

## (19) 대한민국특허청(KR)

## (12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/575

A61K 9/28

(45) 공고일자 1997년04월14일

(11) 공고번호 97-005177

(21) 출원번호

특1992-0006053

(65) 공개번호

특1992-0019360

(22) 출원일자

1992년04월11일

(43) 공개일자

1992년11월19일

(30) 우선권주장

000114A/91 1991년04월12일 이탈리아(IT)

알파 와서만 에스.피.에이 귀도 게라

이탈리아, 65020 알란노 스칼로(피아), 콘트라다 샌트' 에미디오

(73) 특허권자

이탈리아, 65020 알란노 스칼로(피아), 콘트라다 샌트' 에미디오

(72) 발명자

에지디오 마치  
이탈리아, 40033 카살레치오 디 레노(볼로그나), 비아 돈 에르콜라니, 3  
지안프랑코 타마그논이탈리아, 40033 카살레치오 디 레노(볼로그나), 비아 론자니, 55  
레온 가브리엘 로티니

(74) 대리인

서대석

**심사관 : 신동인 (책자공보 제4939호)****(54) 담즙산과 그 염을 함유하는 경구용 방출제어 위내성 의약 포뮬레이션****요약**

내용없음.

**명세서**

## [발명의 명칭]

담즙산과 그 염을 함유하는 경구용 방출제어 위내성 의약 포뮬레이션

## [발명의 상세한 설명]

어떤 담즙산류 예를들면 우르소데옥시콜산, 케노데옥시콜산, 콜산, 및 데옥시콜산의 치료적 활성이 여러해전부터 공지되어 왔다. 먼저 이들은 콜레스테롤의 합성을 억제하고, 혼합된 교질입자의 형성을 통해 콜레스테롤의 제거를 도와주며, 장에서의 콜레스테롤의 흡수를 억제시키는 능력으로 콜레스테롤을 담석을 용해시킨다고 알려져 왔다. 그후에 Digestive Diseases, 8, (1), 12-22, (1990) by Leushner U. and Kurz W.에 기술된 바와같이 담즙산은 담즙 소화불량증 치료, 담낭 경변증 및 만성 콜레스테릭 간장에 치료에 사용되어 왔다.

그러나 여전히 담즙산에 의한 경구치료는 즉시 방출되거나 늦게 방출되는 태블렛이나 캡슐의 형태로서의 산 투여에 의하여 수행되어 왔다. 이를 모든 포뮬레이션은 Parquet M 등에 의한 European Joournal of Clinical Investigation, 15, (4), 171-8, (1985), Igimi H., Corey M.C., J.Lip. Res., 21, 72-90, (1980), 및 Roda A., Fini A., Hepatology, 4, 72-6, (1984)에 의해 분명히 알 수 있는 바와같이 부족한 생물학적 이용효능에 기인하는 불완전한 흡수를 주는 결점을 보여준다.

이러한 부족한 생물학적 이용 효능은 담즙산, 특히 우르소데옥시콜산이 위내에서 흡수되지 않고 용해되지 않은채 통과한 후 장에서 매우 천천히 용해되는 사실에 기인한다.

자유 담즙산, 주로 우르소데옥시콜산의 물 용해도는 그 제한된 세정성(CMC=14mM) 때문에 매우 낮으며, 이 낮은 용해도 pH의 증가를 일으키고 pH는 8.47에서만 용해가 완전히 이루어진다.

그러므로, 장의 pH가 8.4를 초과할 경우에만 우르소데옥시콜산은 완전히 용해되고 흡수되는 반면에, 우르소데옥시콜린산의 pH의 낮은 부분은 흡수되지 않고 장 박테리아 식물에 의해 리토콜산으로 생체전이가 진행된다.

그러므로, 보다 큰 신진대사가 더 큰 용해와 함께 동시에 일어나는 장에서 방출이 지연될 경우에는, 즉시 방출되는 포뮬레이션보다 우르소데옥시콜산을 함유하는 지역 방출되는 포뮬레이션이 왜 더 생물학적 이용 효능이 낮은가에 대해 쉽게 이해할 수 있을 것이다.

현재 사용되는 담즙산을 함유하는, 즉시 또는 지역 방출 포뮬레이션의 부족한 흡수의 문제점을 극복하기 위한 것이 본 발명의 목적이다. 이러한 범주는 담즙산 및 이 산과 알칼리금속 또는 유기염기와의 염의 혼합물을 함유하는 장 용해 가능한 위내성 의약 포뮬레이션에 의하여 얻어진다.

강산인 위액이 담즙산을 그 염으로부터 방출시킴으로써 산 그 자체의 용해를 지연시키고 불완전하게 하는 문제가 다시 생길 수 있기 때문에 의약 포뮬레이션은 위 내성이어야 한다.

본 발명의 목적인 의약 포뮬레이션은 활성 원소의 흡수에 있어서 현저한 증가를 보장하고 동시에 활

성원소의 방출을 조절할 수 있기 때문에 공지된 기술에 비하여 아주 향상된 것이다.

이러한 조절은 즉시 용해되고 흡수되어지는 활성 원소의 염화된 프렉션(fraction)

tion)과 용해되지만 보다 서서히 흡수되어지는 비-염화된 프렉션 모두에 좌우되며 이것은 활성 원소의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ )와 최대 농도가 얻어지는 시간( $T_{max}$ ) 모두에 관여되어 있다. 최대 혈장 농도( $C_{max}$ ) 및 보다 나은 총생물학적 이용 효능과 함께 상기 농도의 더빠른 성취( $T_{max}$ )로 구성되는 치료 목 적은 우르소데옥시콜산의 시중구입 가능한 의약 포뮬레이션(DEURLIL-RR 450mg)과 비교하여 볼때 본 발명에 따라 제조된 의약 포뮬레이션을 사용하여 사람에게 실시한 생물학적 이용효능의 생물학적 실험에 의하여 명백히 알 수 있는 바와같은 본 발명의 목적인 의약 포뮬레이션으로써 성취된다.

실험결과는 본 발명에 따라 제조된 포뮬레이션이 시중구입 가능한 포뮬레이션과 비교하여 볼때 그 생물학적 이용효능의 달월한 증가를 보여주였다. 생물학적, 이용효능(AUC)의 평균증가는 약 30%였다. 더구나, 최대 혈액 농도( $C_{max}$ )는 그 평균 값이 약 2배나 더 높고, 최대 혈액 피크( $T_{max}$ )로의 달성을 더 빨라진 것에 주목해야 한다. 즉 본 발명에 따라 포뮬레이션은 상기 피크가 평균 약 3시간 30분만에 도달하는데 반해 시중구입 가능한 포뮬레이션은 약 4시간 30분 만에 그 피크가 도달한다는 사실에 주목해야 한다.

사람에 대한 이들 실험적 데이터는 본 발명의 목적이 완전히 달성된 것을 분명히 보여주므로, 본 발명의 목적인 의약 포뮬레이션은 담즙산의 치료용도, 주로 담석치료, 담즙 소화불량증 치료, 담낭 경변증 및 만성 콜레스테릭 간장애 치료에 아주 사용하기 적합할 수 있다.

본 발명의 목적은 담즙산 및 이 산과 일칼리 금속 또는 유기염기와의 영의 혼합물을 치료에 효과적인 량으로 함유하는 장 용해가능한 위 내성막으로 코팅된 경구용 방출제어 의약 포뮬레이션이다.

본 발명의 달성을 위해 여려종류의 경구 위내성 의약 포뮬레이션이 적합할 수 있다. 담즙산 및 이 산과 일칼리금속 또는 유기 염기와의 영의 혼합물을 치료에 효과적인 량으로 함유하는 바람직한 형태로서는 위 내성과립, 위 내성 태블렛, 분말이나 과립 또는 2종 이상의 태블렛 또는 오일성 현탁물을 함유하는 위 내성 경질 젤라틴 캡슐, 오일성 현탁물을 함유하는 위내성 연질 젤라틴 캡슐, 및 위내성 과립이나 2종 이상의 위 내성 태블렛을 함유하는 젤라틴 캡슐이 있다.

이들 의약 포뮬레이션의 독특한 특징 즉, 담즙산 영이 위액을 통과하면서 변하지 않고 장에서 용해되어 흡수가 되는 그러한 장 용해 가능한 위내성 막으로 상기 포뮬레이션을 코팅시키는 것에 있다.

이들 의약 포뮬레이션은 담즙산을 염화된 형태 및 비-염화된 형태로서 50-70mg의 량으로 함유하며, 복용량과 개개인을 치료하는데 요구되는 정도에 따라 매일 1회 이상 투여가능하다.

본 발명의 목적인 의약 포뮬레이션에 있어서 담즙산의 량과 담즙산의 영의 량 사이의 무게비는 다양 할 수 있다.

본 발명을 실현시키는데 있어서 담즙산 영을 50-80중량%, 담즙산을 20-5

0중량%함유하는 혼합물이 바람직하다.

더구나, 상기 혼합물은 담즙산과 그 영 뿐만 아니라 담즙산과 또 다른 담즙산의 영으로 이루어질 수 있다. 예를들면 혼합물은 케노데옥시콜산과 우르소데옥시콜산의 나트륨영으로 이루어질 수 있다.

본 발명을 달성하는데 있어서 치료 활성도를 부여해주는 모든 담즙산을 사용하는 것이 유리할 수 있다.

본 발명을 실현시키는데 콜산, 데옥시콜산, 케노데옥시콜산, 이오콜산, 이오데옥시콜산 및 우르소데옥시콜산이 바람직하다.

매개물 또는 수성 매개물에서 적당한 정도의 용해도를 보여주며 장액을 자극하는 모든 담즙산 영이 본 발명을 실시하는 사용되는 것이 유리하다. 일칼리 금속 및 유기 염기와 함께 담즙산 영을 혼합하는 것이 그 용해도 특성 때문에 바람직하다. 이들중 바람직한 것으로는, 나트륨영, 리튬영, 칼륨영과 트리에틸아미, 트리에탈올아민 및 트리메탈올아민과 같은 3차 지방족 아민영과 n-메틸피페리딘, 피페라진, 포울린, n-메틸-몰포린 및 1-(2-히드록시에틸) 피로리딘과 같은 아민영과 헤테로시클릭 아민영과, D-글루카민, N-메틸-D글로카민, 글루코스아민과 같은 아미노슈가영, 및 콜린과 같은 4차 암모늄 유도체영이 있다.

본 발명을 실현시키는데 모든 경구용 장용해 가능한 위 내성 의약 포뮬레이션을 사용하는 것이 유리 할 수 있다. 바람직한 포뮬레이션으로는 위내성 태블렛, 위내성 경질 및 연질 캡슐, 그리고 2종 이상의 위내성 태블렛을 함유하는 캡슐이 있다. 상기 마지막 경우에 있어서는 약의 흡수를 많이 도와주기 위해 장의 서로 다른 계통에서 각 태블렛이 흡수되도록 각 종류의 태블렛에 대한 위 내성막이다를 수도 있다.

용해가 목적한 방법으로 일어나도록 pH값이 5, 6 및 7보다 비교적 높은 값에서 용해될 수 있는 위내성 코팅이 본 발명을 수행하기 위해 선택되어졌다.

비-코팅된 약의 형태는 통상의 부형제, 예를들면 폴리비닐피롤리돈, 카복시메틸셀룰로오즈 마이크로 콜립 셀룰로오즈, 락토오즈, 삭카로오즈 또는 마니톨과 같은 결합제 망상 폴리 비닐피롤리돈, 전분, 전분 글리콜산 나트륨이나 알гин산 나트륨과 같은 분해제, 활성, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아르산과 같은 윤활제를 사용함에 의하여 공지된 방법에 따라 제조된다.

공지된 방법에 따라 얻어진 비-코팅된 약의 형태는 이중 코팅에 의하여 본 발명의 목적인 장용해 가능한 위내성 의약 포뮬레이션으로 전환될 수 있다.

보호되지 않은 제1코팅은 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 티타늄 디옥사이

드, 활석 및 경우에 따라서는 예를들면 산화 철과 같은 제약학적으로 허용가능한 색소를 사용해서 수행된다.

이 코팅은 약의 형태의 후 속의 장용해 가능한 위 내성 보호막을 적절히 세팅하기 위한 지지물로서 작용하는 막을 형성한다. 장용해 가능한 위 내성 코팅을 얻기 위해 많은 코팅물질을 사용하는 것이 유리할 수 있다. 그 예로는 셀룰로오즈 아세테이트, 시중에서 상표 EUDRAGIT®, 주로 EUDRAGIT® L 및 EUDRAGIT® S로서 구입가능한 메타크릴산과 메타크릴산 에스테르가 다른 비율로 들어있는 공중합체, 폴리비닐아세토프탈레이트 및 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트가 있다. 위내성 막에 최선의 유연성과 탄력을 부여해주기 위해 가소제를 코팅제에 대해 5-15중량%의 량으로 첨가시킨다.

본 발명을 달성하는데 바람직한 가소제는 디에틸프탈레이트, 디부틸프탈레이트, 트리아세틴, 폴리에틸렌 글리콜 및 아세틸화 모노글리세이드이다.

본 발명의 목적인 의약 포뮬레이션을 제조하기 위한 방법은 공지방법에 따라 보호막으로 코팅되지 않은 다양한 경구용 약의 형태를 제조하는 방법을 포함한다. 예를들면, 태블렛은 담즙 산 및 담즙산 염의 혼합물을 과립화하고, 망상 폴리비닐피롤리돈, 마이크로 과립 셀룰로오즈, 마그테슘 스테아레이트 및 활석과 혼합하여 그 결과의 혼합물을 태블렛으로 만드는 것에 의하여 제조된다.

경질 젤라틴 캡슐은 반응성 원소로만 만든 분말이나 1종 이상의 부형체와 활성 원소의 혼합물로 만든 분말로 충진하거나, 활성원소만을 함유하는 과립, 또는 적당한 분산제내에 염기물질과 함께 활성 원소가 혼탁되어 있는 혼탁물로 충진시킬 수 있다.

그 다음, 캡슐을 예를들어 수성 젤라틴 또는 젤라틴 알코올성 용액을 사용하여 밀봉한다.

연질 젤라틴 캡슐은 적당한 분산제내에 활성 원소를 혼탁물로 충진시키고, 그런다음 밀봉시킨다.

이렇게 공지된 방법에 의해서 얻어진 태블렛이나 캡슐을 위내성화(gastropr

otectio)시킨다. 먼저, 약의 형태에 장 용해가능한 위내성막이 잘 세팅되도록 하기 위한 지지물로서 유용한, 비-보호 코팅을 장용해 가능한 위 내성막으로 코팅하기 전에 실시한다.

히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜 600, 티타늄 디옥사이드, 활석 및 경우에 따라서 예를들면 산화철과 같은 제약학적 허용가능한 색소를 에틸 알코올과 물 22 : 1의 혼합물에 혼탁시킨 혼탁물을 코팅팬 안에서 약의 형태에 분무시킴으로써 상기 비-보호 코팅을 수행한다. 상기 제1막의 중량은 비-코팅된 약의 형태의 1-5중량%이다.

메틸, 에틸 또는 이소프로필 알코올, 아세톤 또는 이들과 물과의 혼합물로부터 선택된 용매내에 1종 이상의 가소제와 1종 이상의 코팅물질을 용해시키고, 이 용액을 코팅 팬 안에서 비-보호 코팅으로 미리 코팅시킨 의약 포뮬레이션에 분무시킴으로써 장용해 가능한 위내성막을 적용시킬 수 있다. 여기서 장용해 가능한 위내성막은 비-코팅된 약의 형태에 중량에 대해 2-10%를 차지한다.

이렇게 얻어진 장용해 가능한 위내성 의약 포뮬레이션은 장에서 담즙산 및 그 염의 혼합물을 방출시킬 수 있어서 약의 예정된 제어방출이 성취되도록 담즙산 염은 신속히 흡수되게 하고 비-염화된 담즙산은 천천히 흡수되게 한다.

종래 기술의 포뮬레이션에 비해 본 발명의 목적인 포뮬레이션으로 얻어진 긍정적인 결과는 사람에 대해 실시한 약물 동태학(pharmacokinetic)시험의 실험결과에 의해 분명히 알 수 있다.

우르소데옥시콜산의 나트륨 염을 237.6mg 및 우르소데옥시콜산 225mg를 함유하며 실시에 1에 기술된 방법에 따라 제조된 본 발명에 따른 하나의 위 내성 태블렛을 보통의 체중을 가지며 8시간동안 단식을 한 6명의 신체건강한 사람 각각에게 투여하였다. 한주일후 동일상황하에서 동일인에게 우르소데옥시콜산 450mg가 함유된 의약 포뮬레이션으로 된 태블렛을 투여하였다.

약의 투여시로부터 8시간동안 혈액속에 함유된 우르소데옥시콜산의 혈장 수준을 구하였다. 이것은 Roda A. et al. in *Talanta* 31, 895, (1984) 및 in *Ahalytical Biochemistry* 156, (2), 267-73, (1986)의 논문에 기술된 바와같이, 뉴질랜드 토끼에서 제조된 자유 우르소데옥시콜 산에 대한 특정 항체를 사용하는 면역 효소법에 의하여 값을 구할 수 있었다.

$\mu\text{moles}/\frac{1}{6}\text{h}$  로서 계산된 해미틱 커브(hematic curve) 아래의 면적,  $\mu\text{moles}/1$ 로서 표현된 최대 해머틱 농도( $C_{\max}$ ), 시간으로서 표현된 기간으로 나타내어진 8시간 동안의 흡수 실험결과 표1에 기록되어 있으며, 상기 최대 농도의 약이 투여( $T_{\max}$ )후 얻어진 것이다.

## [표 1]

## 사람에게서 흡수 시험

사 람	실시예1에 따른 우르소데옥시콜산의 나트륨염			시중 우르소데옥시콜산의 시중 포뮬레이션		
	AUC ( $\mu$ moles/1/8h)	Cmax ( $\mu$ moles/1)	Tmax (h)	AUC ( $\mu$ moles/1/8h)	Cmax ( $\mu$ moles/1)	Tmax (h)
1	43.8	15.2	3.6	39.4	8	3.6
2	39.4	12.6	4.1	26.2	7	4.4
3	43.6	18.4	3.5	31.4	4.8	4.2
4	43.3	20.3	2.9	33.4	8.2	4.8
5	34.5	16.4	3.4	28.4	3.9	3.2
6	40.2	18.5	3.7	26.5	4.6	5.8
	$\bar{X} \pm s.d$	$\bar{X} \pm s.d$	$\bar{X} \pm s.d$	$\bar{X} \pm s.d$	$\bar{X} \pm s.d$	$\bar{X} \pm s.d$
	40.80 ± 3.29	16.90 ± 2.52	3.53 ± 0.63	30.88 ± 4.59	6.08 ± 1.71	4.33 ± 0.84

표 1에 기록된 실험 데이터로부터 알 수 있는 것처럼 동일량의 활성 원소, 즉 우르소데옥시콜산을 사람에게 투여했을 때의 흡수(AUC로 표현)을 보면 실시예 1에 따른 의약 포뮬레이션이 시중의 약 포뮬레이션에 비해 약 30%의 값만큼 증가되어 있다는 것을 알 수 있다. 더구나, 실시예 1에 기술된 포뮬레이션은 투약한 후 도달된 최대 해머틱 농도( $C_{max}$ )는 시중 포뮬레이션을 투여한 후 도달한 최대 해머틱 농도보다 평균 2배나 높다. 결국, 실시예 1에 따른 포뮬레이션으로 처리 후 약 3.5시간 후, 즉 우르소데옥시콜산의 시중 포뮬레이션의 최대 해머틱 피크( $T_{max}$ )가 도달하기 약 1시간 전에 평균으로 최대 해머틱 피크가 도달하기 때문에, 흡수 속도도 더 빨라진다.

그러므로, 활성 원소로서 담즙산을 함유하는 경구용 의약 포뮬레이션을 제조하여, 그것이 현재 사용되고 있는 약의 형태에 비해 향상된 생물학적 이용효능을 부여해 준다는 본 발명의 목적은 완전히 성취되었다.

담즙산 및 이 산과 알칼리 금속 또는 유기 염기와의 염을 치료에 효과적인 양, 바람직하게는 50750 mg 함유하는 상기 경구용 위 내성 약의 형태는 담석치료, 담즙 소화 불량증 치료, 담낭 경변증 및 만성 콜레스테릭 간장애 치료에 있어서, 복용량 및 개개인 치료적 필요에 따라 매월 1회 이상 투여될 수 있다.

다음에 기록된 실시예는 추가로 본 발명을 예증할 뿐이지 본 발명을 한정짓는 것은 아니다.

## 실시예 1

## 우르소데옥시콜산의 나트륨염을 함유하는 위 내성 태블렛

## 각 태블렛의 조성물

- 우르소데옥시콜산의 나트륨염	237.6 mg
- 우르소데옥시콜산	225 mg
- 망상 폴리비닐피롤리돈	21 mg
- 마이크로과립 셀룰로오즈	210 mg
- 마그네슘 스테아레이트	12 mg
- 활석	
6 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈	14 mg
- 폴리에틸렌 글리콜 6000	0.4 mg
- 티타늄 디옥사이드	3.2 mg
- 활석	
3.2 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트	32 mg
- 아세틸화 모노글리세리드	3.2 mg

우르소데옥시콜산을 건조 압축시키고 0.8mm 시브(sieve)에서 과립화시켰다. 이 과립을 중탄산 나트륨, 망상 폴리비닐피롤리돈, 마이크로과립 셀룰로오즈, 마그네슘 스테아레이트 및 활석과 함께 15분 동안 혼합한 다음, 이 혼합물을 태블렛으로 만들었다. 이 태블렛을 코팅 팬 안에서 먼저 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 티타늄 디옥사이드 및 활석이 에틸알코올과 물 22 : 1의 혼합물에 분산되어 있는 분산물로 코팅시키고 난 다음, 에틸 알코올과 물 89 : 11 혼합물에 들어있는 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트와 아세틸화 모노글리세리드 용액으로 코팅시켰

다.

#### 실시예 2

케노데옥시콜 산의 나트륨염 및 케노데옥시콜산을 함유하는 위 내성 태블렛

##### 각 태블렛의 조성물

- 케노데옥시콜산의 나트륨염	237.6 mg
- 케노데옥시콜 산 mg	225
- 망상 폴리비닐피롤리돈	21 mg
- 마이크로과립 셀룰로오즈	210 mg
- 마그네슘 스테아레이트	12 mg
- 활석 6 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈	14 mg
- 폴리에틸렌 글리콜 6000	0.4 mg
- 티타늄 디옥사이드	3.2 mg
- 활석 3.2 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트	32 mg
- 아세틸화 모노글리세리드	3.2 mg

이들 태블렛을 제조하여 실시예 1에 기술된 방법에 따라 코팅하였다.

#### 실시예 3

우르소데옥시콜산의 1-( $-2$ 히드록시에틸)피롤리돈 염 및 우르소데옥시콜산을 함유하는 위 내성 태블렛

##### 각 태블렛의 조성물

- 우르소데옥시콜 산의 1-( $-2$ 히드록시에틸)피롤리딘염	225 mg
- 우르소데옥시콜 산	225 mg
- 망상 폴리비닐피롤리돈	21 mg
- 마이크로과립 셀루로오즈	210 mg
- 마그네슘 스테아레이트	12 mg
- 활석 6 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈	14 mg
- 폴리에틸렌 글리콜 6000	0.4 mg
- 티타늄 디옥사이드	3.2 mg
- 활석 3.2 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트	32 mg
- 아세틸화 모노글리세리드	3.2 mg

이들 태블렛을 제조하여 실시예 1에 기술된 방법에 따라 코팅하였다.

#### 실시예 4

우르소데옥시콜산의 나트륨 염 및 케노데옥시콜산을 함유하는 위 내성 태블렛

##### 각 태블렛의 조성물

- 우르소데옥시콜산의 나트륨 염	250 mg
- 케노데옥시콜 산	200 mg
- 망상 폴리비닐피롤리돈	21 mg
- 마이크로과립 셀루로오즈	210 mg
- 마그네슘 스테아레이트	12 mg
- 활석	

6 mg

- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈	14 mg
- 폴리에틸렌 글리콜 6000	0.4 mg
- 티타늄 디옥사이드	3.2 mg
- 활석	
3.2 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트	32 mg
- 아세틸화 모노글리세리드	3.2 mg

이들 태블렛을 제조하여 실시예 1에 기술된 방법에 따라 코팅하였다.

실시예 5

우르소데옥시콜 산 및 나트륨염 및 우르데옥시콜산을 함유하는 위 내성 태블렛

각 태블렛의 조성물

- 우르소데옥시콜 산의 나트륨 염	125 mg
- 우르소데옥시콜 산	100 mg
- 망상 폴리비닐피롤리돈	7 mg
- 마이크로과립 셀루로오즈	100 mg
- 마그네슘 스테아레이트	6 mg
- 활석	
3 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈	7 mg
- 폴리에틸렌 글리콜 6000	0.2 mg
- 티타늄 디옥사이드	1.6 mg
- 활석	
1.6 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트	1.6 mg
- 아세틸화 모노글리세리드	1.6 mg

이들 태블렛을 제조하여 실시예 1에 기술된 방법에 따라 코팅하였다.

실시예 6

우르소데옥시콜산의 나트륨 염 및 우르소데옥시콜린산을 함유하는 위 내성 경질 젤라틴 캡슐

각 캡슐의 조성물

- 우르소데옥시콜 산의 나트륨 염	270 mg
- 우르소데옥시콜 산	180 mg
- 망상 폴리비닐피롤리돈	15 mg
- 옥수수 전분	10 mg
- 마그네슘 스테아레이트	10 mg
- 활석	
7 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈	5 mg
- 폴리에틸렌 글리콜 6000	0.2 mg
- 티타늄 디옥사이드	1.2 mg
- 활석	
1.2 mg	
- 유드라기트® L	20.7 mg
- 디부틸프탈레이트	2 mg

우르소데옥시콜산을 말레신 나트륨 및 옥수수 전분과 30분동안 혼합시킨 다음, 이 혼합물을 건조 압축하고 1mm시브에서 과립화하였다. 이 과립을 망상 폴리비닐피롤리돈, 마그네슘 스테아레이트 및 활

석과 15분 동안 혼합시키고, 이 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐에 분배해 넣은 다음 젤라틴 31%(W/V)수용액을 밀봉시켰다. 그런후 먼저 코팅 팬 안에서 에틸 알코올과 22 : 1 혼합물에 분산되어 있는 히드록시프로필메틸 셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 티타늄 디옥사이드 및 활석의 분산물로 코팅한 다음, 이소프로필 알코올에 들어있는 유드라기트<sup>®</sup> L과 디부틸 프탈레이트의 용액으로 코팅시켰다.

#### 실시예 7

우르소데옥시콜산의 나트륨 염 및 우르소데옥시콜린산을 함유하는 위 내성 연질 젤라틴의 캡슐

##### 각 캡슐의 조성물

- 우르소데옥시콜산의 나트륨 염	157 mg
- 우르소데옥시콜 산 mg	50
- 침전된 실리카 3 mg	
- 카프릴로-카프릭 글리세리드	450 mg
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈	0.5 mg
- 폴리에틸렌 글리콜 6000	0.6 mg
- 티타늄 디옥사이드 mg	2.4
- 활석 2.4 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트	24 mg
- 아세틸화 모노글리세리드	2.4 mg

우르소데옥시콜산의 나트륨 염, 우르소데옥시콜린산, 침전된 실리카 및 카프릴로-카프릭 글리세리드의 혼합물을 실린더 밑에 넣고 균질화 시킨다음 타일 11달걀형 연질 젤라틴 캡슐에 분배시켰다. 이들 캡슐을 먼저 코팅팬 안에서 95% 에틸 알코올과 물 22 : 1 혼합물에 혼탁되어 있는 히드록시프로필메틸 셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 티타늄 디옥사이드 및 활석의 혼탁물로 이루어진 제1막으로 코팅시켰다. 연속하여 코팅팬 안에서 에틸 알코올과 물 80 : 1 혼합물에 들어있는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트와 아세틸화 모노글리세리드의 용액을 제1막으로 코팅된 캡슐 위에 분무함에 의해서 장용해 가능한 위내성 코팅을 실시하였다.

#### 실시예 8

우르소데옥시콜 산 나트륨 염의 우르소데옥시콜린산을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐

- 우르소데옥시콜산의 나트륨 염	300 mg
- 우르소데옥시콜 산 mg	90
- 망상 폴리비닐피롤리돈	15 mg
- 마이크로과립 셀룰로오즈	5 mg
- 마그네슘 스테아레이트	4 mg
- 활석 2 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈	5 mg
- 폴리에틸렌 글리콜 600	0.2 mg
- 티타늄 디옥사이드	1.2 mg
- 활석 1.2 mg	
- 유드라기트 <sup>®</sup> L	20.7 mg
- 디부틸프탈레이트	2 mg

우르소데옥시콜산의 나트륨 염 및 우르소데옥시콜린산을 함께 혼합하고, 이렇게 얹어진 혼합물을 건조 압축시키고 0.8mm 시브에서 과립화 하였다. 이 과립을 망상 폴리비닐피롤리돈, 마이크로 과립 셀룰로오즈, 마그네슘 스테아레이트 및 활석과 15분 동안 혼합시킨다음, 이 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐에 분배하고 밀봉한 후 실시예 6에 기술된 방법에 따른 위 내성막을 코팅시켰다.

#### 실시예 9

케노데옥시콜산의 나트륨 염과 케노데옥시콜산의 위 내성 태블렛을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐

### 케노데옥시콜산의 나트륨 염을 함유하는 비-코팅된

#### 각 태블렛의 조성물

- 케노데옥시콜 산의 나트륨 염	100 mg
- 망상 폴리비닐피롤리돈	5 mg
- 마이크로과립 셀룰로오즈	35 mg
- 마그네슘 스테아레이트	3 mg
- 활석 1.5mg	

### 케노데옥시콜산을 함유하는 비-코팅된

#### 각 태블렛의 조성물

- 케노데옥시콜 산의 나트륨 염	100 mg
- 망상 폴리비닐피롤리돈	5 mg
- 마이크로과립 셀룰로오즈	35 mg
- 마그네슘 스테아레이트	3 mg
- 활석 1.5mg	

이들 태블렛은 활성 원소를 건조 압축시키고 0.8mm시브에서 과립화하여 제조하였다. 이 과립을 망상 폴리비닐피롤리돈, 마이크로 과립 셀룰로오즈, 마그네슘 스테아레이트 및 활석과 15분 동안 혼합한 다음, 이 혼합물을 태블렛으로 만들었다. 얻어진 태블렛을 위 내성화시켰다.

### 케노데옥시콜산의 각 태블렛의 코팅

- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈	3 mg
- 폴리에틸렌 글리콜 6000	0.1 mg
- 티타늄 디옥사이드	0.7 mg
- 활석 0.7 mg	
- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트	7 mg
- 아세틸화 모노글리세리드	0.7 mg

코팅 팬 안에서 이 태블렛을 먼저 에틸 알코올과 물 22 : 1 혼합물에 분산되어 있는 히드록시프로필메틸 셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 티타늄디옥사이드 및 활석의 혼합물을 사용해서 코팅시킨 다음, 에틸 알코올과 물 89 : 11 혼합물에 들어있는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트 및 아세틸화 모노글리세리드의 용액으로 코팅시켰다.

위 내성 태블렛은 5보다 큰 pH에서 용해된다.

### 케노데옥시콜산의 나트륨염의 각 태블렛의 코팅

- 히드록시프로필메틸셀룰로오즈	3 mg
- 폴리에틸렌 글리콜 6000	0.1 mg
- 티타늄 디옥사이드	0.7 mg
- 활석 0.7 mg	
- 레드 아이언 옥사이드(철단)	0.4 mg
- 유드가리트 S mg	7
- 디부틸 프탈레이트	0.7 mg

이 태블렛을 코팅 팬 안에서 먼저 에틸 알코올과 물 22 : 1의 혼합물 속에 분산되어 있는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 티타늄 디옥사이드, 활석 및 철단의 혼합물을 코팅시킨 다음, 이소프로필 알코올 속에서 유드라기드® S와 디부틸프탈레이트의 용해물로 코팅시킨다. 위내성 태블렛은 7보다 큰 pH에서 용해된다.

경질 젤라틴 캡슐은 케노데옥시콜산을 함유하는 태블렛과 케노데옥시콜산의 나트륨염을 함유하는 태블렛으로 이루어져 있다.

### (57) 청구의 범위

**청구항 1**

비코팅부와 외부 코팅부로 구성되는 경구용 제어방출 의약 포뮬레이션으로서, 상기 비코팅 부분은 우르소데옥시콜산과 이것의 알칼리 금속 또는 유기염기와의 염의 혼합물을 50-750mg의 양으로 함유 하며, 상기 외부 코팅부는 산성 위액 내에서는 용해되지 않으나 5이상의 pH에서는 용해되는 것을 특징으로 하며, 상기 의약 포뮬레이션은 상기 비코팅부와 상기 외부 코팅부 사이에 비코팅부의 약 1-5종량%의 비보호성 코팅부를 함유하며, 상기 비보호성 코팅부는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 이산화티탄 및 활석으로 이루어지는 군중에서 선택되는 1종 이상의 물질로 구성되는 것을 특징으로 하는 의약 포뮬레이션.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 우르소데옥시콜산의 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 트리에틸아민, 트리에탄올아민, 트리메탄올아민, N-메틸피페리딘, 피페라진, 모르풀린, N-메틸모르풀린, 1-(2히드록시에틸)피롤리딘, L-아르기닌, L-오르니틴, D-글루카민, N-메틸-D-글루카민, 글루코사민 및 콜린과의 염으로 이루어지는 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 의약 포뮬레이션.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 외부 코팅부는 셀루로오즈 아세테이트, 서로 다른 비율의 메타크릴산과 메타크릴릭 에스테르의 공중합체, 폴리비닐아세토프탈레이트 및 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트로 이루어지는 군 중에서 선택되는 1종 이상의 물질과 디에틸렌프탈레이트, 디부틸프탈레이트, 트리아세틴, 폴리에틸렌글리콜 및 아세틸화 모노글리세라이드로 이루어지는 군 중에서 선택되는 가소제로 코팅시킴으로써 형성되며 상기 외부코팅부는 상기 비코팅부의 2-10종량%인 것을 특징으로 하는 의약 포뮬레이션.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 비보호성 코팅부는 의약적으로 허용가능한 염료를 추가적으로 함유하는 것을 특징으로 하는 의약 포뮬레이션.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 의약 포뮬레이션은 위 저항성 과립, 위 저항성 정제, 분말이나 과립 또는 하나이상의 정제 또는 유성 혼탁액을 함유하는 위 저항성 경화젤라틴 캡슐, 유성 혼탁액을 함유하는 위 저항성 연성 젤라틴 캡슐 및 위 저항성 과립이나 하나 이상의 정제를 함유하는 경화 젤라틴 캡슐로 이루어지는 군 중에서 선택하는 것을 특징으로 하는 의약 포뮬레이션.