(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/26

(45) 공고일자 1995년07월04일
(11) 공고번호 특1995-0007204

(21) 출원번호	특1989-0000080	(65) 공개번호	특1990-0011454
(22) 출원일자	1989년01월06일	(43) 공개일자	1990년08월01일
(30) 우선권주장	207956/1988 1988년08월22일 일본(JP)		
	285287/1988 1988년11월11일 일본(JP)		

(71) 출원인 에스에스 세이야꾸 가부시끼가이샤 다이또 나오가따
일본국 도꾜도 쥬오꾸 니혼바시 하마쬬 2쬬메 12반 4고

(72) 발명자 오까다 미노루
일본국 치바껭 인바꿍 인자이 마찌 기오로시히가시 4-7-20
히로에 도시아끼
일본국 치바껭 인바꿍 도미사또 마찌 니빠시 763-34
오꾸야마 히로히사
일본국 치바껭 인바꿍 도미사또 마찌 히요시다이 4-3-1-B-501
가사이 시우이찌
일본국 치바껭 나리따시 아즈마 2-2-11-102
이와사 아끼라
일본국 치바껭 요쯔까이도시 사카와따시 886-16

(74) 대리인 신용길

심사관 : 이병현 (책자공보 제4032호)

(54) 압축 성형 제제

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

압축 성형 제제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 의약성분의 피복과립을 함유하는 조성물을 압축성형하여 단위투여제형으로 한 압축성형제제에 관한 것이다. 더 상세히는 본 발명은 압축성형시에 피복과립의 피막의 파괴가 없고, 또한 붕해속도 나아가서는 의약성분의 방출속도를 자유로 조절 또는 조정할 수 있는 압축성형제제에 관한 것이다.

서방성(徐放性), 맛, 냄새의 마스킹등의 기능을 부여하기 위하여 과립에 비수용성, 장용성, 산가용성 또는 수용성의 피막을 갖는 피복과립 입제로 하는 것은 널리 알려져 있다. 그러나 이 피복과립을 압축성형 정제 제제로 할 경우는 타정시의 압력에 의해 피복과립의 피막이 파괴되며, 피막의 기능을 손상하는 경우가 많고, 고도의 기술을 요하기 때문에 일반적으로는 피복과립제 그대로 또는 캅셀제의 형태로 시판된다.

이러한 문제를 해결하기 위한 수단으로서, 피복과립을 미세결정 셀룰로오즈와 함께 타정하는 방법(일본국 특개소 제 221115/1986호)이 제안되어 있으나, 비피복성분에 다량의 미세결정 셀룰로오즈를 사용한 경우, 비피복성분의 제형, 활성 의약품 또는 피복과립의 피막의 종류에 따라서는 성분의 안정성을 손상한다든지 제조가 곤란하게 되는 것이 있다. 또한 미세결정 셀룰로오즈의 붕해도가 높기 때문에 피복과립의 소화관내의 이동속도를 조절한다든지 비피복성분으로부터 활성의약품의 방출속도를 조절하는 것은 곤란하였다.

이러한 실상에 있어서, 본 발명자들은 피복과립을 함유하는 조성물의 압축성형에 관하여 예의 연구한 결과, 비피복성분중에 비팽윤성의 폴리머를 배합함으로써 실영상 충분한 경도를 가지며, 피복과립의 피막의 파괴를 방지한 압축성형제제가 될 수 있고, 또한 비팽윤성의 폴리머의 배합량외에 붕해제, 왁스등의 첨가에 의해 활성의약품의 방출 특성 및 압축성형제제의 붕해 특성을 자유로이 조절할 수 있는 것을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

즉, 본 발명은 의약조성물의 피복과립을 비팽윤성의 폴리머를 10중량%이상 함유하는 비피복성분과

함께 압축성형하는 것은 특징으로 하는 압축성형제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 전술한 피복과립이 비수용성 폴리머, 장용성폴리머, 파라핀 왁스, 고급알코올, 고급지방산 에스테르 및 고급지방산 또는 그의 염으로 구성된 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상으로 피복된 의약조성물인 압축성형제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 피복물질의 최외각층에 수용성 폴리머 또는 산용성 폴리머의 보호 피막층을 갖는 압축성형 제제를 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 다른 목적은 전술한 피복과립이 서방출피복이 코팅된 위에 의약조성물(디클로로페낙 나트륨 및 유기산 함유)로 구성된 압축성형제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 기타 목적, 태양 및 잇점은 다음의 설명으로부터 더욱 명백해질 것이다.

본 발명에서 피복과립은 활성의약품을 포함한 의약조성물을 통상의 방법으로 조립하고, 피막을 실시한 것이면 어느 것이든 좋다.

피막으로 사용되는 화합물에 대해서는 특별한 제한이 없다. 구체예에서는 에틸셀룰로오즈 아미노알킬메타크릴레이트 코폴티머, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐클로라이드, 폴리에틸렌등과 같은 비수용성 폴리머 : 셀룰로오즈 아세테이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 아세테이트숙시네이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오즈, 스티렌-아크릴산 코폴리머, 메타크릴산 코폴리머, 무수말레산 코폴리머, 세락(shellac)등과 같은 장용성 폴리머 : 파라핀, 마이크로크리스탈린 왁스등과 같은 파라핀 왁스 ; 스테아릴알코올, 세틸알코올등과 같은 고급알코올, 지방산의 글리세린 에스테르, 경화유, 카나우바왁스, 밀납, 일본왁스(Japan wax)등과 같은 고급지방산 에스테르 ; 스테아르산, 팔미트산, 미리스트산, 베헨산과 같은 고급지방산(또는 이들 고급지방산의 나트륨, 칼슘 또는 마그네슘염), 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 E등과 같은 산용성 폴리머, 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 메틸셀룰로오즈, 히드록시프로필셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리든, 폴리에틸렌글리콜, 젤라틴 등과 같은 수용성 폴리머 등을 들 수 있다

이들 화합물은 단독 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다.

또한 의약조성물을 비수용성 폴리머, 장용성폴리머, 파라핀왁스, 고급알코올, 지방산에스테르 또는 고급 지방산 또는 그의 염의 1종 또는 2종 이상에서 1차 피복하고, 다시 그위에 수용성 폴리머 또는 산가용성 폴리머의 보호 피막을 시행한 과립은 압축성형시의 피막의 파괴를 상당히 방지할 수 있다.

여기서, 1차 피복 및 보호피막에 사용되는 피막으로서는 상기와 동일한 것이 사용된다.

또한, 활성약품이 디클로페낙나트륨(diclofenac sodium)의 경우, 여기에 유기산을 배합한 의약조성물에 서방화(徐放化)피막을 실시하여 피복과립으로 하면 최고 혈증농도가 저하하여 부작용이 감소되며, 또한 장시간에 걸쳐 일정의 혈증농도를 유지시킬 수 있는 지속성 제제가 얻어질 수 있다.

여기서 사용되는 유기산은 특별한 제한은 없으나, 구체예로서는 시트르산, 아스코르브산, 푸말산. 타르타르산, 숙신산, 말산, 아디프산 또는 이들의 혼합물등을 들 수 있다. 유기산은 디클로페낙 나트륨 100중량부에 대하여 2중량부 이상 배합하는 것이 바람직하다.

서방화 피막으로서는 전술한 비수용성 폴리머, 장용성 폴리머, 파라핀 왁스, 고급알코올, 고급지방산 에스테르, 고급지방산 또는 그의 염등을 들 수 있다. 이들은 단독 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다.

피복과립은 의약조성물을 통상의 방법에 따라 조립하고, 여기에 피막을 실시하는 방법, 또는 의약조성물을 마이크로캅셀화하는 방법등에 의해 제조된다.

피막의 양은 그의 종류에 따라 다르나, 통상 의약조성물의 1~80중량%, 특히 3~60중량%가 바람직하다.

본 발명의 압축성형 제제는 비팽윤성의 폴리머를 함유하는 비피복성분을 그대로 하든가, 건식 또는 습식 조립법을 사용하여 타정용 분말로 한 후, 피복과립과 혼합하고, 공지의 방법에 따라 압축성형함으로써 제조된다. 여기에서 사용되는 비팽윤성의 폴리머는 높은 압축성/성형성을 가지며, 또한 낮은 붕해성을 갖는 것이 바람직하다. 이들의 구체예로서는 에틸셀룰로오즈, 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐클로라이드, 폴리에틴렌등과 같은 비수용성 코폴리머 ; 셀룰로오즈아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 아세테이트 숙시네이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오즈, 스티렌아크릴공중합체, 메타크릴산공중합체, 무수 말레단공중합체 등과 같은 장용성 폴리머 ; 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메카트릴레이트 로폴리머 E등과 같은 산용성 폴리머, 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 메틸셀룰로오즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 폴리비닐 피롤리돈 등과 같은 수용성 폴리머 등을 들 수 있다. 이들은 단독 또는 2종 기상을 조합하여 사용할 수 있다.

비팽윤성 폴리머의 배합량은 피복과립의 피막의 파괴를 방지하고, 붕해특성을 제어하기 위하여 비피복성분에 대하여 10중량%이상 함유시키는 것이 필요하다. 이 비피복 성분에는 활성의약품을 배합할 수 있다.

특히 활성의약품이 디클로페낙 나트륨의 경우에는 비피복 디클로페낙사트륨을 총 디클로페낙 나트륨의 10~50중량% 특히 20~40중량% 되도록 비피복성분중에 첨가하면 바람직한 지속성 제제가 얻어진다.

본 발명의 압축성형 제제에는 필요에 따라 종래 공지의 적당한 부형제, 결합제, 붕해제, 붕해지연제, 활택제, 착색제, 착향제, 안정화제 등을 배합할 수 있다.

이와 같이 하여 얻어진 압축성형 제제는 필요에 따라 다시 필름 코팅정, 당의정, 유핵정, 다층정으로 하여도 좋다

이와 같이, 본 발명에 따라 제조된 압축성형제제는 피복과립의 특성에 맞게 또는 활성의약품의 특성에 맞게 피복과립의 피막의 기능을 손상하지 않고 압축성형하여 실용상 충분한 경도를 갖는 단위투여제형으로 할 수 있고, 또한 압축성형제제의 붕해시간 및 비피복성분으로부터 활성의약품 성분의 방출속도를 조절할 수 있다.

따라서, 본 제제는 피복과립 단독의 서방출성 제제에 비해 복용하기 쉽고, 또한 장시간 약효를 지속시킬 수 있는 것을 가능케 한다.

이하, 본 발명의 실시예를 나타내어 본 발명을 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예가 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

[실시예 1]

1) 나과립(a)의 제조 ;

디클로페낙 나트륨 800g을 콘스타치 280g과 혼합 분쇄하여 미세분말을 얻는다. 20-28메쉬로 정립(整粒)한 정제백당 720g을 코오로서 사용하여 히드록시프로필 셀룰로오즈(25g)을 에틸알코올 475g에 용해한 액을 부으면서 상기 미세분말을 조립하여 구형 과립을 얻은 다음, 55℃에서 3시간 건조한다. 이 건조 과립을 14메쉬로 통과시킨 다음, 28메쉬로 통과시킨다. 28메쉬를 통화하지 않은 과립을 나과립 (裸課粒) (a)라 한다.

2) 피복과립 (b)의 제조 ;

피복과립(b)는 다음의 공지의 스프레이 코팅법에 따라 제조했다 : 상기 1)에서 얻은 나과립 600g을 유동층 코팅장치에 넣고, 하기 조성을 갖는 코팅액 1263g을 사용하여 통상의 방법에 의해 스프레이 코팅한다.

나과립 중량에 대한 피복량의 중량은 8%이었다.

코팅액의 조성	%
에틸셀룰로오즈	2.7
폴리비닐피롤리돈 K-30	0.9
탈크	0.2
에틸알코올	96.2
합계	100.0

[실시예2]

피복과립 (C)의 제조 :

피복과립(c)는 다음과 같은 공지의 스프레이 코팅법에 따라 제조했다 : 실시예 1에서 얻은 나과립(a) 600g을 유동층 코팅장치에 넣고, 하기 조성의 코팅액 1667g을 사용하여 통상의 방법에 따라 스프레이 코팅하여 피복과립을 제조했다. 피복량은 나과립 중량에 대해 20%이었다.

코팅액의 조성	%
아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머 L	6.5
지방산의 글리세린 에스테르	0.5
탈크	0.2
에틸알코올	92.8
합계	100.0

[실시예 3]

i) 압축성형제케(d-1)의 제조 :

실시예 1의 1)에서 제조한 나과립(a) 500g을 소형 코팅팬(small coating pan)에 넣고, 90℃의 열풍을 보내면선 35r.p.m에서 회전시켰다. 경화유 40g을 투입하고, 경화유가 용융되기 시작할 때 스테아르산 마그네슘 80g을 16g씩 5회 나누어 첨가하여 과립에 부착시켰다. 동일하게하여 경화유 40g을 투입하고, 다시 스테아르산 마그네슘 80g을 16g씩 5회 나누어 첨가하여 과립상에 부착시켰다. 동일한 조작을 다시 반복하여 피복과립(d-1)을 제조한다. 피복량은 나과립 중량에 대해 72%이었다.

ii) 압축성형제제(d-2)의 제조

상기 1)에서 제조한 피복과립 294.3g, 에틸셀룰로오즈 263.7g, 카르복시메틸셀룰로오즈칼슘 30g, 경질 무수 규산 6g, 스테아르산 마그네슘 3g 및 탈크 3g을 균일하게 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 300mg, 직경 9mm의 본 발명의 압축성형정제 (d-2)를 얻었다.

[실시예 4]

압축성형제제 (C)의 제조

실시예 1의 2)에서 제조한 피복과립(b) 246.3g, 에틸셀룰로오즈 300g, 락토오즈 11.7g, 카르복시메틸셀룰로오즈 칼슘 30g, 경질 무수 규산 6g, 스테아르산 마그네슘 3g 및 탈크 3g을 균일하게 혼합한 후 압축성형했다. 이와 같이 하여 1정당 중량 300mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제(e)를 얻었다.

[시험예 1]

실시예 4에서 얻어진 본 발명의 압축성형제제(e) 및 실시예 1의 2)에서 얻어진 피복과립(b)으로부터 활성성분의 용출을 회전패들법(일본 약국방, 제11개정)으로 pH8.6의 완충액을 시험용액으로 사용하여 측정했다. 그 결과를 표1에 나타냈다. 압축성형전의 피복과립(b)와 압축성형 후의 본 발명의 압축성형 제제(e)에서는 거의 용출이 변화하고 있지 않은 것을 알았다.

[표 1]

시간(시간)	용 출 율(%)	
	실시예 4	실시예 1의 2)
1	40.2	38.7
3	82.9	79.2

[실시예 5]

i) 압축성형제제(f-1)의 제조

히드록시프로필 셀룰로오즈 수용액(10% w/w) 70g을 에틸셀룰로오즈 300g, 락토오즈 118g 및 콘 스타치 25g으로 구성된 혼합분말에 첨가했다. 이 혼합물을 혼련하고, 통상의 방법에 따라 과립을 제조했다. 이어서 얻어진 과립 253.55g, 실시예 2의 피복과립 68.45g, 카르복시메틸셀룰로오즈 칼슘 20g, 경질 무수 규산 4g, 스테아르산 아그네슘 2g 및 탈크 2g을 균일하게 혼합하고 압축성형했다. 1정당 중량 350mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성헝제제(f-1)을 얻었다.

ii) 압축성형제제(f-2)의 제조 :

에틸셀룰로오즈 200g, 락토오즈 218g 및 콘 스타치 25g으로 이루어진 혼합분말에 히드록시프로필 셀룰로오스 수용액(10% w/w) 70g을 가한 후, 혼련하고 통상의 방법에 따라 과립을 제조했다. 이어서, 얻어진 과립 253.55g을 실시예 2의 피복과립(c) 68.45g, 카르복시메틸셀룰로오즈 칼슘 20g, 경질 무수 규산 4g, 스테아르산 마그네슘 2g 및 탈크 2g과 함께 균일하게 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 350mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제(f-2)를 얻었다.

iii) 압축성형제제(f-3)의 제조 :

에틸셀룰로오즈 100g, 락토오즈 318g 및 콘 스타치 25g의 혼합분말에 히드록시프로필 셀를로오즈 수용액(10% w/w) 70g을 가하고 혼련한 후, 통상의 방법에 따라 과립을 제조했다. 이어서 얻어진 과립 253.55g을 실시예 2의 피복과립(c) 68.45g, 카르복시메틸셀룰로오즈칼슘 20g, 경질 무수 규산 4g, 스테아르산 마그네슘 2g 및 탈크 2g으로 균일하게 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 350mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제 (f-3)을 얻었다.

[비교예 1]

통상의 압축성형제게 (g)의 제조

만니톨 200g, 락토오즈 218g 및 콘 스타치 25g의 혼합분말에 히드록시프로필 셀룰로오즈 수용액(10%w/w) 70g을 가하고 혼련한 후, 통상의 방법에 따라 과립을 제조했다. 이어서 얻어진 과립 253.55g, 실시예 2의 피복과립(c) 68.45g, 카르복시메틸셀를로오즈 칼슘 20g, 경질 무수 극산 4g, 스테아르산 마그네슘 2g 및 탈크 2g을 균일하게 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 350mg, 직경 9mm의 정제로서 통상의 압축성형 제제 (g)를 얻었다.

[시험예 2]

실시예 5에서 얻어진 본 발명의 압축성형제제(f-1), (f-2), (f-3) 및 비교예 1에서 얻어진 압축성형제제(g)의 활성 성분의 용출을 회전패들법(일본 약국방, 제11개정)으로 pH 4.5의 완충액을 시험용액으로 사용하여 측정했다. 그 결과를 표 2에 나타냈다. 압축성형제제(g)에 비하여, 본 발명의 압축성형제제에서의 에틸셀룰로오즈의 효과가 명백하다. 또한 에틸셀룰로오즈의 비피복성분에서 차지하는 비율이 증가할수록 피복 과립의 피막의 파괴를 방지하는 효과가 있다.

[표 2]

시간(분)	용 출 율(%)			
	(f-1)	(f-2)	(f-3)	통상의 압축성형제제(g)
30	2.8	4.7	8.5	52.6

[실시예 6]

i) 압축성형제제(h-1)의 제조

디플로페낙 나트륨 23.3g, 에틸셀룰로오즈 240g, 락토오즈 153,7g 및 콘스타치 25g의 혼합분말에 히

드록시프로필 셀룰포오즈 수용액(10% w/w) 80g을 가하여 혼련하고, 통상의 방법에 따라 과립을 제조했다. 이어서 얻어진 과립 241.55g, 실시예 2의 피복과립(c) 68.45g, 에틸셀룰로오즈 32,g 경질 무수 규산 4g, 스테아르산 마그네슘 2g 및 탈크 2g을 균일하게 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 350mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제 (h-1)를 얻었다.

ii) 압축성형제제 (h-2)의 제조 :

디클로페낙 나트륨 23.3g, 에틸셀룰로오즈 240g, 락토오즈 153.7g 및 콘스타치 25g의 혼합분말에 히드록시프로필 셀룰로오즈 수용액(10% w/w) 80g을 가하여 혼련하고, 통상의 방법에 따라 과립을 제조하였다.

이어서 얻어진 과립 241.55g, 실시예 2의 피복과립 (c) 68.45g, 에틸셀룰로오즈 22g, 카르복시메틸셀룰로오즈칼슘 10g, 경질 무수 규산 4g, 스테아르산 마그네슘 2g, 탈크 2g을 균일하게 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 350mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제(h-2)를 얻었다.

iii) 압축성형제제 (h-3)의 제조 :

디클로페낙 나트륨 23.3g, 에틸셀룰로오즈 240g, 락토오즈 153.7g 및 콘스타치 25g의 혼합분말에 히드록시프로필 셀룰로오즈 수용액(10% w/w) 80g을 가하여 혼련한 후, 통상의 방법에 따라 과립을 제조했다.

이어서 얻어진 과립 241.55g을 실시예 2의 피복과립 (c) 68.45g, 에틸셀룰로오즈 8g, 카르복시메틸셀룰로오즈 칼슘 24g, 경질 무수 규산 4g, 스테아르산 마그네슘 2g 및 탈크 2g을 균일하게 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 350mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제 (h-3)를 얻었다.

[비교예 2]

통상의 압축성형제제(i)의 제조 :

디클로페낙 나트륨 20.6g, 마이크로크리스탈린 셀룰로오즈 240g, 락토오즈 15 6.4g 및 콘 스타치 25g의 혼합분말에 히드록시프로필 셀룰로오즈에틸알코올용액(10% w/w) 80g을 가하고 혼련한 후, 통상의 방법에 따라 과립을 제조했다. 이어서 얻어진 과립 273.55g, 실시예 2의 피복과립 (c) 68.45g, 경질 못 규산 4g, 스테아르산 마그네슘 2g, 탈크 2g을 균일하게 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 350mg, 직경 9mm의 정제로서 통상의 압축성형제제 (i)를 얻었다.

[시험예 3]

실시예 6에서 얻은 (h-1), (h-2) 및 (h-3) 및 비교예 2에서 얻어진 압축성형제제 (i)로부터 활성성분 용출을 회전 패들법(일본 약국방, 제11개정)으로 pH 4.5의 완충액을 시험용액으로 사용하여 측정했다. 그 결과를 표 3에 나타냈다. 본 발명의 압축성형 제제에서는 용해하는 부분의 용출속도가 신속하게 제어되고 있는 것이 명백하나, 통상의 압축성형제제(i)네서는 용해하는 부분의 용출속도를 신속하게 제어하는 것은 곤란하였다.

[표 3]

시간(분)	용 출 율(%)			
	(h-1)	(h-2)	(h-3)	통상의 압축성형제제(i)
30	9.1	25.6	37.5	34.5
60	18.6	37.8	38.1	35.2

[시험예 4]

실시예 6에서 얻어잔 본 발명의 압축성형제제 (h-1), (h-2), (h-3) 및 비교예 2에서 얻어진 압축성형 제제(i)의 붕해시험(일본 약국방, 제11개정)을 시험액으로서 물을 사용하여 수행했다. 그 결과를 표 4에 나타냈다. 본 발명의 압축성형제제는 붕해시간이 제어되고 있는 것이 명백하다.

[표 4]

붕 해 시 간(분)			
(h-1)	(h-2)	(h-3)	통상의 압축성형제제(i)
92	32	3	2

[실시예 7]

테오필린 800g과 콘 스타치 400g을 혼합한 후, 분쇄하여 미세분말을 얻었다. 28~35메쉬로 정립한 백당600g을 코어로서 사용하여 히드록시프로필 셀룰로오즈 25g을 에틸알코을 475g에 용해한 액을 부으면서, 상기 미세분말을 전동조립 (轉動造粒)하고, 구형 과립을 제조한 후, 55℃에서 3시간 건조한다. 이 건조 과립 중에서 16메쉬를 통과하고, 32메쉬를 통과하지 않은 것을 나과립(j)라 한다. 나과립(j) 600g을 유동층 코팅장치에 넣고 하기 조성의 코팅액 1263g으로 통상의 방법에 따라 스프레이 코팅을 행하여 피복과립 (k)를 제조한다. 그것의 피복량은 나과립 중량에 대하여 8% 이었다.

피복액의 조성	%
에틸셀룰로오즈	2.4
폴리비닐피롤리돈 K-30	1.2
탈크	0.2
에틸알코올	96.2
합계	100.0

피복과립(k) 246.3g, 에틸셀룰로오즈 300g, 락토오즈 41.7g, 경질 무수 규산 6g, 스테아르산 마그네슘 3g 및 탈크 3g을 균일하게 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 300mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제 (1)를 얻었다.

[실시예 8]

인도메타신 800g과 콘 스타치 400g을 혼합, 분쇄하여 미세분말을 얻었다. 28-35메쉬로 정립한 백당 600g을 코어로서 사용하여 히드록시프로필 셀룰로오즈 25g을 에틸알코올 475g에 용해한 액을 부으면서 상기 미세분말을 전동조립하여 구형 자립을 제조하고, 55℃에서 3시간 건조했다. 16메쉬를 통과하고, 32메쉬를 통과하지 않은 과립을 나과린(m)이라 하였다. 나과립(m) 600g을 유동 코팅장치에 넣고 하기 조성의 코팅액 1263g으로 통상의 방법에 따라 스프레이 코팅을 행하여 피복과립(n)을 제조하였다. 이것의 피복량은 나 과립 중량에 대하여 8% 이었다.

코팅액의 조성	%
에틸셀룰로오즈	3.0
폴리비닐피롤리돈 K-30	0.6
탈크	0.2
에틸알코올	96.2
합계	100.0

피복과립(n) 246.3g, 인도메타신 50g, 에틸셀룰로오즈 250g, 락토오즈 41,7g, 경질 무수 규산 6g, 스테아르산 마그네슘 3g 및 탈크 3g을 균일하게 혼합하고 압축성형하여 1정당 중량 300mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제(0)를 얻었다.

[실시예 9]

1) 나과립(p)의 제조

디클로페낙 나트륨 525g 및 콘 스타치 285g을 혼합, 분쇄하여 미세분말을 얻었다. 24-28메쉬로 정립한 백당 420g을 코어로서 사용하여 히드록시으로필 셀룰로오즈 25.2g을 에틸셀룰로오즈 478.8g에 용해한 액을 부으면서 상기 미세분말을 전동 조립하여 구형 과립을 제조한 후, 55℃에서 3시간 건조했다. 14메쉬를 통과하고, 32메쉬를 통과하지 않은 과립을 나과립(p)라 한다.

2) 1차 피복과립(q)의 제조

나과립(p) 1000g을 유동층 코팅장치에 넣고 하기 조성의 코팅액 3472g으로 통상의 방법에 따라 스프레이코팅을 행하여 1차 피복과립(q)를 제조하나, 이것의 피복량은 나과립 중량에 대해 25% 이였다.

코팅액의 조성	%
히드록시프로필 메틸셀룰로오즈	6.5
마크로 겔 6000	0.5
탈크	0.2
에틸알코올	66.8
정제수	26.0
합계	100.0

(3) 보호 피막을 갖는 과립 (r)의 제조

1차 피복과립(q) 600g을 유동충 코팅장치에 넣고 하기 조성의 코팅액 1667g으로 통상의 방법에 따라 스프레이 코팅을 행하여 보호피막을 갖는 과립(r)을 제조했다. 이것의 피복량은 1차 피복과립(q)의 중량에 대하여 20% 이었다.

코팅액의 조성	%
히드록시프로필 메틸셀룰로오즈	6.5
마크로 겔 6000	0.5
탈크	0.2
에틸알코올	66.8
정제수	26.0
합계	100.0

4)압축성형제제(a)제조:

디클로페낙 나트륨 45g, 에틸셀룰로오즈 694.8g, 락토오즈 90g, 큰스타치 42.4g, 크로스카르멜로오즈 나트륨 A형 79.6g 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오즈 118.8g의 혼합분말에 히드록시프로필 셀룰로오즈 수용액(10% w/w) 512g을 가하고, 혼련한 후, 통상의 방법에 따라서 과립을 제조했다. 이어서, 얻어진 과립 560.9g, 보호피막을 갖는 과립(r) 188.28, 마이크로크리츠탈린 셀룰로오즈 34.82g, 경질 무수 규산 8g, 스테아르산 마그네슘 4g, 및 탈크 4g을 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 200 mg, 직경 8mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제 (5)를 얻었다.

[시험예 5]

실시예 9에서 얻어진 본 발명의 압축성형제제(5)와 압축성형 전의 타정용 분말과 용출을 회전 패들법(일본 약국방, 제11개정)으로 pH 4.5의 완충액을 시험용액으로 사용하여 측정했다. 그 결과를 표 5에 나타냈다. 본 발명의 압축성형제제는 압축성형전과 압축성형후에서 용출이 변화하지 않는 것이 명백하다.

[표 5]

시간(분)	용 출 율(%)	
	(S)	(S)의 타정용 분말
30	33.1	32.1

[실시예 10]

1) 나과립(t)의 제조 :

디플로페낙 나트륨 525g, 푸마르산 130g, 탈크 55g 및 콘 스타치 10g을 혼합, 분쇄하여 미세분말을 얻었다. 24~28메쉬로 정립한 백당 480g을 코어로서 사용하여 히드록시프로필 셀룰로코즈 27g을 에틸알코올 513g에 용해한 액을 가하면서 상기 미세분말을 전동조립하여 구형 과립을 제조하고, 55℃에서 3시간 건조했다. 14메쉬를 통과하고, 32메쉬를 통과하지 않은 과립을 나과립(t)라 한다.

2) 피보과립(u)의 제조 :

나과립 600g을 유동충 코팅장치에 넣고 하기 조성의 코팅액 2083g으로 통상의 방법에 따라 스프레이 코팅을 행하여 피복과립(u)를 제도한다. 이것의 피복량은 나과립 중량에 대해 25%이었다.

코팅액의 조성	%
아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머 S	6.5
지방산의 글리세린 에스테르	0.5
탈크	0.2
에틸알코올	92.8
합계	100.0

3) 압축성형제제(v)의 제조

디클로페낙 나트륨 45g, 에틸셀룰로오즈 500g, 락토오즈 119g, 콘 스타치 40g 및 크로스카름렐로오즈 나트륨 A형 24g의 혼합분말에 10% 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 수용액 240g을 가하고 혼련한 후, 통상의 방법에 의해 과립을 제조했다. 이어서. 얻어진 과립 188g블 피복과립(u) 76.6g, 에틸셀룰로오즈 29.3g, 경질 무수 규산 3g, 스테아르산 마그네슘 1.5g 및 탈크 1.5g과 혼합했다. 이 혼함물을 균일하게 혼합하고 압축성형하여 1정당 중량 300mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제 (v)를 얻었다.

[실시예 11]

1) 나과립(w)의 제조

디클로페낙 나트륨 525g, 탈크 55g 및 콘 스타치 140g을 혼합, 분쇄하여 미세분말을 얻었다. 24~28메쉬로 정립한 백앙 480g을 코오로서 사용하여 히드록시프로필 셀룰로오즈 27g을 에틸알코을 513g에 용해한 액을 부으면서 상기 미세분말을 전동 조립하여 구형과립을 제조하고, 55℃에서 3시간 건조한다. 14메쉬를 통과하고, 32메쉬를 통과하지 않은 과립을 나과립(w)라 한다.

2) 피복과립 (%)의 제조.

나과립 (w) 600g을 유동충 코팅장치에 넣고 하기 조성의 코팅랙 2083g으로 통상의 방법에 따라서 스프레이 코팅을 행하여 피복과립 (x)를 제조했다. 이것의 피복량은 나과립 중량에 대하여 25%이었다.

코팅액의 조성	%
아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머-S	6.5
지방산의 글리세린 에스테르	0.5
탈크	0.2
에틸알코올	92.8
합계	100.0

3) 압축성형제제 (y)의 제조

디플로페낙 나트륨 45g, 에틸셀룰로오즈 500g, 락토오즈 119g, 콘 스타치 40g 및 크로스카르멜로오즈 나트륨 A형 24g의 혼합분말에 히드록시프로필 셀룰로오즈 수용액(10% w/w) 240g을 가하고, 혼련한 후, 통상의 방법에 따라 과립을 제조했다. 이어서 얻어진 과립 376g, 피복과립 (x) 153.4g, 에틸셀룰로오즈 58.6g, 경질 무수 규산 6g, 스테아르산 마그네슘 3g 및 탈크 3g을 균일하게 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 300mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제 (y)를 얻었다.

[시험예 6]

실시예 10 및 11에서 얻어진 본 발명의 압축성형제제 (v) 및 (y) 또한 이들의 타정용 미세 분말의 용출을 회전 패들법(일본 약국방 제11개정)으로 시험개시 30분까지는 pH 4.5의 완충액을 시험용액으로 사용하고,

그 후는 pH 7.5의 완충액을 시험용액으로 사용하여 측정하였다. 그 결과를 표 7에 나타냈다. 본 발명의 압축성형제제는 압축 성형훈에서 활성성분의 용출이 변화하지 않았다. 또한, 유기산을 함유한 압축성형제제 (v)는 유기산을 함유하지 않은 압축성형제제(v)에 비하여 서방화(徐放化)되어 있다.

[표 6]

시간(분)	용출율(%)			
	(v)	(v)미세분말	(y)	(y)미세분말
30(pH 4.5)	29.5	30.8	32.3	30.2
60(pH 7.5)	68.4	67.7	98.2	98.6
90(pH 7.5)	95.6	94.8	99.5	99.4

[실시예 12]

1) 2중 피막을 갖는 과립 (z)의 제조 ;

실시예 10의 2)에서 제조한 피복과립(u) 600g을 유동층 코팅장치에 넣고 하기 조성의 코팅액 1667g으로 통상의 방법에 따라 스프레이 코팅을 행하여 2중 피막을 갖는 과립(z)를 제조한다. 이것의 피복량은 피복과립 (u)의 중량에 대하여 20%이었다.

코팅액의 조성	%
히드록시프로필 메틸셀룰로오즈	6.5
마크로 골 6000	0.5
탈크	0.2
에틸알코올	66.8
정제수	26.0
합계	100.0

2) 압축성형제제 A의 제조 ;

디클로페낙 나트륨 45g, 에틸셀룰로오즈 500g, 락토오즈 119g, 콘 스타치 40g, 크로스 카르멜로오즈 나트륨 A형 24g의 혼합분말에 히드록시프로필 셀룰로오즈 수용액(10% w/w) 240g을 가하고 혼련한 후, 통상의 방법에 따라 과립을 제조했다. 이어서 얻어진 과립 376g, 2중 피막을 갖는 과립(z) 184.1g, 마이크로 크리스탈린 셀룰로오즈 27.9g, 경질 무수 규산 6g, 스테아르산 마그네슘 3g 및 탈크 3g과 혼합한 후, 압축성형하여 1정당 중량 300mg, 직경 9mm의 정제로서 본 발명의 압축성형제제 (A)를 얻었다.

본 발명의 수 많은 변경, 개량은 상술한 바에 비추어 볼 때, 가능함은 명백하다. 따라서, 첨부된 특허청구의 범위내에서, 본 발명은 여기에 구체적으로 기술된 것과 달리 실시될 수도 있음이 이해되어야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

의약조성물의 피복과립을 비팽윤성 폴리머를 10중량% 이상 함유하는 비피복성분과 함께 압축성형하는 것을 특징으로 하는 압축성형제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 피복과립이 의약조성물을 비수용성 폴리머, 장용성 폴리머, 파라핀왁스, 고급알코올, 고급지방산 에스테르, 고급지방산 또는 그의 염, 산용성 폴리머 및 수용성 폴리머로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상으로 피복한 압축성형제제.

청구항 3

제2항에 있어서, 피복과립이 의약조성물을 비수용성 폴리머, 장용성 폴리머, 파라핀왁스, 고급알코올, 고급지방산 에스테르 및 고급지방산 또는 그의 염으로 구성된 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상으로 피복하고, 다시 그 위에 수용응 폴리머 또는 산가용성 폴리머의 보호피막을 시행한 압축성형제제 .

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, 디클로페낙 나트륨 및 유기산을 함유하는 의약조성물에 서방화 피막을 시행한 압축성형제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 서방화 피막이 비수용성 폴리머, 장용성 폴리머, 파라핀왁스, 고급알코올, 고급지방신 에스테르 및 고급지방산 또는 그의 염으로 구성된 군에서 선택된 1종 또는 2종 이상을 함유하는 압축성형제제.

청구항 6

제 1항, 제 2항 또는 제 3항의 어느 하나에 있어서, 비팽윤성 폴리머가 비수용성 폴리머, 장용성 폴리머, 산가용성 또는 수용성 폴리머인 압축성형제제 .

청구항 7

제 7항, 제 2항 또는 제 3항의 어느 하나에 있어서, 비피목성분이 의약품을 함유하는 것인 압축성형제제.