



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년10월10일

(11) 등록번호 10-1664523

(24) 등록일자 2016년10월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C08L 33/04 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)

C08J 3/12 (2006.01) C08K 5/09 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7002436

(22) 출원일자(국제) 2010년03월17일

심사청구일자 2015년03월03일

(85) 번역문제출일자 2012년01월27일

(65) 공개번호 10-2012-0047242

(43) 공개일자 2012년05월11일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/053447

(87) 국제공개번호 WO 2011/012335

국제공개일자 2011년02월03일

(30) 우선권주장

PCT/EP2009/059861 2009년07월30일
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문현

JP2004518750 A

WO1994008610 A1

(73) 특허권자

에보니크 뮤 게엠베하

독일 데-64293 다틈슈타트 키르شن알레

(72) 발명자

로트, 에르나

독일 64297 다틈슈타트 에버스태트터 키르흐스트라쎄 5

알렉소브스키, 뤼디거

독일 64569 나우하임 발트스트라쎄 18

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 나수연

(54) 발명의 명칭 공중합체, 지방 모노카르복실산의 염 및 지방 모노카르복실산 및 / 또는 지방 알콜을 포함하는 분말 또는 과립 조성물

(57) 요 약

본 발명은 (a) 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 및 알킬 라디칼에 3급 아미노기를 갖는 알킬(메트)아크릴레이트 단량체의 중합된 단위로 이루어진 공중합체, (b) (a)를 기준으로 하여 5 내지 28 중량%의 10 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산의 염, 및 (c) (a)를 기준으로 하여 10 내지 30 중량%의 8 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산 및/또는 8 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 알콜의 혼합물을 30 중량% 이상 포함하는 분말 또는 과립 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자
페터라이트, 한스-울리히
독일 64291 다름슈타트 헨델스트라쎄 40

마이어, 크리스티안
독일 64295 다름슈타트 인 데르 웰러탄네 89아

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 및 알킬 라디칼에 3급 아미노기를 갖는 알킬(메트)아크릴레이트 단량체의 중합된 단위로 이루어진 공중합체, 및
- (b) (a)를 기준으로 하여 5 내지 28 중량%의 10 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산의 염, 및
- (c) (a)를 기준으로 하여 10 내지 30 중량%의 8 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산 및/또는 8 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 알콜
- 의 혼합물을 30 중량% 이상 포함하는 분말 또는 과립 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 성분 (a)가 30 내지 80 중량%의, 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 및 70 내지 20 중량%의, 알킬 라디칼에 3급 아미노기를 갖는 알킬(메트)아크릴레이트 단량체의 중합된 단위로 이루어진 공중합체임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 성분 (a)가 20 - 30 중량%의 메틸 메타크릴레이트, 20 - 30 중량%의 부틸 메타크릴레이트 및 60 - 40 중량%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트의 중합된 단위로 이루어진 공중합체임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 성분 (b)가 카프르산의 염, 라우르산의 염, 미리스트산의 염, 팔미트산의 염 또는 스테아르산의 염 또는 이들의 혼합물임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 성분 (b)가 카프르산나트륨임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 성분 (c)가 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 팔미트산 또는 스테아르산 또는 이들의 혼합물임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 성분 (c)가 카프릴 알콜(1-옥탄올) 또는 1-도데칸올임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 성분 (a), (b) 및 (c)와 상이한 제약품, 약효식품 또는 화장품 부형제가 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 하여 70 중량% 이하 함유됨을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 부형제가 항산화제, 증백제, 향미제, 유동 조제, 향료, 활택제, 침투 촉진제, 안료, 가소제, 중합체, 기공 형성제 또는 안정화제의 부류로부터 선택되는 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 따른 조성물이 5 내지 40 %(중량/부피)의 건조 중량 함량을 갖는 수분산액의 용해된 형태로 존재함을 특징으로 하는 수분산액.

청구항 11

삭제

청구항 12

성분 (a), (b) 및 (c)를 분말 혼합, 건식 과립화, 습식 과립화, 용융 과립화, 분무 건조 또는 냉동 건조에 의해 서로 혼합함을 특징으로 하는 제1항 또는 제2항의 조성물의 제조 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 성분 (a), (b) 및 (c)가 습식 과립화에 의해 서로 혼합되고, 여기서 중합체 성분 (a)가 유기 용액 형태로 사용됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 제약품, 약효식품 또는 화장품 조성물에 대한 코팅용 또는 결합제용 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

본 발명은 제약품, 약효식품 또는 화장품 분야에서 활성 성분의 코팅 또는 결합을 위한 즉시 사용 가능한 수분산 액으로서 공중합체, 지방 모노카르복실산의 염 및 /또는 지방 모노카르복실산 및/또는 지방 알콜을 포함하는 분말 또는 과립 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

WO20067906A1(US20030064036A1)은

[0003]

(a) 1 - 40 μm 의 평균 입자 크기를 가지는 분말 형태의 라디칼 중합된 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 및 3급 아미노 관능기를 포함하는 다른 알킬(메트)아크릴레이트 단량체로 이루어진 공중합체,

[0004]

(b) (a)를 기준으로 3 - 15 중량%의 14 이상의 HLB 값을 갖는 유화제,

[0005]

(c) (a)를 기준으로 5 - 50 중량%의 C12-C18-모노카르복실산 또는 C12-C18 히드록실 화합물

[0006]

로 본질적으로 이루어지는 개선된 저장 안정성을 갖는 코팅 결합제를 기술한다.

[0007]

이 발명의 유익한 효과 중 하나는 증기 투과성이 감소된다는 것이다. 화합물 (a)는 바람직하게는 유드라지트® E P0이다. 실시예에서 바람직한 화합물 (b)는 라우릴황산나트륨이고, 이것은 화합물 (c)인 라우르산, 스테아르산 또는 라우릴 알콜과 함께 이용될 수 있다. 이 발명의 실시예의 분산 처리 시간은 약 3 내지 6 시간이다.

[0008]

문제 및 해결책

[0009]

제약품, 약효식품 또는 화장품 목적상 개선된 코팅 결합제가 영구적으로 요구된다. 소비자는 물에 분산시킨 후에 코팅 또는 결합 공정에 사용할 수 있는 적당한 공중합체를 포함하는 즉시 사용 가능한 분말 또는 과립 조성물을 선호한다.

[0010]

일반적인 문제는 신속한 분산 시간을 허용하기 위해 코팅 또는 결합 공정에 사용되는 공중합체에 유화제 같은 첨가제를 첨가해야 한다는 것이다. 그러나, 한편, 신속한 분산 시간을 허용하는 첨가제는 때때로 분산액의 점도에 부정적인 방식으로 영향을 주거나 또는 수증기 투과도를 증가시킬 수 있다. 특히, 분산액의 점도가 너무 높으면, 이것은 나중의 코팅 또는 결합 공정에서 문제를 야기할 수 있다.

[0011]

게다가, 예를 들어 라우릴황산나트륨(WO20067906A1) 같은 빈번히 사용되는 일부 첨가제는 일반적으로 제약품 목적으로 적당하고 인정되지만, 한편으로는 너무 높은 수준의 독성을 나타내는 것으로 여겨진다. 이것은 의도된 제약품, 약효식품 또는 화장품 형태의 1일 투여량에 존재하는 중합체 및 첨가 조성물의 총량에 의존할 수 있다. 그러나, 일반적으로는, 물론, 가능한 한 낮은 독성을 갖는 첨가제가 바람직하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012]

따라서, 본 발명의 한 목적은 가능한 한 짧은 가공 시간으로 물에 완전히 분산되는 코팅 또는 결합 목적의 분말 또는 과립 조성물을 제공하는 것이다. 신속한 분산 시간을 지원하기 위해 이용되는 첨가제는 가능한 한 낮은 독성 수준을 나타낼 것이다. 게다가, 분산액의 점도는 나중에 성공적인 코팅 또는 결합 절차를 허용하는 범위 내이어야 한다.

과제의 해결 수단

[0013]

상기 문제는

[0014]

(a) 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 및 알킬 라디칼에 3급 아미노기를 갖는 알킬(메트)아크릴레이트 단량체의 중합된 단위로 이루어진 공중합체,

[0015]

(b) (a)를 기준으로 하여 5 내지 28 중량%의 10 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산의 염, 및

[0016]

(c) (a)를 기준으로 하여 10 내지 30 중량%의 8 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산 및/또는 8 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 알콜

[0017]

의 혼합물을 30 중량% 이상 포함하는 분말 또는 과립 조성물에 의해 해결된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018]

본 발명의 조성물은 물에 신속하게 용해하는 분말 또는 과립으로서 이용되는 것을 의도한다. 분산된 수성 조성물은 낮은 점도를 나타내고, 따라서, 직접적으로 제약품, 약효식품 또는 화장품 목적의 코팅 결합제로서 가공될 수 있다. 바람직한 실시양태는 30%(중량/부피) 이하의 건조 중량 함량을 갖는 분산액으로서 제조될 수 있다. 주요 성분 (a), (b) 및 (c)는 바람직하게는 2000 mg/kg LD₅₀(래트) 또는 훨씬 적은 독성 범위의 극히 낮은 독성 데이터를 나타낸다.

[0019]

성분 (a)

[0020]

성분 (a)는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 및 알킬 라디칼에 3급 아미노기를 갖는 알킬(메트)아크릴레이트 단량체의 중합된 단위로 이루어진 공중합체이다.

[0021]

아미노 메타크릴레이트 공중합체

[0022]

공중합체 성분 (a)는 소위 "아미노 메타크릴레이트 공중합체 (USP/NF)", "염기성 부틸화 메타크릴레이트 공중합체(Ph. Eur)" 또는 "아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E(JPE)"일 수 있고, 이들은 유드라지트® E 타입이다. 적당한 유드라지트® E 타입 공중합체는 예를 들어 EP 0 058 765 B1로부터 알려져 있다.

[0023]

아미노 (메트)아크릴레이트 공중합체는 예를 들어 30 내지 80 중량%의, 자유 라디칼 중합되는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 및 70 내지 20 중량%의, 알킬 라디칼에 3급 아미노기를 갖는 알킬(메트)아크릴레이트 단량체로 이루어질 수 있다.

[0024]

3급 아미노 관능기를 갖는 적당한 단량체는 미국 특허 제4,705,695호의 컬럼 3, 라인 64 내지 컬럼 4, 라인 13에 열거되어 있다. 특히, 디메틸아미노에틸 아크릴레이트, 2-디메틸아미노프로필 아크릴레이트, 디메틸아미노프로필 메타크릴레이트, 디메틸아미노벤질 아크릴레이트, 디메틸아미노벤질 메타크릴레이트, (3-디메틸아미노-2,2-디메틸)프로필 아크릴레이트, 디메틸아미노-2,2-디메틸)프로필 메타크릴레이트, (3-디에틸아미노-2,2-디메틸)프로필 아크릴레이트, 디에틸아미노-2,2-디메틸)프로필 메타크릴레이트 및 디에틸아미노에틸 메타크릴레이트가 언급되어야 한다. 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트가 특히 바람직하다.

[0025]

공중합체에서 3급 아미노기를 갖는 단량체의 함량은 유리하게는 20 내지 70 중량%, 바람직하게는 40 내지 60 중량%일 수 있다. 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르의 비율은 70 - 30 중량%이다. 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트 및 부틸 아크릴레이트가 언급되어야 한다.

[0026]

적당한 아미노 (메트)아크릴레이트 공중합체는 예를 들어 20 - 30 중량%의 메틸 메타크릴레이트, 20 - 30 중량%의 부틸 메타크릴레이트, 및 60 - 40 중량%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트로부터 중합될 수 있다.

- [0027] 특히 적당한 상업용 아미노(메트)아크릴레이트 공중합체는 예를 들어 25 중량%의 메틸 메타크릴레이트, 25 중량%의 부틸 메타크릴레이트 및 50 중량%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트로부터 형성된다(유드라지트® E 100 또는 유드라지트® E PO(분말형)). 유드라지트® E 100 및 유드라지트® E PO는 약 pH 5.0 미만에서 수용성이고, 따라서 위액에 용해될 수 있다.
- [0028] 성분 (b)
- [0029] 성분 (b)은 하나 이상의 10 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산의 염이다. 적당한 양은 공중합체 성분 (a)를 기준으로 5 내지 28 중량%, 바람직하게는 5 내지 25 중량%, 바람직하게는 5 내지 20 중량%, 바람직하게는 5 내지 15 중량% 또는 바람직하게는 8 내지 12 중량%이다. 일반적으로, 10 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산의 염은 수용성 또는 수분산성이다.
- [0030] 중합체 성분 (a)의 양이온성기에 대해서, 성분 (b)은 5 내지 35 몰%, 바람직하게는 5 내지 25 몰%, 바람직하게는 12 내지 25 몰%의 몰비로 존재할 수 있다.
- [0031] 본 발명의 추가의 바람직한 한 실시양태에서, 성분 (b)의 염은 알칼리 금속염 또는 암모늄염으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0032] 본 발명의 특히 바람직한 한 실시양태에서, 성분 (b)의 염은 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 또는 스테아르산 또는 그의 혼합물의 염으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있는, 10 내지 18 개의 탄소 원자, 바람직하게는 10 내지 14 개의 탄소 원자 또는 16 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 포화, 바람직하게는 비분지쇄, 바람직하게는 비치환, 모노카르복실산(지방산)의 염이다. 그의 알칼리 금속염 또는 암모늄염이 훨씬 더 바람직하다. 카프르산의 염이 훨씬 더 바람직하고, 카프르산나트륨(소듐 카프레이트, $C_9H_{19}COO^- Na^+$)이 특히 바람직하다.
- [0033] 다음 포화 모노카르복실산의 염이 본 발명의 목적에 적당하다:
- [0034] C₁₀: 카프르산 ($C_9H_{19}COOH$),
- [0035] C₁₂: 라우르산 ($C_{11}H_{23}COOH$),
- [0036] C₁₄: 미리스트산 ($C_{13}H_{27}COOH$),
- [0037] C₁₆: 팔미트산 ($C_{15}H_{31}COOH$),
- [0038] C₁₈: 스테아르산 ($C_{17}H_{35}COOH$).
- [0039] 10 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 모노카르복실산(지방산)의 염 이외의 다른 유기산 또는 무기산의 염은 본 발명의 목적에 적당하지 않은 것으로 생각된다.
- [0040] 10 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 포화 모노카르복실산(지방산)은 그것이 계내에서 반응하여 염 형태를 형성하는 알칼리 금속 수산화물 또는 수산화암모늄과 함께 적용되지 않는 한은 본 발명의 목적에 적당하지 않다.
- [0041] 10 내지 18 개의 탄소 원자, 바람직하게는 10 내지 14 개의 탄소 원자 또는 16 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 포화, 바람직하게는 비분지쇄, 모노카르복실산(지방산)의 염은 바람직하게는 비치환된다.
- [0042] 본 발명의 의미에서 적당한 10 내지 18 개의 탄소 원자, 바람직하게는 10 내지 14 개의 탄소 원자 또는 16 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 포화, 바람직하게는 비분지쇄, 바람직하게는 비치환된, 모노카르복실산(지방산)의 모든 염은 제약품 또는 약효식품 성분으로서 허용될 수 있어야 한다는 것을 이해한다. 또한, 10 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산의 염은 성분 (c)의 상응하는 산 및 염기, 예를 들어 수산화나트륨(NaOH) 또는 수산화칼륨(KOH)을 첨가함으로써 생성될 수 있다. 이 때문에, 계내에서의 염 형태에 의해 지방 모노카르복실산(성분 (c))의 산과 상응하는 염(성분 (b)) 사이에 균형을 이룬다. 필요한 염기의 양은 몰 중화도 계산에 의해 결정할 수 있다.
- [0043] 성분 (C)
- [0044] 성분 (C)은 하나 이상의 8 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산 및/또는 하나 이상의 8 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 알콜이다. 적당한 양은 공중합체 성분 (a)를 기준으로 10 내지 30 중량%, 바람직

하게는 10 내지 28 중량%, 바람직하게는 10 내지 20 중량% 또는 바람직하게는 12 내지 18 중량%이다.

[0045] 종합체 성분 (a)의 양이온성 기에 대해서, 성분 (c)는 10 내지 50 몰%, 바람직하게는 15 내지 40 몰%의 몰비로 존재할 수 있다.

[0046] 8 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 모노카르복실산

[0047] 다음 모노카르복실산이 본 발명의 목적에 적당하다.

[0048] C₈: 카프릴산 (C₇H₁₅COOH),

[0049] C₁₀: 카프르산 (C₉H₁₉COOH),

[0050] C₁₂: 라우르산 (C₁₁H₂₃COOH),

[0051] C₁₄: 미리스트산 (C₁₃H₂₇COOH),

[0052] C₁₆: 팔미트산 (C₁₅H₃₁COOH),

[0053] C₁₈: 스테아르산 (C₁₇H₃₅COOH).

[0054] 8 내지 18 개의 탄소 원자, 바람직하게는 8 개 또는 10 개 또는 16 개 또는 18 개의 탄소 원자를 갖는 포화, 바람직하게는 비분지쇄, 모노카르복실산(지방산)은 바람직하게는 비치환된다. 단일 성분 (c) 또는 그의 혼합물로서의 카프르산(C₉H₁₉COOH) 또는 스테아르산(C₁₇H₃₅COOH)이 바람직하고, 성분 (b)인 카프르산나트륨(C₉H₁₉COONa)과 조합하는 것이 가장 바람직하다.

[0055] 8 내지 18 개의 탄소 원자를 갖는 지방 알콜

[0056] 다음 C₈ - C₁₈ 지방 알콜이 본 발명의 목적에 적당하다.

[0057] C₈ : 카프릴 알콜(1-옥탄올)

[0058] C₈ : 2-에틸 헥산올(분지쇄)

[0059] C₉ : 웨아르고닉 알콜(1-노난올)

[0060] C₁₀ : 카프릭 알콜(1-데칸올, 페실 알콜)

[0061] C₁₁ : 운데칸올

[0062] C₁₂ : 라우릴 알콜(1-도데칸올)

[0063] C₁₄ : 미리스틸 알콜(1-테트라데칸올)

[0064] C₁₆ : 세틸 알콜(1-헥사데칸올)

[0065] C₁₆ : 팔미톨레일 알콜(시스-9-헥사데센-1-올; 비치환)

[0066] C₁₈ : 스테아릴 알콜(1-옥토데칸올)

[0067] C₁₈ : 이소스테아릴 알콜(16-메틸헵타데칸-1-올: 분지쇄)

[0068] C₁₈ : 엘레이딜 알콜(9E-옥타데센-1-올; 비치환)

[0069] C₁₈ : 올레일 알콜(시스-9-옥타데센-1-올; 비치환)

[0070] C₁₈ : 리놀레일 알콜(9Z,12Z-옥타데센-1-올; 다중불포화)

[0071] C₁₈ : 엘레이돌리놀레일 알콜(9E,12E-옥타데카디엔-1-올; 다중불포화)

- [0072] C₁₈ : 리놀레닐 알콜(9Z,12Z,15Z-옥타데카트리엔-1-올; 다중불포화)
- [0073] C₁₈ : 엘레이돌리놀레닐 알콜(9E,12E,15E-옥타데카트리엔-1-올; 다중불포화)
- [0074] C₁₈ : 리시놀레일 알콜(12-히드록시-9-옥타데센-1-올; 불포화, 디올)
- [0075] C₈ - C₁₀ 지방 알콜이 바람직하다. 카프릴 알콜(1-옥탄올) 및 도데칸올이 가장 바람직하다.
- [0076] 제약품, 약효식품 또는 화장품 부형제
- [0077] 추가로, 본 발명에 따르는 조성물은 성분 (a), (b) 및 (c)와 상이한 제약품, 약효식품 또는 화장품 부형제를 성분 (a), (b) 및 (c)의 총 중량을 기준으로 200 중량% 이하, 70 중량% 이하, 60 중량% 이하, 50 중량% 이하, 40 중량% 이하, 30 중량% 이하, 20 중량% 이하 또는 10 중량% 이하 함유할 수 있음을 특징으로 한다. 그러나, 본 발명에 따르는 조성물은 어떠한 또는 본질적으로 어떠한 제약품, 약효식품 또는 화장품 부형제도 함유할 수 있다. 따라서, 조성물은 성분 (a), (b) 및 (c)로 본질적으로 이루어지거나 또는 성분 (a), (b) 및 (c)로 100% 이루어진다.
- [0078] 제약품, 약효식품 또는 화장품 부형제라는 용어는 숙련자에게 잘 알려져 있다. 이러한 부형제는 제약품에서 뿐만 아니라 약효식품 또는 화장품 분야에서도 통상적인 것이고, 또한 그것은 가끔 통상의 첨가제라고도 부른다. 물론, 이용되는 모든 부형제 또는 통상의 첨가제는 독성학적으로 허용가능해야 하고 특히 소비자 또는 환자에게 위험을 일으키는 일 없이 식품 또는 의약에 사용될 수 있어야 한다.
- [0079] 보통, 제약품 분야에서는 요건이 더 높지만, 제약품 목적으로 이용되는 부형제와 약효식품 목적으로 이용되는 부형제는 광범위하게 겹친다. 보통, 모든 제약품 부형제는 약효식품 목적으로 이용될 수 있고, 또한, 적어도 많은 약효식품 부형제가 제약품 목적으로 이용되는 것도 허용된다. 부형제는 활성 성분 코팅 또는 결합, 고체 또는 패치의 코팅 또는 반고체 분산을 위해 바람직하게는 분말 혼합, 과립 제조시에 본 발명의 제제에 첨가할 수 있다.
- [0080] 실용적 이유 때문에, 예를 들어 끈적거림을 피하기 위해 또는 색을 첨가하기 위해, 성분 (a), (b) 및 (c)와 상이한 제약품, 약효식품 또는 화장품 부형제가 함유될 수 있다. 그러나, 보통, 이들 부형제는 본원에서 청구된 발명 그 자체에 기여하지 않거나 또는 청구된 발명 그 자체에 전혀 또는 거의 영향을 주지 않는다.
- [0081] 성분 (a), (b) 및 (c)와 상이한 제약품, 약효식품 또는 화장품 부형제는 성분 (a), (b) 및 (c)의 상호작용에 기초하는 좁은 의미에서의 본 발명에 기여하지 않는다. 본 발명의 주요 유익한 효과, 예를 들어 제조 시간 또는 분산액의 점도에 본질적으로 불리한 영향을 줄 수 있는, 성분 (a), (b) 및 (c)와 상이한 제약품, 약효식품 또는 화장품 부형제는 피해야 하고 제외할 수 있다. 예를 들어, 성분 (b) 및 (c)와 상이한 유화제 성질을 갖는 도데실황산나트륨 또는 유사 물질의 본질적인 양의 첨가를 피해야 한다. 바람직하게는, 성분 (b) 및 (c)와 상이한 유화제 성질을 갖는 도데실황산나트륨 또는 유사 물질의 어떠한 첨가도 피해야 한다.
- [0082] 당 업계 숙련자는 성분 (a), (b) 및 (c)와 상이한 대표적 제약품, 약효식품 또는 화장품 부형제에 정통하다. 예는 항산화제, 증백제, 방향제, 유동 조제, 향료, 활택제(이형제), 침투 촉진제, 안료, 가소제, 중합체, 기공형성제 또는 안정화제이다. 그것은 가공 보조제로 이용될 수 있고, 신뢰성 있고 재현가능한 제조 방법 뿐만 아니라 좋은 장기 저장 안정성을 보장하는 것이 의도되거나, 또는 그것은 제약품 형태에서는 추가의 유리한 성질을 달성한다. 그것은 가공 전에 중합체 제제에 첨가되고 코팅의 침투성에 영향을 줄 수 있다. 필요하면, 이 성질은 추가의 조절 매개변수로 이용될 수 있다.
- [0083] 중합체 성분 (a)와 상호작용할 수 있는 음이온 중합체 또는 음이온 (메트)아크릴레이트 공중합체는 제외될 수 있다. 3 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 디카르복실산도 또한 제외될 수 있다.
- [0084] 가소제
- [0085] 가소제는 첨가되는 양에 의존해서 중합체와의 물리적 상호작용을 통해서 유리 전이 온도의 감소를 달성하고 필름 형성을 촉진한다. 보통, 적당한 물질은 100 내지 20000의 분자량을 가지고, 분자에 하나 이상의 친수성 기, 예를 들어 히드록실, 에스테르 또는 아미노기를 포함한다.
- [0086] 적당한 가소제의 예는 알킬 시트레이트, 글리세롤 에스테르, 알킬 프탈레이트, 알킬 세바세이트, 수크로스 에스테르, 소르비탄 에스테르, 디에틸 세바세이트, 디부틸 세바세이트 및 폴리에틸렌 글리콜 200 내지 12000이다. 바람직한 가소제는 트리에틸 시트레이트(TEC), 아세틸 트리에틸 시트레이트(ATEC), 디에틸 세바세이트 및 디부

틸 세바세이트(DBS)이다. 추가로, 실온에서 보통 액체인 에스테르, 예컨대 시트레이트, 프탈레이트, 세바세이트 또는 피마자유가 언급되어야 한다. 바람직하게는, 시트르산 및 세바신산의 에스테르가 이용된다.

[0087] 제제에 가소제 첨가는 공지된 방법으로 직접적으로, 수용액으로 또는 혼합물의 사전 열 처리 후에 수행할 수 있다. 또한, 가소제 혼합물을 이용하는 것도 가능하다.

활택제/이형제/탈점착제

[0089] 보통, 활택제, 이형제 또는 탈점착제는 친지성 성질을 가지고, 보통, 분무 혼탁액에 첨가된다. 그들은 필름 형성시 코어의 응집을 방지한다. 바람직하게는, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 분쇄 실리카, 카올린, 또는 2 내지 8의 HLB 값을 갖는 비이온 유화제가 사용된다. 본 발명의 코팅 결합제에서 이형제의 표준 사용 비율은 성분 (a), (b) 및 (c)에 대해 0.5 내지 70 중량%의 범위이다.

안료

[0091] 극히 드물게, 안료가 가용성 형태로 첨가된다. 일반적으로, 산화알루미늄 또는 산화철 안료가 분산된 형태로 사용된다. 이산화티탄이 백색 안료로 사용된다. 본 발명의 코팅 결합제에 안료의 표준 사용 비율은 성분 (a), (b) 및 (c)에 대해 20 내지 200 중량%의 범위이다.

[0092] 물론, 사용되는 모든 종류의 부형제는 독성학적으로 안전해야 하고 소비자 또는 환자에게 위험을 일으키는 일 없이 약효식품 또는 제약품에 사용되어야 한다.

제조 방법

[0094] 본 발명에 따르는 조성물 제조 방법은 성분 (a), (b) 및 (c)를 분말 혼합, 건식 과립화, 습식 과립화, 용융 과립화, 분무 건조 또는 냉동 건조에 의해 서로 혼합하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0095] 성분 (a), (b) 및 (c)를 분말 단계에서 서로 혼합하거나 또는 건식, 습식 또는 용융 과립화 공정일 수 있는 과립화 공정에 의해 서로 혼합한다. 별법으로, 나중에 성분들을 수성 분산상에 첨가할 수 있다.

분말 혼합물 공정

[0097] 혼합기 장비를 이용함으로써 성분 (a), (b) 및 (c)를 분말 단계에서 서로 혼합한다. 분말 단계는 성분의 입자가 1 mm 미만, 바람직하게는 0.5 mm 미만, 특히 100 μm 이하, 바람직하게는 10 내지 100 μm 의 평균 입자 크기를 가질 수 있다는 점에서 정의될 수 있다. 분말 혼합 공정은 숙련자에게 잘 알려져 있다. 평균 입자 크기는 체거름 기술에 의해 또는 레이저 회절 방법에 의해 결정할 수 있다.

건식 과립화 공정

[0099] 혼합기 장비를 이용함으로써 성분 (a), (b) 및 (c)를 과립 형태로 서로 혼합한다. 과립은 1 mm 이상, 바람직하게는 1 내지 5 mm 의 평균 입자 크기를 가질 수 있다.

습식 과립화 공정

[0101] 성분 (a), (b) 및 (c)의 분말 또는 과립을 물 또는 유기 용매로 습윤화한 후 혼합기 또는 니딩(kneading) 장비를 이용함으로써 분말 또는 과립을 습윤 단계에서 서로 혼합한다. 습윤 단계는 예를 들어 10 내지 100 중량%의 범위의 물 함량을 갖는 서로 니딩될 수 있는 습윤 덩어리가 있다는 것을 의미할 것이다. 습윤화 및 각각 혼합 및 니딩 후, 습윤 덩어리를 건조하고, 이어서, 다시 과립 또는 분말로 분쇄한다. 습식 과립화 공정은 숙련자에게 잘 알려져 있다. 또한, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트 또는 아세톤 같은 유기 용매 중의 성분 (a), (b) 또는 (c) 또는 그의 조합의 용액도 습식 과립화 공정에 이용될 수 있다. 유기 용매는 임의로 50%(v/v) 이하의 물을 함유할 수 있다.

용융 과립화 공정

[0103] 보통, 성분 (a), (b) 및 (c)의 분말 또는 과립을 용매 첨가 없이 승온에서 서로 혼합하고, 여기서, 적어도 공중 합체는 용융 단계이다. 이것은 가열된 혼합기에서 또는 압출기에서, 바람직하게는 역방향 회전 배럴을 갖는 2 축 스크류 압출기에서 수행할 수 있다. 혼합 후, 용융된 덩어리를 냉각한 후 다시 과립 또는 분말로 분쇄한다. 용융 과립화 공정은 숙련자에게 잘 알려져 있다.

분무 건조 또는 냉동 건조 공정

[0105] 성분 (a), (b) 및 (c)를 개별적으로 또는 예비혼합물로 물 또는 유기 용매 또는 물과 유기 용매의 혼합물에 용

해하거나 또는 분산하고, 뒤이어, 건조하고, 아마도 체거름한다. 화합물은 10 μm 내지 2 mm 또는 그 초과의 범위, 바람직하게는 20 μm 내지 1.5 mm 의 범위의 평균 입자 크기를 가질 수 있다.

[0106] 분산액 또는 용액 공정

실온에서 통상의 교반기로 온화하게 교반하면서 성분 (a), (b) 및 (c)를 수성 분산제 또는 용해제, 바람직하게는 정제수에 분말 혼합물로서, 과립으로서 또는 하나하나씩 첨가한다. 유리하게는, 본 발명에 따르면, 높은 전단 혼합기 또는 특정 분산기에 대한 요구가 필요하지 않을 것이다. 추가로, 혼탁액의 가열이 필요하지 않을 것이다. 3 시간 미만 동안 교반한 후, 분산액 또는 용액이 형성되고, 코팅 또는 과립화 공정에서 분무될 수 있고 /있거나 건조 후 필름을 형성할 수 있다. 분산액 또는 용액은 35 중량% 미만, 바람직하게는 25 중량% 미만의 고체 총 함량 및 7 내지 11의 pH 값을 가질 수 있다. 분산액 또는 용액의 pH 값은 8 내지 10, 바람직하게는 9 내지 10의 범위일 수 있다. 조성물은 5 내지 40 % (중량/부피)의 건조 중량 함량을 갖는 수분산액의 용해된 형태로 존재할 수 있다.

[0108] 분산액 제조 시간

분산액 제조 시간은 예를 들어 편광 현미경으로 관찰해서 결정할 수 있다. 건조 분말 또는 과립 혼합물을 물에 넣어 교반하는 시점을 시작점으로 정의한다. 추가로, 분산 수성 혼합물을 실온(약 22 °C)에서 교반한다. 처음에는 혼탁한 분산액이고, 이것이 교반하는 동안에 처음에는 백색이 되고, 그 다음에 점점 더 투명해진다. 이어서, 10 분마다 분산 수성 혼합물의 방울을 채취하고, 위상 필터의 지원 하에 100 배 배율의 편광 현미경으로 관찰한다. 편광 현미경으로 이러한 방울의 유체에서 입자가 전혀 또는 거의 관찰되지 않는(시야에 적어도 10 개 미만의 입자가 보이는) 시점을 분산 공정의 종결점으로 본다. 대부분의 경우, 이 결정 방법의 정확도는 상이한 분산액 제조의 제조 시간을 서로 구별하기에 충분하다. 본 발명의 조성물은 3 시간 미만, 바람직하게는 2.5 시간 이하, 가장 바람직하게는 1.5 시간 이하의 분산액 또는 용액 제조 시간을 특징으로 할 수 있다. 제조 시간은 실온에서 물에 건조 분말 또는 과립 혼합물을 첨가하는 것으로부터 시작해서 추가로 교반하고 이렇게 해서 성분을 용해하여 각각 투명 용액 또는 분산액을 얻는 것으로 끝난다.

[0110] 실제 응용:

본 발명에 따르는 분산액은 영양 보충제, 약효식품, 화장품, 약용 화장품, 제약품 중간체 또는 제약품의 개발 및 제조에서 과립화 또는 코팅 공정에 이용될 수 있다. 본 발명의 분산된 화합물에서 유지되는 중합체의 물리화학적 성질 때문에, 기능, 예컨대 착색, 맛 차폐, 수분 보호, 빛 보호, 냄새 차폐 또는 팽창 완화가 최종 투여 형태에 도입된다.

[0112] 응용 절차 및 방법은 숙련자에게 알려져 있고, 예를 들어 하기 문헌에 공개되어 있다:

G. Cole, J. Hogan, M. Aulton, Pharmaceutical coating Technology Taylor & Francis, 1995

K. H. Bauer, K. Lehmann, H. P. Osterwald, G. Rothgang, „Coated Dosage Forms“, CRC Press 1998

Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, William Andrew Publishing; Third Edition, 2005

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition, Informa Healthcare, 2006

J. W. McGinity, L. A. Felton, aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Third Edition, Informa Healthcare, 2008

[0114] 약효식품

[0115] 약효식품은 인간 건강에 의학적 효과를 갖는다고 주장되는 식품 추출물로 정의할 수 있다. 보통, 약효식품은 규정된 용량으로 의학적 포맷, 예컨대 캡슐, 정제 또는 분말에 함유된다. 약효식품의 예는 항산화제인 포도 제품으로부터 얻어지는 레스베라트롤, 가용성 식이섬유 제품, 예컨대 고콜레스테롤혈증을 감소시키는 차전자피, 암 예방제인 브로콜리(술판), 및 동맥 건강을 개선하는 콩 또는 클로버(이소플라보노이드)이다. 다른 약효식품의 예는 플라보노이드, 항산화제, 아마씨로부터 얻어지는 알파 리놀레산, 금잔화 꽃잎으로부터 얻어지는 베타 캐로틴 또는 베리로부터 얻어지는 안토시아닌이다. 때때로, 뉴트리슈티칼스(neutraceuticals)라는 용어가 약효

식품의 동의어로 사용된다.

[0116] **화장품**

화장품은 인체의 외모 또는 냄새를 증진 또는 보호하는 데 이용되는 물질이다. 대표적인 화장품 활성 성분은 비타민, 식물 생리활성 물질, 효소, 항산화제, 및 정유를 포함할 수 있다. 화장품은 피부 관리 크림, 로션, 파우더, 향수, 립스틱, 손톱 및 발톱 폴리쉬, 눈 및 얼굴 메이크업, 파마약, 유색 콘택트렌즈, 모발 염색약, 모발 스프레이 및 젤, 탈취제, 유아용 제품, 바쓰 오일, 베블 바쓰, 바쓰 솔트, 버터 및 많은 다른 유형 제품을 포함할 수 있다. 이들의 사용은 특히 여성들 사이뿐만 아니라 남성들에게도 보급되어 있다. 화장품의 한 아집합을 "메이크업"이라고 부르고, 이것은 주로 사용자의 외모를 바꾸는 색조 제품을 의미한다. 많은 제조업체는 장식 용 화장품과 관리용 화장품을 구별한다. 화장품이라는 용어는 국소 적용 형태, 예컨대 소위 약용 화장품, 뿐만 아니라 경구 섭취 형태, 예컨대 소위 미용 식품을 포함할 것이다.

[0118] **활성 성분**

본 발명의 조성물은 모든 종류의 제약품, 약효식품 또는 약용 화장품 활성 성분과 조합해서 코팅 결합제로 이용될 수 있다. 그러나, 맷 차페 형태 또는 방수 형태로 제제화될 필요가 있는 그러한 종류의 활성 성분과 조합해서 추가로 유익한 효과를 얻을 수 있다.

제약품, 약효식품 또는 화장품 활성 성분은 그들이 유기체 건강, 예를 들어 인간 건강에 긍정적인 효과를 가지는 활성 성분이라는 점에서 같다. 또한, 그들은 그들의 제제가 종종 동일하거나 또는 매우 유사하다는 점에서 같다. 종종, 또한, 동일한 종류의 부형제 또는 첨가제가 이러한 종류의 활성 성분과 함께 사용된다. 제약품 활성 성분은 질병을 치료하고 유기체 건강, 예를 들어 인간 건강에 다소 직접적으로 영향을 주기 위해 이용된다. 약효식품 활성 성분은 영양소를 보충하고 따라서 유기체의 건강, 예를 들어 인간 또는 동물의 건강을 간접적으로 지원하기 위해 이용된다. 화장품 활성 성분은 예를 들어 사람 피부의 물 함량을 균형잡히게 함으로써 간접적으로 인간 건강을 지원하는 것을 의도한다.

[0121] **방법**

또한, 본 발명은 성분 (a), (b) 및 (c)를 분말 혼합, 건식 과립화, 습식 과립화 또는 용융 과립화에 의해 서로 혼합함을 특징으로 하는 본 발명의 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 습식 과립화의 경우에는, 성분 (a), (b) 또는 (c) 또는 그의 조합이 유기 용액 형태로 이용될 수 있다.

[0123] **용도**

본 발명은 제약품, 약효식품 또는 화장품 조성물의 분무 코팅 또는 결합을 위한 코팅 또는 결합제로서의 조성물의 용도를 개시한다. 바람직한 활성 성분 함유 조성물은 분말, 펠릿, 과립, 미니 정제, 샤프, 건조 시럽, 정제 또는 캡슐 또는 약효식품 조성물 또는 화장품 조성물 형태일 수 있다. 코팅 용액으로서의 용도는 다른 코팅과 함께 서브코트 또는 톱코트로서의 용도를 포함할 것이다.

[0125] **실시예:**

[0126] 실시예에서는 다음 공중합체를 사용하였다.

[0127] **공중합체**

[0128] 염기성 부틸화 메타크릴레이트화 공중합체 유드라지트® E PO 또는 유드라지트® E 100.

[0129] 유드라지트® E는 25 중량%의 메틸 메타크릴레이트, 25 중량%의 부틸 메타크릴레이트 및 50 중량%의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트로 이루어진 공중합체이다.

[0130] **모델 약물**

[0131] 큐니딘 술페이트를 갖는 정제(300 mg)(중간 쓴맛) 또는 실리카겔(550 mg 총 중량, 11 mm 직경)을 표지자로 이용해서 연구를 수행하였다.

[0132] **부형제**

[0133] 모든 부형제는 제약품 품질로 사용하였다.

[0134] **봉해 연구:**

[0135] 봉해는 USP 28<701> 봉해에 따라서 시험하였다.

[0136] 용해 연구:

[0137] 코팅된 정제를 문헌[USP 28-NF23, General Chapter <711>, Dissolution]에 따라서 시험하였다.

[0138] 용해 매개변수:

[0139] 장치: USP 타입-II(패들)

[0140] RPM: 50/분

[0141] 온도: 37.5 ± 0.5 °C

[0142] 용해 부피: 900 mL

[0143] 과장: 250 nm

[0144] 용해 매질 1:

[0145] 0.1M 염산(HCl)(유럽 약전 = EP)

[0146] 용해 매질 2:

[0147] 인산염 완충제 pH 6.0(유럽 약전 = EP)

결과

[0149] 다음 표는 본 발명에 따르는 제제 실시예 1 - 25 뿐만 아니라 본 발명이 아닌 비교 실시예를 설명한다: 분산액은 일정 양의 정제수에 성분 (b), (a) 및 (c)를 이 순서로 개별적으로, 또는 모든 성분의 과립화된 또는 블렌딩된 예비혼합물로서 첨가하여 명시된 건조 고체 함량을 제공함으로써 제조하였다. 교반은 자기 교반기 또는 낮은 전단력을 제공하는 간단한 젓개(agitator)로 수행하였다.

[0150] 실시예 23, 24 및 25에서는 과립화에 유기 용매를 사용하였다. 온화하게 교반하면서 유드라지트® E 100을 이 소프로판올(95% w/w)에 용해해서 15 %(w/w) 용액을 형성하였다. 이어서, 성분 (b) 및 (c)를 첨가해서 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 활택제도 사용되는 경우에는, 활택제를 투명 용액에 첨가해서 깊게 교반해서 균질 혼탁액을 얻었다. 최종 혼탁액을 진공 오븐에서 50 °C에서 24 시간 동안 완전히 건조하였다. 건조된 필름을 밀링하여 약 0.5 mm 입자 직경의 분말을 얻었다. 분말을 실시예 1 내지 22에 따라서 시험하였다.

표 1

성분	설시 액	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11									
		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
성분 a.)	유드리지트® EPO										
성분 b.) ((a) 기준) 중량 [%] (물[%])	카프로산 나트륨(C ₁₀)	10 (16.0)	15 (24.1)	15 (24.1)	12 (19.3)	-	15* (24.1)	10 (16.0)	15 (24.1)	5 (8.0)	15 (24.1)
성분 c.) ((a) 기준) 중량 [%] (물[%])	스테아르산 나트륨(C ₁₈)	-	-	-	-	15 (15.3)	-	-	-	-	-
성분 c.) ((a) 기준) 중량 [%] (물[%])	스테아르산 (C ₁₈)	15 (16.4)	15 (16.4)	-	-	15 (16.4)	15 (16.4)	-	-	-	-
카프로산 (C ₁₀)		-	-	20 (36.2)	10 (18.1)	-	-	-	-	-	-
1-옥탄올 (C ₉)		-	-	-	-	-	15 (35.9)	20 (47.9)	20 (47.9)	-	-
1-도데칸올 (C ₁₂)		-	-	-	-	-	-	-	-	15 (25.1)	15 (25.1)
합계(a+b+c) [%]		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
다른 부첨제 혼합 [%]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
제조 시간 [h]		1.8	1.5	2.0	1.5	2.5	2.0	0.5	0.5	2.0	2.5
분산액 중의 친화 혼합 중량 [%]		15 20 30	x -	x -	x -	x -	-	-	-	x -	x -
첨도 제=x; 중=xx; 고=xxx			x -	x -	x -	x -	x -	x -	x -	x -	x -

* 물에 12.2 g의 카프로산을 분산하고 70.7 mL의 1M NaOH를 첨가함으로써 카프로산나트륨을 제작 제조한.

(물[%]) = 종합체 성분 (a) 중의 양이온 기에 대한 성분 (b) 또는 (c)의 (물(%))

표 2

성분	실시 예	12 *	13	C14	C15	C16	C17
성분 a)	유드리지트® E PO	100	100	100	100	100	100
성분 b) ((a) 기준) 중량[%] (물[%])	카프로산 나트륨(C ₁₀)	12 (19.3)	10 (16.0)	12 (19.3)	-	-	4 (6.4)
성분 c) ((a) 기준) 중량[%] (물[%])	스테아르산(C ₁₈) 카프로산(C ₁₀)	- (18.1)	15 (16.4)	- (9.0)	15 (16.4)	15 (16.4)	-
원량(a+b+c) [%]	(a+b+c)	100	75.75	100	-	-	15 (35.9)
본 발명에 따르지 않은 유화제	리우릴 황산나트륨	-	-	10 (10.8)	10 (10.8)	-	100
다른 부형제 혼합 [%]		-	24.25	-	-	-	-
다른 부형제 ((a) 기준) 중량[%]	활식 칸두린 레드 러스터	-	30	-	-	-	-
제조 시간 [h]		1.3	2.0	> 4	> 4	> 4	> 4
분산액 중의 건조 혼합 중량[%]	15 20 30	- x -	x - -	x - -	x - -	x - -	x - -
첨도 자=x, ½=xx, ¼=xxx 관찰		x -	x -	x -	x -	xxx -	-
				분산액이 형성되지 않음 (성분(c)가 낮음)	분산액이 형성되지 않음	분산액이 형성되지 않음, (성분(b)가 낮음)	분산액이 형성되지 않음, (성분(b)가 낮음)

* 유드리지트® E100을 갖는 실시 예 4의 제제의 압출된 캡슐운드
(물[%]) = 중합체 성분 (a) 중의 양이온성 기에 대한 성분 (b) 또는 (c)의 (물(%))

五 3

성분	설시예	C18	C19	C20	C21	C22
성분 a)	유드리자트® E	PO	100	100	100	100
본 발명에 따르지 않는 지방산의 염 ((a) 기준) 중량[%] (물[%])	아리키드산 나트륨(C ₂₀)	10 (9.3)	-	-	-	-
카프릴산 나트륨(C ₈)	-	10 (18.8)	-	-	-	10 (18.8)
숙신산 이너트륨(C ₄)	-	-	10 (19.2)	-	-	-
성분 b)의 증류[%] (물[%])	카프로산 나트륨 (C ₁₀)	-	-	10 (16.0)	-	-
본 발명에 따르지 않는 지방산 ((a) 기준) 증류[%] (물[%])	아리카드산 헥신산 (C ₆)	-	-	15 (15.0)	-	15 (40.3)
성분 c)의 증류[%] (물[%])	스테아르산 (C ₁₈)	17 (18.6)	15 (16.4)	15 (16.4)	-	-
화량[%]	(a+b+c)	100	100	100	100	100
다른 부형제 혼류[%]	-	-	-	-	-	-
체조 시강 [h]	>4	>4	>4	>4	>4	>4
분산액 중의 칸조 혼류 중량[%]	15	x	x	x	x	x
20	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-
첨도 제 = x ₁ ; 층 = xx ₁ ; 고 = xxx 관찰	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	분산액/용액 이 혼성되거나 않음 않음	분산액/용액 이 혼성되거나 않음 않음	분산액/용액 이 혼성되거나 않음 없음	분산액/용액 이 혼성되거나 없음 없음	분산액/용액 이 혼성되거나 없음 없음	분산액/용액 이 혼성되거나 없음 없음

(몰[%]) = 중합체 성분(a)의 양이온성기에 대한 성분(b) 또는(c)의 (몰[%])

표 4

성분	실시 액	23	24	25
성분 a) 성분 b) ((a) 기준) 중량[%] (몰[%])	유드리치트 ® E PO 카프로산나트륨(C ₁₀)	100 (16.0)	100 (19.3)	100 (19.3)
성분 c) ((a) 기준) 중량[%] (몰[%])	카프로산 (C ₁₀) 1-도데칸올(C ₁₂)	- (18.1)	10 (18.1)	10 (18.1)
합량(a+b+c) [%]		15 (25.1)	-	-
다른 부재 및 흰색 힘량 ((a) 기준) 중량[%]	실로이드 244 FP 스테아로산마그네슘	100 35	100 35	100 35
이소프로판ول [%]		-	-	-
미네랄 세지 수 [%]		-	-	-
제조 시간 [h]		-	-	-
분산액 중의 친조 현량 중량[%]	1.0 15	1.3 -	1.3 -	1.3 -
첨도 자=x, 증=xx, 고=xxx 관찰	20 30	x -	x -	x -
		분산액 분산액 용액		

(몰[%]) = 중합체 성분 (a)의 양이 온성 기에 대한 성분 (b) 또는 (c)의 (몰[%])

五 5

(물[%]) = 중합체 성분(a)의 양이온성기에 대한 성분(b) 또는(c)의 (물[%])

[0155]

실시예 35

코팅 혼탁액 제조:

실시예 1의 제제를 활석 50 %w/w(중합체 기준)와 혼합하고, 정제수에 분말 캠파운드를 온화하게 교반하면서 분산시킴으로써 코팅 조성물을 제조하였다. 코팅 혼탁액은 18% w/w의 건조 고체 함량을 가졌다. 전체 코팅 공정 내내 교반을 계속하였다.

코팅 공정

1800 g의 큐니딘 슬레이트 정제를 측면에 배기구가 있는 코팅 팬 하이 코터(Hi Coater) LHC 30(뢰디게(Loedige))에 담고, 적당한 조건, 즉, 코어 1 kg 당 약 7 g/분 코팅 혼탁액의 분무 속도 및 약 30 - 35°C의 층온도 하에서 코팅 혼탁액으로 코팅하였다. 건조 중합체 중량 증가를 2 mg/cm² 정제 표면으로 조정하였다. 코팅 후, 정제를 코팅기에서 45 °C에서 5 분 동안 건조하고, 오븐 트레이에서 40°C에서 2 시간 동안 건조하였다.

결과:

- [0162] 모든 정제는 10 분 초과에 걸쳐서 중성 맛을 제공하였다.
- [0163] 실시예 36
- [0164] 코팅 혼탁액 제조:
- [0165] 실시예 1의 제제를 활석 50 %(w/w)(중합체 기준)와 혼합하고, 온화하게 교반하면서 분말 컴파운드를 정제수에 분산시킴으로써 코팅 조성물을 제조하였다. 코팅 혼탁액은 18 %w/w의 건조 고체 함량을 가졌다. 전체 코팅 공정 내내 교반을 계속하였다.
- [0166] 코팅 공정:
- [0167] 1800 g의 퀴니딘 술페이트 정제를 측면에 배기구가 있는 코팅 팬 하이 코터 LHC 30(뢰디게)에 담고, 적당한 조건, 즉, 코어 1 kg 당 약 7 g/분의 코팅 혼탁액 분무 속도 및 약 30 - 35 °C의 베드 온도 하에서 코팅 혼탁액으로 코팅하였다. 건조 중합체 중량 증가를 10 mg/cm² 정제 표면으로 조정하였다. 코팅 후, 정제를 코팅기에서 45 °C에서 5 분 동안 건조하고, 오븐 트레이에서 40°C에서 2 시간 동안 건조하였다.
- [0168] 결과:
- [0169] 모든 정제를 용해 매질 1 및 2에서 약물 방출에 대해 시험하였으며, 두 매질에서 15 분 이내에 90 % 초과의 약물 방출을 제공하였다. 동일한 정제를 정제수에서 시험하였으며, 60 분 후에 5% 미만의 약물 방출을 제공하였다.
- [0170] 실시예 37
- [0171] 코팅 혼탁액 제조:
- [0172] 실시예 11의 제제를 활석 100 %(w/w)(중합체 기준)와 혼합하고, 온화하게 교반하면서 분말 컴파운드를 정제수에 분산시킴으로써 코팅 조성물을 제조하였다. 코팅 혼탁액은 18 %w/w의 건조 고체 함량을 가졌다. 전체 코팅 공정 내내 교반을 계속하였다.
- [0173] 코팅 공정:
- [0174] 1800 g의 퀴니딘 술페이트 정제를 측면에 배기구가 있는 코팅 팬 하이 코터 LHC 30(뢰디게)에 담고, 적당한 조건, 즉, 코어 1 kg 당 약 7 g/분 코팅 혼탁액의 분무 속도 및 약 30 - 35°C의 층 온도 하에서 코팅 혼탁액으로 코팅하였다. 건조 중합체 중량 증가를 2 mg/cm² 정제 표면으로 조정하였다. 코팅 후, 정제를 코팅기에서 45 °C에서 5 분 동안 건조하고, 오븐 트레이에서 40°C에서 2 시간 동안 건조하였다.
- [0175] 결과:
- [0176] 모든 정제는 10 분 초과에 걸쳐서 중성 맛을 제공하였다.
- [0177] 실시예 38
- [0178] 코팅 혼탁액 제조:
- [0179] 실시예 11의 제제를 활석 100 %(w/w)(중합체 기준)와 혼합하고, 온화하게 교반하면서 분말 컴파운드를 정제수에 분산시킴으로써 코팅 조성물을 제조하였다. 코팅 혼탁액은 18 %w/w의 건조 고체 함량을 가졌다. 전체 코팅 공정 내내 교반을 계속하였다.
- [0180] 코팅 공정:
- [0181] 1800 g의 퀴니딘 술페이트 정제를 측면에 배기구가 있는 코팅 팬 하이 코터 LHC 30(뢰디게)에 담고, 적당한 조건, 즉, 코어 1 kg 당 약 7 g/분 코팅 혼탁액의 분무 속도 및 약 30 - 35°C의 층 온도 하에서 코팅 혼탁액으로 코팅하였다. 건조 중합체 중량 증가를 10 mg/cm² 정제 표면으로 조정하였다. 코팅 후, 정제를 코팅기에서 45 °C에서 5 분 동안 건조하고, 오븐 트레이에서 40°C에서 2 시간 동안 건조하였다.
- [0182] 결과:
- [0183] 모든 정제는 매질 1에서 2 - 5 분 이내에 봉해되었고, 정제수에서 30 - 60 분 이내에 봉해되었다. 모든 정제를 용해 매질 1 및 2에서 시험하였으며, 15 분 이내에 90 % 초과의 약물 방출을 제공하였다. 동일한 정제를 정제수에서 시험하였으며, 60 분 후에 5% 미만의 약물 방출을 제공하였다.

[0184] 실시예 39

코팅 혼탁액 제조:

[0186] 실시예 1의 제제를 활석 50 %(w/w)(중합체 기준)와 혼합하고, 온화하게 교반하면서 분말 컴파운드를 정제수에 분산시킴으로써 코팅 조성물을 제조하였다. 코팅 혼탁액은 18 %w/w의 건조 고체 함량을 가졌다. 전체 코팅 공정 내내 교반을 계속하였다.

코팅 공정:

[0188] 1800 g의 실리카겔 정제를 측면에 배기구가 있는 코팅 팬 하이 코터 LHC 30(로디게)에 담고, 적당한 조건, 즉, 코어 1 kg 당 약 7 g/분 코팅 혼탁액의 분무 속도 및 약 30 - 35°C의 총 온도 하에서 코팅 혼탁액으로 코팅하였다. 건조 중합체 중량 증가를 10 mg/cm² 정제 표면으로 조정하였다. 코팅 후, 정제를 코팅기에서 45 °C에서 5 분 동안 건조하고, 오븐 트레이에서 40°C에서 2 시간 동안 건조하였다.

[0189] 결과:

[0190] 코팅된 정제 및 코팅되지 않은 정제를 개방 용기에 40 °C 및 75 % 상대 습도에서 저장하였다. 8 시간 시험 후, 코팅되지 않은 정제의 수분 흡수율을 100%라고 설정할 때 코팅된 정제의 수분 흡수율은 15% 미만이었다.

[0191] 실시예 40

코팅 혼탁액 제조:

[0193] 실시예 11의 제제를 활석 100 %(w/w)(중합체 기준)와 혼합하고, 온화하게 교반하면서 분말 컴파운드를 정제수에 분산시킴으로써 코팅 조성물을 제조하였다. 코팅 혼탁액은 18 %w/w의 건조 고체 함량을 가졌다. 전체 코팅 공정 내내 교반을 계속하였다.

코팅 공정:

[0195] 1800 g의 실리카겔 정제를 측면에 배기구가 있는 코팅 팬 하이 코터 LHC 30(로디게)에 담고, 적당한 조건, 즉, 코어 1 kg 당 약 7 g/분 코팅 혼탁액의 분무 속도 및 약 30 - 35°C의 총 온도 하에서 코팅 혼탁액으로 코팅하였다. 건조 중합체 중량 증가를 10 mg/cm² 정제 표면으로 조정하였다. 코팅 후, 정제를 코팅기에서 50 °C에서 5 분 동안 건조하고, 오븐 트레이에서 40°C에서 2 시간 동안 건조하였다.

[0196] 결과:

[0197] 코팅된 정제 및 코팅되지 않은 정제를 개방 용기에 40 °C 및 75 % 상대 습도에서 저장하였다. 8 시간 시험 후, 코팅되지 않은 정제의 수분 흡수율을 100%라고 설정할 때 코팅된 정제의 수분 흡수율은 15% 미만이었다.