



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2020-0078146  
(43) 공개일자 2020년07월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)  
A61K 9/50 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
A61K 9/2031 (2013.01)  
A61K 31/18 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0167767

(22) 출원일자 2018년12월21일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

한미약품 주식회사

경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

(72) 발명자

하은호

경기도 화성시 향남읍 발안로 62 501호

이승준

인천광역시 연수구 경원대로119번길 21 풍림2차아파트 106동 205

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김병필

전체 청구항 수 : 총 16 항

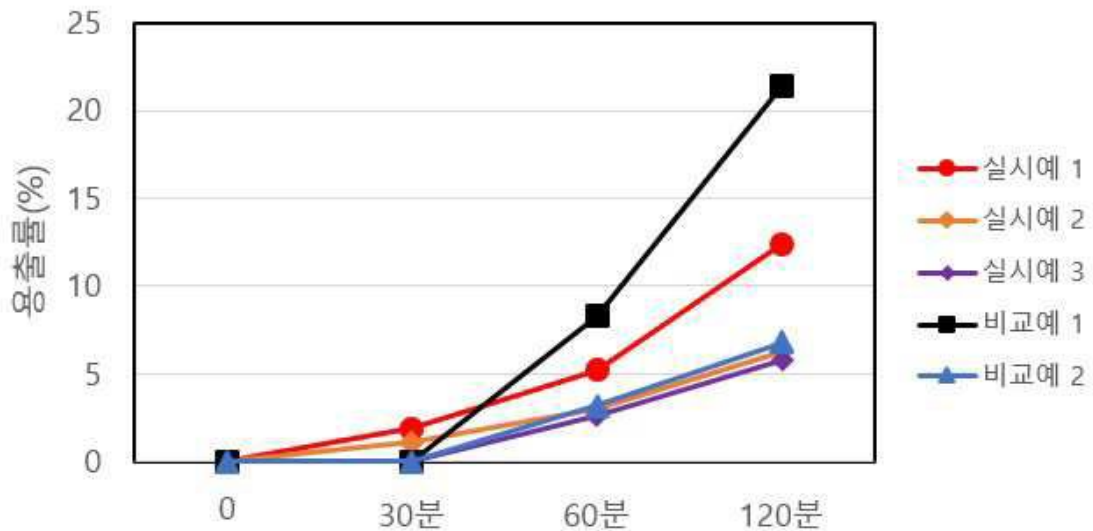
**(54) 발명의 명칭 내산성이 우수한 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물 및 이의 제조방법**

**(57) 요약**

본 발명은 내산성이 우수한 탐수로신 염산염 함유 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 탐수로신 염산염을 유효성분으로서 포함하여 제조된 코어 비드를, 특정 함량의 가소제를 포함하여 제조된 장용성 코팅액에 코팅한 뒤, 완충기제 등을 첨가하여 밀도가 조절된 후 혼합부와 활택제를 혼합 타정하여, 타정 후에도 장용코팅이 깨지지 않고 내산성이 유지되는 제약 조성물에 관한 것이다.

이에, 본 발명은 타정성이 좋으며, 함량 균일성이 우수하고, 탐수로신 염산염의 용출률이 적어 내산성이 우수하고, 탐수로신 염산염의 유의적인 분해가 없어 안정성을 확보할 수 있다.

**대표도 - 도1**



(52) CPC특허분류

*A61K 9/2013* (2013.01)

*A61K 9/2027* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61K 9/5026* (2013.01)

(72) 발명자

**임호택**

경기도 용인시 기흥구 용구대로2394번길 27, 117동  
1204호

---

**김용일**

경기도 과천시 별양로 12 래미안슈르아파트 303동  
1104호

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

유효성분으로서 탐수로신 염산염을 포함하고, 장용성 고분자 및 가소제를 더 포함하되, 상기 가소제는 전체 제약 조성물 함량 대비 0.10 중량% 내지 3.5 중량%로 포함되는 것인, 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 가소제는 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 폴리글리콜산, 폴리부틸렌아디페이트, 글리세린, 트리부틸세바케이트, 트리아세틴 및 트리에틸시트레이트 중에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 장용성 고분자는 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체 중에서 선택된 1종 이상의 내산성 아크릴 중합체인 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제약 조성물은 USP 용출시험법 제2법(패들법)에 따라 pH 1.2 buffer 500mL, 회전수 75rpm으로 용출률 측정 시 2시간 후 용출률이 20% 이하인 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 제약 조성물은 서방화 기제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 서방화 기제는 폴리비닐아세테이트 및 이를 포함하는 혼합물, 에틸셀룰로오스, 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 중에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 제약 조성물은 붕해제 및 완충기제 중 하나 이상을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 완충기체는 콜로이드성 이산화규소이고, 그 함량은 제약 조성물 함량 대비 0.50 중량% 내지 3.0 중량%인 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 제약 조성물은 활택제를 포함하는 것을 특징으로 하는, 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 활택제는 스테아르산 마그네슘이고, 그 함량은 제약 조성물 함량 대비 3 중량% 미만인 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 11

제 1항에 있어서,

상기 제약 조성물은 정제로 제제화하고,

탐수로신 염산염 및 서방화기제를 포함하는 서방성 코어 비드를 장용성 고분자 및 가소제를 포함하는 장용성 코팅액으로 코팅한 뒤, 붕해제, 완충기제를 포함하는 후혼합부 조성물과 혼합 및 타정하여 제조된 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물.

#### 청구항 12

탐수로신 염산염을 포함하는 코어 비드를 제조하는 단계;

상기 코어 비드의 표면을 서방화 기제를 포함하는 서방화 코팅액으로 코팅하여 서방성 코어 비드를 제조하는 단계;

상기 서방성 코어 비드를 장용성 고분자 및 가소제를 포함하는 장용성 코팅액으로 코팅하여 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드를 제조하는 단계;

붕해제와 완충기제를 포함하는 후혼합부 조성물을 제조하는 단계;

상기 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드와 후혼합부 조성물 및 활택제를 혼합하여 타정하는 단계;

를 포함하는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물의 제조방법.

#### 청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 서방성 코어 비드 제조 단계는, 탐수로신 염산염, 결합제, 희석제를 포함하는 코어 비드를 제조한 뒤, 서방화 기제를 포함하는 서방화 코팅액으로 코팅하는 것을 특징으로 하는, 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물의 제조방법.

**청구항 14**

제 12항에 있어서,

상기 가소제는 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 폴리글리콜산, 폴리부틸렌아디페이트, 글리세린, 트리부틸세바케이트, 트리아세틴 및 트리에틸시트레이트 중에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물의 제조방법.

**청구항 15**

제 12항에 있어서,

상기 후혼합부 조성물은 0.40 내지 0.52 mg/mL의 겔보기 밀도를 갖는 것을 특징으로 하는, 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물의 제조방법.

**청구항 16**

제 12항에 있어서,

상기 제약 조성물은 정제로 제형화하는 것을 특징으로 하는, 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물의 제조방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 내산성이 우수한 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 탐수로신 염산염(Tamsulosin hydrochloride)은  $\alpha$ -아드레노셉터 (adrenoceptor)를 선택적으로 억제하여 비뇨생식기에 선택적으로 작용하는 약물로서, 방광을 둘러싸고 있는 평활근과 전립선을 이완시켜뇨의 배설속도를 개선시키고, 양성 전립선 비대증의 증상을 개선시키며, 약물의 효과가 매우 크고 부작용이 적은 것으로 알려져 있다.

[0003] 탐수로신 염산염의 생체이용률은 90% 이상으로 흡수가 높은 편이며, 반감기는 정상인의 경우 9 내지 13 시간이고, 양성 전립선비대증 환자의 경우 14 내지 15 시간 정도로 긴 편이다. 따라서, 탐수로신 염산염은 12 시간 또는 24 시간 이상의 지속성 서방화 제제의 형태를 갖출 필요는 없으며, 약 6 시간 정도로 서방화시켜 서서히 방출되는 경우 24시간 동안 약물의 농도가 충분히 유지될 수 있다.

[0004] 탐수로신 염산염은 백색의 결정성 분말로서, 약 230℃에서 분해가 이루어지고 물에 조금 녹는 물리화학적 성질을 갖는다. 물에 녹이기 힘든 물질이 아니므로 서방화하는 데에 있어 방출 조절을 잘 고려해야만 한다.

[0005] 특허문헌 1은, 구형화도가 높아 유효성분의 용출편차가 낮고, 제제 크기가 작아 복약 순응도를 높인 탐수로신 염산염 함유 서방성 과립을 포함하는 경구용 약제학적 제제를 제공하기 위한 것이다. 특허문헌 1의 제제는, 탐수로신 염산염, 폴리비닐아세테이트(PVAc), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 및 희석제를 포함하는 탐수로신 염산염 함유 서방화 과립을 포함한다. 특허문헌 1의 제제는 유효성분에 대한 과립의 중량비, PVAc 및 HPMC의 함량 조절을 통해 과립의 구형화도가 증가하고, 용출편차가 적어 안정적인 효과를 나타내는 이점이 있다. 특허문헌 1의 제제는 pH 1.2 수성 완충액에서 2시간 동안 탐수로신 염산염의 용출률이 20% 내외(16.3% 내지 27.1%)인 것으로 확인된다.

[0006] 특허문헌 2는 특허문헌 1의 제제와 동일한 성분을 갖는 탐수로신 염산염 함유 서방화 펠렛을 개시하고 있다. 즉, 탐수로신 염산염, 폴리비닐아세테이트(PVAc), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 및 희석제를 포함하는 탐수로신 염산염 함유 서방화 펠렛을 포함하는 경구용 약제학적 제제를 개시한다. 특허문헌 2는 펠렛의 입도 비율을 적정수준으로 유지함으로써 용출 편차가 적은 제제를 제공하고 있다. 특허문헌 2의 제제도 pH 1.2 수성 완

층액에서 2시간 동안 탐수로신 염산염의 용출률을 보여주고 있는데, 그 실시예에 보면, 16.7% 내지 31.1% 범위를 제시하고 있다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0007] (특허문헌 0001) 한국특허공개 2017-0073580(2017.06.28.)
- (특허문헌 0002) 한국특허공개 2018-0008339(2018.01.24.)

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0008] 본 발명자들은 종래 특허문헌에 개시된 제제에 비해서 보다 더 충분한 내산성을 갖는 탐수로신 염산염 함유 제제를 지속적으로 연구한 끝에, 장용성 코팅층 내 가소제를 특정 함량으로 사용하고, 추가로 타정 공정에 사용하는 후혼합부 조성물에 완충기제를 첨가할 경우 타정 공정에서의 장용성 코팅층의 손상을 방지할 뿐만 아니라 제제의 물성을 보다 개선할 수 있음을 확인하였다.
- [0009] 따라서, 본 발명의 목적은 내산성이 개선되는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물 및 이의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0010] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 탐수로신 염산염을 포함하는 경구용 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

**과제의 해결 수단**

- [0011] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 유효성분으로서 탐수로신 염산염을 포함하고, 장용성 피복물질, 가소제를 포함하되, 상기 가소제를 적절한 함량으로 조절할 경우 제제 제조시 장용코팅이 깨지지 않아 내산성 특성이 유지될 수 있는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물을 제공한다.
- [0012] 본 발명의 일 양상은 유효성분으로서 탐수로신 염산염을 포함하고, 장용성 고분자 및 가소제를 더 포함하되, 상기 가소제가 전체 제약 조성물 함량 대비 0.10 중량% 내지 3.5 중량%로 포함되는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물을 제공한다.
- [0013] 상기 제약 조성물은 탐수로신 염산염을 포함하는 코어 비드 상에 장용성 코팅층이 형성된다.
- [0014] 이때 상기 코어 비드는 표면에 서방화 기제를 포함하는 서방화 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드인 것을 특징으로 한다.
- [0015] 상기 제약 조성물은 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드와 후혼합부 조성물을 포함하여 경구용 제제로 제제화하는 것을 특징으로 한다.
- [0016] 이때 상기 후혼합부 조성물은 붕해제 및 완충기제를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0017] 본 발명의 다른 일 양상으로
- [0018] 탐수로신 염산염을 포함하는 코어 비드를 제조하는 단계;
- [0019] 상기 코어 비드의 표면을 서방화 기제를 포함하는 코팅액으로 코팅하여 서방성 코어 비드를 제조하는 단계;
- [0020] 상기 서방성 코어 비드를 장용성 고분자 및 가소제를 포함하는 장용성 코팅액으로 코팅하여 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드를 제조하는 단계;
- [0021] 붕해제와 완충기제를 포함하는 후혼합부 조성물을 제조하는 단계;
- [0022] 상기 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드와 후혼합부 조성물 및 활택제를 혼합하여 타정하는 단계; 를 포함하는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물의 제조방법을 제공한다.

**발명의 효과**

[0023] 본 발명에 따른 제약 조성물은 중래 탐수로신 염산염을 포함하는 제제에 비해, 마손도를 낮추고, 함량 균일성이 우수하며, pH 1.2 완충액에서 탐수로신 염산염의 용출률이 적어 내산성이 우수할 뿐만 아니라, 탐수로신 염산염 (Tamsulosin HCl)의 유의적인 분해가 없어 안정성이 향상된 탐수로신 염산염을 포함하는 제제를 얻을 수 있다. 이로 인해 탐수로신 염산염의 안정성을 높이고, 위에서의 용출은 억제하고 장 내에서의 흡수율을 높여 상기 탐수로신 염산염의 생체 이용율을 높일 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0024] 도 1은 실시예 1 내지 3, 및 비교예 1 및 2에서 제조한 정제의 시간에 따른 용출률 변화를 보여주는 그래프이다.

도 2는 실시예 1 내지 3 및 비교예 2의 정제에 대한 초기, 1주간 가혹, 및 2주간 가혹 조건에서의 총 유연물질의 함량 변화를 보여주는 그래프이다.

도 3은 실시예 1 내지 3 및 비교예 2의 정제에 대한 초기, 1주간 가혹, 및 2주간 가혹 조건에서의 유연물질 A(Impurity A)의 함량 변화를 보여주는 그래프이다.

도 4는 실시예 4 내지 6, 및 비교예 3 및 4에서 제조한 정제의 시간에 따른 용출률 변화를 보여주는 그래프이다.

도 5는 실시예 7 내지 10에서 제조한 정제의 시간에 따른 용출률 변화를 보여주는 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0025] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다.

**[0026] 제약 조성물**

[0027] 본 발명의 제약 조성물은 유효성분으로서 탐수로신 염산염을 포함하고, 장용성 고분자 및 가소제를 더 포함한다.

[0028] 본 발명에 따른 제약 조성물은 약제학적 유효성분으로 탐수로신 염산염을 포함한다. 상기 탐수로신 염산염은 비뇨생식기에 선택적으로 작용하는 약물로서 다양한 형태의 제제화가 가능하다.

[0029] 특히, 본 발명에 따른 제약 조성물은 경구용 제제로 제조될 수 있다. 상기 경구용 제제는 캡슐제, 정제, 건조 시럽형 제제, 시럽제, 젤리형 제제 또는 과립제 등이 있으며, 일 구체예로 정제로 제형화될 수 있으며, 보다 구체적으로 구강붕해정제일 수 있다.

[0030] 상기 정제는 타정을 통해 제조될 수 있다. 상기 타정은 타정기를 이용하여 입자와 입자 사이에 결합력을 생성시켜 입자들을 결합시키는 공정이다. 이러한 타정을 통해 함량 균일성과 경도 균일성이 우수한 고품질의 정제를 제조할 수 있다.

[0031] 타정기는 여러가지 모양의 펀치와 다이로 분말 또는 과립을 강한 압력으로 성형시키는 장비로, 상기 펀치 및 다이의 크기모양에 따라 약 50mg~ 약1500mg까지의 정제를 생산할 수 있다.

[0032] 고품질의 정제를 얻기 위해선 정제를 구성하는 각 조성뿐만 아니라 타정기의 타정압과 같은 공정 파라미터를 다양하게 고려하여야 한다. 본 발명에 따른 제약 조성물로 정제를 제조할 경우, 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드와, 후혼합부 조성물 및 기타 첨가제를 혼합 후 일정 수준의 타정압을 인가하여 정제를 제조한다.

[0033] 한편, 탐수로신 염산염은 장에 작용하여야 하며, 이를 포함하는 제약 조성물은 장(예, 소장)에 도달한 이후 신속하게 녹기 때문에 충분한 서방성이 부여되어야 한다. 그러나 탐수로신 염산염을 포함하는 제약 조성물이 내산성을 갖지 않는 경우 위에 도달시 약물(즉, 탐수로신 염산염)이 급격히 방출되어 장에 도달시 유효량의 약물 방출이 곤란해진다. 이에 본 발명에서는 탐수로신 염산염을 포함하는 정제의 내산성을 높이기 위한 방법을 제시한다.

[0034] 본 발명의 일 구체예는 유효성분으로서 탐수로신 염산염을 포함하며, 장용성 고분자 및 가소제를 포함하는 제약 조성물로, 상기 가소제는 전체 제약 조성물 함량 대비 0.10 중량% 내지 3.5 중량%로 포함될 수 있으며, 보다 구체적으로는 0.1 중량% 내지 3.0 중량%, 보다 구체적으로는 0.1 중량% 내지 2.5 중량%로 포함될 수 있다.

- [0035] 구체적으로, 본 발명에 따른 제약 조성물은 탐수로신 염산염을 포함하는 코어 비드; 및 상기 코어 비드 표면에 장용성 코팅층이 형성되며, 이들이 후혼합부 조성물과 혼합되어 복수 개의 미립구(microsphere)가 압축된 형태를 갖는다.
- [0036] 이러한 형태의 제약 조성물은 타정 공정시 타정압의 인가 또는 마찰에 의해 장용성 코팅층이 손상되면서 이의 내산성이 저하되고, 코어 비드와 후혼합부 조성물 간의 밀도 차이에 의해 균일한 정제를 얻을 수 없다. 또한, 코어 비드와 후혼합부 조성물 간의 밀도에 차이가 큰 경우 타정 공정을 수행 후 제조된 정제 일부의 모서리가 깎이거나 금이 가는 등의 문제가 발생하고, 각 조성의 함량 편차가 발생하여 제품의 불량률을 높인다.
- [0037] 본 발명에서는 장용성 코팅층에 가소제를 첨가하고, 후혼합부의 조성을 제어함으로써 코어 비드와 후혼합부 조성물의 밀도를 제어하여 타정 공정 중 장용성 코팅층의 손상을 방지함으로써 제약 조성물의 내산성뿐만 아니라 함량의 불균일이나 불량 문제를 해소할 수 있다.
- [0038] 이하 본 발명에서 제시하는 제약 조성물을 더욱 상세히 설명한다.
- [0039] (1) 코어 비드
- [0040] 본 발명의 코어 비드는 제약 조성물의 유효성분인 탐수로신 염산염을 포함한다.
- [0041] 코어 비드는 유효성분인 탐수로신 염산염을 포함하여 이루어지거나, 약학적으로 허용 가능한 불활성 시드(seed)와 함께 유효성분을 포함하여 형성할 수 있다.
- [0042] 탐수로신 염산염은 전체 제약 조성물의 함량 대비 0.01 중량% 내지 20 중량%를 함유한다. 바람직하게는 0.05 중량% 내지 10 중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 중량% 내지 5 중량%를 함유한다. 가장 바람직하게는 0.1 중량% 내지 1 중량%를 함유한다. 이 함량은 본 제약 조성물의 제형(즉, 정제)을 섭취 후 약효를 기대할 수 있는 함량 범위이다.
- [0043] 본 발명에 따른 코어 비드는 그 형태와 크기, 크기의 편차 등이 특별히 한정되지 않으나, 바람직하게는 후술할 서방화 코팅층 및 장용성 코팅층이 균일하게 형성될 수 있도록 하기 위하여 구형 또는 구형에 가까운 형태일 수 있다. 이를 위해 코어 비드는 GPCG-1의 로터 시스템(rotor system)을 이용하는 방법, 습식 또는 건식 압출(extrusion)하는 방법, 구형화(spheronization)하는 방법, 또는 그레놀화(granulation)하는 방법 등을 통해 제조가 가능하다.
- [0044] 이때 코어 비드로 제조하기 위해 유효성분인 탐수로신 염산염에 더하여 약학적으로 허용가능한 결합제를 더욱 포함할 수 있다.
- [0045] 상기 결합제는 성분 간의 결합을 용이하게 하여 코어 비드의 성형을 가능하게 하는 조성이다. 상기 결합제로는 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 이 분야에서 통상적으로 사용되는 조성이 가능하다. 대표적으로, 결합제로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), L-HPC(저치환도의 HPC), 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 아크릴산 및 그의 염의 중합체, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체 (예를 들어 콜리돈(Kollidon)), 젤라틴, 구아 고무, 부분적으로 가수분해된 전분, 알기네이트, 크산탄 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있으며, 일 구체예로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)를 사용한다.
- [0046] 본 발명의 제약 조성물 내에서 결합제는 전체 제약 조성물 대비 0.01 중량% 내지 10 중량%이고, 바람직하게는 0.05 중량% 내지 5 중량%, 가장 바람직하게는 0.1 중량% 내지 1 중량%로 포함될 수 있다. 상기 결합제가 상기 범위로 포함될 때, 코어 비드의 제조가 용이하며, 원하는 제형을 제조할 수 있다.
- [0047] 한편, 불활성 시드를 포함하여 코어 비드를 제조하는 방법은 유효성분과 불활성 시드를 혼합하는 형태, 상기 유효성분이 불활성 시드 내부에 함입된 형태, 또는 불활성 시드 표면에 유효성분이 코팅된 형태로 제조가 가능하며, 이외에 다양한 형태의 제조가 가능하다. 본 발명의 일 실시예에서는 불활성 시드 표면에 유효성분이 코팅된 형태로 제조하였다.
- [0048] 불활성 코어는 불활성 물질로 이루어져 본 발명에 따른 코어(core)를 형성하는 것으로, 당 핵, 전분, 만니톨, 수크로스, 미세결정질 셀룰로오스 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용 할 수 있으며, 상기 불활성 코어의 크기는 유동층 조립 공정상의 생산성과 수율을 감안하여 약 100 내지 1500 $\mu$ m의 범위가 바람직하다. 유효성분이 불활성 시드 내부에 함입된 형태로 제조할 경우, 상기 불활성 코어는 다공성의 입자가 사용될 수 있다.

- [0049] 또한, 유효성분이 불활성 시드 표면에 코팅된 형태인 경우 유효성분을 포함하도록 코팅액을 제조한 후, 이 코팅액을 불활성 시드에 코팅기, 유동층 코팅기, 유동층 공정기, 유동층 과립기 등을 이용할 수 있으며, 보다 구체적으로 유동층 코팅기(Fluidized bed system), 원심 코팅기(Centrifugal granulator), Granurex (제조사: Freund) 등을 이용하여 코팅하는 방식이 사용될 수 있다. 바람직하기로, 유동층 코팅기를 이용한 상부 분사(top spray), 하부 분사(bottom spray) 또는 접선 분사(tangential spray) 방식으로 분무하여 코팅할 수 있다.
- [0050] 한편, 본 발명의 코어 비드는 그 표면에 서방화 코팅층을 더 포함할 수 있다.
- [0051] 서방화 코팅층은 약물을 천천히 방출하게 함으로써, 약물이 속방출되어 체내 혈중 농도가 급격하게 높아지면서 발생할 수 있는 부작용을 감소시키는 역할을 한다.
- [0052] 서방화 코팅층은 서방화 기체의 코팅을 통해 형성된다. 상기 서방화 기체는 제제를 형성하는 물질을 지지하여 주는 역할을 할 뿐만 아니라, 일정시간 경과 후 수중에서 제제 내 기공을 형성하는데 중요한 역할을 한다. 상기 서방화 기체로는 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 이 분야에서 통상적으로 사용되는 조성이 가능하다.
- [0053] 상기 서방화 기체로는 셀룰로오스 유도체, 검류, 친수성 또는 소수성 (메타)아크릴레이트 공중합체, 친수성 또는 소수성 폴리비닐 유도체, 폴리에틸렌 유도체, 카르복시비닐 화합물 및 다당류로 이루어지는 균으로부터 선택되는 것을 사용할 수 있다.
- [0054] 구체적인 서방화 기체로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트프탈레이트, 메틸히드록시에틸셀룰로오스, 구아검, 로커스트빈검, 트라가칸스검, 카라기난, 아카시아검, 잔탄검, 아라비아검, 젤란검, 카라야검, 타라검, 타마린드검, 가티검, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐아세틸디에틸아미노아세테이트, 폴리에틸렌유도체, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌옥사이드, 카보머, 텍스트린, 폴리텍스트린, 텍스트란, 펙틴, 펙틴유도체, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스, 아밀로펙틴, 플루란, 만난, 피셀레란, 칼라기난, 글루코사민, 키토산, 키틴, 젤라틴, 콜라겐, 카제인, 한천, 알부민, 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트)공중합체, 폴리(메타크릴산-에틸메타크릴레이트)공중합체, 폴리비닐아세테이트, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체 및 폴리(에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체로부터 선택되는 1종 이상이 포함될 수 있다..
- [0055] 일 구체예로는 상기 서방화 기체는 폴리비닐아세테이트 및 이를 포함하는 혼합물, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 상기 서방화 기체를 포함하면 pH와 상관없이 일정한 방출 양상을 가지며, 본 발명에서 원하는 양상의 지속적 방출 양상을 나타낼 수 있다.
- [0056] 본 발명에서 가장 바람직한 서방화 기체는 폴리비닐아세테이트 또는 이를 포함하는 혼합물이다. 본 발명에서 상기 폴리비닐아세테이트는 pH에 상관없이 일정한 방출 양상을 나타내고, 수중 방치 시 오랜 시간이 지나더라도 지속적인 방출을 가능하게 하므로 본 발명의 제제가 서방성을 갖도록 하는데 있어서 가장 유용하다. 상기 폴리비닐아세테이트는 중량평균분자량이 약 100,000 내지 500,000일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 서방화 기체는 폴리비닐아세테이트 단독으로 또는 다른 물질과 혼합하여 분말 또는 희석된 수용액 상태로 사용할 수 있다.
- [0057] 예를 들어, 본 발명의 서방화 기체는 폴리비닐아세테이트 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 혼합물, 또는 폴리비닐피롤리돈과 소듐 라우릴 설페이트로 안정화된 폴리비닐아세테이트를 포함하는 혼합물일 수 있으며, 보다 구체적으로는 콜리돈 에스알(Kollidon SR: 등록상표명)(BASF) 또는 콜리코트 에스알30디(Kollicoat SR30D, BASF)가 사용될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 제약 조성물 내에서 서방화 기체는 전체 제약 조성물 대비 0.1 중량% 내지 15 중량%, 바람직하게는 0.5 중량% 내지 10 중량%, 가장 바람직하게는 1 중량% 내지 5 중량%로 포함될 수 있다. 만약 그 함량이 상기 범위 미만이면, 서방화 기체에 따른 효과를 기대할 수 없고, 상기 범위를 초과하면 약물 방출의 속도 조절이 용이하지 않은 문제가 발생하므로, 상기 범위 내에서 적절히 사용한다.
- [0059] 서방화 코팅층의 형성은 서방화 기체를 코팅 용매는 정제수, 에탄올, 아세톤, 에탄올 수용액, 아세톤 수용액 또는 에탄올과 아세톤의 혼합용매를 사용하여 코팅액을 제조한 다음, 코팅기, 유동층 코팅기, 유동층 공정기, 유동층 과립기 등을 이용할 수 있으며, 보다 구체적으로 상향 분무식 유동층 코팅기(Fluidized bed system with bottomspray), 원심 코팅기(Centrifugal granulator), Granurex (제조사: Freund) 등을 이용하여 코팅하는 방

식이 사용될 수 있다.

- [0060] 본 발명에 따른 코어 비드는 상기 조성 이외에 코팅의 효율성, 유효성분의 안정성, 외관, 색상, 보호, 유지, 결합, 성능 개선, 제조 공정 개선 또는 보조적인 방출 제어 등의 부가적인 목적을 위하여 다양한 생물학적으로 불활성인 성분을 추가로 사용할 수 있다.
- [0061] 이러한 생물학적으로 불활성인 성분은 코어를 제조할 때 함께 혼합될 수 있으며, 유효성분의 방출에 영향을 거의 미치지 않거나 미미한 영향을 미칠 수 있다. 일례로, 희석제, 당류, 당알코올류, 고분자, 착색제, 착향제, 감미제, 계면활성제, 활택제, 안정화제, 산화방지제, 발포제, 파라핀, 또는 왁스일 수 있으며, 이들 중 1종 이상이 사용될 수 있다. 이러한 생물학적으로 불활성인 성분은 탐수로신 염산염, 불활성 시드 또는 서방화 기제 중 어느 하나 이상과 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0062] 일례로, 상기 생물학적으로 불활성인 성분은 희석제일 수 있다.
- [0063] 희석제는 파립이 체내에서도 녹지 않고 형태를 유지시켜줄 수 있도록 하는 물질을 의미하며, 미세결정성 셀룰로오스(MCC), 탈크(talc), 락토오스, 무기성 담체, 예컨대 인산수소칼슘 (dibasic calcium phosphate), 인산수소칼슘이수화물 (dibasic calcium phosphate dihydrate), 제3인산칼슘 (tribasic calcium phosphate), 또는 이들의 조합에서 선택될 수 있으며, 일 구체예로는 미세결정성 셀룰로오스와 탈크 중 어느 하나 이상을 조합에서 선택할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0064] 전술한 바의 유효 성분, 불활성 시드 및 서방화 기제를 포함하여 다양한 형태의 코어 비드를 제조한다.
- [0065] 본 발명의 일 구현예에 따른 코어 비드는 탐수로신 염산염, 결합제 및 불활성 시드를 포함하여 구형화한 코어 비드를 사용한다.
- [0066] 본 발명의 다른 구현예에 따른 코어 비드는 불활성 시드 상에 탐수로신 염산염 및 결합제를 포함하는 코팅액으로 코팅한 후, 다시 서방화 기제를 포함하는 코팅액으로 그 표면을 코팅한 서방성 코어 비드를 사용한다.
- [0067] 본 발명의 또 다른 구현예에 따른 코어 비드는 불활성 시드 상에 탐수로신 염산염, 결합제 및 활택제를 포함하는 코팅액으로 코팅한 후, 다시 서방화 기제 및 활택제를 포함하는 코팅액으로 그 표면을 코팅한 서방성 코어 비드를 사용한다.
- [0068] 상기한 형태 이외에 코어 비드를 구성하는 구체적 종류, 사용법 그리고 이러한 물질들을 본 발명의 코어에 부가시키는 방법 등은 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자의 기술 수준에 비추어 용이하게 수행될 수 있으며, 또한 다양한 범주에서 변형 가능하다.
- [0069] (2) 장용성 코팅층
- [0070] 본 발명의 장용성 코팅층은 코어 비드의 표면을 장용성 피복 물질로 코팅한 것이다. 상기 장용성 코팅층으로 인해 pH가 낮은 위장 내에서의 탐수로신 염산염의 방출을 특정 수준 이하로 제어하는 역할을 한다. 이로 인해 탐수로신 염산염의 위장관 부작용을 회피하여 장에서의 방출이 원활이 이루어져 상기 탐수로신 염산염의 생체 이용률을 높일 수 있다.
- [0071] 상기 장용성 코팅층은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상적으로 사용되는 장용성 고분자(enteric polymer)를 포함하는 것이 바람직하다. 상기 장용성 고분자는 pH 조건 의존성(pH-dependent) 고분자로서, pH 5 미만의 산성 조건에서 안정하고 pH 5 이상의 약산성 또는 중성 조건에서 용해되는 고분자를 의미한다.
- [0072] 일례로, 장용성 고분자로는 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 이 분야에서 공지된 바의 고분자가 사용될 수 있다. 대표적으로, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 셸락(shellac), 폴리메타크릴레이트 공중합체(Poly(methacrylate)), (메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체 등) 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있다.
- [0073] 바람직하기로, 상기 장용성 고분자로는 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체 중에서 선택된 1종 이상의 내산성 아크릴 중합체를 포함할 수 있다.
- [0074] 내산성 아크릴 중합체는, pH 의존적으로 강산성조건(약 pH 4.5이하) 하에서는 용해되지 않고, pH 5.5 이상에서는 용해되는 장용성 고분자로서, 대표적으로 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체가 있다. 구체적으로 상품명으로는 유드라짓- L30 D-55, 유드라짓-NE30D, 유드라짓-L100, 유드

라짓-L100 D-55, 유드라짓-L12,5, 유드라짓-S100, 유드라짓-S12,5, 유드라짓-FS 30 D 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있으며, 바람직하기로 유드라짓-L30 D-55와 유드라짓-NE30D, 더욱 바람직하기로 유드라짓-L30 D-55와 유드라짓-NE30D를 혼합하여 사용할 수 있다.

- [0075] 유드라짓-L30 D-55은, 메타크릴산-에틸아크릴레이트의 수산화물 1:1 공중합체 (methacrylic acid-ethylacrylate copolymer(1:1) aqueous dispersion: Eudragit L30 D-55)로서, 낮은 pH(예: pH 5.5 이하) 조건에서는 거의 용해되지 않다가 pH 5.5 이상의 조건이 되면 용해되기 시작하며, 이러한 특징으로 인해 장용성 고분자로 널리 사용되고 있다. 상기 유드라짓-L30 D-55는 또한 유화제로서 소듐 라우릴 설페이트와 폴리소르베이트 80을 함유하는 아크릴레이트 중합체의 30% (m/V) 수성 분산제로서 이용 가능하다.
- [0076] 또한 유드라짓-NE 30D는 에틸아세테이트와 메틸메타크릴레이트 공중합체의 수성 분산액이다.
- [0077] 전술한 바의 장용성 고분자는 전체 제약 조성물 내에서 0.1 중량% 내지 20 중량%이고, 바람직하게는, 0.5 중량% 내지 10 중량%, 가장 바람직하게는 1 중량% 내지 5 중량%이다. 이러한 범위 내로 사용할 경우 장용성 코팅층으로서의 역할, 즉 위장관 내에서의 약물의 방출을 억제할 수 있다. 만약 그 함량이 상기 범위 미만이면 낮은 내산성으로 인해 위장관 내에서 약물이 방출될 수 있으며, 반대로 그 함량이 높을 경우 점도가 높아져 코팅이 용이하지 않아 원하는 형태의 정제의 제형이 용이하지 않다.
- [0078] 이렇듯 장용성 고분자는 제형의 내산성을 높일 수 있으나, 제약 조성물을 정제로 제조 시 타정 공정에서 장용성 고분자로 이루어진 장용성 코팅층의 손상이 발생할 수 있다. 이로 인해 최종 제조된 정제의 내산성이 저하되어 정제 섭취 후 위장관 내에서 약물이 방출되어, 상기 약물의 생체 이용률이 크게 저하될 수 있다.
- [0079] 이에 본 발명에서는 타정 공정에서의 장용성 코팅층의 손상을 억제하여 제약 조성물의 내산성을 높이기 위해 가소제를 사용할 수 있다.
- [0080] 가소제란 고분자의 자유 부피를 증가시켜서 고분자의 분절 운동을 용이하게 하는 물질로서, 코팅층의 유연성 (flexibility)과 탄성(elasticity)을 부여하여 내구성을 높이는 역할을 한다.
- [0081] 가소제는 방향족 가소제, 지방족 가소제 등 다양한 형태가 있으며, 생체 적합성, 상용성, 안정성, 가공성, 지속성 및 가격 등을 고려하여 사용한다. 본 발명의 기술 분야에서 다양한 형태의 가소제가 이미 공지되어 있으나 유효성분으로 탐수로신 염산염의 제약 조성물에 구체적인 조성으로 사용한 예는 없었다.
- [0082] 본 발명에서 가소제의 첨가 방식은 탐수로신 염산염의 안정성을 향상과 동시에 장용성 코팅층의 내산성을 높이는 방법으로 진행될 수 있다. 상기 장용성 코팅층은 내산성을 갖는 장용성 코팅 물질을 제조 후 유동층 코팅기를 이용하여 코어 비드 표면에 형성될 수 있다. 이때 상기 장용성 코팅 물질에 가소제가 첨가될 경우 장용성 코팅층의 유연성이 높아져 상기 코팅층의 품질(예, 도막 특성)이 향상된다. 이로 인해 장용성 코팅층이 외력(예, 타정시 압력)에 의해 쉽게 찢어지거나 분리됨없이 코어 비드 상에 안정적인 코팅층을 형성하여, 제제의 내산성을 더욱 높일 뿐만 아니라 탐수로신 염산염의 안정성을 높일 수 있다.
- [0083] 본 발명의 바람직한 시험예 1에 따르면, 가소제로 트리에틸시트레이트를 사용할 수 있으며, 조성물 총 중량에 대하여 0.05 ~ 3.75 중량%가 되도록 사용하여 탐수로신 염산염 정제를 제조하였다.
- [0084] 시험예 1의 유연 물질 시험에 따르면, 가혹 조건에서 가소제의 함량에 따라 탐수로신 염산염의 정제의 안정성, 즉 장용성 코팅층의 필름이 갈라져 내부에 있는 탐수로신 염산염이 노출되어 이의 분해가 발생함을 확인하였고, 특히 가소제의 함량을 과도하게 사용한 경우 정제로서 사용이 어려울 정도로 탐수로신 염산염이 분해가 발생함을 확인하였다.
- [0085] 또한, 시험예 1의 내산성과 관련된 인공 위액에서의 용출 시험을 살펴보면, 가소제의 함량에 따라 탐수로신 염산염의 방출 속도가 변화되는데, 이때 가소제의 함량이 너무 미약할 경우 탐수로신 염산염의 초기 용출률 및 최종 용출률이 높아 장용성 코팅층으로서의 기능을 저하시킴을 확인하였다.
- [0086] 이와 같이, 가소제의 함량은 제약 조성물의 물성에 큰 영향을 준다. 이에 본 발명에서는 전체 제약 조성물의 함량 대비 가소제의 함량을 한정함으로써 장용성 코팅층으로서의 기능과 함께 탐수로신 염산염의 안정성을 극대화한다.
- [0087] 구체적으로, 본 발명에 따른 가소제는 전체 제약 조성물 함량 대비 0.1 내지 3.5 중량%, 구체적으로는 0.1 내지 3.0 중량%, 0.1 내지 2.5 중량%, 0.15 내지 2.5 중량%, 보다 구체적으로 0.3 내지 2.5 중량%, 0.3 내지 2 중량%로 포함될 수 있다. 상기 가소제가 상기 함량 범위로 포함되면 충분한 내산성 및 안정성을 가질 수 있다. 만

약 그 함량이 상기 범위 미만이면 장용성 코팅층의 내산성이 저하되어 위에서의 약물의 초기 용출율 및 최종 용출율이 높고, 반대로 상기 범위를 초과할 경우 탐수로신 염산염의 분해를 야기하는 문제가 있으므로, 상기 범위 내에서 적절히 사용한다.

- [0088]     전술한 바의 가소제의 함량과 더불어 가소제의 선정 또한 매우 중요한 파라미터이다.
- [0089]     본 발명에 따른 가소제는 장용성 코팅층으로 사용하는 조성과의 상용성, 안정성, 가공성 등의 물성을 고려하여 선정한다.
- [0090]     본 발명은 장용성 고분자로서 내산성 아크릴 중합체를 사용하며, 이의 물성을 높일 수 있도록 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 폴리글리콜산, 폴리부틸렌아디페이트, 글리세린, 트리부틸세바케이트, 트리아세틴 및 트리에틸시트레이트 중에서 선택된 1종 이상을 사용한다. 이때 상기 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 폴리글리콜산, 폴리부틸렌아디페이트와 같은 고분자는 분자량이 증가할수록 도막의 신장율이 증가하고 인장 강도가 감소하므로, 중량평균분자량이 1000 이하인 것을 사용하는 것이 상기 물성 확보 면에서 유리하다. 일 실시예로는 트리에틸시트레이트를 사용할 경우 고품질의 피막을 갖도록 장용성 코팅층을 형성할 수 있다.
- [0091]     고품질의 피막의 의미는 코어 비드 상에 장용성 코팅층이 균일 두께로 형성되며, 도막으로서의 강도, 경도, 신장율, 유연성과 같은 물성이 우수하고 공장액에서 봉해가 빠르게 일어날 수 있는 것을 의미한다. 이러한 물성의 만족은 장용성 고분자와 가소제의 함량비의 조절을 통해 달성될 수 있다.
- [0092]     바람직하기로, 본 발명에 따른 제약 조성물은 장용성 고분자 및 가소제는 1:0.03 내지 1:1.0 중량비로 포함될 수 있으며, 구체적으로는 1: 0.03 내지 1: 0.75, 보다 구체적으로는 1: 0.03 내지 1: 0.2일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 제제에서 상기 장용성 고분자 및 가소제가 상기 범위의 중량비로 포함 시 상기 언급한 물성을 만족하여 장용성 코팅층이 안정되게 형성되어 내산성을 확보할 수 있으며, 탐수로신 염산염의 안정성도 유지할 수 있다.
- [0093]     이러한 장용성 코팅층은 장용성 고분자를 포함하는 코팅액을 제조한 후, 이를 코어 비드 상에 코팅하는 방식으로 형성할 수 있다.
- [0094]     장용성 코팅액 제조를 위한 코팅 용매는 정제수, 에탄올, 아세톤, 에탄올 수용액, 아세톤 수용액 또는 에탄올과 아세톤의 혼합 용매를 사용할 수 있다.
- [0095]     추가로, 상기 장용성 코팅액은 상기 조성 이외에 코팅의 효율성, 유효성분의 안정성, 외관, 색상, 보호, 유지, 결합, 성능 개선, 제조 공정 개선 또는 보조적인 방출 제어 등의 부가적인 목적을 위하여 다양한 생물학적으로 불활성인 성분을 추가로 사용할 수 있다.
- [0096]     이러한 불활성인 성분은 희석제, 당류, 당알코올류, 고분자, 착색제, 착향제, 감미제, 계면활성제, 활택제, 안정화제, 산화방지제, 발포제, 보존제, 봉해제, 완충기제, 겔보기화제, 희석제, 파라핀, 또는 왁스일 수 있으며, 이들 중 1종 이상이 사용될 수 있다. 일례로, 상기 생물학적으로 불활성인 성분은 희석제일 수 있으며, 구체적인 조성은 상기에서 설명한 바를 따른다. 일 구체예로는 상기 희석제는 탈크이다.
- [0097]     본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 장용성 코팅층은 코팅액을 코어 비드에 코팅기, 유동층 코팅기, 유동층 공정기, 유동층 과립기 등을 이용할 수 있으며, 보다 구체적으로 유동층 코팅기(Fluidized bed system), 원심 코팅기(Centrifugal granulator), Granurex (제조사: Freund) 등을 이용하여 코팅하는 방식이 사용될 수 있다. 바람직하기로, 유동층 코팅기를 이용한 상부 분사(top spray), 하부 분사(bottom spray) 또는 접선 분사(tangential spray) 방식으로 분무 하여 코팅할 수 있다.
- [0098]     **경구용 제제**
- [0099]     본 발명에 따른 제약 조성물은 경구용 제제로 제형화할 수 있다.
- [0100]     상기 경구용 제제는 탐수로신 염산염의 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) 또는 관리(management)를 모두 포함하는 개념으로서 사용된다. 일 구체예에서 상기 약제학적 제제는 양성 전립선 비대증, 전립선 비대증에 수반한 배뇨장애, 급성요폐(acute urinary retention)의 치료에 사용될 수 있다.
- [0101]     본 발명에 따른 경구용 제제는 단위 투여 형태당 0.2 내지 0.8 mg의 탐스로신 염산염이 포함될 수 있으며, 1일

1회의 주기로 복용하더라도 최적화된 유효성분의 용출 패턴을 나타낼 수 있다.

- [0102] 일 구체예에서, 상기 탐수로신 염산염 함유 제제는 탐수로신 염산염과 복합적으로 사용될 수 있는 임의의 다른 추가적인 유효성분을 함께 포함하여 복합제로서 제조될 수도 있다. 상기 추가적인 유효성분은 예를 들어, 타다라필, 두타스테라이드, 솔리페나신, 또는 피나스테라이드 등이 있으며 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0103] 경구용 제제는 캡슐제, 정제, 건조 시럽형 제제, 시럽제, 젤리형 제제 또는 과립제 등이 있으며, 이 중에서도 본 발명에 따른 제약 조성물은 정제로 제형화된다. 상기 정제는 이 분야에서 통상적으로 사용되는 일반 정제, 이중정제, 저작정제, 또는 속봉해성 정제를 모두 포함한다.
- [0104] 경구용 제제로서 정제는 약용량을 정확히 할 수 있고, 취급이 편리하고 복용이 간편하며 대량 생산이 가능하여 가격이 저렴한 이점이 있다. 또한, 코팅을 통해 쓴맛, 냄새 및 자극성 등의 교정이 용이하며, 성형에 의해 약물의 용출 및 흡수 양상의 변화 조절이 용이한 이점이 있다.
- [0105] 정제는 형태에 있어서 다양할 수 있으며, 예를 들어 난형, 삼각형, 아몬드형, 땅콩형, 평행사변형, 원형, 오각형, 육각형 및 사다리꼴형일 수 있다. 바람직한 형상은 원형, 난형 및 평행사변형 형태이다.
- [0106] 탐수로신 염산염을 포함하는 경구용 제제(즉, 정제)는 전술한 바의 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드에 후혼합부 조성물을 첨가한 후, 일정 수준의 타정압을 인가하여 제조한다. 그 결과 상기 경구용 제제는 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드가 후혼합부 조성물과 혼합되어 복수 개의 미립구(microsphere)가 압축된 형태를 갖는다.
- [0107] 후혼합부 조성물은 통상의 정제 제조에 사용하는 조성일 수 있으며, 이 중에서도 본 발명의 후혼합부 조성물은 봉해제 및 완충기제 중 하나 이상을 포함한다. 상기 봉해제 및 완충기제는 정제의 제조시 필요한 조성으로 타정 공정을 통해 제조되는 경구용 제제의 공정 특성을 고려하여 그 조성을 선정한다.
- [0108] 즉, 본 발명의 경구용 제제는 타정을 통해 제조되며 이때 타정압의 인가 또는 마찰에 의해 장용성 코팅층이 손상되면서 이의 내산성이 저하되고, 코어 비드와 후혼합부 간의 밀도 차이에 의해 균일한 정제를 얻을 수 없다. 또한, 코어 비드와 후혼합부 간의 밀도에 차이가 큰 경우 타정 공정을 수행후 제조된 정제 일부의 모서리가 깎이거나 금이 가는 등의 문제가 발생하고, 각 조성의 함량 편차가 발생하여 제품의 불량률을 높인다.
- [0109] 이러한 문제를 고려하여 위해 후혼합부 조성물의 조성을 선정하고 그 함량을 한정함으로써 상기 언급한 경구용 제제의 내산성뿐만 아니라 함량의 불균일이나 불량 문제를 해소한다.
- [0110] 봉해제는 경구용 제제의 적절한 경도 유지와 경구 투여시 적절한 약물 흡수를 위하여 쉽게 분해될 수 있는 조성을 의미한다. 상기 봉해제로는 정제의 제조에 일반적으로 사용되는 1 또는 2종 이상 선택될 수 있으며, 예를 들어, 만니톨(예, 분무건조 만니톨), 솔비톨, 프록토스, 유당, 텍스트로스, 자일리톨, 글루코스, 락토오스, 백당, 과당, 말토스, 말토텍스트린, 에리스리톨, 아라비톨, 크로스포비돈, 크로스카멜로스 나트륨, 미세결정셀룰로오스(MCC), 전호화 전분(Pregelatinized starch), 전분 및 그의 유도체, 폴리돈, 카르복시메틸셀룰로오스, 에프멜트(F-MELT; Fuji chemical), 루디프레쉬(Ludiflash; BASF) 등을 사용할 수 있다. 구체적으로 상기 봉해제는 만니톨, 에프멜트, 솔비톨, 자일리톨, 락토오스, 및 전호화 전분 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로 만니톨, 에프멜트, 솔비톨, 자일리톨 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 이때 분무건조 만니톨은 결정성 만니톨 수용액을 분무 건조시켜 제조하거나, 상업적으로 이용 가능하다(예를 들어, PEARLITOL SD 200WP, Roquette사, 프랑스; PARTECK M200, Merck사, 독일).
- [0111] 에프멜트는 에프멜트 타입 M과 타입 C의 두 타입이 있으며, D-만니톨, 자일리톨, 미세결정셀룰로오스, 크로스포비돈 및 마그네슘 알루미늄노메탈실리케이트, 인산칼슘의 혼합물로서, 상업적으로 이용 가능하다.
- [0112] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 경구용 제제의 봉해제로서, C형 에프멜트(F-melt type C) 또는 만니톨 중 어느 하나 이상을 사용할 수 있다. 참고로, 상기 C형 에프멜트(F-melt type C)는 만니톨(mannitol) 62.3~67.2 중량%와, 미결정셀룰로오스(microcrystalline cellulose) 16.2~19.8 중량%와, 무수 제2 인산칼슘(anhydrous dibasic calcium phosphate) 3.4~4.6 중량%, 그리고 크로스포비돈(crospovidone) 7.0~9.2 중량%, 자일리톨(xylitol) 4.2~5.8 중량%로 구성되어 있다.
- [0113] 경구용 제제의 품질은 일정 수준 이상의 겉보기 밀도를 가지며, 마손도가 낮고, 함량 균일성이 우수하고 및 유효성분의 위장관 내 낮은 용출률을 갖는 것이 유리하다. 이러한 물성은 후혼합부 조성물의 조성 및 밀접한 관계가 있다.
- [0114] 겉보기 밀도(apparent density) 또는 충전부피는 미립자, 즉 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드와 후혼합 조성

물 각각과 이들 간의 결합과 관련된 것으로, 일정 수준 범위의 겔보기 밀도를 가짐으로써 서로 단단히 결합될 수 있다. 이로 인해 최종 제조된 정제의 마손도가 낮아져, 상기 정제의 불량률을 낮출 수 있다.

- [0115] 바람직하기로, 본 발명의 경구용 제제는 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드의 경우 0.6 내지 0.8 mg/mL, 바람직하기로 0.65 내지 0.78 mg/mL, 더욱 바람직하기로 0.70 내지 0.75 mg/mL의 겔보기 밀도를 갖는다. 또한, 후혼합부 조성물의 겔보기 밀도는 0.40 내지 0.52 mg/mL, 바람직하기로 0.42 내지 0.49 mg/mL의 범위를 갖는다.
- [0116] 상기 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드: 후혼합부 조성물의 겔보기 밀도의 비는 1:0.57 내지 1: 0.71의 범위를 갖는 것이 바람직하다. 겔보기 밀도가 낮다는 것은 상대적으로 결합력이 낮다는 것으로, 후혼합부 조성물의 겔보기 밀도가 낮아 구강 섭취 후 우선적으로 봉해가 발생할 수 있다. 상기 밀도 범위를 가질 때 균일한 정제를 얻을 수 있다.
- [0117] 상기 겔보기 밀도를 비롯한 물성을 위해, 본 발명의 경구용 제제의 후혼합부 조성물은 봉해제를 전체 제약 조성물 함량 대비 50 중량% 내지 90 중량%를 함유한다. 만약 그 함량이 상기 범위 미만이면 경구용 제제가 운반, 보관 또는 저장 중 쉽게 분해되어 제품 불량률 야기하거나, 섭취 후 빠른 봉해로 약물이 쉽게 방출되어 약효를 기대할 수 없고 너무 과도할 경우 봉해가 과도하게 빨리 진행되어 활성성분의 초기 방출량이 증가하여 지속적 효과를 얻기 힘들다.
- [0118] 본 발명의 후혼합부에 완충기제를 더 포함할 수 있다. 일 구체예로는 완충기제로 콜로이드성 이산화규소(에어로실)를 사용할 수 있다. 상기 콜로이드성 이산화규소 이외에 공지된 바의 완충기제 또한 사용이 가능하다.
- [0119] 상기 완충기제의 사용에 의해 겔보기 밀도를 낮출 수 있을 뿐만 아니라 경구용 제제의 품질과 관련된 타정 공정에서의 코어 비드의 마손, 마찰 또는 파손을 낮춰 유효성분의 위장관 내 용출을 억제, 즉 내산성을 높일 수 있다.
- [0120] 또한, 정제의 경도가 낮을 경우 타정 공정 시 파손이 발생하여 제품의 불량률이 높아지는 문제가 있다. 이에 일정 수준 이상의 경도를 갖는 것이 유리하며, 이는 상기 완충기제의 첨가를 통한 겔보기 밀도의 조절을 통해 달성할 수 있다.
- [0121] 더불어 완충기제의 사용에 따라 타정 공정 중 입자들의 유동성 및 분산성을 높여 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드를 균일한 함량으로 함유할 수 있도록 한다.
- [0122] 특히, 상기 완충기제를 사용함에 따라 경구용 제제의 내산성을 높일 수 있다. 본 발명의 시험예 2에 따르면, 후혼합부 조성물로 봉해제와 완충기제를 혼합 사용할 경우 인공 위액 내에서 2시간 이후 20% 이하의 용출률을 만족시킬 수 있었으나, 완충기제를 적거나 과량 사용할 경우 초기 용출률 및 최종 용출률이 높아져, 경구용 제제의 탐수로신 염산염의 생체 이용률을 낮추는 것을 알 수 있다.
- [0123] 바람직하기로, 본 발명에서 후혼합부 조성물에 사용하는 완충기제의 함량은 상기 언급한 물성을 고려하여 한정한다.
- [0124] 구체적으로, 완충기제는 제약 조성물 함량 대비 0.5 내지 3.0 중량%, 바람직하기로 0.5 내지 2.5 중량%이다. 상기 범위로 포함할 때 보다 우수한 함량 균일성 및 내산성을 가질 수 있다. 만약 그 함량이 상기 범위 미만이면, 상기 언급한 효과를 확보할 수 없고, 반대로 그 함량이 상기 범위를 초과할 경우에는 겔보기 밀도가 낮아지고 마손도가 높아지며, 경구용 제제의 함량 균일성 및 내산성이 낮아지는 문제가 발생한다.
- [0125] 본 발명의 일 구체예로는, 상기 경구용 제제는 유효성분으로서 탐수로신 염산염을 포함하는 코어 비드; 장용성 고분자 및 가소제를 포함하는 장용성 코팅층; 및 완충기제 및 봉해제 중 하나 이상을 포함하는 후혼합부를 포함하는 것으로, 상기 가소제는 전체 제약 조성물 함량 대비 0.10 중량% 내지 3.5 중량%로 포함될 수 있다. 상기 경구용 제제의 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드의 경우 0.6 내지 0.8 mg/mL의 겔보기 밀도를 가질 수 있으며, 후혼합부 조성물의 겔보기 밀도는 0.40 내지 0.52 mg/mL 범위를 가질 수 있다.
- [0126] 본 발명의 경구용 제제는 상기 구성에 더하여 유효성분의 안정성, 외관, 색상, 보호, 유지, 결합, 성능 개선, 제조 공정 개선 또는 보조적인 방출 제어 등의 부가적인 목적을 위하여 다양한 생물학적으로 불활성인 성분을 추가로 사용할 수 있다.
- [0127] 이러한 불활성인 성분은 희석제, 당류, 당알코올류, 고분자, 착색제, 착향제, 감미제, 계면활성제, 활택제, 안정화제, 산화방지제, 발포제, 보존제, 봉해제, 완충기제, 벌크화제, 희석제, 파라핀, 또는 왁스일 수 있으며, 이들 중 1종 이상이 사용될 수 있다. 일례로, 상기 생물학적으로 불활성인 성분은 활택제일 수 있다.

- [0128] 활택제는 글리던트(glidant) 혹은 안티-태킹(antitacking) 효과를 발현시켜 정제를 압축 다이에서 용이하게 배출시킬 수 있고, 정제 타정시 점착 등의 문제를 배제할 수 있으며, 정제 타정시 정제 깨짐 또는 정제 층분리 현상의 발생 가능성을 배제할 수 있다. 상기 활택제로는 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노 스테아레이트, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아릴 푸마린산 나트륨, 이산화규소, 탈크, 및 마그네슘 실리케이트로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 것일 수 있으며, 바람직하기로 스테아르산 마그네슘을 사용할 수 있다.
- [0129] 상기 활택제의 함량은 전체 제약 조성물 내에서 10 중량% 이하, 0.1 내지 10 중량% 또는 0.5 내지 5 중량%로 사용할 수 있다. 보다 바람직하기로 상기 활택제는 스테아르산 마그네슘이고, 그 함량은 제약 조성물 함량 대비 3 중량% 미만, 바람직하기로 0.5 내지 2.5 중량%, 더욱 바람직하기로는 1.0 내지 2.0 중량%로 포함된다. 구체적으로, 상기 활택제의 사용을 통해 정제 타정 진행시 스티킹이 발생하지 않아 타정 장애에 의한 불량률을 낮출 수 있다는 이점이 있으나, 그 함량을 과도하게 사용할 경우 약물의 용출률에 대한 기준 범위를 만족시키지 못하므로, 상기 범위 내에서 사용하는 것이 바람직하다. 상기한 조성을 포함하는 본 발명에 따른 경구용 제제는 미국 약전(USP)에 따른 용출시험 제2법인 패들법에 따라 pH 1.2 buffer 500mL, 회전수 75rpm으로 용출률 측정 시 2시간 후 용출률이 20% 이하의 용출률을 나타낼 수 있다. 이로 인해 위에서의 용출을 최소화하고 장내 용출률을 극대화할 수 있다.
- [0130] 또한, 마손도 측정기(장치명: TAR200, 제조사: ERWEKA)를 사용하여 25rpm으로 4분간 측정한 결과 0.5% 이하의 마손도를 나타내, 정제의 품질이 우수하다.
- [0131] 또한, 미국 약전(USP) 탐수로신 염산염 정제의 단위 용량의 균일성(Uniformity of Dosage Unit) 규정에 따라 15 이하를 기준을 만족한다.
- [0132] 더불어, 가혹조건(60°C)에서 탐수로신 염산염의 분해가 낮아 정제의 저장 안정성이 우수한 이점이 있다.
- [0133] **제조방법**
- [0134] 이러한 본 발명에 따른 경구용 제제의 제조 방법은 본 발명에서 특별히 한정하지 않고 이 분야에서 공지된 바의 방법에 의해 제조가 가능하다.
- [0135] 본 발명의 일 구현예에 따른 경구용 제제는
- [0136] a) 코어 비드를 제공하는 단계;
- [0137] b) 봉해제 및 완충기제를 포함하는 후혼합부 조성물을 제조하는 단계; 및
- [0138] c) 상기 코어 비드, 후혼합부 조성물 및 첨가제를 혼합하여 타정하는 단계를 거쳐 제조한다.
- [0139] 먼저, 단계 a)의 코어 비드는 전술한 바의 다양한 형태의 코어 비드일 수 있다.
- [0140] 본 발명의 다른 구체예로는 탐수로신 염산염 함유 제약 조성물의 제조방법으로서,
- [0141] 탐수로신 염산염을 포함하는 코어 비드를 제조하는 단계;
- [0142] 상기 코어 비드의 표면을 서방화 기제를 포함하는 코팅액으로 코팅하여 서방성 코어 비드를 제조하는 단계;
- [0143] 상기 서방성 코어 비드를 장용성 고분자 및 가소제를 포함하는 장용성 코팅액으로 코팅하여 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드를 제조하는 단계;
- [0144] 봉해제와 완충기제를 포함하는 후혼합부 조성물을 제조하는 단계; 및
- [0145] 상기 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드와 후혼합부 조성물 및 활택제를 혼합하여 타정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0146] 이때 상기 장용성 코팅층은 내산성 아크릴 공중합체와 트리에틸시트레이트 가소제를 포함할 수 있다. 또한, 상기 서방성 코어 비드는 서방화 기체인 콜리코트 에스알30디(Kollicoat SR30D)가 코팅된 코어 비드이고, 이때 그 내부는 불활성 시드인 미세결정질 셀룰로오스의 표면에 탐수로신 염산염, 결합제 및 희석제가 코팅된 입자일 수 있다.
- [0147] 구체적으로, 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드는
- [0148] 탐수로신 염산염, 결합제, 희석제를 포함하는 코어 비드를 제조하고,

- [0149] 서방화 기제를 포함하는 코팅액으로 상기 코어 비드를 코팅하여 서방화 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드를 제조하고,
- [0150] 상기 서방성 코어 비드 표면에 장용성 고분자 및 가소제를 포함하는 장용성 코팅액으로 코팅하여 장용성 코팅층을 형성하여 제조한다.
- [0151] 단계 b)의 후혼합부 조성물은 상기 언급한 바의 조성물을 따른다.
- [0152] 단계 c)의 첨가제는 활택제일 수 있으며, 공지된 바의 타정기를 이용한 타정 공정을 거쳐 제조된다.
- [0153] 타정은 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 직접분말압축법 또는 과립압축법을 사용할 수 있으며, 각 방법에 적합한 다양한 형태의 타정기를 이용하여 정제를 제조할 수 있다. 직접분말압축법을 이용할 경우 제조공정 시간이 반으로 단축되며, 활성성분의 특성상 색소로 인한 작업환경의 오염문제를 줄일 수 있다는 이점이 있고, 습식 과립화한 후 활성성분을 혼합하여 타정하는 경우에는 정제 크기를 줄일 수 있다는 이 점이 있다.
- [0154] [실시예]
- [0155] 이하, 본 발명은 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명된다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.
- [0156] **제조예 1: 서방성 코어 비드 제조**
- [0157] 표면에 서방화 코팅층이 형성된 탐수로신 염산염을 포함하는 코어 비드를 제조하였다.
- [0158] 먼저, 하기 표 1에 제시된 함량의 탐수로신 염산염과 결합제로 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 에탄올 및 정제수를 고속 혼합기에 넣고 혼합한 후, 탈크를 첨가하여 코팅액을 제조하였다. 불활성 시드(seed)로 미세결정질 셀룰로오스(MCC, Cellets 175, 입경분포 150 - 200 μm)를 유동층 코팅기에 넣고, 상기 얻어진 코팅액을 상향 분무식(Bottom spray) 방식으로 분무하면서 코팅을 실시하였다. 코팅액의 분무가 끝난 후 건조시켜 탐수로신 염산염을 포함하는 코어 비드를 제조하였다.
- [0159] 코어 비드 상에 서방화 코팅층을 형성하기 위해, 서방화 기제인 Kollicoat SR 30D(EP)을 정제수에 녹여 탈크를 첨가하여 서방화 코팅액을 제조하였다. 상기 제조된 코어 비드를 유동층 코팅기에 넣고, 상기 얻어진 서방화 코팅액을 상향 분무식 방식으로 분무하면서 코팅을 실시하였다. 코팅액의 분무가 끝난 후 건조시켜 서방화 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드를 제조하였다.

**표 1**

	성분	mg/T
코어 비드	미세결정질 셀룰로오스(Cellet 175)	20.00
	탐수로신 염산염	0.40
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	0.20
	탈크	0.20
	에탄올	(25.20)
	정제수	(2.80)
코어 비드 합계		20.80
서방화 코팅액	Kollicoat SR 30D	4.49
	탈크	0.46
	정제수	(14.96)
서방성 코어 비드 합계		25.75

- [0161] **시험예 1: 가소제 함량에 따른 정제의 물성 비교**
- [0162] 정제는 타정 공정을 통해 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드 간의 결합을 통해 제조된다. 이 타정 공정 중 장용성 코팅층의 손상이 일어나 내산성이 저하되며, 본 발명에서는 가소제의 첨가를 통해 내산성을 높일 수 있다. 이에 본 시험예에서는 장용성 코팅액 내 가소제의 함량을 달리하여 각각의 정제를 제조하고, 제조된 정제의 물성을 비교하였다.
- [0163] (1) 정제 제조
- [0164] 하기 표 2의 조성에 의거하여 정제를 제조하였다. 이때 코어 비드는 제조예 1에서 제조한 서방성 코어 비드를

사용하였다.

[0165] 장용성 코팅액은 장용성 코팅 물질로 유드라짓 L30-D55과 유드라짓 NE30D를 사용하였고, 가소제로 트리에틸시트레이트를 사용하였다. 혼합기에 유드라짓 L30-D55과 유드라짓 NE30D를 정제수와 혼합하여 녹인 후, 여기에 탈크 및 트리에틸시트레이트를 첨가하여 장용성 코팅액을 제조하였다. 이때 실시예 1 내지 3은 가소제인 트리에틸시트레이트의 함량을 0.1 중량%, 0.3 중량% 및 0.5 중량%로 하였고, 비교예 1 및 2는 각각 0.05 중량% 및 7.5 중량%가 되도록 함량을 조절하였다.

[0166] 상기 제조예 1에서 제조한 서방성 코어 비드를 취하여 유동층 코팅기에 넣고, 제조된 장용성 코팅액을 바텀 스프레이 방식으로 분무하면서 코팅을 실시하였다. 코팅액의 분무가 끝난 후 건조하여 상기 서방성 코어 비드에 장용성 코팅층이 형성된 미립구(즉, 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드)를 얻었다.

[0167] 얻어진 미립구에 후혼합부 조성물인 붕해제인 F-Melt, Type C와 완충기제인 에어로실 및 활택제를 첨가한 후 타정하여 정제를 제조하였다.

표 2

조성		실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2
서방성 코어 비드(mg)		25.75	25.75	25.75	25.75	25.75
장용성 코팅액	유드라짓 L30-D55	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40
	유드라짓 NE30D	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40
	트리에틸 시트레이트	0.20	2.50	5.00	0.10	7.50
	탈크	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35
	정제수	(22.64)	(22.64)	(22.64)	(22.64)	(22.64)
장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드		34.10	36.40	38.90	34.00	41.40
합계(mg)						
후혼합부	F-Melt, Type C	161.90	159.60	157.10	162.00	154.60
	에어로실	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
활택제	S-Mg	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
총 합계(mg)		200.00	200.00	200.00	200.00	200.00

[0169] (2) 물성 분석

[0170] 상기 실시예 및 비교예의 조성으로 제조된 각각의 정제를 이용하여 하기의 기준으로 정제의 밀도, 마손도, 함량 균일성, 용출시험 및 유연물질 시험을 수행하였고, 그 결과를 나타내었다.

[0171] <겉보기 밀도(bulk density) 측정 및 결과>

[0172] 실시예 및 비교예 각각의 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드 및 후 후혼합부 조성물을 적정량 칭량하여 50mL 메스실린더에 넣고 부피를 측정하여 칭량값(mg)/부피(mL)로 겉보기 밀도를 측정하였고, 얻어진 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

겉보기 밀도(mg/mL)	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2
장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드 (A)	0.71	0.72	0.70	0.73	0.70
후혼합부 조성물 (B)	0.49	0.49	0.49	0.49	0.48
밀도 비 (A : B)	1 : 0.69	1 : 0.68	1 : 0.7	1 : 0.67	1 : 0.7

[0174] 상기 표 3을 참조하면, 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드 밀도는 0.70 내지 0.73 mg/mL의 범위를 나타내었으며, 후혼합부의 밀도는 0.48 내지 0.49 mg/mL의 범위를 나타내어, 정제로서 적절한 수치의 밀도 범위를 만족하였다.

[0175] <마손도 시험 및 결과>

[0176] 실시예 및 비교예 각각에서 제조된 정제 20개를 각각 수집하고, 마손도 측정기(장치명: TAR200, 제조사:

ERWEKA)를 사용하여 25rpm으로 4분간 마손도 측정기로 마손도 평가를 수행하였고, 얻어진 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2
마손도(%)	0.05	0.03	0.02	0.04	0.02
기준	<0.5%				

정제의 마손도의 기준은 0.5% 이하로, 상기 표 4를 보면 실시예 1 내지 3과 비교예 1 내지 2 모두 상기 기준 범위에 만족하였다.

<함량 균일성 시험 및 결과>

정제 내 탐수로신 염산염의 함량의 균일성 여부를 확인하기 위해, 미국 약전(USP) 탐수로신 염산염 정제의 단위용량의 균일성(Uniformity of Dosage Unit) 규정에 따라 15 이하를 기준으로 하였다.

실시예 및 비교예 각각에서 제조된 정제 10개를 각각 수집하여 시험을 수행하였다. 정제 1개를 50 mL 용량 플라스크에 넣고 메탄올 10 mL를 가하여 30 분간 초음파 추출한다. 방냉 후 이동상으로 표선을 맞춘 다음 0.45 μm 이하의 멤브레인 필터로 여과한 검액을 가지고 고성능 액체크로마토그래피법(HPLC법)으로 수행하였다. HPLC 조건은 하기와 같다.

-분석 조건

컬럼 : 4.6 x 150 mm, 5 μm, ODS 또는 유사한 컬럼

이동상 : 과염소산수용액 (수산화나트륨으로 pH 2.0으로 조정):아세트니트릴 = (5:2)

검출기 : 자외부흡광광도계 (파장 : 225 nm)

온도 : 약 40 °C

유량 : 1.0 mL/분

주입량 : 50 μl

함량 균일성 시험은 그 수치가 적을수록 개개의 정제 안에 탐수로신 염산염의 함량이 보다 균일한 함량으로 존재함을 의미한다.

표 5

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2
판정치	3.2	4.1	2.5	3.5	3.8
기준	15 이하				

함량 균일성 시험 결과, 실시예 1 내지 3 및 비교예 1, 2 모두 함량 균일성이 미국 약전에서 규정하고 있는 기준 15 이하에 적합한 수준으로 제품간 매우 우수한 함량 균일성을 가짐을 확인할 수 있었다.

<용출 시험 (내산성) 및 결과>

하기 시험 조건으로 용출시험을 수행하였다.

- 용출 시험 조건

1) 용출 방법: 미국 약전(USP)의 용출시험 제2법(패들법)

2) 용출액: 인공 위액 500ml(pH 1.2)

3) 용출액 양: 500ml

4) 용출기 온도: 37 ± 0.5°C

5) 패들 속도: 75rpm

- [0200] 6) 시험군수: 6
- [0201] 7) 샘플 채취 및 분석 방법:
- [0202] 시험 시작 후 30, 60, 120분에 용출시험액을 10 ml 채취한 후 필터로 여과하여 다음 분석 조건의 고성능액체크로마토그래피법(HPLC법)으로 분석하였다.
- [0203] - 분석 조건
- [0204] - 컬럼 : 4.6 x 150 mm, 5  $\mu$ m, ODS 또는 유사한 컬럼
- [0205] - 이동상 : 과염소산수용액 (수산화나트륨으로 pH 2.0으로 조정):아세트니트릴 = (5:2)
- [0206] - 검출기 : 자외부흡광광도계 (파장 : 225 nm)
- [0207] - 온도 : 약 40  $^{\circ}$ C
- [0208] - 유량 : 1.0 mL/분
- [0209] - 주입량 : 400  $\mu$ l
- [0210] 이에 따라 얻어진 결과를 하기 표 6 및 도 1에 나타내었으며, 이때 괄호 안의 숫자는 편차를 의미한다. 도 1은 실시예 1 내지 3, 및 비교예 1 및 2에 따라 제조한 정제의 시간에 따른 용출률 변화를 보여주는 그래프이다.
- [0211] 용출률은 그 수치가 낮을수록 내산성이 우수함을 의미하며 2시간 이후 20% 이하를 만족하는 것이 바람직하다. 또한, 괄호 내의 편차의 수치가 크면 클수록 제품간 균일성이 낮아짐을 의미한다.

**표 6**

[0212]

	시간에 따른 용출률 (편차)			
	0	30분	60분	120분
실시예 1	-	1.9% (0.1)	5.2% (0.5)	12.4% (1.2)
실시예 2	-	1.1% (0.4)	3.0% (0.3)	6.3% (0.6)
실시예 3	-	1.2% (0.4)	2.6% (0.3)	5.8% (0.6)
비교예 1	-	3.5% (0.3)	8.3% (0.5)	21.4% (1.2)
비교예 2	-	1.3% (0.2)	3.2% (0.3)	6.8% (0.6)

- [0213] 상기 표 6 및 도 1을 참조하면, 실시예 1 내지 3의 정제는 2시간 이후 20% 이하의 용출률을 보여 내산성이 우수함을 알 수 있다.
- [0214] 이와 비교하여, 비교예 1의 경우 가소제의 함량이 실시예 1 내지 3과 비교예 2 대비 상대적으로 낮은 함량으로 사용한 경우로, 30분 이내 용출률이 3.5%로 초기 용출이 높았다. 또한, 120분 이후 용출률 또한 21.4%로 높은 수치를 나타내 내산성이 낮음을 알 수 있다.
- [0215] 비교예 2의 경우 상대적으로 가소제의 함량이 높아 용출률이 6.8%로 낮았으나, 가소제를 이보다 적게 사용한 실시예 3의 용출률 대비 높은 수치를 나타내었다. 이러한 결과로부터 가소제는 정제의 내산성에 영향을 주되, 그 함량이 높을수록 내산성을 높일 수 있으나 어느 정도 이상의 함량에서는 내산성 개선에 한계가 있음을 알 수 있다.
- [0216] <유연물질 시험 및 결과>
- [0217] 가소제의 함량에 따른 탐수로신의 안정성을 확인하기 위하여, 실시예 및 비교예 각각에서 제조된 정제 10개를 각각 수집하여 가혹(60 $^{\circ}$ C) 조건에 1주, 2주 간 노출시킨 후, 50mL 용량 플라스크에 넣고 메탄올 20 mL를 가하여 10 분간 초음파 추출한다. 방냉 후 이동상으로 표선을 맞춘 다음 0.45  $\mu$ m 이하의 멤브레인 필터로 여과한 검액을 가지고 다음 분석 조건의 고성능 액체크로마토그래피법(HPLC법)으로 수행하였다. 얻어진 결과를 하기 도 2 및 도 3에 나타내었다.
- [0218] - 분석 조건
- [0219] - 컬럼 : 4.6 x 150 mm, 5  $\mu$ m, ODS 또는 유사한 컬럼
- [0220] - 이동상 : 과염소산수용액 (수산화나트륨으로 pH 2.0으로 조정):아세트니트릴 = (7:3)

- [0221] - 검출기 : 자외부흡광광도계 (파장 : 225 nm)
- [0222] - 온도 : 약 40 °C
- [0223] - 유량 : 1.0 mL/분
- [0224] - 주입량 : 50  $\mu$ l
- [0225] 도 2는 실시예 1 내지 3 및 비교예 2의 정제에 대한 초기, 1주간 가혹, 및 2주간 가혹 조건에서의 총 유연물질의 함량 변화를 보여주는 그래프이다.
- [0226] 도 2를 보면, 실시예 1 내지 3의 정제는 2주 간의 가혹 조건에서도 유연물질의 발생량이 낮아 코어 비드 내 탐수로신 염산염의 유의적인 분해가 발생하지 않음을 확인하였다. 이와 비교하여, 비교예 2의 정제의 경우 가혹 조건에서 유연물질의 함량이 크게 증가함을 확인하였다.
- [0227] 상기 유연물질과 관련하여, 유연물질 A를 특정하여 그 함량 변화를 측정하였다.
- [0228] 도 3은 실시예 1 내지 3 및 비교예 2의 정제에 대한 초기, 1주간 가혹, 및 2주간 가혹 조건에서의 유연물질 A(Impurity A)의 함량 변화를 보여주는 그래프이다. 상기 유연물질 A는 주성분 대비 상대피크유지시간(RRT)이 0.354인 유연물질을 유연물질 A로 표시하였다. 이때 유연물질은 탐수로신 염산염의 분해산물을 의미하고, 그 수치가 높을수록 탐수로신 염산염의 분해가 발생함을 의미한다.
- [0229] 도 3을 보면, 비교예 2의 정제의 경우 가혹 조건에서 유연물질 A의 함량이 크게 증가하는 것을 보였다. 즉, 가소제를 과도하게 사용한 비교예 2의 정제의 경우 도 3의 결과로부터 탐수로신 염산염의 분해가 발생하여 이 탐수로신 염산염의 안정성을 오히려 저하시키는 문제를 야기할 수 있음을 알 수 있다.
- [0230] 이러한 결과로부터, 가소제의 사용은 내산성을 향상시키는 효과를 기대할 수 있으나 일정 범위를 초과하여 사용시 탐수로신 염산염의 안정성에 악영향을 줄 수 있으므로, 정제 내 가소제의 함량을 한정하는 것이 바람직함을 알 수 있다.
- [0231] **시험예 2: 후혼합부 조성물의 완충기제의 함량에 따른 정제의 물성 비교**
- [0232] 정제의 후혼합부 조성물은 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드와 혼합되어 타정 공정을 통해 제조된다. 이 타정 공정 중 장용성 코팅층의 손상이 일어나 내산성이 저하되고 정제가 파손되는 등 품질 저하 문제가 발생한다. 이에 후혼합부 내 완충기제를 소정 범위로 포함시켜 후혼합부의 밀도를 조절함으로써 정제의 품질뿐만 아니라 내산성을 높일 수 있다. 이에 본 시험예에서는 후혼합부 조성물 내 완충기제의 함량을 달리하여 각각의 정제를 제조하고, 제조된 정제의 물성을 비교하였다. 완충기제로는 콜로이드성 이산화규소(에어로실)을 사용하였다.
- [0233] (1) 정제 제조
- [0234] 하기 표 7의 구성에 의거하여 정제를 제조하였다. 이때 코어 비드는 제조예 1에서 제조한 서방성 코어 비드를 사용하였다.
- [0235] 장용성 코팅액은 장용성 코팅 물질로 유드라짓 L30-D55과 유드라짓 NE30D를 사용하였고, 가소제로 트리에틸시트레이트를 사용하였다. 혼합기에 유드라짓 L30-D55과 유드라짓 NE30D를 정제수와 혼합하여 녹인 후, 여기에 탈크 및 트리에틸시트레이트를 첨가하여 장용성 코팅액을 제조하였다.
- [0236] 상기 제조예 1에서 제조한 서방성 코어 비드를 취하여 유동층 코팅기에 넣고, 제조된 장용성 코팅액을 바텀 스프레이 방식으로 분무하면서 코팅을 실시하였다. 코팅액의 분무가 끝난 후 건조하여 상기 서방성 코어 비드에 장용성 코팅층이 형성된 미립구(즉, 장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드)를 얻었다.
- [0237] 얻어진 미립구에 후혼합부 조성인 F-MeIt, Type C와 에어로실 및 활택제를 첨가한 후 타정하여 정제를 제조하였다. 이때 실시예 4 내지 6은 완충기제인 에어로실의 함량을 0.5 중량%, 1.5 중량% 및 2.5 중량%로 하였고, 비교예 4 내지 6은 각각 0.25 중량%, 3.5 중량% 및 4.5 중량%가 되도록 함량을 조절하였다.

**표 7**

[0238] 조성	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
서방성 코어 비드(mg)	25.75	25.75	25.75	25.75	25.75	25.75	25.75

장용성 코팅액	유드라짓 L3	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40
	유드라짓 NE30D	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40	3.40
	트리에틸 시트레이트	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
	탈크	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35	1.35
	정제수	(22.64)	(22.64)	(22.64)	(22.64)	(22.64)	(22.64)	(22.64)
코팅층이 형성된 코어 비드	서방성	36.40	36.40	36.40	36.40	36.40	36.40	36.40
합계(mg)								
후혼합부	F-Melt, Type C	160.6	158.6	156.6	161.6	161.1	154.6	152.6
	에어로실	1.00	3.00	5.00	-	0.50	7.00	9.00
활택제	S-Mg	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
총 합계(mg)		200.00	200.00	200.00	200.00	200.00	200.00	200.00

[0239] (2) 물성 분석

[0240] 상기 실시예 및 비교예의 조성으로 제조된 각각의 정제를 이용하여 시험예 1에 언급한 방법과 동일하게 정제의 밀도, 마손도, 함량 균일성, 및 용출시험을 수행하였고, 그 결과를 하기에 나타내었다.

[0241] <겉보기 밀도(apparent density) 측정 및 결과>

표 8

[0242]	겉보기 밀도(mg/mL)	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
	장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드 (A)	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72
	후혼합부 (B)	0.51	0.46	0.42	0.55	0.53	0.37	0.32
	밀도 비 (A : B)	1:0.71	1:0.64	1:0.58	1:0.76	1:0.74	1:0.51	1:0.44

[0243] 상기 표 8을 참조하면, 후혼합부의 밀도는 0.32에서 0.55 mg/mL의 범위로 다양하게 나타났으며, 이는 후혼합부 내 첨가된 완충기체(즉, 에어로실)의 함량 차이에 기인한다.

[0244] 구체적으로, 비교예 3은 완충기체를 포함하지 않은 정제로 후혼합부의 밀도가 0.55 mg/mL이었으며, 실시예 4 및 6 및 비교예 4 및 6과 같이 완충기체를 포함하는 경우 완충기체의 함량이 증가할수록 밀도가 점차적으로 감소하는 경향을 나타냈다.

[0245] 실시예 4 내지 6의 정제는 후혼합부의 밀도가 각각 0.51 mg/mL, 0.46 mg/mL 및 0.42 mg/mL로 본 발명에서 제시하는 0.40 내지 0.52 mg/mL의 범위를 만족함을 알 수 있다. 그러나, 완충기체를 3.5 중량% 이상 포함하는 비교예 5 및 6의 정제는 각각 0.37 mg/mL 및 0.32 mg/mL로 0.4 mg/mL에 미치지 못하는 수치를 나타내었다. 이러한 결과로부터 완충기체의 함량은 후혼합부의 밀도에 직접적인 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 이러한 밀도 범위는 하기에 제시되는 마손도, 함량 균일성 및 내산성과 직접적으로 관련이 있으며, 이들 물성을 개선한다.

[0246] <마손도 시험 및 결과>

[0247] 상기 실시예 4 내지 6 및 비교예 3 내지 6에 대하여 시험예 1에서

표 9

[0248]	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
	마손도(%)	0.06	0.21	0.39	0.01	0.03	0.93
	기준	0.5% 이하					

[0249] 정제의 마손도의 기준은 0.5% 이하로, 상기 표 9를 보면 실시예 4 내지 6과 비교예 3 및 4의 정제 모두 상기 기

준 범위에 속하였으며, 비교예 5 및 6의 정제는 그 기준에서 벗어나 심각한 손상이 발생하였다.

[0250] 이러한 결과는 표 8과 마찬가지로, 완충기제의 함량이 마손도와 직접적으로 관련이 있음을 의미한다. 비교예 3의 정제는 완충기제를 포함하지 않아 마손도가 가장 낮았으며, 실시예 4, 5, 6 및 비교예 4와 같이 완충기제를 첨가할수록 마손도가 높아지는 경향을 나타냈다. 그러나, 완충기제를 3.5 중량% 초과하여 사용한 비교예 5 및 6의 정제는 마손도 기준 범위인 0.5% 이상보다 최대 3배 과량의 손상이 발생하여, 완충기제의 함량 제어가 필요함을 알 수 있다.

[0251] <함량 균일성 시험 및 결과>

표 10

[0252]	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
판정치	4.5	6.7	9.2	4.1	3.9	15.4	21.2
기준	15 이하						

[0253] 함량 균일성은 미국 약전에서 규정하고 있는 기준 15 이하로, 실시예 4 내지 6 및 비교예 3 및 4의 정제는 모두 적합한 수준으로 제품간 매우 우수한 함량 균일성을 가짐을 확인할 수 있었다.

[0254] 이와 비교하여 비교예 5 및 6의 정제는 그 기준을 벗어나 부적합한 판정이 이루어졌다. 이러한 결과는 완충기제의 함량과 직접적인 관련이 있으므로, 완충기제의 함량이 증가함에 따라 함량 균일성이 저하되는 경향이 있어, 완충기제의 함량 제어가 필요함을 알 수 있다.

[0255] <용출 시험 (내산성) 및 결과>

[0256] 완충기제의 함량이 과도하면 상기 표 8, 표 9 및 표 10과 같이 밀도, 마손도 및 함량 균일성의 저하를 나타내었다. 비교예 3 및 4의 경우 완충기제를 포함하지 않거나 적게 포함하는 경우 양호한 물성을 나타내었으나, 정제의 내산성에 대해서는 저하되는 경향을 보인다. 이에 본 실험에서는 완충기제를 포함하지 않은 비교예 3 및 적게 포함하는 비교예 4의 정제에 대해 실시예 4 내지 6의 정제에 대한 내산성을 비교하여, 완충기제의 최저 첨가 함량에 대해 예측하였다.

[0257] 도 4는 실시예 4 내지 6, 및 비교예 3 및 4에서 제조한 정제의 시간에 따른 용출률 변화를 보여주는 그래프이다.

[0258] 용출률은 그 수치가 낮을수록 내산성이 우수함을 의미하며 2시간 이후 20% 이하를 만족하는 것이 바람직하다. 또한, 괄호 내의 편차의 수치가 크면 클수록 제품간 균일성이 낮아짐을 의미한다.

표 11

[0259]		시간에 따른 용출률 (편차)			
		0	30분	60분	120분
	실시예 4	-	2.4% (0.1)	5.1% (0.6)	9.6% (0.5)
	실시예 5	-	2.1% (0.3)	3.9% (0.4)	7.1% (0.2)
	실시예 6	-	1.8% (0.5)	3.2% (0.9)	6.2% (0.8)
	비교예 3	-	12.0% (0.8)	20.6% (1.0)	27.8% (2.1)
	비교예 4	-	8.8% (0.4)	15.4% (0.8)	22.1% (3.3)

[0260] 상기 표 11 및 도 4를 참조하면, 실시예 4 내지 6의 정제는 2시간 이후 20% 이하의 용출률을 보여 내산성이 우수함을 알 수 있다.

[0261] 이와 비교하여, 완충기제를 포함하지 않은 비교예 3의 정제의 경우 초기 용출률이 12%로 매우 높았으며, 120분 이후 용출률 또한 27.8%로 높은 수치를 나타내 내산성이 낮고, 편차가 2.1로 제품 간 불균일성도 매우 심함을 알 수 있다. 또한, 비교예 4와 같이, 완충기제를 소량(즉, 0.25 중량%) 포함하는 경우 초기 용출률 및 120분 이후 용출률이 약간 낮아졌으나 그 기준 수치를 만족하지 못함을 알 수 있다.

[0262] 이러한 결과로부터 완충기제는 정제의 내산성에 영향을 주되, 그 함량이 높을수록 내산성을 높일 수 있으나 어느 정도 이상의 함량에서는 내산성 개선에 한계가 있음을 알 수 있다.

[0263] **시험예 3: 후혼합부 조성물의 봉해제의 종류에 따른 정제의 물성 비교**

[0264] 정제의 후혼합부는 내산성 향상을 위해 완충기제를 소정 함량 범위로 사용한다. 상기 후혼합부는 완충기제와 함께 잔부로서 봉해제를 포함하게 되는데, 이때 봉해제의 종류는 후혼합부의 밀도, 마손도, 함량 균일성과 함께 정제의 내산성에 영향을 준다. 이에 본 시험예에서는 봉해제의 종류를 달리하여 각각의 정제를 제조하고, 제조된 정제의 물성을 비교하였다. 봉해제로는 F-Melt, Type C, 만니톨, 전호화 전분(Pregelatinized Starch), 및 락토오스를 사용하였다.

[0265] (1) 정제 제조

[0266] 하기 표 12의 조성에 의거하여 정제를 제조하였다. 이때 코어 비드는 제조예 1에서 제조한 서방성 코어 비드를 사용하였다.

[0267] 장용성 코팅액은 장용성 코팅 물질로 유드라짓 L30-D55과 유드라짓 NE30D를 사용하였고, 가소제로 트리에틸시트레이트를 사용하였다. 혼합기에 유드라짓 L30-D55과 유드라짓 NE30D를 정제수와 혼합하여 녹인 후, 여기에 탈크 및 트리에틸시트레이트를 첨가하여 장용성 코팅액을 제조하였다.

[0268] 상기 제조예 1에서 제조한 서방성 코어 비드를 취하여 유동층 코팅기에 넣고, 제조된 장용성 코팅액을 바텀 스프레이 방식으로 분무하면서 코팅을 실시하였다. 코팅액의 분무가 끝난 후 건조하여 상기 서방성 코어 비드에 장용성 코팅층이 형성된 미립구(즉, 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드)를 얻었다.

[0269] 얻어진 미립구에 후혼합부 조성인 F-Melt, Type C와 에어로실 및 활택제를 첨가한 후 타정하여 정제를 제조하였다.

표 12

[0270]

조성	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	
서방성 코어 비드(mg)	25.75	25.75	25.75	25.75	
장용성 코팅액	유드라짓 L3	3.40	3.40	3.40	3.40
	유드라짓 NE30D	3.40	3.40	3.40	3.40
	트리에틸 시트레이트	2.50	2.50	2.50	2.50
	탈크	1.35	1.35	1.35	1.35
	정제수	(22.64)	(22.64)	(22.64)	(22.64)
장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드	36.40	36.40	36.40	36.40	
합계(mg)					
후혼합부	F-Melt, Type C	157.6	-	-	-
	만니톨	-	157.6	-	-
	전호화 전분	-	-	157.6	-
	락토오스	-	-	-	157.6
	에어로실	4.00	4.00	4.00	4.00
활택제	S-Mg	2.00	2.00	2.00	2.00
총 합계(mg)	200.00	200.00	200.00	200.00	

[0271] (2) 물성 분석

[0272] 상기 실시예의 정제를 이용하여 하기의 기준으로 정제의 밀도, 마손도, 함량 균일성, 및 용출시험을 수행하였고, 그 결과를 나타내었다. 이때 각각의 시험은 시험예 1에서 언급한 방법과 동일하게 수행하였다.

[0273] <겉보기 밀도(apparent density) 측정 및 결과>

표 13

[0274]

겉보기 밀도(mg/mL)	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10
장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드 (A)	0.72	0.72	0.72	0.72
후혼합부 조성물 (B)	0.44	0.41	0.50	0.51
밀도 비 (A : B)	1 : 0.61	1 : 0.57	1 : 0.69	1 : 0.71

[0275] 상기 표 13을 참조하면, 후혼합부의 밀도는 0.40에서 0.52 mg/mL의 범위로 다양하게 나타났으며, 정제로서 적절한 수치의 밀도 범위를 만족하였다.

[0276] <마손도 시험 및 결과>

표 14

	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10
마손도(%)	0.29	0.31	0.30	0.30
기준	0.5% 이하			

[0278] 정제의 마손도의 기준은 0.5% 이하로, 상기 표 14를 보면 실시예 7 내지 10의 정제 모두 상기 기준 범위에 속하였다.

[0279] <함량 균일성 시험 및 결과>

표 15

	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10
판정치	6.9	7.1	7.3	7.0
기준	15 이하			

[0281] 함량 균일성은 미국 약전에서 규정하고 있는 기준 15 이하로, 실시예 7 내지 10의 정제 모두 적합한 수준으로 제품간 매우 우수한 함량 균일성을 가짐을 확인할 수 있었다.

[0282] <용출 시험 (내산성) 및 결과>

[0283] 봉해제는 후혼합부에 속하는 것으로 그 종류에 따라 내산성의 변화를 알아보기 위해 수행하였으며, 그 결과를 하기 표 16 및 도 5에 나타내었다.

[0284] 도 5는 실시예 7 내지 10에서 제조한 정제의 시간에 따른 용출률 변화를 보여주는 그래프이다.

[0285] 용출률은 그 수치가 낮을수록 내산성이 우수함을 의미하며 2시간 이후 20% 이하를 만족하는 것이 바람직하다. 또한, 괄호 내의 편차의 수치가 크면 클수록 제품간 균일성이 낮아짐을 의미한다.

표 16

	시간에 따른 용출률 (편차)			
	0	30분	60분	120분
실시예 7	-	1.9% (0.1)	3.5% (0.5)	6.8% (0.8)
실시예 8	-	2.1% (0.7)	3.8% (1.2)	6.5% (0.9)
실시예 9	-	4.2% (0.3)	7.7% (0.6)	13.6% (1.8)
실시예 10	-	4.8% (0.5)	8.5% (1.1)	15.5% (2.4)

[0287] 상기 표 16 및 도 5를 참조하면, 봉해제로서 F-Melt, Type C 및 만니톨을 사용하는 경우 120분 이후 용출률이 10% 이하로, 내산성이 매우 우수하였으며, 편차가 1.0 이하로 제품간 균일성이 매우 우수하였다. 또한, 전호화 전분 및 락토오스를 사용한 경우에서 용출률이 20% 이하로 우수한 내산성을 나타내어 봉해제로서 바람직하게 사용 가능함을 알 수 있다.

[0288] 이러한 결과로부터, 봉해제의 종류의 선정만으로 정제의 내산성을 용이하게 제어할 수 있음을 알 수 있다.

[0289] **시험예 4: 활택제 함량에 따른 정제의 물성 비교**

[0290] (1) 정제 제조

[0291] 하기 표 17의 구성에 의거하여 정제를 제조하였다. 이때 코어 비드는 제조예 1에서 제조한 서방성 코어 비드를 사용하였다.

[0292] 장용성 코팅액은 장용성 코팅 물질로 유드라짓 L30-D55과 유드라짓 NE30D를 사용하였고, 가소제로 트리에틸시트

레이트를 사용하였다. 혼합기에 유드라짓 L30-D55과 유드라짓 NE30D를 정제수와 혼합하여 녹인 후, 여기에 탈크 및 트리에틸시트레이트를 첨가하여 장용성 코팅액을 제조하였다.

[0293] 상기 제조예 1에서 제조한 서방성 코어 비드를 취하여 유동층 코팅기에 넣고, 제조된 장용성 코팅액을 바텀 스프레이 방식으로 분무하면서 코팅을 실시하였다. 코팅액의 분무가 끝난 후 건조하여 상기 서방성 코어 비드에 장용성 코팅층이 형성된 미립구(즉, 장용성 코팅층이 형성된 코어 비드)를 얻었다.

[0294] 얻어진 미립구에 후혼합부 조성으로 붕해제와 에어로실 및 활택제를 첨가한 후 타정하여 정제를 제조하였다. 이 때 하기 표 17에 나타낸 바와 같이, 붕해제의 종류 및 활택제의 함량을 각각 변화시켜 정제를 제조하였다.

표 17

조성	실시예 7	실시예 11	비교예 7
서방성 코어 비드(mg)	25.75	25.75	25.75
장용성 코팅액	유드라짓 L3	3.40	3.40
	유드라짓 NE30D	3.40	3.40
	트리에틸 시트레이트	2.50	2.50
	탈크	1.35	1.35
	정제수	(22.64)	(22.64)
장용성 코팅층이 형성된 서방성 코어 비드	36.40	36.40	36.40
합계(mg)			
후혼합부	F-Melt, Type C	157.6	159.6
	에어로실	4.00	4.00
활택제	S-Mg	2.00	-
총 합계(mg)	200.00	200.00	200.00

[0296] (2) 물성 분석

[0297] 상기 실시예 및 비교예의 정제를 이용하여 하기에 타정 시 스티킹(Sticking) 여부 및 용출시험을 수행하였고, 그 결과를 나타내었다.

[0298] <스티킹 확인 결과>

[0299] 실시예 및 비교예 각각에서 100 개씩 타정을 진행하여 정제를 조제한다. 이 때 스티킹이 발생한 정제의 수를 측정하여 하기 표 18에 나타내었다.

표 18

	실시예 7	실시예 11	비교예 7
스티킹	0 개	0 개	13 개

[0301] 상기 표 18를 참조하면, 활택제로 S-Mg를 사용한 실시예 7 및 실시예 11의 정제는 타정 진행 시 스티킹이 발생하지 않았으며, S-Mg를 포함하지 않은 정제는 총 100개 중 13개의 정제에서 스티킹이 발생하였다. 이러한 결과는 정제 타정시 S-Mg와 같은 활택제의 사용이 불량률을 낮추기 위해 사용하는 것이 바람직하다.

[0302] <용출 시험 (pH6.8) 및 결과>

[0303] 하기 시험 조건으로 용출시험을 수행하였다.

[0304] - 용출 시험 조건

[0305] 1) 용출 방법: 미국 약전(USP)의 용출시험 제2법(패들법)

[0306] 2) 용출액: 인공 장액 500ml(pH 6.8)

[0307] 3) 용출액 양: 500ml

[0308] 4) 용출기 온도: 37 ± 0.5℃

[0309] 5) 패들 속도: 75rpm

- [0310] 6) 시험군수: 6
- [0311] 7) 샘플 채취 및 분석 방법:
- [0312] 시험 시작 후 30, 60 분에 용출시험액을 10 ml 채취한 후 필터로 여과하여 다음 분석 조건의 고성능액체크로마토그래피법(HPLC법)으로 분석하였다.
- [0313] -분석 조건
- [0314] - 컬럼 : 4.6 x 150 mm, 5 μm, ODS 또는 유사한 컬럼
- [0315] - 이동상 : 과염소산수용액 (수산화나트륨으로 pH 2.0으로 조정):아세트니트릴 = (5:2)
- [0316] - 검출기 : 자외부흡광도계 (파장 : 225 nm)
- [0317] - 온도 : 약 40 °C
- [0318] - 유량 : 1.0 mL/분
- [0319] - 주입량 : 400 μl
- [0320] 이에 따라 얻어진 결과를 하기 표 19에 나타내었으며, 이때 괄호 안의 숫자는 편차를 의미한다.

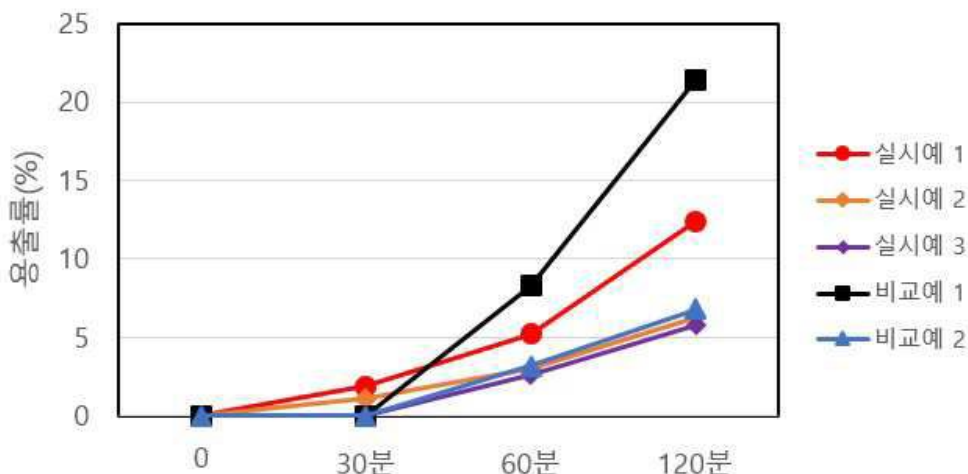
**표 19**

	시간에 따른 용출률 (편차)		
	0	30분	60분
기준	-	20 ~ 50 %	35 ~ 65 %
실시예 7	-	32.9% (2.8)	47.2% (3.2)
실시예 11	-	25.2% (2.2)	42.3% (2.6)
비교예 7	-	39.1% (2.7)	52.2% (3.1)

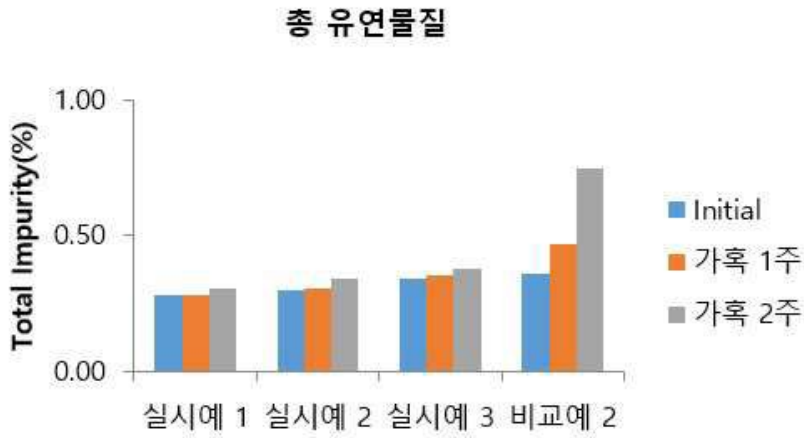
- [0322] 상기 표 19를 참조하면, S-Mg 함량이 0.0 중량% 내지 2.0 중량%인 실시예 7, 실시예 11 및 비교예 7의 정제의 경우 pH6.8 용출에서 30분 및 60분 용출을 기준에 적합함을 확인하였다.
- [0323] 상기 결과로부터 용출 기준에 적합한 활택제 함량으로 3 중량% 미만으로 S-Mg을 사용하는 것이 바람직함을 알 수 있다.
- [0324] 표 18 내지 표 19를 토대로 타정 장애가 없으며 pH 6.8 용출 패턴이 양호한 S-Mg의 함량 범위는 3 중량% 미만으로, 바람직하기로 0.5 중량% 내지 2.5 중량%, 보다 바람직하기로는 1.0 내지 2.0 중량%임을 확인할 수 있다.

**도면**

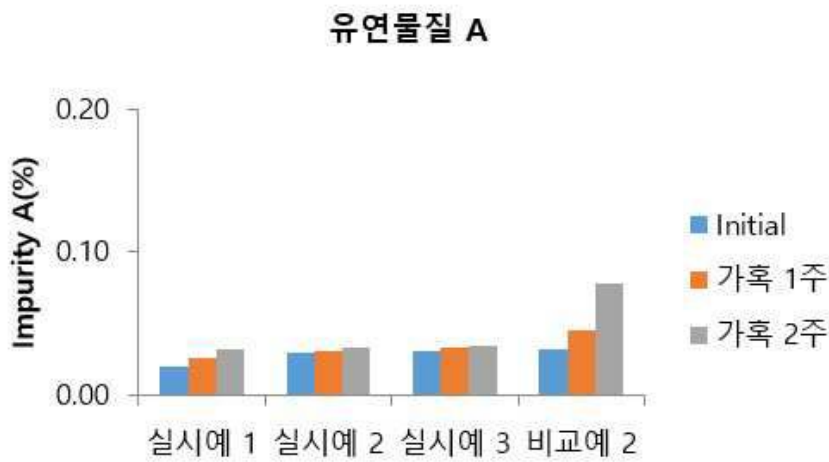
**도면1**



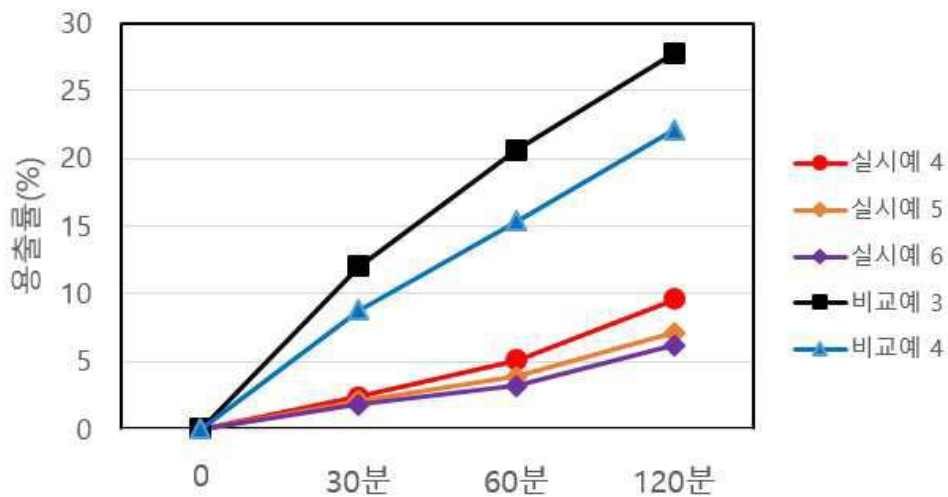
도면2



도면3



도면4



도면5

