



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월17일
(11) 등록번호 10-2500835
(24) 등록일자 2023년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/20 (2013.01)
A61K 31/155 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0138662
(22) 출원일자 2017년10월24일
심사청구일자 2020년07월07일
(65) 공개번호 10-2019-0045739
(43) 공개일자 2019년05월03일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140131950 A*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
한미약품 주식회사
경기도 화성시 팔탄면 무하로 214
(72) 발명자
윤영민
서울특별시 송파구 올림픽로 135, 243동 2104호
(잠실동, 리센즈)
권택관
경기도 수원시 권선구 권중로 110, 611동 1103호
(권선동, 보성유원아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김성호

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 광희찬

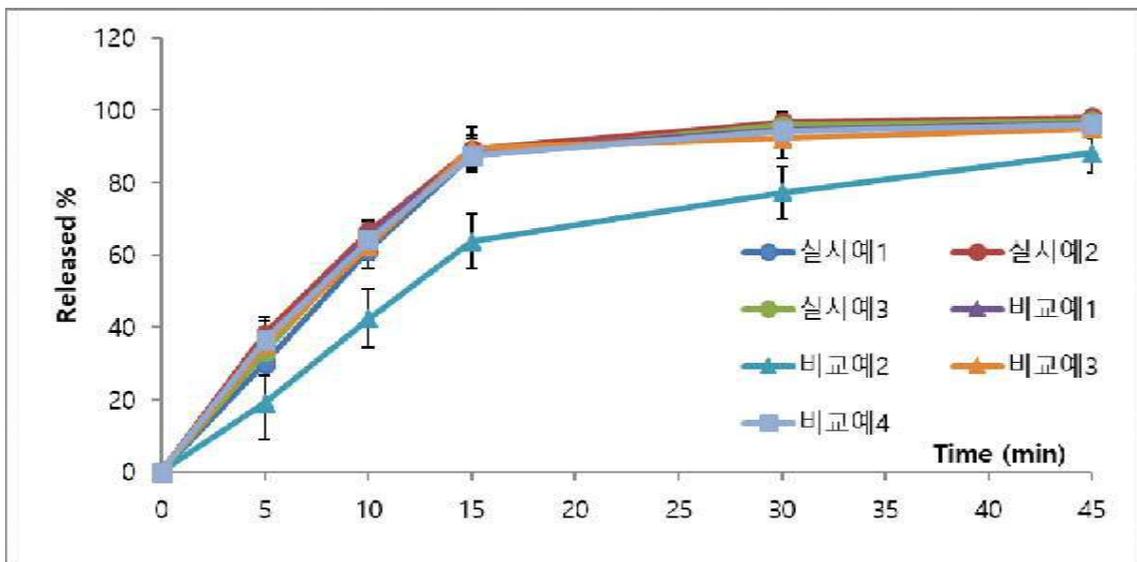
(54) 발명의 명칭 리나글립틴 및 메트포르민을 포함하는 복합제제 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 80 내지 90 중량%로 포함하는 메트포르민 함유 과립; 및 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 3 내지 10 중량%로 포함하는 리나글립틴 함유 과립;을 포함하는 복합제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 복합제제는 활성성분으로 사용된 리나글립틴의 포션이 0.2%밖에 되지 않음에도 불구하고 높은 용출속도 및 함량균일성을 가지며, 유연물질 생성을 억제하여 장기간 보관에 의해서도 안정성이 유지된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/522 (2013.01)

A61K 9/1605 (2013.01)

(72) 발명자

임호택

경기도 용인시 기흥구 용구대로2394번길 27, 117동
1204호 (마북동, 삼성래미안1차아파트)

김용일

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

(56) 선행기술조사문헌

KR1020110115582 A

KR101526825 B1

KR1020160111237 A

KR1020130069615 A

KR1020190003914 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 80 내지 90 중량%로 포함하는 메트포르민 함유 과립; 및 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 3 내지 10 중량%로 포함하는 리나글립틴 함유 과립;을 포함하며,

상기 메트포르민 함유 과립은 10 내지 20 중량%의 첨가제를 더 포함하며, 상기 첨가제는 전분; 포비돈 및 코포비돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상; 및 콜로이드성 이산화규소;를 포함하며,

상기 리나글립틴 함유 과립은 90 내지 97 중량% 첨가제를 더 포함하며, 상기 첨가제는 전분; D-만니톨 및 락토스로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상; 및 포비돈 및 코포비돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상;을 포함하는,

단층 정제인 당뇨병 치료 또는 예방용 복합제제.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 복합제제의 총 중량에 대하여 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립이 80 내지 100 중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 3

제1항에 있어서,

메트포르민 함유 과립 100 중량부를 기준으로 리나글립틴 함유 과립이 2~6 중량부로 포함되는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 복합제제는 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 메트포르민을 기준으로 500 내지 1000 mg 포함하고, 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 리나글립틴을 기준으로 1 내지 5 mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 메트포르민 함유 과립이 습식과립인 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 리나글립틴 함유 과립이 습식과립인 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 8

제1항에 있어서,

항산화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 9

제8항에 있어서,

염기성 안정화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 항산화제는 리나글립틴 함유 과립에 포함되는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 항산화제는 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 100 중량부에 대하여 2 내지 80 중량부로 포함되는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 100 중량부에 대하여 20 내지 100 중량부의 염기성 안정화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 복합제제는 대한약전 일반시험법에 따르는 용출시험 시 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 30분 이내 용출률이 85% 이상인 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 15

(a) 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 80 내지 90 중량%로 포함하는 메트포르민 함유 과립의 제조단계;

(b) 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 3 내지 10 중량%로 포함하는 리나글립틴 함유 과립의 제조단계; 및

(c) 상기 단계에서 제조된 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립을 혼합하고 타정하는 타정단계;를 포함하며,

상기 메트포르민 함유 과립은 10 내지 20 중량%의 첨가제를 더 포함하며, 상기 첨가제는 전분; 포비돈 및 코포비돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상; 및 콜로이드성 이산화규소;를 포함하며,

상기 리나글립틴 함유 과립은 90 내지 97 중량% 첨가제를 더 포함하며, 상기 첨가제는 전분; D-만니톨 및 락토스로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상; 및 포비돈 및 코포비돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상;을 포함하는,

단층 정제인 당뇨병 치료 또는 예방용 복합제제의 제조방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 (c)단계에서 상기 복합제제의 총 중량에 대하여 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립이 80 내지

100 중량%로 혼합되는 것을 특징으로 하는 복합제제의 제조방법.

청구항 17

제15항에 있어서,

메트포르민 함유 과립 100 중량부를 기준으로 리나글립틴 함유 과립이 2~6 중량부로 포함되는 것을 특징으로 하는 복합제제의 제조방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

제15항에 있어서,

상기 (a)단계의 메트포르민 함유 과립이 습식으로 제조되는 것을 특징으로 하는 복합제제의 제조방법.

청구항 20

제15항에 있어서,

상기 (b)단계의 리나글립틴 함유 과립이 습식으로 제조되는 것을 특징으로 하는 복합제제의 제조방법.

청구항 21

제15항에 있어서,

상기 (c)단계는 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립을 활택제와 함께 혼합하여 타정하는 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 복합제제의 제조방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 (a)단계의 메트포르민 함유 과립 및 (b)단계의 리나글립틴 함유 과립의 제조단계에서는 활택제를 사용하지 않는 것을 특징으로 하는 복합제제의 제조방법.

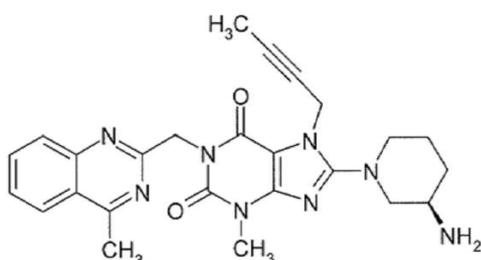
발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 리나글립틴 및 메트포르민을 포함하는 복합제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 리나글립틴(Linagliptin)은 8-[(3R)-3-아미노-1-피페리디닐]-7-(2-부틴-1-일)-3,7-디하이드로-3-메틸-1-[(4-메틸-2-퀴나졸린일)메틸-1H-퓨린-2,6-디온(8-[(3R)-3-Amino-1-piperidiny]-7-(2-butyn-1-yl)-3,7-dihydro-3-methyl-1-[(4-methyl-2-quinazoliny)methyl-1H-purine-2,6-dione)의 일반명으로, 하기 분자구조식을 갖는다.



[0003]

[0004] 상기 리나글립틴은 디펩티딜 펩티다아제-4(Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 억제제이고, 특정 파트너 약물인 메

트포르민 염산염(Metformin HCl) 등의 약물과 함께 당뇨병 치료용으로 널리 이용된다.

- [0005] 상기 DPP-4는 CD26으로도 알려진 효소로서, N-말단에 프롤린 또는 알라닌 잔기를 갖는 다수의 단백질에서 N-말단으로부터 디펩티드의 분리로 야기되는 세린 프로테아제이다. 이러한 특성으로 인해, DPP-4 억제제는 펩티드 GLP-1을 포함하는 생물활성 펩티드의 혈장 수준을 방해하므로 당뇨병 치료에 유망한 약물인 것으로 여겨진다.
- [0006] DPP-4 억제제로서 하기의 시타글립틴(Sitagliptin) 또는 빌다글립틴(Vildagliptin) 등이 알려져 있다. 상기 시타글립틴(Sitagliptin, MK-0431)은 일반적으로 자주 사용되는 DPP-4 억제제이며, (3R)-3-아미노-1-[3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-5H[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7-일]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-1-온((3R)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5H[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one) 또는 (2R)-4-옥소-4-[3-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일]-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-아민((2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine)으로 명명된다. 일 구체예에서, 시타글립틴은 이의 디하이드로겐포스페이트 염, 즉 시타글립틴 포스페이트의 형태이다. 추가적인 구체예에서, 상기 시타글립틴 포스페이트는 결정 무수물 또는 1수화물의 형태이다. 이러한 형태는 시타글립틴 포스페이트 1수화물로 지칭된다.
- [0007] 상기 빌다글립틴(Vildagliptin)은 미국 특허 제6,166,063호 등에 구체적으로 개시되어 있다. 상기 빌다글립틴의 특정 염은 국제 공개 공보 제W02007/019255호에 개시되어 있다. 상기 빌다글립틴의 결정성 형태는 국제 공개 공보 제W0 2006/078593호에 개시되어 있다.
- [0008] 약제학적 조성물로서 상술한 DPP-4 억제제와 병용되는 파트너 약물은 비구아니드(Biguanides, 예: 메트포르민(Metformin)), 티아졸리디논(Thiazolidinedione, 예: 피오글리타존(Pioglitazone)), 스타틴(Statin, 예: 아토르바스타틴(Atorvastatin)) 또는 ARB(예: 텔미사르탄(Telmisartan))가 있다.
- [0009] DPP-4 억제제와 이의 파트너 약물을 포함하는 복합제는 이미 임상적으로 널리 사용되고 있다. 대표적인 예로는 리나글립틴 및 메트포르민을 포함하는 트라젠타 듀오(Trajenta DUO)® 가 있다. 상기 트라젠타 듀오(Trajenta DUO)는 디펩티딜 펩티다아제-4(DPP-4) 억제제 약물인 리나글립틴과 이의 파트너 약물인 메트포르민을 동시에 투약함으로써 치료 효과를 갖는다.
- [0010] 그러나, 리나글립틴과 메트포르민처럼, 두 가지 이상의 활성성분을 포함하는 복합제제의 제조 시, 서로 다른 두 가지 혹은 그 이상의 활성성분이 갖는 상호작용으로 인해 활성성분의 안정성에 문제가 발생할 수 있다. 따라서 이러한 복합제제의 안정성을 확보하기 위한 일 방안으로서, 다양한 복합제제가 개발되고 있다.
- [0011] 리나글립틴과 메트포르민을 포함하는 복합제제도 다양하게 개발되고 있다. 리나글립틴과 메트포르민 복합제제의 경우 경구투여 시 충분한 생체이용률 및 신속한 효과를 확보하기 위해 리나글립틴의 높은 용출속도 및 함량균일성이 요구된다. 그러나 리나글립틴이 매우 소량으로 포함되기 때문에, 종래의 기술로 상기와 같은 요구조건을 충족하는 것이 쉽지 않은 상황이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0012] (특허문헌 0001) 대한민국등록특허 제1111101호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 본 발명의 발명자는 당뇨병 치료에 효과를 갖는 리나글립틴이 파트너 약물인 메트포르민과 함께 사용될 때, 작은 포션(portion)으로 인해 균일성이 나빠질 수 있고, 산화조건에서 유연물질이 현저히 증가하는 문제점이 있다는 것을 확인하고, 이를 해결하기 위한 다각적인 연구 끝에 본 발명을 완성하였다.
- [0014] 본 발명은 리나글립틴과 메트포르민을 활성성분으로 사용하면서도 활성성분의 높은 용출속도 및 함량균일성을 가질 뿐만 아니라, 유연물질의 생성이 억제되어 장기간 보관이 가능한 복합제제 및 그의 제조방법을 제공하는

것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0015] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은,
- [0016] 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 80 내지 90 중량%로 포함하는 메트포르민 함유 과립; 및
- [0017] 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 3 내지 10 중량%로 포함하는 리나글립틴 함유 과립;을 포함하는 당뇨병 치료 또는 예방용 복합제제를 제공한다.
- [0018] 또한, 본 발명은,
- [0019] (a) 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 80 내지 90 중량%로 포함하는 메트포르민 함유 과립의 제조단계;
- [0020] (b) 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 3 내지 10 중량%로 포함하는 리나글립틴 함유 과립의 제조단계; 및
- [0021] (c) 상기 단계에서 제조된 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립을 혼합하고 타정하는 타정단계;를 포함하는 당뇨병 치료 또는 예방용 복합제제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0022] 본 발명에 따른 복합제제는 전체중량에서 차지하는 포션이 작은 리나글립틴을 활성성분으로 포함하면서도, 리나글립틴의 용출률 및 함량균일성이 우수하며, 유연물질의 생성이 최소화되는 효과를 제공한다.
- [0023] 또한, 상기 복합제제는 충분한 생체이용률 및 속효성을 안정적으로 확보하고 할 수 있고, 제제에 대한 환자의 복약 순응도를 증가시키는 효과를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 실시예 1~3 및 비교예 1~4의 용출시험에서 리나글립틴의 용출률을 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 실시예 1~3 및 비교예 1~4의 안정성 시험에서 리나글립틴의 유연물질(RRT1.20)을 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 실시예 1~3 및 비교예 1~4의 안정성 시험에서 리나글립틴의 유연물질(RRT1.51)을 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 실시예 1~3 및 비교예 1~4의 안정성 시험에서 리나글립틴의 유연물질(RRT1.65)을 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 실시예 1~3 및 비교예 1~4의 안정성 시험에서 리나글립틴의 총 유연물질을 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [0026] 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.
- [0027] 본 발명은, 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 80 내지 90 중량%로 포함하는 메트포르민 함유 과립; 및 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 3 내지 10 중량%로 포함하는 리나글립틴 함유 과립;을 포함하는 당뇨병 치료 또는 예방용 복합제제에 관한 것이다.
- [0028] 상기 메트포르민 함유 과립에서 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 80 중량% 미만으로 포함되는 경우, 정제크기가 커질 수 있어 복약 순응도가 낮아질 수 있으며, 90 중량%를 초과하는 경우에는 생산성이 저하되는 문제가 발생할 수 있다.

- [0029] 상기 리나글립틴 함유 과립에서 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 3 중량% 미만으로 포함되는 경우, 정제크기가 커질 수 있어 복약 순응도가 낮아질 수 있으며, 10 중량%를 초과하는 경우에는 생산성이 낮아질 수 있다.
- [0030] 상기 복합제제의 총 중량에 대하여 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립은 80 내지 100 중량%, 바람직하게는 90~99.5 중량%, 더욱 바람직하게는 95 내지 99.5 중량%로 포함될 수 있다.
- [0031] 상기 복합제제는 메트포르민 함유 과립 100 중량부를 기준으로 리나글립틴 함유 과립이 2~6 중량부로 포함될 수 있으며, 3~5 중량부로 포함되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0032] 상기 복합제제는 다양한 형태의 제형화 될 수 있으나, 특히 정제 형태로 제형화 되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0033] 일 구체예로는, 본 발명은, 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 80 내지 90 중량%로 포함하는 메트포르민 함유 과립; 및 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 3 내지 10 중량%로 포함하는 리나글립틴 함유 과립;을 포함하는 당뇨병 치료 또는 예방용 단층정제에 관한 것이다.
- [0035] 상기 복합제제는 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 메트포르민을 기준으로 500 내지 1000 mg 포함하고, 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 리나글립틴을 기준으로 1 내지 5 mg을 포함할 수 있다.
- [0036] 상기 메트포르민 함유 과립은 습식과립인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 리나글립틴 함유 과립은 습식과립인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0038] 상기 메트포르민 함유 과립은 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 10 내지 20 중량%로 포함할 수 있으며, 상기 리나글립틴 함유 과립은 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 90 내지 97 중량%로 포함할 수 있다.
- [0039] 본 발명에서 첨가제는 부형제, 담체, 기타 기능성분들을 포함하는 개념으로 사용된다. 본 발명에서 상기 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 이 분야에서 일반적으로 사용되는 물질이면 특별한 제한 없이 사용될 수 있다.
- [0040] 예를 들어, 상기 메트포르민 함유 과립은 첨가제조서 옥수수전분; 포비돈, 코포비돈 및 HPC-L로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상; 및 콜로이드성 이산화규소;를 포함할 수 있다.
- [0041] 또한, 예를 들어, 상기 리나글립틴 함유 과립은 첨가제로서 침강탄산칼슘; 옥수수전분; D-만니톨 및 락토스로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상; 미결정셀룰로오스; 부틸레이티드 하이드록시톨루엔; 및 포비돈, 코포비돈 및 HPC-L로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상;을 포함할 수 있다.
- [0042] 또한, 본 발명의 복합제제는 상기 메트포르민 함유 과립 및 상기 리나글립틴 함유 과립과 함께 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함할 수 있다. 상기 첨가제는 복합제제 총 중량을 기준으로 0.5 내지 20 중량%일 수 있으며, 바람직하게는 0.5 내지 5 중량%일 수 있다.
- [0043] 상기 메트포르민 함유 과립 및 상기 리나글립틴 함유 과립과 함께 사용되는 첨가제로는, 예를 들어, 타정전에 상기 메트포르민 함유 과립 및 상기 리나글립틴 함유 과립과 혼합되는 활택제를 들 수 있으며, 상기 활택제는 폴리에틸렌글리콜4000, 라우릴황산나트륨, 탈크, 스테아린산 및 납류 등으로부터 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예로는 스테아르산 마그네슘 등이 사용될 수 있다.
- [0045] 본 발명의 복합제제는 리나글립틴의 분해에 의한 유연물질의 생성을 억제하기 위해 활성성분과 함께 항산화제를 함유할 수 있다. 상기 항산화제는 아황산나트륨(sodium sulfite), 아황산수소나트륨(sodium bisulfite), 메타중아황산나트륨(sodium metabisulfite), 부틸레이티드 하이드록시톨루엔(butylated hydroxytoluene), 프로필 갈레이트(propyl gallate), 시스테인(cysteine), 및 토코페롤(tocopherol)로 이루어진 군으로부터 선택되지만, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상술한 항산화제 중에서 바람직하게는 부틸레이티드 하이드록시톨루엔 또는 프로필 갈레이트가 사용될 수 있고, 더욱 바람직하게는 부틸레이티드 하이드록시톨루엔이 사용될 수 있다.
- [0046] 상기 복합제제에서 항산화제의 함량은 유연물질을 생성할 수 있는 리나글립틴의 함량에 따라 조절될 수 있다. 상기 복합제제에서 항산화제의 함량은 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 100 중량부에 대하여 2 내지 80 중량부일 수 있다. 상기 범위보다 항산화제의 함량이 적으면 항산화제에 의한 유연물질의 생성 억제 효과가 미미하며, 상기 범위보다 항산화제의 함량이 많으면 활성성분에 의한 약제학적 조성물의 효능을 저하시킬 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 항산화제는 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의

염 100 중량부에 대하여 4 내지 40 중량부를 함유하는 것이 바람직할 수 있다.

- [0047] 본 발명의 복합제제는 염기성 안정화제를 더 포함할 수 있다. 상기 염기성 안정화제는 침강탄산칼슘, L-아르기닌(L-arginine), 메글루민(Meglumine), 탄산 수소 나트륨(NaHCO₃), 탄산 마그네슘(MgCO₃) 및 산화 마그네슘(Mg oxide)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0048] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 염기성 안정화제는 침강탄산칼슘, 메글루민(Meglumine), 탄산 수소 나트륨(NaHCO₃), 탄산 마그네슘(MgCO₃) 및 산화 마그네슘(Mg oxide)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 안정화제일 수 있으며, 보다 구체적으로 침강탄산칼슘일 수 있다.
- [0049] 상기 염기성 안정화제는 단독으로 사용하는 경우에는 유연물질의 생성 억제 효과가 크지 않고, 상술한 항산화제와 함께 사용하는 경우에 뛰어난 유연물질의 생성 억제 효과를 나타낸다. 상기 염기성 안정화제는 해당 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 물질이면 특별히 한정되는 것은 아니지만, 상기 염기성 안정화제로 침강탄산칼슘을 사용하는 경우 상술한 항산화제와의 관계에 있어서 바람직할 수 있다.
- [0050] 상기 염기성 안정화제의 함량은 항산화제와 마찬가지로 리나글립틴의 함량에 따라 조절될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 염기성 안정화제의 함량은 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염 100 중량부에 대하여 20 내지 100 중량부일 수 있다. 상기 범위보다 염기성 안정화제의 함량이 적으면 염기성 안정화제를 투입하는 효과를 기대하기 어렵고, 상기 범위보다 염기성 안정화제의 함량이 많으면 활성성분에 의한 약제학적 조성물의 효능을 저하시킬 수 있다.
- [0051] 또한, 본 발명의 복합제제에 있어서, 상기 염기성 안정화제의 함량은 항산화제의 함량에 따라서 조절될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 염기성 안정화제의 함량은 항산화제 100 중량부에 대하여 200 내지 300 중량부일 수 있다. 상기 범위 내에서 항산화제와 염기성 안정화제의 조합 사용에 따른 시너지 효과가 나타난다.
- [0052] 본 발명의 복합제제에 있어서, 상기 항산화제는 특히, 리나글립틴 함유 과립에 포함되는 것이 바람직하다. 이 경우 메트포르민 함유 과립에는 항산화제가 포함되지 않을 수 있다.
- [0053] 또한, 상기 항산화제를 포함하는 리나글립틴 함유 과립에는 염기성 안정화제를 더 포함할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 복합제제는 대한약전 일반시험법에 따르는 용출시험 시 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 30분 이내 용출률이 80중량% 이상일 수 있으며, 보다 바람직하게는 85% 이상일 수 있다.
- [0056] 일 구체예로는, 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 80 내지 90 중량%로 포함하는 메트포르민 함유 과립; 및 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 3 내지 10 중량%로 포함하는 리나글립틴 함유 과립;을 포함하는 당뇨병 치료 또는 예방용 복합제제로서, 대한약전 일반시험법에 따르는 용출시험 시 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 30분 이내 용출률이 80중량% 이상인 것이다.
- [0058] 또한, 본 발명의 복합제제는 60°C 조건에서 4주 이상 보관하는 경우 총 유연물질의 함량이 약 1.0 중량% 이하, 바람직하게는 0.4 중량% 이하일 수 있다.
- [0060] 또한, 본 발명은
- [0061] (a) 메트포르민 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 80 내지 90 중량%로 포함하는 메트포르민 함유 과립의 제조단계;
- [0062] (b) 리나글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 3 내지 10 중량%로 포함하는 리나글립틴 함유 과립의 제조단계; 및
- [0063] (c) 상기 단계에서 제조된 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립을 혼합하고 타정하는 타정단계;를 포함하는 당뇨병 치료 또는 예방용 복합제제의 제조방법에 관한 것이다.
- [0064] 위에서 기술된 복합제제관한 내용은 상기 복합제제의 제조방법에 모두 적용될 수 있다.
- [0065] 상기 (c)단계에서 상기 복합제제의 총 중량에 대하여 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립은 80 내지 100 중량%, 바람직하게는 90~99.5 중량%, 더욱 바람직하게는 95 내지 99.5 중량%로 포함될 수 있다.
- [0067] 상기 제조방법에서 제조된 복합제제는 메트포르민 함유 과립 100 중량부를 기준으로 리나글립틴 함유 과립이 2~6 중량부로 포함될 수 있으며, 3~5 중량부로 포함되는 것이 더욱 바람직하다.

- [0069] 상기 (c)단계에서 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립의 혼합은 5~45분 동안 수행될 수 있으며, 바람직하게는 15~45분, 더욱 바람직하게는 15~30분 동안 수행될 수 있다. 상기 혼합 시간과 관련하여, 상기 시간 미만으로 혼합될 경우 혼합균일성이 낮아질 수 있으며 상기 시간을 초과하여 혼합될 경우 과립이 깨지거나 변형이 일어날 수 있고, 생산성도 낮아지므로 바람직하지 않다.
- [0070] 본 발명의 제조방법에 있어서, 상기 (c)단계는 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립을 활택제와 함께 혼합하여 타정하는 공정을 포함하는 특징을 가질 수 있다.
- [0071] 상기와 같은 공정에 의하여, 복합제제의 높은 용출속도, 우수한 함량균일성 및 유연물질의 생성이 억제 효과가 더 용이하게 얻어질 수 있다.
- [0072] 상기와 같이 (c)단계에서 메트포르민 함유 과립 및 리나글립틴 함유 과립과 활택제를 혼합할 경우, 혼합은 5~45분 동안 수행될 수 있으며, 바람직하게는 5~30분, 더욱 바람직하게는 5~10분 동안 수행될 수 있다. 상기 혼합 시간과 관련하여, 상기 시간 미만으로 혼합될 경우 혼합균일성이 낮아질 수 있으며 상기 시간을 초과하여 혼합될 경우 과활택이 발생할 수 있으며, 과립이 깨지거나 변형이 일어날 수 있고, 생산성도 낮아지므로 바람직하지 않다.
- [0074] 또한, 상기와 같이 (c)단계에서 활택제가 사용되는 경우, 상기 (a)단계의 메트포르민 함유 과립 및 (b)단계의 리나글립틴 함유 과립의 제조단계에서는 활택제를 사용하지 않는 것이 바람직할 수 있다.
- [0076] 상기 복합제제는 다양한 형태의 제형화 될 수 있으나, 특히 정제 형태로 제형화 되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0077] 상기 (a)단계의 메트포르민 함유 과립은 습식으로 제조되는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0078] 상기 (b)단계의 리나글립틴 함유 과립은 습식으로 제조되는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0080] 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.
- [0082] **실시예**
- [0083] **실시예 1: 리나글립틴 과립 및 메트포르민 과립을 포함하는 정제의 제조**
- [0084] **(1) 리나글립틴 습식과립의 제조**
- [0085] 하기 표 1의 구성에 따라 리나글립틴, 옥수수전분, D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 및 부틸레이티드 하이드록시톨루엔을 혼합하였다. 포비돈과 침강탄산칼슘을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다.
- [0086] **(2) 메트포르민 습식과립의 제조**
- [0087] 하기 표 1의 구성에 따라 메트포르민 및 옥수수전분을 혼합하였다. 포비돈을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 상기 제조된 과립에 콜로이드성 이산화규소를 혼합하였다.
- [0088] **(3) 정제의 제조**
- [0089] 상기 제조된 리나글립틴 과립과 메트포르민 과립을 30분 동안 혼합하였다. 제조된 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 첨가하고 혼합하여 과립을 제조하고 타정기를 이용하여 정제로 제조하였다.

표 1

(단위: mg)	실시예 1	
	리나글립틴 과립부	메트포르민 과립부
리나글립틴	2.5	-
메트포르민 염산염	-	1000
침강탄산칼슘	2.5	-
옥수수전분	4.5	75.0
D-만니톨	25.0	-
미결정셀룰로오스	7.5	-
부틸레이티드 하이드록시톨루엔	1.0	-
포비돈	1.3	45.0

콜로이드성 이산화규소	-	5.0
Sub 중량	44.3	1125
스테아르산 마그네슘	10.7	
총 중량	1180	

[0092] 실시예 2: 리나글립틴 과립 및 메트포르민 과립을 포함하는 정제의 제조

[0093] (1) 리나글립틴 습식과립의 제조

[0094] 하기 표 2의 구성에 따라 리나글립틴, 옥수수전분, D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 및 부틸레이트드 하이드록시톨루엔을 혼합하였다. 포비돈과 침강탄산칼슘을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다.

[0095] (2) 메트포르민 습식과립의 제조

[0096] 하기 표 2의 구성에 따라 메트포르민 및 옥수수전분을 혼합하였다. 포비돈을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 상기 제조된 과립에 콜로이드성 이산화규소를 혼합하였다.

[0097] (3) 정제의 제조

[0098] 상기 제조된 리나글립틴 과립과 메트포르민 과립을 15분 동안 혼합하였다. 제조된 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 첨가 및 혼합하여 과립을 제조하고 타정기를 이용하여 정제로 제조하였다.

표 2

[0099]

(단위: mg)	실시예 2	
	리나글립틴 과립부	메트포르민 과립부
리나글립틴	2.5	-
메트포르민 염산염	-	1000
침강탄산칼슘	2.5	-
옥수수전분	4.5	75.0
D-만니톨	25.0	-
미결정셀룰로오스	7.5	-
부틸레이트드 하이드록시톨루엔	1.0	-
포비돈	1.3	45.0
콜로이드성 이산화규소	-	5.0
Sub 중량	44.3	1125
스테아르산 마그네슘	10.7	
총 중량	1180	

[0101] 실시예 3: 리나글립틴 과립 및 메트포르민 과립을 포함하는 정제의 제조

[0102] (1) 리나글립틴 습식과립의 제조

[0103] 하기 표 2의 구성에 따라 리나글립틴, 옥수수전분, D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 및 부틸레이트드 하이드록시톨루엔을 혼합하였다. 포비돈과 침강탄산칼슘을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다.

[0104] (2) 메트포르민 습식과립의 제조

[0105] 하기 표 2의 구성에 따라 메트포르민 및 옥수수전분을 혼합하였다. 포비돈을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 상기 제조된 과립에 콜로이드성 이산화규소를 혼합하였다.

[0106] (3) 정제의 제조

[0107] 상기 제조된 리나글립틴 과립과 메트포르민 과립을 45분 동안 혼합하였다. 제조된 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 첨가 및 혼합하여 과립을 제조하고 타정기를 이용하여 정제로 제조하였다.

표 3

(단위: mg)	실시예 3	
	리나글립틴 과립부	메트포르민 과립부
리나글립틴	2.5	-
메트포르민 염산염	-	1000
침강탄산칼슘	2.5	-
옥수수전분	4.5	75.0
D-만니톨	25.0	-
미결정셀룰로오스	7.5	-
부틸레이티드 하이드록시톨루엔	1.0	-
포비돈	1.3	45.0
콜로이드성 이산화규소	-	5.0
Sub 중량	44.3	1125
스테아르산 마그네슘	10.7	
총 중량	1180	

[0110] **비교예 1: 리나글립틴 과립 및 메트포르민 과립을 포함하는 정제의 제조**

[0111] 하기 표 4의 구성에 따라 리나글립틴, 메트포르민, 옥수수전분, D-만니톨 및 미결정셀룰로오스를 혼합하였다. 포비돈과 침강탄산칼슘 및 부틸레이티드 하이드록시톨루엔을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다.

[0112] 상기 제조된 과립에 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산 마그네슘을 첨가하고, 30분 동안 혼합하여 과립을 제조하고 타정기를 이용하여 정제로 제조하였다.

표 4

(단위: mg)	비교예 1
리나글립틴	2.5
메트포르민 염산염	1000
침강탄산칼슘	2.5
옥수수전분	79.5
D-만니톨	25.0
미결정셀룰로오스	7.5
부틸레이티드 하이드록시톨루엔	1.0
포비돈	46.3
콜로이드성 이산화규소	5.0
스테아르산 마그네슘	10.7
총 중량	1180

[0115] **비교예 2: 리나글립틴 과립 및 메트포르민 과립을 포함하는 정제의 제조**

[0116] (1) 리나글립틴 습식과립의 제조

[0117] 하기 표 5의 구성에 따라 리나글립틴, 옥수수전분, D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 및 부틸레이티드 하이드록시톨루엔을 혼합하였다. 포비돈과 침강탄산칼슘을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 상기 제조된 과립에 스테아르산 마그네슘을 혼합하였다.

[0118] (2) 메트포르민 습식과립의 제조

[0119] 하기 표 5의 구성에 따라 메트포르민 및 옥수수전분을 혼합하였다. 포비돈을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 제조된 과립에 콜로이드성 이산화규소와 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합하였다.

[0120] (3) 정제의 제조

[0121] 상기 제조된 리나글립틴 과립과 메트포르민 과립을 혼합하여 최종과립을 제조하고 타정기를 이용하여 정제로 제조

조하였다.

표 5

[0122]

(단위: mg)	비교예 2	
	리나글립틴 과립부	메트포르민 과립부
리나글립틴	2.5	-
메트포르민 염산염	-	1000
침강탄산칼슘	2.5	-
옥수수전분	4.5	75.0
D-만니톨	25.0	-
미결정셀룰로오스	7.5	-
부틸레이티드 하이드록시톨루엔	1.0	-
포비돈	1.3	45.0
콜로이드성 이산화규소	-	5.0
Sub 중량	44.3	1125
스테아르산 마그네슘	0.7	10.0
총 중량	1180	

[0124]

비교예 3: 리나글립틴 및 메트포르민 함유 습식과립 제조 후 이층정으로 제조

[0125]

(1) 리나글립틴 습식과립의 제조

[0126]

하기 표 6의 구성에 따라 리나글립틴, 메트포르민, 옥수수전분, D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 및 부틸레이티드 하이드록시톨루엔을 혼합하였다. 포비돈과 침강탄산칼슘을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20 메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 상기 제조된 과립에 스테아르산 마그네슘을 혼합하였다.

[0127]

(2) 메트포르민 습식과립의 제조

[0128]

하기 표 6의 구성에 따라 메트포르민 및 옥수수전분을 혼합하였다. 포비돈을 녹인 정제수를 결합액으로 하여 연합, 건조한 후 20메쉬체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 상기 제조된 과립에 콜로이드성 이산화규소와 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 혼합하였다.

[0129]

(3) 정제의 제조

[0130]

상기 제조된 리나글립틴 과립과 메트포르민 과립을 사용하여 이층정제로 제조하였다.

표 6

[0131]

(단위: mg)	실시예 3	
	리나글립틴 과립부	메트포르민 과립부
리나글립틴	2.5	-
메트포르민 염산염	-	1000
침강탄산칼슘	2.5	-
옥수수전분	4.5	75.0
D-만니톨	25.0	-
미결정셀룰로오스	7.5	-
부틸레이티드 하이드록시톨루엔	1.0	-
포비돈	1.3	45.0
콜로이드성 이산화규소	-	5.0
Sub 중량	44.3	1125
스테아르산 마그네슘	0.7	10.0
총 중량	1180	

[0133]

비교예 4: 대조약 (Trajenta DUO)

[0134]

활성성분으로 리나글립틴 및 메트포르민을 포함하는 시판제품인 Trajenta DUO (제조사: 베링거인겔하임)을 비교예 4로 이용하였다.

[0136] **시험예**

[0137] **시험예 1: 리나글립틴 함량균일성 시험**

[0138] 상기 실시예 1내지3, 비교예 1 내지 4의 제제를 각각 10개씩 이용하여 하기 조건에서 리나글립틴의 함량균일성 시험을 실시하여 리나글립틴의 함량균일성을 측정하고, 그 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

[0140] <분석방법>

[0141] 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장: 295 nm)

[0142] 칼럼: YMC Pack Pro C8, 5um, 50 x 4.6mm

[0143] 칼럼온도: 50 부근의 일정온도

[0144] 이동상: A - 인산이수소암모늄 2.6g을 물에 녹여 1,000 mL로 하고 인산으로 pH 3.0를 맞춤

[0145] B - 메탄올 500 mL + 아세토니트릴 500 mL

[0146] 유속: 1.0 ml/분

[0147] 주입량: 10 µl

표 7

시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0.0	75	25
5.0	60	40
5.1	20	80
8.0	20	80
8.1	75	25
13.0	75	25

[0148]

표 8

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
리나글립틴 (%)	99.9	99.7	99.8	98.7	99.4	99.1	98.6
RSD (%)	±1.7	±2.8	±2.0	±3.8	±2.3	±5.2	±3.1

[0150]

[0152] 상기 표 8에 나타난 바와 같이, 실시예 1내지3 의 고형 제제는 리나글립틴 함량이 99.9~99.7%로 우수한 결과를 보였다. 또한 함량균일성은 RSD 1.7~2.8%로 양호한 결과를 나타냈다.

[0153] 반면, 비교예 2는 함량 및 함량균일성이 양호하였지만, 비교예 1 및 3 내지 4의 경우 리나글립틴 함량은 99.1~98.6%로 양호하였지만, RSD의 경우 3.1~5.2%로 실시예와 비교하여 낮은 균일성을 나타냈다.

[0155] **시험예 2: 용출시험**

[0156] 상기 실시예 1내지3 및 비교예 1 내지 4의 제제를 각각 6개씩 이용하여 하기 조건에서 리나글립틴의 용출시험을 실시하여 리나글립틴의 30분 용출률을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 9에 나타내었다.

[0158] <분석방법>

[0159] 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장: 295 nm)

[0160] 칼럼: YMC Pack Pro C8, 5um, 50 x 4.6mm

[0161] 칼럼온도: 50 부근의 일정온도

[0162] 이동상: 인산이수소암모늄 2.6g을 물에 녹여 1,000mL로 하고 인산으로 pH 3.0를 맞춤 다음 이 액 780 mL와 아세토니트릴 220 mL를 섞는다.

[0163] 유속: 1.0 ml/분

[0164] 주입량: 20 μ l

표 9

[0165]	30min	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
	리나글립틴 (%)	94.2	96.7	95.8	94.5	77.2	92.1	94.3
	RSD (%)	\pm 2.5	\pm 2.7	\pm 2.9	\pm 4.1	\pm 7.2	\pm 5.3	\pm 3.9

[0167] 상기 표 9에 나타난 바와 같이, 실시예 1내지3 의 고형 제제는 리나글립틴 용출률이 30분에 94%로 이상으로 매우 우수한 결과를 보였다. 또한 용출균일성은 RSD 2 ~ 3%로 양호한 결과를 보였다.

[0168] 반면, 비교예 1 및 3 내지 4의 경우 리나글립틴 용출률은 92% 이상으로 비교적 양호한 결과를 보였지만, RSD의 경우 4 ~ 6%로 실시예와 비교하여 낮은 균일성을 보였다. 또한, 비교예2의 경우는 30분 용출률이 77.2%로 용출률이 매우 낮았고 용출균일성도 RSD 7% 이상으로 매우 좋지 않았다.

[0170] 시험예 3: 리나글립틴 안정성 시험

[0171] 상기 실시예 1내지 3및 비교예 1 내지 4의 제제를 HDPE bottle에 담아 4주 동안 60 $^{\circ}$ C 조건에서 노출시켰다. 노출 전(개시), 1주, 2주 및 4주 후의 샘플을 각각 10개씩 이용하여 하기 조건에서 안정성 시험을 실시하여 각 성분의 유연물질질을 분석하였다. 그 결과를 하기 표 10 및 11과 도 1 내지 4에 나타내었다.

[0173] <분석방법>

[0174] 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장: 225 nm)

[0175] 칼럼: YMC Pack Pro C8, 5 μ m, 50 x 4.6mm

[0176] 칼럼온도: 50 부근의 일정온도

[0177] 이동상: A - 인산이수소암모늄 2.6g을 물에 녹여 1,000 mL로 하고 인산으로 pH 3.0를 맞추, B - 메탄올 500 mL + 아세트니트릴 500 mL

표 10

[0178]	시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
	0.0	80	20
	10.0	50	50
	20.0	30	70
	20.1	80	20
	25.0	80	20

[0179] 유속: 1.0 ml/분

[0180] 주입량: 10 μ l

표 11

[0181]	가혹조건 (60 $^{\circ}$ C)	실시예			비교예			
		1	2	3	1	2	3	4
유연물질 (RRT1.20)	inital	N/D	N/D	N/D	0.02	N/D	N/D	0.02
	1w	N/D	N/D	N/D	0.03	N/D	N/D	0.18
	2w	N/D	N/D	N/D	0.02	N/D	N/D	0.22
	4w	N/D	N/D	N/D	0.03	N/D	N/D	0.26
유연물질 (RRT1.51)	inital	N/D	N/D	N/D	0.03	N/D	N/D	0.09
	1w	N/D	N/D	N/D	0.04	N/D	N/D	0.07
	2w	N/D	N/D	N/D	0.04	N/D	N/D	0.09
	4w	N/D	N/D	N/D	0.04	N/D	N/D	0.13

유연물질 (RRT1.65)	inital	N/D	N/D	N/D	0.04	N/D	N/D	0.02
	1w	0.01	0.01	0.02	0.07	0.02	0.01	0.03
	2w	0.02	0.03	0.03	0.09	0.03	0.02	0.06
	4w	0.04	0.05	0.05	0.10	0.05	0.06	0.11
총 유연물질	inital	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.13
	1w	0.01	0.01	0.02	0.14	0.02	0.01	0.28
	2w	0.02	0.03	0.03	0.15	0.03	0.02	0.37
	4w	0.04	0.05	0.05	0.17	0.05	0.06	0.50

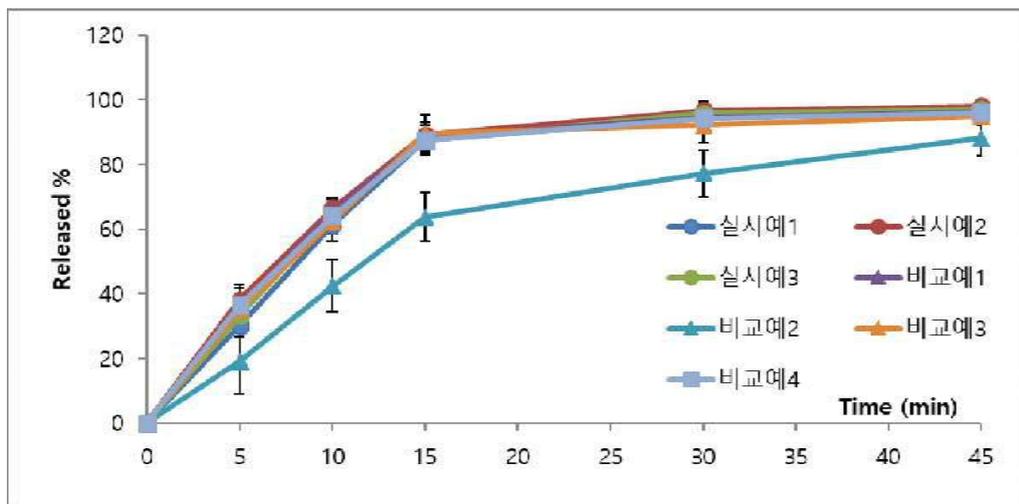
[0182] 주) N/D: No Detection

[0183] 시험결과, 비교예 1은 실시예 1 내지 3과 비교했을 때, 가속조건의 안정성 시험시 현저한 유연물질 증가를 보였다.

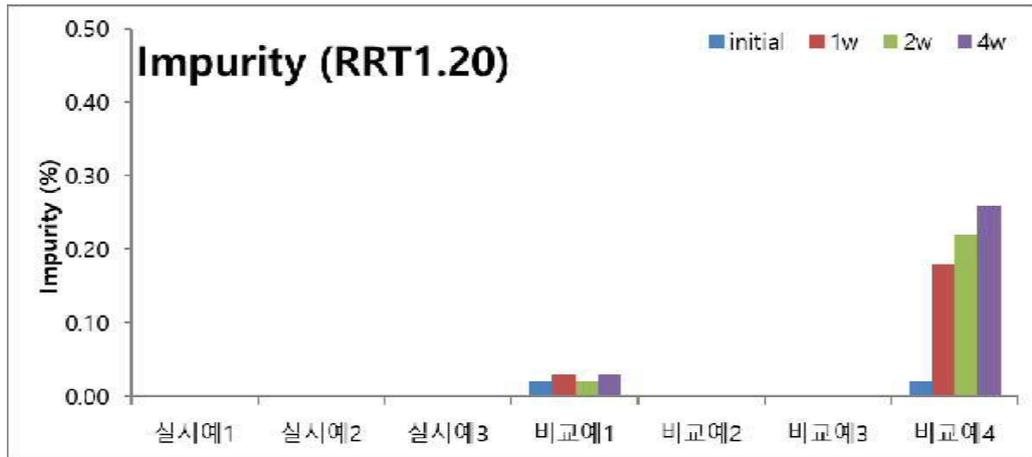
[0185] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

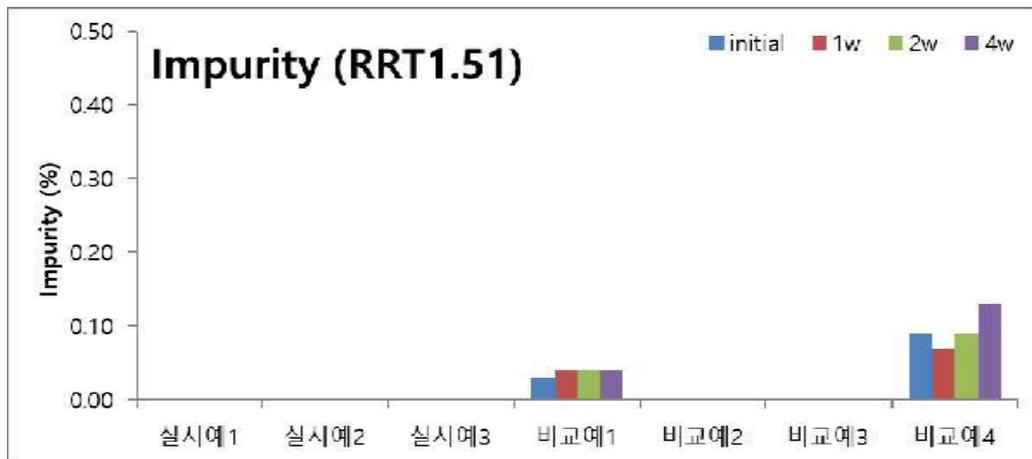
도면1



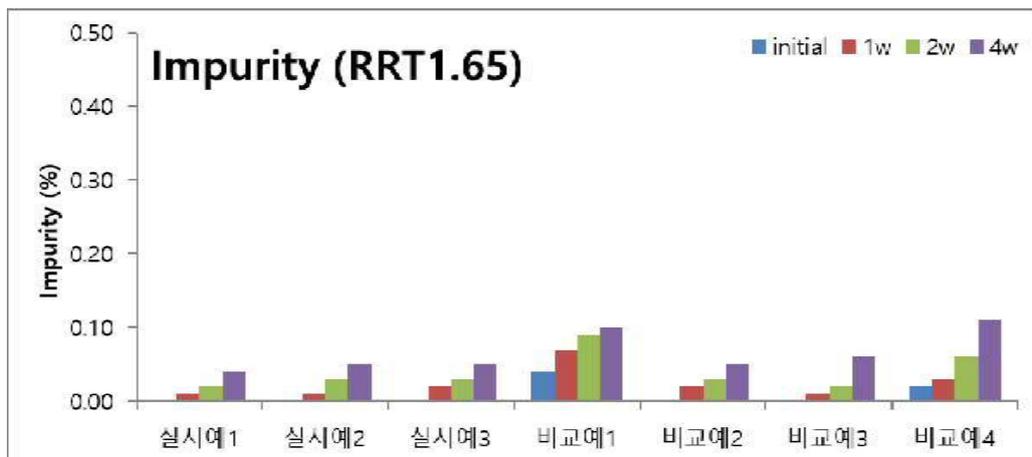
도면2



도면3



도면4



도면5

