



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2015-0047493  
(43) 공개일자 2015년05월04일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <b>A61K 9/28</b> (2006.01) <b>A23L 1/29</b> (2006.01)<br/> <b>A61K 31/135</b> (2006.01) <b>A61K 31/4439</b> (2006.01)<br/> <b>A61K 31/522</b> (2006.01) <b>A61K 9/50</b> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <b>A61K 9/2846</b> (2013.01)<br/> <b>A23L 1/29</b> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 <b>10-2015-7004618</b></p> <p>(22) 출원일자(국제) <b>2012년10월18일</b><br/>         심사청구일자 <b>없음</b></p> <p>(85) 번역문제출일자 <b>2015년02월24일</b></p> <p>(86) 국제출원번호 <b>PCT/EP2012/070639</b></p> <p>(87) 국제공개번호 <b>WO 2014/032741</b><br/>         국제공개일자 <b>2014년03월06일</b></p> <p>(30) 우선권주장<br/>         3531/CHE/2012 2012년08월27일 인도(IN)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>에보닉 인드스트리 에스 아게</b><br/>         독일, 45128 에센, 렐링하우저 슈트라쎬 1-11</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>학사르, 프리얀카 반실랄</b><br/>         인도 400607 타네 (웨스트) 콜벤투트 로드 하이랜드<br/>         파크 이엠아이 컴파운드 빌딩 넘버 8 804<br/> <b>조쉬, 쉬라다 산지이브</b><br/>         인도 400 709 나비 뭄바이 코퍼카레인 섹터 17 스<br/>         와르나 아난트 씨에이치에스 플롯 34 플랫폼 넘버<br/>         104 퍼스트 플로어<br/>         (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>양영준, 윤종복</b></p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **에탄올의 영향에 대해 내성을 갖는 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은,

- a) 제약 또는 기능식품 활성 성분을 포함하는 코어,
- b) 알긴산의 하나 이상의 염 30 중량% 이상을 포함하는 내부 코팅 층, 및
- c) 음이온성 측기를 포함하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체 30 중량% 이상을 포함하는 외부 코팅 층을 포함하는 제약 또는 기능식품 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/135* (2013.01)  
*A61K 31/4439* (2013.01)  
*A61K 31/522* (2013.01)  
*A61K 9/286* (2013.01)  
*A61K 9/2886* (2013.01)  
*A61K 9/5026* (2013.01)  
*A23V 2200/334* (2013.01)

(72) 발명자

**샤, 하르쉬**

인도 380015 아마다바드 세틀라이트 비/에이치 마  
두르 홀 오페라 쉬발릭 분글로우즈 에이-44 수감  
아파트먼트

**파틸, 프리티**

인도 400 066 뭄바이 마하라슈트라 보리발리-이스  
트 오다브 나가르 난단반 502

**쉐티, 스미타**

인도 400101 뭄바이 칸디발리 (이스트) 타쿠르 콤  
플렉스 산즈크루티 33/502

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- a) 제약 또는 기능식품 활성 성분을 포함하는 코어,
- b) 알긴산의 하나 이상의 염 30 중량% 이상을 포함하는 내부 코팅 층, 및
- c) 음이온성 측기를 포함하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체 30 중량% 이상을 포함하는 외부 코팅 층을 포함하는 제약 또는 기능식품 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 내부 코팅 층의 양이 외부 코팅 층의 양과 적어도 동등하거나 또는 그보다 높은 것인 제약 또는 기능식품 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 내부 코팅 층 및 외부 코팅 층을 제외하고는 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출을 제어하는 추가의 제어 층이 존재하지 않는 것인 제약 또는 기능식품 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 내부 코팅 층에 사용되는 알긴산의 하나 이상의 염이 1% 수용액 (중량 /중량)의 30 내지 720 cP의 점도를 갖는 것인 제약 또는 기능식품 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 내부 및/또는 외부 코팅 층이 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 부형제 60 중량% 이하를 포함하는 것인 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 40% (v/v) 에탄올의 첨가 하에 또는 그의 첨가 없이 USP에 따른 완충 매질 중에서 2시간 동안 pH 1.2에서의 시험관내 조건 하에 10% 이하인 제약 또는 기능식품 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 1.25 mM 칼슘-이온의 첨가 하에 또는 그의 첨가 없이 USP에 따른 완충 매질 중에서 2시간 동안 pH 1.2에서의 시험관내 조건 하에 10% 이하인 제약 또는 기능식품 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 USP에 따른 완충 매질 중에서 45분 동안 pH 6.8 또는 pH 7.5에서의 시험관내 조건 하에 75% 이상인 제약 또는 기능식품 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 USP에 따른 완충 매질 중에서 90분 동안 pH 5.5에서의 시험관내 조건 하에 60% 이상인 제약 또는 기능식품 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 알긴산 염이 알긴산나트륨, 알긴산칼륨, 알긴산마그네슘, 알긴산리튬 또는 알긴산암모늄 또는 그의 혼합물로부터 선택된 것인 제약 또는 기능식품 조성물.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 외부 코팅 층 중의 음이온성 중합체 또는 공중합체가 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 폴리비닐 중합체 또는 공중합체 또는 셀룰로스의 군으로부터 선택된 것인 제약 또는 기능식품 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 외부 코팅 층 중의 음이온성 측기를 포함하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체가 아크릴산 또는 메타크릴산의 자유-라디칼 중합된 C<sub>1</sub>- 내지 C<sub>18</sub>-알킬 에스테르 25 내지 95 중량% 및 음이온성 기를 갖는 (메트)아크릴레이트 단량체 75 내지 5 중량%를 포함하는 것인 제약 또는 기능식품 조성물.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물이 코팅된 정제, 코팅된 미니정제, 코팅된 펠릿, 코팅된 과립, 사체, 코팅된 펠릿으로 또는 분말로 또는 과립으로 충전된 캡슐, 또는 코팅된 캡슐인 제약 또는 기능식품 조성물.

**청구항 14**

직접 압축, 건조, 습윤 또는 소결된 과립의 압축에 의해, 압출 및 후속 구형화에 의해, 습윤 또는 건조 과립화에 의해, 직접 펠릿화에 의해, 또는 활성 성분-무함유 비드 또는 중성 코어 또는 활성 성분-함유 입자 상에의 분말의 결합에 의해 활성 성분을 포함하는 코어를 형성하고, 분무 방법으로 또는 유동층 분무 과립화에 의해 내부 코팅 층 및 외부 코팅 층을 수성 분산액 또는 유기 용액의 형태로 적용함으로써, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 제약 또는 기능식품 조성물을 제조하는 방법.

**청구항 15**

에탄올의 영향에 대한 내성 및 칼슘 이온의 영향에 대한 내성을 갖는 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물로서의 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 제약 또는 기능식품 조성물의 용도.

**발명의 설명**

**배경 기술**

[0001]

US 2007/0104789 A1에는 히드로모르폰을 포함하는 위-내성 및 에탄올-내성 제어-방출 제제가 기재되어 있다. 위-내성 및 에탄올-내성은 매트릭스 뿐만 아니라 제제의 코팅에도 사용될 수 있다. 적합한 위-내성 및 에탄올-내성 물질에 대한 예 중 알긴산이 언급되어 있다. 펠릿 코어 또는 과립은 무수 과립화에 의해 제조될 수 있고, 위-내성 및 에탄올-내성 물질로 코팅될 수 있고, 이어서 건조된 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 보조 물질의 첨가 하에 캡슐 또는 백 내에 충전되거나 정제로 압축될 수 있다.

[0002]

WO 2012/0224998에는, 제약 또는 기능식품 활성 성분을 포함하는 코어 및 코어 상의 위 내성 코팅 층을 포함하며, 여기서 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출은 40% (v/v) 에탄올의 첨가 하의 또한 그의 첨가 없이 USP에 따른 완충 매질 중에서 2시간 동안 pH 1.2에서의 시험관내 조건 하에 15% 이하이고, 위 내성 코팅 층은 1% 수용액의 30 내지 720 cP의 점도를 갖는 하나 이상의 알긴산 염 10 내지 100 중량%를 포함하는 것인, 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물이 기재되어 있다. 기재된 바와 같은 1개 층 시스템은 에탄올의 영향에 대한 보호 과제를 해결하였다. 그러나, 알긴산암모늄을 포함하는 코팅을 제외하고는, 다른 알기네이트 염, 예컨대 알긴산나트륨 또는 알긴산칼륨을 사용하는 코팅은 동시에 칼슘 이온의 영향에 대한 내성을 나타내지 않는다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0003]

제약 또는 기능식품 조성물은 재현가능한 방출 곡선 방식으로 활성 성분을 방출하도록 설계된다. 이는 최적의 치료 효과를 제공하는 바람직한 또한 신뢰성 있는 혈액 수준 프로파일을 제공할 것이다. 혈액 수준 농도가 지나치게 낮은 경우에, 활성 성분은 충분한 치료 효과를 제공하지 않는다. 혈액 수준 농도가 지나치게 높은 경우

에, 이는 독성 효과를 일으킬 수 있다. 두 경우 모두에서, 활성 성분의 비-최적 혈액 수준 농도는 환자에게 위험할 수 있고, 따라서 이는 회피될 것이다. 제약 또는 기능식품 조성물의 설계 동안 활성 성분의 방출에 대해 고려되는 이상적인 비는 일반적인 생활 습관, 부주의 또는 에탄올 또는 에탄올-함유 음료의 사용에 대한 환자의 중독성 행동에 의해 변경될 수 있다는 점에서 문제가 존재한다. 이들 경우에, 실제로 오로지 수성 매질만에 대해 설계된 제약 또는 기능식품 형태는 보다 높거나 낮은 농도의 에탄올 함유 매질에 대해 추가로 노출된다. 예를 들어 미국 식품 의약품국 (FDA)과 같은 보건 당국은 에탄올 문제에 대해 더욱 더 초점을 두고 있기 때문에, 에탄올 내성이 가까운 장래에 중요한 등록 요건이 될 수 있다.

[0004] 모든 환자들이 제어 방출 제약 또는 기능식품 형태 및 에탄올-함유 음료의 동시 섭취의 위험성을 인지하고 있거나 또는 적절한 경고, 권고 또는 권장을 따르지 않거나 따르지 못할 수 있기 때문에, 그 작용 방식이 에탄올의 존재에 의해 가능한 한 적게 영향받도록 하는, 제어 방출 제약 또는 기능식품 조성물, 특히 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물에 대한 요구가 존재한다.

[0005] 통상의 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물은 코팅되거나 코팅되지 않은 경우에 통상적으로 알콜에 대해 전혀 내성을 갖지 않는다. 따라서, 본 발명의 한가지 문제는, 에탄올의 영향에 대해 내성을 갖는 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물을 제공하는 것이었다.

[0006] 특히, 위 내성 또는 장용 제제화된 조성물에 대한 문제가 존재한다. 이들 종류의 제제는 통상적으로 코어 상에 위 내성 코팅 층 (장용 코팅 층)이 코팅되고, 이는 각각 USP에 따라 2시간 동안 pH 1.2에서의, 제약 또는 기능식품 활성 성분의 위 내에서의 방출이 10%를 초과하지 않는, 바람직하게는 5% 미만인 기능을 갖는다. 이러한 기능은, 산-민감성 제약 또는 기능식품 활성 성분이 불활성화에 대해 보호되고 위 점막을 자극할 수 있는 제약 또는 기능식품 활성 성분이 지나치게 다량으로 방출되지 않도록 보장한다. 반면, 많은 경우에, 각각 USP 방법에 따라 1시간 이하 동안 pH 6.8에서의, 제약 또는 기능식품 활성 성분의 장 내에서의 방출은, 적어도 70, 75% 또는 그 초과로 초과하도록 설계된다. 위액 내 5, 10, 20 또는 40% (부피/부피) 농도의 에탄올의 존재는 통상적으로 위에서의 방출 속도에 대한 증가를 초래한다. 분배 효과로 인해, 섭취된 에탄올의 효과는 위 내에서도 같은 중요성을 장 내에서는 갖지 않는다. 따라서, 에탄올 영향에 대한 효과적인 보호는 우선 이러한 위 내에서의 제약 또는 기능식품 활성 성분의 바람직하지 않은 증가를 방지하여야 한다. 추가로, 에탄올 영향에 대한 보호는 적어도 에탄올의 부재 하의 매질 중에서 pH 6.8에서의 대등하게 빠른 방출 속도에 영향을 미치지 않을 것이 요망될 수 있다.

[0007] 알기네이트의 염은 일반적으로 수성 매질 중에서 칼슘 이온을 통해 교차 결합될 수 있고, 히드로 젤 유사 구조를 구축할 수 있다. 따라서, 알기네이트의 염을 포함하는 제약 또는 기능식품 조성물의 활성 성분 방출 프로파일은 칼슘 이온의 존재에서 부정적인 방식으로 영향을 받을 수 있다. 본 발명의 하나의 추가 목적은, 상당한 양의 칼슘 이온이 식품에 존재하고 제약 또는 기능식품 조성물과 함께 섭취되는 상황에서 영향을 받지 않거나 또는 단지 약간의 영향을 받는 방출 프로파일을 갖는 제약 또는 기능식품 조성물을 제공하는 것이었다. 이는 예를 들어 유제품, 예컨대 우유 또는 요구르트가 동시에 소비되는 경우에 발생할 수 있다. 놀랍게도, USP 완충제 pH 6.8 중의 칼슘 이온의 존재는, 본 발명의 제약 또는 기능식품 조성물이 사용된 코팅의 방출 속도의 영향을 거의 미치지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0008] 따라서, pH 1.2에서의 에탄올의 영향에 대해 활성 성분의 방출을 pH 6.8, 바람직하게는 이미 pH 5.5에서 45분 후의 80% 이상의 정도로 나타내며, 동시에 상당한 양의 칼슘 이온이 식품에 존재하고 제약 또는 기능식품 조성물과 함께 섭취되는 상황에 영향을 받지 않거나 또는 단지 약간의 영향을 받는 방출 프로파일을 갖는 제약 또는 기능식품 조성물을 제공하는 것이 본 발명의 목적이었다.

**과제의 해결 수단**

[0009] 상기 목적은,

[0010] a) 제약 또는 기능식품 활성 성분을 포함하는 코어,

[0011] b) 알긴산의 하나 이상의 염 30 중량% 이상을 포함하는 내부 코팅 층, 및

[0012] c) 음이온성 측기를 포함하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체 30 중량% 이상을 포함하는 외부 코팅 층

[0013] 을 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 이로 이루어진 제약 또는 기능식품 조성물에 의해 해결된다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0014] 본 발명은,
- [0015] a) 제약 또는 기능식품 활성 성분을 포함하는 코어,
- [0016] b) 알긴산의 하나 이상의 염 30 중량% 이상, 40 중량% 이상, 50 중량% 이상, 60 중량% 이상, 70 중량% 이상, 80 중량% 이상, 90 중량% 이상을 포함하는 내부 코팅 층, 및
- [0017] c) 음이온성 측기를 포함하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체 30 중량% 이상, 40 중량% 이상, 50 중량% 이상, 60 중량% 이상, 70 중량% 이상, 80 중량% 이상, 90 중량% 이상을 포함하는 외부 코팅 층
- [0018] 을 포함하는, 제약 또는 기능식품 조성물에 관한 것이다.
- [0019] 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물
- [0020] 본원에 개시된 바와 같은 제약 또는 기능식품 조성물은 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물이다.
- [0021] 위 내성은 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 USP (예를 들어 USP32)에 따른 매질 중에서 2시간 동안 pH 1.2에서의 시험관내 조건 하에 10% 이하, 8% 이하, 5% 이하인 것을 의미할 것이다.
- [0022] pH 5.5에서의 활성 성분 방출
- [0023] 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출은 바람직하게는 USP (예를 들어 USP32)에 따른 완충 매질 중에서 90분, 바람직하게는 45분 동안 pH 5.5에서의 시험관내 조건 하에 60% 이상, 75% 이상이다.
- [0024] pH 6.8 또는 7.5에서의 활성 성분 방출
- [0025] 바람직하게는, 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출은 USP (예를 들어 USP32)에 따른 완충 매질 중에서 45분 동안 pH 6.8 또는 pH 7.5에서의 시험관내 조건 하에 75% 이상이다.
- [0026] 다수의 중합체 코팅, 예컨대 유드라짓(EUDRAGIT)® L100-55는 pH 6.8 미만에서 용해되고, 따라서 바람직하게는 pH 6.8에서의 75% 방출이 가장 적절한 특성이다. 그러나, pH 6.8 초과 그러나 pH 7.5 미만에서 용해되는 중합체 코팅, 예컨대 예를 들어 유드라짓® S 중합체 유형 또는 유드라짓® FS 중합체 유형의 경우에, 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출은 USP (예를 들어 USP32)에 따른 완충 매질 중에서 45분 동안 pH 7.5에서의 시험관내 조건 하에 75% 이상인 것이 바람직하다.
- [0027] 에탄올 내성 제약 또는 기능식품 조성물
- [0028] 본원에 개시된 바와 같은 제약 또는 기능식품 조성물은 에탄올 내성 제약 또는 기능식품 조성물이다.
- [0029] 에탄올 내성은 제약 또는 기능식품 조성물의 장용성 특성이 에탄올의 특정 양의 존재 하에 유지되는 것을 의미할 것이다.
- [0030] 에탄올 내성은 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 5, 10, 20 또는 40% (v/v) 에탄올의 첨가 하에 USP에 따른 매질 중에서 2시간 동안 pH 1.2에서의 시험관내 조건 하에 에탄올의 존재 하에 10% 이하, 8% 이하, 5% 이하로 측정되는 것을 의미할 것이다.
- [0031] 칼슘 내성 제약 또는 기능식품 조성물
- [0032] 개시된 바와 같은 제약 또는 기능식품 조성물은 칼슘 내성 제약 또는 기능식품 조성물이다.
- [0033] 칼슘 내성은 적어도 제약 또는 기능식품 조성물의 장용성 특성이 특정 양의 칼슘 이온의 존재 하에 유지되는 것을 의미할 것이다.
- [0034] 따라서, 칼슘 내성은 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 1.25 mM 칼슘 (또는 각각 칼슘 이온)의 첨가 하에 USP (예를 들어 USP32)에 따른 매질 중에서 2시간 동안 pH 1.2에서의 시험관내 조건 하에 10% 이하, 8% 이하, 5% 이하인 것을 의미할 것이다.
- [0035] 바람직한 실시양태는, 1.25 mM 칼슘 이온의 첨가 하의 USP (예를 들어 USP32)에 따른 매질 중에서 2시간 동안 pH 1.2에서의 시험관내 조건 후 및 칼슘 이온의 첨가 없이 USP (예를 들어 USP32)에 따른 매질 중에서 45분 동안 pH 6.8에서의 시험관내 조건으로의 후속 변화 후에, 특정 방출 시간에서의 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출 (% 단위)이 1.25 mM 칼슘 이온의 존재 하의 pH 6.8 매질 중에서, 바람직하게는 플러스/마이너스 (+/-) 20% 이하, +/- 15% 이하, +/- 10% 이하 (차이 (% 단위)는 항상 절대 %인 것을 의미함)로 상이할 것이라는 것이다.

- [0036] 바람직하게는 개시된 바와 같은 제약 또는 기능식품 조성물은 증진된 칼슘 내성을 보여준다. 증진된 칼슘 내성은 pH 6.8에서의 제약 또는 기능식품 조성물의 활성 성분 방출 특성이 특정 양의 칼슘 이온의 존재 하에 본질적으로 유지되는 것을 의미할 것이다.
- [0037] 따라서 또 다른 바람직한 실시양태는, 1.25 mM 칼슘의 첨가 하의 USP (예를 들어 USP32)에 따른 매질 중에서 2 시간 동안 pH 1.2에서의 시험관내 조건 후 및 1.25 mM 칼슘 이온의 첨가 하의 USP (예를 들어 USP32)에 따른 완충제 매질 중에서 45분 동안 pH 6.8에서의 시험관내 조건으로의 후속 변화 후에, 칼슘 이온의 첨가 없이 동일한 매질과 비교하여 특정 방출 시간에서의 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출 (% 단위)은 바람직하게는 플러스/마이너스 (+/-) 20% 이하, +/- 15% 이하, +/- 10% 이하 (절대 %를 의미함)로 상이할 것이라는 것이다.
- [0038] 차이 (% 단위)는 항상 절대 %인 것을 의미한다. 따라서 칼슘의 부재 하의 pH 6.8 매질 중에서의 활성 성분 방출이 예를 들어 80%인 경우에, 칼슘의 존재 하의 pH 6.8 매질 중에서의 활성 성분 방출은 여전히 80 내지 100% (+/- 20% 편차) 범위일 것이다.
- [0039] 코어
- [0040] 코어는 제약 또는 기능식품 활성 성분을 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 이로 이루어진다.
- [0041] 코어는 중성 담체 펠릿, 예를 들어 슈가 스피어 또는 논-피렐을 포함할 수 있거나 또는 함유할 수 있으며, 그의 상면에 활성 성분은 결합제, 예컨대 락토스, 셀룰로스, 예컨대 마이크로 결정질 셀룰로스 (MCC) 또는 폴리비닐 피롤리돈 (PVP)으로 결합될 수 있다. 이 경우에 활성 성분은 코어의 표면에서 국부화되어 (코어의 일부로서) 결합되거나 배치된다. 이러한 결합 층의 코어의 표면에서의 활성 성분의 결합은 방출 제어 기능의 의미에서 통상적으로 어떠한 효과 또는 영향도 미치지 않는다.
- [0042] 코어는 대안적으로 활성 성분이 결합되어 있는 중합체 매트릭스 형태로 펠릿을 포함할 수 있다. 코어는 결정화된 활성 성분으로 이루어진 비코팅된 펠릿 또는 과립을 포함할 수 있다. 코어는 또한 정제, 미니 정제 또는 캡슐을 함유하는 활성 성분일 수 있다. 이들 경우에 활성 성분은 전체적으로 코어 전반에 걸쳐 거의 무작위로 분포되어 배치될 수 있다.
- [0043] 코팅 층
- [0044] 제약 또는 기능식품 조성물은 코어, 코어 상의 내부 코팅 층, 및 내부 코팅 층 상의 외부 코팅 층을 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 이로 이루어진다.
- [0045] 코팅 층은 코어 내에 또는 코어의 표면에서 배치된 활성 성분의 방출을 제어하는 기능을 갖는다. 코팅 층은 또한 에탄올의 존재에 대해 또는 칼슘 이온의 존재에 대해 방출 속도의 내성을 제공하는 기능을 갖는다.
- [0046] 바람직하게는, 제약 또는 기능식품 조성물은 코어, 내부 코팅 층 및 외부 코팅 층을 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 이로 이루어지며, 활성 성분의 방출을 추가로 제어할 추가의 코팅 층은 존재하지 않는다.
- [0047] 내부 코팅 층
- [0048] 내부 코팅 층은 코어 상에 위치된다. 서브 코트는 코어와 내부 코팅 층 사이에 위치될 수 있다. 서브 코트는 코어의 물질을 제어 층의 물질로부터 분리하는 기능을 가질 수 있으며, 이들 물질은 서로 비상용성일 수 있다. 서브 코트는 활성 성분 방출 특성에 본질적으로 영향을 미치지 않는다. 바람직하게는 코어와 내부 코팅 층 사이에 어떠한 서브 코트도 존재하지 않는다. 이 경우에 내부 코팅 층은 코어와 직접 접촉한다.
- [0049] 내부 코팅 층의 총량은 코어의 중량에 대해 2 내지 90, 4 내지 80 또는 5 내지 60 중량% 범위일 수 있다.
- [0050] 내부 코팅 층 중의 중합체의 절대량은 50 내지 1000  $\mu\text{m}$  (평균 직경) 범위의 크기를 갖는 펠릿 또는 과립의 경우에 2 내지 50, 바람직하게는 5 내지 40  $\text{mg}/\text{cm}^2$  범위일 수 있다.
- [0051] 내부 코팅 층 중의 중합체의 절대량은 1 mm 초과 및 25 mm 이하 (평균 직경 또는 길이) 범위의 크기를 갖는 정제의 경우에 0.5 내지 10, 바람직하게는 1 내지 6  $\text{mg}/\text{cm}^2$  범위일 수 있다.
- [0052] 내부 코팅 층은 알긴산의 하나 이상의 염 30 중량% 이상, 40 중량% 이상, 50 중량% 이상, 60 중량% 이상, 70 중량% 이상, 80 중량% 이상, 90 중량% 이상을 포함한다.
- [0053] 알긴산 염은 알긴산나트륨, 알긴산칼륨, 알긴산마그네슘, 알긴산리튬 또는 알긴산암모늄 또는 그의 혼합물로서

터 선택될 수 있다.

- [0054] 내부 코팅 층에 사용되는 알긴산 염은 바람직하게는 1% 수용액 (중량 /중량)의 30 내지 720 cP의 점도를 가질 수 있다.
- [0055] 내부 코팅 층은 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 부형제 70 중량% 이하, 60 중량% 이하, 50 중량% 이하, 40 중량% 이하를 포함할 수 있다. 내부 코팅 층 중의 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 부형제는 알긴산 염과 상이하다. 바람직하게는, 내부 코팅 층은 음이온성 측기를 포함하는 중합체 또는 공중합체 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 1 중량% 미만 또는 임의 (0 중량%)를 포함한다.
- [0056] 전형적인 내부 코팅은 예를 들어 알긴산의 하나 이상의 염 40 - 60 중량% 및 활택제, 예를 들어 활석 40 내지 60 중량%를 포함하거나 또는 함유할 수 있다.
- [0057] 외부 코팅 층
- [0058] 외부 코팅 층은 내부 코팅 층 상에 위치된다.
- [0059] 서브 코트는 내부 코팅 층과 외부 코팅 층 사이에 위치될 수 있다. 서브 코트는 활성 성분 방출 특성에 본질적으로 어떠한 영향도 미치지 않는다. 바람직하게는 코어와 내부 코팅 층 사이에 어떠한 서브 코트도 존재하지 않는다. 이 경우에 외부 코팅 층은 내부 코팅 층과 직접 접촉한다.
- [0060] 탑 코트는 외부 코팅 층의 상면 상에 위치될 수 있다. 탑 코트는 바람직하게는 수용성, 본질적으로 수용성 또는 분산성일 수 있다. 탑 코트는 제약 또는 기능식품 형태를 착색하거나, 저장 동안 환경적 영향으로부터, 예를 들어 수분으로부터 보호하는 기능을 가질 수 있다. 탑 코트는 결합제, 예를 들어 수용성 중합체, 예컨대 폴리사카라이드 또는 HPMC, 또는 당 화합물, 예컨대 사카로스로 이루어질 수 있다. 탑 코트는 제약 또는 기능식품 부형제, 예컨대 안료 또는 활택제를 다량으로 추가로 함유할 수 있다. 탑 코트는 본질적으로 방출 특성에 영향을 미치지 않는다. 바람직하게는, 외부 코팅 층 상에 어떠한 탑 코트도 존재하지 않는다.
- [0061] 제약 또는 기능식품 조성물은 내부 코팅 층 및 외부 코팅 층을 제외하고는 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출을 제어하는 추가의 제어 층이 존재하지 않는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0062] 외부 코팅 층은 음이온성 측기를 포함하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체 30 중량% 이상, 40 중량% 이상, 50 중량% 이상, 60 중량% 이상, 70 중량% 이상, 80 중량% 이상 또는 90 중량% 이상을 포함한다. 바람직하게는 음이온성 측기는 카르복실산 측기이다.
- [0063] 외부 코팅 층은 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 부형제 60 중량% 이하, 50 중량% 이하, 40 중량% 이하를 포함할 수 있다. 외부 코팅 층 중의 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 부형제는 음이온성 측기를 포함하는 중합체 또는 공중합체와 상이하다. 바람직하게는 외부 코팅 층은 알긴산 염 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 1 중량% 미만 또는 임의 (0 중량%)를 포함한다.
- [0064] 전형적인 외부 코팅 층은 예를 들어 음이온성 측기를 포함하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체, 예를 들어 유드라짓® L100-55 30 - 50 중량%, 가소제, 예를 들어 트리에틸 시트레이트 (TEC) 5 내지 25 중량% 및 활택제, 예를 들어 활석 40 내지 60 중량%를 포함할 수 있다.
- [0065] 외부 코팅 층의 총량은 코어의 중량에 대해 2 내지 90, 4 내지 80 또는 5 내지 60 중량% 범위일 수 있다.
- [0066] 외부 코팅 층 중의 중합체의 절대량은 50 내지 1000  $\mu\text{m}$  (평균 직경) 범위의 크기를 갖는 펠릿 또는 과립의 경우에 2 내지 50, 바람직하게는 5 내지 40  $\text{mg}/\text{cm}^2$  범위일 수 있다.
- [0067] 외부 코팅 층 중의 중합체의 절대량은 1 mm 초과 및 25 mm 이하 (평균 직경 또는 길이) 범위의 크기를 갖는 정제의 경우에 0.5 내지 10, 바람직하게는 1 내지 6  $\text{mg}/\text{cm}^2$  범위일 수 있다.
- [0068] 내부/외부 코팅 관계
- [0069] 내부 코팅 층의 양은 바람직하게는 외부 코팅 층의 양과 적어도 동등하거나 또는 그보다 높을 수 있다.
- [0070] 내부 및 외부 코팅 층이 100%로서 함께 계산되는 경우에, 내부 코팅 층의 양은 코팅 층 둘 다에 대해 적어도 50 중량% 또는 그 초과, 적어도 60 중량% 또는 그 초과, 적어도 70 중량% 또는 그 초과, 적어도 80 중량% 또는 그 초과, 적어도 90 중량% 또는 그 초과일 수 있다.

- [0071] 음이온성 측기를 포함하는 중합체 또는 공중합체
- [0072] 바람직하게는 외부 코팅 층에 사용될 수 있는 음이온성 측기를 포함하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체는 (메트)아크릴레이트 공중합체 또는 폴리비닐 중합체 또는 공중합체 또는 셀룰로스의 균으로부터 선택될 수 있다. 외부 코팅에 사용되는 음이온성 중합체 또는 공중합체는 바람직하게는 가교결합되지 않는다. 음이온성 측기는 바람직하게는 카르복실 기이다.
- [0073] 음이온성 셀룰로스
- [0074] 적합한 음이온성 중합체 또는 공중합체는 카르복시메틸 셀룰로스 및 그의 염 (CMC, Na-CMC, 블라노스(Blanose)®, 티로푸르(Tylopur)®), 카르복시메틸에틸 셀룰로스 및 그의 염, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (CAS), 셀룰로스 아세테이트 트리멜리레이트 (CAT), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP, HP50, HP55) 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-LF, -MF, -HF)일 수 있다.
- [0075] 음이온성 폴리비닐 중합체
- [0076] 적합한 폴리비닐 중합체 또는 공중합체는 폴리비닐아세테이트-프탈레이트, 비닐아세테이트 및 크로톤산 9:1의 공중합체, 또는 폴리비닐아세테이트-숙시네이트에 의해 예시되는 바와 같이 아크릴산 또는 메타크릴산 이외의 불포화 카르복실산으로부터 유도된 구조 단위를 포함할 수 있다.
- [0077] 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체
- [0078] 음이온성 측기를 포함하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체는 아크릴산 또는 메타크릴산의 자유-라디칼 중합된 C<sub>1</sub>- 내지 C<sub>18</sub>-알킬 에스테르, 바람직하게는 C<sub>1</sub>- 내지 C<sub>6</sub>- 또는 C<sub>1</sub>- 내지 C<sub>4</sub>-알킬 에스테르 25 내지 95 중량%, 바람직하게는 40 내지 95 중량%, 특히 60 내지 40 중량% 및 음이온성 측기, 각각 카르복실산 측기를 갖는 (메트)아크릴레이트 단량체 75 내지 5 중량%, 바람직하게는 60 내지 5 중량%, 특히 40 내지 60 중량%를 포함할 수 있다.
- [0079] 언급된 비율은 통상적으로 합하여 100 중량%이다. 그러나, 추가로 필수적인 특성에 손상 또는 변화를 초래하지 않는다면, 0 내지 10 중량%, 예를 들어 1 내지 5 중량% 범위의 소량의, 비닐 공중합할 수 있는 추가의 단량체, 예컨대 예를 들어 히드록시에틸 메타크릴레이트 또는 히드록시에틸 아크릴레이트가 존재하는 것이 또한 가능하다. 비닐 공중합이 가능한 추가의 단량체가 존재하지 않는 것이 바람직하다.
- [0080] 아크릴산 또는 메타크릴산의 C<sub>1</sub>- 내지 C<sub>4</sub>-알킬 에스테르는 특히 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트 및 부틸 아크릴레이트이다.
- [0081] 음이온성 기, 각각 카르복실산 측기를 갖는 (메트)아크릴레이트 단량체는 예를 들어 아크릴산, 바람직하게는 메타크릴산일 수 있다.
- [0082] 적합한 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체에 대한 예
- [0083] 적합한 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는
- [0084] 아크릴산 또는 메타크릴산 10 내지 40 중량%,
- [0085] 아크릴산 또는 메타크릴산의 C<sub>4</sub>- 내지 C<sub>18</sub>-알킬 에스테르 10 내지 80 중량%, 및 임의로
- [0086] 가교결합 측쇄가 없는 또 다른 비닐계 단량체 0 내지 60 중량%
- [0087] 의 중합 단위를 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 함유하거나, 또는 이로 이루어질 수 있다.
- [0088] 아크릴산 또는 메타크릴산의 C<sub>4</sub>- 내지 C<sub>18</sub>-알킬 에스테르는 바람직하게는 n-부틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 이소데실 메타크릴레이트 및 라우릴 메타크릴레이트로부터 선택된다.
- [0089] 또 다른 비닐계 단량체는 아크릴산 또는 메타크릴산, 또는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C<sub>4</sub>- 내지 C<sub>18</sub>-알킬 에스테르가 아닌 비닐계 단량체이다. 또 다른 비닐계 단량체는 바람직하게는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C<sub>1</sub>- 내지 C<sub>3</sub>-알킬 에스테르일 수 있으며, 이는 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 프로필 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트 또는 프로필 메타크릴레이트이다. 또 다른 비닐계 단량체는 히드록시에틸 메타

크릴레이트, 히드록시프로필 메타크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜)메틸에테르 아크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜)메틸에테르 메타크릴레이트, 폴리(프로필렌글리콜)메틸에테르 아크릴레이트, 폴리(프로필렌글리콜)메틸에테르 메타크릴레이트 또는 스티렌일 수 있다.

- [0090] 바람직하게는 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는
- [0091] 아크릴산 또는 메타크릴산 10 내지 40 중량%,
- [0092] 에틸 아크릴레이트 10 내지 50 중량%,
- [0093] 아크릴산 또는 메타크릴산의 C<sub>4</sub>- 내지 C<sub>18</sub>-알킬 에스테르 10 내지 80 중량%, 및 임의로
- [0094] 메틸 메타크릴레이트 0 내지 20 중량%
- [0095] 의 중합 단위를 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 함유한다.
- [0096] 바람직하게는 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는
- [0097] 메타크릴산 20 내지 40 중량%
- [0098] n-부틸 메타크릴레이트 20 내지 40 중량% 및
- [0099] 에틸 아크릴레이트 30 내지 50 중량%
- [0100] 의 중합 단위를 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 함유한다.
- [0101] 바람직하게는 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는
- [0102] 메타크릴산 20 내지 40 중량%,
- [0103] 2-에틸헥실 아크릴레이트 30 내지 50 중량%,
- [0104] 에틸 아크릴레이트 15 내지 40 중량%, 및 임의로
- [0105] 메틸 메타크릴레이트 0 내지 20 중량%
- [0106] 의 중합 단위를 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 함유한다.
- [0107] 바람직하게는 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는
- [0108] 메타크릴산 10 내지 40 중량%,
- [0109] 2-에틸헥실 메타크릴레이트 20 내지 70 중량%, 및
- [0110] 에틸 아크릴레이트 10 내지 50 중량%
- [0111] 의 중합 단위를 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 함유한다.
- [0112] 바람직하게는 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는
- [0113] 메타크릴산 20 내지 40 중량%,
- [0114] 2-에틸헥실 메타크릴레이트 20 내지 50 중량%, 및
- [0115] 에틸 아크릴레이트 20 내지 50 중량%
- [0116] 의 중합 단위를 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 함유한다.
- [0117] 바람직하게는 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는
- [0118] 메타크릴산 10 내지 35 중량%,
- [0119] 2-에틸헥실 메타크릴레이트 40 내지 70 중량%, 및
- [0120] 에틸 아크릴레이트 10 내지 30 중량%
- [0121] 의 중합 단위를 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 함유한다.
- [0122] 바람직하게는 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는

- [0123] 메타크릴산 20 내지 40 중량%,
- [0124] 이소데실 메타크릴레이트 20 내지 40 중량%, 및
- [0125] 에틸 아크릴레이트 40 내지 50 중량%
- [0126] 의 중합 단위를 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 함유한다.
- [0127] 바람직하게는 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는
- [0128] 메타크릴산 20 내지 40 중량%,
- [0129] 라우릴 메타크릴레이트 20 내지 40 중량%, 및
- [0130] 에틸 아크릴레이트 30 내지 50 중량%
- [0131] 의 중합 단위를 포함하거나, 본질적으로 포함하거나, 또는 함유한다.
- [0132] 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체의 추가의 특성
- [0133] 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체, 특히 상기 기재된 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체의 추가의 특성은 하기와 같이 요약될 수 있다.
- [0134] 바람직하게는 (메트)아크릴레이트 공중합체는 25 내지 120 또는 40 내지 80℃의 평균 유리 전이 온도 (DIN EN ISO 11357에 따라 DSC에 의해 결정됨)에 의해 특징지워질 수 있다.
- [0135] 바람직하게는 (메트)아크릴레이트 공중합체는 50℃ 이하의 최소 필름 형성 온도 (DIN ISO 2115에 따라 결정됨)에 의해 특징지워질 수 있다.
- [0136] 바람직하게는 (메트)아크릴레이트 공중합체는 80,000 이상의 평균 분자량  $M_w$  (겔 투과 크로마토그래피, GPC에 의해 결정됨)에 의해 특징지워질 수 있다.
- [0137] 추가의 적합한 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체
- [0138] 적합한 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는 40 내지 60 중량% 메타크릴산 및 60 내지 40 중량% 메틸 메타크릴레이트 또는 60 내지 40 중량% 에틸 아크릴레이트로 구성된 것 (유드라짓® L 또는 유드라짓® L100-55 유형)이다.
- [0139] 유드라짓® L은 50 중량% 메틸 메타크릴레이트 및 50 중량% 메타크릴산의 공중합체이다. 장액 또는 모의 장액에서 특정한 활성 성분 방출의 출발 pH는 pH 6.0인 것으로 언급될 수 있다.
- [0140] 유드라짓® L 100-55는 50 중량% 에틸 아크릴레이트 및 50 중량% 메타크릴산의 공중합체이다. 유드라짓® L30 D-55는 30 중량% 유드라짓® L 100-55를 포함하는 분산액이다. 장액 또는 모의 장액에서 특정한 활성 성분 방출의 출발 pH는 pH 5.5인 것으로 언급될 수 있다.
- [0141] 20 내지 40 중량% 메타크릴산 및 80 내지 60 중량% 메틸 메타크릴레이트로 구성된 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체 (유드라짓® S 유형) 마찬가지로 적합하다. 장액 또는 모의 장액에서 특정한 활성 성분 방출의 출발 pH는 pH 7.0인 것으로 언급될 수 있다.
- [0142] 적합한 (메트)아크릴레이트 공중합체는 10 내지 30 중량% 메틸 메타크릴레이트, 50 내지 70 중량% 메틸 아크릴레이트 및 5 내지 15 중량% 메타크릴산으로 이루어진 것 (유드라짓® FS 유형)이다. 장액 또는 모의 장액에서 특정한 활성 성분 방출의 출발 pH는 pH 7.0인 것으로 언급될 수 있다.
- [0143] 유드라짓® FS는 25 중량% 메틸 메타크릴레이트, 65 중량% 메틸 아크릴레이트 및 10 중량% 메타크릴산의 공중합체이다. 유드라짓® FS 30 D는 30 중량% 유드라짓® FS를 포함하는 분산액이다.
- [0144] 추가로,
- [0145] 20 내지 34 중량% 메타크릴산 및/또는 아크릴산,
- [0146] 20 내지 69 중량% 메틸 아크릴레이트, 및
- [0147] 0 내지 40 중량% 에틸 아크릴레이트, 및/또는 적절한 경우에
- [0148] 0 내지 10 중량% 비닐 공중합이 가능한 가교결합 측쇄가 없는 추가의 단량체

- [0149] 로 구성되며, 단 ISO 11357-2, 서브섹션 3.3.3에 따른 공중합체의 유리 전이 온도 (중간점 온도  $T_{mg}$ )가 60°C 이하인 공중합체가 적합하다. 이 (메트)아크릴레이트 공중합체는 그의 우수한 파단 신율 특성으로 인해 펠릿을 정제로 압축하기에 특히 적합하다.
- [0150] 추가로,
- [0151] 20 내지 33 중량% 메타크릴산 및/또는 아크릴산,
- [0152] 5 내지 30 중량% 메틸 아크릴레이트,
- [0153] 20 내지 40 중량% 에틸 아크릴레이트, 및
- [0154] 10 초과 내지 30 중량% 부틸 메타크릴레이트, 및 적절한 경우에
- [0155] 0 내지 10 중량% 비닐 공중합이 가능한 가교결합 측쇄가 없는 추가의 단량체
- [0156] 로 구성되고, 여기서 단량체의 비율은 합하여 100 중량%이며, 단 ISO 11357-2, 서브섹션 3.3.3에 따른 공중합체의 유리 전이 온도 (중간점 온도  $T_{mg}$ )가 55 내지 70°C인 공중합체가 적합하다. 이러한 유형의 공중합체는 그의 우수한 기계적 특성으로 인해 펠릿을 정제로 압축하기에 특히 적합하다.
- [0157] 상기 언급된 공중합체는 특히, 20 내지 33, 바람직하게는 25 내지 32, 특히 바람직하게는 28 내지 31 중량% 메타크릴산 또는 아크릴산, 바람직하게는 메타크릴산,
- [0158] 5 내지 30, 바람직하게는 10 내지 28, 특히 바람직하게는 15 내지 25 중량% 메틸 아크릴레이트,
- [0159] 20 내지 40, 바람직하게는 25 내지 35, 특히 바람직하게는 18 내지 22 중량% 에틸 아크릴레이트, 및
- [0160] 10 초과 내지 30, 바람직하게는 15 내지 25, 특히 바람직하게는 18 내지 22 중량% 부틸 메타크릴레이트의
- [0161] 자유-라디칼 중합 단위로 구성되며, 여기서 단량체 조성물은 공중합체의 유리 전이 온도가 55 내지 70°C, 바람직하게는 59 내지 66, 특히 바람직하게는 60 내지 65°C이도록 선택된다.
- [0162] 이와 관련하여, 유리 전이 온도는 특히 ISO 11357-2, 서브섹션 3.3.3에 따른 중간점 온도  $T_{mg}$ 를 의미한다. 측정은 가소제의 첨가 없이 100 ppm 미만의 잔류 단량체 함량 (REMO)을 사용하여 10°C/분의 가열 속도로 및 질소 분위기 하에 수행된다.
- [0163] 공중합체는 바람직하게는 본질적으로 내지 전적으로 상기 나타낸 양 범위의 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트 및 부틸 메타크릴레이트의 단량체 90, 95 또는 99 내지 100 중량%로 이루어진다.
- [0164] 그러나, 필수적으로 본질적인 특성을 손상시키지 않는 한, 0 내지 10 중량%, 예를 들어 1 내지 5 중량% 범위의 소량의, 추가로 비닐 공중합이 가능한 추가의 단량체, 예컨대 예를 들어 메틸 메타크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 히드록시에틸 메타크릴레이트, 비닐피롤리돈, 비닐말론산, 스티렌, 비닐 알콜, 비닐 아세테이트 및/또는 그의 유도체가 존재하는 것이 가능하다.
- [0165] 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체의 제조
- [0166] 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는 중합 개시제 및 임의로 분자량 조절제의 존재 하에 단량체의 라디칼 중합에 의해, 단량체의 자유-라디칼 중합에 의해 그 자체로 공지된 방식 (예를 들어 EP 0 704 207 A2 및 EP 0 704 208 A2 참조)으로 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 공중합체는 바람직하게는 음이온성 유화제의 존재 하에 수성 상 중에서 자유-라디칼 유화 중합에 의해 제조된다. 유화 중합의 방법은 예를 들어 DE-C 2 135 073에 기재된 바와 같이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.
- [0167] 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체의 평균 분자량  $M_w$  (중량 평균, 예를 들어 용액 점도를 측정함으로써 결정됨)는 예를 들어 80,000 내지 1,000,000 (g/mol) 범위일 수 있다.
- [0168] 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체의 제조 방법
- [0169] 음이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체는 중합 개시제의 존재 하에 단량체의 라디칼 중합에 의해 제조될 수 있다. 분자량 조절제가 첨가될 수 있다. 바람직한 중합 방법은 유화 중합이다.
- [0170] 제약 또는 기능식품 조성물의 특성
- [0171] 제약 또는 기능식품 조성물은 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 40% (v/v) 에탄올의 첨가 하에 또는 그의

첨가 없이 USP에 따른 완충 매질 중에서 2시간 동안 pH 1.2에서의 시험관내 조건 하에 10% 이하, 바람직하게는 5% 이하인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0172] 제약 또는 기능식품 조성물은 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 1.25 mM 칼슘-이온의 첨가 하에 또는 그의 첨가 없이 USP에 따른 완충 매질 중에서 2시간 동안 pH 1.2에서의 시험관내 조건 하에 10% 이하인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0173] 제약 또는 기능식품 조성물은 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 USP에 따른 완충 매질 중에서 45분 동안 pH 6.8에서의 시험관내 조건 하에 75% 이상, 바람직하게는 80%인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0174] 제약 또는 기능식품 조성물은 제약 또는 기능식품 활성 성분의 방출이 USP에 따른 완충 매질 중에서 45분 동안 pH 5.5에서의 시험관내 조건 하에 75% 이상, 바람직하게는 80%인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0175] 알긴산 염

[0176] 알긴산 염은 알긴산나트륨, 알긴산칼륨, 알긴산마그네슘, 알긴산리튬 또는 알긴산암모늄 또는 임의의 종류의 그의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0177] 점도

[0178] 알긴산 염은 1% 수용액 (중량 /중량)의 30 내지 720, 바람직하게는 40 내지 450, 바람직하게는 40 내지 400, 바람직하게는 50 내지 300 센티포아즈 (cp)의 점도를 가질 수 있다.

[0179] 중합체 용액, 예를 들어 알긴산 염의 용액의 점도 결정 방법론은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 점도는 바람직하게는 문헌 [European Pharmacopeia 7<sup>th</sup> edition, general chapter 2, methods of analysis, 2.2.8 and 2.2.10, page 27ff]에 따라 결정된다. 시험은 스피들 점도계를 사용하여 수행된다.

[0180] 1% 알기네이트 용액의 점도는 오버헤드 교반기를 사용하여 800 rpm으로 교반하면서 비커 내 250 ml의 증류수에 3 g 생성물을 첨가함으로써 결정할 수 있다. 이어서, 추가의 47 ml 물을 비커의 벽을 행구면서 첨가한다. 2시간 동안 교반하고 완전한 용액을 얻은 후, 브룩필드(Brookfield) 점도계의 LV 모델을 사용하여 100 cP 초과점도를 갖는 샘플에 대해 2번 스피들을 사용하여 60 rpm으로, 또한 100 cP 미만의 점도를 갖는 샘플에 대해 1번 스피들을 사용하여 60 rpm으로 25°C (77°F)에서 점도를 측정한다. 물의 중량은 심지어 25°C에서도 거의 정확히 1g/ml이기 때문에, 본 발명의 의미 내에서 "중량/중량"은 "중량/부피"와 동등하거나 동일한 것으로 간주된다. 이론적으로 가능한 미미한 차이는 무의미한 것으로 간주된다.

[0181] 위 내성 코팅 층에의 추가의 중합체의 첨가

[0182] 제약 또는 기능식품 조성물은, 알긴산의 하나 이상의 염과 상이하며, 음이온성 측기를 포함하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체와 상이한, 하나 이상의 중합체 또는 공중합체를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어 하나 이상의 수불용성 중합체 또는 공중합체는 본원에 개시된 바와 같은 제약 또는 기능식품 조성물의 특성이 부정적으로 영향을 미치지 않는 한, 포함되거나 또는 함유될 수 있다.

[0183] 하나 이상의 수불용성 중합체 또는 하나 이상의 셀룰로스 중합체는 바람직하게는 음이온성 측기를 갖는 단량체 잔기 5 중량% 미만, 바람직하게는 2 중량% 이하, 보다 바람직하게는 1 중량% 이하 또는 0.05 내지 1 중량%를 함유할 수 있다.

[0184] 하나 이상의 수불용성 중합체 또는 하나 이상의 셀룰로스 중합체는 바람직하게는 양이온성 측기를 갖는 단량체 잔기 12 중량% 미만, 바람직하게는 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하를 함유할 수 있다.

[0185] 통상적으로 내부 코팅 층 또는 외부 코팅 층은, 내부 코팅 층 중의 알긴산의 하나 이상의 염의 함량을 기준으로 또는 각각 외부 코팅 층 중의 음이온성 측기를 갖는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체의 함량을 기준으로 계산된 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만의 수불용성 중합체 또는 공중합체를 포함하거나 또는 함유할 수 있다. 통상적으로, 제약 또는 기능식품 조성물의 내부 코팅 층 또는 외부 코팅 층은 임의의 추가의 중합체 또는 공중합체, 가장 바람직하게는 임의의 수불용성 중합체 또는 공중합체를 포함하지 않거나 또는 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0186] 수불용성 중합체

[0187] 본 발명의 의미에서 수불용성 중합체는 pH 1 - 14의 전체 범위에 걸쳐 물 중에 용해되지 않거나 물 중에서 단지 팽윤가능한 중합체 또는 공중합체이다. 수불용성 중합체는 동시에 음이온성 측기를 갖는 단량체 잔기 5% 이하

또는 양이온성 측기를 갖는 단량체 잔기 12% 미만을 함유하는 중합체, 예컨대 예를 들어 유드라짓® NE/NM 또는 유드라짓® RL/RS 중합체일 수 있다.

- [0188] 본 발명의 의미에서 다른 종류의 수불용성 중합체는 비닐 공중합체, 예컨대 폴리비닐아세테이트 (폴리비닐아세테이트의 유도체 포함)일 수 있다. 폴리비닐아세테이트는 분산액의 형태로 존재할 수 있다. 한 예는 포비돈 및 Na-라우릴술포네이트로 안정화된 폴리비닐아세테이트 분산액인 콜리코트(Kollicoat)® SR 30 D (바스프(BASF)) 유형이다.
- [0189] 수불용성 중합체는 바람직하게는 (메트)아크릴레이트 공중합체의 군에 속할 수 있다.
- [0190] 유드라짓® NE 30D/유드라짓® NM 30D - 유형 중합체
- [0191] 위 내성 코팅 층은, 중성 라디칼을 갖는 (메트)아크릴레이트 단량체, 특히 C<sub>1</sub>- 내지 C<sub>4</sub>-알킬 라디칼 95 중량% 초과, 특히 98 중량% 이상의 정도, 바람직하게는 99 중량% 이상의 정도, 특히 99 중량% 이상의 정도, 보다 바람직하게는 100 중량% 정도의 자유-라디칼 중합된 단위로 구성된 공중합체인 수불용성 공중합체를 포함할 수 있다. 이들 종류의 중합체는 pH 1 - 14의 전체 범위에 걸쳐 물 중에 용해되지 않거나 물 중에서 단지 팽윤가능하다.
- [0192] 중성 라디칼을 갖는 적합한 (메트)아크릴레이트 단량체는, 예를 들어 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트이다. 메틸 메타크릴레이트, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 아크릴레이트가 바람직하다.
- [0193] 음이온성 라디칼을 갖는 메타크릴레이트 단량체, 예를 들어 아크릴산 및/또는 메타크릴산은 5 중량% 미만, 바람직하게는 2 중량% 이하, 보다 바람직하게는 1 중량% 이하 또는 0.05 내지 1 중량%의 소량으로 존재할 수 있다.
- [0194] 적합한 예는, 에틸 아크릴레이트 20 내지 40 중량%, 메틸 메타크릴레이트 60 내지 80 중량% 및 메타크릴산 또는 임의의 메타크릴산 0 내지 5 중량% 미만, 바람직하게는 0 내지 2 또는 0.05 내지 1 중량%로 구성된 중성인 또는 실질적으로 중성인 (메트)아크릴레이트 공중합체 (유드라짓® NE 30D 또는 유드라짓® NM 30D 유형)이다.
- [0195] 유드라짓® NE 30D 및 유드라짓® NM 30D는 에틸 아크릴레이트 30 중량% 및 메틸 메타크릴레이트 70 중량%의 자유-라디칼 중합된 단위로 구성된 공중합체 30 중량%를 함유하는 분산액이다.
- [0196] WO 01/68767에 따라 15.2 내지 17.3의 HLB 값을 갖는 비이온성 유화제 1 - 10 중량%를 사용하여 분산액으로서 제조된, 중성인 또는 본질적으로 중성인 메틸 아크릴레이트 공중합체가 바람직하다. 후자는, 유화제에 의해 결정 구조의 형성과 함께 상 분리가 없다는 이점을 제공한다 (유드라짓® NM 30D 유형).
- [0197] 그러나, EP 1 571 164 A2에 따라, 상응하는, 소량의 모노올레핀계 불포화 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-카르복실산 0.05 내지 1 중량%를 갖는 실질적으로 중성인 (메트)아크릴레이트 공중합체가 또한 비교적 소량, 예를 들어 0.001 내지 1 중량%의 음이온성 유화제의 존재 하에 유화 중합에 의해 제조될 수 있다.
- [0198] 유드라짓® RL/RS-유형 중합체
- [0199] 위 내성 코팅 층은 아크릴산 또는 메타크릴산의 자유-라디칼 중합된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 에스테르 85 내지 98 중량% 및 알킬 라디칼 내에 4급 아미노기를 갖는 (메트)아크릴레이트 단량체 15 내지 2 중량%의 자유-라디칼 중합된 단위로 구성된 공중합체인 수불용성 공중합체를 포함할 수 있다. 이들 종류의 중합체는 pH 1 - 14의 전체 범위에 걸쳐 물 중에 용해되지 않거나 물 중에서 단지 팽윤가능하다.
- [0200] 셀룰로스 중합체
- [0201] 적합한 중합체는 또한 셀룰로스 중합체의 군, 바람직하게는 수용성 셀룰로스의 군에 속할 수 있다. 셀룰로스 중합체는 바람직하게는 수용성 셀룰로스이다. 적합한 셀룰로스 중합체는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC)이다.
- [0202] 제약 또는 기능식품 활성 성분
- [0203] 기능식품
- [0204] 본 발명은 바람직하게는 기능식품 투여 형태에 유용하다.
- [0205] 기능식품은 인간 건강에 대해 의료 효과를 갖는 것으로 주장되는 식품의 추출물로서 정의될 수 있다. 기능식품은 통상적으로 처방된 용량으로 캡슐, 정제 또는 분말과 같은 의약 형태 내에 함유된다. 기능식품의 예는, 항산화제로서의 포도 생성물로부터의 레스베라트롤, 고콜레스테롤혈증 감소를 위한 가용성 식이 섬유 생성물, 예

큰대 차전자피, 압 예방제로서의 브로콜리 (술판), 및 동맥 건강을 개선시키기 위한 대두 또는 클로버 (이소플라보노이드)이다. 다른 기능식품의 예는, 플라보노이드, 항산화제, 아마 종자로부터의 알파-리놀레산, 마리골드 꽃잎으로부터의 베타-카로틴 또는 장과류로부터의 안토시아닌이다. 때때로 표현 기능성식품이 기능식품의 동의어로서 사용된다.

[0206] 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물은, 제약 또는 기능식품 활성 성분을 포함하는 코어를 포함한다. 제약 또는 기능식품 활성 성분은, pH 1.2에서 위액의 영향 하에 불활성화될 수 있는 제약 또는 기능식품 활성 성분 또는 위에서 방출시 위 점막을 자극할 수 있는 제약 또는 기능식품 활성 성분일 수 있다.

[0207] 제약 활성 성분

[0208] 본 발명은 또한 바람직하게는 장용 코팅된 제약 투여 형태에 유용하다.

[0209] 장용 코팅된 제약 투여 형태에 사용되는 약물의 치료학적 및 화학적 부류는, 예를 들어 진통제, 항생제 또는 항감염제, 항체, 항간질제, 식물로부터의 항원, 항류마티스제, 베타블로커, 벤즈이미다졸 유도체, 베타-블로커, 심혈관 약물, 화학요법제, CNS 약물, 디기탈리스 글리코시드, 위장 약물, 예를 들어 양성자 펌프 억제제, 효소, 호르몬, 액체 또는 고체 천연 추출물, 올리고뉴클레오티드, 펩티드호르몬 단백질, 치료용 박테리아, 펩티드, 단백질, 양성자 펌프 억제제, (금속)염 f.e. 아스파르테이트, 클로라이드, 오르테이트, 비노기과 약물, 백신이다.

[0210] 산-불안정성이거나, 자극성이거나 또는 제어 방출을 요구하는 약물의 예는, 아캅프로세이트, 에스신, 아밀라제, 아세틸살리실산, 아드레날린, 5-아미노 살리실산, 오레오마이신, 바시트라신, 발살라진, 베타 카로틴, 비칼루타미드 비사코딜, 브로멜라인, 프로멜라인, 부테소니드, 칼시토닌, 카르바마시핀, 카르보플라틴, 세팔로스포린, 세트로렐릭스, 클라리트로마이신, 클로로미세틴, 시메티딘, 시사프리트, 클라드리빈, 클로라제페이트, 크로말린, 1-데아미노시스테인-8-D-아르기닌-바소프레신, 데람시클란, 데티렐릭스, 텍슬란소프라졸, 디클로페낙, 디다노신, 디기톡신 및 다른 디기탈리스 글리코시드, 디히드로스트렙토마이신, 디메티콘, 디발프로엑스, 드로스피레논, 둘록세틴, 효소, 에리트로마이신, 에소메프라졸, 에스트로겐, 에토포시드, 파모티딘, 플루오라이드, 갈릭 오일, 글루카곤, 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF), 헤파린, 히드로코르티손, 인간 성장 호르몬 (hGH), 이부프로펜, 일라프라졸, 인슐린, 인터페론, 인터유킨, 인트론 A, 케토프로펜, 란소프라졸, 류프롤리드 아세테이트 리파제, 리포산, 리튬, 키닌, 메만틴, 메살라진, 메탄아민, 밀라멜린, 미네랄, 미노프라졸, 나프록센, 나타마이신, 니트로푸란티온, 노보비오신, 올살라진, 오메프라졸, 오로테이트, 판크레아틴, 판토프라졸, 파라티로이드호르몬, 파록세틴, 페니실린, 페르프라졸, 핀돌롤, 폴리믹신, 칼륨, 프라바스타틴, 프레드니손, 프레글루메타신 프로가비드, 프로-소마토스타틴, 프로테아제, 퀴나프릴, 라베프라졸, 라니티딘, 라놀라진, 레복세틴, 루토시드, 소마토스타틴 스트렙토마이신, 수브틸린, 술파살라진, 술파닐아미드, 탐술로신, 테나토프라졸, 트립신, 발프로산, 바소프레신, 비타민, 아연 (그의 염, 유도체, 다형체, 동형체 포함), 또는 임의의 종류의 그의 혼합물 또는 조합일 수 있다.

[0211] 제약 또는 기능식품 조성물

[0212] 본원에 개시된 바와 같은 제약 또는 기능식품 조성물은 코팅된 정제, 코팅된 미니정제, 코팅된 펠릿, 코팅된 과립, 사체, 코팅된 펠릿으로 또는 분말로 또는 과립으로 충전된 캡슐, 또는 코팅된 펠릿으로 또는 분말로 또는 과립으로 충전된 코팅된 캡슐일 수 있다.

[0213] 용어 코팅된 정제는 펠릿-함유 정제 또는 압축 정제를 포함하며, 이는 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이러한 정제는 예를 들어 약 5 내지 25 mm의 크기를 가질 수 있다. 통상적으로, 소정의 다수의 소량 활성 성분 함유 펠릿은 그 안에 결합 부형제와 함께 압축되어 널리 공지된 정제 형태를 제공한다. 경구 섭취 및 체액과의 접촉 후, 정제 형태는 파괴되고, 펠릿이 방출된다. 압축 정제는 섭취를 위한 단일 용량 형태의 이점과 다중 형태의 이점 (예를 들어, 투여량 정확도)을 합한다.

[0214] 용어 코팅된 미니정제는 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 미니정제는 전형적인 정제보다 작고, 약 1 내지 4 mm의 크기를 가질 수 있다. 미니정제는, 펠릿과 마찬가지로, 다중 투여량으로 사용하기 위한 단일 투여 형태이다. 동일한 크기일 수 있는 펠릿과 비교하여, 미니정제는 통상적으로, 보다 정확하고 보다 균일하게 코팅될 수 있는 보다 규칙적인 표면을 갖는다는 이점을 갖는다. 미니정제는 캡슐, 예컨대 젤라틴 캡슐 내에 봉입되어 제공될 수 있다. 이러한 캡슐은 경구 섭취 및 위액 또는 장액과의 접촉 후 파괴되고, 미니정제가 방출된다. 미니정제의 또 다른 적용은 활성 성분 투여량의 개별적인 미세 조정이다. 이 경우에, 환자는, 사망에서 치유에 이르는 중증도 뿐만 아니라 환자의 개인 체중에 맞는 소정 개수의 미니정제를 직접 섭취할 수 있다. 미니정제는 상기 논의된 바와 같은 펠릿-함유 압축 정제와 상이하다.

- [0215] 용어 사쇄는 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이는, 흔히 펠릿 함유 액체 형태로 또는 또한 건조 펠릿 또는 분말 형태로 활성 성분을 함유하는 소형의 밀봉된 패키지를 지칭한다. 사쇄 자체는 단지 섭취되도록 의도되지 않은 패키지 형태이다. 사쇄의 내용물은 물 중에 용해될 수 있거나, 또는 유리한 특징으로서는 침지되거나 추가의 액체 없이 직접 섭취될 수 있다. 후자는, 물이 이용가능하지 않은 상황에서 투여 형태가 섭취되는 경우에 환자에게 유리한 특징이다. 사쇄는 정제, 미니정제 또는 캡슐에 대한 대안적인 투여 형태이다.
- [0216] 코팅된 펠릿은 캡슐, 예를 들어 젤라틴 또는 HPMC 캡슐 내에 충전될 수 있다. 펠릿을 함유하는 캡슐은 또한 본 발명에 따른 장용 코팅 층으로 코팅될 수 있다.
- [0217] 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물은 바람직하게는 수성 코팅 용액, 현탁액 또는 분산액 형태로 존재한다. 용액, 현탁액 또는 분산액의 건조 중량 함량은 10 내지 50, 바람직하게는 15 내지 35% 범위일 수 있다.
- [0218] 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 부형제
- [0219] 제약 또는 기능식품 조성물은 항산화제, 증백제, 결합제, 향미제, 유동 보조제, 향료, 활택제, 침투-촉진제, 안료, 가스제, 알긴산 염과 상이하고 수불용성 중합체 또는 셀룰로스 중합체와 상이한 중합체, 기공-형성제 또는 안정화제 또는 그의 조합의 군으로부터 선택된 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 부형제는 코어 내에 및/또는 내부 코팅 층 내에 및/또는 외부 코팅 층 내에 포함될 수 있다.
- [0220] 내부 및/또는 외부 코팅 층은 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 부형제 60 중량% 이하, 50 중량% 이하, 40 중량% 이하를 포함한다.
- [0221] 제약상 또는 기능식품상 허용가능한 부형제는 항산화제, 증백제, 결합제, 향미제, 유동 보조제, 향료, 활택제, 침투-촉진제, 중합체 (알긴산 염과 상이하고, 음이온성 측기를 포함하는 중합체 또는 공중합체와 상이함; 부형제 중합체는 예를 들어 가교결합 폴리비닐 피롤리돈과 같은 방해제일 수 있음), 안료, 가스제, 기공-형성제 또는 안정화제 또는 그의 조합의 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0222] 제약 또는 기능식품 형태의 제조 방법
- [0223] 본원에 개시된 바와 같은 제약 또는 기능식품 조성물을 제조하기에 적합한 방법은 직접 압축, 건조, 습윤 또는 소결된 과립의 압축에 의해, 압출 및 후속 구형화에 의해, 습윤 또는 건조 과립화에 의해, 직접 펠릿화에 의해, 또는 활성 성분-무함유 비드 또는 중성 코어 또는 활성 성분-함유 입자 상에의 분말의 결합에 의해 활성 성분을 포함하는 코어를 형성하고, 분무 방법으로 또는 유동층 분무 과립화에 의해 내부 코팅 층 및 외부 코팅 층을 수성 분산액 또는 유기 용액의 형태로 적용함으로써 수행될 수 있다.
- [0224] 탑 코트 및 서브 코트
- [0225] 본원에 개시된 바와 같은 제약 또는 기능식품 조성물은 서브 코트 또는 탑 코트 또는 이들 둘 다로 추가로 코팅될 수 있다.
- [0226] 서브 코트는 코어와 내부 코팅 층 사이에 위치될 수 있다. 서브 코트는 코어의 물질을 제어 층의 물질 (이들은 서로 비상용성일 수 있음)로부터 분리하는 기능을 가질 수 있다. 서브 코트는 활성 성분 방출 특성에 본질적으로 영향을 미치지 않는다. 서브코트는 바람직하게는 본질적으로 수용성이고, 예를 들어 이는 필름 형성제로서 히드록시프로필메틸-셀룰로스 (HPMC)와 같은 물질로 이루어질 수 있다. 서브코트 층의 평균 두께는 매우 얇고, 예를 들어 15  $\mu\text{m}$  이하, 바람직하게는 10  $\mu\text{m}$  이하이다.
- [0227] 탑 코트는 외부 코팅 층의 상면 상에 위치될 수 있다. 탑 코트 또한 바람직하게는 본질적으로 수용성이다. 탑 코트는 제약 또는 기능식품 형태를 착색하거나, 또는 저장 동안 환경적 영향으로부터, 예를 들어 수분으로부터 보호하는 기능을 가질 수 있다. 탑 코트는 결합제, 예를 들어 수용성 중합체, 예컨대 폴리사카라이드 또는 HPMC, 또는 당 화합물, 예컨대 사카로스로 이루어질 수 있다. 탑 코트는 제약 또는 기능식품 부형제, 예컨대 안료 또는 활택제를 다량으로 추가로 함유할 수 있다. 탑코트는 방출 특성에 본질적으로 영향을 미치지 않는다.
- [0228] 표현 서브 코트 및 탑 코트는 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다.
- [0229] 펠릿 / 과립 / 정제 / 미니정제 / 사쇄 / 캡슐
- [0230] 제약 또는 기능식품 조성물은 코팅된 정제, 코팅된 미니정제, 코팅된 펠릿, 코팅된 과립, 사쇄, 코팅된 펠릿으

로 또는 분말로 또는 과립으로 충전된 캡슐, 또는 코팅된 캡슐일 수 있다.

- [0231] 펠릿 또는 과립은 코어로서 또는 압축 정제에서 사용될 수 있다. 대략적 추정으로서 펠릿은 50 내지 1000  $\mu\text{m}$  범위의 크기 (평균 직경)를 가질 수 있으며, 코팅된 정제는 1000  $\mu\text{m}$  초과 내지 25 mm 이하 범위의 크기 (직경 또는 길이)를 가질 수 있다. 대체로, 펠릿 코어의 크기가 작을수록 요구되는 펠릿 코팅 중량 증가가 더 높다고 할 수 있다. 이는 정제에 비해 펠릿의 표면적이 비교적 큰 것에 기인한다.
- [0232] 용어 펠릿-함유 정제 또는 압축 정제는 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이러한 정제는 예를 들어 약 5 내지 25 mm의 크기를 가질 수 있다. 통상적으로, 소정의 다수의 소량 활성 성분 함유 펠릿은 그 안에 결합 부형제와 함께 압축되어 널리 공지된 정제 형태를 제공한다. 경구 섭취 및 체액과의 접촉 후, 정제 형태는 파괴되고, 펠릿이 방출된다. 압축 정제는 섭취를 위한 단일 용량 형태의 이점과 다중 형태의 이점 (예를 들어, 투여량 정확도)을 합한다. 펠릿과 달리, 정제 코팅에서는, 비교적 소량의 부형제, 바람직하게는 활석 뿐만 아니라 다른 부형제가 사용될 수 있다.
- [0233] 용어 미니정제는 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 미니정제는 통상적인 정제보다 작고, 약 1 내지 4 mm의 크기를 가질 수 있다. 미니정제는, 펠릿과 마찬가지로, 다중 투여량으로 사용하기 위한 단일 투여 형태다. 동일한 크기일 수 있는 펠릿과 비교하여, 미니정제는 통상적으로, 보다 정확하고 보다 균일하게 코팅될 수 있는 보다 규칙적인 표면을 갖는다는 이점을 갖는다. 미니정제는 캡슐, 예컨대 젤라틴 캡슐 내에 봉입되어 제공될 수 있다. 이러한 캡슐은 경구 섭취 및 위액 또는 장액과의 접촉 후 파괴되고, 미니정제가 방출된다. 미니정제의 또 다른 적용은 활성 성분 투여량의 개별적인 미세 조정이다. 이 경우에, 환자는, 사망에서 치유에 이르는 중증도 뿐만 아니라 환자의 개인 중량에 맞는 소정 개수의 미니정제를 직접 섭취할 수 있다. 미니정제는 상기 논의된 바와 같은 펠릿-함유 압축 정제와 상이하다.
- [0234] 용어 사체는 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 이는, 흔히 펠릿 함유 액체 형태로 또는 또한 건조 펠릿 또는 분말 형태로 활성 성분을 함유하는 소형의 밀봉된 패키지를 지칭한다. 사체 자체는 단지 섭취되도록 의도되지 않은 패키지 형태이다. 사체의 내용물은 물 중에 용해될 수 있거나, 또는 유리한 특징으로서는 침지되거나 추가의 액체 없이 직접 섭취될 수 있다. 후자는, 물이 이용가능하지 않은 상황에서 투여 형태가 섭취되는 경우에 환자에게 유리한 특징이다. 사체는 정제, 미니정제 또는 캡슐에 대한 대안적인 투여 형태다.
- [0235] 용어 캡슐은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 캡슐은, 사체와 마찬가지로, 펠릿 함유 액체, 또는 또한 건조 펠릿 또는 분말을 위한 용기이다. 그러나, 사체와는 달리, 캡슐은 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스로 이루어지며, 정제와 마찬가지로 섭취되도록 의도된다. 캡슐은 경구 섭취 및 위액 또는 장액과의 접촉 후 파괴되고, 함유되어 있는 다수의 단위가 방출된다. 제약 목적의 캡슐은 다양한 표준화된 크기로 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0236] 용도
- [0237] 본원에 기재된 바와 같은 제약 또는 기능식품 조성물은 에탄올의 영향에 대한 내성 및 칼슘 이온의 영향에 대한 내성을 갖는 위 내성 제약 또는 기능식품 조성물로서 사용될 수 있다.
- [0238] 실시예
- [0239] 약어:
- [0240] L30D-55 = 유드라짓® L30D-55
- [0241] L100-55 = 유드라짓® L100-55
- [0242] FS30D = 유드라짓® FS30D
- [0243] NM30D = 유드라짓® NM30D
- [0244] 계산:
- [0245] 중합체 코팅 양 [%]: 코어의 중량에 대해 계산된 중량%
- [0246] 외부 /내부 코팅 비: 중합체 외부 코팅 중량%를 중합체 내부 코팅 중량%로 나눈 값에 100을 곱함. 동등 수준은 100을 제공한다.
- [0247] 다른 부형제 : 중합체의 중량에 대해 계산된 중량%

- [0248] 코어의 제조
- [0249] 카페인 펠릿
- [0250] 약물 적층
- [0251] 사용된 코어 : 논 퍼렐 시드 (크기 707-841 마이크로미터)
- [0252] 취해진 양 : 600.0 gm
- [0253] 제제:

| 성분  | 제조업체                         | 고체 함량 (g) | 배치 양 (g) |
|---|------------------------------|-----------|----------|
| 카페인 무수  | 아르티<br>드러그즈<br>(Aarti Drugs) | 600       | 600      |
| 히드록시프로필 메틸<br>셀룰로스<br>(파마코트(Pharmacoat)<br>603) | 신에쓰<br>(Shin-Etsu)           | 85.5      | 85.5     |
| 엘로우 산화철   | 바스프                          | 3         | 3        |
| 물   |                              |           | 7917.75  |
| 전체  |                              | 688.5     | 8606.25  |

- [0254]
- [0255] 전체 고체 함량: 8% w/w
- [0256] 약물 적층 현탁액 제조 절차:
- [0257] 1. 카페인을 149 마이크로미터의 체 (100#)로 통과시켰다.
- [0258] 2. 히드록시프로필 메틸 셀룰로스를 정확하게 칭량하고, 오버헤드 교반기를 사용하여 7000 g 물 중에 용해시켰다.
- [0259] 3. 단계 1의 카페인을 균질화 하에 단계 2의 용액에 첨가하였다.
- [0260] 4. 단계 2의 균질화를 60분 동안 지속하였다.
- [0261] 5. 균질화기를 잔류 물로 세척하고, 최종 현탁액에 첨가하였다.
- [0262] 6. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.
- [0263] 7. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [0264] 8. 분무 완료 후에 펠릿을 LOD가 2% w/w 미만인 될 때까지 유동층 프로세서에서 건조시켰다.
- [0265] 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [0266] 기계 파라미터 : GPCG 3.1
- [0267] 칼럼 높이 : 20-30 mm
- [0268] 노즐 구멍 : 0.8 mm
- [0269] 공기 유동 모드 : 오토
- [0270] 유입구 온도 : 62 - 66℃
- [0271] 생성물 온도 : 38 - 43℃
- [0272] 원자화 압력 : 1.0-1.1 bar
- [0273] 분무 속도 : 17-31 gm/분
- [0274] 규소 튜브 ID : 5 mm
- [0275] 필터 진탕 모드 : 비동기식
- [0276] 필터 진탕 : 5초

- [0277] 필터 진탕 정지 : 50초
- [0278] 공기 유동 : 130 - 142 m<sup>3</sup>/h
- [0279] 비코팅된 펠릿의 방출 속도:
- [0280] 96% 약물 방출을 pH 6.8 완충제 중에서 10분 후에 수득하였다.
- [0281] 메토프롤롤 숙시네이트 펠릿
- [0282] 약물 적층
- [0283] 사용된 코어 : 논 퍼렐 시드 (크기 707-841 마이크로미터)
- [0284] 취해진 양 : 600.0 gm
- [0285] 제제:

| 성분                          | 제조업체  | 고체 함량 (g) | 배치 양 (g) |
|-----------------------------|---|-----------|----------|
| 메토프롤롤 숙시네이트                 | 폴리드러그 레보러토리즈 프라이빗 리미티드 (Polydrug lab Pvt Ltd) | 600       | 600      |
| 폴리비닐피롤리돈 (콜리돈(Kollidon) 30) | 바스프   | 120       | 120      |
| 옐로우 산화철                     | 바스프   | 4.2       | 4.2      |
| 물                           |   |           | 1679     |
| 전체                          |   | 724.2     | 2403.2   |

- [0286]
- [0287] 전체 고체 함량 : 30.13% w/w
- [0288] 약물 적층 현탁액 제조 절차:
- [0289] 1. 폴리비닐피롤리돈을 정확하게 칭량하고, 오버헤드 교반기를 사용하여 1200 g 물 중에 용해시켰다.
- [0290] 2. 에어로실을 교반 하에 단계 2의 용액에 첨가하였다.
- [0291] 3. 메토프롤롤 숙시네이트를 단계 1의 현탁액에 첨가하고, 교반을 30분 동안 지속하였다.
- [0292] 4. 최종 제조 현탁액을 250 마이크로미터의 체 (60#)로 통과시켰다.
- [0293] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [0294] 6. 분무 완료 후에 펠릿을 LOD가 2% w/w 미만인 될 때까지 유동층 프로세서에서 건조시켰다.
- [0295] 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [0296] 기계 파라미터 : GPCG 3.1
- [0297] 칼럼 높이 : 20 mm
- [0298] 노즐 구멍 : 0.8 mm
- [0299] 공기 유량 모드 : 오토
- [0300] 유입구 온도 : 60 - 63℃
- [0301] 생성물 온도 : 44 - 52℃
- [0302] 원자화 압력 : 1 - 1.1 bar
- [0303] 분무 속도 : 5-9.7 gm/분
- [0304] 규소 튜브 ID : 5 mm
- [0305] 필터 진탕 모드 : 비동기식

- [0306] 필터 진탕 : 5초
- [0307] 필터 진탕 정지 : 150초
- [0308] 공기 유량 : 128 - 135 m<sup>3</sup>/h
- [0309] 비코팅된 펠릿의 방출 속도:
- [0310] 94% 약물 방출을 pH 6.8 완충제 중에서 10분 후에 수득하였다.
- [0311] 란소프라졸 펠릿
- [0312] 1. 약물 적층
- [0313] 2. 차단 코팅
- [0314] 약물 적층
- [0315] 사용된 코어 : 논 퍼렐 시드 (크기 600-710 마이크로미터)
- [0316] 취해진 양 : 600.0 gm
- [0317] 제제:

| 성분                         | 제조업체   | 고체 함량 (g) | 배치 양 (g) |
|----------------------------|--|-----------|----------|
| 란소프라졸                      | 메트로캠 API 프라이빗 리미티드 (Metrochem API Pvt.Ltd.)                  | 450       | 450      |
| 수크로스                       | M.B 슈거즈 앤드 파마슈티칼스 리미티드 (M.B Sugars and Pharmaceuticals Ltd.) | 750       | 750      |
| 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (파마코트 606) | 신에쓰  | 105       | 105      |
| L-HPC LH 21                | 신에쓰  | 195       | 195      |
| 물                          |  |           | 3500     |
| 전체                         |  | 1500      | 5000     |

- [0318]
- [0319] 전체 고체 함량 : 30% w/w
- [0320] 약물 적층 현탁액 제조 절차:
- [0321] 1. L - HPC LH 21을 정확하게 칭량하고, 오버헤드 교반기를 사용하여 200 g 물 중에 현탁시키고, 교반을 20분 동안 지속하였다.
- [0322] 2. 히드록시프로필 메틸 셀룰로스를 교반하면서 1000 g 물 중에 용해시키고, 교반을 20분 동안 지속한 다음, 단계 1의 현탁액에 첨가하였다.
- [0323] 3. 란소프라졸 및 수크로스를 5분 동안 폴리백 내에서 혼합한 다음, 단계 1의 현탁액에 첨가하였다.
- [0324] 4. 잔류 물을 단계 1에 첨가하고, 교반을 20분 동안 지속하였다.
- [0325] 5. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.
- [0326] 6. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [0327] 7. 분무 완료 후에 펠릿을 LOD가 2% w/w 미만인 될 때까지 유동층 프로세서에서 건조시켰다.
- [0328] 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

- [0329] 기계 파라미터 : GPCG 3.1
- [0330] 칼럼 높이 : 16-25 mm
- [0331] 노즐 구멍 : 0.8 mm
- [0332] 공기 유량 모드 : 오토
- [0333] 유입구 온도 : 52 - 61℃
- [0334] 생성물 온도 : 35 - 44℃
- [0335] 원자화 압력 : 1.0-1.3 bar
- [0336] 분무 속도 : 3.5-24.8 gm/분
- [0337] 규소 튜브 ID : 4 mm
- [0338] 필터 진탕 모드 : 비동기식
- [0339] 필터 진탕 : 5초
- [0340] 필터 진탕 정지 : 200초
- [0341] 공기 유량 : 75 - 135 m<sup>3</sup>/h
- [0342] 비코팅된 펠릿의 방출 속도:
- [0343] 97% 약물 방출을 pH 6.8 완충제 중에서 10분 후에 수득하였다.
- [0344] 차단 코팅
- [0345] 사용된 코어 : 약물 적층된 란소프라졸 펠릿
- [0346] 취해진 양 : 800.0 gm
- [0347] 제제: 800 g 펠릿 상의 20% 코팅

| 성분                         | 제조업체                | 고체 함량 (g) | 배치 양 (g) |
|----------------------------|---------------------|-----------|----------|
| 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (파마코트 606) | 신에쓰                 | 160       | 160      |
| 경질 탄산마그네슘                  | 스코라 S.A (SCORA.S.A) | 320       | 320      |
| 활석                         | 루제낙 (Luzenac)       | 32        | 32       |
| 물                          |                     |           | 2901.33  |
| 전체                         |                     | 512       | 3413.33  |

- [0348]
- [0349] 전체 고체 함량 : 15% w/w
- [0350] 약물 적층 현탁액 제조 절차:
- [0351] 1. 히드록시프로필 메틸 셀룰로스를 오버헤드 교반기를 사용하여 교반하면서 1400 g 물 중에 용해시키고, 교반을 30분 동안 지속하였다.
- [0352] 2. 활석 및 경질 탄산마그네슘을 30분 동안 1400g 중에서 균질화하고, 단계 1의 용액에 첨가하였다.
- [0353] 3. 잔류 물을 단계 1에 첨가하고, 교반을 20분 동안 지속하였다.
- [0354] 4. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.
- [0355] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [0356] 6. 분무 완료 후에 펠릿을 LOD가 2% w/w 미만인 될 때까지 유동층 프로세서에서 건조시켰다.
- [0357] 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

- [0358] 기계 파라미터 : GPCG 3.1
- [0359] 칼럼 높이 : 17-23 mm
- [0360] 노즐 구멍 : 1.2 mm
- [0361] 공기 유량 모드 : 오토
- [0362] 유입구 온도 : 58 - 65℃
- [0363] 생성물 온도 : 41 - 44℃
- [0364] 원자화 압력 : 1.0-1.3 bar
- [0365] 분무 속도 : 3-17 gm/분
- [0366] 규소 튜브 ID : 4 mm
- [0367] 필터 진탕 모드 : 비동기식
- [0368] 필터 진탕 : 5초
- [0369] 필터 진탕 정지 : 300초
- [0370] 공기 유량 : 110 - 135 m<sup>3</sup>/h
- [0371] 결과:
- [0372] 96% 약물 방출을 pH 6.8 완충제 중에서 10분 후에 수득하였다.
- [0373] 코어의 제조
- [0374] 돌록세틴 히드로클로라이드 펠릿
- [0375] 약물 적층
- [0376] 사용된 코어 : 논 퍼렐 시드 (크기 707-841 마이크로미터)
- [0377] 취해진 양 : 350 gm
- [0378] 제제:

| 성분  | 제조업체                                  | 고체 함량 (g) | 배치 양 (g) |
|---|---------------------------------------|-----------|----------|
| 돌록세틴(Duloxetine)<br>HCl                     | 아우로빈도<br>파르마<br>(Aurobindo<br>Pharma) | 200       | 200      |
| 폴리플라스돈<br>(Polyplasdone) <sup>®</sup> XL-10 | ISP                                   | 117       | 117      |
| 히드록시프로필 메틸<br>셀룰로스<br>(파마코트 603)            | 신에쓰                                   | 24        | 24       |
| 물   |                                       |           | 1276     |
| 전체  |                                       | 341       | 1617     |

- [0379]
- [0380] 전체 고체 함량 : 21.08% w/w
- [0381] 약물 적층 현탁액 제조 절차:
- [0382] 1. 히드록시프로필 메틸 셀룰로스를 오버헤드 교반기를 사용하여 795 g 물 중에 용해시켰다.
- [0383] 2. 폴리플라스돈<sup>®</sup> XL-10을 교반 하에 단계 1의 용액에 첨가하고, 교반을 15분 동안 지속하였다.
- [0384] 3. 돌록세틴 HCl을 정확하게 칭량하고, 교반 하에 단계 1의 현탁액에 첨가하고, 교반을 15분 동안 지속하였다.
- [0385] 4. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.
- [0386] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

- [0387] 6. 분무 완료 후에 펠릿을 LOD가 2% w/w 미만인 될 때까지 유동층 프로세서에서 건조시켰다.
- [0388] 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [0389] 기계 파라미터 : GPCG 1.1
- [0390] 칼럼 높이 : 20-30 mm
- [0391] 노즐 구멍 : 0.8 mm
- [0392] 공기 유량 모드 : 오토
- [0393] 유입구 온도 : 44-49℃
- [0394] 생성물 온도 : 29-38℃
- [0395] 원자화 압력 : 1bar
- [0396] 분무 속도 : 5-16 g/분
- [0397] 규소 튜브 ID : 5 mm
- [0398] 필터 진탕 모드 : 비동기식
- [0399] 필터 진탕 : 5초
- [0400] 필터 진탕 정지 : 50초
- [0401] 공기 유량 : 52-64 CFM
- [0402] 비코팅된 펠릿의 방출 속도:
- [0403] 89% 약물 방출을 pH 6.8 완충제 중에서 30분 후에 수득하였다.
- [0404] 카페인 미니정제
- [0405] 제제: 200,000개의 정제
- [0406] 과립화 : 200000개의 정제에 대한 제제

| 성분                   | 제조업체                                   | mg/정제 | 200000개의 정제에 필요한 양 |
|----------------------|--|-------|--------------------|
| 카페인                  | 아르티<br>드러그즈<br>리미티드                    | 3.50  | 700                |
| 아비셀(Avicel) 101      | FMC<br>바이오폴리머즈<br>(FMC<br>Biopolymers) | 1.50  | 300                |
| 폴리비닐피롤리돈<br>(폴리돈 30) | 바스프                                    | 1.50  | 300                |
| 소듐 전분<br>글리콜레이트      | 로케트<br>(Roquette)                      | 0.12  | 24                 |
| 과립외                  |  |       |                    |
| 아비셀 200              | FMC<br>바이오폴리머즈                         | 0.25  | 50                 |
| 에어로실                 |  | 0.06  | 12                 |
| 활석                   | 루제낙                                    | 0.07  | 14                 |
| 스테아르산마그네슘            | 페로<br>코포레이션<br>(Ferro<br>Corporation)  | 0.03  | 6                  |
| 전체                   |  | 7.03  | 1406               |

- [0407]
- [0408] 과립화 절차:
- [0409] 1. 카페인을 420 마이크로미터 체 (40#)로 통과시키고, 정확하게 칭량하였다.

[0410] 2. PVP K 30 용액을, 오버헤드 교반기를 사용하여 칭량된 양을 480 gm 물 중에 용해시킴으로써 제조하였다.

[0411] 3. SSG 및 아비셀 101을 칭량하고, 플래너터리 믹서 내에서 10분 동안 카페인과 혼합하였다.

[0412] 4. 단계 3의 블렌드를 플래너터리 믹서를 사용하여 PVP K30 용액과 함께 과립화하였다.

[0413] 5. 수득된 과립을 1680 마이크로미터 체 (12#)로 통과시키고, 취하여 건조시켰다.

[0414] 압축 절차:

[0415] 1. 아비셀 200, SSG 및 에어로실을 420 마이크로미터 체 (40#)로 통과시키고, 정확하게 칭량하였다.

[0416] 2. 과립을 595 마이크로미터 체 (30#)로 통과시키고, 정확하게 칭량하고, 폴리백 내에서 아비셀 200, SSG & 에어로실과 5분 동안 혼합하였다.

[0417] 3. 스테아르산마그네슘을 250 마이크로미터 체 (60#)로 통과시키고, 정확하게 칭량하였다.

[0418] 4. 활석 및 스테아르산마그네슘을 단계 2의 블렌드에 첨가하고, 폴리백 내에서 1분 동안 혼합하였다.

[0419] 5. 블렌드를 2 mm 원형 표준 오목 펀치를 사용하여 16개소 회전 압축 기계에서 압축시켰다.

[0420] 정제 파라미터:

| 일련 번호 | 시험             | 값                        |
|-------|----------------|--------------------------|
| 1.    | 정제의 중량 (mg 단위) | 6-8                      |
| 2.    | 경도             | 30-40 Kg/cm <sup>2</sup> |
| 3.    | 취쇄성(500rpm에서)  | 없음                       |
| 4.    | 정제의 두께         | 1.4-1.7 mm               |
| 5.    | 방해 시간          | 1-2분                     |

[0421]

[0422] 비코팅된 미니정제의 방출 속도:

[0423] 89% 약물 방출을 pH 6.8 완충제 중에서 10분 후에 수득하였다.

[0424] 카페인 정제의 제조

[0425] 5000개의 정제에 대한 제제

| 성분           | 제조업체                          | mg/정제 | 5000개의 정제에 필요한 양 (g) |
|--------------|-------------------------------|-------|----------------------|
| 카페인          | 아르티 드럭즈 리미티드                  | 200   | 1000                 |
| 아비셀 101      | FMC 바이오폴리머즈                   | 84    | 420                  |
| 아비셀 200      | FMC 바이오폴리머즈                   | 84    | 420                  |
| PVPK 30      | 바스프                           | 14    | 70                   |
| 소듐 전분 글리콜레이트 | 로케프                           | 8     | 40                   |
| 에어로실         | 에보닉 인더스트리즈(Evonik Industries) | 4     | 20                   |
| 활석           | 루제낙                           | 6     | 30                   |
| 스테아르산마그네슘    | 페로 코포레이션                      | 2     | 10                   |
|              |                               | 402   | 2010                 |

[0426]

[0427] 정제 제조 절차:

[0428] 1. 모든 성분을 40 메쉬 체 (425 마이크로미터)를 통해 체질하고, 정확하게 칭량하였다.

[0429] 2. 카페인, 아비셀® 101, 아비셀® 200, 소듐 전분 글리콜레이트 및 PVP K 30을 3분 동안 원추형 블렌더 내에

서 혼합하였다.

- [0430] 3. 활석 및 에어로졸을 60 메쉬 체 (250 마이크로미터)를 통해 함께 체질하고, 2분 동안 원추형 블렌더 내에서 단계 2의 블렌드와 블렌딩하였다.
- [0431] 4. 에어로졸을 단계 2의 블렌드에 첨가하고, 원추형 블렌더 내에서 2분 동안 혼합하였다
- [0432] 5. 블렌드에 대한 건조 감량은 수분 저울 상에서 확인하였다. (LOD가 2% w/w 초과인 경우에, 블렌드를 LOD가 2%w/w 미만인 될 때까지 40℃에서 트레이 건조기에서 건조시킴)
- [0433] 6. 스테아르산마그네슘을 80 메쉬 체 (177 마이크로미터)를 통해 체질하고, 단계 2의 블렌드와 블렌딩하고, 2분 동안 원추형 블렌더 내에서 스테아르산마그네슘으로 윤활시켰다.
- [0434] 7. 블렌드를 11 mm 원형 표준 오목 펀치를 사용하여 16개소 회전 압축 기계에서 압축시켰다.
- [0435] 정제 파라미터:

| 일련 번호 | 시험             | 값                      |
|-------|----------------|------------------------|
| 1.    | 정제의 중량 (mg 단위) | 400 ± 5%               |
| 2.    | 경도             | 7-9 Kg/cm <sup>2</sup> |
| 3.    | 취쇄성(500rpm에서)  | < 1 %                  |
| 4.    | 정제의 두께         | 4.69 ± 0.1 mm          |
| 5.    | 붕해 시간          | < 1분                   |

- [0436]
- [0437] 결과:
- [0438] 81% 약물 방출을 pH 6.8 완충제 중에서 10분 후에 수득하였다.
- [0439] 코팅 방법
- [0440] 실시예에서 사용된 알긴산 및 염

| 상업용 명칭                                 | 공급업체                           | 점도 명세사항                  | 1% 용액에 대해 계산된 점도 비교예     |
|--|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 알긴산나트륨                                 |                                |                          |                          |
| 켈톤(KELTONE) <sup>®</sup> LVCR          | FMC 바이오폴리머즈                    | 2% w/w 용액에 대해 100-300 cP | 1% w/w 용액에 대해 50-150 cP  |
| 알긴산칼륨                                  |                                |                          |                          |
| 프로타날(PROTANAL) <sup>®</sup> KF 200 FTS | FMC 바이오폴리머즈                    | 1% w/w 용액에 대해 200-400 cP | 1% w/w 용액에 대해 200-400 cP |
| 알긴산암모늄                                 |                                |                          |                          |
| 알긴 <sup>®</sup> NH-LV                  | 키미카 코포레이션 (KIMICA CORPORATION) | 1% w/w 용액에서의 250-550 cP  | 1% w/w 용액에 대해 250-550 cP |

- [0441]
- [0442] 분석 방법론
- [0443] 1. 카페인 펠릿
- [0444] A) 용해 조건
- [0445] 1) 용해 파라미터
- [0446] 장치 : USP 유형 II
- [0447] 용해 매질 : 산 단계 매질 2시간 동안에 이어서 완충제 단계 매질 (1시간)

- [0448] 매질의 부피 : 산 단계에 대해 750mL, 완충제 단계에 대해 1000 mL
- [0449] 속도 : 50 rpm
- [0450] 온도 : 37°C ± 0.5°C
- [0451] 회수 부피 : 10ml
- [0452] 샘플링 지점 : 산 단계- 2시간, 완충제 단계- 45분
- [0453] 2) 용해 매질
- [0454] I. 산 단계 매질- 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- pH 6.8 PO4 완충제
- [0455] II. 산 단계 매질- 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- pH 5.5 아세테이트 완충제
- [0456] III. 산 단계 매질- 알콜성 0.1 N HCl (5%, 10%, 20%, 40%); 완충제 단계 매질- pH 6.8 PO4 완충제
- [0457] IV. 산 단계 매질- Ca의 존재 하의 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- Ca의 존재 하의 pH 6.8 PO4 완충제
- [0458] V. 산 단계 매질- Ca의 존재 하의 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- pH 6.8 PO4 완충제
- [0459] 3) 용해 매질의 조성
- [0460] 1) 완충제 pH 6.8-
- [0461] 트리소듐 포스페이트 19.01 g을 칭량하고, 1 리터 비커로 옮겼다. 여기에, 500 mL 물 및 진한 염산 6.37 mL를 첨가하였으며, 부피는 물을 사용하여 1000 mL 이하로 제조하였다. pH는 2N NaOH 또는 2N HCl을 사용하여 6.8 ± 0.05로 조정하였다.
- [0462] 2) 완충제 pH 5.5-
- [0463] 아세트산나트륨 3수화물 5.99 g을 칭량하고, 1 리터 비커로 옮겼다. 여기에, 물을 첨가하였으며, 부피는 물을 사용하여 1000 mL 이하로 제조하였다. pH는 빙초산을 사용하여 5.5 ± 0.05로 조정하였다.
- [0464] 3) 칼슘의 존재 하의 완충제-
- [0465] 염화칼슘 2수화물 0.185 g을 칭량하고, 1 리터 완충 용액과 혼합하였다.
- [0466] 4) 용해 절차:
- [0467] 산 단계: 정확하게 칭량한 카페인의 펠릿을 6개의 상이한 용해 용기 내에 옮긴 다음, 용해 시험을 상기 방법 (산 단계)에 주어진 파라미터에 따라 수행하였다. 2시간 후, 분취액 10 mL를 제거하고, 산 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0468] 완충제 단계: 산 단계 후의 펠릿을 완충제 단계 매질 pH 6.8로 옮겼다. 용해 시험을 상기 방법 (완충제 단계)에 주어진 파라미터에 따라 지속하였다. 각 간격의 분취액을 먼저 수 mL의 여과물을 따라내어 0.45µm 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, 완충제 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0469] B) 크로마토그래피 조건
- [0470] 칼럼 : 애질런트 조르박스 이클립스(Agilent Zorbax Eclipse) XDB C8 칼럼, 150 x 4.6 mm, 5µm 또는 등가물
- [0471] 이동상 : 물: 아세토니트릴: (80:20)
- [0472] 파장 : 273 nm
- [0473] 칼럼 온도 : 25°C
- [0474] 주입 부피 : 10 µL
- [0475] 유량 : 1 mL/분
- [0476] 실행시간 : 5분
- [0477] C) 허용 기준
- [0478] 산 단계 : 2시간 후 10% 미만의 약물 방출

- [0479] 완충제 단계 : 완충제 6.8 중에서 45분 이내 75% 초과 의 약물 방출
- [0480] 2. 카페인 미니정제
- [0481] A) 용해 조건
- [0482] 1) 용해 파라미터
- [0483] 장치 : USP 유형 I
- [0484] 용해 매질 : 산 단계 매질 2시간 동안에 이어서 완충제 단계 매질 (1시간)
- [0485] 매질의 부피 : 산 단계에 대해 750mL, 완충제 단계에 대해 1000 mL
- [0486] 속도 : 100 rpm
- [0487] 온도 : 37°C ± 0.5°C
- [0488] 회수 부피 : 10ml
- [0489] 샘플링 지점 : 산 단계- 2시간, 완충제 단계- 45분
- [0490] 2) 용해 매질
- [0491] 카페인 펠릿에서 언급된 바와 같다.
- [0492] 3) 용해 매질의 조성
- [0493] 카페인 펠릿에서 언급된 바와 같다.
- [0494] 4) 용해 절차:
- [0495] 산 단계: 정확하게 칭량한 카페인의 미니정제를 6개의 상이한 용해 용기 내에 옮긴 다음, 용해 시험을 상기 방법 (산 단계)에 주어진 파라미터에 따라 수행하였다. 2시간 후, 분취액 10 mL를 제거하고, 산 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0496] 완충제 단계: 산 단계 후의 미니정제를 완충제 단계 매질 pH 6.8로 옮겼다. 용해 시험을 상기 방법 (완충제 단계)에 주어진 파라미터에 따라 지속하였다. 각 간격의 분취액을 먼저 수 mL의 여과물을 따라내어 0.45 μm 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, 완충제 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0497] B) 크로마토그래피 조건
- [0498] 카페인 펠릿에서 언급된 바와 같다.
- [0499] C) 허용 기준
- [0500] 산 단계 : 2시간 후 10% 미만의 약물 방출
- [0501] 완충제 단계 : 완충제 6.8 중에서 45분 이내 75% 초과 의 약물 방출
- [0502] 3. 카페인 캡슐
- [0503] A) 용해 조건
- [0504] 1) 용해 파라미터
- [0505] 장치 : USP 유형 I
- [0506] 용해 매질 : 산 단계 매질 2시간 동안에 이어서 완충제 단계 매질 (1시간)
- [0507] 매질의 부피 : 산 단계에 대해 750mL, 완충제 단계에 대해 1000 mL
- [0508] 속도 : 100 rpm
- [0509] 온도 : 37°C ± 0.5°C
- [0510] 회수 부피 : 10ml
- [0511] 샘플링 지점 : 산 단계- 2시간, 완충제 단계- 45분

- [0512] 2) 용해 매질
- [0513] 카페인 펠릿에서 언급된 바와 같다.
- [0514] 3) 용해 매질의 조성
- [0515] 카페인 펠릿에서 언급된 바와 같다.
- [0516] 4) 용해 절차:
- [0517] 산 단계: 정확하게 칭량한 카페인의 캡슐을 6개의 상이한 용해 용기 내에 옮긴 다음, 용해 시험을 상기 방법 (산 단계)에 주어진 파라미터에 따라 수행하였다. 2시간 후, 분취액 10 mL를 제거하고, 산 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0518] 완충제 단계: 산 단계 후의 캡슐을 완충제 단계 매질 pH 6.8로 옮겼다. 용해 시험을 상기 방법 (완충제 단계)에 주어진 파라미터에 따라 지속하였다. 각 간격의 분취액을 먼저 수 mL의 여과물을 따라내어 0.45 μm 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, 완충제 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0519] B) 크로마토그래피 조건
- [0520] 카페인 펠릿에서 언급된 바와 같다.
- [0521] C) 허용 기준
- [0522] 산 단계 : 2시간 후 10% 미만의 약물 방출
- [0523] 완충제 단계 : 완충제 6.8 중에서 45분 이내 75% 초과약물 방출
- [0524] 4. 카페인 정제
- [0525] A) 용해 조건
- [0526] 1) 용해 파라미터
- [0527] 장치 : USP 유형 II
- [0528] 용해 매질 : 산 단계 매질 2시간 동안에 이어서 완충제 단계 매질 (1시간)
- [0529] 매질의 부피 : 산 단계에 대해 750mL, 완충제 단계에 대해 1000 mL
- [0530] 속도 : 50 rpm
- [0531] 온도 : 37°C ± 0.5°C
- [0532] 회수 부피 : 10ml
- [0533] 샘플링 지점 : 산 단계- 2시간, 완충제 단계- 45분
- [0534] 2) 용해 매질
- [0535] 카페인 펠릿에서 언급된 바와 같다.
- [0536] 3) 용해 매질의 조성
- [0537] 카페인 펠릿에서 언급된 바와 같다.
- [0538] 4) 용해 절차:
- [0539] 산 단계: 정확하게 칭량한 카페인의 정제를 6개의 상이한 용해 용기 내에 옮긴 다음, 용해 시험을 상기 방법 (산 단계)에 주어진 파라미터에 따라 수행하였다. 2시간 후, 분취액 10 mL를 제거하고, 산 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0540] 완충제 단계: 산 단계 후의 정제를 완충제 단계 매질 pH 6.8로 옮겼다. 용해 시험을 상기 방법 (완충제 단계)에 주어진 파라미터에 따라 지속하였다. 각 간격의 분취액을 먼저 수 mL의 여과물을 따라내어 0.45 μm 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, 완충제 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0541] B) 크로마토그래피 조건

- [0542] 카페인 펠릿에서 언급된 바와 같다.
- [0543] C) 허용 기준
- [0544] 산 단계 : 2시간 후 10% 미만의 약물 방출
- [0545] 완충제 단계 : 완충제 6.8 중에서 45분 이내 75% 초과와 약물 방출
- [0546] 5. 판소프라졸 펠릿
- [0547] A) 용해 조건
- [0548] 1) 용해 파라미터
- [0549] a) 산 단계
- [0550] 장치 : USP 유형 II
- [0551] 용해 매질 : 0.1N HCl
- [0552] 매질의 부피 : 500ml
- [0553] 속도 : 75 rpm
- [0554] 온도 : 37°C ± 0.5°C
- [0555] 회수 부피 : 25ml
- [0556] 시간 : 60분
- [0557] 검출 파장 : 306 nm
- [0558] b) 완충제 단계
- [0559] 장치 : USP 유형 II
- [0560] 용해 매질 : 완충제 단계 매질 pH 6.8 (하기 노트 참조)
- [0561] 매질의 부피 : 900ml
- [0562] 속도 : 75 rpm
- [0563] 온도 : 37°C ± 0.5°C
- [0564] 회수 부피 : 10 ml
- [0565] 시점 : 60분
- [0566] 검출 파장 : 286 nm 및 650 nm에서의 흡광도 차이
- [0567] 완충제 단계 매질:
- [0568] 완충제 단계 매질은 pH가 6.8로 조정된 산 단계 매질 (475 mL)과 포스페이트 완충제 농축물 (425 mL)의 혼합물이었다.
- [0569] 2) 용해 매질
- [0570] I. 산 단계 매질- 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- pH 6.8 완충제
- [0571] II. 산 단계 매질- 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- pH 5.5 완충제
- [0572] III. 산 단계 매질- 알콜성 0.1 N HCl (5%, 10%, 20%, 40%)
- [0573] 3) 용해 매질의 조성
- [0574] 1) 포스페이트 완충제 농축물의 제조 -
- [0575] 정확하게 칭량한 일염기성 인산나트륨 16.3 g, 수산화나트륨 7.05 g, 소듐 도데실 술페이트 3.0 g을 칭량하고, 물 중에 용해시키고, 부피를 1리터까지 제조하고, 잘 혼합하였다.

- [0576] 2) 완충제 pH 6.8-
- [0577] 완충제 단계 매질을 0.1N HCl 475 mL와 포스페이트 완충제 농축물 425 mL를 혼합함으로써 제조하고, pH를 6.8로 조정하였다.
- [0578] 3) 완충제 pH 5.5-
- [0579] 완충제 단계 매질을 0.1N HCl 475 mL와 포스페이트 완충제 농축물 425 mL를 혼합함으로써 제조하고, pH를 오르토인산을 사용하여 5.5로 조정하였다.
- [0580] 4) 용해 절차:
- [0581] 산 단계: 정확하게 칭량한 란소프라졸의 펠릿 (30 mg과 등가물)을 6개의 상이한 용해 용기 내에 옮긴 다음, 용해 시험을 상기 방법 (산 단계)에 주어진 파라미터에 따라 수행하였다. 1시간 후, 분취액 25 mL를 제거하고, 산 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0582] 완충제 단계: 포스페이트 완충제 농축물 425 mL를 산 단계 매질에 첨가하였다 (완충제 단계-이는 총 900 mL pH 6.8 매질을 제공할 것임). 용해 시험을 상기 방법에 주어진 파라미터에 따라 지속하였다. 각 간격의 분취액을 먼저 수 mL의 여과물을 따라내어 0.45 μm 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, 완충제 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0583] 완충제 pH 5.5를 사용한 용해의 경우에, 펠릿을 산 단계 후에 완충 용액 pH 5.5 900 mL로 옮겼다.
- [0584] C) 허용 기준
- [0585] 산 단계 : 1시간 후 10% 미만의 약물 방출
- [0586] 완충제 단계 : 완충제 6.8 중에서 45분 이내 75% 초과 약물 방출
- [0587] 6. 둘록세틴 펠릿
- [0588] A) 용해 조건
- [0589] 1) 용해 파라미터
- [0590] 장치 : USP 유형 I
- [0591] 용해 매질 : 산 단계 매질 2시간 동안에 이어서 완충제 단계 매질 (1시간)
- [0592] 매질의 부피 : 산 단계에 대해 1000mL, 완충제 단계에 대해 1000 mL
- [0593] 속도 : 100 rpm
- [0594] 온도 : 37°C ± 0.5°C
- [0595] 회수 부피 : 10ml
- [0596] 샘플링 지점 : 산 단계- 2시간, 완충제 단계- 90분
- [0597] 2) 용해 매질
- [0598] I. 산 단계 매질- 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- pH 6.8 PO4 완충제
- [0599] II. 산 단계 매질- 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- pH 5.5 아세테이트 완충제
- [0600] III. 산 단계 매질- 알콜성 0.1 N HCl (5%, 10%, 20%, 40%)
- [0601] 3) 용해 매질의 조성
- [0602] 1) 완충제 pH 6.8-
- [0603] 트리소듐 포스페이트 19.01 g을 칭량하고, 1 리터 비커로 옮겼다. 여기에, 500 mL 물 및 진한 염산 6.37 mL를 첨가하였으며, 부피는 물을 사용하여 1000 mL 이하로 제조하였다. pH는 2N NaOH 또는 2N HCl을 사용하여 6.8 ± 0.05로 조정하였다.
- [0604] 2) 완충제 pH 5.5-

- [0605] 아세트산나트륨 3수화물 5.99 g을 칭량하고, 1 리터 비커로 옮겼다. 여기에, 물을 첨가하였으며, 부피는 물을 사용하여 1000 mL 이하로 제조하였다. pH는 빙초산을 사용하여 5.5 ± 0.05로 조정하였다.
- [0606] 4) 용해 절차:
- [0607] 산 단계: 정확하게 칭량한 돌록세틴의 펠릿을 6개의 상이한 용해 용기 내에 옮긴 다음, 용해 시험을 상기 방법 (산 단계)에 주어진 파라미터에 따라 수행하였다. 2시간 후, 분취액 10 mL를 제거하고, 산 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0608] 완충제 단계: 산 단계 후의 펠릿을 완충제 단계 매질 pH 6.8로 옮겼다. 용해 시험을 상기 방법 (완충제 단계)에 주어진 파라미터에 따라 지속하였다. 각 간격의 분취액을 먼저 수 mL의 여과물을 따라내어 0.45 μm 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, 완충제 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0609] B) 크로마토그래피 조건
- [0610] 칼럼 : 애질런트 조르박스 이클립스 XDB C8 칼럼, 150 x 4.6 mm, 5 μm 또는 동가물
- [0611] 이동상 : 완충제: 아세트니트릴: (60:40)
- [0612] 파장 : 230 nm
- [0613] 칼럼 온도 : 25°C
- [0614] 주입 부피 : 10 μL
- [0615] 유량 : 1 mL/분
- [0616] 이동상을 위한 완충제의 제조:
- [0617] 인산이수소칼륨 1.36 그램을 물 1000ml 중에 용해시키고, 0.45 μm 나일론 막 필터를 통해 여과하였다.
- [0618] C) 허용 기준
- [0619] 산 단계 : 2시간 후 10% 미만의 약물 방출
- [0620] 완충제 단계 : 완충제 6.8 중에서 90분 이내 60% 초과약의 약물 방출
- [0621] 7. 메토프롤롤 속시네이트 펠릿
- [0622] A) 용해 조건
- [0623] 1) 용해 파라미터
- [0624] 장치 : USP 유형 II
- [0625] 용해 매질 : 산 단계 매질 2시간 동안에 이어서 완충제 단계 매질 (1시간)
- [0626] 매질의 부피 : 산 단계에 대해 750mL, 완충제 단계에 대해 1000 mL
- [0627] 속도 : 50 rpm
- [0628] 온도 : 37°C ± 0.5°C
- [0629] 회수 부피 : 10ml
- [0630] 샘플링 지점 : 산 단계- 2시간, 완충제 단계- 45분
- [0631] 2) 용해 매질
- [0632] VI. 산 단계 매질- 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- pH 6.8 PO4 완충제
- [0633] VII. 산 단계 매질- 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- pH 5.5 아세테이트 완충제
- [0634] VIII. 산 단계 매질- 에탄올성 0.1 N HCl (5%, 10%, 20%, 40%); 완충제 단계 매질- pH 6.8 PO4 완충제
- [0635] IX. 산 단계 매질- Ca의 존재 하의 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- Ca의 존재 하의 pH 6.8 PO4 완충제
- [0636] X. 산 단계 매질- Ca의 존재 하의 0.1 N HCl; 완충제 단계 매질- pH 6.8 PO4 완충제

- [0637] 3) 용해 매질의 조성
- [0638] 1) 완충제 pH 6.8-
- [0639] 트리소듐 포스페이트 19.01 g을 칭량하고, 1 리터 비커로 옮겼다. 여기에, 500 mL 물 및 진한 염산 6.37 mL를 첨가하였으며, 부피는 물을 사용하여 1000 mL 이하로 제조하였다. pH는 2N NaOH 또는 2N HCl을 사용하여 6.8 ± 0.05로 조정하였다.
- [0640] 2) 완충제 pH 5.5-
- [0641] 아세트산나트륨 3수화물 5.99 g을 칭량하고, 1 리터 비커로 옮겼다. 여기에, 물을 첨가하였으며, 부피는 물을 사용하여 1000 mL 이하로 제조하였다. pH는 빙초산을 사용하여 5.5 ± 0.05로 조정하였다.
- [0642] 3) 칼슘의 존재 하의 완충제-
- [0643] 염화칼슘 2수화물 0.185 g을 칭량하고, 1 리터 완충 용액과 혼합하였다.
- [0644] 4) 용해 절차:
- [0645] 산 단계: 정확하게 칭량한 메토프롤롤 숙시네이트의 펠릿을 6개의 상이한 용해 용기 내에 옮긴 다음, 용해 시험을 상기 방법 (산 단계)에 주어진 파라미터에 따라 수행하였다. 2시간 후, 분취액 10 mL를 제거하고, 산 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0646] 완충제 단계: 산 단계 후의 펠릿을 완충제 단계 매질 pH 6.8로 옮겼다. 용해 시험을 상기 방법 (완충제 단계)에 주어진 파라미터에 따라 지속하였다. 각 간격의 분취액을 먼저 수 mL의 여과물을 따라내어 0.45 μm 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, 완충제 단계 샘플 용액으로서 분석하였다.
- [0647] B) 크로마토그래피 조건
- [0648] 칼럼 : 애질런트 조르박스 이클립스 XDB C8 칼럼, 150 x 4.6 mm, 5 μm 또는 동가물
- [0649] 이동상 : 완충제: 아세트오니트릴: (75:25)
- [0650] 파장 : 280 nm
- [0651] 칼럼 온도 : 30°C
- [0652] 주입 부피 : 20 μL
- [0653] 유량 : 1 mL/분
- [0654] 이동상을 위한 완충제의 제조:
- [0655] 인산이수소나트륨 9.0 그램을 물 1000ml 중에 용해시키고, 용액의 pH를 오르토인산을 사용하여 3.0으로 조정하였다. 완충제를 0.45 μm 나일론 막 필터를 통해 여과하였다.
- [0656] C) 허용 기준
- [0657] 산 단계 : 2시간 후 10% 미만의 약물 방출
- [0658] 완충제 단계 : 완충제 6.8 중에서 45분 이내 75% 초과 of 약물 방출
- [0659] 카페인 펠릿
- [0660] 실시예 1C (비교예): 에어로실 (10% w.r.t 알긴산칼륨)과 함께 알긴산칼륨 (1% w/w 용액에 대해 200-400 cP)
- [0661] 30% 알긴산칼륨의 코팅

[0662] 600g 펠릿 상의 30% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분    | 제조업체        | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|-------|-------------|-----------------|--------------|
| 알긴산칼륨 | FMC 바이오폴리머즈 | 180             | 180          |
| 활석    | 루제낙         | 270             | 270          |
| 에어로실® | 에보닉 인더스트리즈  | 18              | 18           |
| 정제수   |             | 11232           |              |
| 전체    |             | 11700           | 468          |

[0663]

[0664] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0665] 코팅 현탁액 제조 절차:

[0666] 1. 알긴산칼륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 2% 용액을 제조하였다.

[0667] 2. 활석 및 에어로실을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.

[0668] 3. 균질화된 활석 현탁액을 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.

[0669] 4. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.

[0670] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[0671] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[0672] 사용된 기기: GPCG 3.1

[0673] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경

[0674] 칼럼 높이: 10-30 mm

[0675] 노즐 구멍: 0.8 mm

[0676] 필터 진탕 모드: 비동기식

[0677] 필터 진탕: 10초

[0678] 필터 진탕 정지: 100초

[0679] 공기 유량 모드: 오토

[0680] 공기 유량: 120-180 m<sup>3</sup>/h

[0681] 원자화 압력: 1.0-1.5 bar

[0682] 입구 온도: 46-72°C

[0683] 생성물 온도: 32°C - 49°C

[0684] 분무 속도: 5-17 g/분

[0685] 관찰:

[0686] • 펠릿의 응집을 pH 6.8 완충제 중에서 관찰하였다.

[0687] 실시예 2C (비교예): 시페르나트 160 PQ (15% w.r.t 알긴산칼륨)와 함께 알긴산칼륨 (1% w/w 용액에 대해 200-400 cP)

[0688] 30% 알긴산칼륨의 코팅

[0689] 60g 펠릿 상의 30% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분                        | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|---------------------------|----------------|-----------------|--------------|
| 알긴산칼륨                     | FMC<br>바이오폴리머즈 | 180             | 180          |
| 활석                        | 루제낙            | 360             | 360          |
| 시페르나트(Sipernate)<br>160PQ | 에보닉<br>인더스트리즈  | 27              | 27           |
| 정제수                       |                | 13608           |              |
| 전체                        |                | 14175           | 567          |

[0690]

[0691] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0692] 코팅 현탁액 제조 절차:

[0693] 1. 알긴산칼륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 2% 용액을 제조하였다.

[0694] 2. 시페르나트 160PQ를 오버헤드 교반기를 사용하여 500 gm 물 중에 용해시킨 다음, 알긴산칼륨 용액에 첨가하였다.

[0695] 3. 활석을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.

[0696] 4. 균질화된 활석 현탁액을 알긴산칼륨 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.

[0697] 5. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.

[0698] 6. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[0699] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[0700] 사용된 기기: GPCG 3.1

[0701] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경

[0702] 칼럼 높이: 10-25 mm

[0703] 노즐 구멍: 0.8 mm

[0704] 필터 진탕 모드: 비동기식

[0705] 필터 진탕: 10초

[0706] 필터 진탕 정지: 100초

[0707] 공기 유량 모드: 오토

[0708] 공기 유량: 160-175 m<sup>3</sup>/h

[0709] 원자화 압력: 1.3 bar

[0710] 입구 온도: 65-68°C

[0711] 생성물 온도: 41°C - 45°C

[0712] 분무 속도: 18-21 g/분

[0713] 관찰:

[0714] • 펠릿의 응집을 pH 6.8 완충제 중에서 관찰하였다.

[0715] 실시예 3C (비교예): 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (10% w.r.t 알긴산칼륨)와 함께 알긴산칼륨 (1% w/w 용액에

대해 200-400 cP)

[0716] 15% 알긴산칼륨의 코팅

[0717] 600g 펠릿 상의 15% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분                            | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|-------------------------------|----------------|-----------------|--------------|
| 알긴산칼륨                         | FMC<br>바이오폴리머즈 | 90              | 90           |
| 활석                            | 루제낙            | 180             | 180          |
| 히드록시프로필 메틸 셀룰로스<br>(과마코트 603) | 신에쓰            | 9               | 9            |
| 정제수                           |                | 6696            |              |
| 전체                            |                | 6975            | 279          |

[0718]

[0719] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0720] 코팅 현탁액 제조 절차:

[0721] 1. 알긴산칼륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 2% 용액을 제조하였다.

[0722] 2. 히드록시프로필 메틸 셀룰로스를 오버헤드 교반기를 사용하여 500 gm 물 중에 용해시킨 다음, 알긴산칼륨 용액에 첨가하였다.

[0723] 3. 활석을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.

[0724] 4. 균질화된 활석 현탁액을 알긴산칼륨 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.

[0725] 5. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.

[0726] 6. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[0727] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[0728] 사용된 기기: GPCG 3.1

[0729] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경

[0730] 칼럼 높이: 15-25 mm

[0731] 노즐 구멍: 0.8 mm

[0732] 필터 진탕 모드: 비동기식

[0733] 필터 진탕: 10초

[0734] 필터 진탕 정지: 100초

[0735] 공기 유량 모드: 오토

[0736] 공기 유량: 150-170 m<sup>3</sup>/h

[0737] 원자화 압력: 1.0-1.4 bar

[0738] 입구 온도: 51-69°C

[0739] 생성물 온도: 37°C - 47°C

[0740] 분무 속도: 2-19 g/분

[0741] 관찰:

[0742]

• 펠릿의 응집을 pH 6.8 완충제 중에서 관찰하였다.

[0743]

실시에 4C (비교예): 크로스포비돈 (25% w.r.t 알긴산칼륨)과 함께 알긴산칼륨 (1% w/w 용액에 대해 200-400 cP)

[0744]

30% 알긴산칼륨의 코팅

[0745]

500g 펠릿 상의 30% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분                    | 제조업체                 | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|-----------------------|----------------------|-----------------|--------------|
| 알긴산칼륨                 | FMC<br>바이오폴리머즈       | 150             | 150          |
| 크로스포비돈<br>(폴리플라스돈 XL) | ISP<br>테크놀로지스<br>인크. | 37.5            | 37.5         |
| 활석                    | 루제낙                  | 300             | 300          |
| 정제수                   |                      | 11700           |              |
| 전체                    |                      | 12187.5         | 487.5        |

[0746]

코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0747]

코팅 현탁액 제조 절차:

[0748]

1. 알긴산칼륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 2% 용액을 제조하였다.

[0750]

2. 활석 및 폴리플라스돈 XL을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.

[0751]

3. 균질화된 활석 현탁액을 단계 1의 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.

[0752]

4. 최종 제조 현탁액을 300 마이크로미터의 체 (60#)로 통과시켰다.

[0753]

5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[0754]

펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[0755]

사용된 기기: GPCG 3.1

[0756]

실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경

[0757]

칼럼 높이: 10-20 mm

[0758]

노즐 구멍: 0.8 mm

[0759]

필터 진탕 모드: 비동기식

[0760]

필터 진탕: 10초

[0761]

필터 진탕 정지: 100초

[0762]

공기 유량 모드: 오토

[0763]

공기 유량: 150-200 m<sup>3</sup>/h

[0764]

원자화 압력: 1.0-1.2 bar

[0765]

입구 온도: 60-70°C

[0766]

생성물 온도: 46°C - 51°C

[0767]

분무 속도: 2-20 g/분

[0768]

관찰:

[0769] • 약간의 젤 형성 및 응집을 펠렛에서 pH 6.8 완충제 중에서 관찰하였다.

[0770] 실시예 5C (비교예): 크로스포비돈 (35% w.r.t 알긴산칼륨) 및 폴리소르베이트 80 (2% w.r.t 알긴산칼륨)과 함께 알긴산칼륨 (1% w/w 용액에 대해 200-400 cP)

[0771] 25% 알긴산칼륨의 코팅

[0772] 600g 펠렛 상의 25% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분                          | 제조업체  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|-----------------------------|---|-----------------|--------------|
| 알긴산칼륨                       | FMC<br>바이오폴리머즈  | 150             | 150          |
| 크로스포비돈<br>(폴리플라스돈 XL)       | 인터내셔널<br>스페셜티 프로덕츠<br>(International<br>Speciality<br>products) | 52.5            | 52.5         |
| 폴리소르베이트<br>(Polysorbate) 80 | 머크 카게아아<br>(Merck KGaA)   | 3               | 3            |
| 활석                          | 루제낙   | 300             | 300          |
| 정제수                         |   | 12132           |              |
| 전체                          |   | 12637.5         | 505.5        |

[0773]

[0774] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0775] 코팅 현탁액 제조 절차:

[0776] 1. 알긴산칼륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 2% 용액을 제조하였다.

[0777] 2. 활석 및 폴리플라스돈 XL을 30분 동안 잔류 양의 물 (여기서, 폴리소르베이트 80을 사전에 첨가함)로 균질화하였다.

[0778] 3. 균질화된 활석 현탁액을 단계 1의 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.

[0779] 4. 최종 제조 현탁액을 300 마이크로미터의 체 (60#)로 통과시켰다.

[0780] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠렛 상에 분무하였다.

[0781] 펠렛에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[0782] 사용된 기기: GPCG 3.1

[0783] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경

[0784] 칼럼 높이: 10-15 mm

[0785] 노즐 구멍: 0.8 mm

[0786] 필터 진탕 모드: 비동기식

[0787] 필터 진탕: 10초

[0788] 필터 진탕 정지: 100초

[0789] 공기 유량 모드: 오토

[0790] 공기 유량: 195-200 m<sup>3</sup>/h

[0791] 원자화 압력: 1.1 bar

[0792] 입구 온도: 60-65°C

[0793] 생성물 온도: 45°C - 50°C

- [0794] 분무 속도: 8-10 g/분
- [0795] 관찰:
- [0796] • 약간의 겔 형성 및 응집을 펠릿에서 pH 6.8 완충제 중에서 관찰하였다.
- [0797] 실시예 6C (비교예): 가스제로서의 15% (w.r.t 알긴산나트륨) 글리세린과 함께 평활 알긴산나트륨 (2% w/w 용액)에 대해 100-300 cP
- [0798] 70% 중합체 평활 알긴산나트륨의 코팅
- [0799] 600g 펠릿 상의 70% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체        | 양/배치 [g] | 고체 함량 [g] |
|----------|-------------|----------|-----------|
| 겔톤® LVCR | FMC 바이오폴리머즈 | 420      | 420       |
| 활석       | 루제낙         | 210      | 210       |
| 글리세린     | 머크 카게아아     | 63       | 63        |
| 정제수      |             | 16632    |           |
| 전체       |             | 17325    | 693       |

- [0800]
- [0801] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w
- [0802] 경화 파라미터: 60 °C에서의 2시간 동안의 유동화
- [0803] 코팅 현탁액 제조 절차:
- [0804] 1. 알긴산나트륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 4% 용액을 제조하였다.
- [0805] 2. 활석 및 색을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.
- [0806] 3. 글리세린을 균질화된 활석 현탁액에 첨가하고, 균질화를 10분 동안 지속하였다.
- [0807] 4. 균질화된 활석 현탁액을 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.
- [0808] 5. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.
- [0809] 6. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [0810] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [0811] 사용된 기기: GPCG 3.1
- [0812] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경
- [0813] 칼럼 높이: 10-20 mm
- [0814] 노즐 구멍: 0.8 mm
- [0815] 필터 진탕 모드: 비동기식
- [0816] 필터 진탕: 6초
- [0817] 필터 진탕 정지: 120초
- [0818] 공기 유량 모드: 오토
- [0819] 공기 유량: 110-195 m<sup>3</sup>/h
- [0820] 원자화 압력: 1.0-1.4 bar

- [0821] 입구 온도: 63-72℃
- [0822] 생성물 온도: 48℃ - 51℃
- [0823] 분무 속도: 2-19 g/분
- [0824] 실시예 7C (비교예): 평활 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP)
- [0825] 180% 중합체 평활 알긴산나트륨의 코팅
- [0826] 600g 펠릿 상의 180% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 1080            | 1080         |
| 활석       | 루제낙            | 540             | 540          |
| 정제수      |                | 38880           |              |
| 전체       |                | 40500           | 1620         |

- [0827]
- [0828] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w
- [0829] 코팅 현탁액 제조 절차:
- [0830] 1. 알긴산나트륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 4% 용액을 제조하였다.
- [0831] 2. 활석을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.
- [0832] 3. 균질화된 활석 현탁액을 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.
- [0833] 4. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.
- [0834] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [0835] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [0836] 사용된 기기: GPCG 3.1
- [0837] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경
- [0838] 칼럼 높이: 20-40 mm
- [0839] 노즐 구멍: 0.8 mm
- [0840] 필터 진탕 모드: 비동기식
- [0841] 필터 진탕: 5초
- [0842] 필터 진탕 정지: 120초
- [0843] 공기 유량 모드: 오토
- [0844] 공기 유량: 120-170 m<sup>3</sup>/h
- [0845] 원자화 압력: 1.5-1.6 bar
- [0846] 입구 온도: 68-81℃
- [0847] 생성물 온도: 48℃ - 57℃
- [0848] 분무 속도: 2-18 g/분
- [0849] 실시예 8C (비교예): 유드라짓® NM 30D: 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP): 1:3

[0850] 100% 유드라짓® NM 30D: 알긴산나트륨::1:3의 코팅

[0851] 600g 펠릿 상의 100% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분           | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|--------------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈론® LVCR     | FMC<br>바이오폴리머즈 | 450             | 450          |
| 유드라짓® NM 30D | 에보닉<br>인더스트리즈  | 500             | 150          |
| 활석           | 루제낙            | 300             | 300          |
| 정제수          |                | 21250           |              |
| 전체           |                | 22500           | 900          |

[0852]

[0853] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0854] 코팅 현탁액 제조 절차:

[0855] 1. 알긴산나트륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 4% 용액을 제조하였다.

[0856] 2. 활석 및 색을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.

[0857] 3. 균질화된 활석 현탁액을 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.

[0858] 4. 유드라짓 ® NM 30D을 10분 동안 교반 하에 알기네이트 용액에 첨가하였다.

[0859] 5. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.

[0860] 6. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[0861] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[0862] 사용된 기기: GPCG 3.1

[0863] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경

[0864] 칼럼 높이: 20-40 mm

[0865] 노즐 구멍: 0.8 mm

[0866] 필터 진탕 모드: 비동기식

[0867] 필터 진탕: 5초

[0868] 필터 진탕 정지: 120초

[0869] 공기 유량 모드: 오토

[0870] 공기 유량: 105-160 m<sup>3</sup>/h

[0871] 원자화 압력: 1.4-1.6 bar

[0872] 입구 온도: 70-78°C

[0873] 생성물 온도: 49°C - 57°C

[0874] 분무 속도: 2-14 g/분

[0875] 실시예 9C (비교예): 유드라짓® L 30D 55: 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP) :: 1.:1.5

[0876] 140% 유드라짓® L30D 55: 알긴산나트륨: 1:1.5의 코팅

[0877] 600g 펠릿 상의 140% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR       | FMC<br>바이오폴리머즈 | 504             | 504          |
| 유드라짓® L 30D 55 | 에보닉<br>인더스트리즈  | 1119.88         | 336          |
| 활석             | 루제낙            | 420             | 420          |
| 정제수            |                | 29456.12        |              |
| 전체             |                | 31500           | 1260         |

[0878]

[0879]

코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0880]

코팅 현탁액 제조 절차:

[0881]

1. 알긴산나트륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 4% 용액을 제조하였다.

[0882]

2. 활석을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.

[0883]

3. 균질화된 활석 현탁액을 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.

[0884]

4. 유드라짓 ® L 30D 55를 10분 동안 교반 하에 알기네이트 용액에 첨가하였다.

[0885]

5. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.

[0886]

6. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[0887]

펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[0888]

사용된 기기: GPCG 3.1

[0889]

실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경

[0890]

칼럼 높이: 20-40 mm

[0891]

노즐 구멍: 0.8 mm

[0892]

필터 진탕 모드: 비동기식

[0893]

필터 진탕: 5초

[0894]

필터 진탕 정지: 300초

[0895]

공기 유량 모드: 오토

[0896]

공기 유량: 140-175 m<sup>3</sup>/h

[0897]

원자화 압력: 1.4-1.5 bar

[0898]

입구 온도: 68-73°C

[0899]

생성물 온도: 47°C - 52°C

[0900]

분무 속도: 2-21 g/분

[0901]

실시예 10C (비교예) 유드라짓® L 30D 55: 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP): 1:0.5

[0902]

125% 유드라짓® L 30D 55: 알긴산나트륨::1:0.5의 코팅

[0903] 600g 펄릿 상의 125% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체   | 양/배치 [g] | 고체 함량 [g] |
|----------------|--|----------|-----------|
| 켈톤® LVCR       | FMC 바이오폴리머즈                                  | 250      | 250       |
| 유드라짓® L 30D 55 | 에보닉 인디스트리즈                                   | 1666.67  | 500       |
| 활석             | 루제낙  | 375      | 375       |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스 스페셜티티스 인크.(Vertellus Specialities Inc.) | 25       | 25        |
| 정제수            |  | 26433.33 |           |
| 전체             |  | 28750    | 1150      |

[0904]

[0905] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0906] 코팅 현탁액 제조 절차:

[0907] 1. 알긴산나트륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 4% 용액을 제조하였다.

[0908] 2. 활석을 20분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.

[0909] 3. 트리에틸 시트레이트를 균질화된 활석 현탁액에 첨가하고, 균질화를 10분 동안 지속하였다.

[0910] 4. 균질화된 활석 현탁액을 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.

[0911] 5. 유드라짓 ® L 30D 55를 10분 동안 교반 하에 알기네이트 용액에 첨가하였다.

[0912] 6. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.

[0913] 7. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펄릿 상에 분무하였다.

[0914] 펄릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[0915] 사용된 기기: GPCG 3.1

[0916] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경

[0917] 칼럼 높이: 20-40 mm

[0918] 노즐 구멍: 0.8 mm

[0919] 필터 진탕 모드: 비동기식

[0920] 필터 진탕: 5초

[0921] 필터 진탕 정지: 300초

[0922] 공기 유량 모드: 오토

[0923] 공기 유량: 130-175 m<sup>3</sup>/h

[0924] 원자화 압력: 1.4 bar

[0925] 입구 온도: 66-73°C

[0926] 생성물 온도: 44°C - 50°C

[0927] 분무 속도: 2-21 g/분

[0928] 실시예 11C (비교예) 평활 유드라짓® L 30D 55

[0929] 20% 유드라젯® L 30D 55의 코팅

[0930] 600g 펠릿 상의 20% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라젯® L 30D 55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 400             | 120          |
| 활석             | 루제낙                   | 60              | 60           |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 12              | 12           |
| 정제수            |                       | 808             |              |
| 전체             |                       | 1280            | 192          |

[0931]

[0932] 코팅 현탁액의 고체 함량: 15% w/w

[0933] 코팅 현탁액 제조 절차:

[0934] 1. 활석 및 트리에틸 시트레이트를 20분 동안 물 중에서 균질화하였다.

[0935] 2. 균질화된 활석 및 트리에틸 시트레이트 현탁액을 오버헤드 교반기를 사용하여 교반 하에 유드라젯 ® L 30D 55 분산액에 첨가하고, 교반을 추가 10분 동안 지속하였다.

[0936] 3. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.

[0937] 4. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[0938] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[0939] 사용된 기기: GPCG 3.1

[0940] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경

[0941] 칼럼 높이: 20-40 mm

[0942] 노즐 구멍: 0.8 mm

[0943] 필터 진탕 모드: 비동기식

[0944] 필터 진탕: 5초

[0945] 필터 진탕 정지: 100초

[0946] 공기 유량 모드: 오토

[0947] 공기 유량: 120-150 m<sup>3</sup>/h

[0948] 원자화 압력: 1.0-1.1 bar

[0949] 입구 온도: 45 - 49°C

[0950] 생성물 온도: 31°C- 33°C

[0951] 분무 속도: 2-10 g/분

[0952] 실시예 12 C (비교예) 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP)

[0953] 75% 알긴산나트륨의 코팅

[0954] 실시예 13C (비교예) 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP)

[0955] 55% 알긴산나트륨의 코팅

[0956] 실시예 14C (비교예) 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP)

[0957] 10% 알긴산나트륨의 코팅

[0958] 실시예 12C

[0959] 400g 펠릿 상의 75% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 300             | 300          |
| 활석       | 루제낙            | 150             | 150          |
| 정제수      |                | 10800           |              |
| 전체       |                | 11250           | 450          |

[0960]

[0961] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0962] 코팅 현탁액 제조 절차:

[0963] 1. 알긴산나트륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 4% 용액을 제조 하였다.

[0964] 2. 활석을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.

[0965] 3. 균질화된 활석 현탁액을 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.

[0966] 4. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.

[0967] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[0968] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[0969] 사용된 기기: GPCG 1.1

[0970] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경

[0971] 칼럼 높이: 20-40 mm

[0972] 노즐 구멍: 0.8 mm

[0973] 필터 진탕 모드: 비동기식

[0974] 필터 진탕: 4초

[0975] 필터 진탕 정지: 50초

[0976] 공기 유량 모드: 오토

[0977] 공기 유량: 70-84 CFM

[0978] 원자화 압력: 1.2- 1.4 bar

[0979] 입구 온도: 61-65°C

[0980] 생성물 온도: 47°C - 56°C

[0981] 분무 속도: 4-13.5 g/분

[0982] 실시예 13C

[0983] 55% 알긴산나트륨의 코팅

[0984] 400g 펠릿 상의 55% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 220             | 220          |
| 활석       | 루제낙            | 110             | 110          |
| 정제수      |                | 7920            |              |
| 전체       |                | 8250            | 330          |

[0985]

[0986] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0987] 실시예 12C와 동일한 펠릿에 대한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터

[0988] 실시예 14C

[0989] 10% 알긴산나트륨의 코팅

[0990] 400g 펠릿 상의 10% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 40              | 40           |
| 활석       | 루제낙            | 20              | 20           |
| 정제수      |                | 1440            |              |
| 전체       |                | 1500            | 60           |

[0991]

[0992] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[0993] 실시예 12C와 동일한 펠릿에 대한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터

[0994] 실시예 15, 16, 17 및 18 (본 발명)

[0995] 이중층 코팅

[0996] 내부 층: 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP)

[0997] 외부 층: 유드라짓® L 30D 55

[0998] 실시예 15 : 내부 층: 75%알긴산나트륨 (30mg/cm<sup>2</sup>)

[0999] 외부 층: 10% 유드라짓® L 30D 55 (4mg/cm<sup>2</sup>)

[1000] 외부 층 13.33% w.r.t 내부 층

[1001] 실시예 16: 내부 층: 55%알긴산나트륨 (22mg/cm<sup>2</sup>)

[1002] 외부 층: 20% 유드라짓® L 30D 55 (8mg/cm<sup>2</sup>)

[1003] 외부 층 36.36% w.r.t 내부 층

[1004] 실시예 17: 내부 층: 10%알긴산나트륨 (4mg/cm<sup>2</sup>)

[1005] 외부 층: 70% 유드라짓® L 30D 55 (28mg/cm<sup>2</sup>)

[1006] 외부 층 700% w.r.t 내부 층

- [1007] 실시예 18: 내부 층: 30%알긴산나트륨 ( $12\text{mg}/\text{cm}^2$ )
- [1008] 외부 층: 40% 유드라짓® L 30D 55 ( $16\text{mg}/\text{cm}^2$ )
- [1009] 외부 층 133.34% w.r.t 내부 층
- [1010] 실시예 15
- [1011] 내부 층
- [1012] 75% 알긴산나트륨의 코팅
- [1013] 12C와 동일한 펠릿에 대한 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터
- [1014] 외부 층
- [1015] 10% 유드라짓® L 30D 55의 코팅
- [1016] 실시예 11C와 동일한 펠릿에 대한 제제 및 코팅 현탁액 제조 절차
- [1017] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [1018] 사용된 기기: 휘틀린 마이크로랩(Huttlin Mycrolab)
- [1019] 실리콘 튜브: 2.0 mm 내부 직경
- [1020] 노즐 구멍: 0.8 mm
- [1021] 공기 유량 모드: 오토
- [1022] 공기 유량:  $19\text{--}23 \text{ m}^3/\text{시간}$
- [1023] 원자화 압력: 0.9- 1.0 bar
- [1024] 입구 온도:  $33\text{--}39.5^\circ\text{C}$
- [1025] 생성물 온도:  $29^\circ\text{C} - 31^\circ\text{C}$
- [1026] 미기후 압력: 0.6 bar
- [1027] 분무 속도: 0.4-2.0 g/분
- [1028] 실시예 16
- [1029] 내부 층
- [1030] 55% 알긴산나트륨의 코팅
- [1031] 13C와 동일한 펠릿에 대한 제제 및 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터
- [1032] 외부 층
- [1033] 20% 유드라짓® L 30D 55의 코팅
- [1034] 실시예 11C와 동일한 펠릿에 대한 제제 및 코팅 현탁액 제조 절차
- [1035] 실시예 15와 동일한 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터
- [1036] 실시예 17
- [1037] 내부 층
- [1038] 10% 알긴산나트륨의 코팅
- [1039] 14C와 동일한 펠릿에 대한 제제 및 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터
- [1040] 외부 층

[1041] 70% 유드라젯® L 30D 55의 코팅

[1042] 600g 펠릿 상의 70% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라젯® L 30D 55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 1400            | 420          |
| 활석             | 루제낙                   | 210             | 210          |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 42              | 42           |
| 정제수            |                       | 2828            |              |
| 전체             |                       | 4480            | 672          |

[1043]

[1044] 코팅 현탁액의 고체 함량: 15% w/w

[1045] 실시예 11C와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차

[1046] 실시예 11C와 동일한 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터

[1047] 실시예 18

[1048] 30% 알긴산나트륨의 코팅

[1049] 400g 펠릿 상의 30% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈분® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 120             | 120          |
| 활석       | 루제낙            | 60              | 60           |
| 정제수      |                | 2160            |              |
| 전체       |                | 2340            | 180          |

[1050]

[1051] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[1052] 13C와 동일한 펠릿에 대한 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터

[1053] 외부 층

[1054] 40% 유드라젯® L 30D 55의 코팅

[1055] 600g 펠릿 상의 40% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라젯® L 30D 55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 800             | 240          |
| 활석             | 루제낙                   | 120             | 120          |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 24              | 24           |
| 정제수            |                       | 1616            |              |
| 전체             |                       | 2560            | 384          |

[1056]

- [1057] 코팅 현탁액의 고체 함량: 15% w/w
- [1058] 실시예 11C와 동일한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1059] 실시예 19 (본 발명) : 내부 층: 75%알긴산나트륨 (30mg/cm<sup>2</sup>)
- [1060] 외부 층: 20% HPMCAS - LF (8mg/cm<sup>2</sup>)
- [1061] 외부 층 26.67% w.r.t 내부 층
- [1062] 내부 층
- [1063] 75% 알긴산나트륨의 코팅
- [1064] 실시예 12C와 동일한 내부 층에 대한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1065] 외부 층
- [1066] 20% HPMCAS -LF의 코팅
- [1067] 100g 펠릿 상의 20% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분          | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|-------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| HPMCAS -LF  | 신에쓰                   | 20              | 20           |
| 활석          | 루제낙                   | 6               | 6            |
| 트리에틸 시트레이트  | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 4               | 4            |
| 소듐 라우릴 술페이트 | 코그니스<br>(Cognis)      | 0.6             | 0.6          |
| 정제수         |                       | 275.4           |              |
| 전체          |                       | 306             | 30.6         |

- [1068]
- [1069] 코팅 현탁액의 고체 함량: 10% w/w
- [1070] 코팅 현탁액 제조 절차:
- [1071] 1. 소듐 라우릴 술페이트 및 트리에틸 시트레이트를 오버헤드 교반기를 사용하여 25°C 미만의 온도에서 유지된 물 중에 용해시키고, 트리에틸 시트레이트가 완전히 용해될 때까지 교반을 지속하였다.
- [1072] 2. HPMCAS - LF를 단계 1의 용액에 첨가하고, 교반을 15분 동안 지속하였다.
- [1073] 3. 활석을 단계 1에 첨가하고, 교반을 15분 동안 지속하였다.
- [1074] 4. 최종 제조 현탁액을 250 마이크로미터의 체 (60#)로 통과시켰다.
- [1075] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [1076] 6. 후-건조를 30분 동안 60°C에서 수행하였다.
- [1077] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [1078] 사용된 기기: 휘틀린 마이크로랩
- [1079] 실리콘 튜브: 2.0 mm 내부 직경
- [1080] 노즐 구멍: 0.8 mm
- [1081] 공기 유량 모드: 오토
- [1082] 공기 유량: 18-20 m<sup>3</sup>/h

- [1083] 원자화 압력: 0.8 bar
- [1084] 입구 온도: 28℃
- [1085] 생성물 온도: 20℃ - 24℃
- [1086] 분무 속도: 1.6-2.0 g/분
- [1087] 실시예 20 (본 발명): 내부 층: 75%알긴산나트륨 (30 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1088] 외부 층:10% 유드라짓® L 100 55 (4 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1089] 외부 층 13.33% w.r.t 내부 층
- [1090] 내부 층
- [1091] 75% 알긴산나트륨의 코팅
- [1092] 실시예 12C와 동일한 내부 층에 대한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1093] 외부 층
- [1094] 10% 유드라짓® L 100 55의 코팅
- [1095] 300g 펠릿 상의 20% w/w 중합체 코팅에 대한 제제
- [1096] 유드라짓® L 100 55로부터의 유드라짓® L 30D 55의 제조

| 성분            | 제조업체          | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|---------------|---------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 10055 | 에보닉<br>인더스트리즈 | 74              | 74           |
| 1NAOH         | 머크 리미티드       | 25              | 1            |
| 정제수           |               | 151             |              |
| 전체            |               | 250             | 75           |

- [1097]
- [1098] 74 g 유드라짓® L 10055는 250g 현탁액 중에 존재하였다.
- [1099] 20g 유드라짓® L 10055는 66.67 g 현탁액 중에 존재하였다.
- [1100] 100 g 펠릿 상의 20% 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 30D 55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 66.67           | 20           |
| 활석             | 루제낙                   | 10              | 10           |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 2               | 2            |
| 정제수            |                       | 134.66          |              |
| 전체             |                       | 213.33          | 32           |

- [1101]
- [1102] 코팅 현탁액의 고체 함량: 15% w/w
- [1103] 100 g 펠릿 상의 20% 코팅의 경우에 213.33 g 코팅 현탁액이 필요하였다.
- [1104] 따라서 80g 펠릿 상의 10% 코팅의 경우에 85.332 g 현탁액이 필요하였다.
- [1105] 코팅 현탁액 제조 절차:

- [1106] 1. 활석을 20분 동안 100 gm 물로 균질화하였다.
- [1107] 2. 트리에틸 시트레이트를 균질화된 활석 현탁액에 첨가하고, 균질화를 10분 동안 지속하였다.
- [1108] 3. 균질화된 활석 현탁액을 10분 동안 교반 하에 유드라짓® L 30D 55 분산액에 첨가하였다.
- [1109] 4. 최종 제조 현탁액을 250 마이크로미터의 체 (60#)로 통과시켰다.
- [1110] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [1111] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [1112] 사용된 기기: 휘틀린 마이크로랩
- [1113] 실리콘 튜브: 2.0 mm 내부 직경
- [1114] 노즐 구멍: 0.8 mm
- [1115] 공기 유량 모드: 오토
- [1116] 공기 유량: 31-34 m<sup>3</sup>/h
- [1117] 원자화 압력: 1.0 bar
- [1118] 입구 온도: 39-41°C
- [1119] 생성물 온도: 31°C - 33°C
- [1120] 분무 속도: 0.4-0.8 g/분
- [1121] 실시예 21 (본 발명): 내부 층: 75%알긴산나트륨 (30 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1122] 외부 층: 10% 유드라짓® FS 30D (4 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1123] 외부 층 13.33% w.r.t 내부 층
- [1124] 내부 층
- [1125] 75% 알긴산나트륨의 코팅
- [1126] 실시예 12C와 동일한 내부 층에 대한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1127] 외부 층
- [1128] 10% 유드라짓® FS 30D의 코팅
- [1129] 80g 펠릿 상의 10% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분           | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|--------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® FS 30D | 에보닉<br>인더스트리즈         | 26.67           | 8            |
| 활석           | 루제낙                   | 4               | 4            |
| 트리에틸 시트레이트   | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 0.4             | 0.4          |
| 정제수          |                       | 51.6            |              |
| 전체           |                       | 82.67           | 12.4         |

- [1130]
- [1131] 코팅 현탁액의 고체 함량: 15% w/w
- [1132] 코팅 현탁액 제조 절차:
- [1133] 1. 활석을 20분 동안 40 gm 물로 균질화하였다.

- [1134] 2. 트리에틸 시트레이트를 균질화된 활석 현탁액에 첨가하고, 균질화를 10분 동안 지속하였다.
- [1135] 3. 균질화된 활석 현탁액을 10분 동안 교반 하에 유드라짓® FS 30D 분산액에 첨가하였다.
- [1136] 4. 최종 제조 현탁액을 250 마이크로미터의 체 (60#)로 통과시켰다.
- [1137] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [1138] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [1139] 사용된 기기: 휘틀린 마이크로랩
- [1140] 실리콘 튜브: 2.0 mm 내부 직경
- [1141] 노즐 구멍: 0.8 mm
- [1142] 공기 유량 모드: 오토
- [1143] 공기 유량: 31-34 m<sup>3</sup>/h
- [1144] 원자화 압력: 1.0 bar
- [1145] 입구 온도: 39-41°C
- [1146] 생성물 온도: 31°C - 33°C
- [1147] 분무 속도: 0.4-0.8 g/분
- [1148] 실시예 22 (비교예): 평활 유드라짓® FS 30D 코팅
- [1149] 10% 유드라짓® FS 30D (4 mg/cm<sup>2</sup>)의 코팅
- [1150] 실시예 21에서와 동일한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터
- [1151] 실시예 23 (본 발명): 내부 층: 50% 알긴산칼륨 (20 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1152] 외부 층: 10% 유드라짓® L 30D 55 (4 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1153] 외부 층 20% w.r.t 내부 층
- [1154] 50% 알긴산칼륨의 코팅
- [1155] 600g 펠릿 상의 50% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분                          | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|-----------------------------|----------------|-----------------|--------------|
| 알긴산칼륨<br>(프로타날® KF 200 FTS) | FMC<br>바이오폴리머즈 | 300             | 300          |
| 활석                          | 루제낙            | 150             | 150          |
| 엘로우 산화철                     | 바스프            | 1.5             | 1.5          |
| 정제수                         |                | 16913.88        |              |
| 전체                          |                | 17365.38        | 451.5        |

- [1156]
- [1157] 코팅 현탁액의 고체 함량: 2.6% w/w
- [1158] 코팅 현탁액 제조 절차:
- [1159] 1. 알긴산칼륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 3% 용액을 제조하였다.
- [1160] 2. 활석을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.
- [1161] 3. 균질화된 활석 현탁액을 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.

- [1162] 4. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.
- [1163] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [1164] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [1165] 사용된 기기: GPCG 3.1
- [1166] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경
- [1167] 칼럼 높이: 20-30 mm
- [1168] 노즐 구멍: 0.8 mm
- [1169] 필터 진탕 모드: 비동기식
- [1170] 필터 진탕: 5초
- [1171] 필터 진탕 정지: 300초
- [1172] 공기 유량 모드: 오토
- [1173] 공기 유량: 130-165 m<sup>3</sup>/h
- [1174] 원자화 압력: 1.4-1.5 bar
- [1175] 입구 온도: 65-76°C
- [1176] 생성물 온도: 45°C - 54°C
- [1177] 분무 속도: 6-18 g/분
- [1178] 외부 층
- [1179] 10% 유드라짓® L 30D 55의 코팅
- [1180] 실시예 11C와 동일한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터
- [1181] 실시예 24 (본 발명): 내부 층: 55% 알긴산암모늄 (22 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1182] 외부 층: 15% 유드라짓® L 30D 55 (6 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1183] 외부 층 27.27% w.r.t 내부 층
- [1184] 55% 알긴산암모늄의 코팅
- [1185] 600g 펠릿 상의 55% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분                 | 제조업체         | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|--------------------|--------------|-----------------|--------------|
| 알긴산암모늄 (알긴® NH-LV) | 키미카<br>코포레이션 | 330             | 330          |
| 활석                 | 루제낙          | 165             | 165          |
| 옐로우 산화철            | 바스프          | 1.65            | 1.65         |
| 정제수                |              | 16058.35        |              |
| 전체                 |              | 16555           | 496.65       |

- [1186]
- [1187] 코팅 현탁액의 고체 함량: 3% w/w
- [1188] 코팅 현탁액 제조 절차:
- [1189] 1. 알긴산암모늄을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 3% 용액을 제조하였다.

- [1190] 2. 활석을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.
- [1191] 3. 균질화된 활석 현탁액을 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.
- [1192] 4. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.
- [1193] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [1194] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [1195] 사용된 기기: GPCG 3.1
- [1196] 실리콘 튜브: 5.0 mm 내부 직경
- [1197] 칼럼 높이: 20-30 mm
- [1198] 노즐 구멍: 0.8 mm
- [1199] 필터 진탕 모드: 비동기식
- [1200] 필터 진탕: 5초
- [1201] 필터 진탕 정지: 300초
- [1202] 공기 유량 모드: 오토
- [1203] 공기 유량: 130-150 m<sup>3</sup>/h
- [1204] 원자화 압력: 1.4-1.5 bar
- [1205] 입구 온도: 61-65°C
- [1206] 생성물 온도: 51°C - 57°C
- [1207] 분무 속도: 10-16.7 g/분
- [1208] 외부 층
- [1209] 15% 유드라짓® L 30D 55의 코팅
- [1210] 실시예 11C와 동일한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터
- [1211] 실시예 25 (본 발명)
- [1212] 이중층 코팅
- [1213] 내부 층: 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP)
- [1214] 외부 층: 개질된 유드라짓® L 30D 55
- [1215] 내부 층: 55%알긴산나트륨 (22 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1216] 외부 층: 10% 개질된 유드라짓® L 30D 55 (4 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1217] 외부 층 18.18% w.r.t 내부 층
- [1218] 내부 층:
- [1219] 실시예 13C와 동일한 제제, 코팅 현탁액 제조 절차 & 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1220] 외부 층:
- [1221] 10% 개질된 유드라짓® L 30D 55의 코팅

[1222] 100g 펠릿 상의 20% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분                 | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 개질된 유드라짓® L 30D 55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 66.66           | 20           |
| 활석                 | 루제낙                   | 10              | 10           |
| 트리에틸 시트레이트         | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 2               | 2            |
| 정제수                |                       | 134.67          |              |
| 전체                 |                       | 213.33          | 32           |

[1223]

[1224] 코팅 현탁액의 고체 함량: 15% w/w

[1225] 코팅 현탁액 제조 절차:

[1226] 1. 활석을 20분 동안 물 85 g으로 균질화하였다.

[1227] 2. 트리에틸 시트레이트를 균질화된 활석 현탁액에 첨가하고, 균질화를 10분 동안 지속하였다.

[1228] 3. 균질화된 활석 현탁액을 오버헤드 교반기를 사용하여 교반 하에 개질된 유드라짓® L 30D 55 분산액에 첨가하고, 교반을 추가 10분 동안 지속하였다.

[1229] 4. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.

[1230] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[1231] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[1232] 사용된 기기: 휘틀린 마이크로랩

[1233] 실리콘 튜브: 2.0 mm 내부 직경

[1234] 노즐 구멍: 0.8 mm

[1235] 공기 유량 모드: 오토

[1236] 공기 유량: 17-19 m<sup>3</sup>/h

[1237] 원자화 압력: 0.8 - 0.9 bar

[1238] 입구 온도: 33°C - 36°C

[1239] 생성물 온도: 29°C - 31°C

[1240] 분무 속도: 0.4-1.2 g/분

[1241] 란소프라졸 펠릿

[1242] 실시예 26 (비교예): 내부 층: 40%알긴산나트륨 (16 mg/cm<sup>2</sup>)

[1243] 외부 층: 10% 유드라짓® L 30D 55 (4 mg/cm<sup>2</sup>)

[1244] 외부 층 25% w.r.t 내부 층

[1245] 내부 층

[1246] 400g 펠릿 상의 40% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 160             | 160          |
| 활석       | 루제낙            | 80              | 80           |
| 정제수      |                | 5760            |              |
| 전체       |                | 6000            | 240          |

[1247]

[1248] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[1249] 실시예 12C와 동일한 내부 층에 대한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.

[1250] 외부 층

[1251] 10% 유드라짓® L 30D55의 코팅

[1252] 400g 펠릿 상의 10% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 30D 55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 133.33          | 40           |
| 활석             | 루제낙                   | 20              | 20           |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 4               | 4            |
| 정제수            |                       | 269.33          |              |
| 전체             |                       | 426.66          | 64           |

[1253]

[1254] 코팅 현탁액의 고체 함량: 15% w/w

[1255] 실시예 11C와 동일한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터

[1256] 실시예 27 (본 발명): 내부 층: 40%알긴산나트륨 (16 mg/cm<sup>2</sup>)

[1257] 외부 층: 20% 유드라짓® L 30D 55 (8 mg/cm<sup>2</sup>)

[1258] 외부 층 50% w.r.t 내부 층

[1259] 내부 층

[1260] 실시예 26과 동일한 내부 층에 대한 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터

[1261] 외부 층

[1262] 20% 유드라짓® L 30D55의 코팅

[1263] 실시예 11C와 동일한 내부 층에 대한 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.

[1264] 실시예 28 (비교예): 내부 층: PH 6으로 중화된 5% 유드라짓® L 100 55

[1265] 외부 층: 30% 유드라짓® L 30D 55

[1266] 내부 층

[1267] 파트 1: 유드라짓® L 100 55로부터의 유드라짓® L 100 55 분산액의 제조

| 성분            | 제조업체          | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|---------------|---------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 10055 | 에보닉<br>인더스트리즈 | 74              | 74           |
| 1N 수산화나트륨     | 머크 리미티드       | 25              | 1            |
| 정제수           |               | 151             |              |
| 전체            |               | 250             | 75           |

[1268]

[1269]

1N 수산화나트륨 용액의 제조 절차

[1270]

10 g 수산화나트륨을 정확하게 칭량하고, 250 g 물 중에 용해시켰다.

[1271]

유드라짓 L 100 55의 중화

[1272]

1) 유드라짓® L 100-55를 물에 천천히 첨가하고, 오버헤드 교반기를 사용하여 5분 동안 교반하였다.

[1273]

2) 1N NaOH를 유드라짓® 현탁액에 천천히 첨가하고, 교반을 약 30분 동안 지속하였다.

[1274]

3) 단계 2의 분산액을 파트 2에서의 유드라짓® L 100-55 분산액으로서 사용하였다.

[1275]

74 g 유드라짓® L 10055는 250g 현탁액 중에 존재하였다.

[1276]

40g 유드라짓® L 10055는 135.14 g 현탁액 중에 존재하였다.

[1277]

파트 2: 200 g 펠릿 상의 20% 코팅에 대한 제제

| 성분                 | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 100 55 분산액 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 135.14          | 40           |
| 활석                 | 루제낙                   | 20              | 20           |
| 트리에틸 시트레이트         | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 4               | 4            |
| 정제수                |                       | 267.53          |              |
| 전체                 |                       | 426.67          | 64           |

[1278]

[1279]

코팅 현탁액의 고체 함량: 15% w/w

[1280]

200 g 펠릿 상의 20% 코팅의 경우에 426.67 g 코팅 현탁액이 필요하였다.

[1281]

따라서 50g 펠릿 상의 5% 코팅의 경우에 26.67 g 현탁액이 필요하였다.

[1282]

코팅 현탁액 제조 절차:

[1283]

1. 활석을 20분 동안 200 gm 물로 균질화하였다.

[1284]

2. 트리에틸 시트레이트를 균질화된 활석 현탁액에 첨가하고, 균질화를 10분 동안 지속하였다.

[1285]

3. 균질화된 활석 현탁액을 10분 동안 교반 하에 유드라짓® L 30D 55 분산액에 첨가하였다.

[1286]

4. 유드라짓® L 30D 55 현탁액의 pH를 1N 수산화나트륨 용액을 사용하여 6.0으로 조정하였다.

[1287]

5. 최종 제조 현탁액을 250 마이크로미터의 체 (60#)로 통과시켰다.

[1288]

6. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[1289]

펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[1290]

사용된 기기: 휘틀린 마이크로랩

- [1291] 실리콘 튜브: 2.0 mm 내부 직경
- [1292] 노즐 구멍: 0.8 mm
- [1293] 공기 유량 모드: 오토
- [1294] 공기 유량: 19-21 m<sup>3</sup>/h
- [1295] 원자화 압력: 1.0 -1.2 bar
- [1296] 입구 온도: 47-56℃
- [1297] 생성물 온도: 39℃ - 48℃
- [1298] 분무 속도: 0.4 g/분
- [1299] 외부 층
- [1300] 30% 유드라짓 L 30D 55 코팅
- [1301] 200 g 펠릿 상의 20% 코팅에 대한 제제

| 성분                 | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 100 55 분산액 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 135.14          | 40           |
| 활석                 | 루제낙                   | 20              | 20           |
| 트리에틸 시트레이트         | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 4               | 4            |
| 정제수                |                       | 267.53          |              |
| 전체                 |                       | 426.67          | 64           |

- [1302]
- [1303] 200 g 펠릿 상의 20% 코팅의 경우에 426.67 g 코팅 현탁액이 필요하였다.
- [1304] 따라서 50g 펠릿 상의 30% 코팅의 경우에 160.01 g 현탁액이 필요하였다.
- [1305] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [1306] 사용된 기기: 휘틀린 마이크로랩
- [1307] 실리콘 튜브: 2.0 mm 내부 직경
- [1308] 노즐 구멍: 0.8 mm
- [1309] 공기 유량 모드: 오토
- [1310] 공기 유량: 21-22 m<sup>3</sup>/h
- [1311] 원자화 압력: 0.9 -1.2 bar
- [1312] 입구 온도: 34-40℃
- [1313] 생성물 온도: 29℃ - 32℃
- [1314] 분무 속도: 0.4 -1.6 g/분
- [1315] 실시예 29(비교예): 내부 층: PH 6.0으로 중화된 5% 유드라짓® L 100 55 + 20% 트리소듐 시트레이트
- [1316] 외부 층: 10% 유드라짓® L 30D 55
- [1317] 내부 층

[1318] 300g 펠릿 상의 10% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 30D 55 | 에보닉<br>인디스트리즈         | 100             | 30           |
| 트리스듐 시트레이트     | 머크 리미티드               | 6               | 6            |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 3               | 3            |
| 활석             | 루제낙                   | 15              | 15           |
| 1N NaOH        | 머크 리미티드               | 60              | 2.4          |
| 정제수            |                       | 416             |              |
| 전체             |                       | 600             | 56.4         |

[1319]

[1320] 고체 함량: 9.4%

[1321] 50g 펠릿 상의 5% 코팅의 경우에 50 g 코팅 현탁액을 분무하였다.

[1322] 코팅 현탁액 제조 절차:

[1323] 1. 활석을 20분 동안 200 g 물로 균질화하였다.

[1324] 2. 트리에틸 시트레이트를 균질화된 활석 현탁액에 첨가하고, 균질화를 10분 동안 지속하였다.

[1325] 3. 소듐 시트레이트를 60.0 g 물 중에 용해시키고, 오버헤드 교반기를 사용하여 교반 하에 유드라짓® L 30D 55 분산액에 첨가하였다.

[1326] 4. 균질화된 활석 분산액을 교반 하에 유드라짓® L 30D 55에 첨가하였다.

[1327] 5. 유드라짓® L 30D 55 현탁액의 pH를 1N 수산화나트륨 용액을 사용하여 6.0으로 조정하였다.

[1328] 6. 최종 제조 현탁액을 250 마이크로미터의 체 (60#)로 통과시켰다.

[1329] 7. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.

[1330] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:

[1331] 사용된 기기: 휘틀린 마이크로랩

[1332] 실리콘 튜브: 2.0 mm 내부 직경

[1333] 노즐 구멍: 0.8 mm

[1334] 공기 유량 모드: 오토

[1335] 공기 유량: 20-22 m<sup>3</sup>/h

[1336] 원자화 압력: 1.1 -1.2 bar

[1337] 입구 온도: 62℃

[1338] 생성물 온도: 50-54℃

[1339] 분무 속도: 0.4 g/분

[1340] 외부 층: 10% 유드라짓® L 30D 55

[1341] 실시예 28 (파트 2)과 동일한 코팅 제제, 계산, 코팅 현탁액 제조 절차, 코팅 파라미터

[1342] 50 g 펠릿 상의 10% 코팅의 경우에 53.33 g 코팅 현탁액이 필요하였다.

[1343] 메토프롤롤 펠릿

[1344] 실시예 30C (비교예) 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP)

- [1345] 75% 알긴산나트륨 (30 mg/cm<sup>2</sup>)의 코팅
- [1346] 실시예 31C (비교예) 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP)
- [1347] 100% 알긴산나트륨 (40 mg/cm<sup>2</sup>)의 코팅
- [1348] 실시예 32C (비교예) 알긴산나트륨 (2% w/w 용액에 대해 100-300 cP)
- [1349] 120% 알긴산나트륨 (48 mg/cm<sup>2</sup>)의 코팅
- [1350] 600g 펠릿 상의 120% w/w 중합체 코팅에 대한 제제
- [1351] 실시예 30C, 31C 및 32C의 경우와 동일하다.

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 720             | 720          |
| 활석       | 루제나            | 360             | 360          |
| 정제수      |                | 25920           |              |
| 전체       |                | 27000           | 1080         |

- [1352]
- [1353] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w
- [1354] 코팅 현탁액 제조 절차:
- [1355] 1. 알긴산나트륨을 칭량하고, 오버헤드 교반기 상에서 60분 동안 물과 함께 교반 하에 유지하여 4% 용액을 제조하였다.
- [1356] 2. 활석을 30분 동안 잔류 양의 물로 균질화하였다.
- [1357] 3. 균질화된 활석 현탁액을 알기네이트 용액에 첨가하고, 교반을 추가 30분 동안 지속하였다.
- [1358] 4. 최종 제조 현탁액을 420 마이크로미터의 체 (40#)로 통과시켰다.
- [1359] 5. 이 현탁액을 추가로 유동층 프로세서에서 펠릿 상에 분무하였다.
- [1360] 펠릿에 대한 장비 및 방법 중 코팅 파라미터:
- [1361] 실시예 7C와 동일하다.
- [1362] 실시예 33C (비교예):
- [1363] 사용된 약물: 메토프롤롤 숙시네이트 펠릿
- [1364] 이중층 코팅
- [1365] 내부 층: 100%알긴산나트륨 (40 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1366] 외부 층: 10% 유드라짓® L 30D 55 (4 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1367] 외부 층 10% w.r.t 내부 층
- [1368] 내부 층
- [1369] 켈톤 LVCR 코팅:
- [1370] 제제

[1371] 600g 펠릿 상의 100% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 600             | 600          |
| 활석       | 루제낙            | 300             | 300          |
| 정제수      |                | 21600           |              |
| 전체       |                | 22500           | 900          |

[1372]

[1373] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w

[1374] 실시예 7C와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.

[1375] 외부 층

[1376] 10% 유드라짓® L 30D 55 코팅

[1377] 실시예 15와 동일한 내부 층 및 외부 층에 대한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.

[1378] 실시예 34 (본 발명):

[1379] 사용된 약물: 메토프롤롤 숙시네이트 펠릿

[1380] 이중층 코팅

[1381] 내부 층: 100%알긴산나트륨 (40 mg/cm<sup>2</sup>)

[1382] 외부 층: 20% 유드라짓® L 30D 55 (8 mg/cm<sup>2</sup>)

[1383] 외부 층 20% w.r.t 내부 층

[1384] 내부 층

[1385] 켈톤 LVCR 코팅:

[1386] 실시예 33과 동일한 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.

[1387] 외부 층

[1388] 유드라짓® L 30D 55 코팅

[1389] 실시예 16과 동일한 내부 층 및 외부 층에 대한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.

[1390] 실시예 35 (본 발명):

[1391] 사용된 약물: 메토프롤롤 숙시네이트 펠릿

[1392] 이중층 코팅

[1393] 내부 층: 75%알긴산나트륨 (30 mg/cm<sup>2</sup>)

[1394] 외부 층: 20% 유드라짓® L 30D 55 (8 mg/cm<sup>2</sup>)

[1395] 외부 층 26.67% w.r.t 내부 층

[1396] 내부 층

[1397] 켈톤 LVCR 코팅:

[1398] 실시예 33과 동일한 코팅 현탁액 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.

[1398] 실시예 33과 동일한 코팅 현탁액 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.

- [1399] 외부 층
- [1400] 20% 유드라짓® L 30D 55 코팅
- [1401] 실시예 16과 동일한 내부 층 및 외부 층에 대한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1402] 미니정제 코팅
- [1403] 실시예 36 (본 발명): 내부 층: 40%알긴산나트륨 ( $18 \text{ mg/cm}^2$ )
- [1404] 외부 층: 10% 유드라짓® L 30D 55 ( $6 \text{ mg/cm}^2$ )
- [1405] 외부 층 25% w. r. t 내부 층
- [1406] 내부 층
- [1407] 켈톤 LVCR 코팅:
- [1408] 실시예 27에서와 동일한 코팅 현탁액에 대한 제제
- [1409] 실시예 27과 동일한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1410] 외부 층
- [1411] 유드라짓® L 30 D 55 코팅:
- [1412] 실시예 15에서와 동일한 코팅 현탁액에 대한 제제.
- [1413] 실시예 15와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1414] 실시예 37 (본 발명): 내부 층: 25%알긴산나트륨 ( $12 \text{ mg/cm}^2$ )
- [1415] 외부 층: 15% 유드라짓® L 30D 55 ( $10 \text{ mg/cm}^2$ )
- [1416] 외부 층 60% w.r.t 내부 층
- [1417] 내부 층
- [1418] 켈톤 LVCR 코팅:
- [1419] 코팅 현탁액 제조를 위한 제제
- [1420] 40g 펠릿 상의 25% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 100             | 100          |
| 활석       | 루제낙            | 50              | 50           |
| 정제수      |                |                 | 3600         |
| 전체       |                | 150             | 3750         |

- [1421]
- [1422] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w
- [1423] 실시예 15와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1424] 외부 층
- [1425] 유드라짓® L 30 D 55 코팅:
- [1426] 실시예 15에서와 동일한 코팅 현탁액에 대한 제제
- [1427] 실시예 15와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.

- [1428] 실시예 38 (비교예): 내부 층: 40%알긴산나트륨 (18 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1429] 외부 층: 4% 유드라짓® L 30D 55 (3 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1430] 외부 층 10% w.r.t 내부 층
- [1431] 내부 층
- [1432] 켈톤 LVCR 코팅:
- [1433] 실시예 27에서와 동일한 코팅 현탁액에 대한 제제
- [1434] 실시예 15와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1435] 외부 층
- [1436] 4% 유드라짓® L 30 D 55 코팅:
- [1437] 100 g 펠릿 상의 20% 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 30D 55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 66.67           | 20           |
| 활석             | 루제낙                   | 10              | 10           |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 2               | 2            |
| 정제수            |                       | 134.66          |              |
| 전체             |                       | 213.33          | 32           |

- [1438]
- [1439] 고체 함량:
- [1440] 100 g 펠릿 상의 20% 코팅의 경우에 213.33 g 코팅 현탁액이 필요하였다.
- [1441] 따라서 70g 펠릿 상의 4% 코팅의 경우에 42.67 g 현탁액이 필요하였다.
- [1442] 실시예 15와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1443] 실시예 39 (본 발명): 내부 층: 40%알긴산나트륨 (18 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1444] 외부 층: 7% 유드라짓® L 30D 55 (4 mg/cm<sup>2</sup>)
- [1445] 외부 층 17.5% w.r.t 내부 층
- [1446] 내부 층
- [1447] 켈톤 LVCR 코팅:
- [1448] 실시예 27에서와 동일한 코팅 현탁액에 대한 제제
- [1449] 실시예 15와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1450] 결과:
- [1451]
  - 알콜 용량 덤핑에 대한 내성을 40% 알콜성 HCl 중에서 120분 후에 1% 약물 방출과 함께 40% 코팅 수준으로 관찰하였다.
- [1452] 외부 층
- [1453] 7% 유드라짓® L 30 D 55 코팅:
- [1454] 70g 펠릿 상의 7% 코팅의 경우에 52.26 g 현탁액을 분무하였다.

- [1455] 실시예 15와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1456] 캡슐 코팅
- [1457] 실시예 40 (본 발명): 이중층 코팅
- [1458] 내부 층: 5.17% ( $6\text{mg}/\text{cm}^2$ ) 알긴산나트륨
- [1459] 외부 층: 4.97% ( $6\text{ mg}/\text{cm}^2$ ) 유드라짓® L 30D 55
- [1460] 외부 층 96.13% w.r.t 내부 층
- [1461] 내부 층
- [1462] 사용된 코어 : 카페인 펠릿으로 충전된 경질 젤라틴 캡슐
- [1463] 캡슐 형상 : 직사각형
- [1464] 캡슐 크기 : 1
- [1465] 500g 캡슐 상의 8% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 40              | 40           |
| 활석       | 루제낙            | 20              | 20           |
| 정제수      |                | 1440            |              |
| 전체       |                | 1500            | 60           |

- [1466]
- [1467] 전체 고체 함량 : 4% w/w
- [1468] 계산:
- [1469] 코팅 수준 :  $6\text{ mg}/\text{cm}^2$
- [1470] 캡슐의 중량 : 494.72 mg
- [1471] 캡슐의 표면적 :  $410.0\text{ mm}^2$

$$\begin{aligned}
 \% \text{ 중합체} &= \frac{\text{코팅 수준 (mg/cm}^2\text{)} \times \text{표면적}}{\text{캡슐의 중량}} \\
 &= \frac{6 \times 410}{494.72} \\
 &= 4.97\% \text{ w/w}
 \end{aligned}$$

- [1472]
- [1473] 40.0 gm 중합체는 1500.0 gm 코팅 현탁액 중에 존재하는 60.0 gm 전체 고체 중에 존재하였다.
- [1474] 따라서, 4.97 gm 중합체는 186.5 gm 코팅 현탁액 중에 존재하는 7.46 gm 전체 고체 중에 존재하였다.
- [1475] 100.0 gm 캡슐 상의 4.97% 코팅의 경우에 186.5 gm 코팅 현탁액이 필요하였다.
- [1476] 따라서

[1477] 500.0 gm 캡슐 상의 4.97% 코팅의 경우에 932.5 gm 코팅 현탁액이 필요하였다.

| % 중합체 (g) | % 전체 고체 (g) | 필요한 현탁액 (g) | 필요한 중량 증가 |             |
|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------|
|           |             |             | 캡슐당 (mg)  | 20개의 캡슐 (g) |
| 4.97      | 7.46        | 932.5       | 531.63    | 10.63       |

- [1478] 코팅 현탁액 제조 절차
- [1479] 실시예 16,17 및 18과 동일하다.
- [1480] 사용된 기기: 네오코타(Neocota)
- [1481] 코팅 파라미터:
- [1482] 분무 파라미터:
- [1483] 노즐 구멍 : 1.0 mm
- [1484] 코팅 팬 : 14 인치
- [1485] 배플 : 존재
- [1486] 규소 튜브 od/id : 6/3 mm
- [1487] 배기구 : ON
- [1488] 송풍기 : ON
- [1489] 분무 공기 압력 : 1.5 bar
- [1490] 방법 중 파라미터
- [1491] 팬 rpm 범위 : 7 - 8 rpm
- [1492] 펌프 rpm 범위 : 6 - 8 rpm
- [1493] 유입구 공기 온도 : 37 - 45°C
- [1494] 생성물 온도 : 24 - 27°C
- [1495] 배기 온도 : 30 - 33°C
- [1496] 분무 속도 범위 : 3.55 - 4.73 g/분
- [1497] 건조 파라미터
- [1498] 팬 rpm 범위 : 4 rpm
- [1499] 유입구 공기 온도 : 32 - 33°C
- [1500] 생성물 온도 : 29 - 30°C
- [1501] 배기 온도 : 31 - 32°C
- [1502] 외부 층
- [1503] 사용된 코어 : 카페인 펠릿으로 충전된 켈톤 LVCR 코팅된 경질 젤라틴 캡슐
- [1504] 캡슐 형상 : 직사각형
- [1505] 캡슐 크기 : 1

[1507] 600g 캡슐 상의 10% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 30 D55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 166.67          | 50           |
| 트리에틸 시트레이트     | 버렐루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 10.0            | 10           |
| 활석             | 루제낙                   | 25.0            | 25           |
| 물              |                       | 1498.33         |              |
|                |                       | 1700.0          | 85           |

[1508]

[1509] 전체 고체 함량 : 5% w/w

[1510] 계산:

[1511] 캡슐의 중량 : 531.63 mg

[1512] 캡슐의 표면적 : 410 mm<sup>2</sup>

| 코팅 수준<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | % 중합체<br>(g) | % 전체 고체<br>(g) | 필요한 현탁액<br>(g) | 중량 증가       |                |
|--------------------------------|--------------|----------------|----------------|-------------|----------------|
|                                |              |                |                | 캡슐당<br>(mg) | 20개의 캡슐<br>(g) |
| 6                              | 4.63         | 7.87           | 787.0          | 573.47      | 11.47          |

[1513]

[1514] 실시예 11C와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차

[1515] 사용된 기기: 네오코타

[1516] 코팅 파라미터:

[1517] 분무 파라미터:

[1518] 노즐 구멍 : 1.0 mm

[1519] 코팅 팬 : 14 인치

[1520] 배플 : 존재

[1521] 규소 튜브 od/id : 6/3 mm

[1522] 배기구 : ON

[1523] 송풍기 : ON

[1524] 분무 공기 압력 : 1 bar

[1525] 방법 중 파라미터

[1526] 팬 rpm 범위 : 8 rpm

[1527] 펌프 rpm 범위 : 6 rpm

[1528] 유입구 공기 온도 : 32 - 42°C

[1529] 생성물 온도 : 22 - 29°C

[1530] 배기 온도 : 27 - 35°C

[1531] 분무 속도 범위 : 2.94-3.30 g/분

[1532] 건조 파라미터

- [1533] 팬 rpm 범위 : 4 rpm
- [1534] 유입구 공기 온도 : 32 - 33℃
- [1535] 생성물 온도 : 28 - 29℃
- [1536] 배기 온도 : 31 - 32℃
- [1537] 실시예 41 (본 발명): 이중층 코팅
- [1538] 내부 층: 5.17% (6mg/cm<sup>2</sup>) 알긴산나트륨
- [1539] 외부 층: 0.8% (1 mg/cm<sup>2</sup>) 유드라짓® L 30D 55
- [1540] 외부 층 15.47% w.r.t 내부 층
- [1541] 내부 층
- [1542] 사용된 코어 : 카페인 펠릿으로 충전된 경질 젤라틴 캡슐
- [1543] 캡슐 형상 : 직사각형
- [1544] 캡슐 크기 : 1
- [1545] 500g 캡슐 상의 8% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 40              | 40           |
| 활석       | 루제낙            | 20              | 20           |
| 정제수      |                | 1940            |              |
| 전체       |                | 2000            | 60           |

- [1546]
- [1547] 전체 고체 함량 : 3% w/w
- [1548] 계산:
- [1549] 코팅 수준 : 6 mg/cm<sup>2</sup>
- [1550] 캡슐의 중량 : 475.41 mg
- [1551] 캡슐의 표면적 : 410.0 mm<sup>2</sup>

$$\begin{aligned}
 \% \text{ 중합체} &= \frac{\text{코팅 수준 (mg/cm}^2\text{)} \times \text{표면적}}{\text{캡슐의 중량}} \\
 &= \frac{6 \times 410}{475.41} \\
 &= 5.17\% \text{ w/w}
 \end{aligned}$$

- [1552]
- [1553] 40.0 gm 중합체는 2000.0 gm 코팅 현탁액 중에 존재하는 60.0 gm 전체 고체 중에 존재하였다.
- [1554] 따라서,
- [1555] 5.17 gm 중합체는 258.67 gm 코팅 현탁액 중에 존재하는 7.76 gm 전체 고체 중에 존재하였다.
- [1556] 100.0 gm 캡슐 상의 5.17% 코팅의 경우에 258.67 gm 코팅 현탁액이 필요하였다.

- [1557] 따라서
- [1558] 500.0 gm 캡슐 상의 5.17% 코팅의 경우에 1293.35 gm 코팅 현탁액이 필요하였다.

| % 중합체 (g) | % 전체 고체 (g) | 필요한 현탁액 (g) | 필요한 중량 증가 |             |
|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------|
|           |             |             | 캡슐당 (mg)  | 20개의 캡슐 (g) |
| 5.17      | 7.76        | 1293.35     | 512.30    | 10.25       |

- [1559]
- [1560] 실시예 16, 17 & 18과 동일한 코팅 현탁액 제조 절차.
- [1561] 사용된 기기: 네오코타
- [1562] 코팅 파라미터:
- [1563] 분무 파라미터:
- [1564] 노즐 구멍 : 1.0 mm
- [1565] 코팅 팬 : 14 인치
- [1566] 배플 : 존재
- [1567] 규소 튜브 od/id : 6/3 mm
- [1568] 배기구 : ON
- [1569] 송풍기 : ON
- [1570] 분무 공기 압력 : 1.5 bar
- [1571] 방법 중 파라미터
- [1572] 팬 rpm 범위 : 7 - 8 rpm
- [1573] 펌프 rpm 범위 : 6 - 8 rpm
- [1574] 유입구 공기 온도 : 37 - 45°C
- [1575] 생성물 온도 : 24 - 27°C
- [1576] 배기 온도 : 30 - 33°C
- [1577] 분무 속도 범위 : 3.55 - 4.73 g/분
- [1578] 건조 파라미터
- [1579] 팬 rpm 범위 : 4 rpm
- [1580] 유입구 공기 온도 : 32 - 33°C
- [1581] 생성물 온도 : 29 - 30°C
- [1582] 배기 온도 : 31 - 32°C
- [1583] 외부 층
- [1584] 사용된 코어 : 카페인 펠릿으로 충전된 켈톤 코팅된 경질 젤라틴 캡슐
- [1585] 캡슐 형상 : 직사각형
- [1586] 캡슐 크기 : 1

[1587] 500g 캡슐 상의 2% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 30 D55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 33.33           | 10.0         |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 2.0             | 2.0          |
| 활석             | 루체낙                   | 5.0             | 5.0          |
| 물              |                       | 526.34          | 17           |

[1588]

[1589] 전체 고체 함량 : 3% w/w

[1590] 코팅 제제,

[1591] 계산:

[1592] 코팅 수준 :  $1 \text{ mg/cm}^2$

[1593] 캡슐의 중량 : 514.0 mg

[1594] 캡슐의 표면적 :  $410 \text{ mm}^2$

[1595] % 중합체 = 0.8%w/w

| 코팅 수준<br>( $\text{mg/cm}^2$ ) | % 중합체 (g) | % 전체<br>고체 (g) | 필요한 현탁액<br>(g) | 중량 증가    |                |
|-------------------------------|-----------|----------------|----------------|----------|----------------|
|                               |           |                |                | 캡슐당 (mg) | 20개의 캡슐<br>(g) |
| 1                             | 0.80      | 1.36           | 226.65         | 520.99   | 10.42          |

[1596]

[1597] 실시예 11C와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차

[1598] 사용된 기기: 네오코타

[1599] 코팅 파라미터:

[1600] 분무 파라미터:

[1601] 노즐 구멍 : 1.0 mm

[1602] 코팅 팬 : 14 인치

[1603] 배플 : 존재

[1604] 규소 튜브 od/id : 6/3 mm

[1605] 배기구 : ON

[1606] 송풍기 : ON

[1607] 분무 공기 압력 : 1 bar

[1608] 방법 중 파라미터

[1609] 팬 rpm 범위 : 8 rpm

[1610] 펌프 rpm 범위 : 6 rpm

[1611] 유입구 공기 온도 : 37 - 41°C

[1612] 생성물 온도 : 23 - 26°C

- [1613] 배기 온도 : 29 - 32℃
- [1614] 분무 속도 범위 : 3.30 g/분
- [1615] 건조 파라미터
- [1616] 팬 rpm 범위 : 4 rpm
- [1617] 유입구 공기 온도 : 32 - 33℃
- [1618] 생성물 온도 : 28 - 29℃
- [1619] 배기 온도 : 31 - 32℃
- [1620] 실시예 42(본 발명): 이중층 코팅
- [1621] 내부 층: 3.5% (4mg/cm<sup>2</sup>) 알긴산나트륨
- [1622] 외부 층: 0.8% (1 mg/cm<sup>2</sup>) 유드라짓® L 30D 55
- [1623] 외부 층 22.86% w.r.t 내부 층
- [1624] 내부 층
- [1625] 3.5% w/w 알긴산나트륨
- [1626] 사용된 코어 : 카페인 펠릿으로 충전된 경질 젤라틴 캡슐
- [1627] 캡슐 형상 : 직사각형
- [1628] 캡슐 크기 : 1
- [1629] 실시예 41과 동일한 코팅 제제, 계산, 코팅 현탁액 제조 절차, 코팅 파라미터
- [1630] 외부 층: 0.8% w/w 유드라짓® L 30D 55
- [1631] 실시예 11C와 동일한 코팅 제제, 계산, 코팅 현탁액 제조 절차, 코팅 파라미터
- [1632] 실시예 43 (본 발명):
- [1633] 사용된 약물: 돌록세틴 히드로클로라이드 펠릿
- [1634] 이중층 코팅
- [1635] 내부 층: 60%알긴산나트륨
- [1636] 외부 층: 15% 유드라짓® L 30D 55
- [1637] 외부 층 25% w.r.t 내부 층
- [1638] 내부 층
- [1639] 켈톤 LVCR 코팅:
- [1640] 내부 층
- [1641] 600g 펠릿 상의 60% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체           | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------|----------------|-----------------|--------------|
| 켈톤® LVCR | FMC<br>바이오폴리머즈 | 360             | 360          |
| 활석       | 루제낙            | 180             | 180          |
| 정제수      |                | 12960           |              |
| 전체       |                | 13500           | 540          |

[1642]

- [1643] 코팅 현탁액의 고체 함량: 4% w/w
- [1644] 실시예 7C와 동일한 내부 층에 대한 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1645] 실시예 15와 동일한 코팅 현탁액에 대한 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터.
- [1646] 외부 층
- [1647] 유드라짓® L 30D 55 코팅
- [1648] 실시예 33C와 동일한 내부 층 및 외부 층에 대한 코팅 제제, 코팅 현탁액 제조 절차, 장비 및 방법 중 코팅 파라미터
- [1649] 카페인 정제
- [1650] 실시예 44 (본 발명): 이중층 코팅
- [1651] 내부 층: 1.78% (2mg/cm<sup>2</sup>) 알긴산나트륨
- [1652] 외부 층: 1.78% (2 mg/cm<sup>2</sup>) 유드라짓® L 30D 55
- [1653] 외부 층: 100% w.r.t 내부 층
- [1654] 내부 층
- [1655] 사용된 코어 : 카페인 정제
- [1656] 정제 형상 : 원형
- [1657] 정제 크기 : 11 mm
- [1658] 400g 정제 상의 5% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분       | 제조업체        | 양/배치 [g] | 고체 함량 [g] |
|----------|-------------|----------|-----------|
| 켈톤® LVCR | FMC 바이오폴리머즈 | 20       | 20        |
| 활석       | 루제낙         | 10       | 10        |
| 정제수      |             | 720      |           |
| 전체       |             | 750      | 30        |

- [1659]
- [1660] 전체 고체 함량 : 4% w/w
- [1661] 계산:
- [1662] 코팅 수준 : 2 mg/cm<sup>2</sup>
- [1663] 정제의 중량 : 398 mg
- [1664] 정제의 표면적 : 354.26 mm<sup>2</sup>

$$\begin{aligned}
 \% \text{ 중합체} &= \frac{\text{코팅 수준 (mg/cm}^2\text{)} \times \text{표면적}}{\text{정제의 중량}} \\
 &= \frac{2 \times 354.26}{398} \\
 &= 1.78\% \text{ w/w}
 \end{aligned}$$

[1665]

- [1666] 20.0 gm 중합체는 750.0 gm 코팅 현탁액 중에 존재하는 30.0 gm 전체 고체 중에 존재하였다.
- [1667] 따라서,
- [1668] 1.78 gm 중합체는 66.75 gm 코팅 현탁액 중에 존재하는 2.67 gm 전체 고체 중에 존재하였다.
- [1669] 100.0 gm 정제 상의 1.78% 코팅의 경우에 66.75 gm 코팅 현탁액이 필요하였다.
- [1670] 따라서
- [1671] 330.0 gm 정제 상의 1.78% 코팅의 경우에 220.28 gm 코팅 현탁액이 필요하였다.

| % 중합체 (g) | % 전체 고체 (g) | 필요한 현탁액 (g) | 필요한 중량 증가 |            |
|-----------|-------------|-------------|-----------|------------|
|           |             |             | 정제당 (mg)  | 20개의 정제(g) |
| 1.78      | 2.67        | 220.28      | 408.63    | 8.17       |

- [1672] 코팅 현탁액 제조 절차
- [1673] 실시예 7C와 동일하다.
- [1674] 사용된 기기: 코팅 팬
- [1675] 코팅 파라미터:
- [1676] 분무 파라미터:
- [1677] 노즐 구멍 : 1.0 mm
- [1678] 코팅 팬 크기 : 12 인치
- [1679] 배플 : 존재
- [1680] 규소 튜브 od/id : 5/3 mm
- [1681] 배기구 : ON
- [1682] 송풍기 : ON
- [1683] 분무 공기 압력 : 1.0 bar
- [1684] 방법 중 파라미터
- [1685] 팬 rpm 범위 : 15 rpm
- [1686] 펌프 rpm 범위 : 1 - 2 rpm
- [1687] 유입구 공기 온도 : 48 - 52°C
- [1688] 생성물 온도 : 37 - 41°C
- [1689] 분무 속도 범위 : 2.9 - 5.8 g/분
- [1690] 외부 층
- [1691] 사용된 코어 : 켈톤 LVCR 카페인 정제
- [1692] 정제 형상 : 원형
- [1693] 정제 크기 : 11 mm
- [1694]

[1695] 400g 정제 상의 5% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 30 D55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 66.67           | 20           |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 2               | 2            |
| 활석             | 루제낙                   | 10              | 10           |
| 물              |                       | 561.33          |              |
|                |                       | 640             | 32           |

[1696]

[1697] 전체 고체 함량 : 5% w/w

[1698] 계산:

[1699] 코팅 수준 : 2 mg/cm<sup>2</sup>

[1700] 정제의 중량 : 409 mg

[1701] 정제의 표면적 : 354.26 mm<sup>2</sup>

$$\begin{aligned}
 \% \text{ 중합체} &= \frac{\text{코팅 수준 (mg/cm}^2\text{)} \times \text{표면적}}{\text{정제의 중량}} \\
 &= \frac{2 \times 354.26}{409} \\
 &= 1.73\% \text{ w/w}
 \end{aligned}$$

[1702]

[1703] 20.0 gm 중합체는 640.0 gm 코팅 현탁액 중에 존재하는 32.0 gm 전체 고체 중에 존재하였다.

[1704] 따라서,

[1705] 1.73 gm 중합체는 55.4 gm 코팅 현탁액 중에 존재하는 2.77 gm 전체 고체 중에 존재하였다.

[1706] 100.0 gm 정제 상의 1.73% 코팅의 경우에 55.4 gm 코팅 현탁액이 필요하였다.

[1707] 따라서

[1708] 307.0 gm 정제 상의 1.73% 코팅의 경우에 170 gm 코팅 현탁액이 필요하였다.

| 코팅 수준<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | % 중합체<br>(g) | % 전체 고체<br>(g) | 필요한 현탁액<br>(g) | 중량 증가       |                |
|--------------------------------|--------------|----------------|----------------|-------------|----------------|
|                                |              |                |                | 정제당<br>(mg) | 20개의 정제<br>(g) |
| 2                              | 1.73         | 2.77           | 170            | 420.34      | 8.41           |

[1709]

[1710] 실시예 11C와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차

[1711] 사용된 기기: 코팅 팬

[1712] 코팅 파라미터:

[1713] 분무 파라미터:

[1714] 노즐 구멍 : 1.0 mm

- [1715] 코팅 팬 크기 : 12인치
- [1716] 배플 : 존재
- [1717] 규소 튜브 od/id : 5/3 mm
- [1718] 배기구 : ON
- [1719] 송풍기 : ON
- [1720] 분무 공기 압력 : 1 bar
- [1721] 방법 중 파라미터
- [1722] 팬 rpm 범위 : 19 rpm
- [1723] 펌프 rpm 범위 : 1 rpm
- [1724] 유입구 공기 온도 : 39 - 43℃
- [1725] 생성물 온도 : 28 - 32℃
- [1726] 분무 속도 범위 : 2.22 g/분
- [1727] 실시예 45 (본 발명): 이중층 코팅
- [1728] 내부 층: 1.78% (2mg/cm<sup>2</sup>) 알긴산나트륨
- [1729] 외부 층: 0.87% (1mg/cm<sup>2</sup>) 유드라짓® L 30D 55
- [1730] 외부 층: 50% w.r.t 내부 층
- [1731] 내부 층
- [1732] 사용된 코어 : 카페인 정제
- [1733] 정제 형상 : 원형
- [1734] 정제 크기 : 11 mm
- [1735] 실시예 44와 동일한 제제, 계산, 코팅 현탁액 제조 절차, 코팅 파라미터
- [1736] 외부 층
- [1737] 사용된 코어 : 켈톤 LVCR 카페인 정제
- [1738] 정제 형상 : 원형
- [1739] 정제 크기 : 11 mm
- [1740] 400g 정제 상의 5% w/w 중합체 코팅에 대한 제제

| 성분             | 제조업체                  | 양/<br>배치<br>[g] | 고체 함량<br>[g] |
|----------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| 유드라짓® L 30 D55 | 에보닉<br>인더스트리즈         | 66.67           | 20           |
| 트리에틸 시트레이트     | 버텔루스<br>스페셜티티스<br>인크. | 2               | 2            |
| 활석             | 루제낙                   | 10              | 10           |
| 물              |                       | 561.33          |              |
|                |                       | 640             | 32           |

[1741]

[1742] 전체 고체 함량 : 5% w/w

[1743]

계산:

[1744]

코팅 수준 : 1 mg/cm<sup>2</sup>

[1745]

정제의 중량 : 409 mg

[1746]

정제의 표면적 : 354.26 mm<sup>2</sup>

$$\begin{aligned}
 \% \text{ 중합체} &= \frac{\text{코팅 수준 (mg/cm}^2\text{)} \times \text{표면적}}{\text{정제의 중량}} \\
 &= \frac{1 \times 354.26}{409} \\
 &= 0.87\% \text{ w/w}
 \end{aligned}$$

[1747]

20.0 gm 중합체는 640.0 gm 코팅 현탁액 중에 존재하는 32.0 gm 전체 고체 중에 존재하였다.

[1748]

따라서, 0.87 gm 중합체는 27.8 gm 코팅 현탁액 중에 존재하는 1.39 gm 전체 고체 중에 존재하였다.

[1749]

[1750]

100.0 gm 정제 상의 0.87% 코팅의 경우에 27.8 gm 코팅 현탁액이 필요하였다.

[1751]

따라서

[1752]

307.0 gm 정제 상의 0.87% 코팅의 경우에 85.35 gm 코팅 현탁액이 필요하였다.

| 코팅 수준<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | % 중합체<br>(g) | % 전체 고체<br>(g) | 필요한 현탁액<br>(g) | 중량 증가       |                |
|--------------------------------|--------------|----------------|----------------|-------------|----------------|
|                                |              |                |                | 정제당<br>(mg) | 20개의 정제<br>(g) |
| 1                              | 0.87         | 1.39           | 85.35          | 414.67      | 8.29           |

[1753]

[1754]

실시에 11C와 동일한 코팅 현탁액 제조 절차

[1755]

사용된 기기: 코팅 팬

실시예 44와 동일한 코팅 파라미터

| 실시예 번호 | 대부분의 구성 | 중합체 유형 | 중합체 코팅 양 [%] | 비 | 다른 부형제                     | API 방출           |                |                | 통과/실패 |
|--------|---------|--------|--------------|---|----------------------------|------------------|----------------|----------------|-------|
|        |         |        |              |   |                            | 강용 pH 1.2 - 120분 | 인종제 pH 5.5 45분 | 인종제 pH 6.8 45분 |       |
| 1C     | -       | 알긴산칼륨  | 30           | - | 에어로실 (10%), 활석 (150%)      | 25               | -              | 57(60분) 펠릿의 응집 | 실패    |
| 2C     | -       | 알긴산칼륨  | 30           | - | 시케르나트 (15%), 활석 (200%)     | 19               | -              | 54(60분) 펠릿의 응집 | 실패    |
| 3C     | -       | 알긴산칼륨  | 15           | - | HPMC (10%), 활석 (200%)      | 49               | -              | 72 펠릿의 응집      | 실패    |
| 4C     | -       | 알긴산칼륨  | 30           | - | 폴리폴리사톤 XL (25%), 활석 (200%) | 19               | -              | 58 펠릿의 응집 & 겔화 | 실패    |

카페인 펠릿

[1756]

[1757]

| 실시예 번호 | 내부/외부 중합계 조성 유형 | 중합계 조성 양 [%] | 비     | 다른 부형제                                      | API 방출            |                |                   | 통과/ 실패 |
|--------|-----------------|--------------|-------|---|-------------------|----------------|-------------------|--------|
|        |                 |              |       |   | 강용 pH 1.2 - 120 분 | 인용제 pH 5.5 45분 | 인용제 pH 6.8 45분    |        |
| 5C     | -               | 25           | -     | 폴리플라스돈 XL (35%), 활석 (200%), 폴리스토베이트 80 (2%) | 15                | -              | 60<br>펠렛의 응집 & 겔화 | 실패     |
| 6C     | -               | 70           | -     | 클리세린 (15%), 활석 (50%)                        | 86                | -              | -                 | 실패     |
| 7C     | -               | 180          | -     | 활석 (50%)                                    | 50                | -              | 77<br>펠렛의 응집      | 실패     |
| 8C     | -               | 100          | 1.3   | 활석 (50%)                                    | 51                | -              | 77                | 실패     |
| 9C     | -               | 140          | 1.1.5 | 활석 (50%)                                    | 44                | -              | 85                | 실패     |

| 실시예 번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          |          |         | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 연속 인용제 pH 6.8 온제 하의 120 분 / EtOH 부재 하의 45분 |          |          |   |   | 통과/ 실패 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|---------|---|----------|----------|---|---|--------|
|        | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH | 10% EtOH  | 20% EtOH | 40% EtOH |   |   |        |
| 5C     | -                           | -        | -        | -        | -       | -   | -        | -        | - | - | -      |
| 6C     | -                           | -        | -        | -        | -       | -   | -        | -        | - | - | -      |
| 7C     | -                           | -        | -        | -        | -       | -   | -        | -        | - | - | -      |
| 8C     | -                           | -        | -        | -        | -       | -   | -        | -        | - | - | -      |
| 9C     | 28                          | 20       | 8        | 1        | -       | -   | -        | -        | - | - | 실패     |

| 실시예<br>번호 | 내부/외<br>부 중<br>구형<br>유형 | 중합체<br>L 30D<br>55-알긴산나<br>트륨 | 중합체<br>L 30D<br>55-알긴산나<br>트륨 | 비     | 다른<br>부형제<br>C(5%), TE<br>C(5%), TE<br>TEC<br>(10%) | API 명중<br>1.2 -<br>120분 | 원중제<br>PH 5.5<br>45분 | 원중제<br>PH 6.8<br>45분 | 통과/<br>실패 |
|-----------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|---|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| 10C       | -                       | L 30D                         | 125                           | 1.0.5 | 활성<br>(50%), TE<br>C(5%), TE<br>TEC<br>(10%)        | 20                      | -                    | 77                   | 실패        |
| 11C       | -                       | L 30D 55                      | 20                            | -     | 활성<br>(50%), TE<br>C(5%), TE<br>TEC<br>(10%)        | 0                       | -                    | 95                   | 통과        |

| 실시예<br>번호 | API 명중 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | API 명중<br>pH 1.2 + EtOH / 후속 완중제<br>하의 120분 / EtOH 부제 하의 45분 |             |             |             | 통과/<br>실패 |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------|-----------|
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 5%<br>EtOH   | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH |           |
| 10C       | 18                          | 17          | 20          | 18          | -  | -           | -           | -           | 실패        |
| 11C       | 2                           | 9           | 52          | 99          | -  | -           | -           | -           | 실패        |

| 실시예<br>번호 | 중합체<br>구형<br>유형 | 중합체<br>구형 양<br>[%] | 다른<br>부형제 | API 명중<br>pH 1.2 +<br>EtOH /<br>120분 | 통과/<br>실패 |
|-----------|-----------------|--------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|
| 12C       | 알긴산나트륨          | 75                 | 활성 50%    | 경중 pH<br>1.2 -<br>120분               | 실패        |
| 13C       | 알긴산나트륨          | 55                 | 활성 50%    | 94                                   | 실패        |
| 14C       | 알긴산나트륨          | 10                 | 활성 50%    | 97                                   | 실패        |

| 실시예<br>번호 | API 명중 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | 통과/<br>실패 |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH |           |
| 12C       | 94                          | 91          | 70          | 14          | 실패        |
| 13C       | -                           | -           | -           | 59          | 실패        |
| 14C       | -                           | -           | -           | 94          | 실패        |

[1759]

[1760]

|           |            |                 |                    |                                      |               |        |                       |                     |                      |                      |           |
|-----------|------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|---------------|--------|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 |            |                 |                    |                                      |               |        |                       |                     | API 명줄               |                      |           |
| 15        | 내부/외부<br>중 | 중합계<br>코팅<br>유형 | 중합계 코팅<br>양<br>[%] | 중합계 코팅<br>양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내부 코팅<br>비 | 다른 무영계 | 활석 50%,<br>TEC<br>10% | 장용 pH 1.2 -<br>120분 | 인중계 pH<br>5.5<br>45분 | 인중계 pH<br>6.8<br>45분 | 통과/<br>실패 |
|           | 외부 중<br>0  | L30D 55         | 75                 | 30                                   | 13.33         |        |                       | 0                   | 94                   | 100                  | 통과        |

|           |                             |             |             |             |  |             |             |             |           |  |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------|-----------|--|
| 실시예<br>번호 | API 명줄 pH 1.2 + EIOH / 120분 |             |             |             | API 명줄<br>pH 1.2 + EIOH / 후속 인중계 pH 6.8 존재<br>하의 120분 / EIOH 부재 하의 45분 |             |             |             | 통과/<br>실패 |  |
| 15        | 5%<br>EIOH                  | 10%<br>EIOH | 20%<br>EIOH | 40%<br>EIOH | 5%<br>EIOH   | 10%<br>EIOH | 20%<br>EIOH | 40%<br>EIOH | 통과        |  |
|           | 0                           | 0           | 3           | 2           | 100  | 100         | 100         | 89          | 통과        |  |

|           |                           |  |                                    |  |                                    |  |
|-----------|---------------------------|--|------------------------------------|--|------------------------------------|--|
| 실시예<br>번호 | API 명줄 완속 - 시험            |  |                                    |  | 통과/<br>실패                          |  |
| 15        | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 |  | Ca 부재 하의<br>후속 인중계 pH<br>6.8 / 45분 |  | Ca 부재 하의<br>후속 인중계 pH<br>6.8 / 45분 |  |
|           | 0                         |  | 93                                 |  | 94                                 |  |
|           |                           |  |                                    |  | 통과                                 |  |

| 실시예 번호 | 내부/외부 중 | 중합제 조성 유형 | 중합제 조성 양 [%] | 중합제 조성 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내부 코팅 비 | 건조 방법 | API 명질          |              | 외부/내부 코팅 비      | 중합제 조성 양 [%] | 중합제 조성 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내부 코팅 비 | 건조 방법 | 활석 50%, TEC 10% | 중합제 조성 양 [%] | 중합제 조성 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내부 코팅 비 | 건조 방법 | 결과 |                                |
|--------|---------|-----------|--------------|--------------------------------|------------|-------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|--------------------------------|------------|-------|-----------------|--------------|--------------------------------|------------|-------|----|--------------------------------|
|        |         |           |              |                                |            |       | 활석 50%, TEC 10% | 중합제 조성 양 [%] |                 |              |                                |            |       |                 |              |                                |            |       |    | 중합제 조성 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) |
| 16     | 내부 중    | 알긴산나트륨    | 55           | 22                             |            |       |                 | 36.36        | 활석 50%          | 0            | 95                             | 97         | 통과    |                 |              |                                |            |       |    | 통과/실패                          |
|        | 외부 중    | L30D      | 55           | 8                              |            |       |                 |              | 활석 50%, TEC 10% |              |                                |            |       |                 |              |                                |            |       |    | 통과                             |

| 실시예 번호 | API 명질 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          |          | API 명질 pH 1.2 + EtOH / 후속 인출제 pH 6.8 존재 하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |          |          |          | 결과 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|--|----------|----------|----------|----|
|        | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH  | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH |    |
| 16     | 0                           | 0        | 1        | 4        | 96   | 94       | 93       | 85       | 통과 |

| 실시예 번호 | API 명질 관습 - 시험         |                              |                              |       | 결과/실패 |
|--------|------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|-------|
|        | HCl + Ca pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의 후속 인출제 pH 6.8 / 45분 | Ca 부재 하의 후속 인출제 pH 6.8 / 45분 | 결과/실패 |       |
| 16     | 0                      | 98                           | 96                           | 통과    | 통과    |

|           |                     |                 |                    |                                      |                      |                   |                                  |                      |                      |           |
|-----------|---------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | 내부/외부<br>중          | 중합체<br>코형<br>유형 | 중합체<br>코형 양<br>[%] | 중합체<br>코형 양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코형<br>비 | 다윈<br>부형제         | API 명중<br>중용 pH<br>1.2 -<br>120분 | 완충제<br>pH 5.5<br>45분 | 완충제<br>pH 6.8<br>45분 | 통과/<br>실패 |
|           | 외부 중<br>L 30D<br>55 | 알긴산나<br>트륨      | 10                 | 4                                    | 700                  | 왁스 50%<br>TEC 10% | 0                                | 0                    | 90                   | 통과        |

|           |                             |             |             |             |  |             |             |             |           |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 명중 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | API 명중<br>pH 1.2 + EtOH / 후속 완충제 pH 6.8 중제<br>하의 120분 / EtOH 부제 하의 45분 |             |             |             | 통과/<br>실패 |
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 5%<br>EtOH   | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH |           |
| 17        | 0                           | 0           | 0           | 6           | 86   | 89          | 97          | 82          | 통과        |

|           |                           |                                    |                                    |    |           |
|-----------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 명중 완충 - 시험            |                                    |                                    |    | 통과/<br>실패 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 | Ca 중제 하의<br>후속 완충제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 부제 하의<br>후속 완충제 pH<br>6.8 / 45분 | 통과 |           |
| 17        | 0                         | 87                                 | 91                                 | 통과 |           |

|        |         |           |              |                                |              |                    |        |                  |                |                |         |
|--------|---------|-----------|--------------|--------------------------------|--------------|--------------------|--------|------------------|----------------|----------------|---------|
| 실시예 번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅 양 [%] | 중합체 코팅 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부 / 내부 코팅 비 | 다른 부형제             | API 명중 | 장용 pH 1.2 - 120분 | 인중제 pH 5.5 45분 | 인중제 pH 6.8 45분 | 동과 / 실패 |
| 18     | 내부 중    | 안진산나 트롤   | 30           | 12                             | 133.3        | 활석 50%             | 0      | 80               | 89             | 동과             |         |
|        | 외부 중    | L 30D     | 40           | 16                             | 4            | 활석 50%,<br>TEC 10% |        |                  |                | 동과             |         |
|        |         |           | 55           |                                |              |                    |        |                  |                |                |         |

|        |                             |          |          |          |  |          |          |          |         |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|--|----------|----------|----------|---------|
| 실시예 번호 | API 명중 pH 1.2 + ETOH / 120분 |          |          |          | API 명중 pH 1.2 + ETOH / 흡수 인중제 pH 6.8 존재 하의 120분 / ETOH 부재 하의 45분 |          |          |          | 동과 / 실패 |
|        | 5% ETOH                     | 10% ETOH | 20% ETOH | 40% ETOH | 5% ETOH  | 10% ETOH | 20% ETOH | 40% ETOH |         |
| 18     | 0                           | 0        | 0        | 6        | 88   | 89       | 93       | 94       | 동과      |

|        |                        |                              |                              |    |         |
|--------|------------------------|------------------------------|------------------------------|----|---------|
| 실시예 번호 | API 명중 흡수 - 시험         |                              |                              |    | 동과 / 실패 |
|        | HCl + Ca pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의 흡수 인중제 pH 6.8 / 45분 | Ca 부재 하의 흡수 인중제 pH 6.8 / 45분 |    |         |
| 18     | 0                      | 89                           | 87                           | 동과 |         |

|           |            |                 |                           |  |                   |               |         |        |           |
|-----------|------------|-----------------|---------------------------|--|-------------------|---------------|---------|--------|-----------|
| 실시예<br>번호 | 내부/외부<br>중 | 중합체<br>코팅<br>유형 | 중합체<br>코팅 양<br>[ $\mu$ g] | 중합체<br>코팅 양<br>( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) | 외부/<br>내부<br>코팅 비 | 단일<br>부형<br>계 | API 방출  |        | 동과/<br>실제 |
|           |            |                 |                           |  |                   |               | 완식 50%  | 완식 30% |           |
| 19        | 외부 중       | HPMC<br>AS LF   | 20                        | 8  | 26.67             | 0             | TEC 20% | 94     | 95        |
|           |            |                 |                           |  |                   |               | SLS 3%  | 94     |           |

|           |                             |             |             |             |  |             |             |             |           |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | API 방출<br>pH 1.2 + EtOH / 용출 인출계 pH 6.8 존재<br>하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |             |             |             | 동과/<br>실제 |
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 5%<br>EtOH   | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH |           |
| 19        | 0                           | 0           | 8           | 2           | 95   | 97          | 96          | 78          | 동과        |

|           |                           |    |                                    |    |           |
|-----------|---------------------------|----|------------------------------------|----|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 방출 용출 - 시험            |    |                                    |    | 동과/<br>실제 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 |    | Ca 부재 하의<br>용출 인출계 pH<br>6.8 / 45분 |    |           |
| 19        | 0                         | 95 | 93                                 | 93 | 동과        |

|           |            |                 |                    |                                      |              |           |                        |                      |                      |           |
|-----------|------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|--------------|-----------|------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | 내부/외부<br>중 | 중합계<br>코팅<br>유형 | 중합계<br>코팅 양<br>[%] | 중합계<br>코팅 양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내<br>부 코팅 | 다른<br>부형제 | API 명중                 |                      |                      |           |
|           |            |                 |                    |                                      |              |           | 경량 pH<br>1.2 -<br>120분 | 원중제<br>pH 5.5<br>45분 | 원중제<br>pH 6.8<br>45분 | 통과/<br>실패 |
| 20        | 내부 중       | 알긴산<br>나트륨      | 75                 | 30                                   | 13.33        | 활석 50%    | 0                      | 91                   | 97                   | 통과        |
|           | 외부 중       | L100 55         | 10                 | 4                                    |              | TEC 10%   |                        |                      |                      | 통과        |

|           |                             |             |             |             |   |             |             |             |           |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|---|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 명중 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | API 명중<br>pH 1.2 + EtOH / 후속 원중제<br>pH 6.8 단계<br>하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |             |             |             | 통과/<br>실패 |
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 5%<br>EtOH  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH |           |
| 20        | 0                           | 1           | 4           | 2           | 97  | 94          | 96          | 79          | 통과        |

|           |                           |                                    |                                    |  |           |
|-----------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 명중 칼슘 - 시험            |                                    |                                    |  | 통과/<br>실패 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의<br>후속 원중제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 부재 하의<br>후속 원중제 pH<br>6.8 / 45분 |  |           |
| 20        | 0                         | 97                                 | 98                                 |  | 통과        |

| 시험제 번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅 양 [%] | 중합체 코팅 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/ 내부 코팅 비 | 다공 부형제 | API 방출           |                  | 원종제 pH 5.5 45분 | 원종제 pH 7.5 45분 | 동과/ 실패 |
|--------|---------|-----------|--------------|--------------------------------|-------------|--------|------------------|------------------|----------------|----------------|--------|
|        |         |           |              |                                |             |        | 완식 50%<br>TEC 5% | 완식 50%<br>TEC 5% |                |                |        |
| 21     | 내부 중    | 안인안 나트륨   | 75           | 30                             | 13.93       | 0      | -                | 89               | 89             | 동과             |        |
|        | 외부 중    | FS 30D    | 10           | 4                              |             |        |                  |                  |                |                |        |

| 시험제 번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          |          | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 후속원종제 pH 7.5 준제 하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |          |          |          | 동과/ 실패 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|--------|
|        | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH   | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH |        |
| 21     | 0                           | 0        | 0        | 0        | 89  | 88       | 82       | 88       | 동과     |

| 시험제 번호 | API 방출 관습-시험           |                             | 동과/ 실패 |
|--------|------------------------|-----------------------------|--------|
|        | HCl + Ca pH 1.2 / 120분 | Ca 준제 하의 후속원종제 pH 7.5 / 45분 |        |
| 21     | 0                      | 94                          | 동과     |

| 실시예 번호 | 내부/외부 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅량 [%] | 중합체 코팅량 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내부 코팅 비 | 다룬 부형제 | 장용 pH 1.2-120분 | 완충제 pH 5.5 45분 | 완충제 pH 7.5 45분 | 동과/실제 |
|--------|-----------------|-------------|-------------------------------|------------|--------|----------------|----------------|----------------|-------|
| 22C    | -               | FS 30D      | 10                            | 4          | -      | 활석 50%         | 0              | -              | 동과/실제 |
|        |                 |             |                               |            |        | TEC 5%         |                |                |       |

| 실시예 번호 | API 명출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          |          | API 명출 pH 1.2 + EtOH / 후속 완충제 pH 7.5 존재 하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |          |          |          | 동과/실제 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|--|----------|----------|----------|-------|
|        | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH  | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH |       |
| 22C    | 4                           | 1        | 0        | 100      | -  | -        | -        | -        | 실제    |

| 실시예 번호 | 내부/외부 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅량 [%] | 중합체 코팅량 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내부 코팅 비 | 다룬 부형제 | 장용 pH 1.2-120분 | 완충제 pH 5.5 45분 | 완충제 pH 6.8 45분 | 동과/실제 |
|--------|-----------------|-------------|-------------------------------|------------|--------|----------------|----------------|----------------|-------|
|        |                 |             |                               |            |        |                |                |                |       |
| 23     | 내부 중합체          | 안전산칼슘       | 50                            | 20         |        |                |                |                |       |
|        | 외부 중합체          | L 30D 55    | 10                            | 4          |        |                |                |                |       |

| 실시예 번호 | API 명출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          |          | API 명출 pH 1.2 + EtOH / 후속 완충제 pH 6.8 존재 하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |          |          |          | 동과/실제 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|--|----------|----------|----------|-------|
|        | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH  | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH |       |
| 23     | 2                           | 8        | 8        | 2        | -  | -        | -        | -        | 동과    |

| 실시예 번호 | API 명출 칼슘-시점           |    |                              |    | 동과/실제 |
|--------|------------------------|----|------------------------------|----|-------|
|        | HCl + Ca pH 1.2 / 120분 |    | Ca 존재 하의 후속 완충제 pH 6.8 / 45분 |    |       |
| 23     | 0                      | 83 | 79                           | 83 | 동과    |

|           |              |                 |                    |                                      |                      |           |                                  |                      |                      |           |
|-----------|--------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|-----------|----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| 검식에<br>번호 | 내부/외부<br>중   | 중합체<br>코팅<br>유형 | 중합체<br>코팅 양<br>[%] | 중합체<br>코팅 양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코팅<br>비 | 다른<br>부형제 | API 방출<br>강용<br>pH 1.2<br>- 120분 | 인출제<br>pH 5.5<br>45분 | 인출제<br>pH 6.8<br>45분 | 동과/<br>실패 |
|           | 내부 중<br>외부 중 | 알긴산염<br>모범      | L 30D 55           | 55<br>15                             | 22<br>6              | 27.27     | 완식 50%<br>활식 50%,<br>TEC 10%     | 0                    | 96                   | 85        |

|           |                             |             |             |             |   |             |             |             |           |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|---|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 검식에<br>번호 | API 방출 pH 1.2 + EIOH / 120분 |             |             |             | API 방출<br>pH 1.2 + EIOH / 후속 인출제<br>pH 6.8 45분 / EIOH 부제<br>하의 120분 / EIOH 부제<br>하의 45분 |             |             |             | 동과/<br>실패 |
| 24        | 5%<br>EIOH                  | 10%<br>EIOH | 20%<br>EIOH | 40%<br>EIOH | 5%<br>EIOH  | 10%<br>EIOH | 20%<br>EIOH | 40%<br>EIOH | 동과        |
|           | 0                           | 0           | 2           | 7           | 93  | 92          | 95          | 89          |           |

|           |                           |                                    |                                    |                                    |           |
|-----------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| 검식에<br>번호 | API 방출 칼슘 - 시험            |                                    |                                    |                                    | 동과/<br>실패 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의<br>후속 인출제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 부제 하의<br>후속 인출제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 부제 하의<br>후속 인출제 pH<br>6.8 / 45분 |           |
| 24        | 0                         | 91                                 | 86                                 | 86                                 | 동과        |

| 실시예 번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅 양 [%] | 중합체 코팅 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/ 내부 코팅 비 | 다관 부형체 | API 방출          |        | 외부/ 내부 코팅 비 | 다관 부형체 | 중용 pH 1.2 - 120분 | 안용체 pH 5.5 45분 | 안용체 pH 6.8 45분 | 물과/ 실체 |
|--------|---------|-----------|--------------|--------------------------------|-------------|--------|-----------------|--------|-------------|--------|------------------|----------------|----------------|--------|
|        |         |           |              |                                |             |        | 완식 50%, TEC 10% | 완식 50% |             |        |                  |                |                |        |
| 25     | 내부 중    | 알긴산나트륨    | 55           | 22                             | 18.18       | 다관 부형체 | 0               | 4      | 94          | 물과     |                  |                |                |        |
|        | 외부 중    | 개질된 톱     | 10           | 4                              |             |        |                 |        |             |        |                  |                |                |        |

| 실시예 번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          |          | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 후속 안용체 pH 6.8 존재 하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |          |          |          | 물과/ 실체 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|--|----------|----------|----------|--------|
|        | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH  | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH |        |
| 25     | 0                           | 0        | 0        | 0        | 98   | 100      | 96       | 83       | 물과     |

| 실시예 번호 | API 방출 관습 - 시험         |                              |                              |        | 물과/ 실체 |
|--------|------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|--------|
|        | HCl + Ca pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의 후속 안용체 pH 6.8 / 45분 | Ca 부재 하의 후속 안용체 pH 6.8 / 45분 | 물과/ 실체 |        |
| 25     | 0                      | 94                           | 98                           | 물과     |        |

란소프라졸 펠릿

| 실시예 번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅 양 [%] | 중합체 코팅 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내부 코팅 비      | 다량/무형체 | API 명출           |                | 동과/실제 |    |
|--------|---------|-----------|--------------|--------------------------------|-----------------|--------|------------------|----------------|-------|----|
|        |         |           |              |                                |                 |        | 작용 pH 1.2 - 6.0분 | 인출재 pH 5.5 45분 |       |    |
| 26C    | 내부 중    | 안간산나트륨    | 40           | 16                             | 25              | 펠릿 50% | 3                | 98             | 100   | 동과 |
|        | 외부 중    | L30D 트립   | 10           | 4                              | 펠릿 50%, TEC 10% |        |                  |                |       | 동과 |

| 실시예 번호 | API 명출 pH 1.2 + EIOH / 120분 |          |          |          | API 명출 pH 1.2 + EIOH / 후속 인출재 pH 6.8 중재 하의 60분 / EIOH 부재 하의 45분 |          |          |          | 동과/실제 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|-------|
|        | 5% EIOH                     | 10% EIOH | 20% EIOH | 40% EIOH | 5% EIOH   | 10% EIOH | 20% EIOH | 40% EIOH |       |
| 26C    | 0                           | 0        | 0        | 1        | -   | -        | -        | -        | 동과    |

| 실시예 번호 | API 명출 관람 - 시험        |    |                              |    | 동과/실제 |
|--------|-----------------------|----|------------------------------|----|-------|
|        | HCl + Ca pH 1.2 / 60분 |    | Ca 중재 하의 후속 인출재 pH 6.8 / 45분 |    |       |
| 26C    | 0                     | 52 | 92                           | 실제 | 실제    |

|           |         |           |              |                                |            |        |                    |                |                |                |       |
|-----------|---------|-----------|--------------|--------------------------------|------------|--------|--------------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| 원시예<br>번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅 양 [%] | 중합체 코팅 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내부 코팅 비 | 다른 부형제 | API 명출             | 작용 pH 1.2-8.0분 | 인용계 pH 5.5 45분 | 인용계 pH 6.8 45분 | 통과/실패 |
|           | 내부 중    | 알긴산나트륨    | 40           | 16                             | 50         |        | 활석 50%,<br>TEC 10% | 0              | 100            | 91             | 통과    |
| 27        | 외부 중    | L 30D 55  | 20           | 8                              |            |        |                    |                |                |                | 통과    |

|           |                             |          |          |          |   |          |          |          |       |
|-----------|-----------------------------|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|-------|
| 원시예<br>번호 | API 명출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          |          | API 명출 pH 1.2 + EtOH / 후속 인용계 pH 6.8 존재 양의 60분 / EtOH 부재 양의 45분 |          |          |          | 통과/실패 |
|           | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH   | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH |       |
| 27        | 0                           | 0        | 0        | 0        | -   | -        | -        | -        | 통과    |

|           |                       |                              |                              |     |       |
|-----------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|-----|-------|
| 원시예<br>번호 | API 명출 결속 시험          |                              |                              |     | 통과/실패 |
|           | HCl + Ca pH 1.2 / 60분 | Ca 용해 양의 후속 인용계 pH 6.8 / 45분 | Ca 부재 양의 후속 인용계 pH 6.8 / 45분 | 100 |       |
| 27        | 0                     | 95                           | 100                          | 통과  |       |

|        |         |                            |              |            |                    |        |                   |                   |       |
|--------|---------|----------------------------|--------------|------------|--------------------|--------|-------------------|-------------------|-------|
| 실시예 번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형                  | 중합체 코팅 양 [%] | 외부/내부 코팅 비 | 더블 무형제             | API 방출 | 원종제 pH 5.5<br>45분 | 원종제 pH 6.8<br>45분 | 동과/실폐 |
| 28C    | 내부 중    | 중화전 L100 55 (pH 6.0으로 중화됨) | 5            | -          | 활석 50%<br>TEC 10%  | 1      | -                 | -                 | 동과    |
|        | 외부 중    | L 300D 55                  | 30           |            | 활석 50%,<br>TEC 10% |        |                   |                   |       |

|        |                            |          |          |          |  |          |          |          |       |
|--------|----------------------------|----------|----------|----------|--|----------|----------|----------|-------|
| 실시예 번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 60분 |          |          |          | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 후속 원종제 pH 6.8 단계 하의 120분 / EtOH 부계 하의 45분 |          |          |          | 동과/실폐 |
|        | 5% EtOH                    | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH  | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH |       |
| 28C    | 1                          | 1        | 1        | 87       | -  | -        | -        | -        | 실폐    |

카페인 셀렉

| 실시예 번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형                             | 중합체 코팅 양 [%] | 내부/외부 코팅 비 | 다른 부형제            | API 방출           |                | 통과/실패 |    |
|--------|---------|---------------------------------------|--------------|------------|-------------------|------------------|----------------|-------|----|
|        |         |                                       |              |            |                   | 경용 pH 1.2 - 120분 | 인용제 pH 5.5 45분 |       |    |
| 29C    | 내부 중    | 중합된 L30D 56 (pH 6.0으로 중화됨) + 20% 시트르산 | 5            | -          | 활성 50%<br>TEC 10% | 9                | -              | 100   | 통과 |
|        | 외부 중    | L30D 55                               | 10           | -          | 활성 50%<br>TEC 10% | -                | -              | -     | 실패 |

| 실시예 번호 | API 방출 pH 1.2 + EIOH / 120분 |          |          |          | API 방출 pH 1.2 + EIOH / 후속 인용제 pH 6.8 존재 하의 120분 / EIOH 부재 하의 45분 |          |          |          | 통과/실패 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|--|----------|----------|----------|-------|
|        | 5% EIOH                     | 10% EIOH | 20% EIOH | 40% EIOH | 5% EIOH  | 10% EIOH | 20% EIOH | 40% EIOH |       |
| 29C    | 17                          | 17       | 45       | 100      | -  | -        | -        | -        | 실패    |

메토프롤롤 수시네이트 펠릿

|        |           |              |        |                           |        |
|--------|-----------|--------------|--------|---------------------------|--------|
| 실시예 번호 | 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅 양 [%] | 다량 부형제 | API 방출 pH 1.2 + EtOH/120분 | 동과/ 실패 |
| 30C    | 알긴산나트륨    | 75           | 활석 50% | 84                        | 실패     |
| 31C    | 알긴산나트륨    | 100          | 활석 50% | 60                        | 실패     |
| 32C    | 알긴산나트륨    | 120          | 활석 50% | 43                        | 실패     |

|        |         |             |              |                                |             |                 |        |   |        |    |
|--------|---------|-------------|--------------|--------------------------------|-------------|-----------------|--------|---|--------|----|
| 실시예 번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형   | 중합체 코팅 양 [%] | 중합체 코팅 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/ 내부 코팅 비 | 다량 부형제          | API 방출 |   | 동과/ 실패 |    |
|        | 외부 중    | 알긴산나트륨      | 100          | 40                             | 10          | 활석 50%          | 0      | - | 99     | 동과 |
| 33C    | 외부 중    | L 30D 55 트롤 | 10           | 4                              |             | 활석 50%, TEC 10% |        |   |        |    |

|        |                             |          |          |          |   |          |          |          |        |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|---|----------|----------|----------|--------|
| 실시예 번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          |          | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 후속 완충제 pH 6.8 준제 |          |          |          | 동과/ 실패 |
|        | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH                                 | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 실패     |
| 33C    | -                           | -        | 48       | 1        | -                                       | -        | -        | -        | 실패     |

|           |                            |                    |                                      |                      |                   |                         |                      |                      |           |
|-----------|----------------------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | 내부/외부 중<br>중합체<br>코팅<br>유형 | 중합체 코팅<br>양<br>[%] | 중합체 코팅<br>양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코팅<br>비 | 더블 무형계            | API 양출                  |                      |                      |           |
|           |                            |                    |                                      |                      |                   | 장용 pH<br>1.2 -<br>1.20분 | 인출계<br>pH 5.5<br>45분 | 인출계<br>pH 6.8<br>45분 | 동과/<br>실패 |
| 34        | 내부 중<br>외부 중               | 100                | 40                                   | 20                   | 활석 50%<br>TEC 10% | 0                       | 98                   | 100                  | 동과        |
|           |                            |                    |                                      |                      |                   |                         |                      |                      |           |

|           |                             |             |             |             |  |             |             |             |           |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 양출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | API 양출<br>pH 1.2 + EtOH / 풍속 인출계 pH 6.8 존재<br>하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |             |             |             | 동과/<br>실패 |
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 5%<br>EtOH   | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH |           |
| 34        | 0                           | 0           | 0           | 0           | 100  | 100         | 98          | 81          | 동과        |

|           |                          |                                    |                                    |                                    |           |
|-----------|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 양출 결속 - 시험           |                                    |                                    |                                    | 동과/<br>실패 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 60분 | Ca 분계 하의<br>풍속 인출계 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 분계 하의<br>풍속 인출계 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 분계 하의<br>풍속 인출계 pH<br>6.8 / 45분 |           |
| 34        | 0                        | 98                                 | 100                                | 100                                | 동과        |

|           |         |                 |                    |                                      |                      |                   |        |           |    |     |    |
|-----------|---------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------|--------|-----------|----|-----|----|
| 실시예<br>번호 | 나부/외부 층 | 중합체<br>코팅<br>유형 | 중합체 코팅<br>양<br>[%] | 중합체 코팅<br>양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코팅<br>비 | 다린 부형제            | API 망출 | 동과/<br>실폐 |    |     |    |
|           | 나부 층    | 알킨산나트<br>염      | 75                 | 30                                   | 26.67                | 활성 50%<br>TEC 10% | 0      | 0         | 93 | 100 | 동과 |
| 35        | 외부 층    | L 30D 55        | 20                 | 8                                    |                      |                   |        |           |    |     | 동과 |

|           |                             |             |             |             |  |             |             |             |           |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 망출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | API 망출<br>pH 1.2 + EtOH / 후속 인출제 pH 6.8 존재<br>하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |             |             |             | 동과/<br>실폐 |
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 5%<br>EtOH   | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH |           |
| 35        | 2                           | 0           | 6           | 5           | 100  | 100         | 98          | 85          | 동과        |

|           |                           |                                    |           |
|-----------|---------------------------|------------------------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 망출 인출 - 시험            |                                    | 동과/<br>실폐 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의<br>후속 인출제 pH<br>6.8 / 45분 |           |
| 35        | 0                         | 100                                | 97        |

카페인 마나장제

|           |            |                 |                    |                                      |                      |                   |                               |                      |                      |           |
|-----------|------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | 내부/외부<br>중 | 중합체<br>코팅<br>무형 | 중합체<br>코팅 양<br>[%] | 중합체<br>코팅 양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코팅<br>비 | 다른 무형제            | API 망출<br>장용 pH<br>1.2 - 120분 | 입출제<br>pH 5.5<br>45분 | 입출제<br>pH 6.8<br>45분 | 통과/<br>실제 |
| 36        | 내부 중       | 알긴산나트륨          | 40                 | 18                                   | 25                   | 활석 50%            | 38                            | -                    | -                    | 통과        |
|           | 외부 중       | L 30D 55        | 10                 | 6                                    |                      | 활석 50%<br>TEC 10% | 0                             | 91                   | 95                   | 통과        |

|           |            |                             |             |             |             |   |             |             |             |           |
|-----------|------------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|---|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | 내부/외부<br>중 | API 망출 pH 1.2 + EIOH / 120분 |             |             |             | API 망출<br>pH 1.2 + EIOH / 후속 입출제 pH 6.8<br>45분<br>존제 하의 120분 / EIOH 무제 하의 |             |             |             | 통과/<br>실제 |
| 36        | 내부 중       | 5%<br>EIOH                  | 10%<br>EIOH | 20%<br>EIOH | 40%<br>EIOH | 5%<br>EIOH  | 10%<br>EIOH | 20%<br>EIOH | 40%<br>EIOH |           |
|           | 외부 중       | 30                          | 23          | 16          | 4           | -   | -           | -           | -           | 통과        |

|           |                           |    |                                    |    |           |
|-----------|---------------------------|----|------------------------------------|----|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 망출 갈습 - 시험            |    |                                    |    | 통과/<br>실제 |
| 36        | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 |    | Ca 존재 하의<br>후속 입출제 pH<br>6.8 / 45분 |    | 통과        |
|           | 0                         | 85 | 90                                 | 90 |           |

|           |         |                 |                    |                                      |                      |                   |        |       |
|-----------|---------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------|--------|-------|
| 실시예<br>번호 | 내부/외부 중 | 중합체<br>코팅<br>유형 | 중합체<br>코팅 양<br>[%] | 중합체<br>코팅 양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코팅<br>비 | 다관 부형제            | API 명중 | 통과/실패 |
|           | 외부 중    | L 30D 55        | 25                 | 12                                   | 60                   | 활석 50%<br>TEC 10% | 0      | 통과    |
| 37        | 내부 중    | 알긴산나트륨          | 25                 | 12                                   | 60                   | 활석 50%<br>TEC 10% | 0      | 통과    |

|           |                             |             |             |             |  |             |             |             |           |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 명중 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | API 명중<br>pH 1.2 + EtOH / 후속 양중제 pH 6.8 존재<br>하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |             |             |             | 통과/<br>실패 |
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 5%<br>EtOH   | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 통과        |
| 37        | 0                           | 0           | 0           | 0           | 97   | 95          | 98          | 98          | 통과        |

|           |                           |                                    |                                    |                                    |           |
|-----------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 명중 완습 - 시험            |                                    |                                    |                                    | 통과/<br>실패 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의<br>후속 양중제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 부재 하의<br>후속 양중제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 존재 하의<br>후속 양중제 pH<br>6.8 / 45분 | 통과        |
| 37        | 0                         | 99                                 | 97                                 | 97                                 | 통과        |

| 검시예 번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅 양 [%] | 중합체 코팅 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/ 내부 코팅 비 | 더블 부형제 | API 방출           |                |                |        |
|--------|---------|-----------|--------------|--------------------------------|-------------|--------|------------------|----------------|----------------|--------|
|        |         |           |              |                                |             |        | 장용 pH 1.2 - 120분 | 인용제 pH 5.5 45분 | 인용제 pH 6.8 45분 | 동과/ 실재 |
| 38C    | 내부 중    | 안진산나트륨    | 40           | 18                             | 10          | 0      | 0                | 97             | 94             | 동과     |
|        | 외부 중    |           |              |                                |             |        |                  |                |                |        |

| 검시예 번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          |          | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 후속 인출제 pH 6.8 용제 하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |          |          |          | 동과/ 실재 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|--|----------|----------|----------|--------|
|        | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH  | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH |        |
| 38C    | 0                           | 1        | 2        | 1        | 97   | 96       | 96       | 97       | 동과     |

| 검시예 번호 | API 방출 칼슘-시험           |                              |                              |                              | 동과/ 실재 |
|--------|------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
|        | HCl + Ca pH 1.2 / 120분 | Ca 용제 하의 후속 인출제 pH 6.8 / 45분 | Ca 용제 하의 후속 인출제 pH 6.8 / 45분 | Ca 용제 하의 후속 인출제 pH 6.8 / 45분 |        |
| 38C    | 0                      | 30                           | 88                           | 88                           | 실재     |

|           |         |                 |                    |                                      |                      |        |                       |                      |                      |           |
|-----------|---------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| 검시예<br>번호 | 내부/외부 중 | 중합체<br>코팅<br>유형 | 중합체<br>코팅 양<br>[%] | 중합체<br>코팅 양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코팅<br>비 | 다량 부형제 | 잔용 pH<br>1.2-<br>120분 | 인출제<br>pH 5.5<br>45분 | 인출제<br>pH 6.8<br>45분 | 통과/<br>실패 |
|           | 외부 중    |                 |                    |                                      |                      |        |                       |                      |                      |           |

|           |                             |             |             |             |   |             |             |             |           |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|---|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 검시예<br>번호 | API 병용 pH 1.2 + EIOH / 120분 |             |             |             | API 병용<br>pH 1.2 + EIOH / 후속 인출제 pH 6.8 단계<br>하의 120분 / EIOH 부-제 하의 45분 |             |             |             | 통과/<br>실패 |
|           | 5%<br>EIOH                  | 10%<br>EIOH | 20%<br>EIOH | 40%<br>EIOH | 5%<br>EIOH  | 10%<br>EIOH | 20%<br>EIOH | 40%<br>EIOH |           |
| 39        | 0                           | 0           | 1           | 0           | 99  | 99          | 97          | 93          | 통과        |

|           |                           |                                    |                                    |                                    |           |
|-----------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| 검시예<br>번호 | API 병용 걸름 - 시험            |                                    |                                    |                                    | 통과/<br>실패 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 | Ca 단계 하의<br>후속 인출제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 단계 하의<br>후속 인출제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 단계 하의<br>후속 인출제 pH<br>6.8 / 45분 |           |
| 39        | 0                         | 93                                 | 91                                 | 91                                 | 통과        |

카페인 겔술

| 실시예<br>번호 | 내부/외부 중<br>구입<br>수량 | 중합체<br>코팅 양<br>[g] | 중합체<br>코팅 양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코팅<br>비 | 다룬 부형제            | API 망출              |                      | 동과/<br>실패 |                      |
|-----------|---------------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|-----------|----------------------|
|           |                     |                    |                                      |                      |                   | 강용 pH<br>1.2 - 120분 | 원용제<br>pH 5.5<br>45분 |           | 원용제<br>pH 6.8<br>45분 |
| 40        | 내부 중                | 알긴산나트륨             | 5.17                                 | 6                    | 활선 50%<br>TEC 10% | 0                   | 7                    | 99        | 동과 6.8,<br>실패 5.5    |
|           | 외부 중                | L 30D 55           | 4.97                                 | 6                    |                   |                     |                      |           |                      |

| 실시예<br>번호 | API 망출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | API 망출<br>pH 1.2 + EtOH / 후속 인용제 pH 6.8 콘제<br>와의 120분 / EtOH 부재와의 45분 |             |             |             | 동과/<br>실패 |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|---|-------------|-------------|-------------|-----------|
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 5%<br>EtOH  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH |           |
| 40        | 0                           | 0           | 0           | 0           | -   | -           | -           | -           | 동과        |

| 실시예<br>번호 | API 망출 걸습 - 시험            |                                   |                                   |           | 동과/<br>실패 |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 | Ca 콘제와의<br>후속 인용제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 부재와의<br>후속 인용제 pH<br>6.8 / 45분 | 동과/<br>실패 |           |
| 40        | 0                         | 89                                | 97                                | 동과        |           |

|           |         |                 |                    |                                      |                      |                    |                         |                      |                      |           |
|-----------|---------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | 내부/외부 중 | 중합체<br>코팅<br>유형 | 중합체<br>코팅 양<br>[%] | 중합체<br>코팅 양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코팅<br>비 | 단분 부형제             | API 방출<br>1.2 -<br>120분 | 인공제<br>PH 5.5<br>45분 | 인공제<br>PH 6.8<br>45분 | 통과/<br>실패 |
|           | 외부 중    | L 30D 55        | 5.17               | 6                                    | 15.47                | 활석 50%,<br>TEC 10% | 0                       | 93                   | 100                  | 통과        |

|           |                             |             |             |  |             |             |           |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 방출 pH 1.2 + EIOH / 120분 |             |             | API 방출<br>pH 1.2 + EIOH / 후속 인공제 pH 6.8 존재<br>하의 120분 / EIOH 부재 하의 45분 |             |             | 통과/<br>실패 |
|           | 5%<br>EIOH                  | 10%<br>EIOH | 20%<br>EIOH | 5%<br>EIOH   | 10%<br>EIOH | 20%<br>EIOH |           |
| 41        | 0                           | 0           | 3           | 1  | 99          | 99          | 통과        |

|           |                           |                                    |                                    |                                    |           |
|-----------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 방출 결함 - 시험            |                                    |                                    |                                    | 통과/<br>실패 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의<br>후속 인공제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 부재 하의<br>후속 인공제 pH<br>6.8 / 45분 | Ca 존재 하의<br>후속 인공제 pH<br>6.8 / 45분 |           |
| 41        | 0                         | 97                                 | 96                                 | 96                                 | 통과        |

|           |         |      |                 |                    |                                      |                      |        |                    |                     |                      |                      |
|-----------|---------|------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|--------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| 실시예<br>번호 | 내부/외부 중 |      | 중합체<br>코팅<br>유형 | 중합체<br>코팅 양<br>[%] | 중합체<br>코팅 양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코팅<br>비 | 다른 부형제 | API 방출             |                     |                      |                      |
|           | 내부 중    | 외부 중 |                 |                    |                                      |                      |        | 활석 50%,<br>TEC 10% | 경용 pH<br>1.2 - 120분 | 원종제<br>pH 5.5<br>45분 | 원종제<br>pH 6.8<br>45분 |
| 42        | 내부 중    | 외부 중 | 안긴산나트륨          | 3.5                | 4                                    | 22.86                | 활석 50% | 0                  | 95                  | 94                   | 통과                   |
|           |         |      | L 30D 55        | 0.8                | 1                                    |                      |        |                    |                     |                      |                      |

|           |                             |             |             |             |  |             |             |             |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------|
| 실시예<br>번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | API 방출<br>pH 1.2 + EtOH / 후속 완충제 pH 6.8 존재<br>하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |             |             |             |
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 5%<br>EtOH   | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH |
| 42        | 0                           | 0           | 2           | 4           | 99   | 98          | 96          | 96          |

|           |                           |                                    |           |
|-----------|---------------------------|------------------------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 방출 완충 - 시험            |                                    | 통과/<br>실패 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의<br>후속 완충제 pH<br>6.8 / 45분 |           |
| 42        | 0                         | 97                                 | 통과        |

분류세틴 펠릿

| 실시예 번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅 양 [%] | 중합체 코팅 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내부 코팅 비 | 단일모형제  | API 방출            |    | 동과/실제 |                   |
|--------|---------|-----------|--------------|--------------------------------|------------|--------|-------------------|----|-------|-------------------|
|        |         |           |              |                                |            |        | 활석 50%<br>TEC 10% | 1  |       |                   |
| 43     | 내부 중    | 알긴산나트륨    | 60           |                                | 25         | 활석 50% | 1                 | 61 | 91    | 동과/실제 6.8, 실제 5.5 |
|        | 외부 중    | L 30D 55  | 15           |                                |            |        |                   |    |       |                   |

| 실시예 번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          |          | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 후속 완충제 pH 6.8 중재 하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |          |          |          | 동과/실제 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|----------|--|----------|----------|----------|-------|
|        | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH | 5% EtOH  | 10% EtOH | 20% EtOH | 40% EtOH |       |
| 43     | 2                           | 0        | 0        | 3        | -  | -        | -        | -        | 동과    |

| 실시예 번호 | API 방출 완충 - 시험         |                                  |                                  |       | 동과/실제 |
|--------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|-------|
|        | HCl + Ca pH 1.2 / 120분 | Ca 중재 하의 후속 완충제 pH 6.8 / 1시간 30분 | Ca 부재 하의 후속 완충제 pH 6.8 / 1시간 30분 | 동과/실제 |       |
| 43     | 0                      | 89                               | 90                               | 동과    |       |

카페인 정제

| 실시예 번호 | 내부/외부 중 | 중합체 코팅 유형 | 중합체 코팅 양 [%] | 중합체 코팅 양 (mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/내부 코팅 비 | 다른 부형제            | API 방출          |                |                | 동과/실제              |
|--------|---------|-----------|--------------|--------------------------------|------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|--------------------|
|        |         |           |              |                                |            |                   | 장용 pH 1.2 -120분 | 인출계 pH 5.5 45분 | 인출계 pH 6.8 45분 |                    |
| 44     | 내부 중    | 알긴산나트륨    | 1.78         | 2                              | 100        | 활차 50%<br>TEC 10% | 0               | 35             | 88             | 6.8에서 동과, 5.5에서 실제 |
|        | 외부 중    |           | 1.78         | 2                              |            |                   |                 |                |                |                    |

| 실시예 번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |          |          | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 후속 인출계 pH 6.8 존재 하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |          |          | 동과/실제 |
|--------|-----------------------------|----------|----------|--|----------|----------|-------|
|        | 5% EtOH                     | 10% EtOH | 20% EtOH | 5% EtOH  | 10% EtOH | 20% EtOH |       |
| 44     | 1                           | 1        | 3        | 88   | 87       | 91       | 동과    |
|        | 1                           | 1        | 5        | 88   | 87       | 92       |       |

| 실시예 번호 | API 방출 결합 - 시험         |                              |                              | 동과/실제 |
|--------|------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
|        | HCl + Ca pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의 후속 인출계 pH 6.8 / 45분 | Ca 부재 하의 후속 인출계 pH 6.8 / 45분 |       |
| 44     | 0                      | 91                           | 90                           | 동과    |
|        | 0                      | 91                           | 90                           |       |

|           |              |                 |                    |                                      |                      |                   |          |      |           |    |
|-----------|--------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------------|-------------------|----------|------|-----------|----|
| 실시예<br>번호 | 내부/외부 중      | 중합체<br>코팅<br>유형 | 중합체<br>코팅 양<br>[%] | 중합체<br>코팅 양<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 외부/<br>내부<br>코팅<br>비 | 다른 부형제            | API 방출   |      | 통과/<br>실패 |    |
|           |              |                 |                    |                                      |                      |                   | 4        | 92   |           | 92 |
| 45        | 내부 중<br>외부 중 | 말긴산나트륨          | 1.78               | 2                                    | 100                  | 완선 50%<br>TEC 10% | 4        | 92   | 92        | 통과 |
|           |              |                 |                    |                                      |                      |                   | L 30D 55 | 1.78 | 1         | 통과 |

|           |                             |             |             |             |  |             |             |             |           |
|-----------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|--|-------------|-------------|-------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 방출 pH 1.2 + EtOH / 120분 |             |             |             | API 방출<br>pH 1.2 + EtOH / 후속 인출제<br>하의 120분 / EtOH 부재 하의 45분 |             |             |             | 통과/<br>실패 |
|           | 5%<br>EtOH                  | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH | 5%<br>EtOH   | 10%<br>EtOH | 20%<br>EtOH | 40%<br>EtOH |           |
| 45        | 4                           | 4           | 5           | 5           | 92   | 87          | 94          | 75          | 통과        |

|           |                           |                                    |           |
|-----------|---------------------------|------------------------------------|-----------|
| 실시예<br>번호 | API 방출 칼슘 - 시험            |                                    | 통과/<br>실패 |
|           | HCl + Ca<br>pH 1.2 / 120분 | Ca 존재 하의<br>후속 인출제 pH<br>6.8 / 45분 |           |
| 45        | 4                         | 91                                 | 통과        |