

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61J 3/06

(11) 공개번호 특1999-0061663
(43) 공개일자 1999년07월26일

(21) 출원번호	10-1997-0081946
(22) 출원일자	1997년12월31일
(71) 출원인	주식회사 중외제약 이병언
(72) 발명자	서울특별시 동작구 신대방동 698번지 정재영
	서울특별시 서대문구 북가좌2동 334-15 19/9 윤두선
	경기도 과천시 별양동 주공아파트 4단지 409동 1104호 이규현
(74) 대리인	인천광역시 남동구 간석4동 893 현대아파트 101동 503호 백남훈, 허상훈

심사청구 : 없음

(54) 난용성 약물을 함유하는 코팅정

요약

본 발명은 난용성 약물을 함유하는 코팅정에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 물에 난용성인 항진균성 약물과, 제약상 허용되는 pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머가 함유된 코팅액을 통상의 핵정에 코팅시켜 초기 용출을 급격히 증가 시킬 뿐만 아니라 제조공정이 용이하여 제조단가를 낮추는 장점을 가지는 난용성 약물을 함유하는 코팅정에 관한 것이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 난용성 약물을 함유하는 코팅정에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 물에 난용성인 항진균성 약물과, 제약상 허용되는 pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머가 함유된 코팅액을 통상의 핵정에 코팅시켜 초기 용출을 급격히 증가 시킬 뿐만 아니라 제조공정이 용이하여 제조단가를 낮추는 장점을 가지는 난용성 약물을 함유하는 코팅정에 관한 것이다.

삼환계 아졸 화합물 중에서도 특히 이트라코나졸(itraconazole)과 사퍼코나졸(saperconazole)은 진균증 치료에 탁월한 약효를 지니고 있어 이의 제제화와 관련된 연구가 다각적으로 진행되어 왔다.

(±)-시스-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-디클로로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-1,3-디옥소란-4-일]메톡시]페닐]-1-피페라지닐]페닐]-2,4-디하이드로-2-(1-메틸프로필)-3H-1,2,4-트리아졸-3-온(일명, 이트라코나졸)은 광범위 스펙트럼 항 진균제로서 효과적인 안전한 치료제로 인지되어 왔다. 이트라코나졸은 경구용, 주사제용, 외용제로 사용가능한 광범위 항 진균제라고 공개되어 있으며[미합중국 특허 제 4,267,179 호], 통상적으로 이트라코나졸은 경구로 투여되어 왔다. 또한 이트라코나졸은 광범위한 조직분포 경향을 보이므로 경구투여에 특히 유리한 면을 보이고 있다[참고문헌 : *Mycoses* 32 (Suppl. 1), p67~87, 1989].

또한 이트라코나졸은 위액과 같은 낮은 pH에서만 이온화되는 pH의존성 방출성향을 갖는 것으로 알려져 있으며, 물 또는 묽은 산용액에 대하여 극히 난용성이기 때문에 약물의 용해도와 생체이용율을 증가시키기 위한 많은 시도가 진행되어 왔다. 이와 관련한 선행기술은 다음과 같다.

- 1) 국제특허공개 제 85/2767 호 및 미합중국 특허 제 4,764,604 호에서는 사이클로덱스트린이나 그 유도체를 이용하여 복합체를 형성함으로써 약물의 용해도와 생체 이용율을 높이고자 하였고,
- 2) 국제특허공개 제 90/11754 호에서는 약물의 입도(particle size)를 줄여 흡입에 의해 약제 투여가 용이한 에어로졸제제(Aerosol)로 제제화하였고,
- 3) 국제특허공개 제 93/15719 호에서는 포스포리피드와 용매시스템을 이용하여 이트라코나졸을 함유하는 외용 리포솜제제(Liposom)로 제제화하였고,
- 4) 국제특허공개 제 95/31178 호에서는 사이클로덱스트린이나 그 유도체를 이용하여 에멀전이나 수용액을

제조한 후 약물을 비강 점막이나 질 점막에 부착시킬 수 있는 외용제제로 제제화하였고,

5) 국제특허공개 제 94/5263 호에서는 친수성 폴리머인 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HMPC)를 약 25 내지 30메쉬의 매우 작은 슈가-스피어(sugar sphere)에 코팅한 것으로 약물의 용해도와 생체이용율을 증가시킨 경구용 제형이 공개되어 있고, 현재 이러한 기술을 이용하여 스포라노스(SPORANOX™)라는 상품명으로 시판되고 있다.

상기 국제특허공개 제 94/5263 호의 조성물은 중심 코아에 사용하기 적합한 물질로서 약제학적으로 허용되고 적당한 디멘존(Dimension, 약 25 내지 30메쉬) 및 견고성을 갖는 슈가-스피어(sugar sphere)를 코아(Core)로 사용하여 부스터(Wurster)가 장착된 유동층 제립기(Glatt™)에서 약제 코팅을 하고, 코팅된 코아에 밀봉 코팅 폴리머층을 적용시켜 용해속도의 감소 및 생체이용성의 감소 등 원하지 않는 효과를 갖는 비드간의 점착을 방지시키는 것을 특징으로 하고 있다. 또한, 상기 국제특허공개 제 94/5263 호에서 중심 코아로서 적당한 디멘존(약 25 내지 30메쉬)을 갖는 슈가-스피어(sugar sphere)를 사용하는데, 그 이유는 유동층 제립기(Glatt™)에서 약제 코팅하는 과정에서 슈가-스피어(sugar sphere)간에 집괴(agglomeration)하려는 경향을 최소화하기 위한 것이다. 또한, 국제특허공개 제 94/5263 호에서 제조한 비드(beads)를 경질 젤라틴 캡슐(capsule)에 충전하여 장기 보존하게 되면 비드간의 원하지 않는 점착으로 인하여 생체이용성 감소 등의 바람직하지 않은 결과를 초래하므로 점착을 방지하기 위하여 약제 코팅층 표면에 또다시 밀봉코팅 폴리머층을 적용하고 있는 바, 이는 제조공정을 단순화한다는 측면에서 보면 바람직하지 못하다.

또한, 국제특허공개 제 94/5263 호에서 제조한 제제는 분무속도를 세심하게 조절하여 바람직하지 못한 건조나 습윤현상을 방지하여야 하고, 분사 공기압을 조절하여 거대한 소적의 생성 및 집괴현상의 증가가 초래되는 현상을 방지하여야 한다. 또한 유동화 공기 용적을 세밀히 모니터링하여야 하고 흡입공기온도를 조절하여야 하며 건조에 장시간을 소비하여야 하는 제조상의 단점이 있다.

또한, 국제특허공개 제 94/5263 호의 조성물은 음식물의 섭취여부에 따라 약물의 생체이용율이 변화하는 현상을 보이고 있다. 경구투여된 캡슐제의 경우, 음식물 섭취후 생체이용율이 $1.90 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 인데 반하여 공복시 생체이용율은 현저히 저하되어 $0.72 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 이었다. 그러나 이트라코나졸을 가용화시킨 액제(solution)의 경우, 공복시 복용해도 생체이용율이 매우 높았다. 공복에서 캡슐 복용은 공복에서의 액제(solution) 복용의 약 40%, 식후 캡슐 복용은 공복에서 액제(solution) 복용의 약 102%($1.92 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)의 전신적인 생체이용율(systemic bioavailability)을 보였다. 액제는 공복시에 복용해도 식후 캡슐제를 복용하는 것과 유사한 약효를 보이는 것으로, 액상 제제의 복용은 선행기술의 문제점인 음식물의 섭취여부에 따른 약물의 생체이용율 변화를 극복할 수 있리라 판단되나, 장기간 보존이 요구되는 액상 제제의 경우 보존기간동안 약물의 안정성을 유지하기 어렵고 제조상의 난점으로 인하여 상용화에 어려움을 겪고 있다[참고문헌 : *Mycoses* 32 (Suppl. 1) p 67~87, 1989]. 따라서, 경구투여시에 우수한 생체이용성을 가지는 항진균제의 보다 개선된 제형화가 요구된다.

이트라코나졸은 물에 대하여 극히 낮은 용해도를 가지기 때문에 이의 제제화에 많은 제약이 따르는 바, 국제특허공개 제 94/5263 호에 의하지 않으면 생체이용성이 있는 제제를 산업화하기에는 많은 어려움이 있다. 그리고, 시판중인 이트라코나졸 100mg 함유 캡슐(capsule)제의 경우 낮은 용해도 뿐만 아니라 1 캡슐내 약물 투여 용량이 매우 높아 제한된 양(amount)의 부형제(excipient)를 사용하여 약물의 가용화 및 용출속도를 확보해야 하는 어려움이 있다. 이러한 문제점에도 불구하고 유동층 제립기에서 매우 작은 슈가-스피어(sugar sphere)에 약물층을 코팅하는 이유는 약물의 용출속도(dissolution rate)를 증진시키기 위한 것으로, 제제 디멘존이 작으면 표면적은 증가하고 디멘존이 크면 상대적으로 표면적이 감소하며 이러한 디멘존 즉 표면적 차이에 의해 용출속도에 변화가 발생되기 때문이다. 그리고, 이러한 용출속도의 변화는 생체이용성에 영향을 미치게 된다.

만일, 약물의 용해도를 충분히 높일 수 있다면 매우 빠른 용출속도를 기대할 수 있으며, 이러한 빠른 용출속도를 얻을 수 있는 제제(조성물)는 디멘존에 의해 영향 받지 않을 것이다. 따라서 생체이용성이 있는 용출속도를 확보하기 위해 부득이 디멘존이 작은 비드(beads)를 제조하여 표면적을 증가시키지 않더라도, 빠른 용출속도로 인해 생체이용성이 보다 우수한 제제를 개발할 수 있을 것으로 판단된다.

일반적으로 약물의 위내 체류시간은 음식물에 크게 영향을 받는 바, 음식물의 섭취여부, 식이용량 및 내용물에 따라 약 1시간에서 3시간이 소요된다. 따라서 낮은 pH에서만 이온화되는 특성을 갖는 이트라코나졸은 가능한 한 빠른 시간내에 위장관에서 용출이 되어야 그 약효를 발현할 수 있게 된다. 그러나 공지 제제에 사용된 친수성 폴리머인 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HMPC)는 수분에 의해 팽윤(swelling)된 이후에 약물과 폴리머가 확산(diffusion)되는 기전으로 용출되고 있으므로 완전히 용출되기 위해서는 상대적으로 긴 시간이 요구되어진다.

액상제제에서와 마찬가지로 경구용 고형제제에서도 역시 빠른 용출을 얻을 수 있다면, 약물의 생체이용율이 높고 음식물 섭취여부에 따른 약물의 생체이용율이 변화하는 현상도 감소시킬 수 있을 것이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명자는 난용성의 항진균성 화합물을 제제화함에 있어 통상의 코팅정 제조에 사용되는 핵정에 약물층을 도입하되 약물층에는 약제학적으로 사용 가능한 친수성 폴리머들 중에서도 특히 낮은 pH에서 빠르게 용해되는 특성을 갖는 pH의존성 친수성 폴리머를 사용함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

즉, pH의존성 방출성향을 갖는 난용성 약물과 pH의존성 친수성 폴리머를 용해하여 코팅함으로써 약물의 용해도를 충분히 높일 수 있고, 위장관에서 빠른 시간내에 용출이 가능하게 되어 생체이용성이 우수한 본 발명의 코팅정을 완성하였다.

따라서, 생체이용성이 있는 용출속도를 확보하기 위하여 디멘존이 작은 비드(beads)를 제조하여 표면적을 증가시키지 않더라도 빠른 용출속도를 나타내어 생체이용성이 우수한 특성을 발현하는 난용성 약물이 함유된 코팅정을 제공하는데 그 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 a) 코팅제 제조에 통상적으로 사용되는 핵정; 그리고 b) 물에 난용성인 약물의 분말과, 제약상 허용되는 pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머, 및 제약상 허용되는 부형제가 함유된 약물코팅층으로 구성된 난용성 약물이 함유된 코팅제를 그 특징으로 한다.

이와 같은 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명은 물에 난용성인 약물을 코팅제로 제제화함에 있어 핵정 표면에 약물코팅층 형성을 위한 코팅액 중에 담체로서 낮은 pH에서 빠르게 용해되는 특성을 갖는 pH의존성의 친수성 폴리머를 선정하여 함유시켜 난용성 약물의 용해도를 크게 향상시키고 제제 디멘존에 의한 영향을 받지 않으면서 그리고 음식물 섭취여부와 무관하게 빠르게 용출되어 약물의 생체이용률을 높이는 난용성 약물이 함유된 코팅제에 관한 것이다.

본 발명에 따른 코팅제에 있어서 핵정(Core)으로는 통상적인 코팅제 제조시 사용되는 것으로서, 바람직하기로는 유당 70 ~ 95 % (w/w), 소듐 스타치 글리콜레이트(Explotab™) 0.01 ~ 20 % (w/w) 및 스테아린산마그네슘 0.01 ~ 10 % (w/w)으로 구성된 것으로 습식과립화한 후 타정한 것을 사용하는 것이다.

또한, 상기 핵정 표면에 약물 코팅층을 도입하기 위한 코팅액에는 약물과 제약상 허용되는 pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머가 특징적으로 함유된다.

본 발명에 적용될 수 있는 약물은 물에 난용성인 화합물로서, 항진균 활성이 우수한 삼환계 아졸 화합물 예를들면 이트라코나졸(itraconazole)과 사퍼코나졸(saperconazole)을 적용하면 더욱 효과적이다.

본 발명에서 특징적으로 사용하고 있는 pH의존성의 친수성 폴리머는 pH 1 내지 5 범위의 산성용액에서만 용해되는 특성을 가지는 것으로서, 예를들면 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트(AEA™) 또는 아미노 알킬 메타크릴레이트 코폴리머(유드라짓™ E)를 사용한다. 난용성 약물 1에 대한 pH의존성 친수성 폴리머의 비는 0.75 ~ 5 중량비, 바람직하기로는 1 ~ 2.5 중량비 범위로 함유시킨다. 만일 폴리머의 함량이 0.75 중량비 미만일 경우 시차주사열량 실험에서 판단할 수 있듯이 약물의 용출에 의한 흡열피크가 관찰되어 완전한 고체 분산체가 형성되지 않아 담체에 의한 가용화능이 떨어져 함량대비 약물의 용출율을 감소시킬 수 있으며, 폴리머의 함량이 5 중량비를 초과할 경우 폴리머에 의해 초기용출 속도가 지연되는 영향을 받을 수 있다.

난용성 약물과 친수성 폴리머를 용해시키기 위한 유기용매로는 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름을 사용하고, 경우에 따라 메탄올, 에탄올 등을 혼합하여 사용할 수도 있다. 이러한 유기용매는 고체성분 즉, 난용성 약물과 친수성 폴리머의 양이 3 ~ 10 % (w/w), 보다 바람직하기로는 5% (w/w) 되도록 사용한다.

또한, 약물코팅액에는 상기한 약물 및 폴리머 이외에도 코팅제 제조시에 통상적으로 사용되어온 제약상 허용되는 부형제를 첨가할 수 있다. 예컨대 정제로 제형화함에 있어서는 보다 빠른 용출속도를 얻기 위하여 붕해제로서 유당, 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트(Explotab™), 크로스포비돈(Kollidone CL™, Kollidone CL-M™, Crospovidone M™), 크로스카멜로스소듐(AC-Di-Sol™), 말토덱스트린(Maltrine™) 등을 사용할 수 있다. 그 밖에도 활제로서 스테아린산, 스테아린산마그네슘 등을 사용할 수 있다.

또한, 핵정 표면에 약물코팅층을 도입하기 위하여 본 발명에서는 정제 코팅 제조에 널리 이용되는 유동성 코팅기(Hi coater, Accela-coater, Driacoater 등)를 사용한다. 주입온도는 35 ~ 40℃, 배기온도는 실온 ~ 38℃, 주입공기량은 2.0 ~ 3.0 kgf/cm², 그리고 용액의 분사속도는 분당 4 ~ 5 ml가 되도록 한다.

이와 같은 본 발명을 다음의 실시예 및 실험예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

실험예 1 : 폴리머에 따른 코팅필름의 용해도 비교실험

코팅필름의 제조

pH의존성 친수성 폴리머를 포함한 여러 가지 폴리머 해당량을 메틸렌 클로라이드 적량에 녹인 후 약물(이트라코나졸)을 첨가하여 용해한 다음, 10 미크론 필터를 사용하여 여과함으로써 약물코팅용 액을 제조하였다(이트라코나졸/pH의존성 친수성 폴리머=1/1.5 중량비). 용액중의 고체성분(약물과 pH의존성 친수성 폴리머)의 농도는 5 % (w/w) 되도록 하였다. 제조된 코팅액은 코팅장치(Hi coater HCT-mini)를 이용하여 필름의 형태로 제조하였고 주입속도는 약 분당 5.0ml, 건조온도는 약 40℃에서 제조하였다.

용해도 비교실험

20 ml 용량 시험관에 이트라코나졸 함량 25 mg에 해당되는 원말(itraconazole powder)과 코팅필름 각각을 넣고 여기에 대한약전 일반시험법중 용출시험용 용출 제1액(pH 1.2) 10 ml를 가하여 약 30분간 초음파 처리하여 충분히 습윤한 후, 25℃ 항온으로 조절되는 수욕상 진탕기(shaking water bath)에서 진탕 하여 24 시간 동안 100 rpm으로 교반하였다. 교반이 끝난후 각 샘플 5 ml를 취하여 4,000 rpm에서 20분간 원심분리한후 상등액을 취하여 이를 다시 0.45 μm 막여과한 후, 다시 14,000 rpm으로 10분간 원심분리한 후 상등액을 취하여 HPLC로 약물의 함량을 측정하였으며, 실험 결과는 다음 표 1과 같다.

[표 1]

검 체 명			용해도 (μg/ml)
코 팅 필 름	pH비의존성 친수성 폴리머	폴리에틸렌글리콜(PEG) 20,000	16.54 ± 2.69
		폴록사머(Poloxamer) 188	11.93 ± 1.03
		포비돈(Kollidone™ 25)	63.83 ± 4.27
		히드록시프로필 메칠셀룰로오스(HPMC)	132.35 ± 8.14
	pH의존성 친수성 폴리머	유드라짓™ E	230.84 ± 2.58
		AEA™	264.83 ± 0.60
원말(itraconazole powder)			1.38 ± 0.11
검체수=3 평균 + 표준편차			

상기 표 1의 용해도 시험 결과에 따르면, pH의존성 친수성 폴리머로서 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트(AEA™)와 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머(유드라짓™ E)가 함유된 코팅필름이 가장 우수한 용해도를 보이는 것으로 밝혀졌는 바, 이들의 용해도는 인공 위액(pH 1.2)에서의 원말(drug powder)에 비하여 약 170 ~ 200배 향상된 결과를 나타낸다.

실시에 : 코팅정의 제조

핵정(Core tablet)의 제조

다음과 같은 통상의 방법에 의해 핵정을 제조하였다.

유당 94.5 중량%, 익스폴로탐 5 중량% 및 스테아린산마그네슘 0.5 중량%를 혼합하고 습식과립화한 후 타정기(KORSCH)로 1 정당 300mg 중량을 갖는 핵정을 제조하였다.

약물코팅액의 제조

pH의존성 친수성 폴리머 해당량을 메틸렌 클로라이드 적량에 녹인 후 약물(이트라코나졸)을 첨가하여 용해한 다음, 10 마이크론 필터를 사용하여 여과하므로써 약물코팅용 액을 제조하였다. 용액중의 고체성분(약물과 pH의존성 친수성 폴리머)의 농도는 5 % (w/w) 되도록 하였다.

코팅정의 제조

유동성 코팅기(Hi coater HCT-mini: Freund, Japan)를 이용하여 상기 핵정 표면에 약물코팅액을 코팅하여 제조하였다.

주입온도는 35 ~ 40℃, 배출온도는 실온으로 조절하고, 주입공기량은 2.5 kgf/cm², 최적 압력은 1.5 kgf/cm²로 하고, 코팅액의 분사 속도는 분당 4 ~ 5 ml로 조절하여 코팅정을 제조하였다. 코팅정은 1정당 약물(이트라코나졸)이 100 mg 함유되도록 제조하였다. 제조된 코팅정은 진공 건조하여 잔류 유기용매를 제거 하였다.

실험예 2 : 용출시험(Dissolution test)

대한약전 일반시험법중 용출시험법에 따라 생체외(*in vitro*) 약효평가를 실시하였다. 용출시험용 제제는 다음 표 2과 같은 조성으로 이루어진 본 발명의 코팅정 1정(이트라코나졸 100 mg 함유)과 스포라녹스(SPORANOX™) 1캡슐(이트라코나졸 100 mg 함유)을 취하여 사용하였다.

[표 2]

구 분	핵 정	약 물	pH 의존성 친수성 폴리머	유 당
		이트라코나졸	유드라짓™ E	
실시에 1	300g	100g	150g	-
실시에 2	300g	100g	150g	50g

용출실험

패들(Paddle)법을 적용하였으며, 패들 회전속도는 100 rpm, 용출액 온도는 37 $\pm$ 0.5℃, 시험액은 제1액(pH 1.2 $\pm$ 0.1)을 사용하였다. 검액 채취는 5, 10, 30, 60분에 용출액 2 ml를 취하였고, 이때 미리 37℃로 가온한 제1액 2 ml로 보충하였다. 검액은 먼저 원심분리하고 상등액을 취하여, 0.45 μm 막여과한 후 HPLC로 약물의 함량을 측정하여 각 시간별 용출된 약물의 양(% released)을 구하였다. 그 결과는 다음 표 3에 나타내었다.

[표 3]

구 분	용출된 약물의 양(% Released) (검체수=6, 평균±표준편차)			
	5분	10분	30분	60분
비교예	1.92 $\pm$ 0.42	17.60 $\pm$ 1.73	62.95 $\pm$ 2.57	86.46 $\pm$ 1.80
실시에 1	26.73 $\pm$ 0.63	46.90 $\pm$ 0.84	88.53 $\pm$ 1.36	92.56 $\pm$ 1.18

실시예 2	32.19 ± 2.35	62.83 ± 3.56	94.96 ± 1.50	97.36 ± 1.49
비교예 : 시판중인 이트라코나졸 100mg이 함유된 캡슐(capsule) 제제(상품명: SPORANOX™)				

상기 표 3의 용출시험 결과, 본 발명에 따른 코팅정은 인공 위액(pH 1.2)에서 매우 빠르고 완전하게 약물을 용출시킴을 알 수 있다.

발명의 효과

이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따라 핵정에 pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머를 담체로 하여 제조한 약물 코팅액이 코팅되어 있는 코팅정은 낮은 pH에서 높은 용해도를 보이고 내용고형제제로 제제화한 경우 초기 약물 용출속도가 빠르므로 이트라코나졸 과 사퍼코나졸(saperconazole)과 같이 pH의존성 방출성향을 보이고 항진균 활성이 우수한 난용성 약물의 경구투여 제제로 특히 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

코팅정 제조에 통상적으로 사용되는 핵정; 그리고

물에 난용성인 약물의 분말과, 제약상 허용되는 pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머, 및 제약상 허용되는 부형제가 함유된 약물코팅층

으로 구성된 것임을 특징으로 하는 난용성 약물을 함유하는 코팅정.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 난용성인 약물이 이트라코나졸 또는 사퍼코나졸임을 특징으로 하는 난용성 약물을 함유하는 코팅정.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 핵정은 유당, 소듐 스타치 글리콜레이트 및 스테아린산마그네슘이 타정된 것임을 특징으로 하는 난용성 약물을 함유하는 코팅정.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머가 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트 또는 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머임을 특징으로 하는 난용성 약물을 함유하는 코팅정.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머는 난용성 약물 1에 대하여 0.75 ~ 5 중량비를 갖는 것을 특징으로 하는 난용성 약물을 함유하는 코팅정.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머는 난용성 약물 1에 대하여 1 ~ 2.5 중량비를 갖는 것을 특징으로 하는 난용성 약물을 함유하는 코팅정.

청구항 7

핵정(Core tablet) 표면에 물에 난용성인 약물의 분말과, 제약상 허용되는 pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머, 및 제약상 허용되는 붕해제를 혼합한 코팅액을 주입온도는 35 ~ 40℃, 배기온도는 실온 ~ 38℃, 주입공기량은 2.0 ~ 3.0 kgf/cm², 최적 압력은 1.0 ~ 2.0 kgf/cm²으로 하고, 코팅액의 분사속도는 분당 4 ~ 5 ml으로하여 유동상 코팅기에 의해 코팅하여 제조하는 것을 특징으로 하는 난용성 약물을 함유하는 코팅정의 제조방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 핵정은 유당, 소듐 스타치 글리콜레이트 및 스테아린산마그네슘이 타정된 것이고, 물에 난용성인 약물은 이트라코나졸 또는 사퍼코나졸이며, pH의존성이고 불활성인 친수성 폴리머는 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트 또는 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머임을 특징으로 하는 난용성 약물을 함유하는 코팅정의 제조방법.