

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.	(45) 공고일자	2006년09월25일
A61K 9/14 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0627687
A61K 9/10 (2006.01)	(24) 등록일자	2006년09월18일
A61K 31/135 (2006.01)		

(21) 출원번호	10-2006-0010046	(65) 공개번호
(22) 출원일자	2006년02월02일	(43) 공개일자

(30) 우선권주장 1020050032744 2005년04월20일 대한민국(KR)

(73) 특허권자 주식회사 씨티씨바이오
서울 송파구 오금동 93

(72) 발명자 전홍렬
경기도 수원시 팔달구 우만동 우만주공 4단지 403-408

권도우
충남 천안시 쌍용2동 1363-1 해누리 선경아파트 104동 2001호

이봉상
경기 수원시 팔달구 원천동 원촌주공아파트 106동 401호

오세흠
경기도 화성시 봉담읍 상리 21-2 한신아파트 105동 607호

오동윤
경기도 군포시 오금동 한라아파트 410동 1503호

박정서
경기도 수원시 권선구 세류3동 817-245

유세근
경기도 수원시 팔달구 영통동 벽적골9단지아파트 901동 1704호

(74) 대리인 이상용
구현서

(56) 선행기술조사문헌 WO2004096202 A1 KR1020040011248 A
* 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 김경미

(54) 시부트라민 유리염기 함유 조성물 및 이의 제조방법

요약

본 발명은 시부트라민 유리염기를 함유하는 조성물에 관한 것으로서, 본 발명은 시부트라민 유리염기, 산 및 수용성 고분자가 균일하게 분산되어 함유된 고체분산체 및 그의 제조방법을 제공한다. 본 발명에 따른 조성물은 시부트라민 유리염기 및 시부트라민 염산염 일수화물에 비하여 뛰어난 용출률을 나타낼 수 있고, 대량 생산이 용이하며 안정성이 양호하다.

색인어

시부트라민 유리염기, 산, 수용성 고분자, 고체분산체, 용출률

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 시부트라민 유리염기(sibutramine free base)를 함유하는 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

시부트라민은 N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)-시클로부틸]-3-메틸부틸아민(N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorophenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamine)의 일반명칭으로 우울증, 파킨슨병 및 비만증의 예방 또는 치료에 이용되는 것으로 알려져 있다(영국특허 제2,098,602호, 대한민국 특허공고 제90-00274호, 국제특허공개 제WO 88/06444호 및 대한민국 특허공고 제99-164435호 참조). 또한, 시부트라민은 인슐린 내성을 감소시키거나 당내성을 증진시키는 데 이용될 수 있고, 통풍, 요산과다혈증, 고지혈증, 골관절염, 불안장애, 수면장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군 및 담석증과 같은 질환을 예방 및 치료하는데 이용될 수 있는 것으로 알려져 있다(미국특허 제6,174,925호, 제5,459,164호, 제6,187,820호, 제6,162,831호, 제6,232,347호, 제6,355,685호, 제6,365,631호, 제6,376,554호, 제6,376,551호 및 제6,376,552호 참조).

이러한 시부트라민의 유리염기는 매질의 pH가 상승함에 따라 용해도가 급격히 떨어져 정제수 및 pH 6.8 완충액에서는 거의 녹지 않아 체내 흡수, 즉 생체이용률에 문제가 있을 수 있다. Zohreh Abolfathi 등은 음식물의 섭취가 염산 시부트라민의 혈중농도곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(Cmax) 및 최고혈중농도시간(Tmax)을 심각하게 변화시킨다고 보고하였는데("A pilot study to evaluate the pharmacokinetics of sibutramine in healthy subjects under fasting and fed conditions", *J Pharm Pharmaceut Sci*, 7(3):345-349, 2004), 여러 가지 원인이 가능할 수 있지만, 이러한 약물동력학적 패턴의 변화는 음식물 섭취에 따른 염산 시부트라민의 용해도 및 위 체류 시간(gastric emptying time) 변동에 기인한 것으로 예상된다. 위 체류 시간 변동의 경우 또한 위와 소장의 pH 차이가 염산 시부트라민의 용해도에 큰 차이를 나타내고, 결과적으로 이러한 용해도 차이가 염산 시부트라민의 흡수차이를 야기한다고 볼 수 있다. 시부트라민 유리염기는 Zohreh Abolfathi 등이 평가한 염산 시부트라민보다 pH에 따른 용해도 차이가 훨씬 심하기 때문에 음식물에 따른 흡수 편차가 염산 시부트라민보다 상당히 클 것이다.

또한 시부트라민 유리염기는 경우에 따라 오일상(oil phase)으로 얻어지기 때문에 취급하기 용이하지 않으며, 보관 중에 점조성이 있는 겔상(gel phase)으로 변화하여 안정성이 매우 나쁘기 때문에 통상적인 제제로는 상품화가 어렵다는 단점이 있다.

이러한 문제점을 극복하기 위하여 영국특허 제2,098,602호 및 대한민국 특허공고 제90-00274호에는 시부트라민의 약학적으로 허용가능한 산부가염인 시부트라민 염산염 무수물의 제조방법을 개시하고 있으나, 이러한 시부트라민 염산염 무수물 또한 흡습성이 매우 커서 활성 성분의 함량을 일정하게 유지시키기 어려우며, 흡수된 수분이 활성 성분의 가수분해 및 화학적 분해를 유발시켜 결국 제품의 품질에 영향을 미칠 수도 있고, 따라서 약학 조성물의 활성 성분으로 이용되기 어려웠다(대한민국 공개특허공보 제2004-0031574호 참조).

이러한 문제점을 해결하기 위하여, 비흡습성의 시부트라민 염산염인 시부트라민 염산염 일수화물이 개발되었으며(영국특허 제2,184,122호 및 대한민국 특허공고 제94-08913호), 시부트라민 염산염 일수화물은 비만증 치료제로서 알려진 메리디아(Meridia)TM 또는 리덕틸(Reductil)TM의 의약품에 활성 성분으로 이용되고 있다.

한편 대한민국 공개특허공보 제2004-0031574호는 약학 조성물에 사용되는 활성 성분은 생체내 용출 속도(결과적으로 생체이용률)를 확보하기 위하여 물 또는 넓은 pH 범위의 수용액에 대한 용해도가 커야함을 기재하고 있으며 이러한 측면에서 시부트라민 염산염 일수화물은 용해도가 상대적으로 부족하여 약학조성물의 활성 성분으로 이용되기에 부적합하다고 판단하였고 이를 극복하기 위하여 용해도가 뛰어난 시부트라민 메탄술폰산염 반수화물을 개발하였다. 대한민국 공개특허공보 제2004-0031574호의 기재와 같이, 시부트라민 염산염 일수화물을 함유한 제제의 pH 6.8 완충액에서의 용출률은 좋지 않은 것으로 나타났다.

그러나 상기 논의된 방법들은 시부트라민 유리염기에 추가 반응을 거쳐 염을 제조하는 것으로 통상적으로 제조단가를 상승시키는 문제점을 내포하고 있으며, 이때 시부트라민 유리염기와 염을 형성하는 성분은 시판 제제의 분석평가 시 분리될 필요가 있다. 또한 대부분은 잠재적인 부작용을 최소화시키기 위해서 염을 형성하기 위한 산(예를 들어, 메탄술폰산)을 포함한 부가적 성분들의 양을 최소화하는 것이 바람직하다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 시부트라민 유리염기를 사용하여 용출률이 좋고, pH에 따른 용출편차가 적으며, 대량 생산이 용이하고, 안정성이 확보된 시부트라민 유리염기 함유 조성물 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

상기 기술적 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 시부트라민 유리염기, 산 및 수용성 고분자가 균일하게 분산(dispersion)되어 함유된 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 상기 산이 구연산, 푸마르산, 젖산, 주석산, 호박산, 말레산, 사과산, 옥살산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 상기 수용성 고분자가 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올 및 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 상기 산이 시부트라민 유리염기 1 몰(mole) 대비 0.1-20 몰 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 상기 산이 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.06-10 중량부 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 상기 수용성 고분자가 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.125-30 중량부 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 상기 고체분산체가 히드록시프로필메틸셀룰로스, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올 및 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 고분자로 코팅된 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 제공한다.

본 발명은 또한 전술한 고체분산체가 함유된 약학 제제를 제공한다.

본 발명은 또한 (S1) 시부트라민 유리염기, 산 및 수용성 고분자가 용해된 용액을 제조하는 단계; 및 (S2) (S1) 단계의 용액을 건조하는 고체분산체를 제조하는 단계;를 포함하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법을 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 상기 산이 구연산, 푸마르산, 젖산, 주석산, 호박산, 말레산, 사과산, 옥살산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법을 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 상기 수용성 고분자가 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올 및 폴리비닐알코올-폴리에칠렌글리콜 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법의 제조방법을 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 상기 산이 시부트라민 유리염기 1 몰(mole) 대비 0.1-20 몰 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법을 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 산이 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.06-10 중량부 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법을 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 상기 수용성 고분자가 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.125-30 중량부 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법을 제공한다.

보다 바람직하게, 본 발명은 (S3) (S2) 단계의 고체분산체를 히드록시프로필메틸셀룰로스, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올 및 폴리비닐알코올-폴리에칠렌글리콜 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 고분자로 코팅하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법을 제공한다.

이하, 본 발명의 시부트라민 유리염기 함유 조성물 및 그의 제조방법에 대해 보다 구체적으로 설명한다.

본 발명은 시부트라민 유리염기, 산 및 수용성 고분자가 균일하게 분산 함유된 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 제공한다. 시부트라민 유리염기는 매질의 pH가 상승할수록 용해도가 급격히 떨어지는데 본 발명의 고체분산체 내에서 산 및 수용성 고분자가 시부트라민 유리염기 주변에 균일하게 분포되어 미세환경을 산성으로 유지시키고, 그 미세환경을 용출 매질 중에서도 유지시킴으로써 pH가 높은 용액에서도 높은 용출률을 유지할 수 있다. 또한 본 발명의 고체분산체는 용출률 상승효과가 매우 뛰어나서 시부트라민 유리염기의 함량에 대비하여 산 및 수용성 고분자를 소량 사용하더라도 높은 용출률을 유지할 수 있다.

또한 본 발명의 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체는 흡습성이 있는 시부트라민 유리염기를 안정한 수용성 고분자가 고체분산체 내에서 균일하고 미세하게 분포된 상태로 둘러싸므로써 시부트라민 유리염기가 외부 수분과 접촉하는 것을 차단하여 보관 중 안정성이 떨어지는 것을 방지할 수 있다.

본 발명의 고체분산체에 함유되는 산으로는 구연산, 푸마르산, 젖산, 주석산, 호박산, 말레산, 사과산, 옥살산, 아스파르트산, 글루타민산, 팔미트산, 프로피온산, 아스코르빈산, 키토산, 마뇨산(히푸르산, hippuric acid), 알긴산, 콜린산, 뷰티릭산, 안식향산(benzoic acid), 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 툴루엔설폰산, 살리실산, 글루콘산(gluconic acid), 글리콜산(glycolic acid), 만델산(mandelic acid), 신나믹산 등의 유기산 및 염산, 인산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 브롬화수소산, 황산 등의 무기산이 1종 이상 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

다만 산의 냄새 (예를 들어, 염산), 용해도 (예를 들어, 마뇨산), 점성 (예를 들어, 키토산 및 알긴산) 등을 고려한 제조의 난이성 측면; 안전성 (예를 들어, 프로피온산, 황산 및 살리실산) 등을 고려한 안전성 측면; 및 시부트라민 유리염기를 함유한 고체분산체의 용출률 상승효과 측면을 고려하면 구연산, 푸마르산, 젖산, 주석산, 호박산, 말레산, 사과산, 옥살산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명의 고체분산체에 함유되는 수용성 고분자로는 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올-폴리에칠렌글리콜 공중합체, 메칠셀룰로오스, 에칠셀룰로오스, 히드록시메칠셀룰로오스, 히드록시에칠셀룰로오스, 히드록시에틸메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 폴리알켄옥사이드, 폴리알켄글리콜, 폴리옥시에칠렌-폴리옥시프로필렌 중합체(폴록사머™), 제인, 셀락, 디에틸아미노아세테이트(AEA™), 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머(유드라짓 E™), 알긴산나트륨, 키토산류, 젤라틴, 검류(Gum), 폴리-L-라이신 등이 1종 이상 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

수용성 고분자의 용해도 및 시부트라민 유리염기와의 고체분산체 형성용이성을 고려하면 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올-

폴리에틸렌글리콜 공중합체 등을 1종 이상 사용하는 것이 바람직하다. 대량 생산성을 고려하면 제조과정 중의 용해성이 뛰어난 폴리비닐피롤리돈이 더욱 바람직하며, 보관 안정성을 고려하면 히드록시프로필셀룰로스와 히드록시프로필메틸셀룰로스가 더욱 바람직하다.

보다 바람직하게, 본 발명은 또한 전술한 고체분산체가 흡습성이 없는 수용성 고분자로 코팅된 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 제공한다. 고체분산체를 제조하기 위해 사용된 수용성 고분자가 흡습성이 있는 경우 시부트라민 유리염기의 안정성이 저해될 우려가 있으며, 이러한 문제점은 고체분산체를 흡습성이 적은 수용성 고분자로 코팅함으로써 해결될 수 있다. 흡습성이 적은 수용성 고분자로는 예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 공중합체 등이 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 흡습성이 있는 폴리비닐피롤리돈을 사용하여 제조된 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체는 히드록시프로필메틸셀룰로스로 코팅하여 안정성이 획기적으로 개선될 수 있다.

본 발명은 또한 본 발명의 고체분산체에 있어서, 비록 산의 함량에 따라 용출률이 증가하지만, 시부트라민 유리염기 함유량에 대비하여 상당히 적은 양의 산이 함유되더라도 높은 용출률 상승효과를 유지할 수 있다는 놀라운 결과를 제공하며, 활성 성분 이외의 첨가제는 안전성 측면에서 그 함량을 최소화하는 것이 바람직하다는 점에서 상당한 장점을 제공할 수 있다.

한편 본 발명의 고체분산체에 함유된 산의 함량은 시부트라민 유리염기 1 몰(mole) 대비 0.1-20 몰 또는 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.06-10 중량부 함유되는 것이 바람직하다.

시부트라민 제제의 용출률은 시부트라민 염산염 일수화물을 함유하는 시판 제제가 나타내는 용출률 이상은 되어야 한다는 측면에서 시부트라민 유리염기 1 몰 대비 0.1 몰 미만 또는 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.06 중량부 미만의 산이 포함되는 경우 pH에 따른 용출률 상승효과가 떨어질 수 있다. 또 시부트라민 유리염기 1 몰 대비 20 몰 초과 또는 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 10 중량부 초과 산이 포함되는 경우에는 산의 흡습성으로 인해 보관 안정성이 저하될 우려가 있다.

한편 본 발명의 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체는 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.125-30 중량부의 수용성 고분자가 함유되는 것이 바람직하다. 수용성 고분자가 0.125 중량부 미만으로 함유되는 경우 입자화가 어려워 제조된 고체분산체의 유동성이 저하되며 이로 인한 후속 공정에 어려움을 초래할 수 있고, 수용성 고분자의 함량이 너무 낮을 경우 고체분산체의 안정성이 저하되어 초기에 높은 용출률을 보이던 고체분산체도 시간의 경과에 따라 용출률이 저하될 우려가 있다. 또 수용성 고분자가 30 중량부를 초과하여 포함되는 경우에는 제제의 크기가 너무 커져 복용이 불편하며, 포함되는 산의 함량이 상대적으로 작아져 시부트라민 유리염기 주변의 미세환경을 산성으로 유지하는 정도가 떨어질 수 있다.

본 발명은 또한 전술한 고체분산체가 함유된 조성물 또는 약학 제제를 제공한다. 본 발명의 조성물 또는 약학 제제는 전술한 고체분산체 이외에도 경구투여용 제형(예를 들어, 정제, 과립제, 캡슐제, 펠렛(pellet))으로 제조하기 위한 통상적인 봉해제, 부형제, 착향제, 착색제, 활택제, 충전제 등의 부형제를 더 포함할 수 있다.

본 발명은 또한 (S1) 시부트라민 유리염기, 산 및 수용성 고분자가 용해된 용액을 제조하는 단계; 및 (S2) 상기 용액을 건조하여 고체분산체를 제조하는 단계;를 포함하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법을 제공한다. 본 발명에 따른 제조방법을 통하여 얽혀있는 수용성 고분자 사이 사이에 산과 시부트라민 유리염기가 미세하고 균일하게 섞여 있는 고체분산체를 제조할 수 있다.

보다 바람직하게, 본 발명은 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 안정성을 더욱 개선하기 위하여 (S3) (S2) 단계의 고체분산체를 흡습성이 적은 수용성 고분자로 코팅하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법을 제공한다.

상기 용매로는 물, 에탄올, 메탄올, 이소프로필알코올, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세톤 등이 1종 이상 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

상기 건조는 열풍을 이용한 통상적인 건조 방법이 사용될 수 있으나, 건조 과정 중 혼합균일성을 유지하기 위하여 건조과정과 함께 교반, 진탕 등의 혼합과정이 수반될 필요가 있으며, 대량 생산의 측면에서는 분무건조 방식이 바람직하다. 분무건조(spray drying)에 있어 유동층 조립기, 분무건조기, C/F과립기 등이 사용될 수 있다.

이하, 실시예 등을 이용하여 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 그러나 다음의 실시예들에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니며, 아래의 실시예들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위하여 예시적으로 제시되는 것이다.

<실시예 1~6 및 비교예 1~2의 제조>

여러 가지 종류의 수용성 고분자를 사용하여 시부트라민 유리염기를 함유한 조성물을 제조하였다. 즉 하기 표 1의 조성량으로 시부트라민 유리염기가 함유된 고체분산체(solid dispersion) 및 단순 혼합물을 제조하였다.

실시예 1의 경우 먼저 에탄올 20 ml에 시부트라민 유리염기와 구연산을 용해시킨 후 히드록시프로필셀룰로스를 서서히 넣어주면서 녹이고 히드록시프로필셀룰로스가 용해된 것을 확인한 후, 이 액에 유당과 실리콘 디옥사이드를 첨가하고 혼합하였다. 그 후 이 혼합액을 40℃에서 교반하며 건조하였다. 건조 후 유발에서 가볍게 갈고, 30 mesh 체(sieve)를 이용 체과하여 실시예 1의 고체분산체를 제조하였다. 실시예 2~6도 동일한 방법으로 제조하였다.

비교예 1~2의 경우 하기 표 1의 성분들을 표시된 양만큼 혼합한 후 30 mesh 체(sieve)를 이용 체과하였다.

[표 1]

(단위: gram)	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 1	비교예 2
시부트라민 유리염기	1	1	1	1	1	1	1	1
구연산(citric acid)	0.76	0.76	0.76	-	-	-	0.76	0.76
푸마르산(fumaric acid)	-	-	-	0.45	0.45	0.45	-	-
히드록시프로필셀룰로스	2	-	-	2	-	-	2	-
히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC 2910, 이하 동일)	-	1	-	-	1	-	-	1
폴리비닐피롤리돈 (Plasdone K29™, 이하 동일)	-	-	5	-	-	5	-	-
유당	18.7	18.7	18.7	18.7	18.7	18.7	18.7	18.7
실리콘 디옥사이드 (aerosil 200™, 이하 동일)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

<실시예 1~6 등의 용출평가>

위에서 제조한 실시예 1~6, 비교예 1~2, 시부트라민 유리염기 원료 자체 및 시부트라민 염산염 일수화물 10 mg을 함유한 시판 제제인 리덕틸™(Reductil, 한국애보트사)을 가지고 용출실험을 하였다. 동일한 조건으로 용출 실험을 하기 위하여 하기 HPLC 분석조건으로 실시예 및 비교예의 시부트라민 함량을 평가하고 캡셀에 시부트라민 유리염기의 함량이 8.37 mg이 되도록 실시예 1~6의 고체분산체, 비교예 1~2의 단순 혼합물 및 시부트라민 유리염기 원료 자체를 충전하였으며, 이 캡셀을 가지고 용출 실험을 하였다.

용출 매질로는 pH 4.5 완충액[정제수 1 L에 초산나트륨삼수화물 2.99 g과 빙초산 1.66 ml를 용해시킨 후 pH를 4.5±0.05로 조절함]과 pH 6.8 완충액[0.2 mol/L 인산이수소칼륨시액 250 ml에 0.2 mol/L 수산화나트륨시액 118 ml을 넣고, 물을 넣어 1000 ml로 함] 500 ml를 각각 사용하고 대한약전 용출시험법 중 패들법에 따라 회전속도를 50 rpm으로 하여 45분 동안 용출실험을 하였다. 용출실험시 싱커(sinker)를 사용하였다.

HPLC 분석을 위한 이동상으로는 아세토니트릴, 물 및 테트라하이드로퓨란을 350:640:10의 비율로 혼합한 후 여기에 크로마토그램의 피크 머무름시간(retention time)을 조절하기 위해 이온쌍 시약인 PIC B5(Low UV)®를 가하고 인산을 이용하여 최종 pH가 3.0이 되도록 하였으며, 측정 파장은 229 nm이며, 측정 유속은 1.5 ml/분이고, 시료 주입량은 20 µl이었다.

pH 4.5 완충액에서의 용출실험 결과를 표 2에, pH 6.8 완충액에서의 용출실험 결과를 표 3에 각각 나타내었다. 각 시험 시료에 포함된 시부트라민 전체 함량 대비 측정 시간에 용출매질로 용출되어 나온 시부트라민의 함량을 %로 나타내었다.

[표 2]

<pH 4.5 완충액> (단위: %)	15분	30분	45분
시부트라민 유리염기	62	80	88
비교예 1	77	86	89
비교예 2	82	95	102
리덕틸™	79	96	99
실시예 1	92	98	100
실시예 2	95	98	100
실시예 3	92	96	97
실시예 4	96	102	103
실시예 5	89	99	101
실시예 6	102	102	101

표 2의 결과와 같이, pH 4.5 완충액에서는 실시예들 뿐만 아니라 시부트라민 유리염기 원료 자체와 비교예들도 상당히 높은 용출률을 나타냄을 알 수 있다.

[표 3]

<pH 6.8 완충액> (단위: %)	15분	30분	45분
시부트라민 유리염기	0	0	0
비교예 1	12	15	19
비교예 2	11	17	21
리덕틸™	35	42	46
실시예 1	65	70	71
실시예 2	70	72	73
실시예 3	62	70	69
실시예 4	62	68	69
실시예 5	61	65	67
실시예 6	60	63	64

표 3의 결과와 같이, pH 6.8 완충액을 이용한 용출실험에서 시부트라민 유리염기는 거의 용출되지 않았으며, 시부트라민 유리염기, 산 및 수용성 고분자를 단순 혼합한 비교예들도 45분을 기준으로 약 20%의 낮은 용출률을 나타내었지만, 비교예들과 동일한 조성 및 함량으로 이루어진 고체분산체인 실시예 1 및 2는 45분을 기준으로 약 70% 이상의 높은 용출률을 나타내었을 뿐만 아니라, 시부트라민 염산염 일수화물을 함유한 시판 제제인 리덕틸™에 비해서도 월등히 뛰어난 용출률을 나타내었다. 또한 다른 종류의 고분자 및 다른 산을 사용한 실시예 3~6의 경우에도 매우 높은 용출률을 나타내었다.

<실시예 7~15의 제조>

여러 가지 산을 이용하여 시부트라민 유리염기를 함유한 고체분산체를 제조하였다. 하기 표 4의 조성 및 함량에 따라 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하였다.

[표 4]

(단위: gram)	실시예7	실시예8	실시예9	실시예10	실시예11	실시예12	실시예13	실시예14	실시예15
시부트라민 유리염기	1	1	1	1	1	1	1	1	1
젖산(lactic acid)	0.33	-	-	-	-	-	-	-	-
주석산(tartaric acid)	-	0.59	-	-	-	-	-	-	-
호박산(succinic acid)	-	-	0.47	-	-	-	-	-	-
말레산(maleic acid)	-	-	-	0.45	-	-	-	-	-
사과산(malic acid)	-	-	-	-	0.53	-	-	-	-
글루타민산(L-glutamic acid)	-	-	-	-	-	0.58	-	-	-
팔미트산(palmitic acid)	-	-	-	-	-	-	1.01	-	-
옥살산(oxalic acid)	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-
아스파르트산(L-aspartic acid)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.52
히드록시프로필메틸셀룰로스	1	1	1	1	1	1	1	1	1
유당	22	22	22	22	22	22	22	22	22
실리콘 디옥사이드	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

<실시예 7~15 등의 용출평가>

위에서 제조한 실시예 7~15, 시부트라민 유리염기 원료 자체 및 리덕틸™을 가지고 실시예 1의 용출실험 방법과 동일하게 용출실험을 하였다. 용출매질로 정제수와 실시예 1에서 사용한 pH 6.8 완충액을 사용하고, 이외에는 실시예 1의 용출실험과 동일한 조건으로 용출실험을 수행하였다. pH 6.8 완충액을 용출매질로 사용한 결과를 하기 표 5에, 정제수를 용출매질로 사용한 결과를 하기 표 6에 각각 나타내었다.

[표 5]

<pH 6.8 완충액> (단위: %)	15분	30분	45분
시부트라민 유리염기	0	0	0
리덕틸™	35	42	46
실시예 7	35	44	50
실시예 8	38	46	58
실시예 9	47	54	58
실시예 10	32	41	45
실시예 11	41	47	52
실시예 12	21	27	31
실시예 13	32	43	46
실시예 14	84	68	73
실시예 15	22	25	27

[표 6]

<정제수> (단위: %)	15분	30분	45분
시부트라민 유리염기	0	0	0
리덕틸™	76	80	82
실시예 7	54	68	70
실시예 8	95	101	103
실시예 9	74	78	79
실시예 10	75	82	84
실시예 11	73	76	81
실시예 12	39	47	51
실시예 13	10	16	19

실시예 14	95	97	99
실시예 15	39	40	44

산의 종류와 관계없이 모든 경우에 있어 시부트라민 유리염기 보다 양호한 용출률을 나타내었다. 그러나 팔미트산을 이용한 실시예 13의 경우 용출실험 매질로 정제수를 이용한 경우에 시판 제제인 리덕틸™보다 매우 낮은 용출률을 나타내었으며, 또한 글루타민산을 이용한 실시예 12 및 아스파르트산을 이용한 실시예 15는 pH 6.8 완충액 및 정제수 양쪽 모두의 경우에 있어 그 용출률이 시판 제제인 리덕틸™보다 낮아 용출률 개선 효과가 상대적으로 미약하였다. 이러한 결과들로부터 용출률 개선효과가 상대적으로 뛰어난 산이 존재함을 알 수 있다.

<실시예 16~19의 제조>

본 발명의 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체에 필요한 산의 함량을 확인하기 위하여 시부트라민 유리염기의 몰(mole) 및 중량 비율 대비로 산을 첨가하여 고체분산체를 제조하였다. 하기 표 7의 조성과 함량으로 실시예 1과 동일한 방법으로 고체분산체를 제조하였다.

[표 7]

(단위: gram)	실시예 3	실시예 16	실시예 17	실시예 18	실시예 19
시부트라민 유리염기 (mole × 10 ³)	1 (3.57)	1 (3.57)	1 (3.57)	1 (3.57)	1 (3.57)
구연산(citric acid) (mole × 10 ³ , 몰비)	0.760 (3.96, 1.1)	0.340 (1.79, 0.5)	0.204 (1.06, 0.3)	0.136 (0.72, 0.2)	0.068 (0.36, 0.1)
폴리비닐피롤리돈	5	5	5	5	5
유당	18.7	18.7	18.7	18.7	18.7
실리콘 디옥사이드	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

상기 표 7에서 "몰비"는 고체분산체 내에 함유된 시부트라민 유리염기의 몰(mole) 대비 구연산의 몰의 비율을 의미한다.

<실시예 16~19 등의 용출평가>

위에서 제조한 실시예 3, 실시예 16~19, 시부트라민 유리염기 및 리덕틸™을 실시예 1의 용출실험과 동일한 방법으로 pH 6.8 완충액을 사용하여 용출실험을 수행하였다. 그 결과를 표 8에 나타내었다.

[표 8]

<pH 6.8 완충액> (단위: %)	15분	30분	45분
시부트라민 유리염기	0	0	0
리덕틸™	35	42	46
실시예 3	62	70	69
실시예 16	59	63	65
실시예 17	53	60	62
실시예 18	51	57	59
실시예 19	48	55	58

상기 표 8의 결과와 같이, 산으로 사용된 구연산의 함량이 감소함에 따라 용출률이 소폭 감소하였다. 그러나 구연산이 시부트라민 유리염기 함량에 대비하여 소량 (예를 들어, 실시예 19의 경우 몰비로는 0.1이고 중량비로는 0.068임) 함유된 고체분산체의 경우에도 시부트라민 염산염 일수화물을 함유한 시판 제제에 비하여 월등히 높은 용출률을 나타내었다.

용출률이 고체분산체에 함유된 산의 함량에 따라 비례적으로 감소하지 않는다는 것은 매우 놀라운 사실이며, 이는 분산된 수용성 고분자 사이에서 산과 시부트라민 유리염기가 미세하고 균일하며 매우 안정하게 존재하여 산이 소량 함유되는 경우에도 시부트라민 유리염기의 주변 환경을 산성으로 유지할 수 있음을 의미한다.

<실시예 20의 제조>

소량 생산시 적절한 용출률을 보인 본 발명의 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체가 대량 생산시에도 적절한 용출률을 나타낼 수 있는지 확인하기 위하여 실시예 20을 제조하였다. 먼저 에탄올 620 ml에 시부트라민 유리염기 30.5 g과 구연산 23.2 g을 용해시킨 후, 여기에 폴리비닐피롤리돈 91.4 g을 천천히 가하며 용해시켰다. 그 후 유동층 조립기(GX-20, Freund사, 일본)에 유당 609.3 g과 실리콘 디옥사이드(aerosil®200, Degussa, 독일) 20.1 g을 유동시킨 후 위에서 제조한 용액을 아래의 조건으로 분무하여 실시예 20을 제조하였다.

- 가동 조건 -

inlet 온도 및 풍량: 65°C, 0.5 L/분

slit 온도 및 풍량: 65°C, 0.4 L/분

rotor 회전 속도: 250 rpm

<실시예 21의 제조>

실시예 20과 동일한 방법으로 시부트라민 유리염기, 구연산, 폴리비닐피롤리돈, 유당 및 실리콘 디옥사이드를 함유하는 고체분산체 과립을 제조하였고, 에탄올 700 ml와 정제수 300 ml의 혼합액에 히드록시프로필메틸셀룰로스 59.1 g, 폴리에틸렌글리콜6000 9 g 및 탈크 15 g을 용해시켜 코팅액을 제조하였다. 유동층 조립기에 제조한 고체분산체 과립을 유동시킨 후, 아래의 가동 조건으로 미리 제조한 코팅액을 분무하여 고체분산체를 코팅하였다.

- 가동 조건 -

inlet 온도 및 풍량: 65°C, 0.3 L/분

slit 온도 및 풍량: 65°C, 0.3 L/분

rotor 회전 속도: 250 rpm

<실시예 20 및 21의 용출평가>

실시예 1의 용출실험과 동일한 방법으로 실시예 20 및 21에서 제조한 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 용출실험을 하였다. 그 결과를 표 9에 종합하여 나타내었다.

[표 9]

	실시예 20	실시예 20	실시예 21
(단위: %)	pH 4.5 완충액	pH 6.8 완충액	pH 6.8 완충액
15분	97	60	61
30분	97	62	60
45분	98	62	63

상기 표 9의 결과와 같이, 실시예 20 및 21에서 대량으로 제조한 본 발명의 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체도 높은 용출률을 나타냄을 알 수 있다.

<친수성 고분자의 함량에 따른 대량생산 용이성 평가>

폴리비닐피롤리돈을 91.4 g 사용한 대신에 각각 61.0, 30.5, 15.3 또는 7.7 g 사용한 것을 제외하고는 실시예 20과 동일한 방법으로 시부트라민 유리염기를 함유하는 고체분산체를 제조하였다.

친수성 고분자가 시부트라민 유리염기의 함량에 대비하여 소량 함유되는 경우에도 pH 6.8 완충액을 이용한 용출실험에서 시부트라민 염산염 일수화물을 함유한 시판 제제보다 높은 용출률을 나타내었으나, 친수성 고분자인 폴리비닐피롤리돈이 적게 함유될수록 입자화가 용이하지 않았다. 폴리비닐피롤리돈 7.7 g을 사용한 경우에는 생성된 입자가 쉽게 부서졌으며, 이로 인해 유동성이 떨어지고 캡셀 충전에 어려움이 있었다.

<실시예 20의 함량 및 용출 안정성 평가>

실시예 20에서 제조한 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 이용하여 안정성 실험을 하였다. 안정성 실험은 온도 40℃, 습도 75% RH의 조건에서 2개월 동안 수행하였으며, 2개월 후에 실시예 1의 용출실험에서 이용한 방법으로 함량 및 용출률을 평가하였다. 함량의 변화 결과를 표 10에, 용출률의 변화를 표 11에 각각 나타내었다.

[표 10]

함량	안정성실험 전	2개월 후
실시예 20 (40℃, 75% RH)	100.0%	99.7%

[표 11]

용출 (pH 6.8 완충액)	안정성실험 전	2개월 후	
실시예 20 (40℃, 75% RH)	15분	60	61
	30분	62	64
	45분	62	65

표 10 및 표 11의 결과와 같이, 본 발명에 따른 시부트라민 유리염기를 함유하는 고체분산체는 가속조건에서 2개월 보관하는 안정성 실험 후에도 함량 및 용출률에 변화가 없었다. 이러한 결과로부터 본 발명의 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체가 매우 안정하다는 것을 알 수 있다.

<실시예 20~21 등의 성상 및 함량 안정성 평가>

실시예 20 및 21에서 제조한 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 이용하여 성상 및 함량 안정성 실험을 하였다. 안정성 실험은 60℃, 75%RH 조건에서 하기 기준에 따라 실시하였으며 그 결과를 표 12에 종합하여 나타내었다.

비교예 3은 실시예 20과 동일한 함량비가 되도록 각 성분들을 단순 혼합하여 제조하였다.

- 평가 기준 -

++++ : 성상의 변화가 없고, 유동성이 좋음.

- +++ : 과립물이 조금 뭉쳐 있고, 유동성이 다소 떨어짐.
- ++ : 과립물이 뭉쳐있어 유동성이 나쁨.
- + : 과립물이 굳어 있어 움직이지 않음.

[표 12]

	성상변화/함량(%)				
	시작	1주	2주	3주	4주
실시예 20	++++ 100.3%	++++ 99.9%	+++ 99.4%	+++ 98.3%	+++ 98.1%
비교예 3	++++ 100.1%	+++ 93.0%	++ 90.5%	+ 88.2%	+ 86.8%
실시예 21	++++ 100.1%	++++ 99.9%	++++ 100.0%	++++ 99.1%	++++ 99.2%

상기 표 12에 나타나는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 20의 고체분산체가 동일한 성분과 함량을 가진 비교예 3에 비하여 월등히 뛰어난 성상 안정성 및 함량 안정성을 나타내었다. 다만, 실시예 20의 경우 시간이 지남에 따라 과립물이 조금 뭉쳐지는 현상이 나타났는데 이는 사용된 수용성 고분자인 폴리비닐피롤리돈의 흡습성에 기인한 것으로 생각된다.

또 수용성 고분자인 히드록시프로필메틸셀룰로스로 과립을 추가 코팅하는 경우 용출률의 하락 없이 성상 안정성을 개선할 수 있었다.

<실시예 22 및 23의 제조>

유기산 대신에 무기산을 이용한 경우에도 동일한 효과를 나타내는지 확인하기 위하여 하기 표 13의 조성 및 함량으로 실시예 1과 동일한 방법으로 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체를 제조하였다.

[표 13]

(단위: gram)	실시예 22	실시예 23
시부트라민 유리염기 (mole × 10 ³)	1 (3.57)	1 (3.57)
인산(phosphoric acid) (mole × 10 ³ , 몰비)	0.388 (3.96, 1.1)	0.175 (1.79, 0.5)
폴리비닐피롤리돈	5	5
유당	18.7	18.7
실리콘 디옥사이드	1.5	1.5

상기 표 13에서 "몰비"는 고체분산체 내에 함유된 시부트라민 유리염기의 몰(mole) 대비 구연산 몰의 비율을 의미한다.

<실시예 22 및 23의 용출평가>

위에서 제조한 실시예 22 및 23의 고체분산체를 실시예 1의 용출실험과 동일한 방법으로 정제수, pH 4.0 완충액 및 pH 6.8 완충액을 사용하여 용출실험을 수행하였다. 그 결과를 각각 표 14, 표 15 및 표 16에 나타내었다.

[표 14]

<pH 4.5 완충액> (단위: %)	15분	30분	45분
실시예 22	101	102	101
실시예 23	101	101	101

[표 15]

<pH 6.8 완충액> (단위: %)	15분	30분	45분
실시예 22	61	66	67
실시예 23	57	61	64

[표 16]

<정제수> (단위: %)	15분	30분	45분
실시예 22	94	95	95
실시예 23	76	79	80

상기 표 14, 15 및 16의 결과와 같이, 산으로 무기산인 인산을 사용한 경우에도 시부트라민 유리염기 원료 및 시부트라민 염산염 일수화물을 함유하는 시판 제제에 비하여 월등히 높은 용출률을 나타냄을 알 수 있다. 또한 실시예 16~19의 용출 실험 결과와 마찬가지로 산으로 사용된 인산의 함량이 감소함에 따라 용출률이 소폭 감소하였으나, 인산이 시부트라민 유리염기 함량에 대비하여 50% 함유된 고체분산체의 경우에도 시부트라민 염산염 일수화물을 함유한 시판 제제에 비하여 높은 용출률을 나타내었다.

발명의 효과

본 발명은 시부트라민 유리염기, 산 및 수용성 고분자를 함유하는 고체분산체, 이를 함유하는 조성물 및 이의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체는 시부트라민 유리염기에 비하여 pH가 높은 매질에서의 용출률이 매우 향상될 뿐만 아니라, 시부트라민 염산염 일수화물 함유 시판 제제보다 뛰어난 용출률을 나타낸다. 또한 본 발명의 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체는 통상적인 시부트라민 유리염기 함유 제제와 비교하여 보관 안정성이 매우 뛰어나다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

시부트라민 유리염기; 산; 및 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 공중합체, 메칠셀룰로오스, 에칠셀룰로오스, 히드록시메칠셀룰로오스, 히드록시에칠셀룰로오스, 히드록시에칠메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 폴리알켄옥사이드, 폴리알켄글리콜, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 중합체, 제인, 셀락, 디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머, 알긴산나트륨, 키토산류, 젤라틴, 검류(Gum) 및 폴리-L-라이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 수용성 고분자가 균일하게 분산(dispersion)되어 함유된 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 산은 구연산, 푸마르산, 젖산, 주석산, 호박산, 말레산, 사과산, 옥살산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올 및 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 산은 시부트라민 유리염기 1 몰(mole) 대비 0.1 내지 20 몰 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 산은 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.06 내지 10 중량부 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.125 내지 30 중량부 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체.

청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 고체분산체는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올 및 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 고분자로 코팅된 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 고체분산체를 함유하는 약학 제제.

청구항 9.

(S1) 시부트라민 유리염기; 산; 및 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올, 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 공중합체, 메칠셀룰로오스, 에칠셀룰로오스, 히드록시메칠셀룰로오스, 히드록시에칠셀룰로오스, 히드록시에틸메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 폴리

비닐아세테이트, 폴리알켄옥사이드, 폴리알켄글리콜, 폴리옥시에칠렌-폴리옥시프로필렌 중합체, 제인, 셀락, 디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메타크릴레이트 코폴리머, 알긴산나트륨, 키토산류, 젤라틴, 검류(Gum) 및 폴리-L-라이신으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 수용성 고분자가 용해된 용액을 제조하는 단계; 및

(S2) (S1) 단계의 용액을 건조하여 고체분산체를 제조하는 단계;를

포함하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 산은 구연산, 푸마르산, 젯산, 주석산, 호박산, 말레산, 사과산, 옥살산 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법.

청구항 11.

제9항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올 및 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법.

청구항 12.

제9항에 있어서, 상기 산은 시부트라민 유리염기 1 몰(mole) 대비 0.1 내지 20 몰 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법.

청구항 13.

제9항에 있어서, 상기 산은 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.06 내지 10 중량부 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법.

청구항 14.

제9항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 시부트라민 유리염기 1 중량부 대비 0.125 내지 30 중량부 함유되는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법.

청구항 15.

제9항에 있어서, 상기 제조방법은 (S3) (S2) 단계의 고체분산체를 히드록시프로필메틸셀룰로스, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올 및 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 고분자로 코팅하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 시부트라민 유리염기 함유 고체분산체의 제조방법.