(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0063196
(43) 공개일자 2020년06월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1652 (2013.01)
A61K 31/192 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7012468
(22) 출원일자(국제) 2018년10월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년04월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/077141
(87) 국제공개번호 WO 2019/068871
국제공개일자 2019년04월11일
(30) 우선권주장
17386032.1 2017년10월05일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
비아넥스 에스.에이.
그리스, 아티키, 146 71 니아 에리스레아, 18 케이엠 아테네-라미아 내셔널 로드, 타토이오우 스트리트
(72) 발명자
니코라카키스 이오아니스
그리스, 55236 파노라마 데살로니키, 에브조논 9 에이
(74) 대리인
특허법인한얼

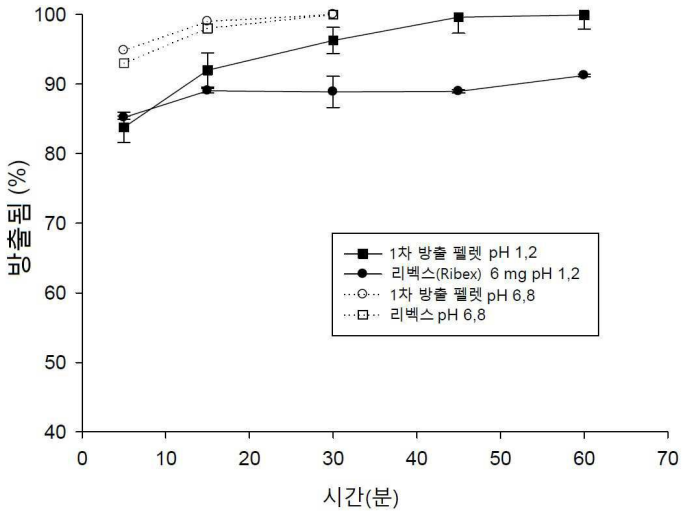
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **약하게 이온화가능한 또는 이온화불가능한 활성 약제학적 성분의 자가-유화 조성물**

(57) 요 약

불량한 수용성의 약하게 이온화가능한 또는 이온화불가능한 활성 약제학적 성분의 이러한 자가-유화 약물 전달 시스템을 포함하는 펠렛 및 이의 경구 약제학적 투여형. 펠렛은 미세결정성 셀룰로스와 콜로이드성 이산화규소의 혼합물을 포함하고, 압출/구형화에 의해 제조된다. 활성 약제학적 성분은 중쇄 트리글리세라이드와 비이온성 계면활성제의 혼합물을 포함하는 SEDDS에 혼입된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 9/1611 (2013.01)
A61K 9/1694 (2013.01)
A61K 9/205 (2013.01)
A61K 9/2077 (2013.01)
A61K 9/5026 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

생물약제학 분류 체계(Biopharmaceutics Classification System)에 따른 부류 II 또는 IV에 속하는 활성 약제학적 성분을 포함하는 펠렛(pellet)으로서, 펠렛이 미세결정성 셀룰로스(microcrystalline cellulose)와 콜로이드성(colloidal) 이산화규소의 혼합물을 9:1 내지 6.5:3.5의 중량비로 추가로 포함하고, 여기서 활성 약제학적 성분은 중쇄(medium chain) 트리글리세라이드와 비이온성 계면활성제의 혼합물을 포함하는 SEDDS에 혼입되고, 펠렛이 압출/구형화(extrusion/spheronization)에 의해 제조되는, 펠렛.

청구항 2

제1항에 있어서, 미세결정성 셀룰로스 대 콜로이드성 이산화규소의 중량비가 7.5:2.5 내지 6.5:3.5인, 펠렛.

청구항 3

제2항에 있어서, 미세결정성 셀룰로스 대 콜로이드성 이산화규소의 중량비가 7:3인, 펠렛.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄 트리글리세라이드가 카프릴릭/카프릭(Caprylic/Capric) 트리글리세라이드인, 펠렛.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제가 폴리솔베이트(polysorbate) 20, 소르비탄 올리에이트(sorbitan oleate) 80 및 이의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 펠렛.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제가 9:1의 중량비로 폴리솔베이트 20과 소르비탄 올리에이트의 혼합물인, 펠렛.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 약제학적 성분이 리스페리돈(risperidone) 및 이부프로펜(ibuprofen)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 펠렛.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 약제학적 성분이 리스페리돈인, 펠렛.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 펠렛을 포함하는, 경구 약제학적 투여형(oral pharmaceutical dosage form).

청구항 10

제9항에 있어서, 투여형이 정제인, 경구 약제학적 투여형.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 펠렛 및 친수성 중합체를 포함하는 서방출형(sustained release) 정제.

청구항 12

제11항에 있어서, 친수성 중합체가 알긴산나트륨, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 잔탄검(xanthan gum), 펙틴,

키토산, 카라기난(carrageenan), 셀룰로스 에테르 및 이의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택된, 서방출형 정제.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 친수성 중합체가 알긴산나트륨인, 서방출형 정제.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 중 친수성 중합체의 양이 20 중량% 내지 40 중량%인, 서방출형 정제.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 중 친수성 중합체의 양이 40 중량%인, 서방출형 정제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 불량한 수용성인 활성 약제학적 성분의 자가-유화 약물 전달 시스템(Self-Emulsifying Drug Delivery System; SEDDS), 이러한 SEDDS를 포함하는 펠렛(pellet) 및 이러한 펠렛을 포함하는 경구 약제학적 투여형(oral pharmaceutical dosage form)에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 생물약제학 분류 체계(Biopharmaceutics Classification System; BCS)에 따른 부류 II 및 부류 IV 약물의 다수는 용해도 및 흡수 개선을 목표로 하여, SEDDS로 제형화된다. 이는 분산된 나노 크기의 지질 소적(lipid droplet)에 용해된 약물을 제공하여, 낮은 용해도로 인한 축적(deposition) 및 약물 손실을 예방함으로 달성된다. 추가로, 지질은 위 체류 시간(gastric retention time)을 증가시킬 수 있고, 또한 고 친지성 약물의 경우 1차 통과 대사(first-pass metabolism)를 감소시킴으로써 림프 운송(lymphatic transport) 및 생체이용률을 향상시킬 수 있다 (문헌 [*Jeong SH, Park JH, Park K. In:Wassan KM, editor. Role of lipidexcipients in modifying oral and parenteral drug delivery. New Jersey: Wiley; 2007. p. 32-5*]).

[0003] 신속한 소화로 인해, 중쇄(medium-chain) 트리글리세라이드가 SEDDS의 제조에 바람직하다. 또한, 비이온성 계면활성제가 SEDDS의 제조에 바람직한데, 이는 비이온성 계면활성제가 이온성 계면활성제보다 독성이 적고, pH 및 이온 강도에 의해 영향을 더 적게 받고 약물의 용해 및 흡수를 개선시키기 때문이다(문헌 [*Vervaet C, Baert L, Remon JP. Enhancement of in vitro drug release by using polyethylene glycol 400 and PEG-40 hydrogenated castor oil in pellets made by extrusion/spheronization. Int J Pharm. 1994; 108:207-12.*

[0004] *-Swenson ES, Milisen WB, Curatolo W. Intestinal permeability enhancement efficiency: acute local toxicity and reversibility. Pharm Res. 1994; 11:1132-42.*

[0005] *-Constantinides PP. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. Pharm Res. 1995; 12:1561-72.*

[0006] *-Pouton CW, Porter JHC. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. Adv Drug Deliv Rev. 2008; 60:625-37*]).

[0007] 지난 10년 동안 SEDDS에 혼입된 저 용해도 약물의 흡수 개선을 보여주는 많은 논문이 출판되었고 몇몇 약제학적 제품이 시장에 출시되었다. 지금까지, 시판된 경구 지질계 제형(formulation)은 주로 캡슐, 예컨대 Neoral® (사이클로스포린(cyclosporine) A) 연질 젤라틴 캡슐 및 Solufen® (이부로펜(ibuprofen)) 경질 젤라틴 캡슐에 채워진 반고형 SEDDS 지질을 기반으로 한다(문헌 [*Angel Tan & Shasha Rao & Clive A. Transforming Lipid-Based Oral Drug Delivery Systems into Solid Dosage Forms: An Overview of Solid Carriers, Physicochemical Properties, and Biopharmaceutical Performance. Pharm Res. 2013 Dec;30(12):2993-3017*]).

[0008] 고체 투여형으로의 SEDDS의 개발은 현재 지질계 제형 설계에서 트렌드이며, 이는 용해도 개선 외에, 액체 시스템에 비해 훨씬 더 많은 이점을 가지고 있다. 이는 엄격한 가공 요건을 피하고(i), 적은 용적의 투여를 필요로

하고 (유화된 SEDDS의 >50%는 물이고 이는 캡슐 또는 정제로 가공된 고형 SEDDS 입자로부터 제거된다)(ii), 정밀한 용량을 보조하고(용량은 주사기 또는 숟가락를 사용한 투여에 비해 정밀한 중량의 캡슐/정제로 제공된다)(iii), (화학 분해 및 미생물 성장으로부터)안정성을 제공하고(iv), 운송 및 저장하기 쉬운, 편리한 투여형이며 환자 순응도를 개선시킨다(v).

[0009] 다중 단위 투여형으로서, 펠렛은 장에서의 원활한 통과를 보조하고, 이에 따라 용량 덤핑(dumping)의 가능성을 감소시키고 혈장 수준에서 가변성(variability)을 최소화함으로써 다중 단위 투여형의 치료적 이점을 제공한다(문헌[*Newton M, Petterson J, Podczeck F, Clarke A, Booth S. The influence of formulation variables on the properties of pellets containing a self-emulsifying mixture. J Pharm Sci. 2001;90:987-95*]). 생체내 결과는 개(dog)에서 자가-유화 펠렛으로부터 프로게스테론의 방출이 마이크로에멀젼(microemulsion) 액체의 투여와 동등하다는 것과(문헌[*Tuleu et al. Comparative Bioavailability Study in Dogs of a Self-Emulsifying Formulation of Progesterone Presented in a Pellet and Liquid Form Compared with an Aqueous Suspension of Progesterone Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 93, No. 6, June 2004.*]) 및 랫트에서 자가-유화 분무 건조된 분말로부터 덱시부프로펜(dexibuprofen)의 방출이 덱시부로펜 원료 분말(raw powder)($P < 0.05$) 보다 유의하게 더 높은 AUC 및 Cmax를 제공한다는 것을 보여주었다. 특히, 고형 SEDDS의 AUC는 덱시부로펜 분말의 AUC보다 약 2배 더 높았다(문헌[(*Balakrishnan et al. Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 72 (2009) 539-545*]). 미국 특허 출원 제US201213855호는 자유 유동 분말 및 과립 및 정제를 제조하기 위한 SEDDS 성분 및 흡착제의 용도를 개시한다.

[0010] 세라토니(Serratoni) 등(문헌 [*Controlled drug release from pellets containing water-insoluble drugs dissolved in a self-emulsifying system. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 65 (2007) 94-98*])은 펠렛으로부터 수불용성 약물의 제어 방출을, 먼저 이러한 약물을 SEDDS에 혼입하여 방출 속도를 향상시킨 후, 수용성 가소제 및 활석(talc)을 함유하는 중합체성 수불용성 코팅을 적용하여, 방출 속도를 제어함으로써 수득하는 것이 가능하다고 보여주었다. 코팅 두께를 변화시키는 것 및/또는 펠렛을 수용성 중합체의 서브-코트(sub-coat)로 전코팅(pre-coating)하는 것은 이러한 펠렛으로부터 약물의 시험관 내 방출의 제어를 개선하여 다양한 방출 속도를 제공할 수 있다.

[0011] 함단니, 제이.(Hamdani, J.) 등(문헌 [*Physical and thermal characterizations of Precirol and Compritol as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets. Int. J. Pharm. 2003, 260, 47-57*])은 글리세릴 팔미토-스테아레이트(Gelucire 54/02) 및 글리세릴 베헤네이트(behenate)(Gelucire 70/02)의 조합을 사용하여 자가-유화 서방출형 매트릭스 펠렛(sustained-release matrix pellet)을 제조하였다.

[0012] 파틸(Patil) 등(문헌 [*Effect of formulation variables on preparation and evaluation of gelled self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of ketoprofen. AAPS PharmSciTech September 2004, Volume 5, Issue 3, pp 43-50*])은 SEDDS 제형에서 콜로이드성 이산화규소(CSD)를 사용하였고, 이는 필요한 고형화 부형제의 양을 감소시키고 케토프로펜(ketoprofen)의 방출을 늦추는 것을 돕는 두 가지 목적을 제공한다.

[0013] 아가월(Agarwal) 등(문헌 [*Dissolution and powder flow characterization of solid self-emulsified drug delivery system (SEDDS). Int. J. Pharm. 366 (2009) 44-52*])은 SEDDS 및 고형-SEDDS로부터 그리세오풀빈(griseofulvin)의 시험관 내 방출 거동에 대한 상이한 화학적 성질, 비 표면적(specific surface area) 및 입자 크기를 갖는 실리카계 흡착제의 효과를 조사하였고, 미세화된 약물 분말과 비교하여 그리세오풀빈의 향상된 용해 속도 이외에, 또한 Neusilin® UFL2 규산염(5 μm)에 1:1 비로 흡착된 SEDDS가 더 긴 시간 동안 약물 방출을 지속하였음을 발견하였다.

[0014] 장(Zhang) 등(문헌[*Controlled release of cyclosporine A self-nanoemulsifying systemsfrom osmotic pump tablets: Near zero-order release and pharmacokinetics in dogs Int. J. Pharm. International Journal of Pharmaceutics 452 (2013) 233-240*])은 SEDDS를 흡착제 및 삼투성 정제 코어(core) 부형제(수크로스, 락토스 일수화물, 폴리에틸렌 옥사이드, 및 부분적으로 전호화된(pregelatinized) 전분)와 혼합한 후 삼투성 정제로 변형시킴으로써 삼투성 방출 전략에 의해 사이클로스포린(CyA)의 방출 제어형(controlled release) 정제를 제조하였다. 0차(zero-order)에 가까운 방출이 달성되었다.

[0015] 미국 특허 출원 제US2012231083호는 SEDDS 성분을 속방출(instant release) 층을 형성하기 위한 미세결정성 셀룰로스 및 크로스카멜로스 나트륨 또는 서방출 층을 형성하기 위한 Methocel K4M과 함께 사용하는 서방출형 칸

나비노이드 약제의 제조 방법을 개시한다.

[0016] 세타치와쿨(Setthacheewakul) 등(문헌 [*Controlled Release of Oral Tetrahydrocurcumin from a Novel Self-Emulsifying Floating Drug Delivery System (SEFDDS) AAPS PharmSciTech, Vol. 12, No. 1, March 2011*])은 SEDDS와 함께 상이한 중량비의 글리세릴 베헤네이트 및 전분 글리콜산나트륨을 사용하여 상이한 부양능(floating ability) 및 시험관 내 약물 방출을 갖는 펠렛 제형을 수득하였다. 최적의 제형은 6시간 째에 93%의 부양 효율을 갖고 8시간의 기간에 걸쳐 테트라하이드로커큐민(Tetrahydrocurcumin)의 제어 방출을 제공하였다. 펠렛 제형은 최대 6개월 동안 중간 및 가속 저장 조건 하에서 안정하였다.

[0017] 고체 상태 지질계 제형의 제조에 사용된 주요 방법은 물을 제거하기 위한 분무 건조 또는 동결 건조 또는 회전 증발(rotary evaporation)에 의해 제조된 유상(oil phase)으로서 SEEDS를 갖는 건조 에멀젼이다. 고형 지질 하이브리드, 미세입자(microparticle), 고형 S(M/N)EDDS 및 프로리포솜(proliposome)/프로니오솜(proniosome)과 같은 다른 보다 정교한 방법이 문헌에 또한 보고되어있지만, 그들의 적용가능성은 제한적이다(문헌 [*Angel Tan & Shasha Rao & Clive A. Prestidge D Transforming Lipid-Based Oral Drug Delivery Systems into Solid Dosage Forms: An Overview of Solid Carriers, Physicochemical Properties, and Biopharmaceutical Performance. Pharm Res DOI 10.1007/s11095-013-1107-3*]). 건조 에멀젼은 본질적으로 불량한 유동 특성을 갖는 미세 분말(fine powder)로서, 추가의 가공 및 제조 스케일업을 방해한다. 분말은 일반적으로 경질 젤라틴 캡슐에 충전되는데, 이는 용해액과 접촉할 때 물질이 캡슐 벽에 달라 붙어, 약물 방출에 악영향을 끼칠 위험성을 수반한다. 또한, 건조 에멀젼 분말은 정제 제형으로 가공될 수는 있으나, 압축(compaction) 동안 반고형 유성 성분을 배출할 위험성을 수반한다. 추가로, 회전 증발 및 분무 건조는 저융점, 휘발성 유성 구성성분을 손실할 위험성을 수반하는데, 이는 분무 건조 중 고온에서의 가열 또는 회전 증발 공정 중 진공의 적용 때문이다. 또한, 건조 동안 표면으로 유상에서 용해된 약물 이동이 발생할 수 있다(문헌 [Nikolakakis et al. *Relationships Between the Properties of Self-Emulsifying Pellets and of the Emulsions Used as Massing Liquids for Their Preparation. AAPS PharmSciTech, Vol. 16, No. 1, February 2015*]).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 따라서, 당해 분야에 공지된 시스템의 단점을 나타내지 않는 SEEDS를 혼입하는 약제학적 조성물에 대한 필요가 있다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명은 고형 펠렛에 혼입되고 압출/구형화(extrusion/spheronization)에 의해 제조된 중쇄(medium chain) 트리글리세라이드와 비이온성 계면활성제의 혼합물을 포함하는 SEDDS를 제공한다.

[0020] 본 발명의 펠렛은 마이크로에멀젼의 장점, 즉, 위액과 접촉 시 자가-유화를 나타내면서, 활성 약제학적 성분은 지질 담체의 소적 내에 용해되고, 위 점막으로의 운송 및 흡수를 나타낸다. 동시에, 이들은 펠렛의 장점, 즉, 위 배출(gastric emptying)의 낮은 변동(fluctuation), 입자 크기의 좁은 분배, 구형 및 균일한 코팅 능력을 나타낸다.

[0021] 본 발명은 본 발명의 펠렛을 포함하는 경구 약제학적 정제형을 또한 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 상업적으로 이용가능한 정제와 비교하여, 미세결정성 셀룰로스(MCC)를 포함하는 자가-유화 펠렛으로부터 방출된 리스페리돈의 양의 비교 플롯(comparative plot)을 나타낸다.

도 2는 미세결정성 셀룰로스(MCC)/콜로이드성 이산화규소(CSD)의 상이한 혼합물로 제조된 자가-유화 펠렛으로부터 pH=1.2의 용해액에서 방출된 리스페리돈의 양을 나타낸다.

도 3은 MCC/CSD의 상이한 혼합물로 제조된 자가-유화 펠렛으로부터 pH=6.8의 용해액에서 방출된 리스페리돈의 양을 나타낸다.

도 4는 MCC/CSD 혼합물로 제조되고 중합체성 분산액으로 코팅된 자가-유화 펠렛으로부터 방출된 리스페리돈의 양(%)의 플롯을 나타낸다.

도 5는 MCC/CSD 혼합물을 포함하고 알긴산나트륨으로 정제화된(tableted) 자가-유화 펠렛으로부터 방출된 리스페리돈의 양의 플롯을 나타낸다.

도 6은 MCC/CSD 혼합물에서 상이한 양의 CSD를 함유하는 이부프로펜 펠렛의 파쇄성(friability)을 나타낸다.

도 7은 MCC/CSD의 상이한 혼합물로 제조된 자가-유화 펠렛으로부터 방출된 이부프로펜의 양(%)의 플롯을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 한 가지 양태에 따르면, 본 발명은 생물약제학 분류 체계(Biopharmaceutics Classification System)에 따른 부류 II 또는 IV에 속하는 활성 약제학적 성분을 포함하는 펠렛으로서, 펠렛이 미세결정성 셀룰로스(microcrystalline cellulose; MCC)와 콜로이드성 이산화규소(colloidal silicon dioxide; CSD)의 혼합물을 9:1 내지 6.5:3.5의 중량비로 추가로 포함하고, 여기서 활성 약제학적 성분은 중쇄(medium chain) 트리글리세라이드와 비이온성 계면활성제의 혼합물을 포함하는 SEDDS에 혼입되고, 펠렛이 압출/구형화에 의해 제조되는, 펠렛을 제공한다.

[0024] 바람직하게는, 본 발명의 펠렛에서 MCC 대 CSD의 중량비는 7.5:2.5 내지 6.5:3.5이다. 더욱 바람직하게는, MCC 대 CSD의 중량비는 7:3이다.

[0025] 본 발명의 펠렛의 중쇄 트리글리세라이드는 중쇄 지방산을 갖는, 즉, 6 내지 12개의 탄소 원자의 (포화 또는 불포화) 쇄를 갖는 지방산을 갖는, 글리세롤의 에스테르이다. 바람직하게는, 중쇄 트리글리세라이드는 화학적으로 개질된 식물유(vegetable oil)이고, 이는 비이온성 계면활성제와 조합하여, 물과 접촉 시 용이하게 자가-유화하고 이의 분해 산물은 인체 내에서 트리글리세라이드의 분해 동안 생성된 것과 유사하다(문헌 [T. Gershanik, and S. Benita 2000. Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, 179 - 188; V. Jannin et al., 2008. Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. Adv. Drug Deliver. Rev. 60, 734-746]). 이외에, 중쇄 트리글리세라이드는 양호한 유동성, 가용화 능력, 약물 혼입 능력 및 자가-유화 능력의 장점을 가지며, 쉽게 산화되지 않는다(문헌 [Shah et al., 1994. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolyzed glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs Int. J. Pharm. 106, 15-23; Kaukonen A. M. et al., 2004. Drug Solubilization Behavior During in Vitro Digestion of Simple Triglyceride Lipid Solution Formulations]). 더욱 바람직하게는, 중쇄 트리글리세라이드는 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 예컨대 카프릴릭/카프릭 60/40 트리글리세라이드이다.

[0026] 본 발명에 사용될 수 있는 비이온성 계면활성제의 예는 폴리소르베이트 20, 소르비탄 올리에이트 80, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 비이온성 계면활성제는 9:1의 중량비로 폴리소르베이트 20과 소르비탄 올리에이트 80의 혼합물이다.

[0027] 본 발명의 펠렛의 활성 약제학적 성분은 생물약제학 분류 체계(BCS)의 부류 II 또는 IV에 속한다. BCS에 따르면 활성 약제학적 성분이 높은 투과성 및 낮은 용해도를 나타내는 경우 이는 부류 II에 속하는 반면, 활성 약제학적 성분이 낮은 투과성 및 낮은 용해도를 나타내는 경우 이는 부류 IV에 속한다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 활성 약제학적 성분은 산성 환경에서 약하게 이온화가능하거나 이온화불가능하지만 pH>4.5에서는 이온화불가능한 임의의 활성 약제학적 성분, 예컨대 리스페리돈 또는 이부프로펜이다. 더욱 바람직하게는, 본 발명에 따르는 활성 약제학적 성분은 리스페리돈이다.

[0028] SEDDS에 혼입된 활성 약제학적 성분을 포함하고 미세결정성 셀룰로스만을 포함하는 펠렛은 속방출(immediate release)을 나타낸다. 도 1은 pH=1.2(λ=238nm에서의 UV 분석, 실선) 또는 pH=6.8 (λ=234nm, 점선)의 용해 매질에서, 미세결정성 셀룰로스만을 함유하고 압출/구형화에 의해 제조된 (SEDDS로 로딩된) 자가-유화 펠렛으로부터 방출된 리스페리돈의 양(%) 및, 상업용 정제 Ribex® (6mg)로부터 방출된 양(%)의 비교 플롯을 나타낸다.

[0029] 놀랍게도, SEDDS에 혼입된 생물약제학 분류 체계의 부류 II 또는 IV에 속하는 활성 약제학적 성분을 포함하는 펠렛(여기서 펠렛은 미세결정성 셀룰로스 대 콜로이드성 이산화규소를 9:1 내지 6.5:3.5의 중량비로 포함하고 압출 구형화에 의해 제조됨)이 활성 약제학적 성분의 서방출을 나타내는 것이 발견되었다.

[0030] 도 2는 MCC/CSD의 혼합물을 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 및 4:6의 중량비로 함유하고 압출/구형화에 의해 제조된 자가-유화 펠렛으로부터 pH=1.2 (37℃, λ=238nm에서의 UV 분석)에서 리스페리돈 방출(%)의 플롯을 나타낸다.

MCC/CSD의 혼합물을 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 및 4:6의 중량비로 함유하고 압출/구형화에 의해 제조된 자가-유화 펠렛으로부터의 pH=6.8 (37℃, λ=234nm에서의 UV 분석)에서 수득된 리스페리돈 방출(%)에 대한 유사한 플롯은 도 3에 나타낸다. 6:4 및 4:6의 MCC/CSD 중량비에서, 활성 성분의 방출은 3시간 후 한계에 도달하고 활성 성분의 초기 양의 약 40%만이 방출된다.

[0031] 본 발명의 펠렛은 당해 분야에 잘 공지되고 광범위하게 연구된 공정인, 압출/구형화에 의해 제조된다. 예를 들어, 펠렛은 하기 공정에 따라 제조될 수 있다:

[0032] MCC와 CSD의 혼합물을, 40% 물과 60%(w/w) 자가-유화 혼합물(기름/계면활성제/활성 약제학적 성분)의 에멀젼과 3날 임펠러(three-blade impeller)가 장착된 혼합 용기에서 약 5분의 매씽 시간(massing time) 동안 혼합한다. 소량의 물(예비시험에 기초하여 결정됨)을 추가로 첨가하면 더 구형의 펠렛을 생성한다. 생성된 습윤 덩어리는 25rpm으로 작동하고 1mm 원형 오리피스(orifice) 및 1.75mm 두께 스크린이 장착된 방사상 압출기(모델 20; Caleva Process Solutions, 영국 도싯(Dorset) 소재)에서 압출된다. 압출물을 십자형 마찰 디스크(cross-hatch friction disc)가 장착된 구형화기(Model 120; Caleva Process Solutions, 영국 도싯 소재)에서 8분 동안 즉시 가공한다. 디스크의 회전속도는 1360 rpm이고(인화점 유형 디지털 회전속도계(tachometer)(정확도 +9 rpm; Control Ability Ltd., 영국 블랙번(Blackburn) 소재)로 측정됨), 디스크의 해당 선형 둘레 속도(perimeter speed)(=2·B·디스크 반경·1360/60)은 8.55 m/s이다. 제조된 습윤 펠렛은 공기 순환 트레이 오븐(tray oven)(UT6; Heraeus Instruments, 독일 하나우 소재) 내 에서 40℃로 밤새 건조시킨다.

[0033] 본 발명의 펠렛은 코팅되지 않을 수 있거나 코팅층을 함유할 수 있다. 이러한 코팅 층은 환경 수분, 빛 및 산소로부터의 보호 및 위장관에서 서방출을 제공할 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 코팅의 예는 상이한 아크릴계 코팅, Opadry® II 코팅, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 코팅, 에틸셀룰로스계 및 거대분자의 화학구조, 열적 성질 및 혼화성 또는 용해도를 기반으로 한 이들의 조합, 예컨대 Eudragit® RL, Eudragit® RS, 에틸 셀룰로스/HPMC계 코팅 에틸셀룰로스/PVA-PEG를 포함한다(문헌 [Siepman et al., *Polymer blends for controlled release coatings, J Control Release. 2008 Jan 4;125(1):1-15. Epub 2007 Oct 13*]).

[0034] 본 발명의 펠렛은 pH 6.8에서 15분 내에 90% 초과로부터 6시간 후 60% 내지 80%의 서방출에 이르는, 조정가능한 방출을 갖는 고체 투여형을 제공한다. 이들은 종래의 장비로 제조될 수 있고 투여 빈도에 의해 지시된 바람직한 시간 내에 이들의 용해도, 방출 속도 및 흡수를 개선시키기 위해 불량한 수용성인 부류 II 또는 IV 활성 약제학적 성분을 위한 매질을 제공한다.

[0035] 본 발명의 다른 양태는 본 발명의 펠렛을 포함하는 경구 약제학적 투여형이다. 이러한 경구 약제학적 투여형의 예는 정제 및 캡슐이다. 이러한 형태는 당해 분야에 잘 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0036] 본 발명의 다른 양태는 본 발명의 펠렛 및 친수성 중합체를 포함하는 서방출형 정제이다. 놀랍게도 이러한 정제가 활성 약제학적 성분의 잘 제어된 서방출을 제공한다는 것이 발견되었다. 친수성 중합체는 낮은 압축 압력에서 용이하게 압축될 수 있어야 한다.

[0037] 본 발명의 정제에서 사용될 수 있는 친수성 중합체의 예는 알긴산나트륨, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 잔탄검, 펙틴, 키토산, 카라기난, 셀룰로스 에테르 및 이의 혼합물이다. 바람직하게는, 친수성 중합체는 알긴산나트륨 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스이다. 더욱 바람직하게는, 친수성 중합체는 알긴산나트륨이다.

[0038] 본 발명의 정제에서 친수성 중합체의 양은 바람직한 연장 시간에 따라, 바람직하게는 20 중량% 내지 40 중량%이다. 더욱 바람직하게는, 가장 높은 연장 및 파열 효과(burst effect)의 제거를 제공하는 친수성 중합체의 양은, 40 중량%이다.

[0039] 본 발명의 펠렛을 포함하는 정제의 제조에서 펠렛을 친수성 중합체와 함께 사용하면 전체 위장관 전반에 걸쳐서 서방출을 나타내는 투여형을 제공한다.

[0040] 실시예 1

[0041] 본 실시예는 활성 성분으로서 리스페리돈을 함유하는, 본 발명에 따르는 펠렛의 제조를 나타낸다.

[0042] 파트 1. 리스페리돈 자가-유화 유상(SEDDS)의 제형화

[0043] SEDDS의 제조를 위해 필요한 양(중량%)은 표 1에 제공된다.

표 1

[0044] 자가-유화 유상(SEDDS)의 조성

성분	백분율
중쇄 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 (60/40)	57.6
폴리소르베이트 20	34.8
소르비탄 올리에이트 80	3.8
리스페리돈	3.8
총	100

[0045] 4 중량% 약물 함량을 갖는 리스페리돈 SEDDS의 제조를 위해 하기 단계를 적용하였다:

[0046] a) 트리글리세라이드, 폴리소르베이트 20 및 소르비탄 올리에이트 80을 혼합하여 투명한 유체를 제공하고 거기에 리스페리돈을 첨가하고 가벼운 교반 하에 용해시키고,

[0047] b) 탈이온수를 가벼운 교반 하에서 유상에 첨가하여 1 마이크론 미만의 소적 크기를 갖는 60 중량% 유상(SEDDS)의 농축된 수중유 마이크로에멀젼을 제공하고,

[0048] c) 마이크로에멀젼을 2분 초음파 처리에 추가로 적용 하여 텍스쳐(texture) 크기를 매끄럽게하고 소적 크기를 약 300-400 nm로 감소시킨다.

[0049] 파트 II. 압출/구형화

[0050] 하기의 단계를 적용한다:

[0051] a) MCC 분말 또는 MCC/CSD의 혼합물을 Kenwood chef 유형 과립화 용기에 첨가한다. MCC/CSD 혼합물의 경우, 상이한 밀도로 인해, 균질한 혼합물을 수득하기 위해서, 두 개의 분말을 먼저 Turbula 혼합기(스위스 바흐오펜 소재)에서 10분 동안 블렌딩(blending)한다.

[0052] b) 상기 설명한 바와 같이 제조된 60 중량% 리스페리돈 유상(SEDDS)으로 구성된 마이크로에멀젼을 약 10분의 시간 기간 동안 K-형 혼합 요소(K-shaped mixing element)를 사용하여 교반하면서 MCC/CDS 혼합물에 점진적으로 첨가한다. MCC/CDS 혼합물 및 마이크로에멀젼 바인더(binder)의 필요한 양은 표 2에 제공된다. 이는 압출/구형화 후 펠렛을 형성할 수 있는 습윤 페이스트(wet paste)의 조도(consistency)를 보장하였다. MCC와의 혼합물에서 CSD의 비율을 증가시키면, 펠렛을 형성하는데 필요한 마이크로에멀젼의 용적을 증가시켜 최종 펠렛에서 활성 성분의 함량을 증가시킴을 알 수 있다.

표 2

[0053] MCC를 단독으로(MCC/CSD 비 10:0) 또는 7:3 또는 8:2의 중량비의 MCC/CSD의 혼합물 및 4 중량% 리스페리돈을 SEDDS 유상 중에 포함하는 펠렛 배치(batch)의 조성

MCC/CSD 비	V 에멀젼(%)#	MCC (%)	CSD (%)	총
10:0	47.4	52.6	-	100
8:2	56.5	34.8	8.7	100
7:3	60.8	27.4	11.8	100

[0054] #개별 성분 밀도로부터 계산된 마이크로에먼젼의 밀도는 합해서 약 1이므로 SEDDS의 중량(g) 및 용적(ml)은 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0055] c) 습윤 덩어리는 20 내지 40 rpm 사이의 속도로 회전하는, 0.5 또는 1 mm의 개구(opening)를 갖는 스크린이 장착된 방사형 압출기에서 압출된다. 펠렛 형성 재료 및 SEDDS로서 MCC로 구성된 펠렛에는 0.5 mm 직경의 작은 개구를 갖는 스크린이 권장되는 반면, 펠렛 및 SEDDS의 기초로 MCC/CSD 혼합물로 구성된 펠렛에는 1mm 또는 1.5mm의 큰 개구를 갖는 스크린이 적합하다.

[0056] d) 짧은 스파게티 형태의 압출물을 십자형(cross hatched) 돌출부를 갖는 구형화기에 5분 동안 공급하고, 적절한 회전 속도로 회전시켜 약 10 m/sec의 원주 속도(peripheral velocity)를 제공하고, 여기서

[0057] # 원주 속도 = 2 * π * 디스크 반경 * 분당 회전수이다.

[0058] 이는 원통 형상의 압출 입자가 구형화기의 디스크와 접촉하여 하방으로(down) 유지되도록 하기에 최적이었고, 동시에 원주를 향한 원심 운동을 따르고, 챔버(chamber)의 벽, 디스크의 표면 및 그들 사이의 마찰력을 발달시켰다. 속도가 빠를 수록 압출 입자가 구형화기 챔버에서 빠져 나간 반면, 속도가 작을 수록 원심 운동 및 디스크 표면과의 부적절한 마찰 없이 디스크와 접촉하면서, 압출 입자가 하방으로 유지되었다.

[0059] e) 습윤 펠렛을 구형화기로부터 꺼내고 40℃에서 공기 순환식 트레이 오븐에서 밤새 건조시키기 위해 트레이에 펼쳤다.

[0060] 파트 III. 자가-유화 리스페리돈 펠렛(SEP)의 코팅

[0061] 리스페리돈 SEDDS를 갖는 펠렛은 제조 후 환경 요인으로부터의 보호를 부여하고 os 당 흡수를 개선하기 위해 코팅된다. 적용되는 보호용 중합체성 코팅은 폴리 비닐 알코올계 Opadry® II이며 그의 적용은 제조업체의 지침을 따른다.

[0062] 또한, 적절한 중합체성 코팅의 적용은 코팅된 펠렛으로부터 약물의 서방출을 제공한다. 이미 언급한 바와 같이, 코팅되지 않은 펠렛에 대한 용해 시험은 CSD의 존재가 리스페리돈이 불량하게 가용성인 pH 6.8의 용해 매질에서 약물의 방출을 상당히 지연시키지만, 약물 용해도가 더 높은 pH 1.2의 용해 매질에서는 그러한 지연이 없는 것으로 나타난다. 따라서 pH 1.2에서 방출을 지연시키고 위장관 (위 및 장) 전체에 약물의 서방출을 가능하게하기 위해 메타크릴릭(methacrylic) 유형의 중합체의 조합: 1 : 1의 비율로 pH와 무관한 낮은 투수성(water permeability)을 갖는 Eudragit® NE 30 D(Evonic Industries, 독일 소재)와 조합된, 불용성이며 pH 1.2에서의 방출을 억제하는 장용성 Eudragit® L30 D55가 사용된다.

[0063] 중합체성 코팅 분산액의 조성 및 제조

[0064] 50 g L30 D55

[0065] 5 g 1N NaOH

[0066] 50 g NE 30D

[0067] 15 g 활석

[0068] 120 g 탈이온화된 H_2O (탈이온수)

[0069] L30 D55의 중합체성 분산액을 15분 동안 교반하고 NaOH를 다른 15분 동안의 연속적인 교반 하에 천천히 첨가한다. 이후, NE 30D의 분산액을 천천히 첨가하고 15분 동안 추가로 교반한다. 최종적으로, 두 개의 중합체성 분산액의 혼합물에 활석 미세 분말을 첨가하고 UltraTurax 균질기를 사용하여 15분 동안 균질화한다.

[0070] 코팅기/건조기의 설정:

[0071] 팬(Fan) 1%

[0072] 교반 23%

[0073] 온도 35℃

[0074] 펌프 90%

[0075] 코팅 5%를 위한 시간 8분

[0076] 코팅 10%를 위한 시간 13분

[0077] 도 4는 pH=1.2에서 처음 120분 동안 및 pH=6.8에서 나머지 240분 동안, 5 중량%(중합체성 분산액 : 펠렛 코어)로 또는 10 중량%(중합체성 분산액 : 펠렛 코어)로 코팅된 펠렛으로부터 방출된 리스페리돈 양(%)의 플롯을 나타낸다. 결과는 활성 성분의 서방출을 나타낸다.

[0078] 실시예 2

[0079] 본 실시예는 실시예 1의 파트 I 및 파트 II에 따라 제조된, 코팅되지 않은 펠렛을 포함하는 서방출형 리스페리돈 정제의 제조 및 방출 특징을 나타낸다.

[0080] 약 2 중량% 리스페리돈 함량의 리스페리돈 자가-유화 펠렛을 정제화(및 pH 1.2에서 서방출) 보조제로서 알긴산나트륨을 정제 중량의 20 또는 40% 비율로 사용하여, 6 mg의 리스페리돈을 함유하는 정제로 압축하였다. 11-mm 플랫 페이스 펀치(flat face punch)가 장착된 자동 단일 펀치 정제기가 사용되었으며(독일 코쉬-에르베카(Korsch-Erweka) 소재) 70 내지 90 psi 사이의 비교적 낮은 압축 압력이 적용되었다.

표 3

[0081] 정제화 보조제로서 알긴산나트륨(0 중량%, 20 중량%, 30 중량% 및 40 중량%)을 사용하는 자가-유화 리스페리돈 펠렛(MCC/CSD 중량비 7:3 및 2 중량% 약물)의 정제의 조성(mg)#

배치	펠렛 (mg)	알긴산 나트륨 (mg)	정제의 중량 (mg)
T1	300	---	300
T2	300	75	375
T3	300	130	430
T4	300	200	500

[0082] #압축 압력 70bar, 약물 함량 2% w/w

[0083] 도 5에 나타낸 약물 방출 프로파일로부터, 5시간의 시험 시간 후 자가-유화 리스페리돈 펠렛의 정제는, 20%, 30% 및 40% 알긴산나트륨 함량 각각에 대해 50%, 65% 및 80%의 리스페리돈을 방출한다는 것을 알 수 있다.

[0084] 실시예 3

[0085] 본 실시예는 활성 성분으로서 이부프로펜 베이스(base)를 함유하는 본 발명에 따르는 펠렛의 제조를 나타낸다.

[0086] 파트 I. 이부프로펜 자가-유화 유상(SEDDS)의 제형화

[0087] SEDDS의 제조를 위해 필요한 양(중량%)이 표 4에 제공된다.

표 4

[0088] 이부프로펜 자가-유화 유상(SEDDS)의 조성

성분	백분율
중쇄 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드(60/40)	37.5
폴리옥실 35 피마자유(Polyoxyl 35 Castor Oil) 기름 (Cremophor® EL)	25.0
이부프로펜	37.5
총	100

[0089] 37.5 중량% 약물 함량을 갖는 이부프로펜 SEDDS의 제조를 위해 하기의 단계가 적용하였다:

[0090] a) 트리글리세라이드와 계면활성제 폴리옥실 35 피자마유를 혼합하여 투명한 유체를 만들고 거기에 이부프로펜을 첨가하고 가벼운 교반 하에 용해시키고,

[0091] b) 탈이온수를 가벼운 교반 하에서 유상에 첨가하여 1 마이크론 미만의 소적 크기를 갖는 60 중량% 유상(SEDDS)의 농축된 수중유 마이크로에멀젼을 제공하고,

[0092] c) 마이크로에멀젼을 2분 초음파 처리에 추가로 적용하여 텍스쳐 크기를 매끄럽게하고 소적 크기를 약 300-400 nm로 감소시킨다.

[0093] 파트 II. 압출/구형화

[0094] 하기 단계를 적용한다:

[0095] a) MCC 분말 단독 또는 MCC/CSD의 혼합물을 Kenwood chef 유형 과립화 용기에 첨가한다. MCC/CSD 혼합물의 경우, 상이한 밀도로 인해, 균질한 혼합물을 수득하기 위해서, 두 개의 분말을 먼저 Turbula 혼합기(스위스 바흐오펜 소재)에서 10분 동안 블렌딩한다.

[0096] b) 상기 설명한 바와 같이 제조된 60 중량% 이부프로펜 유상(SEDDS)으로 구성된 마이크로에멀젼을 약 10분의 시

간 기간 동안 K-형 혼합 요소를 사용하여 교반하면서 MCC/CDS 혼합물에 점진적으로 첨가한다. MCC/CDS 혼합물 및 마이크로에멀젼 (바인더)의 필요한 양은 표 5에 제공된다. 이는 압출/구형화 후 펠렛을 형성할 수 있는 습윤 페이스트(wet paste)의 조도(consistency)를 보장하였다. MCC와의 혼합물에서 CSD의 비율을 증가시키면, 펠렛을 형성하는데 필요한 마이크로에멀젼의 용적을 증가시켜 최종 펠렛에서 활성 성분의 함량이 증가시킴을 알 수 있다.

표 5

[0097] MCC를 단독으로(MCC/CSD 10:0 중량비) 또는 7:3 또는 8:2의 중량비의 MCC/CSD의 혼합물 및 37.5 중량% 이부프로펜을 SEDDS 유상 중에 포함하는 펠렛 배치의 조성

MCC/CSD 비	V 에멀젼(%)	MCC (%)	CSD (%)	총
10:0	46.0	54.0	0	100
7:3	43.8	16.9	39.3	100
6:4	58.0	25.2	16.8	100

[0098] c) 습윤 덩어리는 20 내지 40 rpm 사이의 속도로 회전하는, 0.5 또는 1 mm의 개구를 갖는 스크린이 장착된 방사형 압출기에서 압출된다. 펠렛 형성 재료 및 SEDDS로서 MCC로 구성된 펠렛에는 0.5 mm 직경의 작은 개구를 갖는 스크린이 권장되는 반면, 펠렛 및 SEDDS의 기초로 MCC/CSD 혼합물로 구성된 펠렛에는 1mm 또는 1.5mm의 큰 개구를 갖는 스크린이 적합하다. 돔형(dome-shape)과 같은 다른 유형의 압출기가 또한 사용될 수 있다.

[0099] d) 짧은 스파게티 형태의 압출물을 십자형 돌출부를 갖는 구형화기에 5분 동안 공급하고, 적절한 회전 속도로 회전시켜 약 10 m/sec의 원주 속도를 제공하고, 여기서

[0100] 원주 속도 = 2 * π * 디스크 반경 * 분당 회전수이다.

[0101] 이는 원통 형상의 압출 입자가 구형화기의 디스크와 접촉하여 하방으로(down) 유지되도록 하기에 최적이었고, 동시에 원주를 향한 원심 운동을 따르고, 챔버(chamber)의 벽, 디스크의 표면 및 그들 사이의 마찰력을 발달시켰다. 속도가 빠를 수록 압출 입자가 구형화기 챔버에서 빠져 나간 반면, 속도가 작을 수록 원심 운동 및 디스크 표면과의 부적절한 마찰 없이 디스크와 접촉하면서, 압출 입자가 하방으로 유지되었다.

[0102] e) 습윤 펠렛을 구형화기로부터 꺼내고 40℃에서 공기 순환식 트레이 오븐에서 밤새 건조시키기 위해 트레이에 펼쳤다.

[0103] 표 5로부터, MCC/CSD 분말 혼합물에서 CSD의 양이 증가함에 따라 건조 후 에멀젼의 소비 및 따라서 펠렛 중 약물 함량이 상당히 증가함을 알 수 있다.

[0104] 표 6으로부터, 더 높은 CSD 함량을 갖는 펠렛이 또한 더 큰 직경을 갖는 것을 알 수 있다. 더 큰 직경은 더 큰 에멀젼 소비 및 따라서 더 큰 총 펠렛 질량에 기인한다.

표 6

[0105] 10:0, 7:3 및 4:6의 중량비의 MCC/CSD 혼합물 및 SEDDS 유상 중에 37.5 중량% 이부프로펜으로 제조된 펠렛 배치의 평균 직경 및 종횡비(aspect ratio) (광학 현미경)

MCC/CSD	평균 직경(μm)	종횡비
10:0	1070	1.10
7:3	1300	1.10
4:6	1250	1.13

[0106] MCC를 단독으로 또는 MCC/CSD의 혼합물을 7:3의 중량비로 함유하는 펠렛의 형상은 비교적 매끄러운 표면을 갖는 구형인 반면, MCC/CSD의 혼합물을 4:6의 중량비로 함유하는 펠렛의 형상은 구형이지만, 표면이 거칠다.

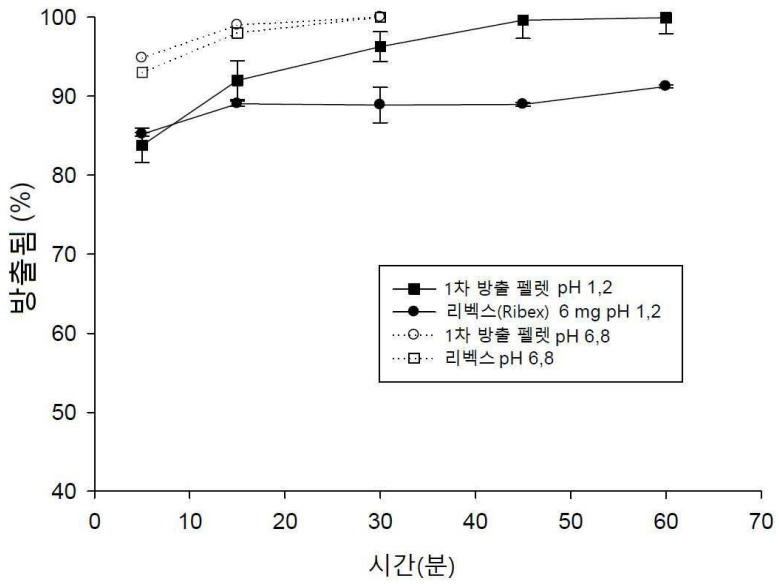
[0107] 도 6의 파쇄성 대 비 MCC/CSD 플롯으로부터, (CSD 양과 관련하여)7.5:2.5보다 높은 MCC/CSD 중량비를 갖는 펠렛은 추가 가공에 부적합한 매우 높은 파쇄성을 갖는 것이 명백하다.

[0108] 도 7은 이부프로펜의 방출 프로파일을 나타낸다. 압출/구형화에 의해 제조된 펠렛이 9:1, 7:3 및 4:6의 MCC/CSD

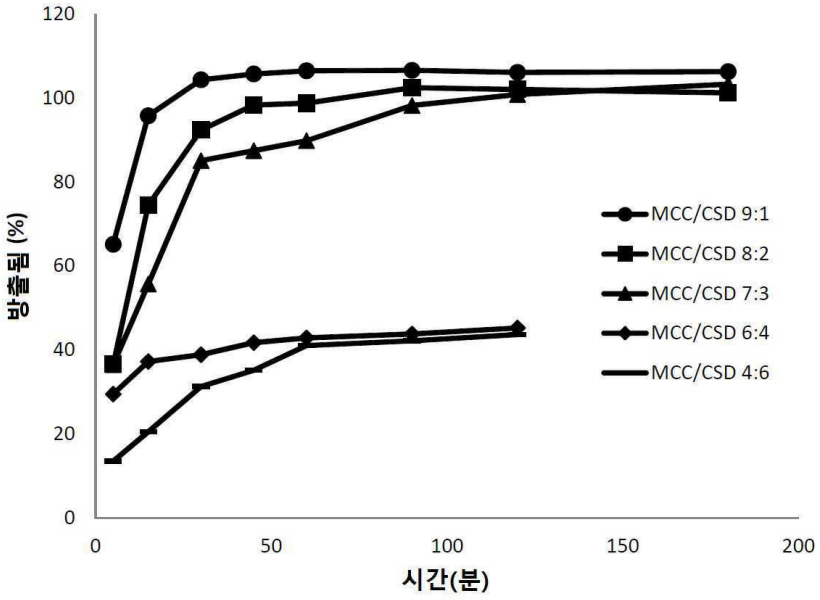
의 중량비를 포함하는, SEDDS에 혼입된 이부프로펜을 포함하는 펠렛은 활성 약제학적 성분의 서방출을 나타내며, 이는 pH 1.2 또는 pH 6.8의 용해액 둘 다에서 해당된다는 것(도 10의 곡선은 pH 6.8에서의 시험으로부터의 것이지만 pH 1.2에서와 유의한 차이가 예상되지 않는다)을 알 수 있다. 연구된 3시간에 걸쳐 악물 방출이 진행되고 있으며, CSD/MCC 혼합물에서 CSD 중량 백분율이 0% 에서 30% 까지 증가함에 따라 지연이 증가한다. 연구된 더 높은 CSD% 60%에서, 방출된 제형에서 활성 성분의 초기 양의 약 60% 만으로의 시험의 3시간 후에 방출이 한계에 도달한다.

도면

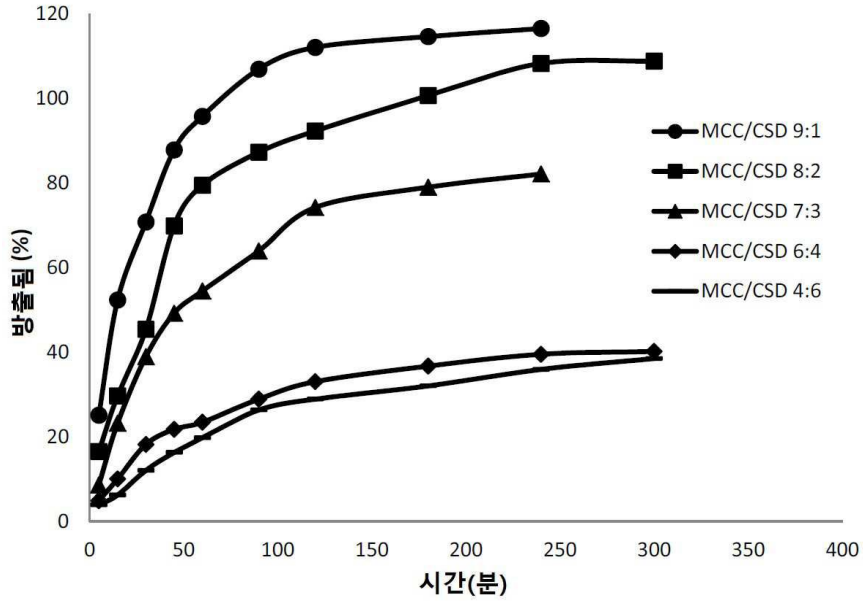
도면1



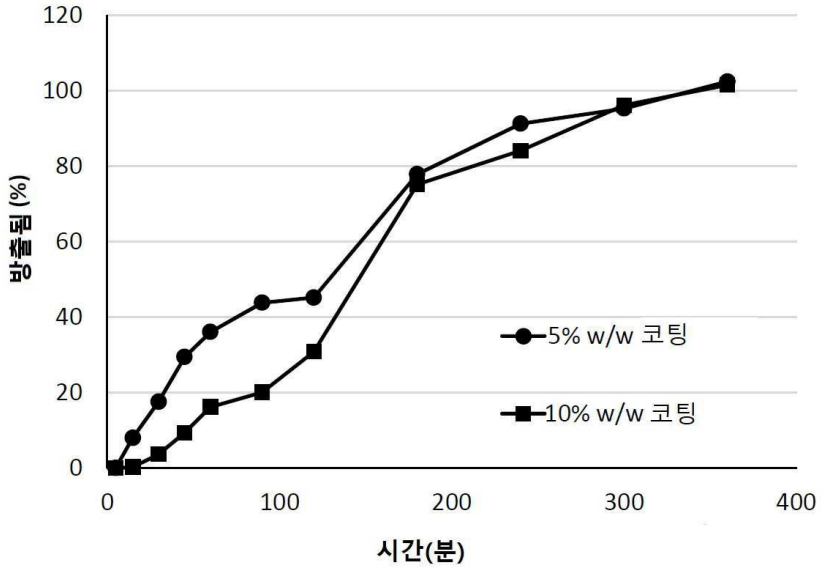
도면2



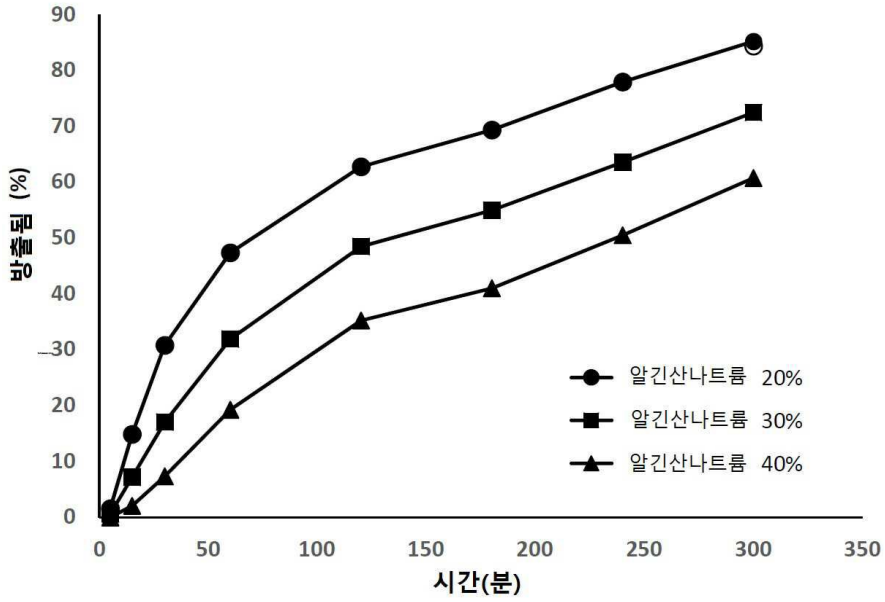
도면3


120
100
80
60
40
20
0
방출됨 (%)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
시간(분)
MCC/CSD 9:1
MCC/CSD 8:2
MCC/CSD 7:3
MCC/CSD 6:4
MCC/CSD 4:6

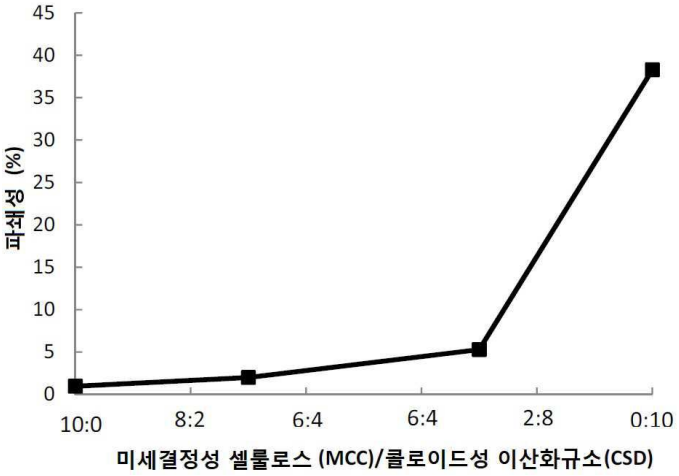
도면4


120
100
80
60
40
20
0
방출됨 (%)
0
100
200
300
400
시간(분)
5% w/w 코팅
10% w/w 코팅

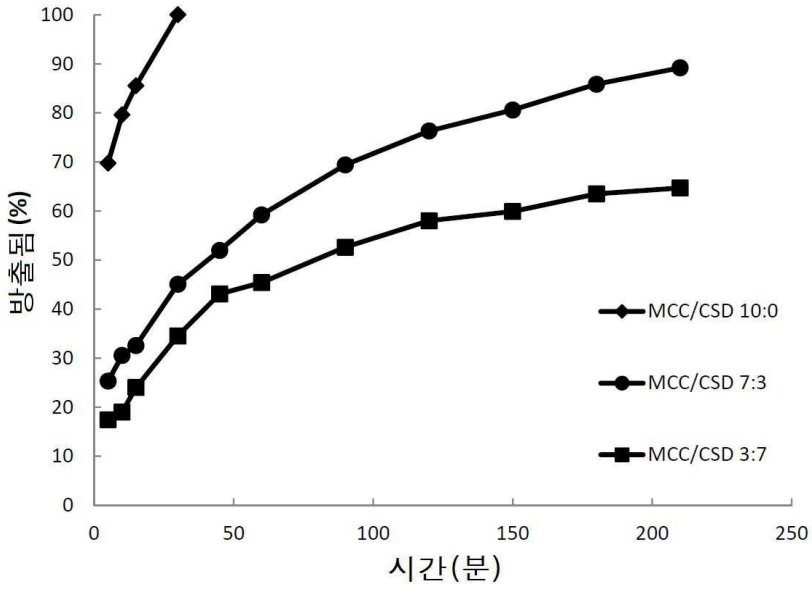
도면5


90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
방출됨 (%)
0
50
100
150
200
250
300
350
시간(분)
알긴산나트륨 20%
알긴산나트륨 30%
알긴산나트륨 40%

도면6


45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
파쇄성 (%)
10:0
8:2
6:4
6:4
2:8
0:10
미세결정성 셀룰로스 (MCC)/콜로이드성 이산화규소(CSD)

도면7


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
방출됨(%)
0
50
100
150
200
250
시간(분)
MCC/CSD 10:0
MCC/CSD 7:3
MCC/CSD 3:7