

안전성이 높고, 안정된 약물방출성 및 흡수성을 가지는 프로스타글란딘 유도체 서방성 제제가 개시되어 있다. 약효성분으로서 프로스타글란딘 유도체를 방출제어성분으로서 하이드로젤기체를 배합한 경구투여 가능한 프로스타글란딘 유도체 서방성 제제.

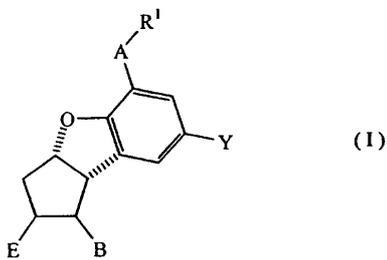
대표도

도 39

특허청구의 범위

청구항 1.

약효성분과 방출제어성분을 함유하는 경구투여 가능한 서방성 제제로서, 상기 약효성분이 화학식(I)



{화학식 중 R¹은

(A)COOR² 여기서 R²는

- 1) 수소 또는 약리학적으로 받아들여지는 양이온,
- 2) 탄소수 1 ~ 12의 직쇄알킬 또는 탄소수 3 ~ 14의 분기알킬
- 3) -Z-R³

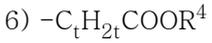
여기서 Z는 원자가 결합, 또는 C_tH_{2t}로 나타내어지는 직쇄 또는 분기알킬렌이고, t는 1 ~ 6의 정수를 나타내고, R³는 탄소수 3 ~ 12의 시클로알킬 또는 R⁴의 1 ~ 3 개로 치환된 탄소수 3 ~ 12의 치환시클로알킬이고, R⁴는 수소 또는 탄소수 1 ~ 5의 알킬,

4) -(CH₂CH₂O)_nCH₃

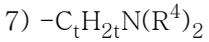
여기서, n은 1 ~ 5의 정수,

5) -Z-Ar¹

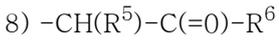
여기서 Z는 상기 정의와 동일하고, Ar¹은 페닐, α-나프틸, β-나프틸, 2-피리디, 3-피리디, 4-피리디, α-퓨릴, β-퓨릴, α-티에닐, β-티에닐 또는 치환페닐(여기서, 치환기는 1개 이상의 염소, 브롬, 불소, 요오드, 트리플루오로메틸, 탄소수 1 ~ 4의 알킬, 니트로, 시아노, 메톡시, 페닐, 페녹시, P-아세트아미드벤즈아미드, -CH=N-NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-Ph, -NH-C(=O)-CH₃ 또는 -NH-C(=O)-NH₂인 것)



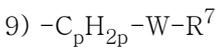
여기서, C_tH_{2t} , R^4 는 상기 정의와 동일하고,



여기서 C_tH_{2t} , R^4 는 상기 정의와 동일하고,



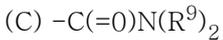
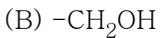
여기서, R^5 는 수소 또는 벤조일, R^6 는 페닐, P-브로모페닐, P-클로로페닐, P-비페닐, P-니트로페닐, p-벤즈아미드페닐, 2-나프틸,



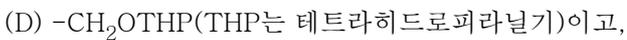
여기서, W는 $-CH=CH-$, $-CH=CR^7-$ 또는 $-C\equiv C-$ 이고, R^7 은 수소 또는 탄소수 1 ~ 30의 직쇄 또는 분기알킬 또는 아랄킬이고, p는 1 ~ 5의 정수, 또는



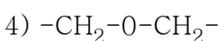
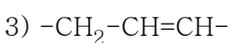
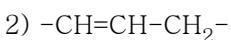
여기서, R^8 은 탄소수 1 ~ 30의 알킬 또는 아실,

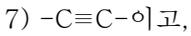
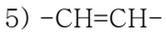


여기서, R^9 은 수소, 탄소수 1 ~ 12의 직쇄알킬, 탄소수 3 ~ 12의 분기알킬, 탄소수 3 ~ 12의 시클로알킬, 탄소수 4 ~ 13의 시클로알킬알킬렌, 페닐, 치환페닐(여기서 치환기는 상기(A) 5)의 경우와 동일), 탄소수 7 ~ 12의 아랄킬 또는 $-SO_2R^{10}$ 을 나타내고, R^{10} 은 탄소수 1 ~ 10의 알킬, 탄소수 3 ~ 12의 시클로알킬, 페닐, 치환페닐(여기서 치환기는 상기(A) 5)의 경우와 동일), 탄소수 7 ~ 12의 아랄킬을 나타내고, 2개의 R^9 는 동일해도 좋고 상이해도 좋지만, 한쪽이 $-SO_2R^{10}$ 을 나타내는 경우는 다른 R^9 는 $-SO_2R^{10}$ 이 아닌 것으로 하고, 또는



A는



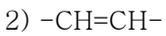
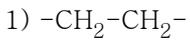


여기서, m은 1부터 3의 정수를 나타내고,

Y는 수소, 탄소수 1~4의 알킬, 염소, 브롬, 불소, 포르밀, 메톡시 또는 니트로이고,

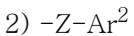


여기서, R^{11} 은 수소, 또는 탄소수 1~4의 알킬이고, R^{12} 은 수소, 탄소수 1~14의 아실, 탄소수 6~15의 아로일, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 1-에톡시에틸 또는 t-부틸이고, X는

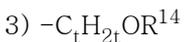


R^{12} 는

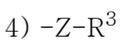
1) 탄소수 1~12의 직쇄알킬, 탄소수 3~14의 분기알킬 또는



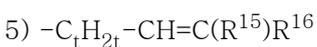
여기서, Z는 상기 정의와 동일하고, Ar^2 는 페닐, α -나프틸, β -나프틸, 또는 1개 이상의 염소, 브롬, 불소, 요오드, 트리플루오로메틸, 탄소수 1~4의 알킬, 니트로, 시아노, 메톡시, 페닐 또는 페녹시 치환된 페닐을 나타내고, 또는



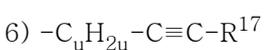
여기서, C_tH_{2t} 는 상기 정의와 동일하고, R^{14} 는 탄소수 1~6의 직쇄알킬, 탄소수 3~6의 분기알킬, 페닐, 1개 이상의 염소, 브롬, 불소, 요오드, 트리플루오로메틸, 탄소수 1~4의 알킬, 니트로, 시아노, 메톡시, 페닐 또는 페녹시 치환된 페닐, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 탄소수 1~4의 직쇄알킬의 1~4개로 치환된 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 나타내고, 또는



여기서, Z, R^3 은 상기 정의와 동일하고, 또는



여기서, C_tH_{2t} 는 상기 정의와 동일하고, R^{15} , R^{16} 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 나타내고, 또는



여기서, u는 1~7의 정수이고, C_uH_{2u} 는 직쇄 또는 분기알킬렌을 나타내고, R^{17} 은 탄소수 1~6의 직쇄알킬을 나타내고,

E는 수소, 또는 -OR¹⁸

여기서, R¹⁸은 탄소수 1~12의 아실, 탄소수 7~15의 아로일 또는 R²(여기서 R²는 상기 정의와 동일)를 나타내고,

화학식은 d체 I체 또는 dI체를 나타낸다}으로 나타내어지는 화합물, 그 염 또는 에스테르류이며, 상기 방출제어성분으로서 제제중량에 대해 10중량%~99.9중량%의 하이드로겔 기체를 함유하는 것을 특징으로 하는 프로스타글란딘I 유도체 서방성 제제.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 방출제어성분이 하이드로겔 기체 및 완충제를 함유하는 것을 특징으로 하는 프로스타글란딘I 유도체 서방성 제제.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 프로스타글란딘I 유도체가 베라프로스트, 그 염 또는 에스테르류인 것을 특징으로 하는 프로스타글란딘I 유도체 서방성 제제.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 하이드로겔 기체가 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌옥시드, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시비닐폴리머, 알긴산나트륨 및 알론산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합물로 본질적으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 프로스타글란딘I 유도체 서방성 제제.

청구항 5.

제2항에 있어서, 상기 완충제가 쿠엔산, 호박산, 푸말산, 주석산, 아스코르빈산, 글루타민산, 글루타민, 글리신, 아스파라긴산, 알라닌, 아르기닌, 산화마그네슘, 산화아연, 수산화마그네슘, 인산, 붕산, 및 그들의 염류로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 혼합물로 주로 이루어지는 것을 특징으로 하는 프로스타글란딘I 유도체 서방성 제제.

청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 프로스타글란딘I 유도체를 제제 중에 0.1~10000 μ g 함유하는 것을 특징으로 프로스타글란딘I 유도체 서방성 제제.

청구항 7.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 프로스타글란딘I 유도체를 제제 중에 0.1~10000 μ g 함유하고, 상기 하이드로겔 기체를 제제 중량에 대해서, 40중량%~95중량% 함유하는 것을 특징으로 하는 프로스타글란딘I 유도체 서방성 제제.

명세서

기술분야

본 발명은 프로스타글란딘 I 유도체를 유효성분으로서 함유하고, 프로스타글란딘 I 유도체의 제제로부터의 방출을 억제하여 안정한 지속적 방출을 보이는 프로스타글란딘 I 유도체 서방성 제제에 관한 것이다.

배경기술

프로스타글란딘 I (이하 PG I 로 약기함)은 강력한 혈소판 응집억제작용 및 혈관확장작용을 가지고, 말초순환장애 등의 각종 질병에 사용되고 있다. 또한, 화합물에 있어서는 항궤양작용을 가지는 화합물도 발견되었고, 약리효과도 다양하다.

한편, 지속성 제제에 관한 연구는 다른 약물에 있어서도 흔히 행해지고 있고, 특히, 투여시에 있어서는 생물학적 반감기가 짧은 약물에 대한 지속성의 부여, Cmax의존적으로 부작용을 발현하기 쉬운 약물의 부작용 경감, 투여회수의 감소에 의한 컴플라이언스의 개선 등을 목적으로 하여 연구가 행해지고 있다.

서방화의 일반적 수단으로서서는 수용성 고분자를 서방화 제제로서 사용한 서방성 하이드로겔제제(Int. J.Pharm., 15(1983) 25-35), 및 소수성 고분자를 사용한 서방성 매트릭스제제, 소수성 피막을 사용한 서방성 과립제 등이 알려져 있고, 약물에 적당한 서방화 방법이 채택되어 지고 있다.

PG I 를 함유한 프로스타글란딘류는 일반적으로 화학적으로 불안정하고, 생물학적 반감기도 매우 짧고, 일반적인 제제(주사제, 경구속방제(經口速放劑) 및 국소적용제제)에서 약효를 지속시키기 위해서는 1일에 여러회 투여를 강요하고 있다. 이 때문에, 약효의 지속, 부작용의 경감 및 컴플라이언스의 개선 등을 목적으로서 주사제, 국소적용제제에 관해서는 프로스타글란딘류의 지속성제제의 연구·개발이 흔히 행해지고 있다. 예를 들면, 특개평01-280466과 같은 항혈전성 소재 중에 PG I 를 분산시켜 서방화한 시험, PGE1, PGI의 리포(lipo)화에 의한 지속성 주사제(Prostaglandins, 33(1987)161-168), 국소적용을 목적으로서 PGE류의 점안용지속성 제제(특개평4-253910), 자궁내 적용 지속성제제(특개소55-102512, Br.J.Obstet. Gynaecol., 99(1992) 877-880), 구강점막적용제제(특개소59-48409), 피부적용제제(Arzneim.-Forsch./Drug Res., 43(1993) 450-454) 등의 지속성 제제의 연구개발이 행해지고 있다.

그러나, PGI 유도체를 함유한 PG류의 경구투여제제에 관해서는 소화관 내에서의 약물의 화학적 안정성, 방출안정성 등의 문제로부터 종래 기술에 의한 서방화를 행하기 위해서는 반드시 만족스러운 서방성을 가지고 있지는 않다. 예를 들면, PGI 유도체류는 제제 중 약물 함유량이 미량이기 때문에, 에틸셀룰로오스와 같은 소수성 서방화 기제를 사용한 경우, 기제로의 흡착에 의한 제제로부터의 약물방출 불량, 서방화에 의한 생체이용률의 저하, 식이 영향의 증대, 및 장기보전에 의한 방출성 변화 등이 일어난다(Prostaglandin, 41(1991)473-486). 또한, 이들 PGI 유도체는 약리활성이 매우 강하고, 미량으로 약효 또는 부작용을 발현하기 때문에, 지속적인 약효의 발현과 부작용을 피하기 위해서는 다른 약물에 비해서 보다 정밀한 약물 방출량의 제어가 필요하지만, 경구로 투여된 약물은 소화관 내 pH의 변화에 기인하는 방출속도의 변동을 일으키고, 개체간 및 개체 내의 혈중 농도의 격차를 크게 하는 경향을 나타낸다. 이와 같은 문제로부터 안전성이 높고, 안정한 약물방출성 및 흡수성을 가지는 경구 서방성 제제를 공급하는 것이 요구되어 지고 있다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명의 목적은 안정성이 높고, 안정한 약물방출성 및 흡수성을 가지는 프로스타글란딘 I 유도체 서방성 제제를 제공하는 것이다.

본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검사를 거듭한 결과, 방출제어 성분으로서 하이드로겔 기제를 선택함으로써, 미량의 PGI 유도체의 방출안정성이 양호하여(pH안정성, 보존안정성 등), 생체이용률(약물의 완전방출)이 높은 서방성 제제를 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

즉, 본 발명은 약효성분과 방출제어 성분을 함유하는 경구투여 가능한 서방성 제제로서, 상기 약효성분이 프로스타글란딘 I 유도체, 상기 방출제어성분이 하이드로겔기체인 프로스타글란딘 I 유도체 서방성 제제를 제공한다.

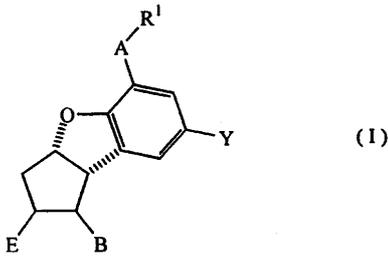
본 발명의 PGI의 경구 서방성 제제는 하기 실시예에 있어서 구체적으로 나타나는 바와 같이, PGI의 방출안정성이 양호하여, 높은 생체이용률을 나타내고, 약물을 소화관 내로 서서히 방출시키기 때문에, 매우 바람직한 서방성 제제이고, 더욱이, 완충제를 첨가함으로써 pH비의존적인 PGI의 용출을 나타낸다. 또한 하기 경구 흡수시험으로부터 나타나는 바와 같이, 본

발명의 경구 서방성 제제에 의하면 약물의 혈중 농도를 장기간 지속 가능한 것이 분명해졌다. 이는 약효의 지속화 및 부작용의 경감으로 이어지는 가능성을 시사하고, 안전성 및 유효성이 높은 서방성제제로서 다양한 질환치료로의 사용이 기대될 수 있는 것이다.

실시예

상기와 같은, 본 발명의 제제는 약효성분으로서는 PGI 유도체를 함유한다. PGI유도체의 예로서는 PGI₁ 유도체, PGI₂ 유도체, PGI₃ 유도체, 이들 염 또는 이들 에스테르류 모두 양호하지만, 바람직하게는 PGI₂ 유도체, 그 염 또는 에스테르류가 사용된다. 더욱 바람직하게는 하기 화학식(I)

[화학식 1]



{화학식 중 R¹은

(A)COOR² 여기서 R²는

- 1) 수소 또는 약리학적으로 받아들여진 양이온,
- 2) 탄소수 1~12의 직쇄알킬 또는 탄소수 3~14의 분기알킬
- 3) -Z-R³

여기서 Z는 원자가 결합, 또는 C_tH_{2t}로 나타나어지는 직쇄 또는 분기알킬렌이고, t는 1~6의 정수를 나타내고, R³는 탄소수 3~12의 시클로알킬 또는 R⁴의 1~3개로 치환된 탄소수 3~12의 치환시클로알킬이고, R⁴는 수소 또는 탄소수 1~5개의 알킬,

4) -(CH₂CH₂O)_nCH₃

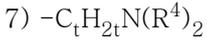
여기서, n은 1~5의 정수,

5) -Z-Ar¹

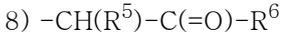
여기서 Z는 상기 정의와 동일하고, Ar¹은 페닐, α-나프틸, β-나프틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, α-퓨릴, β-퓨릴, α-티에닐, β-티에닐 또는 치환페닐(여기서, 치환기는 1개 이상의 염소, 브롬, 불소, 요오드, 트리플루오로메틸, 탄소수 1~4개의 알킬, 니트로, 시아노, 메톡시, 페닐, 페녹시, p-아세토아미드벤즈아미드, -CH=N-NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-Ph, -NH-C(=O)-CH₃ 또는 -NH-C(=O)-NH₂인 것)

6) -C_tH_{2t}COOR⁴

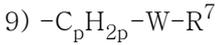
여기서, C_tH_{2t}, R⁴는 상기 정의와 동일하고,



여기서 C_tH_{2t} , R^4 는 상기 정의와 동일하고,



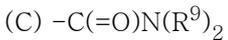
여기서, R^5 는 수소 또는 벤조일, R^6 는 페닐, p-브로모페닐, p-클로로페닐, p-비페닐, p-니트로페닐, p-벤즈아미드페닐, 2-나프틸,



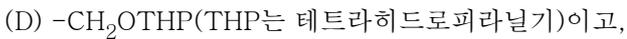
여기서, W는 $-CH=CH-$, $-CH=CR^7-$ 또는 $-C\equiv C-$ 이고, R^7 은 수소 또는 탄소수 1~30의 직쇄 또는 분기알킬 또는 아랄킬이고, p는 1~5의 정수, 또는



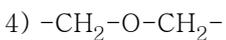
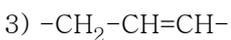
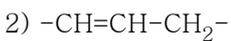
여기서, R^8 은 탄소수 1~30의 알킬 또는 아실,



여기서, R^9 은 수소, 탄소수 1~12의 직쇄, 탄소수 3~12의 분기알킬, 탄소수 3~12의 시클로알킬, 탄소수 4~13의 시클로알킬알킬렌, 페닐, 치환페닐(여기서 치환기는 상기(A) 5)의 경우와 동일), 탄소수 7~12의 아랄킬 또는 $-SO_2R^{10}$ 을 나타내고, R^{10} 은 탄소수 1~10의 알킬, 탄소수 3~12의 시클로알킬, 페닐, 치환페닐(여기서 치환기는 상기(A) 5)의 경우와 동일), 탄소수 7~12의 아랄킬을 나타내고, 2개의 R^9 는 동일해도 좋고 상이해도 좋지만, 한쪽이 $-SO_2R^{10}$ 을 나타내는 경우는 다른 R^9 는 $-SO_2R^{10}$ 이 아닌 것으로 하고, 또는



A는



7) $-C\equiv C-$ 이고,

여기서, m은 1부터 3의 정수를 나타내고,

Y는 수소, 탄소수 1~4의 알킬, 염소, 브롬, 불소, 포르밀, 메톡시 또는 니트로이고,

B는 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$

여기서, R^{11} 은 수소, 또는 탄소수 1~4의 알킬이고, R^{12} 은 수소, 탄소수 1~14의 아실, 탄소수 6~15의 아로일, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 1-에톡시에틸 또는 t-부틸이고, X는

1) $-CH_2-CH_2-$

2) $-CH=CH-$

3) $-C\equiv C-$ 이고,

R^{12} 는

1) 탄소수 1~12의 직쇄알킬, 탄소수 3~14의 분기알킬 또는

2) $-Z-Ar^2$

여기서, Z는 상기 정의와 동일하고, Ar^2 는 페닐, α -나프틸, β -나프틸, 또는 적어도 1개의 염소, 브롬, 불소, 요오드, 트리플루오로메틸, 탄소수 1~4의 알킬, 니트로, 시아노, 메톡시, 페닐 또는 페녹시 치환된 페닐을 나타내고, 또는

3) $-C_tH_{2t}OR^{14}$

여기서, C_tH_{2t} 는 상기 정의와 동일하고, R^{14} 는 탄소수 1~6의 직쇄알킬, 탄소수 3~6의 분기알킬, 페닐, 1개 이상의 염소, 브롬, 불소, 요오드, 트리플루오로메틸, 탄소수 1~4의 알킬, 니트로, 시아노, 메톡시, 페닐 또는 페녹시 치환된 페닐, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 탄소수 1~4의 직쇄알킬의 1~4개로 치환된 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 나타내고, 또는

4) $-Z-R^3$

여기서, Z, R^3 은 상기 정의와 동일하고, 또는

5) $-C_tH_{2t}-CH=C(R^{15})R^{16}$

여기서, C_tH_{2t} 는 상기 정의와 동일하고, R^{15} , R^{16} 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸을 나타내고, 또는

6) $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$

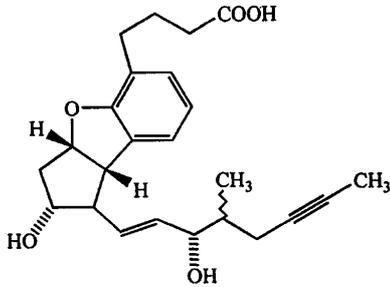
여기서, u는 1~7의 정수이고, C_uH_{2u} 는 직쇄 또는 분기알킬렌을 나타내고, R^{17} 은 탄소수 1~6의 직쇄알킬을 나타내고,

E는 수소, 또는 $-OR^{18}$

여기서, R¹⁸은 탄소수 1~12의 아실, 탄소수 7~15의 아로일 또는 R²(여기서 R²는 상기 정의와 동일)를 나타내고, 화학식은 d체 I체 또는 dI체를 나타낸다}으로 나타내어지는 화합물, 그 염 또는 에스테르류가 사용되어진다.

본 발명의 바람직한 PGI 유도체의 구체에로서는 하기 화학식으로 나타내어지는 베라프로스트

[화학식 2]



이로프로스트, 크린프로스트, 아타프로스트, 시프로스틴 나크사프로스텐, 타프로스텐, 시카프로스트, 피미르프로스트, CH-169, SM-10902, CS570등 또는 그들 염 또는 에스테르류 등을 들 수 있지만, 특별히 이들에 한정되는 것은 아니다. 염으로서의 약리학적 허용될 수 있는 것이라면 특별히 한정하지 않는다. 에스테르류로서도 특별히 한정하지 않지만, 알킬에스테르가 바람직하다.

본 발명의 PGI 유도체는 공지의 방법에 의해 제조할 수 있지만, 예를 들면, 화학식(I)으로 나타내어지는 화합물은 특개소 58-124778호 공보 및 특공평6-62594호 공보에 기재되어 있는 방법에 의해 제조될 수 있다.

약효성분의 배합량으로서는 1제제에 지지하는 약효성분 함량은 치료효과가 있는 함량이면 어느 정도이든 좋지만, 본 발명은 본 발명 이외의 조성으로는 양호한 방출률을 확보한 서방화화가 어려운 미량약물함량 제제에 특히 유용하고, 예를 들면 0.1~10000 μ g/제제의 범위를 들 수 있지만, 바람직한 범위로서는 1~1000 μ g/제제를 들 수 있고, 특히 10~500 μ g/제제가 바람직하다. 또한, 여기서, 「1제제」란 1회에 경구투여하는 양의 제제를 의미하고, 1제제의 중량은 특히 한정되는 것은 아니지만, 보통 20mg~1000mg정도이다.

본 발명에 있어서, 방출제어성분이란 제제 중으로의 배합에 의해 약효성분의 방출속도를 변동시키는 기능을 가지는 물질이며, 배합방법 등에 관해서는 특별히 한정하는 것은 아니다. 이와 같은 방출제어성분으로서 방출속도의 지연을 일으키고, 소위 서방화기제나 소화관 내의 pH변동에 대표되는 방출시의 pH변동을 억제하고, 방출속도의 pH의존성을 피하기 위한 완충제, 약효물질의 용해성을 개선하고, 확산율속으로 하여 방출속도의 안정화를 도모하기 위한 가용화제 및 방축촉진제 등이 함유되어 있다.

본 발명에 있어서는 방출제제 성분으로서 상술한 미량의 약효성분을 안정되게 방출시키는 관점으로부터 하이드로겔 기제가 사용되고 있다. 방출제어성분으로서 하이드로겔 기제를 사용한 경우, 0.1~10000 μ g 정도의 미량의 약효성분에 있어서도, 방출속도의 경시적인 변동이 극히 적고, 소위 0차 방출이 가능해진다.

이와 같은 하이드로겔기제로서는 공지의 것이 사용될 수 있다. 여기서 사용하는 하이드로겔이란 수팽윤성 중합체 또는 2종류 이상의 그와 같은 중합체의 조합을 의미한다. 본 발명의 목적으로 적당한 이와 같은 하이드로겔은 물 또는 그 밖의 수성매체와 접촉하면 그와 같은 물/매체를 흡수하여 어느 정도 팽윤하는 중합체물질로 이루어진다. 이와 같은 흡수는 가역성 또는 비가역성이고, 이들은 본 발명의 범위에 들어간다. 하이드로겔 기제로서는 여러 가지 천연 및 합성 유래의 고분자물질이 알려지고 있지만, 본 발명에 있어서 하이드로겔기제로서는 제제 제조나 방출제어능을 분자량에 의해 제어하기 쉽고, 공유결합으로서 가교구조를 가지지 않는 실질적으로 선형의 고분자로, 약물과의 상호작용 및 흡착이 없는 것이 바람직하다. 이와 같은 하이드로겔 기제의 예로서는 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스(이하, HPC로 약기), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(이하, HPMC로 약기), 폴리에틸렌옥시드(이하, PEO로 약기), 카복시메틸셀룰로오스나트륨, 카복시비닐폴리머, 알긴산나트륨, 히알론산나트륨 등의 수용성 고분자 또는 이들 2종 이상의 혼합물을 들 수 있다.

바람직한 하이드로겔 기재로서는 HPC, HPMC, PEO 또는 이들 2종 이상의 혼합물 등이 사용된다. 이들 하이드로겔 기재는 점도의 정도에 의해 각종 타입이 있지만, 목적에 의해 적당히 선택되어진다.

제제 중에 차지하는 하이드로겔 기재의 함유량은 제제중량에 대해서 10중량%~프로스타글란딘I 유도체의 나머지부(완충제를 함유한 경우에는 프로스타글란딘I 유도체와 완충제의 나머지부), 더욱 바람직하게는 40~95중량%가 바람직하다.

본 발명에 있어서, 완충제란 상술한 바와 같은 소화관 내의 pH변동에 대표되는 방출 시의 pH변동을 억제하고, 방출속도의 pH의존성을 피하기 위한 물질로, 산성영역에 완충작용을 가지는 것, 중성영역에 완충작용을 가지는 것, 염기성 영역에 완충작용을 가지는 것이 있지만, 이들로부터 약효성분의 물성에 의해 적당히 선택하는 것이 바람직하다. 본 발명에 있어서, PGI 유도체가 카르복실기 등의 약산성기를 가지는 것이 많기 때문에, 약물의 카르복실기 등의 약산성기의 해리를 억제하여, 하이드로겔 중에서의 수계 용매로의 용해성을 일정하게 보존하는 것이 바람직하고, 유기산류, 아미노산류, 무기염류가 바람직하다. 이와 같은 예로서는 유기산류로서 쿠엔산류, 호박산, 푸말산, 주석산, 아스코르빈산 또는 그 염류, 아미노산류로서 글루타민산, 글루타민, 글리신, 아스파라긴산, 알라닌, 아르기닌 또는 그 염류, 무기염류로서 산화마그네슘, 산화아연, 수산화마그네슘, 인산, 붕산 또는 그 염류, 또는 이들 1종 또는 2종 이상의 혼합물을 들 수 있다. 특히, 서방성 제제의 완충제로서는 장기간의 완충효과를 기대하기 위해 물에 대한 용해도가 15중량% 이하의 난용성의 완충제가 바람직하고, 호박산, 푸말산, 아스코르빈산, 글루타민, 글루타민산, 아르기닌, 산화마그네슘, 산화아연, 수산화마그네슘, 붕산 또는 그 염류, 또는 그들 2종류 이상의 혼합물을 들 수 있다. 더욱 바람직하게는, PGI 유도체의 카르복실기의 해리를 억제함으로써 용출속도를 저하시켜, 방출을 지속화시키기 때문에, 산성의 완충제를 들 수 있다. 이와 같은 예로서는 호박산, 푸말산, 아스코르빈산, 글루타민산, 붕산 또는 그 염류, 또는 이들 2종 이상의 혼합물을 들 수 있다. 이와 같은 난용성으로 또한 산성의 완충제는 약물방출성의 pH변동을 억제함과 아울러, 방출속도의 경시적인 변동을 억제하고, 따라서 장기간에 걸쳐서, 일정한 방출속도를 유지할 수 있기 때문에, 서방성 제제의 완충제로서 특히 바람직하다.

완충제의 배합량으로서는 예를 들면, 1제제 중량의 0.1~30중량%의 범위로 사용된다. 바람직한 배합량으로서는 1~20중량%를 들 수 있고, 특히 1~10중량%가 바람직하다.

본 발명의 서방성 제제에는 필요에 따라서, 사용 가능한 부형제(賦形劑), 활택제(滑澤劑), 결합제, 안정화제, 및 가용화제 등의 첨가제를 가해도 좋다. 첨가제로서는 약학적으로 허용되어지는 것이면 특별히 한정하는 것은 아니지만, 예를 들면, 부형제로서는 유당, 백당, 자당, D-만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 결정셀룰로오스, 옥수수전분, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 텍스트란, 폴리에틸렌글리콜(이하, PEG로 약기함)-1500, PEG-4000, PEG-6000, PEG-20000, 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌글리콜(PEP101, 플루로닉) 등을 들 수 있다. 또한, 활택제로서는 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 톨크 등이 결합제로서는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 스테아린산, 프로필렌글리콜 등이, 안정화제로서는 부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔, 아스코르빈산, 몰식자산프로필, 디부틸메틸페놀, 티오황산나트륨 등이, 가용화제로서는 시클로덱스트란, 폴리에틸렌경화피마자유, 모노스테아린산폴리에틸렌글리콜 등을 들 수 있다. 이들 첨가제의 배합량은 그 종류, 목적 등에 의해 적당히 선택되어진다.

이들 첨가제의 함유량은 특별히 한정되지 않지만, 일반적으로 1제제 중량에 대해서 0중량%~프로스타글란딘I유도체와 하이드로겔 기재의 나머지부(완충제를 함유한 경우에는 프로스타글란딘I 유도체, 하이드로겔기재와 완충제의 나머지부) 정도이고, 바람직하게는 5중량%~프로스타글란딘I 유도체와 하이드로겔 기재의 나머지부(완충제를 함유한 경우에는 프로스타글란딘I 유도체, 하이드로겔 기재와 완충제의 나머지부) 정도이다.

본 발명의 서방성 제제 중에 배합되는 약효성분, 방출제어성분 및 완충제의 조합은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 베라프로스트나트륨, 폴리에틸렌옥시드 및 푸말산이나 글루타민산 등의 난용성, 또한 산성의 완충제의 조합을 들 수 있다.

본 발명의 서방성의 형태는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 경구투여 가능한 형태, 예를 들면, 정제, 과립제, 세립제, 캡셀제, 시럽제 등을 들 수 있다.

본 발명의 서방성 제제의 용도는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 프로스타글란딘I 유도체가 있는 다양한 치료 효과에 의해, 말초순화개선제, 항혈전제, 강압제, 심부전치료제, 당뇨병의 각종 합병증의 치료제, 소화성 궤양치료제, 피부 궤양치료제, 고지혈증치료제, 항천식제 등으로서 사용되어진다.

본 발명의 제제는 제제적으로 안정하고, 1일에 1~2회 경구투여함으로써, 투여가 용이하고 안정성이 높고 안정된 약효가 얻어진다.

(실시예)

이하, 실시예 및 비교예를 들어서 본 발명을 상세하게 설명하지만, 하기 실시예는 예시를 위해서만 기재된 것으로, 어떠한 의미로서도 한정적으로 해석되어서는 않된다. 또한, 하기 실시예 및 비교예에 있어서, 전체의 「%」는 특별하게 언급하지 않는 한, 「중량%」를 나타낸다.

(실시예 1)

하기의 표1,2에 나타나는 바와 같이 각 성분을 사용하고, 하기의 조제법1 또는 2의 방법에 따라서 서방성 제제를 제조한다.

[표 1]

배합예	배합비						조제법	도면
	약효성분 베라프로스트나트륨	방출제어성분		그 밖의 부형제성분	활택제스 테아린산 마그네슘	계		
		하이드로겔 기체	완충제					
1	0.075%	HPC-H 45%	0%	유당 54.625%	0.3%	100%	조제법1	1
2	0.075%	HPC-H 45%	주석산 1%	유당 53.625%	0.3%	100%	조제법1	2
3	0.075%	HPC-H 45%	주석산 5%	유당 49.625%	0.3%	100%	조제법1	3
4	0.075%	HPC-H 45%	주석산 10%	유당 44.625%	0.3%	100%	조제법1	4
5	0.075%	HPC-H 45%	푸말산 1%	유당 53.625%	0.3%	100%	조제법1	5
6	0.075%	HPC-H 45%	푸말산 5%	유당 49.625%	0.3%	100%	조제법1	6
7	0.075%	HPC-H 45%	푸말산 10%	유당 44.625%	0.3%	100%	조제법1	7
8	0.075%	HPC-H 45%	쿠엔산 1%	유당 53.625%	0.3%	100%	조제법1	8
9	0.075%	HPC-H 45%	쿠엔산 5%	유당 49.625%	0.3%	100%	조제법1	9
10	0.075%	HPC-H 45%	쿠엔산 10%	유당 44.625%	0.3%	100%	조제법1	10
11	0.075%	HPC-H 45%	인산1칼륨 1%	유당 53.625%	0.3%	100%	조제법1	11
12	0.075%	HPC-H 45%	인산1칼륨 5%	유당 49.625%	0.3%	100%	조제법1	12
13	0.075%	HPC-H 45%	인산1칼륨 10%	유당 44.625%	0.3%	100%	조제법1	13
14	0.075%	HPC-H 45%	L-아스코르빈산 1%	유당 53.625%	0.3%	100%	조제법1	14
15	0.075%	HPC-H 45%	L-아스코르빈산 5%	유당 49.625%	0.3%	100%	조제법1	15
16	0.075%	HPC-H 45%	L-아스코르빈산 10%	유당 44.625%	0.3%	100%	조제법1	16
17	0.075%	HPC-H 45%	산화마그네슘 1%	유당 53.625%	0.3%	100%	조제법1	17
18	0.075%	HPC-H 45%	산화마그네슘 5%	유당 49.625%	0.3%	100%	조제법1	18
19	0.075%	HPC-H 45%	산화마그네슘 10%	유당 44.625%	0.3%	100%	조제법1	19

[표 2]

배 합 예	배합비						조제법	도 면
	약효성분 베라프로스트나트륨	방출제어성분		그 밖의 부형제성분	활택제스 테아린산 마그네슘	계		
		하이드로겔 기제	완충제					
20	0.075%	HPC-H 45%	붕사 1%	유당 53.625%	0.3%	100%	조제법1	20
21	0.075%	HPC-H 45%	붕사 5%	유당 49.625%	0.3%	100%	조제법1	21
22	0.075%	HPC-H 45%	붕사 10%	유당 44.625%	0.3%	100%	조제법1	22
23	0.075%	HPC-H 45%	산화아연 1%	유당 53.625%	0.3%	100%	조제법1	23
24	0.075%	HPC-H 45%	산화아연 5%	유당 49.625%	0.3%	100%	조제법1	24
25	0.075%	HPC-H 45%	산화아연 10%	유당 44.625%	0.3%	100%	조제법1	25
26	0.075%	HPC-H 45%	수산화마그네슘 1%	유당 53.625%	0.3%	100%	조제법1	26
27	0.075%	HPC-H 45%	수산화마그네슘 5%	유당 49.625%	0.3%	100%	조제법1	27
28	0.075%	HPC-H 45%	수산화마그네슘 10%	유당 44.625%	0.3%	100%	조제법1	28
29	0.2%	PEO 62.5%	0%	PEG-6000 34.8%	0.5%	100%	조제법2	29
30	0.2%	PEO 59.5%	푸말산 5%	PEG-6000 34.8%	0.5%	100%	조제법2	30
31	0.2%	PEO 59.5%	푸말산1나트륨 5%	PEG-6000 34.8%	0.5%	100%	조제법2	31
32	0.2%	PEO 59.5%	L-글루타민 5%	PEG-6000 34.8%	0.5%	100%	조제법2	32
33	0.2%	PEO 59.5%	L-글루타민산 5%	PEG-6000 34.8%	0.5%	100%	조제법2	33
34	0.2%	PEO 59.5%	글리신 5%	PEG-6000 34.8%	0.5%	100%	조제법2	34
35	0.2%	PEO 59.5%	DL-α-알라닌 5%	PEG-6000 34.8%	0.5%	100%	조제법2	35
36	0.2%	PEO 59.5%	아르기닌 5%	PEG-6000 34.8%	0.5%	100%	조제법2	36

조제법 1: 유당에 담지시킨 베라프로스트나트륨염과 유당, 완충제, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC, H형 고점도품)를 하 이믹서로 균일하게 혼합한다. 본 품을 롤러컴팩터로 판형상으로 압축성형한 후, 발진기에서 분쇄, 정립을 행하는 과립으로 한다. 본 과립을 0.3%의 스테아린산마그네슘과 혼합하여 연속적으로 타정하고, 120mg의 서방성 정제를 제조한다.

조제법 2: 폴리에틸렌글리콜6000(PEG-6000)으로 담지시킨 베라프로스트나트륨염과 나머지의 PEG-6000, 완충제, 폴 리에틸렌옥사이드(PEO, MW5,000,000)를 하 이믹서로 균일하게 혼합한다. 본 품을 0.5%의 스테아린산마그네슘과 혼합하 여 연속적으로 타정하고, 120mg의 서방성 정제를 제조한다.

다음으로, 하기의 용출시험법에 따라서, 본 발명의 서방성 정제의 지속적 방출을 확인했다.

용출시험법: 배합예의 약물방출에 관한 용출액 pH의 영향을 검사하기 위해 일국용출시험(日局溶出試驗)제2법(퍼들법)에 의해 일국붕괴시험액 제1액(pH1.2) 및 제2액(pH6.8)을 사용하여 방출성을 평가한다. 즉, 37℃의 시험약 500ml에 정제를 투입하고, 퍼들회전수 100rpm으로 정제로부터의 약물의 방출성을 확인한다. 또한, 시험액 중에 방출된 약물농도는 HPLC 법(형광법)에 의해 측정했다.

결과를 도1~도36에 나타낸다. 도면 중, 검은색 동그라미는 정제의 제1액을, 흰색 동그라미는 정제의 제2액의 용출상태를 각각 나타낸다.

(비교예 1 및 비교예 2)

비교예로서 표3의 성분을 사용하고, 하기의 조제법3 또는 조제법4의 방법에 따라서 서방성 제제를 제조하고, 실시예1과 동일한 방법으로 용출시험을 행한다. 비교예1의 결과를 도37에, 비교예2의 결과를 도38에 나타낸다. 도면 중, 검은색 동그라미는 정제의 제1액을, 흰색 동그라미는 정제의 제2액의 용출상태를 각각 나타낸다.

[표 3]

비교예	배합비					조제법	도면
	약효성분베라프로스트나트륨	방출제어성분 EC	부형제성분		활택제스테아린산 마그네슘		
1	0.075%	0%	옥수수전분 40%	유당54.625%	0.3%	100%	조제법3 37
2	0.075%	60%	PEG-6000 10%	유당29.625%	0.3%	100%	조제법4 38

조제법 3: 유당에 지지시킨 베라프로스트나트륨염과 유당, 옥수수전분을 하이믹서로 균일하게 혼합한 후, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) 수용액을 적하하고, 조립물을 제조한다. 본 품을 건조, 정립한 후, 0.3%의 스테아린산 마그네슘과 혼합하고 연속적으로 타정하고, 120mg의 속방성 정제를 제조한다.

조제법 4: 유당에 담지시킨 베라프로스트나트륨염과 유당, 에틸셀룰로오스(EC), PEG-6000을 하이믹서로 균일하게 혼합한다. 본 품을 0.3%의 스테아린산 마그네슘과 혼합하여 연속적으로 타정하고, 120mg의 서방성 정제를 제조한다.

이상의 결과, 속방성 비교예1에 비해서, 배합예1~36은 하이드로겔 기제를 사용함으로써 베라프로스트나트륨염의 안정된 지속적인 용출이 얻어지고, 어느 용출에 있어서도 20시간 후의 용출률은 100%를 나타내고, 완전한 방출이 인정된다. 한편, 비교예2는 일국 제1액에 있어 시간경과와 함께 방출속도의 급격한 저하가 인정된다. 또한, 배합예2~28, 30~36과 같이 하이드로겔 기제로의 완충제의 배합은 일국 제1액(pH1.2) 및 제2액(pH6.8)에서의 용출 속도를 같은 정도로 하고, pH 비의존성의 방출에 가까운 것이 나타나고, 특히 배합예2, 3, 6, 9, 10, 12, 16, 30~36에 관해서는 일국 제1액과 제2액의 방출패턴이 완전히 일치된 0차 방출의 이상적인 제제가 얻어진다.

(실시예 2)

개를 사용한 베라프로스트나트륨염 서방성 제제의 생체내 흡수시험

실시예1에서 베라프로스트나트륨염 서방성 제제의 지속적 방출이 분명해졌지만, 더욱이 생체내에 있어서는 베라프로스트나트륨염의 방출성 및 흡수성을 평가하기 때문에, 개를 사용한 경구흡수시험을 실시하고, 제제의 혈장 중 약물농도-시간 프로파일을 평가한다.

동물: 수컷 비그루견(절식투여), 투여량: 900 μ g/body(베라프로스트나트륨으로서)

측정법: EIA법(형광법)

그 결과를 도39에 나타낸다. 비교예1의 속방성 정제에 비교하여, 배합예30에서 얻어진 서방성 정제의 투여에서는 Tmax의 지연 및 혈중 약물 농도의 지속화가 인정되고, 더욱이, 높은 생체이용률이 얻어진다.

본 발명의 PGI의 경구 서방성 제제는 시험관 용출시험결과로부터 분명하듯이, 약물을 소화관 내에서 서방시키기 때문에 매우 바람직하고, 서방성 제제이고, 더욱이, 완충제를 첨가함으로써 pH비의존적인 용출을 나타낸다. 또한, 생체 경구흡수

시험의 결과로부터, 본 처방에 의해 약물의 혈중 농도를 장기간 지속 가능한 것이 분명해졌다. 이것은 약효의 지속화 및 부작용의 경감으로 이어지는 가능성을 시사하고 있고, 안전성 및 유효성이 높은 서방성 제제로서 다양한 질환치료로의 사용이 기대될 수 있다.

산업상 이용 가능성

이상과 같이 본 발명의 프로스타글란딘I 유도체 서방성 제제는 약물을 소화관 내에서 서방시키기 때문에 매우 바람직한 서방성 제제이고, 약효의 지속화 및 부작용의 경감으로 이어지는 가능성을 시사하고, 안전성 및 유효성이 높은 서방성 제제로서 다양한 질환치료로의 사용이 기대될 수 있는 것이다.

도면의 간단한 설명

- 도 1은 배합예1에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 2는 배합예2에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 3은 배합예3에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 4는 배합예4에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 5는 배합예5에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 6은 배합예6에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 7은 배합예7에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 8은 배합예8에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 9는 배합예9에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 10은 배합예10에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 11은 배합예11에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 12는 배합예12에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 13은 배합예13에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 14는 배합예14에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 15는 배합예15에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 16은 배합예16에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 17은 배합예17에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 18은 배합예18에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 19는 배합예19에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 20은 배합예20에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.
- 도 21은 배합예21에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 22는 배합예22에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 23은 배합예23에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 24는 배합예24에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 25는 배합예25에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 26는 배합예26에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 27는 배합예27에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 28는 배합예28에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 29는 배합예29에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 30는 배합예30에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 31는 배합예31에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 32는 배합예32에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 33는 배합예33에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 34는 배합예34에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 35는 배합예35에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 36는 배합예36에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

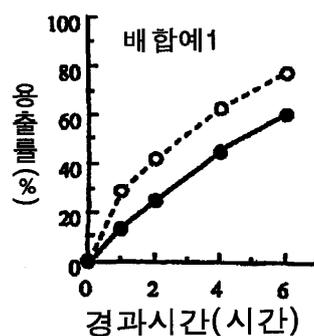
도 37는 비교예1에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

도 38는 비교예2에서 얻어진 정제의 용출상태를 나타내는 그래프.

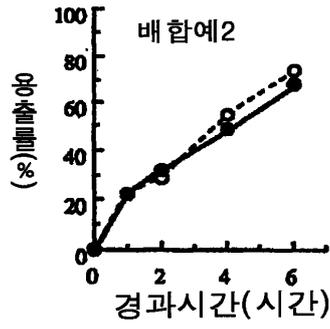
도 39는 비교예1의 속방성 제제와 배합예30의 서방성 정제를 개에게 경구투여한 경우의 혈장 중 약물 농도-시간프로파일을 나타낸다.

도면

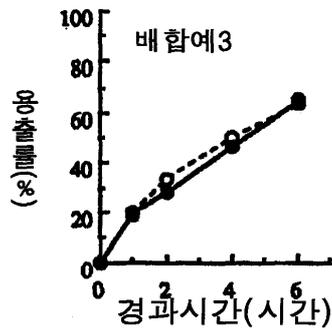
도면1



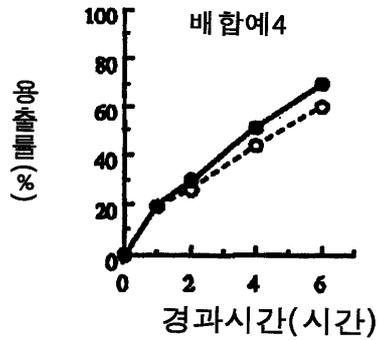
도면2



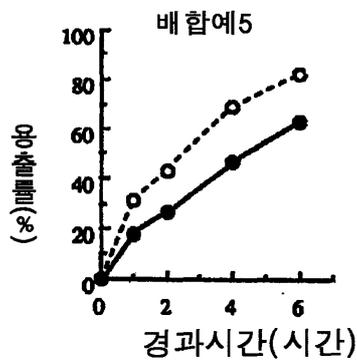
도면3



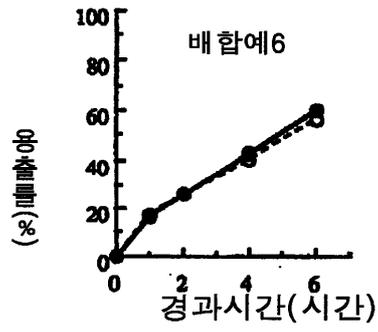
도면4



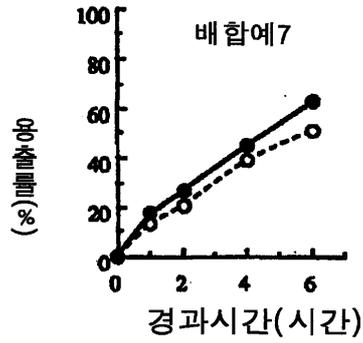
도면5



도면6



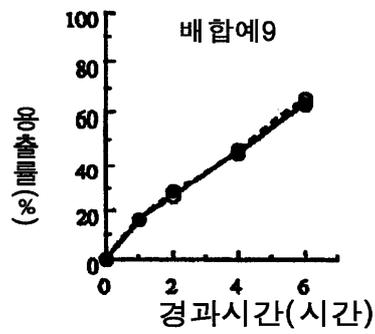
도면7



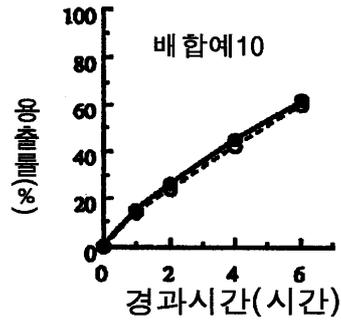
도면8



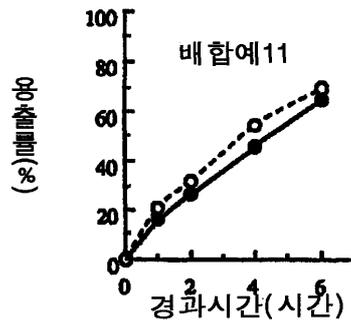
도면9



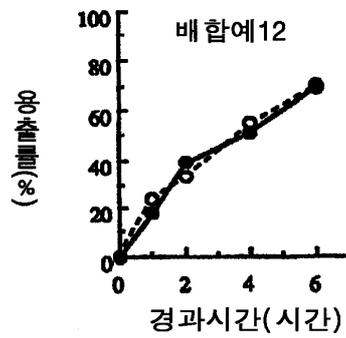
도면10



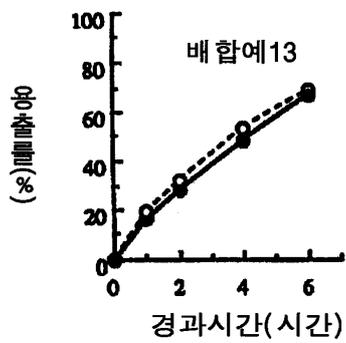
도면11



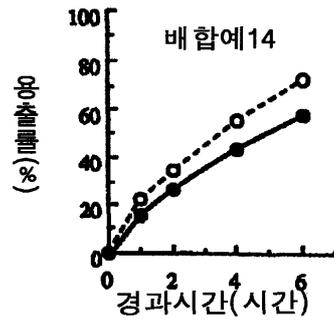
도면12



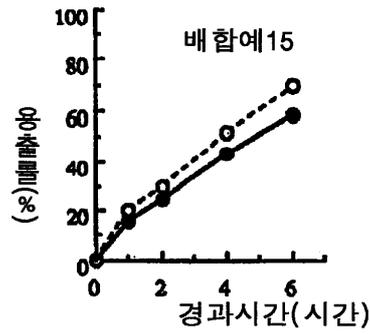
도면13



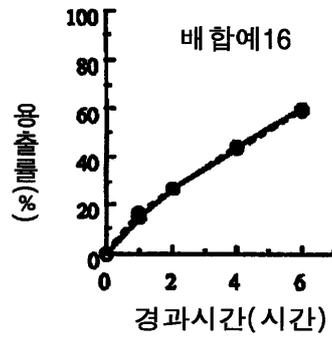
도면14



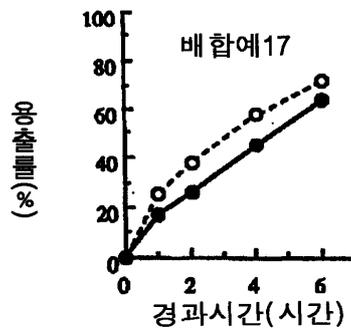
도면15



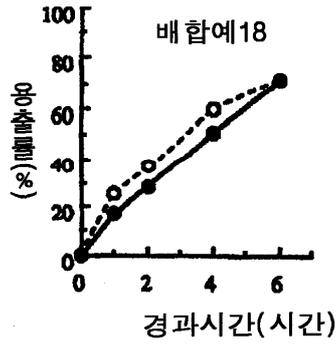
도면16



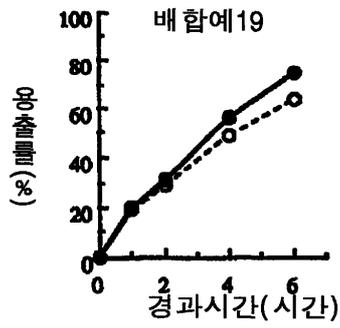
도면17



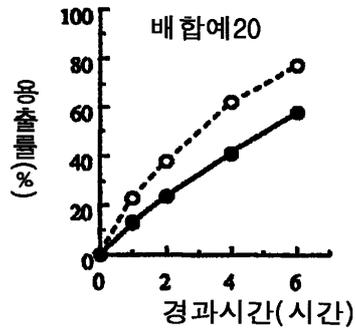
도면18



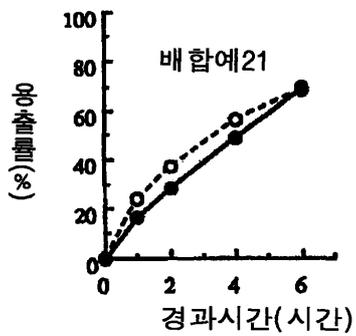
도면19



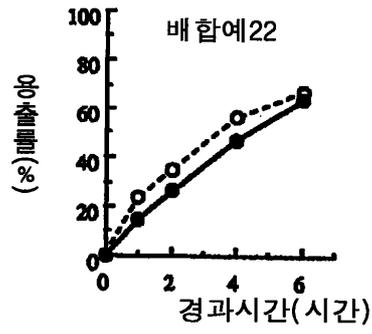
도면20



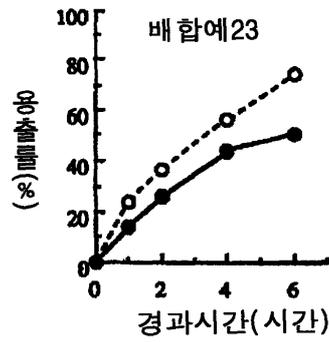
도면21



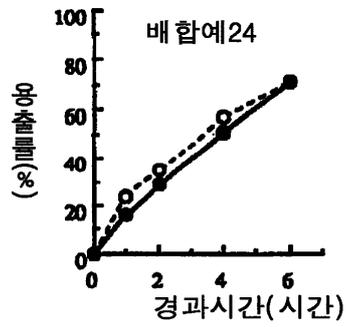
도면22



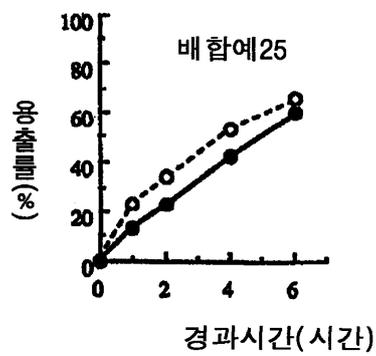
도면23



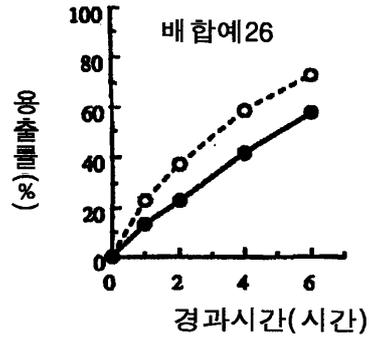
도면24



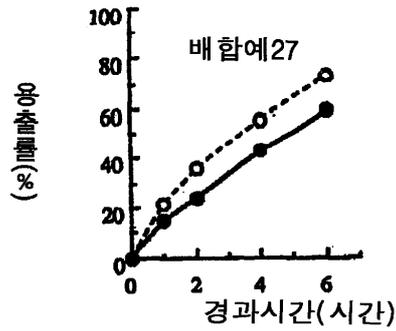
도면25



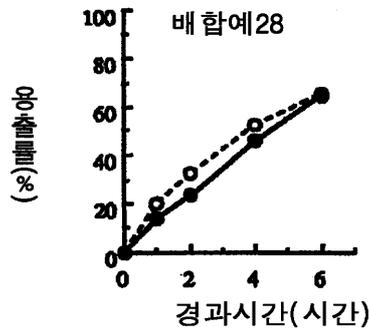
도면26



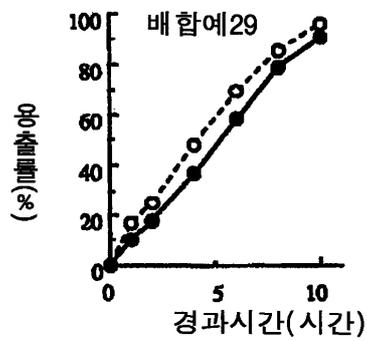
도면27



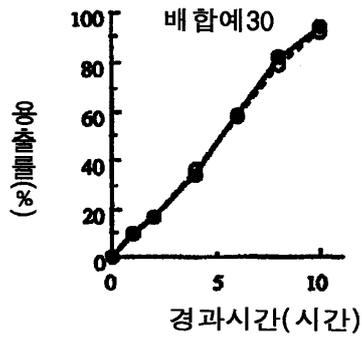
도면28



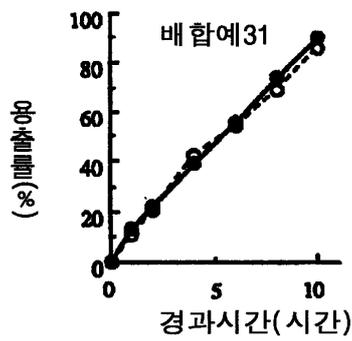
도면29



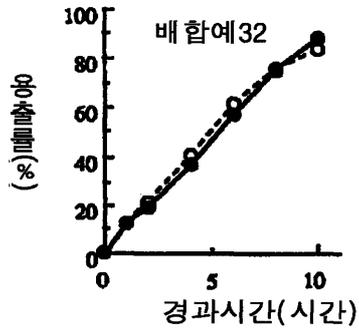
도면30



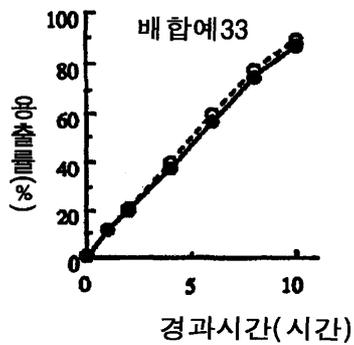
도면31



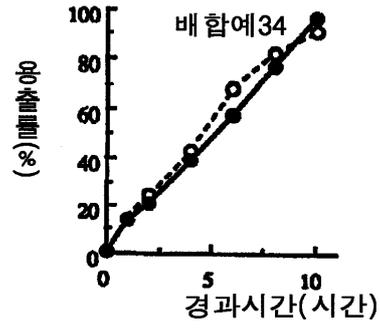
도면32



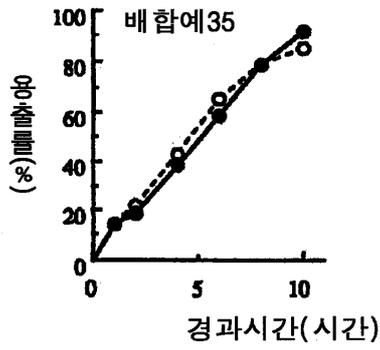
도면33



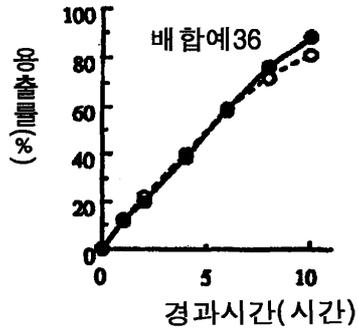
도면34



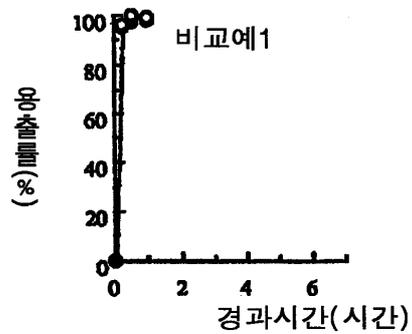
도면35



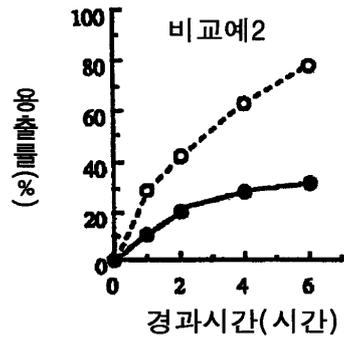
도면36



도면37



도면38



도면39

