

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 10월 15일 (15.10.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/156581 A1

- (51) 국제특허분류: A61K 47/36 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/003475
- (22) 국제출원일: 2015년 4월 7일 (07.04.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2014-0041321 2014년 4월 7일 (07.04.2014) KR
- (71) 출원인: 영진약품공업 주식회사 (YUNGJIN PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 134-721 서울시 강동구 천호대로 1057, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 안재용 (AHN, Jae Yong); 446-879 경기도 용인시 기흥구 흥덕 2로 118 번길 26, 901 동 1002 호, Gyeonggi-do (KR). 유지석 (YOO, Ji Seok); 441-841 경기도 수원시 권선구 매곡로 100, 102 동 805 호, Gyeonggi-do (KR). 신대희 (SHIN, Dae-Hee); 137-860 서울시 서초구 효령로 77길 20, 1 동 1007 호, Seoul (KR). 류병환 (RYOO, Byung-Hwan); 463-845 경기도 성남시 분당구 금곡로 39, 104 동 303 호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT AND LAW FIRM); 135-912 서울시 강남구 테헤란로 115, 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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, 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, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING PREGABALIN WITH IMPROVED STABILITY AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 발명의 명칭 : 안정성이 개선된 프레가발린을 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법

	Initial		100% Spray	
	X70	X200	X70	X200
80Mesh (180 μm) ON				
100Mesh (150 μm) ON				
200Mesh (75 μm) ON				
200Mesh (75 μm) Pass				

(57) Abstract: The present invention relates to a sustained release composition containing pregabalin or a pharmaceutically acceptable salt thereof using a gastroretentive drug delivery system (GRDDS), an oral sustained release formulation containing the composition, and a method for preparing the same. The sustained release composition and the formulation containing the same, according to the present invention, provide a gastroretentive drug delivery system in which a coating portion including sugars or derivatives thereof and a plasticizer is introduced on an external surface of pregabalin having a less stable structure to ensure stability and improve compatibility with an excipient, simultaneously, and the release rate is effectively controlled to increase dosing convenience, leading to increase the compliance of a subject to be administered, and thus the present invention can exhibit improved treatment or prevention effects on various mental disorders, such as neuropathic pain, epilepsy, and fibromyalgia, which could not be previously easily accomplished due to the characteristics of pregabalin.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2015/156581 A1



공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 위체류약물전달시스템(GastroRetentive Drug Delivery System; GRDDS)을 이용한 프레가발린 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 서방형 조성물, 상기 조성물을 포함하는 경구용 서방성 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 서방형 조성물 및 이를 포함하는 제제는 안정성이 떨어지는 구조를 가지는 프레가발린의 외면에 당류 또는 이의 유도체 및 가소제를 포함하는 코팅부를 도입함으로써 안정성을 확보함과 동시에 부형제와의 적합성을 개선하며, 방출 속도를 효과적으로 제어하여 복용 편의성을 증대시켜 투여 대상의 순응도를 높인 위체류약물전달시스템을 제공하므로, 종래 프레가발린의 특성 때문에 쉽게 달성되지 못했던 신경병증성 통증, 간질, 섬유근육통 등 다양한 정신 장애에 대한 개선된 치료 또는 예방효과를 나타낼 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

안정성이 개선된 프레가발린을 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법

5 【기술분야】

본 발명은 안정성이 확보된 위체류약물전달시스템(Gastro-retentive Drug Delivery Systems)을 이용한 프레가발린과 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학조성물, 이의 제조방법 및 상기 조성물을 이용한 서방성 경구용 제제에 관한 것이다.

10 【배경기술】

프레가발린(Pregabalin)은 (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid (IUPAC Name; (3S)-3-(Aminomethyl)-5-Methylhexanoic acid)로 분자식은 $C_8H_{17}NO_2$ 이고 분자량은 159.23으로 알려진 화합물 및 이의 유도체를 말하며, 화학적 구조가 γ -아미노부티린산(γ -aminobutyric acid; GABA)과 유사하나 GABA 수용체에는
 15 결합하지 않는다. 프레가발린은 중추 신경계 내의 시냅스전막에 있는 칼슘 채널의 알파-2-델타 서브유닛에 선택적으로 결합하며, 이로 인해 신경세포 말단의 칼슘 이온 유입이 감소되어 글루타메이트와 노르아드레날린을 포함하는 여러 흥분성 신경전달물질의 분비가 감소됨으로써 신경세포의 기능을 정상 수준으로
 회복시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 프레가발린은 신경병증성 통증, 간질,
 20 섬유근육통 등과 같은 다양한 정신 장애를 치료하는데 유용한 약물로 개발되어, 경구용 속방성(Immediate Release) 캡슐제품(상품명 리리카 캡슐, 화이자)으로
 시판되고 있다.

프레가발린은 주로 위장관 상부에서 빠르게 흡수되어 1.5시간 내에 최고
 혈중 농도에 이르고, 투여 후 24~48시간 만에 혈중 농도가 항정 상태(steady
 25 state)에 이른다. 또한, 반감기는 정상인의 경우 약 6시간이다. 따라서, 프레가발린의 치료 용량의 적정 수준은 150~600mg/day 로 1일 2회 또는 3회 투약이 권장되고 있으며, 75mg 으로 시작하여 서서히 증량할 수 있다. 현재 프레가발린은 서방성(Modified Release) 제형이 아닌 속방성(Immediate Release) 제형으로만 이용 가능한 실정이다.

30 그러나, 프레가발린의 임상적인 복용방법인 1일 2회 또는 1일 3회 투약

방법은 환자들에게 있어 상당한 불편을 초래하며, 특히 장기간 약물을 복용하여야 하는 환자 또는 다량의 약물을 함께 복용하여야 하는 환자의 복약

순응도(Compliance)를 크게 떨어뜨린다. 또한, 프레가발린은 약물의 반응을 보면서 점진적으로 약물 투여량을 증량하는 것이 일반적이므로, 환자의 복약 순응도

- 5 감소에 따라 투약을 결여할 경우 투여량으로 예측되는 치료 효과와 전혀 다른 양상을 보이게 될 수 있어 자칫 불필요하게 투여량이 증가될 수 있는 점에서 큰 위험을 초래할 수 있다.

따라서, 위에서 장시간 체류할 수 있는

위체류약물전달시스템(Gastro-retentive Drug Delivery Systems)을 적용한 서방성

- 10 프레가발린 제제로 1일 1회 투여를 달성함으로써, 고령 환자 및 다수의 약물 치료를 받는 환자들에 대한 복약 순응도를 개선하고, 최대 혈액 수준(C_{max})을 감소시켜 바람직하지 않은 용량 관련 효과를 예방하고 최소 혈장 농도(C_{min})를 증가시켜 약물 효능을 증가시킬 수 있을 것으로 기대된다.

그러나, 프레가발린의 서방성 제형을 제공하기 위해서는 해결해야 할 많은

- 15 과제가 존재한다. 우선, 프레가발린은 위장관에서 균일하게 흡수되지 않아 일반적인 서방화 기술을 적용시키기 어렵다. 프레가발린은 위장관 상부에서 L-아미노산 수송체(L-amino acid transporter)에 의해서 대다수의 약물이 흡수되지만, 간만곡부(hepatic flexure)를 벗어나면 흡수가 어려워, 일반적인 경구용 서방화 기술을 이용할 경우 프레가발린의 평균 흡수 시간대인 6시간 이후에 방출된
- 20 약물은 간만곡부를 벗어나 통과해버리므로 임상적으로 유효하지 않게 된다. 소장상부에 흡수창을 가지는 프레가발린의 흡수부위 단점을 극복하고, 지속적인 방출을 확보하기 위해서는 위체류약물전달시스템을 이용한 제제 개발이 필요하다.

위체류약물전달시스템은 부유시스템(Floating system), 팽창시스템(Expansion system), 흡착시스템(Bio-adhesion system), 침강시스템(High density system) 등의

- 25 기술이 널리 알려져 있다. 부유시스템은 기포발생제를 통해 제제의 밀도가 낮아짐을 통해 위액 내에서 부유하는 성질을 이용하여 약물을 장시간 위장 내 체류시킬 수 있다. 팽창시스템은 팽윤성 폴리머를 이용하여 제제를 팽윤시켜 위에서의 크기배제를 통해 유문을 통과하지 못하도록 하여 약물을 위장내에 장시간 체류시키는 시스템이다. 흡착시스템은 점착성 폴리머를 사용하여 위벽에
- 30 약물을 흡착시켜 장기간 위장 내부에 약물을 체류시키는 시스템이다. 그러나

흡착시스템의 경우 사람 사이의 점액의 양, 점조도 및 대사 회전의 차이 때문에 일관성을 갖기 어렵고, 위 점막에 부착된 약물이 위액 등의 분비에 의하여 예상치 못한 빠른 시간에 떨어지는 문제점이 발생할 수도 있다. 침강시스템은 제형의 밀도를 높여 위액 내에서 전정부에 위치함에 따라 위장 내에 체류시키는

5 시스템이다. 하지만 실제 높은 비중을 통해 위액의 하부에 머무르게 한다는 것은 현실적으로 제약이 많다. 상기의 다양한 시스템 중에서 실현 가능한 기술로는 부유시스템, 팽창시스템이 적절한 기술로 적용 가능할 것이다.

다양한 기술 적용에 있어 그 시스템에 적합한 부형제 선택은 필수적인데, 프레가발린은 γ -아미노산의 일종으로 정상적인 저장 조건 하에서도 분자 내

10 고리화가 일어나 PRG-락탐(PRG-Lactam; S-(+)-4-Isobutyl-pyrrolidin-2-one)을 형성할 수 있다. 서방성 제제화에 있어서는 다양한 부형제 사용이 불가피하므로, 어떤 부형제가 PRG-락탐과 같은 바람직하지 않은 유연물질 형성을 유발할 수 있는지를 예측하는 것은 실질적으로 어려운 일이다.

현재 프레가발린의 서방성 방출 패턴을 위한 다양한 특허들이 존재한다.

15 예를 들어, 국내 특허공개 제2008-0059427호는 프레가발린을 위에서 머물도록 하기 위하여 방출제어를 목적으로 사용하는 폴리비닐아세테이트와 폴리비닐피롤리돈의 혼합물을 매트릭스로 하고, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈을 팽윤제로 하여 식후 또는 취침 전에 투여 시 최소 9mm 이상으로 팽윤되는 제형을 제공하고 있다. 국내 특허공개 제2011-0046360호는 프레가발린의

20 위체류시스템을 이용한 서방화 제제로서, 폴리에틸렌옥사이드 및 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체를 이용하여 매트릭스의 팽윤성 및 부유성을 향상시키고 약물의 방출을 제어할 수 있는 제제를 제공하고 있다. 국내 특허공개 제2011-0123178호는 프레가발린에 팽윤성 고분자 및 가스발생물질을 포함하는 팽윤 및 부유성 위체류성 조성물을 제공하고 있다. 국내

25 특허공개 제2013-0023127호는 프레가발린에 팽윤제, 매트릭스 형성제 및 기체발생제 중 하나 이상을 더 포함하는 위체류성 조성물을 제공하고 있다.

상기 특허들을 비롯한 대부분의 종래의 기술들은 프레가발린을 보다 장시간 동안 위에 체류시키기 위하여 제형의 부유력과 팽창력을 높일 수 있는

30 특정한 부형제를 선택적으로 사용하는 기술적 특징을 가지고 있다. 그러나, 본 발명자들은 종래의 기술들에서 프레가발린에 직접 부형제를 첨가할 경우

유연물질이 현저하게 증가함을 관찰하였다. 다시 말해, 구조가 불안정한 프레가발린의 특성상 안정성이 확보되지 않은 상태에서 팽윤제나 제어 방출제 등의 부형제를 사용하는 경우 안정성을 확보할 수 없는 문제가 발생하게 된다.

【발명의 상세한 설명】

5 【기술적 과제】

이에, 본 발명자들은 프레가발린과 부형제와의 적합성(compatibility)을 개선한 제형 안정성이 우수한 조성물을 제공한다. 부형제와의 적합성이란 프레가발린과 각각의 부형제와의 상호적합성을 의미하는 것으로 부형제에 의한 물리적, 화학적 영향뿐만 아니라 복용 편의성 등 부형제가 프레가발린에 끼치는
10 영향을 말한다. 본 발명에 따라 제형 안정성이 확보된 조성물은 약물의 방출 제어를 목적으로 하는 각종 부형제와의 적합성이 증대되어 종국적으로는 프레가발린이 위에서 장시간 체류할 수 있는 1일 1회 투약이 가능한 제형임과 동시에 약학적 조성에서 그 안정성을 확보하여 제공될 수 있다.

【기술적 해결방법】

15 본 발명은 프레가발린과 부형제 상호간의 적합성을 개선한, 제형 안정성이 우수한 조성물을 제공하는 것으로, 종국적으로는 1일 1회 투약이 가능한 서방성 제형을 제공하는 것을 목적으로 한다.

이를 위하여, 본 발명은 프레가발린 함유 약물부의 외면에 코팅부를 형성시킨 후 서방성 부형제를 포함하는 약물방출조절부와 혼합하여 제제화한,
20 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

또한, 본 발명은 상기 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

나아가, 본 발명은 상기 서방성 약학 조성물을 포함하는 안정성이 개선된 서방성 약학 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

25 【유리한 효과】

본 발명에 따른 서방형 조성물 및 이를 포함하는 제제는 안정성이 떨어지는 구조를 가지는 프레가발린의 외면에 당류 또는 이의 유도체 및
30 가스제를 포함하는 코팅부를 도입함으로써 안정성을 확보함과 동시에 부형제와의 적합성을 개선하며, 방출 속도를 효과적으로 제어하여 복용 편의성을 증대(1일 1회 제형)시켜 투여 대상의 순응도를 높일 수 있으므로, 종래 프레가발린의 특성

때문에 쉽게 달성되지 못했던 신경병증성 통증, 간질, 섬유근육통 등 다양한 정신 장애에 대한 개선된 치료 또는 예방효과를 나타낼 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 제조예 1-3에서 제조한, 약제학적 조성물 중 주성분이 포함된 코팅부의 입자별(80Mesh ON, 100Mesh ON, 200Mesh ON, 200Mesh Pass) SEM 사진이다.

도 2는 실시예 2-2의 제조방법으로 확보된 정제를 실험예 1의 용출방법에 따라 확보한 용출결과이다.

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

본 발명자들은, 프레가발린의 서방형 제제에 관한 다양한 종래의 기술들을 재현하고 검토한 결과, 프레가발린이 각종 부형제와의 적합성(compatibility)이 좋지 않아 직접적으로 다양한 부형제를 첨가하게 되면 안정성이 낮아지는 것을 확인하고 유연물질의 발생이 증가하는 것을 관찰하게 되었다. 따라서, 프레가발린의 서방형 제형을 제공하기 위해서는 주성분인 프레가발린의 안정성을 확보하는 것이 우선적으로 해결해야 할 과제이며, 프레가발린의 안정성을 확보하여 부형제와의 적합성을 개선함으로써, 종국적으로 위장관 상부에서 장시간 체류할 수 있는 1일 1회 투약이 가능한 제형을 달성할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

본 발명의 서방성 약학 조성물은 활성성분을 포함하는 약물부의 외면에 코팅부를 형성시킨 후 서방성 부형제를 포함하는 약물방출조절부와 혼합하여 제제화한 것이다.

바람직한 양태로서 본 발명은,

(a) 프레가발린, 이의 약학적으로 허용되는 복합체, 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 수화물로 이루어진 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 활성성분을 포함하는 약물부;

(b) 상기 약물부 외면에 형성되는 코팅부; 및

(c) 약학적으로 허용되는 서방성 부형제를 포함하는 약물방출조절부를 포함하는 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명에서 약물부(a)를 이루는 활성성분인 프레가발린은

(S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid) 으로

알려진 화합물 및 이의 유도체를 말한다. 또한, 본 발명에서 프레가발린은 유리 형태, 또는 약학적으로 허용되는 복합체, 염, 용매화물, 수화물 및 다형체를 비롯한 임의의 약학적으로 허용되는 형태일 수 있다. 상기 용어, "약학적으로 허용되는"은 의약학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 유발하지 않고 원하는 용도에 효과적으로 사용 가능한 물질을 의미한다. 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용되는 염"이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 툴루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있다.

프레가발린은 종래에 알려진 다양한 유기합성법에 의하여 화학적으로 제조하거나 기타 상업적 경로 등을 통하여 용이하게 입수할 수 있으며, 화학적 합성법으로는 예를 들어 미국특허 제5,563,175호, 미국특허 제6,046,353호, 미국특허 제5,840,956호, 미국 특허 제5,637,767호, 미국 특허 제5,629,447호, 및 미국 특허 제5,616,793호 등을 참고할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 조성물에 포함되는 프레가발린의 함량은 약리 효과가 충분히 발휘되고 부작용을 발생하지 않는 일일 투여량 및 용매와의 용해도를 고려하여 결정할 수 있으며, 전체 조성물 대비 약 5 중량% 내지 80 중량%, 바람직하게는 약 10 중량% 내지 60 중량%의 함량으로 포함될 수 있다. 통상적인 프레가발린의 함량은 약 50mg 내지 900mg, 바람직하게는 75mg 내지 600mg 으로 포함될 수 있다. 상기 프레가발린의 함량이 50mg 미만이면 프레가발린의 농도가 적어 충분한 약리 효과를 발휘할 수 없고, 900mg 를 초과하면 프레가발린의 농도가 높아 서방성을 조절하기 어려울 수 있다.

본 발명에서 프레가발린 함유 코팅부(a)는, 프레가발린의 안정성을 확보하기 위하여 당류 또는 이의 유도체를 포함하는 막 형성물질(코팅제)로 코팅되어 피막화된 입자로 제공됨을 특징으로 한다. 본 발명에서 용어 "입자"는 과립을 포함한다. 또한 상기 코팅부는 약물의 안정성을 개선시켜 다양한 부형제와의 적합성을 증대시킬 뿐만 아니라 약물방출조절층과 함께 약물의

방출을 다층으로 조절하는 역할도 할 수 있다.

상기 약물부 외면에 형성되는 코팅부(b)는, 코팅제로서 당류 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다.

- 프레가발린의 경우, 앞서 살펴본 바와 같이 위장관 상부에서 주로 흡수되는 고유의 약물 흡수 특성 때문에 다양한 부형제의 사용이 불가피함에도 불구하고, 여러 부형제와의 다양한 상호작용에 의해 유연물질이 형성되는 등 프레가발린 자체의 안정성이 저하되어 결국 부형제와의 적합성이 낮다는 특성을 가지고 있는데, 본 발명에서는 상기와 같이 코팅제로서 특히 당류 또는 이의 유도체를 포함하는 코팅제를 약물부 외면 상에 피막시켜 코팅부를 형성시켜
- 5 프레가발린과 부형제와의 상호작용을 효과적으로 차단한다.

바람직하게, 상기 당류 또는 이의 유도체는 자당(sucrose), 만니톨, 수크랄로스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이며, 더욱 바람직하게는 자당 또는 만니톨이다.

- 보다 바람직하게, 상기 코팅부는 가소제를 추가로 포함할 수 있는데,
- 15 이러한 가소제를 포함하는 경우, 가소제 특유의 탁월한 유연성과 점착력에 의해 코팅제에 포함되는 당류 또는 이의 유도체가 코팅 물질로서 기능을 적절히 수행하도록 가공성을 높이고, 피막 후 형성된 코팅의 향상된 물성을 확보하는데 보다 유용하도록 이의 물리적 성질을 변경보완하여, 당류 또는 이의 유도체를 피막하는 경우 발생할 수 있는 피막의 크랙이나 유연성의 저하 문제를
- 20 효과적으로 방지할 수 있다. 또한, 예측하지 못하게 프레가발린 원료 분자 사이에서 안정화제 역할을 효율적으로 수행할 수 있어, 낮은 부형제 적합성 및 안정성을 나타내는 프레가발린을 효과적으로 안정화할 수 있다. 상기 가소제로는 폴리비닐알코올-폴리에틸렌 글리콜 그라프트 공중합체, 프로필렌 글리콜, 디아세틴(Diacetin), 트리아세틴(Triacetin), 트리에틸 시트레이트(Triethyl Citrate),
- 25 디에틸 프탈레이트(Diethyl phthalate), 폴리에틸렌 글리콜(Polyethylene Glycol), 디부틸 프탈레이트(Dibutyl Phthalate), 디부틸 세바케이트(Dibutyl Sebacate), 피마자유(castor oil), 아세틸화된 모노글리세라이드(Acetylated Monoglyceride), 및 탈크(Talc)를 포함하는 군으로부터 선택된 1종 이상인 것이 바람직하다.

- 바람직한 가소제 중 특히 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 그라프트
- 30 공중합체는 뛰어난 유연성과 점착력을 가지는 수용성 고분자로, 분자 구조가

선형이고 유연한 폴리에틸렌글리콜과 폴리비닐알코올의 공중합체이기 때문에 프레가발린 원료 사이에서 안정화제 역할을 효율적으로 할 수 있고, 피막시 가공성과 유연성을 부가한다. 특히, 프레가발린 원료 사이에 골고루 위치해서 부형제와의 적합성 문제를 줄이고, 타정시 완충 역할과 윤활제 역할을 함으로써, 5 부형제와의 상호작용 및 타정시 발생하는 마찰, 열, 압력 등으로 인한 변성으로부터 유래되는 유연물질의 발생을 줄일 수 있다. 상업적으로 입수가 가능한 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체의 예로는 콜리코트 아이알(Kollicoat IR®, BASF) 등이 있다.

상기 약물부 외부에 형성되는 코팅부의 코팅제로 사용되는 당류 또는 10 이의 유도체는 코팅부 총 중량에 대하여 건조 중량 기준으로 40 중량% 내지 98 중량%, 바람직하게는 50 중량% 내지 95 중량% 로 포함될 수 있으며, 상기 가소제는 2 중량% 내지 60 중량%, 바람직하게는 5 중량% 내지 50 중량% 로 포함될 수 있다. 코팅부의 당류 또는 이의 유도체가 50 중량% 미만이면 충분한 코팅막을 형성할 수가 없고, 95중량% 이상이면 당류 또는 이의 유도체의 코팅부 15 형성시 유연성이나 가공성이 저하되어 적절한 코팅막을 형성하지 못하게 된다. 나아가, 가소제가 2 중량% 미만이면, 코팅제에 적절한 유연성이나 가공성을 주지 못해 형성된 코팅부에 크랙 등이 발생할 수 있고, 60 중량% 이상이면 코팅제가 지나치게 유연하게 되어 적절하게 코팅막을 형성하지 못하게 된다.

상기 코팅부를 형성하기 위해서는, 활성성분을 유동시키면서 코팅제를 20 분사하여 피막화된 약물 입자를 얻을 수 있으며, 바람직하게는 코팅제를 과립화하여 유동층 상에서 활성성분의 외면에 파우더 코팅함으로써 피막화된 약물 입자를 얻을 수 있다. 상기 입자 또한 과립을 포함한다.

상기 약물부 외부에 형성되는 당류 또는 이의 유도체 및 가소제를 포함하는 코팅제의 함량은 활성성분 100 중량부를 기준으로 10 내지 100 25 중량부인 것이 바람직하다. 코팅부는 활성성분 100 중량부를 기준으로 10 중량부 미만이면 활성성분의 안정성이 저하될 수 있고, 100 중량부를 초과하면 제제의 크기가 커지고 경구 복용성의 저하를 초래할 수 있다.

또한, 본 발명의 서방성 약학 조성물은, 약학적으로 허용되는 서방성 부형제를 포함하는 약물방출조절부(c)를 포함한다.

30 상기 서방성 부형제는 매트릭스 형성제를 포함하는데, 이러한 매트릭스

형성제는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈(HPMC; Hydroxypropyl methyl cellulose),
 히드록시에틸메틸셀룰로오즈(Hydroxyethyl methyl cellulose),
 히드록시프로필셀룰로오즈(Hydroxypropyl cellulose),
 히드록시메틸셀룰로오즈(Hydroxymethyl cellulose),
 5 히드록시에틸셀룰로오즈(Hydroxyethyl cellulose),
 카복시메틸셀룰로오즈(Carboxymethyl cellulose), 카복시메틸셀룰로오즈칼슘(Calcium
 Carboxymethyl cellulose), 카복시메틸셀룰로오즈나트륨(Sodium Carboxymethyl
 cellulose), 메틸셀룰로오즈(Methylcellulose), 에틸셀룰로오즈(Ethylcellulose),
 폴리에틸렌옥사이드(Polyethylene oxide), 로커스트빈검(Locust bean gum), 구아검(Guar
 10 gum), 잔탄검(Xanthan gum), 아카시아검(Acacia gum), 트라가칸트검(Tragacanth gum),
 알긴산(Alginic acid), 알긴산나트륨(Sodium alginate), 알긴산칼슘(Calcium alginate),
 알긴산암모늄(Ammonium alginate), 아가(Agar), 젤라틴(Gelatin), 폴록사머(Poloxamer),
 폴리메타크릴레이트(Polymethacrylate), 카보머(Carbomer), 폴리비닐피롤리돈(PVP;
 Polyvinyl pyrrolidone), 폴리비닐알콜(Polyvinyl alcohol), 폴리비닐아세테이트(PVAc ;
 15 Polyvinyl acetate), 폴리에틸렌글리콜(Polyethylene glycol),
 폴리비닐피롤리돈-폴리비닐아크릴레이트 공중합체(Polyvinyl pyrrolidone-polyvinyl
 acrylate copolymer), 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 공중합체(Polyvinyl
 alcohol-polyethylene glycol copolymer), 폴리비닐피롤리돈-폴리비닐아세테이트
 공중합체(Polyvinyl pyrrolidone-polyvinyl acetate copolymer), 벤토나이트(Bentonite),
 20 헥토라이트(Hectorite), 카라기난(Carrageenan), 세라토니아(Ceratonia),
 세토스테아릴알콜(Cetostearylalcohol), 키토산(Chitosan),
 하이드록시프로필전분(Hydroxypropyl starch), 마그네슘 알루미늄
 실리케이트(Magnesium aluminium silicate), 폴리덱스트로오즈(Polydextrose),
 폴리(메틸비닐에테르/말레익안하이드로스)(Poly(methyl vinyl ether/maleic anhydride)),
 25 폴리에틸렌글리콜알지네이트(Polyethylene glycol alginate) 및 사포나이트(Saponite)
 등을 포함하는 군으로부터 선택된 1종 이상, 바람직하게는
 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리에틸렌옥사이드, 카보머 및 폴록사머를
 포함하는 군으로부터 선택된 1종 이상의 팽윤제를 포함한다.

또한, 매트릭스 형성제에는 상기 팽윤제와 함께 기체발생제를 포함할 수
 30 있다. 기체발생제의 예로써, 탄산나트륨(Sodium carbonate) 또는

중탄산나트륨(Sodium bicarbonate)를 들 수 있으나, 당업계에서 사용되는 것이면 제한 없이 사용될 수 있다. 바람직하게는 중탄산나트륨이다.

바람직하게, 서방성 부형제는 상기 매트릭스 형성제 외에 활성성분의 서방 형태의 약물 방출을 향상시키기 위하여 추가적으로 약학적으로 허용 가능한 기타
5 첨가제를 더 포함할 수 있다. 상기 첨가제로는 예를 들어, 결합제, 활택제, 안정화제, 계면활성제, 가용화제, 감미제, 교미제, 착향제, 안료, 습윤제, 충전제, 점증제, pH조절제, 붕해제 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않고 약학적으로 허용가능한 것이면 어떠한 것이든 사용될 수 있다.

약품을 제조하기 위해, 일반적으로 제약 조성물의 성분들은 연합, 제립,
10 건조, 정립, 분무코팅, 혼합, 활택, 타정, 충전, 코팅 등의 공정을 거치게 된다. 통상적으로 경구투여 단위 제형은 압축성형(정제), 충전(캡슐), 혼합(세립, 건조시럽)으로 수득된다. 제품 균질성 확보 및 공정상의 흐름성을 확보하기 위해, 성분들은 공정 중에 합해지고 관리될 수 있다. 일례로, 활성성분은, 예를 들어, 제립, 유동층 또는 압출 과립화에 의해 하나 이상의 성분들과 과립화된 후에,
15 나머지 성분들과 혼합될 수 있다. 유사하게, 활성성분은 하나 이상의 매트릭스 형성제를 구성하는 성분과 먼저 제립되고, 여타 부형제, 예컨대 팽윤제, 젤화제, 희석제, 윤활제 등이 후속적으로 1회 이상의 블렌딩 작업으로 혼합될 수 있다. 최종 약품을 제조하기 위해, 압축된 투여형은 연마, 코팅 등과 같은 추가 가공 공정을 거칠 수 있다. 연합, 제립, 건조, 정립, 분무코팅, 혼합, 활택, 타정, 충전,
20 코팅 등의 논의, 및 약품을 제조하기 위한 기술들의 설명을 위해, 문헌 [Lloyd V. Allen (ed), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Twenty-second edition, 2013)]; 문헌 [Lieberman, Herbert A. et al. (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2d ed., 1990)]; 및 문헌 [Dilip M. Parikh et al. (ed), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. (Third edition, 2010)]; 문헌 [Yihong Qiu et al. (ed),
25 Developing Solid Oral Dosage Forms (2009)을 참조한다.

상기와 같은 약품 제조방법에 기초하여, 본 발명에서는, 약물방출조절부에 포함되는 서방성 부형제는 상기 팽윤제 및 기체발생제 등을 혼합하여 매트릭스 형성제를 제조하고, 이에 추가적으로 약학적으로 허용가능한 기타 첨가제를 추가하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 이때, 상기 팽윤제, 기체발생제 및
30 약학적으로 허용가능한 기타 첨가제를 단순 혼합하여 제조하는 방법에 따라

서방성 부형제를 제조할 수도 있으나, 프레가발린의 탁월한 안정성 확보를 위해서는 약학적으로 허용가능한 기타 첨가제, 또는 상기 기타 첨가제 및 기체발생제를 과립화한 후, 상기 제조된 과립과 팽윤제를 후혼합하여 서방성 부형제를 제조하는 것이 바람직하다. 즉, 상기 과립에는 팽윤제가 포함되지 않는 것이 바람직한데, 만약 팽윤제가 과립에 포함되면, 이후 본 발명에 따른 서방성 조성물의 제제화를 위한 타정 등과 같은 제제 성형 공정에서 제제가 제대로 형성되지 않는다.

약물방출조절부는 전체 조성물 대비 약 10 중량% 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 15 중량% 내지 약 40 중량%의 함량으로 포함될 수 있다.

10 약물방출조절부의 함량이 15 중량% 미만이면 충분한 서방효과를 나타낼 수 없으며, 40 중량% 를 초과할 경우 제제에서 활성성분이 충분히 방출되지 않아 원하는 약리효과를 나타낼 수 없다.

본 발명의 프레가발린 함유 서방성 약학 조성물은, 상기 (a)(b)(c)의 구성 외에도, 제제의 제조, 압축성, 외관 및 기호 등을 향상시키기 위한 목적으로,

15 약학적으로 허용되는 각종 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

예를 들면, 안정화제, 계면활성제, 활택제, 가용화제, 완충제, 감미제, 흡착제, 교미제, 결합제, 현탁화제, 경화제, 항산화제, 광택제, 착향제, 향미제, 안료, 코팅제, 습윤제, 습윤 조정제, 충전제, 소포제, 청량화제, 저작제, 정전 방지제, 착색제, 당의제, 등장화제, 연화제, 유화제, 점착제, 점증제, 발포제, pH조절제,

20 부형제, 분산제, 봉해제, 방수제, 방부제, 보존제, 용해 보조제, 용제, 유동화제 등을 필요에 따라 첨가할 수 있다.

바람직하게, 본 발명의 서방성 약학 조성물은 희석제, 결합제, 봉해제 또는 활택제 등을 추가로 포함할 수 있다. 상기 희석제는 유당류, 셀룰로오스류, 미결정셀룰로오스류, 전분류 등을 포함할 수 있으며, 구체적으로 유당류에는 유당 일수화물, 유당 무수물, 분무건조 유당 일수화물 등이 있고,

25 미결정셀룰로오스류에는 미결정셀룰로오스, 실리카이트화 미결정셀룰로오스 등이 있으며, 전분류에는 옥수수전분, 전호화 전분 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

상기 결합제로는 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체,

30 폴리비닐피롤리돈 비닐아세테이트, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스,

히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스,
 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴산, 젤라틴, 프로필렌글리콜, 알긴산
 나트륨 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 봉해제로는 전분,
 셀룰로스, 가교 중합체, 예를 들어 가교 폴리비닐피롤리돈 또는 크로스포비돈,
 5 예를 들어 인터내셔널 스페셜티 프로덕츠(International Specialty Products, 미국)
 제조의 폴리플라스돈(POLYPLASDONE) XL; 가교 나트륨 카르복시메틸셀룰로스
 또는 크로스카멜로오스 나트륨, 예를 들어 FMC 제조의 AC-DI-SOL; 및 가교 칼슘
 카르복시메틸셀룰로오스 등을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 상기
 활택제로는 스테아르산 마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 글리세릴베헤네이트
 10 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명은 약제학적으로
 허용가능한 소량의 필름 코팅을 포함할 수 있다. 상기의 필름 코팅은 수용성
 필름층 형성 물질로서 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC),
 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC),
 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(CAP), 에틸셀룰로오스(EC), 메틸셀룰로오스(MC),
 15 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 그라프트
 공중합체(콜리코트(Kollicoat®; 바스프, 독일)),
 폴리비닐알코올(PVA)(오파드라이(Opadry(등록상표); 컬러콘(Colorcon), 미국) 및
 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 서방성 조성물을 포함하여 제제화된 서방형 제제는 경구용
 20 제제이면 어떤 형태의 제제이든 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 정제,
 캡슐제, 과립제, 세립제 또는 펠렛 형태로 제제화될 수 있으며, 신경병증성 통증,
 간질, 섬유근육통 등 다양한 정신 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 서방형 제제 투여의 특정 형식 및 투여량은 환자의 특성, 특히
 연령, 체중, 생활 방식, 증상의 수준 및 경우에 따라 주치의에 의해 선택될 수
 25 있다. 바람직하게, 본 발명의 서방형 제제는 혈장 내 활성 성분의 농도를
 일정하게 유지하고 투약 횟수를 줄여 투여대상이 순응 가능하도록 1일 1회
 투약하기에 적합한 형태로 제공될 수 있다.

본 발명의 서방성 약학 조성물은 본 발명의 특유의 구성으로 인해 원하는
 약물 흡수 위치에서 프레가발린 서방형태로 장시간 용출되어 인체에 흡수
 30 가능하므로, 경구 투약한 후 적어도 12시간, 바람직하게는 18시간, 더욱

바람직하게는 24시간 동안 지속되는 것임을 특징으로 한다. 본 발명의 구체적인 실험예에 의하면, 본 발명의 서방형 제제는 프레가발린의 효과적인 1일 1회 복용을 위해 서서히 용출되어 약 24시간 후에 100%의 용출률을 나타냄을 알 수 있다. 또한, 본 발명의 서방성 약학 조성물은 장기보존 조건(25 °C, 60% 상대습도) 및 가속 조건(40 °C, 75% 상대습도), 가혹 조건(60 °C, 기밀용기) 하에도 용출률에 큰 변화 없이 안정성을 유지함을 특징으로 한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 복용의 편의성과 제형 안정성 측면에서 우수한 효과를 가진다.

또 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 프레가발린 또는 이의 염을 함유하는 서방성 약학 조성물의 제조방법에 관한 것이다.

10 바람직하게, 본 발명의 제조방법은

(a) 프레가발린, 이의 약학적으로 허용되는 복합체, 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 수화물로 이루어진 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 활성성분을 유동시키면서 코팅제를 분사하여 피막화된 약물 입자를 제조하는 단계; 및

15 (b) 상기 피막화된 약물 입자에 약학적으로 허용되는 서방성 부형제를 첨가 및 혼합하는 단계를 포함한다.

상기 제조방법에 있어서, 약물 코팅부를 형성시키는 단계는 코팅제를 약물부 상에 약제학 분야에서 알려진 통상의 방법에 따라 코팅함으로써 수행할 수 있다. 바람직하게는, 코팅제를 활성 성분을 유동시키면서 코팅제를 분사하여 피막화된 약물 입자를 얻을 수 있으며, 보다 바람직하게는 코팅제를 과립화하여 유동층 상에서 활성성분의 외면에 피막화함으로써 안정화된 약물 입자를 얻을 수 있다.

또한, 상기와 같이 제조된 서방성 약학 조성물은 통상의 제제화 방법, 예를 들어 통상의 정제 또는 캡슐제 제조방법에 따라 최종 제형으로 제조할 수 있다.

25 **【발명의 실시를 위한 형태】**

이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

제조예 1-1: 활성성분을 포함하는 코팅부의 제조 (1)

30 활성성분(프레가발린)을 포함하는 코팅부를 제조하기 위해서 먼저 만니톨

56mg과 콜리코트아이알 24mg을 물에 완전히 용해시켜 코팅제를 제조하였다. 상기 코팅제를 프레가발린 300mg에 파우더 코팅함으로써 안정성을 확보한 프레가발린 코팅부를 제조하였다. 이때 프레가발린의 파우더 코팅을 위하여 유동층 코팅기(Glatt GPCG2 Labsystem, 독일)를 사용하였으며, 상기 유동층 코팅기는 공급온도 65℃, 제품온도 30℃, 분무속도 1.34mL/min, 분사노즐 압력 1.5bar, 분사노즐 직경 0.8mm의 조건으로 가동되었다. 상기 유동층 코팅기의 가동조건을 표 1로 나타내었다.

【표 1】

유동층 코팅기 가동 조건	
공급속도(Inlet air Flow)	30m ³ /h
공급온도(Inlet air Temperature)	65℃
제품온도(Product bed Temperature)	30℃
분무속도(Feeding rate)	1.3mL/min
분사노즐 압력(Spray nozzle oressure)	1.5bar
분사노즐 직경(Spray nozzle diameter)	0.8mm

표 1의 유동층 조건은 본 발명에 대한 상세한 조건 설정 및 제조방법을 설명을 위한 것으로, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것은 아니다.

제조예 1-2: 활성성분을 포함하는 코팅부의 제조 (2)

【표 2】

원료명	사용량(g)	중량%
프레가발린	300	78.9
자당	56	14.7
콜리코트 아이알	24	6.3
정제수(휘발)	1,176	-
계	380	100.0

상기 표 1의 조건으로 유동층 코팅기 내에서 프레가발린 300g을 유동시킨 다음, 주성분이 포함된 코팅부의 총 중량 대비 14.7 중량%의 자당 56g을 콜리코트 아이알 24g과 함께 정제수 1,176g에 완전히 용해시킨 코팅제를

분사함으로써, 주성분이 포함된 코팅부를 제조한다. 사용된 성분의 함량 및 이후 형성된 코팅부 내에서의 중량%는 상기 표 2와 같다.

제조예 1-3: 활성성분을 포함하는 코팅부 제조 (3)

5 **【표 3】**

원료명	사용량(g)	중량%
프레가발린	300	78.9
만니톨	56	14.7
콜리코트 아이알	24	6.3
정제수(휘발)	1,176	-
계	380	100.0

상기 표 1의 조건으로 유동층 코팅기 내에서 프레가발린 300g을 유동시킨 다음, 주성분이 포함된 코팅부의 중량 대비 14.7 중량%의 만니톨 56g을 콜리코트 아이알 24g과 함께 정제수 1,176g에 완전히 용해시킨 코팅제를 분사함으로써 주성분이 포함된 코팅부를 제조한다. 사용된 성분의 함량 및 이후 형성된 코팅부
 10 내에서의 중량%는 상기 표 3과 같다.

제조예 1-4: 활성성분을 포함하는 코팅부 제조 (4)

【표 4】

원료명	사용량(g)	중량%
프레가발린	300	78.9
수크랄로스	56	14.7
콜리코트 아이알	24	6.3
정제수(휘발)	1,176	-
계	380	100.0

상기 표 1의 조건으로 유동층 코팅기내에서 프레가발린 300g을 유동시킨
 15 다음, 주성분이 포함된 코팅부의 중량 대비 14.7 중량%의 만니톨 56g을 콜리코트 아이알 24g과 함께 정제수 1,176g에 완전히 용해시킨 코팅제를 분사함으로써 주성분이 포함된 코팅부를 제조한다. 사용된 성분의 함량 및 이후 형성된 코팅부 내에서의 중량%는 상기 표 4와 같다.

실시예 1-1 내지 1-4: 프레가발린을 함유하는 서방형 조성물의 제조 (1)

하기 표 5에 기재된 조성에 따라, 활성성분으로서 프레가발린을 함유하는 서방성 조성물을 제조하였다. 구체적으로, 우선, 활성성분을 포함하는 코팅부의 제조를 위해 상기 제조예 1-1에 기재된 방법에 따라 제조하되, 각 성분의 중량%를 하기 표 5에 따라 달리하였다.

나아가, 이와 같이 제조된 활성성분을 포함하는 코팅부에, 하기 표 5의 혼합부의 구성성분들과 함께 V-Mixer(다산 파마텍사 V-mixer120L)에서 20 rpm으로 10분간 혼합하였다. 얻어진 혼합물에 마그네슘스테아레이트를 추가하여 V-Mixer(다산 파마텍사 V-mixer120L)에서 20 rpm으로 5분간 후혼합하여 최종혼합물을 제조하였다. 정제의 성형은 타정기(Kikusui사 Hercules2)를 이용하여 경도 10~15Kp로 성형하여 본 발명에 따른 나정을 제조하였다.

【표 5】

성분		함량(mg/정)			
		실시예1-1	실시예1-2	실시예1-3	실시예1-4
프레가발린 함유 코팅부	프레가발린	300	300	300	300
	만니톨	75	75	75	61.5
	콜리코트아이알	31.5	31.5	31.5	18.5
혼합	미결정셀룰로오스P H102	172	172	172	172
	유드라짓 RLPO	30	30	30	30
	HPMC2208 K15M	300	150	-	150
	HPMC2208 K100M	-	150	300	150
	소듐바이카보네이트	60	60	60	60
혼합	마그네슘스테아레이트	8	8	8	8
	계	976.5	976.5	976.5	955.0

실시예 2-1 내지 2-3: 프레가발린을 함유하는 서방형 조성물의 제조 (2)

하기 표 6에 기재된 조성에 따라 구성성분의 조성을 달리하는 것 외에,

실시예 1-1 내지 1-4에 따른 방법과 동일한 방법으로 프레가발린을 함유하는 서방형 조성물을 포함하는 나정을 제조하였다. 별도로 Opadry 85F18422 White 30mg을 물 351mg에 용해시킨 다음 제피제로 하여 나정에 통상적인 필름코팅 방법에 의해 코팅한다. 표 7에 프레가발린에 유동층 코팅을 통해 피막화 하여 5 코팅부를 형성시키기 전, 후의 입자 분포도를 나타내었다.

【표 6】

성분		함량(mg/정)		
		실시예2-1	실시예2-2	실시예2-3
프레가발린 함유 코팅부	프레가발린	300	300	300
	자당	56	-	-
	만니톨	-	56	-
	수크랄로스	-	-	56
	폴리코트아이알	24	24	24
혼합	만니톨	77	77	77
	미결정셀룰로오스P H102	165	165	165
	유드라짓 RLPO	30	30	30
	HPMC2208 K15M	150	150	150
	HPMC2208 K100M	150	150	150
	소듐바이카보네이트	40	40	40
	후혼합	마그네슘스테아레이 트	8	8
제피제	Opadry 85F18422 White	30	30	30
	계	1,030.0	1,030.0	1,030.0

【표 7】

Mesh	Size	Initial	100% Spray
60Mesh ON	250 μ m ON	60.0%	92.0%
80Mesh ON	180 μ m ON	12.6%	5.5%

100Mesh ON	150 μ m ON	9.0%	2.3%
200Mesh ON	75 μ m ON	12.5%	0.2%
200Mesh Pass	75 μ m Pass	4.4%	0.1%

실험예 1: 용출율 평가

대한약전 제 10 개정 용출시험법에 의하여 용출시험하였다. 용출액으로는 0.06N-HCL 염산염 완충액을 사용하였으며 용출법은 패들법을 사용하고 용출액은 5 900 mL, 교반속도는 50 rpm, 용출온도는 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C, 싱커를 사용하는 조건하에서 수행하였다.

0, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 14.0, 16.0, 18.0, 20.0, 24.0 시간에 시료 5 ml을 취했다. 실시예 1-1 내지 1-3의 경우, 0, 0.5, 1.0, 4.0, 6.0, 12.0, 24.0 시간에 시료 5 ml을 취하였고, 실시예 1-4의 경우, 0, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 10.0, 12.0 시간에 시료 10 ml을 취하였으며, 실시예 2-1 내지 2-3의 경우 0, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 10.0 시간에 시료 5 ml를 취하였다. 분석조건은 위의 용출시험에서 얻은 액을 0.45 μ m 멤브레인필터로 초기 3mL은 버리고 다음 2mL을 얻어, 이 여액을 HPLC를 이용하여 정량하였다. 분석과장은 210nm, 이동상은 5mM Sodium 1-octanesulfonate가 들어 있는 혼합용액(0.04M 인산암모늄((NH₄)₂HPO₄)완충용액 : 아세토니트릴 : 메탄올 = 84 : 5 : 11)이고, 유속은 프레가발린 유지시간이 약 5분이 되도록 15 조정(1.5min/mL)하였다. 컬럼은 안지름 약 4.6mm, 길이 약 250mm인 스테인레스강관에 5 μ m의 액체크로마토그래프용 옥타데실실릴실리카겔을 사용하였다.

도 2의 용출그래프 역시 실시예 2-2의 샘플을 8정 이용하여 상기의 20 용출시험법 및 분석법을 통해 시험평가 한 것이다. 실시예 2-2의 경우 0, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 14.0, 16.0, 18.0, 20.0, 24.0 시간의 샘플 시료를 통해 용출률을 검토하였다.

【표 8】

시간	프레가발린 용출율(% w/w)			
	실시예1-1	실시예1-2	실시예1-3	실시예1-4
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

0.5	6.2	5.8	6.3	7.5
1.0	12.6	11.9	12.3	13.8
2.0				24.2
4.0	35.3	35.0	34.7	38.9
6.0	46.6	46.3	46.6	51.5
10.0				69.2
12.0	74.2	73.1	73.3	76.8
24.0	99.1	99.8	100.3	

【표 9】

시간(시)	프레가발린 용출율(% w/w)		
	실시예2-1	실시예2-2	실시예2-3
0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	16.5	18.0	17.4
2.0	28.1	29.0	29.0
4.0	45.1	46.4	47.1
6.0	58.5	59.5	59.8
10.0	78.3	78.8	80.9
12.0	86.2	88.1	89.5

실험예 2: 팽창률 평가

5 위체류성 제형에 적합한 팽윤성 고분자를 선정을 위하여 활성성분인 프레가발린과 함께 복합 팽윤성 고분자를 함유한 정제의 팽창률(Swelling rate)을 확인하였다. 구체적으로, 하기 표 10에 나타난 동일한 비율의 콜리돈 SR 및 플라스톤 XL, 폴리옥스, HEC, HPMC를 첨가하여 주성분을 함유한 정제의 복합 팽윤성 정제의 팽창률을 확인하였다.

10 실험 결과, 표 12에 나타낸 바와 같이 비교예 3-1의 제제는 국내 특허공개 제2008-0059427호(화이자)에 나와 있는 제조방법으로 위문을 통과하지 않는 적정 크기를 나타낸다. 비교예 3-1과 비교하여 실시예 3-2 내지 실시예 3-4의 팽창률을 표 11에서 사진으로 확인하였고, 표 12에서 장, 단축 및 두께를 확인하여 구체적인 크기를 확인하였다. 용출액으로는 0.06N-HCL 완충액을 900mL



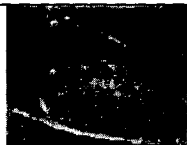
사용하였으며 용출법은 패들법을 사용하고, 교반속도는 50 rpm, 용출온도는 37±0.5 °C에서 4시간 경과, 8시간 경과한 정제의 사진 및 정제 크기를 버니어캘리퍼스(Mitutoyo사 Digimatic CD-15)를 이용하여 측정하였다.

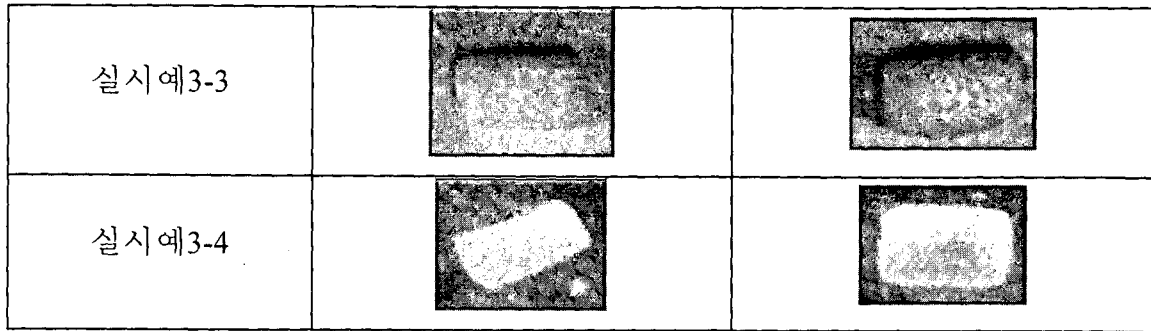
【표 10】

성분		함량(mg/정)			
		비교예3-1	실시예3-2	실시예3-3	실시예3-4
혼합	프레가발린	300.0	300.0	300.0	300.0
	폴리돈 SR	259.0	200.0		
	플라스돈 XL	282.0	100.0		
	폴리옥스 WRS Coagulant	225.0			
	HEC Hx		100.0		
	HPMC2208 K15M		300.0	150.0	130.0
	HPMC2208 K100M				130.0
	Povidone K-90		60.0	80.0	
	카르보폴 71G	56.4		50.0	
	유드라짓 RLPO				40.0
	소듐바이카보네이트		50.0	50.0	50.0
	MCC PH-102		200.0	200.0	200.0
후혼합	마그네슘스테아레이트	5.6	8.0	8.0	8.0
	계	1,128.0	1,318.0	838.0	828.0

5

【표 11】

	4h	8h
비교예3-1	-	
실시예3-2		



【표 12】

(단위:mm)	4h			8h		
	장축	단축	두께	장축	단축	두께
비교예3-1	23.6	12.8	12.5	23.8	13.4	13.1
실시예3-2	23.2	12.3	11.5	24.0	13.0	14.8
실시예3-3	24.0	13.3	14.0	24.3	13.6	15.0
실시예3-4	23.0	12.4	11.6	23.6	12.7	14.0

실험예 3: 프레가발린을 함유한 정제의 부유능 평가

- 5 본 발명에 따른 안정성이 확보된 프레가발린의 부유시간을 평가하기 위해 37℃로 가온된 0.06N HCl 및 pH1.2(KP)에서 각각 900mL씩으로 하고 용출시험기에서 시험을 진행한 다음 정제가 용출액의 표면에 부유되는데 까지 걸리는 시간을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 13에 나타내었다. 하기 표 13에서 확인된 바와 같이, 본 발명에 따른 제제들은 모두 3분 내지 7분 내에 용출액의
- 10 표면으로 부유되었음을 확인하였다.

【표 13】

	부유까지 걸리는 시간(분)	
	0.06N HCl	pH1.2
실시예1-1	3~4	3~4
실시예1-2	3~4	3~4
실시예1-3	3~4	3~4
실시예1-4	3~4	3~4
실시예2-1	5~7	5~7

실시예2-2	5~7	5~7
실시예2-3	5~7	5~7

실험예 4; 당류 코팅부 포함 여부에 따른 프레가발린의 안정성 평가

프레가발린과 부형제들을 단순 혼합한 경우와 프레가발린 외면에 당류로 코팅한 코팅부를 형성시킨 경우의 프레가발린과 부형제들 간의 적합성 및 5 프레가발린의 안정성을 평가하기 위하여 다음과 같은 시험을 실시하였다.

(1) 프레가발린에 직접 부형제를 단순 혼합한 경우의 안정성

프레가발린 1g과 표 14에 기재된 각각의 부형제들을 1g씩 실온에서 혼합하여, 분말 상태로 유리 바이알에서 기밀화 하였고, 상기 바이알을 가혹 10 조건(60℃)에서 2주간 저장한 후, HPLC를 통해 락톤 유연물질(PRG-Lactam)을 주피크 대비하여 %로 환산하여 나타내었다. 분석과장은 210nm, 이동상은 A인 5mM Sodium 1-octanesulfonate가 들어 있는 혼합용액(0.04M 인산암모늄((NH₄)₂HPO₄)완충용액 : 아세토니트릴 : 메탄올 = 84 : 5 : 11)과 이동상 B인 아세토니트릴의 유지 시간은 처음 6분간 이동상 A가 100% 유지되고, 15 6~45분간 이동상 A는 100 → 70% 이동상 B는 0 → 30%를 유지하고 이어 45~50분간은 이동상 A 70% 이동상 B 30%를 유지하게 했으며 Post time을 10분간 설정하였다. 유속은 프레가발린 유지시간이 약 8분이 되도록 조정(0.9 mL/min)하였다. 컬럼은 안지름 약 4.6mm, 길이 약 250mm인 스테인레스강관에 5µm의 액체크로마토그래프용 옥타데실실릴실리카겔을 사용하였다. 그 결과를 하기 20 표 14에 나타내었다.

【표 14】

Weeks	프레가발린 Peak의 Area대비 PRG-Lactam의 Area %		
	0	1	2
프레가발린	0.074	0.196	0.329
+ Lactose	0.074	0.638	0.685
+ PEG6000	0.072	6.206	9.839
+ Na bicarbonate	0.076	0.204	0.348
+ Xanthan Gum	0.114	0.427	0.936

+ Avicel PH102	0.038	0.422	0.944
+ PEO	0.069	0.37	0.442
+ HPMC2208 15K	0.059	1.105	2.166
+ PVA	0.046	0.292	0.515
+ Talc	0.072	2.135	4.298

상기 표 14에서 확인할 수 있는 바와 같이, 프레가발린에 다양한 부형제를 단순 혼합하는 경우에는 시간이 경과될수록 다량의 락탐 유연물질이 생성되어, 프레가발린의 안정성이 현저히 저하되었다.

5 (2) 프레가발린에 자당 코팅 후 부형제를 첨가한 경우

프레가발린에 당류로서 자당을 코팅하고 부형제를 첨가한 경우의 프레가발린의 안정성을 확인하기 위해, 프레가발린 300g을 제조예 1-1에 기재된 코팅부의 제조조건과 동일한 방법에, 제조예1-2의 코팅부의 제조에 따라 제조하였다. 이후, 하기 표 15에 기재된 각각의 부형제를 상기 제조된 자당-코팅 프레가발린과 중량대비 1:1 물리적 혼합한 후, 상기 실험예 4(1)과 동일한 방법에 의해 가속조건에서 2주간 저장한 후 그 시험결과를 하기 표 15에 나타내었다.

10

【표 15】

Weeks	프레가발린 Peak의 Area대비 PRG-Lactam의 Area %		
	0	1	2
프레가발린에 자당 코팅	0.058	0.198	0.273
+ Lactose	0.079	0.253	0.332
+ PEG6000	0.084	6.118	9.126
+ Na bicarbonate	0.069	0.124	0.353
+ Xanthan Gum	0.092	0.200	0.472
+ Avicel PH102	0.079	0.190	0.434
+ PEO	0.062	0.261	0.379
+ HPMC2208 15K	0.075	0.307	0.398
+ PVA	0.058	0.211	0.279
+ Talc	0.078	0.320	0.709

상기 표 15에서 확인할 수 있는 바와 같이, 프레가발린 외면에 자당을 코팅한 후 부형제를 혼합하는 경우, 이들을 단순 혼합한 것에 비해 프레가발린의

안정성이 현저히 증가한다는 것을 확인하였다.

(3) 프레가발린에 만니톨 코팅 후 부형제를 첨가한 경우

프레가발린에 당류로서 만니톨을 코팅하고 부형제를 첨가한 경우의

5 프레가발린의 안정성을 확인하기 위해, 프레가발린 300g을 제조예 1-1에 기재된 코팅부의 제조조건과 동일한 방법에, 제조예1-3의 코팅부의 제조에 따라
 10 제조하였다. 이후, 하기 표 16에 기재된 각각의 부형제를 상기 제조된 만니톨-코팅 프레가발린과 중량대비 1:1 물리적 혼합한 후, 상기 실험예 4(1)과 동일한 방법에 의해 가혹조건에서 2주간 저장한 후 그 시험결과를 하기 표 16에 나타내었다.

【표 16】

Weeks	프레가발린 Peak의 Area대비 PRG-Lactam의 Area %		
	0	1	2
프레가발린에 만니톨 코팅	0.061	0.212	0.281
+ Lactose	0.077	0.248	0.319
+ PEG6000	0.079	6.029	9.578
+ Na bicarbonate	0.075	0.147	0.371
+ Xanthan Gum	0.089	0.192	0.455
+ Avicel PH102	0.071	0.182	0.420
+ PEO	0.059	0.254	0.376
+ HPMC2208 15K	0.070	0.282	0.372
+ PVA	0.041	0.199	0.264
+ Talc	0.072	0.316	0.628

상기 표 16에서 확인할 수 있는 바와 같이, 프레가발린 외면에 만니톨을 코팅한 후 부형제를 혼합하는 경우, 이들을 단순 혼합한 것에 비해 프레가발린의 안정성이 현저히 증가한다는 것을 확인하였다.

15

(4) 프레가발린에 수크랄로스 코팅 후 부형제를 첨가한 경우

프레가발린에 당류로서 수크랄로스를 코팅하고 부형제를 첨가한 경우의 프레가발린의 안정성을 확인하기 위해, 프레가발린 300g을 제조예 1-1에 기재된 코팅부의 제조조건과 동일한 방법에, 제조예1-4의 코팅부의 제조에 따라 제조하였다. 이후, 하기 표 17에 기재된 각각의 부형제를 상기 제조된 수크랄로스-코팅 프레가발린과 중량대비 1:1 물리적 혼합한 후, 상기 실험예 4(1)과 동일한 방법에 의해 가혹조건에서 2주간 저장한 후 그 시험결과를 하기 표 17에 나타내었다.

【표 17】

Weeks	프레가발린 Peak의 Area대비 PRG-Lactam의 Area %		
	0	1	2
프레가발린에 수크랄로스 코팅	0.053	0.181	0.264
+ Lactose	0.059	0.217	0.298
+ PEG6000	0.074	5.986	8.579
+ Na bicarbonate	0.059	0.153	0.401
+ Xanthan Gum	0.083	0.221	0.513
+ Avicel PH102	0.064	0.172	0.384
+ PEO	0.075	0.285	0.401
+ HPMC2208 15K	0.057	0.251	0.352
+ PVA	0.068	0.204	0.294
+ Talc	0.071	0.290	0.518

상기 표 17에서 확인할 수 있는 바와 같이, 프레가발린 외면에

10 수크랄로스를 코팅한 후 부형제를 혼합하는 경우, 이들을 단순 혼합한 것에 비해 프레가발린의 안정성이 현저히 증가한다는 것을 확인하였다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

(a) 프레가발린, 이의 약학적으로 허용되는 복합체, 이의 염, 이의 용매화물 및 이의 수화물로 이루어진 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 활성성분을 포함하는 약물부;

(b) 상기 약물부 외면에 형성되는 코팅부; 및

(c) 약학적으로 허용되는 서방성 부형제를 포함하는 약물방출조절부를 포함하는,

안정성이 개선된 서방성 약학 조성물.

10 【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 코팅부는 자당(sucrose), 만니톨 및 수크랄로스로 이루어진 군에서 선택 되는 1종 이상의 당류를 포함하는, 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물.

【청구항 3】

15 제2항에 있어서, 상기 코팅부는 가소제를 추가로 포함하는, 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물.

【청구항 4】

20 제3항에 있어서, 상기 코팅부 총 중량에 대하여 상기 당류는 건조 중량 기준으로 40 중량% 내지 98 중량%, 상기 가소제는 2 중량% 내지 60 중량%로 포함하는, 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물.

【청구항 5】

제1항에 있어서, 상기 약물방출조절부는 매트릭스 형성제를 포함하는, 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물.

【청구항 6】

25 제5항에 있어서, 상기 매트릭스 형성제는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈(HPMC; Hydroxypropyl methyl cellulose), 폴리에틸렌옥사이드, 카보머 및 폴록사머로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 팽윤제를 포함하는, 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물.

【청구항 7】

30 제6항에 있어서, 상기 매트릭스 형성제는 탄산나트륨 및 중탄산나트륨으로

이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 기체발생제를 더욱 포함하는, 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물.

【청구항 8】

제5항에 있어서, 상기 매트릭스 형성제는 전체 조성물 중량 대비 10
5 중량% 내지 50 중량%로 포함되는, 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물.

【청구항 9】

제1항에 있어서, 상기 활성성분은 전체 조성물 중량 대비 5 중량% 내지
80 중량%로 포함하는, 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물.

【청구항 10】

10 제3항에 있어서, 상기 가소제는 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜의
그라프트 공중합체, 프로필렌 글리콜, 디아세틴(Diacetin), 트리아세틴(Triacetin) 및
트리에틸 시트레이트(Triethyl Citrate)로 이루어진 군에서 선택 되는 1종 이상인,
안정성이 개선된 서방성 약학 조성물.

【청구항 11】

15 (a) 프레가발린, 이의 약학적으로 허용되는 복합체, 이의 염, 이의 용매화물
및 이의 수화물로 이루어진 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상의 활성성분을
유동시키면서 코팅제를 분사하여 피막화된 코팅부를 갖는 약물 입자를 제조하는
단계; 및

(b) 상기 피막화된 약물 입자에 약학적으로 허용되는 서방성 부형제를
20 첨가 및 혼합하는 단계를 포함하는,

제1항에 따른 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물의 제조방법.

【청구항 12】

제11항에 있어서, 상기 코팅제는 자당(sucrose), 만니톨 및 수크랄로스로
이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 당류를 포함하는, 안정성이 개선된 서방성
25 약학 조성물의 제조방법.

【청구항 13】

제12항에 있어서, 상기 코팅제는 가소제를 추가로 포함하는, 안정성이
개선된 서방성 약학 조성물의 제조방법.

【청구항 14】

30 제11항에 있어서, 상기 서방성 부형제는 매트릭스 형성제를 포함하는,

안정성이 개선된 서방성 약학 조성물의 제조방법.

【청구항 15】

제14항에 있어서, 상기 매트릭스 형성제는
히드록시프로필메틸셀룰로오즈(HPMC; Hydroxypropyl methyl cellulose),

- 5 폴리에틸렌옥사이드, 카보머 및 폴록사머로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 팽윤제를 포함하는, 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물의 제조방법.

【청구항 16】

제15항에 있어서, 상기 매트릭스 형성제는 탄산나트륨 및
중탄산나트륨으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 기체발생제를 더욱

- 10 포함하는, 안정성이 개선된 서방성 약학 조성물의 제조방법.

【청구항 17】

제1항의 서방성 약학 조성물을 포함하고, 정제 또는 캡슐제인, 안정성이
개선된 서방성 약학 제제.

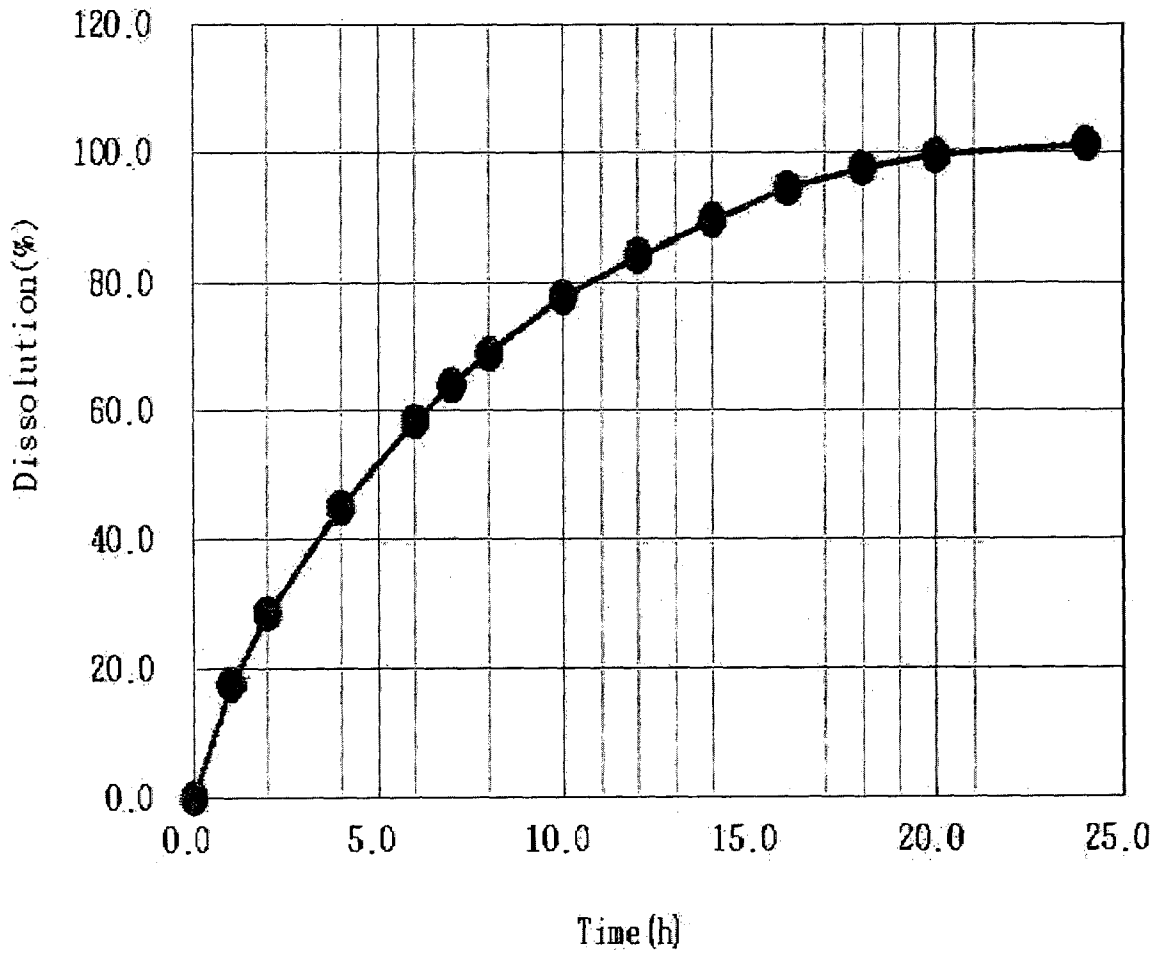
【청구항 18】

- 15 제17항에 있어서, 상기 제제는 희석제, 결합제, 활택제, 붕해제 및
제피제를 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 첨가제를 더욱 포함하는,
안정성이 개선된 서방성 약학 제제.

[Fig. 1]

	Initial		100% Spray	
	X70	X200	X70	X200
80Mesh (180 μ m) ON				
100Mesh (150 μ m) ON				
200Mesh (75 μ m) ON				
200Mesh (75 μ m) Pass				

[Fig. 2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/003475

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/36(2006.01)i, A61K 47/10(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 9/22(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 47/36; A61K 31/195; A61K 31/137; A61K 9/00; A61K 9/36; A61K 9/20; A61K 9/48; A61K 31/56; A61K 31/197; A61K 47/10; A61K 47/38; A61K 9/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: pregabalin, stability, modified release, excipient, coating part, sucrose, mannitol, gastro-retentive drug

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002-0012679 A1 (BRUNA, E. et al.) 31 January 2002 See abstract; claims 1-21; paragraphs [0039], [0050], [0102]-[0108].	1-18
Y	KR 10-2013-0023127 A (KUNWHA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 March 2013 See abstract; claims 1-7; paragraphs [0018], [0027], [0029], [0033].	1-18
A	US 5759577 A (BARCOMB, R. J.) 02 June 1998 See abstract; claims 1-3.	1-18
A	US 2005-0142195 A1 (LI, B. et al.) 30 June 2005 See abstract; claims 1-20; paragraphs [0023], [0035]-[0038].	1-18
A	US 2010-0255067 A1 (SAMMOHI, R. M. et al.) 07 October 2010 See abstract; claims 1-14; paragraph [0023].	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

29 JUNE 2015 (29.06.2015)

Date of mailing of the international search report

30 JUNE 2015 (30.06.2015)

Name and mailing address of the ISA/KR


 Korean Intellectual Property Office
 Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
 Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/003475

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date		
US 2002-0012679 A1	31/01/2002	AR 021746 A1	07/08/2002		
		AU 1999-49160 A1	28/02/2000		
		AU 1999-49160 B2	10/01/2002		
		AU 4916099 A	28/02/2000		
		AU 742701 B2	10/01/2002		
		CA 2338173 A1	17/02/2000		
		CN 1321083 A	07/11/2001		
		EP 1100467 A1	23/05/2001		
		FR 2781793 A1	04/02/2000		
		FR 2781793 B1	20/07/2001		
		JP 2002-522375 A	23/07/2002		
		NZ 509980 A	25/07/2003		
		PE 10302000 A1	12/10/2000		
		US 6488964 B2	03/12/2002		
		WO 00-07568 A1	17/02/2000		
		ZA 200100943 A	05/09/2001		
		KR 10-2013-0023127 A	07/03/2013	KR 10-1438546 B1	17/09/2014
				WO 2013-032185 A1	07/03/2013
		US 05759577 A	02/06/1998	AR 005659 A1	14/07/1999
				AT 218326 T	15/06/2002
AU 1996-40982 B2	03/06/1999				
AU 1996-71819 B2	27/07/2000				
BR 9701904 A	10/11/1998				
CA 2194428 A1	25/10/1997				
CN 1106839 C	30/04/2003				
CN 1141168 A	29/01/1997				
CN 1149982 C	19/05/2004				
CN 1163103 A	29/10/1997				
CO 4780019 A1	26/05/1999				
CY 2302 B1	04/07/2003				
CZ 289762 B6	17/04/2002				
CZ 9700068 A3	12/11/1997				
DE 69621588 D1	11/07/2002				
DE 69621588 T2	30/01/2003				
DK 0803250 T3	09/09/2002				
EG 23911 A	30/12/2007				
EP 0722720 A1	24/07/1996				
EP 0722720 B1	13/10/1999				
EP 0803250 A1	29/10/1997				
EP 0803250 B1	05/06/2002				
ES 2179165 T3	16/01/2003				
HK 1003870 A1	27/09/2002				
HU 226397 B1	28/11/2008				
HU 9603151 A2	29/12/1997				
HU 9603151 A3	30/11/1998				
HU 9603151 D0	28/01/1997				
ID 16611 A	23/10/1997				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/003475

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		IL 119976 A	31/10/2000
		IL 119976 D0	15/04/1997
		IS 1886 B	01/09/2003
		IS 4385 A	25/10/1997
		JP 03-833292 B2	11/10/2006
		JP 04-112648 B2	02/07/2008
		JP 08-231436 A	10/09/1996
		JP 09-291027 A	11/11/1997
		KR 10-0338581 B1	23/11/2002
		KR 10-0482913 B1	05/08/2005
		MX 9700515 A	31/10/1997
		MY 115223 A	30/04/2003
		NO 315354 B1	25/08/2003
		NO 970094 A	27/10/1997
		NO 970094 D0	09/01/1997
		NZ 299823 A	24/09/1998
		PL 187255 B1	30/06/2004
		PL 317923 A1	27/10/1997
		PT 803250 E	30/09/2002
		RU 2181586 C2	27/04/2002
		SG 64407 A1	27/04/1999
		SI 803250 T1	31/10/2002
		SK 282484 B6	05/02/2002
		SK 5597 A3	05/11/1997
		TR 9700052 A2	21/11/1997
		TW 487583 A	21/05/2002
		US 05547948 A	20/08/1996
		US 05759576 A	02/06/1998
		UY 24527 A1	29/09/2000
		ZA 9610424 A	11/06/1998
US 2005-0142195 A1	30/06/2005	AU 2003-272422 A1	18/06/2004
		US 2004-0101556 A1	27/05/2004
		US 6893660 B2	17/05/2005
		US 8501227 B2	06/08/2013
		WO 2004-047809 A1	10/06/2004
US 2010-0255067 A1	07/10/2010	EP 2217217 A1	18/08/2010
		JP 2011-504491 A	10/02/2011
		US 2013-0261184 A1	03/10/2013
		US 8454993 B2	04/06/2013
		US 9028865 B2	12/05/2015
		WO 2009-066325 A1	28/05/2009

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61K 47/36(2006.01)i, A61K 47/10(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 9/22(2006.01)i

B. 조사된 분야
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 47/36; A61K 31/195; A61K 31/137; A61K 9/00; A61K 9/36; A61K 9/20; A61K 9/48; A61K 31/56; A61K 31/197; A61K 47/10; A61K 47/38; A61K 9/22

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 프레가발린, 안정성, 서방성, 부형제, 코팅부, 자당, 만니톨, 위체류약물

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	US 2002-0012679 A1 (BRUNA, E. 등) 2002.01.31 요약; 청구항 1-21; 단락 [0039], [0050], [0102]-[0108] 참조.	1-18
Y	KR 10-2013-0023127 A (근화제약주식회사) 2013.03.07 요약; 청구항 1-7; 단락 [0018], [0027], [0029], [0033] 참조.	1-18
A	US 5759577 A (BARCOMB, R. J.) 1998.06.02 요약; 청구항 1-3 참조.	1-18
A	US 2005-0142195 A1 (LI, B. 등) 2005.06.30 요약; 청구항 1-20; 단락 [0023], [0035]-[0038] 참조.	1-18
A	US 2010-0255067 A1 (SAMMOHI, R. M. 등) 2010.10.07 요약; 청구항 1-14; 단락 [0023] 참조.	1-18

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2015년 06월 29일 (29.06.2015)	국제조사보고서 발송일 2015년 06월 30일 (30.06.2015)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 이정아 전화번호 +82-42-481-8740
---	------------------------------------

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2002-0012679 A1	2002/01/31	AR 021746 A1	2002/08/07
		AU 1999-49160 A1	2000/02/28
		AU 1999-49160 B2	2002/01/10
		AU 4916099 A	2000/02/28
		AU 742701 B2	2002/01/10
		CA 2338173 A1	2000/02/17
		CN 1321083 A	2001/11/07
		EP 1100467 A1	2001/05/23
		FR 2781793 A1	2000/02/04
		FR 2781793 B1	2001/07/20
		JP 2002-522375 A	2002/07/23
		NZ 509980 A	2003/07/25
		PE 10302000 A1	2000/10/12
		US 6488964 B2	2002/12/03
		WO 00-07568 A1	2000/02/17
		ZA 200100943 A	2001/09/05
		KR 10-2013-0023127 A	2013/03/07
WO 2013-032185 A1	2013/03/07		
US 05759577 A	1998/06/02	AR 005659 A1	1999/07/14
		AT 218326 T	2002/06/15
		AU 1996-40982 B2	1999/06/03
		AU 1996-71819 B2	2000/07/27
		BR 9701904 A	1998/11/10
		CA 2194428 A1	1997/10/25
		CN 1106839 C	2003/04/30
		CN 1141168 A	1997/01/29
		CN 1149982 C	2004/05/19
		CN 1163103 A	1997/10/29
		CO 4780019 A1	1999/05/26
		CY 2302 B1	2003/07/04
		CZ 289762 B6	2002/04/17
		CZ 9700068 A3	1997/11/12
		DE 69621588 D1	2002/07/11
		DE 69621588 T2	2003/01/30
		DK 0803250 T3	2002/09/09
		EG 23911 A	2007/12/30
		EP 0722720 A1	1996/07/24
		EP 0722720 B1	1999/10/13
		EP 0803250 A1	1997/10/29
		EP 0803250 B1	2002/06/05
		ES 2179165 T3	2003/01/16
		HK 1003870 A1	2002/09/27
		HU 226397 B1	2008/11/28
		HU 9603151 A2	1997/12/29
		HU 9603151 A3	1998/11/30
		HU 9603151 D0	1997/01/28
		ID 16611 A	1997/10/23

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		IL 119976 A	2000/10/31
		IL 119976 D0	1997/04/15
		IS 1886 B	2003/09/01
		IS 4385 A	1997/10/25
		JP 03-833292 B2	2006/10/11
		JP 04-112648 B2	2008/07/02
		JP 08-231436 A	1996/09/10
		JP 09-291027 A	1997/11/11
		KR 10-0338581 B1	2002/11/23
		KR 10-0482913 B1	2005/08/05
		MX 9700515 A	1997/10/31
		MY 115223 A	2003/04/30
		NO 315354 B1	2003/08/25
		NO 970094 A	1997/10/27
		NO 970094 D0	1997/01/09
		NZ 299823 A	1998/09/24
		PL 187255 B1	2004/06/30
		PL 317923 A1	1997/10/27
		PT 803250 E	2002/09/30
		RU 2181586 C2	2002/04/27
		SG 64407 A1	1999/04/27
		SI 803250 T1	2002/10/31
		SK 282484 B6	2002/02/05
		SK 5597 A3	1997/11/05
		TR 9700052 A2	1997/11/21
		TW 487583 A	2002/05/21
		US 05547948 A	1996/08/20
		US 05759576 A	1998/06/02
		UY 24527 A1	2000/09/29
		ZA 9610424 A	1998/06/11
US 2005-0142195 A1	2005/06/30	AU 2003-272422 A1	2004/06/18
		US 2004-0101556 A1	2004/05/27
		US 6893660 B2	2005/05/17
		US 8501227 B2	2013/08/06
		WO 2004-047809 A1	2004/06/10
US 2010-0255067 A1	2010/10/07	EP 2217217 A1	2010/08/18
		JP 2011-504491 A	2011/02/10
		US 2013-0261184 A1	2013/10/03
		US 8454993 B2	2013/06/04
		US 9028865 B2	2015/05/12
		WO 2009-066325 A1	2009/05/28