



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월22일  
(11) 등록번호 10-2389339  
(24) 등록일자 2022년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)  
A61K 9/28 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/2059 (2013.01)  
A61K 31/18 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-0173746  
(22) 출원일자 2019년12월24일  
심사청구일자 2019년12월24일  
(65) 공개번호 10-2020-0080180  
(43) 공개일자 2020년07월06일  
(30) 우선권주장  
1020180168923 2018년12월26일 대한민국(KR)  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020060091036 A\*  
KR1020050020575 A  
KR1020160021095 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
(주)휴온스  
경기도 성남시 수정구 창업로 17, 에이동 8층(시흥동, 판교 아이스퀘어)  
(72) 발명자  
성호제  
경기도 수원시 영통구 도청로 95, 유니코어 베타동 1318 호  
남대식  
경기도 용인시 기흥구 신정로41번길 31, 105동 501호(신갈동, 용인기흥우방아이유헬)  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
이명진

전체 청구항 수 : 총 13 항

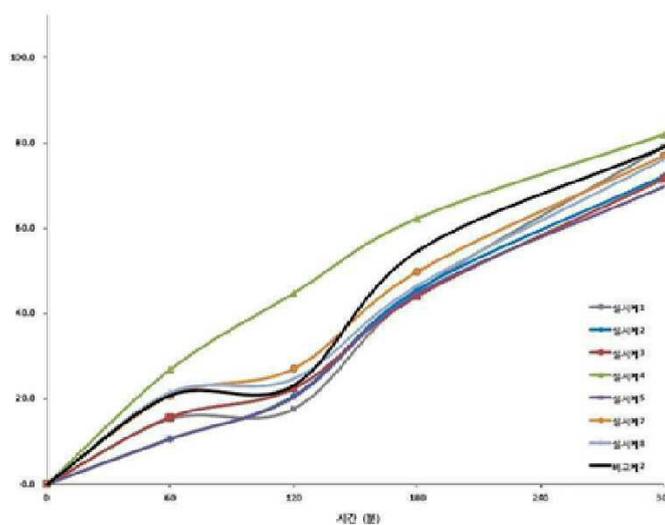
심사관 : 박희찬

(54) 발명의 명칭 방출 제어되는 고함량 탐스로신 정제 조성물 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 방출 제어되는 고함량 탐스로신 정제 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 조성물과 비율에 의하면, 특수한 장비의 사용없이 일반적인 필름코팅 제조방법으로 방출조절 정제를 생산 할 수 있으며, 경구 투여 초기에 위에서 급격히 약물이 방출되는 것을 효과적으로 억제하고, 지속적으로 약물 방출이 가능한 방출제어제를 제공할 수 있으며, 특히, 약물의 방출 면에 있어서 위 유사 환경인 pH 1.2 조건에서 방출을 더욱 효과적으로 억제할 수 있는 효과가 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

*A61K 9/2027* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61K 9/284* (2013.01)

(72) 발명자

**안태환**

서울특별시 구로구 공원로6길 25, 비즈트위트레인  
보우 2020호

**김윤태**

경기도 수원시 영통구 센트럴파크로127번길 25,  
301호(이의동)

**강민희**

경기도 평택시 안중읍 서동대로 1832-23, 101동  
304호

**조재민**

서울 마포구 독막로 288, 대흥세양아파트101동 20  
4호

**오준교**

경기도 수원시 장안구 경수대로 976번길 22, 155동  
810호(조원동, 수원 한일타운)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.18 ~ 0.25 중량%의 탐스로신 염산염;

전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 붕해제;

포비돈, 히프로멜로오스, 히프로멜로오스의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 결합제;

유당수화물, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 만니톨 및 이소말트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 정제형성제; 및

부형제로 히프로멜로오스를 포함하는 나정과

상기 나정을 코팅하는 코팅막으로 이루어지며, 상기 코팅막에는 메타아크릴산 아크릴산에틸공중합체 및 포비돈을 함유하는 코팅제가 포함되는,

고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 코팅막은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.5 ~ 2 중량%의 메타아크릴산 아크릴산에틸공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물로 구성된 구성으로부터 선택된 1종 이상의 붕해제는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 4 ~ 12 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 결합제는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.3 ~ 5 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 히프로멜로오스는 2% 수용액으로 20℃에서 측정 시 점도가 1,000 내지 5,000 cP인 고점도인 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서,

상기 히프로멜로오스는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 1 중량% 이하로 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

제1항에 있어서,

상기 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 만니톨 및 이소말트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 정제형성제는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 65 ~ 85 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

제1항에 있어서,

상기 부형제로 히프로멜로오스는 2% 수용액으로 20℃에서 측정 시 점도가 1,000 내지 5,000 cP인 고점도인 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서,

상기 히프로멜로오스는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 5 ~ 18 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서,

상기 나정에 포함되는 히프로멜로오스의 총 중량은 정제 조성물의 총 중량 대비 20 중량% 이하인 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 상기 나정은 활택제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절

방출 정제 조성물.

**청구항 16**

제1항, 제2항, 제4항, 제6항 내지 제8항, 제10항, 및 제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제 조성물은 대한약전 (KP) 용출시험 제2법 (패들법) 및 버퍼 체인지(buffer change) 용출 시험법에 따라 하기의 용출 프로파일을 나타내는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물:

- (1) 37±0.5℃, pH 1.2 용출액에서 용출 개시 후 2시간 경과 시점에서 약물 방출율이 5 ~ 35% 를 나타냄; 및
- (2) 37±0.5℃, pH 7.2 용출액으로 변경 후 1시간 경과 시점에서 약물 방출율이 40 ~ 65%를 나타냄.

**청구항 17**

하기 단계를 포함하는 고함량 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물 제조방법:

- (A) 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.18 ~ 0.25 중량%의 탐스로신 염산염과 포비돈, 히프로멜로오스, 히프로멜로오스의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물로 구성된 균으로부터 선택된 1종 이상의 결합제를 용매에 용해시켜 결합액을 제조하는 단계;
- (B) 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 만니톨 및 이소말트로 구성된 균으로부터 선택된 1종 이상의 정제형성제에 상기 결합액을 가하여 연합시키고 건조하여 정립하는 단계;
- (C) 정립물에 히프로멜로오스를 포함하는 부형제와 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물로 구성된 구성으로부터 선택된 1종 이상의 붕해제를 혼합하는 단계;
- (D) 최종 혼합물을 타정하여 나정을 제조하는 단계; 및
- (E) 나정을 메타아크릴산 아크릴산에틸공중합체 및 포비돈을 함유하는 코팅제가 포함하는 코팅제로 코팅하는 단계.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 고함량 탐스로신 염산염 함유 약제학적 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로 방출 제어되는 특성을 갖는 고함량 탐스로신 염산염 정제 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 탐스로신 염산염(tamsulosin hydrochloride)은 α-아드레노셉터 (adrenoceptor)를 선택적으로 억제하여 비뇨생식기에 선택적으로 작용하는 약물로서, 방광을 둘러싸고 있는 평활근과 전립선을 이완시켜 뇨의 배설속도를 개선시키고, 양성 전립선 비대 증상을 개선시킨다고 알려져 있다. 탐스로신 염산염은 다른 α-아드레노셉터차단제 즉, 독사조신(Doxazosin), 테라조신(Terazosin)과 달리 전립선 평활근에 대한 선택성이 높고 혈관에 대한 작용이 낮아 기립성 저혈압 등의 부작용을 크게 감소시킨 약물이다.

[0004] 탐스로신 염산염의 생체이용률은 90% 이상으로 흡수가 높은 편이며, 반감기는 정상인의 경우 9 내지 13시간이고 양성 전립선 비대 환자의 경우 14 내지 15시간 정도로 긴 편이다. 따라서, 탐스로신 염산염은 12시간 또는 24시간 이상 지속적으로 방출되는 서방성 제제 형태를 갖출 필요는 없으며, 약 6 내지 8시간 정도로 서방화시켜 서서히 방출되는 경우 24시간 동안 혈중에서 약물의 농도가 충분히 유지될 수 있다.

[0005] 탐스로신 염산염은 백색의 결정성 분말로서, 약 230℃에서 분해가 이루어지고 물에 용해되는 물리화학적 성질을 갖는다. 물에 조금 녹는 물질이므로 약물방출을 잘 조절할 수 있도록 제형을 설계하는 것이 중요하다.

[0006] 이에, 기존 대부분의 시판 제제들은 방출제어가 보다 용이하도록, 의약품으로 가장 많이 이용되는 제형인 정제 대신에 과립 또는 펠렛을 제조하고 코팅하여 방출제어 제제를 제조하였다.

[0007] 그러나 이러한 과립 제형들은 제조가 복잡하고 제조비용이 높을 뿐만 아니라 이러한 과립을 코팅하기 위해서는 특별한 코팅용 기기가 필요하다는 단점이 있다. 또한, 경구 투여용 방출조절 펠렛을 구성으로 하는 캡셀제는 일반적으로 약물을 함유하는 핵을 제조하고 핵의 표면을 피막으로 피복한 후 캡셀에 봉입하여 제조되는데, 그 제조방법에 있어 탐스로신을 포함하는 과립을 형성하기 위해 원심분리용 유동상 과립기, 구형화기 등 고가의 특수한 장비를 사용해야 하는 제약이 있다. 더욱이, 상기 방법으로 제조된 펠렛 캡셀제는 모의 위장관 환경에서 용출 시 개개의 과립이 시험액에 분산 노출되어 일반정제의 용출 양상에 비해 표면적이 넓고 신속히 약물이 방출되는 특성을 나타낸다.

[0008] 이에 반해, 통상적인 장비를 사용하여 제조되는 정제의 경우, 시험액에 노출되는 표면적이 분산된 펠렛제형 보다 작을 것으로 예상되는 바, 펠렛캡셀제와 동등한 용출 특성을 구현하는 데는 많은 어려움이 있다. 특히, 고함량 탐스로신 제제는 저함량 제제에 비해 단위제형 당 주성분 함유량이 더 높아서, 저함량과 같은 용출 % 라고 해도 혈중농도는 더 높을 것으로 예상되어, 초기에 과량의 약물이 용출되면 부작용 발생가능성도 상대적으로 더 높아 제조 상의 난점이 있다.

[0009] 이에, 저함량 탐스로신의 방출을 제어하는 종래기술들은 위에서 소장에 이르기까지 일정한 속도로 약물이 방출되도록 유도하여 부작용의 발생가능성을 낮추고자 하였으나(KR10-0678421 B1 등), 고함량 탐스로신 제제의 경우 초반에 많은 약물이 방출되어 부작용에 노출될 위험성이 더 크므로 저함량 탐스로신 제제보다 좀더 약물 방출이 억제되어야만 한다. 인체 위장관 pH 환경과 유사한 USP 41에서의 용출 시험법의 용출 기준들에서도 위 모사 환경인 pH 1.2 조건에서 좀 더 방출이 억제되는 양상을 설명하고 있다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0011] (특허문헌 0001) KR 10-0582350 B1
- (특허문헌 0002) KR 10-0531612 B1
- (특허문헌 0003) KR 10-0678421 B1

**비특허문헌**

- [0012] (비특허문헌 0001) USP (The United States Pharmacopeia) 41

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0013] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 펠렛 또는 코팅 과립을 제조하기 위한 고가의 특수장비와 공정 없이 통상적인 정제 제조방법에 따라 제조되며, 위 모사 환경인 약 pH 1.2 에서 충분한 약물 방출 억제력을 갖고 장 모사 환경인 약 pH 7.2 에서는 조절 방출되는 지속성이 우수하며, 펠렛캡셀제와 동등한 용출 특성과 생체 내 거동성을 기대할 수 있는 고함량의 탐스로신 정제 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0017] 상술한 과제를 해결하기 위하여,

[0018] 본 발명은 하기 조성의 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다:

[0019] 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.05 ~ 0.25 중량%의 탐스로신 염산염;

[0020] 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 1종 이상의 붕해제를 포함하는 나정과

- [0021] 상기 나정을 코팅하는 코팅막으로 이루어진 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.
- [0022] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 코팅막은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.5 ~ 2 중량%의 메타아크릴산 아크릴산에틸공중합체(유드라짓)를 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0023] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 코팅막은 포비돈을 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물로 구성된 구성으로부터 선택된 1종 이상의 봉해제는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 4 ~ 12 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 나정은 포비돈, 히프로멜로오스, 히프로멜로오스의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 혼합물에서 선택된 결합제를 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0026] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 결합제는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.3 ~ 5 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0027] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 결합제로서 히프로멜로오스는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 1 중량% 이하 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0028] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 결합제로서 히프로멜로오스는 2% 수용액으로 20℃에서 측정 시 점도가 1,000 내지 5,000 cP인 고점도인 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0029] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 나정은 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 만니톨 및 이소말트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 정제형성제를 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 만니톨 및 이소말트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 정제형성제는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 65 ~ 85 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0031] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 나정은 부형제로서 히프로멜로오스를 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 부형제로서 히프로멜로오스는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 5 ~ 18 중량% 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 부형제로서 히프로멜로오스는 2% 수용액으로 20℃에서 측정 시 점도가 1,000 내지 5,000 cP으로 고점도인 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 나정은 히프로멜로오스를 포함하고, 히프로멜로오스의 총 중량은 정제 조성물의 총 중량 대비 20 중량% 이하인 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 나정은 활택제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다.
- [0036] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 정제 조성물은 대한약전 (KP) 제2법 (패들법) 및 버퍼 체인지(buffer change) 용출 시험법에 따라 하기의 용출 프로파일을 나타내는 것을 특징으로 하는 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물을 제공한다:
- [0037] (1) 37±0.5℃, pH 1.2 용출액에서 용출 개시 후 2시간 경과 시점에서 약물 방출율이 5 ~ 35% 를 나타냄; 및
- [0038] (2) 37±0.5℃pH 7.2 용출액으로 변경 후 1시간 경과 시점에서 약물 방출율이 40 ~ 65%를 나타냄.
- [0039] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 고함량 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물 제조방법을 제공한다:
- [0040] (A) 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.05 ~ 0.25 중량%의 탐스로신 염산염과 결합제를 용매에 용해시켜 결합액

을 제조하는 단계;

[0041] (B) 정제형성체에 상기 결합액을 가하여 연합시키고 건조하여 정립하는 단계;

[0042] (C) 정립물에 부형제와 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물로 구성된 구성으로부터 선택된 1종 이상의 봉해제를 혼합하는 단계;

[0043] (D) 최종 혼합물을 타정하여 나정을 제조하는 단계; 및

[0044] (E) 나정을 코팅하는 단계.

**발명의 효과**

[0046] 본 발명에 따르면, 경구 투여 초기에 위에서 급격히 약물이 방출되는 것을 효과적으로 억제하고, 지속적으로 약물 방출이 가능한 방출제어제를 제공할 수 있다. 특히, 약물의 방출 면에 있어서 위 유사 환경인 pH 1.2 조건에서 방출을 더욱 효과적으로 억제할 수 있는 효과가 있다. 또한, 본 발명에 따른 조성과 비율에 의하면, 특수한 장비의 사용없이 일반적인 필립코팅정 제조방법으로 방출조절 정제를 생산할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0048] 도 1은 USP 41 'Tamsulosin hydrochloride capsules' 항에 등록된 10 가지 용출시험법에서 *Dissolution Test* 1, 4, 6, 8, 9 및 10의 6가지 시험법에 대해 겹쳐 채취시간별 판정기준 중간값을 사용하여 곡선으로 연결한 그래프이다.

도 2는 실시예 1 - 8과 비교예 2의 Buffer change 용출시험에 따른 용출패턴을 그래프화한 것이다.

도 3은 의약품동등성시험기준의 비교용출 시험법에 따라, 실시예 3, 9 및 10의 물에서 진행된 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 의약품동등성시험기준의 비교용출 시험법에 따라, 실시예 3 및 9의 pH 6.8에서 진행된 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 의약품동등성시험기준의 비교용출 시험법에 따라, 실시예 1, 11, 12, 13 및 14와 비교예 2의 pH 6.8에서 진행된 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 6a 및 도 6b는 의약품동등성시험기준의 비교용출 시험법에 따라, 실시예 15와 비교예 2의 pH 1.2 및 pH 6.8에서 진행된 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 7은 의약품동등성시험기준의 비교용출 시험법에 따라, 실시예 15, 16 및 17과 비교예 2의 pH 6.8에서 진행된 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 8a 및 도 8b는 의약품동등성시험기준의 비교용출 시험법에 따라, 실시예 18, 19 및 20과 비교예 2의 pH 1.2 및 pH 6.8에서 진행된 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0049] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0051] 본 발명은 펠렛 또는 코팅 과립을 제조하기 위한 고가의 특수장비와 공정 없이 통상적인 정제 제조방법에 따라 제조되며, 위 모사 환경인 약 pH 1.2 에서 충분한 약물 방출 억제력을 갖고 장 모사 환경인 약 pH 7.2 에서는 조절 방출되는 지속성이 우수하며, 펠렛캡셀제와 동등한 용출 특성과 생체 내 거동성을 기대할 수 있는 고함량의 탐스로신 정제 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[0053] 보다 구체적으로, 본 발명은 하기 조성의 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물에 관한 것이다:

[0054] 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.05 ~ 0.25 중량%의 탐스로신 염산염; 및

[0055] 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물로 구성된 구성으로부터 선택된 1종 이상의 봉해제를 포함하는 나정과

[0056] 상기 나정을 코팅하는 코팅막으로 이루어진 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물.

- [0058] 본 발명에 따른 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제는 나정과 상기 나정을 코팅하는 코팅막으로 이루어진다.
- [0059] 상기 나정과 코팅막의 중량비는 1:0.02 ~ 1:0.15, 바람직하게는 1:0.04 ~ 1:0.1 일수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 나정과 코팅막의 중량비가 1:0.02 미만 또는 1:0.15 초과일 때, 본 발명의 목적에 따른 적절한 약물 방출 프로파일을 나타내기 어렵다.
- [0061] 본 발명에 있어서, 상기 코팅막은 가소제, 활택제(예. 탈크) 또는 색소 등을 포함하는 코팅제를 포함할 수 있다.
- [0062] 상기 코팅제로, 약물의 위장관에서의 미세한 흡수 조절 및 보다 양호한 경구 투여 등을 위해 당업계 공지된 다양한 화합물이 사용될 수 있다. 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로스(히프로멜로오스) 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체(예. 유드라짓 L100-55), 히프로멜로오스 숙시네이트, 히프로멜로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐피롤리돈(예. 포비돈 K-30), 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 저점도 히드록시프로필메틸셀룰로스, 저점도 히드록시프로필셀룰로스, 디부틸세바케이트, 트리에틸시트레이트, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜(예. 폴리에틸렌글리콜 6000) 또는 이들의 2이상의 혼합물이 사용될 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.
- [0063] 바람직하게, 메타아크릴산 아크릴산에틸공중합체 및 폴리비닐피롤리돈이 포함되어야 한다. 메타아크릴산 아크릴산에틸공중합체가 포함되지 않으면, 본 발명이 목적하는 용출패턴을 나타내기 어렵다. 예를 들어, 메타아크릴산 아크릴산에틸공중합체는, 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.5 ~ 3중량%의 메타아크릴산 아크릴산에틸공중합체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 0.5 중량% 보다 적게 함유되는 경우에는 위에서 과량의 약물방출이 이뤄지며, 3 중량% 보다 많이 함유되는 경우에는 위와 소장 간의 약물방출 속도가 너무 크게 차이 나게 되어 한꺼번에 많은 약물이 방출되고 흡수됨으로써 여러 가지 부작용을 초래할 우려가 있다. 또한, 폴리비닐피롤리돈을 포함하지 않으면, 용출의 적절한 폭이 확보되기 어렵고, pH 1.2 에서는 용출이 거의 발생하지 않으며, pH 6.8 에서는 초반 용출률이 지연되는 문제가 있을 수 있다. 폴리비닐피롤리돈은, 예를 들어, 정제 조성물의 총 건조중량 대비 1 중량% ~ 5 중량%으로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 5 중량% 보다 많이 함유되는 경우에는 약물의 용출이 억제될 수 있다.
- [0065] 본 발명에 있어서, '탐스로신 염산염'은 유효성분으로 포함된 것이며, 본 발명의 목적을 달성할 수 있다면 상기 탐스로신 염산염은 탐스로신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 대체될 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 염에는 알칼리 금속염이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 탐스로신 염산염은 양성 전립선비대증에 따른 배뇨장애의 증상시 1일 1회 0.2 내지 0.8 mg을 식사 30분전에 복용하도록 용법 및 용량이 정해져 있다.
- [0066] 본 발명에 있어서, '고함량의 탐스로신 염산염'은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.05 ~ 0.25 중량%, 보다 바람직하게 0.15 ~ 0.25 중량%, 보다 더 바람직하게 0.18 ~ 0.25 중량%의 탐스로신 염산염인 것을 의미한다.
- [0068] 본 발명에 있어서, 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물의 나정에는, 상기 '탐스로신 염산염' 외에, '붕해제'를 포함한다.
- [0069] 상기 나정에 포함된 '붕해제'와 그리고 '코팅막'이 상호 유기적 관련성을 맺으며 조성물 전체에서 염산 탐스로신의 방출을 조절한다.
- [0070] 상기 '붕해제'는 약물의 방출양을 조절하기 위해 사용한다. 바람직하게, 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 가장 바람직하게, 크로스포비돈을 사용할 수 있다. 붕해제의 바람직한 함량은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 4 ~ 12 중량%, 더욱 바람직한 함량은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 8 ~ 10중량% 이다. 4 중량% 미만 또는 12 중량% 초과 사용시 약물 방출 속도 조절이 어렵다.
- [0072] 또한, 추가로, '결합제', '정제형성제', 및/또는 '부형제로 히프로멜로오스'를 나정에 포함할 수 있다.
- [0073] 상기 '결합제'는 타정용 과립을 형성하기 위해 다른 성분들을 결합시키는 역할을 하고 약물의 방출을 제어하기 위해 사용한다. 바람직하게, 결합제는 포비돈, 히프로멜로오스, 히프로멜로오스의 약학적으로 허용가능한 염(예. 히프로멜로오스 프탈레이트) 또는 이들의 혼합물에서 선택할 수 있다. 결합제의 바람직한 함량은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 5 중량% 이하, 더욱 바람직하게 0.3 ~ 5 중량% 이다. 5 중량% 초과 사용시 결합제 자체가 제제의 붕해와 약물의 방출을 과도하게 억제하여 약물 방출 속도가 불필요하게 지연되는 결과를 초래한다. 0.3 중량% 이상 사용시 적당한 강도를 갖는 타정용 과립을 제조하기에 바람직하다. 보다 구체적으로, 상기 포비돈, 히프로멜로오스의 약학적으로 허용가능한 염(예. 히프로멜로오스 프탈레이트) 또는 이들의 혼합물에서 선택된 결합제는 정제 조성물의 총 건조중량 대비 1 ~ 5 중량%를 포함할 수 있다. 해당 범위에서 바람직한 약물

방출 속도를 기대할 수 있다.

- [0074] 또는 히프로멜로오스를 결합제로 선택하는 경우 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.1 ~ 1 중량%를 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게, 0.1 ~ 0.5 중량%를 포함할 수 있다. 해당 범위에서 바람직한 약물 방출 속도를 기대할 수 있다.
- [0075] 상기 '정제형성제'는 제제화함에 있어서 복용이 용이하도록 적당한 부피를 부여하고, 용출시 적당량의 수분을 나정 내로 끌어들이는 역할을 하여 나정에 포함된 다른 성분들과 유기적인 관련성을 갖기 위해 사용한다. 바람직하게, 정제형성제는 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 만니톨 및 이소말트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상이 선택될 수 있다. 정제형성제의 바람직한 함량은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 65 ~ 85 중량%, 더욱 바람직한 함량은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 70 ~ 80 중량% 이다. 65 중량% 미만 또는 85 중량% 초과 사용시 약물 방출 속도 조절이 어렵다.
- [0076] 상기 '히프로멜로오스'는 물에 넣었을 때 부피가 커지고 점소성을 가지는 특성으로 약물방출 조절하기 위해 부형제로서 사용한다. 바람직하게, 고점도의 히프로멜로오스를 사용하며, 상기 '고점도'는 2% 수용액으로 20℃에서 측정 시 점도가 1,000 내지 5,000 cP인 것을 의미한다. 또한, 부형제로서의 히프로멜로오스의 바람직한 함량은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 5 ~ 18 중량%, 더욱 바람직하게 5 ~ 12 중량%, 가장 바람직한 함량은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 7 ~ 10 중량% 이다. 5 중량% 미만 또는 18 중량% 초과 사용시 약물 방출 속도 조절이 어렵다.
- [0078] 본 발명의 나정에 있어서 포함되는 '히프로멜로오스'는 바람직하게 고점도의 히프로멜로오스를 사용하며, 본 발명에 포함되는 히프로멜로오스의 총 중량은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 20 중량% 이하 이다. 20 중량% 초과 사용시 약물 방출 속도 조절이 어렵다. 이때, '히프로멜로오스'는 결합제 또는 부형제로서 포함될 수 있으며, 부형제로 포함되는 히프로멜로오스 대비 결합제로 포함되는 히프로멜로오스의 중량비는 1: 0.01 내지 1: 0.03, 바람직하게 1: 0.015 내지 1: 0.025 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 해당 중량비 범위에서 본 발명의 목적에 따른 약물 방출을 기대할 수 있다.
- [0080] 본 발명에 포함되는 포비돈의 총 중량은 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.3 ~ 5 중량% 이다. 0.3 중량% 미만 또는 5 중량% 초과 사용시 약물 방출 속도 조절이 어렵다.
- [0082] 본 발명에 따른 정제 조성물은 나정에는 탐스로신염산염; 정제형성제(부형제)로서 유당수화물 및 미결정셀룰로오스; 결합제로서 포비돈; 부형제로 히프로멜로오스를 포함하고, 코팅막은 유드라짓, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜 및 탈크로 포함될(또는 이루어질) 수 있다.
- [0083] 예를 들어, 본 발명에 따른 정제 조성물은 총 건조중량 대비 0.05 ~ 0.25 중량%의 탐스로신염산염; 총 건조중량 대비 65 ~ 75 중량%의 정제형성제(부형제); 2 ~ 3 중량%의 결합제로서 포비돈; 7 ~ 9 중량%의 부형제로 히프로멜로오스를 포함하는 나정; 및 총 건조중량 대비 2 ~ 3 중량%의 코팅막으로 이루어질 수 있다.
- [0085] 본 발명에 따른 정제 조성물은 상술한 것들 외에도, 약학적으로 허용가능한 첨가제들을 선택적으로 포함할 수 있다. 예컨대, 통상적으로 사용되는 가소제, 활택제 및 기타 보조제 등을 들 수 있다.
- [0086] 상기 활택제는 원활한 타정공정과 제제의 성형성을 향상시켜 주기 위하여 사용되는 것으로, 예컨대 스테아린산 마그네슘, 산화실리카(SiO<sub>2</sub>), 콜로이드성 이산화규소 및 탈크(talc) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0087]
- [0088] 본 발명에 따른 고함량의 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물의 용출 프로파일은 다음과 같다.
- [0089] 대한약전 (KP) 용출시험 제2법 (패들법) 및 버퍼 체인지(buffer change) 용출 시험법에 따라 하기의 용출 프로파일을 나타낸다.
- [0090] (1) 37±0.5℃pH 1.2 용출액에서 용출 개시 후 2시간 경과 시점에서 약물 방출율이 5 ~ 35% 를 나타냄; 및
- [0091] (2) 37±0.5℃ pH 7.2 용출액으로 변경 후 1시간 경과 시점(즉, 용출 개시 후 3시간 경과 시점)에서 약물 방출율이 40 ~ 65%를 나타냄.
- [0092] 상기 버퍼 체인지(buffer change) 용출 시험법에 따르면, 대한약전 용출 제 2법(패들법)을 따르되, 용출액을 변경하고, 용출액을 500mL, 패들 100rpm 속도로 시험할 수 있다.
- [0093] 본 발명의 구체예에서, (1) pH 1.2 용출액 (폴리소르베이트 80, 0.003%) 에서 용출 개시 후 2시간 경과 시점에

서 약물 방출율이 17.7% ~ 27.5%를 나타냄; 및 (2)  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  pH 7.2 용출액으로 변경 후 1시간 경과 시점(즉, 용출 개시 후 3시간 경과 시점)에서 약물 방출율이 44.1 ~ 50.6%를 나타냈다.

[0095] 또한, 본 발명에 따른 고함량 탐스로신 염산염 조절 방출 정제 조성물은 당업계 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있으나, 바람직하게 하기 제조방법에 따라 제조될 수 있다.

[0096]

[0097] (A) 정제 조성물의 총 건조중량 대비 0.05 ~ 0.25 중량%의 탐스로신 염산염과 결합제를 용매에 용해시켜 결합액을 제조하는 단계;

[0098] (B) 정제형성체에 상기 결합액을 가하여 연합시키고 건조하여 정립하는 단계;

[0099] (C) 정립물에 부형제와 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물로 구성된 구성으로부터 선택된 1종 이상의 봉해제를 혼합하는 단계;

[0100] (D) 최종 혼합물을 타정하여 나정을 제조하는 단계; 및

[0101] (E) 나정을 코팅하는 단계.

[0103] 본 발명에서 사용되는 용매는 물 (냉수, 열수), 주정, 탄소수 1~4의 무수 또는 함수 저급 알코올 (메탄올, 에탄올, 주정, 프로판올, 부탄올 등), 상기 저급 알코올과 물과의 혼합용매 등을 이용할 수 있다. 상기 주정의 예로는 에탄올 95%의 발효주정을 사용할 수 있다.

[0104] (B) 단계에 있어서, 필요에 따라 부형제 등의 약학적으로 허용되는 첨가제를 첨가하여 조립할 수 있다.

[0105] (C) 단계에 있어서, 필요에 따라 활택제 등의 약학적으로 허용되는 첨가제를 첨가하여 조립할 수 있다.

[0106] (E) 단계에 있어서, 코팅은 용매에 코팅제 등을 용해 또는 분산시켜 코팅액을 제조한다. 일반적인 나정 코팅기를 사용하여 미리 제조한 나정과 코팅액을 이용하여 코팅 공정을 수행할 수 있다.

[0108] 이하, 실시예 등을 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 다음의 예들에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니며 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 권리범위 내에서 다양한 변형을 가할 수 있음은 자명하다.

[0110] **[실시예 및 실험예]**

[0112] **실시예 1**

[0113] 에탄올과 정제수를 혼합한 용액에 탐스로신염산염을 용해시키고, 포비돈, 히프로멜로오스 프탈레이트 등의 결합제를 이 액에 용해시켜 결합액을 제조하였다. 결합액을 유당수화물 및 미결정셀룰로오스와 연합하여 과립을 제조한 후, 제조된 과립을 열풍 건조 ( $50^\circ\text{C}$ , 30분) 또는 판상 건조 ( $50^\circ\text{C}$ , 4시간) 하여 정립하였다. 정립물을 고점도 히프로멜로오스 및 크로스포비돈과 혼합한 후 타정기로 타정하여 정제를 얻었다.

[0114] 에탄올과 정제수의 혼합액에 히프로멜로오스 숙신산염, 유드라짓, 포비돈, 만니톨, 폴리에틸렌글리콜 6000 및 탈크 등의 코팅제를 용해 또는 분산시켜 코팅액을 제조하고, 제조된 정제를 코팅기로 코팅하여 필름코팅정을 얻었다.

[0116] **실시예 2 내지 8**

[0117] 각 성분 및 함량을 표 1과 같이 구성하고, 실시예 1과 같은 방법으로 제조하였다.

표 1

비합목적	투입 원료명	원료 투입량 (mg/정)							
		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8
주성분	탄소산화물	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
부형제 (전계 포함)	유당수화물	98.4	94.4	98.4	98.4	111.4	101.4	99.4	97.4
	대균 정실물로오스	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0
결합제	포비돈 K-30	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
결합제	히프로멜로오스 프탈레이트	1.0	1.0	1.0	1.0	-	-	-	-
부형제	히프로멜로오스 2208 (4,000 cP)	18.0	20.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	20.0
붕해제	크로스카르멜로오스	22.0	22.0	22.0	22.0	10.0	20.0	20.0	20.0
활택제	스테아르산마그네슘	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
활택제	콜로이드성산화규소	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
용제	에탄올	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0
용제	정제수	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
나정 중량		200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
코팅제	히프로멜로오스 속신선형	4.5	-	-	-	-	-	-	-
코팅제	유드라짓 L100-55	-	3.5	3.5	3.0	3.5	3.5	3.5	3.5
코팅제	포비돈 K-30	2.25	4.0	4.0	4.3	4.0	4.0	4.0	4.0
코팅제	칸니톨	2.25	-	-	-	-	-	-	-
코팅제	폴리 에틸렌글리콜 6000	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
코팅제	알크	-	1.6	1.6	1.8	1.6	1.6	1.6	1.6
용제	에탄올	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0
용제	정제수	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
코팅액 중량		209.9	210.0	210.0	210.0	210.0	210.0	210.0	210.0

[0118]

[0120] 실시예 9 내지 10

[0121] 각 성분 및 함량을 실시예 3과 같이 구성하되, 붕해제를 전분글리콜산나트륨 (실시예 9) 또는 크로스카르멜로오스나트륨 (실시예 10)으로 변경하여 제조하였다 (표 2 참조).

[0123] 실시예 11 내지 14

[0124] 각 성분 및 함량을 실시예 1과 같이 구성하되, 부형제 히프로멜로오스를 정제 총 건조중량 대비 약 5~15 중량% 까지 변경하여 제조하였다 (표 2 참조).

[0126] 실시예 15

[0127] 각 성분 및 함량을 실시예 7과 같이 구성하되, 결합제를 히프로멜로오스 2208로 변경하고, 정립 후 투입되는 부형제 히프로멜로오스 2208의 투입량을 조절하여 실시예 15를 제조하였다.

[0129] 실시예 16 및 실시예 17

[0130] 각 성분 및 함량을 실시예 15와 같이 구성하되, 실시예 16은 결합제를 히드록시프로필셀룰로스(저치환된 히드록시프로필셀룰로스)로 변경하였고, 실시예 17은 결합제인 히프로멜로오스 2208을 증량하여 제조하였다.

[0132] 실시예 18, 실시예 19 및 실시예 20

[0133] 각 성분 및 함량을 실시예 7과 같이 구성하되, 실시예 18은 코팅제에서 포비돈을 제외하였고, 실시예 19는 코팅제에서 포비돈을 제외하고 유드라짓 L100-55 투입량을 증량하였으며, 실시예 20은 코팅제에서 포비돈을 제외하고 히프로멜로오스 2208의 투입량을 조절하여 제조하였다.

표 2

배합목적	투입 원료명	환로 투입량 (mg/정)													
		실시예 3	실시예 9	실시예 10	실시예 11	실시예 12	실시예 13	실시예 14	실시예 15	실시예 16	실시예 17	실시예 18	실시예 19	실시예 20	
주성분	탐소로신염산염	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	
부정제	휴당수화물	98.4	98.4	98.4	104.4	96.4	94.4	84.4	91.7	89.4	81.7	99.4	99.4	107.4	
	미결정셀룰로오스	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	
결합제	포비돈 K-30	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	-	-	-	5.0	5.0	5.0	
결합제	히프록셀로오스 프탈레이트	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-	-	-	-	-	-	
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	3.0	-	-	-	-	
결합제	히프록셀로오스 2208 (4,000 cP)	-	-	-	-	-	-	-	0.7	-	0.7	-	-	-	
부정제	히프록셀로오스 2208 (4,000 cP)	16.0	16.0	16.0	10.0	18.0	20.0	30.0	30.0	30.0	40.0	18.0	18.0	10.0	
부정제	크로스포비돈	22.0	-	-	-	-	-	-	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	
부정제	전분글리콜산나트륨	-	22.0	-	22.0	22.0	22.0	22.0	-	-	-	-	-	-	
부정제	크로스카르멜로스나트륨	-	-	22.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
활택제	스테아로신대그네움	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	
활택제	폴리아크릴아미드	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
윤제	예탄올	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	
윤제	장제수	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	
	나침 중량	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	
프팅제	히프록셀로오스 속신산염	-	-	-	4.5	4.5	4.5	4.5	-	-	-	-	-	-	
프팅제	휴드라겔 L100-55	3.5	3.0	3.5	-	-	-	-	3.5	3.5	3.5	3.5	4.0	3.5	
프팅제	포비돈 K-30	4.0	4.3	4.0	2.25	2.25	2.25	2.25	4.0	4.0	4.0	-	-	-	
프팅제	만니톨	-	-	-	2.25	2.25	2.25	2.25	-	-	-	-	-	-	
프팅제	폴리아크릴아미드 6000	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	
프팅제	알크	1.6	1.8	1.6	-	-	-	-	1.6	1.6	1.6	5.6	5.1	5.6	
윤제	예탄올	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	110.0	
윤제	장제수	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	
	프팅제 중량	210.0	210.0	210.0	209.9	209.9	209.9	209.9	210.0	210.0	210.0	210.0	210.0	210.0	

[0135]

[0137] **비교예 1**

[0138] USP (The United States Pharmacopeia) 41에 수재된 'Tamsulosin Hydrochloride Capsules' 항의 10가지 용출시험 판정기준 (*Dissolution Test 1 ~ Dissolution Test 10*) 중 *Dissolution Test 1*, *Dissolution Test 4*, *Dissolution Test 6*, *Dissolution Test 8*, *Dissolution Test 9* 및 *Dissolution Test 10*의 6가지 기준에 따른 용출패턴을 확인하였다.

[0139] 용출개시 후 2시간이 경과하는 동안 용출시험액으로 pH 1.2 용출액 (폴리소르베이트 80, 0.003%) 액을 사용하고, 그 이후에는 pH 7.2 액으로 변경하여 진행되었다.

*Dissolution Test 1*

Time (h)	Amount Dissolved (%)
2	13-34
3	47-68
8	NLT 80

*Dissolution Test 4*

Time (h)	Amount Dissolved (%)
2	0-10
3	45-68
8	NLT 80

*Dissolution Test 6*

Time (h)	Amount Dissolved (%)
2	0-20
3	47-68
8	NLT 80

[0140]

*Dissolution Test 8*

Time (h)	Amount Dissolved (%)
2	0-10 <sup>1</sup>
3	50-70
8	NLT 80

*Dissolution Test 9*

Time (h)	Amount Dissolved (%)
2	0-20
3	45-65
8	NLT 80

*Dissolution Test 10*

Time (h)	Amount Dissolved (%)
2	7-27
3	47-68
8	NLT 80

[0141] 그리고 상기 6가지 용출패턴을 검체 채취시간별 판정기준 중간값을 사용해 곡선으로 연결하여 도 1에 그래프로 나타냈다.

[0142] 그 결과, pH 1.2 구간에서는 약물 방출이 억제되나, pH 7.2 구간 진입 시 신속하게 약물이 방출되는 것을 확인할 수 있었다.

[0143] 이로써, 탐스로신 염산염 캡슐제를 대상으로 하는 USP 용출 시험 기준에 따르면, pH 1.2 환경에서 방출 억제되는 약물 용출 특성들을 나타냄을 확인할 수 있었다.

[0145] 이에 이하에서는, 상기 USP 용출 시험 기준과 유사하게, 필름코팅정에서도 pH 1.2 환경에서 약물 방출이 억제되는 약물 방출 프로파일을 나타내도록 디자인하였다. 이로써, 고함량 정제에 포함된 약물이 초기에 과량으로 방출되어 생기는 부작용을 줄이는 효과가 기대된다.

[0147] **실험예 1. Buffer change 용출 시험**

[0148] 실시예 1 내지 8에 따라 제조된 정제를 다음의 방법에 따라 인체 위장관과 유사한 in-vitro 환경에서 용출 시험을 실시하였다.

[0150] **<검액제조>**

[0151] 상기 실시예 1 내지 8에서 제조된 조성물 및 시판 제품 (비교예 2, 한미 탐스 캡슐 0.4mg) 을 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제 2법 패들법을 사용하여 시험하였다. 용출시험액의 온도는 37±0.5℃로 조정하고 패들회전수를 100rpm 으로 설정하였다. pH 1.2 액 (폴리소르베이트 80, 0.003%) 500mL 을 사용하여 용출을 진행하고, 2 시간 경과 후 시험액을 pH 7.2 인산염완충액 (37±0.5℃, 500mL) 으로 변경하여 시험하였다.

[0153] **<분석방법>**

[0154] 고속액체크로마토그래피 (HPLC) 방법을 이용하여 검액을 분석하였으며 세부조건은 다음과 같다.

- [0155] - 검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 225 nm)
- [0156] - 컬럼 : Kromasil 100-5-C18 또는 이와 유사한 컬럼
- [0157] - 컬럼온도 : 40℃
- [0158] - 이동상 : pH 2.0 과염소산 및 아세트니트릴 혼합용액 (65:35)

[0159] - 주입량 : 500 uL

[0161] <실험결과>

표 3

[0162]

시간 (분)	필름코팅제								펠렛캡슐제
	실시에 1	실시에 2	실시에 3	실시에 4	실시에 5	실시에 6	실시에 7	실시에 8	비교예 2 (고함량 펠렛캡슐제 시판 제품)
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
60	15.3	10.6	15.7	26.9	10.7	20.1	20.7	21.5	20.8
120	17.7	20.7	22.5	44.8	20.4	27.5	27.1	24.7	23.2
180	45.2	45.6	44.1	62.3	44.7	50.6	49.8	46.6	54.6
300	79.3	72.3	71.7	82.0	69.8	74.0	77.1	76.3	79.1

[0163] 상기 표 3과 도 2에 기재된 바와 같이, 필름코팅제인 실시예 1 내지 8 은 모두 pH 1.2 용출조건에서 충분히 억제되고 그 이후인 pH 7.2 에서는 지속방출되는 약물방출 특성을 나타내며, 고함량 펠렛캡슐제 시판품인 비교예 2 와 동등한 수준의 용출양상을 나타내었다. 특히, 실시예 7은 고함량 펠렛캡슐제 시판품인 비교예 2와 거의 동일한 정도의 용출양상을 나타내었다. 즉, 실시예들은 37±0.5℃pH 1.2 용출액에서 용출 개시 후 2시간 경과 시점에서 약물 방출율이 5 ~ 35% 를 나타내고, 37±0.5℃pH 7.2 용출액으로 변경 후 1시간 경과 시점(용출 개시 후 2시간 경과 시점)에서 약물 방출율이 40 ~ 65%를 나타내었다.

[0165] **실험예 2. 봉해제 선정 일반 용출 시험**

[0166] 펠렛캡슐제와 동등한 수준의 용출양상을 확보하기 위해, 적절한 봉해제를 선정하고자 하기 실험을 진행하였다.

[0168] <검역제조>

[0169] 상기 실시예 3, 실시예 9, 실시예 10에서 제조된 조성물을 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제 2법 패들법을 사용하여 시험하였다. 용출시험액의 온도는 37±0.5℃로 조정하고 패들회전수를 50rpm 으로 설정하였다. 의약품 동등성시험기준 별첨3에서 규정하는 방법으로 용출시험액을 제조하고 용출시험을 진행하였다.

[0171] <분석방법>

[0172] 실험예 1과 동일한 방법을 사용하였다.

[0174] <실험결과>

[0175] 의약품동등성시험기준에 따라 물에서 용출시험을 진행하였다.

[0176] 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 실시예 10 (봉해제: 크로스카르멜로오스나트륨)의 경우 탐스로신염산염의 용출개선에 기여하는 바가 크지 않은 것으로 확인되었다.

[0177] 또한, 의약품동등성시험기준에 따라 pH6.8에서 용출시험을 진행한 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, 실시예 3(봉해제: 크로스포비돈)이 실시예 9(봉해제: 전분글리콜산나트륨)보다 평균적으로 용출 양상이 높음을 확인할 수 있었다.

[0179] **실험예 3. 부형제 비율 선정 일반 용출 시험**

[0180] 펠렛캡슐제와 동등한 수준의 용출양상을 확보하기 위해, 적절한 부형제의 사용 비율을 정하고자 하기 실험을 진행하였다.

[0182] <검역제조>

[0183] 상기 실시예 1, 실시예 11, 실시예 12, 실시예 13 및 실시예 14에서 제조된 조성물을 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제 2법 패들법을 사용하여 시험하였다. 용출시험액의 온도는 37±0.5℃로 조정하고 패들회전수를 50rpm 으로 설정하였다. 의약품동등성시험기준 별첨3에서 규정하는 방법으로 용출시험액을 제조하고 용출시험을 진행하였다.

[0185] <분석방법>

- [0186] 실험에 1과 동일한 방법을 사용하였다.
- [0188] **<실험결과>**
- [0189] 의약품동등성시험기준에 따라 pH6.8에서 용출시험을 진행하였다.
- [0190] 총 정제 중량에서 후혼합에 투입되는 부형제 히프로멜로오스의 중량 범위를 정제 조성물의 총 건조중량 대비 5~15중량%로 하였을 때, 그에 따른 용출률 변화를 시험하였다. 각각 부형제 히프로멜로오스의 정제 조성물의 총 건조중량 대비 중량은, 실시예 1은 7.6 중량%, 실시예 11은 4.8 중량%, 실시예 12는 8.6 중량%, 실시예 13은 9.5 중량% 및 실시예 14는 14.3 중량% 였다.
- [0192] 용출 시험결과, 도 5에 나타낸 바와 같이, 실시예 1, 실시예 12 및 실시예 13은 비교예 2의 용출률의 ± 15% 이내의 용출률을 나타내, 실시예 1, 12 및 13은 비교예 2의 용출과 동등한 것으로 판정할 수 있었다.
- [0194] **실험예 4. 결합제로 투입되는 히프로멜로오스 2208의 양 조절을 위한 일반 용출 시험**
- [0195] 결합제로 투입되는 히프로멜로오스 2208의 양 조절을 위하여 하기 실험을 진행하였다.
- [0197] **<검역제조>**
- [0198] 상기 실시예 15에서 제조된 조성물을 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제 2법 패들법을 사용하여 시험하였다. 용출시험액의 온도는 37±0.5℃로 조정하고 패들회전수를 50rpm 으로 설정하였다. 의약품동등성시험기준 별첨3에서 규정하는 방법으로 용출시험액을 제조하고 용출시험을 진행하였다.
- [0200] **<분석방법>**
- [0201] 실험예 1과 동일한 방법을 사용하였다.
- [0203] **<실험결과>**
- [0204] 의약품동등성시험기준에 따라 pH1.2 및 pH6.8에서 용출시험을 진행하였다.
- [0205] 결합제로 투입되는 히프로멜로오스 2208의 정제 조성물의 총 건조중량 대비 중량은 1.0 중량% 이하 범위에서 설정되어야 하며, 0.3 중량% 수준일 때 비교예 2와 유사한 용출패턴을 확보할 수 있음을 확인하였다(도 6).
- [0207] **실험예 5. 결합제 선정 및 부형제로 투입되는 히프로멜로오스 2208의 양 조절을 위한 일반 용출 시험**
- [0208] 적절한 결합제를 선정하고자 비교예 2, 실시예 15 및 실시예 16을 비교하는 하기 실험을 진행하였다. 또한, 부형제로 투입되는 히프로멜로오스 2208의 양 조절을 위하여 하기 실험을 진행하였다.
- [0210] **<검역제조>**
- [0211] 상기 실시예 15, 실시예 16, 및 실시예 17에서 제조된 조성물을 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제 2법 패들법을 사용하여 시험하였다. 용출시험액의 온도는 37±0.5℃로 조정하고 패들회전수를 50rpm 으로 설정하였다. 의약품동등성시험기준 별첨3에서 규정하는 방법으로 용출시험액을 제조하고 용출시험을 진행하였다.
- [0213] **<분석방법>**
- [0214] 실험예 1과 동일한 방법을 사용하였다.
- [0216] **<실험결과>**
- [0217] 의약품동등성시험기준에 따라 pH6.8에서 용출시험을 진행하였다.
- [0218] 그 결과, 실시예 15와 실시예 16을 비교해 본 결과, 결합제로 히프로멜로오스 2208 을 사용하는 것이 바람직함을 확인하였다 (도 7의 좌측).
- [0219] 또한, 실시예 15와 실시예 17을 비교해 본 결과, 부형제로 투입되는 히프로멜로오스 2208의 정제 조성물의 총 건조중량 대비 중량은 19 중량%를 초과하지 않을 때 비교예 2와 유사한 용출패턴을 확보할 수 있음을 확인하였다 (도 7의 우측).
- [0221] **실험예 6. 코팅제의 사용유무와 투입량 조절에 의한 일반 용출 시험**
- [0222] 정제 조성 뿐만 아니라 코팅막에 의해서도 약물의 방출이 조절될 수 있으며, 약물의 효능 발현을 위해서 pH 변화에 따라 목표로 하는 용출양상을 나타내야 할 때 효과적인바, 코팅제의 사용유무와 투입량 조절에 의한 용출

양상을 확인하고자 하였다.

[0224] <검역제조>

[0225] 상기 실시예 18, 실시예 19 및 실시예 20에서 제조된 조성물을 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제 2법 패들법을 사용하여 시험하였다. 용출시험액의 온도는  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 조정하고 패들회전수를 50rpm 으로 설정하였다. 의약품동등성시험기준 별첨3에서 규정하는 방법으로 용출시험액을 제조하고 용출시험을 진행하였다.

[0227] <분석방법>

[0228] 실험예 1과 동일한 방법을 사용하였다.

[0230] <실험결과>

[0231] 의약품동등성시험기준에 따라 pH1.2 및 pH6.8에서 용출시험을 진행하였다.

[0232] 그 결과, 보조 코팅제인 포비돈을 코팅막에서 제외할 경우 pH 1.2 에서는 용출이 거의 발생하지 않으며, pH 6.8 에서는 초반 용출률이 지연되는 것으로 확인되었다.

[0234] 보다 구체적으로, 실시예 18과 실시예 19을 통해, 유드라짓 L100-55 외에도 목적하는 용출양상을 얻기 위해서는 포비돈이 코팅막에 포함되어야 함을 확인하였다.

[0235] 또한, 실시예 20을 통해, 코팅막에서 포비돈을 제외하여 발생하는 초반 용출 지연 효과는 히프로멜로오스 2208 의 투입량 변경으로도 대체하기 어려움을 확인하였다.

[0237] 진술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야 한다.

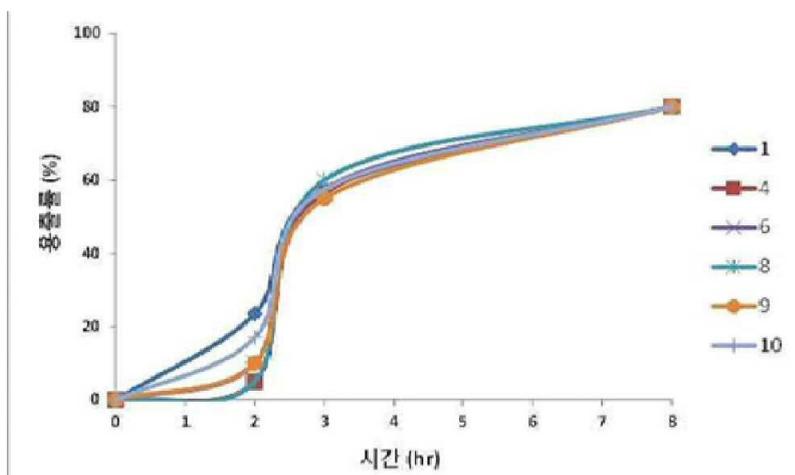
**부호의 설명**

[0239] 본 명세서에서 사용되는 바, 소정의 용어들은 다음의 정의된 의미들을 가진다.

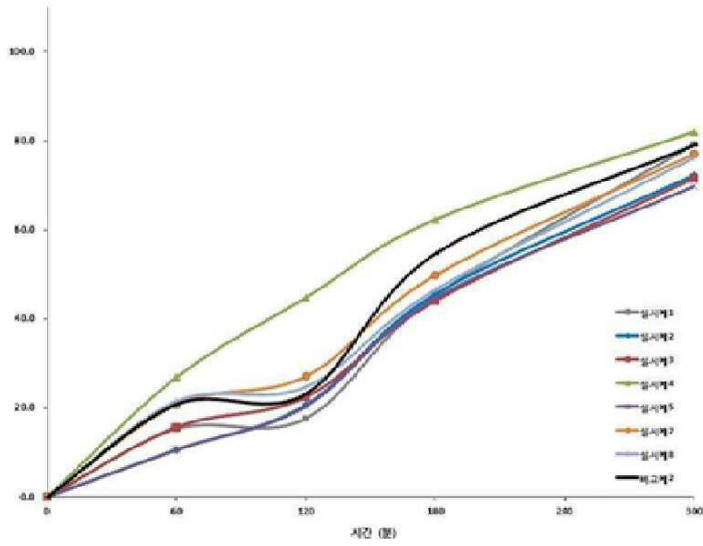
범위들을 포함하는 모든 수적인 명명법들(designation), 예로 pH, 온도, 시간, 농도, 방출율, 중량% 및 분자량 등은 0.1의 증분들로 (+) 또는 (-) 변화되는 근사치들이다. 항상 명기하지 않더라도, 모든 수적인 명명법들은 용어 "약 (about)"에 의해 선행되는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "약"은 " $X + 0.1$ " 또는 " $X - 0.1$ "과 같은 "X" 의 소수의 증분들에 추가하여 정확한 수치 "X"도 역시 포함한다. 항상 명기하지 않더라도, 본 명세서에서 기술된 반응시약들은 단지 예시적인 것이고 이러한 것의 동등물들이 당해 기술분야에서 숙지된 것으로도 역시 이해되어야 한다.

**도면**

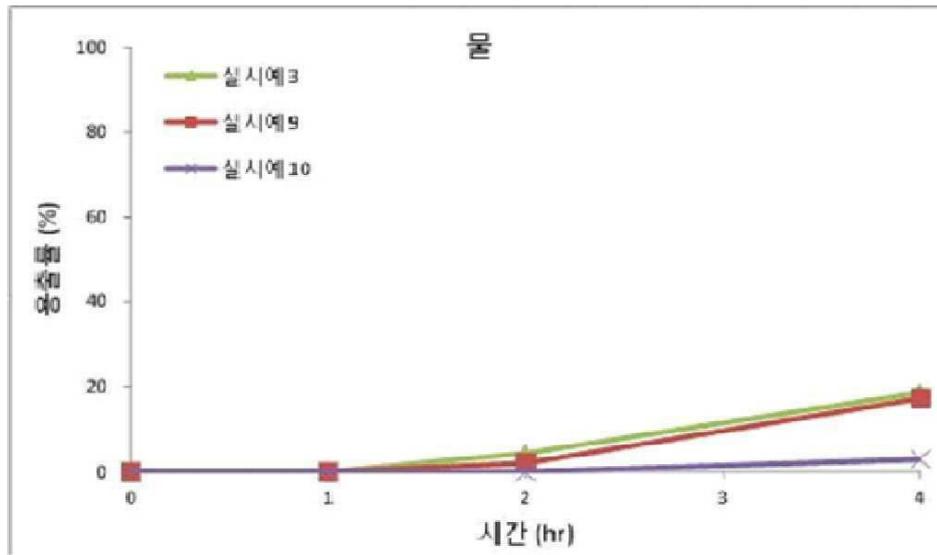
**도면1**



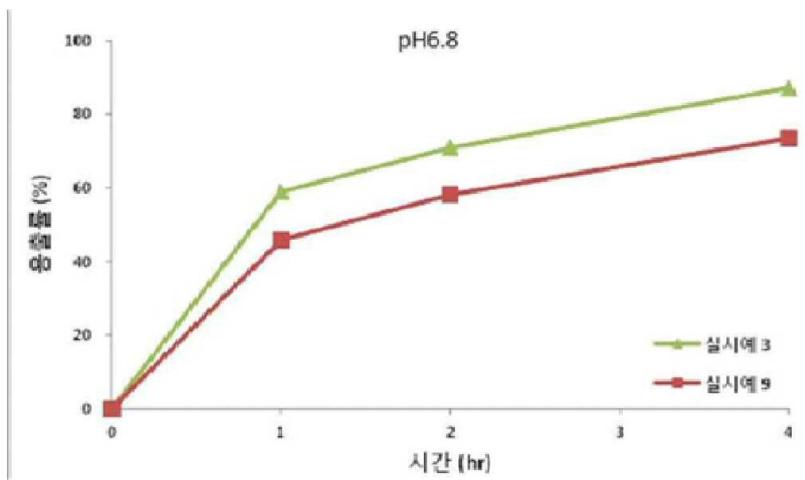
도면2



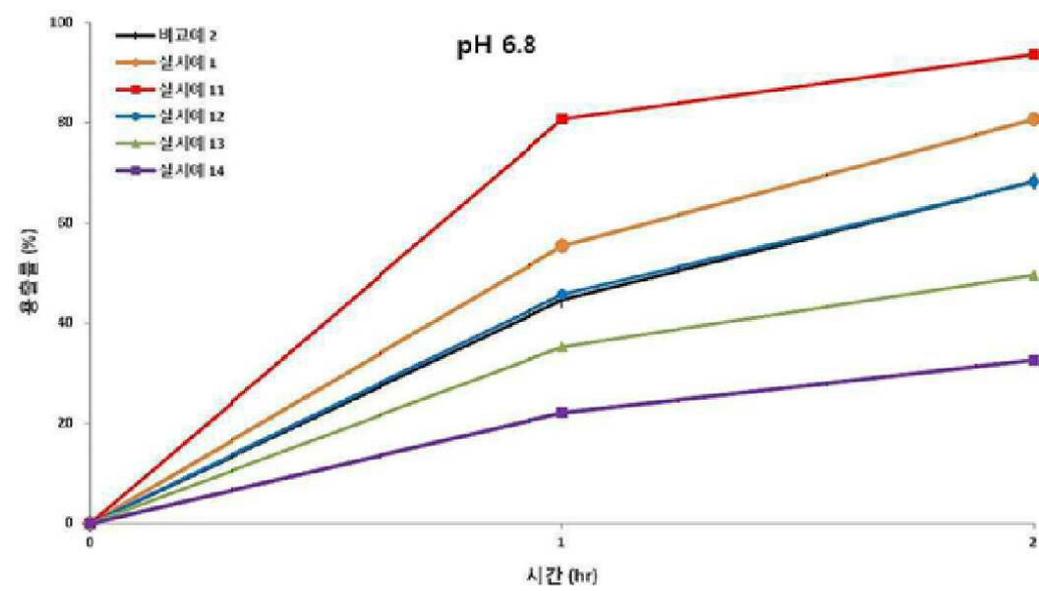
도면3



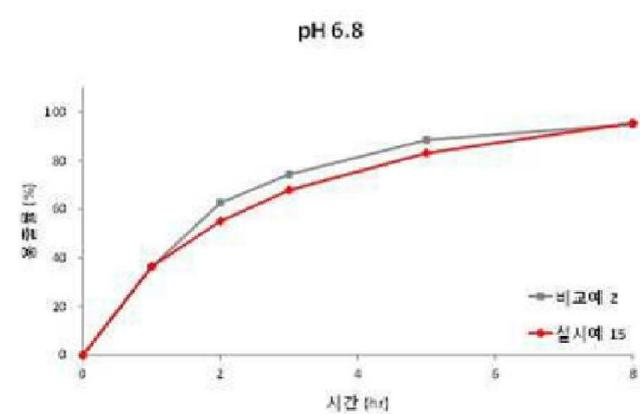
도면4



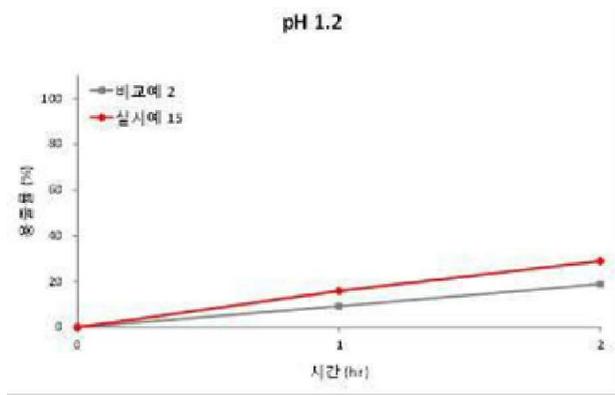
도면5



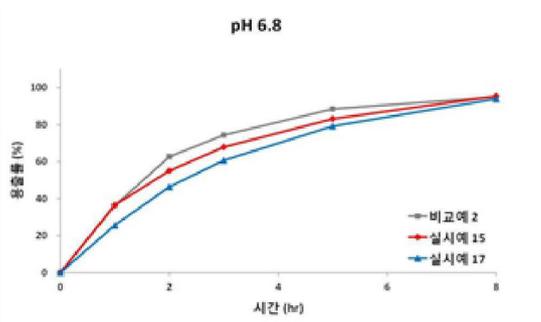
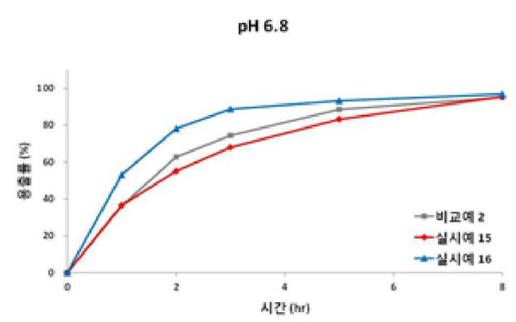
도면6a



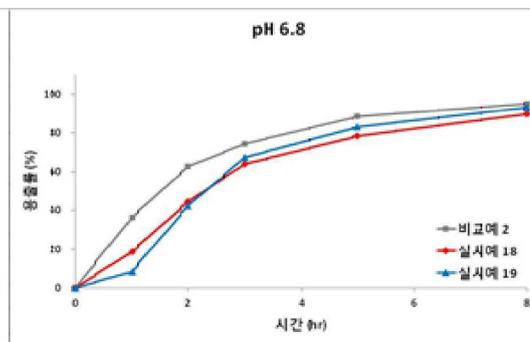
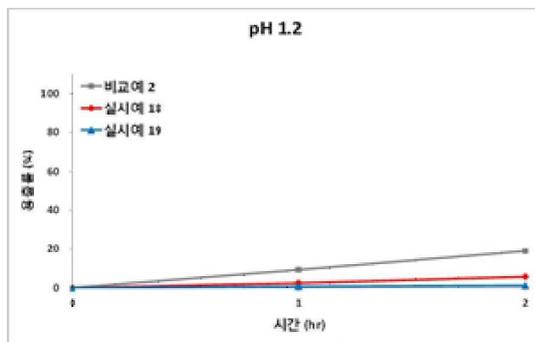
도면6b



도면7



도면8a



도면8b

