

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2019년 3월 7일 (07.03.2019)

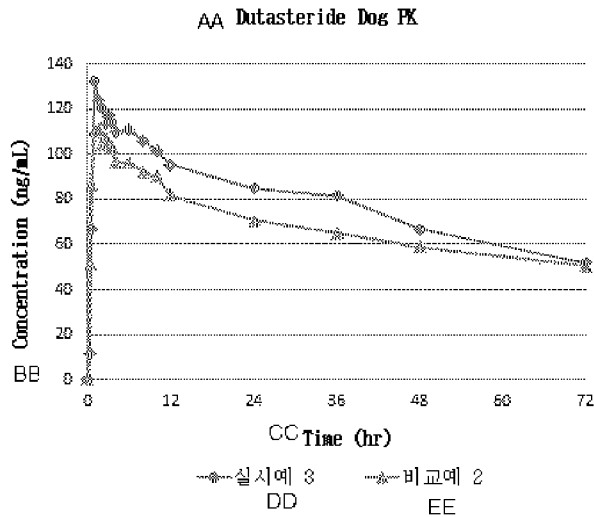


(10) 국제공개번호  
WO 2019/045501 A1

- (51) 국제특허분류: A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/58 (2006.01)  
A61K 9/28 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/010091
- (22) 국제출원일: 2018년 8월 30일 (30.08.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2017-0111953 2017년 9월 1일 (01.09.2017) KR
- (71) 출원인: 제이더블유중외제약 주식회사 (JW PHARMACEUTICAL CORPORATION) [KR/KR]; 06725 서울특별시 서초구 남부순환로 2477, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 이석 (LEE, Suk); 08228 서울특별시 구로구 고척로52길 21, 202동 210호, Seoul (KR). 차민욱 (CHA, Min-Uk); 16697 경기도 수원시 영통구 영통로290번길 25, 517동 1601호, Gyeonggi-do (KR). 양원규 (YANG, Won-Kyu); 16995 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 283, 110동 903호, Gyeonggi-do (KR). 최민석 (CHOI, Min-Seok); 16944 경기도 용인시 수지구 광교마을로 11, 4506동 2603호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 한양특허법인 (HANYANG PATENT FIRM); 06296 서울시 강남구 논현로38길 12, 한양빌딩, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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).

(54) Title: SOLID PREPARATION COMPRISING DUTASTERIDE AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 발명의 명칭: 두타스테라이드를 포함하는 고형 제제 및 이의 제조방법



(57) Abstract: The present invention provides: a self-emulsifying composition comprising, relative to 100 parts by weight of a solid preparation, 0.1-0.5 parts by weight of dutasteride, 6-110 parts by weight of oil, and 6-110 parts by weight of a surfactant; a solid preparation comprising 5-185 parts by weight of a coating excipient comprising pores formed in a surface thereof, the self-emulsifying composition being accommodated in the pores; and a method for preparing the solid preparation.

(57) 요약서: 본 발명은, 고형 제제 100 중량부에 대하여, 두타스테라이드 0.1~0.5 중량부; 오일 6~110 중량부; 및 계면활성제 6~110 중량부를 포함하는 자가유화 조성물과, 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제 5~185 중량부를 포함하는 고형 제제 및 이의 제조방법을 제공한다.

AA ... Dutasteride Dog PK  
 BB ... Concentration (ng/mL)  
 CC ... Time (hr)  
 DD ... Example 3  
 EE ... Comparative example 2



WO 2019/045501 A1

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

## 명세서

### 발명의 명칭: 두타스테라이드를 포함하는 고형 제제 및 이의 제조방법

#### 기술분야

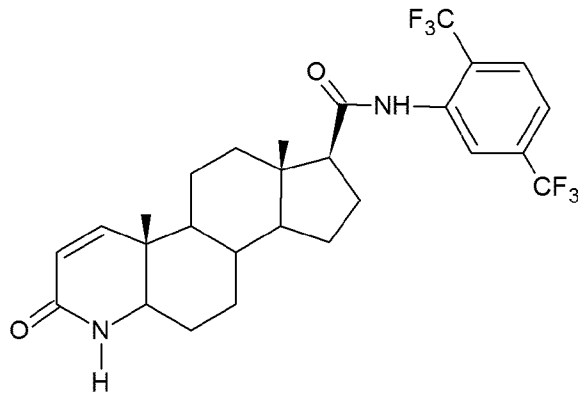
- [1] 본 발명은 두타스테라이드를 포함하는 고형 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 두타스테라이드는 미국특허 제5565467호에 하기 화학식 1의 구조를 가지며, 양성 전립선 비대증 및 남성형 탈모증 치료에 유용한 것으로 알려져 있다.

- [3] 화학식 1

- [4]



- [5] 미국공개특허 제2009/0069364호에서는 두타스테라이드의 평형 용해도가 이소프로판올에서 3.06g/100g, Capmul MCM NF(Capmul MCM NF)에서 2.75g/100g, 트란스큐톨(Transcutol)에서 2.41g/100g, 프로필렌글리콜에서 1.34g/100g, PEG 400에서 0.39g/100g, 에탄올에서 4.40g/100g이라고 개시되어 있으며, 국제공개특허 WO2006-099121호에서는 두타스테라이드가 물에 녹지 않는다고 개시되어 있다. 즉, 두타스테라이드는 매우 난용성인 약물로 널리 알려져 있다.
- [6] 두타스테라이드는 현재 연질 캡슐제인 상품명 아보다트(AVODART®)로서 시판되고 있으며, 아보다트는 0.5mg의 두타스테라이드를 349.5mg의 카프릴/카프르산의 모노- 및 디-글리세라이드 오일과 부틸레이티드 히드록시톨루엔(BHT)의 혼합물에 용해시켜 연질 캡슐 안에 충전한 제품으로 양성 전립선 비대증 또는 남성형 탈모증 치료제로 사용된다.
- [7] 그러나, 연질 캡슐제는 젤라틴 연질 캡슐 속에 액상의 약물을 포함하는 형태를 가지므로, 높은 온도에서 연화되기 쉽고, 낮은 온도에서 젤라틴 및 오일의 경화에 의하여 용출이 지연될 뿐만 아니라, 연질 캡슐 내부에 충전되는 약액 조성물을 제조하고 충전하기 위한 별도의 생산시설이 필요하므로 제조 비용이 상당히 높은 단점이 있다. 또한 연질 캡슐제의 특성상 제조, 보관 및 이동 등의 과정에서 캡슐이 파손되는 경우가 발생하는 단점도 있어 상기와 같은 단점들을

극복할 수 있는 제제에 대한 필요성이 대두되고 있다.

- [8] 이러한 이유로 많은 연구자들이 연질 캡슐제인 아보다트와 동등 또는 그 이상의 약물동력학적 파라미터 (pharmacokinetic parameter) 및 생체이용율을 보이는 고형 제제 특히 정제를 만들고자 노력하고 있으며, 약물의 용해도나 용출율이 약물의 흡수 및 생체이용율을 결정하는 매우 중요한 요소임에 착안하여 두타스테라이드를 포함하는 고형 입자의 용해도를 향상시키기 위한 다양한 가용화 방법이 시도되었다. 특히, 두타스테라이드를 오일에 용해시키고 계면활성제 등을 첨가하여 제조된 자가유화 조성물을 소정의 부형제(흡착제)에 흡착시켜 고형 입자화하는 연구가 다수 수행되었다. 그러나 상기한 방법으로 제조된 고형 입자를 사용하여 정제를 만든 경우, 임상 시험에서 연질 캡슐제인 아보다트 보다 낮은 생체이용율을 보이며 약물동력학적 파라미터가 상이하게 되는 문제가 있었다.
- [9] 이를 극복하기 위해 연구를 거듭한 결과, 본 발명자들은 아보다트 연질 캡슐내의 약액 조성물에 비해 용해도를 현저히 상승시키면서도 두타스테라이드가 균질하게 분포될 수 있는 고형 입자를 개발함으로써, 연질 캡슐제인 아보다트와 동등 또는 그 이상의 용출율과 생체이용율을 나타내는 고형 제제를 개발할 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.
- [10] (특허문헌 1) 미국특허 제5565467호
- [11] (특허문헌 2) 미국공개특허 제2009/0069364호
- [12] (특허문헌 3) 국제공개특허 WO2006-099121호

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [13] 본 발명의 목적은 아보다트의 연질 캡슐내 약액 조성물 보다 현저히 높은 용해도를 가지면서도 두타스테라이드가 균질하게 분포될 수 있는 고형 입자를 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 고형 입자를 사용하여 아보다트와 동등 또는 그 이상의 약물동력학적 파라미터 및 생체이용율을 나타내는 정제와 같은 고형 제제를 제공하는 것이다.

### 과제 해결 수단

- [15] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위하여, 고형 제제 100 중량부에 대하여,
- [16] 두타스테라이드 0.1 중량부 ~ 0.5 중량부; 오일 6 중량부 ~ 110 중량부; 및 계면활성제 6 중량부 ~ 110 중량부를 포함하는 자가유화 조성물과, 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성되고 코팅 부형제 5 중량부 ~ 185 중량부를 포함하는 고형 제제를 제공한다.
- [17] 또한, 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위하여, 두타스테라이드, 오일 및 계면활성제를 혼합하여 자가유화 조성물을 제조하는 단계;
- [18] 상기 자가유화 조성물이 수용되는 다수의 포어가 표면에 형성된 다공성

- 부형제를 코팅제를 이용하여 코팅하여 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제를 수득하는 단계; 및
- [19] 상기 자가유화 조성물과 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성되고 코팅 부형제를 혼합하여 상기 자가유화 조성물이 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제의 포어 내에 수용된 고품 입자를 제조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 고품 제제의 제조방법을 제공한다.

### 발명의 효과

- [20] 본 발명의 고품 제제는, 고품 제제 100 중량부에 대하여, 두타스테라이드 0.1 중량부 ~ 0.5 중량부; 오일 6 중량부 ~ 110 중량부; 및 계면활성제 6 중량부 ~ 110 중량부를 포함하는 자가유화 조성물과, 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제 5 중량부 ~ 185 중량부를 포함하며, 상기 코팅제는 다공성 부형제의 표면에 코팅막을 형성하는 역할을 하며, 상기 코팅막이 다공성 부형제 표면의 포어(pore) 깊이를 제어하여 미세 표면이 균질해지고, 다공성 부형제 표면의 여러 포어 중 입구가 좁은 포어나 크기가 미세한 포어를 막아줌으로써 입구가 좁은 포어나 크기가 미세한 포어로 들어간 자가유화 조성물이 포어 외부로 방출되지 못하거나 방출 지연되는 경우를 방지하는 효과를 가진다. 수용성 폴리머는 체액 내에서 빠른 용해로 자가유화 조성물이 빠르게 에멀전을 생성할 수 있도록 돕는다. 따라서, 두타스테라이드를 포함하는 고품 제제 섭취 후 두타스테라이드 고품 제제가 체내의 수용성 환경에 들어갔을 때 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제 표면의 코팅제가 용해되면서 상기 코팅 부형제의 포어에 수용되었던 자가유화 조성물이 용이하게 포어로부터 방출되어 우수한 용출율이 달성되는 효과를 나타내며, 상기 고품 제제는 균일하고 신속하게 방출되어 우수한 용출율 및 생체이용율을 가지는 바, 정제 또는 하드 캡슐제와 같은 제형으로 적용 가능하다.

### 도면의 간단한 설명

- [21] 도 1은 본 발명의 실시예 2-1 내지 2-3에 따른 고품 입자와 비교예 1-3에 따른 고품 입자를 촬영한 사진이다.
- [22] 도 2는 본 발명의 실시예 2-1 내지 2-3에 따른 고품 입자와 비교예 1-1 및 1-2에 따른 고품 입자의 용출율을 비교한 그래프이다.
- [23] 도 3은 본 발명의 실시예 2-1 내지 2-3에 따른 고품 입자와 비교예 1-2에 따른 고품 입자의 용출율을 비교한 그래프이다.
- [24] 도 4는 본 발명의 실시예 3에 따른 정제와 비교예 2에 따른 시판제제의 생체이용율을 비교한 그래프이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [25] 본 발명은 고품 제제 100 중량부에 대하여,

- [26]     두타스테라이드 0.1 중량부 ~ 0.5 중량부; 오일 6 중량부 ~ 110 중량부; 및 계면활성제 6 중량부 ~ 110 중량부를 포함하는 자가유화 조성물과, 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성되고 코팅 부형제 5 중량부 ~ 185 중량부를 포함하는 고형 제제를 제공한다.
- [27]     본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 고형 제제는 두타스테라이드 0.1 ~ 0.5mg; 오일 6mg ~ 110mg; 및 계면활성제 6mg ~ 110mg을 포함하는 자가유화 조성물과, 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성되고 코팅 부형제 5mg ~ 185mg을 포함할 수 있으며, 바람직하게는 두타스테라이드 0.5mg; 오일 30mg ~ 110mg; 및 계면활성제 30mg ~ 110mg을 포함하는 자가유화 조성물과, 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성되고 코팅 부형제 25mg ~ 185mg을 포함할 수 있다. 더 바람직하게는, 두타스테라이드 0.5mg; 오일 30mg ~ 75mg; 및 계면활성제 30mg ~ 75mg을 포함하는 자가유화 조성물과, 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성되고 코팅 부형제 93.5mg ~ 123.5mg을 포함할 수 있다.
- [28]     본 발명에서, 상기 코팅 부형제는 다공성 부형제의 표면이 코팅제로 코팅되는 것을 특징으로 한다. 이러한 코팅 부형제는 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 다공성 부형제를 코팅제로 코팅하여 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제를 수득하는 단계로 얻어지며, 예를 들어, 유기 용매와 코팅제를 혼합하여 제조된 코팅 용액에 다공성 부형제를 혼합 후 건조함으로써 형성될 수 있다.
- [29]     본 발명에서, 상기 자가유화 조성물은 폴리에틸렌글리콜, 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (Hydroxypropyl Methylcellulose), 하이드록시프로필셀룰로오스 (Hydroxypropyl Cellulose), 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐알콜 (Poly vinyl alcohol) 및 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체(Poly vinyl alcohol-Poly ethylene glycol grafted copolymer) 중에서 선택되는 하나 이상의 수용성 폴리머를 더 포함할 수 있다. 상기 수용성 폴리머는 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체 및 폴리비닐피롤리돈 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 더 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone) 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 중 하나 이상일 수 있고, 가장 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 일 수 있다.
- [30]     본 발명에서, 상기 자가유화 조성물은 수상에 분산시키면 에멀전 입자의 평균 크기가 15 내지 180nm 이고 크기분포는 15 내지 250nm인 분포를 갖는 두타스테라이드의 자가유화 에멀전 조성물일 수 있다.
- [31]     상기 오일은 두타스테라이드를 용해시키기 위한 가용화제로, 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Glyceryl Caprylate/Caprate), 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트(Glycerol Tricaprylate/Caprate), 글리세릴

트리카프릴레이트/트리카프레이트(Glyceryl Tricaprylate/Tricaprate), 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트(Propylene glycol monocaprylate), 프로필렌글리콜 디케프릴레이트/디카프레이트(Propylene glycol Dicaprylate/Dicaprate), 프로필렌글리콜 모노라우레이트(Propylene glycol monolaurate) 및 글리세릴 모노올레이트(Glyceryl monooleate) 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 바람직하게는 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Glyceryl Caprylate/Caprate), 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트(Glycerol Tricaprylate/Caprate) 및 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트(Propylene glycol monocaprylate) 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

- [32] 상기 계면활성제는 오일 성분을 수중에서 안정하게 유화시켜 안정한 에멀전을 형성시키는 역할을 하며, 상기 계면활성제는 폴리옥실피마자유 및 그 유도체류, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 트윈(Tween)류, 마크로골15 히드록시스테아레이트 및 라우릴황산나트륨 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 바람직하게는 폴리옥실피마자유 및 그 유도체류, 더 바람직하게는 폴리옥실 35 피마자유일 수 있다.
- [33] 본 발명에서, 상기 다공성 부형제는 규산알루미늄산마그네슘, 규산칼슘, 경질무수규산 마그네슘, 셀룰로오스 파우더, 미결정 셀룰로오스, 탈크, 이산화규소, 유당 및 인산칼슘류 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 바람직하게는 규산알루미늄산마그네슘 또는 규산칼슘 중 하나 이상 일 수 있고, 더 바람직하게는 규산알루미늄산마그네슘일 수 있다.
- [34] 본 발명에서, 상기 자가유화 조성물은 수상에 분산시키면 에멀전 입자의 평균 크기가 15 내지 180nm 이고 크기분포는 15 내지 250nm인 분포를 가질 수 있고, 바람직하게는 상기 자가유화 조성물은 수상에 분산시키면 에멀전 입자의 평균 크기가 15 내지 100 nm 이고 크기분포는 15 내지 150nm인 분포를 가질 수 있다.
- [35] 본 발명에서, 상기 고형 제제는 산화 및 가수분해 현상을 억제하기 위해 부틸레이티드히드록시아니솔, 부틸레이티드히드록시톨루엔 및 디부틸히드록시톨루엔 중에서 선택된 하나 이상의 안정화제를 더 포함할 수 있다.
- [36] 본 발명에서, 상기 고형 제제의 제형은 정제, 하드캡슐제, 압축 코팅정, 이중정 또는 삼중정일 수 있고, 바람직하게는 정제일 수 있다.
- [37] 본 발명에서, 상기 코팅제는 폴리에틸렌글리콜, 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜 및 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜폴리에틸-렌글리콜 그래프트 공중합체 및 폴리비닐피롤리돈 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 더 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 중 하나 이상 일 수 있고, 가장 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 일 수 있다.

- [38] 상기 코팅제는 다공성 부형제의 표면에 코팅막을 형성하는데, 이러한 코팅막은 다공성 부형제 표면의 포어(pore) 깊이를 제어하고 미세직경의 포어(pore)를 막아주어 자가유화 조성물의 포어(pore) 출입을 용이하게 한다.
- [39] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 고형 제제는 공지된 1일 투여량을 고려할 때, 두타스테라이드를 0.1 내지 0.5mg 포함할 수 있다.
- [40] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 고형 제제는 경구투여 하는 것이 바람직하다.
- [41] 본 발명은, 두타스테라이드, 오일 및 계면활성제를 혼합하여 자가유화 조성물을 제조하는 단계;
- [42] 상기 자가유화 조성물이 수용되는 다수의 포어가 표면에 형성된 다공성 부형제를 코팅제를 이용하여 코팅하여 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제를 수득하는 단계; 및
- [43] 상기 자가유화 조성물과 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성되고 코팅 부형제를 혼합하여 상기 자가유화 조성물이 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제의 포어 내에 수용된 고형 입자를 제조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 고형 제제의 제조방법을 제공한다.
- [44] 본 발명에서, 상기 오일은 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Glyceryl Caprylate/Caprata), 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트(Glycerol Tricaprylate/Caprata), 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트(Glyceryl Tricaprylate/Tricaprate), 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트(Propylene glycol monocaprylate), 프로필렌글리콜 디케프릴레이트/디카프레이트(Propylene glycol Dicaprylate/Dicaprate), 프로필렌글리콜 모노라우레이트(Propylene glycol monolaurate) 및 글리세릴 모노올레이트(Glyceryl monooleate) 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 바람직하게는 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Glyceryl Caprylate/Caprata), 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트(Glycerol Tricaprylate/Caprata) 및 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트(Propylene glycol monocaprylate) 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [45] 본 발명에서, 상기 계면활성제는 폴리옥실피마자유 및 그 유도체류, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 트윈(Tween)류, 마크로글15 히드록시스테아레이트 및 라우릴황산나트륨 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 바람직하게는 폴리옥실피마자유 및 그 유도체류, 더 바람직하게는 폴리옥실 35 피마자유(Polyoxyl 35 Castor oil)일 수 있다.
- [46] 본 발명에서, 상기 코팅제는 폴리에틸렌글리콜, 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (Hydroxypropyl Methylcellulose), 하이드록시프로필셀룰로오스 (Hydroxypropyl Cellulose), 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐알콜 (Poly vinyl alcohol) 및 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체(Poly vinyl alcohol-Poly



ethylene glycol grafted copolymer) 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리비닐알콜폴리에틸-렌글리콜 그래프트 공중합체(Poly vinyl alcohol-Poly ethylene glycol grafted copolymer) 및 폴리비닐피롤리돈 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 더 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone) 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 중 하나 이상일 수 있고, 가장 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone)일 수 있다.

- [47] 상기 코팅제는 다공성 부형제의 표면에 코팅막을 형성하는데, 이러한 코팅막은 다공성 부형제 표면의 포어(pore) 깊이를 제어하고 미세직경의 포어(pore)를 막아주어 자가유화 조성물의 포어(pore) 출입을 용이하게 한다.
- [48] 상기 다공성 부형제는 4 ~ 130 중량부로 포함될 수 있고, 다공성 부형제가 상기 함량범위로 포함되는 경우, 코팅제는 1 ~ 55 중량부로 포함될 수 있다.
- [49] 바람직한 일 예로서, 상기 다공성 부형제는 4 ~ 130mg이 바람직하며, 상기 다공성 부형제가 4 ~ 130mg일 때, 상기 코팅제는 1 ~ 55mg이 바람직하다. 특히 상기 코팅제가 55mg을 초과하는 경우에는 자가유화 조성물의 출입이 원활한 직경을 갖는 포어까지도 과도하게 막히게 되는 현상이 발생할 수 있다.
- [50] 본 발명에서, 수용성 폴리머는 폴리에틸렌글리콜, 카복시메틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 (Hydroxypropyl Methylcellulose), 하이드록시프로필셀룰로오즈 (Hydroxypropyl Cellulose), 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐알콜 (Poly vinyl alcohol) 및 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체(Poly vinyl alcohol-Poly ethylene glycol grafted copolymer) 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체(Poly vinyl alcohol-Poly ethylene glycol blockcopolymer) 및 폴리비닐피롤리돈 중에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 더 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone) 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 중 하나 이상일 수 있고, 가장 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone)일 수 있다. 상기 코팅제와 상기 수용성 폴리머로 인하여 체액 내에서 신속하고 균질한 약물의 방출과 우수한 용출을 및 생체이용율이 달성되는 효과를 나타낸다.
- [51] 본 발명에서, 상기 두타스테라이드, 오일 및 계면활성제를 혼합하여 자가유화 조성물을 제조하는 단계는 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Glyceryl Caprylate/Caprates), 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트(Glycerol Tricaprylate/Caprates), 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트(Glyceryl Tricaprylate/Tricaprates), 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트(Propylene glycol monocaprylate), 프로필렌글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트(Propylene glycol Dicaprylate/Dicaprates), 프로필렌글리콜 모노라우레이트(Propylene glycol monolaurate) 및 글리세릴 모노올레이트(Glyceryl monooleate) 중에서 선택된 하나

이상의 오일을 교반하여 혼합하는 단계;

[52] 상기 교반된 오일에 두타스테라이드를 투입하고 혼합하여 완전히 용해시키는 단계; 및

[53] 두타스테라이드가 완전히 용해된 교반된 오일에 폴리옥실피마자유 및 그 유도체류, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 트윈(Tween)류, 마크로콜15 히드록시스테아레이트 및 라우릴황산나트륨 중에서 선택된 하나 이상의 계면활성제를 투입하여 재교반하여 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.

[54] 본 발명에서, 상기 교반된 오일에 두타스테라이드를 투입하고 혼합하여 완전히 용해시키는 단계에서 상기 교반된 오일에 부틸레이티드히드록시아니솔, 부틸레이티드히드록시톨루엔 및 디부틸히드록시톨루엔 중에서 선택된 안정화제를 더 투입하여 완전히 용해시킬 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 형태

[55] 이하, 본 발명에 관해서 하기 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다.

[56]

[57] 실시예

[58] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 하기의 예에 한정되는 것은 아니다.

[59]

[60] 실시예 1. 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제의 제조

[61] 시판 중인 다공성 부형제를 하기 표 1에 기재된 성분 및 함량의 수용성 폴리머(이하, "코팅제")로 코팅함으로써 실시예 1-1 및 실시예 1-2의 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성되고 코팅 부형제를 제조하였다.

[62] 구체적으로, 무수에탄올이 들어있는 용기에 코팅제로서 수용성 폴리머인 폴리비닐피롤리돈 (PVP K-25)을 투입하고 혼합하여 코팅 용액을 제조하였다. 표면에 다수의 포어(Pore)가 형성된 다공성 부형체인

메타규산알루미늄산마그네슘 (Neusilin US2)과 상기 코팅 용액을 고속 믹서(High speed mixer)에서 혼합하고 이 혼합물을 약 60°C에서 건조하여 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제를 제조하였다. 이와 같이 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제에서는 코팅제에 의해 다공성 부형제 표면의 포어 중 직경이 미세한 포어는 입구가 폐쇄되거나 그 포어 내부가 메워지고 자가유화 조성물 입자의 출입이 원활한 정도의 직경을 가진 포어는 그 내면이 코팅된 상태로 유지된다. 여기서 상기 직경이 미세한 포어는 두타스테라이드를 포함한 자가유화 조성물과 유사하거나 작은 정도의 입구 직경 또는 내경을 갖는 것으로서, 자가유화 조성물의 출입이 원활하지 않은 정도의 입구 직경 또는 내경을 갖는 포어를 말한다. 이는 본 발명에 따른 고품 제제를 복용한 환자의 체내에서 두타스테라이드를 포함하는

자가유화 조성물이 다공성 부형제 포어 내에 갇혀 늦게 방출되거나 방출되지 않는 것을 방지한다.

[63]

[64] [표 1] (단위: mg)

[65]

성분	실시예 1-1	실시예 1-2
코팅제(폴리비닐피롤리돈 K-25)	10	40
다공성 부형제(메타규산알루미늄산마그네슘)	83.5	83.5

[66]

여기서, 상기 다공성 부형제로는 메타규산알루미늄산마그네슘 대신 규산칼슘, 경질무수규산 마그네슘, 셀룰로오스 파우더, 미결정 셀룰로오스, 탈크, 이산화규소, 유당 및 인산칼슘류 등이 사용될 수도 있으며, 상기 코팅제로는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체(Poly vinyl alcohol-Poly ethylene glycol grafted copolymer) 및 폴리비닐피롤리돈 등에서 선택되는 하나 이상이 사용될 수도 있다. 한편, 상기 다공성 부형제는 20 ~ 130mg이 바람직하며, 상기 코팅제는 5 ~ 55mg이 바람직하다. 특히 상기 코팅제가 55mg을 초과하는 경우에는 자가유화 조성물의 출입이 원활한 직경을 갖는 포어까지도 과도하게 막히게 되는 현상이 발생할 수 있다.

[67]

[68] **실시예 2. 두타스테라이드를 포함하는 고형 입자의 제조**

[69]

하기 표 2에 기재된 성분 및 함량을 사용하여 두타스테라이드를 함유하는 고형 입자를 제조하였다.

[70]

구체적으로, 오일로서 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트 (Capmul MCM NF) 및 글리세롤 트리카프릴레이트/ 카프레이트 (Captex 355)를 용기에 넣은 후 교반하여 잘 혼합하고; 상기 교반된 오일에 일정 시간 이후 두타스테라이드와 안정화제로서 부틸레이티드히드록시톨루엔을 투입하고 혼합하여 완전히 용해시키고; 두타스테라이드가 완전히 용해된 교반된 오일에 계면활성제로서 폴리옥실35 피마자유 (Kolliphor EL)를 투입하고 재교반하여 오일 용액을 제조하였다. 무수에탄올이 들어있는 용기에 수용성 폴리머인 폴리비닐피롤리돈 (PVP K-25)을 투입하고 혼합하여 균질화 용액을 제조하고, 이 균질화 용액과 상기 오일 용액을 혼합하여 자가유화 조성물을 제조하였다. 이와 같이 제조된 자가유화 조성물은 수상에 분산시키면 에멀전 입자의 평균 크기가 15 내지 180nm 이고 크기분포는 15 내지 250nm를 갖게 된다.

[71]

본 발명에서는 오일과 계면활성제의 양을 조절함으로써 아보다트 약액 조성물 이상의 용출율을 보이는 고형 입자를 달성할 수 있으며, 추가적으로 본 실시예에서는 수용성 폴리머가 코팅제와 함께 상호작용하여 자가유화 조성물이 코팅 부형제 포어의 출입을 용이하게 하면서도 체내에서 에멀전 형성이 빠르고 균질하게 일어나도록 하여 신속하고 균질한 약물의 방출과 우수한 용출율 및

생체이용율이 달성되도록 한다.

- [72] 상기 자가유화 조성물을 실시예 1-1에서 제조한 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제와 고속 믹서 내에서 혼합한 후, 약 60°C에서 건조하여 실시예 2-1 내지 실시예 2-3의 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제 표면의 포어에 자가유화 조성물이 수용된 상태의 고품 입자를 제조하였다.

[73]

[74] [표 2] (단위: mg)

[75]

성분	실시예 2-1	실시예 2-2	실시예 2-3
두타스테라이드	0.5	0.5	0.5
오일(글리세릴 카프릴레이트/카프레이트)	15	25	37.5
오일(글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트)	15	25	37.5
계면활성제(폴리옥실35 피마자유)	30	50	75
안정화제(부틸레이티드히드록시톨루엔)	0.2	0.2	0.2
코팅제(폴리비닐피롤리돈 K-25)	10	10	10
수용성 폴리머(폴리비닐피롤리돈 K-25)	10	10	10
다공성 부형제(배타규산알루미늄산화물)	83.5	83.5	83.5

- [76] 한편, 본 발명자들은 계면활성제 및/또는 오일의 함량이 과량인 경우에는 고품 입자가 서로 뭉쳐지게 되어 제제의 균질성 확보가 어려울 뿐만 아니라 정제 또는 하드 캡슐제와 같은 고품 제제로 제조하기도 용이하지 않다는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 뭉침 현상을 방지하면서도 소정 이상의 용출율을 나타내기 위한 계면활성제와 오일의 바람직한 함량은 두타스테라이드 0.5mg을 기준으로 각각 30mg ~ 110mg이었다.

- [77] 상기 계면활성제로는 폴리옥실피마자유 뿐만아니라 그 유도체류, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 트윈(Tween)류, 마크로콜15 히드록시스테아레이트 및 라우릴황산나트륨 등이 사용될 수 있다.

- [78] 상기 오일로는 표 2에 사용된 것 이외에 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Glyceryl Caprylate/Caprata), 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트(Glycerol Tricaprylate/Caprata), 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트(Glyceryl Tricaprylate/Tricaprate), 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트(Propylene glycol monocaprylate), 프로필렌글리콜 디케프릴레이트/디카프레이트(Propylene glycol Dicaprylate/Dicaprate), 프로필렌글리콜 모노라우레이트(Propylene glycol monolaurate) 및 글리세릴 모노올레이트(Glyceryl monooleate) 등이 사용될 수 있다.

[79]

[80] 실시예 3. 두타스테라이드 고품 입자를 포함하는 정제(고형 제제)의 제조

- [81] 상기 실시예 2-2의 고품 입자를 만든 후 하기 표 3에 표기된 외부 부형제 및 활택제를 사용하여 정제를 제조하고 외부 코팅제로 코팅하였다.

- [82] 구체적으로, 상기 고품 입자와 외부 부형제로서 크로스포비돈, 유당수화물,

무수인산칼슘 및 미결정셀룰로오스를 V형 혼합기 (V-mixer)에 투입하고 혼합하였다. 혼합이 끝난 V형 혼합기 내부에 활택제로서 푸마르산스테아릴나트륨을 상기 혼합물에 추가 투입한 후 최종 혼합하여 활택 공정을 완료하였다. 상기의 혼합된 최종 혼합물을 로타리 타정기를 사용하여 정제로 제조하였다. 이때 정제의 경도는 7~9 kp이며 마손도 시험결과는 1% 이하이다.

- [83] 하기 표 3에 표기된 외부 코팅제의 10배수에 해당하는 무수에탄올과 정제수의 혼합액에 교반하여 외부 코팅 용액을 제조하였다. 이때 무수에탄올과 정제수의 비율은 8:2으로 하였다. 준비된 외부 코팅액으로 상기 정제를 코팅하여 정제, 즉, 코팅정을 제조하였다.

[84]

[85] [표 3] (단위: mg)

[86]

구분	성분	실시예 3
고형 입자	두타스테라이드	0.5
	오일(글리세릴 카프릴레이트/카프레이트)	25
	오일(글리세릴 트리카프릴레이트/카프레이트)	25
	계면활성제(플리옥셀 35 과마자유)	50
	코팅제(폴리비닐피롤리돈 K-25)	10
	수용성 폴리머(폴리비닐피롤리돈 K-25)	10
	안정화제(부틸레이트이트리드록시톨루엔)	0.2
	다공성 부형제(메타규산알루미늄산마그네슘)	83.5
고형 제제 총계		204.2
외부 부형제	미결정셀룰로오스	45
	유당수화물	40.1
	무수인산수소칼슘	170
	크로스포빅톤	37.2
활택제	푸마르산스테아릴나트륨	3.5
정제 총계		500
외부 코팅제	오파드라이엘로우	20
코팅정 총계		520

[87]

[88] 비교예 1. 오일과 계면활성제를 본 발명 대비 저량 또는 과량 함유하는 두타스테라이드를 포함하는 고형 입자

- [89] 하기 표 4에 기재된 성분 및 함량을 사용하여 두타스테라이드를 함유하는 비교예 1-1 내지 1-3에 따른 고형 입자를 제조하였다. 오일과 계면활성제를 제외한 성분의 함량과 제조방법은 실시예 2와 동일하다.

[90]

[91] [표 4] (단위: mg)

[92]

성분	비교예 1-1	비교예 1-2	비교예 1-3
두타스테라이드	0.5	0.5	0.5
오일(글리세릴 카프릴레이트/카프레이트)	5	10	60
오일(글리세릴 트리카프릴레이트/카프레이트)	5	10	60
계면활성제(폴리옥실 35 피마자유)	10	20	120
안정화제(부틸레이티드히드록시톨루엔)	0.2	0.2	0.2
코팅제(폴리비닐피롤리돈 K-25)	10	10	10
수용성 폴리머(폴리비닐피롤리돈 K-25)	10	10	10
타공성 부형제(테타규산알루미늄삼하이드레이트)	83.5	83.5	83.5

[93]

[94] **비교예 2. 아보다트**

[95] 두타스테라이드 0.5mg에 해당하는 현재 시판 중인 아보다트(AVODART®) 0.5mg 연질 캡슐을 비교예 2로서 사용하였다.

[96]

[97] **실험예 1. 실시예 2-1 내지 2-3에 따른 고품 입자 및 비교예 1-3의 고품 입자의 외형 비교 평가**

[98] 실시예 2-1 내지 2-3 및 비교예 1-3에 따른 고품 입자의 겉표면을 확인하기 위해 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope)을 이용하여 1000배, 3000배 배율로 외부의 모습을 측정하였다. 결과는 하기 도 1과 같다. 도 1에서 확인할 수 있는 바와 같이, 오일 및 계면활성제의 양이 증가됨에 따라 코팅 부형제 표면의 포어가 채워지며 구에 가까워지는 것이 확인되며, 비교예 1-3과 같이 두타스테라이드 0.5mg을 기준으로 각각 120 mg의 오일과 120 mg의 계면활성제가 함께 들어가는 경우 코팅 부형제 간에 뭉침 현상이 발생하고 입자형태가 불균질하게 생성될 뿐만 아니라 코팅 부형제의 포어로 들어가지 못한 일부 자가유화 조성물로 인해 고품 제제로의 제조가 용이하지 않은 것을 확인할 수 있었다.

[99]

[100] **실험예 2. 실시예 2의 고품 입자의 에멀전 평균 입자 크기 및 분포**

[101] 실시예 2-1 내지 2-3에 따른 고품 입자를 정제수 50mL에 분산시켜 형성된 에멀전 입자의 평균 크기와 크기분포를 ELS-Z Particle size analyzer로 측정하였다. 결과는 하기 표 5와 같다. 표 5에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 실시예 2-1 내지 2-3에 따른 고품 입자는 포함된 오일 및 계면활성제 등의 함량의 변화에도 에멀전 입자 크기의 차이 및 분포의 차이가 크지 않고 균질한 것을 확인할 수 있었다.

[102]

[103] [표 5]

[104]

구분	평균 크기와 크기분포(μm)	
실시예	2-1	79.3(70.1~87.5)
	2-2	32.8(24.9~40.7)
	2-3	27.8(21.9~41.8)

[105]

[106] **실험예 3. 실시예 2-1 내지 2-3 및 비교예 1-1 및 1-2에 따른 고품 입자의 용출을 평가 1**

[107] 실시예 2-1 내지 2-3 및 비교예 1-1 및 1-2에 따라 제조된 고품 입자를 아래와 같은 조건으로 용출실험을 실시하였다.

[108] 본 발명의 용출성 평가에서는 위액 조건인 pH 1.2 매질에서 계면활성제의 첨가 없이 용출시험을 실시하였다. 대한약전에 기재된 용출시험법 중 패들법에 따라 회전속도를 50rpm으로 하고 5분, 10분, 15분, 30분, 45분, 60분, 90분, 120분 경과 시점에서 용출액을 채취한 후 0.45 $\mu$ m 멤브레인필터를 사용하여 여과한 액을 검액으로 하였다. 분석을 위해 고성능 액체크로마토그래피법을 이용하였으며, 측정 파장은 210 nm이었다.

[109] 그 결과는 도 2에 나타내었다. 도 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 2-1 내지 2-3에 따른 고품 입자는 계면활성제가 없는 매질 조건에서도 용출되는 것을 확인 할 수 있었으나, 오일 및 계면활성제 각각의 양이 두타스테라이드 0.5mg을 기준으로 30mg 미만일 경우에는 실시예 2-1 내지 2-3에 따른 고품 입자의 용출을 보다 용출율이 낮은 것을 확인할 수 있었다.

[110]

[111] **실험예 4. 실시예 2-1 내지 2-3 및 비교예 1-2에 따른 고품 입자의 용출을 평가 2**

[112] 실시예 2-1 내지 2-3 및 비교예 1-2에 의해 제조된 고품 입자를 아래와 같은 조건으로 용출실험을 실시하였다.

[113] 실시예 2-1 내지 2-3의 고품 입자와 비교예 1-2의 고품 입자의 용출을 차이를 확인하기 위해 0.1N HCl에 2% 라우릴 황산 나트륨(sodium dodecyl sulfate)이 녹아 있는 용출액 900ml를 사용하여 용출실험을 실시하였다. 대한약전에 기재된 용출시험법 중 패들법에 따라 회전속도를 50rpm으로 하고 5분, 10분, 15분, 30분 경과 시점에서 용출액을 채취한 후 0.45 $\mu$ m 멤브레인필터를 사용하여 여과한 액을 검액으로 하였다. 분석을 위해 고성능 액체크로마토그래피법을 이용하였으며, 측정 파장은 210 nm이었다.

[114] 그 결과는 도 3 및 표 6에 나타내었다. 도 3 및 표 6에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 실시예 2의 고품 입자는 88.6 ~ 94.9%의 최종용출율을 보인 반면, 실시예 2-1 내지 2-3의 고품 입자 보다 오일 및 계면활성제의 함량이 낮은 비교예 1-2의 고품 입자는 상대적으로 낮은 81.2%의 최종용출율을 나타냈다.

[115]

[116] [표 6]

용출 결과	실시예 2-1	실시예 2-2	실시예 2-3	비교예 1-2
최종용출율(%)	88.6	92.0	94.9	81.2
용출편차(%)	1.0	0.9	1.2	1.4

[118]

[119] **실험예 5. 두타스테라이드의 생체 이용을 비교 평가**

[120] 실시예 3에서 제조된 정제(고형 제제) 및 비교예 2의 시판제제인

아보다트(Avodart®) 연질캡슐을 사용하여 경구 투여 시 비글견에서의 생체이용을 비교시험을 실시하였다. 각 군당 비글견 5마리씩 총 10마리를 사용하였으며, 전날 16시간 동안 절식한 비글견에 각각 실시예 3에서 제조된 정제 또는 비교예 2의 시판제제인 아보다트를 두타스테라이드로서 0.5mg/개체가 투여되도록 경구로 투여하고 물 10mL를 먹인다. 경구 투여 후 0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72시간 경과 시점에서 채혈하여 두타스테라이드의 약물동력학적 파라미터(pharmacokinetic parameter)를 분석하였다. 최대 혈중농도(Cmax)와 최대 혈중 농도에서의 시간(Tmax)은 혈중농도 그래프로부터 직접 구하였으며, 투여 후 72시간까지의 혈중농도 곡선하 면적(AUC)은 사다리꼴 공식에 따라 계산하였다. 그 결과를 하기 표 6과 도 4에 나타내었다. 표 7과 도 4에서 확인할 수 있는 바와 같이 실시예 3에 따른 정제가 비교예 2의 시판제제 대비 동등 또는 그 이상의 약물동력학적 파라미터를 나타내며, 개체간의 편차가 작은 것을 확인할 수 있었다.

[121]

[122] [표 7]

[123]

구분	AUC	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
실시예 3	5591.27 ± 907.31	143.08 ± 24.97	1.8 ± 0.81
비교예 2 (시판제제)	4415.07 ± 2357.94	120.12 ± 45.85	1.4 ± 0.86

AUC: 투여 후 72 시간까지의 혈중농도 곡선 하 면적  
C<sub>max</sub>: 최대 혈중농도  
T<sub>max</sub>: 최대 혈중 농도에서의 시간

[124]

### 산업상 이용가능성

[125] 본 발명의 고형 제제는, 고형 제제 100 중량부에 대하여, 두타스테라이드 0.1 중량부 ~ 0.5 중량부; 오일 6 중량부 ~ 110 중량부; 및 계면활성제 6 중량부 ~ 110 중량부를 포함하는 자가유화 조성물과, 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제 5 중량부 ~ 185 중량부를 포함하며, 상기 코팅제는 다공성 부형제의 표면에 코팅막을 형성하는 역할을 하며, 상기 코팅막이 다공성 부형제 표면의 포어(pore) 깊이를 제어하여 미세 표면이 균질해지고, 다공성 부형제 표면의 여러 포어 중 입구가 좁은 포어나 크기가 미세한 포어를 막아줌으로써 입구가 좁은 포어나 크기가 미세한 포어로 들어간 자가유화 조성물이 포어 외부로 방출되지 못하거나 방출 지연되는 경우를 방지하는 효과를 가진다. 수용성 폴리머는 체액 내에서 빠른 용해로 자가유화 조성물이 빠르게 에멀전을 생성할 수 있도록 돕는다. 따라서, 두타스테라이드를 포함하는 고형 제제 섭취 후 두타스테라이드 고형 제제가 체내의 수용성 환경에 들어갔을 때 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제 표면의 코팅제가 용해되면서 상기 코팅 부형제의 포어에 수용되었던 자가유화 조성물이 용이하게 포어로부터 방출되어 우수한 용출율이 달성되는



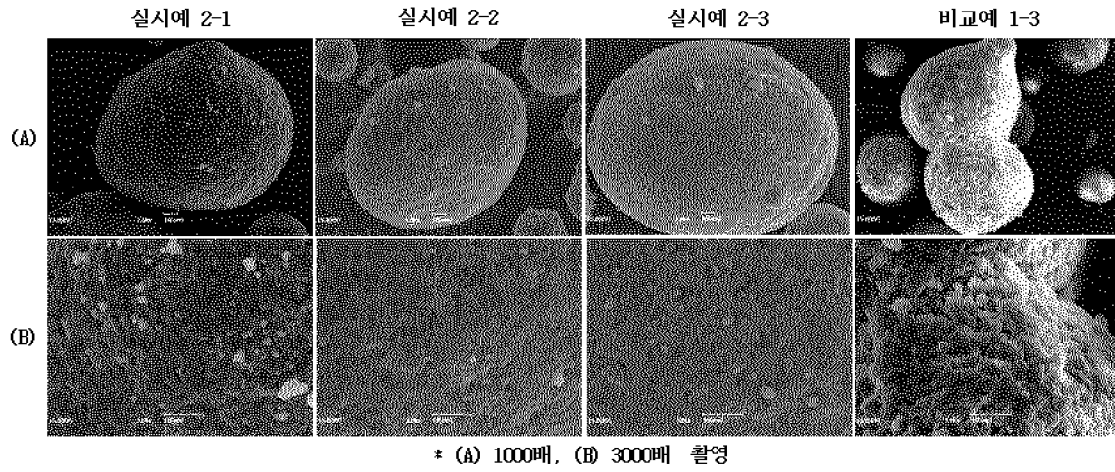
효과를 나타내며, 상기 고형 제제는 균일하고 신속하게 방출되어 우수한 용출율 및 생체이용율을 가지는 바, 정제 또는 하드 캡슐제와 같은 제형으로 적용 가능하다.

## 청구범위

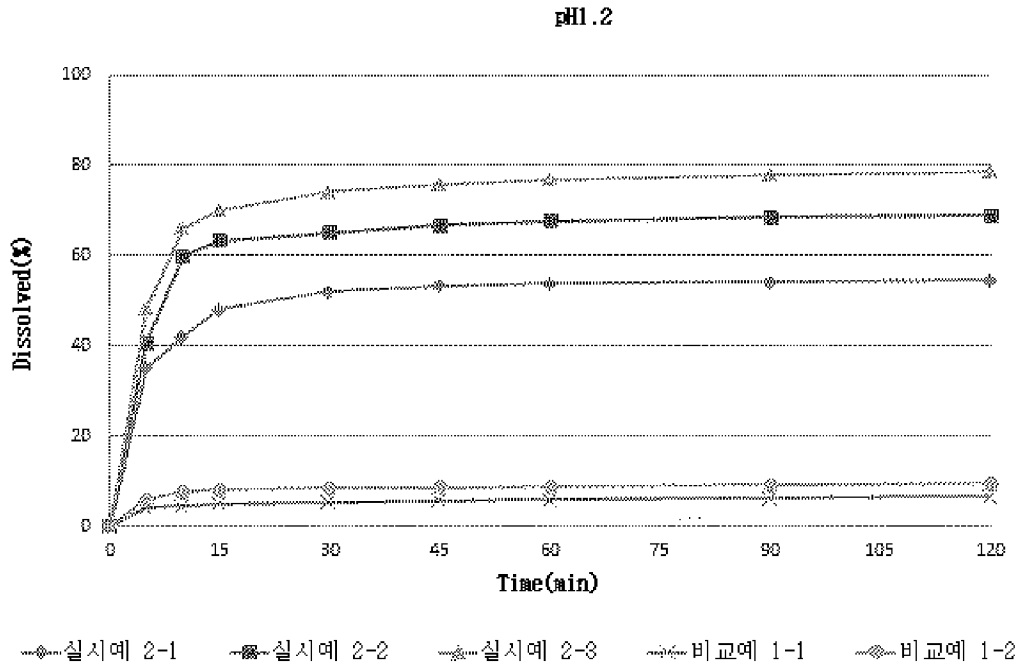
- [청구항 1] 고형 제제 100 중량부에 대하여,  
 두타스테라이드 0.1 ~ 0.5 중량부;  
 오일 6 ~ 110 중량부; 및  
 계면활성제 6 ~ 110 중량부를 포함하는 자가유화 조성물과,  
 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성되고 코팅제로  
 코팅된 다공성 부형제 5 ~ 185 중량부를 포함하는 고형 제제.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 자가유화 조성물은 폴리에틸렌글리콜,  
 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스,  
 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜 및  
 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체 중에서 선택되는  
 하나 이상의 수용성 폴리머를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 고형 제제.
- [청구항 3] 청구항 2에 있어서, 상기 자가유화 조성물은 수상에 분산시키면 에멀전  
 입자의 평균 크기가 15 내지 180nm 이고 크기분포는 15 내지 250nm인  
 분포를 갖는 두타스테라이드의 자가유화 에멀전 조성물인 것을 특징으로  
 하는 고형 제제.
- [청구항 4] 청구항 1에 있어서, 상기 오일은 글리세릴  
 카프릴레이트/카프레이트(Glyceryl Caprylate/Caprates), 글리세릴  
 트리카프릴레이트/카프레이트(Glycerol Tricaprylate/Caprates), 글리세릴  
 트리카프릴레이트/트리카프레이트(Glyceryl Tricaprylate/Tricaprates),  
 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트(Propylene glycol monocaprylate),  
 프로필렌글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트(Propylene glycol  
 Dicaprylate/Dicaprates), 프로필렌글리콜 모노라우레이트(Propylene glycol  
 monolaurate) 및 글리세릴 모노올레이트(Glyceryl monooleate) 중에서  
 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 고형 제제.
- [청구항 5] 청구항 1에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리옥실피마자유 및 그  
 유도체류, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체,  
 트윈(Tween)류, 마크로콜15 히드록시스테아레이트 및 라우릴황산나트륨  
 중에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 고형 제제.
- [청구항 6] 청구항 1에 있어서, 상기 다공성 부형제는 규산알루미늄산마그네슘,  
 규산칼슘, 경질무수규산 마그네슘, 셀룰로오스 파우더, 미결정  
 셀룰로오스, 탈크, 이산화규소, 유당 및 인산칼슘류 중에서 선택되는 하나  
 이상인 것을 특징으로 하는 고형 제제.
- [청구항 7] 청구항 1에 있어서, 부틸레이티드히드록시아니솔,  
 부틸레이티드히드록시톨루엔 및 디부틸히드록시톨루엔 중에서 선택된  
 하나 이상의 안정화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 고형 제제.
- [청구항 8] 청구항 1에 있어서, 상기 고형 제제는 정제인 것을 특징으로 하는 고형

- 제제.
- [청구항 9] 청구항 1에 있어서, 상기 코팅제는 폴리에틸렌글리콜, 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (Hydroxypropyl Methylcellulose), 하이드록시프로필셀룰로오스 (Hydroxypropyl Cellulose), 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐알콜 (Poly vinyl alcohol) 및 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체 (Poly vinyl alcohol-Poly ethylene glycol grafted copolymer) 중에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 고품 제제.
- [청구항 10] 두타스테라이드, 오일 및 계면활성제를 혼합하여 자가유화 조성물을 제조하는 단계;  
상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 다공성 부형제를 코팅제를 이용하여 코팅하여 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제를 수득하는 단계; 및  
상기 자가유화 조성물과 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제를 혼합하여 상기 자가유화 조성물이 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성된 코팅 부형제의 포어 내에 수용된 고품 입자를 제조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 고품 제제의 제조방법.
- [청구항 11] 청구항 10에 있어서, 상기 자가유화 조성물이 두타스테라이드 0.1 ~ 0.5 중량부, 오일 6 ~ 110 중량부 및 계면활성제 6 ~ 110 중량부를 함유하는 것을 특징으로 하는 고품 제제의 제조방법.
- [청구항 12] 청구항 11에 있어서, 상기 자가유화 조성물이 수용되는 포어가 표면에 형성되고 코팅제로 코팅된 다공성 부형제를 5 ~ 185 중량부의 함량으로 함유하는 것을 특징으로 하는 고품 제제의 제조방법.
- [청구항 13] 청구항 12에 있어서, 상기 다공성 부형제는 규산알루미늄산마그네슘, 규산칼슘, 경질무수규산 마그네슘, 셀룰로오스 파우더, 미결정 셀룰로오스, 탈크, 이산화규소, 유당 및 인산칼슘류 중에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 고품 제제의 제조방법.
- [청구항 14] 청구항 12에 있어서, 상기 코팅제는 폴리에틸렌글리콜, 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (Hydroxypropyl Methylcellulose), 하이드록시프로필셀룰로오스 (Hydroxypropyl Cellulose), 폴리비닐피롤리돈 (Polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐알콜 (Poly vinyl alcohol) 및 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체 (Poly vinyl alcohol-Poly ethylene glycol grafted copolymer) 중에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 고품 제제의 제조방법.

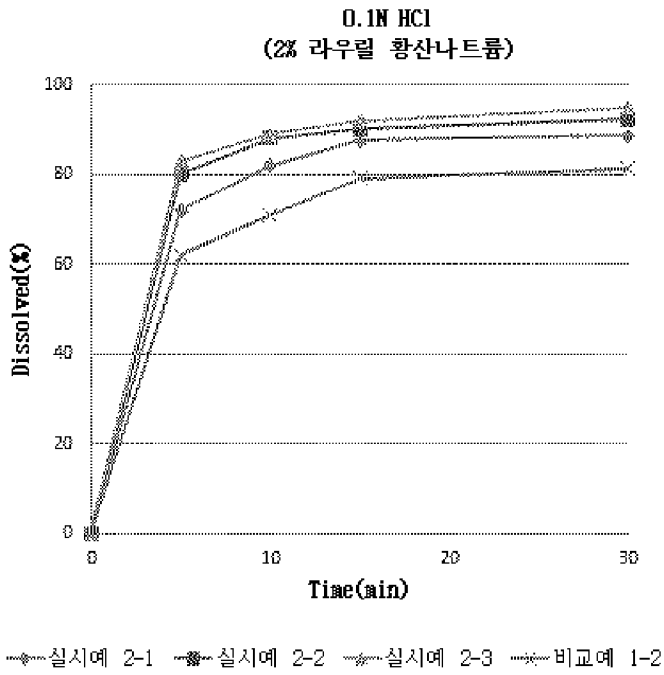
[도1]



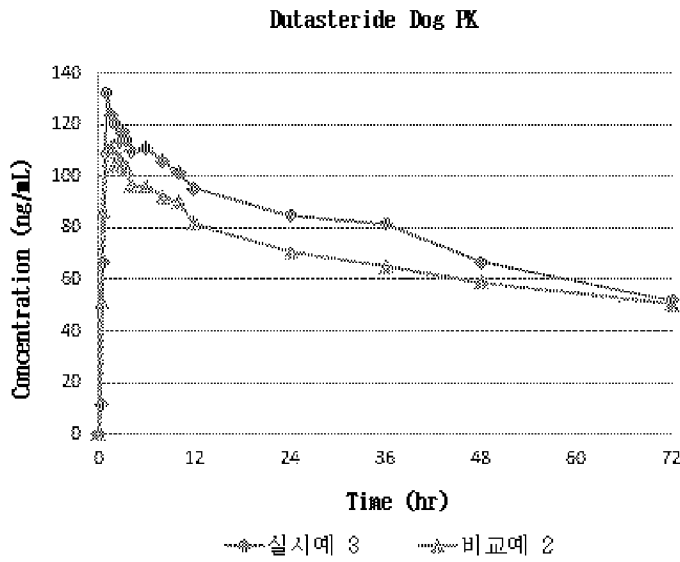
[도2]



[도3]



[도4]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/010091

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/28(2006.01)i, A61K 31/58(2006.01)i, A61K 9/107(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 9/20; A61K 31/56; A61K 31/58; A61K 9/28; A61K 9/107

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) &amp; Keywords: self-emulsifying composition, pore, coating, dutasteride

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIM, Min-Soo et al., "Preparation and in Vivo Evaluation of a Dutasteride-Loaded Solid-supersaturatable Self-microemulsifying Drug Delivery System", International Journal of Molecular Sciences, 2015, vol. 16, pages 10821-10833 See abstract; pages 10822-10824, 10829; and table 1.	1-14
X	KR 10-1055412 B1 (BCWORLD PHARM. CO., LTD.) 08 August 2011 See abstract; paragraphs [0029]-[0034]; and claims 1, 3-22.	1-9
A	SUBRAMANIAN, P. et al., "Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Poorly Soluble Drug Dutasteride: Formulation and In-Vitro Characterization", Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2017 (Online publication date: 30 April 2017), vol. 7, pages 011-022 See abstract; figure 1; and table 1.	1-14
A	HENTZSCHEL, C. M. et al., "Suitability of Various Excipients as Carrier and Coating Materials for Lquisolid Compacts", Drug Development and Industrial Pharmacy, 2011, vol. 37, no. 10, pages 1200-1207 See abstract; pages 1201, 1202, 1206; and table 1.	1-14



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

"T" 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 JANUARY 2019 (17.01.2019)

Date of mailing of the international search report

17 JANUARY 2019 (17.01.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,  
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/010091

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LEI, Y. et al., "Solid Self-nanoemulsifying Cyclosporin A Pellets Prepared by Fluid-bed Coating: Preparation, Characterization and in Vitro Redispersibility", International Journal of Nanomedicine, 2011, vol. 6, pages 795-805 See abstract; page 796; and figure 1.	1-14
A	SHAHBA, A. Abdul-Wahhab et al., "Solidification of Cinnarizine Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems by Fluid Bed Coating: Optimization of the Process and Formulation Variables", Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, March 2007, vol. 72, no. 3, pages 143-151 See abstract; page 144; table 4; and figures 1, 6.	1-14
A	JADHAV, N. R. et al., "Solid State Behavior of Progesterone and Its Release from Neusilin US2 Based Liquisolid Compacts", Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2017 (Online publication date: 12 February 2017), vol. 38, pages 97-106 See abstract; page 98; and table 3.	1-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2018/010091**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1055412 B1	08/08/2011	NONE	



<b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b> A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/28(2006.01)i, A61K 31/58(2006.01)i, A61K 9/107(2006.01)i		
<b>B. 조사된 분야</b> 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/20; A61K 31/56; A61K 31/58; A61K 9/28; A61K 9/107 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: 자가유화 조성물, 포어, 코팅, 두타스테라이드		
<b>C. 관련 문헌</b>		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KIM, MIN-SOO 등, "Preparation and in Vivo Evaluation of a Dutasteride-Loaded Solid-Supersaturatable Self-Microemulsifying Drug Delivery System", International Journal of Molecular Sciences, 2015, 16권, 페이지 10821-10833 초록; 페이지 10822-10824, 10829; 및 표 1 참조.	1-14
X	KR 10-1055412 B1 ((주)비씨월드제약) 2011.08.08 요약; 단락 [0029]-[0034]; 및 청구항 1, 3-22 참조.	1-9
A	SUBRAMANIAN, P. 등, "Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Poorly Soluble Drug Dutasteride: Formulation and In-Vitro characterization", Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2017 (온라인 공개일: 2017.04.30.), 7권, 페이지 011-022 초록; 도면 1; 및 표 1 참조.	1-14
A	HENTZSCHEL, C. M. 등, "Suitability of various excipients as carrier and coating materials for lquisolid compacts", Drug Development and Industrial Pharmacy, 2011, 37권, 10호, 페이지 1200-1207 초록; 페이지 1201, 1202, 1206; 및 표 1 참조.	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 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 2019년 01월 17일 (17.01.2019)	국제조사보고서 발송일 2019년 01월 17일 (17.01.2019)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 감유림 전화번호 +82-42-481-3516	

C(계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	LEI, Y. 등, “Solid self-nanoemulsifying cyclosporin A pellets prepared by fluid-bed coating: preparation, characterization and in vitro redispersibility”, International Journal of Nanomedicine, 2011, 6권, 페이지 795-805 초록; 페이지 796; 및 도면 1 참조.	1-14
A	SHAHBA, A. ABDUL-WAHHAB 등, “Solidification of cinnarizine self-nanoemulsifying drug delivery systems by fluid bed coating: optimization of the process and formulation variables”, Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017.03., 72권, 3호, 페이지 143-151 초록; 페이지 144; 표 4; 및 도면 1, 6 참조.	1-14
A	JADHAV, N. R. 등, “Solid state behavior of progesterone and its release from Neusilin US2 based liquisolid compacts”, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2017 (온라인 공개일: 2017.02.12.), 38권, 페이지 97-106 초록; 페이지 98; 및 표 3 참조.	1-14

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1055412 B1	2011/08/08	없음	