(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018 년 2 월 15 일 (15.02.2018)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2018/030862 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 31/58* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/008800

(22) 국제출원일: 2017 년 8 월 11 일 (11.08.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0103269 2016 년 8 월 12 일 (12.08.2016) KR

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

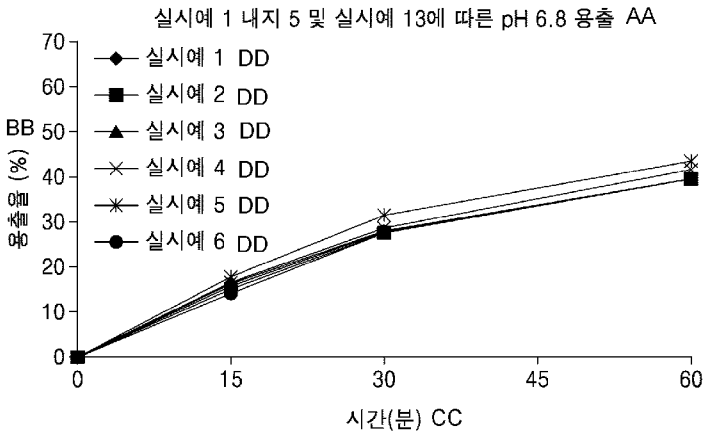
(72) 발명자: **김재호 (KIM, Jae Ho)**; 16336 경기도 수원시 장안구 이목로 24, 125-3402, Gyeonggi-do (KR). **이벤자민준 (LEE, Benjamin Joon)**; 18315 경기도 화성시 봉담읍 샘마을길 22-21, 204호, Gyeonggi-do (KR). **김진철 (KIM, Jin Cheul)**; 07216 서울시 영등포구 당산로 42길 16, 506-401, Seoul (KR). **김용일 (KIM, Yong Il)**; 16325 경기도 수원시 장안구 정자로42번길 52, 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: **리앤목 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,

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION WITH CONTROLLED DISSOLUTION RATE, THE PREPARATION COMPRISING TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE-CONTAINING SUSTAINED-RELEASE PELLETS

(54) **발명의 명칭:** 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 포함하는 용출률이 제어된 경구투여용 약제학적 제제



AA ... Dissolution at pH 6.8 in examples 1-5 and 13
BB ... Dissolution (%)
CC ... Time (min)
DD ... Example

(57) **Abstract:** The present invention provides: a pharmaceutical preparation for oral administration with a controlled dissolution rate, the preparation comprising Tamsulosin hydrochloride-containing sustained-release pellets, wherein the sustained-release pellets comprise (i) a Tamsulosin hydrochloride, (ii) hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), (iii) an acid-resistant acryl polymer, and (iv) two or more kinds of insoluble diluents; and a preparation method therefor. According to the present invention, the Tamsulosin hydrochloride-containing sustained-release pellets with a predetermined size can be reproducibly produced, thereby controlling the release rate and reducing the size of pellets, thus improving drug compliance.

WO 2018/030862 A1

[다음 쪽 계속]

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 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, 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))

(57) 요약서: 본 발명은 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 포함하는 용출률이 제어된 경구투여용 약제학적 제제에 관한 것으로서, 상기 서방성 펠렛은 (i) 탐수로신 염산염, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), (iii) 내산성 아크릴 중합체, 및 (iv) 2 종류 이상의 불용성 희석제를 포함하는, 경구투여용 약제학적 제제 및 이의 제조방법을 제공한다. 본 발명에 따르면 특정 크기를 갖는 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 재현성 있게 생산가능하여 방출 속도를 제어할 수 있을 뿐만 아니라 그 크기를 감소시켜 복약 순응도를 높일 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 포함하는 용출률이 제어된 경구투여용 약제학적 제제

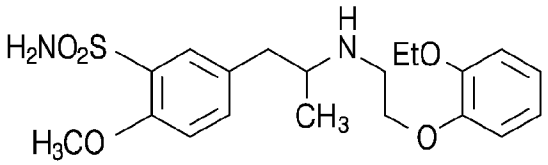
기술분야

[1] 본 발명은 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 포함하는 경구투여용 약제학적 제제에 관한 것으로서, 보다 구체적으로 상기 서방성 펠렛은 탐수로신 염산염이 위에서부터 장에 이르는 동안 약물의 방출이 정교하게 이루어지는 탐수로신 염신염 함유 서방성 펠렛을 포함하는 경구투여용 약제학적 제제에 관한 것이다.

배경기술

[2] 탐수로신(Tamsulosin)은 하기 화학식 1의 구조를 가지며 그 일반명이 (R)-5-[2-[[2-(2-에톡시페녹시)에틸]-아미노]프로필]-2-메톡시-벤젠술폰아미드인 화합물이다.

[3] [화학식 1]

[4] 

[5]

[6] 탐수로신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 심부전증 및 양성 전립선 비대증의 치료에 유용한 α-교감신경 차단 활성을 갖는 것으로 알려져 있다. 그 중에서도 특히 탐수로신 염산염(Tamsulosin hydrochloride)은 α-아드레노셉터(adrenoceptor)를 선택적으로 억제하여 비뇨생식기에 선택적으로 작용함으로써, 방광을 둘러싸고 있는 평활근과 전립선을 이완시켜 뇨의 배설속도를 개선시키므로 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia: BPH)의 증상을 개선시키는 약리효과가 뛰어나면서도 부작용이 적은 것으로 알려져 있다.

[7] 탐수로신 염산염의 생체이용률은 90% 이상으로 흡수가 잘 되는 편이며, 반감기는 정상인의 경우 9 내지 13 시간이고 양성 전립선 비대증 환자의 경우 14 내지 15 시간 정도로 긴 편이다. 따라서, 탐수로신 염산염을 약 6시간 정도로 서방화시켜 서서히 방출시키는 경우 24시간 동안 약물의 농도가 충분히 유지될 수 있다.

[8] 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.

[9] 특허문헌 1은 탐수로신 서방성 제제의 개발을 위해, 장용성 방출조절제를 포함하는 과립을 제조하고 그 과립을 캡슐에 충진시키는 탐수로신 제제의 제조방법을 개시하고 있다. 그런데, 이와 같이 장용성 방출조절제만을 사용할

경우, 장액에서는 활성성분의 방출량이 제대로 제어되지 못하고, 위장관 내의 pH 변화에 따라 일정한 활성성분 방출 양상을 나타내기 어렵다.

[10] 특허문헌 2는 탐수로신 염산염, 폴리비닐아세테이트, 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 과립형성물질을 포함하는 탐수로신 염산염 서방성 과립을 포함하는 캡슐제를 개시하고 있다. 상기 제제는 폴리비닐아세테이트 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 사용하고 있어 pH의 변화 또는 음식물의 존재 여부에 상관 없이 복용 후 시간이 경과함에 따라 활성성분이 방출되도록 한다. 그러나, 활성성분이 시간에 의존하여 방출되다 보니 사람에 따라 약물이 모두 방출되기 전에 약물이 체외로 배출되거나, 원하는 시점 및 위치에서 방출량을 정교하게 조절할 수 없는 단점이 있다.

[11] 또한, 상기 특허문헌 2의 탐수로신 염산염 제제 및 시판 제제는 모두 제조 시 배치간 펠렛의 크기 편차가 크고 그로 인해 용출률이 일정하지 않은 문제가 있다.

[12] 아울러, 플로맥스®(Flomax: Boehringer Ingelheim 제조)를 비롯한 현재 시판 중인 탐수로신 염산염 제제는 탐수로신 염산염 0.4 mg이 복수 개의 펠렛에 함유된 경구 투여용 캡슐로서, 모두 0.4 mg 당 펠렛의 중량이 약 330 mg이어서 복합제로 사용시, 복합제의 크기가 커져 전립선 비대증 환자의 주요 연령대인 노인들임을 감안할 때, 캡슐제의 복용이 용이하지 않아 복약 순응도가 낮아질 우려가 있다.

[13] [선행기술문헌]

[14] [특허문헌]

[15] 한국특허공고 1993-0007245

[16] 한국특허공개 2005-0082038

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[17] 본 발명의 일 양상은 특정 범위의 크기를 갖는 펠렛을 재현성 있게 생산가능하게 하며, 활성성분의 용출 편차가 적고, 방출 속도가 조절된 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 포함하는 경구투여용 약제학적 제제를 제공하는 것이다.

[18] 본 발명의 다른 일 양상은 상기 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 포함하는 경구투여용 약제학적 제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

[19] 본 발명의 또 다른 일 양상은 탐수로신을 포함하는 서방성 펠렛과 물리적으로 분리된 하나 이상의 다른 약효군(therapeutic class)과의 약제학적 조성물을 함께 포함하는 탐수로신 함유 복합 경질 캡슐제를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[20] 본 발명의 일 양상은 (i) 탐수로신 염산염, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), (iii) 내산성 아크릴 중합체, 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제를 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 함유하는 경구투여용

약제학적 제제를 제공한다.

[21] 또한, 본 발명의 다른 일 양상은

[22] (a) (i) 탐수로신 염산염, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), (iii) 내산성 아크릴 중합체, 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제를 포함하는 혼합물을 혼합 및 압출하여 과립 형태로 성형하는 단계; 및

[23] (b) 상기 압출된 과립을 구형화기를 이용하여 회전속도 약 600~800 rpm으로 약 10~45분간 구형화하여 펠렛을 제조하는 단계를 포함하는, 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구투여용 약제학적 제제의 제조방법을 제공한다.

[24] 본 발명의 또 다른 일 양상은

[25] (A) (i) 탐수로신 염산염, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), (iii) 내산성 아크릴 중합체, 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제를 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛; 및

[26] (B) 상기 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛과 물리적으로 분리된 상태의 하나 이상의 다른 약리학적 활성성분 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함하는, 상기 본 발명의 일 양상에 따른 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제를 제공한다.

발명의 효과

[27] 본 발명의 일 양상에 따른 경구투여용 약제학적 제제는 종래 탐수로신 염산염 제제에 비해 생산 시 배치간 펠렛 크기의 차이가 적어 생산 재현성이 매우 우수하며, 펠렛간 크기 편차가 적음으로 인해 일정한 용출률 및 낮은 용출 편차를 나타낸다. 이러한 방출 거동은 환자의 체내에서도 동일하게 작용할 것으로 예상되며, 이를 통해 환자의 치료에 보다 우수한 효과를 나타낼 것으로 예상된다.

[28] 또한, 본 발명은 pH 의존적 장용성 기제와 pH 비의존적 장용성 기제를 함께 사용함으로써 체내 용출 속도를 보다 정교하게 조절 할 수 있게 하였으며, 탐수로신 염산염을 함유하는 펠렛의 질량을 기존 시판품 대비 1/2 수준으로 크게 감소시킬 수 있으므로, 동일한 용량의 탐수로신 염산염을 기준으로 할 때 종래에 비해서 훨씬 적은 양의 펠렛이 사용될 수 있다. 이처럼 본 발명에 따른 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛은 보다 적은 펠렛 양으로 동일 용량의 탐수로신 염산염을 함유할 수 있으므로, 탐수로신 염산염 및 하나 이상의 다른 약제학적 활성성분을 포함하는 복합제제를 제조하는데 사용되는 경우, 최종적인 단위 제형 당 동일한 양의 활성성분을 포함하면서도 종래 제제에 비해 훨씬 작은 크기의 제형을 제공할 수 있으므로 환자의 복약 순응도를 높일 수 있는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[29] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 나타낸 사진이다.

[30] 도 2a 내지 도 2c는 본 발명의 실시예 1 내지 5, 13 및 비교예 1, 3 내지 5, 7, 8 및 10에서 제조한 건조 펠렛의 용출률을 측정한 결과를 도시한 것이다.

[31] 도 3은 본 발명의 실시예 1 내지 10에 따라 생산된 펠렛의 입자도를 측정한 결과를 도시한 그래프이다.

[32] 도 4a 내지 도 4c는 본 발명의 실시예 및 비교예에서 제조한 탐수로신 염산염 캡슐제의 생산 배치별 재현성을 확인하기 위해 서로 다른 3개의 배치에 대해 pH 6.8의 인산염 완충액에서 1시간 동안 용출 시험 시 측정된 용출률을 나타낸 그래프이다.

[33] 도 5a 내지 도 5d는 본 발명의 일 구체예에 따른 탐수로신 함유 서방성 펠렛 및 다른 약리학적 활성성분이 함께 포함된 경질캡슐 복합제의 모식도이다.

발명의 실시를 위한 형태

[34] 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. 또한, 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.

[35] 본 발명자들은 제조 시 배치간 펠렛의 크기 편차가 작고 그로 인해 용출률이 일정하게 유지되는 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 포함하는 경구투여용 약제학적 제제를 예의 연구한 결과, 서방성 펠렛의 제조 시 활성성분에 대해 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 내산성 아크릴 중합체를 소정의 중량비로 조합하는 경우, 최종적으로 제조되는 서방성 펠렛들이 서로 유사한 크기를 가지며, 펠렛간 크기의 편차가 적어 배치간 탐수로신 염산염의 용출률이 일정하게 유지될 뿐만 아니라, 최종적으로 제조되는 탐수로신 염산염을 함유하는 서방성 펠렛의 부피를 줄일 수 있어 작은 사이즈의 단위 제형으로 제조할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[36] 본 발명은 일 양상에 있어서, (i) 탐수로신 염산염, (ii) pH 비의존적 고분자 기제인 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), (iii) pH 의존적 고분자 기제인 내산성 아크릴 중합체, 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제를 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 함유하는 경구투여용 약제학적 제제를 제공한다.

[37] 상기 경구투여용 약제학적 제제에 함유되는 서방성 펠렛은, 건조 펠렛을 기준으로, 약리활성성분인 탐수로신 염산염을 약 0.07~0.50 중량%, 구체적으로는 약 0.15~0.40 중량%, 보다 구체적으로는 약 0.20~0.35 중량%를 함유할 수 있다.

[38] 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC, 히프로멜로오스)는 pH 비의존적 고분자로서, pH와는 상관없이 서방성 과립 제제로부터 탐수로신 염산염의

용출률을 조절하는 역할을 한다. 즉, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 다른 성분들과 함께 수용액 중에 용해되는 경우 형성된 기공을 통해 활성성분의 초기 방출량을 조절함으로써 활성성분이 지속적으로 서서히 방출되게 한다. 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 점도는 10,000 cPs 이상일 수 있으며, 구체적인 일 실시예로는 10,000 내지 100,000 cPs일 수 있으며, 보다 구체적으로는 점도가 15,000 내지 100,000 cPs 일 수 있다. 이러한 점도 범위의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 예를 들어 메토로스(METOLOSE) 60SH, 65SH, 90SH (일본의 Shin-Etsu사) 등이 있다. 하이드록시프로필 메틸셀룰로스의 점도가 상기 범위보다 낮을 경우에는 서방성 과립의 제조 시 그 사용량을 늘리더라도 서방성 과립의 활성성분의 방출을 서방화하기 어려울 수 있다. 상기 서방성 펠렛은 고점도 하이프로멜로스 (hydroxypropyl methylcellulose, 10,000~100,000cps)를 건조 펠렛을 기준으로 약 1.0~7.0 중량%, 구체적으로는 약 1.0~5.0 중량%, 보다 구체적으로는 약 1.5~4.0 중량%를 포함할 수 있다. 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 상기 범위보다 과량 사용할 경우 서방성이 과도해져 약물의 방출이 너무 지연될 수 있고, 생산 시 과립이 서로 엉겨붙어 생산성이 떨어지는 문제가 발생할 수 있다. 또한, 상기 범위에 미치지 못할 경우, 생산 시 펠렛의 크기 편차가 심하며, 미분 비율이 높아지는 현상을 보이며, 그 결과 약물의 방출이 급속히 이루어져 원하는 수준의 서방성을 얻을 수 없을 우려가 있다.

[39] 상기 내산성 아크릴 중합체는 pH 의존적으로 강산성조건(약 pH4.5이하) 하에서는 용해되지 않고 pH5.5이상에서는 용해되는 장용성 고분자로서, 대표적으로 메타크릴산 및 메타크릴산메틸의 공중합체(methacrylic acid 및 methyl methacrylate copolymers)로 이루어진, 예컨대 Eudragit L30 D-55, Eudragit L100, Eudragit L100 D-55, Eudragit L12,5, Eudragit S100, Eudragit S12,5, Eudragit FS 30 D 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 일 구체예로 상기 내산성 아크릴 중합체는 Eudragit L30 D-55, Eudragit L100, D-55, Eudragit L12,5 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있다. Eudragit L30 D-55의 경우 낮은 pH(예: pH 5.5 이하) 조건에서는 거의 용해되지 않다가 pH 5.5 이상의 조건이 되면 용해되기 시작하며, 이러한 특징으로 인해 장용성 기제로 널리 사용되고 있는 부형제이다. Eudragit L30 D-55는 또한 유화제로서 소듐 라우릴 셀페이트와 폴리소르베이트 80을 함유하는 아크릴레이트 중합체의 30% (m/V) 수성 분산제로서 이용 가능하다.

[40] 본 발명의 상기 서방성 펠렛은 상기 내산성 아크릴 중합체를, 건조펠렛을 기준으로, 약 3.0 내지 20.0 중량%인, 구체적으로는 약 3.0 내지 15.0 중량%, 보다 구체적으로는 약 4.0 내지 10.0 중량%를 포함할 수 있다. 내산성 아크릴 중합체의 양이 약 3 중량%보다 적으면 활성성분의 방출이 시간에 따라서만 서서히 방출되어 원하는 위치에서 약물 방출 제어가 힘들며, 약 20 중량%보다 많으면 특정 pH 조건에서 한 번에 많은 양의 활성성분이 방출될 우려가 있다.

[41] 상기 2종류 이상의 불용성 희석제는 상기 과립이 체내에서도 녹지 않고 형태를 유지시켜줄 수 있도록 하는 물질을 의미하며, 상기 불용성 희석제로는 과립의 제조에 통상적으로 사용되는 임의의 희석제가 사용될 수 있다. 상기 불용성 희석제로는 미세결정성 셀룰로오스, 탈크, TiO_2 또는 이들의 조합에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[42] 상기 불용성 희석제는 건조 펠렛을 기준으로 약 70.0~95.9 중량%, 구체적으로는 약 75.0~95.9 중량%, 더욱 구체적으로는 약 80.0~94.3 중량%, 다른 구체적인 범위에서는 약 70.0~93.0 중량%, 보다 구체적으로는 약 75.0~93.0 중량%의 양으로 사용될 수 있다. 상기 불용성 희석제의 양이 약 70.0%에 미치지 못하는 경우 체내에서 용해되어 펠렛의 형태를 유지할 수 없을 수 있으며 이에 따라 서방성을 나타내지 못할 수 있고, 약 95.9%보다 많은 경우 약물의 방출량이 원하는 범위 이하(약 80% 이하)로 나타날 수 있으며 이에 따라 목표로 하는 혈중 농도를 유지할 수 없게 될 우려가 있다.

[43] 본 발명에 따른 경구투여용 약제학적 제제에 함유되는 서방성 펠렛은 상기 불용성 희석제를 입자 크기가 다른 2종류 이상으로 포함하여야 하며, 서로 다른 크기의 불용성 희석제를 사용함으로써, 펠렛의 밀도 조절이 가능하고, 이를 통해 서방성 펠렛의 용출 제어를 보다 용이하게 할 수 있다.

[44] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 경구투여용 약제학적 제제는, 건조 펠렛을 기준으로 (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.0~7.0 중량%, (iii) 내산성 아크릴 중합체 약 3.0~20.0 중량% 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 70.0~95.9 중량%를 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 함유한다.

[45] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 경구투여용 약제학적 제제는, 건조 펠렛을 기준으로 (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.0~5.0 중량%, (iii) 내산성 아크릴 중합체 약 3.0~15.0 중량% 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 75.0~95.9 중량%를 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 함유한다.

[46] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 경구투여용 약제학적 제제는, 건조 펠렛을 기준으로 (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.5~4.5 중량%, (iii) 내산성 아크릴 중합체 약 4.0~10.0 중량% 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 80.0~94.3 중량%를 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 함유한다.

[47] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 경구투여용 약제학적 제제는, 건조 펠렛을 기준으로 (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.0~7.0 중량%, (iii) 내산성 아크릴 중합체 약 3.0~20.0 중량% 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 70.0~93.0 중량%를 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 함유한다.

[48] 본원에 사용된 용어 "건조 펠렛"은 장용성 코팅을 수행하기 이전의 구형화 및

건조 공정을 마친 서방성 펠렛을 의미한다.

[49] 상기 본 발명에 따른 경구투여용 약제학적 제제는 상기 서방성 펠렛을 손상 없이 포함하는 임의의 고형 제제이며, 예를 들어 과립제, 정제, 캡슐제 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서 상기 약제학적 제제는 상기 서방성 펠렛을 포함하는 캡슐제이다.

[50] 상기 경구투여용 약제학적 제제가 포함하는 서방성 펠렛은 건조 펠렛을 기준으로 탐수로신 염산염을 0.07~0.50 중량%를 함유하므로, 종래 공지된 탐수로신 염산염 캡슐제에 비해 활성성분에 대한 서방성 과립의 중량이 현저히 낮다. 종래 플로맥스(Flomax)를 비롯한 현재 시판 중인 탐수로신 염산염 캡슐제는 모두 활성성분 0.4mg 당 과립의 중량이 약 330mg으로서 활성성분 대비 최종 캡슐제의 사이즈가 크기 때문에, 캡슐제의 복용이 용이하지 않을 우려가 있다. 또한, 복합제로 활용될 경우 캡슐의 크기가 1호보다 커지게 되며, 현재 해외에서 시판중인 탐수로신-두타스테라이드 복합제의 경우(상품명: combodart, GSK) 00호 캡슐에 충전된 제품이다.

[51] 특히, 탐수로신 염산염의 적응증인 전립선 비대증은 50대 이후 남성에게 빈번히 발생하며 70세 이상의 남성들 중 90%가 전립선비대증을 가지고 있는 상황을 고려할 때, 탐수로신 염산염 캡슐제의 크기는 환자의 복약 순응도에 있어 매우 중요한 요소이다.

[52] 상기 본 발명에 따른 약제학적 제제는 단위 제형당 탐수로신 염산염을 약 0.2~0.4 mg 함유할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 약제학적 제제는 서방성 과립을 포함하는 캡슐제이며, 상기 캡슐제는 탐수로신 염산염을 약 0.2~0.4mg 함유한다.

[53] 본 발명의 일 구체예에 따른 캡슐제에서 사용 가능한 경질 캡슐의 크기는 의약품에 사용되는 일반적인 캡슐 크기이면 가능하다. 캡슐의 크기는 캡슐의 호수에 따라 다양한 내부 부피를 가지는데 00호 캡슐은 약 0.95 mL, 0호 캡슐은 약 0.68 mL, 1호 캡슐은 약 0.47 mL, 2호 캡슐은 약 0.37 mL, 3호 캡슐은 약 0.27 mL, 4호 캡슐은 약 0.20 mL로 알려져 있다(한국 서흥캡슐 홈페이지 참조). 캡슐의 크기는 본 발명의 제제를 복용하는 환자의 복약편의성을 고려하면 작은 것이 더 바람직하나, 캡슐 안에 충전되는 내용물의 질량한계(mass limit) 때문에 원하는 모든 크기의 캡슐에 원하는 단위 투여량의 약물을 충진할 수 있는 것은 아니다.

[54] 일 구체예에서, 상기 약제학적 제제가 캡슐제인 경우, 상기 캡슐제는 3호의 캡슐에 탐수로신 염산염을 약 0.4mg 함유하는 서방성 과립을 포함할 수 있다. 이에 반해, 종래 시판되거나 공지된 기술에 따른 탐수로신 염산염 캡슐제의 경우, 활성성분 0.4mg 함유 단위 제형이 1호 이상 크기의 캡슐에 충진된 형태이다.

[55] 일 구체예에서, 상기 약제학적 제제가 캡슐제인 경우, 상기 캡슐제는 4호의 캡슐에 탐수로신 염산염을 약 0.2mg 함유하는 서방성 과립을 포함할 수 있으며, 다른 활성성분과의 복합 캡슐제로서 제제화하기 위해 3호 이상의 캡슐을 사용할 수 있다.

[56] 일 구체예에서, 상기 약제학적 제제가 복합 캡슐제인 경우, 상기 캡슐제는 1호의 캡슐에 탐수로신 염산염을 약 0.4mg 함유하는 서방성 과립을 다른 활성성분과의 복합 캡슐제로서 제제할 수 있다.

[57] 일 구체예에서, 상기 서방성 펠렛은, 건조 펠렛을 기준으로 (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.0~7.0 중량%, (iii) 내산성 아크릴 중합체 약 3.0~20.0 중량% 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 70.0~95.9 중량%를 포함함으로써, 제조되는 펠렛의 크기 및 용출률의 편차를 현저히 낮출 수 있다.

[58] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 경구투여용 약제학적 제제는 구형화 지름을 기준으로 0.8~1.4㎛의 펠렛 약 65% 이상, 0.4~0.8 ㎛의 펠렛 약 15% 이상 및 0.4㎛ 이하의 펠렛 약 5% 미만으로 이루어지며, 펠렛은 담체 매트릭스에 균일하게 분포된 탐수로신 염산염을 포함한다.

[59] 상기 서방성 펠렛은 추가로 서방성 피복제로 코팅될 수 있다. 상기 서방성 피복제는 통상적인 장용성 피복물질 또는 고분자 피복물질일 수 있다. 상기 장용성 피복물질은 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 쉘락(shellac), 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[60] 상기 고분자 피복물질은 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[61] 상기 피복물질은 내산성 확보를 위해 건조 펠렛을 기준으로 약 1.5 내지 15 중량%로 포함될 수 있으며, 원하는 수준으로 용출율을 조절하기 위하여 예를 들어 약 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 또는 15 중량%, 또는 상기 수치 범위 내외를 포함하는 중량% 범위로 포함될 수 있으며, 예를 들어 약 1.5 내지 15 중량%, 약 3 내지 15 중량%, 약 4 내지 13 중량%, 약 5 내지 10 중량%, 또는 약 1.5 내지 3 중량%의 양으로 포함될 수 있다. 상기 범위로 피복물질을 사용하는 경우, 원하는 수준의 용출 범위를 나타낼 수 있다.

[62] 또한 상기 피복물질을 1.5 내지 15 중량%로 포함시켜서 위에서의 방출을 조절할 경우, USP monograph "Tamsulosin capsule"에 적합한 용출을 갖는 탐수로신 캡슐을 구현할 수 있다.

[63] 일 구체예로는 본 발명에 따른 경구투여용 약제학적 제제는, 건조 펠렛을 기준으로, (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.0~7.0 중량%, (iii) 내산성 아크릴 중합체 약 3.0~20.0 중량%, (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 70.0~93.0 중량%를 포함하면서, (v)

장용성 피복제의 함량이 1.5~15 중량% 일 수 있다.

[64] 다른 구체예로는, 건조 펠렛을 기준으로, (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.0~7.0 중량%, (iii) 내산성 아크릴 중합체 약 3.0~20.0 중량%, (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 70.0~95.9 중량%를 포함하면서, (v) 장용성 피복제의 함량이 3~15 중량% 일 수 있다.

[65] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 경구투여용 약제학적 제제는 미국약전(USP)에 따른 용출시험 제2법인 패들법에 따라 37℃, pH 6.8 용액(판크레아틴이 없는 USP 인공장액) 900mL 및 50rpm 조건으로 용출 시 1시간에 약 30~50%, 구체적으로는 약 32~48%, 보다 구체적으로는 약 35~45%의 일정한 용출률을 나타낼 수 있다.

[66] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 약제학적 제제는 상기 서방성 과립을 함유함으로써 0 차 방출에 가까운 서방성을 나타내며, 상기 약제학적 제제는 미국약전 (USP)에 따른 용출시험 제2법인 패들법에 따라, 37±0.5 ℃, 0.1N HCl, 750 mL의 수성 용액에서 2시간 동안 50 rpm으로 용출시험 후, 연속적으로 37±0.5 ℃, 인산염을 사용한 완충액 250mL를 추가하여 pH 6.8로 맞춘 수성 완충액에서 50 rpm으로 용출시험 시, 0.1N HCl 수성 용액 속에서 2시간 동안 탐수로신 염산염의 용출률이 1캡슐 해당량에 대해 10% 미만, 보다 바람직하게는 5%미만의 용출율을 가질 수 있으며, 또는 13~34%, 보다 바람직하게는 20~27%의 용출율을 가질 수 있다. 또한 pH 6.8의 수성 완충액에서 8시간째에 탐수로신 염산염의 용출률이 1캡슐 해당량에 대해 80% 이상을 나타낼 수 있다. 상기 본 발명에 따른 약제학적 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 retension)의 치료에 사용될 수 있다.

[67] 본 발명은 다른 일 양상에 있어서,

[68] (a) (i) 탐수로신 염산염, (ii) pH 비의존적 고분자인 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), (iii) pH 의존적 고분자인 내산성 아크릴 중합체, 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제를 포함하는 혼합물을 혼합 및 압출하여 과립 형태로 성형하는 단계; 및

[69] (b) 상기 압출된 과립을 구형화기를 이용하여 회전속도 약 600~800 rpm으로 약 10~45분간 구형화하여 펠렛을 제조하는 단계를 포함하는, 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구투여용 약제학적 제제의 제조방법을 제공한다.

[70] 일 구체예에서, 상기 본 발명의 제조방법은

[71] (a) 건조 펠렛을 기준으로 (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.0~7.0 중량%, (iii) 내산성 아크릴

중합체 약 3.0~20.0 중량% 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 70.0~95.9 중량%를 포함하는 혼합물을 혼합 및 압출하여 과립 형태로 성형하는 단계; 및

[72] (b) 상기 압출된 과립을 구형화기를 이용하여 회전속도 약 600~800 rpm으로 약 10~45분간 구형화하여 펠렛을 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

[73] 상기 약제학적 제제의 제조방법의 상세는 상기 본 발명의 일 양상에 따른 약제학적 제제에 대한 설명이 그대로 적용될 수 있다.

[74] 상기 과립 형태로 성형하는 단계는 당해 기술분야에 공지된 과립의 제조방법에 따라 수행할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 과립의 성형은 구성성분들의 습식분쇄 및 압축성형을 통해 이루어질 수 있다. 상기 압축성형은 예를 들어 압출 성형기에 습식 분쇄물을 넣어서 이루어질 수 있다.

[75] 상기 구형화하는 단계는 상기 성형된 과립을 구형화기를 이용하여 회전속도 약 600 내지 800 rpm으로 약 10 내지 45 분간 구형화함으로써 이루어질 수 있다. 상기 회전속도 및 시간 범위에 미치지 못할 경우 구형화도가 낮아질 우려가 있으며, 상기 범위보다 빠른 회전속도로 올리는 것은 기기 조건상 어렵고, 상기 범위보다 오랜 시간동안 수행할 경우 생산성이 떨어지며 미분이 오히려 증가할 우려가 있다.

[76] 상기 약제학제 제제의 제조방법은 상기 구형화된 서방성 과립을 캡슐에 충진하여 캡슐제를 제조하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 필요에 따라, 상기 서방성 과립에 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 부가적인 구성성분으로 추가한 다음, 경질 캡슐에 충진함으로써 캡슐제를 제조할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용가능한 첨가제로는 가소제, 활택제, 기타 보조제 등을 들 수 있다.

[77] 본 발명은 또 다른 일 양상에 있어서,

[78] (A) (i) 탐수로신 염산염, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), (iii) 내산성 아크릴 중합체, 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제를 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛; 및

[79] (B) 상기 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛과 물리적으로 분리된 상태의 하나 이상의 다른 약리학적 활성성분 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제를 제공한다.

[80] 상기 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제에 함유되는 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛에 대한 구체적인 내용은 앞서 살펴본 본 발명의 일 양상에 따른 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 함유하는 경구투여용 약제학적 제제에 대한 설명이 그대로 적용될 수 있다.

[81] 일 구체예에서, 상기 본 발명의 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제는

[82] (A) 건조 펠렛을 기준으로 (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.0~7.0 중량%, (iii) 내산성 아크릴 중합체 약 3.0~25.0 중량% 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 70.0~95.9 중량%를 포함하는 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛; 및

[83] (B) 상기 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛과 물리적으로 분리된 상태의 하나 이상의 다른 약리학적 활성성분 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제이다.

[84] 앞서 살펴본 상기 본 발명에 따른 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 포함하는 경구투여용 약제학적 제제는 동일한 단위 투여량의 탐수로신 염산염을 포함할 경우, 단위 제형의 크기가 종래 제제에 비해 현저히 작게 제조될 수 있다. 특히 이러한 효과는 복합제에 적용될 때 현저한 효과를 나타낼 수 있다.

[85] 상기 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛과 "물리적으로 분리된 상태로 하나 이상의 다른 약리학적 활성성분 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함"한다는 것은 각각의 활성성분의 혼합이 이루어지지 않도록 별개의 분리된 제형으로 경질 캡슐에 충전된다는 것을 의미한다. 이러한 분리를 통해 활성성분간 상호작용을 막아 조성물의 안정성을 향상시킬 수 있을 뿐 아니라, 품질관리를 위한 시험 분석에도 보다 용이할 수 있다.

[86] 상기 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제에서 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛과 물리적으로 분리된 상태로 포함될 수 있는 하나 이상의 다른 약리학적 활성성분은 탐수로신 염산염과 병용 가능하다고 공지된 임의의 약물일 수 있다. 예컨대, 발기부전이나 양성 전립선 비대증 등의 예방 또는 치료하기 위해 탐수로신 염산염과 병용가능한 것으로 알려진 두타스테라이드(dutasteride), 타다라필(tadalafil), 피나스테라이드(finasteride), 또는 솔리페나신(solifenacin) 등을 상기 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛과 물리적으로 분리된 상태로 하여 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제를 제조할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[87] 일 구체예에서 본 발명에 따른 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제에 포함될 수 있는 상기 하나 이상의 다른 약리학적 활성성분은 두타스테라이드, 타다라필, 피나스테라이드, 솔리페나신, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 임의의 혼합물일 수 있다. 구체적으로, 예컨대 탐수로신 함유 서방성 펠렛과 두타스테라이드의 연질캡슐이 함유된 복합 경질 캡슐제, 또는 탐수로신 함유 서방성 펠렛과 타다라필 함유 정제 또는 펠렛의 폴리캡(polycap), 탐수로신 함유 서방성 펠렛과 피나스테라이드 함유 정제, 또는 탐수로신 함유 서방성 펠렛과 솔리페나신 함유 정제 또는 펠렛의 폴리캡 형태의 제형 등을 제조할 수 있다.

[88] 상기 하나 이상의 다른 약리학적 활성성분 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물은 펠렛, 연질캡슐, 정제 등의 형태로 제형화되어 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제에 포함될 수 있다.

[89] 상기 본 발명의 일 구체예에 따른 캡슐제는 0호, 1호, 2호, 및 3호 캡슐을 사용할 수 있으며(elongated capsule 포함), 구체적으로는 1호, 2호 및 3호 캡슐, 더욱 구체적으로는 1호 또는 2호 캡슐을 사용할 수 있다.

[90] 본 발명의 일 구체예에서 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛은 시판중인 한미 두테드 연질캡슐 0.5mg과 함께 1호 경질 캡슐에 충전하여 두타스테라이드 0.5mg/ 탐수로신 0.4mg 폴리캡(polycap) 복합제로 제조될 수 있다.

[91] 또한, 본 발명의 일 구체예에서 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛은 타다라필 펠렛 제형 또는 정제와 함께 1호 경질 캡슐에 충전하여 타다라필 5mg/탐수로신 0.4mg 폴리캡 복합제로 제조될 수 있다.

[92] 또한, 본 발명의 일 구체예에서 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛은 솔리페나신 정제와 함께 1호 경질 캡슐에 충전하여 솔리페나신 5mg/탐수로신 0.2mg 폴리캡 복합제로 제조될 수 있다.

[93] [실시예]

[94] 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.

[95] **실시예** 1 내지 12 및 비교예 1 내지 10: 탐수로신 염산염 함유 서방성 건조 펠렛의 제조

[96] 탐수로신 염산염; 100,000cps의 점도를 갖는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)(METOLOSE 90SH); Eudragit L30 D-55, Eudragit L100 D-55, 또는 Eudragit L12,5; 미세결정성 셀룰로오스(MCC); 및 탈크를 각각 하기 표 1 내지 표 4에 기재된 양(단위: mg)으로 고속 혼합기에 넣고 혼합하여 습식 분쇄하였다. 크기가 0.8mm인 체망을 삽입한 압출성형기(extruder)에 분쇄물을 넣어 스크류(screw) 속도 35rpm으로 뽑은 후, 구형화기(spheronizer)를 이용하여 회전속도 750rpm으로 25분 동안 코어펠렛을 제조하였다.

[97] [표1]

실시예 1~6: 각 처방별 건조 펠렛의 제조(1)

	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6
Tamsulosin HCl	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
HPMC	3.0	1.5	2.0	4.0	8.0	3.0
MCC	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0
Talc	11.0	11.0	5.0	5.0	11.0	11.0
Eudragit L30 D-55	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	6.0
Eudragit L100 D-55	-	-	-	-	-	-
Eudragit L12,5	-	-	-	-	-	-
Total	133.4	131.9	126.4	128.4	138.4	130.4

[98] [표2]

실시예 6~12: 각 처방별 건조 펠렛의 제조(2)

	실시예7	실시예8	실시예9	실시예10	실시예11	실시예12
Tamsulosin HCl	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
HPMC	3.0	6.0	1.0	6.0	3.0	3.0
MCC	110.0	110.0	82.5	198.0	110.0	110.0
Talc	11.0	22.0	8.3	19.8	11.0	11.0
Eudragit L30 D-55	27.0	27.0	6.8	16.2	-	-
Eudragit L100 D-55	-	-	-	-	9.0	-
Eudragit L12,5	-	-	-	-	-	9.0
Total	151.4	165.4	99	240.4	133.4	133.4

[99] [표3]

비교예 1~6: 각 처방별 건조 펠렛의 제조(1)

	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
Tamsulosin HCl	시판품(Flomax 0.4mg)	시판품(Combodart)	0.4	0.4	0.4	0.4
HPMC			0.0	1.0	12.0	1.0
MCC			110.0	110.0	110.0	110.0
Talc			11.0	11.0	11.0	11.0
Eudragit L30 D-55			13.2	13.2	13.2	3.0
Total	약330mg	-	134.6	135.6	146.6	125.4

[100]

[101] 상기에서, 비교예 1 및 2는 각각 3개의 배치(즉, 비교예 1-1, 1-2 및 1-3과 비교예 2-1, 2-2 및 2-3)로 건조 펠렛을 제조하였다.

[102] [표4]

비교예 7~10: 각 처방별 건조 펠렛의 제조(2)

	비교예 7	비교예 8	비교예 9	비교예 10
Tamsulosin HCl	0.4	0.4	0.4	0.4
HPMC	8.0	8.0	1.0	1.5
MCC	110.0	82.5	198	110.0
Talc	11.0	8.25	19.8	0.0
Eudragit L30 D-55	45.0	6.75	16.2	9.0
Total	174.4	105.9	235.4	120.9

[103]

[104] **실시예 3-1 내지 3-4: 실시예 3의 건조 펠렛에 대한 비율별 장용 코팅**

[105] 상기 실시예 3에서 제조한 탐수로신 염산염 서방성 건조 펠렛에 대해 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체 26.7 중량부(고형분 함량 8.0 중량부), 탈크 1.2 중량부 및 트리아세틴(Triacetin, 가소제) 0.8 중량부 및 증류수 24.0 중량부로 구성된 피복액을 이용하여 일본 달톤 (DALTON)사의 NQ-160 유동 베드 (bed) 층에서 하층 분무(bottom spray)하였다. 이때, 입구 온도는 35 내지 45℃, 출구 온도는 25 내지 35℃, 피복액 분무 속도는 7 내지 13rpm, 분무 공기압(spraying air)은 500 내지 1000 m^3/h인 조건 하에서 피복을 실시하여 서방성 피복제로 피복된 탐수로신 염산염 서방성 펠렛을 수득하였다.

[106] 장용 코팅 조성: Eudragit L30 D-55

[107] 사용 설비: 유동층 코팅기

[108] [표5]

	실시예3-1	실시예3-2	실시예3-3	실시예3-4
건조 펠렛 질량(mg/cap)	126.4			
장용 코팅 비율(%)	10%	4%	7%	13%
최종 질량(mg/cap)	139.0	131.5	135.2	142.8

[109]

[110] **실시예 13: 실시예 3의 건조 펠렛 함유 캡슐 제조**

[111] 실시예 3을 탐수로신 염산염으로서 0.2mg 해당량을 포함하는 서방성 펠렛 약 63.2mg을 3호 캡슐에 충전하였다.

[112]

[113] **실시예 14: 실시예 3-1의 건조 펠렛 함유 캡슐 제조**

[114] 실시예 3-1을 탐수로신 염산염으로서 0.2mg 해당량을 포함하는 서방성 펠렛 약

69.5mg을 3호 캡슐에 충전하였다.

[115]

[116] **<u>시험예 1: 용출 평가(pH 6.8)</u>**

[117] 상기 실시예 1 내지 5, 실시예13 및 비교예 1, 3 내지 10의 건조 펠렛에 대하여 하기 조건에 따라 용출 평가를 실시하였다.

[118] 미국약전(USP) 용출 시험(Dissolution test) 제2법인 패들법(paddle method)에 따라 pH 6.8 용액(판크레아틴이 없는 USP 인공장액) 900mL 및 50rpm 조건으로 용출을 진행하였고, 15분, 30분 및 60분 시점에서 샘플링하여 0.45um filter 후 아래 HPLC분석 조건에 따라 분석하였다.

[119] - 컬럼: 내경 약 4.6mm 및 길이 5cm인 스테인레스관에 입경 5㎛의 액체크로마토그래프용 옥타데실실릴화한 실리카겔이 충전된 컬럼 (Kromasil Eternity-5-C18, AkzoNobel사)

[120] - 검출기: 자외부 흡광 광도계 (측정파장 225nm)

[121] - 유속: 1.3mL/분

[122] - 주입량: 100㎕

[123] - 컬럼 온도 : 30℃

[124] - 이동상: 과염소산 8.7mL 및 수산화나트륨 3.0g을 물 1900mL에 녹인 후 수산화나트륨으로 pH 2.0으로 조절하고 물을 가해 2000mL로 하였다. 이 액 1520mL에 아세토니트릴 480mL를 가해 이동상으로 하였다.

[125] 실시예 1 내지 5, 실시예 13 및 비교예 1 및 3 내지 10의 건조 펠렛의 용출률 측정 결과를 아래 표 6 및 7에 정리하였고, 도 2a 내지 도 2c에 도시하였다.

[126] [표6]

시간(분)	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예 13
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	16.6	15.6	15.9	16.6	17.7	15.0
30	28.4	27.5	28.0	28.7	31.4	27.4
60	40.1	39.5	40.0	41.6	43.3	39.5

[127]

[128] [표7]

시간(분)	비교예 1	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6	비교예 7	비교예 8	비교예 9	비교예 10
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	25.4	7.3	9.5	18.4	11.4	20.7	22.4	7.0	26.2
30	42.6	16.6	18.4	33.5	20.5	40.2	38.2	14.9	40.6
60	54.6	24.3	27.1	50.1	27.8	63.4	53.6	21.4	64.9

[129]

[130] 도 2a 내지 도 2c에 나타난 바와 같이, 실시예 1 내지 5의 건조 펠렛은 용출 패턴이 서로 비슷한 양상을 나타내었으며, 0.2mg 해당량을 충전한 실시예 13의 경우에도 실시예 3과 유사한 용출 결과를 나타내었다. 하지만 첨가되는 부형제의 함량 범위가 본 발명의 범위를 벗어나는 비교예 1 및 3 내지 10은 용출률이 서로 상이하고, 목표하는 수준의 용출률을 얻기 힘들어 결과적으로 체내 방출 거동 조절이 힘들 것으로 보인다.

[131]

[132] **<u>시험예 2: 펠렛 입도 평가</u>**

[133] 상기 실시예 1 내지 12 및 비교예 1 내지 10에서 제조한 탐수로신 염산염 서방성 펠렛을 35호체(market grade, sieve size: 0.44mm), 20호체(market grade, sieve size: 0.85mm)와 14호체(market grade, sieve size: 1.4mm)를 이용하여 체과하여 14호체 잔류분, 20호체 잔류분, 35호체 잔류분 및 35호체 통과분을 분리한 다음, 펠렛 입도별 1.4mm 이상, 0.85~1.4mm, 0.44~0.85mm 및 0.44mm 이하의 입도를 갖는 입자의 비율(단위: 중량%)을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 8 내지 10에 나타내었다.

[134]

[135] [표8]

서방성 펠렛의 입도	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9	실시예10	실시예11	실시예12
1.4mm 이상	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0
0.85~1.4mm	75.0	67.9	69.5	78.3	83.2	74.2	70.6	78.7	65.3	77.2	74.6	76.3
0.44~0.85mm	24.7	28.9	30.2	21.5	16.6	25.5	28.9	21.0	30.6	22.4	25.1	23.4
0.44mm이하	0.3	3.2	0.3	0.2	0.0	0.3	0.5	0.2	4.1	0.3	0.3	0.3
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[136]

[137] [표9]

서방성 펠렛의 입도	비교예 1			비교예 2		
	비교예1-1	비교예1-2	비교예1-3	비교예2-1	비교예2-2	비교예2-3
1.4mm 이상	0.0	0.0	0.0	1.2	4.1	5.4
0.85~1.4mm	0.4	0.0	0.0	43.7	38.4	49.5
0.44~0.85mm	26.1	67.5	54.3	52.7	48.7	38.4
0.44mm이하	73.5	32.5	45.7	2.4	8.8	6.7
	100	100	100	100	100	100

[138]

[139] [표10]

서방성 펠렛의 입도	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6	비교예 7	비교예 8	비교예 9	비교예 10
1.4mm 이상	40.2	37.8	15.7	0.0	1.4	12.6	30.6	0.0
0.85~1.4mm	11.8	12.5	70.3	79.2	63.0	75.3	33.9	75.6
0.44~0.85mm	23.4	31.2	14.0	20.1	33.0	12.1	25.3	24.3
0.44mm이하	24.6	18.5	0.0	0.7	2.6	0.0	10.2	0.1
	100	100	100	100	100	100	100	100

[140]

[141] 또한 상기 결과 중 일부를 도 3으로 나타내었다. 도 3에 나타난 바와 같이 실시예 1 내지 10의 경우 서방성 펠렛의 입도범위가 일정한 것에 반해, 비교예의 경우 1.4mm이상 또는 0.44mm 이하의 펠렛이 많아 배치간 용출 편차 및 배치내 용출 편차가 클 것으로 예상된다.

[142]

[143] **시험예 3: 용출평가(pH 6.8)-배치간 재현성 확인**

[144] 상기 시험예 1에서 설명한 용출시험 방법에 따라 비교예 1, 2 및 실시예 3-1에서 제조한 펠렛을 각각 3배치로 하여 그 용출률을 평가하였고, 그 결과를 아래 표 11 및 12로 정리하고 도 4a 내지 4c에 도시하였다.

[145] [표11]

시간(분)	비교예 1			비교예 2			실시예 3-1		
	비교예1-1	비교예 1-2	비교예 1-3	비교예 2-1	비교예 2-2	비교예 2-3	실시예 3-1-1	실시예 3-1-2	실시예 3-1-3
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	25.4	20.3	22.4	17.0	18.3	15.2	16.6	16.7	16.4
30	42.6	36.6	39.4	28.4	30.5	24.6	28.4	29.7	29.0
60	54.6	48.7	52.1	41.2	44.8	37.6	40.1	41.0	41.3

[146]

[147] [표12]

시간(분)	비교예1(평균±편차)	비교예2(평균±편차)	실시예 3-1(평균±편차)
0	0.0	0.0	0.0
15	22.7±2.6	16.8±1.6	16.6±0.2
30	39.5±3.0	27.8±3.0	29.0±0.7
60	51.8±3.0	41.2±3.6	40.8±0.6

[148]

[149] 표 11 및 12와 도 4a 내지 4c에 나타난 바와 같이 시판품인 비교예 1 및 2의 경우 배치간 용출률에 차이를 보이는데 반해, 본 발명에 따른 실시예 3-1의 경우 배치간 재현성이 우수함을 확인할 수 있었다. 이는 항상 동일한 방출을 보이는 제품을 생산할 수 있음을 의미하고, 이를 통해 환자의 치료 효과를 높일 수 있을 것으로 예상된다.

[150]

[151] 시험예 4: 용출 평가(0.1N HCl 750mL→ 250mL 추가, pH 6.8, 1000mL)

[152] 실시예 3-1 내지 실시예 3-4 및 실시예 14에 제조한 장용코팅된 서방성 펠렛에 대해 하기 방법으로 용출률을 평가하였다.

[153] <탐수로신 용출 조건>

[154] 미국약전(USP) 용출 시험(Dissolution test) 제2법인 패들법(paddle method)에 따라 싱커에 담아 50rpm에서 산성용액 750mL을 사용하여 처음 120분 용출 후 버퍼시험액 250mL을 추가하여 480분까지 용출시험을 하였다. 시험 초기 및 시험 시작 후 120분, 180분, 240분, 360분 및 480분에 용출시험액 10mL를 샘플로 채취하였다. 채취한 샘플은 하기 HPLC 분석조건으로 분석하고 탐수로신 염산염의 용출률(단위: %)을 계산하였다.

[155] - 용출액: 산성용액-0.1N 염산용액

[156] 버퍼시험액-0.2M 제3인산나트륨(12수화물), pH 6.8

[157] [표13]

Time(h)	실시예3-1	실시예3-2	실시예3-3	실시예3-4	실시예 14
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	1.3	3.5	2.1	1.1	1.2
3	59.3	61.2	60.1	58.6	60.1
8	97.5	97.0	97.7	97.3	97.9

[158]

[159] 실시예 3-1 내지 3-4는 동일 처방에 대해 장용 코팅 레벨을 서방화 펠렛 대비 각각 10 중량%, 4 중량%, 7 중량% 및 13중량%로 코팅한 것으로, 실시예 3-1 내지

3-4의 서방화 펠렛의 경우 2시간째에 5% 이하의 용출률을 나타내며, 3시간 및 8시간째에서도 원하는 수준의 용출률을 보였다. 이를 통해 4 내지 13 중량%로 코팅하였을 때 장용 코팅 레벨별로 용출률의 차이가 없음을 확인하였다.

[160] 또한 0.2mg 해당량을 충전한 실시예 14 역시 실시예 3-1과 유사한 용출 패턴을 보였다. 이를 통해 용량별 차이가 없는 것으로 확인되었다.

[161]

[162] 실시예 15 내지 17: 폴리캡(Polycap) 복합제 생산

[163] 실시예 3-1에서 제조한 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛과 시판중인 한미 두테드 연질캡슐 0.5mg을 1호 경질 캡슐에 충전하여 두타스테라이드 0.5mg/탐수로신 0.4mg 폴리캡(polycap) 복합제를 제조하였다(실시예 15).

[164] 또한, 실시예 3-1에서 제조한 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛과 함께 타다라필 펠렛 제형 또는 정제를 1호 경질 캡슐에 충전하여 타다라필 5mg/탐수로신 0.4mg 폴리캡 복합제를 제조하였다(실시예 16-1 및 16-2).

[165] 또한, 실시예 3-1에서 제조한 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛과 함께 솔리페나신 정제를 1호 경질 캡슐에 충전하여 솔리페나신 5mg/탐수로신 0.2mg 폴리캡 복합제를 제조하였다(실시예 17). 또한 이 정제 2정을 충전하여 솔리페나신 10mg/탐수로신 0.2mg 폴리캡 복합제를 제조할 수 있다. 솔리페나신 정제의 경우 국내 시판중인 베시금정 처방 및 공정으로 제조하였으며, 캡슐 충전을 위해 정제 지름을 6.0mm로 변경하여 생산하였다.

[166]

[167] [표14]

	실시예 15	실시예 16-1	실시예 16-2	실시예 17
두타스테라이드 함유 연질캡슐	120mg	-	-	-
타다라필 펠렛	-	100mg	-	-
타다라필 정제	-	-	100mg	-
솔리페나신 정제	-	-	-	77mg
탐수로신 펠렛(실시예 3-1)	139.0mg	139.0mg	139.0mg	69.5mg
1호 경질 캡슐	77mg	77mg	77mg	77mg

[168]

[169] 상기에서 제조한 복합제의 형태를 도 5에 제시하였다. 상기 복합제는 탐수로신 염산염 0.4mg과 함께 두타스테라이드 0.5mg 또는 타다라필 5mg을, 탐수로신

염산염 0.2mg과 함께 솔리페나신 5mg 또는 10mg을 함유하지만 그 전체 중량은 300mg에 불과하여, 최종적으로 제조된 복합제의 크기가 작아서 복용하기 편한 이점이 있다.

[170]

[171] 이제까지 본 발명에 대하여 그 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.

[172]

청구범위

[청구항 1] (i) 탐수로신 염산염, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), (iii) 내산성 아크릴 중합체, 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제를 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛을 함유하는 경구투여용 약제학적 제제.

[청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 서방성 펠렛은, 건조 펠렛을 기준으로, (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.0~7.0 중량%, (iii) 내산성 아크릴 중합체 약 3.0~20.0 중량%, 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 70.0~95.9 중량%를 포함하는, 경구투여용 약제학적 제제.

[청구항 3] 청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)는 약 10,000 내지 100,000 cPs의 점도를 갖는, 경구용 약제학적 제제.

[청구항 4] 청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 내산성 아크릴 중합체는 Eudragit L30 D-55, Eudragit L100 D-5, Eudragit L12,5, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되는, 경구투여용 약제학적 제제.

[청구항 5] 청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 불용성 희석제는 미세결정성 셀룰로오스, 탈크, 이산화 티타늄 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는, 경구투여용 약제학적 제제.

[청구항 6] 청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 서방성 펠렛은 추가로 장용성 피복제로 코팅된, 경구투여용 약제학적 제제.

[청구항 7] 청구항 6에 있어서, 건조 펠렛을 기준으로, (i) 탐수로신 염산염 약 0.07~0.50 중량%, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 약 1.0~7.0 중량%, (iii) 내산성 아크릴 중합체 약 3.0~20.0 중량%, (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제 약 70.0~93.0 중량%를 포함하면서, (v) 장용성 피복제의 함량이 1.5~15 중량% 인, 경구투여용 약제학적 제제.

[청구항 8] 청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 서방성 펠렛은 구형화 지름을 기준으로 0.8~1.4 ㎛인 펠렛이 65% 이상, 0.4~0.8 ㎛인 펠렛이 15% 이상, 및 0.4 ㎛ 이하의 펠렛이 5% 미만인, 경구투여용 약제학적 제제.

[청구항 9] 청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛은 미국약전 (USP)에 따른 용출시험 제2법인 패들법에 따라 50rpm, pH 6.8 용액 900mL 및 37℃조건으로 시험할 때 1시간당 용출률이 25~55%인, 경구투여용 약제학적 제제.

[청구항 10] 청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 서방성 펠렛을 포함하는 캡슐제인, 경구투여용 약제학적 제제.

[청구항 11] 청구항 1 또는 2에 있어서, 단위 제형당 0.2 mg 또는 0.4 mg의 탐수로신 염산염을 포함하는, 경구투여용 약제학적 제제.

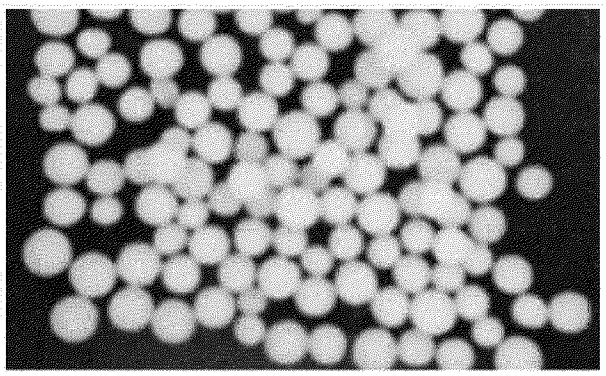
[청구항 12] 청구항 1 또는 2에 있어서, 양성 전립선 비대증 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 경구투여용 약제학적 제제.

[청구항 13] (a) (i) 탐수로신 염산염, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), (iii) 내산성 아크릴 중합체, 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제를 포함하는 혼합물을 혼합 및 압출하여 과립 형태로 성형하는 단계; 및
(b) 상기 압출된 과립을 구형화기를 이용하여 회전속도 600~800 rpm으로 10~45분간 구형화하여 펠렛으로 제조하는 단계를 포함하는, 청구항 1 또는 2에 따른 경구투여용 약제학적 제제의 제조방법.

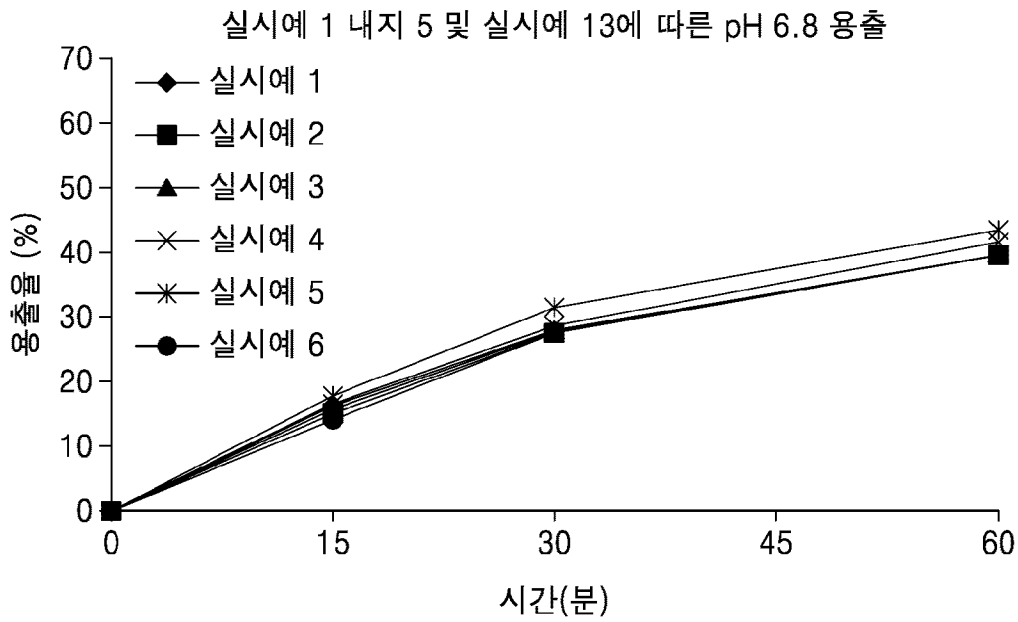
[청구항 14] (A) (i) 탐수로신 염산염, (ii) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), (iii) 내산성 아크릴 중합체, 및 (iv) 2종류 이상의 불용성 희석제를 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛; 및
(B) 상기 탐수로신 염산염 함유 서방성 펠렛과 물리적으로 분리된 상태의 하나 이상의 다른 약리학적 활성성분 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함하는, 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제.

[청구항 15] 청구항 14에 있어서, 상기 하나 이상의 약리학적 활성성분은 두타스테라이드(dutasteride), 타다라필(tadalafil), 피나스테라이드(finasteride), 솔리페나신(Solifenacin) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 것인 탐수로신 염산염 함유 복합 경질 캡슐제.

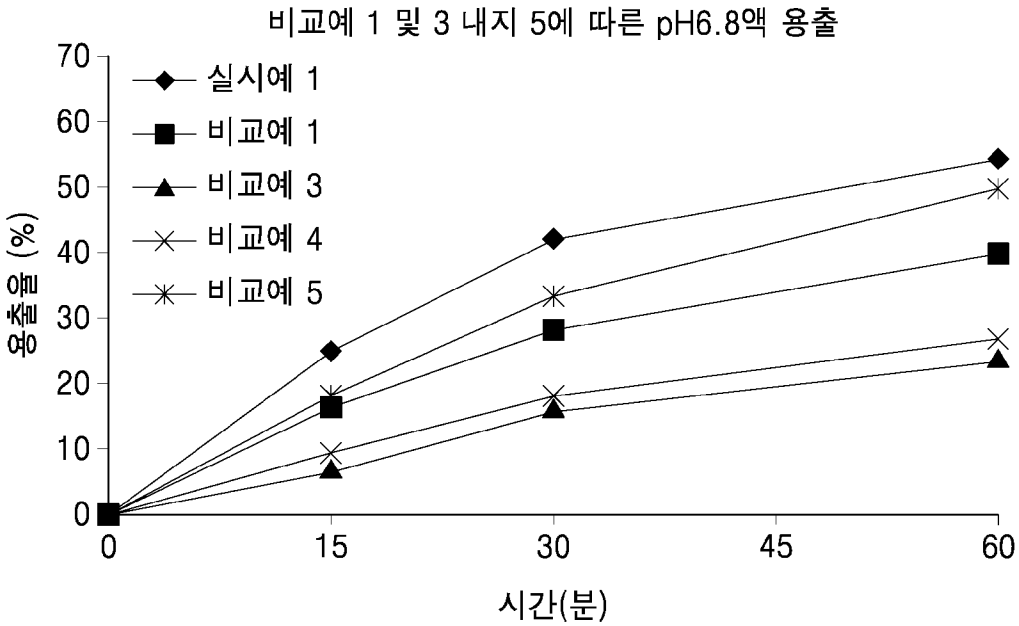
[도1]



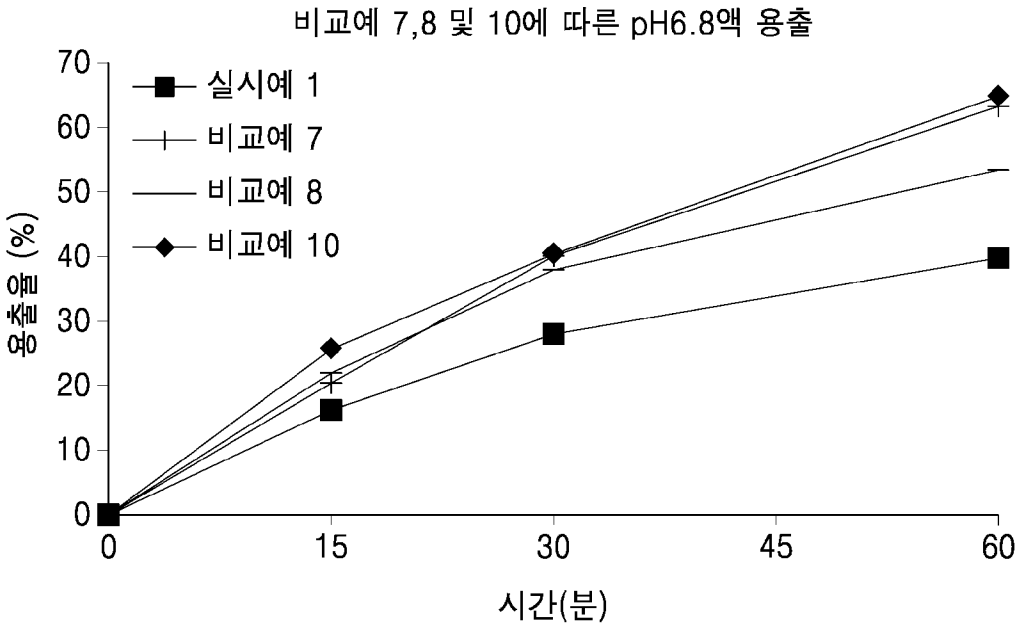
[도2a]


실시예 1 내지 5 및 실시예 13에 따른 pH 6.8 용출
70
60
50
40
30
20
10
0
용출율 (%)
실시예 1
실시예 2
실시예 3
실시예 4
실시예 5
실시예 6
0
15
30
45
60
시간(분)

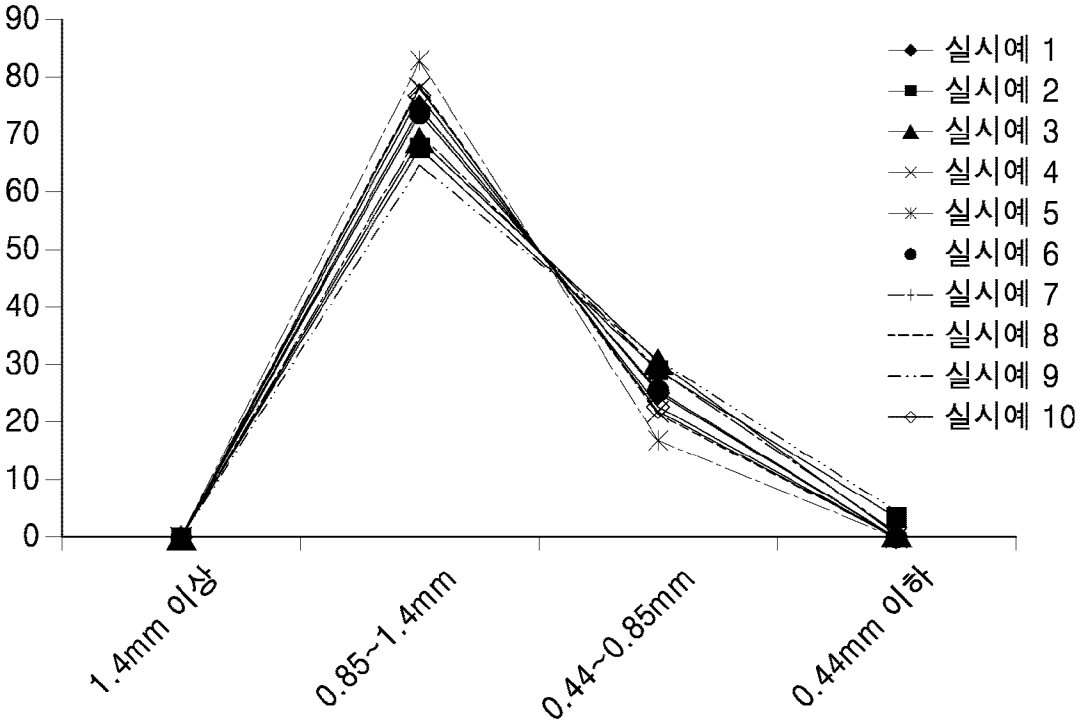
[도2b]


비교예 1 및 3 내지 5에 따른 pH6.8액 용출
70
60
50
40
30
20
10
0
용출율 (%)
실시예 1
비교예 1
비교예 3
비교예 4
비교예 5
0
15
30
45
60
시간(분)

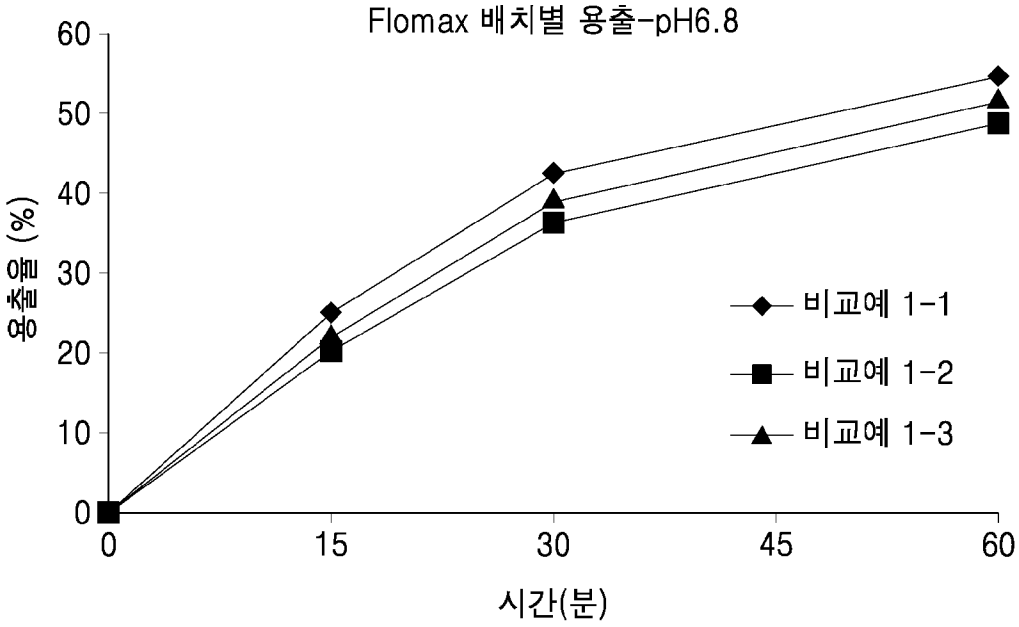
[도2c]


비교예 7,8 및 10에 따른 pH6.8액 용출
실시예 1
비교예 7
비교예 8
비교예 10
용출율 (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
0
15
30
45
60
시간(분)

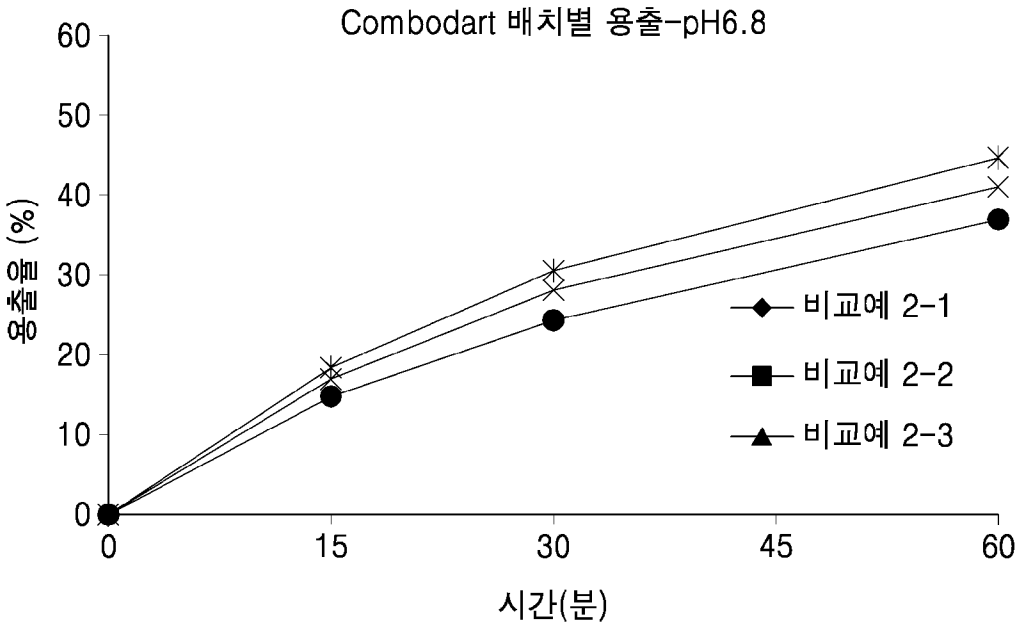
[도3]


실시예 1
실시예 2
실시예 3
실시예 4
실시예 5
실시예 6
실시예 7
실시예 8
실시예 9
실시예 10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
1.4mm 이상
0.85~1.4mm
0.44~0.85mm
0.44mm 이하

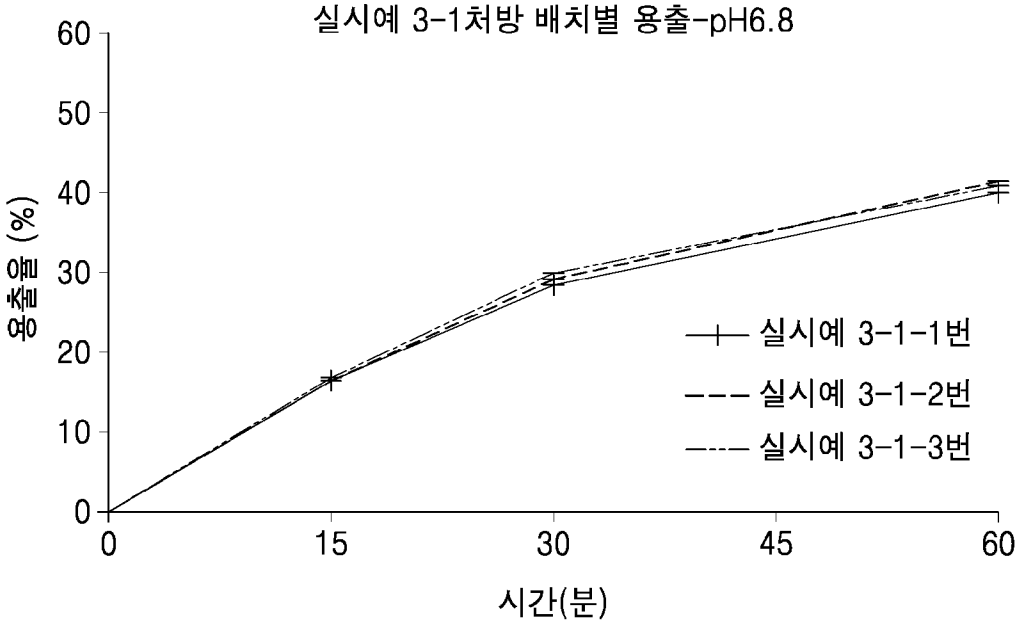
[도4a]


Flomax 배치별 용출-pH6.8
용출율 (%)
60
50
40
30
20
10
0
0
15
30
45
60
시간(분)
비교예 1-1
비교예 1-2
비교예 1-3

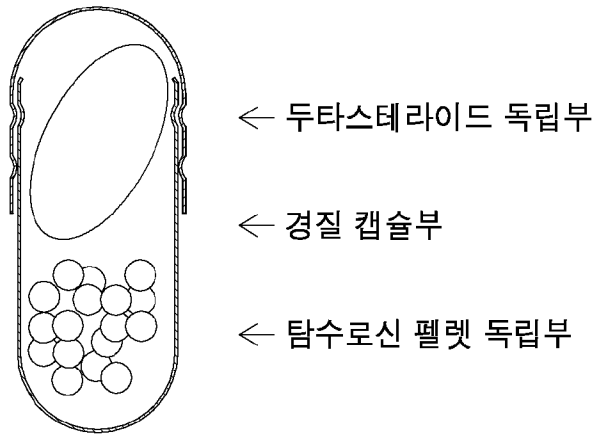
[도4b]


Combodart 배치별 용출-pH6.8
용출율 (%)
60
50
40
30
20
10
0
0
15
30
45
60
시간(분)
비교예 2-1
비교예 2-2
비교예 2-3

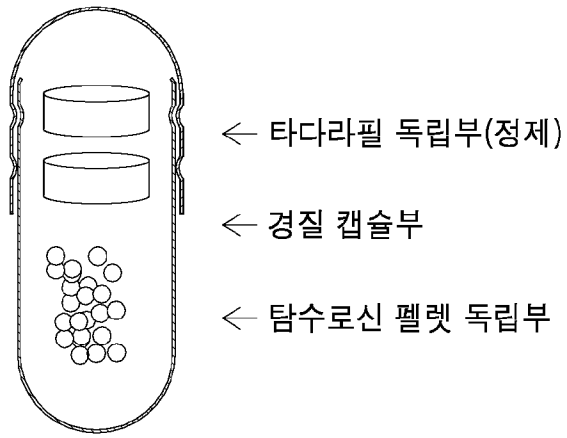
[도4c]


실시예 3-1처방 배치별 용출-pH6.8
용출율 (%)
60
50
40
30
20
10
0
0
15
30
45
60
시간(분)
실시예 3-1-1번
실시예 3-1-2번
실시예 3-1-3번

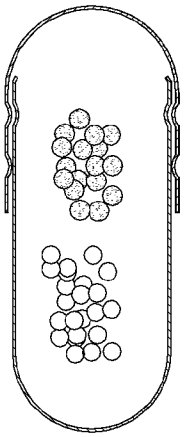
[도5a]


← 두타스테라이드 독립부
← 경질 캡슐부
← 탐수로신 펠렛 독립부

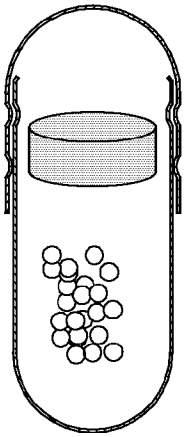
[도5b]


← 타다라필 독립부(정제)
← 경질 캡슐부
← 탐수로신 펠렛 독립부

[도5c]



[도5d]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/008800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K 9/16(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 9/50(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61K 31/18(2006.01)i, A61K 31/58(2006.01)i, A61K 31/4985(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 9/16; A61K 9/22; A61K 9/52; A61K 9/50; A61K 31/18; A61K 9/58; A61K 9/28; A61K 9/24; A61K 47/38; A61K 9/48; A61K 31/58; A61K 31/4985

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: tamsulosin hydrochloride, hydroxypropyl methylcellulose, acid resistant acrylic polymer, diluent, pellet, sustained release

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2007-0094110 A (BEXCORE CO., LTD.) 20 September 2007 See abstract; paragraphs [0016], [0021], [0023], [0026], [0031]; and claims 1, 2, 4, 5, 7, 8.	1-12
Y		13-15
Y	KR 10-2011-0102339 A (SYNTHON B.V.) 16 September 2011 See abstract; paragraphs [0010], [0027], [0071]-[0087]; claims 1, 12; and figure 1.	13-15
A	KR 10-2005-0031432 A (CJ CORPORATION) 06 April 2005 See the entire document.	1-15
A	KR 10-2011-0113940 A (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 October 2011 See the entire document.	1-15
A	KR 10-2006-0093931 A (CENTURION INC.) 28 August 2006 See the entire document.	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	Date of mailing of the international search report
20 NOVEMBER 2017 (20.11.2017)	**20 NOVEMBER 2017 (20.11.2017)**
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/KR2017/008800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2007-0094110 A	20/09/2007	KR 10-0912680 B1	19/08/2009
KR 10-2011-0102339 A	16/09/2011	AU 2008-365126 A1	30/06/2011
		EP 2373297 A1	12/10/2011
		JP 2012-511039 A	17/05/2012
		US 2011-0244033 A1	06/10/2011
		WO 2010-066268 A1	17/06/2010
KR 10-2005-0031432 A	06/04/2005	EP 1673073 A1	28/06/2006
		JP 2007-507491 A	29/03/2007
		KR 10-0762846 B1	04/10/2007
		KR 10-2007-0069105 A	02/07/2007
		US 2007-0122480 A1	31/05/2007
		WO 2005-030179 A1	07/04/2005
KR 10-2011-0113940 A	19/10/2011	KR 10-1686033 B1	13/12/2016
KR 10-2006-0093931 A	28/08/2006	NONE	

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2017/008800

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/16(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 9/50(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61K 31/18(2006.01)i, A61K 31/58(2006.01)i, A61K 31/4985(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 9/16; A61K 9/22; A61K 9/52; A61K 9/50; A61K 31/18; A61K 9/58; A61K 9/28; A61K 9/24; A61K 47/38; A61K 9/48; A61K 31/58; A61K 31/4985

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: 탐수로신 염산염, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 내산성 아크릴 중합체, 희석제, 펠렛, 서방성

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2007-0094110 A ((주) 벡스코아) 2007.09.20 요약; 단락 [0016], [0021], [0023], [0026], [0031]; 및 청구항 1, 2, 4, 5, 7, 8 참조.	1-12
Y		13-15
Y	KR 10-2011-0102339 A (신톤 비.브이.) 2011.09.16 요약; 단락 [0010], [0027], [0071]-[0087]; 청구항 1, 12; 및 도면 1 참조.	13-15
A	KR 10-2005-0031432 A (씨제이 주식회사) 2005.04.06 전체 문헌 참조.	1-15
A	KR 10-2011-0113940 A (주식회사 대웅제약) 2011.10.19 전체 문헌 참조.	1-15
A	KR 10-2006-0093931 A (센츄론(주)) 2006.08.28 전체 문헌 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

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

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

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

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

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

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

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

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2017년 11월 20일 (20.11.2017)	2017년 11월 20일 (20.11.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
김선희
전화번호 +82-42-481-5405

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2017/008800

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2007-0094110 A	2007/09/20	KR 10-0912680 B1	2009/08/19
KR 10-2011-0102339 A	2011/09/16	AU 2008-365126 A1	2011/06/30
		EP 2373297 A1	2011/10/12
		JP 2012-511039 A	2012/05/17
		US 2011-0244033 A1	2011/10/06
		WO 2010-066268 A1	2010/06/17
KR 10-2005-0031432 A	2005/04/06	EP 1673073 A1	2006/06/28
		JP 2007-507491 A	2007/03/29
		KR 10-0762846 B1	2007/10/04
		KR 10-2007-0069105 A	2007/07/02
		US 2007-0122480 A1	2007/05/31
		WO 2005-030179 A1	2005/04/07
KR 10-2011-0113940 A	2011/10/19	KR 10-1686033 B1	2016/12/13
KR 10-2006-0093931 A	2006/08/28	없음	