



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0086044
(43) 공개일자 2017년07월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/50 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/5026 (2013.01)
A61K 9/1635 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7013875
(22) 출원일자(국제) 2015년11월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년05월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/077302
(87) 국제공개번호 WO 2016/083278
국제공개일자 2016년06월02일
(30) 우선권주장
5930/CHE/2014 2014년11월26일 인도(IN)

(71) 출원인
에보닉 웹 게엠베하
독일 데-64293 다름슈타트 키르헨알레
(72) 발명자
조쉬 쉬라다
인도 400709 나비 뭄바이 코파르카이라네 섹터 17
플롯 34 스와르나 아난트 씨에이치에스 1층 플랫
넘버 104
구하 아쉬쉬
인도 421204 뭄바이 돔비발리 이 카사벨라 쉼 로
드 803 엑셀렌시아-에이
자인 비나이
인도 452003 인도레 엠.피 칼얀 밀 로드 50/60 쉼
나트 캠프
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **에탄올의 영향에 대해 내성을 갖는 의약품 또는 영양보조식품 조성물**

(57) 요약

본 발명은,

a) 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분을 포함하는 코어 a) 및

b) 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 80 내지 96 중량% 와 구아 검 4 내지 20 중량% 의 혼합물을 포함하는 코팅층 b) 를 포함하고,

상기 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체가 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 95 중량% 초과 100 중량% 이하와 아크릴산 또는 메타크릴산 5 중량% 미만의 중합된 단위로 구성되는,

의약품 또는 영양보조식품 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/1652 (2013.01)

A61K 9/2846 (2013.01)

A61K 9/286 (2013.01)

A61K 9/2886 (2013.01)

A61K 9/5036 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

a) 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분을 포함하는 코어 a) 및
 b) 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 80 내지 96 중량% 와 구아 검 4 내지 20 중량% 의 혼합물을 포함하는 코팅층 b) 를 포함하고,
 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체가 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 95 중량% 초과 100 중량% 이하와 아크릴산 또는 메타크릴산 5 중량% 미만의 중합된 단위로 구성되는,
 의약품 또는 영양보조식품 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체가 에틸 아크릴레이트 10 내지 50 중량% 와 메틸 메타크릴레이트 50 내지 90 중량% 의 자유-라디칼 중합된 단위로 구성되는 공중합체인 의약품 또는 영양보조식품 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 코팅층 b) 가 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체와 구아 검의 혼합물 20 내지 100 중량% 및 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제 0 내지 80 중량% 를 포함하는 의약품 또는 영양보조식품 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제가 항산화제, 방부제, 광택제, 결합제, 향미제, 유동 보조제, 방향제, 유동 촉진제, 침투 촉진제, 안료, 가소제, 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체와 상이하며 구아 검과 상이한 중합체, 기공 형성제 또는 안정화제 또는 이들의 조합물의 군에서 선택되는 의약품 또는 영양보조식품 조성물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 시험관내 조건하에서 40 % (v/v) 에탄올의 첨가가 있는 USP 에 따른 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 동안 및 후속적인 USP 에 따른 완충액 pH 6.8 매질 중에서 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 방출 (%) 이, pH 1.2 매질 중에서 에탄올의 첨가가 없는 것 외에는 동일한 매질 중에서도 ± 20 % (절대 백분율) 를 초과하여 상이하지 않는 의약품 또는 영양보조식품 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 시험관내 조건하에서 40 % (v/v) 에탄올의 첨가가 있는 USP 에 따른 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 동안 및 후속적인 USP 에 따른 완충액 pH 6.8 매질 중에서 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 방출 (%) 이, pH 1.2 매질 중에서 에탄올의 첨가가 없는 것 외에는 동일한 매질 중에서도보다 더 적은 의약품 또는 영양보조식품 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 시험관내 조건하에서 USP 에 따른 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 동안 및 후속적인 완충액 pH 6.8 매질 중에서 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 방출이 4 내지 16 시간의 총 시간에서 30 내지 100 % 인 의약품 또는 영양보조식품 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 의약품 또는 영양보조식품 조성물이 정제, 펠렛, 과립, 사세 또는 캡슐의 형태인 의약품 또는 영양보조식품 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅층 b) 이외에, 코어 a) 가 하나 이상의 중합체 코팅층을 포함하는 의약품 또는 영양보조식품 조성물.

청구항 10

직접 압축, 건조, 습윤 또는 소결 과립의 압축에 의해, 압출 및 후속적인 권취에 의해, 습식 또는 건식 과립화에 의해, 직접 펠렛화에 의해 또는 활성 성분-비함유 비이드 또는 중성 코어 또는 활성 성분-함유 입자 상에의 분말의 결합에 의해 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분을 포함하는 코어 a) 를 형성하고, 분무 공정에서 수성 분산액 또는 유기 용액의 형태로 또는 유동층 분무 과립화에 의해 코팅층 b) 를 적용함으로써, 제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 따른 의약품 또는 영양보조식품 조성물을 제조하는 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 분무 공정에서 수성 분산액 또는 유기 용액의 형태로 또는 유동층 분무 과립화에 의해 하나 이상의 추가의 코팅층이 코어 a) 상에 적용되는 방법.

청구항 12

에탄올의 영향에 대해 내성을 갖는 지속된 또는 연장된 방출 의약품 또는 영양보조식품 조성물로서의, 제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 따른 의약품 또는 영양보조식품 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 지속된 또는 연장된 방출 특성을 가지며, 에탄올의 영향에 대해 내성을 갖는 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 재현 가능한 방출 곡선의 방식으로 활성 성분을 방출하도록 고안된다. 이것은 최적의 치료 효과를 제공할 수 있는 바람직하고 신뢰할 수 있는 혈중 농도 프로파일을 가져와야 한다.

혈중 농도가 너무 낮으면, 활성 성분이 충분한 치료 효과를 일으키지 않는다. 혈중 농도가 너무 높으면, 이것은 독성 효과를 일으킬 수 있다. 두 경우 모두, 활성 성분의 비-최적 혈중 농도는 환자에게 위험할 수 있으므로, 피해야 한다. 의약품 또는 영양보조식품 조성물의 고안 동안에 활성 성분의 방출을 위해 가정되는 이상적인 비율은, 에탄올 또는 에탄올-함유 음료의 사용과 관련하여, 일반적인 생활 습관, 사려없음 또는 환자의 중독성 행동에 의해 변경될 수 있다는 점에서 문제가 존재한다. 이러한 경우, 독점적으로 수성 매질을 위해 실제로 고안되는 의약품 또는 영양보조식품 형태는 더 크거나 작은 강도의 에탄올 함유 매질에 추가적으로 노출된다. 예를 들어 미국 식품 의약국 (US Food and Drug Administration, FDA) 과 같은 보건 당국이 에탄올 문제에 점점 더 집중하고 있기 때문에, 에탄올 내성은 가까운 장래에 중요한 등록 요건이 될 수 있다.

[0003] 모든 환자가 제어된 방출 의약품 또는 영양보조식품 형태 및 에탄올-함유 음료를 동시에 섭취할 위험을 알고 있거나 또는 적절한 경고, 조인 또는 권고를 따르지 않거나 따라갈 수 없기 때문에, 이들의 작용 방식이 에탄올의 존재에 의해 가능한 한 적게 영향을 받도록, 제어된 방출 의약품 또는 영양보조식품 조성물, 특히 연장된 또는 지속된 방출 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 대한 요구가 있다.

[0004] 통상적인 연장된 또는 지속된 방출 의약품 또는 영양보조식품 조성물은, 코팅되거나 코팅되지 않은 경우, 통상적으로 알코올에 대해 내성이 전혀 없다. 에탄올의 영향에 대해 내성인 연장된 또는 지속된 방출 의약품 또는 영양보조식품 조성물을 제공하기 위한 여러 시도가 있었다.

[0005] US 2007/0264346A1 은 경구 투여용 다중 미립자 의약품 형태를 기술한다. 하나 이상의 활성 성분 (AP) 의 변형된 방출을 위한 저장소 유형의 미립자를 포함하는 경구 의약품 또는 다이어트품 형태는 알코올의 존재하에서 AP 의 투여량의 즉각적인 덤핑에 내성이 있는 것을 특징으로 한다. 의약품 형태는, 수화 또는 용매화 속도 또는 능력이 알코올성 매질에서보다 알코올-비함유 수성 매질에서 더욱 큰 의약품에 허용가능한 화합물인 하나 이상의 시약 D 를 포함할 수 있다. 적합한 시약 D 물질은 긴 목록의 물질, 예를 들어 히드록시알킬 셀룰

로오스, 구아 검, 카라기난, 풀루란 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0006] US 2008/0063725A1 은 지연된 방출 다중 미립자 경구 의약품 형태를 기술한다. 하나 이상의 활성 성분 (AP) 의 변형된 방출을 갖는 저장소 유형의 미립자를 포함하는 경구 의약품 형태는 알코올의 존재하에서 즉각적인 AP 투여량 덤핑에 내성이 있으며, 오용 방지 수단을 포함한다. 의약품 형태는, 수화 또는 용매화 속도 또는 능력이 알코올성 매질에서보다 알코올-비함유 수성 매질에서 더욱 큰 의약품에 허용가능한 화합물인 하나 이상의 시약 D 를 포함할 수 있다. 적합한 시약 D 물질은 긴 목록의 물질, 예를 들어 히드록시알킬 셀룰로오스, 구아 검, 카라기난, 풀루란 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0007] US 2012/0328697A1 은 코어를 캡슐화하는 필름 코팅 조성물을 포함하는 고행 투여 형태를 기술하며, 여기에서: (i) 코어는 의약품, 수의학품 또는 영양보조식품 활성 성분 중 하나 이상을 포함하는 활성 성분을 포함하고; (ii) 필름 코팅 조성물은 에틸셀룰로오스 및 구아 검을 포함하고, 상기 구아 검은 콘-플레이트 점도계 상에서 6 cm 아크릴 콘 (1°) 을 사용하여 1 분 평형 후에 20 °C 에서 회전식으로 측정된, 1 % 수성 구아 검 용액 중 50 s⁻¹ 의 전단 속도에서 겔보기 점도 ≥ 151.0 cps 를 가지며, 상기 전단은 29 초에 걸쳐 25 단계로 1 에서 50 s⁻¹ 까지 선형적으로 증가하고; (iii) 투여 형태는 활성 성분의 제어된 방출을 제공하고; (iv) 구아 검은 구아 검 및 에틸셀룰로오스의 중량에 대해서 5 wt% 초과와 이하의 양으로 존재하고; (v) 투여 형태는 에탄올 내성이다. 실시예 (p. 5, [0063]) 에서, 테오피린 매트릭스 펠렛은 상이한 에틸셀룰로오스 (Aquacoat@ ECD): 구아 검 블렌드로 코팅시킨다. 에틸셀룰로오스 (Aquacoat@ ECD) 는 25 % 디부틸세바케이트 (DBS) 에 의해서 1 일간 가소화시킨다. 구아 검을 2 시간 동안 교반하면서 정제수에 용해시킨다. 두 액체를 혼합하고, 사용전에 30 min 간 교반한다. 2 시간 동안 0.1 HCl, 뒤이어서 pH 완충액 pH 7.4 중에서의 본 발명의 고행 투여 형태의 방출 프로파일은 0.1 HCl 매질 중에서 40 % 이하의 에탄올의 영향에 대해 내성이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] US 2012/0328697A1 은 코어를 캡슐화하는 필름을 포함하는 고행 투여 형태를 기술하며, 상기 코팅은 가소화된 에틸 셀룰로오스와 구아 검의 혼합물을 기재로 한다. 고행 투여 형태는 에탄올의 영향에 대해 내성인 것으로 제안된다.

[0009] 실용적인 용도의 경우, US 2012/0328697A1 의 고행 투여 형태의 코팅 조성물은 비교적 긴 제조 시간을 필요로 한다는 것을 단점으로 볼 수 있다. 이것은 주로, 구아 검 용액과 혼합되어 추가로 가공될 수 있기 전에, 하루가 소요되는 에틸 셀룰로오스의 가소화의 필요성 때문이다.

[0010] 수-불용성 에틸 셀룰로오스와 높은 수용성 구아 검의 조합에 명백히 기인하며, 지속된 또는 연장된 방출 프로파일을 필요로 하는 활성 성분 에 대해서만 제한적으로 적합할 수 있는 비교적 두꺼운 코팅층이더라도, US 2012/0328697A1 의 꽤 가파른 활성 성분 방출 프로파일에서 또다른 단점이 보일 수 있다.

[0011] 따라서, 짧은 제조 시간 만을 필요로 하는 에탄올 내성 의약품 또는 영양보조식품 조성물을 제공하는 것이 목적이었다. US 2012/0328697A1 의 교시와 비교하여, 보다 평탄한 지속된 또는 연장된 방출 프로파일을 실현하는 에탄올 내성 의약품 또는 영양보조식품 조성물을 제공하는 것이 또다른 목적이었다.

[0012] 또다른 측면은 시험관내 조건하에서 USP (예를 들어 USP 32) 에 따른 pH 1.2 매질 중에서 또는 모의 위액 중에서 2 시간 후 40 % 이하 또는 40 % (부피/부피) 의 농도의 에탄올의 존재, 및 에탄올이 없는 USP 에 따른 pH 6.8 의 완충된 매질로의 매질의 후속적인 변화가 pH 6.8 에서의 의도된 지속된 또는 연장된 방출 속도에 심각하게 영향을 주어서는 안된다는 것이었다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기 목적은 하기의 성분을 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 하기의 성분으로 이루어지는 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 의해 해결되었다:

[0014] a) 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분을 포함하는 코어 a) 및

[0015] b) 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 80 내지 96 중량% 와 구아 검 4 내지 20 중량% 의 혼합물을 포함하는 코팅층 b),

[0016] 상기 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 95 중량% 초과 100 중량% 이하와 아크릴산 또는 메타크릴산 5 중량% 미만의 중합된 단위로 구성된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 하기의 성분을 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 하기의 성분으로 이루어지는 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 관한 것이다:

[0018] a) 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분을 포함하는 코어 a) 및

[0019] b) 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 80 내지 96 중량%, 85 내지 96 중량%, 88 내지 96 중량%, 92 내지 96 중량%, 80 내지 92 중량% 와 구아 검 4 내지 20 중량%, 4 내지 15 중량%, 4 내지 12 중량%, 4 내지 8 중량%, 8 내지 20 중량% 의 혼합물 20 내지 100 중량%, 30 내지 90 중량%, 40 내지 80 중량% 를 포함하는 코팅층 b),

[0020] 상기 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 95 중량% 초과 100 중량% 이하와 아크릴산 또는 메타크릴산 5 중량% 미만의 중합된 단위로 구성된다.

[0021] 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체의 중량% 에 대해서, 구아 검은 100 % 까지 첨가한다. 예를 들어, 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 93 중량% 와 구아 검 7 중량% 의 혼합물은 또한 93 : 7 (수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 : 구아 검) 의 중량비에 상응한다.

지속된 또는 연장된 방출 의약품 또는 영양보조식품 조성물

[0022] 본원에서 기술한 바와 같은 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 바람직하게는 지속된 방출 또는 연장된 방출 의약품 또는 영양보조식품 조성물이다.

[0024] 시험관내 조건하에서 USP (예를 들어 USP 32) 에 따른 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 동안 및 USP 에 따른 pH 6.8 의 완충된 매질로의 매질의 후속적인 변화에서 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 방출은, 예를 들어 pH 1.2 단계의 2 시간을 포함하여, 4 내지 16 시간, 4 내지 12 시간 또는 4 내지 8 시간의 총 시간에서, 30 내지 100 %, 40 내지 80 % 의 범위일 수 있다.

에탄올 내성 의약품 또는 영양보조식품 조성물

[0026] 본원에서 기술한 바와 같은 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 에탄올 (EtOH) 내성 의약품 또는 영양보조식품 조성물이다.

[0027] 위액 중에서 40 이하 또는 40 % (부피/부피) 의 농도의 에탄올의 존재는 통상적으로 위에서 이미 방출 속도의 원하지 않는 증가를 유발하며, 이는 다소간의 원하지 않는 부작용을 초래할 수 있다. 따라서, 에탄올의 영향에 대한 효과적인 보호는 위에서 및 그 후 장에서 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 이러한 원하지 않는 증가를 방지해야 한다. 한편, 위에서 이미 방출 속도의 감소를 유발할 수 있는, 위액 중에서 40 이하 또는 40 % (부피/부피) 의 농도의 에탄올의 존재는 훨씬 덜 중요한 것으로 생각된다. 최악의 경우, 투여 형태의 효과는 없지만, 증가의 경우에 가능한, 원하지 않는 부작용도 없을 것이다. 활성 성분의 정확한 투여량을 긴급하게 필요로 하는 환자에 대해서, 대부분의 경우, 동시적인 에탄올 섭취가 원칙적으로 이들의 의사에 의해 분명하게 설명되고, 엄격하게 금지되거나, 또는 이러한 경우, 에탄올성 음료를 이용할 수 없는 병원에서 투여 형태가 제공된다고 가정할 수 있다. 그러나, 활성 성분 방출 속도의 감소는 또한 경우에 따라 중요할 수 있으므로, 피해야 한다.

[0028] 일반적으로, 시험관내 조건하에서 (예를 들어 USP 32) 에 따른 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 후 40 % 이하 또는 40 % (부피/부피) 의 농도의 에탄올의 존재는 pH 1.2 에서 의도된 지속된 또는 연장된 방출 속도에 심각하게 영향을 주지 않아야 한다.

[0029] 그러므로, 에탄올 내성 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 대한 고유한 또는 표준화된 정의는 없다. 따라서, 여기에서 주어지는 정의는 본 발명의 의미에서의 정의이다. "에탄올 내성" 으로서 간주되는 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 대해, 이하에서 설명하는 적어도 하나의 정의, 2 가지 정의 모두가 충족되어야 한다.

"± (플러스 또는 마이너스) 20 % 정의" (정의 1)

[0031] 에탄올 내성 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 대한 하나의 정의 (정의 1) 는, 시험관내 조건하에서 40 % (v/v) 에탄올의 첨가가 있는 USP (예를 들어 USP 32) 에 따른 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 동안 및 후속적인 완

층액 pH 6.8 매질 (USP 에 따름, 에탄올의 첨가 없음) 중에서 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 방출 (%) 이, pH 1.2 매질 중에서 에탄올의 첨가가 없는 것 외에는 동일한 매질 중에서도 $\pm 20\%$ (절대 백분율) 를 초과하여 상이하지 않다는 것으로 주어질 수 있다. 비교되는 값의 측정은 물론 합리적인 시간 간격, 바람직하게는 30, 60 또는 120 min 의 시간 간격으로 이루어져야 한다.

[0032] 예를 들면, 특정 시간에서 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 의도된 방출 속도가 pH 1.2 또는 pH 6.8 매질 (모두 에탄올 없음) 중에서 예를 들어 60 % 인 경우, 40 % (v/v) 에탄올의 첨가가 있는 pH 1.2 매질 중에서 또는 후속적인 완충액 pH 6.8 매질 (USP 에 따름, 에탄올 없음) 중에서 활성 성분 방출은 80 % 이하 (+20 % 편차) 또는 40 % 이상 (-20 % 편차) 이어야 한다. 따라서, 이러한 예에서의 방출 속도는, "에탄올 내성" 으로서 간주되는 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 대해, 기준값 60 % 에서 40 또는 80 % (+/- 20 % 편차) 또는 이들 사이에 있어야 한다.

[0033] **"에탄올을 갖는 매질 중에서 적은 활성 성분 방출 정의" (정의 2)**

[0034] 에탄올 내성 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 대한 또다른 정의 (정의 2) 는, 시험관내 조건하에서 40 % (v/v) 에탄올의 첨가가 있는 USP 에 따름 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 동안 및 후속적인 완충액 pH 6.8 매질 (USP 에 따름, 에탄올의 첨가 없음) 중에서 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 방출 (%) 이, pH 1.2 매질 중에서 에탄올의 첨가가 없는 것 외에는 동일한 매질 중에서도 적다는 것으로 주어질 수 있다.

[0035] 이것은, 시험관내 조건하에서 40 % (v/v) 에탄올의 첨가가 있는 USP (예를 들어 USP 32) 에 따름 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 동안 및 에탄올의 첨가가 없는 후속적인 완충액 pH 6.8 매질 (USP 에 따름) 중에서의 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 방출 (%) 이, 바람직하게는 임의의 시점에서 또는 30, 60 또는 120 min 간격의 시점으로 적어도 표시되는 임의의 시점에서, pH 1.2 매질 중에서 에탄올의 첨가가 없는 것 외에는 동일한 매질 중에서의 방출의 시작 시점과 방출의 종료 시점 사이의 방출보다 적다는 것을 의미한다.

[0036] 방출 또는 방출 단계의 시작 시점은, 통상적으로 pH 1.2 매질 (에탄올 있음 또는 없음) 중에서 전달 직후에 방출이 검출될 수 있거나, 또는 이 매질 중에서 처음으로 합리적으로 측정되는 시점이다. 따라서, 방출 단계의 시작 시점은 예를 들어 pH 1.2 매질 중에서의 10, 30, 60 또는 120 min 에서, 1 내지 120 min 의 시점으로서 합리적으로 정의될 수 있다.

[0037] 방출 단계의 방출의 종료 시점은, 거의 100 % 또는 약 100 % 또는 100 % 방출 (에탄올 없음) 이 도달되거나, 또는 방출 (에탄올 없음) 이 거의 더 이상 증가하지 않을 때의 시점으로서 합리적으로 정의될 수 있다. 방출 단계의 종료 시점은 예를 들어 pH 1.2 매질 중에서 2 h 동안, 이어서 pH 6.8 매질 중에서 시작하여, 4, 6, 8, 10 또는 12 시간 (총 시간) 에서의 시점으로서 정의될 수 있다.

[0038] 본 발명의 실시예에 있어서, 방출의 시작 시점은 60 min 로서 정의되며, 종료 시점은 480 또는 720 min (총 시간) 로서 정의된다.

[0039] 상응하는 방출 시간/값은 통상적으로, 특정한 시점에서 측정되는 % 활성 성분의 방출 값의 그래프인, 방출 곡선의 형태로 나타낼 수 있다. 에탄올이 있는 pH 1.2 매질 및 후속적인 pH 6.8 매질의 사용하에서의 방출 곡선이 에탄올이 없는 pH 1.2 매질 및 후속적인 pH 6.8 매질에서의 곡선보다 항상 낮은 경우, 이것은 에탄올의 영향하에서 가속이 일어나지 않기 때문에, "에탄올 내성" 으로서 인정될 수 있다. 방출/시간 값은 또한 본 발명의 실시예에서와 같이 표의 형태로 나타낼 수 있다. 에탄올이 있는 pH 1.2 매질 및 후속적인 pH 6.8 매질 중에서 모든 상응하는 방출/시간 값이 에탄올이 있는 방출/시간보다 낮은 경우, 이것은 또한 "에탄올 내성" 으로서 인정될 수 있다. 물론, 방출/시간 값의 측정을 위한 규칙적이고 의미있는 시간 간격은, 예를 들어 30, 60 또는 120 min 간격에서 선택되어야 한다.

[0040] **코어 a)**

[0041] 코어 a) 는 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분을 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 이 성분으로 이루어진다. 코어 a) 는 또한 코팅층 b) 와는 상이한 또다른 코팅층을 추가로 포함할 수 있다.

[0042] 코어 a) 는 중성 담체 펠렛, 예를 들어 당 구체 또는 비-파레일을 포함할 수 있으며, 이의 상부에서 활성 성분은 결합제, 예컨대 락토오스, 셀룰로오스, 예컨대 미정질 셀룰로오스 (MCC), 또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 에 결합될 수 있다. 이 경우, 활성 성분은 (코어 a) 의 일부로서) 코어의 표면에서 결합하거나 국소적으로 위치할 수 있다.

[0043] 이러한 결합층에서의 코어의 표면에서 활성 성분의 결합은 통상적으로 방출 제어 기능의 의미에서 효과 또는 영

향을 주지 않는다. 따라서, 이러한 결합층은 방출-제어 코팅층으로서 간주되지 않는다. 중성 담체 펠렛을 포함할 수 있거나 또는 이것으로 이루어질 수 있으며, 이의 상부에서 활성 성분이 결합체에 결합되는 코어 a) 는 본 발명의 의미에서 비코팅된 코어 a) 로서 간주된다.

[0044] 코어 a) 는 대안적으로 활성 성분이 결합되는 중합체 매트릭스 형태의 펠렛을 포함할 수 있다. 코어 a) 는 결정화된 활성 성분으로 이루어지는 비코팅된 펠렛 또는 과립을 포함할 수 있다. 코어 a) 는 또한 활성 성분 함유 정제, 미니 정제 또는 캡슐일 수 있다. 이러한 경우, 활성 성분은 전체로서 코어 a) 도처에 다소 불규칙하게 분포될 수 있다.

[0045] 예를 들어 중성 담체 펠렛, 중합체 매트릭스 형태의 펠렛 또는 결정화된 활성 성분으로 이루어지는 비코팅된 펠렛 또는 과립을 포함할 수 있는 코어 a) 는 코팅층 b) 와는 상이한 하나 이상의 또다른 중합체 코팅층을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 추가의 하나 이상의 또다른 중합체 코팅층은 바람직하게는 코어 a) 의 일부로서, 본원에서 기술한 바와 같은 "에탄올-내성" 코팅층 b) 아래에 위치할 수 있는 방출-제어 중합체 코팅층이다. 이러한 추가의 하나 이상의 또다른 중합체 코팅층은 바람직하게는, 자체적으로 에탄올의 영향에 대해 내성이 아닌 장용성 코팅 또는 지속된 방출 코팅과 같은 방출 제어 코팅층을 포함할 수 있다. 이러한 또다른 중합체 코팅의 예는 각각 EUDRAGIT[®] L 100-55 또는 EUDRAGIT[®] NE 와 같은 음이온성 또는 중성 (메트)아크릴레이트 공중합체로부터의 코팅이다. 코어 a) 의 일부로서 하나 이상의 또다른 코팅층은 또한 결합된 형태의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 모든 경우에 있어서, 자체 (내부) 의 또다른 중합체 코팅을 포함하는 전체로서의 코어 a) 는 전체적으로 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 에탄올 내성을 부여하는데 필수적인 (외부) 코팅층 b) 에 의해 보호될 것이다. 또다른 중합체 코팅과 함께 코어를 사용하는 잇점은, 코팅층 b) 와 함께, 혼합된 활성 성분 방출 프로파일이 실현될 수 있으며, 동시에 에탄올의 영향에 대해 내성이 있다는 것이다.

[0046] 따라서, 의약품 또는 영양보조식품 조성물은, 코팅층 b) 이외에, 코어 a) 가 하나 이상의 또다른 중합체 코팅층을 포함할 수 있다는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0047] **코팅층 b)**

[0048] 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 코어 a) 및 코팅층 b) 를 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 이들로 이루어진다.

[0049] 코팅층 b) 는 활성 성분의 방출을 제어하는 기능을 가지며, 코어의 내부 또는 코어의 표면, 또는 이들 모두에 위치한다. 코팅층 b) 는 또한 에탄올의 존재에 대한 활성 성분 방출 속도의 내성을 제공하는 기능을 가진다.

[0050] "에탄올-내성" 코팅층으로 불릴 수 있는 코팅층 b) 는 코어 상에 위치한다. 코어와 내부 코팅층 사이에는 서브 코트가 위치할 수 있다. 서브 코트는 코어의 물질을 서로 양립할 수 없는 제어층의 물질로부터 분리시키는 기능을 가질 수 있다. 서브 코트는 본질적으로 활성 성분 방출 특성에 영향을 주지 않는다. 바람직하게는, 코어와 내부 코팅층 사이에는 서브 코트가 존재하지 않는다. 이 경우, 내부 코팅층은 코어와 직접 접촉한다.

[0051] 코팅층 b) 의 총량은 코어 a) 의 중량에 대해서, 10 내지 400 중량%, 15 내지 200 중량%, 20 내지 150 중량%, 25 내지 100 중량% 의 범위일 수 있다.

[0052] 코팅층 b) 에서의 중합체의 절대량은, 50 내지 2000 μm , 50 내지 1000 μm (평균 직경) 의 범위의 크기를 갖는 펠렛 또는 과립의 경우, 1 내지 50 mg/cm^2 , 바람직하게는 2 내지 40 mg/cm^2 또는 2 내지 30 mg/cm^2 의 범위일 수 있다.

[0053] 코팅층 b) 에서의 중합체의 절대량은, 2 mm 초과 25 mm 이하 (평균 직경 또는 길이) 의 범위의 크기를 갖는 정제의 경우, 0.5 내지 20 mg/cm^2 , 바람직하게는 1 내지 10 mg/cm^2 의 범위일 수 있다.

[0054] 코팅층 b) 는 80 중량% 이하, 70 중량% 이하, 60 중량% 이하, 50 중량% 이하, 40 중량% 이하, 30 중량% 이하, 20 중량% 이하, 10 중량% 이하 또는 임의 (0 중량%) 의 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제는 본원에서 정의한 바와 같은 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 또는 구아 검을 포함하지 않는다. 바람직하게는, 코팅층 b) 는 40 중량% 미만, 30 중량% 미만, 10 중량% 미만 또는 임의 (0 중량%) 의 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제를 포함

한다.

- [0055] 코팅층 b) 는 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 80 내지 96 중량%, 85 내지 96 중량%, 88 내지 96 중량%, 92 내지 96 중량%, 80 내지 92 중량% 와 구아 검 4 내지 20 중량%, 4 내지 15 중량%, 4 내지 12 중량%, 4 내지 8 중량%, 8 내지 20 중량% (% 는 100 % 까지 첨가된다) 의 혼합물 20 내지 100 중량%, 30 내지 90 중량%, 40 내지 80 중량% 를 포함할 수 있거나, 본질적으로 포함할 수 있거나, 또는 이것으로 이루어질 수 있으며, 상기 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 95 중량% 초과 100 중량% 이하와 아크릴산 또는 메타크릴산 5 중량% 미만의 자유-라디칼 중합된 단위로 구성된다.
- [0056] 전형적인 코팅층 b) 는, 예를 들어 본원에서 정의한 바와 같은 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 80 - 96 중량% 와 구아 검 4 - 20 중량% 의 혼합물 약 40 - 80 중량%, 및 유동 촉진제, 예컨대 탈크, 안료, 예컨대 황색 산화철, 및/또는 방부제, 예컨대 메틸 파라벤 또는 프로필 파라벤과 같은 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제 60 내지 20 중량% 를 포함하거나 함유할 수 있다.
- [0057] **코팅된 코어 a) 와 에탄올 내성 코팅층 b) 를 갖는 2 층 제제의 예**
- [0058] 예를 들어, 코어 a) 는 지속된 방출 중합체 층을 포함하는 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분 함유 펠렛일 수 있다. 코팅 두께는 활성 성분 함유 펠렛의 중량에 대해서, 5 내지 40 중량% 일 수 있다. 이러한 지속된 방출 중합체 층은, 예를 들어 수-불용성 중합체, 바람직하게는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 95 중량% 초과 100 중량% 이하와 아크릴산 또는 메타크릴산 5 중량% 미만의 자유-라디칼 중합된 단위로 구성되는 수-불용성 중합체 (EUDRAGIT[®] NE 또는 NM 유형) 를, 바람직하게는 부형제와 조합으로, 가장 바람직하게는 히드록실 프로필 셀룰로오스와 같은 기공 형성 부형제와 함께 포함할 수 있다. 기공 형성제의 양은 수-불용성 중합체에 대해서, 약 5 내지 30 중량% 일 수 있다.
- [0059] 이러한 코어 a) 는 USP (예를 들어 USP 32, 40 % (v/v) 에탄올의 첨가 없음) 에 따른 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 후에 활성 성분을 10 % 를 초과하여 방출하지 않는다. 이 경우, pH 1.2 매질 중에서 2 시간 동안 및 후속적인 완충액 pH 6.8 매질 중에서의 방출 속도는 6 - 10 시간의 총 시간 후에 약 60 - 100 % 일 수 있다.
- [0060] 그러나, 40 % (v/v) 에탄올의 첨가가 있는 USP (예를 들어 USP 32) 에 따른 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 후, 활성 성분의 방출은 60 - 80 % 로 가속된다. 이것은, 우리의 예의 코팅된 코어 a) 가 "에탄올 내성" 이 아니며, 에탄올 매질 중에서 위 내성 특성을 더 이상 나타내지 않는다는 것을 의미한다.
- [0061] "에탄올 내성" 이 되기 위해서, 상기 기술한 바와 같은 코어 a) 는 본원에서 기술한 바와 같은 코팅 b) 로 코팅 될 수 있다. 이러한 코팅층 b) 는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 95 중량% 초과 100 중량% 이하와 아크릴산 또는 메타크릴산 5 중량% 미만의 자유-라디칼 중합된 단위로 구성되는 수-불용성 중합체 (EUDRAGIT[®] NE 또는 NM 유형) 와 본원에서 기술한 바와 같은 구아 검의 혼합물을 (예를 들어 93 : 7 의 비로), 바람직하게는 부형제와 조합으로, 가장 바람직하게는 히드록실 프로필 셀룰로오스와 같은 기공 형성 부형제와 함께 포함할 수 있다. 기공 형성제의 양은 수-불용성 중합체와 구아 검의 혼합물에 대해서, 약 10 내지 40 중량% 일 수 있다. 코팅층 b) 의 코팅 두께는 코어 a) 의 중량에 대해서, 약 5 내지 10 중량%, 5 내지 50 중량%, 20 내지 40 중량% 일 수 있다.
- [0062] 생성된 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 40 % (v/v) 에탄올의 첨가가 없는 및 첨가가 있는 pH 1.2 매질 중에서 위 내성 특성을 나타내고, 두 경우 모두, 후속적인 pH 6.8 완충액 중에서 비슷한 방출 속도, 즉, 6 - 10 시간의 총 시간 후에 약 60 - 100 % 를 나타내며, "에탄올 내성" 으로서 간주할 수 있다.
- [0063] **탑 코트 및 서브 코트**
- [0064] 본원에서 기술한 바와 같은 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 서브 코트 또는 탑 코트, 또는 이들 모두로 추가로 코팅될 수 있다.
- [0065] 서브 코트는 코어 a) 의 일부일 수 있으며, 코팅층 b) 아래에 위치할 수 있다. 서브 코트는 코어의 물질을 서로 양립할 수 없는 제어층의 물질로부터 분리시키는 기능을 가질 수 있다. 서브 코트는 본질적으로 활성 성분 방출 특성에 영향을 주지 않는다. 그러므로, 본원에서 기술한 바와 같은 서브 코트는 방출 제어층으로서 간주되지 않는다. 서브 코트는 바람직하게는 본질적으로 수용성이며, 예를 들어 이것은 필름 형성제로서 히드록시프로필메틸-셀룰로오스 (HPMC) 와 같은 물질로 이루어질 수 있다. 서브 코트층의 평균 두께는 매우

얇으며, 예를 들어 15 μm 이하, 바람직하게는 10 μm 이하이다.

- [0066] **타입 코트는 코팅층 b) 의 상부에 위치할 수 있다.** 타입 코트는 또한 바람직하게는 본질적으로 수용성이다. 타입 코트는 의약품 또는 영양보조식품 형태를 착색시키는 기능 또는 환경적인 영향으로부터, 예를 들어 저장 동안에 수분으로부터 보호하는 기능을 가질 수 있다. 타입 코트는 결합제, 예를 들어 다당 또는 HPMC 와 같은 수용성 중합체, 또는 사카로오스와 같은 당 화합물로 이루어질 수 있다. 타입 코트는 또한 안료 또는 유동 촉진제와 같은 의약품 또는 영양보조식품 부형제를 다량으로 함유할 수 있다. 타입 코트는 본질적으로 방출 특성에 영향을 주지 않는다.
- [0067] **서브 코트 및 타입 코트의 표현은 당업자에게 충분히 공지되어 있다.**
- [0068] **의약품 또는 영양보조식품 조성물은 바람직하게는 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 및 구아 검을 포함하는 코팅층 b) 를 제외하고는, 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 방출을 제어하는 또다른 제어층이 존재하지 않는 것을 특징으로 할 수 있다.**
- [0069] **수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체**
- [0070] **본 발명의 의미에서의 용어 "수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체" 는 "하나 이상의 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체" 로서 이해되어야 하며, 따라서 하나 이상의 수-불용성 중합체의 존재를 거부할 수 있고, 물에 용해되지 않으며, pH 1 - 14 의 전체 범위에 걸쳐 물에서만 팽윤 가능한 단일중합체 및 공중합체를 포함해야 한다.**
- [0071] **EU DRAGIT[®] NE 30D/EU DRAGIT[®] NM 30D - 유형 중합체**
- [0072] **코팅층 b) 는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 95 중량% 초과 100 중량% 이하와 아크릴산 또는 메타크릴산 5 중량% 미만의 (자유-라디칼) 중합된 단위로 구성되는 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체를 포함한다. 이들 종류의 중합체는 물에 용해되지 않거나, 또는 pH 1 - 14 의 전체 범위에 걸쳐 물에서만 팽윤 가능하다.**
- [0073] **적합한 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르는, 예를 들어 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트 및 부틸 아크릴레이트이다. 메틸 메타크릴레이트, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 아크릴레이트가 바람직하다.**
- [0074] **음이온성 라디칼을 갖는 메타크릴레이트 단량체, 예를 들어 아크릴산 및/또는 메타크릴산은 5 중량% 미만, 4 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만 또는 1 중량% 미만, 바람직하게는 1 중량% 이하 또는 0.05 내지 1 중량% 또는 0 내지 0.5 중량% 의 소량으로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 음이온성 라디칼을 갖는 메타크릴레이트 단량체는 함유되지 않는다.**
- [0075] **수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체의 적합한 예는 20 내지 40 중량% 의 에틸 아크릴레이트, 60 내지 80 중량% 의 메틸 메타크릴레이트 및 0 내지 5 중량% 미만, 바람직하게는 0 내지 2 중량% 또는 0.05 내지 1 중량% 또는 0 내지 0.5 중량% 의 메타크릴산 또는 임의의 메타크릴산으로 이루어지는 공중합체이다 (EU DRAGIT[®] NE 30D 또는 EU DRAGIT[®] NM 30D 유형).**
- [0076] **EU DRAGIT[®] NE 30D 및 Eudragit[®] NM 30D 는 에틸 아크릴레이트 30 중량% 와 메틸 메타크릴레이트 70 중량% 의 자유-라디칼 중합된 단위로 이루어진 공중합체를 30 중량% 함유하는 분산액이다.**
- [0077] **WO 01/68767 에 따라서, 15.2 내지 17.3 의 HLB 값을 갖는 비이온성 유화제 1 - 10 중량% 를 사용하여 분산액으로서 제조된, 중성 또는 본질적으로 중성인 메틸 아크릴레이트 공중합체가 바람직하다. 후자는 유화제 (Eudragit[®] NM 30D 유형) 에 의한 결정 구조의 형성과 함께, 상 분리가 없다는 잇점을 제공한다.**
- [0078] **그러나, EP 1 571 164 A2 에 따르면, 모노올레핀성 불포화 C3-C8-카르복실산을 0.05 내지 1 중량% 의 소량으로 갖는, 상응하는 실질적으로 중성인 (메트)아크릴레이트 공중합체는 또한 비교적 소량, 예를 들어 0.001 내지 1 중량% 의 음이온성 유화제의 존재하에서, 유화 중합에 의해 제조될 수 있다.**
- [0079] **구아 검**
- [0080] **구아 검은, 한해살이 콩과 목초 시아모프시스 트레트라고놀로부스 (Cyamopsis tetragonolobus) (관용명: 구아**

(Guar) 또는 클러스터 빈 (cluster bean), 가바르 (Gavar), 구와르 (Guwar) 또는 구바르 (Guvar)) 의 씨앗으로부터 추출되는 천연 다당이다. 구아 검은, 수용성이며, 물 중에서 점성 효과를 나타내는 갈락토만난이다.

본 발명의 의미에서의 용어 구아 검은 구아 검의 모든 특성을 포함해야 한다. 따라서, 이것은 고분자량의 천연 구아 검, 뿐만 아니라 약 20,000 - 30,000 달톤 (Dalton) 의 비교적 저분자량 (M_w) 을 갖는, 부분적으로 가수분해된 구아 검 (PHGG) 과 같은 가공된 구아 검을 포함한다.

[0081] 분자량 (M_w = 중량 평균 분자량) 을 측정하기 위한 분석 방법은 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 일반적으로, 분자량 M_w 는 겔 투과 크로마토그래피 또는 광-산란 방법에 의해서 측정할 수 있다 (예를 들어, H.F. Mark et al., Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2nd Edition, Vol. 10, pages 1 ff., J. Wiley, 1989 참조).

[0082] **점도**

[0083] 적합한 유형의 구아 검은 25 °C 에서 1 % 수용액 (중량/중량) 의 점도가 100 내지 5,000, 500 내지 4,500 센티 푸아즈 (cp) 이다.

[0084] 중합체 용액, 예를 들어 구아 검의 용액의 점도의 측정 방법은 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 시험은 스피들 점도계를 사용하여 수행한다.

[0085] 1 % 구아 검의 점도는, 오버헤드 교반기를 사용하여 약 1500 rpm 으로 교반하면서, 비이커에서 증류수 445 g 에 생성물 5 g 을 첨가함으로써 측정할 수 있다. 이어서, 비이커의 벽을 행구면서, 추가의 물 50 g 을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반하고, 완전한 용액을 얻은 후, 적합한 스피들을 사용하여 25 °C 에서 브룩필드 (Brookfield) 점도계의 LV 모델을 이용하여 점도를 측정한다. 예를 들어, 구아 검 고점도 (4219 cps) 및 구아 검 중점도 (2000 cps) 의 점도는, 브룩필드 점도계 모델 번호 LVDV-II+P 를 사용하여 스피들 LV-3(63) 으로 12 rpm 에서 측정하였다. 이론적으로 가능한 한계 차이는 중요하지 않은 것으로 간주한다.

[0086] **지속된 또는 연장된 방출**

[0087] 연장된 방출 또는 지속된 방출에 대한 일반적인 정의는 "USP 에 관한 명명법 가이드라인 페이지 번호 6 및 7" 하에 연장된 방출 - 연장된 방출 제품은 약물 물질이 섭취 후 연장된 기간에 걸쳐 흡수가가능하도록 제형화된다고 제공된다.

[0088] 전형적인, 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 바람직하게는 지속된 또는 연장된 방출 형태의 유형이며, 시험관 내 조건하에서 pH 1.2 매질 중에서 2 시간 후 및 pH 6.8 (USP 에 따름) 의 완충된 매질의 매질의 후속적인 변화에서 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분의 방출이 4 내지 16 시간 또는 4 내지 12 시간, 4 내지 8 시간 또는 8 내지 12 시간의 총 시간에서, 30 내지 90 %, 40 내지 80 % 또는 70 내지 100 % 인 것을 특징으로 할 수 있다. 이 경우에 있어서의 용어 "총 시간" 은 2 시간 pH 1.2 단계를 포함해야 한다. 따라서, 4 시간의 "총 시간" 은 pH 1.2 에서 2 시간 + pH 6.8 에서 2 시간을 의미해야 한다. 장용성 방출 형태에 있어서, pH 1.2 매질 중에서 2 시간 후 방출은 10 % 이하이다.

[0089] **의약품 또는 영양보조식품 활성 성분**

[0090] 본 발명의 조성물은 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분을 포함한다. 그러므로, 본 발명의 조성물은 의약품 또는 영양보조식품 조성물이다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분을 함유하는 코어 a) 를 포함하는 지속된 또는 연장된 방출 의약품 또는 영양보조식품 조성물이다. 바람직하게는, 코어 a) 는 1 - 100 중량%, 2 - 80 중량%, 5 - 75 중량%, 10 - 50 중량% 의 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0091] **영양보조식품 활성 성분**

[0092] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 영양보조식품 조성물 또는 영양보조식품 투여 형태 (영양보조식품) 에 유용하다. 영양보조식품 또는 영양보조식품 활성 성분은 인간의 건강에 의료적 효과를 갖는다고 주장되는 식품의 추출물로서 정의될 수 있다. 영양보조식품은 통상적으로 캡슐, 정제 또는 분말과 같은 의료용 형태에 소정의 용량으로 함유된다. 영양보조식품의 예는 항산화제로서 포도 제품으로부터의 레스베라트롤, 가용성 식이 섬유 제품, 예컨대 고콜레스테롤혈증을 완화시키기 위한 차전자 씨 껍질, 암 예방제로서 브로콜리 (숯판), 및 동맥 건강을 개선하기 위한 대두 또는 클로버 (이소플라보노이드) 이다. 다른 영양보조식품의 예는 플라보노이드, 항산화제, 아마 씨로부터의 알파-리놀레산, 금잔화 꽃잎 또는 어유로부터의 베타-카로틴이다. 때때

로, 상기 표현 영양보조식품은 약효 식품과 동의어로서 사용된다.

[0093] **의약품 활성 성분**

[0094] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 의약품 조성물 또는 의약품 투여 형태 (의약품) 에 유용하다. 본 발명은 바람직하게는 지속된 방출 제제화 의약품 조성물 또는 의약품 투여 형태에 유용하다.

[0095] 지속된 또는 연장된 방출 제제화 코팅 의약품 투여 형태에 사용되는 치료학적 및 화학적 부류의 의약품 활성 성분 (약물) 은, 예를 들어 진통제, 항생제 또는 항감염제, 항체, 항경련제, 식물로부터의 항원, 항류마티스제, 베타 차단제, 벤즈이미다졸 유도체, 베타-차단제, 심혈관약, 화학 요법제, CNS 약, 디기탈리스 글리코시드, 위장약, 예를 들어 프로톤 펌프 억제제, 효소, 호르몬, 액체 또는 고체 천연 추출물, 올리고뉴클레오타이드, 펩티드 호르몬 단백질, 치료용 박테리아, 펩티드, 단백질, 프로톤 펌프 억제제, (금속)염, 예를 들어 아스파르테이트, 클로라이드, 오르테이트, 비노기과약, 백신이다.

[0096] 지속된 또는 연장된 제어 방출용 약물의 또다른 예는 아캄프로사트, 아에신, 아밀라아제, 아세틸살리실산, 아드레날린, 5-아미노 살리실산, 아우레오마이신, 바시트라신, 발살라진, 베타 카로틴, 비갈루타미드 비사코딜, 브로멜라인, 프로멜라인, 부데소니드, 칼시토닌, 카르바마시핀, 카르보플라틴, 세팔로스포린, 세트로렐릭스, 클라리트로마이신, 클로로마이세틴, 시메티딘, 시사프리드, 클라드리빈, 클로라제페이트, 크로말린, 1-데아미노시스테인-8-D-아르기닌-바소프레신, 데람시클란, 데티렐릭스, 텍스란소프라졸, 디클로페낙, 디다노신, 디기톡신 및 기타 디기탈리스 글리코시드, 디하이드로스트렙토마이신, 디메티론, 디발프로엑스, 드로스피레논, 돌록세틴, 효소, 에리스로마이신, 에소메프라졸, 에스트로젠, 에토포시드, 파모티딘, 플루오라이드, 갈릭 오일, 글루카곤, 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF), 헤파린, 하이드로코르티손, 인간 성장 호르몬 (hGH), 이부프로펜, 일라프라졸, 인슐린, 인터페론, 인터루킨, 인트론 A, 케토프로펜, 란소프라졸, 류프롤리다세타트 리파아제, 리포산, 리튬, 키닌, 메만틴, 메살라진, 메테나민, 밀라펠린, 미네랄, 미노프라졸, 나프록센, 나타마이신, 니트로푸란티온, 노보비오신, 올살라진, 오메프라졸, 오로타테스, 판크레아틴, 판토프라졸, 부갑상선 호르몬, 파록세틴, 페니실린, 페르프라졸, 핀돌롤, 폴리믹신, 칼륨, 프라바스타틴, 프레드니손, 프레글루메타신 프로가비드, 프로-소마토스타틴, 프로테아제, 퀴나프릴, 라베프라졸, 라니티딘, 라놀라진, 레복세틴, 루토시드, 소마토스타틴 스트렙토마이신, 셉틸린, 술파살라진, 술파닐아미드, 탐솔로신, 테나토프라졸, 트립신, 발프로산, 바소프레신, 비타민, 아연일 수 있다.

[0097] 또다른 예는 부프로프리온 HCl, 카르베딜롤 포스페이트, 클로니딘, 시클로벤자프린 HCl, 코데인, 달팜프리딘, 데스벤라팜신 숙시네이트, 텍스메틸페니데이트 HCl, 페스토로딘 푸마레이트, 가바펜틴 에나카르빌, 라모트리진, 레벤티라세틴, 메만틴 HCl, 메트포르민 HCl, 삭사글립틴, 메토프롤롤 숙시네이트, 모르핀 술페이트, 날트렉소스 존, 옥시코돈 HCl, 옥시모르폰 HCl, 프라미펙솔 디하이드로클로라이드, 케티아핀 푸마레이트, 로피니롤 HCl, 타펜타돌 HCl, 트라마돌 HCl, 트라조돈 HCl, 트로스피움 클로라이드, 벤라팜신 HCl, 티오펜린, 디프로필린, 이들의 염, 유도체, 다형체, 동형체, 또는 이들의 임의의 종류의 혼합물 또는 조합물이다.

[0098] **의약품 또는 영양보조식품 조성물**

[0099] 본원에서 기술한 바와 같은 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 정제, 미니정제, 펠렛, 과립, 사세 또는 캡슐의 형태에 포함될 수 있거나, 또는 이들의 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 캡슐은 코팅된 펠렛의 형태의 본 발명의 조성물로, 또는 코팅된 과립으로 충전될 수 있으며, 상기 "코팅된" 은 적어도 코팅층 b) 로 코팅된 것을 의미한다. 또다른 구현예에 있어서, 코팅층 b) 로 자체 코팅된 캡슐은 코팅된 또는 비코팅된 펠렛으로, 분말로, 또는 코팅된 또는 비코팅된 과립으로 충전될 수 있다.

[0100] 용어 정제는 펠렛-함유 정제 또는 압축된 정제를 포함하며, 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 이러한 정제는 4 mm 초과, 예를 들어 약 5 내지 25 mm 의 크기를 가질 수 있다. 통상적으로, 정의된 복수의 소형 활성 성분 함유 펠렛은 본원에서 결합 부형제와 함께 압축되어, 충분히 공지된 정제 형태를 제공한다. 경구 섭취 및 체액과의 접촉 후, 정제 형태는 붕괴되고, 펠렛은 자유롭게 된다. 압축된 정제는 섭취에 대한 단일 투여 형태의 잇점과 다중 형태의 잇점, 예를 들어 투여량 정확도를 조합한다.

[0101] 용어 미니정제는 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 미니정제는 통상적인 정제보다 작으며, 약 1 내지 4 mm 의 크기를 가질 수 있다. 미니정제는, 펠렛과 같이, 다중 투여량으로 사용되는 단일 투여 형태이다. 동일한 크기일 수 있는 펠렛과 비교하여, 미니정제는 통상적으로 보다 정확하고 보다 균일하게 코팅될 수 있는, 보다 규칙적인 표면을 갖는 잇점을 가진다. 미니정제는 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐에 동봉되어 제공될 수 있다. 이러한 캡슐은 경구 섭취 및 위액 또는 장액과의 접촉 후에 붕괴되고, 미니정제는 자유롭게 된다.

미니정제의 또다른 응용은 활성 성분 투여량의 개별 미세 조정이다. 이 경우, 환자는 치료를 위한 중증의 심각도 및 이의 개인 체중에 일치하는 정의된 수의 미니정제를 직접 섭취할 수 있다. 미니정제는 상기 논의한 바와 같은 펠렛-함유 압축 정제와는 상이하다.

[0102] 용어 사세는 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 이것은 활성 성분을 종종 펠렛 함유 액체 형태에 또는, 또한 건조 펠렛 또는 분말 형태에 함유하는 소형의 밀봉된 패키지를 의미한다. 사세 자체는 패키지 형태뿐이며, 섭취되는 것으로 의도되지 않는다. 사세의 내용물은 물에 용해될 수 있거나, 또는 유리한 특징으로서, 추가의 액체 없이 직접 적셔지거나 섭취될 수 있다. 후자는, 물을 이용할 수 없는 상황에서 투여 형태가 섭취되어야 할 때, 환자에게 유리한 특징이다. 사세는 정제, 미니정제 또는 캡슐의 대안적인 투여 형태이다.

[0103] 바람직하게 연장된 또는 지속된 방출 의약품 또는 영양보조식품 코팅 조성물은 바람직하게는 수성 코팅 용액, 현탁액 또는 분산액의 형태로 존재한다. 이러한 용액, 현탁액 또는 분산액의 건조 중량 함량은 10 내지 50 %, 바람직하게는 15 내지 35 % 의 범위일 수 있다.

[0104] **의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제**

[0105] 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제는 당업자에게 충분히 공지되어 있으며, 가공 또는 제제 보조제로서 약학 및 생체공학의 분야에서 빈번하게 사용되는 부형제이다. "의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한" 은, 부형제가 유해하지 않거나 독성이 없으며, 의약품 또는 영양보조식품 조성물에 사용될 수 있다는 것을 의미한다.

[0106] 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 항산화제, 광택제, 결합제, 향미제, 유동 보조제, 방향제, 유동 촉진제, 침투 촉진제, 안료, 가소제, 본원에서 정의한 바와 같은 수-불용성 중합체와 상이하며, 구아 검과 상이한 중합체, 기공 형성제 또는 안정화제 또는 이들의 조합물로 이루어지는 군에서 선택되는, 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제는 코어 a) 에 및/또는 코팅층 b) 에 포함될 수 있다.

[0107] 코팅층은 80 중량% 이하, 70 중량% 이하, 60 중량% 이하, 50 중량% 이하, 40 중량% 이하, 30 중량% 이하, 20 중량% 이하, 10 중량% 이하 또는 0 - 40 중량%, 5 - 35 중량%, 10 - 30 중량% 또는 임의 (0 중량%) 의 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0108] 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제는 항산화제, 광택제, 결합제, 향미제, 유동 보조제, 방향제, 유동 촉진제, 침투 촉진제, 중합체 (바람직하게는, 본원에서 정의한 바와 같은 수-불용성 중합체와 상이하며, 구아 검과 상이함; 부형제 중합체는, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈과 같은 붕괴제일 수 있다), 안료, 가소제, 기공 형성제 (히드록실 프로필 셀룰로오스 (HPC) 와 같은 기공 형성 중합체를 포함) 또는 안정화제 또는 이들의 임의의 조합물의 군에서 선택될 수 있다.

[0109] 바람직하게는, 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제는, 히드록실 프로필 셀룰로오스를 제외하고는, 또는 기공 형성 중합체를 제외하고는, 중합체를 포함하지 않는다. 일부 구현예에 있어서, 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제는 중합체를 전혀 포함하지 않을 수 있다.

[0110] **코팅층 b) 에 대한 또다른 중합체의 첨가**

[0111] 의약품 또는 영양보조식품 조성물의 코팅층 b) 는 또다른 중합체, 하나 이상의 중합체 또는 공중합체, 바람직하게는 중성 또는 이온성 측 기를 갖는 수용성 중합체 또는 공중합체 (상기 중합체 또는 공중합체는 상기 수-불용성 (메트)아크릴레이트 중합체 및 상기 구아 검과는 상이하다) 로 불릴 수 있는 의약품 또는 영양보조식품에 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 중성 또는 이온성 측 기를 각각 갖는 이러한 추가의 또는 또다른 중합체 또는 공중합체의 하나 이상은, 본원에서 기술한 바와 같은 의약품 또는 영양보조식품 조성물의 특성에 부정적으로 영향을 주지 않는 한, 코팅층 b) 에 포함되거나 함유될 수 있다.

[0112] 내부 또는 외부 코팅층에 추가로 포함되거나 함유될 수 있는 중성 또는 이온성 측 기를 갖는 또다른 중합체 또는 공중합체는 셀룰로오스, 알킬 셀룰로오스, 음이온성 셀룰로오스, 음이온성 비닐 중합체 또는 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체의 군에 속할 수 있다. 수용성 셀룰로오스는 바람직하게는 셀룰로오스의 수용성 메틸-, 에틸 또는 프로필-에테르 또는 이들의 임의의 조합물의 군에서 선택될 수 있다. 수용성 셀룰로오스는 메틸 셀룰로오스, 히드록시-메틸-셀룰로오스, 히드록실-에틸-셀룰로오스, 히드록실-에틸-메틸-셀룰로오스, 히드록실-프로필-셀룰로오스 (HPC), 히드록실-메틸-프로필-셀룰로오스 (HPMC), 에틸-히드록시-에틸-셀룰로오스, 카르복시-메틸-셀룰로오스, 카르복시-메틸-에틸 셀룰로오스, 나트륨-카르복시-메틸-셀룰로오스 또는 이들의 임

의의 조합물의 군에서 선택될 수 있다.

[0113] 통상적으로, 코팅층은, 본원에서 기술한 바와 같은 수-불용성 중합체와 구아 검의 혼합물의 내부 코팅층에서의 함량에 대해 계산된, 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 또는 임의 (0 중량%) 의, 중성 또는 이온성 측 기를 각각 갖는 이들 추가의 중합체 또는 공중합체를 포함하거나 함유할 수 있다. 일반적으로, 의약품 또는 영양보조식품 조성물의 내부 코팅층 및/또는 외부 코팅층은 임의의 이러한 추가의 또다른 중합체 또는 공중합체를 포함하지 않거나 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0114] **또다른 중합체로서의 폴리비닐피롤리돈**

[0115] 코팅층 b) 는 또다른 중합체로서 하나 이상의 수용성 폴리비닐피롤리돈을 포함할 수 있다. 수용성 폴리비닐 피롤리돈의 바람직한 분자량 (M_w) 은 2,500 - 2,500,000 g/mol, 5,000 - 250,000 g/mol, 10,000 - 50,000 g/mol 의 범위일 수 있다. 분자량 (M_w = 중량 평균 분자량) 을 측정하기 위한 분석 방법은 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 일반적으로, 분자량 M_w 는 겔 투과 크로마토그래피 또는 광-산란 방법에 의해서 측정할 수 있다 (예를 들어, H.F. Mark et al., Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2nd Edition, Vol. 10, pages 1 ff., J. Wiley, 1989 참조). 바람직하게는, 코팅층은 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 또는 임의 (0 중량%) 의 하나 이상의 수용성 폴리비닐피롤리돈을 포함하거나 함유할 수 있다.

[0116] **또다른 중합체로서의 중성 셀룰로오스**

[0117] 적합한 중성 셀룰로오스의 예는 미정질 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC) 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC) 이다.

[0118] 중성의 수용성 셀룰로오스는 바람직하게는 셀룰로오스의 수용성 메틸-, 에틸 또는 프로필-에테르 또는 이들의 임의의 조합물의 군에서 선택될 수 있다.

[0119] 수용성 셀룰로오스는 메틸 셀룰로오스, 히드록시-메틸-셀룰로오스, 히드록실-에틸-셀룰로오스, 히드록실-에틸-메틸-셀룰로오스, 히드록실-프로필-셀룰로오스 (HPC), 히드록실-메틸-프로필-셀룰로오스 (HPMC), 에틸-히드록시-에틸-셀룰로오스, 카르복시-메틸-셀룰로오스, 카르복시-메틸-에틸 셀룰로오스, 나트륨-카르복시-메틸-셀룰로오스 또는 이들의 임의의 조합물의 군에서 선택될 수 있다.

[0120] 바람직하게는, 코팅층 b) 는 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 또는 임의 (0 중량%) 의 중성 또는 중성의 수용성 셀룰로오스를 포함하거나 함유할 수 있다.

[0121] **또다른 중합체로서의 음이온성 셀룰로오스**

[0122] 적합한 음이온성 중합체 또는 공중합체는 카르복시메틸 셀룰로오스 및 이의 염 (CMC, Na-CMC, Blanose[®], Tylopur[®]), 카르복시메틸에틸 셀룰로오스 및 이의 염, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (CAS), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리에이트 (CAT), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP, HP50, HP55) 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-LF, -MF, -HF) 일 수 있다. 바람직하게는, 코팅층은 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 또는 임의 (0 중량%) 의 음이온성 셀룰로오스를 포함하거나 함유할 수 있다.

[0123] **또다른 중합체로서의 음이온성 폴리비닐 중합체**

[0124] 적합한 폴리비닐 중합체 또는 공중합체는 폴리비닐아세테이트-프탈레이트, 비닐아세테이트와 크로톤산 9:1 의 공중합체 또는 폴리비닐아세테이트-숙시네이트로 예시되는 바와 같은, 아크릴산 또는 메타크릴산 이외의 불포화 카르복실산으로부터 유도되는 구조 단위를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 코팅층은 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 또는 임의 (0 중량%) 의 폴리비닐 중합체 또는 공중합체를 포함하거나 함유할 수 있다.

[0125] **또다른 중합체로서의 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체**

[0126] 적합한 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는 아크릴산 또는 메타크릴산의 자유-라디칼 중합된 C₁- 내지 C₁₈-알킬 에스테르, 바람직하게는 C₁- 내지 C₈-알킬 에스테르 또는 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르 25 내지 95 중량%, 바람직하게는 40 내지 95 중량%, 특히 60 내지 80 중량% 및 음이온성 기를 갖는 (메트)아크릴레이트 단량체 75 내

지 5 중량%, 바람직하게는 60 내지 5 중량%, 특히 40 내지 60 중량% 를 포함할 수 있다.

- [0127] 상기 언급한 단량체 비율은 통상적으로 100 중량% 까지 첨가된다. 그러나, 또한 이것이 필수적인 특성의 손상 또는 변경을 유발하지 않으면서, 0 내지 10 중량%, 예를 들어 1 내지 5 중량% 범위의 소량의 비닐계 공중합 가능한 또다른 단량체, 예를 들어 히드록시에틸 메타크릴레이트 또는 히드록시에틸 아크릴레이트가 존재하는 것이 가능하다. 비닐계 공중합 가능한 또다른 단량체가 존재하지 않는 것이 바람직하다.
- [0128] 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁- 내지 C₄-알킬 에스테르는 특히 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트 및 부틸 아크릴레이트이다.
- [0129] 바람직하게는, 코팅층은 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 또는 임의 (0 중량%) 의 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체를 포함하거나 함유할 수 있다.
- [0130] **의약품 또는 영양보조식품 형태의 제조 방법**
- [0131] 본원에서 기술한 바와 같은 의약품 또는 영양보조식품 조성물의 적합한 제조 방법은, 직접 압축, 건조, 습윤 또는 소결 과립의 압축에 의해, 압출 및 후속적인 권취에 의해, 습식 또는 건식 과립화에 의해, 직접 펠렛화에 의해 또는 활성 성분-비함유 비이드 또는 중성 코어 또는 활성 성분-함유 입자 상에의 분말의 결합에 의해 의약품 또는 영양보조식품 활성 성분을 포함하는 코어 a) 를 형성하고, 코팅층 b) 를 분무 공정에서 수성 분산액 또는 유기 용액의 형태로 적용하거나 또는 유동층 분무 과립화하는 것일 수 있다.
- [0132] **펠렛 / 과립 / 정제 / 미니정제 / 사세 / 캡슐**
- [0133] 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 코팅된 정제, 코팅된 미니정제, 코팅된 펠렛, 코팅된 과립, 사세, 코팅된 펠렛으로 또는 분말로 또는 과립으로 충전된 캡슐, 또는 코팅된 캡슐일 수 있다.
- [0134] 펠렛 또는 과립은 코어로서 또는 압축된 정제에서 사용될 수 있다. 대략적인 추정치로서, 펠렛은 50 내지 2000 μm, 50 내지 1000 μm (평균 직경) 의 범위의 크기를 가질 수 있는 반면, 코팅된 정제는 2 mm 초과 25 mm 이하 (평균 직경 또는 길이) 의 범위의 크기를 가질 수 있다. 일반적으로, 펠렛 코어의 크기가 작을수록, 필요한 펠렛 코팅 중량 증가가 더 높다고 말할 수 있다. 이것은, 정제에 비해서 펠렛의 표면적이 비교적 높기 때문이다.
- [0135] 용어 펠렛-함유 정제 또는 압축된 정제는 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 이러한 정제는, 예를 들어 약 5 내지 25 mm 의 크기를 가질 수 있다. 통상적으로, 정의된 복수의 소형 활성 성분 함유 펠렛은 본원에서 결합 부형제와 함께 압축되어, 충분히 공지된 정제 형태를 제공한다. 경구 섭취 및 체액과의 접촉 후, 정제 형태는 붕괴되고, 펠렛은 자유롭게 된다. 압축된 정제는 섭취에 대한 단일 투여 형태의 잇점과 다중 형태의 잇점, 예를 들어 투여량 정확도를 조합한다. 정제 코팅에서는, 펠렛과 대조적으로, 비교적 소량의 부형제, 바람직하게는 탈콰, 뿐만 아니라 다른 부형제도 사용할 수 있다.
- [0136] 용어 미니정제는 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 미니정제는 통상적인 정제보다 작으며, 약 1 내지 4 mm 의 크기를 가질 수 있다. 미니정제는, 펠렛과 같이, 다중 투여량으로 사용되는 단일 투여 형태이다. 동일한 크기일 수 있는 펠렛과 비교하여, 미니정제는 통상적으로 보다 정확하고 보다 균일하게 코팅될 수 있는, 보다 규칙적인 표면을 갖는 잇점을 가진다. 미니정제는 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐에 동봉되어 제공될 수 있다. 이러한 캡슐은 경구 섭취 및 위액 또는 장액과의 접촉 후에 붕괴되고, 미니정제는 자유롭게 된다. 미니정제의 또다른 응용은 활성 성분 투여량의 개별 미세 조정이다. 이 경우, 환자는 치료를 위한 중증의 심각도 및 이의 개인 체중에 일치하는 정의된 수의 미니정제를 직접 섭취할 수 있다. 미니정제는 상기 논의한 바와 같은 펠렛-함유 압축 정제와는 상이하다.
- [0137] 용어 사세는 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 이것은 활성 성분을 종종 펠렛 함유 액체 형태에 또는, 또한 건조 펠렛 또는 분말 형태에 함유하는 소형의 밀봉된 패키지를 의미한다. 사세 자체는 패키지 형태뿐이며, 섭취되는 것으로 의도되지 않는다. 사세의 내용물은 물에 용해될 수 있거나, 또는 유리한 특징으로서, 추가의 액체 없이 직접 적셔지거나 섭취될 수 있다. 후자는, 물을 이용할 수 없는 상황에서 투여 형태가 섭취되어야 할 때, 환자에게 유리한 특징이다. 사세는 정제, 미니정제 또는 캡슐의 대안적인 투여 형태이다.
- [0138] 용어 캡슐은 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 캡슐은 사세와 같이, 펠렛 함유 액체 또는, 또한 건조 펠렛 또는 분말용 용기이다. 그러나, 사세와는 대조적으로, 캡슐은 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 (HPMC) 와 같은 의약품에 허용가능한 부형제로 이루어지며, 정제와 같이 섭취되는 것으로 의도된다. 캡슐은

경구 섭취 및 위액 또는 장액과의 접촉 후에 붕괴되고, 함유된 다중 단위는 자유롭게 된다. 의약품 목적의 캡슐은 다양한 표준화된 크기로 시판되고 있다.

[0139] **용도**

[0140] 본원에서 기술한 바와 같은 의약품 또는 영양보조식품 조성물은 에탄올의 영향에 대해 내성을 갖는 장용성 방출, 지속된 방출 또는 연장된 방출 의약품 또는 영양보조식품 조성물로서 사용될 수 있다. 용어 "장용성 방출", "지속된 방출" 및 "연장된 방출" 은 당업자에게 충분히 공지되어 있다.

[0141] **실시예**

[0142] **분석 방법론**

[0143] **1. 메토프롤롤 숙시네이트의 용해 방법**

[0144] 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛의 용해는 크로마토그래피로 검출하였다.

[0145] **크로마토그래피 조건**

[0146] 컬럼: Agilent Zorbax C8 컬럼, 150 × 4.6 mm, 5 μm 또는 이에 상응

[0147] 컬럼 온도: 25 °C

[0148] 샘플 온도: 25 °C

[0149] 이동상: 완충액 : 아세토니트릴 (750:250)

[0150] 주입 부피: 20 μL

[0151] 파장: 280 nm

[0152] 실행 (run) 시간: 10.0 분

[0153] 체류 시간: 약 3.0 min

[0154] 라벨 표기: 190 mg

[0155] **구배 흐름**

분	흐름 (mL/min)	% 이동상
0.0	1.0	100
5.5	1.0	100
6.5	1.5	100
9	1.5	100
10	1.0	100

[0156]

[0157] **완충액의 제조**

[0158] 9 g 의 일염기성 인산나트륨 (NaH₂PO₄ · H₂O) 을 칭량하여 1000 ml 의 물에 옹기고, 초음파 처리하여 염을 용해시켰다. 이것에 8.0 ml 의 1 M 오르토 인산을 첨가하고, 1 M 일염기성 인산나트륨 또는 오르토 인산에 의해 pH 를 3.0 (±0.05) 으로 조정하였다. 완충액을 0.45 μm 나일론 6.6 멤브레인 필터를 통해 여과하였다.

[0159] **용해 매개 변수**

[0160] **산 단계**

[0161] 장치: USP-II (패들)

[0162] 부피: 900 mL

[0163] 용해 매질: 0.1 N HCl / 40 % 알코올성 HCl

[0164] 온도: 37.0 °C ± 0.5 °C

[0165] RPM: 50

- [0166] **완충액 단계**
- [0167] 장치: USP-II (패들)
- [0168] 부피: 500 mL
- [0169] 용해 매질: pH 6.8 포스페이트 완충액
- [0170] 온도: 37.0 °C ± 0.5 °C
- [0171] RPM: 50
- [0172] **용해 매질**
- [0173] **0.1 N HCl 의 제조:**
- [0174] 약 8.8 mL 의 진한 HCl 을 물에 의해 1000 mL 로 희석시켰다.
- [0175] **40 % 알코올성 0.1 N HCl 의 제조:**
- [0176] 400 mL 의 에탄올을 550 mL 의 물에 첨가하였다. 이 용액에 8.8 mL 의 진한 HCl 을 첨가한 후, 부피가 1000 mL 표시까지 되게 하고, 혼합하였다.
- [0177] **pH 6.8 완충액의 제조**
- [0178] 6.8 g 의 인산이수소칼륨 및 0.89 g 의 수산화나트륨을 1000 mL 의 물에 옮기고, 혼합하였다. 0.2 M 수산화나트륨 용액에 의해 pH 를 6.8 ± 0.05 로 조정하였다.
- [0179] **저장 용액의 제조**
- [0180] 47.5 mg 의 메토프롤롤 숙시네이트 작업 표준물질을 50 mL 메스 플라스크에 옮겼다. 약 25 mL 의 메탄올을 첨가하고, 초음파 처리하여 용해시킨 후, 물에 의해 부피가 50 mL 표시까지 되게 하였다. 10 mL 의 이 용액을 용해 매질에 의해 25 mL 로 희석시켰다.
- [0181] **pH 6.8 완충액 중 표준 용액의 제조**
- [0182] 10 mL 의 저장 용액을 용해 매질에 의해 25 mL 로 희석시켰다.
- [0183] **0.1 N HCl 및 40 % 알코올성 HCl 중 표준 용액의 제조**
- [0184] 5 mL 의 저장 용액을 용해 매질에 의해 25 mL 로 희석시켰다.
- [0185] **샘플 용액의 제조**
- [0186] 각각 190 mg 당량의 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛을 칭량하여 6 개의 용해 병에 옮기고, 상기 방법에서 주어진 매개 변수에 따라 용해 시험을 수행하였다. 이 샘플 용액을 0.45 µm 나일론 멤브레인 시린지 필터를 통해 여과하고, 여과액의 처음 2 mL 를 버렸다. 여과액을 샘플로서 사용하였다.
- [0187] **절차**
- [0188] 용해 장치는 매개 변수에 따라 설정하였다. 190 mg 당량의 메토프롤롤 숙시네이트를 옮기고, 용해를 수행하였다.
- [0189] **2. 테오필린 펠렛의 용해 방법**
- [0190] 테오필린의 용해는 크로마토그래피로 검출하였다.
- [0191] **크로마토그래피 조건**
- [0192] 컬럼: Agilent Zorbax C18 컬럼, 150 × 4.6 mm, 5 µm 또는 이에 상응
- [0193] 컬럼 온도: 25 °C
- [0194] 샘플 온도: 25 °C
- [0195] 이동상: 물 : 메탄올 : 빙초산 (64:35:1)

- [0196] 주입 부피: 10 μ L
- [0197] 흐름: 1.0 mL/min
- [0198] 파장: 254 nm
- [0199] 실행 시간: 5.0 분
- [0200] 체류 시간: 약 2.5 min
- [0201] 라벨 표기: 100 mg
- [0202] **용해 매개 변수**
- [0203] **산 단계**
- [0204] 장치: USP-II (패들)
- [0205] 부피: 900 mL
- [0206] 용해 매질: 0.1 N HCl / 40 % 알코올성 HCl
- [0207] 온도: 37.0 $^{\circ}$ C \pm 0.5 $^{\circ}$ C
- [0208] RPM: 50
- [0209] **완충액 단계**
- [0210] 장치: USP-II (패들)
- [0211] 부피: 900 mL
- [0212] 용해 매질: pH 6.8 포스페이트 완충액
- [0213] 온도: 37.0 $^{\circ}$ C \pm 0.5 $^{\circ}$ C
- [0214] RPM: 50
- [0215] **용해 매질의 제조:**
- [0216] **0.1 N HCl 의 제조 (USP 에 따름)**
- [0217] 약 8.8 mL 의 진한 HCl 을 물에 의해 1000 mL 로 희석시켰다.
- [0218] **40 % 알코올성 0.1 N HCl 의 제조:**
- [0219] 400 mL 의 에탄올을 550 mL 의 물에 첨가하였다. 이 용액에 8.8 mL 의 진한 HCl 을 첨가한 후, 부피가 1000 mL 표시까지 되게 하고, 혼합하였다.
- [0220] **pH 6.8 완충액 (USP 매질) 의 제조**
- [0221] 정확히 약 6.8 g 의 인산이수소칼륨 및 0.89 g 의 수산화나트륨을 칭량하여 1000 mL 의 물에 옮기고, 혼합하였다. 0.2 M 수산화나트륨 용액에 의해 pH 를 6.8 \pm 0.05 로 조정하였다.
- [0222] **표준 용액의 제조**
- [0223] 50.0 mg 의 테오필린 작업 표준물질을 50 mL 메스 플라스크에 옮겼다. 약 25 mL 의 메탄올을 첨가하고, 초음파 처리하여 용해시킨 후, 메탄올에 의해 부피가 50 mL 표시까지 되게 하였다. 5 mL 의 이 용액을 용해 매질에 의해 50 mL 로 희석시켰다.
- [0224] **샘플 용액의 제조**
- [0225] 100 mg 의 테오필린에 상응하는 펠렛을 6 개의 용해 병에 옮기고, 상기 방법에서 주어진 매개 변수에 따라 용해 시험을 수행하였다. 이 샘플 용액을 0.45 μ m 나일론 멤브레인 시린지 필터를 통해 여과하고, 여과액의 처음 2 mL 를 버렸다. 여과액을 샘플로서 사용하였다.
- [0226] **절차**
- [0227] 용해 장치는 매개 변수에 따라 설정하였다. 100 mg 의 테오필린에 상응하는 펠렛을 각각의 용해 용기에 첨

가하고, 용해 시험을 수행하였다.

[0228] **3. 트라마돌 HCl 펠렛의 용해 방법**

[0229] 트라마돌 HCl 의 용해는 크로마토그래피로 검출하였다.

[0230] **크로마토그래피 조건**

[0231] 컬럼: Agilent Zorbax C8 컬럼, 150 × 4.6 mm, 5 μm 또는 이에 상응

[0232] 컬럼 온도: 25 °C

[0233] 샘플 온도: 25 °C

[0234] 이동상: 완충액 : 아세토니트릴 (60:40)

[0235] 주입 부피: 20 μL

[0236] 흐름: 1.0 mL/min

[0237] 파장: 273 nm

[0238] 실행 시간: 6.0 분

[0239] 체류 시간: 약 3.1 min

[0240] 라벨 표기: 100 mg

[0241] **용해 매개 변수**

[0242] **산 단계**

[0243] 장치: USP-II (패들)

[0244] 부피: 900 mL

[0245] 용해 매질: 0.1 N HCl / 40 % 알코올성 HCl

[0246] 온도: 37.0 °C ± 0.5 °C

[0247] RPM: 50

[0248] **완충액 단계**

[0249] 장치: USP-II (패들)

[0250] 부피: 900 mL

[0251] 용해 매질: pH 6.8 포스페이트 완충액

[0252] 온도: 37.0 °C ± 0.5 °C

[0253] RPM: 50

[0254] **용해 매질의 제조:**

[0255] **0.1 N HCl 의 제조 (USP 에 따름)**

[0256] 약 8.8 ml 의 진한 HCl 을 물에 의해 1000 ml 로 희석시켰다.

[0257] **40 % 알코올성 0.1 N HCl 의 제조:**

[0258] 400 ml 의 에탄올을 550 ml 의 물에 첨가하였다. 이 용액에 8.8 ml 의 진한 HCl 을 첨가한 후, 부피가 1000 ml 표시까지 되게 하고, 혼합하였다.

[0259] **pH 6.8 완충액 (USP 매질) 의 제조**

[0260] 정확히 약 6.8 g 의 인산이수소칼륨 및 0.89 g 의 수산화나트륨을 칭량하여 1000 ml 의 물에 옮기고, 혼합하였다. 0.2 M 수산화나트륨 용액에 의해 pH 를 6.8 ± 0.05 로 조정하였다.

- [0261] **표준 용액의 제조**
- [0262] 정확히 약 55.0 mg 의 트라마돌 HCl 작업 표준물질을 칭량하여 50 mL 메스 플라스크에 옮겼다. 약 25 mL 의 0.1 N HCl 을 첨가하고, 초음파 처리하여 용해시킨 후, 0.1 N HCl 에 의해 부피가 상기 표시까지 되게 하였다. 5 mL 의 이 용액을 용해 매질에 의해 50 mL 로 희석시켰다.
- [0263] **샘플 용액의 제조**
- [0264] 100 mg 의 트라마돌 HCl 에 상응하는 펠렛을 6 개의 용해 병에 옮기고, 상기 방법에서 주어진 매개 변수에 따라 용해 시험을 수행하였다. 이 샘플 용액을 0.45 μm 나일론 멤브레인 시린지 필터를 통해 여과하고, 여과액의 처음 2 mL 를 버렸다. 여과액을 샘플로서 사용하였다.
- [0265] **절차**
- [0266] 용해 장치는 매개 변수에 따라 설정하였다. 100 mg 의 트라마돌 HCl 에 상응하는 펠렛을 각각의 용해 용기에 첨가하고, 용해 시험을 수행하였다.
- [0267] **4. 디프로필린 펠렛의 용해 방법**
- [0268] 디프로필린의 용해는 크로마토그래피로 검출하였다.
- [0269] **크로마토그래피 조건**
- [0270] 컬럼: Agilent Zorbax C18 컬럼, 150 × 4.6 mm, 5 μm 또는 이에 상응
- [0271] 컬럼 온도: 25 °C
- [0272] 샘플 온도: 25 °C
- [0273] 이동상: 이동상 A : 이동상 B
- [0274] 주입 부피: 10 μL
- [0275] 흐름: 1.0 mL/min
- [0276] 파장: 254 nm
- [0277] 실행 시간: 8.0 분
- [0278] 체류 시간: 약 2.4 min
- [0279] 라벨 표기: 200 mg
- [0280] **이동상 제조:**
- [0281] **이동상 A:**
- [0282] 완충액 : 메탄올을 675:325 의 비로 혼합하였다.
- [0283] **완충액 제조:**
- [0284] 1.04 g 의 인산이수소칼륨을 정확히 칭량하여 1000 mL 의 물에 용해시키고, 오르토 인산에 의해 용액의 pH 를 4.5 ± 0.05 로 조정하였다. 완충액을 0.45 μm 나일론 6.6 멤브레인 필터를 통해 여과하였다.
- [0285] **이동상 B:**
- [0286] 메탄올.

[0287] **구배 흐름**

분	흐름 (mL/min)	% 이동상 A	% 이동상 B
0.00	1.0	100	0
3.50	1.0	100	0
3.51	1.4	75	25
4.80	1.4	75	25
4.81	1.0	100	0
8.00	1.0	100	0

[0288]

[0289] **용해 매개 변수**

[0290] **산 단계**

[0291] 장치: USP-II (패들)

[0292] 부피: 900 mL

[0293] 용해 매질: 0.1 N HCl / 40 % 알코올성 HCl

[0294] 온도: 37.0 °C ± 0.5 °C

[0295] RPM: 50

[0296] **완충액 단계**

[0297] 장치: USP-II (패들)

[0298] 부피: 900 mL

[0299] 용해 매질: pH 6.8 포스페이트 완충액

[0300] 온도: 37.0 °C ± 0.5 °C

[0301] RPM: 50

[0302] **용해 매질의 제조:**

[0303] **0.1 N HCl 의 제조 (USP 에 따름)**

[0304] 약 8.8 mL 의 진한 HCl 을 물에 의해 1000 mL 로 희석시켰다.

[0305] **40 % 알코올성 0.1 N HCl 의 제조:**

[0306] 400 mL 의 에탄올을 550 mL 의 물에 첨가하였다. 이 용액에 8.8 mL 의 진한 HCl 을 첨가한 후, 부피가 1000 mL 표시까지 되게 하고, 혼합하였다.

[0307] **pH 6.8 완충액 (USP 매질) 의 제조**

[0308] 정확히 약 6.8 g 의 인산이수소칼륨 및 0.89 g 의 수산화나트륨을 칭량하여 1000 mL 의 물에 옮기고, 혼합하였다. 0.2 M 수산화나트륨 용액에 의해 pH 를 6.8 ± 0.05 로 조정하였다.

[0309] **표준 용액의 제조**

[0310] 정확히 약 50.0 mg 의 디프로필린 작업 표준물질을 칭량하여 50 mL 메스 플라스크에 옮겼다. 약 25 mL 의 물을 첨가하고, 초음파 처리하여 용해시킨 후, 물에 의해 부피가 상기 표시까지 되게 하였다. 5 mL 의 이 용액을 용해 매질에 의해 25 mL 로 희석시켰다.

[0311] **샘플 용액의 제조**

[0312] 200 mg 의 디프로필린에 상응하는 펠렛을 6 개의 용해 병에 옮기고, 상기 방법에서 주어진 매개 변수에 따라 용해 시험을 수행하였다. 이 샘플 용액을 0.45 µm 나일론 멤브레인 시린지 필터를 통해 여과하고, 여과액의 처음 2 mL 를 버렸다. 여과액을 샘플로서 사용하였다.

[0313] 절차

[0314] 용해 장치는 매개 변수에 따라 설정하였다. 200 mg 의 디프로필린에 상응하는 펠릿을 각각의 용해 용기에 첨가하고, 용해 시험을 수행하였다.

[0315] 에탄올 내성 제제의 허용 기준

[0316] 본 명세서에서 기술한 바와 같은 2 가지 허용 기준 (정의 1 ("±20 % 정의") 또는 정의 2 ("에탄올을 갖는 매질 중에서 적은 활성 성분 방출")) 중 하나 이상이 충족된 경우, 제제는 에탄올 내성으로서 간주하였다.

[0317] 제제 상세

[0318] 실시예에서 사용된 부형제의 목록

S. No.	부형제의 명칭	제조사/공급사	설명
1.	메토프롤롤 숙시네이트	Polydrugs, India	USP
2.	테오필린 무수물	Aarti drugs Ltd., India	IP
3.	트라마돌 하이드로클로라이드	Aarti drugs Ltd., India	BP,USP,EP
4.	디프로필린 펠릿	NBS Biologicals Ltd., UK	-
5.	Avicel® PH 101	FMC biopolymer	USP/NF
6.	미정질 셀룰로오스 CL 611 (Viavapur® MCG 611P)	JRS pharma, Germany	USP/NF
7.	EUDRAGIT® NE 30 D	Evonik Industries, Germany	Ph. Eur, USP/NF
8.	EUDRAGIT® NM 30 D	Evonik Industries, Germany	Ph. Eur
9.	EUDRAGIT® L 30D-55	Evonik Industries, Germany	Ph. Eur, NF
10.	탈크, Luzenac pharma	Imerys, Italy	USP,EP,JP
11.	구아 검 고 점도 (4219 cps)	Merck, India	-
12.	구아 검 중 점도 (2000 cps) (4219 cps 의 구아 검을 가열하여 제조됨)	Merck, India	-
13.	구아 검 중 점도 (1000 cps)	Poygal AG, Switzerland	Ph. Eur
14.	구아 검 저 점도 (150 cps)	Poygal AG, Switzerland	Ph. Eur
15.	황색 산화철	Standardcon, India	E number -E172
16.	메틸 파라벤	Merck, India	-
17.	프로필 파라벤	Merck, India	-
18.	당 구체	Werner, Germany	USP/NF, EP

[0319]

[0320] 코팅 시도용 펠릿의 제조

[0321] 1. 메토프롤롤 숙시네이트 펠릿 (16/20#) 의 제조

[0322] 배치 크기: 2000 g

Sr. no.	성분	% w/w	요구 수량 (g)
1.	메토프롤롤 숙시네이트	50	750
2.	Avicel PH 101	20	300
3.	미정질 셀룰로오스 CL 611	30	450
4.	물		750

[0323]

[0324] 절차:

[0325] 1) 메토프롤롤 숙시네이트, Avicel PH 101 및 미정질 셀룰로오스 CL 611 을 40# 체를 통해 체질하고, RMG 에서 저속으로 30 min 간 혼합하였다.

[0326] 2) 물 750 g 을 저속으로의 연속적인 혼합하에 RMG 에서의 단계 1 에 첨가하고, 전체 물을 3 min 내에 첨가하였다. 초퍼를 저속으로 2 min 간 개시하여, 습윤 덩어리를 RMG 에서 저속으로 2 min 간 혼합하였다.

[0327] 3) 단계 2 로부터의 과립화 덩어리를 압출을 위해 취하여, 원하는 압출물을 수득하였다.

[0328] **압출 매개 변수:**

[0329] 압출 유형: 축 방향 압출기 스크류: 단일

[0330] 스크류 회전의 유형: 시계 반대 방향 스크류 속도: 50 rpm

[0331] 스크린 직경: 1 mm 압출 압력: 2.3 bar

[0332] 공급 속도: 수동

[0333] 4) 구형화를 위해 구형화 플레이트 (크로스-해치 형 (Cross-Hatched type)) 상에 대략 350-400 g 하중을 가하였다.

[0334] 5) 압출물을 1700 rpm 으로 4.0 min 간 구형화시켜, 최적의 크기 및 형상의 펠릿을 얻었다.

[0335] 6) 생성된 펠릿을, 펠릿의 LOD 가 1-3 % 에 도달할 때까지, GPCG 3.1 에서 60 °C 에서 약 2 시간 동안 또는 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 10 시간 동안 건조시켰다.

[0336] **2. 테오피린 펠릿 (16/20#) 의 제조**

[0337] 배치 크기: 2000 g

Sr. no.	성분	% w/w	요구 수량 (g)
1.	테오피린	50	1000
2.	Avicel® PH 101	20	400
3.	미정질 셀룰로오스 CL 611	30	600
4.	물		1200

[0338]

[0339] **절차:**

[0340] 1) 테오피린, Avicel PH 101 및 미정질 셀룰로오스 CL 611 을 40# 체를 통해 체질하고, RMG 에서 저속으로 15 min 간 혼합하였다.

[0341] 2) 물 1200 g 을 저속으로의 연속적인 혼합하에 RMG 에서의 단계 1 에 첨가하고, 전체 물을 2 min 내에 첨가하였다. 습윤 덩어리를 RMG 에서 중속으로 3 min 간 혼합하였다.

[0342] 3) 단계 2 로부터의 과립화 덩어리를 압출을 위해 취하여, 원하는 압출물을 수득하였다.

[0343] **압출 매개 변수:**

[0344] 압출 유형: 방사형 압출기 스크류: 단일

[0345] 스크류 회전의 유형: 시계 반대 방향 스크류 속도: 50 rpm

[0346] 스크린 직경: 1.0 mm 압출 압력: 2.6 bar

[0347] 공급 속도: 수동

[0348] 4) 구형화를 위해 구형화 플레이트 (크로스-해치 형) 상에 대략 350-400 g 하중을 가하였다.

[0349] 5) 압출물을 1800 rpm 으로 3 min 간 구형화시켜, 최적의 크기 및 형상의 펠릿을 얻었다.

[0350] 6) 생성된 펠릿을, 펠릿의 LOD 가 1-3 % 에 도달할 때까지, GPCG 3.1 에서 60 °C 에서 건조시켰다.

[0351] **3. 트라마돌 약물 충전된 펠릿의 제조**

[0352] 400 g 18/20# 당 구체에 25 % 약물 충전을 위한 처방

Sr. no.	성분	% w/w	요구 수량 (g)
1.	당 구체	77.66	400
2.	트라마돌 하이드로클로라이드	19.41	100
3.	폴리비닐 피롤리딘 K 30	2.91	15
4.	물		460

[0353]

[0354] **절차:**

[0355] 1) 트라마돌 하이드로클로라이드를, 오버헤드 교반기를 이용한 10 분간의 교반하에서, 물에 용해시켰다.

[0356] 2) 이 트라마돌 HCl 용액에 PVP K30 을 첨가한 후, 20 분간 교반하였다. 약물 및 결합제의 제조된 용액을, 당 구체에의 약물 충전을 위해 취하였다.

[0357] 3) Pam Glatt GPCG 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 약물 충전을 수행하였다.

[0358] **코팅 매개 변수:**

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	cfm	58-62
분무 압력	bar	08-1.0
분무 속도	g/min	1.0-3.5
입구 공기 온도	℃	37-50
생성물 온도	℃	32-42

[0359]

[0360] **4. 디프로필린 펠렛의 제조**

[0361] NBS Biologicals Ltd., UK 에서 쉽게 구입할 수 있는 펠렛

[0362] **단층 조성물의 예**

[0363] **실시예 1C (비교):**

[0364] **EUDRAGIT® NE 30D 단독으로 시도**

[0365] **사용된 코어: 테오필린 펠렛 (16/20#)**

[0366] **배치 크기: 80 g**

[0367] **제제 상세:**

[0368] 80 g 펠렛에 15 % EUDRAGIT® NE 30D 코팅을 위한 처방

	중합체에 대한 %	고체 (g)	취해진 수량 (g)
EUDRAGIT® NE 30 D		12.0	40.0
탈크	50.00	6.0	6.0
물			74.0
합계		18.0	120.0

[0369] 코팅 분산액의 고체 함량 = 15 % w/w

[0370] **절차:**

[0371] 1. 탈크를 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.

- [0372] 2. 이어서, EUDRAGIT[®] NE 30D 및 탈크 분산액을 15 min 간 혼합하였다.
- [0373] 3. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.
- [0374] 4. Mycrolab Huttlin 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.
- [0375] 5. EUDRAGIT[®] NE 30D 15 % 까지 코팅을 실시하였다.
- [0376] 6. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0377] **코팅 매개 변수:**

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	80
노즐	mm	0.6
공기 흐름	m ³ /h	25-29
분무 압력	bar	1.0
분무 속도	g/min	0.5-2.5
입구 공기 온도	°C	27-31
생성물 온도	°C	25-26

[0378]

[0379] **결과 및 논의:**

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계 (pH 1.2)	0	0.0	0.0	0.0
	30	0.0	0.9	+0.9
	60	0.0	2.3	+2.3
	90	0.0	5.0	+5.0
	120	0.0	27.5	+27.5
완충액 단계 (pH 6.8)	240	0.0	82.8	+82.8
	480	0.2	89.4	+89.2
	720	0.4	91.7	+91.3

[0380]

[0381] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 비-에탄올 매질에서보다 높다. 이 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 또는 정의 2 ("에탄올을 갖는 매질 중에서 적은 활성 성분 방출") 중 하나를 따르지 않는 것으로 보인다/ 간주된다. 따라서, 실시예 1C (EUDRAGIT[®] NE 30D 코팅된 펠렛) 는 알코올 내성을 제공하지 못하였다.

[0382] 실시예 2 (본 발명의 예):

[0383] 90:10 비의 EUDRAGIT[®] NE 30D : 구아 검 고점도로 시도

[0384] 사용된 코어: 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛 (16/20#)

[0385] 배치 크기: 400 g

[0386] 제제 상세:

[0387] 400 g 펠렛에 15 % EUDRAGIT® NE 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	90		60.0	200
구아 검 고 점도 (4219 cps)	10	11.11	6.67	6.67
탈크		50.00	30.0	30.0
황색 산화철		0.50	0.3	0.3
물				1702.31
			96.97	1939.27

[0388] 코팅 분산액의 고체 함량 = 5 % w/w

[0389] 절차:

- [0390] 1. 탈크 및 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.
- [0391] 2. 구아 검을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.
- [0392] 3. 이 구아 검 용액에 EUDRAGIT® NE 30D 및 탈크 분산액을 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.
- [0393] 4. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.
- [0394] 5. Pam Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.
- [0395] 6. EUDRAGIT® NE 30D 15 % 까지 코팅을 실시하였다.
- [0396] 7. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0397] 코팅 매개 변수:

매개 변수	단위	값
매치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	cfm	85-88
분무 압력	bar	1.1-1.3
분무 속도	g/min	0.8-9.6
입구 공기 온도	°C	27-40
생성물 온도	°C	26-29

[0398]

[0399] 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	0.1 N HCl	40 % EtOH 0.1 N HCl	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계 (pH 1.2)	0	0.0	0.0	0.0
	30	11.3	7.9	- 3.4
	60	80.8	33.1	- 47.7
	90	99.7	58.0	- 41.7
	120	101.4	75.5	- 25.9

[0400]

[0401] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 비-에탄올 매질에서보다 낮으며, (정의 2) 가 충족된다. 편차는 부분적으로 -20 % 를 초과한다 (정의 1 은 충족되지 않는다). 따라서, 실시예 2 의 조성물은 정의 2 와 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

[0402] 실시예 3 (본 발명의 예):

- [0403] 방부제 및 안료 없이 93:7 비의 EUDRAGIT® NE 30D : 구아 검 고점도로 시도
- [0404] 사용된 코어: 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛 (16/20#)
- [0405] 배치 크기: 400 g
- [0406] 제제 상세:
- [0407] 400 g 펠렛에 40 % EUDRAGIT® NE 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		160.0	533.32
구아 검 고 점도 (4219 cps)	7	7.53	12.04	6.67
탈크		50.00	80.0	80
물				3575.34
합계			252.04	4200.71

[0408] 코팅 분산액의 고체 함량 = 6 % w/w

[0409] **절차:**

- [0410] 1. 탈크를 400 g 의 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.
- [0411] 2. 구아 검을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 나머지 물에 용해시켰다.
- [0412] 3. 이 구아 검 용액에 EUDRAGIT® NE 30D 및 탈크 분산액을 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.
- [0413] 4. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.
- [0414] 5. Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.
- [0415] 6. EUDRAGIT® NE 30D 40 % 까지 코팅을 실시하였다.
- [0416] 7. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0417] **코팅 매개 변수:**

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	m ³ /h	160-215
분무 압력	bar	1.1-1.3
분무 속도	g/min	1.0-12
입구 공기 온도	°C	28-40
생성물 온도	°C	27-29

[0418]

[0419] 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계 (pH 1.2)	0	0.0	0.0	0.0
	15	0.0	0.0	0.0
	30	0.0	1.1	+1.1
	60	1.0	2.3	+1.3
	90	3.4	5.6	+2.2
	120	9.2	12.1	+2.9
완충액 단계 (pH 6.8)	240	66.4	62.5	-3.9
	480	99.0	97.5	-1.5
	720	101.4	102.1	+0.7

[0420]

[0421] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 에 따른다. 따라서, 실시예 3 의 조성물은 정의 1 과 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

따라서, 실시예 3 의 조성물은 정

[0422] 실시예 4 (본 발명의 예):

[0423] 93:7 비의 EUDRAGIT® NE 30D : 구아 검 고점도로 시도

[0424] 사용된 코어: 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛 (16/20#)

[0425] 배치 크기: 400 g

[0426] 제제 상세:

[0427] 400 g 펠렛에 40 % EUDRAGIT® NE 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		160.0	533.34
구아 검 고 점도 4219 cps	7	7.53	12.04	12.04
탈크		50.00	80.0	80.0
황색 산화철		0.50	0.80	0.80
메틸 파라벤		구아 검에 대해 0.18 %	0.021	0.021
프로필 파라벤		구아 검에 대해 0.09 %	0.010	0.010
물				3702
합계			252.87	4326.17

[0428] 코팅 분산액의 고체 함량 = 5.84 % w/w

[0429] 절차:

[0430] 1. 탈크 및 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.

[0431] 2. 메틸 파라벤 및 구아 검을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.

[0432] 3. 프로필 파라벤을 소량의 고온수 (50 °C) 에 용해시킨 후, 구아 검 분산액에 첨가하였다.

[0433] 4. EUDRAGIT® NE 30D 및 탈크 분산액을 구아 검 용액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.

[0434] 5. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.

[0435] 6. Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.

[0436] 7. EUDRAGIT[®] NE 30D 40 % 까지 코팅을 실시하였다.

[0437] 8. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0438] 코팅 매개 변수:

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	m ³ /h	160-190
분무 압력	bar	1.0-1.2
분무 속도	g/min	1.6-10.5
입구 공기 온도	°C	29-35
생성물 온도	°C	26-28

[0439]

[0440] 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계 (pH 1.2)	0	0.0	0.0	0.0
	60	4.3	2.8	-1.5
	120	42.3	23.4	-18.9
완충액 단계 (pH 6.8)	240	89.3	82.1	- 7.2
	480	92.4	94.9	+2.5
	720	92.6	95.8	+3.2

[0441]

[0442] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 에 따른다. 의 1 과 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

따라서, 실시예 4 의 조성물은 정

[0443] 실시예 5 (본 발명의 예):

[0444] 93:7 비의 EUDRAGIT[®] NE 30D : 구아 검 증점도로 시도

[0445] 사용된 코어: 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛 (16/20#)

[0446] 배치 크기: 400 g

[0447] 제제 상세:

[0448] 400 g 펠릿에 40 % EUDRAGIT® NE 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		160.0	533.34
구아 검 증 점도 (1000 cps)	7	7.53	12.04	12.04
탈크		50.00	80.0	80.0
황색 산화철		0.50	0.80	0.80
메틸 파라벤		구아 검에 대해 0.18 %	0.021	0.021
프로필 파라벤		구아 검에 대해 0.09 %	0.010	0.010
물				1481.09
합계			252.87	2107.29

코팅 분산액의 고체 함량 = 12 % w/w

[0449]

절차:

[0450]

1. 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.

[0451]

2. 구아 검, 탈크, 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.

[0452]

3. 황색 산화철 분산액 및 EUDRAGIT® NE 30D 를 교반하에서 단계 2 분산액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.

[0453]

4. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.

[0454]

5. Pam Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.

[0455]

6. EUDRAGIT® NE 30D 40 % 까지 코팅을 실시하였다.

[0456]

7. 펠릿을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0457]

코팅 매개 변수:

[0458]

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	cfm	81-85
분무 압력	bar	1.1-1.3
분무 속도	g/min	2-10
입구 공기 온도	°C	30-36
생성물 온도	°C	27-28

[0459]

[0460] 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계	0	0.0	0.0	0.0
	60	12.8	5.4	- 7.4
	120	77.2	25.9	- 51.3
완충액 단계	240	96.8	88.2	- 8.6
	480	97.2	96.2	- 1.0

[0461]

[0462] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 비-에탄올 매질에서보다 낮으며, (정의 2) 가 충족된다. 편차는 -20 % 를 초과한다 (정의 1 은 충족되지 않는다). 따라서, 실시예 5 의 조성물은 정의 2 와 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

[0463] 실시예 6 (본 발명의 예):

[0464] 93:7 비의 EUDRAGIT® NE 30D : 구아 검 저점도로 시도

[0465] 사용된 코어: 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛 (16/20#)

[0466] 배치 크기: 400 g

[0467] 제제 상세:

[0468] 400 g 펠렛에 40 % EUDRAGIT® NE 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	93		160.0	533.34
구아 검 저 점도 (150 cps)	7	7.53	12.04	12.04
탈크		50.00	80.0	80.0
황색 산화철		0.50	0.80	0.80
메틸 파라벤		구아 검에 대해 0.18 %	0.021	0.021
프로필 파라벤		구아 검에 대해 0.09 %	0.010	0.010
물				1059.63
합계			252.87	1685.83

[0469] 분산액의 고체 함량 = 15 % w/w

[0470] 절차:

[0471] 1. 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.

[0472] 2. 구아 검, 탈크, 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.

[0473] 3. 황색 산화철 분산액 및 EUDRAGIT® NE 30D 를 교반하에서 단계 2 분산액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.

[0474] 4. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.

[0475] 5. Pam Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.

[0476] 6. EUDRAGIT® NE 30D 40 % 까지 코팅을 실시하였다.

[0477] 7. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0478] 코팅 매개 변수:

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	cfm	78-88
분무 압력	bar	1.1-1.3
분무 속도	g/min	1.5-10
입구 공기 온도	℃	30-36
생성물 온도	℃	27-28

[0479]

[0480] 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계	0	0.0	0.0	0.0
	60	2.5	2.9	+ 0.4
	120	27.3	19.8	- 7.5
완충액 단계	240	87.0	74.5	-12.5
	480	98.2	94.5	- 3.7
	720	99.3	97.9	- 1.4

[0481]

[0482] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 에 따른다. 따라서, 실시예 6 의 조성물은 정의 1 과 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

[0483] 실시예 7 (본 발명의 예):

[0484] 93:7 비의 EUDRAGIT[®] NM 30D : 구아 검 중점도로 시도

[0485] 사용된 코어: 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛 (16/20#)

[0486] 배치 크기: 400 g

[0487] 제제 상세:

[0488] 400 g 펠렛에 40 % EUDRAGIT[®] NM 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT [®] NM 30 D	93		160.0	533.34
구아 검 중 점도 (1000 cps)	7	7.53	12.04	12.04
탈크		50.00	80.0	80.0
황색 산화철		0.50	0.80	0.80
메틸 파라벤		구아 검에 대해 0.18 %	0.021	0.021
프로필 파라벤		구아 검에 대해 0.09 %	0.010	0.010
물				1481.09
합계			252.87	2107.29

[0489] 코팅 분산액의 고체 함량 = 12 % w/w

[0490] 절차:

- [0491] 1. 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.
- [0492] 2. 구아 검, 탈크, 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.
- [0493] 3. 황색 산화철 분산액 및 EUDRAGIT[®] NM 30D 를 교반하에서 단계 2 분산액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.
- [0494] 4. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.
- [0495] 5. Pam Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.
- [0496] 6. EUDRAGIT[®] NM 30D 40 % 까지 코팅을 실시하였다.
- [0497] 7. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0498] **코팅 매개 변수:**

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	cfm	79-83
분무 압력	bar	1.1-1.3
분무 속도	g/min	2-11
입구 공기 온도	°C	30-38
생성물 온도	°C	27-28

[0499] **결과 및 논의:**

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계	0	0.0	0.0	0.0
	60	2.1	0.8	- 1.3
	120	24.8	2.3	- 22.5
완충액 단계	240	84.0	15.7	- 68.3
	480	94.9	86.8	- 8.1

- [0501]
- [0502] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 비-에탄올 매질에서보다 낮으며, (정의 2) 가 충족된다. 편차는 -20 % 를 초과한다 (정의 1 은 충족되지 않는다). 따라서, 실시예 7 의 조성물은 정의 2 와 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.
- [0503] 실시예 8 (본 발명의 예):
- [0504] 95:5 비의 EUDRAGIT[®] NE 30D : 구아 검으로 시도
- [0505] 사용된 코어: 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛 (16/20#)
- [0506] 배치 크기: 400 g
- [0507] 제제 상세:

[0508] 400 g 펠릿에 40 % EUDRAGIT® NE 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® NE 30 D	95		160.0	534
구아 검 고 점도 4219 cps	5	5.26	8.42	8.42
탈크		50.00	80.0	80.0
황색 산화철		0.50	0.8	0.8
메틸 파라벤		구아 검에 대해 0.18 %	0.015	0.015
프로필 파라벤		구아 검에 대해 0.09 %	0.007	0.007
물				1869.66
합계			249.24	2492.90

분산액의 고체 함량 = 10 % w/w

[0509]

절차:

[0510]

[0511]

1. 탈크 및 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.

[0512]

2. 메틸 파라벤 및 구아 검을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.

[0513]

3. 프로필 파라벤을 소량의 고온수 (50 ℃) 에 용해시킨 후, 구아 검 분산액에 첨가하였다.

[0514]

4. EUDRAGIT® NE 30D 및 탈크 분산액을 구아 검 용액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.

[0515]

5. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.

[0516]

6. Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.

[0517]

7. NE 30D 40 % 까지 코팅을 실시하였다.

[0518]

8. 펠릿을 트레이 드라이어에서 50 ℃ 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0519]

코팅 매개 변수:

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	m ³ /h	190-200
분무 압력	bar	1.1-1.2
분무 속도	g/min	1.0-12
입구 공기 온도	℃	26-36
생성물 온도	℃	26-27

[0520]

[0521] 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계	0	0.0	0.0	0.0
	15	0.0	0.0	0.0
	30	0.0	0.0	0.0
	60	0.5	1.1	+ 0.6
	90	1.4	2.9	+ 1.5
	120	3.2	10.1	+ 6.9
완충액 단계	240	36.4	47.8	+ 11.4
	480	93.5	79.4	- 14.1
	720	98.6	87.1	- 11.5

[0522]

[0523] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 에 따른다. 따라서, 실시예 8 의 조성물은 정의 1 과 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

[0524] 실시예 9C (비교예):

[0525] 97:3 비의 EUDRAGIT® NE 30D : 구아 검으로 시도

[0526] 사용된 코어: 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛 (16/20#)

[0527] 제제 상세:

[0528] 400 g 펠렛에 15 % EUDRAGIT® NE 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® NE 30D	97		60	199.99
구아 검 고 점도 4219 cps	3	3.09	1.86	1.86
탈크		50.00	30	30
황색 산화철		0.50	0.3	0.3
메틸 파라벤		구아 검에 대해 0.18 %	0.003	0.003
프로필 파라벤		구아 검에 대해 0.09 %	0.002	0.002
물				535.84
합계			92.16	768.0

분산액의 고체 함량 = 12 % w/w

[0529]

[0530] 절차:

- [0531] 1. 탈크 및 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.
- [0532] 2. 메틸 파라벤 및 구아 검을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.
- [0533] 3. 프로필 파라벤을 소량의 고온수 (50 °C) 에 용해시킨 후, 구아 검 분산액에 첨가하였다.
- [0534] 4. EUDRAGIT® NE 30D 및 탈크 분산액을 구아 검 용액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.
- [0535] 5. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.
- [0536] 6. Pam Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.
- [0537] 7. EUDRAGIT® NE 30D 15 % 까지 코팅을 실시하였다.

[0538] 8. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0539] 코팅 매개 변수:

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	cfm	86-93
분무 압력	bar	1.0-1.1
분무 속도	g/min	1.5-8.0
입구 공기 온도	°C	27-36
생성물 온도	°C	25-28

[0540]

[0541] 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	0.1 N HCl	40 % 알코올성 0.1 N HCl	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계	0	0.0	0.0	0.0
	15	0.0	1.0	+ 1.0
	30	0.0	3.6	+3.6
	60	0.6	21.3	+ 20.7
	90	1.3	42.9	+ 41.6
	120	2.7	60.1	+ 57.4

[0542]

[0543] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 비-에탄올 매질에서보다 높다. 이 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 또는 정의 2 ("에탄올을 갖는 매질 중에서 적은 활성 성분 방출") 중 하나를 따르지 않는 것으로 보인다/ 간주된다. 따라서, 실시예 9C (97:3 비의 EUDRAGIT® NE 30D : 구아 검) 는 알코올 내성을 제공하지 못하였다.

[0544] 실시예 10 (본 발명의 예):

[0545] 93:7 비의 EUDRAGIT® NE 30D : 구아 검으로 시도

[0546] 사용된 코어: 테오필린 펠렛 (16/20#)

[0547] 제제 상세:

[0548] 배치 크기: 400 g

[0549] 400 g 펠릿에 30 % EUDRAGIT[®] NE 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT [®] NE 30D	93		120	400.0
구아 검 고 점도 4219 cps	7	7.53	9.03	9.03
탈크		50.00	60	60
황색 산화철		0.50	0.6	0.6
메틸 파라벤		구아 검에 대해 0.18 %	0.016	0.016
프로필 파라벤		구아 검에 대해 0.09 %	0.008	0.008
물				2691.29
			189.65	3160.94

분산액의 고체 함량 = 6 % w/w

[0550]

[0551] 절차:

- [0552] 1. 탈크 및 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.
- [0553] 2. 메틸 파라벤 및 구아 검을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.
- [0554] 3. 프로필 파라벤을 소량의 고온수 (50 °C) 에 용해시킨 후, 구아 검 분산액에 첨가하였다.
- [0555] 4. EUDRAGIT[®] NE 30D 및 탈크 분산액을 구아 검 용액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.
- [0556] 5. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.
- [0557] 6. Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.
- [0558] 7. NE 30D 30 % 까지 코팅을 실시하였다.
- [0559] 8. 펠릿을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0560] 코팅 매개 변수:

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	m ³ /h	150-190
분무 압력	bar	1.1-1.3
분무 속도	g/min	1-12
입구 공기 온도	°C	30-39
생성물 온도	°C	28-29

[0561]

[0562] 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계	0	0.0	0.0	0.0
	60	1.0	2.2	+ 1.1
	120	4.9	7.0	+ 2.1
완충액 단계	240	15.4	14.1	- 1.3
	480	52.5	36.1	-16.4
	720	84.8	67.4	- 17.4

[0563]

[0564] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 에 따른다. 따라서, 실시예 10 의 조성물은 정의 1 과 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

[0565] 실시예 11 (본 발명의 예):

[0566] 93:7 비의 EUDRAGIT® NE 30D : 구아 검 중점도로 시도

[0567] 사용된 코어: 트라마돌 하이드로클로라이드 약물 충전된 펠렛 (16/20#)

[0568] 배치 크기: 400 g

[0569] 제제 상세:

[0570] 400 g 펠렛에 40 % EUDRAGIT® NE 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® NE 30D	93		160.0	533.34
구아 검 중 점도 (1000 cps)	7	7.53	12.04	12.04
탈크		50.00	80.0	80.0
황색 산화철		0.50	0.80	0.80
메틸 파라벤		구아 검에 대해 0.18 %	0.021	0.021
프로필 파라벤		구아 검에 대해 0.09 %	0.010	0.010
물				1481.09
합계			252.87	2107.29

[0571] 분산액의 고체 함량 = 12 % w/w

[0572] 절차:

[0573] 1. 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.

[0574] 2. 구아 검, 탈크, 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.

[0575] 3. 황색 산화철 분산액 및 EUDRAGIT® NE 30D 를 교반하에서 단계 2 분산액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.

[0576] 4. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.

[0577] 5. Pam Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.

[0578] 6. EUDRAGIT® NE 30D 40 % 까지 코팅을 실시하였다.

[0579] 7. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0580] 코팅 매개 변수:

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	cfm	80-90
분무 압력	bar	1.0-1.3
분무 속도	g/min	1-10
입구 공기 온도	℃	30-50
생성물 온도	℃	27-42

[0581]

[0582] 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계	0	0.0	0.0	0.0
	60	12.2	7.7	- 4.5
	120	90.1	31.6	- 58.5
완충액 단계	240	95.5	92.0	- 3.5
	480	96.8	96.7	-0.1
	720	96.8	94.3	- 2.5

[0583]

[0584] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 비-에탄올 매질에서보다 낮으며, (정의 2) 가 충족된다. 따라서, 실시예 11의 조성물은 정의 2와 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

[0585] 실시예 12 (본 발명의 예):

[0586] 93:7 비의 EUDRAGIT® NE 30D : 구아 검 중점도로 시도

[0587] 사용된 코어: 디프로필린 약물 충전된 펠렛 (18/20#)

[0588] 배치 크기: 400 g

[0589] 제제 상세:

[0590] 400 g 펠렛에 30 % EUDRAGIT® NM 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® NM 30 D	93		120.0	400.0
구아 검 중 점도 (1000 cps)	7	7.53	9.03	9.03
탈크		50.00	60.0	60.0
황색 산화철		0.50	0.60	0.60
메틸 파라벤		구아 검에 대해 0.18 %	0.016	0.016
프로필 파라벤		구아 검에 대해 0.09 %	0.008	0.008
물				1110.89
합계			189.65	1579

[0591] 분산액의 고체 함량 = 12 % w/w

[0592] 절차:

- [0593] 1. 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.
- [0594] 2. 구아 검, 탈크, 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.
- [0595] 3. 황색 산화철 분산액 및 EUDRAGIT[®] NM 30D 를 교반하에서 단계 2 분산액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.
- [0596] 4. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.
- [0597] 5. Pam Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.
- [0598] 6. EUDRAGIT[®] NM 30D 40 % 까지 코팅을 실시하였다.
- [0599] 7. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0600] **코팅 매개 변수:**

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	cfm	84-92
분무 압력	bar	1.2-1.4
분무 속도	g/min	2-7
입구 공기 온도	°C	30-38
생성물 온도	°C	26-28

[0601]

[0602] **결과 및 논의:**

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계	0	0.0	0.0	0.0
	60	39.6	3.1	- 36.5
	120	99.4	15.8	- 83.6
완충액 단계	240	-	90.5	-
	480	-	101.9	-
	720	-	104.3	-

[0603]

[0604] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 비-에탄올 매질에서보다 낮으며, (정의 2) 가 충족된다. 따라서, 실시 예 12 의 조성물은 정의 2 와 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

[0605] 실시예 13 (본 발명의 예)

[0606] 점착 방지제로서 폴리에틸렌 글리콜과 함께, 93:7 비의 EUDRAGIT[®] NM 30D : 구아 검 중점도로 시도

[0607] 사용된 코어: 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛 (16/20#)

[0608] 배치 크기: 400 g

[0609] 제제 상세:

[0610] 400 g 펠릿에 40 % EUDRAGIT[®] NM 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT [®] NM 30 D	93		160.0	533.34
구아 검 중 점도 (1000 cps)	7	7.53	12.04	12.04
폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 20000		5.0	8.0	8.0
황색 산화철		0.50	0.80	0.80
메틸 파라벤		구아 검에 대해 0.18 %	0.021	0.021
프로필 파라벤		구아 검에 대해 0.09 %	0.010	0.010
물				953.09
합계			180.87	1507.29

코팅 분산액의 고체 함량 = 12 % w/w

[0611]

[0612] **절차:**

[0613]

1. 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.

[0614]

2. 구아 검, PEG 20000, 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.

[0615]

3. 황색 산화철 분산액 및 EUDRAGIT[®] NM 30D 를 교반하에서 단계 2 분산액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.

[0616]

4. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.

[0617]

5. Pam Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.

[0618]

6. EUDRAGIT[®] NM 30D 40 % 까지 코팅을 실시하였다.

[0619]

7. 펠릿을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0620]

코팅 매개 변수:

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	cfm	90-108
분무 압력	bar	1.1-1.4
분무 속도	g/min	1-8
입구 공기 온도	°C	28-36
생성물 온도	°C	26-28

[0621]

[0622] 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	절대 편차 %
		% 방출	% 방출	
산 단계	0	0.0	0.0	0.0
	60	5.9	2.9	- 3.0
	120	38.9	20.0	- 18.9
완충액 단계	240	80.7	67.7	- 13.0
	480	82.5	93.4	+10.9
	720	84.3	96.3	+ 12.0

[0623]

[0624] 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 에 따른다. 따라서, 실시예 13 의 조성물은 정의 1 과 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

[0625] 이층 조성물의 예

[0626] 실시예 14C (이층에 대한 비교):

[0627] EUDRAGIT® NE 30D + HPC LM (EUDRAGIT® NE 에 대해 11.5 %) 으로 시도

[0628] 사용된 코어: 메토프롤롤 숙시네이트 펠렛 (16/20#)

[0629] 배치 크기: 1000 g

[0630] 제제 상세:

[0631] 1000 g 펠렛에 10 % EUDRAGIT® NE 30D 코팅을 위한 처방

	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® NE 30D		100	333.33
히드록시프로필 셀룰로오스 HPC LM	11.50	11.50	11.50
탈크	50.00	50	50
물			681.83
합계		161.5	1076.66

[0632] 분산액의 고체 함량 = 15 % w/w

[0633] 절차:

[0634] 1. 탈크를 1/3 양의 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.

[0635] 2. HPC LM 을 나머지 양의 물에 30 min 간 용해시켰다.

[0636] 3. 이어서, EUDRAGIT® NE 30D 및 탈크 분산액을 15 min 간 혼합하였다.

[0637] 4. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.

[0638] 5. Pam Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.

[0639] 6. EUDRAGIT® NE 30D 10 % 까지 코팅을 실시하였다.

[0640] 7. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 °C 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0641] 코팅 매개 변수:

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	m ³ /h	186-230
분무 압력	bar	1.0
분무 속도	g/min	1.0-10.0
입구 공기 온도	℃	30-35
생성물 온도	℃	26-28

[0642]

[0643] 실시예 15 (본 발명):

[0644] 93:7 비의 EUDRAGIT[®] NE 30D : 구아 검으로 이층 시도

[0645] 사용된 코어: 10 % EUDRAGIT[®] NE 30D (기공 형성제로서 11.5 % HPC LM 을 함유) 코팅된 메토프롤롤 속시네이 트 펠렛

[0646] 배치 크기: 80 g

[0647] 제제 상세:

[0648] 80 g 펠렛에 30 % EUDRAGIT[®] NE 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT [®] NE 30D	93		24	79.99
구아 검 중 점도 2000 cps	7	7.53	1.81	1.81
탈크		100.00	24	24
HPC LM		22.00	5.28	5.28
메틸 파라벤		0.18	0.0032	0.0032
프로필 파라벤		0.09	0.0016	0.0016
황색 산화철		0.50	0.12	0.12
물				440.90
합계			55.21	552.11

분산액의 고체 함량 = 10 % w/w

[0649]

[0650] 절차:

- [0651] 1. 탈크 및 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.
- [0652] 2. 메틸 파라벤, HPC LM 및 구아 검을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.
- [0653] 3. 프로필 파라벤을 소량의 고온수 (50 ℃) 에 용해시킨 후, 구아 검 분산액에 첨가하였다.
- [0654] 4. EUDRAGIT[®] NE 30D 및 탈크 분산액을 구아 검 용액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.
- [0655] 5. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.
- [0656] 6. Glatt 1.1 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.
- [0657] 7. EUDRAGIT[®] NE 30D 30 % 까지 코팅을 실시하였다.
- [0658] 8. 펠렛을 트레이 드라이어에서 50 ℃ 에서 24 시간 동안 경화시켰다.

[0659] 코팅 매개 변수:

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	400
노즐	mm	0.8
공기 흐름	m ³ /h	150-190
분무 압력	bar	1.0-1.2
분무 속도	g/min	2-5
입구 공기 온도	℃	29-34
생성물 온도	℃	27-30

[0660]

[0661] 14C 및 15 의 결과 및 논의:

매질	시간 (min)	14C	14C	절대 편차 % (14C)	15	15	절대 편차 % (15)
		0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 6.8		0.1 N HCl - 완충액 pH 6.8	40 % 알코올성 0.1 N HCl - 완충액 6.8	
		% 방출	% 방출		% 방출	% 방출	
산 단계	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	15	0.3	2.2	+ 1.9	0.2	0.1	- 0.1
	30	0.3	15.0	+ 14.7	0.0	0.0	0.0
	60	0.8	46.7	+ 45.9	0.0	0.2	+ 0.2
	90	1.8	68.9	+ 67.1	0.2	1.6	+ 1.4
	120	3.7	81.0	+77.3	0.2	7.7	+ 7.5
완충액 단계	240	30.5	98.3	+67.8	18.1	26.0	+ 7.9
	480	87.9	102.0	+ 14.1	50.6	56.1	+ 5.5
	720	101.1	102.9	+ 1.8	93.1	76.9	- 16.1

[0662]

[0663] 실시예 14C: 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 비-에탄올 매질에서보다 높다. 이 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 또는 정의 2 ("에탄올을 갖는 매질 중에서 적은 활성 성분 방출") 중 하나를 따르지 않는 것으로 보인다/간주된다. 따라서, 실시예 14C 는 알코올 내성을 제공하지 못하였다.

[0664] 실시예 15: 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 에 따른다. 따라서, 실시예 15 의 조성물은 정의 1 과 일치하기 때문에, 에탄올 내성인 것으로 간주된다.

[0665] 실시예 16 C (비교예):

[0666] 93:7 비의 EUDRAGIT[®] RS 30D : 구아 검으로 시도

[0667] 사용된 코어: 메토프롤롤 펠렛 (16/20#)

[0668] 배치 크기: 80 g

[0669] 제제 상세:

[0670] 80 g 펠렛에 40 % EUDRAGIT® RS 30D 코팅을 위한 처방

	비	중합체에 대한 %	고체 (g)	수량 (g)
EUDRAGIT® RS 30 D	93		32	106.66
구아 검 고 점도 (4219 cps)	7	7.53	2.41	2.41
TEC		15.00	4.80	4.80
탈크		50.00	16	16
메틸 파라벤		0.18	0.004	0.004
프로필 파라벤		0.09	0.002	0.002
황색 산화철		0.50	0.16	0.16
물				792.8
합계			55.37	922.91

분산액의 고체 함량 = 6 % w/w

[0671]

[0672] **절차:**

- [0673] 1. EUDRAGIT® RS 30D 및 TEC 를 오버헤드 교반하에서 15 min 간 함께 혼합하였다.
- [0674] 2. 탈크 및 황색 산화철을 물 중에서 20 min 간 균질화시켰다.
- [0675] 3. 메틸 파라벤 및 구아 검을 오버헤드 교반하에서 30 min 간 물에 용해시켰다.
- [0676] 4. 프로필 파라벤을 소량의 고온수 (50 °C) 에 용해시킨 후, 구아 검 분산액에 첨가하였다.
- [0677] 5. EUDRAGIT® RS 30D 및 탈크 분산액을 구아 검 용액에 첨가한 후, 15 min 간 혼합하였다.
- [0678] 6. 코팅 분산액을 60# 체를 통해 여과하고, 코팅에 사용하였다.
- [0679] 7. MycroLab Huttlin 유동층 처리기를 사용하여, 코팅을 수행하였다.
- [0680] 8. RS 30D 40 % 까지 코팅을 실시하였다.

[0681] **코팅 매개 변수:**

매개 변수	단위	값
배치 크기	g	80
노즐	mm	0.6
공기 흐름	m ³ /h	23-25
분무 압력	bar	1.0
분무 속도	g/min	1.0-5.0
입구 공기 온도	°C	32-43
생성물 온도	°C	27-28

[0682]

[0683] 결과 및 논의:

시간 (min)	0.1 N HCl	40% 알코올성 0.1 N HCl	절대 편차 %
	% 방출	% 방출	
0	0.0	0.0	0.0
15	0.0	5.0	+ 0.5
30	0.0	49.3	+ 49.3
60	1.7	93.1	+ 91.4
90	43.0	99.2	+ 56.2
120	73.4	99.9	+ 26.5

[0684]

[0685] 실시예 16C: 에탄올 매질에서의 방출 프로파일은 비-에탄올 매질에서보다 높다. 이 방출 프로파일은 정의 1 ("±20 % 정의") 또는 정의 2 ("에탄올을 갖는 매질 중에서 적은 활성 성분 방출") 중 하나를 따르지 않는 것으로 보인다/간주된다. 따라서, 실시예 16C 는 알코올 내성을 제공하지 못하였다.