



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0104974
(43) 공개일자 2019년09월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1629 (2013.01)
A61K 31/198 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0109140(분할)
(22) 출원일자 2019년09월03일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2017-0114762
원출원일자 2017년09월07일
심사청구일자 2017년09월07일

(71) 출원인
주식회사 김스헬스케어
서울특별시 마포구 성미산로 48, 3층(성산동)
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
김승현
서울시 마포구 도화동 현대홈타운 202-1801
황성주
서울시 송파구 문정동 1번지 삼성래미안아파트
128동 2104
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인남춘

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 에너지보급 및 근육력증 예방 및 개선용 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물

(57) 요약

본 발명은, 시트룰린 말레이트(citrulline malate) 화합물을 활성성분으로 포함하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 의하면, 시트룰린 말레이트의 인습성 및 여름철 조해성으로 인하여 나타나는 문제점을 해결하여 정제 또는 캡슐제와 같은 고형제제화 된 형태의 조성물 및 시트룰린 말레이트의 신맛 등의 불쾌한 맛을 차폐하여 복용 순응도를 높인 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물을 제공할 수 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/143 (2013.01)

(72) 발명자

유나래

경기도 수원시 팔달구 경수대로642번길 42-5, 402
호(우만동)

선보경

인천시 연수구 송도동 롯데캐퍼스타운 202동 825호

안준현

서울특별시 강서구 마곡서1로 132 마곡엠밸리 302
동 502호

명세서

청구범위

청구항 1

시트룰린 말레이트(citrulline malate) 화합물을 활성성분으로 포함하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물에 있어서,

상기 조성물은, 정제수에 시트룰린 말레이트를 용해한 후, 흡착제를 첨가하여 흡착된 과립에 봉해제를 포함하는 첨가제를 포함하여 제조된 것을 특징으로 하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 흡착제는 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 실리케이트, 규산 알루미늄 산화물 중 선택되는 1종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 봉해제는 크로스 카멜로오스 소듐, 크로스포비돈, 카르복시 메틸셀룰로오스 칼슘, 소듐 스타치 글리콜레이트, 콘스타치로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 조성물은 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 아연, 스테아린산 칼슘, 스테아린산, 탈크, 파라핀류, 납류, 글리세릴 베타네이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 스테아릴 푸마레이트로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 활택제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 조성물은 전분, 탈크, 이산화규소, 칼슘 실리케이트, 탄산마그네슘 및 산화 마그네슘으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 유동화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물.

청구항 6

시트룰린 말레이트 화합물을 정제수에 용해하는 단계;

상기 용액과 흡착제를 혼합하는 단계;

상기 혼합물을 건조하는 단계;

상기 건조된 조성물에 봉해제를 포함하는 첨가제를 후혼합하는 단계; 및

상기 후혼합된 혼합물을 타정하는 단계를 포함하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 에너지보급 및 근무력증 예방 및 개선용 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 수술 전/후나 입원 시, 과체중이나 비만 교정을 위한 운동 후나 식이요법 시, 수험생이나 과중한 업무 시, 운동 전/후 등 근육과 장기의 기능 저하로 피로와 무기력이 지속되는 증상 발생 시 등 에너지 보급을 통한 근 무력증을 치료하는 시트룰린 말레이트(Citrulline malate)의 활성성분의 고함량 경구용 고형제 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 기존의 액제는 물리화학적 안정성이 상대적으로 좋지 않고 미생물이 번식할 우려가 있으며 부피가 크고 휴대가 불편할 뿐만 아니라, 강한 신맛 때문에 회식해서 투여해야 하는 등 복용의 불편함이 있다. 또한 정제나 캡슐제와 같은 고형제제를 제제화하고자 할 경우 활성성분의 높은 인습성과 여름철에 발견되는 조해성에 의한 끈적임 때문에 캡슐 충전이나 타정 장애가 매우 심각하여 정제 또는 캡슐제로의 제제화가 매우 어렵기 때문에 의약품으로는 시판된 고형 제제가 없다.

[0004] 현재 시트룰린 말레이트가 함유된 의약품은 국내에서는 주식회사 한국팜비오에서 액제(스티플)로 시판되고 있으며, 특유의 자극적인 신맛이 있어 복용 순응도가 떨어지며 이 자극을 완화하기 위해 물에 희석하여 먹는 등의 불편함이 따른다. 이로 인해 신맛을 완화한 기타 액상제품군(예를 들면 비거스액, 넥스팜 코리아 등) 이 소개되고 있다. 뿐만 아니라 대한민국 특허(등록특허 10-1486534)에서는 시트룰린 말레이트 액제의 문제를 개선하고자 점도를 높인 겔 제제를 개시하고 있다. 그러나 이러한 액상이나 겔 제제는 큰 부피와 그 하중에 의해 운반 및 휴대가 간편하지 않으며 근본적으로 불쾌한 맛을 차폐하는데 한계가 있다.

[0005] 또한 현재 국내로 수입되지 않는 국외 건강기능 식품의 항목에서 시트룰린 말레이트의 고형제제가 운동 보조제로서 상품화되었으나, 정제가 매우 벌키(bulky)하여 목 넘김이 불쾌하고, 봉해되는 시간이 40분 이상으로 매우 지연되는 등 의약품으로서의 특성을 전혀 갖추지 못한다는 문제가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로, 시트룰린 말레이트의 인습성과 조해성으로 인하여 나타나는 문제점을 해결하여 정제 또는 캡슐제와 같은 고형제제화된 형태의 조성물을 제공하는데 그 목적이 있다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 시트룰린 말레이트의 신맛 등의 불쾌한 맛을 차폐하여 복용 순응도를 높인 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 또한 시트룰린 말레이트의 상용량이 1g이므로 정제로 제제화할 경우 삼키기 쉬운 작은 제형의 설계가 중요하다. 본 발명에서는 주성분의 함량이 55%에서 86%까지 가능한 정제의 제조기술을 특징으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 상기의 목적을 달성하기 위한 것으로, 시트룰린 말레이트(citrulline malate) 화합물을 활성성분으로 포함하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물을 제공한다.

[0012] 또한, 상기 조성물은, 결합제를 용매에 용해한 결합액을 시트룰린 말레이트 및 흡착제에 첨가하여 제조된 과립

을 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [0013] 또한, 상기 결합제는 포비돈, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 카보폴, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 플루란, 카르복시비닐 폴리머 폴리에틸렌글리콜 또는 이들의 유도체 중 선택되는 1종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 한다.
- [0014] 또한, 상기 조성물은, 정제수에 시트룰린 말레이트를 용해한 후, 흡착제를 첨가하여 흡착된 과립에 봉해제를 포함하는 첨가제를 포함하여 제조된 것을 특징으로 한다.
- [0015] 또한, 상기 흡착제는 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 실리케이트, 규산 알루미늄 산 마그네슘 중 선택되는 1종 이상의 혼합물인 것을 특징으로 한다.
- [0016] 또한, 상기 봉해제는 크로스 카멜로오스 소듐, 크로스포비돈, 카르복시 메틸셀룰로오스 칼슘, 소듐 스타치 글리콜레이트, 콘스타치로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 한다.
- [0017] 또한, 상기 조성물은 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 아연, 스테아린산 칼슘, 스테아린산, 탈크, 파라핀류, 납류, 글리세릴 베헤네이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 스테아릴 푸마레이트로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 활택제를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0018] 또한, 상기 조성물은 전분, 탈크, 이산화규소, 칼슘 실리케이트, 탄산마그네슘 및 산화 마그네슘으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 유동화제를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0019] 또한, 본 발명은 상기의 목적을 달성하기 위한 것으로, 결합제 및 용제를 혼합하여 결합액을 제조하는 단계; 상기 결합액을 시트룰린 말레이트 화합물 및 흡착제의 혼합물에 첨가하여 습식과립을 제조하는 단계; 상기 습식과립을 건조하는 단계; 상기 건조된 과립에 봉해제를 포함하는 첨가제를 후혼합하는 단계; 및 상기 후혼합된 혼합물을 타정하는 단계를 포함하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 제조방법을 제공한다.
- [0020] 또한, 본 발명은 상기의 목적을 달성하기 위한 것으로, 시트룰린 말레이트 화합물을 정제수에 용해하는 단계; 상기 용액과 흡착제를 혼합하는 단계; 상기 혼합물을 건조하는 단계; 상기 건조된 조성물에 봉해제를 포함하는 첨가제를 후혼합하는 단계; 및 상기 후혼합된 혼합물을 타정하는 단계를 포함하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0022] 본 발명에 의하면, 시트룰린 말레이트의 인습성과 여름철 조해성으로 인하여 나타나는 문제점을 해결하여 정제 또는 캡슐제와 같은 고형제제화 된 형태의 조성물 및 시트룰린 말레이트의 신맛 등의 불쾌한 맛을 차폐하여 복약 순응도를 높인 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 시트룰린 말레이트를 공기 중에 노출하였을 때의 상변화를 나타낸 이미지 사진.
- 도 2는 조해성 및 수분보호 실험의 결과는 나타낸 이미지 사진.
- 도 3은 조해성 및 수분보호 실험의 결과로서, 도 2의 결과로부터 12시간이 지난 이후의 상태에서 흡착 정도를 나타낸 이미지 사진.
- 도 4는 과립 제조 후 조해성 방지 실험 결과를 나타낸 이미지 사진.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 본 발명은, 시트룰린 말레이트(citrulline malate) 화합물을 활성성분으로 포함하는 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제제 조성물에 관한 것이다.

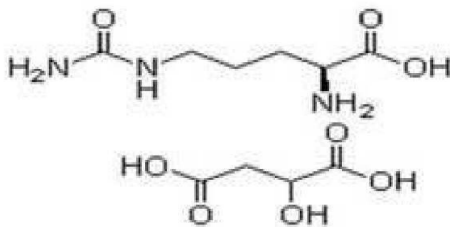
[0027] 이하 본 발명을 첨부한 도면을 참조하여 상세하게 설명한다.

[0029] 본 발명은 에너지보급을 통한 근 무력증 치료제인 시트룰린 말레이트(Citrulline malate)가 활성성분으로 고 함량 포함된 경구용 고형제제이다.

[0030] 본 발명에서는 위와 같은 난점을 해결하고자 수많은 실험을 통해 대량생산규모로 정제나 캡슐제와 같은 고형제제를 제제화할 수 있는 기술을 개발하였으며 동시에 신맛과 같은 불쾌한 맛을 차폐하여 복용 순응도를 높인 시트룰린 말레이트 고형제제를 제공한다. 또한 시트룰린 말레이트의 상용량이 1g이므로 정제로 제제화 할 경우 삼키기 쉬운 작은 제형의 설계가 중요하다. 본 발명에서는 주성분의 함량이 55%에서 86%까지 가능한 정제의 제조 기술을 특징으로 한다.

[0032] 시트룰린 말레이트는 C₁₀H₁₉N₃O₈로서, 화학식은 다음과 같다.

[0033] [화학식 1]



[0034]

[0035] 시트룰린 말레이트(Citrulline malate, CAS 54940-97-5)은 에너지보급을 통한 자양강장제 또는 기능 무력증의 보조치료제이다. 시트룰린은 아르기닌의 전구 아미노산으로서 체내에서 아르기닌으로 바뀌는 Urea cycle에 관여하고, 말릭산은 TCA회로에 관여한다. 따라서 ATP 생산을 촉진하고 젖산과 암모니아 등의 노폐물을 빠르게 배출하여 피로를 빠르게 회복하고 면역을 증강시키는 데 도움을 준다.

[0036] 또한 이는 질산 대사에도 관여하여 혈관의 확장을 유도하고 혈압조절에 효과가 있어 동맥 저혈압성 근육긴장 이상(dystonia) 및 기타 근 질환 증상 및 근육 피로의 정상화에도 효과가 있다.

[0037] 의약품 제형 중 가장 선호되는 정제는 휴대가 간편하고 불쾌한 맛을 차폐할 수 있으며 복용순응도가 높고 변조 방지제제로서 가장 선호되는 제제이지만, 시트룰린 말레이트의 물리 화학적 특성상 수분에 매우 민감하여 인습 시 스틱킹(sticking: 정제를 찍는 펀치와 다이에 정제가 끈적해짐에 의해 달라붙어 방출이 어려워지는 현상)이 발생하여 타정 장애가 심각하고, 특히 여름철 공기 중에서 빠르게 상변화하며 불투명하거나 백색을 띄는 매우 점도가 높은 액 상태를 띄는 등 조해성이 커서 고형제제로의 제형화가 매우 어려운 실정이다. 도 1은 습한 여름철 시트룰린 말레이트를 공기 중에 노출하였을 때의 상변화를 나타낸 이미지 사진이다.

[0039] 본 발명은 기존의 시트룰린 말레이트 액상 제제의 용이하지 않은 복용 및 공정상의 단점을 보완하기 위한 경구용 고형제제를 위한 포몰레이션을 제공한다. 먼저 습식과립법, 유동층조립법, 펠렛코팅법의 이용 및 적절한 흡착제와의 배합으로 인습성과 조해성을 방지하여 타정성을 개선시킴과 동시에 의약품으로의 특징인 빠른 봉쇄 및 용출을 확보할 수 있는 고함량의 시트룰린 말레이트 고형제제를 제작하고자 한다.

[0040] 본 발명의 바람직한 실시예에서는 시트룰린 말레이트가 정제 1 정당 약 500mg 내지 약 1000mg이 포함되도록 하는 것이 바람직하다.

[0042] 본 발명의 일실시예는 결합 및 코팅능력이 있는 결합제를 용매에 용해하여 결합액을 제조한 후, 주성분인 시트룰린 말레이트가 여러 가지 첨가제와 혼합된 혼합물에 첨가하여 제조된 미립자 과립을 제조하는 것이 바람직하다. 이렇게 흡착제가 첨가되어 제조된 과립은 60℃ 이상의 온도에서 건조 시 용융이 나타나지 않고, 50% 이상의 높은 습도에 노출되었을 때에도 조해성을 지연시키거나 방지할 수 있다.

- [0043] 본 발명의 일실시예로서 상기 결합제는 포비돈, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 카보폴, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 미결정 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 플루란, 카르복시비닐 폴리머 폴리에틸렌글리콜 또는 이들의 유도체 중 선택되는 1종 이상의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0044] 상기 용매로는 메탄올, 에탄올 등의 저가알콜, 아세톤 등의 케톤, 물 등이 용매로 가능할 수 있지만, 안전성 등을 고려해 에탄올을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0045] 본 발명의 다른 일실시예는 주성분인 시트룰린 말레이트를 정제수에 용해한 후, 흡착제를 첨가하여 흡착시킨 후 첨가제와 혼합하여 제조된 과립을 포함할 수 있다.
- [0046] 상기 흡착제로는 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 실리케이트, 규산 알루미늄 산 마그네슘 등을 사용할 수 있으며, 이 중에서 칼슘실리케이트를 흡착제로 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- [0047] 본 발명의 일실시예로서 상기 첨가제는 봉해제를 포함할 수 있다.
- [0048] 상기 봉해제는 크로스 카멜로오스 소듐, 크로스포비돈, 카르복시 메틸셀룰로오스 칼슘, 소듐 스타치 글리콜레이트, 콘스타치 등일 수 있으며 이는 과립성형 전 첨가과정과 후첨가과정 중 한 과정에 포함되거나 두 과정에 나누어 포함될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 일실시예로서 상기 제조된 과립에 유동화제 및 활택제를 후첨가하여 혼합함으로써 정제 등으로 타정할 수 있다.
- [0051] 상기 활택제는 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 아연, 스테아린산 칼슘, 스테아린산, 탈크, 파라핀류, 납류, 글리세릴 베헤네이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 스테아릴 푸마레이트 등에서 선택되는 하나 이상이 사용될 수 있다.
- [0052] 상기 유동화제는 전분, 탈크, 이산화규소, 칼슘 실리케이트, 탄산마그네슘 및 산화 마그네슘 등에서 선택되는 하나 이상이 사용될 수 있는데, 특히 타정성을 높이거나 활성성분을 수분에서 보호하는 용도(스타치류, 셀룰로오스 류, 실리카 류를 포함)로 사용될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 일양태로 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제 제조방법은 다음과 같은 단계를 포함할 수 있다.
- [0055] (a) 결합제 및 용제를 혼합하여 결합액을 제조하는 단계;
- [0056] (b) 상기 결합액을 시트룰린 말레이트 화합물 및 흡착제 등을 혼합물에 첨가하여 습식과립을 제조하는 단계;
- [0057] (c) 상기 습식과립을 건조하는 단계;
- [0058] (d) 상기 건조된 과립에 봉해제를 포함하는 첨가제를 후혼합하는 단계; 및
- [0059] (e) 상기 후혼합된 혼합물을 타정하는 단계
- [0061] 본 발명의 또 다른 양태로 경구투여용 시트룰린 말레이트 고형제 제조방법은 다음과 같은 단계를 포함할 수 있다.
- [0062] (a) 시트룰린 말레이트 화합물을 정제수에 용해하는 단계;
- [0063] (b) 상기 용액과 흡착제를 혼합하는 단계;
- [0064] (c) 상기 혼합물을 건조하는 단계;
- [0065] (d) 상기 건조된 조성물에 봉해제를 포함하는 첨가제를 혼합하는 단계; 및
- [0066] (e) 상기 후혼합된 혼합물을 타정하는 단계
- [0068] 또한 본 발명의 일실시예의 조성물을 제조하는 방법은 (1)전첨가 과정 (2)과립제조 및 건조과정을 포함할 수 있

으며, 정제의 형태로 제조하는 경우 (3)후첨가 과정 (4)타정 및 (5)코팅 과정을 포함할 수 있으며, 기타 고형제 제일 경우 (3)과립 및 펠렛 코팅과정을 포함할 수 있다.

- [0069] 상기 (1)전첨가과정에 있어서 활성성분에 소량의 활택제와 붕해제가 첨가될 수 있다. 또한 결합제가 파우더로 활성성분에 포함되거나, (2)과립제조단계에서 액상으로 첨가될 수 있다.
- [0070] 상기 (2)과립 제조단계에 있어서, 결합액을 첨가하여 연합 후 약 14호 내지 18호 체를 이용하여 제립하며, 40℃ 내지 60℃의 온도로 설정된 건조기에서 건조할 수 있다. 더 자세하게는 건조감량(Loss on dry; LOD) 값이 105℃, 10분의 조건에서 1.5% 이하가 될 때까지 건조함이 바람직하다. 상기 제조과정에서 얻어진 과립은 같은 메쉬(mesh)의 체로 정립하거나, 직경이 더 크거나 작은 체로 정립하여도 무방하다. 이 과정은 펠렛을 제조하는 과정과 동일하다.
- [0071] 상기 (3)정제에 있어서, 전첨가 과정(1)에서 얻어진 과립에 상기 기재된 붕해제, 활택제 중 1종 이상을 선택하여 첨가하고 적절히 혼합한다.
- [0072] 상기 (4)타정 과정에 있어서 로터리 컴프레서(Rotary Compressor)을 이용해 적절한 정도의 정제를 제조한다.
- [0073] 상기 (5)필름코팅 과정에 있어서 이중 코팅으로 1)seal 코팅 및 2)방습코팅을 순차적으로 진행할 수 있으며, 또한 방습코팅만 진행하여도 무방하다.
- [0074] 상기 코팅제는 폴리비닐알코올, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 부가적으로 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 디스테아레이트, 비왁스, 파라핀, 카르나우바 왁스, 스테아릭 산, 스테아릴 알코올, 글리세릴 스테아레이트, 에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌, 폴리메타크릴레이트, 실리콘, 셀룰로오스 니트레이트 등을 포함할 수 있으며 단일 내지 다중 필름코팅을 포함한 과립 또는 정제가 될 수 있다.
- [0076] 모든 제조과정은 제조 중 인습을 방지하기 위해 RH50% 이하, 더욱 적절하게는 40% 이하의 습도상태, 온도는 약 20℃ 부근에서 진행한다.
- [0078] 이와 같은 본 발명의 실시예에 따른 경구투여용 고형제제 조성물에 있어서, 상기 고형제제는 붕해 시간이 20분을 넘지 않는 것을 목표로 한다.
- [0079] 상기 본 발명의 실시예에 따른 경구투여용 고형제제는 의약품 경구제제(OTC) 혹은 식품보조제로 사용될 수 있다.
- [0080] 상기 의약품 경구제제는 기능 무력증 보조 치료제 및 자양강장제로 복용될 수 있다.
- [0082] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.
- [0084] [실시예]
- [0085] 1. 제조공정 연구
- [0086] 시트룰린 말레이트에 실리카류를 배합하고 이하 주어진 실시예에 따라 제조된 결합액을 첨가하여 연합하고, 14 ~ 18호체로 제립하여 과립을 제조한다.
- [0087] 실리카겔이 들어있는 건조기에서 40℃ 내지 60℃의 온도로 건조한 후, 얻어진 건조품을 제립한 체와 동일하거나, 더 작은 메쉬의 체로 정립한다. 건조된 과립은 LOD가 바람직하게는 1.5% 이하이다. 이 내용물에 흡착제, 활택제 및 붕해제 중 선택된 것을 첨가한다.
- [0088] 내용물이 충분히 혼합되면 실리콘 다이옥사이드, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 등을 주어진 용량만큼 배합하여 로터리 컴프레서(rotary compressor)를 이용 580mg 내지 700mg의 정제를 제조한다. 만들어진 나정은 실(seal) 코팅으로 가소제를 첨가한 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스를 나정 정제의 2중량% 이하로, 방습코팅으로 폴리

비닐알코올을 녹인 코팅액을 나정의 3~6중량% 만큼 첨가하여 필름코팅정을 제작하여 밀봉된 곳에서 실리카겔과 함께 보관한다.

[0090] [실시예 1 내지 7]

[0091] [흡착제 비교와 나정의 제조 예]

표 1

[0092]

용도	성분	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7
활성성분	시트룰린 말레이트	500	500	500	500	500	500	500
흡착제	실로이드 AL-1FP	50						
	스타치 1500		50					
	실로이드 244FP			50				
	아비셀 PH 112				50			
	에어로실					50		
	노이실린US2						50	
	실로이드 XDP3150							50
결합제	HPMC	10	10	10	10	10	10	10
붕해제	크로스카멜로오스 소듐	40	40	40	40	40	40	40
유동화제	실로이드 244FP	15	15	15	15	15	15	15
활택제	스테아린산 마그네슘	10	10	10	10	10	10	10
Total		625	625	625	625	625	625	625

[0093] (단위 : mg)

표 2

[0094]

	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7
흡착 시험	○	○	△	○	△	○	○
정제 두께 (mm)	5.90	6.21	6.62	6.12	6.68	5.72	6.72

[0095] ○ : 적절함 △ : 흡착능이 있으나 모호함 X : 적절하지 않음

[0096] [정제의 평가]

[0097] 실시예 1 ~ 7의 상기 실험은 타정에 적절한 흡착제를 찾기 위한 실험이다. 실로이드 AL-1FP, 스타치 1500, 실로이드 244FP, 아비셀 PH112, 에어로실, 노이실린 US2, 실로이드 XDP 3150 등의 흡착제로 사용할수 있는 균을 스크리닝하여 예비 실험을 하였고(도 2, 3) 타정에 적절한 흡착제를 선정하기 위해 비교하였다.

[0098] 도 2와 3은 인습성 및 수분보호 실험으로 선택된 흡착제로 선행 실험을 수행한 이미지이다. 왼쪽 위부터 차례대로 (1)시트룰린 말레이트 500mg, (2)시트룰린 말레이트 1000mg으로 우리나라 여름철과 같은 75%의 습도에서 흡착제 없이 상변화하는 모습이며 (3)시트룰린 말레이트 : 실로이드 AL-1FP =1:1, (4)시트룰린 말레이트 : 실로이드 244FP =1:1, (5)시트룰린 말레이트 : 에어로실 =1:1, (6) 시트룰린 말레이트 : 아비셀 PH112 =1:1, (7)시트룰린 말레이트 : 스타치1500 =1:1의 결과를 나타내었다. 노이실린과 실로이드 XDP 3150은 추가 실험한 것으로 그림에 첨부되지 않았다. Syloid 244 FP와 에어로실이 다른 비교군에 비해 흡착이 잘 이루어지지 않음을 75%의 습도에서 12시간 후 변화를 촬영한 도3 에서 육안으로 확인할 수 있다.

[0099] 결론적으로 실시예 1, 2, 4, 5, 7에서 쓰인 흡착제가 육안으로 흡착성능이 비교적 좋았으며, 무기력증 치료제로 작은 정제가 목넘김의 측면에서 선호되어 중량 비 정제에서 차지하는 부피가 큰 실로이드 244FP, 에어로실을 포함한 정제는 발명에서 선호되지 않았다.

[0101] [실시예 8 내지 10]

[0102] [결합 및 코팅기능이 있는 결합제 종류에 따른 정제의 제조 예]

표 3

[0103]

용도	성분	실시예8	실시예9	실시예10
활성성분	시트룰린 말레이트	500	500	500
흡착제	노이실린US2	50	50	50
결합제	HPMC	10		
결합제	PVP		10	
결합제	콜리돈 VA64			10
흡착제	노이실린US2	50	50	50
붕해제	칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스	40	40	40
활택제	스테아린산 마그네슘	10	10	10
코팅제	HPMC+PEG	6.5	6.5	6.5
코팅제	폴리비닐알코올	20.5	20.5	20.5
	Total	687	687	687

[0104] (단위 : mg)

[0105] 상기 실시예 8 내지 10의 정제 평가 결과를 표 4에 나타내었다.

표 4

[0106]

조해성 및 정제 물러짐 현상			5일	10일	15일
오픈 실온 20℃, 습도 40%이하	실시예 8	과립	X	X	X
		정제	X	X	X
	실시예 9	과립	X	X	X
		정제	X	X	X
	실시예 10	과립	X	X	X
		정제	X	X	X
오픈 가속조건 40℃, 75%	실시예 8	정제	X	X	X
	실시예 9	정제	X	X	○
	실시예 10	정제	X	X	○

[0107] [실험결과]

[0108] 실시예 8, 9 및 10은 조성물에 따른 본 발명에서 인습을 방지를 돕기 위해 과립의 결합액으로 코팅기능이 있는 고분자 결합제를 실험하여 그 영향을 알아보는 실험이다. 이 고분자를 사용한 모든 정제는 실온 및 실습도에서 타정이 적절히 되었으나 오픈 가속조건에서 비교 시 HPMC가 유리했다.

[0109] 도 4는 조해성이 일어나지 않은 정제와 필름코팅내부에 조해성이 발생한 정제의 이미지를 나타내었다.

[0111] [실시예 11 내지 13]

[0112] 주성분인 시트룰린 말레이트를 용매로 정제수에 용해한 후, 흡착제로 칼슘실리케이트와 혼합하여 흡착시킨다.

[0113] 이후 약 3시간동안 수분이 1.5중량% 이하로 될 때까지 건조시킨다.

[0114] 건조 후에 붕해제, 부형제, 활택제를 혼합하여 타정 및 코팅 과정을 거쳐 정제를 제조한다.

표 5

[0115]

용도	성분	실시예11	실시예12	실시예13
활성성분	시트룰린 말레이트	500	500	500
흡착제	칼슘실리케이트	200	150	110

용제	정제수	250	250	250
붕해제	크로스포비돈	70	70	70
붕해제	크로스카멜로오스 나트륨	70	70	70
부형제	무수인산이수소칼슘	100	100	100
활택제	스테아르산마그네슘	16	16	16
활택제	콜로이드성이산화규소	5	5	5
Total		961	911	871

표 6

[0116]

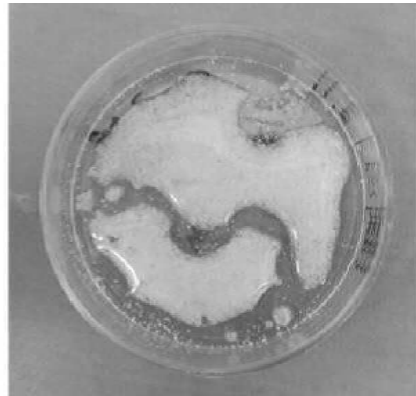
실시예 13	검체 채취량 (mg)	검량선에서의 농도 (mg/L=ppm)	함량(%)	붕해시험
초기	871.3	254.11	101.61	1분
	871.7	252.85	101.06	
	871.0	253.68	101.47	
장기 1개월	871.2	249.97	99.97	2분 30초
	871.1	250.93	100.36	
	871.4	245.90	98.32	
가속 1개월	871.7	247.45	98.91	2분 15초
	871.3	247.60	99.01	
	871.5	250.23	100.03	

[0117]

실시예 11 내지 13의 흡착공정의 경우, 활성성분의 흡착으로 인한 완벽한 마스킹 효과로 인한 복용의 편의성 증진, 붕해 시간 단축으로 인한 신속한 약효 발현 등의 장점이 있다. 위의 표 5 및 표 6에서 볼 수 있듯이 실시예 11 내지 13은 모두 우수한 타정성 및 붕해성을 나타내고 있다.

도면

도면1



도면2



도면3



도면4

