



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0036768
(43) 공개일자 2017년04월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7005305

(22) 출원일자(국제) 2015년07월03일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2017년02월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/001356

(87) 국제공개번호 WO 2016/015813
국제공개일자 2016년02월04일

(30) 우선권주장
14002665.9 2014년07월30일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
메르크 파텐트 게엠베하

독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250

(72) 발명자
오그니베네 로베르트

독일 64297 다름슈타트 트로이에스슈트라세 6
바우어 핀

독일 64625 벤스하임 빌헬름슈트라세 191베
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **미세결정성 셀룰로오스를 포함하는 직접 압축성 조성물**

(57) 요약

본 발명은 공-혼합물에 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC) 를 함유하는, 정제 제조를 위한 직접 압축성 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 혼합물의 용도 및 상기의 제조 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

베델 토르슈텐

독일 64589 슈토크슈타트 암 라인 인젤 퀴호코프슈
트라쎌 6

모델모크 쿤터

독일 64354 라인하임 헤벨슈트라쎌 10

명세서

청구범위

청구항 1

세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC) 를 포함하는 직접 압축성 공-혼합물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 평균 입자 크기가 $D_{v50} < 100 \mu\text{m}$ 이고, 바람직하게는 평균 입자 크기가 $D_{v50} < 70 \mu\text{m}$ 이고, 특히 바람직하게는 평균 입자 크기 D_{v50} 가 17 내지 67 μm 범위, 특히 D_{v50} 가 17 μm 내지 20 μm 범위인 세립 미세결정성 셀룰로오스를 포함하는 직접 압축성 공-혼합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 중량을 기준으로 세립 폴리비닐 알코올 대 세립 미세결정성 셀룰로오스가 5 : 1 내지 1 : 5, 바람직하게는 2 : 1 내지 1 : 2 의 비율, 특히 바람직하게는 1 : 1 의 비율로 세립 폴리비닐 알코올 및 세립 미세결정성 셀룰로오스를 포함하는 직접 압축성 공-혼합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 약전 (Ph. Eur., USP 및 JPE) 의 요건을 만족시키고 활성 화합물의 지연에 적합한 세립 폴리비닐 알코올을 포함하는 직접 압축성 공-혼합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 그레이드 4-88, 18-88, 26-88 및 40-88 (이는 약전 Ph, Eur., JPE 및 USP 의 요건을 만족시킴), 및 그레이드 28-99 (이는 약전 JPE 및 Ph, Eur. 에 따름) 의 세립 폴리비닐 알코올을 포함하는 직접 압축성 공-혼합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, Ph. Eur. 에 따르며, 비닐 아세테이트의 중합 및 이후 폴리비닐 아세테이트의 부분적 또는 사실상 완전한 가수분해에 의해 수득되고, 평균 상대적 분자량이 20,000 - 150,000 g/mol 범위이고, Ph. Eur. 에 따른 점도가 3 - 70 mPa.s (20 °C 에서 4 % 용액 중에 측정됨) 범위이고, 에스테르가가 280 mg 의 KOH/g 이하 (가수분해도 > 72.2 mol%) 인 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 을 포함하는 직접 압축성 공-혼합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, USP 에 따르며, 하기 화학식에 의해 특징지어지는 수용성 합성 수지의 형태이고, 폴리비닐 아세테이트의 85 - 89 % 가수분해에 의해 수득되는 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 을 포함하는 직접 압축성 공-혼합물:



[식 중,

n 은 500 내지 5000 범위의 정수를 나타냄].

청구항 8

세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC) 를 포함하는, 활성 화합물의 연장된 방출을 갖는 활성 화합물-함유 정제.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC)

의 공-혼합물을 포함하는, 수 시간의 활성 화합물의 연장된 방출을 갖는 활성-화합물 함유 정제.

청구항 10

제 8 항 또는 제 9 항에 있어서, 정제의 총 중량을 기준으로, 1-99 중량% 범위의 양, 바람직하게는 5-95 중량%의 양, 매우 특히 바람직하게는 10-90 중량%의 양으로, 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 직접 압축성 공-혼합물을 포함하는 활성 화합물-함유 정제.

청구항 11

제 8 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 낮은 가압력을 사용한 제조의 경우, 특히 높은 정제 경도 및 0.2 중량% 이하의 낮은 마손도를 갖지만, 낮은 사출력이 사용되어야 하는 정제를 제공하는 활성 화합물-함유 정제.

청구항 12

제 8 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 단독으로 또는 다른 활성 화합물과의 조합으로, BCS 부류 I의 활성 화합물을 포함하는, 활성 화합물의 지체된 방출을 갖는 활성 화합물-함유 정제.

청구항 13

0.2 중량% 이하의 마손도와 함께 153 N 이상의 경도를 갖는 정제가 10 kN의 가압력을 사용한 압축에 의해 수득되는 정제 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 직접 압축성 공-혼합물의 용도.

청구항 14

0.1 중량% 이하의 마손도와 함께 289 N 이상의 경도를 갖는 정제가 20 kN의 가압력을 사용한 압축에 의해 수득되는 정제 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 직접 압축성 공-혼합물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 공-혼합물에 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC)를 포함하는 정제의 제조를 위한 직접 압축성 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물의 용도 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폴리비닐 알코올 (PVA)은 특히 중합도 및 이의 점도에 있어서 다양한 그레이드 (grade)로 이용가능한 합성 중합체이다. 폴리비닐 알코올은 폴리비닐 아세테이트의 알칼리 가수분해에 의해 수득된다. 폴리비닐 아세테이트는 결국 비닐 아세테이트로부터 자유-라디칼 중합에 의해 수득된다. 사용된 폴리비닐 아세테이트의 상이한 사슬 길이 및 상이한 가수분해도를 통해, 매우 다양한 물리적 특성을 갖는 폴리비닐 알코올 (PVA)이 수득될 수 있다.

[0003] 특히 폴리비닐 알코올은 페인트, 종이, 직물, 화장품 및 약학, 예컨대 약물 전달 시스템 등과 같은 다수의 적용 분야에서 필름 형성제, 접착제 겔 및 점도 조정제로서 활용된다.

[0004] 약학 산업의 경우, 약학 제제에서, 예를 들어 안과 제제에서, 코팅된 정제를 위한 필름 형성제로서, 과립에서의 결합제로서 또는 플라스틱에서의 코팅 성분으로서, 및 또한 약물 전달 시스템에서의 PVA의 사용이 특히 관심을 받는다. 매우 특히 주목할 것은 활성 화합물의 연장 방출을 갖는 고체 경구 약학 투여 형태의 제형 (예를 들어, 소위 "지연 정제 (retard tablet)")에서의 각종 PVA 그레이드의 사용이다. 이러한 정제에서, 활성 화합물은 PVA 매트릭스 중에 미분된 형태이다.

[0005] 경구로 투여한 후에, 구강 또는 위장관에서와 같이 액체의 존재 하에 직접 용해되지는 않지만 대신에 팽윤되는 정제 및 활성 화합물이 오로지 위장관에서 겔 매트릭스의 느린 침식 및 확산에 의해 조금씩 방출되는 겔 형태를 통해, 상기 유형의 중합체-함유 약학 제형으로부터의 활성 화합물의 지체된 방출이 달성된다. 이러한 지연 정제로부터 활성 화합물의 지체된 방출은 결국 혈액 중 활성 화합물의 대략 일정한 수준 및 이에 따른 향상된

치료적 효과를 야기한다.

- [0006] 이는 상기 유형의 갈레노스식 개질된 정제(galenically modified tablet)는 활성 화합물이 체내에 연장된 시간에 걸쳐 조절된 방식으로 투여 형태로부터 방출되게끔 함으로써 연장된 기간에 걸쳐 (수 시간) 약제의 치료적 유효한 혈액 수준을 유지하게 할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0007] 상기 지연 제형의 두 가지 본질적 이점은 (투여 후 활성 화합물의 즉각적 방출을 갖는 정제와 달리) 우선 목적하지 않은, 가능하게는 또한 유독성의 API (API: 활성 약학 성분)의 혈액/혈장 수준을 피하고 또한 정제가 투여되는 빈도를 감소시킴으로써 (예를 들어, 매일 3 회 대신에 단지 매일 1 회), 결국 의료 치료의 개선된 치료적 결과와 관련되는 소위 환자의 수용상태를 개선한다는 점이다.
- [0008] 공지된 폴리비닐 알코올은 각종 약전 (유럽 약전, Ph. Eur.; 미국 약전 (USP), 및 일본 약전 (JP 또는 JPE)에 따라 약학 제형에서의 사용에 관해 명시되어 있지만, 단지 특정한 조건 하에 또는 압력의 작용에 의해 직접 정제화될 수 없다.
- [0009] 따라서, 이러한 맥락에서 특정 문제는 활성 화합물이 균일 분포되는, 활성 화합물 부형제로서 상응하는 PVA 로 주로 이루어진 정제의 단순 방식에서의 제조로 이루어진다. PVA-함유 제형의 직접 정제화성은 통상 오로지 비교적 높은 비율의 추가의 결합제, 예컨대 락토오스, 및 윤활제 및 가능하게는 추가의 첨가제의 존재 하에 달성될 수 있다. PVA가 활성 화합물 부형제로서 활용되는 제형은 수성 또는 알코올성 용액의 존재 하에 흔히 제조된다. 예를 들어, 습식 과립화 이후 추가 첨가제의 존재 하에 활성 화합물 및 PVA를 압축함으로써 활성 화합물의 연장 방출을 갖는 상응하는 정제를 제조하는 것이 알려져 있다. 이는 습식 과립화에 필요한 용매가 높은 에너지 인풋을 사용해 다시 제거되어야 한다는 단점과 관련이 있다.

발명의 내용

- [0010] 본 발명의 목적
- [0011] 상기 설명으로부터 보여질 수 있는 바와 같이, 활성 화합물이 예를 들어 위 및 창자에서 습윤화 후 확산 및 침식 과정을 통해 시간-조절된 방식으로 방출되고 재흡수가 가능해지는 팽윤 중합체는 흔히 목적하는 지연 효과를 달성하는데 활용된다.
- [0012] 폴리비닐 알코올 (PVA)은, 일반적으로 예를 들어 불양립성 반응이 활성 화합물과 흔히 지연 중합체로서 사용되는 히드록시프로필메틸-셀룰로오스 (HPMC) 사이에 존재하는 경우 또는 활용되는 HPMC 그레이드가 활성 화합물의 불만족스런 방출 프로파일을 나타내는 경우 사용된다.
- [0013] 지연 효과와 함께 신속한 정제 개발을 위해, 약학 제형 학자는 직접 압축가능하고 그럼에도 불구하고 시간-조절된 방식으로 활성 화합물을 방출하는 팽윤 중합체를 필요로 한다. 그러나, 공지된 미분의 PVA는 그 자체로 직접 압축가능하지 않고, 약학 업계에서 취급될 수 없는 불만족스런 경도의 정제를 생성하는데, 이는 이들이 예를 들어 목적하지 않은 과단 경향을 갖거나 과도하게 높은 마모율을 갖기 때문이다.
- [0014] 폴리비닐 알코올 기반의 상기 지연 정제의 빠른 개발을 위해, 직접 압축성 폴리비닐 알코올 부형제 물질이 이에 따라 바람직하다. 이러한 유형의 부형제 물질은 불필요한 정제 혼합물을 압축가능하게 만드는데 일반적으로 필요한 과립화 단계를 불편하고 값비싸게 만들 것이다.
- [0015] 따라서 본 발명의 목적은, 시간과 에너지를 절약할 수 있도록 시간-소모적인 과립화 방법 (즉, 과립화 액체에 의한 습윤화, 혼합 시스템 또는 유동화층 기기에서의 기계적 혼합, 및 과립화 액체의 제거를 위한 후속-건조 방법 및 체질로 이루어진 단계), 뿐만 아니라 또한 특수 과립화 기기에 대한 고가이고 시간-소모적인 투자를 불필요하게 만드는 직접 압축성 지연 매트릭스를 제공하는 것이다. 본 발명의 목적은 또한 주로 PVA로 이루어지는 조성물 기체의 상기 유형의 유리한 직접 압축성 지연 매트릭스를 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 PVA, 또는 시판 PVA 그레이드가 직접 압축성 상태로 전환될 수 있는 방법을 제공하는 것이다.

[0016] 발명의 요약

- [0017] 본 발명은 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC)를 포함하는 직접 압축성 공-혼합물에 관한 것이고, 이에 의해 약학 제형 학자들은 활성 화합물의 지연된 방출을 갖는 직접 압축성 조성물을 제공한다. 본 발명은 바람직하게는 사용된 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC)가 약전 (Ph. Eur., USP/NF 및 JPE)의 요건을 만족시키는 혼합물에 관한 것이다. 본 발명의 목적은 특히 평균 입자 크기가 $D_{v50} < 100 \mu\text{m}$ 이고, 바람직하게는 평균 입자 크기가 $D_{v50} < 65 \mu\text{m}$ 이고, 특히 바람직하게는 평

균 입자 크기가 $D_{v50} < 20 \mu\text{m}$ 이고, 특히 D_{v50} 가 $1 \mu\text{m} - 20 \mu\text{m}$ 범위인 세립 미세결정성 셀룰로오스를 포함하는 직접 압축성 공-혼합물에 의해 달성된다.

[0018] 개선된 특성을 갖는 본 발명에 따른 직접 압축성 공-혼합물은 중량을 기준으로 5 : 1 내지 1 : 5 의 비율, 바람직하게는 2 : 1 내지 1 : 2 범위의 비율, 특히 바람직하게는 1 : 1 영역의 비율로 기재된 세립 폴리비닐 알코올 및 세립 미세결정성 셀룰로오스를 포함한다.

[0019] 본 발명에 따르면, 상응하는 직접 압축성 조성물은 그레이드 18-88, 26-88 및 40-88 (이는 약전 Ph. Eur., JPE 및 USP 에 따름) 및 그레이드 28-99 사이의 모든 그레이드 (이는 JPE 및 Ph. Eur 에 따름) 의 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 을 포함할 수 있다.

[0020] 본 발명의 목적은 특히 Ph. Eur. 에 따르고 비닐 아세테이트의 중합 및 폴리비닐 아세테이트의 후속 부분적 또는 사실상 완전한 가수분해에 의해 수득되는 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 을 포함하는 직접 압축성 공-혼합물에 의해 달성된다. 20,000 내지 150,000 g/mol 범위의 평균 상대적 분자량을 갖고 3 - 70 mPa.s 범위의 Ph. Eur. 에 따른 점도 (20 °C 에서 4 % 용액 중에 측정됨) 를 갖고 280 mg KOH/g 이하의 에스테르가 (72.2 mol% 초과) 의 가수분해도) 를 갖는 것이 이러한 유형의 특히 적합한 세립 PVA 이다.

[0021] 특히 적합한 것은 USP 에 따르고, 하기 화학식으로 특징지어지고, 폴리비닐 아세테이트의 85 ~ 89 % 가수분해에 의해 수득되는 수팽윤성 수지인 폴리비닐 알코올 (PVA) 을 포함하는 상응하는 직접 압축성 공-혼합물이다:

[0022] $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$

[0023] [식 중,

[0024] n 은 500 내지 5,000 이하 범위의 정수를 나타냄].

[0025] 또한, 본 발명은 또한 수 시간에 걸쳐 활성 화합물의 연장된 방출을 갖는 활성 화합물-함유 정제, 더욱 정확하게는 상기 특징지어진 바와 같은, 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC) 의 공-혼합물을 포함하는 정제에 관한 것이다.

[0026] 또한, 정제의 총 중량을 기준으로 1 - 99 중량% 의 양, 바람직하게는 5 - 95 중량% 의 양, 매우 특히 바람직하게는 10 - 90 중량% 의 양으로 상응하는 직접 압축성 공-혼합물을 포함하는 활성 화합물-함유 정제가 목적하는 활성 화합물의 연장된 방출을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0027] 제조 공정에서 놀랍게도 낮은 사출력을 요구하고 0.2 중량% 이하의 낮은 마손도만을 갖는 특히 높은 정제 경도를 갖는 정제는, 유리하게는 상기 조성물을 사용해 심지어 낮은 가압력의 사용시에도 수득될 수 있다.

[0028] 심지어 10 kN 의 가압력의 작용에 의한 본 발명에 따른 공-혼합물의 사용시에도, 153 kN 이상의 정제 경도를 갖는 정제는 0.2 중량% 이하의 마손도로 수득된다. 20 kN 의 가압력을 사용한 가압에 의해, 본 발명에 따른 공-혼합물의 사용은 0.1 중량% 이하의 마손도를 갖는 289 N 이상의 경도를 갖는 정제를 산출한다.

[0029] 바람직하게는 BCS 부류 I 로부터의 활성 화합물을 단독으로 또는 기타 활성 화합물과의 조합으로 포함하는 활성 화합물의 지체된 방출을 갖는 정제는, 기재된 공-혼합물을 사용하여 특히 잘 생성될 수 있다. 그러나, 바람직한 경우 및 임상적 필요가 존재하는 경우, 기타 BCS 부류로부터의 활성 화합물은 또한 본 발명에 따른 방법에 의해 활성 화합물의 지연된 방출을 갖는 직접 압축성 투여 형태로 전환될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 약제의 적절한 효능은 흔히 균일 투여량에 가변적이고, 목적하지 않은 부작용이 회피될 수 있도록 하루마다 다중 투여를 필요로 한다. 그러나, 이는 환자의 수용상태에 있어서 바람직하지 않다. 따라서, 특정 활성 화합물의 투여를 위해, 활성 화합물의 방출이 시간의 경과에 따라 서서히 진행되어, 정기적으로 투여시 실질적으로 일정한 유효 혈액 수준이 하루에 걸쳐 확립되지만 단지 하루에 한 번 투여될 필요가 있는 정제 제형을 제공할 수 있는 것이 바람직하다.

[0031] 각각의 조성물에서 요구되는 것은, 활용될 활성 화합물에 따라 가변적이다. 그 화학적 및 물리적 특성에 따라, 기타 활성 화합물 부형제 및 정제화 보조제가 사용되어야 하는데, 이는 모든 활성 화합물이 모든 정제화 보조제와 양립가능하지는 않거나 또는 화학적 및 물리적 특성으로 인해 서로 가공될 수 없기 때문이다.

[0032] 활성 화합물의 생체이용률은 1990 년대 중반에 USA 의 Gordon Amidon 에 의해 개발되었고 현재 US FDA (미국 식

품의약국) 가이드라인 및 또한 유럽 의약품청 가이드라인 (약제의 생물학적 등가성 평가용) 둘 모두의 일부가 된 생물약제 분류 체계 (Biopharmaceutics Classification System; BCS) 에 따라 분류될 수 있다.

- [0033] 예를 들어, BCS 부류 I 의 활성 화합물은 높은 가용성 및 높은 투과성을 갖는 활성 화합물이다. 그 재흡수는 오로지 위 및 창자 비움 (emptying) 속도에 의해 조절된다. 상기 부류에 속하지만 그 효능이 전체 하루에 걸쳐 요망되는 활성 화합물의 경우, 활성 화합물의 지체된, 균일 방출을 가능하게 하는 제형을 개발하고자 시도 중이다.
- [0034] 생물약제 분류 체계 (요약해서, BCS) 는 약물의 경구 투여에서 중요한 역할을 하는 상관관계를 기재한다. 시스템은 1995 년부터의 G. Amidon 및 동료들에 의한 논문을 기초로 한다. 상기 논문에서, 저자들은 약물의 경구 생체이용률이 주로 그 가용성, 용해율 및 생체막을 통한 투과성에 의해 영향을 받는다는 것을 기재하고 있다 (Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995;12:413.).
- [0035] BCS 부류 1 의 활성 화합물의 경우, 가용성 및 투과성 둘 모두가 높다.
- [0036] 이는 약물의 가용성 및 또한 투과성 둘 모두가 높은 경우 흡수율이 주로 위 및 창자 비움 속도에 의해 결정됨이 추정될 수 있다는 것을 의미한다.
- [0037] 2000 년 8 월 이래로, BCS 시스템은 미국 의약품 승인 당국, FDA (미국 식품의약국) 의 독점적 의약품의 승인 방법에 사용되어 왔다. 특정한 전제조건 하에, 생체이용률 및 생물학적 등가성 연구는, 신규의 독점적 의약품 (PMP) 및 동일한 약물로 이미 승인받은 PMP 가 생체등가성이 있어야 한다는 것이 BCS 시스템을 사용해 입증된 경우, 독점적 의약품의 승인 신청서 무시할 수 있다. 이후, 상기 고가이고 상기 경우에 불필요한 생체이용률 연구를 수행할 의무를 무시할 수 있다. 이를 위해, 각각의 의약 형태의 약물은 주요 매개변수 가용성, 투과성 및 용해율에 있어서 특정한 요건에 부합되어야 한다.
- [0038] 가용성:
- [0039] 최고 투여량의 약물은 pH 1 내지 pH 7.5 의 pH 범위의 최대 250 ml 의 수성 용해 매질 중에 완전히 용해되어야 한다.
- [0040] 투과성:
- [0041] 약물은 90% 이상의 투여된 투여량이 신체에 의해 흡수되는 경우 높은 투과성을 갖는다. 이는 적합한 데이터 (예를 들어, 물질 밸런스 연구) 에 의해 입증되어야 한다.
- [0042] 용해율:
- [0043] 의약 형태는 약물의 신속한 방출을 보장 해야 한다. 이는 적합한 시험관내 방출 시험 (회전 바스켓 또는 회전 패들 방법) 에 의해 입증되어야 한다. 상응하는 투여량의 85% 이상이 3 개의 상이한 방출 매질 (0.1 N HCL, pH 4.5 완충액 및 pH 6.8 완충액) 에서 30 분 이내에 방출되어야 한다.
- [0044] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 목적은 높은 가용성 활성 화합물을 시간의 경과에 따라 균일하게 이용가능하게 만드는 것이다. 이러한 문제에 대한 해결은 놀랍게도 중합체성 활성 화합물 부형제의 사용에 의해 가능해졌는데, 여기서 후자는 생리학적 유체, 예컨대 타액 또는 위액 또는 장액의 존재 하에 겔을 서서히 형성하고, 서서히 정제 매트릭스로부터 및 확산에 의해 조절된 방식으로 활성 화합물을 방출한다.
- [0045] 용액은 여기서 합성 중합체로서 수용성 수지이고 탁월한 필름-형성 및 에멀전화 특성을 갖고 수용액 중에 겔을 형성하는 폴리비닐 알코올 (PVA) 에 의해 제공된다. USP 에 따라, PVA 는 하기 식으로 특징지어진다:
- [0046] $(C_2H_4O)_n$
- [0047] [식 중,
- [0048] n 은 500 내지 5,000 범위의 정수를 나타냄]. 이들 중합체 및 그 화학 조성물의 분자 크기에 따라, 그 특성은 특히 수용성에 있어서, 그러나 또한 정제화성에 있어서 크게 가변적이다.
- [0049] PVA 는 폴리비닐 아세테이트로부터 제조되는데, 관능성 아세테이트기의 일부 또는 모두는 관능성 알코올기의 수득을 위해 가수분해된다. 수성 매질 중 중합체의 가용성은 가수분해도에 따라 증가하지만, 중합체의 결정성

및 용융점이 또한 증가한다. 추가로, 유리 전이 온도는 가수분해도에 따라 가변적이다.

- [0050] 예를 들어, 38% 가수분해된 물질은 용융점을 갖지 않지만, 약 48°C 의 유리 전이 온도를 갖는 반면, 75% 가수분해된 물질은 약 178°C 의 용융점을 갖고, 88% 가수분해된 물질은 약 196°C 의 용융점을 갖고, 99% 가수분해된 물질은 약 220°C 의 용융점을 갖지만, 중합체는 200°C 초과 온도에서 신속하게 분해되는 경향이 있다.
- [0051] 본 발명에 따른 조성물의 제조를 위해, 그레이드 18-88, 26-88 및 40-88, 및 그 사이의 모든 그레이드 (JPE 및 Ph. Eur 에 따른 그레이드 28-99 를 포함함) 의 폴리비닐 알코올 (PVA) 을 사용할 수 있다.
- [0052] 폴리비닐 알코올은 수중에서 가용성이지만, 이들은 사실상 거의 모든 유기 용매에서 불용성인데, 몇 개의 용매 예컨대 예를 들어 낮은 가용성을 갖는 에탄올은 예외로 한다. 이들 중합체의 특성은 직접 정제화가능하고 높은 비율의 PVA 를 포함하는 정제 제형을 제조하는 것을 매우 곤란하게 만든다.
- [0053] 약학 제형에서의 사용을 위해, 상이한 가수분해도의 폴리비닐 알코올이 각종 약전에 명시되어 있다.
- [0054] 유럽 약전은 약학 투여량으로 사용하기에 허용가능한 폴리비닐 알코올이 280 이하의 에스테르가 및 20,000 내지 150,000 의 평균 상대적 분자량을 가져야 하는 것으로 규정하고 있다. 가수분해 백분율 (H) 은 하기 등식으로로부터 산출될 수 있다:
- [0055]
$$H = ((100 - (0.1535)(EV)) / (100 - (0.0749)(EV))) \times 100$$
- [0056] [식 중, EV 는 중합체의 에스테르가에 상응함]. 에스테르가는 1 g 의 샘플 중의 에스테르를 비누화하는데 요구되는 수산화칼륨의 양 (mg) 을 의미한다. 에스테르가는 비누화 값 및 산가 사이의 차이로부터 산출된다.
- [0057] 따라서, 유럽 약전에서의 모노그래프에 따라, 단지 72.2% 초과 가수분해 백분율을 갖는 PVA 중합체가 활용될 수 있다.
- [0058] 미국 약전에 따라, 약학 투여 형태로의 사용에 적합한 폴리비닐 알코올은 85 내지 89% 의 백분율 가수분해도 및 500 내지 5,000 의 중합도를 가져야 한다. 중합도 (DM) 는 하기 등식에 의해 산출된다:
- [0059]
$$DM = (\text{물 질량}) / ((86) - (0.42(\text{가수분해도})))$$
- [0060] 유럽 약전 모노그래프에 따라 약학 제형에 활용될 수 있는 PVA 는, Ph.Eur. 에 따른 PVA (가수분해도 72.2% 초과 그러나 90% 미만), 및 또한 USP 에 따른 것 (가수분해도 85 - 89%) 둘 모두를 아우르는, 72.2% 내지 90% 의 가수분해도를 갖는 PVA 이다. 이들 PVA 그레이드는 14,000 g/mol 내지 250,000 g/mol 범위의 분자량을 갖는다.
- [0061] 실험은, 이것이 정제 제형에서 양호한 가공성을 위한 역할을 하는, 활용되는 폴리비닐 알코올의 가수분해도 및 이에 따른 결정성, 뿐만 아니라 활용되는 시판 PVA 그레이드의 외관 형태 및 물리적 특성인 것을 나타냈다.
- [0062] 상기 이미 나타낸 바와 같이, 상응하여 높은 가수분해도를 갖는 폴리비닐 알코올은 오로지 특정 조건 하에 직접 정제화될 수 있고, 즉 과립화 단계가 사전에 수행되어야 하거나, 사용된 PVA 가 추가 정제화 보조제 및 용이한 압축성 결합제와 혼합되어, 전체적으로 조성물 중 폴리비닐 알코올의 비율을 감소시켜야 한다.
- [0063] 실험은 놀랍게도 이제 특히 세립 폴리비닐 알코올이 직접 정제화성에 접근할 수 있게 만들 수 있다는 것을 나타냈다. 상응하여, 세립 폴리비닐 알코올은 약학 제형에서의 사용에 관해 증명된 적합한 폴리비닐 알코올이 분쇄 및 체질되는 경우 수득될 수 있다.
- [0064] 이러한 방식으로, PVA 함량이 놀랍게도 높게 설정될 수 있는 PVA 분말을 포함하는 직접 정제화가능 혼합물을 제조할 수 있다.
- [0065] 실험은 또한 이러한 방식으로 전처리된 폴리비닐 알코올의 정제화성이 이를 적합한 방식으로 추가 중합체성 보조제와 결합시킴으로써 추가로 향상될 수 있음을 나타냈다. 이는 분쇄된 세립 분말이 이후 추가 적합한 중합체성 보조제와 결합되어, 수득된 공-혼합물의 압축성을 보다 향상되게 할 수 있음을 의미한다.
- [0066] 여기서 특히 쉽게 정제화가능한 조합물은 분쇄된 세립 폴리비닐 알코올이 미세결정성 셀룰로오스와 혼합되는 경우 수득된다는 것이 밝혀졌다. 이를 위해, 약학 제형에서 사용하는데 인증된 시판되는 미세결정성 셀룰로오스 예를 들어 그레이드 Vivapur[®] 102 및 Emcocel[®] (JRS Pharma) 및 그레이드 Avicel[®] PH 102 (FMC Bio-polymer) 가 사용될 수 있다. 특히 사용된 미세결정성 셀룰로오스가 특히 세립인 경우, 공-혼합물의 상당히

개선된 압축성이 명백하다.

- [0067] 이는 직접 압축성 지연 정제의 개발에 특히 중요한데, 이는 약학 제형 학자는 항상 보다 "더 양호한 보조제", 즉 추가 개선된 압축성을 갖는 매트릭스를 필요로 하기 때문이다. 이는 직접 정제화 공정에서 심지어 극히 불량한 압축성 API 를 처리할 수 있는 것이 목적이란 사실 때문이지만, 이는 더 낮은 압축성의 DC 물질에 의해서는 성공하지 못했다.
- [0068] 또한, 개선된 압축성을 갖는 직접 압축성 정제화 매트릭스의 사용시에, 이의 사용량은 감소되어, 더 낮은 중량 및 감소된 치수의 정제의 제조를 가능하게 할 수 있는데, 여기서 수득된 정제는 또한 매우 양호한 정제 정도 (소위 "회석 효과") 를 갖는다. 이러한 특성은 특히 소위 "고-투여량" 지연 정제의 경우 관심을 받는데, 이는 감소된 정제 치수가 여기서의 환자에 의한 삼킴을 개선시키고, 이에 따라 수용상태 및 이에 따른 치료적 성공을 보장하기 때문이다.
- [0069] 놀랍게도, 다양한 미세결정성 셀룰로오스 (MCC) 를 갖는 분쇄된 PVA 그레이드의 정제화성의 시험에서의 실험은 사용된 MCC 그레이드에 따라 압축성의 손상 또는 대안적으로 개선이 발생할 수 있음을 나타냈다. 특히, 그레이드 Avicel PH105, Vivapur 101 및 Avicel PH101 은 기타 MCC 그레이드에 비해 (동일한 가압력에서) 정제 정도의 유의한 증가를 야기한다. 이러한 MCC 그레이드의 더욱 상세한 조사는 이들이 이의 입자 크기를 통해 다른 그레이드와 차이가 난다는 것을 나타냈다. 이러한 MCC 의 입자 크기는 바람직하게는 D_{v50} 범위: 17 ~ 67 μm 이다. 더 미세한 MCC 입자 크기, 더 양호한 정제 강도가 세립 PVA 와 조합하여 달성된다는 것이 밝혀졌다. 가능한 한 입자 크기가 100 μm 미만, 특히 바람직하게는 평균 입자 크기가 70 μm 미만, 특히 바람직하게는 20 μm 미만인 (레이저 회절에 의해 D_{v50} 로서 측정됨) MCC 그레이드는 이에 따라 바람직하게는 본 발명에 따른 공-혼합물의 제조에 사용되어야 한다. "조분립" MCC (100 μm 이상 및 특히 180 μm 이상) 의 사용시에, 대조적으로 정제 정도는 상당히 하락한다.
- [0070] 이러한 맥락에서, 매우 실제로 단지 MCC 가 이러한 개선된 직접 압축 특성을 달성하는데 적합하고; 본 출원인 자체의 연구에서 보여진 바와 같이, 예를 들어 Fujicalins[®] (Fuji Cematic Industry, Japan) 을 포함하는 직접 압축성 칼슘 히드로젠-포스페이트, 직접 압축성 소르비톨 (예를 들어, Parateck[®] SI 400, Merck KGaA, Germany), 직접 압축성 만니톨 (예를 들어, Parateck[®] M200, Merck KGaA, Germany) 또는 직접 압축성 전분 (예를 들어, starch 1500, Colorcon Limited, UK) 과 같은 통상 직접 압축을 촉진하는 기타 부형제는 PVA 와의 조합으로 상기 효과를 나타내지 않고 PVA 와의 직접 압축성 분말 혼합물을 야기하지 않는다는 것이 특히 놀라운 것으로 밝혀졌다.
- [0071] 놀랍게도 밝혀진 상기 효과는 약학 제형 학자로 하여금 현재 신규의 정제 제형의 개발 방법의 가속을 야기할 수 있는 정제의 제조를 위한, PVA 및 세립 미세결정성 셀룰로오스로 주로 이루어진 직접 압축성 프리믹스를 제공받는 것을 가능하게 한다.
- [0072] 직접-압축 매트릭스에서 일정한 PVA/MCC 비율에서 정제 정도의 개선은 지금까지 오로지 어렵게 압축될 수 있거나 전혀 가압될 수 없었던 활성 화합물을 지연 정제로 또한 전환하는 가능성을 제형 학자에게 제공한다. 또한 이제 학자들은 고-투여량 API 를 쉽게 삼킬 수 있는 치수를 갖는 "환자-친화적" 지연 정제로 또한 전환할 수 있다. 또한, 이제 필요하다면, 동량의 PVA 에 대해 미세결정성 셀룰로오스의 양을 감소시키고, 이에 따라 PVA 의 지연 효과를 바꾸지 않으면서 정제 중량 및 정제 치수를 감소시킬 수 있다. 이러한 물질은 조분립 MCC 그레이드를 기반으로 하는 비교 물질보다 더 양호한 용해 효과를 야기한다.
- [0073] 미세결정성 셀룰로오스 (MCC) 는 약제의 제조에서의 가장 중요한 정제화 보조제 중 하나이고, 바람직하게는 활성 화합물 부형제로서 활용되고, 정제, 캡슐, 사세(sachet), 과립 및 기타와 같은 사실상 임의 유형의 경구 투약 형태를 위한 본질적인 성분이다.
- [0074] 순수 형태로, 화학식 $(C_6H_{10}O_5)_n$ 을 갖는 미세결정성 셀룰로오스 (MCC) 는 각종 입자 크기로 시판되는 분말 형태의, 백색의 자유-유동 셀룰로오스이다. 약학 그레이드에 있어서는, 이는 USP 표준에 부합된다. 미세결정성 셀룰로오스는 그 중에서도 칼로리-저하 식품, 예를 들어 샐러드 드레싱, 디저트 및 아이스크림을 위한 비소화성, 비재흡수성 밸러스트(ballast) 성분으로서, 방출체로서 또는 부형체로서 기여한다. 상기 설명에서 언급된 바와 같이, 이는 정제의 제조를 위한 결합제 또는 부형체로서 약국에서 사용된다. 이러한 맥락에서, 이는 직접 정제화에 특히 적합한 것으로 입증되었고, 적합한 제형을 고려하여 짧은 붕괴 시간을 갖는 경질 정제

를 야기한다.

- [0075] MCC 는 목본부로부터 수득된다 (폐지로부터가 아님). 식물 셀룰로오스에는 100℃ 초과 온도에서 희석 염산을 사용해 비결정성 셀룰로오스 성분이 없다. 이는 약학 그레이드 MCC 가 매우 순수한 셀룰로오스의 부분 가수분해 및 차후의 정제 및 건조에 의해 수득될 수 있는 것을 의미한다. 가수분해 이후에는 임의로는 카르복실화가 실시되어 친수성 특성을 개선할 수 있다.
- [0076] MCC 는 물, 알코올 및 유기 용매 중에 불용성이다. 수중에서, MCC 는 안정한 틱소트로픽 (thixotropic) 겔을 형성하는, 무수한 불용성 미세결정으로 이루어진 3-차원 매트릭스를 형성한다. MCC 의 유리한 특성은 또한 예를 들어 동결 상태로의 전이 또는 상승된 온도로의 가열시에 상 상태의 온도-유도된 변화의 경우에도 유지되는데, 이는 MCC 가 추가 가공을 위한 레디 믹스 (ready mix) 에 특히 매우 적합한 것을 의미한다.
- [0077] 적절한 정제 정도를 달성하는데 적합한 MCC 는 가능한 경우 100 μm 미만, 바람직하게는 70 μm 미만의 평균 입자 크기 D_{v50} , 특히 바람직하게는 D_{v50} 범위: 17 - 67 μm, 특히 바람직하게는 20 μm 미만 (레이저 회절에 의해 D_{v50} 로서 측정됨) 을 갖는 시판 그레이드인 것으로 증명되었다. 이러한 유형의 세립 MCC 는 바람직하게는 0.20 내지 0.35 g/cm³, 바람직하게는 0.20 내지 0.31 g/cm³ 범위의 부피 밀도를 갖는다. 이러한 기준을 만족시키고 약학 제형에서의 사용에 인증된 적합한 시판 MCC 그레이드는 예를 들어 하기이다:
- [0078] Vivapur 101 (공기의 스트림 중에 건조됨, 레이저 회절에 의해 측정된 평균 입자 크기 D_{v50} 65 μm, 부피 밀도 0.26 - 0.31 g/cm³), Avicel PH 101 (평균 입자 크기 50 μm, 부피 밀도 0.26 - 0.31 g/cm³) 및 Avicel PH 105 (분무-건조, 레이저 회절에 의해 측정된 평균 입자 크기 D_{v50} 20 μm, 부피 밀도 0.20 - 0.30 g/cm³).
- [0079] 그러나, 기재된 요건에 부합되는 여기서 언급되지 않은 기타 시판품이 또한 여기에 기재된 본 발명에 따라 사용될 수 있다.
- [0080] 적합한 미세결정성 셀룰로오스와 다양한 PVA 그레이드, 특히 다양한 점도를 갖는 PVA 의 조합은 필요하다면 PVA 로 주로 이루어지지만 임의로는 또한 동일한 비율의 PVA 및 미세결정성 셀룰로오스로 이루어지는 직접 압축성 혼합물을 제공한다는 것은 특히 놀랍다. 그러나, 바람직한 경우, 세립 미세결정성 셀룰로오스의 비율이 세립 폴리비닐 알코올의 것보다 높은 혼합물을 또한 사용할 수 있다.
- [0081] 본 발명에 따른 조성물에 기재된 세립 폴리비닐 알코올 및 세립 미세결정성 셀룰로오스의 비가 중량을 기준으로 5 : 1 내지 1 : 5 범위, 바람직하게는 2 : 1 내지 1 : 2 범위의 비, 특히 바람직하게는 1:1 영역의 비인 것이 특히 유리한 것으로 입증되었다. 상기 공-혼합물은 활성 화합물의 지체된 방출을 갖는 정제의 제조에 특히 적합한 것으로 입증되었다. 강렬한 혼합 후, 여기서 밝혀진 PVA 와 MCC 의 공-혼합물의 부피 밀도는 0.38 - 0.48 g/ml 범위이며, 탭 밀도는 0.53-0.65 g/ml 범위이다.
- [0082] 세립 폴리비닐 알코올 및 세립 미세결정성 셀룰로오스의 조합의 기재된 유리한 특성은 약학 산업, 뿐만 아니라 또한 식품 산업 또는 기타 공업 분야의 제형 학자에게 활성 화합물의 연장 방출을 갖는 고체 압축된 투여 형태에 관한 개발 노력을 상당히 단순화시키는 물질을 제공한다는 것이다. 학자는 단지 본 발명에 따른 PVA/MCC 조합과 지연시키고자 하는 활성 화합물을 혼합하고, 임의로는 몇 개의 보조제, 특히 윤활제를 첨가한 후, 상기 혼합물을 정제화기에서 압축하는 것을 필요로 한다. 상기 매트릭스의 특히 양호한 정제화 특성은, 또한 그 자체로는 사실상 직접 압축성으로서 간주되지 않고 종래의 방식으로 사전에 수행되는 공정으로 과립화되어야 하는 활성 화합물을 갖는 지연 정제의 개발을 촉진시켰다. 이러한 PVA/MCC 매트릭스의 사용은 개발 시간, 기기에 대한 투자를 절감시키고, 개발 및 제조에서의 공정 신뢰도의 개선을 야기한다.
- [0083] 다르게는 정제화에서 통상적인 것보다 본 발명에 따른 혼합물이 비교적 낮은 사출력을 야기하여 상당히 소량의 윤활제가 사용되게 하는 것으로 이루어지는, 유리한 부작용이 정제화 방법에서 본 발명에 따른 공-혼합물의 사용시 일어난다. 따라서, 1% 의 마그네슘 스테아레이트의 통상 첨가 대신에, 단지 상기 양의 약 1/4 이 요구되며, 일부 경우에는 훨씬 더 낮은 양이 요구된다. 특정 조건 하에, 상기 윤활제의 첨가가 또한 전체적으로 생략될 수 있다. 이는 입자간 결합력의 추가 개선을 야기하며, 즉 보다 경질의 정제가 동일한 가압력에 대해 수득되어 활성 화합물의 재현성 있는 방출이 달성될 수 있게 한다. 이는, 방출이 본질적으로 PVA 함량을 통해 조절되고 소량의 소수성 마그네슘 스테아레이트의 첨가가 단지 방출 거동에 약간의 영향을 미친다는 점 때문이다.
- [0084] 나아가, 본 발명은 그 자체로 단지 낮은 압축성을 갖는, 세립 PVA 그레이드, 특히 분쇄된 PVA 의 정제화 특성에

영향을 미치는 방법에 관한 것이다. 실험은 이들 세립 PVA 가 세립 MCC 와의 조합에 의해 직접 압축성 형태로 전환될 수 있다는 것을 보여주었다.

[0085] 세립 PVA 는 지연 매트릭스로서 사용하기에 특히 적합한데, 이는 이들이 일반적으로 지연되어야 하는 활성 화합물과의 보다 균일한 혼합물의 제조를 위해 매우 잘 사용될 수 있기 때문이다. 이는 항상 각 별개의 정제에서 동일량의 활성 화합물의 수득을 위해 단일 투여량 정확도 "함량 균일성" 에 있어서 특히 중요하다.

[0086] 또한, 세립 PVA 그레이드를 갖는 상기 유형의 제형은 미세 PVA 입자의 큰 표면적이 위장관에서 습윤화 후 보다 균일한 겔 층 형성을 야기함으로써, 정제가 환자에 의해 투여될 때 이러한 겔을 통해 활성 화합물의 보다 재현성 있고 가능하게는 또한 연장된 확산을 야기한다는 이점을 갖는다.

[0087] 절차

[0088] 본 발명에 따른 공-혼합물의 제조를 위해, 미분쇄된 폴리비닐 알코올 (PVA) 을 선택된 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC) 와 강렬히 혼합함으로써 직접 압축성 정제화 매트릭스로서 대단히 적합한 공-혼합물로 전환시킨다.

이는 시중의 기타 직접 정제화성 보조제 (또한 그 자체로 매우 용이한 압축성임) 와 상기 PVA 의 블렌드가, 미분의 PVA, 특히 또한 임의의 원하는 미세결정성 셀룰로오스에 의한 상기 직접 압축 효과를 나타내지 않기 때문에 특히 놀랍다. 오로지 세립 PVA가 특히 세립 미세결정성 셀룰로오스와 조합되는 경우가 직접 압축성 공-혼합물을 수득한다.

[0089] 이러한 본 발명에 따른 세립 공-혼합물을 사용하여, 그 자체로 불량하게 압축성인 활성 화합물은 유리하게는 추가 제제 없이 정제를 생성하도록 매우 쉽게 압축될 수 있는 제형으로 전환될 수 있다. 나아가, 활성 화합물 부형제로서 상응하는 공-혼합물을 포함하는 제조된 정제를 사용해, 활성 화합물이 상기 방식으로 제조된 정제로부터 매우 장시간에 걸쳐 조절된 방식으로 방출될 수 있다는 것이 나타내어질 수 있다. 상응하는 활성 화합물-함유 정제는 활용되는 활성 화합물, 및 세립 폴리비닐 알코올과 미세결정성 셀룰로오스의 혼합비에 따라 2 시간 이상, 바람직하게는 6 시간 이상, 특히 바람직하게는 8 시간 이상, 특히 바람직하게는 10 시간 이상의 활성 화합물의 지체된 방출, 매우 특히 바람직하게는 12 시간까지의 활성 화합물의 방출을 나타낸다.

[0090] 용어 "직접 압축성" 은, 정제 제형의 제조와 관련하여 결합 방식으로 정의되지 않기 때문에, 시판되는 매우 용이한 압축성의 만니톨 (Parateck[®] M 200 (만니톨), 부형제로서 사용하기에 적합, EMPROVE[®] exp Ph. Eur, BP, JP, USP, E 421, Article No. 1.00419, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 의 가압 거동은 비교를 위한 표준으로서 본 상세한 설명에서 사용된다. 그 목적은 비교적 대량으로 세립 PVA 와 세립 미세결정성 셀룰로오스를 포함하는 직접 압축성 공-혼합물에 의해 그 압축성에 있어서 Parateck[®] M 200 의 거동에 가능한 근접해지는 것이다.

[0091] 수행된 실험은, 정제의 전체 중량을 기준으로 1 - 99 중량% 의 양, 바람직하게는 5 - 95 중량% 의 양, 매우 특히 바람직하게는 10 - 90 중량% 의 양의 공-혼합물의 형태로 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 활성 화합물-함유 정제가 목적하는 특히 양호한 압축성을 갖는 것으로 나타났다. 제조 방법에서 놀랍게도 낮은 사출력을 요구하는 특히 높은 정제 경도를 갖는 정제는 유리하게는 목적이란 심지어 낮은 가압력을 사용해도 상기 조성물에 의해 수득될 수 있다. 심지어 20 kN 의 가압력의 사용시에도, 60 N 미만의 사출력만을 요구하는 462 N 이하의 정제 경도를 갖는 정제가 수득된다. 또한, 이들 정제는 적합한 실험에 의해 나타내어질 수 있는 바와 같이, 단지 낮은 파쇄도를 갖는다.

[0092] 본 발명은 따라서 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC) 및 세립 폴리비닐 알코올 (PVA) 의 공-혼합물을 제공하는, 활성 화합물의 연장 방출 및 특히 양호한 압축성을 갖는 직접 압축성 조성물의 제조 방법으로서, 이때 폴리비닐 알코올은 평균 입자 크기 D_{v50} 가 50 내지 260 μm 범위이고, 부피 밀도가 0.55 내지 0.62 g/ml 범위이고, 안식각이 35 내지 38° 범위인 세립 분말의 수득을 위해 분쇄되고, 800 μm 체를 통해 체질되고, 수득한 분말은 평균 입자 크기 D_{v50} 가 100 μm 미만, 바람직하게는 평균 입자 크기 D_{v50} 가 70 μm , 미만, 특히 바람직하게는 평균 입자 크기 D_{v50} 가 17 내지 67 μm , 특히 D_{v50} 가 17 μm 내지 20 μm 범위이고, 부피 밀도가 0.20 내지 0.35 g/cm³ 범위, 바람직하게는 0.20 내지 0.31 g/cm³ 범위인 세립 미세결정성 셀룰로오스 (MCC) 와 혼합되는 방법을 제공한다. 상기 방식으로, 직접 압축성 공-혼합물을 수득하는데, 이때 각종 활성 화합물을 목적이란 첨가할 수 있고, 압축시켜 활성 화합물의 지체된 방출을 갖는 정제를 제공할 수 있다.

[0093] 하기 제시되는 실시예는 본 발명에 따른 PVA/MCC 공-혼합물의 제조 방법 및 조건을 개시한다. 이는 여기에

기재된 것 외에도 출발 성분의 분쇄 및 혼합을 위한 기타 방법이 또한 이용가능하다는 점은 당업자에게 자명하다.

[0094] 실시예는 기타 부형제와의 PVA 조합에 의해 수득한 불충분한 압축성 (그러나 특히 용이하게 정제화가능한 것으로 간주된 것) 과 비교된 이들 세립 PVA/MCC 조합의 특정한 이점을 제시한다.

[0095] 그 자체로 불량한 압축성인 미분의 활성 화합물과 본 발명에 따른 세립 PVA/MCC 매트릭스와의 블렌딩 및 운할제로서 매우 소량의 마그네슘 스테아레이트의 첨가시에, 낮은 기계적 마모율을 갖는 적절한 경도의 정제는 단순 직접 정제화에 의해 수득될 수 있고, 예를 들어 블리스터 팩에의 패키징 또는 환자에 의한 이들 블리스터 팩으로부터 과단 없는 제거를 위한 추가의 처리에 용이하게 이용가능하다. 상응하는 활성 화합물-함유 정제는, 수 시간에 걸쳐 상기 PVA/MCC 매트릭스 정제로부터 활성 화합물의 연장 방출이 보장될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0096] 도면 목록:

[0097] 도면의 도 1 내지 4 는 예시를 위해 실험 결과를 그래픽적으로 나타낸다:

[0098] **도 1:** 가압력/정제 경도 프로파일 (표 1b)

[0099] **도 2:** 가압력/정제 경도 프로파일 (표 2b)

[0100] **도 3:** 가압력/정제 경도 프로파일 (표 3b)

[0101] **도 4:** 가압력/정제 경도 프로파일 (표 4b)

[0102] 실시예

[0103] 본 상세한 설명은 당업자로 하여금 본 발명을 포괄적으로 적용하게 한다. 따라서, 추가의 언급 없이도, 당업자가 가장 넓은 범위에서 상기 설명을 활용할 수 있을 것이라고 추정된다.

[0104] 무엇도 불명확한 경우, 인용된 공보 및 특허 문헌이 참조되어야 하는 것은 말할 것도 없다. 따라서, 이들 문헌은 본 상세한 설명의 개시 내용의 일부로서 간주된다.

[0105] 본 발명의 보다 나은 이해를 위해 및 이의 예시를 위해, 본 발명의 보호 범위 내에 있는 실시예가 하기에 제시된다. 이들 실시예는 또한 가능한 변형을 예시하는 역할을 한다. 그러나, 기재된 본 발명의 원리의 일반적 타당성으로 인해, 실시예는 본 출원의 보호 범위를 이들 단독으로 감소시키는데는 적합하지 않다.

[0106] 나아가, 당업자에게 제시되는 주어진 실시예 및 또한 상세한 설명의 나머지 둘 모두에서 조성물에 존재하는 성분의 양이 항상 단지 전체로서 조성물을 기준으로 합하여 100 중량% 또는 mol-% 가 되고, 지시된 % 범위로부터 보다 큰 값이 발생할지라도 이를 초과할 수 없다는 것은 말할 것도 없다. 따라서, 달리 지시되지 않는한, % 데이터는 중량% 또는 mol-% 로 간주된다 (부피 수치로 재현되는 비율은 예외로 함).

[0107] 실시예 및 상세한 설명 뿐만 아니라 청구범위에 제시되는 온도는 °C 이다.

[0108] 본 발명에 따른 특정 PVA/MCC 조합의 제조를 위한 조건은 다양한 실시예로부터 발생한다. MCC 그레이드 Avicel PH105 (실시예 A1-A4) 및 Avicel PH101 (실시예 C1-C4) (FMC Biopolymer) 및 그레이드 Vivapur 101 (실시예 B1-B4) (JRS Pharma) 가 매우 특히 적합하다. 이러한 물질을 사용하여, 가장 단단한 정제는 필적하는 가압력의 사용시에 얻어지는데, 즉 이러한 특정 조합은 가장 양호한 "회석" 가능성을 나타낸다.

[0109] **사용된 물질의 특징 분석**

[0110] **1. 사용된 PVA 그레이드 및 이의 특성:**

[0111] **1.1 분쇄를 위한 원료 물질**

[0112] 1.1.1.PVA 4-88: 폴리비닐 알코올 4-88, 부형제로서 사용하기에 적합함

[0113] EMPROVE[®] exp Ph. Eur., USP, JPE, Article No. 1.41350, Merck KGaA, Darmstadt, Germany

[0114] 1.1.2. PVA 18-88: 폴리비닐 알코올 18-88, 부형제로서 사용하기에 적합함

[0115] EMPROVE[®] exp Ph. Eur., USP, JPE, Article No. 1.41355, Merck KGaA, Darmstadt, Germany

- [0116] 1.1.3. PVA 26-88: 폴리비닐 알코올 26-88, 부형제로서 사용하기에 적합함
- [0117] EMPROVE[®] exp Ph. Eur., USP, JPE, Article No. 1.41352, Merck KGaA, Darmstadt, Germany
- [0118] 1.1.4. PVA 40-88: 폴리비닐 알코올 40-88, 부형제로서 사용하기에 적합함
- [0119] EMPROVE[®] exp Ph. Eur., USP, JPE, Article No. 1.41353, Merck KGaA, Darmstadt, Germany
- [0120] 1.1.5. PVA 28-99: 폴리비닐 알코올 28-99, 부형제로서 사용하기에 적합함
- [0121] EMPROVE[®] exp JPE, Article No. 1.41356, Merck KGaA, Darmstadt, Germany
- [0122] 이러한 PVA 그레이드는 조분 입자 형태 (수 밀리미터 크기를 가짐) 이고, 이러한 형태로는 이는 직접 압축성 정제화 매트릭스로서 사용될 수 없다.
- [0123] 큰 입자는 재현가능한 다이의 충전을 허용하지 않으므로, 또한 (회전) 정제화 기계의 높은 회전 속도에서 일정한 정제 중량을 허용하지 않는다. 또한, 오로지 세립 PVA 는 정제에서 분리 효과 발생 없이 활성 화합물의 균일 분포를 보장할 수 있다. 생성된 각각의 정제에서 활성 화합물의 개별적 투여량 정확도 (함량 균일성) 을 보장하는 것이 절대적으로 필요하다. 또한, 오로지 세립 PVA 가 또한 재현가능한 지연에 필요한 정제 바디를 통틀어 균일한 겔 형성을 보장할 수 있다.
- [0124] 이러한 이유로, 상기 언급된 조분립 PVA 그레이드는 직접 압축성 지연 매트릭스로서 사용되기 전에 세분 (comminute), 즉 분쇄된다.
- [0125] **1.2 분쇄된 PVA 그레이드**
- [0126] 1.2.1. 분쇄된 PVA 4-88, 폴리비닐 알코올 4-88
- [0127] Article No. 1.41350
- [0128] 1.2.2. 분쇄된 PVA 18-88, 폴리비닐 알코올 18-88
- [0129] Article No. 1.41355
- [0130] 1.2.3. 분쇄된 PVA 26-88, 폴리비닐 알코올 26-88
- [0131] Article No. 1.41352
- [0132] 1.2.4. 분쇄된 PVA 40-88, 폴리비닐 알코올 40-88
- [0133] Article No. 1.41353
- [0134] 1.2.5. 분쇄된 PVA 28-99, 폴리비닐 알코올 28-99
- [0135] Article No. 1.41356
- [0136] 분쇄:
- [0137] PVA 그레이드의 분쇄를 0 °C 내지 -30 °C 의 냉 분쇄로서 액체 질소 하에 Aeroplex 200 AS 나선형 체트 밀 (Hosokawa Alpine, Augsburg, Germany) 에서 수행한다.
- [0138] 분쇄된 PVA 그레이드의 수득한 생성물 특성, 특히 분말 특성, 예컨대 부피 밀도, 탭 밀도, 안식각, BET 표면적, BET 기공 부피 및 입자 크기 분포는 하기 표로부터 자명하다:
- [0139] 부피 밀도, 탭 밀도, 안식각, BET 표면적, BET 기공 부피:

[0140] (측정 방법에 대한 세부사항에 대해서는 방법 참조)

샘플	부피 밀도 (g/ml)	탭 밀도 (g/ml)	안식각 (°)	BET 표면적 (m ² /g)	BET 기공 부피 (cm ³ /g)
PVA 4-88*	0.61	0.82	35.1	0.1308	0.0008
PVA 18-88*	0.57	0.76	35.5	0.1831	0.0011
PVA 26-88*	0.56	0.74	35.5	0.2045	0.0013
PVA 40-88*	0.59	0.77	36.9	0.1123	0.0009
PVA 28-99*	0.58	0.76	37.7	0.2210	0.0016

* 분쇄된 PVA

[0141]

[0142] 건식 분산 (1 bar 역압) 을 이용한, 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포:

[0143] μm 로서의 수치 (측정 방법에 대한 세부사항에 대해서는 방법 참조)

샘플	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	21.36	33.93	60.39	75.25	91.61	177.74	380.57	790.37
PVA 18-88*	29.67	44.93	73.95	89.11	105.22	185.49	375.88	755.84
PVA 26-88*	27.76	42.32	73.01	90.14	108.67	198.51	382.65	676.96
PVA 40-88*	31.84	50.64	89.13	109.77	131.45	230.52	413.71	634.59
PVA 28-99*	24.87	39.81	72.81	90.72	109.31	191.42	343.54	561.23

* 분쇄된 PVA

[0144]

[0145] 건식 분산 (2 bar 역압) 을 이용한, 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포:

[0146] μm 로서의 수치 (측정 방법에 대한 세부사항에 대해서는 방법 참조)

샘플	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	19.09	30.21	52.69	64.83	77.87	143.83	279.64	451.94
PVA 18-88*	26.90	40.38	65.3	78.08	91.55	159.10	321.46	607.64
PVA 26-88*	24.59	36.93	61.67	75.05	89.33	157.79	286.17	434.23
PVA 40-88*	31.03	49.47	88.54	110.06	132.79	235.87	430.35	686.1
PVA 28-99*	24.27	39.63	74.31	93.13	112.51	196.45	350.21	570.12

* 분쇄된 PVA

[0147]

[0148] 건식 분산 (3 bar 역압) 을 이용한, 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포:

[0149] μm 로서의 수치 (측정 방법에 대한 세부사항에 대해서는 방법 참조)

샘플	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	18.35	29.27	51.25	63.09	75.77	139.46	269.8	425.62
PVA 18-88*	24.55	36.60	57.91	68.48	79.45	132.37	246.56	393.59
PVA 26-88*	25.17	38.18	64.35	78.47	93.57	167.41	317.16	514.18
PVA 40-88*	32.81	53.33	96.27	119.61	144.21	256.31	463.67	717.76
PVA 28-99*	22.33	35.92	65.94	82.31	99.37	174.84	305.5	454.03

* 분쇄된 PVA

[0150]

[0151] 습식 분산 (저점도 실리콘 오일 중) 을 이용한, 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포:

[0152] μm 로서의 수치 (측정 방법에 대한 세부사항에 대해서는 방법 참조)

집합	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	10.03	20.1	38.02	47.82	58.31	110.91	231.64	390.95
PVA 18-88*	17.19	30.25	50.06	59.22	68.47	111.89	212.70	357.70
PVA 26-88*	15.42	26.76	45.50	54.83	64.47	110.50	212.91	353.68
PVA 40-88*	20.41	34.80	60.35	73.32	86.96	154.96	299.57	490.08
PVA 28-99*	14.68	25.96	47.49	58.88	70.80	127.68	240.70	376.70

* 분쇄된 PVA

[0153]

[0154] 타워 시빙 (tower sieving) 을 통해 측정되는 입자 분포:

[0155] 중량% 로서의 수치 (측정 방법에 대한 세부사항에 대해서는 방법 참조)

샘플	<32 μm	32-50 μm	50-75 μm	75-100 μm	100-150 μm	150-200 μm	200-250 μm
PVA 4-88*	3.3	7.9	12.6	12.2	19.6	12.9	10.5
PVA 18-88*	0.5	8.1	12.8	13.6	20.4	15.0	9.4
PVA 26-88*	5.3	8.4	12.3	13.6	21.8	13.1	9.0
PVA 40-88*	2.6	5.5	8.1	8.8	17.8	14.0	10.7
PVA 28-99*	5.0	7.1	9.1	9.8	20.4	13.2	11.7

[0156]

샘플	250-300 µm	300-355 µm	355-400 µm	400-500 µm	500-600 µm	600-710 µm	>710 µm
PVA 4-88*	6.5	4.5	2.8	3.5	2.0	0.9	0.8
PVA 18-88*	5.8	4.2	2.6	3.5	2.1	1.0	1.0
PVA 26-88*	5.0	3.7	2.2	2.7	1.8	0.6	0.5
PVA 40-88	7.5	6.6	3.9	5.9	4.1	1.9	2.6
PVA 28-99*	7.9	5.3	3.2	3.7	2.0	0.8	0.8

* 분쇄된 PVA

[0157]

[0158]

2. 미세결정성 셀룰로오스 (MCC), 폴리비닐 알코올 (분쇄) 과의 블렌드의 제조

[0159]

2.1 Avicel[®] PH 101, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, FMC BioPolymer, USA

[0160]

2.2 Avicel[®] PH 102, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, FMC BioPolymer, USA

[0161]

2.3 Avicel[®] PH 102 SCG, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, FMC BioPolymer, USA

[0162]

2.4 Avicel[®] PH 105, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, FMC BioPolymer, USA

[0163]

2.5 Vivapur[®] Type 12, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Germany

[0164]

2.6 Vivapur[®] Type 101, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Germany

[0165]

2.7 Vivapur[®] Type 102 Premium, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Germany

[0166]

2.8 Vivapur[®] Type 200, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Germany

[0167]

2.9 Emcocel[®] 90 M, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Germany

[0168]

2.10 Emcocel[®] LP 200, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg, Germany

[0169]

2.11 Comprecel[®] M 302, 미세결정성 셀룰로오스, Ph. Eur., NF, JP, BP, USP, Mingtai Chemical Co. Ltd., Taiwan

[0170]

건식 분산 (1 bar 역압) 을 이용한, 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포:

[0171]

µm 로서의 수치 (측정 방법에 대한 세부사항에 대해서는 방법 참조)

샘플	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel [®] PH 101	22.59	33.09	37.77	42.36	61.82	98.62	161.34
Avicel [®] PH 102	28.27	46.75	56.59	66.56	107.27	170.38	235.70
Avicel [®] PH 102 SCG	48.99	90.03	106.32	120.84	173.66	251.80	331.64
Avicel [®] PH 105	6.80	10.21	11.61	12.94	18.50	28.35	40.38
Vivapur [®] 12	42.55	75.61	92.59	108.97	171.37	264.07	358.09
Vivapur [®] 101	20.66	30.70	35.97	41.53	66.58	108.89	155.53
Vivapur [®] 102	31.56	53.04	66.00	79.89	135.87	215.53	293.94
Vivapur [®] 200	49.25	97.09	125.64	152.47	245.21	375.17	507.15
Emcocel [®] 90 M	41.28	63.99	73.89	83.41	121.96	185.25	253.79
Emcocel [®] LP 200	68.47	113.69	129.77	144.39	199.67	285.27	376.22
Comprecel [®] M 302	30.07	55.56	66.85	77.23	116.30	176.60	240.36

[0172]

건식 분산 (2 bar 역압) 을 이용한, 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포:

[0174]

µm 로서의 수치 (측정 방법에 대한 세부사항에 대해서는 방법 참조)

샘플	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel [®] PH 101	19.43	28.55	32.60	36.53	52.81	80.77	114.13
Avicel [®] PH 102	28.40	47.32	57.45	67.69	108.91	171.94	236.64
Avicel [®] PH 102 SCG	48.32	84.95	100.38	114.43	166.33	243.47	321.96
Avicel [®] PH 105	6.39	9.81	11.19	12.52	18.03	27.77	39.70
Vivapur [®] 12	35.98	62.68	77.81	93.33	155.79	249.72	345.23
Vivapur [®] 101	19.61	29.42	34.61	40.15	66.06	113.18	176.82
Vivapur [®] 102	27.55	45.97	57.41	70.40	127.29	208.92	288.93
Vivapur [®] 200	44.08	86.21	113.63	140.90	235.62	365.86	497.34
Emcocel [®] 90 M	37.39	58.75	68.08	77.03	113.34	173.41	239.37
Emcocel [®] LP 200	75.97	121.31	137.44	152.19	208.23	294.84	385.17
Comprecel [®] M 302	33.33	62.38	74.56	85.63	127.04	190.77	257.84

[0175]

[0176] 직접 분산 (3 bar 역압) 을 이용한, 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포:

[0177] μm 로서의 수치 (측정 방법에 대한 세부사항에 대해서는 방법 참조)

샘플	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel [®] PH 101	18.03	26.91	30.91	34.81	51.16	80.11	117.89
Avicel [®] PH 102	24.28	40.18	49.21	58.86	100.25	164.22	229.95
Avicel [®] PH 102 SCG	42.19	77.05	92.59	106.73	158.55	234.98	312.72
Avicel [®] PH 105	6.10	9.50	10.88	12.20	17.67	27.29	38.96
Vivapur [®] 12	31.65	54.13	67.50	81.98	144.53	240.48	338.01
Vivapur [®] 101	17.23	25.91	30.40	35.18	58.17	99.16	143.94
Vivapur [®] 102	23.61	38.84	48.19	59.22	114.76	198.37	278.99
Vivapur [®] 200	38.43	73.36	97.85	124.94	223.50	356.46	490.73
Emcocel [®] 90 M	34.07	55.25	64.57	73.49	109.27	167.95	232.86
Emcocel [®] LP 200	61.18	104.76	120.78	135.31	189.83	272.98	358.76
Comprecel [®] M 302	29.22	54.80	66.28	76.75	115.86	175.96	239.63

[0178] * 분쇄된 PVA

[0179] 슬식 분산 (저점도 실리콘 오일 중) 을 이용한, 레이저 회절에 의해 측정되는 입자 분포:

[0180] μm 로서의 수치 (측정 방법에 대한 세부사항에 대해서는 방법 참조)

샘플	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel [®] PH 101	20.66	32.85	38.18	43.31	63.99	98.56	140.53
Avicel [®] PH 102	26.92	46.05	55.55	64.77	101.48	161.28	227.07
Avicel [®] PH 102 SCG	38.64	69.23	83.63	97.33	150.39	231.75	316.41
Avicel [®] PH 105	5.21	9.07	10.51	11.84	17.11	26.17	37.37
Vivapur [®] 12	31.45	55.34	67.86	80.26	132.04	219.78	316.04
Vivapur [®] 101	17.51	26.83	31.53	36.51	59.93	99.84	144.07
Vivapur [®] 102	28.28	47.27	58.07	69.46	119.03	200.35	285.42
Vivapur [®] 200	33.53	59.12	74.18	90.77	171.42	302.56	434.89
Emcocel [®] 90 M	35.68	58.96	68.77	78.12	116.55	183.76	261.39
Emcocel [®] LP 200	60.38	105.52	122.18	137.35	194.75	283.57	377.02
Comprecel [®] M 302	27.02	52.05	63.61	74.24	114.48	178.54	248.78

[0181]

[0182] **2. 기타 물질**

[0183] 용어 "직접 압축성" 은 결합 방식으로 정의되지 않으므로, 시판되는 매우 쉽게 가압가능한 만니톨의 가압 거동이 표준으로 사용된다:

[0184] Parateck[®] M 200 (만니톨), 부형제로서 사용하기에 적합함, EMPROVE[®] exp Ph. Eur., BP, JP, USP, E 421, Article No. 1.00419, Merck KGaA, Darmstadt, Germany

[0185] 상기 목적은 특히 이의 압축성에 있어서 직접 압축성 PVA 에 의하여 Parateck[®] M 200 의 거동에 가능한 한 가까워지는 것이다.

[0186] **기기/성분 특성의 특정 분석 방법**

[0187] 1. 부피 밀도: DIN EN ISO 60: 1999 (German version) 에 따름

[0188] - "g/ml" 로서 제시

[0189] 2. 탭 밀도: DIN EN ISO 787-11: 1995 (German version) 에 따름

[0190] - "g/ml" 로서 제시

- [0191] 3. 안식각: DIN ISO 4324: 1983 (German version) 에 따름
- [0192] - "도" 로서 제시
- [0193] 4. BET 에 따라 측정되는 표면적: 문헌 "BET Surface Area by Nitrogen Absorption" by S.Brunauer et al. (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1983) 에 따른 평가 및 절차, 기기: ASAP 2420 Micromeritics Instrument Corporation (USA); 질소; 샘플 중량: 약 3.0000 g; 가열: 50°C (5 h); 가열 속도 3 K/min; 3 회 측정으로부터의 산술 평균 제시
- [0194] 5. 건식 분산을 이용한, 레이저 회절에 의한 입자 크기 측정: Scirocco 2000 분산기 (Malvern Instruments Ltd. UK) 가 구비된 Mastersizer 2000, 1 및 2 bar 의 역압에서 측정; Fraunhofer 평가; 분산제 RI: 1.000, 차폐 한계: 0.0-10.0%, 트레이 유형: 일반 목적용, 백그라운드 시간: 7500 msec, 측정 시간: 7500 msec, ISO 13320-1 에 따른 절차 및 기기 제조업체로부터의 기술 매뉴얼 및 사양서의 정보; 결과는 부피% 로 제시됨.
- [0195] 6. 습식 분산을 이용한, 레이저 회절에 의한 입자 크기 측정: Hydro 2000SM 습식-분산기 (Malvern Instruments Ltd., UK) 가 구비된 Mastersizer 2000; 분산 매질 저점도 실리콘 오일 (제조업체: Evonik Goldschmidt GmbH, Germany; 제조업체 명칭: Tegiloxan3, 제조업체 품목 번호: 9000305); 분산제 RI: 1.403; 교반기 속도: 2500 rpm; 트레이 유형: 일반 목적용; 백그라운드 시간: 7500 msec; 측정 시간: 7500 msec; 차폐 한계: 7.0-13.0%;
- [0196] ISO 13320-1 에 따른 절차 및 기기 제조업체로부터의 기술 매뉴얼 및 사양서의 정보; 결과는 부피% 로 제시됨.
- [0197] 절차: 현탁 셀에 저점도 실리콘 오일을 충전하고, 표적 차폐 범위 (7.0-13.0%) 에 도달할 때까지 샘플을 분획으로 첨가하고, 측정을 2 분의 대기 시간 후에 개시함.
- [0198] 7. 시브 타워를 통한 건식 체질에 의한 입자 크기 측정: Retsch AS 200 control, Retsch (Germany); 성분의 양: 약 110.00 g; 체질 시간: 30 분; 진폭 강도: 1 mm; 간격: 5 초; DIN ISO 3310 에 따른 금속-와이어 패브릭을 갖는 분석 체; 메시 너비 (μm): 710, 600, 500, 400, 355, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50, 32; "샘플 중량의 중량%" 로서 표에 지시되는 체 부분 당 분포량;
- [0199] 8. 정제화 시험을 하기와 같이 수행함:
- [0200] 실험부에 지시되는 조성에 따른 혼합물을 실험실 텀블 믹서 (Turbula T2A, Willy A. Bachofen, Switzerland) 의 밀봉된 스테인리스 강 컨테이너 (투여량: 약 2 l, 높이: 약 19.5 cm, 직경: 약 12 cm 외부 치수) 에서 5 분 동안 혼합한다.
- [0201] 활용되는 마그네슘 스테아레이트는 250 μm 체에 통과시켰던 Pardeck LUB MST (식물성 마그네슘 스테아레이트) EMPROVE exp Ph Eur, BP, JP, NF, FCC Article No. 1.00663 (Merck KGaA, Germany) 이다.
- [0202] 500 mg 정제 (11 mm 펀치(punch), 라운드(round), 플랫, 사면을 가짐) 의 수득을 위한 압축을, Catman 5.0 평가 시스템 (Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM, Germany) 이 구비된 Korsch EK 0-DMS 계기화 편심 (eccentric) 정제화기 (Korsch, Germany) 에서 수행한다.
- [0203] 시험되는 가압력에 따라 (명목상 세팅: ~5, ~10, ~20 및 ~30 kN; 유효하게 측정된 실제 값이 실시예에 지시되어 있음), 100 개 이상의 정제를 가압 데이터의 평가 및 약학 제형 특성 값의 측정을 위해 생성한다.
- [0204] 정제 경도, 직경 및 높이: Erweka Multicheck 5.1 (Erweka, Germany); 각 경우에 가압력 당 20 개의 정제 측정으로부터의 평균 데이터 (산술 평균). 측정을 정제 생성 1 일 후에 수행한다.
- [0205] 정제 마모율: TA420 파쇄도 시험기 (Erweka, Germany); Ph. Eur. 7th Edition "Friability of Uncoated Tablets" 에 따른 측정의 수행 및 기기 매개변수. 측정을 정제 생성 1 일 후에 수행한다.
- [0206] 정제 중량: 가압력 당 20 개의 정제의 칭량으로부터의 평균 값 (산술 평균): Sartorius CPA 64 저울 (Sartorius, Germany) 이 구비된 Multicheck 5.1 (Erweka, Germany). 측정을 정제 생성 1 일 후에 수행한다.
- [0207] **실험 결과**
- [0208] 실험은 특히 3 개의 특정 미세설정성 셀룰로오스 (MCC) 를 갖는 공-혼합물만이 양호한 압축성을 야기함을 나타냈다.
- [0209] 실험은 또한 명백하게 모든 시판되는 MCC 그레이드가 분쇄된 PVA 와의 공-혼합물에서 압축성의 개선을 나타내지

는 양음을 나타냈다.

[0210] 용어 "직접 압축성" 은 결합 방식으로 정의되지는 않았으므로, 매우 용이한 압축성의 시판 만니톨 ((Parteck[®] M 200 (만니톨)), 부형제로서 사용하기에 적합함, EMPROVE[®] exp Ph. Eur., BP, JP, USP, E 421, Catalogue No. 100419, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 의 가압 거동이 표준으로 설정된다. 목적은 특히 이의 압축성에 있어서 (공-화합물로서) 직접 압축성 PVA 에 의해 Parteck[®] M200 의 거동에 가능한 한 가까워지는 것이다.

[0211] 실험은 미세하게 분쇄된 폴리비닐 알코올과 세립 미세결정성 셀룰로오스, 예를 들어 시판되는 제품 Avicel PH 105 (실시예 A1-A4), Vivapur 101 (실시예 B1-B4) 및 Avicel PH101 (실시예 C1-C4) 기반의 공-혼합물이 매우 특히 양호한 압축성을 갖는다는 것이 나타났다. 이러한 압축성은 특히 용이한 직접 압축성으로 여겨지는 Parteck[®] M200 의 것과 동일하거나 심지어 이보다 상당히 더 양호하다.

[0212] 따라서 이러한 특정 PVA/MCC 공-혼합물은 그 자체로는 불량한 압축성인 활성 화합물과의 조합으로 지연 정제의 제형을 위한 매트릭스로서 직접 정제화하기에 특히 매우 적합하다.

[0213] **절차:**

[0214] 1a.

[0215] 다양한 시판 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 그레이드 4-88 로 이루어지는 블렌드의 제조

[0216] 1b.

[0217] 이러한 블렌드의 가압 (0.25 중량% 의 Parteck[®] LUB MST 의 첨가와 함께) 및 매개변수 정제 경도, 정제 중량, 정제 높이, 정제 마모율 및 필요한 사출력에 대한 정제 특징 분석

[0218] 2a.

[0219] 다양한 시판 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 그레이드 18-88 로 이루어지는 블렌드의 제조

[0220] 2b.

[0221] 이러한 블렌드의 가압 (0.25 중량% 의 Parteck[®] LUB MST 의 첨가와 함께) 및 매개변수 정제 경도, 정제 중량, 정제 높이, 정제 마모율 및 필요한 사출력에 대한 정제 특징 분석

[0222] 3a.

[0223] 다양한 시판 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 그레이드 26-88 로 이루어지는 블렌드의 제조

[0224] 3b.

[0225] 이러한 블렌드의 가압 (0.25 중량% 의 Parteck[®] LUB MST 의 첨가와 함께) 및 매개변수 정제 경도, 정제 중량, 정제 높이, 정제 마모율 및 필요한 사출력에 대한 정제 특징 분석

[0226] 4a.

[0227] 다양한 시판 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 그레이드 40-88 로 이루어지는 블렌드의 제조

[0228] 4b.

[0229] 이러한 블렌드의 가압 (0.25 중량% 의 Parteck[®] LUB MST 의 첨가와 함께) 및 매개변수 정제 경도, 정제 중량, 정제 높이, 정제 마모율 및 필요한 사출력에 대한 정제 특징 분석

[0230] **실험 결과:**

[0231] 1a. 분쇄된 PVA 그레이드 4-88 과 직접 압축성 부형제의 블렌드의 제조

[0232] 일반적 설명: 분쇄된 PVA 4-88 은 800 μm 핸드 체를 통해 통과되어, 임의의 조분 성분 및 응집물을 제거한다. 300 g 의 이러한 체질된 생성물을 2 l 관형 혼합 용기에 칭량하고, 300 g 의 표 1a 로부터의 상응하는 미세 결정성 셀룰로오스를 첨가하고, 5 분 동안 T2A 관형 혼합기에서 혼합한다.

[0233] 표 1a: 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 4-88 의 공-혼합물의 조성

조성물	50중량% 의 PVA	50중량% 의 MCC
실시예 A1	PVA 4-88*	Avicel [®] PH 105
실시예 B1	PVA 4-88*	Vivapur [®] 101
실시예 C1	PVA 4-88*	Avicel [®] PH 101
비교예 D1	PVA 4-88*	Vivapur [®] 12
비교예 E1	PVA 4-88*	Vivapur [®] 102 Premium
비교예 F1	PVA 4-88*	Vivapur [®] 200
비교예 G1	PVA 4-88*	Emcocel [®] LP200

*: 분쇄된 PVA

[0234]

[0235]

1b. 이러한 블렌드의 압축 및 정제 특징 분석

[0236]

일반적 설명: 1.25 g 의 마그네슘 스테아레이트를 각 경우에 관형 혼합 용기에서 498.75 g 의 상기 제조된 실시예 A1-C1 또는 비교예 D1-G1 의 공-혼합물에 첨가하고, 혼합물을 또다시 5 분 동안 T2A 관형 혼합기에서 혼합하고, Korsch EK O-DMS 편심 프레스에서 정제화한다.

[0237]

사용된 비교예는 1% 의 Pardeck[®] LUB MST 와 블렌드된 Pardeck[®] M200 이다. 주의: 더 적은 마그네슘 스테아레이트를 갖는 Pardeck[®] M200 의 압축은 다르게는 야기되는 매우 높은 사출력으로 인해 불가능함.

[0238]

표 1b: 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 4-88 의 공-혼합물의 정제화 데이터

[0239]

기호설명:

[0240]

A: 가압력 [kN] B: 1 일 이후 정제 정도 [N]

[0241]

C: 정제 중량 [mg] D: 정제 높이 [mm]

[0242]

E: 마모율 [%] F: 사출력 (N)

	A		B	C	D	E	F
	명목	실제					
실시예 A1	5	4.9	102.7	498.6	5.4	0.24	103.3
	10	10.4	230.8	493.1	4.8	0	110.1
	20	19.5	439.4	486.6	4.4	0	70.4
	30	30.3	551.5	486.9	4.3	0	48.6
실시예 B1	5	5.1	89.6	500.8	5.5	0.43	90.1
	10	9.5	192.7	500.4	4.9	0.16	94.6
	20	21.4	390.1	504.9	4.5	0.07	58.8
	30	29.5	447.6	504.3	4.4	0.07	51.2
실시예 C1	5	4.9	77.9	495.1	5.6	0.69	96.8
	10	9.8	178.6	497.8	4.9	0.16	98.7
	20	21.1	340.5	501.6	4.5	0.06	61.7
	30	30.9	405.0	503.6	4.4	0.05	50.7
비교예 D1	5	5.0	45.8	495.8	5.4	1.47	86.6
	10	10.6	107.0	500.5	4.9	0.27	97.5
	20	20.2	208.9	502.0	4.4	0.08	75.4
	30	30.7	250.8	502.4	4.4	0.07	66.4
비교예 E1	5	5.1	65.2	501.3	5.5	0.55	---
	10	9.6	140.0	504.8	4.9	0.19	95.9
	20	19.8	264.8	503.9	4.5	0.10	65.4
	30	30.8	321.2	504.7	4.4	0.06	56.3
비교예 F1	5	5.1	33.7	497.8	5.5	4.72	75.4
	10	9.6	81.2	502.1	5.0	0.59	85.7
	20	19.1	160.4	503.2	4.6	0.19	62.4
	30	30.3	188.8	502.2	4.5	0.14	53.9
비교예 G1	5	5.0	22.4	493.4	5.7	47.34	82.0
	10	9.7	58.2	498.0	5.0	1.24	91.1
	20	20.0	121.6	500.4	4.6	0.25	63.8
	30	29.6	138.3	500.8	4.5	0.21	54.7
Pardeck [®] M200	5	5.2	84.1	497.8	5.1	0.21	155.8
	10	10.7	196.5	500.6	4.6	0.17	306.0
	20	20.3	340.0	499.4	4.2	0.15	513.6
	30	30.0	396.7	498.3	4.0	0.16	647.6

[0243]

도 1 은 더 나은 설명을 위해 매우 상이한 가압력/정제 정도 프로파일의 그래프를 나타낸다.

[0244]

[0245]

2a. 분쇄된 PVA 그레이드 18-88 과 직접 압축성 부형제의 블렌드의 제조

[0246]

일반적 설명: 분쇄된 PVA 18-88 은 800 μm 핸드 체를 통해 통과되어, 임의의 조분 성분 및 응집물을 제거한다. 300 g 의 이러한 체질된 생성물을 2 l 관형 혼합 용기에 칭량하고, 300 g 의 표 2a 로부터의 상응하는 미세결정성 셀룰로오스를 첨가하고, 5 분 동안 T2A 관형 혼합기에서 혼합한다.

[0247] 표 2a: 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 18-88 의 공-혼합물의 조성

조성물	50중량% 의 PVA	50중량% 의 MCC
실시예 A2	PVA 18-88*	Avicel [®] PH 105
실시예 B2	PVA 18-88*	Vivapur [®] 101
실시예 C2	PVA 18-88*	Avicel [®] PH 101
비교예 D2	PVA 18-88*	Vivapur [®] 12
비교예 E2	PVA 18-88*	Vivapur [®] 102 Premium
비교예 F2	PVA 18-88*	Vivapur [®] 200
비교예 G2	PVA 18-88*	Emcocel [®] LP200

*: 분쇄된 PVA

[0248]

[0249] 2b. 이러한 블렌드의 압축 및 정제 특징 분석

[0250] 일반적 설명: 1.25 g 의 마그네슘 스테아레이트를 각 경우에 관형 혼합 용기에서 498.75 g 의 상기 제조된 실시예 A2-C2 또는 비교예 D2-G2 의 공-혼합물에 첨가하고, 혼합물을 또다시 5 분 동안 T2A 관형 혼합기에서 혼합하고, Korsch EK O-DMS 편심 프레스에서 정제화한다.

[0251] 사용된 비교예는 1% 의 Parteck[®] LUB MST 와 블렌드된 Parteck[®] M200 이다. 주의: 더 적은 마그네슘 스테아레이트를 갖는 Parteck[®] M200 의 압축은 다르게는 야기되는 매우 높은 사출력으로 인해 불가능함.

[0252] 표 2b: 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 18-88 의 공-혼합물의 정제화 데이터

[0253] 기호설명:

[0254] A: 가압력 [kN] B: 1 일 이후 정제 정도 [N]

[0255] C: 정제 중량 [mg] D: 정제 높이 [mm]

[0256] E: 마모율 [%] F: 사출력 (N)

	A		B	C	D	E	F
	명목	실제					
실시예 A2	5	5.6	120.0	501.1	5.4	0.08	107.2
	10	10.3	239.1	501.9	4.9	0	108.8
	20	20.5	465.5	502.2	4.5	0	69.5
	30	31.1	591.0	497.2	4.3	0	49.2
실시예 B2	5	4.8	82.2	497.9	5.5	0.44	83.6
	10	9.4	184.2	497.3	4.9	0.12	89.4
	20	21.0	363.8	498.6	4.4	0.04	58.1
	30	30.5	448.5	500.9	4.3	0.02	49.4
실시예 C2	5	5.1	73.0	497.5	5.4	0.59	92.6
	10	10.3	172.5	501.5	4.9	0.13	94.6
	20	19.6	311.5	503.7	4.5	0.05	66.1
	30	31.2	401.2	504.8	4.4	0.03	52.0
비교예 D2	5	5.3	35.7	498.1	5.6	2.51	87.3
	10	9.8	98.2	502.2	4.9	0.25	95.7
	20	20.8	181.8	504.5	4.5	0.07	66.9
	30	31.5	218.8	504.5	4.4	0.02	57.8
비교예 E2	5	5.5	66.7	498.6	5.4	0.45	91.6
	10	10.1	139.1	501.2	4.9	0.13	94.1
	20	20.8	264.3	503.8	4.5	0.06	66.6
	30	28.8	304.7	502.5	4.4	0.02	60.0
비교예 F2	5	4.9	26.1	493.6	5.6	7.70	74.5
	10	9.8	70.8	499.7	5.0	0.61	86.4
	20	20.7	149.1	501.5	4.5	0.16	65.5
	30	29.8	176.1	502.5	4.5	0.12	59.5
비교예 G2	5	5.4	18.9	495.4	5.7	100.0	83.0
	10	9.8	45.4	502.2	5.1	1.57	90.8
	20	19.2	104.2	504.1	4.6	0.22	69.1
	30	29.8	126.5	506.1	4.5	0.14	59.0
Parteck [®] M200	5	5.2	84.1	497.8	5.1	0.21	155.8
	10	10.7	196.5	500.6	4.6	0.17	306.0
	20	20.3	340.0	499.4	4.2	0.15	513.6
	30	30.0	396.7	498.3	4.0	0.16	647.6

[0257]

[0258] 도 2 는 더 나은 설명을 위해 매우 상이한 가압력/정제 정도 프로파일의 그래프를 나타낸다.

[0259] 3a. 분쇄된 PVA 그레이드 26-88 과 직접 압축성 부형제의 블렌드의 제조

[0260] 일반적 설명: 분쇄된 PVA 26-88 은 800 μm 핸드 체를 통해 통과되어, 임의의 조분 성분 및 응집물을 제거한다. 300 g 의 이러한 체질된 생성물을 2 l 관형 혼합 용기에 칭량하고, 300 g 의 표 3a 로부터의 상응하는 미세결정성 셀룰로오스를 첨가하고, 5 분 동안 T2A 관형 혼합기에서 혼합한다.

[0261] 표 3a: 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 26-88 의 공-혼합물의 조성

조성물	50중량% 의 PVA	50중량% 의 MCC
실시에 A3	PVA 26-88*	Avicel [®] PH 105
실시에 B3	PVA 26-88*	Vivapur [®] 101
실시에 C3	PVA 26-88*	Avicel [®] PH 101
비교예 D3	PVA 26-88*	Avicel [®] PH 102
비교예 E3	PVA 26-88*	Avicel [®] PH 102 SCG
비교예 F3	PVA 26-88*	Vivapur [®] 12
비교예 G3	PVA 26-88*	Vivapur [®] 102 Premium
비교예 H3	PVA 26-88*	Vivapur [®] 200
비교예 I3	PVA 26-88*	Emcocel [®] 90M
비교예 J3	PVA 26-88*	Emcocel [®] LP200
비교예 K3	PVA 26-88*	Comprecel [®] M302

*: 분쇄된 PVA

[0262]

[0263] 3b. 이러한 블렌드의 압축 및 정제 특징 분석

[0264] 일반적 설명: 1.25 g 의 마그네슘 스테아레이트를 각 경우에 관형 혼합 용기에서 498.75 g 의 상기 제조된 실시 예 A3-C3 또는 비교예 D3-K3 의 공-혼합물에 첨가하고, 혼합물을 또다시 5 분 동안 T2A 관형 혼합기에서 혼합하고, Korsch EK O-DMS 편심 프레스에서 정제화한다.

[0265] 사용된 비교예는 1% 의 Parteck[®] LUB MST 와 블렌드된 Parteck[®] M200 이다. 주의: 더 적은 마그네슘 스테아레이트를 갖는 Parteck[®] M200 의 압축은 다르게는 야기되는 매우 높은 사출력으로 인해 불가능함.

[0266] 표 3b: 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 26-88 의 공-혼합물의 정제화 데이터

[0267] 기호설명:

[0268] A: 가압력 [kN] B: 1 일 이후 정제 정도 [N]

[0269] C: 정제 중량 [mg] D: 정제 높이 [mm]

[0270] E: 마모율 [%] F: 사출력 (N)

	A		B	C	D	E	F
	명목	실제					
실시예 A3	5	5.1	104.9	487.9	5.2	0.08	97.2
	10	9.0	190.6	481.6	4.8	0	102.7
	20	17.3	350.8	476.0	4.3	0	69.7
	30	27.2	469.7	473.4	4.1	0	43.2
실시예 B3	5	4.9	93.5	497.9	5.5	0.33	98.1
	10	10.6	221.4	500.0	4.8	0.09	99.3
	20	20.5	408.6	503.0	4.4	0.02	62.8
	30	30.6	492.3	503.4	4.3	0.03	51.7
실시예 C3	5	4.7	79.9	496.6	5.5	0.37	93.6
	10	10.5	201.5	500.1	4.8	0.05	93.4
	20	19.6	348.8	503.2	4.5	0	58.5
	30	31.3	424.1	502.9	4.4	0	44.8
비교예 D3	5	4.9	70.2	501.8	5.4	0.49	85.9
	10	9.6	153.1	506.1	4.9	0.16	87.3
	20	18.4	267.3	506.6	4.5	0.07	61.1
	30	28.6	325.1	506.8	4.4	0.04	52.1
비교예 E3	5	5.1	50.4	495.5	5.4	1.18	80.1
	10	9.7	106.3	499.2	4.8	0.38	80.9
	20	18.8	180.1	499.6	4.5	0.21	60.3
	30	30.2	209.6	499.7	4.4	0.16	55.4
비교예 F3	5	4.8	47.6	496.3	5.6	1.52	95.3
	10	10.2	134.0	501.1	4.9	0.16	105.2
	20	20.7	251.4	502.9	4.5	0.06	75.5
	30	31.6	299.4	503.7	4.4	0.03	66.2
비교예 G	5	5.2	70.2	497.8	5.5	0.39	87.9
	10	9.8	146.5	498.1	4.9	0.08	92.4
	20	19.8	273.1	499.8	4.5	0.01	66.2
	30	30.8	331.8	499.9	4.4	0	56.8
비교예 G3	5	5.1	76.8	498.4	5.4	0.26	91.3
	10	10.2	171.4	502.1	4.8	0.05	91.8
	20	19.5	295.7	503.4	4.5	0	66.7
	30	30.0	354.5	502.5	4.4	0	58.6
비교예 H3	5	4.8	41.8	498.4	5.5	1.89	88.5
	10	9.8	113.0	502.7	4.9	0.29	96.4
	20	20.5	213.8	502.1	4.4	0.09	70.0
	30	30.4	244.2	502.6	4.4	0.07	64.2
비교예 I3	5	4.9	71.0	494.2	5.5	0.39	90.9
	10	10.2	159.6	497.0	4.9	0.06	92.3
	20	20.0	273.6	496.8	4.5	0	64.8
	30	30.4	318.0	498.2	4.4	0	57.3
비교예 J3	5	5.1	28.6	494.9	5.5	5.64	93.4
	10	10.0	78.7	499.2	4.9	0.46	97.3
	20	20.3	144.7	501.0	4.5	0.15	70.7
	30	29.6	161.2	501.9	4.4	0.12	63.9
비교예 K3	5	5.1	39.8	497.6	5.5	1.50	90.4
	10	10.2	100.6	499.1	4.9	0.16	93.6
	20	19.0	184.2	500.1	4.5	0.03	71.6
	30	30.7	224.2	500.6	4.4	0.02	62.3
Parteck® M200	5	5.2	84.1	497.8	5.1	0.21	155.8
	10	10.7	196.5	500.6	4.6	0.17	306.0
	20	20.3	340.0	499.4	4.2	0.15	513.6
	30	30.7	396.7	498.3	4.0	0.16	647.6

[0271]

[0272] 도 3 은 더 나은 설명을 위해 매우 상이한 가압력/정제 경도 프로파일의 그래프를 나타낸다.

[0273] 4a. 분쇄된 PVA 그레이드 40-88 과 직접 압축성 부형제의 블렌드의 제조

[0274] 일반적 설명: 분쇄된 PVA 40-88 은 800 μm 핸드 체를 통해 통과되어, 임의의 조분 성분 및 응집물을 제거한다.

300 g 의 이러한 체질된 생성물을 2 l 관형 혼합 용기에 칭량하고, 300 g 의 표 4a 로부터의 상응하는 미세 결정성 셀룰로오스를 첨가하고, 5 분 동안 T2A 관형 혼합기에서 혼합한다.

[0275] 표 4a: 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 40-88 의 공-혼합물의 조성

조성물	50중량% 의 PVA	50중량% 의 MCC
실시예 A4	PVA 40-88*	Avicel® PH 105
실시예 B4	PVA 40-88*	Vivapur® 101
실시예 C4	PVA 40-88*	Avicel® PH 101
비교예 D4	PVA 40-88*	Vivapur® 12
비교예 E4	PVA 40-88*	Vivapur® 102 Premium
비교예 F4	PVA 40-88*	Vivapur® 200
비교예 G4	PVA 40-88*	Emcocel® LP200

[0276] *: 분쇄된 PVA

[0277] 4b. 이러한 블렌드의 압축 및 정제 특징 분석

[0278] 일반적 설명: 1.25 g 의 마그네슘 스테아레이트를 각 경우에 관형 혼합 용기에서 498.75 g 의 상기 제조된 실시예 A4-C4 또는 비교예 D4-G4 의 공-혼합물에 첨가하고, 혼합물을 또다시 5 분 동안 T2A 관형 혼합기에서 혼합하고, Korsch EK O-DMS 편심 프레스에서 정제화한다.

[0279] 사용된 비교예는 1%의 Parteck[®] LUB MST와 블렌드된 Parteck[®] M200이다. 주의: 더 적은 마그네슘 스테아레이트를 갖는 Parteck[®] M200의 압축은 다르게는 야기되는 매우 높은 사출력으로 인해 불가능함.

[0280] 표 4b: 미세결정성 셀룰로오스와 분쇄된 PVA 40-88의 공-혼합물의 정제화 데이터

[0281] 기호설명:

[0282] A: 가압력 [kN] B: 1일 이후 정제 정도 [N]

[0283] C: 정제 중량 [mg] D: 정제 높이 [mm]

[0284] E: 마모율 [%] F: 사출력 (N)

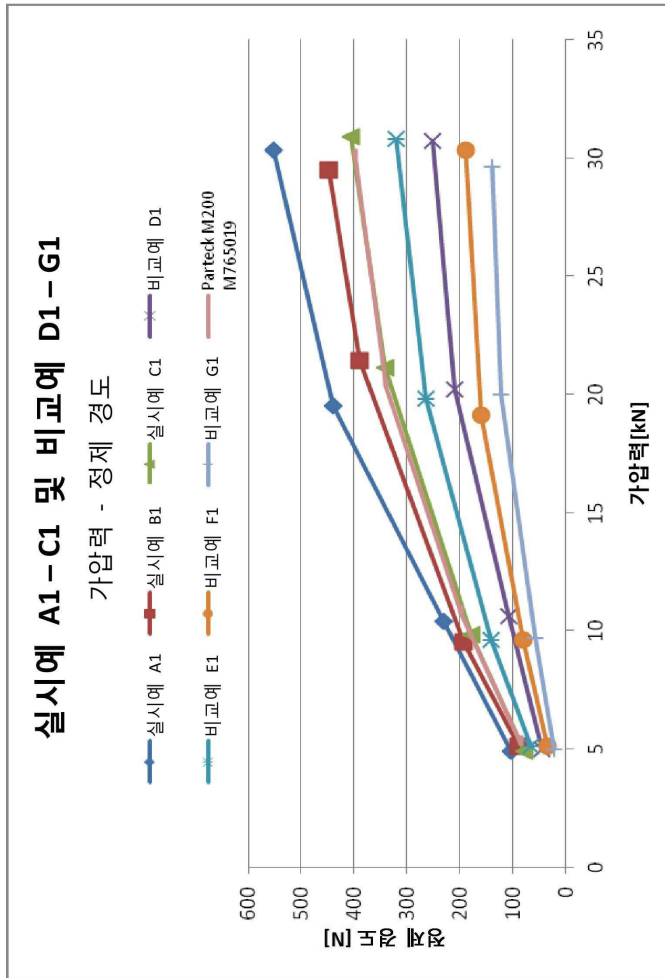
	A		B	C	D	E	F
	명목	실제					
실시에 A4	5	5.4	110.8	488.7	5.3	0.11	100.3
	10	10.4	235.6	488.4	4.7	0	97.4
	20	23.1	462.7	481.9	4.3	0	53.0
	30	29.5	546.4	485.6	4.2	0	44.2
실시에 B4	5	5.1	88.3	495.9	5.3	0.41	82.9
	10	10.6	203.5	496.2	4.7	0.13	81.8
	20	19.7	352.1	501.1	4.4	0.06	56.7
	30	28.8	414.9	504.0	4.4	0.07	47.5
실시에 C4	5	5.1	74.2	499.8	5.5	0.57	85.9
	10	9.6	152.8	501.6	5.0	0.19	87.9
	20	19.4	289.0	503.2	4.5	0.06	58.1
	30	29.7	358.2	503.8	4.4	0.07	47.5
비교예 D4	5	5.0	35.7	497.3	5.5	2.89	81.7
	10	10.0	87.3	502.0	4.9	0.32	91.4
	20	20.7	172.5	502.4	4.5	0.11	67.6
	30	30.3	205.5	504.9	4.4	0.05	59.4
비교예 E4	5	5.0	64.2	500.4	5.4	0.49	86.8
	10	10.3	146.9	505.7	4.9	0.15	87.3
	20	20.1	247.4	506.0	4.5	0.08	62.5
	30	32.0	296.6	506.0	4.5	0.07	55.9
비교예 F4	5	5.2	32.9	497.1	5.5	3.16	72.9
	10	10.4	82.3	500.8	4.8	0.43	79.2
	20	19.6	149.2	501.2	4.4	0.18	60.9
	30	30.9	180.2	502.7	4.4	0.12	54.8
비교예 G4	5	5.2	19.4	491.0	5.5	100.0	75.3
	10	10.0	45.7	498.5	5.0	1.26	80.0
	20	20.2	92.7	500.4	4.6	0.33	59.3
	30	31.0	105.9	501.9	4.5	0.26	52.6
Parteck [®] M200	5	5.2	84.1	497.8	5.1	0.21	155.8
	10	10.7	196.5	500.6	4.6	0.17	306.0
	20	20.3	340.0	499.4	4.2	0.15	513.6
	30	30.0	396.7	498.3	4.0	0.16	647.6

[0285]

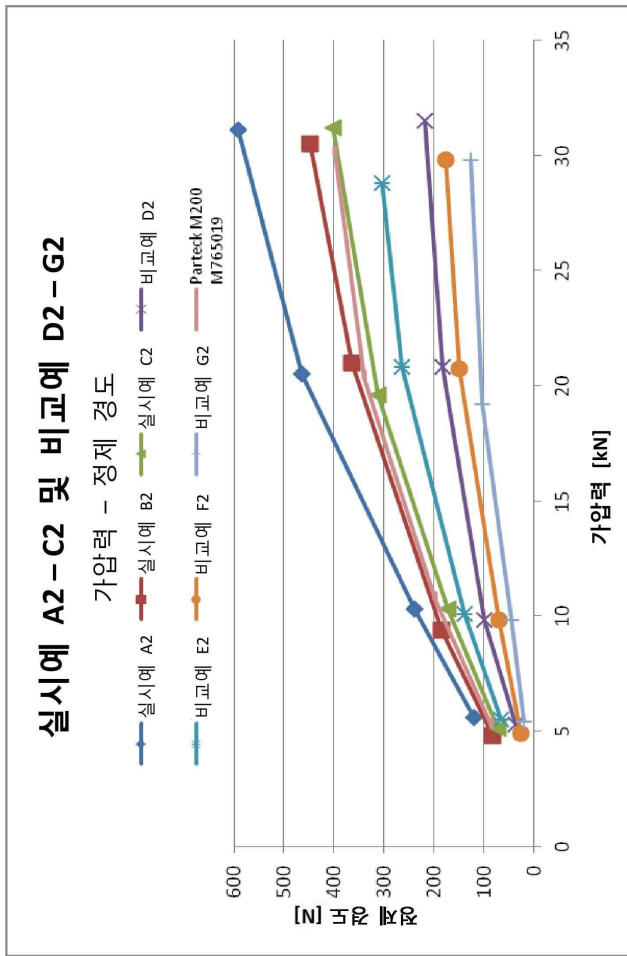
[0286] 도 4는 더 나은 설명을 위해 매우 상이한 가압력/정제 정도 프로파일의 그래프를 나타낸다.

도면

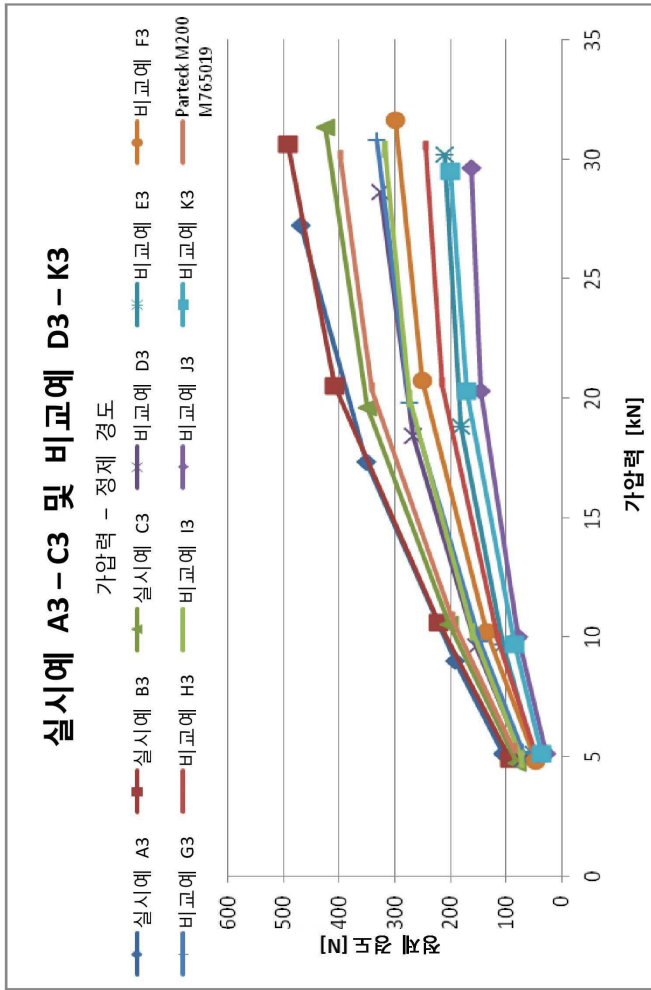
도면1



도면2



도면3



도면4

