



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월10일
(11) 등록번호 10-1856439
(24) 등록일자 2018년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08B 31/00 (2006.01) A61K 47/36 (2017.01)
C08B 30/12 (2006.01) C08K 3/16 (2006.01)
C08K 3/22 (2006.01) C08K 5/09 (2006.01)
C08K 5/098 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C08B 31/006 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0161419
(22) 출원일자 2016년11월30일
심사청구일자 2016년11월30일
(56) 선행기술조사문헌
JP2012512139 A*
KR1020160114400 A*
KR1020080002788 A
KR1020100020128 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아주대학교산학협력단
경기도 수원시 영통구 월드컵로 206 (원천동)
(72) 발명자
이범진
서울특별시 송파구 송파2동 가락로 192번지
구대환
경기도 수원시 영통구 월드컵로193번길 27, 502 (원천동)
(74) 대리인
특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 9 항

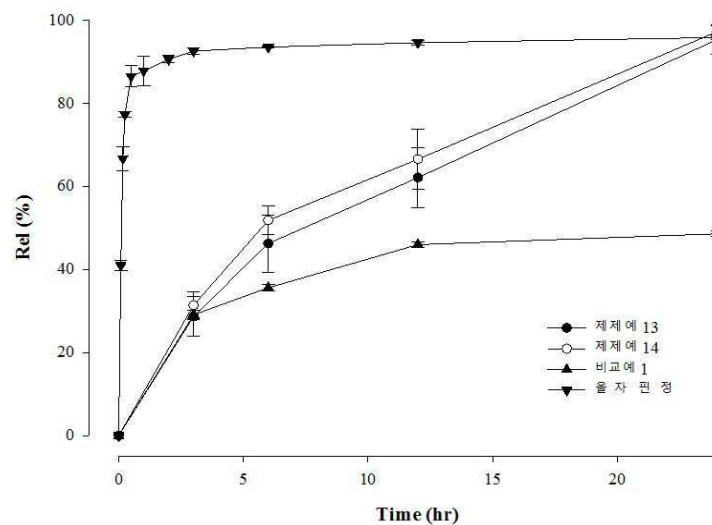
심사관 : 이에리

(54) 발명의 명칭 가교 열변성 찹쌀 전분을 함유하는 항정신성 의약품 변질 변조 방지 제어 방출 제형의 조성 및 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 가교 열변성 찹쌀 전분 제조 방법 및 이를 이용한 약물 방출 제어용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 가교 열변성 찹쌀 전분 및 경제 경화제가 포함된 약물 방출 제어용 조성물 및 상기 조성물로 제조된 제제는 용매에 접촉하더라도 약물의 방출 특성 변화가 나타나지 않고 시간 경과에 따라 약물 방출이 서서히 증가되었으며, 분쇄 내성을 가지는 것으로 확인됨에 따라, 본 발명의 약물 방출 제어용 조성물은 약물 방출을 제어할 수 있는 효과적인 서방기제 및 의약품의 변질 변조 방지용 조성물로 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

C08B 30/12 (2013.01)

C08K 3/16 (2013.01)

C08K 3/22 (2013.01)

C08K 5/09 (2013.01)

C08K 5/098 (2013.01)

C08K 2003/162 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

참쌀 전분을 용매에 분산시킨 슬러리를 가열하고 체과한 후, 가교제로 가교하여 얻어진 가교 열변성 참쌀 전분, 약물 및 정제 경화제를 유효성분으로 함유하는 의약품의 변질 변조방지용 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 열 변성 참쌀 전분은 100 내지 150℃에서 24시간 동안 가열된 것을 특징으로 하는 의약품의 변질 변조방지용 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 가교제는 올레산 나트륨(Sodium Olate), 구연산(Citric acid) 및 염화칼슘(CaCl_2)으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 의약품의 변질 변조방지용 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 가교제는 열변성 참쌀 전분 총 100 중량부에 대하여 20 내지 30 중량부로 첨가되는 것을 특징으로 하는 의약품의 변질 변조방지용 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 가교 열변성 참쌀 전분 제조방법은 가교보조제로 NaOH를 열변성 참쌀 전분 총 100 중량부에 대하여 2 내지 3 중량부로 추가로 더 포함하는 것을 특징으로 하는 의약품의 변질 변조방지용 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 가교 열변성 참쌀 전분은 100 내지 150℃에서 24시간 동안 가열시켜 변성된 참쌀 전분의 아밀로펙틴 수산화기에 가교제의 양이온을 첨가하여 가교결합반응시킨 것을 특징으로 하는 의약품의 변질 변조 방지용 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 약물은 항우울증제, 항정신성 의약품 및 마약류로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 의약품의 변질 변조 방지용 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 정제 경화제는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 메타카올린으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 의약품의 변질 변조 방지용 조성물.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 의약품의 변질 변조 방지용 조성물은 가교 열변성 참쌀 전분 1 중량비에 대하여 정제 경화제 1 내지 3 중량비로 첨가하는 것을 특징으로 하는 의약품의 변질 변조 방지용 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 가교 열변성 찹쌀 전분 제조 방법 및 이를 이용한 의약품 변질 변조 방지용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 방출 제어 형태의 의약품은 같은 약물을 함유하는 속방형 정제보다 대체적으로 더 많은 양의 약물이 함유되어 있어 용매 또는 물리적 분쇄를 통하여 함유되어 있는 약물을 추출하여 불법적인 용도로 사용할 수 있으며 특히 항정신성 의약품은 환자들의 행동 양상에 따라 더더욱 오남용이 쉬울 뿐만 아니라 이로 인해 인체에 심각한 위험이 있을 가능성이 높다.

[0003] 또한, 손상되지 않은 온전한 정제의 경우, 분쇄되거나 알콜류 용매에 노출될 시 약물의 의도된 방출량보다 더 빠른 방출양상을 나타낼 수 있으므로, 용매에 접촉하더라도 약물의 방출 특성 변화가 나타나지 않고, 분쇄 내성을 가지는 제약 제형에 대한 연구가 필요하다.

[0004] 전분은 오래전부터 의약품 및 식품에 사용되어온 활용성 높은 소재로, 의약품의 경우 부형제로서의 역할을 하였으나, 대부분의 변형되지 않는 천연 전분의 경우 열 또는 pH에 의해 불안정한 경향이 있고, 소화 및 노화과정이 불안정하여 의약품으로서의 적용에 제한을 받고 있다.

[0005] 이러한 물성의 개선하기 위해 물리화학적으로 변형시킨 변성전분이 사용되고 있는데, 찹쌀로부터 유래된 전분을 변형시킬 경우, 새로운 성질을 갖게 될 뿐만 아니라 화학적 불안정성을 개선할 수 있으므로, 보다 넓은 범위에 서 유용하게 이용될 수 있다.

[0006] 찹쌀 전분은 알콜과 유기 용매에 거의 녹지 않는 특성을 가지고 있으나, 열에 의해 구조가 파괴된 열변성 찹쌀 전분(Thermally modified dice starch)은 물과 접촉했을 때 파괴된 구조 사이사이에 물 분자가 침투하여 전분의 폴리머 체인의 하이드록실 그룹과 수소결합을 형성함으로써 팽윤성 및 물에 대한 용해도가 증가한다.

[0007] 또한, 전분의 아밀로펙틴 구조에 있는 OH 그룹이 NaOH 용액에 첨가되면서 O-Na구조가 형성되고 여기에 2가 양이온을 첨가를 통한 가교결합반응으로 생성된 가교 열변성 전분(Crosslinked thermally modified rice starch)은 견고한 고분자 망상구조를 형성하여 내전단성, 내열성, 내산성 등을 가지게 된 변형 찹쌀 전분을 부형제로 사용할 경우, 방출 제어 형태의 서방기제로서 사용 가능하며, 유기용매에 비친화적인 특성을 이용한 추출방지 및 내성을 갖는 소재로 활용할 수 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제2011-0127857호(2011.11.28 공개)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 의약품의 변질 변조 방지를 위해 약물의 용해도가 급격히 높아 추출에 용이한 용매와 접촉시 약물의 오남용에 응용되는 추출을 방지할 수 있고, 물리적 변성에 의해서 약물의 오남용을 유도하였을 때 분쇄 내성을 갖는 약물 방출 제어용 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 찹쌀 전분을 용매에 분산시킨 슬러리를 가열하고 체과하여 미분된 열 변성 찹쌀 전분을 얻는 단계; 및 상기 열 변성 찹쌀 전분에 가교제를 첨가하여 가교결합시키는 단계로 이루어지는 가교 열변성 찹쌀 전분 제조방법을 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명은 찹쌀 전분을 용매에 분산시킨 슬러리를 가열하고 체과하여 얻어진 가교 열변성 찹쌀 전분, 약

물 및 정제 경화제를 유효성분으로 함유하는 의약품 변질 변조 방지용 조성물을 제공할 수 있다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따르면, 가교 열변성 찹쌀 전분 및 정제 경화제가 포함된 약물 방출 제어용 조성물로 제조된 제제는 용매에 접촉하더라도 약물의 방출 특성 변화가 나타나지 않고 시간 경과에 따라 약물 방출이 서서히 증가되었으며, 분쇄 내성을 가지는 것으로 확인됨에 따라, 상기 조성물은 약물 방출을 효과적으로 제어하는 의약품의 변질 변조 방지용 조성물로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 37℃, 50℃ 및 70℃ 물, 20% 에탄올 수용액, 40% 에탄올 수용액, 0.1M 수산화나트륨 수용액, 0.1M 염산 수용액 및 디클로로메탄에서 올란자핀 용해도를 확인한 결과이다.

도 2는 물, 12% 에탄올, 40% 에탄올 및 0.1M 염산 수용액 용매에서 다양한 조성의 가교 열변성 찹쌀 전분 및 정제 경화제로 제조된 정제의 올란자핀 추출 내성을 확인한 결과이다.

도 3은 한국 약전 용출 시험법 제2법(패들법)으로 제제에 13, 제제에 14, 비교예 1 및 시판중인 올자핀정의 용출율을 확인한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 찹쌀 전분을 용매에 분산시킨 슬러리를 가열하고 체과하여 미분된 열 변성 찹쌀 전분을 얻는 단계; 및 상기 열 변성 찹쌀 전분에 가교제를 첨가하여 가교결합시키는 단계로 이루어지는 가교 열변성 찹쌀 전분 제조방법을 제공할 수 있다.

[0015] 상기 열 변성 찹쌀 전분은 100 내지 150℃에서 24시간 동안 가열된 것일 수 있다.

[0016] 상기 가교제는 올레산 나트륨(Sodium Olate), 구연산(Citric acid) 및 염화칼슘(CaCl_2)으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 상기 가교제들은 각각 다른 원리에 따라 전분과 상호작용을 유도할 수 있다. 올레산 나트륨의 경우 소수성 사슬 구조의 올레산 부분이 전분의 나선 구조들 사이에 위치함으로써 전분이 갖는 견고함을 강화시키는 작용을 유도하는 역할을 하며, 구연산의 경우 구연산이 갖는 수화기 구조가 전분이 갖는 많은 수산화기 구조 간에 상호작용으로 인해 전분의 안전성을 개선시키며, 염화칼슘의 경우 물에 용해되어 이온화되었을 때, 양이온으로서 찹쌀 전분의 아밀로펙틴의 수산기와 결합을 통해 찹쌀 전분 사슬 사이에서 가교결합을 형성할 수 있다.

[0017] 본 발명의 일실시예에 따르면, 50ml 튜브에 물, 20% 에탄올 수용액, 40% 에탄올 수용액, 0.1M 수산화나트륨 수용액, 0.1M 염산 수용액 및 디클로로메탄 용매를 각각 30 ml씩 넣고 37℃로 가온한 후 표 2와 같이 제조된 제제들과 대조군으로 시중에 판매되고 있는 올자핀정(동화제약)을 무작위로 각각 5정씩 선택하여 상기 용매에 첨가하고, 50 rpm으로 2시간 동안 교반시킨 후 각 용매에서 추출된 약물의 농도를 측정하여 추출율(%)을 확인한 결과, 표 3과 같이 물, 40% 에탄올 수용액, 0.1M 염산수용액 및 디클로로메탄 용매에서 제제에 10이 가장 낮은 추출율을 나타내었으며, 상기 결과로부터 제제에 10에서 사용된 CaCl_2 가 가장 적합한 가교제인 것으로 확인되었다.

[0018] 상기 가교제는 열변성 찹쌀 전분 총 100 중량부에 대하여 20 내지 30 중량부로 첨가될 수 있다.

[0019] 보다 상세하게는 가교제가 상기 함량 범위 이하로 첨가될 경우, 과도하게 약물이 추출되는 문제점이 발생할 수 있으며, 상기 함량 범위 이상으로 첨가될 경우, 약물 방출률은 감소하지만 약물이 정제에서 24시간 내에 모두 방출되지 않는 문제점이 야기될 수 있다.

[0020] 상기 가교 열변성 찹쌀 전분 제조 방법은 가교보조제로 NaOH를 열변성 찹쌀 전분 총 100 중량부에 대하여 2 내지 3 중량부로 추가로 더 포함할 수 있다.

[0021] 본 발명은 상기 가교 열변성 찹쌀 전분 제조 방법에 의해 제조된 가교 열변성 찹쌀 전분을 제공할 수 있다.

[0022] 본 발명은 찹쌀 전분을 용매에 분산시킨 슬러리를 가열하고 체과하여 얻어진 가교 열변성 찹쌀 전분, 약물 및 정제 경화제를 유효성분으로 함유하는 의약품 변질 변조 방지용 조성물을 제공할 수 있다.

[0023] 상기 가교 열변성 찹쌀 전분은 100 내지 150℃에서 24시간 동안 가열시켜 변성된 찹쌀 전분의 아밀로펙틴 수산화기에 양이온을 첨가하여 가교결합반응시킨 것 일 수 있다.

- [0024] 상기 약물은 항우울증제, 항정신성 의약품 및 마약류로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [0025] 보다 상세하게 상기 ‘항정신성 의약품’은 환각, 환상 그 외 인간의 중추신경계의 감각상실, 마비 또는 경직등을 일으키는 물질로, 이를 오용 또는 남용할 경우 인체에 현저한 위해가 있다고 인정되는 의약품으로 글리콜에스테르산(Glycolates), 3Quinuclidinyl Benzilate(BZ), 펜시클리딘(Phencyclidine), LSD 등이 있고, 이 중 LSD는 정신 이상 증상을 가장 잘 일으키는 물질 중 하나로 알려져 있다.
- [0026] 상기 마약류는 약물사용에 대한 욕구가 강제적일 정도로 강하고, 사용약물의 양이 증가하는 경향이 있으며, 금단현상이 나타나고, 개인에 한정되지 않고 사회에 해를 끼치는 약물로 정의되어 있으며, 그 종류로 천연물질에서 추출한 모르핀·헤로인·아편·코카인이 있고, 합성마약으로는 메사돈과 염산페치딘이 있다.
- [0027] 상기 정제 경화제는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 메타카올린으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 보다 바람직하게는 5,000,000 분자량인 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0028] 상기 의약품 변질 변조 방지용 조성물은 가교 열변성 찹쌀 전분 1 중량비에 대하여 정제 경화제 1 내지 3 중량비로 첨가될 수 있다.
- [0029] 상기 제약 제형은 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 향산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0030] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다.
- [0031] 본 발명의 다른 일실시예에 따르면, 표 4의 제제에 13 및 제제에 14의 제형, 비교예 1 및 대조군인 울자핀정(동화제약)을 한국 약전 용출 시험법 제 2법(패들법)에 따라 24시간 동안 용출 시험을 수행한 결과, 도 3과 같이 울자핀정은 용매에 접촉하자마자 약물용출이 시작되어 급속히 증가된 반면, 가교 열변성 찹쌀 전분 및 정제 경화제가 포함된 조성물로 제조된 제제에 13 및 제제에 14는 울란자핀 방출이 시간 경과에 따라 서서히 증가되는 것이 확인되었으며, 가교 열변성 찹쌀 전분 및 정제 경화제가 포함되지 않은 비교예 1의 경우, 약물 용출율이 매우 낮은 것을 확인할 수 있었다.
- [0032] 상기 결과로부터 본 발명의 약물 방출 제어용 조성물은 약물 방출을 제어할 수 있는 서방기제로 확인됨에 따라, 효과적인 의약품의 변질 변조 방지용 조성물로 사용될 수 있다.
- [0034] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.
- [0036] <실시예 1> 열변성 찹쌀 전분 제조
- [0037] 시중에 유통되는 찹쌀을 분쇄기에서 10 내지 30분간 분쇄한 후 60호체로 체과하여 미분된 찹쌀 전분을 얻었다. 그 후 정제수 100ml당 찹쌀 전분 80g을 고르게 분산시키고 교반기를 이용하여 30분간 교반시켜 찹쌀 전분 슬러리를 제조하였다.
- [0038] 상기 찹쌀 전분 슬러리를 건조대에 도포한 후 건조오븐에 넣고 130℃의 온도에서 24시간 동안 가열하여 건조시킨 후 분쇄기로 분쇄하였다. 분쇄된 찹쌀 전분 가루를 다시 60호체에 체과하여 열변성 찹쌀 전분(Thermally modified rice starch, 이하 “TMR”)을 얻었다.
- [0040] <실시예 2> 가교 열변성 찹쌀 전분 및 이를 이용한 정제 제조
- [0041] 1. 가교 열변성 찹쌀 전분 제조
- [0042] 하기 표 1과 같은 구성성분으로 열변성 찹쌀 전분을 가교화하였다.
- [0043] 열변성 찹쌀 전분의 가교화 과정을 위해, 가교보조제로 수산화나트륨을 전체 중량 대비 2.25% 사용하였으며, 가

교제로 올레산 나트륨(Sodium Oleate), 구연산(Citric acid) 및 염화칼슘(CaCl_2)과 같이 2가 양이온을 아밀로펙틴 사이의 수산화기에 가교결합시킬 수 있는 물질들을 선정하여 전체 중량의 22.55%로 사용하였다.

[0044] 제제에 1은 열변성 찹쌀 전분만을 사용한 제형으로 가교결합과정을 거친 비교예와 비교를 위한 제제군이며, 제제에 2는 가교보조제가 미치는 영향을 확인하기 위한 제제군이다.

표 1

용도	성분명	제제예 1	제제예 2	제제예 3	제제예 4	제제예 5
		mg/T	mg/T	mg/T	mg/T	mg/T
열변성 찹쌀전분	열변성 찹쌀 전분	133	130	100	100	100
가교보조제	NaOH	-	3	3	3	3
가교제	올레산 나트륨	-	-	30	-	-
	구연산	-	-	-	30	-
	CaCl_2	-	-	-	-	30
Total		133	133	133	133	133

[0047] 2. 가교 열변성 찹쌀 전분의 추출내성 확인을 위한 정제 제형 제조

[0048] 추출 내성 및 제어 방출형 기재로서의 적합성을 확인하기 위해 올란자핀(Olanzapine)을 주성분으로 한 정제를 제조하였다.

[0049] 부형제로 무수유당(Flowlac® 100, MEGGLE)과 미결정셀룰로오스 pH101(Avicel® Ph 101 FMC Biopolymer)을 사용하였으며, 정제 결합제로 히드록시프로필셀룰로오스(클루셀 HF; Klucel HF, ASHLAND)를 사용하였으며, 활택제로 마그네슘 스테아레이트(Mg.stearate, Merck)를 사용하였다.

[0050] 상기 구성성분들을 이용하여 표 2와 같은 함량으로 각각 상이한 310mg의 정제를 제조하였다.

표 2

용도	성분명	제제예 6	제제예 7	제제예 8	제제예 9	제제예 10
		mg/T	mg/T	mg/T	mg/T	mg/T
약물	올란자핀	10	10	10	10	10
부형제	무수유당 #100	120	120	120	120	120
	미결정셀룰로오스 pH101	30	30	30	30	30
부형제	열변성 찹쌀 전분	133	130	100	100	100
가교보조제	NaOH	-	3	3	3	3
가교제	올레산 나트륨	-	-	30	-	-
	구연산	-	-	-	30	-
	CaCl_2	-	-	-	-	30
결합제	클루셀 HF	14	14	14	14	14
활택제	마그네슘 스테아레이트	3	3	3	3	3
Total weight		310	310	310	310	310

[0053] 3. 가교제 선정을 위한 추출 내성 확인

[0054] 가장 적합한 가교제를 선정하기 위해, 상기 표 2와 같이 다양한 가교제에 의해 가교된 열변성 찹쌀 전분으로 제조된 정제들의 추출 내성을 확인하였다.

[0056] 3-1. 용매 선정을 위한 올란자핀 용해도 확인

[0057] 먼저, 추출실험에 사용할 용매 선정을 위해, 물, 20% 에탄올 수용액, 40% 에탄올 수용액, 0.1M 수산화나트륨 수용액, 0.1M 염산 수용액 및 디클로로메탄과 같은 다양한 용매에서 올란자핀 용해도를 확인하였다.

[0058] 모든 추출실험은 37℃에서 수행되었으며, 물의 경우 50 및 70℃에서도 수행하여 가온에 의한 추출양상을 함께 확인하였다.

[0059] 그 결과, 도 1과 같이 0.1M 염산수용액의 용해도가 가장 높았으며, 에탄올 수용액의 경우, 20% 에탄올 수용액보다 40% 에탄올수용액의 용해도가 높았고, 물의 경우 온도에 따른 용해도의 차이가 거의 없었으며, 디클로로메탄의 경우 Very soluble한 특징을 나타내었다.

[0060] 상기 결과로부터 물, 40% 에탄올 수용액, 0.1M 염산수용액 및 디클로로메탄을 추출 내성 확인을 위한 용매로 선정하였다.

[0062] 3-2. 추출 내성 확인

[0063] 50ml 튜브에 앞선 실험에서 선정된 용매를 각각 30 ml씩 넣고 37℃로 가온한 후 상기 표 2와 같이 제조된 제제들과 대조군으로 시중에 판매되고 있는 울자핀정(동화제약)을 무작위로 각각 5정씩 선택하여 상기 용매에 첨가하고, 50 rpm으로 2시간 동안 교반시켰다. 그 후 각 용매에서 추출된 약물의 농도를 측정하여 추출율(%)을 확인하였다.

[0064] 추출 내성은 2시간 내에 정제에서 용매로 추출되는 약물의 추출률이 20% 이하로 추출되는 것을 의미한다.

[0065] 그 결과, 하기 표 3과 같이 물, 40% 에탄올 수용액, 0.1M 염산수용액 및 디클로로메탄 용매에서 제제에 10이 가장 낮은 추출율을 나타내었다.

[0066] 상기 결과로부터 제제에 10에서 사용된 CaCl_2 가 가장 적합한 가교제인 것으로 확인되었다.

표 3

추출용매	제제예 6	제제예 7	제제예 8	제제예 9	제제예 10	울자핀정
물	22.73%	20.48%	70.97%	21.54%	7.55%	30.29%
40% 에탄올	24.80%	39.77%	14.44%	11.43%	2.64%	50.44%
0.1M 염산수용액	85.41%	92.94%	87.18%	67.87%	47.53%	96.78%
디클로로메탄	68.77%	75.94%	75.20%	63.92%	41.72%	70.26%

[0069] <실시예 3> 가교 열변성 찹쌀 전분으로 제조된 정제의 물리화학적 특징 확인

[0070] 1. 정제 경화제 및 가교 열적 변성 찹쌀 전분을 포함하는 변질 변조 방지 제형 제조

[0071] 앞선 실험에서 확인된 CaCl_2 를 가교제로 사용하여 제조된 가교 열변성 찹쌀 전분을 주요 부형제로 사용하는 정제 제형을 하기 표 4와 같은 구성으로 제조하였다.

[0072] 비교예 1은 울란자핀 10 mg, 폴리에틸렌 옥사이드 Mw 5,000,000 160 mg, 클루셀 HF 30 mg, 마그네슘 스테아레이트(Magnesium stearate) 2 mg으로 구성되었으며, 가교 열변성 찹쌀 전분은 포함되지 않았다.

[0073] 반면, 결합제인 클루셀 HF 30 mg, 활택제인 마그네슘 스테아레이트(Magnesium stearate) 2 mg 및 정제 경화제 160mg이 포함된 구성에 가교 열변성 찹쌀 전분을 정제 경화제 중량 대비 20%, 30%, 40%, 60%, 80% 및 100%로 포함시켜 제제예 11, 12, 13, 14, 15 및 16을 제조하였다.

[0074] 한편, 기존의 약물 변질 변조 방지 제형에 사용되었던 폴리에틸렌 옥사이드만을 사용한 제형을 제조하여 상기 제제예와 함께 비교하였다.

표 4

용도	성분명	비교예 1	제제예 11	제제예 12	제제예 13	제제예 14	제제예 15	제제예 16
		mg/T	mg/T	mg/T	mg/T	mg/T	mg/T	mg/T
약물	울란자핀	10	10	10	10	10	10	10
정제 경화제	폴리에틸렌옥사이드 Mw 5,000,000	160	160	160	160	160	160	160
부형제	가교 열변성 찹쌀 전분	-	32	48	64	96	128	160
결합제	클루셀 HF	30	30	30	30	30	30	30
활택제	마그네슘 스테아레이트	2	2	2	2	2	2	2

Total	202	234	250	266	298	330	362
-------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

2. 가교 열적 변성 찹쌀 전분을 포함하는 변질 변조 방지 정제의 경도 확인

상기 표 4와 같이 제조한 정제들을 경화제가 녹는 온도인 75 내지 80℃ 오븐에서 1시간 동안 보관한 후 실온에서 15분간 냉각시키고 경도측정기를 이용하여 정제에 수직 방향으로 물리적인 힘을 가한 후 정제의 분쇄 상태를 확인하였다.

상기 정제에 가해지는 힘은 경도 측정기가 가할 수 있는 최대 압력인 350N으로 수행되었으며, 각 정제들을 무작위로 5 정제씩 선택하여 경도 측정실험을 수행하였다.

그 결과 표 5와 같이 제제에 11 내지 제제에 14의 경도가 우수한 것을 확인할 수 있었다.

표 5

물리특성	비교예 1	제제에 11	제제에 12	제제에 13	제제에 14	제제에 15	제제에 16
중량(mg)	200	232	248	264	296	328	360
직경(mm)	10	10	10	10	10	10	10
경도(N)	350+	350+	350+	350+	350+	350+ (균열)	350+ (균열)

3. 가교 열적 변성 찹쌀 전분을 포함하는 변질 변조 방지 정제의 추출 내성 확인

물, 12% 에탄올, 40% 에탄올 및 0.1M 염산 수용액을 용매로 사용하여 상기 표 4와 같이 제조된 정제의 추출 내성을 확인하였다.

상기 수용액 중 12% 에탄올은 시중에서 판매되고 있는 소주 또는 와인의 알콜 함량과 유사하며, 상기 40% 에탄올은 보드카의 알콜 함량과 유사한 수치의 용매로 알콜 음료에 대한 정제의 추출 내성을 함께 확인하였다.

추출 내성 확인을 위해, 50ml의 튜브에 상기 4 종류의 용매를 각각 30ml씩 넣고 37℃로 가온한 후, 상기 표 4와 같이 제조된 비교예 및 제제에의 정제를 넣고 50rpm으로 2시간 동안 교반한 후, 약물의 농도를 측정하여 추출율(%)을 확인하였다. 올란자핀 10mg이 30ml에 모두 녹은 것을 추출율 100%로 하였다.

그 결과, 도 2 및 표 6과 같이 기존의 의약품 변질 변조 방지 제형의 제형대로 제조한 비교예 1의 경우, 0.1M 염산 수용액에서의 추출률이 51.25%로 확인됨에 따라, 추출에 대한 내성이 없는 것으로 판단되었다. 반면, 가교 열변성 찹쌀 전분과 혼합사용한 제형의 경우, 찹쌀 전분의 함량이 증가함에 따라 추출률이 저하되는 것으로 나타났다으며, 특히 제제에 13 및 제제에 14가 최적의 분쇄내성 및 추출내성을 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

표 6

추출용매	비교예 1	제제에 11	제제에 12	제제에 13	제제에 14	제제에 15	제제에 16
물	10.21%	1.77%	2.07%	2.24%	0.9%	0.85%	0.88%
40% 에탄올	12.82%	4.16%	4.03%	3.57%	0.74%	0.71%	0.73%
12% 에탄올	7.72%	1.61%	1.7%	1.52%	0.53%	0.59%	0.6%
0.1M 염산	51.25%	34.11%	33.03%	29.6%	13.12%	11.95%	10.5%

4. 가교 열적 변성 찹쌀 전분을 포함하는 변질 변조 방지 정제의 용출능 확인

앞선 실험에서 확인된 제제에 13 및 제제에 14의 제형과 비교예 1 및 대조군인 올자핀정제에 대한 용출 실험을 24시간 동안 수행하였다.

용출 실험은 한국 약전 용출 시험법 제 2법(패들법)에 따라 수행되었으며, 용출액은 시험액 2액으로 pH가 6.8인 인산염 완충액·물 혼합액 900ml를 사용하였다. 패들 회전수는 50 RPM, 온도는 37℃로 설정하였다.

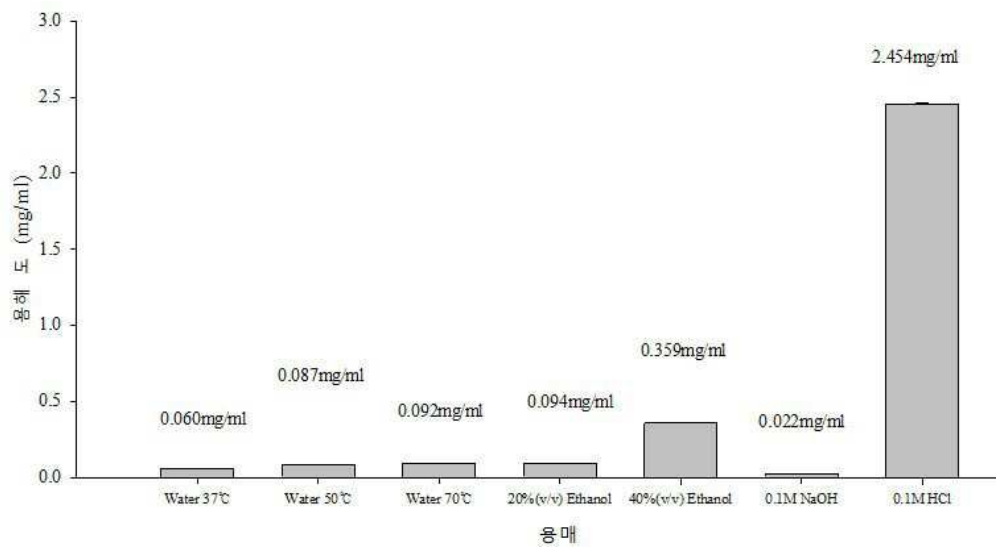
그 결과, 도 3과 같이 올자핀정은 용매에 접촉하자마자 약물용출이 시작되어 급속히 증가된 반면, 가교 열변성 찹쌀 전분 및 정제 경화제가 포함된 조성물로 제조된 제제에 13 및 제제에 14는 올란자핀 방출이 시간 경과에 따라 서서히 증가되는 것이 확인되었으며, 가교 열변성 찹쌀 전분 및 정제 경화제가 포함되지 않은 비교예 1의

경우, 약물 용출율이 매우 낮은 것을 확인할 수 있었다.

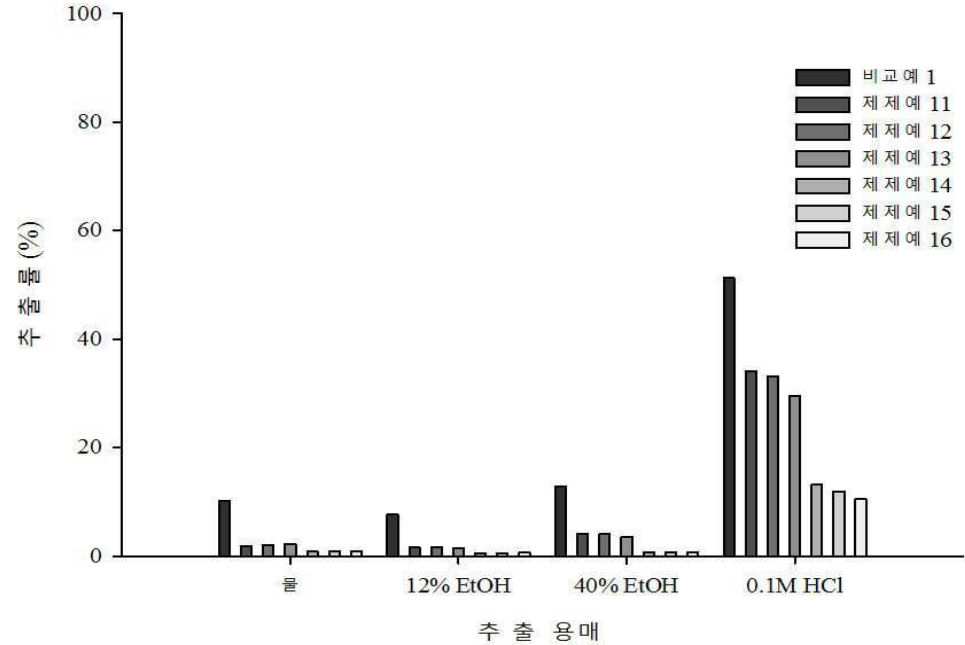
[0095] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

