



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0129761
(43) 공개일자 2010년12월09일

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7022551

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년03월10일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년10월08일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2009/054983

(87) 국제공개번호 WO 2009/113703

국제공개일자 2009년09월17일

(30) 우선권주장

JP-P-2008-061673 2008년03월11일 일본(JP)

JP-P-2008-334920 2008년12월26일 일본(JP)

(71) 출원인

다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤

일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1

(72) 발명자

구라사와 다카시

일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소혼마치 2쵸메 17방 85고 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

와타나베 야스코

일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소혼마치 2쵸메 17방 85고 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

오마치 요시히로

일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소혼마치 2쵸메 17방 85고 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나이

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 경구 봉해 고형 제제

(57) 요약

본 발명은 약학적 활성 성분 및 첨가제의 방출 조절을 나타내는 미세 과립을 타정시켜 제조되는 정제 등과 같은 경구 봉해 고형 제제, 및 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅된 미세 과립을 포함하는 경구 봉해 고형 제제를 제공한다. 제제를 이용하여, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립을 포함하는 경구 봉해 고형 제제의 제조에서 타정 동안 미세 과립의 파단이 억제될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

파단시 연신율이 약 100 % 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립을 포함하는 경구 봉해 고형 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 가소제를 추가로 포함하고, 중합체가 장용성 중합체인 제제.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립을 코팅시켜 미세 과립이 수득되는 제제.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립이 장용성 미세 과립인 제제.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 중합체가 장용성 중합체인 제제.

청구항 6

제 3 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체가 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립의 약 5 내지 약 80 중량% 의 양으로 코팅되는 제제.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 미세 과립이 약 500 μm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 제제.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 코팅층이 미세 과립의 최외각층에 형성되는 제제.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 미세 과립의 최외각층 상에 수용성 당 알코올을 포함하는 코팅층을 추가로 포함하는 제제.

청구항 10

제 2 항에 있어서, 가소제의 함량이 중합체의 고형 함량 중량의 약 1 내지 약 20 중량% 인 제제.

청구항 11

제 2 항에 있어서, 가소제가 트리에틸 시트레이트인 제제.

청구항 12

제 4 항에 있어서, 약학적 활성 성분을 포함하는 장용성 미세 과립이 pH-의존성 방출 조절 미세 과립인 제제.

청구항 13

제 12 항에 있어서, pH-의존성 방출 조절 미세 과립이 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립을 방출 조절 필름으로 코팅시켜 수득되는 제제.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 방출 조절 필름이 pH 6.0 이상 및 pH 7.5 이하에서 용해되는 중합체 물질을 포함하는 제제.

청구항 15

제 13 항에 있어서, 코어 과립이 염기성 무기 염을 추가로 포함하는 제제.

청구항 16

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서, 방출 조절 필름이 코어 과립에 형성된 중간 코팅층을 통해 형성되는 제제.

청구항 17

제 14 항에 있어서, 중합체 물질이 히프로멜로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및 셀락으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상의 혼합물을 포함하는 제제.

청구항 18

제 16 항에 있어서, 방출 조절 필름이 미세 과립의 약 30 내지 약 100 중량%의 중합체 물질 함량을 갖는 제제.

청구항 19

제 16 항에 있어서, 방출 조절 필름이 미세 과립의 약 50 내지 약 100 중량%의 중합체 물질 함량을 갖는 제제.

청구항 20

제 1 항에 있어서, 약학적 활성 성분이 산에 불안정한 제제.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 산에 불안정한 약학적 활성 성분이 양성자 펌프 억제제인 제제.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 양성자 펌프 억제제가 란소프라졸 또는 이의 광학 활성 형태 또는 이의 염인 제제.

청구항 23

과단시 연신율이 약 100 % 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는, (1) 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립 A 및 (2) 약학적 활성 성분의 방출 속도가 (1)의 미세 과립의 것과 상이한 미세 과립 B를 포함하는 경구 봉해 고형 제제.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 미세 과립 A의 약학적 활성 성분과 미세 과립 B의 약학적 활성 성분이 동일한 제제.

청구항 25

제 23 항에 있어서, 미세 과립 B가 약 500 μm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 제제.

청구항 26

제 23 항에 있어서, 미세 과립 B가 pH 5.0 이상 및 pH 6.0 이하에서 용해되는 장용성 미세 과립인 제제.

청구항 27

제 23 항에 있어서, 미세 과립 B가 pH 5.0 이상 및 pH 6.0 이하에서 용해되는 장용성 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅되는 제제.

청구항 28

제 26 항에 있어서, 장용성 미세 과립이 히프로멜로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스 및 셀락으로부터 선

택되는 1 종 이상의 수성 장용성 중합체 기제를 포함하는 제제.

청구항 29

제 24 항에 있어서, 미세 과립 B 가 pH 6.0 이상 및 pH 7.5 이하에서 용해되는 중합체 물질을 포함하는 방출 조절 필름으로 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립을 코팅시켜 수득되는 pH-의존성 방출 조절 미세 과립이고, 상기 방출 조절 필름이 코어 과립에 형성된 중간 코팅층을 통해 형성되고, 상기 방출 조절 필름이 미세 과립의 약 10 내지 약 70 중량% 의 중합체 물질 함량을 갖는 제제.

청구항 30

제 24 항에 있어서, 미세 과립 A 및 미세 과립 B 가 1:10 내지 10:1 의 중량비로 약학적 활성 성분을 포함하는 제제.

청구항 31

제 23 항에 있어서, 추가로 첨가제를 포함하는 제제.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 첨가제가 수용성 당 알코올을 포함하는 제제.

청구항 33

제 31 항에 있어서, 첨가제가 붕해제를 포함하는 제제.

청구항 34

제 31 항에 있어서, 각각 전체 제제에 대해, 미세 과립 A 가 10 내지 50 중량% 로 포함되고, 미세 과립 B 가 10 내지 30 중량% 로 포함되며, 첨가제가 20 내지 80 중량% 로 포함되는 제제.

청구항 35

제 1 항 또는 제 23 항에 있어서, 제제의 전체 중량이 약 1000 mg 이하인 제제.

청구항 36

제 1 항 또는 제 23 항에 있어서, 경구 붕해 시간이 약 90 초 이하인 제제.

청구항 37

제 23 항에 있어서, 경구 투여 후 0.5 시간에 위에서 4 이상의 평균 pH 를 달성하고, 14 시간 이상 동안 상기 pH 이상을 유지할 수 있는 제제.

청구항 38

제 23 항에 있어서, 약학적 활성 성분이 R-란소프라졸 또는 이의 염이고, 30 mg 의 약학적 활성 성분이 경구 투여되는 경우, 약 5 시간 이내에 최대 혈액 약물 농도를 달성하고, 약 4 시간 이상 동안 100 ng/ml 이상의 최대 혈액 약물 농도를 유지하는 제제.

청구항 39

미세 과립 및 첨가제를 타정시켜 수득된 경구 붕해 정제에 포함되는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립의 파단 억제 방법으로서, 정제의 제조 동안, 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 미세 과립을 코팅시키는 것을 포함하는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 약학적 활성 성분의 방출을 조절하기 위해, 파단시 연신율이 약 100 % 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름

을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅된 미세 과립을 포함하는 경구 봉해 고형 제제에 관한 것이다.

더욱이, 본 발명은 미세 과립과 첨가제를 타정시켜 수득된 경구 봉해 정제에 포함되는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립의 파단 억제 방법으로서, 정제의 제조 동안, 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 미세 과립을 코팅하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 고령화 및 생활 환경의 변화로, 물 없이 투여되고, 정제의 특징인 사용 편리성을 유지하며 용이하게 언제 어디서든지 필요시 물 없이 투여될 수 있는 경구 봉해 고형 제제를 개발하는 것이 필요하다.
- [0003] 약학적 활성 성분이 쓴맛을 갖는 경우, 코팅에 의한 쓴맛 차폐가 약물 순응도에 대해 바람직하다. 약학적 활성 성분이 산에 의해 쉽게 분해되는 경우, 위산에 의한 분해를 방지하고 장까지 충분히 전달하기 위해 성분을 코팅시키는 것이 필요하다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 코팅된 정제, 캡슐 등이 일반적으로 사용된다.
- [0004] 이러한 요건을 충족하기 위해, 코팅된 미세 과립을 함유하는 정제가 종래에 개발되어 왔다. 예를 들어, JP-A-6-502194 (USP 5,464,632) 에는 코팅된 미세 입자 등의 형태의, 약학적 활성 성분을 포함하는 속봉해성 다중 입자 정제가 개시되어 있다. 또한, JP-A-2000-281564 및 JP-A-2000-103731 에는 코팅된 미세 과립을 함유하는 경구 봉해 정제가 개시되어 있다.
- [0005] 그러나, 코팅된 미세 과립을 함유하는 정제 등과 같은 고형 제제의 제조 동안, 미세 과립은 미세 과립의 코팅층의 부분 파괴 등에 의해 증명되는 바와 같이 타정 동안 파단될 수 있고, 따라서 상기 쓴맛, 내산성 등에 대한 차폐 효과 감소와 같은 문제를 일으킨다.
- [0006] 특허 문헌 1: JP-A-6-502194
- [0007] 특허 문헌 2: JP-A-2000-281564
- [0008] 특허 문헌 3: JP-A-2000-103731

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 경구 봉해 고형 제제의 제조에서 타정 동안 미세 과립의 파단을 억제함으로써, 미세 과립의 봉해 특성, 약학적 활성 성분의 용해 특성 등과 같은 특성을 용이하게 조절할 수 있는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립을 함유하는 경구 봉해 고형 제제 (정제 등) 를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명자들은, 약학적 활성 성분 및 첨가제의 방출 조절을 나타내는 미세 과립을 타정시켜 제조되는 정제 등과 같은 경구 봉해 고형 제제에서, 파단시 연신율이 약 100 % 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 함유하는 코팅층으로 미세 과립을 코팅시킴으로써 타정 동안 미세 과립의 파단이 감소할 수 있다는 것을 발견하였고, 이로 본 발명을 완성하였다.
- [0011] 따라서, 본 발명은 하기를 제공한다.
- [0012] [1] 파단시 연신율이 약 100 % 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립을 포함하는 경구 봉해 고형 제제.
- [0013] [2] 가소제를 추가로 포함하고, 중합체가 장용성 중합체인, [1] 의 제제.
- [0014] [3] 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립을 코팅시켜 미세 과립이 수득되는, [1] 의 제제.
- [0015] [4] 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립이 장용성 미세 과립인, [3] 의 제제.
- [0016] [5] 중합체가 장용성 중합체인, [1] 의 제제.
- [0017] [6] 중합체가 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립의 약 5 내지 약 80 중량% 의 양으로 코팅되는, [3] 내지 [5] 중 어느 하나의 제제.

- [0018] [7] 미세 과립이 약 500 μm 이하의 평균 입자 크기를 갖는, [1] 의 제제.
- [0019] [8] 코팅층이 미세 과립의 최외각층에 형성되는, [1] 의 제제.
- [0020] [9] 미세 과립의 최외각층 상에 수용성 당 알코올을 포함하는 코팅층을 추가로 포함하는, [1] 의 제제.
- [0021] [10] 가소제의 함량이 중합체의 고형 함량 중량의 약 1 내지 약 20 중량% 인, [2] 의 제제.
- [0022] [11] 가소제가 트리에틸 시트레이트인, [2] 의 제제.
- [0023] [12] 약학적 활성 성분을 포함하는 장용성 미세 과립이 pH-의존성 방출 조절 미세 과립인, [4] 의 제제.
- [0024] [13] pH-의존성 방출 조절 미세 과립이 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립을 방출 조절 필름으로 코팅시켜 수득되는, [12] 의 제제.
- [0025] [14] 방출 조절 필름이 pH 6.0 이상 및 pH 7.5 이하에서 용해되는 중합체 물질을 포함하는, [13] 의 제제.
- [0026] [15] 코어 과립이 추가로 염기성 무기 염을 포함하는, [13] 의 제제.
- [0027] [16] 방출 조절 필름이 코어 과립에 형성된 중간 코팅층을 통해 형성되는, [13] 또는 [14] 의 제제.
- [0028] [17] 중합체 물질이 히프로멜로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및 셀락으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상의 혼합물을 포함하는, [14] 의 제제.
- [0029] [18] 방출 조절 필름이 미세 과립의 약 30 내지 약 100 중량% 의 중합체 물질 함량을 갖는, [16] 의 제제.
- [0030] [19] 방출 조절 필름이 미세 과립의 약 50 내지 약 100 중량% 의 중합체 물질 함량을 갖는, [16] 의 제제.
- [0031] [20] 약학적 활성 성분이 산에 불안정한, [1] 의 제제.
- [0032] [21] 산에 불안정한 약학적 활성 성분이 양성자 펌프 억제제 (PPI) 인, [20] 의 제제.
- [0033] [22] PPI 가 란소프라졸 또는 이의 광학 활성 형태 또는 이의 염인, [21] 의 제제.
- [0034] [23] 과단시 연신율이 약 100 % 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는, (1) 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립 A 및 (2) 약학적 활성 성분의 방출 속도가 (1) 의 미세 과립의 것과 상이한 미세 과립 B 를 포함하는 경구 봉해 고형 제제.
- [0035] [24] 미세 과립 A 의 약학적 활성 성분과 미세 과립 B 의 약학적 활성 성분이 동일한, [23] 의 제제.
- [0036] [25] 미세 과립 B 가 약 500 μm 이하의 평균 입자 크기를 갖는, [23] 의 제제.
- [0037] [26] 미세 과립 B 가 pH 5.0 이상 및 pH 6.0 이하에서 용해되는 장용성 미세 과립인, [23] 의 제제.
- [0038] [27] 미세 과립 B 가 pH 5.0 이상 및 pH 6.0 이하에서 용해되는 장용성 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅되는, [23] 의 제제.
- [0039] [28] 장용성 미세 과립이 히프로멜로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스 및 셀락으로부터 선택되는 1 종 이상의 수성 장용성 중합체 기제를 포함하는, [26] 의 제제.
- [0040] [29] 미세 과립 B 가 pH 6.0 이상 및 pH 7.5 이하에서 용해되는 중합체 물질을 포함하는 방출 조절 필름으로 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립을 코팅시켜 수득되는 pH-의존성 방출 조절 미세 과립이고, 상기 방출 조절 필름이 코어 과립에 형성된 중간 코팅층을 통해 형성되고, 상기 방출 조절 필름이 미세 과립의 약 10 내지 약 70 중량% 의 중합체 물질 함량을 갖는, [24] 의 제제.
- [0041] [30] 미세 과립 A 및 미세 과립 B 가 1:10 내지 10:1 의 중량비로 약학적 활성 성분을 포함하는, [24] 의 제제.
- [0042] [31] 추가로 첨가제를 포함하는, [23] 의 제제.
- [0043] [32] 첨가제가 수용성 당 알코올을 포함하는, [31] 의 제제.

- [0044] [33] 첨가제가 봉해제를 포함하는, [31] 의 제제.
- [0045] [34] 각각 전체 제제에 대해, 미세 과립 A 가 10 내지 50 중량% 로 포함되고, 미세 과립 B 가 10 내지 30 중량% 로 포함되며, 첨가제가 20 내지 80 중량% 로 포함되는, [31] 의 제제.
- [0046] [35] 제제의 총 중량이 약 1000 mg 이하인, [1] 또는 [23] 의 제제.
- [0047] [36] 경구 봉해 시간이 약 90 초 이하인, [1] 또는 [23] 의 제제.
- [0048] [37] 경구 투여 후 0.5 시간에 위에서 4 이상의 평균 pH 를 달성하고, 14 시간 이상 동안 상기 pH 이상을 유지할 수 있는, [23] 의 제제.
- [0049] [38] 약학적 활성 성분이 R-란소프라졸 또는 이의 염이고, 30 mg 의 약학적 활성 성분이 경구 투여되는 경우, 약 5 시간 이내에 최대 혈액 약물 농도를 달성하고, 약 4 시간 이상 동안 100 ng/ml 이상의 최대 혈액 약물 농도를 유지하는, [23] 의 제제.
- [0050] [39] 미세 과립 및 첨가제를 타정시켜 수득된 경구 봉해 정제에 포함되는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립의 파단 억제 방법으로서, 정제의 제조 동안, 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 미세 과립을 코팅시키는 것을 포함하는 방법.

발명의 효과

- [0051] 본 발명의 경구 봉해 고형 제제는 타정 동안 미세 과립의 파단 감소를 나타낸다. 그러므로, 약학적 활성 성분, 특히 산에 불안정한 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립을 포함하는 경구 봉해 고형 제제를 사용하여, 산의 존재 하에, 예를 들어 위에서 약학적 활성 성분의 방출을 조절하여 원하는 용출 프로파일을 달성할 수 있다. 또한, 제제 또는 다수를 위한 용출 프로파일의 변화 (용출 변화) 가 또한 향상될 수 있다.
- [0052] 본 발명의 경구 봉해 고형 제제가 미세 과립의 파단 억제를 나타내기 때문에, 장시간 동안 원하는 대로 약학적 활성 성분의 방출을 조절할 수 있다. 따라서, 치료적 유효 농도는 장시간 동안 유지될 수 있고, 투여 횟수는 감소할 수 있으며, 소량의 투여량을 이용한 효과적인 치료가 실현될 수 있다. 더욱이, 혈액 농도의 느린 상승으로 인한 부작용의 감소 등과 같은 효과가 달성될 수 있다.
- [0053] 본 발명의 경구 봉해 고형 제제가 구강에서 우수한 봉해 특성 또는 용해 특성을 나타내기 때문에, 물 없이도 노인 및 어린이가 편리하게 복용하는 제제로서 다양한 질환의 치료 또는 예방에 사용된다. 또한, 먼지 질감을 방지하는 크기를 갖는 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립이 배합되기 때문에, 제제가 입에서 매끄럽다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

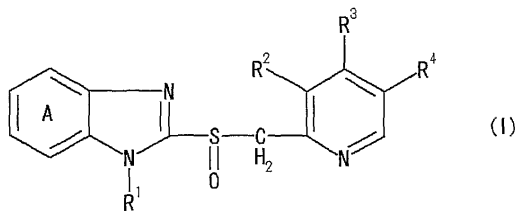
- [0054] 본 발명은 약학적 활성 성분의 방출을 조절하기 위해, 파단시 연신율이 약 100 % 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅된 미세 과립을 포함하는 경구 봉해 고형 제제 (이하, 본 발명의 제제로도 칭함) 에 관한 것이다.
- [0055] 본 발명에 사용되는 중합체는 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체이다.
- [0056] 파단시 연신율이 약 100 % 미만인 경우, 타정 동안 미세 과립의 파단을 억제하는 효과가 불충분하고, 약 700 % 를 초과하는 경우, 용이한 분무 노즐의 막힘, 용이한 미세 과립의 응고 등의 문제가 중합체를 포함하는 코팅층을 도포하는 단계에서 발생한다.
- [0057] 파단시 연신율은 JIS-K7127 에 따라 측정된다. 즉, 시편 (폭 10 mm, 길이 150 mm, 두께 1 mm) 을 인장 시험기에서 연신하고 (속도 200 mm/분), 시편이 파단될 때의 길이를 측정하고, 파단시 연신율을 하기 식으로 계산한다:
- [0058] 파단시 연신율 (%) = $(L-L_0)/L_0 \times 100$
- [0059] L_0 : 시험 전 시편 길이, L : 파단시 시편 길이.
- [0060] 중합체의 인장 시험에서, 캐스팅 필름의 연신은 파단 후 탄성 변형으로서 부분적으로 회복되고, 이후 영구적인 변형 또는 잔여 변형으로서 물질에 잔류한다. 파단시 연신율은 필름이 하중에 항복하여 최종 파단될 때까지 하중을 적용하여 중합체 필름을 연신시켜 수득되고, 수치에 있어서 잔류 변형으로서 연신의 길이를 표현하고, 단위는 % 이다. 예를 들어, 하중이 100 cm 필름에 적용되고 필름이 130 cm 에서 파단되는 경우, 필름의 파

단시 연신율은 30 % 이다.

- [0061] 본 발명에서 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체의 예에는 히프로멜로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 트리메틸암모늄에틸 클로라이드 공중합체, 부틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 2-디메틸아미노에틸-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락 등이 포함된다. 이의 더욱 구체적인 예에는 시판되는 제품, 예컨대 Eudragit FS30D (메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체: 파단시 연신율: 300 % (10 중량% 트리에틸 시트레이트를 포함하는 경우)), Eudragit RS100 (에틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 트리메틸암모늄에틸 클로라이드 공중합체, 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 RS: 파단시 연신율: 250 % (20 중량% 트리에틸 시트레이트를 포함하는 경우)), Eudragit E100 (메틸 메타크릴레이트 - 부틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 디메틸아미노에틸 공중합체, 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 E: 파단시 연신율: 200 %), Eudragit NE30D (메틸 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체: 파단시 연신율: 600 %) 등이 포함된다.
- [0062] 상기 언급된 것들 중에서, 장용성 중합체가 바람직하고, 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체가 특히 바람직하다.
- [0063] 상기 중합체는 2 종 이상 (바람직하게는 2 내지 3 종) 의 조합일 수 있다.
- [0064] 복수 종의 중합체가 본 발명에 사용하기 위해 혼합되는 경우, 파단시 연신율은 혼합 중합체의 파단시 연신율을 의미한다.
- [0065] 중합체를 포함하는 층은 가소제를 함유할 수 있다. 가소제의 예에는 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트, 트리아세틴, 글리세롤, 글리세롤 지방산 에스테르, 참기름, 피마자유 등이 포함된다.
- [0066] 중합체를 포함하는 상기 필름층 중 가소제의 함량은 중합체의 고형 함량 중량에 대해 약 1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 3 내지 약 15 중량%, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 12 중량% 이다.
- [0067] 본 발명에서 가소제가 중합체에 첨가되는 경우, 파단시 연신율은 가소제를 함유하는 중합체의 파단시 연신율을 의미한다.
- [0068] 본 발명에 사용되는 활성의 약학적 활성 성분은 고체, 분말, 결정, 오일, 용액 등의 임의의 형태일 수 있다. 이의 효능은 특별히 제한되지 않는다. 활성의 약학적 활성 성분의 예에는 강장제, 해열 진통 소염제, 항정신제, 항불안제, 항우울제, 수면 진정제, 항경련제, 중추신경계 약물, 뇌 물질대사 향상제, 뇌순환 향상제, 항간질제, 교감신경흥분 자극제, 위장약, 제산제, 항궤양제, 진해 거담제, 구토방지제, 호흡 촉진제, 기관지 확장제, 항알레르기제, 구강용 치과약, 항히스타민제, 수축촉진제, 부정맥을 위한 작용제, 이뇨제, 혈압 저하제, 혈관수축제, 관상혈관 확장제, 말초혈관 확장제, 고지혈증을 위한 작용제, 이담제, 항생제, 화학요법제, 당뇨병을 위한 작용제, 골다공증을 위한 작용제, 항류머티즘제, 골격근 이완제, 호르몬제, 알칼로이드성 마약, 술파제, 통풍 치료제, 혈액 응고 방지제, 항악성종양제, 알츠하이머병 치료제 등이 포함되고, 상기 성분으로부터 선택되는 하나 이상이 사용된다.
- [0069] 강장제의 예에는 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E (d- α -토코페롤 아세테이트 등), 비타민 B1 (디벤조일티아민, 푸르솔티아민 히드록시클로라이드 등), 비타민 B2 (리보플라빈 부티레이트 등), 비타민 B6 (피리독신 히드록시클로라이드 등), 비타민 C (아스코르브산, 나트륨 L-아스코르베이트 등) 및 비타민 B12 (히드록소코발라민 아세테이트, 시아노코발라민 등) 과 같은 비타민, 칼슘, 마그네슘 및 철과 같은 미네랄, 단백질, 아미노산, 올리고당, 생약 등이 포함된다.
- [0070] 해열 진통 소염제의 예에는 아스피린, 아세트아미노펜, 에텐자미드, 이부프로펜, 디펜히드라민 히드록시클로라이드, d1-클로르페닐아민 말레이트, 디히드로코데인 포스페이트, 노스카핀, 메틸에페드린 히드록시클로라이드, 페닐프로판올아민 히드록시클로라이드, 카페인, 카페인 무수물, 세라렙타아제, 리소자임 클로라이드, 톨펜암산, 메펜암산, 디클로페낙 나트륨, 플루펜암산, 살리실아미드, 아미노피린, 케토프로펜, 인도메타신, 부콜롬, 펜타조신 등이 포함된다.
- [0071] 항정신제의 예에는 클로르프로마진, 레세르핀 등이 포함된다.

- [0072] 항불안제의 예에는 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 디아제팜 등이 포함된다.
- [0073] 항우울제의 예에는 이미프라민, 마프로틸린 히드로클로라이드, 암페타민 등이 포함된다.
- [0074] 수면 진정제의 예에는 에스타졸람, 니트라제팜, 디아제팜, 페를라핀, 페노바르비탈 나트륨 등이 포함된다.
- [0075] 항경련제의 예에는 스코폴아민 히드로브로마이드, 디펜히드라민 히드로클로라이드, 파파베린 히드로클로라이드, 메클리진 히드로클로라이드, 디멘티드리네이트 등이 포함된다.
- [0076] 중추신경계 약물의 예에는 시티콜린 등이 포함된다.
- [0077] 뇌 물질대사 향상제의 예에는 메클로페녹세이트 히드로클로라이드 등이 포함된다.
- [0078] 뇌순환 향상제의 예에는 빈포세틴 등이 포함된다.
- [0079] 항간질제의 예에는 페니토인, 카르바마제핀 등이 포함된다.
- [0080] 교감신경흥분 자극제의 예에는 이소프로테레놀 히드로클로라이드 등이 포함된다.
- [0081] 위장약의 예에는 디아스타아제, 당-포함 펩신, 스코폴리아 추출물, 셀룰라아제 AP3, 리파아제 AP 및 신나믹 오일과 같은 위 소화제, 및 베르베린 클로라이드, 내성 젖산균, 비피도박테리아 등과 같은 장기능 조절제가 포함된다.
- [0082] 제산제의 예에는 탄산마그네슘, 탄산수소나트륨, 마그네슘 알루미늄네이트 메타실리케이트, 합성 히드로탈사이트, 침전 탄산칼슘, 산화마그네슘 등이 포함된다.
- [0083] 항궤양제의 예에는 란소프라졸, 오메프라졸, 라베프라졸, 판토프라졸, 일라프라졸, 테나토프라졸, 파모티딘, 시메티딘, 라니티딘 히드로클로라이드 등이 포함된다.
- [0084] 진해 거담제의 예에는 클로페라스틴 히드로클로라이드, 텍스트로메토르판 히드로브로마이드, 테오필린, 칼륨 구아아아콜술포네이트, 구아이페네신, 코데인 포스페이트 등이 포함된다.
- [0085] 구토방지제의 예에는 디페니돌 히드로클로라이드, 메토클로프라미드 등이 포함된다.
- [0086] 호흡 촉진제의 예에는 레발로르판 타르트레이트 등이 포함된다.
- [0087] 기관지 확장제의 예에는 테오필린, 살부타몰 설페이트 등이 포함된다.
- [0088] 항알레르기제의 예에는 암렉사노스, 세라트로더스트 등이 포함된다.
- [0089] 구강용 치과약의 예에는 옥시테트라시클린, 트리암시놀론 아세토나이드, 클로르헥시딘 히드로클로라이드, 리도카인 등이 포함된다.
- [0090] 항히스타민제의 예에는 디펜히드라민 히드로클로라이드, 프로메타진, 이소티펜딜 히드로클로라이드, d1-클로르페닐아민 말레에이트 등이 포함된다.
- [0091] 수축촉진제의 예에는 카페인, 디곡신 등이 포함된다.
- [0092] 부정맥을 위한 작용제의 예에는 프로카인아미드 히드로클로라이드, 프로프라놀롤 히드로클로라이드, 핀돌롤 등이 포함된다.
- [0093] 이뇨제의 예에는 이소소르바이드, 푸로세마이드, HCTZ 와 같은 티아지드제 등이 포함된다.
- [0094] 혈압 저하제의 예에는 델라프릴 히드로클로라이드, 카프토프릴, 헥사메토늄 브로마이드, 히드랄라진 히드로클로라이드, 라베탈롤 히드로클로라이드, 마니디핀 히드로클로라이드, 칸데사르탄 실렉세틸, 메틸도파, 로사르탄, 발사르탄, 에포사르탄, 이르베사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄 등이 포함된다.
- [0095] 혈관수축제의 예에는 페닐에프린 히드로클로라이드 등이 포함된다.
- [0096] 관상혈관 확장제의 예에는 카르보크로멘 히드로클로라이드, 몰시도민, 베라파밀 히드로클로라이드 등이 포함된다.
- [0097] 말초혈관 확장제의 예에는 신나리진 등이 포함된다.
- [0098] 고지혈증을 위한 작용제의 예에는 세리바스타틴 나트륨, 심바스타틴, 프라바스타틴 나트륨 등이 포함된다.

- [0099] 이담제의 예에는 데히드로콜산, 트레피부톤 등이 포함된다.
- [0100] 항생제의 예에는 세팔렉신, 세파클로르, 아목시실린, 피브메실리남 히드로클로라이드, 세포티암 헥세틸 히드로클로라이드, 세파드록실, 세픽심, 세프디토렌 피복실, 세프테람 피복실, 세프포독심 프록세틸, 세포티암 히드로클로라이드, 세프조프란 히드로클로라이드, 세프메녹심 히드로클로라이드 및 세프술로딘 나트륨과 같은 세펜 항생제, 암피실린, 시클라실린, 술크니실린 나트륨, 날리딕스산 및 에녹사신과 같은 합성 항균제, 카루모남 나트륨과 같은 모노박탐 항생제, 페넴 항생제, 카르바페넴 항생제 등이 포함된다.
- [0101] 화학요법제의 예에는 술파메티졸, 술파메티졸 히드로클로라이드, 티아조술폰 등이 포함된다.
- [0102] 당뇨병을 위한 작용제의 예에는 툴부타미드, 피오글리타존 히드로클로라이드, 보글리보스, 글리벤클라미드, 트로글리타존, 로시글리타존 말레이트, 아카르보스, 미글리톨, 에미글리테이트 등이 포함된다.
- [0103] 골다공증을 위한 작용제의 예에는 이프리플라본 등이 포함된다.
- [0104] 골격근 이완제의 예에는 메토카르바몰 등이 포함된다.
- [0105] 항류머티즘제의 예에는 메토틱렉세이트, 부실라아민 등이 포함된다.
- [0106] 호르몬제의 예에는 리오티로닌 나트륨, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 프레도니솔론, 옥센돌론, 류프로렐린 아세테이트 등이 포함된다.
- [0107] 알칼로이드성 마약의 예에는 오피움, 모르핀 히드로클로라이드, 에페각, 옥시코돈 히드로클로라이드, 오피움 알칼로이드 히드로클로라이드, 코카인 히드로클로라이드 등이 포함된다.
- [0108] 술파제의 예에는 술파민, 술피소미딘, 술파메티졸 등이 포함된다.
- [0109] 통풍 치료제의 예에는 알로퓨리놀, 콜치신 등이 포함된다.
- [0110] 혈액 응고 방지제의 예에는 디코우마롤 등이 포함된다.
- [0111] 항악성종양제의 예에는 5-플루오로우라실, 우라실, 미토마이신 등이 포함된다.
- [0112] 알츠하이머병 치료제의 예에는 이데베논, 빈포세틴 등이 포함된다.
- [0113] 상기 약학적 활성 성분 중에서, 항궤양제가 바람직하게 사용된다.
- [0114] 본 발명의 효과를 특히 누릴 수 있는 약학적 활성 성분은 산에 불안정한 약학적 활성 성분이다.
- [0115] "산에 불안정한 약학적 활성 성분"의 예에는 산성 영역에서 불안정하거나 산에 의해 비활성되는 화합물이 포함되고, 이의 특정예에는 비타민 화합물(비타민 B12, 푸르슬티아민, 엽산, 비타민 A, 비타민 D 등), 양성자 펌프 억제제(PPI) 등이 포함된다. PPI가 특히 바람직하고, 하기 화학식(I)로 표시되고 알려져 있는 항궤양 활성을 갖는 벤즈이미다졸 화합물, 이의 광학 활성 형태 및 이의 염 등이 언급될 수 있다.
- [0116] 하기 화학식(I)로 표시되는 화합물 또는 이의 광학 활성 형태 또는 이의 염:



- [0117]
- [0118] (식 중,
- [0119] 고리 A는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리이고, 이들 각각은 임의로 치환기(들)를 갖고,
- [0120] R¹은 수소 원자, 임의로 치환기(들)를 갖는 아르알킬기, 아실기 또는 아실옥시기이며,
- [0121] R², R³ 및 R⁴는 동일 또는 상이하고, 각각은 수소 원자, 임의로 치환기(들)를 갖는 알킬기, 임의로 치환기(들)를 갖는 알콕시기, 또는 임의로 치환기(들)를 갖는 아미노기임).
- [0122] 화합물은 바람직하게는 화학식(I)에서 고리 A가 벤젠 고리 또는 피리딘 고리이고, 이들 각각이 할로겐

원자, 임의 할로겐화된 C_{1-4} 알킬기, 임의 할로겐화된 C_{1-4} 알콕시기 및 5- 또는 6-원 헤테로시클릭기로부터 선택되는 치환기(들)를 임의로 갖고,

[0123] R^1 이 수소 원자이고,

[0124] R^2 가 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알콕시기 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기이고,

[0125] R^3 이 수소 원자, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알콕시기 또는 임의 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시기이며,

[0126] R^4 가 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기인 화합물이다.

[0127] 화학식 (I) 로 표시되는 상기 화합물에서, 고리 A 에 대한 "각각 임의로 치환기(들)를 갖는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리" 의 "치환기" 의 예에는 할로겐 원자, 시아노기, 니트로기, 임의로 치환기(들)를 갖는 알킬기, 히드록시기, 임의로 치환기(들)를 갖는 알콕시기, 아릴기, 아릴옥시기, 카르복시기, 아실기, 아실옥시기, 5- 내지 10-원 헤테로시클릭기 등이 포함된다. 벤젠 고리 또는 피리딘 고리는 임의로 1 내지 3 개의 상기 치환기를 가진다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일 또는 상이할 수 있다. 상기 치환기 중에서, 할로겐 원자, 임의로 치환기(들)를 갖는 알킬기, 임의로 치환기(들)를 갖는 알콕시기 등이 바람직하다.

[0128] 할로겐 원자의 예에는 불소, 염소, 브롬 원자 등이 포함된다. 이 중에서, 불소가 바람직하다.

[0129] "임의로 치환기(들)를 갖는 알킬기" 의 "알킬기" 의 예에는 C_{1-7} 알킬기 (예, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸기 등) 가 포함된다. "임의로 치환기(들)를 갖는 알킬기" 의 "치환기" 의 예에는 할로겐 원자, 히드록시기, C_{1-6} 알콕시기 (예, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등), C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐기 등), 카르바모일기 등이 포함된다. 치환기의 수는 1 내지 3 일 수 있다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일 또는 상이할 수 있다.

[0130] "임의로 치환기(들)를 갖는 알콕시기" 의 "알콕시기" 의 예에는 C_{1-6} 알콕시기 (예, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 펜톡시 등) 등이 포함된다. "임의로 치환기(들)를 갖는 알콕시기" 의 "치환기" 의 예에는 상기 "임의로 치환기(들)를 갖는 알킬기" 의 "치환기" 와 유사한 것들이 포함된다. 치환기의 수는 상기 "임의로 치환기(들)를 갖는 알킬기" 에서와 동일하다.

[0131] "아릴기" 의 예에는 C_{6-14} 아릴기 (예, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 바이페닐, 2-안트릴기 등) 등이 포함된다.

[0132] "아릴옥시기" 의 예에는 C_{6-14} 아릴옥시기 (예, 페닐옥시, 1-나프틸옥시, 2-나프틸옥시기 등) 등이 포함된다.

[0133] "아실기" 의 예에는 포르밀, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 알킬카르바모일, 알킬술피닐, 알킬술포닐기 등이 포함된다.

[0134] "알킬카르보닐기" 의 예에는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기 (예, 아세틸, 프로피오닐기 등) 등이 포함된다.

[0135] "알콕시카르보닐기" 의 예에는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐기 (예, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐기 등) 등이 포함된다.

[0136] "알킬카르바모일기" 의 예에는 $N-C_{1-6}$ 알킬-카르바모일기 (예, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일기 등), N,N -디- C_{1-6} 알킬-카르바모일기 (예, N,N -디메틸카르바모일, N,N -디에틸카르바모일기 등) 등이 포함된다.

[0137] "알킬술피닐기" 의 예에는 C_{1-7} 알킬술피닐기 (예, 메틸술피닐, 에틸술피닐, 프로필술피닐, 이소프로필술피닐기 등) 등이 포함된다.

[0138] "알킬술포닐기" 의 예에는 C_{1-7} 알킬술포닐기 (예, 메틸술포닐, 에틸술포닐, 프로필술포닐, 이소프로필술포닐기 등) 등이 포함된다.

[0139] "아실옥시기" 의 예에는 알킬카르보닐옥시기, 알콕시카르보닐옥시기, 카르바모일옥시기, 알킬카르바모일옥시기, 알킬술피닐옥시기, 알킬술포닐옥시기 등이 포함된다.

- [0140] "알킬카르보닐옥시기" 의 예에는 C_{1-6} 알킬-카르보닐옥시기 (예, 아세틸옥시, 프로피오닐옥시기 등) 등이 포함된다.
- [0141] "알콕시카르보닐옥시기" 의 예에는 C_{1-6} 알콕시-카르보닐옥시기 (예, 메톡시카르보닐옥시, 에톡시카르보닐옥시, 프로폭시카르보닐옥시, 부톡시카르보닐옥시기 등) 등이 포함된다.
- [0142] "알킬카르바모일옥시기" 의 예에는 C_{1-6} 알킬-카르바모일옥시기 (예, 메틸카르바모일옥시, 에틸카르바모일옥시기 등) 등이 포함된다.
- [0143] "알킬술피닐옥시기" 의 예에는 C_{1-7} 알킬술피닐옥시기 (예, 메틸술피닐옥시, 에틸술피닐옥시, 프로필술피닐옥시, 이소프로필술피닐옥시기 등) 등이 포함된다.
- [0144] "알킬술포닐옥시기" 의 예에는 C_{1-7} 알킬술포닐옥시기 (예, 메틸술포닐옥시, 에틸술포닐옥시, 프로필술포닐옥시, 이소프로필술포닐옥시기 등) 등이 포함된다.
- [0145] "5- 내지 10-원 헤테로시클릭기" 의 예에는, 탄소 원자 외에 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 1 이상 내지 4 (예, 1 내지 3) 개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 (바람직하게는 5- 또는 6-원) 헤테로시클릭기가 포함된다. 특정예에는 2- 또는 3-티에닐기, 2-, 3- 또는 4-피리딜기, 2- 또는 3-푸릴기, 1-, 2- 또는 3-피롤릴기, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 8-퀴놀릴기, 1-, 3-, 4- 또는 5-이소퀴놀릴기, 1-, 2- 또는 3-인돌릴기 등이 포함된다. 이 중에서, 1-, 2- 또는 3-피롤릴기와 같은 5- 또는 6-원 헤테로시클릭기가 바람직하다.
- [0146] 고리 A 는 바람직하게는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리이고, 이들 각각은 할로젠 원자, 임의 할로겐화된 C_{1-4} 알킬기, 임의 할로겐화된 C_{1-4} 알콕시기 및 5- 또는 6-원 헤테로시클릭기로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기를 임의로 가진다.
- [0147] R^1 에 대한 "임의로 치환기(들)를 갖는 아르알킬기" 의 "아르알킬기" 의 예에는 C_{7-16} 아르알킬기 (예, 벤질, 페네틸 등과 같은 C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬기) 등이 포함된다. "임의로 치환기(들)를 갖는 아르알킬기" 의 "치환기" 의 예에는 상기 "임의로 치환기(들)를 갖는 알킬기" 의 "치환기" 와 유사한 것들이 포함된다. 치환기의 수는 1 내지 4 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일 또는 상이할 수 있다.
- [0148] R^1 에 대한 "아실기" 의 예에는 상기 고리 A 의 치환기로 예시되는 "아실기" 와 유사한 것들이 포함된다.
- [0149] R^1 에 대한 "아실옥시기" 의 예에는 상기 고리 A 의 치환기로 예시되는 "아실옥시기" 와 유사한 것들이 포함된다.
- [0150] R^1 은 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0151] R^2 , R^3 또는 R^4 에 대한 "임의로 치환기(들)를 갖는 알킬기" 의 예에는 상기 고리 A 의 치환기로 예시되는 "임의로 치환기(들)를 갖는 알킬기" 와 유사한 것들이 포함된다.
- [0152] R^2 , R^3 또는 R^4 에 대한 "임의로 치환기(들)를 갖는 알콕시기" 의 예에는 상기 고리 A 의 치환기로 예시되는 "임의로 치환기(들)를 갖는 알콕시기" 와 유사한 것들이 포함된다.
- [0153] R^2 , R^3 또는 R^4 에 대한 "임의로 치환기(들)를 갖는 아미노기" 의 예에는 아미노기, 모노- C_{1-6} 알킬아미노기 (예, 메틸아미노, 에틸아미노 등), 모노- C_{6-14} 아릴아미노기 (예, 페닐아미노, 1-나프틸아미노, 2-나프틸아미노 등), 디- C_{1-6} 알킬아미노기 (예, 디메틸아미노, 디에틸아미노 등), 디- C_{6-14} 아릴아미노기 (예, 디페닐아미노 등) 등이 포함된다.
- [0154] R^2 는 바람직하게는 C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알콕시기 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기이다. R^2 는 더욱 바람직하게는 C_{1-3} 알킬기 또는 C_{1-3} 알콕시기이다.
- [0155] R^3 은 바람직하게는 수소 원자, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알콕시기 또는 임의 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시기이다. R^3 은 더

옥 바람직하게는 할로젠화되거나 C₁₋₃ 알콕시로 임의 치환된 C₁₋₃ 알콕시기이다.

- [0156] R⁴ 는 바람직하게는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기이다. R⁴ 는 더욱 바람직하게는 수소 원자 또는 C₁₋₃ 알킬기이다 (이는 특히 바람직하게는 수소 원자이다).
- [0157] 화학식 (I) 로 표시되는 화합물의 특징예에는
- [0158] 2-[[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-피리디닐]메틸]술피닐]-1H-벤즈이미다졸, 2-[[[(3,5-디메틸-4-메톡시-2-피리디닐)메틸]술피닐]-5-메톡시-1H-벤즈이미다졸, 2-[[[4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸-2-피리디닐]메틸]술피닐]-1H-벤즈이미다졸 나트륨염, 5-디플루오로메톡시-2-[[[(3,4-디메톡시-2-피리디닐)메틸]술피닐]-1H-벤즈이미다졸, 2-[(RS)-[(4-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)메틸]술피닐]-5-(1H-피롤-1-일)-1H-벤즈이미다졸 등이 포함된다.
- [0159] 본 발명에서, 더욱 상세하게는, 란소프라졸, 오메프라졸, S-오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸, 테나토프라졸, 일라프라졸 등과 같은 벤즈이미다졸 화합물, 및 이미다조피리딘 화합물이 바람직하게는 PPI 인 화학식 (I) 로 표시되는 화합물로서 사용된다.
- [0160] 상기 화합물 중에서, 란소프라졸, 즉, 2-[[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-피리디닐]메틸]술피닐]-1H-벤즈이미다졸이 특히 바람직하다.
- [0161] 상기 화합물 (I) 은 라세미체 또는 R-형태, S-형태와 같은 광학 활성 형태일 수 있다. 예를 들어, 이는 란소프라졸의 광학 활성 형태, 즉 란소프라졸의 R-형태 또는 S-형태 동일 수 있다. (R)-2-[[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-피리디닐]메틸]술피닐]-1H-벤즈이미다졸 등과 같은 광학 활성 형태가 특히 바람직하다.
- [0162] 본 발명에서, PPI 는 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 또는 이의 광학 활성 형태의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 염은 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 염이다. 이의 예에는 무기 염기와 염, 유기 염기와 염, 염기성 아미노산과의 염 등이 포함된다.
- [0163] 무기 염기와 염의 바람직한 예에는 나트륨염, 칼륨염 등과 같은 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등과 같은 알칼리 토금속염; 암모늄염 등이 포함된다.
- [0164] 유기 염기와 염의 바람직한 예에는 알킬아민 (트리메틸아민, 트리에틸아민 등), 헤테로시클릭 아민 (피리딘, 피콜린 등), 알칸올 아민 (에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등), 디시클로헥실아민, N',N'-디벤질에틸렌디아민 등과의 염이 포함된다.
- [0165] 염기성 아미노산과의 염의 바람직한 예에는 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염이 포함된다.
- [0166] 상기 염 중에서, 알칼리 금속염 및 알칼리 토금속염이 바람직하다. 나트륨염이 특히 바람직하다.
- [0167] 화학식 (I) 로 표시되는 화합물은 그 자체로 알려져 있는 방법, 예를 들어 JP-A-61-50978, US-B-4,628,098, JP-A-10-195068, WO 98/21201 등에 기재되어 있는 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다. 또한, 화학식 (I) 로 표시되는 광학 활성 화합물은 광학 분할 (분별 재결정화, 키랄 컬럼 방법, 부분입체이성질 방법, 미생물 또는 효소를 이용한 방법 등), 비대칭 산화 등과 같은 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, R 형태 란소프라졸은 또한 WO 00/78745, WO 01/83473, WO 01/87874 및 WO 02/44167 등에 기재되어 있는 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0168] 본 발명의 고형 제제에 함유되는 상기 약학적 활성 성분은 1 종, 또는 2 종 이상 (바람직하게는 2 내지 3 종) 일 수 있다.
- [0169] 약학적 활성 성분은 의학, 식품 등의 분야에서 일반적으로 사용되는 회석제 등으로 회석될 수 있다. 또한, 사용되는 약학적 활성 성분은 쓴맛의 차폐를 위해 처리될 수 있다.
- [0170] 상기 약학적 활성 성분의 총량은, 본 발명의 제제 100 중량부에 대해, 예를 들어 약 0.01 내지 약 50 중량부, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 30 중량부이다.
- [0171] 본 발명에서, "미세 과립" 은 일본 약전 제 15 판에 정의되어 있는 바와 같다 (총량의 10 % 이하의 분말이 75 μm 체를 통과하는 분말). 본 발명의 제제 중 미세 과립 (약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립) 의 평균 입자 크기는, 본 발명의 제제의 투여 동안 거칠거나 분말성의 질감을 방지하기 위해, 약 500 μm 이하, 바람직하게는 약 400 μm 이하의 평균 입자 크기를 가진다. 예를 들어, 이는 약 100 내지 약 500 μm, 바

람직하게는 약 100 내지 약 400 μm 이다.

- [0172] 달리 명시되지 않는한, "평균 입자 크기" 는 부피 중간 직경 (중간 직경: 누적 분포의 50 % 에 해당하는 입자 직경) 을 의미한다. 예에는 레이저 회절 입자 크기 분포 측정 방법, 상세하게는 레이저 회절 입자 크기 분포 분석기 HEROS RODOS (Sympatec, Germany 사제) 를 사용한 방법이 포함된다.
- [0173] 본 발명에서, "약학적 활성 성분의 방출 조절" 은, 일본 약전 용해 시험 방법 2 에 따른 용해 시험에서 시험 용액으로서 계면활성제 미함유 50 mM 인산염 완충제 (pH 7.0) 를 사용하여, 제제에 함유된 약학적 활성 성분의 80 % 이하가 1 시간 이내에 방출되고, 제제에 함유된 약학적 활성 성분의 80 % 이상이 2 내지 6 시간 내에 방출되도록 약학적 활성 성분의 방출 속도를 조절하는 것을 의미한다.
- [0174] 본 발명의 제제 중 "미세 과립" 의 하나의 구현예는 과당시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립 (이하, 종종 방출 조절 미세 과립으로 칭함) 이다. 따라서, 본 발명의 방출 조절 미세 과립은 (1) 약학적 활성 성분을 포함하는 장용성 미세 과립을 상기 중합체로 코팅시켜 수득되는 미세 과립, 또는 (2) 상기 중합체를 포함하는 장용성 중합체로 약학적 활성 성분을 포함하는 기본 치료용 미세 과립을 코팅시켜 수득되는 미세 과립이다.
- [0175] "미세 과립" 이 상기 중합체로 약학적 활성 성분을 포함하는 장용성 미세 과립을 코팅시켜 수득되는 경우, 과당시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층은 바람직하게는 미세 과립의 최외각층이다. 상기 중합체의 코팅량은 약학적 활성 성분을 포함하는 장용성 미세 과립에 대해 약 5 내지 약 30 중량%, 바람직하게는 약 5 내지 약 25 중량%, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 20 중량% 이다.
- [0176] 약학적 활성 성분을 포함하는 장용성 미세 과립의 하나의 구현예는 "코어" 상에 "약학적 활성 성분 층", 이 위에 "중간층", 그리고 추가로 그 위에 "장용성 필름층" 을 포함한다. "코어" 및 "중간층" 은 이하에 언급된다.
- [0177] 본 발명에서, "코어 과립" 은, 예를 들어, "코어" 및 코어를 커버하는 "약학적 활성 성분 층", "중간층" 등과 같은 층을 의미하고, 방출 조절 필름을 도포하기 전의 과립을 지칭한다.
- [0178] 본 발명의 장용성 미세 과립은 바람직하게는 pH-의존 방식으로 약학적 활성 성분을 방출하는 pH-의존성 방출 조절 미세 과립이다. pH-의존성 방출 조절 미세 과립은, 예를 들어, 방출 조절 필름 (장용성 코팅층, 확산 조절 코팅층 또는 이들의 조합 등) 으로 코팅된 미세 과립으로 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립을 코팅시켜 수득되는 것, 또는 방출 조절 매트릭스에 분산되어 있는 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립 등이다. 약학적 활성 성분의 방출은 약학적 활성 성분의 방출을 조절할 수 있는 필름으로 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립을 코팅시키거나 방출 조절 매트릭스에 약학적 활성 성분을 분산시켜 조절된다.
- [0179] pH-의존 방식은 소정의 수준 이상의 pH 를 갖는 환경에서의 용해/용출을 의미한다. 일반적인 장용성 코팅으로, 장용성 미세 과립은 용해/용출되고, 약학적 활성 성분의 방출은 약 5.5 의 pH 에서 시작한다. 본 발명에서, 용출은 바람직하게는 높은 pH (바람직하게는 6.0 이상 및 7.5 이하, 더욱 바람직하게는 6.5 이상 및 7.2 이하) 에서 시작하고, 위에서 약학적 활성 성분의 방출은 바람직하게는 잘 조절된다. 즉, 본 발명의 방출 조절 필름의 예에는 약 pH 5.5 에서 용해되는 일반적인 장용성 필름, 및 약학적 활성 성분의 더욱 우수한 방출 지연 기능 또는 서방성 기능을 갖는 필름, 예컨대 더욱 높은 pH 영역에서 pH-의존 방식으로 용해되는 필름, 또는 필름 자체가 용해되지 않으나 약학적 활성 성분이 필름 자체 또는 필름에 형성된 미세 기공을 통해 방출되는 확산 조절 코팅층 등이 포함된다.
- [0180] 방출 조절 필름의 필름에는 필름형 코팅층뿐 아니라 더욱 두꺼운 두께를 갖는 코팅층이 포함되고, 추가로 코어 과립 또는 내부층을 완전히 커버하는 코팅층뿐 아니라 코어 과립 또는 내부층 대부분을 커버하나 이들을 부분적으로 커버하지 않는 코팅층이 포함된다. 코어 과립 또는 내부층 대부분을 커버하는 코팅층은 코어 과립 또는 내부층의 표면의 80 % 이상을 커버하고, 바람직하게는 이의 전부를 커버한다.
- [0181] 본 발명에서, 장용성 필름에 포함되는 중합체는 바람직하게는 방출 조절 특성을 나타낸다. 이의 예에는 히프로멜로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및 셀락 등이 포함된다. 시판 제품의 특정예에는 히프로멜로오스 프탈레이트 (HP-55, HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 사제), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스 (CMEC, Freund Corporation 사제), 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 공중합체 (Eudragit L100

(메타크릴레이트 공중합체 L) 또는 Eudragit S100 (메타크릴레이트 공중합체 S), Evonik Roehm 사제), 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체 (Eudragit L100-55 (건조된 메타크릴레이트 공중합체 LD) 또는 Eudragit L30D-55 (메타크릴레이트 공중합체 LD), Evonik Roehm 사제), 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 사제), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락 등과 같은 중합체, 바람직하게는 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체 등이 포함된다. 이러한 중합체 물질은 2 종 이상 (바람직하게는 2 내지 3 종) 의 혼합물로 사용될 수 있다.

[0182] 혼합물로 사용하는 것의 바람직한 구현예에는 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체와 메타크릴레이트 에틸 아크릴레이트 공중합체의 혼합 중합체가 포함된다.

[0183] 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체와 메타크릴레이트 에틸 아크릴레이트 공중합체의 바람직한 혼합비는 중량비로 50 내지 100:50 내지 0, 바람직하게는 85 내지 100:15 내지 0 이다.

[0184] 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립의 특히 바람직한 구현예에서, 하나 이상의 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립은 방출 조절 필름으로 코팅된다.

[0185] 이러한 코어 과립은 코어로서 비활성 담체를 약학적 활성 성분으로 코팅시키거나, 제제 제조에 일반적으로 사용되는 부형제 및 약학적 활성 성분을 사용하여 과립화시켜 수득된다. 예를 들어, 이는 JP-A-63-301816 에 기재되어 있는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0186] "코어" 의 평균 입자 크기는 약 40 내지 약 350 μm , 바람직하게는 약 50 내지 약 250 μm , 더욱 바람직하게는 100 내지 250 μm , 특히 바람직하게는 약 100 내지 약 200 μm 일 수 있다. 상기 평균 입자 크기를 갖는 코어에는 No. 48 (300 μm) 체에 통과하는 입자 모두, No. 60 (250 μm) 체에 잔류하는 입자 전부 약 5 w/w% 이하, 및 No. 270 (53 μm) 체에 통과하는 입자 전부 약 10 w/w% 이하가 포함된다. "코어" 의 비부피는 5 ml/g 이하, 바람직하게는 4 ml/g 이하, 더욱 바람직하게는 3 ml/g 이하이다.

[0187] "코어" 로서 사용되는 비활성 담체의 예에는 (1) 결정질 셀룰로오스 및 락토오스의 구형 과립, (2) 결정질 셀룰로오스의 75 내지 300 μm 크기의 구형 입자 (Asahi Kasei Corporation 사제, CELPHERE), (3) 교반 과립화에 의해 락토오스 (9 부) 및 α -전분 (1 부) 으로부터 제조되는 50 내지 250 μm 크기의 과립, (4) JP-A 61-213201 에 기재되어 있는 미세결정질 셀룰로오스 구형 과립의 분류화에 의해 수득되는 250 μm 이하 크기의 마이크로 입자, (5) 분무 냉각 또는 용융 과립화에 의해 구형으로 성형되는 왁스의 가공 제품, (6) 오일 성분을 포함하는 젤라틴 비드와 같은 가공 제품, (7) 칼슘 실리케이트, (8) 전분, (9) 키틴, 셀룰로오스, 키토산 등과 같은 다공성 입자, (10) 그랜뉴당, 결정질 락토오스, 결정질 셀룰로오스, 염화나트륨 등의 벌크 분말, 및 이의 가공 제제가 포함된다. 추가로, 이러한 코어는 그 자체로 알려져 있는 분쇄 방법 또는 과립화 방법에 의해 제조된 후, 체질하여 원하는 입자 직경을 갖는 입자를 제조할 수 있다.

[0188] "결정질 셀룰로오스 및 락토오스의 구형 과립" 의 예에는 (i) 결정질 셀룰로오스 (3 부) 및 락토오스 (7 부) 으로부터 제조되는 100 내지 200 μm 크기의 구형 과립 (예, Nonpareil 105 (70-140) (입자 직경: 100 내지 200 μm), Freund Corporation 사제), (ii) 결정질 셀룰로오스 (3 부) 및 락토오스 (7 부) 으로부터 제조되는 150 내지 250 μm 크기의 구형 과립 (예, Nonpareil NP-7:3, Freund Corporation 사제), (iii) 결정질 셀룰로오스 (4.5 부) 및 락토오스 (5.5 부) 으로부터 제조되는 100 내지 200 μm 크기의 구형 과립 (예, Nonpareil 105T (70-140) (입자 직경: 100 내지 200 μm), Freund Corporation 사제), (iv) 결정질 셀룰로오스 (5 부) 및 락토오스 (5 부) 으로부터 제조되는 150 내지 250 μm 크기의 구형 과립 (예, Nonpareil NP-5:5, Freund Corporation 사제) 등이 포함된다.

[0189] 적합한 강도를 유지하고 용해도가 우수한 제제를 제조하기 위해, "코어" 는 바람직하게는 결정질 셀룰로오스 및 락토오스의 구형 과립, 더욱 바람직하게는 50 중량% 이상의 락토오스를 함유하는 결정질 셀룰로오스 및 락토오스의 구형 과립이다. 약 20 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 40 내지 약 50 중량% 의 결정질 셀룰로오스 및 약 50 내지 약 80 중량%, 약 50 내지 약 60 중량% 의 락토오스를 포함하는 구형 과립이 또한 바람직하다.

[0190] "구형 결정질 셀룰로오스" 의 예에는 CELPHERE CP-203 (입자 크기 150 내지 300 μm), CP-102 (입자 크기 106 내지 212 μm), SCP-100 (입자 크기 75 내지 212 μm) (각각 Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd. 사제) 등이 포함된다.

[0191] 본 발명에서 사용되는 코어로서, 구형 결정질 셀룰로오스, 또는 결정질 셀룰로오스 및 락토오스의 구형 과립화

제품이 바람직하고, 100 내지 250 μm 의 구형 결정질 셀룰로오스 또는 결정질 셀룰로오스 (4.5 부) 및 락토오스 (5.5 부) 의 100 내지 200 μm 구형 과립화 제품이 더욱 바람직하다.

[0192] 이하에 언급되는 (1) 코어 과립 상에 장용성 코팅층을 갖는 미세 과립, 및 (2) 코어 과립 상에 확산 조절 코팅층을 갖는 미세 과립, 또는 코어 과립 상에 장용성 코팅층 및 확산 조절 코팅층을 조합으로 갖는 미세 과립 등에서와 같이, 코어 과립이 비활성 담체의 코어 상에 약학적 활성 성분을 코팅시켜 수득되는 경우, 예를 들어, 코어 과립은 회전 유동층 과립화기 (SPIR-A-FLOW (Freund Corporation 사제), MP-10 TOKU-2 유형 (POWREX Corporation 사제), 원심분리 롤링 과립화기 (CF-mini, CF-360, Freund Corporation 사제) 또는 회전 유동층 과립화기 (MP-10, POWREX Corporation 사제) 등을 사용하여 습식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로는, 약학적 활성 성분은 결합제 등을 포함하는 분무 용액을 비활성 담체의 코어 등에 첨가하는 동안 코팅하기 위해 분무될 수 있다. 제조 장치는 제한되지 않으나, 예를 들어, 원심분리 롤링 과립화기 등이 바람직하게는 후자 코팅에 의한 제조에 사용된다. 상기 2 종의 장치를 사용하여 코팅하는 것은 2 단계로 약학적 활성 성분을 도포하기 위해 조합될 수 있다. 비활성 담체의 코어가 사용되지 않는 경우, 코어 과립은, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 옥수수전분, 결정질 셀룰로오스 등과 같은 부형제 및 약학적 활성 성분, 히프로멜로오스 (HPMC), 히드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 마크로골, 플루로닉 F68, 아라비아 고무, 젤라틴, 전분 등과 같은 결합제를 사용하고, 교반 과립화기, 습식 압출-과립화기, 유동층 과립화기 등에 필요시 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스, 크로스카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol, FMC International 사제), 폴리비닐피롤리돈, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC) 등과 같은 봉해제를 첨가하여 수득된다. 상기 코팅 방법은 또한 코어 과립 이외의 입자의 코팅에 사용될 수 있다.

[0193] 본 발명에서, 염기성 무기 염은 바람직하게는 제제에서 약학적 활성 성분 (특히, 산에 불안정한 약학적 활성 성분) 을 안정시키도록 과립, 상제하게는, 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립에 첨가된다. 염기성 무기 염은 바람직하게는 약학적 활성 성분과 접촉되고, 바람직하게는 약학적 활성 성분과 균일하게 혼합된다.

[0194] "염기성 무기 염" 의 예에는 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및/또는 칼슘의 염기성 무기 염 (예, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 중탄산마그네슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 수산화마그네슘 등) 이 포함된다.

[0195] 염기성 무기 염의 사용량은 염기성 무기 염의 종류에 따라 적절히 결정되고, 예를 들어, 약학적 활성 성분의 약 0.3 내지 약 200 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 100 중량%, 더욱 바람직하게는 약 10 내지 약 50 중량%, 가장 바람직하게는 약 20 내지 약 40 중량% 이다.

[0196] 코어 과립 (약학적 활성 성분을 포함하는 과립) 을 중합체 물질로 코팅시켜 이하에 언급되는 방출 조절 필름을 도포하기 전에 중간 코팅층을 형성할 수 있다. 이러한 과립은 코어 과립으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, PPI 등과 같이 약학적 활성 성분이 산에 불안정한 경우, 중간 코팅층을 형성하여 코어 과립과 방출 조절 필름 사이에 직접 접촉을 방지할 수 있고, 이러한 것이 약학적 활성 성분의 안정성을 향상시키는데 바람직하다. 이러한 중간 코팅층은 복수의 층으로 형성될 수 있다. 방출 조절 필름 중 중합체 물질의 함량은 중간 코팅층으로 코팅된 과립의 약 30 내지 약 100 중량%, 바람직하게는 약 35 내지 약 90 중량%, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 약 80 중량% 이다. 방출 조절 필름 중 중합체 물질의 함량은 중간 코팅층으로 코팅된 입자의 약 50 내지 약 100 중량% 이다.

[0197] 중간 코팅층을 위한 코팅 물질의 예에는 L-HPC, 히드록시프로필 셀룰로오스, HPMC (예, TC-5 등), 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스 등과 같은 중합체 물질, 수크로오스 [정제된 수크로오스 (분쇄 (슈가 파우더), 비분쇄) 등], 옥수수전분 등과 같은 녹말당 등이 포함되고, 이는 락토오스, 꿀 및 당 알코올 (D-만니톨, 에리트리톨 등) 등과 같은 당류와 적절히 첨가된다. L-HPC, HPMC, D-만니톨 및 이들의 혼합물이 바람직하다. 중간 코팅층은, 이들 이외에, 필요시 제제의 제조를 위해 첨가되는 부형제 (예, 차폐제 (산화티탄 등), 정전기 방지제 (산화티탄, 탈크 등)) 를 적절히 함유할 수 있다.

[0198] 중간 코팅층의 도포량은 "약학적 활성 성분을 포함하는 과립" 1 중량부 당 일반적으로 약 0.02 중량부 내지 약 1.5 중량부, 바람직하게는 약 0.05 중량부 내지 약 1 중량부이다.

[0199] 코팅은 종래 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 바람직한 방법에서, 상기 중간 코팅층 구성성분은 정제수 등으로 희석되고, 액체로서 분무될 수 있다. 이러한 경우, 히드록시프로필 셀룰로오스 등과 같은 결합제는 바람직하게는 동시에 분무된다.

[0200] 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내고 본 발명의 제제에 포함되는 미세 과립은 바람직하게는 상기 코어 과

립 상에 장용성 코팅층 및/또는 확산 조절 코팅층을 갖는 미세 과립, 또는 약학적 활성 성분이 방출 조절 매트릭스에 분산되어 있는 미세 과립이다.

[0201] 본 발명의 방출 조절 필름에서, 장용성 코팅층 또는 확산 조절 코팅층이 도포될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 방출 조절 필름은 장용성 코팅층 및 확산 조절 코팅층을 조합으로 포함할 수 있다.

[0202] (1) 코어 과립 상에 장용성 코팅층을 갖는 미세 과립

[0203] 상기 미세 과립의 구현예에서, 방출 조절 필름은 상기 코어 과립 상에 형성되고, 필름은 바람직하게는 장용성 코팅층을 갖는 미세 과립이다. 본 발명의 장용성 코팅층은 약학적 활성 성분의 방출을 조절하기 위해 pH-의존 방식으로 용해/용출되는 코팅 물질 (중합체 물질) 을 포함하고, 상기 물질은 장용성 코팅층을 형성한다. "pH-의존 방식" 은 앞서 언급된 바와 같이, 약학적 활성 성분을 방출하기 위해 소정의 수준 이상의 pH 를 갖는 환경에서의 용해/용출을 의미한다.

[0204] 장용성 코팅층은 과당시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함한다.

[0205] 더욱이, 상기 장용성 코팅층을 위한 코팅 물질로서 2 종 이상 (바람직하게는 2 내지 3 종) 의 중합체를 순차적으로 코팅하여 다층을 형성할 수 있다. 상이한 pH 영역에서 용해되는 2 종 이상의 필름을 형성하기 위해, 예를 들어, pH 6.0 이상에서 용해되는 중합체 및 pH 7.0 이상에서 용해되는 중합체가 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, pH 6.0 이상에서 용해되는 중합체 및 pH 7.0 이상에서 용해되는 중합체가 1:0.5 내지 1:5 의 비로 조합되어 사용될 수 있다.

[0206] 더욱이, 본 발명의 장용성 코팅층은 필요시 폴리에틸렌 글리콜, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트 등과 같은 가소제, 안정화제 등을 함유할 수 있다. 예를 들어, 가소제가 트리에틸 시트레이트이고 트리에틸 시트레이트의 양이 증가하는 경우, 장용성 코팅층의 양은 감소하여, 미세 과립은 크기가 작아지고, 따라서 전체 제제의 크기가 작아지게 된다. 방출 조절에 사용되는 코팅 물질의 양은 방출 조절 필름층을 갖는 미세 과립에 대해 약 20 내지 약 100 중량%, 바람직하게는 약 30 내지 약 90 중량%, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 약 80 중량% 이다. 이와 같이 수득된 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립으로부터의 약학적 활성 성분의 용출은 바람직하게는 pH 1.2 용액의 용해비로 표현되는 바와 같이 2 시간 내에 10 % 이하이고, pH 6.8 용액의 용해비로 표현되는 바와 같이 1 시간 내에 5 % 이하 및 8 시간 내에 60 % 이상이다.

[0207] 이와 같이 수득된 방출 조절 필름을 갖는 미세 과립은 물과 접촉시 점성이 되는 물질, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO, 예를 들어, Polyox WSR303 (분자량 7000000), Polyox WSR Coagulant (분자량 5000000), Polyox WSR 301 (분자량 4000000), Polyox WSR N-60K (분자량 2000000), Polyox WSR 205 (분자량 600000); Dow Chemical 사제), 히프로멜로오스 (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 사제), 카르복시메틸 셀룰로오스 (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC, 예를 들어, HPC-H, Nippon Soda Co., Ltd. 사제), 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 카르복시비닐 중합체 (Hibiswako (R)103, 104, 105, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 사제; carbopol943, Goodrich 사제), 키토산, 나트륨 알기네이트, 펙틴 등으로 코팅될 수 있다.

[0208] (2) 코어 과립 상에 확산 조절 코팅층을 갖는 미세 과립

[0209] 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립은 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립 상에 방출 조절 필름을 갖는 미세 과립이다. 필름으로서, 확산 조절 코팅층을 갖는 미세 과립이 언급될 수 있다. 본 발명의 확산 조절 코팅층은 확산에 의해 약학적 활성 성분의 방출을 조절하는 층이다. 이러한 확산 조절 코팅층은 확산 조절 필름-형성 중합체를 함유한다. 확산 조절 필름-형성 중합체의 예에는 에틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 트리메틸암모늄에틸 클로라이드 공중합체 (Eudragit RS (아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 RS) 및 Eudragit RL (아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 RL), Evonik Roehm 사제), 메틸 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체 (Eudragit NE30D, Evonik Roehm 사제), 에틸셀룰로오스 등이 포함된다. 바람직하게는, 에틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 트리메틸암모늄에틸 클로라이드 공중합체 및 메틸 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체가 언급될 수 있다. 이러한 확산 조절 필름-형성 중합체가 또한 1 종 이상의 상기 중합체의 혼합물로 사용될 수 있다.

[0210] 확산 조절 코팅층 중 2 종 이상의 확산 조절 필름-형성 중합체는 적합한 비의 혼합물일 수 있고, 또한 소정의 비의 친수성 기공-형성 물질 HPMC, HPC, 카르복시비닐 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 락토오스, 만니톨, 유

기산 등과의 혼합물로 사용될 수 있다.

- [0211] 본 발명의 방출 조절 필름은 장용성 코팅층 및 확산 조절 코팅층을 조합으로 포함하는 필름일 수 있다. 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립은 상기 확산 조절 코팅층 및 상기 (1)의 장용성 코팅층을 조합으로 포함하는 방출 조절 필름으로 코팅될 수 있다. 이의 예에는 (i) 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립이 장용성 코팅층, 그리고 이어서 확산 조절 코팅층으로 코팅되는 형태, (ii) 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립이 확산 조절 코팅층, 그리고 이어서 장용성 코팅층으로 코팅되는 형태, 및 (iii) 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립이 pH-의존 방식으로 약학적 활성 성분의 방출을 조절하기 위한 코팅 물질 (이는 상기 장용성 코팅층을 형성함)과 상기 확산 조절 필름-형성 중합체의 혼합물로 코팅되어 확산 조절 코팅층을 형성하는 형태 등이 포함된다.
- [0212] 상기 (i) 및 (ii)의 코팅층은 필요에 따라 다층을 형성할 수 있다. pH-의존 방식으로 약학적 활성 성분의 방출을 조절하기 위한 코팅 물질, 및 상기 (iii)의 확산 조절 필름-형성 중합체는 균일하게 혼합되거나 부분적으로 불균일할 수 있다. pH-의존 방식으로 약학적 활성 성분의 방출을 조절하기 위한 코팅 물질과 확산 조절 필름-형성 중합체의 혼합물의 혼합비는 1:10 내지 10:1, 더욱 바람직하게는 1:5 내지 10:1, 더욱더 바람직하게는 1:1 내지 9:1 이다.
- [0213] 소정의 지체 시간 후 약학적 활성 성분을 방출하도록 조절된 미세 과립을 제공하기 위해, 붕해제 등과 같은 팽윤성 물질은 코어 과립과 방출 조절 필름 사이에 붕해층을 형성하도록 상기 확산 조절 코팅층을 코팅하기 전에 코팅될 수 있다. 예를 들어, 크로스카멜로오스 나트륨 (Ac-Di-Sol, FMC International 사제), 카멜로오스 칼슘 (ECG505, Gotoku Yakuhin 사제), 크로스포비돈 (ISP Inc), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 사제) 등과 같은 팽윤성 물질은 주로 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립 상에 도포될 수 있고, 단독 또는 혼합물의 에틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 트리메틸 암모늄에틸 클로라이드 공중합체 (Eudragit RS 또는 Eudragit RL, Evonik Roehm 사제), 메틸 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체 (Eudragit NE30D, Evonik Roehm 사제), 에틸셀룰로오스 등, 또는 친수성 기공-형성 물질 HPMC, HPC, 카르복시비닐 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 6000, 락토오스, 만니톨, 유기산 등과 소정의 비로 혼합하여 수득되는 확산 조절 필름은 바람직하게는 2 차 코팅된다.
- [0214] 2 차 코팅을 위한 이러한 코팅 물질은 pH-의존 방식으로 약학적 활성 성분을 방출하는 장용성 중합체, 예컨대 히프로멜로오스 프탈레이트 (HP-55, HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 사제), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스 (CMC, Freund Corporation 사제), 메틸 메타크릴레이트 - 메타크릴레이트 공중합체 (Eudragit L100 (메타크릴레이트 공중합체 L) 또는 Eudragit S100 (메타크릴레이트 공중합체 S), Evonik Roehm 사제), 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체 (Eudragit L100-55 (건조된 메타크릴레이트 공중합체 LD) 또는 Eudragit L30D-55 (메타크릴레이트 공중합체 LD), Evonik Roehm 사제), 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 사제), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락 등일 수 있다.
- [0215] 확산 조절에 의한 방출 조절에 사용되는 코팅 물질의 양은 코어 과립에 대해 바람직하게는 약 1 내지 약 200 %, 바람직하게는 약 2 내지 약 100 %, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 60 % 이다.
- [0216] 코팅물은, 필요시, 폴리에틸렌 글리콜, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트 등과 같은 가소제, 안정화제 등을 함유할 수 있다. 이와 같이 수득된 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립은 물과 접촉시 점성이 되는 물질, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO, 예를 들어, Polyox WSR303 (분자량 7000000), Polyox WSR Coagulant (분자량 5000000), Polyox WSR 301 (분자량 4000000), Polyox WSR N-60K (분자량 2000000), Polyox WSR 205 (분자량 600000); Dow Chemical 사제), 히프로멜로오스 (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 사제), 카르복시메틸 셀룰로오스 (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC, 예를 들어, HPC-H, Nippon Soda Co., Ltd. 사제), 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 카르복시비닐 중합체 (Hibiswako (R)103, 104, 105, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 사제; carbopol943, Goodrich 사제), 키토산, 나트륨 알기네이트, 펙틴 등으로 코팅될 수 있고, 생성된 미세 과립은 방출 조절 미세 과립으로서 사용될 수 있다.
- [0217] 상기 (1) 코어 과립 상에 장용성 코팅층을 갖는 미세 과립 및 (2) 코어 과립 상에 확산 조절 코팅층을 갖는 미세 과립이 상이한 방출 조건의 약학적 활성 성분을 갖는 2 종 이상의 방출 조절 필름을 갖는 미세 과립인 경우, 약학적 활성 성분을 포함하는 층은 방출 조절 필름들 사이에 형성될 수 있다. 방출 조절 필름들 사이에 약

학적 활성 성분을 포함하는 다층 구조의 구현예에는 방출 조절 필름으로 인해 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립을 약학적 활성 성분으로, 그리고 이어서 상기 방출 조절 필름으로 코팅시켜 수득되는 미세 과립이 포함된다.

[0218] (3) 방출 조절 매트릭스에 분산되어 있는 약학적 활성 성분을 갖는 미세 과립

[0219] 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립의 또다른 형태에는 방출 조절 매트릭스에 분산되어 있는 약학적 활성 성분을 갖는 미세 과립이 포함된다. 이러한 방출 조절 미세 과립은 수소화 피마자유, 수소화 유채유, 스테아르산, 스테아릴 알코올 등과 같은 왁스, 또는 폴리글리세린 지방산 에스테르 등과 같은 소수성 담체에 약학적 활성 성분을 균일하게 분산시켜 제조될 수 있다. 방출 조절 매트릭스는 약학적 활성 성분이 담체에 균일하게 분산되어 있는 조성물이고, 필요시 락토오스, 만니톨, 옥수수전분, 결정질 셀룰로오스 등과 같은 제제의 제형에 일반적으로 사용되는 부형제가 약학적 활성 성분과 함께 분산될 수 있다. 더욱이, 물과 접촉시 점성의 겔을 생성하는 분말, 예컨대 폴리옥시에틸렌옥사이드, 가교결합 유형 아크릴산 중합체 (Hibiswako (R)103, 104, 105, 카르보폴), HPMC, HPC, 키토산 등은 약학적 활성 성분 및 부형제와 함께 방출 조절 매트릭스에 분산될 수 있다.

[0220] 제조를 위해, 그자체로 알려져 있는 방법, 예컨대 분무 건조, 분무 냉각, 용융 과립화 등이 사용될 수 있다.

[0221] 이와 같이 수득된 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립은 물과 접촉시 점성이 되는 물질, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO, 예를 들어, Polyox WSR303 (분자량 7000000), Polyox WSR Coagulant (분자량 5000000), Polyox WSR 301 (분자량 4000000), Polyox WSR N-60K (분자량 2000000), Polyox WSR 205 (분자량 600000); Dow Chemical 사제), 히프로멜로오스 (HPMC, Metlose 90SH10000, Metlose 90SH50000, Metlose 90SH30000, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 사제), 카르복시메틸 셀룰로오스 (CMC-Na, Sanlose F-1000MC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC, 예를 들어, HPC-H, Nippon Soda Co., Ltd. 사제), 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 카르복시비닐 중합체 (Hibiswako (R)103, 104, 105, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 사제; carboxopol943, Goodrich 사제), 키토산, 나트륨 알기네이트, 펙틴 등으로 코팅될 수 있고, 수득된 미세 과립은 방출 조절 미세 과립으로서 사용될 수 있다.

[0222] 방출 조절 미세 과립은 상기 다양한 방출 조절 필름, 방출 조절 매트릭스 등을 조합으로 가질 수 있다.

[0223] 상기 장용성 미세 과립을 수득한 후 파단시 연신율이 약 100 % 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는 오버코트 (overcoat) 를 형성함으로써, 타정 동안 파단 억제력을 나타내는 "미세 과립" 이 수득될 수 있다.

[0224] 바람직하게는, 중합체를 포함하는 코팅층은 최외각층이다.

[0225] 한편, 장용성 코팅층이 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 상기 "(1) 코어 과립 상에 장용성 코팅층을 갖는 미세 과립" 이 사용되는 경우, 장용성 미세 과립을 수득한 후 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는 오버코트를 형성하지 않고도 타정 동안 파단 억제력을 나타내는 "미세 과립" 이 수득될 수 있다.

[0226] 예를 들어, 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 상기 중합체가 단독으로 사용되는 경우, 중합체와 다른 장용성 중합체의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0227] 다른 장용성 중합체의 예에는 히프로멜로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 메타크릴레이트 공중합체 [예를 들어, Eudragit L30D-55 (상표명; Evonik Roehm 사제), Kollicoat MAE30DP (상표명; BASF 사제), POLYQUID PA30 (상표명; Sanyo Chemical Industry 사제) 등], 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 셀락 등과 같은 수성 장용성 중합체 기재 등이 포함된다. 특히, 메타크릴레이트 공중합체가 바람직하다.

[0228] 중합체 오버코트 없이 장용성 미세 과립으로 본 발명의 효과를 달성하는 바람직한 구현예는 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립에 대해 1 내지 100 중량%, 바람직하게는 5 내지 80 중량% 의 비율의, 장용성 코팅층에서의 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체의 사용이다.

[0229] 다른 장용성 중합체와의 혼합물의 바람직한 구현예는 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체와 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체의 혼합 중합체이다.

[0230] 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체와 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트

공중합체의 바람직한 혼합비는 중량비로 50 내지 100:50 내지 0, 바람직하게는 85 내지 100:15 내지 0 이다.

- [0231] 장용성 코팅층은 가소제를 함유할 수 있다. 가소제로서, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트, 트리아세틴, 글리세롤, 글리세롤 지방산 에스테르, 참기름, 피마자유 등이 언급될 수 있으며, 트리에틸 시트레이트가 바람직하다.
- [0232] 장용성 필름층 중 가소제의 함량은 중합체 고형 함유물의 중량에 대해 약 1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 3 내지 약 15 중량%, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 12 중량% 이다.
- [0233] 장용성 미세 과립은, 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는 오버코트의 존재 유무에 관계없이, 수용성 당 알코올 (만니톨 등) 을 포함하는 코팅층을 추가로 형성할 수 있다. 이러한 수용성 당 알코올이 첨가되는 경우, (I) 만니톨이 미세 과립 이외에 제조 첨가제로서 사용되기 때문에, 미세 과립과의 친화성을 향상시킬 수 있고, (II) 미세 과립의 응고를 방지할 수 있다.
- [0234] 투여 후 혈액 농도의 신속한 상승, 초기의 효능 발현, 장시간 동안 치료적 유효 농도의 지속, 투여 횟수 감소, 적은 투여량을 이용한 효과적인 치료 및 혈액 농도의 상승으로 인한 부작용의 감소를 달성하기 위한 시도에 있어서, 본 발명의 경구 봉해 고형 제제는 약학적 활성 성분의 방출 속도가 상이한 2 종 이상 (바람직하게는 2 내지 3 종) 의 미세 과립을 함유할 수 있다.
- [0235] 본 발명의 미세 과립의 크기는 약 500 μm 이하, 바람직하게는 약 400 μm 이하 (예, 약 100 μm 내지 약 500 μm , 바람직하게는 약 100 μm 내지 약 400 μm) 이다. 상이한 방출 속도를 갖는 2 종 이상의 미세 과립을 사용하여, 연속적으로 또는 펄스형 방식으로 미세 과립으로부터 약학적 활성 성분의 방출을 조절하는 제제를 또한 설계할 수 있다. 약학적 활성 성분의 방출 속도가 상이한 미세 과립은 동일한 약학적 성분을 함유할 수 있거나, 다른 약학적 활성 성분을 포함하는 조합제가 제조될 수 있다.
- [0236] 즉, 본 발명은 (1) 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립과 (2) 약학적 활성 성분의 방출 속도가 (1) 의 미세 과립의 것과 상이한 미세 과립의 조합을 포함하는 경구 봉해 고형 제제를 제공한다.
- [0237] 예를 들어, 본 발명의 제제는, 예를 들어, (1) 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립 A 및 (2) 약학적 활성 성분의 방출 속도가 (1) 의 미세 과립의 것과 상이한 미세 과립 B 를 포함하는 경구 봉해 고형 제제이다. 이러한 제제가 하나의 구현예로서 상세히 설명되나, 상기 제제는 이에 제한되지 않는다.
- [0238] 미세 과립 A 는 앞서 언급된 바와 같이, 파단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층을 갖고 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립이다. 바람직하게는, 상기 코팅층은 미세 과립 A 의 최외각층이다. 원하는 경우, 수용성 당 알코올 (만니톨 등) 을 포함하는 코팅층이 또한 형성될 수 있다.
- [0239] 본 발명의 상기 제제 중 미세 과립 B 의 하나의 구현예를 이하에 나타낸다.
- [0240] 본 발명의 미세 과립 B 의 평균 입자 크기는, 본 발명의 경구 봉해 고형 제제의 투여 동안 거칠거나 분말성의 질감을 방지하기 위해, 약 500 μm 이하, 바람직하게는 약 400 μm (예, 약 100 μm 내지 약 500 μm , 바람직하게는 약 100 μm 내지 약 400 μm) 이다.
- [0241] 미세 과립 B 에 약학적 활성 성분은, 예를 들어, 미세 과립 B 100 중량부 당 1 내지 50 중량부, 바람직하게는 2 내지 20 중량부의 비율로 함유된다.
- [0242] 본 발명의 제제 중 미세 과립 A 및 미세 과립 B 의 약학적 활성 성분은 동일할 수 있다. 이러한 경우, 약학적 활성 성분의 중량비는 1:10 내지 10:1 이다.
- [0243] PPI 등과 같이 약학적 활성 성분이 산에 불안정한 경우, 염기성 무기 염을 바람직하게는 첨가하여 제제에서 약학적 활성 성분을 안정시킨다. 염기성 무기 염의 예에는 미세 과립 A 와 유사한 것들이 포함된다.
- [0244] 염기성 무기 염의 사용량은 염기성 무기 염의 종류에 따라 적절히 결정되고, 약학적 활성 성분에 대해 예를 들어 0.3 내지 200 중량%, 바람직하게는 1 내지 100 중량%, 더욱 바람직하게는 10 내지 50 중량%, 가장 바람직하게는 20 내지 40 중량% 이다.
- [0245] 미세 과립 B 는 약학적 활성 성분을 갖거나 갖지 않는 코어를 포함할 수 있다. 코어는 미세 과립 A 가 포함

할 수 있는 비활성 담체와 유사하다.

- [0246] 코어는 약학적 활성 성분 등으로 코팅되고, 맛 및 냄새의 차폐, 장용 특성 또는 서방성의 목적을 위해 그 자체로 알려져 있는 방법으로 코팅될 수 있다. 본원에서 코팅제의 예에는 히프로멜로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 메타크릴레이트 공중합체 [예를 들어, Eudragit L30D-55 (상표명; Evonik Roehm 사제), Kollicoat MAE30DP (상표명; BASF 사제), POLYQUID PA30 (상표명; Sanyo Chemical Industry 사제) 등], 메타크릴 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체 (예, Eudragit FS30D 등), 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 셀락 등과 같은 수성 장용성 중합체 기재; 메타크릴레이트 공중합체 [예를 들어, Eudragit NE30D (상표명), Eudragit RL30D (상표명), Eudragit RS30D (상표명) 등] 등과 같은 서방성 물질; 수용성 중합체; 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 아세틸화 모노글리세리드, 트리아세틴, 피마자유 등과 같은 가소제 등이 포함된다.
- [0247] 상기는 또한 이의 1 종 이상의 혼합물로서 사용될 수 있다.
- [0248] 본 발명의 미세 과립 B 의 특징예에는 장용성 코팅층이 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립 상에 형성되는 형태가 포함된다. 본 발명의 미세 과립 B 의 장용성 코팅층은 히프로멜로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스 및 셀락으로부터 선택되는 1 종 이상의 수성 장용성 중합체 기제를 함유한다.
- [0249] 미세 과립 B 의 장용성 코팅층으로서, 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체 (예, Eudragit L30D-55) 와 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체 (예, Eudragit FS30D) 의 혼합 중합체가 바람직하다. 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체와 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 공중합체의 바람직한 혼합비는 중량비로 0 내지 85:100 내지 15, 바람직하게는 70 내지 85:30 내지 15 이다.
- [0250] 미세 과립 B 는 바람직하게는 pH 6.0 이상 및 pH 7.5 이하에서 용해되는 중합체 물질을 포함하는 방출 조절 필름으로 코팅된 약학적 활성 성분을 포함하는 pH-의존성 방출 조절 미세 과립이다. 방출 조절 필름은 일반적으로 중간 코팅층을 통해 코어 과립 상에 형성되고, 방출 조절 필름 중 중합체 물질의 함량은 중간 코팅층으로 코팅된 미세 과립에 대해 약 10 내지 약 70 중량%, 바람직하게는 약 15 내지 약 65 중량%, 더욱 바람직하게는 약 20 내지 약 60 중량% 이다. 중합체 물질 함량을 조절함으로써, 상기 미세 과립 B 의 약학적 활성 성분의 방출성을 조절할 수 있고, 그 결과 미세 과립 A 보다 신속하게 방출될 수 있다.
- [0251] 미세 과립 B 의 장용성 코팅층은 pH 5.0 이상 및 pH 6.0 이하에서 일반적으로 용해되는 중합체 물질을 함유할 수 있다. 그 결과, 미세 과립 B 는 미세 과립 A 보다 신속하게 방출된다.
- [0252] 장용성 코팅층은 바람직하게는 수성 장용성 중합체 기재 및 서방성 기질 및, 필요시, 가소제 등을 조합하여 사용함으로써 형성된다.
- [0253] 메타크릴레이트 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 및 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스가 수성 장용성 중합체 기재로서 바람직하다.
- [0254] 본 발명의 미세 과립 B 의 장용성 코팅층은 서방성 기질을 함유할 수 있다. 서방성 기질은 바람직하게는 메틸 메타크릴레이트 - 에틸 아크릴레이트 공중합체 또는 에틸셀룰로오스이다.
- [0255] 상기 서방성 기질의 사용량은 수성 장용성 중합체 기재 100 중량부 당 약 5 내지 약 30 중량부, 바람직하게는 약 5 내지 약 15 중량부이다.
- [0256] 미세 과립 B 는 또한 미세 과립 A 의 경우에서와 같이, 알려져 있는 과립화 방법으로 제조될 수 있다.
- [0257] "과립화 방법" 에는, 예를 들어, 회전 과립화 방법 (예, 원심분리 롤링 과립화 등), 유동층 과립화 (예, 회전 유동층 과립화, 유동화 과립화 등), 교반 과립화 등이 포함된다. 특히, 유동층 과립화 방법이 바람직하고, 회전 유동층 과립화 방법이 더욱 바람직하다.
- [0258] "회전 과립화 방법" 의 구체예에는 Freund Corporation 사제 "CF 장치" 등을 사용하는 방법이 포함된다. "회전 유동층 과립화 방법" 의 구체예에는 Powrex Corporation 사제 "SPIR-A-FLOW", "multi plex", Fuji Paudal Co., Ltd. 사제 "New-Marumerizer" 등을 사용하는 방법이 포함된다. 혼합물의 분무 방법은 과립화기 종류에

따라 적합하게 선택될 수 있고, 예를 들어, 상부 분무 방법, 하부 분무 방법, 접선 분무 방법 등 중 어느 하나 일 수 있다. 특히, 접선 분무 방법이 바람직하다.

- [0259] 더욱 상세하게는, 예를 들어, JP-A-5-092918 에 기재되어 있는 제조 방법 (코팅 방법) 을 사용하고, 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 코어를 약학적 활성 성분 (예, 산에 불안정한 약학적 활성 성분) 및 필요시 염기성 무기 염, 결합제, 윤활제, 부형제, 수용성 중합체 등으로 코팅시키는 방법에 의해, 약학적 활성 성분을 포함하는 코어 과립이 수득된다.
- [0260] 염기성 무기 염, 결합제, 윤활제 및 부형제로서, 상기 언급된 것들 등이 사용된다.
- [0261] 코어가 약학적 활성 성분을 함유할 수 있으나, 약학적 활성 성분을 포함하는 코팅층이 약학적 활성 성분의 방출성을 조절할 수 있기 때문에, 코어는 약학적 활성 성분을 함유하지 않아도 된다.
- [0262] 코어는 바람직하게는 코팅량의 변화를 최소화할 수 있을 만큼 균일한 구형이다.
- [0263] 코팅층 대 코어의 비율은 약학적 활성 성분의 용해 특성 및 조성물의 과립 크기의 조절을 가능하게 하는 범위로 부터 선택될 수 있고, 예를 들어, 코어 100 중량부 당 일반적으로 약 50 내지 약 400 중량부이다.
- [0264] 코팅층은 복수의 코팅층에 의해 형성될 수 있다. 복수의 코팅층을 구성하는 다양한 코팅층, 예컨대 약학적 활성 성분이 없는 코팅층, 기재용 코팅층, 장용성 코팅층 등의 조합이 적절히 선택될 수 있다.
- [0265] 코어의 코팅을 위해, 예를 들어, 상기 약학적 활성 성분과 수용성 중합체의 혼합물이 사용된다. 혼합물은 용액 또는 분산액일 수 있고, 이는 에탄올 등과 같은 유기 용매 또는 물, 또는 이들의 혼합물을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0266] 혼합물 중 수용성 중합체의 농도가 약학적 활성 성분과 첨가제의 비율에 따라 변하지만, 약학적 활성 성분의 코어에 대한 결합력을 유지하고 혼합물의 점성을 유지하여 작업능의 감소를 방지하도록, 일반적으로 약 0.1 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 10 중량% 이다.
- [0267] 코팅층이 복수의 층을 포함하는 경우, 수용성 중합체의 함량 또는 혼합물의 점도 등급을 선택함으로써 또는 혼합물 중 약학적 활성 성분과 다른 첨가제의 비율이 상이한 혼합물을 연속적으로 사용하여 코팅함으로써 각 층 중 약학적 활성 성분의 농도는 연속적으로 또는 점차 변화될 수 있다. 이러한 경우, 총 코팅층이 약 0.1 내지 약 50 중량% 의 수용성 중합체를 함유하는 한, 약 0.1 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 수용성 중합체를 포함하는 혼합물을 사용하여 코팅을 수행할 수 있다. 추가로, 복수의 층을 포함하는 코팅층은 알려져 있는 방법으로 형성된 내부 필름층을 포함할 수 있고, 따라서 내부 필름층은 약학적 활성 성분을 포함하는 각각의 층을 차단할 수 있다.
- [0268] 비상용성인 2 종 이상의 약학적 활성 성분이 사용되는 경우, 코어는 각 약학적 활성 성분의 각 혼합물로 함께 또는 개별적으로 코팅될 수 있다.
- [0269] 코팅된 코어는 건조된 후, 체에 통과시켜 균일한 입자 크기를 갖는 코어 과립을 수득한다. 코어 과립의 형상은 통상적으로 코어에 상응하고, 따라서 거의 구형인 조성물이 수득될 수 있다. 체로서, 예를 들어, No. 50 (300 μ m) 의 둥근 체가 사용될 수 있다. 코어 과립은 No. 50 둥근 체에 통과하는 입자로부터 선택하여 수득된다.
- [0270] 상기 과립화 방법과 동일한 방식에 따라, 약학적 활성 성분을 보호하거나 장 용해를 부여하기 위해 장용성 코팅층으로 코어 과립을 코팅시킴으로써 상기 미세 과립이 제조된다. 필요시, 미세 과립은 수용성 당 알코올 (바람직하게는 만니톨) 로 추가로 코팅될 수 있다. 수용성 당 알코올로 코팅되는 경우, 미세 과립을 포함하는 경구 봉해 정제의 강도가 향상된다.
- [0271] 장용성 코팅층은, 예를 들어, 앞서 기재된 바와 같이 수성 장용성 중합체 기재, 서방성 기재, 가소제 등의 조합을 포함하고, 바람직하게는 두께가 약 20 내지 약 70 μ m, 바람직하게는 약 30 내지 약 50 μ m 이고 약학적 활성 성분을 포함하는 조성물의 전체 표면을 코팅한 층이다. 그러므로, 조성물의 입자 직경이 작은 경우, 전체 미세 과립 중 장용성 코팅층의 중량% 는 높다. 본 발명의 미세 과립에서, 장용성 코팅층은 전체 미세 과립의 약 30 내지 약 70 중량%, 바람직하게는 약 50 내지 약 70 중량% 이다.
- [0272] 장용성 코팅층은 복수의 층 (예, 2 내지 3 개의 층) 으로 구성될 수 있다. 코팅 방법의 예는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 장용성 코팅층으로, 트리에틸 시트레이트를 포함하는 장용성 코팅층으로, 그리고 이어서 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 장용성 코팅층으로 조성물을 코팅하는 것을 포함한다.

- [0273] 미세 과립 B 의 최외각층은 또한 미세 과립 A 의 경우에서와 같이, 과단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅될 수 있다. 최외각층은 상기 미세 과립 A 와 유사한 방법에 의해 과단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅될 수 있다.
- [0274] 본 발명의 고형 제제 (예, 정제) 는 약학 분야의 종래 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0275] 이러한 방법에는, 예를 들어, 상기 미세 과립 (단일 미세 과립, 또는 상기 미세 과립 A 와 미세 과립 B 등과 같은 2 내지 3 종의 미세 과립) 및 "첨가제" 를 배합하고 성형한 후 필요시 건조하는 것을 포함하는 방법이 포함된다. 미세 과립 및 첨가제, 필요시 물을 배합하고, 성형한 후, 필요시 건조하는 것을 포함하는 방법이 구체적으로 언급된다.
- [0276] "배합 절차" 는 혼합, 혼련, 과립화 등과 같은 종래의 배합 기술 중 어느 것에 의해 수행될 수 있다. 상기 "배합 절차" 는, 예를 들어, Vertical Granulator GV10 (Powrex Corporation 사제), Universal Kneader (Hata Iron Works Co., Ltd. 사제), 유동층 코팅기 LAB-1 및 FD-3S (Powrex Corporation 사제), V-형상 혼합기, 텀블링 혼합기 등과 같은 장치를 사용하여 수행된다.
- [0277] 습식 타정에 의한 제조 방법은 바람직하게는 JP-A-5-271054 등에 기재되어 있는 방법이다. 이는 또한 가습 후 건조에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법은 바람직하게는 JP-A-9-48726, JP-A-8-291051 등에 기재되어 있는 방법이다. 즉, 정제 및 건조 전 또는 후에 가습시켜 경도를 향상시키는 것이 효과적이다.
- [0278] 고형 제제가 정제인 경우, 예를 들어, "성형" 은 약 0.5 내지 약 3 톤/cm², 바람직하게는 약 1 내지 약 2 톤/cm² 의 압력에서 편칭하고 단일 편치 타정기 (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. 사제), 회전 타정기 (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD. 사제) 등을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0279] "건조" 는 건조 제조에 일반적으로 사용되는 임의의 방법, 예컨대 진공 건조, 유동층 건조 등에 의해 수행될 수 있다.
- [0280] 미세 과립과 배합되는 첨가제로서, 예를 들어, 수용성 당 알코올, 결정질 셀룰로오스 또는 L-HPC 가 사용될 수 있다. 경구 투여용 경구 봉해 고형 제제는, 추가로 결합제, 산성제, 발포제, 인공 감미제, 향미제, 윤활제, 착색제, 안정제, 부형제, 봉해제 등을 첨가 및 혼합한 후 혼합물을 압축 성형하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 약학적 활성 성분의 수분산액을 주형 (예, PTP 성형된 포켓) 에 두고, 동결건조기 또는 순환 건조기로 건조시킨 후, 가열-밀봉시켜 성형된 정제를 수득할 수 있다.
- [0281] 용어 "수용성 당 알코올" 은, 1 g 의 당 알코올이 물에 첨가된 후 5 분 마다 30 초 동안 20 °C 에서 강하게 진탕시킬 때, 약 30 분 이내에 용해를 위해 30 ml 미만의 물이 필요한 당 알코올을 의미한다.
- [0282] "수용성 당 알코올" 의 예에는 만니톨, 소르비톨, 말티톨, 수소화 전분 가수분해물, 자일리톨, 환원 팔라티노오스, 에리트리톨 등이 포함된다. "수용성 당 알코올" 의 바람직한 예에는 만니톨, 자일리톨 및 에리트리톨이 포함된다. 수용성 당 알코올은 적절한 비의 상기 2 종 이상의 혼합물일 수 있다. 에리트리톨은 효모 등을 이용한 출발 물질로서의 글루코오스의 발효에 의해 통상 제조된다. 본 발명에서, 입자 크기가 50 메쉬 이하인 에리트리톨이 사용된다. 에리트리톨은 시판된다 (Nikken Chemicals Co., Ltd. 등).
- [0283] "수용성 당 알코올" 의 양은 총 제제 100 중량부에 대해 통상적으로는 약 3 내지 약 50 중량부, 바람직하게는 약 5 내지 약 30 중량부이다.
- [0284] "결정질 셀룰로오스" 는 α-셀룰로오스의 부분 탈중합화 후 정제에 의해 수득될 수 있다. "결정질 셀룰로오스" 에는 또한 미세결정질 셀룰로오스가 포함된다. 결정질 셀룰로오스의 특정예에는 Ceolus KG 801, Ceolus KG 802, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (결정질 셀룰로오스/카멜로오스 나트륨) 등이 포함된다. Ceolus KG 801 및 Ceolus KG 802 를 비롯한 소위 고-상용성 Avicel 이 바람직하다. 이러한 결정질 셀룰로오스가 단독으로 사용될 수 있거나, 2 종 이상이 조합으로 사용될 수 있다. 이러한 결정질 셀룰로오스는 시판된다 (Asahi Kasei Corporation).
- [0285] 결정질 셀룰로오스는 총 제제 100 중량부에 약 3 내지 약 50 중량부, 바람직하게는 약 5 내지 약 40 중량부, 가장 바람직하게는 약 5 내지 약 20 중량부의 양으로 혼입될 수 있다.
- [0286] "저치환 히드록시프로필 셀룰로오스" 로서, LH-11, LH-21, LH-22, LH-B1, LH-31, LH-32, LH-33 등이 언급될 수 있다. 이러한 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스는 시판 제품으로서 수득될 수 있다 [Shin-Etsu Chemical

Co., Ltd. 사제].

- [0287] 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스는 전체 제제 100 중량부 당 약 1 내지 약 50 중량부, 바람직하게는 약 3 내지 약 40 중량부, 가장 바람직하게는 약 3 내지 약 20 중량부의 비율로 첨가될 수 있다.
- [0288] 미세 과립 이외에 첨가제로서 사용되는, HPC 기 함량이 5.0 내지 7.0 중량% 또는 7.0 내지 9.9 % 인 L-HPC 는 구강에서 충분한 붕해 특성 및 충분한 제제 강도를 제공하도록, 전체 제제 100 중량부 당 일반적으로 약 1 내지 약 50 중량부, 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량부, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 20 중량부의 비율로 첨가된다.
- [0289] 결합제의 예에는 히드록시프로필 셀룰로오스, HPMC, 결정질 셀룰로오스, 프리젤라틴화 (pregelatinized) 전분, 폴리비닐피롤리돈, 아라비아 고무 분말, 젤라틴, 폴룰란 등이 포함된다. 상기 2 종 이상의 결합제가 적절한 비의 혼합물로 사용될 수 있다. 결정질 셀룰로오스가 결합제로서 사용되는 경우, 강도가 높고 우수한 경구 속붕해 특성을 유지하는 고형 제제가 수득될 수 있다. 결정질 셀룰로오스는 α -셀룰로오스의 부분 탈중합화 후 정제에 의해 수득될 수 있다. "결정질 셀룰로오스" 에는 또한 미세결정질 셀룰로오스로 칭하는 셀룰로오스가 포함된다. 결정질 셀룰로오스의 특정예에는 Ceolus KG 801, Ceolus KG 802, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-A591NF (결정질 셀룰로오스/카멜로오스 나트륨), Avicel RC-591 (결정질 셀룰로오스/카멜로오스 나트륨) 등이 포함된다. Ceolus KG 801 및 Ceolus KG 802 를 비롯한 소위 고-상용성 결정질 셀룰로오스가 바람직하다. 이러한 결정질 셀룰로오스가 단독으로 사용될 수 있거나, 2 종 이상이 조합으로 사용될 수 있다. 이러한 결정질 셀룰로오스는 시판된다 (Asahi Kasei Corporation). 미세 과립을 포함하지 않는 고형 제제의 경우, 결정질 셀룰로오스는 총 제제 100 중량부에 대해 예를 들어 약 1 내지 약 50 중량부, 바람직하게는 약 2 내지 약 40 중량부, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 약 20 중량부의 양으로 사용된다.
- [0290] 산성제의 예에는 시트르산 (무수 시트르산), 타르타르산, 말산 등이 포함된다.
- [0291] 발포제의 예에는 중탄산나트륨 등이 포함된다.
- [0292] 인공 감미제의 예에는 사카린 나트륨, 디칼륨 글리시리지네이트, 아스파르탐, 수크랄로오스, 아세설팜-K, 스테비아, 타우마틴 등이 포함된다.
- [0293] 향미제는 합성 또는 천연일 수 있고, 이의 예에는 레몬, 레몬 라임, 오렌지, 멘톨, 딸기 등이 포함된다.
- [0294] 윤활제의 예에는 마그네슘 스테아레이트, 수크로오스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크, 스테아르산 등이 포함된다. 폴리에틸렌 글리콜이 윤활제로서 사용되는 경우, 약학적 활성 성분의 분해 시간이 억제되는 안정한 고형 제제가 수득될 수 있다. 이러한 경우, 폴리에틸렌 글리콜은 총 제제 100 중량부에 대해 예를 들어 약 0.01 내지 약 10 중량부, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 5 중량부의 양으로 사용된다.
- [0295] 착색제의 예에는 푸드 옐로우 No. 5, 푸드 레드 No. 2, 및 푸드 블루 No. 2 와 같은 식용 색소; 식용 레이크 염료, 산화철 (II) 등이 포함된다.
- [0296] 안정제의 예에는 염기성 약학적 활성 성분의 경우에는 염기성 물질, 및 산성 약학적 활성 성분의 경우에는 산성 물질이 포함된다.
- [0297] 부형제의 예에는 락토오스, 화이트 슈가, D-만니톨 (β -D-만니톨 등), 전분, 옥수수 전분, 결정질 셀룰로오스, 경질 무수 규산, 산화티탄 등이 포함된다.
- [0298] 붕해제의 예에는 소위 수퍼 붕해제, 예컨대 크로스포비돈 [ISP Inc. (USA), 또는 BASF (Germany) 사제], 크로스 카멜로오스 나트륨 (FMC-Asahi Kasei Corporation) 및 카멜로오스 칼슘 (GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.); 히드록시프로필 셀룰로오스, L-HPC; 카르복시메틸 전분 나트륨 (Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.); 옥수수 전분 등이 포함된다. 이 중에서, 크로스포비돈이 바람직하게 사용된다. 2 종 이상의 상기 붕해제는 적절한 비의 혼합물로 사용될 수 있다.
- [0299] 크로스포비돈은 폴리비닐 폴리피롤리돈 (PVPP) 및 1-비닐-2-피롤리디논 단일중합체를 비롯한 1-에테닐-2-피롤리디논 단일중합체로 칭하는 임의의 가교결합된 중합체일 수 있고, 통상적으로는 분자량이 1,000,000 인 크로스포비돈이 사용된다. 시판되는 크로스포비돈의 특정예에는 가교결합된 포비돈, Kollidon CL [BASF (Germany) 사제], Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10, INF-10 [ISP Inc. (USA) 사제], 폴리비닐피롤리돈, PVPP, 1-비닐-2-피롤리디논 단일중합체 등이 포함된다.

- [0300] 이러한 봉해제가 단독으로 사용될 수 있거나, 상기 2 종 이상이 조합으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 크로스피돈은 단독으로 또는 다른 봉해제와 조합으로 사용될 수 있다.
- [0301] 봉해제는 총 제제 100 중량부에 대해 예를 들어 약 0.1 내지 약 20 중량부, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 중량부, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 약 7 중량부의 양으로 사용된다.
- [0302] 바람직하게는, 본 발명의 제제는 산 중화제를 함유하지 않는다.
- [0303] 출발 물질 분말 및 과립은 실온에서 편칭될 수 있거나, 실온 이상의 온도 (약 25 내지 약 40 °C) 에서 가열 타정될 수 있다. 본 명세서에서, "실온" 은 일반적인 정제 제조에서 타정이 수행되는 공간의 온도를 지칭하고, 이는 일반적으로 약 20 내지 약 25 °C 이다.
- [0304] 본 발명의 고형 제제는 바람직하게는 평균 과립 크기가 약 500 μm 이하인 미세 과립을 포함하고, 고형 제제는 평균 과립 크기가 약 500 μm 이하인 미세 과립을 편칭시켜 제조될 수 있다.
- [0305] 본 발명의 제제의 투여 형태는 바람직하게는 정제 (경구 봉해 정제, 수중 봉해 정제) 이다. 경구 속봉해 정제가 특히 바람직하다.
- [0306] 경구 봉해 정제 등과 같은 정제는 투여 취급을 용이하게 하기 위해서 직경이 약 6.5 내지 약 20 mm, 바람직하게는 약 8 내지 약 14 mm 이다.
- [0307] 약학적 활성 성분의 방출 속도가 상이한 2 종 이상 (바람직하게는 2 내지 3 종) 의 미세 과립을 포함하는 제제의 경우, 각 미세 과립 및 다른 첨가제의 함량은 이의 크기가 용이한 섭취를 허용하는 한 특별히 제한되지 않는다.
- [0308] (1) 과단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅되는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립 A 및 (2) 약학적 활성 성분의 방출 속도가 (1) 의 미세 과립의 것과 상이한 미세 과립 B 를 포함하는 본 발명의 고형 제제는 추가로 첨가제를 포함할 수 있다. 이러한 경우, 전체 제제에 대해 약 10 내지 약 50 중량% 의 미세 과립 A, 약 10 내지 약 30 중량% 의 미세 과립 B 및 약 20 내지 약 80 중량% 의 첨가제를 포함하는 제제가 바람직하다.
- [0309] 미세 과립 A 및 미세 과립 B 를 포함하는 상기 고형 제제에 사용되는 첨가제로서, 앞서 언급된 것들이 언급될 수 있다. 특히, 수용성 당 알코올, 봉해제 등이 바람직하게 사용된다. 수용성 당 알코올 및 봉해제의 정의, 특징에, 함량 등은 앞서 언급되어 있다.
- [0310] 본 발명의 고형 제제의 총 중량은, 30 mg 의 약학적 활성 성분이 함유되는 경우, 약 1000 mg 이하, 바람직하게는 약 300 내지 약 900 mg 이다.
- [0311] 본 발명의 제제의 경구 봉해 시간 (고형 제제가 건강한 성인 남성 또는 여성의 구강에서 침으로만 완전히 봉해될 때까지의 시간) 은 통상적으로 약 90 초 이내, 바람직하게는 약 1 분 이내, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 50 초, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 40 초, 특히 바람직하게는 약 5 내지 약 35 초이다.
- [0312] 본 발명의 제제의 수중 봉해 시간은 통상적으로는 약 90 초 이내, 바람직하게는 약 1 분 이내, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 40 초, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 30 초, 특히 바람직하게는 약 5 내지 약 25 초이다.
- [0313] 본 발명의 제제의 강도 (정제 경도 시험기로 측정된 값) 는 통상적으로는 약 10 N 내지 약 150 N (약 1 kg 내지 약 15 kg) 이다.
- [0314] 본 발명의 고형 제제는 물 없이 또는 물과 함께 투여된다. 투여 방법의 예에는 (1) 본 발명의 제제를 입에서 유지하고 제제 자체를 삼키지 않은 후 소량의 물 또는 물 없이 구강에서 침으로 제제를 용해 또는 봉해하는 것을 포함하는 방법 및 (2) 제제 자체를 물과 함께 삼키는 것을 포함하는 방법이 포함된다. 대안적으로는, 본 발명의 정제는 물로 용해 또는 봉해된 후, 투여될 수 있다.
- [0315] 고형 제제의 투여량은 약학적 활성 성분, 투여 대상체, 질환의 종류 등에 따라 변하고, 약학적 활성 성분의 투여량이 유효량일 수 있는 범위로부터 선택될 수 있다.
- [0316] 예를 들어, 약학적 활성 성분이 란소프라졸인 경우, 본 발명의 고형 제제는 소화성 궤양 (예, 위궤양, 십이지장 궤양, 문합부 궤양 (anastomotic ulcer), Zollinger-Ellinson 증후군 등), 위염, 역류성 식도염, 증후성 위산 역류 질환 (증후성 GERD) 등의 치료 및 예방; 헬리코박터 파이로리균의 제거 또는 제거에 있어서의 보조; 소화성 궤양, 급성 스트레스성 궤양 또는 출혈성 위염에 의해 유발되는 상부 위장관 출혈의 억제; 외과적 스트레스

(수술후 중추 조절을 필요로 하는 대수술, 또는 집중 치료를 필요로 하는 뇌혈관 장애, 두부 외상, 다발성 장기 부전 또는 중화상에 의해 유발되는 스트레스)에 의해 유발되는 상부 위장관 출혈의 억제; 비스테로이드계 소염제에 의해 유발되는 궤양의 치료 및 예방; 위산 과다 및 수술후 스트레스에 의해 유발되는 궤양의 치료 및 예방; 무감각증 이전의 투여 등에 유용하다. 제제의 투여량은 성인 (60 kg 체중)에 대해 약 0.5 내지 약 1500 mg/일, 바람직하게는 약 5 내지 약 500 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 150 mg/일의 란소프라졸 또는 이의 광학 이성질체이다. 란소프라졸 또는 이의 광학 활성 형태는 다른 약학 작용제 (항종양제, 항균제 등)과 조합되어 사용될 수 있다. 특히, 에리트로마이신 항생제 (예, 클라리트로마이신 등), 페니실린 항생제 (예, 아목시실린 등) 및 이미다졸 화합물 (예, 메트로니다졸 등)로부터 선택되는 항균제와의 병용은 헬리코박터 파이로리균의 박멸에 우수한 효과를 제공한다.

[0317] 란소프라졸과 같은 PPI, 이의 광학 활성 형태 등이 본 발명의 제제를 위한 약학적 활성 성분으로 사용되는 경우, 투여 후 0.5 시간에 위에서 4 이상의 평균 pH, 및 14 시간 이상 동안 유지되는 pH 4 이상을 달성하도록 방출 조절될 수 있는 제제가 바람직하다.

[0318] 본 발명의 제제는, 예를 들어, 약학적 활성 성분으로 R-란소프라졸 또는 이의 염을 포함하는 제제이고, 이는 30 mg의 약학적 활성 성분이 경구 투여되는 경우, 약 5 시간 내에 최대 혈액 약물 농도를 달성하고, 약 4 시간 이상 동안 100 ng/ml 이상의 혈액 약물 농도를 유지한다.

[0319] 약학적 활성 성분이 보글리보스인 경우, 본 발명의 제제는 비만, 비만증, 고지혈증, 당뇨병 등의 치료 및 예방에 유용하고, 이의 투여량은 보글리보스로서 성인 (60 kg 체중)에 대해 약 0.01 내지 약 30 mg/일, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 10 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 약 3 mg/일이다. 정제는 1 일 1 회 또는 1 일 2 내지 3 회로 투여될 수 있다.

[0320] 본 발명은 미세 과립 및 첨가제를 타정시켜 수득된 경구 봉해 정제에 포함되는, 약학적 활성 성분의 방출 조절을 나타내는 미세 과립의 과단 억제 방법으로서, 정제 제조 동안, 과단시 연신율이 약 100 내지 약 700 % 인 캐스팅 필름을 제공하는 중합체를 포함하는 코팅층으로 미세 과립을 코팅시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

이 방법에 따르면, 미세 과립 과단으로 인한 약학적 활성 성분의 쓴맛 차폐 효과의 감소 및 내산성의 감소를 방지할 수 있다.

[0321] 실시예

[0322] 본 발명은 제조예, 실시예, 비교예 및 실험예를 참고하여 이하에 상세히 설명되고, 이에 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0323] 하기 실시예 및 비교예에 사용되는 성분은 일본 약전 제 15 판 상용성 제품이었다. 달리 명시되지 않는 한, 이하 사용되는 % 는 중량% 를 의미한다. 하기 실시예 및 비교예에서, 화합물 X 는 (R)-2-[[[3-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-피리디닐]메틸]술폰]-1H-벤즈이미다졸이다. 실시예에서 수득되는 정제의 특성을 하기 시험 방법으로 측정하였다.

[0324] (1) 경도 시험

[0325] 정제 경도 시험기 (Toyama Sangyo Co., Ltd. 사제)를 사용하여 정제 경도를 측정하였다. 시험을 10 회 수행하고, 이의 평균을 나타냈다.

[0326] (2) 구강 내 봉해 시험

[0327] 침으로만 구강에서 완전히 봉해지는 정제에 필요한 시간을 측정하였다. 4 명의 대상체로 시험을 수행하였고, 이의 평균을 나타냈다.

[0328] 제조예 1

[0329] 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 제조

[0330] 방출 조절 미세 과립 A 의 코어인 코어 과립을 다음과 같이 제조하였다. 히프로멜로오스 (TC-5EW, 60 g)를 정제수 (780 g)에 용해시키고, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 30 g) 및 탄산마그네슘 (60 g)을 상기 용액에 분산시켰다. 화합물 X (180 g)를 수득된 분산액에 균일하게 분산시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제)를 사용하여 화합물 X-함유 코팅 용액 (1110 g)의 소정량 (971 g)을 락토오스-결정질 셀룰로오스 구체 (Nonpareil 105T, 150 g)에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 37 °C, 분무 공기압 약 1 kgf/cm², 배기 공기 게이지 100, BED 압력

약 250 mmHg, 회전자 속도 약 300 rpm, 분무 속도 약 3 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 진공 하에 40 °C 에서 16 시간 동안 건조시키고, 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μ m 내지 500 μ m 인 코어 과립을 수득하였다.

[0331] [약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 조성 (85 mg)]

[0332] 락토오스-결정질 셀룰로오스 구체

[0333] (Nonpareil 105T) 30 mg

[0334] 화합물 X 30 mg

[0335] 탄산마그네슘 10 mg

[0336] 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 5 mg

[0337] 히프로멜로오스 10 mg

[0338] 총 85 mg

[0339] 제조예 2

[0340] 중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조

[0341] 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 제조예 1 에서 수득된 약학적 활성 성분-코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5EW, 39.5 g) 및 만니톨 (39.5 g) 을 정제수 (620.4 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (11.3 g), 탈크 (16.9 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 28.2 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (755.8 g) 의 소정량 (661 g) 을 제조예 1 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (400 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 60 °C, 분무 공기압 약 1 kgf/cm², 배기 공기 게이지 100, BED 압력 약 250 mmHg, 회전자 속도 약 300 rpm, 분무 속도 약 2.5 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 진공 하에 40 °C 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μ m 내지 500 μ m 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.

[0342] [중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (110 mg)]

[0343] 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립

[0344] (제조예 1) 85 mg

[0345] 히프로멜로오스 7 mg

[0346] 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 5 mg

[0347] 탈크 3 mg

[0348] 산화티탄 3 mg

[0349] 만니톨 7 mg

[0350] 총 110 mg

[0351] 제조예 3

[0352] 장용성 미세 과립의 제조

[0353] 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체 (Eudragit S100, Evonik Roehm 사제) (184.8 g) 및 트리에틸 시트레이트 (37.2 g) 를 정제수 (283.2 g) 와 무수 에탄올 (2545 g) 의 혼합물에 용해시키고, 탈크 (92.4 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (3142.6 g) 의 소정량 (2749 g) 을 제조예 2 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (220 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 35 °C, 분무 공기압 약 1 kgf/cm², 배기 공기 게이지 100, BED 압력 약 250 mmHg, 회전자 속도 약 300 rpm, 분무 속도 약 2.0 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면. 그 결과, pH-의존 방식으로 용해되는 방출 조절 필름 (약학적 활성 성분은 특정 pH

이상의 환경에서 방출됨) 을 형성하였다. 수득된 미세 과립을 진공 하에 40 ℃ 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 500 μm 인 장용성 미세 과립을 수득하였다.

[0354] [장용성 미세 과립의 조성 (240.9 mg)]

[0355] 중간층으로 코팅된 미세 과립

[0356] (제조예 2) 110 mg

[0357] 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체 77 mg

[0358] 탈크 38.5 mg

[0359] 트리에틸 시트레이트 15.4 mg

[0360] 총 240.9 mg

[0361] **제조예 4**

[0362] 중합체-코팅된 미세 과립의 제조

[0363] 정제수 (190 g) 를 80 ℃ 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (1.84 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (4.6 g) 및 트리에틸 시트레이트 (4.6 g) 를 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (307 g) 에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (508.04 g) 의 소정량 (116 g) 을 제조예 3 에서 수득된 장용성 미세 과립 (200 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 32 ℃, 분무 공기압 약 1 kgf/cm², 배기 공기 게이지 100, BED 압력 약 250 mmHg, 회전자 속도 약 300 rpm, 분무 속도 약 2.0 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면. 수득된 미세 과립을 진공 하에 40 ℃ 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 500 μm 인 중합체-코팅된 미세 과립을 수득하였다.

[0364] [중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (267.87 mg)]

[0365] 장용성 미세 과립 (제조예 3) 240.9 mg

[0366] 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸

[0367] 메타크릴레이트 공중합체 24.09 mg

[0368] 폴리소르베이트 80 0.48 mg

[0369] 글리세롤 모노스테아레이트 1.2 mg

[0370] 트리에틸 시트레이트 1.2 mg

[0371] 총 267.87 mg

[0372] **제조예 5**

[0373] 외각층 구성성분-과립화된 분말의 제조

[0374] 만니톨 (414 g), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-33, 60 g), 결정질 셀룰로오스 (60 g) 및 크로스포비돈 (30 g) 을 유동층 과립화기 (LAB-1, POWREX CORPORATION 사제) 에 충전하고, 정제수 (136 g) 중 만니톨 (24 g) 의 수용액을 분무하면서 이들을 과립화시키고, 건조시켜 외각층 구성성분-과립화된 분말 (573 g) 을 수득하였다.

[0375] **실시예 1**

[0376] 경구 봉해 고형 제제의 제조

[0377] 제조예 4 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (54.0 g), 제조예 5 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (58.8 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (1.2 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. Autograph (상표명, SHIMADZU Corporation 사제) (565.5 mg/정제, 13 mm ϕ 펀치, 사면 (beveled edge) 으로 평면화됨, 타정 압력 20 kN/cm²) 을 사용하여 수득된 혼합 분말 (114 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명

의 경구 봉해 고형 제제 (565.5 mg) 를 획득하였다.

[0378] 제조예 6

[0379] 중합체-코팅된 미세 과립의 제조

[0380] 정제수 (190 g) 를 80 °C 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (1.68 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (4.2 g) 및 트리에틸 시트레이트 (8.4 g) 를 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (280 g) 에 첨가하고 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 획득하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (484.28 g) 의 소정량 (121 g) 을 제조예 3 에서 획득된 장용성 미세 과립 (200 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 32 °C, 분무 공기압 약 1 kgf/cm², 배기 공기 게이지 100, BED 압력 약 250 mmHg, 회전자 속도 약 300 rpm, 분무 속도 약 2.0 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면. 획득된 미세 과립을 진공 하에 40 °C 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 500 μm 인 중합체-코팅된 미세 과립을 획득하였다.

[0381] [중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (269.08 mg)]

[0382] 장용성 미세 과립 (제조예 3) 240.9 mg

[0383] 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸

[0384] 메타크릴레이트 공중합체 24.09 mg

[0385] 폴리소르베이트 80 0.48 mg

[0386] 글리세롤 모노스테아레이트 1.2 mg

[0387] 트리에틸 시트레이트 2.41 mg

[0388] 총 269.08 mg

[0389] 실시예 2

[0390] 경구 봉해 고형 제제의 제조

[0391] 제조예 6 에서 획득된 중합체-코팅된 미세 과립 (54.0 g), 제조예 5 에서 획득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (58.8 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (1.2 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 획득하였다. Autograph (상표명, SHIMADZU Corporation 사제) (568.0 mg/정제, 13 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 20 kN/cm²) 을 사용하여 획득된 혼합 분말 (568.0 mg) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (568.0 mg) 를 획득하였다.

[0392] 제조예 7

[0393] 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 제조

[0394] 방출 조절 미세 과립 B 의 코어인 코어 과립을 다음과 같이 제조하였다. 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC-L, 50 g) 및 만니톨 (37.5 g) 을 정제수 (640 g) 에 용해시키고, 탈크 (37.5 g), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32W, 25 g) 및 탄산마그네슘 (50 g) 을 상기 용액에 분산시켰다. 화합물 X (75 g) 를 획득된 분산액에 균일하게 분산시켜 코팅 용액을 획득하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 화합물 X-함유 코팅 용액 (915 g) 의 소정량 (793 g) 을 락토오스-결정질 셀룰로오스 구체 (Nonpareil 105T, 130 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 40 °C, 분무 공기압 약 1 kgf/cm², 배기 공기 게이지 100, BED 압력 약 250 mmHg, 회전자 속도 약 300 rpm, 분무 속도 약 6 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면. 코팅 완료 후, 획득된 미세 과립을 진공 하에 40 °C 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 125 μm 내지 500 μm 인 코어 과립을 획득하였다.

[0395] [약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 조성 (85 mg)]

[0396] 락토오스-결정질 셀룰로오스 구체

[0397] (Nonpareil 105T) 30 mg

[0398] 화합물 X 15 mg

[0399]	만니톨	7.5 mg
[0400]	탈크	7.5 mg
[0401]	탄산마그네슘	10 mg
[0402]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	5 mg
[0403]	히드록시프로필 셀룰로오스	10 mg
[0404]	총	85 mg
[0405]	제조예 8	
[0406]	중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조	
[0407]	회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 제조예 7 에서 수득된 약학적 활성 성분-코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (치환 유형 2910, 16.8 g) 및 만니톨 (16.8 g) 을 정제수 (540 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (7.2 g), 탈크 (7.2 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32W, 12 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (600 g) 의 소정량 (500 g) 을 제조예 7 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (170 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 60 °C, 분무 공기압 약 1 kgf/cm ² , 배기 공기 게이지 100, BED 압력 약 250 mmHg, 회전자 속도 약 300 rpm, 분무 속도 약 2.5 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 진공 하에 40 °C 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 125 μm 내지 500 μm 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0408]	[중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (110 mg)]	
[0409]	약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립	
[0410]	(제조예 7)	85 mg
[0411]	히프로멜로오스	7 mg
[0412]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	5 mg
[0413]	탈크	3 mg
[0414]	산화티탄	3 mg
[0415]	만니톨	7 mg
[0416]	총	110 mg
[0417]	제조예 9	
[0418]	장용성 미세 과립의 제조	
[0419]	글리세롤 모노스테아레이트 (2.4 g), 폴리소르베이트 80 (0.72 g) 및 산화철 (II) (0.05 g) 을 정제수 (73.7 g) 에 첨가하고, 혼합물을 호모믹서 (T.K. AUTOHOMOMIXER, Tokushu Kika Kogyo 사제) 에서 70 °C 로 가열하고, 실온으로 냉각시켜 글리세롤 모노스테아레이트 에멀전을 수득하였다. 마크로골 6000 (4.08 g) 및 시트르산 (0.05 g) 을 정제수 (50 g) 에 용해시키고, 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (122.08 g) 및 메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit NE30D, Evonik Roehm 사제) (13.6 g) 을 첨가하였다. 글리세롤 모노스테아레이트 에멀전을 수득된 용액에 첨가하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (266.68 g) 의 소정량 (111.1 g) 을 제조예 8 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (110 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 35 °C, 분무 공기압 약 1 kgf/cm ² , 배기 공기 게이지 100, BED 압력 약 250 mmHg, 회전자 속도 약 150 rpm, 분무 속도 약 2.0 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면. 그 결과, 방출 조절 필름을 형성하였다. 수득된 미세 과립을 진공 하에 40 °C 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 125 μm 내지 500 μm 인 장용성 미세 과립을 수득하였다.	
[0420]	[장용성 미세 과립의 조성 (130 mg)]	

[0421]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[0422]	(제조예 8)	110 mg
[0423]	메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체	15.26 mg
[0424]	메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트 공중합체	1.7 mg
[0425]	마크로콜 6000	1.7 mg
[0426]	글리세롤 모노스테아레이트	1.0 mg
[0427]	폴리소르베이트 80	0.3 mg
[0428]	시트르산	0.02 mg
[0429]	산화철 (II)	0.02 mg
[0430]	총	130 mg
[0431]	제조예 10	
[0432]	장용성 미세 과립의 제조	
[0433]	글리세롤 모노스테아레이트 (14.4 g), 폴리소르베이트 80 (4.32 g) 및 산화철 (II) (0.29 g) 을 정제수 (470 g) 에 첨가하고, 혼합물을 호모믹서 (T.K. AUTOHOMOMIXER, Tokushu Kika Kogyo 사제) 에서 70 °C 로 가열하고, 실온으로 냉각시켜 글리세롤 모노스테아레이트 에멀전을 수득하였다. 트리에틸 시트레이트 (44.88 g) 및 시트르산 (0.12 g) 을 정제수 (319.4 g) 에 용해시키고, 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (672 g) 및 메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit NE30D, Evonik Roehm 사제) (74.64 g) 을 첨가하였다. 글리세롤 모노스테아레이트 에멀전을 수득된 용액에 첨가하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1600.05 g) 의 소정량 (666.7 g) 을 제조예 9 에서 수득된 장용성 미세 과립 (130 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 35 °C, 분무 공기압 약 1 kgf/cm², 배기 공기 게이지 100, BED 압력 약 250 mmHg, 회전자 속도 약 150 rpm, 분무 속도 약 2.0 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면. 그 결과, 방출 조절 필름을 형성하였다. 수득된 미세 과립을 진공 하에 40 °C 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 125 μm 내지 500 μm 인 장용성 미세 과립을 수득하였다.	
[0434]	[장용성 미세 과립의 조성 (250 mg)]	
[0435]	장용성 미세 과립 (제조예 9)	130 mg
[0436]	메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체	84 mg
[0437]	메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트 공중합체	9.33 mg
[0438]	트리에틸 시트레이트	18.7 mg
[0439]	글리세롤 모노스테아레이트	6.0 mg
[0440]	폴리소르베이트 80	1.8 mg
[0441]	시트르산	0.05 mg
[0442]	산화철 (II)	0.12 mg
[0443]	총	250 mg
[0444]	제조예 11	
[0445]	장용성 미세 과립의 제조	
[0446]	글리세롤 모노스테아레이트 (1.2 g), 폴리소르베이트 80 (0.36 g) 및 산화철 (II) (0.02 g) 을 정제수 (36.8 g) 에 첨가하고, 혼합물을 호모믹서 (T.K. AUTOHOMOMIXER, Tokushu Kika Kogyo 사제) 에서 70 °C 로 가열하고, 실온으로 냉각시켜 글리세롤 모노스테아레이트 에멀전을 수득하였다. 마크로콜 6000 (2.04 g) 및 시트르산 (0.02 g) 을 정제수 (25 g) 에 용해시키고, 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55,	

Evonik Roehm 사제) (61.04 g) 및 메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit NE30D, Evonik Roehm 사제) (6.8 g) 을 첨가하였다. 글리세롤 모노스테아레이트 에멀전을 수득된 용액에 첨가하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (133.28 g) 의 소정량 (55.53 g) 을 제조예 10 에서 수득된 장용성 미세 과립 (250 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 35 °C, 분무 공기압 약 1 kgf/cm², 배기 공기 게이지 100, BED 압력 약 250 mmHg, 회전자 속도 약 150 rpm, 분무 속도 약 2.0 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면.

그 결과, 방출 조절 필름을 형성하였다. 수득된 미세 과립을 진공 하에 40 °C 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 125 µm 내지 500 µm 인 장용성 미세 과립을 수득하였다.

[0447] [장용성 미세 과립의 조성 (260 mg)]

[0448]	장용성 미세 과립 (제조예 10)	250 mg
[0449]	메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체	7.63 mg
[0450]	메틸 메타크릴레이트-에틸 아크릴레이트 공중합체	0.85 mg
[0451]	마크로콜 6000	0.85 mg
[0452]	글리세롤 모노스테아레이트	0.5 mg
[0453]	폴리소르베이트 80	0.15 mg
[0454]	시트르산	0.01 mg
[0455]	산화철 (II)	0.01 mg
[0456]	총	260 mg

[0457] 제조예 12

[0458] 만니톨-오버코팅된 장용성 미세 과립의 제조

[0459] 만니톨 (24 g) 을 정제수 (216 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (240 g) 의 소정량 (100 g) 을 제조예 11 에서 수득된 장용성 미세 과립 (260 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 온도 약 40 °C, 분무 공기압 약 1 kgf/cm², 배기 공기 게이지 100, BED 압력 약 250 mmHg, 회전자 속도 약 150 rpm, 분무 속도 약 3.0 g/분, 스프레이 건 위치 하부 측면. 만니톨을 오버코팅시켰다. 수득된 미세 과립을 진공 하에 40 °C 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 125 µm 내지 500 µm 인 최외각층-코팅된 미세 과립을 수득하였다.

[0460] [만니톨-오버코팅된 장용성 미세 과립의 조성 (270 mg)]

[0461]	장용성 미세 과립 (제조예 11)	260 mg
[0462]	만니톨	10 mg
[0463]	총	270 mg

[0464] 제조예 13

[0465] 외각층 구성성분-과립화된 분말의 제조

[0466] 만니톨 (401 g), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-33, 60 g), 결정질 셀룰로오스 (60 g) 및 크로스포 비돈 (30 g), 무수 시트르산 (6 g), 아스파르탐 (6 g) 및 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (0.9 g) 를 유동층 과립화기 (LAB-1, POWREX CORPORATION 사제) 에 충전하고, 이들을 정제수 (136 g) 중 만니톨 (24 g) 의 수용액을 분무하면서 과립화시키고, 건조시켜 외각층 분말 (588 g) 을 수득하였다. 마그 네슘 스테아레이트 (12 g) 를 추가로 첨가하고, 혼합물을 백에서 혼합하여 외각층 구성성분-과립화된 분말 (600 g) 을 수득하였다.

[0467] 실시예 3

[0468] 경구 봉해 고형 제제의 제조

[0469] 제조예 4 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (200.9 g), 제조예 12 에서 수득된 장용성 미세 과립 (135 g) 및 제조예 13 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (373.2 g) 을 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (709.1 mg/정제, 13 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 20 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (709.1 g) 의 소정량 (350 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (709.1 mg) 를 수득하였다.

[0470] **실시예 4**

[0471] 경구 봉해 고형 제제의 제조

[0472] 제조예 6 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (201.8 g), 제조예 12 에서 수득된 장용성 미세 과립 (135 g) 및 제조예 13 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (374.3 g) 을 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (711.1 mg/정제, 13 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 20 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (711.1 g) 의 소정량 (350 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (711.1 mg) 를 수득하였다.

[0473] **비교예 1**

[0474] 경구 봉해 고형 제제의 제조

[0475] 제조예 3 에서 수득된 장용성 미세 과립 (54.0 g), 제조예 5 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (58.8 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (1.2 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. Autograph (상표명, SHIMADZU Corporation 사제) (508.7 mg/정제, 13 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 20 kN/cm²) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (114 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 경구 봉해 고형 제제 (508.7 mg) 를 수득하였다.

[0476] **비교예 2**

[0477] 장용성 미세 과립의 캡슐 제제의 제조

[0478] 제조예 3 에서 수득된 장용성 미세 과립 (240.9 mg) 을 HPMC 캡슐에 충전시켜 1 캡슐 당 30 mg 의 화합물 X 를 함유하는 캡슐을 수득하였다.

[0479] **실험예 1**

[0480] 비교예 1, 실시예 1 및 실시예 2 에서 수득된 정제의 경도를 정제 경도 시험기 (Toyama Sangyo Co., Ltd. 사제) 로 측정하였다. 일본 약전 용해 시험, 방법 2 에 따르면, 100 rpm 에서 2 시간 동안 0.1 N HCl (500 ml) 을 사용하여 용해 시험을 수행하였다. 용출액을 회수하고, 0.45 μm 막 필터를 통해 여과하였다. 흡광도를 측정하고, 0.1 N HCl 에서의 약물 용해율을 계산하였다. 결과를 이하에 나타낸다. 경도 시험을 6 회 수행하고, 용해 시험을 2 회 수행하였으며, 평균값을 나타낸다.

표 1

[0481]

제제	경도 (N)	용해율 (%)
비교예 1	33	9.7
실시예 1	57	3.7
실시예 2	64	1.8

[0482] 상기 표 1 에서 명백한 바와 같이, 실시예 1 및 실시예 2 의 정제는 비교예 1 의 정제에 비해 충분히 높은 정제 경도를 나타냈고, 용해율은 낮았다. 그러므로, 중합체를 함유하는 코팅층으로 장용성 미세 과립을 코팅시킴으로써 타정 후 정제 경도 및 내산성이 향상되었다는 것을 확인하였다.

[0483] **실험예 2**

[0484] 비교예 2 에서 수득된 캡슐, 및 실시예 1 및 실시예 2 에서 수득된 정제를 단식한 비글 개에 30 mg 의 투여량 (화합물 X 와 동등량) 으로 경구 투여하였다. 투여 후, 혈청 중 화합물 A 의 농도를 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간 및 12 시간 후에 측정하고, 혈액 농도-시간 곡선 [AUC(μg·시간/ml)] 하의 면적을 사다리꼴 정리로 계산하였다. 또한, 최대 혈액 농도 [Cmax (μg/ml)] 및 시간-대-최대 혈액 농도 [Tmax (시간)] 를 또한 측정하였다. 결과를 이하에 나타낸다. 하기 표에서, 값은 평균값±SD 를 나타낸다.

표 2

[0485]

제제	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{시간}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (시간)
비교예 2	3.645 ± 0.180	1.328 ± 0.276	3.5 ± 1.0
실시예 1	2.661 ± 1.144	0.959 ± 0.383	3.5 ± 1.0
실시예 2	3.097 ± 1.285	1.097 ± 0.514	4.0 ± 0.0

[0486]

상기 표 2 에서 명백한 바와 같이, 실시예 1 및 실시예 2 의 정제의 흡수성은 비교예 2 의 캡슐에 비해 현저하게 감소하지 않았다.

[0487]

실험예 1 및 실험예 2 의 결과로부터, 중합체를 함유하는 코팅층으로 장용성 미세 과립을 코팅시킴으로써, 경구 투여 후 흡수성이 현저하게 감소하지 않고 타정 후 정제 경도 및 내산성이 향상되었다는 것을 확인하였다.

[0488]

제조예 14

[0489]

약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 제조

[0490]

방출 조절 미세 과립 A 의 코어인 코어 과립을 다음과 같이 제조하였다. 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC-SL-T, 360 g) 를 정제수 (4680 g) 에 용해시키고, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 180 g) 및 탄산마그네슘 (360 g) 을 상기 용액에 분산시켰다. 화합물 X (1080 g) 를 수득된 분산액에 균일하게 분산시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 화합물 X-함유 코팅 용액 (6660 g) 의 소정량 (5550 g) 을 락토오스-결정질 셀룰로오스 구체 (Nonpareil 105T, 945 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 85 °C, 생성물 온도 약 31 °C, 분무 공기 부피 약 80NL/분, 회전자 속도 약 500 rpm, 분무 속도 약 17 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 50 분 동안 건조시켜 코어 과립 (2550 g) 을 수득하였다.

[0491]

[약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 조성 (85 mg)]

[0492]

락토오스-결정질 셀룰로오스 구체

[0493]

(Nonpareil 105T) 30 mg

[0494]

화합물 X 30 mg

[0495]

탄산마그네슘 10 mg

[0496]

저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 5 mg

[0497]

히드록시프로필 셀룰로오스 10 mg

[0498]

총 85 mg

[0499]

제조예 15

[0500]

중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조

[0501]

회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 14 에서 수득된 약학적 활성 성분-코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5EW, 252 g) 및 만니톨 (252 g) 을 정제수 (3960 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (108 g), 탈크 (108 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 180 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (4860 g) 의 소정량 (4050 g) 을 제조예 14 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (2550 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 85 °C, 생성물 온도 약 41 °C, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 30 분 동안 건조시키고, 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 355 μm 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.

[0502]

[중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (110 mg)]

[0503]	약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립	
[0504]	(제조예 14)	85 mg
[0505]	히프로멜로오스	7 mg
[0506]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	5 mg
[0507]	탈크	3 mg
[0508]	산화티탄	3 mg
[0509]	만니톨	7 mg
[0510]	총	110 mg
[0511]	제조예 16	
[0512]	장용성 미세 과립의 제조	
[0513]	메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체 (Eudragit S100, Evonik Roehm 사제) (832 g) 및 트리에틸 시트레이트 (166 g) 를 정제수 (1272 g) 와 무수 에탄올 (11451 g) 의 혼합물에 용해시키고, 탈크 (416 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (14137 g) 의 소정량 (12370 g) 을 제조예 15 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (990 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 55 °C, 생성물 온도 약 30 °C, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 600 rpm, 분무 속도 약 18 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 그 결과, pH-의존 방식으로 용해되는 방출 조절 필름 (약학적 활성 성분은 특정 pH 이상의 환경에서 방출됨) 을 형성하였다. 수득된 미세 과립을 진공 하에 40 °C 에서 16 시간 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 장용성 미세 과립을 수득하였다.	
[0514]	[장용성 미세 과립의 조성 (240.9 mg)]	
[0515]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[0516]	(제조예 15)	110 mg
[0517]	메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체	77 mg
[0518]	탈크	38.5 mg
[0519]	트리에틸 시트레이트	15.4 mg
[0520]	총	240.9 mg
[0521]	제조예 17	
[0522]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	
[0523]	정제수 (587.5 g) 를 80 °C 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (5.18 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (12.96 g) 및 트리에틸 시트레이트 (12.96 g) 를 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (867.2 g) 에 첨가하고 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1485.8 g) 의 소정량 (624 g) 을 제조예 16 에서 수득된 장용성 미세 과립 (1040 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 60 °C, 생성물 온도 약 26 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 9 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1156 g) 을 수득하였다.	
[0524]	[중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (267.87 mg)]	
[0525]	장용성 미세 과립 (제조예 16)	240.9 mg
[0526]	메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸	
[0527]	메타크릴레이트 공중합체	24.09 mg

[0528]	폴리소르베이트 80	0.48 mg
[0529]	글리세롤 모노스테아레이트	1.2 mg
[0530]	트리에틸 시트레이트	1.2 mg
[0531]	총	267.87 mg
[0532]	제조예 18	
[0533]	만니톨 코팅된 미세 과립의 제조	
[0534]	만니톨 (108 g) 을 정제수 (648 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (756 g) 의 소정량 (302 g) 을 중합체-코팅된 미세 과립 (1156 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 85 °C, 생성물 온도 약 34 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 12 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 2 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0535]	[만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (277.9 mg)]	
[0536]	중합체-코팅된 미세 과립	
[0537]	(제조예 17)	267.9 mg
[0538]	만니톨	10.0 mg
[0539]	총	277.9 mg
[0540]	제조예 19	
[0541]	중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조	
[0542]	회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 14 에서 수득된 약학적 활성 성분-코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5EW, 504 g) 및 만니톨 (504 g) 을 정제수 (5400 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (216 g), 탈크 (216 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 360 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (7200 g) 의 소정량 (6000 g) 을 제조예 14 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (2550 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 85 °C, 생성물 온도 약 41 °C, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 17 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 30 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 355 μm 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0543]	[중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (135 mg)]	
[0544]	약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립	
[0545]	(제조예 14)	85 mg
[0546]	히프로멜로오스	14 mg
[0547]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	10 mg
[0548]	탈크	6 mg
[0549]	산화티탄	6 mg
[0550]	만니톨	14 mg
[0551]	총	135 mg
[0552]	제조예 20	
[0553]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	

- [0554] 정제수 (1881.8 g) 를 80 °C 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (17.5 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (43.74 g), 트리에틸 시트레이트 (43.74 g), 옐로우 산화철 (II) (0.49 g) 및 산화철 (II) (0.49 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2857.68 g) 과 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (58.32 g) 의 혼합 분산액 (2916 g) 에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (4903.76 g) 의 소정량 (4291 g) 을 제조예 19 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 45 °C, 생성물 온도 약 26 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (2032 g) 을 수득하였다.
- [0555] [중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (225.81 mg)]
- [0556] 중간층으로 코팅된 미세 과립
- [0557] (제조예 19) 135 mg
- [0558] 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸
- [0559] 메타크릴레이트 공중합체 79.38 mg
- [0560] 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 1.62 mg
- [0561] 폴리소르베이트 80 1.62 mg
- [0562] 글리세롤 모노스테아레이트 4.05 mg
- [0563] 트리에틸 시트레이트 4.05 mg
- [0564] 옐로우 산화철 (II) 0.045 mg
- [0565] 산화철 (II) 0.045 mg
- [0566] 총 225.81 mg
- [0567] **제조예 21**
- [0568] 만니톨-코팅된 미세 과립의 제조
- [0569] 만니톨 (135 g) 을 정제수 (810 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (945 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 20 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (2032 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 °C, 생성물 온도 약 34 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 3 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μ m 내지 425 μ m 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.
- [0570] [만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (235.8 mg)]
- [0571] 중합체-코팅된 미세 과립
- [0572] (제조예 20) 225.8 mg
- [0573] 만니톨 10.0 mg
- [0574] 총 235.8 mg
- [0575] **제조예 22**
- [0576] 중합체-코팅된 미세 과립의 제조
- [0577] 정제수 (1881.8 g) 를 80 °C 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (17.5 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (43.74 g) 및 트리에틸 시트레이트 (43.74 g), 옐로우 산화철 (II) (0.49 g) 및 산화철 (II) (0.49 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2916 g) 에 첨가하고 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다.

회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (4903.76 g) 의 소정량 (4291 g) 을 제조예 19 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 45 °C, 생성물 온도 약 26 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (2032 g) 을 수득하였다.

[0578] [중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (225.81 mg)]

[0579] 중간층으로 코팅된 미세 과립

[0580] (제조예 19) 135 mg

[0581] 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸

[0582] 메타크릴레이트 공중합체 81 mg

[0583] 폴리소르베이트 80 1.62 mg

[0584] 글리세롤 모노스테아레이트 4.05 mg

[0585] 트리에틸 시트레이트 4.05 mg

[0586] 옐로우 산화철 (II) 0.045 mg

[0587] 산화철 (II) 0.045 mg

[0588] 총 225.81 mg

[0589] 제조예 23

[0590] 만니톨-코팅된 미세 과립의 제조

[0591] 만니톨 (135 g) 을 정제수 (810 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (945 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 22 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (2032 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 °C, 생성물 온도 약 34 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 3 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.

[0592] [만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (235.8 mg)]

[0593] 중합체-코팅된 미세 과립

[0594] (제조예 22) 225.8 mg

[0595] 만니톨 10.0 mg

[0596] 총 235.8 mg

[0597] 제조예 24

[0598] 중합체-코팅된 미세 과립의 제조

[0599] 정제수 (1028.4 g) 를 80 °C 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (8.75 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (21.87 g) 및 트리에틸 시트레이트 (43.74 g), 옐로우 산화철 (II) (0.256 g), 트리에틸 시트레이트 (43.74 g) 및 산화철 (II) (0.256 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (1458 g) 에 첨가하고 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (2561.272 g) 의 소정량 (2241 g) 을 제조예 19 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 45 °C, 생성물 온도 약 26 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1642 g) 을 수득하였다.

[0600] [중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (182.4324 mg)]

[0601]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[0602]	(제조예 19)	135 mg
[0603]	메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸	
[0604]	메타크릴레이트 공중합체	40.5 mg
[0605]	폴리소르베이트 80	0.81 mg
[0606]	글리세롤 모노스테아레이트	2.025 mg
[0607]	트리에틸 시트레이트	4.05 mg
[0608]	엘로우 산화철 (Ⅱ)	0.0237 mg
[0609]	산화철 (Ⅱ)	0.0237 mg
[0610]	총	182.4324 mg
[0611]	제조예 25	
[0612]	만니톨-코팅된 미세 과립의 제조	
[0613]	만니톨 (135 g) 을 정제수 (810 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (945 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 24 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1642 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 ℃, 생성물 온도 약 34 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 3 분 동안 건조하고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0614]	[만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (192.4 mg)]	
[0615]	중합체-코팅된 미세 과립	
[0616]	(제조예 24)	182.4 mg
[0617]	만니톨	10.0 mg
[0618]	총	192.4 mg
[0619]	제조예 26	
[0620]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	
[0621]	정제수 (1714.1 g) 를 80 ℃ 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (14.58 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (36.45 g), 트리에틸 시트레이트 (72.9 g), 엘로우 산화철 (Ⅱ) (0.427 g) 및 산화철 (Ⅱ) (0.427 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2430 g) 에 첨가하고 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 산출하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (4268.884 g) 의 소정량 (3735 g) 을 제조예 19 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 45 ℃, 생성물 온도 약 26 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1926 g) 을 수득하였다.	
[0622]	[중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (214.054 mg)]	
[0623]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[0624]	(제조예 19)	135 mg
[0625]	메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸	
[0626]	메타크릴레이트 공중합체	67.5 mg

[0627]	폴리소르베이트 80	1.35 mg
[0628]	글리세롤 모노스테아레이트	3.375 mg
[0629]	트리에틸 시트레이트	6.75 mg
[0630]	엘로우 산화철 (Ⅱ)	0.0395 mg
[0631]	산화철 (Ⅱ)	0.0395 mg
[0632]	총	214.054 mg
[0633]	제조예 27	
[0634]	만니톨-코팅된 미세 과립의 제조	
[0635]	만니톨 (135 g) 을 정제수 (810 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (945 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 26 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1926 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 ℃, 생성물 온도 약 34 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 3 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0636]	[만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (224.1 mg)]	
[0637]	중합체-코팅된 미세 과립	
[0638]	(제조예 26)	214.1 mg
[0639]	만니톨	10.0 mg
[0640]	총	224.1 mg
[0641]	제조예 28	
[0642]	약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 제조	
[0643]	방출 조절 미세 과립 B 의 코어인 코어 과립을 다음과 같이 제조하였다. 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC-SL-T, 360 g) 및 만니톨 (270 g) 을 정제수 (4680 g) 에 용해시키고, 탈크 (270 g), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 180 g) 및 탄산마그네슘 (360 g) 을 상기 용액에 분산시켰다. 화합물 X (540 g) 를 수득된 분산액에 균일하게 분산시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 화합물 X-함유 코팅 용액 (6660 g) 의 소정량 (5550 g) 을 락토오스-결정질 셀룰로오스 구체 (Nonpareil 105T, 945 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 85 ℃, 생성물 온도 약 31 ℃, 분무 공기 부피 약 80 NL/분, 회전자 속도 약 500 rpm, 분무 속도 약 14 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 코어 과립 (2550 g) 을 수득하였다.	
[0644]	[약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 조성 (85 mg)]	
[0645]	락토오스-결정질 셀룰로오스 구체	
[0646]	(Nonpareil 105T)	30 mg
[0647]	화합물 X	15 mg
[0648]	만니톨	7.5 mg
[0649]	탈크	7.5 mg
[0650]	탄산마그네슘	10 mg
[0651]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	5 mg
[0652]	히드록시프로필 셀룰로오스	10 mg
[0653]	총	85 mg

[0654]	제조예 29	
[0655]	중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조	
[0656]	회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 28 에서 수득된 약학적 활성 성분-코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5EW, 504 g) 및 만니톨 (504 g) 을 정제수 (5400 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (216 g), 탈크 (216 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 360 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (7200 g) 의 소정량 (6000 g) 을 제조예 28 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (2550 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 85 ℃, 생성물 온도 약 41 ℃, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 17 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 30 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 355 μm 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0657]	[중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (135 mg)]	
[0658]	약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립	
[0659]	(제조예 28)	85 mg
[0660]	히프로멜로오스	14 mg
[0661]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	10 mg
[0662]	탈크	6 mg
[0663]	산화티탄	6 mg
[0664]	만니톨	14 mg
[0665]	총	135 mg
[0666]	제조예 30	
[0667]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	
[0668]	정제수 (1568.2 g) 를 80 ℃ 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (14.58 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (36.45 g), 트리에틸 시트레이트 (36.45 g), 엘로우 산화철 (Ⅱ) (0.409 g) 및 산화철 (Ⅱ) (0.409 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2187 g) 과 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (243 g) 의 혼합 분산액 (2430 g) 에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (4086.498 g) 의 소정량 (3576 g) 을 제조예 29 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 45 ℃, 생성물 온도 약 26 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1896 g) 을 수득하였다.	
[0669]	[중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (210.676 mg)]	
[0670]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[0671]	(제조예 29)	135 mg
[0672]	메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸	
[0673]	메타크릴레이트 공중합체	60.75 mg
[0674]	메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체	6.75 mg
[0675]	폴리소르베이트 80	1.35 mg
[0676]	글리세롤 모노스테아레이트	3.375 mg

[0677]	트리에틸 시트레이트	3.375 mg
[0678]	옐로우 산화철 (Ⅱ)	0.038 mg
[0679]	산화철 (Ⅱ)	0.038 mg
[0680]	총	210.676 mg
[0681]	제조예 31	
[0682]	만니톨-코팅된 미세 과립의 제조	
[0683]	만니톨 (135 g) 을 정제수 (810 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (945 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 30 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1896 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 ℃, 생성물 온도 약 34 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 3 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0684]	[만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (220.7 mg)]	
[0685]	중합체-코팅된 미세 과립	
[0686]	(제조예 30)	210.7 mg
[0687]	만니톨	10.0 mg
[0688]	총	220.7 mg
[0689]	제조예 32	
[0690]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	
[0691]	정제수 (1028.4 g) 를 80 ℃ 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (8.75 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (21.87 g), 트리에틸 시트레이트 (43.74 g), 옐로우 산화철 (Ⅱ) (0.256 g) 및 산화철 (Ⅱ) (0.256 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (1312 g) 과 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (146 g) 의 혼합 분산액 (1458 g) 에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (2561.272 g) 의 소정량 (2241 g) 을 제조예 29 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 45 ℃, 생성물 온도 약 26 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1642 g) 을 수득하였다.	
[0692]	[중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (182.4324 mg)]	
[0693]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[0694]	(제조예 29)	135 mg
[0695]	메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸	
[0696]	메타크릴레이트 공중합체	36.45 mg
[0697]	메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체	4.05 mg
[0698]	폴리소르베이트 80	0.81 mg
[0699]	글리세롤 모노스테아레이트	2.025 mg
[0700]	트리에틸 시트레이트	4.05 mg
[0701]	옐로우 산화철 (Ⅱ)	0.0237 mg
[0702]	산화철 (Ⅱ)	0.0237 mg

- [0703] 총 182.4324 mg
- [0704] **제조예 33**
- [0705] 만니톨-코팅된 미세 과립의 제조
- [0706] 만니톨 (135 g) 을 정제수 (810 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (945 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 32 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1642 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 °C, 생성물 온도 약 34 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 3 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 µm 내지 425 µm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.
- [0707] [만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (192.4 mg)]
- [0708] 중합체-코팅된 미세 과립
- [0709] (제조예 32) 182.4 mg
- [0710] 만니톨 10.0 mg
- [0711] 총 192.4 mg
- [0712] **제조예 34**
- [0713] 외각층 구성성분-과립화된 분말의 제조
- [0714] 만니톨 (1890 g), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-33, 300 g), 결정질 셀룰로오스 (300 g), 크로스포 비돈 (150 g) 및 아스파르탐 (90 g) 을 유동층 과립화기 (FD-3S, POWREX CORPORATION 사제) 에 충전하고, 이들을 정제수 (820 g) 중 만니톨 (150 g) 과 무수 시트르산 (30 g) 의 수용액을 분무하면서 과립화시키고 건조시켜 외각층 구성성분-과립화된 분말 (2910 g) 을 수득하였다.
- [0715] **실시예 5**
- [0716] 경구 봉해 고형 제제의 제조
- [0717] 제조예 25 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (346.3 g), 제조예 33 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (230.9 g), 제조예 34 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (607.6 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6.1 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (9.1 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (500 mg/정제, 12 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 13 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (1200 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (500 mg) 를 수득하였다.
- [0718] **실시예 6**
- [0719] 경구 봉해 고형 제제의 제조
- [0720] 제조예 25 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (346.3 g), 제조예 33 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (230.9 g), 제조예 34 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (841.8 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (8.4 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (12.6 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (600 mg/정제, 12 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 11 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (1440 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (600 mg) 를 수득하였다.
- [0721] **실시예 7**
- [0722] 경구 봉해 고형 제제의 제조
- [0723] 제조예 25 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (346.3 g), 제조예 33 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (230.9 g), 제조예 34 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (1075.9 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (10.8 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (16.1 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (700 mg/정제, 12 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 9 kN)

를 사용하여 수득된 혼합 분말 (1680 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (700 mg) 를 수득하였다.

[0724] **실시예 8**

[0725] 경구 봉해 고형 제제의 제조

[0726] 제조예 27 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (403.4 g), 제조예 33 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (230.9 g), 제조예 34 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (669.0 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6.7 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (10.0 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (550 mg/정제, 12 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 12 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (1320 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (550 mg) 를 수득하였다.

[0727] **실시예 9**

[0728] 경구 봉해 고형 제제의 제조

[0729] 제조예 27 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (403.4 g), 제조예 33 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (230.9 g), 제조예 34 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (903.2 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (9.0 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (13.5 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (650 mg/정제, 12 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 10 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (1560 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (650 mg) 를 수득하였다.

[0730] **실시예 10**

[0731] 경구 봉해 고형 제제의 제조

[0732] 제조예 27 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (403.4 g), 제조예 33 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (230.9 g), 제조예 34 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (1137.3 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (11.4 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (17.1 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (750 mg/정제, 12 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 9 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (1800.1 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (750 mg) 를 수득하였다.

[0733] **제조예 35**

[0734] 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 제조

[0735] 방출 조절 미세 과립 A 의 코어인 코어 과립을 다음과 같이 제조하였다. 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC-SL-T, 360 g) 를 정제수 (4680 g) 에 용해시키고, 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 180 g) 및 탄산마그네슘 (360 g) 을 상기 용액에 분산시켰다. 화합물 X (1080 g) 를 수득된 분산액에 균일하게 분산시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 화합물 X-함유 코팅 용액 (6660 g) 의 소정량 (5550 g) 을 락토오스-결정질 셀룰로오스 구체 (Nonpareil 105T, 900 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 °C, 생성물 온도 약 31 °C, 분무 공기 부피 약 80 NL/분, 회전자 속도 약 500 rpm, 분무 속도 약 17 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 코어 과립 (2550 g) 을 수득하였다.

[0736] [약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 조성 (63.75 mg)]

[0737] 락토오스-결정질 셀룰로오스 구체

[0738] (Nonpareil 105T) 22.5 mg

[0739] 화합물 X 22.5 mg

[0740] 탄산마그네슘 7.5 mg

[0741] 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 3.75 mg

[0742] 히드록시프로필 셀룰로오스 7.5 mg

[0743]	총	63.75 mg
[0744]	제조예 36	
[0745]	중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조	
[0746]	회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 35 에서 수득된 약학적 활성 성분-코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5E, 252 g) 및 만니톨 (252 g) 을 정제수 (2700 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (108 g), 탈크 (108 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 180 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (3600 g) 의 소정량 (3000 g) 을 제조예 35 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (2550 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 °C, 생성물 온도 약 41 °C, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 355 μm 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0747]	[중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (82.5 mg)]	
[0748]	약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립	
[0749]	(제조예 35)	63.75 mg
[0750]	히프로멜로오스	5.25 mg
[0751]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	3.75 mg
[0752]	탈크	2.25 mg
[0753]	산화티탄	2.25 mg
[0754]	만니톨	5.25 mg
[0755]	총	82.5 mg
[0756]	제조예 37	
[0757]	중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조	
[0758]	회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 36 에서 수득된 약학적 활성 성분-코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5E, 252 g) 및 만니톨 (252 g) 을 정제수 (2700 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (108 g), 탈크 (108 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 180 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (3600 g) 의 소정량 (900 g) 을 제조예 36 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (990 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 °C, 생성물 온도 약 41 °C, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 을 수득하였다.	
[0759]	[중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (101.25 mg)]	
[0760]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[0761]	(제조예 36)	82.5 mg
[0762]	히프로멜로오스	5.25 mg
[0763]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	3.75 mg
[0764]	탈크	2.25 mg
[0765]	산화티탄	2.25 mg
[0766]	만니톨	5.25 mg

[0767]	총	101.25 mg
[0768]	제조예 38	
[0769]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	
[0770]	정제수 (1714.4 g) 를 80 ℃ 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (14.58 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (36.45 g), 트리에틸 시트레이트 (72.9 g), 옐로우 산화철 (Ⅱ) (0.675 g) 및 산화철 (Ⅱ) (0.675 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2309 g) 과 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (121.5 g) 의 혼합 분산액 (2430.5 g) 에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (4270 g) 의 소정량 (3735 g) 을 제조예 37 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 40 ℃, 생성물 온도 약 26 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 을 수득하였다.	
[0771]	[중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (160.575 mg)]	
[0772]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[0773]	(제조예 37)	101.25 mg
[0774]	메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸	
[0775]	메타크릴레이트 공중합체	48.09375 mg
[0776]	메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체	2.53125 mg
[0777]	폴리소르베이트 80	1.0125 mg
[0778]	글리세롤 모노스테아레이트	2.53125 mg
[0779]	트리에틸 시트레이트	5.0625 mg
[0780]	옐로우 산화철 (Ⅱ)	0.046875 mg
[0781]	산화철 (Ⅱ)	0.046875 mg
[0782]	총	160.575 mg
[0783]	제조예 39	
[0784]	만니톨-코팅된 미세 과립의 제조	
[0785]	만니톨 (150 g) 을 정제수 (900 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1050 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 38 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 60 ℃, 생성물 온도 약 34 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0786]	[만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (168.075 mg)]	
[0787]	중합체-코팅된 미세 과립	
[0788]	(제조예 38)	160.575 mg
[0789]	만니톨	7.5 mg
[0790]	총	168.075 mg
[0791]	제조예 40	
[0792]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	

- [0793] 정제수 (1714.4 g) 를 80 ℃ 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (14.58 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (36.45 g), 트리에틸 시트레이트 (72.9 g), 옐로우 산화철 (Ⅱ) (0.675 g) 및 산화철 (Ⅱ) (0.675 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2430 g) 에 첨가하고 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (4270 g) 의 소정량 (3735 g) 을 제조예 37 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 40 ℃, 생성물 온도 약 26 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 을 수득하였다.
- [0794] [중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (160.575 mg)]
- [0795] 중간층으로 코팅된 미세 과립
- [0796] (제조예 37) 101.25 mg
- [0797] 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸
- [0798] 메타크릴레이트 공중합체 50.625 mg
- [0799] 폴리소르베이트 80 1.0125 mg
- [0800] 글리세롤 모노스테아레이트 2.53125 mg
- [0801] 트리에틸 시트레이트 5.0625 mg
- [0802] 옐로우 산화철 (Ⅱ) 0.046875 mg
- [0803] 산화철 (Ⅱ) 0.046875 mg
- [0804] 총 160.575 mg
- [0805] **제조예 41**
- [0806] 만니톨-코팅된 미세 과립의 제조
- [0807] 만니톨 (150 g) 을 정제수 (900 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1050 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 40 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 60 ℃, 생성물 온도 약 34 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.
- [0808] [만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (168.075 mg)]
- [0809] 중합체-코팅된 미세 과립
- [0810] (제조예 40) 160.575 mg
- [0811] 만니톨 7.5 mg
- [0812] 총 168.075 mg
- [0813] **제조예 42**
- [0814] 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 제조
- [0815] 방출 조절 미세 과립 B 의 코어인 코어 과립을 다음과 같이 제조하였다. 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC-SL-T, 360 g) 및 만니톨 (270 g) 을 정제수 (4680 g) 에 용해시키고, 탈크 (270 g), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 180 g) 및 탄산마그네슘 (360 g) 을 상기 용액에 분산시켰다. 화합물 X (540 g) 를 수득된 분산액에 균일하게 분산시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 화합물 X-함유 코팅 용액 (6660 g) 의 소정량 (5550 g) 을 락토오스-겔 정질 셀룰로오스 구체 (Nonpareil 105T, 900 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온

도 약 70 ℃, 생성물 온도 약 31 ℃, 분무 공기 부피 약 80 NL/분, 회전자 속도 약 500 rpm, 분무 속도 약 14 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 코어 과립 (2550 g) 을 수득하였다.

[0816] [약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립의 조성 (42.5 mg)]

[0817] 락토오스-결정질 셀룰로오스 구체

[0818] (Nonpareil 105T) 15 mg

[0819] 화합물 X 7.5 mg

[0820] 만니톨 3.75 mg

[0821] 탈크 3.75 mg

[0822] 탄산마그네슘 5 mg

[0823] 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 2.5 mg

[0824] 히드록시프로필 셀룰로오스 5 mg

[0825] 총 42.5 mg

[0826] 제조예 43

[0827] 중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조

[0828] 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 42 에서 수득된 약학적 활성 성분-코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5E, 252 g) 및 만니톨 (252 g) 을 정제수 (2700 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (108 g), 탈크 (108 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 180 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (3600 g) 의 소정량 (3000 g) 을 제조예 42 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (2550 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 ℃, 생성물 온도 약 41 ℃, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μ m 내지 355 μ m 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.

[0829] [중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (55 mg)]

[0830] 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립

[0831] (제조예 42) 42.5 mg

[0832] 히프로멜로오스 3.5 mg

[0833] 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 2.5 mg

[0834] 탈크 1.5 mg

[0835] 산화티탄 1.5 mg

[0836] 만니톨 3.5 mg

[0837] 총 55 mg

[0838] 제조예 44

[0839] 중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조

[0840] 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 43 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5E, 252 g) 및 만니톨 (252 g) 을 정제수 (2700 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (108 g), 탈크 (108 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 180 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층

코팅 용액 (3600 g) 의 소정량 (900 g) 을 제조예 43 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (990 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 ℃, 생성물 온도 약 41 ℃, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 을 수득하였다.

[0841] [중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (67.5 mg)]

[0842] 중간층으로 코팅된 미세 과립

[0843] (제조예 43) 55 mg

[0844] 히프로멜로오스 3.5 mg

[0845] 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 2.5 mg

[0846] 탈크 1.5 mg

[0847] 산화티탄 1.5 mg

[0848] 만니톨 3.5 mg

[0849] 총 67.5 mg

[0850] 제조예 45

[0851] 중합체-코팅된 미세 과립의 제조

[0852] 정제수 (1714.4 g) 를 80 ℃ 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (14.58 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (36.45 g), 트리에틸 시트레이트 (72.9 g), 옐로우 산화철 (Ⅱ) (0.675 g) 및 산화철 (Ⅱ) (0.675 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2309 g) 과 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (121.5 g) 의 혼합 분산액 (2430.5 g) 에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (4270 g) 의 소정량 (3735 g) 을 제조예 44 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 40 ℃, 생성물 온도 약 40 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 을 수득하였다.

[0853] [중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (107.05 mg)]

[0854] 중간층으로 코팅된 미세 과립

[0855] (제조예 44) 67.5 mg

[0856] 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸

[0857] 메타크릴레이트 공중합체 28.6875 mg

[0858] 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 5.0625 mg

[0859] 폴리소르베이트 80 0.675 mg

[0860] 글리세롤 모노스테아레이트 1.6875 mg

[0861] 트리에틸 시트레이트 3.375 mg

[0862] 옐로우 산화철 (Ⅱ) 0.03125 mg

[0863] 산화철 (Ⅱ) 0.03125 mg

[0864] 총 107.05 mg

[0865] 제조예 46

[0866] 만니톨-코팅된 미세 과립의 제조

- [0867] 만니톨 (150 g) 을 정제수 (900 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1050 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 45 에 서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 60 °C, 생성물 온도 약 34 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통 과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.
- [0868] [만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (112.05 mg)]
- [0869] 중합체-코팅된 미세 과립
- [0870] (제조예 45) 107.05 mg
- [0871] 만니톨 5 mg
- [0872] 총 112.05 mg
- [0873] **제조예 47**
- [0874] 외각층 구성성분-과립화된 분말의 제조
- [0875] 만니톨 (3452 g), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-33, 544 g), 결정질 셀룰로오스 (544 g) 및 크로스 포비돈 (272 g) 을 유동층 과립화기 (FD-5S, POWREX CORPORATION 사제) 에 충전시키고, 정제수 (1488 g) 중 만 니톨 (272 g) 과 무수 시트르산 (54.4 g) 의 수용액을 분무시키면서 이들을 과립화시키고 건조시켜 외각층 구성 성분-과립화된 분말 (5138 g) 을 수득하였다.
- [0876] [외각층 구성성분-과립화된 분말의 조성 (302.275 mg)]
- [0877] 만니톨 219.075 mg
- [0878] 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 32 mg
- [0879] 결정질 셀룰로오스 32 mg
- [0880] 크로스포비돈 16 mg
- [0881] 무수 시트르산 3.2 mg
- [0882] 총 302.275 mg
- [0883] **실시예 11**
- [0884] 경구 봉해 고형 제제의 제조
- [0885] 텀블링 믹서를 사용하여 제조예 39 에서 수득된 만니톨-코팅된 미세 과립 (1345 g), 제조예 46 에서 수득된 만 니톨-코팅된 미세 과립 (896.4 g), 제조예 47 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (2418 g), 수크랄로 오스 (76.8 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25.6 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (38.4 g) 를 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho Ltd. 사제) (600 mg/정제, 12 mm ϕ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 12.5 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (4800 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (600 mg) 를 수득하였다. 수득 된 정제의 경도 및 구강에서의 봉해 시간은 각각 36 N 및 37 초였다. 2 시간 내의 0.1N HCl 중 수득된 정제 의 용해율은 1.3 % 였고, 우수한 내산성을 나타냈다.
- [0886] [경구 봉해 고형 제제의 조성 (600 mg)]
- [0887] 만니톨-코팅된 미세 과립
- [0888] (제조예 39) 168.075 mg
- [0889] 만니톨-코팅된 미세 과립
- [0890] (제조예 46) 112.05 mg
- [0891] 외각층 구성성분-과립화된 분말

[0892]	(제조예 47)	302.275 mg
[0893]	수크랄로오스	9.6 mg
[0894]	향미제	3.2 mg
[0895]	마그네슘 스테아레이트	4.8 mg
[0896]	총	600 mg
[0897]	실시예 12	
[0898]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[0899]	텀블링 믹서를 사용하여 제조예 41 에서 수득된 만니톨-코팅된 미세 과립 (1345 g), 제조예 46 에서 수득된 만니톨-코팅된 미세 과립 (896.4 g), 제조예 47 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (2418 g), 수크랄로오스 (76.8 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25.6 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (38.4 g) 를 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho Ltd. 사제) (600 mg/정제, 12 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 12.5 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (4800 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (600 mg) 를 수득하였다. 수득된 정제의 경도 및 구강에서의 봉해 시간은 각각 37 N 및 38 초였다. 2 시간 내의 0.1N HCl 중 수득된 정제의 용해율은 0.7 % 였고, 우수한 내산성을 나타냈다.	
[0900]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (600 mg)]	
[0901]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[0902]	(제조예 41)	168.075 mg
[0903]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[0904]	(제조예 46)	112.05 mg
[0905]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[0906]	(제조예 47)	302.275 mg
[0907]	수크랄로오스	9.6 mg
[0908]	향미제	3.2 mg
[0909]	마그네슘 스테아레이트	4.8 mg
[0910]	총	600 mg
[0911]	제조예 48	
[0912]	중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조	
[0913]	회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 35 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5E, 126 g) 및 만니톨 (126 g) 을 정제수 (1350 g) 에 용해시키고 산화티탄 (54 g), 탈크 (54 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 90 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (1800 g) 의 소정량 (1500 g) 을 제조예 35 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (2550 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 85 °C, 생성물 온도 약 41 °C, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 355 μm 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0914]	[중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (73.125 mg)]	
[0915]	약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립	

[0916]	(제조예 35)	63.75 mg
[0917]	히프로멜로오스	2.625 mg
[0918]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	1.875 mg
[0919]	탈크	1.125 mg
[0920]	산화티탄	1.125 mg
[0921]	만니톨	2.625 mg
[0922]	총	73.125 mg
[0923]	제조예 49	
[0924]	중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조	
[0925]	회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 48 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5E, 105 g) 및 만니톨 (105 g) 을 정제수 (1125 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (45 g), 탈크 (45 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 75 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (1500 g) 의 소정량 (500 g) 을 제조예 48 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (975 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 85 °C, 생성물 온도 약 41 °C, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1100 g) 을 수득하였다.	
[0926]	[중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (82.5 mg)]	
[0927]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[0928]	(제조예 48)	73.125 mg
[0929]	히프로멜로오스	2.625 mg
[0930]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	1.875 mg
[0931]	탈크	1.125 mg
[0932]	산화티탄	1.125 mg
[0933]	만니톨	2.625 mg
[0934]	총	82.5 mg
[0935]	제조예 50	
[0936]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	
[0937]	정제수 (1551.9 g) 를 80 °C 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (13.2 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (33 g), 트리에틸 시트레이트 (66 g), 옐로우 산화철 (II) (0.386 g) 및 산화철 (II) (0.386 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2200 g) 에 첨가하고 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (3865 g) 의 소정량 (3382 g) 을 제조예 49 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1100 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 45 °C, 생성물 온도 약 26 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1744 g) 을 수득하였다.	
[0938]	[중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (130.811 mg)]	
[0939]	중간층으로 코팅된 미세 과립	

[0940]	(제조예 49)	82.5 mg
[0941]	메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸	
[0942]	메타크릴레이트 공중합체	41.25 mg
[0943]	폴리소르베이트 80	0.825 mg
[0944]	글리세롤 모노스테아레이트	2.0625 mg
[0945]	트리에틸 시트레이트	4.125 mg
[0946]	옐로우 산화철 (Ⅱ)	0.02415 mg
[0947]	산화철 (Ⅱ)	0.02415 mg
[0948]	총	130.811 mg
[0949]	제조예 51	
[0950]	만니톨-코팅된 미세 과립의 제조	
[0951]	만니톨 (150 g) 을 정제수 (900 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1050 g) 의 소정량 (700 g) 을 제조예 50 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1744 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 ℃, 생성물 온도 약 34 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨 코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0952]	[만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (138.311 mg)]	
[0953]	중합체-코팅된 미세 과립	
[0954]	(제조예 50)	130.811 mg
[0955]	만니톨	7.5 mg
[0956]	총	138.311 mg
[0957]	제조예 52	
[0958]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	
[0959]	정제수 (1551.9 g) 를 80 ℃ 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (13.2 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (33 g), 트리에틸 시트레이트 (66 g), 옐로우 산화철 (Ⅱ) (0.386 g) 및 산화철 (Ⅱ) (0.386 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2090 g) 과 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (110 g) 의 혼합 분산액 (2200 g) 에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (3865 g) 의 소정량 (3382 g) 을 제조예 49 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1100 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 45 ℃, 생성물 온도 약 26 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1744 g) 을 수득하였다.	
[0960]	[중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (130.811 mg)]	
[0961]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[0962]	(제조예 49)	82.5 mg
[0963]	메타크릴산 - 메틸 아크릴레이트 - 메틸	
[0964]	메타크릴레이트 공중합체	39.1875 mg
[0965]	메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체	2.0625 mg

[0966]	폴리소르베이트 80	0.825 mg
[0967]	글리세롤 모노스테아레이트	2.0625 mg
[0968]	트리에틸 시트레이트	4.125 mg
[0969]	엘로우 산화철 (Ⅱ)	0.02415 mg
[0970]	산화철 (Ⅱ)	0.02415 mg
[0971]	총	130.811 mg
[0972]	제조예 53	
[0973]	만니톨-코팅된 미세 과립의 제조	
[0974]	만니톨 (150 g) 을 정제수 (900 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1050 g) 의 소정량 (700 g) 을 제조예 52 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1744 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 ℃, 생성물 온도 약 34 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0975]	[만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (138.311 mg)]	
[0976]	중합체-코팅된 미세 과립	
[0977]	(제조예 52)	130.811 mg
[0978]	만니톨	7.5 mg
[0979]	총	138.311 mg
[0980]	제조예 54	
[0981]	중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조	
[0982]	회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 42 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5E, 126 g) 및 만니톨 (126 g) 을 정제수 (1350 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (54 g), 탈크 (54 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 90 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (1800 g) 의 소정량 (1500 g) 을 제조예 42 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (2550 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 85 ℃, 생성물 온도 약 41 ℃, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 355 μm 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[0983]	[중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (48.75 mg)]	
[0984]	약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립	
[0985]	(제조예 42)	42.5 mg
[0986]	히프로멜로오스	1.75 mg
[0987]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	1.25 mg
[0988]	탈크	0.75 mg
[0989]	산화티탄	0.75 mg
[0990]	만니톨	1.75 mg
[0991]	총	48.75 mg

- [0992] **제조예 55**
- [0993] 중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조
- [0994] 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 54 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5E, 105 g) 및 만니톨 (105 g) 을 정제수 (1125 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (45 g), 탈크 (45 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 75 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (1500 g) 의 소정량 (500 g) 을 제조예 54 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (975 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 85 °C, 생성물 온도 약 41 °C, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1100 g) 을 수득하였다.
- [0995] [중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (55 mg)]
- [0996] 중간층으로 코팅된 미세 과립
- [0997] (제조예 54) 48.75 mg
- [0998] 히프로멜로오스 1.75 mg
- [0999] 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 1.25 mg
- [1000] 탈크 0.75 mg
- [1001] 산화티탄 0.75 mg
- [1002] 만니톨 1.75 mg
- [1003] 총 55 mg
- [1004] **제조예 56**
- [1005] 중합체-코팅된 미세 과립의 제조
- [1006] 정제수 (1551.9 g) 를 80 °C 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (13.2 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (33 g), 트리에틸 시트레이트 (66 g), 옐로우 산화철 (II) (0.386 g) 및 산화철 (II) (0.386 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (1870 g) 과 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (330 g) 의 혼합 분산액 (2200 g) 에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (3865 g) 의 소정량 (3382 g) 을 제조예 55 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1100 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 45 °C, 생성물 온도 약 26 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1744 g) 을 수득하였다.
- [1007] [중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (87.21 mg)]
- [1008] 중간층으로 코팅된 미세 과립
- [1009] (제조예 55) 55 mg
- [1010] 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸
- [1011] 메타크릴레이트 공중합체 23.375 mg
- [1012] 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 4.125 mg
- [1013] 폴리소르베이트 80 0.55 mg
- [1014] 글리세롤 모노스테아레이트 1.375 mg
- [1015] 트리에틸 시트레이트 2.75 mg

[1016]	엘로우 산화철 (Ⅱ)	0.0161 mg
[1017]	산화철 (Ⅱ)	0.0161 mg
[1018]	총	87.21 mg
[1019]	제조예 57	
[1020]	만니톨-코팅된 미세 과립의 제조	
[1021]	만니톨 (150 g) 을 정제수 (900 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1050 g) 의 소정량 (700 g) 을 제조예 56 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1744 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 °C, 생성물 온도 약 34 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[1022]	[만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (92.21 mg)]	
[1023]	중합체-코팅된 미세 과립	
[1024]	(제조예 56)	87.21 mg
[1025]	만니톨	5 mg
[1026]	총	92.21 mg
[1027]	제조예 58	
[1028]	외각층 구성성분-과립화된 분말의 제조	
[1029]	만니톨 (1890 g), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-33, 300 g), 결정질 셀룰로오스 (300 g), 크로스포비돈 (150 g) 및 아스파르탐 (90 g) 을 유동층 과립화기 (FD-3S, POWREX CORPORATION 사제) 에 충전시키고, 정제수 (820 g) 중 만니톨 (150 g) 과 무수 시트르산 (30 g) 의 수용액을 분무하면서 이들을 과립화시키고 건조시켜 외각층 구성성분-과립화된 분말 (2910 g) 을 수득하였다.	
[1030]	[외각층 구성성분-과립화된 분말의 조성 (165.2 mg)]	
[1031]	만니톨	115.9 mg
[1032]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	17 mg
[1033]	결정질 셀룰로오스	17 mg
[1034]	크로스포비돈	8.5 mg
[1035]	무수 시트르산	1.7 mg
[1036]	아스파르탐	5.1 mg
[1037]	총	165.2 mg
[1038]	실시예 13	
[1039]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[1040]	제조예 51 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (276.6 g), 제조예 57 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (184.4 g), 제조예 58 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (330.7 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (3.3 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (5 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (400 mg/정제, 12 mm ϕ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 15 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (800 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (400 mg) 를 수득하였다. 수득된 정제의 경도 및 구강에서의 봉해 시간은 각각 32 N 및 40 초였다. 2 시간 내의 0.1N HCl 중 수득된 정제의 용해율은 2.5 % 였고, 우수한 내산성을 나타냈다.	
[1041]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (400 mg)]	

[1042]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1043]	(제조예 51)	138.311 mg
[1044]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1045]	(제조예 57)	92.21 mg
[1046]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1047]	(제조예 58)	165.2 mg
[1048]	향미제	1.7 mg
[1049]	마그네슘 스테아레이트	2.5 mg
[1050]	총	400 mg
[1051]	실시예 14	
[1052]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[1053]	제조예 51 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (276.6 g), 제조예 57 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (184.4 g), 제조예 58 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (428.2 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4.3 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (6.4 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (450 mg/정제, 12 mmϕ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 14 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (900 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (450 mg) 를 수득하였다. 수득된 정제의 경도 및 구강에서의 봉해 시간은 각각 33 N 및 38 초였다. 2 시간 내의 0.1N HCl 중 수득된 정제의 용해율은 1.9 % 였고, 우수한 내산성을 나타냈다.	
[1054]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (450 mg)]	
[1055]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1056]	(제조예 51)	138.311 mg
[1057]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1058]	(제조예 57)	92.21 mg
[1059]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1060]	(제조예 58)	214.1 mg
[1061]	향미제	2.1 mg
[1062]	마그네슘 스테아레이트	3.2 mg
[1063]	총	450 mg
[1064]	실시예 15	
[1065]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[1066]	제조예 51 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (276.6 g), 제조예 57 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (184.4 g), 제조예 58 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (525.9 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5.3 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (7.9 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (500 mg/정제, 12 mmϕ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 13 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (1000 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (500 mg) 를 수득하였다. 수득된 정제의 경도 및 구강에서의 봉해 시간은 각각 34 N 및 39 초였다. 2 시간 내의 0.1N HCl 중 수득된 정제의 용해율은 1.6 % 였고, 우수한 내산성을 나타냈다.	
[1067]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (500 mg)]	
[1068]	만니톨-코팅된 미세 과립	

[1069]	(제조예 51)	138.311 mg
[1070]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1071]	(제조예 57)	92.21 mg
[1072]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1073]	(제조예 58)	262.9 mg
[1074]	향미제	2.6 mg
[1075]	마그네슘 스테아레이트	3.9 mg
[1076]	총	500 mg
[1077]	실시예 16	
[1078]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[1079]	제조예 53 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (276.6 g), 제조예 57 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (184.4 g), 제조예 58 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (330.7 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (3.3 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (5 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (400 mg/정제, 12 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 14 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (800 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (400 mg) 를 수득하였다. 수득된 정제의 경도 및 구강에서의 봉해 시간은 각각 37 N 및 43 초였다. 2 시간 내의 0.1N HCl 중 수득된 정제의 용해율은 2.2 % 였고, 우수한 내산성을 나타냈다.	
[1080]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (400 mg)]	
[1081]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1082]	(제조예 53)	138.311 mg
[1083]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1084]	(제조예 57)	92.21 mg
[1085]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1086]	(제조예 58)	165.2 mg
[1087]	향미제	1.7 mg
[1088]	마그네슘 스테아레이트	2.5 mg
[1089]	총	400 mg
[1090]	실시예 17	
[1091]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[1092]	제조예 53 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (276.6 g), 제조예 57 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (184.4 g), 제조예 58 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (428.2 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4.3 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (6.4 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (450 mg/정제, 12 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 13 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (900 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (450 mg) 를 수득하였다. 수득된 정제의 경도 및 구강에서의 봉해 시간은 각각 38 N 및 35 초였다. 2 시간 내의 0.1N HCl 중 수득된 정제의 용해율은 1.6 % 였고, 우수한 내산성을 나타냈다.	
[1093]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (450 mg)]	
[1094]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1095]	(제조예 53)	138.311 mg

[1096]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1097]	(제조예 57)	92.21 mg
[1098]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1099]	(제조예 58)	214.1 mg
[1100]	향미제	2.1 mg
[1101]	마그네슘 스테아레이트	3.2 mg
[1102]	총	450 mg
[1103]	실시예 18	
[1104]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[1105]	제조예 53 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (276.6 g), 제조예 57 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (184.4 g), 제조예 58 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (525.9 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5.3 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (7.9 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (500 mg/정제, 12 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 11 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (1000 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (500 mg) 를 수득하였다. 수득된 정제의 정도 및 구강에서의 봉해 시간은 각각 36 N 및 31 초였다. 2 시간 내의 0.1N HCl 중 수득된 정제의 용해율은 1.6 % 였고, 우수한 내산성을 나타냈다.	
[1106]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (500 mg)]	
[1107]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1108]	(제조예 53)	138.311 mg
[1109]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1110]	(제조예 57)	92.21 mg
[1111]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1112]	(제조예 58)	262.9 mg
[1113]	향미제	2.6 mg
[1114]	마그네슘 스테아레이트	3.9 mg
[1115]	총	500 mg
[1116]	실시예 19	
[1117]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[1118]	제조예 51 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (276.6 g), 제조예 57 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (184.4 g), 제조예 58 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (428.2 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4.3 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (6.4 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (900 mg/정제, 13 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 14 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (900 g) 을 타정시켜 화합물 X (60 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (900 mg) 를 수득하였다.	
[1119]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (900 mg)]	
[1120]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1121]	(제조예 51)	276.622 mg
[1122]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1123]	(제조예 57)	184.42 mg

[1124]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1125]	(제조예 58)	428.2 mg
[1126]	향미제	4.2 mg
[1127]	마그네슘 스테아레이트	6.4 mg
[1128]	총	900 mg
[1129]	실시예 20	
[1130]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[1131]	제조예 51 에서 획득된 중합체-코팅된 미세 과립 (276.6 g), 제조예 57 에서 획득된 중합체-코팅된 미세 과립 (184.4 g), 제조예 58 에서 획득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (525.9 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5.3 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (7.9 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 획득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (1000 mg/정제, 13 mm ϕ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 13 kN) 를 사용하여 획득된 혼합 분말 (1000 g) 을 타정시켜 화합물 X (60 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (1000 mg) 를 획득하였다.	
[1132]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (1000 mg)]	
[1133]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1134]	(제조예 51)	276.622 mg
[1135]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1136]	(제조예 57)	184.42 mg
[1137]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1138]	(제조예 58)	525.8 mg
[1139]	향미제	5.2 mg
[1140]	마그네슘 스테아레이트	7.8 mg
[1141]	총	1000 mg
[1142]	실시예 21	
[1143]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[1144]	제조예 53 에서 획득된 중합체-코팅된 미세 과립 (276.6 g), 제조예 57 에서 획득된 중합체-코팅된 미세 과립 (184.4 g), 제조예 58 에서 획득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (428.2 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (4.3 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (6.4 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 획득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (900 mg/정제, 13 mm ϕ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 13 kN) 를 사용하여 획득된 혼합 분말 (900 g) 을 타정시켜 화합물 X (60 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (900 mg) 를 획득하였다.	
[1145]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (900 mg)]	
[1146]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1147]	(제조예 53)	276.622 mg
[1148]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1149]	(제조예 57)	184.42 mg
[1150]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1151]	(제조예 58)	428.2 mg
[1152]	향미제	4.2 mg

[1153]	마그네슘 스테아레이트	6.4 mg
[1154]	총	900 mg
[1155]	실시예 22	
[1156]	경구 봉해 고형 제제의 제조	
[1157]	제조에 53 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (276.6 g), 제조에 57 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (184.4 g), 제조에 58 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (525.9 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (5.3 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (7.9 g) 를 백에서 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (Correct 19K AWC) (1000 mg/정제, 13 mmφ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 11 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (1000 g) 을 타정시켜 화합물 X (60 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (1000 mg) 를 수득하였다.	
[1158]	[경구 봉해 고형 제제의 조성 (1000 mg)]	
[1159]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1160]	(제조에 53)	276.622 mg
[1161]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1162]	(제조에 57)	184.42 mg
[1163]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1164]	(제조에 58)	525.8 mg
[1165]	향미제	5.2 mg
[1166]	마그네슘 스테아레이트	7.8 mg
[1167]	총	1000 mg
[1168]	제조에 59	
[1169]	중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조	
[1170]	회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조에 35 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5E, 504 g) 및 만니톨 (504 g) 을 정제수 (5400 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (216 g), 탈크 (216 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 360 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (7200 g) 의 소정량 (6000 g) 을 제조에 35 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (2550 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 °C, 생성물 온도 약 41 °C, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 355 μm 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[1171]	[중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (101.25 mg)]	
[1172]	약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립	
[1173]	(제조에 35)	63.75 mg
[1174]	히프로멜로오스	10.5 mg
[1175]	저치환 히드록시프로필 셀룰로오스	7.5 mg
[1176]	탈크	4.5 mg
[1177]	산화티탄	4.5 mg
[1178]	만니톨	10.5 mg

[1179]	총	101.25 mg
[1180]	제조예 60	
[1181]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	
[1182]	정제수 (1714.4 g) 를 80 ℃ 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (14.58 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (36.45 g), 트리에틸 시트레이트 (72.9 g), 옐로우 산화철 (Ⅱ) (0.675 g) 및 산화철 (Ⅱ) (0.675 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2309 g) 과 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (121.5 g) 의 혼합 분산액 (2430.5 g) 에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (4270 g) 의 소정량 (3735 g) 을 제조예 59 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 40 ℃, 생성물 온도 약 26 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 을 수득하였다.	
[1183]	[중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (160.575 mg)]	
[1184]	중간층으로 코팅된 미세 과립	
[1185]	(제조예 59)	101.25 mg
[1186]	메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸	
[1187]	메타크릴레이트 공중합체	48.09375 mg
[1188]	메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체	2.53125 mg
[1189]	폴리소르베이트 80	1.0125 mg
[1190]	글리세롤 모노스테아레이트	2.53125 mg
[1191]	트리에틸 시트레이트	5.0625 mg
[1192]	옐로우 산화철 (Ⅱ)	0.046875 mg
[1193]	산화철 (Ⅱ)	0.046875 mg
[1194]	총	160.575 mg
[1195]	제조예 61	
[1196]	만니톨-코팅된 미세 과립의 제조	
[1197]	만니톨 (150 g) 을 정제수 (900 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1050 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 60 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 60 ℃, 생성물 온도 약 34 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.	
[1198]	[만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (168.075 mg)]	
[1199]	중합체-코팅된 미세 과립	
[1200]	(제조예 60)	160.575 mg
[1201]	만니톨	7.5 mg
[1202]	총	168.075 mg
[1203]	제조예 62	
[1204]	중합체-코팅된 미세 과립의 제조	

- [1205] 정제수 (1714.4 g) 를 80 ℃ 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (14.58 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (36.45 g), 트리에틸 시트레이트 (72.9 g), 옐로우 산화철 (Ⅱ) (0.675 g) 및 산화철 (Ⅱ) (0.675 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2430 g) 에 첨가하고 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (4270 g) 의 소정량 (3735 g) 을 제조예 59 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 40 ℃, 생성물 온도 약 26 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 을 수득하였다.
- [1206] [중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (160.575 mg)]
- [1207] 중간층으로 코팅된 미세 과립
- [1208] (제조예 59) 101.25 mg
- [1209] 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸
- [1210] 메타크릴레이트 공중합체 50.625 mg
- [1211] 폴리소르베이트 80 1.0125 mg
- [1212] 글리세롤 모노스테아레이트 2.53125 mg
- [1213] 트리에틸 시트레이트 5.0625 mg
- [1214] 옐로우 산화철 (Ⅱ) 0.046875 mg
- [1215] 산화철 (Ⅱ) 0.046875 mg
- [1216] 총 160.575 mg
- [1217] **제조예 63**
- [1218] 만니톨-코팅된 미세 과립의 제조
- [1219] 만니톨 (150 g) 을 정제수 (900 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1050 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 62 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 60 ℃, 생성물 온도 약 34 ℃, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.
- [1220] [만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (168.075 mg)]
- [1221] 중합체-코팅된 미세 과립
- [1222] (제조예 62) 160.575 mg
- [1223] 만니톨 7.5 mg
- [1224] 총 168.075 mg
- [1225] **제조예 64**
- [1226] 중간층으로 코팅된 미세 과립의 제조
- [1227] 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 제조예 42 에서 수득된 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립을 중간층 코팅 용액으로 코팅시키고, 직접 건조시켜 하기 조성을 갖는 미세 과립을 수득하였다. 히프로멜로오스 (TC-5E, 504 g) 및 만니톨 (504 g) 을 정제수 (5400 g) 에 용해시키고, 산화티탄 (216 g), 탈크 (216 g) 및 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC-32, 360 g) 를 수득된 용액에 분산시켜 중간층 코팅 용액을 제조하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 중간층 코팅 용액 (7200 g) 의 소정량 (6000 g) 을 제조예 42 에서 수득된 약

학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립 (2550 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 70 °C, 생성물 온도 약 41 °C, 분무 공기 부피 약 100 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 16 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 150 μm 내지 355 μm 인 중간층으로 코팅된 미세 과립을 수득하였다.

[1228] [중간층으로 코팅된 미세 과립의 조성 (67.5 mg)]

[1229] 약학적 활성 성분으로 코팅된 미세 과립

[1230] (제조예 42) 42.5 mg

[1231] 히프로멜로오스 7 mg

[1232] 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스 5 mg

[1233] 탈크 3 mg

[1234] 산화티탄 3 mg

[1235] 만니톨 7 mg

[1236] 총 67.5 mg

[1237] **제조예 65**

[1238] 중합체-코팅된 미세 과립의 제조

[1239] 정제수 (1714.4 g) 를 80 °C 로 가열하고, 폴리소르베이트 80 (14.58 g), 글리세롤 모노스테아레이트 (36.45 g), 트리에틸 시트레이트 (72.9 g), 옐로우 산화철 (II) (0.675 g) 및 산화철 (II) (0.675 g) 을 거기에 분산시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 사제) (2309 g) 과 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 분산액 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 사제) (121.5 g) 의 혼합 분산액 (2430.5 g) 에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (4270 g) 의 소정량 (3735 g) 을 제조예 64 에서 수득된 중간층으로 코팅된 미세 과립 (1215 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 40 °C, 생성물 온도 약 26 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 7 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 을 수득하였다.

[1240] [중합체-코팅된 미세 과립의 조성 (107.05 mg)]

[1241] 중간층으로 코팅된 미세 과립

[1242] (제조예 64) 67.5 mg

[1243] 메타크릴산-메틸 아크릴레이트-메틸

[1244] 메타크릴레이트 공중합체 28.6875 mg

[1245] 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 5.0625 mg

[1246] 폴리소르베이트 80 0.675 mg

[1247] 글리세롤 모노스테아레이트 1.6875 mg

[1248] 트리에틸 시트레이트 3.375 mg

[1249] 옐로우 산화철 (II) 0.03125 mg

[1250] 산화철 (II) 0.03125 mg

[1251] 총 107.05 mg

[1252] **제조예 66**

[1253] 만니톨-코팅된 미세 과립의 제조

- [1254] 만니톨 (150 g) 을 정제수 (900 g) 에 용해시켜 코팅 용액을 수득하였다. 회전 유동층 코팅기 (MP-10 TOKU-2 유형, POWREX CORPORATION 사제) 를 사용하여 상기 코팅 용액 (1050 g) 의 소정량 (630 g) 을 제조예 65 에서 수득된 중합체-코팅된 미세 과립 (1927 g) 에 도포시켰다. 코팅 조건은 다음과 같았다: 입구 공기 온도 약 60 °C, 생성물 온도 약 34 °C, 분무 공기 부피 약 120 NL/분, 회전자 속도 약 550 rpm, 분무 속도 약 10 g/분, 스프레이 건 위치 절선면. 코팅 완료 후, 수득된 미세 과립을 약 40 분 동안 건조시키고 둥근 체에 통과시켜 입자 크기가 250 μm 내지 425 μm 인 만니톨-코팅된 미세 과립을 수득하였다.
- [1255] [만니톨-코팅된 미세 과립의 조성 (112.05 mg)]
- [1256] 중합체-코팅된 미세 과립
- [1257] (제조예 65) 107.05 mg
- [1258] 만니톨 5 mg
- [1259] 총 112.05 mg
- [1260] **실시예 23**
- [1261] 경구 봉해 고형 제제의 제조
- [1262] 텀블링 믹서를 사용하여 제조예 61 에서 수득된 만니톨-코팅된 미세 과립 (1345 g), 제조예 66 에서 수득된 만니톨-코팅된 미세 과립 (896.4 g), 제조예 47 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (2418 g), 수크랄로오스 (76.8 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25.6 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (38.4 g) 를 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho Ltd. 사제) (600 mg/정제, 12 mm ϕ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 12.5 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (4800 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (600 mg) 를 수득하였다.
- [1263] [경구 봉해 고형 제제의 조성 (600 mg)]
- [1264] 만니톨-코팅된 미세 과립
- [1265] (제조예 61) 168.075 mg
- [1266] 만니톨-코팅된 미세 과립
- [1267] (제조예 66) 112.05 mg
- [1268] 외각층 구성성분-과립화된 분말
- [1269] (제조예 47) 302.275 mg
- [1270] 수크랄로오스 9.6 mg
- [1271] 향미제 3.2 mg
- [1272] 마그네슘 스테아레이트 4.8 mg
- [1273] 총 600 mg
- [1274] **실시예 24**
- [1275] 경구 봉해 고형 제제의 제조
- [1276] 텀블링 믹서를 사용하여 제조예 63 에서 수득된 만니톨-코팅된 미세 과립 (1345 g), 제조예 66 에서 수득된 만니톨-코팅된 미세 과립 (896.4 g), 제조예 47 에서 수득된 외각층 구성성분-과립화된 분말 (2418 g), 수크랄로오스 (76.8 g), 향미제 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25.6 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (38.4 g) 를 혼합하여 혼합 분말을 수득하였다. 회전 타정기 (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho Ltd. 사제) (600 mg/정제, 12 mm ϕ 펀치, 사면으로 평면화됨, 타정 압력 12.5 kN) 를 사용하여 수득된 혼합 분말 (4800 g) 을 타정시켜 화합물 X (30 mg) 를 함유하는 본 발명의 경구 봉해 고형 제제 (600 mg) 를 수득하였다.
- [1277] [경구 봉해 고형 제제의 조성 (600 mg)]
- [1278] 만니톨-코팅된 미세 과립

[1279]	(제조예 63)	168.075 mg
[1280]	만니톨-코팅된 미세 과립	
[1281]	(제조예 66)	112.05 mg
[1282]	외각층 구성성분-과립화된 분말	
[1283]	(제조예 47)	302.275 mg
[1284]	수크랄로오스	9.6 mg
[1285]	향미제	3.2 mg
[1286]	마그네슘 스테아레이트	4.8 mg
[1287]	총	600 mg

산업상 이용가능성

- [1288] 본 발명의 경구 봉해 고형 제제는 약학적 활성 성분, 특히 산에 불안정한 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립을 포함하고, 산의 존재 하에, 예를 들어 위에서 약학적 활성 성분의 방출을 향상시켜 원하는 용출 프로파일을 달성할 수 있다. 또한, 제제 또는 다수를 위한 용출 프로파일의 변화 (용출 변화) 가 또한 향상될 수 있다. 제제가 장시간 동안 약학적 활성 성분의 방출을 조절할 수 있기 때문에, 치료적 유효 농도는 장시간 동안 유지될 수 있고, 투여 횟수는 감소할 수 있고, 소량의 투여량을 이용한 효과적인 치료가 실현될 수 있으며, 혈액 농도의 느린 상승으로 인한 부작용의 감소 등과 같은 효과가 달성될 수 있다. 제제가 구강에서 우수한 봉해 특성 또는 용해 특성을 나타내기 때문에, 노인 및 어린이가 물 없이도 편리하게 복용하는 제제로서 다양한 질환의 치료 또는 예방에 사용된다. 또한, 먼지 질감을 방지하는 크기를 갖는 약학적 활성 성분을 포함하는 미세 과립이 배합되기 때문에, 사용 동안 입에서 매끄럽고 편안한 제제가 제공될 수 있다.
- [1289] 본 출원은 일본에서 출원된 출원 제 2008-061673 호 (2008 년 3 월 11 일에 출원됨) 및 제 2008-334920 호 (2008 년 12 월 26 일에 출원됨) 에 기초하고, 이의 내용은 참고로서 본원에 포함된다.