(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월05일
(11) 등록번호 10-2382963
(24) 등록일자 2022년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/473* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/20 (2013.01)
A61K 31/473 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0006910
(22) 출원일자 2015년01월14일
심사청구일자 2019년12월18일
(65) 공개번호 10-2016-0087658
(43) 공개일자 2016년07월22일
(56) 선행기술조사문헌
KR100962447 B1*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
동아에스티 주식회사
서울특별시 동대문구 천호대로 64(용두동)
(72) 발명자
김병문
서울특별시 강남구 도곡로78길 22, 114동 1403호 (대치동, 대치삼성아파트)
손미원
경기도 용인시 수지구 동천로113번길 10, 1201동 1402호 (동천동, 한빛마을 래미안 이스트팰리스)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
노재철

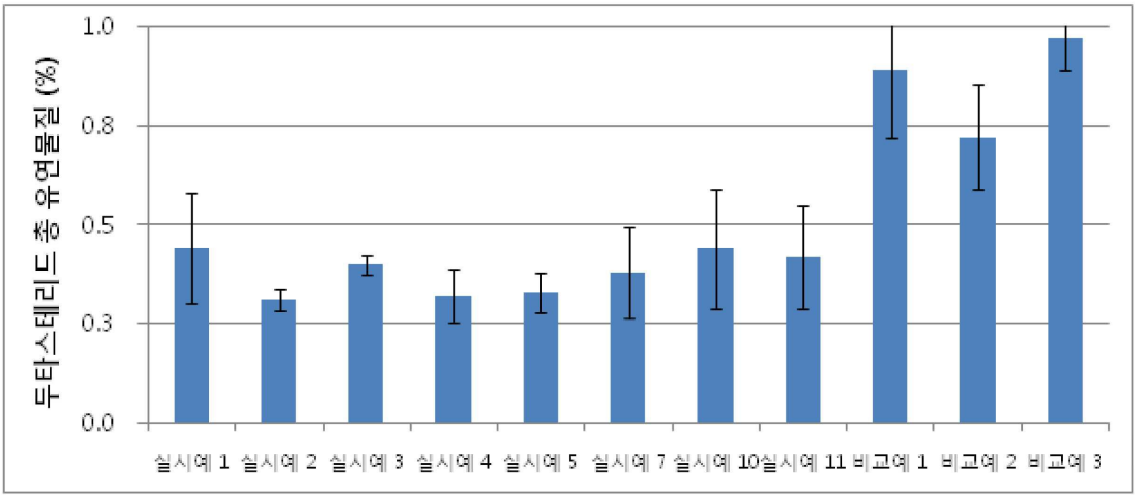
전체 청구항 수 : 총 18 항 심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 **안정성이 개선된 정제형태의 두타스테리드 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 안정성이 개선된 정제형태의 두타스테리드 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게, 본 발명에 따른 정제형태의 두타스테리드 조성물은 안정화제로 경질무수규산을 포함하여, 두타스테리드 제형 제조 공정 중 유연물질의 발생을 방지함으로써 우수한 안정성을 보이는 두타스테리드 정제에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/2054 (2013.01)
(72) 발명자
장선우
서울특별시 용산구 효창원로 17, 107동 1601호 (산천동, 삼성리버힐아파트)
이상진
경기도 용인시 기흥구 금화로105번길 31, 401호 (상갈동)
김정수
경기도 용인시 기흥구 상갈로 33-1, 302호 (상갈동)
민동훈
경기도 용인시 기흥구 금화로 93, 403호 (상갈동)
김용민
경기도 용인시 기흥구 새천년로 40, 402동 1501호 (신갈동, 새천년그린빌아파트)
원동한
경기도 용인시 처인구 중부대로 1142-1, 105동 1804호 (삼가동, 진우아파트)
김종오
대구광역시 수성구 범어천로 200, 207동 101호 (범어동, 월드메르디앙웨스턴아파트)
조혁준
경기도 수원시 장안구 화산로203번길 9-9, 301호 (율전동, 늘예솔)

(56) 선행기술조사문헌
KR100958197 B1
KR101055412 B1
KR1020130086551 A
WO2010092596 A1
WO2012076516 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

ⅰ) 두타스테리드 1 중량부를 가용화제 20~60 중량부에 용해시킨 용액의 제조 단계;

ii) 상기 ⅰ) 단계에서 제조된 용액에 경질무수규산 0.3~1 중량부를 교반하여 현탁시킨 용액의 제조 단계;

iii) 별도의 정제수 100~1000 중량부에 경질무수규산 5~30 중량부를 교반하여 현탁시킨 용액의 제조 단계;

iv) 상기 ii)에서 제조된 용액과 iii)에서 제조된 용액을 혼합하여 유화시킨 유화액의 제조 단계; 및

v) 상기 iv)에서 제조된 유화액을 붕해제 및 희석제의 혼합 분말에 결합액을 가하여 혼합·건조시킨 과립의 제조 단계

를 포함하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 가용화제는 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노카프레이트 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택됨을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 가용화제는 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 또는 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트와 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르의 혼합물인 것을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, iii) 단계 또는 v) 단계에서 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 포비돈, 코포비돈 중에서 선택되는 결합제를 추가로 첨가하는 것을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, v) 단계에서 칼슘 실리케이트 또는 메타규산알루민산마그네슘인 흡착제를 추가로 첨가하는 것을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 6

양성전립선비대증(benign prostatic hyperplasia) 또는 남성형 탈모증(androgenetic alopecia) 치료용 제제에 있어서,

제 1 항 내지 제 5 항에 기재된 어느 하나의 제조방법에 의해 제조된 고형의 약제학적 조성물을 함유함을 특징으로 하는 고형제제.

청구항 7

ⅰ) 두타스테리드 1 중량부를 가용화제 20~60 중량부에 용해시킨 용액의 제조 단계;

ii) 상기 ⅰ) 단계에서 제조된 용액에 경질무수규산 0.3~1 중량부를 교반하여 현탁시킨 용액의 제조 단계;

iii) 상기 ii)에서 제조된 용액과 정제수를 혼합하여 유화시킨 유화액의 제조 단계; 및

iv) 상기 iii)에서 제조된 유화액을 붕해제 및 희석제의 혼합 분말에 결합액을 가하여 혼합·건조시킨 과립의 제조 단계

를 포함하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 가용화제는 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노카프레이트 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택됨을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 가용화제는 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 또는 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트와 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르의 혼합물인 것을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 10

제 7 항에 있어서, iv) 단계에서 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 포비돈, 코포비돈 중에서 선택되는 결합제를 추가로 첨가하는 것을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 11

제 7 항에 있어서, iv) 단계에서 칼슘 실리케이트 또는 메타규산알루민산마그네슘인 흡착제를 추가로 첨가하는 것을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 12

양성전립선비대증(benign prostatic hyperplasia) 또는 남성형 탈모증(androgenetic alopecia) 치료용 제제에 있어서,

제 7 항 내지 제 11 항에 기재된 어느 하나의 제조방법에 의해 제조된 고형의 약제학적 조성물을 함유함을 특징으로 하는 고형제제.

청구항 13

ⅰ) 두타스테리드 1 중량부를 가용화제 20~60 중량부에 용해시킨 용액의 제조 단계;

ii) 별도의 정제수 100~1000 중량부에 경질무수규산 5~30 중량부를 교반하여 현탁시킨 용액의 제조 단계;

iii) 상기 ⅰ)에서 제조된 용액과 ii)에서 제조된 용액을 혼합하여 유화시킨 유화액의 제조 단계; 및

iv) 상기 iii)에서 제조된 유화액을 붕해제 및 희석제의 혼합 분말에 결합액을 가하여 혼합·건조시킨 과립의 제조 단계

를 포함하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 가용화제는 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노카프레이트 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택됨을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 가용화제는 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 또는 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트와 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르의 혼합물인 것을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 16

제 13 항에 있어서, iv) 단계에서 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 포비돈, 코포비돈 중에서 선택되는 결합제를 추가로 첨가하는 것을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 17

제 13 항에 있어서, iv) 단계에서 칼슘 실리케이트 또는 메타규산알루민산마그네슘인 흡착제를 추가로 첨가하는 것을 특징으로 하는 두타스테리드 함유 고형의 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 18

양성전립선비대증(benign prostatic hyperplasia) 또는 남성형 탈모증(androgenetic alopecia) 치료용 제제에 있어서,

제 13 항 내지 제 17 항에 기재된 어느 하나의 제조방법에 의해 제조된 고형의 약제학적 조성물을 함유함을 특징으로 하는 고형제제.

발명의 설명

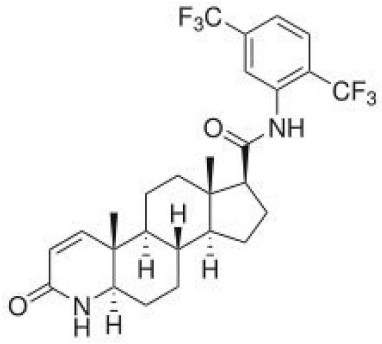
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 두타스테리드를 함유하는 정제 형태의 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 두타스테리드는 하기 화학식 Ⅰ로 표시되는 화합물로서, 명명법에 따르면, 17β-N-[2,5-비스(트리플루오로메틸)]페닐카르바모일-4-아자-5α-안드로스트-1-엔-3-온 화합물로 불린다.

[0004] <화학식 I>



[0005]

[0007] 두타스테리드는 남성호르몬인 테스토스테론을 남성형 탈모증과 양성전립선비대증의 원인물질인 디하이드로테스토스테론으로 변환시키는 5-알파 환원효소의 작용을 억제함으로써 양성전립선비대증(benign prostatic hyperplasia) 및 남성형 탈모증(androgenetic alopecia)의 치료에 사용된다.

[0009] 일반적으로 두타스테리드는 242~250℃의 녹는점을 가지는 백색분말의 형태이며(WO 06/099121호), 에탄올에 44mg/mL, 메탄올에 64mg/mL, 폴리에틸렌글리콜 400에 3mg/mL, 물에는 0.038ng/mL의 용해도를 나타내는 난용성 약물이다(AVODART®, FDA clinical pharmacology biopharmaceutics review). 또한 두타스테리드는 주로 산화와 가수분해에 의해 분해되는 것으로 알려져 있다.[Subba Rao & Radhakrishnanand, Chromatopia 67, 841-845 (2008)]

[0011] 이러한 특성을 가진 두타스테리드는 아보다트(AVODART®,Glaxosmithkline)라는 상품명으로 시판되고 있다. 아보다트는 두타스테리드의 안정화(stabilization)와 동시에 경구 투여시에 위장관내에서 흡수될 수 있도록 가용화(solubilization) 시킨 의약품으로서, 0.5mg의 두타스테리드와 부틸레이티드히드록시톨루엔(산화 및 가수분해에 대한 안정화제로서) 0.035mg을 유상인 카프르산/카프릴산의 모노-디글리세라이드 349.5mg에 용해 후 젤라틴으로 구성된 연질캡슐(soft gelatin capsule)에 충전하여 시판되고 있다[AVODART®,FDA chemistry review].

[0013] 그러나, 아보다트는 연질캡슐의 주성분인 젤라틴의 열 및 수분에 대한 민감성 때문에 보관 중에 1) 캡슐 피막의 연화 및 경화로 인한 성상 변형, 2) 캡슐 피막의 점착성 증가로 인한 캡슐간 부착, 3) 캡슐 피막 파열로 인한 내용액 유출 및 4) 내용액과 피막의 반응에 의한 젤라틴 가교화로 인한 붕해 지연 등의 현상이 나타남으로써 의약품으로서 반드시 필요한 보관 중 안정성이 저하될 위험성이 매우 높다.

[0015] 더불어 두타스테리드의 산화에 대한 분해를 막기 위해 안정화제로서 아보다트에 첨가되어 있는 부틸레이티드히드록시톨루엔(Butylated hydroxyl toluene)은 페놀유도체의 일종으로 발암성, 천식 및 영유아에서 행동장애를 일으킬 수 있는 가능성에 대한 논란이 끊이지 않고 있으며[Butylated hydroxytoluene (BHT), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 1986;40:161-206], 의약품에서도 그 사용량이 제한되어 있는 물질이다.

[0017] 이에 연질캡슐 제형인 아보다트 (AVODART®)가 가지고 있는 단점들을 극복하기 위한 두타스테리드 함유 고형제제로의 제형변경 연구가 활발히 진행되어 왔다.

[0019] 대한민국 등록특허공보 제10-1055412호에는 두타스테리드, 흡착제, 부형제, 수용성 고분자 및 수불용성 고분자의 혼합물을 포함하는 1차 코팅액 및 수불용성 고분자를 포함하는 2차 코팅액을 포함하는 두타스테라이드의 고형화된 제제가 개시되어 있다. 상기 기술은 두타스테라이드와 계면활성제인 폴록사머 및 유성의 가용화제인 프로필렌글리콜모노카프릴레이트를 모두 에탄올에 용해한 후 이를 규화미결정셀룰로오스와 이산화규소로 구성된 흡착제에 흡착시킴으로써 정제를 제조하는 것을 특징으로 한다. 그러나 이러한 에탄올의 사용은 제조공정 중 두타스테리드의 결정성을 변화시킬 가능성이 있으며, 이로 인하여 제조공정 및 보관 중에 두타스테리드 유연물질의 발생이 가속화되어 안정성이 불량해질 우려가 있어 반드시 부틸레이티드히드록시톨루엔과 같은 안정화제가 함께 사용되어야 한다는 단점이 있다.

[0021] 대한민국 등록특허공보 제10-0962447호는 두타스테라이드의 가용화를 위한 자가유화조성물과 이로부터 제조된 정제에 대하여 게시하고 있다. 상기 특허에서는 두타스테리드를 다량의 계면활성제와 유성의 가용화제에 용해시켜 자가유화 에멀젼 조성물을 제조하고 이를 에탄올과 혼합하여 얻어진 혼합용액을 희석제, 붕해제 등의 흡착제에 가하여 두타스테리드를 고형화하는 것을 그 제조방법으로 한다. 상기 자가유화 에멀젼 조성물은 물과 접촉시

에 두타스테리드를 함유하는 유성의 가용화제가 1000 nm 이하의 작은 기름방울로 자발적으로 분산되는 유제를 형성하게 하기 위하여 폴록사머, 수크로에스터 등의 계면활성제를 다량 함유해야만 하는 단점이 있다. 그러나 계면활성제는 점막에 대한 자극성이 있어 인체에 복용시 위장장애 등이 나타날 수 있으므로, 매일 복용해야 하는 두타스테리드와 같은 약물을 다량의 계면활성제가 함유된 자가유화 에멀젼 조성물로 제제화 하는 것은 부적절 하다.

[0024] 유럽공개특허공보 제2468262호는 두타스테리드를 오일형태의 가용화제에 용해시킨 후 흡착제에 흡착시켜 제조된 고형의 흡착물 제조방법을 제안하고 있다. 이렇게 얻어진 흡착물을 부형제의 혼합물에 배합한 후, 물 또는 유기용매를 이용하여 제조된 결합액을 이용하여 습식과립법으로 정제를 제조한다. 이러한 제조방법은 가용화제에 용해시킨 두타스테리드를 흡착시키는 단계와 결합액을 이용하여 습식과립을 제조하는 단계가 구분되어 있다는 점이 대한민국 등록특허공보 제10-1055412호와 제10-0962447호에서 제시한 방법과 차이가 있다. 그러나 일반적으로 두타스테리드의 가용화제는 유성의 액체이므로, 고형제제의 제조를 위해서는 그 사용량이 가능한 최소화 되어야 한다. 따라서 두타스테리드를 용해시킨 소량의 가용화제를 직접 흡착제에 흡착시켜 고형화 할 경우 흡착물 내에서 두타스테리드의 함량이 고르게 분포되기 어렵다. 이에 대한민국 등록특허공보 제10-1055412호와 제10-0962447호에서는 두타스테리드를 균질하게 함유하는 고형의 흡착물을 제조하기 위해 유성의 가용화제인 프로필렌글리콜모노카프릴레이트 대비 5배량 이상의 에탄올을 희석 용매로 사용하여 흡착제에 균질하게 두타스테리드를 흡착시킨다. 그러나 유럽공개특허공보 제2468262호에서와 같이 두타스테리드를 유성의 가용화제에 용해시킨 용액만으로는 두타스테리드를 균질하게 흡착시키기 어려우므로, 시판 제품인 아보다트® 수준의 함량 균일성을 확보하기 어렵다.

[0026] 연질캡슐 제형의 단점을 보완하기 위한 또 다른 시도인 유럽공개특허공보 제2050436호에서는 앞서 소개한 기술들과는 다르게 오일상의 가용화제 사용을 배제하고 건식과립 또는 습식과립을 적용하여 정제를 제조하는 방법을 구체적으로 기술하고 있다. 유성의 가용화제를 사용하지 않음으로써 상기 발명에서 제공하는 과립조성물은 두타스테리드를 분말형태로 함유하게 되며, 이러한 방법으로 제공되는 조성물은 난용성 약물인 두타스테리드의 충분한 생체이용률을 얻어내기 어렵다는 단점이 있다. 더불어 실제로 유럽공개특허공보 제2050436호에서는 어떠한 생체이용률 평가 결과도 제시되지 않았다.

[0028] 이에 본 발명자들은 유기용제인 에탄올과 부틸레이티드히드록시톨루엔과 같은 인체에 유해한 안정화제를 사용하지 않으며, 연질캡슐보다 우수한 보관 안정성을 가지는 두타스테리드 함유 고형제제의 제조방법을 확립하였다. 본 발명에서는 두타스테리드를 포함하는 유상 및/또는 별도의 수상 용액에 경질무수규산을 현탁시키고 이들 용액을 균질하게 유화시켜 얻어진 유화액(emulsion)을 붕해제, 희석제 등과 같은 고형의 부형제에 가하여 습식과립법으로 과립을 제조 후, 압축성형하여 제조되는 정제형태가 시판제품인 아보다트® 연질캡슐보다 우수한 보관 안정성을 나타내며, 유연물질의 발생을 최소화 하고 함량 균일성이 우수함을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0030] 본 발명은 난용성 약물인 두타스테리드를 함유하는 고형 제제에 있어서, 인체에 유해하다고 알려진 부틸레이티드히드록시톨루엔을 안정화제로 사용치 않더라도 유연물질의 발생을 최소화하여 우수한 보관안정성을 나타내며, 함량이 균일하게 함유되는 고형 제제 및 이의 제조방법을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0032] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 두타스테리드, 가용화제 및 안정화제로서 경질무수규산을 포함하는 고형의 약제학적 조성물을 이용하여 고형 제제 특히 정제형태의 고형 제제의 제조방법을 제공한다.

[0034] 더불어 본 발명은 상기 제조방법에 의해 제조되는 약제학적 조성물을 이용한 두타스테리드를 포함하는 고형 제제를 제공한다.

[0036] 본 발명에 의해 제공되는 두타스테리드 함유 고형제제의 제조방법은,

[0037] ⅰ) 두타스테리드 1 중량부를 가용화제 20~60 중량부에 용해시킨 용액의 제조 단계;

[0038] ⅱ) 상기 ⅰ) 단계에서 제조된 용액에 경질무수규산 0.3~1 중량부를 교반하여 현탁시킨 용액의 제조 단계;

[0039] iii) 별도의 정제수 100~1000 중량부에 경질무수규산 5~30 중량부를 교반하여 현탁시킨 용액의 제조 단계;

[0040] iv) 상기 ii)에서 제조된 용액과 iii)에서 제조된 용액을 혼합하여 유화시킨 유화액의 제조 단계;

[0041] v) 상기 iv)에서 제조된 유화액을 붕해제, 흡착제, 희석제 등의 고형의 부형제의 혼합 분말에 결합액을 가하여 혼합·건조시킨 과립의 제조 단계; 및

[0042] vi) 상기 v)에서 제조된 과립을 통상의 제조방법으로 고형 제제를 제조하는 단계를 포함하는 두타스테리드 함유 고형 제제의 제조방법.

[0043] 을 특징으로 한다.

[0045] 상기 본 발명의 제조방법에서 ii) 단계 또는 iii) 단계 중 한쪽 단계에만 경질무수규산을 현탁시킨 후 iv) 단계에서 유화시키는 제조방법도 본 발명에 포함된다.

[0047] 본 발명에서 경질무수규산은 제조공정 중 두타스테리드의 유연물질 발생을 억제함으로써 안정화 효과를 얻기 위해 첨가되는 것으로서, 경질무수규산을 현탁시키는 공정은 ii) 단계 및/또는 iii) 단계에서 즉, 가용화제 혼합용액 및/또는 정제수에 경질무수규산을 현탁시키는 단계의 제조방법에 의해서 두타스테리드의 유연물질 발생을 억제함으로써 안정화 효과가 나타난다.

[0049] 다만, 안정화제인 경질무수규산이 ii) 단계 및 iii) 단계 모두 포함되지 않거나 경질무수규산이 분말형태로 v) 단계에 첨가되는 경우에는 제조공정 중 두타스테리드의 유연물질이 발생하게 되어 충분한 안정화 효과를 나타내지 못한다.

[0051] 본 발명의 i)단계는 두타스테리드를 가용화제에 용해시켜 유상 용액을 제조하는 것이다. 두타스테리드를 용해시키는 가용화제의 용해도를 고려하여 두타스테리드 1 중량부를 가용화제 20~60 중량부에 용해시키는 것이 좋다.

[0053] 본 발명에서 ii) 단계 및/또는 iii) 단계에서 즉, 가용화제 혼합용액 및/또는 정제수에 경질무수규산을 현탁시킬 때, ii) 단계에서는 두타스테리드 1 중량부 당 경질무수규산 0.3~1 중량부, iii) 단계에서는 정제수 100~1000 중량부에 경질무수규산 5~30 중량부를 현탁시키는 것이 좋다. ii) 단계에서 두타스테리드 1 중량부를 포함하는 가용화제 용액에 경질무수규산 1 중량부 보다 많은 양으로 현탁시키거나 iii)단계에서 정제수에 경질무수규산 30 중량부 보다 많은 양으로 현탁시킬 경우에는 이후의 유화단계에서 유화액의 점도가 너무 강해져 습식과립법으로 과립을 제조하는 것이 어려울 수 있다.

[0055] 또한 iii) 단계의 수상을 이용한 유화공정이 없이 ii)단계에서 두타스테리드를 용해시킨 유상을 직접 v) 단계의 붕해제, 희석제 등과 같은 고형의 부형제에 가하여 과립을 제조하는 경우 두타스테리드의 흡착이 고르게 일어나지 않아 함량이 불균일한 과립이 제조될 가능성이 있다.

[0057] 본 발명에서 “가용화제”는 유기용제로 실온에서 두타스테리드에 대한 용해도가 10 mg/g 이상인 것이 바람직하다. 두타스테리드에 대한 용해도가 낮은 가용화제를 사용하는 경우에는 충분한 가용화 효과를 나타내기 위한 가용화제의 사용량이 많아지고 이로 인하여 정제의 크기가 커지기 때문에 바람직하지 않다. 상기 두타스테리드에 대한 용해도가 10 mg/g 이상인 가용화제의 예로는 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노카프레이트 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0059] 일반적으로 가용화제는 기름 성질의 액체이기 때문에, 두타스테리드에 대한 용해도가 낮은 가용화제는 두타스테리드의 충분한 가용화 효과를 거두기 위해 상대적으로 많은 양이 사용되어야 한다. 그러나 이러한 액상 가용화제의 첨가량이 많아질수록 고형화에 필요한 흡착제의 양이 증가하게 되고, 심지어 고형화 된 후에도 가용화제가 흡착제로부터 분리되는 경우도 발생할 수 있다. 따라서 두타스테리드에 대한 용해성이 우수한 가용화제의 선정이 중요하다.

[0061] 본 발명에 의해 제공되는 고형의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어 붕해제 이외에도 희석제, 결합제, 활택제 또는 코팅 기제 등을 포함할 수 있다.

[0063] 본 발명에서 사용될 수 있는 붕해제는 크로스포비돈, 소디움 스타치 글리콜레이트, 크로스카멜로오스 소디움, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스 등 일반적으로 정제, 경질캡슐제와 같은 고형의 제제가 물과의 접촉 시 신속하게 붕해되도록 하기 위한 목적으로 사용되는 물질 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나 이에

제한되지는 않는다.

[0065] 본 발명에서 사용될 수 있는 희석제는 미결정셀룰로오스, 분말셀룰로오스, 호화전분, 유당수화물, 만니톨, 솔비톨, 포르말린-카세인, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC), 키틴, 키토산, 중합된 한천 아크릴아마이드, 자일란(xylan), 스멕타(smecta), 키-조-클레이(key-jo-clay), 가교 카복시메틸 구아 및 변성 타피오카 전분, 알긴산 또는 알긴산염, 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 기타 셀룰로오스 유도체, 폴라크릴린 칼륨, 크로스카멜로오스 나트륨(Ac-Di-Sol, CLD-2), 전분, 카복시메틸 전분, 젤란 검 등이다.

[0067] 본 발명에서 유화액의 고형화를 보다 용이하게 하기 위해 사용될 수 있는 흡착제는 칼슘 실리케이트, 메타규산알루민산마그네슘 등이 있다.

[0069] 본 발명에서 사용될 수 있는 결합제는 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 비닐피롤리돈과 기타 비닐 유도체의 공중합체(코포비돈), 미세결정셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 등이다.

[0071] 본 발명에서 사용될 수 있는 활택제는 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유, 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에칠렌글리콜 4000, 폴리에칠렌글리콜 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유, 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골, 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에칠렌글리콜지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨 등이다.

발명의 효과

[0073] 본 발명의 제조방법은 시판 제품인 아보다트®를 비롯하여 종래 개시된 두타스테리드 함유 제제에서 인체에 유해하다고 알려진 부틸레이티드 히드록시톨루엔과 같은 페놀계 항산화제를 함유하지 않아 안전성이 우수한 두타스테리드 함유 고형제제를 제조할 수 있을 뿐만 아니라, 시판 제품인 아보다트® 보다 유연물질 발생양이 적어 보관 안정성이 우수하고, 더불어 보관중 성상 변화에 대한 위험성이 없다는 장점을 가진다.

[0075] 또한, 본 발명에 의해 제조되는 두타스테리드 함유 고형제제는 함량 균일성을 향상시킬 수 있어, 제제의 함량 편차를 최소화 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0077] 도 1은 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 11 및 비교예 1, 2, 3 제제의 두타스테리드 유연물질을 평가한 결과이다.

도 2는 실시예 6의 가속 4개월 유연물질을 평가한 결과이다.

도 3은 비교예 4의 가속 4개월 유연물질을 평가한 결과이다.

도 4는 실시예 6 및 비교예 4의 가속 4개월 보관 후 성상을 나타낸 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0080] **<실시예 1 내지 5> 결합제 없이 유화액을 결합액으로 하는 본 발명에 따른 두타스테리드 정제의 제조**

[0081] 하기 실시예는 결합제의 사용 없이도 본 발명의 고형제 제조방법이 실현 가능하다는 것을 보여주기 위한 것으로서, 과립 제조시 별도 결합제 없이 유화액만을 결합액으로 제조하였다.

[0083] 가용화제로 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 및 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르를 사용하여 하기 표 1의 조성을 하기의 방법으로 두타스테리드 정제를 제조하여 각각 실시예 1 내지 5로 하였다. 하기 표 1은 1정 당 함량을 나타낸 것이다.

[0085] 1) 두타스테리드를 가용화제인 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트와 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 혼합용액에 가하고 기계식 교반기(대한과학 HT-120DX)를 이용하여 300~500 rpm으로 30분간 교반하여 용해시켰다.

[0086] 2) 1)의 용액에 경질무수규산을 가하고 기계식 교반기를 이용하여 800~1000 rpm으로 교반하여 균질하게 현탁시켰다.

[0087] 3) 별도의 정제수에 경질무수규산을 가하고 기계식 교반기를 이용하여 800~1000 rpm으로 교반하여 균질하게 현탁시켰다.

[0088] 4) 3)의 현탁액을 800~1000 rpm으로 교반하며 2)의 현탁액을 가해 유화시켜 균질한 유제(emulsion)를 제조하였다.

[0089] 5) 4)의 유화액을 희석제인 미결정셀룰로오스 및 만니톨, 붕해제인 저치환도히드록시프로필셀룰로오스의 분말 혼합물에 결합액으로 가하고 연합기(High Shear Mixer, Diosna)를 이용하여 연합한 후, 상형건조기를 이용하여 60℃에서 12시간 건조하여 과립을 제조하였다.

[0090] 6) 5)의 과립을 18호체를 통과시켜 정립하고, 스테아린산마그네슘을 가하여 활택하였다.

[0091] 7) 6)의 최종 혼합물을 압축 성형하여 정제를 제조하였다.

[0092] 8) 7)의 정제를 오파드라이 옐로우 (03B620017)로 코팅하여 필름코팅정을 제조하였다.

표 1

	명칭	1정 당 함량 (mg)				
		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
유상	두타스테리드	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	프로필렌글리콜 모노카프릴레이트	24.25	21.825	19.4	16.975	14.55
	디에틸렌글리콜 모노에틸에테르	0.75	0.675	0.6	0.525	0.45
	경질무수규산	0.25	0.225	0.2	0.175	0.15
유상 총 질량		25.75	23.225	20.7	18.175	15.65
수상	경질무수규산	12.5	11.25	10	8.75	7.5
	정제수	225	225	225	225	225
수상 총 질량		237.5	236.25	235	233.75	232.5
부형제	만니톨	200	200.025	202.6	142.075	114.35
	미결정셀룰로오스	88	88	88	88	88
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	69.75	50	45	40	22
	스테아린산마그네슘	4	3.75	3.7	3	2.5
코팅전 나정 질량		400	375	370	300	250
코팅제	오파드라이 옐로우 03B620017	적량	적량	적량	적량	적량
코팅정 질량		410	385	380	310	260

[0094]

[0096] **<실시예 6 내지 7> 결합제로 분말형태의 히드록시프로필셀룰로오스를 사용한 본 발명에 따른 두타스테리드 정제의 제조**

[0097] 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 및 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르를 가용화제로 사용하고 결합제로 히드록시프로필셀룰로오스를 함께 사용하여 하기 표 2의 조성을 하기의 방법으로 두타스테리드 정제를 제조하였다. 하기 표 2는 1정 당 함량을 나타낸 것이다.

[0099] 1) 상기 실시예 1의 1) 내지 4)와 동일한 방법으로 유제 (emulsion)를 제조하였다.

[0100] 2) 상기 제조된 유화액을 희석제인 만니톨, 미결정셀룰로오스와 붕해제인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스 등의 혼합물에 가하여 연합기를 이용하여 연합한 후, 상형건조기를 이용하여 60℃에서 12시간 건조하여 습식과립법으로 과립을 제조하였다.

[0101] 3) 이하, 상기 실시예 1의 6) 내지 8)과 동일한 방법으로 제조하여 각각 실시예 6 및 7로 하였다.

표 2

	명칭	1정 당 함량 (mg)	
		실시예 6	실시예 7
유상	두타스테리드	0.5	0.5
	프로필렌글리콜 모노카프릴레이트	14.55	14.55
	디에틸렌글리콜 모노에틸에테르	0.45	0.45
	경질무수규산	0.15	0.15
유상 총 질량		15.65	15.65
수상	경질무수규산	7.5	7.5
	정제수	117	117
수상 총 질량		124.5	124.5
부형제	만니톨	147.85	104.35
	미결정셀룰로오스	130	90
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	28	20
	히드록시프로필셀룰로오스	17.5	10
	스테아린산마그네슘	1.75	2.5
코팅전 나정 질량		348.25	250
코팅제	오파드라이 옐로우 03B620017	적량	-
	오파드라이 화이트 03B29796	-	적량
코팅정 질량		360.00	260

[0103]

[0105] **<실시예 8> 결합제로 히드록시프로필셀룰로오스를 유화액의 수상에 용해시켜 사용한 본 발명에 따른 두타스테리드 정제의 제조**

[0106] 가용화제로 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트를 사용하고 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스를 수상에 용해시켜 첨가하는 방식으로 사용하여 하기 표 3의 조성을 하기의 방법으로 두타스테리드 정제를 제조하였다. 하기 표 3은 1정 당 함량을 나타낸 것이다.

[0108] 1) 두타스테리드를 가용화제인 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트에 가하고 기계식 교반기를 이용하여 300~500 rpm으로 30분간 교반하여 용해시켰다.

[0109] 2) 1)의 용액에 경질무수규산을 가하고 기계식 교반기를 이용하여 800~1000 rpm으로 교반하여 균질하게 현탁시켰다.

[0110] 3) 별도의 정제수에 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스를 용해시킨 후, 안정화제인 경질무수규산을 가하고 기계식 교반기를 이용하여 800~1000 rpm으로 교반하여 균질하게 현탁시켰다.

[0111] 4) 3)의 현탁액을 800~1000 rpm으로 교반하며 2)의 현탁액을 가해 유화시켜 균질한 유제(emulsion)를 제조하였다.

[0112] 5) 4)의 유화액을 희석제인 미결정셀룰로오스 및 만니톨, 붕해제인 저치환도히드록시프로필셀룰로오스의 분말 혼합물에 결합액으로 가하고 연합기(High Shear Mixer, Diosna)를 이용하여 연합한 후, 상형건조기를 이용하여 60℃에서 12시간 건조하여 과립을 제조하였다.

[0113] 6) 이하 상기 실시예 1의 6) 내지 8)과 동일한 방법으로 제조하여 실시예 8로 하였다.

표 3

	명칭	실시예 8 1정 당 함량 (mg)
유상	두타스테리드	0.5
	프로필렌글리콜 모노카프릴레이트	30
	경질무수규산	0.15
유상 총 질량		30.65
수상	경질무수규산	3.75
	정제수	100
	히드록시프로필셀룰로오스	9
수상 총 질량		112.75
부형제	만니톨	147.15
	미결정셀룰로오스	130
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	28
	스테아린산마그네슘	1.75
코팅전 나정 질량		350.3
코팅제	오파드라이 옐로우 03B620017	적량
코팅정 질량		360

[0115]

[0117] **<실시예 9> 흡착제로서 칼슘 실리케이트를 추가한 본 발명에 따른 두타스테리드 정제의 제조**

[0118] 가용화제로 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 및 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르를 사용하고 흡착제로서 칼슘 실리케이트를 추가한 표 4의 조성을 하기의 방법으로 두타스테리드 정제를 제조하였다. 하기 표 4는 1정 당 함량을 나타낸 것이다.

[0120] 1) 상기 실시예 1의 1) 내지 4) 순서에 의한 방법과 동일한 방법으로 유제 (emulsion)를 제조하였다.

[0121] 2) 상기 제조된 유화액을 흡착제인 칼슘 실리케이트, 희석제인 만니톨, 미결정셀룰로오스와 붕해제인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스 등의 혼합물에 가하여 연합기를 이용하여 연합한 후, 상형건조기를 이용하여 60℃에서 12시간 건조하여 습식과립법으로 과립을 제조하였다.

[0122] 3) 이하, 상기 실시예 1의 6) 내지 8)과 동일한 방법으로 제조하여 실시예 9로 하였다.

표 4

	명칭	실시예 9 1정 당 함량 (mg)
유상	두타스테리드	0.5
	프로필렌글리콜 모노카프릴레이트	14.55
	디에틸렌글리콜 모노에틸에테르	0.45
	경질무수규산	0.15
유상 총 질량		15.65
수상	경질무수규산	7.5
	정제수	117
수상 총 질량		124.5
흡착제	칼슘 실리케이트	13.35
부형제	만니톨	114
	미결정셀룰로오스	115
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	26
	히드록시프로필셀룰로오스	16.5
	스테아린산마그네슘	2
코팅전 나정 질량		310
코팅제	오파드라이 옐로우 03B620011	qs
코팅정 질량		325

[0124]

[0126] **<실시예 10> 유상에만 경질무수규산을 포함시켜 제조되는 본 발명에 따른 두타스테리드 정제의 제조**

[0127] 경질무수규산의 첨가 방식에 따르는 안정화 효과를 비교 평가하기 위해서 유상에만 경질무수규산을 포함시키고, 수상에는 경질무수규산을 첨가하지 않은 하기 표 5의 조성으로 두타스테리드 정제를 제조하였다.

[0129] 1) 실시예 1의 1) 및 2)와 동일한 방법으로 두타스테리드를 현탁시킨 유상 용액을 제조하였다.

[0130] 2) 정제수에 상기 제조된 현탁액을 가해 유화시켜 균질한 유제 (emulsion)를 제조하였다.

[0131] 3) 상기 제조된 유화액을 희석제인 만니톨, 미결정셀룰로오스와 붕해제인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스 등의 혼합물에 가하여 연합기를 이용하여 연합한 후, 상형건조기를 이용하여 60℃에서 12시간 건조하여 습식과립법으로 과립을 제조하였다.

[0132] 4) 이하, 상기 실시예 1의 6) 내지 8)과 동일한 방법으로 제조하여 각각 실시예 10으로 하였다.

표 5

	명칭	실시예 10 1정 당 함량 (mg)
유상	두타스테리드	0.5
	프로필렌글리콜 모노카프릴레이트	14.55
	디에틸렌글리콜 모노에틸에테르	0.45
	경질무수규산	0.15
유상 총 질량		15.65
수상	경질무수규산	-
	정제수	117
수상 총 질량		117
부형제	만니톨	104.35
	미결정셀룰로오스	90
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	20
	히드록시프로필셀룰로오스	10
	스테아린산마그네슘	2.5
코팅전 나정 질량		242.5
코팅제	오파드라이 옐로우 03B620011	적량
코팅정 질량		250

[0134]

[0136] **<실시예 11> 수상에만 경질무수규산을 포함시켜 제조되는 본 발명에 따른 두타스테리드 정제의 제조**

[0137] 경질무수규산의 첨가 방식에 따르는 안정화 효과를 비교 평가하기 위해서 수상에만 경질무수규산을 포함시키고, 유상에는 경질무수규산을 첨가하지 않은 하기 표 6의 조성으로 두타스테리드 정제를 제조하였다.

[0139] 1) 두타스테리드를 가용화제인 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트와 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 혼합용액에 가하고 기계식 교반기를 이용하여 300~500 rpm으로 30분간 교반하여 용해시켰다.

[0140] 2) 별도의 정제수에 경질무수규산을 가하고 기계식 교반기를 이용하여 800~1000 rpm으로 교반하여 균질하게 현탁시켰다.

[0141] 3) 2)의 현탁액을 800~1000 rpm으로 교반하며 2)의 용액을 가해 유화시켜 균질한 유제 (emulsion)를 제조하였다.

[0142] 4) 상기 제조된 유화액을 희석제인 만니톨, 미결정셀룰로오스와 붕해제인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스 등의 혼합물에 가하여 연합기를 이용하여 연합한 후, 상형건조기를 이용하여 60℃에서 12시간 건조하여 습식과립법으로 과립을 제조하였다.

[0143] 5) 이하, 상기 실시예 1의 6) 내지 8)과 동일한 방법으로 제조하여 각각 실시예 11로 하였다.

표 6

	명칭	실시예 11 1정 당 함량 (mg)
유상	두타스테리드	0.5
	프로필렌글리콜 모노카프릴레이트	14.55
	디에틸렌글리콜 모노에틸에테르	0.45
	경질무수규산	-
유상 총 질량		15.5
수상	경질무수규산	7.5
	정제수	117
수상 총 질량		124.5
부형제	만니톨	104.35
	미결정셀룰로오스	90
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	20
	히드록시프로필셀룰로오스	10
	스테아린산마그네슘	2.5
코팅전 나정 질량		249.85
코팅제	오파드라이 옐로우 03B620011	
코팅정 질량		260

[0145]

[0147] **<실시예 12 및 13> 본 발명을 이용한 기타 고형제제로의 제조**

[0148] 하기 표 7의 조성으로 두타스테리드를 함유하는 경질캡슐제와 과립제를 제조하였다.

[0150] 1) 두타스테리드를 가용화제인 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트 및 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르에 가하고 기계식 교반기를 이용하여 300~500 rpm으로 30분간 교반하여 용해시켰다.

[0151] 2) 1)의 용액에 경질무수규산을 가하고 기계식 교반기를 이용하여 800~1000 rpm으로 교반하여 균질하게 현탁시켰다.

[0152] 3) 별도의 정제수에 경질무수규산을 가하고 기계식 교반기를 이용하여 800~1000 rpm으로 교반하여 균질하게 현탁시켰다.

[0153] 4) 3)의 현탁액을 800~1000 rpm으로 교반하며 2)의 현탁액을 가해 유화시켜 균질한 유제 (emulsion)를 제조하였다.

[0154] 5) 희석제인 만니톨, 미결정셀룰로오스와 붕해제인 저치환도히드록시프로필셀룰로오스 및 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스로 제조한 분말 혼합물에 4)에서 제조된 유화액을 결합액으로 가하여 연합한 후, 상형건조기를 이용하여 60℃에서 12시간 건조하였다.

[0155] 6) 5)의 과립을 18호체를 통과시켜 정립하여 과립제를 제조하고 이를 실시예 12로 하였다.

[0156] 7) 6)의 정립된 과립에 스테아린산마그네슘을 가하고 활택 후, 3호 경질젤라틴캡슐에 충전하여 경질캡슐제를 제조하고 이를 실시예 13으로 하였다.

표 7

	명칭	1회 복용량당 함량 (mg)	
	명칭	실시예 12 과립제	실시예 13 경질캡슐
유상	두타스테리드	0.5	0.5
유상	프로필렌글리콜 모노카프릴레이트	14.55	14.55
유상	디에틸렌글리콜 모노에틸에테르	0.45	0.45
유상	경질무수규산	0.15	0.15
유상 총 질량		15.65	15.65
수상	경질무수규산	7.5	7.5
수상	정제수	117	117
수상 총 질량		124.5	124.5
부형제	만니톨	147.85	147.85
부형제	미결정셀룰로오스	130	130
부형제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	28	28
부형제	히드록시프로필셀룰로오스	17.5	17.5
부형제	스테아린산마그네슘	-	2.5
1회 복용량 질량		346.5	349
캡슐	경질캡슐 (3호)	-	1 캡슐

[0158]

[0160] **<비교예 1> 안정화제인 경질무수규산을 함유하지 않은 두타스테리드 정제의 제조**

[0161] 경질무수규산의 첨가 방식에 따르는 안정화 효과를 비교 평가하기 위해서 경질무수규산을 포함하지 않은 하기 표 8의 조성으로 두타스테리드 정제를 제조하였다.

[0163] 1) 두타스테리드를 가용화제인 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트와 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 혼합용액에 가하고 기계식 교반기를 이용하여 300~500 rpm으로 30분간 교반하여 용해시켰다.

[0164] 2) 상기 용액을 800~1000 rpm으로 교반하며 정제수에 가해 유화시켜 균질한 유제 (emulsion)를 제조하였다.

[0165] 3) 상기 제조된 유화액에 희석제인 만니톨, 미결정셀룰로오스와 붕해제인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스를 가하여 연합한 후, 상형건조기를 이용하여 60℃에서 12시간 건조하여 습식과립법으로 과립을 제조하였다.

[0166] 4) 이하, 상기 실시예 1의 6) 내지 8)과 동일한 방법으로 제조하여 비교예 1로 하였다.

표 8

	명칭	비교예 1 1정 당 함량 (mg)
유상	두타스테리드	0.5
	프로필렌글리콜 모노카프릴레이트	14.55
	디에틸렌글리콜 모노에틸에테르	0.45
	경질무수규산	-
유상 총 질량		15.5
수상	경질무수규산	-
	정제수	117
수상 총 질량		117
부형제	만니톨	104.35
	미결정셀룰로오스	90
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	20
	히드록시프로필셀룰로오스	10
	스테아린산마그네슘	2.5
코팅전 나정 질량		242.35
코팅제	오파드라이 옐로우 03B620011	적량
코팅정 질량		250

[0168]

[0170] **<비교예 2> 가용화제 용액을 에탄올에 희석하여 제조한 두타스테리드 정제의 제조**

[0171] 가용화제로 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트를 사용하여 두타스테리드를 용해시킨 후, 이를 수상에 유화시키지 않고 유기용매를 사용하여 희석한 현탁액을 이용하여 붕해제, 희석제 등과 같은 고형의 부형제에 가하여 비교예 2의 정제를 제조하였다. 비교예 2의 조성은 하기 표 9와 같다.

[0173] 1) 두타스테리드를 가용화제인 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트와 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 혼합용액에 가하고 기계식 교반기를 이용하여 300~500 rpm으로 30분간 교반하여 용해시켰다.

[0174] 2) 1)의 용액을 800~1000 rpm으로 교반하며 경질무수규산을 가하여 현탁시켰다.

[0175] 3) 별도로 정제수와 에탄올의 혼합용액을 800~1000 rpm으로 교반하며 경질무수규산을 현탁시켰다.

[0176] 4) 2)와 3)을 혼합하여 경질무수규산이 현탁된 혼합용액을 제조하였다.

[0177] 5) 4)의 단계에서 제조된 현탁액을 결합액으로 하여 희석제인 만니톨, 미결정셀룰로오스, 붕해제인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스의 분말 혼합물에 가하여 연합하고 이를 상형건조기를 이용하여 60℃에서 12시간 건조하여 습식과립법으로 과립을 제조하였다.

[0178] 6) 이하, 상기 실시예 1의 6) 내지 8)과 동일한 방법으로 제조하여 비교예 2로 하였다.

표 9

[0180]

	명칭	비교예 2 1정 당 함량 (mg)
유상	두타스테리드	0.5
	프로필렌글리콜 모노카프릴레이트	14.55
	디에틸렌글리콜 모노에틸에테르	0.45
	경질무수규산	0.15
유상 총 질량		15.5
희석액	경질무수규산	7.5
	정제수	58.5
	무수에탄올	58.5
수상 총 질량		117
부형제	만니톨	104.35
	미결정셀룰로오스	90
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	20
	히드록시프로필셀룰로오스	10
	스테아린산마그네슘	2.5
코팅전 나정 질량		250
코팅제	오파드라이 옐로우 03B620011	적량
코팅정 질량		250

[0182] **<비교예 3> 가용화제를 직접 고형의 부형제에 흡착시킨 정제의 제조**

[0183] 물과의 섞임성이 불량한 가용화제로 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트를 사용하여 두타스테리드를 용해시킨 후, 이를 수상에 유화 혹은 유기용매에 희석시키지 않고, 직접 붕해제, 희석제 등과 같은 고형의 부형제에 가하여 비교예 3의 정제를 제조하였다. 비교예 3의 조성은 하기 표 10과 같다.

[0185] 1) 두타스테리드를 가용화제인 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트와 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 혼합용액에 가하고 기계식 교반기를 이용하여 300~500 rpm으로 30분간 교반하여 용해시켰다.

[0186] 2) 1)의 용액을 결합액으로 하여 희석제인 만니톨, 미결정셀룰로오스, 흡착제인 칼슘실리케이트, 안정화제인 경질무수규산, 붕해제인 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 결합제인 히드록시프로필셀룰로오스의 분말 혼합물에 가하여 혼합하였다.

[0187] 3) 2)의 혼합물에 별도로 정제수를 가하여 연합하고 이를 상형 건조기를 이용하여 60℃에서 12시간 건조하여 습식과립법으로 과립을 제조하였다.

[0188] 4) 이하, 상기 실시예 1의 6) 내지 8)과 동일한 방법으로 제조하여 비교예 3으로 하였다.

표 10

[0190]

	명칭	비교예 3 1정 당 함량 (mg)
유상	두타스테리드	0.5
	프로필렌글리콜 모노카프릴레이트	14.55
	디에틸렌글리콜 모노에틸에테르	0.45
유상 총 질량		15.5
부형제	경질무수규산	7.65
	칼슘 실리케이트	13.35
	만니톨	114
	미결정셀룰로오스	115
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	26
	히드록시프로필셀룰로오스	16.5
	스테아린산마그네슘	2
결합액	정제수	117
코팅전 나정 질량		310
코팅제	오파드라이 옐로우 03B620011	적량
코팅정 질량		320

[0192] **<비교예 4> 시판제품인 아보다트®**

[0193] 본 발명에 의해 제공되는 정제형태의 두타스테리드 조성물과의 가속 안정성 비교 평가를 위해 시판제품인 아보다트(AVODART®, GlaxoSmithKline, Lot No. 064481A)를 비교예 4로 하였다.

[0195] **<실험예 1> 두타스테리드의 유연물질 평가**

[0196] 경질무수규산의 안정화 효과를 알아보기 위해 실시예 1 내지 5, 실시예 7, 실시예 10, 실시예 11과 비교예 1 내지 3을 이용하여 두타스테리드의 유연물질 함량을 평가하였다. 총 유연물질의 함량은 모든 피크 면적의 합 중 두타스테리드 유연물질 피크면적의 합이 차지하는 백분율(%)로 평가하였다. 이 때 두타스테리드 이외의 부형제에 의해 유래되는 피크는 배제하였다. HPLC 분석법에 의한 결과는 도 1에 나타내었다. 두타스테리드의 유연물질 평가를 위한 시험방법은 하기 HPLC 조건을 사용하였다.

[0197] - HPLC 분석 조건 -

[0198] 컬럼 : Zorbax SB C18 (250 X 4.6 mm, 5 μm)

[0199] 검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 210 nm)

[0200] 유속 : 1.0 mL/min

[0201] 컬럼온도 : 30℃

[0202] 주입량 : 10 μL

[0203] 분석시간 : 60분

[0204] 이동상 A : 인산이수소칼륨 1.3609 g을 1,000 mL 초순수에 용해한 후 10% 인산용액을 사용하여 pH 3.0으로 맞춘 후 탈기하여 사용

[0205] 이동상 B : 아세토니트릴과 물을 9:1의 비율로 혼합한 후 탈기하여 사용

[0206] 기울기 용리 조건 :

시간	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0	50	50
4	50	50
30	15	85
40	15	85
50	50	50
60	50	50

[0207]

[0209] 그 결과, 도 1에 나타나는 바와 같이, 유상과 수상을 혼합하여 유제 (emulsion)를 형성하는 단계를 포함하며, 안정화제인 경질무수규산을 유제 중 어느 한쪽 상에라도 포함하는 본 발명에 의한 실시예 1 내지 5, 실시예 7, 실시예 10 및 실시예 11의 경우에는 제조 공정 중에 발생하는 두타스테리드 유연물질의 양이 0.31~0.44%로 낮게 나타났으나, 비교예 1(경질무수규산을 안정화제로 포함하지 않는 정제), 비교예 2(가용화제를 에탄올로 희석하여 제조된 정제) 및 비교예 3(안정화제인 경질무수규산을 분말형태로 사용하여 제조된 정제)의 경우에는 0.89%, 0.72% 및 0.97%로 높은 유연물질 함량을 나타내었다.

[0211] 그러므로 본 발명은 제조공정 중 안정화제로 경질무수규산을 사용함으로써 두타스테리드의 유연물질 발생을 억제할 수 있음을 알 수 있다. 즉, 시판 제품인 아보다트®의 유연물질 기준은 총 유연물질 0.5% 이하로 관리되고 있음을 참고하면, 도 1에 나타난 결과는 매우 우수한 효과를 나타낸 것이라 하겠다. 더불어 두타스테리드를 용해시킨 가용화제 용액을 수상에 유화시켜 유제(emulsion)에 안정화제인 경질무수규산을 현탁하여 제조되는 결합액으로 습식과립을 제조하는 것이 제조공정 중 두타스테리드의 유연물질 발생을 억제하는데 우수한 효과를 나타내는 것을 알 수 있다.

[0213] **<실험예 2> 제제 균일성 평가**

[0214] 시판 제품인 아보다트®는 두타스테리드를 함유하는 연질캡슐제로서, 두타스테리드와 안정화제인 부틸레이티드히드록시톨루엔을 카프르산/카프릴산의 모노-디글리세라이드에 용해 후 연질캡슐에 충전하여 제조되며, 이러한 제법에 의해 제공되는 제품의 경우 개개 캡슐별 함량의 불균일 현상이 나타날 가능성은 매우 낮다.

[0216] 그러나, 두타스테리드를 함유하는 정제를 제조하기 위해서는 소량의 가용화제(유상)에 두타스테리드를 용해시키고 이를 다량의 분말형태 부형제 혹은 흡착제에 균질하게 흡착시키기 위한 공정 단계가 반드시 필요하다.

[0218] 이에 본 발명에서 제조된 두타스테리드 정제의 함량 균일성 정도를 실험예 1의 HPLC 분석조건으로 평가하였다. 본 발명의 실시예 1 내지 7과 비교예 1 내지 3의 함량 균일성을 평가한 결과를 하기 표 11에 나타내었다. 단위는 %를 나타낸 것이다.

표 11

검체번호	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	비교예 1	비교예 2	비교예 3
1	99.0	99.1	100.9	98.5	99.2	98.3	99.4	97.4	101.4	101.3
2	101.4	98.5	98.4	99.4	98.8	99.2	101.3	99.3	100.7	95.0
3	99.6	98.3	102.1	98.8	99.8	98.7	102.7	98.1	102.3	84.9
4	98.9	98.6	99.6	98.6	99.5	101.2	98.4	97.9	103.1	95.3
5	98.8	98.1	98.4	99.3	99.7	99.7	99.0	99.5	102.7	96.9
6	98.7	99.2	99.7	99.3	99.9	99.1	98.9	98.8	101.9	87.8
7	98.9	99.0	98.2	99.9	99.8	97.3	100.3	97.9	102.0	99.4
8	98.6	99.4	98.6	99.5	98.4	98.7	99.4	98.2	103.4	97.1
9	99.6	99.7	98.1	98.8	99.8	99.0	98.1	98.4	101.1	88.8
10	98.2	97.0	101.7	99.2	99.2	100.7	99.7	99.0	102.9	99.8
평균	99.2	98.7	99.6	99.1	99.4	99.2	99.7	98.5	102.2	94.6
표준편차	0.9	0.8	1.5	0.4	0.5	1.1	1.4	0.7	0.9	5.6
함량균일성 판정값	2.1	1.9	3.6	1.1	1.2	2.7	3.3	1.6	2.8	17.3
결과	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	적합	부적합

[0220]

[0222] 실시예 1 내지 7 및 비교예 1은 두타스테리드를 가용화제에 용해시킨 유상을 수상에 고르게 분산시켜 얻어진 유제(emulsion)를 고형의 부형제에 가하여 제조된 정제이고, 비교예 2는 유제(emulsion)를 형성시키지 않고 약 5~10 배의 50% 에탄올로 두타스테리드를 용해시킨 유상을 희석하여 이를 고형의 부형제에 가하여 제조된 정제이다.

[0224] 표 11에 나타난 바와 같이, 실시예 1 내지 7, 비교예 1 및 2는 함량균일성 판정값이 5 이내로 매우 균일한 정제가 제조되었음을 알 수 있으나, 비교예 3과 같이 두타스테리드를 가용화제에 용해시킨 유상을 바로 고형의 부형제에 흡착시켜 제조된 정제의 경우 두타스테리드를 함유한 유상이 고형의 부형제에 고르게 분산되지 않아 함량균일성 판정치가 15 이상으로 개개 정제별 두타스테리드의 함량 편차가 심하게 나타나는 것을 알 수 있었다.

[0226] **<실험예 3> 가속 안정성 평가**

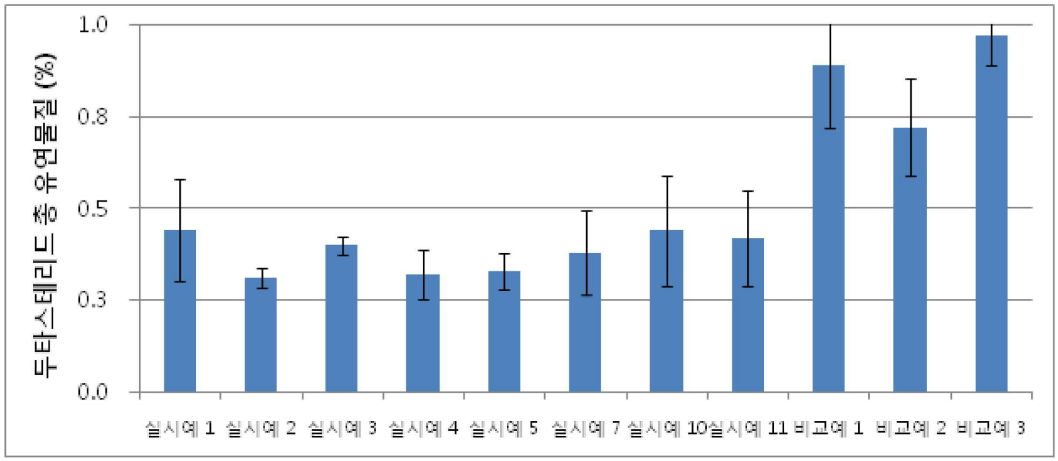
[0227] 본 발명에 의해 제조된 실시예 6과 비교예 4 시판품 아보다트®의 안정성을 비교 평가하였다. 실시예 6은 일반적인 의약품 포장용 HDPE병에 흡습제인 실리카겔을 넣어 포장하였으며, 아보다트®는 PVC-알루미늄 호일 PTP 포장된 시판품을 그대로 가속조건(40℃ 75%RH)에서 4개월간 보관하며 두타스테리드의 유연물질 변화 여부를 평가하여 하기 도 2 내지 4에 나타내었다.

[0229] 시판 제품인 아보다트®는 안정화제로 1 캡슐당 부틸레이티드히드록시톨루엔 0.035 mg을 함유하고 있으며, 이에 반해 본 발명에 의해 제공되는 실시예 6은 어떠한 항산화제도 함유하지 않은 것임에도 불구하고 비교예 4의 시판품인 아보다트®와 동등한 유연물질 안정성을 나타내었다.

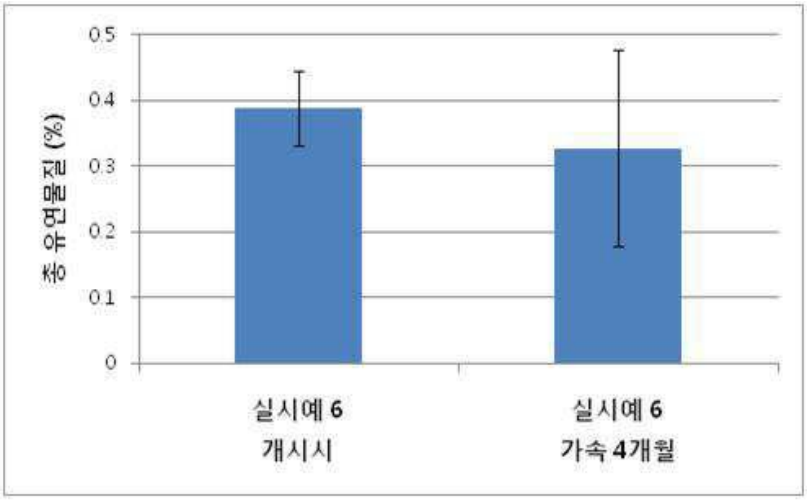
[0231] 더불어 도 4에 나타난 바와 같이, 비교예 4는 연질캡슐로 가속 안정성 평가 조건에서 연질 피막의 연화 및 변성이 일어나 캡슐이 서로 달라붙거나 포장재에 캡슐 부착되는 현상이 나타났다. 반면에 본 발명에 의한 실시예 6의 경우 어떠한 성상변화도 나타나지 않았으므로 우수한 안정성을 보이는 것을 알 수 있다.

도면

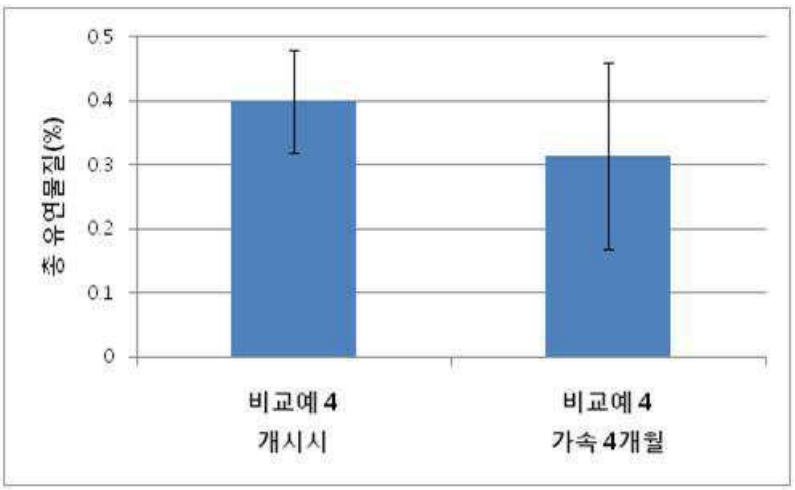
도면1



도면2



도면3



도면4

