(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0046217
(43) 공개일자 2014년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/48 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0112405
(22) 출원일자 2012년10월10일
심사청구일자 2012년10월10일

(71) 출원인
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)
(72) 발명자
최후균
광주광역시 동구 학소로 125, 3동 1408호 (학동, 평화맨션아파트)
(74) 대리인
오국진

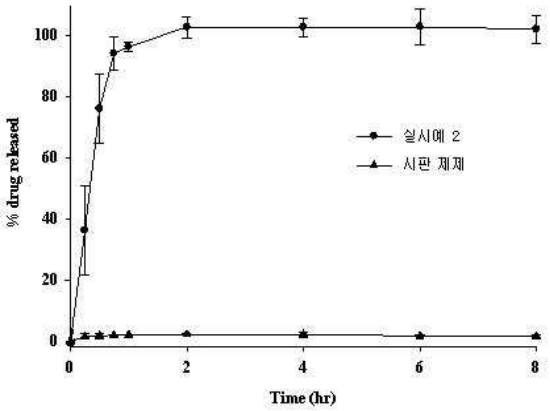
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 프란루카스트, 및 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 포함하는 혼합물을 타정하거나; 혹은 상기 혼합물을 캡슐에 충진하는 것을 포함하는, 정제 또는 캡슐제 형태의 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법을 제공한다. 본 발명에 따라 얻어진 고형 제제는 난용성 약물인 프란루카스트의 용출율을 현저히 개선시킴으로써 생체이용율을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라, 1회 복용량을 줄일 수 있으므로 환자의 복약순응도를 높일 수 있다. 또한, 분무-건조 등과 같은 복잡하고 고-비용의 제조공정을 회피하고, 단순 혼합 및 통상의 제제화 공정에 의해 제조될 수 있으므로, 제조비용을 낮출 수 있고 생산현장에서 쉽게 적용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

프란루카스트, 및 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 포함하는 혼합물을 타정하거나; 혹은 프란루카스트, 및 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 포함하는 혼합물을 캡슐에 충진하는 것을 포함하는, 정제 또는 캡슐제 형태의 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 프란루카스트, 및 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 포함하는 혼합물을 타정하는 것을 특징으로 하는 정제 형태의 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체의 중량비가 1:0.2 내지 1:10인 것을 특징으로 하는 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 혼합물이 pH 조절제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 pH 조절제가 $NaHCO_3$, $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$, Na_2CO_3, Na_2HPO_4, NaOH, $(NH_4)_2CO_3$, MgO, $Mg(OH)_2$, $CaCO_3$, $Ca(OH)_2$, $HOC(COONa)(CH_2COONa)_2 \cdot 2H_2O$, $BaSO_4$, $KHCO_3$, K_2HPO_4, KOH, $Al_2(OH)_3$, 및 $HOC(COOK)(CH_2COOK)_2 \cdot H_2O$로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 pH 조절제가 프란루카스트-함유 고형 제제 총 중량에 대하여 0.05 내지 10 중량%로 사용되는 것을 특징으로 하는 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 난용성 약물인 프란루카스트의 용출율을 현저히 개선시킴으로써 생체이용율을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라, 1회 복용량을 줄일 수 있어 환자의 복약순응도를 높일 수 있는, 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 프란루카스트는 화학명이 4-옥소-8-[4-(4-페닐부톡시)벤조일아미노]-2-(테트라졸-5-일)-4H-1-벤조피란 헤미하이드레이트(4-oxo-8-[4-(4-phenylbutoxy)benzoylamino]-2-(tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran hemihydrate)로서, 선택적인 류코트리엔(leukotriene) C4 (LTC4)와 류코트리엔 D4(LTD4) 길항제이며, 기관지천식과 알레르기 비염의 치료를 위해 사용되고 있다. 프란루카스트는 BCS(Biopharmaceutics Classification System) Class II에 속하는 약물로써, 매우 낮은 용해도(1.2 μg/ml)를 갖고 있어 경구투여시 낮은 생체이용율을 나타내며, 따라서 약물 복용량이 많아져 비경제적이고 환자의 복약순응도를 떨어뜨릴 수 있다.

[0003] 프란루카스트는 또한 매우 강한 부착응집성을 가지며, 이러한 물성을 개선하기 위하여 대한민국 특허등록 제10-389606호는 프란루카스트, 당류, 및 수용성 고분자 및/또는 계면활성제를 정제수에 현탁시켜 얻은 현탁액을 분무-건조하여 제조한 분무-건조 과립을 개시하고 있다. 현재 시판되고 있는 오논 캡슐(Onon Cap., 프란루카스트 112.5mg/캡슐, 1회 2캡슐 복용, 동아제약)은 상기 특허에 개시된 분무-건조 과립으로 제제화된 것이다. 그러나,

상기 특허에 개시된 분무-건조 과립은 프란루카스트의 부착응집성을 효과적으로 개선하였으나, 용출률이 매우 낮아 생체 이용률이 여전히 낮다는 문제점이 있다. 즉, 상기 오논 캡슐의 경우, 37℃, pH 6.8 완충액에서 6 시간 동안의 용출률이 5% 미만으로 매우 낮다. 또한, 상기 특허는 분무-건조 공정을 채용하여야 하므로, 많은 제조비용이 소요될 뿐만 아니라, 복잡한 제조공정을 수행하여야 하는 단점이 있다.

[0004] 대한민국 특허등록 제10-0981750호는 프란루카스트의 물성 및 용출을 동시에 개선하기 위하여, 미세화된(micronized) 프란루카스트; 당류; 및 수용성 고분자 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상으로 이루어진 분무-건조 과립을 개시한 바 있다. 그러나, 대한민국 특허 제10-0981750호에 따른 제제도 분무-건조 공정을 채용하여야 하므로, 높은 제조비용 및 복잡한 제조공정의 수행이 필요하다는 단점이 있다. 또한, 당류, 예를 들어 유당과 프란루카스트와의 혼합물은 가속조건(40℃, 상대습도 75%)에 6개월 동안 보관시 상당량의 수분을 함습하여 약물의 안정성에 영향을 끼치는 것으로 보고된 바 있다(Eur. J. Pharm. Biopharm., 46 (1998) 177-182).

[0005] 기타, 대한민국 특허등록 제10-0381834호는 용출율과 경구 흡수율을 개선하기 위하여, 프란루카스트; 및 히드록시프로필셀룰로즈 또는 히드록시프로필메틸셀룰로즈와의 고체분산체를 개시한 바 있다. 그러나, 상기 특허 또한 고체분산체 제조과정에서 분무-건조 공정을 수행하여야 하므로 높은 제조비용 및 복잡한 제조공정의 수행이 필요하다는 단점이 있다. 또한, 디클로로메탄과 메탄올로 구성된 공용매에 프란루카스트를 용해시킨 후 건조하는 과정을 수행하므로, 유기용매가 고체분산체 내에 잔류할 수 있으며, 유기 용매 사용으로 인한 환경오염의 문제점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 난용성 약물인 프란루카스트의 용출율을 효과적으로 개선할 수 있고, 또한 분무-건조 등의 복잡하고 고-비용의 제조공정을 회피할 수 있는, 프란루카스트를 함유하는 고형 제제의 개선된 제조방법을 제공한다.

[0007] 즉, 본 발명은 프란루카스트-함유 고형 제제의 개선된 제조방법을 제공하는 것을 목덕으로 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 태양에 따라, 프란루카스트, 및 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 포함하는 혼합물을 타정하거나; 혹은 프란루카스트, 및 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 포함하는 혼합물을 캡슐에 충진하는 것을 포함하는, 정제 또는 캡슐제 형태의 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법이 제공된다.

[0009] 일 구현예에서, 프란루카스트, 및 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 포함하는 혼합물을 타정하는 것을 특징으로 하는 정제 형태의 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법이 제공된다.

[0010] 본 발명에 따른 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법에 있어서, 상기 프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체의 중량비는 1:0.2 내지 1:10일 수 있다.

[0011] 또한, 본 발명에 따른 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법에 있어서, 상기 혼합물은 pH 조절제를 추가로 포함할 수 있으며, 상기 pH 조절제는 $NaHCO_3$, $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$, Na_2CO_3, Na_2HPO_4, NaOH, $(NH_4)_2CO_3$, MgO, $Mg(OH)_2$, $CaCO_3$, $Ca(OH)_2$, $HOC(COONa)(CH_2COONa)_2 \cdot 2H_2O$, $BaSO_4$, $KHCO_3$, K_2HPO_4, KOH, $Al_2(OH)_3$, 및 $HOC(COOK)(CH_2COOK)_2 \cdot H_2O$로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다. 상기 pH 조절제는 프란루카스트-함유 고형 제제 총 중량에 대하여 0.05 내지 10 중량%로 사용될 수 있다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 제조방법은 특정 수용성 고분자 즉, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 프란루카스트와 단순히 혼합하여 통상의 제제화 방법에 따라 정제 또는 캡슐제 형태로 프란루카스트-함유 고형 제제를 제조할 수 있다. 즉, 본 발명에 따라 얻어진 고형 제제는 난용성 약물인 프란루카스트의 용출율을 현저히 개선시킴으로써 생체이용율을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라, 1회 복용량을 줄일 수 있으므로 환자의 복약순응도를 높일 수 있다. 또한, 분무-건조 등과 같은 복잡하고 고-비용의 제조공정을 회피하고, 단순

혼합 및 통상의 제제화 공정에 의해 제조될 수 있으므로, 제조비용을 낮출 수 있고 생산현장에서 쉽게 적용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 본 발명의 제제와 비교제제의 pH 6.8 용출액에서의 프란루카스트 용출시험 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 프란루카스트, 및 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 포함하는 혼합물을 타정하거나; 혹은 프란루카스트 및 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 포함하는 혼합물을 캡슐에 충진하는 것을 포함하는, 정제 또는 캡슐제 형태의 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법을 제공한다.

[0015] 본 발명자는 난용성 약물인 프란루카스트의 용출율을 개선하기 위하여 수많은 친수성 고분자와의 혼합물을 제조하여, 프란루카스트의 용해도를 평가하였다. 놀랍게도, 특정 친수성 고분자와의 혼합물 즉, 폴리비닐피롤리돈과 프란루카스트와의 혼합물; 및 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체(poly(vinylpyrrolidone-vinylacetate) copolymer)와 프란루카스트의 혼합물의 경우, 프란루카스트의 용해도를 50배 이상 증가시킬 수 있다는 것이 밝혀졌다. 또한, 상기 특정 친수성 고분자를 사용하여, 통상의 제제화 방법에 따라 정제 또는 캡슐제 형태의 고형 제제로 제제화하였을 때, 얻어진 제제로부터 프란루카스트의 용출율이 현저하게 증가하다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에 따라, 난용성 약물인 프란루카스트의 용출율을 현저히 개선시킴으로써 생체이용율을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라, 1회 복용량을 줄일 수 있으므로 환자의 복약순응도를 높일 수 있는 경구용 고형 제제를 제조할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 제조방법은 분무-건조 등과 같은 복잡하고 고-비용의 제조공정을 회피하고, 단순 혼합 및 통상의 제제화 공정에 의해 수행될 수 있으므로, 제조비용을 낮출 수 있고 생산현장에서 쉽게 적용될 수 있다.

[0016] 일 구현예에서, 본 발명은 프란루카스트, 및 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체를 포함하는 혼합물을 타정하는 것을 특징으로 하는 정제 형태의 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법을 제공한다. 상기 타정은 제제학 분야에서 통상적으로 사용되는 직타법에 의해 수행될 수 있다.

[0017] 본 발명에 따른 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법에 있어서, 상기 프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체의 중량비는 바람직하게는 1:0.2 내지 1:10일 수 있으며, 바람직하게는 1:1.5 내지 1:5 일 수 있다. 상기 수용성 고분자의 중량비가 1:0.2 미만일 경우에는 용해도 증진 효과가 미약할 수 있으며, 상기 수용성 고분자의 함량이 1:10 을 초과할 경우에는 제제의 전체적인 중량이 늘어나 환자가 복용할 때 불편할 뿐만 아니라, 더 이상의 용해도 증진 효과를 기대하기 곤란할 수 있다.

[0018] 본 발명에 따른 프란루카스트-함유 고형 제제의 제조방법에 있어서, 상기 혼합물은 약학적으로 허용가능한 희석제, 활택제, pH 조절제 등을 추가로 포함할 수 있다. 상기 희석제, 활택제, pH 조절제 등은 프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리비닐피롤리돈과 비닐아세테이트의 공중합체의 혼합물 제조시 동시에 첨가되거나; 혹은 희석제 및 pH 조절제를 상기 혼합물에 먼저 첨가한 다음, 활택제를 첨가하여 혼합물을 제조할 수 있다. 필요에 따라, 예를 들어 50 mesh 여과체로 정립하는 공정을 포함할 수도 있다.

[0019] 상기 희석제로는 미결정 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 히드록시에칠셀룰로오스, 호화전분, 합성규산알루미늄, 프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리옥실40경화피마자유, 폴리에틸렌글리콜 6000, 폴리에틸렌글리콜 4000, 폴록사머, 포도당, 펙틴, 탈크, 탄산수소나트륨, 탄산마그네슘, 탄산나트륨, 크로스포비돈, 크로스카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 코포비돈, 카올린, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스, 침강탄산칼슘, 전호화전분, 전분글리콘산나트륨, 전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 자일리톨, 자당지방에스테르, 인산칼슘, 인산수소칼슘, 이산화규소, 유당, 옥수수전분, 에칠셀룰로오스, D-소르비톨, 셀락토오스, 산화폴리에칠렌, 산화마그네슘, 산탄검, 베타-시클로덱스트린, 백당, 미결정셀룰로오스, D-만니톨, 루디프레스, 덱스트린, 글리세릴베헤네이트, 규산알루민산마그네슘, 규산마그네슘, 구연산, 경질무수규산 또는 결정셀룰로오스 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 미결정 셀룰로오스를 사용할 수 있다.

[0020] 또한, 상기 활택제로는 스테아르산 마그네슘, 스테아린산, 탈크, 합성규산알루미늄, 푸마르산스테아릴나트륨(sodium stearyl fumarate), 카올린(Kaolin), 이산화규소, 실리콘액 350 센티스톡스(silicone fluid 350 centistokes), 시메치콘(simethicone), 규산마그네슘(magnesium silicate), 또는 경질무수규산 등을 사용할 수

있으며, 바람직하게는 스테아르산 마그네슘을 사용할 수 있다.

[0021] 본 발명의 제조방법에 있어서, pH 조절제, 구체적으로는 체내에 투여되었을 때 약염기성의 pH 환경을 제공하도록 기능할 수 있는 pH 조절제를 함께 사용하여 제제화할 경우 더욱 개선된 용출율을 나타낸다는 것이 밝혀졌다. 상기 pH 조절제는 예를 들어 $NaHCO_3$, $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$, Na_2CO_3, Na_2HPO_4, NaOH, $(NH_4)_2CO_3$, MgO, $Mg(OH)_2$, $CaCO_3$, $Ca(OH)_2$, $HOC(COONa)(CH_2COONa)_2 \cdot 2H_2O$, $BaSO_4$, $KHCO_3$, K_2HPO_4, KOH, $Al_2(OH)_3$, 및 $HOC(COOK)(CH_2COOK)_2 \cdot H_2O$로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다. 상기 pH 조절제는 프란루카스트-함유 고형 제제 총 중량에 대하여 0.05 내지 10 중량%로 사용될 수 있다. pH 조절제가 0.05 중량% 미만일 경우 원하는 효과를 기대하기 어려울 수 있으며, 10 중량%를 초과할 경우 더 이상의 용해도 증진 효과를 기대할 수 없을 뿐만 아니라, 위장관의 pH를 너무 염기성으로 변화시킬 수 있다.

[0022] 이하, 본 발명을 구체적인 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0023] **실시예 1. 수용성 고분자에 따른 프란루카스트의 용해도 평가**

[0024] 프란루카스트 원료 분말(1); 프란루카스트 5 g과 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체 25 g을 단순혼합하여 얻어진 혼합물(2-1); 프란루카스트 5 g과 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체 10 g을 단순혼합하여 얻어진 혼합물(2-2); 프란루카스트 5 g, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체 10 g, 및 탄산나트륨 1g을 단순혼합하여 얻어진 혼합물(2-3); 프란루카스트 5 g과 폴리비닐피롤리돈 K-30 10 g을 단순혼합하여 얻어진 혼합물(3-1); 및 프란루카스트 5 g과 폴리비닐피롤리돈 K-90 10 g을 단순혼합하여 얻어진 혼합물(3-2)에 대하여, 프란루카스트의 용해도를 평가하였다.

[0025] 상기 용해도는 다음과 같이 평가하였다. 즉, pH 6.8 용출액(대한약전 용출시험 제2액) 5 ml에 각각의 시료로부터 프란루카스트 5 mg에 해당하는 양을 가하고, 10분간 초음파 처리 후, 상온에서 600 rpm으로 24시간 동안 교반하였다. 시료를 채취하여 0.45 ㎛ 시린지 필터로 여과한 후, HPLC로 프란루카스트의 농도를 정량하였다. 상기 HPLC 분석조건은 하기 표 1과 같다. 상기 용해도 평가는 동일한 시료에 대하여 3회 반복하여 수행하였으며, 측정된 용해도는 하기 표 2과 같다.

표 1

[0026]

분석파장	260 nm
이동상	5/5/1 (아세토니트릴/20 mM KH_2PO_4/메탄올)
유속	1 ml/min
HPLC 칼럼	Luna 5 μ C8 (Phenomenex)

표 2

[0027]

	용해도 (㎍/ml) (n=3)
1 (프란루카스트 원료 분말)	8.31 ± 1.60
2-1 (프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체와의 단순혼합물)	982.25 ± 28.98
2-2 (프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체와의 단순혼합물)	923.77 ± 12.86
2-3 (프란루카스트, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 및 탄산나트륨과의 단순혼합물)	904.44 ± 18.40
3-1 (프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈 K30과의 단순혼합물)	584.31 ± 23.81
3-2 (프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈 K90과의 단순혼합물)	822.60 ± 23.29

[0028] 상기 표 2의 결과로부터, 프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈과의 혼합물; 및 프란루카스트와 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트의 공중합체와의 혼합물은 프란루카스트의 용해도가 50배 이상 현저하게 증가하였음을 알 수 있

었다.

[0029] **실시예 2. 정제의 제조**

[0030] 프란루카스트 11.25 g, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(콜리돈 VA64) 22.5 g, 탄산나트륨 2.25 g 및 미결정셀룰로오스 13.5 g을 단순혼합한 후, 스테아르산마그네슘 0.5 g을 추가로 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 50 mesh 여과체로 여과한 후, 타정기로 타정하여 정제를 제조하였다 (경도: 10-11 Kp, 단위 정제의 총 중량: 약 500 mg).

[0031] **실시예 3. 정제의 제조**

[0032] 프란루카스트 11.25 g, 폴리비닐피롤리돈 K90 22.5 g, 탄산나트륨 2.25 g 및 미결정셀룰로오스 13.5 g을 단순혼합한 후, 스테아르산마그네슘 0.5 g을 추가로 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 50 mesh 여과체로 여과한 후, 타정기로 타정하여 정제를 제조하였다 (경도: 10-11 Kp, 단위 정제의 총 중량: 약 500 mg).

[0033] **실시예 4. 캡슐제의 제조**

[0034] 프란루카스트 11.25 g, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(콜리돈 VA64) 22.5 g, 탄산나트륨 2.25 g 및 미결정셀룰로오스 13.5 g을 단순혼합한 후, 스테아르산마그네슘 0.5 g을 추가로 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 50 mesh 여과체로 여과한 후, 1호 캡슐에 충진하여 캡슐제를 제조하였다 (단위 캡슐제의 총 중량: 약 500 mg).

[0035] **실시예 5. 캡슐제의 제조**

[0036] 프란루카스트 11.25 g, 폴리비닐피롤리돈 K90 22.5 g, 탄산나트륨 2.25 g 및 미결정셀룰로오스 13.5 g을 단순혼합한 후, 스테아르산마그네슘 0.5 g을 추가로 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 50 mesh 여과체로 여과한 후, 1호 캡슐에 충진하여 캡슐제를 제조하였다 (단위 캡슐제의 총 중량: 약 500 mg).

[0037] **시험예. 비교용출시험**

[0038] 실시예 2에서 제조한 정제 및 시판 제제(오논 캡슐, 프란루카스트 112.5mg/캡슐, 동아제약)에 대하여 대한약전 용출시험법 제2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 수행하였다. 용출시험기에 pH 6.8 용출액(대한약전 용출시험 제2액)을 각각 900 ml씩 넣고 37±0.5 ℃로 유지하면서, 100 rpm의 회전속도로 교반하면서, 경시적으로 용출율을 측정하였다. 각 시점에서 용출액 2 ml을 채취하여 0.45 ㎛ 시린지 필터로 여과 후, HPLC로 프란루카스트의 농도를 정량하였다. HPLC 분석조건은 상기 표 1과 같다. 상기 용출시험결과를 도 2에 나타내었다. 도 2의 결과로부터, 본 발명에 따라 제조된 정제는 시판 제제에 비해 현저히 증가된 용출율을 나타냄을 확인할 수 있다.

도면

도면1

