



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월06일

(11) 등록번호 10-2287342

(24) 등록일자 2021년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/282 (2013.01)

A61K 9/2813 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7017556

(22) 출원일자(국제) 2015년01월14일

심사청구일자 2019년11월28일

(85) 번역문제출일자 2016년06월30일

(65) 공개번호 10-2016-0111375

(43) 공개일자 2016년09월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/011422

(87) 국제공개번호 WO 2015/112400

국제공개일자 2015년07월30일

(30) 우선권주장

61/929,735 2014년01월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120033305 A*

US20080181928 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

비피에스아이 홀딩스, 엘엘씨.

미국, 델라웨어 19899-8985, 윌밍턴, 수트 1300,
노스 마켓 스트리트 1105

(72) 발명자

텍코, 제이슨

미국, 펜실베이니아 19446, 랜스테일, 크눌브룩 드
라이브 1201

프루삭, 브래들리 제이.

미국, 펜실베이니아 19440, 햇필드, 슈왓 로드 1646
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 중쇄 글리세라이드를 함유하는 속방형 필름 코팅물 및 이를 코팅한 기질

(57) 요약

본 발명은 디택키파이어(detackifier)와 같은 중쇄 글리세라이드를 함유하는 여타 경구 섭취 기질 및 압축 정제와 같은 경구 복용 제형에 사용하기 위한 속방형 필름 코팅 조성물에 관한 것이다. 상기 필름 코팅 조성물은 기질에 직접적으로 도포되거나, 또는 상기 기질을 서브코팅(subcoat)으로 코팅한 후, 도포될 수 있다. 바람직한 양태로, 고분자는 폴리비닐알코올이고 상기 중쇄 글리세라이드는 카프릴(8 탄소쇄) 및 카프릭(10 탄소쇄)의 모노에스테르 글리세린 및 디에스테르 글리세린의 혼합물이다. 또한, 본 발명의 필름 코팅 조성물을 포함하는 수용성 현탁액, 상기 코팅물을 기질에 도포하는 방법 및 상기 코팅된 기질 자체가 개시되어있다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/284 (2013.01)

A61K 9/2866 (2013.01)

(72) 발명자

짐벨, 제프리 알.

미국, 펜실베이니아 19403, 이글빌, 체이스 레인 아파트. 타15 404

티오, 대니얼

미국, 펜실베이니아 19454, 노스 웨일즈, 로워 스테이트 로드 700, 아파트 26씨8

명세서

청구범위

청구항 1

하이프로멜로스(히드록시프로필 메틸 셀룰로오스), 히드록시프로필 셀룰로오스, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올(PVA), PVA 기반 공중합체 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 고분자, 및 중쇄 글리세라이드를 포함하는 속방성(immediate release) 필름 코팅 조성물이되,

여기서, 상기 중쇄 글리세라이드는 10% 이하의 글리세린 트리에스테르를 포함하고,

상기 필름 코팅 조성물은 파우더형이고,

상기 중쇄 글리세라이드는 카필릭(8개의 탄소쇄) 및 카프릭(10개의 탄소쇄)의 모노에스테르 글리세린 및 디에스테르 글리세린의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 속방성 필름 코팅 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 고분자는 PVA인 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 중쇄 글리세라이드는 글리세롤 모노카프릴로카프레이트 또는 글리세롤 모노카프릴로카프레이트 타입 I을 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 필름 코팅 조성물은 활주제(glidant), 안료, 계면활성제 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 계면활성제는 라우릴황산나트륨인 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 활주제는 탈크(talc) 또는 카올린(kaolin)인 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 고분자는 중량으로 20-70%의 파우더 필름 코팅 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서,

- a) 상기 고분자는 PVA이고;
- b) 상기 중쇄 글리세라이드는 글리세롤 모노카프틸로카프레이트를 포함하고;
- c) 상기 활주제는 탈크이고; 및
- d) 상기 계면활성제는 라우릴황산나트륨인 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 중쇄 글리세라이드는 상기 파우더 필름 코팅 조성물의 중량으로 1 내지 30%를 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 중쇄 글리세라이드는 파우더 필름 코팅 조성물의 중량으로 2 내지 15%를 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 중쇄 글리세라이드는 파우더 필름 코팅 조성물의 중량으로 3 내지 7%를 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 14

제6항에 있어서,

상기 활주제는 건조 파우더 필름 코팅 조성물의 중량으로 0-50%를 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 15

제5항에 있어서,

성분	중량%
고분자	20-70
중쇄 글리세라이드	1-30
활주제	0-50
계면활성제	0-5
안료	0-40
선택적인 또는 보충적인 성분	0-20

를 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,

성분	중량%
고분자	25-60
중쇄 글리세라이드	2-15
활주제	4-40
계면활성제	1-4
안료	4-32

를 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서,

성분	중량%
고분자	30-50
중쇄 글리세라이드	3-7
활주제	10-35
계면활성제	---
안료	7-30

를 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 코팅 조성물.

청구항 18

제1항의 필름 코팅 조성물 및 물을 포함하는 수용성 현탁액.

청구항 19

제18항의 수용성 현탁액으로 코팅된 경구 섭취 기질.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 기질은 0.25 내지 5.0%의 이론적 중량 증가가 달성될 때까지, 상기 필름 코팅 조성물을 포함하는 상기 수용성 현탁액으로 코팅되는 것을 특징으로 하는 경구 섭취 기질.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 필름 코팅 조성물은 1 내지 8의 pH의 매질(media)에서 2시간 내로 붕괴되거나 용해되는 것을 특징으로 하는 코팅된 경구 섭취 기질.

청구항 22

주위 온도(ambient temperature)에서 물에 제1항의 필름 코팅 조성물을 분산시키는 단계를 포함하는 수용성 필름 코팅 분산체 제조 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 수용성 필름 코팅 분산체를 경구 섭취 기질에 코팅하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 디택키파이어(detackifier)로서 중쇄 글리세라이드를 함유하는 속방형 필름 코팅 제형에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 필름 코팅물을 포함하는 약학적 기질 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 필름 코팅 조성물에 디택키파이어(detackifier)의 사용은 종래 기술에 속방형 및 장용성 필름 코팅 용도로 설명되어 있다. 일반적으로 양도된 US 특허 8,388,983은 필름 코팅 제형을 개시하고 있고, 이것은 물에 거의 녹지 않는, 미세 입자 크기의 디택키파이어를 포함하고 있다. 상기와 같은 디택키파이어는 독립된 형태로, 필름 코팅 제형의 일부로, 및 물에 분산되었을 때에도 실온에서 고체의 형상을 가진다. 한편, 상기와 같은 미세 입자 크기의 디택키파이어를 함유하는 필름 코팅물은 우수한 방습 및 고 생산성과 같은 장점이 있으나, 상기와 같은 코팅물을 사용할 경우, 종종 심미적 문제점이 관찰된다. 이처럼 물에 불용성이고, 미세 입자 크기를 가지는 디택키파이어는, 특히 상기 코팅물의 색이 어두울 때, 투여 제형의 로고(logos)에 존재하거나, 또는 정제의 표면에 얼룩으로 관측되기도 한다.

[0003] 따라서, 우수한 방습성 및 고 생산성의 이점을 가지는 개선된 필름 코팅 조성물에 대한 필요는 여전히 존재한다. 본 발명은 상기와 같은 필요성을 해결한다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 미국 특허 8,388,983

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 우수한 방습성 및 고 생산성의 이점을 가지는 개선된 필름 코팅 조성물에 대한 필요성을 해결한다.

과제의 해결 수단

[0006] 놀랍게도, 디택키파이어로서 중쇄 글리세라이드를 포함하는 속방형 필름 코팅 제형은 주위 온도의 물에 잘 분산

되고, 약학적 조성물에 코팅시, 위액 및 장액 둘 모두에서 두시간 내로 완전히 분해되었다. 본 발명의 필름 코팅물의 정제와 같은 경구 기질에 사용은 제품 외관을 개선하였고, 예를 들어, 보이는 얼룩의 양이 감소되었다는 관점에 있어서, 뿐만 아니라, 종래와 비교시, 유사하거나 또는 보다 우수한 제형화 코팅 시스템의 방습력의 관점에 있어서 개선되었다.

[0007] 본 발명은 디택키파이어로서 중쇄 글리세라이드를 함유하는 완전 제형화 필름 코팅 시스템의 개발에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 중쇄 글리세라이드를 포함하는 수용성 분산체, 주위 온도의 물에 상기 필름 코팅 시스템(물질)의 분산에 의한 이의 제조 방법 및 상기 중쇄 글리세라이드를 포함하는 본 발명의 필름 코팅물이 건조된 경구 섭취 기질에 관한 것이다.

[0008] 본 발명의 한 양태로, 본 발명은 약학용 및 이와 관련된 기술용으로 파우더 필름 코팅 조성물을 제공한다. 바람직하게 건조 파우더 필름 코팅 조성물은 폴리비닐알코올(이하 "PVA"와 혼용한다)와 같은 1종 또는 그 이상의 고분자, 디택키파이어로서 중쇄 글리세라이드 및 선택적으로 가소제, 활주제, 안료 및 일반적으로 필름 코팅 제형에 사용되는 여타 첨가제를 포함한다. 본 발명의 바람직한 양태로, 상기 중쇄 글리세라이드는 카프릴(8 탄소쇄) 및 카프릭(10 탄소쇄)의 모노에스테르 그리세린 및 디에스테르 글리세린의 혼합물을 포함한다.

[0009] 본 발명의 또 다른 양태로, 전술한 바와 같이 주위 온도의 물에서 제조된 상기 필름 코팅 조성물의 수용성 분산체를 제공한다. 상기 분산체는 바람직하게 5 내지 40%의 무수 성분의 함유량을 포함한다. 또 다른 양태로, 본 발명은 코팅 현탁액(상기 분산체)으로 경구 섭취 기질의 코팅 방법뿐만 아니라 상기 방법으로 제조되어 코팅된 기질을 포함한다.

[0010] 본 발명의 바람직한 양태로, 속방성 필름 코팅물은 제조되어, 경구 섭취 기질에 본 명세서에서 제시된 양(중량 증량)으로 코팅될 경우, 위액 및 장액 둘 모두에서 2시간 내로 완전히 분해된다. 또한, 상기 코팅된 섭취 기질은 상기 코팅된 경구 섭취 기질의 표면에 특히, 로고 또는 이와 유사한 것을 포함하는 부위에 새겨넣거나(deboss) 또는 음각하여 새겨넣은(intagliated) 부위에 있어서, 가시적 얼룩의 정도가 적다. 이와 같은 속방성 필름 코팅 시스템에 대한 특성의 조합은 종래 기술 및 현존하는 시판 제품보다 분명하게 유리한 장점이 있다.

발명의 효과

[0011] 본 발명의 바람직한 양태로, 속방성 필름 코팅물은 경구 섭취 기질에 코팅되어, 위액 및 장액 둘 모두에서 2시간 내로 완전히 분해된다. 또한, 가시적 얼룩의 정도가 적다. 이와 같은 속방성 필름 코팅 시스템에 대한 특성의 조합은 종래 기술 및 현존하는 시판 제품보다 분명하게 유리한 장점이 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본 발명의 목적에 있어서, 하기 용어들을 이의 의미에 대하여 더욱 명확하고 상세하게 설명한다:

[0013] "경구 섭취 기질"은 임의의 약학적으로 허용 가능한 투여 제형, 예를 들어, 정제, 캡슐, 등, 또는 섭취할 수 있는 모든 종류의 수의 또는 당질의 제품을 뜻하는 것으로 이해될 수 있고;

[0014] "건조 파우더(분말)"은 필수적으로 액상의 함유물이 없는 파우더보다는 접촉에 상대적으로 건조한 파우더를 뜻하는 것으로 이해될 수 있고;

[0015] "주위 온도"는 일반적으로 약 20℃(68°F) 내지 약 30℃(86°F) 범위의 온도(오차 범위: ±3℃)를 뜻하는 것으로 이해될 수 있고;

[0016] "글리세린"은 "글리세롤"과 동의적인 의미이고, "글리세롤 에스테르"는 글리세라이드와 동의적인 의미이고;

[0017] "모사 위액(또는 위액)"은 효소 없이 또는 존재하에, 완충되거나 또는 완충되지 않고, 약 1 내지 약 5.5의 pH를 가지는 매질(media)이고; 및

[0018] "모사 장액(또는 장액)"은 효소 없이 또는 존재하에, 완충되거나 또는 완충되지 않고, 약 5.5 내지 약 8의 pH를 가지는 매질(media)이다.

[0019] 본 발명의 필름 코팅 조성물은 하나 또는 그 이상의 고분자, 중쇄 글리세라이드 및 선택적으로 활주제, 안료, 계면활성제 또는 여타 필름 코팅 보조제를 포함한다.

[0020] 상기 고분자는 필름 코팅 기술에서 일반적으로 사용되는 임의의 속방성 필름 형성제일 수 있다. 상기 필름 형성제는 하이프로멜로스(히드록시프로필 메틸셀룰로오스), 히드록시프로필 셀룰로오스, 소듐 카복시메틸 셀룰로오

스, 폴리비닐알코올(PVA), 및 PVA 기반의 공중합체를 포함한다. PVA의 바람직한 수준은 폴리비닐 아세테이트의 아세테이트기의 86.5 내지 89 mol%를 가수분해하여 제조된 것이다. PVA 공중합체는 KOLLICOAT IR 상표하에 시판되는 것과 같은 PVA-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체, 또는 POVACOAT 상표하에 시판되는 것과 같은 PVA-메틸 메타아크릴레이트-아크릴산 공중합체를 포함할 수 있다. 몇몇의 양태로, 상기 고분자는 충분히 작은 입자 크기, 바람직하게 250 미크론으로, 상기 수용성 코팅 용액을 형성시 주위 물로 용해를 촉진시킨다. 상기 고분자의 물 또는 그 이상이 함께 사용될 수 있다. PVA는 본 발명의 다양한 양태에 있어 바람직한 고분자이다.

[0021] 대부분의 실시예에서, 본 발명의 상기 파우더 혼합물에 포함되는 고분자의 양은 중량으로 약 20 내지 70%이다. 몇몇의 바람직한 실시의 형태로, 약 25 내지 60%의 범위이고, 보다 바람직하게 약 30 내지 50%의 범위이다. 둘 또는 그 이상의 고분자를 함께 사용하는 경우, 합하여진 총량은 중량으로 약 20 내지 70%이다. 또한, 둘 또는 그 이상의 고분자를 함께 사용하는 경우, 고분자의 바람직한 총량은 약 25 내지 60%이고, 보다 바람직하게 약 30 내지 50%이다.

[0022] 상기 중쇄 글리세라이드는 6 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 포화 지방족 카르복실산으로 모노에스테르, 디에스테르 및 트리에스테르의 글리세린일 수 있다. 상기 산의 예로는 헥산 산, 헵탄 산, 옥탄 산(카프릭 산으로도 알려져 있는), 노난 산 및 데칸 산(또한 카프릭 산으로도 알려져 있는)과 같은 직쇄 산뿐만 아니라 총 6 내지 10개의 원자의 탄소수를 가지는 측쇄 지방족 카르복실산을 포함한다. 가장 바람직한 모노에스테르, 디에스테르 및 트리에스테르의 글리세린은 주위 온도에서 액체(액상의 상태)로 유지된다. 디에스테르 또는 트리에스테르의 글리세린이 사용될 경우, 각각의 분자에서 상기 카르복실산 잔기는 같거나 또는 다를 수 있다. 다른 카르복실산을 가지는 모노에스테르, 디에스테르 및/또는 트리에스테르 일 수 있는, 에스테르의 혼합물 또한 사용될 수 있다.

[0023] 일반적으로, 카르복실산 에스테르의 글리세린은 모노에스테르, 디에스테르 및 트리에스테르의 혼합물이다. 모노에스테르 및 디에스테르는 후술된 바와 같이, 히드록시기의 존재로 인해 보다 바람직하다. 종종, 에스테르 글리세린 제조시, 상기 모노-, 디- 및 트리에스테르는 함께 형성된다. 상기 에스테르의 상대적인 비율은 제조 조건 및 시약의 비율에 의존적일 것이다. 트리에스테르는 상기 혼합물로부터 제거될 수 있으나, 완전히 상기 트리에스테르의 모든 흔적을 제거하는 것은 때때로 제조의 관점에서 경제적으로 실용적이지 않다. 따라서, 많은 상업적 모노에스테르 및 디에스테르 생성물은 낮은 수준의 트리에스테르를 함유하고 있다-예를 들어, 최대 중량으로 10%의 트리에스테르를 함유하고, 즉 중량으로 90%의 모노 및 디에스테르의 글리세린을 함유할 수 있다.

[0024] 이와 같이, 많은 경우에, 상업적 모노에스테르 및 디에스테르 제품에는 반응되지 않은 글리세린 소량이 존재할 수 있다(최대 10%). 이와 같은 낮은 수준에서 글리세린의 존재는 상기 모노- 및 디에스테르의 성질에 이렇다 할 영향을 주지는 않는다. 또한, 중쇄 글리세라이드는 이의 성질에 부정적인 영향을 주지 않는 소량의 고분자량 에스테르의 글리세린을 포함할 수 있다(중량으로 최대 10%). 상기 고분자량 에스테르의 글리세린은 11-18개의 탄소 원자를 가지는 카르복실산을 포함할 수 있다. 중쇄 글리세라이드가 주위 온도에서 액체(액상의 상태)로 유지되는 것이 바람직하다.

[0025] 본 발명의 가장 바람직한 양태로, 상기 중쇄 글리세라이드는 카프릴(8 탄소쇄) 및 카프릭(10 탄소쇄)의 모노- 및 디 에스테르의 글리세린 혼합물을 포함한다. 글리세롤 모노카프릴로카프레이트가 바람직하다. 유럽 약전(E P)에 열거된 글리세롤 모노카프릴로카프레이트 타입 I은 한 예이고, Cremer Oleo, GmbH and Co. KG, 함부르크, 독일로부터 상표명, Imwitor 742,으로 구입 가능하다. 대체 공급 업체는 Abitec, of Columbus OH를 포함하고, 상표명 Capmul MCM, EP 및 Capmul MCM, NF 하에 제품으로 구입 가능하다. 글리세롤 모노카프릴로카프레이트 타입 I는 45-75% 모노에스테르, 20-50% 디에스테르, 10% 미만의 트리에스테르 및 3% 미만의 미반응 글리세린을 포함한다. 탄소쇄 분포는 50-90% C8(또는 8 탄소쇄), 10-50% C10, 3% 미만의 C 12 및 1% 미만의 C14이다. 또 다른 바람직한 글리세롤 모노카프릴로카프레이트는 49-61% 모노에스테르 및 7% 이하의 미반응 글리세린을 포함한다.

[0026] 상기 중쇄 글리세라이드는 일차적으로 디택티파이어로 사용되어 본 발명의 조성물을 기초한 수용성 현탁액/분산체를 사용하여 약학적 정제 등의 필름 코팅 중 발생할 수 있는 정제와 정제의 부착 발생을 감소시킨다. 임의의 특정 이론에 얽매이지 않는 것은 아니지만, 모노- 및 디에스테르는 유리 히드록시기 및 카복실 산 에스테르 둘 모두를 포함하고 있기 때문에, 상기 모노- 및 디에스테르는 상기 폴리머에 대한 디택티파이어로서 잘 기능하는 것으로 이해될 수 있다. 상기 중쇄 글리세라이드에 있는 상기 히드록시기는 상기 고분자 쇠에 있는 히드록시기와 수소결합을 이룰 수 있고, 한편, 보다 소수성인 에스테르기는 상기 고분자 쇠 사이의 광범위한 군집을 제한하는 장벽으로 작용한다. 상기 두 메커니즘은 함께 작용하여, 그렇지 않으면 점착을 유발하는, 고분자 쇠 사

이의 분자간 군집을 막는다. 상기 건조 파우더 혼합물에 존재하는 상기 중쇄 글리세라이드 디택키퍼의 총량은 필요에 따라 조절되지만, 넓게 중량으로 약 1 내지 약 30%의 범위를 가질 수 있다. 바람직하게, 상기 범위는 약 2 내지 15%이고 보다 바람직하게, 중량으로 약 3 내지 7%이다.

[0027] 활주제는 선택적으로 사용되어 정제가 서로를 통해 흐르도록 돕기 위해 사용되고 이로부터 매끄러운 표면 마감 처리가 되도록 한다. 탈크 및 카올린은 바람직한 활주제이다. 바람직한 수준의 탈크는 코팅된 경구 섭취 기질의 표면상에 가시적인 얼룩의 존재를 제거시키기 위해, 90%의 구성 입자가 50 미크론 미만이다. 보다 바람직한 수준의 탈크는 90%의 구성 입자가 20 미크론 미만이어서, 가시적인 얼룩의 존재를 보다 감소시키고, 또한, 분산 특성을 강화하게 된다. 존재하는 활주제의 양은 필요에 따라 조절되나, 넓게 중량으로 약 1 내지 약 50%의 범위를 가질 수 있고, 바람직하게, 상기 범위는 약 4 내지 약 40%이고, 보다 바람직하게, 약 10 내지 약 35%이다.

[0028] 또한, 안료는 선택적으로 첨가되고 임의의 식품 또는 약학적으로 승인된 색상, 불투명제(opacifier) 또는 염료일 수 있다. 예를 들어, 상기 안료는 알루미늄레이크, 산화철, 이산화 티탄, 자연 색상 또는 진주광택의(pearlescent) 안료일 수 있다(예를 들어, 운모 기반의 안료, 상표명 Candurin). 상기 안료의 예로는 US 4543570에 열거되어 있고, 이것은 본 명세서에 참조로 포함된다. 포함될 경우, 안료는 (중량으로)약 0 내지 40% 안료, 바람직하게, 약 4 내지 약 32%이고, 보다 바람직하게, 약 7 내지 약 30%의 범위에서 상기 파우더 혼합물에 사용될 수 있으나, 본 발명의 파우더 혼합물에 사용되는 상기 안료의 양은 코팅되는 상기 기질의 표면에 목적하는 외피의 외관을 부여하기에 충분하거나 또는 효율적인 양인 것으로 이해될 수 있다.

[0029] 나아가, 상기 파우더 혼합물은 또한 필름 코팅물에서 일반적으로 찾을 수 있는 보충 또는 보조 성분을 포함할 수 있다. 상기와 같은 보조제의 비-제한적인 목록은 계면활성제, 현탁 보조제, 감미료, 향료, 가스제 등 및 이의 혼합물을 포함한다. 바람직한 계면활성제는 라우릴황산나트륨 및 폴리소르베이트 80이다. 라우릴황산나트륨이 보다 바람직한 계면활성제이다. 상기 계면활성제는 상기 건조 필름 코팅 조성물에 약 0.1 내지 약 5%, 보다 바람직하게 약 1 내지 약 4%의 범위에서 포함될 수 있다. 상기 계면활성제의 기능 및 용도는 일반적으로 종래 기술에서 사용되고 지칭된 바와 같이, 필름 형성 공정을 강화하는 것이다.

[0030] 상기 파우더 혼합물은 표준 건조 혼합을 사용하거나 또는 통상의 기술을 가진 자에게 알려진 혼합 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 성분은 개별적으로 칭량(weigh)하고, 적합한 장치에 첨가하고, 상기 성분의 실질적으로 균일한 혼합물이 얻어질 때까지, 충분한 시간 동안 혼합된다. 상기와 같은 실질적인 균일도를 달성하기 위해 요구되는 시간은, 물론, 사용되는 기구와 배치 크기에 의존적이다. 상기 중쇄 글리세라이드와 같은 액체의 첨가는 이렇다 할 응집 또는 분리를 발생시키지 않는다. 이는 혼합 중, 상기 건조 성분에 상기 액체 중쇄 글리세라이드를 서서히 첨가함으로써 달성될 수 있다.또한, 예비혼합을 사용할 수 있고, 여기서 상기 액체 중쇄 글리세라이드는 우선 상기 건조 성분의 일부에 첨가되고, 이후 남아있는 건조 물질을 첨가한다. 상기 예비혼합은 대량으로 제조될 수 있고, 이보다 작은 배치에 요구되는 혼합 시간을 줄이기 위해 필요에 따라 사용될 수 있다. 모든 경우, 상기 액체 중쇄 글리세라이드는 상기 건조 성분에 첨가될 때, 상기 구성요소가 균일도를 보장할 수 있을만큼의 충분한 시간 동안 혼합되어야 한다.

[0031] 진술한 바와 같이, 배치 크기는 필요에 따라 변화할 수 있다. 적합한 혼합 장치의 비-제한적인 목록은 Patterson-Kelly에서 구할 수 있는 크로스 플로어, V 블렌더 또는 허브 블렌더와 같은 디퓨전 블렌더를 포함하고, 또는 Ruberg/Azo, Readco/CVM or Servolift 블렌더와 같은 콘벡션 블렌더를 사용할 수 있다. 또한, 상기 제제의 혼합은 입상의 형태로 성분을 가공함으로써 달성될 수 있어, 이에 제한되지 않으나, 습식 매스작업, 유동상 과립화, 스프레이 과립화 및 건조 압축, 롤러 압축 또는 슬러깅을 포함하는 방법에 의해 비 분진 과립 코팅 조성물을 제조할 수 있다. 혼합의 여타 방법은 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0032] 본 발명에 따른 몇몇의 바람직한 건조 필름 코팅 조성물은 하기를 포함한다:

표 1

성분	중량%	바람직한 중량%	보다 바람직한 중량%
고분자 (예, PVA)	20-70	25-60	30-50
중쇄 글리세라이드 (예, 글리세롤 모노카프틸로카프레이트 타입 I)	1-30	2-15	3-7
활주제 (예, 탈크, 등)	0-50	4-40	10-35

계면활성제 (예, 라우릴황산나트륨)	0-5	1-4	---
안료	0-40	4-32	7-30
선택적 또는 보저적 성분	0-20	---	---

[0034] 상기 표 1로부터, 바람직한 건조 필름 코팅 조성물은 본 명세서에 설명되어 있는 바와 같이 적어도 고분자 및 중쇄 글리세라이드를 포함하는 것으로 이해될 수 있다. 추가적인 성분은, 만약 포함된다면, 고분자 및 중쇄 글리세라이드의 양을 비례적으로 감소시키거나 두 구성 요소는 여전히 본 명세서에서 설명한 범위 내에 있을 것이고, 이로부터 건조 혼합물에 모든 성분의 총량은 중량으로 100%일 것이다.

[0035] 설명을 위함이나 이에 제한되지 않고, 약 20%의 무수 성분을 가지는 수용성 분산체는 본 명세서에 전술된 혼합된 파우더 혼합물 100 g을 주위 온도의 물 400 g에 분산시킴으로써 형성될 수 있다. 상기 물은 적합한 용기 즉, 최종 현탁액의 깊이와 대략적으로 동일한 직경을 갖는 것에서 칭량한다. 저 전단 믹서(low shear mixer)는, 바람직하게 상기 혼합 용기의 직경의 약 1/3의 직경을 가지는 혼합 블레이드를 가지는 것으로, 공기의 유입을 막기 위해, 물에 잠기고 구동되어 상기 용기의 가장자리부터 대략 혼합 블레이드의 위까지 와류를 만든다. 상기 100 g의 건조 필름 코팅 조성물은 건조 파우더의 과도한 축적이 없는 속도에서 상기 와류에 첨가된다. 상기 혼합 블레이드의 속도 및 깊이는 조절하여 공기가 유입되는 것을 피하고, 이로부터 거품 형성을 피한다. 상기 현탁액은 낮은 속도에서 교반되고, 바람직하게 350 rpm 또는 그 미만으로, 충분한 시간동안 교반되어, 균일한(균질한) 혼합물이 형성되도록 한다. 상기에서 안내한 바와 같은 배치 크기를 사용하면, 약 45분의 혼합 시간이 요구된다. 전술된 과정 후, 상기 현탁액은 약학적 기질 등에 도포될 준비가 된다. 통상의 기술자라면 또한 물에 상기 고형분의 실질적으로 균일한 혼합물을 준비하는 다양한 방법이 있음을 알 수 있고, 본 발명의 범위는 결코 사용되는 장치에 제한되지 않는다는 것을 알 수 있다. 적합한 수용성 분산체는 이에 약 5 내지 약 40%, 바람직하게 약 15 내지 약 35% 무수 성분을 포함하는 것으로 고려된다.

[0036] 본 발명의 또 다른 실시의 양태로, 본 발명은 상기 본 발명의 필름 코팅 제형으로 코팅된 경구 섭취 기질을 제공한다. 상기 코팅된 기질은 유사한 외관 및 균일성을 가질 뿐 아니라, 주위의 수분(습기) 및 산소의 존재 하에 강화된 안정성을 갖는다.

[0037] 하기 실시예에서 설명하는 바와 같이, 방법은 상기 필름 코팅 조성물을 수용성 현탁액으로서 경구 섭취 기질의 표면에 도포하는 단계를 포함한다. 상기 필름 코팅물은 일반적으로 상기와 같은 물질 코팅에 사용되는 팬 코팅(pan coating) 또는 스프레이 코팅(spray coating)의 일부로서 도포될 수 있다. 도포되는 코팅물의 양은 상기 필름 코팅물의 본질적 특성 및 기능, 코팅되는 기질, 상기 코팅물 도포에 사용되는 기구, 등을 포함한, 여러 요소들에 따라 달라진다. 본 발명의 몇몇의 속방성 예들로, 상기 기질은 정제일 수 있고, 약 0.25 내지 약 5.0 %의 이론적 중량 증량되도록 코팅될 수 있다.

[0038] 바람직하게, 상기 이론적 중량 증량은 약 1.0 내지 약 4.5 %이고, 보다 바람직하게, 상기 이론적 중량 증량은 상기 기질의 중량으로 약 2.0 내지 약 4.0%이다. 전술한 바와 같이, 본 발명의 상기 코팅 용액은 또한 보조 성분을 상기 파우더 혼합물 및 물에 추가적으로 포함할 수 있다.

[0039] 전술한 상기 코팅된, 경구 섭취 기질은 또한 상기 경구 섭취 기질 및 중쇄 글리세라이드를 포함하는 본 발명의 필름 코팅 조성물 사이에 서브 코팅(subcoat) 필름 코팅물을 포함할 수 있다. 선별된 상기 서브 코팅물은 바람직하게 상기 경구 섭취 기질 및 본 발명의 코팅물 모두에 부착되고 양립할 수 있는, 섭취 가능한 필름 코팅 조성물에 기초한다. 따라서, 통상의 기술자는 본 발명의 서브 코팅물로 사용하기 위한 약학적으로 허용 가능한 또는 식품으로 허용 가능한 코팅물로부터 넓고 다양하게 선택할 수 있다. 상기 서브 코팅물은 또한 상기 기질에 도포되어, 상기 경구 섭취 기질에 약 0.25 내지 약 5.0% 중량 증량을 제공한다.

[0040] 사용되는 방법 또는 상기 필름 코팅 조성물에 포함되는 특정 재료에 관계 없이, 본 발명의 상기 경구 섭취 기질은 고분자 및 중쇄 글리세라이드를 포함할 것이다.

[0041] <실시예>

[0042] 하기 실시예는 본 발명의 추가적인 설명을 제공하기 위해 제시되나, 본 발명의 유효 범위를 어떤 식으로든 제한하는 것은 아니다. 모든 성분은 중량%로 나타내었다.

[0043] <실시예 1>

[0044] 본 발명의 건조 코팅 조성물을 위한 바람직한 제형은 하기 표 2와 같다:

표 2

구성 요소	중량부
PVA	37.0
탈크	31.0
글리세롤 모노카프릴로카프레이트	4.0
라우릴황산나트륨	3.0
이산화 티타늄	20.0
알루미늄 레이크 안료(Blue#2)	5.0
총합	100.0

[0046] **건조 필름 코팅 조성물의 제조:**

[0047] 상기 건조 필름 코팅 조성물은 실험실 블렌더에 모든 건조 성분(PVA, 탈크, 라우릴황산나트륨 및 이산화 티타늄)을 첨가하고, 균일한 혼합물이 생성될 때까지, 5분 동안 혼합함으로써 제조되었다. 이어서, 유일한 액상 구성 요소인, 글리세롤 모노카프릴로카프레이트를 서서히 상기 건조 혼합물에 첨가하고, 모든 액상이 도입된 후, 총 혼합물을 추가적으로 2분 동안 혼합하였다.

[0048] **수용성 분산체의 제조:**

[0049] 상기 건조 필름 코팅 조성물(100 g)을 주위 온도 물 400 g에 분산시켜, 20%w/w 무수 성분을 가지는 수용성 코팅 물 현탁액을 제조하였다. 상기 물은 대략적으로 상기 최종 분산체의 깊이와 유사한 직경의 용기에서 칭량하였다. 저 전단 믹서(low shear mixer)에 상기 물을 따르고, 구동하여 상기 용기 바닥의 가장자리부터 혼합 블레이드의 바로 위까지 와류를 만들어 공기의 유입을 막았다. 상기 100 g의 건조 필름 코팅물을 건조 파우더의 과도한 축적 또는 거품이 없는 속도로 상기 와류에 첨가하였다. 상기 혼합 블레이드의 속도 및 깊이는 조절하여 상기 현탁액으로 공기가 유입되는 것을 피하였고, 이로부터 거품이 형성되는 것을 방지하였다. 상기 현탁액은 낮은 속도(350 rpm 이하)로 45분 동안 교반하여, 코팅에 적합한 균일한 수용성 분산체를 제조하였다.

[0050] **정제의 코팅:**

[0051] 2.5 kg 배치의 콘벡스 플라세보 정제(10 mm 직경)를 1 mm의 구멍을 가진 노즐로 맞추어진 하나의 스프레이건 및 15"의 직경을 가진 팬 인서트가 장착된 O'Hara 랩코트 완전 천공 측면 벤트 코팅 팬에서 상기에서 설명한 수용성 분산체로 스프레이 코팅하였다. 평균 코팅 파라미터는 다음과 같다: 주입 온도(IT) 76°C, 배출 온도(ET) 48°C, 코팅 베드 온도(BT) 45°C, 기류 297 m³/h, 차압 -0.1 in.의 물, 분무 기압(AP) 1.4 bar, 팬 속도(PS) 18 rpm. 정제 대 정제 또는 정제 대 코팅 팬 부착은 30 g/min의 스프레이 속도에서는 관찰되지 않았다. 4.0%의 이론적 코팅 중량 증량이 정제에 적용되었다. 전술한 과정으로부터 얻어진 코팅된 정제는 부드럽고, 비 점착성이며, 광택이 나타났다.

[0052] **수분 증기 투과도의 측정:**

[0053] 수분 증기 투과도(MVTR)는 60°C로 가열된 금속 플레이트에 고정된 플랫 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET)에 상기 분산체를 연속적으로 스프레이 하여 상기에서 설명한 수용성 분산체로부터 제1 캐스트 필름 샘플을 제조함으로써 측정되었다. 이에, 100 마이크론 두께 필름이 실험용으로 제조되었다. 상기 필름의 MVTR은 25°C 80% RH 구매에서 시험한 Mocon PermaTran-W 1/50 단위로 측정되었다. 실시예 1의 제형으로부터 제조된 캐스트 필름에 대한 MVTR은 95 g H₂O/일/m²이었다.

[0054] **코팅된 정제의 시각적 평가:**

[0055] 임의로 선택된 100개의 정제를 작고 하얀 얼룩의 존재에 대하여 세심하게 관찰하였다. 100개 중 오직 9개만이 최소 하나의 매우 작은 얼룩을 상기 정제의 표면에 가지고 있었다. 로고 필링은 관찰되지 않았다.

[0056] **분해 시험:**

[0057] 분해 시험이 USP 분해 방법에 따라 수행되었다. 전술한 바와 같이 여섯 개의 정제를 제조하였고, 바스킷 어셈블리에 위치시키고 모사 위액(0.1N HCl, pH 1.2), 또는 모사 장액(pH 6.8 인산염 완충액)에 침지시켰다. 상기 바

스킷을 약 28-32 주기/분의 속도에서 위 아래로 움직여 주었다. 상기 정제의 온전도를 상기 시험 주기에 걸쳐 평가하였고, 분해된 첫번째 및 마지막 정제의 시간을 기록하였다. 이후, 상기로부터 얻어진 값을 사용하여 각 매질(media)에서 상기 샘플에 대한 평균 분해 시간을 결정하였다. 0.1N HCl 및 pH 6.8 인산염 완충액에서 상기 정제의 평균 분해 시간은 각각 86초 및 93초였다.

비교예 A

제형에서 글리세롤 모노카프릴로카프레이트를 제거하였고, 이에 보상으로 탈크 함량을 증가시켰다는 것을 제외하고 상기 실시예 1의 제형과 유사하게 제형을 제조하였다.

표 3

구성 요소	중량부
PVA	37.0
탈크	35.0
글리세롤 모노카프릴로카프레이트	0.0
라우릴황산나트륨	3.0
이산화 티타늄	20.0
알루미늄 레이크 안료(Blue#2)	5.0
총합	100.0

수용성 분산체 제조 및 코팅 공정은 상기 실시예 1에서 설명된 방법과 유사한 방법으로 수행되었다. 제형은 수용성 매질에서 잘 분산되지 않았고, 상당한 거품이 관찰되었다. 30 g/min의 스프레이 속도에서 코팅물이 도포되는 경우, 코팅 팬의 내부에 주기당 20-25 정제가 달라붙는 것으로 관찰되었다. 100개 중 100개의 정제가 상기 정제의 표면에 가시적인 얼룩을 나타내었고, 로고 필링이 관찰되었다.

실시예 2-12

필름 코팅 조성물(각각 100 g) 및 이를 포함하는 수용성 분산체를 상기 실시예 1에서 설명한 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 코팅의 성능과 정제의 특성을 유사하게 평가하였다.

표 4

실시예	2	3	4	5	6
구성 요소	%	%	%	%	%
PVA	37.0	37.0	30.0	33.0	41.0
탈크	33.0	29.0	38.0	35.0	27.0
글리세롤 모노카프릴로카프레이트	2.0	6.0	4.0	4.0	4.0
라우릴황산나트륨	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
이산화 티타늄	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
알루미늄 레이크 안료(Blue#2)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
총합	100	100	100	100	100
성능					
30 g/min의 스프레이 속도에서 주기당 코팅 팬에 달라붙는 정제의 수	3-4	0	0	0	1
필름의 수분 증기 투과도(g H ₂ O/일/m ²)	94	141	78	83	108
하얀 얼룩을 나타내는 정제의 수(100개 중)	67	11	26	21	14
코팅된 정제의 분해 시간(초)	92	96	70	73	83
모사 위액	87	83	92	94	78
모사 장액					

실시예 2-6 모두 비교예 A 대비 코팅 팬의 내부에 달라붙은 정제의 수 및 하얀 얼룩을 나타내는 정제의 수 둘 모두가 상당히 감소된 것으로 나타났다. 글리세롤 모노카프릴로카프레이트의 양이 상기 조성물의 적어도 4%일 때, 가장 큰 향상이 관찰되었다.

표 5

[0066]

실시예	7	8	9	10
구성 요소	%	%	%	%
PVA	37.0	37.0		26.0
하이프로멜로스(6 cp 점도)			37.0	
하이프로멜로스(15 cp 점도)				11.0
탈크	34.0	28.0	31.0	31.0
글리세롤 모노카프릴로카프레이트	4.0	4.0	4.0	4.0
라우릴황산나트륨	0.0	6.0	3.0	3.0
이산화 티타늄	20.0	20.0	20.0	20.0
알루미늄 레이크 안료(Blue#2)	5.0	5.0	5.0	5.0
총합	100	100	100	100
성능				
30 g/min의 스프레이 속도에서 주기당 코팅 팬에 달라 붙는 정제의 수	1-2	1	0	1-2
필름의 수분 증기 투과도($\text{g H}_2\text{O}/\text{일}/\text{m}^2$)	82	75	171	71
하얀 얼룩을 나타내는 정제의 수(100개 중)	35	10	21	10
코팅된 정제의 분해 시간(초)	88	89	88	76
모사 위액	94	91	79	97
모사 장액				

[0067]

* 점도의 제한으로 인하여, 실시예 9로부터 제조된 수용성 분산체는 무수 구성 요소 20% 보다는 15%를 함유한다.

[0068]

실시예 7-10은 비교예 A 대비 코팅 팬의 내부에 달라붙은 정제의 수 및 하얀 얼룩을 나타내는 정제의 수 둘 모두가 상당히 감소된 것으로 나타났다. 이것은 상기 계면활성제(라우릴황산나트륨) 수치가 변화되고 상기 고분자 종류가 변화될 때, 사실인 것으로 나타났다.

표 6

[0069]

실시예	A	11	12
구성 요소	%	%	%
PVA	37.0	37.0	37.0
탈크	35.0	32.5	30.0
글리세롤 모노카프릴로카프레이트		4.0	4.0
라우릴황산나트륨	3.0		
폴리소르베이트 80		1.5	4.0
이산화 티타늄	20.0	20.0	20.0
알루미늄 레이크 안료(Blue#2)	5.0	5.0	5.0
총합	100	100	100
성능			
30 g/min의 스프레이 속도에서 주기당 코팅 팬에 달라 붙는 정제의 수	20-25	1-2	4-5
필름의 수분 증기 투과도($\text{g H}_2\text{O}/\text{일}/\text{m}^2$)	92	86	153
하얀 얼룩을 나타내는 정제의 수(100개 중)	100	16	8
코팅된 정제의 분해 시간(초)	95	88	87
모사 위액	105	102	94
모사 장액			

[0070]

실시예 11 및 12는, 상기 계면활성제가 변경되었을 때, 비교예 A 대비 코팅 팬의 내부에 달라붙은 정제의 수 및 하얀 얼룩을 나타내는 정제의 수 둘 모두가 상당히 감소된 것으로 나타났다.

표 7

실시예	13	14	15
구성 요소	%	%	%
콜리코트 IR(PVA-PEG 그래프트 공중합체)	37.0	68.0	64.0
탈크	31.0	0.0	4.0
글리세롤 모노카프릴로카프레이트	4.0	4.0	4.0
라우릴황산나트륨	3.0	3.0	3.0
이산화 티타늄	20.0	20.0	20.0
알루미늄 레이크 안료(Blue#2)	5.0	5.0	5.0
총합	100	100	100
성능			
30 g/min의 스프레이 속도에서 주기당 코팅 팬에 달라 붙는 정제의 수	0	1	1
필름의 수분 증기 투과도(g H ₂ O/일/m ²)	126	397	326
하얀 얼룩을 나타내는 정제의 수(100개 중)	35	0	0
코팅된 정제의 분해 시간(초)	261	324	333
모사 위액	314	332	341
모사 장액			

- [0071]
- 실시예 13-15는, 상기 고분자가 PVA에서 콜리코트 IR(Kollicoat IR)로 변경되고, 글리세롤 모노카프릴로카프레이트가 디택키퍼로 사용될 때, 비교예 A 대비 코팅 팬의 내부에 달라붙은 정제의 수 및 하얀 얼룩을 나타내는 정제의 수 둘 모두가 상당히 감소된 것으로 나타났다.
- [0072]
- 지금까지 본 발명의 바람직한 실시예로 생각되는 것에 대하여 설명하였지만, 해당기술의 통상의 당업자는 이로부터 변경 및 수정이 본 발명의 본질을 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명의 진정한 범위 내에 속하는, 상기와 같은 모든 변경 및 수정을 청구하는 것이다.
- [0073]