



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2018년11월29일  
 (11) 등록번호 10-1912191  
 (24) 등록일자 2018년10월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)  
 A61K 9/20 (2006.01)  
 (52) CPC특허분류  
 A61K 9/1652 (2013.01)  
 A61K 47/38 (2013.01)  
 (21) 출원번호 10-2017-0142793  
 (22) 출원일자 2017년10월30일  
 심사청구일자 2017년10월30일  
 (65) 공개번호 10-2018-0087114  
 (43) 공개일자 2018년08월01일  
 (30) 우선권주장  
 1020170010723 2017년01월23일 대한민국(KR)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020140113542 A\*  
 KR1020120083276 A\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**(주)동구바이오제약**  
 서울특별시 송파구 법원로 114 , 비동 14층(문정동, 엠스테이트)  
 (72) 발명자  
**김윤식**  
 경기도 화성시 향남읍 행정동로 22 (화성파크드림아파트), 1507동 1601호  
**추의진**  
 경기도 화성시 향남읍 발안공단로5길 135, 402호 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**손승희, 한성용, 이신표**

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 이민정

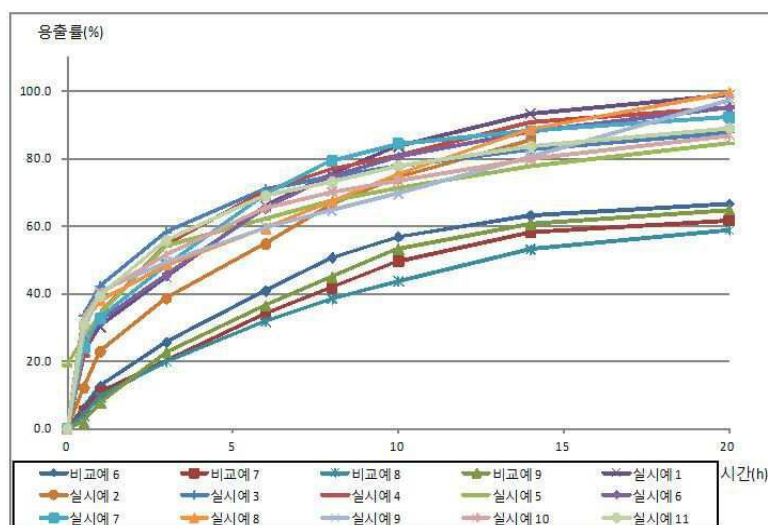
(54) 발명의 명칭 **모사프리드 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 제제 및 이의 제조방법**

**(57) 요약**

본 발명은 속효성과 서방성을 동시에 구현한 모사프리드 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 제제 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 모사프리드 또는 이의 염을 포함하는 서방성 또는 방출제어형 제제는 종래 약제학적 제제에 비하여 신속하게 유효 치료혈중농도에 도달할 수 있어 즉각적인 위장관 운동 장애 개선 효과를 가지며, 동시에 지속적인 약물 용출을 유지하는 것이 가능하다. 따라서, 환자들에 대한 약물 적응성을 높여 투약 순응도를 증가시킬 수 있고, 투약 횟수를 감소시킬 수 있는 효과를 가진다.

또한, 종래에 비하여 간편한 방법으로 제조할 수 있어 제조 시간의 절약, 생산성 향상의 효과를 가진다.

**대표도 - 도2**



(52) CPC특허분류

*A61K 9/1611* (2013.01)

*A61K 9/1617* (2013.01)

*A61K 9/2077* (2013.01)

(72) 발명자

**문세희**

경기도 수원시 팔달구 갯매산로70번길 12, 503호

**김한규**

경기도 화성시 향남읍 발안공단로5길 119, 201호

**윤주희**

경기도 화성시 향남읍 발안공단로2길 34, 화성라일  
플로리스3차 제12층 제에이1206호

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

모사프리트 또는 이의 염을 함유하는 유효성분 및 방출제어 기제를 포함하는 혼합물과 봉해제를 포함하고,

상기 방출제어 기제는 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 글리세린산지방산에스테르, 프로필렌글리콜지방산에스테르, 글리세틸모노스테아레이트, 글리세틸베헤네이트, 소르비탄모노스테아레이트, 스테아릴알코올, 경화피마자유 및 카르나우바납으로 이루어지는 군으로부터 1종 이상 선택되며,

상기 봉해제는 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 유당, 만니톨, 폴리에틸렌글리콜 6000, 전호화전분, 옥수수전분 및 이산화규소로 이루어지는 군으로부터 1종 이상 선택되고,

상기 유효성분은 제제의 총 중량을 기준으로 1 내지 50 중량% 포함하며,

상기 방출제어 기제는 제제의 총 중량을 기준으로 5 내지 90 중량% 포함하고,

대한민국약전 용출 시험법 제2법(패들법)에 따라 37℃ 물에서 하기의 용출 프로파일을 만족하는 것을 특징으로 하는 서방성 또는 방출제어형 제제:

- 1) 30분 이내에 모사프리트 또는 이의 염의 총 중량의 10% 내지 50%가 방출되고,
- 2) 모사프리트 또는 이의 염의 총 중량의 50% 내지 95%의 방출이 6시간 내지 20시간 사이에 달성됨.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

제1항에 있어서,

상기 혼합물은 부형제, 가용화제, 결합제 또는 결합용매를 추가적으로 더 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 또는 방출제어형 제제.

**청구항 6**

제5항에 있어서,

상기 부형제는 미결정셀룰로오스, 유당, 만니톨, 옥수수전분, 인산수소칼륨, 이산화규소 및 전호화전분으로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 서방성 또는 방출제어형 제제.

**청구항 7**

제5항에 있어서,

상기 가용화제는 시트르산, 주석산, 글루타민산, 말산, 젖산, 푸마르산, 인산, 숙신산, 스테아르산, 아세트산, 말레산, 아디프산, 콜린산, 오로트산, 염산, 황산, 질산, 아스파르트산, 폴리에틸렌글리콜, 라우릴황산나트륨 및 폴리소르베이트로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 서방성 또는 방출제어형 제제.

**청구항 8**

제5항에 있어서,

상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 폴리비닐알코올, 히드록시프로필셀룰로오스, 전호화전분 및 알긴산 나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 서방성 또는 방출제어형 제제.

**청구항 9**

제5항에 있어서,

상기 결합용매는 에탄올, 물, 이소프로필알코올 및 메틸렌클로라이드로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 서방성 또는 방출제어형 제제.

**청구항 10**

제1항에 있어서,

상기 서방성 또는 방출제어형 제제는 스테아르산의 염류, 글리세리베헤네이트, 탈크 및 이산화규소로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 활택제를 추가적으로 더 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 또는 방출제어형 제제.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 속효성과 서방성을 동시에 구현한 모사프리드 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 제제 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 소화기 질환은 염증성 위장질환과 기능성 위장질환으로 분류되며, 기능성 위장질환은 만성 난치성 질환으로 현재 사회의 스트레스와 고령화로 인해 중요성이 계속 증가하고 있고 천억 원의 시장규모를 나타내는 주요한 질환이다.

[0004] 기능성 위장질환이란 조직 병리적 및 생화학적인 기질적 병변이 아닌 기능적 증상으로 상복부에 지속적인 불쾌감 또는 통증 등의 증상이 나타남을 의미하며 세로토닌(5-HT, 5-하이드록시트립타민(hydroxytryptamine)), 도파민 등의 신경계가 관련되는 복잡한 질환으로써 병태생리가 매우 복잡하고 치료하기도 어려운 질환에 해당된다. 기능성 위장질환은 증상에 따라 궤양성 위장질환(ulcer-like dyspepsia), 운동장애성 위장질환(dysmotility-like dyspepsia), 역류성 위장질환(relu-like dyspepsia), 비특이적 위장질환(nonspecific or unspecified functional dyspepsia) 등으로 크게 4가지로 분류된다. 특히 한국, 일본 등에서 운동장애성 위장질환의 빈도가 가장 높다.

[0005] 운동장애성 위장질환을 치료하기 위한 위장관 운동 조절 약물로는 크게 위장 운동을 촉진하는 약제와 위장 운동을 억제하는 약제로 나누어 볼 수 있다. 또한 이 두 그룹 이 외에도 위저부 이완제 및 하부식도 조임근 이완을 감소시키는 약제 등이 있다. 이 중 가장 중요한 부분을 차지하고 있는 것이 위장관 운동 촉진제이다. 위장관 운동 촉진제는 위장관 운동을 자극하는 약리적 작용을 갖는 모든 화합물을 포함한다. 이들 약제는 장의 평활근을 자극하여 위장의 운동을 촉진하게 된다. 따라서 이들 약제는 주로 위장 운동의 저하로 생기는 증상 및 질병에 사용된다. 현재 여러 가지 다양한 위장관 운동 촉진제들이 개발되어 사용되고 있다. 흔히 사용되고 있는 위장관

운동 촉진제는 기전에 따라 5-HT4 수용체 작용제, 도파민 수용체 길항제, 모틸린 수용체 작용제 등이 있고 이외에도 콜레시스토키닌 수용체 길항제 등이 있다.

[0006] 위장관 운동 촉진제의 일 예로는 모사프리트(Mosapride)가 있다. 모사프리트(Mosapride)는 선택적인 세로토닌 5-하이드록시트립타민(hydroxytryptamine)4(이하, '5-HT4' 라 칭한다.) 수용체 작용제로써 장근신경총에 존재하는 세로토닌 5-HT4 수용체만을 선택적으로 촉진하여 신경말단에서 아세틸콜린(acetylcholine)의 분비를 증가시키고, 이 아세틸콜린이 소화관 평활근을 수축시켜 소화관 운동이 촉진되어 당뇨병 과분비성 위병증, 소화불량, 위염, 역류성 식도염의 치료에 우수한 효능을 나타내는 약제이다. 모사프리트는 비선택적 5-HT4 수용체 작용제인 시사프리트에서 나타났던 QT 간격 연장으로 인한 부정맥 및 심인성 급사의 우려가 없고, 도파민-2 수용체 길항 작용이 없어 중추신경계 부작용(추체외로증상), 고프롤라틴혈증(유즙분비, 여성화유방) 등의 부작용이 없는 안전한 약물이다.

[0007] 그러나, 모사프리트는 반감기가 1.3 내지 2시간으로 짧기 때문에 약물이 체내에 흡수된 후 빠르게 소실되어 약효지속시간이 짧아 하루에 수차례 복용해야 한다는 문제점이 있어 1일 1회 투여하도록 하여 환자의 복용 횟수 감소를 통해 환자의 복용 순응도를 높이고, 더불어 1회의 투여만으로도 24시간 동안 모사프리트의 약효가 지속적으로 유지될 수 있도록 한 서방정 제제가 필요하다.

[0008] 일반적인 서방정의 경우 24시간 약효의 지속은 가능하나 초기에 유효혈중 농도 도달에 오랜 시간이 걸리는 단점이 있다. 또한 신속한 약리활성을 발현시키면 24시간동안 유효한 약리활성을 지속시키기가 어렵다.

[0009] 현재 연구되어진 모사프리트 또는 이의 염의 제제 기술은 속방부와 서방부를 동시에 지니고 있으나 다층정 형태 및 이중 타당한 핵정 형태, 서방 매트릭스 정제 위에 속방 약물 코팅, 서방 매트릭스 내의 속방 펠렛을 함유한 캡슐, 서방 매트릭스의 미니 정제와 속방 과립을 함유한 캡슐 제형들이 있다. 그 외에는 속효성을 갖지 못하는 서방제형만 있을 뿐이다. 그러나 상기와 같은 종래 속방성과 서방성을 갖는 기술들은 반드시 특수한 설비가 필요하거나 공정이 복잡한 실정이다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0011] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로, 속효성과 서방성을 동시에 가지면서 제조과정이 간편한 모사프리트 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 제제를 제공하는데 그 목적이 있다.

[0012] 보다 상세하게는, 종래의 복잡한 다층정 및 멀티유닛(미니정제, 유동층조립 펠렛 등)을 포함하는 캡슐 제조공정을 탈피하여 모사프리트 또는 이의 염을 포함하는 단일정, 단일캡슐 또는 과립제를 간편하게 제조할 수 있고, 빠른 약효발현 및 장시간 약효를 유지할 수 있는 정제를 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0014] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 모사프리트 또는 이의 염을 함유하는 유효성분 및 방출제어 기제를 포함하는 혼합물을 포함하고,

[0015] 상기 방출제어 기제는 C<sub>8</sub>~C<sub>26</sub>의 지방산, C<sub>8</sub>~C<sub>50</sub>의 지방산에스테르, C<sub>6</sub>~C<sub>30</sub>의 고급 알코올, 수소화된 식물유, 경화 피마자유 및 왁스로 이루어지는 군으로부터 1종 이상 선택되며,

[0016] 대한민국약전 용출 시험법 제2법(패들법)에 따라 37℃ 물에서 하기의 용출 프로파일을 만족하는 것을 특징으로 하는 서방성 또는 방출제어형 제제를 제공한다.

[0017] 1) 30분 이내에 모사프리트 또는 이의 염의 총 중량의 10% 내지 50%가 방출되고,

[0018] 2) 모사프리트 또는 이의 염의 총 중량의 50% 내지 95%의 방출이 6시간 내지 20시간 사이에 달성됨.

[0020] 상기 유효성분은 총 중량을 기준으로 1 내지 50 중량% 포함되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0022] 상기 방출제어 기제는 총 중량을 기준으로 5 내지 90 중량% 포함되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0024] 상기 봉해제는 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 카복시메틸셀룰로오스나트륨, 유당, 만니톨, 폴리에틸렌글리콜 6000, 전호화전분, 옥수수전분 및 이산화규소로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.

- [0026] 상기 혼합물은 부형제, 가용화제, 결합제 또는 결합용매를 추가적으로 더 포함할 수 있다.
- [0028] 상기 부형제는 미결정셀룰로오스, 유당, 만니톨, 옥수수전분, 인산수소칼륨, 이산화규소 및 전호화전분으로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0030] 상기 가용화제는 시트르산, 주석산, 글루타민산, 말산, 젓산, 푸마르산, 인산, 숙신산, 스테아르산, 아세트산, 말레산, 아디프산, 콜린산, 오로트산, 염산, 황산, 질산, 아스파르트산, 폴리에틸렌글리콜, 라우릴황산나트륨 및 폴리소르베이트로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0032] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 폴리비닐알코올, 히드록시프로필셀룰로오스, 전호화전분 및 알긴산 나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0034] 상기 결합용매는 에탄올, 물, 이소프로필알코올 및 메틸렌클로라이드로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0036] 상기 서방성 또는 방출제어형 제제는 스테아르산의 염류, 글리세리베헤네이트, 탈크 및 이산화규소로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 활택제를 추가적으로 더 포함할 수 있다.

**발명의 효과**

- [0038] 본 발명에 따른 모사프리드 또는 이의 염을 포함하는 서방성 또는 방출제어형 제제는 종래 약제학적 제제에 비하여 신속하게 유효 치료혈중농도에 도달할 수 있어 즉각적인 위장관 운동 장애 개선 효과를 가지며, 동시에 지속적인 약물 용출을 유지하는 것이 가능하다. 따라서, 환자에게 대한 약물 적응성을 높여 투약 순응도를 증가시킬 수 있고, 투약 횟수를 감소시킬 수 있는 효과를 가진다.
- [0039] 또한, 종래에 비하여 간편한 방법으로 제조할 수 있어 제조 시간의 절약, 생산성 향상의 효과를 가진다.

**도면의 간단한 설명**

- [0041] 도 1은 봉해제를 포함하지 않는 팽윤성 고분자를 이용한 서방 단층정의 용출률을 확인하기 위한 <실험예 1>에 따른 결과 그래프이다.
- 도 2는 서방과립 방출제어 기제별 용출률을 확인하기 위한 <실험예 2>에 따른 결과 그래프이다.
- 도 3은 서방과립 부형제별 용출률을 확인하기 위한 <실험예 3>에 따른 결과 그래프이다.
- 도 4는 서방과립 결합제 추가시 용출률을 확인하기 위한 <실험예 4>에 따른 결과 그래프이다.
- 도 5는 서방과립 가용화제 추가시 용출률을 확인하기 위한 <실험예 5>에 따른 결과 그래프이다.
- 도 6은 서방과립 결합 용매 종류 및 사용 유무에 따른 용출률을 확인하기 위한 <실험예 6>에 따른 결과 그래프이다.
- 도 7은 후혼합 봉해제 종류 및 사용 유무에 따른 용출률을 확인하기 위한 <실험예 7>에 따른 결과 그래프이다.
- 도 8은 후혼합 활택제별 용출률을 확인하기 위한 <실험예 8>에 따른 결과 그래프이다.
- 도 9는 모사프리드 후혼합 추가시 용출률을 비교하기 위한 <실험예 9>에 따른 결과 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0042] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명하기로 한다. 이에 앞서, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 실시예에 기재된 구성은 본 발명의 가장 바람직한 일 실시예에 불과할 뿐이고 본 발명의 기술적 사상을 모두 대변하는 것은 아니므로, 본 출원시점에 있어서 이들을 대체할 수 있는 다양한 균등물과 변형예들이 있을 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0044] 본 발명은 모사프리드 또는 이의 염을 함유하는 유효성분 및 방출제어 기제를 포함하는 혼합물을 포함하고,
- [0045] 상기 방출제어 기제는 C<sub>8</sub>~C<sub>26</sub>의 지방산, C<sub>8</sub>~C<sub>50</sub>의 지방산에스테르, C<sub>6</sub>~C<sub>30</sub>의 고급 알코올, 수소화된 식물유, 경화 피마자유 및 왁스로 이루어지는 군으로부터 1종 이상 선택되며,



- [0046] 대한민국약전 용출 시험법 제2법(패들법)에 따라 37℃ 물에서 하기의 용출 프로파일을 만족하는 것을 특징으로 하는 서방성 또는 방출제어형 제제를 제공한다.
- [0047] 1) 30분 이내에 모사프리트 또는 이의 염의 총 중량의 10% 내지 50%가 방출되고,
- [0048] 2) 모사프리트 또는 이의 염의 총 중량의 50% 내지 95%의 방출이 6시간 내지 20시간 사이에 달성됨.
- [0050] 상기 서방성 또는 방출제어형 제제는 모사프리트 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하며, 방출제어 기제를 포함하여 지속성을 보임과 동시에 빠른 용출율을 나타내는 것을 특징으로 한다.
- [0051] 상기 방출제어 기제는 소수성의 물질로 약물이 장시간에 걸쳐 방출되도록 사용되는 물질을 의미하며, 소수성이란 물 분자와 섞이지 못하는 특성으로 소수성을 보이는 물질들은 대체적으로 극성이 없기 때문에 무극성인 용매에 잘 녹는 특징이 있다.
- [0052] 상기 방출제어 기제는 C<sub>8</sub>~C<sub>26</sub>의 지방산, C<sub>8</sub>~C<sub>50</sub>의 지방산에스테르, C<sub>6</sub>~C<sub>30</sub>의 고급 알코올, 수소화된 식물유, 경화 피마자유 및 왁스로 이루어지는 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다.
- [0053] 상기 C<sub>8</sub>~C<sub>26</sub>의 지방산의 예로는 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 라우르산, 미리스트산 또는 팔미트산 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0054] 상기 C<sub>8</sub>~C<sub>50</sub>의 지방산에스테르의 예로는 글리세린산지방산에스테르, 아세틸글리세린지방산에스테르, 프로필렌글리콜지방산에스테르, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴베헤네이트, 소르비탄모노스테아레이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸트리부틸시트레이트, 글리세릴모노올레이트, 글리세릴모노리놀레이트, 글리세릴팔미토스테아레이트, 폴리옥시글리세라이드, 디에틸세바케이트, 이소프로필 팔미테이트, 폴리메타크릴레이트, 트리스테아린 또는 트리탈미틴 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0055] 상기 C<sub>6</sub>~C<sub>30</sub>의 고급 알코올의 예로는 세틸알코올, 스테아릴알코올, 세토스테아릴알코올, 라우릴알코올 또는 미리스틸알코올 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0056] 상기 왁스의 예로는 백납, 황납, 카르나우바납 또는 아세틸에스터 왁스 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0057] 상기 방출제어 기제로 셀락(shellac), 제인(zein)등을 사용할 수 있다.
- [0058] 상기 방출제어 기제는 소수성의 성질로 인해 과립물에 물의 침투를 막아 약물의 용해 속도를 현저히 낮춤으로써, 약물 방출의 서방화를 이룬다.
- [0060] 상기 서방성 또는 방출제어형 제제는 당업자에게 통상적으로 알려진 방법으로 제조될 수 있다.
- [0061] 상기 서방성 또는 방출제어형 제제는 고흥제의 일반적인 제조방법인 습식과립법 또는 건식과립법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0062] 이때, 과립물을 일정 사이즈로 분쇄하여 정립하는 과정에서 미분이 발생하게 되는데, 이 미분에서 30분 이내에 10% 내지 50%가 방출되는 속효성이 나타나게 된다.
- [0063] 상기 과립물은 서방성과 속효성을 동시에 나타내므로, 이 과립물을 타정하지 않고 과립제로 사용하거나, 캡슐에 충전하여 단일캡슐형태로 제조할 수 있다.
- [0064] 또한, 1시간 이내에 서방화된 과립물 형태로 봉해될 수 있도록 부형제를 넣어 타정하여 단일정의 형태로 제조할 수 있다.
- [0065] 나아가, 상기 과립물에 모사프리트 또는 이의 염을 함유하는 유효성분 및 봉해제를 혼합 후 타정하여 단일정의 형태로 제조할 수 있으며, 상기 과립물에 모사프리트 또는 이의 염을 함유하는 유효성분 및 봉해제로 제조된 과립물을 혼합 후 타정하여 단일정의 형태로 제조할 수 있다.
- [0067] 구체적으로, 모사프리트 또는 이의 염과 방출제어 기제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합한 다음, 이를 30 ~ 60℃에서 건조 후 정립하고, 이 정립물에 봉해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하여 서방성 또는 방출제어형 제제를 제조할 수 있다.
- [0068] 또한, 모사프리트 또는 이의 염과 방출제어 기제를 혼합하고 몰러컴팩팅 또는 강타를 통하여 과립화 한 후 정립하고, 이 정립물에 봉해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하여 서방성 또는 방출제어형 제제를 제조

할 수 있다.

- [0069] 또 다른 예로, 모사프리드 또는 이의 염과 방출제어 기제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합한 다음 이를 30 ~ 60 °C에서 건조 후 정립하고, 이 정립물을 포에 충전하여 서방성 또는 방출제어형 제제를 제조할 수 있다.
- [0071] 상기 서방성 또는 방출제어형 제제는 대한민국약전 용출 시험법 제2법(패들법)을 사용하여 물 900ml에서 37±0.5°C, 50rpm으로 용출 시험 하였을 때, 1시간 이내 약물의 용출율이 20 내지 60 % 이고, 20시간 이내 약물의 용출율이 80 % 이상, 바람직하게는 85 % 이상일 수 있다. 이에 따라, 체내에 투여하였을 때 1일 1회의 감소된 복용횟수 하에서도 바람직한 약효를 나타낼 수 있어 환자의 복용 편의성을 향상시킬 수 있다.
- [0073] 상기 서방성 또는 방출제어형 제제는 빠른 약효 발현과 동시에 지속적으로 약물을 방출하여 일정 시간 이상 약물 농도가 유지되도록 함으로써, 1일 1회 복용만으로 약효가 지속될 수 있게 하여 환자의 복용순도를 높일 수 있으며, 만성질환에 주로 이용될 수 있다.
- [0075] 상기 유효성분은 총 중량을 기준으로 1 내지 50 중량% 포함될 수 있고, 바람직하게는 1 내지 30 중량% 포함될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 1 내지 10 중량% 포함될 수 있다.
- [0076] 만일 상기 유효성분이 총 중량을 기준으로 1 중량% 미만으로 포함될 경우 약효가 나타나지 않을 수 있고, 상기 유효성분이 총 중량을 기준으로 50 중량%를 초과하여 포함될 경우 서방성 또는 방출제어 효과가 떨어지는 문제점이 있을 수 있다.
- [0078] 상기 방출제어 기제는 총 중량을 기준으로 5 내지 90 중량% 포함될 수 있고, 바람직하게는 10 내지 80 중량% 포함될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 20 내지 75 중량% 포함될 수 있다.
- [0079] 만일 상기 방출제어 기제가 총 중량을 기준으로 5 중량% 미만으로 포함될 경우, 20시간에 걸쳐 80% 이상 유효성분을 방출하는 효과를 나타낼 수 없는 문제점이 있고, 상기 방출제어 기제가 총 중량을 기준으로 90 중량%를 초과하여 포함될 경우, 비경제적이며 단위 제형의 전체 중량이 커짐으로 인해 복용에 불편을 초래하는 문제점이 있을 수 있다.
- [0081] 상기 봉해제는 수분을 흡수하여 제제의 봉해를 촉진하여 모사프리드 또는 이의 염의 속방출을 향상시키기 위해 사용될 수 있고, 바람직하게는 0.1 내지 80 중량% 포함될 수 있다.
- [0082] 상기 봉해제는 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 유당, 만니톨, 폴리에틸렌글리콜 6000, 전호화전분, 옥수수전분 및 이산화규소로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있고, 바람직하게는 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 전분글리콜산나트륨 또는 이들의 혼합물일 수 있다.
- [0083] 상기 봉해제는 경구용 고형제제에 첨가하여 약제학적으로 허용되는 방법으로 추가적으로 첨가될 수 있으며, 제제의 보다 신속한 방출을 목적으로 2차 봉해제를 추가로 사용할 수 있다.
- [0085] 상기 혼합물은 부형제, 가용화제, 결합제 또는 결합용매를 추가적으로 더 포함할 수 있다.
- [0087] 상기 부형제는 원하는 크기의 과립과 정제를 만들 수 있도록 부피를 증가시키기 위해 사용될 수 있으며, 바람직하게는 총 중량을 기준으로 5 내지 90 중량% 포함될 수 있다.
- [0088] 상기 부형제는 미결정셀룰로오스, 유당, 만니톨, 옥수수전분, 인산수소칼륨, 이산화규소 및 전호화전분으로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있고, 바람직하게는 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 만니톨 또는 이들의 혼합물일 수 있다.
- [0090] 상기 가용화제는 과립물 성분들의 용해성을 증가시키기 위해 사용될 수 있으며, 바람직하게는 총 중량을 기준으로 0.5 내지 50 중량% 포함될 수 있다.
- [0091] 상기 가용화제로는 무기산, 유기산과 같은 산성화제 또는 계면활성제를 사용할 수 있다.
- [0092] 상기 가용화제는 시트르산, 주석산, 글루타민산, 말산, 젖산, 푸마르산, 인산, 숙신산, 스테아르산, 아세트산, 말레산, 아디프산, 콜린산, 오르트산, 염산, 황산, 질산, 아스파르트산, 폴리에틸렌글리콜, 라우릴황산나트륨 및 폴리소르베이트로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0094] 상기 결합제는 제제의 결합력을 증대시키기 위해 사용될 수 있으며, 바람직하게는 총 중량을 기준으로 0.5 내지 30 중량% 포함될 수 있고, 바람직하게는 1 내지 10 중량% 포함될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 1 내지 5 중량%



포함될 수 있다.

- [0095] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 폴리비닐알코올, 히드록시프로필셀룰로오스, 전호화전분 및 알긴산 나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0097] 상기 결합용매는 에탄올, 물, 이소프로필알코올 및 메틸렌클로라이드로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0099] 상기 서방성 또는 방출제어형 제제는 스테아르산의 염류, 글리세리베헤네이트, 탈크 및 이산화규소로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 활택제를 추가적으로 더 포함할 수 있다.
- [0100] 상기 활택제는 분립체의 유동성을 향상시켜 타정기의 하부인 다이(die)로의 충전성을 증가시키고, 분립체 상호간 및 분립체와 타정기의 상부인 펀치(punch)-다이(die) 간의 마찰을 감소시켜 정제의 압축 및 방출을 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다.
- [0101] 상기 활택제는 총 중량을 기준으로 0.1 내지 20 중량% 포함될 수 있고, 바람직하게는 0.5 내지 10 중량% 포함될 수 있다.
- [0103] 상기 서방성 또는 방출제어형 제제는 코팅기제를 추가적으로 더 포함할 수 있다.
- [0104] 상기 코팅기제의 예로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리프로필렌글리콜, 아크릴산 중합체, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐아세테이트, 산화티탄, 산화철, 타르색소, 탈크 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0106] 또한, 상기 서방성 또는 방출제어형 제제는 약학적으로 허용되는 첨가제를 추가적으로 더 포함할 수 있다.
- [0107] 상기 첨가제는 약물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 범위 내에서 약물의 제조, 외관, 압축등을 향상시킬 수 있는 일반적인 첨가제일 수 있으며, 구체적인 함량은 활성 성분의 용해도와 화학적 특성, 선택된 투여 경로뿐만 아니라 표준 약제학적 관행에 의해 결정될 수 있다.
- [0108] 상기 첨가제의 예로는 부형제, 희석제, 결합제, 활택제, 방부제, 안정제, 항점착제, 유동화제 또는 착색제 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0109] 상기 희석제의 예로는 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨 또는 디칼슘 포스페이트 등이 있다.
- [0110] 상기 결합제의 예로는 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 코포비돈과 같은 폴리비닐피롤리딘유도체, 천연검, 합성검 또는 젤라틴 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0111] 상기 활택제의 예로는 이산화규소, 탈크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 나트륨 스테아릴푸마레이트 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0112] 이외에도 산화방지제, 착색제, 향미제, 보존제, 맛 차단제 등과 같은 다양한 첨가제를 당해 기술분야의 통상의 지식을 자의 선택에 의하여 통상의 범위의 용량으로 사용할 수 있다.
- [0114] 이상의 설명은 본 발명의 기술 사상을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로서, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 수정 및 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.
- [0116] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시 예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.
- [0118] **실시예 1 ~ 11: 소수성의 방출제어 기제별 제제의 제조**
- [0119] 모사프리트 또는 이의 염과 방출제어 기제, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합하였다. 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 봉해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

표 1

[0120]

구분	배합목적	원료명(mg)	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	실시예 11
연합, 건조, 정립 (서방부)	주성분	모사프리드	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	방출제어 기제	경화피마자유	110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		식물성경화유	-	110	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		스테아르산	-	-	110	-	-	-	-	-	-	-	-
		글리세릴베헤네이트	-	-	-	110	-	-	-	-	-	-	-
		스테아르산마그네슘	-	-	-	-	110	-	-	-	-	-	-
		스테아릴알코올	-	-	-	-	-	80	-	-	-	-	-
		글리세린지방산에스테르	-	-	-	-	-	-	80	-	-	-	-
		프로필렌글리콜 지방산에스테르	-	-	-	-	-	-	-	80	-	-	-
		소르비탄모노스테아레이트	-	-	-	-	-	-	-	-	80	-	-
		글리세릴모노스테아레이트	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80	-
카르나우바납	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	110	
부형제	미결정셀룰로오스	15	15	15	15	15	45	45	45	45	45	45	
용매	에탄올	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	미결정셀룰로오스	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	
활택제	스테아르산마그네슘	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	

[0122]

실시예 12 ~ 17: 부형제별 제제의 제조

[0123]

모사프리드 또는 이의 염과 방출제어 기제, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합하였다. 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 붕해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

표 2

[0124]

구분	배합목적	원료명(mg)	실시예 1	실시예 12	실시예 13	실시예 14	실시예 15	실시예 16	실시예 17
연합, 건조, 정립 (서방부)	주성분	모사프리드	15	15	15	15	15	15	15
	방출제어 기제	경화피마자유	110	110	110	110	110	110	110
	부형제	미결정셀룰로오스	15	-	-	-	-	-	-
		유당	-	15	-	-	-	-	-
		만니톨	-	-	15	-	-	-	-
		옥수수전분	-	-	-	15	-	-	-
		인산수소칼륨	-	-	-	-	15	-	-
		이산화규소	-	-	-	-	-	15	-
전호화전분	-	-	-	-	-	-	15		
용매	에탄올	50	50	50	50	50	50	50	
후 혼합 (속방부)	붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10	10	10	10	10	10	

	미결정셀룰로오스	150	150	150	150	150	150	150
활택제	스테아르산마그네슘	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8

[0126] 실시예 18 ~ 23: 서방과립 결합제별 제제의 제조

[0127] 모사프리드 또는 이의 염과 방출제어 기재, 부형제를 혼합한 후 용매에 결합제를 녹인 액을 넣어 연합하거나, 모사프리드 또는 이의 염과 방출제어 기재, 부형제, 결합제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합하였다. 이를 30 ~ 60 °C에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 봉해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

표 3

[0128]

구분	배합목적	원료명(mg)	실시예 18	실시예 19	실시예 20	실시예 21	실시예 22	실시예 23
연합, 건조, 정립(서방부)	주성분	모사프리드	15	15	15	15	15	15
	방출제어 기재	경화피마자유	110	110	110	110	110	110
	부형제	미결정셀룰로오스	15	15	15	15	15	15
	결합제	폴리비닐피롤리돈	7	-	-	-	-	-
		코포비돈	-	7	-	-	-	-
		폴리비닐알코올	-	-	7	-	-	-
		히드록시프로필셀룰로오스	-	-	-	7	-	-
		전호화전분	-	-	-	-	7	-
알긴산나트륨	-	-	-	-	-	7		
용매	에탄올	50	50	50	50	50	50	
후혼합(속방부)	봉해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10	10	10	10	10	10
		미결정셀룰로오스	150	150	150	150	150	150
활택제	스테아르산마그네슘	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	

[0130] 실시예 24 ~ 29: 가용화제별 제제의 제조

[0131] 모사프리드 또는 이의 염과 방출제어 기재, 부형제, 가용화제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합하였다. 이를 30 ~ 60 °C에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 봉해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

표 4

[0133]

구분	배합목적	원료명(mg)	실시예 24	실시예 25	실시예 26	실시예 27	실시예 28	실시예 29
연합, 건조, 정립(서방부)	주성분	모사프리드	15	15	15	15	15	15
	방출제어 기재	경화피마자유	110	110	110	110	110	110
	부형제	미결정셀룰로오스	15	15	15	15	15	15
	가용화제	시트르산	15	-	-	-	-	-
		주석산	-	15	-	-	-	-
		푸마르산	-	-	15	-	-	-
		폴리에틸렌글리콜8000	-	-	-	15	-	-
		폴리소르베이트80	-	-	-	-	5	-
라우릴황산나트륨	-	-	-	-	-	5		
용매	에탄올	50	50	50	50	50	50	
후혼합(속방부)	봉해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10	10	10	10	10	10
		미결정셀룰로오스	150	150	150	150	150	150
활택제	스테아르산마그네슘	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	

[0135] 실시예 30 ~ 35: 서방 습식과립 용매별 제제의 제조

[0136] 모사프리트 또는 이의 염과 방출제어 기재, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합하였다. 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 붕해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

[0137] **실시예 36: 서방 건식과립 제제의 제조**

[0138] 모사프리트 또는 이의 염과 방출제어 기재, 부형제를 혼합한 후 롤러컴팩팅 또는 강타를 통하여 과립화한 후 정립하였다. 이 정립물에 붕해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

**표 5**

구분	배합목적	원료명(mg)	실시예 1	실시예 30	실시예 31	실시예 32	실시예 33	실시예 34	실시예 35	실시예 36
연합, 건조, 정립(서방부)	주성분	모사프리트	15	15	15	15	15	15	15	15
	방출제어 기재	경화피마자유	110	110	110	110	110	110	110	110
	부형제	미결정셀룰로오스	15	15	15	15	15	15	15	15
	용매	에탄올	50	-	40	-	-	-	30	-
		물	-	80	40	-	40	-	-	-
		이소프로필알코올	-	-	-	50	40	-	-	-
	메틸렌클로라이드	-	-	-	-	-	60	30	-	
후혼합(속방부)	붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10	10	10	10	10	10	10	10
		미결정셀룰로오스	150	150	150	150	150	150	150	150
	활택제	스테아르산마그네슘	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8

[0142] **실시예 37 ~ 45: 붕해제별 제제의 제조**

[0143] 모사프리트 또는 이의 염과 방출제어 기재, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합하였다. 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 붕해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

**표 6**

구분	배합목적	원료명(mg)	실시예 1	실시예 37	실시예 38	실시예 39	실시예 40	실시예 41	실시예 42	실시예 43	실시예 44	실시예 45	
연합, 건조, 정립(서방부)	주성분	모사프리트	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
	방출제어 기재	경화피마자유	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	
	부형제	미결정셀룰로오스	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
	용매	에탄올	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
후혼합(속방부)	붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		미결정셀룰로오스	150	150	150	150	150	150	-	130	-	130	
		크로스포비돈	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		크로스카멜로오스나트륨	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-
		진분글리콜산나트륨	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
		카르복시메틸셀룰로오스나트륨	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-
		유당	-	-	-	-	-	150	-	-	-	60	-
		만니톨	-	-	-	-	-	-	150	-	-	-	-
		폴리에틸렌글리콜6000	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-
		진호화전분	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-
		옥수수전분	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30
	이산화규소	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-		
	활택제	스테아르산마그네슘	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8		

[0146] **실시예 46 ~ 53: 활택제별 제제의 제조**

[0147] 모사프리트 또는 이의 염과 방출제어 기재, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합하였다. 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 붕해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

표 7

구분	배합목적	원료명(mg)	실시예 1	실시예 46	실시예 47	실시예 48	실시예 49	실시예 50	실시예 51	실시예 52	실시예 53
연합, 건조, 정립(서방부)	주성분	모사프리트	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	방출제어 기재	경화피마자유	110	110	110	110	110	110	110	110	110
	부형제	미결정셀룰로오스	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	용매	에탄올	50	50	50	50	50	50	50	50	50
후혼합(속방부)	붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		미결정셀룰로오스	150	150	150	150	150	150	150	150	150
	활택제	스테아르산마그네슘	3.8	-	-	-	-	2	2	-	-
		푸마르산마그네슘	-	3.8	-	-	-	-	-	-	-
		글리세릴베헤네이트	-	-	5	-	-	-	-	3	3
		탈크	-	-	-	5	-	-	2	-	2
		이산화규소	-	-	-	-	5	4	-	3	-

[0150] 실시예 54 ~ 55: 모사프리트 속방과립 후혼합

[0151] 모사프리트 또는 이의 염과 방출제어 기재, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합하였다. 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다.

[0152] 따로 모사프리트 또는 이의 염과 부형제, 붕해제, 결합제를 혼합하여 용매를 넣고 연합, 건조, 정립한 후 서방과립물과 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

[0154] 실시예 56: 모사프리트 속방혼합물 후혼합

[0155] 모사프리트 또는 이의 염과 방출제어 기재, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합하였다. 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다.

[0156] 따로 모사프리트 또는 이의 염과 부형제, 붕해제를 혼합하고 서방과립물과 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

표 8

구분	배합목적	원료명(mg)	실시예 54	실시예 55	실시예 56
연합, 건조, 정립(서방부)	주성분	모사프리트	12	12	12
	방출제어 기재	경화피마자유	110	110	110
	부형제	미결정셀룰로오스	15	15	15
	용매	에탄올	50	50	50
후혼합(속방부)	주성분	모사프리트	3	3	3
	부형제	미결정셀룰로오스	150	150	140
	붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10	10	20
	결합제	폴리비닐피롤리돈	2	2	-
	용매	에탄올	30	-	-
		물	-	30	-
	활택제	스테아르산마그네슘	3.8	3.8	3.8

[0159] 실시예 57 ~ 60: 소수성의 방출제어 기재의 증량별 제제의 제조

[0160] 모사프리트 또는 이의 염과 방출제어 기재, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합하였다. 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 붕해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

표 9

구분	배합목적	원료명(mg)	실시에 1	실시에 57	실시에 58	실시에 59	실시에 60
연합, 건조, 정립 (서방부)	주성분	모사프리드	15	15	15	15	15
	방출제어 기제	경화피마자유	110	30	150	300	400
	부형제	미결정셀룰로오스	15	5	15	15	15
	용매	에탄올	50	20	70	100	130
후 혼합 (속방부)	붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10	100	10	50	-
		크로스포비돈	-	-	-	-	30
		미결정셀룰로오스	150	200	150	50	-
		이산화규소	-	-	-	-	10
	활택제	스테아르산마그네슘	3.8	3.8	3.8	5	5

[0163] 비교예 1 ~ 4: 붕해제를 배제한 팽윤성 방출제어 기제별 제제의 제조

[0164] 모사프리드 또는 이의 염과 방출제어 기제, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합한 후 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

[0166] 비교예 5: 붕해제를 배제한 소수성 방출제어 기제별 제제의 제조

[0167] 모사프리드 또는 이의 염과 방출제어 기제, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합한 후 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

[0169] 비교예 7 ~ 9: 붕해제를 사용한 팽윤성 방출제어 기제별 제제의 제조

[0170] 모사프리드 또는 이의 염과 방출제어 기제, 부형제를 혼합한 후 용매를 넣어 연합한 후 이를 30 ~ 60℃에서 건조하고 정립하였다. 이 정립물에 붕해제, 활택제를 혼합하여 타정 또는 캡슐에 충전하였다.

표 10

구분	배합목적	원료명(mg)	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6	비교예 7	비교예 8	비교예 9
연합, 건조, 정립 (서방부)	주성분	모사프리드	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	방출제어 기제	히드록시프로필메틸셀룰로오스(100,000cPs)	110	-	-	-	-	110	-	-	-
		폴리에틸렌옥사이드 2,000,000	-	110	-	-	-	-	110	-	-
		카보머	-	-	110	-	-	-	-	110	-
		잔탄검	-	-	-	110	-	-	-	-	110
		경화피마자유	-	-	-	-	110	-	-	-	-
	부형제	미결정셀룰로오스	15	15	15	15	15	15	15	15	15
용매	에탄올	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	-	-	-	-	-	10	10	10	10	
	미결정셀룰로오스	-	-	-	-	-	150	150	150	150	
	활택제	스테아르산마그네슘	2	2	2	2	2	3.8	3.8	3.8	3.8

[0174] 실험예 1 ~ 10: 용출비교시험

[0175] 시험조건

[0176] 용출시험액 : 물, 900 mL, 37 ± 0.5℃

[0177] 용출방법 : 대한약전 용출시험 제 2 법 (패들법), 분당 50 회전



[0179] **실험예 1: 봉해제를 포함하지 않는 팽윤성고분자를 이용한 서방 단층정을 이용한 용출시험**

[0180] 상기 비교예 1 ~ 4 에서 제조된 서방 단층정을 이용하여 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 11 및 도 1에 나타내었다.

**표 11**

[0182]

용출률(%)	0.5	1	3	6	8	10	14	20
비교예 1	6.1	12.7	25.7	40.8	50.6	56.8	63.1	66.6
비교예 2	5.3	10.9	21.1	33.9	41.7	49.6	58.1	61.8
비교예 3	3.9	9.4	19.8	31.8	38.5	43.7	53.1	58.9
비교예 4	2.0	7.6	22.6	36.4	44.8	53.1	60.6	64.8

[0183] 상기 표 11 및 도 1 에 나타난 바와 같이, 비교예 1 ~ 4 에서 제조된 서방 단층정은 약물의 용출률이 30분 이내에 10% 미만, 1시간 이내에 20% 미만의 결과를 나타냈다.

[0184] 이를 통해, 통상적인 팽윤성고분자를 이용하여 단층정으로 정제를 제조하면 약물의 지속적인 방출이 일어나지만 속효성을 발현할 수 있는 속방출이 일어나지 않음을 확인할 수 있다.

[0186] **실험예 2: 서방과립 방출제어 기제별 용출률 비교**

[0187] 상기 비교예 6 ~ 9 및 실시예 1 ~ 11 에서 제조된 방출제어형 정제를 이용하여 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 12 및 도 2에 나타내었다.

**표 12**

[0189]

용출률(%)	0.5	1	3	6	8	10	14	20
비교예 6	6.1	12.7	25.7	40.8	50.6	56.8	63.1	66.6
비교예 7	5.3	10.9	21.1	33.9	41.7	49.6	58.1	61.8
비교예 8	3.9	9.4	19.8	31.8	38.5	43.7	53.1	58.9
비교예 9	2.0	7.6	22.6	36.4	44.8	53.1	60.6	64.8
실시예 1	22.6	30.3	44.9	65.9	75.1	83.6	93.3	98.9
실시예 2	12.1	22.9	38.6	54.7	66.2	74.2	85.6	92.3
실시예 3	33.5	42.0	58.3	71.0	74.5	77.8	82.7	87.7
실시예 4	21.7	34.0	54.5	70.2	76.9	80.9	90.8	95.0
실시예 5	26.5	33.8	54.2	62.1	67.5	71.2	77.6	84.4
실시예 6	25.2	31.9	45.5	65.2	74.7	80.4	87.9	94.9
실시예 7	24.0	32.7	48.4	69.3	79.4	84.4	88.3	92.3
실시예 8	31.0	37.9	48.4	59.4	67.3	75.4	88.5	99.5
실시예 9	28.6	40.6	49.3	59.6	64.7	69.6	80.6	97.4
실시예 10	32.8	40.1	51.5	65.5	70.1	73.4	79.8	86.9
실시예 11	31.0	39.3	55.7	68.9	73.1	77.8	83.6	89.0

[0191] 상기 표 12 및 도 2 에 나타난 바와 같이, 상기 비교예 6 ~ 9 에서 제조된 방출제어 정제는 약물의 용출률이 30분 이내에 10% 미만, 1시간 이내에 20% 미만의 결과를 나타내었으나, 실시예 1 ~ 11 에서 제조된 방출제어 정제는 약물의 용출률이 30분에 10 ~ 40%, 1시간에 20 ~ 50%, 20시간 이내에 80% 이상인 결과를 나타내었다.

[0192] 이를 통해, 통상적인 팽윤성고분자를 이용하여 실시예 1 ~ 11 과 같이 후혼합에 봉해제를 넣어 서방과립물 사이로 물이 침투하게 하여 과립물 형태로 봉해되지 못하고 팽윤성고분자 서방과립물 표면이 녹으면서 점성을 나타내어 다시 하나의 매트릭스가 되어 속효성을 발현할 수 있는 속방출이 일어나지 않음을 확인할 수 있다.

[0193] 하지만 소수성 방출제어기제를 이용한 서방과립물은 처음 단일정 상태에서 과립물 형태로 1시간 이내에 봉해되어 속방출이 일어나게 되고, 봉해된 서방과립물은 그 형태를 그대로 유지하면서 지속적인 방출이 일어나 속효성과 지속성을 동시에 만족함을 확인할 수 있다.

[0195] **실험예 3: 서방과립 부형제별 용출률 비교**

[0196] 상기 실시예 1, 12 ~ 17 에서 제조된 방출제어형 정제를 이용하여 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표

13 및 도 3에 나타내었다.

**표 13**

[0198]

용출률(%)	0.5	1	3	6	8	10	14	20
실시예 1	22.6	30.3	44.9	65.9	75.1	83.6	93.3	98.9
실시예 12	25.2	31.9	45.5	65.2	74.7	80.4	85.8	89.9
실시예 13	24.0	32.7	48.4	69.3	79.4	84.4	88.4	90.3
실시예 14	30.2	34.8	47.0	66.3	78.5	78.0	86.4	96.2
실시예 15	28.3	33.4	45.6	64.0	70.5	76.9	87.0	101.0
실시예 16	28.1	39.6	51.8	69.4	73.6	78.4	83.5	89.6
실시예 17	27.4	40.0	55.2	73.5	79.7	85.1	88.4	90.2

[0200]

상기 표 13 및 도 3에 나타난 바와 같이, 실시예 1, 12 ~ 17에서 제조된 방출제어 제제는 약물의 용출률이 30분에 10 ~ 40%, 1시간에 20 ~ 50%, 20시간 이내에 80% 이상인 결과를 나타내었다.

[0201]

이를 통해, 실시예 1, 12 ~ 17에서 사용한 부형제가 소수성 방출제어기체와 같이 서방과립의 형태를 유지시켜주는 동시에 지속적인 약물방출을 유지함을 확인할 수 있다. 따라서, 속효성과 지속성을 동시에 만족함을 확인할 수 있다.

[0203]

**실험예 4: 서방과립 결합제 추가시 용출률 비교**

[0204]

상기 실시예 18 ~ 23에서 제조된 제어방출형 정제를 이용하여 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 14 및 도 4에 나타내었다.

**표 14**

[0206]

용출률(%)	0.5	1	3	6	8	10	14	20
실시예 1	22.6	30.3	44.9	65.9	75.1	83.6	93.3	98.9
실시예 18	14.9	27.4	46.0	62.3	72.2	79.6	91.5	96.7
실시예 19	17.3	24.8	38.4	57.6	70.3	79.6	85.2	90.9
실시예 20	15.7	29.7	42.8	55.0	66.8	78.4	86.9	91.8
실시예 21	20.3	30.0	43.6	55.4	64.7	72.4	81.5	92.9
실시예 22	24.1	34.2	45.2	60.1	73.2	76.7	85.5	92.8
실시예 23	17.8	22.7	37.9	58.6	66.7	72.1	79.1	90.3

[0208]

상기 표 14 및 도 4에 나타난 바와 같이, 실시예 1, 18 ~ 23에서 제조된 방출제어 제제는 약물의 용출률이 30분에 10 ~ 40%, 1시간에 20 ~ 50%, 20시간 이내에 80% 이상인 결과를 나타내었다.

[0209]

이를 통해, 실시예 18 ~ 23에서 추가한 결합제가 소수성 방출제어기체와 같이 서방과립의 강도를 올려주는 동시에 하나의 정제가 과립물 형태로 1시간 이내에 붕해되고, 그 붕해된 과립물들이 다시 매트릭스화 되도록 영향을 주지 않음을 확인할 수 있었다. 따라서, 속효성과 지속성을 동시에 만족함을 확인할 수 있다.

[0211]

**실험예 5: 서방과립 가용화제 추가시 용출률 비교**

[0212]

상기 실시예 1, 24 ~ 29에서 제조된 방출제어형 정제를 이용하여 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 15 및 도 5에 나타내었다.

**표 15**

[0214]

용출률(%)	0.5	1	3	6	8	10	14	20
실시예 1	22.6	30.3	44.9	65.9	75.1	83.6	93.3	98.9
실시예 24	26.3	32.8	47.7	68.5	76.3	82.3	97.7	98.3
실시예 25	27.0	32.6	47.0	71.7	80.5	86.6	99.4	99.6
실시예 26	28.6	32.9	46.9	70.7	78.7	84.0	96.7	99.0
실시예 27	26.6	35.7	50.2	71.4	84.3	93.4	102.4	102.5
실시예 28	24.9	34.2	53.1	68.7	73.4	82.0	95.3	98.6
실시예 29	30.7	37.1	53.9	75.0	85.5	91.3	95.7	99.7

[0216] 상기 표 14 및 도 5 에 나타난 바와 같이, 실시예 1, 24 ~ 29 에서 제조된 방출제어 제제는 약물의 용출률이 30 분에 10 ~ 40%, 1시간에 20 ~ 50%, 20시간 이내에 85% 이상인 결과를 나타내었다.

[0217] 이를 통해, 실시예 24 ~ 29 에서 추가한 가용화제가 실시예 1과 같은 비슷한 용출물의 속방출을 나타내면서 소수성 방출제어를 이용한 서방과립물에 대한 물의 침투력을 높혀 14시간에 95% 이상이 됨을 확인할 수 있다. 따라서, 속효성과 지속성을 동시에 만족함을 확인할 수 있다.

[0219] **실험예 6: 서방과립 결합 용매 종류 및 사용 유무에 따른 용출률 비교**

[0220] 상기 실시예 1, 30 ~ 36 에서 제조된 제어방출형 정제를 이용하여 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 16 및 도 6에 나타내었다.

**표 16**

[0221]

용출률(%)	0.5	1	3	6	8	10	14	20
실시예 1	22.6	30.3	44.9	65.9	75.1	83.6	93.3	98.9
실시예 30	36.2	41.3	52.8	67.2	77.5	84.1	95.9	99.8
실시예 31	27.4	39.1	49.0	68.2	78.1	85.1	92.0	100.6
실시예 32	25.9	35.4	45.4	63.7	75.7	82.4	89.0	91.3
실시예 33	31.8	41.5	52.5	69.0	80.2	91.3	98.3	100.6
실시예 34	25.5	33.8	47.9	65.4	77.5	81.4	90.9	93.8
실시예 35	21.8	34.6	45.1	64.2	74.3	85	92.3	95.9
실시예 36	27.7	36.8	50.1	71.8	78.6	83.5	95.6	99.1

[0222] 상기 표 16 및 도 6 에 나타난 바와 같이, 실시예 1, 30 ~ 36에서 제조된 방출제어 제제는 약물의 용출률이 30 분에 10 ~ 40%, 1시간에 20 ~ 50%, 20시간 이내에 80% 이상인 결과를 나타내었다.

[0223] 이를 통해, 실시예 1, 30 ~ 36 에서 사용한 결합 용매가 서방과립의 속효성과 지속성을 나타내는데 큰 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있다.

[0225] **실험예 7: 후혼합 봉해제 종류 및 사용 유무에 따른 용출률 비교**

[0226] 상기 비교예 5 및 실시예 1, 37 ~ 45 에서 제조된 제어방출형 정제를 이용하여 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 17 및 도 7에 나타내었다.

**표 17**

[0227]

용출률(%)	0.5	1	3	6	8	10	14	20
비교예5	3.9	6.1	13.2	16.3	18.5	20.2	23.5	26.0
실시예 1	22.6	30.3	44.9	65.9	75.1	83.6	93.3	98.9
실시예 37	25.8	33.8	44.5	64.8	77.4	85.2	90.1	97.1
실시예 38	26.9	32.6	43.3	64.0	74.5	80.4	86.5	93.0
실시예 39	27.5	31.2	46.1	65.6	74.8	80.5	86.4	95.4
실시예 40	23.8	34.1	44.8	60.7	74.1	78.9	84.9	91.9
실시예 41	26.1	36.5	42.1	59.7	71.4	82.0	97.9	98.3
실시예 42	28.1	36.2	41.8	58.1	69.1	77.9	88.5	96.7
실시예 43	30.6	35.6	45.3	60.1	70.2	77.4	90.4	94.5
실시예 44	23.2	30.5	42.6	63.2	77.1	86.7	93.6	100.7
실시예 45	27.9	37.1	48.7	59.1	73.9	85.0	96.7	100.5

[0229] 상기 표 17 및 도 7 에 나타난 바와 같이, 비교예 6 ~ 9 에서 제조된 방출제어 제제는 약물의 용출률이 30분 이내에 10% 미만, 1시간 이내에 20% 미만, 20시간에 60% 미만의 결과를 나타내었으나, 실시예 1, 37 ~ 45 에서 제조된 방출제어 제제는 약물의 용출률이 30분에 10 ~ 40%, 1시간에 20 ~ 50%, 20시간 이내에 80% 이상인 결과를 나타내었다.

[0230] 이를 통해, 실시예 1, 37 ~ 45 와 같이 후혼합에 봉해제를 넣어 소수성 서방과립물 사이로 물이 침투하게 하여

1시간 이내에 과립물 형태로 봉해되게 하여 속방출이 일어나고 봉해진 서방과립물은 그 형태를 그대로 유지하면서 지속적인 방출이 일어나 속효성과 지속성을 동시에 만족함을 확인할 수 있다.

[0231] 하지만 비교예 5는 소수성 서방과립물 사이에 봉해제가 없어 타정 등의 압력을 가하여 하나의 매트릭스를 형성하게 되면 물에서 과립물 형태로 봉해되지 않아 속방출이 나타나지 않게 됨을 확인할 수 있다.

[0233] **실험예 8: 후혼합 활택제별 용출률 비교**

[0234] 상기 실시예 1, 46 ~ 53 에서 제조된 방출제어형 정제를 이용하여 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 18 및 도 8에 나타내었다.

표 18

[0235]

용출률(%)	0.5	1	3	6	8	10	14	20
실시예 1	22.6	30.3	44.9	65.9	75.1	83.6	93.3	98.9
실시예 46	27.4	32.7	45.4	63.4	76.3	86.1	93.7	96.9
실시예 47	29.3	33.5	51.0	68.3	77.9	86.5	92.9	96.7
실시예 48	22.5	29.5	44.7	65.0	74.6	84.6	93.7	93.7
실시예 49	21.5	29.8	42.6	63.5	77.7	84.6	93.8	103.5
실시예 50	26.3	32.7	41.4	62.1	79.8	88.4	95.7	100.7
실시예 51	22.8	29.7	41.5	58.9	70.3	81.4	91.6	97.6
실시예 52	20.6	27.5	42.8	65.9	76.0	88.8	93.9	98.6
실시예 53	24.9	29.7	43.3	63.8	78.3	89.2	92.1	99.1

[0236] 상기 표 18 및 도 8 에 나타난 바와 같이, 실시예 1, 46 ~ 53 에서 제조된 방출제어 제제는 약물의 용출률이 30분에 10 ~ 40%, 1시간에 20 ~ 50%, 20시간 이내에 80% 이상인 결과를 나타내었다.

[0237] 이를 통해, 실시예 1, 46 ~ 53 에서 사용한 활택제가 방출제어형 제제의 속효성과 지속성을 나타내는데 큰 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있다.

[0239] **실험예 9: 모사프리드 후혼합 추가시 용출률 비교**

[0240] 상기 실시예 1, 54 ~ 56 에서 제조된 제어방출형 정제를 이용하여 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 19 및 도 9에 나타내었다.

표 19

[0241]

용출률(%)	0.5	1	3	6	8	10	14	20
실시예 1	22.6	30.3	44.9	65.9	75.1	83.6	93.3	98.9
실시예 54	36.8	42.9	57.0	73.5	81.6	87.5	90.9	100.3
실시예 55	37.4	46.8	61.3	70.7	81.1	85.6	95.2	98.6
실시예 56	38.3	43.1	54.5	64.6	74.2	86.5	96.3	99.7

[0243] 상기 표 19 및 도 9 에 나타난 바와 같이, 실시예 54 ~ 56 에서 제조된 방출제어 제제는 약물의 용출률이 30분에 10 ~ 40%, 1시간에 20 ~ 50%, 20시간 이내에 80% 이상인 결과를 나타내었다.

[0244] 이를 통해, 실시예 54 ~ 56 과 같이 후혼합에 전체 유효성분의 약 20% 이하의 유효성분을 포함한 속방혼합물 또는 속방과립물을 추가로 사용하였을 때 1시간 이내에 과립물 형태로 봉해가 되어 서방과립물의 미분에서 속방출이 일어나고, 또한 속방혼합물 또는 속방과립물에서도 속방출이 일어나 약물의 용출률이 30분에 10 ~ 40%, 1시간에 20 ~ 50%를 만족하고 약 80% 이상의 유효성분을 함유한 서방과립물에서 지속적 방출이 일어나 6 ~ 20 시간에 80% 이상의 용출을 나타내어 약물의 속효성은 당연하게 유지하고 지속성 또한 유지할 수 있음을 확인할 수 있다.

[0246] **실험예 10: 방출제어기제의 중량별 용출률 비교**

[0247] 상기 실시예 1, 57 ~ 60 에서 제조된 제어방출형 정제를 이용하여 용출시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 20에 나타내었다.

표 20

용출률(%)	1	6	20
실시예 1	30.3	65.9	98.9
실시예 57	39.4	72.9	99.5
실시예 58	29.5	60.7	88.8
실시예 59	25.1	57.6	86.9
실시예 60	21.3	53.4	82.7

[0248]

[0249]

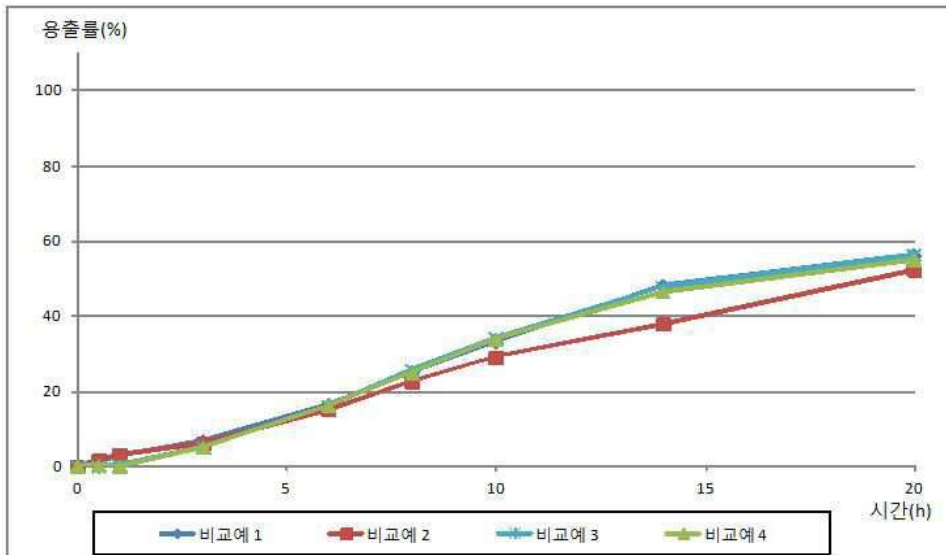
[0250]

상기 표 20 에 나타난 바와 같이, 실시예 1, 57 ~ 60 에서 제조된 방출제어 제제는 약물의 용출률이 1시간에 20 ~ 50%, 20시간 이내에 80% 이상인 결과를 나타내었다.

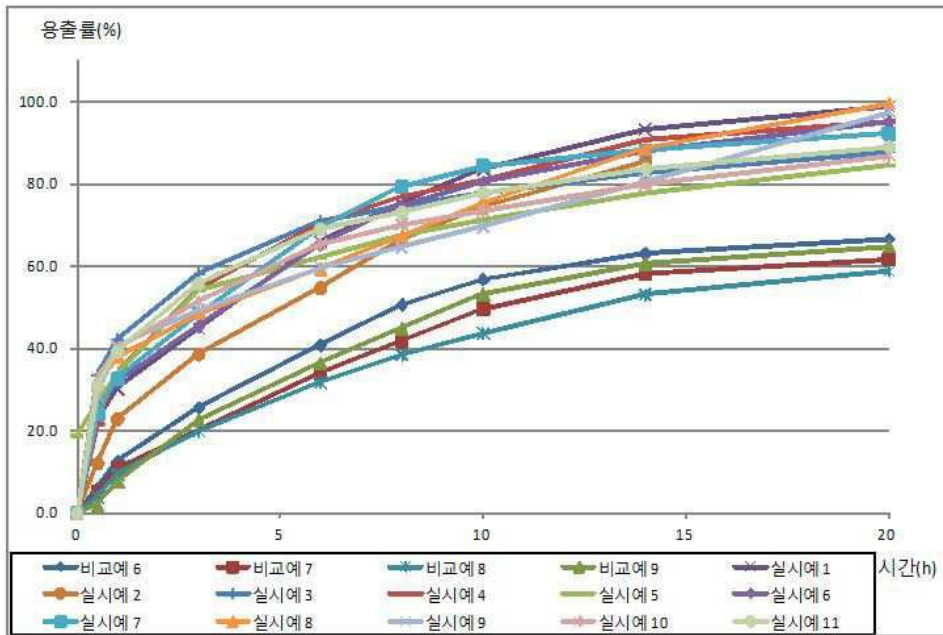
이를 통해, 실시예 1, 57 ~ 60 과 같이 방출제어기제가 총 중량을 기준으로 5 내지 90 중량% 포함되어도 속효성과 지속성을 동시에 만족함을 확인할 수 있다.

도면

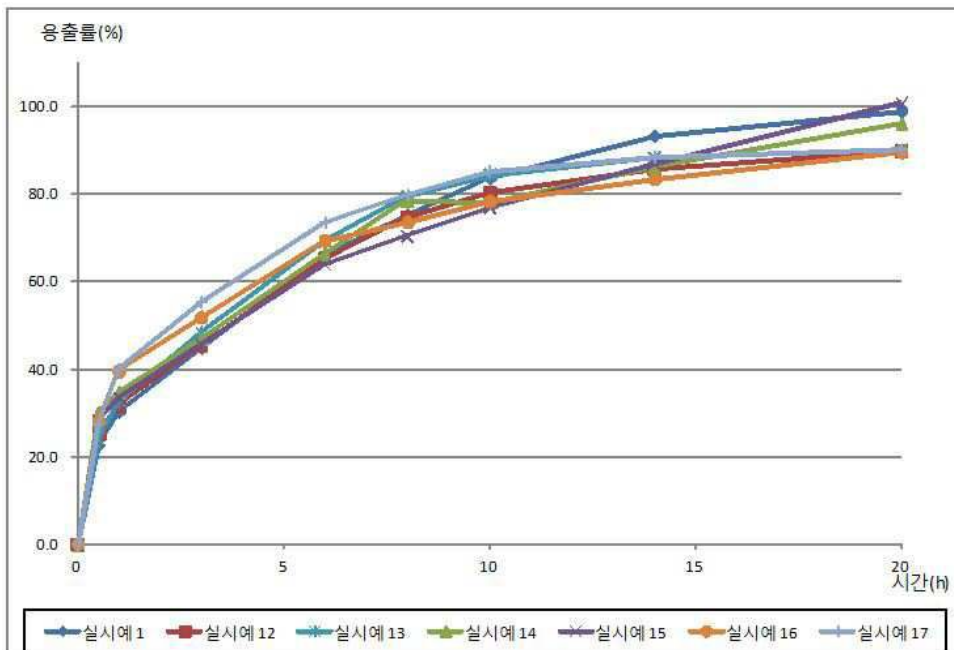
도면1



도면2

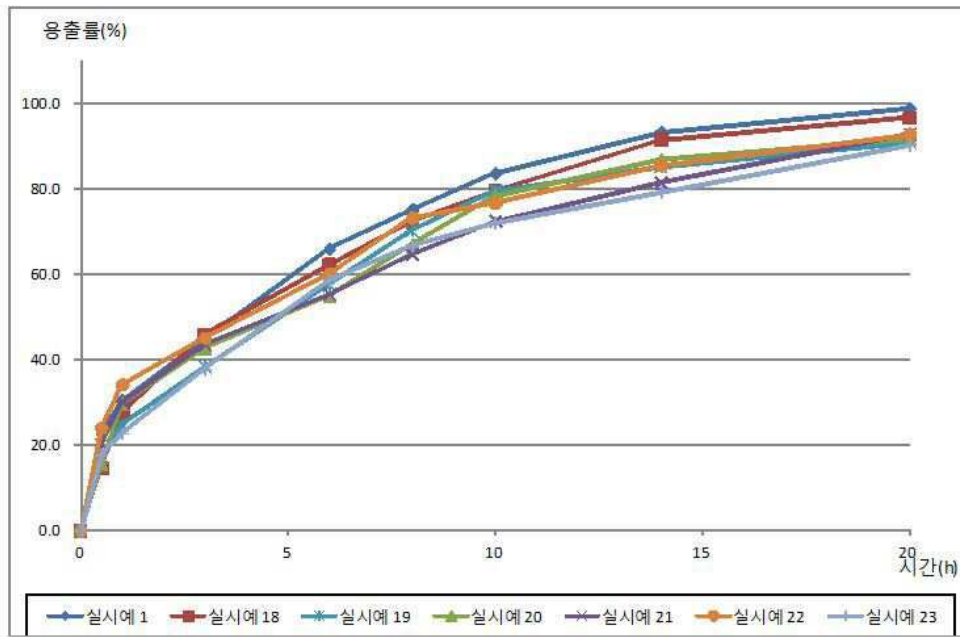


도면3

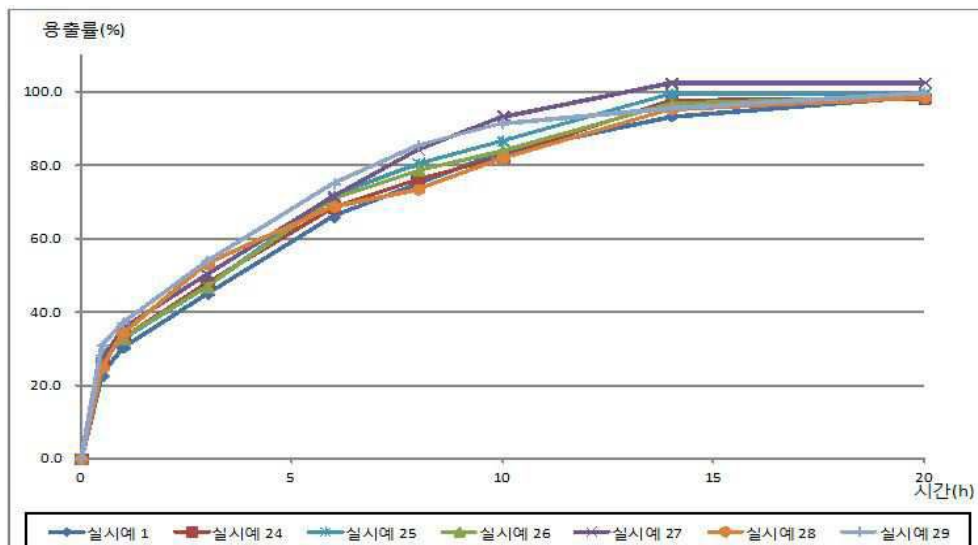




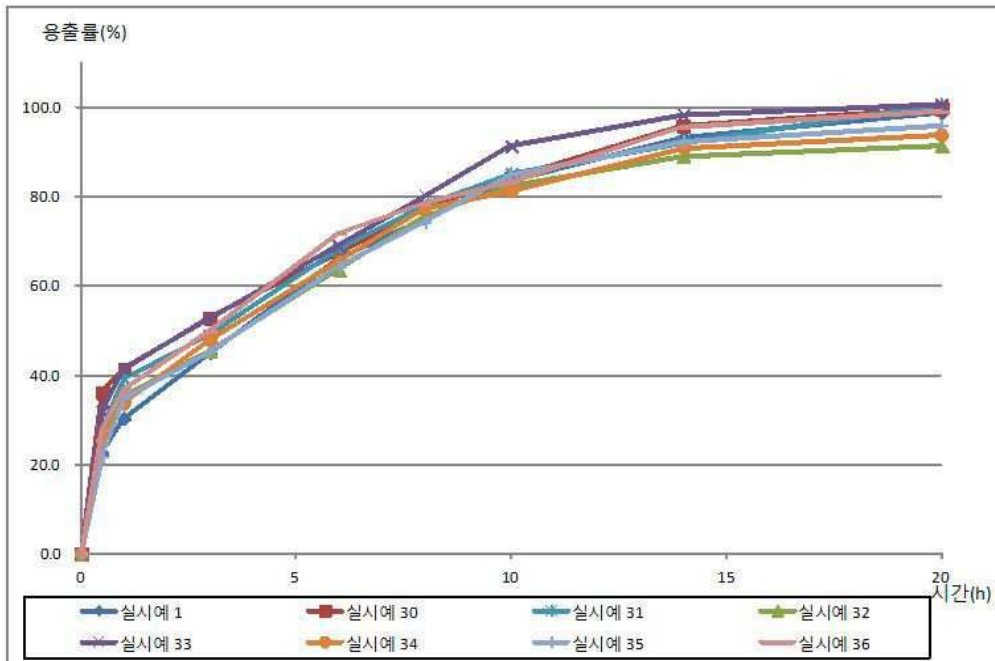
도면4



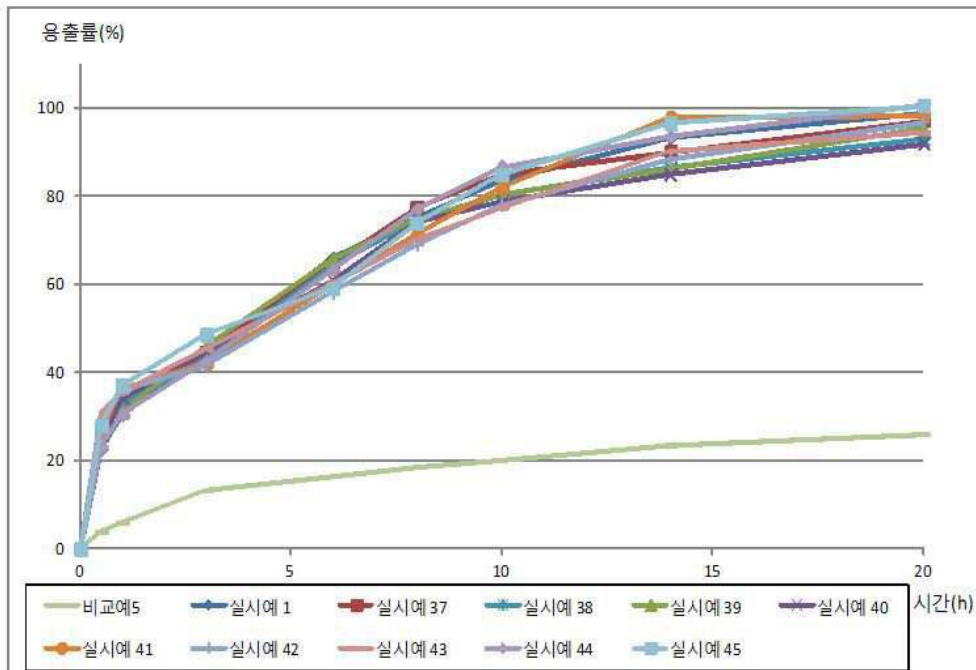
도면5



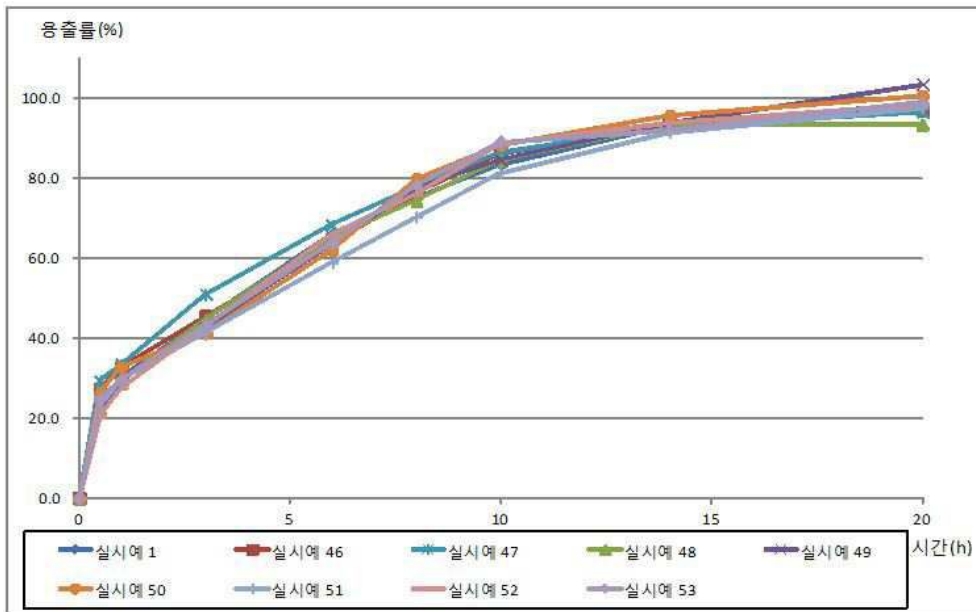
도면6



도면7



도면8



도면9

