



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

(11) 공개번호 10-2010-0103564  
(43) 공개일자 2010년09월27일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.<br/> <i>A61K 9/28</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 47/34</i> (2006.01) <i>A61K 47/12</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7015178</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년02월01일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년07월09일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/051238</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/086941<br/>         국제공개일자 2009년07월16일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         96/CHE/2008 2008년01월10일 인도(IN)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>에보니크 웹 게엠베하</b><br/>         독일 데-64293 다름슈타트 키르헨알레</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>라비산카르, 헤마</b><br/>         인도 400071 첼부르 가틀라 로드 줄리 아파트먼트<br/>         씨-302<br/> <b>보딘지, 쉬라다</b><br/>         인도 400002 뭄바이 제이에스에스 알디. 타쿠르드<br/>         워 룸 넘버 64 4층 찬드라마하이 278/디<br/> <b>페데라이트, 한스-올리히</b><br/>         독일 64291 다름슈타트 헨델스트라췌 40</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>양영준, 김영</b></p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 21 항

**(54) 증가된 맥동성 활성 물질 방출을 갖는 코팅된 제약학적 또는 건강기능성 제제**

**(57) 요약**

본 발명은

a) 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질 및 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질의 방출에 관하여 조절 방식으로 작용하는 물질을 함유하는 코어; 및

b) i) 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하여 55 내지 92 중량%, (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 80 내지 98 중량%의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 2 내지 20 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물; 및

ii) 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하여 8 내지 45 중량%, 공중합체의 중량을 기준으로 하여 5 초과 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물

을 포함하는, 코어를 둘러싸는 조절 층

을 포함하는 제약학적 또는 건강기능성 제제에 관한 것이다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

a) 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질 및 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질의 방출에 관하여 조절 방식으로 작용하는 물질을 필수적으로 포함하는 코어; 및

b) i) 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하여 55 내지 92 중량%의, (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 80 내지 98 중량%의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 2 내지 20 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물; 및

ii) 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하여 8 내지 45 중량%의, 공중합체의 중량을 기준으로 하여 5 초과 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물

을 포함하는, 코어를 둘러싸는 조절 층

을 포함하는 제약학적 또는 건강기능성 제제.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 성분 ii)에 따른 공중합체가 공중합체의 중량을 기준으로 하여 7 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성되는 제제.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 성분 ii)에 따른 공중합체가 공중합체의 중량을 기준으로 하여 18 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성되는 제제.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 성분 ii)에 따른 공중합체가 공중합체의 중량을 기준으로 하여 40 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성되는 제제.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 성분 ii)에 따른 공중합체가 공중합체의 중량을 기준으로 하여 41 내지 95 중량% 미만의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위로 구성되는 제제.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 ii)에 따른 공중합체가 공중합체의 중량을 기준으로 하여 41 내지 60 중량%의 메틸 메타크릴레이트 또는 에틸 아크릴레이트 유래의 구조 단위 및 공중합체의 중량을 기준으로 하여 40 내지 59 중량%의 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성되는 제제.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 i)에 따른 공중합체가 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 93 내지 98 중량%의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 2 내지 7 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 (메트)아크릴레이트 공중합체를 포함하는 제제.

**청구항 8**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 i)에 따른 공중합체가 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 80 내지 93 중량% 미만의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 7 초과 내지 20 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크

릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 (메트)아크릴레이트 공중합체를 포함하는 제제.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 i)에 따른 공중합체가

- 혼합물의 총 중량을 기준으로 하여 40 내지 99 중량%의, (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 93 내지 98 중량%의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 2 내지 7 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 (메트)아크릴레이트 공중합체; 및

- 혼합물의 총 중량을 기준으로 하여 1 내지 60 중량%의, (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 85 내지 93 중량% 미만의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 7 초과 내지 15 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 (메트)아크릴레이트 공중합체

의 혼합물을 포함하는 제제.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 함유하는 구조 단위가 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트 클로라이드로부터 유래되는 제제.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 조절 층이 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하여 75 내지 92%의 성분 i) 및 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하여 8 내지 25 중량%의 성분 ii)를 포함하는 제제.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 코어가 제약학적으로 허용가능한 중합체, 왁스, 수지 및/또는 단백질을 포함하는 조절 층을 갖지 않고, 제약학적으로 허용가능한 중합체, 왁스, 수지 및/또는 단백질을 포함하는 추가의 조절 층이 코어와 조절 층 b) 사이에 위치하지 않는 제제.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질의 방출에 관하여 조절 방식으로 작용하는 물질이 유기 산 및 유기 산의 염으로부터 선택되는 제제.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 유기 산이 시트르산, 푸마르산, 포름산, 아세트산, 말레산, 숙신산, 타르타르산, 글루타르산, 락트산 및 이들의 혼합물로부터 선택되고, 유기 산의 염이 상기 유기 산의 암모늄, 리튬, 소듐 및 포타슘 염 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 제제.

**청구항 15**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 조절 방식으로 작용하는 물질이 염화나트륨 (NaCl)인 제제.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 제약학적 또는 건강기능성 제제를 포함하는 정제.

**청구항 17**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 제약학적 또는 건강기능성 제제를 포함하는 젤라틴 또는 HPMC 캡슐.

**청구항 18**

생리학적 유체에서 S자형 방출 프로파일로 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질의 방출 속도를 증가시키기 위하

여, (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 80 내지 98 중량%의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 2 내지 20 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물을 포함하고 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질 및 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질의 방출에 관해 조절 방식으로 작용하는 물질을 함유하는 코어를 둘러싸는 조절 층의 제조에서, 공중합체의 중량을 기준으로 하여 5 초과 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물의 용도.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위를 함유하는 공중합체(들)가 8 내지 45 중량%의 양으로 조절 층에 존재하고, 4급 암모늄 기를 포함하는 공중합체(들)가 55 내지 92 중량%의 양으로 조절 층에 존재하며, 여기에서 중량%가 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하는 용도.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위를 함유하는 공중합체(들)가 8 내지 25 중량%의 양으로 조절 층에 존재하고, 4급 암모늄 기를 포함하는 공중합체(들)가 75 내지 92 중량%의 양으로 조절 층에 존재하며, 여기에서 중량%가 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하는 용도.

**청구항 21**

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위를 함유하는 공중합체(들)가 제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에서와 같이 정의되고, 4급 암모늄 기를 포함하는 공중합체(들)가 제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에서와 같이 정의되며, 제약학적 활성 물질의 방출에 관해 조절 방식으로 작용하는 물질이 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에서와 같이 정의되는 용도.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 S자형 방출 패턴을 보장하면서 증가된 활성 물질 방출이 얻어지는 신규의 코팅된 제약학적 또는 건강기능성 제제, 이러한 제약학적 제제를 함유하는 약제 형태, 및 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질의 방출 속도를 증가시키거나 체액에서 조절 방출 투여 형태로부터 더욱 완벽한 약물 방출이 가능하도록 하기 위하여, 양이온성 암모늄 기를 함유한 특정한 중합체를 포함하고 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질을 함유하는 코어를 둘러싸는 조절 층에서의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위를 포함하는 특정한 공중합체의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 제약학적 제제로부터 제약학적 활성 물질의 방출을 어떻게 조절할지에 관해 많은 상이한 접근법이 선행 기술로부터 공지되어 있다. 제약학적 활성 물질이 경구 적용 형태로 사용될 때 소화계에서 방출되어야 할 장소 및 횟수에 따라서 상이한 용액이 제공된다.

[0003] US 특허 5,395,628로부터, (a) 제약학적 활성 물질 및 유기 산을 함유하는 코어 및 (b) 트리메틸암모늄-에틸기를 함유하는 수-불용성 및 약간의 수 침투성 아크릴 중합체의 수성 코팅물에 의하여 코어의 표면 위에 형성된 코팅 필름을 포함하는 조절 방출 제약학적 제제가 공지되어 있다. '628 특허의 교시내용에 따른 구조물의 효과는, 고정된 시간이 경과할 때까지 제약학적 활성 물질이 용해되지 않고 방출되지 않으며, 체액이 서서히 제제에 침투되고 이에 의해 유기 산이 용해될 때, 약하게 수 침투성 중합체가 빠르게 수 침투성으로 변화되고 그 결과 제약학적 활성 물질의 빠른 용해 및 방출이 얻어진다는 것이다.

[0004] 유사한 제약학적 제제는 EP-B-1 117 387로부터 공지된다.

[0005] 그러나, 양쪽 교시 내용은 제약학적 활성 물질의 방출을 위해 코팅물을 더욱 수 침투성으로 만들기 위하여 유기 산 또는 유기 산의 염의 기능에 의존하며, 그 결과 방출 패턴에서의 지체 시간이 얻어진다. 예를 들어, 유기 산의 존재를 갖지 않는 미국 특허 5,395,628호의 실시예로부터 명백하듯이 약물 방출이 매우 느리고

불완전하다.

[0006] 또한, 제약학적 활성 성분을 위해 특정한 방출 패턴을 조절하기 위하여 다층 코팅된 제약학적 제제를 설명하는 몇몇 선행기술 문헌이 공지되어 있다.

[0007] WO 2005/046649, WO 2005/046561, WO 2006/102964 및 WO 2006/102965는 모두, 특정한 방출 프로파일을 달성하기 위하여 고유의 조절에 의해 필름 코팅물의 침투성을 조절할 수 있는 다층 코팅물을 가진 다입자 제약학적 제제에 관한 것이다. 이것은 코어, 및 제약학적으로 허용가능한 중합체, 왁스, 수지 및/또는 단백질의 기질에 묻혀있는, 조절 효과를 가진 물질, 특히 유기 산의 염을 포함하는 코어를 둘러싼 내부 조절 층을 포함하는 다입자 제약학적 형태에 의해 달성된다. 이러한 내부 조절 층은 제약학적 활성 성분을 포함하는 활성 성분 층에 의해 둘러싸인다. 제약학적 제제는 4급 암모늄 기를 가진 아크릴 공중합체 및 40 중량% 이하의 제약학적으로 이용가능한 추가의 중합체를 포함하는 외부 조절 층을 추가로 함유한다. 임의 성분으로서 사용되어지는 적절한 제약학적으로 허용가능한 중합체의 많은 목록 중에서, 20 내지 40 중량%의 메틸메타크릴레이트 및 60 내지 80 중량%의 메타크릴산 또는 가교 및/또는 비가교 폴리(아크릴산)으로 구성된 (메트)아크릴레이트 공중합체가 개시되어 있다. 외부 조절 층에서 산 작용성 공중합체의 효과 또는 목적에 관해서는 추론가능한 정보가 없다. 또한, 완전히 상이한 화학적 또는 물리적 작용성을 가진 제약학적으로 허용가능한 중합체의 많은 목록 중에서, 이러한 산 작용성 공중합체가 임의 성분을 위해 가능한 대안으로서 개시되어 있기 때문에, 산 작용성 공중합체의 선택은 선행 기술 문헌에 기재된 방출 패턴의 바람직한 조절과는 전혀 연관성이 없음이 명백하다.

[0008] 선행 기술 문헌에 비추어 볼 때 본 발명의 목적은, S 자형 방출 프로파일을 보장하면서 짧은 시간에 제약학적 활성 성분을 실질적으로 완전히 방출할 수 있는 덜 복잡한 구조를 가진 경구 투여용 입상 제약학적 형태를 위해 제약학적 제제를 제공하는 데 있다.

**발명의 내용**

[0009] **발명의 요약**

[0010] 본 발명자들은, 공중합체의 중량을 기준으로 하여 5 초과 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위를 포함한 (메트)아크릴 공중합체를, 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질 및 제약학적 합성 물질의 방출에 관해 조절 방식으로 작용하는 물질을 함유하는 코어를 둘러싸고 4급 암모늄 기를 가진 하나 이상의 (메트)아크릴 공중합체를 포함하는 조절 층에 혼입함으로써, 소화계의 체액에서 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질의 방출 속도를 증가시키고 짧은 시간 내에 S자형 방출 프로파일로 활성 물질을 실질적으로 완전히 방출시킨다는 것을 놀랍게도 알아내었다.

[0011] 따라서, 상기 정의된 목적은

[0012] a) 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질 및 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질의 방출에 관하여 조절 방식으로 작용하는 물질을 필수적으로 포함하는 코어; 및

[0013] b) i) 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하여 55 내지 92 중량%의, (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 80 내지 98 중량%의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 2 내지 20 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물; 및

[0014] ii) 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하여 8 내지 45 중량%의, 공중합체의 중량을 기준으로 하여 5 초과 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물

[0015] 을 포함하는, 코어를 둘러싸는 조절 층

[0016] 을 포함하는 제약학적 또는 건강기능성 제제에 의해 달성되었다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0017] **본 발명에 따른 바람직한 구현양태**

[0018] **코어 (a)**

- [0019] 가장 간단한 경우에, 코어는 활성 성분 및 조절 방식으로 작용하는 물질 (조절제)를 필수적으로 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 바람직하게는 당업자라면 결합제로 예시되는 조절제와는 상이한 통상적인 제약학적 부형제, 예컨대 셀룰로스 및 그의 유도체, 또는 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 습윤제, 붕해 촉진제, 윤활제, 전분 및 그의 유도체, 다당류, 용해제 등을 첨가할 것이다. 코어는 또한 중성 담체, 예를 들어 논과렐을 포함할 수 있다. 때때로 젤라틴 캡슐 또는 HPMC 캡슐도 코팅되어지는 코어로서 사용될 수 있다.
- [0020] 코어 (a)는 예를 들어:
- [0021] - 코어의 중량을 기준으로 하여 97.5 내지 2.5, 바람직하게는 80 내지 5 중량%의 양으로 제약학적 또는 건강기능성 활성 성분;
- [0022] - 코어의 중량을 기준으로 하여 2.5 중량% 내지 97.5 중량%, 바람직하게는 5 내지 80 중량%, 특히 바람직하게는 10 내지 50 중량%의 양으로 조절 방식으로 작용하는 물질 (조절제);
- [0023] - 바람직하게는, 코어의 중량을 기준으로 하여 0.5 내지 50, 바람직하게는 5 내지 50 중량%의 양으로 결합제로서 작용할 수도 있는, 조절제와는 상이한 제약학적 부형제;
- [0024] - 임의로 0 내지 95, 바람직하게는 10 내지 60 중량%의 코어 중량의 비율을 가진 중성 담체, 논 과렐 종자를 포함할 수 있다.
- [0025] 코어는 예를 들어 입상화 및 그에 이어서 압축 또는 직접 압축, 압출 및 라운딩, 습식 또는 건식 입상화 또는 직접적 펠릿화 (예를 들어, 원반)에 의해 또는 활성 성분-비함유 비드 (논 과렐) 또는 활성 성분-함유 입자 위로 분말 (분말 층)의 결합에 의해 제조될 수 있다.
- [0027] 코어는 100 내지 1500  $\mu\text{m}$  크기의 펠릿일 수 있거나, 또는 1500 내지 5000  $\mu\text{m}$  크기의 소 정제일 수도 있다.
- [0028] 코어는 균질하거나 또는 적층 구조를 가질 수도 있고, 이 경우에 활성 성분이 외부 층에 바람직하게 위치한다. 제약학적 활성 물질의 방출의 측면에서 조절 방식으로 작용하는 물질 (하기에서 조절 물질)은 제약학적 물질과의 균질한 혼합물로서 존재할 수 있다. 대안적으로, 조절 물질은 코어 내에 제약학적 활성 물질을 포함한 층의 위 또는 아래에서 층의 주된 성분일 수도 있다.
- [0029] 본 발명의 바람직한 구현양태에 따르면, 코어는 제약학적으로 허용가능한 중합체, 왁스, 수지 및/또는 단백질을 포함하는 조절 층을 갖지 않는다. 이 구현양태에 따르면, 이러한 조절 층은 활성 성분 층 아래에도 활성 성분 층 위에도 존재하지 않는다. 그러나, 코어는 임의로 방출 조절 기능을 갖지 않은 부-코팅물 층을 포함할 수도 있다. 이러한 코팅물은 바람직하게는 수용성이고, 15  $\mu\text{m}$  미만 또는 10  $\mu\text{m}$  미만의 매우 낮은 두께로 적용될 수도 있다. 이러한 부-코팅물 층을 위해 적절한 물질은 HPMC 또는 PVP와 같은 수용성 중합체이다. 이러한 부-코팅물 층의 기능은 조절 층과 활성 성분의 비상용성을 피하는 것이다.
- [0030] 본 발명의 바람직한 구현양태에 따르면, 논 과렐과 같은 불활성 담체에 조절 물질을 먼저, 이어서 제약학적 활성 성분 및 임의로 제약학적 부형제를 함께 부하한다.
- [0031] **조절 물질:**
- [0032] 제약학적 또는 건강기능성 활성 물질의 방출에 관해 조절 방식으로 작용하는 물질은 조절 물질 또는 조절제이다. 사용되는 조절 물질은 독소학적으로 허용가능해야 하고 약제로 이용가능해야 한다. 조절 물질은 바람직하게는 500 미만의 분자량을 가질 수도 있다. 조절 물질은 바람직하게는 고체 형태로 입수가가능하고 바람직하게는 이오노젠(ionogenic)이다.
- [0033] 조절 물질은 염화나트륨 또는 질산칼륨 또는 염화칼륨과 같은 무기 염일 수도 있다. 바람직한 조절 물질은 유기 산 또는 유기 산의 염이다.
- [0034] 사용된 유기 산은 독소학적으로 허용가능해야 하고 약제에서 사용가능해야 한다. 바람직한 유형은 특정한 제형에 의존된다. 시트르산, 푸마르산, 포름산, 숙신산, 아세트산, 말레산, 타르타르산, 글루타르산 또는 락트산과 같은 유기 산이 바람직하다. 포름산, 아세트산 또는 락트산과 같은 자유 산으로서 액체인 물질이 염으로서 그들의 고체 형태로 바람직하게 적용된다.
- [0035] 숙신산은 본 발명의 목적을 위해 특히 적절하다. 생리학적 조건에 대략 상응하는 완충 매질에서 수득되는 방출 프로파일이 숙시네이트에서 만큼 가파르진 않지만, 시트르산도 원칙적으로 마찬가지로 적절하다. 산성 산은 때때로 제약학적 형태의 저장 동안에 나타날 수도 있는 안정성 문제를 유발할 수도 있다. 숙신 산을 사용할 때

이러한 문제는 아직까지 알려져 있지 않다.

- [0036] 조절 물질의 유형은 방출 그래프에서, 특히 S자형 방출 그래프에서 활성 성분의 가파른 방출을 조절한다. 예를 들어 NaCl 또는 Na-시트레이트는 활성 성분의 방출을 느리게 하고, 따라서 방출 곡선이 덜 가파르게 된다. 다른 한편, 예를 들어 Na-숙시네이트, Na-아세테이트 또는 시트르산은 활성 성분의 방출을 촉진하고 따라서 방출 곡선이 더욱 가파르게 된다.
- [0037] 코어의 중량의 비율로서 유기 산(들)의 양은 2.5 중량% 내지 97.5 중량%, 바람직하게는 5 내지 80 중량%, 특히 바람직하게는 20 내지 60 중량%일 수도 있다.
- [0038] 유기 산의 염이 유기 산보다 바람직하다. 대부분의 경우에, 유기 산 자체에 비하여 유기 산 및 염을 사용할 때 지체 시간 동안에 더욱 느린 활성 성분 방출 및 이어서 더욱 빠른 활성 성분 방출이 관찰된다.
- [0039] 유기 산의 사용된 염은 독소학적으로 허용가능해야 하고 약제에서 사용가능해야 한다. 알칼리 금속 염 (리튬, 소듐, 포타슘) 및 암모늄 염이 바람직하다. 바람직한 유형은 특정한 제형에 의존된다. 그러나, 본 발명에 따른 기능 이외에도, 이온의 약리학적 효과가 고려되어야 한다. 약한 유기 산, 예컨대 숙신산, 시트르산, 푸마르산, 포름산, 아세트산, 말레산, 타르타르산, 글루타르산 또는 락트산의 염이 바람직하다. 본 발명의 목적을 위하여 소듐 숙시네이트가 특히 적절하다. 생리학적 조건에 대략 상응하는 완충 매질에서 수득되는 방출 프로파일이 소듐 숙시네이트에서 만큼 가파르진 않지만, 소듐 시트레이트도 원칙적으로 마찬가지로 적절하다. 소듐 아세테이트는 때때로 제약학적 형태의 저장 동안에 나타날 수도 있고 소듐 숙시네이트로부터는 알려지지 않은 안정성 문제를 유발할 수도 있다.
- [0040] 염에서 산의 유형은 활성 성분 방출 그래프, 특히 S자형 방출 그래프의 가파름을 조절한다.
- [0041] 코어의 중량의 비율로서 유기 산의 염의 양은 2.5 중량% 내지 97.5 중량%, 바람직하게는 5 내지 80 중량%, 특히 20 내지 60 중량%일 수도 있다.
- [0042] **조절 층(b):**
- [0043] 조절 층(b)은, 양이온성 (메트)아크릴 공중합체 및 음이온성 기 및/또는 음이온성 기로 전환될 수 있는 기를 가진 (메트)아크릴 공중합체, 및 임의로 예를 들어 가소제, 안료, 습윤제 등과 같은 통상적인 제약학적 부형제의 조합물을 함유한다. 조절 층(b)은 바람직하게는 코어와 코팅물 층 사이에 존재하는 추가의 층 없이 직접적으로 코어를 둘러싼다. 특히, 제약학적으로 허용가능한 중합체, 왁스, 수지 및/또는 단백질을 포함하는 추가의 조절 층이 코어(a)와 조절 층(b) 사이에 위치하지 않는다. 조절 코팅물(b) 내의 중합체는 필름 형성 유형이고, 코팅물은 연속 코팅물 또는 코팅물 필름을 형성하기 위해 임의로 존재하는 부형제와 함께 필름으로 전환된다. 코팅물 또는 코팅 필름은 전체적으로 제약학적 활성 성분의 방출을 조절한다.
- [0044] 본 발명에 따른 조절 층(b)은
- [0045] i) 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하여 55 내지 92 중량%의, (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 80 내지 98 중량%의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 2 내지 20 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물; 및
- [0046] ii) 층에 존재하는 (메트)아크릴 공중합체의 총 중량을 기준으로 하여 8 내지 45 중량%의, 공중합체의 중량을 기준으로 하여 5 초과 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물
- [0047] 을 포함한다.
- [0048] **성분 i) - 4급 암모늄 기를 함유하는 (메트)아크릴 공중합체**
- [0049] 본 발명의 하나의 구현양태에 따르면, 성분 i)에 따른 공중합체는, (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 80 내지 98 중량%의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 2 내지 20 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 (메트)아크릴레이트 공중합체를 포함한다. 본 발명의 성분 i)에 따른 공중합체에 존재하는 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 함유하는 구조 단위는 바람직하게는 2-트리메틸암모늄 에틸메타크릴레

이트 클로라이드로부터 유래된다.

- [0050] 본 발명의 하나의 구현양태에 따르면, 성분 i)에 따른 공중합체는 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 93 내지 98 중량%의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 2 내지 7 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 (메트)아크릴레이트 공중합체를 포함한다 (유드라지트(EUDRAGIT)<sup>(R)</sup> RS-유형).
- [0051] 성분 i)로서 사용되는 한 가지 바람직한 공중합체는 예를 들어 50 내지 70 중량%의 메틸메타크릴레이트 유래의 구조 단위, 20 내지 40 중량%의 에틸아크릴레이트 유래의 구조 단위, 및 7 내지 2 중량%의 트리메틸암모늄 에틸메타크릴레이트로 구성된다. 특히 바람직한 공중합체는 65 중량%의 메틸메타크릴레이트 유래의 구조 단위, 30 중량%의 에틸아크릴레이트의 구조 단위 및 5 중량%의 2-트리메틸암모늄 에틸메타크릴레이트 클로라이드 유래의 구조 단위를 포함한다. 이러한 공중합체는 유드라지트(EUDRAGIT)<sup>(R)</sup> RS로서 통상적으로 입수가능하다.
- [0052] 성분 i)을 위해 다른 적절한 (메트)아크릴레이트 공중합체는 예를 들어 80 내지 93 중량% 미만의 아크릴산 또는 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르의 자유 라디칼 중합된 단량체 단위 및 7 초과 내지 20 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체, 바람직하게는 85 내지 93 중량% 미만의 아크릴산 또는 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 및 7 초과 내지 15 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체로 구성될 수도 있다. 이러한 (메트)아크릴레이트 공중합체는 통상적으로 입수가능하고, 서방성 코팅물을 위해 오랫동안 사용되어 왔다 (유드라지트<sup>(R)</sup> RL-유형).
- [0053] 특정하게 적절한 공중합체는 예를 들어 60 중량% 메틸메타크릴레이트, 30 중량% 에틸아크릴레이트 및 10 중량% 2-트리메틸암모늄 에틸메타크릴레이트 클로라이드를 포함한다 (유드라지트<sup>(R)</sup> RL).
- [0054] 본 발명의 특히 바람직한 구현양태에 따르면, 성분 i)에 따른 공중합체는
- [0055] - 혼합물의 총 중량을 기준으로 하여 40 내지 99 중량%의, (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 93 내지 98 중량%의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 2 내지 7 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 (메트)아크릴레이트 공중합체; 및
- [0056] - 혼합물의 총 중량을 기준으로 하여 1 내지 60 중량%의, (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 85 내지 93 중량% 미만의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위 및 (메트)아크릴 공중합체의 중량을 기준으로 하여 7 초과 내지 15 중량%의 알킬 라디칼에 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴레이트 단량체 유래의 구조 단위로 구성된 (메트)아크릴레이트 공중합체
- [0057] 의 혼합물을 포함한다.
- [0058] 혼합물에서, 상기 정의된 첫 번째 성분은 상기 정의된 것과 같은 바람직한 구현양태를 포함하는 유드라지트<sup>(R)</sup> RS-유형 공중합체로부터 선택될 수도 있다. 유드라지트<sup>(R)</sup> RS-유형 공중합체의 비율은 성분 i)에 따른 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물의 총 중량을 기준으로 하여 40 내지 99 중량%, 바람직하게는 60 내지 95 중량%이다. 특히 바람직한 것은 70 내지 90 중량%의 범위이다.
- [0059] 혼합물의 두 번째 성분을 위해 적절한 (메트)아크릴레이트 공중합체는 상기 기재된 것과 같은 유드라지트<sup>(R)</sup> RL-유형의 (메트)아크릴레이트 공중합체로부터 선택될 수도 있다. 혼합물 내의 비율은 4급 암모늄 기를 가진 (메트)아크릴 공중합체의 총량을 기준으로 하여 60 중량% 이하, 바람직하게는 5 내지 40 중량%, 더욱 바람직하게는 10 내지 30 중량%일 수 있다.
- [0060] **성분 ii) 아크릴산 또는 메타크릴산으로부터 유래된 구조 단위를 함유하는 (메트)아크릴 공중합체**
- [0061] 또한, 조절 층(b)은, 조절 층(b)에 존재하는 (메트)아크릴 중합체의 총 중량을 기준으로 하여 8 내지 45 중량%의, 공중합체의 중량을 기준으로 하여 5 초과 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성된 하나의 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 다수의 (메트)아크릴레이트 공중합체의 혼합물을 포함한다.
- [0062] 바람직한 구현양태에 따르면, 성분 ii)에 따른 공중합체에서, 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위의 양

의 하한 범위는 공중합체의 중량을 기준으로 하여 적어도 7 중량%, 바람직하게는 15 중량% 초과, 더욱 바람직하게는 적어도 18 중량%로부터 선택된다. 본 발명의 하나의 구현양태에 따르면, 성분 ii)에 따른 공중합체는 공중합체의 중량을 기준으로 하여 40 내지 59 중량%의 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위로 구성된다.

- [0063] 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위는 예를 들어 알칼리 또는 암모니아 이온에 의해 일부 또는 전부 중화될 수도 있다.
- [0064] 산 작용성 (메트)아크릴 공중합체의 중화 정도에 따라서, 카르복실기는 음이온성 카르복실레이트 기로 전부 또는 일부 전환된다. 바람직하게는, 부분 중화 정도는 25 몰% 이하, 12 몰% 이하, 10 몰% 이하, 8 몰% 이하이다. 아크릴산 또는 메타크릴산 유래의 구조 단위가 중화되지 않는 것이 가장 바람직하다.
- [0065] 바람직하게는, 성분 ii)에 따른 공중합체는 공중합체의 중량을 기준으로 하여 41 내지 95 중량% 미만의 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위로 구성된다. 공중합체에서 (메트)아크릴산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 유래의 구조 단위의 양의 적절한 상한은 공중합체의 중량을 기준으로 하여 93 중량%, 바람직하게는 85 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 82 중량%로부터 선택된다.
- [0066] 아크릴산 또는 메타크릴산의 C<sub>1</sub>- 내지 C<sub>4</sub>- 알킬 에스테르는 특히 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트 및 부틸 아크릴레이트이다.
- [0067] 언급된 비율은 보통 100 중량%까지 첨가된다. 그러나, 필수적인 성질을 손상하거나 변경시키지 않으면서, 비닐 공중합가능한 추가의 단량체, 예를 들어 히드록시에틸 메타크릴레이트 또는 히드록시에틸 아크릴레이트, 비닐피롤리돈, 비닐말론산, 스티렌, 비닐 알콜, 비닐 아세테이트 및/또는 그의 유도체가 0 내지 10 중량%, 예를 들어 1 내지 5 중량% 범위의 소량으로 존재하는 것이 또한 가능하다. 비닐 공중합가능한 추가의 단량체가 존재하지 않는 것이 바람직하다.
- [0068] 특히 바람직한 구현양태에 따르면, 조절 층(b)의 성분 ii)는 공중합체의 중량을 기준으로 하여 41 내지 60 중량%의 메틸메타크릴레이트 또는 에틸아크릴레이트 유래의 구조 단위 및 공중합체의 중량을 기준으로 하여 40 내지 59 중량%의 (메트)아크릴산 유래의 구조 단위로 이루어지고, 여기에서 공중합체에 대한 카르복실 작용기는 전부 또는 일부 중화될 수 있다.
- [0069] (메트)아크릴 공중합체의 하기 예가 조절 층(b)에서 성분 ii)로서 적절하다.
- [0070] 유드라지트<sup>(R)</sup> L은 50 중량% 메틸 메타크릴레이트 및 50 중량% 메타크릴산의 공중합체이다. 장액 또는 모의 장액에서 특정한 활성 성분 방출의 출발 pH는 pH 6.0인 것으로 정해질 수 있다.
- [0071] 유드라지트<sup>(R)</sup> L 100-55는 50 중량% 에틸 아크릴레이트 및 50 중량% 메타크릴산의 공중합체이다. 유드라지트<sup>(R)</sup> L30 D-55는 30 중량% 유드라지트<sup>(R)</sup> L 100-55를 포함하는 분산액이다. 장액 또는 모의 장액에서 특정한 활성 성분 방출의 출발 pH는 pH 5.5인 것으로 정해질 수 있다.
- [0072] 유사하게, 20 내지 40 중량% 메타크릴산 및 80 내지 60 중량% 메틸 메타크릴레이트로 구성된 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체가 적절하다 (유드라지트<sup>(R)</sup> S 유형). 장액 또는 모의 장액에서 특정한 활성 성분 방출의 출발 pH는 pH 7.0인 것으로 정해질 수 있다.
- [0073] 적절한 (메트)아크릴레이트 공중합체는 10 내지 30 중량% 메틸 메타크릴레이트, 50 내지 70 중량% 메틸 아크릴레이트 및 5 내지 15 중량% 메타크릴산으로 구성된 것이다 (유드라지트<sup>(R)</sup> FS 유형). 장액 또는 모의 장액에서 특정한 활성 성분 방출의 출발 pH는 pH 7.0인 것으로 정해질 수 있다.
- [0074] 유드라지트<sup>(R)</sup> FS는 25 중량% 메틸 메타크릴레이트, 65 중량% 메틸 아크릴레이트 및 10 중량% 메타크릴산의 공중합체이다. 유드라지트<sup>(R)</sup> FS 30 D는 30 중량% 유드라지트<sup>(R)</sup> FS를 포함하는 분산액이다.
- [0075] 20 내지 34 중량% 메타크릴산 및/또는 아크릴산,
- [0076] 20 내지 69 중량% 메틸 아크릴레이트 및
- [0077] 0 내지 40 중량% 에틸 아크릴레이트 및/또는 적절하다면
- [0078] 0 내지 10 중량% 비닐 공중합가능한 추가의 단량체

- [0079] 로 구성되고 단, ISO 11357-2, 부항목 3.3.3에 따른 공중합체의 유리 전이 온도가 60℃ 이하인 공중합체가 추가로 적절하다. 양호한 파단 신도 성질 때문에 펠릿을 정제로 압축하기 위하여 이러한 (메트)아크릴레이트 공중합체가 특히 적절하다.
- [0080] 20 내지 33 중량% 메타크릴산 및/또는 아크릴산,
- [0081] 5 내지 30 중량% 메틸 아크릴레이트 및
- [0082] 20 내지 40 중량% 에틸 아크릴레이트 및
- [0083] 10 초과 내지 30 중량% 부틸 메타크릴레이트 및 적절하다면
- [0084] 0 내지 10 중량% 비닐 공중합가능한 추가의 단량체
- [0085] 로 구성되고, 단량체들의 비율이 100 중량%까지 첨가되며, 단 ISO 11357-2, 부항목 3.3.3 (중간점 온도  $T_{mg}$ )에 따른 공중합체의 유리 전이 온도가 55 내지 70℃인 공중합체가 추가로 적절하다. 그의 양호한 기계적 성질 때문에 펠릿을 정제로 압축하기 위하여 이러한 유형의 공중합체가 특히 적절하다.
- [0086] 상기 언급된 공중합체는 특히
- [0087] 20 내지 33, 바람직하게는 25 내지 32, 특히 바람직하게는 28 내지 31 중량% 메타크릴산 또는 아크릴산, 바람직하게는 메타크릴산,
- [0088] 5 내지 30, 바람직하게는 10 내지 28, 특히 바람직하게는 15 내지 25 중량% 메틸 아크릴레이트,
- [0089] 20 내지 40, 바람직하게는 25 내지 35, 특히 바람직하게는 18 내지 22 중량% 에틸 아크릴레이트, 및
- [0090] 10 초과 내지 30, 바람직하게는 15 내지 25, 특히 바람직하게는 18 내지 22 중량% 부틸 메타크릴레이트
- [0091] 의 자유-라디칼 중합 단위로 구성되고, 여기에서 공중합체의 유리 전이 온도가 55 내지 70 ℃, 바람직하게는 59 내지 66 ℃, 특히 바람직하게는 60 내지 65 ℃가 되도록 단량체 조성이 선택된다.
- [0092] 이와 관련하여, 유리 전이 온도는 ISO 11357-2, 부항목 3.3.3에 따른 중간점 온도  $T_{mg}$ 를 의미한다. 첨가된 가소제 없이, 100 ppm 미만의 잔류 단량체 함량 (REMO), 10 ℃/분의 가열 속도 및 질소 대기 하에서 측정을 수행한다.
- [0093] 단량체들의 자유-라디칼 중합에 의하여 그 자체로 공지된 방법으로 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체를 제조할 수 있다 (예를 들어, EP 0 704 207 A2 및 EP 0 704 208 A2 참조). 본 발명에 따른 공중합체는 예를 들어 DE-C 2 135 073에 기재된 방법에 의하여 바람직하게는 음이온성 유화제의 존재 하에서 수성 상에서 자유-라디칼 에멀전 중합에 의하여 공지된 방식으로 제조될 수 있다.
- [0094] 용액에서, 비드 중합에 의하여 또는 에멀전에서, 자유-라디칼 형성 개시제 및 적절하다면 희석되지 않은 분자량을 조절하기 위한 조절제의 존재하에서 통상적인 자유-라디칼 중합 방법에 의하여 연속적 또는 불연속적 (회분 방법)으로 공중합체를 제조할 수 있다. 평균 분자량  $M_w$  (중량 평균, 예를 들어 용액 점도를 측정함으로써 결정됨)는 80 000 내지 1 000 000 (g/몰) 범위일 수도 있다. 수용성 개시제 및 (바람직하게는 음이온성) 유화제의 존재 하에서 수성 상에서 에멀전 중합이 바람직하다.
- [0095] 벌크 중합의 경우에, 공중합체는 압착(crushing), 압출, 입상화 또는 고온 절단(hot cut)에 의하여 고체 형태로 수득될 수 있다.
- [0096] (메트)아크릴레이트 공중합체는 자유-라디칼 벌크, 용액, 비드 또는 에멀전 중합에 의해 공지된 방법으로 수득된다. 이들은 가공 전에 적절한 분쇄, 건조 또는 분무 공정에 의하여 본 발명의 입자 크기 범위로 만들어져야 한다. 이것은 압출되고 냉각된 펠릿의 단순한 압착 또는 고온 절단에 의해 발생할 수 있다.
- [0097] 다른 분말 또는 액체와의 혼합물에서 분말의 사용이 특히 유리할 수도 있다. 분말을 제조하기 위해 적절한 장치는 당업자에게 친숙하고, 예를 들어 에어젯 분쇄기(air jet mill), 핀 디스크 분쇄기 (pinned disc mill), 격실 분쇄기 (compartment mill)이다. 적절하다면, 적절한 체질 단계를 포함하는 것이 가능하다. 산업적 대량을 위해 적절한 분쇄기는 예를 들어 약 6 바아의 게이지 압력으로 작동되는 대향 젯 분쇄기 (opposed jet mill) (멀티 No. 4200)이다.
- [0098] 본 발명의 음이온성 (메트)아크릴 공중합체의 적어도 부분 중화를 위해 적절한 염기는 EP 0 088 951 A2 또는 WO

2004/096185에 언급된 것 또는 그로부터 유래가능한 것이다. 하기 염기가 특히 적절하다: 수산화나트륨 용액, 수산화칼륨 용액 (KOH), 수산화암모늄 또는 유기 염기, 예를 들어 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 인산삼나트륨, 시트르산삼나트륨, 또는 암모니아 또는 생리학적으로 허용되는 아민, 예컨대 트리에탄올아민 또는 트리스(히드록시메틸)아미노메탄이다.

[0099] 또한 적절한 양이온성, 유기 염기는 염기성 아미노산 히스티딘, 아르기닌 및/또는 리신이다.

[0100] 추가의 제약학적으로 통상적인 부형제

[0101] 코어 및/또는 코팅물은 추가의 제약학적으로 통상적인 부형제를 포함할 수도 있다. 추가의 첨가제, 특히 가공 보조제는 신뢰할 수 있고 재현가능한 제조 방법 및 양호한 장기간 보관 안정성을 보장하기 위한 것이다. 이들은 적절하다면 추가의 조절 매개변수로서 사용될 수 있는 코팅물의 침투성에 영향을 미칠 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 제약학적 활성 성분에 추가로 코어에 존재할 수도 있는 제약학적 부형제는 예를 들어 결합제, 예컨대 셀룰로스 및 그의 유도체, 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 젤라틴, (메트)아크릴레이트, 전분 및 그의 유도체 또는 당류일 수도 있다.

[0102] - 가소제

[0103] 가소제는 특히 코팅물 또는 코팅물의 (메트)아크릴 공중합체에 존재할 수도 있다. 가소제로서 적절한 물질은 보통 100 내지 20,000의 분자량을 갖고, 분자에 하나 이상의 친수성 기, 예를 들어 히드록실, 에스테르 또는 암모늄 기를 포함한다. 이들은 종종 실온에서 액체인 에스테르, 예컨대 시트레이트, 프탈레이트, 세바케이트 또는 피마자유이다. 적절한 가소제의 예는 알킬 시트레이트, 예를 들어 트리에틸 시트레이트, 글리세롤 에스테르, 알킬 프탈레이트, 알킬 세바케이트, 슈크로스 에스테르, 소르비탄 에스테르, 디에틸 세바케이트, 디부틸 세바케이트 및 4,000 내지 20,000의 분자량을 가진 폴리에틸렌 글리콜이다. 바람직한 가소제는 트리에틸 시트레이트 및 아세틸 트리에틸 시트레이트이다. 가소제는 예를 들어 코팅물의 중합체를 기준으로 하여 5 내지 25 중량%의 양으로 존재할 수도 있다.

[0104] - 비-점착화 제

[0105] 보통 친유성 성질을 가진 이러한 물질을 분무 현탁액에 첨가하고 필름 코팅 동안에 코어의 응집을 막을 수 있다. 예를 들어, 탈크, 실리카, 카올린, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트 또는 3 내지 8의 HLB를 가진 비-이온성 유화제, 예컨대 글리세롤 모노스테아레이트를 사용하는 것이 가능하다. 통상적인 사용량은 코어의 중량을 기준으로 하여 0.5 내지 100 중량%이다. 비-점착화 제는 코팅물에서 코팅물 내의 중합체의 총 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 0.5 내지 100 중량%의 양으로 대안적으로 사용될 수도 있다.

[0106] - 추가의 부형제:

[0107] 공지된 방식으로 첨가될 수 있는 추가의 제약학적으로 통상적인 부형제는 예를 들어 제약학적으로 허용가능한 안정화제, 착색제, 산화방지제, 습윤제, 공극 형성제, 안료, 광택제 등이다.

[0108] **제약학적 활성 성분**

[0109] 본 발명의 다층 제약학적 형태는 원칙적으로 어떠한 제약학적 활성 성분을 위해서라도 적절하다. 사용되는 의약 물질은 예를 들어 문헌 [the Rote Liste] 또는 [the Merck Index]와 같은 참고문헌에서 찾아볼 수 있다.

[0110] 본 발명의 목적을 위해 사용되는 활성 성분 또는 의약 물질은

- [0111] 1. 질환, 병, 물리적 손상 또는 병리학적 증상을 치료, 경감, 예방 또는 진단하기 위하여;
- [0112] 2. 신체 또는 정신적 상태의 병, 상황 또는 기능을 밝혀내기 위하여;
- [0113] 3. 인간 또는 동물 신체에 의해 생성되는 활성 물질 또는 체액을 대체하기 위하여;
- [0114] 4. 병원체, 기생충 또는 외인성 물질을 피하거나 제거하거나 무해하게 만들기 위하여; 또는
- [0115] 5. 신체 또는 정신적 상태의 병, 상황 또는 기능에 영향을 미치기 위하여

[0116] 인간 또는 동물 신체의 위 또는 안에서 사용되어진다.

[0117] 이러한 제약학적 활성 물질은 ACE 억제제, 아드레날린성약, 아드레노코르티코스테로이드, 여드름 치료제, 알도스 환원효소 억제제, 알도스테론 길항제, 알파-글루코시다제 억제제, 알파-1 길항제, 알콜 남용 치료제, 아미노산, 아메바구제제, 동화제, 각성제, 마취제 첨가, 마취제 (비-흡입성), 마취제 (국소), 진통제, 안드로젠, 협심

증 치료제, 길항제, 항알레르기제, 항알레르기제, 예컨대 PDE 억제제, 천식 치료를 위한 항알레르기제, 추가의 항알레르기제 (예, 류코트리엔 길항제), 항빈혈제, 항안드로겐제, 항불안제, 항관절염제, 항부정맥제, 항죽상경화제, 항생물질, 항콜린성제제, 항경련제, 항우울제, 항당뇨제, 항설사제, 항이뇨제, 해독제, 항구토제, 항간질제, 항섬유소용해제, 항간질제, 항구충제, 항히스타민제, 항저혈압제, 항고혈압제, 항고혈압제, 항저혈압제, 항응고제, 항진균제, 항에스트로겐, 항에스트로겐 (비-스테로이드성), 항과킨슨병약, 항염증제, 항증식 활성 성분, 항원충 활성 성분, 항류마티스약, 주혈흡충박멸제, 항연축억제제, 항혈전제, 항기침제, 식욕 억제제, 동맥경화증 치료제, 정균제, 베타-봉쇄제, 베타-수용체 봉쇄제, 기관지확장제, 탄산 탈수소효소 억제제, 화학요법제, 이담제, 콜린성제제, 콜린성 작동제, 콜린에스테라제 억제제, 궤양 대장염의 치료제, 시클로옥시게나제 억제제 이노제, 외부기생충살생제, 구토제, 효소, 효소 억제제, 효소 억제제, 구토억제를 위한 활성 성분, 섬유소용해제, 정진균제, 통풍 치료제, 녹내장 치료제, 글루코코르티코이드, 글루코코르티코스테로이드, 지혈제, 심배당제, 히스타민 H2 길항제, 호르몬 및 그들의 억제제, 면역치료제, 강심제, 록시듬제, 설사제, 지질-저하제, 위장 치료제, 말라리아 치료제, 편두통 치료제, 살미생물제, 크론병, 전이 억제제, 편두통 치료제, 미네랄제제, 운동-증가 활성 성분, 근육 이완제, 신경이완제, 에스트로겐, 골다공증, 귀 병의 치료를 위한 활성 성분, 항과킨슨병제, 식물제제, 양성자 펌프 억제제, 프로스타글란딘, 양성 전립샘비대 치료를 위한 활성 성분, 가려움을 치료하기 위한 활성 성분, 건선 활성 성분, 정신작용약, 자유-라디칼 제거제, 레닌 길항제, 갑상샘 치료제, 과다피지를 치료하기 위한 활성 성분, 배밀미를 막기 위한 활성 성분, 연축억제제, 알파- 및 베타-교감 신경작용약, 혈소판 응집 억제제, 신경안정제, 궤양 치료제, 추가의 궤양 치료제, 요석증 치료제, 바이러스증식 저지제, 비타민, 시토키인, 세포증식억제제와의 병용 요법을 위한 활성 성분, 세포증식억제제와 같은 하나 이상의 활성 성분 부류에 속할 수도 있다.

[0118]

적절한 활성 성분의 예는 아카르보스, 아세틸살리실산, 아바카비르, 아세클로페낙, 아클라루비신, 아시클로비르, 액티노마이신, 아달리맵, 아데포비르, 아데포비르디피복실, 아데노실메티오닌, 아드레날린 및 아드레날린 유도체, 아갈시다제 알파, 아갈시다제 베타, 알렘투즈맵, 알모트립탄, 알파셉트, 알로푸리놀, 알모트립탄, 알로세트론, 알프로스타딜, 아만타딘, 암브록솔, 아미술프리드, 암로디핀, 아목시실린, 5-아미노살리실산, 아미트립틸린, 암로디핀, 아목시실린, 암프레나비르, 아나키라, 아나스트로졸, 안드로겐 및 안드로겐 유도체, 아포모르핀, 아리피프라졸, 삼산화비소, 아르테메테르, 아테놀롤, 아토르바스타틴, 아토시반, 아자티오프린, 아젤라산, 바르비투르산 유도체, 발살라지드, 바실리시맵, 베클라페르민, 베클로메타손, 베미파린, 벤조디아제핀, 베타히스틴, 백사로텐, 베자피브레이트, 비칼루타미드, 비마토프로스트, 보센탄, 보툴리누스 독소, 브리모니딘, 브린졸아미드, 부테소니드, 부티핀, 부펙사맥, 부메타니드, 부프레노르핀, 부프로피온, 부티진, 칼시토닌, 칼슘 길항제, 칼슘 염, 칸데사르탄, 카페시타빈, 캅토프릴, 카르바마제핀, 카리페나신, 카르베디롤, 카스포핀진, 세파클로르, 세파드록실, 세팔렉신 세팔로스포린, 세프디토렌, 세프프로질, 셀레콕시브, 세페시타빈, 세리바스타틴, 세티리진, 세트로렐릭스, 세특시맵, 케노데옥시콜산, 코리오닉 고나도트로핀, 시클로스포리드, 시프로테론, 시도포비르, 시메티딘, 시프로플록사신, 시스플라틴, 클라드리빈, 클라리트로마이신, 클라부란산, 클린다마이신, 클로부티놀, 클로니딘, 클로피도그렐, 코데인, 카페인, 콜레스티라민, 크로모글리산, 코트럼옥사졸, 코우마린 및 코우마린 유도체, 다르베포에틴, 시스테아민, 시스테인, 시타라빈, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다클리즈맵, 달포프리스틴, 다나파로이드, 다피프라졸, 다르베포에틴, 데페프리폰, 데시프라민, 데시루딘, 데슬로아라타딘, 데소모프레신, 데소게스트렐, 데소니드, 텍시부프로펜, 텍스케토프로펜, 디소프록실, 디아제팜 및 디아제팜 유도체, 디히드랄라진, 딜티아젯, 디멘히드리네이트, 디메틸 술폰, 디메티콘, 디피복실, 디피리다르노이, 돌라세트론, 돔페리돈 및 돔페리단 유도체, 도네프질, 도파민, 독사조신, 독소루비진, 독실라민, 디클로페낙, 디발프로엑스, 드로나비롤, 드로스피레논, 드로트레코진 알파, 두타스테리드, 에바스틴, 에코나졸, 에파비렌즈, 엘레트리판, 에미다스틴, 엠트리시타빈, 에날라프릴, 엔세푸르, 엔타카폰, 엔푸르비르티드, 에페드린, 에핀프린, 에플레레논, 에포에틴 및 에포에틴 유도체, 에프로사르탄, 에프티피바티드, 에르타페넴, 에소메프라졸, 에스트로겐 및 에스트로겐 유도체, 에타네르셉트, 에텐자미드, 에틴에스트라디올, 에토페나메이트, 에토프리베이트, 에토티린, 에토노게스트렐, 에토포시드, 엑세메스탄, 엑세티미브, 팜시클로비르, 파모티딘, 파로페난 달록세이트, 펠로디핀, 페노피브레이트, 펜타닐, 펜티코나졸, 펙소페나딘, 피나스테리드, 플루코나졸, 플루다라빈, 플루나리진, 플루오로우라실, 플루옥세틴, 플루리비프로펜, 플루피르틴, 플루타미드, 플루바스타틴, 폴리트로핀, 포미비르센, 폰다파리녹스, 포르모테롤, 포스포미신, 프로바트립탄, 프로세미드, 푸시드산, 가도베네이트, 갈란타민, 갈로파밀, 간시클로비르, 가니렐릭스, 가티플록사신, 게피티닙, 겐피브로질, 겐타미신, 게피론, 프로게스토젠 및 프로게스토젠 유도체, 징코, 글라티라머, 글리베클라미드, 글리피지드, 글루카곤, 글루시톨 및 글루시톨 유도체, 글루코사민 및 글루코사민 유도체, 글리코시드 항생물질, 글루타티온, 글리세롤 및 글리세롤 유도체, 히포탈라무스 호르몬, 고세렐린, 그

레파플록사신, 기라제 억제제, 구아네티딘, 기라제 억제제, 헤민, 할로판트린, 할로페리돌, 경구 항당뇨제로서의 우레아 유도체, 헤파린 및 헤파린 유도체, 심 배당체, 히알루론산, 히드랄라진, 히드로클로로티아지드 및 히드로클로로티아지드 유도체, 히드록시오메프라졸, 히드록시진, 이브리투모맵, 이부프로펜, 이다루비신, 이플릭시맵, 이포스파미드, 일로프로스트, 이마티닙, 이미다프릴, 이미글루세라제, 이미프라민, 이미퀴모드, 이미다프릴, 인도메타신, 인도라민, 인플릭시맵, 인술린, 인술린 글라르긴, 인터페론, 이르베사르탄, 이리노테칸, 이소코나졸, 이소프레날린, 이트라코나졸, 이바브라딘, 요오드 및 요오드 유도체, 세인트 존스 풀, 포타슘 염, 케토코나졸, 케토프로펜, 케토티펜, 락시디핀, 란소프라졸, 라로니다제, 라타노프로스트, 레플루노미드, 레피루딘, 레르카니디핀, 레테프리님, 레트로졸, 레마세틸메타돌, 레벤티라세탐, 레보세티리진, 레보도파, 레보드프로피신, 레보메타돈, 리코펠론, 리네졸리드, 리피나비르, 리포산 및 리포산 유도체, 리시노프릴, 리수리드, 로페프라민, 로독사미드, 로메플록사신, 로마스틴, 로페라미드, 로피나비르, 로라타딘, 로르녹시캄, 로사르탄, 루메판트린, 루트로핀, 마그네슘 염, 마크롤리드 항생물질, 만가포디피르, 마프로틸린, 메벤다졸, 메베베린, 메클로진, 메페남산, 메플로퀸, 멜록시캄, 메만틴, 메핀돌롤, 메프로바메이트, 메로페넴, 메살라진, 메숙시미드, 메타미졸, 메트포르민, 메타돈, 메토티렉세이트, 메틸 5-아미노-4-옥소펜타노에이트, 메틸날록손, 메틸날록손, 메틸날트렉손, 메틸페니데이트, 메틸프레드니졸론, 메틱센, 메토클로프라마이드, 메토프롤롤, 메트로니다졸, 미안세린, 미베프라딜, 메코나졸, 미페프리스톤, 미글리톨, 미글루스타드, 미노시클린, 미녹시딜, 미소프로스톨, 미토마이신, 미줄라스틴, 모다피닐, 모엑시프릴, 몬텔루카스트, 모록토코그, 모르피난, 모르핀 및 모르핀 유도체, 목시플록사신, 에르고트 알카로이드, 날부핀, 날록손, 나프록센, 나라트립탄, 나르코틴, 나타마이신, 나테글리니드, 네비볼롤, 네파조돈, 네피나비르, 네오스티그민, 네라멕산, 네비라핀, 니세르골린, 니세타미드, 니페디핀, 니플륨산, 니모디핀, 니모라졸, 니머스틴, 네시리티드, 니술디핀, 노르플록사신, 노바민 술폰, 노스카핀, 니스타틴, 오플록사신, 옥토티리드, 올란자핀, 올메사르탄, 올살라진, 오셀타미비르, 오메프라졸, 오모코나졸, 온단세트론, 올리스타트, 오셀타미비르, 옥사세프롤, 옥사실린, 옥살리플라틴, 옥사프로진, 옥스카르바세핀, 옥시코돈, 옥시코나졸, 옥시메타졸린, 팔리비즈맵, 팔라노세트론, 판토프라졸, 파라세타몰, 파레코시브, 파록세틴, 페가스파르가제, 페그인터페론, 페그필그라스트림, 펜시클로비르, 경구 페니실린, 펜타조신, 펜티필린, 펜톡시필린, 펩티드 항생물질, 페린도프릴, 페르페나진, 페티딘, 식물 추출물, 페나존, 페니라민, 페닐부티르산, 페니토인, 페노티아진, 펜세린, 페닐부타존, 페니토인, 피메크롤리무스, 피모지드, 핀돌롤, 피오글리타존, 피페라진, 피라세탐, 피렌제핀, 피리베딜, 피르린돌, 피록시캄, 프라미펙솔, 프람린티드, 프라바스타틴, 프라조신, 프로카인, 프로마진, 프로피베린, 프로프라놀롤, 프로피온산 유도체, 프로피페나존, 프로스타글란딘, 프로티오나미드, 프록시필린, 퀘티아핀, 퀴나프릴, 퀴나프릴레이트, 퀴누프리스틴, 라미프릴, 라니티딘, 라베프라졸, 랄록시펜, 라놀라진, 라스부리카제, 레복세틴, 레파클리니드, 레프로테롤, 레세르핀, 레보플록사신, 리바비린, 리팜피신, 리루졸, 리백솔론, 리세드로네이트, 리스페리돈, 리도나비르, 리톡시맵, 리바스티넨, 리사트립탄, 로페록시브, 로피니롤, 로피바카인, 로시글리타존, 록사티딘, 록시트로마이신, 루스코게닌, 로스바스타틴, 루토시드 및 루토시드 유도체, 사바딜라, 살부타몰, 살리실레이트, 살메테롤, 사페르코나졸, 티로이드 호르몬, 스코폴라민, 셀레길린, 세르타코나졸, 세르틴돌, 세르트랄린, 세벨라머, 시부트라민, 실데나필, 실리케이트, 심바스타틴, 시롤리무스, 시토스테롤, 소탈롤, 스파글륨산, 스파르플록사신, 스펙티노마이신, 스피라마이신, 스피라프릴, 스피로놀락톤, 스타부딘, 스트렙토마이신, 수크랄페이트, 수펜타닐, 숯박탐, 숯폰아미드, 숯파살라진, 숯피리드, 숯타미실린, 숯티암, 수마트립탄, 숙사메도늄 클로라이드, 타크린, 타크롤리무스, 타달라필, 탈리올롤, 탈사크리딘, 타목시펜, 타소네르민, 타자로텐, 테가푸르, 테가세로드, 텔리트로마이신, 텔미사르탄, 데모포르핀, 데모졸로미드, 테나토프라졸, 테넥테플라제, 테니포시드, 테노포비르, 테녹시캄, 테리파라티드, 테라조신, 테르비나핀, 테르부탈린, 테르페나딘, 테리파라티드, 텔리프레신, 테르타톨롤, 테스트스테론 및 테스트스테론 유도체, 테트라사이클린, 테트리졸린, 테조센탄, 테오브롬, 테오필린, 테오필린 유도체, 티아마졸, 티오테파, thr, 성장 인자, 티아가빈, 티아프리드, 티볼론, 티클로피딘, 티리딘, 티물롤, 티니다졸, 티오코나졸, 티오구아닌, 티오토르피움, 티옥솔론, 티라제탐, 티로프라미드, 트로피반, 티자니딘, 톨라졸린, 톨부타미드, 톨카폰, 톨나프레이트, 톨페리손, 톨테로딘, 토피라메이트, 토포테칸, 토라세미드, 트라마돌, 트라마졸린, 트란돌라프릴, 트라닐사이프로민, 트라피딜, 트라스트즈맵, 트라보프로스트, 트라조돈, 트레포스티닐, 트리아시놀론 및 트리아시놀론 유도체, 트리아테렌, 트리플루페리돌, 트리플루리딘, 트리메타지딘, 트리메토프림, 트리미프라민, 트리펠레나민, 트리프롤리딘, 트리포스파미드, 트로만타딘, 트로메타몰, 트로팔핀, 트로바플록사신, 트록세루틴, 톨로부테롤, 트립신, 티라민, 티로트리신, 우라피딜, 우르소데옥시콜산, 테오필린 우르소데옥시콜산, 발라시클로비르, 발데록시브, 발간시클로비르, 발프로산, 발사르탄, 반코마이신, 바르데나필, 베쿠로늄 클로라이드, 벤라파신, 베라파밀, 베르테포르핀, 비다라빈, 비가바트린, 빌록사진, 빈블라스틴, 빈카민, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 빈포세틴, 비퀴딜, 비타민 D 및 비타민 D의 유도체, 보리코나졸, 와르파린, 크산티놀 니코티네이트, 자이멜라가트란, 자이파미드, 자피르루카스트, 잘

시타빈, 잘레프론, 자나미비르, 지도부딘, 지프라스돈, 졸레드론산, 졸미트립탄, 졸피렘, 조플리콘, 조테핀 등이다.

[0119] 활성 성분은 원한다면 그들의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 형태로 사용될 수 있고, 키랄 활성 성분의 경우에 광학 활성 이성질체 및 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 양쪽 모두 사용할 수 있다. 원한다면, 본 발명의 조성물은 2종 이상의 활성 제약학적 성분을 포함할 수도 있다.

[0120] **건강기능식품**

[0121] 건강기능식품은 사람의 건강에 의학적 효과를 가진 것으로 주장되는 식품의 추출물로서 정의된다. 건강기능식품은 처방된 투여량으로 보통 캡슐, 정제 또는 분말과 같은 의학적 형태에 함유된다. 건강기능식품의 예는 항산화제로서 포도 제품으로부터의 레스베라트롤, 가용성 식이 섬유 제품, 예컨대 과콜레스테롤혈증을 감소시키기 위한 차전자 종자 껍질, 암 예방제로서의 브로콜리 (술판), 및 동맥 건강을 개선하기 위한 콩 또는 클로버 (이소플라보노이드)이다. 다른 건강기능식품의 예는 플라보노이드, 항산화제, 아마 종자로부터의 알파-리놀레산, 금잔화 꽃잎으로부터의 베타-카로틴, 또는 베리 류로부터의 안토시아닌이다. 때때로, 준의약식품이 건강기능식품의 유의어로서 사용된다.

[0122] 조절 층 b)의 적용

[0123] 적용 방법은 유기 용액 또는 수성 분산액으로부터의 분무 적용, 또는 용융 또는 직접적인 분말 적용으로부터 선택될 수도 있다. 이러한 경우에, 균일한 무-공극 코팅물이 제조되는 것이 실행에 필수적이다. 특히 엄격한 VOC 요건이 충족되어야 하는 국가에서 유기 용액에 비하여 수성 분산액의 적용이 바람직하긴 하지만, 유기 용액을 사용함으로써 코팅물 도포를 적용하는 것이 가능하다.

[0124] 적절한 적용 방법은 예를 들어, 문헌 [Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H.P.Rothgang, G. "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", 1998. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart and CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, USA] 또는 [McGinity,J.W., "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Second Edition, Revised and Expanded", 1997, Marcel Dekker Inc., New York, USA]에서 찾아볼 수 있다.

[0125] 관련된 성질, 요구되는 시험 및 적용 규정은 약전에 기재되어 있다.

[0126] 세부사항은 예를 들어 다음과 같은 교재에서 찾아볼 수 있다.

[0127] - Voigt,R. (1984). Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basle

[0128] - Sucker, H., Fuchs, P., Speiser,P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), 특히 15장 및 16장, 626-642p.

[0129] - Gennaro,A.,R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, pp. 1567-1573.

[0130] - List,P.H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

[0131] 조절 층(b)은 코어 (a)의 총 중량을 기준으로 하여 2.5 내지 100, 바람직하게는 10 내지 70, 특히 바람직하게는 15 내지 40 중량%의 조절 층(b)의 총 중량이 얻어지는 양으로 코어에 바람직하게 적용된다.

[0132] **탑코트(topcoat)**

[0133] 본 발명의 제약학적 또는 건강기능성 제제는 어떠한 방출 조절 기능을 갖지 않는 탑코트를 임의로 포함할 수도 있다. 바람직하게는, 탑코트는 안료 또는 윤활제를 위한 담체로서 작용하는 수용성 층이다. 적절한 탑코트 물질이 다당류로부터 선택될 수도 있다.

[0134] **투여 형태**

[0135] 본 발명에 따른 제약학적 또는 건강기능성 제제가 경구 투여에 의해 직접적으로 사용되는 것이 원칙적으로 가능하다. 그러나, 추가의 가공 단계는 바람직하게는 제약학적 형태를 제조하기 위해 공지된 방식에 따른다. 제제는 예를 들어 제약학적으로 통상적인 부형제에 의해 다입자 제약학적 형태, 특히 정제, 소-정제, 캡슐, 향낭 또는 제구성가능한 분말을 포함한 펠릿으로 공지된 방식으로 가공될 수 있는 착색된 형태로 존재할 수도 있다.

- [0136] 본 발명에 따른 제제는 예를 들어 정제를 제공하기 위해 펠릿의 형태로 바람직하게 압축될 수 있다. 대안적으로, 제제는 예를 들어 젤라틴 캡슐 또는 HPMC (메틸로스) 캡슐 내로 도입되고 이에 의해 둘러싸인 펠릿 또는 소-정제의 형태일 수 있다.
- [0137] **실시예**
- [0138] 실시예에서 하기 공중합체들을 사용하였다.
- [0139] 공중합체 1:
- [0140] 65 중량% 메틸 메타크릴레이트, 30 중량% 에틸 아크릴레이트 및 5 중량% 2-트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트 클로라이드로부터 수득됨 (유드라지트<sup>(R)</sup> RS).
- [0141] 공중합체 2:
- [0142] 60 중량% 메틸 메타크릴레이트, 30 중량% 에틸 아크릴레이트 및 10 중량% 2-트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트 클로라이드로부터 수득됨 (유드라지트<sup>(R)</sup> RL).
- [0143] 공중합체 3:
- [0144] 50 중량% 메틸 메타크릴레이트 및 중화 없이 사용되는 50 중량% 메타크릴산 으로부터 수득됨 (유드라지트<sup>(R)</sup> L).
- [0145] 공중합체 4:
- [0146] 70 중량% 메틸 메타크릴레이트 및 중화 없이 사용되는 30 중량% 메타크릴산 으로부터 수득됨 (유드라지트<sup>(R)</sup> S).
- [0147] **방법**
- [0148] **모형 약물**
- [0149] 페닐에프린 히드로클로라이드를 모형 약물로서 사용하여 연구를 수행하였다.
- [0150] **부형제**
- [0151] 모든 부형제를 제약학적 품질로 사용하였다.
- [0152] **용해도 연구**
- [0153] USP 28-NF23, 총괄 장 <711>, 용해도에 따라서 코팅된 펠릿을 시험하였다.
- [0154] **용해도 매개변수:**
- [0155] 장치: USP 유형 -I (바스킷)
- [0156] RPM: 100/분
- [0157] 온도: 37.5 ± 0.5 °C
- [0158] 용해 부피: 900 ml
- [0159] 회수 부피: 피펫을 사용하여 수동으로 회수된 5 ml, 매질의 보충 없음
- [0160] 회수 간격: 처음, 1.0시간, 2.0시간, 3.0시간, 4.0시간, 5.0시간, 6.0시간, 6.5 시간, 7.0시간, 7.5시간, 8.0 시간, 9.0 시간, 10.0시간, 11.0시간 및 12.0시간
- [0161] 검출 방식: HPLC
- [0162] **용해 매질 1:**
- [0163] 0.1 몰 염산 (HCl) (유럽 약전 = EP)
- [0164] **용해 매질 2:**
- [0165] 완충액 pH 4.5 (미국 약전 = USP)

- [0166] 용해 매질 3:
- [0167] 포스페이트 완충액 pH 7.4 (미국 약전 = USP)
- [0168] 제형 세부사항
- [0169] 355 내지 500 마이크로미터의 코어 (구형 설탕, 등)에 유동층 처리장치에서 바닥 분무를 사용하여 페닐에프린 히드로클로라이드를 부하하였다. 폴리비닐 피롤리돈을 결합제로서 사용하였다.
- [0170] **제약학적 제제의 제조**
- [0171] 첫 번째 단계에서, 표 1에 인용된 코어를 위해 논 과렐 종자에 소듐 숙시네이트 육수화물 및 그 후에 페닐에프린 히드로클로라이드 및 부형제를 부하하였다. 2개의 상이한 농도의 공중합체 3 또는 공중합체 4를 사용하여 코팅 조성물을 제조하고, 이에 의해 표 1에 나타난 상대량으로 공중합체 1 및 공중합체 2의 혼합물을 함유하는 수성 코팅 용액에서 미세 분말로서 공중합체 3 또는 4를 분산시켰다.
- [0172] **코팅 현탁액 제제:**
- [0173] 유드라지트<sup>(R)</sup> 분산액을 부드럽게 교반하면서 적절한 용기에서 혼합하였다. 윤활제 및 상이한 부형제를 고 전단력을 적용하는 물에서 용해시키거나 분산시켰다. 윤활제 현탁액을 부드럽게 교반하면서 유드라지트<sup>(R)</sup> 분산액에 쏟아부었다. 전체 코팅 과정을 통해 교반을 계속하였다.
- [0174] **코팅 방법:**
- [0175] 적절한 조건 하에, 즉 kg 코어 당 대략 20 g/분 코팅 현탁액의 분무 속도 및 대략 25 °C 내지 28 °C의 층 온도에서 유동층 장치에서 약물 적층 펠릿을 상이한 코팅 현탁액으로 코팅하였다. 코팅 후에 펠릿을 50 °C에서 1시간 동안 유동층 처리장치에서 유동화하였다.
- [0176] 펠릿의 조성을 표 1에 나타낸다. 모든 양을 건조 기준으로 % 중량/중량(w/w)으로 제공한다.

**표 1**

Sr. No.	성분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 5
<b>코어</b>						
1.	논 과렐 종자	14.56	15.40	14.56	15.40	14.04
2.	소듐 숙시네이트 (육수화물)	18.90	19.99	18.90	19.99	18.22
3.	포비돈 (PVP K 30)	1.75	1.85	1.75	1.85	1.50
4.	에어로실 200*	0.46	0.49	0.46	0.49	0.45
5.	페닐에프린 히드로클로라이드	11.02	11.66	11.02	11.66	10.32
<b>코팅물</b>						
6.	공중합체 1	31.51	33.33	31.51	33.33	31.58
7.	공중합체 2	3.50	3.70	3.50	3.70	3.51
8.	글리세릴 모노스테아레이트	1.75	1.85	1.75	1.85	1.75
9.	트리아에틸 시트레이트	7.00	7.41	7.00	7.41	7.02
10.	공중합체 3	9.55	4.32	--	--	--
11.	공중합체 4	--	--	9.55	4.32	--

- [0177]
- [0178] \* 에어로실 200 = 콜로이드성 실리카, 제약학적 품질, 평균 입자 크기 약 12 nm
- [0179] 결과를 하기 표 2에 요약한다.

표 2

시간(시간)	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 5
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5.00	2.16	2.06	0.93	0.00	0.01
6.00	5.15	5.62	1.51	0.64	2.40
6.50	12.16	10.30	6.14	4.06	7.54
7.00	23.62	19.09	15.89	9.48	17.56
7.50	38.26	33.00	29.80	18.28	32.36
8.00	52.99	42.25	45.86	30.14	44.95
9.00	77.57	63.48	73.55	56.62	62.81
10.00	93.58	80.19	93.11	84.88	78.47
11.00	96.89	90.12	95.49	90.61	81.65
12.00	99.13	94.72	98.13	96.45	86.92

[0180]

[0181]

표 2로부터 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 실시예 1 내지 4의 제약학적 제제는 12 시간 이내에 제약학적 활성 성분의 90% 초과 (실질적으로 완전한) 방출이 얻어진다. 추가로, 처음에 5% 초과 방출로 시작하여, 실시예 1 내지 4에서의 맥동성 단계가 비교예 5에서보다 일반적으로 더욱 가파르다. 이와는 반대로 비교 제형에서는 제약학적 활성 성분이 심지어 12시간 후에도 완전히 방출되지 않았다.

[0182]

**정제로 압축된 펠릿**

[0183]

실시예 2 및 비교예 5에 따른 펠릿을 다음과 같이 정제로 압축하였다. 부형제를 40# 체를 통해 체질하였다. 펠릿을 표 3에 주어진 마그네슘 스테아레이트, 에어로실 200 및 탈크의 양의 반과 혼합하였다. 이 배합물을 표 3에 주어진 미세결정성 셀룰로스 아비벨 PH 102의 양과 더욱 혼합하였다. 에어로실 200 및 탈크의 나머지 반을 표 3에 주어진 양의 Ac-Di-So와 함께 첨가하고 혼합하였다. 마지막으로, 마그네슘 스테아레이트의 나머지 반을 첨가하고 혼합하였다. 배합물을 15×7 mm 캡슐 형태 편치를 사용하여 압축 기계 위에서 압축하였다.

표 3

Sr. No.	성분	mg/정제
1.	펠릿	287.5
2.	아비벨 PH 102	247.24
3.	Ac-di-sol	17.24
4.	탈크	17.24
5.	에어로실 200	2.86
6.	마그네슘 스테아레이트	2.86
	총	575

[0184]

[0185]

결과를 표 4에 요약한다.

표 4

시간 (시간)	팰릿 실시예 2	팰릿 실시예 5 (비교)
0.00	0.00	0.00
1.00	0.00	0.00
2.00	1.01	4.47
5.00	1.34	7.07
5.50	1.41	7.65
6.00	2.04	9.12
6.50	4.43	10.68
7.00	12.08	14.95
8.00	40.86	38.86
9.00	72.25	60.18
9.50	83.77	68.60
10.00	90.84	74.73
11.00	95.79	82.81

[0186]

[0187]

표 4에서 볼 수 있듯이, 본 발명에 따른 실시예 2의 제약학적 제제를 함유하는 정제는 10 시간 이내에 제약학적 활성 성분의 90% 초과 (실질적으로 완전한) 방출이 얻어진다. 이와 반대로, 비교 제형을 함유하는 정제에서는, 제약학적 활성 성분이 심지어 12시간 후에도 완전히 방출되지 않았다.