

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0051406 (43) 공개일자 2017년05월11일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 47/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/215</i> (2006.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 9/14</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 9/48</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>A61K 47/12</i> (2013.01) <i>A61K 31/215</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2017-0056473(분할) (22) 출원일자 2017년05월02일 심사청구일자 2017년05월02일 (62) 원출원 특허 10-2015-0045687 원출원일자 2015년03월31일 심사청구일자 2015년03월31일		(71) 출원인 한미약품 주식회사 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214 (72) 발명자 이승준 경기도 군포시 산본로 299, 216동 1902호 (금정동, 충무아파트) 조정현 경기도 수원시 장안구 천천로22번길 34, 522동 1706호 (정자동, 백설마을 삼환 나우빌 아파트) (뒷면에 계속) (74) 대리인 리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **오셀타미비어 함유 경구용 고형제제 및 그 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 오셀타미비어 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 유기산을 포함하는 경구용 고형제제, 및 그 제조방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0051 (2013.01)

A61K 9/14 (2013.01)

A61K 9/2013 (2013.01)

A61K 9/4858 (2013.01)

(72) 발명자

김진철

서울특별시 영등포구 당산로42길 16, 506동 401호
(당산동4가, 당산현대5차아파트)

김용일

경기도 수원시 장안구 정자로42번길 52, 732동 50
4호 (천천동, 비단마을 베스트타운)

박재현

경기도 수원시 영통구 영통로 460, 311동 404호
(영통동, 동신아파트)

우중수

경기도 수원시 장안구 화산로 85, 120동 2303호
(천천동, 천천 푸르지오)

명세서

청구범위

청구항 1

오셀타미비어 유리염기, 및

타르타르산, 푸마르산, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 유기산을 고형제제 총 함량에 대하여 0.3 내지 6 중량%로 포함하는 경구용 고형제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 오셀타미비어 유리염기는 입자 중 하위 90%의 입자의 평균 입도 크기($d(0.9)$)가 200 μm 이하의 입자크기를 갖는 것인 경구용 고형제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 경구용 고형제제는 오셀타미비어 유리염기 및 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 과립을 함유하는 것인 경구용 고형제제.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 과립 중에 수분이 3.5 중량% 이하로 함유되는 것인 경구용 고형제제

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 희석제, 봉해제, 결합제, 활택제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경구용 고형제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 결합제는 친수성 결합제인 경구용 고형제제.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 친수성 결합제는 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 경질 무수 규산, 규산 알루미늄, 규산 칼슘, 인산수소칼슘, 탄산칼슘, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 결합제인 경구용 고형제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 경구용 고형제제는 과립제, 정제, 캡슐제, 또는 건조시럽제인 경구용 고형제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 경구용 고형제제는 캡슐제이며, 활성성분으로서 오셀타미비어 유리염기를 포함하는 것인 경구용 고형제제.

청구항 10

오셀타미비어 유리염기, 희석제, 봉해제, 및 결합제를 포함하는 과립을 제조하는 제립 단계;

상기 과립을 정립하는 정립 단계;

상기 정립된 과립을 봉해제 및 활택제와 혼합하는 후혼합 단계; 및

선택적으로, 상기 후혼합하여 얻어진 혼합물을 제제화하는 단계를 포함하며,

상기 제립 단계 또는 후혼합 단계에서 타르타르산, 푸마르산, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 유기산을 부가하는 것인,

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 경구용 고형제제의 제조방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 제립 단계는 습식과립법 또는 건식과립법에 의해 수행되는것인 제조방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 습식과립법은 오셀타미비어 유리염기, 희석제, 및 봉해제를 포함하는 혼합물을 결합제를 함유하는 결합액과 연합하여 제립하고, 유기산을 상기 혼합물, 결합액, 또는 이들 모두에 부가하여 혼합하는 것인 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 오셀타미비어 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 고형제제에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 종래 오셀타미비어 제제에 비해 초기 용출율이 높고 용출편차가 낮으면서도 활성성분의 안정성을 확보할 수 있는 오셀타미비어 함유 경구용 고형제제 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 통상적으로 신종플루 또는 신종 인플루엔자로 지칭되는 인플루엔자 A(H1N1)의 치료제로서 사용되는 타미플루는 주성분으로서 오셀타미비어 인산염(oseltamivir phosphate)을 함유하며, 현탁제 또는 캡슐제로서 제제화된다.

[0003] 그런데, 오셀타미비어 인산염은 캡슐제로서 제제화 시, 단위 캡슐 당 함유되어야 할 활성성분의 함량이 많다 (30mg, 45mg, 75mg). 또한, 오셀타미비어 인산염은 오셀타미비어 유리염기에 비해 저장 안정성이 높은 것으로 알려져 있으나, 용출율을 증가시키기 위해 입도를 작게 조절하여도 쉽게 원하는 초기 용출율이 얻어지지 않으며 용출율의 편차가 높아 품질관리의 어려움이 있다.

[0004] 이에 반해, 오셀타미비어 유리염기는 초기 용출율이 현저히 우수하고, 용출율의 편차가 낮다는 점에서 제제학적으로 유리하다. 또한, 오셀타미비어 유리염기는 오셀타미비어 인산염에 비해 분자량이 낮아 캡슐에 충전해야 하는 활성성분의 함량이 상대적으로 작으므로, 캡슐제조를 위한 생산성이 오셀타미비어 인산염에 비해 더 높다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 1. 한국특허공개 2008-0097468
(특허문헌 0002) 2. 미국특허공개 2012/0093738

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 오셀타미비어 유리염기를 함유하는 제제의 활성성분의 안정성을 오셀타미비어 인산염 함유 제제에 비해 동등 이상으로 증가시킴으로써, 시판 제제에 비해 초기 용출율이 더 높고 용출편차가 더 작고 생산성이 높으면서도 활성성분의 안정성 또한 확보할 수 있는 오셀타미비어 유리염기 함유 경구용 고형제제를 제공하는 것이다.

[0007] 본원발명의 다른 목적은 오셀타미비어 유리염기 함유 경구용 고형제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 양상은

[0009] 오셀타미비어 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및

- [0010] 유기산을 포함하는 경구용 고형제제를 제공한다.
- [0011] 본 발명의 다른 일 양상은
- [0012] 오셀타미비어 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 희석제, 봉해제, 및 결합제를 포함하는 과립을 제조하는 제립 단계;
- [0013] 상기 과립을 정립하는 정립 단계;
- [0014] 상기 정립된 과립을 봉해제 및 활택제와 혼합하는 후혼합 단계; 및
- [0015] 선택적으로, 상기 후혼합하여 얻어진 혼합물을 제제화하는 단계를 포함하며,
- [0016] 상기 제립 단계 또는 후혼합 단계에서 유기산을 추가하는 것인,
- [0017] 상기 본 발명에 따른 경구용 고형제제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0018] 본 발명에 따른 오셀타미비어 유리염기를 함유하는 고형제제는 유기산을 안정화제로서 포함함으로써 오셀타미비어 인산염 함유 제제에 비해 동등 이상의 안정성을 갖는다. 따라서, 본 발명에 따르면 종래 타미플루 캡슐제에 비해 초기용출율이 우수하고 용출편차가 작아 효과적이면서도 캡슐 제조 시 생산성이 높은 장점을 가지면서, 활성성분의 안정성을 또한 확보할 수 있는 오셀타미비어 함유 고형제제를 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [0020] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.
- [0021] 본 발명의 일 양상은
- [0022] 오셀타미비어 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및
- [0023] 유기산을 포함하는 경구용 고형제제를 제공한다.
- [0024] 본 명세서에서 유기산이란 산성을 나타내는 유기 화합물류의 총칭으로, 구체적으로는, 카르복실산, 술폰산, 술펜산, 페놀, 에놀, 티올, 포스폰산, 인산, 보론산, 이미드산, 히드라존산, 히드록심산, 히드록삼산 등의, 산성을 나타내는 관능기 (이것을 이하 적절히 「산성 관능기」라고 약칭한다) 를 갖는 화합물류이다.
- [0025] 상기 유기산은 활성성분인 오셀타미비어의 안정성을 증가시키는 안정화제로서의 역할을 할 수 있다. 상기 유기산은 한 종류를 사용할 수도 있고, 여러 종류의 유기산을 조합하여 사용할 수도 있다.
- [0026] 본 발명의 일 구체예에서 상기 유기산은 탄소수 1 내지 5개를 갖는 유기산이며, 카르복실산을 갖는 유기산을 포함한다.
- [0027] 상기 카르복실산을 갖는 유기산은 탄소수 1 내지 5개를 갖고 2 개의 카르복실산 작용기를 갖는 유기산일 수 있으며, 예를 들어 말론산, 숙신산, 타르타르산, 푸마르산, 글루타르산, 이들의 임의의 조합 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 상기 유기산은 타르타르산, 푸마르산, 또는 이들의 조합이다.
- [0028] 상기 유기산의 구체적인 성분에 따라 안정화에 적절한 양을 결정할 수 있으며, 예를 들어 상기 고형제제 총 함량에 대하여 0.3 ~ 6 중량%의 양으로 존재할 수 있으며, 보다 구체적으로는 상기 고형제제 총 함량에 대하여 0.5 ~ 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0029] 상기 오셀타미비어 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 오셀타미비어 유리염기(free base) 또는 오셀타미비어 인산염(phosphate)을 포함하며, 이외에도 다른 약제학적으로 허용 가능한 임의의 염을 포함할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 고형제제의 활성성분은 오셀타미비어 유리염기이며, 오셀타미비어 유리염기는

입자 중 하위 90%의 입자의 평균 입도 크기($d_{(0.9)}$)가 200 μm 이하의 입자크기, 보다 구체적으로는 10 μm 내지 200 μm 의 입자크기를 가질 수 있다.

- [0031] 본 명세서에서, "하위 90%의 입자의 평균 입도 크기($d_{(0.9)}$)"는 입도 측정장치를 이용하여 입도를 측정할 때, 가장 작은 입자로부터 전체 입자수의 90%에 해당하는 입자들의 평균 입도 크기를 의미한다.
- [0032] 오셀타미비어 유리염기는 오셀타미비어 인산염에 비해 안정성이 낮은 것으로 알려져 있으나, 오셀타미비어 유리염기는 입도의 조절에 의해 오셀타미비어 인산염에 비해 높은 초기 용출율이 얻어지며, 용출율의 편차가 작다는 장점이 있다 (한국특허출원 2014-0081137). 또한, 오셀타미비어 유리염기는 오셀타미비어 인산염에 비해 분자량이 낮아 캡슐제로 제조 시 캡슐에 충전해야 하는 활성성분 함유 혼합물의 양이 작아 더 높은 생산성으로 제조될 수 있는 약제학적 장점이 있다.
- [0033] 상기 본 발명에 따른 경구용 고형제제는 상기 유기산의 사용으로 인해 오셀타미비어 유리염기를 충분히 안정화시킬 수 있다 (시험예 3 참조). 따라서, 상기 경구용 고형제제는 오셀타미비어 유리염기를 활성성분으로 포함하면서도 오셀타미비어 인산염을 포함할 경우와 유사한 활성성분의 안정성을 가질 수 있어, 상기 고형제제는 오셀타미비어 인산염에 비해 상기 초기 용출율 및 캡슐 생산성에 있어 약제학적 우수성을 갖는 오셀타미비어 유리염기도 활성성분으로 사용할 수 있다는 장점이 있다.
- [0034] 상기 경구용 고형제제는 당해 기술분야에 공지되어 있는 임의의 고형제제일 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서, 상기 경구용 고형제제는 오셀타미비어 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 과립을 함유하는 경구용 고형제제이다.
- [0035] 상기 유기산은 상기 과립의 제조 중에 함유될 수 있다. 상기 과립의 제조 중에 함유될 수 있다는 것은 과립의 제조 공정 중 임의의 단계에서 부가되어 제조될 수 있음을 의미하며, 구체적으로 활성성분, 희석제 및 붕해제를 포함하는 혼합물에, 결합제를 함유하는 결합액에, 또는 제립 후 붕해제 및 활택제와 후혼합 시 부가되어 함유되거나, 이들의 조합일 수 있음을 포함한다. 또한, 과립의 구체적인 제조방법에 따라 통상의 기술자가 유기산의 부가 단계를 적절히 선택할 수 있다.
- [0036] 상기 유기산은 유기산의 구체적인 성분에 따라 안정화에 적절한 양을 결정할 수 있으며, 예를 들어 상기 과립을 함유하는 경구용 고형제제 중에 0.3 ~ 6 중량%의 양으로 존재할 수 있으며, 보다 구체적으로는 상기 고형제제 중에 0.5 ~ 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서, 상기 유기산은 타르타르산이며, 고형제제 중의 타르타르산의 함량은 0.3 ~ 6 중량%이다. 본 발명의 다른 일 구체예에서, 상기 유기산은 푸마르산이며, 고형제제 중의 푸마르산의 함량은 0.3 ~ 6 중량%이다 (시험예 4).
- [0037] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 과립은 수분함량이 3.5 중량% 이하이다. 수분의 함량이 높아지면, 활성성분의 안정성이 떨어질 우려가 있다 (시험예 5 참조).
- [0038] 상기 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 희석제, 붕해제, 결합제, 활택제 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 일 구체예에서는 희석제, 붕해제, 결합제, 및 활택제 모두를 포함한다.
- [0039] 상기 희석제는 과립의 제조에 사용될 수 있으면서 활성성분의 작용에 영향을 미치지 않는 임의의 희석제가 사용될 수 있으며, 예를 들어 전호화전분, 만니톨, 락토오스, 미세결정성 셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 희석제가 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0040] 상기 붕해제는 과립의 제조에 사용될 수 있으면서 활성성분의 작용에 영향을 미치지 않는 임의의 붕해제가 사용될 수 있으며, 예를 들어 크로스카멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 글리콜산전분나트륨 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 붕해제가 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0041] 상기 결합제는 과립의 제조에 사용될 수 있으면서 활성성분의 작용에 영향을 미치지 않는 임의의 결합제가 사용될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 결합제는 친수성 결합제일 수 있다. 친수성 결합제의 사용 시, 활성성분의 안정성이 더욱 증가할 수 있다. 상기 친수성 결합제는 예를 들어 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 경질 무수 규산, 규산 알루미늄, 규산 칼슘, 인산수소칼슘, 탄산칼슘, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구체예에서, 상기 친수성 결합제는 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 또는 이들의 조합이다.
- [0042] 상기 과립을 함유하는 경구용 고형제제는 과립제, 정제, 캡슐제, 또는 건조시럽제일 수 있다.

- [0043] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 경구용 고형제제는 캡슐제이며, 활성성분으로서 오셀타미비어 유리염기를 포함한다. 상기 고형제제는 오셀타미비어 유리염기를 함유함으로써 오셀타미비어 인산염에 비해 분자량이 낮아 공캡슐에 충전해야 하는 혼합물의 양이 상대적으로 작다. 따라서, 상기 고형제제는 활성성분의 안정성을 종래 시판제제만큼 확보하면서도, 높은 생산성으로 제조될 수 있을 뿐만 아니라, 높은 초기 용출율 및 낮은 용출편차를 가질 수 있어 바람직하다.
- [0044] 본 발명의 일 구체예에서 상기 경구용 고형제제는 캡슐제이며, 활성성분으로서 오셀타미비어 유리염기를 포함하고, 오셀타미비어 유리염기는 입자 중 하위 90%의 입자의 평균 입도 크기($d_{(0.9)}$)가 200 μm 이하의 입자크기, 보다 구체적으로는 10 μm 내지 200 μm 의 입자크기를 가질 수 있다.
- [0045] 상기 캡슐제의 캡슐은 당해 기술분야에 널리 사용되는 임의의 캡슐이 사용될 수 있으며, 예를 들어 젤라틴 캡슐, 젤라틴-PEG 캡슐, 또는 HPMC(히드록시프로필메틸셀룰로오스) 캡슐 등이 있다.
- [0046] 일 구체예에서 상기 캡슐은 수분함량이 3~7 중량%인 캡슐이며, 이러한 캡슐은 구체적으로는 HPMC 캡슐이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0047] 본 발명의 또 다른 일 양상은
- [0048] 오셀타미비어 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 희석제, 붕해제, 및 결합제를 포함하는 과립을 제조하는 제립 단계;
- [0049] 상기 과립을 정립하는 정립 단계;
- [0050] 상기 정립된 과립을 붕해제 및 활택제와 혼합하는 후혼합 단계; 및
- [0051] 선택적으로, 상기 후혼합하여 얻어진 혼합물을 제제화하는 단계를 포함하며,
- [0052] 상기 제립 단계 또는 후혼합 단계에서 유기산을 추가하는 것인,
- [0053] 상기 본 발명에 따른 경구용 고형제제의 제조방법을 제공한다.
- [0054] 상기 고형제제의 제조방법의 상세는 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 고형제제에 대한 설명이 그대로 적용될 수 있다.
- [0055] 상기 과립 제조 단계는 당해 기술분야에 공지되어 있는 임의의 과립 제조방법에 따라 제조될 수 있으며, 습식과립법 또는 건식과립법에 의해 제조될 수 있다.
- [0056] 상기 습식과립법은 오셀타미비어 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 희석제 및 붕해제를 포함하는 혼합물을 결합액과 연합하여 제립하고, 건조하는 과정을 수행할 수 있다. 상기 유기산은 상기 혼합물, 결합액, 또는 혼합물 및 결합액 모두에 추가하여 혼합할 수 있다.
- [0057] 상기 결합액을 제조하기 위한 용매는 물, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 결합액은 결합제 이외에, 상기 용매에 추가적으로 제약 분야에서 통상적으로 사용 가능한 첨가제, 예를 들어, 계면활성제, 완충제, 또는 이들의 조합을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 일 구체예에 따르면, 상기 결합액은 에탄올에 친수성 결합제를 용해하여 제조된다.
- [0058] 상기 건조하는 과정은 활성성분의 안정성을 고려해 약 60℃를 초과하지 않는 온도, 바람직하게는 약 50℃를 초과하지 않는 온도, 더욱 바람직하게는 약 40℃를 초과하지 않는 온도, 가장 바람직하게는 20℃ 내지 40℃의 온도에서 공기 건조, 유동층 건조, 오븐 건조 또는 마이크로웨이브 건조를 통해 수행될 수 있다.
- [0059] 상기 건식과립법은 오셀타미비어 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 희석제, 붕해제, 및 결합제를 포함하는 혼합물을 롤러 압착법(roller compacting) 또는 강타법(slugging)을 사용할 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서는 롤러 압착법을 사용할 수 있다. 롤러 압착이란 상세하게는 두 개의 롤러 사이로 분말을 통과시키면서 일정한 압력으로 압착하는 방법을 통해 과립을 제조하는 방법을 말한다. 상기 롤러압착법은 롤리컴팩터를 이용하여 수행할 수 있다. 롤러-압착된 혼합물은 이후 적당한 크기의 과립을 얻기 위해 필요에 따라 분쇄기(fitz-mill), 오실레이터(oscillator) 등을 사용하여 분쇄 및 정립하는 과정을 추가로 거칠 수 있다.
- [0060] 상기 건식과립법에서 상기 유기산은 오셀타미비어 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 희석제, 붕해제, 및 결합제를 포함하는 혼합물에 추가하여 함유시킬 수 있다.
- [0061] 상기 붕해제 및 활택제와 혼합하는 후혼합 단계에서, 상기 붕해제는 과립을 함유하는 캡슐의 제조에 사용되는

임의의 봉해제가 사용될 수 있으며, 예를 들어 크로스카멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 글리콜산전분나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 봉해제는 크로스카멜로오스나트륨이다. 상기 활택제는 스테아르산마그네슘, 탈크, 스테아릴푸마르산나트륨, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 일 구체예에서 상기 활택제는 탈크 및 스테아릴푸마르산나트륨의 조합이다. 이러한 후혼합 단계에서도 상기 유기산을 부가하여 혼합할 수 있다.

[0062] 상기 제제화하는 단계는 과립을 이용하여 고형제제로 제제화하는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 수행할 수 있으며, 예를 들어 정제, 캡슐제, 또는 건조시럽제로 제제화하는 임의의 공지된 방법에 따라 수행할 수 있다.

[0063] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0064] 시험예 1: 오셀타미비어 유리염기의 강제 분해 시험

[0065] 오셀타미비어(동우, Korea) 유리염기 100 mg을 정확하게 달아 100 mL 부피 플라스크에 넣고 여기에 증류수 10 mL 가한 뒤 용해시켰다. 이어, 하기 기재된 강산, 약산, 강염기 및 약염기에 의한 강제 분해 실험 방식에 따라 오셀타미비어를 강제 분해시켰다.

[0066] 1) 대조 : 증류수 10 mL을 가한 뒤 60℃ 오븐에서 2시간 방치하여 반응을 진행시킨 뒤, 상온까지 냉각시킨 후 증류수 10 mL 적가

[0067] 2) 강산 : 0.1N HCl 10 mL을 가한 뒤 60℃ 오븐에서 2시간 방치하여 반응을 진행시킨 뒤, 상온까지 냉각시킨 후 0.1N NaOH 10 mL 적가 (중화)

[0068] 3) 약산 : 0.001N HCl 10 mL을 가한 뒤 60℃ 오븐에서 2시간 방치하여 반응을 진행시킨 뒤, 상온까지 냉각시킨 후 0.001N NaOH 10 mL 적가 (중화)

[0069] 4) 강염기 : 0.1N NaOH 10 mL을 가한 뒤 60℃ 오븐에서 2시간 방치하여 반응을 진행시킨 뒤, 상온까지 냉각시킨 후 0.1N HCl 10 mL 적가 (중화)

[0070] 5) 약염기 : 0.001N NaOH 10 mL을 가한 뒤 60℃ 오븐에서 2시간 방치하여 반응을 진행시킨 뒤, 상온까지 냉각시킨 후 0.001N HCl 10 mL 적가 (중화)

[0071] 이어, 상기 분해 실험에서 수득한 각각의 시료들을 추출액 (메탄올 245 mL, 아세트오니트릴 135 mL 및 0.01N 인산 620 mL을 혼합한 액)을 가해 정확히 100 mL로 한 액을 검액으로 하였다. 수득한 검액을 USP의 의약품 각조 'Oseltamivir phosphate Capsule'에 수록된 유연물질 분석법에 따라 유연물질을 측정하여 총 유연물질의 함량을 계산하였다. 그 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

[0072] [표 1]

	총 유연물질 (%)
대조	64.8
강산	8.9
약산	2.6
강염기	98.1
약염기	80.9

[0073]

[0074] 상기 표 1에서 보는 바와 같이, 오셀타미비어는 산성 조건에서 비교적 안정하며 중성 내지 염기성의 pH 조건에서 불안정하여 분해되는 것을 알 수 있다. 즉, 오셀타미비어는 약산성의 pH 조건에서 가장 안정하다는 것을 확인할 수 있다.

[0075] 시험예 2: 오셀타미비어 유리염기의 수분 안정성 시험

[0076] 오셀타미비어(동우) 주성분을 적당량 취하여 HDPE병 및 Petri dish에 담아서 25℃, 90% 상대습도의 조건에서 1 일 및 3일간 노출시킨 후 꺼내어 각각 100 mg을 정확하게 달아 100 mL 부피 플라스크에 넣고 여기에 추출액(메탄올 245 mL, 아세트오니트릴 135 mL 및 0.01N 인산 620 mL을 혼합한 액)을 가해 정확히 100 mL로 한 액을 검액

으로 하였다. 수득한 검액을 USP의 의약품 각조 'Oseltamivir phosphate Capsule'에 수록된 유연물질 분석법에 따라 유연물질을 측정하여 총 유연물질의 함량을 계산하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

	총 유연물질 (%)
초기 검액	0.21
25℃, 90% 상대습도 HDPE 병 1 일 노출 검액	0.21
25℃, 90% 상대습도 HDPE 병 3 일 노출 검액	0.22
25℃, 90% 상대습도 Petri dish 1 일 노출 검액	3.59
25℃, 90% 상대습도 Petri dish 3 일 노출 검액	18.31

상기 표 2에서 보는 바와 같이, 오셀타미비어는 수분에 노출되면 불안정하다는 것을 알 수 있다.

실시예 1: 오셀타미비어 과립제의 제조 (1)

하기 표 3과 같은 조성으로 오셀타미비어 (동우, Korea), 전호화전분, 크로스카멜로오스나트륨 및 타르타르산을 혼합한 후, 포비돈을 70% 에탄올에 녹인 결합액으로 연합하여 수분함량이 2 중량%가 되도록 건조하고 20 메쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다.

제조된 과립에 크로스카멜로오스나트륨, 탈크 및 스테아릴푸마르산나트륨을 가하여 후혼합하여 과립제를 제조하였다..

실시예 2: 오셀타미비어 과립제의 제조 (2)

안정화제로서 상기 타르타르산 대신에 푸마르산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 조성 및 방법으로 과립제를 제조하였다.

실시예 3: 오셀타미비어 과립제의 제조(3)

하기 표 3과 같은 조성으로 오셀타미비어 (동우, Korea), 전호화전분 및 크로스카멜로오스나트륨을 혼합한 후, 포비돈 및 타르타르산을 70% 에탄올에 녹인 결합액으로 연합하여 수분함량이 2 중량%가 되도록 건조하고 20 메쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다.

제조된 과립에 크로스카멜로오스나트륨, 탈크 및 스테아릴푸마르산나트륨을 가하고 혼합하여 오셀타미비어 과립제를 제조하였다.

실시예 4: 오셀타미비어 과립제의 제조(4)

안정화제로서 타르타르산 대신에 푸마르산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 3과 동일한 조성 및 방법으로 과립제를 제조하였다.

실시예 5: 오셀타미비어 과립제의 제조(5)

하기 표 3과 같은 조성으로 오셀타미비어 (동우, Korea), 전호화전분 및 크로스카멜로오스나트륨을 혼합한 후, 포비돈을 70% 에탄올에 녹인 결합액으로 연합하여 수분함량이 2 중량%가 되도록 건조하고 20 메쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다.

제조된 과립에 타르타르산, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크 및 스테아릴푸마르산나트륨을 가하고 혼합하여 오셀타미비어 과립제를 제조하였다.

실시예 6: 오셀타미비어 과립제의 제조(6)

안정화제로서 타르타르산 대신에 푸마르산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 5와 동일한 조성 및 방법으로 과립제를 제조하였다.

비교예 1: 오셀타미비어 과립제의 제조 (7)

시판 중인 타미플루[®] 캡슐 75 mg 으로부터 충전물을 분리하여, 오셀타미비어 과립제를 얻었다.

[0097] **비교예 2: 오셀타미비어 과립제의 제조 (8)**

[0098] 하기 표 4와 같은 조성으로 오셀타미비어 (동우, Korea), 전호화전분 및 크로스카멜로오스나트륨을 혼합한 후, 포비돈을 70% 에탄올에 녹인 결합액으로 연합하여 수분함량이 2 중량%가 되도록 건조하고 20 메쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다.

[0099] 제조된 과립에 크로스카멜로오스나트륨, 탈크 및 스테아릴푸마르산나트륨을 가하고 혼합하여 오셀타미비어 과립제를 제조하였다.

[0100] 하기 표 3 내지 표 4에서 실시예와 비교예의 성분, 함량 및 공정을 나타내었다.

[0101] [표 3]

구성 성분		함량 (mg)					
		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
1 차 혼합	오셀타미비어	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
	전호화전분	45.2	45.2	45.2	45.2	45.2	45.2
	크로스카멜로오스나트륨	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
	타르타르산	2.8	-	-	-	-	-
	푸마르산	-	2.8	-	-	-	-
결합액	포비돈	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	타르타르산	-	-	2.8	-	-	-
	푸마르산	-	-	-	2.8	-	-
	70% 에탄올	(7.0)	(7.0)	(7.0)	(7.0)	(7.0)	(7.0)
정립		20 메쉬	20 메쉬	20 메쉬	20 메쉬	20 메쉬	20 메쉬
2 차 혼합	타르타르산	-	-	-	-	2.8	-
	푸마르산	-	-	-	-	-	2.8
	크로스카멜로오스나트륨	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	탈크	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	스테아릴푸마르산나트륨	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
총 중량		140.0	140.0	140.0	140.0	140.0	140.0

[0102]

[0103] [표 4]

구성 성분		함량 (mg)
		비교예 2
1 차 혼합	오셀타미비어	75.0
	전호화전분	45.2
	크로스카멜로오스나트륨	4.5
결합액	포비돈	2.5
	70% 에탄올	(7.0)
정립		20 메쉬
	크로스카멜로오스나트륨	3.0
	탈크	5.3
	스테아릴푸마르산나트륨	1.7
총 중량		137.2

[0104]

[0105] 시험예 3: 유기산 종류별 과립제의 안정성 평가

[0106] 상기 실시예 1 내지 6과 비교예 1 및 2에서 얻어진 오셀타미비어 과립제들을 적당량 취하여 HDPE병에 담아서 40℃, 75% 상대습도의 가속조건에서 6 개월간 방치한 후, USP의 의약품 각조 'Oseltamivir phosphate Capsule'에 수록된 유연물질 분석법에 따라 유연물질을 측정하여 유연물질 C 및 총 유연물질의 함량을 계산하였다. 그 결과는 하기 표 5에 나타내었다.

[0107] [표 5]

	유연물질 C (%)	총 유연물질 (%)
실시예 1	0.18	0.34
실시예 2	0.12	0.23
실시예 3	0.21	0.43
실시예 4	0.14	0.30
실시예 5	0.08	0.19
실시예 6	0.13	0.30
비교예 1	0.12	0.27
비교예 2	0.27	0.55

[0108]

[0109] 상기 표 5의 결과로부터, 습식과립에서 안정화제로서 타르타르산 및 푸마르산을 사용한 실시예 1 내지 6은 모두 0.25% 이하로 안정화제를 넣지 않은 비교예 2에 비하여 안정성이 개선되었고, 시판 중인 오셀타미비어 인산염을 사용한 타미플루®(비교예 1)의 안정성과 유사하다는 것을 알 수 있다.

[0110] 상기 결과에 따르면, 안정화제로서 유기산을 사용할 경우 사용하지 않을 경우에 비해 안정성이 현저히 증가하며, 시판 제제인 타미플루®(비교예 1)과 유사한 안정성을 나타내었다. 또한, 유기산을 안정화제로 사용 시 습식과립 공정 중 유기산을 투입하는 단계의 차이에 따른 안정성 차이는 크지 않음을 알 수 있다.

[0111] 시험예 4: 유기산 양별 과립 안정성 평가

[0112] [표 6]

구성 성분		함량 (mg)					
		실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	실시예 11	실시예 12
1 차 혼합	오셀타미비어	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
	전호화전분	47.3	46.6	44.5	41.0	47.65	37.5
	크로스카멜로오스나트륨	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
결합액	포비돈	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	70% 에탄올	(7.0)	(7.0)	(7.0)	(7.0)	(7.0)	(7.0)
정립		20 메쉬	20 메쉬	20 메쉬	20 메쉬	20 메쉬	20 메쉬
2 차 혼합	타르타르산	0.7	1.4	3.5	7.0	0.35	10.5
	크로스카멜로오스나트륨	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	탈크	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	스테아릴푸마르산나트륨	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
총 중량		140.0	140.0	140.0	140.0	140.0	140.0
타르타르산 중량 비율 (중량%)		0.5	1	2.5	5	0.25	7.5

[0113]

[0114] 상기 표 6의 조성을 가지고 실시예 5의 방법으로 과립제를 제조하여 얻어진 오셀타미비어 과립제들을 적당량 취하여 HDPE병에 담아서 40℃, 75% 상대습도의 가속조건에서 6개월간 방치한 후, USP의 의약품 각조 ‘Osetamivir phosphate Capsule’에 수록된 유연물질 분석법에 따라 유연물질을 측정하여 유연물질 C 및 총 미지 유연 물질의 함량을 계산하였다. 그 결과는 하기 표 7에 나타내었다.

[0115] [표 7]

	유연물질 C (중량%)	총 유연물질 (중량%)
실시예 7	0.20	0.40
실시예 8	0.16	0.33
실시예 9	0.15	0.33
실시예 10	0.21	0.39
실시예 11	0.26	0.53
실시예 12	0.32	0.59

[0116]

[0117] 상기 표 7의 결과로부터, 타르타르산의 중량 비율이 0.25% (실시예 11)일 때 상기 비교예 2 (음의 대조군)과 비슷한 안정성을 나타내는 것으로 보아 효과가 없음을 알 수 있고, 실시예 12와 같이 타르타르산의 중량 비율이 7.5%일 때 오히려 안정성이 떨어지는 것을 알 수 있다. 상기 시험예 1과 같이 약산성의 pH 조건에서 오셀타미비어의 안정성이 가장 우수하다는 점과 시험예 4와 같이 유기산의 중량 비율의 범위도 중요하다는 점을 고려하였을 때 오셀타미비어의 과립제에서 유기산의 비율이 약 0.3 ~ 6 중량%가 바람직함을 알 수 있다.

[0118] **시험예 5: 과립 수분별 안정성 평가 (건조감량)**

[0119] 하기 표 8와 같은 조성으로 오셀타미비어 (동우, Korea), 전호화전분 및 크로스카멜로오스나트륨을 혼합한 후, 포비돈을 70% 에탄올에 녹인 결합액으로 연합하여 건조를 시간별로 하여 수분별로 과립을 얻은 후 20 메쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 수분측정은 KP의 일반시험법에 수록된 건조감량시험법으로 하였다.

[0120] 제조된 각각의 과립에 타르타르산, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크 및 스테아릴푸마르산나트륨을 가하고 혼합하여 오셀타미비어 과립제를 제조하였다.

[0121] [표 8]

구성 성분		함량 (mg)			
		실시예 13	실시예 14	실시예 15	실시예 16
1 차 혼합	오셀타미비어	75.0	75.0	75.0	75.0
	전호화전분	45.2	45.2	45.2	45.2
	크로스카멜로오스나트륨	4.5	4.5	4.5	4.5
	포비돈	2.5	2.5	2.5	2.5
결합액	70% 에탄올	(7.0)	(7.0)	(7.0)	(7.0)
수분 % (건조감량)		1.5	2.5	3.5	4.5
정립		20 메쉬	20 메쉬	20 메쉬	20 메쉬
2 차 혼합	타르타르산	2.8	2.8	2.8	2.8
	크로스카멜로오스나트륨	3.0	3.0	3.0	3.0
	탈크	5.3	5.3	5.3	5.3
	스테아릴푸마르산나트륨	1.7	1.7	1.7	1.7
총 중량		140.0	140.0	140.0	140.0

[0122]

[0123] 상기 표 8의 조성을 이용하여 제조된 오셀타미비어 과립제들을 적당량 취하여 HDPE병에 담아서 60℃ 조건에서 4주간 방치한 후, USP의 의약품 각조 'Oseltamivir phosphate Capsule'에 수록된 유연물질 분석법에 따라 유연물질을 측정하여 유연물질 C 및 총 미지유연 물질의 함량을 계산하였다. 그 결과는 하기 표 9에 나타내었다.

[0124] [표 9]

	유연물질 C (%)	총 유연물질 (%)
실시예 13	0.22	0.59
실시예 14	0.25	0.68
실시예 15	0.46	0.86
실시예 16	1.13	1.64

[0125]

[0126] 상기 표 9의 결과로부터, 오셀타미비어 과립의 수분이 안정성에 영향을 준다는 점을 알 수 있었다. 실시예 16과 같이 과립수분이 4.5% 이상이 되면 유연물질이 생성되어 불안정하며 실시예 13 내지 15와 같이 과립수분이 3.5% 이하가 되면 비교적 안정하다는 점을 알 수 있었다.

[0127]

[0128] 시험예 6: 제형별 용출 평가

[0129] 상기 실시예 13의 과립제로부터 오셀타미비어로서 75 mg 해당량을 취하여, 2호 젤라틴 캡슐(서홍캡슐)에 충전하여 캡슐제를 제조하였다. 별도로, 상기 실시예 13의 과립제로부터 오셀타미비어로서 75 mg 해당량을 취하여 로터리 타정기(세종, MRC-18)에서 경도 약 10의 조건에서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0130] 그리하여 얻어진 실시예 13의 과립제, 캡슐제, 정제 및 대조 제품인 타미플루® 캡슐 75 mg에 대하여 아래의 시험 조건으로 용출시험을 수행하고, 평균 용출율(중량%)을 계산하였다. 그 결과를 하기 표 10에 나타내었다.

[0131] <용출시험 조건>

[0132] 용출시험법: 대한민국 약전의 용출 제2법 (패들법)

[0133] 용출액: 0.1N-염산 용액

[0134] 용출액양: 900 mL

[0135] 용출액 온도: 37.5 °C

[0136] 패들 속도: 50 rpm

[0137] 시험검체수: 6

[0138] 검체 채취 시간: 5분, 10분, 15분 및 20분

[0139] *[표 10]

	5 분 용출율 (%)	10 분 용출율 (%)	15 분 용출율 (%)	20 분 용출율 (%)
타미플루®	48.0	79.8	91.5	98.9
과립제	56.1	86.8	95.1	99.2
캡슐제	55.6	83.1	94.1	98.8
정제	51.9	82.9	95.6	98.7

[0140]

[0141] 상기 표 10의 결과로부터 모든 제형에서 오셀타미비어의 용출율이 20 분에 90 중량% 이상인 것으로 나타났으며, 대조제품인 타미플루와 유사한 용출 양상을 나타내었음을 확인할 수 있다.

[0142] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.