명세서

발명의 명칭: 피마살탄 및 히드로클로로티아지드가 함유된 약제학적 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 피마살탄(Fimasartan) 및 히드로클로로티아지드(Hydrochlorothiazide)를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명은 안지오텐신 II 수용체 길항제인 피마살탄 및 이뇨제인 히드로클로로티아지드가 함유된 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 피마살탄은 고혈압 및 기타 의학적 징후를 치료하기 위해 개발된 안지오텐신 II 수용체 길항제로 알려져 있다(등록특허 10-1058284). 상기 피마살탄은 2-n-부틸-5-디메틸아미노티오카르본일메틸-6-메틸-3-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]피리미딘-4(3H)-온으로, 분자 화학적으로 기술된 비펩타이드이며, 실험식은 $C_{27}H_{30}N_7OS$이고, 분자량은 501.65이다. 피마살탄은 국내에서 피마살탄 칼륨 삼수화물로 품목허가 받아 시판되고 있다.

[3] 또한 히드로클로로티아지드는 부종과 고혈압 치료용으로 경구 투여되는 이뇨제이며, 화학명은 6-클로로-3,4-디하이드로-2H-1,2,4-벤조티아디아진-7-설폰아미드-1,1-디옥사이드이다. 실험식은 $C_7H_8ClN_3O_4S_2$이고, 분자량은 297.74이다.

[4] 상기 피마살탄이 속한 ARB 계열의 약물과 이뇨제인 히드로클로로티아지드의 배합 치료가 고혈압의 치료에 있어서 상승적인 치료 효능을 나타내는 것으로 알려져 있어, ARB계열의 약물과 이뇨제인 히드로클로로티아지드를 적절히 구조적으로 배합하고자 하는 연구가 상당수 진행되어 왔으나, 제제 중 두 약물을 균일하게 배합하기 어렵다는 문제가 있었다.

[5] 일반적으로 주성분 함량비가 큰 제품은 혼합하여 직접 타정할 경우, 주성분의 물성에 의해 캡핑이나 스티킹 같은 타정장애가 발생한다. 피마살탄은 벌크(bulk) 및 탭(tap) 밀도가 비교적 낮아 비산성이 큰 물질이며 서로 응집되는 현상을 띄는 특성을 갖고 있다. 이와 같이 응집되는 특성으로 인해 고속교반기(High Speed Mixer)에서 혼합을 하게 될 경우, 균일한 혼합이 매우 어렵다. 또한, 피마살탄과 히드로클로로티아지드의 혼합 비율이 경우에 따라 10배 이상 차이가 있어 두가지 주성분의 함량이 균일한 과립물을 제조하는 것은 매우 어려운 일이다.

[6] 따라서, 정제 제조를 위한 우수한 과립의 물리적 성질을 갖고, 피마살탄 및 히드로클로로티아지드의 활성 물질을 함유하는 우수한 함량균일성을 지닌 약제학적 조성물이 당업계에 요구된다.

[7] [선행기술문헌]

[8] [특허문헌]

[9] 대한민국 등록특허 제10-1058284호

[10]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[11] 본 발명은 피마살탄, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및, 히드로클로로티아지드, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 함유하는 약제학적 조성물을 제조함으로써 복합제제의 주성분인 피마살탄 및, 히드로클로로티아지드의 우수한 함량균일성을 나타내며 물리적 성질이 우수한 피마살탄 및 히드로클로로티아지드의 약제학적 조성물 및 그의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[12]

과제 해결 수단

[13] 본 발명은 피마살탄, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및, 히드로클로로티아지드, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물; 및

[14] 25℃에서 20 mPa·s 내지 1,000 mPa·s의 점도를 나타내는 결합제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[15] 상온 25℃에서 20 mPa·s 내지 1,000 mPa·s의 점도를 나타내는 결합제를 포함하는 약제학적 조성물은 우수한 함량균일성을 가진다. 이는 주성분인 상기 피마살탄 및 히드로클로로티아지드의 균일한 혼합을 통한 안정한 약제학적 조성물의 제조를 가능하게 하며, 보다 우수한 심혈관계 질환의 예방 또는 치료 효과를 나타내 된다.

[16] 상기 결합제는 전분, 젤라틴, 포도당시럽, 폴리비닐피롤리돈, 바람아카시아, 폴리에틸렌글리콜6000, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등일 수 있으며, 바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 물질을 포함하는 결합제일 수 있다.

[17] 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 의약업계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 칼륨, 나트륨 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산, 주석산 및 황산 등으로 제조된 무기산염, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산, 만델산, 뮤크산, 질산, 파모산, 판토텐산, 숙신산, 타르타르산 등으로 제조된 유기산염,

메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 또는 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염, 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염 및 트리메틸아민, 트리에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.

[18] 본 발명에 따른 피마살탄의 수화물은 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물, 오수화물 등일 수 있으며, 바람직하게는 삼수화물일 수 있다.

[19] 바람직하게는 상기 약제학적 조성물은 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함할 수 있다.

[20] 상기 약제학적 조성물은 고형제제일 수 있으며, 이는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 바람직하게는 정제의 형태일 수 있다. 이러한 고형제제는 본 발명의 조성물에 적어도 하나 이상의 첨가제 예를 들면, 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 코팅제 또는 제어방출첨가제를 포함할 수 있으며, 구체적으로는 전분, 젤라틴, 포도당시럽, 아카시아, 폴리에틸렌글리콜, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨염, 아비셀, 카복시메틸셀룰로오스 칼슘염, 탈크, 옥수수전분, 콜로이드 규산, 소디움라우릴설페이트, 마그네슘라우릴설페이트, 염화나트륨, 마그네슘스테아레이트, 스테아르산, 글리세린, 프로필렌글리콜, 소르비톨, 유드라짓, 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 백납, 카르나우바납, 파라핀, 경화식물유, 쉘락 또는 제인 등이 사용될 수 있다.

[21] 상기 정제는 당류 또는 당알코올류를 포함하는 코팅제로 코팅한 당의정 또는 적절한 코팅제로 코팅한 나정 필름 코팅정일 수 있으며, 적절한 방법으로 서방정 또는 장용정으로 할 수 있다. 또한 적절한 방법으로 조성이 다른 분립체를 층으로 쌓아 다중으로 압축성형한 다층정 또는 내핵정을 조성이 다른 외층으로 피복한 유핵정일 수 있으며, 바람직하게는 나정 및 코팅층을 포함할 수 있다.

[22] 본 발명은 피마살탄, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및, 히드로클로로티아지드, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 함유하는 혼합물을 제조하는 단계;

[23] 결합제가 용해되어 25℃에서 20 mPa·s 내지 1,000 mPa·s의 점도를 나타내는 결합액에 혼합물을 혼합하여 과립물을 제조하는 단계; 및

[24] 과립물을 함유하는 나정을 제조하는 단계를 포함하는, 피마살탄, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및, 히드로클로로티아지드, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 함유하는 약제학적 조성물의 제조방법을 제공한다.

[25] 상기 약제학적 조성물은 결합제를 정제수 또는 에탄올 등의 용매에 녹여 결합액에 활성성분인 피마살탄, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및, 히드로클로로티아지드, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 용해시켜 과립을 형성하는 습식법에 의해

제조된다.

[26] 상기 결합제는 전분, 젤라틴, 포도당시럽, 폴리비닐피롤리돈, 바람아카시아, 폴리에틸렌글리콜6000, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등일 수 있으며, 바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 물질을 포함하는 결합제일 수 있다.

[27] 25℃에서 20 mPa·s 내지 1,000 mPa·s의 점도를 나타내는 결합액은 25℃에서 용액 중 3%(w/w) 내지 25%(w/w)인 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 또는 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 용액일 수 있으며, 바람직하게는 3%(w/w) 내지 15%(w/w)인 저점도 히드록시프로필셀룰로오스(Klucel-ELF/Ashland); 3%(w/w) 내지 10%(w/w)인 고점도 히드록시프로필셀룰로오스(Klucel-LF/Ashland); 3%(w/w) 내지 15%(w/w)인 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC 2910/Methocel); 또는 10%(w/w) 내지 25%(w/w)인 폴리비닐피롤리돈(Kollidon 30/BASF)을 포함하는 용액일 수 있다.

[28] 제조방법 중 결합액이 상온 25℃에서 점도가 20 mPa·s 내지 1,000 mPa·s를 나타내는 경우 약제학적 조성물은 우수한 함량균일성을 가진다. 이는 상기 피마살탄 및 히드로클로로티아지드의 균일한 혼합을 통한 안정한 약제학적 조성물의 제조를 가능하게 하며, 보다 우수한 심혈관계 질환의 예방 또는 치료 효과를 나타내게 된다.

[29] 상기의 제조방법은,

[30] 상기 과립물을 정립하여 정립물을 제조하는 단계;

[31] 정립물에 첨가제를 첨가하여 최종혼합물을 제조하는 단계; 및

[32] 최종혼합물을 타정하여 상기 나정을 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[33] 본 발명에 따른 상기 약제학적 조성물은 함량균일성 시험시 대한약전 제9개정에 따른 제제균일성시험법 중 정제의 함량균일성시험 판정법에 따라 상대표준편차가 5% 이내일 수 있으며, 바람직하게는 상대표준편차(RSD)가 4.0% 이내일 수 있다.

[34] 상기 약제학적 조성물은 고형제제일 수 있으며, 이는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 바람직하게는 정제의 형태일 수 있다. 이러한 고형제제는 본 발명의 조성물에 적어도 하나 이상의 첨가제 예를 들면, 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 코팅제 또는 제어방출첨가제를 포함할 수 있으며, 구체적으로는 전분, 젤라틴, 포도당시럽, 아카시아, 폴리에틸렌글리콜, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨염, 아비셀, 카복시메틸셀룰로오스 칼슘염, 탈크, 옥수수전분, 콜로이드 규산, 소디움라우릴설페이트, 마그네슘라우릴설페이트, 염화나트륨,

마그네슘스테아레이트, 스테아르산, 글리세린, 프로필렌글리콜, 소르비톨, 유드라짓, 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 백납, 카르나우바납, 파라핀, 경화식물유, 쉘락 또는 제인 등이 사용될 수 있다.

[35] 상기 정제는 당류 또는 당알코올류를 포함하는 코팅제로 코팅한 당의정 또는 적절한 코팅제로 코팅한 나정 필름 코팅정으로 만들 수 있으며, 적절한 방법으로 서방정 또는 장용정으로도 할 수 있다. 또한 적절한 방법으로 조성이 다른 분립체를 층으로 쌓아 다중으로 압축성형한 다층정 또는 내핵정을 조성이 다른 외층으로 피복한 유핵정으로 할 수 있으며, 바람직하게는 나정 및 코팅층을 포함할 수 있다.

[36] 상기 나정의 경도는 타정에 적합한 경도이며, 바람직하게는 7 Kp 이상일 수 있다.

[37] 상기 약제학적 조성물은 용도가 한정되지 아니하나, 바람직하게는 고혈압치료용일 수 있다.

[38] 또한 본 발명은 피마살탄, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및, 히드로클로로티아지드, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물; 및

[39] 25℃에서 20 mPa·s 내지 1,000 mPa·s의 점도를 나타내는 결합제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 포함하는, 고혈압의 치료 방법을 제공한다.

[40]

발명의 효과

[41] 본 발명에 따른 피마살탄과 히드로클로로티아지드를 함유하는 조성물은 보다 우수한 심혈관계 질환의 예방 또는 치료 효과를 나타낸다.

[42] 또한 본 발명에 따르면, 응집되는 특성을 띄어 혼합이 고르게 되지 않아 함량균일성이 좋지 않은 피마살탄 및 히드로클로로티아지드 복합제제에 있어 20 mPa·s 내지 1,000 mPa·s의 점도를 나타내는 결합액을 사용하면 본 발명의 우수한 함량 균일성 및 경도의 우수한 물리적 성질을 갖는 피마살탄 및 히드로클로로티아지드 복합제제를 제조할 수 있다.

[43]

발명의 실시를 위한 형태

[44] 이하, 실시예를 통해 본 발명을 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[45] **<실시예 1>**

[46] 하기 표 1에 기재된 성분 및 함량을 사용하여 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다. 피마살탄 칼륨 삼수화물 132.02 mg, 히드로클로로티아지드 12.50 mg, 유당 수화물 112.48 mg, 미결정셀룰로오스 23.50 mg 및 크로스카르멜로즈 나트륨 22.50 mg을 2분간

Agitator 100rpm 및 Chopper 200rpm으로 교반(고속교반기 SM-5C, 세종파마텍)하여 혼합물을 제조하였다. 저점도 히드록시프로필셀룰로오스(Klucel-ELF/Ashland) 2.00 mg을 에탄올 24.0 mg과 정제수 22.0 mg의 혼합용매에 녹인 결합액을 혼합물에 첨가하고, 2분간 Agitator 200rpm 및 Chopper 2000rpm으로 교반(고속교반기 SM-5C, 세종파마텍)하여 백색의 과립물을 제조하였다. 과립물을 40℃에서 10시간동안 건조한 후, 30호체 정립망으로 정립물을 제조하였다. 정립물에 크로스카르멜로즈 나트륨 22.50 mg과 스테아르산 마그네슘 4.50 mg을 첨가하여 최종혼합물을 제조하였다. 최종혼합물을 20kN의 타정압으로 타정하여 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드가 함유된 나정을 제조하였다. 나정을 HPMC based Opadry로 코팅하여 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드가 함유된 정제를 제조하였다.

[47] **<실시예 2>**

[48] 하기 표 1의 실시예 2에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[49] **<실시예 3>**

[50] 하기 표 1의 실시예 3에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[51] [표 1]

[52]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3
혼합부			
피마살탄 칼륨 삼수화물	132.02 mg	132.02 mg	132.02 mg
히드로클로로티아지드	12.50 mg	12.50 mg	12.50 mg
유당 수화물	112.48 mg	110.48 mg	108.48 mg
미결정셀룰로오스	23.50 mg	23.50 mg	23.50 mg
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
결합액부			
저점도 히드록시프로필셀룰로오스 (Klucel-ELF/Ashland)	2.00 mg	4.00 mg	6.00 mg
에탄올	24.0 mg	24.0 mg	24.0 mg
정제수	22.0 mg	22.0 mg	22.0 mg
최종혼합부			
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
스테아르산 마그네슘	4.50 mg	4.50 mg	4.50 mg

[53] **<실시예 4>**

[54] 하기 표 2의 실시예 4에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[55] **<실시예 5>**

[56] 하기 표 2의 실시예 5에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[57] [표 2]

[58]

	실시예 4	실시예 5
혼합부		
피마살탄 칼륨 삼수화물	132.02 mg	132.02 mg
히드로클로로티아지드	12.50 mg	12.50 mg
유당 수화물	112.48 mg	110.48 mg
미결정셀룰로오스	23.50 mg	23.50 mg
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg
결합액부		
고점도 히드록시프로필셀룰로오스 (Klucel-LF/Ashland)	2.00 mg	4.00 mg
에탄올	24.0 mg	24.0 mg
정제수	22.0 mg	22.0 mg
최종혼합부		
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg
스테아르산 마그네슘	4.50 mg	4.50 mg

[59] **<실시예 6>**

[60] 하기 표 3의 실시예 6에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[61] **<실시예 7>**

[62] 하기 표 3의 실시예 7에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[63] **<실시예 8>**

[64] 하기 표 3의 실시예 8에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[65] [표 3]

[66]

	실시예 6	실시예 7	실시예 8
혼합부			
피마살탄 칼륨 삼수화물	132.02 mg	132.02 mg	132.02 mg
히드로클로로티아지드	12.50 mg	12.50 mg	12.50 mg
유당 수화물	112.48 mg	110.48 mg	108.48 mg
미결정셀룰로오스	23.50 mg	23.50 mg	23.50 mg
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
결합액부			
히드록시프로필메틸셀룰로오스 (Methocel E5/Dow Chemical)	2.00 mg	4.00 mg	6.00 mg
에탄올	24.0 mg	24.0 mg	24.0 mg
정제수	22.0 mg	22.0 mg	22.0 mg
최종혼합부			
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
스테아르산 마그네슘	4.50 mg	4.50 mg	4.50 mg

[67] **<실시예 9>**

[68] 하기 표 4의 실시예 9에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[69] **<실시예 10>**

[70] 하기 표 4의 실시예 10에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[71] **<실시예 11>**

[72] 하기 표 4의 실시예 11에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[73] [표 4]

[74]

	실시예 9	실시예 10	실시예 11
혼합부			
피마살탄 칼륨 삼수화물	132.02 mg	132.02 mg	132.02 mg
히드로클로로티아지드	12.50 mg	12.50 mg	12.50 mg
유당 수화물	108.48 mg	106.48 mg	104.48 mg
미결정셀룰로오스	23.50 mg	23.50 mg	23.50 mg
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
결합액부			
폴리비닐피롤리돈 (Kollidon 30/BASF)	6.00 mg	8.00 mg	10.00 mg
에탄올	24.0 mg	24.0 mg	24.0 mg
정제수	22.0 mg	22.0 mg	22.0 mg
최종혼합부			
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
스테아르산 마그네슘	4.50 mg	4.50 mg	4.50 mg

[75] **<비교예 1>**

[76] 하기 표 5의 비교예 1에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[77] **<비교예 2>**

[78] 하기 표 5의 비교예 2에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[79] **<비교예 3>**

[80] 하기 표 5의 비교예 3에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[81] [표 5]

[82]

	비교예 1	비교예 2	비교예 3
혼합부			
피마살탄 칼륨 삼수화물	132.02 mg	132.02 mg	132.02 mg
히드로클로로티아지드	12.50 mg	12.50 mg	12.50 mg
유당 수화물	106.48 mg	104.48 mg	108.48 mg
미결정셀룰로오스	23.50 mg	23.50 mg	23.50 mg
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
결합액부			
저점도 히드록시프로필셀룰로오스 (Klucel-ELF/Ashland)	8.00 mg	10.00 mg	-
고점도 히드록시프로필셀룰로오스 (Klucel-LF/Ashland)	-	-	6.00 mg
에탄올	24.0 mg	24.0 mg	24.0 mg
정제수	22.0 mg	22.0 mg	22.0 mg
최종혼합부			
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
스테아르산 마그네슘	4.50 mg	4.50 mg	4.50 mg

[83] **<비교예 4>**

[84] 하기 표 6의 비교예 4에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[85] **<비교예 5>**

[86] 하기 표 6의 비교예 5에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[87] **<비교예 6>**

[88] 하기 표 6의 비교예 6에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[89] [표 6]

[90]

	비교예 4	비교예 5	비교예 6
혼합부			
피마살탄 칼륨 삼수화물	132.02 mg	132.02 mg	132.02 mg
히드로클로로티아지드	12.50 mg	12.50 mg	12.50 mg
유당 수화물	106.48 mg	112.48 mg	110.48 mg
미결정셀룰로오스	23.50 mg	23.50 mg	23.50 mg
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
결합액부			
히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2910/Methocel)	8.00 mg	-	-
폴리비닐피롤리돈 (Kollidon 30/BASF)	-	2.00 mg	4.00 mg
에탄올	24.0 mg	24.0 mg	24.0 mg
정제수	22.0 mg	22.0 mg	22.0 mg
최종혼합부			
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
스테아르산 마그네슘	4.50 mg	4.50 mg	4.50 mg

[91] **<비교예 7>**

[92] 하기 표 7의 비교예 7에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[93] **<비교예 8>**

[94] 하기 표 7의 비교예 8에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[95] **<비교예 9>**

[96] 하기 표 7의 비교예 9에 기재된 성분 및 함량을 사용한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법으로 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드를 포함하는 정제를 제조하였다.

[97] [표 7]

[98]

	비교예 7	비교예 8	비교예 9
혼합부			
피마살탄 칼륨 삼수화물	132.02 mg	132.02 mg	132.02 mg
히드로클로로티아지드	12.50 mg	12.50 mg	12.50 mg
유당 수화물	106.48 mg	112.48 mg	110.48 mg
미결정셀룰로오스	23.50 mg	23.50 mg	23.50 mg
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
결합액부			
고점도 히드록시프로필셀룰로오스 (Klucel-LF/Ashland)	8.00 mg	10.00 mg	-
히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2910/Methocel)	-	-	10.00 mg
에탄올	24.0 mg	24.0 mg	24.0 mg
정제수	22.0 mg	22.0 mg	22.0 mg
최종혼합부			
크로스카르멜로즈 나트륨	22.50 mg	22.50 mg	22.50 mg
스테아르산 마그네슘	4.50 mg	4.50 mg	4.50 mg

[99] **<실험예 1> 결합제의 종류 및 농도에 따른 결합액의 점도 시험**

[100] 각각의 실시예 1 내지 11 및 비교예 1 내지 9에 사용된 결합액의 점도 시험은 상온 25℃에서 점도계(Fungilab/Viscobasic-L)를 사용하여 측정하였다. 점도 시험 결과는 표 8에 기재되어 있다.

[101] [표 8]

[102]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7
점도(mPa.s)	20	140	480	80	640	30	230
	실시예 8	실시예 9	실시예 10	실시예 11	비교예 1	비교예 2	비교예 3
점도(mPa.s)	650	26	31	39	1110	2210	1930
	비교예 4	비교예 5	비교예 6	비교예 7	비교예 8	비교예 9	
점도(mPa.s)	1640	7	12	-	-	-	

[103] 상기 표 8에서 고점도 히드록시프로필셀룰로오스(Klucel-LF/Ashland)는 결합액의 농도 13.0% 보다 높은 농도인 17.4% (비교예 7, 8)에서는 높은 점도로 인해 결합액 제조 시 교반기에 무리가 가는 문제가 발생하여 제조를 중단하였고, 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 결합액의 농도 21.7% 일 경우(비교예 9) 결합액 제조 시 또한 상기와 동일한 문제가 발생하여 제조를 중단하였다. 본 시험 결과에 따라, 본원발명의 용해되지 않은 비교예 7 내지 9는 이후 실험에 사용하지 않았다.

[104] **<실험예 2> 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드의 함량균일성 시험**

[105] 피마살탄 칼륨 삼수화물과 히드로클로로티아지드의 함량균일성 시험은 최종혼합물에서 검체를 총 10 부분에서 채취한 검체를 HPLC를 이용하여 함량균일성 시험을 진행하였다. HPLC의 분석조건은 표 9, 표준액 및 검액의 조제 방법은 표 10에 기재되어 있다. 함량균일성 시험 결과는 표 11에 기재되어 있으며 F는 피마살탄 칼륨 삼수화물, H는 히드로클로로티아지드를 나타낸다.

[106] [표 9]

[107]

컬럼	Xterra C18(5 microns, 250 * 4.6 mm)	
기기	Detection	260 nm
희석액	Temperature	40℃
Buffer	Run time	16 min
이동상	Injection	20 uL
	Flow rate	1.0 mL/min
	Sample Temp.	25℃
	MeOH	
	0.01M 인산완충액(pH2.5)	
	Buffer : Acetonitrile = 60 : 40	

[108] [표 10]

[109]

표준액의 조제	검액의 조제
A. 피마살탄 칼륨 삼수화물 66.0 mg에 해당하는 양을 취함 ↓←희석액 50 mL v/f B. 히드로클로로티아지드 12.5 mg에 해당하는 양을 취함 ↓←희석액 100 mL v/f A, B 각 5 mL씩을 취한다 ↓←이동상 200 mL v/f	1정 분량을 취함 ↓←정제수 10 mL 30초간 초음파 처리 ↓←희석액 60 mL 20분간 초음파 처리 ↓←희석액 100 mL v/f 5 mL를 취한다 ↓←이동상 200 mL v/f

[110] [표 11]

[111]

	실시예 1		실시예 2		실시예 3		실시예 4		실시예 5		실시예 6	
	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)
평균	97.2	96.9	100.3	97.9	99.5	99.1	98.6	97.2	99.2	98.6	99.6	98.1
RSD	2.93	3.43	3.17	3.04	1.76	1.34	2.29	2.36	3.18	3.05	2.49	2.42

	실시예 7		실시예 8		실시예 9		실시예 10		실시예 11	
	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	II(%)
평균	98.3	97.4	99.1	97.7	100.1	98.7	98.1	97.8	99.4	98.3
RSD	3.03	2.96	2.24	2.01	3.14	2.76	2.34	2.87	3.34	3.07

	비교예 1		비교예 2		비교예 3		비교예 4		비교예 5		비교예 6	
	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)
평균	97.1	95.4	97.4	96.3	98.3	97.5	109.4	98.6	99.9	98.8	98.9	98.3
RSD	9.21	9.47	10.58	10.55	15.87	14.95	12.02	13.53	3.35	3.25	3.17	3.38

[112] 상기 표 11에서 보는 것과 같이, 1,000 mPa·s 미만의 점도를 갖는 결합액을 사용한 실시예 1 내지 11과 비교예 5 내지 6은 상대표준편차(RSD)가 4.0% 이내에 들어와 함량균일성이 양호하였다. 하지만 1,000 mPa·s 이상의 점도를 갖는 결합액을 사용한 비교예 1 내지 4는 상대표준편차(RSD)가 9.21 내지 15.87%로 크게 측정되어 함량균일성이 낮음을 알 수 있었다. 상기 시험 결과에 따라, 본원발명의 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드의 최종혼합물은, 1,000 mPa·s 미만의 점도를 갖는 결합액을 사용할 때 그 함량균일성이 우수함을 확인할 수 있었으며, 결합액은 바람직하게는 25℃에서 용매 중 4.3%(w/w) 내지 13.0%(w/w)인 저점도 히드록시프로필셀룰로오스(Klucel-ELF/Ashland); 4.3%(w/w) 내지 8.7%(w/w)인 고점도 히드록시프로필셀룰로오스(Klucel-LF/Ashland); 4.3%(w/w) 내지 13.0%(w/w)인 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC 2910/Methocel); 또는 13.0%(w/w) 내지 21.7%(w/w)인 폴리비닐피롤리돈(Kollidon 30/BASF)을 함유함을 확인할 수 있었다.

[113] **<실험예 3> 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드가 함유된 나정의 경도 시험**

[114] 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드가 함유된 나정을 코팅하기 위한 경도 시험을 타정압 20kN으로 타정하여 진행하였다. 피마살탄 칼륨

삼수화물 및 히드로클로로티아지드가 함유된 나정을 코팅하기 위해서는 나정의 경도가 최소 7 내지 8 Kp는 되어야 하며, 경도가 7 Kp 이하로 떨어지면 코팅공정 중 정제가 깨지거나 마손되어 우수한 완제품을 얻을 수 없다. 경도 시험 결과는 표 12에 기재되어 있다.

[115] [표 12]

[116]

검체	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
평균경도(Kp)	7.1	8.6	10.7	8.1	11.9	7.5
검체	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	실시예 11	
평균경도(Kp)	8.6	11.7	7.2	7.1	7.6	
검체	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
평균경도(Kp)	12.3	13.7	13.5	13.3	3.4	4.7

[117] 상기 표 12에서 보는 것과 같이, 20 mPa·s 미만의 점도를 갖는 결합액을 사용한 비교예 5 및 비교예 6의 경우 경도가 3.4 Kp 및 4.7 Kp로 나타나 코팅공정에 적합하지 않은 경도를 가짐을 확인하였다. 상기 시험 결과에 따라, 본원발명의 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 히드로클로로티아지드가 함유된 나정을 코팅하기 위해서는, 20 mPa·s 이상의 점도를 갖는 결합액을 사용하여야 7 Kp 이상의 우수한 경도를 갖는 복합제제를 생산할 수 있음을 확인하였다.

[118]

산업상 이용가능성

[119] 본 발명에 따른 피마살탄과 히드로클로로티아지드를 함유하는 조성물은 보다 우수한 심혈관계 질환의 예방 또는 치료 효과를 나타낸다.

[120] 또한 본 발명에 따르면, 응집되는 특성을 띄어 혼합이 고르게 되지 않아 함량균일성이 좋지 않은 피마살탄 및 히드로클로로티아지드 복합제제에 있어 20 mPa·s 내지 1,000 mPa·s의 점도를 나타내는 결합액을 사용하면 본 발명의 우수한 함량 균일성 및 경도의 우수한 물리적 성질을 갖는 피마살탄 및 히드로클로로티아지드 복합제제를 제조할 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 피마살탄 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및, 히드로클로로티아지드, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물; 및
25℃에서 20 mPa·s 내지 1,000 mPa·s의 점도를 나타내는 결합제를 포함하는 약제학적 조성물.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 함량균일성 시험시 상대표준편차(RSD)가 4.0% 이내인 약제학적 조성물.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정제 형태인 약제학적 조성물.

[청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 정제는 나정 및 코팅층을 포함하는 약제학적 조성물.

[청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 나정의 경도는 7 Kp 이상인 약제학적 조성물.

[청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 고혈압치료용인 약제학적 조성물.

[청구항 8] 피마살탄 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및, 히드로클로로티아지드, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 함유하는 혼합물을 제조하는 단계;
결합제가 용해되어 25℃에서 20 mPa·s 내지 1,000 mPa·s의 점도를 나타내는 결합액과 상기 혼합물을 혼합하여 과립물을 제조하는 단계; 및
상기 과립물을 함유하는 나정을 제조하는 단계를 포함하는,
피마살탄, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물 및, 히드로클로로티아지드, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 함유하는 약제학적 조성물의 제조방법.

[청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 과립물을 정립하여 정립물을 제조하는 단계;
상기 정립물에 첨가제를 첨가하여 최종혼합물을 제조하는 단계; 및
상기 최종혼합물을 타정하여 상기 나정을 제조하는 단계를 더

포함하는 약제학적 조성물의 제조방법.

[청구항 10] 제8항에 있어서, 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 물질을 포함하는 제조방법.

[청구항 11] 제8항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 함량균일성 시험시 상대표준편차(RSD)가 4.0% 이내인 제조방법.

[청구항 12] 제8항에 있어서, 상기 나정의 경도는 7 Kp이상인 제조방법.

[청구항 13] 제8항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 고혈압치료용인 제조방법.

[청구항 14] 제8항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 따른 제조방법으로 제조된 정제.