



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년07월25일
 (11) 등록번호 10-1642193
 (24) 등록일자 2016년07월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 47/38 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)
 A61K 47/30 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-0137815
 (22) 출원일자 2014년10월13일
 심사청구일자 2014년10월13일
 (65) 공개번호 10-2016-0043611
 (43) 공개일자 2016년04월22일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR100791844B1
 KR1020060096728A

(73) 특허권자
씨제이헬스케어 주식회사
 서울특별시 중구 동호로 330 (쌍림동, 씨제이제일제당빌딩)
 (72) 발명자
박준홍
 경기도 용인시 처인구 지삼로590번길 9 208동 704호 (삼가동, 행정타운두산위브2단지아파트)
이지은
 인천광역시 남동구 용천로3번길 50-19 3동 101호 (구월동, 무궁화빌라)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 15 항

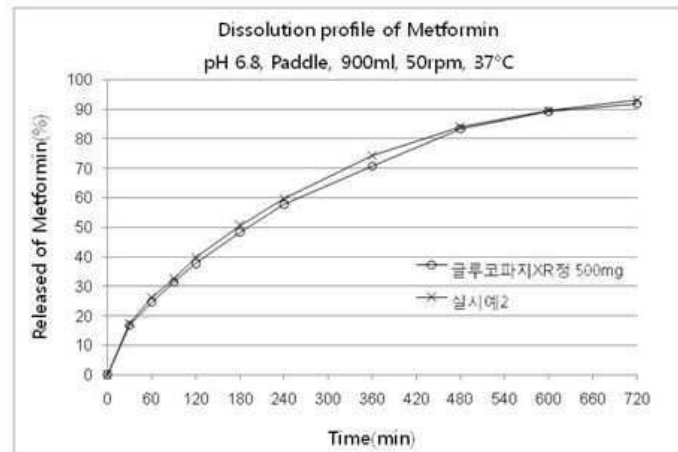
심사관 : 이수형

(54) 발명의 명칭 메트포르민 서방성 제제 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 인슐린 비의존성 당뇨병 치료제인 메트포르민의 위 체류형 서방성 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로는 메트포르민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 팽윤성 고분자를 포함하는 과립 및 상기 과립 표면에 코팅된 수불용성 고분자 피막을 포함하는 서방출형 과립물을 형성하여 적은 분량의 고분자를 사용하면서도 효과적으로 약물의 방출을 제어할 수 있고, 수화겔을 형성하는 겔화 속도를 조절해주는 초봉해제를 상기 과립물과 함께 혼합하여 제형화함으로써 약물을 포함한 정제가 초기에 빠르게 팽윤될 수 있도록 하는 위 체류형 서방성 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

김유정

서울특별시 동작구 남부순환로269가길 14 204호
(사당동)

류춘선

경기도 용인시 기흥구 금화로82번길 14 107동 20
1호 (상갈동, 금화마을1단지대우현대아파트)

서혁성

서울특별시 강동구 아리수로98길 25 708동 304호
(강일동, 강일리버파크7단지아파트)

오택운

경기도 광주시 오포읍 상태길 41-12 302호 (신현
리, 정성그린타운)

전은경

경기도 화성시 동탄반석로 207 208동 1203호 (반
송동, 시범한빛마을삼부르네상스아파트)

한성균

경기도 화성시 동탄숲속로 68 862동 1204호 (
능동, 숲속마을자연앤데시아아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A004600230

부처명 산업통산자원부

연구관리전문기관 충청광역경제권선도산업지원단

연구사업명 광역경제권 선도산업 육성사업

연구과제명 제2형 당뇨병 환자의 심혈관계 질환 위험성 감소를 위한 복합 치료제 개발

기 여 율 1/1

주관기관 CJ 헬스케어

연구기간 2012.08.01 ~ 2015.04.30

명세서

청구범위

청구항 1

메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 팽윤성 고분자를 포함하는 과립, 및 상기 과립 표면에 코팅된 수불용성 고분자 피막을 포함하는 서방출형 과립물; 및 초붕해제를 포함하는 서방성 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 250mg 내지 1000mg의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 팽윤성 고분자는 히프로멜로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 산화폴리에틸렌, 카르기난, 천연검, 구아검, 트라가칸타, 아카시아검, 로커스트빈검, 잔탄검, 알지네이트, 폴리비닐 알코올 및 폴리비닐 피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 팽윤성 고분자는 히프로멜로오스 또는 산화폴리에틸렌으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 팽윤성 고분자는 100cps 이상의 점도를 갖는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 6

제3항에 있어서, 팽윤성 고분자는 제제 총 중량에 대하여 10 내지 40 중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 수불용성 고분자는 메타크릴산 공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 알코올, 및 왁스로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 수불용성 고분자는 메타크릴산 공중합체 또는 에틸셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 9

제7항에 있어서, 수불용성 고분자는 제제 총중량에 대하여 1 내지 20 중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 초붕해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 초붕해제는 크로스카르멜로오스 나트륨인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 초붕해제는 제제 총중량에 대하여 0.5 내지 5 중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 서방성 제제는 나정, 필름코팅정, 단층정, 이중정, 다층정 또는 유헤정인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

청구항 14

- (a) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 팽윤성 고분자를 포함하는 과립을 제조하는 단계;
- (b) 상기 과립을 수불용성 고분자로 코팅하여 피막이 형성된 서방성 과립물을 제조하는 단계; 및
- (c) 상기 서방출형 과립물과 초붕해제를 혼합하여 제형화하는 단계를 포함하는 제1항의 서방성 제제의 제조방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 서방성 제제의 외부 표면상에 필름층을 형성시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 서방성 제제의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 메트포르민을 포함하는 위체류형 서방성 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] 메트포르민은 인슐린 비의존형 당뇨병 치료제로서, 화학적으로 비구아나이드(Biguanide) 구조를 가지고 있다. 메트포르민은 위장관에서 당 생성을 조절하고 근육에서의 당 이용률을 증가시키기 때문에 당뇨병의 예방 및 치료에 유용하게 사용되고 있다. 뿐만 아니라 메트포르민은 지질 대사를 개선시키는 작용도 하기 때문에 체중이 증가하지 않는 장점이 있으며, 당뇨병 합병증(예를 들어 심혈관 질환 등)의 발생 및 악화의 예방 및 치료에 유용하게 사용할 수 있다는 장점이 있다.
- [0003] 그러나, 메트포르민은 물에 매우 잘 녹기 때문에 일반적인 정제로 제형화하는 경우 급격한 방출로 과도한 혈당 강하를 일으킬 수 있으며, 위장관 장애를 불러올 수 있다. 또한, 메트포르민은 통상적으로 500mg 내지 850mg이 나 되는 많은 양을 속방출성 정제로 하루에 2-3회에 걸쳐서 복용하기 때문에(하루 최대 2550mg), 빠른 방출로 인한 급격한 혈중 농도의 변화는 메트포르민에 대한 부작용 및 내성을 더욱 심화시키는 문제가 있다. 더욱이 메트포르민의 혈중 반감기는 2~6시간으로 짧기 때문에 약물을 천천히 방출시키는 서방성 제제화를 통해 1일 1회 복용법을 설계하는 것은 환자의 편의뿐만 아니라 치료효과 면에서도 바람직한 용법으로 여겨지고 있다.
- [0004] 1일 1회 복용용법을 위해 종래에 사용된 메트포르민의 서방성 제제들은 약학적으로 많이 이용되고 있는 기술들을 이용하여 균일한 제어방출을 달성하였다고 하더라도, 사용되는 서방화 담체의 양이 많거나 상업적인 측면에서 실생산에 적용하기 어려운 문제점들이 있다.
- [0005] 국제공개특허 1999/47125에서는 반투과성 막을 이용한 삼투성 원리의 서방화 기술을 개시하였으나 균일한 반투과성 막을 제조하기가 어렵고, 위 내 환경 변화에 따라 약물 방출에 변화가 생길 수 있다.
- [0006] 국제공개특허1999/47128에서는 이온성 중합체와 비이온성 중합체를 사용하여 위장내 체류시간을 연장하는 2상(biphasic) 서방성 제제화 기술을 개시하였으나 많은 양의 서방기체가 투입되어 제형의 크기가 커짐에 따라 복용편의성이 떨어질 수 밖에 없고, 국제공개특허 2002/36100에서는 서방성 필름코팅을 입힌 제형에 레이저로 천공하여 약물의 방출을 조절한 서방성 제제화 기술을 개시하였으나 고가의 장비를 사용하여 산업적인 이용가치는 적다. 또한, 국제공개특허 2003/28704에서는 제제에 일정한 수분량을 공급하여 함수량을 조절한 서방성 제제화 기술을 개시하였으나 일정한 수분량을 공급하는 공정조건을 확립하기 어려운 단점이 있다.
- [0007] 한편, 약물을 서서히 방출하여 복용횟수를 줄여주는 서방성 제제는 복약 순응도(drug compliance)를 개선시키는 측면에서 많은 연구가 진행되어 왔다. 그러나 약물의 방출을 지연시킴에도 불구하고, 약물의 약리효과가 지속되지 못하는 경우가 존재하며 대표적으로는 메트포르민과 같이 흡수창(absorption window)이 좁은 약물을 예로 들 수 있다. 약물이 투여된 후 흡수 부위가 소장 상부로 국한되는 경우에는 방출시간을 조절하여도 약물의 방출이 소장의 상부를 통과한 후에 이루어진다면 원하는 약리효과를 얻기 어렵기 때문에 약물이 소장 상부를 통과하는 시간도 조절해 주어야 하며 이를 개선하기 위하여 위체류형 서방성 제제에 대한 연구가 지속되어 왔다. 위체류형 서방성 제제는 위 내에서 체류하는 방법에 따라 구분되며, 약물이 생체 내에서 부착되어 위 내에서 체류하는 '생접착 시스템(Bioadhesive system)', 발포제 같은 물질을 사용하여 제형의 밀도를 낮게 함으로써 약물이 위 내부에서 떠오르는 '부력 시스템(Buoyancy system)', 약물이 크게 팽창하여 유문을 통과하지 못하도록 하는 '팽윤 시스템(Expansion system)'으로 크게 3가지로 분류된다. 이 중에서 일반적으로 상용화된 예는 팽윤 시스템이고, 이를 제제화하기 위해서는 분자량이 큰 고점도의 팽윤성 서방기제들이 일정량 이상 포함되어야 한다.
- [0008] 일반적으로 친수성을 갖는 고점도의 팽윤성 서방기제들은 물리적이거나 화학적으로 촘촘하게 결합된 3차원의 그물망 구조를 갖고 있어 수용액과 접촉했을 시 빠른 시간 안에 수화겔(hydrated gel)로 되어 서방화하고자 하는 약물이 방출되지 못하도록 팽윤된다.
- [0009] 따라서 팽윤성 서방기제들을 사용한 위체류형 서방성 제제는 제형이 투여된 후 빠른 시간 안에 팽윤되어 1.2±0.7cm 인 유문을 통과하지 못할 만큼의 크기를 확보해야 한다. 그러나 약물의 방출을 조절하는데 있어서 팽윤성 기제만 사용시에는 빠른 수화겔 형성으로 인해 목표로 하는 팽윤 속도 조절을 이룰 수 있으나, 메트포르민은 약물 자체의 단위 투여량이 많고 용해도가 높은 약물이기 때문에 실제로 많은 양의 기제가 사용되어 제형의 크기가 커지게 된다.

[0010] 국내등록특허 10-0791844호, 10-0858848호, 10-1043816호에서는 팽윤성 기제와 수불용성 기제를 함께 사용하여 적은 양으로도 약물의 방출을 효과적으로 조절하고자 하였다. 그러나, 두 기제를 함께 사용했을 때 약물의 방출 속도 조절은 가능하나 팽윤성 고분자의 수화겔 형성 속도가 소수성의 수불용성 기제로 인해 저하되어 초기 팽윤속도가 저하될 수 있는 단점이 있다.

[0011] 이에, 본 발명자들은 흡수창이 좁아 약물이 체내로 투여된 후 흡수가 소장 상부로 국한되는 수용성 약물인 메트포르민의 방출을 효과적으로 제어할 수 있는 위체류형 서방성 제제를 개발하기 위하여 연구 노력한 결과, 메트포르민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 팽윤성 고분자를 포함하는 과립 및 상기 과립 표면에 수불용성 고분자로 코팅된 피막을 포함하는 서방출형 과립물 및 초봉해제를 포함하는 서방성 제제가 최소량의 고분자를 사용하고도 유효성분의 안정적인 방출을 확보하는 동시에, 크기가 작아 복용의 편리성이 개선될 뿐만 아니라, 정제의 습윤성이 조절됨을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 흡수창이 좁아 약물이 체내로 투여된 후 흡수가 소장 상부로 국한되는 수용성 약물인 메트포르민 위체류형 서방성 제제에 있어서, 최소량의 고분자를 사용하고도 유효성분의 안정적인 방출 및 흡수에 필요한 위체류시간을 확보하는 동시에, 크기가 작아 복용의 편리성이 개선될 뿐만 아니라, 빠른 시간 안에 제제가 팽윤되도록 정제의 습윤성이 조절된 메트포르민 위체류형 서방성 제제 및 그의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

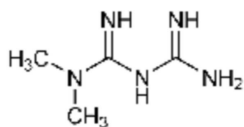
과제의 해결 수단

[0013] 상기 과제를 해결하기 위하여, 하나의 양태로서, 본 발명은 메트포르민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 팽윤성 고분자를 포함하는 과립, 및 상기 과립 표면에 코팅된 수불용성 고분자 피막을 포함하는 서방출형 과립물; 및 초봉해제를 포함하는 서방성 제제를 제공한다.

[0014] 본 발명에서 사용되는 용어 '서방출형 과립물'은, 메트포르민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것으로, 그의 급격한 방출을 억제하여 지속적인 방출을 할 수 있는 조성물을 의미한다. 서방출을 위하여 메트포르민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은, 팽윤성 고분자와 함께 과립으로 형성된 후, 개개의 과립이 수불용성 고분자 피막으로 코팅되어 있다.

[0015] 본 발명에서 사용된 용어, '메트포르민(metformin)'은 화학명 N,N-Dimethylimidodicarbonimidic diamide의 화합물(하기 화학식 1)로서, 인슐린 비의존성 당뇨병의 예방 또는 치료제로 사용되는 화합물을 의미한다.

[0016] [화학식 1]



[0017]

[0018] 상기 메트포르민은 천연 공급원으로부터 분리하거나, 천연 공급원으로부터 수득하여 화학적 개질에 의하여 제조하거나, 당업자가 공지된 합성방법에 의하여 용이하게 화학적으로 합성하여 제조하여 사용할 수 있다. 또는 상업적으로 제조된 상품을 구입하여 사용할 수 있다.

[0019] 바람직하게는, 상기 메트포르민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 250 mg 내지 1000 mg의 양으로 본 발명의 서방성 제제에 포함된다.

- [0020] 본 발명에서 사용된 용어, '약학적으로 허용가능한 염'은 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 물성을 손상시키지 않는 임의의 무기 또는 유기 산 또는 염기와 형성된 염을 의미한다. 상기 약학적으로 허용가능한 염에는 약학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요드화수소산 등과 같은 무기산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플로로아세트산, 숙신산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다. 또한, 약학적으로 허용되는 염에는, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에 의해 형성된 금속염 또는 알칼리 토금속 염, 라이신, 아르지닌, 구아니딘 등의 아미노산 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디에탄올아민, 폴린 및 트리에틸아민 등과 같은 유기 염 등이 포함된다. 바람직하게는, 메트포르민의 약학적으로 허용가능한 염은 메트포르민 염산염, 아세트산염, 숙신산염, 푸마르산염, 메탄설폰산염, 벤젠설폰산염, 톨루엔설폰산염 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0021] 본 발명에서 사용된 용어, '팽윤성 고분자'란 수용액 상에서 팽윤되어 약물의 방출을 제어하는 약학적으로 허용가능한 고분자를 의미한다. 본 발명에서 상기 팽윤성 고분자는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 과립을 형성하여 이의 서방출형 특성을 나타낸다. 본 발명에서 사용가능한 팽윤성 고분자는 히프로멜로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 산화폴리에틸렌, 카르기난, 천연검, 구아검, 트라가칸타, 아카시아검, 로커스트빈검, 잔탄검, 폴리비닐 알코올 및 폴리비닐 피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이며, 바람직하게는 히프로멜로오스 또는 산화폴리에틸렌을 사용할 수 있으나, 본 발명의 목적에 따른 방출을 제어할 수 있는 약학적으로 허용가능한 팽윤성 고분자라면 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 상기 팽윤성 고분자는 100 cps 이상의 점도를 가진다.
- [0022] 바람직하게는, 상기 팽윤성 고분자는 제제 총중량에 대하여 10 중량% 내지 40 중량%로 서방성 제제에 포함된다. 10 중량% 미만의 고분자 사용시에는 약물의 방출 제어를 효과적으로 달성하기 어려우며 40 중량% 초과인 고분자 사용시에는 정제의 크기가 복용이 어려울 정도로 커져 적합하지 않다.
- [0023] 본 발명에 따른 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 팽윤성 고분자를 포함하는 과립은, 외면을 수불용성 고분자로 피막하여 형성된다.
- [0024] 본 발명에서 사용된 용어, '수불용성 고분자'란, 약물의 방출을 제어하는 약학적으로 허용가능한 고분자로서 물에 용해되지 않거나, 또는 거의 용해되지 않는 고분자를 의미한다. 또한, 본 발명에서 상기 수불용성 고분자는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 방출을 억제하는 목적 이외에, 큰 분자량을 갖는 팽윤성 고분자가 산화되어 분해됨으로써 점도가 떨어지는 것을 방지하는 목적이 있다. 즉, 본 발명에 따른 제제는 상기 수불용성 고분자 피막에 의해 팽윤성 고분자가 수분, 열, 빛 등의 물리적 접촉 및 화학반응이 억제되도록 성형된다.
- [0025] 본 발명에서 사용가능한 수불용성 고분자는 메타크릴산 공중합체, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 지방산, 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류, 및 왁스류로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이며, 바람직하게는 메타크릴산 공중합체 또는 에틸셀룰로오스를 사용할 수 있으나, 본 발명의 목적에 따른 방출을 제어할 수 있는 약학적으로 허용가능한 수불용성 고분자라면 이에 제한되지 않는다.
- [0026] 바람직하게, 본 발명에 따른 수불용성 고분자는 제제 총 중량에 대하여 1 중량% 내지 20 중량%로 포함된다. 20 중량% 초과인 고분자 사용시에는 피막이 두꺼워져 팽윤성 고분자가 수화되는 시간이 늦어짐에 따라 약물의 초기 방출 조절에 적합하지 않다.
- [0027] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 메트포르민 염산염과 팽윤성 고분자를 함께 수불용성 고분자 피막으로 코팅하여 제조한 서방성 제제(실시예 1)는 메트포르민 염산염을 수불용성 코팅하여 제조한 과립에 친수성의 팽윤성 고분자를 후혼합에 의해 제조한 서방성 제제(비교예 5)에 비해 낮은 용출률을 나타내어 약물의 방출을 효과적으로

제어할 수 있다(표 5). 이는 비교예 5의 경우 정제 내부로 물의 침투가 빠르게 일어나면서 수불용성 코팅막의 효과가 감소하기 때문이다.

- [0028]
- [0029] 본 발명에 따른 서방성 제제는 상기 서방출형 과립물 및 초붕해제를 포함한다.
- [0030] 본 발명에서 사용된 용어, '초붕해제(superdisintegrant)'는 저농도(2~4%)에서도 붕해효과를 보이는 물질을 의미하나, 용도에 따라서는 물에 녹지 않는 겔화제로서 물에 노출되는 경우 약물의 확산을 지연시키는 점성 혼합물을 형성하여 팽윤 및 용출제어의 효과를 나타낼 수 있는 물질을 가리킨다.
- [0031] 초붕해제는 제제의 붕해 내지 붕괴를 촉진하기 위해 사용되므로, 초붕해제를 사용할 시 제제가 급격히 붕해되어 약물이 장시간에 걸쳐 서서히 방출되어야 하는 서방성 제제에는 바람직하지 않다. 그러나, 본 발명에 따른 서방성 제제는 초붕해제를 서방출형 과립물에 혼합하여 사용함으로써 서방출형 과립물에서 약물의 초기 팽창을 확보하면서도 약물의 서방출도 가능하도록 하였다. 즉 본 발명에 따른 서방성 제제에서는, 팽윤성 고분자 외부에 수불용성 고분자 피막을 형성함으로써 약물의 방출을 효과적으로 제어하는 한편, 팽윤성 고분자 과립에 혼합된 초붕해제가 팽윤성 고분자의 초기 팽윤을 촉진 내지 가속함으로써 수불용성 고분자 피막으로 인해 고분자가 수화되는 시간이 지연될 수 있는 문제를 해결하였다.
- [0032] 본 발명에서 사용가능한 초붕해제는, 바람직하게는 크로스카멜로오스 나트륨, 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이며, 본 발명의 목적에 따라 사용할 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 첨가제라면 이에 제한되지 않는다.
- [0033] 바람직하게, 본 발명에 따른 초붕해제는 제제 총 중량에 대하여 0.5 중량% 내지 5 중량%로 포함된다. 5 중량% 초과 사용시에는 제제의 습윤성이 더 이상 조절되지 않고, 약물의 초기 방출 조절에 적합하지 않다.
- [0034] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 메트포르민 염산염과 팽윤성 고분자를 함께 수불용성 고분자 피막으로 코팅하여 제조한 서방출형 과립물에 크로스카르멜로오스 나트륨 또는 크로스포비돈과 같은 초붕해제를 혼합하여 제조한 서방성 제제(실시예 2 내지 5)는 초붕해제를 혼합하지 않은 실시예 1의 서방성 제제에 비해 용출률은 조금 감소하거나 변화가 없으나(표 7), 제제의 초기 팽창이 더 촉진되며, 정제질량 1,000mg이 넘는 글루코파지 XR정 500mg에 비해 실시예의 정제들은 80% 수준의 질량을 가지므로 초기 부피에서 차이가 있었지만, 높은 팽창율로 인해 2시간이 지난 시점부터는 비슷하거나 또는 보다 큰 부피로 팽창하였으므로(표 8), 더 적은 양의 고분자를 사용하더라도 유효성분의 안정적인 방출 및 흡수에 필요한 위 체류시간을 확보할 수 있으며, 크기가 작아 복용 편의성이 개선될 수 있다.
- [0035] 또한, 본 발명에 따른 서방성 제제는 외부 표면에 필름층을 추가로 포함할 수 있다. 상기 필름층은 예를 들어, 차광 필름층, 방습 필름층 또는 당 필름층 등일 수 있다. 상기의 외부 필름층은 수용성 물질로 형성되는 것이 바람직하며, 수용성 필름층 형성 물질로서, 바람직하게는 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세이트프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체(상표명 : BASF, Kollicoat), 폴리비닐알코올(상표명 : Colorcon, Opadry) 및 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.
- [0036] 또한, 본 발명의 서방성 제제는 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 윤활제, pH 조절제, 소포제, 용해보조제, 산화방지제 등의 통상적으로 사용되는 첨가제를 추가로 사용하여 제제화할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 서방성 제제는 다양한 제형으로 제조할 수 있으며, 예를 들어 나정, 필름코팅정, 단층정, 이층정, 다층정 또는 유헤정 등의 정제, 분말제, 과립제 또는 캡슐제 등으로 제형화할 수 있다.
- [0038] 이와 같이 제조된 본 발명의 서방성 제제는 생체 투여시 메트포르민 성분이 지속적인 방출을 하여 약리 활성성

분에 적합한 방출양상을 제공한다. 또한, 메트포르민을 서방출시키기 위해 필요한 서방화 기제들의 함량은 줄여서 복용 편의성을 증대시켰으며, 팽윤성 기제와 초봉해제를 포함하여 빠른 시간 안에 제제가 팽윤되도록 습윤성을 조절한 위체류형 서방성 제제를 설계하였다. 따라서, 본 발명의 서방성 제제는 당뇨병 및 당뇨병 합병증 질환에 대한 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0039] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 (a) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 팽윤성 고분자를 포함하는 과립을 제조하는 단계;

[0040] (b) 상기 과립을 수불용성 고분자로 코팅하여 피막이 형성된 서방출형 과립물을 제조하는 단계; 및

[0041] (c) 상기 서방출형 과립물과 초봉해제를 혼합하여 제형화하는 단계를 포함하는 상기 서방성 제제의 제조방법을 제공한다.

[0042] 또한, 본 발명의 제조방법은 상기 서방성 제제의 외부 표면 상에 필름층을 형성시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0043] 본 발명에서 사용되는 용어 '메트포르민', '팽윤성 고분자', '수불용성 고분자', '서방출형 과립물', '초봉해제', '약학적으로 허용가능한 염/ 및 '필름층'은 전술한 바와 같다.

발명의 효과

[0044] 본 발명에 따른 메트포르민 위체류형 서방성 제제는 팽윤성 고분자를 포함한 과립물에 수불용성 고분자를 코팅함으로써 최소한의 고분자를 사용하고도 약물의 방출을 효과적으로 조절하였을 뿐만 아니라, 팽윤성 고분자의 구조가 산화 또는 분해되어 점도가 감소될 수 있는 것을 방지하였다.

[0045] 상기에 따라 제조된 서방출형 과립물은 팽윤성 고분자 외부에 수불용성 고분자 피막을 형성함으로써 고분자가 수화되는 시간이 늦어질 수 있는데, 이를 보완하기 위해 초봉해제를 서방출형 과립물에 혼합하여 사용함으로써 제제의 습윤성을 조절하였다.

[0046] 따라서 본 발명은 메트포르민을 서방출시키기 위해 필요한 서방화 기제들의 함량은 줄여서 복용 편의성을 증대시켰으며, 작은 정제 크기에도 불구하고 빠른 시간 내에 제제가 팽윤되도록 습윤성이 조절된 위체류형 서방성 제제를 제공하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 실시예 2에서 제조한 본 발명의 메트포르민 염산염 서방성 제제 및 글루코파지XR정 500mg의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 2은 실시예 3에서 제조한 본 발명의 메트포르민 염산염 서방성 제제 및 글루코파지XR정 500mg의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 실시예 4에서 제조한 본 발명의 메트포르민 염산염 서방성 제제 및 글루코파지XR정 500mg의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0049] 비교예 1 ~ 4: 팽윤성 고분자에 따른 방출 지연효과 확인

[0050] 위체류형 서방성 제제를 제조하기 위해 수용성 약물의 방출 지연에 효과적인 팽윤성 고분자들을 메트포르민 염산염과 혼합 및 타정하여 용출 및 팽윤도 시험을 실시하였다.

[0051] (1) 팽윤성 고분자별 메트포르민 염산염 샘플 제조

[0052] 팽윤성 고분자의 종류에 따라 메트포르민 과립물을 제조하기 위하여 하기 표1과 같은 조성으로 측량한 원료를 20 메쉬 체를 통과시켜 혼합한 후, 25±5 kp의 정도로 타정하여 단위 정제당 720mg의 백색의 정제를 제조하였다.

표 1

	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
메트포르민 염산염 (Metformin Hydrochloride)	500mg	500mg	500mg	500mg
콜로이드성 이산화규소 (Colloidal silicon dioxide)	10mg	10mg	10mg	10mg
산화폴리에틸렌 (Polyethylene Oxide)	200mg	-	-	-
히프로멜로오스 (Hypromellose)	-	200mg	-	-
알긴산나트륨 (Sodium Alginate)	-	-	200mg	-
잔탄검 (Xanthan Gum)	-	-	-	200mg
스테아르산 마그네슘 (Magnesium Stearate)	10mg	10mg	10mg	10mg
총량	720mg	720mg	720mg	720mg

[0054] (2) 메트포르민 약물 용출

[0055] 상기 비교예 1~4에서 제조한 제제를 37℃의 pH 6.8 인산염완충액 900mL 용출액에서 50rpm으로 USP에 기술된 용출방법 (Method II)에 따라 시험하고 각 시간대 별로 용출액을 취해 용출률을 HPLC로 분석하여 표2에 나타내었다.

[0056] 사용한 HPLC 분석 조건은 다음과 같다.

[0057] - 컬럼: Phenomenex Luna (C18, 250×4.6mm, 5μm)

[0058] - 검출기: 흡광광도검출기(228nm)

[0059] - 이동상: NaH₂PO₄:정제수:ACN (1g:1L:1L)의 혼합액을 인산으로 pH 3.0으로 조절한 액

[0060] - 유속: 1.0mL/min

[0061] - 컬럼온도: 30℃

[0062] - 분석시간: 5분

표 2

용출시간(분)	메트포르민 염산염의 용출률 (%)			
	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
30	20.9±1.6	23.5±0.3	23.2±1.7	26.5±0.2
60	32.4±2.6	35.1±0.4	37.5±2.2	38.3±0.4
90	41.7±3.4	44.1±0.6	49.0±2.3	47.1±0.4

120	49.7±4.0	51.7±0.3	59.1±2.9	54.9±0.5
180	62.6±4.9	63.7±0.6	74.3±1.7	65.7±0.5
240	72.6±5.1	73.1±0.6	84.1±0.8	74.2±0.4
300	87.3±4.2	86.0±0.5	95.4±0.3	87.9±0.7
360	95.2±2.5	93.5±0.5	99.6±0.2	96.5±0.5

[0064] 그 결과, 상기 표 2에서 나타난 바와 같이 상대적으로 팽윤성 고분자의 점도가 높은 산화폴리에틸렌 (상표명 : Colorcon, Polyox WSR301)과 히프로멜로오스 (상표명 : Shin-EtSu, Hypromellose 90SH-100,000SR)을 사용한 비교예 1, 2에서 메트포르민 약물 방출이 더 효과적으로 제어되었음을 확인할 수 있었으며, 두 고분자의 시간에 따른 약물 방출을 비교하였을 때 초반 용출률은 비교예 1에서 낮았으나, 후반 용출률은 비교예 2가 낮은 용출률을 보였다.

[0065] 상대적으로 친수성이 강한 산화폴리에틸렌은 수용액 상에서 물과의 상호작용이 원활하여 정제 안으로 물의 침투가 빠르게 일어나 겔화됨으로써 초반 용출률을 효과적으로 제어하지만, 빠른 시간 안에 겔화된 정제는 시간이 지남에 따라 가교결합이 약해져 입자간의 느슨한 구조를 갖게 되어 후반 용출률이 상대적으로 잘 제어되지 않는 것으로 보인다.

[0066] 반대로 히프로멜로오스는 수용액 상에서 겔화되는 속도가 느려 초반 용출 제어가 잘 이루어지지 않지만, 수화겔 형성시 촘촘한 그물망 구조를 가짐으로써 후반부에는 용출률을 효과적으로 제어하는 것으로 보인다.

[0067] (3) 팽윤도 시험

[0068] 위 체류형 서방성 제제에 적합한 팽윤성 고분자를 선정하기 위하여 비교예 1 ~ 4에서 제조한 정제의 팽창율 (Swelling rate)을 확인하였다. 팽창율을 측정하기 위해 상기 비교예 1 ~ 4에서 제조한 정제를 정제수에 충분히 잠기도록 넣고 2시간, 4시간, 6시간, 12시간이 지난 시점에서 부피를 측정하였다. 부피 측정을 위해서는 20 mL 메스실린더에 정제수를 10 mL을 담은 후 팽윤된 정제 2정을 넣어 증가한 눈금을 측정하여 표 3에 나타내었다.

표 3

시간(시)	부피 팽창 (mL)			
	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
0	1.2	1.2	1.2	1.2
2	3.6	3.0	1.8	2.4
4	4.8	4.2	2.8	3.2
6	5.6	5.0	3.2	3.6
12	6.6	5.8	3.8	4.2

[0070] 표 3에 나타난 팽창율 시험 결과에 따르면, 메트포르민 약물 방출이 효과적으로 제어되었던 비교예 1, 2의 샘플이 6시간 동안 4배 이상의 높은 팽창율을 나타내었다. 또한, 위 체류형 서방성 제제가 유문을 통과하지 않고 위에서 장시간 머무르기 위해서는 빠른 시간 안에 유문보다 크게 팽창해야 하는 것도 중요하지만, 일정 시간 동안 형태를 유지할 수 있어야 하는데 시험에 사용한 정제들은 모두 12시간 이상까지 형태를 유지하였다.

[0071] 비교예 5 ~ 7, 실시예 1: 수불용성 코팅에 따른 방출 지연효과 확인

[0072] 비교예 1 ~ 4에서는 팽윤성 고분자를 사용하여 약물의 방출을 제어할 수 있을 뿐만 아니라 위 체류형 서방성 제제에 적합한 팽창율을 갖고 있음을 확인하였다. 그러나, 1일 복용량이 많은 메트포르민 제제의 복용편의성을 제공하기 위해서는 적은 분량으로도 효과적인 약물 방출 제어가 필요하므로 여러 서방성 기체들을 사용한 복합적인 방출 기전을 적용하고자 하였다. 따라서, 팽윤성 고분자와 함께 수불용성 코팅에 따른 약물의 방출 지연에 효과적인 부형제를 선정하기 위하여 다음에 기재된 방법에 따라 샘플을 제조하고 용출시험을 실시하였다.

[0073] (1) 수불용성 코팅에 따른 메트포르민 염산염 샘플 제조

- [0074] 메트포르민 염산염 약물의 방출속도를 조절하여 일정한 혈중농도를 유지하기 위하여 하기 표4와 같은 조성으로 과립을 제조한 후, 25±5 kp의 경도로 타정하여 단위 정제당 770mg의 백색의 정제를 제조하였다.
- [0075] 구체적으로 비교예 5에서는 이소프로필알코올, 아세톤, 정제수를 혼합한 용매에 암모니오메타크릴레이트공중합체(상표명 : Evonik, Eudragit RS PO)를 가하여 녹인 결합액을 메트포르민 염산염과 콜로이드성 이산화규소(상표명 : Evonik, Aerosil 200)의 혼합물에 가하여 과립화하였다. 획득한 과립물을 20 메시로 정립하고, 산화플리에틸렌과 스테아르산 마그네슘을 넣고 혼합하여 비교예 5의 메트포르민 염산염 과립을 제조하였다.
- [0076] 비교예 6에서는 에탄올, 염화메틸렌을 혼합한 용매에 에틸셀룰로오스(상표명 : Colorcon, Ethocel)을 가하여 녹인 결합액을 메트포르민 염산염과 콜로이드성 이산화규소의 혼합물에 가하여 과립화하였다. 정립과 혼합공정은 비교예 5와 동일하게 제조하였다.
- [0077] 비교예 7에서는 에탄올, 정제수를 혼합한 용매에 세탄올 (상표명 : Croda, Crodacol C90)을 가하여 녹인 결합액을 메트포르민 염산염과 콜로이드성 이산화규소의 혼합물에 가하여 과립화하였다. 정립과 혼합공정은 비교예 5와 동일하게 제조하였다.
- [0078] 실시예 1에서는 비교예 5와 마찬가지로, 이소프로필알코올, 아세톤, 정제수를 혼합한 용매에 암모니오메타크릴레이트공중합체를 가하여 녹인 결합액을 사용하였다. 단, 메트포르민 염산염과 콜로이드성 이산화규소, 산화플리에틸렌의 혼합물에 가하여 과립화하였다. 즉 팽윤성 고분자와 메트포르민 염산염을 함께 수불용성 고분자로 코팅하여 과립물을 획득하였다. 획득한 과립물을 20 메시로 정립하고, 스테아르산 마그네슘을 넣고 혼합하여 서방성 제제를 제조하였다.

표 4

[0079]

	비교예 5	비교예 6	비교예 7	실시예 1
메트포르민 염산염 (Metformin Hydrochloride)	500mg	500mg	500mg	500mg
콜로이드성 이산화규소 (Colloidal silicon dioxide)	10mg	10mg	10mg	10mg
산화플리에틸렌 (Polyethylene Oxide)	200mg	200mg	200mg	200mg
암모니오메타크릴레이트공중합체 (Ammonio Methacrylate Copolymer)	50mg	-	-	50mg
에틸셀룰로오스 (Ethylcellulose)	-	50mg	-	-
세탄올 (Cetanol)	-	-	50mg	-
스테아르산 마그네슘 (Magnesium Stearate)	10mg	10mg	10mg	10mg
총량	770mg	770mg	770mg	770mg

[0080] (2) 메트포르민 약물 용출

[0081] 상기에서 제조한 제제를 비교예 1 ~ 4에서 실시한 용출시험법과 동일한 방법으로 시험 및 분석하여 표 5에 나타내었다.

표 5

[0082]

용출시간(분)	메트포르민 염산염의 용출률 (%)			
	비교예 5	비교예 6	비교예 7	실시예 1
30	16.5±1.1	18.7±1.9	19.7±1.3	15.8±0.9

60	28.8±1.2	30.6±1.9	30.8±1.2	26.3±0.8
90	36.4±1.2	40.7±2.1	38.3±1.4	33.9±0.6
120	43.5±1.1	48.0±2.5	46.4±1.1	40.3±0.3
180	54.9±1.3	60.2±2.7	58.5±1.0	51.4±0.1
240	64.5±1.2	70.9±3.8	68.1±1.1	60.8±0.7
360	78.7±0.9	84.4±2.5	82.1±1.2	75.6±1.7
480	86.6±0.7	91.4±2.4	88.8±1.3	84.7±2.1
600	91.2±0.7	94.6±1.8	91.6±0.8	90.3±0.6
720	95.7±0.4	97.1±1.6	95.9±0.7	93.2±1.0

[0083] 그 결과, 상기 표 5에 나타낸 바와 같이 1정 당 50mg의 수불용성 고분자를 코팅한 과립물을 함유하는 정제들은 팽윤성 고분자들만 사용한 비교예 1 ~ 4의 용출률과 비교하여 약물 방출이 더 제어되는 경향성을 보였다. 특히, 팽윤성 고분자와 메트포르민 염산염을 함께 수불용성 고분자로 코팅한 실시예 1은 동일한 원료약품분량의 비교예 5와 비교하여 제조방법의 차이로 낮은 용출률을 나타내었다. 이는 수불용성 피막이 약물의 방출을 제어하지만, 비교예 5에 따라 친수성의 팽윤성 고분자가 후혼합에 사용될 경우에는 정제 내부로 물의 침투가 빠르게 일어나면서 수불용성 코팅막의 효과가 감소하는 원인으로 작용했기 때문이다. 따라서, 효과적인 방출 제어를 위해 팽윤성 고분자와 메트포르민 염산염을 함께 혼합하여 수불용성 피막을 제조한 실시예 1은 두 차례의 약물 방출 제어 메커니즘을 적용한 서방성 제제의 제조방법으로 바람직하다.

[0084] 실시예 2 ~ 4: 초봉해제 사용에 따른 영향

[0085] 실시예 1에서는 메트포르민 염산염 약물의 방출속도를 조절하여 일정한 혈중농도를 유지하기 위하여 팽윤성 고분자와 메트포르민 염산염을 함께 수불용성 고분자로 피막하여 메트포르민 염산염 과립을 제조하였다.

[0086] 그러나, 실시예 1에 따른 서방출형 과립물은 팽윤성 고분자 외부에 수불용성 고분자 피막을 형성함으로써 약물의 방출을 효과적으로 제어할 수 있으나, 이에 따라 팽윤성 고분자가 수화되는 시간이 늦어지게 된다. 이를 보완하기 위해 초봉해제를 서방출형 과립물에 혼합하여 사용함으로써 제제의 습윤성을 조절하여 초기 약물 팽창을 개선하였다.

[0087] (1) 초봉해제 분량에 따른 메트포르민 염산염 샘플 제조

[0088] 실시예 2 ~ 5에 따른 제제는 실시예 1과 동일하게 과립을 제조하고 후혼합시 표 6과 같은 조성으로 크로스카르멜로오스 나트륨 또는 크로스포비돈과 스테아르산 마그네슘을 넣고 혼합하여 제조하였다.

표 6

[0089]	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
메트포르민 염산염 (Metformin Hydrochloride)	500mg	500mg	500mg	500mg
콜로이드성 이산화규소 (Colloidal silicon dioxide)	10mg	10mg	10mg	10mg
산화폴리에틸렌 (Polyethylene Oxide)	200mg	200mg	200mg	200mg
암모니오메타크릴레이트공중합체 (Ammonio Methacrylate Copolymer)	50mg	50mg	50mg	50mg
크로스카르멜로오스 나트륨 (Crosscarmellose Sodium)	10mg	25mg	40mg	
크로스포비돈 (Crospovidone)				25mg
스테아르산 마그네슘 (Magnesium Stearate)	10mg	10mg	10mg	10mg
총량	780mg	795mg	810mg	795mg

[0090] (2) 메트포르민 약물 용출

[0091] 상기에서 제조한 제제를 비교예 1 ~ 5에서 실시한 용출시험법과 동일한 방법으로 시험 및 분석하여 표 7에 나타내었다.

표 7

[0092]

용출시간 (분)	메트포르민 염산염의 용출률 (%)				
	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	글루코파지XR정 500mg
30	17.4±1.4	16.5±0.2	16.9±1.6	16.8±2.1	16.8±0.8
60	26.2±1.8	25.4±0.9	25.3±2.0	25.8±2.2	24.7±0.1
90	32.5±1.0	32.2±1.0	32.4±2.3	32.7±2.1	31.5±0.1
120	39.9±0.9	39.0±0.6	39.3±2.7	39.5±2.5	37.8±0.2
180	50.7±1.0	50.7±0.3	51.6±2.0	52.0±1.7	48.4±0.3
240	59.7±0.8	60.8±0.9	60.8±1.8	61.0±1.4	57.8±0.6
360	74.4±1.3	74.7±0.7	73.4±1.3	75.5±1.4	70.7±0.2
480	84.0±0.7	85.6±0.5	83.2±1.9	86.5±1.4	83.5±1.0
600	89.5±0.8	89.4±0.5	88.2±1.7	90.1±1.4	89.3±0.2
720	93.0±1.2	94.4±0.4	93.7±1.6	95.2±1.1	91.9±0.7

[0093] 그 결과, 상기 표 7에 나타낸 바와 같이 초붕해제로 사용한 크로스카르멜로오스 나트륨과 크로스포비돈의 영향으로 용출률이 조금 감소하거나 변화가 없는 정도의 결과를 나타내었다.

[0094] (3) 팽윤도 시험

[0095] 상기에서 제조한 제제를 비교예 1 ~ 5에서 실시한 팽윤도 시험법과 동일한 방법으로 측정하여 표 8에 나타내었다.

표 8

[0096]

시간(시)	부피 팽창 (mL)					
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	글루코파지XR정 500mg
0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.8
2	3.9	4.0	4.2	4.3	4.2	4.2
4	5.2	5.3	5.4	5.5	5.4	5.4
6	6.1	6.1	6.3	6.4	6.3	6.6
12	7.2	7.2	7.3	7.4	7.3	8.2

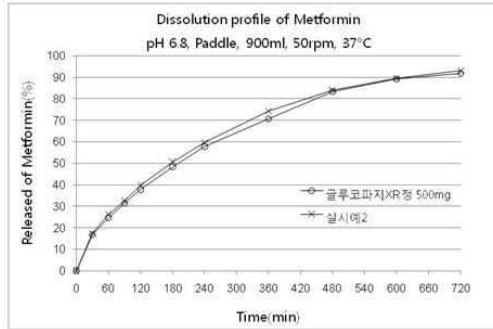
[0097] 표 8의 팽창율 시험 결과에 따르면, 초붕해제인 크로스카르멜로오스 나트륨이나 크로스포비돈을 사용함에 따라 팽창율은 유사하며, 분량이 추가됨에 따라 부피 팽창율이 증가했음을 알 수 있다. 정제질량 1,000mg이 넘는 글루코파지XR정 500mg에 비해 실시예의 정제들은 80% 수준의 질량을 가지므로 초기 부피에서 차이가 있었지만, 높은 팽창율로 인해 2시간이 지난 시점부터는 비슷하거나 또는 보다 큰 부피로 팽창했음을 알 수 있다.

[0098] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는

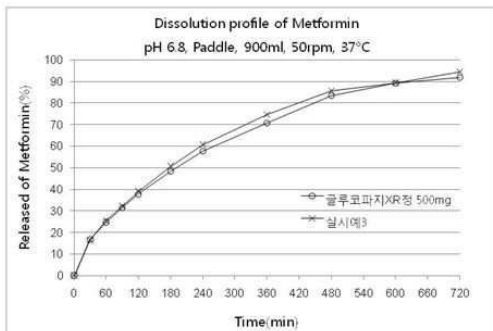
모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2



도면3

