



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년03월13일
(11) 등록번호 10-2089112
(24) 등록일자 2020년03월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08B 13/00 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0101712
(22) 출원일자 2014년08월07일
심사청구일자 2018년06월14일
(65) 공개번호 10-2015-0020073
(43) 공개일자 2015년02월25일
(30) 우선권주장
JP-P-2013-167572 2013년08월12일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
Chmurski K., Defaye J. (1999) An Improved
Synthesis of Per(6-Deoxyhalo) Cyclodextrins
Using N-Halosuccinimides —
Triphenylphosphine in Dimethylformamide. In:
Labandeira J.J.T., Vila-Jato J.L. (eds) Pr
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤
일본 도쿄도 지요다꾸 오테마치 2조메 6방 1고
(72) 발명자
마루야마, 나오키
일본 니가따켄 죠에쓰시 구비끼꾸 니시후꾸시마
28-1 신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤 고세 기
쥬쓰 겐꾸쇼 내
와라시나, 쇼고
일본 니가따켄 죠에쓰시 구비끼꾸 니시후꾸시마
28-1 신에쓰 가가꾸 고교 가부시끼가이샤 고세 기
쥬쓰 겐꾸쇼 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 박보현

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 이에리

(54) 발명의 명칭 가열 용융 압출 담체용 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르, 가열 용융 압출
용 조성물 및 가열 용융 압출 성형물의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 약물과의 혼합 균일성이 우수한 가열 용융 압출 성형물 및 가열 용융 압출에 있어서의 분체 공급을 원활하게 행할 수 있는 가열 용융 압출 성형물의 제조 방법을 제공한다.

건식 레이저 회절법에 의한 체적 평균 입자 직경(D₅₀)이 70 내지 300 μ m이며, 루스(loose) 벌크 밀도가 0.25 내지 0.40g/cm³인 가열 용융 압출 담체용 HPMCAS가 제공되며, 이 HPMCAS와 약물을 적어도 포함하는 가열 용융 압출용 조성물이 제공된다. 또한, 건식 레이저 회절법에 의한 체적 평균 입자 직경(D₅₀)이 70 내지 300 μ m이며, 루스 벌크 밀도가 0.25 내지 0.40g/cm³인 HPMCAS와 약물을 적어도 포함하는 가열 용융 압출 조성물을 상기 HPMCAS의 용융 온도 이상, 또는 상기 HPMCAS 및 상기 약물이 함께 용융하게 되는 온도 이상의 가열 용융 온도에서 가열 용융하고, 압출하는 공정을 적어도 포함하는 가열 용융 압출 성형물의 제조 방법이 제공된다.

(72) 발명자

구사키, 후미에

일본 니가따켄 죠에쓰시 구비끼꾸 니시후꾸시마
28-1 신에쓰 가가꾸 교교 가부시끼가이샤 고세 기
쥬쯔 켄꾸쇼 내

오바라, 사카에

일본 니가따켄 죠에쓰시 구비끼꾸 니시후꾸시마
28-1 신에쓰 가가꾸 교교 가부시끼가이샤 고세 기
쥬쯔 켄꾸쇼 내

기쿠치, 가즈키

일본 니가따켄 죠에쓰시 구비끼꾸 니시후꾸시마
28-1 신에쓰 가가꾸 교교 가부시끼가이샤 고세 기
쥬쯔 켄꾸쇼 내

(56) 선행기술조사문헌

W02010114928 A2*

JP09020663 A

US20090269403 A1

W02008138755 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

건식 레이저 회절법에 의한 체적 평균 입자 직경(D_{50})이 70 내지 $300\mu\text{m}$ 이며, 루스(loose) 벌크 밀도가 0.25 내지 $0.40\text{g}/\text{cm}^3$ 인 가열 용융 압출 담체용 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르의 압축도가 15 내지 40%인 가열 용융 압출 담체용 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 기재된 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르와 약물을 적어도 포함하는 가열 용융 압출용 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 약물이 수난용성 약물인 가열 용융 압출용 조성물.

청구항 5

건식 레이저 회절법에 의한 체적 평균 입자 직경(D_{50})이 70 내지 $300\mu\text{m}$ 이고, 루스 벌크 밀도가 0.25 내지 $0.40\text{g}/\text{cm}^3$ 인 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르와 약물을 적어도 포함하는 가열 용융 압출 조성물을 상기 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르의 용융 온도 이상, 또는 상기 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르 및 상기 약물을 함께 용융하게 되는 온도 이상의 가열 용융 온도에서 가열 용융하고, 압출하는 공정을 적어도 포함하는 가열 용융 압출 성형물의 제조 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 가열 용융 온도가 50 내지 250°C 인 가열 용융 압출 성형물의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르 및 이것을 포함하는 가열 용융 압출용 조성물 및 가열 용융 압출 성형물의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 약물과 고분자의 혼합물을 가열하에서 용융 압출하는 제제 방법이 최근 주목받고 있다.

[0003] 예를 들면, 수난용성 약물과 고분자를 가열 용융 압출법(핫 멜트 익스트루전)에 의해 고화시킨 고체 분산체는, 약물이 비정질(아몰퍼스)의 상태로 고분자 담체 중에 분자 분산되고, 약물의 용해성이 외관상 현저하게 상승하여 생물학적 이용 능이 개선된다. 또한, 가열 용융 압출법은 용매의 사용을 회피할 수 있기 때문에, 물에 불안정한 약물에 대하여 적용할 수 있으며, 용제 회수가 불필요함에 따른 안전성 및 환경에 대한 배려의 경감이나 용제 회수 공정에 관계된 에너지의 절약, 작업원에 대한 안전면에서의 개선과 같은 이점을 들 수 있다. 또한, 종래의 배치 생산 시스템과는 상이하고, 연속적인 제조가 가능하여, 시간당의 생산성, 소비 에너지의 면으로부터도 착안되어 있다.

[0004] 이들 가열 용융 압출법에 사용되는 고분자의 일례로서, 셀룰로오스 골격에 메톡시기($-\text{OCH}_3$)와 히드록시프로폭시기($-\text{OC}_3\text{H}_6\text{OH}$)의 2개의 치환기를 도입하여 에테르 구조로 할 뿐만 아니라, 아세틸기($-\text{COCH}_3$)와 숙시닐기($-\text{COC}_2\text{H}_4\text{COOH}$)의 2개의 치환기를 도입하여 에스테르 구조로 하여, 함께 4종류의 치환기를 도입한 고분자인 히프로

멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르(이하, 「HPMCAS」라고도 함)가 있다.

[0005] 여기서, HPMCAS를 포함하는 가열 용융 압출법에 의한 고체 분산체로서는, 예를 들면 HPMCAS(시판품인 AS-LF, 물 치환도 0.16 내지 0.35, 평균 입경 $5\mu\text{m}$)를 포함하는 가열 용융 압출법에 의한 고체 분산체에 있어서, 물을 첨가함으로써 HPMCAS또는 수난용성 약물의 유리 전이 온도나 연화 온도를 낮추는 방법이 제안되어 있다(특허문헌 1).

[0006] 또한, 수난용성 약물의 포사코나졸과 입경 0.2 내지 $1\mu\text{m}$ 의 히드록시프로필메틸-셀룰로오스 유도체 중합체를 가열 용융 압출에 의해 제제화함에 있어서, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스 유도체 중합체로서 HPMCAS(시판품인 AS-MF 및 AS-MG, 물 치환도 0.15 내지 0.34, 평균 입경 AS-MF: $5\mu\text{m}$, AS-MG: 1mm)를 사용하는 방법이 제안되어 있다(특허문헌 2).

[0007] 또한, 경화 피마자유 등의 용융성 물질을 결합제로 하고, 의약 화합물을 함유하는 중심 물질의 주위에 평균 입경 1 내지 $500\mu\text{m}$ 의 장용성 물질의 피막을 피복한 장용성 제제가 제안되어 있다(특허문헌 3).

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 국제 공개 2003/077827호 공보
(특허문헌 0002) 일본 특허 공표 제2011-516612호 공보
(특허문헌 0003) 일본 특허 공개 (평)4-290817호 공보

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 그러나, 특허문헌 1 및 2에 기재된 평균 입경이 $10\mu\text{m}$ 이하인 시판품 HPMCAS는, 입경이 작고 응집성이 높기 때문에 분체의 유동성이 낮다. 그 때문에, 가열 용융 압출기에 의해 가열 용융 압출 성형물을 제조하는 경우, 약물과 상술한 HPMCAS의 혼합 분체가 피더의 호퍼 내에서 브리지를 형성하기 쉬워, 정량 공급 및 연속 운전을 할 수 없었다. 그 결과, 약물 함량 균일성의 저하나 약물에 대한 HPMCAS 질량비의 저하를 초래하였다. 종래, 이와 같이 평균 입경이 작은 HPMCAS를 사용하지 않을 수 없었던 것은, HPMCAS의 주된 용도가 장용성 코팅제이며, 수분산성 장용성 코팅제에 의해 균일한 피막을 얻기 위해서는, 보다 미분상인 것이 요망되고 있었기 때문이다. 또한, 용제 코팅용의 평균 입경이 0.5 내지 1.0mm 인 시판품인 HPMCAS는 분체의 유동성이 우수하지만, 가열 용융 압출기에 의해 고체 분산체를 제조하는 경우, 약물과의 혼합성이 나쁘고, 얻어진 고체 분산체 중의 약물 함량의 균일성이 낮아진다는 문제가 있었다. 종래, 용제 코팅용에 평균 입경이 큰 HPMCAS를 사용하지 않을 수 없었던 것은, 용액 제조시에 가루 날림이 적고, 취급하기 쉬운 분체가 요망되고 있었기 때문이다.

[0010] 또한, 특허문헌 3은 의약 화합물을 함유하는 중심 물질의 주위에 외부로부터 피복하는 목적으로 사용되는 HPMCAS를 포함하는 건식 코팅에 관한 것이며, 약물이 비정질인 상태로 장용성 물질 중에 분자 분산되어 있는 것은 아니다.

[0011] 본 발명은 상기 사정을 감안하여 이루어진 것으로, 소정 범위의 평균 입경을 갖는 HPMCAS를 포함하는 가열 용융 압출용 조성물을 사용함으로써, 약물과의 혼합 균일성이 우수한 가열 용융 압출 성형물 및 가열 용융 압출에 있어서의 분체 공급을 원활하게 행할 수 있는 가열 용융 압출 성형물의 제조 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토한 결과, HPMCAS의 평균 입경을 특정 범위로 함으로써, 호퍼로부터의 HPMCAS의 공급을 원활하게 행할 수 있으며, 약물과의 혼합 균일성이 우수한 가열 용융 압출 성형물을 제조할 수 있다는 것을 발견하여, 본 발명을 완성시켰다.

[0013] 따라서, 본 발명의 하나의 형태에 있어서, 건식 레이저 회절법에 의한 체적 평균 입자 직경(D_{50})이 70 내지 $300\mu\text{m}$ 이며, 루스(loose) 벌크 밀도가 0.25 내지 $0.40\text{g}/\text{cm}^3$ 인 가열 용융 압출 담체용 히프로멜로오스 아세트산 에스

테르 숙신산 에스테르가 제공된다. 본 발명의 다른 형태에 있어서, 이 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르와 약물을 적어도 포함하는 가열 용융 압출용 조성물이 제공된다. 또한, 본 발명의 다른 형태에 있어서, 건식 레이저 회절법에 의한 체적 평균 입자 직경(D_{50})이 70 내지 $300\mu\text{m}$ 이며, 루스 벌크 밀도가 0.25 내지 $0.40\text{g}/\text{cm}^3$ 인 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르와 약물을 적어도 포함하는 가열 용융 압출 조성물을 상기 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르의 용융 온도 이상, 또는 상기 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르 및 상기 약물을 함께 용융하게 되는 온도 이상의 가열 용융 온도에서 가열 용융하고, 압출하는 공정을 적어도 포함하는 가열 용융 압출 성형물의 제조 방법이 제공된다.

발명의 효과

[0014] 본 발명에 따르면, 종래보다도 가열 용융 압출에 있어서의 분체 공급을 원활하게 행할 수 있으며, 약물과의 혼합성이 향상되기 때문에, 약물 함량이 균일한 가열 용융 압출 성형물을 연속적으로 생산 가능해진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 이하, 본 발명에 대하여 더욱 상세하게 설명한다.

[0016] HPMCAS는, 건식 레이저 회절법에 의한 체적 평균 입자 직경(D_{50})이 70 내지 $300\mu\text{m}$, 바람직하게는 100 내지 $280\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 100 내지 $200\mu\text{m}$ 이다. HPMCAS의 체적 평균 입자 직경이 $70\mu\text{m}$ 미만이면 분체의 유동성이 낮고, 피더의 호퍼 내에서 브리지를 형성하여, 연속 운전을 할 수 없다. 또한, 약물과의 혼합성이 저하되고, 약물 함량 균일성이 저하되어, 고형 제제 중에 필요량의 약물을 확보할 수 없거나, 약물에 대한 HPMCAS 질량비가 저하됨으로써, 약물이 비결정화되지 않고, 약물의 용해성 개선 효과가 저하된다. 한편, HPMCAS의 체적 평균 입자 직경이 $300\mu\text{m}$ 를 초과하면, 평균 입경이 통상 1 내지 $50\mu\text{m}$ 인 약물과의 평균 입경의 차가 지나치게 크기 때문에 호퍼에서의 편석이 발생하며, 약물 함유량이 변동되고, 그 결과 약물 함량 균일성이 저하되어, 고형 제제 중에 필요량의 약물을 확보할 수 없게 된다. 또한, 가열 용융시에 HPMCAS의 입경이 지나치게 크면, HPMCAS의 용융이 불충분해지고, 약물의 용해성 개선 효과가 저하된다.

[0017] 「건식 레이저 회절법」은, 예를 들면 영국 말번사 제조의 마스터사이저나 독일 심파텍(Sympatec)사의 헬로스(HELOS) 장치를 사용한 방법과 같이, 압축 공기로 분체 샘플을 분출시킨 것에 레이저광을 조사하여, 그의 회절 강도에 의해 체적 평균 입자 직경을 측정하는 방법을 말한다. 체적 평균 입자 직경은, 예를 들면 문헌 [「개정 증보 분체 물성 도설」 분체 공학회·일본 분체 공업 기술 협회편, 닛케이 기술 도서, 1985년, 제88 페이지]에 기재되어 있는 바와 같이, 식 $\{\sum(nD^3)/\sum n\}^{1/3}$ 을 사용하여 계산된다. 식 중, D는 입자의 직경, n은 그 직경의 입자수, $\sum n$ 은 전체 입자수를 나타낸다. D_{50} 은 입도 분포의 누적 50%의 입경을 의미한다.

[0018] HPMCAS의 루스 벌크 밀도는 0.25 내지 $0.40\text{g}/\text{ml}$, 바람직하게는 0.30 내지 $0.40\text{g}/\text{ml}$, 더욱 바람직하게는 0.33 내지 $0.38\text{g}/\text{ml}$ 이다. 루스 벌크 밀도가 $0.25\text{g}/\text{ml}$ 미만이면, HPMCAS가 지나치게 가벼워서 피더의 호퍼 내에서 브리지를 형성하여, 연속 운전을 할 수 없다. 또한, 약물과의 혼합성이 저하되고, 약물 함량 균일성이 저하되어, 고형 제제 중에 필요량의 약물을 확보할 수 없거나, 약물에 대한 HPMCAS 질량비가 저하됨으로써 약물이 비결정화되지 않고, 약물의 용해성 개선 효과가 저하된다. 루스 벌크 밀도가 $0.40\text{g}/\text{ml}$ 를 초과하면, 지나치게 중질(重質)이어서 호퍼에서의 편석이 발생하고, 약물 함유량이 변동된다. 또한, 가열 용융시에 HPMCAS의 루스 벌크 밀도가 지나치게 높기 때문에, HPMCAS의 용융에 시간이 걸리는 결과, HPMCAS의 용융이 불충분해지고, 약물의 용해성 개선 효과가 저하된다.

[0019] 「루스(loose) 벌크 밀도」는, 성긴 충전 상태의 벌크 밀도를 말하며, 직경 5.03cm, 높이 5.03cm(용적 100ml)의 원통 용기(재질: 스테인리스)에 시료를 JIS의 22 메쉬(눈금 $710\mu\text{m}$)의 체를 통과시켜 상방(23cm)으로부터 균일하게 공급하고, 상면을 수평화하여(leveling off) 칭량함으로써 측정된다.

[0020] HPMCAS의 압축도는, 유동성의 관점에서 바람직하게는 15 내지 40%, 보다 바람직하게는 20 내지 35%이다.

[0021] 「압축도」란 부피 감소의 정도를 나타내는 값이며, 이하의 식으로 구해진다.

[0022] 압축도(%) = $\{(\text{탭 벌크 밀도} - \text{루스 벌크 밀도}) / \text{탭 벌크 밀도}\} \times 100$

[0023] 여기서, 「탭(tapped) 벌크 밀도」란, 이것에 탭핑을 가하여 조밀 충전으로 한 경우의 벌크 밀도이다. 탭핑이란, 시료를 충전한 용기를 일정한 높이에서 반복하여 낙하시켜 저부에 가벼운 충격을 가하고, 시료를 조밀 충전

으로 하는 조작이다. 실제로는, 「루스 벌크 밀도」를 측정할 때 상면을 수평화하여 칭량한 후, 또한 이 용기 위에 캡을 끼우고, 이 상부 테두리까지 분체를 가하여 탭 높이 1.8cm의 탭핑을 180회 행한다. 종료 후, 캡을 벗겨 용기의 상면에서 분체를 수평화하여 칭량하여, 이 상태의 벌크 밀도를 탭 벌크 밀도로 한다. 이들 조작은, 호소가와 마이크론사 제조 파우더 테스터(PT-S)를 사용함으로써 측정할 수 있다.

- [0024] HPMCAS의 안식각은, 유동성의 관점에서 바람직하게는 30 내지 45°, 보다 바람직하게는 30 내지 40°이다. 파우더 테스터 PT-S형(호소가와 마이크론사 제조)을 사용하여 직경 80mm의 금속제 원반상의 대 위에 75mm의 높이로부터 일정한 각도가 될 때까지 시료를 유하시키고, 퇴적되어 있는 분체와 대의 각도를 측정함으로써 산출할 수 있다. 이 각도가 작을수록 유동성이 우수한 분체라 할 수 있다.
- [0025] HPMCAS에 있어서의 치환기인 메톡시기의 몰 치환도는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 0.70 내지 2.90, 보다 바람직하게는 1.00 내지 2.40, 더욱 바람직하게는 1.4 내지 1.9이다.
- [0026] HPMCAS에 있어서의 치환기인 히드록시프로폭시기의 몰 치환도는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 0.20 내지 1.50, 보다 바람직하게는 0.2 내지 1.0, 더욱 바람직하게는 0.40 내지 0.90이다.
- [0027] HPMCAS에 있어서의 아세틸기의 몰 치환도는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 0.10 내지 2.50, 보다 바람직하게는 0.10 내지 1.00, 더욱 바람직하게는 0.40 내지 0.95이다.
- [0028] HPMCAS에 있어서의 숙시닐기의 몰 치환도는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 0.10 내지 2.50, 보다 바람직하게는 0.10 내지 1.00, 더욱 바람직하게는 0.10 내지 0.60이다.
- [0029] 히드록시프로폭시기를 비롯한 HPMCAS의 치환기 함량은, 제16 개정 일본 약전 제1 후보의 의약품 각 조 「히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르」에 기재되어 있는 방법에 의해 측정할 수 있다.
- [0030] 20℃에 있어서, HPMCAS를 2질량% 포함 희(0.1 mol/L)수산화나트륨 수용액의 점도는 바람직하게는 1.1 내지 20mPa·s, 보다 바람직하게는 1.5 내지 3.6mPa·s이다. 점도가 1.1mPa·s 미만인 경우, 가열 용융 압출시에 용융 점도가 지나치게 낮아 전단력이 가해지지 않고, 피스톤 또는 스크류의 공회전이나 토출구로부터의 압출이 곤란해지는 경우가 있다. 한편, 점도가 20mPa·s를 초과하는 경우에는, 가열 용융 압출용 조성물의 점도가 지나치게 높아지고, 피스톤 또는 스크류에 가해지는 토크가 과대해져, 피스톤 또는 스크류가 돌지 않거나 또는 기계가 안전상 정지하는 경우가 있다. 점도의 측정 방법은, 제16 개정 일본 약전의 HPMCAS의 일반 시험법에 기재된 방법에 의해 측정할 수 있다.
- [0031] HPMCAS는, 예를 들면 일본 특허 공개 (소)54-61282호 공보에 기재된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 원료가 되는 히프로멜로오스, 별칭 히드록시프로필메틸셀룰로오스(이하, 「HPMC」라고도 함)를 빙초산에 용해하고, 에스테르화제로서 무수 아세트산과 무수 숙신산, 반응 촉매로서 아세트산나트륨을 첨가하여 가열 반응시킨다. 반응 종료 후, 반응액에 다량의 물을 첨가하여 HPMCAS를 석출시킨다. 이 석출물을 수세한 후, 건조함으로써, 체적 평균 입자 직경이 0.5 내지 2.0mm 정도인 과립상의 건조물이 얻어진다.
- [0032] 이 건조물을 분쇄기로 분쇄하여, HPMCAS를 얻을 수 있다. HPMCAS는 연화 온도가 낮기 때문에, 상기 분쇄에는 기기의 구조상, 품온(品溫)이 높아지기 어려운 제트 밀, 나이프 밀, 핀 밀 등의 충격 분쇄기가 바람직하다.
- [0033] 약물은, 경구 투여 가능한 약물이라면 특별히 한정되는 것은 아니다. 이러한 약물로서는, 예를 들면 중추신경계 약물, 순환기계 약물, 호흡기계 약물, 소화기계 약물, 항생 물질, 진해·거담제, 항히스타민제, 해열 진통소염제, 이뇨제, 자율 신경 작용약, 항말라리아제, 지사제, 항정신제, 비타민류 및 그의 유도체 등을 들 수 있다.
- [0034] 중추신경계 약물로서는, 예를 들면 디아제팜, 이데베논, 아스피린, 이부프로펜, 파라세타몰, 나프록센, 피록시캄, 디클로페낙, 인도메타신, 숀린닥, 로라제팜, 니트라제팜, 페니토인, 아세트아미노펜, 에텐자미드, 케토프로펜 및 클로르디아제폭시드 등을 들 수 있다.
- [0035] 순환기계 약물로서는, 예를 들면 몰시도민, 빈포세틴, 프로프라놀롤, 메틸도파, 디피리다몰, 푸로세미드, 트리암테렌, 니페디핀, 아테놀롤, 스피로놀락톤, 메토프롤롤, 핀돌롤, 캅토프릴, 질산이소소르비드, 염산텔라프릴, 염산메클로페녹세이트, 염산딜티아젬, 염산에틸레프린, 디기톡신, 염산프로프라놀롤 및 염산알프레놀롤 등을 들 수 있다.
- [0036] 호흡기계 약물로서는, 예를 들면 암렉사노스, 텍스트로메트르판, 테오필린, 슈도에페드린, 살부타몰 및 구아이페네신 등을 들 수 있다.

- [0037] 소화기계 약물로서는, 예를 들면 2-[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-피리딜] 메틸술피닐]벤조이미다졸 및 5-메톡시-2- [(4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리딜)메틸술피닐] 벤조이미다졸 등의 항궤양 작용을 갖는 벤조이미다졸계 약물, 시메티딘, 라니티딘, 염산피렌제핀, 판크레아틴, 비사코딜 및 5-아미노살리실산 등을 들 수 있다.
- [0038] 항생 물질로서는, 예를 들면 염산탈람피실린, 염산바캄피실린, 세파클로르 및 에리트로마이신 등을 들 수 있다.
- [0039] 진해·거담제로서는, 예를 들면 염산노스카핀, 시트르산카르베타펜탄, 브롬화수소산텍스트로메트르판, 시트르산이소아미닐 및 인산디메모르판 등을 들 수 있다.
- [0040] 항히스타민제로서는, 예를 들면 말레산클로르페니라민, 염산디펜히드라민 및 염산프로메타진 등을 들 수 있다.
- [0041] 해열 진통 소염제로서는, 예를 들면 이부프로펜, 디클로페낙나트륨, 풀페남산, 술피린, 아스피린 및 케토프로펜 등을 들 수 있다.
- [0042] 이뇨제로서는, 예를 들면 카페인 등을 들 수 있다.
- [0043] 자율 신경 작용약으로서, 예를 들면 인산디히드로코데인 및 d1-염산메틸에페드린, 황산아트로핀, 염화아세틸콜린, 네오스티그민 등을 들 수 있다.
- [0044] 항말라리아제로서는, 예를 들면 염산퀴닌 등을 들 수 있다.
- [0045] 지사제로서는, 예를 들면 염산로페라미드 등을 들 수 있다.
- [0046] 향정신제로서는, 예를 들면 클로르프로마진 등을 들 수 있다.
- [0047] 비타민류 및 그의 유도체로서는, 예를 들면 비타민 A, 비타민 B1, 푸르숴티아민, 비타민 B2, 비타민 B6, 비타민 B12, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K, 판토텐산칼슘 및 트라넥삼산 등을 들 수 있다.
- [0048] 특히, 본 발명의 HPMCAS를 수난용성의 약물의 고체 분산체의 담체로서 사용함으로써, 수난용성 약물의 용해성을 개선할 수 있다. 여기서, 수난용성 약물은, 물에, 제16 개정 일본 약전에 기재된 「녹기 어려운」, 「매우 녹기 어려운」, 「거의 녹지 않는」으로 되어 있는 약물을 말한다. 「녹기 어려운」이란, 고형의 의약품 1g 또는 1mL를 비커에 취하고, 물을 투입하여 20±5℃에서 5분마다 강하게 30초간 흔들어 섞을 때, 100mL 이상 1000mL 미만에서 30분 이내에 녹는 정도를 말한다. 「매우 녹기 어려운」이란, 마찬가지로 1000mL 이상 10000mL 미만에서 30분 이내에 녹는 정도를 말한다. 「거의 녹지 않는」이란, 마찬가지로 30분 이내에 10000mL 이상 필요로 하는 것을 말한다.
- [0049] 또한, 상기한 의약품 시험에 있어서 수난용성 약물이 녹는다는 것은, 약물이 물에 녹거나 또는 혼화되는 것을 나타내고, 섬유 등이 관찰되지 않거나 또는 관찰되어도 매우 적은 것을 말한다.
- [0050] 수난용성 약물의 구체예로서는, 이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸, 메트코나졸 등의 아졸계 화합물, 니페디핀, 니트렌디핀, 암로디핀, 니카르디핀, 닐바디핀, 펠로디핀, 에포니디핀 등의 디히드로피리딘계 화합물, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센 등의 프로피온산계 화합물, 인도메타신, 아세메타신 등의 인돌아세트산계 화합물 이외에, 그리세오폴빈, 페니토인, 카르바마제핀, 디피리다몰 등을 들 수 있다.
- [0051] HPMCAS와 약물의 질량 비율은 특별히 한정되지 않지만, 비결정화 상태의 보존 안정성의 관점에서 바람직하게는 1:0.01 내지 1:100, 보다 바람직하게는 1:0.1 내지 1:10, 더욱 바람직하게는 1:0.2 내지 1:5이다.
- [0052] 또한, 본 발명의 조성물은, 가열 용융 압출시의 성형성의 개선 등을 위해 가소제, 계면활성제 등의 첨가제를 함유할 수도 있다.
- [0053] 가소제로서는, 예를 들면 아세톤, 세틸알코올, 스테아릴알코올 등의 바람직하게는 탄소수 10 내지 20의 고급 알코올, 만니톨, 소르비톨, 글리세린 등의 바람직하게는 2 내지 6가의 다가 알코올, 비즈 왁스, 시트르산트리에틸, 폴리에틸렌글리콜 또는 프로필렌글리콜 등의 알킬렌글리콜, 트리아세틴, 디부틸세바케이트, 글리세린모노스테아레이트, 모노글리세린아세테이트 등의 가소제를 들 수 있다.
- [0054] 계면활성제로서는, 예를 들면 라우릴황산나트륨 등의 음이온성 계면활성제, 디글리세리드, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르(트윈 20, 60, 80), 글리세린 지방산 에스테르, 프로필렌글리콜 지방산 에스테르 등의 비이온성 계면활성제, 레시틴, 타우로콜산나트륨 등의 천연 계면활성제 등을 들 수 있다.
- [0055] 배합량은, 보존 안정성의 관점에서 가소제는 HPMCAS에 대하여 30질량% 이하, 계면활성제는 10질량% 이하가 바

람직하다.

- [0056] 가열 용융 압출 성형물은 필요에 따라 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 응집 방지제 등, 통상 이 분야에서 상용될 수 있는 다양한 첨가제를 배합하여 정제, 과립제, 세립제, 캡슐제, 필름 제제 등의 경구 고형 제제로서 사용할 수 있다.
- [0057] 부형제로서는, 예를 들면 백당, 유당, 만니톨, 글루코오스 등의 당류, 전분, 결정 셀룰로오스 등을 들 수 있다. 배합량은, 고형 제제에 대하여 5 내지 80질량%이다.
- [0058] 결합제로서는, 예를 들면 폴리비닐알코올, 폴리아크릴산, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 매크로글류, 아라비아 고무, 젤라틴, 전분 등을 들 수 있다. 배합량은, 고형 제제에 대하여 0.5 내지 5질량%이다.
- [0059] 붕괴제로서는, 예를 들면 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르멜로오스 또는 그의 염, 크로스카르멜로오스 나트륨, 카르복시메틸스타치나트륨, 크로스포비돈, 결정 셀룰로오스 및 결정 셀룰로오스·카르멜로오스나트륨 등을 들 수 있다. 배합량은, 고형 제제에 대하여 1 내지 10질량%이다.
- [0060] 활택제, 응집 방지제로서는, 예를 들면 탈크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 콜로이달 실리카, 스테아르산, 왁스류, 경화유, 폴리에틸렌글리콜류, 벤조산나트륨 등을 들 수 있다. 배합량은, 각각 고형 제제에 대하여 0.1 내지 5질량%이다.
- [0061] 얻어진 경구 고형 제제는, 메틸셀룰로오스, 히프로멜로오스 등의 수용성 코팅제에 의해 필름 코팅이나, 히프로멜로오스 아세트산 에스테르 숙신산 에스테르나 히프로멜로오스 프탈산 에스테르, 메타크릴산 아크릴산 에스테르 공중합체 등의 장용성 코팅제에 의해 코팅될 수도 있다.
- [0062] 이어서, 가열 용융 압출 성형물의 제조 방법에 대하여 설명한다.
- [0063] 우선, 체적 평균 입자 직경(D_{50})이 70 내지 $300\mu\text{m}$ 이며, 루스 벌크 밀도가 0.25 내지 0.40g/cm^3 인 HPMCAS와 약물에, 필요에 따라 기타 성분을 가하여 혼합하여, 가열 용융 압출용 조성물을 제조한다. 제조된 가열 용융 압출용 조성물을 가열 용융 압출기의 호퍼로부터 투입하고, 원형이나 사각형 등의 형상 이외에, 기둥상이나 필름상의 형상 등, 원하는 형상으로 압출하여 성형체를 얻을 수 있다.
- [0064] 가열 용융 압출기는, HPMCAS와 약물 등을 계 내에서 가열하면서, 피스톤 또는 스크류로 전단력을 가하여 용융하여 혼련한 후, 다이로부터 압출하는 구조의 압출기라면 특별히 제한은 없지만, 보다 균일한 압출 성형물을 얻기 위해서는 2축형의 압출기가 바람직하다. 구체적으로는, 도요 세키사 제조의 캐피로그래프(1축 피스톤형 압출 장치)나 레이스트리츠(Leistritz)사 제조의 나노(Nano)-16(2축 스크류형 압출 장치), 서모 피셔 사이언티픽(ThermoFisherScientific)사 제조의 미니랩(MiniLab)(2축 스크류형 압출 장치) 및 파마랩(PharmaLab)(2축 스크류형 압출 장치)을 들 수 있다.
- [0065] 가열 용융 온도는 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 가열 용융 압출용 조성물이 용융되어 압출을 무리 없이 행할 수 있고, 열에 의해 약물이나 고분자의 분해를 가능한 한 피할 수 있는 온도이다. 즉, 고체 분산체를 제조하지 않는 경우에는 HPMCAS의 용융 온도 이상의 온도가, 고체 분산체를 제조하는 경우에는 HPMCAS 및 약물의 양자가 용융하게 되는 온도 이상의 온도가 바람직하다. 또한, 약물의 첨가에 의해 HPMCAS의 융점이 저하되는 경우에도, 마찬가지로 함께 용융하게 되는 온도 이상의 온도가 바람직하다. 구체적인 가열 용융 온도는 바람직하게는 50 내지 250°C , 보다 바람직하게는 60 내지 200°C , 더욱 바람직하게는 90 내지 190°C 이다. 50°C 보다도 낮으면 용융이 불완전해져 압출이 곤란해지는 경우가 있고, 250°C 를 초과하면 HPMCAS나 약물의 분해에 의해 분자량의 저하 및 치환기의 가수분해에 의한 실활의 가능성이 있다.
- [0066] 가열 용융 압출 조건은, 가열 용융 압출시에 있어서의 점도가 바람직하게는 1 내지 $100000\text{Pa}\cdot\text{s}$ 인 가열 용융 압출용 조성물을 압출할 수 있으면 특별히 제한되지 않지만, 1축 피스톤형 압출 장치의 경우는, 압출 속도가 바람직하게는 1 내지 1000mm/분 , 보다 바람직하게는 10 내지 500mm/분 이고, 2축 스크류형 압출 장치의 경우는, 스크류 회전수가 바람직하게는 1 내지 1000rpm , 보다 바람직하게는 1 내지 500rpm 이다. 압출 속도가 1mm/분 미만인 경우 또는 스크류 회전수가 1rpm 미만인 경우, 계 내에서의 체류 시간이 길어져, 열 분해되는 경우가 있는 한편, 압출 속도가 1000mm/분 을 초과하는 경우 또는 스크류 회전수가 1000rpm 을 초과하는 경우, 혼련 부분에서의 가열 용융 과정이 불충분해져, 가열 용융 압출 성형물 중의 약물과 중합체의 용융 상태가 불균일해지는 경우가 있다.

- [0067] 압출 후의 가열 용융 압출 성형물은, 다이 토출구 이후로부터 실온(1 내지 30℃)에 의한 자연 냉각 또는 냉송풍에 의해 냉각되지만, 약물의 열분해를 최소로 하기 위해 및 비결정화 약물의 경우에는 재결정화를 억제하기 위해 바람직하게는 50℃ 이하, 보다 바람직하게는 실온 이하(30℃ 이하)로 냉각하는 것이 바람직하다.
- [0068] 냉각 후의 가열 용융 압출 성형물은, 필요에 따라 절단기에 의해 0.1 내지 5mm의 펠릿화하거나, 또한 분쇄하여 입자상 및 분말상이 될 때까지 입도 조정을 행할 수도 있다. 분쇄에는 기기의 구조상, 품온이 높아지기 어려운 제트 밀, 나이프 밀, 핀 밀 등의 충격 분쇄기가 바람직하다. 또한, 절단기 및 분쇄기 내가 고온화되는 경우에는, HPMCAS가 열에 의해 연화되어 입자끼리가 고착되기 때문에 냉송풍하에서 분쇄하는 것이 바람직하다.
- [0069] 실시예
- [0070] 이하에, 실시예 및 비교예를 나타내어 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다.
- [0071] <HPMCAS-7의 제조>
- [0072] 50L 니더에 빙초산 12kg 칭량하여 넣고, 메톡시기의 몰 치환도 1.91, 히드록시프로폭시기의 몰 치환도 0.24의 히프로멜로오스(HPMC) 6kg을 가하여 용해하였다. 또한, 무수 아세트산 3.5kg 및 무수 숙신산 1.2kg, 아세트산 나트륨 2.9kg을 가하여, 85℃에서 5시간 반응을 행하였다. 이것에 정제수 6.7kg을 가하여 교반한 후, 이 용액에 정제수를 첨가하여 HPMCAS를 입상으로 침전시키고, 여과에 의해 조(粗)HPMCAS를 채취하였다. 이 조HPMCAS를 정제수로 세정하고, 건조한 후, 10 메쉬(눈금: 1700 μ m)의 체를 통과시켜, 최종 수분 1.2질량%의 HPMCAS-7을 얻었다.
- [0073] 얻어진 HPMCAS-7의 각 치환기 함유량을 제16 개정 일본 약전 제1 추보에 기재된 방법에 의해 측정한 바, 메톡시기 22.9질량%(몰 치환도: 1.87), 히드록시프로폭시기 7.0질량%(몰 치환도: 0.24), 아세틸기 7.9질량%(몰 치환도: 0.47), 숙시닐기 12.7질량%(몰 치환도: 0.32)였다.
- [0074] 또한, 얻어진 HPMCAS-7의 체적 평균 입자 직경은 500 μ m, 루스 벌크 밀도 0.420이었다.
- [0075] <HPMCAS-1의 제조>
- [0076] HPMCAS-7을 호소가와 마이크론사 제조의 핀 밀 100UPZ를 사용하여 공급 속도: 20kg/시간, 디스크 회전수: 1500rpm으로 분쇄를 행하여, 표 1에 나타내는 분체 물성을 갖는 HPMCAS-1을 얻었다.
- [0077] <HPMCAS-2의 제조>
- [0078] HPMCAS-7을 닛본 뉴마텍 고교사의 제트 밀 CPY-2를 사용하여 공급 속도: 20kg/시간, 분쇄 압력: 0.4MPa로 분쇄를 행하여, 표 1에 나타내는 분체 물성을 갖는 HPMCAS-2를 얻었다.
- [0079] <HPMCAS-3의 제조>
- [0080] HPMCAS-7을 호소가와 마이크론사 제조의 핀 밀 100UPZ를 사용하여 공급 속도: 20kg/시간, 디스크 회전수: 1000rpm으로 분쇄를 행하여, 표 1에 나타내는 분체 물성을 갖는 HPMCAS-3을 얻었다.
- [0081] <HPMCAS-4의 제조>
- [0082] HPMCAS-7을 호소가와 마이크론사 제조의 핀 밀 100UPZ를 사용하여 공급 속도: 20kg/시간, 디스크 회전수: 500rpm으로 분쇄를 행하여, 표 1에 나타내는 분체 물성을 갖는 HPMCAS-4를 얻었다.
- [0083] <HPMCAS-6의 제조>
- [0084] HPMCAS-7을 닛본 뉴마텍사의 제트 밀 CPY-2를 사용하여 공급 속도: 10kg/시간, 분쇄 압력: 0.5MPa로 분쇄를 행하여, 표 1에 나타내는 분체 물성을 갖는 HPMCAS-6을 얻었다.
- [0085] <HPMCAS-5>
- [0086] HPMCAS-5로서, 시판되어 있는 미분품인 AS-MF 신에쯔 가가꾸 고교 제조 HPMCAS 신에쯔 AQOAT AS-MF(신에쯔 가가꾸 고교사 제조) 체적 평균 입자 직경 약 5 μ m를 사용하였다.
- [0087] <HPMCAS-1 내지 7의 유동성 평가>
- [0088] 얻어진 각 HPMCAS에 대하여, 호소가와 마이크론사 제조 파우더 테스터 PT-S형을 사용하여, 루스 벌크 밀도, 탭 벌크 밀도, 압축도 및 안식각을 측정한 결과를 표 1에 나타낸다. 유동성의 지표가 되는 압축도, 안식각에 있어

서, HPMCAS-1 내지 4는 HPMCAS-5 내지 6과 비교하여 낮은 값을 나타내고, 유동성이 우수하였다.

표 1

시료명	체적 평균 입경 (μm)	루스 벨크 밀도 (g/cm^3)	압축도	안식각 ($^\circ$)
HPMCAS-1	76	0.326	28.2	38.7
HPMCAS-2	105	0.384	20.2	36.4
HPMCAS-3	163	0.336	20.6	36.2
HPMCAS-4	271	0.394	22.9	35.1
HPMCAS-5	5	0.230	47.0	55.0
HPMCAS-6	21	0.278	39.8	42.5
HPMCAS-7	500	0.420	10.0	35.0

<HPMCAS-1 내지 7의 공급 속도의 평가>

HPMCAS-1 내지 7의 각 HPMCAS 300g을 1축 스크류형 분체 공급 장치(스크류 직경: 55mm, 스크류 회전수: 10rpm)의 분체 공급 피드구에 투입하고, 배출구로부터의 분체 공급 속도($\text{g}/\text{분}$)를 20초마다 6회 측정하였다. 이 조작을 3회 행하고, 합계 18회의 평균 공급 속도와 표준 편차로부터 공급 속도의 변동의 지표가 되는 변동 계수 C_v ($C_v = (\text{표준 편차}/\text{평균}) \times 100$)를 구하였다. 그 결과를 표 2에 나타낸다.

HPMCAS-1 내지 4는 HPMCAS-5 내지 7과 비교하여 C_v 값이 낮고, 유동성이 우수한 것이며, 가열 용융 압출시의 분체의 정량 공급성이 우수한 것이었다.

표 2

시료명	HPMCAS의 공급 속도의 변동 계수 C_v (%)
HPMCAS-1	4.2
HPMCAS-2	3.8
HPMCAS-3	4.3
HPMCAS-4	4.1
HPMCAS-5	12.0
HPMCAS-6	8.0
HPMCAS-7	6.5

<HPMCAS-1 내지 7의 혼합 균일성의 평가>

모델 약물로서 비타민 C 분말(평균 입경 $25\mu\text{m}$) 30g과 HPMCAS-1 내지 7의 각 HPMCAS 90g을 폴리에틸렌 주머니에 투입하고, 10회 손으로 진탕한 후, 분체 공급 피더(구마 엔지니어링사 아큐레이트)에 넣고, 스크류 회전수 80rpm으로 배출을 행하여, 배출되는 HPMCAS를 계시적으로 약 4g씩 9회에 걸쳐서 샘플링하였다. 각 프랙션마다 0.4g을 정칭하고, 정제수를 사용하여 비타민 C를 추출하고, 멤브레인 필터로 여과한 후, 희석하여 UV 분광 광도계(파장=257nm, 광로 길이 10mm)의 흡광도 측정에 의해 정량하였다. 각 프랙션의 비타민 C 함량으로부터, 변동 계수 C_v ($C_v = \text{표준 편차}/\text{평균} \times 100$)를 구하였다. 결과를 표 3에 나타낸다. 변동 계수는, HPMCAS-1 내지 4가 HPMCAS-5 내지 7보다도 낮고, 가열 용융 압출시의 혼합성이 우수한 것을 알 수 있었다.

표 3

시료명	비타민 C 함량의 변동 계수 C_v (%)
HPMCAS-1	5.2
HPMCAS-2	3.8
HPMCAS-3	4.3
HPMCAS-4	4.1
HPMCAS-5	7.0
HPMCAS-6	12.0
HPMCAS-7	10.6

[0097] 실시예 1 내지 4, 비교예 1 내지 2

[0098] <고체 분산체의 제조>

[0099] HPMCAS-1(실시예 1), HPMCAS-2(실시예 2), HPMCAS-3(실시예 3), HPMCAS-4(실시예 4), HPMCAS-7(비교예 1)의 각 HPMCAS와, 수난용성 약물인 니페디핀을 유발에 의해 혼합(HPMCAS:니페디핀=1:0.5 질량비)하여 가열 용융 압출용 조성물을 제조하고, 가열 용융 압출 시험 장치(1축 피스톤형 용융 압출 장치, 도요 세끼사 제조 캐피로그래프)로 다이의 직경 1mm, 높이 10mm, 압출 속도 50mm/분의 조건에 의해 160℃에서의 가열 용융 압출을 행하였다.

[0100] 얻어진 가열 용융 압출 성형물을 분쇄기(오사카 케미칼사 제조 원더 블렌더 WB-1형)를 사용하여 20000rpm으로 분쇄하고, 30 메쉬의 체를 통과시켜 얻어진 분말에 대하여 제16 개정 일본 약전에 기재된 용출 시험을 행하였다.

[0101] 본 분말 270mg(니페디핀 90mg 상당량)의 10분 후에 용출되는 니페디핀의 용출률(질량%)을 제16 개정 일본 약전 붕괴 시험용의 제2액(pH 6.8) 900ml 및 일본약방 용출 시험기(도야마 산교사 제조 NTR-6100A형)를 사용하여 패들 회전수는 100rpm으로 측정하였다. 니페디핀의 정량은 UV(325nm, 광로 길이 10mm)의 흡광도를 구하고, 미리 기지된 농도로 제작한 흡광도 환산 직선으로부터 구하였다. 그 결과를 표 4에 나타낸다. 또한, 비교예 2로서 니페디핀 원료 분말에 대해서도 마찬가지로의 시험을 실시하였다. 또한, 10분 후의 용출률을 측정한 것은, 통상 10분 후에 최대 용출률이 관찰되기 때문이다.

표 4

	시료명	10분 후의 니페디핀의 용출률 (질량%)
실시예 1	HPMCAS-1	76.7
실시예 2	HPMCAS-2	72.2
실시예 3	HPMCAS-3	70.0
실시예 4	HPMCAS-4	68.9
비교예 1	HPMCAS-7	48.0
비교예 2	니페디핀 원료 분말	13.3

[0102]

[0103] 실시예 1 내지 4는, 비교예 2의 니페디핀 원료 분말과 비교하여 니페디핀의 용출률이 현저하게 향상되었다. 또한, 비교예 1은 실시예 1 내지 4와 비교하여 용출 개선 효과가 낮았다. 이것은 입경이 크고, 루스 벌크 밀도가 높기 때문에, 가열 용융 압출시의 용해성이 불충분하여 고체 분산체의 형성이 불충분했던 것으로 생각된다.

[0104] 또한, 실시예 1 내지 4에 대하여 분말 X선 회절을 측정한 바, 니페디핀 특유의 결정 피크가 관찰되지 않고, 가열 용융 압출에 의한 조성물은 니페디핀이 비정질 상태로 HPMCAS 중에 분산되어 있는 고체 분산체를 형성하고 있는 것을 알 수 있었다.