



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년03월08일
 (11) 등록번호 10-1712524
 (24) 등록일자 2017년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
 A61K 31/58 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-0108893
 (22) 출원일자 2014년08월21일
 심사청구일자 2014년08월21일
 (65) 공개번호 10-2016-0023962
 (43) 공개일자 2016년03월04일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR101055412 B1*
 KR1020090021380 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 동국제약 주식회사
 서울특별시 강남구 테헤란로108길 7 (대치동)
 (72) 발명자
 신광일
 경기도 군포시 고산로 596-15 1021동 202호 (산본동, 대림2차아파트)
 양선용
 경기도 수원시 팔달구 권광로367번길 11 703호 (우만동, 수원광고양우내안에애플도시형생활주택)
 이덕근
 서울특별시 동작구 동작대로29길 115 305동 1308호 (사당동, 우성아파트)
 (74) 대리인
 특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 16 항

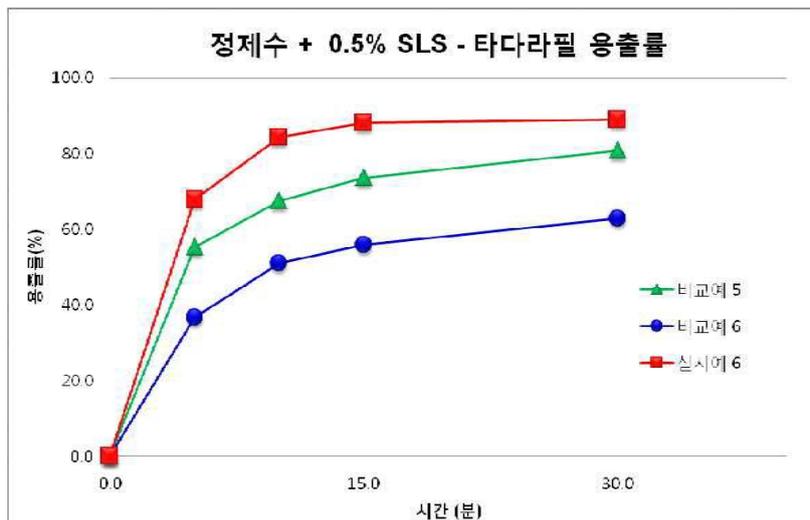
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 타달라필 및 두타스테라이드를 포함하는 복합제제 조성물 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명은 타달라필 및 두타스테라이드를 포함하는 복합제제 조성물 및 그 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는, 두타스테라이드, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 모노/디-글리세라이드 및 폴리옥실 피마자유를 포함하는 혼합용액; 및 흡착제를 포함하고, 상기 혼합용액은 흡착제에 흡착된 것을 특징으로 하는 두타스테라이드 제제와 타달라필, 계면활성제, 수용성 고분자, 용매를 포함하는 현탁액을 제조하여 과립물로 한 것을 특징으로 하는 타달라필 제제를 혼합하여 제조한 복합제제 조성물 및 그 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

타달라필 제제 및 두타스테라이드 제제를 포함하는 복합제제 조성물로서,

상기 두타스테라이드 제제는 두타스테라이드, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 모노/디-글리세라이드 및 폴리옥실 피마자유를 포함하는 오일 혼합액; 및 흡착제를 포함하고,

상기 오일 혼합액은 흡착제에 흡착된 것을 특징으로 하고,

두타스테라이드 1 중량부, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 및 모노/디-글리세라이드 60-100 중량부, 폴리옥실 피마자유 10-40 중량부 및 흡착제 100-200 중량부로 포함하며,

상기 타달라필 제제는 타달라필, 계면활성제, 수용성 고분자 및 용매를 포함하는 현탁액을 제조하여 과립물로 한 것을 특징으로 하는 복합제제 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 흡착제가 이산화규소, 규산알루미늄산마그네슘, 칼슘실리케이트, 마그네슘알루미늄메타실리케이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 복합제제 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 계면활성제가 폴리옥시에틸렌스테아레이트, 팔미트산에스테르, 황산라우릴나트륨, 폴록사머, 폴리옥실 피마자유 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 복합제제 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 수용성 고분자가 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 복합제제 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 용매가 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 정제수 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 복합제제 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 흡착제가 규산알루미늄산마그네슘이고, 계면활성제가 황산라우릴나트륨이며, 수용성 고분자가 히드록시프로필셀룰로오스이고, 유기용매가 에탄올 및 정제수의 혼합용액인 것을 특징으로 하는 복합제제 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서, 타달라필 제제가 타달라필 1 중량부, 계면활성제 0.1-1 중량부, 수용성 고분자 0.2-1 중량부, 용매로서 에탄올 2-8 중량부 및 정제수 2-8 중량부를 포함하는 현탁액을 제조하여 과립물로 한 것임을 특징으로 하는 복합제제 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 및 제9항 중 어느 한 항에 기재된 복합제제 조성물을 포함하는 비뇨기 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 비뇨기 질환이 전립선 비대증, 발기부전, 하부요로증상에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 12

타달라필 제제 및 두타스테라이드 제제를 포함하는 복합제제 조성물의 제조방법으로서, 타달라필, 계면활성제, 수용성 고분자 및 용매를 포함하는 현탁액을 제조하여 타달라필 과립물을 제조하는 단계;

두타스테라이드를 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 및 모노/디-글리세라이드의 혼합용액에 용해시키고 여기에 폴리옥실 피마자유를 용해시켜 오일 혼합액을 제조하여 흡착제에 흡착시켜 두타스테라이드 흡착물을 제조하는 단계, 여기에서 두타스테라이드 1 중량부, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 및 모노/디-글리세라이드 60-100 중량부, 폴리옥실 피마자유 10-40 중량부 및 흡착제 100-200 중량부로 포함되며; 및

상기 타달라필 과립물 및 두타스테라이드 흡착물을 혼합하여 복합제제 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 흡착제가 이산화규소, 규산알루미늄산마그네슘, 칼슘실리케이트, 마그네슘알루미늄노메타실리케이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 계면활성제가 폴리옥시에틸렌스테아레이트, 팔미트산에스테르, 황산라우릴나트륨, 폴록사머, 폴리옥실 피마자유 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 수용성 고분자가 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 용매가 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 정제수 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 17

제12항에 있어서, 흡착제가 규산알루미늄산마그네슘이고, 계면활성제가 황산라우릴나트륨이며, 수용성 고분자가 히드록시프로필셀룰로오스이고, 용매가 에탄올 및 정제수의 혼합용액인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

제12항에 있어서, 타달라필 제제가 타달라필 1 중량부, 계면활성제 0.1-1 중량부, 수용성 고분자 0.2-1 중량부, 용매로서 에탄올 2-8 중량부 및 정제수 2-8 중량부를 포함하는 현탁액을 제조하여 과립물로 한 것임을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 타달라필 및 두타스테라이드를 포함하는 복합제제 조성물 및 그 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는, 두타스테라이드, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 모노/디-글리세라이드 및 폴리옥실 피마자유를 포함하는 혼합용액; 및 흡착제를 포함하고, 상기 혼합용액은 흡착제에 흡착된 것을 특징으로 하는 두타스테라이드 제제와 타달라필, 계면활성제, 수용성 고분자, 용매를 포함하는 현탁액을 제조하여 과립물로 한 것을 특징으로 하는 타달라필 제제를 혼합하여 제조한 복합제제 조성물 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 발기부전 환자의 80% 이상이 전립선비대증을 경험하는 것으로 알려졌다. 음경에 공급되는 동맥 혈류의 부족으로 발기부전이 나타나는데 이러한 증상은 전립선 구조의 변형을 초래하기 쉽기 때문이다. 실제 처방현장에서도 발기부전치료제와 전립선비대증치료제를 동시에 처방하는 경우도 많다.

[0003] 또한 전립선비대증(Benign Prostatic Hyperplasia: BPH)은 남성노인에게 매우 흔한 증상으로, 유병률이 나이에

따라 증가하는데 이는 노화 및 남성호르몬과 밀접한 관련이 있으며 60세 이상 연령의 40~70% 정도에서 하부요로 증상(Lower Urinary Tract Symptoms: LUTS)을 일으키는 질환이다. 따라서 발기부전치료제와 전립선비대증 치료제를 복합제로 개발하여 비뇨기 질환을 치료하려는 많은 연구들이 시행되고 있다.

- [0004] US 6,642,274는, 하부 요로의 점막에 다양한 의약품을 직접 투여하는 것을 포함한 전립선 장해를 치료하는 방법을 개시하고 있다. 이 방법에 있어서 사용하기 위하여 7 종류의 치료용 화합물이 제안되고 있는데 포스포디에스테라제 저해제 및 항 안드로겐 약(5- α 환원 효소 저해제, 피나스테라이드를 포함한다)가 포함된다. 개시되고 있는 방법으로, 그러한 화합물의 단독 또는 조합도 시사되고 있지만, PDE5 저해제와 5- α 환원 효소 저해제의 조합에 대해 명확하게는 기술되어 있지 않다.
- [0005] WO 99/65228은, 전립선을 동시에 보호하면서 남성에게 있어서의 테스토스테론 결손증의 치료에 관한 것이다. 이 조합은, 천연 또는 합성 안드로겐 및 테스토스테론- α 환원 효소 저해제 및 포스포디에스테라제 저해제를 포함한 다양한 종류의 화합물로부터 선택되는 화합물을 함유한다.
- [0006] EP 1020190는, BPH의 치료에 있어서의 PDE5 저해제의 사용 및 이 목적을 위한 이들의 α -길항제와의 조합을 개시하고 있다.
- [0007] WO 01/17480은, 하부 요로의 점막에 치료용 화합물을 직접 투여하는 것을 포함한 포유류에 있어서의 비뇨기장해의 치료를 개시하고 있다. 바람직한 화합물군은, 오타코이드, 사이토카인, 화학요법제, α -수용체 길항제, 프로스타글란딘 데하이드로게나제 저해제, 포스포디에스테라제 저해제, 항콜린제 및 항경련제이라고 기술되어 있다.
- [0008] WO 2006/108519는, 적어도 1종의 5- α 환원 효소 저해제 및 제어 방출 형태의 적어도 1종의 PDE5 저해제 또는 긴 반감기를 갖는 적어도 1종의 PDE5 저해제를 포함한 BPH를 치료하기 위한 의약 제제 또는 조합 팩을 특허청구의 범위에 기재하고 있다.
- [0009] 본 발명에서 사용한 조합은 두타스테라이드와 타달라필로서, 두타스테라이드(오리지널 약 상품명, 아보다트)는 5-알파환원효소억제제로 1형과 2형을 모두 억제함으로써 남성호르몬이 변화된 디하이드로테스토스테론(DHT, Dihydrotestosterone)을 최대 90% 낮춘다. 또 전립선증상점수(IPSS) 개선, 최고요속(Qmax) 증가, 전립선 용적 지속적인 감소 등 효과를 입증했다. 타달라필(오리지널 약 상품명, 시알리스)은 전립선비대증 환자를 대상으로 진행된 임상시험 결과 증상점수가 감소하고 최고요속이 개선돼 적응증을 확대 승인받았다. 미국 식품의약국(FDA)은 2011년 10월, 식품의약품안전처(KFDA)는 2012년 5월 21일 각각 적응증 확대를 승인했다.
- [0010] 본 발명자들은 발기부전 및 전립선비대증을 동시에 치료하기 위해 두타스테라이드와 타달라필을 동시에 함유하는 제제로서 우수한 생체이용률을 나타내는 복합제제를 개발하기 위해 연구 노력하였다. 그 결과, 두테스테라이드 제제에 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 및 모노/디-글리세라이드의 혼합용액을 사용하여 흡착제에 흡착시키면 기존의 두타스테라이드 제제인 아보다트보다 우수한 용해도를 나타내고 타달라필 제제의 경우 현탁액의 과립물을 제조하면 용출률이 기존 분쇄 원료에 비해 용출이 뛰어난을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명은 타달라필 및 두타스테라이드를 포함하는 복합제제의 제조에 있어서, 두타스테라이드의 경우 종래 기술에 비해 적은 양의 오일을 사용하면서도 훨씬 우수한 용해도를 제공해 생체 이용률을 증가시켜 줄 수 있고, 타달라필의 경우 현탁액을 사용하여 용출률을 보다 증가시키는 복합제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0012] 상기한 기술적 과제를 해결하고자 본 발명은, 타달라필 제제 및 두타스테라이드 제제를 포함하는 복합제제 조성물로서,
- [0013] 상기 두타스테라이드 제제는 두타스테라이드, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 모노/디-글리세라이드 및 폴리옥실 피마자유를 포함하는 오일 혼합액; 및 흡착제를 포함하고, 상기 오일 혼합액은 흡착제에 흡착된 것을 특징으

로 하고,

- [0014] 상기 타달라필 제제는 타달라필, 계면활성제, 수용성 고분자, 용매를 포함하는 현탁액을 제조하여 과립물로 한 것을 특징으로 하는 복합제제 조성물을 제공한다.
- [0015] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 상기 복합제제 조성물을 포함하는 비노기 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물이 제공된다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 타달라필 및 두타스테라이드를 포함하는 복합제제 조성물의 제조방법으로서,
- [0017] 타달라필, 계면활성제, 수용성 고분자, 용매를 포함하는 현탁액을 제조하여 타달라필 과립물을 제조하는 단계;
- [0018] 두타스테라이드를 모노/디-글리세라이드 및 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 혼합용액에 용해시키고 여기에 계면활성제인 폴리옥실 피마자유를 용해시켜 혼합용액을 제조하여 흡착제에 흡착시켜 두타스테라이드 흡착물을 제조하는 단계; 및
- [0019] 상기 타달라필 과립물 및 두타스테라이드 흡착물을 혼합한 후, 부형제, 붕해제, 희석제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제를 임의로 사용하여 최종 복합제제 조성물을 제조하는 단계를 포함하는, 복합제제 조성물의 제조방법이 제공된다.

발명의 효과

- [0020] 본 발명에 따른 타달라필 및 두타스테라이드를 포함하는 복합제제는 두타스테라이드의 경우 기존에 제시되었던 제제보다 적은 양의 오일을 가지고도 훨씬 우수한 용해도를 제공해 생체 이용률을 증가시킬 수 있으며, 타달라필의 경우 현탁액을 사용하여 용출률을 보다 증가시키는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1은 시험예 2에서 수행된 타달라필 비교용출시험의 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 시험예 4에서 수행된 복합제 비교용출시험의 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 이하에서 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.
- [0023] 본 발명의 복합제제 조성물에 포함되는 두타스테라이드 제제는, 두타스테라이드, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 모노/디-글리세라이드 및 폴리옥실 피마자유를 포함하는 혼합용액이 흡착제에 흡착된 형태이다.
- [0024] 또한, 본 발명의 복합제제 조성물에 포함되는 타달라필 제제는, 타달라필, 계면활성제, 수용성 고분자 및 용매를 포함하는 현탁액의 과립물 형태이다.
- [0025] 본 명세서에서 상기 “모노/디-글리세라이드”는 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 이들의 혼합물을 통칭하는 개념이다.
- [0026] 본 발명에 있어서, 흡착제로는 약제학적으로 허용 가능한 흡착제가 특별한 제한 없이 사용가능하고, 바람직하게는 이산화규소, 규산알루미늄산마그네슘, 칼슘실리케이트, 마그네슘알루미늄메타실리케이트 및 이들의 조합으로부터 선택된 것을 사용할 수 있으며, 보다 바람직하게는 규산알루미늄산마그네슘을 사용할 수 있으나, 이에 반드시 한정되는 것은 아니다.
- [0027] 본 발명에 있어서 계면활성제로는 약제학적으로 허용 가능한 계면활성제가 특별한 제한 없이 사용가능하고, 바람직하게는 폴리옥시에틸렌스테아레이트류, 팔미트산에스테르류, 황산라우릴나트륨, 폴록사머, 폴리옥실 피마자유 및 이들의 조합으로부터 선택된 것을 사용할 수 있으며, 보다 바람직하게는 황산라우릴나트륨 및 폴리옥실 피마자유를 사용할 수 있으나, 이에 반드시 한정되는 것은 아니다.
- [0028] 본 발명에 있어서 용매로는 약제학적으로 허용 가능한 용매가 특별한 제한 없이 사용가능하고, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 또는 정제수, 및 이들의 조합으로부터 선택된 것을 사용할 수 있으며, 보다

바람직하게는 에탄올 및 정제수의 혼합용액을 사용할 수 있으나, 이에 반드시 한정되는 것은 아니다.

- [0029] 본 발명에 있어서 수용성 고분자로는 약제학적으로 허용 가능한 수용성 고분자가 특별한 제한 없이 사용가능하고, 바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 이들의 조합으로부터 선택된 것을 사용할 수 있으며, 보다 바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오스(HPC)를 사용할 수 있으나, 이에 반드시 한정되는 것은 아니다.
- [0030] 본 발명에 따른 복합제제 조성물은, 상기한 성분들 이외에, 약제학적으로 허용가능한 통상의 추가성분들, 예컨대, 부형제, 붕해제, 희석제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제가 더 포함될 수 있다.
- [0031] 본 발명에 따른 복합제제 조성물에 있어서는, 흡착제 1 중량부를 기준으로 한 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 및 모노/디-글리세라이드의 함량의 합이 0.1 내지 1.2 중량부인 것이 바람직하고, 0.2 내지 1 중량부인 것이 보다 바람직하며, 0.3 내지 0.9 중량부인 것이 보다 더 바람직하다.
- [0032] 본 발명에 따른 복합제제 조성물에 있어서, 복합제제 조성물 100중량%를 기준으로, 바람직하게는 두타스테라이드, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 및 모노/디-글리세라이드의 함량의 합이 5 내지 20 중량%이다.
- [0033] 본 발명의 바람직한 일 구체예에 따르면, 본 발명의 복합제제 조성물에 포함되는 두타스테라이드 제제는 두타스테라이드 1 중량부, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 및 모노/디-글리세라이드 60-100 중량부(여기서, 바람직하게는, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르가 10-40 중량부이고, 모노/디-글리세라이드가 20-60 중량부이다), 폴리옥실피마자유 10-40 중량부, 흡착제 100-200 중량부, 및 임의로 붕해제 200-300 중량부와 희석제 450-600 중량부를 포함할 수 있다.
- [0034] 또한 본 발명의 바람직한 일 구체예에 따르면, 본 발명의 복합제제 조성물에 포함되는 타달라필 제제는 타달라필 1 중량부, 계면활성제 0.1-1 중량부, 수용성 고분자 0.2-1 중량부, 용매로서 에탄올 2-8 중량부 및 정제수 2-8 중량부를 포함하는 현탁액을 제조하여 과립물로 한 것일 수 있다.
- [0035] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 상기한 바와 같은 본 발명의 복합제제 조성물을 포함하는 비뇨기 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물이 제공된다.
- [0036] 본 발명의 약학 조성물이 유용하게 적용되는 비뇨기 질환으로는, 구체적으로 전립선 비대증, 발기부전, 하부요로증상에서 선택되는 1종 이상의 질환을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0037] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 타달라필 및 두타스테라이드를 포함하는 복합제제 조성물의 제조방법으로서,
- [0038] 타달라필, 계면활성제, 수용성 고분자, 용매를 포함하는 현탁액을 제조하여 타달라필 과립물을 제조하는 단계;
- [0039] 두타스테라이드를 모노/디-글리세라이드 및 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 혼합용액에 용해시키고 여기에 계면활성제인 폴리옥실 피마자유를 용해시켜 혼합용액을 제조하여 흡착제에 흡착시켜 두타스테라이드 흡착물을 제조하는 단계; 및
- [0040] 상기 타달라필 과립물 및 두타스테라이드 흡착물을 혼합한 후, 부형제, 붕해제, 희석제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 첨가제를 임의로 사용하여 최종 복합제제 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법이 제공된다.
- [0041] 또한 복합제제 조성물에 사용하기 위한, 타달라필, 계면활성제, 수용성 고분자 및 용매를 포함하는 현탁액을 통해서 제조된 과립물 및 그 제조방법이 제공된다. 바람직하게는 타달라필의 원료 입자도는 15 μm 이하이거나, 계면활성제가 폴리옥시에틸렌스테아레이트, 팔미트산에스테르, 황산라우릴나트륨, 폴록사머, 폴리옥실 피마자유 및 이들의 조합으로부터 선택되거나, 수용성 고분자가 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 조합으로부터 선택되거나, 용매가 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 정제수 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0042] 상기 복합제제 조성물 제조방법에 있어서 사용되는 각 성분들(예컨대, 흡착제, 계면활성제, 수용성 고분자, 용매, 첨가제 등) 및 그 사용량에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.
- [0043] 이하에서 실시예를 통하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 다만 이들 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 이에 의하여 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.
- [0044] [실시예]

[0045] 실시예 1 내지 5

[0046] 두타스테라이드를 포함하는 흡착물 제조 - 1

[0047] 다음 표 1과 같은 조성으로 본 발명에 따른 두타스테라이드를 함유하는 흡착물을 제조하였다.

표 1

(단위: 밀리그램)

원료명	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
두타스테라이드	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
모노/디-글리세라이드	30.0	30.0	20.0	30.0	10.0
디에틸렌글리콜모노에틸에테르	20.0	10.0	10.0	5.0	20.0
폴리옥실 피마자유	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
규산알루미늄산마그네슘	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
황산라우릴나트륨	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0

[0049] 먼저 두타스테라이드를 모노/디-글리세라이드 및 디에틸렌글리콜모노에틸에테르의 혼합용액에 용해시키고, 이 용액에 계면활성제인 폴리옥실 피마자유를 용해시켜 혼합용액을 제조하였다. 흡착제인 규산알루미늄산마그네슘 60 mg과 계면활성제인 황산라우릴나트륨 10 mg을 혼합한 후 상기에서 제조된 혼합용액을 흡착시켜 두타스테라이드를 포함한 흡착물을 제조하였다.

[0050] 비교예 1 내지 4

[0051] 두타스테라이드를 포함하는 흡착물 제조 - 2

[0052] 실시예 1 내지 5와 용해도 비교를 위하여 다음 표 2와 같은 조성으로 모노/디-글리세라이드 또는 디에틸렌글리콜모노에틸에테르 중 어느 한쪽만을 포함하는 두타스테라이드를 포함하는 혼합용액을 제조하였고, 제조된 혼합용액을 실시예와 동일한 방법으로 흡착제에 흡착시켜 두타스테라이드를 포함한 흡착물을 제조하였다.

표 2

(단위: 밀리그램)

원료명	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
두타스테라이드	0.5	0.5	0.5	0.5
모노/디-글리세라이드	80.0	100.0	-	-
디에틸렌글리콜모노에틸에테르	-	-	40.0	80.0
폴리옥실 피마자유	20.0	20.0	10.0	10.0
규산알루미늄산마그네슘	100.0	100.0	80.0	80.0
황산라우릴나트륨	10.0	10.0	10.0	10.0

[0054] 비교예 5,6 및 실시예 6

[0055] 타달라필을 포함하는 과립물 제조

표 3

(단위: 밀리그램)

	비교예 5	비교예 6	실시예 6
타달라필	5.0	5.0	5.0
황산라우릴나트륨	1.0	10.0	10.0
히드록시프로필셀룰로오스	-	-	3.0

정제수	-	-	20.0
에탄올	-	-	30.0
셀락토오스 80	80.0	80.0	80.0
전호화전분 1500	15.0	15.0	15.0

[0057]

[0058]

비교예 5의 경우, 타달라필 원료 입자도가 15 μm 로 분쇄한 원료를 황산라우릴나트륨과 혼합하여 희석제인 셀락토오스 80 mg과 봉해제인 전호화전분 1500 15 mg을 혼합하여 과립물을 제조하였다. 비교예 6의 경우, 타달라필 원료 입자도가 40 μm 이상인 원료를 분쇄하지 않고 황산라우릴나트륨과 혼합하여 희석제인 셀락토오스 80과 봉해제인 전호화전분 1500을 혼합하여 과립물을 제조하였다. 실시예 6의 경우, 에탄올과 정제수 혼합액에 히드록시프로필셀룰로오스와 라우릴황산나트륨을 넣어 완전히 용해시킨 후 평균입자도 15.0 μm 인 타달라필을 넣어 분산이 완벽히 이루어진 현탁액을 제조하였다. 희석제인 셀락토오스 80과 봉해제인 전호화전분 1500을 혼합한 후 현탁액을 넣어 연합하였다. 이 연합물은 제립 공정을 통해 타달라필의 함량균일성에 문제가 일어나지 않도록 하였다. 제립물을 70 $^{\circ}\text{C}$ 온도에서 건조시켜 정립한 후 타달라필을 포함한 과립물을 제조하였다.

[0059]

비교예 7 내지 10 및 실시예 7

[0060]

복합제 정제 정도 비교 및 비교용출시험

[0061]

최종 복합제는 실시예 6에서 얻어진 타달라필 과립물과 두타스테라이드 흡착물을 혼합한 후 혼합물의 유동성, 정제 정도 및 봉해 속도 조절을 위하여 희석제로 마이크로셀락 100과 봉해제인 크로스포비돈을 첨가하여 제조되었다. 타정 후 수용성 및 수불용성 고분자가 포함된 코팅기제로 1차 코팅을 하고, 수용성 고분자가 포함된 코팅기제로 2차 코팅을 하여 초기 약물 방출에 코팅기제가 영향을 주지 않도록 제조하였다. 이와 같은 방법으로 최종적으로 속효성 방출 코팅 정제를 제조하였다.

[0062]

다음과 같이 오일(모노/디-글리세라이드 및 디에틸렌글리콜모노에틸에테르)과 흡착제의 비율별로 정제 정도에 미치는 영향을 비교하였다.

표 4

(단위: 밀리그램)

[0063]

원료명	비교예 7	비교예 8	비교예 9	비교예 10	실시예 7
타달라필 과립물	104.0	104.0	104.0	104.0	104.0
두타스테라이드	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
모노/디-글리세라이드	80.0	100.0	-	-	10.0
디에틸렌글리콜모노에틸에테르	-	-	40.0	80.0	20.0
폴리옥실 피마자유	20.0	20.0	10.0	10.0	5.0
황산라우릴나트륨	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
규산알루미늄산마그네슘	100.0	100.0	80.0	80.0	60.0
크로스포비돈	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0
마이크로셀락	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0
총량	534.5	554.5	464.5	524.5	449.5

[0064]

시험예 1

[0065]

용해도 비교시험

표 5

[0066]

구분	용해도 ($\mu\text{g/ml}$)
아보다트 연결캡슐 0.5 mg	8.2
비교예 1	9.5
비교예 2	8.4
비교예 3	6.6

비교예 4	5.9
실시예 1	11.3
실시예 2	10.6
실시예 3	11.5
실시예 4	10.8
실시예 5	12.2

[0067] 실시예 1 내지 5와 비교예 1 내지 4에서 제조한 오일에 녹아있는 형태로 존재하는 두타스테라이드의 용해도를 비교 측정하였다. 용해도는 과량의 두타스테라이드를 인공장액에 넣고 2시간 교반하여 0.45 μm PTEE syringe filter로 여과한 후 여액을 HPLC를 이용하여 분석하였다.

[0068] 본 발명에 사용된 혼합용액의 용해도가 아보다트 연질캡슐(기존에 판매되는 두타스테라이드 제형)에 비해 적게는 33%에서 많게는 43% 이상 증가하였음을 확인하였으며, 기존에 제시된 혼합용액 방법보다는 적게는 34%에서 많게는 50% 이상 용해도가 증가하였음을 확인하였다.

[0069] **시험예 2**

[0070] 타달라필 비교용출시험

[0071] 비교예 5(분쇄 원료), 비교예 6(기존 원료) 및 실시예 6(타달라필 현탁액의 과립물)에서 제조한 타달라필 제제의 용출물은 두타스테라이드 흡착물을 포함한 각각의 최종 정제를 가지고 진행하였으며, 정제수에 0.5% 황산라우릴나트륨을 포함하고 있는 900 ml 용출액에서 패들속도 50rpm으로 식약청 고시사항에 준하여 용출시험을 진행하여 그 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1로부터, 본 발명에 따른 타달라필 현탁액의 과립물(실시예 6)의 용출물이 기존 원료(비교예 6)에 비해서는 30% 이상 증대되었고, 분쇄된 원료(비교예 5)에 비해서는 용출물이 10% 이상 증대됨을 확인하였다.

[0072] **시험예 3**

[0073] 정제 경도 비교시험

표 6

구분	비교예 7	비교예 8	비교예 9	비교예 10	실시예 7
정제 경도	8 KP 이하	6 KP 이하	13 KP 이상	11 KP 이하	13 KP 이상

[0075] 흡착제를 1중량부로 하였을 때 오일의 함량이 1중량부 이상을 넘어가게 되면 정제의 경도는 급격히 낮아졌으며 (비교예 7, 비교예 8), 오일과 흡착제의 비율이 정제의 경도 및 안정성에 영향을 미치고 있음을 확인하였다. 또한 최종 복합제의 정제 경도는 11kp 이상 되어야 코팅 공정에서 큰 문제점이 없음을 확인하였다.

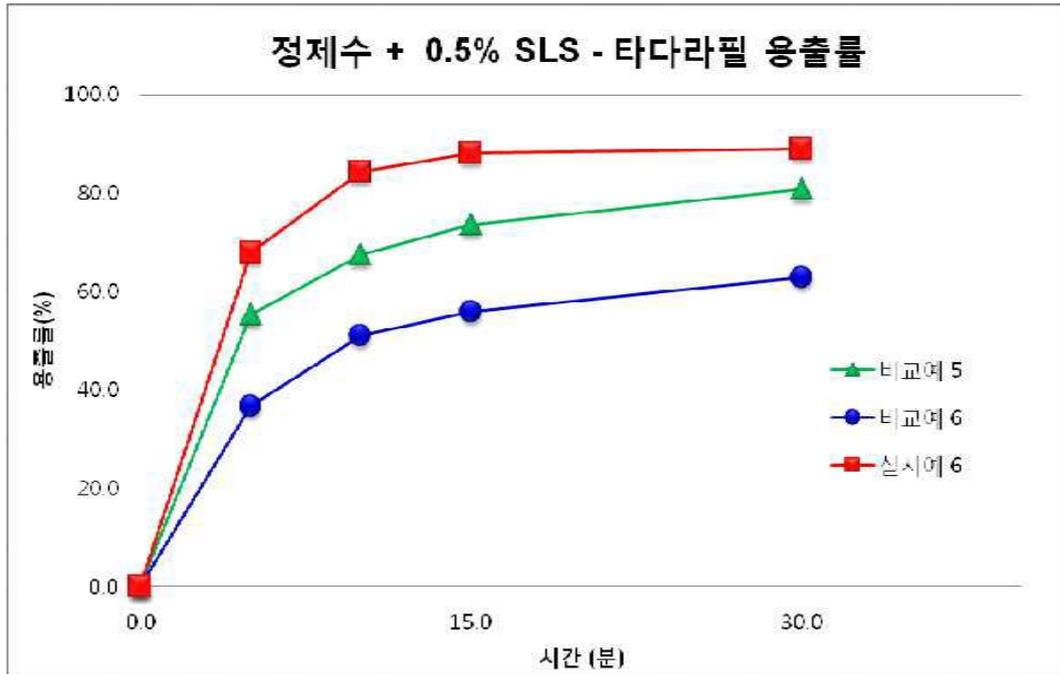
[0076] **시험예 4**

[0077] 비교용출시험

[0078] 비교예 7 내지 10 및 실시예 7 에서 제조한 두타스테라이드 흡착물과 타달라필 과립물 복합제의 용출물은 타달라필 과립물을 포함한 각각의 최종 정제를 가지고 진행하였으며, 용출액은 인공장액으로 선택하였으며, 물리적인 영향을 최소화하기 위하여 용량은 300 ml 용출액으로 패들속도는 25 rpm으로 용출시험을 진행하여 그 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2로부터, 본 발명에 따른 두타스테라이드 흡착물(실시예 7)의 용출물이 비교예 7 내지 10보다 많게는 40% 이상 증가하였음을 확인하였다.

도면

도면1



도면2

