

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018년 4월 5일 (05.04.2018)



(10) 국제공개번호
WO 2018/062964 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/59 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2017/011036

(22) 국제출원일:

2017년 9월 29일 (29.09.2017)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2016-0127154 2016년 9월 30일 (30.09.2016) KR

(71) 출원인: 한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 이광영 (LEE, Kwang Young); 17077 경기도 용인시 기흥구 중부대로788번길 20, 307동 1701호, Gyeonggi-do (KR). 권택관 (KWON, Taek Kwan); 16560 경기도 수원시 권선구 권중로 110, 611동 1103호, Gyeonggi-do (KR). 임호택 (IM, Ho Taek); 16909 경기도 용인시 기흥구 용구대로2394번길 27, 117동 1204호, Gyeonggi-do (KR). 김용일 (KIM, Yong Il); 16325 경기

도 수원시 장안구 정자로42번길 52, 732-504, Gyeonggi-do (KR). 박재현 (PARK, Jae Hyun); 16707 경기도 수원시 영통구 영통로 460, 311-404, Gyeonggi-do (KR). 우종수 (WOO, Jong Soo); 05555 서울시 송파구 잠실로 62, 342-1601, Seoul (KR).

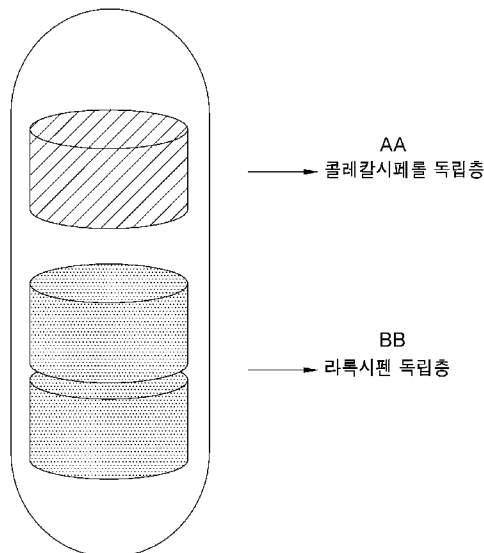
(74) 대리인: 리앤록 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

(54) Title: COMPOSITE CAPSULE CONTAINING VITAMIN D OR DERIVATIVE THEREOF, AND RALOXIFENE HAVING IMPROVED DISSOLUTION RATE, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 용출율이 향상된 라록시펜, 및 비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는 복합 캡슐제 및 이의 제조방법



AA ... Independent layer of cholecalciferol
BB ... Independent layer of raloxifene

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preparing a composite capsule comprising: granules or tablets of raloxifene having an improved dissolution rate and prepared by a preparation method comprising a step of preparing a first granular pre-mixture by mixing raloxifene or a pharmaceutically acceptable salt thereof with a pharmaceutically acceptable additive and adding a binding solution containing a solubilizer thereto; and vitamin D granules or tablets comprising vitamin D or a derivative thereof. Additionally, the present invention relates to a composite capsule prepared by the preparation method.

(57) 요약서: 본 발명은 라록시펜 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합한 후 가용화제를 포함하는 결합액을 첨가하여 과립상의 제1 전 혼합부를 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조된, 용출율이 향상된 라록시펜 과립 또는 정제; 및 비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는 비타민 D 과립 또는 정제를 포함하는, 복합 캡슐제 제조방법에 관한 것이다. 또한 상기 제조방법에 따라 제조된 복합 캡슐제에 관한 것이다.

ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 용출율이 향상된 라록시펜, 및 비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는 복합 캡슐제 및 이의 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 용출율이 향상된 라록시펜 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 골다공증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 난용성의 라록시펜 정제 제조에 가용화제를 사용함으로써 라록시펜의 용출율을 향상시켜 라록시펜의 생체이용률을 향상시킨 골다공증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 또한, 라록시펜의 정제와 비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는, 복약순응도가 증가하고 활성성분의 안정성이 확보된 복합 캡슐제 및 그 제조방법에 관한 것이다.

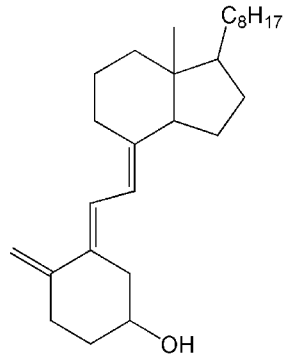
배경기술

- [2] 골다공증(osteoporosis)은 병리학적으로 골 형성과 골 흡수의 균형이 깨져 골 흡수가 상대적으로 빨라짐으로 인해 골량(bone mass)이 절대적으로 감소하는 골격 장애이며, 골 형성 사이의 불균형에 의한 전체적인 골 손실에 의해서 유발된다고 알려져 있다. 골다공증을 결정하는 주요 요인인 골밀도(Bone mineral density, BMD)는 20 대에 최대치를 나타내며, 그 후 서서히 감소하다가 폐경이 된 후 급격하게 감소한다. 폐경기 이후 급격한 골밀도의 감소는 폐경기 동안의 에스트로겐 결핍에 따른 칼슘 손실의 증가, 장의 칼슘 흡수능력의 감소, 불충분한 칼슘 섭취 등으로 인한 칼슘 균형의 파괴 때문이다. 이러한 골다공증을 치료하기 위하여 호르몬대체요법(Hormone replacement therapy)이 연구되어 오고 있다.
- [3] 폐경기 여성에게 에스트로겐을 투여하면 골다공증, 심혈관 질환을 예방하여 결과적으로 수명을 연장시킨다. 그러나 아직 많은 여성들이 호르몬대체요법(HRT)을 받지 않고 있는 실정이며 특히 대부분의 여성이 1 년 미만에 호르몬대체요법을 중단한다는 실질적인 문제점이 있다. 이와 같이 치료를 중단하는 주된 이유는 유방암에 대한 불안과 자궁출혈 때문으로, 이러한 문제를 해결하기 위해 뼈와 심혈관계에 좋은 영향을 미치면서 유방과 자궁에는 나쁜 영향을 미치지 않는 이상적인 에스트로겐 제제의 개발이 필요하게 되었다.
- [4] 라록시펜(Raloxifene)은 선택적 에스트로겐 수용체 조절자 (SERM, selective estrogen receptor modulator) 계열의 약물로서 골다공증, 심혈관 질환을 예방하여 결과적으로 수명을 연장시키며, 자궁내막조직 및 유방상피조직 증식의 억제, 및 지질 저하 효과가 있는 것으로 알려져 있다 (비특허문헌 1).
- [5] 상기 라록시펜의 화학명은
6-히드록시-2-(4-히드록시페닐)-3-[4-(2-피페리디노에톡시)벤조일]벤조[b]티오펜
으로, 특허문헌 1 내지 3에 개시된 방법으로 제조할 수 있다. 라록시펜은 폐경 후

여성의 골다공증 예방 및 치료제로서 유용하다. 또한, 라록시펜 염산염을 활성성분으로 함유하는 에비스타®정(Evista, Lilly)이 골다공증 예방 및 치료제로서 시판되고 있으며, 2007년 미국 FDA로부터 침습성 유방암 관련 적응증이 추가되었다.

- [6] 골다공증 치료에 있어서 상기 SERM 계열 골다공증 약물 투여 시 콜레칼시페롤을 보충하여 복용하도록 권고되고 있으며, 통상 1일 400 ~ 1,000 IU를 사용하고 있다. 콜레칼시페롤은 피부에 존재하는 7-데히드로콜레스테롤(7-dehydrocholesterol)이 자외선 방사를 통해 생성되며, 간에서 대사를 받아 칼시페롤이 된 후, 신장에서 칼시트리올로 대사되어 주된 활성을 나타낸다. 콜레칼시페롤은 골밀도 및 척추 골절을 개선하는 것은 물론 비척추 골절에도 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 서로 보강적인 효과로 인해 현재 라록시펜과 콜레칼시페롤의 병용처방이 이루어지고 있다(비특허문헌 2). 하지만, 라록시펜과 콜레칼시페롤 두 가지 약물을 하나의 단위 제형에 모두 포함하는 복합제에 대한 연구는 보고된 바가 없으며, 복합 제형화의 경우 활성성분 간의 상호 반응성으로 인해 라록시펜 및 콜레칼시페롤의 안정성이 저하되어 복합제의 개발에 어려움이 있다. 또한, 콜레칼시페롤 정제부의 활성성분 함유량이 극미량 (0.02mg/T)으로 함량 균일성 확보가 단일제 및 복합제 개발에 있어서 큰 이슈가 되고 있다.
- [7] 라록시펜은 강제분해 시, 산, 염기, 광 조건에서 다소 불안정하며 특히 산화조건에서 분해산물이 생성된다. 비특허문헌 3에 따르면 라록시펜은 상기 불안정한 조건에서 분해산물 (N-Oxide, 6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen-3-yl)-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)phenyl]methanone)이 증가하였으며 라록시펜의 함량이 3 % 과산화수소 용액을 가한 후, 상온에서 30분간 방치하는 경우 약 2.5% 감소되는 양상을 보였다.
- [8] 라록시펜은 난용성인 약물로서, 생체약제학적 분류체계 (BCS class) II 약물로 낮은 용해도를 나타내지만, 높은 생체 투과율을 나타낸다. 또한, 액별 다른 용해도를 나타내며 낮은 용출률로 인해 생체 이용률 향상을 기대하기가 어렵다. 이에, 라록시펜을 함유하는 제형의 가용화제를 통한 용출률 향상을 필수적인 요구특성이라 할 수 있다.
- [9] 콜레칼시페롤(비타민 D₃) 역시 물리화학적 안정성이 우수하지 않아 경시 변화에 따른 안정성 확보가 쉽지 않다. 콜레칼시페롤은 전반적으로 수분, 광, 및 열에 민감한 것으로 알려져 있으며, 광반응으로 인해 비활성성분인 트랜스 비타민 D₃(Trans Vitamin D₃, 화학식 1)가 증가하는 것으로 확인되었다. 초기 값에 비해 광 조건에서 (120만 LUX 광 챔버 보관, 18.44시간 보관시 120만 LUX) 트랜스 비타민 D₃가 1.2% 정도 증가하였으며, 비타민 D₃ 함량 역시 10% 감소하는 양상을 보였다.
- [10] [화학식 1]

[11]



[12] [선행기술문헌]

[13] [특허문헌]

[14] (특허문헌 1) 미국등록특허공보 제4,133,814호

[15] (특허문헌 2) 미국등록특허공보 제4,418,068호

[16] (특허문헌 3) 미국등록특허공보 제4,380,635호

[17] [비특허문헌]

[18] (비특허문헌 1) V. Craig Jordan, Nature Reviews Cancer 7, 46-53 (2007)

[19] (비특허문헌 2) G.Bovin, et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88(9), 4199-4205 (2003)

[20] (비특허문헌 3) G. Sowjanya et al., Journal of Delivery & Therapeutics 2(4), 175-181 (2012)

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[21] 일 양상은 라록시펜 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 라록시펜 과립 또는 정제를 제조하는 단계; 비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는 비타민 D 과립 또는 정제를 제조하는 단계; 및 상기 제조된 라록시펜 과립 또는 정제, 및 상기 제조된 비타민 D 과립 또는 정제를 경질 캡슐에 분리된 독립층을 이루도록 충전하는 단계를 포함하는, 복합 캡슐제 제조방법으로서,

[22] 상기 라록시펜 과립 또는 정제를 제조하는 단계는,

[23] 라록시펜 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 부형제 및 붕해제를 포함하는 혼합물에 가용화제를 포함하는 결합액을 첨가하여 과립상의 제1 전 혼합부를 제조하는 단계; 및 상기 제1 전 혼합부에 붕해제를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하여 과립 또는 정제를 제조하는 단계를 포함하고,

[24] 상기 비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는 비타민 D 과립 또는 정제를 제조하는 단계는,

[25] 약제학적으로 허용가능한 첨가제에 결합액을 첨가하여 과립상의 제2 전 혼합부를 제조하는 단계; 및 상기 제2 전 혼합부에 비타민 D 또는 그 유도체, 결합제 및 활택제를 혼합하여 과립 또는 정제를 제조하는 단계를 포함하는 복합 캡슐제의 제조방법을 제공한다.

- [26] 다른 양상은 상기 제조방법에 따라 제조된,
 [27] 라록시펜 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 라록시펜 독립층;
 및 비타민 D 또는 그 유도체를 함유하는 비타민 D 독립층을 포함하는 복합
 캡슐제를 제공한다.

과제 해결 수단

- [28] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의
 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로
 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와
 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에
 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로
 통합된다.
- [29] 일 양상은 라록시펜 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는
 라록시펜 과립 또는 정제를 제조하는 단계; 비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는
 비타민 D 과립 또는 정제를 제조하는 단계; 및 상기 제조된 라록시펜 과립 또는
 정제, 및 상기 제조된 비타민 D 과립 또는 정제를 경질 캡슐에 분리된 독립층을
 이루도록 충전하는 단계를 포함하는, 복합 캡슐제 제조방법으로서,
- [30] 상기 라록시펜 과립 또는 정제를 제조하는 단계는,
- [31] 라록시펜 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 부형제 및 붕해제를
 포함하는 혼합물에 가용화제를 포함하는 결합액을 첨가하여 과립상의 제1 전
 혼합부를 제조하는 단계; 및 상기 제1 전 혼합부에 붕해제를 포함하는
 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하여 과립 또는 정제를 제조하는
 단계를 포함하고,
- [32] 상기 비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는 비타민 D 과립 또는 정제를
 제조하는 단계는,
- [33] 약제학적으로 허용가능한 첨가제에 결합액을 첨가하여 과립상의 제2 전
 혼합부를 제조하는 단계; 및 상기 제2 전 혼합부에 비타민 D 또는 그 유도체,
 결합제 및 활택제를 혼합하여 과립 또는 정제를 제조하는 단계를 포함하는 복합
 캡슐제의 제조방법을 제공한다.
- [34] 본 명세서에서 독립층이라 함은, 하나의 약리학적 활성성분 함유층이 다른
 약리학적 활성성분과 별도로 분리되어 존재하는 층을 의미한다. 상기 독립층은
 반드시 연속적인 층일 필요는 없으며, 복수의 약리학적 활성성분간의 혼입이
 이루어지지만 않으면 복수개의 과립과 같은 단속적인 형태로서 존재할 수도
 있다.
- [35] 본 명세서에서 서로 분리된 상태로 존재라 함은, 제제의 보관 시 복수의
 활성성분이 서로 상호작용이 발생되지 않도록 분리된 상태를 의미한다.
- [36] 상기 라록시펜 독립층 및 비타민 D 독립층은 각각 독립적으로 과립 또는
 정제의 형태일 수 있다. 각각의 독립층이 과립 또는 정제로서 존재함으로써,

각각의 독립층이 서로 혼입되는 현상이 발생되지 않고 캡슐 내에서 서로 분리된 상태로 존재할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 라록시펜 독립층 및 비타민 D 독립층 중 하나 이상은 정제이다. 정제로 존재할 경우, 라록시펜 독립층 및 비타민 D 독립층이 서로 혼입되지 않고 분리된 상태로 존재하는 정도가 더욱 완전해 질 수 있다. 따라서, 다른 일 구체예에서, 상기 라록시펜 독립층 및 비타민 D 독립층 모두가 정제이다.

- [37] 일 구체예에서, 상기 제조방법에서 상기 과립상의 제1 전 혼합부를 제조하는 단계 및 과립상의 제2 전 혼합부를 제조하는 단계는 습식과립법에 의한 것일 수 있다. "습식과립법(wet granulation)"은 과립의 제조 시 일반적으로 사용되는 방법으로서, 원료 분말에 결합제의 용액을 가하여 연화기 등으로 혼화하고 조립, 건조, 정립 등의 공정을 거쳐 조립하는 방법을 의미한다. 이때 첨가제로서 부형제, 결합제 또는 붕해제 등을 필요로 하며, 원료 분말의 성질에 따라 적당한 결합제의 선택이 필요하다.
- [38] 또한 상기 정제화하는 단계는 활성성분 및 약제학적 첨가제의 혼합물을 혼합 후 바로 타정하여 제조하는 직접타정법에 의해 제조될 수도 있고, 일단 과립을 제조 후 제조된 과립을 타정하여 제조하는 간접타정법에 의해 제조될 수도 있다. 상기 혼합물 또는 과립을 타정하여 정제를 제조할 때는 통상적인 정제 제조방법에 따라 타정기를 사용하여 수행될 수 있다. 상기 정제의 적절한 경도는 예를 들어, 1 내지 30 kp 이다. 상기 정제 경도의 측정은 정제에 임의의 필름 코팅층을 형성하기 전에 수행할 수 있다.
- [39] 상기 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 희석제, 붕해제, 결합제, 안정화제, 활택제, 착색제, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [40] 상기 희석제는 미결정 셀룰로오스, 락토스, 루디프레스, 만니톨, 인산이수소칼슘, 전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 희석제는 과립 또는 정제 총중량을 기준으로 약 1 내지 약 99중량%, 구체적으로는 약 5 내지 90중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.
- [41] 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 마크로골, 경질무수규산, 합성 규산 알루미늄, 규산 칼슘 또는 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄네이트와 같은 규산염 유도체; 인산수소칼슘과 같은 인산염; 탄산칼슘과 같은 탄산염; 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 결합제는 과립 또는 정제 총중량을 기준으로 약 1 내지 30 중량%, 구체적으로는 약 2 내지 15 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.
- [42] 상기 안정화제는 항산화제, 산성화제 또는 염기성화제를 들 수 있다. 상기 항산화제는 부틸레이티드 하이드록시 톨루엔(BHT), 부틸레이티드 하이드록시 아니솔(BHA), 아스코르빈산, 아스코르빌 팔미탄산,

에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 소듐 파이로설파이트 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 항산화제는 부틸레이티드 하이드록시 톨루엔이다. 상기 산성화제는 푸마르산, 구연산, 주석산, 호박산, 젖산, 사과산, 토실산, 옥살산, 아스코르빈산, 글루타민산, 알긴산, 말레산, 아디프산 등의 유기산; 염산, 황산, 질산, 인산, 아세트산, 붕산 등의 무기산; 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 구체적으로는, 상기 산성화제는 푸마르산, 구연산, 주석산, 인산, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있다.

[43] 상기 염기성화제는 중탄산나트륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 인산이수소칼륨, 인산수소칼륨, 제3인산칼슘(tribasic calcium phosphate) 등의 염기성 무기질; 아르기닌, 리신, 히스티딘, 메글루민, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 알루미늄 마그네슘 메타실리케이트, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 구체적으로는, 상기 염기성화제는 중탄산나트륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있다.

[44] 상기 안정화제는 상기 독립층이 함유하는 약리학적 활성성분의 특성에 맞게 선택하여 사용할 수 있으며, 안정화제는 약리학적 활성성분 총중량을 기준으로 약 0.01 내지 10중량%의 양으로 사용될 수 있다.

[45] 상기 활택제는 스테아르산, 스테아르산 칼슘 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 스테아르산 금속염류, 탈크, 콜로이드 실리카, 자당 지방산 에스테르, 수소 첨가된 식물성 오일, 고융점 왁스, 글리세릴지방산 에스테르류, 글리세롤디베헤네이트, 및 이들의 임의의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 활택제는 정제 총중량을 기준으로 약 0.2 내지 약 5중량%, 구체적으로는 약 0.3 내지 약 3중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[46] 상기 가용화제는 도큐세이트나트륨, 글리세릴모노올레이트, 폴리에틸렌알킬에테르, 폴리소르베이트, 소듐라우릴설페이트, 소르빈산, 소르비탄지방산에스테르 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 가장 바람직하게는 폴리소르베이트이고, 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 또는 폴리소르베이트 80일 수 있으나, 가장 바람직하게는 폴리소르베이트 80이다. 상기 가용화제는 과립 또는 정제의 주성분량을 기준으로 약 0.5 내지 16.7 중량%, 약 0.5 내지 13 중량%, 또는 약 1 내지 12 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 상기 가용화제가 폴리소르베이트, 바람직하게는 폴리소르베이트 80의 경우, 라복시펜 염산염의 양을 기준으로 1 내지 16.7 중량%, 1 내지 13 중량%, 3 내지 13중량%, 5 내지 13 중량%, 또는 5 내지 12 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[47] 본 발명에 따른 복합 캡슐제는 가용화제를 상기 범위로 포함 시, 우수한 용출율을 가질 수 있으며, 포장제 종류에 상관없이 안정성을 유지할 수 있다.

[48] 일 구체예에서, 상기 복합 캡슐제 제조방법은 상기 제1 전 혼합부를 제조하는

단계 및 제1 전 혼합부로부터 과립 또는 정제를 제조하는 단계에서 상기 봉해제는 각각 동량으로 첨가되는 것일 수 있다. 상기 복합 캡슐제는 제1 전 혼합부를 제조한 후 추가적인 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하여 과립 또는 정제를 제조하는 방법에 의하여 제조될 수 있는데, 이 경우 상기 제1 전 혼합부를 제조하는 단계에서의 봉해제와 상기 제1 전 혼합부로부터 과립 또는 정제를 제조하는 단계에서의 봉해제는 동일한 중량부로 첨가된다.

- [49] 상기 봉해제는 과립 또는 정제의 제조에 봉해제로서 사용될 수 있는 임의의 봉해제일 수 있으며, 예를 들어 크로스포비돈, 전호화전분, 옥수수전분, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 전분글리콘산나트륨, 크로스카멜로오스 나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 봉해제는, 과립 또는 정제 총중량을 기준으로 약 1 내지 35중량%범위의 양으로 사용될 수 있다.
- [50] 일 구체예에서, 상기 봉해제는 소듐이온을 포함하지 않는 소듐이온-미함유 봉해제일 수 있다. 상기 봉해제가 소듐이온을 함유하는 소듐이온-함유 봉해제인 경우, 봉해제의 소듐이온이 라록시펜과 반응하여 라록시펜의 용출을 저해할 수 있다.
- [51] 일 구체예에서, 상기 소듐이온-미함유 봉해제는 비이온성 봉해제일 수 있다.
- [52] 시험 결과, 본 발명의 일 구체예에 따른 복합 캡슐제를 구성하는 라록시펜 또는 비타민 D 또는 그 유도체의 정제 또는 과립이 봉해제로서 소듐이온-미함유 봉해제를 함유할 경우가 소듐이온-함유 봉해제(예: 전분글리콜산 나트륨, 크로스카멜로오스 소듐, 소듐 알기네이트)를 포함할 경우에 비해 가속보관안정성 시험에서 라록시펜 유연물질의 생성이 현저히 적은 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명에 따른 복합 캡슐제는 소듐이온-미함유 봉해제를 포함할 경우 활성성분의 개선된 안정성이 더욱 확보될 수 있는 것으로 확인되었다. 상기 소듐이온-미함유 봉해제는 과립 또는 정제의 제조에 사용될 수 있는 것으로 공지된 임의의 봉해제일 수 있으며, 예를 들면 크로스포비돈, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전호화전분, 옥수수전분, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택된 비이온성 봉해제 일 수 있다.
- [53] 일 구체예에서, 상기 복합 캡슐제 제조방법은 정제를 제조하는 단계에서 라록시펜의 정제 또는 비타민 D의 정제가 제조되는 경우, 정제를 코팅하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [54] 상기 과립 또는 정제의 표면에 추가로 포함할 수 있는 코팅층을 제조하기 위한 코팅기제는 과립 또는 정제 분야에서 통상적으로 사용되는 필름코팅용 고분자일 수 있다. 상기 코팅기제는 예를 들어 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는

것은 아니다. 상기 코팅기제의 사용량은 상기 코팅층의 기능을 유지하면서 제제 크기 및 효율적인 제조를 고려하여 최소한으로 유지되는 것이 바람직하며, 과립 및 정제의 총중량을 기준으로 약 1 내지 20중량%, 구체적으로는 약 2 내지 10 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[55] 상기 착색제는 적색산화철, 황색산화철, 산화티타늄, 청색 1호, 청색 2호 및 이들의 임의의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 착색제의 사용량은 과립 또는 정제 총중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 2중량%, 구체적으로는 약 0.01 내지 약 1.5중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[56] 다른 양상은 상기 기재된 제조방법에 의해 제조된 라록시펜 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 라록시펜 독립층; 및 비타민 D 또는 그 유도체를 함유하는 비타민 D 독립층을 포함하는 복합 캡슐제를 제공한다.

[57] 구체예에서, 상기 복합캡슐제를 구성하는 캡슐은 경질캡슐일 수 있다. 상기 경질캡슐은 의약품의 제조에 사용되는 일반적인 경질캡슐이라면 모두 사용 가능하다. 상기 경질캡슐의 기제는 예를 들어, 젤라틴, 히프로멜로오스, 폴루란(NP caps TM 등, Capsugel사), 폴리비닐알콜, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[58] 상기 경질 캡슐의 크기는 의약품에 사용되는 일반적인 캡슐 사이즈면 가능하다. 캡슐의 크기에 따라 다양한 호수의 캡슐 사이즈가 상용되고 있는데, 00호 캡슐(캡슐 캡 지름 8.5mm, 캡슐 길이 23.3mm)과 같이 큰 사이즈의 캡슐은 노인들이나 어린아이들과 같이 체구가 작은 환자들이 복용하기에 불편한 단점이 있으며, 또한 부피의 증가에 따른 휴대편의성 역시 나빠질 수 있다. 본 발명에 따른 복합 캡슐제는 캡슐 안에 충전되는 정제 또는 과립의 질량한계(mass limit) 때문에 0호, 1호, 2호, 3호 또는 4호 캡슐을 사용할 수 있으며, 보다 구체적으로는 1호, 2호, 또는 3호 캡슐을 사용할 수 있다.

[59] 상기 라록시펜 독립층은 라록시펜 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유한다. 상기 라록시펜의 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 당해 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 영국특허 제2293382호 및 독일특허 제19534744호에 개시되어 있다. 상기 라록시펜의 약학적으로 허용가능한 염의 예로는 아세트산, 시트르산, 말레산, 숙신산, 아스코르브산, 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 비독성 유기산 또는 무기산 부가염이 있다. 일 구체예에서, 상기 라록시펜 독립층은 라록시펜 염산염을 함유한다.

[60] 일 구체예에서, 본 발명의 복합 캡슐제는 상기 하나 이상의 정제가 코팅층을 추가로 포함할 수 있다.

[61] 상기 과립 또는 정제는 각각 독립적으로 표면에 코팅층을 추가로 포함할 수 있다. 상기 코팅층은 라록시펜 독립층 및 비타민 D 독립층이 서로 혼입되지 않고 분리된 상태로 존재하는 정도를 더욱 완전하게 할 수 있다. 상기 코팅층은 과립 또는 정제 총중량을 기준으로 약 1 내지 20 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일

구체예에서, 상기 각각의 독립층 중 적어도 하나는 정제이고, 상기 정제는 표면에 코팅층을 추가로 포함할 수 있다.

- [62] 상기 라록시펜 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염의 1 일 투여량은 60 kg의 성인을 기준으로 약 10 내지 1,000 mg, 구체적으로는 30 내지 300 mg, 더 구체적으로는 60 내지 80 mg이고, 상기 투여량은 인종, 민족, 나이, 성별, 질병의 진행 정도 등에 따라 달라질 수 있으며, 당해 분야의 전문 의사가 적절히 가감할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 본 발명에 따른 복합 캡슐제는 단위 제형 당 라록시펜 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 약 60 내지 80 mg 함유한다.
- [63] 상기 비타민 D 독립층은 비타민 D 또는 그 유도체를 포함한다. 본 명세서에서 비타민 D 또는 그 유도체라 함은 골밀도 개선을 포함한 골다공증의 치료에 효과적이 것으로 공지되어 있거나 앞으로 개발될 수 있는 임의의 비타민 D 및 그 유도체를 의미한다. 일 구체예에서, 상기 비타민 D 또는 그 유도체는 콜레칼시페롤이다. 콜레칼시페롤의 1일 투여량은 60 kg의 성인을 기준으로 약 200 내지 2,000 IU, 구체적으로는 약 400 내지 1,000 IU 이다. 상기 투여량은 인종, 민족, 나이, 성별, 질병의 진행 정도 등에 따라 달라질 수 있으며, 당해 분야의 전문 의사가 적절히 가감할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 본 발명에 따른 복합 캡슐제는 단위 제형 당 콜레칼시페롤을 약 400 내지 1,000 IU 함유한다.
- [64] 상기 본 발명에 따른 복합 캡슐제는 선택적 에스트로젠 수용체 조절자 계열의 약물인 라록시펜을 제 1 활성성분으로 사용하고, 비타민 D 또는 그 유도체를 제2 활성성분으로 사용함으로써, 상기 라록시펜 및 비타민 D 또는 그 유도체의 병용투여의 적응증으로서 공지된 임의의 질환의 치료에 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 장래에 적응증으로서 발견될 수 있는 임의의 질환의 치료에 사용될 수 있다. 본 명세서에서 "치료"는 질병의 치료(treatment), 개선(improvement), 완화(amelioration) 및 관리(management)를 모두 포함하는 개념으로서 사용된다. 일 구체예에서 상기 복합 캡슐제는 골밀도 증진, 척추 골절, 비척추 골절, 골다공증, 또는 비침습적 유방암의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [65] 상기 본 발명에 따른 복합 캡슐제는 경구, 구강, 또는 설하 등의 경로로 투여될 수 있고, 일 구체예에 따르면 경구로 투여된다.
- [66] 상기 본 발명에 따른 복합 캡슐제는 골다공증의 예방 또는 치료에 지속적으로 사용될 수 있다. 상기 복합 캡슐제는 하나의 단위 제형에 골다공증의 예방 및 치료에 효과적인, 두 가지의 활성성분을 모두 포함함으로써 지속적으로 복용해야 하는 골다공증 환자의 복약 순응도를 현저히 개선시킬 수 있다. 또한, 부작용이 적고 안전성이 우수한 라록시펜을 함유하고, 비척추 골절에도 효과적으로 약효를 발현할 수 있는 비타민 D 또는 그 유도체를 하나의 단위 제형에 모두 포함하여, 비척추 골절에도 약효를 발휘할 수 있는 골다공증 치료제로서 사용될 수 있으므로, 약효 측면에서도 매우 유용한 복합제이다. 뿐만 아니라, 상기 복합 캡슐제는 두 가지 활성성분의 복합제로서 제조 시 문제되는 활성성분 간의 상호작용으로 인한 경시적 불안정성 문제도 해소될 수 있어,

안정적인 약효를 얻을 수 있다는 점에서 바람직하다. 또한 라록시펜은 난용성인 약물로서 액별 다른 용해도를 나타내며 낮은 용출률로 인해 생체 이용률 향상을 기대하기가 어렵다. 그러나 본 발명에 따른 복합 캡슐제는 적절한 가용화제를 선택하여, 적절한 양을 사용함으로써 (실시에 1 및 비교예 3) 용출율을 증가시키고, pH 4.0에서도 증가된 용출율을 유지하며, 동시에 안정성을 확보하였다.

- [67] 임의의 일 구체예에서, 상기 본 발명에 따른 복합 캡슐제는 라록시펜, 및 비타민 D 또는 그 유도체를 캡슐 내부에 서로 분리된 형태로 포함함으로써 상기 두 가지 활성성분은 완전히 분리된 상태로 존재할 수 있다. 이에 따라 활성성분간의 반응성이 최소화되어 경시 변화에 따른 제품 안정성이 우수하여 치료 효과를 극대화할 수 있을 뿐만 아니라, 제품의 경시변화에 따른 안정성 평가를 위한 분석방법을 별도로 개발할 필요 없이 기존 단일제의 분석법을 사용할 수 있는 장점이 있다.

발명의 효과

- [68] 일 양상에 따른 제조방법에 의하여 제조된 라록시펜 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 라록시펜 과립 또는 정제는 개선된 용출율을 가지므로써, 낮은 용출율을 가지는 라록시펜의 생체 이용률을 증가시킬 수 있다.
- [69] 또한 상기 제조방법에 의하여 개선된 용출율을 갖는 라록시펜 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 라록시펜 독립층; 및 비타민 D 또는 그 유도체를 함유하는 비타민 D 독립층을 포함하는 복합 캡슐제에 의해서, 복약순응도가 높으면서도, 활성성분간의 상호작용에 의한 안정성 저하가 나타나지 않아 활성성분의 경시 안정성이 높으므로 안정적인 약효를 기대할 수 있다. 또한, 활성성분간의 보강적인 효과에 의해 척추 골절 및 비척추 골절 모두에도 효과적인 골다공증의 치료에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [70] 도 1은 본 발명의 일 구체예에 따른 복합 캡슐제의 모식도이다.
- [71] 도 2는 본 발명의 다른 구체예에 따른 복합 캡슐제의 모식도이다.
- [72] 도 3은 본 발명의 또 다른 구체예에 따른 복합 캡슐제의 모식도이다.
- [73] 도 4는 본 발명의 실시예 1 내지 4에 따른 라록시펜 정제의 0.1% 폴리소르베이트 80에서의 용출 시험 결과를 도시한 그래프이다.
- [74] 도 5는 본 발명의 비교예 1 내지 6에 따른 라록시펜 정제의 0.1% 폴리소르베이트 80에서의 용출 시험 결과를 도시한 그래프이다.
- [75] 도 6은 본 발명의 실시예 1 내지 4에 따른 라록시펜 정제의 pH 4.0에서의 용출 시험 결과를 도시한 그래프이다.
- [76] 도 7은 본 발명의 비교예 1 내지 6에 따른 라록시펜 정제의 pH 4.0에서의 용출 시험 결과를 도시한 그래프이다.
- [77] 도 8은 본 발명의 실시예 4에서 라록시펜 정제부의 2 주간 열조건을 가한 후

용출 프로필을 나타낸 그래프이다.

[78] 도 9는 본 발명의 실시예 4에서 라록시펜 정제부의 2 주간 열/수분 조건을 가한 후 용출 프로필을 나타낸 그래프이다.

[79] 도 10은 본 발명의 실시예 4에서 라록시펜 정제부의 2 주간 수분과포화 조건을 가한 후 용출 프로필을 나타낸 그래프이다.

[80] 도 11은 본 발명의 실시예 4에서 콜레칼시페롤 정제부의 2 주간 열조건을 가한 후 용출 프로필을 나타낸 그래프이다.

[81] 도 12는 본 발명의 실시예 4에서 콜레칼시페롤 정제부의 2 주간 열/수분 조건을 가한 후 용출 프로필을 나타낸 그래프이다.

[82] 도 13은 본 발명의 실시예 4에서 콜레칼시페롤 정제부의 2 주간 수분과포화 조건을 가한 후 용출 프로필을 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

[83] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 “약”의 의미를 포함하는 것으로 간주한다.

[84]

[85] 실시예 1 내지 3: 라록시펜 과립 및 정제의 제조

[86] 하기 표 1의 구성에 따라 포비돈 K30과 폴리소르베이트 80을 에탄올 및 정제수에 녹인 액을 결합액으로 하였다. 라록시펜 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 저치환히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈(5.8mg)을 혼합한 후 상기 결합액으로 습식과립화 한 다음 30 메쉬로 정립하고 건조하여 과립상의 전 혼합부를 제조하였다. 그런 다음, 상기 제조한 전 혼합부에 유당수화물과 경질무수규산, 크로스포비돈(5.8mg), 및 스테아르산 마그네슘을 혼합하여 라록시펜 과립을 제조하였다.

[87] 이어서, 지름이 5.5 mm인 원형편치를 사용하여 상기 건조된 라록시펜 과립을 타정하여 라록시펜 정제를 제조하였다. 그런 다음, 오파드라이 화이트를 정제수와 에탄올에 녹여 코팅액으로 한 후 상기 제조된 라록시펜 정제를 코팅하였다.

[88] [표1]

라록시펜 함유층	실시예 1		실시예 2		실시예 3	
첨가물질	분량 (mg)	주성분대 비비율(%)	분량 (mg)	주성분대 비비율(%)	분량 (mg)	주성분대 비비율(%)
라록시펜 염산염	30.00	100.00	30.00	100.00	30.00	100.00
저치환도히드록시 프로필 셀룰로오스	26.30	87.67	27.80	92.67	26.60	88.67
유당수화물	16.40	54.67	16.40	54.67	16.40	54.67
크로스포비돈	11.60	38.67	11.60	38.67	11.60	38.67
포비돈 K30	1.60	5.33	1.60	5.33	1.60	5.33
폴리소르베이트 80	1.50	5.00	0.30	1.00	3.60	12.00
경질무수규산	1.60	5.33	1.60	5.33	1.60	5.33
스테아르산마그네 슘	1.00	3.33	1.00	3.33	1.00	3.33
오파드라이 화이트	4.50	15.00	4.50	15.00	4.50	15.00
정제수	(36.00)	-	(36.00)	-	(36.00)	-
에탄올	(12.00)	-	(12.00)	-	(12.00)	-

[89]

[90] 비교예 1 내지 5 : 라록시펜 과립 및 정제의 제조

[91] 하기 표 2의 구성에 따라 라록시펜 과립 및 정제를 제조하였다.

[92] 구체적으로, 결합액에 가용화제의 첨가 유무, 첨가량, 및 가용화제의 종류(폴리소르베이트 80, 소듐라우릴설페이트, 및 소르비탄모노올레이트 80)를 다르게 한 것을 제외하고 실시예 1 내지 3에 기재된 것과 동일한 방식으로 제조하였다.

[93] [표2]

라록시펜 함유층	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5
첨가물질	분량 (mg)	분량 (mg)	분량 (mg)	분량 (mg)	분량 (mg)
라록시펜 염산염	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
저치 환도히드록시 프로필 셀룰로오스	27.80	27.60	23.80	26.60	26.60
유당수화물	16.40	16.40	16.40	16.40	16.40
크로스포비돈	11.60	11.60	11.60	11.60	11.60
포비돈 K30	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60
폴리소르베이트 80	-	0.20	4.00	-	-
소듐라우릴설페이 트	-	-	-	1.20	-
소르비탄모노올레 이트 80	-	-	-	-	1.20
경질무수규산	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60
스테아르산마그네 슘	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
오파드라이 화이트	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
정제수	(36.00)	(36.00)	(36.00)	(36.00)	(36.00)
에탄올	(12.00)	(12.00)	(12.00)	(12.00)	(12.00)

[94]

[95] 실시예 4: 복합 캡슐제의 제조 I

[96] 하기 표 3의 구성에 따라 비타민 D 정제를 제조하였다.

[97] 구체적으로, 포비돈 K30을 정제수에 녹인 액을 결합액으로 하고 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 및 크로스포비돈을 혼합한 후 상기 결합액으로 습식과립화한 다음 20 메쉬로 정립하고 건조하여 과립상의 전 혼합부를 제조하였다. 그런 다음, 상기 제조한 전 혼합부에 비타민D, 경질무수규산, 및 스테아르산 마그네슘을 혼합하여 콜레칼시페롤 과립을 제조하였다. 이어서, 지름이 5.5 mm인 원형편치를 사용하여 상기 건조된 콜레칼시페롤 과립을 타정하여 콜레칼시페롤 정제를 제조하였다.

[98]

[99] [표3]

콜레칼시페롤 함유층	
첨가물질	분량 (mg)
콜레칼시페롤 농축분말 (109,000IU/g)	7.34
유당수화물	58.66
미결정 셀룰로오스	10.00
크로스포비돈	4.00
포비돈 K30	3.00
경질무수규산	0.50
스테아르산마그네슘	1.50
오파드라이 화이트	2.50
청색 2호	적량
정제수	(15.00)
에탄올	(5.00)

[100] 상기 얻어진 비타민D 정제 1정과 실시예 1에 따른 라록시펜 정제 2정을 젤라틴이 주 기체인 경질 캡슐 1호에 충전하여 라록시펜 60 mg 및 콜레칼시페롤 800 IU를 포함하는 복합 캡슐제를 제조하였다. 제조된 캡슐제의 모식도를 도 1에 나타내었다.

[101]

[102] **비교예 6: 복합 캡슐제제의 제조 II**

[103] 라록시펜 정제가 비교예 3에 따른 것인 점을 제외하고는, 상기 실시예 4와 동일한 방식으로 수행하여 라록시펜 60 mg 및 콜레칼시페롤 800 IU를 포함하는 복합 캡슐제를 제조하였다.

[104]

[105] **시험예 1: 용출 시험 I**

[106] 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 6을 FDA 권장용출 시험법으로 용출 시험을 실시하였다.

[107] 라록시펜의 경우, 0.1% 폴리소르베이트 80 용액 1,000 mL를 용출액으로 사용하였으며, 시험 방법은 패들법, 용출액의 온도는 37 ± 5 °C, 교반 속도는 50rpm에서 수행하였다. 또한, 라록시펜의 흡수 site(Absorption site)를 고려하여 pH 4.0에서의 용출 시험을 실시하였다. 이를 위해, pH 4.0 (대한민국 약전 일반시험법 참조) 및 정제수 900ml을 용출액으로 사용하였으며, 나머지 조건은 상기 설정된 용출조건과 동일하게 하였다. 이어, 콜레칼시페롤은 0.3% 소듐라우릴설페이트 용액 500 mL를 용출액으로 사용하였으며, 시험 방법은

패들법, 용출액의 온도는 37 ± 5 °C, 교반 속도는 75rpm에서 수행하였다. 용출시험 후 5, 10, 15, 20, 30 및 45분에 시료 3 mL을 취하고, 일정한 총 용출액을 유지하기 위해 동량의 용출액을 가했다. 이어, 용출 시험에서 얻은 액을 라록시펜은 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 후, 이를 하기 조건의 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하였으며, 콜레칼시페롤은 원심분리를 통해 검액을 제조한 후, 고성능 액체 크로마토그래피를 통해 분석을 진행하였다.

[108]

[109] <라록시펜 용출 시험 분석 조건>

[110] 사용기기 : HPLC(Hitachi 2000 series, 일본)

[111] 검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 : 290 nm)

[112] 컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스강관에 입경 5 μm 의 시안화한 액체크로마토그래프용 실리카겔이 충전된 컬럼(Zorbax CN Column)

[113] 이동상 : 아세토니트릴 500mL에 물 500mL을 가하여 섞고 트리에틸아민 2.0mL를 넣은 후 잘 혼합하여 인산으로 pH 4.0이 되도록 한다.

[114] 유속 : 2.0 mL/분

[115] 컬럼 온도 : 30 °C

[116]

[117] <콜레칼시페롤 용출 시험 분석 조건>

[118] 사용기기 : HPLC(Hitachi 2000 series, 일본)

[119] 검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 : 265 nm)

[120] 컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스강관에 입경 3 μm 의 액체크로마토그래프용 옥타데실실리카겔이 충전된 컬럼(Platinum EPS C18 Column)

[121] 이동상 : 아세토니트릴 : 물 = 93 : 7 (v/v)

[122] 유속 : 1.5 mL/분

[123] 컬럼 온도 : 30 °C

[124]

[125] 상기 분석 조건으로 측정된 라록시펜 및 콜레칼시페롤 용출 결과를 하기 표 4 내지 6에 나타내었다.

[126] [표4]

	라록시펜 용출율 (0.1% 폴리소르베이트 80 용액)				
	5 분	10 분	15 분	30 분	45 분
실시예 1	18.8 %	32.2 %	82.6 %	97.7 %	101.3 %
실시예 2	21.4 %	42.1 %	67.9 %	88.4 %	95.4 %
실시예 3	37.3 %	61.2 %	86.3 %	101.7 %	105.9 %
실시예 4	13.4 %	27.8 %	80.1 %	95.8 %	99.3 %
비교예 1	7.5 %	38.4 %	57.5 %	77.6 %	86.2 %
비교예 2	12.8 %	47.8 %	66.6 %	79.2 %	86.8 %
비교예 3	31.9 %	58.7 %	72.4 %	97.1 %	104.1 %
비교예 4	10.5 %	37.2 %	72.6 %	76.4 %	79.1 %
비교예 5	8.7 %	39.4 %	75.5 %	79.8 %	82.4 %
비교예 6	25.2 %	55.1 %	69.7 %	98.3 %	103.8 %

[127]

[128] [표5]

	라록시펜 용출율 (pH 4.0 용액)				
	5 분	10 분	15 분	30 분	45 분
실시예 1	28.7 %	79.5 %	95.2 %	100.8 %	102.3 %
실시예 2	18.3 %	35.2 %	73.5 %	89.4 %	94.9 %
실시예 3	25.5 %	77.6 %	97.4 %	101.5 %	101.0 %
실시예 4	8.2 %	32.5 %	72.8 %	96.3 %	100.1 %
비교예 1	6.2 %	27.7 %	59.2 %	79.2 %	88.6 %
비교예 2	15.3 %	51.2 %	69.3 %	81.7 %	89.8 %
비교예 3	55.6 %	71.3 %	95.6 %	103.2 %	105.7 %
비교예 4	13.1 %	41.7 %	78.4 %	80.2 %	82.6 %
비교예 5	17.7 %	45.2 %	79.2 %	81.8 %	85.9 %
비교예 6	53.2 %	70.8 %	93.2 %	100.9 %	105.5 %

[129]

[130] [표6]

	콜레칼시페롤 용출율				
	5 분	10 분	15 분	30 분	45 분
실시예 4	21.8 %	38.9 %	86.8 %	97.6 %	100.9 %
비교예 6	19.2 %	62.7 %	84.3 %	98.8 %	103.3 %

[131]

[132] 상기 표 4의 용출 결과에서와 같이, 라록시펜 정제 용출 실시예 1 내지 3의 경우 45분 시점에서 실시예 1 및 실시예 3은 100 % 수준의 용출률이 나왔으며, 가용화제의 양이 적은 실시예 2의 경우 용출률이 다소 낮았으며, 복합캡슐인 실시예 4의 경우, 단일정제의 용출과 유사하게 확인되었다. 비교예의 경우, 가용화제가 적정량 첨가된 비교예 3(라록시펜 염산염의 양을 100으로 할 때 약 13.4 중량%)에서 현저히 개선된 용출률을 확인할 수 있었으나, 가용화제의 양이 적은 비교예 2에서는 가용화제가 첨가되지 않은 비교예 1과 유사한 용출 양상을 확인할 수 있었다. 또한, 폴리소르베이트가 아닌 다른 가용화제를 사용한 비교예 4 내지 5의 경우, 낮은 용출률을 확인 할 수 있었다.

[133] 상기 표 5의 용출 결과에서와 같이, pH 4.0의 환경에서도 라록시펜 정제 용출 실시예 1 내지 3의 경우 30분 시점에서 실시예 1 및 실시예 3은 100 % 수준의 용출률이 나왔으며, 가용화제의 양이 적은 실시예 2의 경우 용출률이 다소 낮았으며, 복합캡슐인 실시예 4의 경우, 단일정제의 용출과 유사하게 확인되었다. 비교예의 경우, 가용화제가 적정량 첨가된 비교예 3(라록시펜 염산염의 양을 100으로 할 때 약 13.4 중량%)에서 현저히 개선된 용출률을 확인할 수 있었으나, 가용화제의 양이 적은 비교예 2에서는, 가용화제가 첨가되지 않은 비교예 1과 유사한 용출 양상을 확인할 수 있었다. 또한, 폴리소르베이트가 아닌 다른 가용화제를 사용한 비교예 4 내지 5의 경우, 낮은 용출률을 확인 할 수 있었다.

[134] 콜레칼시페롤의 용출의 경우, 실시예 4 및 비교예 6 모두 유사한 용출을 확인하였다.

[135] 따라서, 본 발명의 일 구체예에 따른 라록시펜 과립 또는 정제가 다른 형태에 비해 용출률에서 우수하며, 이에 가용화제의 함량 및 종류가 중요함을 알 수 있다. 또한 본 발명의 일 구체예에 따른 복합 캡슐제에 의하여도 사익 라록시펜 과립 또는 정제의 개선된 용출률이 유지되며, 콜레칼시페롤의 용출 또한 우수한 용출율 및 안정성을 유지함을 알 수 있다.

[136]

[137] 시험예 2: 안정성 시험

[138] 상기 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 6 에서 얻어진 라록시펜 단일 정제 및 복합 캡슐제를 하기의 가속 조건에서 보관한 후, 하기 기재된 유연물질 분석

조건에서 라록시펜 유연물질 및 콜레칼시페롤 유연물질의 발생 정도를 분석하였다.

[139]

[140] <가속 보관 조건>

[141] 보관 조건 : 40 및 상대습도 75% 에서 HDPE병, PTP (PVDC-Al) 포장상태

[142] 시험 시점 : 초기(보관 전), 1개월, 3개월 및 6개월

[143] 분석 대상 : 라록시펜, 콜레칼시페롤

[144]

[145] <라록시펜 및 라록시펜 기인 유연물질 분석조건>

[146] 사용기기 : HPLC(Hitachi 2000 series, 일본)

[147] 검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 : 280 nm)

[148] 컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 25 cm인 스테인레스강관에 입경 5 μ m의 액체크로마토그래프용 실리카겔이 충전된 컬럼(Inertsil C8 Column)

[149] 이동상 A - 인산염완충액 (pH 3.0) : 아세트니트릴 = 75 : 25

[150] 이동상 B - 인산염완충액 (pH 3.0) : 아세트니트릴 = 50 : 50

[151] 인산염 완충액 (pH 3.0) : 무수인산이수소칼륨 9.0 (g)을 물 1L에 넣고 녹인 다음 인산 0.5mL 을 넣고 인산 또는 수산화칼륨용액으로 pH가 3.0이 되도록 한다.

[152] 이동상 경사(Gradient) 조건: 표 7

[153] 유속 : 1.0 mL/분

[154] 컬럼 온도 : 35 °C

[155]

[156] [표7]

시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0	100	0
5	100	0
36.25	0	100
38.25	100	0
48	100	0

[157]

[158] <콜레칼시페롤 및 콜레칼시페롤 기인 유연물질 분석조건>

[159] 사용기기 : HPLC (Hitachi 2000 series, 일본)

[160] 검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 265 nm)

[161] 컬럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 15 cm인 스테인레스강관에 입경 3 μ m의 액체크로마토그래프용 옥타데실실리카겔이 충전된 컬럼(Phenosphere ODS Column)

[162] 이동상 A - 0.025% 인산 수용액

[163] 이동상 B - 아세토니트릴 : 이동상 A 혼합액 = 99 : 1 (v/v)

[164] 이동상 Gradient 조건 : 표 8

[165] 유속 : 1.2 mL/분

[166] 컬럼 온도 : 25 °C

[167]

[168] [표8]

시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0	51.5	48.5
16	13	87
39	10	90
43	0	100
57	0	100
57.1	51.5	48.5
65	51.5	48.5

[169]

[170] 상기 분석 조건에서 측정된 라록시펜과 콜레칼시페롤의 유연물질 종류 및 수준을 하기 표 9 내지 12에 나타내었다.

[171]

[172] [표9]

	라록시펜 기인 유연물질 (HDPE 병포장)							
시료	초기		1 개월		3 개월		6 개월	
	N-Oxide	Total	N-Oxide	Total	N-Oxide	Total	N-Oxide	Total
실시예 1	0.00 %	0.04 %	0.04 %	0.08 %	0.06 %	0.12 %	0.10 %	0.22 %
실시예 2	0.01 %	0.05 %	0.03 %	0.07 %	0.07 %	0.13 %	0.08 %	0.24 %
실시예 3	0.01 %	0.05 %	0.03 %	0.09 %	0.06 %	0.14 %	0.09 %	0.22 %
실시예 4	0.01 %	0.03 %	0.03 %	0.09 %	0.08 %	0.14 %	0.09 %	0.23 %
비교예 1	0.00 %	0.07 %	0.02 %	0.11 %	0.05 %	0.13 %	0.11 %	0.23 %
비교예 2	0.01 %	0.03 %	0.04 %	0.10 %	0.07 %	0.14 %	0.13 %	0.27 %
비교예 3	0.02 %	0.07 %	0.05 %	0.12 %	0.08 %	0.12 %	0.09 %	0.23 %
비교예 4	0.01 %	0.07 %	0.03 %	0.08 %	0.09 %	0.13 %	0.10 %	0.18 %
비교예 5	0.03 %	0.05 %	0.04 %	0.11 %	0.07 %	0.12 %	0.09 %	0.25 %
비교예 6	0.01 %	0.06 %	0.06 %	0.09 %	0.10 %	0.15 %	0.13 %	0.28 %

[173]

[174] [표10]

	콜레칼시페롤 기인 유연물질 (HDPE 병포장)							
시료	초기		1 개월		3 개월		6 개월	
	Trans-V itD	Ester 총합	Trans-V itD	Ester 총합	Trans-V itD	Ester 총합	Trans-V itD	Ester 총합
실시예 4	0.03 %	0.23 %	0.06 %	0.31 %	0.09 %	0.43 %	0.13 %	0.56 %
비교예 6	0.04 %	0.26 %	0.21 %	0.61 %	0.43 %	0.78 %	0.55 %	0.91 %

[175]

[176] [표11]

	라록시펜 기인 유연물질 (PTP)							
시료	초기		1 개월		3 개월		6 개월	
	N-Oxide	Total	N-Oxide	Total	N-Oxide	Total	N-Oxide	Total
실시예 1	0.02 %	0.06 %	0.05 %	0.09 %	0.08 %	0.15 %	0.12 %	0.25 %
실시예 2	0.01 %	0.05 %	0.07 %	0.10 %	0.06 %	0.16 %	0.10 %	0.28 %
실시예 3	0.02 %	0.07 %	0.06 %	0.10 %	0.07 %	0.17 %	0.13 %	0.26 %
실시예 4	0.01 %	0.05 %	0.04 %	0.09 %	0.07 %	0.16 %	0.13 %	0.26 %
비교예 1	0.01 %	0.05 %	0.08 %	0.15 %	0.11 %	0.19 %	0.14 %	0.33 %
비교예 2	0.02 %	0.05 %	0.09 %	0.12 %	0.12 %	0.22 %	0.16 %	0.29 %
비교예 3	0.02 %	0.06 %	0.06 %	0.11 %	0.09 %	0.17 %	0.14 %	0.27 %
비교예 4	0.01 %	0.07 %	0.05 %	0.12 %	0.08 %	0.18 %	0.15 %	0.28 %
비교예 5	0.01 %	0.06 %	0.07 %	0.10 %	0.09 %	0.16 %	0.16 %	0.26 %
비교예 6	0.02 %	0.07 %	0.06 %	0.15 %	0.13 %	0.22 %	0.19 %	0.35 %

[177]

[178] [표12]

	콜레칼시페롤 기인 유연물질 (PTP)							
시료	초기		1 개월		3 개월		6 개월	
	Trans-V itD	Ester 총합	Trans-V itD	Ester 총합	Trans-V itD	Ester 총합	Trans-V itD	Ester 총합
실시예 4	0.02 %	0.22 %	0.07 %	0.34 %	0.11 %	0.53 %	0.18 %	0.64 %
비교예 6	0.03 %	0.24 %	0.23 %	0.65 %	0.48 %	0.79 %	0.60 %	0.99 %

[179]

[180] 표 9 내지 12에서, 단일 제제는 라록시펜 및 콜레칼시페롤 모두 포자제에 관계 없이 유사한 안정성을 보이고, 가속 6 개월간의 경시 변화에서 유연물질의 증가가 매우 미약한 것으로 확인되었다. 그러나, 복합제제인 실시예 4를 비교예 6과 비교해 보았을 때 비교예 6에서 상대적으로 유연물질의 증가가 많은 것으로 확인되었다. 특히, 폴리소르베이트가 12 % 포함된 라록시펜 정제인 실시예 3은 다른 정제와 유사한 안정성을 보이나, 폴리소르베이트가 13 % 이상 포함된 비교예 6에서는 유연물질 증가가 현저히 증가하는 것으로 확인되었다. 상기와 같은 결과를 통해, 라록시펜 정제 및 콜레칼시페롤을 포함하는 복합 캡슐제에서 가용화제의 종류 및 함량이 제제의 안정성에 매우 중요하며, 라록시펜 함유층에 포함된 가용화제 종류 및 함량이 콜레칼시페롤의 안정성에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있다.

[181]

[182] 시험예 3: 포자제 시험

[183] 상기 실시예 4에서 얻어진 라록시펜 및 콜레칼시페롤의 복합 캡슐제에 대해 다양한 용기 포자제 및 온도 조건에서의 안정성 및 용출을 등을 평가하였다. 보관 조건 및 포자제 종류는 하기의 표 13에 개시된 바와 같다.

[184]

[185] [표13]

항목	대조군	열	열/수분	광	수분과포화
시험조건	실온	60 °C	40 °C, 75% RH	25 °C, 120만 Lux	25 °C, 90% RH
시험주기	각 샘플 시험 시	1 주, 2 주	1 주, 2 주	24 시간, 48 시간	1 주, 2 주
포자제	-	HDPE 병포장, PVDC/알루미늄 블리스터 포장, open-dish			

[186]

[187] (1) 정상, 두께/질량변화, 및 수분 함량 변화 평가

[188] 상기 표 13에 개시된 조건 중 open-dish 보관조건에서 라록시펜염산염 및 콜레칼시페롤 정제부의 두께 및 수분의 구체적인 변화 양상은 각각 하기의 표 14 (라록시펜염산염 정제부) 및 표 15 (콜레칼시페롤 정제부)에 개시된 바와 같다.

[189] [표14]

	대조군	열/수분(40 °C/75% RH)	수분과포화(25 °C/90% RH)
두께 (mm)	3.80	4.22	4.16
수분 (LOD, %)	4.30	7.90	9.16

[190] [표15]

	대조군	열/수분(40 °C/75% RH)	수분과포화(25 °C/90% RH)
두께 (mm)	3.50	3.62	3.52
수분 (LOD, %)	3.68	4.24	5.24

[191]

[192] 그 결과, 실시예 4의 복합 캡슐제는 HDPE 병포장 및 PVDC/알루미늄 블리스터 (aluminum blister) 포장에서 정상, 두께/질량변화, 및 수분 함량에는 변화가 없었다. 그러나 열/수분 및 수분과포화 조건의 open-dish 에서는 캡슐내부의 라록시펜염산염 정제부에서 부풀림 현상이 발생하여 정제에 균열이 발생함을 확인하였다. 또한 대조군 (최초 제조된 것; Initail 조건)에 비해 전체적으로 두께가 증가하였으며, 수분을 흡수하는 양상을 보였다. 하지만 콜레칼시페롤 정제부의 경우 open-dish 보관조건에서도 큰 변화가 없었고, 수분 흡수율은 다소 증가한 양상을 보였다. 정상, 두께/질량변화, 및 수분 함량 변화 측면에서 HDPE 병포장 및 PVDC/알루미늄 블리스터 포장이 적절함을 알 수 있다.

[193]

[194] (2) 안정성 평가

[195] 실시예 4의 복합 캡슐제의 다양한 용기 포자재 및 온도 조건에서의 유연물질 발생 정도를 실험예 2와 같이 수행하였으며, 그 조건 및 결과는 라록시펜염산염 및 콜레칼시페롤 각각 하기의 [표 16] 및 [표 17]에 개시된 바와 같다. 유연물질은 라록시펜 유래 유연물질인 Compound C 및 그 외 미지의 유연물질을 측정하였다.

[196] [XX16]

	대조 군	열(60 °C)			열/수분(40 °C/75% RH)			광(25 °C/120만 Lux)24시간(120 만 Lux), 48시간(240만 Lux)			수분과포화(25 °C/90% RH)		
포장 재	-	HDP E 병포 장	PVD C/알 루미 늄 블리 스터 포장	open -dish	HDP E 병포 장	PVD C/알 루미 늄 블리 스터 포장	open -dish	HDP E 병포 장	PVD C/알 루미 늄 블리 스터 포장	open -dish	HDP E 병포 장	PVD C/알 루미 늄 블리 스터 포장	open -dish
Com poun d C (NM T0.3 %)	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
미지 유연 물질 (NM T 0.2%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
유연 물질 총합 (NM T 1.0%)	0.1	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

[197] [표17]

	대조 군	열(60 °C)			열/수분(40 °C/75% RH)			광(25 °C/120만 Lux)24시간(120 만 Lux), 48시간(240만 Lux)			수분과포화(25 °C/90% RH)		
포장 재	-	HDP E 병포 장	PVD C/알 루미 늄 블리 스터 포장	open -dish	HDP E 병포 장	PVD C/알 루미 늄 블리 스터 포장	open -dish	HDP E 병포 장	PVD C/알 루미 늄 블리 스터 포장	open -dish	HDP E 병포 장	PVD C/알 루미 늄 블리 스터 포장	open -dish
미지 유연 물질 (NM T 1.0%)	0.1	0.3	0.2	0.3	0.25	0.1	0.2	0.5	1.1	1.2	0.1	0.1	0.2
유연 물질 총합 (NM T 3.0%)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.7	2.1	2.0	0.4	0.5	0.3

[198]

[199] (3) 용출율 평가

[200] 다양한 용기 포자재 및 온도 조건에서 실시예 4의 복합 캡슐제의 용출율을 실험예 1과 같이 수행하였으며, 그 결과는 도 8 내지 13에 개시된 바와 같다.

[201]

[202] 상기 안정성 평가 및 용출율 평가에서 개시된 바와 같이, 실시예 4의 복합 캡슐제에서 라록시펜염산염은 모든 조건 및 모든 포자재에서 안정한 양상을 보였다. 또한, 콜레칼시페롤 정제부의 경우 광조건에서 HDPE 병포장에서

안정한 양상을 보였으며, PVDC/알루미늄 블리스터에서는 유연물질 양이 증가하였으나, 제품 보관을 위한 안정 수준 (표 16 및 17의 NMT(no more than) 값 이하)에는 적합하였다. 용출시험에서 라록시펜염산염 정제부는 모든 조건에서 대조군과 유사한 용출율을 나타내었고, 콜레칼시페롤 정제부 또한 대체로 대조군과 유사한 양상을 보였다.

[203]

[204] 따라서, 본 발명의 라록시펜염산염 및 콜레칼시페롤 복합 캡슐제는 열 약 60 °C, 열/수분 약 40 °C/ 약 75 % RH, 및 수분과포화 약 25 °C/ 약 90 % RH 조건에서도 안정성과 용출율을 유지할 수 있음을 알 수 있다. 또한, 실시예 4의 복합 캡슐제는 HDPE 병포장 및 PVDC/알루미늄 블리스터 포장 등 포장재 종류에 상관없이 안정성을 유지할 수 있음을 확인할 수 있다.

[205]

[206] 이제까지 본 발명에 대하여 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

청구범위

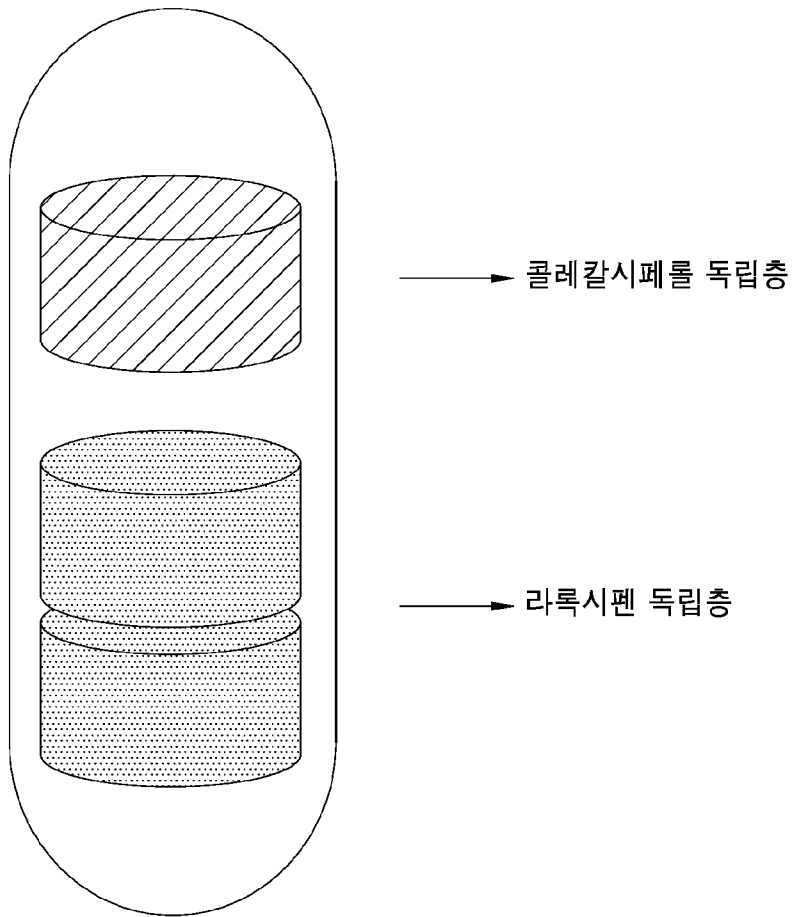
- [청구항 1] 라록시펜 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 라록시펜 과립 또는 정제를 제조하는 단계;
비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는 비타민 D 과립 또는 정제를 제조하는 단계; 및
상기 제조된 라록시펜 과립 또는 정제, 및 상기 제조된 비타민 D 과립 또는 정제가 서로 분리된 독립층을 이루도록 경질 캡슐 내에 충전하는 단계를 포함하는, 복합 캡슐제 제조방법으로서,
상기 라록시펜 과립 또는 정제를 제조하는 단계는,
라록시펜 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 부형제 및 붕해제를 포함하는 혼합물에 가용화제를 포함하는 결합액을 첨가하여 과립상의 제1 전 혼합부를 제조하는 단계; 및
상기 제1 전 혼합부에 붕해제를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하여 과립 또는 정제를 제조하는 단계를 포함하고,
상기 비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는 비타민 D 과립 또는 정제를 제조하는 단계는,
약제학적으로 허용가능한 첨가제에 결합액을 첨가하여 과립상의 제2 전 혼합부를 제조하는 단계; 및
상기 제2 전 혼합부에 비타민 D 또는 그 유도체, 결합제 및 활택제를 혼합하여 과립 또는 정제를 제조하는 단계를 포함하는 복합 캡슐제의 제조방법.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, 제1 전 혼합부를 제조하는 단계에서 상기 가용화제는 폴리소르베이트인 제조방법.
- [청구항 3] 청구항 1에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 제조방법.
- [청구항 4] 청구항 2에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 라록시펜 염산염의 양을 기준으로 약 0.5 내지 16.7 중량%인 제조방법.
- [청구항 5] 청구항 1에 있어서, 상기 과립상의 제1 전 혼합부를 제조하는 단계 및 제1 전 혼합부로부터 과립 또는 정제를 제조하는 단계에서 사용되는 붕해제는 각각 동량인 것인 제조방법.
- [청구항 6] 청구항 1에 있어서, 상기 과립상의 제1 전 혼합부를 제조하는 단계 및 과립상의 제2 전 혼합부를 제조하는 단계는 습식과립법에 의한 것인 제조방법.
- [청구항 7] 청구항 1에 있어서, 상기 라록시펜의 정제 또는 비타민 D의 정제를 제조하는 단계가 정제를 코팅하는 단계를 더 포함하는 것인 제조방법.
- [청구항 8] 청구항 1 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 따라 제조된,

라록시펜 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 라록시펜 독립층; 및

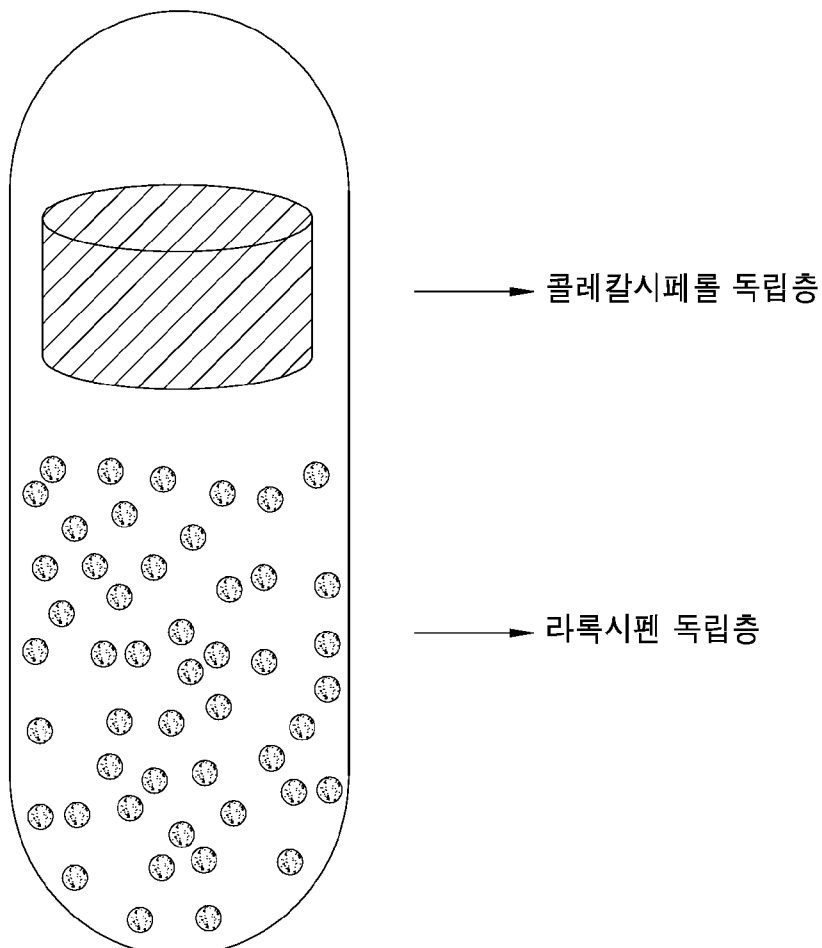
비타민 D 또는 그 유도체를 함유하는 비타민 D 독립층을 포함하는 복합 캡슐제.

- [청구항 9] 청구항 8에 있어서, 상기 캡슐의 기제가 젤라틴, 히프로멜로오스, 폴루란, 폴리비닐 알코올, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 복합 캡슐제.
- [청구항 10] 청구항 8에 있어서, 상기 라록시펜의 약학적으로 허용 가능한 염이 라록시펜 염산염인 것인 복합 캡슐제.
- [청구항 11] 청구항 8에 있어서, 상기 비타민 D 또는 그 유도체가 콜레칼시페롤인 것인 복합 캡슐제.
- [청구항 12] 청구항 8에 있어서, 상기 하나 이상의 정제가 코팅층을 추가로 포함하는 것인 복합 캡슐제.
- [청구항 13] 청구항 12에 있어서, 상기 코팅층이 정제 총중량을 기준으로 약 1 내지 20중량%의 중량으로 존재하는 것인 복합 캡슐제.
- [청구항 14] 청구항 8에 있어서, 라록시펜 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 라록시펜 과립 또는 정제는 단위 제형 당 상기 라록시펜 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 약 60 mg 내지 80 mg 함유하는 것이고, 상기 비타민 D 또는 그 유도체를 포함하는 비타민 D 과립 또는 정제는 비타민 D 또는 그 유도체를 약 400 내지 1,000 IU 함유하는 것인 복합 캡슐제.
- [청구항 15] 청구항 8에 있어서, 골밀도 증진, 또는 척추 골절, 비척추 골절, 골다공증, 또는 비침습적 유방암의 치료 또는 예방용인 것인 복합 캡슐제.

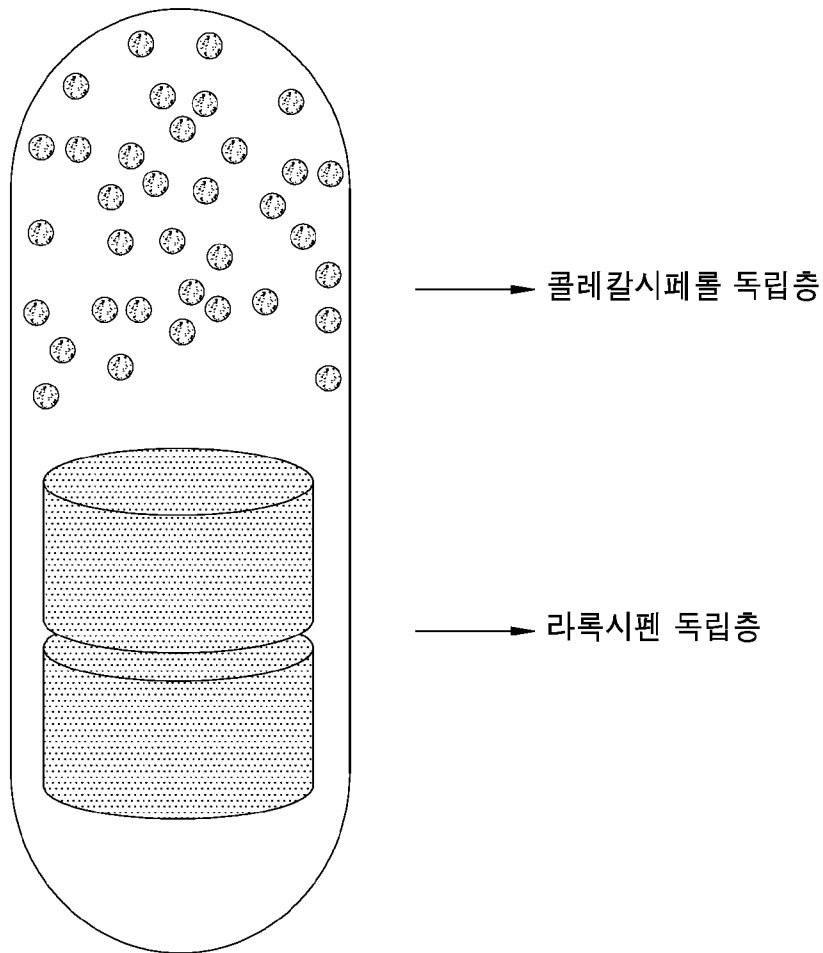
[도1]



[도2]

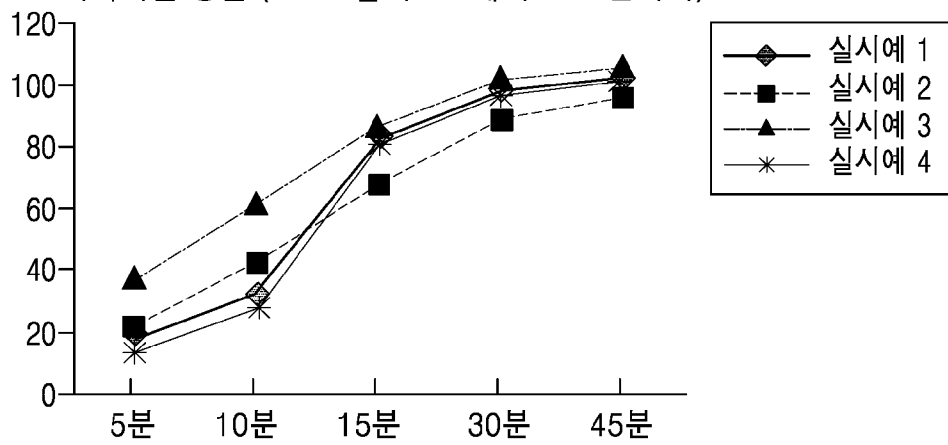


[도3]



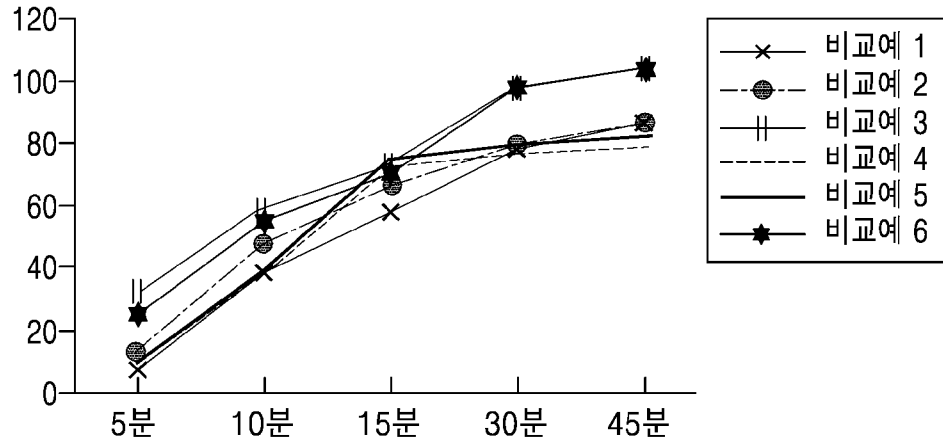
[도4]

라록시펜 용출 (0.1% 폴리소르베이트80 실시예)



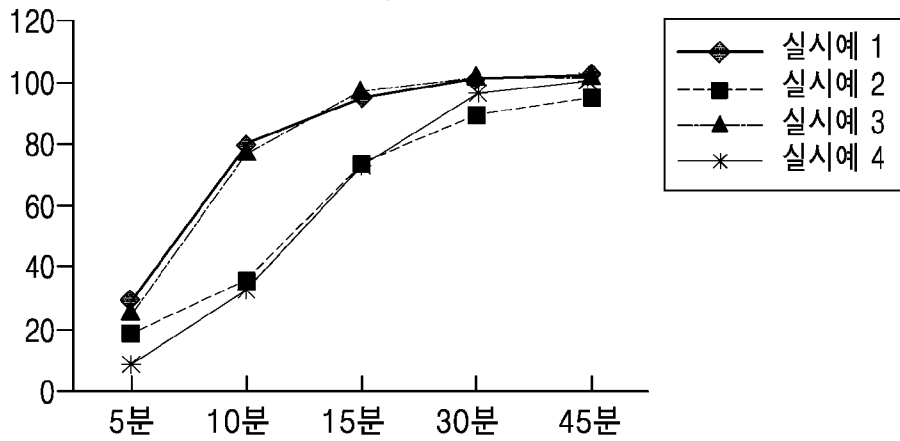
[도5]

라록시펜 용출 (0.1% 폴리소르베이트80 비교예)



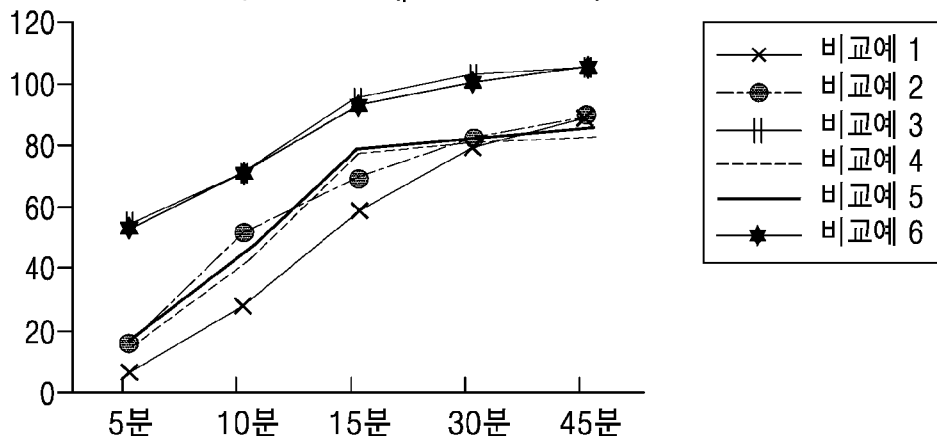
[도6]

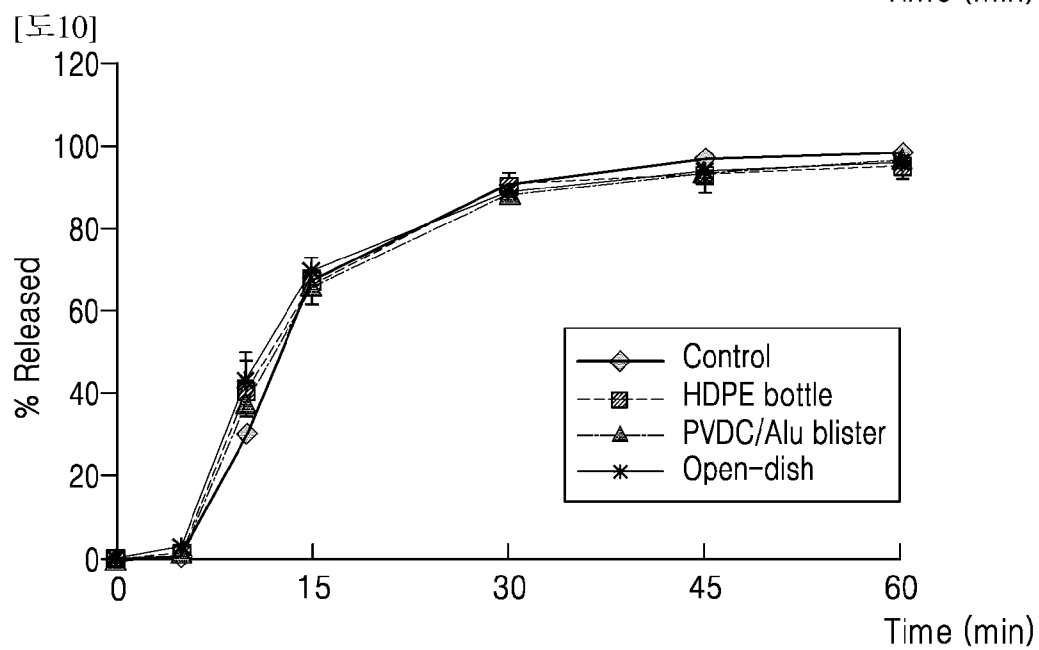
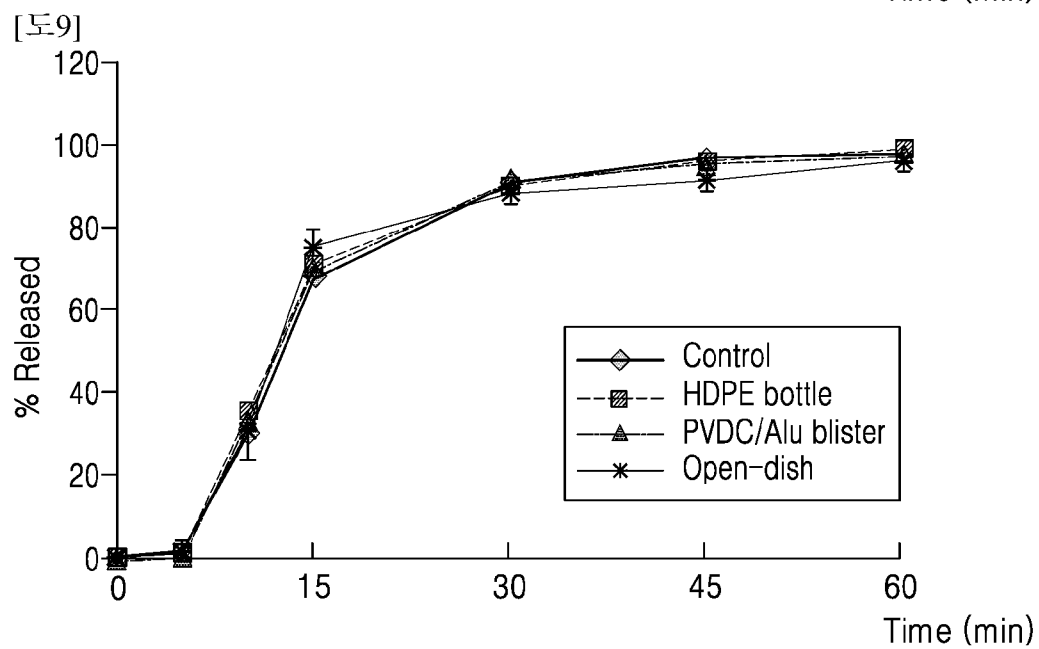
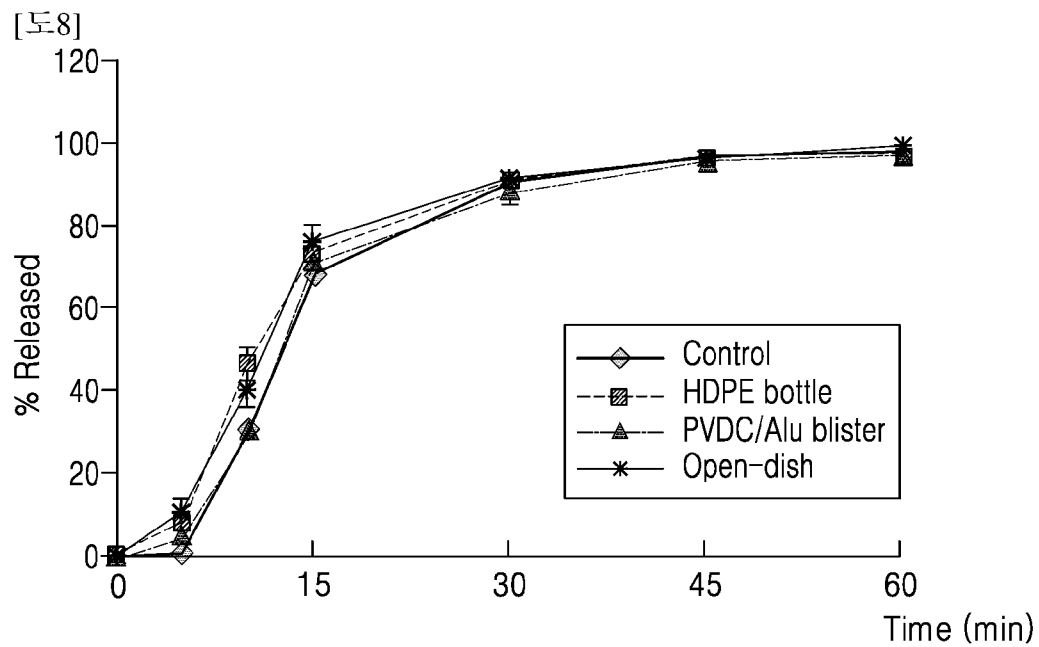
라록시펜 용출 (pH 4.0 실시예)

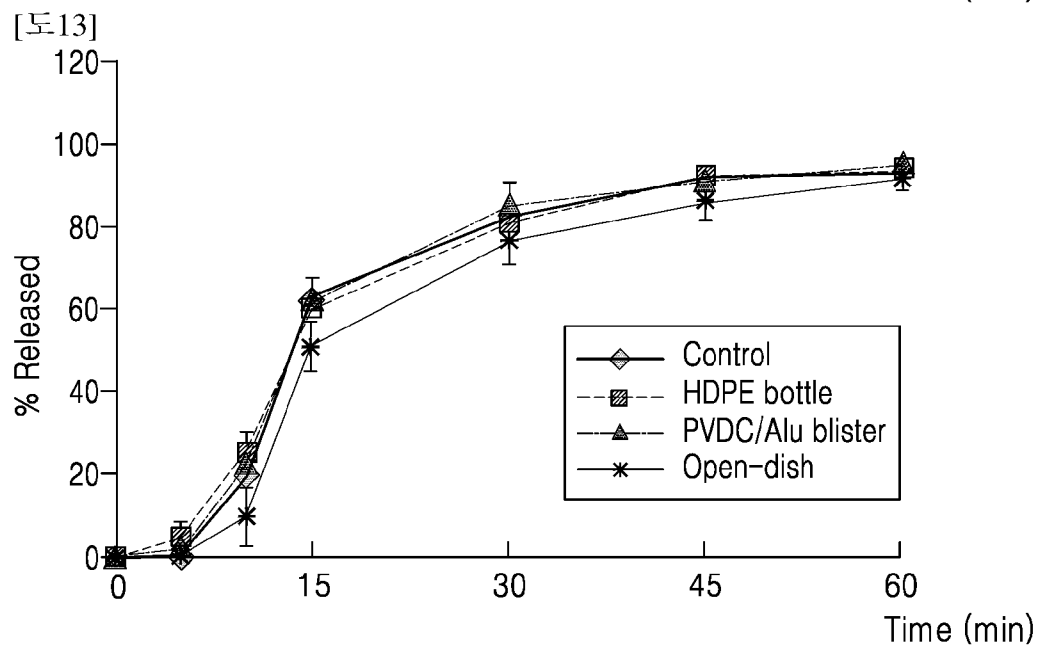
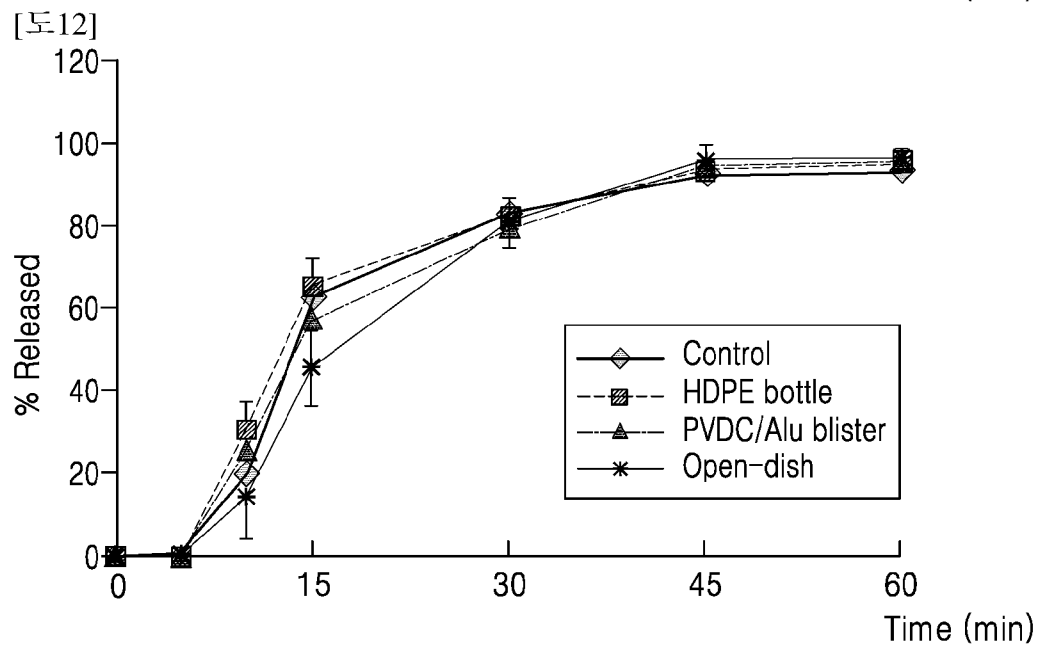
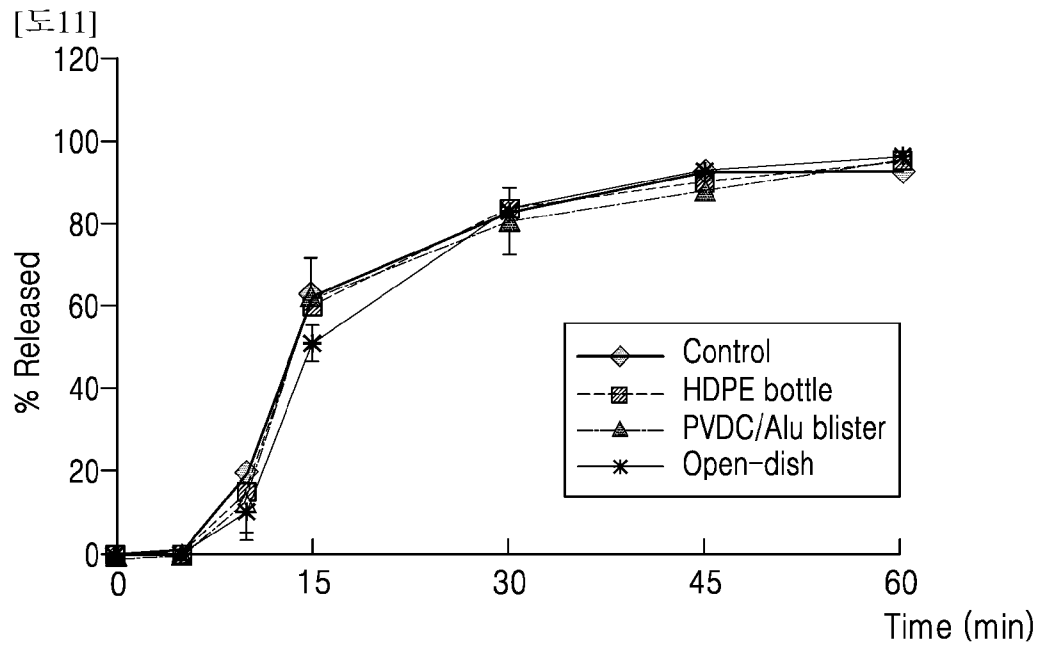


[도7]

라록시펜 용출 (pH 4.0 비교예)







INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/011036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/48(2006.01)i, A61K 9/50(2006.01)i, A61K 47/26(2006.01)i, A61K 31/4535(2006.01)i, A61K 31/59(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/48; A61K 31/4535; A61K 9/20; A61K 9/16; A61K 31/381; A61K 47/40; A61K 31/38; A61K 9/50; A61K 47/26; A61K 31/59

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: leaching rate, raloxifene, vitamin D, composite capsule, solubilizer, polysorbate, independent layer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2016-0092956 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 05 August 2016 See paragraph [0050], examples 1 and 5, claims 1-14; tables 1 and 2.	1-15
A	KR 10-2011-0132116 A (KUK JEON PHARM.) 07 December 2011 See abstract; example 1; the experimental examples; claims 1-7.	1-15
A	BOIVIN, G. et al., "Contribution of Raloxifene and Calcium and Vitamin D3 Supplementation to the Increase of the Degree of Mineralization of Bone in Postmenopausal Women", The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003, vol. 88, no. 9, pages 4199-4205 See the entire document.	1-15
A	WO 2011-000581 A2 (SYNTHON B.V.) 06 January 2011 See claims 15 and 16.	1-15
A	JP 07-277973 A (ELI LILLY AND COMPANY) 24 October 1995 See claims 1 and 2.	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 JANUARY 2018 (11.01.2018)

Date of mailing of the international search report

11 JANUARY 2018 (11.01.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/011036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2016-0092956 A	05/08/2016	CN 107206011 A WO 2016-122236 A1	26/09/2017 04/08/2016
KR 10-2011-0132116 A	07/12/2011	NONE	
WO 2011-000581 A2	06/01/2011	EP 2448562 A2 EP 2448562 B1 ES 2437916 T3 WO 2011-000581 A3	09/05/2012 06/11/2013 15/01/2014 26/05/2011
JP 07-277973 A	24/10/1995	AT 211910 T AU 1354895 A AU 684882 B2 BR 9500758 A CA 2143263 A1 CA 2143263 C CN 1112420 A CO 4340620 A1 CZ 286119 B6 CZ 9500499 A3 DE 69524981 T2 DK 0670162 T3 EP 0670162 A1 EP 0670162 B1 ES 2166799 T3 FI 117042 B GE P20074228 B HU 225418 B1 HU 72661 A2 HU T72661 A IL 112746 A JP 3574210 B2 KR 10-0335580 B1 KR 10-1995-0031070 A MY 117590 A NO 314286 B1 NO 950799 A NZ 270588 A PE 8195 A1 PL 178858 B1 PL 307491 A1 PT 670162 E RU 2118540 C1 SG 65636 A1 SI 0670162 T1 TW 327604 B US 5811120 A US 5972383 A ZA 9501497 B	15/02/2002 07/09/1995 08/01/1998 24/10/1995 03/09/1995 08/01/2002 29/11/1995 30/07/1996 12/01/2000 18/10/1995 29/08/2002 11/03/2002 06/09/1995 16/01/2002 01/05/2002 31/05/2006 12/11/2007 28/11/2006 28/05/1996 28/05/1996 31/12/1999 06/10/2004 30/11/2002 18/12/1995 31/07/2004 03/03/2003 04/09/1995 26/01/1996 14/04/1995 30/06/2000 04/09/1995 28/06/2002 10/09/1998 22/06/1999 30/06/2002 01/03/1998 22/09/1998 26/10/1999 23/08/1996

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/48(2006.01)i, A61K 9/50(2006.01)i, A61K 47/26(2006.01)i, A61K 31/4535(2006.01)i, A61K 31/59(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/48; A61K 31/4535; A61K 9/20; A61K 9/16; A61K 31/381; A61K 47/40; A61K 31/38; A61K 9/50; A61K 47/26; A61K 31/59

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 용출물, 라록시펜, 비타민 D, 복합 캡슐제, 가용화제, 폴리소르베이트, 독립층

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2016-0092956 A (한미약품 주식회사) 2016.08.05 단락 [0050]; 실시예 1 및 5; 청구항 1-14; 표 1 및 2 참조.	1-15
A	KR 10-2011-0132116 A ((주)국전약품) 2011.12.07 요약; 실시예 1; 시험예; 청구항 1-7 참조.	1-15
A	BOIVIN, G. 등, 'Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women', The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003, 88권, 9호, 페이지 4199-4205 전체 문헌 참조.	1-15
A	WO 2011-000581 A2 (SYNTHON B.V.) 2011.01.06 청구항 15 및 16 참조.	1-15
A	JP 07-277973 A (ELI LILLY AND COMPANY) 1995.10.24 청구항 1 및 2 참조.	1-15

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 01월 11일 (11.01.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 01월 11일 (11.01.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



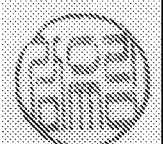
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

감유림

전화번호 +82-42-481-3516



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2016-0092956 A	2016/08/05	CN 107206011 A WO 2016-122236 A1	2017/09/26 2016/08/04
KR 10-2011-0132116 A	2011/12/07	없음	
WO 2011-000581 A2	2011/01/06	EP 2448562 A2 EP 2448562 B1 ES 2437916 T3 WO 2011-000581 A3	2012/05/09 2013/11/06 2014/01/15 2011/05/26
JP 07-277973 A	1995/10/24	AT 211910 T AU 1354895 A AU 684882 B2 BR 9500758 A CA 2143263 A1 CA 2143263 C CN 1112420 A CO 4340620 A1 CZ 286119 B6 CZ 9500499 A3 DE 69524981 T2 DK 0670162 T3 EP 0670162 A1 EP 0670162 B1 ES 2166799 T3 FI 117042 B GE P20074228 B HU 225418 B1 HU 72661 A2 HU T72661 A IL 112746 A JP 3574210 B2 KR 10-0335580 B1 KR 10-1995-0031070 A MY 117590 A NO 314286 B1 NO 950799 A NZ 270588 A PE 8195 A1 PL 178858 B1 PL 307491 A1 PT 670162 E RU 2118540 C1 SG 65636 A1 SI 0670162 T1 TW 327604 B US 5811120 A US 5972383 A ZA 9501497 B	2002/02/15 1995/09/07 1998/01/08 1995/10/24 1995/09/03 2002/01/08 1995/11/29 1996/07/30 2000/01/12 1995/10/18 2002/08/29 2002/03/11 1995/09/06 2002/01/16 2002/05/01 2006/05/31 2007/11/12 2006/11/28 1996/05/28 1996/05/28 1999/12/31 2004/10/06 2002/11/30 1995/12/18 2004/07/31 2003/03/03 1995/09/04 1996/01/26 1995/04/14 2000/06/30 1995/09/04 2002/06/28 1998/09/10 1999/06/22 2002/06/30 1998/03/01 1998/09/22 1999/10/26 1996/08/23