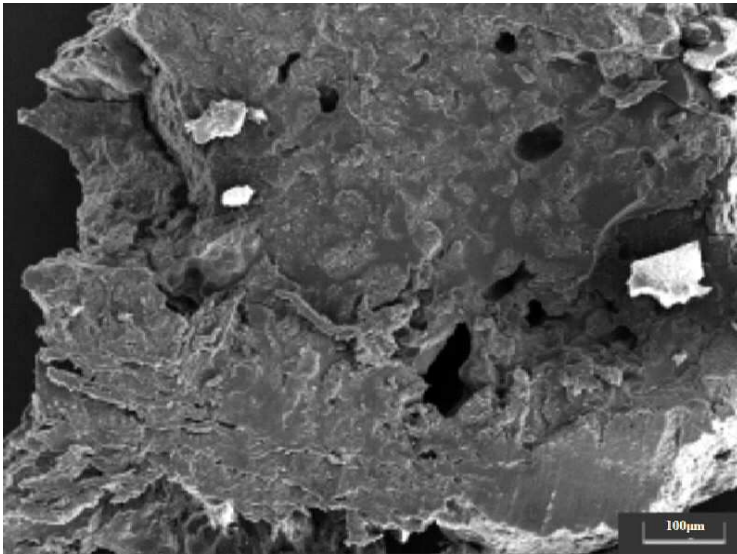
도면12



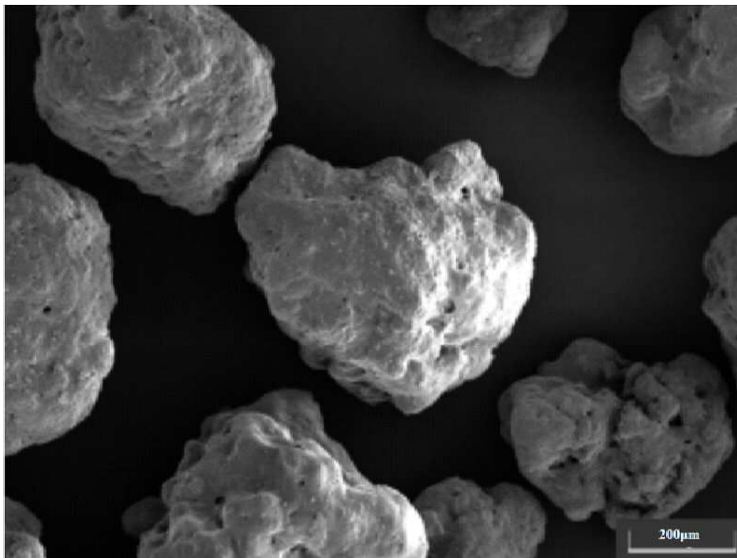
도면13



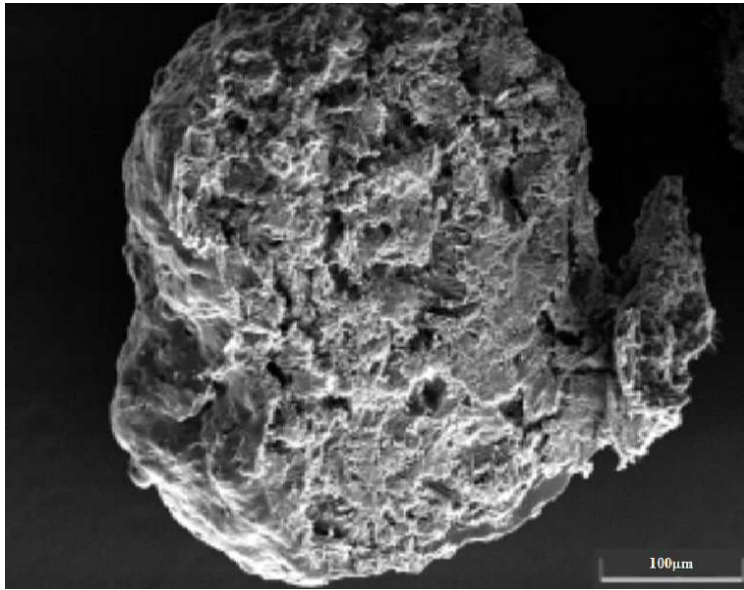
도면14



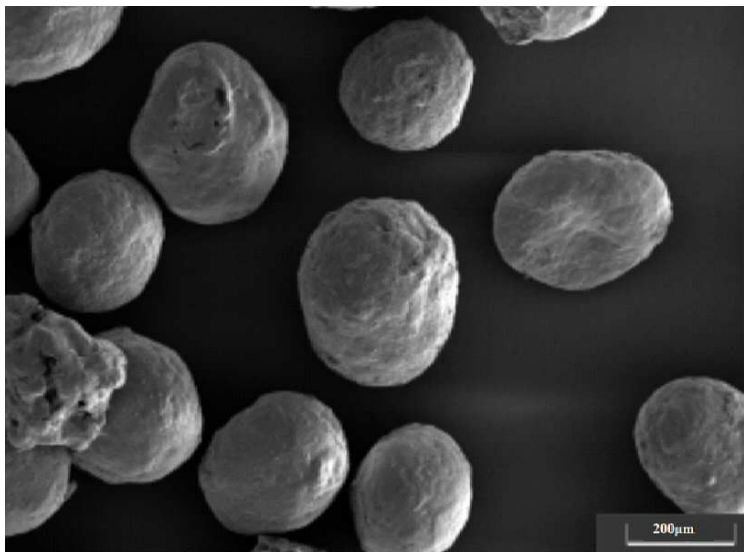
도면15



도면16



도면17



도면18

