



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년07월30일
(11) 등록번호 10-0972773
(24) 등록일자 2010년07월22일

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7003649

(22) 출원일자(국제출원일자) 2002년07월08일

심사청구일자 2007년05월03일

(85) 번역문제출일자 2003년03월12일

(65) 공개번호 10-2004-0044385

(43) 공개일자 2004년05월28일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2002/006909

(87) 국제공개번호 WO 2003/018034

국제공개일자 2003년03월06일

(30) 우선권주장

JP-P-2001-00256421 2001년08월27일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

일본공개특허 특개2000-1428 (2000.01.07)*

공개특허 특2000-0035693호 (2000.06.26)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

교와 가가꾸교교 가부시키가이샤

일본 가가와켄 다카마쓰시 야시마니시마찌 305반
찌

(72) 발명자

소후에미즈히로

일본가가와켄다카마쓰시야시마니시마찌305교와가
가꾸교교가부시키가이샤야꾸헝소고겐규시즈나이

가와무라이사무

일본가가와켄다카마쓰시야시마니시마찌305교와가
가꾸교교가부시키가이샤야꾸헝소고겐규시즈나이

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 송건형

(54) 제산 · 완하용 정제

(57) 요약

본 발명은 산화 마그네슘 입자를 유효 성분으로 하는 정제로서, 상기 정제는

(i) 그 중에 함유되는 산화 마그네슘 입자는 레이저 회절 산란법으로 측정된 평균 2 차 입자경이 0.5 내지 10 μm 이고,

(ii) 그 중에 함유되는 산화 마그네슘 입자의 함유량이 88 중량% 이상이며,

(iii) 거무스름함 및 타정 얼룩이 실질적으로 발견되지 않고, 또한

(iv) 붕괴 시간이 10 초 이하인

것을 특징으로 하는 제산 · 완하용 정제에 관한 것이다.

본 발명의 제산 · 완하용 정제는, 산화 마그네슘 입자의 함유량이 높고, 붕괴 시간이 짧으며, 동시에 타정 장애, 거무스름함, 타정 얼룩이 실질적으로 존재하지 않는 경구 투여에 적합한 제산 · 완하용 산화 마그네슘 입자 함유 정제이다.

(72) 발명자

야마오시게오

일본가가와켄다까마쓰시야시마니시마찌305교와가가
꾸고교가부시키가이샤이야꾸형소고쟁꾸시쯔나이

바바히데아끼

일본가가와켄다까마쓰시야시마니시마찌305교와가가
꾸고교가부시키가이샤이야꾸형소고쟁꾸시쯔나이

호리에시로

일본가가와켄다까마쓰시야시마니시마찌305교와가가
꾸고교가부시키가이샤이야꾸형소고쟁꾸시쯔나이

아베요꼬

일본가가와켄다까마쓰시야시마니시마찌305교와가가
꾸고교가부시키가이샤이야꾸형소고쟁꾸시쯔나이

소후에히사에

일본가가와켄다까마쓰시야시마니시마찌305교와가가
꾸고교가부시키가이샤이야꾸형소고쟁꾸시쯔나이

(81) 지정국

AU, CA, CN, ID, IN, KR, MX, NO, RU, US, EP(AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BG, CZ, EE, SK),

특허청구의 범위

청구항 1

산화 마그네슘 입자를 유효 성분으로 하는 정제로서, 상기 정제는

- (i) 그 중에 함유되는 산화 마그네슘 입자는 레이저 회절 산란법으로 측정된 평균 2 차 입자경이 0.5 내지 10 μm 이고,
- (ii) 그 중에 함유되는 산화 마그네슘 입자의 함유 비율이 88 중량% 내지 97 중량% 이며,
- (iii) 거무스름함 및 타정 얼룩이 발견되지 않고,
- (iv) 붕괴 시간이 10 초 이하이며,
- (v) 산화 마그네슘 입자는 레이저 회절 산란법으로 측정된 평균 2 차 입자경이 1 내지 10 μm 인 수산화 마그네슘 입자를 700 내지 1000 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 소성하여 얻어지고,
- (vi) 정제는 결합제로서 결정 셀룰로오스 또는 전분을 1 내지 10 중량% 함유하며,
- (vii) 정제는 붕괴제로서 크로스카르멜로오스나트륨, 카르멜로오스칼슘 및 카르복시스타치나트륨으로 이루어지는 군에서 선택되는 1 종 이상을 1 내지 3.5 중량% 함유하고,
- (viii) 정제는 평균 입자경이 0.25 내지 0.40 μm 인 과립형 산화 마그네슘 입자로 형성되며,
- (xi) 정제는 안식각이 35 내지 43 $^{\circ}$ 인 과립형 산화 마그네슘 입자로 형성되는 것을 특징으로 하는 제산 · 완하용 정제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 산화 마그네슘 입자는 레이저 회절 산란법으로 측정된 평균 2 차 입자경이 1 내지 7 μm 인 제산 · 완하용 정제.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 정제는 산화 마그네슘 입자의 함유 비율이 89 중량% 내지 96 중량% 인 제산 · 완하용 정제.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항에 있어서, 붕괴제로서 크로스카르멜로오스나트륨 또는 카르복시스타치나트륨을 1 내지 3.5 중량% 함유하는 제산 · 완하용 정제.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 산화 마그네슘 입자를 필요에 따라 결합제, 붕괴제또는 이들 모두와 함께 4 내지 8 MPa 의 압력으로 진식 조립된 과립형 산화 마그네슘 입자로 형성된 제산 · 완하용 정제.

청구항 9

삭제

청구항 10

제 1 항에 있어서, 겉보기 밀도가 0.50 내지 0.70 g/ml 인 과립형 산화 마그네슘 입자로 형성된 제산 · 완하용 정제.

청구항 11

삭제

청구항 12

제 1 항에 있어서, 타정된 후, 정제를 40 ℃ 의 온도이면서 75 % 의 상대 습도 (RH) 조건하에서 6 개월 유지한 경우의 정제는, 그 붕괴 시간의 10 초 이하인 제산 · 완하용 정제.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2002년 7월 8일자로 제출된 국제 출원 No. PCT/JP02/06909 의 U. S. 국내 단계이다.

본 발명은 위산 과다 혹은 위산 분비 항진증 또는 변비에 사용되는 제산 · 완하용 정제에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 타정 장애, 정제의 거무스름함 및 타정 얼룩이 실질적으로 존재하지 않고, 산화 마그네슘 입자의 함유 비율이 높으면서 물과 함께 복용하면 입 안에서 빠르게 붕괴되기 때문에 복용하기 쉬운 산화 마그네슘 입자 함유 정제에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 정제중의 산화 마그네슘 입자의 함유량이 88 중량% 이상이고, 동시에 붕괴 시간이 10 초 이하인 제산 · 완하용 산화 마그네슘 입자 함유 정제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 종래의 산화 마그네슘 입자 함유 정제는 입자형의 산화 마그네슘 입자에 부형제, 결합제, 붕괴제 및 활택제 등을 배합하고, 직접 타정법에 의해 제조한 정제이다. 산화 마그네슘 입자는 단단하기 때문에, 타정기를 마모시켜, 정제의 거무스름함이나 타정 얼룩의 발생의 원인이 된다.

[0003] 이를 방지하기 위해서, 타정압을 낮추어 제정화하고자 하면, 성형성이 저하되어 타정할 수 없다는 문제가 있다.

[0004] 또한, 산화 마그네슘 입자의 부착성에 의한 타정시의 스티킹 및 밀과 로드의 열화에 의한 캡핑의 타정 장애를 야기하는 경우가 있고, 산화 마그네슘 입자의 마모성에 의해 밀과 로드의 내구성이 짧아 생산 비용이 든다.

[0005] 이들 제정화에 수반하는 장애를 최대한 방지하기 위해서, 특수한 첨가제를 사용하여 제제하는 방법이 있다. 또한, 단단한 입자를 사용한 산화 마그네슘 입자의 정제는 붕괴 시간이 지연되고, 제산 · 완하 효능의 발휘도 지연된다. 산화 마그네슘 입자를 고함유량으로 하는 경우는, 정제가 빠르게 붕괴되지 않기 때문에 붕괴 불량이 되기 쉽다. 이를 방지하기 위해서, 다량의 붕괴제를 배합하고 있지만, 그만큼 정제중의 산화 마그네슘 입자의 함유 비율을 감소시키게 된다.

[0006] 종래, 산화 마그네슘 입자 함유 정제를 제제화하는 경우, 산화 마그네슘 입자에 결합제나 붕괴제 등의 첨가제를 배합하여 타정화된다 (예컨대, 일본 공개 특허 공보 평9-40561 호 및 일본 특허 공개 공보 2001-48792 호 참조).

[0007] 이들 공보에 의하면, 결합제로서 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 결정셀룰로오스 등이 사용되고, 이들 결합제는 정제 중 1 내지 10 중량%, 특히 1 내지 5 중량% 함유된다.

[0008] 또한, 붕괴제로서는, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 카르멜로오스 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 등이 사용되고, 이들 붕괴제는 정제중 5 내지 20 중량%, 특히 5 내지 10 중량% 함유된다.

발명의 상세한 설명

- [0009] 본 발명의 목적은, 정제중의 산화 마그네슘 입자 함유 비율이 많고, 즉 첨가제가 적고, 붕괴 시간이 짧으며, 더구나 제조시에 타정기를 마모시키거나, 밀과 로드예 산화 마그네슘 입자가 실질적으로 부착되지 않아 정제화되기 쉬운 것으로, 복용시에는 마시기 쉬운 정제를 제공함에 있다.
- [0010] 본 발명자들은 상기 목적을 달성하기 위해서, 산화 마그네슘 입자의 물성 및 첨가제에 대해서 연구를 거듭하였다. 그 결과, 산화 마그네슘 입자의 평균 2 차 입자경과 첨가제 (결합제, 붕괴제) 의 종류 및 첨가량이 산화 마그네슘 정제의 타정성과 붕괴성에 영향을 주는 것이 발견되었다.
- [0011] 즉, 본 발명자들의 연구에 의하면, 산화 마그네슘 입자로서 특정한 형상의 것을 선택하고, 또한 첨가제로서 특정한 것을 선택하여 조합함으로써, 정제중에 함유되는 산화 마그네슘 입자의 함유 비율이 높고, 붕괴 시간이 매우 짧은 정제가 얻어지는 것, 더구나 타정시에 타정기를 마모시키거나 밀과 로드예 산화 마그네슘 입자가 부착되기 어렵고, 또한 거무스름함이나 타정 얼룩이 실질적으로 발견되지 않는 정제가 얻어지는 것을 발견하여 본 발명에 도달하였다.
- [0012] 본 발명에 의하면, 산화 마그네슘 입자를 유효 성분으로 하는 정제로서, 상기 정제는
- [0013] (i) 그 중에 함유되는 산화 마그네슘 입자는 레이저 회절 산란법으로 측정된 평균 2 차 입자경이 0.5 내지 10 μm 이고,
- [0014] (ii) 그 중에 함유되는 산화 마그네슘 입자의 함유량이 88 중량% 내지 97 중량% 이며,
- [0015] (iii) 거무스름함 및 타정 얼룩이 실질적으로 발견되지 않고, 또한
- [0016] (iv) 붕괴 시간이 10 초 이하인
- [0017] 것을 특징으로 하는 제산 · 완하용 정제가 제공된다.
- [0018] 이하, 본 발명의 제산 · 완하용 정제 및 그 제조 방법에 대해서 더욱 상세히 설명한다.
- [0019] 본 발명에서의 산화 마그네슘 입자는 레이저 회절 산란법으로 측정된 평균 2 차 입자경이 0.5 내지 10 μm , 바람직하게는 1 내지 7 μm 이다. 이 입자경을 가지는 산화 마그네슘 입자를 사용하여, 후술하는 특정 결합제와 붕괴제를 조합함으로써, 정제중의 산화 마그네슘 입자가 88 중량% 내지 97 중량%, 바람직하게는 89 중량% 내지 96 중량%, 특히 바람직하게는 90 중량% 내지 95 중량% 의 고함유 비율의 정제가 얻어진다.
- [0020] 타정화에 사용하는 산화 마그네슘 입자는, 분말형일 수 있고 또는 과립형일 수도 있지만, 과립형이 타정기의 마모 방지 효과가 우수하고, 더구나 보다 고함유량의 정제를 얻을 수 있다.
- [0021] 산화 마그네슘 입자는 통상 수산화 마그네슘 입자를 소성하여 얻어지지만, 본 발명자들의 연구에 의하면, 레이저 회절 산란법에 의한 평균 2 차 입자경이 1 내지 10 μm 인 수산화 마그네슘을 700 내지 1,000 $^{\circ}\text{C}$ 에서 소성한 산화 마그네슘 입자를 정제로 한 경우, 종래의 산화 마그네슘 입자와 같이 단단하지 않아, 타정기를 마모시키지 않는 것도 발견하였다.
- [0022] 본 발명의 정제에 사용되는 결합제는 결정 셀룰로오스 또는 전분 (예컨대 옥수수 전분) 이고, 붕괴제는 크로스 카르멜로오스나트륨, 카르멜로오스칼슘 또는 카르복시스타치나트륨이다. 이들 붕괴제는 2 종 이상 조합할 수도 있다. 붕괴제로서는, 특히 크로스카르멜로오스나트륨 또는 카르복시스타치나트륨은, 종래의 붕괴제와 비교하여, 매우 소량으로 붕괴하기 때문에 그 배합량을 줄일 수 있고, 또한 경시적 변화가 매우 적으며, 안정성이 우수한 정제를 얻을 수 있다. 가장 바람직한 붕괴제는 크로스카르멜로오스나트륨이다.
- [0023] 상기 결합제는, 정제중 1 내지 10 중량%, 바람직하게는 1 내지 8 중량% 배합되고, 또한 붕괴제는 1 내지 3.5 중량%, 바람직하게는 1 내지 3 중량% 배합된다.
- [0024] 본 발명에 의하면, 붕괴제의 배합량을 적게 할 수 있기 때문에, 결과로서 산화 마그네슘 입자의 함유 비율을 높일 수 있다. 전술한 바와 같이, 상기 붕괴제는 경시적 변화가 매우 적고, 정제화 후에도 장시간 그 붕괴성이 저하되지 않아 안전성이 우수한 정제가 제공된다. 즉, 후술하는 바와 같이, 정제 후, 40 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 75 % 의 상대 습도 (RH) 의 조건하에서 6 개월간 유지시킨 경우에도, 정제의 붕괴 시간은 10 초 이하의 특성을 유지하고 있다.
- [0025] 본 발명에 있어서, 산화 마그네슘 입자 1 가에서는 건식 조립시에 고압력으로 압축해야만 성형되는 분말을 상기

첨가제(결합제 및 붕괴제)와 함께 배합한 혼합 분말로 함으로써, 저압력으로 정제로 성형 가능해졌다. 고압력으로 성형한 과립은 딱딱하여, 이것을 사용하여 제정하면 정제의 거무스름함, 타정 얼룩의 발생 외에 캡핑이나 기계 부품의 마모가 걱정하지만, 본 발명에 의하면, 하기와 같이 이들을 방지할 수 있는 제정제의 제조 방법을 제공할 수 있었다.

- [0026] 또한, 고압력으로 성형한 과립을 사용한 정제는 붕괴 불량이 되는 경우가 있지만, 본 발명의 방법에 의하면, 붕괴 시간이 짧고, 또한 물과 함께 복용하면 입 안에서 빠르게 붕괴하여 정제감이 없는 정제를 얻을 수 있었다.
- [0027] 즉, 본 발명에 의하면,
- [0028] a. (1) 레이저 회절 산란법으로 측정된 평균 2 차 입자경이 0.5 내지 10 μm 인 산화 마그네슘 입자 88 내지 97 중량%,
- [0029] (2) 결정 셀룰로오스 또는 전분으로 이루어지는 결합제 1 내지 10 중량%, 및
- [0030] (3) 크로스카르멜로오스나트륨, 카르멜로오스칼슘 및 카르복시스타치나트륨으로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 1 종의 붕괴제 1 내지 3.5 중량% 로 이루어지는 혼합물을 조제하고,
- [0031] b. 상기 혼합물을 조립하여, 평균 입경이 0.25 내지 0.4 mm 이면서 겉보기 밀도가 0.5 내지 0.7 g/ml 인 과립형 입자를 얻고,
- [0032] c. 이어서, 이 과립형 입자에 0.2 내지 2 중량% 의 활택제를 혼합하여 타정하는
- [0033] 것을 특징으로 하는, 산화 마그네슘 입자를 유효 성분으로 하는 정제의 제조 방법이 제공된다.
- [0034] 이어서, 본 발명의 정제의 제조 방법에 대해서 구체적으로 설명한다.
- [0035] 우선, 본 발명의 방법은 정제화를 위한 원료 혼합물을 조제한다. 그 원료 혼합물은 (1) 평균 2 차 입자경이 0.5 내지 10 μm , 바람직하게는 1 내지 7 μm 인 산화 마그네슘 입자 88 내지 97 중량% (바람직하게는 89 내지 96 중량%), (2) 결정 셀룰로오스 또는 전분으로 이루어지는 결합제 1 내지 10 중량% (바람직하게는 2 내지 8 중량%) 및 (3) 크로스카르멜로오스나트륨 및 카르멜로오스칼슘, 카르복시스타치나트륨으로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 1 종의 붕괴제 1 내지 3.5 중량% (바람직하게는 1 내지 3 중량%) 의 조성을 가진다.
- [0036] 이 원료 혼합물은 컨테이너형, V 형 혹은 W 형 등의 혼합기를 사용하여 혼합함으로써 과립형 입자로 조립한다. 그 조립은 저압력으로 건식 조립기를 사용하여 실시할 수 있다. 그 과립형 입자의 조립은 물 성형형 건식 조립기로 실시하는 것이 바람직하고, 이 경우의 물 압력은 3 내지 12 MPa 가 바람직하며, 더욱 바람직하게는 4 내지 8 MPa 이다.
- [0037] 조립한 시트형 성형물은 오실레이터식 분쇄기로 과립형 입자를 얻는다. 오실레이터에 장착하는 스크린은 그물코 크기 0.7 내지 1.2 mm 가 바람직하고, 0.8 내지 1.0 mm 가 더욱 바람직하다.
- [0038] 이렇게 하여, 평균 입경이 0.25 내지 0.4 mm 이면서 겉보기 밀도가 0.5 내지 0.7 g/ml 인 과립형 입자가 얻어진다. 또한, 이 입자는 안식각이 35 내지 43 ° 인 것이 바람직하다. 이러한 평균 입경 및 겉보기 밀도를 가지는 과립형의 산화 마그네슘 입자를 타정화하여 정제를 얻음으로써 본 발명의 목적으로 하는 제산 · 완하용 정제로 할 수 있다.
- [0039] 상기 과립형 입자는 활택제를 혼합하여 타정기에 공급된다. 사용되는 활택제로서는, 예컨대 스테아르산 및 그 염 (Na, Mg, Ca 염) 등이 있다. 바람직하게는, 스테아르산염, 특히 스테아르산칼슘 및 스테아르산마그네슘이지만, 가장 유효한 것은 스테아르산칼슘이다. 이들 활택제는 너무 많으면 붕괴 지연이 되고, 너무 적으면 로드, 밀에 달라붙는다. 따라서, 활택제의 첨가량은 0.2 내지 2 중량% 가 바람직하고, 더욱 바람직하게는 0.8 내지 1.2 중량% 이다.
- [0040] 본 발명의 방법에 의하면, 과립형 입자를 제정화할 때에 0.10 mm 이하의 미분의 함유 비율이 20 중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하인 것이 요구된다. 제정 조작에 의해 미분을 제거하지 않고 제정하는 것도 가능하다. 타정압은 1 정당 펀치압으로서 5 내지 12 kN 이 바람직하고, 6 내지 10 kN 이 더욱 바람직하다. 로드의 형상은 R 면 외에, 모서리각 R, 모서리가 각진 평면, 모서리가 둥근 평면 등의 어느 하나일 수도 있다.
- [0041] 본 발명의 방법에 의해 제정한 정제는, 타정 장애, 거무스름함, 타정 얼룩이 생기지 않고, 고함유 비율로 산화 마그네슘 입자를 배합시킬 수 있으며, 또한 물과 함께 복용하면 입 안에서 빠르게 붕괴되기 때문에 먹기 쉬운 정제가 된다.

- [0042] 또한, 본 발명의 정제는 안정성이 우수하고, 후술하는 가속 시험의 결과, 6 개월 후라도 붕괴성은 변함없이 10 초 이하를 유지하고 있었다.
- [0043] 본 발명의 정제의 크기 및 형상은 통상의 경구용 정제와 특별히 다른 것이 아니다. 직경은 5 내지 12 mm, 바람직하게는 6 내지 10 mm, 특히 바람직하게는 6 내지 9 mm 가 적당하다. 또한, 두께는 2 내지 6 mm, 바람직하게는 2 내지 5 mm, 특히 바람직하게는 2.5 내지 4.5 mm 가 적당하다. 또한, 1 정당 중량은 100 내지 1,000 mg, 바람직하게는 150 내지 800 mg, 가장 바람직하게는 200 내지 600 mg 이 바람직하다.
- [0044] 본 발명의 정제는 제산 혹은 완하용이기 때문에 경구 투여된다. 그 투여량은 목적 혹은 증상에 따라 좌우된다. 표준적으로는 성인 1 인당 1 일 2 g 이 투여된다. 이 2 g 은, 통상 평균적으로는 6 내지 8 정에 상당하고, 1 일에 1 회 내지 3 회에 걸쳐 투여할 수 있다.
- [0045] 여기서, 「거무스름함」이란 산화 마그네슘 입자의 마모성에 기인하는 기계 접입부와의 마모에 의해 생기는 정제의 검은색을 말하고, 검은빛을 띄거나 또는 검은색의 점, 선 또는 면이 관찰된 것을 말한다.
- [0046] 여기서, 「타정 장애」란 산화 마그네슘 입자의 부착성에 의해 로드에 분말이 부착되는 스티킹 및 산화 마그네슘 입자의 마모성에 의한 밀과 로드의 열화 혹은 산화 마그네슘 입자의 결합력이 약하기 때문에 생기는 캡핑이 관찰된 것을 말한다.
- [0047] 여기서, 「타정 얼룩」이란 정제의 표면에 반점형으로 입자가 남는 것을 말하고, 입자가 단단하기 때문에 압축되기 어려운 것에 기인하는 현상이다.

실시예

- [0048] 이하, 실시예 및 비교예를 들어, 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. % 는 모두 중량% 를 의미한다.
- [0049] 정제 경도, 붕괴 시험, 마손도, 과립의 입도 분포, 과립의 평균 입자경, 안식각, 겉보기 밀도, 마모성, 정제의 안정성, 입 안에서 붕괴성, 용출 시험, 완하 작용의 동물 시험은, 이하에 기재하는 측정법에 의해 측정된 값을 의미한다.
- [0050] (a) 정제 경도
- [0051] Schleuniger 정제 경도계 6D 형을 사용하여 정제 경도를 측정한다. 정제 10 개의 평균값 및 표준 편차를 구한다.
- [0052] (b) 붕괴 시험
- [0053] 일본 약전 제 14 국 일반 시험법의 붕괴 시험에 준하여 시험액은 물을 사용하였다.
- [0054] (c) 마손도
- [0055] 제 13 개정 일본 약전 제 2 후보-참고 정보에 의한다.
- [0056] (d) 평균 2 차 입자경 (산화 마그네슘 입자 및 수산화 마그네슘 입자)
- [0057] 건조시킨 100 ml 비이커에 시료 0.7 g 을 넣고, 분산매의 0.2 % 헥사메타인산소다수용액 70 ml 를 첨가하여, 초음파 호모디나이저 (니혼 세이키, US-300) 로 전처리하고, 레이저 회절 산란식 입도 분포 측정 장치 (니키소 (주), 마이크로트랙) 에 의해 입도 분포를 측정하였다. 작은 입자로부터의 적산으로 50 % 인 점의 입경값을 평균 2 차 입자경으로 하였다.
- [0058] (e) 과립의 입도 분포
- [0059] 장치 : 엔더코트제 옥타곤
- [0060] 사용 체 : 710, 500, 355, 180, 150, 106 μ m
- [0061] 시험 조건 : 진동 강도 5, 체질 시간 5 분, 접속 10 초, 정지 2 초
- [0062] 시료 약 30 mL 를 체 및 받침 용기를 겹친 용기 상단의 체에 넣고, 윗 뚜껑을 덮은 후, 장치에 셋트한다. 상기 조건으로 시험한 후, 각각의 체 및 받침 용기의 잔류물의 중량을 측정한다 (0.01 g 단위까지).
- [0063] (f) 과립의 평균 입자경

- [0064] 상기 입도 분포가 큰 입자로부터 적산하여 50 중량% 적산치의 입자의 입경을 평균 입자경으로 하였다.
- [0065] (g) 안식각
- [0066] 장치 : 찌찌이 이화학 기계 주식회사 제조, 전자 진동식 안식각 측정기 AOR-57 형
- [0067] 사용 기구 : 측정용 원판 직경 8 cm
- [0068] 시료조의 망 2 mm
- [0069] 측정용 원판을 수평이 되도록 셋트한다 (높이는 약 7 cm).
- [0070] 전원 스위치를 넣는다. 시료가 원판의 중심에 낙하하도록 조정하고, 진동 조절 다이얼을 조정하여 시료를 빠르게 낙하시켜 산을 형성한다. 그때 처음에는 다량으로 흘려보낸다. 시료가 원판위에서 넘치기 시작하면, 산의 경사중 아래쪽 2/3 의 부분에 스케일의 가이드 라인을 맞춘다. 지침의 눈금을 읽어 측정값으로 한다.
- [0071] (h) 겉보기 밀도
- [0072] 시료를 JIS K5101 겉보기 비용 정치법에서 사용하는 용량 30 ml 의 받침 용기에 로토를 사용하여 수북하게 될 때까지 조용히 넣는다.
- [0073] 직선의 주격으로 수북한 부분을 깎아낸다.
- [0074] 받침 용기의 내용물의 질량을 0.01 g 의 단위까지 측정한다.
- [0075] 겉보기 밀도 (g/mL) = F/30
- [0076] F : 받침 용기내의 시료의 질량 (g)
- [0077] 30 : 받침 용기의 용량 (mL)
- [0078] (i) 마모성
- [0079] 육안으로 정제의 거무스름함 및 타점 얼룩을 관찰하였다.
- [0080] (j) 정제의 안정성
- [0081] 정제를 폴리염화비닐의 4 층 구조의 시트 (위로부터 폴리염화비닐, 폴리염화비닐리덴, 폴리프로필렌 및 폴리염화비닐의 4 층) 에 충전한 후, 알루미늄박으로 필로우 포장하고, 가속 시험 (40 ℃, 상대 습도 75 %) 를 6 개월 간 실시하여, 붕괴성에 대한 안정성에 미치는 영향을 조사하였다. 그 결과를 표 2 에 나타내었다.
- [0082] (k) 입 안에서의 붕괴성
- [0083] 정제를 12 명의 건강인을 대상으로, 입 안에서의 붕괴 시험을 실시하였다. 한 입의 물을 입에 넣고, 정제를 1 정 입에 넣어, 정제감이 없어지는 시간을 측정하였다. 그 결과를 표 3 에 나타내었다.
- [0084] (l) 용출 시험
- [0085] 일본 약전 제 14 국 기재의 용출 시험법 제 2 방의 패들법 (시험액 : 일본 약전 붕괴 시험법의 제 1 액, 액 온도 : 37 ℃, 회전수 : 50 rpm, 측정 시간 : 60 분) 으로, 상기 실시예 1 및 3 의 본 발명의 산화 마그네슘정의 용출 시험을 실시하였다. 그 결과를 표 4 에 나타내었다.
- [0086] (m) 완하 작용의 동물 시험
- [0087] 마우스를 사용한 완하 작용 시험을 실시하였다.
- [0088] (시험 물질의 조제)
- [0089] 실시예 1 및 실시예 3 의 정제를 분쇄하고, 이를 0.5 % CMC 에 현탁시켜 시험 물질을 조제하였다.
- [0090] (사용 동물)
- [0091] 생후 4 주된 ICR 계 수컷 마우스 (SPF) 를 입하시에 건강 상태를 육안으로 확인하고, 입하후 1 주간의 순화 기간을 두고, 그 사이에 일반 상황의 관찰을 실시하여, 순조롭게 발육한 것을 생후 5 주에 사용하였다.
- [0092] (군 구성표)

- [0093] 표 5 에 동물 시험에서의 군 구성 등을 나타내었다.
- [0094] (시험 방법)
- [0095] 시험 전일의 12:00 - 17:00 사이에 절식하고, 그 후 고형 사료를 주었다. 시험 당일은 큰 통에 흡수지를 깔 개별 금망 케이지에 마우스를 한 마리씩 넣고, 투여전에 30 분간 관찰하였다. 피험 물질을 디스포저블 주사통 및 경구 존데를 사용하여 강제 경구 투여하고, 투여후 1 시간마다 12 시간 관찰하며, 마지막에 24 시간의 배설변의 상태 (연한 변 내지 설사 발현 시간 및 연한 변 내지 설사를 나타낸 개체 수) 를 측정하였다. 한편, 사료 및 물은 실험 기간중에도 계속하여 주었다.
- [0096] 결과를 표 6 에 나타내었다.
- [0097] 실시예 1
- [0098] 처방예 1
- [0099] 산화 마그네슘 입자 330 mg (88 %)
- [0100] 결정 셀룰로오스 23 mg (6.1 %)
- [0101] 옥수수 전분 7 mg (1.9 %)
- [0102] 크로스카르멜로오스나트륨 11 mg (2.9 %)
- [0103] 스테아르산칼슘 4 mg (1.1 %)
- [0104] 1 정 375 mg
- [0105] (제조 방법)
- [0106] 평균 2 차 입자경이 6.50 μm 인 산화 마그네슘 입자 39.6 kg, 결정 셀룰로오스 2.76 kg, 옥수수 전분 0.84 kg, 크로스카르멜로오스나트륨 1.32 kg 을 컨테이너형 혼합기로 혼합한 후, 물 성형형 건식 조립기로 물 압력 5 MPa 에서 조립한 성형물을 오실레이터식 분쇄기로 과립을 제조하였다. 본 과립 40.81 kg 과 스테아르산칼슘 0.44 kg 을 컨테이너형 혼합기로 혼합하여 타정용 과립으로 만들고, 직경 9 mm, 13 R 로드를 36 개 장착한 로터리형 타정기로 타정압 9 kN 으로 제정하고, 1 정당 중량 375 mg, 두께 4.8 mm 인 산화 마그네슘 정제를 얻었다. 정제 정도, 붕괴 시간, 마손도를 표 1 에 나타낸다.
- [0107] 과립의 입도 분포는 0.81 mm 의 스크린 사용시, 0.71 내지 0.81 mm 가 1.4 %, 0.50 내지 0.71 mm 가 27.3 %, 0.355 내지 0.50 mm 가 20.6 %, 0.18 내지 0.355 mm 가 32.3 %, 0.15 내지 0.18 mm 가 7.8 %, 0.106 내지 0.15 mm 가 7.1 %, 0.106 mm 이하가 3.4 %, 평균 입자경 0.349 mm, 안식각 38 ° , 겔보기 밀도 0.60 g/mL 이었다.
- [0108] 실시예 2
- [0109] 처방예 2
- [0110] 산화 마그네슘 입자 330 mg (91.7 %)
- [0111] 결정 셀룰로오스 11 mg (3.1 %)
- [0112] 옥수수 전분 7 mg (1.9 %)
- [0113] 크로스카르멜로오스나트륨 8 mg (2.2 %)
- [0114] 스테아르산칼슘 4 mg (1.1 %)
- [0115] 1 정 360 mg
- [0116] (제조 방법)
- [0117] 평균 2 차 입자경이 6.5 μm 인 산화 마그네슘 39.6 kg, 결정 셀룰로오스 1.32 kg, 옥수수 전분 0.84 kg, 크로스카르멜로오스나트륨 0.96 kg 을 컨테이너형 혼합기로 혼합한 후, 물 성형형 건식 조립기로 물 압력 6 MPa 로 조립한 성형물을 오실레이터식 분쇄기로 과립을 제조하였다. 본 과립 39.16 kg 과 스테아르산칼슘 0.44 kg 을 컨테이너형 혼합기로 혼합하여 타정용 과립으로 만들고, 직경 9 mm, 13 R 로드를 36 개 장착한 로터리형 타정기로 타정압 8.5 kN 으로 제정하고, 1 정당 중량 360 mg, 두께 4.4 mm 인 산화 마그네슘 정제를 얻었다. 정제 정도,

붕괴 시간, 마손도를 표 1 에 나타낸다.

[0118] 과립의 입도 분포는 0.81 mm 의 스크린 사용시, 0.71 내지 0.81 mm 가 0.1 %, 0.50 내지 0.71 mm 가 12.6 %, 0.355 내지 0.50 mm 가 22.3 %, 0.18 내지 0.355 mm 가 33.6 %, 0.15 내지 0.18 mm 가 7.6 %, 0.106 내지 0.15 mm 가 11.8 %, 0.106 mm 이하가 12.0 %, 평균 입자경 0.262 mm, 안식각 40 ° , 겉보기 밀도 0.65 g/mL 이었다.

[0119] 실시예 3

[0120] 처방예 3

[0121] 산화 마그네슘 입자 255 mg (89.5 %)

[0122] 결정 셀룰로오스 15 mg (5.3 %)

[0123] 옥수수 전분 5 mg (1.8 %)

[0124] 크로스카르멜로오스나트륨 7 mg (2.5 %)

[0125] 스테아르산칼슘 3 mg (1.1 %)

[0126] 1 정 285 mg

[0127] (제조 방법)

[0128] 평균 2 차 입자경이 6.5 μ m 인 산화 마그네슘 입자 38.25 kg, 결정 셀룰로오스 2.25 kg, 옥수수 전분 0.75 kg, 크로스카르멜로오스나트륨 1.05 kg 을 컨테이너형 혼합기로 혼합한 후, 직경 8 mm, 12 R 로드를 36 개 장착한 로터리형 타정기로 타정압 7.5 kN 에서 제정하고, 1 정당 중량 285 mg, 두께 4.5 mm 인 본 발명의 산화 마그네슘 정제를 얻었다. 정제 경도, 붕괴 시간, 마손도를 표 1 에 나타낸다.

[0129] 실시예 4

[0130] 평균 2 차 입자경이 3.6 μ m 인 산화 마그네슘 입자를 사용한 것 이외는 실시예 1 과 동일한 처방으로, 동일한 공정 및 장치를 사용하여 산화 마그네슘 정제를 얻었다. 정제 경도, 붕괴 시간, 마손도를 표 1 에 나타낸다.

[0131] 과립의 입도 분포는 0.81 mm 의 스크린 사용시, 0.71 내지 0.81 mm 가 0.8 %, 0.50 내지 0.71 mm 가 33.9 %, 0.355 내지 0.50 mm 가 18.7 %, 0.18 내지 0.355 mm 가 18.2 %, 0.15 내지 0.18 mm 가 3.0 %, 0.106 내지 0.15 mm 가 5.5 %, 0.106 mm 이하가 19.8 %, 평균 입자경 0.378 mm, 안식각 41 ° , 겉보기 밀도 0.67 g/mL 이었다.

[0132] 비교예 1 (입자형의 산화 마그네슘 입자를 사용한 직접 타정법)

[0133] 처방예 4

[0134] 산화 마그네슘 입자 330 mg (89.9 %)

[0135] 결정 셀룰로오스 18 mg (4.9 %)

[0136] 크로스카르멜로오스나트륨 15 mg (4.1 %)

[0137] 스테아르산칼슘 4 mg (1.1 %)

[0138] 1 정 367 mg

[0139] (제조 방법)

[0140] 평균 2 차 입자경이 6.5 μ m 인 산화 마그네슘 입자 33.0 kg, 결정 셀룰로오스 1.8 kg, 크로스카르멜로오스나트륨 1.5 kg 을 컨테이너형 혼합기로 혼합한 후, 스테아르산칼슘 0.4 kg 을 다시 첨가하고, 동일 기계로 혼합하여 타정용 과립으로 하였다. 이것을 직경 9 mm, 13 R 로드를 36 개 장착한 로터리형 타정기로, 타정압 9 kN 에서 제정하고, 1 정당 중량 367 mg, 두께 4.1 mm 인 산화 마그네슘 정제를 얻었다.

표 1

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 1
1 정제 중량 (mg)	375	360	285	375	367
정제 경도 (N)	>70	>110	>70	>60	>40
붕괴 시간 (초)	7	<7	6	8	20

마손도 (%)		<0.3	<0.3	<0.1	<0.5	0.8
마모성	거무스름함	없음	없음	없음	없음	있음
	타점 얼룩	없음	없음	없음	없음	있음

표 2

[0142]

제제의 안정성				
		실시예 1	실시예 3	비교예 1
붕괴 시간 (초)	가속 시험 전	7	6	20
	2 개월째	7	7	455
	4 개월째	9	8	1024
	6 개월째	8	8	>1800

표 3

[0143]

입 안에서의 붕괴성		
	사람수	
	실시예 1	실시예 3
6 초	0	3
7 초	1	4
8 초	6	5
9 초	5	0

[0144]

비교예 1 의, 산화 마그네슘 입자를 사용한 직접 타점법에 의한 정제는, 가속 시험의 결과, 경시적 붕괴성에 영향이 발견되고, 현저하게 붕괴 시간이 지연되었다.

[0145]

실시예 1 및 3 은, 입 안에서의 붕괴 시험의 결과는 붕괴 시험법의 결과와 거의 동일하고, 물과 함께 복용하면 10 초 이내에서 정제감이 없어지기 때문에, 먹기 쉬운 정제이다. 본 발명의 정제는 삼키기 곤란한 환자라도 복용하기 쉬운 우수한 정제이다.

표 4

[0146]

용출 시험		
시간 (분)	용출율 (%)	
	실시예 1	실시예 3
5	34.8	33.0
10	57.1	80.1
15	85.5	92.0
30	101.1	103.9
45	111.0	104.0
60	108.6	103.5

[0147]

실시예 1 및 3 의 정제는 모두 15 분에서 85 % 이상의 용출을 나타내었다.

표 5

[0148]

군	투여 용량 (mg/mL)	투여액량 (mL/kg)	마릿수
대조 (0.5 % CMC)	-	10	10
실시예 1	250	10	10
실시예 2	250	10	10

표 6

완하 작용의 동물 시험													
	연한 변 내지 설사 발현 개체수												
	시간												
군	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24
대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
실시예 1	4	6	9	9	10	8	5	3	1	0	0	0	0
실시예 3	4	6	9	10	10	8	4	2	1	0	0	0	0

피험 물질은 실시예 1 및 실시예 3 모두 투여후 9 시간까지 연한 변 배설이 전체 예에서 발견되고, 연한 변 배설 발현 효과의 피크는 3~5 시간이었다. 한편, 대조군에서는 실험 관찰중, 전체 예에서 연한 변의 발현은 발견되지 않고, 실시예 1 및 실시예 3 의 본 발명의 정제는 완하 효과를 나타내었다.