

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(43) 국제공개일  
2010년 5월 14일 (14.05.2010)

PCT

(10) 국제공개번호  
WO 2010/053337 A2

- (51) 국제특허분류: A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/006590
- (22) 국제출원일: 2009년 11월 10일 (10.11.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2008-0111234 2008년 11월 10일 (10.11.2008) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): (주)아모레퍼시픽 (AMOREPACIFIC CORPORATION) [KR/KR]; 서울특별시 용산구 한강로 2가 181, 140-777 Seoul (KR).
- (72) 발명자: 곁
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 신광현 (SHIN, Kwang-Hyun) [KR/KR]; 경기도 화성시 능동 푸른마을 모아미래도아파트 945 동 1101 호, 445-320 Gyeonggi-do (KR). 김재관 (KIM, Jaekwan) [KR/KR]; 서울특별시 성북구 돈암 2 동 한진아파트 207 동 806 호, 136-753 Seoul (KR). 전재일 (JUN, Jai-II) [KR/KR]; 경기도 안양시 동안구 비산 1 동 삼성래미안아파트 113 동 502 호, 431-759 Gyeonggi-do (KR). 홍덕기 (HONG, Deok-Ki) [KR/KR]; 경기도 성남시 수정구 신

흥 3 동 2537 번지, 461-811 Gyeonggi-do (KR). 배준호 (BAE, Joon-Ho) [KR/KR]; 경기도 용인시 수지구 상현 1 동 상현마을 쌍용 2 차아파트 C 단지 218 동 701 호, 448-522 Gyeonggi-do (KR).

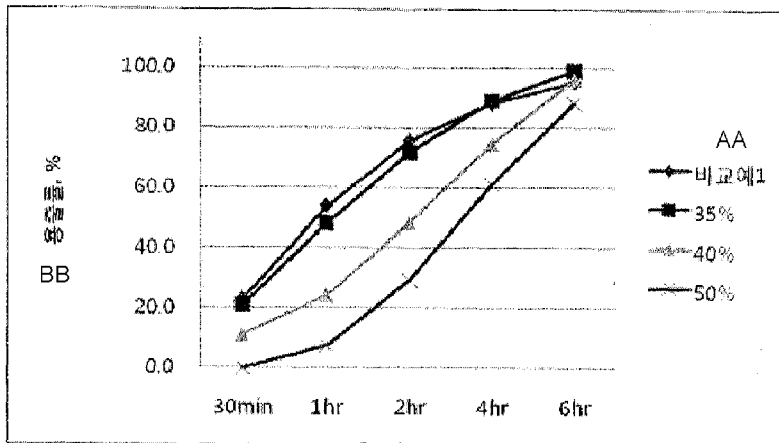
- (74) 대리인: 김순영 (KIM, Sun-Young); 서울특별시 종로구 수송동 80-6 석탄회관빌딩 10 층, 110-727 Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: SLOW-RELEASE PARTICLE AND A PRODUCTION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭 : 서방성 미립자 및 이의 제조방법

[Fig. 1]



AA ... Comparative example 1  
BB ... Percentage elution (%)

(57) Abstract: The present invention relates to a slow-release particle comprising: a matrix having a pharmacologically active component; and a slow-release layer having a substance which forms a slow-release stratum on the matrix. The slow-release particle of the present invention not only allows control of the dual release of drugs of an effective kind but can also exhibit outstanding elution characteristics even when a small amount of coating substance is used.

(57) 요약서: 본 발명은 약리학적으로 활성 성분을 포함하는 매트릭스; 및 상기 매트릭스 상에 서방성 막형성 물질을 포함하는 서방성층을 포함하는 서방성 미립자에 관한 것이다. 본 발명의 서방성 미립자는 효과적인 약물의 이중 방출 제어가 가능할 뿐만 아니라, 적은 양의 코팅물질을 사용하는 경우에도 우수한 용출 특성을 나타낼 수 있다.

WO 2010/053337 A2



NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**공개:**  
— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

## 명세서

### 발명의 명칭: 서방성 미립자 및 이의 제조방법

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 약리학적 활성 성분을 포함하는 매트릭스를 포함하는 서방성 미립자 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 약물 및 전구약물을 비롯한 많은 활성 약제는 이러한 약제의 서방성(다르게는 느린 방출 또는 지속성으로 알려짐)을 제공하는 경구 전달가능한 투약 형태로 제형화된다.
- [3] 탐수로신 염산염(tamsulosin hydrochloride)과 같은 약제를 포함하는 서방성 정제의 형태로 투여하는 경우, 그 크기로 인해 유문부 괄약근 통과 속도가 불규칙하여 이에 따른 혈중 농도의 상승과 농도 의존적인 부작용 발현이 빈번하다는 단점이 있다. 이에, 구강내에서 신속하게 붕괴되는 정제의 형태로 제조하면서 미립자의 입경을 감소시키고자 하는 시도가 있어왔다.
- [4] 예를 들어, 한국 특허 제0530546호는 약물을 함유하는 350  $\mu\text{m}$  이하의 서방성 미립자, 부형제 및 결합제를 포함하는 정제용 조성물을 개시하고 있다. 그러나, 위 특허는 약물을 포함하는 매트릭스 구조를 포함하지 않은 서방성 미립자에 관한 것으로, 위 구조의 서방성 미립자는 약물 방출을 제어하기가 어렵고, 미립자의 서방성 구현을 위해 다량의 코팅 물질을 필요로 하며, 코팅 시간이 길어지는 단점이 있다.

#### 발명의 상세한 설명

##### 기술적 과제

- [5] 이에, 본 발명의 목적은 약물방출 제어가 용이한 서방성 미립자를 제공하고자 하는 것이다.
- [6] 본 발명의 다른 목적은 약물방출 제어가 용이한 서방성 미립자를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

##### 과제 해결 수단

- [7] 본 발명의 일실시예는 약리학적 활성 성분을 포함하는 매트릭스; 및
- [8] 상기 매트릭스 상에 서방성 막 형성 물질을 포함하는 서방성층을 포함하는 서방성 미립자에 관한 것이다. 상기 매트릭스 중에 약리학적 활성 성분은 골고루 분산 또는 분포되어 있을 수 있다.
- [9] 또한, 본 발명의 일실시예는 약리학적 활성 성분이 포함되어 있는 매트릭스를 제조하는 단계; 및 상기 매트릭스 상에 서방성 막 형성 물질을 포함하는 서방성층을 형성하는 단계를 포함하는 서방성 미립자의 제조방법에 관한 것이다.

##### 발명의 효과

- [10] 본 발명의 서방성 미립자는 약물의 효과적인 방출 제어가 가능할 뿐만 아니라, 적은 양의 코팅물질을 포함하여도 우수한 용출 특성을 나타낼 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [11] 도 1은 본 발명에 따른 실시예 5 및 비교예 1에서 제조한 서방성 미립자의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.

### 발명의 실시를 위한 형태

- [12] 본 발명은 약리학적 활성 성분을 포함하는 매트릭스 및 상기 매트릭스 상에 서방성 막 형성 물질을 포함하는 서방성층을 포함함으로써, 매트릭스에 의해 1차로 활성 성분의 방출제어가 가능하고, 추가적인 코팅에 의해 2차로 활성 성분의 방출이 제어되는 이중방출제어 시스템으로, 코팅물질의 양 및 코팅 시간이 현격히 줄어드는 이점이 있다. 이에 따라, 목적하는 코팅물질을 적은 양으로 사용하는 경우에도, 동등 또는 더 우수한 용출 특성을 나타내는 것을 확인하였다.
- [13] 하나의 실시예에서, 상기 서방성 막 형성 물질은 수불용성 고분자, 위용성 고분자, 장용성 고분자, 수용성 고분자, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 고분자일 수 있으며, 고분자 물질은 그 목적에 따라 적절하게 선택할 수 있다.
- [14] 상기 서방성 막 형성 물질은 약물 방출의 서방성 부여를 위하여 pH 비의존성 수불용성 고분자일 수 있으며, 상기 수불용성 고분자는 예를 들어, 에틸셀룰로오스, 아쿠아코트(상품명, FMC사 제조) 등의 수불용성 셀룰로오스 에테르, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸·메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸 공중합체(예를 들면, 상품명: 유드라짓(Eudragit) RS, 에보닉사 제조), 폴리비닐아세테이트 및 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 공중합체, 및 이의 분산액(아크릴산에틸·메타크릴산메틸 공중합체 분산액은 예를 들면, 상품명: 유드라짓 NE30D, 에보닉사 제조)으로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다.
- [15] 상기 위용성 고분자는 예를 들어, 폴리비닐 아세탈 디에틸 아미노아세테이트, 및 메타크릴산메틸·메타크릴산부틸·메타크릴산디메틸아미노에틸 공중합체(예를 들면, 상품명: 유드라짓 E, 에보닉사 제조)로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다.
- [16] 상기 서방성 막 형성 물질은 장용성 부여를 위해 장용성 고분자일 수 있으며, 상기 장용성 고분자는 예를 들어, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시메틸 에틸 셀룰로오스 프탈레이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 메타크릴산·메타크릴산메틸 공중합체(예를 들면, 상품명: 유드라짓 L100, 유드라짓 S, 에보닉사 제조), 및 메타크릴산·아크릴산에틸 공중합체(예를 들면, 상품명: 유드라짓 L100-55, 유드라짓 L30D55, 에보닉사 제조)로 구성된

군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다.

- [17] 상기 수용성 고분자는 예를 들어, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 및 폴리비닐 알콜로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [18] 이들 고분자 물질은 목표로 하는 용출 제어를 달성하기 위해서, 1종 또는 2종 이상을 적절하게 조합하여 이용할 수 있다.
- [19] 하나의 실시예에서, 상기 서방성층은 서방성 미립자의 총 중량을 기준으로 15 내지 60 중량%를 차지할 수 있으며, 바람직하게는 20 내지 40 중량%를 차지할 수 있다. 상기 범위를 충족시킬 경우 효과적으로 약물방출을 제어하고 단시간에 코팅되는 이점이 있다.
- [20] 상기 활성 성분은 매트릭스 중에 골고루 분산 또는 분포되어 있는 형태일 수 있으며, 서방성이 요구되는 치료학적으로 유효한 활성 성분 또는 예방학적으로 유효한 활성 성분이면 특별히 제한되지 않는다.
- [21] 상기 활성 성분은 예를 들어, 아세트헥사미드, 인슐린, 톨부타미드, 테스모푸렛신, 및 글리피디드로 구성된 군으로부터 선택된 당뇨병 치료제; 히드로클로로티아자이드, 폴리티아자이드, 및 트리암테렌으로 구성된 군으로부터 선택된 이뇨제; 아미노피린, 마르산호르모넬롤, 및 테오필린으로 구성된 군으로부터 선택된 기관지 확장제; 인산코데인, 노스카핀, 인산디메몰판, 및 텍스트로메톨판으로 구성된 군으로부터 선택된 진해제; 질산퀴니딘, 디키톡신, 염산프로파르페논, 및 프로카인아미드로 구성된 군으로부터 선택된 부정맥 치료제; 아미노벤조산에틸, 리도카인, 및 염산디부카인으로 구성된 군으로부터 선택된 표면마취제; 페니트인, 에트숙시미드, 및 프리미돈으로 구성된 군으로부터 선택된 간질 치료제; 히드로콜티존, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 및 베타메타존으로 구성된 군으로부터 선택된 합성 부신피질 스테로이드류; 파모티딘, 염산라니티딘, 시메티딘, 스크랄파트, 술폰리드, 테푸레논, 프라우노톨, 5-아미노살리실산, 술폰살라딘, 오메프라졸, 판토프라졸, 및 란소프라졸로 구성된 군으로부터 선택된 소화성 궤양 치료제; 인델록사진, 이데베논, 염산티아프리드, 염산비페메란, 및 호파텐산칼슘으로 구성된 군으로부터 선택된 중추신경계 치료제; 프라바스타틴나트륨, 신바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 및 아토르바스타틴으로 구성된 군으로부터 선택된 고지혈증 치료제; 염산암피실린프타리딜, 세포테탄, 및 조사마이신으로 구성된 군으로부터 선택된 항생제; 탐수로신 염산염, 메실산독사조신, 및 염산테라조신으로 구성된 군으로부터 선택된 양성전립선 비대증 치료제; 푸란루카스트, 더필카스트, 알부텔롤, 암부록솔, 부테소니드, 및 레벨부텔롤로 구성된 군으로부터 선택된 천식 치료제; 모사프리드, 구연산모사프리드, 이토프리드, 염산이토프리드, 시사프리드, 시사프리드 일수화물, 주석산 시사프리드, 돔페리돈, 말레인산 돔페리돈, 메토클로프라미드, 염산메토클로프라미드, 트리메부틴, 말레인산트리메부틴, 클레보프리드,

말레인산클레보프리트, 브로모프리트, 레보설피라이드로 구성된 군으로부터 선택된 위장관 조절제; 항우울제; 말초순환 개선제; 항혈전제; 강압제; 심부전 치료제; 당뇨병 합병증 치료제; 피부계양 치료제; 천식 치료제; 및 이들의 혼합 약물로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

- [22] 상기 매트릭스 중 활성 성분은 1종 또는 2종 이상 조합된 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 활성 성분은 통상적으로 치료상 유효한 양이라면 특별히 제한되지 않고 존재할 수 있다. 예를 들어 매트릭스 중의 활성 성분의 양은 매트릭스의 총 중량에 대해 1 내지 80 중량%, 바람직하게는 5 내지 30 중량%의 범위로 존재할 수 있다.
- [23] 하나의 바람직한 실시예에서, 상기 매트릭스는 부형제 및 결합제를 포함할 수 있다.
- [24] 상기 매트릭스에 포함되는 부형제의 종류는 매트릭스 형성에 적합한 성질을 갖는 것이라면, 특별히 제한되지는 않으며, 목적하는 바에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 셀룰로오스 유도체, 당류와 같은 유기 부형제, 인산칼슘류와 같은 무기 부형제 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으며, 상기 셀룰로오스 유도체는 미결정 셀룰로오스 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되고, 당류는 유당, 전분 및 호화전분으로 구성된 군으로부터 선택되며, 인산칼슘류는 무수인산수소칼슘, 인산수소칼슘 이수화물, 및 삼인산칼슘으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상일 수 있다.
- [25] 이 때, 상기 매트릭스 중 부형제의 양은 약물의 용량 및/또는 최종 미립자의 크기에 따라 적절하게 조절될 수 있으며, 매트릭스를 기준으로 예를 들어 20 내지 99 중량%의 양으로 존재할 수 있으며, 바람직하게는 70 내지 95 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 상기 함량 범위를 충족시킬 경우 매트릭스 자체로 약물방출이 효과적으로 제어되는 장점이 있다.
- [26] 또한, 상기 매트릭스에 포함되는 결합제는 미립자 제조를 위한 부형제간의 결합작용을 한다면 특별히 제한되지는 않는다. 이러한 결합제는 예를 들어 물, 메타크릴산 공중합체의 수성 현탁액, 에틸셀룰로오스 수성 현탁액, 및 폴리비닐아세테이트 수성 현탁액으로부터 1종 이상 선택될 수 있다.
- [27] 이 때, 상기 매트릭스 중 결합제의 양은 또한 약물의 용량 및/또는 최종 미립자의 크기에 따라 적절하게 조절될 수 있으며, 매트릭스를 기준으로 고형분으로서 예를 들어 0 초과 내지 30 중량%, 바람직하게는 0 초과 내지 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [28] 하나의 실시예에서, 상기 서방성 미립자는 예를 들어 300  $\mu\text{m}$  이하, 250 $\mu\text{m}$  이하, 200 $\mu\text{m}$  이하의 평균 입경을 가질 수 있다. 또한, 상기 서방성 미립자는 예를 들어 300  $\mu\text{m}$  내지 100  $\mu\text{m}$ , 300  $\mu\text{m}$  내지 150  $\mu\text{m}$ , 250  $\mu\text{m}$  내지 100 $\mu\text{m}$ , 250 $\mu\text{m}$  내지 150 $\mu\text{m}$ , 200  $\mu\text{m}$  내지 100 $\mu\text{m}$ 의 평균 입경을 가질 수도 있다. 통상, 300  $\mu\text{m}$  이하의 미립자가 서방성을 갖기 위해서는 많은 양의 코팅 물질과 코팅 시간을 필요로 한다.

그러나, 본 발명의 서방성 미립자는 약리학적 활성 성분을 포함하는 매트릭스 및 상기 매트릭스 상에 서방성 막 형성 물질을 포함하는 서방성층을 포함하여, 300  $\mu\text{m}$  이하의 입자크기를 가지면서도 효과적으로 방출을 제어할 수 있을 뿐 아니라, 적은 양의 코팅물질을 사용하는 경우에도 동등 또는 더 우수한 용출 특성을 나타낼 수 있도록 한다.

- [29] 경우에 따라서는, 상기 서방성 미립자는 통상적인 방법에 따라 타정하거나, 필요에 따라 가습/건조 또는 가열하는 방식에 의해 속봉해정, 현탁정, 추어블정과 같은 정제 또는 캡슐 형태로 제형화될 수 있다. 이 때 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있으며, 그 예로는 통상적으로 사용되는 가소제, 활택제, 기타 보조제 등을 들 수 있다.
- [30] 본 발명은 또한, 약리학적 활성 성분이 포함되어 있는 매트릭스를 제조하는 단계; 및 상기 매트릭스 상에 서방성 막 형성 물질을 포함하는 서방성층을 형성하는 단계를 포함하는 서방성 미립자의 제조방법에 관한 것이다.
- [31] 하나의 실시예에서, 상기 약리학적 활성 성분이 포함되어 있는 매트릭스를 제조하는 단계는 약물, 부형제 및 결합제를 균일해질 때까지 혼합하여 약리학적 활성 성분이 골고루 분산 또는 분포된 매트릭스를 제조하는 단계일 수 있다. 상기 부형제 및 결합제는 위에서 언급한 바와 동일하며, 본 발명에 따른 서방성 미립자의 제조방법에서도 동일하게 적용될 수 있다.
- [32] 상기 매트릭스의 제조에 사용되는 기기는 특별하게 제한되지 않으며, 예를 들어 심유동형 과립기 또는 고전단 믹서(high shear mixer)와 같은 기기가 이용될 수 있다. 이 때, 매트릭스의 직경은 최종 서방형 미립자의 크기가 300  $\mu\text{m}$  이하의 크기를 갖기에 적합한 크기로 조절될 수 있다.
- [33] 이를 통해, 상기 매트릭스는 약물이 매트릭스 중에 골고루 분산 또는 분포되어 있고, 약물과 부형제는 결합제를 통해 서로 얽혀있는 상태로 존재할 수 있으며, 이를 통해 매트릭스는 그 자체가 확산과 침식 작용을 통해 약물을 목적하는 수준으로 용출할 수 있게 된다.
- [34] 다음으로, 상기 매트릭스 상에 서방성 막 형성 물질을 포함하는 서방성층을 형성하는 단계이다. 상기 서방성 막 형성 물질은 목적에 따라 다른 고분자층일 수 있으며, 예를 들어 매트릭스에 고분자 성분이 용해되어 있는 분무액을 분사하여 목적하는 수준의 약물 용출율을 갖도록 두께를 조절하거나 조성을 조절하여 고분자층을 형성할 수 있다. 이러한 고분자층에 사용될 수 있는 고분자는 상술한 바와 같으며, 본 발명에 따른 서방성 미립자의 제조방법에서도 동일하게 적용될 수 있다.
- [35]
- [36] 이하, 실시예 및 비교예를 들어 본 발명을 상세히 설명하지만, 본 발명이 이들 실시예로만 한정되는 것은 아니다.
- [37] <매트릭스의 제조>
- [38] 실시예 1

[39] 탐수로신 염산염 3.33 g을 미결정 셀룰로오스 분말(Vivapur PH101) 496.67 g으로 적절히 배산 및 혼합하고, 로터형 유동층 기기(GPCG-1, Glatt, 독일)를 이용하여 물 500 g을 분사하면서 탐수로신 염산염이 함유된 구형 매트릭스를 제조하였다.

[40] 제조된 입자 중 150 내지 250  $\mu\text{m}$ (60 내지 100 메쉬)의 입경을 지닌 입자만을 선별하였다.

[41]

[42] 실시에 2

[43] 유드라짓(Eudragit) L30D-55 88.90 g (고체 26.67 g (고형분: 30%), 수분 62.23 g) 및 물 437.77 g을 포함하는 분산액을 분사하는 것을 제외하고는 실시에 1과 동일한 방법으로 구형 매트릭스를 제조하고, 150 내지 250  $\mu\text{m}$ (60 내지 100 메쉬)의 입경을 지닌 입자만을 선별하였다.

[44]

[45] 실시에 3

[46] 탐수로신 염산염 3.33g을 미결정 셀룰로오스 346.67g, 인산수소칼슘 100g, 유당 50g으로 적절히 배산 및 혼합하고, 로터형 유동층 기기(GPCG-1, Glatt, 독일)를 이용하여 유드라짓(Eudragit L30D-55) 88.90g (고체 26.67 g (고형분: 30%), 수분 62.23g)과 물 437.77g의 고른 분산액을 분사하면서 구형 입자를 제조하였다.

[47] 제조된 입자 중 150 내지 250  $\mu\text{m}$ (100 내지 60 메쉬)의 입경을 지닌 입자만을 선별하였다.

[48]

[49] <서방성 미립자의 제조>

[50] 실시에 4

[51] 실시에 1에서 제조한 탐수로신 염산염 함유 매트릭스 800 g에, 동일한 유동층 기기를 이용하여 바닥 분무(bottom spray) 방식으로 에틸 셀룰로오스 30% 수분산액(ECD) 206.3 g(고체 61.89g)과 콜리코트(Kollicoat IR) 3.26 g (9.5:0.5, 중량비) 및 트리에틸시트레이트 14.85g의 혼합 수분산액 533.33 g(고형분 15%)을 반복 분사하여 미립자 중량 대비 10%, 20%, 30%, 40%의 중량비율로 코팅한 다음, 실온 및 60°C에서 각각 12시간 동안 경화하여 평균 250  $\mu\text{m}$  입径의 서방성 미립자를 제조하였다.

[52]

[53] 실시에 5

[54] ECD 190.5 g(고체 57.15g)과 콜리코트(Kollicoat IR) 6.35 g (9:1, 중량비) 및 트리에틸시트레이트 13.70g의 혼합 수분산액 533.33 g(고형분 15%)을 반복 분사하여 미립자 중량 대비 10%, 15%, 20%, 30%의 중량비율로 코팅한 다음, 실온 및 60°C에서 각각 12시간 동안 경화하여 평균 230  $\mu\text{m}$  입径의 서방성 미립자를 제조하였다.

[55] 이렇게 제조한 15%, 20%, 30%의 중량비율로 코팅된 서방성 미립자 각 800g에,



동일한 유동층 기기를 이용하여 바닥 분무 방식으로 유드라짓(Eudragit L30D-55) 381.3g(고체 114.3g), 탈크 34.2g, 트리에틸시트레이트 11.4g 및 정제수 373g의 혼합 용액으로 서방성 미립자 중량 대비 20%의 중량비율로 코팅하여 평균 약 250  $\mu\text{m}$ 의 입경을 지닌 35%, 40%, 50%의 중량비율로 코팅된 장용성 서방형 미립자를 제조하였다.

[56]

[57] 실시에 6

[58] ECD 680(고체 204g)g과 콜리코트(Kollicoat IR) 36 g (8.5:1.5, 중량비) 및 트리에틸시트레이트 57.6g의 혼합 수분산액 1984 g(고형분 15.0%)을 분사하는 것을 제외하고는 실시예 4와 동일한 방법으로 평균 230  $\mu\text{m}$  입경의 서방성 미립자를 제조하였다.

[59]

[60] 실시에 7

[61] 실시예 2에서 제조한 탐수로신 염산염 함유 매트릭스 800g에, 동일한 유동층 기기를 이용하여 바닥 분무 방식으로 ECD 680g (고체 204g)과 콜리코트(Kollicoat IR) 36g (8.5 : 1.5, 중량비) 및 트리에틸시트레이트 57.6g의 혼합 수분산액 1984 g(고형분 15.0%)을 분사하여 미립자 중량 대비 37.2%의 중량비율로 코팅한 다음, 60°C에서 12시간 동안 경화하여 평균 250  $\mu\text{m}$  입경의 서방성 미립자를 제조하였다.

[62]

[63] 비교예 1

[64] 탐수로신 염산염 20g 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 20g을 정제수 76g 및 메탄올 684g의 혼합 용액에 용해시켰다. 대략 50 내지 150  $\mu\text{m}$ 의 입경을 갖는 불활성 코어(미결정 셀룰로오스 구형 입자) 1000g을 로터형 유동층 기기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 앞서 얻어진 혼합 용액으로 코팅하여 탐수로신 염산염 미립자를 얻었다.

[65]

이와는 별도로, 에틸셀룰로오스 133.25g 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 46.75g을 정제수 174.5 및 메탄올 5645.5g의 혼합 용액에 용해시켜 코팅 용액을 준비하였다.

[66]

앞서 얻어진 탐수로신 염산염 미립자 1000g을 동일한 유동층 기기에 넣고 앞서 별도로 준비한 코팅 용액으로 미립자 대비 18%의 중량비율로 코팅하여 서방성 미립자를 제조하였다.

[67]

이렇게 제조된 서방성 미립자 1000g을 다시 동일한 유동층 기기에 넣고 ECD 500g, 유드라짓(Eudragit L30D-55) 1000g, 유드라짓(Eudragit NE30D) 166.75g, 정제수 1666.75g의 혼합 용액으로 미립자 대비 50%의 중량비율로 코팅하여 평균 약 250  $\mu\text{m}$  입경의 장용성 서방형 미립자를 제조하였다.

[68]

[69] &lt;시험예: 용출시험&gt;

- [70] 실시예 및 비교예 1에서 제조한 탐수로신 염산염 0.2mg 해당량의 미립자를 칭량하여 캡슐에 충전한 다음 대한약전 일반시험법 용출시험 제2법에 따라 용출률을 비교하였다. 이 때, 회전수 75 rpm으로 하고, 시험액은 붕해시험법 제2액(pH6.8) 500 ml를 사용하였으며, 용출시험개시 30분, 1시간 및 4시간째에 10 ml를 채취하고 여기에 0.5N 염산시액 1.0 ml를 가한 다음 필터로 여과한 여액을 검액으로 하여 하기 HPLC 조건으로 정량하였다. 각 시료는 6개씩 취하여 시험하였다.
- [71] 칼럼 : LUNA C18(4.6 X 150 mm, 5  $\mu$ m)
- [72] 검출기 : UV 225 nm
- [73] 유속 : 탐수로신의 유지시간이 약 6분이 되도록.
- [74] 시료 주입량 : 100  $\mu$ l
- [75] 칼럼 온도 : 40°C
- [76] 이동상 : 과염소산 8.7 ml 및 수산화나트륨 3.0 g을 물 1900 ml에 녹인 후 수산화나트륨 시액을 사용하여 pH 2.0 으로 조절하고, 물을 가해 최종 부피가 2000 ml가 되도록 하였다. 얻어진 용액 1400 ml에 아세토니트릴 600 ml을 가해 이동상으로 사용하였다.
- [77] 그 결과가 도 1에 도시되어 있으며, 실시예 5의 35% 중량비율로 코팅된 서방형 미립자와 비교예 1의 58%은 비슷한 용출양상을 나타냄을 알 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 서방성 미립자는 비교예 1 보다 적은 코팅물질 양 및 코팅시간으로도 동등한 용출 특성을 나타내는 것을 확인할 수 있다.
- [78] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 서술되어 있는 위 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이고, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

## 청구범위

- [청구항 1] 약리학적 활성 성분을 포함하는 매트릭스; 및  
상기 매트릭스 상에 서방성 막 형성 물질을 포함하는 서방성층을 포함하는 서방성 미립자.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,  
상기 서방성 막 형성 물질은 수불용성 고분자, 위용성 고분자, 장용성 고분자, 수용성 고분자, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 고분자인 서방성 미립자.
- [청구항 3] 제 2 항에 있어서,  
상기 수불용성 고분자는 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸·메타크릴산  
염화트리메틸암모늄에틸 공중합체, 폴리비닐아세테이트 및 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 공중합체 및 이의 분산액으로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것인 서방성 미립자.
- [청구항 4] 제 2 항에 있어서,  
상기 위용성 고분자는 폴리비닐 아세탈 디에틸 아미노아세테이트, 및  
메타크릴산메틸·메타크릴산부틸·메타크릴산디메틸아미노에틸 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것인 서방성 미립자.
- [청구항 5] 제 2 항에 있어서,  
상기 장용성 고분자는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시메틸 에틸 셀룰로오스 프탈레이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 메타크릴산·메타크릴산메틸 공중합체, 및 메타크릴산·아크릴산에틸 공중합체로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것인 서방성 미립자.
- [청구항 6] 제 2 항에 있어서,  
상기 수용성 고분자는 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 및 폴리비닐 알콜로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 것인 서방성 미립자.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서,  
상기 서방성층은 서방성 미립자의 총 중량을 기준으로 15 내지 60 중량%를 차지하는 서방성 미립자.
- [청구항 8] 제 1 항에 있어서,  
상기 활성 성분은 아세트헥사미드, 인슐린, 톨부타미드,

테스모푸렛신, 및 글리피디드로 구성된 군으로부터 선택된 당뇨병 치료제; 히드로클로로티아자이드, 폴리티아자이드, 및 트리암테렌으로 구성된 군으로부터 선택된 이뇨제; 아미노피린, 마르산호르모텔롤, 및 테오필린으로 구성된 군으로부터 선택된 기관지 확장제; 인산코데인, 노스카핀, 인산디메몰판, 및 텍스트로메톨판으로 구성된 군으로부터 선택된 진해제; 질산퀴니딘, 디키톡신, 염산프로파르페논, 및 프로카인아미드로 구성된 군으로부터 선택된 부정맥 치료제; 아미노벤조산에틸, 리도카인, 및 염산디부카인으로 구성된 군으로부터 선택된 표면마취제; 페니트인, 에트숙시미드, 및 프리미돈으로 구성된 군으로부터 선택된 간질 치료제; 히드로콜티존, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 및 베타메타존으로 구성된 군으로부터 선택된 합성 부신피질 스테로이드류; 파모티딘, 염산라니티딘, 시메티딘, 스크랄파트, 술피리드, 테푸레논, 프라우노톨, 5-아미노살리실산, 술파살라딘, 오메프라졸, 판토프라졸, 및 란소프라졸로 구성된 군으로부터 선택된 소화성 궤양 치료제; 인텔록사진, 이데베논, 염산티아프리드, 염산비페메란, 및 호파텐산칼슘으로 구성된 군으로부터 선택된 중추신경계 치료제; 프라바스타틴나트륨, 신바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 및 아토르바스타틴으로 구성된 군으로부터 선택된 고지혈증 치료제; 염산암피실린프타리딜, 세포테탄, 및 조사마이신으로 구성된 군으로부터 선택된 항생제; 탐수로신 염산염, 메실산독사조신, 및 염산테라조신으로 구성된 군으로부터 선택된 양성전립선 비대증 치료제; 푸란루카스트, 더필카스트, 알부텔롤, 암부록솔, 부데소니드, 및 레벨부텔롤로 구성된 군으로부터 선택된 천식 치료제; 모사프리드, 구연산모사프리드, 이토프리드, 염산이토프리드, 시사프리드, 시사프리드 일수화물, 주석산 시사프리드, 돔페리돈, 말레인산 돔페리돈, 메토클로프라미드, 염산메토클로프라미드, 트리메부틴, 말레인산트리메부틴, 클레보프리드, 말레인산클레보프리드, 브로모프리드, 레보설피라이드로 구성된 군으로부터 선택된 위장관 조절제; 항우울제; 말초순환 개선제; 항혈전제; 강압제; 심부전 치료제; 당뇨병 합병증 치료제; 피부궤양 치료제; 천식 치료제; 및 이들의 혼합 약물로 구성된 군으로부터 선택되는 서방성 미립자.

[청구항 9]

제 1 항에 있어서,

상기 매트릭스는 부형제 및 결합제를 더 포함하는 서방성 미립자.

[청구항 10]

제 9 항에 있어서,

상기 부형제는 셀룰로오스 유도체, 당류, 인산칼슘류 및 이들의

- 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 서방성 미립자.
- [청구항 11] 제 10 항에 있어서,  
 상기 셀룰로오스 유도체가 미결정 셀룰로오스, 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되고,  
 당류는 유당, 전분, 및 호화전분으로 구성된 군으로부터 선택되며,  
 인산칼슘류는 무수인산수소칼슘, 인산수소칼슘 이수화물, 및 삼인산칼슘으로 구성된 군으로부터 선택되는 서방성 미립자.
- [청구항 12] 제 9 항에 있어서,  
 상기 결합제는 물, 메타크릴산 공중합체의 수성 현탁액, 에틸셀룰로오스 수성 현탁액, 및 폴리비닐아세테이트 수성 현탁액으로부터 1종 이상 선택되는 서방성 미립자.
- [청구항 13] 제 1 항에 있어서,  
 상기 서방성 미립자는 300  $\mu\text{m}$  이하의 평균 입경을 가지는 서방성 미립자.
- [청구항 14] 제 1 항에 있어서,  
 상기 서방성 미립자는 정제 또는 캡슐 형태로 제형화되는 서방성 미립자.
- [청구항 15] 약리학적 활성 성분이 포함되어 있는 매트릭스를 제조하는 단계;  
 및  
 상기 매트릭스 상에 서방성 막 형성 물질을 포함하는 서방성층을 형성하는 단계를 포함하는, 제 1 항 내지 제 14 항에 따른 서방성 미립자의 제조방법.

[Fig. 1]

